

EUS-FNAにて診断し得た自己免疫性膵炎から膵癌を発症した一例

矢野 怜* 横田 智行 佐藤 香織
奥嶋 優介 青野 通子 越智 裕紀
畔元 信明 眞柴 寿枝 上甲 康二

要 旨

症例は73歳男性。2011年66歳時に口渇、体重減少で当科を受診した。造影CTではソーセージ様の膵腫大やcapsule-like rimを認め、血清IgG4が高値であったことから自己免疫性膵炎 Autoimmune pancreatitis (AIP)と診断した。PSLを30mg/日で導入し、膵腫大の改善を認め、以後は漸減して5mg/日で維持していた。2017年に腹痛および倦怠感を主訴に近医を受診。閉塞性黄疸を指摘され当科へ紹介となった。造影CTで膵頭部に動脈相で低吸収となる腫瘍性病変を認め精査目的に入院した。血液検査でCA19-9の上昇、血清IgG4高値、肝胆道系酵素の上昇を認め、超音波内視鏡 Endoscopic UltraSound (EUS)で膵頭部に低エコー腫瘍を認めた。AIPの増悪による炎症性腫瘍や膵癌が疑われたため同部位に対して超音波内視鏡下穿刺吸引法 Endoscopic UltraSound-guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA)で生検を行った。病理結果では中～低分化の腺癌を認め、膵頭部癌 (cT3N1M0)と診断し亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施行した。切除標本の病理組織では未分化腺癌であり、その周囲には繊維化を伴う膵実質の萎縮やリンパ球および形質細胞の浸潤を認め、免疫染色では背景膵にIgG4陽性細胞を多数認めた。以上よりAIPを背景に発症した膵癌と診断した。

はじめに

自己免疫性膵炎 Autoimmune pancreatitis (AIP)は発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎であり、その典型像はびまん性の膵腫大である。しかしながら、限局性の場合には腫瘍様の形態を呈することがあり、膵癌との鑑別が重要である。2013年の日本膵臓学会のガイドラインでも腫瘍形成性AIPは内視鏡的逆行性膵管造影による膵液細胞診や擦過細胞診、あるいはEndoscopic UltraSound-guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA)による組織診断を推奨している。本症例はAIPからの発症の症例であるが、同様の報告は未だ少なく稀な病態と考えられるため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

73歳 男性

主 訴：腹痛，倦怠感

現病歴：2011年66歳時に体重減少・口渇で当科を受診した。血糖値822mg/dLと著明な高血糖を認め、造影CTで膵臓のソーセージ様の腫大や被膜様構造 (capsule-like rim)を認め、MRCPでは主膵管の狭細化を認めた。血清IgG4 507mg/dLと高値であった。Endoscopic UltraSound (EUS)では斑状高エコーを認め、AIPの典型像であった。膵頭部よりEUS-FNAを行ったところ、悪性所見は認めず、花筵様の繊維化と免疫染色でIgG4陽性細

胞を少数ながら認め、AIPと診断した。PSLを30mg/日で開始し、漸減し5mg/日で維持していた。

血清IgG4は一時的に200mg/dL程度まで低下したが、その後再上昇していた。しかしながら画像上の再発を疑う所見もなく、自覚症状もないことから維持量を継続していた。

初診時より6年後に、腹痛および倦怠感を主訴に近医を受診。閉塞性黄疸を指摘され当科へ紹介された。造影CTで膵頭部に15mm大の低吸収腫瘤を認め、膵癌が疑われ精査加療目的に入院となる。

既往歴：白内障、高血圧

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙歴 20歳～63歳までは20本/日。以降は禁煙。飲酒歴 20歳～63歳まではビール350mL/日。以降禁酒。

現症：眼球結膜黄染あり。眼瞼結膜貧血なし。呼吸音清。心雑音なし。腹部は平坦、軟、圧痛なし。その他特記事項はなし。

入院時血液検査所見：直接ビリルビン4.3mg/L, AST 316 U/L, ALT 704 U/L, ALP 2,205 U/L, γ -GTP 1317 U/Lと胆道系優位の肝障害あり。CA 19-9は298 U/mL, 血清IgG4 853 mg/dLと高値であり空腹時血糖値822 mg/dLと高値であった。その他は特記事項なし。



Fig. 1

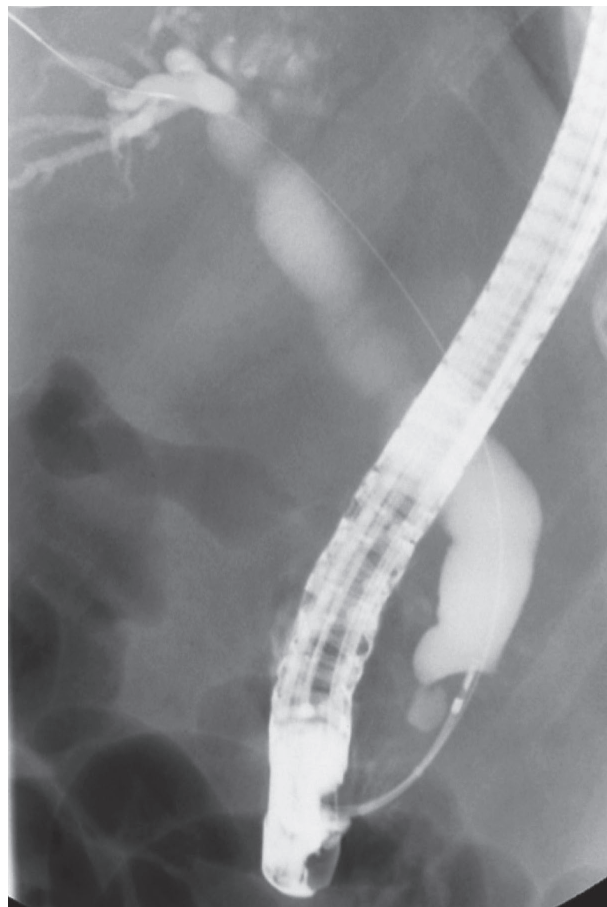


Fig. 2

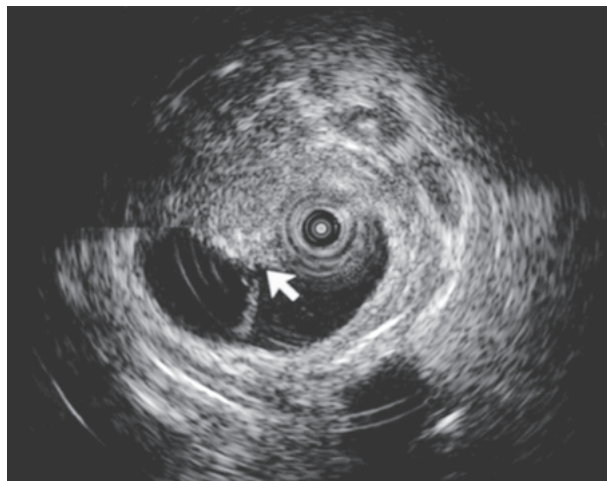


Fig. 3

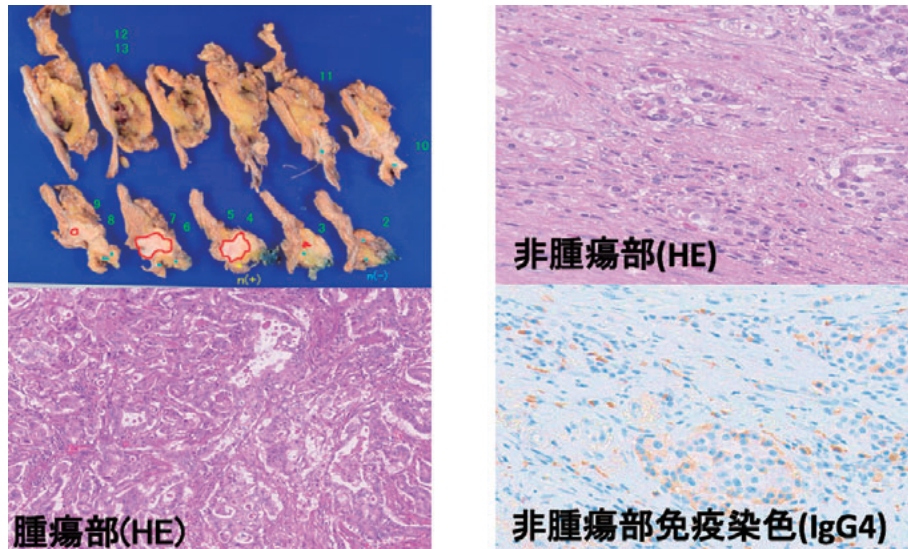


Fig. 4

入院時造影 CT 所見 (Fig. 1) : 膵頭部に 15 mm 大の造影不良域があり, 同部より上流の総胆管・主膵管の拡張を認める.

入院時 EUS 所見 (Fig. 2) : 膵頭部に約 15 mm 大の低エコー腫瘤を認め, 同部はソナゾイド造影で周囲と同程度の染まりを認める.

入院時 ERCP 所見 (Fig. 3) : 遠位側胆管に急峻な狭窄あり. 管腔内超音波検査 Intraductal ultrasonography (IDUS) で胆管壁外に腫瘍性病変を認める. 胆管は膵内胆管より上流は著明に拡張しており, 最大で 15 mm まで拡張を認めた. 膵管造影は不成功であった.

経過: 画像所見より膵癌を疑ったが, AIP の増悪による炎症性腫瘤との鑑別が必要と考えられたため, 膵頭部の腫瘍性病変に対して EUS-FNA を施行した. 病理結果では中～低分化の腺癌を認め, 膵頭部癌 (cT3N1M0, cStage IIB: 取り扱い規約第 7 版) と診断. 当院外科で亜全胃温存膵頭部十二指腸切除術を施行した.

病理組織検査所見 (Fig. 4) : Ph, TS2 (25 mm), infiltrative type, adenocarcinoma, poorly differentiated, pT3, int, INF β , Ly0, v2(VB), nel, mpd0, pCH1, pS0, pPL0, pOO0, pBCM0, pR0, pN1a [#13 (1 個), #17 (-), #8 (0/0)], pStage IIB.

切除病理標本では腫瘍は未分化型腺癌であり, 腫

瘍周囲の膵実質には繊維化を伴う膵実質の萎縮や, リンパ球および形質細胞の浸潤を認めた. また, 免疫染色で背景膵に IgG4 陽性細胞を認めた.

以上より AIP を背景に発症した膵癌と考えられた.

術後補助化学療法は本人が希望されなかったため行っていないが, 2018 年 8 月時点で再発なく経過している.

考 察

AIP とは, 膵腫大や主膵管の不整狭窄を画像的な特徴とする自己免疫性疾患である. 診断基準が日本膵臓学会より 2011 年に公表されている (Table 1). 血清 IgG4 が高値を呈することが多く, 組織学的には花筵様の繊維化や IgG4 陽性形質細胞の浸潤などを認める. 現在では膵単独の病変ではなく, IgG4 関連疾患の膵病変と位置付けられており, 胆管狭窄などの膵外病変を伴う事がある. ステロイド治療が有効だが, 中止により再発するリスクがあるため, 3 年以上の長期投与が推奨されている. 膵炎として腹痛で発症することが多いが, 本症例のように倦怠感や口渇感を契機に受診することもしばしばあり, 胆道系酵素の上昇や閉塞性黄疸・糖尿病などを指摘されることから, 膵癌や胆管癌も鑑別に挙げられることが多い¹⁾. AIP と膵癌の関連に関しては

Table 1

- A. 診断項目
- I. 膵腫大：
 - a. びまん性腫大 (diffuse)
 - b. 限局性腫大 (segmental/focal)
 - II. 主膵管の不整狭細像：ERP
 - III. 血清学的所見
 - 高 IgG4 血症 (≥ 135 mg/dl)
 - IV. 病理所見：以下の①～④の所見のうち、
 - a. 3つ以上を認める
 - b. 2つを認める
 - ①高度のリンパ球，形質細胞の浸潤と，繊維化
 - ②強拡大視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
 - ③花筵状繊維化 (storiform fibrosis)
 - ④閉鎖性静脈炎 (obliterative phlebitis)
 - V. 膵外病変：硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎，後腹膜繊維症
 - a. 臨床的病変

臨床所見および画像所見において，膵外胆管の硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎 (Mikulicz 病)，あるいは後腹膜繊維症と診断できる。
 - b. 病理学的病変

硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎，後腹膜繊維症の特徴的な病理所見を認める
- B. 診断
- I. 確診
 - ①びまん型

Ia + \langle III/IV b/V/(a/b) \rangle
 - ②限局性

Ib + II + \langle III/IV b/V/(a/b) \rangle
の 2つ以上

または

Ib + II + \langle III/IV b/V/(a/b) \rangle +
オプション
 - ③病理組織学的確診

IV a
 - II. 準確診

限局性：
Ib + II + \langle III/IV b/V/(a/b) \rangle
 - III. 疑診

びまん型：Ia + II + オプション
限局性：Ib + II + オプション

未だ不明な点が多い。2006年～2018年までに国内・国外で報告されている症例は医学中央雑誌および Pubmed で自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis) と膵癌 (pancreatic cancer) をキーワードに検索したところ、30例の報告があった^{2)～27)}。それらのうち詳細な検討が可能であった15例の症例においては AIP 発症後平均4.5年で発癌していた。これは一般的な慢性膵炎からの発癌が10～20年であること²⁸⁾と比べると、比較的早期であった。AIPにおける悪性腫瘍合併のメカニズムとして持続性の炎症が発癌を誘発する炎症性発癌以外に、IgG4高値それ自体が発癌のリスクを上昇させている可能性²⁹⁾が考えられており、それがAIPからの発癌が比較的早期である一因かもしれない。

実際に、自験例含め検索しえた AIP の経過中に発癌した15例の症例のうち発癌時の血清 IgG4 の記載があった4例ではその上昇を認めており、経過中の血清 IgG4 高値が発癌を促進していた可能性が考えられたが、悪性腫瘍が paraneoplastic syndrome として自己免疫疾患を誘発する可能性についての報告もあるため³⁰⁾、IgG4 高値が癌の原因でなく結果であった可能性もあると思われる。

結 語

AIP 発症から6年の経過で膵癌を合併した1例を経験した。慢性炎症により膵癌を発症する可能性があり、特に IgG4 が高値持続もしくは低値から高値に転ずるような症例では、慎重な

経過観察が必要と思われた。

文 献

- 1) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会：自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013. 膵臓 **28**：35-101, 2013.
- 2) Inoue H. *et al.*: A case of pancreas cancer with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* **33**: 208-209, 2006.
- 3) 坂下文夫ほか：自己免疫性膵炎に併発した膵尾部癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌 **39**：79-83, 2006.
- 4) 田中滋城ほか：自己免疫性膵炎の治療指針の検討と長期予後調査. 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究平成17年度総括. 分担研究報告書：217-220, 2006.
- 5) Ghazale A, Chari S.: Is autoimmune pancreatitis a risk factor for pancreatic cancer. *Pancreas* **35**: 376, 2007.
- 6) Kubota K. *et al.*: Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* **66**: 1142-1151, 2007.
- 7) Fukui T. *et al.*: Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med* **47**: 151-155, 2008.
- 8) Witkiewicz AK. *et al.*: Synchronous autoimmune pancreatitis and infiltrating pancreatic ductal adenocarcinoma: case report and review of the literature. *Hum Pathol* **39**: 1548-1551, 2008.
- 9) 飯田 洋ほか：自己免疫性膵炎に併発した膵尾部癌の1例. 膵臓 **23**：608-614, 2008.
- 10) 西澤弘泰ほか：限局性主膵管狭窄像を呈する自己免疫性膵炎に合併した膵体部癌の1例. 日本消化器外科学会雑誌 **42**：516-521, 2009.
- 11) Motosugi U. *et al.*: Small invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas associated with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Pathol Int* **59**: 744-747, 2009.
- 12) 柿木啓太郎ほか：IgG4関連硬化性疾患（自己免疫性膵炎，硬化性胆管炎）に合併した膵癌，下部胆管癌の1切除例. 手術 **64**：1333-1337, 2010.
- 13) Loos M. *et al.*: Autoimmune pancreatitis complicated by carcinoma of the pancreatobiliary system: a case report and review of the literature. *Pancreas* **38**: 890-895, 2009.
- 14) 里吉梨香ほか：浸潤性膵管癌にIgG4関連自己免疫性膵炎と硬化性胆管炎を合併した1症例. 日本消化器外科学会雑誌 **45**：497-503, 2012.
- 15) 井上匡央ほか：1型自己免疫性膵炎に併発した膵頭部癌の1例. 日本消化器内視鏡学会雑誌 **56**：1788-1796, 2014.
- 16) 川本祐介ほか：1型自己免疫性膵炎を伴った膵腺扁平上皮癌の1例. 膵臓 **32**：736-742, 2017.
- 17) Ikeura T. *et al.*: Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: A single-center experience. *Pancreatology* **14**: 373-379, 2014.
- 18) 青山 徹ほか：自己免疫性膵炎の経過観察中に発症した膵癌の1例. 癌と化療 **43**：1289-1291, 2016.
- 19) 小泉光仁ほか：自己免疫性膵炎の経過中に発見された膵頭部癌多発肝転移の1例. 膵臓 **30**：487, 2015.
- 20) 畑中 健ほか：自己免疫性膵炎（AIP）に合併した膵癌の1例. *Progress of Digestive Endoscopy* **86**：102, 2014.
- 21) Nakano E. *et al.*: A case of autoimmune pancreatitis concomitant with a main duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreatology* **16**: 135, 2016.
- 22) Yoshikawa S. *et al.*: A case of pancreatic cancer complicated with IgG4 related ureteral tumor mass and AIP; *Pancreatology* **16**: 136, 2016.
- 23) 前田徹也ほか：自己免疫性膵炎に発生した膵頭部癌の1例. 膵臓 **32**：617, 2017.
- 24) 柿崎泰明ほか：自己免疫性膵炎に併発したPanIN-3の1例. 日本消化器外科学会雑誌 **114**：1023-1030, 2017.
- 25) 柿崎泰明ほか：自己免疫性膵炎の寛解状態における膵癌. 膵臓 **32**：432, 2017.
- 26) 岐部 晋ほか：分枝型膵管内乳頭粘液性腫瘍に合併した自己免疫性膵炎の一切除例. 膵臓 **32**：87-92, 2017.
- 27) 高野裕一ほか：自己免疫性膵炎様の間質を伴ったPancreatic intraepithelial neoplasiaの一例. 膵臓 **30**：508, 2015.
- 28) Kudo Y. *et al.*: Incidence of and risk factors for developing pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* **58**: 609-611, 2011.
- 29) Asano J. *et al.*: Association between Immunoglobulin G4-related disease and malignancy within 12 years after diagnosis: an analysis after longterm followup. *J Rheumatol* **42**: 2135-2142, 2015.
- 30) Bernatsky S. *et al.*: Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* **18**: 129-134, 2006.

A case of pancreatic cancer concomitant with autoimmune pancreatitis that was diagnosed by EUS-FNA

Ryo YANO*, Tomoyuki YOKOTA, Kaori SATO, Yusuke OKUJIMA, Michiko AONO,
Hironori OCHI, Nobuaki AZEMOTO, Toshie MASHIBA and Kouji JOKO

*Center for Liver-Biliary-Pancreatic Diseases, Matsuyama Red Cross Hospital

A 73-year-old man, who had been diagnosed with autoimmune pancreatitis (AIP) visited to our hospital because of an abdominal pain, fatigue and jaundice six years after his diagnosis of AIP.

He underwent contrast-enhanced computed tomography scan of the abdomen, which revealed a 15 mm tumor in the pancreatics head. His serum IgG4 levels were also elevated.

Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration revealed that the tumor was an adenocarcinoma and the pancreatic tissue was atrophied due to AIP. Therefore, he was diagnosed with pancreatic cancer against a background of AIP and underwent pancreaticoduodenal resection. Postoperative chemotherapy was not done because he did not agree it. He has not had a recurrence until now.

Pancreatic cancer with AIP is rare. we believe that serum IgG4 levels may play a role in cancer causation in this situation.