

症例報告

自己免疫性膵炎に併発した膵尾部癌の1例

岐阜大学大学院医学研究科腫瘍外科

坂下 文夫 棚橋 利行 山口 和也
長田 真二 杉山 保幸 安達 洋祐

自己免疫性膵炎に対するステロイド治療で膵頭部体部の腫脹は改善したものの、その後膵尾部癌が発見され根治術を施行した症例を経験した。患者は72歳の男性で、口渇、頻尿から高血糖が判明し、CTにて膵腫瘍が疑われた。血液検査ではリウマチ因子が高値を示した。腹部CTでは膵実質が全体的に腫大していたが、主膵管の拡張、嚢胞、石灰化などは認めなかった。ERCPでは主膵管のびまん性狭細像、膵内胆管の狭窄を認め、生検では慢性膵炎の所見であった。自己免疫性膵炎と診断しステロイド治療を行ったところ、膵頭部体部の腫大および膵内胆管・主膵管の狭窄は改善したが、尾部に腫瘤を認めた。同部位の生検にて中分化管状腺癌と診断されたため膵尾部切除術を行った。自己免疫性膵炎は年々増加しているが、膵癌併発例はまれである。しかし、本症の治療の際には、悪性病変の存在も念頭におくことが重要と考えられた。

はじめに

近年、その発生に自己免疫機序が関与する膵炎の存在が示唆され、自己免疫性膵炎という疾患概念が提唱されている¹⁾。本疾患は自己免疫現象を伴うため、ステロイド剤投与が治療的診断の一助になるという特徴を有するが、ステロイドの免疫抑制作用という観点からすると、病状の進展を助長する可能性がある膵癌との鑑別は極めて重要である²⁾。これまでも、画像所見から膵癌との鑑別に苦慮した症例があり、確定診断に至る手順の確立を目的とした症例の集積・解析がすすめられている。一方、膵癌との併発例は現在までのところ会議録で2例報告されているにすぎない。今回、自己免疫性膵炎に対するステロイド治療によって炎症所見は軽快したものの、膵尾部癌の併発が判明し、根治術が施行できた症例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患者：72歳、男性
主訴：口渇、頻尿

既往歴：26歳時に急性肝炎。自己免疫疾患の既往なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成15年10月、口渇と頻尿を訴えて近医受診したところ、高血糖(600mg/dl)を指摘されて入院となった。CTにて膵腫瘍を疑われ、12月上旬、精査加療目的にて当院消化器内科を紹介された。なお、経過中に腹痛・背部痛の自覚はなかった。

現症：身長167cm、体重67kg。眼球・眼瞼結膜に黄疸・貧血を認めず、胸部理学的検査では異常所見なし。腹部は平坦・軟で、腫瘤は触知しなかった。

入院時血液検査所見：T-Bilは0.6mg/dl、AMYは56IU/Lと正常値であった。腫瘍マーカーでは、CEAが7.4ng/ml、CA19-9が146.5U/mlと上昇していた。リウマチ因子(基準値10.0IU/ml以下)は22.3IU/mlと高値を示したが、IgG(基準値840~1,800mg/dl)は1,720mg/dlと正常であり、抗核抗体は陰性であった。

腹部CT所見(治療前)：膵実質は全体的に腫大し、周囲脂肪織の濃度上昇を伴っていた。動脈後期相での膵実質の濃染は弱く、主膵管の拡張・嚢

<2005年6月22日受理>別刷請求先：坂下 文夫
〒501-1194 岐阜市柳戸1-1 岐阜大学大学院医学研究科腫瘍外科

Fig. 1 CT before steroid therapy revealed diffuse enlargement of the pancreas with increased CT level of peri-pancreatic fatty tissue, while dilatation of main pancreatic duct, cyst, calcification or mass lesion was not detected (a : head and body, b : tail).

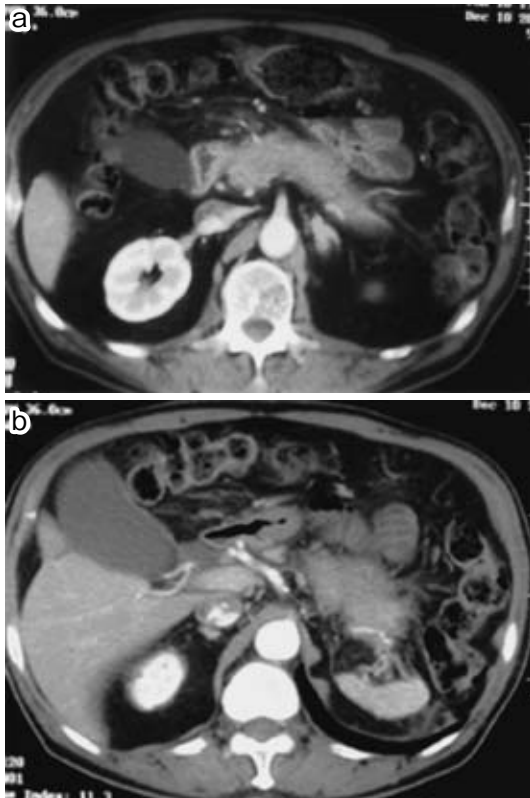
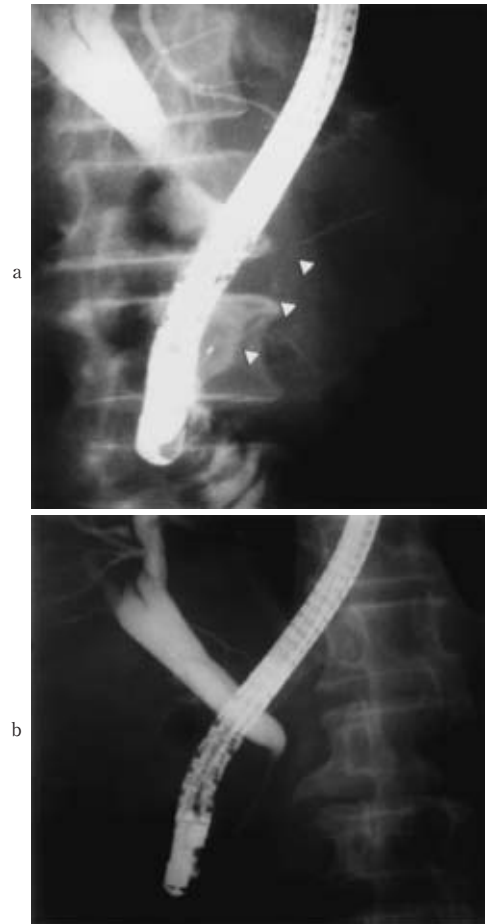


Fig. 2 ERCP showed diffusely irregular narrowing of the main pancreatic duct (a) and constriction of the intrapancreatic bile duct (b).



胞・石灰化・腫瘍性病変は認めなかった (Fig. 1 a, b).

ERCP 所見 (治療前) : 主膵管のびまん性狭細像を認めた. 膵内胆管は狭窄し, それより肝側の胆管は 1.8cm と拡張していた (Fig. 2a, b).

膵液細胞診上, 明らかな悪性所見を認めなかった. 超音波内視鏡下穿刺吸引生検 (endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy ; 以下, EUS-FNAB と略記) では, 炎症細胞浸潤を伴った高度な線維化を認めたが, 核分裂・核異型などの悪性所見はみられなかった (Fig. 3). 以上より, 自己免疫性膵炎と診断し, ステロイド治療 (プレドニゾロン 30mg/日より開始) を開始

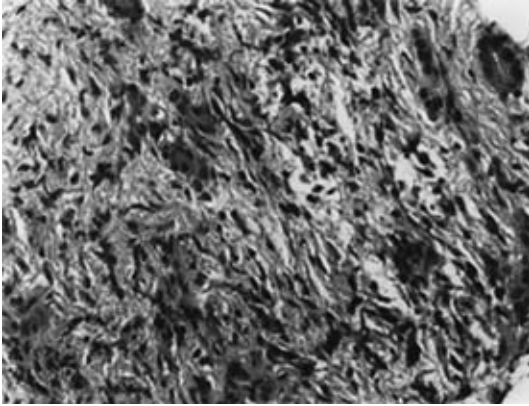
した.

腹部 CT 所見 (ステロイド治療後) : ステロイド治療を開始してから 1 か月後の CT では, 膵頭部体部の腫大は改善したが, 尾部に 30mm 程度の腫瘤を認め, 内部に嚢胞構造が散見され, 造影効果はなかった (Fig. 4a, b).

ERCP 所見 (ステロイド治療後) : 膵内胆管と主膵管の狭窄は改善した. しかし, 尾部の膵管は 2 cm ほど途絶し, 尾側 1.5cm が拡張していた (Fig. 5a, b).

腫瘤の EUS-FNAB で, 中分化管状腺癌と診断され, 平成 16 年 3 月上旬に開腹術を行った.

Fig. 3 Microscopic findings obtained from EUS-FNAB (endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy) showed pancreatic fibrosis with inflammatory cell infiltration ($\times 100$, H-E).



手術所見：腹膜播種・肝転移・リンパ節転移は認めなかった。膵臓は全体に硬く、腫瘍は触知できなかったが、術中エコーにて腫瘍を確認し、2cm離して膵臓を切断した。膵断端は術中迅速病理検査にて癌陰性が確認された。リンパ節は1群のみを郭清した。

切除標本肉眼所見：腫瘍は1.8×1.7cm (TS-1)、腫瘍取扱い規約に準ずると、浸潤型、T1, S(-), RP(-), PV(-), A(-), PL(-), OO(-), N0, M0, StageI, PCM(-), DPM(-)であった (Fig. 6a, b)。

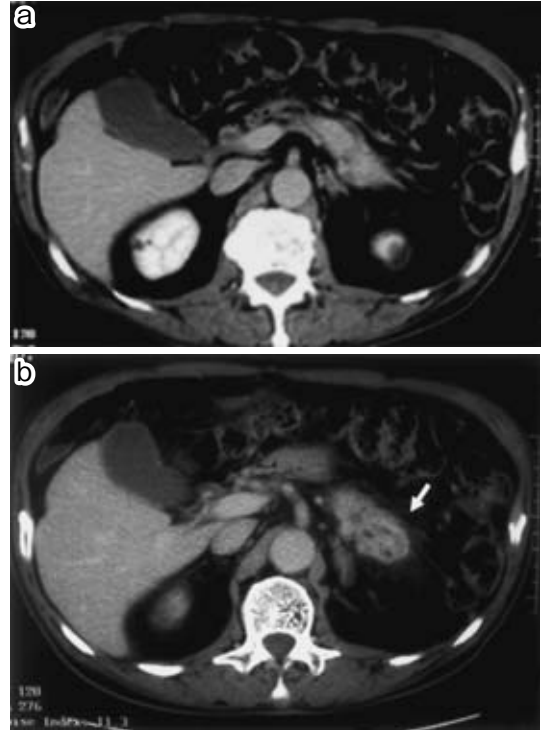
病理組織学的所見：中分化管状腺癌 (Fig. 7a) で、 $\text{INF}\gamma$, scirrhus type, ly3, v3, ne0, mpd (+), pT1, pCH (-), pDU (-), pS (-), pRP (-), pPV (-), pA (-), pPL (-), pOO(-), pPCM(-), pBM(-), pDPM (-), n(-), pStageI と診断された。非癌部の膵組織の一部には線維化と炎症細胞浸潤を認めたが、正常膵構造が比較的保たれていた (Fig. 7b)。

術後経過：術後経過は順調で、食事・投薬による血糖コントロールを行い、術後22日目に退院した。術後12か月目が経過した現在、外来通院にて化学療法を行っている。

考 察

自己免疫性膵炎の存在は1965年に Sarles ら³⁾

Fig. 4 CT demonstrated that steroid therapy improved enlargement of the pancreas head and body (a). However, 30 mm-sized tumor in the tail of pancreas was detected. It included cystic structure without enhanced effect in contrasted CT (b).



が高 γ グロブリン血症を合併した特異な膵炎症例を報告し、その成因に自己免疫的機序の関与を示唆したことから知られるようになった。本邦では1995年に Yoshida ら⁴⁾が自己抗体陽性でステロイド治療が著効を示した慢性膵炎症例を報告し、自己免疫性膵炎としての疾患概念が確立された。日本膵臓学会でも慢性膵炎診断基準において特殊型膵炎として位置づけている。

広義の自己免疫性膵炎は自己免疫関連膵炎や自己免疫関連膵管狭細型膵炎とはほぼ同義の疾患名称で、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ている¹⁾。一方、膵管狭細型膵炎という名称は画像診断上のものであり、明らかな自己免疫現象を示唆する所見を伴わない症例も報告されていることから、自己免疫性膵炎とは必ずしも

Fig. 5 ERCP demonstrated that steroid therapy improved constriction of the common bile duct and the main pancreatic duct (a), but dilatation of distal pancreatic duct was detected (b).

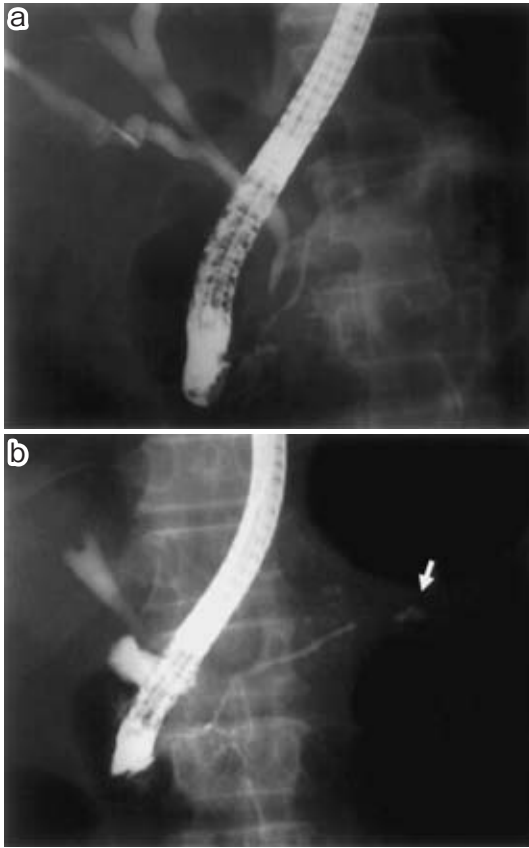
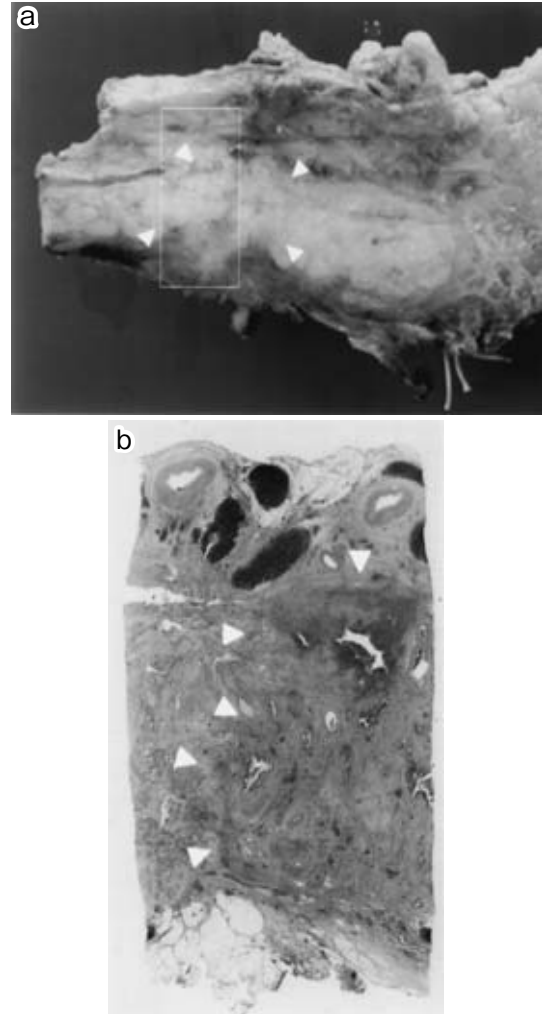


Fig. 6 The resected specimen cut by coronal section along with the main pancreatic duct revealed a 18 × 17 mm-sized tumor, which is detected by arrow head (a). In addition, we showed the extended histopathological findings surrounded by the square (b). The border line between tumor and normal tissue detected unclearly with arrow head.

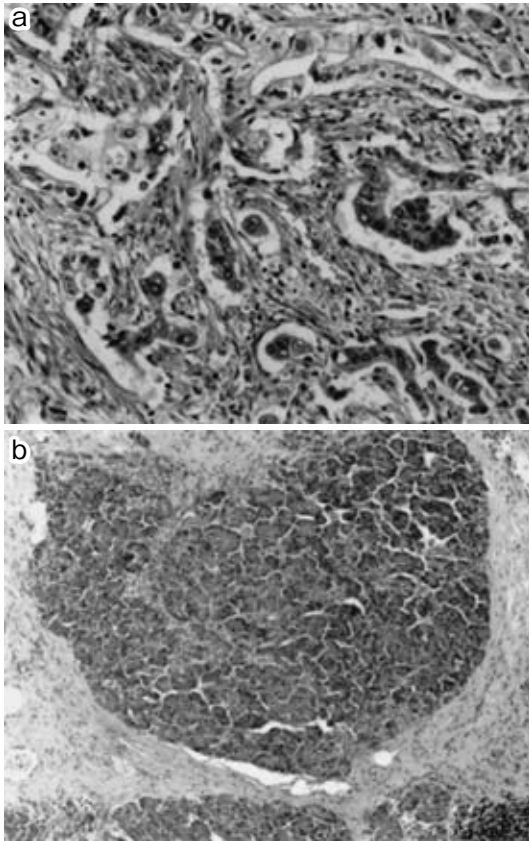


同義語ではない。その一方で、自己免疫現象を伴う膵炎の中には画像上びまん性膵管狭細像を認めないものもあり、自己免疫現象を伴う膵管狭細型膵炎を狭義の自己免疫性膵炎とする方向で確立されつつある⁵⁾⁶⁾。したがって、本症例は狭義の自己免疫性膵炎の範ちゅうに含まれると考えている。

臨床所見として特異的なものはないが、中高年の男性に多く、黄疸を呈することが多い²⁾⁷⁾⁸⁾。また、自己免疫性疾患の合併を認め、特にシェーグレン症候群(14%)や原発性硬化性胆管炎(29%)を合併した症例の報告が多い²⁾⁵⁾。糖尿病に関しては、自己免疫の関与するI型の報告も散見されるが、むしろII型が多く、ステロイド治療により耐糖能

の改善がみられる例もある^{1)8)~10)}。診断基準上では、膵画像検査で主膵管に膵全体の1/3以上の範囲に狭細像を認め、さらに膵臓のびまん性あるいは限局性の腫大を認めることが必須とされている¹⁾。また、血液検査で高 γ グロブリン血症、血中IgG高値、抗核抗体・リウマチ因子・抗ラクト

Fig. 7 Histopathological findings revealed scirrhous typed moderately differentiated tubular-adenocarcinoma (a: $\times 100$, H-E). Outside of the carcinoma, normal pancreas structure was preserved (b: $\times 40$, H-E).



フェリン抗体などの自己抗体陽性を伴うか、病理組織学的にリンパ球・形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認めるかのいずれかを満たした症例を自己免疫性膵炎と診断できる¹⁾。

自験例は膵臓のびまん性腫大、主膵管狭細像を認め、リウマチ因子が陽性で、EUS-FNABで線維化と炎症細胞浸潤を認めたことから、自己免疫性膵炎と診断し、ステロイド治療を実施した。その結果、膵頭部体部の腫大や膵管狭細像は改善したものの、治療前には判然としなかった膵尾部の腫瘍陰影が明瞭となり、生検で膵癌と確定診断できた。当初から膵尾部腫瘍は存在していたが、自己

免疫性膵炎による炎症所見が優位であったために、画像上腫瘍の認識が困難であった。しかし、ステロイド治療が奏効して炎症が消退し、病理組織診断で証明されたように正常膵構造が再構築されたことによって癌の存在が認識可能になったものと推測している。

一般に、自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別は困難なことが多い。実際に、膵癌の可能性が否定できず膵全摘出術などが施行され、術後に自己免疫性膵炎と確定診断された例も散見される^{4)6)11)~14)}。膵癌の手術は侵襲が高度となることが多いが、悪性病変の存在が確実に否定できない場合には手術を選択せざるをえない。今後、自己免疫性膵炎の診断基準が確立され、本症と診断できるようになれば、手術を回避できる症例が増えるであろう。一方、MEDLINEで、「autoimmune pancreatitis」「pancreatic cancer」をkey wordとして、そして医学中央雑誌で、「自己免疫性膵炎」「膵癌」をkey wordとして1983年~2004年までについて検索したところ自己免疫性膵炎に併発した膵癌の報告例は、会議録で2例のみであった。このように自己免疫性膵炎に膵癌が併発する例はまれであるが、自己免疫性膵炎に対する治療に終始して、膵癌の診断・治療が遅れるようなことはあってはならない。本症例は一つの警鐘であり、膵炎症状の消退後も癌の存在を常に念頭におき、厳重に経過観察を行うことが重要と考えられた。

文 献

- 1) 日本膵臓学会自己免疫性膵炎検討委員会：日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年。膵臓 17：585—587, 2002
- 2) 西森 功, 須田耕一, 大井 至ほか：自己免疫性膵炎。日消病会誌 97：1355—1363, 2000
- 3) Sarles H, Sarles JC, Camatte R et al：Observation on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. Gut 6：545—559, 1965
- 4) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al：Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 40：1561—1568, 1995
- 5) 岡崎和一, 浅田全範, 内田一茂ほか：自己免疫性膵炎。胆と膵 23：685—691, 2002
- 6) 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

- 7) 渡辺伸一郎：自己免疫性膵炎. 胆と膵 17 : 239—244, 1996
- 8) Okazaki K, Chiba T : Autoimmune related pancreatitis. Gut 51 : 1—4, 2002
- 9) 鈴木瑞佳, 神澤輝美, 屠 聿揚ほか：膵尾部の限局性腫大消退後, び慢性膵腫大を呈した自己免疫性膵炎の1例. 膵臓 18 : 48—54, 2003
- 10) Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K et al : Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. Lancet 356 : 910—911, 2000
- 11) 桐山勢生, 熊田 卓, 谷川 誠ほか：自己免疫性膵炎の臨床像. 胆と膵 22 : 573—579, 2001
- 12) 中村二郎, 金井彰夫, 濱田洋司ほか：膵癌が疑われた自己免疫性膵炎を合併した糖尿病の1例. 糖尿病 45 : 39—44, 2002
- 13) 藤井 圭, 西山憲一, 出雲明彦ほか：自己免疫性膵炎の1例. 診断病理 20 : 254—258, 2003
- 14) 玄 東吉, 谷畑英一, 林 政澤ほか：膀胱癌に合併した自己免疫性膵炎の1例. 日臨外会誌 65 : 1050—1055, 2004

Case of Pancreatic Tail Cancer Associated with Autoimmune Pancreatitis

Fumio Sakashita, Toshiyuki Tanahashi, Kazuya Yamaguchi,
Shinji Osada, Yasuyuki Sugiyama and Yosuke Adachi

Department of Oncologic Surgery, Gifu University, Graduate School of Medicine

We report a case of pancreatic tail cancer associated with autoimmune pancreatitis. A 72-year-old male referred for detailed examination and radical therapy against suspected pancreatic tumor was found to have a high rheumatoid factor in blood tests and diffuse enlargement of the pancreas without extension of its main duct observed by computed tomography. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography showed diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct and stenosis of the intrapancreatic common bile duct. Under a diagnosis of autoimmune pancreatitis, we conducted medicinal therapy with steroids. After steroid therapy, enlargement of the pancreas head and body was reduced and constriction of the common bile duct and main pancreatic duct improved. The tumor in the tail of the pancreas was enhanced, however, and pathological examination showed moderately differentiated tubular adenocarcinoma, necessitating distal pancreatectomy. To our knowledge, few reports exist of pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis.

Key words : autoimmune pancreatitis, pancreatic cancer, distal pancreatectomy

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 78—83, 2006]

Reprint requests : Fumio Sakashita Department of Oncologic Surgery, Gifu University, Graduate School of Medicine

1-1 Yanagido, Gifu, 501-1194 JAPAN

Accepted : June 22, 2005