

自己免疫性膵炎における最近の話題

関西医科大学 内科学第三講座 (消化器肝臓内科)

岡崎 和一

近年、病態生理に自己免疫の関与が推定される膵炎が存在し、いわゆる自己免疫性膵炎と称され注目を浴びている。本疾患は1961年、Sarle Hらの報告を嚆矢とするが、Yoshidaらが1995年に“Autoimmune pancreatitis”として報告して以来、わが国より発信された新しい疾患概念として国際的にも認知されつつある。私はこのような疾患のあることを確信し、自己免疫と膵疾患に関して約20年近く研究してきたが、初期のころは国際学会で発表しても、そのような病態の存在することすら信じてもらえなかった。しかしながら、2002年の日本膵臓学会によるわが国初の診断基準2002とその改訂版の診断基準2006を経て、さらに国際診断基準にむけての作業もはじまろうとしており、この疾患の研究に関わったものの一人として感慨深いものがある。本稿では、自己免疫性膵炎における最近の話題について述べる。

日本膵臓学会診断基準2006では「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」と定義される。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 γ 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。病理組織学的には、線維化とリンパ球や形質細胞浸潤を伴ういわゆるlymphoplasmacytic sclerosing cholangitis (LPSP)が本症に特徴的と考えられている。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。画像上、膵管拡張をきたす典型的な慢性膵炎と比較して、びまん性膵腫大とともに主膵管の狭細像を示すことが特徴的であり、その多くは膵内胆管の狭細像を認める。時に肝内や中部胆管の硬化像を伴う場合もあり、原発性硬化性胆管炎 (PSC) との鑑別を

要する。このように自己免疫性膵炎は従来の典型的な慢性膵炎と比較して画像診断上の形態や組織像は勿論のこと、その概念をも異にするものである。また、血中IgG4の上昇やIgG4陽性形質細胞の浸潤が高頻度に認められ、胆管病変などの膵外病変も含めてIgG4関連疾患として同じ範疇の疾患の概念も提唱されている。本症においては膵以外の臓器病変としての胆管病変、唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変、間質性肺炎、肺門リンパ腺腫大などが報告されている。これらは、自己免疫性膵炎の膵外合併症という考えもあるが、むしろ全身疾患の部分症である可能性が示唆されている。特に本症に合併する硬化性胆管炎は原発性硬化性胆管炎 (PSC) と異なりステロイドが奏功するため、異なる病態と考えられている。また、唾液腺炎も抗SS-A、SS-B抗体はほとんどの症例で陰性であり、血中IgG4高値をきたすMikulicz腫瘍やKuttner腫瘍と極めて類似しており、硬化性唾液腺炎として典型的なシェーグレン症候群とは異なると考えられている。

診断の第一歩は疾患の存在を知っていることが重要である。わが国における診断基準は、①膵臓病の専門家や消化器病の専門医だけでなく、一般医家をも対象にする、②本症と最も鑑別すべき膵癌や胆管癌などの悪性疾患をできるだけ排除する、③全身疾患である可能性はあるが、各膵外病変の診断法が確立されていないことより、膵病変に限定された診断基準である、④ステロイドの診断的治療は避ける、などのミニマムコンセンサスの立場にたったものである。日本の臨床診断基準では、膵画像検査において膵管像で特徴的な主膵管狭細像とUS、CT、MRIなどで膵腫大を認めることが必須項目とされている。血液検査で高 γ グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、自己抗体などを認めるか、病理組織学的所見としてLPSP、すなわちリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める所見

のいずれかを認める症例が自己免疫性膵炎と診断できる。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。一方、時を同じにして、海外からも診断基準が提唱されている。いずれも、プライベートな診断基準であり、わが国の診断基準を参考に作成されているが、ミニマムコンセンサスをとるわが国の診断基準と大きく異なる立場である。画像診断を重視したわが国や韓国の診断基準に比して、Mayo Clinic の診断基準は病理組織診断を重視した診断基準となっている点が特徴である。海外との最も大きな隔たりは、前述したように、わが国では膵や膵外病変に対するステロイド効果を診断項目から除いているのに対して、ステロイド効果をいれていることである。平成20年1月には、日韓の研究者が集い、臨床的立場にたったアジア診断基準が提唱されている。

本症の原因や発症機序は不明であるが、高ガンマグロブリン血症、多様な自己抗体、動物モデルの解析などより、膵や膵外病変でみられる臓器における共通抗原に対する自己免疫的機序に基づく炎症である可能性が提唱されている。血中には好酸球や活性化CD4、CD8陽性リンパ球の増多を認めることが多い。IgG4の意義については不明であるが、最近の研究では、制御性T細胞とIgG4の関連性が指摘されている。病理組織学的には線維化の中にIgG4陽性形質細胞とT細胞浸潤が著しいことが特徴的であるが、細胞障害の観点よりみれば、CD4陽性Th1細胞やCD8陽性T細胞が初期の病態を形成し、炎症の持続により、微小環境がTh2型免疫にシフトする機序が提唱されている。自己抗体や動物モデルの

検討もあわせて、膵、胆管、唾液腺などに存在する、CA-II、lactoferrinなどを抗原系とする機序も提唱されている。

未だ治療方針のgold standardはないのが実状であるが、自己免疫性膵炎ではステロイド治療が有用なことが多い。閉塞性黄疸例では胆道ドレナージなどでまず減黄をはかったのちにステロイドを投与することが原則である。ステロイドの投与法に定まったものはないが、初期投与量はプレドニゾン30～40mg/日から開始し、2～4週間投与し、1～2週間ごとに5mgで減量し、維持量(2.5～10mg/日)にする方法が主に行われている。中にはステロイド離脱できる症例もあるが、中止後再燃する症例では2.5～10mg/日が維持量として推奨されている。ステロイド治療により糖尿病の改善する症例が約30%に認めることより、「ステロイドにより改善する糖尿病」として注目されているが、当然のことながら悪化するものもあり、十分なインフォームドコンセントのもとに治療をする必要がある。本症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るが、自己免疫性膵炎に合併した膵癌の報告例も散見されるので、ステロイド投与による安易な治療的鑑別診断は行うべきでなく、ステロイドの効果が見られないときは早期に減量・中止し、再度鑑別診断を行う必要がある。

以上、自己免疫性膵炎における最近の進歩について概要を述べたが、本症の原因はもちろんのこと、IgG4の役割などもわかっておらず、今後は膵臓だけでなく、他領域の専門家とともに臓器横断的な研究が必要と思われる。