症例報告

まれな臨床経過をたどり 1 型自己免疫性膵炎を考慮した 1 例

松清 大¹⁾ 渡邊 学¹⁾ 浅井 浩司¹⁾ 斉藤 智明¹⁾
石井 智貴¹⁾ 斉田 芳久¹⁾ 中村 陽一¹⁾ 榎本 俊行¹⁾
大原関利章²⁾ 草地 信也¹⁾

¹⁾ 東邦大学医療センター大橋病院外科

²⁾ 東邦大学医療センター大橋病院病理部

症例は 71 歳の女性で、腰背部痛を自覚し、腹部超音波検査で膵頭部に腫瘤性病変を認め精査入院となった。入院時 CT にて膵頭部に 50 mm で辺縁に弱い造影効果を伴い内部は不均一で低吸収域を呈する腫瘤を認めた。入院 5 日目の CT では腫瘤は 25 mm に縮小し、endoscopic ultrasonography (EUS) では cystic lesion を伴う low echoic lesion として観察された。ERCP では胆管狭窄を認めたが、膵管に異常は認めなかった。十二指腸乳頭部近傍の潰瘍性病変、膵液や胆汁からも悪性所見は認めなかった。しかし、悪性腫瘍が否定できず開腹膵生検を施行した。開腹では膵頭部に約 20 mm の硬い腫瘤を触知した。病理組織学的検査にて、膵腫瘤に悪性所見はなく 1 型自己免疫性膵炎と診断された。今回、我々はまれな臨床経過をたどり診断に苦慮した 1 型自己免疫性膵炎を経験したので報告する。

キーワード：自己免疫性膵炎、膵癌、IgG4

はじめに

近年、自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis；以下、AIP と略記) を原型とした IgG4 関連の病態と病理組織像を基礎とした研究が進み、AIP と類似した形態を示す疾患、あるいは病態が全身に分布することが明らかになり、IgG4 関連硬化性疾患と総称された。さらには New England Journal of Medicine に “IgG4-Related Disease” の review が掲載されたことにより IgG4 関連疾患という概念が全世界的に認知された¹⁾。これにより IgG4 関連膵炎に関する報告は近年増加傾向にあり、なかには膵癌との鑑別に苦慮した報告も散見される。ただ、実際の臨床現場においては診断に難渋することも少なくはない。

今回、我々はまれな臨床経過をたどり診断に苦慮した 1 型自己免疫性膵炎の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：71 歳、女性

主訴：腰背部痛

現病歴：2011 年 12 月より腰背部痛を自覚していた。2 か月後に近医を受診したところ、腹部腫瘤を指摘されたため精査加療目的にて当科紹介受診となった。

既往歴：高脂血症、アレルギーなし。

Table 1 Blood biochemical findings on admission					
WBC	7.7×10 ³ /cmm	TP	7.6 g/dl	IgG	1,010 mg/dl
RBC	390×10 ⁴ /cmm	ALB	3.9 g/dl	IgA	153 mg/dl
Hb	12.6 g/dl	T-Bil	0.8 mg/dl	IgM	63 mg/dl
Plt	25×10 ⁴ /cmm	AST	44 IU/l	IgG4	71.1 mg/dl
		ALT	79 IU/l	Rf antibody	(-)
Tumor marker		LDH	522 IU/l	Antinuclear antibody	(-)
CEA	0.6 ng/ml	ALP	989 IU/l		
CA19-9	14.6 U/ml	γ-GTP	114 IU/l		
Span-1	8 U/ml	BUN	19 mg/dl		
DU-PAN-2	≤25 U/ml	Cr	0.5 mg/dl		
Elastase 1	430 ng/dl	Na	142 mM		
		K	4 mM		
		Cl	104 mM		
		AMY	76 IU/l		
		CRP	8.6 mg/dl		
		GLU	124 mg/dl

Fig. 1 a, b: Abdominal CT on admission shows a 50 mm diameter tumor in the head of the pancreas.

入院時理学的所見：眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，上腹部に鶏卵大の腫瘤を触知した．入院時には腹痛，背部痛は消失していた．顎下腺，耳下腺，リンパ節などの腫脹は認めなかった．

入院時血液生化学検査所見：AST 44 IU/l，ALT 79 IU/l，T-Bil 0.8 mg/dl，LDH 522 IU/l，ALP 989 IU/l，γ-GTP 114 IU/l と肝胆道系酵素の上昇，WBC 7,700（SEG 72.6%，LYMPH 17.1%），CRP 8.4 mg/dl と炎症所見の上昇を認めた．アミラーゼ 76 IU/l やリパーゼ 32 IU/l は正常範囲内であった．腫瘍マーカーでは CEA 0.6 ng/ml，CA19-9 14.6 U/ml，Span-1 抗原 8.0 U/ml，DU-PAN-2 ≤25.0 U/ml と正常であったが，エラスターゼ 1 430 ng/dl の上昇を認めた．IgG4 71.1 mg/dl やその他の自己抗体などに異常な所見は認めなかった（Table 1）．

入院時（来院時）造影 CT 所見：膵頭部に 50 mm 大の周囲との境界が不明瞭な腫瘤性病変を認めた．腫瘤は単純 CT で low density を呈し，造影で周囲に不均一な造影効果を認め，内部は不整形の low density を呈した．主膵管の拡張を認めなかった（Fig. 1）．

入院第 5 病日腹部超音波検査所見：膵頭部の腫瘤は 25 mm 大に縮小し，内部は high，low 混在した不均一な腫瘤として描出された（Fig. 2）．入院時（来院時）に施行した CT と比較して size の縮小を認めたため，再度 CT を施行した．

入院第 5 病日造影 CT 所見：超音波検査と同様に腫瘤の縮小を認めた（Fig. 3）．

ERCP 所見：側視鏡の観察において，乳頭部近傍に糜爛を伴った粘膜の不整を認めた．同部位の生検結果からは炎症性変化のみで悪性所見を認めなかった（Fig. 4）．造影所見では，主膵管に変形や狭窄，硬化

Fig. 2 Abdominal ultrasound 5 days after admission shows the tumor decreased 25 mm in diameter.

Fig. 3 a: non-contrast, b: arterial phase, c: portal venous phase, d: equilibrium phase. Abdominal CT 5 days after admission reveals the tumor decreased in 25 mm diameter.

像，狭小化像は認めなかったが，中下部胆管において約 50 mm にわたり緩やかな狭小化像を認めた．胆汁細胞診，膵液細胞診の結果はともに Class II であった（Fig. 4）．

超音波内視鏡（endoscopic ultrasonography；EUS）検査所見：腹部超音波検査所見と同様に膵頭部に約 25 mm の内部は low density で cystic lesion を含む腫瘍性病変を認めた．超音波内視鏡下穿刺吸引法（endoscopic ultrasound-fine needle aspiration；EUS-FNA）を試みるも，十分な検体が得られなかった（Fig. 5）．

短時間で変化を伴うと考えられる十二指腸憩室や腫瘍から十二指腸への瘻孔形成も低緊張性十二指腸造影にて認めなかった．

これらの検査所見から腫瘍形成性膵炎を考慮したものの，悪性腫瘍を完全に否定できなかったため，本

Fig. 4 ERCP shows the duodenal ulcer closed the duodenal papilla, the stricture of lower bile duct.

Fig. 5 EUS shows the tumor with the cystic lesion 25 mm in diameter.

Fig. 6 Histological findings of pancreas needle biopsy reveal plasma cells.

人、家族とも十分に相談し開腹下での膵生検を施行した。

手術所見：膵頭部は全体的に硬く表面は通常の膵表面の色調であった。針生検は膵頭部に対して直接4回施行した。術中迅速病理にて悪性所見は認めなかった。術後経過は良好であった。最終的に入院からの治療は除痛目的の非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug：NSAID）の内服のみであった。

病理組織学的検査所見：針生検による病理組織検体において悪性は認めず、形質細胞を主体とした炎症細胞の集簇が観察された（Fig. 6）。免疫組織学的に浸潤細胞の検討したところ、多数の CD79α 陽性細胞、CD3 陽性細胞、CD68 陽性細胞が認められ、CD20 陽性細胞はこれらに対して比較的少数にとどまっていた（Fig. 7）。以上より、浸潤細胞の大部分が形質細胞、T 細胞、組織球であることを支持する結果となった。形質細胞における IgG4 の多寡を検討したところ、IgG4 陽性細胞が大部分を占めていた。また、炎症浸潤細胞の目立つ部位では強拡大1視野あたり50個程度の IgG4 陽性細胞が観察された（Fig. 8）。これらの病理組織学的検査結果、膵実質の画像所見と膵外病変より腫瘤形成性1型自己免疫性膵炎と診断された。退院後は、外来通院としているが再燃は認めていない。

考 察

AIP は 1995 年に日本から世界に発信された膵疾患である²⁾。しかし、疾患概念は世界中へ普及するとともに変動し、考え方が異なる部分が存在した。本邦における自己免疫性膵炎はすなわち lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (以下, LPSP と略記) であり硬化性胆管炎, 硬化性唾液腺炎などの種々の硬化性の膵外病変をしばしば合併する。その組織像は膵臓と同様に IgG4 が関与する炎症性硬化性変化であることから、自己免疫性膵炎は IgG4 関連の全身疾患と考えられている³⁾⁴⁾。

一方、欧米では約半数の自己免疫性膵炎患者において granulocytic epithelial lesion (GEL) を認め、idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (以下、IDCP と略記) と称される。これらは IgG4 の関与がほとんどなく、発症年齢が若く、急性膵炎や炎症性腸疾患の合併をしばしば認める⁵⁾。IDCP は欧米に多く、本邦では極めて少なく⁶⁾⁷⁾、近年、自己免疫性膵炎を型分類して LPSP を1型 (type 1)、IDCP を2型 (type 2) と呼ぶようになった⁸⁾⁹⁾。

自己免疫性膵炎の診断基準は2002年に日本膵臓学会から世界で初めて提唱されたが¹⁰⁾、基準に合致しない自己免疫性膵炎の存在が明らかになりより多くの症例を診断できるように主膵管狭細像の範囲の規定を除き、血性 IgG4 高値を加えた新基準が2006年に改訂された¹¹⁾。その後も韓国¹²⁾やアメリカ¹³⁾から本邦の診断体系には含まれないステロイドの反応性や膵外病変が盛り込まれた自己免疫性膵炎の診断基準が報告され、変遷を経ている。そして、現行の国際コンセンサスによる自己免疫性膵炎診断基準が2011年に作成された¹⁴⁾。

本症例は1型自己免疫性膵炎診断基準の主要項目レベル2に記載されている膵臓の組織像 LPSP の条件を満たしていた。すなわち、LPSP の条件のうち、1) 膵管周囲の著明なリンパ球と形質細胞の浸潤、好中球浸潤は認めない、2) 多数 (>10 個/強拡大) の IgG4 陽性細胞の浸潤が認められた。条件に含まれる閉塞性静脈炎や storiform fibrosis は針生検で検体量が少量ということもあり確認できなかった。また、本症例では血清 IgG4 は正常範囲であるが、免疫組織学的には IgG4 陽性細胞が認められた。さらには、ステロイドの治療は行わず、NSAID のみで腫瘍の縮小を認めている。

画像所見に関しては不確定型を示し、膵管の狭小化像、膵臓のび慢性腫大などの典型的な自己免疫性膵炎を考える画像所見は乏しかった。膵外病変として胆管は中下部で約 50 mm にわたり緩やかな狭小を認めたが閉塞はなく、胆汁細胞診や膵液細胞診はともに Class II であった。

以上より、1型自己免疫性膵炎の診断基準では確診には至らず、1型自己免疫性膵炎準確診となった。

一方、Hirata ら¹⁵⁾より reactive fibroinflammatory pseudotumor (以下、RFP と略記) of the pancreas すなわち膵炎症性偽腫瘍の3症例報告がなされている。そこでの症例はいずれも主膵管の狭窄を来し、膵癌の鑑別疾患としてあげられている。また、リンパ球と形質細胞の強く浸潤しており、自己免疫性膵炎の亜型と見なしている。清水ら¹⁶⁾は RFP と炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (inflammatory myofibroblastic tumor) を包括して、広義の炎症性偽腫瘍 (inflammatory pseudotumor; 以下、IPT と略記) として呼称しており、また膵臓では非常に希少と報告している。IPT は筋線維芽細胞や線維芽細胞への分化を示す紡錘形細胞と結合組織の増生、形質細胞やリンパ球の浸潤を特徴とする病変であり、やはり自己免疫性膵炎の亜型と考えられる。

Hirata ら¹⁵⁾や清水ら¹⁶⁾によれば、本症例も IPT と類似する点は認めているが、合致はせず最終診断に難渋した。

しかしながら、最終的には、2011年に作成された国際コンセンサスによる自己免疫性膵炎診断基準¹⁴⁾により、本症例は1型自己免疫性膵炎と判断した。

前述したように自己免疫性膵炎診断基準は2002年に日本膵臓学会から世界で初めて提唱され現行の診断基準に至っているが、基準に合致しない自己免疫性膵炎症例の存在も明らかになっており、本症例もその一つに当たるものと考えられた。

短期間での形態変化についてであるが、入院時 CT と入院後5日目 CT と比較では腫瘍壁の変化というよりは、腫瘍内部の囊胞成分が縮小したと考えられた。囊胞成分内容の縮小に関しては、①自然吸収された、②膵管へ排出された、③腫瘍に隣接した十二指腸潰瘍部分を介して十二指腸へ排出されたなどの推測がされるものの、あくまでその域を出ない。自然吸収するには短時間であり、ERCP では囊胞と主膵管の交通性はない。また、低緊張性十二指腸造影でも異常所見はなく、腫瘍と十二指腸間に瘻孔形成は認められなかった。最終的に得られたのは針生検による検体のみであり、明らかな腫瘍縮小の機序は不明のままであった。また、腫瘍内成分が膿瘍と考えるには、入院時や入院前後での発熱のエピソードはなかった。

医学中央雑誌で、「自己免疫性膵炎」、「膵腫瘍」、「膵嚢胞」をキーワードに1977年から2015年まで検索したところ9例の報告があり、仮性嚢胞5例、膵管内乳頭粘液性腫瘍1例、単純嚢胞1例、貯留嚢胞2例であった^{17)~25)}。9例中8例で主膵管の狭窄もしくは途絶を認めた。腫瘍や嚢胞の変化に関して、手術施行された4例は不明だが、ステロイド治療を施行された5例中4例で縮小変化を認め、1例は胆管狭窄に伴う黄疸などの症状は改善したが嚢胞に変化は認めなかった。ステロイドにて変化を認めた4例はいずれも最短で1か月の期間を要しており、5日間という短時間に腫瘍や嚢胞が縮小する報告例はなかった^{17)~19)21)23)}。腫瘍形成性1型自己免疫性膵炎が短期間に著しく形態変化を来した報告はなく大変希少であると考えられた。

自己免疫性膵炎は念頭に浮かべていなければ診断に難渋することも少なくない。さらには、本症例のように診断基準に合致しない症例も多く、今後症例を蓄積してさらなる解析が行われることが重要と考えられた。

利益相反：なし

文献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001 Mar;344(10):732-8.
- 2) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995 Jul;40(7):1561-8.
- 3) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009 Nov;38(8):849-66.
- 4) Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul;7(7):401-9.
- 5) 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.
- 6) Kamisawa T, Kim MH, Liao WC, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, et al. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011 Mar;40(2):200-5.
- 7) Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas*. 2011 Aug;40(6):809-14.
- 8) Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):140-8; quiz e12-3.
- 9) Kamisawa T, Notohara K, Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):22-5.
- 10) 日本膵臓学会. 【自己免疫性膵炎の診断と治療】日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年. 膵臓. 2002;17(6):585-7.
- 11) 岡崎 和一, 川 茂幸, 神澤 輝実, 成瀬 達, 田中 滋城, 西森 功, ほか. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006. 膵臓. 2006;21(5):395-7.
- 12) Kim KP, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol*. 2006 Apr;12(16):2487-96.
- 13) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;4(8):1010-6; quiz 934.
- 14) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatologists. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352-8.
- 15) Hirata K, Hashimoto D, Hirota M, Sakata K, Kuroki H, Ito T, et al. Reactive fibroinflammatory pseudotumor of the pancreas: report of three cases. *Clin J Gastroenterol*. 2013 Feb;6(1):84-8.
- 16) 清水 崇行, 下田 貢, 小菅 崇之, 加藤 正人, 窪田 敬一. 閉塞性黄疸を来した膵炎症性偽腫瘍の1例. 膵臓. 2013;28(4):588-93.
- 17) 木藤 秀章, 近藤 哲, 浦山 直樹, 山下 裕章, 小沢 博和, 中嶋 哲也, ほか. 巨大膵嚢胞を契機に発見された限局性自己免疫性膵炎の1例. 日本内科学会雑誌. 2003;92(5):871-3.
- 18) 岡本 敏彦, 庭川 光行, 安岡 貴志, 清水 健太郎, 梶並 稔正, 安藤 朗, ほか. 膵仮性嚢胞を合併した自己免疫性膵炎の1例. 膵臓. 2003;18(2):228-34.
- 19) Nishimura T, Masaoka T, Suzuki H, Aiura K, Nagata H, Ishii H. Autoimmune pancreatitis with pseudocysts. *J Gastroenterol*.

2004 Oct;39(10):1005-10.

- 20) Kawakami H, Kuwatani M, Shinada K, Yamato H, Hirano S, Kondo S, et al. Autoimmune pancreatitis associated with hemorrhagic pseudocysts: a case report and literature review. *Intern Med.* 2008;47(7):603-8.
- 21) Chang WJ, Kim BJ, Lee JK, Kang P, Lee KH, Lee KT, et al. The clinical and radiological characteristics of focal mass-forming autoimmune pancreatitis: comparison with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas.* 2009 May;38(4):401-8.
- 22) 前田 一也, 西田 洋児, 清水 さつき, 田中 伸廣, 浅海 吉徳, 佐藤 嘉紀, ほか. 膵管内乳頭粘液性腫瘍の部位に IgG4 関連自己免疫性膵炎が発生し膵癌との鑑別が困難であった1例. *日本消化器外科学会雑誌.* 2012;45(11):1105-11.
- 23) 静間 徹, 吉野 肇一. 膵嚢胞を伴った自己免疫性膵炎の1例. *内科.* 2012;110(1):141-3.
- 24) 平下 禎二郎, 松本 敏文, 原 貴生, 久保 信英, 廣重 彰二, 折田 博之, ほか. 粘液を内容とする貯留嚢胞を伴った自己免疫性膵炎の1例. *日本消化器外科学会雑誌.* 2015;48(1):31-7.
- 25) 福田 泰也, 浅岡 忠史, 宮本 敦史, 森 清, 児玉 良典, 眞能 正幸, ほか. 主膵管拡張と膵嚢胞を合併した1型自己免疫性膵炎の一切除例. *膵臓.* 2015;30(2):219-26.

CASE REPORT

Type 1 Autoimmune Pancreatitis Suspected with Marked Changes and Difficulty in Diagnosis

Hiroshi Matsukiyo¹⁾, Manabu Watanabe¹⁾, Koji Asai¹⁾, Tomoaki Saito¹⁾,
Tomotaka Ishii¹⁾, Yoshihisa Saida¹⁾, Yoichi Nakamura¹⁾, Toshiyuki Enomoto¹⁾,
Toshiaki Oharazaki²⁾ and Shinya Kusachi¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Toho University Medical Center Ohashi Hospital

²⁾Department of Pathology, Toho University Medical Center Ohashi Hospital

A 71-year-old woman visited a general practitioner on account of low back pain. Abdominal ultrasound showed a tumor in the head of the pancreas. She was referred to our department for examination. CT on admission revealed a 50-mm-diameter tumor, which was slightly enhanced at the margin of the head of the pancreas. However, CT performed 5 days after admission showed that the tumor had decreased to 25 mm in diameter, and endoscopic ultrasound (EUS) showed the tumor as a low-echoic cystic lesion. ERCP showed a stricture of the lower bile duct. No malignant cells were observed in the pancreatic juice and bile or on biopsy of the duodenal ulcer close to the papilla. Finally, needle biopsies of the pancreas using laparotomy were performed. According to the histological findings, the patient was diagnosed with type 1 autoimmune pancreatitis.

Key Words: autoimmune pancreatitis, pancreas cancer, IgG4

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(11):1124-1132]

Reprint requests: Hiroshi Matsukiyo Department of Surgery, Toho University Medical Center Ohashi Hospital
2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, 153-8515 JAPAN

Accepted: June 22, 2016