

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 関連硬化性胆管炎診断における肝生検の有用性

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 (IgG4-SC) 診断における肝生検の有用性を明らかにする目的で、IgG4-SC の肝生検の病理像について、胆管像との関係も含めて、原発性硬化性胆管炎 (PSC) を比較対象として検討を行った。IgG4 関連性疾患に特徴的と考えられる肝生検像は胆管像における肝内胆管狭窄をきたす IgG4-SC に高頻度に認められ、IgG4-SC 診断における肝生検は胆管像において肝内胆管狭窄きたす症例に対して、PSC との鑑別も含めて有用であると考えられた。

共同研究者

中沢貴宏、内藤 格、安藤朝章、
林 香月、宮部勝之、城 卓志

所属

名古屋市立大学大学院消化器・代謝内
科学

A. 研究目的

IgG4関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) は自己免疫性膵炎 (AIP) において高率に合併する膵外病変であり、IgG4関連全身性硬化性疾患の胆管病変と考えられている。病理組織学的には胆管壁の全層にAIPと同様なリンパ球、形質細胞浸潤と線維化を特徴とし、IgG4免疫染色では多数のIgG4陽性の形質細胞浸潤を認める。治療はステロイドが著効する。IgG4-SCの診断にはAIPの合併を参考にすることが有用であるが、近年では膵病変を認めないIgG4-SCも報告されており、特に原発性硬化性胆管炎 (PSC) とは胆管像が類似するため、時に鑑別は困難である。しかしながら、両者は治療法、予後も異なるため、適切な鑑別が重要である。

IgG4関連全身性硬化性疾患の内視鏡的

診断方法として、膵臓、十二指腸乳頭部、胆管などからの生検の有用性が報告されている。またIgG4-SCに対する肝生検像の報告もなされており、肝内には多彩な組織学的変化が見られ、IgG4染色を行うことにより、肝生検はPSCとの鑑別に有用であると報告されている。しかしながら、肝生検で診断が可能な多数のIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う末梢門脈域の炎症 (small duct involvement) の頻度はそれ程高くなく、IgG4-SCに対する肝生検の診断能は不十分であり、どのようなIgG4-SC症例に対する肝生検が有用であるかは未だ明らかとなっていない。

以上を背景に、small duct involvementの臨床像につき検討を行い、IgG4-SC診断における肝生検の有用性を明らかにする目的で、胆管像との関係も含めてPSCとの比較を中心に検討を行った。

B. 研究方法

肝生検および内視鏡的逆行性胆管造影が施行されたIgG4-SC19例とPSC22例の肝生検像につき検討した。病理学的検討項目として(1) portal inflammation

(2) bile duct damage (3) canalicular cholestasis (4) bile duct loss (5) periductal onion-skin (concentric) fibrosis (6) eosinophil infiltration (7) plasma cell infiltration (8) neutrophil infiltration (9) portal inflammatory nodules (10) central venulitis (11) lobular hepatitis の 11 項目につき検討を行った。また 3HPF 平均の IgG4 陽性形質細胞数についても検討した。10 個/HPF 以上の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う肝内の末梢門脈域の胆管障害像を認めるものを small duct involvement と定義し、small duct involvement を認める症例の臨床像の特徴について検討を行った。また胆管像を狭窄の部位により Type 分類し (Type 1: 下部胆管狭窄、Type 2: 肝内胆管狭窄、Type 3 は下部胆管と肝門部胆管の狭窄、Type 4 は肝門部胆管のみの狭窄)、胆管像と肝生検における IgG4 陽性形質細胞数との関係についても検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認のもとに施行された。パラフィン切片を用いた免疫組織学的検索であり、研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

1. IgG4-SC と PSC の肝生検像の比較 (表 1)

IgG4-SC の肝生検像は様々であり、PSC と比較すると canalicular cholestasis は有意に高頻度であった (32% vs 5%、 $p=0.029$) が、その他の項目には差を認めなかった。IgG4 陽性形質細胞数は IgG4-SC

で 7.2 個/HPF、PSC で 0.41 個/HPF と IgG4-SC で有意に多数であった ($p=0.0003$)。しかしながら 10 個/HPF 以上の IgG4 陽性形質細胞を認めたのは IgG4-SC の 5 例 (26%) にすぎなかった。一方、PSC で 10 個/HPF 以上の IgG4 陽性形質細胞を認めたのは 0 例であった。

2. small duct involvement の有無での臨床像の比較 (表 2)

small duct involvement を認める症例では認めない症例と比較して Type2 の胆管像の頻度が有意に高率であった (80% vs 21%、 $p=0.038$)。また、血中 IgG 値 (3343 ± 1356 vs 2579 ± 990 mg/dl、 $p=0.092$)、IgG4 値 (1006 ± 1131 vs 392 ± 434 mg/dl、 $p=0.094$) は small duct involvement を認める症例で高い傾向を示したが有意差はみられなかった。

3. Type2 IgG4-SC と PSC の肝生検像の比較 (表 3)

Type2 の胆管像を認める IgG4-SC 7 例で検討を行うと、IgG4 陽性形質細胞数は Type2 IgG4-SC で 13.4 個/HPF、10 個/HPF 以上の IgG4 陽性形質細胞を認めたのは IgG4-SC の 4 例 (57%) であった。Type2 IgG4-SC と PSC で比較すると moderate 以上の portal inflammation (71% vs 23%、 $p=0.030$)、10 個/HPF 以上の plasma cell infiltration (57% vs 0%、 $p=0.0015$) の頻度は Type2 IgG4-SC で有意に高率であった。

4. IgG4 陽性形質細胞数と胆管像の関係 (表 4)

胆管像における狭窄部の最も肝側が膵内胆管である Type1 では IgG4 陽性形質細胞数は認めず、肝門部胆管である Type3、4 では 5.5 ± 6.2 個、肝内胆管である Type2

では 13.4 ± 10.8 個の IgG4 陽性形質細胞数を認めた。狭窄部が肝側に近づくにつれて有意に多数の IgG4 陽性形質細胞を認めた ($p=0.0217$, Kruskal-Wallis test)。

D. 考察

本研究では 10 個/HPF 以上の IgG4 陽性形質細胞浸潤をとまなう small duct involvement は IgG4-SC の肝生検の 26% にみられた。また small duct involvement を認める症例は認めない症例と比較して胆管像における肝内胆管の狭窄を高頻度に認めた (80% vs 21%, $p=0.038$)。また胆管における狭窄部が膵内胆管、肝門部胆管、肝内胆管と狭窄部が肝臓に近づくにつれて、多数の IgG4 陽性形質細胞を認めた。肝生検は胆管像にて肝内胆管狭窄を認める症例に対して、PSC との鑑別も含めて特に有用であると考えられた¹⁾。

我々は IgG4-SC 診断における経乳頭的胆管生検の診断能は 18% にすぎず、不十分であると報告してきた²⁾。また Zhang ら³⁾の最近の報告では 23% の PSC の患者で胆管周囲に多数の IgG4 陽性形質細胞を認めるも肝内には認めなかったとの報告がある。これらの結果と本研究の結果より、IgG4-SC と PSC の鑑別には経乳頭的胆管生検よりも肝生検の方が有用であると考えられた。

今まで IgG4-SC に対する肝生検の報告は 2 報あり^{4) 5)}、Umamura ら⁴⁾は IgG4-SC と PSC との鑑別に IgG4 染色を用いた肝生検が有用であると報告している。また、彼らは AIP や IgG4-SC の肝生検像はさまざまな病理組織学的変化をきたし、IgG4 hepatopathy という概念を提唱している。一方、Deshpande ら⁵⁾は IgG4-SC では PSC

と比較して、門脈域や肝実質に著目な炎症性変化をきたすと報告し、portal inflammatory nodule は IgG4-SC に特徴的な変化と述べている。また本研究では IgG4-SC に特徴的な病理組織像と考えられる比較的大型の中心静脈に静脈炎 (central venulitis) を 1 例で認めた。以上のことから①多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤の存在、②portal inflammatory nodule、③central venulitis の 3 項目が IgG4-SC に特徴的な肝生検像と考えられた。

本研究において、PSC に対する IgG4-SC 診断の感度は 26%、特異度は 100% であった。Umamura や Deshpande の研究における肝生検での IgG4-SC の診断の感度はおのおの 21%、60% であった。我々の検討における IgG4-SC の診断感度は 26% と診断には不十分であると考えられたが、肝内胆管狭窄をきたす IgG4-SC に限定すると感度は 57% と上昇し、IgG4-SC 診断における肝生検は比較的有效であると考えられた。

E. 結論

IgG4 関連性疾患に特徴的と考えられる肝生検像である small duct involvement は胆管像における肝内胆管狭窄をきたす IgG4-SC に高頻度に認められ、IgG4-SC 診断における肝生検は胆管像において肝内胆管狭窄きたす症例に対して、PSC との鑑別も含めて有用であると考えられた。

F. 参考文献

1. Naitoh I, Zen Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Nojiri S, Kanematsu T, Ohara H and Joh T. Small bile duct involvement in

IgG4-related sclerosing cholangitis: liver biopsy and cholangiography correlation. J Gastroenterol (in Press)

2. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Okumura F, et al.

Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. J Gastroenterol.

2009;44:1147-55.

3. Umemura K, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K, et al.

Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. Hepatology.

2007;46:463-71.

4. Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, Pratt DS, Mentha G, Rubbia-Brandt L, et al. IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. Mod Pathol.

5. Zhang L, Lewis JT, Abraham SC, Smyrk TC, Leung S, Chari ST, et al. IgG4+ plasma cell infiltrates in liver explants with primary sclerosing cholangitis. Am J Surg Pathol. 2010;34:88-94.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 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)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.

4) Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Ohara H, Joh T. Diagnostic procedures for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. (in Press)

5) Naitoh I, Zen Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Nojiri S, Kanematsu T, Ohara H and Joh T. Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: liver biopsy and cholangiography correlation. J Gastroenterol (in Press)

6) 中沢貴宏、大原弘隆、城 卓志 IgG4 関連硬化性胆管炎の診断と治療 日本胆道学会雑誌 24 (4):569-578, 2010.

7) 中沢貴宏、大原弘隆 III 自己免疫性
膵炎 1. 疫学と症候 日本内科学会雑
誌 99 (1) P71-75, 2010.

8) 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 (1) :37-42. 2010

9) 中沢貴宏、安藤朝章、林 香月、内藤
格、奥村文浩、宮部勝之、吉田道弘、大
原弘隆、城 卓志 原発性硬化性胆管炎
と I g G 4 関連硬化性胆管炎の臨床像
肝胆膵画像 2010:12:297-303 医学書
院 東京。

10) 中沢貴宏、安藤朝章、林 香月、内
藤 格、奥村文浩、宮部勝之、吉田道弘、
大原弘隆、城 卓志 画像による原発性
硬化性胆管炎の鑑別診断 胆と膵 31
(8) :743-747, 2010.

11) 内藤 格、大原弘隆、中沢貴宏、安
藤朝章、林 香月、城 卓志 自己免疫
性膵炎に伴う硬化性胆管炎 (IgG4 関連硬
化性胆管炎) 臨床消化器内科 2010 ;
25 : 1255-1262

12) 中沢貴宏、大原弘隆、城 卓志 自
己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎
p255-259
肝・胆道系症候群 (第2版) 肝臓偏 (上)
III 自己免疫肝疾患 日本臨床社、大阪

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.
第96回日本消化器病学会総会 (ワークシ
ョップ). 新潟. 2010年4月23日.

2) 中沢貴宏、内藤 格、大原弘隆. IgG4
関連硬化性胆管炎の鑑別診断-原発性硬
化性胆管炎、胆管癌との鑑別を中心に-.
第46回胆道学会総会 (パネルディスカッ
ション) 広島 2010年9月24日

3) 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.

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

IgG4 関連疾患における膵・膵外病変数と

血中 IgG/IgG4 値の関連

研究協力者 伊藤鉄英 九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科 診療准教授

研究要旨：近年、IgG4 関連疾患の概念が提唱されているが、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞浸潤の著しい浸潤と繊維化により、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。本疾患における血中 IgG4 の上昇の意義は明らかでない部分も未だ多い。今回我々は当科で経験した IgG4 関連疾患において、診断時の炎症が及んだ臓器やリンパ節などの数と血中 IgG 値と IgG4 値を解析し、それぞれの関連を検討した。結果として炎症が及んだ臓器数が増えるしたがって血中 IgG 値は上昇し、血中 IgG4 は硬化性唾液腺炎を併発し、複数の病変を持つ症例で高値を示した。血中 IgG/ IgG4 値は診断時の疾患活動性を占う指標となる可能性が示唆された。

共同研究者

五十嵐久人

所属

九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科

案されてきている³⁾。

血中 IgG4 の持つ意義に関しては、診断⁴⁾のみならず疾患活動性の指標⁵⁾との考えもあるが不明な点も多い。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は1995年に本邦から発信された疾患概念であり、その発症に自己免疫機序の関与が考えられている¹⁾。本症には膵以外の臓器病変（硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症、腹腔・肺門リンパ節腫大、慢性甲状腺炎、間質性腎炎など）を合併することがあり全身的疾患である可能性が指摘されてきた²⁾。

近年、IgG4 関連疾患の概念が提唱されている。IgG4 関連疾患とは、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞浸潤の著しい浸潤と繊維化により、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、自己免疫性膵炎はその膵病変であるという考えも提

今回我々は、疾患活動性の一つの指標を病変が及んだ臓器の数に着目し、IgG4 関連疾患における膵病変や膵外病変の数と血中 IgG4 値の関連を検討することを立案し本研究の目的とした。

B. 研究方法

対象は本邦で自己免疫性膵炎の診断基準が初めて設定された2002年以後に、当院にて診断された自己免疫性膵炎48名と膵病変が認められなかったIgG4関連全身硬化性疾患5名の計53例。自己免疫性膵炎の診断は本邦の自己免疫性膵炎診断基準2006、アジア基準もしくはHISORt基準を用いて行われた。

各症例に診断時の病変数と血中 IgG と IgG4 値を検討した。病変が及んだ臓器の

診断は腹部超音波検査、頭頸部・胸部・腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査、内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査 (ERCP)、超音波内視鏡検査 (EUS)、FDG-PETCT/ガリウムシンチを用いて総合的に行った。悪性疾患除外のための組織学的検査としては、ERCP 下細胞診、EUS 下針生検、唾液腺生検、リンパ節生検などが適宜行われた。

(倫理面への配慮)

本研究は当院における個人情報保護の規定に基づき、個々人のプライバシーには十分配慮して行われた。

C. 研究結果

症例背景：今回の対象 53 例中、IDCP 症例は 1 名に認められ、他に診断時の血中 IgG4 値が 135 mg/dl 未満、いわゆる sero-negative な自己免疫性膵炎症例は 6 名に認められた。以下の検討はそれらの症例を除いた IgG4 関連疾患 46 例にて行った。

本研究における対象症例の診断時の臨床背景について表 1 に提示する。

表 1：検討症例の背景

症例総数	46 名
男	33 名
女	13 名
年齢中央値	67 歳 (35 - 84)
自己免疫性膵炎	41 名
膵病変のみ	7 名
膵外病変合併	34 名
膵病変なし	5 名
血中 IgG 値 (平均値±SD)	2127 ±1000 mg/dL
血中 IgG4 値 (平均値±SD)	658±715 mg/dL

病変が及んだ領域：次に病変が及んだ臓器もしくはリンパ節腫大の出現頻度を検討した(表 2)。当科で経験した IgG4 関連

疾患では前述の通り自己免疫性膵炎症例が 89.1%と最も多く認められたが、他に硬化性胆管炎合併例、硬化性唾液腺炎、涙腺偽腫瘍、後腹膜線維症の合併例が多く認められた。リンパ節腫大については肺門・縦隔リンパ節腫大が 47.8%の症例で認められた。本研究ではリンパ節は頸部、肺門・縦隔、腹部と 3 領域に区分し、リンパ節の個数は問わずに検討した。複数の領域に炎症が及ぶ症例も多く、膵臓、硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎と少なくとも 3 領域にわたって炎症が認められた症例は 8 症例に認められた。

表 2：炎症が及んだ臓器と頻度

炎症が及んだ臓器	人数	頻度 (%)
全症例	46	100
膵臓：自己免疫性膵炎	41	89.1
胆管：硬化性胆管炎	22	47.8
唾液腺：硬化性唾液腺炎	17	40.0
涙腺：涙腺偽腫瘍	9	19.6
後腹膜線維症	8	17.4
肺門・縦隔リンパ節	22	47.8
頸部リンパ節	5	10.9
腹部リンパ節	4	8.7
甲状腺：慢性甲状腺炎	1	2.1
肺：間質性肺炎	3	6.5
腎臓：間質性腎炎	5	10.9
胃	1	2.1
脾臓	1	2.1
軟部組織	1	2.1

病変が及んだ領域数と血中 IgG/IgG4 値の関連：診断時に血中 IgG/IgG4 値を測定し、病変が及んだ領域数との関連を以下のグループに分けて検討した(図 1, 2)。
A 群：1 領域のみ (n=7 全て自己免疫性膵炎)

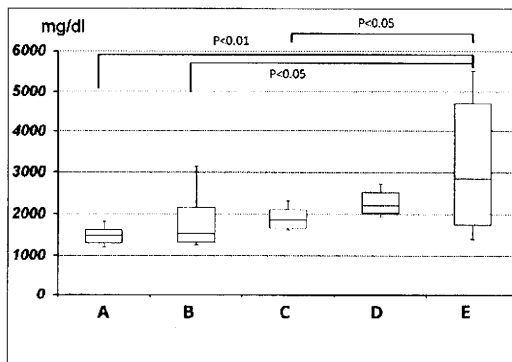
B 群：2 領域 (n=11 例：自己免疫性膵炎 + 硬化性胆管炎、自己免疫性膵炎 + 肺門リンパ節腫大など)

C 群：3 領域 (n=12 例：自己免疫性膵炎 + 硬化性胆管炎 + 後腹膜線維症など)

D 群：4 領域 (n=9 例：硬化性唾液腺炎 + 涙腺偽腫瘍 + 肺門リンパ節腫大 + 間質性肺炎など)

E 群：5 ~ 7 領域 (n=7 例：自己免疫性膵炎 + 硬化性胆管炎 + 硬化性唾液腺炎 + 涙腺偽腫瘍 + 肺門リンパ節腫大など)

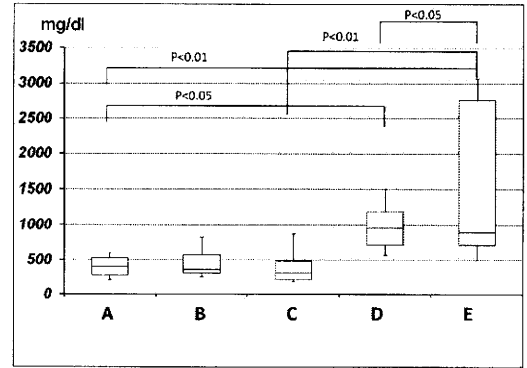
図 1、表 3：病変領域数と血中 IgG 値



群	血中 IgG 値 (mean ± SD : mg/dl)
A	1511 ± 322
B	1888 ± 785
C	2092 ± 764
D	2329 ± 435
E	3259 ± 1905

まず血中 IgG 値について解析した。炎症が及んだ領域数が増えるに従い血中 IgG 値が上昇する傾向が認められ、A 群と E 群、B 群と E 群、C 群と E 群では有意差が認められた。しかし D 群と E 群間では有意差は認められなかった。

図 2：病変領域数と血中 IgG4 値



次に血中 IgG4 値において同様の解析を行った (図 2、表 4)。IgG で認められた傾向と異なり、A - C 群間では有意な上昇を認めなかったが、炎症が及んだ領域数が 4 領域以上で血中 IgG4 値の上昇が認められ、D 群と E 群間にも有意差が認められた。

表 4：病変領域数と血中 IgG4 値

群	血中 IgG4 値 (mean ± SD : mg/dl)
A	399 ± 175
B	470 ± 262
C	470 ± 432
D	986 ± 378
E	1649 ± 1295

更に、病変ごとに血中 IgG4 値との関連について解析した。硬化性唾液腺炎に着目し各群で硬化性唾液腺炎を有した症例数を表 5 に示す。

表 5：有硬化腺唾液腺炎の頻度

群	症例数	有硬化性唾液腺炎数	%
A	7	0	0
B	11	0	0
C	12	3	25.0
D	9	7	77.8
E	7	7	100

硬化性唾液腺炎を有する症例は、他に複数の領域で病変を持つことが判明した。ここで硬化性唾液腺炎を有するか否かで

血中 IgG4 値を比較した (表 6)

表 6: 硬化性唾液腺炎の有無と血中 IgG4 値

硬化性唾液腺炎	症例数	血中 IgG4 値 (mean ± SD : mg/dl)
有	17	1251 ± 950*
無	29	448 ± 305

* P < 0.01

表 6 で示されたように、有意差を持って硬化性唾液腺を有した症例が高い血中 IgG4 値を呈した。他の病変では有意な差を呈したものは認められなかった。

D. 考察

IgG4 関連疾患における血中 IgG4 上昇に関しては、診断的意義のほかに病態活動性の指標や再燃の予測⁵⁾に使えないかという議論がこれまでされてきた。診断の意義について問題点は 3 つあると考えられ、①血中 IgG4 高値は他疾患 (アトピー性皮膚炎、気管支喘息など) にも認められ、本疾患に必ずしも特異的ではないこと⁶⁾。②膵臓癌の症例でも稀に上昇例があり、自己免疫性膵炎との鑑別が必要であること⁶⁾。最近では膵癌と自己免疫性膵炎の併発例が少数だが報告されていること。③自己免疫性膵炎は IgG4 関連疾患の膵病変と考えられてきているが、自己免疫性膵炎には血中 IgG4 が上昇を認めない、いわゆる sero-negative⁷⁾症例や、最近 AIP type 2⁸⁾と称されるようになった IDCP 症例も認められる。今回我々が経験した症例の中にも、6 名の sero-negative 症例が認められた。それらの症例の臨床像は膵腫大・膵管狭細像を呈し、複数の膵外病変を併発し、ステロイドが有効であった点は sero-positive 症例と大きな差異を認めなかった。sero-negative 症例については今後の更なる解析が待たれる。

診断時の血中 IgG4 値が疾患活動性を反映するかどうかについては以下の点を留意する必要がある。①血中 IgG4 値が病変の腫大の程度を反映するか? ②血中 IgG4 値が病変の及んだ臓器・領域の数を反映するか? ③自己免疫性膵炎には自然軽快例が報告されている⁹⁾。その際、血中 IgG4 が低下するスピードと、画像診断上の炎症の改善度に乖離が生じないか?

今回我々は②について当科での経験症例を用いて解析した。血中 IgG 値は炎症が及んだ臓器・領域数が増えるごとに上昇する傾向が示されたが、血中 IgG4 値は A-C 群では有意な上昇は示されなかった。しかし、臓器・領域数が 4 つ以上になると有意な上昇を示した。また硬化性唾液腺炎を有した症例では有意に高値を示し、また複数の他の病変も有することが判明した。硬化性唾液腺炎に特徴的な所見なのか、硬化性唾液腺炎例は他に複数の病変を有することが多く、結果として高値を示したかについては議論を有する。

今回の研究より血中 IgG4 高値の症例は、硬化性唾液腺炎を含む複数の病変を持つことを念頭に、全身検索する必要があることが示唆された。今後、更に多くの症例を検討していく必要がある。

E. 結論

IgG4 関連疾患において、病変が及んだ臓器の数と血中 IgG/IgG4 値は関連しており、診断時の疾患活動性を示す指標となる可能性が示唆された。

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) 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; 38:982-984.

3) Kamisawa T and Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing diseases. J Gastroenterol 2006; 41: 613-625.

4) 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; 38:849-866.

5) Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Setoguchi K, Tsuruta K, Obayashi T, Sasaki T. Serial changes of elevated serum IgG4 levels in IgG4-related systemic disease. Intern Med 2011; 50: 69-75.

6) 岡崎和一、楠田武生、富山尚、内田一茂. 自己免疫性膵炎 臨床診断基準

臨床消化器内科 2010; 25: 1213- 1224

7) Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Tsuruta K, Hishima T, Sasaki T, Itoi T. Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2011; 46: 108-116.

8) Chari ST, Kloppel G, Zhang L,

Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. Pancreas 2011; 10: 664-672.

9) Kubota K, Iida H, Fujisawa T, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, Kirikoshi H, Saito S, Ohshiro H, Kakuta Y, Nakajima A, Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2007; 66: 1142-1151.

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

1) 内田匡彦、伊藤鉄英、五十嵐久人、新名雄介、藤森尚、中村太一、安田幹彦、大野隆真、高柳涼一

「自己免疫性膵炎の臨床像と問題点」

第2回 福岡医学会総会 福岡 2010年1月31日

2) 伊藤鉄英、五十嵐久人、大野隆真。ワークショップ5 自己免疫性膵炎をめぐる新たな展開 「自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病の病態の検討—2005年膵性糖尿病全国疫学調査から」第96回 日本消化器病学会総会 新潟 2010年4月22日—24日

3) 五十嵐久人、大野隆真、伊藤鉄英。パネルディスカッション5 自己免疫性膵炎の治療と予後 「当科における自己免疫性膵炎の長期予後の検討」

第18回 日本消化器関連学会週間 横浜
2010年10月13日—16日

4) 藤森尚、五十嵐久人、伊藤鉄英、
自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別における外科的処置の意義

第18回 日本消化器関連学会週間 横浜
2010年10月13日—16日

5) 新名雄介、伊藤鉄英、中村太一、藤森尚、内田匡彦、大野隆真、五十嵐久人、高柳涼一。

自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病の栄養状態および治療内容の現状。

第18回 日本消化器関連学会週間 横浜
2010年10月13日—16日

6) 下川雄三、肱岡真之、五十嵐久人、内田匡彦、新名雄介、藤森尚、中村太一、大野隆真、伊藤鉄英、高柳涼一、石神康生、清島圭二、門司恵介。

後腹膜線維症の治療後に自己免疫性膵炎を発症した IgG4 関連疾患の2症例

第96回 日本消化器病学会九州支部例会
沖縄 2010年11月12日—13日

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許：該当なし

2. 取得：該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし。

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

耐糖能からみた自己免疫性膵炎の長期予後の検討

研究協力者 平野 賢二 東京大学消化器内科 助教

研究要旨： 自己免疫性膵炎に合併する耐糖能障害がステロイド治療により改善することが知られているが、長期予後については明らかではない。ステロイド治療を行った 47 例を対象に HbA1c の推移と糖尿病の薬物治療の有無を基に、耐糖能の改善・悪化・不変の分類を試みたところ、改善 6 例(13%)、悪化 8 例(17%)、不変 33 例(70%)であった。グルカゴン負荷試験の結果と長期観察後のインスリン使用状況について 20 例で調べると、ステロイド治療前の Δ CPR(グルカゴン負荷前後の血清 CPR 値の差)が 0.6ng/ml 未満の 5 症例でインスリン治療を回避できた症例はなく、一方 Δ CPR が 1ng/ml を超えている 8 症例では全例インスリン治療を必要としなかった。HOMA- β 、HOMA-R の推移を治療前と直近において 16 例で比較したところ、HbA1c は中央値で 5.8→5.9%とほぼ不変であったが、HOMA- β は 43.9→56.0% (P=0.030)、HOMA-R は 1.30→1.78 (P=0.039)と有意差が認められた。ステロイド治療によりインスリン分泌能の改善が長期に認められ、耐糖能を劇的に改善させないまでも悪化防止には有用であった。ただし、治療前のインスリン分泌障害が重度の場合はステロイド治療によっても回復は期待し難いものと考えられる。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎（AIP: autoimmune pancreatitis）における耐糖能障害の長期予後
を明らかにする。

B. 研究方法

AIP に合併する糖尿病はステロイド治療により改善する場合があることが知られているが、AIP における耐糖能の長期予後は実際にはよく知られていない(1-4)。今回、HbA1c の推移と糖尿病の薬物治療の有無を基に、耐糖能の改善・悪化・不変の分類を試みた。また、ステロイド開始時のグルカゴン負荷試験の結果で耐糖能の予後が推測できないかを検討した。また、HOMA- β 、HOMA-R の推移を検討しインスリン分泌能、抵抗性の推移を評価した。

耐糖能の改善・悪化・不変については以下の
ように判定した。すなわち、

1) ステロイド治療開始時に DM の薬物治療（インスリンなしの経口剤）を受けていた患者
改善：

・維持療法移行後に薬物治療不要となりかつ
HbA1c が治療前より低下

・維持療法移行後、経口剤による治療は行っているが HbA1c が 2%以上低下

悪化：

維持療法移行後に、経口剤からインスリンへ切り替え

不変：

上記以外

2) ステロイド治療開始時に DM の薬物治療を受けていない患者、

改善：

薬物治療なしのままで HbA1c の正常化（ \leq 6.2%）あるいは 0.6%以上の低下

悪化：

HbA1c の異常高値化 (>6.2%) あるいは 0.6% 以上の上昇

不変：

上記以外

なお本研究報告書における HbA1c は国際標準方式で表記した (本邦における測定値に 0.4% を加えたもの)。

ステロイド開始時に 20 例でグルカゴン負荷試験がなされており、17 例では治療 1 カ月後にも施行された。グルカゴン負荷試験の結果は Δ CPR (グルカゴン負荷前後の血清 CPR の差) で評価した。ステロイド治療により Δ CPR が治療 1 カ月後に治療前と比較して改善するかをまず調べ、次に治療前の Δ CPR 値と長期経過観察後 (直近) のインスリン使用状況に関連があるかを調べた。

HOMA- β 、HOMA-R の推移は 16 例で比較検討が可能であり、この 16 例について HbA1c、HOMA- β 、HOMA-R の推移を比較した。

C. 研究結果

耐糖能の長期予後は 改善 6 例 (13%)、悪化 8 例 (17%)、不変 33 例 (70%) であった。ステロイド治療開始時に糖尿病の状態にあった 33 人に限ってみても改善 5 例 (15%)、悪化 4 例 (12%)、不変 24 例 (73%) とほぼ同様であった。

ステロイド治療前後のグルカゴン負荷試験 (Δ CPR) の検討では、治療 1 カ月後の Δ CPR は 14/17 例 (82%) で改善が認められた。しかしながら、治療後の Δ CPR が 1.5 ng/ml 以下 (著しいインスリン分泌低下があると判断される基準) の 9 例は全例治療前の Δ CPR が 1 ng/ml 未満であり、一方、治療後の Δ CPR > 1.5 ng/ml の 8 例において 7 例は治療前の Δ CPR が 1 ng/ml 以上であった。

治療前の Δ CPR と長期経過観察後 (平均観察期間 2.5 年) のインスリン使用状況については Δ CPR が 0.6 ng/ml 未満の 5 症例でインスリン治療を回避できた症例はなく、一方 Δ CPR が 1 ng/ml を超えている 8 症例では全例インスリン治療を必要としなかった。 Δ CPR が 0.6 ~ 1 ng/ml の 7 症例については 4 例でインスリン使用、3 例はインスリン不使用でフォローされていた。

HOMA- β 、HOMA-R の推移は 16 例 (平均観察期間 59 カ月) で治療前と直近の比較検討が可能であり、HbA1c は中央値で 5.8 → 5.9% とほぼ不変であったが、HOMA- β は 43.9 → 56.0% (P=0.030)、HOMA-R は 1.30 → 1.78 (P=0.039) と

有意差が認められた (Mann-Whitney 検定)。

D. 考察

ステロイドにより AIP に合併する糖尿病が改善する例があると報告されている (25-64%) (1-4)。一方、AIP 発症以前の糖尿病はステロイドでむしろ悪化する場合が多いことが報告されている (75%) (4)。しかしながら、これまでの論文では糖尿病の改善・不変・悪化の判定基準が明示されておらず、HbA1c の推移で何となく判定されている印象がある。実際、糖尿病の悪化、改善を判定するコンセンサスのある基準は存在しない。具体的な判定基準を明示せずに、糖尿病の改善・悪化を論ずる状況が続くのが好ましくないことは明らかであり、今回、恣意的ながら一定の基準を示したうえで、改善・悪化・不変の率を示した。自験例での改善率 (13%) の従来報告と比較して低いものとなっており、判定基準が厳しい可能性も否定はできないものの、これまでの報告と比べて経過観察期間が長いことが、結果に影響しているものと考えている。なお、非悪化率 (83%) は悪くなく、ステロイド未施行で経過を迫えた自験 21 例で少なくとも 9 例 (43%) は耐糖能悪化を示していることを考慮すれば、ステロイド治療は耐糖能保持に一定の効果はあると言える。

グルカゴン負荷試験は大半の症例で改善 (Δ CPR 上昇) を示すものの、治療前の Δ CPR が低い症例がステロイド治療によって劇的な改善を示すことはなく、治療開始時のインスリン分泌障害の程度が大きいほど、改善効果は小さいというものであった。実際、 Δ CPR 0.6 ng/ml 未満の症例でインスリン治療が不要になった症例はなく、内分泌機能は重度に障害されてしまうと不可逆的に近くなるものと考えられる。現在のステロイド治療の主たる適応は有症状者とされているが、内分泌障害については軽度のうちにステロイド治療を行わないと十分な改善が見込まれず、無症状であっても内分泌障害があるものはステロイド治療の積極的な適応にするべきものと思われる。

HOMA- β は長期経過観察後でも有意差をもってステロイド治療前より改善を示しており、ステロイドによるインスリン分泌能改善効果は長期経過後も保たれていることが明らかにされた。一方、HOMA-R が有意に上昇しており、長期のステロイド投与例ではインスリン抵抗性の増悪も耐糖能に影響しうる可能性があるものと思われる。

E. 結論

AIP に合併した重度の耐糖能障害はステロイド治療を行っても十分な改善は期待できない。内分泌機能保持の観点からはステロイド治療はできる限り早期に行うのが望ましい。

F. 参考文献

- 1) Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, Saisho H, Hirano K, Okamura K, Yanagawa N, Otsuki M; Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases, the Ministry of Health and Welfare of Japan. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas*. 2006;32:244-8.
- 2) Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med*. 2006;45:497-501.
- 3) Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from

a long-term follow-up study. *Pancreatology*. 2005;5:234-8.

- 4) Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, Okazaki K, Takayanagi R, Otsuki M. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2007;42 Suppl 18:50-8.

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

平野賢二、多田稔、小池和彦：自己免疫性膵炎の長期予後の検討。第52回日本消化器病学会大会，横浜，2010年10月。

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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

ステロイド治療による自己免疫性膵炎の膵機能回復機構

研究協力者 洪 繁 名古屋大学消化器内科 助教

研究要旨：ステロイド治療は自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis, AIP)に対する標準治療法である。ステロイド投与により画像上特徴的な膵腫大が改善するが、自己免疫性膵炎に対するステロイドの薬理的、分子的機序についての詳細は不明である。我々は AIP 患者の治療前後の膵外分泌機能と膵組織所見を比較検討することで、自己免疫性膵炎に対するステロイド治療効果の分子機構を解明した。治療前の自己免疫性膵炎では、膵外分泌機能のうち導管細胞機能である重炭酸塩分泌障害と腺房細胞機能である消化酵素分泌機能障害を認めた。ステロイド治療 3 ヶ月後には、重炭酸塩分泌機能と消化酵素分泌機能の両方が改善していた。治療前の AIP 膵組織では、著明な膵組織障害の結果腺房細胞の脱落を認めた。導管細胞の管腔膜に発現し、導管細胞からの重炭酸イオン輸送に関わる膜蛋白である CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) クロライドチャネルは、治療前の AIP 膵組織で導管細胞の管腔膜ではなく細胞質に誤局在していた。治療後の膵では CFTR は導管細胞の管腔膜に発現し、局在は正常化していた。膵臓の前駆細胞マーカーの一つである CD133 は、正常では細い導管細胞管腔膜に発現していた。治療後の膵組織では CD133 は膵の組織再生がえられた部分では発現を認めたが、組織再生の認められない部分では CD133 の発現を認めないことから、CD133 発現導管細胞は膵外分泌細胞の前駆細胞であり、ステロイド治療後の AIP の膵組織再生に関与していることが明らかとなった。以上より、AIP に対するステロイド治療の効果は、画像上膵の腫大が改善することだけではなく、薬理的分子機構として、膵組織の炎症を抑えることで導管細胞の蛋白レベルでの組織修復機構と腺房細胞における細胞レベルでの膵再生分子機構を活性化していることが明らかとなった。

共同研究者

水野伸匡 (研究協力者)

所属

愛知県がんセンター中央病院
消化器内科 医長

自己免疫性膵炎は、IgG4 関連全身硬化性疾患の一部分症である。自己免疫性膵炎の多くは膵腫大による閉塞性黄疸で発症するが、同時にインスリン分泌不全による糖尿病や消化不良による体重減少など内・外分泌機能障害を併発していることが多い(文献1)。自己免疫性膵炎の膵腫大に対してステロイドを投与すると、

A.研究目的

画像上特徴的な膵腫大が改善し、閉塞性黄疸を合併している場合には黄疸が解除される（文献2）。しかし自己免疫性膵炎に対するステロイド治療については、画像的に膵腫大が改善する以上のことは分かっておらず、薬理学的効果は不明である。更に治療によって起こる膵内・外分泌機能の変化や組織学的変化などについても、不明な点が多い。本研究の目的は、自己免疫性膵炎に対するステロイド治療前後の膵機能の変化を解析するとともに、膵の組織学的変化について解析することで、ステロイド治療の薬理学的、分子的機序を明らかにすることを目的とする。

B.研究方法

1992年から2008年までに名古屋大学医学部附属病院及び愛知県がんセンター中央病院を受診した自己免疫性膵炎患者21例を対象とした。自己免疫性膵炎の診断は、自己免疫性膵炎臨床診断基準2006を用いた。患者の膵外分泌機能はセクレチン試験で評価した。セクレチンは2005年まではセクレパン注(エーザイ)100Uを、2006年以降はブタ型合成セクレチンであるSecreflo、またはヒト型合成セクレチンであるChiRhoStim (ChiRhoClin.Inc, USA) 80Uを経静脈的に投与して施行した。膵組織は膵切除標本、または19ゲージtrucut針を用いた超音波内視鏡下膵生検で採取した組織を用いた（文献3）。研究は名古屋大学医学部倫理委員会及び愛知県がんセンター倫理委員会の承認を得ておこなった。自己免疫性膵炎のステロイド治療プロトコールは標準治療に従った。プレドニン30mg/日から開始し、一週間ごとに

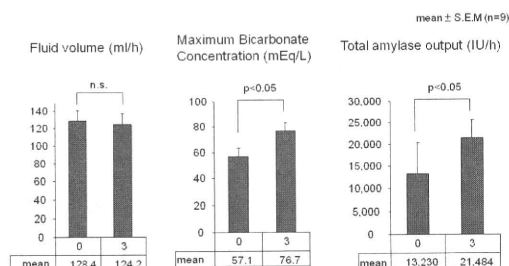
漸減、全観察期間を通じて5mg/日の維持量を継続した（文献4）。

C.研究結果

1.ステロイド治療は自己免疫性膵炎の膵外分泌機能障害を改善する。

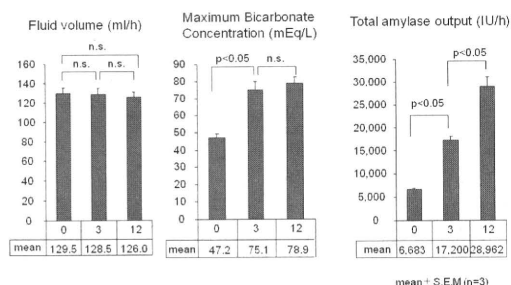
自己免疫性膵炎患者21例の内、治療前の18例の膵外分泌機能をセクレチン試験で評価した。治療前の自己免疫性膵炎では、液量、最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ分泌量はそれぞれ、141.3 51.7 ml/h（正常下限183 ml/h）、63.2 19.4 mEq/L（正常下限80 mEq/L）、27,700 30,000 U/h（正常下限99,000 U/h）であり、3因子ともに顕著に低下していたことから、治療前のAIPでは高度の膵外分泌機能不全を認めることが明らかとなった。治療開始3カ月後にセクレチン試験で膵外分泌機能を再評価した8例では、液量は126.0 41.4 ml/h 117.2 38.7 ml/hと改善を認めなかったが、最高重炭酸塩濃度及びアミラーゼ分泌量はそれぞれ53.3 16.5 mEq/L 72.5 20.5 mEq/L、6,900 6,400 U/h 17,200 8,800 U/hと治療前に比べて著明に改善していた。即ち自己免疫性膵炎に対するステロイド治療により導管細胞機能である重炭酸イオン分泌機能と腺房細胞機能であるアミラーゼ分泌量の両方の機能が改善することが明らかとなった（図1）。

図1、治療前及び治療三ヶ月後の自己免疫性膵炎の膵外分泌機能 (n=9)



治療前、治療開始3カ月後、治療開始12カ月後にセクレチン試験にて膵外分泌機能を評価した3例では(図2)、液量は $129.5 \pm 29.0 \rightarrow 128.5 \pm 30.8 \rightarrow 126.0 \pm 23.5$ ml/h (治療前→治療開始3カ月後→治療開始12カ月後)と変化を認めなかったが、最高重炭酸塩濃度は $47.2 \pm 10.2 \rightarrow 75.1 \pm 24.9 \rightarrow 78.9 \pm 18.7$ mEq/Lと治療開始3カ月までは改善を認めたが、それ以降に更なる改善は認めなかった。アミラーゼ分泌量は、 $6,700 \pm 900 \rightarrow 17,200 \pm 4,200 \rightarrow 28,900 \pm 10,400$ U/hと少なくとも治療開始12カ月後まで膵酵素分泌量の改善を認めた。

図2、自己免疫性膵炎の治療前、治療三ヶ月後、一年後の膵外分泌機能

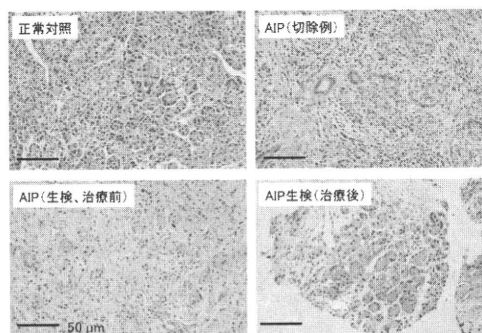


2.ステロイド治療は自己免疫性膵炎を組織学的に改善し、膵腺房細胞が再生する。

治療前の自己免疫性膵炎21例中、手術

または膵生検で膵組織が得られ解析が可能であった19例を組織学的に解析した。治療前のAIP膵組織では、ヘマトキシリン・エオジン(H&E)染色にて著明な炎症細胞浸潤と線維化及び腺房細胞の脱落を認め、組織学的には高度の慢性膵炎膵組織に相当していた(図3)。

図3、ヘマトキシリン・エオジン染色



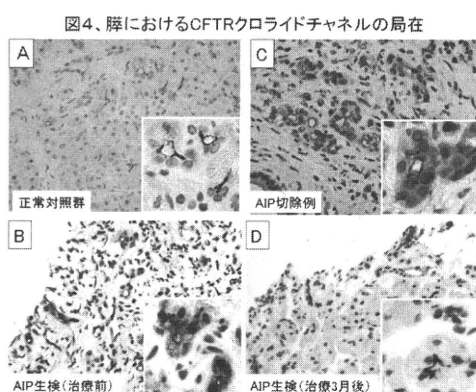
ステロイド治療前後で生検により膵組織を得られた7例では、H&E染色にて炎症細胞浸潤の著明な改善と線維化面積の減少、消化酵素を分泌する腺房細胞の高度な再生を認めた。ステロイド治療後に炎症細胞浸潤が減少し、線維化免疫の減少を認めることが、治療後に画像上膵腫大が消失することに相当していると考えられた。H&E染色ではステロイド治療に関わらず導管細胞に形態学的な変化は認められなかった。

3.自己免疫性膵炎では、膵導管細胞に発現するCFTRクロライドチャンネルが細胞質に誤局在する。

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)クロライドチャンネルは、ヒトの常染色体劣性遺伝性疾患であるのう胞線維症の疾患原因遺伝子

である（文献5）。CFTR クロライドチャンネルは細い腭導管細胞の管腔膜に発現し、そこで陰イオンを選択的に通すチャンネルを形成している。腭導管細胞は CFTR チャンネルを通してクロライドイオンを導管の管腔側に分泌することで間接的に導管細胞での重炭酸イオン分泌機能を担っており、この重炭酸イオン分泌機能が導管細胞を通じた水輸送の駆動力となっている（文献6）。

AIP 患者では、セクレチン試験で腭液中最高重炭酸塩濃度の著明な低下を認めたことから、我々は AIP 患者では腭導管細胞管腔膜において重炭酸イオン分泌機能の中心的蛋白である CFTR 蛋白の発現変化を認めるという仮説を立て、AIP 患者の腭組織を、抗 CFTR 抗体を用いた免疫組織化学染色で検討した。その結果、健常コントロールでは CFTR は細い腭導管細胞の管腔膜に発現しているが、AIP では管腔膜での発現が低下し、細胞質に免疫活性を認めることから、本来細胞膜にのみ局在する CFTR が炎症の結果、大部分導管細胞管腔膜に誤局在していた（図4）。



即ち、AIP では導管細胞の管腔膜で重炭酸イオン輸送を担っている CFTR が細胞

質に誤局在し、細胞膜上での発現量が減少することから腭液中への重炭酸イオン分泌が障害される分子機構が明らかとなった。

4.ステロイド治療は CFTR クロライドチャンネルの細胞質内誤局在を改善し、CFTR の局在は管腔膜側細胞膜に正常化する。

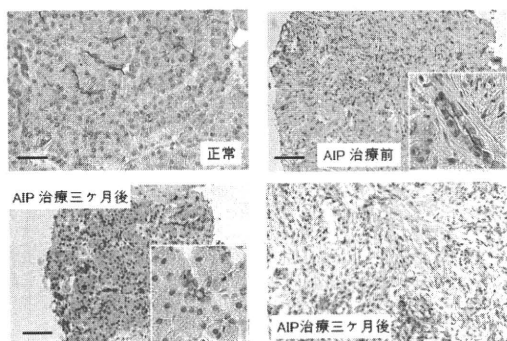
治療前の AIP では CFTR クロライドチャンネルが細胞質に誤局在し、細胞膜に局在できないことが腭液中への重炭酸イオン分泌機能不全の原因と考えられる。治療後の AIP 患者では、腭液中の最高重炭酸塩濃度が改善する。以上よりステロイド治療の導管細胞に対する効果は、AIP の導管細胞での炎症を抑える事で CFTR などの膜蛋白の局在を改善し、その結果機能的な改善が得られている可能性が考えられた。そこで我々は治療後の腭生検組織においても抗 CFTR 抗体を用いた免疫組織化学染色法で CFTR クロライドチャンネルの細胞内局在について検討を行った。その結果、ステロイド治療後の腭導管細胞では治療前の導管細胞と違い、CFTR クロライドチャンネルは細胞質ではなく、管腔膜側細胞膜に局在が正常化していることが明らかとなった（図4D）。即ち、CFTR クロライドチャンネルの細胞内局在の正常化が腭液中への重炭酸塩分泌機能改善の分子機構であることが明らかとなった。

5.治療前後の自己免疫性腭炎腭組織における導管細胞の前駆細胞マーカーCD133の発現と組織内局在

ステロイド治療後の AIP 腭組織では、

炎症細胞浸潤の改善や線維化の改善と共に、腺房細胞の著明な再生を認めることが明らかとなった(図3)。ヒト及び動物の膵の再生分子機構として、他の再生する臓器と同じく膵臓でも臓器の維持、細胞の更新のために幹・前駆細胞が存在していると考えられている(文献7)。これらの幹・前駆細胞の候補として、膵導管細胞に存在するCD133(prominin-1)陽性細胞が同定されている(文献8)。そこで、ステロイド治療前後のAIP膵組織を用いてCD133の発現及び細胞内局在を検討することで、CD133陽性導管細胞が膵組織再生に関わっているかどうかについて検討を行った(図5)。

図5、AIPにおけるCD133の局在



健常膵ではCD133に対する免疫活性は、CFTRクロライドチャネルと同じく細い導管細胞の管腔膜に認められた。治療前のAIP膵組織では、腺房細胞の脱落の結果細い導管細胞が消失していたが、中等度の太さの小葉間膵管に相当する導管細胞の管腔膜にCD133の免疫活性を認めた。ステロイド治療後のAIP膵組織では、腺房細胞の再生を認める領域では細い導管細胞を認め、管腔膜にCD133に対する免疫活性を認めたが、膵腺房細胞の再生を認めず、膵線維化が改善していない領域では、

細い導管細胞を認めずCD133免疫活性も認めなかった。以上よりステロイド治療後の膵組織再生においては、導管に存在するCD133陽性の幹・前駆細胞から細胞が分化している可能性が考えられた。

D. 考察

AIPは、発症に自己免疫的機序の関与が疑われる原因不明の膵の慢性炎症性疾患である。AIPは血清IgG4値が高値であることが多く、他のIgG4関連全身硬化性疾患の一部分症であると考えられている。典型例では、発症時に膵全体がびまん性に腫大しており、CTや超音波検査でソーセージ様と言われる特徴的な膵腫大像を呈する。膵部胆管の狭窄や硬化性胆管炎による閉塞性黄疸で発症することが多いため、ステロイドによる抗炎症療法を導入し閉塞性黄疸の解除を目標に治療を行うことが多い。しかし、閉塞性黄疸を合併していないAIPに対しては、ステロイド治療の薬理的、分子的作用機序が全く解明されていないため、黄疸を合併していないAIPに何故ステロイド治療を行うのか、根拠があいまいなまま経験的な治療が行われている。

我々はAIPに対するステロイド治療の薬理的機序を分子レベルで解明するために、ステロイド治療導入前後のAIP患者の膵外分泌機能を、セクレチン試験を用いた直接外分泌検査法で詳細に検討するとともに、膵生検を行うことでステロイド治療前後の膵組織を組織学的に検討した。その結果、AIPに対するステロイド治療には

1、炎症細胞浸潤と線維化を減少させることで、画像上膵の腫大が消失する。

2、導管細胞の管腔膜に発現し導管細胞の重炭酸イオン輸送に重要な役割を果たしている CFTR クロライドチャネルが、治療前の膵では細胞質に誤局在しているが、治療後には管腔膜に局在が正常化することが、膵外分泌機能のうち最高重炭酸塩濃度が改善する分子機構である

3、治療前には脱落消失している腺房細胞が、治療後には島状に再生しているが、膵組織の再生には CD133 陽性導管細胞の関与が疑われる

などの薬理学的効果があることが、分子レベルで明らかになった。

E. 結論

自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の詳細な薬理学的、分子的機序が明らかとなった。自己免疫性膵炎ではステロイド治療により膵機能が改善することから、AIP 患者に対するステロイド治療の意義は膵の腫大が改善し閉塞性黄疸が解除されることだけではなく、抗炎症療法による膵組織再生及び機能的回復が治療の目標であることが明らかとなった。本研究の結果、膵導管細胞機能の回復には 3 カ月間という比較的短期間で達成されるが、消化酵素分泌機能回復については少なくとも 1 年以上の長期ステロイド治療が必要であることが明らかとなった。

F. 参考文献

1. 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(3):249-65.

2. Nishino T, Toki F, Oyama H, Oi I, Kobayashi M, Takasaki K, Shiratori K. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2005;30(1):76-82.

3. Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, Sawaki A, Hoki N, Hara K, Takagi T, Ko SB, Yatabe Y, Goto H, Yamao K. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol.* 2009; 44(7): 742-50.

4. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009; 58(11): 1504-7.

5. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: