

症例報告

自己免疫性膵炎に対するステロイド治療効果判定に Ga scintigraphy が有用であった1例

八木 淑之¹⁾, 小田 浩睦¹⁾, 福山 充俊¹⁾, 柏木 豊¹⁾,
三木 久嗣¹⁾, 小松 幸久²⁾

¹⁾ 国立高知病院外科

²⁾ 同放射線科

(平成15年4月25日受付)

(平成15年5月7日受理)

特発性慢性膵炎の中に、自己免疫が関与する膵炎の存在が報告されており、特徴的な膵管狭細像とステロイド治療が奏功することから、自己免疫性膵炎として注目されている。今回我々はステロイド治療効果判定に⁶⁷Ga scintigraphy が有用であった症例を経験したので報告する。

症例は67歳、男性。心窩部痛、食欲不振、口渇を主訴とし、ERCPで総胆管末端の狭窄とびまん性の膵管不整狭細像を示し、膵全体が腫大していた。⁶⁷Ga scintigraphyにおいて膵に強い集積を認め、膵癌や膵悪性リンパ腫を否定するために膵生検を行い、自己免疫性膵炎と診断された。ステロイド治療が奏功し、治療効果判定に⁶⁷Ga scintigraphy が有用であった

近年、慢性膵炎の中でその組織傷害の発生機序に自己免疫の関与が推定される一群の膵炎が存在することが注目され、いわゆる自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis) という独立した疾患概念として確立されつつある。1995年に我々が経験した本症例は、画像診断で膵腫大とびまん性の膵管狭細像を示し、臨床像は、当時土岐ら¹⁾が提唱していた、自己免疫が関与することの多い、びまん性膵管狭細型慢性膵炎と一致していた。しかし、膵全体癌や悪性リンパ腫、サルコイドーシスなどの鑑別診断を行うために、総肝管空腸吻合と膵生検を行い確診し、術後にステロイド治療を開始し、膵管像と糖尿病の改善などの良好な経過を呈した。この治療経過において、⁶⁷Ga scintigraphy が重要な治療効果判定指標となりうることを示唆されたので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：67歳、男性

主 訴：心窩部痛、食欲不振、口渇

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：30歳時虫垂切除、飲酒歴なし

現病歴：1995年3月、心窩部痛があり、近医を受診した。膵炎と診断されたが、保存的治療で軽快した。

同年5月初旬から、心窩部痛に加えて食欲不振・口渇が出現したため当院を受診し、糖尿病と肝機能異常・血中胆道系酵素の上昇を指摘され、精査目的で入院となった。

入院時現症：貧血・黄疸はなかった。右季肋部に軽度圧痛を認めたが、他の腹部所見や背部痛はなかった。顎下腺の腫大を認めた。

入院時検査成績 (表1)：空腹時血糖値、AST、ALT、血清胆道系酵素が高値でありながら、HbA_{1c}や総ビリルビン値は正常域内であった。血清γグロブリン分画は25.9%と上昇し、PFD試験は低値であった。血清膵酵素や腫瘍マーカーに上昇を認めず、ACE値は低値であった。抗核抗体は軽度高値であったが、抗DNA抗体や抗SSA/Ro抗体、抗SSB/LA抗体は陰性であった。

腹部超音波検査 (図1)：膵全体が軽度腫大し、著しく低エコーレベルであった。主膵管は確認できなかった。また肝内胆管の軽度拡張を認めた。

腹部CT検査 (図2)：膵腫大は軽度で、膵全体がvery low densityであった。また造影CTにおいて、膵全体に門脈と同レベルの強い造影効果を認めた。

ERCP (図3)：総胆管末端に1.5cmにわたる高度狭窄

表1 入院時検査成績

WBC	6.3	× 103/μl	TP	7.87	g/dl	s-amylase	96	IU/l
RBC	392	× 104/μl	Alb	4.23	g/dl	Elastase-1	339	ng/dl
Hb	12.2	g/dl	A/G	1.16		Trypsin	410	ng/ml
Ht	36.6	%	AI	52.6	%	Lipase	52	IU/l
Plt	37.8	× 104/μl	α 1	3.4	%	PLA ₂	97	ng/dl
			α 2	7.2	%	Insulin	<2.5	μ U/ml
AST	223	IU/l	β	10.9	%	CEA	1.7	ng/ml
ALT	432	IU/l	γ	25.9	%	CA19-9	3.4	U/ml
LDH	395	IU/l	BUN	10.8	mg/dl	抗核抗体	20:1	
ALP	2373	IU/l	Cr	0.82	mg/dl	抗 DNA 抗体	2.7	IU/ml
γ -GTP	1776	IU/l	Na	140.3	mEq/l	抗 SSA/Ro 抗体	(-)	
TBil	0.79	mg/dl	K	4.46	mEq/l	抗 SSB/LA 抗体	(-)	
ChE	408	IU/l	Cl	107.7	mEq/l	抗 SSB/LA 抗体	(-)	
HBsAg	(-)		Fe	95	μ g/dl	C1q	1.8	μ g/ml
HCV	(-)		UA	5.8	mg/dl	ACE	9.0	IU/l
CRP	0.48	mg/dl	TCho	165	mg/dl	PFD	68.9	%
FBS	148	mg/dl	CPK	46	IU/l	シルマーテスト	(-)	
HbA1c	5.1	%						

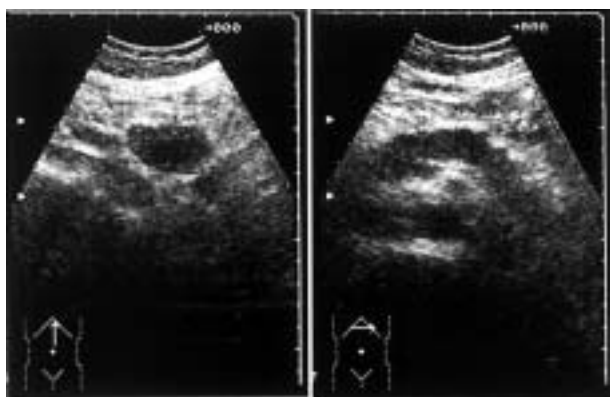


図1 腹部超音波検査

膵全体が軽度腫大し、著しく低エコーレベルであった。肝内胆管の軽度拡張を認めた。

があり、膵管は分枝も含めて全体に著しい狭細化と不整を認めた。

⁶⁷Ga scintigraphy (図4 a): 膵全体に肝と同レベルの高度な取り込みがあり、両側肺門部と顎下腺にも異常な取り込みが認められた。

以上から、膵全体癌・膵悪性リンパ腫・サルコイドーシスなどの可能性を否定できないものの、びまん性膵管狭細型慢性膵炎が最も疑われると判断し、1995年7月17日、確診目的の膵生検と、ステロイド治療が無効であった場合に起こると予測される黄疸に対して総肝管空腸吻合術を行う方針とした。

術中所見：胆嚢は腫大し、総胆管は軽度拡張していた。膵頭部は腫大して硬く、膵前面は毛細血管が拡張・増生し、膵周囲は浮腫状であった。大網を切開し、膵体尾部を観察したが、同様の状態であった。幽門上リンパ節、

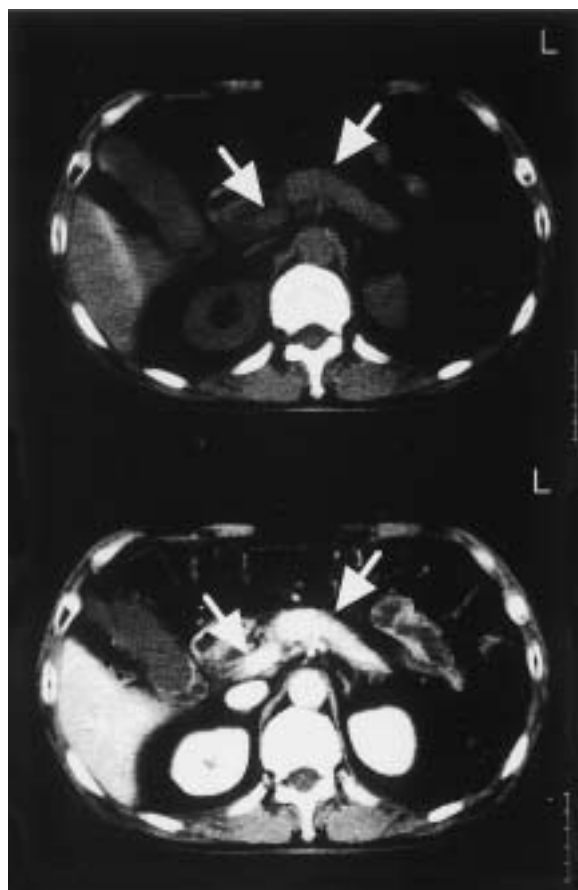


図2 腹部CT検査

膵腫大は軽度で、膵全体が very low density であった。造影CTでは膵全体に強い造影効果を認めた。

総胆管周囲リンパ節の腫大を認めたが、弾性軟であった。これらの所見から慢性膵炎と診断し、予定通り膵体部辺縁の生検と、胆嚢摘出術・総肝管空腸吻合術を行った。



図3 ERCP 所見

総胆管末端に高度狭窄があり、膵管は分枝も含めて全体に著しい狭細化と不整を認めた。

病理組織学的所見(図5): 膵管周囲を主体とした線維性組織の増生とリンパ球浸潤が高度で、膵実質は破壊され、わずかに残存するのみであった。脂肪置換は認めなかった。膵ラ氏島は軽度萎縮していたが、ラ氏島炎はみられず、ラ氏島周囲の膵実質は繊維化が著明であった。

術後経過は順調で、合併症を認めなかった。感染徴候がないことを確認し、術後第12病日から、プレドニゾン30mg/日によるステロイド内服治療を開始した。以後胆道系酵素、高 γ グロブリン血症の改善を目安に漸減し、5mg/日を維持量とした。

ステロイド内服治療開始から20日後に行った75gOGTT(表2)の結果は、術前と比べて改善しており、経口糖尿病薬治療から離脱し得た。

またステロイド内服治療開始から28日後に行った ^{67}Ga

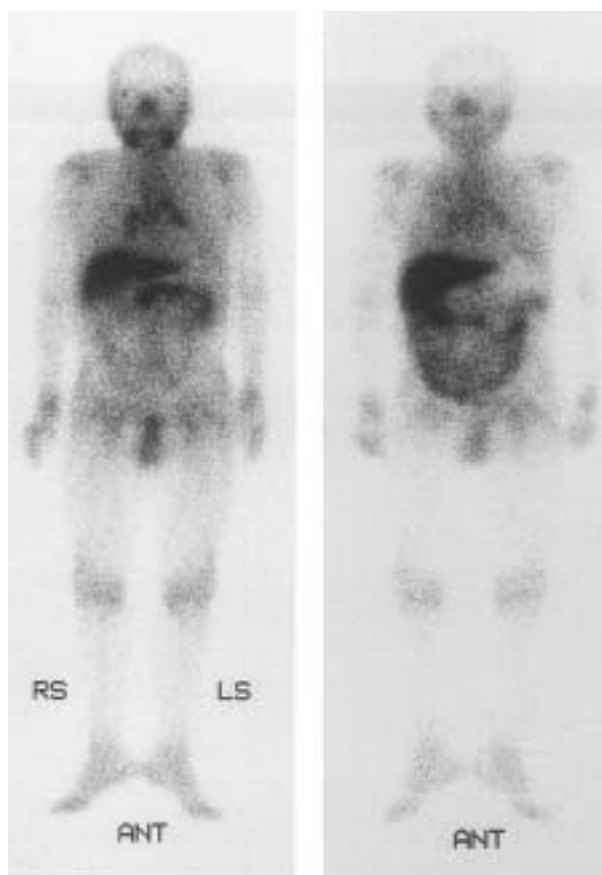


図4 a(左)術前 ^{67}Ga scintigraphy: 膵全体に高度な集積があり、両側肺門部と顎下腺にも異常な取り込みが認められた。

図4 b(右)ステロイド治療後 ^{67}Ga scintigraphy: 膵への集積は全く認められず、顎下腺、肺門部の取り込みも著しく減少していた。

scintigraphy(図4b)では、前回みられた膵への取り込みは全く認められず、顎下腺、肺門部の取り込みも著しく減少していた。さらに、ステロイド開始から30日後のERCP像(図6)では、胆管末端、膵管はともに治療前より拡張しており、 ^{67}Ga scintigraphyの結果で予測された、膵の炎症軽減が、管腔拡張という形で証明された。

考 察

自己免疫疾患に合併する膵炎の存在は古くから知られており、Sarlesら²⁾によるChronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatic disease?の報告以来、その発生機序に自己免疫の関与が示唆され

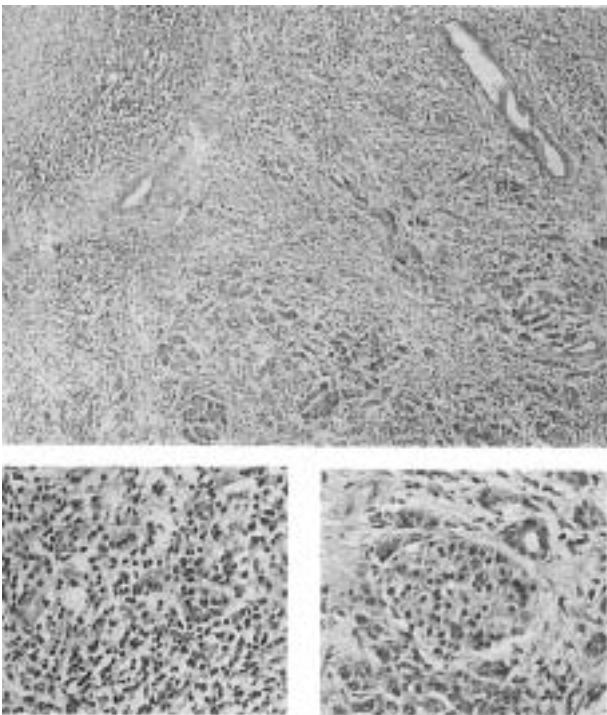


図5 病理組織学的所見

膵管周囲を主体とした線維性組織の増生とリンパ球浸潤が高度で、膵実質は破壊され、わずかに残存するのみであった。膵ラ氏島は軽度萎縮していたが、ラ氏島炎はみられなかった。

る膵炎の報告が散見される^{3,5)}。

本邦では1994年、土岐らにより、びまん性に膵管狭細化像を示す膵炎の多くが、びまん性の膵腫大を示すことを報告し、初めて自己免疫関連膵炎の画像形態上の特徴が示された¹⁾。一方、“autoimmune pancreatitis”の名称は、1995年、Yoshidaらの症例報告で初めて用いられた⁶⁾。さらに、彼らは同じような臨床像を示す報告例10例を集計し、自己免疫性膵炎の特徴を次のように呈示している^{1,6,7)}。

1. 膵炎症状はないか、あっても軽度である。
2. 黄疸を高率に認める。
3. 高 γ グロブリン血症を認める。
4. 自己抗体が陽性である。
5. 膵のび慢性腫大を認める。
6. 膵管像で主膵管のび慢性狭細化が認められる。
7. 膵組織像で高度の膵萎縮、繊維化、炎症性円形細胞浸潤を認める。
8. 膵石や膵嚢胞を認めない。
9. 総胆管下部(膵内胆管)の狭窄を認める。
10. 自己免疫性疾患の合併(シェーグレン症候群など)が時にみられる。

表2 75gOGTT

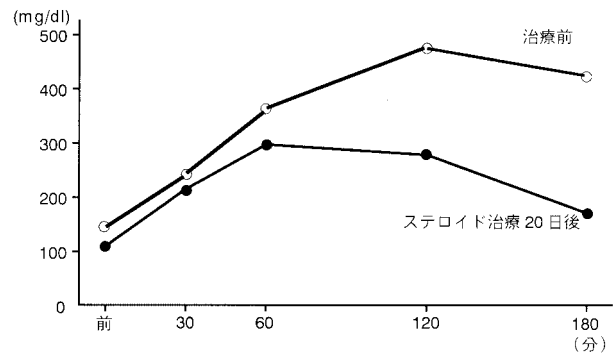


図6 ステロイド開始から30日後の ERCP 所見
胆管末端、膵管はともに治療前より拡張していた。

11. ステロイドが奏効する。

以後、膵腫大と膵管狭細化像を示し、ステロイドの投与により臨床像の改善をみる慢性膵炎症例がつぎつぎに報告され、次第に自己免疫性膵炎としての臨床像が明らかになりつつある^{7,9)}。

1995年以前に報告された症例の多くは膵腫大と閉塞性黄疸があることより、膵癌の診断で膵切除術が施行された¹⁾。しかし、自己免疫性膵炎の疾患概念の普及とともに、最近の報告例では経皮的^{10,11)}あるいは腹腔鏡下膵生検¹²⁾による診断のもとにステロイド剤の投与が試みられ、膵切除術が見送られつつある。膵切除術が患者に与える侵襲は大きく、ステロイド剤投与により不必要な手術が回避されることは臨床的に重要である。自己免疫性膵炎を独立した疾患単位とする最大の臨床的意義はこの点にあり、診断基準の策定が急がれている。

1995年、日本膵臓学会慢性膵炎診断基準(案)において、自己免疫異常の関与が疑われる膵の特殊型慢性炎症

として膵管狭細型慢性膵炎が取り挙げられた¹³⁾。次いで、厚生省難治性膵疾患に関する調査研究班(班長:小川道雄)では「いわゆる自己免疫性膵炎」の実体調査が行なわれた¹⁴⁾。

さらに、2002年1月には、日本膵臓学会が自己免疫性膵炎の診断と治療の中間報告を行い、概ね診断基準が確立されてきた⁹⁾。これによると、自己免疫性膵炎の診断の手順として、

1. 画像検査によって得られた膵管像で、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 γ 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。

と定義されるとともに、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鑑別診断は避けること、と注意を喚起している。

本症例でも、当初膵全体癌・膵悪性リンパ腫・サルコイドーシスなどの可能性を否定できないものの、上記項目の1, 2を満たしており、膵生検の結果3項目を全て満たしていることが明らかである。

また本症例では、⁶⁷Ga scintigraphy において、膵全体、肺門部、顎下腺に異常集積がみられ、口渇も認めたことから、シェーグレン症候群の合併が強く疑われたが、シルマーテスト陰性で、抗SSA/Ro抗体、抗SSB/LA抗体も陰性であり、唾液腺造影でも確信には至らなかった。⁶⁷Ga scintigraphy の性質から考えて、膵、肺門部リンパ節、顎下腺に起こったリンパ球主体の強い炎症への取り込みがあったものと考えられ、ステロイド治療により、すみやかに⁶⁷Ga scintigraphy での集積は消失した。このことは、各臓器での炎症低減を示すとともに、胆道系酵素、高 γ グロブリン血症の改善やERCP像での胆管末端、膵管の拡張像とも密接に連動しており、自己免疫性膵炎のステロイド治療効果判定に極めて有用であると考えられた。他に、自己免疫性膵炎において⁶⁷Ga scintigraphy で膵への集積が認められたとの報告もみられ¹⁵⁾、⁶⁷Ga scintigraphy は、本症における炎症の程度をよく反映する検査であると考えられた。

現在まで自己免疫性膵炎に特異自己抗体は見つかって

いないが、Okazakiらは、本症の76%にラクトフェリンに対する血中抗体のみられることを報告し、注目されている¹⁶⁾。このラクトフェリンは⁶⁷Gaの結合蛋白であり、腫瘍での⁶⁷Ga scintigraphy の集積に関係している¹⁷⁾。また、自己免疫性膵炎と唾液腺機能傷害において、唾液中の $\beta 2$ microglobulin が高値であることも報告されている¹⁸⁾。本症例でも⁶⁷Ga scintigraphy の結果から、膵や唾液腺に共通して存在する導管抗原やラクトフェリンなどに対する自己抗体の存在が疑われた。

一方、厚生省の実体調査では、自己免疫性膵炎の糖尿病合併率は77%であり、Tanakaらはステロイド治療による糖負荷試験におけるインスリン分泌反応の改善を報告している¹⁹⁾。本症例でも75gOGTTでは糖尿病型であったが、ステロイド治療後は改善し、経口糖尿病薬から離脱し得た。HbA_{1c}が正常であったことから、自己免疫性膵炎と糖尿病の発症は同時であったと考えられ、ステロイド治療によりインスリン分泌能が改善したものと考えられた。しかし、PFD試験は治療後も70%と改善せず、その後も外分泌能の改善は認めなかった。このことから、本症例では病理組織でみられた、膵管周囲を主体とする線維性組織の増生と膵実質の破壊を認めるも、ラ氏島炎はみられず、いわゆるラ氏島の孤立化が起こっていたこととの関連が示唆された。

結 語

以上の結果から、自己免疫性膵炎のステロイド治療効果判定には⁶⁷Ga scintigraphy が有用であるとともに、症例の蓄積による、特異自己抗体の発見、病理学的病期による治療効果の比較検討が必要であると考えられた。

本論文の要旨は、第47回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 土岐文武, 田所洋行, 吉田憲司, 渡辺伸一郎 他: ERCPからみた慢性膵炎.胆と膵,15: 649-657,1994
- 2) Sarles, H., Sarles, J.C., Muratore, R., Guien, C., *et al.*: Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatic disease? Am. J. Dig. Dis., 6: 688-698,1961
- 3) Horiuchi, A., Kawa, S., Akamatsu, T., Aoki, Y., *et al.*: Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune

- chronic pancreatitis : a case report and review of the Japanese. *Am. J. Gastroenterol.*, 93 : 260 263 ,1998
- 4) Uchida, K., Okazaki, K., Konishi, Y., Ohana, M., *et al.* : Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 95 : 2788 2794 ,2000
- 5) Okazaki, K., Uchida, K., Chiba, T. : Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *J. Gastroenterol.*, 36 : 293 302 ,
- 6) Yoshida, K., Toki, F., Takeuchi, T., Watanabe, S., *et al.* : Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality ; proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 40 : 1561 1567 ,1995
- 7) 土岐文武, 岩部千佳, 今泉俊秀 .: 膵管狭細型慢性膵炎の概念 . 胆と膵 ,18 : 411 419 ,1997
- 8) 西森功, 須田耕一, 大井至, 小川道雄 .: 自己免疫性膵炎 . 日消誌 ,97 : 1355 1363 ,2000
- 9) 岡崎和一, 浅田全範, 内田一茂, 千葉勉 .: 自己免疫性膵炎 . 胆と膵 23 : 685 691 ,2002
- 10) 千住恵, 重松宏尚, 道免和文, 入江康司 他 : 自然経過を画像にて追跡しえた自己免疫性膵炎の1例 . 日消誌 ,98 : 188 193 ,2001
- 11) 三浦英明, 鶴飼徹朗, 山田春木, 三浦恭定 他 : 長期経過観察により瀰漫性膵腫大への進行性変化を観察することができた自己免疫性膵炎の1例 . 日消誌 ,98 : 313 319 ,2001
- 12) Matsumoto, T., Bandoh, T., Yoshida, T., Kitano, S. : Laparoscopic pancreatic biopsy in autoimmune pancreatitis-report of two cases. *Dig. Endosc.*, 11 : 250 254 ,1999
- 13) 慢性膵炎診断基準 (慢性膵炎診断基準検討委員会最終報告) . 日本膵臓学会 , 1995 . 膵臓 ,10 : xxiii xxv ,1995
- 14) 西森功, 須田耕一, 大井至, 小川道雄 .: いわゆる自己免疫性膵炎のアンケート調査 .胆と膵 22 : 561 566 ,2001
- 15) Horiuchi, A., Kaneko, T., Yamamura, N., Nagata, A., *et al.* : Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. *Am. J. Gastroenterol.*, 91 : 2607 2609 ,1996
- 16) Okazaki, K., Uchida, K., Ohana, M., Chiba, T., *et al.* : Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2 type cellular immune response. *Gastroenterology* ,118 : 573 581 ,2000
- 17) Tsan, M.F., Scheffel, U. : Mechanism of gallium 67 accumulation in tumors. *J. Nucl. Med.*, 27 : 1215 1219 , 1986
- 18) Kamisawa, T., Tu, Y., Egawa, N., Sakaki, N., *et al.* : Salivary gland involvement in chronic pancreatitis of various etiologies. *Am. J. Gastroenterol.*, 98 : 323 326 ,2003
- 19) Tanaka, S., Kobayashi, T., Nakanishi, K., Okubo, M., *et al.* : Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet* ,356 : 910 911 ,2000

A case of autoimmune pancreatitis : role of Gallium-67 scintigraphy in response to steroid therapy

Toshiyuki Yagi¹⁾, Hironobu Oda¹⁾, Mitsutoshi Fukuyama¹⁾, Yutaka Kashiwagi¹⁾, Hisashi Miki¹⁾ and Yukihiisa Komatsu²⁾

¹⁾ Department of Surgery, and ²⁾ Department of Radiology, National Kochi Hospital, Kochi, Japan

SUMMARY

Some cases of chronic idiopathic pancreatitis associated with autoimmune disease have been reported. The autoimmune pancreatitis revealed a diffusely irregular and narrowed pancreatic duct and responded well to steroid treatment. We report a case of autoimmune pancreatitis with a significant role of Gallium scintigraphy in response to steroid therapy.

A sixty seven-year-old male, with upper abdominal pain, appetite loss and thirst, presented diffuse pancreatic swelling on abdominal ultrasonography, and diffuse irregular narrowing of the pancreatic duct and stenosis of the distal common bile duct. Gallium-67 scintigraphy revealed high uptake in the whole pancreas. The patient underwent pancreatic biopsy to rule out pancreatic cancer and malignant lymphoma. The definitive diagnosis was autoimmune pancreatitis. The patient recovered quickly with steroid therapy after the biopsy.

Key words : autoimmune pancreatitis, gallium scintigraphy, chronic pancreatitis, steroid therapy, lactoferrin