

mg ずつ減量し 5 mg を維持量とした。16 人の AIP 患者が 5 mg の維持療法を継続した。その他の 4 人については 8 から 16 ヶ月の投与にて一旦中止され外来経過観察された。その内 5 例が腓または腓外病変で再発した。

AIH, PBC の診断はそれぞれ国際ガイドライン¹¹⁾, AASLD のガイドライン¹²⁾に沿って行った。CP の診断は日本膵臓学会の慢性膵炎臨床診断基準の確診例を用いた。PC の診断は、10 例は手術標本を用いて行い、その他の 25 例は画像や臨床経過にて判断した。血清中の IgG4 についてはネフロメトリー法にて、IgG, IgM, IgA については免疫比濁法にて行った。

解析データは means \pm standard error (SE) で表現し、統計解析は、Mann-Whitney test, Pearson correlation coefficient, Wilcoxon matched-pairs signed rank test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

侵襲度の高い検査については目的ならびに危険性について充分説明し、承諾書を得て施行した。

(倫理面への配慮)

対象は 2001 年 7 月～2008 年 7 月の期間に診断された AIP 患者の臨床データであり、遺伝子検体の検討は含まれておらず、特に倫理面には問題ないと判断した。

C. 研究結果

患者背景では、治療前 AIP 患者では、AIH, PBC 患者に比べ有意に CRP の値が高かったが、CP, PC 患者との比較では有意差がなかった。また、それ以外年齢、白血球数、併存するアレルギーや自己免疫性疾患の数についてはいずれの群とも有意差がなかった (Table)。

治療前 AIP 患者の血清 IgG 値は、PBC, CP, PC 患者に比べ有意に上昇していたが、AIH とは有意差がなかった (Table 2)。治療前 AIP 患者の血清 IgM 値は、AIH, PBC 患者に比べ有意に低値であったが、CP, PC 患者とは有意差がなかった (Table 2)。治療前 AIP 患者の血清 IgA 値は、AIH, PBC, CP, PC 患者に比べ有意に低値であった (Table 2)。また、AIP 患者の IgG4 の平均は、 762 ± 182 mg/dl であり、

血清中の IgM と IgG 及び IgG4 は有意な負の相関を認めた ($R = -0.547$; $P < 0.05$ 及び $R = -0.577$; $P < 0.05$) (Fig. 1A, 1B)。しかしながら IgA との間には相関関係はなかった。ここで AIP 患者の IgG/IgM 比及び IgG/IgA 比をとったところ IgG4 と更に強い正の相関を認めた ($R = 0.835$; $P < 0.05$ 及び $R = 0.911$; $P < 0.05$)。またそれ以外の疾患では、AIH において IgM と IgG に弱い正の相関 ($R = 0.379$, $P < 0.05$) を認める以外に相関関係はなかった。AIP 患者の IgG/IgM 比及び IgG/IgA 比は、AIH, PBC, CP 及び PC 患者に比べ、いずれも有意に高かった (Fig. 2A and B)。ROC 曲線から求めた AIP 鑑別のためのカットオフ値は、IgG/IgM で 15.51, IgG/IgA で 6.51 であり、その時の感度、特異度はそれぞれ IgG/IgM 比で 0.800, 0.703 であり、IgG/IgA でそれぞれ 0.950, 0.728 であった (Fig. 2C and D)。また、135 mg/dl をカットオフ値にした場合の IgG4 の感度は 0.823 であった⁶⁾。AIP 患者においてステロイド治療後に血清中の IgG 及び IgG4 が低下することはよく知られている⁹⁾。ステロイド治療後の IgM 及び IgA について調べるため維持療法を継続している 12 例について検討してみたところ、IgG と同様に IgA は有意に低下したが IgM は変化なかった (Fig. 3B)。結果的に IgG/IgM と IgG/IgA はともにステロイド治療後有意に低下した。

D. 考察

本研究において、われわれは、AIP 患者において IgM 及び IgA が低下しており、IgM においては疾患活動性を反映すると考えられている IgG 及び IgG4 と有意に負の相関を示した。

IgM は、サブクラスとして分泌型 IgM を含んでおり、感染などに伴って最初に血中に出現する免疫グロブリンの一種である。血清 IgM のみの低値を示す異常ガンマグロブリン血症である選択的 IgM 欠損症は、小児では 20 mg/dl 以下、もしくは年齢調整の平均値の 2SD 以下と定義される¹³⁾。AIP 患者については、25% がこの範疇に入り、一般入院患者平均の 0.1% から 3.8% と比べ非常に高い^{14,15)}。選択的 IgM

欠損症の合併症は、繰り返す呼吸器感染症(77%)、気管支喘息(47%)、アレルギー性鼻炎(36%)と報告され、また血清学的には13%が抗核抗体陽性を示す¹³⁾。アレルギー性鼻炎や気管支喘息にIgG4が上昇が伴うことはよく知られている⁶⁾。また、選択的IgM欠損症に、高IgG血症と硬化性胆管炎を伴った症例があり、この症例はAIPの膵外病変の可能性が考えられる¹³⁾。

後天性選択的IgM欠損症は、先天性の約20倍程度の頻度と報告されている¹⁵⁾。後天性選択的IgM欠損症は、セリアック病や橋本病との関連が示唆されており、グルテン除去食や甲状腺ホルモンの補充にてIgM値が改善する例がある¹⁵⁻¹⁷⁾。またAIPでは、抗サイログロブリン抗体が34%、甲状腺機能低下が27%認めるとの報告があり、このことは選択的IgM欠損症とAIPとの関連を示唆するものと考えられる¹⁸⁾。なお、本例では抗サイログロブリン抗体を1例で認めたが、機能低下例はなかった。

選択的IgM欠損症はSLEにも見られ、IgM低値が罹患期間や疾患活動性と相関するとの報告がある^{19,20)}。また、SLE疾患マウスにおいて分泌型IgMを欠損させるとIgGのサブクラスであるIgG2aが上昇し、DNAやヒストンに対する自己抗体が出現する²¹⁾。IgMは、補体を活性化することが知られており、分泌型IgMの欠損は、補体活性低下に伴い、外的もしくは自己抗原に対する抗体産生に何らかの影響を与えている可能性がある²²⁾。AIPでも補体や免疫複合体の異常が報告されている²³⁾。しかしながら、IgG4自体は直接補体を活性化しない。分泌型IgMは、様々な自己活性化した分子を含んでおり、これら分子が骨髄での活性化したB細胞の不活化に関与しているとされる²¹⁾。つまり分泌型IgMの欠損によりこれら不活化過程が障害され、結果的にAIPでは様々な臓器にIgG4陽性形質細胞浸潤をもたらすのではとの仮説が成立する。本研究では直接分泌型IgMの低値を示していないが、血清IgMは、疾患活動性と密に関連するIgG4と負の相関が認められている。

AIP患者の血清IgAは、他の肝臓疾患に比べ有意に低値であった。IgM同様IgAにも分泌型が存在し、様々な外的抗原から粘膜で自己を防御する免疫システムの中心的な役割を果たしている²⁴⁾。血清IgAのみの低値を示す異常ガンマグロブリン血症である選択的IgA欠損症も、選択的IgM欠損症と同様にセリアック病や橋本病の合併が報告されている²⁵⁾。IgA欠損と自己免疫現象との関連については様々な報告があり、粘膜でのIgAの欠損は様々な環境抗原の吸収を容易にし、食事由来の蛋白が自己抗原とクロスリアクトする。実際IgA欠損患者では、牛乳に対する抗体や自己抗体の上昇が見られる²⁵⁾。自己免疫現象は、その他の異常ガンマグロブリン血症でも報告されている²⁶⁾。したがって、ガンマグロブリン低値そのものがAIPの病態に深く関与している可能性がある。免疫グロブリンが300 mg/dl以下になる分類不能型免疫不全症でも自己免疫疾患の合併はあるが、形質細胞はほとんど認めず、これらの病態とAIPは違うものと考えられる^{27,28)}。

AIPは、特に腫瘍形成性慢性膵炎や膵癌との鑑別が困難な例がある^{1,2)}。IgG4が鑑別に有用であるが、保険収載されておらず、高価である⁶⁾。本研究では、IgGのみではAIP診断のための感度、特異度は0.45及び0.397と低かったが、IgG/IgM及びIgG/IgAと通常診療で測定可能項目を組み合わせることにより感度、特異度とも上昇し、IgG4の同等であることを示した。これらマーカーが簡易で安価な新規マーカーの可能性が示唆された。

ステロイドは、安価で広域な免疫抑制剤として様々な自己免疫性疾患の治療に用いられている²⁹⁾。AIP患者においてステロイドは、血清学的、形態学的異常をすみやかな改善とともに臨床症状も改善する⁶⁻⁹⁾。本研究においてもステロイド治療後にはIgG、IgG4、IgG/IgM、IgG/IgA、IgAともに低下したがIgMのみ変化なかった。このことはIgM低値そのものがAIP病態形成の上流にある可能性を示唆しているかもしれない。

E. 結論

AIP患者で血清IgM及びIgA低値が認められた。またIgG/IgM及びIgG/IgAが新たな新規診断マーカーの可能性が示唆された。これらの結果は、AIPの病態解明の一助になる可能性が考えられた。

F. 参考文献

1. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol* 2003; 38: 315-326.
2. Otsuki M. Chronic pancreatitis. The problems of diagnostic criteria. *Pancreatol* 2004; 4: 28-41.
3. Steer M L, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1482-1490.
4. Whitcomb D C. Mechanisms of disease: Advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; 1: 46-52.
5. 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.
6. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
7. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683-687.
8. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 1-4.
9. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 409-418.
10. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-631.
11. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
12. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013.
13. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 717-730.
14. Chandra RK, Kaveramma B, Soothill JF. Generalised non-progressive vaccinia associated with IgM deficiency. *Lancet* 1969; 1: 687-689.
15. Hobbs JR. IgM deficiency. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11: 112-116.
16. Blecher TE, Brzechwa-Ajdukiewicz A, McCarthy CF, Read AE. Serum immunoglobulins and lymphocyte transformation studies in coeliac disease. *Gut* 1969; 10: 57-62.
17. Kimura S, Tanigawa M, Nakahashi Y, Inoue M, Yamamura Y, Kato H, et al. Selective IgM deficiency in a patient with Hashimoto's disease. *Intern Med* 1993; 32: 302-307.
18. Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Muraki T, Yoshizawa K, et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1052-1057.
19. Raziuddin S, Danial HB, Kelley M. OKT4+ T cell abnormality in patients with active systemic lupus erythematosus: HLA-DR antigen expressions. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 48: 42-49.
20. Takeuchi T, Nakagawa T, Maeda Y, Hirano S, Sasaki-Hayashi M, Makino S, et al. Functional defect of B lymphocytes in a patient with selective IgM deficiency associated with systemic

- lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2001; 34: 115-122.
21. Boes M, Schmidt T, Linkemann K, Beaudette BC, Marshak-Rothstein A, Chen J. Accelerated development of IgG autoantibodies and autoimmune disease in the absence of secreted IgM. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 1184-1189.
 22. Botto M, Dell'Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F, et al. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998; 19: 56-59.
 23. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, Komatsu K, Komiyama Y, Arakura N, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas* 2006; 32: 16-21.
 24. Mestecky J, Russell MW, Elson CO. Intestinal IgA: novel views on its function in the defence of the largest mucosal surface. *Gut* 1999; 44: 2-5.
 25. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol* 2008; 28 Suppl 1: S56-61.
 26. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Tolerance and autoimmunity: lessons at the bedside of primary immunodeficiencies. *Adv Immunol* 2007; 95: 51-82.
 27. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunskey EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clin Dev Immunol* 2008; 2008: 624850.
 28. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-231.
 29. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711-1723.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Taguchi M, Kihara Y, Nagashio Y, Yamamoto M, Otsuki M, Harada M. Decreased production of immunoglobulin M and A in autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 1133-9.

2. 学会発表

- 1) 田口雅史, 木原康之, 原田 大. 自己免疫性膵炎患者における血清 IgM 及び IgA 低値の臨床的意義 第51回消化器病学会大会, 京都 2009年10月14-17日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

自己免疫性膵炎の涙腺と胃の機能の検討

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

共同研究者

宅間健介, 田畑拓久, 稲葉良彦, 江川直人（東京都立駒込病院内科）

【研究要旨】

治療前の自己免疫性膵炎患者11例において、シルマーテストによって涙腺機能を、唾液中のNa+と $\beta 2$ microglobulin濃度により唾液腺機能を検索した。涙腺機能の低下を7例(64%)で認めた。ステロイド治療後、涙腺機能が低下していた5例中3例で涙腺機能の改善を認めた。自己免疫性膵炎患者6名において、活動期とステロイド治療後の寛解期に ^{13}C 呼気試験を行い、胃排出曲線および胃排出パラメータより胃排出能を評価し、さらにコントロール群と比較した。自己免疫性膵炎患者の胃粘膜組織には軽度～高度のIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められ、ステロイド治療後は浸潤の程度は減少した。胃排出能は、全例でステロイド治療後には治療前に比べて促進傾向を認め、健常人コントロールに近づいた。自己免疫性膵炎では、涙腺と胃運動に機能的障害をきたし、それらはステロイドにより改善した。自己免疫性膵炎は、IgG4が関連した全身性疾患と考えられる。

A. 研究目的

我々は、自己免疫性膵炎はIgG4が関連した全身性疾患である可能性を報告してきた^{1,2)}。自己免疫性膵炎が全身性疾患であるか否かを明らかにする一手段として、自己免疫性膵炎患者の涙腺と胃運動機能を検索した。

B. 研究方法

治療前の自己免疫性膵炎患者11例において、シルマーテスト（開眼状態で5分間下眼瞼に試験紙を当てて涙の流出量を調べる）によって涙腺機能を検索した。ステロイド治療を施行した7例で、ステロイド治療後にもシルマーテストを行った。シルマーテストの正常値は10 mm～25 mmで、5 mm以下は涙腺機能低下と判断される³⁾。さらに早朝に唾液を採取し、唾液中のNa+と $\beta 2$ microglobulin値を測定した⁴⁾。

自己免疫性膵炎患者6名において、ステロイド治療前の活動期と治療後の寛解期にそれぞれ ^{13}C 呼気試験を行い、胃排出能の変化を比較し、さらにコントロール群（健常人男性13名）と比較した。全例でステロイド治療前に上部消化管内視鏡検査を施行し、生検した胃粘膜組織

におけるIgG4陽性形質細胞の局在を免疫組織化学的に検索した。 ^{13}C 酢酸呼気試験⁵⁾は、液体食（ラコール[®]、大塚、300 kcal/300 ml）に ^{13}C 酢酸100 mgを混じた物を検査食とし、一晚絶飲食後に検査食を摂取させ、試験前と試験食摂取後4時間まで15分おきに呼気を採取した。採取した呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ 濃度を測定し、 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比の経時的变化から胃排出曲線を求めた。胃排出曲線から胃排出パラメータ（Tmax, T1/2）を算出し、胃排出能を評価した。（倫理面への配慮）

シルマーテストも ^{13}C 酢酸呼気試験も、非侵襲的で広く用いられる検査法であり、また研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面に特に問題はないと考える。 ^{13}C 酢酸呼気試験に関しては、当院の倫理委員会の審査を経た。

C. 研究結果

1. 涙腺機能

両眼ないし片眼の涙腺機能の低下を7例(64%)で認めた。涙腺機能正常例と低下例で、自己免疫性膵炎の診断時の年齢、性別、涙腺腫大と唾液腺腫大の頻度に明らかな有意差はなかった。血中IgG4は、全例で高値を示した。有意

差はないが、涙腺機能低下例におけるIgG4の平均値は、正常例より高値であり、涙腺機能低下例における唾液中のNa+とβ2 microglobulinの平均値は、正常例より高値であった(表1)。ステロイド治療を施行した7例のうち、涙腺機能が低下していた5例中3例でステロイド治療後涙腺機能の改善を認めた。改善がみられなかった2例では、初回検査後からの期間が8年と10年と長期であった(表2)。

2. 胃運動機能

ステロイド治療前の胃粘膜の生検組織には軽度～高度のIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められたが、治療後ではその浸潤の程度は減少し

表1 自己免疫性膵炎患者における涙腺機能正常例と低下例の臨床的比較検討

	Normal lacrimal gland function (n=4)	Lacrimal gland dysfunction (n=7)	p value
Schirmer's test* (mm)	8.2±2.4	4.3±1.5	.005
Age* (years old)	64.2±6.5	61.8±9.4	.749
Male/Female	2/2	5/2	.575
Swelling of lachrymal glands +	1(25%)	0(0%)	.363
Swelling of salivary glands +/-	1(25%)	4(57%)	.545
Serum IgG4* (mg/dl)	368.8±356.4	899.1±730.7	.185
Na+ in saliva* (mEq/l)	19.4±8.4	24.2±18.5	.334
β2 microglobulin in saliva* (mg/l)	1.6±0.8	2.8±1.4	.161

*: mean ± SD

表2 自己免疫性膵炎患者におけるステロイド治療前後のシルマーテストの変化

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

*: impaired lacrimal gland function

た。自己免疫性膵炎6例の活動期のTmaxとT1/2は、1.1±0.2(mean±SD)と1.89±0.21であり、寛解期ではそれぞれ0.96±0.2と1.69±0.15と明らかに低下し(p=0.027, p=0.046)、胃排出能はステロイド治療により促進傾向を示した(図1)。また、自己免疫性膵炎の寛解期のTmaxとT1/2は、健常人コントロールの値(0.98±0.15, 1.66±0.17)に近づいた(図2)。

D. 考察

自己免疫性膵炎にみられる硬化性胆管炎、硬化性胆嚢炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などの多彩な膵外病変の病理組織像は膵と同様であり、さらに自己免疫性膵炎患者のほぼ全身諸臓器にIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められ、これらの変化はステロイド治療により改善したことより、我々は全身諸臓器にTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を呈するIgG4関連硬化性疾患という新しい疾患の概念を提唱

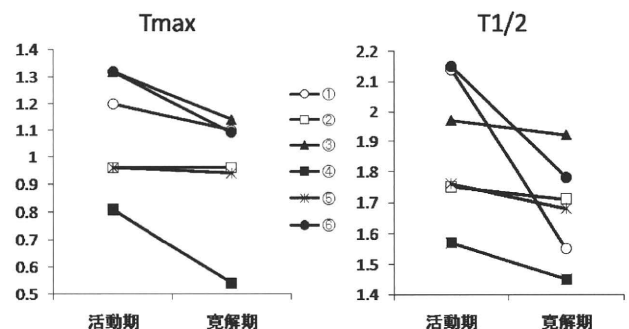


図1 自己免疫性膵炎6例の活動期と寛解期における胃排出パラメータ(Tmax, T1/2)の変化。

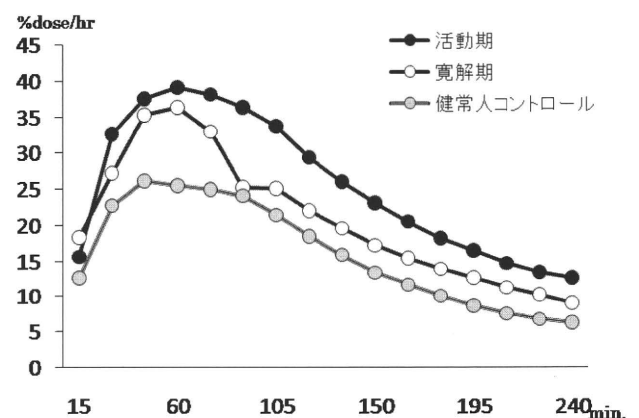


図2 自己免疫性膵炎6名の活動期と寛解期とコントロール群の平均胃排出曲線。

し、自己免疫性膵炎はこの全身性疾患の膵病変である可能性を考えた^{1,2)}。

近年、Mikulicz 病患者では血中 IgG4 値が上昇し、その唾液腺や涙腺には多数の IgG4 陽性形質細胞が浸潤していることより、Mikulicz 病は自己免疫性膵炎の唾液腺、涙腺病変である可能性が指摘されている⁶⁾。我々は、自己免疫性膵炎患者の唾液腺機能を唾液腺シンチグラフィと唾液の生化学(唾液中の Na⁺ 値は唾液腺の再吸収能を表わし、 β 2 microglobulin 値は炎症の程度を表わす)により検索したところ、唾液腺腫大の有無にかかわらず、唾液腺機能は多くの例で低下しており、ステロイド治療により改善を認めた⁴⁾。また、唾液腺機能の低下の程度は、血中 IgG4 値が高い例でより高度であった⁷⁾。今回の検討では、涙腺腫大の有無にかかわらず、自己免疫性膵炎患者の64%で涙腺機能の低下を認めた。涙腺機能低下例では、血中 IgG4 値が高く、唾液腺機能が低下している傾向がみられた。また、ステロイド治療により、ステロイド開始半年内の例では、改善の程度は軽度であるが、涙腺機能の改善が認められた。これらより、自己免疫性膵炎患者の涙腺機能は、唾液腺機能と同様の機序で低下していると考えられた。

自己免疫性膵炎患者の胃排出能は活動期ではコントロール群より低下し、ステロイド治療後には促進傾向を認めコントロール群に近づいたことより、自己免疫性膵炎患者では、その疾患活動性と胃排出能に関連性があることが分かった。自己免疫性膵炎患者では胃排出能の低下しステロイド治療後改善する機序として、胃粘膜の細胞浸潤と線維化が胃排出能へ何らかの影響を与えている可能性、膵臓の神経内および周囲の著しい炎症性細胞浸潤による神経系ホルモンの関与、さらに膵外分泌機能の胃運動への関与⁸⁾などが推測された。

自己免疫性膵炎は全身性疾患で、諸臓器に機能的障害をきたしていることが示唆された。

E. 結論

自己免疫性膵炎患者では、涙腺と胃運動機能に低下を認め、ステロイド治療により改善し

た。自己免疫性膵炎は全身性疾患で諸臓器に機能的障害をきたしていると思われる。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-904.
2. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 401-409.
3. Su S-B, Lu C-W, Sheen J-W, Kuo S-C, Guo H-R. Tear secretion dysfunction among women workers engaged in light-on tests in the TFT-LCD industry. *BMC Public Health* 2006; 6: 303.
4. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, Nakamura T, Matsukawa M. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235-238.
5. Barden B, Adam S, Duan L. The (¹³C) acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology* 1995; 108: 1048.
6. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Imai K. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2005; 44: 227-234.
7. Kamisawa T, Tu Y, Sasaki R, Egawa N, Kamata N, Sasaki T. The relationship of salivary gland function to elevated serum IgG4 in autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2007; 46: 435-439.
8. Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE. Effect of exogenous pancreatic enzymes on gastrointestinal and pancreatic hormone release and gastrointestinal motility. *Digestion* 1993; 54: 15-20.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamisawa T, Takuma K, Kuruma S, Fujiwara J, Anjiki H, Koizumi K, Egawa N, Kubota N, Ozaki N, Sasaki T. Lacrimal gland function in autoimmune pancreatitis. Intern Med 2009; 48: 939–943.

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

腫瘍形成性自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別，ならびに 自己免疫性膵炎患者における H. pylori 感染の検討

研究報告者 川 茂幸 信州大学総合健康安全センター 教授

共同研究者

伊藤哲也，浜野英明，尾崎弥生，村木 崇，新倉則和（信州大学消化器内科）

藤永康成，杉山由紀子，角谷眞澄（信州大学放射線科），太田正穂（信州大学法医学教室）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎は限局性腫瘍を形成する場合，膵癌との鑑別が困難である．CT, MRI などの画像検査で膵癌との鑑別困難な腫瘍形成症例を抽出し，本邦ならびに諸外国の診断基準の鑑別能について検討した．画像所見では，膵管狭細像は MRCP では十分な判定はできず，現行では ERCP は診断基準に必須と考えられた．血清所見では IgG4 の診断能が最も優れていた．組織所見，ステロイド反応性において膵外病変所見は高い陽性率を示し，診断基準の項目として導入を考慮すべきである．今後は症例数を増やして，より客観的な検討が必要である（平成21年度）．

Frulloni らは H. pylori の plasminogen binding protein (PBP) と膵腺房細胞の URB2 蛋白ペプチドが高い相同性を示し，自己免疫性膵炎では H. pylori 感染により惹起された抗 PBP 抗体が分子相同仮説により膵腺房細胞障害をきたす可能性を示唆した．本研究では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を明らかにすることを目的とした．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，慢性膵炎群いずれに対して有意に低率であった．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，陰性群で IgG4 値が高い傾向を認めた．また抗 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，偽陰性群と陽性群の IgG4 値を比較すると，偽陰性群の IgG4 値が有意に高値であった (p=0.023)．自己免疫性膵炎患者血中には IgG4 型の抗 H. pylori 抗体が存在した．以上より，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，これが通常の抗体測定系で検知されなくなると考えられた．自己免疫性膵炎患者で IgG4 型抗 H. pylori 抗体が豊富に産生される病因的意義については今後の検討課題である．（平成22年度）

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は高齢者，男性に好発し，膵腫大，膵管の不整狭細像を呈する特異な膵炎である．血清 IgG4 の上昇が特徴的で，自己免疫学的機序が背景に存在すると考えられる^{1~5)}．

一方，本疾患は閉塞性黄疸，糖尿病を高率に呈し，胆汁うっ滞により CA19-9 値の上昇を認めるなど，膵癌と同様の臨床像を呈し，過去には切除術を施行された症例も存在する^{3~6)}．膵頭十二指腸切除術を施行された症例の2.6%に自己免疫性膵炎の病理所見である lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を認めたと報告もある⁶⁾．

自己免疫性膵炎症例のなかで膵全体に病変が及びびまん性腫大を呈するのは50%程度で⁷⁾，膵頭部，膵体部，膵尾部に限局し，限局性腫瘍を形成する場合は特に膵癌との鑑別が困難である．日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年⁸⁾，自己免疫性膵炎臨床診断基準2006⁹⁾は，本症の臨床診断を目的としたものであるが，同時に膵癌との高い鑑別能を目指して作成された．一方，米国，韓国など諸外国より独自の診断基準が提案され，ステロイド反応性，膵外病変などが項目に取り込まれている^{10,11)}．今後，自己免疫性膵炎の international diagnostic criteria 作成が検討されると考えられるが，膵

癌との鑑別能について十分に考慮されなければいけない。そして自己免疫性膵炎全体として鑑別能を検討するだけではなく、画像的に鑑別が困難とされる腫瘍形成性自己免疫性膵炎についても特に検討する必要がある。

信州大学自己免疫性膵炎症例のなかから特にCT, MRIなどの画像検査で膵癌との鑑別困難な腫瘍形成症例を抽出し、本邦ならびに諸外国の診断基準の鑑別能について検討し、問題点の抽出を試みた。(平成20年度)

FrulloniらはH. pyloriのplasminogen binding protein (PBP)と膵腺房細胞のURB2蛋白質ペプチドが高い相同性を示すことと、自己免疫性膵炎患者血清中にPBPに対する自己抗体が高率に存在することを明らかにした¹²⁾。H. pylori感染により惹起された抗PBP抗体が、分子相同仮説により膵腺房細胞障害をきたす可能性が考えられる。

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を明らかにすることを目的とした。(平成22年度)

B. 研究方法

1) 腫瘍形成性自己免疫性膵炎の検討

信州大学医学部附属病院ならびに関連施設にて、2002年～2007の期間に、放射線科膵疾患データベースよりCT, MRIにて限局性膵腫瘍を呈した13例の自己免疫性膵炎もしくは疑い例(本邦の診断基準は満たさないが臨床的には自己免疫性膵炎と診断し、治療された症例)を対象とした。男性10例、女性3例、平均年齢66歳(47-79歳)。腫瘍の部位は頭部11例、体部1例、尾部1例。これらについて(1)MRCPを含む画像所見、(2)血清所見、(3)組織所見、(4)膵外病変、(5)ステロイド反応性、について検討した。(平成20年度)

2) 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、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‘栄研’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。(平成22年度)
(倫理面への配慮)

侵襲性の高い生検や膵管造影などの施行に際しては文書で同意を得た。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) 腫瘍形成性自己免疫性膵炎の検討

(1) 画像所見

ERCPにて主膵管の限局性不整狭細像を12例に確認した。1例で閉塞像を呈していた(表1)。

MRCPでは7例に膵管像を描出可能であったが、ERCPで確認された不整狭細像の詳細な判定は困難であった。しかし、これら7例でskip lesionを認め、またERCPにて膵管閉塞を認めた1例では末梢膵管の描出が可能であった。

Capsule-like rimは1例に認めたのみであった。

(2) 血清所見

13例中12例でIgG4が陽性であり、陰性例1例ではANAが陽性であった。(表1)。

(3) 組織所見

膵組織が得られ評価し得たのは2例のみであった。膵外病変では9例で組織学的検討が可能で、IgG4陽性形質細胞の浸潤を認めた(表1)。

(4) 膵外病変

涙腺・唾液腺炎を10例、硬化性胆管炎を4例、後腹膜線維症を2例、その他の膵外病変を4例、いずれかの病変を10例に認めた(表1)。

(5) ステロイド反応性

12例でステロイドを使用し、全例良好に反

表 1 腫瘤形成性自己免疫性膵炎13例における各種診断項目の検討

症例	血清所見				ERCP 不整狭細像	ステロイド 反応性	組織所見		膵外病変			
	IgG4	IgG	ANA	RF			膵臓	膵外病変	涙腺・ 唾液腺炎	硬化性 胆管炎	後腹膜線 維症	その他
1	1620	2741	0	11	○	○	×	胆管	○	×	○	○
2	427	1592	160	33	○	○	○切除	×	○	×	×	×
3	1705	2528	80	40	○	○	×	×	×	×	×	×
4	663	2139	40	0	閉塞	○	×	口唇	○	×	×	○
5	336	1629	40	46	○	○	○	×	○	○	○	×
6	119	1717	40	0	○	○	×	胆管	○	○	×	×
7	247	1420	80	8	○	○	×	胆管	×	×	×	×
8	282	1595	0	4	○	×	×	胆管	×	×	×	×
9	1110	2791	40	8	○	○	×	胆管, 口唇	○	×	×	×
10	640	2298	0	6	○	○	×	胆管	○	×	×	○
11	2520	3996	160	33	○	○	×	胆管	○	○	×	○
12	248	1420	40	9	○	○	×	×	○	○	×	×
13	730	2373	40	8	○	○	×	口唇	○	×	×	×
計	12	7	10	5	12	12	2	9	10	4	2	4

応した(表 1)。(平成21年度)

2) 自己免疫性膵炎における H. pylori 感染の検討

(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 ($p=0.023$)。

(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由来 HRP-IgG4 が H. pylori 抗原と強く反応した。(平成22年度)

D. 考察

画像所見では, 限局性腫瘤を呈する自己免疫性膵炎例においても膵管の狭細像は ERCP にて描出可能であり, MRCP では十分な描出はできなかった。従って現行では ERCP は診断基準に必須と考えられた。しかし, MRCP での skip lesion は参考所見として有用であり, また ERCP で閉塞像を呈する症例でも末梢膵管の描出が可能であったので, 補助的診断法として有用と考えられた。Capsule-like rim sign は自己免疫性膵炎に特異的で診断的価値が高いとされるが¹³⁾, 限局性腫瘤を呈する例での陽性率は低く, 有用性を認めなかった。

血清所見では, 限局性腫瘤を呈する自己免疫性膵炎例においても IgG4 の診断能が最も優れていた⁴⁾。しかし, IgG4 は膵癌でも陽性例が報告されており¹⁴⁾, 膵癌を否定できるわけではない。

限局性腫瘤を呈する自己免疫性膵炎例におい

て膵組織を得られる機会が少なく、胆管生検、口唇生検などでIgG4陽性形質細胞の検索は組織診断に有用と考えられる。しかし、本邦の診断基準では膵外病変を組織学的検討の評価対象としていない。また、IgG4陽性形質細胞の浸潤は膵癌でも認められることがあるので注意が必要である。

膵外病変は自己免疫性膵炎全体でも90%に認められるが¹⁵⁾、限局性腫瘍を呈する自己免疫性膵炎例において10例で認められ、高頻度であった。諸外国の診断基準では膵外病変の存在が、項目に採用されているが^{10,11)}、ステロイド反応性を含めて診断基準に導入することが今後の検討課題である。

ステロイド反応性は限局性腫瘍を呈する自己免疫性膵炎例において、使用例全例で良好な反応性を認めた。Asian diagnostic criteriaではoptionで診断項目に採用されているが¹⁶⁾、膵癌例に施行して手術時期を逸する可能性があり、慎重に検討する必要がある。(平成21年度)

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、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にくく、低い陽性率の要因と考えられる。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。(平成22年度)

E. 結論

限局性腫瘍を呈する自己免疫性膵炎例において、自己免疫性膵炎診断基準の診断項目の有用性を検討した。今後は症例数を増やして、より客観的な検討が必要である。

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る。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 pancreaticholangitis 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 autoim-*

- mune diseases. 4th ed. St Louis: Academic Press; 2006. P779-86
6. Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ, Yeo CJ, Sohn TA, Cameron JL, Boitnott, et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple Resection) in patients without malignancy. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 110-20.
 7. Horiuchi A, Kawa S, Hamano, H. Hayama, M. Ota, H. & Kiyosawa, K: ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc*, 2002; 55: 494-499.
 8. 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.
 9. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会：自己免疫性膵炎臨床診断基準2006。膵臓 2006; 21: 395-397.
 10. Kim KP, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 2487-96.
 11. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1010-6
 12. 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.
 13. Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T, Jimi M, Sumii T, Masuda K. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 170: 1323-7.
 14. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Clain JE, Pearson RK, Pelaez-Luna M, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1646-53.
 15. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol*. 2009 Jul 4.
 16. 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; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008; 4: 403-8.
- ## G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 入江裕之, 入澤篤志, 久保恵嗣, 能登原憲司, 長谷部修, 藤永康成, 大原弘隆, 田中滋城, 西野隆義, 西森 功, 西山利正, 須田耕一, 白鳥敬子, 下瀬川徹, 田中雅夫自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009膵臓 24: S1-S54, 2009
 - 2) Ito M, Yasuo M, Yamamoto H, Tsushima K, Tanabe T, Yokoyama T, Hamano H, Kawa S, Uehara T, Honda T, Kawakami S, Kubo K. Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J*. 2009; 33: 680-3.
 - 3) Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, Koizumi T, Kawa S, Hamano H, Honda T, Uehara T, Kawakami S, Kubo K. Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39: 714-22.
 - 4) Umemura T, Katsuyama Y, Hamano H, Kitahara K, Takayama M, Arakura N, Kawa S, Tanaka E, Ota M. Association analysis of Toll-like receptor 4 polymor-

- phism with autoimmune pancreatitis. *Hum Immunol.* 2009; 70: 742–6.
- 5) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol.* 2009 Jul
 - 6) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2009; 38: 849–66.
 - 7) Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, Ito T, Kodama R, Chou Y, Takayama M, Arakura N. Long-Term Follow-Up of Autoimmune Pancreatitis: Characteristics of Chronic Disease and Recurrence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009; 7: S18–S22
 - 8) 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.
 - 9) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa 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.
 - 10) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa 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.
 - 11) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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) 浜野英明, 梅村武司, 川 茂幸, 「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景とIgG4のリウマトイド因子活性の検討」, 第51回日本消化器病学会大会, (京都)2009ワークショップ
 - 2) Kawa S, Hamano H; “Inflammation and carcinogenesis of the pancreas; AIP and Pancreatic cancer, Long term prognosis of AIP”. 5th Joint Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association”. May 7–8, Sapporo, 2009
 - 3) Ito T, Kitahara K, Kawa S, “Human IgG4 binds to each IgG subclass with Fc-Fc interaction” 40th Anniversary Meeting of American Pancreatic Society and Japan Pancreas Society, November 4–7, 2009, Hawaii
 - 4) Kawa S: “Role of Serologic testing to diagnose AIP” AIP International Cooperative Study Group (APICS) Consensus Meeting,

2009, Nov 4, Hawaii

- 5) Kawa S, Hamano H, Fujinaga Y, Ozaki Y, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M, mini symposium3: autoimmune pancreatitis “Differentiating AIP from Pancreatic Cancer” 40th Anniversary Meeting of American Pancreatic Society and Japan Pancreas Society, November 4–7, 2009, Hawaii
- 6) 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
- 7) Kawa S, IAP Sympojsium 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
- 8) Kawa S, IAP Sympojsium 1: International Consensus on Autoimmune Pancreatitis, OOI-Should they be included in the criteria? Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11–13, 2010, Fukuoka
- 9) 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

自己免疫性膵炎(AIP)と慢性膵炎の関係，特にLPSPが慢性膵炎に移行するか否か？

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】

自己免疫性膵炎(AIP)のうち，リンパ球・形質細胞浸潤硬化性膵炎(LPSP)はリンパ球・形質細胞浸潤，線維化，膵管狭細化，IgG4陽性形質細胞および閉塞性静脈炎を特徴としている．最近，慢性膵炎は，臨床診断基準の改定が行なわれ，AIPが閉塞性膵炎とともに現時点では膵の慢性炎症として別個に扱われることになった．そこで，AIPと慢性膵炎との関係，特にLPSPが慢性膵炎に移行するか否かを線維化の様式・分布を中心に検討した．対象としたAIP8例はいずれもLPSPで全例に小葉間・小葉内線維化と小葉/腺房の萎縮がみられた．これは，膵管壁・周囲のリンパ球・形質細胞浸潤による膵管の狭窄/狭細に起因する．うち3例では部分的に小葉間線維化/結節性膵炎像を認めた．これに対し，慢性アルコール性膵炎(CAP)切除例24例では，いずれも小葉間線維化/結節性膵炎像がみられ，11例では部分的に小葉内線維化を併存した．線維化の進行例でも小葉間線維化/結節性膵炎像がどこかに保たれていた．小葉間線維化と小葉間・小葉内線維化の関係/移行は，前者に蛋白栓・膵石などの膵管閉塞機転が加わると当該膵管が属している小葉・腺房が限局性に萎縮し小葉間・小葉内線維化を呈する．これに対し，後者が進行しても小葉間線維化/結節性膵炎像を示すことはありえない．それは，小葉内線維化部分の消失を要するからである．また，LPSPでは病変が波及しない健常な部分が認められたのに対し，CAPでは不規則・不均一ではあるが病変が全体に分布していた．これは腫瘤形成性膵炎におけるAIPとアルコール性の背景の相違でもあった．AIP(LPSP)3例にみられた結節性膵炎像は，IgG4陽性形質細胞が(1+)であり，閉塞性静脈炎も認められ，LPSPの部分像として矛盾しないものであった．

以上より，小葉間・小葉内線維化を示すAIP(LPSP)は，小葉間線維化/結節性膵炎像の慢性膵炎に移行しえない．前者に部分的に小葉間線維化/結節性膵炎像がみられても小葉間・小葉内線維化に至る過程と考えられる．

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)のうち，リンパ球・形質細胞浸潤硬化性膵炎(LPSP)はリンパ球・形質細胞浸潤，線維化，膵管狭細化，IgG4陽性形質細胞および閉塞性静脈炎を特徴とし¹⁾，自然治癒ないしステロイドが著効するなど可逆性の膵炎ともいわれている^{2,3)}．

一方，慢性膵炎は，最近，成因・進行性などを加味した臨床診断基準の改定が行なわれ，自己免疫性膵炎および閉塞性膵炎は現時点では膵の慢性炎症として別個に扱われることになった⁴⁾．

そこで，AIPと慢性膵炎との関係，特にLPSPが慢性膵炎に移行するか否かを線維化の

様式・分布を中心に検討した．

B. 研究方法

対象：順天堂医院および関連施設で得られた，AIP切除例8例(男7例，女1例，平均63歳；膵頭十二指腸切除術4例，膵体尾部切除術4例)，慢性アルコール性膵炎(CAP)切除例24例(男23例，女1例，平均48歳；膵頭十二指腸切除術12例，膵体尾部切除術11例，膵全切除術1例)である．AIPはいずれも切除後の病理学的検討によって診断された．CAPは，その多くが20年以上にわたり100%エタノールに換算して1日100g以上を摂取している．

方法：切除膵組織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 の薄切片を作成し、H.E. 染色と E.V.G. 染色を行った。

形質細胞には IgG4 の免疫染色 (抗 IgG4 抗体: The Binding Site; polyclonal, 500倍) を行ない、その評価は、Kamisawa ら⁵⁾ に準じて、高倍率で一視野あたりの陽性細胞数が、0-9 個を (-), 10-29 個を (1+), 30-99 個を (2+), および 100 個以上を (3+) とした。

(倫理面への配慮)

通常の染色で検討していること、および遺伝子・タンパクの検討を行っていないことから、倫理上の問題はないと思われる。

C. 研究結果

AIP8 例はいずれも LPSP であった。全例に小葉間・小葉内線維化と小葉/腺房の萎縮が見られ (表 1, 図 1), ほぼ健全な膵組織も存在した (図 2)。うち 3 例では部分的に小葉間線維化/結節性膵炎像を認めた。

これに対し、CAP 24 例では、いずれも小葉間線維化/結節性膵炎像が patchy に切除膵全体にみられ、11 例では部分的に小葉内線維化を併存した (図 3)。これらは蛋白栓・膵石などの膵管閉塞機転が加わっていた。線維化の進行例でも小葉間線維化/結節性膵炎像の基本像が保たれていた。

AIP の 3 例 (膵頭十二指腸切除術 2 例, 膵体尾部切除術 1 例) に認められた小葉間線維化/結節性膵炎像は、それぞれ径 3 mm, 径 10

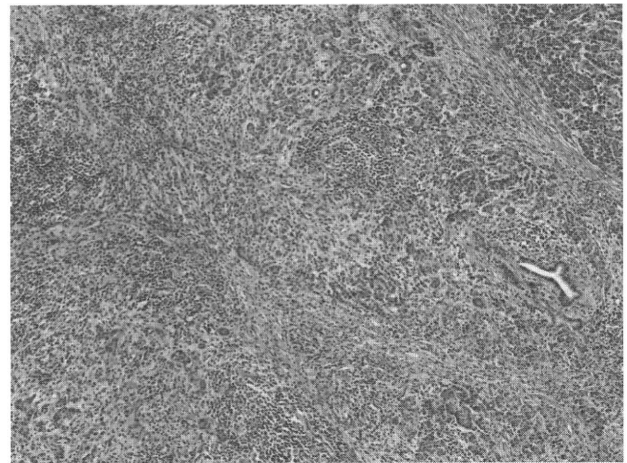


図 1 LPSP の代表的組織像

リンパ球・形質細胞浸潤が目立ち、背景に小葉間・小葉内線維化が認められる。HE 染色, $\times 40$ 倍



図 2 LPSP の辺縁・周囲

LPSP 像の周囲には非病変部が認められる (右半分)。HE 染色, $\times 40$ 倍

表 1 自己免疫性膵炎 (8 例)

症例	年齢/性	線維化	小葉萎縮	結節性膵炎像	IgG4 陽性形質細胞(*)	
					LPSP	結節性膵炎像
1	59/男	小葉間・小葉内	+		2+	
2	62/男	小葉間・小葉内	+		2+	
3	67/男	小葉間・小葉内	+		2+	
4	61/男	小葉間・小葉内	+		2+	
5	61/女	小葉間・小葉内	+	3 mm	2+	1+
6	74/男	小葉間・小葉内	+	10 mm	2+	1+
7	68/男	小葉間・小葉内	+		1+	
8	52/男	小葉間・小葉内	+	13 \times 5 mm	1+	1+

(*) Kamisawa ら (5) による

LPSP; lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

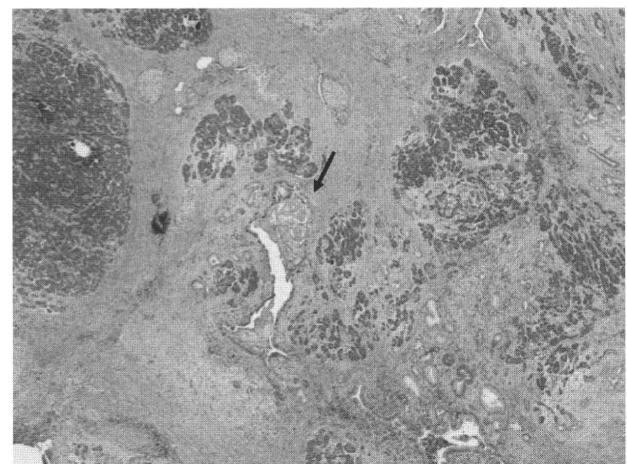


図 3 慢性アルコール性膵炎における小葉間・小葉内線維化・小葉間線維化/結節性膵炎像を背景に蛋白栓 (矢印) による膵管閉塞機転により小葉間・小葉内線維化を呈している。HE 染色, $\times 40$ 倍



図4 LPSPにおける小葉間線維化/結節性膵炎像 LPSP 病変の辺縁に出現している。HE 染色, ×40倍

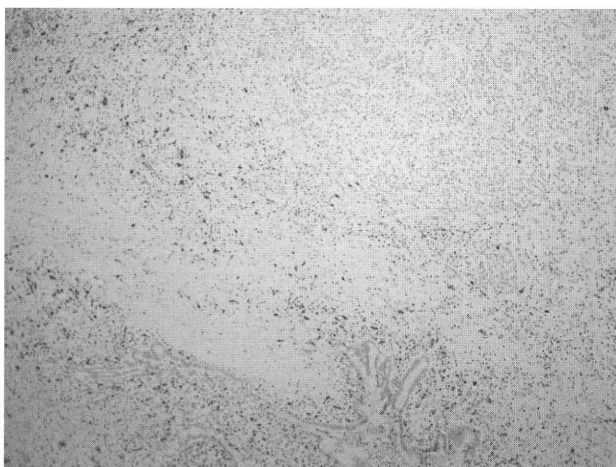


図5 LPSP 小葉間線維化/結節性膵炎像における IgG4 陽性形質細胞
結節性膵炎像(右上)の辺縁・周囲に多数の陽性細胞がみられ, (1+)であった。IgG4 に対する免疫染色 ×200倍

mm, および13×5 mm 大で(図4), いずれも LPSP 像の辺縁に存在した。IgG4 陽性形質細胞は3例とも(1+)であった(図5)。これに対し, LPSP 部分では2例(2+), 1例(1+)であった。閉塞性静脈炎は3例とも小葉間線維化/結節性膵炎像に認められた。

D. 考察

AIP(LPSP)は, 基本的には小葉間・小葉内線維化の閉塞性膵炎像を示し小葉/腺房が萎縮していた。これは, 膵管壁・周囲のリンパ球・形質細胞浸潤による膵管の狭窄/狭細に起因する⁶⁾。これに対し, CAPは, 線維化が小葉間にみられ, 結節性膵炎像をなしていた。

小葉間線維化と小葉間・小葉内線維化の関係/移行は, 前者に蛋白栓・膵石などの膵管閉塞機転が加わると当該膵管が drainage している小葉・腺房が限局性に萎縮し小葉間・小葉内線維化を呈する。これに対し, 後者が進行しても小葉間線維化/結節性膵炎像を示すことはありえない。なぜなら小葉内線維化部分が消失しないと小葉間線維化/結節性膵炎像を呈さないからである⁷⁾。

また, LPSP では, 病変が波及しない健常な部分が認められたのに対し, CAP では patchy ではあるが病変が全体に分布していた。これは腫瘍形成性膵炎における AIP とアルコール性の背景の相違でもあった⁸⁾。

以上のように線維化の様式や分布よりみると AIP(LPSP)は慢性膵炎に移行しないと考えられる。

AIP(LPSP) 3例にみられた結節性膵炎像は LPSP の部分像として矛盾しないものであった。これは, 恐らく膵管狭窄/狭細が他の LPSP 部分と比較して軽度のため典型的な閉塞性膵炎像を呈さなかったと考えられる。

ここで, 筆者らの十二指腸乳頭部癌例の膵組織よりみた閉塞性膵炎像の成り立ちをみると, 軽度障害例では軽度の小葉間線維化がみられ, 小葉・腺房の萎縮がなく, むしろ小葉が膨張性を示した。中等ないし高度障害例では小葉間・小葉内線維化が程度に応じてみられ, 小葉/腺房も萎縮していた。すなわち, 閉塞性膵炎を起こす膵管狭窄・閉塞は初期ないし軽度では小葉間線維化を示し慢性アルコール性膵炎に類似したが, その後は閉塞性の像を呈した⁹⁾。このことより, 閉塞性膵炎像の AIP(LPSP)では, 結節性膵炎像が見られることがあり, 進行例では病変部の腺房が脱落し線維に置換される¹⁰⁾。

E. 結論

小葉間・小葉内線維化を示す AIP(LPSP)は, 小葉間線維化/結節性膵炎像の慢性膵炎に移行しえない。前者に部分的に小葉間線維化/結節性膵炎像が見られても小葉間・小葉内線維化に至る過程と考えられる。

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. 岡村圭也, 宮川宏之, 須賀俊博, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 大橋広和. 自己免疫性膵炎の長期予後 —自然寛解例・再燃例—. *胆と膵* 2005; 26: 787-792.
3. Ozden I, Dizdaroglu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 300-303.
4. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班, 日本膵臓学会, 日本消化器病学会. 慢性膵炎臨床診断基準 2009. *膵臓* 2009; 24: 645-646.
5. Kamisawa T, Funata N, Hayashi T, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, Egawa N, Nakajima H. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683-687.
6. 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.
7. Suda K, Fukumura Y, Takase M, Kashiwagi S, Izumi M, Kumasaka T, Suzuki F. Activated perilobular, not periacinar, pancreatic stellate cells contribute to fibrogenesis in chronic alcoholic pancreatitis. *Pathol Int* 2007; 57: 21-25.
8. Takase M, Suda K. Histopathological study on mechanism and background of tumor-forming pancreatitis. *Pathol Int* 2001; 51: 349-354.
9. Suda K, Takase M, Takei K, Kumasaka T, Suzuki F. Histopathological and immunohistochemical studies on the mechanism of interlobular fibrosis of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1302-1305.
10. Suda K, Nishimori I, Takase M, Oi I, Ogawa M. Autoimmune pancreatitis can be classified into

early and advanced stages. *Pancreas* 2006; 33: 345-350.

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

自己免疫性膵炎の臨床病理学的検討 —病理組織学的解析とリンパ節病変の意義に関する検討—

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

共同研究者

和仁洋治（財団法人倉敷中央病院病理検査科），内野かおり，藤澤真義（姫路赤十字病院病理診断科）
島津弥生，島津 裕（京都大学医学部附属病院血液腫瘍内科）
新井 修（倉敷成人病センター肝臓病治療センター），上田恭典（財団法人倉敷中央病院血液内科）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)に関連する3つの検討を行った。1) Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) 15例, idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) 2例, 膵管癌7例の切除組織を用いて, CD163, α -smooth muscle actin (ASMA), IgG4の免疫染色と組織像を対比した。LPSPではCD163⁺紡錘形マクロファージの集簇性増生が, 膵周囲脂肪組織(特にstoriform fibrosis), 小葉, 膵管に顕著に認められたが, IDCP, 膵管癌ではこのような所見はみられなかった。IgG4⁺形質細胞の分布は, CD163⁺紡錘形マクロファージの集簇巣に一致して認められた。LPSPでは紡錘形マクロファージの増生が顕著で, 特徴的な組織像の形成に関与していることが明らかとなった。2) CT, MRI, FDG-PETにて全身の画像検索が行われた21例のIgG4関連疾患患者を対象とした。1 cm以上のリンパ節を腫大ありとした。リンパ節腫大は1領域から8領域(中間値: 3領域)にみられ, 血清IgGは21例中17例で1,800 mg/dl以上, IgG4は19例中17例で135 mg/dl以上であった。リンパ節腫大のみられた領域数と血清IgG値およびIgG4値の相関係数はそれぞれ, 0.80 ($P < 0.001$), 0.81 ($P = 0.004$)であった。リンパ節腫大のみられた領域数は, IgG4関連疾患の活動性を反映する所見と考えられ, その評価は臨床的に有用であることが示唆された。3) 2例のIDCP切除例を臨床病理学的に検討したところ, いずれも, 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。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis; AIP)の報告例の中には, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)^{1,2)}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は主に欧米から報告されてきた。近年, LPSPとIDCPは臨床病理学的に異なる概念と認識され, それぞれ1型AIP, 2型AIPと呼ばれつつある^{5,6)}。

LPSPは, 血清IgG4値の上昇, 病変内へのIgG4⁺形質細胞の浸潤といったIgG4関連疾患にみられる特徴を有し, IgG4関連疾患の膵病

変と理解されている^{7~9)}。一方で, IDCPにおいては有用な血清マーカーが存在せず, 診断のためには病理学的検索が必須と考えられている。

LPSPで出現する炎症細胞のうち, IgG4⁺形質細胞やTリンパ球については今まで多くの解析がなされてきたが^{8~11)}, マクロファージについては十分な解析がなされていない。私たちはLPSPにおいて, CD163⁺紡錘形マクロファージの増生が顕著にみられることを見出した。そこで, この細胞の分布とLPSPの組織像との関連を明らかにするための検討(検討1)を行った。

私たちはまた, AIP/LPSPの合併病変の1つであるリンパ節腫脹(IgG4関連リンパ節症)に注目し, その病理学的解析を行ってき