

自己免疫性膵炎診断基準の改訂案

岡崎和一、川 茂幸、神澤輝実、成瀬 達、田中滋城、西森 功、大原弘隆、伊藤鉄英、桐山勢生、乾 和郎、下瀬川徹、小泉 勝、須田耕一、白鳥敬子、山口武人、山口幸二、杉山政則、大槻 眞

厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（大槻 眞班長）

自己免疫性膵炎診断基準改定案作成委員：

関西医科大学医学部内科学第三 岡崎和一、信州大学健康安全センター 川 茂幸、東京都立駒込病院内科 神澤輝実、名古屋大学大学院病態修復内科学 成瀬 達、昭和大学医学部第二内科 田中滋城、高知大学医学部消化器病態学 西森 功、名古屋市立大学大学院臨床機能内科学 大原弘隆、九州大学大学院病態制御内科学 伊藤鉄英、大垣市民病院消化器科 桐山勢生、藤田保健衛生大学第二教育病院内科 乾 和郎、東北大学大学院消化器病態学 下瀬川徹、大原総合病院大原医療センター 小泉勝、順天堂大学病理学第一 須田耕一、産業医科大学消化器・代謝内科 大槻 眞

日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準改訂案作成委員：

東京女子医科大学消化器内科 白鳥敬子、千葉大学大学院消化器内科 山口武人、杏林大学医学部外科学 杉山政則、九州大学大学院臨床腫瘍外科学 山口幸二

はじめに

本邦における自己免疫性膵炎の診断は、現在、主として 2002 年に日本膵臓学会より提唱された「自己免疫性膵炎診断基準 2002」(1)によりなされている。しかしながら、症例の蓄積に伴う膵外病変や周辺疾患の位置づけも含め、疾患概念自体にも若干の変遷もみられるようになり、現行の診断基準の不備も指摘されるようになってきた。以上を背景に平成 15 年度より厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(大槻 眞班長)では、最近の知見を加味した診断基準の見直し作業に着手すべく、自己免疫性膵炎を専門とする班員・研究協力者により診断基準改訂案作成のワーキンググループ(WG)を組織して、約 2 年余におよぶ論議を経て、診断基準改訂試案がまとめられた(2)。平成 17 年 10 月 7 日、この試案に対して厚生労働省難治性膵疾患調査研究班と日本膵臓学会の共催による公開討論会が神戸市において開催された。本稿では、厚生労働省研究班による試案作成の経緯と、討論会の論議を経て修正された診断基準改定案について報告する。

・厚生労働省研究班WGによる診断基準改定試案作成の経緯

現行の自己免疫性膵炎 2002 の診断基準を表 1 に示す。まず厚生労働省研究班WG委員の属する施設では総計 147 例の自己免疫性膵炎例が集積されていた。その中で自己免疫性膵炎が強く疑われるものの、現行の診断基準を満たさない非典型症例を持ち寄り、臨床像、検査所見、病理所見等について詳細に検討した。委員の意見の一致により本症と診断された非典型例の解析を通じて、わが国における自己免疫性膵炎の現状と問題点が以下のようにまとめられた。平成 16 年 10 月福岡市での拡大討論会を経て、厚生労働省研究班の改訂試案が作成された(2)。

疾患概念と定義

- a. 膵以外の臓器病変(胆管病変、唾液腺炎、後腹膜線維症、腹腔・肺門リンパ腺腫大、慢性甲状腺炎、間質性腎炎など)を合併することがあり、本症は全身疾患の可能性がある。
- b. 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎は、ステロイドが奏功することや IgG4 産生形質細胞の浸潤などより原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis:PSC)と異なる病態である(3)。
- c. 自己免疫性膵炎に合併する唾液腺炎では抗 SS-A 抗体/抗 SS-B 抗体陰性、IgG4 産生形質細胞の浸潤など、典型的なシェーグレン症候群とは異なり、Mikulicz 病や Kuttner 腫瘍でみられる硬化性唾液腺炎(sclerosing sialadenitis)に類似している。
- d. 本疾患の取り扱いで最大の問題点は膵癌や胆管癌との鑑別であり、現在の診断基準は基本的に膵癌をなるべく排除する立場をとっているため、自己免疫性膵炎の 20~30%が脱落しているのが現状である。

画像所見

- a. 膵画像においては、異常領域が 1/3 未満の限局性膵病変の症例でも、血液学的また病理組織学的にも自己免疫性膵炎と矛盾しない症例が存在する。
- b. 診断基準項目で画像所見のみを満たす症例でも、ステロイドの奏功するものも見られる。

血液所見

- a. 病態生理における意義は不明であるが、IgG のサブクラスである血中 IgG4 高値

例が高頻度に認められる。

- b 各施設の自己免疫性膵炎 147 例と他疾患 180 例の R O C 曲線より求めた IgG4 のカットオフ値は 128mg/dl であり、エビデンスのある 134mg/dl 値(4)の妥当性が確認された。

病理所見

- a lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis と称せられる病理組織学的所見のコンセンサスはほぼ得られつつある(5)。すなわち、リンパ球、形質細胞浸潤と共に、閉塞生静脈炎を認める。また浸潤リンパ球は T 細胞が優位である場合が多く、形質細胞は IgG4 陽性細胞である。
- b 欧米で報告されている好中球主体の膵管上皮破壊所見(idiopathic ductcentric chronic pancreatitis ; IDCP や granulocyte epithelial lesion ; GEL)は、我が国では検討が不十分であり、今後の検討課題である(6)。
- c 病理学的に、膵外病変は線維化とリンパ球・形質細胞浸潤など膵所見と類似した所見を呈する。

予後

- a 膵石症の合併例もあり、長期予後は不明である。

・公開討論会の議論をふまえて修正された改訂案

今回の公開討論会では厚生労働省研究班の改訂試案をもとに活発な討論がなされ、最終的に各委員の意見が一致し、改訂案として表 2 に示す。現行の診断基準に記載されている治療指針は、今回の診断基準改定案からは削除された。また、公開討論会で議論されたものの、改定案に盛り込まれなかった点を今後の課題として以下に記す。

海外の自己免疫性膵炎は腫瘤形成や潰瘍性大腸炎などの合併するものが多く、我が国の疾患概念とは若干の乖離がある(7)。しかし、免疫異常、膵腫大、膵管狭細像を呈する膵炎が自己免疫性膵炎の基本概念として、すでに我が国では広く受け入れられているので、国内用の日本語表記には割愛した。しかし、英文表記の際には海外の研究者との議論を明確にする必要性もあるので、このことを前文で説明することを考慮することとした。

画像所見とステロイド治療の効果だけでも本症と診断できるようにすべきかの議論に関し、一般に他の自己免疫疾患の診断基準でもステロイド効果は診断項目として採用されておらず、また何よりも膵癌などの悪性腫瘍との鑑別を目的とした安易な治療的診断法が推奨されるとの恐れなどより除外された。

その他の膵炎や膵癌・胆管癌などを除外するという但し書きについて、具体的な除外診断方法を明記すべきかの議論に関し、施設間での異なる診断手段や画一的な方法を規定することは難しく、各施設の責任と裁量に委ねることになった。

おわりに

近年、自己免疫性膵炎の報告は急増しているが、疾患概念の変遷もあり、現行の診断基準の問題点も指摘されるようになった。もとより万人の納得できる診断基準の作成にはおのずから限界もあるが、本疾患の取り扱いにおいて、臨床的な最大の問題点はやはり膵癌や胆管癌との鑑別であり、この点に配慮した改訂案となった。今後、よりよい診断基準を作成するためにも、この改定案に対する膵臓学会会員諸兄の御意見を賜れば幸いである。

参考文献

- 1) 自己免疫性膵炎診断基準 2002 (日本膵臓学会、2002) 自己免疫性膵炎診断基準検討委員会 膵臓 17(6) . 2002
- 2) 岡崎和一、ほか。 自己免疫性膵炎の病態解明と診断基準の指針に関する研究 平成 16 年度厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究報告書 (主任研究者 大槻眞) 209-213,2005
- 3) Kamisawa T, Okamoto A, Funata N. Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas*. 2005 Jul;31(1):28-31.
- 4) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):732-8.
- 5) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol*. 1991 Apr;22(4):387-95.
- 6) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003 Aug;27(8):1119-27.
- 7) Pearson RK, Longnecker DS, Okazaki K, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 27: 1-13,

表 1 . 自己免疫性膵炎診断基準 2002 (日本膵臓学会)

1. 膵画像検査で膵管像で特徴的な主膵管狭細像を膵全体の 1/3 以上の範囲で認め、さらに膵腫大を認める .
 2. 血液検査で高 グロブリン血症 , 高 IgG 血症 , 自己抗体のいずれかを認める .
 3. 病理組織学的所見として膵にリンパ球 , 形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める .
- 上記の 1 を含んで 2 項目以上満たす症例を自己免疫性膵炎と診断する .

表 2 . 自己免疫性膵炎診断基準 (改訂案)

(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会)

自己免疫性膵炎とはその発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎である。現状では、びまん性の膵腫大や膵管狭細像を示す症例が中心であり、高グロブリン血症、高IgG血症や自己抗体の存在、ステロイド治療が有効など、自己免疫機序の関与を示唆する所見を伴う膵炎である。硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症を合併する症例もあり、本症は全身的疾患である可能性もある。臨床的特徴としては、上腹部不快感、胆管狭窄による閉塞性黄疸、糖尿病を認めることが多い。中高年の男性に多く、長期予後は不明であるが、膵石合併の報告がある。

本症の診断においては膵癌や胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別が極めて重要であり、ステロイド投与による安易な治療的診断は避ける。

・ 診断基準

1 . 膵画像検査にて特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める。

2 . 血液検査で高グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、自己抗体のいずれかを認める。

3 . 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の1を含め2項目以上を満たす症例は、自己免疫性膵炎と診断する。

但し、膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

解 説

A . 画像診断

1 . 膵の腫大

腹部US検査、腹部X線CT検査、腹部MRI検査などで膵のびまん性あるいは限局性の腫大を認める。

1) US: 腫大部は、低エコー像を示し、高エコースポットが散在する場合もある。

2) CT: 造影CTでは正常膵とほぼ同程度の造影効果を示すことが多い。

3) MRI: びまん性あるいは限局性の膵腫大を示す

2 . 膵管の狭細像

主膵管にびまん性、あるいは限局性に狭細像を認める。

1) 狭細像とは閉塞や狭窄像と異なり、ある程度広い範囲におよび、膵管径が通常より細くかつ不整を伴っている像を意味する。典型例では狭細像が全膵管長の3分の1以上を占める。狭細像が3分の1以下の限局性の病変でも、狭細部より上流側の主膵管には著しい拡張を認めないことが多い。

2) 典型的な膵画像所見を認めるものの、血液所見での異常項目を認めない場合には、自己免疫性膵炎が含まれる可能性もあるが、現状では病理組織学的検査を行わなければ膵癌との鑑別が極めて困難である。

3) 膵管像は基本的にはERCP、その他に術中造影や標本造影などの直接膵管造影に

よる膵管像が必要である。MRCP による膵管像を診断に用いるのは現状では困難である。
3. 上記の膵画像所見は診断時から過去にさかのぼって認めることもある。

B. 血液検査

1. 血清 グロブリン、IgG または IgG 4 の上昇を認めることが多い。IgG4 高値は、他疾患（アトピー性皮膚炎、天疱瘡、喘息など）にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。今のところ、病因・病態生理における IgG4 高値の意義は不明である。

今後検討を要するが高 グロブリン血症(2.0g/dl 以上) ,高 IgG 血症(1800mg/dl 以上)、高 IgG4 血症(135mg/dl 以上)が一つの基準である。

2. 自己抗体では抗核抗体 , リウマチ因子が陽性になることがある。

C. 膵の病理組織学的所見

1. 線維化のなかにリンパ球 , 形質細胞を主とする著明な細胞浸潤を認める。またリンパ濾胞の形成がみられることがある。IgG4 陽性形質細胞浸潤のみられることが多い。

2. 細胞浸潤は小葉内より膵管周囲に高度であり , 小葉間線維化部分にもみられる。

3. 膵管狭細像は膵管周囲の細胞浸潤による。また小葉は萎縮性である。

4. 閉塞性静脈炎の見られることが多い。

5. 超音波内視鏡下の針生検は悪性腫瘍との鑑別に有用であるが、小さな標本では本症と診断できないことがある。

D. 膵内外分泌機能

自己免疫性膵炎では膵外分泌機能の低下および糖尿病を認めることがある。ステロイド投与により膵内外分泌機能障害は改善することがある。

. 膵外病変・周辺疾患との関係

本症には硬化性唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症などを合併することがある。硬化性唾液腺炎のほとんどは抗 SS - A 抗体、抗 SS - B 抗体陰性であり、シェーグレン症候群と異なる可能性がある。原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis: PSC）と本症にみられる硬化性胆管炎様病変ではステロイドに対する反応・予後が異なり、別の病態である。自己免疫性膵炎における自己免疫機序の解明は今後の課題である。

（下線部は現診断基準の変更箇所）