

難治性膵疾患(胆石性膵炎、自己免疫性膵炎、慢性膵炎膵石症)の 診断・治療に関する臨床的検討

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, 中井喜貴, 塩田國人 (藤田保健衛生大学第二教育病院内科)

【研究要旨】

1)胆石性膵炎の臨床像, 2)自己免疫性膵炎の再燃例の臨床像, 3)慢性膵炎膵石症の治療後の予後の臨床的検討を行い以下の結論を得た.

胆石性膵炎に対する早期内視鏡治療は安全な手技であり, 胆石性膵炎が疑われたら, 積極的に実施すべき治療手技と考えられた.

自己免疫性膵炎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いえない難い疾患であった.

慢性膵炎膵石症の治療後の結石再発は37%に認められたが, 長期的に膵外分泌機能は2/3の症例で維持可能であった. 経過観察時は膵臓のみならず全身の悪性腫瘍の発生に注意が必要である.

A. 研究目的

1)胆石性膵炎の臨床像, 2)自己免疫性膵炎の再燃例の臨床像, 3)慢性膵炎膵石症の治療後の予後を明らかにする目的で, 自験例を中心に臨床的検討を行った.

B. 研究方法

1. 胆石性膵炎の臨床像の検討

対象は胆石性膵炎20例であり, 男女比1.2:1, 平均年齢は67歳(45~86歳)であった. 胆石性膵炎の定義は, 急性膵炎のうち胆道系酵素(ALP, γ -GTP)の正常値の2倍以上の上昇を認めるもので, ①総胆管内に結石を画像診断で認めたものを確定例, ②総胆管内結石は認めないものの, 胆嚢結石を有するものをpassed stoneとし, 両者を胆石性膵炎とした. 対象のうち胆石性膵炎確定例は12例, passed stoneは8例であった. 同時期に経験した他の原因による急性膵炎55例と臨床像を比較検討し, 胆石性膵炎の胆嚢所見, 治療成績と予後, 早期内視鏡治療における血清アミラーゼ値の推移を検討した.

2. 自己免疫性膵炎再燃に関する検討

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, 診断時年齢は平均69歳(57~85歳), 男女比は4:1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例をあわせた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.

3. 慢性膵炎膵石症治療後の長期予後

対象は当科で治療した主膵管内結石症94例で, 男女比4.5:1, 平均年齢は55歳(22~78歳)であった. 成因ではアルコール性が69例, 特発性が19例, その他6例であった. 有症状例は81例(86%)であった. 結石の治療法は第一選択としてESWL(水中スパーク方式)を実施し, 自然排石が得られなかったものに内視鏡的治療を

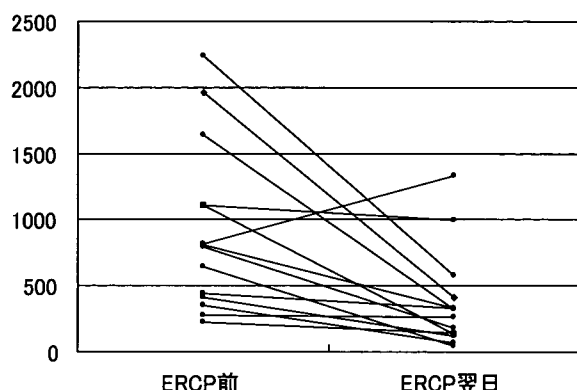


図1 入院3日以内に実施したERCP前後の血清アミラーゼ値の推移

行った。治療後の経過が観察可能であったものは89例であり、平均観察期間は46カ月(3～202カ月)であった。主膵管内結石の消失が得られたものは84例(89%)であった。検討項目として、1)結石の再発、2)治療後の膵外分泌機能の推移、3)生命予後につき検討した。

(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. 胆石性膵炎の臨床像の検討

1)臨床像の比較

他の急性膵炎との臨床像の比較では男女比、発症年齢に差はなく、発症時の白血球数、CRPの炎症反応にも差はみられなかった。血清アミラーゼ値は胆石性膵炎が $1,863 \pm 1,153$ U/l、他の急性膵炎が $1,131 \pm 933$ U/lと胆石性膵炎が有意に上昇していた。

2)胆嚢所見

胆嚢結石を有した13例の結石最大径は5mm未満が10例(77%)、5mm以上が3例(23%)と小結石が多くを占めた。

3)膵炎の重症度

胆石性膵炎では軽症11例(55%)、中等症5例(25%)、重症4例(20%)であり、その他の膵炎との比較では明らかな差はみられなかった。

4)胆管結石の画像診断率

胆管結石を有した12例におけるUS、CTによる結石描出率はUSが33% (4/12)、CTが42% (5/12)でいずれも低率であった。

5)胆石性膵炎の治療

入院72時間以内に実施した14例のERCP前後の血清アミラーゼ値の推移では、1例を除き、検査翌日にはアミラーゼ値の低下がみられた(図1)。アミラーゼ値が上昇した1例も保存的治療で翌々日には改善がみられ、術後に重症度が悪化した症例はみられなかった。

2. 自己免疫性膵炎の再燃の検討

1)各群の臨床経過

ステロイド維持後中止群5例では膵炎を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。再燃のない2例は中止後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。

ステロイド維持継続した3例中1例で後腹膜線維症の再燃を認めた。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。

膵切除が行われた2例とも切除後ステロイドは投与されていなかったが、1例は45カ月後に膵炎と硬化性胆管炎の形で再燃し、残りの1例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。

2)再燃率、予後

再燃は膵炎3例、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。

3. 慢性膵炎の長期予後

表1 早期結石再発因子の検討(n=84)

独立因子	従属因子	再発 OR (95%信頼区間)
主膵管狭窄		38.5 (3.6-43.4)
膵萎縮		0.9 (0.4-4.6)
びまん性分子内結石		1.0 (0.6-8.3)
アルコール摂取		0.9 (0.3-3.1)
喫煙		0.9 (0.5-13.3)

1) 結石再発

結石消失が得られた84例中31例(37%)に結石の再発を認めた。結石の再発までの期間は平均23カ月(3～132カ月)であった。経過中の外科的治療移行例は4例(5%)であった。1年以内の結石早期再発の危険因子は主膵管狭窄が有意な危険因子であった(表1)。

2) 治療後の膵外分泌機能の推移

治療後3カ月以内の短期成績では改善(20/59)、不変(20/59)、悪化(19/59)であった。1年以降の長期の成績では改善(10/30)、不変(9/30)、悪化(11/30)であり、長期の成績でも約2/3の症例で機能維持が可能であった。膵萎縮のあるもの、びまん性分枝内結石が膵外分泌機能を有意に増悪させる因子であった。

3) 生命予後

死亡例は14例(16%)と高率であった。死亡時の平均年齢は66歳(63～79歳)、死亡までの平均観察期間は5.6年であった。死因の内訳では悪性腫瘍が最も多く、その他脳血管障害、糖尿病性腎症であった。発癌例は11例(12%)であり、膵癌、胃癌、大腸癌、肺癌おのおの2例であった。

D. 考察

本邦における胆石性膵炎の頻度は急性膵炎の20%前後と報告されている¹⁾。その発症機序として、1)感染胆汁の膵管内逆流、2)活性化された消化酵素を含む十二指腸液の膵管内逆流、3)膵管閉塞時の膵管内圧の上昇があげられている²⁾。本検討では他の急性膵炎に比べて炎症反応、年齢、性差などの臨床像では明らかな差はみられ

なかったが、血清アミラーゼ値が胆石性膵炎では上昇していた。これは結石が乳頭部で膵管を急速に閉塞状態に陥れることが原因となっているものと推測される。

胆石性膵炎を発症する有石胆嚢例では5mm以下の小結石が77%と多くみられた。杉山ら³⁾による検討においても、胆嚢結石5mm以下、20個以上が胆石性膵炎を発症する危険因子とまとめており、このような胆嚢結石例は無症状であっても積極的に手術を勧めていくことが望ましいものと思われる。

胆石性膵炎は腹痛の状態、肝胆道系酵素の全般的上昇、胆嚢結石の有無など総合して、内視鏡治療を行うか否かを判断する必要がある。胆石性膵炎では早期の内視鏡治療が膵炎の重症化を防ぐ治療法として有効であると報告されている⁴⁾。本研究でも重症膵炎4例を含む早期にERCPを実施した14例では、術後アミラーゼが上昇し、膵炎をより重症化させた症例はなく、ERCPの合併症で最も頻度が高い術後膵炎を危惧することはない結果であった。さらに早期に原因結石を除去し、ESTを実施し膵管口を解放することは、膵炎の進行を阻止することも可能と考えられた。胆石性膵炎はこれまでの報告からも、早期内視鏡治療の有用性が認められているが、真に有用か否かは胆石性膵炎に対して、内視鏡治療を実施する群としない群によるrandomised studyが必要であるが、現実的に実施することは難しいものと考ええる。

自己免疫膵炎の検討からは寛解後の問題点として、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西森ら⁵⁾の報告では16%(12/73)、岡村ら⁶⁾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、西森ら⁵⁾の全国集計のまとめからは、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、寛解後は嚴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方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、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、2.5mg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知られている諸臓器もあわせて検索する必要がある。

慢性膵炎膵石症の治療後の検討では結石再発が平均観察期間46カ月で37%と比較的高率であった。結石再発例に対してはESWLまたは内視鏡的治療で対処可能であったが、主膵管狭窄と仮性嚢胞を合併したものでは手術が必要となった。1年以内の早期結石再発の要因として主膵管狭窄があげられた。主膵管狭窄に対しては当科では膵管stentingを試みてきたが良好な成績が得られておらず、現在、インフォームド・コンセント得てメタリックステントの短期留置を実施している⁷⁾。今後症例を重ねて長期予後を検討していく予定である。

治療後の膵外分泌機能の変化では1年以降の成績においても約2/3の症例で機能改善または維持が認められた。これは進行性の病態である慢性膵炎を考えると、結石治療によって膵機能の荒廃をある程度は抑えることが期待できるも

のと考えられた。これまでに慢性膵炎の予後は標準化死亡率に比し1.55と高いことが報告されている⁸⁾。今回の膵石治療後の検討においても同様に経過観察中に16%のものが死亡していた。死亡時平均年齢は66歳と日本人の平均寿命よりかなり若い結果であった。これは糖尿病やアルコール大酒家などが対象に多く含まれることと、悪性腫瘍の発生率が高いことがその要因と考えられる。大槻ら⁸⁾の全国調査に基づく報告では、悪性新生物による死因が最も多く、標準化死亡率は2.02と一般集団より有意に高率であったとしている。自験例の膵石治療後検討でも同様に悪性死亡による死因が最も多く、対象患者における発癌例は12.3%と高率であった。発癌部位は膵臓をはじめ、胃、肺、大腸とほぼ全身臓器に認められ、慢性膵炎患者においては膵のみならず、全身諸臓器の定期的な検索が必要であるものと考えられた。

E. 結論

胆石性膵炎に対する早期内視鏡治療は安全な手技であり、胆石性膵炎が疑われたら、積極的に実施すべき治療手技と考えられた。

自己免疫性膵炎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いえない難い疾患であった。

慢性膵炎膵石症の治療後の予後を検討した。結石再発は37%に認められたが、長期的に膵外分泌機能は2/3の症例で維持可能であった。経過観察時は膵臓のみならず全身の悪性腫瘍の発生に注意が必要である。

F. 参考文献

1. 大槻 眞. 急性膵炎全国疫学調査. 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005; 56-63.
2. 明石隆吉. ERCP 膵炎の重症化機序— EST 後膵炎, 胆石膵炎と比較して—. 膵臓 2001; 16: 83-94.
3. 杉山政則, 鈴木 裕, 阿部展次, 脱 紅芳, 森

俊幸, 跡見 裕. 胆石性膵炎の危険因子. 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005; 75-77.

4. 高木健司, 高田忠敬, 安田秀喜, 天野穂高, 吉田雅博, 山川泰彦, 豊田真之, 和田慶太, 伊藤康治, 守屋由紀. 胆石性膵炎の重症度と治療法に関する検討—急性膵炎における位置づけと特徴—. 膵臓 2000; 15: 505-512.
5. 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. 自己免疫性膵炎の治療—厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス—. 膵臓 2005; 20: 343-348.
6. 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. 自己免疫性膵炎の長期予後—自然緩解例・再燃例—. 胆と膵 2005; 26: 787-792.
7. Inui K, Yoshino J, Okushima K, Miyoshi H, Nakamura Y. Merits and demerits of metallic stent for treatment of pancreatic duct stricture in patients with chronic pancreatitis. Dig Endosc 2004; 16: S54-S57.
8. 大槻 眞, 藤野善久. 慢性膵炎登録患者の予後および死因に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書 2007; 91-97.

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. 自己免疫性膵炎における膵管像の検討—分枝膵管所見を中心に. 第 71 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京 2006 年 5 月
 - 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. 自己免疫性膵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

- 3) 塩田國人, 乾 和郎, 奥嶋一武. ESWL を中心とした膵石治療の現状と長期予後. 第 49 回日本消化器病学会大会, 神戸 2007 年 10 月

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

3. 自己免疫性脾炎

自己免疫性膵炎に関する研究

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

今井光穂, 陳 鵬羽, 雨宮こずえ, 来間佐和子, 屠 聿揚, 江川直人（東京都立駒込病院内科）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎における血中IgG4高値例と低値例との臨床病理学的差異(平成17年度)：自己免疫性膵炎で血中IgG4高値17例(150～1,890mg/dl)と低値7例(11～128mg/dl)の間で、男女比、診断時の年齢、膵腫大の程度、自己抗体の陽性率、糖尿病の合併頻度、胆管狭窄と唾液腺腫大の有無の頻度に明らかな差を認めなかったが、IgG4高値例では開腹時腹部リンパ節腫大を高率に認め(p<0.05)、唾液腺の機能低下が著しかった。免疫組織化学的に膵臓、胆嚢壁に浸潤したIgG4陽性形質細胞の数は両群間で差を認めなかったが、IgG4高値例では、胃粘膜に明らかに多いIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めた(p<0.01)。自己免疫性膵炎では、IgG4が関連した変化を諸臓器に認めるが、IgG4低値例ではその変化が膵臓に比較的限局し全身の変化は軽微であった。

十二指腸乳頭部生検のIgG4免疫染色による自己免疫性膵炎の診断の有用性に関する検討(平成18年度)：自己免疫性膵炎患者6例の主乳頭では、膵と連続して密なリンパ球と形質細胞の浸潤を認めた。免疫組織化学的には、全例で多数(≥ 10 /high power field)のCD4ないしCD8陽性のTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の浸潤主乳頭に認め、ステロイド治療後では、それらの浸潤は減少した。一方、対照の膵臓癌、アルコール性慢性膵炎、乳頭炎の主乳頭では、IgG4陽性形質細胞の浸潤はほとんど認められなかったことより、主乳頭の生検のIgG4免疫染色は、自己免疫性膵炎の補助診断に有用であると考えられた。

年齢別にみた自己免疫性膵炎の臨床像の差異に関する検討(平成19年度)：自己免疫性膵炎患者を診断時の年齢が49歳以下の若年発症群4例と50歳以上の高齢発症群39例の間で、性別、膵における病変の占拠部位、血中IgG4値、自己抗体陽性頻度、閉塞性黄疸や硬化性の膵外病変の合併頻度などに差を認めなかった。しかし、若年群では、高齢群に比べて、初発症状として腹痛の頻度が高く(p<0.05)、血中アミラーゼ値の上昇が高頻度(p<0.05)に認められた。若年発症の自己免疫性膵炎は、本邦で通常認められる自己免疫性膵炎と異なり、欧米で報告されている膵に好中球の浸潤を認める自己免疫性膵炎に類似していた。

A. 研究目的

平成17年度：自己免疫性膵炎症例において血中IgG4高値例と低値例とで、臨床病理学的差異の有無につき検討した。

平成18年度：十二指腸乳頭部生検のIgG4免疫染色による自己免疫性膵炎の診断の有用性について検討した。

平成19年度：発症が若年と高齢の自己免疫性膵炎で臨床像における差異の有無につき検討した。

B. 研究方法

平成17年度：自己免疫性膵炎24例を対象に、血中IgG4値が135mg/dl以上を高値例、それ以下を低値例とし、両群の臨床的所見を比較検討した。また、99mテクネシウムを用いたシンチグラフィーにおいて、顎下腺と耳下腺の集積能(PCR: Ratio of cumulative peak count to injected radionuclide)と排出能(WR: Ratio of washout=peak count before ascorbic acid administration – lowest count after administration / peak count before administration)を検索した¹⁾。さらに、これらの患者の切除および生検により採取

表1 血中IgG4値高値例と低値例の臨床所見

	IgG4 高値	IgG4 低値
IgG4 値(mg/dl)	692 ± 492 (150-1890)	58 ± 42 (11-128)
症例数	17	7
男女比	13:4	5:2
年齢(歳)	67.0 ± 6.6	64.1 ± 22.3
びまん性：限局性	9:8	4:3
血中IgG値(高：低)	13:4**	0:7
自己抗体(+：-)	8:9	2:5
mean ± SD, **: p<0.01		

表2 血中IgG4値高値例と低値例の合併病変

	IgG4 高値	IgG4 低値
糖尿病(+：-)	11:6	3:4
胆管狭窄(+：-)	13:1	6:1
腹部リンパ節腫大(+：-)	5:0*	0:3
頸部リンパ節腫大 または唾液腺腫大(+：-)	6:10	0:7
*: p<0.05		

された諸臓器(膵9例, 胆管8例, 胆嚢8例, 胃粘膜15例, 腹部リンパ節6例)のパラフィン切片において, 抗IgG4抗体による免疫組織化学的検索を行い, 浸潤するIgG4陽性形質細胞の数を検索した^{2,3)}.

平成18年度：自己免疫性膵炎患者6例の主乳頭組織(切除標本3例, 内視鏡的に主乳頭からの生検組織3例)において, 病理組織学的検索と抗CD4, CD8, IgG4抗体を用いて免疫組織化学的検討を行った。ステロイド治療後1例で施行された主乳頭の再生検組織と, 膵臓癌3例とアルコール性慢性膵炎5例の切除例の主乳頭組織と乳頭炎疑いで生検された5例の主乳頭組織において, 同様な検索を行った。

平成19年度：自己免疫性膵炎患者43例を, 診断時の年齢が49歳以下の若年発症群と50歳以上の高齢発症群に分け, 両群における臨床所見, 画像所見, 血清学的所見, 膵外病変などを比較検討した。

(倫理面への配慮)

切除およ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討および当院で経験した自己免疫性膵炎症例の臨床データの検索であり, 遺伝子検体の検討はなく, 研究対象者のプライバシーは保護されており, 特に倫理面に問題な

いと判断した。

C. 研究結果

平成17年度：血中IgG4高値は17例(150～1,890mg/dl), 低値は7例(11～128 mg/dl)であった。両群間で, 男女比, 診断時の年齢, 膵腫大の程度, 自己抗体の陽性率に差を認めなかったが, IgG4高値例では血中IgGが高値を呈する例が多かった(p<0.01)(表1)。

合併病変として, 糖尿病の合併頻度, 胆管狭窄と唾液腺腫大の有無の頻度に明らかな差を認めなかったが, IgG4高値例では開腹時腹部リンパ節腫大を高率に認めた(p<0.05)(表2)。

IgG4高値例でも低値例でも, 唾液腺の機能はコントロールより低下していた。しかし, IgG4高値例では低値例より, 顎下腺の集積能が明らかに低下していた(p<0.05)(表3)。

組織学的に膵臓と胆管壁におけるリンパ球と形質細胞の浸潤と線維化の程度に両群間で差を認めなかったが, IgG4高値の2例で胆嚢壁に著しいリンパ球と形質細胞の浸潤と線維化による肥厚を認めた。胃粘膜におけるリンパ球と形質細胞の中等度の浸潤をIgG4高値の5例に認めたが, 低値例ではみられなかった。

免疫組織化学的に膵臓, 胆嚢壁に浸潤したIgG4陽性形質細胞の数は両群間で差を認めなかったが, 胆管壁と腹部リンパ節に浸潤したIgG4陽性形質細胞の数はIgG4高値例で多い傾向があった(p<0.1)。また, IgG4高値例では, 胃粘膜に明らかに多いIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めた(p<0.01)(表4)。

平成18年度：病理組織学的に自己免疫性膵炎患者の主乳頭には, 膵と連続して密なリンパ球と形質細胞の浸潤を認めた。免疫組織化学的には, 全例で多数($\geq 10/\text{high power field}$)のCD4, CD8陽性のTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の浸潤を認めた。ステロイド治療後では, それらの浸潤は減少した。対照例では, CD4ないしCD8陽性のTリンパ球の軽度～中等度の浸潤を一部の症例で認めたが, IgG4陽性形質細胞の浸潤はほとんど($\leq 3/\text{high power field}$)認められなかった(表5)。

平成19年度：自己免疫性膵炎の若年発症群

表3 血中IgG4値高値例と低値例の唾液腺機能

	IgG4高値例 (n=10)	IgG4低値例 (n=4)	コントロール群 (n=10)
顎下腺			
PCR (%)	10.4 ± 8.0** +	23.3 ± 8.5 *	35.3 ± 8.4
WR (%)	45.6 ± 27.2**	56.4 ± 28.4	87.3 ± 9.1
耳下腺			
PCR (%)	17.8 ± 7.1**	18.4 ± 4.3**	43.9 ± 6.8
WR (%)	54.5 ± 23.7**	59.2 ± 12.1*	79.8 ± 10.5

PCR: Ratio of cumulative peak count

WR: Ratio of washout

**: p<0.01 compared with control

*: p<0.05 compared with control

+: p<0.05 compared with low serum IgG4

表4 血中IgG4値高値例と低値例の諸臓器におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤の程度

IgG4陽性形質 細胞数(/hpf)	IgG4高値	IgG4低値
膵臓	64 ± 33	46 ± 32
胆管	63 ± 26	25 ± 12
胆嚢	57 ± 17	23 ± 6
胃	15 ± 7**	2 ± 1
腹部リンパ節	57 ± 18	26 ± 8

**: p<0.01

表5 Number of IgG4-positive plasma cells and CD4- or CD8-positive T lymphocytes infiltrated in the major papilla

Papilla	IgG4-positive plasma cells	CD4-positive T lymphocyte	CD8-positive T lymphocyte
Resection			
AIP (n=3)	++	++	++
Control	-	+ ~ -	+ ~ -
Biopsy			
AIP (n=3)	++	++	++
Control	-	+ ~ -	+ ~ -

++: ≥ 10 / high power field

+: 9-4 / high power field

- : ≤ 3 / high power field

4例と高齢発症群39例の間で、性別、膵における病変の占拠部位、血中IgG4値上昇頻度、自己抗体陽性頻度、閉塞性黄疸の頻度、硬化性の膵外病変や潰瘍性大腸炎の合併頻度に明らかな差を認めなかった。しかし、若年群では、高齢群に比べて、初発症状として腹痛の頻度が高く(p<0.05)、血中アミラーゼ値の上昇が高頻度(p<0.05)に認められた(表6)。

D. 考察

自己免疫性膵炎は膵腫大、膵管狭細像、高ガンマグロブリン血症、高IgG血症、自己抗体陽性、膵における密なリンパ球と形質細胞の浸潤を伴う線維化等を特徴とする特殊な膵炎である^{2~4)}。自己免疫性膵炎では、硬化性胆管炎による胆管狭窄、硬化性唾液腺炎による唾液腺腫大、腹部、頸部リンパ節腫大などの膵外病変や糖尿病の合併を高率に認める⁵⁾。一方、われわれは、自己免疫性膵炎患者の全身諸臓器の病理組織学的および免疫組織化学的検索より、CD4陽性Tリン

表6 自己免疫性膵炎における若年発症例と高齢発症例との比較

	若年発症群 (n=4)	高齢発症群 (n=39)	p value
男性/女性	3 / 1	32 / 7	NS
病変主座			
びまん性/限局性	3 / 1	22 / 17	NS
血中IgG4値上昇 +/-	2 / 2	29 / 6	NS
自己抗体 +/-	2 / 2	20 / 19	NS
腹痛 +/-	4 / 0	15 / 24	0.27
閉塞性黄疸 +/-	1 / 3	29 / 10	NS
血中アミラーゼ値上昇 +/-	3 / 1	8 / 31	0.45
硬化性膵外病変 +/-	0 / 4	15 / 24	NS
潰瘍性大腸炎 +/-	1 / 3	0 / 39	NS

パ球，CD8陽性Tリンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤を全身諸臓器に認め，膵臓，胆道系，唾液腺，後腹膜に線維化を認めるIgG4が関連した全身疾患の概念を提唱し，自己免疫性膵炎はその膵病変であることを報告した^{2~4)}。

平成17年度の研究では，血中IgG4高値例では低値例に比べて，腹部リンパ節腫大例が多く認められ，唾液腺機能低下がより著しく，さらに胆管壁，腹部リンパ節，胃粘膜に浸潤するIgG4陽性形質細胞の数が多かった。つまり，全身の疾患の観点から自己免疫性膵炎血中IgG4高値例と低値例とを比較検討すると，両群ともIgG4が関連した変化を諸臓器に認めるが，IgG4低値例ではその変化が膵臓に比較的限局し全身の変化は軽微であったと考えられた。

平成18年度の研究では，自己免疫性膵炎の膵の組織像はリンパ球と形質細胞の密な浸潤と線維化であるが，この特徴的なリンパ球と形質細胞の密な浸潤は膵から連続して主乳頭にも認められた。免疫組織化学的には，主乳頭部には多数のIgG4陽性の形質細胞の浸潤を認め，その浸潤はステロイド治療後に減少した。一方，対照の膵臓癌，アルコール性慢性膵炎や乳頭炎の主乳頭には，IgG4陽性形質細胞の浸潤はほとんど認められなかったことより，主乳頭の生検組織のIgG4染色は，自己免疫性膵炎の補助診断に有用であると考えられた。

平成19年度の研究では，若年発症の自己免疫性膵炎患者では高齢発症群に比べて，症状として疼痛が多く，血中アミラーゼ値の上昇が高頻度に認められ，有意差はないが黄疸例は少なく，硬化性の膵外病変を有する例はなく，潰瘍性大

腸炎合併例を1例認めた。これらの若年発症群は，欧米で報告されている好中球の膵管上皮への浸潤を認める自己免疫性膵炎(granulocytic epithelial lesion (GEL) 陽性例⁶⁾，またはidiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)⁷⁾と類似しており，本邦でも今後，若年発症の自己免疫性膵炎例や炎症性腸疾患に合併する膵炎例などに注目して検討していく必要がある。

E. 結論

自己免疫性膵炎では，IgG4が関連した変化を諸臓器に認めるが，IgG4低値例ではその変化が膵臓に比較的限局し全身の変化は軽微であった。また，自己免疫性膵炎患者の主乳頭には特異的に多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤を認め，主乳頭の生検のIgG4免疫染色は自己免疫性膵炎の補助診断に有用であると考えられた。さらに，若年発症の自己免疫性膵炎例では，高齢発症例に比べて，疼痛の頻度と血中アミラーゼ値の上昇例が多く，欧米で報告されている膵に多数の好中球の浸潤を認める自己免疫性膵炎例に類似していた。

F. 参考文献

1. 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: 235-238.
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: 683–687.
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: 982–984.
 4. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613–625.
 5. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904–907.
 6. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Kloppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchowa Arch* 2004; 445: 552–563.
 7. 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* 2004; 27: 1119–1127.
 8. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904–907.
 9. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Hayashi Y, Funata N. Gastrointestinal findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Endoscopy* 2005; 37: 1127–1130.
 10. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Funata N, Tsuruta K, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol* 2005; 6: 132–137.
 11. 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の膵外病変. *日消誌* 2005; 102: 289–295.
 12. 神澤輝実, 佐伯俊一, 吉池雅美, 屠 聿揚, 中嶋 均, 江川直人, 鶴田耕二, 岡本篤武, 雨宮こずえ. 原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎の類似点と相違点. *消化器画像* 2005; 7: 329–333.
 13. 神澤輝実, 屠 聿揚, 江川直人, 中嶋 均, 鶴田耕二, 岡本篤武, 松川昌勝. 自己免疫性膵炎と後腹膜線維症. *肝胆膵* 2005; 50: 599–602.
 14. 神澤輝実, 桑田 剛, 陳 鵬羽, 吉池雅美, 屠 聿揚, 中嶋 均, 江川直人, 馬場裕之, 鶴田耕二, 岡本篤武, 堀口慎一郎. 自己免疫性膵炎はIgG4関連硬化性疾患の膵病変である. *消化器科* 2005; 41: 301–302.
 15. 神澤輝実. IgG4関連硬化性疾患の病態. 荒川泰行編, *消化器病学の進歩 2005 —モノグラフ—消化器病学のニューフロンティア*編. メディ

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Funata N. Primary sclerosing cholangitis may be overestimated in Japan. *J Gastroenterol* 2005; 40: 318–319.
- 2) Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatol* 2005; 5: 234–240.
- 3) Kamisawa T, Egawa N, Shimizu M, Igari T. Autoimmune dorsal pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 94–95.
- 4) Kamisawa T. Clinical subtype of autoimmune pan-

カルヴィュー, 東京 2005; 233-235.

- 16) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-625.
 - 17) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Funata N, Tsuruta K, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology* 2006; 6: 132-137.
 - 18) Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. The usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis -a prospective study using IgG4-immunostaining. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2031-2033.
 - 19) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の疾患概念と診断. *BIO Clinica* 2007; 22: 948-952.
2. 学会発表
- 1) 神澤輝実. 多彩な病態—自己免疫性膵炎. 膵炎・膵癌セミナー (特別講演), 東京 2005 年 2 月 4 日
 - 2) 神澤輝実, 岡本篤武, 船田信顕. IgG4 関連硬化性疾患の病態と診断と治療. 第 91 回日本消化器病学会総会 (パネルディスカッション), 東京 2005 年 4 月 14-16 日
 - 3) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Okamoto A, Amemiya K. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *American Gastroenterological Association (DDW 2005)*. Chicago, U.S.A. May 20-25, 2005
 - 4) Kamisawa T, Nakajima H, Okamoto A. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. *American Society of Gastrointestinal Endoscopy (DDW 2005)*. Chicago, U.S.A. May 20-25, 2005
 - 5) Kamisawa T, Nakajima H, Okamoto A. Gastrointestinal findings of patients with autoimmune pancreatitis. *American Society of Gastrointestinal Endoscopy (DDW 2005)*. Chicago, U.S.A. May 20-25, 2005
 - 6) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の最前線. 日本消化器内視鏡学会 (ランチョンセミナー), 東京 2005 年 5 月 27 日
 - 7) 神澤輝実, 屠 聿揚, 中嶋 均, 江川直人. 高齢者に好発する新しい疾患概念 “IgG4 関連硬化性疾患” の提唱. 第 30 回老年消化器病研究会, 東京 2005 年 6 月 3 日
 - 8) 神澤輝実. 膵炎診療の最前線. 第 206 回青森市消化器病集団会 (特別講演), 青森 2005 年 7 月 8 日
 - 9) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の Up-to-date. 第 135 回日本消化器内視鏡学会東北支部例会 (ランチョンセミナー), 盛岡 2005 年 7 月 16 日
 - 10) 神澤輝実, 屠 聿揚, 江川直人, 岡本篤武, 鶴田耕二. Autoimmune dorsal pancreatitis の提唱. 第 36 回日本膵臓学会大会, 東京 2005 年 7 月 28-29 日
 - 11) 神澤輝実, 屠 聿揚, 江川直人, 岡本篤武, 鶴田耕二. 自己免疫性膵炎における血中 IgG4 高値例と低値例との臨床病理学的差異の検討. 第 36 回日本膵臓学会大会, 東京 2005 年 7 月 28-29 日
 - 12) 神澤輝実, 屠 聿揚, 江川直人, 岡本篤武, 鶴田耕二. 自己免疫性膵炎の膵外病変の検討—IgG4 関連硬化性疾患の提唱—. 第 36 回日本膵臓学会大会, 東京 2005 年 7 月 28-29 日
 - 13) 神澤輝実, 佐伯俊一, 江川直人. IgG4 関連硬化性疾患と PSC. 第 41 回日本胆道学会学術集会 (パネルディスカッション), 岡山 2005 年 9 月 29-30 日
 - 14) 神澤輝実, 屠 聿揚, 江川直人. IgG4 関連硬化性疾患の実態. 第 41 回日本消化器病学会大会, 第 70 回日本消化器内視鏡学会合同パネルディスカッション (DDW Japan 2005), 神戸 2005 年 10 月 5-8 日
 - 15) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎—up-to-date—. 第 5 回肝胆膵 Forum in Tokyo (レクチャー), 東京 2005 年 11 月 11 日
 - 16) Kamisawa T. Clinical spectrum, serum markers and radiologic features (Clinical Symposium). *DDW 2006 AGA*. Los Angeles, U.S.A. May 20-25, 2006

- 17) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. The usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: a prospective study using IgG4-immunostaining (Topic Forum). DDW 2006 ASGA. Los Angeles, U.S.A. May 20–25, 2006
- 18) Kamisawa T. Clinical, serological, and radiological features of AIP and its systemic manifestations (Symposium). 2006 Joint Meeting of the American Pancreatic Association and International Association of Pancreatology, Chicago, U.S.A. November 1–4, 2006
- 19) Kamisawa T. Autoimmune Pancreatitis in Japan (Invited Lecture). Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Seoul, September 30, 2006
- 20) Kamisawa T. Clinical features and diagnosis of autoimmune pancreatitis. First Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreatico-Biliary Association, Fukuoka, Japan March 22–23, 2007
- 21) 神澤輝実. IgG4 関連硬化性疾患. 第 104 回北陸肝胆膵勉強会, 金沢 2007 年 6 月 13 日
- 22) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の診断から治療まで. 第 9 回 Shin-yokohama Digestive Disease Meeting. 新横浜 2007 年 6 月 26 日
- 23) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎 最近の話題. 第 31 回熊本消化器治療内視鏡研究会, 熊本 2007 年 8 月 2 日
- 24) Kamisawa T. Autoimmune pancreatitis –clinico-pathological features and differentiation from pancreatic cancer. Asian Pacific Digestive Week 2007. Kobe, Japan October 15–18, 2007
- 25) 神澤輝実. 自己免疫性膵炎の病態と治療. 第 18 回日本消化器病学会甲信越支部教育講演会, 甲府 2007 年 11 月 17 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

自己免疫性膵炎関連膵外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

和仁洋治，津嘉山朝達（倉敷中央病院病理検査科）

藤澤真義（姫路赤十字病院検査部）

藤原弥生，島津 裕，上田恭典（倉敷中央病院血液内科）

中谷航也（日本赤十字社和歌山医療センター放射線科部），能勢聡一郎（岡山済生会総合病院病理）

川端健二（松下健康保険組合松下記念病院中央臨床検査部病理）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis；以下AIP)は膵外病変を合併することが知られている。このような病変の臨床病理学的特徴が明らかになれば、AIPの概念がより明確になり、またこれら膵外病変の臨床的、病理学的検索がAIP診断の一助になると期待される。私たちはAIP関連膵外病変の病理学的特徴を明らかにする目的で、唾液腺、肺、腎・尿管、リンパ節病変を検討した。その結果、硬化性唾液腺炎11例、肺炎症性偽腫瘍1例、間質性肺炎2例、尿管病変3例、間質性腎炎2例、リンパ節症9例がAIP関連病変として認められ、AIPに類似する組織像、IgG4陽性形質細胞の増加を示すことが明らかとなった。しかしその組織像にはまた、臓器、病変ごとに差異もみられ、硬化性唾液腺炎では小葉内に炎症細胞浸潤が強いこと、線維化は間質性肺炎、間質性腎炎では比較的弱く、リンパ節症では稀であることなどが明らかとなった。これら臓器、病変ごとの組織学的特徴は、AIP関連病変を診断する上で重要であると考えられる。リンパ節病変の診断をきっかけにAIPがみつかった症例もあり、AIP関連病変と組織学的に診断された場合には、他の関連病変の有無についての臨床的検索が必要である。

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。このような病変の臨床病理学的特徴が明らかになれば、AIPの概念がより明確になり、またこれら膵外病変の臨床的、病理学的検索がAIP診断の一助になると期待される。私たちはAIP関連膵外病変の病理学的特徴を明らかにする目的で、以下の検討を行った。

B. 研究方法

倉敷中央病院にて経験した唾液腺、肺、腎・尿管、リンパ節の切除組織、生検組織を対象とした。一部は他施設と共同で研究を行った。炎

症性あるいは反応性病変と診断されている過去の症例の再検討、あるいはルーチン検査を通じて症例を集積し、組織像、IgG1、IgG4の免疫染色を検討した。リンパ節病変については、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、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1視野あたり平均10個以上)、かつ、2) IgG1陽性細胞と同等数以上、認められたものをIgG4関連リンパ節症とした。

(倫理面への配慮)

これらの研究はすべて、倉敷中央病院病理検査科を中心として、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

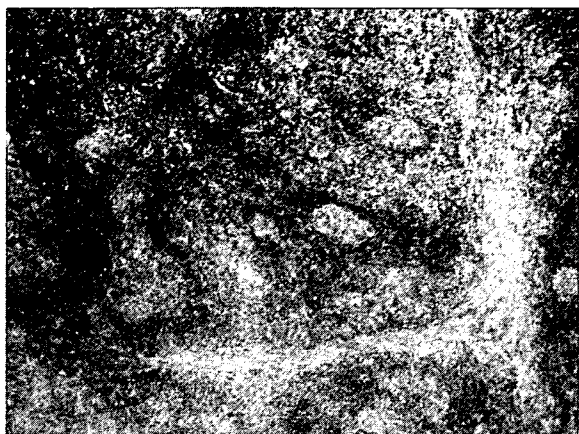


図1 硬化性唾液腺炎

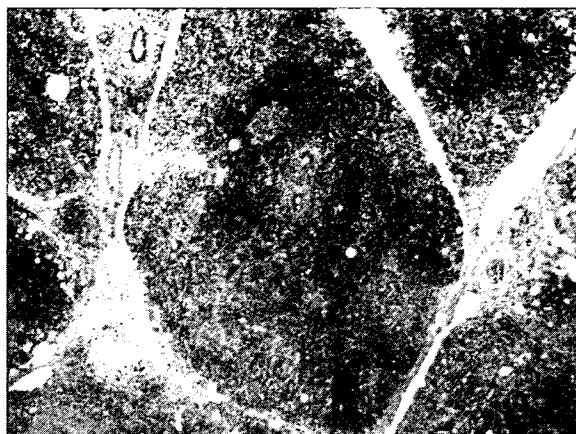


図2 硬化性唾液腺炎

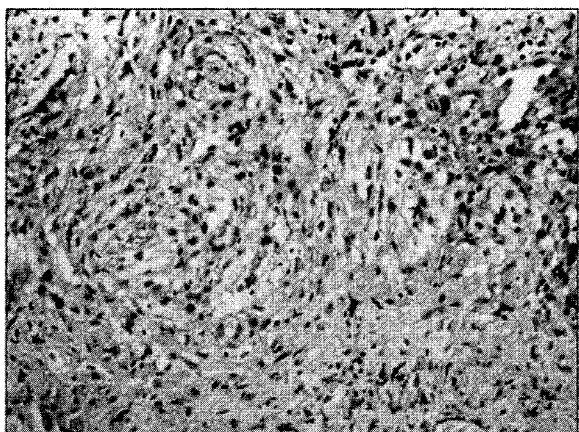


図3 肺炎症性偽腫瘍

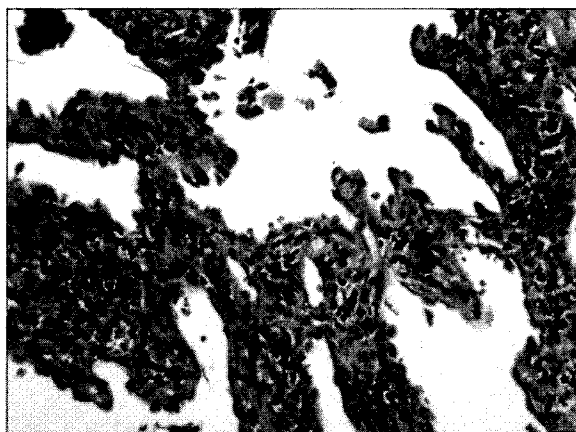


図4 間質性肺炎



図5 尿管病変

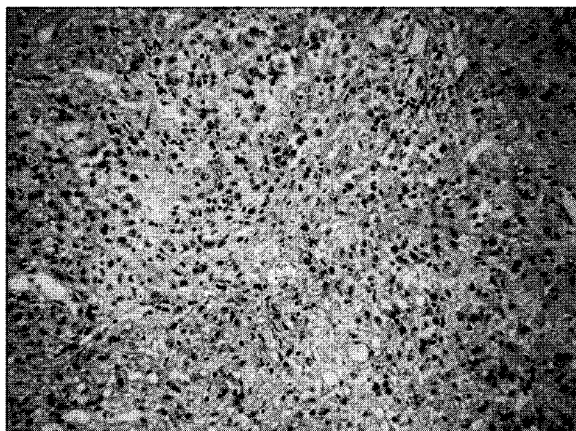


図6 間質性腎炎



図7 リンパ節病変

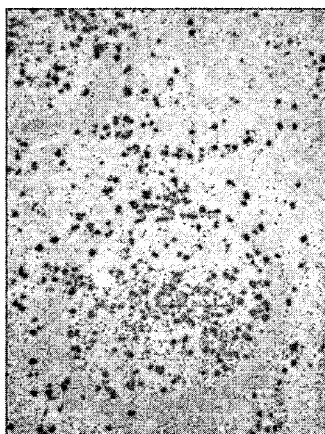


図8 IgG4

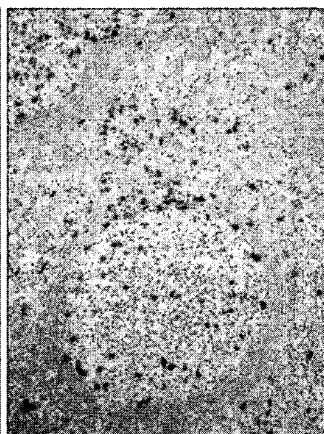


図9 IgG1

者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題は無いと考えられる。

C. 研究結果

1. 唾液腺病変

IgG4関連硬化性唾液腺炎(IgG4-related sclerosing sialadenitis; 以下IG4-SS)に相当する症例11例が認められた。いずれも腫瘍が疑われて切除された顎下腺で、唾石症の合併はなかった。高齢者に多く(50～70歳代)、男女差は見られなかった。AIP合併例は1例のみであった。

組織学的にはリンパ球、形質細胞浸潤の強い線維化を形成し、AIPと類似していたが、相違点も存在し、IG4-SSの組織所見は特異であった。AIPでは炎症細胞浸潤を伴う線維化がびまん性に形成されるが、IG4-SSでは多数のリンパ濾胞の発達を伴う高度の炎症細胞浸潤は小葉内に、線維化は小葉間に認められる傾向にあった(図1)。またIG4-SSの辺縁部においては、小葉内への高度の炎症細胞浸潤がみられるのみで線維化を欠いていた(図2)。AIPの特徴である、導管を取り巻く炎症所見はIG4-SSではみられなかった。IgG4陽性形質細胞はIG4-SSにおいても多数認められ、IgG1陽性細胞と同等数以上存在していた。リンパ濾胞明中心内に存在している形質細胞も多数、IgG4陽性であった。

2. 肺病変

炎症性偽腫瘍1例、間質性肺炎2例が認められた。

炎症性偽腫瘍は60歳代男性で、胸部レントゲン検査にて偶然、2つの結節影を指摘された。AIPの合併はなかった。経皮針生検組織にて、リンパ球、形質細胞の著明な浸潤を伴う線維化巣が形成されており、線維芽細胞は小型で目立たなかった(図3)。この所見は、AIPにみられるstoriform fibrosisに類似していた。辺縁部においては、後述の間質性肺炎に類似した所見もみられた。免疫染色にて、IgG4陽性形質細胞がIgG1陽性形質細胞とほぼ同等数認められ、組織所見と併せて炎症性偽腫瘍と診断した。ステロイド投与により病変は縮小した。

間質性肺炎のうち、1例はAIPに合併した60歳代男性の経気管支生検、1例は合併病変のない70

歳代女性のVATSである。それぞれ、好酸球性肺炎、気管支喘息の既往があった。いずれも画像診断にてびまん性間質炎を指摘され、生検が施行された。血清IgG4値はそれぞれ352, 451mg/dlと上昇し、ステロイド投与により病変は軽快した。組織学的には肺胞壁の開大とリンパ球、形質細胞の著明な浸潤が見られ、1例では好酸球浸潤も目立っていた(図4)。一部では線維化をきたし、肺胞構造が消失していたが、炎症性偽腫瘍と比較すると線維化は軽度であった。いずれの症例とも、好中球浸潤は見られなかった。時相はほぼ均一であった。免疫染色の施行できた1例(AIP非合併例)では、IgG4陽性形質細胞が増加し、IgG1陽性形質細胞とほぼ同等数であった。

3. 腎・尿管病変

尿管病変は3例で、2例では悪性腫瘍の精査中に、1例では腎部鈍痛の精査中に画像検査で発見され、切除術が施行された。年齢は40～70歳代で、全例女性であった。AIPの合併はなかった。組織学的には、リンパ球、形質細胞の強い浸潤を伴う線維化巣が主に筋層の外に形成され、AIPのstoriform fibrosisに類似していた。1例では明中心の発達したリンパ濾胞の形成が顕著で(図5)、1例では炎症細胞浸潤はやや退縮していた。2例では閉塞性静脈炎が認められた。免疫染色で2例については、IgG4陽性形質細胞が多数かつIgG1と同等数以上認められたが、退縮像のみであった1例ではIgG4の優勢は確認できなかった。

腎病変は2例で、50歳代男性のAIP経過中に指摘された腎実質内多発性小結節、ならびに70歳代男性の腎機能障害、高 γ グロブリン血症の精査目的で生検が行われた。後者はリンパ節腫大、後腹膜線維症を合併していた。組織学的には腎実質の破壊とリンパ球、形質細胞の強い浸潤が認められた(図6)。1例では好酸球浸潤も目立っていた。線維化は軽度であった。腎機能障害を来した症例では糸球体、尿細管がほとんど同定できなかった。いずれの症例ともステロイド治療が有効であった。

4. リンパ節病変

9例がIgG4関連リンパ節症と診断された。うち3例は著明なリンパ濾胞過形成の所見を示した(図7; 図8はIgG4, 図9はIgG1の免疫染色)。

5例では形質細胞増生が目立ったが、さまざまな程度に過形成リンパ濾胞も認められた。1例は炎症性偽腫瘍の形態であった。臨床的には、年齢の中間値は69歳(52～77歳)、男性7例、女性2例であった。後腹膜線維症(3例)、AIP(1例)、間質性腎炎(1例)、硬化性唾液腺炎(1例)の合併が認められたが、5例では合併病変はなかった。AIPの合併はリンパ節病変の診断をきっかけに、精査にてみつかった。高IgG血症は検査の施行された7例中6例にみられ、うち4例は4,000mg/dl以上と極めて高値であった。IgG4は検索の行われた全例で高値であった(219～2,750mg/dl)。3例ではステロイド投与が行われ、著効を示した。

D. 考察

唾液腺、肺、腎・尿管病変を検討し、これらの臓器にAIP関連病変が存在し、AIPに類似する組織所見、IgG4陽性形質細胞の増加を示すことが明らかとなった。しかしその組織像にはまた、臓器、病変ごとに差異もあった。

1. 唾液腺病変

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⁵⁾、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⁶⁾、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⁷⁾。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^{7,8)}。

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腭小葉、小葉間結合組織、腭周囲脂肪組織、腭管、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、腭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の腭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。

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。このような唾液腺病変の組織像の特徴を認識しておくことは重要である。

2. 肺病変

肺では炎症性偽腫瘍と間質性肺炎が認められた。炎症性偽腫瘍についてはすでに病理学的報告があるが¹⁰⁾、私たちのケースは針生検で診断を確定し、ステロイド治療が奏功した。組織学的にはAIPのstoriform fibrosisに類似していたが、針生検での検討で、組織像の全体像を明らかにすることはできなかった。

間質性肺炎の報告は未だ少なく^{11,12)}、特に病理学的概念としては確立されていない。私たちの2例では形質細胞浸潤の著明な間質性肺炎の所見で、炎症性偽腫瘍と比較すると線維化は軽度であった。Non-specific interstitial pneumonitisやlymphomatoid granulomatosisとの鑑別が問題になると思われる。形質細胞浸潤の著明な間質性肺炎をみた場合には、IgG4関連病変の可能性も考慮し、免疫染色、血清IgG4の測定を行うことが有用である。今後多数例の検索を通して、臨床病理学的概念を構築していくことが必要である。

3. 腎・尿管病変

AIP類似の所見を示す尿管病変と間質性腎炎が認められた。尿管病変は従来から、後腹膜線維症に含めて報告されている^{6,13)}。私たちの検討ではAIPのstoriform fibrosisに類似した組織所見で、肺の炎症性偽腫瘍とも類似していた。しかし、リンパ濾胞の形成の著明なものや炎症の消退を

示すものなど、組織像は多彩であった。

IgG4関連間質性腎炎は、近年報告が増加している^{13~15)}。腎実質内において結節状病変を形成することもあるため、偽腫瘍として扱っている論文もみられる¹⁶⁾。私たちの経験した症例の中には腎機能の増悪をきたした症例があり、組織学的にも糸球体、尿細管が著しく破壊されていた。このような症例は早急に診断を確定し、ステロイド投与を行う必要がある。私たちは検討できなかったが、尿細管壁にIgG4の沈着をきたすという報告がある¹⁶⁾。

4. リンパ節病変

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²⁾。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^{4,17)}。

私たちが診断したIgG4関連リンパ節症の中には、リンパ濾胞の過形成を主体とするもの、形質細胞の著明な増生を主体とするもの、炎症性偽腫瘍を呈するものが存在した。AIPと同じく高齢男性に多く、高IgG血症が高頻度にみられ、ステロイド治療が奏功した。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。IgG4関連リンパ節症は従来、リンパ濾胞過形成¹⁸⁾、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。

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あがるため、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関連リンパ節症と診断できれば、AIPあるいはその関連病変自体の診断の一助にもなる。私たちの経験した症例の中には、IgG4関連リンパ節症と診断された後、精査でAIPがみつかったものがあった。IgG4関連リンパ節症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

唾液腺、肺、腎・尿管病変を検討し、これらにみられるAIP関連病変がAIPに類似する組織像を示し、IgG4陽性形質細胞の増加を示すことが明らかとなった。しかしその組織像にはまた、臓器、病変ごとに差異もみられ、リンパ節病変のごとく必ずしも線維化がみられないものもあった。これら臓器、病変ごとの組織学的特徴は、AIP関連病変を診断する上で重要であると考えられる。AIP関連病変が組織学的に診断された場合には、他の関連病変の有無についての臨床的検索が必要である。

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. Extrapaneatic 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. 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.
6. 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.
7. 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.
 8. 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.
 9. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari ST, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119–1127.
 10. Zen Y, Kitagawa S, Minato H, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Fujimura M, Nakanuma Y. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 2005; 36: 710–717.
 11. Taniguchi T, Ko M, Seko S, Nishida O, Inoue F, Kobayashi H, Saiga T, Okamoto M, Fukuse T. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 770.
 12. Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y, Matsubara S, Togawa O, Arizumi T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, Isayama H, Tada M, Omata M. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Intern Med J* 2006; 36: 58–61.
 13. Saeki T, Nishi S, Ito T, Yamazaki H, Miyamura S, Emura I, Imai N, Ueno M, Saito A, Gejyo F. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern Med* 2007; 46: 1365–1371.
 14. Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, Sonomura K, Umemura S, Kishimoto N, Nose A, Tokoro T, Kijima Y, Yamahara H, Nagata T, Masaki H, Umeda Y, Okazaki K, Iswasaka T. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: e18–25.
 15. Watson SJ, Jenkins DA, Bellamy CO. Nephropathy in IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1472–1477.
 16. Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, Collins AB, Selig MK, Lauwers GY, Barisoni L, Colvin RB. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1586–1597.
 17. 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.
 18. 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.
- ## G. 研究発表
1. 論文発表 該当なし
 2. 学会発表
 - 1) 藤原弥生, 伊藤 健, 森田怜子, 内山達樹, 島津 裕, 佐藤亜紀, 前田 猛, 佐藤貴之, 大西達人, 水谷知里, 松山文男, 上田恭典, 能登原憲司, 内野かおり, 和仁洋治, 津嘉山朝達. IgG4 関連リンパ節症の臨床病理学的検討. 第 69 回日血総会・第 49 回臨血総会, 横浜 2007 年 10 月 11–13 日
 - 2) 中谷航也, 渡邊祐司, 能登原憲司, 奥村 明, 中西 正, 永山雅子, 天羽賢樹, 小田一成, 石守崇好, 百々義廣. IgG4 関連病変（自己免疫性膵炎及び膵外病変）における合併病変の画像的検討. 第 66 回日本医学放射線学会学術集会, 横浜 2007 年 4 月 13–15 日
 - 3) 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, U.S.A. March 24–30, 2007

3. その他

該当なし

- 4) 中谷航也, 渡邊祐司, 奥村 明, 中西 正, 永山雅子, 天羽賢樹, 小田一成, 石守崇好, 吉村通央, 矢田晋作, 市橋成夫, 吉田理佳, 百々義廣, 能登原憲司. 第42回日本医学放射線学会秋期臨床大会, 福岡 2006年10月26–28日
- 5) 能登原憲司, 和仁洋治, 津嘉山朝達. 自己免疫性膵炎関連間質性肺炎の2例. 第95回日本病理学会総会, 東京 2006年4月30日–5月2日
- 6) 能勢聡一郎, 浜家一雄, 能登原憲司, 川端健二. 腎尿路系に認められたIgG4関連病変. 第95回日本病理学会総会, 東京 2006年4月30日–5月2日
- 7) 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, U.S.A. February 11–17, 2006.
- 8) 能登原憲司, 和仁洋治, 津嘉山朝達. 肺病変(IgG4関連炎症性偽腫瘍). 日本病理学会中国四国支部学術集会(第88回スライドカンファレンス). 岡山 2005年11月26日
- 9) 能登原憲司, 和仁洋治, 津嘉山朝達, 中本 周. 炎症細胞浸潤の強い唾液腺炎と自己免疫性膵炎の関連についての病理学的検討. 第36回日本膵臓学会大会, 東京 2005年7月28–29日
- 10) 能登原憲司, 中本 周, 和仁洋治, 津嘉山朝達. 自己免疫性膵炎に関連する唾液腺炎の病理学的検討. 第94回日本病理学会総会, 横浜 2005年4月14–16日
- 11) 中本 周, 岡崎泰昌, 能登原憲司, 平松俊紀. 慢性硬化性唾液腺炎, 後腹膜病変を合併し免疫異常の病態への関与が示唆される1例. 第94回日本病理学会総会, 横浜 2005年4月14–16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