

免疫性胰臟炎之診斷及治療——醫學中心之經驗

林彥至 顏旭亨 蘇維文 孫茂勝 林國川

彰化基督教醫院 胃腸肝膽科

摘要

長久以來，免疫性胰臟炎相對難以診斷，尤其是局部性免疫性胰臟炎(focal type autoimmune pancreatitis)與胰臟腫瘤的鑑別有一定的難度。因此有不少病例是在開刀之後才確診。雖然日本、韓國以及歐美已經確立各自的診斷準則，在台灣的診斷率卻不高。探其原因，一方面可能是因為臨床醫師及放射科醫師在見到胰臟局部性病灶時有時未將本疾病納入鑑別診斷，另一方面可能是因為內視鏡超音波下導引下抽吸術及內視鏡超音波導引下切片術尚未普及，導致本疾病的診斷率偏低。本研究旨在分析本院確診之病例，以供臨床醫師在診斷及治療此疾病時參考。

關鍵詞：免疫性胰臟炎 (Autoimmune pancreatitis)
IgG4 硬化性膽管炎 (IgG4 sclerosing cholangitis)
內視鏡超音波 (Endoscopic ultrasound)

引言

免疫性胰臟炎 (Autoimmune pancreatitis, AIP) 這個名詞，於 1995 年首次由日本的吉田仁等人首次提出¹。因為其疾病的稀少性，以及影像上有時與胰臟的惡性腫瘤難以區分，在診斷上較為困難。因此，大約有 2%-6% 的免疫性胰臟炎被當作惡性腫瘤開刀，開完後才發現是免疫性的疾病。本文將剖析本醫學中心過去 7 年來確診為免疫性胰臟炎的案例，探討台灣免疫性胰臟炎的特徵，期能正確的診斷免疫性胰臟炎，以避免無謂的手術。另外，眾所皆知類固醇療法是免疫性胰臟炎的基石，但是很多病患會在停藥後復發。本文亦將探討如何預測停藥後是否會復發，以避免影響病患的生活品質。

材料及方法

在通過本院的人體試驗審查委員會的審查之後，我們從彰化基督教醫院病例室調閱出從 2008 年至 2014 年 7 年間 ICD9 編碼為免疫性胰臟炎，急性胰臟炎或慢性胰臟炎的病例共 197 例。其中住院病人 183 例，門診病人 14 例。在經過嚴格的病例及影像檢視，排除慢性酒精性胰臟炎、惡性腫瘤、膽道阻塞等其他原因造成的胰臟炎之後，找出診斷為免疫性胰臟炎的病例共 12 例。不過因為其中兩例並未同時符合 Mayo clinic HISORT criteria² 以及 Japan pancreas society criteria³ 所定義的免疫性胰臟炎，因此將這兩例排除後，最後確定診斷的病例共 10 例。換句話說，這十個病例同時符合 Mayo clinic HISORT

criteria以及Japan pancreas society criteria。我們調閱並整理這些病例的症狀、檢驗及切片的資料、以及所有相關的影像檢查，並在需要時與放射科以及病理科醫師進行討論。

結果

根據Mayo clinic HISORt criteria²以及Japan pancreas society criteria³確定診斷的10例當中，8例為男性(8/10)，平均年齡為66.9歲。10例當中有2例是瀰漫性(diffuse type)(2/10)，有8例是容易與腫瘤混淆的局部性(focal type)(8/10)。

最常見的主訴為黃疸(6/10)、上腹痛(4/10)、以及體重減輕(3/10)(表一)。超音波上的表現為廣泛性或侷限性的胰臟腫大，其中超音波形態(echogenicity)幾乎全部為不均質的低迴音病灶(heterogenous hypoechoic lesion)(9/10)。根據CT、ERCP、MRCP等影像檢查，我們發現10例中有7例有遠端總膽管狹窄(distal CBD stricture)，這也可以解釋為何有這麼高的比例(6/10)的病人有黃疸的現象。10位病人當中有8位病人有的IgG4的資料，而這8位病人的IgG4全部至少都有兩倍左右的升高(本院18歲以上

表一：十位病患的基本資料與發病時症狀

| Patient | Sex | Age | Abdomen pain | Juandice | BWL | Fever | New DM |
|---------|-----|-----|--------------|----------|-----|-------|--------|
| 1 | M | 65 | - | + | + | - | - |
| 2 | M | 73 | - | - | - | + | - |
| 3 | M | 71 | - | + | - | - | - |
| 4 | F | 60 | + | + | - | - | - |
| 5 | M | 69 | + | + | - | - | - |
| 6 | M | 86 | - | - | + | - | - |
| 7 | F | 66 | - | - | - | - | + |
| 8 | M | 54 | + | + | - | - | + |
| 9 | M | 64 | - | + | + | - | - |
| 10 | M | 61 | + | - | - | - | - |

BWL：Body weight loss

表二：十位病患在影像上與病理學上的表現

| Patient | Diffuse/focal | Distal CBD | Extrapaneacreatic lesion | Histology |
|---------|---------------|------------|--------------------------------|--------------------|
| 1 | focal | stricture | absent | LPSP+IgG4(biopsy) |
| 2 | focal | normal | peri-aortic soft tissue | absent |
| 3 | focal | stricture | sclerosing cholangitis | LPSP+IgG4(biopsy) |
| 4 | diffuse | stricture | absent | LPSP+igG4(biopsy) |
| 5 | focal | stricture | sclerosing cholangitis | LPSP+IgG4(Whipple) |
| 6 | focal | stricture | absent | LPSP (biopsy) |
| 7 | focal | normal | right renal pelvic region mass | absent |
| 8 | diffuse | stricture | sclerosing cholangitis | absent |
| 9 | focal | stricture | sclerosing cholangitis | LP+IgG4(biopsy) |
| 10 | focal | normal | absent | absent |

IgG4的正常範圍：3.0-201.0 mg/dL)，其範圍在379至1680之間，平均值為792。有兩位病人的IgG在正常範圍內，而IgG4呈現顯著的升高。確定診斷的10個病人當中有5位確定有第二型糖尿病，其中有2位是首次診斷為糖尿病。本院CA19-9的正常值 ≤ 35.0 U/mL，而AIP的病例當中只有三位病人的CA19-9在正常值的範圍內，大部份AIP的病人都有些微的升高，其範圍在15.3至309.5之間，平均值為94.43。至於AIP的胰臟外病變方面(Extrapaneatic lesions)，10例當中6例確認有胰臟外病變(6/10)，其中最常見的是胰臟外膽管(extrapaneatic bile duct)的狹窄，6例的胰臟外病變當中有4例在影像上呈現此一現象(亦即IgG4-related sclerosing cholangitis)。剩餘的兩例1例為peri-aortic soft tissue，另1例為right renal pelvic region的良性增生(表二)。

在治療方面，有一例(病患5)因為不能排除為胰臟癌因此接受了胰十二指腸切除術手術(Whipple operation)，而在病理報告出來之後才確認是免疫性胰臟炎。10例中有7例(7/10)接受了類固醇等免疫抑制劑的治療。類固醇的初始劑量為20-30mg/days，平均觀察天數為577天(範圍149天-1077天)，有4例在一定期間的類固醇療法後停藥，平均治療期間為187天(範圍42天-438天)，其他3例有則是以prednisolone或azathioprine等藥物持續治療中。7例當中有2例復發的案例，一例為類固醇維持治療中復發(病患1)，另一例則為病患自行停藥後復發(病患3)。病患1與病患3皆有黃疸的症狀，而病患3同時合併有硬化性膽管炎。病患1雖然並未合併硬化性膽管炎，但prednisolone的初始劑量較低(20 mg/day)，推測可能是治療中復發的原因。另外，這兩例的血清IgG4在類固醇治療後都未出現明顯的下降，也暗示著類固醇療法的反應不佳。

討 論

雖然AIP這個疾病的概念已經確立20年了，AIP真正的發生率目前仍然未完全確定。只知道大約有2%-6%的免疫性胰臟炎被當作惡性

腫瘤開刀^{4,5}。而最早確立這個疾病的日本，發生率大約是0.82/100000⁶。

在我們的十個病例當中，如果AIP波及到胰臟頭部的話，全例(7/7)有胰臟內膽管狹窄及上游膽管擴張的現象。在這樣的情況之下，其臨床表現多以膽道阻塞的症狀來表現，比如黃疸或腹痛等症狀(6/7)，反之，如果AIP並未波及至胰臟頭部，那麼臨床的表現就以腹痛或糖尿病等較輕微的症狀來表現(3/10)，這樣高比率的胰臟內膽管狹窄，與日本HIRANO KENJI等人在2003年針對8個AIP病人膽道系統的觀察相似⁷。

在胰臟外病變方面，我們10例當中6例有胰臟外病變(6/10)。其中有4例呈現硬化性膽管炎，也就是說有胰臟外膽管狹窄的比例大約一半(4/10)，與日本的53.4%相仿⁸，低於韓國的81%⁹。至於其他器官的病變，比如後腹膜纖維化或腎病變等，因為病例數少，不做討論。

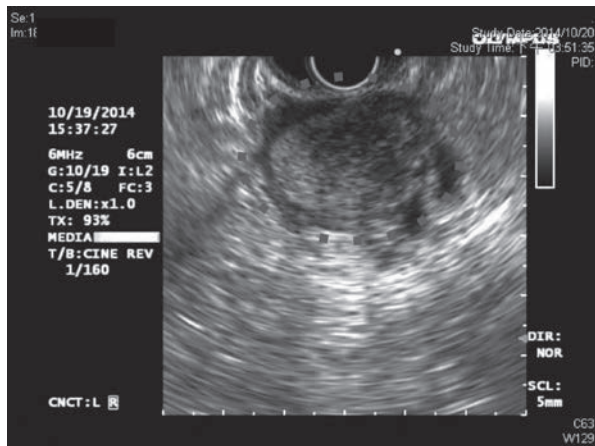
在病理診斷方面，10例當中有6例接受胰臟切片並在病理學上呈現免疫性胰臟炎的特徵Lympho-plasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)，而有5例為IgG4染色陽性(1例未染IgG4)。在這6例當中並未發現只有在免疫性胰臟炎第二型(AIP type2)才見的到的GELs (granulocytic epithelial lesion)，因此在這10例當中，全部為免疫性胰臟炎第一型(AIP type1)。在東亞的跨國研究當中，發現AIP type 2，也就是idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP)或稱作AIP with granulocytic epithelial lesion (GEL)，即便在歐洲有很高的盛行率⁹，在東亞還是相對少見¹⁰。在中國大陸的一個大型的系列病例報告當中，更是一例也沒有¹¹。探其原因，最大的因素應該還是亞洲人在種族上本身就有較低的盛行率。另一方面，AIP type2的診斷必須要有完整的組織學檢體，EUS-FNA所採取的檢體通常不足以診斷AIP type2。因此，很多要到開刀以後才能診斷出來，或者是採用trucut biopsy needle/fine-needle biopsy needle作完整的切片才能診斷¹²。

跟日韓比較起來，局部性的免疫性胰臟炎在華人地區特別常見¹⁰。也可能因此，被當作惡性腫瘤而開刀的比例就特別高，特別是在

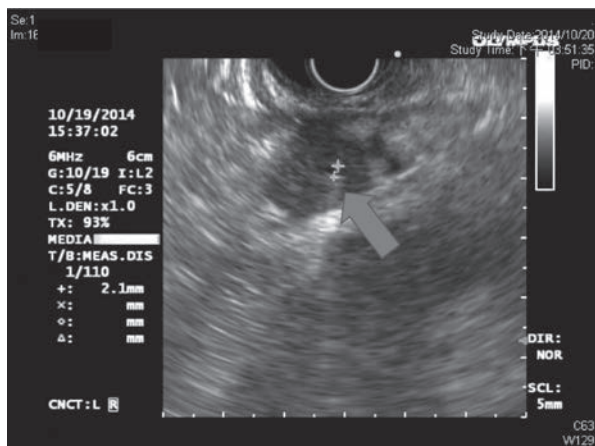
EUS-FNA 尚未普及的時代。EUS-FNA 除了在診斷 AIP 上可提供病理學的證明之外，局部性的免疫性胰臟炎在 EUS 的影像上也有其特徵。免疫性胰臟炎在一般腹部超音波上呈現的影像多為境界不明確的低回聲病灶。而 EUS 除了可以觀察到同樣的現象之外¹³，還可以觀察到 duct penetrating signs 等一般腹部超音波所見不到的特徵¹⁴ (圖一及圖二)。因此，瀰漫性的免疫性胰臟炎大多利用影像學的特徵以及血液檢查即可確定診斷，而局部性得免疫性胰臟炎可能需要 EUS-FNA 等病理學上的證明才能得到明確的診斷 (圖三、圖四)。

在治療方面，因為 98% 的病人對於類固醇療法都有不錯的反應，因此類固醇療法仍是初

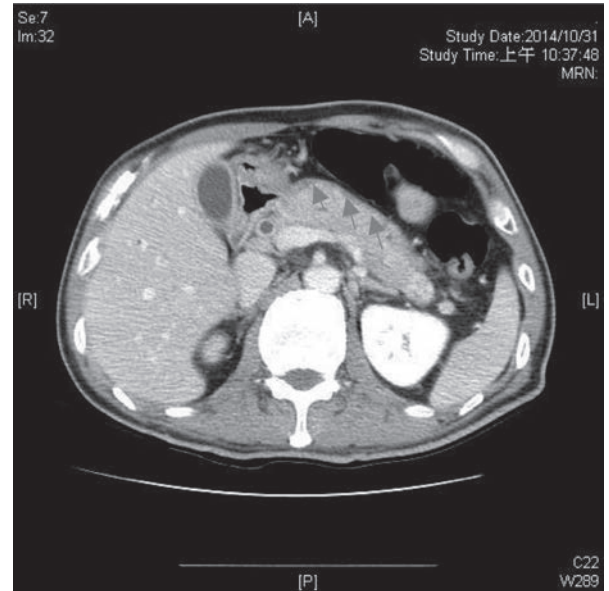
次治療的首選¹⁵。根據日本在 2013 年所提出的治療指引，對於有症狀的免疫性胰臟炎，初次治療建議使用類固醇療法。類固醇療法的起始劑量為 0.6 mg/kg/day，治療 2 至 4 周後每週減少 5 mg，約兩三個月後以臨床症狀、血清 IgG4 以



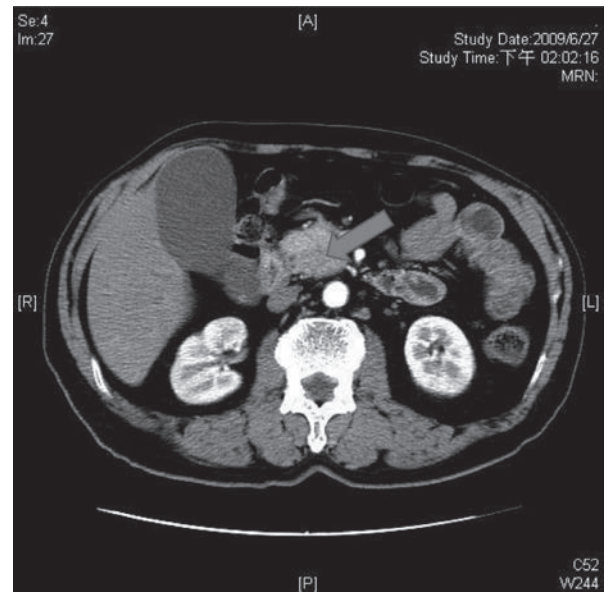
圖一：在內視鏡超音波上，也可以見到 AIP 在 CT 及 MRI 上典型的 capsule-like rim (虛線)。



圖二：內視鏡超音波上的 duct penetrating sign (主胰管貫穿病變中心，箭頭為主胰管)，在與惡性腫瘤做區別時極為有用。



圖三：瀰漫性免疫性胰臟炎之 CT 圖。可見到胰臟的瀰漫性腫大，且在門脈相時可見到胰臟周圍有一層低強度的 halo 包圍住胰臟 (箭頭)。



圖四：局部性免疫性胰臟炎之 CT 圖。在胰臟實質相時可見到胰臟鉤部有一個約三公分左右的低強度區域 (箭頭)。因無法排除惡性腫瘤，此病患最後接受了 whipple 手術。

及影像學檢查等來判定治療反應。如果未達到完全寬解，之後通常會以2.5 mg-5 mg/day的維持劑量繼續治療至少半年。因為復發通常都在初始治療後的3年內發生，治療期間通常不超過3年。與日韓的習慣不同，美國的Mayo clinic不建議常規使用維持劑量，因此治療通常在11週之後中止¹⁶。不過因為不少病人確實出現停藥後復發甚至維持治療中復發的情況，冒然停藥會讓病人背負著一定的風險。根據文獻，臨床上判斷病患是否容易復發(包含治療中復發以及治療中止後復發)的預測因子有：胰臟的瀰漫性腫大、合併胰臟外病變、合併硬化性膽管炎、以及血清IgG4及影像學檢查是否在治療後恢復正常^{17,18,19}。換句話說，如果病人一開始的影像學檢查顯示瀰漫性腫大，合併硬化性膽管炎或其他胰臟外病變，加上治療後血清IgG4及各種影像學檢查並未恢復正常的話，病人便屬於復發的高風險群，不適合冒然停藥，此時可以建議病患使用至少半年以上的維持劑量後再視之後的臨床狀況來停藥。

因為免疫性胰臟炎停藥後的復發案例多合併硬化性膽管炎^{20,21}，透過EUS或膽管內超音波(IDUS)對胰臟外膽管的觀察(當然ERCP以及MRCP也有參考價值)，可以得知病患在停藥後是否容易復發，對臨床上的判斷有很大的助益。病患7在CT的coronal view以及EUS兩者皆未發現胰臟外膽管的狹窄，且血清IgG4與影像在治療後皆恢復正常，因此建議病患在治療149天後停藥，而停藥後至今經過一年其胰臟外病變未再復發。

總結來說，因為免疫性胰臟炎並不常見，在診斷與治療上西方與東方的作法並不完全一致。很多病人停藥後復發，甚至在維持治療中也可能會復發，對於病人的生活品質造成很大的影響。此時，應該根據影像及血清學檢查等預測因子來決定病患是否適合停藥。

致 謝

本文能順利完成必須感謝本院放射科團隊，病理科團隊以及病歷室的工作人員。

參考文獻

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-8.
2. Greenberger NJ. Autoimmune pancreatitis: time for a collective effort. *Gastrointest Endosc (Editorial)* 2007; 66: 1152-3.
3. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31.
4. Yadav D, Notahara K, Smyrk TC, et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 129-35.
5. Smith CD, Behrns KE, van Heerden JA, Sarr MG. Radical pancreatoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass. *Br J Surg* 1994; 81: 585-9.
6. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2006; 32: 244-8.
7. Kenji H, Yasushi S, Yutaka K, et al. Involvement of the Biliary System in Autoimmune Pancreatitis: A Follow-up Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 453-64.
8. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012; 41: 835-9.
9. Detlefsen S, Grewea AM, Vyberg M, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. *Virchows Arch* 2009; 454: 531-9.
10. Kamisawa T, Kim MH, Liao WC, et al. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. *Pancreas* 2011; 40: 200-5.
11. Lei Xin, Yuan-Xiang He, Xiao-Fei Zhu, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis: experience with 100 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13: 642-8.
12. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, et al. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *Gastroenterol* 2009; 44: 742-50.
13. Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, et al. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc* 2014; 26: 627-35.
14. Ichikawa T, Sou H, Araki T, et al. Duct-penetrating sign at MRCP: Usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology* 2001; 221: 107-16.
15. Nishimori I, Okazaki K, Kawa S, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis. *J biliary Tract Pancreas(In Japanese)* 2007; 28: 961-6.
16. Ghazal A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.

17. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 355-69.
18. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-95.
19. Kamisawa T, Wakabayashi T, Sawabu N. Autoimmune pancreatitis in young patients. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 847-50.
20. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
21. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719-24.

The Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis- Experience of a Single Medical Center in Taiwan

Yen-Chih Lin, Hsu-Heng Yen, Wei-Wen Su, Maw-Soan Soon, and Kwo-Chuan Lin

Division of Gastroenterology, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a relatively rare disease and difficult to diagnose in some cases. Several subtypes of autoimmune pancreatitis were mentioned in these years. Among them, focal type autoimmune pancreatitis can mimic pancreatic neoplasm, and this kind of autoimmune pancreatitis may lead to diagnostic dilemma. However, the diagnostic rate of AIP in Taiwan is not satisfactory. The low diagnostic rate in Taiwan may result from the overlook of this disease. When the clinician and the radiologist encounter a mass-like lesion in the pancreas, and may related to the poor accessibility of EUS-FNA in Taiwan. The study will focus on the characteristics of autoimmune pancreatitis in a medical center of Taiwan, and provide some experience about diagnosis and prognosis of autoimmune pancreatitis. (*J Intern Med Taiwan* 2015; 26: 251-256)