

Autoimmune Pancreatitis

อุษณีย์ รัตนทรงชัย
ชนันภา หงส์ธนากร

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารและตับ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

บทนำ

Autoimmune pancreatitis (AIP) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของตับอ่อน ซึ่งเกิดจากภาวะกลไกความผิดปกติของภูมิคุ้มกันตนเอง โรคนี้พบได้น้อยมากและมักจะต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคมะเร็งตับอ่อนหรือโรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง

ในปี ค.ศ. 1961 Sarles¹ เป็นแพทย์คนแรกที่พบภาวะการอักเสบของตับอ่อนซึ่งสัมพันธ์กับระดับ serum gamma-globulin ที่สูงขึ้นและสันนิษฐานว่าอาจมีสาเหตุมาจากระบบภูมิคุ้มกันตนเอง

ในปี ค.ศ. 1995 Yoshida² และคณะ ได้ใช้ชื่อ “autoimmune pancreatitis” เรียกภาวะดังกล่าว และเป็นชื่อที่ได้รับการยอมรับมากที่สุด

คำจำกัดความของโรค

AIP เป็นสาเหตุหนึ่งของโรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังซึ่งมีผลจาก immune process ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญคือมีการกระจายตัวของเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ร่วมกับมีพังผืดภายในตับอ่อน

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา โรคนี้เริ่มเป็นที่รู้จักและมีชื่อเรียกแตกต่างกันไปตามลักษณะทางพยาธิวิทยา เช่น nonalcoholic duct-destructive chronic pancreatitis, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis, chronic sclerosing pancreatitis, pseudotumorous pancreatitis และ duct-narrow-

ing chronic pancreatitis

ที่สำคัญ โรคนี้อาจมีอาการแสดงนอกตับอ่อน โดยพบร่วมกับโรคทาง autoimmune disease อื่นๆ และตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์

ความชุกของโรค

ในอดีตโรคนี้ยังไม่เป็นที่รู้จัก แต่ปัจจุบันมีรายงานความชุกของโรคนี้เพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ ในประเทศต่างๆ ประเทศญี่ปุ่นรวบรวมผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรังทั้งหมด 44,700 ราย ผลตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยา พบ AIP จำนวน 900 ราย โดยมีความชุกของโรคที่ร้อยละ 2³ ของผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรังทั้งหมด แต่ข้อมูลจากอิตาลี สหรัฐอเมริกา และเกาหลีพบว่า AIP พบได้ประมาณร้อยละ 4-6 ของผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง⁴

พยาธิกำเนิด

เรายังไม่ทราบแน่ชัดว่าสาเหตุที่แท้จริงของ AIP คืออะไร รอยโรคมักพบบริเวณส่วนหัวของตับอ่อน มากกว่าส่วนลำตัวหรือส่วนหางของตับอ่อน ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการคล้ายกับอาการของโรคมะเร็งตับอ่อน ทำให้วินิจฉัยผิดพลาดได้บ่อย ดังนั้นในการวินิจฉัย AIP จำเป็นต้องใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นสำคัญ ซึ่งจะพบพยาธิสภาพที่มีการกระจายของ lymphocytes และ plasma cells รอบ pancreatic ductal epithelium โดยส่วนใหญ่เป็น T lymphocyte ทั้ง CD4 และ CD8 และพบร่วมกับระดับซีรัม IgG4 ที่สูงขึ้น แต่บทบาทของ IgG4 ในพยาธิกำเนิดของ AIP ปัจจุบันนี้ยังไม่ทราบ

อาการและอาการแสดง

โรคนี้พบบ่อยในเพศชายมากกว่าเพศหญิง คิดเป็นสัดส่วน 3:1 พบบ่อยในช่วงอายุ 60-70 ปี⁵ อาการทางคลินิกที่พบบ่อยที่สุดจะคล้ายคลึงกับอาการของมะเร็งตับอ่อน ได้แก่ ดีซ่านเนื่องจากตับอ่อนที่บวมกดเบียดท่อน้ำดี (ร้อยละ 40-80)⁵⁻⁷ รองลงมา ได้แก่ อาการปวดท้อง น้ำหนักลด และภาวะเบาหวาน (ซึ่งส่วนใหญ่เป็น re-

cent-onset type 2 DM) นอกจากนี้ อาจตรวจพบอาการของโรค autoimmune อื่นๆ ซึ่งพบร่วมด้วยร้อยละ 20-40 (ตารางที่ 1)⁷

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

พบระดับน้ำย่อยของตับอ่อน เช่น amylase, lipase รวมทั้งระดับ bilirubin และ alkaline phosphatase สูงได้ และอาจมีระดับของเม็ดเลือดขาว eosinophils หรือซีรัม IgE สูงได้ แต่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้ไม่ได้ช่วยในการวินิจฉัยโรค

การตรวจระดับ gammaglobulin⁶ ถ้ามากกว่า 2.0 g/dL และระดับของ IgG มากกว่า 1,800 mg/dL⁸⁻¹⁰ และ subtype ของ IgG ที่สูงคือ IgG4 มากกว่าค่า cut off คือ >135 mg/dL^{12,13,19} จะช่วยในการวินิจฉัย AIP ได้โดยมีความไวร้อยละ 80 และความจำเพาะร้อยละ 98

แต่ในผู้ป่วย AIP ที่วินิจฉัยได้ครั้งแรก ระดับของ IgG4 อาจจะไม่ปกติหรือ

ตารางที่ 1 Extrapancreatic lesion ที่พบร่วมในผู้ป่วย AIP⁷

Close association	Possible association
Lachrymal gland inflammation	Hypophysitis
Sialoadenitis	Autoimmune neurosensory hearing loss
Hilar lymphadenopathy	Uveitis
Interstitial pneumonitis	Chronic thyroiditis
Sclerosing cholangitis	Pseudotumor (breast, lung, liver)
Retroperitoneal fibrosis	Gastric ulcer
Tubulointerstitial nephritis	Swelling of papilla of Vater
	IgG4 hepatopathy
	Aortitis
	Prostatitis
	Schönlein–Henoch purpura
	Autoimmune thrombocytopenia

สูงขึ้นเพียงเล็กน้อยได้ และอาจพบ autoantibody เป็นบวกได้ถึงร้อยละ 40-64 รวมทั้งพบ rheumatoid factor เป็นบวกได้ร้อยละ 25^{5,9,10}

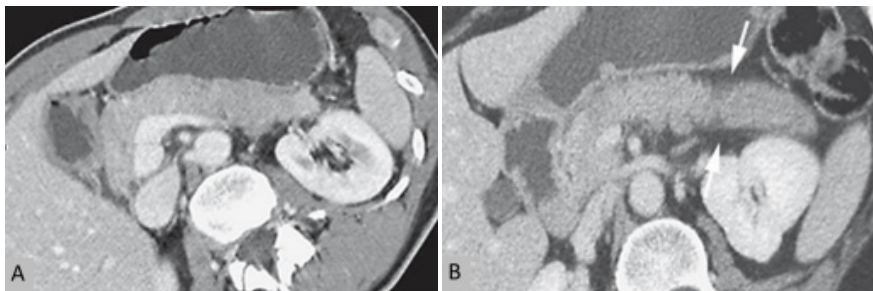
ลักษณะทางภาพรังสี

Ultrasonography

อาจพบลักษณะ hypoechogenicity ตับอ่อนโตทั้งอัน หรือโตเฉพาะที่ (focal enlarged pancreas)

Computed tomography

ลักษณะทางภาพรังสีที่จำเพาะได้แก่ ตับอ่อนบวมทั้งอันแบบไส้กรอก (sausage shape) (ภาพที่ 1A) หรือเป็นตับอ่อนโตเฉพาะที่ (ภาพที่ 1B) ซึ่งอาจแยกจากจากมะเร็งตับอ่อน แต่สิ่งที่แตกต่างจากมะเร็งตับอ่อน คือ อาจพบว่าท่อตับอ่อนเหนือกว่าตำแหน่งก้อนไม่โตขยาย หรือตับอ่อนเหนือกว่าตำแหน่งก้อนไม่มีเนื้อตับอ่อนฝ่อเล็ก ซึ่งแตกต่างจากมะเร็งตับอ่อน นอกจากนี้หลังฉีดสารทึบรังสีขณะทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์อาจพบลักษณะจำเพาะคือตับอ่อนจะมีขอบที่ติดสีน้อยกว่าเนื้อภายในทำให้ดูเหมือนมีแคปซูล (capsule-like low density rim)¹⁴



ภาพที่ 1¹⁴ CT scan ของผู้ป่วย autoimmune pancreatitis

A: “Sausage shape” ใน diffuse form pancreatitis

B: Hypodensity capsule-like rim หรือ “Rim signs” (ลูกศรทึบ) ใน focal form pancreatitis



MRI (Magnetic resonance imaging)¹⁵

อาจพบลักษณะตับอ่อนบวมทั้งอันหรือตับอ่อนโตเฉพาะที่เช่นกันแต่จะเป็น hypointensity with delayed enhancement on T2-weighted และพบ rim-like enhancement ได้ (ภาพที่ 2)

ERCP (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography)¹⁶

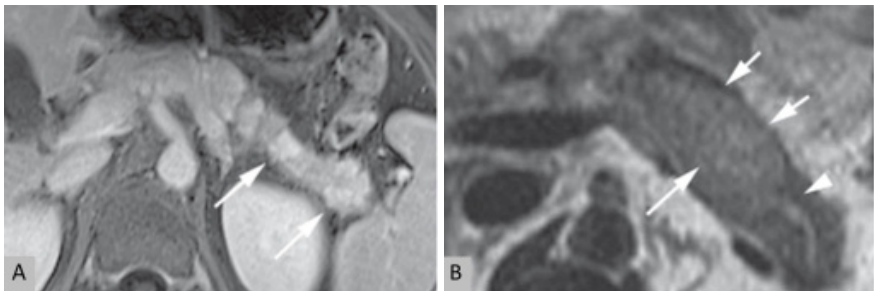
จะพบการตีบแคบและขรุขระของท่อภายในตับอ่อนบางส่วนซึ่งมักยาวกว่าหนึ่งในสามของความยาวท่อ หรือเป็นตลอดทั้งท่อ โดยอาจไม่มีการโตขยายของท่อตับอ่อนเหนือกว่ารอยตีบ (ภาพที่ 3-4)

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ AIP (ภาพที่ 5) พบได้ 2 แบบ^{17,18,21} คือ

1. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)

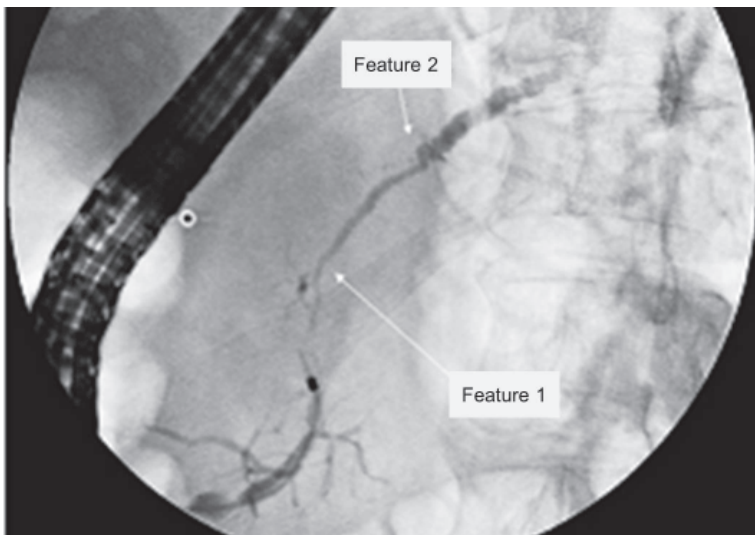
เป็นรูปแบบที่พบได้บ่อยที่สุดของผู้ป่วย AIP โดยจะพบ lymphocytes (ส่วน



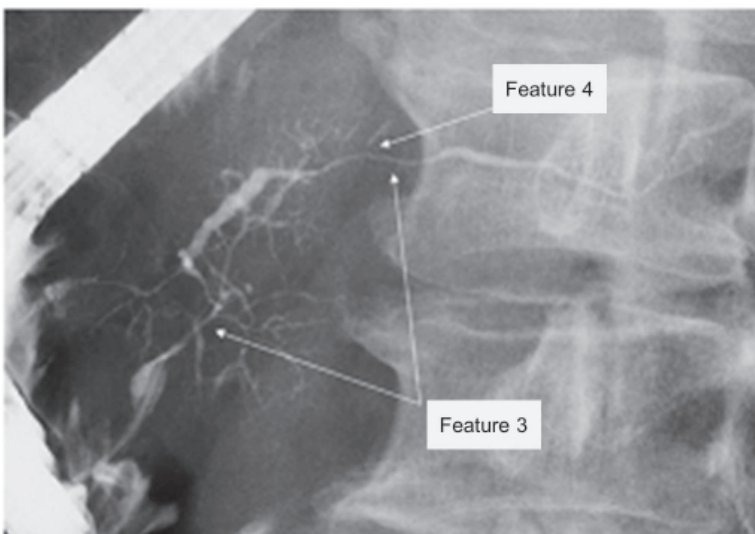
ภาพที่ 2 MR patterns of focal AIP

A: Hyperattenuating pattern in the late venous phase (arrows)

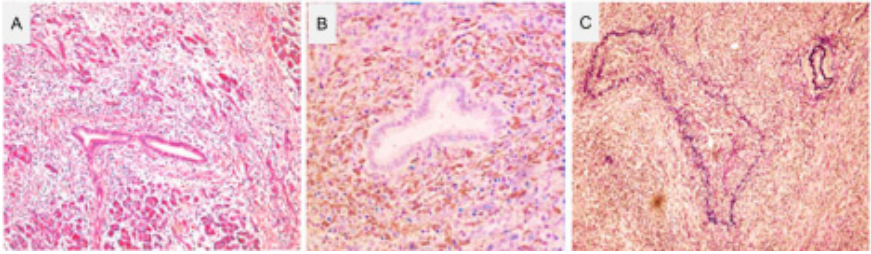
B: The most common pattern of a space-occupying lesion with hyperintensity in T2W (long arrow), the hypoattenuating rim (short arrows) and the cutoff of the main pancreatic duct with duct dilation (arrowhead).



ภาพที่ 3 Pancreatography แสดงการตีบแคบของท่อภายในตับอ่อนซึ่งยาวกว่าหนึ่งในสามของความยาวท่อ (Feature 1) และไม่พบการโตขยายของท่อตับอ่อนเหนือกว่ารอยตีบ (Feature 2)



ภาพที่ 4 Pancreatography แสดง multiple stricture (Feature 3) และ side branch จาก stricture site (Feature4)



ภาพที่ 5 ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบใน AIP⁵

- A:** Prominent periductal and interlobular fibrosis with a dense lymphoplasmacytic infiltration and acinar destruction (H& E)
- B:** Abundant infiltration of IgG4 positive plasma cells (IgG4 immunostaining)
- C:** Obliterative phlebitis of the pancreatic veins with prominent lymphoplasmacytic infiltrate and fibrosis (elastica van Gienson)

ใหญ่เป็นชนิด CD4+ และ CD8+ lymphocytes) และ plasma cells จำนวนมาก กระจายอยู่รอบๆ ผิวของ main และ interlobular pancreatic ducts แทรกสลับ ร่วมกับ collagen fiber ส่วนของ ductal epithelium มักปกติ อาจพบ eosinophils หรือ neutrophils ได้บ้าง พบพังผืดรอบตับอ่อนและพบ obliterative phlebitis ของหลอดเลือดดำในตับอ่อนซึ่งเป็นลักษณะที่ค่อนข้างจำเพาะ

2. Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)

เป็นรูปแบบที่พบน้อยกว่า ลักษณะทางพยาธิวิทยาจะพบ neutrophils กระจายอยู่รอบๆ แต่มีการทำลายของผนังภายในท่อของตับอ่อนด้วย ทำให้เกิด focal detachment และ disruption ของ epithelium อาจพบ microabscesses ร่วมด้วย แต่จะไม่พบ obliterative phlebitis

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย AIP นั้น อาศัยทั้งประวัติและการตรวจร่างกายที่เข้าได้ ผลเอกซเรย์ ผลชิ้นเนื้อ และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ เพื่อให้ง่าย



ตารางที่ 2⁵ เปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาใน AIP ระหว่าง Type 1 และ Type 2

Clinicopathological feature	LPSP	IDCP
Age	Elderly	Young or middle aged
Gender affected	Male > female	Male ≥ female
Sclerosing extrapancreatic lesions	Frequent	Rare
Acute pancreatitis	Rare	Occasional
IBD	rare	Occasional
elevation of serum IgG4 levels	Frequent	Rare
Infiltration of IgG4-positive cells	Frequent	Rare
Neutrophilic infiltration	rare	Frequent

IDCP, idiopathic duct centric pancreatitis; LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

ต่อการวินิจฉัยโรค จึงมีการกำหนดหลักเกณฑ์จากหลายสถาบัน ได้แก่ Mayo clinic (HISORT), Modified Japan และ Italian group criteria (**ตารางที่ 3**)^{5,7,19}

เกณฑ์การวินิจฉัย AIP ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ ปัจจุบันเกณฑ์ที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดในโลก คือ International Consensus Diagnostic Criteria of Autoimmune Pancreatitis 2011 (ICDC)¹⁷ (**ตารางที่ 4-7**)

ในทางคลินิก ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการดีซ่านจากการอุดตันของท่อน้ำดี และพบก้อนที่ส่วนหัวของตับอ่อน ควรสงสัยมะเร็งตับอ่อนก่อนเป็นอันดับแรก แต่สิ่งที่ทำให้ควรสงสัย AIP⁴ ได้แก่ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบก้อนที่มี capsule-like rim และมี nonenhancement พบ extrapancreatic lesion และ ERCP พบการตีบแคบและขรุขระของท่อภายในตับอ่อน >3 cm ตับอ่อนเหนือต่อตำแหน่งก้อนท่อตับอ่อน⁴ ไม่โต (ไม่มี upstream dilatation และ skipped lesion)

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจสืบค้นเพิ่มเติม เช่น การส่องกล้องอัลตราซาวด์ ร่วมกับการเจาะชิ้นเนื้อส่งตรวจด้วยเข็ม (EUS guided fine needle aspiration, EUS-FNA) หรือ การทำ ERCP การตรวจ serum gammaglobulin และ IgG4

ตารางที่ 3^{5,7,19} เปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัย AIP ของแต่ละประเทศ

	HISORt Criteria	Former JPS Criteria	Revised Japanese Criteria	Kim Criteria	Italian Criteria
I. Imaging	<ul style="list-style-type: none"> -Not essential -Typical and atypical features 	<ul style="list-style-type: none"> -Essential -Duct involvement of more than one third of the length of main pancreatic duct 	<ul style="list-style-type: none"> -Essential -The lower extent limit of pancreatic duct involvement was abandoned. -“Segmental” narrowing of pancreatic duct and “localized” enlargement of pancreas were added. 	<ul style="list-style-type: none"> -Essential -No lower limit in the extent of pancreatic duct involvement 	Not included
II. Laboratory criterion	<ul style="list-style-type: none"> -Elevated level of serum IgG4 -No measurement of autoantibody 	<ul style="list-style-type: none"> -Elevated levels of serum gamma-globulin and/or IgG or detected autoantibodies 	<ul style="list-style-type: none"> -Elevated serum IgG4 was added. 	<ul style="list-style-type: none"> -Elevated levels of serum IgG or IgG4 or detected autoantibodies 	Not included
III. Histopathologic criterion	<ul style="list-style-type: none"> -LPS -Immunostaining of IgG4-positive plasma cells 	<ul style="list-style-type: none"> -“Marked” lymphoplasmacytic infiltration and fibrosis 	<ul style="list-style-type: none"> -“Interlobular” fibrosis was added. 	<ul style="list-style-type: none"> -Lymphoplasmacytic infiltration and fibrosis 	<ul style="list-style-type: none"> -Histology or cytology
IV. Response to steroid therapy	Included	Not included	Not included	Included	Included
V. Other organ involvement	Included	Not included	Not included	Not included	Included
Definite diagnosis	-Diagnostic with histology alone	-Criterion I together with criterion(s) II and/or III	Not changed	-Criterion I and any of criterions II to IV	-Histology is the criterion standard.



ตารางที่ 4¹⁷ Diagnosis of Definite and Probable Type 1 AIP Using ICDC

Diagnosis	Primary Basis for Diagnosis	Imaging Evidence	Collateral Evidence
Definite type 1 AIP	Histology	Typical/indeterminate	Histologically confirmed LPSP (level 1H)
	Imaging	Typical	Any non-D level1/level2
		Indeterminate	Two or more from level1 (+level 2D*)
	Respond to steroid		Level1 S/OOI + Rt or level 1D + level 2 S/OOI/H + Rt
Probable type 1 AIP		Indeterminate	Level 2 S/OOI/H + Rt

*Level 2D is counted as level 1 in this setting.

level เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง และหลีกเลี่ยงการผ่าตัด Whipple's operation โดยไม่จำเป็นในผู้ป่วยบางราย⁵

อย่างไรก็ตามถ้ายังไม่สามารถแยกจากมะเร็งตับอ่อนได้อย่างมั่นใจ การส่งผู้ป่วยเพื่อผ่าตัดยังน่าจะเป็นแนวทางที่ปลอดภัยกับผู้ป่วยมากที่สุด มากกว่าลองรักษาด้วยสเตียรอยด์เป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ เพราะผู้ป่วยที่มีก้อนที่ส่วนหัวของตับอ่อนและต้องผ่าตัดมีเพียงร้อยละ 2-3 เท่านั้นที่เป็น AIP (ภาพที่ 7-8)¹⁷

การรักษา

ผู้ป่วยจะตอบสนองดีมากต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ทำให้โรคหายหรือสงบได้ และมีลักษณะทางภาพรังสีของตับอ่อนดีขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยทำให้หน้าที่ของตับอ่อนทั้ง exocrine และ endocrine ดีขึ้น แต่สูตรการให้ยายังคงมีความแตกต่างกัน จึงมีแนวทางปฏิบัติตามภาพที่ 6⁵ มักเริ่มด้วยการให้ยา prednisolone ในขนาด 0.6 mg/kg⁵ เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลัง 2 สัปดาห์ควรติดตามระดับซีรัม



ตารางที่ 5¹⁷ Level 1 and Level 2 Criteria for Type 1 AIP

Criteria	Level 1	Level 2
P Parenchymal imaging	Typical Diffuse enlargement with delay Enhancement (sometimes associated with rim-like enhancement)	Indeterminate (including atypical): Segmental/focal enlargement
D Ductal imaging (ERP)	Long (1/3 length of the main pancreatic duct) or multiple strictures without marked upstream dilatation	Segmental/focal narrowing without marked upstream dilatation (duct size, <5 mm)
S Serology OOI Other organ involvement	IgG4, >2* upper limit of normal value a or b a. Histology of extrapancreatic organs Any three of the following: (1) Marked lymphoplasmacytic infiltration with fibrosis and without granulocytic infiltration (2) Storiform fibrosis (3) Obliterative phlebitis (4) Abundant (> 10 cells/HPF) IgG4-positive cells b. Typical radiological evidence At least one of the following: (1) Segmental/multiple proximal (hilar/intrahepatic) or proximal and distal bile duct stricture (2) Retroperitoneal fibrosis	IgG4 1–2*upper limit of normal value a or b a. Histology of extrapancreatic organs including endoscopic biopsies of bile duct Both of the following: (1) Marked lymphoplasmacytic infiltration without granulocytic infiltration (2) Abundant (>10 cells/HPF) IgG4-positive cell b. Physical or radiological evidence At least one of the following: (1) Symmetrically enlarged salivary/lachrymal glands (2) Radiological evidence of renal involvement described in association with AIP
H Histology of the pancreas	LPSP (core biopsy/resection) At least 3 of the following (1) Periductal lymphoplasmacytic infiltrate without granulocytic infiltration (2) Obliterative phlebitis (3) Storiform fibrosis (4) Abundant (> 10 cells/HPF) IgG4-positive cells	LPSP (core biopsy) Any 2 of the following (1) Periductal lymphoplasmacytic infiltrate without granulocytic infiltration (2) Obliterative phlebitis (3) Storiform fibrosis (4) Abundant (> 10 cells/HPF) IgG4-positive cells
Response to steroid (Rt)*	Diagnostic steroid trial Rapid (<2 wk) radiologically demonstrable resolution or marked improvement in pancreatic/extrapancreatic manifestation	

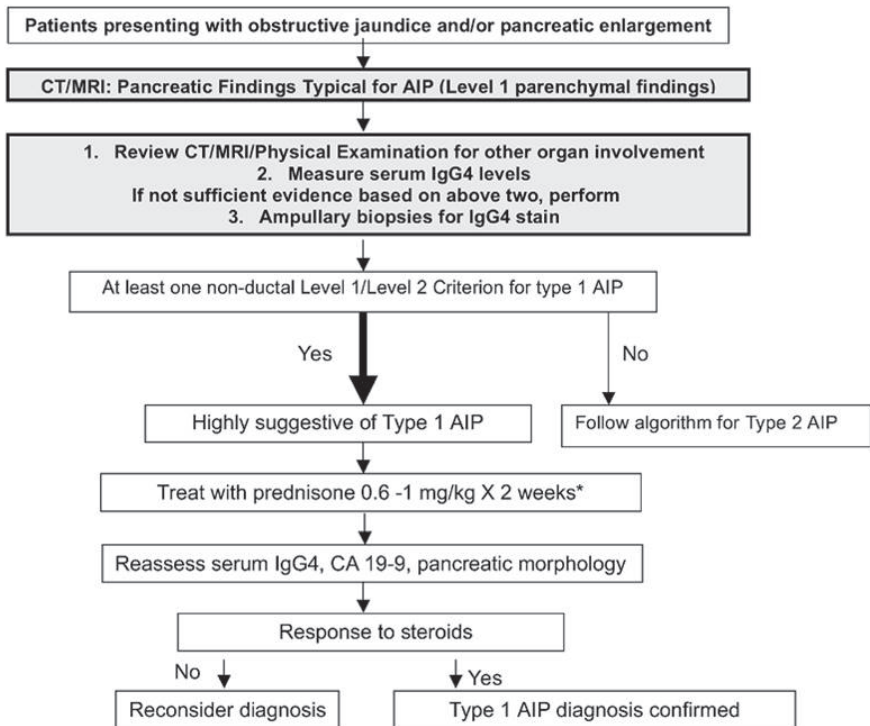


ตารางที่ 6¹⁷ Diagnosis of Definitive and Probable Type 2 AIP Using ICDC

Diagnosis	Imaging Evidence	Collateral Evidence
Definite type 2 AIP	Typical/indeterminate	Histologically confirmed IDCP (level1 H) or clinically inflammatory bowel disease + level 2H + Rt
Probable type 2 AIP	Typical/indeterminate	Level 2H/clinical inflammatory bowel disease + Rt

ตารางที่ 7¹⁷ Level 1 and Level 2 Criteria for Type 2 AIP

Criteria	Level 1	Level 2
P Parenchymal imaging	Typical: Diffuse enlargement with delayed enhancement (sometimes associated with rim-like enhancement)	Indeterminate (including atypical): Segmental/focal enlargement with delayed enhancement
D Ductal imaging (ERP)	Long (>1/3 length of the main pancreatic duct) or multiple strictures without marked upstream dilatation	Segmental/focal narrowing without marked dilatation (duct size, < 5 mm)
OOI Other organ involvement		Clinically diagnosed inflammatory bowel disease
H Histology of the pancreas (core biopsy/resection)	IDCP: Both of the following: (1) Granulocytic infiltration of duct wall (GEL) with or without granulocytic acinar inflammation (2) Absent or scant (0 –10 cells/HPF) IgG4-positive cells	Both of the following: (1) Granulocytic and lymphoplasmacytic acinar infiltrate (2) Absent or scant (0– 10 cells/HPF) IgG4-positive cells
Response to steroid (Rt)*	Diagnostic steroid trial Rapid (<2 wk) radiologically demonstrable resolution or marked improvement in manifestations	



ภาพที่ 6¹⁷ แนวทางการวินิจฉัย type 1 AIP ที่มาด้วยอาการตีชันจากการอุดตันของท่อน้ำดี และ/หรือ พบ typical diffuse enlargement of the pancreas on CT/MRI (level 1)

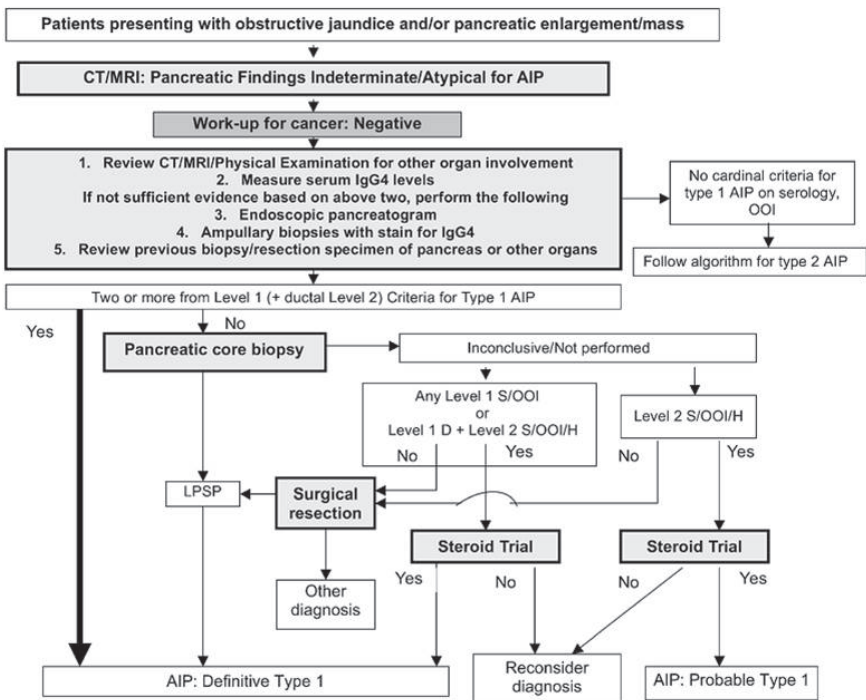
IgG, CA19-9, CT, ultrasound และ MRCP ถ้าตอบสนองต่อการรักษาให้สเตียรอยด์ต่อเพื่อรักษาให้โรคสงบ (induce remission) นาน 3-6 เดือน โดยค่อยๆ ลดขนาดทีละ 5 mg ทุก 1-2 สัปดาห์ จนเหลือยาในขนาด 15 mg/d และติดตามอาการ ระดับ IgG ผลเอกซเรย์ และควรให้ยาต่อเพื่อควบคุมให้โรคสงบ (maintenance of remission) ด้วย prednisolone 5 mg/d เป็นเวลาอย่างน้อย 6-24 เดือน (ภาพที่ 9)⁵

การประเมินว่าโรคมักมีการตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่ อาศัยอาการทางคลินิก และการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยอาการทางคลินิกจะดีขึ้นภายใน 2-3 สัปดาห์ ส่วนผลเลือดและผลเอกซเรย์จะดีขึ้นภายในเวลาหลายสัปดาห์ถึงเป็น

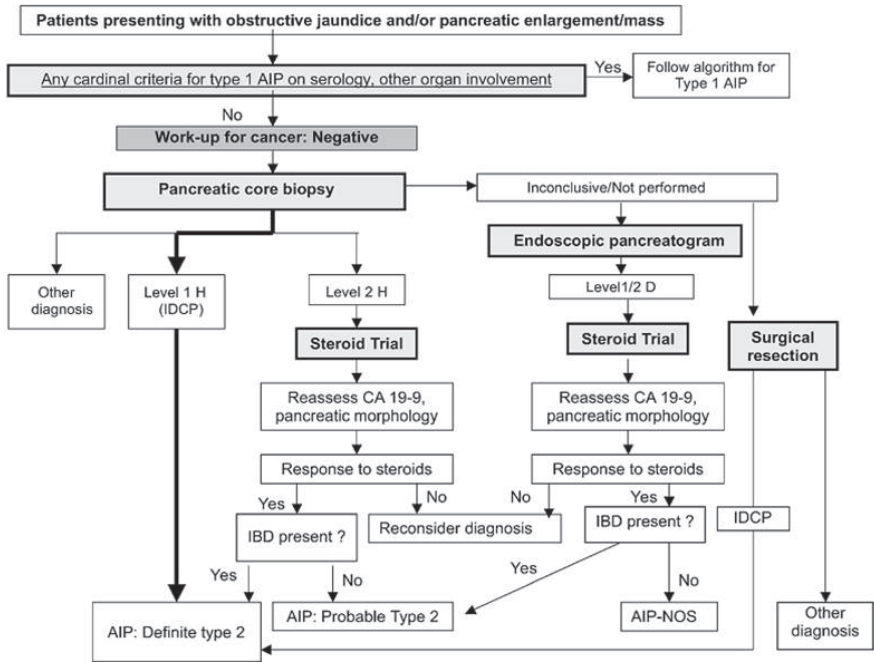
เดือน^{22,28} ผู้ป่วยบางรายสามารถหายเองได้โดยไม่ต้องรักษา ส่วนการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น azathioprine และ rituximab²⁹ มีการศึกษาวิจัยในผู้ป่วย AIP ที่มีอาการกำเริบหลังหยุดยาสเตียรอยด์ (relapse) แต่ยังไม่แนะนำให้ใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากข้อมูลการศึกษายังน้อย อาจต้องรอการศึกษาในอนาคต

การดำเนินโรคและพยากรณ์โรค

ข้อมูลการดำเนินโรคของ AIP เมื่อได้รับการรักษายังมีไม่มากนัก²³⁻²⁸ สรุปว่าผู้ป่วยเกือบทั้งหมดหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์มีขนาดของท่อหลักภายในตับอ่อน (main pancreatic duct) ลดลงจนเป็นปกติและผู้ป่วยส่วนใหญ่มีขนาด



ภาพที่ 7¹⁷ แนวทางการวินิจฉัย type 1 AIP ที่มาด้วยอาการตีชันจากการอุดตันของท่อน้ำดี และ/หรือ พบ indeterminate or atypical findings of the pancreas จาก CT/MRI (level 2)

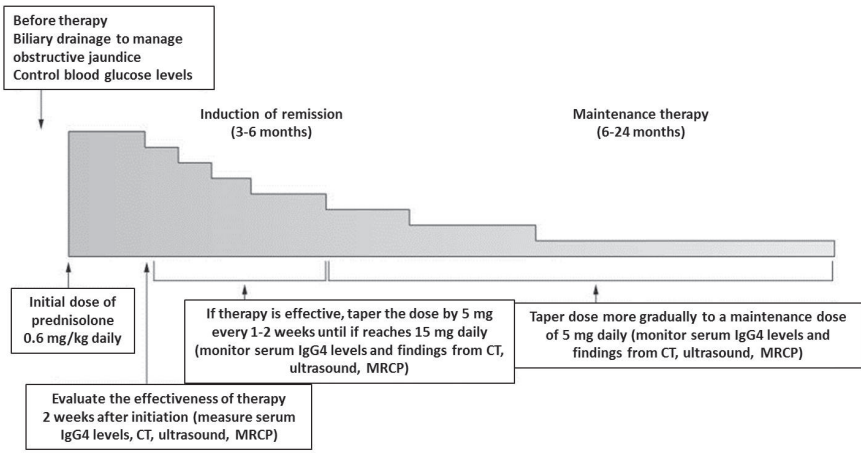


ภาพที่ 8¹⁷ แนวทางการวินิจฉัย type 2 AIP ที่มาด้วยอาการตีขานที่สงสัยจากการอุดกั้นของท่อน้ำดี และ/หรือพบ typical or indeterminate (atypical findings) of the pancreas on CT/ MRI (level 1 and 2)

ของตับอ่อนกลับมาเป็นปกติ

มีการศึกษาหนึ่งรายงานว่ามีผู้ป่วย AIP 41 รายเมื่อติดตามหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์ 1-2 ปี พบว่า 12 ราย (ร้อยละ 29) มีตับอ่อนฝ่อ (pancreatic atrophy) ตามมา รายงานของ Kawa⁵ พบว่า 7 ใน 21 ราย ของผู้ป่วย AIP ที่กลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ 33) พบนิ่วภายในตับอ่อน และผู้ป่วย 11 รายเกิดมะเร็งตับอ่อน

อย่างไรก็ตามผู้ป่วย AIP ประมาณร้อยละ 24 เกิด recurrent pancreatitis (relapse) โดยร้อยละ 32 เกิดขึ้นภายใน 6 เดือนแรกของการลดหรือหยุดยา ร้อยละ 56 เกิดภายใน 1 ปีและอาจสูงถึงร้อยละ 92 ภายหลังหยุดยานาน 3 ปี²³ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดซ้ำใหม่ ได้แก่ proximal bile duct involvement, persistent el-



ภาพที่ 9⁵ Standard treatment strategy for autoimmune pancreatitis. The effectiveness of steroid therapy should be monitored throughout by morphological and serological evaluation. To prevent relapse, steroid maintenance therapy is recommended for at least 6 months.

evaluation of serum IgG level การรักษาในรายที่กลับเป็นซ้ำ^{5,23-29} สามารถเริ่มการรักษาด้วยสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น azathioprine 1-2 mg/kg/d หลังจากนั้นควรติดตามตรวจทาง serological และภาพทางรังสีทุก 12 เดือน²⁸ การพยากรณ์ของโรคในระยะยาวยังไม่ทราบแน่นอน ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosing of the pancreas: an autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis.1961;6:688-98.
2. 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.
3. Otsuki M. Annual Report of the Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Kitakyushu. 2004;11:109-12.



4. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas*. 2003;27:1-13.
5. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:401-9.
6. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1605-16.
7. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38:849-66.
8. Kawa S, Hamano H. Autoimmune pancreatitis and bile duct lesions. *J Gastroenterol*. 2003;38:1201-3.
9. Uchida K, Okazaki K, Asada M, Yazumi S, Ohana M, Chiba T. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas*. 2003;26:92-4.
10. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2694-9.
11. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4 related sclerosing disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3948-55.
12. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732-8.
13. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1646-53.
14. Vlachou PA, et al. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic Manifestation. *Am J Roentgenol*. 2011;31:1379-402.
15. Rehnitz C, Klauss M, Singer R, Eehalt R, Werner J, B_chler MW, et al. Morphologic patterns of autoimmune pancreatitis in CT and MRI. *Pancreatology*.



- 2011;11:240-51.
16. Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, Webster GJ, Kim MH, Enders F, et al. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. *Gut*. 2011;60:666-70.
 17. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40:352-8.
 18. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*. 2010;39:549-54.
 19. Naitoh I, Nakasawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Okumura F, et al. Comparative evaluation of the Japanese diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39:1173-9.
 20. Kamisawa T, Kim MH, Liao WC, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, et al. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011;40:200-5.
 21. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:140-8.
 22. Manfredi R, Graziani R, Cicero C, Frulloni L, Carbognin G, Mantovani W, et al. Autoimmune Pancreatitis: CT patterns and their changes after steroid treatment. *Radiology*. 2008;247:435-43.
 23. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58:1504-7.
 24. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1089-96.



25. Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42:59-62.
26. Park D, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1680-9.
27. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2295-306.
28. Kim HM, Chung MJ, Chung JB. Remission and Relapse of Autoimmune Pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas.* 2010;39:555-60.
29. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut.* 2013;62:1607-15.