

自己免疫性膵炎における肺門部および膵臓への ガリウム 67 集積

研究報告者 川 茂幸 信州大学医学部内科学第二 助教授
共同研究者 三枝久能, 浜野英明, 越知泰英, 高山真理,
小松健一, 村木 崇 信州大学医学部内科学第二

【研究要旨】

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, IgG4 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。膵病変組織に著明なリンパ球浸潤を伴うことより, ガリウム 67 シンチグラフィーは本疾患の病態解明に有効と考えられる。自己免疫性膵炎と診断された 40 例のうち 24 例にガリウム 67 シンチグラフィーを施行し, 各種臓器への集積と臨床所見, 検査所見との関連について検討した。58%の症例で膵臓にガリウムの集積を認め, ステロイド治療により, 臨床症状ならびに画像所見の改善とともに, ガリウム 67 の集積は消失した。IgG ならびに IgG4 が取り込み群で有為に高かった。14 例, 58%の症例で特徴的な肺門部集積を認め, そのうち 11 例が膵に, 3 例が膵と唾液腺にも集積を認めた。肺門部の集積は膵の集積と同様, ステロイド治療により消失し, IgG ならびに IgG4 が取り込み群で有為に高かった。自己免疫性膵炎で膵ならびに肺門部にガリウム 67 の集積を認め, 特に肺門部集積は本疾患に特徴的な所見と考えられる。そしてこれらガリウム 67 集積は IgG4 値と有意な相関を認め疾患活動性反映していると考えられる。

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, IgG4 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¹⁻⁴⁾。自己免疫性膵炎は膵癌との鑑別困難例が存在する。膵病変組織に著明なリンパ球浸潤を伴うことより, ガリウム 67 の集積が予想される。実際, われわれが経験した第一例目の症例は膵臓に著明なガリウム 67 の集積を認め当初膵リンパ腫として加療された²⁾。従って本疾患に対してガリウム 67 シンチグラフィーは有用な診断手段の可能性が考えられる。また, 本疾患では種々の膵外病変を認めることが明らかになってきた⁵⁾。もし同様の組織所見が膵外病変に認められれば, ガリウム 67 シンチグラフィーは本疾患の病変範囲を同定するのに有効な手段と考えられ, 病態の詳細を明らかにすることができると考えられる。

B. 研究方法

1996 から 2002 年までの間に, 自己免疫性膵炎と診断された 40 例のうち 24 例でガリウム 67 シンチグラフィーを施行した。ガリウム 67 の各種臓器への集積と臨床所見, 検査所見特に炎症反応,

CRP, IgG, IgG4, 自己抗体, sTfR, 各種リンパ系増殖マーカー, HbA1c, BT-PABA 試験など膵内分泌・外分泌機能との関連について検討した。

侵襲度の高い検査については目的ならびに危険性について充分説明し, 承諾書を得て施行した。

C. 研究結果

58%の症例で膵臓にガリウム 67 の集積を認め, ステロイド治療により, 臨床症状ならびに画像所見の改善とともに, ガリウム 67 の集積は消失した(図 1)。膵臓へのガリウム集積に関与する因子について検討した(表 1)。年齢, 性などには有意差を認めなかった。LDH, β 2MG, sIL2R 値は AIP においては正常に比して上昇していたが, 膵へのガリウム 67 取り込みの有無でこれらの値に差を認めなかった。両群間で血清トランスフェリンレセプター量に差を認めなかった。IgG ならびに IgG4 が取り込み群で有為に高かった。

14 例, 67%の症例で特徴的な肺門部集積を認め(図 2), そのうち 11 例が膵に, 3 例が膵と唾液腺にも集積を認めた。肺門部の集積は膵の集積と同様, ステロイド治療により消失した。肺門部へのガリウム集積に関与する因子について検討した(表 2)。膵の集積と同様, IgG ならびに IgG4

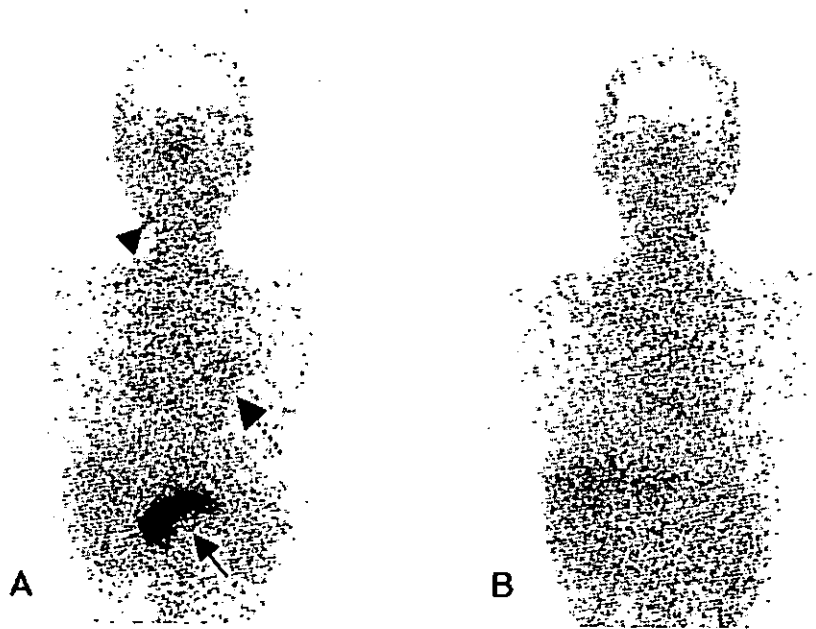


図1 自己免疫性膵炎患者でのガリウム67シンチグラフィ
 (A) ステロイド治療前, (B) ステロイド治療後. ステロイド治療前では唾腺線, 肺門部, 膵臓に集積を認め, これらはステロイド治療後には消失している.

表1 膵臓へのガリウム集積陽性例と陰性例の臨床データの比較

	集積陽性(n=16)	median(range)	集積陰性(n=8)	median(range)	p value
男・女	13/3		5/3		>0.999*
年齢	67.5	(48.0-76.0)	61.5	(38.0-72.0)	0.2839*
腹痛	12		7		0.4772†
黄疸	11		2		0.0426†
糖尿病	5		3		0.7595†
LDH	183.5	(103.0-343.0)	216.0	(157.0-350.0)	0.1184*
β 2 MG	2.28	(1.390-6.670)	1.93	(1.300-2.790)	0.1501*
sIL2R	717.5	(466.0-2260.0)	702.0	(460.0-5220.0)	0.6242*
sTfR	2.58	(1.46-3.32)	2.75	(1.62-4.11)	0.3132*
IgG	2140.0	(1029.0-4652.0)	1499.5	(892.0-2942.0)	0.0864*
IgG4	758	(213-1150)	329.5	(22-1015)	0.011*
Immune Complex	14.85	(2.00-58.40)	11.2	(2.00-53.00)	0.7829*
BT-PABA 試験	61.5	(21.9-84.6)	68.9	(58.9-90.4)	0.5877*
HbA1c	5.80	(4.60-9.50)	5.95	(5.30-8.70)	0.7133*

* Mann-Whitney test † Chi-square analysis

β 2 MG: β 2 microglobulin, sIL2R: Soluble interleukin 2 receptor,

sTfR: Soluble transferrin receptor

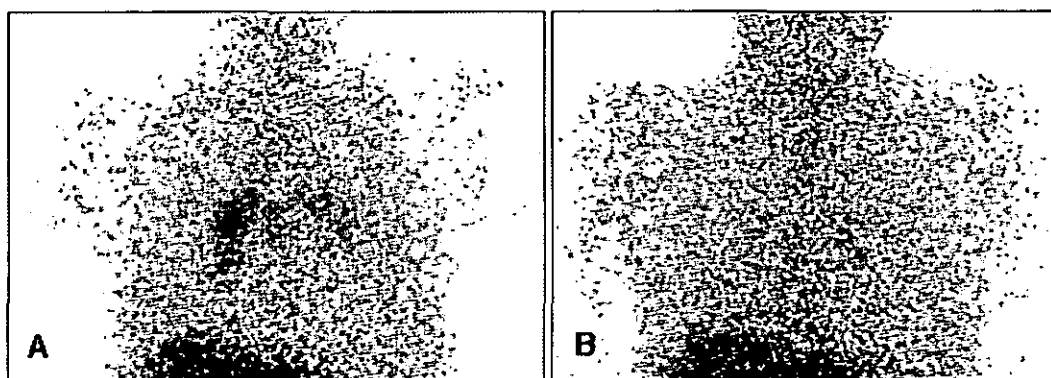


図2 自己免疫性膵炎患者での肺門部ガリウム67の集積
 (A) ステロイド治療前, (B) ステロイド治療後. ステロイド治療前では肺門部に集積を認め, これらはステロイド治療後には消失している.

表2 肺門部へのガリウム集積陽性例と陰性例の臨床データの比較

	集積陽性 (n=16)	median (range)	集積陰性 (n=8)	median (range)	p value
男・女	12/4		6/2		>0.999*
年齢	67.5	(48.0-76.0)	59.0	(38.0-72.0)	0.0809*
LDH	200.0	(103.0-350.0)	225.5	(154.0-330.0)	0.444*
β 2 MG	2.280	(1.340-6.670)	1.915	(1.300-4.440)	0.2839*
sIL2R	753.5	(466.0-2260.0)	666.0	(460.0-5220.0)	0.6242*
sTfR	2.705	(1.600-4.110)	1.620	(1.460-3.130)	0.2288*
IgG	2261	(1650-4562)	1311	(892-2098)	0.0006*
IgG4	758	(213-1150)	239	(22-808)	0.0044*
Immune Complex	16.55	(2.00-58.40)	6.45	(2.00-40.00)	0.159*

* Mann-Whitney test

β 2 MG: β 2 microglobulin, sIL2R: Soluble interleukin 2 receptor,

sTfR: Soluble transferrin receptor

が取り込み群で有為に高かった。

D. 考察

58%の症例で膵臓にガリウム67の集積を認め、ステロイド治療により、臨床症状ならびに画像所見の改善とともに、ガリウム67の集積は消失した。ガリウム67の集積はリンパ球の膵への浸潤の程度を反映していると考えられる。ガリウム集積に関与する因子について検討した。年齢、性などには有意差を認めなかった。膵臓にガリウム67が集積する疾患として膵リンパ腫が代表的であり、LDH、 β 2MG、sIL2R値は腫瘍の進行度、増殖状態と相関すると考えられている。AIPにおい

てはこれらの値は正常に比して上昇していたが、膵へのガリウム67取り込みの有無でこれらの値に差を認めなかった。従って、ガリウム集積の違いの要因として、取り込み群でリンパ系の増殖状態が非取り込み群に較べて亢進しているためではないと考えられた。ガリウム67はトランスフェリンレセプターを介してリンパ組織に取り込まれると考えられており、ガリウム集積の程度は血清トランスフェリンレセプター値と関連すると報告されている。しかし、今回の検討では両群間で血清トランスフェリンレセプター量に差を認めなかった。従って、トランスフェリンレセプターの発現の違いが、膵へのガリウム集積の差に関連してい

るとは考えにくかった。膵内外分泌機能検査でも差を認めなかった。本疾患では膵の炎症性変化により膵機能が低下する。特に BT-PABA 試験による外分泌機能が両群ともに低下しているが、ガリウム 67 の集積を認めない理由については、少なくとも膵臓が炎症性変化にて廃絶してしまったためとは考えにくかった。IgG ならびに IgG4 が取り込み群で有為に高かった。AIP では IgG4 値が疾患の活動性を反映していると考えられる⁴⁾。従って、膵臓へのガリウム 67 の取り込みの違いは疾患の活動性の違いに関連していると考えられる。

14 例、58%の症例で特徴的な肺門部集積を認め、そのうち 11 例が膵に、3 例が膵と唾液腺にも集積を認めた。肺門部の集積は膵の集積と同様、ステロイド治療により消失した。また、膵の集積と同様、IgG ならびに IgG4 が取り込み群で有為に高かった。肺門部にこのようなガリウム 67 の集積を認める自己免疫性疾患は報告が少ない。肺門部に著明なガリウム集積を認める疾患としてサルコイドーシスがあり、サルコイドーシスを合併する自己免疫疾患として、ミトコンドリア抗体陽性の PBC が報告されている⁶⁾。しかし、本疾患ではサルコイドーシスを疑わせる BHL や臨床所見を認めていない。さらに、ミトコンドリア抗体陽性例はなく PBC の合併例もない。Sjögren 症候群でも肺のガリウム集積が報告されているが⁷⁾、本疾患では Sjögren 症候群の合併例はない。本疾患で BHL が存在しなくて何故、肺門部にガリウム集積を来すのか不明であるが、肺門部の微細なリンパ節、リンパ組織へ集積していると考えられ、肺門部にリンパ球浸潤を伴う病変が存在していると考えられる。本疾患では膵外にも膵と同様の炎症性病変を認める。本疾患 22 例の経過中、3 例に後腹膜線維症による水腎症を認めた⁵⁾。後腹膜病変は膵病変と同様に細胞浸潤、繊維化が著明で、IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤を認めた。肺門部病変については組織学的な検討は行っていないが、ガリウム集積を認めた唾液腺病変は膵病変と同様に著明なリンパ球、形質細胞浸潤、IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めており、同様の変化が存在すると考えられる。従って、本疾患は後腹膜、肺門部、唾液腺にも炎症性変化が存在する全身性疾患であり、それらの病変の活動性に IgG4 が関与していると考えられる⁸⁾。

E. 結語

自己免疫性膵炎 67%の症例で膵ならびに肺門部にガリウム 67 の集積を認め、特に肺門部集積は本疾患に特徴的な所見と考えられる。そしてこれらガリウム集積は IgG4 値と有意な相関を認め疾患活動性反映していると考えられる。

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. Autoimmune pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2607-9.
3. 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.
4. 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.
5. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403-4.
6. Fagan EA, Moore-Gillon JC, Turner-Warwick M. Multiorgan granulomas and mitochondrial antibodies. *N Engl J Med* 1983; 308: 572-5.
7. Collins RD Jr, Ball GV, Logic JR. Gallium-67 scanning in Sjögren's syndrome: concise communication. *J Nucl Med* 1984; 25: 299-302.

8. Saegusa H, Momose M, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Kiyosawa K, Kadoya M. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 20-5.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saegusa H, Momose M, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Kiyosawa K, Kadoya M. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 20-5.
- 2) Kawa S, Hamano H. Autoimmune pancreatitis and bile duct lesions. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1201-3.
- 3) 川 茂幸, 浜野英明, 越知泰英. 自己免疫性膵炎の診断と治療. *日本医事新報* 2003; 4143: 8-13.
- 4) 川 茂幸, 浜野英明, 越知泰英, 三枝久能, 高山真理, 小松健一, 村木 崇, 清澤研道. 自己免疫性膵炎の臨床. *ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease* 2003; 19: 149-57.
- 5) 小松健一, 浜野英明, 越知泰英, 三枝久能, 高山真理, 横山太郎, 村木 崇, 津金永二, 宮田和信, 五十嵐 亨, 川 茂幸, 清澤研道. 膵尾部癌との鑑別が困難であった自己免疫性膵炎の一例. *肝胆膵* 2003; 47: 985-91.

2. 学会発表

- 1) 浜野英明, 川 茂幸, 清澤研道. 自己免疫性膵炎の再燃症例と膵外病変の検討. 第 89 回日本消化器病学会総会 (ワークショップ) 埼玉 2003 年 4 月 24-26 日
- 2) 越知泰英, 小松健一, 高山真理, 三枝久能, 浜野英明, 川 茂幸, 唐沢保之. 膵石症に対する体外衝撃波療法の有用性. 第 89 回日本消化器病学会総会 埼玉 2003 年 4 月 24-26 日
- 3) 小松健一, 浜野英明, 川 茂幸, 越知泰英, 三枝久能, 高山真理, 村木 崇, 清澤研道. 自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景. 第 34 回日本膵臓学会大会 千葉 2003 年 7 月

10-11 日

- 4) 浜野英明, 川 茂幸, 越知泰英, 三枝久能, 高山真理, 小松健一, 村木 崇, 堀内 朗, 清澤研道. 自己免疫性膵炎 47 症例における膵外病変と予後. 第 34 回日本膵臓学会大会 (コンセンサスミーティング) 千葉 2003 年 7 月 10-11 日
- 5) 三枝久能, 川 茂幸, 浜野英明, 越知泰英, 高山真理, 小松健一, 村木 崇, 清澤研道. 自己免疫性膵炎における肺門部および膵臓へのガリウム 67 集積. 第 45 回日本消化器病学会大会 大阪 2003 年 10 月 15-18 日
- 6) 浜野英明, 川 茂幸, 清澤研道. IgG サブクラスと間接蛍光抗体法 ANCA (抗好中球細胞質抗体) による, 典型的原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎の血清学的鑑別. 第 45 回日本消化器病学会大会 (ワークショップ) 大阪 2003 年 10 月 15-18 日

1. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

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

自己免疫性膵炎患者の全身所臓器の臨床病理学的検討

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 医長
共同研究者 吉池雅美, 江川直人, 中嶋 均 東京都立駒込病院内科

【研究要旨】

自己免疫性膵炎 8 例の諸臓器において、免疫組織化学的検索を行った。自己免疫性膵炎患者の膵、膵周囲後腹膜組織、胆管、胆嚢、唾液腺には、リンパ球と形質細胞を主体とする密な細胞浸潤と繊維化が認められた。浸潤している細胞の多くは、CD4 ないし CD8 陽性の T リンパ球と IgG4 陽性の形質細胞であった。さらに CD4 ないし CD8 陽性 T リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の高度な浸潤は、自己免疫性膵炎患者の胃粘膜(5 例/7 例)、大腸粘膜(2 例/2 例)、肝臓の門脈域(3 例/3 例)、リンパ節(6 例/6 例)、骨髄(2 例/2 例)にも認められた。しかしコントロール群の諸臓器では、IgG4 陽性形質細胞の浸潤はいずれも微少であった。そこで、我々は、IgG4 関連自己免疫性疾患という新しい疾患概念を提唱した。自己免疫性膵炎は本症の膵病変であり、自己免疫性膵炎にしばしば合併するシェーグレン症候群、硬化性胆管炎や後腹膜線維症は本症の唾液腺、胆道、後腹膜病変を見ていると思われた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎の膵における病理学的変化はかなり解明されてきたが、発症機序や病態は依然不明な点が多い。自己免疫性膵炎には、シェーグレン症候群や硬化性胆管炎がしばしば合併すると報告されている^{1,2)}。我々は、自己免疫性膵炎と、膵、胆道系、唾液腺などに硬化性変化を来たす multifocal fibrosclerosis との関連性を指摘してきた^{1,2)}。本研究では、自己免疫性膵炎患者の諸臓器の臨床病理学的検討を行った。

B. 研究方法

膵の病理組織学的検索により自己免疫性膵炎と確診された 8 例(男性 7 例, 女性 1 例, 平均年齢 69.3 歳)を対象とした。膵管狭細像, 膵腫大と胆管狭窄を全例で認めた。血清の IgG は 4 例で上昇し, IgG4 は測定した 2 例で高値であった。自己抗体は全例で認められた。膵腫瘍の疑いで、膵頭十二指腸切除術が 6 例で、開腹膵生検と胆管空腸吻合術が 2 例で施行された。

これら 8 例の諸臓器において、病理組織および免疫組織化学的検討を行った。免疫組織化学的検索は、抗 CD4, CD8, CD20, IgG4 抗体を用いて、ABC 法で行った^{2,3)}。各種抗体陽性細胞の数により浸潤の程度を、高度(>10/強拡大)、軽度(10-3/強拡大)、微少(3>/強拡大)に分類した。さらに、アルコール性慢性膵炎 10 例の膵頭十二指腸切除標本、シェーグレン症候群 5 例の小唾液腺生検標本、コントロール群の諸臓器の切除ないし生検標

本で同様の検索を行った^{2,3)}。

(倫理面への配慮)切除及び生検された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いと考える。

C. 研究結果

自己免疫性膵炎患者の膵、膵周囲後腹膜組織、胆管、胆嚢、唾液腺には、リンパ球と形質細胞を主体とする密な細胞浸潤と繊維化が認められた。浸潤している細胞は、免疫組織化学的に CD4 ないし CD8 陽性の T リンパ球と IgG4 陽性の形質細胞が多く、CD20 陽性の B リンパ球は少量であった。さらに CD4 ないし CD8 陽性 T リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の高度な浸潤は、自己免疫性膵炎患者の胃粘膜(5 例/7 例)(図 1)、大腸粘膜(2 例/2 例)(図 1)、肝臓の門脈域(3 例/3 例)(図 1)、リンパ節(6 例/6 例)、骨髄(2 例/2 例)にも認められた(表 1)。しかしアルコール性慢性膵炎ないしシェーグレン症候群患者やコントロール群の諸臓器では、IgG4 陽性形質細胞の浸潤はいずれも微少であった。

D. 考察

自己免疫性膵炎の膵にはリンパ球と形質細胞を主体とする密な炎症性細胞浸潤と繊維化が認められた。この細胞浸潤と繊維化は、膵周囲組織、胆管、胆嚢、唾液腺にも同様に認められた¹⁾。これらの臓器に浸潤する炎症性細胞の多くは、CD4 な

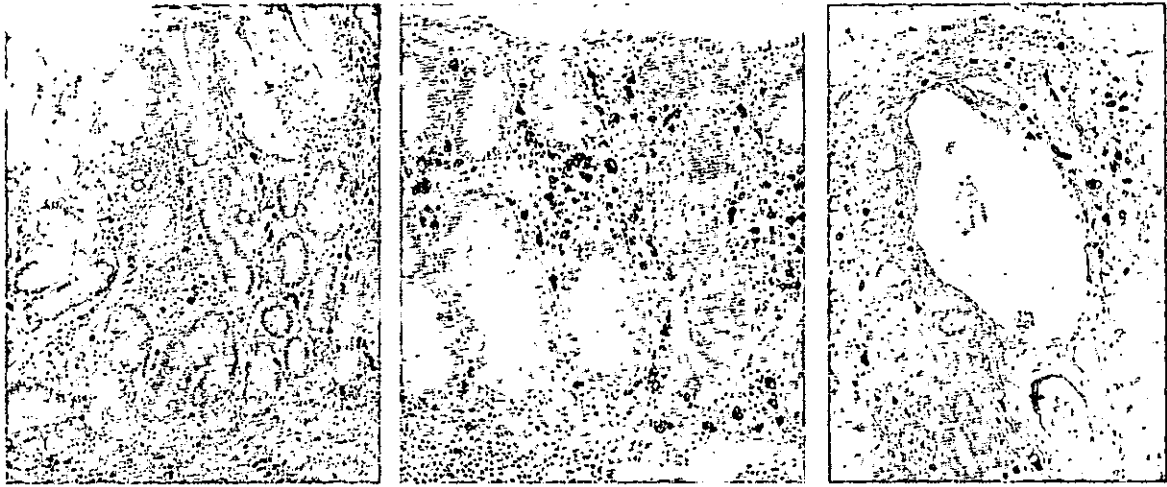


図1 多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を，自己免疫性膵炎患者の胃(左)，大腸(中央)，肝臓(右)に認める。(IgG4 染色)

表 1 自己免疫性膵炎患者の諸臓器における IgG4 陽性形質細胞の浸潤程度

IgG4陽性形質細胞	膵	膵周囲組織	胆道	胆嚢	肝臓	胃	大腸	リンパ節	骨髄
高度(>10/高拡大)	8	6	8	8	3	5	2	6	2
軽度(10-3/高拡大)	0	0	0	0	0	2	0	0	0
微小(<3/高拡大)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

いし CD8 陽性の T リンパ球と IgG 4 陽性の形質細胞であった。IgG 4 陽性形質細胞の密な浸潤は、他疾患では認められないことより、自己免疫性膵炎に特異的な変化と考えられた。これらの事項より、我々は自己免疫性膵炎と諸臓器に硬化性変化を来たす multifocal fibrosclerosis との関連性を指摘した²⁾。

しかし、IgG 4 陽性形質細胞の密な浸潤は、自己免疫性膵炎患者の膵、胆道系、後腹膜、唾液腺のみでなく、胃粘膜、大腸粘膜、肝臓、リンパ節、骨髄にも認められ、自己免疫性膵炎は IgG 4 が関連した全身的な自己免疫性疾患であることが推察された。そこで、我々は、IgG 4 関連自己免疫性疾患という新しい疾患概念を提唱した。IgG 4 関連自己免疫性疾患は、以下の特徴を有する。

- ・高齢の男性に好発する。
- ・全身所臓器に CD4 ないし CD8 陽性 T リンパ球と IgG 4 陽性形質細胞の密な浸潤を起こす。
- ・膵、膵周囲後腹膜、胆道、唾液腺に繊維化を生じる。

自己免疫性膵炎は本症の膵病変であり、自己免疫性膵炎にしばしば合併するシェーグレン症候群、硬化性胆管炎や後腹膜線維症は本症の唾液腺、胆道、後腹膜病変を見ていると思われる。

E. 結語

全身疾患である IgG 4 関連自己免疫性疾患という新しい疾患概念を提唱した。炎症性細胞浸潤に加えて繊維化が生じる膵、胆道、唾液腺、後腹膜において、臨床徴候が現れる。

F. 参考文献

1. 神澤輝実, 屠 聿揚, 江川直人, 榊 信廣, 石渡淳一, 鶴田耕二, 岡本篤武, 高橋敏雄, 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.
2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, Egawa N, Nakajima H. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. Gut 2003; 52: 683-7.

3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-4.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Sakaki N, Inokuma S, Kamata N. Salivary gland involvement in chronic pancreatitis of various etiologies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 323-6.
- 2) 鈴木瑞佳, 神澤輝実, 屠 聿揚, 江川直人. 膵尾部の限局性腫大消退後, び慢性膵腫大を呈した自己免疫性膵炎の1例. *膵臓* 2003; 18: 48-54.
- 3) Egawa N, Irie T, Tu T, Kamisawa T. A case of autoimmune pancreatitis with initially negative autoantibodies turning positive during the clinical course. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1705-8.
- 4) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, Egawa N, Nakajima H. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683-7.
- 5) Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, Nakamura T, Matsukawa M. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235-8.
- 6) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-4.
- 7) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の治療に関する研究. *膵臓病研究財団第10回研究報告書* 2003; 10: 59-62.
- 8) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の臨床病理学的研究と慢性膵炎と唾液腺との関連性に関する研

究. 平成14年度東京都衛生局臨床研究報告書. 2003: 111-3.

- 9) 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.
- 10) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2811-2.

2. 学会発表

- 1) 神澤輝実, 江川直人, 松川昌勝. 自己免疫性膵炎と multifocal fibrosclerosis. 第89回日本消化器病学会総会(ワークショップ) さいたま 2003年4月24-26日
- 2) 江川直人, 雨宮こずえ, 神澤輝実. 原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎の硬化性胆管像の異同について, 第89回日本消化器病学会総会(ワークショップ) さいたま 2003年4月24-26日
- 3) Kamisawa T, Hayashi Y, Funata N, Horiguchi S. Immunohistochemical study on close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. American Gastroenterological Association. Orlando May 17-22, 2003
- 4) Kamisawa T, Egawa N, Matsukawa M. Associated diseases with autoimmune pancreatitis. American Gastroenterological Association. Orlando May 17-22, 2003
- 5) 神澤輝実, 江川直人, 岡本篤武. IgG4 関連自己免疫性疾患の提唱. 第34回日本膵臓学会大会(コンセンサスミーティング) 千葉 2003年7月10-11日
- 6) 神澤輝実, 藤原 崇, 江川直人, 中嶋 均. 自己免疫性膵炎の診断における消化管検査の有用性. 第66回日本消化器内視鏡学会総会(プレナリーセッション) 大阪 2003年10月15-18日
- 7) 神澤輝実, 中村光男, 江川直人. IgG4 関連自己免疫性疾患の膵内外分泌機能と消化吸収. 第34回日本消化吸収学会・第45回日本消化器病学会大会(パネルディスカッション) 大阪 2003年10月15-18日

8) 神澤輝実, 吉池雅美, 江川直人. 自己免疫性
膵炎の現状と問題点. 日本消化器病学会東海
支部第99回例会(シンポジウム基調講演) 名
古屋 2003年11月15日

1. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

膵切除後に自己免疫性膵炎と診断された症例の検討

研究報告者 伊佐地秀司 三重大学医学部外科学第1 助教授

共同研究者 岡南裕子, 上本伸二¹⁾, 白石泰三²⁾

¹⁾三重大学医学部外科学第1, ²⁾三重大学医学部病理学第2

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)の病理組織学的特徴や T リンパ球浸潤と β 細胞傷害との関係を明らかにする目的で, 膵切除後に AIP と診断された 4 症例を対象に, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LSP)の診断基準に基づき病理組織学的に再検討を行い, また β 細胞傷害の有無につき免疫組織学的に検討した. 4 症例とも膵全体の 1/3 以上の膵管狭細像を認めず, 日本膵臓学会 AIP 診断基準を満たさなかったが, 病理組織学的には典型的 LSP であった. 腫瘍部と非腫瘍部で β 細胞比率と CD8 陽性 T 細胞浸潤をみると, 非 DM 型 2 例では β 細胞は保たれていたが, DM 型 2 例では腫瘍部の β 細胞傷害が高度であった. CD8 陽性 T 細胞浸潤は腫瘍部で高度であったが, β 細胞傷害との明らかな相関はなかった. 膵切除後に AIP と診断される症例があり, 病理組織診断基準の確立が望まれる. 本症では β 細胞が傷害されて DM を併発する症例があり, その機序としては CD8 陽性 T 細胞以外の関与も示唆された.

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)の画像所見の特徴が広く知られるようになり, 2002 年には日本膵臓学会から本症の診断基準も作成されている. しかし, 病理組織学的所見には一定の見解はない. 最近, Kloppel ら¹⁾は膵切除後に腫瘍形成性膵炎と診断された症例のなかに本症が混在している可能性があり, 病理組織学的再検討の必要性を指摘している. AIP は病理組織学的な観点からは lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LSP)ともいわれている. Weber ら²⁾は LSP の病理組織学的診断基準として,

- 1)lymphoplasmacytic infiltration
- 2)interstitial fibrosis
- 3)periductal inflammation
- 4)periphlebitis

の 4 項目を上げ, 4 項目を満たすものを classic LSP, 少なくとも 2 つを満たすもの intermediate LSP としている.

一方, AIP では糖尿病(DM)の合併が約 70%に認められるが^{3,4)}, Tanaka ら⁵⁾は AIP と DM との関係を検討し, T リンパ球による β 細胞傷害が DM 発症の一因であるとしている.

そこで, 今回, われわれは AIP の病理組織学的特徴や T リンパ球浸潤と β 細胞傷害との関係を明らかにする目的で, 膵切除後に AIP と診断された症例につき, Weber ら²⁾の診断基準に基づき病理組織学的に再検討を行い, また β 細胞傷害の有無

について免疫組織学的に検討したので報告する.

B. 研究方法

術前膵癌の診断にて切除され, 術後に詳細な病理組織学的検討によって AIP と診断された 4 例を対象とした. フォルマリン固定標本をパラフィン切片とし, ヘマトキシリン・エオジン染色を行い, Weber ら²⁾の LSP 診断基準に基づいて検討をおこなった.

また, 抗 CD8, インスリン抗体を用いて ABC 法により免疫組織化学的検索を行った. 腫瘍部と非腫瘍部にわけて, β 細胞比率を全ラ島細胞数中インスリン抗体陽性細胞数に対する割合(%)として計測した.

(倫理面への配慮)切除した検体を用いた検索であり, プライバシーは保護されていると考える.

C. 研究結果

1. 臨床所見の特徴

4 例の臨床的特徴を日本膵臓学会 AIP 診断基準に基づいて検討した成績を表 1 に示す. 患者の平均年齢は 66.8 才で, 全例男性であった. いずれも膵管狭細像をみとめたが, 診断基準の必須項目である膵全体の 1/3 以上の膵管狭細像を満たす症例はなかった. また, 自己抗体を測定した 2 例のうち 1 例は陰性であった. 他の画像所見, 血液検査所見も含めて, 膵癌の疑いが強く手術が施行されており, 術式は膵頭十二指腸切除(PD)が 3 例,

表1 臨床所見のまとめ (日本膵臓学会 AIP 診断基準に基づく)

	年齢/性別	術式	膵臓学会診断基準の項目		
			1/3 以上の膵管狭細像	自己抗体	病理組織所見
症例 1	73/M	PD	—	施行せず	+
症例 2	50/M	PD	—	—	+
症例 3	69/M	PD	—	+	+
症例 4	75/M	膵体尾部切除	—	施行せず	+

PD: 膵頭十二指腸切除, +: 陽性または満たす, —: 陰性または満たさず

表2 病理組織学的所見: Weber ら²⁾の LSP 診断基準項目と陽性所見の程度

	Lymphoplasmacytic infiltration	Interstitial fibrosis	Periductal inflammation	Periphlebitis
症例 1	+	++	++	+
症例 2	++	++	++	+
症例 3	+++	+++	+++	++
症例 4	+++	++	+++	++

+: 軽度陽性, ++: 中等度陽性, +++: 高度陽性

膵体尾部切除が 1 例であった。

2. 病理組織所見

LSP 診断基準に従って病理組織所見を検索した結果を表 2 に示す。4 例とも膵腫瘍部ではリンパ球、形質細胞の著明な浸潤、膵管周囲の炎症や静脈周囲炎、著明な線維化を認め、診断基準 4 項目すべてを満たしており、classic LSP と診断された。図 1 に症例 1 の組織像を示す。

3. β細胞傷害と DM との関係

術前 75gOGTT のパターンと免疫染色による β細胞比率と CD8 陽性 T 細胞浸潤との関係を検討した結果を表 3 に示す。術前 OGTT では 2 例が DM 型を示し、境界型、正常型が各 1 例であった。非 DM 型 2 例(症例 1, 3)では腫瘍部、非腫瘍部とも β細胞比率は 60%以上を示し、比較的 β細胞は保たれていたが、DM 型の 2 例(症例 2, 4)では腫瘍部での β細胞比率はそれぞれ 30.4%、54.4%と β細胞傷害が顕著で、特に症例 2 では非腫瘍部でも β細胞比率が 38.5%と β細胞の傷害が高度であっ

た。また、CD8 陽性 T 細胞浸潤の程度は 4 例とも非腫瘍部に比べて腫瘍部で高度であったが、CD8 陽性 T 細胞浸潤の程度と β細胞傷害の程度とは明らかな相関関係はみられなかった。

D. 考察

今回、われわれが経験した 4 例はいずれも膵切除後の病理組織学的検索により AIP と診断した症例であるが、本邦の AIP 診断基準の必須項目である膵管像で 1/3 以上の狭細像という条件を満たす症例はなかった。また、症例 2 に関しては自己抗体も陰性であった。すなわち、これら 4 例はいずれも現在の AIP 診断基準には該当せずこのような症例を術後に病理組織学的に再検討し、本症と診断するには明確な病理組織診断基準が必要と考えられる。そこで、Weber ら²⁾の LSP 病理組織診断基準を用いて再検討した結果、4 例とも典型的 LSP と診断できた。従って、1)リンパ球・形質細胞浸潤、2)間質線維化、3)膵管周囲炎、4)静脈周囲炎の 4 項目すべてを満たすものを典型的 AIP とし、少なくとも 2 項目を満たすものを AIP 疑診

表3 術前 OGTT と β 細胞比率, CD8 陽性 T 細胞浸潤の程度との関係

	75gOGTT	腫瘍部		非腫瘍部	
		β 細胞比率	CD8	β 細胞比率	CD8
症例 1	境界型	63.6%	+++	81.1%	+
症例 2	DM型	30.4%	+++	38.5%	+
症例 3	正常	71.1%	+++	60.8%	+
症例 4	DM型	54.4%	+++	72.4%	+

+: 軽度陽性, ++: 中等度陽性, +++: 高度陽性

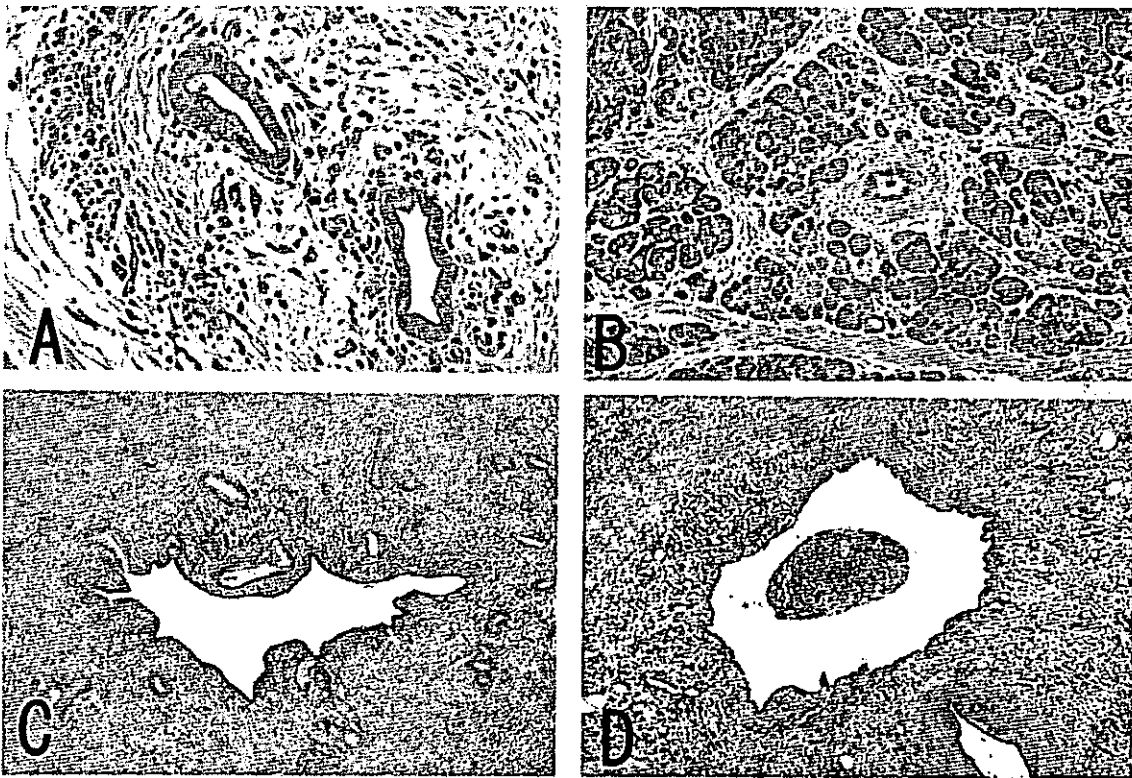


図1 症例1(73才, 男性: 膵頭十二指腸切除)の組織像

A: lymphoplasmacytic infiltration B: interstitial fibrosis
C: periductal inflammation D: periphlebitis

とするような病理診断基準の提唱も可能かと考えられる。

過去に、膵癌の診断で膵切除が施行され、術後に腫瘍形成性慢性膵炎と診断された症例の中に AIP が混在する可能性が高いと考えられるが、本邦ではかかる観点からの検討は極めて少ない。今後は、過去の手術症例を再検討することにより、AIP に関する病理組織学的特徴や臨床像がさらに明確にされるものと考えられる。

一方、最近、Tanaka ら⁵⁾は DM を併発した AIP 症例ではステロイド投与により、耐糖能やインス

リン分泌が有意に改善されることを明らかにし、これを corticosteroid-responsive DM と名付けている。この機序としては、AIP では自己免疫学的反応による β 細胞の特異的傷害により DM を併発しており、ステロイド投与により免疫反応が阻止され β 細胞傷害が軽減されるためとしている。AIP における β 細胞傷害の発生機序としては CD8 陽性 T 細胞の関与を重視している。

そこで、DM の併発と β 細胞傷害の関係や、腫瘍部と非腫瘍部に分けて β 細胞傷害と CD8 陽性 T 細胞浸潤の関係につき検討したところ、DM 併発

例ではβ細胞比率が著明に低下していた。一方、CD8陽性T細胞はいずれの症例も非腫瘍部に比べて腫瘍部で著明な浸潤がみられたが、β細胞傷害の程度とCD8陽性T細胞浸潤の程度との間には明らかな相関関係はみられなかった。特に症例2においては、腫瘍部のみならず、CD8陽性T細胞浸潤が軽微な非腫瘍部においてもβ細胞比率が38.5%と著明に低下しており、β細胞傷害にはCD8陽性T細胞以外の関与も示唆された。

本症の自己免疫学的機序については carbonic anhydrase II に対する自己抗体⁶⁾、IgG4抗体⁷⁾、Th1タイプのCD4陽性細胞⁸⁾、あるいはTh2タイプのCD4陽性細胞⁹⁾など、様々の報告があり、一定の見解はない。免疫学的機序の解明とβ細胞傷害との関連性につきさらなる検索が必要である。

E. 結語

膵切除後にAIPと診断される症例があり、病理組織診断基準の確立が望まれる。また本症ではβ細胞が傷害されてDMが発症または増悪する症例がみられ、その機序としてはCD8陽性T細胞以外の関与も示唆され、さらなる検索が必要である。

F. 参考文献

1. Kloppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 2003; 27: 14-9.
2. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, Conlon K. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 129-37.
3. 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. 慢性膵炎 自己免疫性膵炎. *日消誌* 2000; 97: 1355-63.
4. 藤井幸治, 伊佐地秀司, 八木真太郎, 水野修吾, 田端正己, 山際健太郎, 横井 一, 上本伸二. ステロイド投与により耐糖能が改善した糖尿病合併自己免疫性膵炎の2例. *膵臓* 2003; 18: 528-34.
5. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Hashimoto M, Watanabe G,

Matsushita H, Endo Y, Yoshizaki H, Kosuge T, Sakamoto M, Takeuchi K. Evidence of primary beta-cell destruction by T-cells and beta-cell differentiation from pancreatic ductal cells in diabetes associated with active autoimmune chronic pancreatitis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1661-7.

6. Kino-Ohsaki 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.
7. 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. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
8. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 1-4.
9. 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.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤井幸治, 伊佐地秀司, 八木真太郎, 水野修吾, 田端正己, 山際健太郎, 横井 一, 上本伸二. ステロイド投与により耐糖能が改善した糖尿病合併自己免疫性膵炎の2例. *膵臓* 2003; 18: 528-34.
- 2) 藤井幸治, 伊佐地秀司, 飯田 拓, 八木真太郎, 濱田賢司, 水野修吾, 田端正己, 山際健太郎, 横井 一, 上本伸二. 自己免疫性膵炎に合併した糖尿病に対するステロイド投与の効果. *日本胆膵生理機能研究会・胆膵の生理機能* 2003; 19: 57-61.

2. 学会発表

- 1) 岡南裕子, 伊佐地秀司, 濱田賢司, 水野修吾,

田端正己, 山際健太郎, 横井 一, 上本伸二.
膵頭十二指腸切除後に病理組織学的に自己免疫性膵炎と診断された症例の検討. 第 34 回
日本膵臓学会大会 千葉 2003 年 7 月 10-11
日

- 2) 岡南裕子, 伊佐地秀司, 上本伸二. 膵切除後に病理組織学的に自己免疫性膵炎と診断された症例の検討. 日本消化器病学会東海支部第 99 回例会(シンポジウム) 名古屋 2003 年 11 月 15 日

1. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

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

自己免疫性膵炎関連疾患の病理学的検討

研究報告者 須田耕一 順天堂大学医学部病理学第一 教授
共同研究者 高瀬 優, 福村由紀, 久米佳子, 和泉元喜, 園上浩司, 柿沼千早
細川義則, 阿部 寛 順天堂大学医学部病理学第一

【研究要旨】

自己免疫性膵炎は、限局性に腫瘤を形成するのみならず、膵臓全体ひいては膵周囲後腹膜へも及ぶことがある。血清学的には IgG 4 値の上昇が指摘され、摘出標本中でも免疫組織化学的に IgG 4 陽性形質細胞が確認されている。また膵臓以外の諸臓器にも同様の IgG 4 陽性形質細胞が見いだされ、後腹膜線維症の合併例の報告もある。そこで後腹膜線維症と自己免疫性膵炎との関連性を明らかにするために後腹膜線維症の生検例 2 例と剖検例 1 例を検討した。方法は通常の病理組織学的検討に加え、 α -SMA, CD34, Desmin, IgG 4 の免疫組織化学染色を施行した。その結果、3 例とも多数の IgG 4 陽性形質細胞を含む形質細胞・リンパ球の浸潤と線維化があり、うち 2 例では閉塞性静脈炎を認めた。線維化は 3 例とも α -SMA のみ陽性であった。以上より、後腹膜線維症は IgG 4 陽性形質細胞を伴う筋線維芽細胞の増生からなり、自己免疫性膵炎と類似していたが、症例数を重ねての検討を要する。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎では限局性の腫瘤形成/線維化のみならず、線維化が膵臓全体、ひいては膵周囲後腹膜へも及ぶことがある¹⁻³⁾。自己免疫性膵炎患者では、血清 IgG 4 値の上昇が指摘され、摘出標本中にも免疫組織化学的に IgG 4 陽性形質細胞が確認されている。また膵臓のみならず諸臓器にも同様の IgG 4 陽性形質細胞が見いだされ⁴⁾、後腹膜線維症(RP)の合併例も報告されている⁵⁾。そこで今回、後腹膜線維症と自己免疫性膵炎との関連性を病理学的に明らかにする。

B. 研究方法

対象は、順天堂医院で RP と診断された生検例 2 例(45 歳男性, 58 歳男性)、と剖検例 1 例(心外膜炎の既往のある 68 歳女性)である。ホルマリン固定後、パラフィン包埋し、4 μ m の薄切片を作成し、HE, EVG および以下の免疫組織化学染色を行った。すなわち、線維化に対しては α -SMA,

CD34, Desmin を、また形質細胞には IgG 4 を施行した(表 1)。免疫組織化学染色の評価は、線維化に対しては、(-)を陰性、(1+)を 1/3 未満の陽性、(2+)を 1/3-2/3 の陽性、および(3+)を 2/3 以上の陽性とした。IgG 4 陽性形質細胞に関しては、Kamisawa らに準じて高倍率で一視野あたりの数で評価し、(-)を 0-5 個、(1+)を 6-10 個、(2+)を 11-30 個、(3+)を 31 個以上とした⁴⁾(表 2)。

なお、本研究では遺伝子およびタンパクの検索は行っていない。

表 1 免疫組織化学で用いた抗体

抗体 (製造元)	クローン	希釈
α SMA (DAKO)	1A4	1:200
CD34 (DAKO)	QEnd10	1:50
Desmin (DAKO)	D33	1:100
IgG4(The Binding Site)	polyclonal	1:500

表 2 観察結果

症例	α SMA*	CD34*	Desmin*	IgG4陽性形質細胞**	閉塞性静脈炎
1	(3+)	(-)	(-)	3 (+)	(+)
2	(3+)	(-)	(-)	2 (+)	(-)
3	(3+)	(-)	(-)	3 (+)	(+)

* : (-), 陰性; (1+), 1/3未満陽性; (2+), 1/3-2/3陽性; (3+), 2/3以上陽性。

** : (-), 0-5個; (1+), 6-10個; (2+), 11-30個; (3+), 30個以上。

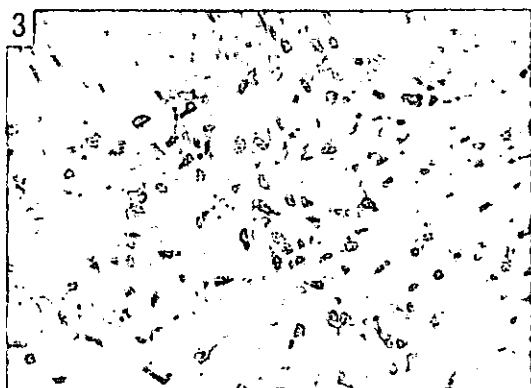
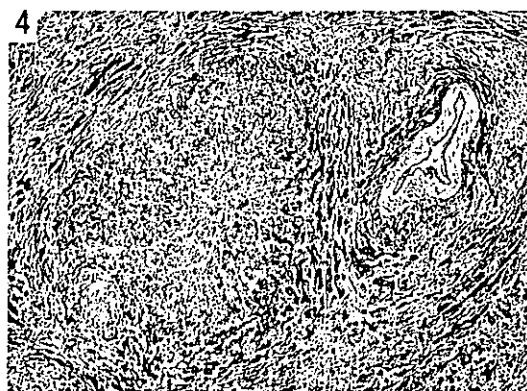
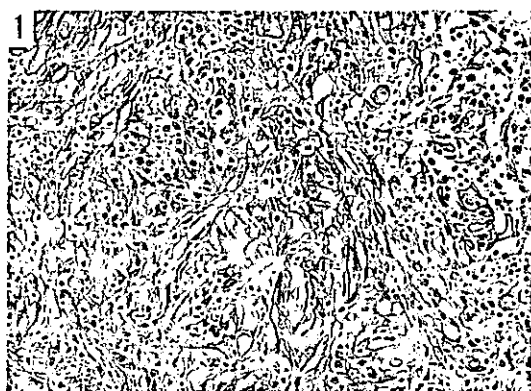
(高倍率一視野あたりの数)

表3 後腹膜線維症症例の検査データ

症例	年齢 (歳)	性	検体	血清γグロブリン (g / dl)	血清IgG (mg / dl)	抗核抗体 / 抗DNA抗体
1	45	男	生検	1.5	2203**	(-)/(-)
2	58	男	生検	1.15	1602	(-)/(-)
3*	68	女	剖検	2.91**	2400**	未検 RA因子(-)

* : 心外膜炎を合併

** : 自己免疫性膵炎診断基準⁹⁾の基準値を越える。



- 図1 後腹膜線維症(症例1, 生検例).
形質細胞とリンパ球浸潤を伴う線維化を認める.
H. E. 染色, x200
- 図2 α-smooth muscle actin(αSMA)免疫反応性
(図1と同一例). 線維化はαSMA免疫染色陽性である.
x200
- 図3 IgG4陽性形質細胞(図1と同一例).
線維化巣内に多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤を認める.
IgG4に対する染色, x400
- 図4 閉塞性静脈炎(図1と同一例).
静脈(左側)は閉塞性静脈炎を呈しているが, 伴走する動脈
(右側)は保たれている.
Elastica van Gieson 染色, x200
- 図5 後腹膜線維症(症例2, 剖検例).
後腹膜には形質細胞とリンパ球の浸潤を伴う線維化を認める.
なお, 形質細胞はIgG4 に対する染色では陽性であった.
右上は副腎組織. H. E. 染色, x200

C. 研究結果

臨床検査データでは、血清 γ globulin 値が剖検例でのみ自己免疫性膵炎診断基準(日本膵臓学会 2002)の基準値を超え、2.91g/dl であった⁶⁾(表 3)。血清 IgG 値は剖検例と生検例の 1 例で同基準値を超え、それぞれ 2,400mg/dl, 2,203mg/dl であった。自己抗体は生検例 2 例では、抗核抗体・抗 DNA 抗体ともに陰性、剖検例ではこれらは未検だが、RA 因子は陰性であった。

組織学的には 3 例ともリンパ球・形質細胞主体の細胞浸潤を伴う線維化を認め(図 1, 5), うち 2 例に閉塞性静脈炎を認めた(図 4)。なお、残りの 1 例は標本中に静脈が含まれていなかった。免疫組織化学的に 3 例とも、 α -SMA(3+)(図 2), CD34(-), Desmin(-)であり、IgG 4 陽性形質細胞数は 2 例が(3+), 1 例が(2+)であった(図 3)。

D. 考察

今回検討した後腹膜線維症は線維化が免疫組織化学的にいずれも α -SMA(+), CD34(-), Desmin(-), すなわち筋線維芽細胞からなっていた。筆者らは、以前より自己免疫性膵炎を含め⁷⁾, 膵の種々の病態における線維化を検討し、そのほとんどが α -SMA(+)の筋線維芽細胞から構成されていた^{8,9)}。このことより後腹膜線維症における線維化は自己免疫性膵炎のそれと同様であった。

線維化内に見いだされた静脈は、閉塞性静脈炎を呈していた。自己免疫性膵炎ならびに類縁疾患では筆者らを含め多くの研究者が閉塞性静脈炎を特徴的所見に挙げており、今回の静脈炎もそれに合致するものであった¹⁻³⁾。

線維化内の形質細胞には多数の IgG 4 陽性細胞を認めた。IgG 4 陽性形質細胞については、Kamisawa らの報告では、自己免疫性膵炎の切除例、剖検例において総胆管、胆嚢、唾液腺などの膵外臓器にも膵同様に多数認めている¹⁰⁾。したがって、後腹膜線維症は IgG 4 陽性細胞を多数認めたことより、IgG 4-related disease の範疇/一病型をなし、自己免疫性膵炎と類似した病態と考えられる。

E. 結語

今回検討した後腹膜線維症は筋線維芽細胞の増生からなり、IgG 4 陽性形質細胞を伴うことから、自己免疫性膵炎に類似しているが、症例数を重ねての検討を要する。

F. 参考文献

1. Klöppel G, Lüttges J, Löhner M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 2003; 27: 14-9.
2. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-95.
3. 高瀬 優, 須田耕一. 自己免疫性膵炎の病理. *肝胆膵* 2001; 43: 233-8.
4. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, Egawa N, Nakajima H. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683-7.
5. Uchida K, Okazaki K, Asada M, Yazumi S, Ohana M, Chiba T, Inoue T. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas* 2003; 26: 92-4.
6. 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.
7. 高瀬 優, 須田耕一, 福村由紀. 自己免疫性膵炎の病理像と鑑別診断. *膵臓(抄録)* 2003; 18: 393.
8. Suda K. Pathogenesis and progression of human pancreatic fibrosis. *Med Electron Microsc* 2000; 33: 200-6.
9. Izumi M, Suda K, Torii A, Inadama E. Pancreatic ductal myofibroblasts. Proliferative patterns in various pathologic situations. *Virchows Arch* 2001; 438: 442-50.
10. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG 4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-4.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表
 - 1) 高瀬 優, 須田耕一, 福村由紀. 自己免疫性
膵炎の病理像と鑑別診断. 第 34 回日本膵臓
学会大会 千葉 2003 年 7 月 10-11 日

- I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)
 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再生過程

研究報告者 田中滋城 昭和大学医学部第二内科 助教授
共同研究者 吉田 仁, 新川淳一, 池上寛俊¹⁾, 今村綱男²⁾, 塙 勝博, 北村勝哉,
本間 直, 井廻道夫¹⁾

¹⁾昭和大学医学部第二内科, ²⁾国家共済虎の門病院呼吸器センター内科

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)の治癒過程を解明するため, prednisolone(PSL)の経口投与による膵内・外分泌細胞の再生, および膵の progenitor cell つまり膵幹細胞の出現につき検討した. 診断基準に基づき確定診断した AIP を対象とし, インフォームドコンセントが得られた7例につき膵の針生検を施行した. PSL の投与は 30 mg/日より開始し, 治癒過程の膵は, PSL 10 mg/日の漸減投与中に針生検にて採取し, 免疫組織染色に供した. 増殖期の膵細胞核を抗 Ki-67 抗体で, 膵幹細胞を抗 pancreatic/duodenal homeobox-1(PDX-1)抗血清で標識した. 膵腺房細胞, β 細胞および前駆細胞については, 抗 α -amylase, insulin 抗体で同定した. AIP では, PSL 投与前に減少していた膵腺房細胞, 導管細胞, ラ氏島細胞などの実質細胞は, PSL 投与中増加した. PSL 投与中, 膵腺房, 導管, ラ氏島細胞核に Ki-67 陽性所見を認め, 多数の細胞が α -amylase 陽性であり, 一部は PDX-1 陽性を示した. また, PSL 投与中に認められた insulin 陽性細胞は PDX-1 陽性であった. AIP では, PSL により膵内・外分泌細胞に再生がもたらされると推定された. また, 再生には膵幹細胞の分化が関与すると推測された.

A. 研究目的

われわれは, *aly/aly* 雄性マウスを自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)の自然発症モデルとして検討した結果, AIP における膵細胞傷害部位には CD4⁺ T 細胞主体の炎症性細胞浸潤がみられ^{1,2)}, AIP の病態には, サイトカインの推移から Th1/Th2 バランスの異常, 特に Th2 の優位な関与が推定されることを報告した³⁾. また, ヒト AIP の膵組織を検討し, prednisolone(PSL)の経口投与による膵炎の修復, 特に膵再生の可能性を報告してきた⁴⁾. そこで, 本研究では, AIP の治癒過程を解明する糸口として, PSL 投与中の膵実質細胞である外分泌細胞と内分泌細胞の再生, および膵の progenitor cell, つまり膵幹細胞の出現につき検討した.

B. 研究方法

日本膵臓学会により発表された AIP 診断基準 2002 年に準じ, 確定診断した AIP(年齢: 29~79 歳, 平均: 61.1 歳, 男女比: 7:4)を対象とした. そのうち, インフォームドコンセントが得られた7例につき, 倫理面に配慮し, 超音波内視鏡, または CT ガイド下で膵の細針吸引生検(fine-needle aspiration biopsy: FNAB)を施行した. PSL の経口投与は, 30 mg/日より開始し2週間毎に 5 mg

ずつ減量し, 治癒過程の膵は, PSL 10 mg/日投与中に前述と同様 FNAB により採取し, 免疫組織染色に供した. PSL 投与中, S 期, G₂ 期, M 期の増殖過程にある膵細胞核を抗 Ki-67 抗体で標識した. また, 膵幹細胞を同定するため, 抗 pancreatic/duodenal homeobox-1(PDX-1)抗血清(大阪大学大学院病態情報内科学 梶本佳孝先生より提供)を用いて検討した. 膵腺房細胞, β 細胞やその前駆細胞については, 抗 α -amylase 抗体, 抗 insulin 抗体を用いて含有細胞を同定した. なお, 本研究は, ヘルシンキ宣言に準じ対象患者の人権擁護を遵守し, 検査, 治療は患者同意のもとに行った.

C. 研究結果

1. AIP では, PSL 投与前には, 炎症細胞浸潤に線維化を伴い膵腺房細胞, 導管細胞, ラ氏島細胞などの実質細胞は減少していた(図 1A).
2. PSL 30 mg/日の経口投与を開始し 10 mg/日に漸減投与中, 膵腺房細胞, 導管細胞, ラ氏島細胞は増加した(図 1B).
3. PSL 投与中, 膵腺房細胞核, 導管細胞核, またラ氏島細胞核に Ki-67 陽性所見を認めた(図 2).
4. PSL 投与中に認められた多数の実質細胞が α -

amylase 陽性(図3)であり、その一部は PDX-1 陽性細胞(図4)と一致した。PSL 投与中に出現した insulin 陽性細胞(図5)は、PDX-1 陽性細胞と一致した。

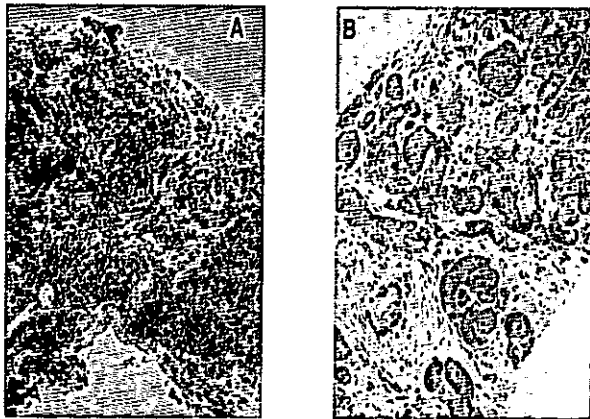


図1 Prednisolone(PSL)投与によるAIP膵組織の変化
A: PSL投与前 B: PSL 10mg/日経口投与中

D. 考察

AIPでは、Tリンパ球の浸潤と線維化を呈し、膵腺房細胞、導管細胞、ラ氏島細胞の著明な減少をきたす^{1,2)}。その本態である膵実質細胞の傷害に

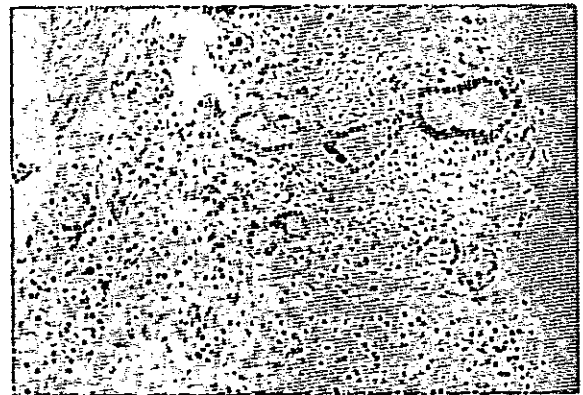


図2 AIP膵のKi-67免疫組織染色
Ki-67陽性所見: PSL 10mg/日経口投与中

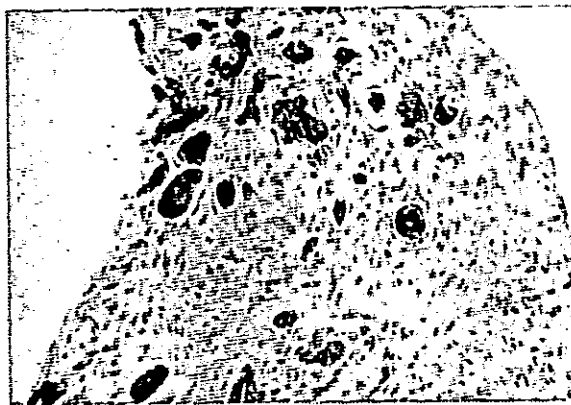


図3 AIP膵の α -amylase免疫組織染色
PSL 10mg/日経口投与中

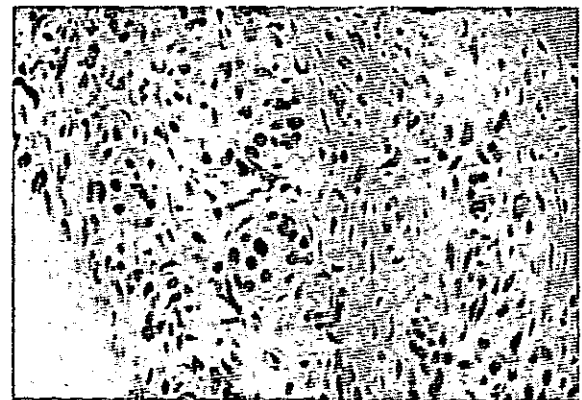


図4 AIP膵のPDX-1免疫組織染色
PDX-1陽性所見: PSL 10mg/日経口投与中



図5 AIP膵のinsulin免疫組織染色
PSL 10mg/日経口投与中

は、CD4⁺リンパ球の浸潤、特に Th2 の優位な関与が推定され³⁾、腺房細胞の apoptosis^{1,2)}などにより実質細胞が著減する。急性壊死性膵炎の動物モデルであるラットの低タンパク食餌下エチオニン膵炎やタウロコール酸の逆行性膵管内注入膵炎では、著明な細胞傷害をきたした後膵実質細胞にDNA合成が生じ膵再生とともに膵炎が修復する。

本膵炎(AIP)でも、PSLの投与なく緩解し、急性膵炎に類似した経過をとる症例があり^{5,6)}、一方、PSLの投与により修復する膵炎やPSL投与中膵の萎縮をきたし膵石症を合併する膵炎がある。

本研究では、PSLが有効で漸減投与中に膵実質細胞の出現を認め、膵再生が示唆されたAIPを取り上げ、AIPにおける再生現象を検討した。