

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班

多施設共同観察研究
いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査
二次調査のお願い

平成 21 年 11 月吉日

日頃より、研究班の調査研究には多大なご協力を頂き、厚く御礼申し上げます。

過日は「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎」の一次調査にご回答頂きまして有り難うございました。調査の結果、調査項目の該当（別紙①）16 症例と対照（別紙②）39 症例が集計されました（別紙をご参照下さい）。つきましては、重ねてお手数をおかけしますが、二次調査にご協力をお願い致します。

二次調査は臨床調査票の記入と病理組織スライド切片の送付をお願いします。両者とも貴施設で連結可能匿名化後、下記の解析施設にお送り下さい。

送付先	〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 高知大学医学部消化器内科 西森 功 TEL : 88-880-2338	*同封の送付用ラベルをご利用下さい（料金後納）。
-----	--	--------------------------

なお、貴施設の調査対象症例数は下記のとおりです（施設名： ）。

調査症例	調査項目該当症例（別紙①）		対照症例（別紙②）	
	手術	生検	手術	生検
症例数	例	例	例	例

貴施設の病理検査室責任者宛の病理組織標本貸与の依頼文、ならびに当研究に対する東北大学と高知大学倫理委員会の承認証を同封致します。ご多用中のところ恐れ入りますが、調査にご協力頂けますよう宜しくお願い申し上げます。

厚生労働省特定疾患対策研究事業
難治性膵疾患に関する調査研究班
班長：下瀬川 徹（東北大学大学院消化器病態学分野）

本調査の問い合わせ先：西森 功
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
高知大学医学部消化器内科
Tel & Fax : 088-880-2338
e-mail : nisao@kochi-u.ac.jp

※事務局で記載 ※症例番号:

厚生労働省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班

いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査

臨床調査票

施設名: (※施設番号:)	記載者:
記載年月日: 平成 年 月 日	
貴施設での通し番号(記号):	
生年月日: 明・大・昭・平 年 月 日 (歳)	性別: <input type="checkbox"/> 男・ <input type="checkbox"/> 女

飲酒量

平均飲酒量: <25 g/日 25~60 g/日 >60 g/日 *ビール大1本=25g、日本酒1合=22g

発症・診断時年齢

発症年齢(推定) 歳

診断時年齢 歳

エントリー基準

必須→ 1. 病理組織標本が利用可能なこと(下記の組織採取方法のいずれかに☑をお願いします)

- 膵切除術
- 開腹膵生検
- 腹腔鏡下膵生検
- 経皮的膵生検
- EUS下膵生検 (EUS-FNA、 EUS-Tru-cut針)

2. 臨床診断(下記のいずれかに☑をお願いします)

- 自己免疫性膵炎の確診例(2006年の診断基準による)
- 自己免疫性膵炎の疑い例
- 腫瘤形成性膵炎

3. 下記のいずれかの要件に該当(下記の該当要件に☑をお願いします:重複可)

- 組織学的に好中球病変(idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)あるいはgranulocyte epithelial lesion (GEL))を呈する症例
- 発症年齢が50歳以下の症例
- 以下の疾患を合併した症例
 - 潰瘍性大腸炎(確診例)
 - クロウン病(確診例)
 - 血中抗SS-A抗体あるいは抗SS-B抗体陽性のシェーグレン症候群
 - 血中抗ミトコンドリア抗体あるいは抗M2抗体陽性の原発性胆汁性胆硬変

症状・理学所見

身長 _____ cm	体重 _____ kg		
腹痛	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	背部痛	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
黄疸	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	体重減少	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
発熱	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	下痢	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
腹部圧痛	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	便秘	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明

自己免疫性膵炎に関連した診断項目(2006年診断基準を改変)

A. 画像所見		
1. 膵腫大(膵腫瘍)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→ <input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
2. 膵萎縮	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→ <input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
3. 膵管狭細像	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→ <input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
4. 膵管拡張像	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→ <input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
5. 膵石	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→ <input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
6. 膵嚢胞	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(ありの場合→ <input type="checkbox"/> 頭部、 <input type="checkbox"/> 体部、 <input type="checkbox"/> 尾部)
7. 膵部での総胆管の狭窄	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
8. 膵外総胆管の拡張	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
B. 血液検査		
1. 高γグロブリン血症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(_____ g/dL)
2. 高IgG血症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(_____ mg/dL)
3. 高IgG4血症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(_____ mg/dL)
4. 抗核抗体陽性	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(_____ x倍) (<input type="checkbox"/> -, <input type="checkbox"/> ±, <input type="checkbox"/> +, <input type="checkbox"/> 2+)
5. リウマチ因子陽性	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(_____ x倍) (<input type="checkbox"/> -, <input type="checkbox"/> ±, <input type="checkbox"/> +, <input type="checkbox"/> 2+)
6. 抗ミトコンドリア抗体	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(_____ x倍) (タイター _____ : 正常~ _____)
7. 抗ミトコンドリアM2抗体	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(_____ x倍) (タイター _____ : 正常~ _____)
7. 抗SS-A抗体	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(_____ x倍) (タイター _____ : 正常~ _____)
8. 抗SS-B抗体	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	(_____ x倍) (タイター _____ : 正常~ _____)
C. 病理組織学的所見		
1. LPSP*	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	*LPSP:線維化を伴うリンパ球形質細胞有意な浸潤
2. IgG4陽性形質細胞浸潤	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
3. 閉塞性静脈炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	**好中球病変: idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)あるいはgranulocyte epithelial lesion (GEL)
4. 好中球病変**	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	

初診時(診断時)一般血液・尿所見

末梢白血球数 _____ / μ L	血小板数 _____ 万 / μ L	
リンパ球 _____ %、(_____ / μ L)	好酸球 _____ %、(_____ / μ L)	
γ -グロブリン _____ g/dL (血中総蛋白 _____ g/dL x _____ %)		
IgG _____ mg/dL	IgG4 _____ mg/dL	
IgA _____ mg/dL	IgM _____ mg/dL	IgE _____ IU/mL
AST _____ IU/mL	ALT _____ IU/mL	
T-bil _____ mg/dL	ALP _____ IU/mL	γ -GTP _____ IU/mL
Crn _____ mg/dL	BUN _____ mg/dL	
Amylase _____ mg/dL	Lipase _____ mg/dL	
尿糖 <input type="checkbox"/> -、 <input type="checkbox"/> ±、 <input type="checkbox"/> +、 <input type="checkbox"/> 2+	尿蛋白 <input type="checkbox"/> -、 <input type="checkbox"/> ±、 <input type="checkbox"/> +、 <input type="checkbox"/> 2+	
可溶性IL-2R _____ U/mL	血中 β 2-ミクログロブリン _____ mg/L	

膵機能

糖尿病 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	HbA1c _____ %
糖尿病ありの場合	
糖尿病の分類 <input type="checkbox"/> 1型 <input type="checkbox"/> 2型 <input type="checkbox"/> その他	
糖尿病の治療 <input type="checkbox"/> 食事療法のみ <input type="checkbox"/> 経口糖尿病薬 <input type="checkbox"/> インスリン治療	
BT-PABA試験 (PFD試験) <input type="checkbox"/> 正常 (>70%) <input type="checkbox"/> 50~70% <input type="checkbox"/> 50%以下	
便中キモトリプシン <input type="checkbox"/> >30 U/g <input type="checkbox"/> 10~30 U/g <input type="checkbox"/> 10 U/g以下	

併存疾患

硬化性胆管炎 (下部総胆管狭窄は除く)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	原発性硬化性胆管炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
原発性胆汁性肝硬変	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	自己免疫性肝炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
唾液腺腫脹 (ミクリッツ病、Kuttner腫瘍)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	シェーグレン症候群	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
涙腺腫脹(ミクリッツ病)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし		
潰瘍性大腸炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	クローン病	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
非特異的腸炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし		
後腹膜線維症	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	縦隔・腹部リンパ節腫脹	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
間質性肺炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	慢性甲状腺炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
間質性腎炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	炎症性偽腫瘍(肝・肺など)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
前立腺病変	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし		
アトピー性皮膚炎	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし	喘息	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> なし
その他のIgG4関連疾患1. (_____)		その他の膠原病1. (_____)	
その他のIgG4関連疾患2. (_____)		その他の膠原病2. (_____)	
その他のIgG4関連疾患3. (_____)		その他の膠原病3. (_____)	

治療

経口プレドニゾン	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	最大使用量 _____ mg/日
	ありの場合→ 膵炎に対する治療効果 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
免疫抑制剤(1)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	薬剤名1(_____)最大使用量 _____ /_日
	ありの場合→ 膵炎に対する治療効果 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
免疫抑制剤(2)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	薬剤名2(_____)最大使用量 _____ /_日
	ありの場合→ 膵炎に対する治療効果 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
生物学的製剤(1)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	薬剤名1(_____)最大使用量 _____ /_日
	ありの場合→ 膵炎に対する治療効果 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
生物学的製剤(2)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	薬剤名2(_____)最大使用量 _____ /_日
	ありの場合→ 膵炎に対する治療効果 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
胆道ドレナージ	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
膵切除術	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	
その他 (_____)		

再燃・再発

<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
ありの場合→ 下記のいずれかを選択
<input type="checkbox"/> 膵病変、 <input type="checkbox"/> 膵外病変、 <input type="checkbox"/> 両方
膵外病変の再発の場合 → 病変名 (_____)

ご協力ありがとうございました。

難治性膵疾患に関する調査研究班
班長; 下瀬川 徹 (東北大学大学院消化器病態学)

(本調査の内容に関するお問い合わせ)
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
高知大学医学部光学医療診療部 西森 功
電話&FAX:088-880-2338
E-mail : nisao@kochi-us.ac.jp

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班
(研究代表者 下瀬川徹)

多施設共同観察研究
いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査
ご協力ならびに病理組織標本貸与のお願い

平成 21 年 7 月吉日

研究協力施設 病理検査室 責任者様

謹啓

日頃より、研究班の調査研究には多大なご協力を頂き、厚く御礼申し上げます。

さて、本研究班では欧米の病理学者を中心に提唱されている「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis with granulocytic epithelial lesion; AIP with GEL)」について、我が国における実態を明らかにするため、研究班の参加施設を対象に多施設共同観察研究を行うことになりました。

我が国の自己免疫性膵炎は、病理学的に lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LSP) に相当することが明らかになっています。一方、欧米では LSP に加えて AIP with GEL が自己免疫性膵炎に含まれているため、本邦とは異なる臨床病理像が報告されていると指摘されています。今後 AIP with GEL の臨床病理学的特徴を明らかにし、自己免疫性膵炎の概念についての国際的コンセンサスを形成していく必要がありますが、AIP with GEL の症例は我が国には少なく、共同研究以外には検討は困難な状況にあります。

今回、調査の対象とする症例は次の通りです。

必須要件

病理組織標本 (手術検体あるいは診断可能な生検材料) の利用可能な自己免疫性膵炎 (確定ないし疑診症例) あるいは腫瘤形成性膵炎

上記の項目を満たす症例のうち、下記のいずれかの項目に該当する症例

- (1) 組織学的に好中球病変 (idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)¹⁾ あるいは granulocyte epithelial lesion (GEL)²⁾) を呈する症例

1) Notohara K, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. Am J Surg Pathol 2003; 27 : 1119-27.

2) Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchows Arch 2004; 445 : 552-63.

- (2) 発症年齢が 50 歳以下の症例
(3) 以下の疾患を合併した症例

1. 潰瘍性大腸炎（確診例）
2. クローン病（確診例）
3. 血中抗 SS-A (Ro) 抗体あるいは抗 SS-B (La) 抗体陽性のシェーグレン症候群
4. 血中抗ミトコンドリア抗体あるいは抗 M2 抗体陽性の原発性胆汁性肝硬変

もし貴施設にこれに相当する症例がございましたら、ぜひ本調査にご協力くださいますよう、お願い申し上げます。この病変を診断する上で病理標本は必須であるため、今回の調査では組織標本のご貸与をお願い申し上げます。当研究班の班員である臨床医にご連絡いただきますと、後日病理組織スライド切片送付用のフォルダー（手術検体用、生検検体用）をお送り致しますので、作成されたすべての（枚数が多い場合には代表的なもののみでも結構です）H&E 標本と、もし施行されておられましたら IgG4 の免疫染色標本をご貸与下さい。お送りいただいた標本は本研究にのみ使用し、他の研究に用いることはありません。必要な組織学的評価が終わり次第、標本は順次速やかにご返却申し上げますが、代表的なスライドはバーチャルスライドとして保管させていただく由、ご了解下さい。勿論、バーチャルスライドを外部に公表することは致しませんし、また本研究がすべて終了した際には、責任をもって破棄させていただきます。

ご質問等ございましたら、どうかご遠慮なく以下の研究担当者にご連絡下さい。ご多忙の折、誠に恐縮ですが、ご協力の程、心よりお願い申し上げます。

謹白

厚生労働省特定疾患対策研究事業
難治性膝疾患に関する調査研究班
班長：下瀬川 徹
（東北大学大学院 消化器病態学分野）

病理検査についての問い合わせ先：
能登原 憲司
〒710-8602 倉敷市美和 1-1-1
（財）倉敷中央病院病理検査科
TEL：086-422-0210；FAX:086-421-3424
e-mail：notohara@kchnet.or.jp

本調査全般についての問い合わせ先：
西森 功
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
高知大学医学部消化器内科
Tel & Fax：088-880-2338
e-mail：nisao@kochi-ms.ac.jp

Ⅲ. 自己免疫性膵炎
2) 各個研究プロジェクト

Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)の病理学的再検討

研究報告者 能登原憲司 財団法人倉敷中央病院病理検査科 主任部長

【研究要旨】

自己免疫性膵炎には2つの病理学的グループ、すなわち lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) および idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) が存在し、近年では2つの異なる臨床病理学的概念と認識されている。IgG4 という血清学的、免疫組織化学的マーカーの存在する LPSP に対し、IDCP のマーカーは知られず、その臨床病理像については今までに十分な解析が行われていない。本邦での IDCP の実態を明らかにするため、当研究班において全国調査が進行中であるが、それに先立ち自験例2例の病理学的再検討を行った。症例1は30歳男性。急性膵炎を発症し一旦軽快したが、1ヶ月後に再燃した。その際、画像的に膵癌が否定できないため手術が施行された。病理学的には膵頭部はびまん性に腫大し、小葉間および小葉内膵管から一部は小葉間質に好中球、リンパ球、形質細胞が浸潤し、小葉間には線維化がみられた。症例2は76歳女性。腹痛の精査中、膵頭部に腫瘤を指摘され、手術が施行された。病理学的には1.5 cm 大の、小葉の破壊と線維化よりなる炎症性腫瘤であった。小葉間膵管にはリンパ球、形質細胞の浸潤が強く、一部で好中球浸潤がみられた。2症例とも、線維化巣の形態はアルコール性慢性膵炎と異なり、弱好酸性均質で、核の腫大した線維芽細胞の増生を伴っていた。このことから、IDCP の少なくとも一部は急性炎症である可能性が示唆された。またこの2症例にはびまん性、限局性という違いがあり、IDCP に分類される病変が単一の疾患概念か、今後の検討が必要である。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) として報告されてきた症例の中には、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)¹⁾ および idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)^{2~4)} とよばれる2つの病理学的グループが存在する。本邦から報告されてきた AIP 症例の大部分が LPSP に相当するのに対し、IDCP は欧米を中心に報告されてきた。近年、LPSP と IDCP は臨床病理学的に異なる概念と認識され、欧米からは LPSP, IDCP をそれぞれ type 1 AIP, type 2 AIP と呼ぶ新しい分類も提唱されている⁵⁾。

LPSP は血清 IgG4 値の上昇、病変内への IgG4 陽性形質細胞の浸潤といった IgG4 に関連する異常を示し、IgG4 関連硬化性疾患の膵病変と理解されている^{6~8)}。一方で、IDCP においては有用な血清マーカーが存在せず、その診断は主に切除膵の病理学的検索において確定し、そのため切除材料を用いた後向き研究が報告の主体をなす。したがって、LPSP に比べる

と IDCP の臨床的特徴には不明な点が多く、特に治療効果、予後の解析は困難である。

本邦において IDCP は少ないと考えられており⁹⁾、その実態を明らかにするための多施設共同研究が進行中である。それに先立ち、当院における IDCP 症例を用いて病理組織像の再検討を行った。

B. 研究方法

切除膵の病理学的検索で IDCP と診断された2症例につき、その臨床経過と病理標本の再検討を行った。

(倫理面への配慮)

この研究は倉敷中央病院病理検査科内で、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。

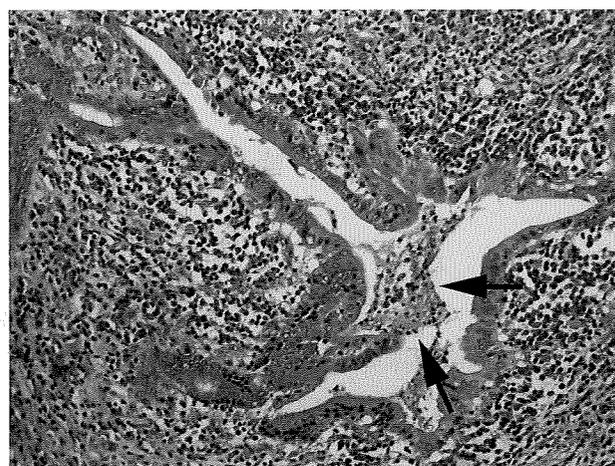
C. 研究結果

症例1は30才男性。喘息の既往あり。アルコールは機会飲酒。1ヶ月前に上腹部痛あり、来院時に血清アミラーゼ値が軽度上昇(184 IU/l)していたが、その後状態は落ち着いていた。最近再び上腹部痛が出現したため来院し、膵酵素の上昇(アミラーゼ242 IU/l, リパーゼ735 IU/l)を認めた。ガンマグロブリンの上昇はみられなかった。画像検査にて膵頭部に17 mm 大の乏血性腫瘤あり、同部に一致して膵管の閉塞と拡張が認められた。膵癌が疑われ、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術が施行された。

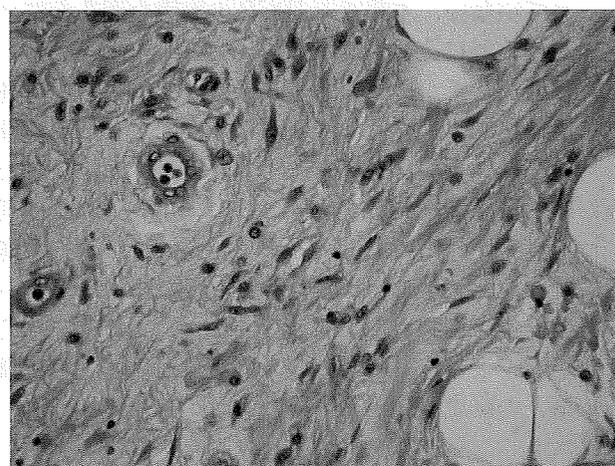
切除された膵頭部はびまん性に腫大し、明らかな限局性腫瘤は同定できなかった。組織学的には小葉間膵管に好中球, リンパ球, 形質細胞の浸潤があり, 好中球は上皮内, 内腔に浸潤し, いわゆる granulocytic epithelial lesion (GEL)を形成していた(図1a)。小葉は萎縮性であったが, 小葉内膵管に好中球浸潤が目立ち, また腺房細胞の脱落した小葉の間質にも好中球と共にリンパ球, 形質細胞の浸潤がみられた。一部では好中球の小集簇からなる微小膿瘍も形成されていた。小葉間は線維性であったが, 慢性アルコール性膵炎にみられるような好酸性が強く, 細胞成分の乏しい線維化ではなく, 淡く均質に染色され, 腫大した線維芽細胞の増生を伴う線維組織であった(図1b)。

症例2は76歳女性。飲酒歴なし。腹痛を主訴に来院し, 膵鉤部にわずかに造影される2 cm 大の腫瘤を指摘された。膵酵素, ガンマグロブリンの上昇はみられなかった。膵癌が疑われ, 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術が施行された。

切除膵は脂肪浸潤が著明で, 鉤部には白色線維性の1.5 cm 大の結節が認められた。結節部の膵実質は組織学的に, 腺房細胞の著しい脱落と小葉構造の消失をきたし, 線維組織に置換されていた(図2a)。小葉間および小葉内膵管の上皮下にはリンパ球, 形質細胞の浸潤が帯状に認められ, その外側を線維組織が取り囲んでいた。膵管の一部は嚢胞状に拡張していた。GELは全体に乏しいものの, 拡張した膵管の一部や小葉内膵管の一部に好中球浸潤がみられ



a



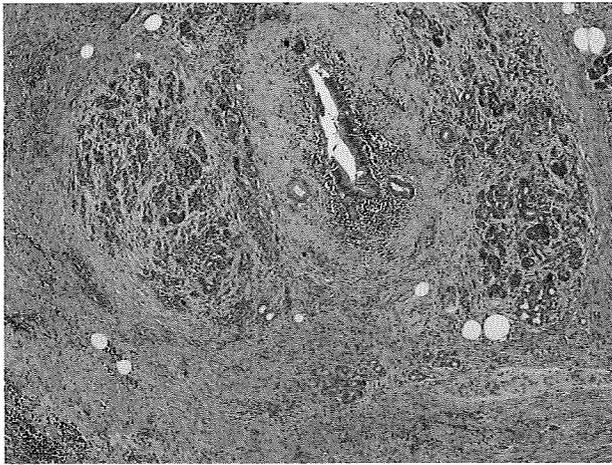
b

図1 症例1。(a)小葉間膵管の内腔に好中球浸潤を認める(矢印)。上皮の周囲にはリンパ球, 形質細胞が帯状に浸潤している。(b)小葉間に形成された線維化巣。核の腫大した線維芽細胞が目立つ。

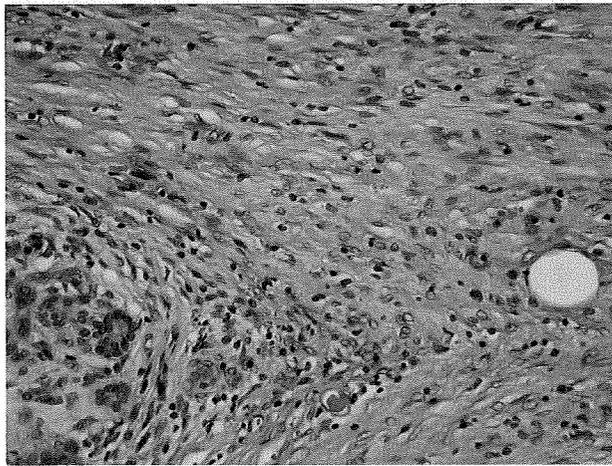
た。病変内の線維性組織は症例1と同様, 弱好酸性均質で, 腫大した線維芽細胞の増生が認められた(図2b)。

D. 考察

IDCPの病理学的特徴は, 外分泌系を中心とした好中球を含む炎症細胞浸潤である³⁾。小葉間膵管においてはLPSP同様, 上皮のまわりに炎症細胞浸潤がみられるが, 上皮が正常であるLPSPとは異なり, 上皮細胞自体の炎症性変化, すなわち上皮内, 管腔内への好中球浸潤や上皮の再生性変化が認められる。これらの変化により, 腺腔は不規則に蛇行して見える。また, LPSPにみられる一見膵管壁の肥厚を思わせるような炎症所見はなく, リンパ球, 形質細胞は上皮下に帯状に浸潤する。時には膵管全体



a



b

図2 症例2. (a) 小葉の構造は障害され、肝実質は線維組織に置換されている。小葉間静管の上皮直下にはリンパ球、形質細胞が帯状に浸潤している(中央上部)。(b) 線維化巣には核の腫大した線維芽細胞が目立つ。

がリンパ球、形質細胞の浸潤に包み込まれるようにみえることもある。肝管を中心とする炎症は小葉内肝管にもみられ、さらに炎症細胞浸潤は腺房細胞間にも広がる。腺房細胞はさまざまな程度に障害されているが、アルコール性慢性肝炎と比較するとその程度は軽度である。LPSPの特徴である閉塞性静脈炎は稀で、静脈周囲にリンパ球の集簇を認めることはあるが、静脈の閉塞や線維化、形質細胞浸潤をきたすことは少ない。

ヨーロッパのグループは小葉間肝管上皮あるいは管腔内への好中球浸潤をGELと呼び、AIPをGELのあるもの、GELのないものに分類した⁴⁾。GELを伴うAIPの特徴はIDCPと重複する点が多く、この2つは類似病変と考えられている。最近の生検材料を用いた検討

の中で、GELは小葉間肝管腔への好中球浸潤により肝管上皮の障害を来したもの、あるいは3つ以上の小葉内肝管に好中球浸潤をきたし、腺房間にも好中球浸潤が広がったものと定義されている¹⁰⁾。しかしながら、私たちの検討では小葉内への好中球浸潤はLPSPにおいてもみられることがあり、LPSPとIDCPは好中球浸潤のみではなく、あくまでも全体的な病理学的所見に基づいて鑑別する必要があると考える。

LPSPとIDCPの診断に関して、病理医の診断の一致率は十分に検討されていない。昨年、AIPの病理に関心のある世界中の病理医10名が参加し、バーチャルスライドを用いて行った検討では、AIP(LPSP, IDCPを含む)とそれ以外の肝炎(アルコール性慢性肝炎および閉塞性肝炎)の鑑別についてのκ値は0.59と比較的良好であったが、LPSPとIDCPの鑑別に関するκ値は0.15と不良であった(未発表データ)。前述の好中球浸潤についての考え方の相違などが、この結果として表れている可能性がある。IDCPの検討を行う上で病理所見はきわめて重要であり、臨床的特徴を明らかにしていく上でも病理診断のコンセンサスは不可欠である。今後はLPSPとIDCPの病理学的特徴をさらに詳細に検討し、わかりやすい鑑別方法を明示していくことが重要であると考えられる。

今回の検討で、IDCPにみられる線維化巣は慢性アルコール性肝炎にみられるような好酸性の強い、細胞成分の乏しい線維化とは異なり、弱好酸性均一で、腫大した線維芽細胞の増生を伴うことが明らかとなった。腫大した線維芽細胞は慢性炎症においては少なく、むしろ急性炎症でよくみられる所見である。症例1は急性肝炎にて発症しており、この所見を裏付ける経過と考えられる。また、症例1はびまん性の肝腫大、症例2は限局性病変を呈し、症例2では嚢胞状に拡張した小葉間肝管が散見されるなど、その組織像には違いもみられた。IDCPが単一の疾患概念か、今後の検討が必要である。

E. 結論

2症例のIDCPの病理学的検討から、IDCP

の少なくとも一部は急性炎症である可能性が示唆された。また、2症例の組織所見には相違点もあり、IDCPが単一の疾患概念か否かについて、今後検討が必要である。

F. 参考文献

1. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-395.
2. Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchard F, Lankisch P, Stolte M, Lüttges J, Kremer B, Klöppel G. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 263-268.
3. 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.
4. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel G. 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.
5. Sugumar A, Klöppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2308-2310.
6. 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.
7. 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 pancreati-

tis. *Lancet* 2002; 359:1403-1404.

8. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007; 20: 23-28.
9. Mino-Kenudson M, Smyrk TC, Deshpande V, Fujisawa M, Shimizu M, Uehara T, Nakazawa T, Kobashi Y, Lauwers GY, Notohara K. Autoimmune pancreatitis: West vs. East. *Mod Pathol* 2008; 21(suppl 1): 312A (abstract).
10. Detlefsen S, Drewes AM, Vyberg M, Klöppel G. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. *Virchows Arch* 2009; 454: 531-539.

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

EUS 下 trucut 生検 (EUS-TCB) による自己免疫性膵炎の診断

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 部長

共同研究者

水野伸匡, 原 和生, 澤木 明, 脇岡 範, 今村秀道, 松本和也

(愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)

細田和貴, 谷田部恭 (愛知県がんセンター中央病院遺伝子病理診断部)

【研究要旨】

本研究では, EUS-FNA と EUS-TCB の AIP 診断における有用性を明らかにすることを目的とした. 膵腫大を認め AIP が疑われた症例のうち, EUS-FNA および EUS-TCB の両方を実施した14例を対象とした. AIP の診断は診断基準2006の項目 1) と 2) を満たす症例とすると, 8 例は AIP, 6 例は臨床的に特発性膵炎 (c-ICP) と診断された. AIP の病理所見は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を gold standard とし, 閉塞性静脈炎の確認の有無で definite LPSP (d-LPSP) と probable LPSP (pro-LPSP) に分類した. 2) EUS-FNA では AIP の 8 例中 3 例が pro-LPSP, 1 例が正常, 4 例は評価不能であった. 6 例の c-ICP のうち 1 例は pro-LPSP, 1 例は病理学的に ICP (p-ICP), 4 例は評価不能であった. 3) EUS-TCB では, AIP の 8 例中 4 例が d-LPSP, 4 例は pro-LPSP であった. 6 例の c-ICP 中, 1 例は d-LPSP, 2 例は pro-LPSP であり, 他の 3 例は p-ICP であった. EUS-FNA あるいは EUS-TCB とともに偶発症は認めなかった. EUS-TCB により安全で確実に膵組織を採取でき, 画像所見および血液所見のみでは診断困難な AIP 症例の確定診断には EUS-TCB が極めて有用であった.

A. 研究目的

本邦において AIP の多くの症例は AIP 臨床診断基準2006¹⁾ (以下, 診断基準) の項目 1) 画像所見と 2) 血液所見の組み合わせで診断されている. 一方, 画像所見や血液所見が典型的でない症例も存在し, それらの症例では項目 3) 膵の病理組織学的所見が必要となる. EUS 下穿刺吸引法 (EUS-FNA) は膵癌診断には非常に有用²⁾ であるが, 採取できる検体が小さく AIP の質的診断は困難なことが多い. 一方 EUS trucut 生検 (TCB) は十分な組織採取が可能である³⁾ が, AIP 診断における有用性は十分には明らかにされていない. 本研究では, EUS-FNA と EUS-TCB の AIP 診断における有用性を明らかにすることを目的とした.

B. 研究方法

膵腫大を認め AIP が疑われた症例のうち, EUS-FNA および EUS-TCB の両方を実施した14例を対象とした (表 1). AIP の診断は診断

基準2006の項目 1) と 2) を満たす症例とすると, 8 例は AIP, 6 例は臨床的に特発性膵炎 ICP (c-ICP) と診断された. AIP の病理所見は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を gold standard とし, 閉塞性静脈炎の確認の有無で definite LPSP (d-LPSP) と probable LPSP (pro-LPSP) に分類した. granulocytic epithelial lesion (GEL) を認めるものを idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) とした. LPSP でも IDCP でもないものを特発性膵炎 (ICP) とした. (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

EUS-FNA にて14例全例で膵癌は否定できた. EUS-FNA では14例中6例でのみ質的診

表 1 患者背景

Case	irregular MPD narrowing	g-globulin (g/dL)	IgG (mg/dL)	IgG4 (mg/dL)	Auto bodies	clinical diagnosis	
1	72/M	diffuse	1.6	1,823	366	(-)	AIP
2	76/M	diffuse	1.8	1,604	227	(-)	AIP
3	58/M	segmental	1.4	1,355	201	(-)	AIP
4	76/M	diffuse	1.7	1,652	495	(-)	AIP
5	70/M	diffuse	3.0	3,180	223	(-)	AIP
6	59/M	diffuse	3.5	3,650	1,550	(-)	AIP
7	75/M	diffuse	3.9	4,091	1,070	(+)	AIP
8	41/F	diffuse	1.3	1,545	414	(+)	AIP
9	68/M	N/A*	2.4	2,346	640	(-)	other
10	66/M	focal	2.1	2,060	342	(-)	other
11	55/F	diffuse	1.5	1,404	127	(-)	other
12	62/M	segmental	1.2	1,449	93	(-)	other
13	68/M	diffuse	0.9	1,156	65	(-)	other
14	62/M	diffuse	1.2	1,318	79	(-)	other

* ; placement of metal stent due to misdiagnosis of pancreatic cancer at the previous hospital

表 2 EUS-FNA およびTCB 診断と臨床所見との比較

Case	Imaging	Serology	Imaging/Serology	FNA histological diagnosis	TCB histological diagnosis	final diagnosis
1	(+)	(+)	(+)	normal	d-LPSP	AIP
2	(+)	(+)	(+)	inconclusive	d-LPSP	AIP
3	(+)	(+)	(+)	p-LPSP	d-LPSP	AIP
4	(+)	(+)	(+)	inconclusive	d-LPSP	AIP
5	(+)	(+)	(+)	inconclusive	p-LPSP	AIP
6	(+)	(+)	(+)	inconclusive	p-LPSP	AIP
7	(+)	(+)	(+)	p-LPSP	p-LPSP	AIP
8	(+)	(+)	(+)	p-LPSP	p-LPSP	AIP
9	(-)*	(+)	(-)	p-LPSP	p-LPSP	AIP
10	(-)	(+)	(-)	inconclusive	p-LPSP	AIP
11	(+)	(-)	(-)	inconclusive	p-LPSP	AIP
12	(+)	(-)	(-)	inconclusive	ICP	ICP
13	(+)	(-)	(-)	inconclusive	ICP	ICP
14	(+)	(-)	(-)	ICP	ICP	ICP

* ; placement of metal stent at the previous hospital; d-LPSP, definite LPSP; p-LPSP, probable LPSP

断が可能であり、p-LPSP 4 例、正常 1 例、ICP 1 例であった。一方、EUS-TCB では全例質的診断可能であり、11 例で LPSP (d-LPSP 5 例、pro-LPSP 6 例)、ICP が 3 例であった。特に、限局性の膵管狭細像や、膵癌の診断で metal stent が留置され ERCP で膵管像の得られなかった 3 例中、EUS-FNA では 1 例のみが pro-LPSP で、残りの 2 例は診断困難であったのに対し、EUS-TCB では全例 LPSP (definite 1, probable 2) と診断可能であった。尚、若年者に好発し、炎症性腸疾患を合併することの多い IDCP に特徴的な GEL は一例も認めなかった。

D. 考察

AIP の診断における体外式 US 下も含む core 生検については、Bang ら⁴⁾ は full spectrum LPSP の診断には有用ではなかったと報告している。一方 Detlefse ら⁵⁾ は、6 つの評価項目を設けて core 生検の有用性を報告しており、一定の結論がでていなかった。今回の検討では core 生検による AIP 診断に対する有用性が示されたと考えている。診断基準 2006、およびアジア基準では必須の検査法である ERCP は欧米では偶発症を危惧して殆ど行われぬ。今後は、CT あるいは MRI などの横断画像で AIP が疑われた場合、次に EUS を行

い特徴的な所見を認めれば、その場で EUS-FNA を行う。迅速細胞診で膵癌が否定されれば、さらに core 生検を目的に EUS-TCB を行い、AIP の確定診断を行うといった診断アルゴリズムが合理的な診断方法と考えられる。

E. 結論

画像所見および血液所見のみでは診断困難な AIP 症例の確定診断には EUS-TCB が極めて有用であった。

F. 参考文献

1. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriyama 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.
2. Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, Shimizu Y, Yatabe Y, Koshikawa T. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNAB): past, present, and future. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1013-23.
3. Wiersema MJ, Levy MJ, Harewood GC, Vazquez-Sequeiros E, Jondal ML, Wiersema LM. Initial experience with EUS-guided trucut needle biopsies of perigastric organs. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 275-8.
4. Bang SJ, Kim MH, Kim do H, Lee TY, Kwon S, Oh HC, Kim JY, Hwang CY, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Song DE, Jang SJ. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? *Pancreas* 2008; 36: 84-9.
5. Detlefsen S, Mohr Drewes A, Vyberg M, Kloppe G. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. *Virchows Arch* 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, Sawaki A, Hoki N, Hara K, Takagi T, Ko SB, Yatabe

Y, Goto H, Yamao K. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol* 2009; 44: 742-50.

2. 学会発表

- 1) 水野伸匡, 原 和生, 高木忠之, 山雄健次. 自己免疫性膵炎(AIP)診断基準2006の再評価とEUS下 trucut 生検(EUS-TCB)の役割. ワークショップ4「自己免疫性膵炎診断基準2006の再評価～診断基準の国際化にむけて～」第40回日本膵臓学会大会, 東京, 2009年7月.
- 2) 洪 繁, 水野伸匡, 山雄健次, 後藤秀実. 膵炎のステロイド治療による膵組織再生と血球系幹細胞マーカー CD133の発現. シンポジウム1「慢性膵炎の基礎研究における最近の進歩～新しい診断と治療法の開発にむけての展望～」第40回日本膵臓学会大会, 東京, 2009年7月.
- 3) 水野伸匡, 洪 繁, 山雄健次. 自己免疫性膵炎(AIP)のステロイド治療による膵外分泌機能回復と膵幹/前駆細胞の同定. ワークショップ20「自己免疫性膵炎関連疾患の病因病態」JDDW 2009, 京都, 2009年10月.
- 4) N. Mizuno, W. Hosoda, V. Bhatia, K. Hara, A. Sawaki, S. Hijioka, H. Imamura, S.B.H. Ko, Y. Yatabe, H. Goto, K. Yamao. Histological Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis Using EUS-Guided Trucut Biopsy: A Comparison Study With EUS-FNA. 40th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society, November 4-7, 2009, Honolulu, Hawaii.

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—各個研究 腫瘍形成性膵炎における LPSP と IDCP の解析

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科 主任教授

共同研究者

内田一茂, 楠田武生, 小藪雅紀(関西医科大学内科学第三講座)

【研究要旨】

当院にて腫瘍形成性膵炎として手術された症例に対してLPSPとIDCPを免疫化学的に検討し、その差異について検討した。

A. 研究目的

画像上膵癌との鑑別がつかず外科的治療が行われ、悪性所見が認められなかった場合、腫瘍形成性膵炎と診断されるがその詳細については不明である。1995年 Yoshida らが自己免疫性膵炎という疾患概念を発表してから、自己免疫性膵炎は世界的に認められた疾患概念となった。自己免疫性膵炎は膵腫大と膵管狭細像を特徴とするが、病理学的にはリンパ球浸潤を主体とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と好中球浸潤を主体とする idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) に大きく分けられる。日本で言われる自己免疫性膵炎は主に LPSP であり、ヨーロッパで言われているものは LPSP と IDCP が混在している。そこで今回我々は腫瘍形成性膵炎と診断された症例には自己免疫性膵炎が含まれているのではないかと考え、腫瘍形成性膵炎の手術標本について LPSP もしくは IDCP がどれだけ含まれているのかを検討した。

B. 研究方法

1) 1997年から2007年までに本学にて手術された腫瘍形成性膵炎19例についてその組織学的検討をするとともに、IgG1・IgG4・Foxp3 について免疫組織化学を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、過去の手術標本を用いた。解析にあたっては年齢と性別

のみの個人情報対象となるため個人が特定されることはない。

C. 研究結果

1) 組織学的には、IDCP 1例/LPSP 9例/アルコール性膵炎 1例であった(表1)。男女比は IDCP では女性 1例, LPSP は男性 3例女性 6例, アルコール性膵炎は全例男性であった。黄疸を認めた症例は、LPSP で 4例, アルコール性膵炎では 1例, IDCP では認めなかった。膵外病変は LPSP のみに認められた。糖尿病は LPSP で 6例, アルコール性膵炎で 2例に認められた。

2) 免疫組織化学的には、IDCP では IgG1 陽性細胞, IgG4 陽性細胞, Foxp3 陽性細胞はそれぞれ、20.7 cells/HPF, 8.0 cells/HPF, 9.7 cells/HPF であった。LPSP はそれぞれ 7.6 ± 2.4 cells/HPF, 20.0 ± 6.0 cells/HPF, 15.3 ± 3.0

表1 患者一覧

	IDCP (n=1)	LPSP (n=9)	アルコール性 膵炎(n=10)
性別(男/女)	0/1	3/6	9/0
年齢	65	54.3(56-73)	53.3(39-75)
黄疸	—	4(44.4%)	1(11.1%)
膵外病変			
Sclerosing cholangitis	—	4(44.4%)	0
thyroiditis	—	4(44.4%)	0
Retrpperitoneal fibrosis	—	2(22.2%)	0
糖尿病	—	6(66.7%)	2(22.2%)

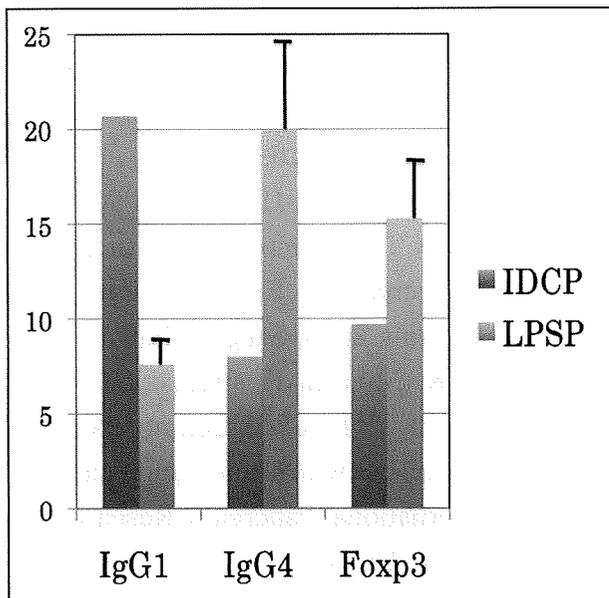


図1 IDCP・LPSPにおける、IgG1、IgG4、Foxp3陽性細胞数

cells/HPFであった。
以上より、LPSPとIDCPは異なる疾患であると考えられた。

D. 考察

近年、自己免疫性膵炎の報告は急増しており、症例の集積につれて、日本における病理所見の特徴についてはLSPSとして、ほぼコンセンサスが得られつつある。しかしヨーロッパでは自己免疫性膵炎は、LPSPとIDCPが混在しているのが現状である。IDCPは若年に多く潰瘍性大腸炎を合併することが多く再燃がないことが知られており、高齢男性に多いLPSPとは異なるものと考えられる。しかし画像上はIDCPとLPSPは判断が困難であり、その差異については今後の研究が必要であると考えられた。

E. 結論

LPSPとIDCPは免疫学的には異なる疾患であると考えられた。

F. 参考文献

1. Yoshida K, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-8

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asada M, Nishio A, Okazaki K, et al. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2009 Oct 2. [Epub ahead of print]
- 2) Koyabu M, Uchida K, Okazaki K, et al. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. *J Gastroenterol*. 2009 Sep 18. [Epub ahead of print]
- 3) Uchida K, Yazumi S, Okazaki K et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009 Apr 25. [Epub ahead of print]
- 4) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009 Apr 26. [Epub ahead of print]
- 5) Matsushita M, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Atypical retroperitoneal fibrosis associated with biliary stricture: IgG4-related sclerosing disease? *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(9): 1146-1147.
- 6) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38(8): 849-66.
- 7) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008; 43(6): 403-8.
- 8) Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol*. 2008; 43(6): 409-18.
- 9) Matsushita M, Ikeura T, Okazaki K, et al. Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy? *Am J Gastroenterol*. 2008 Jul; 103(7): 1834;

- 10) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan. World J Gastroenterol. 2008 Aug 28; 14(32): 4992-4.
 - 11) Sakaguchi Y, Inaba M, Okazaki K, et al. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. Clin Exp Immunol. 2008; 152(1): 1-12.
 - 12) Fukui T, Mitsuyama T, Okazaki K, et al. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med. 2008; 47(3): 151-5.
 - 13) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? Am J Gastroenterol. 2008; 103(3): 595-6.
 - 14) Miyoshi H, Uchida K, Okazaki K, et al. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Pancreas. 2008; 36(2): 133-40.
2. 学会発表
- 国際学会
- 1) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K, et al. Analysis of Regulatory T cells in Patients with Autoimmune pancreatitis. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
 - 2) Y Sakaguchi, T Kusuda, M Okazaki K. AN ANIMAL MODEL FOR ACUTE, CHRONIC, AND SEVERE PANCREATITIS WITH THE ANALYSES OF REGENERATION MECHANISMS. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association (APA) and Japan Pancreatic Society (JPS). 2009/05. Honolulu
 - 3) Okazaki K. How Do We Diagnose AIP? 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
 - 4) Okazaki K. Subtypes of AIP (LPSP AND IDCP). 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
 - 5) Okazaki K. ANATOMY of a FRIENDSHIP Gunter Kloppel & the Verona Pancreatic Team. 2009/09. Verona
 - 6) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. European Pancreatic Club Meeting 2009, Szeged, Hungary
 - 7) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Analysis of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. International Pancreatic Research Forum. 2009, Tokyo
- 国内学会
- 1) 内田一茂, 楠田武生, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性 T 細胞に関する検討. 第51回日本消化器病学会大会, 京都, 2009年11月
 - 2) 内田一茂, 小藪雅紀, 楠田武夫, 三好秀明, 坂口雄沢, 西尾彰功, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性 T 細胞と IgG4 に関する検討. 日本消化器免疫学会, 松山, 2009年9月
 - 3) 内田一茂, 高岡 亮, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎診断基準2006の再評価 診断基準の国際化にむけて 自験例における自己免疫性膵炎臨床診断基準2006と海外診断基準との前向き比較検討. 東京, 2009年7月
 - 4) 内田一茂, 小藪雅紀, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎患者における制御性 T 細胞と IgG4 陽性細胞に関する検討. 札幌, 2009年5月
 - 5) 坂口雄沢, 深田憲将, 三好秀明, 楠田武生, 福井寿朗, 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一. WBN/Kob ラットの慢性膵炎・膵外病変における自己免疫性機序の関与及び制御性 T 細胞の免疫応答. 札幌, 2009年5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

自己免疫性膵炎—各個研究 自己免疫性膵炎の初期治療における経口ステロイドと ステロイドパルス療法との検討

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科 主任教授

共同研究者

内田一茂, 富山 尚, 池浦 司, 松下光伸, 高岡 亮 (関西医科大学内科学第三講座)

【研究要旨】

ステロイドの休止の可能なステロイドミニパルスと経口ステロイドの治療効果を比較した。自己免疫性膵炎と診断されステロイド治療された21例(男性13例女性8例平均年齢64.1歳)について、経口ステロイド投与10例とステロイドミニパルス11例について検討した。経口ステロイド投与はプレドニゾロン30 mg から開始し5 mg ずつ減量した。ミニパルスはコハク酸メチルプレドニゾロン500 mg を3日間投与し4日間休薬を2クール行い、以後20 mg の経口投与に切り替えた。血液生化学検査・画像検査につき治療前後の比較検討を行った結果、ミニパルスによるステロイド投与は、経口ステロイド投与と同等以上の治療効果が得られたことより、経口ステロイドの代替療法になる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は1995年に Yoshida ら¹⁾により提唱されたが、日本膵臓学会の臨床診断基準2002²⁾および改訂版の診断基準2006³⁾を経て、わが国から発信された新しい疾患概念として、今や国際的にも認められるようになった。また、日本人のための診療ガイドラインも「自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009」として、日本膵臓学会と合同で公表された^{4,5)}。わが国の診断基準はステロイド効果は診断項目から除外されているが、2008年に提唱された Asian criteria ではステロイドによる診断的治療が記載されたことより、今後ステロイドの診断的投与する機会が増える可能性がある。経口ステロイド投与は、開始してしまうとすぐには休薬できないことが多いため、今回我々はステロイドミニパルスの治療効果について検討した。

B. 研究方法

当院にて自己免疫性膵炎と診断されステロイド治療された21例(男性13例女性8例平均年齢64.1歳)について、経口ステロイド投与10例とステロイドミニパルス11例について検討した

(表1)。

経口ステロイド投与はプレドニゾロン30 mg から開始し5 mg ずつ減量した。ミニパルスはコハク酸メチルプレドニゾロン500 mg を3日間投与し4日間休薬を2クール行い、以後20

表1 対象患者

	ミニパルス(n=11)	経口ステロイド(n=10)
M/F	(5/6)	(8/1)
age	66.1	68.9
IgG	1914.7	2311.6
IgG4	589.7	781.6
RF	(1/8)	(1/7)
ANA	(1/11)	(1/10)
SS-A/B	0/10	0/6
TPO	(1/9)	0/7
TgAb	(3/8)	(2/8)
DM	(4/11)	(3/10)
合併症	唾液腺炎2例	唾液腺炎1例
	Wartin tumor 1例	Miclikutz tumor 1例
	後腹膜線維症1例	甲状腺炎2例
	甲状腺機能低下症1例	間質性肺炎1例
	縦郭リンパ節腫大1例	縦郭リンパ節腫大2例

mg の経口投与に切り替えた。

これらの症例に対して、血液生化学検査・画像検査につき治療前後の比較検討を行った。胆管病変については、Craig らの方法を用いてスコア化した。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、通常の診療で得られる所見を用いて解析する。また、画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が対象となるため個人が特定されることはない。ステロイドの初期治療法の選択には関西医大倫理委員会にて承認を得ている。

C. 研究結果

1) 総ビリルビン値

血清総ビリルビン値の改善度は有意差は認めないものの、パルス療法のほうの改善率が高い

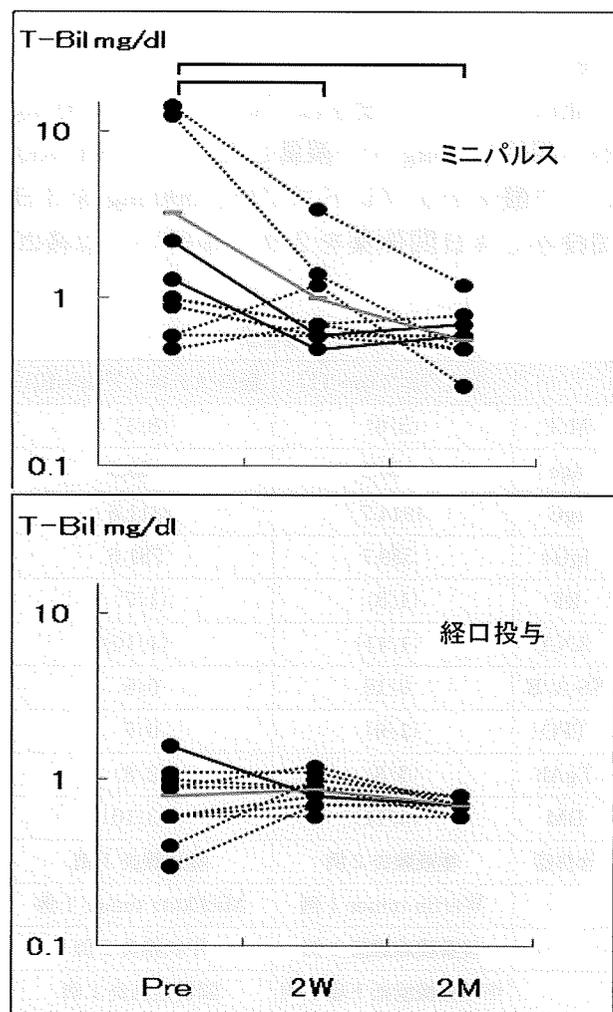


図1 血清総ビリルビン値の改善度

傾向があった(図1)。

2) 肝胆道系酵素

γ -GTP でパルス療法で有意な改善率を認めた(図2)。

3) 膵形態の変化

膵腫大の変化は両群に差異を認めなかった(図3)。

4) 胆管病変の変化

両群共に治療により有意な改善を認めたが、両群間に差異は認められなかった(図4)。しかし、経口投与では有意な改善の認められなかったものの、パルス療法にて有意な改善を認めた症例があった。

5) 考察

近年、自己免疫性膵炎の報告は急増しており、今後、ステロイド治療による診断的治療が増える可能性がある。経口ステロイド投与は、開始してしまうとすぐには休薬できないことが

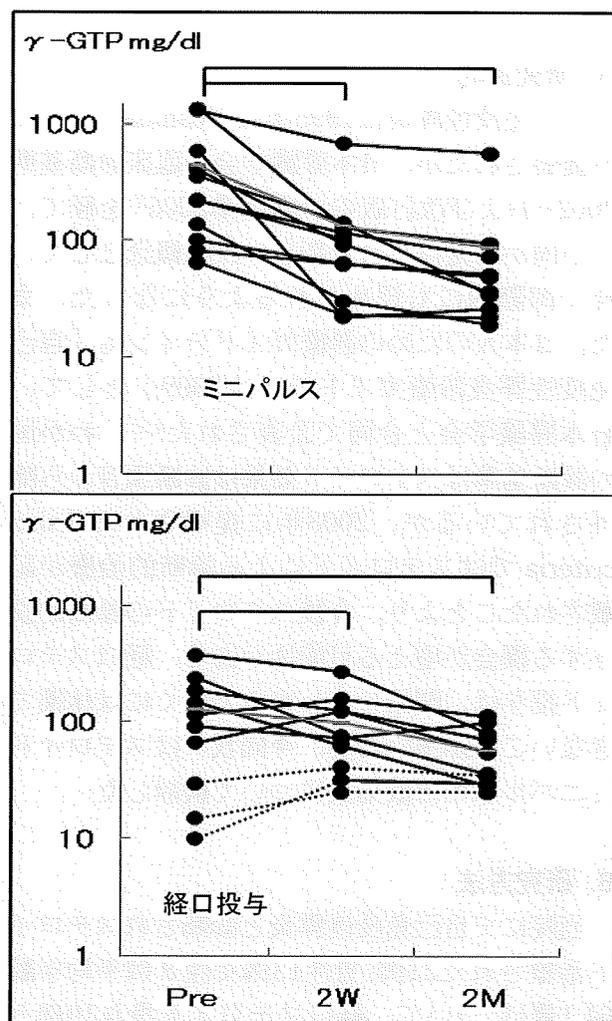


図2 肝胆道系酵素の改善度