

図1 膵炎マウスにおける各種自己抗体産生

細胞)で、濾胞形成を伴い膵実質内に広範に浸潤がみられた。CD138 陽性細胞(形質細胞)は濾胞近傍と間質に浸潤がみられた。CD4 及び CD8T 陽性細胞は主に濾胞周囲に認められた。

3) 自己抗体産生(図1)

膵炎発症マウス血清中の抗ラクトフェリン抗体は45.8% (11/24)に陽性で、抗炭酸脱水酵素 II 抗体は33.3% (8/24)に陽性であった。抗 PSTI 抗体は91.7% (22/24)に認められた。グルタミン酸炭酸酵素に対する抗体産生は認められなかった。

4) 抗 PSTI 抗体の抗原エピトープ

膵炎マウス血清は SPINK3 合成ペプチド 1 (1-25)に82.3% (20/24)が反応し、合成ペプチド 2 (17-41)に75% (18/24)が反応したが、合成ペプチド 3 (32-56)に対する反応性は認められなかった。

D. 考察

ヒト自己免疫性膵炎の詳細な病態解明には、類似した動物モデルによる研究が不可欠である。MRLマウスは膵外分泌腺主体の膵炎を自然発症し、poly I : C 投与で発症が促進され、ヒト自己免疫性膵炎に類似した動物モデルと考えられる。

本研究では膵炎マウスにおいてヒト自己免疫性膵炎と同様の自己抗体産生が認められた。以前の我々の検討では抗 PSTI 抗体は約30%の患者にみられたが、膵炎マウスでは91.7%と高率

に認められた。これは、ヒトと異なりマウスが均一な遺伝的背景を持つことが一因と考えられた。抗 PSTI 抗体の抗原エピトープ解析では、大部分の血清がウシ PSTI のマウスホモログ SPINK3 蛋白のトリプシン結合部位(アミノ酸 18-21)を含む合成ペプチドと反応性を示した。PSTI はトリプシンの膵内での異所性活性化を抑制して膵炎発症抑制に働いているが、PSTI の遺伝子異常による遺伝性膵炎が報告されている。自己免疫性膵炎における抗 PSTI 抗体産生が PSTI の活性を抑制してトリプシンの活性化を促して膵炎の進展に関与している可能性が示唆された。今後、抗 PSTI 抗体が PSTI の活性を抑制しトリプシンを活性化させるか更なる検討が必要である。

E. 結論

- 1) マウス自己免疫性膵炎では、ヒト免疫性膵炎と同様に、ラクトフェリン、炭酸脱水酵素 II に対する自己抗体産生に加え、PSTI に対する自己抗体が高率に認められた。
- 2) 抗 PSTI 抗体のエピトープ解析では大部分の血清が SPINK3 のトリプシン結合部位と反応し、抗 PSTI 抗体が PSTI 活性を阻害し膵炎の進展に関与している可能性が示唆された。

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. Clin Exp Immunol. 2008; 152 (1): 1-12.
- 2) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med. 2008; 47 (3): 151-5.

- 3) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? *Am J Gastroenterol.* 2008 Mar; 103(3): 595-6.
- 4) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, TakaokaM, Okazaki K. Circulating naïve and CD4+CD25 high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2008 Mar; 36(2): 133-40.

2. 学会発表

- 1) Kazuichi Okazaki. PSC with Autoimmune Pancreatitis(AIP) and Autoimmune Liver Disease. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.
- 2) Miyoshi Hideaki, Kazushige uchida, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Analysis of regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 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した硬化性胆管炎の診断における 経乳頭的胆管生検の検討

研究報告者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学 准教授

共同研究者

中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 城 卓志 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎は高率に硬化性胆管炎を合併するが、肝門部に狭窄をきたす症例では肝門部胆管癌との鑑別が重要である。自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎12例を対象に経乳頭胆管生検の有用性について検討した。リンパ球形質細胞の浸潤は100% (12/12例)に、線維化は75% (9/12例)で認められたが、閉塞性静脈炎は1例も認めなかった。抗IgG4抗体を用いてもわずか2例のみが診断可能であった。自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の診断において経乳頭的胆管生検の有用性は低いと考えられた。

A. 研究目的

我々は自己免疫性膵炎には高率に硬化性胆管炎 (sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis 以下 SC with AIP) が合併することを報告してきた¹⁾。さらに SC with AIP は胆管像により4つのタイプに分類されることを報告してきた²⁾。び慢性に多発狭窄をきたす症例では原発性硬化性胆管炎との鑑別が重要である。しかし胆管像を詳細に検討するといくつかの相違点が明らかになり、原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の鑑別はある程度可能である³⁾。しかし、肝門部に狭窄をきたす症例では肝門部胆管癌との鑑別が重要であるが、胆管像のみでは鑑別診断が困難な症例をしばしば経験する。

最近、Mayo Clinic より ImmunoglobulinG4-associated cholangitis という名前でその臨床像が報告された⁴⁾。彼らは自己免疫性膵炎の診断基準において、生検組織による診断の重要性を強調してきた。SC with AIP の診断においても、胆管生検を施行し、IgG4染色を施行することにより、88% (14/16) の症例で診断可能であったと報告している。

以上を背景に、SC with AIP の診断における経乳頭胆管生検の有用性について検討した。

B. 研究方法

2004年から2007年までに名古屋市立大学病院にて経乳頭的胆管生検を施行した SC with AIP 12例を対象とした (平均年齢73歳、男性10例、女性2例)。なお自己免疫性膵炎の診断は日本の診断基準に基づき診断した⁵⁾。

内視鏡的逆行性胆管造影に引き続いて Howell Biliary Introducer (Cook Medical Inc., Winston-Salem, NC, USA) を挿入してカップ径 1.5 mm の鉗子を用いて狭窄部より平均 2~3 回生検を施行した。

ホルマリンで固定後、パラフィン包埋された標本を用いて hematoxylin and eosin (HE) 染色、elastica van Gieson (EVG) 染色、抗 IgG4 抗体 (MC011, dilution 1: 100; Birmingham, UK) を用いて immunoperoxidase 法にて検討した。DISCOVERY HX system automated immunostainer (Ventana) で免疫染色を施行した。

リンパ球形質細胞の浸潤の程度、線維化の程度は“なし”、“軽度”、“中等度”、の3段階で、閉塞性静脈炎は“なし”、“有り”の2段階で評価した。IgG4陽性の形質細胞数は5高視野を数えて平均した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認のもとに施行された。パラフィン切片をもちいた

表1 経乳頭的胆管生検の組織像のまとめ

所見	程度	症例数
リンパ球形質細胞浸潤	なし	0
	軽度	8
	中等度	4
線維化	なし	3
	軽度	8
	中等度	1
閉塞性静脈炎	なし	12
	有り	0
IgG4-陽球形質細胞(HPF)	0	6
	1	2
	10個以上	2

免疫組織学的検索であり、研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果(表1)

12例に経乳頭的生検を施行していずれも十分な量の検体が採取可能であった。

1. リンパ球形質細胞の浸潤は100% (12/12例)で認められ、軽度の浸潤が8例、中等度の浸潤が4例であった。
2. 線維化は75% (9/12例)で認められ、軽度が8例、中等度が1例であった。
3. 以上のHE染色によるリンパ球形質細胞の浸潤、線維化の所見によりSC with AIPと診断可能な症例は1例も認めなかった。
4. 閉塞性静脈炎は1例も認めなかった。
5. IgG4陽性の形質細胞の浸潤は1個のみ認められた症例が2例で、診断に有用な10個以上の浸潤を認めた症例はわずか2例のみ (16.6%)であった。

D. 考察

本研究においては、HE染色のみでSC with AIPと診断可能であった症例は1例も認めず、さらに抗IgG4抗体を用いても診断に有用な10個以上の浸潤を認めた症例はわずか2例のみであった。

SC with AIPの経乳頭的胆管生検の有用性についてまとめた報告が2つなされている。浜野らはAIPの合併が明らかでないSCに対して経乳頭的胆管生検を施行し、抗IgG4

抗体による染色を行うと診断に有用であったと報告している⁶⁾。また前述のMayo clinicの論文においてはIgG4染色を施行することにより、88% (14/16)の症例で診断可能であったと報告されている⁴⁾。

本研究では、十分な量の胆管組織が得られたにもかかわらず、多くの症例において抗IgG4抗体を用いても診断に有用な所見が得られなかった。その理由として、採取された組織の深さが不十分であった、またはSC with AIPの病変の広がり均一でなくまばらに広がっているために有用な所見が得ることができなかった可能性が考えられた。全らはSC with AIPの病理学的検討では、病変は不均一に分布していることを報告しており⁷⁾、生検部位により所見が異なる可能性が示唆される。

脾臓に関しても、AIPの診断に有用な脾臓の組織を採取することは難しいとされている。EUS-FNABにて得ることは難しく、true cut針による生検が推奨されているが、十二指腸からの操作性に問題があり胃内からのアプローチに限られている。またBanらは体外式の超音波下にcore biopsyを施行しても26%にしか診断に有用でなかったと報告している⁸⁾。

E. 結論

SC with AIPの診断において経乳頭的胆管生検の有用性は現段階では低いと考えられた。今後の課題として生検部位、生検方法の工夫が必要である。

F. 参考文献

1. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, Nomura T, Joh T, Itoh M. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 20-5.
2. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006; 32: 229.
3. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Aoki S,

Kobayashi S, Okamoto T, Imai H, Nomura T, Joh T, Itoh M. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 937-44.

- 4 Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk T, Takahashi N, Levey MJ, Topazian M, Clain J, Pearson R, Petersen B, Vege SS, Lindor K, Farnell M. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
- 5 Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31.
- 6 Hamano H, Kawa S, Uehara T, Ochi Y, Takayama M, Komatsu K, Muraki T, Umino J, Kiyosawa K, Miyagawa S. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 152-7.
- 7 Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. 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.
- 8 Bang SH, Kim MH, Kim do H, et al. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? *Pancreas* 2008; 36: 84-9.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takada H, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Naito I, Okumura F, Tanaka H, Yamada T, Takahashi S, Joh T. Role of osteopontin in calcification in autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2008 Jul 24.

[Epub ahead of print].

- 2) Hirano A, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Naito I, Okumura F, Yokoyama Y, Joh T. Liver atrophy and portal stenosis in two cases of sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Inter Med* 2008; 47: 1-20.
- 3) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Togawa S, Kitajima Y, Ban T, Miyabe K, Ueno K, Yamashita H, Joh T, Sano H. A case of obstructive jaundice caused by impaction of a pancreatic stone in the papilla for which a needle knife pre-cut papillotomy was effective. *JOP. J Pancreas (Online)* 2008; 9: 520-525.
- 4) Naitoh I, Ohara H, Okayama Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Kitajima Y, Ban T, Miyabe K, Ueno K, Joh T, Sano H. Pseudocyst in the pancreatic tail associated with chronic pancreatitis successfully treated by transpapillary cyst drainage. *Case Rep Gastroenterol* 2008; 2: 390-397.
- 5) Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Naito I, Okumura F, Tanaka H, Sano H, Joh T. Clinical course and indications for steroid therapy of sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepato Gastroenterol* in press.
- 6) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 今井英人, 林 香月, 田中創始, 小川観人, 内藤 格, 奥村文浩, 城 卓志. 自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎. *肝胆膵* 2008; 56: 223-232.
- 7) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 林 香月, 城 卓志. 自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎の特徴. *日消誌* 2008; 105: 502-510.
- 8) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章. 自己免疫性膵炎 診断 臨床症状・膵外病変. 下瀬川徹編. 膵疾患へのアプローチ. 中外医学社 東京. 2008; 169-177.

2. 学会発表

- 1) 中沢貴宏, 安藤朝章, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の再発および悪化に関する検討. 第38回日本膵臓病学会大会 福岡 2008年5月9日.
- 2) 能登原憲司, 中沢貴宏, 大原弘隆. 炎症細胞浸潤の消退をきたした lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis の2例 第39回日本膵臓病学会大会 東京 2008年7月31日.
- 3) 奥村文浩, 大原弘隆, 中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 田中創始, 内藤 格, 小川観人, 高田博樹, 伊藤和幸, 佐野 仁. ESWL を第一選択とした膵石治療の長期予後の検討. 第39回日本膵臓病学会大会 東京 2008年7月31日.
- 4) 中沢貴宏, 安藤朝章, 大原弘隆. 原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に関連する硬化性胆管炎の検討. 消化器病学会 2008年.
- 5) 中沢貴宏, 大原弘隆, 城 卓志. 硬化性胆管炎の臨床像の特徴についての検討 JDDW 2008 第55回日本消化器病学会大会 東京 2008年10月2日.
- 6) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆. 硬化性胆管炎診断における ERC の有用性—胆管腔内超音波, 内視鏡的胆管生検も含めて— JDDW 2008 第76回日本消化器内視鏡学会総会 東京 2008年10月3日.
- 7) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有用性の検討. JDDW 2008 第55回日本消化器病学会大会 東京 2008年10月1日.
- 8) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章. 原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の臨床像の検討. 第44回日本胆道学会 2008年9月20日.
- 9) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 膵石症における内視鏡的膵管ステンティング (EPS) の有効性の検討. JDDW 2008 第55回日本消化器病学会大会 東京 2008年10月2日.
- 10) Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi

K, Naito I, Okumura F, Tanaka H, Joh T. Clinical evaluation of primary sclerosing cholangitis, sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and IgG4 related sclerosing cholangitis without autoimmune pancreatitis. UEGW2008 Wien 2008年10月21日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎の涙腺機能の検討

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

共同研究者

今井光穂, 安食 元, 江川直人（東京都立駒込病院内科）

【研究要旨】

治療前の自己免疫性膵炎患者11例において、シルマーテストによって涙腺機能を検索した。シルマーテストにて涙の流出量が、どちらか一方でも5 mm以下の場合、涙腺機能低下と判定した。さらに早朝に唾液を採取し、唾液中のNa+と $\beta 2$ microglobulin値を測定した。涙腺機能低下例と正常例の臨床像、唾液腺機能を比較検討した。涙腺機能の低下を7例(64%)で認めた。涙腺機能正常例と低下例で、自己免疫性膵炎の診断時の年齢、性別、涙腺腫大と唾液腺腫大の頻度に明らかな有意差はなかった。有意差はないが、涙腺機能低下例におけるIgG4の平均値は、正常例より高値であり、涙腺機能低下例における唾液中のNa+と $\beta 2$ microglobulinの平均値は、正常例より高値であった。ステロイド治療後、涙腺機能が低下していた5例中3例で涙腺機能の改善を認めた。自己免疫性膵炎患者では、唾液腺機能と同様に、高率に涙腺機能の低下を認め、自己免疫性膵炎は全身性疾患で全身諸臓器に機能的障害をきたしていることが推察された。

A. 研究目的

我々は、自己免疫性膵炎はIgG4に関連した全身性疾患である可能性を報告してきた^{1,2)}。現在まで自己免疫性膵炎患者の涙腺機能の報告はない。自己免疫性膵炎が全身性疾患であるか否かを明らかにする一手段として、自己免疫性膵炎患者の涙腺機能を検索した。

B. 研究方法

治療前の自己免疫性膵炎患者11例において、シルマーテストによって涙腺機能を検索した。シルマーテストは、開眼状態で5分間下眼瞼に試験紙を当てて涙の流出量を調べる方法である。ステロイド治療を施行した7例で、ステロイド治療後にもシルマーテストを行った。シルマーテストの正常値は10 mm～25 mmで、5 mm以下は涙腺機能低下と判断される³⁾。さらに早朝に唾液を採取し、唾液中のNa+と $\beta 2$ microglobulin値を測定した。涙腺機能低下例と正常例の臨床像、唾液腺機能を比較検討した。

(倫理面への配慮)

シルマーテストは、苦痛も無く広く一般的に

用いられている簡便な検査法であり、また研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面に特に問題はないと考える。

C. 研究結果

1. 涙腺機能低下例と正常例の比較

両眼ないし片眼の涙腺機能の低下を7例(64%)で認めた。涙腺機能正常例と低下例で、自己免疫性膵炎の診断時の年齢、性別、涙腺腫大と唾液腺腫大の頻度に明らかな有意差はなかった。血中IgG4は、全例で高値を示した。有意差はないが、涙腺機能低下例におけるIgG4の平均値は、正常例より高値であり、涙腺機能低下例における唾液中のNa+と $\beta 2$ microglobulinの平均値は、正常例より高値であった(表1)。

2. ステロイド治療後の涙腺機能の変化

ステロイド治療を施行した7例のうち、涙腺機能が低下していた5例中3例でステロイド治療後涙腺機能の改善を認めた。改善がみられなかった2例では、初回検査後からの期間が8年と10年と長期であった(表2)。

表1 自己免疫性膵炎患者における涙腺機能正常例と低下例の臨床的比較検討

	Normal lacrimal gland function (n=4)	Lacrimal gland dysfunction (n=7)	P value
Schirmer's test* (mm)	8.2±2.4	4.3±1.5	.005
Age* (years old)	64.2±6.5	61.8±9.4	.749
Male/Female	2/2	5/2	.575
Swelling of lacrimal glands +	1 (25%)	0 (0%)	.363
Swelling of salivary glands +/-	1 (25%)	4 (57%)	.545
Serum IgG4* (mg/dl)	368.8±356.4	899.1±730.7	.185
Na+ in saliva* (mEq/l)	19.4±8.4	24.2±18.5	.334
β 2 microglobulin in saliva* (mg/l)	1.6±0.8	2.8±1.4	.161

*: mean ± SD

表2 自己免疫性膵炎患者におけるステロイド治療前後のシルマーテストの変化

Case	right lacrimal gland (mm)		left lacrimal gland (mm)		Interval between the tests (months)
	Before	After	Before	After	
1	20	6	5*	7	2
2	2*	4	1*	3	4
3	4*	6	7	9	6
4	13	7	7	7	12
5	12	7	11	8	48
6	5*	5	6	8	96
7	7	3	5*	3	120

*: impaired lacrimal gland function

D. 考察

自己免疫性膵炎にみられる硬化性胆管炎、硬化性胆嚢炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などの多彩な膵外病変の病理組織像は膵と同様であり、さらに自己免疫性膵炎患者のほぼ全身諸臓器にIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められた。これらの変化はステロイド治療により改善したことより、我々は全身諸臓器にTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を呈するIgG4関連硬化性疾患という新しい疾患の概念を提唱し、自己免疫性膵炎はこの全身性疾患の膵病変である可能性を考えた^{1,2)}。近年、Mikulicz病患者では血中IgG4値が上昇し、その唾液腺や涙腺には多数のIgG4陽性形質細胞

が浸潤していることより、Mikulicz病は自己免疫性膵炎の唾液腺、涙腺病変である可能性が指摘されている⁴⁾。また、涙腺に関しては、chronic sclerosing dacryoadenitisという概念が提唱されている⁵⁾。

我々は以前に、自己免疫性膵炎患者の唾液腺機能を唾液腺シンチグラフィと唾液の生化学(唾液中のNa+値は唾液腺の再吸収能を表わし、 β 2 microglobulin値は炎症の程度を表わす)により検索したところ、唾液腺腫大の有無にかかわらず、唾液腺機能は多くの例で低下しており、ステロイド治療により改善を認められた⁶⁾。また、唾液腺機能の低下の程度は、血中IgG4値が高い例でより高度であった⁷⁾。

今回の検討では、涙腺腫大の有無にかかわらず、自己免疫性膵炎患者の64%で涙腺機能の低下を認めた。涙腺機能低下例では、血中IgG4値が高く、唾液腺機能が低下している傾向がみられた。また、ステロイド治療により、ステロイド開始半年内の例では、改善の程度は軽度であるが、涙腺機能の改善が認められた。これらより、自己免疫性膵炎患者の涙腺機能は、唾液腺機能と同様の機序で低下していると考えられ、自己免疫性膵炎は全身性疾患で全身諸臓器に機能的障害をきたしていることが推察された。

E. 結論

自己免疫性膵炎患者では、唾液腺機能と同様に、高率に涙腺機能の低下を認めた。自己免疫性膵炎は全身性疾患で全身諸臓器に機能的障害をきたしていることが推察された。

F. 参考文献

1. 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: 982-904.
2. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-625.
3. Su S-B, Lu C-W, Sheen J-W, Kuo S-C, Guo H-R.

Tear secretion dysfunction among women workers engaged in light-on tests in the TFT-LCD industry. *BMC Public Health* 2006; 6: 303.

4. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Imai K. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2005; 44: 227-234.
5. Takahashi M, Kawano M, Zen Y, Minato H, Yamada K, Sugiyama K. IgG4-related chronic sclerosing dacryoadenitis. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1575-1578.
6. 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.
7. Kamisawa T, Tu Y, Sasaki R, Egawa N, Kamata N, Sasaki T. The relationship of salivary gland function to elevated serum IgG4 in autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2007; 46: 435-439.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎における結節性膵炎像の検討

研究報告者 須田耕一 東京西徳洲会病院病理科顧問・順天堂大学名誉教授

共同研究者

高瀬 優, 福村由紀, 内藤嘉紀, 阿部 寛, 柿沼千早, 八尾隆史
(順天堂大学人体病理病態学)

【研究要旨】

本邦の自己免疫性膵炎の組織像は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) で、我々の観察では小葉間・小葉内線維化が特徴である。しかし一部に慢性膵炎の特徴である硬変様の小葉間線維化(結節性膵炎像)を認めることがある。LPSP 8例に対し結節性膵炎像の有無を検討し、その診断上の妥当性を検討した。結節性膵炎像と背景の LPSP 部分に対し、E.V.G 染色で閉塞性静脈炎の有無を調べ、抗 IgG4 の免疫染色で IgG4 陽性形質細胞数を Kamisawa らの基準にほぼ準じ高倍率で一視野あたりの陽性細胞数が、0-9/10-29/30-99/100個以上を-/1+/2+/3+と定量化した。結果として結節性膵炎像を3例に認めた。閉塞性静脈炎は3例とも結節性膵炎像と LPSP 部分に認めた。IgG4 陽性形質細胞の評価は、結節性膵炎像/LPSP 部分で 1+/1+, 1+/2+, 1+/2+ であり、結節性膵炎像と LPSP 部分の評価が同等と考えられた。以上より LPSP 内の結節性膵炎像はその部分像として矛盾しなかった。

A. 研究目的

本邦の自己免疫性膵炎 autoimmune pancreatitis (AIP) はその典型的な組織像が lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)¹⁾である。LPSP では、リンパ球・形質細胞浸潤のほか、硬化性と称される線維化、閉塞性静脈炎^{2,3)}および IgG4 陽性形質細胞の浸潤⁴⁾が特徴的である。我々は LPSP の線維化が小葉間および小葉内線維化であると^{5,6)}、炎症性細胞浸潤の少ない症例においても LPSP の診断を行っている。しかし、LPSP の一部に慢性アルコール性膵炎の特徴である硬変様の小葉間線維化すなわち、結節性膵炎像^{7,8)}を認めることがある。

そこで、今回 LPSP と診断された症例で結節性膵炎像がみられるか否かを調べ、それが LPSP の部分像として妥当か、矛盾しないかを検討した。

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 AIP 切除例 8 例である。組織学的に LPSP に

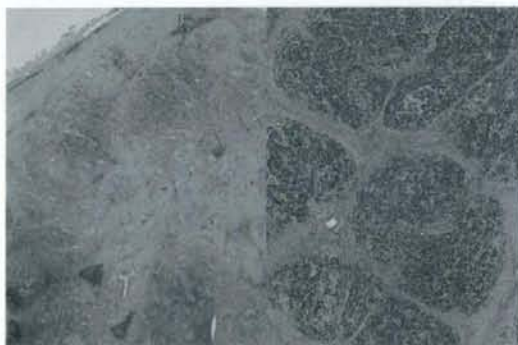


図1 結節性膵炎像

左：lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (症例8)における結節性膵炎像(H.E.染色, ×100)
右：慢性アルコール性膵炎における結節性膵炎像(43才, 男性, H.E.染色, ×100)

相当する像を AIP とした。

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、4 μm の薄切片を作成し、H.E. および E.V.G. 染色を行った。形質細胞に対しては免疫組織化学的に IgG4 を染色した(抗 IgG4 抗体：製造元, The Binding Site; クローン, polyclonal; 希釈倍率, 500倍)。H.E. 染色標本で結節性膵炎像を検討したのち、E.V.G. 染色で閉塞性静脈炎の有無を調べ、次



図2 結節性膵炎像を有する lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (症例8, H.E. 染色, $\times 100$)

左半分は小葉間線維化からなる結節性膵炎像を呈し, 炎症性細胞浸潤は少なく, 腺房の萎縮も軽度である。

右半分は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis 部分であり, 小葉間・小葉内線維化を示す。炎症性細胞は多く, 腺房の萎縮は高度である。



図3 結節性膵炎像における閉塞性静脈炎 (症例8)

リンパ球・形質細胞の浸潤部に閉塞性静脈炎を認める。(E.V.G. 染色, $\times 200$)

に IgG4 陽性形質細胞を定量化した。観察は結節性膵炎像の内部とし, LPSP 部分に接したところを除いて行った。IgG4 に対する免疫染色の評価は, Kamisawa ら⁹⁾の基準にはほぼ準じた。すなわち, 高倍率で一視野あたりの陽性細胞数が, 0-9 個を(-), 10-29 個を(1+), 30-99 個を(2+), 100 個以上を(3+)とした。

通常の染色であること, および遺伝子・タンパクの検索を行っていないことから, 倫理上の問題は無いと考えられる。

C. 研究結果

8 例の内訳は男 7 例, 女 1 例, 年齢は 52-74 歳(平均 63 歳)で, 施行された切除術式は膵頭

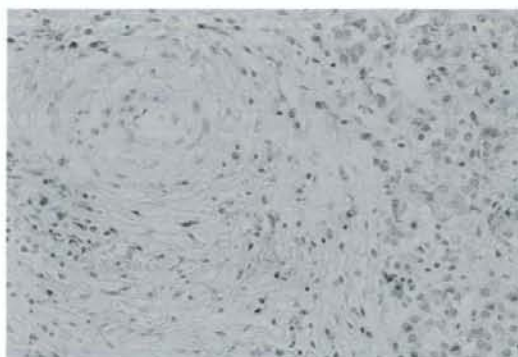


図4 結節性膵炎像における IgG4 陽性形質細胞 (症例8) IgG4 陽性形質細胞の評価は(1+)である。(IgG4 に対する染色, $\times 400$)

十二指腸切除術 (PD) 4 例, 膵体尾部切除術 (DP) 4 例である。いずれも臨床的に腫瘤を形成し, 膵癌・膵腫瘍を疑われ切除された。結節性膵炎像は 8 例中 3 例に認め(図 1), うち 2 例が PD であった(表 1)。

結節性膵炎像の大きさは, 症例 5 が径 3 mm 大 (PD 例), 症例 6 が径 10 mm 大 (PD 例) および症例 8 が 13 \times 5 mm (DP 例) であった。

3 例の結節性膵炎像はいずれも LPSP の辺縁部にあり, 境界が比較的明瞭であった。炎症性細胞浸潤, 腺房の萎縮は結節性膵炎像より LPSP 部分に強かった(図 2, 表 2)。閉塞性静脈炎は結節性膵炎像, LPSP 部分ともに認めた(図 3)。IgG4 陽性形質細胞は, 結節性膵炎像では 3 例とも(1+)で, LPSP 部分では 1 例が(1+), 2 例が(2+)であった(図 4)。

D. 考察

今回の検討より, 結節性膵炎像には閉塞性静脈炎を認め, IgG4 陽性形質細胞は背景となる LPSP のそれと同様の評価であった。LPSP の組織像は周知のようにリンパ球・形質細胞の浸潤を伴った sclerotic な線維化が特徴であり, これに加えて閉塞性静脈炎と IgG4 陽性形質細胞が重視されている。したがって, 今回の検討した結節性膵炎像は LPSP の部分病変として妥当であった。

我々は膵の線維化パターンと膵炎・膵障害の成因を関連付けている⁵⁾。すなわち, AIP で見

表1 自己免疫性膵炎(LPSP)の病理組織像

症例	年齢/性	術式	大 き さ		IgG4 陽性形質細胞		閉塞性静脈炎	
			LPSP	結節性膵炎像	LPSP 部分	結節性膵炎像	LPSP 部分	結節性膵炎像
1	59/男	DP	3×2 cm	(標本)		2+		+
2	62/男	DP	5×3.3 cm	(標本)		2+		+
3	67/男	DP	径 6 cm	(画像)		2+		+
4	61/男	PD	3.5×2 cm	(標本)		2+		+
5	61/女	PD	3.7×2 cm	(標本)	径 3 mm	2+	1+	+
6	74/男	PD	径 3 cm	(画像)	径10 mm	2+	1+	+
7*	68/男	PD	3.5×3 cm	(標本)		1+		+
8	52/男	DP	2.3×2 cm	(標本)	13×5 mm	1+	1+	+

空白部分は該当しない。

*, 検体の一部のみを検索

PD, pancreaticoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy

LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

表2 結節性膵炎像を伴った LPSP の組織学的特徴

	結節性膵炎像	LPSP 部分
繊維化	小葉間	小葉間・小葉内
炎症性細胞浸潤	少ない	多い
腺房の萎縮	ごく軽度	強い

LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

られる小葉間・小葉内線維化は癌の上流近傍に生じる閉塞性膵炎像であり、アルコールや特発性膵炎の慢性での硬変様を示す小葉間線維化と異なっている。2つの線維化パターンのうち小葉間線維化に蛋白栓・腓石等の閉塞機転が加わると小葉間・小葉内線維化を呈するが、小葉間・小葉内線維化が小葉間線維化にはならない。今回、3例にみられた結節性膵炎像は、LPSPとして矛盾しないものの、通常のLPSP部分が進行したものか、それとも慢性膵炎への移行像なのか、さらなる検討が待たれる。

E. 結論

自己免疫性膵炎において、LPSP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis) 像の辺縁に見られた結節性膵炎像は、閉塞性静脈炎・IgG4陽性形質細胞の検討から、LPSPの一部として妥当である。

(謝辞)

症例の検討をお許しいただいた名古屋医療センター研究診断科 市原周科長、森谷鈴子先生に感謝申し上げます。

F. 参考文献

1. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-395.
2. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119-1127.
3. Zamboni G, Luttgies J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552-563.
4. Zahng L, Notohara K, Levy MJ, et al. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007; 20: 23-28.
5. Suda K, Takase M, Fukumura Y, et al. Histopathologic characteristics of autoimmune pancreatitis based on comparison with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2005; 30: 355-358.
6. 高瀬 優, 須田耕一. 【自己免疫性膵炎 最新線】自己免疫性膵炎臨床診断基準2006の解説. *病理診断 膵臓* 2007; 22: 646-650.
7. Suda K, Mogaki M, Oyama T, et al. Histopathologic and immunohistochemical studies on alcoholic pancreatitis and chronic obstructive pan-

creatitis: special emphasis on ductal obstruction and genesis of pancreatitis. Am J Gastroenterol. 1990; 85: 271-276.

8. Suda K, Takase M, Takei K, et al. Histopathologic and immunohistochemical studies on mechanism of interlobular fibrosis of the pancreas. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124: 1302-1305.
9. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. Gut 2002; 52: 683-687.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

IgG4 関連疾患患者の血清 IgG, IgG4 値はリンパ節腫脹の程度と相関する

研究報告者 能登原憲司 倉敷中央病院病理検査科 主任部長

共同研究者

和仁洋治, 津嘉山朝達, 内野かおり (倉敷中央病院病理検査科)

藤原弥生, 上田恭典 (倉敷中央病院血液内科), 新井 修 (倉敷中央病院消化器内科)

島津 裕 (京都大学医学部附属病院血液腫瘍内科)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis ; 以下 AIP) にリンパ節腫大が合併することは以前から報告され、近年、そのようなリンパ節病変が IgG4 関連疾患の 1 つと認識されつつある。以前私たちが “IgG4 関連リンパ節症” を検討した際には、患者血清 IgG, IgG4 値が極めて高値である症例が多かった。そこで IgG4 関連疾患の患者において、リンパ節病変の有無あるいはその広がりや血清 IgG, IgG4 値は関連、相関するという仮説を立て、検証を行った。CT, MRI, FDG-PET にて全身の画像検索が行われた 21 例の IgG4 関連疾患患者を対象とした。1 cm 以上のリンパ節を腫大ありとした。リンパ節腫大は 1 領域から 8 領域 (中間値 : 3 領域) にみられ、血清 IgG は 21 例中 17 例で 1,800 mg/dl 以上、IgG4 は 19 例中 17 例で 135 mg/dl 以上であった。領域ごとに検討すると、IgG は頸部、腋窩、脾門部、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で、IgG4 は腋窩、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で有意により高値であった。リンパ節腫大のみられた領域数と血清 IgG 値および IgG4 値の相関係数はそれぞれ、0.80 ($P < 0.001$), 0.81 ($P = 0.004$) であった。特定の領域のリンパ節腫大、リンパ節腫大のみられる領域数は、IgG4 関連疾患の活動性を反映する所見と考えられ、その評価は臨床的に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis ; 以下 AIP) の合併病変としてリンパ節腫脹が報告されている¹⁻³⁾。このようなリンパ節においては組織学的に、リンパ濾胞および形質細胞の過形成、著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤がみられ、IgG4 の免疫染色を併用することにより病理診断が可能である⁴⁻⁶⁾。私たちはこのようなリンパ節病変を IgG4 関連リンパ節症と呼び、ルーチンで行われるリンパ節生検の検体の中にもこの病変が存在していることを明らかにした⁴⁾。

自験例の検討の中で、IgG4 関連リンパ節症の患者では血清 IgG, IgG4 値が極めて高値を示すことが明らかとなった。そこでリンパ節病変の有無あるいはその広がりが IgG4 関連疾患患者の血清 IgG, IgG4 値と関連、相関するという仮説の下、以下の検討を行った。

B. 研究方法

IgG4 関連病変と診断された患者の中で、CT, MRI あるいは FDG-PET にて全身の画像検索が行われた 21 症例を対象とした。内訳は AIP 16 例、IgG4 関連リンパ節症 3 例、硬化性唾液腺炎 2 例、肺炎症性偽腫瘍 1 例、間質性肺炎 1 例、間質性腎炎 1 例 (重複症例あり) である。AIP の診断は本邦の診断基準⁷⁾を満たすものとし、その他の症例は組織学的に IgG4 関連病変であると確定したもののみを対象とした。

リンパ節領域は悪性リンパ腫の Ann Arbor 病期分類に準拠し、CT, MRI あるいは FDG-PET にてそれぞれの領域におけるリンパ節腫大の有無を判定した。1 cm 以上のリンパ節を腫大ありとした。血清 IgG, IgG4 値は画像検査と同時期のものを採用した。それぞれの領域ごとにリンパ節腫大あり、なしの群で IgG, IgG4 値を比較し、さらにリンパ節腫大のみられた領域数と IgG, IgG4 値の相関を検討した。

表1 領域別リンパ節腫大の有無と血清IgG, IgG4値の比較

腫大症例数 (総数: 21)	血清IgG(mg/dl)			血清IgG4(mg/dl)			
	腫大有	腫大無	P値	腫大有	腫大無	P値	
頸部	10	4542±2524	2189±572	0.031	1563±1565	741±1043	NS
縦隔	17	3392±2121	2960±2383	NS	1338±1450	351±154	NS
肺門	6	3040±2181	3417±2158	NS	1393±1847	1060±1253	NS
腋窩	4	5869±2067	2707±1667	0.008	2305±1152	817±1242	0.017
脾門部	5	5086±2484	2754±1717	0.018	1700±1502	927±1281	NS
傍大動脈	6	6195±1783	2155±520	0.001	2158±1609	656±930	0.009
腸間膜	10	3462±2659	3171±1599	NS	1037±1535	1234±1182	NS
腸骨	5	5333±2385	2677±1633	0.009	3010±1210	629±857	0.015
鼠径・大腿	3	6755±1216	2732±1620	0.013	2600±1212	855±1209	0.029

NS: not significant

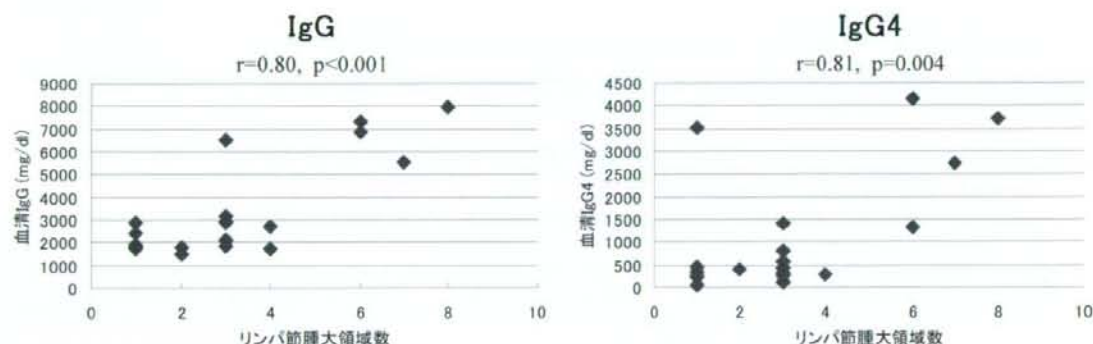


図1 リンパ節腫大のみられた領域数と血清IgG, IgG4値の相関

(倫理面への配慮)

この研究は倉敷中央病院病理検査科および血液内科を中心として、個人情報保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的で過去に得られた検査データ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

1領域から8領域にリンパ節腫大がみられ、13症例では3領域以上にリンパ節腫大を認めた。11例では横隔膜上・下いずれにもリンパ節腫大が認められた。IgGは全例で検索され、分布は1,500~7,953(中間値2,432)mg/dlで、17例は1,800mg/dl以上の高値を示した。IgG4は19例で検索されており、分布は67.7~4,140(中間値436)mg/dlで、17例では135mg/dl以上の高値であった。

領域ごとに検討すると、IgGについては頸

部、腋窩、脾門部、傍大動脈、腸骨、鼠径リンパ節の腫大がみられた群で、IgG4については腋窩、傍大動脈、腸骨、鼠径リンパ節の腫大がみられた群で有意により高値であった(表1)。

リンパ節腫大のみられた領域数と血清IgG値およびIgG4値の相関は図1に示す通りである。IgG値の相関係数は0.80($P < 0.001$)、IgG4値の相関係数は0.81($P = 0.004$)で、いずれも有意な相関がみられた。

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は以前から指摘されている。Kamisawaらは25例のAIP患者の検討で、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¹⁾、Hamanoらは、AIP患者の約80%に肺門リンパ節腫脹が認められたと報告している^{2,3)}。

最近の報告により、IgG4関連リンパ節症の

病理像が明らかになりつつある⁴⁻⁶⁾。諸家の報告は一致しており、リンパ濾胞と形質細胞の過形成が基本像で、好酸球浸潤を伴うことが多い。逆に好中球浸潤や肉芽腫の形成は稀である。形質細胞の多くは免疫染色にてIgG4陽性である。他のIgG4関連疾患とは異なり、線維化はみられないことが多く、閉塞性静脈炎も認められないため、免疫染色なしに診断を下すことは困難である。稀にリンパ節の一部に線維化がみられ、さらにこれが著明になると、組織学的に他臓器のIgG4関連炎症性偽腫瘍に類似した病変を形成することもある。リンパ節病変で発症する症例もあり、その臨床像はAIP同様、高齢男性に好発し、高ガンマグロブリン血症が高頻度にみられ、ステロイド投与が著効を示す⁴⁾。リンパ節病変の診断をきっかけに他のIgG4関連疾患が診断されることもあり^{4,5)}、IgG4関連リンパ節症を病理学的に正しく診断することには意義があると考えられる。

今回の検討で、IgGは頸部、腋窩、脾門部、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で、IgG4は腋窩、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で有意により高値であった。HamanoらはAIP患者において、肺門リンパ節腫脹の存在と血清IgG4値上昇の関連を報告しているが²⁾、今回の検討ではそれを確認することはできなかった。その理由として、自験例では肺門部リンパ節腫脹をターゲットとした詳細な検索がなされていないことや、当地ではイ草染土肺に伴う肺門リンパ節腫大を有する患者が多く、IgG4関連病変ではないリンパ節腫脹が腫大あり群に含められた可能性が考えられる。今後はより精度の高い診断基準、検出法の検討が病変を評価していく上で重要と考えられる。

HamanoらはAIPの脾外病変の数と血清IgG4値が相関し、病変の活動性を反映する所見と報告している²⁾。今回の検討で、リンパ節腫大が広範囲にみられた症例ほど血清IgG、IgG4値が高値であることが明らかとなり、リンパ節病変の広がり活動性を反映するもう一つの指標となりうることが示唆された。以前の検討で、IgG4関連リンパ節症の患者には低補

体血症やさまざまな臓器のIgG4関連疾患の合併がしばしば認められた。今後はさらに検査データ、臓器病変について検討し、解析していく予定である。

E. 結論

特定の領域のリンパ節腫大、さらにリンパ節腫大のみられた領域数は、血清IgG、IgG4値と強い関連、相関を示し、IgG4関連疾患の活動性を反映する所見であることが示唆された。リンパ節腫大により治療効果、治療介入の必要性が判定できる可能性があり、IgG4関連疾患の患者においてはリンパ節病変の有無を検索することが有用である。

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. 能登原憲司, 藤澤真義, 和仁洋治, 津嘉山朝達. IgG4関連リンパ節病変の病理学的検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性脾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; 241-244.
5. Cheuk W, Yuen HKL, Chu SYY, Chiu EKW, Lam LK, Chan JKC. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 671-681.
6. 小島 勝, 佐藤康晴, 大月寛郎, 小林 寛, 吉野 正, 中村栄男. IgG4関連硬化性疾患でのリンパ節病変. *病理と臨床* 2009; 27: 67-72.
7. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S,

Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya-
ma S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M,
Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi
T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic
criteria of autoimmune pancreatitis: revised
proposal. J Gastroenterol 2006; 41: 626-631.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

- 1) 藤原弥生, 能登原憲司, 伊藤 健, 森田
怜子, 前田 猛, 大西達人, 水谷知里,
松山文男, 上田恭典, 内野かおり, 和仁
洋治, 津嘉山朝達, 内山達樹, 島津
裕, 佐藤貴之, 佐藤亜紀. IgG4 関連疾患
患者の血清 IgG, IgG4 値はリンパ節腫脹
の程度と相関する. 第70回日本血液学
会. 京都. 2008年10月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

FDG-PET を用いた AIP と膵癌との鑑別—ステロイド前後の比較—

研究報告者 山雄健次 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部長

共同研究者

水野伸匡, 原 和生, 高木忠之, 澤木 明, 松本和也, 山北圭介

(愛知県がんセンター中央病院消化器内科)

玉木恒男 (東名古屋画像診断クリニック)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)の Asian Criteria では、限定的ではあるがステロイドの診断的投与を認めている。Moon らは PSL 投与二週後に再評価することを提唱しているが、より早期での具体的・効果的な判定基準が望まれる。本研究では Asian Criteria にて AIP と診断した19症例を対象とし、同時期に PET を施行した膵癌17例を対照群とし、1)PET を用いた AIP と膵癌の鑑別診断能、2)AIP 症例のステロイド治療前後の FDG 集積の比較を行った。1)SUVmax 値の比較では AIP と膵癌の鑑別は困難であったが、唾液腺、肺門部リンパ節への集積は AIP に特徴的であった。2)AIP では6例中5例でステロイド投与1週間以内に FDG の集積低下が認められた。今回の検討より、FDG-PET はステロイドの診断的治療に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) の中には、膵の限局性変化 (膵限局性腫大や膵管の限局性狭細像) を示すものもあり、膵癌や胆管癌などの悪性疾患との鑑別が非常に重要であり、時に困難である。Mayo Clinic の HISOrt criteria¹⁾ や最近 Asian Criteria²⁾ ではステロイドの診断的投与を認めている。最近、Moon らは2週間のステロイド投与後に再度画像所見を比較することで確実に悪性疾患の診断が可能であったと報告している³⁾ が、予後不良である膵癌 (以下 PC) や胆管癌との鑑別上、可能な限りステロイド投与後早期の評価が必要である。

本研究では、AIP と膵癌の鑑別における FDG-PET 検査 (以下 PET) の有用性を評価するために、SUVmax などによる鑑別診断能の評価、ならびに AIP におけるステロイド治療前後の FDG の集積を比較検討した。

B. 研究方法

Asian Criteria²⁾ にて AIP と診断した19症例を対象とし、同時期に PET を施行した膵癌17

例を対照群とし、1)PET を用いた AIP と膵癌の鑑別診断能、2)AIP 症例のステロイド治療前後の FDG 集積の比較を行った。

(倫理面への配慮)

患者の資料を使用する場合は、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資料などを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. PET を用いた AIP と膵癌との鑑別診断 (表 1)

AIP 群、PC 群ともに90%程度の症例に FDG の集積を認めた。PC は全例限局性の FDG の集積を認めたが、AIP でも7例に限局性の集積を認めた。AIP の膵外病変、PET によって19例中9例 (47.4%) に指摘された。腹腔以外 (縦隔・肺門など) のリンパ節、唾液腺、眼窩への FDG 集積は AIP のみで認められた。両群の SUVmax 値に有意差は認められなかった。AIP において FDG 集積は経時的に増加していた。

表1 PETを用いたAIPと膵癌との鑑別診断

	AIP(n=19)	PC(n=17)	P value
FDG-PET 陽性率	80.5% (17/19)	88.2% (15/17)	0.863**
SUV max 中央値(範囲)	6.73(0-12.5)	7.81(0-18.2)	0.512*
FDG集積 全体/限局性	12例/7例	0例/17例	<0.0001**
膵外集積	9例(9/19:47.4%)	7例(7/15:46.7%)	0.898**
リンパ節	6	4	0.678**
(腹腔外リンパ節)	(6)	(0)	0.013**
唾液腺	2	0	0.183**
眼窩	1	0	0.354**
肝	0	3	0.047**
肺	1	1	0.894**
骨	0	1	0.266**

* Mann-Whitney U test

** χ^2 test

表2 PETを用いたAIPにおけるステロイド治療前後のFDG集積の比較

case	PSL導入から 次回PETまでの 期間(日)	SUV(max)		IgG(mg/dl)		IgG4(mg/dl)		低下率(%)		
		pre	post	pre	post	pre	post	SUV	IgG	IgG4
43/M	2	9.41	4.29	1071	—	206	—	54.4	—	—
74/M	7	5.24	3.08	1891	—	288	—	41.2	—	—
55/F	4	8.95	7.25	1404	1305	127	100	19.0	9.2	21.3
41/F	3	10.5	3.26	1545	1500	414	552	68.9	2.9	-33.3
75/M	4	5.07	5.49	4091	3292	1070	865	-8.3	19.5	19.2
61/M	6	5.18	3.25	1778	1327	259	355	37.3	25.3	-37.1

2. PETを用いたAIPにおけるステロイド治療前後のFDG集積の比較(表2)

AIPと診断された6例に対し、ステロイド治療前後のPETの評価を1週間以内に行ったところ、5例でFDG集積の低下を認めた。

D. 考察

今回の検討では、AIPにおいてもFDGの集積は亢進しており、SUVmax値の比較、およびその経時変化だけでは膵癌との鑑別を行うことは困難であった。一方、唾液腺や肺門部リンパ節へのFDGの集積はAIPに特徴的であり、膵癌との鑑別に有用であった。これらの結果はOzakiら⁴⁾の報告と同様であり、SUVmax値そのものの比較ではなく、FDG集積の分布に注目することによる鑑別の可能性が示唆される。

PETを用いたAIPにおけるステロイド治療前後のFDG集積の比較では、ステロイド投与1週間以内と投与早期にFDGの集積の低下を認め、ステロイドの診断的投与後の反応性の評価において、FDG-PETの有用性が示唆された。

Moonら³⁾はステロイド投与2週間後に診断的投与の反応性を評価し、22例(AIP 15, PC 7)全例で鑑別可能であったと報告している。しかし鑑別すべき疾患が膵癌であり、可能な限りステロイド投与後早期での評価が必要であり、FDG-PETによる評価をより実用的に行える可能性がある。

E. 結論

FDG-PETは、AIPと膵癌の鑑別において有用な補助的診断法と考えられた。AIPにおけるステロイド治療反応性の評価に、FDG-PETは治療早期より有効であることが示唆された。

F. 参考文献

1. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1010-6.

2. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403-8.
3. Moon SH, Kim MH, Park DH, Hwang CY, Park SJ, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008; 57: 1704-12.
4. Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, Arakura N, Muraki T, Kiyosawa K, Momose M, Kadoya M, Miyata K, Aizawa T, Kawa S. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol* 2008; 43: 144-51.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 水野伸匡, 洪 繁, 後藤秀実, 山雄健次. 自己免疫性膵炎(AIP)および特発性慢性膵炎(ICP)における膵内・外分泌機能相関. 第39回日本膵臓学会大会, ワークショップ4「膵内・外分泌機能の基礎と臨床: 相互相関をめぐって」平成20年7月, 横浜.
 - 2) 水野伸匡, 細田和貴, 山雄健次. 超音波内視鏡下 trucut 生検(EUS-TCB)を用いた自己免疫性膵炎(AIP)の病理診断. *JDDW* 2008, ワークショップ17「自己免疫性膵炎・胆管炎診療にはたす内視鏡の役割」平成20年10月, 東京.
 - 3) 山北圭介, 重川 稔, 山雄健次. 自己免疫性膵炎に対するステロイド治療効果判定におけるFDG-PETの有用性. *JDDW* 2006, シンポジウム11「自己免疫性膵炎の診断・治療: ステロイド投与の意義」

平成20年10月, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし