

く認められた (81%)。また、診断基準合致例ではSS-A/SS-B抗体が全例で陰性であった。一方、診断基準非合致例では原発性SS症例と同等の頻度でSS-A/SS-B抗体が検出された (原発性SSにおけるSS-A/SS-B抗体の陽性率: 各々35~88%, 46~77%)⁷⁾。従来より自己免疫性膵炎に合併するSS症例はSS-A/SS-B抗体の陰性例が多いことが報告されている^{8,9)}。Kamisawaらは自己免疫性膵炎に合併した唾液腺炎ではIgG4陽性の形質細胞の浸潤が認められるが、いわゆるSSの唾液腺にはIgG4陽性の形質細胞が見られないことを示し、両者の病態の違いを指摘している⁸⁾。今後、両者の異同について検討が必要である。

E. 結語

慢性膵炎を合併する膠原病としてシェーグレン症候群/ミクリッツ病が最も多かった。シェーグレン症候群/ミクリッツ病に合併する膵炎症例の約2/3は自己免疫膵炎の診断基準に合致した。これらの症例では、膵部での総胆管の狭窄が認められたが、SS-A/SS-B抗体は陰性であった。シェーグレン症候群/ミクリッツ病に合併する慢性膵炎症例の中には自己免疫性膵炎とは病態の異なる一群の存在があり、今後両者の異同についての検討が必要であることが示された。

F. 参考文献

1. 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. 自己免疫性膵炎. 日消会誌 2000; 97: 1355-1363.
2. Nishimori I, Morita M, Kino J, et al. Pancreatic involvement in patients with Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis. *Int J Pancreatol* 1995; 17: 47-54.
3. 西森 功, 大崎純子, 森田雅範, 大西三朗, 山本泰猛. 自己免疫疾患・膠原病と膵障害 胆と膵 1996; 17: 529-535.
4. 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成15年度 総括・分担研究報告書 2004; 183-194.
5. 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: 585-587.

6. 若井建志, 大野良之, 川村 孝, ほか. シェーグレン症候群・成人スチル病の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成6年度研究業績 1995; 34-40.
7. Nishimori I, Hollingsworth MA. Autoantigens of Sjögren's syndrome. In: *Autoimmune Reactions*. 1999, Humana Press, Totowa, 61-77.
8. 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: 683-687.
9. Dooreck BS, Katz O, Rarkin JS. Autoimmune pancreatitis in the spectrum of autoimmune exocrinopathy associated with sialoadenitis and anosmia. *Pancreas* 2004; 28: 105-107.

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 該当なし

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

自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス —実態調査を踏まえて—

研究報告者 西森 功 高知大学医学部消化器病態学 講師

共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三）， 須田耕一（順天堂大学医学部病理学第一）
川 茂幸（信州大学医学部内科学第二）， 神澤輝実（東京都立駒込病院内科）
田中滋城（昭和大学医学部第二内科学）， 大原弘隆（名古屋市立大学大学院臨床機能内科学）
白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科学）， 成瀬 達（名古屋大学大学院病態修復内科学）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学）， 小泉 勝（大原総合病院附属大原医療センター）
大槻 眞（産業医科大学消化器・代謝内科）

【研究要旨】

層化無作為抽出法により全国から集計された自己免疫性膵炎症例（疑い例を含む）について、主治医による個人調査票の記載を依頼した結果、301例の調査票が回収された。日本膵臓学会による自己免疫性膵炎診断基準（2002年）に準じ、調査票の記載内容を再検討した結果、自己免疫性膵炎：確診例が167例あった。これらの症例における治療内容と寛解・再燃についての解析結果を踏まえ、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班「自己免疫性膵炎の病態解明と診断基準の指針に関する研究」ワーキンググループにより、自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサスを以下のごとく集約した。

自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス

- ・黄疸例では原則的に胆道ドレナージを行う。
- ・糖尿病合併例では血糖のコントロールを行う。
- ・黄疸、胆管狭窄、腹痛などの臨床症状の軽快しない症例に対しては、経口プレドニンの投与を考慮する。ただし、自己免疫性膵炎の診断がつかない時点で、安易にステロイド治療を行ってはならない。また、ステロイド治療の経過から膵腫瘍が否定されない場合、膵癌を念頭においた再評価を行う。
- ・経口プレドニン30～40mg/日から投与を開始する。
- ・プレドニン初期量を2～4週間投与した後、臨床徴候の改善をみながら、2～3カ月を目安に維持量まで漸減する。
- ・寛解後は原則的に経口プレドニンの維持療法（目安として2.5～5 mg/日）を行う。
- ・維持療法の期間については今後の検討課題であるが、臨床徴候の改善をみて、一定期間（目安として6～12カ月間）投与後に中止し、再燃を念頭においた経過観察を行う。
- ・ステロイド治療の効果判定および再燃についての経過観察には、血清 γ グロブリンやIgG、IgG4などの血液生化学検査所見、腹部画像所見、黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする。

A. 研究目的

慢性膵炎臨床診断基準（2001年）では、膵腫大と膵管狭細像を示す膵炎症例は膵管狭細型膵炎として扱われている¹⁾。これら膵管狭細型膵炎の症例では膵実質内に線維化とリンパ球および

形質細胞の浸潤が認められ^{2,3)}、血液検査で γ グロブリンやIgG値の上昇、抗核抗体陽性を示し、ステロイド治療が奏効することより⁴⁾、自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis）の疾患概念が提唱されている。2002年には日本膵臓学会から

自己免疫性膵炎の臨床診断基準が発表され⁵⁾、本疾患概念は広く認知されつつある。しかし、本症の病態にはいまだ不明の点が多く、多数の症例における臨床像の解析と病態の解明、さらには治療指針の策定が望まれている。

こういった状況を背景に、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班では、平成11～13年度（班長：小川道雄）に「いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査」を行い、本症の基本的な臨床像について検討した^{3-5,7)}。さらに、同研究班（平成14～16年度、班長：大槻眞）では日本膵臓学会から提示された診断基準をもとに自己免疫性膵炎の全国調査（一次調査）を行い、年間受療者数の推計を行った（約900人、95%信頼区間：670～1,110人）^{8,9)}。本研究では一次調査で集計された症例において治療内容と臨床経過についての二次調査を行い、調査結果をもとに研究班のエキスパートによる議論を重ね、自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサスを集約した。

B. 研究方法

1. 調査項目

1) 一次調査

2002年1月1日～12月31日の1年間に医療機関を受診した膵炎症例（新規症例，継続療養症例を含む）につき，次の項目に該当する症例数を調査した。

- ①日本膵臓学会による診断基準⁶⁾を満たす自己免疫性膵炎症例
- ②診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる症例
- ③上記以外で自己免疫疾患（膠原病）に合併した慢性膵炎症例

2) 二次調査

年齢，性別などの基本情報（個人情報保護のため氏名はイニシャルで記載），発症年齢，家族歴，症状ならびに理学所見，併存症・既往症，糖尿病合併病態，膵内外分泌機能，免疫学的検査成績，膵画像所見（エコー，CT，MRI，ERCP，MRCP），病理学的所見，治療内容，寛解・再燃について調査した。特に治療内容と寛解・再燃については詳細な質問項目を設定した

（個人調査票は難治性膵疾患に関する調査研究班：平成15年度報告書，添付資料2を参照⁹⁾）。

2. 調査対象と方法

調査対象は全国の内科（消化器科を含む），外科（消化器外科を含む）を標榜する診療科で層化無作為抽出法（難病の疫学調査班サーベイランス分科会：全国疫学調査マニュアル¹⁰⁾）による調査を行った。抽出層は大学附属病院，一般病院500床以上，400～499床，300～399床，200～299床，100～199床，99床以下で，抽出率はそれぞれ，100%，100%，80%，40%，20%，10%，5%とした。特に症例が集中すると考えられる病院は特別階層病院として，全病院を調査対象とした。

調査は郵送法で行い，第一次調査として2003年1月24日に依頼状，日本膵臓学会による自己免疫性膵炎診断基準⁶⁾，ならびに調査票を対象科に送付した。同年3月31日を解答期限とし，期限までに返送のなかった診療科には6月10日に再度依頼を行った。第一次調査で「患者あり」と報告のあった診療科に対し，10月3日第二次調査票（患者個人票）を送付した。2004年1月31日を二次調査の回答期限とした。

（倫理面への配慮）

調査は「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日文科科学省・厚生労働省平成14年7月1日施行）に従い施行した。とくに第二次調査票（患者個人票）の患者氏名はイニシャルで記載をお願いし，個人情報の保護に努めた。

C, D. 研究結果および考察

1. 症例の集計

1) 一次調査

一次調査の結果，993診療科から516症例の回答があった（特別階層病院を除いた回答率33%）。症例の内訳は，①日本膵臓学会による診断基準⁶⁾を満たす自己免疫性膵炎294症例，②診断基準は満たさないが自己免疫性膵炎と考えられる慢性膵炎153症例，③上記以外で自己免疫疾患（膠原病）に合併した慢性膵炎69症例であった（詳細は平成15年度，総括・分担研究報告書を参照⁹⁾）。

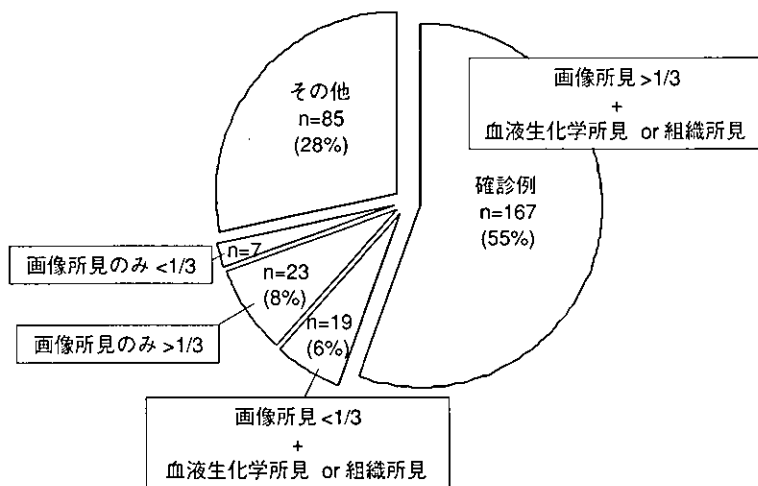


図1 二次調査回答症例の内訳 (n=301)

2) 二次調査 (図1)

一次調査で「症例あり」と回答のあった診療科に二次調査票を発送した。その結果、301症例の調査票が回収された。これらの症例の臨床像を日本膵臓学会による診断基準⁶⁾に照らし再検討した結果、診断基準を満たす症例が167例(55%)であった。一方、膵腫大や膵管狭細像が膵臓全体の1/3にみえないが、自己抗体などの血液生化学検査所見あるいは組織所見のある症例は19例(6%)であった。また、血液生化学検査所見および組織所見が認められない(あるいは得られていない)が、膵臓全体の1/3以上に該当する画像所見が認められる症例が23例(8%)、同じく膵臓全体の1/3にみえない画像所見のみ認められる症例が7例(2%)であった。

2. 調査結果の解析と治療のコンセンサス

今回の解析対象とした症例は膵臓学会の診断基準⁶⁾を満たす167例で、これらの症例における治療内容と寛解・再燃についての解析結果を踏まえ、治療についてのコンセンサスを以下に集約した。

1) 治療法の選択

①治療内容

自己免疫性膵炎の確診例167例における治療内容を図2に示す。胆道ドレナージや手術などがなく、保存的に経口プレドニン投与が行われた症例が94例(56%)であった。また、胆道ドレナージとプレドニン投与が32例(19%)で施行されており、両者をあわせると約3/4(126例、75%)の症例にプレドニン投与が行われていた。

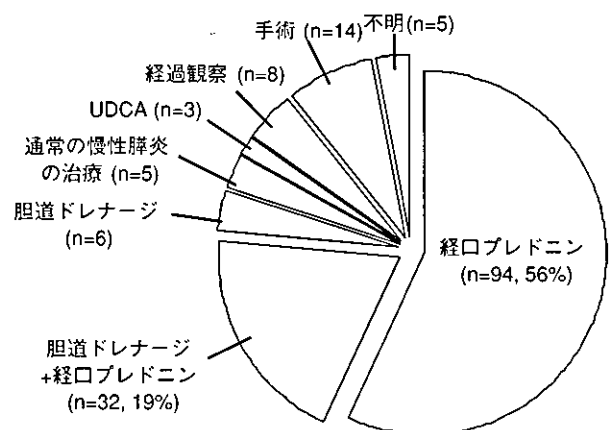


図2 自己免疫性膵炎(確診例, n=167)の治療内容

一方、胆道ドレナージ単独が6例で行われており、プレドニン併用例もあわせると、胆道ドレナージが全体の23%(38例)に行われていた。胆道ドレナージとプレドニン投与の有無に関わらず、最終的に開腹手術をした症例は14例であった。その他、通常の慢性膵炎の治療が5例、経過観察が8例、ウルソデオキシコール酸(UDCA)が3例に投与されていた。

②症状と治療法の選択 (図3)

黄疸を示す症例では胆道ドレナージが施行されており、黄疸例では胆道ドレナージの施行が基本と考えられた。ただし、黄疸のある症例でも保存的にプレドニン投与で治療されている症例も46%にみられた。今回は実際のビリルビン値を調査しなかったため詳細は不明であるが、軽度の黄疸例ではプレドニン投与で減黄可能であると推察された。黄疸の程度や感染の有無など、プレドニン投与のみで治療可能な黄疸例の

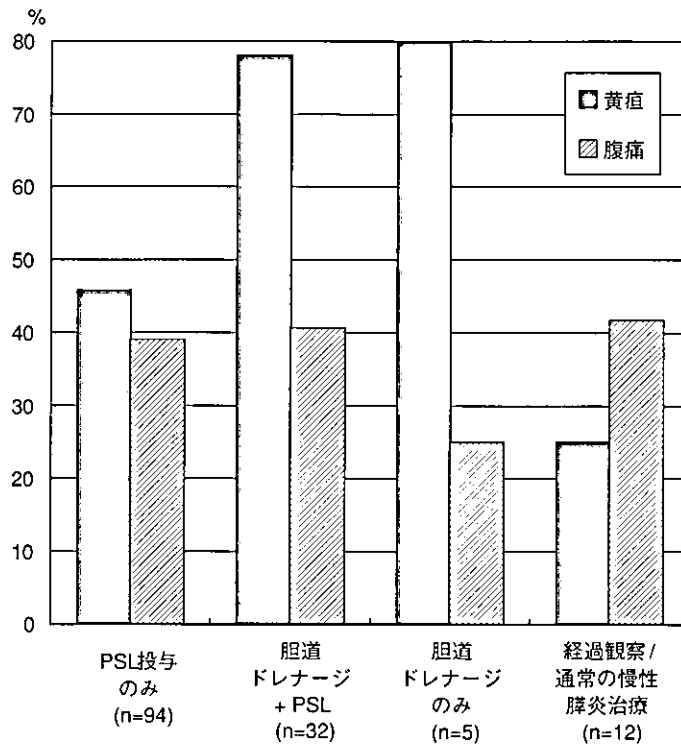


図3 臨床症状と治療法の選択

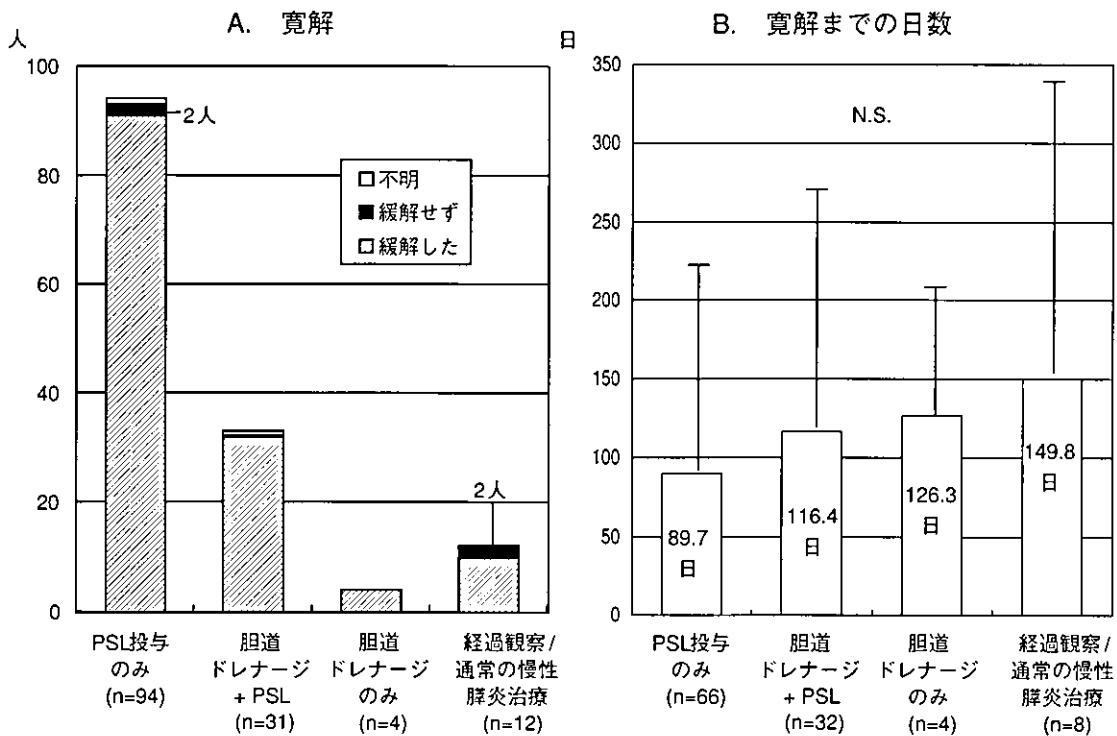


図4 自己免疫性膵炎における治療法と寛解

臨床像について、今後さらに検討が必要である。

③各治療法における寛解率 (図4)

プレドニン単独投与 (n=94) で寛解しなかった症例が2例あり、回答のなかった症例 (図4-A, 図中では不明と標記) を除いた寛解率は97.8%

であった。胆道ドレナージとプレドニン投与の併用群 (n=31) では100%の寛解率であった。症例数は少ないが、胆道ドレナージのみで治療された症例 (n=4) や経過観察や通常の慢性膵炎の治療がおこなわれた症例 (n=12) でも比較

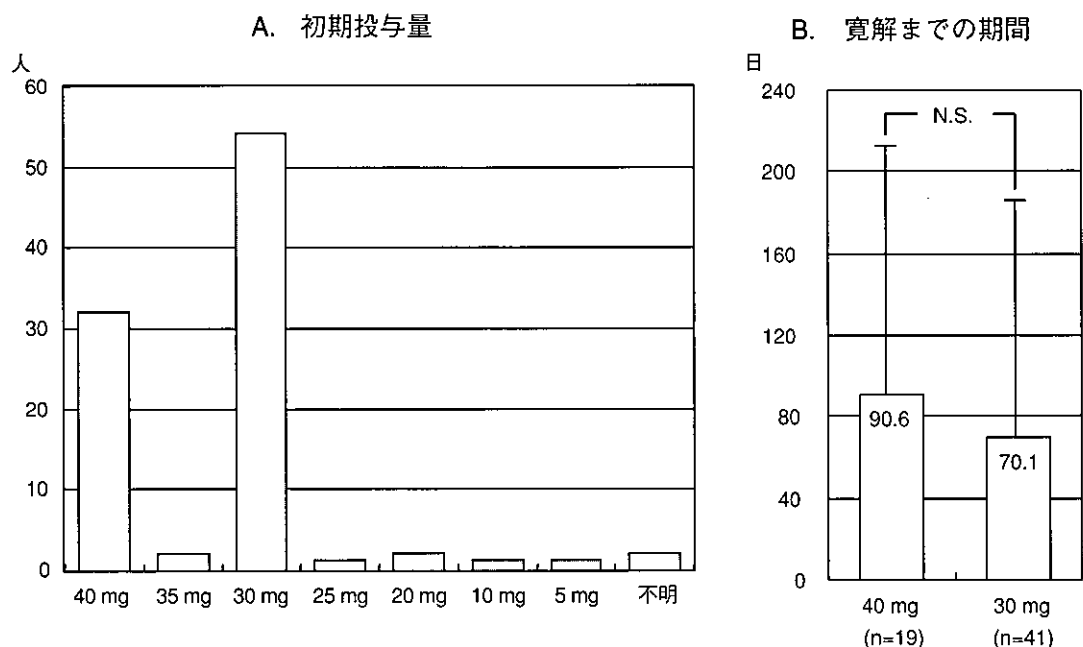


図5 経口プレドニンの初期投与量

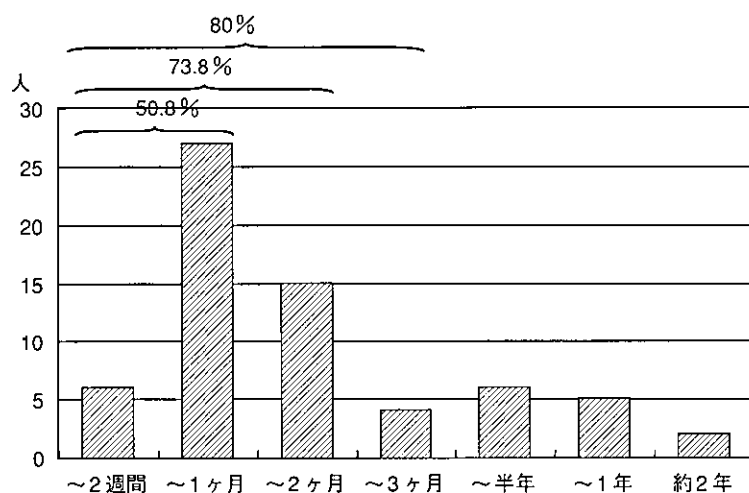


図6 経口プレドニン投与例における寛解までの期間

的高い寛解率を示しており(各々100%, 83.3%), 腫臓の安静により寛解を示す症例のあることが示唆された. なお, 経過観察や通常の慢性膵炎の治療がおこなわれた症例に対し, プレドニン投与のみの症例および胆道ドレナージとプレドニン投与の併用群では, 有意に高い寛解率を示した ($p < 0.05$; χ^2 検定).

今回の調査では寛解の定義を明示しなかったため, 寛解までの日数についてはばらつきが大きく, 各治療法で有意差はみられなかった(図4-B). しかし, プレドニン投与のみの症例で他の治療群に比し, 寛解までの期間が短い傾向があった.

自己免疫性膵炎の治療法の選択

- ・黄疸例では原則的に胆道ドレナージを行う.
- ・黄疸, 胆管狭窄, 腹痛などの臨床症状の軽快しない症例に対しては, 経口プレドニン投与を考慮する.
- ・ただし, 自己免疫性膵炎の診断がつかない時点で, 安易にステロイド治療を行ってはならない.

2) ステロイド治療: 寛解導入療法

経口プレドニン投与で治療された症例の多くは, 一日あたり40 mgあるいは30 mgの投与量で治療が開始されていた(図5-A). 寛解までの期間は40 mg初期投与群で 90.6 ± 122.1 日 ($n=19$),

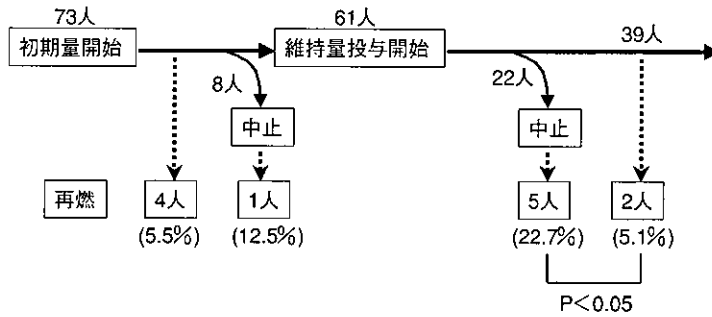


図7 ステロイドの投与方法と再燃

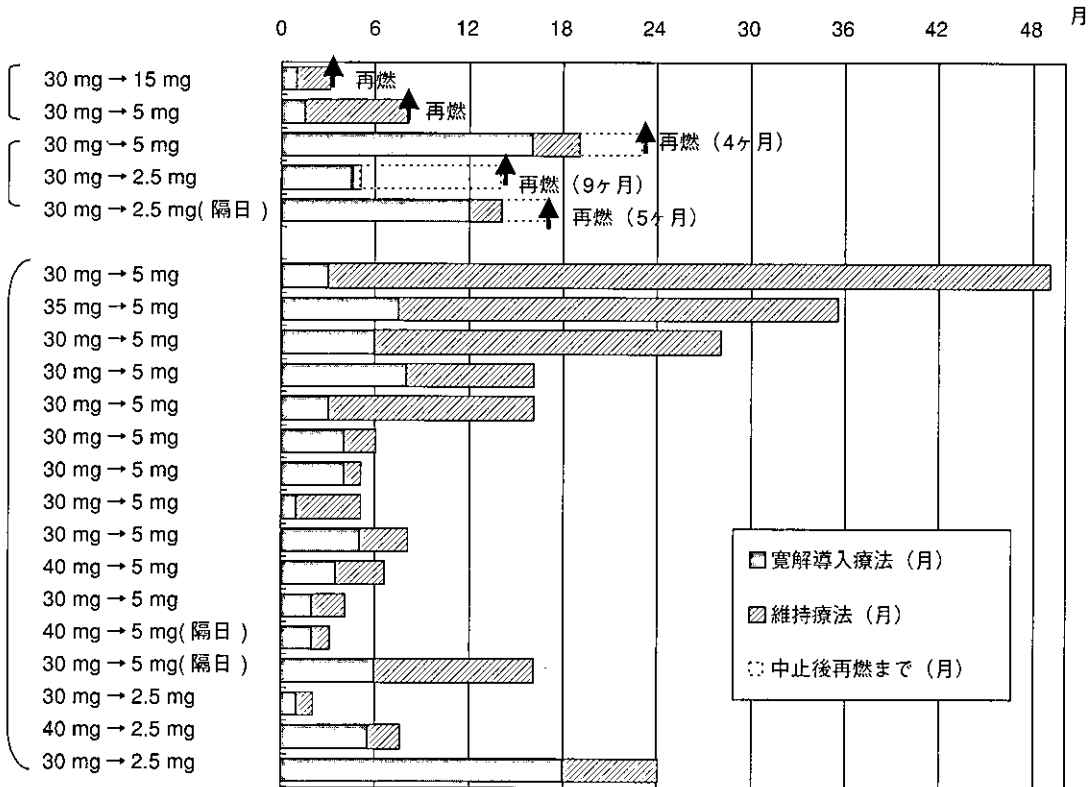


図8 再燃例、維持療法中止例における経口プレドニンの投与方法

30 mg 初期投与群で 70.1 ± 117.8 日 (n=41) であり、両群間に有意差はなかった (図5-B)。プレドニン投与例の寛解までの期間を図6に示す。約半数 (50.8%) の症例が投与開始1カ月以内に寛解を示した。また、2カ月までに73.8%、3カ月までに80%の症例で寛解が得られていた。

以上の結果より、経口プレドニンを30~40 mg/日より開始し、初期量を2~4週間投与した後、臨床徴候の改善をみながら、2~3カ月を目安に維持量まで漸減するのが現時点で妥当と考えられるステロイド治療法である。ステロイド治療の効果判定および再燃についての経過観察 (後述) には、血清 γ グロブリンやIgG、IgG4などの血液生化学検査所見、腹部画像所見、黄疸

や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする。なお、ステロイド治療の経過から膵腫瘍が否定されない場合には、経口プレドニンを早期に減量・中止し、膵癌を念頭においた再評価が必要である。

自己免疫性膵炎のステロイド治療：寛解導入療法

- ・経口プレドニン30~40 mg/日から投与を開始する。
- ・初期量を2~4週間投与した後、臨床徴候の改善をみながら、2~3カ月を目安に維持量まで漸減する。
- ・ステロイド治療の効果判定には、血清 γ グロ

表1 再燃の有無による臨床徴候の比較

臨床像	項目	再燃なし	再燃あり	有意差
性別/ 年齢	性別：男性	42/59 (71.2%)	8/12 (66.6%)	n.s.
	発症年齢 (歳)	61.8 ± 11.8 (n=58)	56.8 ± 10.2 (n=12)	n.s.
臨床症状	腹痛あり	17/59 (28.8%)	2/2 (100%)	n.s.
	黄疸あり	35/60 (58.3%)	8/12 (66.7%)	n.s.
	発熱あり	5/58 (8.6%)	3/12 (25.0%)	n.s.
	圧痛あり	35/60 (58.3%)	8/12 (66.7%)	n.s.
血液検査	白血球 (/μL)	5,705 ± 1,855 (n=59)	6,489 ± 1,351 (n=12)	n.s.
	リンパ球 (/μL)	1,594 ± 1,250 (n=54)	1,791 ± 498 (n=11)	n.s.
	γ-globulin (g/dL)	2.11 ± 1.06 (n=53)	2.62 ± 1.30 (n=8)	n.s.
	IgG (mg/dL)	2,322 ± 1,012 (n=58)	2,457 ± 920 (n=12)	n.s.
	IgG4 (mg/dL)	926 ± 1,640 (n=27)	905 ± 700 (n=2)	n.s.
	ANA (>±)	34/60 (56.7%)	9/12 (75.0%)	n.s.
	ANA (>+)	11/60 (18.3%)	2/12 (16.7%)	n.s.
	RA test	14/42 (33.3%)	2/8 (25.0%)	n.s.
膵機能	PFD試験 (<70%)	33/38 (86.8%)	1/2 (50%)	n.s.
	糖尿病あり	45/61 (73.8%)	7/12 (58.3%)	n.s.
画像	びまん性膵管狭細	31/61 (50.8%)	7/12 (58.3%)	n.s.
	びまん性膵腫大	36/61 (59.0%)	10/12 (83.3%)	n.s.
	総胆管狭窄 (膵部)	23/46 (50.0%)	8/9 (88.9%)	P<0.05
	総胆管狭窄 (膵外)	8/46 (17.4%)	1/9 (11.1%)	n.s.
	総胆管拡張	39/58 (67.2%)	9/11 (81.8%)	n.s.
膵組織	所見あり*	22/25 (88.0%)	2/2 (100%)	n.s.

*日本膵臓学会による診断基準 (2002年)⁵⁾ に合致する組織所見

プリンやIgG, IgG4などの血液生化学検査所見, 腹部画像所見, 黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする.

- ・ステロイド治療の経過から膵腫瘍が否定されない場合には, プレドニンを早期に減量・中止し, 膵癌を念頭においた再評価を行う.

3) ステロイド治療：維持療法

治療経過について調査票に記載のあった症例において, プレドニンの投与方法と再燃について検討した (図7). 73例に経口プレドニン投与が開始され, 減量中に4例が再燃した. また, プレドニンを減量してそのまま中止した8症例中1例が再燃した. 残りの61例 (84%) が維持療法に移行し, 一定期間の投与後に中止した22症例のうち5例 (22.7%) が再燃した. 一方, 維持療法を続けている39症例の中で再燃した症例は2例 (5.1%) であり, 維持療法の有無で再燃についての有意差がみられた (p<0.05).

再燃例と維持療法中止例における経口プレドニン投与の実例を図8に示す. 寛解導入および維持

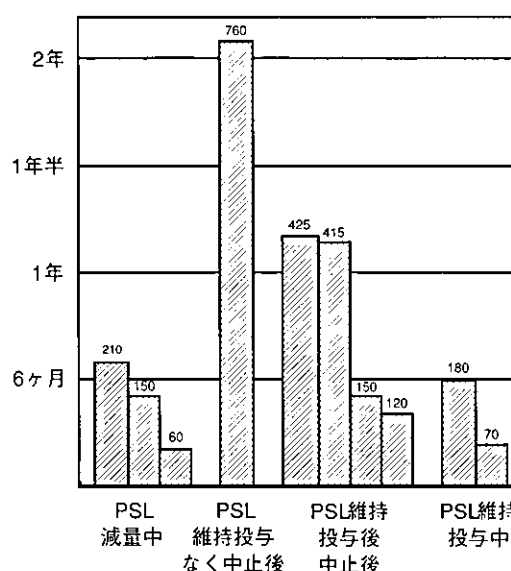


図9 ステロイド治療例における寛解から再燃までの日数

療法とも, 経口プレドニンの投与期間は症例によりさまざまであった. 維持療法中止後の観察期間が不明であるが, 再燃例と非再燃例においてステロイド投与方法に明らかな違いは認められなかった. 一方, 再燃の有無によりステロイ

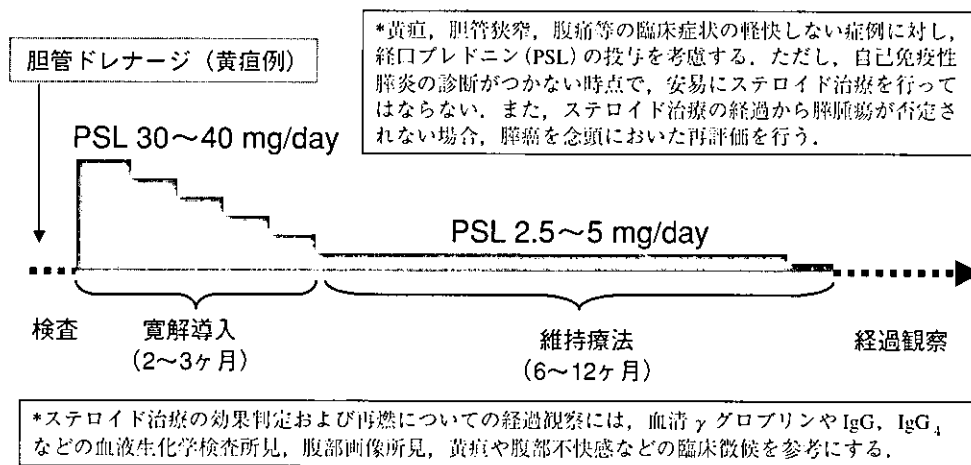


図10 自己免疫性膵炎の治療モデル

ド投与前の臨床徴候, 血液検査, 画像所見を比較検討した結果 (表1), 下部 (膵部) 総胆管狭窄を示す症例において再燃率が有意に高かった ($P < 0.05$). 同所見は再燃を予知する臨床徴候のひとつとなる可能性が示され, 今後の検討が必要である. なお, 経口プレドニンの維持投与量として2.5~5 mg/日の症例が多く, 多くの症例は同維持量で再燃が見られていない.

自己免疫性膵炎ではステロイドの免疫抑制作用が疾患の活動性を抑えていると考えられる. 従って, ステロイド維持投与中止により再燃率が上昇することは予想された結果であり, 再燃の抑制には維持療法の継続が有効である. しかし, 自己免疫性膵炎が基本的に予後良好な疾患であることに加え, ステロイド長期投与の副作用を考慮した場合, 一定の維持療法後にはプレドニン投与の中止が望まれる. 寛解から再燃までの期間は半年から1年の症例が多いことより (図9), 維持療法の期間は現時点では6~12カ月間が妥当と考えられる.

自己免疫性膵炎のステロイド治療: 維持療法

- ・寛解後は原則として経口プレドニンの維持投与 (2.5~5 mg/日が目安) を行う.
- ・維持療法の期間については今後の検討課題であるが, 一定期間 (目安として6~12カ月間) の維持投与後にプレドニンを中止し, 再燃を念頭においた経過観察を行う.
- ・再燃の診断には血清 γ グロブリンやIgG, IgG4などの血液生化学検査所見, 腹部画像所見,

黄疸や腹部不快感などの臨床徴候を参考にする.

E. 結論

上記の調査結果の解析とコンセンサスに基づく自己免疫性膵炎の治療モデルを図10に示す. 今回の検討は後ろ向き調査に基づいたものであり, 呈示した治療指針は同調査結果を踏まえた現時点でのコンセンサスである. 今後, さらに多くの症例での検討や二重盲検法などによる質の高い臨床試験が望まれる.

F. 参考文献

1. 日本膵臓学会. 慢性膵炎臨床診断基準. 膵臓 2001; 16: 560-561.
2. 土岐文武, 岩部千佳, 今泉俊秀. 膵管狭細型慢性膵炎の概念. 胆と膵 1997; 18: 411-419.
3. 須田耕一, 西森 功, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の臨床病理学的検討. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2001; 84-91.
4. 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の実体調査—膵組織の得られた症例における病理学的所見の検討—. 厚生省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成11年度研究報告書 2000; 56-65.
5. 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の実体調査—ステロイド

剤が奏効した症例における臨床像の検討一。厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 2001; 72-83.

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: 585-587.
7. 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 小川道雄. いわゆる自己免疫性膵炎の実体調査一膵癌およびアルコール性慢性膵炎との対比一. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成13年度研究報告書 2002; 100-110.
8. 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査, 自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針の作成. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度 総括・分担研究報告書 2003; 169-172.
9. 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成15年度 総括・分担研究報告書 2003; 183-194.
10. 橋本修二. 全国疫学調査に基づく患者数の推計方法. 大野良之, 編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 名古屋: 厚生省特定疾患難病の疫学調査班 1994; 12-24.

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 該当なし

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

Ⅲ. 自己免疫性膀胱炎
2) 各個研究
A. 臨床研究

自己免疫性膵炎における甲状腺病変合併の検討

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

浜野英明, 越知泰英, 新倉則和, 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腫大、膵管の不整狭細化を特徴とする特異な膵炎であり、通常の慢性膵炎とは異なる独立した疾患と考えられる。本疾患の大きな特徴は種々の膵外病変を認めることであり、甲状腺病変の合併について検討した。自己免疫性膵炎41例中、抗サイログロブリン抗体を34.1%に、甲状腺機能低下症を26.8%に認め、これらは通常の慢性膵炎群よりも有意に高率であった。甲状腺病変の発生機序については不明である。自己免疫性膵炎と共通の病態が存在するか否かについては、これらの症例を今後長期に観察することにより、明らかにしていかなければならない。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は膵腫大、膵管の不整狭細化を特徴とする特異な膵炎であり、膵実質にリンパ球形質細胞浸潤を伴う著明な線維化を認める。各種自己抗体が陽性、ステロイド治療が奏効することより、発症に自己免疫学的機序の関与が考えられ¹⁻³⁾、またHLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotypeと有意な相関を認めることより、通常の慢性膵炎とは異なる独立した疾患と考えられる⁹⁾。

本疾患のもう一つの特徴は涙腺・唾液腺腫大、硬化性胆管炎、後腹膜線維症などの膵外病変を認めることである^{10,11)}。これら膵外病変は病理組織学的に膵臓と同様の所見を呈することより、本疾患を全身疾患ととらえることが提唱されており、これらの病変を包括する疾患概念として multifocal idiopathic fibrosclerosis (MIF) という疾患概念が提唱されている¹²⁾。

Comingsらは、後腹膜線維症、縦隔線維症、硬化性胆管炎、リーデル硬化性甲状腺炎、眼窩内偽腫瘍といった、全身組織に広範囲な線維増生を認める症例を multifocal idiopathic fibrosclerosis (MIF) として報告した^{12,13)}。Clarkらは硬化性胆管炎と膵の線維化を合併した症例を報告し、MIFの線維化が膵にも生じうることを示した。

自己免疫性膵炎をMIFという全身性疾患の視点から捉えることにより、本疾患の多彩な臨床像が理解しやすくなる。

われわれは自己免疫性膵炎患者の経過観察中に、甲状腺機能低下症を呈し、甲状腺ホルモンの補充療法が必要な症例を経験した。MIFに甲状腺の病変が含まれていることから、自己免疫性膵炎に甲状腺障害が合併することが考えられる。本研究の目的は、多数例の自己免疫性膵炎患者で甲状腺に関する検討を行い、本疾患に甲状腺の障害が存在するか否かを検定することである。

B. 研究方法

対象は1994年から2002年までの間に信州大学医学部消化器内科、および関連施設で診断された自己免疫性膵炎41例（男性32、女性9、平均年齢65.0歳、範囲38～86歳）と、同時期に診療された通常の慢性膵炎41例（男性34、女性7、平均年齢62.5歳、範囲41～86）である。

測定項目は通常の血液生化学検査、自己抗体の他にfree T3, free T4, TSH, 抗サイログロブリン抗体, 抗TPO抗体, IgG4, 免疫複合体(mRF法)である。甲状腺機能低下症はTSH>4 mIUとし、free T4<1.0 ng/dL以下を顕在性、正常を潜

表1 自己免疫性甲状腺炎と慢性甲状腺炎間での甲状腺病態の比較

	自己免疫性甲状腺炎 (n=41)	慢性甲状腺炎 (n=41)	p value
年齢	65.0 (38~76)	63.0 (41~86)	0.69
性(男/女)	32/9	34/7	0.78
抗サイログロブリン抗体or抗TPO抗体	15 (36.6%)	5 (12.2%)	0.019
抗サイログロブリン抗体	14 (34.1%)	3 (7.3%)	0.005
抗TPO抗体	7 (17.1%)	2 (4.9%)	0.16
甲状腺機能低下: TSH>4 mIU/L	11 (26.8%)	0 (0%)	0.0005
臨床的: FT4<1 ng/dL	6 (14.6%)	0 (0%)	0.026
潜在的: normal FT4	5 (12.2%)	0 (0%)	0.055

表2 自己免疫性甲状腺炎例で甲状腺機能低下群と正常群の比較

臨床所見	機能低下群 (n=11)	正常群 (n=30)	p value
年齢	69.0 (50~76)	63.0 (38~76)	0.14
性(男/女)	9/2	23/7	1
IgG (mg/dL)	2269.0 (892~3861)	2114.5 (1029~4562)	0.52
IgG4 (mg/dL)	635.0 (22~1705)	493.0 (8~2855)	0.44
免疫複合体 (μ g/ml)	9.9 (2~58.4)	6.7 (2~53.0)	0.91
甲状腺自己抗体	7 (63.6%)	8 (26.7%)	0.064
抗サイログロブリン抗体	7 (63.6%)	6 (20.0%)	0.019
抗TPO抗体	4 (36.4%)	3 (10.0%)	0.069
ANA (> \times 80)	5 (45.5%)	12 (40.0%)	0.7534

在性とした。

統計解析はFisher's exact test もしくはthe Mann-Whitney testを用い、 $p<0.05$ を有意とした。

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

1. 慢性甲状腺炎との自己抗体陽性率の比較

自己免疫性甲状腺炎群では慢性甲状腺炎群に比べて甲状腺自己抗体である抗サイログロブリン抗体の陽性率が有意に高かった(抗サイログロブリン抗体34.1% vs.7.3%, $p=0.005$ (Fisher exact test), 抗TPO抗体17.1% vs.4.9%, $p=0.155$ (Fisher exact test)) 抗TPO抗体については、有意差は認められなかった(表1)。

2. 慢性甲状腺炎との甲状腺機能の比較

自己免疫性甲状腺炎群で5名が機能低下症のために甲状腺ホルモンの補充療法を受けていた。1例は

自己免疫性甲状腺炎発症前より、他4例は自己免疫性甲状腺炎発症時著しい甲状腺機能低下症を認めた。通常の慢性甲状腺炎群では治療例はない。

その他の自己免疫性甲状腺炎例で6名がTSHが高値であった。free T4は1名低値であったが、他の症例は正常下限であり、これらの症例は潜在的機能低下症が存在すると考えられた。一方、通常の慢性甲状腺炎群ではTSH高値例、T4低下例は認めなかった。従って、補充療法を受けている症例とTSH高値の症例をあわせると11人が機能低下症と考えられ、自己免疫性甲状腺炎群では慢性甲状腺炎群に比べて甲状腺機能低下症を有意に高頻度に認めた(26.8% vs.0.0%, $p=0.0010$ (Fisher exact test)) (表1)。

3. 甲状腺機能低下群と正常群との比較

甲状腺機能低下例で著明な甲状腺腫や周囲組織へ浸潤性の病変(高度な線維化)を呈した症例は認めなかった(表2)。

自己免疫性甲状腺炎で甲状腺機能低下群は正常群と比較してIgG, IgG4, 免疫複合体値が有意に高い

ことはなかったが、抗サイログロブリン抗体の陽性率が有意に高かった(表2)。

D. 考察

自己免疫性膵炎群では抗サイログロブリン抗体の陽性率が有意に高かったが、他の自己免疫性疾患であるシェーグレン症候群、SLEなどでも甲状腺自己抗体が約30%陽性となり、自己免疫性膵炎ではこれら自己抗体が産生されやすい状況となっていることを反映していると考えられる^{14,15)}。また、抗TPO抗体の陽性率が低い点は橋本病と異なっている¹⁶⁾。

自己免疫性膵炎群で有意に甲状腺機能低下症例を多く認めた。その理由として、橋本病など他の甲状腺障害をきたす自己免疫性疾患が合併していたとは考えにくい。橋本病とは年齢、性、抗TPO抗体陽性率などの点で病態が大きく異なっている¹⁶⁾。また、自己免疫性膵炎はmultifocal idiopathic fibrosclerosis (MIF)の膵病変とも考えられており、MIFではリーデル甲状腺炎が合併すると報告されているので、これら甲状腺病変がリーデル甲状腺炎の可能性もある¹²⁾。しかし、理学的にリーデル甲状腺炎に認められると報告されている、甲状腺ならび周囲組織への高度な線維化は認められなかった。甲状腺病変が自己免疫性膵炎の病態と直接関連している可能性については、機能低下例で正常群と比較して、IgG、IgG4、免疫複合体値が有意に高いことはないことより考えにくかった⁸⁾。しかし、甲状腺障害が慢性に生じた結果とすれば、これらの自己免疫性膵炎の活動性を示す値が慢性期に反映されていない可能性がある。ステロイド治療により膵病変が改善するに伴って、甲状腺機能低下症が改善すれば、膵病変と共通の病態が甲状腺病変発生の背景にあると考えられる。これらを明らかにするためには、これらの症例の今後の長期経過観察が必要である。

E. 結語

自己免疫性膵炎は抗サイログロブリン抗体陽性例、甲状腺機能低下症例を高率に認め、甲状腺病変が膵外病変の一つとして存在すると考えられる。

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: 1561-1568.
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: 2607-2609.
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: 1458-1468.
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: 260-263.
5. Motoo Y, Minamoto T, Watanabe H, Sakai J, Okai T, Sawabu N. Sclerosing pancreatitis showing rapidly progressive changes with recurrent mass formation. *Int J Pancreatol* 1997; 21: 85-90.
6. Erkelens GW, Vleggar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD. Sclerosing pancreatico-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-44.
7. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 518-522.
8. 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: 732-738.
9. 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 DRB10405-

- DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122: 1264–1269.
10. 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: 323–326.
 11. 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: 1403–1404.
 12. Comings DE, Skubi KB, Van Eyes J, Motulsky AG. Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med* 1967; 66: 884–892.
 13. Clark A, Zeman RK, Choyke PL, White EM, Burrell MI, Grant EG, Jaffe MH. Pancreatic pseudotumors associated with multifocal idiopathic fibrosclerosis. *Gastrointest Radiol* 1988; 13: 30–32.
 14. Perez B, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcon-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome. *Am J Med* 1995; 99: 480–484.
 15. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 70–72.
 16. Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed. *Textbook of Endocrinology*. Saunders 2002; 423–455.
- G. 健康危険情報**
該当なし
- H. 研究発表**
1. 論文発表
 - 1) Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, Arakura N, Imai Y, Hasebe O, Kawa S. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 932–937.
 - 2) Shinji A, Sano K, Hamano H, Unno H, Fukushima M, Nakamura N, Akamatsu T, Kawa S, Kiyosawa K. Autoimmune Pancreatitis is Closely Associated with Gastric Ulcer Presenting with Abundant IgG4-bearing Plasma Cell Infiltration. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 506–511.
 - 3) 川 茂幸. IgG4 の異常と自己免疫性膵炎. *Medical Technology* 2004; 32: 441–442.
 - 4) 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. 自己免疫性膵炎臨床診断基準. *胆と膵* 2004; 25: 89–95.
 - 5) 川 茂幸, 浜野英明, 越知泰英, 新倉則和, 高山真理, 三枝久能, 小松健一, 村木 崇, 小見山祐一, 今井康晴, 長谷部修. 自己免疫性膵炎の長期経過. *消化器内視鏡* 2003; 16: 1541–1547.
 - 6) 浜野英明, 川 茂幸, 越知泰英, 新倉則和, 小松健一, 村木 崇, 小見山祐一, 清澤研道. 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—血清IgG4測定の有用性. *消化器科* 2004; 39: 99–102.
 - 7) 越知泰英, 川 茂幸, 浜野英明, 関 仁誌, 荒井正彦. 自己免疫性膵炎と鑑別困難であった膵癌症例. *肝胆膵* 2004; 49: 873–875.
 2. 学会発表
 - 1) 浜野英明, 越知泰英, 高山真理, 小松健一, 村木 崇, 川 茂幸, 清澤研道. IgG4-associated sclerosing cholangitis (IgG4関連硬化性胆管炎) の3例, 第90回消化器病学会総会, 仙台, 2004年4月22日
 - 2) Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Komatsu K, Muraki T, Kiyosawa K. Diagnosis of autoimmune pancreatitis based on the Japanese diagnostic criteria (2002) and its clinical features. Evening Symposium Autoimmune Pancreatitis. Joint meeting of the 11th Meeting of the International Association of Pancreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society. Sendai, July 11–14, 2004
 - 3) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Takayama M, Komatsu K, Muraki T, Kiyosawa K. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pan-

creatic stone formation. Joint meeting of the 11th Meeting of the International Association of Pancreatology and the 35th Annual Meeting of the Japan Pancreas Society. Sendai, July 11-14, 2004

- 4) 越知泰英, 浜野英明, 川 茂幸. 「自己免疫性膵炎の長期経過における再燃と膵石形成」シンポジウム, 第46回日本消化器病学会大会, 福岡, 2004年10月23日
- 5) 浜野英明, 越知泰英, 川 茂幸. 「自己免疫性膵炎54症例の膵外病変の検討」パネルディスカッション, 第46回日本消化器病学会大会, 福岡, 2004年10月23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

IgG4陽性形質細胞は自己免疫性膵炎に特異的か？

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，柏木聡子，和泉元喜，阿部 寛，細川義則，園上浩司
(順天堂大学医学部病理学第一)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎患者では、血清IgG4値の上昇が指摘され、摘出標本中にも免疫組織化学的にIgG4陽性形質細胞が確認されている。そこでIgG4陽性形質細胞が自己免疫性膵炎に特異的であるか否かを、腫瘤を形成した慢性アルコール性膵炎の手術例13例、剖検例1例で検討した。対照として、自己免疫性膵炎の手術例1例を用いた。腫瘤部および非腫瘤部のH.E.染色での観察のほか、形質細胞に対しIgG4の免疫組織化学染色を行い、Kamisawaらの基準にほぼ準じて高倍率で一視野あたりの陽性細胞数を評価した。すなわち、(－)を0～9個、(1+)を10～29個、(2+)を30～99個、および(3+)を100個以上陽性とした。対照例では、腫瘤部（病変部）のみを観察した。その結果、対象例では腫瘤部は膵管中心性の炎症、すなわち破壊された膵管の修復過程に相当する膿瘍・壊死層、線維肉芽層、線維層からなっていた。免疫組織化学的にIgG4陽性形質細胞は、腫瘤部では2(+)が5例、1(+)が3例、(－)が6例であったのに対し、非腫瘤部はいずれも(－)であった。多くの(2+)、(1+)の症例では、腫瘤部が主として線維肉芽層で構成され、IgG4陽性形質細胞が多数認められた。対照例では2(+)であった。

以上より、IgG4陽性形質細胞は、腫瘤形成性の慢性アルコール性膵炎に、自己免疫性膵炎と同程度に認められたことから、自己免疫性膵炎に必ずしも特異的ではないと考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎患者では、血清IgG4値の上昇が指摘され^{1,2)}、摘出標本中にも免疫組織化学的にIgG4陽性形質細胞が確認されている^{3,4)}。血清IgG4は、自己免疫性膵炎の他にアトピー性皮膚炎、天疱瘡などにおいても高値を示すことが知られている^{5,6)}。

自己免疫性膵炎およびその関連疾患以外の患者切除材料について、IgG4陽性形質細胞の定量的検討は、検索した限りみられなかった。

今回、IgG4陽性形質細胞が、自己免疫性膵炎に特異的か否かを明らかにする。

B. 研究方法

対象は順天堂医院および関連施設で得られた、腫瘤を形成した慢性アルコール性膵炎症例14例(29～77歳、男13例、女1例)で、手術13例と

剖検1例である。対照として、当院で切除された典型的な自己免疫性膵炎の手術例1例を用いた。

対象例はいずれもアルコール性慢性膵炎であるが、その多くは15年以上にわたり、100%エタノールに換算して1日100g以上のアルコールを摂取している。施行された手術術式は膵頭十二指腸切除術6例、膵体尾部切除術6例、および膵全摘術1例である。症例14は、バイパス手術が行われた膵頭部の腫瘤形成性膵炎で、術後3年4カ月で他病死した。剖検では膵臓には腫瘤が認められなかった。

切除検体はいずれもホルマリン固定後にパラフィン包埋し、4μmの薄切片を作成し、HE染色を行った。形質細胞に対しては免疫組織化学的にIgG4を施行した(抗IgG4抗体：製造元、The Binding Site; クローン、polyclonal; 希釈倍率、500倍)。

表2 腫瘍形成性膵炎における組織像とIgG4陽性形質細胞

症例	年齢	性	手術	組織像	IgG4陽性形質細胞数の評価	
					腫瘍部	非腫瘍部
1	42	男	PD	G	2+	—
2	47	男	PD	N, G, P, S	2+	—
3	49	男	DP	N, G, P	2+	—
4	43	男	DP	N, G, P	2+	—
5	59	男	DP	G	2+	—
6	29	女	PD	N, P, S	1+	—
7	51	男	PD	G, P	1+	—
8	48	男	DP	G, P, S	1+	—
9	43	男	DP	N, G	—	—
10	51	男	PD	F, P, S	—	—
11	49	男	TP	F, S	—	—
12	43	男	DP	F	—	—
13	44	男	PD	F, P	—	—
14	79	男	autopsy	F	—	—

PD; 膵頭十二指腸切除術, DP; 膵体尾部切除術, TP; 膵全摘術
N; 膿瘍壊死層, G; 線維肉芽層, F; 線維層, P; 蛋白栓, S; 臍石

免疫組織化学染色の評価は、腫瘍部および非腫瘍部で行い、Kamisawaらの基準³⁾にほぼ準じた。すなわち高倍率で一視野あたりの数で評価し、(—)を0~9個、(1+)を10~29個、(2+)を30~99個、および(3+)を100個以上陽性とした(表1)。対照症例では、腫瘍部(病変部)のみを観察した。

通常の染色を行っていること、および遺伝子・タンパクの検索は行っていないことから、倫理上の問題はないと思われる。

C. 研究結果

対象例の腫瘍部は、腫瘍中心部から辺縁部にかけてほぼ以下のような組織像からなっていた(表2)。すなわち、中心部には濃縮した膵液・蛋白栓・臍石、壊死物質、剥離した膵管上皮細胞、好中球など(膿瘍・壊死層)を認め、その周囲にはリンパ球・形質細胞、毛細血管(線維肉芽層)を認めた。さらに周囲には線維化(線維層)があり、腫瘍周囲、すなわち背景膵組織の小葉間線維化に連続していた。これらは互いに移行しており、また症例によっては膿瘍・壊死層、線維肉芽層および線維層が識別できないことがあった。症例14では膵は著しく萎縮し、わずかな実質と線維化のみであった。

対照例の自己免疫性膵炎では、リンパ球・形質細胞の浸潤が膵管周囲を中心にみられ、所々

でリンパ濾胞を認めた。小葉間のみならず小葉内にも線維化と同様な炎症性細胞浸潤を認めた。

免疫組織化学的にIgG4陽性形質細胞は、対象例では腫瘍部では(2+)が5例、(1+)が3例、および(—)が6例であったのに対し、非腫瘍部はいずれも(—)であった。対照例は(2+)であった。

D. 考察

腫瘍形成性の慢性アルコール性膵炎は、破壊された膵管を中心とした組織の修復過程に相当すると考えられるもので⁷⁾、今回の対象例もそれにほぼ該当した。検討した14例中8例において、腫瘍部に(1+)以上のIgG4陽性細胞が認められ、特に(2+)を示した5例は、対照とした自己免疫性膵炎例と同評価であった。すなわち、IgG4陽性形質細胞が自己免疫性膵炎やその関連疾患以外に認められたのである。

陽性細胞数の評価の程度と組織像の関係をみてみると、(2+)を示した5例中2例は線維肉芽層のみからなっており、3例が膿瘍・壊死層と線維肉芽層の混在した組織からなっていた。(1+)を示した3例中2例は膿瘍・壊死層のみで、残り1例は線維肉芽層のみであった。このことより、IgG4陽性形質細胞は膿瘍・壊死層よりも線維肉芽層の炎症性細胞浸潤巣内に多く認められる傾向にあった。すなわち、IgG4陽性形質細胞は炎

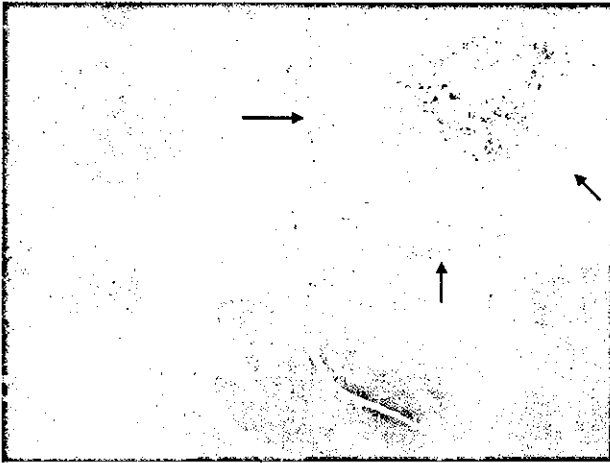


図1 腫瘍形成性の慢性アルコール性膵炎腫瘍部 (症例1)
腫瘍部 (→) は、破壊された膵管周囲の炎症に起因している。
H.E.染色, ×10

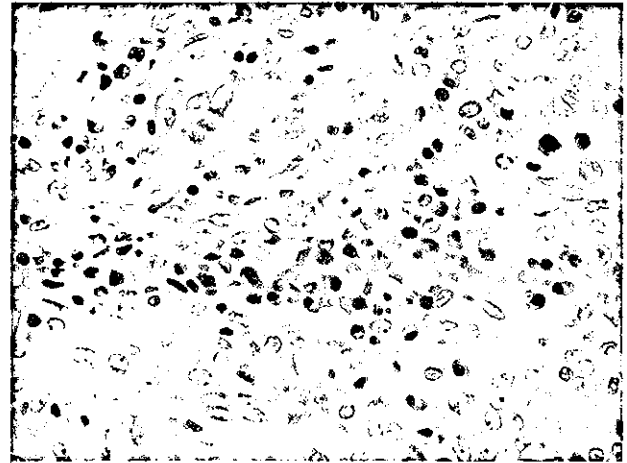


図2 図1の炎症巣の拡大像
多数の形質細胞, リンパ球および赤血球などを認める。
H.E.染色, ×200

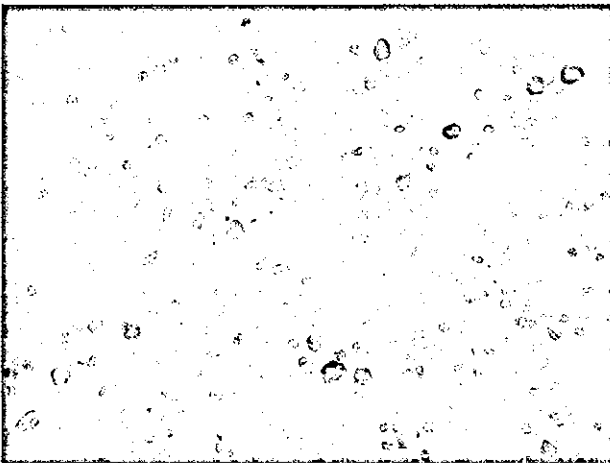


図3 IgG4陽性形質細胞 (図2とほぼ同部位)
多数のIgG4陽性形質細胞を認め、評価は (2+) である。
IgG4に対する染色, ×400

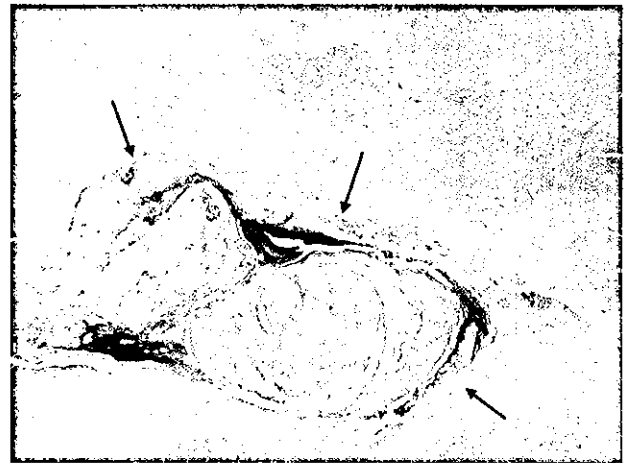


図4 腫瘍形成性の慢性アルコール性膵炎腫瘍部 (症例9)
腫瘍部は、破壊された膵管周囲の炎症に起因している。腫瘍
(→) には濃縮した膵液を認める。H.E.染色, ×10

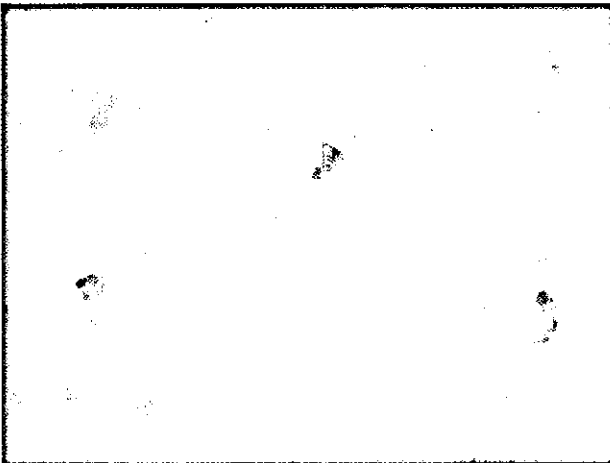


図5 IgG4陽性形質細胞 (図4と同一例)
IgG4陽性形質細胞は非常に少なく、評価は (1+) であった。
IgG4に対する染色, ×600

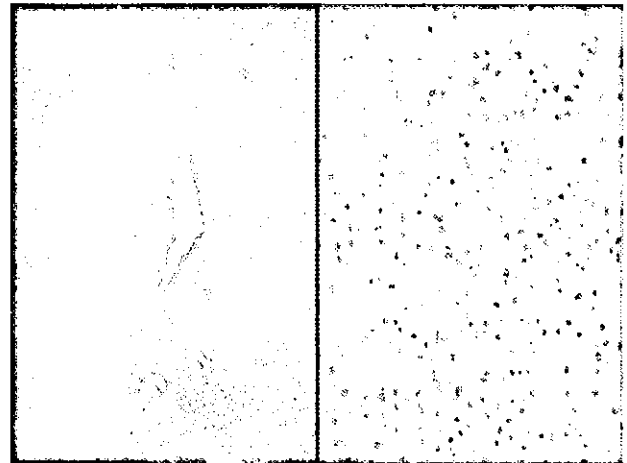


図6 対照例 (自己免疫性膵炎)
左: 膵管は狭細化し、周囲には小円形細胞浸潤を認める。
H.E.染色, ×10
右: 膵管周囲には多数のIgG4陽性形質細胞を認め、評価は
(2+) である。IgG4に対する染色, ×100

症の急性期よりも線維化に至る途中の修復期に出現すると考えられた。

E. 結語

IgG4陽性形質細胞は、腫瘍形成性膵炎において多数認められる症例があることから、自己免疫性膵炎に必ずしも特異的ではない。

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: 585-587.
- 2) 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* 2002; 344: 732-738.
- 3) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, Egawa N, Nakajima K. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2002; 52: 683-687.
- 4) 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: 982-984.
- 5) Hussain R, poindexter RW, Ottesen EA. Control of allergic reactivity in human filariasis: predominant localization of blocking antibody to the IgG4 subclass. *J Immunol* 1992; 148: 2731-2737.
- 6) Shirakata Y, Shiraishi S, Sayama K, et al. Subclass characteristics of IgG autoantibodies in bullous pemphigoid and pemphigus. *J Dermatol* 1990; 17: 661-666.
- 7) Takase M, Suda K. Histopathological study on mechanism and background of tumor-forming pancreatitis. *Pathol Int* 2001; 51: 349-354.

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 該当なし

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