

症例報告

限局性主膵管狭細像を呈する自己免疫性膵炎に合併した膵体部癌の1例

神鋼病院外科, 神戸大学大学院医学系研究科病理学分野¹⁾, 埼玉医科大学国際医療センター病理診断科²⁾

西澤 弘泰 藤本 康二 山神 和彦 小柴 孝友
小泉 直樹 山本 正之 森 清¹⁾ 近藤 武史¹⁾
伴 慎一²⁾ 清水 道生²⁾

症例は61歳の男性で、CT・超音波内視鏡検査で膵体部の腫大と、同部位に境界明瞭な直径約3cmの腫瘤・複数の嚢胞形成を認めた。ERCP・MRCPでは膵体部主膵管の限局性狭細化を認めた。血液検査ではIgG4が206mg/dl、Dupan-2が339U/dlと高値を示した。膵腫大、限局性主膵管の狭細化、IgG4高値から自己免疫性膵炎と診断したが、膵体部癌の合併を否定できず、膵体尾部切除術を施行した。病理組織学的に腫瘤部に高分化型浸潤性管状腺癌を、非癌部の小葉間および小葉内に線維化とリンパ球・形質細胞浸潤・リンパ濾胞形成を認め、形質細胞の多くがIgG4陽性であった。典型的な自己免疫性膵炎の主膵管狭細像はびまん性であるが、近年は限局性の症例も報告されている。しかし、自験例のように、限局性主膵管狭細像、特に腫瘤形成像を伴う自己免疫性膵炎の中には膵管癌の合併の可能性もあり、治療方針の決定に際し留意することが重要であると考えられた。

はじめに

自己免疫性膵炎は、その発症に自己免疫機序の関与が推測される特殊な膵炎である。中高年の男性に多く、びまん性の膵腫大や主膵管狭細像を呈し、高 γ グロブリン血症、高IgG(IgG4)血症や自己抗体の存在、ステロイド治療の有効性などが特徴とされ、その疾患概念は比較的新しいものである。臨床診断基準2006¹⁾で、従来びまん性とされていた主膵管狭細像は、限局性であっても自己免疫性膵炎に含まれるようになった。一方、このような限局性膵管狭細像を呈する自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別あるいは合併の問題が注目されている²⁾。今回、自己免疫性膵炎と膵管癌が合併した症例を経験し、自己免疫性膵炎と膵管癌の関連を検討するうえで貴重な症例であると考え報告する。

症 例

患者：61歳、男性
主訴：左上腹部痛

既往歴：30歳時に不完全右脚ブロックを指摘されている。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18年6月、腹部超音波検査で膵体尾部の内部に嚢胞構造を有する腫瘤性病変を指摘された。その後、左上腹部痛も認め入院となった。

入院時現症：貧血・黄疸を認めなかった。腹部は平坦・軟で、腫瘤を触知せず。左上腹部に軽度の圧痛・自発痛を認めた。

入院時血液検査所見：アミラーゼ503IU/l、リパーゼ718IU/l、エラスターゼ-1 2,293ng/dlと上昇していた。糖尿病は認めず、空腹時血糖は94mg/dlであった。CEA・CA19-9は基準値内であったが、Dupan-2は339U/mlと上昇していた。IgGは1,765mg/dl(基準値：870~1,700mg/dl)、IgG4は206mg/dl(cut off値：135mg/dl)と上昇していた。抗核抗体・抗SS-A抗体・抗SS-B抗体は陰性であった。

腹部CT：膵体尾部は高度に腫大していた。門脈相で膵体尾部に軽度の造影効果を認め、内部に直径約3cmの低吸収域を呈する腫瘤とその尾側

<2008年11月19日受理>別刷請求先：西澤 弘泰
〒651-0072 神戸市中央区脇浜町1丁目4番47号
神鋼病院外科

Fig.1 Abdominal CT revealed enlargement of the distal pancreas enhanced slightly in the portal phase, and a low density tumor (arrow 2) with cysts (arrow 1) in the pancreatic body.

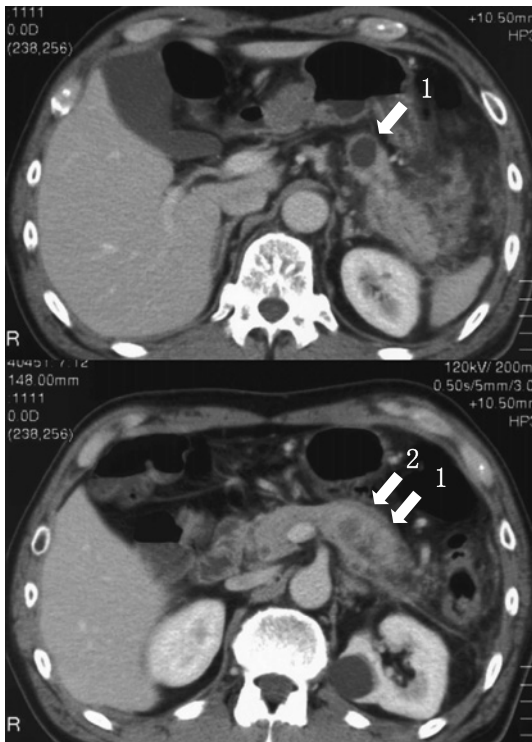
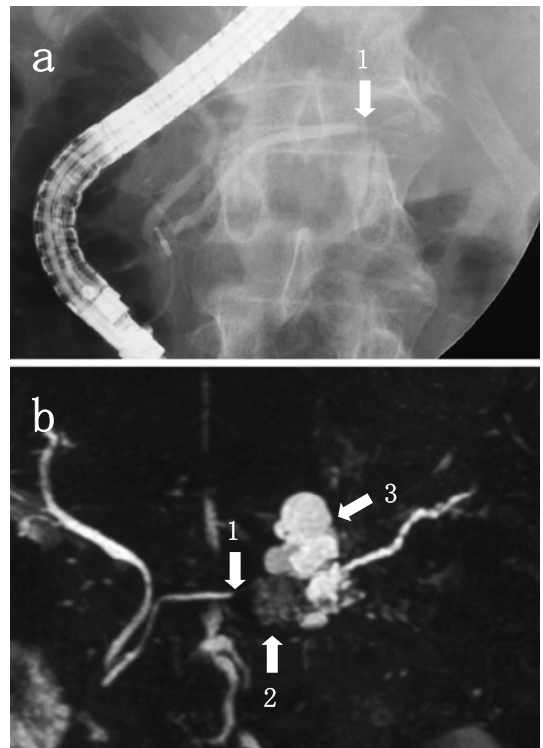


Fig. 2 ERCP (a) and MRCP (b) revealed localized narrowing of the main pancreatic duct (arrow 1), and MRCP(b) revealed tumor (arrow 2) with multiple cysts (arrow 3) in the pancreatic body.



に複数の嚢胞を認めた。膵臓周囲脂肪組織に炎症所見を認めた (Fig. 1)。

超音波内視鏡検査：膵体部に境界明瞭な直径約3cmの腫瘍と多発性の嚢胞を認めた。Penetrating duct signは陰性であった。

ERCP：膵体部に主膵管の高度狭細化を認めた。膵液細胞診は、class I-IIであった (Fig. 2a)。

Magnetic resonance cholangio-pancreatography (以下、MRCP)：ERCPと同様に膵体部主膵管の高度狭細化を認めた。また、膵体部主膵管の狭細部のやや尾側に腫瘍と多発性の嚢胞を認めた。腫瘍より上流の膵管は軽度拡張していた。胆管に異常所見は認めなかった (Fig. 2b)。

以上の所見より、びまん性の主膵管狭細化は認めないが、膵体部主膵管に限局性狭細化を認めた。膵体部の腫大・IgG4高値も認め、自己免疫性膵炎と診断した。一方、腫瘍部の主膵管のpenetrating

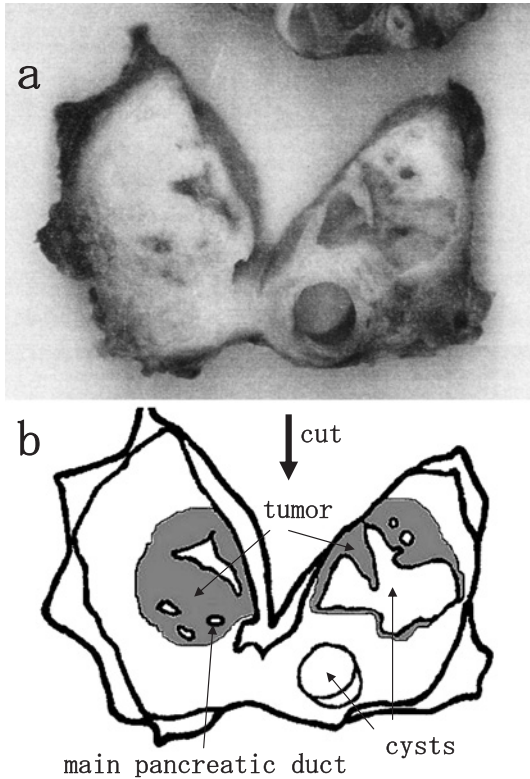
duct signが陰性であったこと、Dupan-2が高値であったことから、膵体部癌の合併が否定できず、さらに嚢胞は膵体部癌による貯留嚢胞の可能性があると判断し開腹手術を施行した。

手術所見：肝転移・腹膜播種は認めなかった。膵体尾部が著明に腫大し、同部位には腫瘍を硬く触知した。腫瘍から約4cm離して膵体尾部切除・脾臓摘出術、D1郭清を施行した。

膵切除標本肉眼検査所見：切除された膵体尾部は腫大し、断面では膵周囲や小葉間に線維化が見られた。膵体部には30×25mm大、白色調の境界不明瞭な腫瘍が見られ、最大25mm大までの嚢胞を複数伴っていた (Fig. 3a, b)。

病理組織学的検査所見：腫瘍部には高分化型管状腺癌の浸潤性増殖を認め (Fig. 4a)、膵癌取扱い規約 (第5版) に準ずると、tub1, INFβ, ly2,

Fig. 3 Resected specimen (a) and scheme (b) revealed a 30 × 25mm tumor with multiple cysts.



v1, ne2, mpd (-), pT2, pN1 (#11dリンパ節), pCH(-), pDU(-), pS(-), pRP(-), pPV(-), pA(-), pPL(-), pOO(-), pPCM(-), pDPM(-), pT2N1M0, pStage IIIと診断した。肉眼的に認めた嚢胞には、癌腺管の一部が嚢胞状の拡張を呈したことによるものと、貯留嚢胞とを認めた。膵管癌の浸潤領域より外側の膵実質組織には、リンパ球・形質細胞の浸潤およびリンパ濾胞形成を伴った膠原線維が錯綜状を呈する線維化巣を小葉間（小葉間膵管周囲）および小葉内に著明に認め、小葉の萎縮・脱落を呈していた（Fig. 4b）。一部には閉塞性静脈炎の所見も認めた。これらの組織像は、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) の所見に相当するものであった³⁾。抗IgG4抗体(clone HP6025; Binding Site, Birmingham, UK; Dilution 1:100)による免疫染色検査では、IgG4陽性形質細胞を多数認

Fig. 4 Pathological findings of the tumor revealed well-differentiated tubular adenocarcinoma with cystic neoplastic glands (a: HE stain × 40). Surrounding area of the tumor revealed interlobular and intralobular fibrosis with lymphoplasmacytic infiltration and lymph follicle formation (b: HE stain × 200). Many infiltrating plasma cells were immunoreactive for IgG4 (c: immunostain × 100).

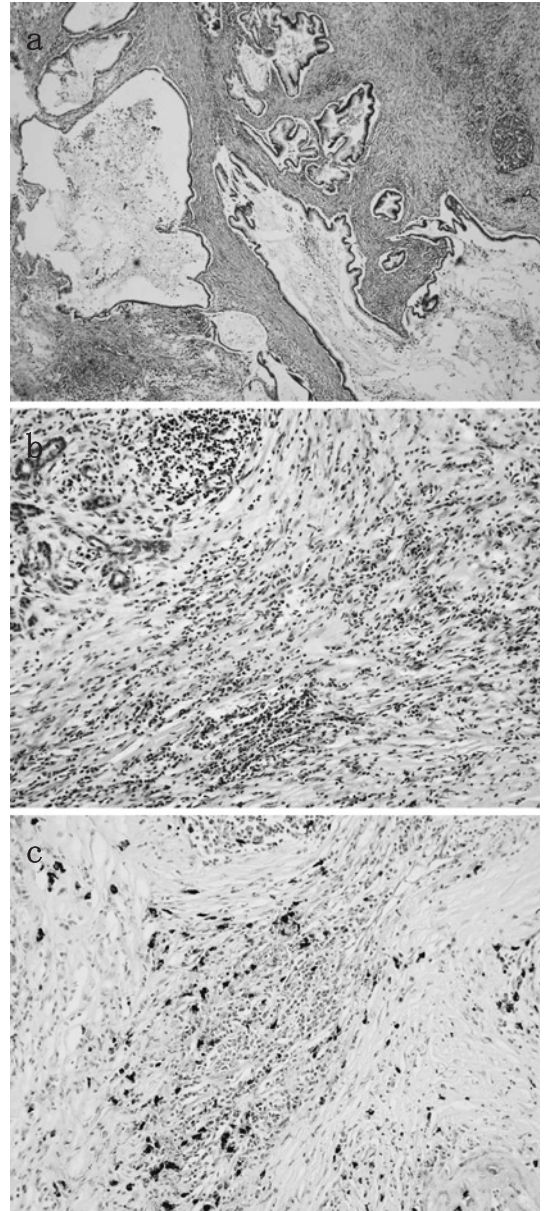
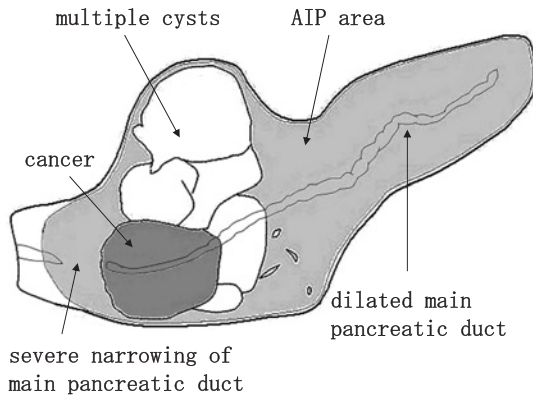


Fig. 5 Reproductive scheme of the resected pancreas revealed the area of AIP, cancer, multiple cysts, and the dilated main pancreatic duct found by pathological examinations.



め (Fig. 4c), Kamisawa ら⁴⁾の基準では“moderate”に相当する程度の浸潤を認めた。以上の臨床・画像検査所見および病理組織学的検査所見より、自験例は自己免疫性膵炎に浸潤性膵管癌を合併したと診断した。膵管癌頭側の主膵管狭細部には自己免疫性膵炎の病理組織学的検査所見を認めたが、膵管癌は認めなかった。主膵管狭細部よりさらに頭側の膵臓切離断端には自己免疫性膵炎の所見を認めなかった。一方、膵尾部には膵体部と同様の自己免疫性膵炎の所見を認めた (Fig. 5)。

術後経過は良好で、IgG・IgG4は術後4か月目までに基準値内に低下し、現在まで自己免疫性膵炎の再燃はなく基準値内を維持している。膵癌に対してはGemcitabineの投与を行い経過観察中である。

考 察

自己免疫性膵炎は、本邦では1995年にYoshida ら⁵⁾が提唱し、主膵管系全体が狭窄し、自己免疫機序の関与が疑われる慢性膵炎の特殊型と分類された⁶⁾。自己免疫性膵炎診断基準2002⁷⁾が発表され、膵腫大とびまん性の主膵管狭細像が特徴的な、自己免疫機序の関与が疑われる膵炎で、主膵管狭細像は膵全体の3分の1以上の範囲とされた。主膵管狭細像をびまん性のものと定義した理由は、膵癌や胆管癌との除外診断を確実にするためであった⁷⁾。しかし、限局性の主膵管狭細像を示し、診断

基準では非典型例でありながら自己免疫性膵炎を呈する症例も報告されるようになった⁸⁾⁹⁾。このため、改訂された臨床診断基準2006¹⁾では、主膵管の狭細像が全膵管長の3分の1以下の限局性病変であっても、自己免疫機序の関与に特徴的な所見を認めれば、自己免疫性膵炎と診断可能になった。

限局性の主膵管狭細像を呈する自己免疫性膵炎の中には、腫瘤形成を呈するものが多く認められる^{8)~10)}。桐山ら¹¹⁾は、非アルコール性腫瘤形成型膵炎症例の検討で、高IgG血症・高IgG4血症・高γグロブリン血症・自己抗体陽性を高率に認め、腫瘤部の病理組織学的検査所見で、著明な炎症細胞浸潤や小葉の高度な線維化などの自己免疫性膵炎の組織学的検査所見と共通する所見を認めたと報告している。このことから、従来非アルコール性腫瘤形成型膵炎と考えられていた症例の中には自己免疫性膵炎が含まれていた可能性が示唆される。さらに、非アルコール性腫瘤形成型慢性膵炎の中には、画像検査所見のみでは膵管癌との鑑別が困難な症例があり、膵切除による病理組織学的検索を必要とする症例も多く認められている¹²⁾。

自験例では、画像検査で膵体部の腫大と同部位の主膵管の高度な狭細化、および複数の嚢胞形成を伴う腫瘤を認めた。血清IgG4が206mg/dlと高値のため、自己免疫性膵炎と診断した。しかし、膵体部腫瘤のやや上流に複数の嚢胞形成が認められ、これが膵管癌に伴う貯留嚢胞の可能性があったこと、膵管癌の腫瘍マーカーであるDupan-2が339U/mlと高値を示したことから、膵体部癌の合併が否定できないと考えた。

血清IgGのサブクラスであるIgG4は自己免疫性膵炎の診断に際して特異性に優れると報告され¹³⁾、自験例でも高値を示した。しかし、膵管癌患者の約10%に高IgG4血症を認めたとの報告があり¹⁴⁾、さらに膵管癌に随伴した膵炎による線維化巣に形質細胞浸潤を来し、IgG4陽性形質細胞が増加している症例があることも報告されている¹⁵⁾。これらを考慮すると、腫瘤形成を伴う自己免疫性膵炎と診断した症例では、高IgG4血症を認めた場合でも、膵管癌との鑑別、あるいは自験例のように腫瘤部に膵管癌の合併がないかを慎重に

判断する必要がある。

今回、PubMedで「autoimmune pancreatitis」「pancreatic cancer」を、医学中央雑誌で「自己免疫性膵炎」「膵癌」をそれぞれkey wordとして1983年～2008年の期間で検索したところ、自己免疫性膵炎と膵癌の合併例の報告は、論文では2例¹⁶⁾¹⁷⁾のみであった。第1例は、自己免疫性膵炎に対してステロイド治療施行後、浮腫・膵管狭細像が改善した結果、膵尾部癌を認めた症例で、膵尾部切除術が施行されている。第2例は、ステロイド治療で寛解中の自己免疫性膵炎に膵体部癌を認めた症例で、腹膜播種を認め化学療法が施行されている。2例とも主膵管狭細像はびまん性で、自己免疫性膵炎の治療開始後に膵癌を診断されており、ステロイド治療の際は慎重な経過観察が重要と思われる。

自己免疫性膵炎が膵癌の危険因子となるかは、合併例の報告が少なく不明であるが、一般に危険因子としての認識は低いと考えられている²⁾。しかし、自己免疫性膵炎の長期経過例には通常の慢性膵炎に進展する症例もあり、このような場合には発癌と関連する可能性もあると考えられる²⁾。

自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別には難渋する場合が多い。しかし、自験例のようにまれではあるが合併の可能性があり、このことも考慮して診断・治療を行う必要があると考えられた。

文 献

- 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会：自己免疫性膵炎臨床診断基準2006。膵臓 21：395—397, 2006
- 岡崎和一，内田一茂，蜂嶺大作ほか：自己免疫性膵炎は膵癌に関連するの。臨消内科 22：1023—1028, 2007
- 能登原憲司：自己免疫膵炎の用語の整理と外国との比較。肝・胆・膵 50：547—553, 2005
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al：Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. Gut 52：683—687, 2003
- 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
- 日本膵臓学会慢性膵炎診断基準検討委員会：日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準。膵臓 10：113—115, 1995
- 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準検討委員会：日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002。膵臓 17：585—587, 2002
- 稲垣光裕，後藤順一，鈴木茂貴ほか：膵癌の合併が疑われた自己免疫性膵炎の1例。膵臓 22：479—487, 2007
- 尾崎 岳，高井惣一郎，里井壮平ほか：腫瘍形成性膵炎の形態を呈した自己免疫性膵炎と考えられた1例。膵臓 19：425—431, 2004
- 山田由美，池田光之，山代 豊ほか：定期的な検診によって発見された限局性自己免疫性膵炎の1例。胆と膵 27：101—105, 2006
- 桐山勢生，熊田 卓，谷川 誠ほか：自己免疫性膵炎(腫瘍形成型)と膵癌の鑑別点。胆と膵 26：773—779, 2005
- 桐山勢生，熊田 卓，谷川 誠：腫瘍形成型膵炎からみた自己免疫性膵炎。消化器科 41：257—264, 2005
- 川茂 幸，浜野英明，越知泰英ほか：自己免疫性膵炎とIgG4。日消誌 102：296—302, 2005
- Ghazale A, Smyrk TC, Levy MJ et al：Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 102：1646—1653, 2007
- 能登原憲司，小嶋基寛，伴 慎一ほか：膵癌に随伴する組織学的変化は、自己免疫性膵炎に類似することがある。膵臓 22：316, 2007
- 坂下文夫，棚橋利行，山口和也ほか：自己免疫性膵炎に併発した膵尾部癌の1例。日消外会誌 39：78—83, 2006
- Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M et al：Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med 47：151—155, 2008

A Case of Pancreatic Body Cancer Associated with Autoimmune Pancreatitis with Localized Narrowing of the Main Pancreatic Duct

Hiroyasu Nishizawa, Koji Fujimoto, Kazuhiko Yamagami, Takatomo Koshihara,
Naoki Koizumi, Masayuki Yamamoto, Kiyoshi Mori¹⁾, Takeshi Kondo¹⁾,
Shinichi Ban²⁾ and Michio Shimizu²⁾

Department of Surgery, Shinko Hospital

Division of Pathology, Kobe University¹⁾

Department of Pathology, Saitama Medical University International Medical Center²⁾

We report a case of pancreatic body cancer associated with autoimmune pancreatitis (AIP) with localized narrowing of the main pancreatic duct. A 61-year-old man admitted to evaluate a pancreatic body tumor was found in abdominal CT and endoscopic US to have an enlarged pancreatic body and a pancreatic body tumor with multiple cysts. ERCP and MRCP showed severe localized narrowing of the main pancreatic duct in the pancreatic body. Serum IgG4 and Dupan-2 were high. Based on these results and a diagnosis of AIP with high suspicion of pancreatic body cancer, we conducted distal pancreatectomy. Pathological examination showed well-differentiated tubular adenocarcinoma within the tumor, together with fibroinflammatory lesions with infiltration of IgG4-positive plasma cells surrounding the tumor and compatible with AIP. In addition to AIP cases with localized narrowing of the main pancreatic duct reported, our case suggests AIP might coexist with pancreatic cancer.

Key words : autoimmune pancreatitis, IgG4, pancreatic cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 42 : 516—521, 2009]

Reprint requests : Hiroyasu Nishizawa Department of Surgery, Shinko Hospital
1-4-47 Wakinohama-cho, Chuo-ku, Kobe, 651-0072 JAPAN

Accepted : November 19, 2008