



図1 穿刺針による採取検体の比較
A: 22 G 針による通常のEUS-FNAでの膵組織. B: EUS-TCBによる膵組織

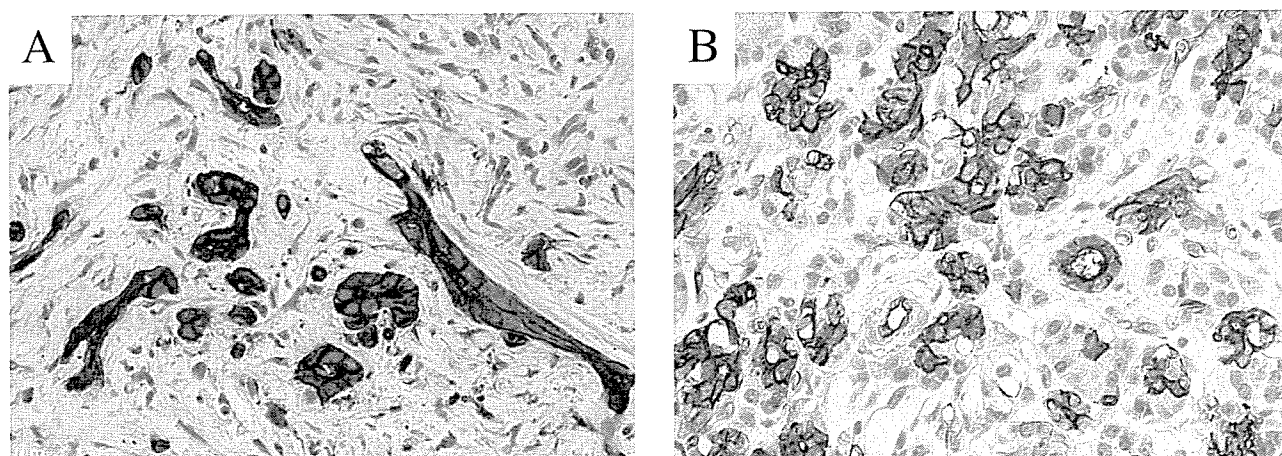


図2 AQP1の組織内分布
A: 自己免疫性膵炎膵組織におけるAQP1発現(EUS-TCB). B: 自己免疫性膵炎膵組織におけるAQP1発現(切除標本)

Olympus社)を使用し採取した膵組織を比較した。

3. AQP1の免疫組織化学染色

抗ラットAQP1抗体(Alpha Diagnostic, San Antonio, TX)を用いてEnVision+法により染色した。

(倫理面への配慮)

膵組織の採取に関しては、十分な説明を行い、書面にて同意を確認した。すでに採取された組織を使用する場合は、愛知県がんセンター中央病院の検査・治療同意書で研究のために検体を保存・使用することに既に同意されている患者に限り使用した。

C. 研究結果

1. 穿刺針による採取検体の比較

22 G 針による通常のEUS-FNAでは組織採取時の吸引により膵組織は挫滅、断片化していた。

細胞の形態も崩れており、線維化の評価や炎症細胞浸潤の程度の評価は困難であった(図1A)。一方EUS-TCBでは、組織学的検索に十分な大きさの組織が得られ、組織の挫滅も認めなかった。線維化や炎症細胞浸潤の程度の評価も可能であった(図1B)。

2. AQP1の免疫組織化学染色

Hematoxylin Eosin染色による標本では、線維化の程度や炎症細胞浸潤の有無については評価可能であったが、膵導管細胞を同定するのが困難で、その形態学的変化などは検討することが出来なかった。そこでわれわれは膵導管細胞のマーカーとして、膵導管細胞膜に発現するAQP1に対する抗体を用いて、自己免疫性膵炎の導管細胞を形態学的に検討した。

EUS-TCBで採取したAIPの膵でAQP1は腺房中心細胞から介在部導管、小葉内導管、小葉間導管までの比較的細い導管の管腔膜および基

底側膜に発現し、膵の水とイオン分泌の場である細い膵管も容易に同定することができた(図2A)。AIPの切除膵組織においてもEUS-TCBで採取した膵組織と同様、AQP1の組織内分布を確認することができた(図2B)。

D. 考察

これまでAIPの膵組織における病理組織学的検討は、主として切除膵を用いて行われてきたため、治療による形態学的な変化などはほとんど検討されていない。今回われわれは、超音波内視鏡観察下に膵生検を行い、免疫組織学的な検討を行った。通常EUS-FNAでは22 G針による膵生検を行うが、われわれの検討でも22G針で得られた生検組織は小さく、膵癌との鑑別は可能であるが、線維化や炎症細胞浸潤の程度の評価は困難であった。19 G trucut針を用いたEUS-TCBでは切除膵に匹敵する十分な量の膵組織を採取することができ、線維化や炎症細胞浸潤の程度も評価可能であった。

AIPでは、炎症のターゲットとして分枝膵管レベルの細い膵導管細胞が疑われている。膵組織を用いた組織学的検討では、切除標本や生検組織上で、これまで細い膵導管細胞を同定することは比較的困難であった。そのためAIPのみならず他の原因の慢性膵炎などでも膵導管細胞の形態を詳細に検討した報告は少ない。膵導管にはAQP1が発現^{5,6)}しており、今回われわれは、膵導管細胞のマーカーとして、AQP1に対する抗体(抗AQP1抗体)を用いることで、容易に膵導管細胞を同定することができた。今後膵の組織学的検討では抗AQP1抗体を用いて膵導管細胞を同定することにより膵導管細胞の形態学的な変化などの検討が可能となると思われた。

E. 結論

AIPの病態解明に、ESU-TCBは有用な検査法であった。組織上の膵導管細胞の同定には抗AQP1抗体を用いた免疫組織学検査が有用であった。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y. Close relation-

ship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683-687.

2. Kloppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 2003; 27: 14-19.

3. Aoki S, Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Nakao H, Joh T, Murase T, Eimoto T, Itoh M. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. *Histopathology* 2005; 47: 147-158.

4. Takahashi K, Yamao K, Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, Ashida R, Koshikawa T, Ueyama Y, Kasugai K, Hase S, Kakumu S. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 76-79.

5. Ko SB, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Furuya S, Mizuno N, Wang Y, Yoshikawa T, Suzuki A, Shimano S, Hayakawa T. Aquaporins in rat pancreatic interlobular ducts. *Am J Physiol* 2002; 282: G324-G333.

6. Burghardt B, Elkaer ML, Kwon TH, Racz GZ, Varga G, Steward MC, Nielsen S. Distribution of aquaporin water channels AQP1 and AQP5 in the ductal system of the human pancreas. *Gut* 2003; 52: 1008-1016.

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Inoue H, Mizuno N, Sawaki A, Takahashi K, Aoki M, Bhatia V, Matuura K, Tabata T, Yamao K. Life-threatening delayed-onset bleeding after endoscopic ultrasound-guided 19-gauge Trucut needle biopsy of a gastric stromal tumor. *Endoscopy* 2006; 38 Suppl 5: 38.

2) Yamao K, Sawaki A, Takahashi K, Imaoka H, Ashida R, Mizuno N. EUS-guided choledochoduodenostomy for palliative biliary drainage in case of papillary obstruction: report of 2 cases. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 663-667.

2. 学会発表

1) 自己免疫性膵炎(AIP)の膵外分泌機能障害にお

けるアクアポリン水チャネルの役割. 水野伸匡,
洪繁, 山雄健次. 第37回日本臓器学会大会, 横
浜 2006年6月29-30日

- 2) 自己免疫性膵炎(AIP)の膵外分泌機能障害にお
ける cystic fibrosis transmembrane conductance
regulator (CFTR)クロライドチャネルの役割.
水野伸匡, 谷田部恭, 山雄健次. 第48回日本消
化器病学会大会, 札幌 2006年10月11-13日

H. 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

自己免疫性膵炎再燃に関する検討

研究報告者 乾 和郎 藤田保健衛生大学第二教育病院内科 教授

共同研究者

芳野純治, 奥嶋一武, 三好広尚, 中村雄太, 服部昌志 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎の再燃例を検討し長期予後を明らかにする目的で研究を行った。対象は2年以上の予後が判明している自己免疫性膵炎10例であった。診断時の治療はステロイド投与が8例、膵切除が2例であった。治療後の観察期間は平均55カ月(24~98カ月)であり、膵外病変を含めた再燃率、予後につきその臨床経過を検討した。ステロイドを投与した8例中5例は維持投与後中止したが、3例に再燃を認めた。2例は膵炎を再燃し、1例は後腹膜線維症を発症した。膵炎を再燃した1例はMRSA敗血症を併発し診断から45カ月目に死去した。維持投与を継続している3例中1例で後腹膜線維症を発症した。膵切除を実施した2例中1例は膵炎と硬化性胆管炎を再燃し、残りの1例は硬化性胆管炎を発症した。膵外病変を含め再燃は60% (6/10)にみられ、ステロイドが中止可能で再燃のない経過良好例は20%のみであり、自己免疫性膵炎は予後良好とは言い難い疾患であった。IgG値が2,000 mg/dlを越えて推移する症例はステロイドの再開、増量が必要と考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎はステロイド治療に良好に反応する疾患である。しかしながら、ステロイドを継続投与するか否か、ステロイド中断後の再燃例など、長期予後については必ずしも明らかになっていない。今回の研究目的は自験例自己免疫性膵炎の再燃率、再燃形式、など初回治療後からの長期的な予後を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は診断後2年以上の予後が判明している自己免疫性膵炎10例であった。自己免疫性膵炎の診断基準は2006年に当研究班で改訂されたものを用いた。診断時年齢は平均68.6歳(57~85歳)、男女比は4:1であった。膵炎の広がりとして膵全体に認めたものが6例、限局性に腫瘤を形成したものが4例であった。初回治療としてステロイドを使用したものが8例、初期の症例で膵癌を否定しきれず膵切除を実施したものが2例である。ステロイド治療例は全例良好に反応し、寛解が得られた。

膵炎寛解後、ステロイド維持投与後中止した

ものが5例、継続維持投与しているものが3例であり、膵切除後(ステロイド使用なし)2例を合わせた3群において、その後の臨床経過、再燃率、予後につき検討した。なお、今回の再燃においては膵外病変における再燃も含めた。初回治療からの観察期間は平均55カ月(24~98カ月)であった。

(倫理面への配慮)

治療するにあたり倫理面には十分に配慮し、全症例に対して治療によってもたらされる不利益、危険性について文章と図を使って説明し、インフォームドコンセントが得られた後に実施した。また、本研究による新たな検査は行わなかった。

C. 研究結果

1. 各群の臨床経過

1) ステロイド維持後中止群(表1)

膵炎を2例に後腹膜線維症を1例に再燃した。膵炎を再燃した2例ではステロイド投与期間は4カ月、5カ月であり、中止から14カ月後と2カ月後に再燃した。症例1は中止時のIgG値が2,158 mg/dlと高値であったが、MRSA脊椎炎を併発し

表1 ステロイド維持投与後中止群の臨床経過

症例	年齢/性	再燃	部位	ステロイド			中止時IgG (mg/dl)	再燃時IgG (mg/dl)
				投与期間	維持量 (mg)	中止後再燃 までの期間		
1	69/M	有	膵炎	4M	2.5	14M	2,158	2,737
2	85/M	有	膵炎	5M	2.5	2M	1,894	2,375
3	74/M	有	後腹膜 線維症	8M	2.5	13M	1,643	2,716
4	57/M	なし	/	12M	2.5	24M再燃なし	1,786	1,917 (最終)
5	72/M	なし	/	14M	2.5	21M再燃なし	1,612	2,022 (最終)

表2 ステロイド維持継続群の臨床経過

症例	年齢/性	再燃	部位	ステロイド		IgG値 (mg/dl)	継続の理由
				投与期間	維持量 (mg)		
1	67/F	有	後腹膜 線維症	29M	2.5	再燃時 2,914	PSL 2.5 mg にて もIgG 2,000 mg/dl 以上
2	65/M	なし	/	44M	2.5	2,182	PSL 5→2.5 mg 減量後 IgG 上昇
3	69/M	なし	/	68M	5	1,232	ITP 発症

PSL：プレドニン
ITP：特発性血小板減少性紫斑病

表3 膵切除群の臨床経過

症例	年齢/性	病変部位	再燃	再燃までの 期間	再燃部位	再燃時 IgG (mg/dl)	再燃後 経過
1	60/F	体部 腫瘤	有	45M	膵炎 硬化性胆管炎	3,818	PSL投与維持
2	68/M	体部 腫瘤	有	38M	肝門部 狭窄	2,485	ドレナージのみ で自然寛解

PSL：プレドニン

ており、ステロイド中止を余儀なくされた。その後、MRSA敗血症に陥り自己免疫性膵炎診断から45カ月後に死亡した。症例2は膵炎再燃後ステロイドの再投与を再開したが、診断から63カ月後に他疾患(肺疾患)にて死亡した。症例3はステロイド中止後徐々にIgG値が上昇し、中止から13カ月後に膵は萎縮したままであったが、後腹膜線維症を発症した。その後ステロイドの再投与を行い後腹膜線維症は改善した。再燃のない2例(症例4, 5)は中止後24カ月, 21カ月経過しているが、いずれも無症状であるがIgG値が軽度上昇してきている。

2)ステロイド維持継続群(表2)

1例で後腹膜線維症の再燃を認めた。2.5 mg維持投与でIgG値が2,000 mg/dlを超えて推移していたため、継続投与を実施していたが、初回治療から29カ月後に膵に変化はみられないものの後腹膜線維症を発症した。ステロイドの増量で後腹膜線維症は改善した。症例2ではIgG値が軽度上昇しているため、症例3では途中ITPを発症したため、おのおの44カ月, 68カ月とステロイド継続投与を行っている。

3)膵切除群(表3)

2例とも体部の限局性腫瘤を呈した症例であり膵癌と診断し切除を実施したが、病理組織学的にはリンパ球、形質細胞の細胞浸潤と線維化を

伴い、自己免疫性膵炎に合致する組織像を呈した。2例とも切除後ステロイドは投与されていなかったが、症例1では45カ月後に膵炎と硬化性胆管炎のかたちで再燃し、症例2では肝門部の限局性狭窄像のみを呈した硬化性胆管炎として再燃した。症例1はステロイド投与にて寛解し、維持投与中であり、症例2は胆道ドレナージのみで寛解し、経過観察中である。

2. 再燃率、予後

再燃は膵炎3例(1例は硬化性胆管炎併発)、後腹膜線維症2例、硬化性胆管炎1例の計6例(60%)で認められた。再燃までの期間はステロイド中止群3例が中止からおのおの2カ月、13カ月、14カ月後であり、維持群、膵切除群は診断からおのおの29カ月、38カ月、45カ月後であり、ステロイドを中止して再燃したものは比較的早期に再燃が認められた。再燃後の治療はステロイド治療(再開または増量)が5例、胆道ドレナージのみが1例であり、MRSA感染症でコントロールが不良で死亡した1例を除き、臨床所見の改善が得られた。

D. 考察

自験例における経過より自己免疫膵炎の寛解後の問題点をまとめてみると、①ステロイドを中止すると高頻度(60%)に再燃が認められた、②維持投与中でも再燃した症例がある、③膵に異常はなくとも膵外病変で再燃する症例がある、④初回治療でステロイドを使用しなかった膵切除例2例は全例再燃した、ことなどがあげられる。

自己免疫性膵炎の再燃率は本研究班の西森ら¹⁾の報告では16%(12/73)、岡村ら²⁾は31%(5/16)と報告し、ステロイドを中止したもの、維持投与を実施していたものからも再燃がみられたとしている。ステロイドの投与期間が問題点としてあげられるが、2002年に発表された本症のガイドラインによる治療指針として、初回治療の経口プレドニン開始量(30～40 mg/dl)と維持量(2.5～10 mg/dl)の推奨はあるものの、投与期間や治療の中止については記載がなく、各施設において判断しているのが現状と考える。その中でも本研究班による西森ら¹⁾の全国集計のま

めからは、多くの症例で寛解から再燃までの期間が6～12カ月であったことより維持投与期間は6～12カ月を妥当とし、長期投与による副作用もあり、維持投与後中止が望まれるとしている。自験例では中止した5例中3例に再燃を認めたが、ステロイド維持投与期間が4カ月、5カ月、8カ月と比較的短期であったことが、再燃率が高かったことの一因とも考えられた。逆にステロイド維持投与期間29カ月目に再燃した症例もあり、寛解後は厳重な経過観察が必要と考えられ、IgG値が無症状であっても上昇してくるような症例ではステロイドを再開したほうがよい可能性が示唆される。

自己免疫性膵炎では膵外病変も併発してくることが知られており、頻度が多いものとして硬化性胆管炎、後腹膜線維症、硬化性唾液腺炎などがある³⁾。自験例の再燃形式において膵臓は萎縮したままで膵炎の所見はみられないものの、後腹膜線維症を発症したものが2例と硬化性胆管炎を発症したものが1例みられた。後腹膜線維症の2例はステロイドを中止した後が1例と、2.5 mgで維持中に発症したものが1例であり、いずれも高IgG血症を伴っており、ステロイドの再投与、増量において改善が認められた。これらのことより自己免疫性膵炎寛解後は膵の画像所見のみならず全身的な経過観察が必要であることが示唆され、経過中IgG値が再上昇する症例では膵外病変としてしられている諸臓器もあわせて検索する必要がある。

自験例ではステロイド治療中にMRSA脊椎炎を発症し、その後感染症のコントロールがつかずMRSA敗血症に陥り、診断から45カ月後に死亡した症例を経験した。本疾患に対してはステロイド治療が第一選択であることはコンセンサスが得られているが、カリニ肺炎などの日和見感染症などの報告⁴⁾もあり、ステロイド投与に関しては当然ながら厳重な管理が必要である。

E. 結論

自己免疫性膵炎自験10例の寛解後の再燃率は、平均観察期間55カ月で60%と高率であった。ステロイドが中止可能で再燃のない経過良好例は20%のみであり、自己免疫性膵炎は予後良好

とは言い難い疾患であった。腓外病変のみの再燃例もあり、寛解後も全身諸臓器を含め、嚴重に観察していく必要がある。

F. 参考文献

1. 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞. 自己免疫性腓炎の治療—厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性腓疾患調査研究班の自己免疫性腓炎の治療に関するコンセンサス—. 腓臓 2005; 20: 343-348.
2. 岡村圭也, 宮川宏之, 須賀俊博, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 大橋広和. 自己免疫性腓炎の長期予後—自然緩解例・再燃例—. 胆と腓 2005; 26: 787-792.
3. 平野賢二, 谷口 誠, 田川一海, 伊佐山浩通, 多田 稔, 川邊隆夫, 小俣政男, 片本哲郎, 中田 良, 川瀬建夫. 自己免疫性腓炎の腓外病変. 胆と腓 2005; 26: 761-768.
4. 西野隆義, 土岐文武, 大井 至, 小山裕康, 白鳥敬子. 自己免疫性腓炎におけるプレドニゾロン(PSL)経口治療の有用性と問題点. 腓臓 2004; 19: 40-50.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 中村雄太, 芳野純治, 乾 和郎, 若林貴夫, 奥嶋一武, 三好広尚, 小林 隆, 神谷直樹, 内藤岳人, 木村行雄, 野村幸伸, 服部信幸, 近石敏彦, 服部昌志, 鎌田倫子, 中井喜貴, 塩田國人, 三沢大介, 磯部 祥, 友松雄一郎, 小坂俊仁. 自己免疫性腓炎における腓管像の検討—分枝腓管所見を中心に. 第71回日本消化器内視鏡学会総会, 東京 2006年5月14-16日
 - 2) 塩田國人, 芳野純治, 乾 和郎, 奥嶋一武, 三好広尚, 中村雄太, 内藤岳人, 服部昌志. 自己免疫性腓炎の治療経過におけるステロイド内服量における検討. 第48回日本消化器病学会大会, 札幌 2006年10月11-13日

H. 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

自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の検討

研究報告者 川 茂幸 信州大学健康安全センター 教授

共同研究者

浜野英明, 新倉則和, 村木 崇, 尾崎弥生, 清澤研道 (信州大学医学部消化器内科)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎は膵腫大, 膵管の不整狭細像を呈する特異な膵炎であり, 血清IgG4の上昇が特徴である。また多彩な膵外病変の合併が報告されており, 本疾患の病態が全身性疾患の視点から検討されるようになった。しかし膵外病変の実態については十分解明されておらず不明な点が多いので, 今回詳細を検討した。64例の自己免疫性膵炎患者について, 5種の膵外病変の頻度, 分布, 臨床的特徴, 病理所見について検討した。頻度が最も多かったのは肺門リンパ節腫大(80.4%)で, 以下膵外胆管病変(73.9%), 涙腺・唾液腺病変(39.1%), 甲状腺機能低下症(22.2%), 後腹膜線維症(12.5%)の順であった。肺門リンパ節腫大, 涙腺・唾液腺病変を有する症例は, 有さない症例と比較して有意に血清IgG4値が高値であり, 活動性の高い病態と考えられた。また膵外病変が多いほど血清IgG4値が高い傾向があり, 膵外病変数が多い症例は活動性の高い病態と考えられた。膵外病変組織は膵病変と同様の病理変化を呈し, 膵外病変もステロイド治療に良好に反応することより, 膵病変と膵外病変は背景に共通の病態が存在すると考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は高齢者, 男性に好発し, 膵腫大, 膵管の不整狭細像を呈する特異な膵炎である。血清IgG4の上昇が特徴的で, 自己免疫学的機序が背景に存在すると考えられる^{1~5)}。一方, 本疾患にはさまざまな膵外病変が合併することが報告されている。代表的なものとして涙腺・唾液腺炎, 硬化性胆管炎があり, 以前はSjögren症候群, 原発性硬化性胆管炎の合併と考えられていた^{2,3,6,7)}。しかしこれらの病変の病理組織像は膵組織と同様の所見を呈し, またステロイド治療に良好に反応することより, 膵病変と同様の病態が生じていると考えられるようになってきた。さらにこれら以外にも後腹膜線維症⁸⁾, 肺門リンパ節腫大⁹⁾, 甲状腺機能低下症¹⁰⁾, 尿細管間質性腎炎¹¹⁾, 前立腺炎¹²⁾, 下垂体炎¹³⁾, 乳腺・肺・肝臓の炎症性偽腫瘍¹⁴⁾などが報告されてきた。病変が全身諸臓器に及ぶことが明らかとなってきて, 自己免疫性膵炎を包括する全身性疾患の存在が想定されるようになってきた。しかし, これらの報告は症例報告もしくは特定の病変に限定しており, 自己免疫性膵炎に合併

する膵外病変の正確な頻度や分布, 臨床的特徴については検討されたものは少ない¹⁵⁾。これらを明らかにすることで本疾患の病態をより明らかにすることができ, さらに膵外病変を手がかりに本疾患を正確に診断することが可能となる。本研究ではわれわれの施設で経験した多数例の自己免疫性膵炎を対象に膵外病変の正確な分布, 頻度, 臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は信州大学医学部附属病院ならびに関連施設にて, 1994年9月~2005年6月の期間に, 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準により診断された自己免疫膵炎患者64例で男性53例, 女性11例, 年齢38~79歳(中央値62.4歳)である。調査対象は涙腺・唾液腺炎, 甲状腺機能低下症, 肺門リンパ節腫大, 硬化性胆管炎, 後腹膜線維症の5病変である。涙腺・唾液腺炎は理学所見, CT, MRIで腫大所見, ガリウムシンチグラフィで同部位への集積により診断した。甲状腺機能低下症はTSH上昇で診断し, T4低下の有

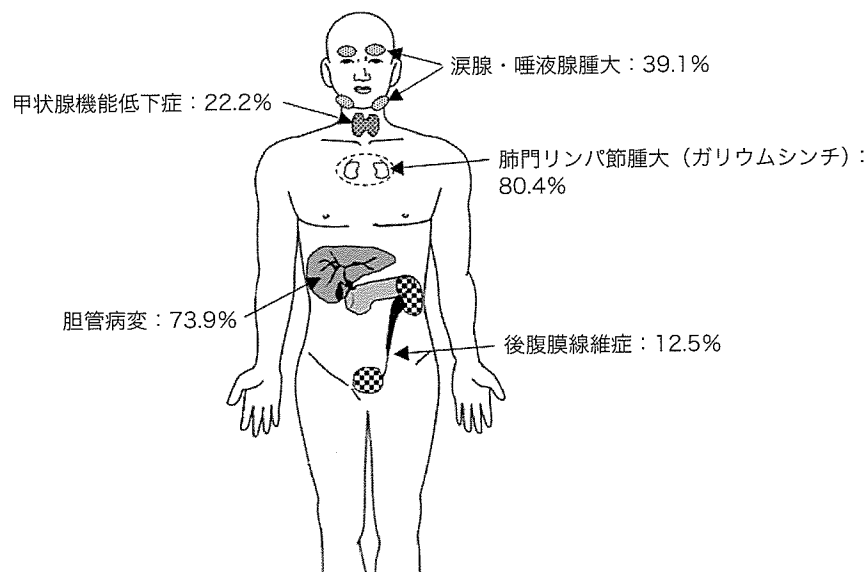


図1 自己免疫性膵炎に合併する膵外病変の頻度

無で clinical, subclinical に分類した。抗サイログロブリン抗体，抗TPO抗体を測定した。肺門リンパ節腫大は thin sliced CTでの腫大所見，ガリウムシンチグラフィーで同部位への集積で診断した。胆管病変は胆管造影で硬化性病変，EUS, IDUS, CTにて胆管壁の肥厚所見により診断した。膵内胆管狭窄は除外した。後腹膜線維症はCTにて後腹膜腔の線維性肥厚，動脈壁の肥厚所見により診断した。一般血液検査以外に血清IgG4値を測定した。

統計解析は，Chi-square analysis, Fisher's exact test, Mann-Whitney test, Kuskal-Wallis method, Bonferroni method, Wilcoxon matched-pairs signed rank 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十分説明し，承諾書を得て施行した。

(倫理面への配慮)

対象は1994年9月～2005年6月の期間に診断された自己免疫性膵炎患者の臨床データであり，遺伝子検体の検討は含まれておらず，特に倫理面には問題ないと判断した。

C. 研究結果

5種類の病変で最も頻度が高かったのは肺門リンパ節腫大(80.4%)で，以下胆管病変(73.9%)，涙腺・唾液腺病変(39.1%)，甲状腺機能低下症

(22.2%)，後腹膜線維症(12.5%)の順であった(図1)。

涙腺・唾液腺病変は64例中25例に認められ(39.1%)，涙腺腫大は8例(12.5%)，唾液腺腫大は23例(25.9%)，両者ともに認められたのは9例(9.4%)であった。腫大は対称性で両病変ともステロイド治療後に著明に縮小した。病理所見では膵組織と同様，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た。ほとんどが膵病変と同時に発症したが，1例が膵病変に15年先行し，1例が膵病変後3年で認められた。

TSH上昇を呈した甲状腺機能低下症は54例中12例(22.2%)に認められた。T4低下を呈した clinical hypothyroidismは9例，T4正常の subclinical hypothyroidismは3例であった。抗サイログロブリン抗体陽性例は18例(33.3%)，抗TPO抗体陽性例は10例(18.5%)，いずれかが陽性例は22例(40.7%)であった。明らかな甲状腺腫大を認める症例や Riedel's thyroiditis 合併は認めなかった。

肺門リンパ節腫大は51例中41例(80.4%)に認められ，ステロイド治療により著明に縮小消失した。3例が胸部X-Pにて明らかなBHLを認めサルコイドシスと診断されていた。しかしこれらの症例では血清ACE値の上昇は認めなかった。

胆管病変(膵外胆管)は46例中34例(73.9%)に認められた。胆管造影で硬化性病変を認めたのは17例(26.6%)，EUS, IDUSにて壁肥厚を認め

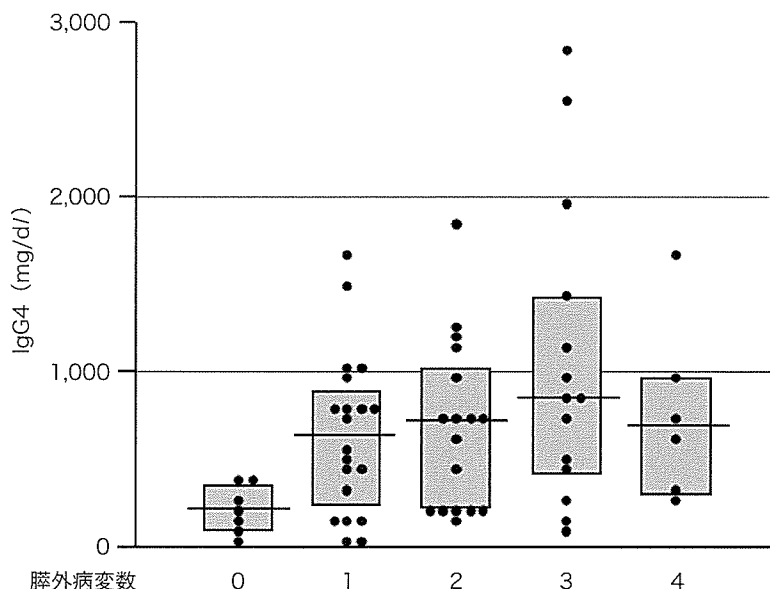


図2 自己免疫性膵炎の脾外病変数と血清IgG4値

たのが34例であった(73.9%)。胆管壁生検組織には膵組織と同様、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た。

後腹膜線維症は64例中8例(12.5%)に認められ、全例男性で尿管狭窄による水腎症もしくは大動脈壁肥厚を認めた。6例が膵病変に先行し、2例が後に発生した。

これらの脾外病変の有無で血清IgG4値を比較したが、涙腺・唾液腺病変、肺門リンパ節腫大合併例は非合併例に比較して有意にIgG4値が高かった。しかし甲状腺機能低下症合併例、胆管病変合併例、後腹膜線維症合併例では非合併例に比較して血清IgG4値に有意差を認めなかった。

5病変合併例はなく、4病変合併は6例(9.4%)、3病変合併は14例(21.9%)、2病変合併は17例(26.6%)、1病変合併は20例(31.3%)、合併病変なしは7例(10.9%)であった。合併病変数が多くなるに従って血清IgG4値が高くなる傾向があり、合併病変なし群と3病変合併群で有意差を認めた(図2)。

D. 考察

Sjögren症候群や原発性硬化性胆管炎などの合併が自己免疫性膵炎の合併症として報告されてきた^{2,3,6,7)}。今回の検討では最も頻度の高い合併病変は肺門リンパ節腫大であった。しかし頻度については、検索する方法により感度が異なる

ことが予想され、5種の病変について今回とは異なった方法で検索し診断すれば異なった結果となることが予想される。

肺門リンパ節腫大は最も頻度の高い脾外病変であった⁹⁾。ガリウムシンチグラフィ所見はサルコイドシスと類似しており、3例で胸部X線写真でも明らかなBHLを認めた。ステロイド治療に良好に反応する点、血清ACE値が正常である点で両者の鑑別が可能と考えられる。ガリウムシンチグラフィが施行できない場合でもthin sliced CTにより検出可能であった。肺門リンパ節腫大を合併した例は非合併例に比較して血清IgG4値が有意に高値であり、活動性の高い病態を反映していると考えられた。

胆管病変に関して、膵内胆管狭窄は膵腫大の二次的な所見とも考えられるので除外した。胆管造影で脾外胆管の硬化性病変は17例(26.6%)に認められた。しかしEUS、IDUSによる胆管壁の肥厚所見を含めると73.9%に認められた。これらの病変は胆道系の悪性疾患、原発性硬化性胆管炎との鑑別が必要であり、胆管壁の生検にてIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤が存在すること、ステロイド治療に良好に反応することが鑑別に有用である¹⁰⁾。またこれら胆管病変が膵病変と異時性に出現する場合には原発性硬化性胆管炎との鑑別がさらに困難となる。

涙腺・唾液腺腫大は、以前はSjögren症候群の合併と考えられていたが、ほとんどの腫大が対

称性で、IgG4陽性形質細胞の著明な浸潤が認められること、ステロイド治療に良好に反応すること、SS-A, SS-B抗体が陰性より異なった病態と考えられた。従来Mikulicz病と診断された病態に相当すると考えられた¹⁶⁾。涙腺・唾液腺病変を合併した例も非合併例と比較して血清IgG4値が有意に高値であり、活動性の高い病態を反映していた。

甲状腺病変については組織所見の検討がされていないので、IgG4陽性形質細胞の浸潤が存在するか不明である。甲状腺病変非合併例と比較して血清IgG4値が高値となることはなく、またステロイド治療により著明な改善は認められないので、膵病変と同様な病態が存在する確証はない。また抗サイログロブリン抗体、抗TPO抗体が陽性となることより橋本病が合併した可能性は否定できないが、橋本病とは年齢、性などの点で異なる。IgG4値に差がないこと、ステロイド治療の反応性が悪いことは、慢性期の病態を反映している可能性がある¹⁰⁾。

膵外病変の合併数が多いほど血清IgG4値が高い傾向にあり、合併病変が多い病態は活動性が高いと考えられた¹⁵⁾。今回の検討で膵外病変組織は膵病変と同様の病理変化を呈し、膵外病変もステロイド治療に良好に反応することより、膵病変と膵外病変は背景に共通の病態が存在すると考えられた。さらに自己免疫性膵炎はIgG4が関連する全身性疾患の膵病変である可能性が示唆された。

E. 結論

自己免疫性膵炎には多様な膵外病変が存在し、これらは膵病変と共通の病態を背景に有すると考えられる。膵外病変の認識は本疾患の診断に有用である。

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. 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.
3. 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.
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: 732–738.
5. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis: Academic Press 2006; 779–786.
6. Nakano S, Takeda I, Kitamura K, Watahiki H, Iinuma Y, Takenaka M. Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjögren's syndrome. *Am J Dig Dis* 1978; 23: Suppl: 75S–79S.
7. Nakazawa T, Ohara H, Yamada T, Ando H, Sano H, Kajino S, Hashimoto T, Nakamura S, Ando T, Nomura T, Joh T, Itoh M. Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 625–630.
8. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403–1404.
9. 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: 20–25.
10. Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Muraki T, Yoshizawa K, Sakurai A, Ota M, Kawa S. High Prevalence of Hypothyroidism in Patients with Autoimmune Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1052–1057.
11. Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C,

Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 474–476.

12. Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, Takazakura E, Koizumi H, Takagawa K. IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2006; 45: 897–901.
13. van der Vliet HJ, Perenboom RM. Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis. *Ann Intern Med* 2004 Dec 7; 141: 896–897.
14. Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Tsuneyama K, Haratake J, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Morimoto H, Miwa A, Uchiyama A, Portmann BC, Nakanuma Y. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1193–1203.
15. Ohara H, Nakazawa T, Sano H, Ando T, Okamoto T, Takada H, Hayashi K, Kitajima Y, Nakao H, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 232–237.
16. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Shinomura Y, Imai K. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* . 2005; 44: 227–234.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamano H, Kawa S. Are there any other organs in which autoimmune pancreatitis-associated lesions remain to be identified? *Intern Med* 2006; 45: 883–884.
- 2) Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and Distribution of Extra-Pancreatic Lesions Complicated with Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006;

41: 1197–1205.

- 3) Matsuda M, Hamano H, Yoshida T, Gono T, Uehara T, Kawa S, Ikeda S. Seronegative Sjogren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 117–119.
- 4) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis, Academic Press 2006; 779–786.

2. 学会発表

- 1) 浜野英明, 越知泰英, 川 茂幸. 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, 病理学的鑑別 第92回消化器病学会総会, 小倉 2006年4月20–22日
- 2) 尾崎弥生, 村木 崇, 浜野英明, 新倉則和, 越知泰英, 清澤研道, 川 茂幸. 6年間の経時変化を追えた自己免疫性膵炎の一例, 第37回日本膵臓学会大会, 横浜 2006年6月29–30日

H. 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関連硬化性唾液腺炎と自己免疫性膵炎の病理組織学的相違点

研究報告者 能登原憲司 倉敷中央病院病理検査科 部長

共同研究者

和仁洋治, 津嘉山朝達（倉敷中央病院病理検査科）

【研究要旨】

IgG4関連硬化性唾液腺炎(IgG4-related sclerosing sialadenitis; 以下IG4-SS)は、自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; 以下AIP)に合併してみられる特異な唾液腺病変で、IG4-SSとAIPの病理組織像は類似しているといわれる。私たちはIG4-SS 11例、AIP 10例の切除例を用い、両者の組織像の比較検討を行った。IG4-SSとAIPの組織像は、リンパ球、形質細胞浸潤の強い線維化巣の形成という点で類似していたが、両者には相違点もみられた。IG4-SSでは、唾液腺小葉内にリンパ球、形質細胞の著明な浸潤とリンパ濾胞の豊富な形成がみられ、線維化はそれを取り巻くように小葉間に形成されていた。唾液腺導管には炎症所見は乏しかった。一方AIPでは、小葉内には浮腫、あるいは炎症細胞浸潤を伴う線維化巣が認められ、後者は小葉間にみられる同様の炎症性病変と連続性を有していた。膵管にも、同様の組織像からなる強い炎症所見がみられた。このような組織像の違いをきたす理由は明らかではないが、両者の違いを認識しておくことは病理診断上重要であるとともに、AIPやIG4-SSの病因を考えていく上でも興味深い。

A. 研究目的

IgG4関連硬化性唾液腺炎(IgG4-related sclerosing sialadenitis; IG4-SS)は、自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; 以下AIP)に合併する膵外病変の1つである^{1~4)}。病理組織像はAIPに類似しており、IgG4陽性形質細胞の増加がみられると報告されている⁵⁾。AIP患者以外にも発生することがあり、従来Kuttner腫瘍、Mikulicz病と呼ばれていた病変の、少なくとも一部はこれに相当すると考えられている^{5,6)}。私たちはIG4-SSの組織像はAIPに類似しているものの、両者には相違点もあると感じ、この点を明らかにする目的で以下の検討を行った。

B. 研究方法

切除術の施行されたIG4-SS 11例とAIP 10例を対象とした。H&E染色標本を再検討し、免疫染色にてIgG1, IgG4を染色した。IG4-SSはいずれも、腫瘍が疑われて切除された顎下腺で、唾石症の合併はなく、免疫染色にて多数のIgG4陽性形質細胞が確認された。IG4-SSの中で、AIP合併例は1例のみであった。AIP 10例はいずれ

も、病理学的にはlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitisに相当する病変であった。

(倫理面への配慮)

この研究はすべて、倉敷中央病院病理検査科の中で、個人情報保護に配慮を払いながら行われた。この研究は過去に切除された検体を用いる後向き研究で、研究対象者に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

IG4-SSとAIPは、組織学的にリンパ球、形質細胞浸潤の強い線維化を形成する点で類似していたが、相違点も明らかとなった。小葉内病変を比較すると、AIPでは浮腫、炎症細胞浸潤を伴った線維化巣がみられ、後者は小葉周囲から膵周囲脂肪組織にみられる同様の炎症性病変と連続性を示していたのに対し(図1)、IG4-SSでは全例で、多数のリンパ濾胞の発達を伴う高度の炎症細胞浸潤が認められ、線維化は小葉間に強くみられた(図2)。リンパ濾胞の形成は、AIPでは小

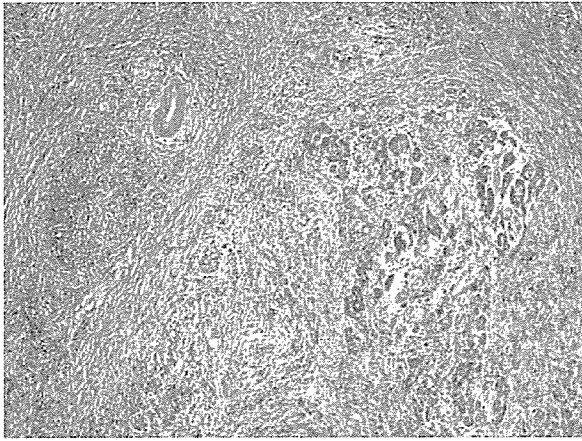


图 1

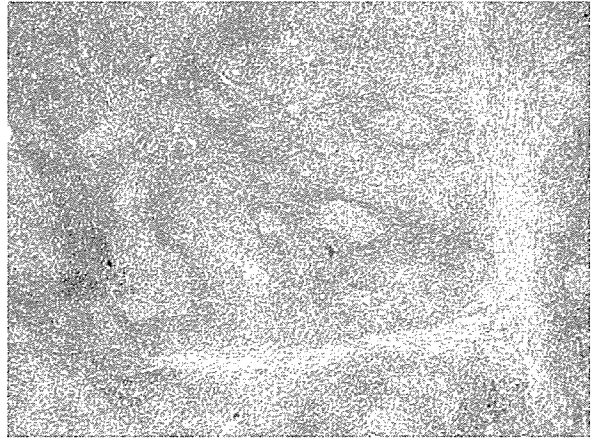


图 2

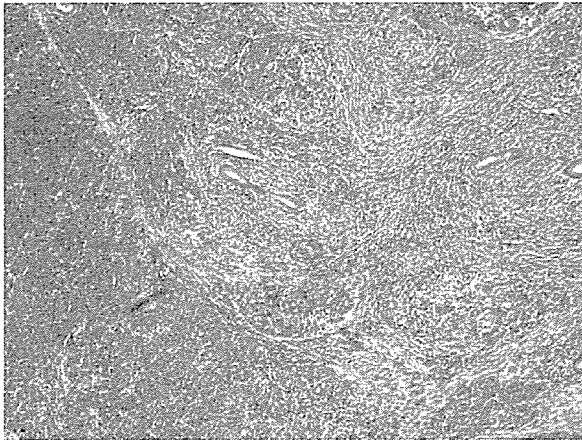


图 3

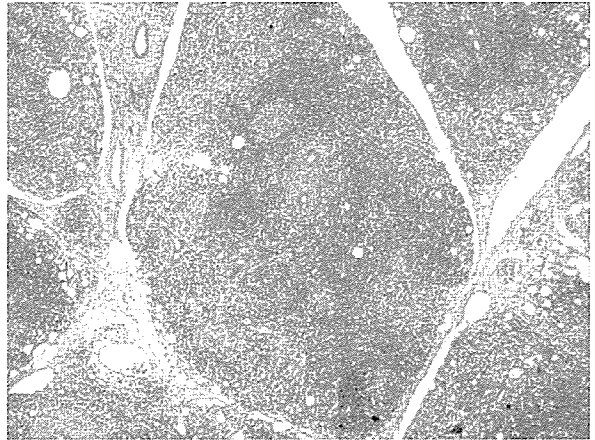


图 4

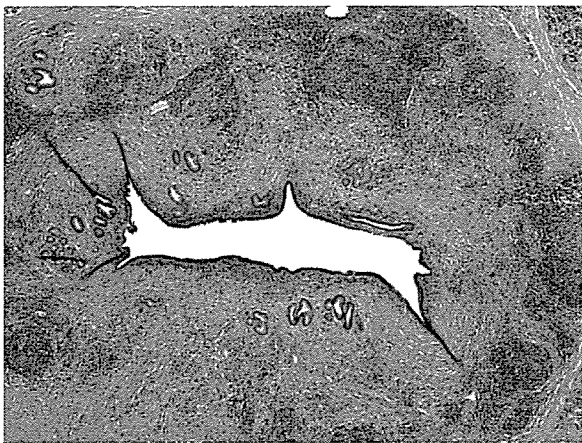


图 5

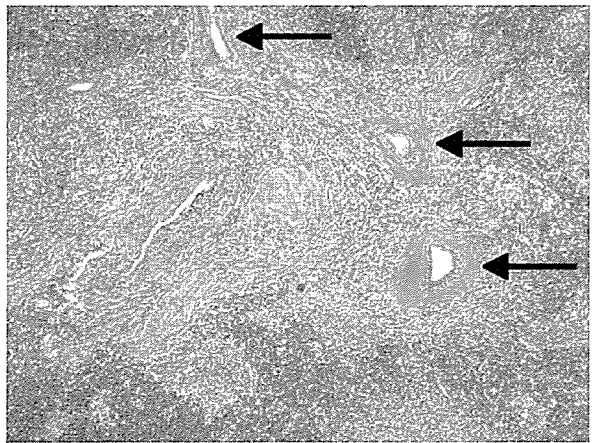


图 6

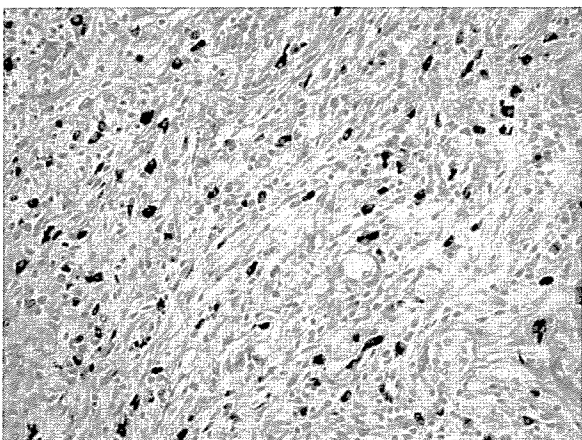


图 7

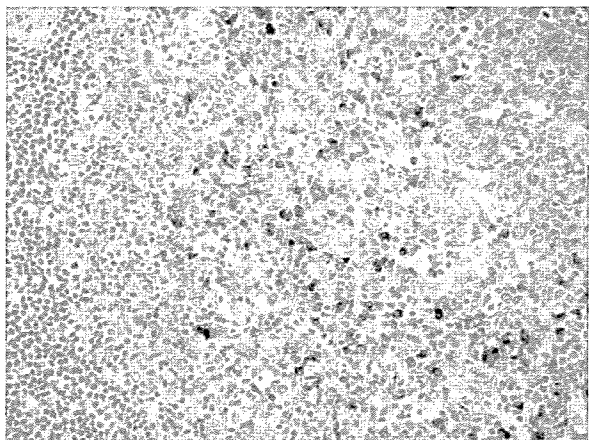


图 8

葉内にみられることはなく、小葉間結合組織や膵周囲脂肪組織において一部の症例でみられるのみで、しかもその発達の程度はIG4-SSよりも弱かった。病変の辺縁部においては、AIPでは結合組織に沿って線維化巣が進展していたが(図3)、IG4-SSでは線維化を欠く、小葉内への高度の炎症細胞浸潤がみられた(図4)。AIPの膵管壁には、リンパ球・形質細胞の浸潤を伴う線維化巣が認められたが(図5)、IG4-SSでは唾液腺導管壁に炎症所見はみられなかった(図6)。IgG4陽性形質細胞は、AIP、IG4-SSいずれにおいても多数みられ、IgG1陽性細胞と同等数以上存在していたが、AIPでは線維化巣内に多数存在していたのに対し(図7)、IG4-SSではリンパ濾胞明中心内に存在している形質細胞にも、多数陽性所見が認められた(図8)。

D. 考察

AIPに唾液腺炎が合併することはよく知られている^{1~4)}。このような唾液腺病変は硬化性唾液腺炎と呼ばれることが多い。HamanoらはAIP患者において高IgG4血症がみられ⁷⁾、また病変内ではIgG4陽性形質細胞が増加していると報告しているが⁸⁾、AIPに合併する硬化性唾液腺炎においてもIgG4陽性形質細胞の増加が報告されており、また同様の病理学的所見を示す唾液腺炎はAIPを伴わないで発生することも知られている⁵⁾。このような唾液腺炎は臨床病理学的に極めて特異なものであり、従来、Kuttner腫瘍、Mikulicz病と呼ばれていたものの少なくとも一部はこれに相当すると考えられている^{5,6)}。

IG4-SSとAIPは、組織学的にリンパ球、形質細胞浸潤の強い線維化を形成する点、IgG4陽性形質細胞が多数認められる点で類似しているが、今回の検討で相違点も明らかとなった。AIPではリンパ球、形質細胞の強い浸潤を伴った線維化巣が膵小葉、小葉間結合組織、膵周囲脂肪組織、膵管、静脈(閉塞性静脈炎)、総胆管(硬化性胆管炎)に認められる⁹⁾。炎症細胞浸潤は線維化巣内に顕著である。リンパ濾胞の形成は時にみられるが、小葉間結合組織、膵周囲脂肪組織内に形成されることが多い。一方、IG4-SSでは唾液腺小葉内にリンパ球、形質細胞の浸潤、リンパ濾

胞の形成が顕著で、この部分に線維化は軽度であるが、小葉間には隔壁状に強い線維化がみられる。リンパ濾胞明中心の中には形質細胞が認められ、IgG4陽性細胞が多い。さらに両者の導管病変を比較すると、AIPの膵管には強い炎症巣が形成されているが、IG4-SSの唾液腺導管には炎症所見はみられない。

このような組織学的相違をきたす理由として、1)膵病変と唾液腺病変における炎症の時相の違い、2)炎症のターゲットが膵と唾液腺では異なっている可能性、などが考えられるが、現時点では結論は下しがたい。AIPやIG4-SSの成因はいまだ不明であるが、それを考えていく上でこのような違いは大変興味深い。また、AIPの疑われる患者で唾液腺炎切除の既往がある場合や、新たに小唾液腺の生検が行われる際には、IG4-SSの組織学的特徴を正しく認識し、的確な診断を下すことにより、AIP診断の一助になると考えられる。

E. 結論

AIPとIG4-SSの病理組織像は、リンパ球、形質細胞の強い浸潤を伴う線維化という点で類似はしているものの、相違点も存在していた。このことは、IG4-SS、AIPの病理診断の上で、またIgG4関連病変の成因を考えていく上で重要であると考えられる。

F. 参考文献

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: 323-326.
2. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904-907.
3. Taguchi M, Aridome G, Abe S, Kume K, Tashiro M, Yamamoto M, Kihara Y, Nakamura H, Otsuki M. Autoimmune pancreatitis with IgG4-positive plasma cell infiltration in salivary glands and biliary tract. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5577-5581.

4. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1197-1205.
5. Kitagawa S, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Minato H, Watanabe K, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Tsuneyama K, Saito K, Haratake J, Takagawa K, Nakanuma Y. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 783-791.
6. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Shinomura Y, Imai K. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 335-340.
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: 732-738.
8. 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.
9. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119-1127.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) Notohara K, Wani Y, Tsukayama C. IgG4-related sclerosing sialadenitis is histologically distinct from other types of sialadenitis. 95th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Atlanta, GA, USA, February 11-17, 2006

H. 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関連リンパ節病変の病理学的検討

研究報告者 能登原憲司 倉敷中央病院病理検査科 部長

共同研究者

藤澤真義（姫路赤十字病院検査部）

和仁洋治，津嘉山朝達（倉敷中央病院病理検査科）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)の患者ではリンパ節腫大を合併することがあるが、このようなリンパ節病変が病理組織学的にIgG4関連病変であると診断可能か、さらにAIPやその関連病変を伴わないで発生することがあるのか、明らかではない。私たちは反応性、炎症性と診断されたリンパ節生検253例を組織形態学的、免疫組織化学的に検討し、8病変をIgG4関連リンパ節病変と診断した。組織学的には、リンパ濾胞過形成を特徴とするグループ(リンパ濾胞型；6例)と、形質細胞増生を主体とするグループ(形質細胞型；2例)に分類された。6例で好酸球浸潤を伴い、3例では被膜における線維化、リンパ球・形質細胞浸潤を認めた。臨床像はAIPに類似し、高齢男性に多く、高 γ -グロブリン血症が高頻度にみられ、2例ではステロイドが著効した。このような病変をIgG4関連病変と認識できれば、AIPや他の関連病変の診断の助けとなる。この中には、AIPやその関連病変を伴わない症例も存在したが、このような場合も将来、AIPやその関連病変を発症する可能性があり、経過観察が必要と思われる。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis；以下AIP)に合併して、硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などの膵外病変が発生すること^{1,2)}、またこれらの病変はAIPの合併なしでも発生しうることが報告されている。AIPの合併病変としてリンパ節腫脹も報告されているが^{2,3)}、このようなリンパ節病変が病理組織学的にIgG4関連病変であると診断可能か、またAIPやその関連病変を合併しないで発生することがあるのか、明らかではない。私たちはこの点を明らかにする目的で、以下の検討を行った。

B. 研究方法

倉敷中央病院にて反応性あるいは炎症性と診断されたリンパ節生検253例を再検討した。AIPやその関連病変を有する症例は除外した。AIPに伴ってみられるリンパ節腫大の病理学的特徴として、リンパ濾胞、形質細胞の過形成が報告されている。AIPおよびIgG4関連硬化性唾液腺炎切除例を用い、あらかじめ行った私たちの検討においても、リンパ節の組織学的所見は同様で

あった。そこで、検討対象としたリンパ節のうち、リンパ濾胞過形成、あるいは形質細胞増生を所見の主体とするものを組織学的にスクリーニングした。選ばれた症例についてはIgG1、IgG4の免疫染色を行い、IgG4陽性形質細胞が、1)多数(強拡大視野あたり平均10個)、かつ、2) IgG1陽性細胞と同等数以上、認められたものをIgG4関連リンパ節病変とした。

(倫理面への配慮)

この研究はすべて、倉敷中央病院病理検査科の中で、個人情報保護に配慮を払いながら行われた。この研究は過去に切除された検体を用いる後向き研究で、研究対象者に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

8例がIgG4関連リンパ節病変と診断された。うち6例は著明なリンパ濾胞過形成の所見を示し(リンパ濾胞型)、明中心内、濾胞間にはさまざまな程度の形質細胞増生を伴っていた(図1ー

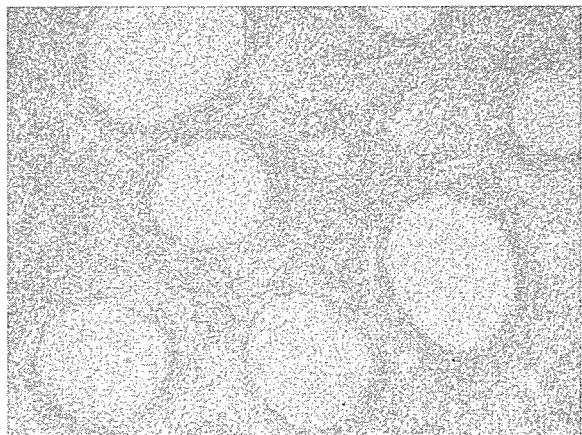
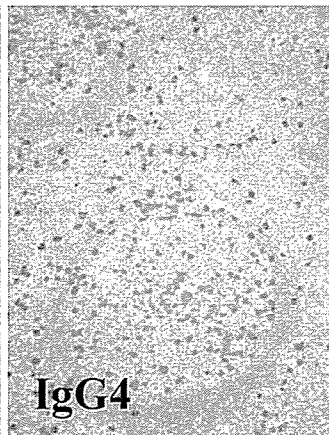
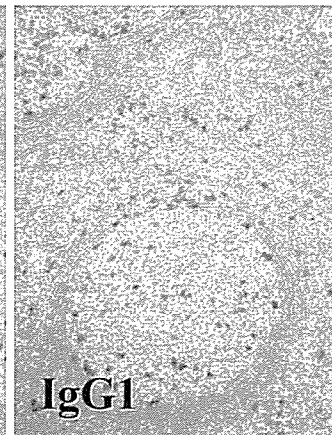


图1



IgG4

图2



IgG1

图3

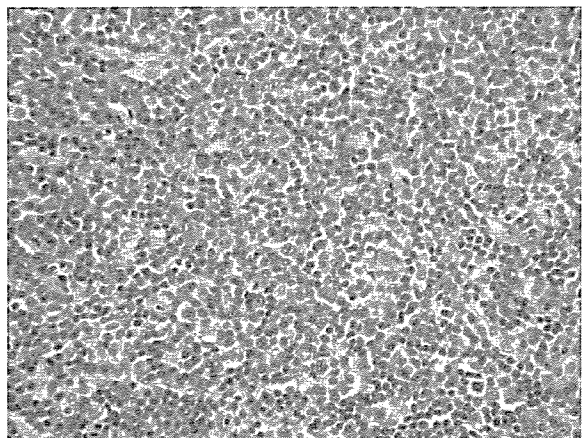
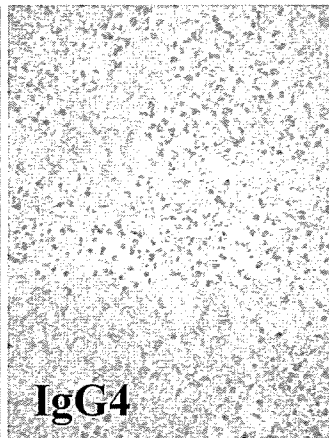
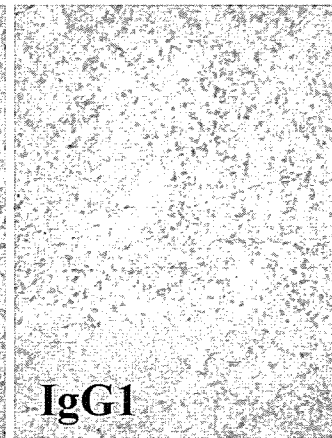


图4



IgG4

图5



IgG1

图6

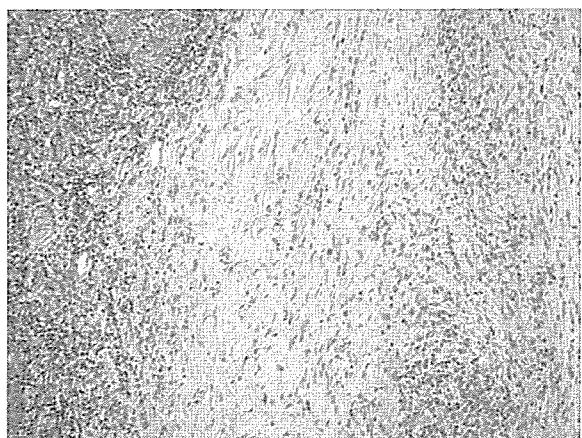


图7

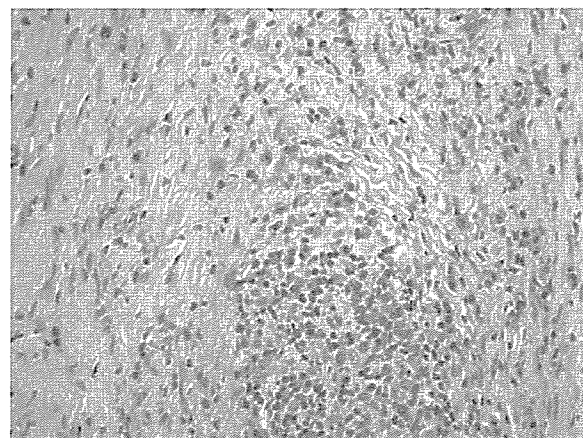


图8

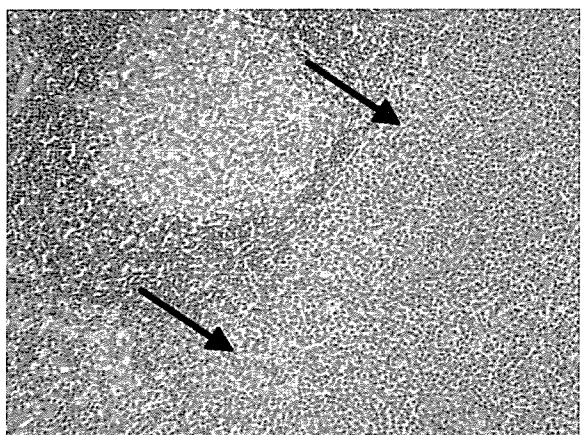


图9

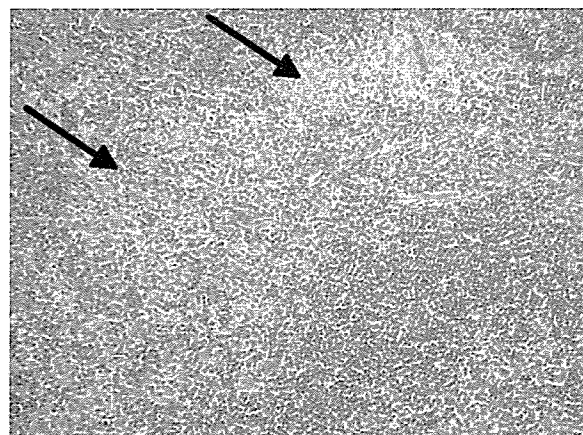


图10

3; 図2はIgG4, 図3はIgG1の免疫染色). 2例は形質細胞増生の所見を示し(形質細胞型), この群はリンパ濾胞過形成の群に比べ, 生検されたリンパ節が小さかった(図4-6; 図5はIgG4, 図6はIgG1の免疫染色). 3例では被膜の一部に, 線維化とリンパ球・形質細胞の浸潤がみられ, この所見はAIPの組織所見に類似していた(図7, 図8). リンパ濾胞型では, 6例中5例に好酸球浸潤が認められ, 1例ではそれが極めて顕著であり(図9), また2例は濾胞周囲に一部, 肉芽腫が認められた(図10). 臨床的には, 年齢の中間値は61歳(37~70歳), 男性6例, 女性2例であった. リンパ節腫大の部位は, リンパ濾胞型では5例が頸部, 1例が腋窩で, 形質細胞型ではいずれも全身リンパ節腫脹であった. 慢性関節リウマチ, 原因不明の肺炎, 硬化性唾液腺炎(リンパ節生検の後)の合併がそれぞれ1例ずつに認められたが, その他の症例では目立った合併病変はなかった. 高 γ -グロブリン血症は6例中5例にみられた. 2例ではステロイド投与が行われ, 著効を示した.

D. 考察

AIPおよびその関連病変にリンパ節腫脹を合併することがある. Kamisawaらは25例のAIP患者の中で, 4例に頸部リンパ節腫脹が, 開腹術の行われた8例のうち5例に腹部リンパ節腫脹が認められたと報告している¹⁾. Hamanoらは, AIP患者の約80%に肺門リンパ節腫脹が認められ, このような患者では血中IgG4値がより高値であると報告している^{2,3)}.

今回の私たちの検討で, IgG4関連リンパ節病変には, リンパ濾胞の過形成を主体とするリンパ濾胞型と, 形質細胞の著明な増生を主体とする形質細胞型が存在することが明らかとなった. これらはいずれも, 非特異的なリンパ節の変化ではあるが, さらにAIP同様, 好酸球浸潤を伴う例や, 被膜の一部に線維化とリンパ球・形質細胞浸潤からなる, AIP類似の所見がみられる例もある. 臨床像もAIPに類似し, 高齢男性に多く, 高 γ -グロブリン血症が高頻度にみられ, 2例ではステロイドが著効した. このようなリンパ節病変がIgG4関連病変の1つである可能

性が示唆される. このようなリンパ節病変は従来, リンパ濾胞過形成⁴⁾, 形質細胞型 Castleman病, idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with hypergammaglobulinemiaなどと診断されていた可能性があり, 今後これらの概念の整理が必要になると考えられる.

Kazumoriらは, 硬化性胆管炎に全身リンパ節腫脹を合併した1例を報告している⁵⁾. リンパ節生検にみられた所見はリンパ濾胞過形成で, IgG4関連リンパ節病変のリンパ濾胞型に類似している. リンパ節腫大を伴うAIPあるいはその関連病変では悪性リンパ腫も鑑別に挙がるため, リンパ節生検が行われることも多いと思われるが, その際に, 悪性リンパ腫の除外のみならず, IgG4関連リンパ節病変と診断できれば, AIPあるいはその関連病変自体の診断の一助にもなる. また, IgG4関連リンパ節病変が, AIPやその関連病変を伴わないで生じることも明らかとなったが, このような症例のうち1例は, 後に硬化性唾液腺炎を合併した. IgG4関連リンパ節病変と診断された場合には, AIPやその関連病変の合併を念頭に置き, 精査, 経過観察する必要がある.

E. 結論

IgG4関連リンパ節病変の病理学的特徴を報告した. リンパ濾胞あるいは形質細胞の過形成が主体で, 好酸球浸潤や被膜の線維性炎症もみられた. 臨床像はAIPと共通し, 高齢男性に多く, 高 γ -グロブリン血症が高頻度にみられ, 2例ではステロイドが著効した. このような病変をIgG4関連病変と認識し, 診断に役立てていく必要がある.

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904-907.
2. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1197-1205.

3. 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: 20–25.
4. Kojima M, Nakamura S, Itoh H, Shimizu K, Murayama K, Iijima M, Hosomura Y, Ohno Y, Yoshida K, Motoori T, Sakata N, Masawa N. Clinical implication of florid reactive follicular hyperplasia in Japanese patients 60 years or older: a study of 46 cases. *Int J Surg Pathol* 2005; 13: 175–180.
5. Kazumori H, Hashimoto T, Akagi S, Adachi K, Watanabe M, Kinoshita Y. Sclerosing cholangitis and systemic lymphadenopathy. *J Gastroenterol* 2001; 36: 429–432.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) Notohara K, Fujisawa M, Wani Y, Tsukayama C. IgG4-related lymphadenopathy: a type of reactive lymphadenopathy that may be etiologically related to autoimmune pancreatitis. 96th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. San Diego, CA, USA, March 24–30, 2007

H. 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