【特集】自己免疫性膵炎 最前線

序

大槻 眞*

要旨：日本の自己免疫性膵炎（AIP）の診断基準は、2002年に日本膵臓学会から提唱され、2006年には厚労省難治性膵疾患調査研究班を中心に改訂された。われ国のAIP診断基準は、腫瘍像、血清学検査、膵組織の3項目からなっているが、外国の診断基準は、ステロイドに対する反応性も取り上げている。AIP診断では膵癌をAIPと診断しないことであり、感度よりも特異度が重要である。ステロイドによる治療的診断は、感度を上げるが、特異度を下げる危険性がある。AIPも、自然経過あるいはステロイド治療で慢性膵炎の特徴的所見を呈するようになってくる症例もある。したがって、今後臨床病期に応じた診断基準、あるいはスコアによる診断・評価方法等を考えなければならないし、AIP症例の中で慢性膵炎へ進行する症例と進展しない症例の違いを解明していかねばならない。

索引用語：診断基準 慢性膵炎 膵癌 治療的診断

自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis：AIP）は比較的高齢者に多く、自己抗体の存在や1-3）。免疫グロブリンの上昇4）、超音波検査（US）やCT検査での膵のびまん性腫大5-15）、主膵管（main pancreatic duct：MPD）の壁不整及び慢性狭細16-18）、リンバ球と形質細胞を主体とした著明な細胞浸潤と線維化。さらにステロイドに反応してこれらの所見が改善する19-33)、特異的な膵の慢性炎症症である。

1961年にフランスのSarlesらが40）、高γグロブリン血症や黄疸があり、飲酒歴がなく、石灰化や囊胞もない膵の硬化性変化を有する10症例を膵の慢性炎症性硬化症（chronic inflammatory sclerosis of the pancreas）として報告したのがAIPのはじめである。1978年にはNakanoらが41）、膵腫大あり、総胆管狭窄と膵管の糸状狭細を示し、ステロイド治療が奏功したSjögren症候群の1例を報告している。1992年には、Tokiらが42）、び慢性膵腫大と膵管の膵全体に及ぶ不規則及び慢性狭細と閉塞性黄疸を示す特異な慢性膵炎4例を報告した。1995年にYoshidaらは43）、膵管の不整及び慢性狭細を伴った膵腫大を示す自験例と10例の報告をまとめたAIPの概念を提唱した。その後、国内外から多くの症例が報告され、2002年には、日本膵臓学会からAIPの診断基準が提唱された（AIP診断基準2002）44）。

われ国のAIP診断基準

AIP診断基準2002が発表されて以降、外国でもこの診断基準が用いられるようになっている。しかし、一方では、AIP診断基準2002では、膵管狭細像が膵管全長の1/3以上であることが必須条件としていることに対する批判も出てきた45）。膵管狭細像が1/3に達しない限局性の病変でも、血清学的病理組織学的所見は典型的なAIPと矛盾しない症例が存在することや、AIPでは血清IgG4の上昇が高率に認められることが明らかになり46）、厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班を中心にAIPの診断基準が改訂され「自己免疫性膵炎臨床診断基準2006」が提唱されるにいたった47）。

しかし、膵管狭細像が1/3以下の症例は膵癌との鑑別が重要になってくる。また、血清IgG4の値がAIPでなく、膵癌患者の7-10%で認められ、膵癌患者の7-10%で認められている48）、しかかも膵癌組織および転移リンパ節で著明なIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められる49）。

*産業医科大学消化器・代謝内科
られる症例も報告されている[13-15]。従って、主狭管狭細が限局性の場合には、たとえIgG4が高値であっても、腫瘍との鑑別を慎重に行わなければならない。

AIP診断基準の国際化へ向けて

現在AIPの診断基準は、わが国以外にAsan大学を中心とする韓国[16]、メイヨクリニックを中心とする米国[17]、イタリア[18]、スペイン[19]から報告されている。わが国のAIP診断基準では、脳画像、血清学検査、唾液組織の3項目を取り上げているが、外国の診断基準では、ステロイドに対する反応性も含んでいるのが最も大きな違いである。腫瘍であっても、癌病巣周辺や尾側には炎症反応を伴っていることから、ステロイド投与することの脳部への副作用を抑制する結果、腫瘍が縮小したかに見えることがあり、ステロイド投与は腫瘍の早期診断を遅らせる危险性がある。AIPの診断基準にステロイド投与に対する治療的診断を加えると、AIPと癌と胆道癌との鑑別診断が十分に行われることなく安易にステロイドが使用されることを可能化する危険性を懸念して、わが国では、ステロイドに対する反応性をAIP診断基準には加えていないのである。

上述のごとく、現在AIPの診断基準が5カ国から提唱されているが、AIPの病態を解析していくには同じ基準に基づいて診断した症例でなければならない。そこで、厚生省難治性腫瘍患に関する調査研究班では国際的なAIP診断基準を作成する必要があると考え、先ず韓国との検討を始め、2007年3月23日に北九州市の小倉で「第1回目韓国自己免疫性膵炎シンポジウム」を開催した。

AIP診断基準に最も重要なことは、腫瘍をAIPと診断しないことである。AIP診断基準では腫瘍の増悪よりも特異度が重要となる。ステロイドによる治療的診断は、AIP診断の誘導を上げることになるが、特異度を下げる危険性があろう。「第2回韓日自己免疫性膵炎シンポジウム」におけるわが国からのコンセンサスとしては、腫瘍像上典型なび慢性変化があれば血清学的検査は陰性であってもステロイド治療を推奨するが、腫瘍の変化が限局性で血清学検査が陰性の症例に対して、先ず生検による組織診断を行うべきであるとした。ステロイドによる治療的診断はAIPを熟知している腫瘍の専門家ののみが注意深く施行することが許容されるので、AIPの診断基準にはステロイド投与による治療的診断を含めると、一般臨床医が診断基準に基づいて安易にステロイドの治療的診断を行う危険性が高いことから、ステロイドの有効性をAIPの診断基準項目にはすべきでないとするのがAIP臨床診断基準2006を成した厚生省難治性膵疾患に関する調査研究班の考えであり、韓国等の委員会からも賛同を得た。このように考えを基に、2007年10月17日には神戸で、米国、ドイツ、韓国等の臨床医が集まって「第1回国際自己免疫性膵炎シンポジウム」を開催することになっている。

今後の課題

わが国の慢性膵炎臨床診断基準では[20]、慢性膵炎は膵管内の病理解剖学的変化は、持続的な炎症やその遺伝により生じ、多くは非可逆性であると定義されており、本臨床診断基準で診断、確認に合致しないことのある膵管の慢性炎症として、慢性間質性膵炎と膵管系全体が狭窄を示し自己免疫異常の関与が疑われる膵管狭細型慢性膵炎（=AIP）が挙げられている。すなわち、AIPは、ステロイドが著効することから、膵の慢性炎症であるが非可逆性の慢性膵炎とは異なる、慢性膵炎には含めないことが附記されているのである。実際組織学的にも両者は異なっている[21,22]。

現在のAIP臨床診断基準2006で診断されるAIPは、び慢性膵腫大と主膵管のび慢性狭細を特徴としているが、自然経過あるいはステロイド治療後では膵は萎縮し、主膵管も数珠状に拡張と狭窄を示し、さらには膵石を合併する症例も報告されており、慢性膵炎の特徴的所見を呈するようになってくる[23]。従来の慢性膵炎と診断された症例の11.9％で血清IgG4が高値であることも報告されており[24]、少なくともAIPの一部は慢性膵炎へ進展すると考えられる。今後、AIP症例の中で慢性膵炎へ進展する症例と進展しない症例の病理…
病態の違いを明らかにする必要がある。また、AIPを慢性膵炎に加えるのなかかもしれません検討する必要があ
る現在のAIP臨床診断基準では、び慢性膵大と
膵管のび慢性狭細化像を示す時期、すなわちAIP
の比較的早期の症例に対して適用されるものであ
り、これらを診断することは可能である。膵が
萎縮し、主膵管が数珠状に拡張と狭小を示す病期
ではAIPと診断出来ない。したがって、全ての
AIP症例を診断するには臨床病期に応じた診断
基準、あるいはスコアによる診断・評価方法等を
考えなければならない。

AIPの発症には自己免疫機序が関与していると
考えられているが、何に対する自己抗体なのか、
また、AIPにはステロイドが有効であることが知
られているが、膵腫大や膵管狭細のみで、他に症
状がない症例においてもステロイド治療をしなけ
ればならないのか、さらにはAIPの長期転帰な
ど、今後解明していかねばならない問題がある。
このような問題を解決するためにも、国際的に共
通のAIP診断基準が必要となる。

文献
1) Ito T, Nakano I, Koyanagi S, et al. Autoimmune pan
creatitís as a new clinical entity: Three cases of auto
immune pancreatitis with effective steroid therapy.
Dig Dis Sci 1997; 42: 1458–68.
2) Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-
related pancreatitis is associated with autoantibodies
and a Th1/Th2-type cellular immune response. Gas-
troenterology 2000; 118: 573–81.
3) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K,
Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an auto-
immune abnormality. Proposal of the concept of auto-
immune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995; 40: 1561–8.
4) Hamano H, Kawa S, Horiiuchi A, et al. High serum Ig4
concentrations in patients with sclerosing pancreati-
tis. N Engl J Med 2001; 344: 732–8.
5) Furuikawa N, Muraanaka T, Yasumori K, et al. Autoim-
une pancreatitis: radiologic findings in three his-
tologically proven cases. J Comput Assist Tomogr
1998; 22: 880–3.
6) Nakano S, Takeda I, Kitamura K, et al. Vanishing tum-
er of the abdomen in patient with Sjögren’s syn-
drome. Dig Dis Sci 1978; 23: 75a–9s.
7) Toki F, Kozu T, Oi I, Nakasako T, Suzuki M, Hanyu F.
An unusual type of chronic pancreatitis showing dif-
Fuse irregular narrowing of the entire main pancreatic
duct on ERP–A report of four cases. Endoscopy 1992;
8) Horiiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, et al. Characteristic
pancreatic duct appearance in autoimmune chronic
pancreatitis: A case report and review of the Japanese
literature. Am J Gastroenterol 1998; 93: 260–3.
9) Sarles H, Sarles I, Muratore R, Guin C. Chronic in-
flammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous
pancreatic disease? Am J Dig Dis 1961; 6: 688–98.
10) 日本障害学会. 日本障害学会自己免疫性障害診断基
準2002年. 腎膵 2002; 17: 585–7.
11) Choi EK, Kim MH, Kim JC, et al. The Japanese diag-
nostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: is
it completely satisfactory? Pancreas 2006; 33: 13–9.
12) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Research Com-
ittee of Intractable Diseases of the Pancreas. Clinical
diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: re-
vised proposal. J Gastroenterol 2006; 41: 626–31.
13) Raiser A, Lamb L, Krasinska AM, et al. Serum IgG4
levels in acute pancreatitis, chronic pancreatitis and
pancreatic cancer in the USA. Gastroenterology 2007;
132: A–465.
14) Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum
IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and
in distinguishing it from pancreatic cancer. Am J Gas-
troenterol 2007; 102: 1646–53.
15) Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, et al. Pancreatic cancer
with a high serum IgG4 concentration. World J Gas-
troenterol 2006; 12: 6225–8.
16) Kim KP, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK.
Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreati-
tis revisited. World J Gastroenterol 2006; 12: 2487–96.
17) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of
autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience.
Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1010–6; quiz 934.
18) Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Contro-
versies in clinical pancreatology: autoimmune pan-
creatitis: does it exist? Pancreas 2003; 27: 1–13.
19) Aparsis L, Farre A, Gomez–Cambromorero L, et al. Anti-
odies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idi-
opathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of
autoimmune pancreatitis. Gut 2005; 54: 703–9.
20) 日本障害学会. 日本障害学会慢性障害臨床診断基準
2001. 腎膵 2001; 16: 560–1.
21) Song MH, Kim MH, Jang SJ, et al. Comparison of his-
tology and extracellular matrix between autoimmune
and alcoholic chronic pancreatitis. Pancreas 2005; 30:
272–8.
22) Suda K, Takase M, Fukumura Y, et al. Histopathologic
characteristics of autoimmune pancreatitis based on
comparison with chronic pancreatitis. Pancreas 2005;
30: 355–8.
23) 大根 嘉, 岡崎和一編. 自己免疫性障害アトラス. アー
クメディア東京. 2007.
24) Choi EK, Kim MH, Lee TY, et al. The sensitivity and
specificity of serum immunoglobulin G and immuno-
Autoimmune pancreatitis

Makoto OTSUJI*

Key words: Diagnostic criteria, Chronic pancreatitis, Pancreatic cancer, Therapeutic diagnosis

Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis (AIP) were first proposed by the Japan Pancreas Society in 2002 and revised by the Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan in 2006. Diagnostic criteria for AIP in Japan consist of pancreatic images, serologic tests, and pancreatic histology, whereas diagnostic criteria proposed by the United States, Korea and Italy include the responsiveness to steroid as a diagnostic criterion for AIP. Since the most important point in the diagnosis of AIP is not to misdiagnose pancreatic carcinoma as AIP, the diagnostic criteria for AIP require greater specificity than sensitivity. Therapeutic diagnosis by steroid may increase the sensitivity, but there is a possibility of lowering the specificity. AIP may present characteristic findings of chronic pancreatitis in the natural course or after steroid therapy. Therefore, several diagnostic criteria depending on the clinical stage or an evaluation method by a scoring system might be required to diagnose different stages of AIP. In addition, it is important to distinguish patients with AIP who will progress to chronic pancreatitis from those who will not progress to chronic pancreatitis.

* Department of Gastroenterology and Metabolism, University of Occupational and Environment Health Japan, School of Medicine (Fukuoka)