

Frulloni らの対象としている自己免疫性膵炎患者群は LPSP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis) と IDCP (idiopathic duct-centric pancreatitis) の 2 つの組織型¹⁰⁾ が混在しているが、本邦の自己免疫性膵炎患者はほぼ全例が LPSP であり症例の背景が異なっている。Carbonic anhydrase については岡崎等の詳細な報告があるので⁶⁾、特に、H. pylori 感染に伴う、PBP に対する自己抗体の関与について詳細に検討することが必要である。

上記をふまえ、本研究では自己免疫性膵炎患者で H. pylori 感染が関与しているか否か、PBP に対する自己抗体の関与があるか否かを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 自己免疫性膵炎患者における H. pylori 感染の検討

信州大学医学部附属病院ならびに関連施設にて診断された自己免疫性膵炎 92 例 (男 69 例, 女 23 例, 平均年齢 71.1 歳), 健常人 50 例 (男 37 例, 女 13 例, 平均年齢 70.2 歳), 慢性膵炎 62 例 (男 57 例, 女 5 例, 平均年齢 60.4 歳) の凍結保存血清を使用した。それぞれの群の IgG4 中央値はそれぞれ 770.0 mg/dl, 18.3 mg/dl, 27.7 mg/dl であった。

H. pylori 抗体価測定は E プレート ‘榮研’ H. ピロリ抗体, を用いた。

H. pylori IgG4 subclass 抗体の測定は同上プレートを用い, 自己免疫性膵炎患者プール血清より精製した IgG4 に HRP を標識して, 検討した。

2) 抗 PBP 抗体測定系の検討

PBP ペプチド (AKEERRY) の N 末端にスパーサーを挿入し, ビオチンを結合させた化合物 (Biot-X-AKEERRY X = MiniPEG, MiniPEG: -NH-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CO-) を合成し, ストレプトアビチン固相化プレート (イモビライザー ストレプトアビジン NUNC) に結合させ, ELISA 法による血清中抗 PBP 抗体測定系の作成を試みた。今回は自己免疫性膵炎患者プール血清 (IgG4 800 mg/dl), 健常人プール血清にて, 反応性の検討を

行った。

(倫理面への配慮)

今回の研究には, 遺伝子的検討は含まれておらず, 特に倫理面に問題ないと判断した。

C. 研究結果

1) 抗 H. pylori 抗体陽性率

抗 H. pylori 抗体陽性率は自己免疫性膵炎 34.8% (32/92), 健常人 56.0% (28/50), 慢性膵炎 51.6% (32/62) で自己免疫性膵炎群は健常人 (p=0.014), 慢性膵炎群 (p=0.038), いずれに対しても有意に低率であった。

2) 自己免疫性膵炎患者での抗 H. pylori 抗体と IgG4 値との関連について

自己免疫性膵炎群で抗 H. pylori 抗体陽性群 (n=32) と陰性群 (n=60) で血清 IgG4 値を比較すると, 陽性群 (median 436 mg/dl), 陰性群 (median 704 mg/dl), で, 陰性群で IgG4 値が高い傾向を認めた (p=0.098)。

抗 H. pylori 抗体陰性者のうちで, 尿素呼気試験陽性者もしくは H. pylori 除菌治療歴を有する患者を偽陰性者とし, 偽陰性群 (n=7) と陽性群 (n=32) の IgG4 値を比較すると偽陰性群 (median 1525 mg/dl), 陽性群 (median 436 mg/dl) で, 偽陰性群の IgG4 値が有意に高値であった (p=0.023)。従って, 自己免疫性膵炎では血清 IgG4 値が高値であるほど, 抗 H. pylori 抗体が本来は陽性であるが偽陰性となるのではないかと考えられた。

3) H. pylori IgG4 subclass 抗体の測定

プレートに固相化した H. pylori 抗原に対して, 自己免疫性膵炎患者プール血清より精製した IgG4 (HRP-IgG4) を反応させた。自己免疫性膵炎患者由来 HRP-IgG4 が H. pylori 抗原と強く反応した。このことより自己免疫性膵炎患者血中には IgG4 型の抗 H. pylori 抗体が存在すると考えられた。

4) 抗 PBP 抗体測定系の検討

ビオチン化 PBP ペプチドをストレプトアビチンの固相化プレートに吸着させ, 自己免疫性膵炎患者プール血清, 健常人プール血清を反応させたが, いずれに対しても反応性を認めず, 自己免疫性膵炎患者血中の抗 PBP 抗体測定系

の作成は困難であった(データ未呈示).

D. 考察

自己免疫性膵炎患者で H. pylori 感染が病態に関与しているか否か, H. pylori 抗体価による感染率を自己免疫性膵炎群, 健常人群, 慢性膵炎群とで比較検討した. 予想に反して自己免疫性膵炎群で他 2 群に比較して有意に感染率が低かった. H. pylori 感染は加齢と共に上昇するが, 今回の健常人, 慢性膵炎群で認められた 50% 程度の感染率は, 年齢を考慮すれば, ほぼ妥当な結果と考えられる. むしろ, 自己免疫性膵炎群で感染率が低下する何らかの要因が存在すると考えられる.

自己免疫性膵炎群を抗 H. pylori 抗体陽性群と陰性群で分けて血清 IgG4 値を比較すると, 陰性群で高値の傾向を認めた. さらに陰性群の中から尿素呼気試験陽性者と除菌治療歴を有する患者を偽陰性群として陽性群を比較すると, 偽陰性群の血清 IgG4 値が有意に高値であった. また自己免疫性膵炎患者プール血清より精製した IgG4 は H. pylori 抗原と強く反応し, 自己免疫性膵炎患者血中には IgG4 型抗 H. pylori 抗体が存在すると考えられた.

以上より, 自己免疫性膵炎患者群で抗 H. pylori 抗体陽性率が健常人, 慢性膵炎群と比較して低下していたのは, 自己免疫性膵炎患者群では H. pylori 感染後, IgG4 型抗 H. pylori 抗体が主に産生され, これが通常の測定系で検知されないためと考えられる. 実際には自己免疫性膵炎患者では IgG4 型抗 H. pylori 抗体が豊富に産生されていると考えられるが, その病因的意義については今後の検討課題である.

今回, 抗 PBP 抗体 ELISA 測定系の確立にはいたらなかった. その理由として PBP ペプチドの N 末端にスパーサーを結合しビオチン化したが, それにより抗原性が消失した可能性が考えられる. Frulloni らは TRFIA という高感度測定系でフリーのペプチドに対する測定系を作成したが, ELISA 測定系では感度を上昇させるために, PBP ペプチドを高密度にプレートに固相化する必要がある. 今後は PBP ペプチドの C 末端を介してウシアルブミン

(BSA) に固着化し, これをプレートに固相化して ELISA 測定系を作成する予定である.

Frulloni らの自己免疫性膵炎群では抗 PBP 抗体の陽性率は 94% と報告されている⁹⁾. ただ, IgG4 高値例は 54% と報告されており, このことから LPSP, IDCP の比率は 6:4 程度と考えられる. 従って, いずれの組織型においても抗 PBP 抗体の陽性率は 90% 以上と考えられる. LPSP, IDCP という全く異なった病態において, 同様の高い陽性率を認めるということは, 非常に不自然な現象とも考えられ, 本来の抗 PBP 抗体測定系の信頼性についても検証が必要ではないかと考えられる.

E. 結論

自己免疫性膵炎患者群では抗 H. pylori 抗体陽性率が健常人, 慢性膵炎群と比較して低下し, H. pylori 感染後, IgG4 型抗 H. pylori 抗体が主に産生され, これが通常の測定系で検知されないためと考えられた. IgG4 型抗 H. pylori 抗体の病因的意義については今後の検討課題である.

F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality, proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
2. Erkelens GW, Vleggar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD: Sclerosing pancreatico-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-44.
3. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K: Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 518-522.
4. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001;

344: 732–738.

5. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. The autoimmune diseases. 4th ed. St Louis: Academic Press; 2006. P779–86.
6. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori K, Chiba T: Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573–81.
7. Guarneri F, Guarneri C, Benvenga S: Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 741–4.
8. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of Helicobacter pylori infection in autoimmune pancreatitis. *J. Cell. Mol. Med.* 2005; 9: 196–207.
9. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, Benini L, Vantini I, Corrocher R, Puccetti A: Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2135–42.
10. Sugumar A, Klöppel G, Chari ST: Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2308–10.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosogawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2010; 45: 249–65.
- 2) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosogawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas

Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. 2010; 45: 355–69.

- 3) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosogawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol.* 2010; 45: 471–7.
- 4) Uehara T, Hamano H, Kawa S, Sano K, Oki K, Kobayashi Y, Nagaya T, Akamatsu T, Kurozumi M, Fujinaga Y, Tanaka E, Honda T, Ota H. Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 1241–9.
- 5) Ito T, Kitahara K, Umemura T, Ota M, Shimozuru Y, Kawa S, Bahram S. A Novel heterophilic antibody interaction involves IgG4. *Scand J Immunol* 2010; 71: 109–14.
- 6) Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol.* 2010 Sep 23. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 川 茂幸, 「自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別について」, 第52回日本消化器病学会大会, (横浜)2010.10.15 ワークショップ 23 自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別
- 2) Kawa S, IAP Symposium 1: International Consensus on Autoimmune Pancreatitis, Serology-Are IgG and Autoantibodies necessary? Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11–13, 2010, Fukuoka
- 3) Kawa S, IAP Symposium 1: International Consensus on Autoimmune Pancreatitis, OOI-Should they be included in the criter-

ia? Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11-13, 2010, Fukuoka

- 4) Ito T, Kitahara K, Arakura N, Umemura T, Hamano H, Ota M, Kawa S. A novel heterophilic antibody interaction involves IgG4, Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11-13, 2010, Fukuoka

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

AIP(type1)と各種慢性膵炎における線維化の分布の比較

研究報告者 須田耕一 東京西徳洲会病院病理科 顧問

共同研究者

高瀬 優, 福村由紀, 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】

（目的）自己免疫性膵炎 autoimmune pancreatitis (AIP) type1における線維化の分布・性状を、慢性アルコール性膵炎 chronic alcoholic pancreatitis (CAP)と閉塞性膵炎 chronic obstructive pancreatitis (COP)と比較検討した。（方法）対象は手術例で、CAP 10例、COP 4例、AIP(type1) 7例である。年齢・性別・術式不明の一例を除き、男女比は18/2、年齢は28～74歳(平均59.4歳)、切除術式は、膵頭十二指腸切除術10例、膵体尾部切除術10例である。代表的なHE標本で線維化の分布を観察し、小葉間線維化、小葉間・小葉内線維化、小葉間を含めた広い線維化(以下、広い線維化)に分類した。線維化に対し免疫組織化学的に、 α -smooth muscle actin (α -SMA)、CD34の発現を検討し、○を5%以下の陽性、(1+)を6-25%の陽性、(2+)を26-50%の陽性、(3+)を51%以上陽性と評価した。（結果・考察）線維化の分布は、CAPは基本的に不均一な小葉間線維化で、小葉間のみが6例、小葉間・小葉内が1例、広い線維化が3例であった。小葉間線維化は、6例が、 α -SMA(3+)/CD34 0または(1+)で、 α -SMAの評価がCD34より優位か同等であった。小葉内線維化部分も同様の傾向であった。COPでは、小葉間・小葉内が3例、広い線維化が1例で、程度・分布は均一であった。これは膵癌による閉塞機転によって、経膵管的な圧負荷が均一であるためと考えられる。 α -SMA/CD34の発現はCAPと同様の傾向であった。AIPでは、小葉間・小葉内が5例、広い線維化が2例で、比較的均一な分布であった。 α -SMA/CD34の発現は、線維化の小葉間部分、小葉内部分ともに、 α -SMAが(3+)であるにも関わらず、CD34は0～(3+)まで多様であった。（結語）AIP type1とCAP、COPにおける線維化を比較すると、AIP type1は、COPと分布が同様であったが、 α -SMAとCD34の発現は、CAP・COPと異なる。

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type1、すなわちlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)¹⁾である。LPSPにおける線維化の分布は、小葉間・小葉内で、慢性アルコール性膵炎 chronic alcoholic pancreatitis (CAP)に代表される進行性の慢性膵炎では小葉間線維化、そしていわゆる閉塞性膵炎 chronic obstructive pancreatitis (COP)では小葉間および小葉内²⁾が特徴である。本研究の目的はAIP type1(以下、単にAIP)における線維化の分布・性状を、他の慢性膵炎での線維化と比較検討することである。

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膵炎の切除例21例で、その内訳はCAP 10例、COP 4例、AIP7例である。CAPの患者は、いずれも大酒家である²⁾年齢・性別・術式不明の一例を除き、男女比は18/2、年齢は28～74歳(平均59.4歳)、術式は、膵頭十二指腸切除術10例、膵体尾部切除術10例である。

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 μ mの薄片を作成し、H.E.染色を行った。代表的な切片で線維化の分布を観察したのち、線維化に対し免疫組織化学的に、 α -smooth muscle actin (clone 1A4; Dako Cytomation, Glostrup, Denmark)、CD34 (clone QBEnd/10; Novacastra Laboratory)の発現を検討した。

評価は、HE 染色で小葉間線維化，小葉間・小葉内線維化，小葉間を含めた広いあるいは著しく進行した線維化(以下，広い線維化)とした。また免疫組織化学的に，○を5%以下の陽性，(1+)を6-25%の陽性，(2+)を26-50%の陽性，(3+)を51%以上陽性とした³⁾。

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，倫理上の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

線維化は，CAP では，小葉間のみが6例，小葉間・小葉内が1例，広い線維化が3例で，分布は不均一であった(Figure 1)。COP では，小葉間・小葉内が3例，広い線維化が1例で，程度・分布が均一であった(Figure 3)。AIP では，小葉間・小葉内が5例，広い線維化が2例で，比較的均一であった(Figure 4)。

免疫組織化学的検討では，CAP では，小葉間線維化は，6例が， α -SMA (3+)/CD34 0 または(1+)(Figure 2)，1例が同様に(2+)/ (2+)，3例が(1+)/0~(1+)であった。

小葉間・小葉内線維化の小葉内部分は，2例が(3+)/0 または(1+)~(2+)，2例が(1+)/ (1+)~0 または0であった。COP では，小葉間・小葉内と広い線維化の小葉間部分は，2例が(3+)/0 または(1+)，1例が(1+)/(1+)であった。小葉内部分は，1例が(2+)/0，1例が(1+)/(1+)，1例が(1+)~0/0であった。

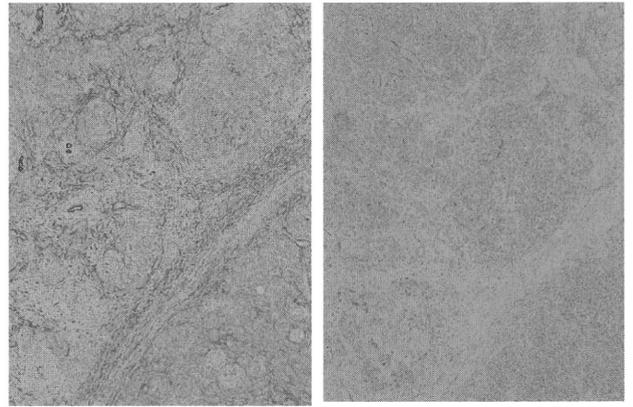


Figure 2. 慢性アルコール性膵炎(Figure 1 と同一症例)の免疫組織化学染色での発現 x80

左： α -s-smooth muscle の発現は小葉間線維化部分では3+，小葉内線維化部分では2+ (全体の評価は1+であった)である。抗 α -smooth muscle actin 抗体染色

右：CD34の発現は小葉間線維化・小葉内線維化部分ともに評価は0である。抗CD34 抗体染色

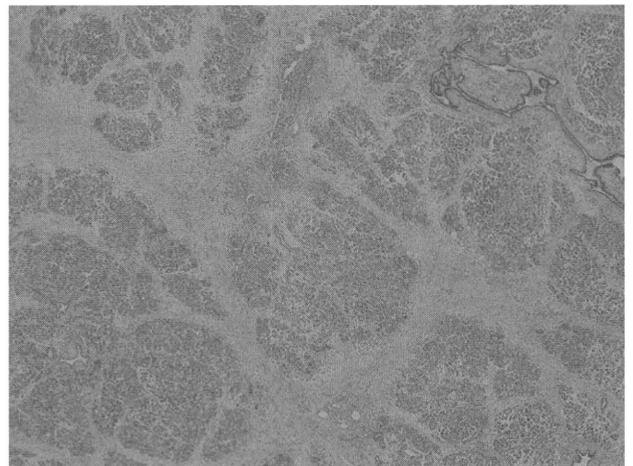


Figure 3. 慢性閉塞性膵炎(症例2) 71歳 女性 x80 H.E. 染色

小葉間および小葉内線維化を認める。線維化は概ね均一である。

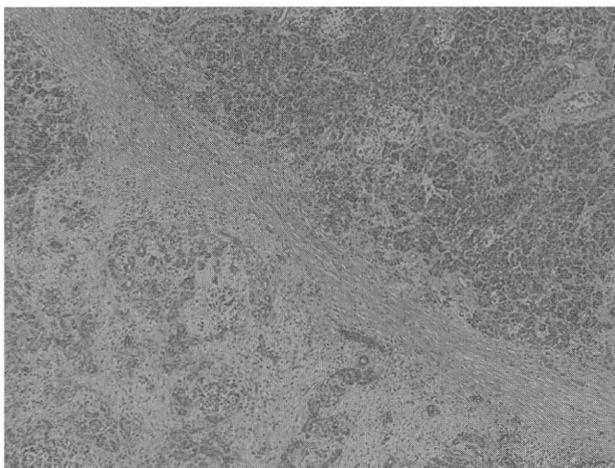


Figure 1. 慢性アルコール性膵炎の線維化(小葉内線維化併存例)(症例2) 59歳 男性 x80 H.E. 染色
小葉間線維化(中央)と小葉内線維化(左側の小葉)を認める。

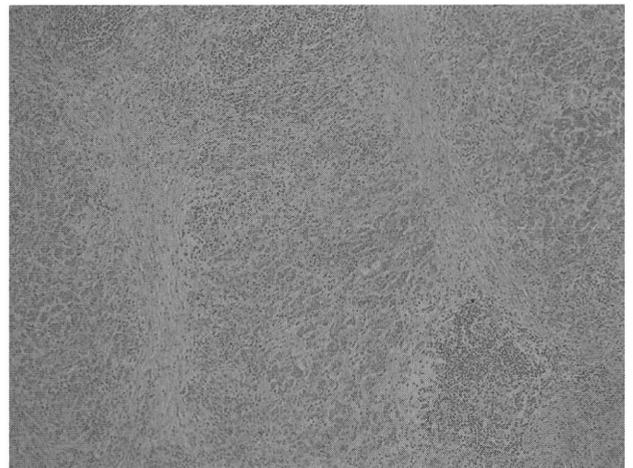


Figure 4. 自己免疫性膵炎 68歳 男性 x100 H.E. 染色
小葉間および小葉内線維化に加え，炎症性細胞浸潤を認める。

因が特定されておらず，また線維化を含めた病態もまだ完全には解明されていない．今回の検討結果からは，AIP での線維化機序は，CAP と異なっていると考えられる．

E. 結論

自己免疫性膵炎 (type1) と慢性アルコール性膵炎，慢性閉塞性膵炎における線維化を比較すると，自己免疫性膵炎は，慢性閉塞性膵炎と分布が同様であったが， α -SMA と CD34 の発現が，慢性アルコール性膵炎，慢性閉塞性膵炎と異なっていた．

(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, 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. Suda K, Takase M, Fukumura Y, Ogura K, Ueda A, Matsuda T, Suzuki F. Histopathologic characteristics of autoimmune pancreatitis based on comparison with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 355-358.
3. Suda K, Fukumura Y, Takase M, Kashiwagi S, Izumi M, Kumasaka T, Fujihiko S. Activated perilobular, not periacinar, pancreatic stellate cells contribute to fibrinogenesis in chronic alcoholic pancreatitis. *Pathol Int* 2007; 57: 21-25.

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

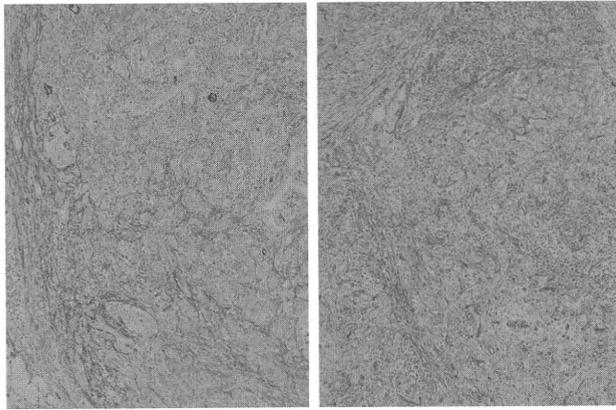


Figure 5. 自己免疫性膵炎 (Figure 4 と同一症例) の免疫組織化学染色での発現

左: α -s-smooth muscle の発現は小葉間線維化部分では 3+, 小葉内線維化部分では 1+ である. 抗 α -smooth muscle actin 抗体染色

右: CD34 の発現は小葉間線維化部分では 3+, 小葉内線維化部分では 2+ である. 抗 CD34 抗体染色

広い線維化のある症例では, α -SMA 0/CD34 (2+) であった. CD34 の陽性範囲は CAP, COP のいずれも, α -SMA に比べ非常に狭かった. 同様に AIP では, 小葉間・小葉内線維化の小葉間部分は, 1 例が (3+)/(3+), 1 例が (3+)/(2+) (Figure 5), 4 例が (3+)/(1+), 1 例が (3+)/0 であった. 小葉内部分は, 1 例が (2+)/(3+), 2 例が (2+)/(1+) から (2+), または (1+) から 0, 2 例が (1+)/(2+), 2 例が 0 または 0~(1+)/0 または (1+)~0 であった.

D. 考察

今回の結果では, CAP は小葉内線維化の併存や, 著しく進行した線維化が見られたが, 基本的には小葉間線維化である. 我々は小葉間の α -SMA 陽性細胞が CAP の線維化に関与していることをすでに報告している³⁾. そこで小葉間の α -SMA 陽性細胞を中心に考えると, 免疫組織化学的に 6 例が α -SMA (3+)/CD34 0 または (1+), 1 例が同様に (2+)/(2+), 3 例が (1+)/0 または (1+) であることから, 線維化に関与する α SMA の発現は CD34 のそれより強い, すなわち α -SMA の発現が優位であり, 既報に矛盾しない. 小葉間・小葉内線維化の小葉内部分も同様の傾向がある.

また COP においては, 線維化が小葉間・小

表 1 慢性アルコール性膵炎, 慢性閉塞性膵炎および自己免疫膵炎 (type 1) における線維化の分布と α -SMA と CD34 の免疫組織化学的評価/発現

	年齢/性別	術式	線維化の分布	α -SMA		CD34	
				小葉間	小葉内	小葉間	小葉内
慢性アルコール性膵炎							
1	43/男	DP	123	3+	3+	1+	1~2+
2	59/男	DP	123	3+	1+	0	0
3	46/男	DP	1	3+		0	
4	不明	不明	1	3+		0	
5	47/男	PD	1	2+		2+	
6	28/男	DP	1	3+		1+	
7	49/男	DP	12	3+	3+	0	0
8	42/男	PD	123	1+	1+	0	1~0
9	51/男	PD	1	1+		1+	
10	51/男	DP	1	1+		0	
慢性閉塞性膵炎							
1	74/男	PD	12	3+	2+	1+	0
2	71/女	PD	3	0*)		2+*)	
3	47/男	PD	12	1+	1+	1+	1+
4	37/女	PD	12	3+	1~0	0	0
自己免疫性膵炎 (type1)							
1	59/男	DP	123	3+	2+	1+	3+
2	68/男	PD	123	3+	1+	3+	2+
3	62/男	DP	12	3+	2+	0	1~2+
4	61/男	PD	12	3+	2+	1+	1+~0
5	67/男	DP	12	3+	0	1+	0
6	52/男	DP	12	3+	1+	2+	2+
7	74/男	PD	12	3+	1+~0	1+	1+~0

1, interlobular (小葉間), or perilobular, fibrosis; 2, intralobular (小葉内), or periaccinar, fibrosis; 3, extensive fibrosis (広い線維化).

0, <5% positive; 1+, 6-25% positive; 2+, 26-50% positive; 3+, >51% positive.

PD, pancreatoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy.

*) COP2 の α -SMA, CD34 の発現部位は, 小葉内・小葉内・広い線維化部分のいずれも同様の評価である.

葉内が主体で, かつ均一に認められ, これは膵癌による閉塞機転によって, 経膵管的に均一に圧負荷がかかり, それゆえ線維化が比較的均一になったと考えられる. 免疫組織化学的には, 広い線維化 1 例 (COP 症例 2) でのみ, 0/(2+) という CD34 優位の線維化を認めた.

一方, AIP (type1) においては, 小葉間・小葉内線維化が大部分であり, 小葉間線維化部分は, α SMA が (3+) であるにも関わらず, CD34 が 0~(3+) まで多様であった. 小葉内線維化部分に関しても同様である. これは, 臨床的に進行性とされる CAP での α -SMA, CD34 の発現の傾向と異なっている. AIP は未だ原

自己免疫性膵炎の診断における閉塞性静脈炎の特徴と定義

研究報告者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院地域医療教育学 教授

共同研究者

宮部勝之, 中沢貴宏, 内藤 格 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)

能登原憲司 (財団法人倉敷中央病院病理検査科)

【研究要旨】

閉塞性静脈炎の特徴を明らかにする目的で, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LPSP), 膵管癌の切除組織を対象としてその病理像を比較検討した. HE 染色, EVG 染色を用いて, 静脈病変を1型(若干の間隙をもってリンパ球・形質細胞浸潤(LPI)と線維化がみられるもの), 2型(線維化と少量のLPIを認めるもの), 3型(密度の高いLPIのみで線維化は伴わないもの)に分類して比較検討した. LPSPの, 静脈病変は1型が多く, 特に比較的大きい静脈が障害されること, 個数が多いことが特徴であった.

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)は近年日本, 米国などで診断基準が提唱されており, 診断が確立しつつあるものの¹⁻⁴⁾, 今なおしばしば膵癌と術前診断され手術される症例が存在する. 一つの鑑別方法としてIgG分画中のIgG4が補助診断として有用だが, 膵管癌の一部でも血中IgG4値上昇や組織中のIgG4陽性細胞がみられ, しばしば診断に難渋することがある⁵⁾. 一方, 閉塞性静脈炎は, LPSPの病理の診断基準に含まれる病理学的所見であるが, 膵管癌にも出現し, 形態学的にも十分な定義がなされていない.

このような背景を基に, AIPに特徴的な閉塞性静脈炎の特徴を明らかにすることおよびAIPの診断における閉塞性静脈炎の有用性について検討した.

B. 研究方法

膵切除もしくは開腹切除生検の施行されたAIP 18例と膵癌(PDA group) 45例を検討した. 開腹生検は各群1例ずつで, 残りは切除標本であった. LPSP群, PDA群の平均年齢(範囲)はそれぞれ65.5歳(54歳-79歳), 65.9歳(32歳-82歳)であり, 両群間に有意差はみられなかった. 性別はLPSP群にて男性17名, 女性1名, PDA群にて男性30例, 女性15例であ

り, LPSP群に比してPDA群は有意に女性の比率が高かった($P < 0.0001$).

これらの組織標本のうちHE染色で最も線維化や炎症細胞浸潤の強い部位においてEVG染色を行い, 静脈内膜より内腔に炎症細胞浸潤または線維化が認められる所見を閉塞性静脈病変(obliterative venous lesion; OVL)と定義し, さらに, type 1: 若干の間隙をもってリンパ球・形質細胞浸潤(LPI)と線維化がみられるもの, type 2: 線維化と少量のLPIを認めるもの, type 3: 密度の高いLPIのみで線維化は伴わないものに分類した(図1). これらのOVLの各症例における個数の割合を比較し, 特徴的な静脈病変を特定した.

次に, 標本内のOVL数とOVLの静脈径をEVG染色で評価した. この画像をPhotoshop CS4 extended software™ (version 11.0, Adobe systems, Berkeley, CA)を使用し1mmスケールとの長さの比較で静脈径を測定した. 静脈径は, 楕円の短径を測定した. この値をもとにそれぞれの症例の静脈最大径, 静脈平均径, スライド内における閉塞性静脈炎の個数を計測した.

C. 研究結果

1. OVL形態の比較(表1)

何らかのOVLを認めた症例はLPSP群で18

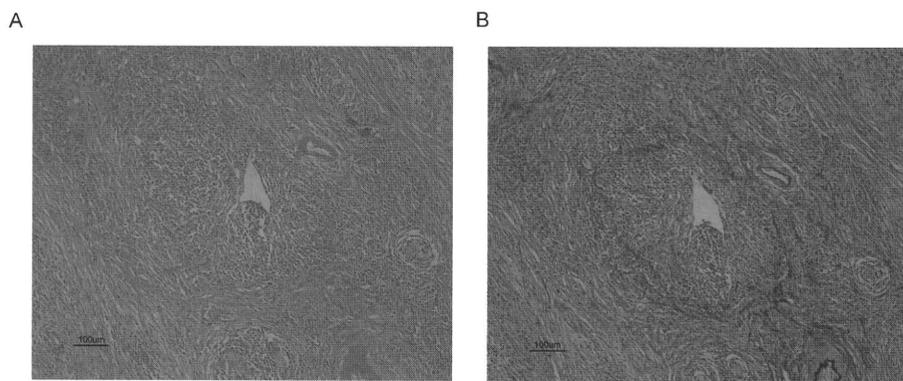


図1 Type 1 OVL. 若干の間隙をもってリンパ球・形質細胞浸潤(LPI)と線維化がみられるものを Type 1 と定義した(×100).

表1 各種 OVL の症例数(割合)および, LPSP と診断した場合の感度・特異度

OVL の種類	LPSP (N=18)	PDA (N=45)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Type 1, 2, 3 のいずれかを認めたもの	18(100)	40(88.8)	100.0	12.5
Type 1*	18(100)	12(26.7)	100.0	73.3
Type 2	13(72.2)	34(75.6)	72.2	24.4
Type 3	9(50.0)	29(64.4)	50.0	35.6

*: P<0.0001

例(100%), PDA 群で40例(88.9%)であった。Type 1 OVL を認めた症例は LPSP 群で18例(100%), PDA 群で12例(26.7%)であった。Type 2 OVL を認めた症例は LPSP 群で18例(100%), PDA 群で34例(75.6%)であった。Type 3 OVL を認めた症例は LPSP 群で9例(50.0%), PDA 群で29例(64.4%)であった。それぞれの OVL が存在した場合 AIP と診断した場合の感度/特異度は何らかの OVL, type 1, type 2, type 3 でそれぞれ100%/12.5%, 100%/73.3%, 72.2%/24.4%, 50.0%/35.6%であり, type 1 が他と比較して特徴的であった(P<0.0001)。

2. OVL 数および静脈径の比較(表2)

全症例の OVL を合わせて集計すると, type 1, type 2, type 3 の個数は LPSP 群/PDA 群でそれぞれ345個(92.5%)/28個(7.5%), 11個(32.4%)/23個(67.6%), 17個(20.0%)/68個(80.0%)であり, LPSP 群では type 2 や type 3 と比較し有意に type 1 が多数であった。

次に症例ごとに OVL を集計すると, type 1, type 2, type 3 の個数中央値は LPSP 群/PDA 群でそれぞれ17.5個/0個, 1個/1個, 0.5個/1

表2 LPSP 群, PDA 群における各種 OVL の個数, 平均径, 最大径の比較

	LPSP (n=18)	PDA (n=45)	P Value
Type 1			
Number	17.5 (11.8-25.8)	0(0-1)	P<0.0001
Average diameter (µm)	134.3 (114.5-152.7)	0(0-64.5)	P<0.0001
Maximum diameter (µm)	270.6 (224.5-322.6)	0(0-64.5)	P<0.0001
Type 2			
Number	1(0.3-2.8)	1(1-3)	n.s
Average diameter (µm)	73.7 (12-99.3)	82.1 (34.6-120.9)	n.s
Maximum diameter (µm)	84.2 (12-123.1)	98.7 (34.6-133)	n.s
Type 3			
Number	0.5(0-2)	1(0-2)	n.s
Average diameter (µm)	28.6 (0-118.2)	77.8 (0-110.5)	n.s
Maximum diameter (µm)	29.6 (0-134.3)	84.0 (0-132.8)	n.s

中央値(25%値-75%値)

個であり, LPSP 群における type 1 の個数は type 2 や type 3 の個数より有意に多数であった(P<0.0001)。また, OVL の静脈径を測定し, その平均径・最大径を検討した。Type 1, type 2, type 3 の平均径中央値は, LPSP 群/PDA 群でそれぞれ 134.3 µm/0 µm, 73.7 µm/82.1 µm, 28.6 µm/77.8 µm であり, Type 1, type 2, type 3 の最大径中央値は, LPSP 群/PDA 群でそれぞれ 270.6 µm/0 µm, 84.2 µm/98.7 µm, 29.6 µm/84.0 µm であった。平均径, 最大径ともに type 1 のみ LPSP 群にて有意に大きかった(P<0.0001)。

D. 考察

LPSPにおける閉塞性静脈炎の定義については、2009年 Honolulu consensusに“obliterative phlebitis was described as dense perivenular and intravenular inflammatory infiltrate with fibrosis destroying the endothelium and obliterating the lumen.”と記載されているものの⁶⁾、LPSPに特異的なものかどうか、その形態学的特徴はどのようなものかといったことが十分に検討されていない。

今回、本研究で定義したtype 1、すなわち静脈腔に線維化または炎症細胞浸潤がみられる静脈病変のうち、若干の間隙をもってLPIと線維化がみられるものを閉塞性静脈炎と定義すれば、膵管癌でみられる静脈病変と多くは区別できることを示した。しかしながらtype 1の形態をとる静脈病変は膵管癌にも少数ではあるが存在する。このため、閉塞性静脈炎の形態のみで区別するには限界があると考えられた。

著者らは、静脈病変の形態のみでなく、静脈病変の個数や静脈径が鑑別に有用ではないかと考え、各静脈病変の静脈径を測定した。そうしたところ、type 1病変の標本内の個数や平均径、最大径がLPSPに特異的であることを見出した。今回の標本は1 cm²以上の標本のみであるが、この条件化では閉塞性静脈炎の個数を計測することが診断に有用と考えられた。また、顕微鏡は種類ごとに視野内の直径が決まっているため、静脈径測定も診断に有用と考えられた。

E. 結論

閉塞性静脈炎は、Type 1 OVLに限定すべきであり、閉塞性静脈炎の個数や静脈径を測定することが診断に有用である可能性があった。

F. 参考文献

1. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, 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 Jul; 41(7): 626–31.

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(6): 403–8.
3. 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 Aug; 4(8): 1010–6; quiz 934.
4. Chari ST, Takahashi N, Levy MJ, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Topazian MA, Vege SS. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct; 7(10): 1097–103.
5. Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, Selig MK, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Colvin RB, Lauwers GY. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol.* 2006 Dec; 30(12): 1537–45.
6. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas.* 2010 Jul; 39(5): 549–54.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Sano H, Takada H, Kanematsu T, Joh T. Comparative evaluation of the Japanese diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2010; 39(8): 1173–9.
- 2) Nakazawa T, Naitoh I, Ando T, Hayashi

K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Ohara H, Joh T. A case of advanced-stage sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis not responsive to steroid therapy. JOP. 2010; 11(1): 58-60.

- 3) Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, Miyakawa H, Ohara H, Ito T, Naruse S, Sata N, Suda K, Hirota M, Takeyama Y, Shiratori K, Hatori T, Otsuki M, Atomi Y, Sugano K, Tanaka M. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. J Gastroenterol. 2010; 45(6): 584-91.
- 4) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Sano H, Takada H, Joh T. Clinical significance of extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. Pancreas. 2010; 39(1): e1-5.
- 5) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 今井英人, 林 香月, 田中創始, 内藤 格, 奥村文浩, 宮部勝之, 吉田道弘, 高田博樹, 佐野 仁, 城 卓志. 自己免疫性膵炎再治療のポイント 肝胆膵, 60: 37-42, 2010.

2. 学会発表

- 1) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎における膵外病変の有用性. 日本消化器病学会(ワークショップ). 新潟. 2010年4月23日.
- 2) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎に対する治療と長期予後の検討. JDDW 2010(パネルディスカッション). 横浜. 2010年10月13日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎患者の末梢血リンパ球サブセット研究

研究報告者 朴沢重成 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師

共同研究者

佐伯恵太，中村雄二，宮田直輝，山岸由幸，船越信介，栗田 聡，樋口 肇，日比紀文
(慶應義塾大学医学部消化器内科)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)における免疫学的考察は少なく，特に本疾患に特徴的なIgG4を産生するB細胞に関する研究は存在しない．そこで我々はAIP患者における末梢血Bリンパ球を解析しその分化異常につき検討を行なった．同意を得られた自己免疫性膵炎患者，慢性膵炎患者，膵癌患者および健常人より末梢血6mlを採取し，比重遠心法でリンパ球を分離，Flow cytometryで解析した．AIP患者において全身性エリテマトーデス(SLE)などに見られるように，CD27陽性IgD陽性memory B細胞の低下を認め，CD27陰性IgD陰性double negative memory B細胞の増加を認めた．また，対照群と比してAIP群ではCD38陽性IgD陰性形質細胞の増加を認めた．AIP患者において末梢血レベルでのB細胞分化異常が示唆され，病態に関与している可能性がある．

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)における免疫学的考察は少なく，IgG4という特徴的なIgGサブクラスの上昇を高率に認めることがわかっていながら，その産生細胞であるB細胞に関する研究は存在しない．そこで我々は自己免疫性膵炎におけるBリンパ球分化異常の解明を目的として研究を行なった．

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

当院における20歳以上の同意を得られた自己免疫性膵炎患者，慢性膵炎患者，膵癌患者および健常人より末梢血6mlを採取し，Lymphoprep®による比重遠心法でリンパ球を分離し，Flow cytometryで解析した．

C. 研究結果

AIP患者においてCD27陽性IgD陽性memory B細胞の低下を認め，CD27陰性IgD陰性double negative memory B細胞の増加を認めたが，IgG/IgG4陽性B細胞の増加は明らかではなかった．また，対照群と比してAIP群ではCD38陽性IgD陰性形質細胞の増加を認

めた．

D. 考察

生体内において骨髄内で産生されたB細胞は末梢血中で成熟しtransitional B細胞を経てmature B細胞(naïve B細胞)へと分化する．Naïve B細胞は脾臓やリンパ節などのリンパ装置において抗原提示細胞からのシグナルを受けmemory B細胞，果ては形質細胞へ分化するとされている．全身性エリテマトーデス(SLE)をはじめとしていくつかの自己免疫疾患を対象とした研究が過去になされており，これらの細胞をCD27抗原やCD38抗原を用いて分類することができる．SLEではCD27陽性IgD陽性memory B細胞の減少やCD27陰性IgD陰性double negative memory B細胞の増加などが認められ，病態に関与しているとされているが，AIPでも同様の傾向が観察された．末梢血中のIgG陽性B細胞の増加は明らかでなく，これらのB細胞が炎症局所にホーミングされて抗原提示を受けることで，炎症局所もしくは所属リンパ装置においてクラススイッチおよびIgG産生をしている可能性が示唆された．

E. 結論

AIP患者において末梢血レベルでのB細胞分化異常が示唆され、病態に関与している可能性がある。

F. 参考文献

1. van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, et al. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J Exp Med.* 2007 19; 204: 645-55
2. Sanz I, Wei C, Lee FE, et al. Phenotypic and functional heterogeneity of human memory B cells. *Semin Immunol.* 2008 20: 67-82
3. Wei C, Anolik J, Cappione A, et al. A new population of cells lacking expression of CD27 represents a notable component of the B cell memory compartment in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2007 15; 178: 6624-33

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura Y, Do JH, Yuan J, Odinkova IV, Mareninova OA, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Inflammatory cells regulate p53 and caspases in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010 Jan; 298(1): G92-100

2. 学会発表

- 1) Shigenari Hozawa, Tetsuro Takayama, Naoteru Miyata, Hiromitsu Soma, Keita Saeki, Masaru Nakano, Toshifumi Hibi: Development of a novel computer-assisted diagnostic tool of pancreatic cystic diseases by artificial neural network system (ANN) —second report. *Digestive Disease Week 2010, May 1-5, 2010, New Orleans*
- 2) Naoteru Miyata, Shigenari Hozawa, Hajime Higuchi, Yuji Nakamura, Yoshiyuki Yamagishi, Keita Saeki, Toshifumi Hibi: Pancreatic type of SOD may be associated with a substantial subset of sus-

pected cases of idiopathic chronic pancreatitis. *Digestive disease week (DDW) 2010, New Orleans, 2010/5/1~6*

- 3) 宮田直輝, 朴沢重成, 樋口 肇, 中村雄二, 山岸由幸, 佐伯恵太, 日比紀文: 「膵性糖尿病は膵石 ESWL の適応となり得るか?」 第18回日本消化器関連学会週間 (JDDW), 横浜, 2010/10/13~16
- 4) 佐伯恵太, 金井隆典, 中村雄二, 中野雅, 中本伸宏, 久松理一, 海老沼浩利, 宮田直輝, 朴沢重成, 吉村昭彦, 日比紀文: マウス急性セルレイン誘発膵炎発症における遊走性/炎症性マクロファージの役割 2010年7月8日 第47回日本消化器免疫学会総会, 滋賀県大津市
- 5) 宮田直輝, 東 俊文, 朴沢重成, 樋口肇, 中村雄二, 佐伯恵太, 横山暁子, 日比紀文 「膵癌における Lefty を用いた腫瘍抑制効果及びその発現機序」 第96回日本消化器病学会総会, 新潟, 2010/4/22~4/24

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 膵嚢胞性疾患診断装置
日本国特許出願(特願2009-047733)
国際特許出願(PCT/JP2010/053346)
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

IV. 膵嚢胞線維症
1) 共同研究プロジェクト

第4回腭嚢胞線維症全国疫学調査（一次調査の集計）

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

石黒 洋，山本明子（名古屋大学大学院健康栄養医学），吉村邦彦（日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科）
辻 一郎，栗山進一（東北大学大学院公衆衛生学），下瀬川徹，菊田和宏（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

2009年1年間および過去10年間の腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症）患者に関する第4回全国疫学調査を実施した。病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院（計688施設）に対する一次調査により、563科（回収率81.8%）から過去1年で11名、過去10年間で23名の患者報告を受けた。文献検索および過去の全国調査から確認した症例に対する副次調査を行い、推計数に加算した結果、2009年中の患者数は15名、過去10年間の患者数は44名程度と考えられた。

A. 研究目的

腭嚢胞線維症（嚢胞性線維症）は、cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)の遺伝子異常を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である。白人では最も多い遺伝性疾患であるが、日本人を含むアジア人種では稀であり、わが国の発症率は出生150～200万人に1人である(1, 2, 3)。CFTRは、全身の上皮膜組織に発現するCl⁻チャンネルである。従って、腭嚢胞線維症は汗のCl⁻濃度の上昇を特徴とし、CFTRの機能不全の程度により、腭、消化管、気道、輸精管などに様々な障害が生じ多彩な病態を示す。重症例では、出生直後から胎便性イレウス、重篤な気道感染症、消化吸収不良を起こし予後不良である。

厚生労働省の難治性腭疾患に関する調査研究班は、1994年(4)、1999年(5)、2004年(2)と、5年毎に過去3回の腭嚢胞線維症全国疫学調査を行ってきた。2004年の全国調査における臨床経過調査では、繰り返す呼吸器感染により呼吸不全が進行し15～20歳で死亡する長期生存例が増えており、その対策が必要であることが明らかとなった。日本人の腭嚢胞線維症の患者数を正確に把握し、病態、長期経過を明らかにして診断・治療指針を作成することを目的として、腭嚢胞線維症の第4回全国疫学調査を実施した。

B. 研究方法

1. 調査期間を2009年1年間および過去10年間とした。
2. 一次調査として、全国の病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院に、過去1年間および10年間の腭嚢胞線維症患者の有無と症例数（死亡例も含む）を問い合わせた。調査は郵送法で行い、2010年1月に依頼状、診断基準、調査依頼票を対象科に発送した。2月末までに回答のない施設に対しては、3月中旬に再依頼した。
3. 二次調査としては、①一次調査で「症例有り」と回答された施設、②過去5年間に症例報告（論文発表および学会発表）がされている施設、③前回（2004年）の全国調査で症例が報告された施設および事務局（名古屋大学健康栄養医学）に症例が紹介された施設へ、調査個人票と患者への説明書および同意書を配布した。
4. 受療患者数の推計は、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第2版(6)に従った。文献検索および追跡調査による患者数を、重複を除いたうえで、推計数に合算した。

（倫理面への配慮）

1. 本研究は、東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会（2008-312、2008年11月17日承

認), 名古屋大学医学部生命倫理委員会(728, 2009年2月27日承認), およびみよし市民病院倫理委員会(2010-1, 2010年1月4日承認)で承認された。

2. 腓膵胞線維症は稀少であり, 調査に当たっては重複と調査漏れをできるかぎり避ける必要がある。調査個人票には, 患者名のイニシヤル, 生年月日, カルテ番号を用いた。事務局に届いた調査個人票は, 個人情報管理者が, 症例の重複をチェックした上で, 症例の匿名化(連結可能)を行い, 症例の対応表を保管した。
3. 調査個人票内の遺伝子診断の項目については, 患者(あるいは代諾者)がこの情報を調査票に記入して良いと判断した場合に, 主治医が結果を調査票に記入することとした。
4. 今までに遺伝子診断が施行されておらず, 患者が遺伝子診断を希望する場合には, 本研究とは別に対応することとした。「腓膵胞線維症および関連疾患におけるCFTR遺伝子解析」として, 名古屋大学医学部生命倫理委員会にて承認済(650, 平成20年9月11日承認)である。

C. 研究結果

1. 一次調査では, 563科(回収率81.8%)から過去1年間で11名(男8女3), 過去10年間で23名(男14女9)の患者報告を受けた(表1)。調査を依頼した施設を受診した2009年1年間の受療患者数は13名(95%信頼区間: 10~16), 2000~2009年10年間の受療患者数は28名(95%信頼区間: 23~33)と推計された。
2. 一次調査, 文献検索, 追跡調査(2004年の全国調査などにより事務局が把握した症例)によって確認された2009年1年間および2000~2009年10年間の腓膵胞線維症患者を図1および図2に示した。一次調査からの推計値に, 文献検索および追跡調査から確認された症例を加えると, 2009年中の患者は15名(95%信頼区間: 12~18), 過去10年間の患者数は44名(95%信頼区間: 39~49)と推計された。

表1 腓膵胞線維症受療患者の報告状況(1次調査)
2009年1年間, ならびに2000~2009年10年間

	対象施設数	返送施設数	回収率(%)	報告患者数	
				1年	10年
400床~499床	212	167	78.8	1	3
500床~	267	218	81.6	2	5
特別階層*	85	74	87.1	2	4
大学病院	124	104	83.9	6	11
計	688	563	81.8	11	23

* 小児専門病院など当疾患を診療する可能性が高いと考えられた病院
男女比 8:3(1年間) 14:9(10年間)

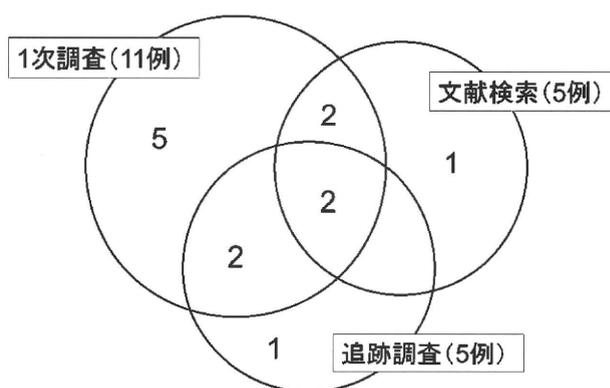


図1 2009年1年間の腓膵胞線維症患者

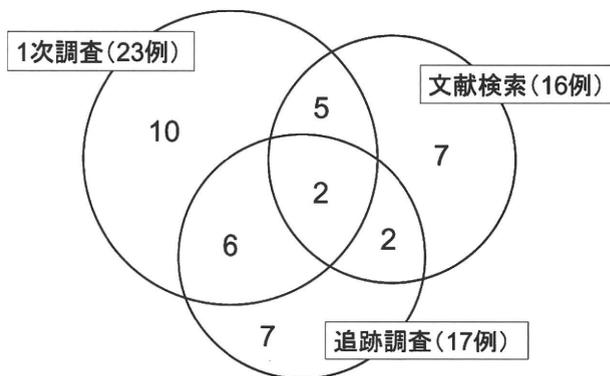


図2 2000~2009年10年間の腓膵胞線維症患者

3. 過去10年間の患者から, 前回(2004年)の調査時点で死亡が確認されていた症例を除く30症例を二次調査の対象とした。平成22年11月30日時点で15例の二次調査票が得られた。

D. 考察

腓膵胞線維症(囊胞性線維症)の第4回全国疫学調査を実施した。全国の病床数400以上の総合病院の小児科および小児専門病院を対象施設とした。本症は非常に稀な疾患であるため,

数例の調査もれによっても推計値に大きな誤差を生む可能性がある。そのため、前回(2004年)の調査で集められた症例の追跡調査、文献報告(原著論文、会議録)症例の調査を併せて実施した。事務局(名古屋大学健康栄養医学)に紹介された症例も調査対象に加えた。

厚生省特定疾患難治性膵疾患研究班による集計(第1回全国疫学調査)では、昭和57年以降平成6年度までに29例(男14例、女15例)の症例が集積された(4)。第2回調査(1999年)では1年間の受療患者数は15人(95%信頼区間:12~18)(5)、第3回調査(2004年)では13人(95%信頼区間:12~16)(2)と推計された。今回の第4回調査(2009年)では15人(95%信頼区間:12~18)であり、患者数は変わっていないと考えられる。

前回(2004年)の調査では男女比はほぼ1:1であった。しかし、今回の調査で確認された2009年1年間および2000~2009年10年間の膵嚢胞線維症患者の男女比は、9:4及び24:13と男が多かった。Imaizumi(7)は、人口動態統計を解析し1969-1992年の膵嚢胞線維症による死亡率は、20歳以下の人口1,000,000人につき、男0.15女0.10と報告している。白人では罹患率に性差はないとされているが、やや男性に多い(54.6%)とする報告も見られる(8)。

栄養管理と気道感染に対する早期対処の確立により、欧米における嚢胞性線維症の予後は著明に改善した。英国では、1990~1994年に生まれた患者の95.2%が15歳まで生存した(9)。わが国においても予後の改善が見られており、2004年全国疫学調査の臨床経過調査(17症例)では、生存期間の中央値は18歳(2歳-36歳:生存中)であった(2, 10)。今後、生命予後をさらに改善し、生活の質を向上させるためには、早期に診断し早期に適切な治療を始める必要がある。診断に関しては、汗のCl⁻濃度を測定する方法が普及していない、遺伝子検索に多くの労力と費用がかかる、という問題がある。また、治療に関しては、成人例が医療費の補助を受けることができない、欧米で嚢胞性線維症に有効というエビデンスのある治療薬がわが国の保健診療で認可されていない、という問題があ

る。今回の2009年調査でも、2004年調査と同様に、症例数の把握とともに、診断方法、臨床症状、治療内容、栄養状態の経過と管理の実態を調査する。調査結果をふまえて、「膵嚢胞線維症の診療の手引き」(厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班2008年)を改訂する予定である。

E. 結論

第4回の膵嚢胞線維症全国疫学調査を行った。2009年中の患者数は15名、過去10年間の患者数は44名程度と推計された。

F. 参考文献

1. 成瀬 達, 玉腰暁子, 林 櫻松, 吉村邦彦, 広田昌彦, 大槻 眞. 膵嚢胞線維症の診断基準と疫学調査. 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」平成15年度研究報告書 2004: 231-235.
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. 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17年度~19年度総合研究報告書 2008: 205-215.
3. 玉腰暁子. 膵嚢胞線維症の疫学. 大槻 眞, 成瀬 達, 編, 膵嚢胞線維症の診療の手引き. アークメディア(東京)2008: 8-9.
4. 田代征記, 佐々木賢二. 本邦における膵嚢胞線維症(Cystic fibrosis)の遺伝子診断, N1303Kの変異解析. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 1994: 20-23.
5. 玉腰暁子, 林 櫻松, 大野良之, 小川道雄, 広田昌彦, 衛藤義勝, 山城雄一郎. 膵嚢胞線維症全国疫学調査成績. 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」平成12年度研究報告書 2001: 92-95.
6. 川村 孝, 永井正規, 玉腰暁子, 橋本修二, 大野良之, 中村好一. 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 第2版 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 2006年8月

7. Imaizumi Y. Incidence and mortality rates of cystic fibrosis in Japan, 1969–1992. *Am J Med Genet* 1995; 58: 161–168.
8. McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 583–90.
9. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007; 56: 1153–63.
10. 石黒 洋. 臨床経過と予後. 大槻 眞, 成瀬 達, 編, 膵嚢胞線維症の診療の手引き. アークメディア(東京)2008: 42–43.

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

謝辞

第4回膵嚢胞線維症全国疫学調査にご協力いただきました患者さまならびに先生方に深謝致します。

㈸日立製作所日立総合病院小児科, JA 愛知厚生連安城更生病院小児科, JA 愛知厚生連海南病院小児科, 愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院小児科, JA 愛知厚生連豊田厚生病院小児科, JA 茨城県厚生連・総合病院取手協同病院小児科, JA 広島県厚生連尾道総合病院小児科, JA 広島県厚生連廣島総合病院小児科, JA 佐野厚生連佐野厚生総合病院小児科, JA 三重厚生連松阪中央総合病院小児科, JA 三重厚生連鈴鹿中央総合病院小児科, JA 秋田県厚生連秋田組合総合病院小児科, JA 秋田県厚生連平鹿総合病院小児科, JA 秋田県厚生連由利組合総合病院小児科, JA 上都賀厚生連上都賀総合病院小児科, JA 新潟厚生連佐渡総合病院小児科, JA 新潟厚生連長岡中央総合病院小児科, JA 神奈川県厚生連伊勢原協同病院小児科,

JA 神奈川県厚生連相模原協同病院小児科, JA 長野厚生連佐久総合病院小児科, JA 長野厚生連篠ノ井総合病院小児科, JA 長野厚生連北信総合病院小児科, JA 富山厚生連高岡病院小児科, JA 福島県厚生連白河厚生総合病院小児科, JA 北海道厚生連札幌厚生病院小児科, JA 北海道厚生連帯広厚生病院小児科, NTT 東日本関東病院小児科, いわき市立総合磐城共立病院小児科, カレスアライアンス日鋼記念病院小児科, さいたま市立病院小児科, さいたま赤十字病院小児科, さぬき市民病院小児科, ジャパンメディカルアライアンス海老名総合病院小児科, トヨタ記念病院小児科, ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院小児科, 愛媛県立中央病院小児科, 旭川医科大学病院小児科, 旭川赤十字病院小児科, 伊勢崎市民病院小児科, 一宮市立市民病院小児科, 茨城県立中央病院小児科, 宇和島市立宇和島病院小児科, 永頼会松山市民病院小児科, 越谷市立病院小児科, 横須賀市立市民病院小児科, 横浜市立みなと赤十字病院小児科, 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科, 王子総合病院小児科, 岡崎市民病院小児科, 沖縄県立中部病院小児科, 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児科, 沖縄徳洲会静岡徳洲会病院小児科, 温知会会津中央病院小児科, 下関市立中央病院小児科, 茅ヶ崎市立病院小児科, 関西医科大学附属滝井病院小児科, 関西医科大学附属枚方病院小児科, 関西電力病院小児科, 岩見沢市立総合病院小児科, 岩手医科大学附属病院小児科, 岩手県立宮古病院小児科, 岩手県立大船渡病院小児科, 岐阜県総合医療センター小児科, 岐阜県立多治見病院小児科, 岐阜大学医学部附属病院小児科, 気仙沼市立病院小児科, 宮崎県立延岡病院小児科, 宮崎県立宮崎病院小児科, 宮崎大学医学部附属病院小児科, 京都市立病院小児科, 京都社会事業財団京都桂病院小児科, 京都大学医学部附属病院小児科, 京都第二赤十字病院小児科, 桐生厚生総合病院小児科, 近畿大学医学部奈良病院小児科, 近畿大学医学部附属病院小児科, 近江八幡市立総合医療センター小児科, 金沢医科大学病院小児科, 金沢大学医学部附属病院小児科, 九州厚生年金病院小児科,

科，九州大学病院小児科，熊本赤十字病院小児科，熊本大学医学部附属病院小児科，群馬大学医学部附属病院小児科，健和会大手町病院小児科，県立広島病院小児科，公立置賜総合病院小児科，公立陶生病院小児科，公立南丹病院小児科，公立能登総合病院小児科，公立学校共済組合近畿中央病院小児科，公立豊岡病院組合立豊岡病院小児科，厚生会木沢記念病院小児科，広島市立安佐市民病院小児科，広島赤十字・原爆病院小児科，弘前大学医学部附属病院小児科，恒昭会藍野病院小児科，甲府市立甲府病院小児科，香川県立中央病院小児科，高岡市民病院小児科，高松市民病院小児科，高松赤十字病院小児科，高知県・高知市病院企業団立高知医療センター小児科，高知赤十字病院小児科，高槻赤十字病院小児科，高邦会高木病院小児科，国家公務員共済組合横須賀共済病院小児科，国家公務員共済組合横浜栄共済病院小児科，国家公務員共済組合横浜南共済病院小児科，国家公務員共済組合虎の門病院小児科，国家公務員共済組合呉共済病院小児科，国家公務員共済組合浜の町病院小児科，国家公務員共済組合連合会平塚共済病院小児科，国保松戸市立病院小児科，国保直営総合病院君津中央病院小児科，国民健康保険日高総合病院小児科，国立循環器病センター小児科，国立成育医療センター小児科，国立病院機構さいがた病院小児科，国立病院機構愛媛病院小児科，国立病院機構茨城東病院小児科，国立病院機構宇多野病院小児科，国立病院機構宇都宮病院小児科，国立病院機構横浜医療センター小児科，国立病院機構下志津病院小児科，国立病院機構関門医療センター小児科，国立病院機構嬉野医療センター小児科，国立病院機構宮城病院小児科，国立病院機構金沢医療センター小児科，国立病院機構九州がんセンター小児科，国立病院機構九州医療センター小児科，国立病院機構熊本再春荘病院，国立病院機構呉医療センター小児科，国立病院機構広島西医療センター小児科，国立病院機構香川小児病院小児科，国立病院機構災害医療センター小児科，国立病院機構山陽病院小児科，国立病院機構小倉病院小児科，国立病院機構松江病院小児科，国立病院機構水戸医療センター小児科，国

立病院機構西新潟中央病院小児科，国立病院機構西多賀病院小児科，国立病院機構西別府病院小児科，国立病院機構静岡医療センター小児科，国立病院機構仙台医療センター小児科，国立病院機構千葉医療センター小児科，国立病院機構相模原病院小児科，国立病院機構大阪医療センター小児科，国立病院機構大阪南医療センター小児科，国立病院機構長崎医療センター小児科，国立病院機構長野病院小児科，国立病院機構長良医療センター小児科，国立病院機構鳥取医療センター小児科，国立病院機構刀根山病院小児科，国立病院機構東京医療センター小児科，国立病院機構東広島医療センター小児科，国立病院機構東佐賀病院小児科，国立病院機構東埼玉病院小児科，国立病院機構栃木病院小児科，国立病院機構南九州病院小児科，国立病院機構肥前精神医療センター小児科(精神科)，国立病院機構姫路医療センター小児科，国立病院機構舞鶴医療センター小児科，国立病院機構福岡東医療センター小児科，国立病院機構福島病院小児科，国立病院機構兵庫中央病院小児科，国立病院機構別府医療センター小児科，国立病院機構名古屋医療センター小児科，国立病院機構琉球病院小児科，佐賀県立病院好生館小児科，佐世保共済病院小児科，佐世保市立総合病院小児科，砂川市立病院小児科，済生会横浜市東部病院小児科，済生会横浜市南部病院小児科，済生会山形済生病院小児科，済生会松阪総合病院小児科，済生会新潟第二病院小児科，堺市立堺病院小児科，埼玉医科大学国際医療センター小児科，埼玉医科大学総合医療センター小児科，埼玉県済生会川口総合病院小児科，埼玉社会保険病院小児科，札幌医科大学附属病院小児科，三井記念病院小児科，三重県立総合医療センター小児科，三重大学医学部附属病院小児科，三豊総合病院小児科，山形県立新庄病院小児科，山形県立中央病院小児科，山形市立病院済生館小児科，山形大学医学部附属病院小児科，山口県立総合医療センター小児科，山口大学医学部附属病院小児科，産業医科大学病院小児科，市立旭川病院小児科，市立伊勢総合病院小児科，市立伊丹病院小児科，市立札幌病院小児科，市立四日市病院小児科，市立