

膵石合併アルコール性慢性膵炎の経過中、
乳頭からの生検にて確診がえられた
自己免疫性膵炎の1例

林 和直・早川 雅人・富樫 忠之・横山 恒
塩路 和彦・高村 昌昭・佐藤 祐一・青柳 豊
新潟大学医歯学総合病院第三内科

A case of Autoimmune Pancreatitis in the
Course of Alcoholic Chronic Pancreatitis
Complicated with Pancreatic Stone

Kazunao HAYASHI, Masato HAYAKAWA, Tadayuki TOGASHI
Hisashi YOKOYAMA, Kazuhiko SHIOJI, Masaaki TAKAMURA
Yuichi SATO and Yutaka AOYAGI

*The Third Department of Internal Medicine,
Niigata University Medical and Dental Hospital*

要 旨

症例は50歳代男性。1995年より他院にてアルコール性慢性膵炎の診断で経過観察中であった。2010年の腹部CTで膵石以外に、膵周囲の被膜様構造を伴う膵全体の腫大と、血中IgG4の上昇を認め、自己免疫性膵炎を疑った。内視鏡的逆行性胆管膵管造影で膵管は膵石による透亮像とその尾側膵管の拡張を認めたのみで、自己免疫性膵炎に特徴的な膵管狭細像は得られなかった。ERP施行時に十二指腸主乳頭の腫大を認め、生検でIgG4陽性形質細胞の浸潤を確認し、自己免疫性膵炎と確定診断した。AIPの診断のもとステロイド治療により、十二指腸乳頭部の腫大と血液データの改善を認めた。膵石合併により膵管像の評価ができない場合も、十二指腸乳頭の詳細な観察と生検が自己免疫性膵炎の診断に有用であることが示唆された。

キーワード：自己免疫性膵炎，十二指腸乳頭生検，膵石

Reprint requests to: Kazunao HAYASHI
The Third Department of Internal Medicine
Niigata University Medical and Dental Hospital
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学医歯学総合病院第三内科 林 和直

はじめに

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis:AIP) は、1961年に Sarles らが初めて報告し¹⁾、その後本邦で Yoshida らにより AIP の臨床的特徴がまとめられ、嚢胞や石灰化は伴わず、アルコールなどの通常の慢性膵炎の病態とは一線を画するとされていた²⁾。しかし、その後、症例が蓄積されるにつれ膵石を合併する症例も報告されるようになり、自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 では、膵石合併の報告があると明記されている。今回我々は膵石を伴うアルコール性慢性膵炎の経過中に AIP が疑われ、その診断に十二指腸乳頭部の生検が有用であった症例を経験したので報告する。

症 例

症例：50 歳代 男性。

主訴：腹痛、膵腫大精査希望

既往歴：15 年前に膵仮性嚢胞に対し手術

生活歴：3 年前より禁酒 (禁酒前は日本酒 3 合/日を 30 年以上にわたり摂取)

現病歴：15 年前より前医にてアルコール性慢性膵炎と診断され経過観察されていた。2005 年 4 月の腹部 CT (図 1) では膵全体に膵石と主膵管拡張、小さな膵嚢胞を認め、慢性膵炎に矛盾しない画像所見と考えられた。2010 年 1 月に腹痛あ

り、腹部 CT を施行したところ、以前から認める膵石に加え、膵腫大を認めたため精査目的に当科に紹介入院した。

当科入院時現症：身長 158.8 cm、体重 48.8 kg、BMI 19.4 kg/m²。腹部正中に手術瘢痕あり。その他異常所見なし。

入院時検査所見 (表 1)：TP 9.1g/dl と高値を認めたが、その他腫瘍マーカーを含め大きな異常はなかった。血中 IgG 3,388mg/dl、IgG4 1,800 mg/dl と著明高値を示した。

腹部造影 CT (図 2)：多発する膵石以外に、膵全体の腫大と膵周囲に被膜様構造、および総胆管

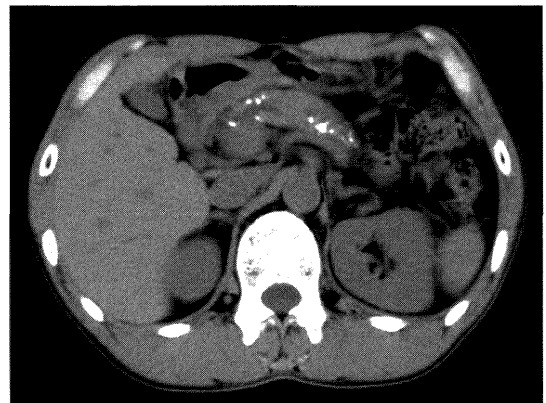


図 1 2005 年 4 月腹部 CT
膵臓全体に石灰化と主膵管拡張を認めた。

表 1 入院時血液検査

WBC	6460 /μl	AST	34 IU/L	HbA1c	5.9 %
Neu	52.9 %	ALT	25 IU/L	BS	98 mg/dl
Lym	32.8 %	LDH	202 IU/L	CRP	0.31 mg/dl
Eo	6.7 %	ALP	179 IU/L		
Mo	6.7 %	γ-GTP	15 IU/L	CEA	6.2 ng/ml
RBC	453 × 10 ⁴ /μl	ChE	262 IU/L	CA19-9	41 U/ml
Hb	14.0 g/dl	Amy	101 IU/L	Span-1	19 U/ml
Ht	42.7 %	T.bil	0.5 mg/dl	sIL-2R	646 U/ml
Plt	12.8 × 10 ⁴ /μl	TP	9.1 g/dl		
		Alb	4.1 g/dl	後日測定	
		BUN	12 mg/dl	IgG	3388 mg/dl
CRP	0.31 mg/dl	Cre	0.74 mg/dl	IgA	262 mg/dl
		Ca	9.0 mg/dl	IgM	111 mg/dl
		P	2.9 mg/dl	IgG4	1800 mg/dl
		UA	6.9 mg/dl		

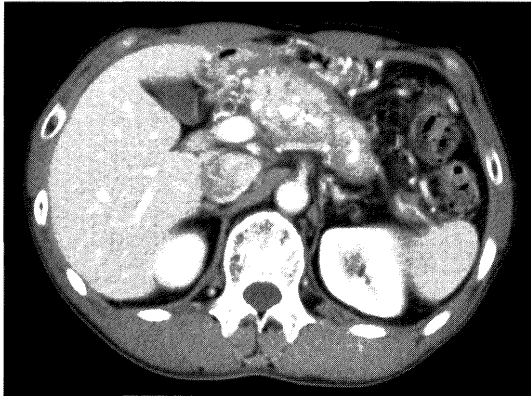


図2 入院時腹部CT
多発する膵石以外に膵臓全体の腫大と膵周囲に被膜様構造, および総胆管壁の肥厚を認めた。

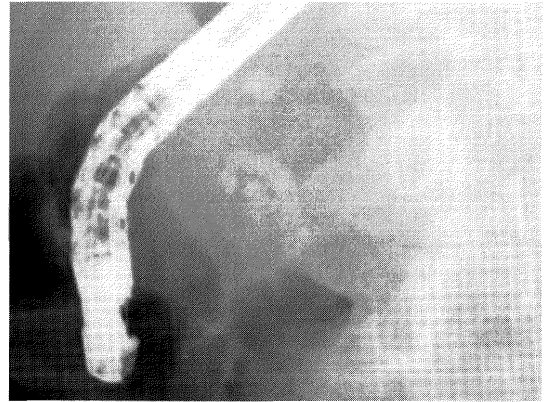


図3A 内視鏡的逆行性胆管膵管造影前レントゲン
膵頭部の石灰化が認識された。

壁の軽度肥厚を認めた。

内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (図3A, 3B) : 造影前に, 膵頭部に膵石が確認された。膵管像で拡張した主膵管および分岐膵管が描出され, 内部に膵石と考えられる透亮像を伴っていた。膵石により膵体尾部の膵管は造影されなかった。AIPで見られる膵管狭細像は認めず, 胆管像でも明らかな狭窄は認めなかった。

管腔内超音波検査 (図4) : 中下部胆管を主体に第二層の肥厚を認めた。

十二指腸主乳頭部内視鏡所見・乳頭部生検病理組織学的所見 (図5) : (A) 緊満感のある腫大所見が認められ, 表面に血管拡張が目立った。(B) 乳頭部の生検の病理組織学所見では形質細胞を主体とした中等度から高度の慢性炎症細胞浸潤を認め, IgG4陽性細胞を多数認めた。

以上の所見より膵管狭細像は認めないものの, CTでの膵全体の腫大と被膜様構造, IgG4の高値, 十二指腸乳頭部からの生検で, 病理学的にIgG4陽性細胞の集簇を認めたことから, AIPと診断した。造影CTおよび管腔内超音波検査での中下部胆管の壁肥厚はAIPの随伴病変と考えた。3月20日よりプレドニゾロン30mgより内服開始したところ血中のIgG, IgG4は速やかに反応し, 6月3

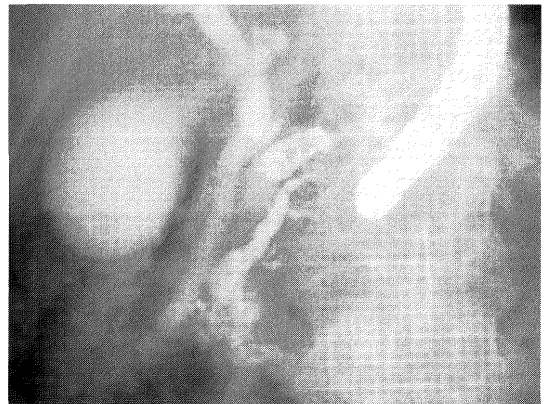


図3B 内視鏡的逆行性胆管膵管造影
膵石の透亮像を伴う拡張した分岐膵管と主膵管が造影される。

日時点でIgGは1,124mg/dl, IgG4は238mg/dlまで低下した。ステロイド投与後の腹部造影CTでは膵腫大は改善, 被膜様構造も不明瞭化し, 総胆管壁の肥厚も改善した。内視鏡像では十二指腸主乳頭部の腫大もやや軽減し, 緊満感や血管拡張も目立たなくなり, 生検の病理所見でも炎症細胞浸潤が軽度となった。

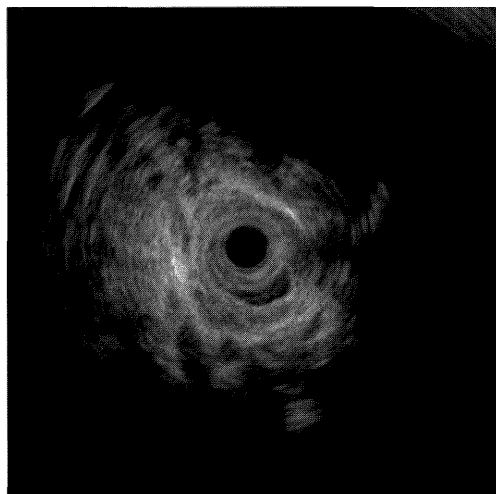


図4 管腔内超音波検査所見
中下部胆管を主体に第二層の全周性の壁肥厚を認めた。

考 察

Yoshida らが 1995 年に「自己免疫性膵炎」として提唱した臨床的特徴の中で、AIP は膵臓に石灰化や嚢胞を伴わないとされていた²⁾。しかし、その後の症例の蓄積により、膵石を合併する症例も経験されるようになり³⁾、最近では AIP の 6～25% に膵石を合併していると報告されている⁴⁾。そこで自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 では「長期予後は不明であるが、膵石合併がある」と改定された。川らは膵石合併例の背景を解析し、AIP 非再燃例で 6.7%、再燃例で 33.3% と、AIP 再燃例で有意に膵石合併の頻度が高いと報告している⁴⁾。AIP では、ステロイド治療経過中/中止後に再燃をきたす例や膵の萎縮、膵内外分泌機能の低下をきたす例も報告されていることから、

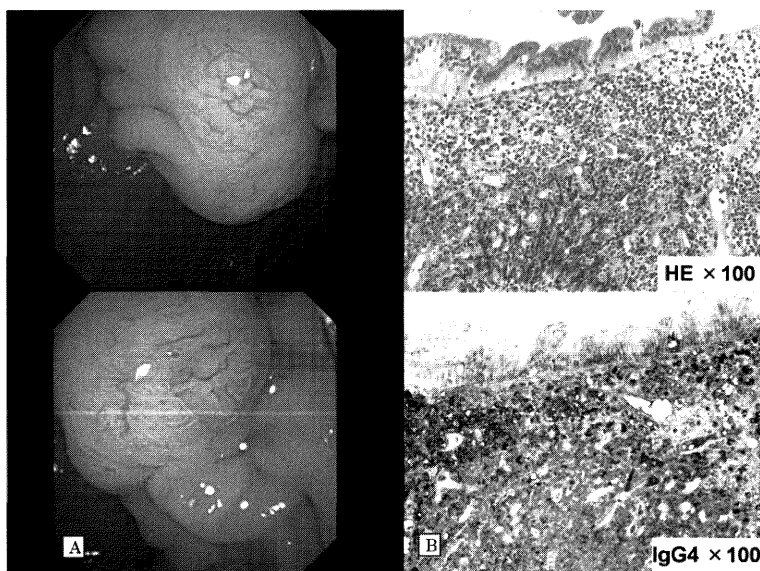


図5

- A：十二指腸乳頭所見 乳頭の腫大を認め、血管拡張を認める。
B：乳頭生検病理組織学的所見 上段 高度の炎症細胞浸潤を認め (HE 染色 × 100)、IgG4 陽性細胞を多数認めた (IgG4 免疫染色 × 100)。

AIPはアルコール性などの通常の慢性膵炎同様に、再燃を繰り返すことによって膵石灰化を生じ、進行性かつ不可逆的病態であると考えられている。AIPの膵石形成の場合、壊死性膵炎をきたすような重症な病態は認めないが、膵管の狭細・狭窄に伴う膵液の鬱滞がその原因と想定されており、これは通常の慢性膵炎に見られる膵石の成因でもある⁵⁾。

これらのことから、AIPと通常の慢性膵炎の鑑別は難しい場合があり、通常の慢性膵炎と診断された症例の中にAIPが存在していた可能性があることが指摘されている。Kawaらは慢性膵炎として診断した175例中13例(7.4%)がAIPであったと報告している⁶⁾。本症例では日本酒3合/日、30年以上の飲酒歴があることから、アルコール性慢性膵炎が先行病変として存在し、AIPが合併したものと推察したが、膵石形成にAIPの関与した可能性は否定できない。

本邦の自己免疫性膵炎臨床診断基準2006では「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」ことが必須となっているが、本症例では先行したアルコール性慢性膵炎の影響により、膵管はむしろ拡張し、狭細像は得られず、膵管像からAIPの確定診断は不可能であった。しかし、血清IgG4上昇、十二指腸乳頭部からの生検組織のIgG4陽性細胞浸潤所見にてAIPと診断可能であった。

AIPの乳頭部所見についてUnnoらは、①口側隆起の腫大、②ハチマキひだと口側隆起の境界が不明瞭、③乳頭腫大、④乳頭における毛細血管の拡張、の4つを挙げており⁷⁾、本症例では4つ全ての所見を認めた。さらにKamisawaらはAIPで乳頭部に腫大がある場合には、十二指腸乳頭の生検から高率100%(2/2)にIgG4陽性細胞を検出できることを示し、その有用性を報告している⁸⁾。また、KubotaらはAIPの60%(12/20)に十二指腸乳頭部の腫大を認め、腫大した乳頭からの生検で83.3%(10/12)にIgG4陽性細胞の浸潤を認めたと報告している⁹⁾。

本症例では管腔内超音波検査で膵外の総胆管にも壁肥厚を認めており、AIPの膵内・膵外胆管病

変を認めたことが診断的補助になった。平野らはAIPに膵内胆管狭窄を82.9%、膵外の硬化性胆管炎を40%に合併したと報告している¹⁰⁾。一方、AIPに見られる硬化性胆管炎は、原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis; PSC)との鑑別が問題となるが、中沢らは胆管像の特徴として、IgG4関連硬化性胆管炎では下部胆管の狭窄と肝門部から肝内胆管にかけての比較的長い狭窄とその末梢側の単純拡張であり、PSCで見られる帯状狭窄、数珠状所見、選定状所見、憩室様所見を認めないと報告している¹¹⁾。またNakazawaらはIgG4 135mg/dlをカットオフ値とするとIgG4関連硬化性胆管炎では91%陽性で、PSCでは全て陰性であり、両者の鑑別に有用であるとし¹²⁾、Kubotaらは十二指腸乳頭の腫大とその生検によるIgG4陽性細胞浸潤所見が、鑑別に有用と述べている¹³⁾。

結 語

膵石合併アルコール性慢性膵炎の経過中、AIPを発症した症例を報告した。内視鏡的膵管造影では、アルコール性慢性膵炎の影響により、AIPに典型的な所見は得られなかったが、IgG4の上昇と十二指腸乳頭部の内視鏡所見および病理所見よりAIPの診断が可能であった。十二指腸乳頭の腫大に注目し、生検とIgG4染色を行うことが、非典型的なAIPの診断確定の一助になると思われた。

文 献

- 1) Sarles H, Sarles JC, Muratore R and Guien C: Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas - an autonomous pancreatic disease? Am J Dig 6: 688 - 698, 1961.
- 2) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K and Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 40: 1561 - 1568, 1995.

- 3) 渡邊 顕, 伊藤鉄英: 自己免疫性膵炎と自己免疫性膵炎関連硬化性胆管炎の予後. 肝胆膵 54: 277-283, 2007.
- 4) 川 茂幸, 北原 桂, 浜野英明, 高山真理, 新倉則和: 自己免疫性膵炎の自然経過 (再発と膵石形成) と膵外病変. 肝胆膵 56: 293-299, 2008.
- 5) 五十嵐久人, 大野隆真, 伊藤鉄英, 高柳諒一: 自己免疫性膵炎における膵石の発生. 肝胆膵 60: 79-86, 2010.
- 6) Kawa S and Hamano H: Clinical features of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 42: 9-14, 2007.
- 7) Unno H, Saegusa H, Fukushima M and Hamano H: Usefulness of endoscope observation of main duodenal papilla in diagnosis of sclerosing pancreatitis. Gastrointest Endosc 56: 880-884, 2002.
- 8) Kamisawa T, Yugang T, Egawa N, Tsuruta K and Okamoto A: A new diagnostic endoscopic tool for autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 68: 358-361, 2008.
- 9) Kubota K, Iida H, Fujisawa T, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, Kirikoshi H, Saito M, Ohshiro H, Kakuta Y and Nakajima A: Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in the cases of autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 66: 1142-1151, 2007.
- 10) 平野賢二, 谷口 誠, 田川一海, 伊佐山浩通, 多田 稔, 川邊隆夫, 小俣政男, 片元哲郎, 中田良, 川瀬建夫: 自己免疫性膵炎の膵外病変. 胆と膵 26: 761-768, 2005.
- 11) 中沢貴宏, 大原弘隆, 佐野 仁, 安藤朝章, 岡本哲, 高田博樹, 林 香月, 喜多嶋康弘, 中尾春寿, 城卓志: 自己免疫性膵炎に合併する胆管病変と原発性硬化性胆管炎の鑑別. 肝胆膵 50: 635-644, 2005
- 12) Nakazawa T, Ohira H, Sano H, Ando T, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, Nomura T, Joh T and Itoh M: Clinical differences between primary sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. Pancreas 30: 20-25, 2005.
- 13) Kubota K, Kato S, Akiyama T, Yoneda M, Fujita K, Ogawa M, Inamori M, Kobayashi N, Saito S, Kakuta Y, Ohshima H and Nakajima A: Differentiating sclerosing cholangitis caused by autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis according to endoscopic duodenal papillary features. Gastrointest Endosc 68: 1204-1208, 2008.

(平成 22 年 12 月 17 日受付)