論 文 の 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名	倉　石　康　弘
論文審査担当者	主　査　　藤 永 康 成 副　査　　副 島 雄 二・ 鷲 塚 伸 介

論 文 題 目

Corticosteroids prevent the progression of autoimmune pancreatitis to chronic pancreatitis

（ステロイドは自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展を予防する）

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)は、血中 IgG4 高値、画像所見における膵腫大・膵管狭細化、病理所見における著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする。AIP は病変局所の著明なリンパ球・形質細胞浸潤とステロイド(PSL)治療に対する良好な反応性から以前は急性期の病態と考えられていたが、症例の蓄積とともに膵石灰化や膵萎縮など慢性期の病態に移行する症例があることがわかってきた。我々は、AIP が膵頭部腫大や主膵管狭細化に伴う膵液鬱滞を機序に長期経過で高度膵石灰化を主体とした慢性膵炎へ進展しうることを報告してきた。AIP における PSL 治療の適応は黄疸や腹痛などの症状を呈する症例である。PSL 投与により膵腫大や主膵管狭細化は短期間で改善し、AIP に伴う諸症状も改善するため、短期的な予後は良好である。しかし、慢性膵炎の合併など長期予後に対する効果は十分には明らかになっておらず、AIP の慢性膵炎への進展予防に PSL 投与が有用であるかどうかを明らかにするために本検討を行った。【方法】1996～2018 年に当院で診療し、1 年以上経過観察した AIP 患者 145 例(男性 107 例、年齢中央値 67 歳、観察期間中央値 78 ヶ月)を対象とした。慢性膵炎の確診所見である主膵管内結石や膵全体のびまん性石灰化を CT にて認めた症例を高度石灰化と定義し、後方視的に以下の検討を行った。1)高度石灰化を合併した AIP 患者の膵内外分泌能や合併症の頻度、2)Kaplan-Meier 曲線を用いた PSL 投与の有無による高度石灰化合併率の比較、3)多変量解析(COX 比例 Hazard 解析)による高度石灰化進展に関連する因子の検証、4)PSL 投与群における治療抵抗因子の検証。【結果】1)AIP 患者 145 例のうち高度石灰化への進展を 19 例(13%)に認めた。高度石灰化進展例の便中エラスターゼ中央値は 68μg/g と低く、73%に膵外分泌能の低下(便中エラスターゼ値<200μg/g)を認めた。膵内分泌能に関しては、高度石灰化進展例のうち 17 例(90%)が糖尿病を合併し、41%でインスリン分泌能の低下があり、7 例でインスリン治療を要した。合併症は仮性嚢胞を 5 例、急性膵炎を 2 例に認め、膵癌の合併例はおらず、膵石治療として 8 例に体外衝撃波破砕療法、1 例に手術を施行した。2) Kaplan-Meier 曲線を用いた解析では、PSL 投与群は非投与群と比較して有意に高度石灰化合併率が低かった(ハザード比[HR] 0.33、95%信頼区間[CI] 0.12-0.94; p=0.0379)。膵頭部腫大は AIP における慢性膵炎進展の危険因子と報告されており、その有無で患者を分けると診断時に膵頭部腫大を伴っていた症例でのみ高度石灰化の合併を認めた。そこで、診断時に膵頭部腫大を伴った 95 例のみを対象として検討したところ、PSL 投与群は非投与群と比較して有意に高度石灰化合併率が低かった(HR 0.18、95%CI 0.07-0.52; p＜0.001)。診断時に膵頭部腫大を伴わなかった症例では高度石灰化の合併を認めなかったことから、以下の検討はリスク集団である診断時膵頭部腫大例のみを対象とした。3)高度石灰化合併に関連する独立した因子を評価するため多変量解析を行ったところ、高度石灰化の合併は PSL 投与群で有意に低く(HR 0.11、95%CI 0.03-0.34; p<0.001)、診断時に主膵管拡張を認めた症例で有意に高かった(HR 4.02、95%CI 1.43-11.7; p=0.009)。4)PSL 治療の抵抗因子を評価するため、PSL 投与群の中で高度石灰化合併例と非合併例の背景因子を比較したところ、再燃例で有意に高度石灰化の合併率が高かった(p=0.005)。【結論】高度石灰化に進展した AIP では通常の慢性膵炎と同様膵内外分泌能の低下や仮性嚢胞・急性膵炎などの合併症を認め、臨床的に問題となる。PSL 治療は慢性膵炎への進展予防に有用であり、特にリスク集団である膵頭部腫大例を対象とした治療は効果が高い。一方で再燃は PSL 治療の抵抗因子であり、再燃を予防するための治療戦略も必要である。診断時に膵頭部腫大と主膵管拡張を伴った症例では慢性膵炎進展のリスクが特に高いことから PSL 治療導入の適応となる可能性がある。