

自己免疫性膵炎の免疫学的背景と動物モデルの作成

研究協力者 岡崎 和一 京都大学医学部附属病院光学医療診療部・消化器内科 助教授

【研究要旨】

我々は、すでに自己免疫が関与すると考えられる膵管狭細型膵炎において carbonic anhydrase II に対する自己抗体が高率に存在することを報告した。今回 carbonic anhydrase II を抗原とした膵障害モデルの作成を試みた。新生仔胸腺摘出マウス(n=10)に、carbonic anhydrase II を背部皮下に免疫し、膵組織・浸潤リンパ球のサブセットを検討した。組織学的には、10匹中6匹で膵管周囲を中心とした炎症細胞浸潤を認め、この浸潤リンパ球はCD4陽性細胞が多数をしめていた。

共同研究者

内田一茂、浅田全範、千葉 勉
〈京都大学医学部附属病院光学医療診療部・消化器内科〉

A. 研究目的

1961年に Sarles らは、高 γ グロブリン血症を伴った慢性膵炎を報告し、その病因として自己免疫の関与する可能性を示唆した。以後免疫学的機序の関与する膵障害について散発的な報告を認めるのみであった。しかしその頻度の低いこと、薬剤の影響や偶然の合併が否定できないことより、必ずしも受け入れられたわけではなかった。近年同様の報告例が集積されるようになるとともに、日本膵臓学会より提唱された慢性膵炎診断基準のなかに、新しく特殊型として膵管狭細型慢性膵炎が加えられ、発症機序に自己免疫の関与する可能性が示唆された¹⁾。しかし、いわゆる自己免疫性膵炎の研究は途についたばかりであり、その病因については不明な点が多い。我々は、自験自己免疫性膵炎に carbonic anhydrase II (CA-II) に対する自己抗体が高率に存在することを報告し

た²⁾。今回、免疫学的機序を介した膵障害発症における CA-II の関与を検討するために、胸腺摘出マウスを用いた膵障害モデルの作成を試みた。

B. 研究方法

BALB/cマウス(n=10)を生後3日齢に胸腺摘出を行い、以下の3群に分けた。コントロールAは thymectomy のみ行った群(nTx)、コントロールBは thymectomy を行い Freund's complete adjuvant (FCA) のみを背部皮下に注入した群(nTx+FCA)、グループCは6週齢に CA-II 0.1mg を FCA を用いて背部皮下に免疫した群(nTx+CA-II)とした。以後2週間ごとに3回の追加免疫を行い、膵組織・血中膵酵素・浸潤リンパ球のサブセット、さらに標的臓器における IFN- γ ・IL-4 について mRNA の発現を、RT-PCR 法を用いて検討した。

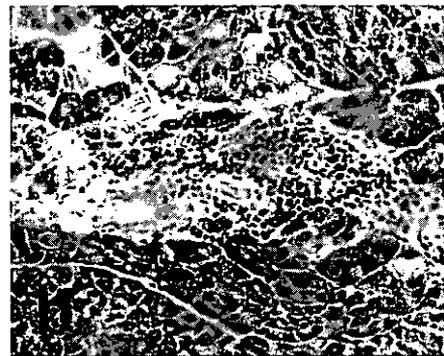
倫理面への配慮

マウスはネンプターール麻酔下にて屠殺した。

本研究は京都大学動物倫理委員会の審議を経て許可された。



a. 唾液腺



b. 膵臓

図1. CA-IIを免疫した新生時期胸腺摘除マウスの組織像(HE染色、 $\times 200$)

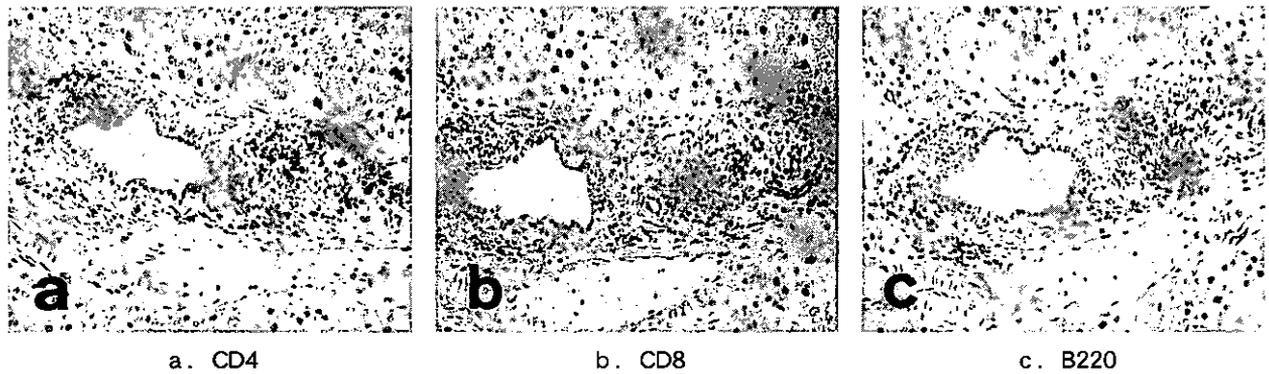


図2. CA-IIを免疫した新生時期胸腺摘除マウス膵臓の免疫染色

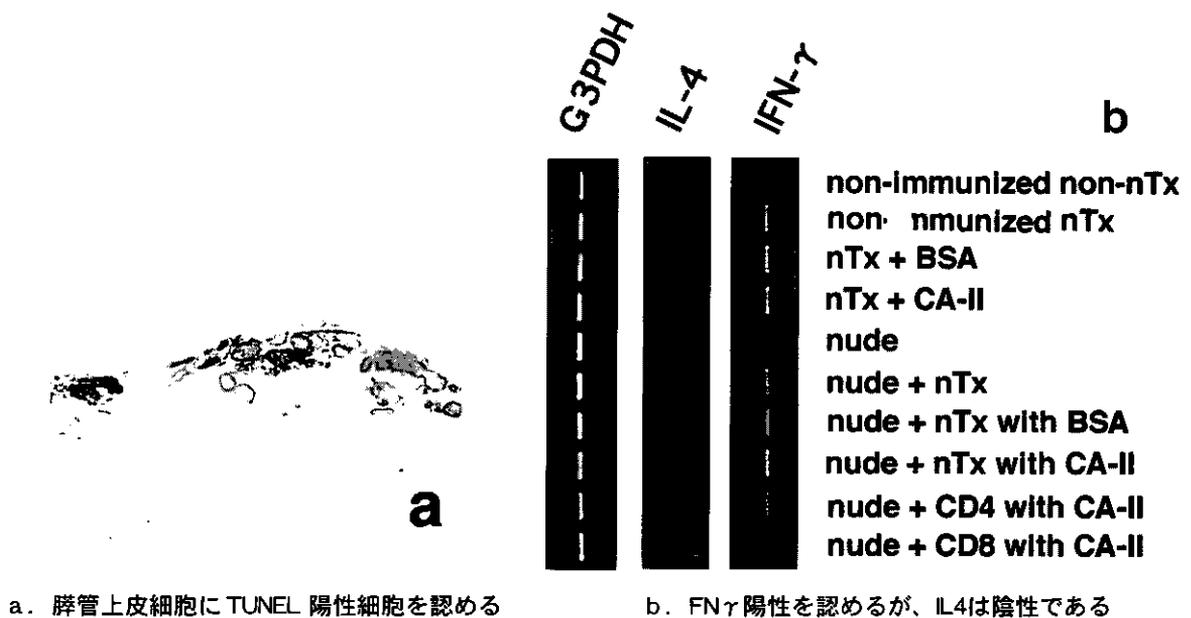


図3. CA-IIを免疫した新生時期胸腺摘除マウス膵臓のTUNEL染色とサイトカインのRT-PCR

C. 研究結果

臓器重量：臓器重量については、体重100gあたりの膵重量はコントロールA群(nTx)では0.907g/100gBW、コントロールB群(nTx+FCA)では0.842gに対して、nTx+CA-II群では0.617gとCA-II免疫群は前2者に比較して有意に低下していた。また唾液腺についてみると、コントロールA群(nTx)では0.709g、コントロールB群(nTx+FCA)では0.748g、nTx+CA-II群では0.715gであった。

血中アミラーゼ：正常マウス群では6796IU/l、コントロールB群(nTx+FCA)では6736IU/lに対し、nTx+CA-II群では8242IU/lと高値を示した。

組織学的検討：組織学的には、10匹中7匹で膵腺房細胞の空胞変性を認めた。さらに6匹で炎症細胞

浸潤が認められた(図1)。また唾液腺においても10例中5例に、膵臓と同様に導管周囲を中心としてリンパ球浸潤を認め、一部のものでは小導管の破壊像が認められた。

免疫組織染色：浸潤リンパ球はCD8もしくはB220陽性細胞に比較して、CD4陽性細胞が多数をしめていた(図2)。

フローサイトメトリー：唾液腺所属リンパ節のリンパ球サブセットについて、フローサイトメーターを用いて検討した。コントロールA群(nTx)ではT細胞9.5%、B細胞79.3%なのに対し、CA-II免疫群ではT細胞16.0%、B細胞60.7%とT細胞の比率が増加していた。またT細胞のサブクラスについて検討すると、コントロールA群(nTx)ではCD4陽性細胞

8.7%、CD8陽性細胞16.6%なのに対し、CA-II免疫群ではCD4陽性細胞12.6%、CD8陽性細胞14.3%とCD4陽性細胞の占める比率が増加していた。

RT-PCR：唾液腺組織におけるIFN- γ ・IL-4のmRNAの発現について検討した。コントロールA群(nTx)でもIFN- γ の発現は軽度認められたが、CA-II免疫群では強発現していた。一方IL-4の発現は、いずれの群でも認められなかった(図3)。

D. 考察

いわゆる自己免疫性膵炎は、シェーグレン症候群をはじめとして他の自己免疫疾患の合併する頻度が高いことが臨床像の特徴のひとつとされている。Montefuscoらはシェーグレン症候群・原発性硬化性胆管炎・慢性膵炎をあわせて“a syndrome complex”³⁾として報告した。またEpsteinらは全身の外分泌腺傷害として“dry gland syndrome”⁴⁾という概念を提唱した。これらの概念の根底には、全身の外分泌腺臓器に共通の標的抗原が存在する可能性を示唆するものと考えられている。CA-IIは、膵管上皮をはじめとして外分泌腺臓器の導管上皮に発現する膜蛋白のひとつである。我々は自験自己免疫性膵炎に高率にCA-IIに対する自己抗体が存在すること、さらに組織学的には膵管周囲を中心として炎症細胞浸潤を認め、この浸潤細胞は、HLA-DRを表出したCD4陽性T細胞が多数を占めており、免疫組織学的検討ではその標的細胞は膵管もしくは腺房中心細胞と考えられることを報告した^{2,5)}。またKino-Osakiらは、慢性特発性膵炎の一部の患者やシェーグレン症候群患者に、CA-IIに対する自己抗体を検出することを報告している⁶⁾。これらの臨床的検討は、CA-IIが標的抗原の候補になりうることを示唆するものと考えられた。今回我々の用いた新生仔胸腺摘出BALB/cマウスは、高率に自己免疫性胃炎を起こすことが知られており、一種の自己免疫異常の状態にあると考えられている。本マウスにCA-IIを免疫することで、膵臓、唾液腺の導管周囲にリンパ球浸潤が認められたことは、CA-IIを標的抗原として認識している可能性を示唆していると考えられる。さらに本モデルにおいても浸潤リンパ球はCD4陽性細胞が多数を占めており、我々の報告した臨床像と合致している。一般的にCD4陽性T細胞は、B細胞の自己抗体産生の促進やHLAクラスI抗原に結合した抗原エピトープを認識し傷害するCD8陽性細胞傷害性T細胞(CTL)の誘導を介して細胞傷害を促進すると考えられている。しかしその一方でCD4陽性T細胞自身がHLAクラスII抗原に結合したエピトープを

認識し細胞傷害をきたす、Th1タイプのCD4陽性T細胞を介した細胞傷害機序も存在することも知られている。Th1タイプのCD4陽性細胞は、IFN- γ を産生することが一つの特徴であり、本モデルにおいて標的臓器においてIFN- γ のmRNAの発現が増強していたことは、Th1タイプのCD4陽性細胞による細胞傷害機序により膵・唾液腺傷害を来しているものと考えられる。

E. 結論

胸腺摘出Balb/cマウスを用いて、CA-II抗原系を介する膵障害モデルを作成した。本モデルは、膵障害を含む自己免疫性外分泌腺炎の発症機序の解明に、期待できると考えられた。

F. 参考文献

- 1) 慢性膵炎診断基準(日本膵臓学会): 慢性膵炎基準検討委員会最終報告. 膵臓1995; 10: (会告) xxiii-xxv.
- 2) Okazaki K, Chiba T. Autoimmune-related pancreatitis. Gut 2002; 51: 1-4.
- 3) Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL, Randall S, Kahn E, McKinley MJ. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjögren's syndrome: A syndrome complex. Am J Surg 1984; 147: 822-6.
- 4) Epstein O, Chapman RW, Lake-Bakkar G, Foo AY, Rosalki SB, Sherlock S. The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1982; 83: 1177-82.
- 5) Ohana M, Okazaki K, Hajiro K, Kobashi Y. Multiple pancreatic masses associated with autoimmunity. Am J Gastroenterol 1998; 93: 99-102.
- 6) Kino-Osaki J, Nishimori I, Morita M, Okazaki K, Yamamoto Y, Onishi S, Hollingsworth MA. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. Gastroenterology 1996; 110: 1579-86.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related Pancreatitis. Gut 2002; 51: 1-4.
- 2) Uchida K, Okazaki K, Nishi T, .Uose S, Nakase H, Ohana M, Matsushima Y, Omori K, Chiba T. Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin. Lab Invest 2002; 82: 411-24.
- 3) Okazaki K. Ursodeoxycholic acid as an alternative therapy for autoimmune pancreatitis. Internal Medicine 2002; 41: 1082-3.
- 4) 岡崎和一, 内田一茂, 浅田全範, 千葉 勉. 自己免疫性膵炎における免疫学的背景. 膵臓 2002; 17: 628-35.
- 5) 岡崎和一, 浅田全範, 内田一茂, 千葉 勉. 自己免疫性膵炎. 胆と膵 2002; 23: 685-91.
- 6) 岡崎和一, 内田一茂, 浅田全範, 千葉 勉. 自己免疫異常と膵炎. 最新医学 2002; 57: 123-7.
- 7) 岡崎和一, 内田一茂, 浅田全範, 千葉 勉. 自己免疫性膵炎, 膵管狭細型膵炎の概念ー炎症性腸疾患との関連ー. 肝胆膵 2002; 45: 107-14.
- 8) 岡崎和一, 内田一茂, 大花正也, 浅田全範, 千葉 勉. 自己免疫(関連)性膵炎の診断に至るアプローチーその病因・病態・臨床像ー. 消化器画像 2002; 4: 17-23.
- 9) 岡崎和一, 内田一茂, 千葉 勉. 自己免疫性膵炎. 今月の治療 2002; 10: 40-3.
- 10) 岡崎和一. いわゆる自己免疫関連性膵炎の病態生理と臨床像. 戸田剛太郎, 税所宏光, 寺野 彰, 幕内雅敏編. Annual Review 消化器 東京: 中外医学社 2002: 58-9.

2. 学会発表

- 1) 内田一茂, 岡崎和一, 浅田全範, 千葉 勉. 自己免疫関連性膵炎モデル動物の検討. 第39回日本消化器免疫学会総会(ワークショップ) 新潟 2002年3月7-8日
- 2) 岡崎和一, 内田一茂, 千葉 勉. 自験自己免疫性膵炎の臨床像と病態に関する検討. 第33回日本膵臓学会大会(ワークショップ)

仙台 2002年9月4-5日

- 3) 内田一茂, 岡崎和一, 千葉 勉. 自己免疫性膵炎の病態におけるサイトカインの意義. 第33回日本膵臓学会大会(ワークショップ) 仙台 2002年9月4-5日
- 4) Okazaki K. Autoimmune-related pancreatitis. Symposium of autoimmune pancreatitis. Annual meeting of American Pancreatic Association. Chicago November 14-15, 2002
- 5) Okazaki K, Uchida K, Asada M, Taniguchi T, Seko S, Chiba T. A comparative study of autoimmune pancreatitis and autoimmune diabetes with special reference to anti-carbonic anhydrase II and anti-lactoferrin antibody. Annual Meeting of American Gastroenterological Association (AGA). San Francisco May 19-22, 2002
- 6) Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Chiba T. Clinical aspects of autoimmune-related pancreatitis. 26th International Congress of Internal Medicine. Kyoto May 26, 2002
- 7) Uchida K, Okazaki K, Asada M, Chiba T. Analysis of an animal model of autoimmune-related pancreatitis using neonatal thymectomized mice immunized with lactoferrin. The Joint Meeting of the European Pancreatic Club (EPC) and the International Association of Pancreatology. Heidelberg June 19-22, 2002

1. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎における膵細胞傷害とサイトカインの動態

研究協力者 三田村 圭二 昭和大学医学部第二内科 教授

【研究要旨】

2002年、日本膵臓学会自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis : AIP)検討委員会により AIP の診断基準と治療指針が公示されたが、病因の解明は今後の課題であり急務である。AIP の膵細胞傷害部位にはTリンパ球の浸潤が著明であり、発症には Th1/Th2 バランスの異常が推察され、浸潤細胞の産生サイトカインの関与につき検討した。また、治療の確立のため corticosteroid による膵再生を検討した。対象は診断基準2002年に準じた AIP 症例とし、aly/aly 雄性(aly)マウスを AIP 動物モデルとした。免疫組織化学的に膵浸潤T細胞をCD4⁺、8⁺に分別し、Ki-67で膵再生細胞を、insulin、glucagon でラ氏島やその前駆細胞を標識した。膵組織および血漿 interferon (IFN)- γ 、interleukin (IL)-4、IL-6レベルを ELISA にて測定した。AIP、aly マウス膵に CD4⁺T細胞が主に浸潤し、IL-4は膵炎初期に高値を示し IFN- γ より高く後期にも再び増加し、AIP の発症および進展への Th2の優位な関与が示唆された。Corticosteroid により Ki-67陽性膵外分泌細胞を認め、導管に insulin 陽性細胞を認め、導管からの膵再生とラ氏島細胞への分化が推定された。

共同研究者

吉田 仁、田中滋城、新川淳一
(昭和大学医学部第二内科)

A. 研究目的

2002年12月、日本膵臓学会自己免疫性膵炎(AIP)検討委員会により、AIP の診断基準と治療指針が公示され、診断には膵全体の3分の1以上の主膵管狭窄と膵腫大の画像所見が必須となった。病名は自己免疫機序が病因であることに由来し、抗 carbonic anhydrase (CA) II 抗体^{1,2)}、IgG4³⁾の診断有用性が報告されたが、慢性膵炎(chronic pancreatitis: CP) TIGAR-O system⁴⁾で分類された syndromic autoimmune CP や AIP の病期によっては偽陰性、他の自己免疫疾患では偽陽性が問題となる。 γ グロブリンや IgG が正常、自己抗体陰性例もあり、血液検査を必須条件にできないのが現状である。動物モデルを用いたわれわれの検討では、膵への著明な CD4⁺Tリンパ球浸潤を認めた⁵⁾が、初期の病態については不明であった。AIP 発症には Th1/Th2 バランスの異常が関与すると推察され、その解明には、各産生サイトカインの検討が必要である。

また、AIP では膵外分泌細胞傷害のみならず内分泌細胞傷害をきたし、組織像では I 型糖尿病との異同が問題となり、浸潤リンパ球、線維化により islet precursor cells among ductal cells は減少する⁶⁾。一方、AIP は prednisolone により軽快し改善する。わ

れわれは prednisolone による膵修復症例を組織所見で示した⁷⁾が、治療の確立には、膵修復のさらなる解析が必要である。

そこで本研究では、AIP 発症機序の解明のため膵局所や全身のマーカーとしてサイトカインの動態を検討し、治療および予後の追究のため prednisolone 投与における膵再生現象を検討した。

B. 研究方法

対象は、「日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年」により AIP と診断した症例 (syndromic autoimmune CP⁸⁾を含む)とした。AIP 動物モデルは、8週齢以後の aly/aly 雄性(aly)マウスとし、対照は aly/+雄性マウスとした。

- 1) 細胞傷害性Tリンパ球：AIP 生検膵、aly マウス膵への浸潤T細胞を、CD4⁺、CD8⁺に分別した。
- 2) AIP 動物モデルの膵組織および血漿 interferon (IFN)- γ 、interleukin (IL)-4、IL-6レベルの経時的推移：膵ホモジネートおよび心腔より採取した血液を用い、各々 ELISA にて測定した。膵組織中サイトカイン活性は、蛋白あたりのサイトカイン (pg/protein mg) で表示した。
- 3) 膵 DNA 合成：prednisolone 投与前および投与中の AIP 生検膵を用いて、抗ヒト核蛋白である Ki-67モノクローナルマウス抗体で増殖期の膵細胞核を標識した。
- 4) ラ氏島細胞またはその前駆細胞の同定：prednisolone 投与前および投与中の AIP 生検膵を用い

て、抗ヒト insulin 抗体で各々産生膵細胞を標識した。

なお、臨床研究はヘルシンキ宣言に準じ対象患者人権擁護を遵守し、検査、治療は患者同意のもとに行った。また、日本実験動物学会作成の指針に準じ、全動物実験は麻酔下にて行い、苦痛を回避した。

C. 研究結果

1) AIP 生検膵(図1)、aly マウス膵(図2)ともに膵細胞の脱落と CD4⁺T 細胞の優位な浸潤を認めた(図1 A、2 A)。また、CD8⁺T 細胞についても軽度の浸潤を伴った(図1 B、2 B)。

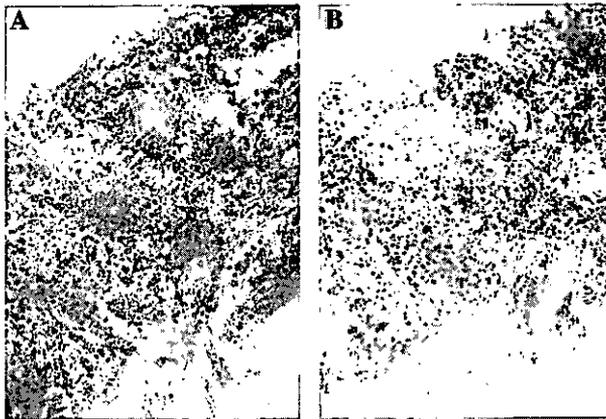


図1. AIP 症例生検膵における Tリンパ球浸潤
A. CD4⁺陽性所見 B. CD8⁺陽性所見



図2. aly/aly 雄性(aly)マウス摘出膵における Tリンパ球浸潤
A. CD4⁺陽性所見 B. CD8⁺陽性所見

2) aly マウス膵では、IFN- γ (図3)は膵炎発症初期の8週齢から高値を示し、24週齢以後は対照の aly/+ 雄性マウスと同レベルまで低下した。

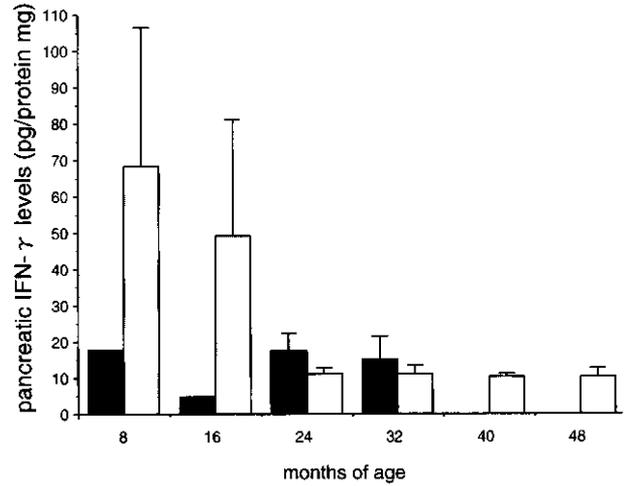


図3. aly マウス膵における interferon (IFN)- γ 活性 (mean \pm SE, n=3-6)

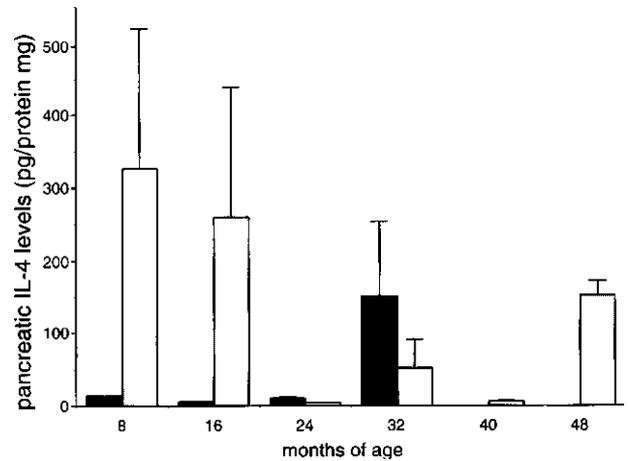


図4. aly マウス膵における interleukin (IL)-4 活性 (mean \pm SE, n=3-6)

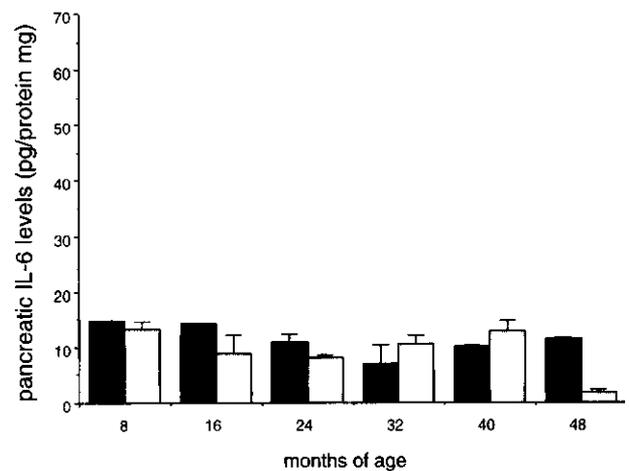


図5. aly マウス膵における IL-6 活性 (mean \pm SE, n=3-6)

- 3) aly マウス膵のIL-4(図4)は、膵炎発症初期から高値を示し、IFN- γ および、IL-6活性値に比較し高く、その後減少傾向を示し、48週齢では再度高値を示した。
- 4) aly マウス膵のIL-6活性(図5)は、膵炎の有無にかかわらず、低値であった。
- 5) AIP生検膵では、prednisoloneによりKi-67陽性膵外分泌細胞を認め、導管(図6A)に一致してinsulin陽性細胞(図6B)を認めた。

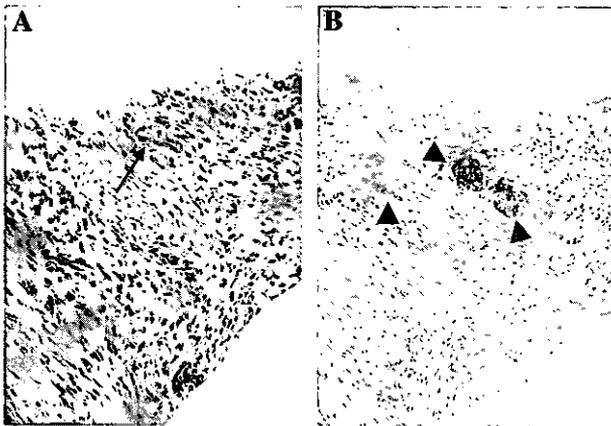


図6. AIP膵におけるprednisolone投与中の膵炎修復
A. 導管細胞の再生所見(HE染色)
B. 再生細胞におけるinsulin陽性所見

D. 考察

日本膵臓学会により、AIP診断基準2002年が確立された。診断には、膵管狭細と膵腫大の画像所見が重視されたが、AIPの病因、発症には自己免疫機序の関与が示唆され、その解明は今後の課題として結ばれている。特異抗体のcandidates^{1,2)}が報告され、われわれも自己免疫機序の検討を進めている。AIP症例膵では細胞脱落とCD4⁺T細胞の優位な浸潤を認めた。AIP動物モデルalyマウス⁹⁾では、CD4⁺T細胞の膵浸潤が導管細胞周囲より進展し、alyマウスの膵所見はAIPに矛盾せず、病態の解明につながる可能性が支持された。末梢血リンパ球を用いてAIP発症におけるTh1優位性が報告²⁾されたが、膵に動員されたリンパ球を採取するのは臨床的に困難である。そこで、本研究では動物モデルにより膵のイベントを検討した。alyマウス膵IFN- γ 活性は、膵炎発症時に増加しその後対照レベルまで減少した。IL-4活性はIFN- γ に比べ高値で、発症初期に増加しその後再上昇し、膵炎の発症、進展に関与すると推定された。他のAIPモデルMAIDSマウスの検討では、

膵浸潤CD4⁺T細胞はIL-10の発現が多く、Th2の優位性が報告された⁹⁾。モデルマウス、指標サイトカインは異なるが、alyマウス膵とTh2産生CD4⁺T細胞の優位性で一致した。また、IL-6活性は変動を示さず、膵炎発症との関連性は不明である。

次に、AIPの治療確立のため膵炎の修復を検討した。AIP膵ではprednisolone投与中に外分泌細胞が観察され、導管細胞にはinsulin陽性所見を認め、islet precursor cells among ductal cells¹⁰⁾の出現が推定された。急性膵炎モデルのラットタウロコール酸膵炎では、導管細胞からの β 細胞への分化が示され⁹⁾、AIPの膵修復にも同様の現象が推測された。AIPでは急性膵炎のような自然治癒例もあり、膵再生の研究は、corticosteroidの適応、投与期間の検討に重大な示唆をもたらすと推定された。

E. 結論

- 1) AIP膵組織ではCD4⁺T細胞主体の浸潤を認め、発症早期にはTh1に比較しTh2の優位な関与が示唆され、また、膵細胞傷害の進展にもTh2の優位な関与が推定された。
- 2) 高サイトカイン血症と膵炎の進展との関連は不明であり、さらなる検討が必要である。
- 3) CorticosteroidによるAIPの膵修復には、導管内ラ氏島前駆細胞起源の再生能が重要であると推定された。

F. 参考文献

- 1) Kino-Ohsaki J, Nisimori I, Morita M, Okazaki K, Yamamoto Y, Onishi S, Hollingsworth MA. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Gastroenterology* 1996; 110: 1579-86.
- 2) Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Suguro U, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori K, Chiba T. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573-81.
- 3) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreati-

tis. N Engl J Med 2001; 344: 732-8.

- 4) Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682-707.
- 5) 吉田 仁, 田中滋城, 三田村圭二. 自己免疫性膵炎発症動物モデル. 肝胆膵 2001; 43: 179-87.
- 6) Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Hashimoto M, Takeuchi K. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. Lancet 2000; 356: 910-11.
- 7) Saito T, Tanaka S, Yoshida H, Imamura T, Ukegawa J, Seki T, Ikegami A, Yamamura F, Mikami T, Aoyagi Y, Niikawa J, Mitamura K. A case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy. Evidence of histologic recovery. Pancreatology 2002; 2: 550-6.
- 8) 渡辺史郎, 鈴木健司, 摺木陽久, 米山博之, 馬場靖幸, 相場恒男, 佐々木俊哉, 河内裕介, 河内 裕, 清水不二雄, 朝倉 均. 自己免疫性膵炎類似MAIDSマウス外分泌腺症における病変浸潤細胞とサイトカインの経時的解析. 消化器と免疫 2001; 38: 72-5.
- 9) Taguchi M, Yamaguchi T, Otsuki M. Induction of PDX-1 positive cells in the main duct during regeneration after necrotizing pancreatitis in rats. J Pathol 2002; 197: 638-46.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉田 仁, 田中滋城, 永山芳子, 竹内治男, 新川淳一, 池上覚俊, 高橋 章, 今村綱男, 北村勝哉, 三田村圭二. 自己免疫性膵炎と潰瘍性大腸炎. 消化器画像 2002; 4: 66-74.
- 2) 永山芳子, 田中滋城, 吉田 仁, 山村冬彦, 三木谷孝誠, 北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊, 高橋 章, 佐々木勝己, 新川淳一, 加藤和夫, 竹内治男, 三田村圭二. 膵管癒合不全をとまなう潰瘍性大腸炎に膵管狭細型慢性膵炎を合併した1例. 日消誌 2002; 99: 1372-80.

- 3) Saito T, Tanaka S, Yoshida H, Imamura T, Ukegawa J, Seki T, Ikegami A, Yamamura F, Mikami T, Aoyagi Y, Niikawa J, Mitamura K. A case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy. Evidence of histologic recovery. Pancreatology 2002; 2: 550-6.

2. 学会発表

- 1) 吉田 仁, 田中滋城, 北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊, 高橋 章, 新川淳一, 三田村圭二. 自己免疫性膵炎における膵障害と修復の本態. 第99回日本内科学会講演会 名古屋 2002年3月29日
- 2) 吉田 仁, 田中滋城, 北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊, 高橋 章, 新川淳一, 三田村圭二. 当施設における自己免疫性膵炎(AIP)とAIPの膵細胞傷害および修復に関して. 第1回日本膵臓学会自己免疫性膵炎検討委員会自己免疫性膵炎についての公開討論会 名古屋 2002年3月29日
- 3) 吉田 仁, 田中滋城, 北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊, 高橋 章, 新川淳一, 三田村圭二. 膵管狭細型慢性膵炎における膵外分泌細胞のapoptosisと再生—膵炎発症マウスとの対比—. 第88回日本消化器病学会総会 旭川 2002年4月24-26日
- 4) 吉田 仁, 田中滋城, 北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊, 高橋 章, 新川淳一, 三田村圭二. Interleukin-6の動態からみた自己免疫性膵炎における膵細胞傷害と再生. 第33回日本膵臓学会大会(ワークショップ) 仙台 2002年9月4-5日
- 5) 吉田 仁, 田中滋城, 三田村圭二. 自己免疫性膵炎における膵・胆管病変の発症と進展—動物モデルを用いて—. 第44回日本消化器病学会大会(パネルディスカッション) 横浜 2002年10月24-26日
- 6) 池上覚俊, 吉田 仁, 田中滋城, 永山芳子, 草柳 聡, 三木谷孝誠, 加藤和夫, 竹内治男, 竹内和男, 北村勝哉, 今村綱男, 高橋 章, 新川淳一, 三田村圭二. 自己免疫性膵炎の合併にステロイドが著効したB型肝炎ウイルスキャリアの1例. 第44回日本消化器病学会大会 横浜 2002年10月24-26日

1. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎の臨床的検討

研究協力者 川 茂幸 信州大学医学部内科学第二教室 助教授

【研究要旨】

本研究では(1)自己免疫性膵炎の画像所見を中心とした病態の詳細を明らかにする、(2)後腹膜線維症との関連を明らかにする、の2点について検討した。本疾患では既存の自己抗体の出現頻度が少なく、シェーグレン症候群時に認められるSS-A, SS-B抗体については全例陰性であった。また、膵管像の検討より本疾患の病変範囲は必ずしも膵全体におよぶわけではなく、限局性に留まる例も約半数に認め、中にはび慢性に移行する症例、自然軽快する症例も認めた。本疾患の臨床経過については不明な点が多いが、かなり多様性に富んでいると考えられた。自己免疫性膵炎22例の経過観察中に、後腹膜線維症による尿管狭窄、水腎症を3例に認めたことより、自己免疫性膵炎と後腹膜線維症は関連した疾患であると考えられ、両者は共通の病態 multifocal idiopathic fibrosclerosis (MIF) に包括される疾患と考えられる。

共同研究者

越知秦英¹⁾、浜野英明²⁾、堀内 朗³⁾、
長谷部修⁴⁾

(1)信州大学医学部内科学第二教室、2)長野県癌
検診救急センター、3)昭和伊南総合病院内科、4)
長野赤十字病院内科)

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は膵管の不整狭細、膵腫大、閉塞性黄疸、血清IgG高値、リンパ球浸潤を伴う著明な線維化、ステロイドに対する良好な反応性によって特徴づけられる特異な慢性膵炎である。本疾患は(1)ステロイドが著効する、(2)膵癌と鑑別困難例を認める、の2点より迅速かつ正確な診断が臨床的に求められている。本疾患の病態については未だ不明な点が多い。本疾患では膵管像などの画像診断で膵癌との鑑別困難例をしばしば経験し、これら膵画像の詳細について検討することが必要である¹⁾⁵⁾。また、本疾患では膵臓以外の部位にも病変の合併が報告されており、全身性疾患の可能性が指摘されている。特に全身性に繊維化をきたす multifocal idiopathic fibrosclerosis (MIF)との関連が注目されている⁶⁾。MIFでは後腹膜線維症を高率に合併することが報告されており、両者の関連を検討することは本疾患の病態を理解するうえで重要である。以上の背景より、本研究では(1)本疾患での画像所見を中心とした病態の詳細を明らかにする、(2)後腹膜線維症との関連を明らかにする、の2点について検討した。

B. 研究方法

(1) 本疾患での画像所見を中心とした病態の詳細を明らかにする

1993年8月から2000年12月までの間に信州大学医学部第二内科ならびに関連施設で診断・診療された自己免疫性膵炎27例について臨床像、膵管像などの画像所見を検討した。

(2) 後腹膜線維症との関連を明らかにする

1994年9月から2000年8月までの間に信州大学医学部第二内科ならびに関連施設で診断・診療された自己免疫性膵炎22例について臨床経過を検討した結果3例に尿管の腫瘍性病変による水腎症を認めた。病理組織学検討を膵臓と尿管病変について行った。また、両組織についてIgG4の免疫染色を行った。

C. 研究結果

(1) 本疾患での画像所見を中心とした病態の詳細を明らかにする

27例の臨床像を検討すると男性22例、女性5例で年齢は38歳から75歳まで分布し、平均年齢は62.3歳であった。従って、本疾患は高齢者、男性に好発することが明らかとなった。初診時の臨床所見としては黄疸(74%)、体重減少(37%)、腹痛(37%)、腹部不快感(30%)、口渇感(19%)を認めた。急性膵炎や膵癌で認められるような高度の腹痛を呈する症例は認めなかった。合併症として糖尿病を41%に認めた。橋本病を2例(7%)に認めたが、明らかなシェーグレン症候群や炎症性腸疾患の合併は認めなかった。ほぼ全例、初診時の段階で通常の慢性膵炎よりも、膵癌の存在を強く疑われた。血液検査所見にて膵内

表 1. 自己免疫性膵炎の検査所見

Test (Normal Values)	Mean	Results Range	Abnormal (%)
WBC (3500-9800/ml)	5982	3410-9700	0/27 (0)
Eosinophil (<500/ml)	48	0-1168	5/27 (19)
Amylase (44-127U/l)	270	22-1200	14/27 (52)
Trypsin (110-460ng/ml)	941	10-3289	18/24 (75)
Elastase (100-400ng/dl)	1896	69-4390	10/15 (67)
Total bilirubin (0.3-1.2mg/dl)	4.4	0.4-12.1	19/27 (70)
Alkaline phosphatase (124-367U/l)	835	134-1984	21/27 (78)
γ -GTP (8-50U/l)	553	11-2381	22/27 (81)
AST (12-37U/l)	166	22-813	17/27 (63)
ALT (7-45U/l)	161	20-474	18/27 (67)
IgG (800-2000mg/dl)	2536	2112-4562	23/23 (100)
IgE (0-400IU/ml)	289	19-980	4/23 (17)
CH50 (U/ml)	43	6-71	6/23 (26)
CA19-9 (<37U/ml)	273	1.6-2900	13/24 (54)
HbA1c (4.3-5.8%)	6.5	4.6-11	11/27 (41)
Bentiromide test (>70%)	51	32-85	20/22 (91)

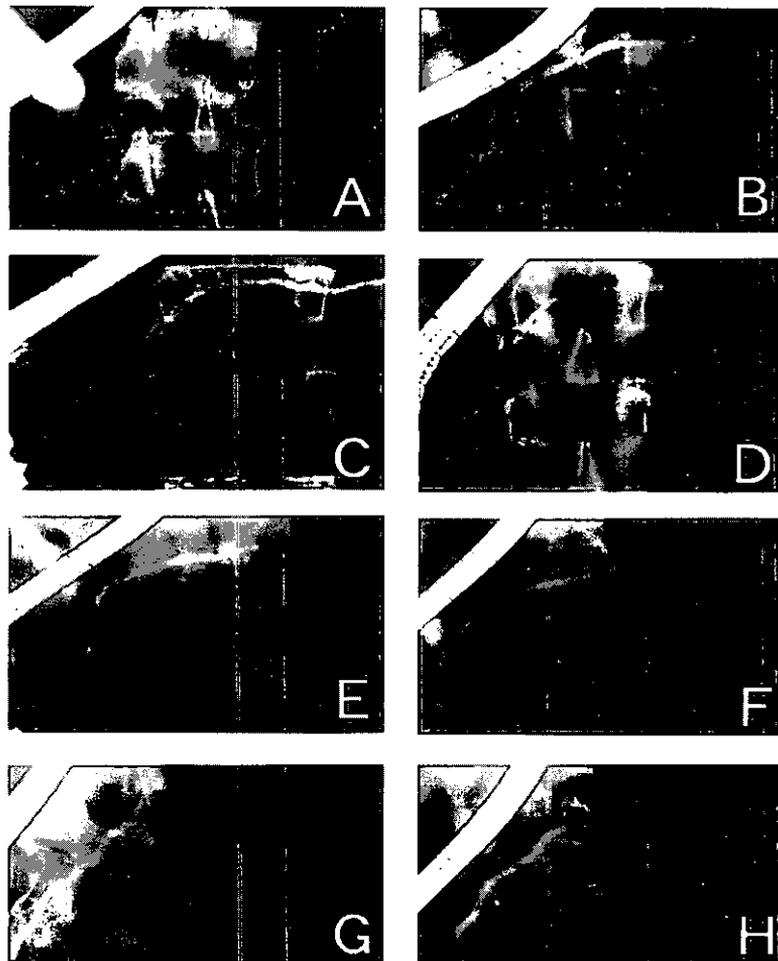


図 1. 自己免疫性膵炎の膵管像、(A, C, E, G)ステロイド治療前、(B, D, F, H)ステロイド治療後を合併し、両者の病態に IgG4 の関与が考えられた。

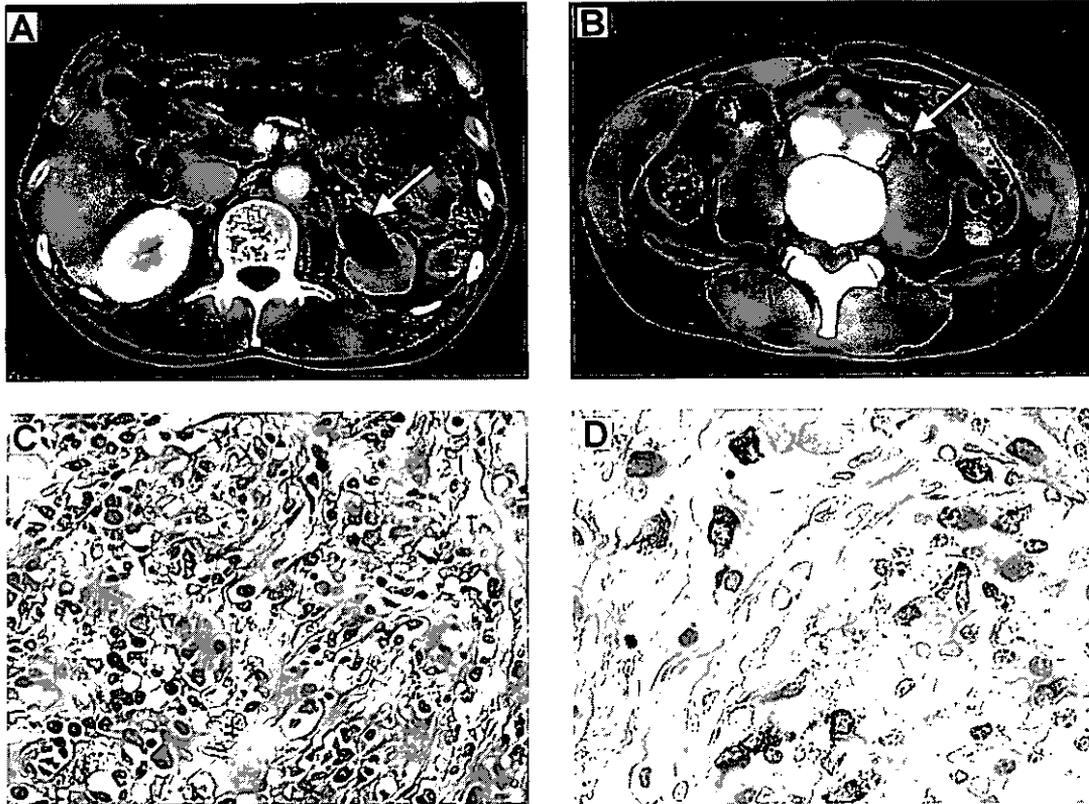


図2. 症例1.

- (A) 腹部 CT、左水腎症を示す(矢印)。
- (B) 腹部 CT、尿管腫瘍を示す(矢印)。
- (C) HE 染色、細胞浸潤線維化が著明。
- (D) IgG4 陽性形質細胞の浸潤が著明。

胆管の狭窄・閉塞を示すビリルビンの上昇や胆道系酵素の上昇を70～80%に認めた。CA19-9の上昇は54%に認め、胆汁鬱滞を反映していると考えられた。HbA1cの上昇は41%に、PFDの低下は91%に認められた(表1)。各種自己抗体の検討では抗核抗体80倍以上を43%に認めたが、リウマチ因子は13%、炭酸脱水酵素に対する自己抗体は56%(5例/9例)であった。SS-A, SS-B 抗体、ANCAなどは全例陰性であった。経過観察中に7例で頭部に限局した膵腫大が、膵全体に広がった。24例(89%)でUSにて膵全体に低エコーの腫大を認めた。3例ではUSにて低エコーであったが、腫大を認めなかった。膵石と仮性嚢胞をそれぞれ1例に認めた。膵管像では全例に径3mm以下の不整狭細像を主膵管に認めた。膵全体全体に不整狭細像を認めるものを13例(48%)、頭部に限局しているのが7例(26%)、頭部と尾部に限局しているのが4例(15%)、体部と尾部に認められるものが3例(11%)であった。主膵管の限局性変化を認める症例で、ステロイド治療を行わなかった2例で、それぞれ2ヶ月、6ヶ月の経過でび慢性的変化

に進展した。膵内胆管の狭窄については程度は異なるが、27例全例に認められた(図1)。閉塞性黄疸の治療のために内視鏡的ドレナージを21例で施行した。膵液の細胞診を各膵管造影時に施行したが全例悪性細胞を認めなかった。ステロイド治療を行った23例で、投与後2～4週間にて胆道系酵素やIgGの正常化を認めた。CA19-9値も著明に低下した。外分泌機能検査ではPFD値がステロイド治療により $51 \pm 5.6\%$ から $78 \pm 7.6\%$ に改善した。ステロイド治療により糖尿病10例で3例が軽快した。ステロイド治療によりUSで計測した膵横径が $28 \pm 4.2\text{mm}$ から $13 \pm 3.5\text{mm}$ に縮小した。しかし、低エコー所見については23例で不変であった。18例においてステロイド治療後に主膵管の狭細像が70%以上に改善した。5例においては膵腫大の改善を認めたが、膵管像の改善を認めなかった。膵胆管の狭細像はステロイド治療により軽快し、内視鏡的ドレナージを施行した21例で1ヶ月以内にドレナージを抜去可能であった。経過観察中に3例で硬化性胆管炎、1例でシェーグレン症候群を発症した。硬化性胆管炎を発症した3例

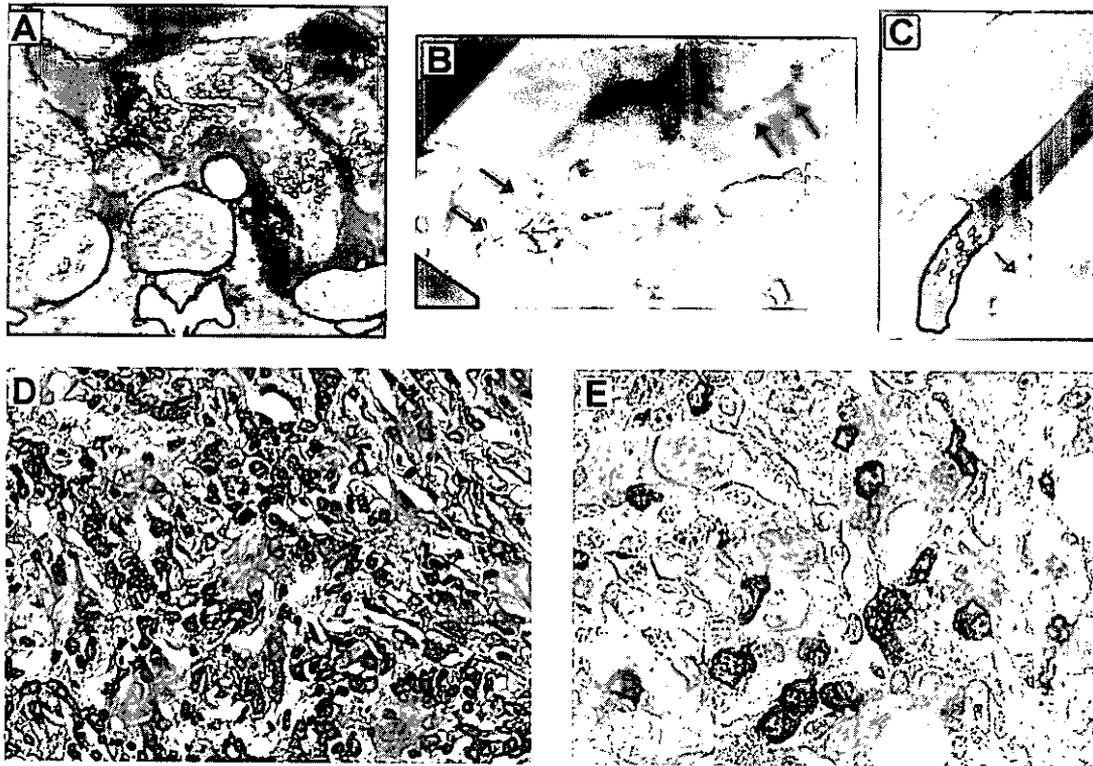


図3. 症例1

- (A) 腹部CT、膵腫大を示す。
- (B) 膵管造影、頭部、尾部主膵管の不整狭細像(矢印)。
- (C) 胆管造影、下部胆管の狭窄(矢印)。
- (D) HE 染色、細胞浸潤線維化が著明。
- (E) IgG4 陽性形質細胞の浸潤が著明。

ではステロイド治療によりすみやかに胆管像の軽快を認めた。ステロイド治療終了後6例でIgGの再上昇を認めたが、膵管像の変化は認められなかった。IgGの再上昇を認めた症例では、ステロイド5mgの維持療法にて臨床像ならびにIgGの正常化を認めた。

(2) 後腹膜線維症との関連を明らかにする

22例中3例に経過中水腎症を認めた。症例1は60歳男性で左尿管腫瘍による左水腎症を認めたため、左尿管腫瘍として摘出手術を施行された。病理学的にはリンパ球、形質細胞浸潤を伴う線維組織を上皮下に認め後腹膜線維症の所見であった(図2)。1年後に黄疸が出現し、CT検査ではび慢性の膵腫大を認め、膵胆管造影では膵頭部と膵尾部に不整狭細像、膵内胆管の狭窄を認め自己免疫性膵炎と診断した。膵臓の生検を施行し、病理学的検索を施行したところ尿管腫瘍と同様の所見であった(図3)。ステロイド治療により黄疸等の臨床症状ならびに膵胆管像の改善を認めた。本例の自己免疫性膵炎と診断された時期のステロイド治療前後のIgG4の値はそれぞれ2650mg/dl, 77mg/dlでIgG4が膵病変の活動性に

関与していたと考えられた。また尿管組織、膵組織をそれぞれIgG4にて免疫染色を施行したが、両組織ともIgG4陽性の形質細胞の著明な浸潤を認めた(図1、2)。このことより、本疾患においては後腹膜線維症と診断された時点でのIgG4の値は測定されていないが、膵病変のみならず尿管病変(後腹膜線維症)の病態にもIgG4が関与していることが考えられた。症例2は74歳男性で症例1と同様の臨床経過、病理所見であった。症例3は63歳男性で、自己免疫性膵炎で発症し自然軽快、2年後に後腹膜線維症による水腎症が発症した。本例ではステロイド治療に関して、患者の同意が得られず尿管狭窄についてはカテーテルにて治療を行っている。また本例では自己免疫性膵炎ならびに後腹膜線維症が発症した時点のIgG4の値はそれぞれ1,540mg/dl, 2,650mg/dlであった。本例の病態とIgG4の経過からも、自己免疫性膵炎ならびに後腹膜線維症の活動性にIgG4が関与していることが考えられた。以上の3例より自己免疫性膵炎では後腹膜線維症を合併し、両者の病態にIgG4の関与が考えられた。

D. 考察

(1) 本疾患での画像所見を中心とした病態の詳細を明らかにする

本疾患では既存の自己抗体の出現頻度が少ないことが明らかとなった。シェーグレン症候群時に認められるSS-A, SS-B抗体については全例陰性であった。また、膵管像の検討より本疾患の病変範囲は必ずしも膵全体におよぶわけではなく、限局性に留まる例も約半数に認め、中にはび漫性に移行する症例、自然軽快する症例も認めた。本例の臨床経過については不明な点が多いが、かなり多様性に富んでいると考えられた。ステロイド治療によりほぼ全例で画像的、機能的な改善を認めた。しかし、内分泌機能の改善については、さらに症例数を増やして検討する必要がある。

(2) 後腹膜線維症との関連を明らかにする

自己免疫性膵炎22例の経過観察中に、後腹膜線維症による尿管狭窄、水腎症を3例に認めたことより、自己免疫性膵炎と後腹膜線維症は関連した疾患であることが考えられる。これは両者が同様の組織像であることから考え易い。さらに両組織でIgG4陽性の形質細胞が著明に浸潤している点、症例3で後腹膜線維症を呈した時点でIgG4値が上昇している点より、両疾患の病態にIgG4が関与していると考えられる。自己免疫性膵炎と後腹膜線維症が関連した病態であることより、両者は共通の病態を背景に有すると考えられ、両者はmultifocal idiopathic fibrosclerosis (MIF)に包括される概念⁷⁾と考えられる。

E. 結論

自己免疫性膵炎の臨床像について検討した結果、本疾患の画像所見は病態に応じて多様に変化することが明らかとなった。また、後腹膜線維症の合併例の検討より本疾患はmultifocal idiopathic fibrosclerosis (MIF)に包括される概念と考えられ、IgG4が病態に関与していると考えられた。

F. 参考文献

- 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) Horiuchi A, Kaneko T, Yamamura N, Nagata A, Nakamura T, Akamatsu T, Mukawa K, Kawa S, Kiyosawa K. Auto-

immune pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2607-9.

- 3) Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K, Sakai H, Matsunaga S, Yasuda O, Sumii T, Nawata H. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity, three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1458-68.
- 4) Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, Aoki Y, Mukawa K, Furuya N, Ochi Y, Kiyosawa K. Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: a case report and review of the Japanese literature. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 260-3.
- 5) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- 6) Renner IG, Ponto GC, Savage III WT, Boswell WD. Idiopathic retroperitoneal fibrosis producing common bile duct and pancreatic duct obstruction. *Gastroenterology* 1980; 79: 348-51.
- 7) Levy JM, Mthai J. Diffuse pancreatic fibrosis: an uncommon feature of multifocal idiopathic fibrosclerosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 640-2.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1 論文発表

- 1) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K. Sclerosing pancreatitis complicated with hydronephrosis caused by retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2002; 359: 1403-4.
- 2) Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S,

Hasebe O, Kiyosawa K. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122: 1264-9.

- 3) Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayashi Y, Kiyosawa K. Does a lack of reactivity to α -fodrin indicate the existence of primary autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1275-7.
- 4) Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 494-9.
- 5) Akahane C, Takei Y, Horiuchi A, Kawa S, Nishimura K, Ikeda S. A primary Sjögren's syndrome patient presenting marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis. *Intern Med* 2002; 41: 749-53.
- 6) 川 茂幸. 自己免疫性膵炎. *信州医学雑誌* 2002; 50: 233-40.
- 7) 川 茂幸, 浜野英明. 自己免疫性膵炎診断基準の解説2. 血清学的診断. *膵臓* 2002; 17: 607-10.

2 学会発表

- 1) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis associated with high serum IgG4 concentration. 26th International Congress of Internal Medicine. Kyoto May 26, 2002
- 2) Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Saito S, Kiyosawa K. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. Joint Meeting of the EPC and the IAP. Heidelberg, Germany June 19-22, 2002
- 3) 浜野英明, 川 茂幸, 吉沢 要. IgG4, 免疫複合体 (mRF法), HLAによる膵管狭細型慢性膵炎診断の有用性の検討. 第88回日本消化器病学会総会 旭川 2002年4月24-26日
- 4) 高山真理, 川 茂幸, 浜野英明, 越智泰英, 三枝久能, 清澤研道, 堀内 朗, 長谷部修. 自己免疫性膵炎 (IgG4関連膵炎) 41症例の

臨床的検討. 第88回日本消化器病学会総会 旭川 2002年4月24-26日

- 5) 浜野英明, 川 茂幸, 越智泰英, 三枝久能, 高山真理, 小松健一, 堀内 朗, 長谷部修, 清澤研道. 自己免疫性膵炎 自己免疫性膵炎における血清IgG4測定の有用性. 第33回日本膵臓学会大会 (ワークショップ) 仙台 2002年9月4-5日
- 6) 浜野英明, 川 茂幸, 清澤研道. 自己免疫性膵炎の発症と進展に関する要因の検討. 第44回日本消化器病学会大会 横浜 2002年10月24-27日
- 7) 小松健一, 高山真理, 三枝久能, 浜野英明, 越智泰英, 川 茂幸, 清澤研道, 新倉則和, 長谷部修, 今井康晴. 経過中膵管内結石を発症し, ESWL治療を施行した自己免疫性膵炎の一例. 第30回日本消化器病学会甲信越支部例会・第52回日本消化器内視鏡学会甲信越地方会合同地方会 2002年
- 8) 小松健一, 高山真理, 三枝久能, 横山太郎, 浜野英明, 越智泰英, 川 茂幸, 清澤研道. 非典型的な画像所見を呈し膵癌との鑑別が困難であった自己免疫性膵炎の一例. 第31回日本消化器病学会甲信越支部例会・第53回日本消化器内視鏡学会甲信越地方会合同地方会 新潟 2002年11月16-17日

1. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案特許 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎とmultifocal fibrosclerosisとの関連性に関する研究

研究協力者 神澤 輝実 東京都立駒込病院内科 医長

【研究要旨】

自己免疫性膵炎6例の切除例において病理組織学的検討を行った。自己免疫性膵炎の膵臓では、リンパ球と形質細胞の密な浸潤を伴う繊維化と多発する閉塞性静脈炎が特徴的であった。この変化は、膵だけでなく、膵周囲組織、胆道系、唾液腺にも認められた。免疫組織化学的には、浸潤するリンパ球はCD4ないしCD8陽性のTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞が主体であった。IgG4陽性形質細胞の浸潤は、自己免疫性膵炎の膵、膵周囲組織、胆道系、リンパ節、唾液腺に認められたが、アルコール性慢性膵炎やシェーグレン症候群ではみられなかった。自己免疫性膵炎では、特異な炎症性変化が広範囲にみられ、multifocal fibrosclerosisとの強い関連性があることが推察された。

共同研究者

雨宮こずえ、藤原 崇、江川直人、中嶋 均
(東京都立駒込病院内科)

A. 研究目的

自己免疫性膵炎には、膵以外の諸臓器の炎症がしばしば合併する。自己免疫性膵炎の病態を知るために、自己免疫性膵炎患者の膵および他臓器の病理学的検索を行い、自己免疫性膵炎とmultifocal fibrosclerosisとの関連性について検討した。

B. 研究方法

膵腫瘍ないし胆管癌の疑いで切除され、病理組織学的に自己免疫性膵炎と診断された6例を対象とした。通常観察後、ホルマリン固定標本の代表的ブロックにおける連続切片を作成し、抗CD4、CD8、CD20、IgG、IgA、IgM、IgG4抗体を用いて、ABC法により免疫組織化学的検索を行った。検索対象は、切除された各症例の膵、膵周囲組織、肝外胆管壁、胆嚢壁、と生検された2例の小唾液腺と1例の頸部リンパ節である。尚、対照として、アルコール性慢性膵炎10例の切除膵組織とシェーグレン症候群5例の生検された小唾液腺組織において、同様の検討を行った。

(倫理面への配慮)

切除した検体のパラフィン切片を用いた免疫組織化学的検索であり、研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面の問題は特になく考える。

C. 研究結果

1. 臨床所見

対象6例の診断時の年齢は平均71.0歳(65~79)

で、男性5例女性1例であった。初発症状は全例黄疸であり、肝外胆管(下部胆管5例、上中部胆管1例)の狭窄を全例で認めた。いずれも膵管狭細像と膵腫大を認め、血清 γ グロブリン値の上昇(≥ 2.0 g/dl)を3例、自己抗体の陽性を全例で認めた。他の自己免疫性疾患の合併として、シェーグレン症候群・慢性関節リウマチを1例で認めた。

2. 病理組織学的所見

膵には著しいリンパ球と形質細胞の浸潤と線維化を認めた。この炎症性細胞浸潤と線維化は、膵周囲の後腹膜組織まで及んだ。また、膵内外の静脈は炎症性細胞浸潤と結合織により閉塞し、閉塞性静脈炎の像を呈した。膵周囲リンパ節は腫大し、大きく明瞭な胚中心を持つリンパ濾胞の著明な増生と、形質細胞の強い浸潤を認めた。胆管壁や胆嚢壁および唾液腺にも同様な炎症性変化があり、特に下部胆管でその変化は強く認められた。

3. 免疫組織化学的所見

膵臓に浸潤するリンパ球はCD4ないしCD8陽性のTリンパ球であり、形質細胞の多くはIgG4に陽性であった(図1)。この免疫組織化学的所見は、膵周囲組織や胆道系においても同様であった(図2)。またIgG4陽性形質細胞の密な浸潤はリンパ節や唾液腺にも認められた。これらの変化は、アルコール性慢性膵炎の膵臓、胆道系、リンパ節やシェーグレン症候群の唾液腺には認められなかった(表1)。

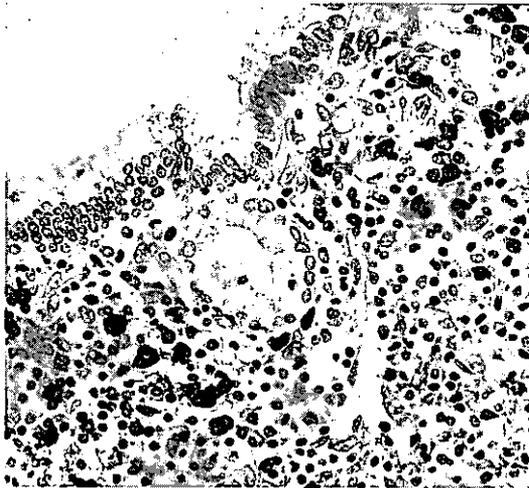


図 1. 膵管周囲におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤 (抗IgG4抗体による免疫染色)



図 2. 胆管壁におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤 (抗IgG4抗体による免疫染色)

表 1 自己免疫性膵炎、アルコール性慢性膵炎、シェーグレン症候群患者の膵臓、膵周囲織、リンパ節、胆道系、唾液腺

	線維化	リンパ球浸潤			形質細胞浸潤		
		CD4+ Tリンパ球	CD8+ Tリンパ球	CD20+ Bリンパ球	IgG+	IgG4+	IgA+
自己免疫性膵炎							
膵臓	++	++	++	+/-	+	+	-
膵周囲組織	+/-	++	++	+/-	+	+	-
膵周囲リンパ節	-	++	++	++	+	+	-
頸部リンパ節	-	++	++	++	+	+	-
上部胆管壁	+	+	+	+/-	+/-	+/-	-
下部胆管壁	++	++	++	+/-	+	+	-
胆嚢壁	+	+	+	-	+/-	+/-	-
唾液腺	+	+	+	+	+	+	-
アルコール性慢性膵炎							
膵臓	++	+/-	+/-	+/-	-	-	-
膵周囲リンパ節	-	++	++	++	-	-	-
下部胆管壁	+	+/-	+/-	+/-	-	-	-
シェーグレン症候群							
唾液腺	+	+	+	+	-	-	-

D. 考察

自己免疫性膵炎は、その発症機序に自己免疫が関与する特殊な膵炎として近年注目されている。本症は、比較的高齢の男性に好発し、胆管の狭窄を伴うことが多い。また、シェーグレン症候群や硬化性胆管炎などの他の自己免疫性疾患や後腹膜線維症などの合併が報告されている。病理組織学的には、膵臓におけるリンパ球と形質細胞の密な浸潤を伴う線維化と多発する閉塞性静脈炎が特徴的である²⁾。こ

の炎症性変化は、膵周囲の後腹膜組織や胆管・胆嚢壁にも同様に認められた。免疫組織化学的には、浸潤するリンパ球はCD4ないしCD8陽性のTリンパ球が主体であり、形質細胞の多くはIgG4に陽性であった。これらの細胞浸潤は、自己免疫性膵炎患者の膵周囲組織や胆道系だけでなく、リンパ節や唾液腺にも認められたが、アルコール性慢性膵炎やシェーグレン症候群ではみられなかった。つまり、線維化を伴うこの炎症性変化は自己免疫性膵炎にかなり特

異的であり、それが膵以外の広範囲の臓器にも認められる点が注目される。

後腹膜線維症は中年の男性に好発する原因不明の疾患であるが、慢性膵炎の合併例も報告されている³⁾。Comingsら⁴⁾は、後腹膜線維症、硬化性胆管炎、縦隔線維症など全身の広範囲な諸臓器に硬化性の線維性増生を認める疾患を合併した症例を報告し、これらは共通した線維芽細胞の増殖の異常によって生じた病変であると考え、multifocal fibrosclerosisと称した。Meyer⁵⁾は、後腹膜線維症を伴ったmultifocal fibrosclerosisでは、閉塞性静脈炎の存在が特徴的であると述べている。これらの所見を総合すると、自己免疫性膵炎とmultifocal fibrosclerosisは強い関連性があると思われる。

E. 結論

自己免疫性膵炎は比較的高齢の男性に好発し、病理組織学的には膵臓、膵周囲組織、胆道系、唾液腺に及ぶ広範囲な諸臓器にTリンパ球やIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤と線維化が認められ、また膵には高頻度に閉塞性静脈炎の合併が認められた。これらの所見を考慮すると、自己免疫性膵炎の一部は、諸臓器に線維化をもたらすmultifocal fibrosclerosisの膵病変をみている可能性がある。

F. 参考文献

- 1) 日本膵臓学会. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年. 膵臓 2002; 17: 585-7.
- 2) 神澤輝実, 屠 筆揚, 江川直人, 榎 信廣, 石渡淳一, 鶴田耕二, 岡本篤武, 高橋俊雄, 小池盛雄. 膵管狭細型慢性膵炎の臨床病理学的検討. 日消誌 2001; 98: 15-24.
- 3) Benner IgG, Ponto CC, Savage WT, Boswell WD. Idiopathic retroperitoneal fibrosis producing common bile duct and pancreatic duct obstruction. Gastroenterology 1980; 79: 348-51.
- 4) Comings DE, Skubi KB, Eyes JV, Motulsky AG. Familial multifocal fibrosclerosis. Ann Int Med 1967; 66: 884-92.
- 5) Meyer S, Hausman R. Occlusive phlebitis in multifocal fibrosclerosis. Am J Clin Pathol 1976; 65: 274-83.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 神澤輝実, 船田信頭, 鶴田耕二, 岡本篤武, 小池盛雄. 自己免疫性膵炎と関連病変の病理. 消化器画像 2002; 4: 25-9.
- 2) 神澤輝実, 船田信頭, 鶴田耕二, 岡本篤武, 小池盛雄. 自己免疫性膵炎と後腹膜線維症. 消化器画像 2002; 4: 75-8.

2. 学会発表

- 1) 神澤輝実, 雨宮こずえ, 岡本篤武. 膵管狭細型慢性膵炎の病態と診断. 第88回日本消化器病学会総会(ワークショップ) 旭川 2002年4月24-26日
- 2) Kamisawa T, Funata N, Okamoto A, Saeki S, Tsuruta K. Is autoimmune pancreatitis related to multifocal fibrosclerosis? American Gastroenterological Association in Digestive Disease Week 2002. Gastroenterology. San Francisco May 19-22, 2002
- 3) 神澤輝実, 鈴木瑞佳, 雨宮こずえ, 屠 筆揚, 江川直人, 松本 岳, 鶴田耕二, 岡本篤武, 船田信頭, 松川昌勝, 大川正臣. 自己免疫性膵炎とmultifocal fibrosclerosisとの関連性の検証. 第33回日本膵臓学会大会 仙台 2002年9月4-5日
- 4) 神澤輝実, 雨宮こずえ, 屠 筆揚, 江川直人, 中嶋 均, 榎 信廣, 鶴田耕二, 岡本篤武, 船田信頭, 松川昌勝, 大川正臣. 自己免疫性膵炎とmultifocal fibrosclerosisとの関連性の検討. 第44回日本消化器病学会大会(パネルディスカッション) 横浜 2002年10月24-26日
- 5) Suzuki M, Kamisawa T, Amemiya K, Tu Y, Egawa N. Clinicopathological study on autoimmune pancreatitis. 5th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Tokyo April, 2002

1. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

IV. 肺嚢胞線維症

1) 共同研究プロジェクト

