

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究
分担研究報告書

IgG4 関連全身性疾患の診断法に関する研究

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 主任教授

研究要旨：日本より提唱された IgG4 関連全身性疾患に関する診断法については、未だ確立されていない。本研究では、平成 21 年度に作成した線維硬化性疾患としての疾患概念と診断基準試案をその後の研究結果を踏まえて平成 22 年度版として提唱した。

分担研究者・研究協力者：

川 茂幸 信州大学健康安全センター教授
神澤 輝実 都立駒込病院 内科部長
坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学教授
日比 紀文 慶応義塾大学医学部内科教授
千葉 勉 京都大学大学院消化器内科学教授
梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学教授
木梨 達雄 関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学教授
下瀬川 徹 東北大学大学院消化器病態学教授
中村 誠司 九州大学口腔顎顔面病態学教授
島津 章 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター長
能登原 憲司 倉敷中央病院 病理検査科部長
三嶋 理晃 京都大学大学院呼吸器内科学教授
乾 和郎 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科教授
大原 弘隆 名古屋市立大学地域医療教育学教授
中沢 貴宏 名古屋市立大学消化器・代謝内科学
伊藤 鉄英 九州大学 肝臓・膵臓・胆道内科
洪 繁 名古屋大学消化器内科
西野 隆義 東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科
平野 賢二 東京大学医学部消化器内科
水野 伸匡 愛知県がんセンター中央病院消化器内科
吉田 仁 昭和大学医学部消化器内科学
濱野 英明 信州大学医学部附属病院医療情報部
長谷部 修 長野市民病院 消化器内科
内田 一茂 関西医科大学内科学第三講座

A. 研究目的

IgG4 関連全身性疾患は、わが国より発信された新しい疾患であるが、病因・病態については未だ不明である。リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤を伴う線維化による各臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患であると考えられている。また、一方で、リンパ増殖症としての考え方もあるが、未だコンセンサスは得られていない。本症を線維化を主とする硬化性疾患として捉え、診断法としての診断基準の試案が平成 21 年度に提唱された。本研究では、平成 21 年度に作成された試案をもとにその後の研究成果を踏まえて改訂することを目的とした。

B. 研究方法

各施設の症例についてその臨床データを解析すると共に、硬化性疾患としての概念のもと、2 回の班会議とメーリングリストによる議論を経て、平成 21 年度作成の診断基準試案を改訂した。

(倫理面への配慮)

連結可能匿名化を行い個人を特定できる情報については切り離して管理し、個人が判別されないように配慮する、

C. 研究結果

1. 概念の提唱

IgG4 関連疾患とは、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。多巣性線維硬化症 (multifocal fibrosclerosis) との異同は不明であるが、本症である可能性がある。罹患臓器としては中枢神経系、涙腺・唾液腺、甲状腺、肺、膵臓、胆管、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜腔、大動脈、リンパ節などが知られている。多くの症例では複数臓器に病変が及び全身疾患としての特徴を有するが、単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。治療はステロイドの有効なことが多い。

2. 臨床診断基準 (試案) の作成

診断法として以下の診断項目を定め、それらの組み合わせにより診断するものとした。

a. 診断項目

1) 臨床的に単一または複数臓器にびまん性腫大あるいは限局性腫瘍、結節や肥厚性病変を認める。

2) 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) あるいは IgG4/IgG \geq 5% を認める。

3) 病理組織学的に以下の所見を認める。

① IgG4 陽性形質細胞浸潤: 10/HPF 以上、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上

② 組織所見: 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、好中球浸潤を欠く。

③ 花筵様線維化 (storiform fibrosis) あるいは渦巻様線維化 (swirling fibrosis)

④ 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

b. 診断法

上記のうち、1) + 2) + 3) ①②を満たすものを

確定診断群、1) + 3) ①②もしくは 2) + 3) ①②、を満たすものを疑診群、1) + 2) のみを満たすものを臨床的疑診群、とする。

但し、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) や類似疾患 (Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など) を除外することが重要である。

c. 解説

1) 本診断基準は、一般臨床医や疾患該当臓器が専門外の医師でも、臨床的に IgG4 関連疾患を包括して診断できることをめざしたミニマムコンセンサスであり、各臓器病変に関しては、より専門的な臓器病変の診断基準を併用することが望ましい。

2) IgG4 関連疾患を疑う病態には以下のようなものがある。

a. IgG4 関連中枢神経系病変

漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内炎症性偽腫瘍、眼窩偽腫瘍などが知られている。

b. IgG4 関連涙腺・唾液腺病変

IgG4 関連 Mikulicz 病を含み、対称性 (時に片側性) の涙腺、耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部のいずれかの腫脹が特徴である。IgG4 関連 Mikulicz 病は臓器診断基準 (IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準、日本シェーグレン症候群研究会、2008 年) により診断できる。時に、口唇腺生検により診断できることもある。

c. 自己免疫性膵炎 (1 型)

IgG4 関連硬化性膵炎 (sclerosing pancreatitis) と同義で、臓器診断基準 (自己免疫性膵炎の臨床診断基準 2006、厚生労働省・日本膵臓学会、2006 年) により診断できる。

d. IgG4 関連腎病変

典型的なものは、画像や組織でも認識される病変の偏りを特徴とする間質性腎炎、もしくは画像で腎腫大を特徴とする間質性腎炎である。まれに間質病変に加えて膜性腎症を中心とした糸球体病変の合併も認める。

e. 炎症性偽腫瘍

IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の増殖を主体とする腫瘤病変で、線維化を伴う場合もある。脳、眼窩内、肺、肝、膵、後腹膜、腎、リンパ節などでの報告がある。

f. IgG4 関連後腹膜線維症

腹部大動脈外膜や周囲の軟部組織の肥厚が特徴的で腫瘤形成することもある。生検困難例も多く、その場合には特発性後腹膜線維症との鑑別が問題となる。

g. 生検組織病理診断で形質細胞性リンパ増殖症または Castleman 病様。

h. IgG4 関連呼吸器病変

結節性・肥厚性病変だけでなく、間質性陰影、浸潤影、粒状影、胸水など多彩な病変を呈することもあり、肺感染症を否定することが重要である。

3) 血液所見

a. 原因不明なポリクローナル高 IgG 血症や高ガンマグロブリン血症

b. 補体低下

c. 高 IgE 血症

4) 病理組織所見

IgG4 陽性形質細胞浸潤：10/HPF 以上、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上は必須所見であるが、花筈様線維化 (storiform fibrosis) あるいは渦巻き様線維化 (swirling fibrosis) , 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) は臓器によりその程度は異なる。

5) 除外診断

膵、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器に限っては、ステロイド効果のある場合、本疾患の可能性も考えられるが、できる限り病

理組織を採取する努力をすべきであり、安易なステロイド投与は厳に慎むべきである。悪性リンパ腫はステロイド投与により、時に改善する可能性がある。できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) や類似疾患 (Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など) を除外することが重要である。

D. 考察

今後研究班参加施設の症例の登録と診断基準試案の検証を行う予定である。

E. 結論

平成 21 年度に提唱された線維硬化性疾患としての IgG4 関連疾患の疾患概念と診断基準試案を改訂した。

F. 参考文献

- 1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 40:1561-1568, 1995.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 344:732-738, 2001.
- 3) Kamisawa T, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 38:982-4, 2003.

G. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Okazaki K, Uchida K, Fukui T, Takaoka M, Nishio A. Autoimmune pancreatitis—a new evolving pancreatic disease? Langenbeck's archives of surgery. 2010;395(8): 989-1000
- 2) Kusuda T, Uchida K, Okazaki K, et al. Idiopathic Duct-Centric Pancreatitis (IDCP) with Immunological Studies. Internal Medicine. 2010; 49(23):2569-2575
- 3) Asada M, Nishio A, Okazaki K, et al. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. Pancreas. 2010;39(2): 224-231
- 4) Koyabu M, Uchida K, Okazaki K, et al. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. J Gastroenterol. 2010; 45(1):122-129
- 5) 岡崎和一, 内田一茂, 池浦司, 高岡亮 自己免疫性膵炎 3. 診断と鑑別診断 日内会誌 2010;99(1):82-90
- 6) Okazaki K, Kawa S, 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: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2010; 45(3):249-265
- 7) 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. J Gastroenterol 2010; 45(4):355-369
- 8) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, 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: III. Treatment and prognosis of AIP. J Gastroenterol 2010;45(5):471-477

2. 学会発表

国際学会

- 1) Okazaki K. Autoimmune Pancreatitis—recent concept and the Japanese experience. Annual meeting of Gastroenterological Association of Thailand. Pattaya. 2010/11/17
- 2) K Uchida, T Kusuda, K Okazaki, et al. Analysis of ICOS and IL-10 positive regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting 2010/11/6, Chicago.
- 3) K. Uchida, M. Koyabu, T. Kusuda, H. K. Okazaki, et al. Relationship between T cells and IgG4-positive plasma cells in the involved. International congress of Immunology 2010 2010/10/8, Kobe
- 4) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Masanori Koyabu, Kazuichi Okazaki, et al. Involvement of ICOS and IL-10 positive regulatory T cells in the development of autoimmune pancreatitis. Joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010/7/1 Fukuoka
- 5) Koyabu, Masanori, Uchida, Kazushige, Okazaki, Kazuichi et al. Possible role of regulatory T cells in producing IgG4 in the involved organs with autoimmune pancreatitis. DDW2010. 2010/5/6 New Orleans.

国内学会

- 1) 内田一茂、岡崎和一. 自験例よりみた自己免疫性膵炎の治療法とその予後. 第52回日本消化器病学会大会 横浜 2010年10月
- 2) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎をめぐる新たな展開 自己免疫性膵炎(AIP-LPSP)と好中球病変(IDCP)の免疫学的相違に関する検討 第52回日本消化器病学会大会 横浜市 2010年10月

H. 知的所有権の出願・取得状況

- 1) 特許取得 該当なし
- 2) 実用新案登録 該当なし

表 IgG4 関連全身硬化性疾患の診断基準（平成 22 年度岡崎班試案）

【概念】

IgG4 関連疾患とは、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。多巣性線維硬化症 (multifocal fibrosclerosis) との異同は不明であるが、本症である可能性がある。罹患臓器としては中枢神経系、涙腺・唾液腺、甲状腺、肺、膵臓、胆管、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜腔、大動脈、リンパ節などが知られている。多くの症例では複数臓器に病変が及び全身疾患としての特徴を有するが、単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。治療はステロイドの有効なことが多い。

【臨床診断基準】

- 1) 臨床的に単一または複数臓器にびまん性腫大あるいは限局性腫瘤、結節や肥厚性病変を認める。
- 2) 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) あるいは IgG4/IgG \geq 5%を認める。
- 3) 病理組織学的に以下の所見を認める。

- ①IgG4 陽性形質細胞浸潤：10/HPF 以上、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上
- ②組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、好中球浸潤を欠く。
- ③花筵様線維化 (storiform fibrosis) あるいは渦巻様線維化 (swirling fibrosis)
- ④閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

上記のうち、1)+2)+3) ①②を満たすものを確定診断群、1)+3)①②もしくは 2)+3) ①②、を満たすものを疑診群、1)+2)のみをみたすものを臨床的疑診群、とする。

但し、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫など）や類似疾患（Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など）を除外することが重要である。

【解説】

- 1) 本診断基準は、一般臨床医や疾患該当臓器が専門外の医師でも、臨床的に IgG4 関連疾患を包括して診断できることをめざしたミニマムコンセンサスであり、各臓器病変に関しては、より専門的な臓器病変の診断基準を併用することが望ましい。
- 2) IgG4 関連疾患を疑う病態には以下のようなものがある。
 - ① IgG4 関連中枢神経系病変
漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内炎症性偽腫瘍、眼窩偽腫瘍などが知られている。
 - ② IgG4 関連涙腺・唾液腺病変

IgG4 関連 Mikulicz 病を含み、対称性（時に片側性）の涙腺、耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部のいずれかの腫脹が特徴である。IgG4 関連 Mikulicz 病は臓器診断基準（IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準、日本シェーグレン症候群研究会、2008 年）により診断できる。時に、口唇腺生検により診断できることもある。

③ 自己免疫性膵炎（1 型）

IgG4 関連硬化性膵炎（sclerosing pancreatitis）と同義で、臓器診断基準（自己免疫性膵炎の臨床診断基準 2006、厚生労働省・日本膵臓学会、2006 年）により診断できる。

④ IgG4 関連腎病変

典型的なものは、画像や組織でも認識される病変の偏りを特徴とする間質性腎炎、もしくは画像で腎腫大を特徴とする間質性腎炎である。まれに間質病変に加えて膜性腎症を中心とした糸球体病変の合併も認める。

⑤ 炎症性偽腫瘍

IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の増殖を主体とする腫瘤病変で、線維化を伴う場合もある。脳、眼窩内、肺、肝、膵、後腹膜、腎、リンパ節などでの報告がある。

⑥ IgG4 関連後腹膜線維症

腹部大動脈外膜や周囲の軟部組織の肥厚が特徴的で腫瘤形成することもある。生検困難例も多く、その場合には特発性後腹膜線維症との鑑別が問題となる。

⑦ 生検組織病理診断で形質細胞性リンパ増殖症または Castleman 病様。

⑧ IgG4 関連呼吸器病変

結節性・肥厚性病変だけでなく、間質性陰影、浸潤影、粒状影、胸水など多彩な病変を呈することもあり、肺感染症を否定することが重要である。

3) 血液所見

- ① 原因不明なポリクローナル高 IgG 血症や高ガンマグロブリン血症
- ② 補体低下
- ③ 高 IgE 血症

4) 病理組織所見

IgG4 陽性形質細胞浸潤：10/HPF 以上、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上は必須所見であるが、花筵様線維化(storiform fibrosis)あるいは渦巻き様線維化(swirling fibrosis)、閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)は臓器によりその程度は異なる。

5) 除外診断

膵、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器に限っては、ステロイド効果のある場合、本疾患の可能性も考えられるが、できる限り病理組織を採取する努力をすべきであり、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。悪性リンパ腫はステロイド投与により、時に改善する可能性がある。できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫など）や類似疾患（Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など）を除外することが重要である。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究
分担研究報告書

IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準(案)に関する研究

研究協力者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院地域医療教育学 教授

研究要旨：IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎および胆管癌などの腫瘍性病変の鑑別は容易ではない。そこで今回、IgG4 関連硬化性胆管炎の病態や臨床像を明らかにし、原発性硬化性胆管炎や胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別を念頭に置いた本症の診断基準(案)の策定を試みた。さらにこの診断基準(案)について、IgG4 硬化性胆管炎症例を数多く経験している専門医 17 人からなるワーキンググループによる意見交換を行った結果、今後検討すべき課題が明らかとなった。

共同研究者

岡崎和一（関西医科大学消化器肝臓内科）、川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）、乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）、神澤輝実（都立駒込病院消化器内科）、田妻 進（広島大学総合内科・総合診療科）、内田一茂（関西医科大学消化器肝臓内科）、平野賢二（東京大学大学院消化器内科学）、吉田 仁（昭和大学消化器内科学）、西野隆義（東京女子医科大学八千代医療センター消化器科）、洪 繁（名古屋大学附属病院消化器内科）、水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科）、浜野英明（信州大学内科学第二講座）、菅野 敦（東北大学大学院消化器病態学）、能登原憲司（財団法人倉敷中央病院病理検査科）、長谷部 修（長野市民病院消化器内科）、中沢貴宏（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）

A. 研究目的

一般に、IgG4 関連硬化性胆管炎の多くは自己免疫性膵炎を合併し、ステロイド治療が奏功する比較的予後良好な疾患と

されている。しかし、胆管像からは、原発性硬化性胆管炎や胆管癌、膵癌などの腫瘍性病変との鑑別は容易ではなく、これらの予後不良な疾患として扱われてきた IgG4 関連硬化性胆管炎症例も少なくない¹⁾。特に、IgG4 関連硬化性胆管炎単独で発症する

症例ではその診断に難渋することが多い。

そこで今回、IgG4 関連硬化性胆管炎の病態や臨床像を明らかにし、原発性硬化性胆管炎や胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別を念頭に置いた本症の診断基準(案)の策定を目指す。

B. 研究方法

IgG4 硬化性胆管炎症例を数多く経験している専門医 17 人により、IgG4 硬化性胆管炎診断基準(案)作成ワーキンググループが組織された。

まず、以下を基本コンセプトとして診断基準(案)Ver.1 を策定した。

1. IgG4 関連疾患の診断基準（岡崎班試案 Ver.2 2010/09/09）と整合性を保つ
2. 一般医家が利用できる
3. 悪性疾患ならびに治療困難な原発性硬化性胆管炎との鑑別を主眼とする。
4. 硬化性胆管病変についての共同ワーキンググループ（大槻 眞先生、大西三郎先生）が作成した「原因不明の硬化性胆管炎の分類と治療の指針」²⁾を参照にする。

その後、第一回検討会（平成 22 年 10 月 15 日、於、パシフィコ横浜）において、この診断基準(案)Ver.1 について、各委員による意見交換を行い、今後の検討課題を明らかにした。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、通常の診療で得られる医学情報の解析および文献的情報を用いて検討を行うため、特に倫理面には問題はないと判断した。

C. 研究結果

1. 概念

IgG4 関連硬化性胆管炎とは、その発症に自己免疫機序の関与が疑われる硬化性の胆管炎である。血中 IgG4 の上昇、病変局所への IgG4 陽性形質細胞浸潤など IgG4 が病態に関連する。肝内・肝外胆管や胆嚢にびまん性あるいは限局性の特徴的な狭窄を伴う硬化性変化を示す。狭窄部位では全周性の壁肥厚を認め、狭窄を認めない部位にも同様の変化がみられることが多い。自己免疫性膵炎を高率に合併し、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などを合併する症例もあるが、単独で発症する場合もある。

臨床的特徴としては高齢者・男性に好発し、閉塞性黄疸を発症することが多い。ステロイド治療に良好に反応して臨床徴候、画像所見の改善を認めるが、長期予後は不明である。

本症の診断においては胆管癌や膵癌などの腫瘍性病変、および原発性硬化性胆管炎との鑑別が極めて重要である。また、原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外する必要がある。

2. 診断基準

1) 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管および胆嚢にびまん性・限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。

2) 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。

3) 自己免疫性膵炎、左右対称性の涙腺・

唾液腺炎、後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。

4) 胆管組織標本において病理組織学的に以下の所見を認める。

①IgG4 陽性形質細胞浸潤：10/HPF 以上、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上

②組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、好中球浸潤を欠く。

③花筵様線維化(storiform fibrosis)あるいは渦巻様線化 (swirling fibrosis)

④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

上記のうち、1) + 2)、1) + 3)、1) + 4) ①②、もしくは4) ①②③④を満たす症例を、IgG4 関連硬化性胆管炎と診断する。ただし、胆管癌や膵癌などの悪性疾患、原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。

3. 解説

1) 画像診断

(1)胆管狭窄像

a. MRCP にて狭窄の存在診断はある程度可能であるが、基本的には ERCP や経皮経皮胆管造影などによる直接胆管造影が必要である。

b. 自己免疫性膵炎を合併する症例の多くは、下部胆管の狭窄を伴う。原発性硬化性胆管炎に特徴的な帯状狭窄 (長さ 1-2mm の狭窄)、数珠状所見 (狭窄と拡張が交互に出現)、剪定状所見 (肝内胆管分枝の減少)、憩室様突出を認めることは少なく、狭窄の長さは原発性硬化性胆管炎と比較すると長いのが特徴である^{2, 3, 4)}。

c. 鑑別すべき疾患を念頭におき胆管像は 4 型に分類される⁵⁾。Type 1 は下部胆管のみに狭窄をきたす type で、膵癌による締め付けまたは下部胆管癌との鑑別を要する。Type2 は下部胆管のみならず、肝内胆管に

狭窄が多発する type で原発性硬化性胆管炎との鑑別を要する。Type 3 は下部胆管と肝門部胆管に狭窄をきたす type、Type 4 は肝門部胆管のみに狭窄をきたす type で、いずれも胆管癌との鑑別を要する。Type 2 はさらに上流胆管の拡張を伴う a と拡張を伴わない b に分類される。

(2)胆管壁肥厚像

腹部超音波検査(US)⁶⁾、腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査、超音波内視鏡検査(EUS)、管腔内超音波検査(IDUS)⁷⁾にて胆管狭窄部に全周性の壁肥厚所見を認め、内膜面、外膜面は平滑で内部は均一である。また、明らかな狭窄部以外の胆管壁にも広範に同様の所見を認めるのが特徴的である。

2) 血液検査

高 IgG4 血症とは 135mg/dl 以上が一つの基準である^{2, 8)}。IgG4 高値は、アトピー性皮膚炎、天疱瘡、喘息など他疾患にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。特に胆管癌、膵癌などの他の膵胆道の悪性疾患でも高値を呈する場合があるため注意を要する。

3) 胆管外病変および周辺疾患

本症は自己免疫性膵炎を高率に合併するが、単独で発症する症例の診断は難しい⁹⁾。左右対称性の涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症など全身に IgG4 関連疾患を合併することがあり、診断の参考となる^{10, 11)}。原発性硬化性胆管炎のように炎症性腸疾患を合併することはまれである¹²⁾。

4) 胆管の病理組織学的所見

胆管壁結合織に炎症の主座があり、上皮は正常であることが多い。しかし、本症に二次的な炎症を合併して、軽度の上皮障害や上皮を中心とする軽度の好中球浸潤を伴うこともある。炎症が上皮を主体とするも

のである場合には、原発性硬化性胆管炎との慎重な鑑別を要する。

経乳頭的胆管生検は胆管癌を除外するために施行されるが、IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な病理像を得ることは一般には難しい。

5) 除外すべき二次的硬化性胆管炎

以下の原因などによる二次的硬化性胆管炎を除外する。

- ・総胆管結石 ・胆管癌 ・外傷
- ・胆道系手術 ・先天性胆道系異常
- ・腐食性胆管炎 ・虚血性胆管狭窄
- ・AIDS 関連胆管炎
- ・動注化学療法による胆管障害

4. 今後の検討課題

ワーキンググループの委員から多くの意見があり、今後の検討課題が明らかとなった。主なものを以下に示す。

- ・胆嚢病変の扱いについて
- ・Type 1 症例の扱いについて
- ・MRCP 所見や MDCT 所見を診断基準に加えるべきか
- ・診断基準に用いる合併疾患に、異時性のものを加えるべきか
- ・胆管生検結果を診断項目とすべきか
- ・診断項目 1 + 2 のみでは、一部の胆管癌が入る可能性はないか
- ・ステロイドの反応性を診断基準に加えるべきか

D. 考察

近年の画像診断の進歩にも関わらず、IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎および胆管癌などの腫瘍性病変の鑑別は容易ではない。特に、本症では確定診断に必要な量の胆管組織を非観血的に得ることが容易ではないため、診断率の向上のため

めに、何らかの形でステロイドの反応性を本症の診断基準に加味する必要性の有無に関しては、今後の検討すべき重要な課題であると考えられた。

E. 結論

IgG4 関連硬化性胆管炎の病態や臨床像を明らかにし、原発性硬化性胆管炎や胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別を念頭に置いた本症の診断基準(案) Ver.1 の策定を試みた。この診断基準(案)について、ワーキンググループの委員による意見交換を行った結果、今後さらに検討すべき課題が明らかとなった。

F. 参考文献

- 1) Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, Kurihara H, Nakamura Y. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatol Res* 2004;29:153-159.
- 2) 西森 功、伊藤鉄英、大原弘隆、神澤輝美、川 茂幸、能登原憲司、大槻 眞、小俣政男、中沼安二、滝川 一、栗山茂樹、向坂章太郎、大西三郎。免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の病態の解明。大槻 眞 編：厚生労働省研究費補助金 難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成19年度総括・分担研究報告書。東京：アークメディア 2008:122-132.
- 3) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, Imai H, Nomura T, Joh T, Itoh M. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc*

2004;60:937-44.

- 4) Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, Toki F, Oi I, Kobayashi M, Shiratori K. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007;42:550-9.
- 5) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006;32:229.
- 6) Koyama R, Imamura T, Okuda C, Sakamoto N, Honjo H, Takeuchi K. Ultrasonographic imaging of bile duct lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008;37:259-64.
- 7) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Andoh T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Takahashi S, Joh T. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2009;44:1147-55.
- 8) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
- 9) Hamano H, Kawa S, Uehara T, Ochi Y, Takayama M, Komatsu K, Muraki T, Umino J, Kiyosawa K, Miyagawa S. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005;62:152-7.
- 10) 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;38:982-4.

11) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Andoh 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:e1-5.

12) Sano H, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Clinical characteristics of Inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. J of Hepato-Biliary-Pancreatic Science. 2010 Aug 27. [Epub ahead of print]

G. 健康危険情報
該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

I. 知的所有権の取得状況

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

IV. 分担研究報告

自己免疫性膵炎患者の膵胆道における K-ras 遺伝子変異の

有無の検索

研究分担者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

研究要旨： 自己免疫性膵炎 8 例の切除ないし開腹生検した膵臓、9 例の切除した総胆管と胆嚢と、切除した慢性膵炎 10 例の膵臓のパラフィン切片から膵管上皮、胆管上皮、胆嚢粘膜を microdissection し、K-ras 遺伝子変異の有無を検索した。また自己免疫性膵炎 3 例と慢性膵炎 20 例の純粋膵液中の K-ras 遺伝子変異も検索した。高度の K-ras 遺伝子変異を自己免疫性膵炎全 8 例の膵管上皮と 2 例の膵液中に認め、変異型は全て GAT であった。アルコール性慢性膵炎では、高度の K-ras 遺伝子変異を 4 例の切除膵と 2 例の膵液中に認めた。また、高度の K-ras 遺伝子変異を自己免疫性膵炎に合併した 5 例の硬化性胆管炎の総胆管上皮 (GAT3 例、TGT1 例、GCT/TGT1 例) と 4 例の胆嚢粘膜 (GAT1 例、TGT1 例、GCT1 例、GTT1 例) に認めた。多数の IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性細胞の浸潤を伴う炎症性線維性変化の強い例で、K-ras 遺伝子変異の程度が強い傾向を認めた。自己免疫性膵炎の膵胆道系には、高度の K-ras 遺伝子変異が高頻度に認められ、発癌のリスク因子である可能性がある。

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

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は、ステロイドが奏功し、通常の慢性膵炎とは異なり可逆性である。近年、自己免疫性膵炎の診断時や経過中に膵癌を合併した症例が報告されている¹⁾。

K-ras コドン 12 の遺伝子変異は、膵癌の発癌過程において比較的初期に起こり、慢性膵炎の過形成性粘液細胞にも認められることより、慢性膵炎は膵癌のリスク因子と考えられている。自己免疫性膵炎と膵癌との関連性を調べるために、自己免疫性膵炎例の膵胆道系における K-ras 遺伝子変異の有無を検索した。

B. 研究方法

自己免疫性膵炎 8 例の切除ないし開腹生検した膵臓、9 例の切除した総胆管と胆嚢と、切除した慢性膵炎 10 例の膵臓のパラフィン切片から膵管上皮、胆管上皮、胆嚢粘膜を microdissection して DNA を抽出し、K-ras 遺伝子変異の有無を enriched polymerase chain reaction-enzyme-linked mini-sequence assay (PCR-ELMA) 法²⁾にて検索した。また自己免疫性膵炎 3 例の慢性膵炎 20 例の純粋膵液中の K-ras 遺伝子変異も検索した。さらに、それぞれ二枚の代表的切片において、抗 IgG4、Ki-67、p53、Foxp3 抗体を用いて免疫組織化学的検索を行った。

(倫理面への配慮)

以前に切除ないし採取された標本を用いた retrospective study であり、倫理上特に問題はないと考える。

C. 研究結果

自己免疫性膵炎の膵臓、総胆管壁、胆嚢壁には、密なりンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化と閉塞性静脈炎を認めた。膵管上皮の異型度は、pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)-1A が 6 例、PanIN-1B が 2 例であり、総胆管上皮および胆嚢粘膜には明らかな異型を認めなかった。また膵管上皮、総胆管上皮、胆嚢粘膜の Ki-67 labeling index は高くなく、p53 overexpression も認められなかった (表 1)。

表1. 自己免疫性膵炎患者の膵管上皮、総胆管上皮、胆嚢粘膜におけるKi-67 labeling Indexとp53の局在

Case	Pancreas		Common bile duct		Gallbladder	
	Ki-67 (%)	p53	Ki67 (%)	p53	Ki67 (%)	p53
1	1.8	-	1.1	-	1.5	-
2	3.2	-	1.2	-	0.8	-
3	0.9	-	2.1	-	0.6	-
4	2.5	-	1.1	-	0.7	-
5	1.2	-	1.2	-	0.8	-
6	1.0	-	1.7	-	0.7	-
7	2.1	-	2.9	-	2.1	-
8	3.3	-	1.3	-	0.5	-
9	Not examined		1.4	-	0.6	-

IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤は、炎症性線維性変化の強い部分に多く認められ、同部には Foxp3 陽性細胞の浸潤を認めた。

高度 (2+~3+) の K-ras 遺伝子変異を自己免疫性膵炎の全 8 例の膵管上皮と 2 例の膵液中に認め、変異型は全て GAT であった (表 2、図 1)。

表2. 自己免疫性膵炎患者の血中IgG4値、膵臓へのIgG4陽性細胞の浸潤程度と膵管上皮と膵液中のK-ras遺伝子変異の有無

Case	Serum IgG4	Pancreas		Pancreatic juice K-ras
		IgG4+ cells	K-ras	
1	505	3+	3+ (GAT)	NE
2	550	3+	3+ (GAT)	NE
3	1240	3+	3+ (GAT)	NE
4	150	3+	3+ (GAT)	NE
5	43	3+	3+ (GAT)	NE
6	128	3+	3+ (GAT)	NE
7	780	3+	3+ (GAT)	1+ (GAT)
8	NE	3+	3+ (GAT)	NE
9	119	NE	NE	NE
10	NE	NE	NE	3+ (GAT)
11	298	NE	NE	2+ (GAT)

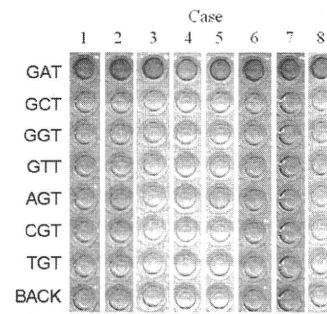


図1. 自己免疫性膵炎患者の膵管上皮におけるK-ras遺伝子変異の半定量的解析を示すmicrowell plate

アルコール性慢性膵炎では、高度の K-ras 遺伝子変異を 4 例の切除膵と 2 例の膵液中に認めた。高度の K-ras 遺伝子変異を自己免疫性膵炎に合併した 5 例の硬化性胆管炎の総胆管上皮 (GAT3 例、TGT1 例、GCT/TGT1 例) と 4 例の胆嚢粘膜 (GAT1 例、TGT1 例、GCT1 例、GTT1 例) に認めた (表 3)。多数の IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性細胞の浸潤を伴う炎症性線維性変化の強い例で、K-ras 遺伝子変異の程度が強い傾向を認めた (表 3)。

表3. 自己免疫性膵炎患者の総胆管と胆嚢におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤の程度とK-ras遺伝子変異の有無

Case	Serum IgG4	Common bile duct		Gallbladder	
		IgG4+ cells	K-ras	IgG4+ cells	K-ras
1	505	3+	3+ (TGT)	3+	2+ (GAT)
2	550	3+	3+ (GAT)	3+	3+ (GTT)
3	1240	3+	3+ (GCT/TGT)	3+	3+ (GCT)
4	150	3+	3+ (GAT)	2+	NA
5	43	2+	NA	2+	+/- (GAT)
6	128	2+	+/- (GCT)	1+	+/- (GAT)
7	780	3+	3+ (GAT)	3+	3+ (TGT)
8	NE	1+	1+ (TGT)	1+	NA
9	119	2+	+/- (GCT)	1+	+/- (TGT)
10	NE	NE	NE	NE	NE
11	298	NE	NE	NE	NE

D. 考察

自己免疫性膵炎の患者の膵管上皮と膵液中には、高頻度に高度の K-ras 遺伝子変異が認められ、その変異型は全て膵癌で高頻度に認められる GAT であった。通常の慢性膵炎では、膵炎発症後長い年月がたって膵癌に進展するが、自己免疫性膵炎に合併した膵癌例では発症から発癌までの期間が短く¹⁾、この違いには自己免疫性膵炎の膵臓に認められた高度の K-ras 遺伝子変異が関与している可能性がある。自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の総胆管上皮と胆嚢粘膜に高度の

K-ras 遺伝子変異を認め、これらは胆道癌のリスク因子の可能性がある。

自己免疫性膵炎の総胆管上皮と胆嚢粘膜上皮における K-ras 遺伝子変異の程度は、IgG4 陽性形質細胞の密な浸潤を伴う炎症性線維化の程度と関連性を示した。慢性膵炎における K-ras 遺伝子変異の発現は、膵管上皮の異型性と関連性を認めるが、自己免疫性膵炎の膵管上皮の異型度は低く、総胆管上皮および胆嚢粘膜には異型は認められなかった。近年 Foxp3 陽性の制御性 T 細胞が自己免疫性膵炎の膵胆道系に多く認められ、病態に関与していることが報告された³⁾。一方、Foxp3 陽性制御性 T 細胞の浸潤が膵癌で増加していること⁴⁾や、Foxp3 陽性制御性 T 細胞と炎症がマウスにおける K-ras 陽性の肺癌の発生に重要な役割を果たしていること⁵⁾が報告されている。自己免疫性膵炎の膵胆道系における K-ras 遺伝子変異の発現には、Foxp3 陽性細胞の浸潤を伴う炎症性線維性変化が関与しているかもしれない。

E. 結論

自己免疫性膵炎の膵胆道系には高度の K-ras 遺伝子変異が高頻度に認められ、発癌のリスク因子である可能性がある。

F. 参考文献

- 1) 飯田 洋、窪田健輔、馬渡弘典、他。自己免疫性膵炎に併発した膵尾部癌の 1 例。膵臓 2008;23:608-614.
- 2) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Pathological changes in the non-carcinomatous epithelium of the gallbladder in patients with a relatively long common channel. Gastrointest Endosc 2004;60:56-60.
- 3) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. Hepatology 2007;45:1538-1546.

- 4) Moo-Young TS, Larson JW, Belt BA, et al. Tumor-derived TGF- β mediates conversion of CD4+Foxp3+ regulatory T cells in a murine model of pancreas cancer. J Immunother 2009;32:12-21.
- 5) Granville CA, Memmott RM, Balogh A, et al. A central role for Foxp3+ regulatory T cells in K-ras-driven lung tumorigenesis. PloS ONE 2009;4:e5061.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

I. 知的所有権の取得状況

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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究
分担研究報告書

EUS-FNA による自己免疫性膵炎の診断能の検討

研究協力者 下瀬川 徹 東北大学消化器内科 教授

研究要旨：超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診・組織診(以下 EUS-FNA)による自己免疫性膵炎(以下 AIP)の病理組織学的診断における有用性を検討した。AIP と膵癌の鑑別診断に関して検討したところ、感度 94.7%、特異度 100%、正診率 95.5%で診断可能であった。偶発症は腹痛 2 例、腹腔内出血 1 例の計 3 例(1.5%)に認めるのみであった。次に AIP 症例 20 例を対象として、病理組織学的診断能について検討した。20 例中 HPF10 視野以上確保出来た症例は 17 例で(1 例は EUS-TCB 症例)、採取状況は良好であった。また、IgG4 陽性形質細胞の陽性細胞数は平均 15.24 個/HPF で 10/HPF を超える症例は 8 例のみであった。また、閉塞性静脈炎も 3 例に認めた。22G 針による EUS-FNA でも病理組織学的評価に耐えうる組織が採取でき、十分評価可能であった。今回得られた結果は、現在使用されている AIP の診断基準の組織所見と合致しない点も多く、症例数を重ね更なる検討が必要である。

共同研究者

菅野 敦¹⁾ 石田和之²⁾

所属

1) 東北大学消化器内科 2) 病理部

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(以下 AIP)は、病理組織学的に lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(以下 LPSP)と Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis(以下 IDCP)の二つに大別される⁽¹⁾。LPSP の臨床像はいままで日本から多数報告されてきた AIP の臨床像と合致し、高齢男性で血清 IgG4 が高値を呈する症例が多い。一方 IDCP は、欧米からの報告が多く若年で、発症が男女で差がなく、炎症性腸疾患を合併するとされているが、日本からの報告例がほとんどないため不明な点が多い。2010 年に国際膵臓学会と日本膵臓学会の Joint Meeting で、AIP の

International Consensus Diagnostic Criteria(ICDC)が制定され、LPSP を type1、IDCP を type2 とした⁽²⁾。今後、この組織学的分類をもとに AIP は解析されることになるが、AIP の組織標本の対象は切除標本か core biopsy によるものとされ、実際の臨床に反映させることは難しい。近年の日本における超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診・組織診(以下 EUS-FNA)の普及はめざましく、膵疾患の診断において必要不可欠な modality になりつつある。しかし、実際用いる穿刺針の太さは 22G と細いため、AIP の診断には適さないとされる。EUS-trucut biopsy(以下 EUS-TCB)の報告もあるが⁽³⁾、EUS-TCB は取り扱いの難しさや価格の問題から現時点で EUS-TCB を AIP 診断に取り入れることは難しい。我々は、実際に用いる 22G の EUS-FNA 穿刺針による AIP 診断能を検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

2008年1月から2010年12月までEUS-FNAを施行した200例を対象とした。使用した内視鏡はオリンパス社製GF-UCT240、画像診断装置はALOKA社製Prosound α 10、穿刺針はオリンパス社製NA11JKBとCook社製22Gエコーチップを主に使用した。一例のみCOOK社製19G Trucut 針を用いた。

1. AIPと膵癌の鑑別

EUS-FNAを施行した膵癌患者114例を対象とした。良性の対照としてEUS-FNAを施行したAIP20例を対象とした。22Gで穿刺した症例は19例、19G EUS-TCBを施行した症例は1例である。AIPは、日本の自己免疫性膵炎診断基準2006を満たしたものとした。細胞診における悪性をClassIV以上、組織診における悪性を膵癌と診断出来たものと定義し、その診断能を検討した。

2. 偶発症の検討

EUS-FNAを施行した200例全例を対象とし、偶発症の発生率を検討した。

3. 病理組織学的診断能

3-1: 組織標本

(a) 採取状況 病理組織を検討する際に400倍で観察した高倍率視野(high power field 以下HPF)で何個の陽性細胞が存在するかを数える。実際に標本で陽性細胞数を数える際に、陽性細胞が不均一な分布を示すことが多いため、HPF数視野で数えた後に平均をとる。採取状況を検討するため、HPFが10視野以上確保可能か否かを十分な組織採取の基準としてHPFの視野数を数えた。以後細胞数の検討はEUS-TCBの1例も加えた。

(b) IgG4陽性形質細胞数を数えた(/HPF平均)。

(c) IgG4陽性形質細胞数のIgG陽性形質細胞に対する割合を基準とすることが多い。しかし、実際にはIgGの抗体として信頼性が高いものが入手出来ず、評価が難しい。IgGに代わる指標としてCD38陽性形質細胞を数えた(/HPF平均)。

(d) 閉塞性静脈炎の有無をElastica-Masson染色にて検討した。

(e) Granulocyte epithelial lesion(以下GEL)の有無を検討した。

(f) Storiform fibrosisの有無を検討した。

3-2: 血清IgG4値が135mg/dl以上と135mg/dl未満の2群に分け、組織上のIgG4陽性形質細胞との関連をMann-Whitney U testにて比較検討した。(倫理面への配慮)

この研究は東北大学消化器内科にて個人情報保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的に過去に得られたデータを用いる後ろ向き研究で、研究対象に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

1. 膵癌とAIPの鑑別診断

膵癌患者114例中膵癌と診断できたものは108例、出来なかったものが6例であった。AIP症例の中で膵癌と診断された偽陽性例はなく、両者の鑑別能は感度94.7%、特異度100%、正診率95.5%であった。(表1)

2. 偶発症の検討

EUS-FNA を施行した 200 例中、偶発症は腹痛 2 例、腹腔内出血 1 例の計 3 例 (1.5%) に認めるのみであった。

3-1 組織標本 (表 2)

(a) 組織採取状況 (図 1)

表 2 に示すとおり、HPF10 視野以上確保できた症例は 19 例中 16 例 (84%) であった。HPF10 視野以上確保できなかった症例は 3 例で、7 視野 1 例、6 視野 1 例、5 視野 1 例であった。HPF を 10 視野確保出来なかった 3 例は、EUS-FNA 導入当初の症例だった。19G EUS-TCB を用いて採取した 1 例では、HPF10 視野が確保出来た。陽性細胞の検討には EUS-TCB の症例も検討に含んだ。

(b) IgG4 陽性形質細胞 (図 2)

IgG4 陽性形質細胞の平均は 15.24 ± 20.58 /HPF 個であった。LPSP の基準として IgG4 陽性形質細胞が HPF 各視野に 11 個以上存在することとされるが、この基準を満たす症例は 8 例のみであった。

(c) CD38 陽性形質細胞 (図 3)

CD38 陽性形質細胞の平均は 62.60 ± 34.34 /HPF 個であった。CD38 陽性形質細胞中の IgG4 陽性形質細胞の割合は平均 0.26 ± 0.35 であった。IgG4/IgG > 0.4 が基準とされるが、IgG4/CD38 が 0.4 を超えた症例は 3 例のみであった。

(d) 閉塞性静脈炎 (図 4)

閉塞性静脈炎は 3 例で同定可能であった。そのうち 1 例は EUS-TCB を行った症例であり、22G 針で採取した組織標本で閉塞性静脈炎を同定できた症例は 2 例であった。これら以外に閉塞性静脈炎が疑われる症例が 3 例認められた。

(e) GEL

GEL が同定出来た症例はなかった。潰瘍性大腸炎を合併した症例が 3 例認められたが、これらの症例でも GEL は同定できなかった。

(f) Storiform fibrosis (図 5)

Storiform fibrosis は 17 例の症例で認められ、いずれも腓外病変に潰瘍性大腸炎を認めない症例であった。

3-2 血清 IgG4 値の高低と組織中 IgG4 陽性形質細胞数の検討 (図 6)

AIP 症例を血清 IgG4 値が 135mg 以上と 135 未満の 2 群に分け、組織中 IgG4 陽性形質細胞数を比較検討したところ、血清 IgG4 が 135mg 以上の群で有意差をもって組織中 IgG4 陽性形質細胞数が多かった。以上から組織中の IgG4 陽性形質細胞の変動によって、血清 IgG4 値も変化する可能性が示された。

D. 考察

本研究の目的は、22G 針を用いた EUS-FNA による AIP の病理組織学的診断能を検討することである。AIP の病理組織学的診断の目的は、1. 膵癌との鑑別と 2. AIP の診断の二つである。

1. 膵癌の鑑別

膵癌の診断からみた場合、感度 94.7%、特異度 100%、正診率 95.5% で診断可能であった。過去の報告とも合わせ、EUS-FNA を用いた膵癌と AIP の鑑別は、高い正診率を示した⁽⁴⁾。EUS-FNA による AIP と膵癌の鑑別診断能は、他の画像検査や血清学的検査より優れていた⁽⁵⁾。さらに、EUS-FNA は偶発症の発生率も低く、安全に施行可能であることが示された。EUS-FNA を積極的に施行することで、AIP を膵癌と

誤診する可能性は減少すると考えられ、患者に与える恩恵は大きい。しかし、膵癌と AIP の合併例も報告されていることから、なお慎重に診断を行う必要がある。

2. AIP の診断

今回の検討では、22G 針の EUS-FNA でも十分な組織採取が可能であった。EUS-TCB などの core biopsy による採取組織のみが AIP の組織診断の対象とされていたが、22G 針でも十分な組織が採取できれば診断上極めて有用である。22G 針でも十分な組織量が採取できることが確認できたので、以下の項目について検討を加えた。IgG4 陽性形質細胞のカウント数の検討では、平均が 15.24 ± 20.58 /HPF 個であり、ICDC の基準である >10 個/HPF より多かった。しかし、症例毎に検討すると IgG4 陽性形質細胞が >10 個/HPF を超えた症例は 20 例中 8 例のみであった。また、CD38 陽性形質細胞の平均は 62.60 ± 34.34 /HPF で IgG4/CD38 は平均 0.26 ± 0.35 であり、IgG4/CD38 >0.4 の症例は 3 例のみであった。また、閉塞性静脈炎を認めた症例は 3 例のみであった。一方、リンパ球形質細胞浸潤陽性は 18 例、storiform fibrosis 陽性は 17 例と高率に認められた。ICDC における type 1 の組織所見として、リンパ球形質細胞浸潤、IgG4 陽性形質細胞 >10 /HPF、storiform fibrosis、閉塞性静脈炎の 4 項目があげられているが、それら全てを認めた症例は 2 例のみで、3 項目陽性 7 例、2 項目陽性 8 例、1 項目のみ陽性 3 例であった。ICDC の組織学的診断基準における level 1 所見は診断項目 3 項目以上を認めるもの、level 2 所見は 2 項目認めるものと定義されており、この基準に照らし合わせると level 1

は 9 例、level 2 は 8 例で、残りの 3 例は LPSP と診断できなかった。この 3 例はいずれも潰瘍性大腸炎を合併しており IDCP の可能性が考えられた。以上の結果は、ICDC の組織基準が LPSP の組織基準として妥当なものであることを示している。しかし、一方では GEL を同定できた症例はなく、type 2 を診断することが困難なこと、また type 1 に関しても 22G の細径針による組織診断では probable AIP が多くなるのが危惧され、IgG4 陽性形質細胞数、または全形質細胞中の IgG4 陽性形質細胞の割合に関しては、再検討が必要と考えられた。閉塞性静脈炎は、手術による切除標本においても、その面積あたりの出現率は少なく、針生検組織で診断できることは極めて稀と予想された。しかし、今回の検討では、閉塞性静脈炎を確認出来た症例が 3 例認められた。AIP における閉塞性静脈炎の診断的意義は高く⁽⁶⁾、FNA で閉塞性静脈炎が確認できた場合の組織学的診断の重み付けを変える必要があると考えられた。

今回の検討では、血清 IgG4 値と組織中の IgG4 陽性形質細胞数が関連する可能性が示された。これまでは、AIP の診断時に発症後どの程度経過した病態をみているかは不明であった。EUS-FNA で十分な組織採取が可能であれば、臨床所見と病理所見の詳細な対比をすることが可能となり、AIP の臨床経過の解明にもつながる。さらに症例を重ねて検討する必要がある。

E. 結論

我々は 22G 針を用いた EUS-FNA による AIP の診断能を検討した。EUS-FNA は安全に施行でき、また AIP と膵癌の鑑別診断

に有用であった。EUS-FNA で採取された標本の組織学的所見は ICDC の LPSP の基準と概ね合致した。EUS-FNA は AIP の組織学的診断に有用と考えられた。

F. 参考文献

(1) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D et al: Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathological feature of 35 cases. Am J Surg Pathol27:1119-1127, 2003.

(2) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis Guidelines of the international association of pancreatology. Pancreas in press.

(3) Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, et al. J Gastroenterol. 44(7):742-50, 2009.

(4) Eloubeidi MA, Jhala D, hen VK, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer:diagnostic accuracy amd acute and 30-day complication. Am J Gastroenterol 95:2663-2668, 2003.
a variant form of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2007 Aug;42(8):650-6.

(5) 川 茂幸, 浜野英明. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006の解説 血清学的診断. 膵臓22: 641-5, 2007.

(6) Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis forming a localized mass:

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

I. 知的所有権の取得状況

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