

Sauvanet A, Lévy P, Ruszniewski P. Acute pancreatitis in patients operated on for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: frequency, severity, and clinicopathologic correlations. *Pancreas* 2010. 39(5): 658-66

3. Ringold DA, Shroff P, Sikka SK, Ylagan L, Jonnalagadda S, Early DS, Edmundowicz SA, Azar R. Pancreatitis is frequent among patients with side-branch intraductal papillary mucinous neoplasia diagnosed by EUS. *Gastrointest Endosc* 2009. 70(3): 488-94
4. Salvia R, Crippa S, Partelli S, Armatura G, Malleo G, Paini M, Pea A, Bassi C. Differences between main-duct and branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg.* 2010 Oct 27; 2(10): 342-6

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 木村 理. 消化器疾患の手術と適応 肝胆膵疾患 急性膵炎. 高久史麿, 猿田享男, 北村惣一郎, 福井次矢編. 六訂版 家庭医学大全科. 東京都. 法研. 2010年. p602.

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

## 膵仮性のう胞に対する超音波内視鏡下のう胞ドレナージ(EUS-CD)の有用性に関する検討

研究報告者 山口武人 千葉県がんセンター 診療部長

共同研究者

石原 武, 安井 伸, 横須賀 収 (千葉大学医学部腫瘍内科)

### 【研究要旨】

急性膵炎, 慢性膵炎に合併した膵仮性のう胞の治療における超音波内視鏡下のう胞ドレナージ(EUS-CD)の有用性を検討した. 対象は1999年から2010年まで千葉大学医学部腫瘍内科および千葉県がんセンター消化器内科でEUS-CDを行った54例である. 適応は①のう胞径60 mm以上で発症から6週間を経過しても縮小を認めない, ②有症状, ③感染合併例, の3項目のうち1項目以上の場合とした. 原因疾患は慢性膵炎28例(アルコール性23, 特発性5), 急性膵炎20例(アルコール性16, 胆石性3, ERCP後1), 外傷性5例, 他1例で, のう胞径は平均85.7 mm, 感染あり23%, 有症状91%であった. ドレナージ方法は内外瘻40%, 内瘻40%, 穿刺吸引12%, 外瘻のみ8%で, ステンント留置は49例に試み, 46例(94%)で成功した. のう胞消失は56%, 縮小33%, 不変11%, また症状消失66%, 改善16%, 不変18%であった. 手技に伴う合併症で最も多かったのはのう胞内感染の5例で, 他に重篤なものはなかった. 膵仮性のう胞の治療に対するEUS-CDは安全かつ有用であることが明らかとなった.

### A. 研究目的

急性膵炎, 慢性膵炎に合併した膵仮性のう胞は保存的治療によって約30%に自然消失が期待できるが, 保存的治療によって自然消失せずのう胞径の大きなものでは, 消化管穿通や感染などの合併症の危険性が增大する. このような場合はのう胞に対する積極的な治療が必要となり, 近年, 超音波内視鏡下のう胞ドレナージ(EUS-CD)が徐々に広まっている. 本研究は当施設が行ってきたEUS-CDに関してその成績を後ろ向きに検討することにより, その有用性を明らかにすることである.

### B. 研究方法

後ろ向き臨床研究

### C. 研究結果

対象, 方法: 対象は1999年から2010年まで千葉大学医学部腫瘍内科および千葉県がんセンター消化器内科でEUS-CDを行った54例である. 男性40, 女性14, 平均年齢は49.7才であ

った. 使用器具は超音波内視鏡GF-UC240PAL5またはJF-260V(いずれもOlympus社製), 超音波観測装置はProSound sssd-4000(Aloka社製)を使用した. 穿刺針はEchoTip Ultra(19ゲージ, Cook社製), 穿刺穴の拡張はSoehendra Biliary Dilatation Catheter(6, 7Fr., Cook社製)と必要に応じてQuantum Biliary Balloon Dilator(6Fr.×3cm, Cook社製)を使用した. ドレナージカテーテルは内瘻がPBD-203-7030(7Fr.×3cm, Olympus社製), 外瘻は7Fr. ENBD Catheter(Hanaco社製)を用いた. EUS-CDの適応は①のう胞径60 mm以上で発症から6週間を経過しても縮小を認めない, ②有症状, ③感染合併例, の3項目のうち1項目以上の場合とした. 具体的な手技は以下のとおりである. 超音波内視鏡像によってのう胞を確認後, ドプラで穿刺経路に有意な血管がないことを確認したのち19G穿刺針で穿刺施行, 0.035インチガイドワイヤーを挿入留置. その後穿刺針抜去後ガイドワイヤーに沿わせてダイレーターを挿入, 穿

刺穴を拡張した。なお、ドレナージチューブを複数本留置する場合はバルンカテーテルで拡張を追加した。穿刺穴拡張後、留置されているガイドワイヤーに沿ってドレナージカテーテルを挿入、留置した。留置カテーテルの選択は、感染のない比較的小のう胞の場合は1本、大きなう胞では2本、また感染性のう胞は原則として内外瘻とした。

成績：原因疾患は慢性膵炎28例(アルコール性23, 特発性5), 急性膵炎20例(アルコール性16, 胆石性3, ERCP後1), 外傷性5例, 他1例で、のう胞径は平均85.7 mmで、のう胞の占拠部位は頭部15%, 体部17%, 尾部35%, 頭体部%, 体尾部25%, その他6%であった。のう胞感染ありは23%, また有症状は91%であった。ドレナージ方法は内外瘻40%, 内瘻40%, 穿刺吸引12%, 外瘻のみ8%で(図1), スtent留置は49例に試み、46例(94%)で成功した。治療効果では、のう胞の消失は56%, 縮小は33%, 不変11%(図2A), また症状消失66%, 改善16%, 不変18%であった(図2B)。手技に伴う合併症は縦隔気腫1例、のう胞内stent迷入1例でみられたが、いずれも保存的治療またはstent回収可能であった。合併症で最も多かったのはのう胞内感染の5例であり、外瘻を追加することで軽快した。少量の出血は全例でみられたが、輸血を要するような大出血はなく、また手術を要するような重篤な合併症は見られなかった。

#### D. 考察

EUS-CDの安全性、有効性は従来報告されており<sup>1-6)</sup>、方法論的にもほぼ確立してきている。我々も10年以上前に本法を治療に導入しており、今回50例以上の症例についてその成績を明らかにした。今後はその有用性を手術と比較の上明らかにする必要がある。現在までに外科的ドレナージとの比較研究はほとんどされていないが、Varadarajuluらは外科的膵管ドレナージとEUS-CDとのRCTを行った結果、有意差はなかったもののEUS-CDが安全性、有効性で優れていたとしている<sup>7)</sup>。また、もっとも最近の研究では同様に彼らは36例の

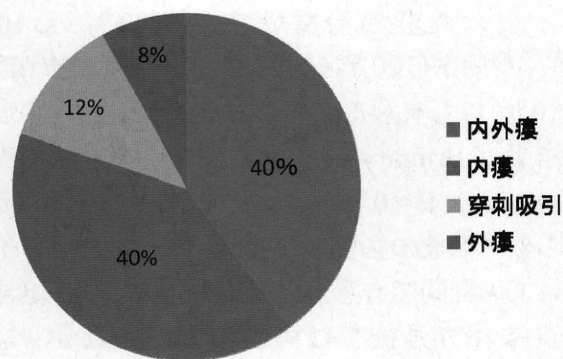


図1 ドレナージ方法

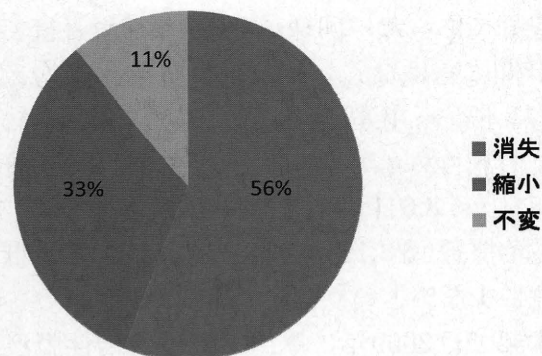


図2A 成績—のう胞

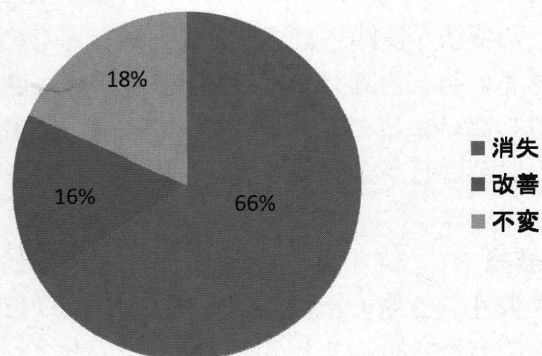


図2B 成績—症状

膵仮性のう胞をランダムにEUS-CD群と手術群に割り付け、18か月後における有用性を前向きに比較検討した<sup>8)</sup>。対象は有症状で嚢胞径6 cm以上であり、膿瘍や壊死例、多発例、胃との癒着が不十分な例は除外した。EUS-CD群19例、手術群17例とランダムに割り付け、Primary endpointは18か月後における膵仮性のう胞の再発、Secondary endpointsは疼痛の質、QOL、総治療費、治療後入院期間、再治療の必要性とした。なお、症状の消失、再治療の必要がない場合を奏効と判定した。EUS-CD群と手術群では平均年齢、男女比、平均嚢胞径(11 cm vs. 10.5 cm)などの背景に差はな

く，また両群の治療成功率(100% vs. 100%)，奏効率(100% vs. 93.3%)，合併症率(0% vs. 0%)にも有意差はなかった。

結果は Primary endpoint である再発率(0% vs. 5.8%, P=0.48), Secondary endpoints のうちの再治療の必要率(5.2% vs. 0%, P=1)において両群間で有意差は見られなかった。疼痛の質は18カ月後では両群間で差はなかったが，治療1週間後の平均スコア(0.6 vs. 2.0, P=0.0049)では EUS 群が手術群に比べて有意に良好であった。同様に QOL も18カ月後では両群間に差はなく，治療3か月後の平均スコア(71.4% vs. 0.4%)では EUS 群が手術群に比べて有意であった。治療後入院期間の平均日数(2.8日 vs. 8.6日)も EUS 群で有意に短く，平均総治療費(\$ 8,195 vs. \$ 22,475)も EUS 群で有意に少ないという結果であった。

本邦では2009年に厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班によってガイドラインが作成されており<sup>9)</sup>，このガイドラインに従った適応，治療法が実践されていくことになるものと考えられる。今後は EUS-CD の有用性に関する質の高いエビデンスとして本邦でも RCT が行われることが必要と考えられる。

## E. 結論

膵仮性のう胞の治療に対する EUS-CD は安全かつ有用であることが明らかとなった。

## F. 参考文献

1. Sahel J, Bastid C, Pellat B, Schurgers P, Sarles H. Endoscopic cystoduodenostomy of cysts of chronic calcifying pancreatitis: a report of 20 cases. *Pancreas* 1987; 2: 447-453
2. Cremer M, Deviere J, Engelholm L. Endoscopic management of cysts and pseudocysts in chronic pancreatitis: long-term follow-up after 7 years of experience. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 1-9
3. Giovannini M, Pesenti C, Rolland AL, Moutardier V, Delperro JR. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts or pancreatic abscesses using a therapeutic echo-

endoscope. *Endoscopy* 2001; 33: 473-477

4. Seifert H, Faust D, Schmitt T, Dietrich C, Caspary W, Wehrmann T. Transmural drainage of cystic peripancreatic lesions with a new large-channel echo endoscope. *Endoscopy* 2001; 33: 1022-1026
5. Antillon MR, Shah RJ, Stiegmann G, Chen YK. Single-step EUS-guided transmural drainage of simple and complicated pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 797-803
6. Kahaleh M, Shami VM, Conaway MR, Tokar J, Rockoff T, De La Rue SA, de Lange E, Bassigiani M, Gay S, Adams RB, Yeaton P. Endoscopic ultrasound drainage of pancreatic pseudocyst: a prospective comparison with conventional endoscopic drainage. *Endoscopy* 2006; 38: 355-359
7. Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1102-1111
8. Shyam Varadarajulu, Ann K. Roy, Tercio Lopes, John D. Christein, Micheline Kim et al. Endoscopic Stenting Versus Surgical Gastrojejunostomy for Management of Malignant Gastric Outlet Obstruction: Comparison of Clinical Outcomes and Hospital Costs *Gastrointest Endosc* 2010; 71: AB141
9. 乾 和郎, 入澤篤志, 大原弘隆, 廣岡芳樹, 藤田直孝, 宮川宏之, 佐田尚宏, 下瀬川徹. 膵仮性嚢胞の内視鏡治療ガイドライン2009 膵臓; 24(5): 571-593

## 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

## CFTR 遺伝子の発現調節機構

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

### 共同研究者

藤木理代, 北川元二 (名古屋学芸大学管理栄養学部栄養学科)

石黒 洋, 中莖みゆき, 近藤志保, 山本明子, 近藤孝晴 (名古屋大学大学院健康栄養医学)

### 【研究要旨】

CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)は上皮細胞に発現するイオンチャンネルで、膵導管細胞では  $\text{Cl}^-$  および  $\text{HCO}_3^-$  輸送を担っている。CFTR の発現調節と慢性膵炎との関連を解明するために、CFTR 遺伝子のプロモーター領域の変異を解析し、患者特異的に見つかった -790  $\Delta$ t 変異付近の転写調節機構を調べた。TFSEARCH を用いた解析により、結合が予測された転写因子 Foxd3 を siRNA によってノックダウンしたところ、CFTR 遺伝子の発現が抑制された。このことから、Foxd3 が CFTR 遺伝子の発現調節に関与している可能性が示唆された。

### A. 研究目的

CFTR は上皮細胞に発現する cAMP 依存性のイオンチャンネルで、 $\text{Cl}^-$  および  $\text{HCO}_3^-$  輸送を担っている。嚢胞性線維症 (cystic fibrosis; CF) は CFTR 遺伝子の変異によって発症する常染色体劣性疾患で、気道、腸管、膵管、胆管、汗管、輸精管などのイオンおよび水輸送が障害される<sup>1)</sup>。そこで我々は、CFTR の発現調節と慢性膵炎との関連を解明するために、特発性慢性膵炎患者23名、アルコール性慢性膵炎患者65名、健常人118名を対象に、CFTR 遺伝子のプロモーター領域の遺伝子解析を行った。その結果、アルコール性慢性膵炎患者にのみ -790  $\Delta$ t 変異をヘテロ接合体で3例認めた。また、TFSEARCH による転写調節因子結合モチーフ解析から、-790付近に結合する転写調節因子を Foxd3 と同定した。本研究では更に、siRNA 法により Foxd3 をノックダウンし、CFTR 遺伝子の発現調節への関与を検討した。

### B. 研究方法

Foxd3 の mRNA に相補的な配列をもつ2本鎖 RNA (siFoxd3) を構築し、Lipofectamine RNAiMAX (インビトロジェン) を用いて膵導管培養細胞株 (CAPAN-1) にトランスフェクションした。コントロールには、ランダムな配列

を持つ2本鎖 RNA (siControl) を用いた。48時間後に細胞から RNA を抽出し、RT-PCR 法により CFTR の発現量を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は培養細胞株を用いた実験研究である。

### C. 研究結果

siFoxd3 をトランスフェクションした CAPAN-1 細胞株において、CFTR 遺伝子の発現量を RT-PCR 法で解析した結果、コントロールに比し CFTR 遺伝子の発現量が抑制されていた (図 1)。

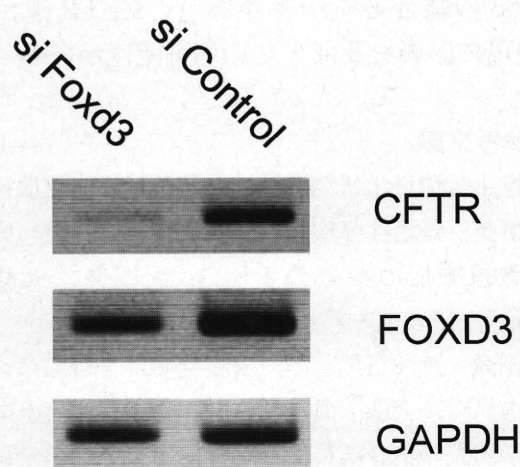


図 1 siFoxd3 による CFTR 遺伝子発現の抑制

#### D. 考察

日本におけるCFの発症率は極めて低く<sup>2)</sup>, これまで報告のあるCFTR遺伝子の変異も世界的に極めて稀なタイプのものである<sup>3)</sup>. しかし, 我々はこれまでに日本人の慢性膵炎患者のCFTR機能(汗中Cl<sup>-</sup>濃度測定)<sup>4)</sup>やCFTR遺伝子多型を解析し<sup>5)</sup>, 日本における慢性膵炎とCFTR遺伝子との関連を示唆してきた. しかし, 表現型と遺伝子型は必ずしも一致しないことから, 遺伝子発現量の減少や, 発現量の上昇による機能低下の補填などの可能性を考え, 遺伝子発現の調節領域の変異および多型を解析した. その結果, -790 Δt変異がアルコール性慢性膵炎患者にのみ3例見つかり, 疾患との関連が示唆された. 世界的にはトルコ人のCF家系でこの変異の報告はあるが<sup>6)</sup>, その他の人種での報告はなく, わが国においても初めての報告である.

-790付近にはFoxd3の結合配列モチーフGATTTTTCがある. Foxd3は膵臓での発現が認められている転写調節因子である<sup>7)</sup>. そこで, 本研究ではsiRNA法によりFoxd3をノックダウンし, CFTR遺伝子の発現量を検討した. その結果, Foxd3がCFTR遺伝子の発現調節に関与している可能性が示唆された. 今後は更に, -790 Δt変異によるFoxd3のCFTR遺伝子発現調節への影響を検討する必要がある.

#### E. 結論

CFTR遺伝子の-790付近には転写因子Foxd3の結合モチーフがあり, CFTR遺伝子の発現に影響を及ぼしている可能性がある.

#### F. 参考文献

1. 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. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達編). アークメディア 2008.
2. 成瀬 達, 石黒 洋, 玉腰暁子, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 第3回膵嚢胞線維症全国疫学調査の集計結果について. 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「難治性膵疾患に関する調査研究」平成17年度総括, 分担研究報告書, p123-130, 2006.

3. 吉村邦彦, 安斎千恵子. 日本人CF症例のCFTR遺伝子変異に関する検討. 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20年度総括, 分担研究報告書, p257-262, 2009.
4. Naruse S, Ishiguro H, Suzuki Y, et al. A finger sweat chloride test for the detection of the high-risk group of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28: e80-5.
5. Fujiki K, Ishiguro H, Ko SBH, et al. Genetic evidence for CFTR dysfunction in Japanese: background for chronic pancreatitis. *J Med Genet* 2004; 41: e55.
6. Cystic Fibrosis Mutation Database (<http://www3.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>)
7. Perera HK, Caldwell ME, Hayes-Patterson D, Teng L, Peshavaria M, Jetton TL, Labosky PA. Expression and shifting subcellular localization of the transcription factor, Foxd3, in embryonic and adult pancreas. *Gene Expr Patterns*. 2006; 6: 971-7.

#### G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表

- 1) Naruse S, Fujiki K, Nakakuki M, Ishiguro H. Mutation analysis of CFTR gene in Japanese cystic fibrosis and related diseases. First International Conference of Interdisciplinary Research in Traditional Medicine and Modern Medical Bioscience (Nanjing), November 26-30, 2010.
- 2) Fujiki K, Ishiguro H, Yamamoto A, Kitagawa M, Kondo T, Naruse S. Haplotype analysis of CFTR gene in Japanese patients with chronic pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society (Fukuoka), July 11-12 2010.
- 3) Fujiki K, Ishiguro H, Yamamoto A,

Kitagawa M, Kondo T, Naruse S. Mutational analysis of promoter region of CFTR in Japanese patients with chronic pancreatitis. Joint Meeting of the American Psychological Association and the Japan Pancreas Society (Honolulu), November 4-9, 2009.

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

### Ⅲ. 自己免疫性膵炎

#### 1) 共同研究プロジェクト

## 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査)二次調査

研究報告者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学 教授

共同研究者

西森 功（西森医院）

菅野 敦，正宗 淳，菊田和宏（東北大学消化器病態学）

### 【研究要旨】

第2回 AIP 全国調査の結果をまとめた。一次調査で AIP 症例ありと回答のあった279施設を対象に二次調査をおこなった。125施設から、男性418例、女性114例、不明14例の計546例が集計された。新規罹患症例は172例、継続療養症例は374例、平均年齢は62.98±11.35歳であった。画像所見において、集積された症例の約3割が限局型 AIP であった。血清学的項目では、高 IgG4 血症が443例中388例(87.6%)の症例に認められ、診断における有用性が示されたのに対し、抗核抗体、高 IgG 血症、リウマチ因子などの陽性率は低かった。病理組織学的所見に関しては、233例(42.7%)において組織を採取し病理組織学的検討が可能であった。膵切除を施行した症例は51例(9.2%)、診断的ステロイドを投与した症例は36例(6.6%)であった。現時点の日本における AIP 症例の全体像が示されたが、今後さらに症例を蓄積し、AIP の病態を明らかにする必要がある。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎(Autoimmune pancreatitis: AIP)は新しい疾患概念であり、疫学をはじめ病態や治療法などについて不明な点が多い。これまで AIP の罹患患者数についての報告は2002年厚生労働省難治性膵疾患調査研究班(平成14-16年度、大槻 眞 班長)による第1回全国調査のみである<sup>1,2)</sup>。第1回 AIP 全国調査は2003年春に実施され、2002年に初めて提唱された AIP 臨床診断基準2002<sup>3)</sup>に準じて調査が行われた。その後、2006年には AIP の臨床診断基準が改訂され(AIP 臨床診断基準2006)<sup>4)</sup>、また AIP の疾患概念も広く知られるようになった。今回、AIP の年間発症者数の推移を把握する目的で、2007年1年間の AIP 症例数について全国調査一次調査を行ったが、さらに詳細な検討を行うため、二次調査を実施した。

### B. 研究方法

#### 1. 一次調査

全国の内科(消化器内科)、外科(消化器外科)を標榜する診療科および救急救命センターを有する病院から、まず研究等の目的で AIP 症例

が特に多く集まると考えられる病院(研究班の参加施設を含む)を除外し、次いで大学病院を除外した残りの病院を病床数により階層化した(表1)。難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル<sup>5)</sup>に従い、階層ごとに規定された抽出率により対象病院を無作為に抽出した(層化無作為抽出法)。

#### 2. 二次調査

一次調査で AIP 症例ありと回答のあった279施設を対象に二次調査を行った。2009年12月に調査票を発送し、2010年1月20日を回収期限とした。同日までに未回答の施設については、再度協力依頼の手紙を送付し、最終的に2010年3月末日を回答期限とした。

一次調査で AIP 症例ありと返答のあった279施設に二次調査表を送付した。2009年12月に

表1 画像所見まとめ

膵腫大	あり	478例(87.5%)	なし	52例(9.5%)
腫大範囲	びまん性	322例(67.4%)		
	限局性	141例(29.5%)		
膵管狭細	あり	468例(85.7%)	なし	40例(7.3%)
狭細長	>1/3	307例(65.6%)		
	<1/3	151例(32.3%)		

調査表を発送し、2010年1月20日を回収期限とした。同日までに未回答の施設については、再度協力依頼の手紙を送付し、最終的に2010年3月末日を回答期限とした。本研究は研究代表者(下瀬川徹)の所属する東北大学倫理委員会の承認(承認番号:2008-177)を受け、「疫学研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示1号)」に従い実施した。個人情報保護のため、調査票には患者数のみの記載にとどめ、患者氏名、イニシャル、患者ID番号など、個人の特定が可能な情報の記載は避けた。

## C. 研究結果

### 1. 一次調査結果

2009年6月30日までに回答のあった施設は全体(3,015施設)の36.9%であり(表1), 男性814例, 女性255例(男女比:3.19:1)が集計された(表2)。このうち新規罹患症例は391例(男性300例, 女性91例), 継続療養症例は678例(男性514例, 女性164例)であり, 各階層の回答率, 抽出率から推計した年間患者数は2,790人(95%信頼区間:2,540-3,040人), 年間新規罹患患者数は1,120人(95%信頼区間:1,000-1,240人)であった(表3)。第1回AIP全国調査における推計受療者数はAIP臨床診断基準2002による確診例900人(95%信頼区間:670-

表2 血清学的項目

高 $\gamma$ -glob 血症	153/381(40.2%)
高IgG血症	293/513(57.1%)
高IgG4血症	388/443(87.6%)
抗核抗体	154/458(33.6%)
RF	86/315(27.3%)
好酸球増加	71/388(18.3%)

表3 腭外病変

硬化性胆管炎	289例(52.9%)
唾液腺炎	76例(13.9%)
涙腺炎	36例(6.6%)
後腹膜線維症	44例(8.1%)
慢性甲状腺炎	14例(2.6%)
間質性肺炎	20例(3.7%)
間質性腎炎	14例(2.5%)
リンパ節腫脹	69例(12.6%)

1,110人), 疑い例を含め1700人であり, 5年間に確診例の3.1倍, 疑い例を含めても1.64倍の増加であった。

### 2. 二次調査結果

#### 1) 患者内訳

最終的に回答のあった施設は125施設で, 男性418例, 女性114例, 不明14例の計546例が集計された。このうち新規罹患症例は172例, 継続療養症例は374例であった。平均年齢は62.98 $\pm$ 11.35歳であり, 年齢分布も60-69歳の範囲に最も多くの患者が分布されていた(図1)。以下, 項目毎の結果を報告する。報告書により記載されていない項目もあるため, 調査項目によって対象症例数が異なる点をあらかじめお断りしておく。

#### 2) 画像所見

画像上, 腭腫大を認めた症例は478例(87.5%), 認めなかった症例は52例(9.5%)であった。腭腫大を呈した症例のうち, びまん性の腭腫大を呈した症例は322例(67.4%), 限局性の腭腫大を呈した症例は141例(29.5%)であった。腭管狭細を認めた症例は468例(85.7%), 認めなかった症例は40例(7.3%)であった。腭管狭細を呈した症例のうち, 狭細長が腭全体の1/3以上の症例は307例(65.6%), 1/3未満の症例は151例(32.3%)であった(表1)。

#### 3) 血清学的項目

高 $\gamma$ グロブリン血症は381例中153例(40.2%)に, 高IgG血症は513例中293例(57.1%), 高IgG4血症は443例中388例(87.6%), 抗核抗体陽性は458例中154例(33.6%), リウマチ因子陽性は315例中86例(27.3%), 好酸球増多は

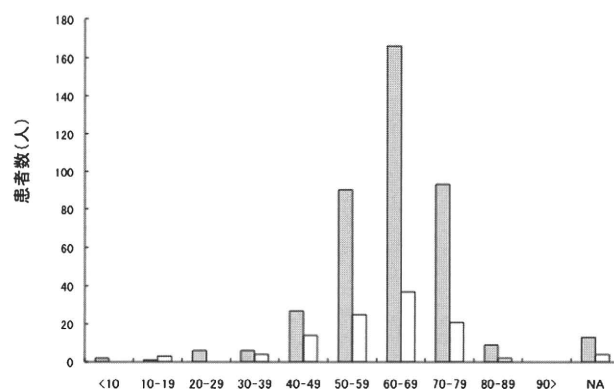


図1 AIP男女別年齢分布

388例中71例(18.3%)に、それぞれ認めた(表2).

#### 4) 病理組織学的所見

調査対象症例の中で、膵を含め全身の各臓器から組織を採取し病理組織学的検討が可能であった症例は233例(42.7%)、不可能であった症例は242例(44.3%)、詳細不明が71例(13%)であった。組織検体は、膵切除術により得られた症例が51例(9.3%)、EUS-FNA から得られた症例が92例(16.2%)、以下EUS Trucut (EUS-TCB) 4例(0.7%)、経皮的膵生検43例(7.9%)、唾液腺生検18例(3.3%)、胆管生検35例(6.6%)、十二指腸乳頭生検6例(1.1%)であった(図2)。

#### 5) 診断的ステロイド

診断的ステロイド投与を施行した症例は36例(6.6%)であった。診断的ステロイド投与の施行理由は画像所見陰性が17例(32.7%)、血清学的項目陰性が19例(36.5%)、組織学的所見陰性が11例(21.2%)であった。

#### 6) 治療

治療に関して、ステロイドを投与した症例は453例(83%)、胆道ドレナージを必要とした症例は226例(41.4%)、膵切除を施行した症例は51例(9.2%)であった。

#### 7) 膵外病変

膵外病変は、頻度の高い順に硬化性胆管炎289例(52.9%)、唾液腺炎76例(13.9%)、縦隔・腹部リンパ節腫脹69例(12.6%)、後腹膜線維症44例(8.1%)、涙腺炎36例(6.6%)、間質性肺炎20例(3.7%)、慢性甲状腺炎14例(2.6%)、間質性腎炎14例(2.5%)であった(表3)。

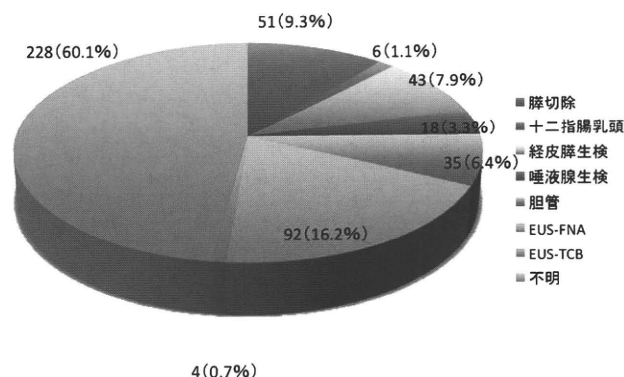


図2 組織検体

#### 8) 再燃

AIP 加療中に再燃を来した症例は、141例(25.8%)であった。再燃時、膵病変の再燃は50例(35.5%)、膵外病変は62例(44%)、膵病変と膵外病変のどちらも再燃を来した症例は24例(17%)であった。

#### D. 考察

前回の第1回AIP全国調査から5年が経過し、その間に報告されたAIPの症例数は増加した。しかし、第2回全国調査一次調査で示されたように、1年間で新たに発症するAIP症例は、人口10万人あたり約1人という希少疾患であることから<sup>5)</sup>、AIPの疾患概念はいまだに不明な点が多い。2002年に日本で初めて診断基準が作成され<sup>3)</sup>、2006年に改訂された<sup>4)</sup>。その後 Mayo clinic の HISORTs criteria<sup>6,7)</sup> や韓国<sup>8)</sup>、イタリア<sup>9)</sup>といった国々から診断基準が提唱され、また2008年に日本と韓国の専門家が集まり Asian criteria<sup>10)</sup>も提唱された。このような世界的趨勢の中で我が国のAIP症例を集計・解析する意義は極めて大きい。第2回AIP全国調査二次調査の目的は、一次調査で調べた我が国における現時点のAIP症例の全体像を詳細に検討することである。第一回全国調査後に発表されたAIP診断基準2006では画像診断、血清学的項目、病理組織学的所見の3つの項目から診断を行うが、今回の調査では Asian criteria 等で採用されている診断的ステロイド投与も調査項目に加えた。今回の調査によって546例の症例が集積され、各調査項目に関して集計した。

画像診断に関して、多くの症例はびまん性膵腫大、膵管狭細を呈する典型的な症例をAIPと診断していることが明らかとなった。一方、膵癌との鑑別が必要な限局的な膵腫大や膵管狭細を呈す限局型AIPが約30%存在することが示された。血清学的項目では、抗核抗体やIgG、リウマチ因子などの項目の陽性率は低いことが明らかとなり、今後のAIP診断基準改訂において、これらの項目を診断基準に加える妥当性は十分議論される必要がある。一方IgG4の陽性率は87%と極めて高く、診断的有

用性が明らかとなった。しかし、調査された症例にばらつきがあり、結論づけることは難しい。また、IgG4陰性症例が、今回集積された症例の約1割を占め、これらの中に従来のAIPとされる lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)<sup>11,12)</sup>とは違った Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)<sup>13)</sup>などが混在している可能性がある。

病理組織学的検討に関して、約4割の症例で組織が採取され検討されていた。中でもEUS-FNAで組織が採取された症例が92例(16.2%)あり、EUS-FNAが普及しつつあることが明らかとなった。しかし、EUS-FNAで組織が採取された症例の報告書には、病理組織の詳細な記載がないものが多く、IgG4陽性形質細胞や閉塞性静脈炎などLPSPに特異的な組織所見の存在は不明である。また、Mizunoらの報告ではEUS-FNAではAIPの病理組織学的検討は不十分でTrucut針による生検(EUS-TCB)が必要とされているが<sup>14)</sup>、今回の調査ではEUS-TCBを行った症例は4例と少なかった。EUS-TCBの手技的な問題やコストの問題が要因と考えられ、今後の検討が必要である。

診断的ステロイド投与を行った症例は、36例(6.6%)と少なかった。これは、2002年の診断基準作成当初から懸念されていた安易なステロイド投与を行わない方針が浸透している結果と思われる。一方、膵切除を行った症例は51例(9.3%)であり、過大な侵襲を与えた症例が、いまだにAIP症例の約1割に存在することも明らかとなった。新規症例に限ってみても、172例中膵切除を施行した症例は16例(9.3%)とその割合は同じである。このことは安易にステロイドを投与しない反面、膵切除という侵襲を患者に与えている可能性を示している。診断的ステロイド投与やEUS-FNAなどを診断の中に組み込み、過剰な膵切除や膵癌の誤診をしない診断体系を作る必要がある。

膵外病変は、全身に及び、非常に多彩であることが示された。現在、厚生労働省IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療法の開発に関する研究班(研究代表者 岡崎和一)で

IgG4関連全身性疾患の診断基準を作成している。AIPの膵外病変といった概念から、AIPがIgG4関連全身性疾患の膵病変という考えに変わる可能性もあり、今後の動向に注目する必要がある。

## E. 結論

第2回AIP全国調査二次調査の結果を提示した。2007年時点の日本におけるAIPの全体像が示された。今後、さらに本調査表を詳細に検討すると共に、症例数を蓄積し、AIPの病態を解明する必要がある。

## F. 参考文献

1. 西森 功. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査, 自己免疫性膵炎の発症機序の解明と治療指針の作成. 厚生労働省特性疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度 総括・分担研究報告書.
2. 西森 功, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の疫学調査, 自己免疫疾患に合併する慢性膵炎の実態調査. 厚生労働省特性疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成15年度 総括・分担研究報告書.
3. 日本膵臓学会. 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年. 膵臓 2002; 17: 585-587.
4. 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 成瀬 達, 田中滋城, 西森 功, 大原弘隆, 伊藤鉄英, 桐山勢生, 乾 和郎, 下瀬川徹, 小泉 勝, 須田耕一, 白鳥敬子, 山口武人, 山口幸二, 杉山政則, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎診断基準の改定案. 膵臓 2005; 20: 560-563.
5. 西森 功. 自己免疫性膵炎の実態調査(第2回全国調査), 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成21年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2010; 222-225.
6. Chari ST, Snyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1010-1016.

7. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1097–1103.
8. Kim KP, Kim MH, Kim JC, et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2487–2496.
9. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 27: 1–13, 2003.
10. 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: 403–408.
11. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 129–137.
12. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683–687.
13. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic feature of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119–27.
14. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, et al. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol* 2009; 44: 742–50.

### 3. その他

該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表      なし
2. 学会発表      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

## いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査

研究報告者 西森 功 西森医院 院長

### 共同研究者

能登原憲司（財団法人倉敷中央病院病理検査科），神澤輝実（東京都立駒込病院内科）  
岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科），耕崎拓大（高知大学医学部消化器内科）  
川 茂幸（信州大学総合健康安全センター），須田耕一（東京西徳洲会病院病理科）  
杉山政則（杏林大学医学部外科），白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科）  
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

### 【研究要旨】

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)は病理組織学的にリンパ球・形質細胞の著明な浸潤を伴った線維化(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis; LPSP)を特徴とするが、欧米では膵管上皮内への好中球浸潤(granulocyte epithelial lesion; GEL)を特徴とする特発性慢性膵炎症例(idiopathic duct-centric chronic pancreatitis; IDCP)も AIP に含める報告がある。本研究では我が国における好中球病変を呈する AIP の実態を解明するため、研究班の参加施設を対象に同症例の臨床像について調査した。1次調査および病理組織スライドの再検討を含む2次調査の結果、7症例の IDCP-GEL(+)が確認された。一方、対照(典型的なAIP症例)となる LPSP-GEL(-)症例は16例であり、これら2群間で臨床像の比較検討を行った。その結果、我が国における IDCP-GEL(+)症例について以下の臨床的特徴が明らかとなった。1)若年発症例が多い、2)男性に多い傾向は LPSP-GEL(-)と同じ、3)血中膵酵素上昇を伴い腹痛を訴える例が多く(71%)、膵部での総胆管狭窄による閉塞性黄疸を示す例は少ない(14%)、4)膵腫大や膵管狭細像の範囲(びまん性/限局性)についての特徴はない、5)免疫グロブリン( $\gamma$ -globulin/IgG/IgG4)は正常、6)自己抗体(抗核抗体/リウマチ因子)は陰性、6)IgG4関連膵外病変の合併はない、7)潰瘍性大腸炎の合併例がある。これらは IDCP-GEL(+)として欧米で報告されている臨床像とほぼ同じであり、我が国にも同病変を有する症例があることが明らかとなった。AIP の疾患概念の国際コンセンサスの構築にあたり、これら好中球病変を有する症例の取り扱いが課題である。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)の病理組織像はlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LPSP)と呼ばれ<sup>1)</sup>、リンパ球・形質細胞の著明な浸潤を伴った線維化を特徴とする<sup>1,2)</sup>。炎症は膵内、膵周囲脂肪織にびまん性に認められ、様々な程度に膵実質の破壊を伴う<sup>1,2)</sup>。一方、欧米では膵管上皮内への好中球浸潤を特徴とする特発性慢性膵炎が報告されており、idiopathic duct-centric chronic pancreatitis(IDCP)<sup>3)</sup>あるいはAIP with granulocyte epithelial lesion(GEL)<sup>4)</sup>の名称で呼ばれている(好中球病変)。

好中球病変を呈するAIPの臨床像は通常の

AIPに比べ、(1)より若年に発症すること、(2)男女差がないこと、(3)炎症性腸疾患や抗SS-A/SS-B抗体陽性のシェーグレン症候群の合併が多いなどが報告されており、両者の臨床病態の違いが報告されている<sup>3,4)</sup>。LPSP、IDCPをそれぞれtype 1, type 2 AIPとした新しい分類も提唱されている<sup>5)</sup>。

欧米ではこれら好中球病変を呈する症例もAIPに含めるという立場をとる病理医が多い<sup>6)</sup>。一方、Mayo Clinic(臨床グループ)が提唱した診断基準では、病理学的にLPSPを示す症例がAIPであり、好中球病変を呈する症例は除外すると規定している<sup>7)</sup>。日本や韓国もこれまでMayo Clinicと同じ立場をとって

る<sup>8)</sup>。

以上のように、現時点ではLPSPの病理所見をもってAIPと呼ぶことについてはコンセンサスが得られているが、好中球病変を呈するAIPの意義についてはさらに検討が必要である。本研究では難治性腭疾患に関する調査研究班の参加施設を対象に、好中球病変を呈するAIP症例の病理組織および臨床像についての調査を行い、我が国における同症の実態を解明した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

研究班の参加施設において、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AIP(確定ないし疑診症例)あるいは腫瘍形成性腭炎症例のうち、以下の条件を満たす症例を対象とした(多施設共同観察研究)。

#### 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AIP(確定ないし疑診症例)あるいは腫瘍形成性腭炎

上記の要件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(IDCPあるいはGEL)を呈する症例
- (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
  - i. 潰瘍性大腸炎(確定例)
  - ii. クロウン病(確定例)
  - iii. 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
  - iv. 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

なお、好中球病変を伴うAIP症例の臨床像解析に際し、対照となる「病理組織学的にLPSPのみを呈するAIP」症例について、研究班の参加指定施設(11施設を選出)より病理組織スライド切片と臨床調査票を収集し、比較対照とした。

### 2. 調査実施方法

#### (1) 一次調査

封書により、上記の条件に該当する症例数、

手術症例と生検症例の内訳を調査し、FAXにて回答を要請した。

#### (2) 二次調査

一次調査により該当症例の報告があった施設に臨床調査票と病理組織スライド切片送付用のフォルダーを送付した。臨床調査票は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が調査票に臨床情報を記入し、臨床情報解析施設(高知大学医学部消化器内科学教室)に返送した。病理組織スライド切片は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が臨床情報解析施設へ送付し、同施設より組織検体解析施設(倉敷中央病院病理検査科)へ一括して送付した。なお、各施設の病理検査室の責任者には、別途、依頼状により病理組織標本の貸与をお願いした。

#### (3) 解析

##### i. 組織学的検討

組織検体解析施設で組織学的検討を行い、好中球病変の有無などの病理所見により症例を群別した。代表的なスライドについては組織検体解析施設でバーチャルスライド(デジタル化組織標本)を作成し厳重に保管した。病理組織スライド切片は組織学的評価が終了後、速やかに元の施設に返送した。なお、すべての研究終了後、バーチャルスライドを破棄する。

##### ii. 臨床的検討

病理組織学的な群別に従い、臨床情報解析施設において収集された臨床情報を解析した。臨床調査票は臨床情報解析施設において研究終了時まで厳重に保管し、すべての研究終了後、臨床調査票を破棄する。

#### (4) 追加調査

二次調査後に追加調査の必要が生じた症例について、匿名化された形で追加調査を行なった。

#### (5) 結果の報告と公表

解析結果は本研究班の総合研究報告書で公開し、必要に応じ学会あるいは学術雑誌に発表する。この際、被験者が特定可能なすべての臨床情報を排除する。

## (6) 研究期間

倫理委員会承認後～平成23年3月31日

### 3. 倫理面への配慮

本研究は主任研究者(下瀬川徹)の所属する東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認(承認番号:2009-318), および分担研究者(西森功)の所属する高知大学医学部倫理委員会の承認(承認番号:21-60)を受けた。

研究の対象とする個人の人権保護のため, 各施設の担当医は連結可能匿名化処理を行なったうえで, 調査票に記入し, 対応表は各施設の個人情報管理者が厳重に管理する。調査票には個人を特定できる情報は記載せず, プライバシーを保護する。

本研究は既存試料のみを用いる観察研究であるため, 研究対象者の同意書の取得は必須ではないが, 本研究の実施及び資料の提供について下記(1)-(3)の情報を含め, 研究実施計画書を本研究班の総合研究報告書ならびに東北大学「臨床研究に関する情報公開」のホームページ(<http://www.med.tohoku.ac.jp/public/ekigaku.html>)で公開し, 患者が研究対象者となることを拒否できるようにした。

- (1) 本研究は厚生労働省特定疾患対策研究事業, 難治性痔疾患に関する調査研究班の多施設共同研究であり, 研究代表者(下瀬川 徹)が実施責任者として統括すること。
- (2) 患者が特定されないように匿名化を行った後, 臨床情報(施設名, 診療科名, 生まれた年, 性別, 診断, 生活歴, 既往歴, 家族歴, 症状, 検査結果, 治療状況, 転帰)が臨床情報解析施設(高知大学医学部消化器内科学教室)に, 病理組織スライド切片が組織検体解析施設(倉敷中央病院病理検査科)に収集され, 一定期間厳重に保管されること。
- (3) 患者は研究対象者となることを拒否できること。

## C. 研究結果

### 1. 一次調査結果

平成21年7月, 本研究班への参加46施設に

一次調査票を送付した。その結果, 31施設より回答が得られ, 調査の該当要件を満たす16症例が8施設より集計された。一方, 対照症例(病理組織学的にLPSPのみを呈するAIP症例)は5施設より合計39症例が集計された。

### 2. 二次調査

平成21年11月, 一次調査により集計された該当症例(8施設16症例)および対照症例(4施設からの22症例を選出)について, 臨床調査票と病理組織スライド切片送付用のフォルダーを送付した。その結果, 平成22年1月までに, 調査要件を満たす13症例(8施設), 対照症例22例(4施設)の臨床調査票と病理組織スライドが収集された。

収集された病理組織スライド切片を組織検体解析施設(倉敷中央病院病理検査科)に送付し, 病理所見の再検討を行った。その結果, 調査要件を満たす13症例中7例がIDCPの病理所見を示し, さたにGELも認められた(IDCP-GEL(+))。その他の6症例については, 鑑別困難や診断不能, あるいはLPSPに該当する組織所見であった(表1)。

一方, 対照症例22例中, 典型的なLPSPがありGELも見られない症例(LPSP-GEL(-))が16例あった(表2)。なお, 調査要件を満たす症例の中の1例(表1), 対照症例の中の2例(表2)において, 典型的なLPSPを呈するにも拘らずGELが認められた(LPSP-GRL(+))。これらの症例については, 今回の解析目的の対象からは除外したが, 今後の検討課題と考えられるため, 臨床像の解析のみ行った。

### 3. 臨床像の解析

IDCP-GEL(+)<sup>7</sup>例, LPSP-GEL(-)<sup>16</sup>例において, 臨床調査票に記載された臨床データを比較検討した。臨床データの統計解析はunpaired t-test (Student's t-testあるいはWelch's t-test)およびカイ2乗検定にて比較検討し,  $P < 0.05$ を有意水準とした。

#### (1) 症例背景・臨床診断(表3)

IDCP-GEL(+)<sup>7</sup>の発症年齢は $45.6 \pm 21.8$ 歳(23-76歳), LPSP-GEL(-)<sup>16</sup>の発症年齢は $63.7 \pm 9.4$ 歳(41-76歳)であり, 平均値に有意差はないもののIDCP-GEL(+)<sup>7</sup>で若年発症例が多

表 1 調査要件を満たす13症例の組織学的検討結果

年齢	性別	手術・生検	スライド枚数	LPSP/IDCP	GEL	IgG4+細胞	備 考
29	男	EUS 下膵生検(EUS-FNA)	2	IDCP c/w	+	few	
68	男	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	2	IDCP c/w	+	—	
23	女	経皮的膵生検	2	IDCP c/w	+	n.a.	
43	男	膵切除術	4	IDCP	+	few	
30	男	膵切除術	?	IDCP	+	few	
76	男	膵切除術	?	IDCP	+	few	
65	女	膵切除術	1	IDCP	+	n.a.	
62	男	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	1	鑑別困難	+	n.a.	LPSP-like lobule
57	女	EUS 下膵生検(EUS-FNA)	2	診断不能	-	—	not diagnostic
56	男	膵切除術	5	unusual case	+	few	pseudocyst
46	男	開腹膵生検	3	LPSP	+	about 10	regressing
43	女	膵切除術	7	localized pancreatitis caused by PanIN	-	n.a.	
50	男	開腹膵生検	13	LPSP s/o	-	>10	

LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis; IDCP, idiopathic duct-centric chronic pancreatitis; GEL, granulocyte epithelial lesion

表 2 対象症例22症例の組織学的検討結果

年齢	性別	手術・生検	スライド枚数	LPSP/IDCP	GEL	IgG4+細胞	備 考
60	男	EUS 下膵生検(EUS-FNA)	2	LPSP	-	about 10	SF+
58	男	EUS 下膵生検(EUS-FNA)	2	LPSP	-	>10	SF+
72	男	EUS 下膵生検(EUS-FNA)	2	LPSP	-	>10	SF+
76	男	EUS 下膵生検(EUS-FNA)	2	LPSP	-	>10	lobular inflam +
71	男	膵切除術	2	LPSP	-	>10	typical
70	男	膵切除術	18	LPSP	-	insufficient	typical
72	男	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	1	LPSP	-	n.a.	SF+, lobule +
60	男	膵切除術	3	LPSP	-	>10	typical
61	男	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	2	LPSP	-	about 10	lobular inflam +
76	男	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	2	LPSP	-	>10	lobular inflam +
41	女	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	2	LPSP	-	about 10	lobular inflam +
55	男	膵切除術	4	LPSP	-	>50	typical
63	女	経皮的膵生検	3	LPSP	-	n.a.	SF+
57	男	経皮的膵生検	3	LPSP	-	n.a.	lobule +
75	男	経皮的膵生検	1	LPSP	-	n.a.	SF+
75	男	膵切除術	4	LPSP	-	>10	SF, duct +
76	男	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	2	LPSP	+	>10	lobule +
73	男	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	1	LPSP	+	n.a.	SF+, lobule +
70	男	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	2	鑑別困難	-	about 10	Acute pancreatitis vs rLPSP
66	男	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	2	鑑別困難	+	about 10	LPSP-like lobule
62	男	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	1	鑑別困難(LPSP)	-	n.a.	LPSP-like lobule
55	女	EUS 下膵生検(EUS-Tru-cut 針)	2	鑑別困難	+	few	IDCP vs rLPSP

LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis; IDCP, idiopathic duct-centric chronic pancreatitis; GEL, granulocyte epithelial lesion

表 3 症例背景・臨床診断

調査項目	IDCP-GEL(+) (total n=7)	LPSP-GEL(-) (total n=16)	*有意差	LPSP-GEL(+) (total n=3)
性別(男性)	5/7(71%)	14/16(88%)	0.735	3/3(100%)
発症年齢	45.6±21.8 (n=7, 23-76)	63.7±9.4 (n=16, 41-76)	0.073	63.3±15.5 (48, 68, 76)
飲酒量	<25 g	6/7(86%)	0.535	1/3( 33%)
	25-60 g	1/7(14%)	0.989	1/3( 33%)
	>60 g	0/7( 0%)	0.664	0/3( 0%)
	不明	0/7( 0%)	—	1/3( 33%)
組織採取方法	EUS-FNA	1/7(14%)	0.981	0/3( 0%)
	EUS-Tru-cut 針	1/7(14%)	0.981	2/3( 67%)
	経皮的膵生検	1/7(14%)	0.735	0/3( 0%)
	開腹膵生検	0/7( 0%)	N.C.	1/3( 33%)
	膵切除	4/7(57%)	0.480	0/3( 0%)
臨床診断	AIP 疑い	2/7(19%)	0.152	0/3( 0%)
	AIP 確診	1/7(14%)	0.001	3/3(100%)
	腫瘤形成性膵炎	4/7(57%)	0.030	0/3( 0%)

\*有意差：IDCP-GEL(+) v.s. LPSP-GEL(-); N.C., not calculated

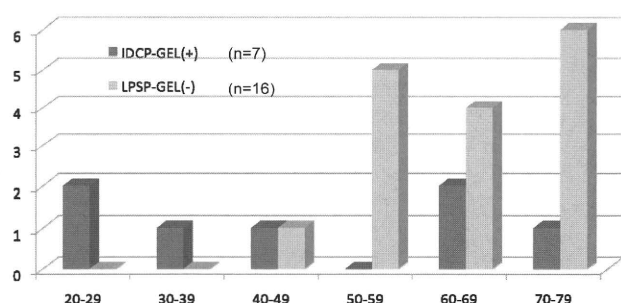


図 1 IDCP-GEL(+)とLPSP-GEL(-)：臨床像の比較検討発症年齢

く認められた(図 1)。両群とも男性に多く、男女比について差はなかった。IDCP-GEL(+)群で AIP の臨床的確定が得られた症例は 1 例のみであり、4 例(57%)で腫瘤形成性膵炎と臨床診断されていた。一方、LPSP-GEL(-)のほとんどの症例(94%)では AIP の臨床的確定が得られていた。

(2) 臨床症状・身体所見(表 4)

統計学的有意差の見られた項目はなかったが、IDCP-GEL(+)では LPSP-GEL(-)に比べ、腹痛を示す例が多く(71% v.s. 25%)、黄疸示す例は少なかった(14% v.s. 69%)。

(3) 血液検査所見(表 5)

IDCP-GEL(+)では LPSP-GEL(-)に比べ、 $\gamma$ -グロブリン、IgG、IgG4 が有意に低値であっ

た(図 2)。また、IDCP-GEL(+)では LPSP-GEL(-)に比べ総ビリルビン値が有意に低かった。一方、血中膵酵素(Amylase, Lipase)は IDCP-GEL(+)では LPSP-GEL(-)に比べ有意に高かった。LPSP-GEL(-)では抗核抗体やリウマチ因子の自己抗体が陽性を示す症例が少なからず見られたが(31-43%)、IDCP-GEL(+)症例で自己抗体を示す症例はなかった。

(4) 画像検査所見(表 6)

AIP の画像検査上の特徴である膵腫大および膵管狭細像は両群ともほぼ全例で認められ、び慢性と限局性(2 区分, 1 区分)の変化にも特徴はなかった。その他、膵萎縮、膵管拡張像、膵石、膵嚢胞に両群間で差は見られなかったが、膵部での総胆管の狭窄と膵外胆管の拡張所見は IDCP-GEL(+)では LPSP-GEL(-)に比べ有意に少なかった。

(5) 膵機能(表 7)

IDCP-GEL(+)では LPSP-GEL(-)に比べ糖尿病の合併例が少ない傾向にあった。膵外分泌機能についてはデータが少なく、今回は検討できなかった。

(6) 併存病変(表 8)

硬化性胆管炎、唾液腺腫脹(ミクリッツ病、Kuttner 腫瘍)、涙腺腫脹(ミクリッツ病)、後腹膜線維症の 4 つの IgG4 関連疾患のいずれか

表 4 臨床症状・身体所見

調査項目	IDCP-GEL(+) (total n=7)	LPSP-GEL(-) (total n=16)	*有意差	LPSP-GEL(+) (total n=3)
BMI	21.6±1.4(n=6)	21.1±2.3(n=15)	0.628	19.8±3.0(n=3)
腹痛	5/7(71%)	4/16(25%)	0.161	1/3(33%)
背部痛	1/7(14%)	1/15(7%)	0.828	1/3(33%)
発熱	0/7(0%)	0/16(0%)	N.C.	0/3(0%)
黄疸	1/7(14%)	11/16(69%)	0.051	2/3(67%)
体重減少	0/7(0%)	2/14(14%)	0.793	0/3(0%)
下痢	1/7(14%)	0/15(0%)	0.689	0/3(0%)
便秘	0/7(0%)	0/15(0%)	N.C.	0/3(0%)
腹部圧痛	1/7(14%)	1/16(6%)	0.861	0/3(0%)

\*有意差：IDCP-GEL(+) v.s. LPSP-GEL(-); N.C., not calculated

表 5 血液検査所見

調査項目	IDCP-GEL(+) (total n=7)	LPSP-GEL(-) (total n=16)	*有意差	LPSP-GEL(+) (total n=3)
末梢白血球数(/ $\mu$ L)	4679±723 (n=7)	5146±1477(n=16)	0.321	5073±752 (n=3)
末梢リンパ球数(/ $\mu$ L)	1506±288 (n=6)	1363±489 (n=15)	0.514	2085±395 (n=3)
末梢好酸球数(/ $\mu$ L)	181±135 (n=6)	330±280 (n=15)	0.119	241±75 (n=3)
末梢血小板数( $\times 10^4$ / $\mu$ L)	27.0±9.7 (n=7)	23.3±9.4 (n=16)	0.399	19.9±3.4 (n=3)
$\gamma$ グロブリン(g/dL)	1.15±0.24 (n=7)	2.23±1.37 (n=13)	0.016	1.6±0.92 (n=3)
IgG(mg/dL)	1159±227 (n=5)	2452±1466(n=14)	0.006	1557±805 (n=3)
IgG4(mg/dL)	27±33(n=3; 7-65)	669±543(n=13; 120-1900)	0.001	640 (n=1)
IgA(mg/dL)	203±54 (n=3)	200±115 (n=12)	0.949	250±70 (n=3)
IgM(mg/dL)	105±53 (n=4)	81±46 (n=12)	0.397	121±46 (n=3)
AST(IU/mL)	58±105 (n=7)	131±212 (n=16)	0.283	19±3 (n=3)
ALT(IU/mL)	86±184 (n=7)	169±219 (n=16)	0.392	22±6 (n=3)
Total-bil(mg/dL)	0.6±0.2 (n=7)	2.5±3.4 (n=16)	0.042	0.6±0.1 (n=3)
ALP(IU/mL)	585±937 (n=7)	735±505 (n=16)	0.700	278±66 (n=3)
$\gamma$ GTP(IU/mL)	196±367 (n=6)	273±280 (n=15)	0.608	49±43 (n=3)
Crn(mg/dL)	0.6±0.2 (n=6)	0.8±0.3 (n=16)	0.149	0.7±0.1 (n=3)
BUN(mg/dL)	14±3 (n=7)	13±6 (n=16)	0.601	14±5 (n=3)
Amylase(mg/dL)	191±102 (n=7)	91±78 (n=16)	0.017	128±143 (n=3)
Lipase(mg/dL)	436±342 (n=6)	65±131 (n=11)	0.043	136±181 (n=3)
S-IL2R(U/mL)	549±115 (n=3)	992±642 (n=7)	0.122	585 (n=1)
抗核抗体	0/6(0%)	6/14(43%)	0.166	0/3(0%)
リウマチ因子	0/4(0%)	4/13(31%)	0.552	2/3(67%)
抗ミトコンドリア抗体	0/2(0%)	0/2(0%)	N.C.	0/2(0%)
抗M2抗体	0/1(0%)	0/1(0%)	N.C.	
抗SS-A抗体	0/2(0%)	0/4(0%)	N.C.	0/2(0%)
抗SS-B抗体	0/2(0%)	0/4(0%)	N.C.	0/2(0%)

\*有意差：IDCP-GEL(+) v.s. LPSP-GEL(-); N.C., not calculated

を合併した症例は LPSP-GEL(-)16例中75%であったのに対し、IDCP-GEL(+)で上記のIgG4 関連疾患あるいは類縁疾患(縦隔・腹膜リンパ節腫脹など)を合併した症例は見られなかつた。

特に、硬化性胆管炎(下部胆管狭窄例は除く)の合併は LPSP-GEL(-)16例中63%に見られ、両群で有意差があった。一方、IDCP-GEL(+)で潰瘍性大腸炎を合併した症例が2例(29%)見られた。

(7) 治療(表 9)

IDCP-GEL(+)でステロイド治療が行われた症例は3例であり、残りの4例は膵切除が施行されていた。一方、LPSP-GEL(-)の3/4の症例でステロイド治療が行われ膵切除例は少なかったが、これらの治療方法の選択に関し両群間で有意差は見られなかった。また、免疫抑制剤や生物学的製剤の使用例は両群とも見られなかった。一方、LPSP-GEL(-)の半数以上の症例で胆道ドレナージが施行されていた

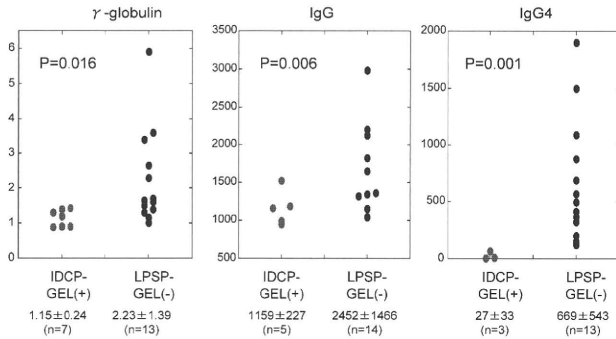


図2 IDCP-GEL(+)とLPSP-GEL(-)：臨床像の比較検討免疫グロブリン

表 6 画像検査所見

調査項目	IDCP-GEL(+) (total n = 7)	LPSP-GEL(-) (total n = 16)	*有意差	LPSP-GEL(+) (total n = 3)
膵腫大	7/7(100%)	16/16(100%)	N.C.	3/3(100%)
びまん性	2/7( 29%)	3/16( 19%)	0.981	0/3( 0%)
2区分	1/7( 14%)	6/16( 38%)	0.535	2/3( 67%)
部位				
(頭-体部)	0	5	—	1
(体-尾部)	1	1	—	1
限局性(1区分)	4/7( 57%)	7/16( 44%)	0.890	1/3( 33%)
(頭部)	2	7	—	1
(体部)	2	0	—	0
(尾部)	0	0	—	0
膵委縮	0/7( 0%)	2(体尾部)/16(13%)	0.861	0/3( 0%)
膵管狭窄像	5/6( 83%)	13/14( 93%)	0.878	3/3(100%)
びまん性	1/6( 17%)	3/14( 21%)	0.714	2/3( 67%)
2区分	1/6( 17%)	6/14( 43%)	0.540	0/3( 0%)
部位				
(頭-体部)	0	4	—	0
(体-尾部)	1	1	—	0
(頭部, 尾部)	0	1	—	0
限局性(1区分)	3/6( 50%)	4/14( 29%)	0.682	1/3( 33%)
(頭部)	2	4	—	0
(体部)	1	0	—	0
(尾部)	0	0	—	1
不明・記載なし	2	3	—	0
膵管拡張像	3/6( 50%)	5/15( 33%)	0.831	0/3( 0%)
膵石	0/7( 0%)	0/16( 0%)	N.C.	0/3( 0%)
膵嚢胞	0/7( 0%)	0/16( 0%)	N.C.	0/3( 0%)
膵部での総胆管の狭窄	1/7( 14%)	15/16( 94%)	0.001	2/3( 67%)
膵外総胆管の拡張	1/7( 14%)	15/16( 94%)	0.001	2/3( 67%)

\*有意差：IDCP-GEL(+) v.s. LPSP-GEL(-); N.C., not calculated