

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 関連全身性疾患に関する疾患感受性遺伝子検索と前向き研究

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病因については、未だ明らかになっていない。そこで今回我々は疾患感受性遺伝子の検索を行うために、ネットワーク構築と検体の収集を行った。

### 共同研究者

内田一茂、木梨達雄、松田文彦

### 所属

関西医科大学内科学第三講座

関西医科大学分子遺伝学講座

京都大学ゲノム医学センター

### A. 研究目的

IgG4 関連全身性疾患は、病因・病態については未だ不明である。今回我々は、その病因を探るべく疾患感受性遺伝子検索と症例の前向き登録について、ネットワーク構築をすることとした。

### B. 研究方法

各施設の症例についてその臨床データを登録すると共に、遺伝子解析を行うこととした。遺伝子解析については関西医科大学分子遺伝学教室にて LAPL/Mst-1 のメチレーションを始めとするエピジェネティクスを、京都大学ゲノム医学センターにて網羅的ゲノム関連解析 (GWAS) を行う予定である。

(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

研究班に参加している施設の症例について症

例登録し遺伝子検索するべく、関西医科大学倫理審査委員会へ書類を提出し倫理委員会の承認を得て、各大学での倫理審査の承認も得た。既に関西医科大学 33 例、愛知がんセンター 26 例、名古屋大学 17 例、都立駒込病院 8 例、東京大学 20 例、藤田保健衛生大学 5 例、金沢医科大学 2 例、鹿児島大学 2 例、合計 113 例の症例を登録し DNA を抽出した。

また各施設の検体については、回収・DNA の抽出については SRL を通じて行うよう契約をしている。

### D. 考察

今後、メチレーションに関しては解析を開始しておりゲノムワイド解析についても行う予定である。

### E. 結論

IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析を開始した。

### 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

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Umehara H, et al., "Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD)", *Modern Rheumatology* (in press)
- 2) Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Webster GJ. Endoscopic Retrograde Cholangiography Does Not Reliably Distinguish IgG4-Associated Cholangitis From Primary Sclerosing Cholangitis or Cholangiocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology*.2011; 9(9):800-803,e2
- 3) Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011; 41(2):126-138
- 4) Okazaki K, Uchida K. Immunological aspects of IgG4-related disease. *Current immunology reviews*. 2011; 7(2):204-211.
- 5) Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*. 2011;46(5):696-704.
- 6) Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Journal of gastroenterology*. 2011; 46(3):277-288.
- 7) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern Rheumatology*. 2011; DOI:10.1007/s10165-011-0508-6.
- 8) Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, J M Webster G, Kim MH, Enders F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, Okazaki K, Pearson RK, Pereira SP, Petersen BT, Read S, Sah RP, Sandanayake NS, Takahashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: An international multicentre study. *Gut*. 2011; 60(5):666-670.
- 9) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of Inducible Costimulator- and Interleukin 10-Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas*. 2011;40(7):1120-1130.
- 10) Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloepfel G, Go VL. Clinical Profile of Autoimmune Pancreatitis and Its Histological Subtypes: An International Multicenter Survey. *Pancreas* 2011; 40(6):809-814
- 11) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3):352-358.
- 12) Kamisawa T, Kim M-H, Liao W-C, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB, Lee KT, Wang H-P, Lee T-C, Choudhuri G. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on asian diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011; 40(2):200-205.
- 13) Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2011; 40(1):95-102
- 14) 岡崎和一. IgG4関連疾患. *BIO Clinica*. 2011; 26(11):1049-1055.
- 15) 岡崎和一, 内田一茂, 福井由里, 池浦司. IgG4測定方法と正常値、診断的意義 *Modern Media*. 2011; 57(5):146-149
- 16) 岡崎和一 自己免疫性膵炎治療の進歩. *クリ*

ニシアン 2011;58(601):994-1000

- 17) 岡崎和一 膵臓疾患の診療ガイドライン 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009 日本臨床. (別冊 膵臓症候群):469-480
- 18) 岡崎和一, 中島淳, 岸本真房, 栗島亜希子, 内田一茂 各論 自己免疫性膵炎 臨床検査 2011; 55(8):753-761
- 19) 岡崎和一 IgG4関連疾患 日本内科学会雑誌 2011; 100(9):2667-2675

## 2. 学会発表

### 国際学会

- 1) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
- 2) Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
- 3) Kazuichi Okazaki, Kimi Sumimoto, Tsukasa Ikeura, Kazushige Uchida, Makoto Takaoka. HOW to recognize the mimickers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asian- Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association 2011/09. Jeju, Korea
- 4) Shinji Nakayama, Akiyoshi Nishio, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011 2011/05 Chicago, USA.
- 5) Takeo Kusuda, Kazushige Uchida, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011 2011/05 Chicago, USA
- 6) K Uchida, T Kusuda, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki Possible role of ICOS positive and IL-10 producing regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Indian Pancreas Club Kochi, Kerala, India 2011/02

### 国内学会

- 1) 楠田武生、内田一茂、三好秀明、福井由理、小藪雅紀、深田憲将、坂口雄沢、吉田勝紀、福井寿朗、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、西尾彰功、岡崎和一. 自己免疫性膵炎(AIP)における IL-10 と ICOS 陽性制御性 T 細胞に関する検討. 第 21 回日本サイトメトリー学会. 2011/06. 京都
- 2) Kazuichi Okazaki, Hisanori Umehara. Concept of IgG4-related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. 第 20 回日本シェーグレン症候群学会 2011/09 金沢市
- 3) 内田一茂、小藪雅紀、岡崎和一 IgG4 関連疾患としての肝胆膵病変における制御性 T 細胞と IgG4 陽性形質細胞の検討 第 97 回日本消化器病学会総会 2011/05 東京
- 4) 内田一茂、岡崎和一 パネルディスカッション 自験例よりみた自己免疫性膵炎の診断に関する検討 第 42 回日本膵臓学会大会 2011/07 弘前市
- 5) 岡崎 和一、内田一茂 IgG4 関連疾患としての肝胆膵病変における制御性 T 細胞と IgG4 陽性形質細胞の検討 JDDW2011 2011/10 福岡市
- 6) 内田一茂、西尾彰功、岡崎 和一 IgG4 関連疾患における IgG4 陽性細胞と制御性 T 細胞に関する検討 第 48 回日本消化器免疫学会総会 2011/07 金沢市

### I. 知的所有権の取得状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

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臨床診断基準に関する研究

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：平成 22 年度に報告した臨床診断基準（案）Ver.1 に関する検討課題を中心として意見交換を重ね、第 43 回日本胆道学会学術集会において公聴会を開催した後、日本胆道学会ホームページ上で広くパブリックコメントを募集した。その結果、「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」を完成することができた。数多くの IgG4 関連硬化性胆管炎症例を経験してきた専門医で結成されたワーキンググループであればこそ作成することができた実用的な診断基準であると考えている。今回作成した臨床診断基準の妥当性を検証する意味において、今後この臨床診断基準を用いた前向き研究が望まれる。

### 共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）、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（関西医科大学内科学第三講座）、平野賢二（東京大学大学院消化器内科学）、吉田 仁（昭和大学内科学講座消化器内科学）、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（国立長寿医療研究センター・消化機能診療科）、水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）、濱野英明（信州大学医学部附属病院医療情報部）、菅野 敦（東北大学大学院消化器病態学）、能登原憲司（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）

道学会と協力して本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を結成した。そして、IgG4 関連硬化性胆管炎の病態や臨床像を明らかにするとともに、原発性硬化性胆管炎や膵癌、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の策定を開始した。

平成 22 年 10 月 14 日上記ワーキンググループによる委員会を開催し、たたき台として作成した臨床診断基準（案）Ver.1 について意見交換を行った。その結果、今後の検討課題が明らかとなり、その内容を平成 22 年度の分担研究報告書において報告した。今年度は、平成 22 年度に明らかとなった検討課題を中心として各委員による意見交換を重ね、「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」の完成を目指した。

### A. 研究目的

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<sup>1)</sup>。そこで 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班は、難治性の肝胆道疾患に関する調査研究班および日本胆

### B. 研究方法

ワーキンググループ間の電子メールによる意見交換の後、平成 23 年 2 月 1 日に第 2 回の委員会を行い臨床診断基準（案）Ver.2 を策定した。その後さらに議論を重ね、平成 23 年 8 月 2 日の第 3 回委員会において臨床診断基準(案)Ver.3 を作成した。

そして平成 23 年 9 月 17 日宮崎で開催さ

れた第 43 回日本胆道学会学術集会において公聴会を開催した後、平成 23 年 10 月 5 日～11 月 4 日の間日本胆道学会ホームページ上で広くパブリックコメントを募集した。その結果、「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」を完成することができた。

(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

本臨床診断基準では、まず疾患概念を明確にし、次に診断項目として 1) 胆管の特徴的な画像所見、2) 高 IgG4 血症、3) 胆管外の IgG4 関連合併症の存在、4) 胆管壁の病理組織学的所見の 4 つの項目を掲げ、これらの組み合わせにより診断することを示した。また、代表的な胆管像を具体的にシェーマで表し、各タイプの胆管像を示す症例において、鑑別すべき疾患と追加すべき検査を明記した。さらに、ステロイドによる治療効果をオプションの項目として採用し、実際に臨床現場で有用な診断基準になるよう心がけた。その結果、以下に示す臨床診断基準を完成することができた。

#### 1. 疾患概念

IgG4 関連硬化性胆管炎とは、血中 IgG4 値の上昇、病変局所の線維化と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤などを特徴とする原因不明の硬化性胆管炎である。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の男性に好発し、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、画像所見などの改善を認めるが、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. 臨床診断基準

##### A. 診断項目

1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは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、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。

4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。

① 高度なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化

② 強拡大視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤

③ 花筵状線維化(storiform fibrosis)

④ 閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

オプション：ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法

(Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA) を含む精密検査のできる専門施設においては、胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

##### B. 診断

- I. 確診 : 1 + 3、1 + 2 + 4①②、  
4①②③、4①②④
- II. 準確診 : 1 + 2 + オプション
- III. 疑診 : 1 + 2

ただし、胆管癌や膵癌などの悪性疾患、原発性硬化性胆管炎や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。診断基準を満たさないが、臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合、安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。

### 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 や経皮鏡肝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 (stricture of lower common bile duct) を伴うが、胆管壁の肥厚と、膵の炎症と浮腫による影響の両方を加味して評価する必要がある。本症では、比較的長い狭窄とその上流の単純拡張

(dilation after confluent stricture) が特徴的であり、原発性硬化性胆管炎に特徴的な長さ 1-2mm の短い帯状狭窄 (band-like stricture)、狭窄と拡張を交互に繰り返す数珠状所見 (beaded appearance)、剪定したように肝内胆管分枝が減少している剪定状所見 (pruned-tree appearance)、憩室様突出 (diverticulum-like outpouching) を認めることは少ない<sup>2, 3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

Type 1 は下部胆管のみに狭窄をきたし、膵癌や慢性膵炎による締め付けまたは下部

胆管癌との鑑別を要する。管腔内超音波検査 (Intraductal ultrasonography, IDUS)、EUS-FNA、細胞診、胆管生検などにより鑑別診断を行う必要がある。

Type 2 は下部胆管のみならず、肝内胆管に狭窄が多発し、原発性硬化性胆管炎との鑑別を要する。Type 2 はさらに上流胆管の単純拡張を伴う a と、肝内末梢胆管への強い炎症細胞浸潤により拡張を伴わない b に分類される。

Type 3 は下部胆管と肝門部胆管に狭窄をきたし、Type 4 では肝門部胆管のみに狭窄が認められ、いずれも胆管癌との鑑別を要する。超音波内視鏡検査 (Endoscopic ultrasonography, EUS)、IDUS、細胞診、胆管生検などにより鑑別を行う。

なお、少数ながら上記 4 つの型に分類されない胆管像を呈する症例も存在し、今後検討していく必要がある。

##### (2)胆管壁肥厚像

腹部超音波検査(US)<sup>5)</sup>、腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査、EUS、IDUS<sup>6)</sup> 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、時には胆嚢壁にも広範に同様の肥厚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 (測定方法: ネフェロメトリー法)<sup>7)</sup>。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

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<sup>8)</sup>。時に、左右対称性の硬化性涙腺・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<sup>9、10)</sup>。硬化性涙腺・唾液腺炎は原則的には左右対称性とするが、病理組織学的に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎と診断されている場合は、片側性のものも含む。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<sup>11)</sup>。

#### 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。

一般的に、細胞診は胆管癌との鑑別に用いられる。経乳頭的胆管生検も胆管癌を除外するために施行されるが、通常 IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な花筵状線維化や閉塞性静脈炎などの病理像を得ることは難しい。また、肝内の胆管に狭窄を認める症例では肝生検が診断に有効なことがある。

#### 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

#### 6) オプション：ステロイド治療の効果

画像で評価可能な病変が対象であり、臨床症状や血液検査は評価の対象としない。

胆管病変を含め、膵、涙腺、唾液腺、後腹膜などの胆管外病変でも組織診が難しいことがあるが、できる限り病理組織を採取するよう努力し、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。

ステロイド治療を行うときは、必ずその反応性を確認することが必要である。ステロイド治療の経過から腫瘍性病変が否定できない場合、膵胆道悪性腫瘍を念頭においた再評価を行う必要がある。また、一部の悪性腫瘍性病変でもステロイド投与により改善することがあるので注意を要する。

#### 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に、ステロイドによる治療効果をオプションの項目として採用した。しかし、画像で評価可能な病変のみを対象とし、必ずその反応性を画像診断により確認することが必要である。

#### E. 結論

原発性硬化性胆管炎や膵癌、胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別を念頭に置いた

「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」を作成した。数多くの IgG4 関連硬化性胆管炎症例を経験してきた専門医で結成されたワーキンググループであればこそ作成することができた実用的な診断基準であると考えている。今回作成した臨床診断基準の妥当性を検証する意味において、今後この臨床診断基準を用いた前向き研究が

望まれる。

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) 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.
- 3) 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.
- 4) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006;32:229.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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;18:154-61.

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

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

自己免疫性膵炎患者の主乳頭、胃粘膜、大腸粘膜における

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 5 例の切除した膵頭部、3 例の内視鏡的に生検した主乳頭、5 例の切除した胃と 3 例の生検した大腸粘膜のパラフィン切片から主乳頭部、胃粘膜、大腸粘膜を microdissection し、K-ras 遺伝子変異の有無を検索した。高度の K-ras 遺伝子変異を自己免疫性膵炎の主乳頭 8 例中 4 例（変異型は全て GAT）、胃粘膜 4 例中 2 例（全て AGT）、大腸粘膜 3 例中 2 例（全て GAT）に認めた。主乳頭と大腸粘膜では、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。

**共同研究者**

田畑拓久、原 精一、来間佐和子、千葉和朗、小泉理美

所属

東京都立駒込病院内科

**A. 研究目的**

我々は、自己免疫性膵炎患者の膵臓、胆管、胆嚢に高率に K-ras 遺伝子変異が認められることを報告した<sup>1)</sup>。自己免疫性膵炎患者の主乳頭や消化管にはしばしば多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める<sup>2,3)</sup>。今回、自己免疫性膵炎患者の主乳頭、胃粘膜と大腸粘膜における 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 5 例の切除した膵頭部、3

例の内視鏡的に生検した主乳頭、4 例の切除した胃と、3 例の生検した大腸粘膜のパラフィン切片から主乳頭部、胃粘膜、大腸粘膜を 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<sup>4)</sup>にて検索した。さらに、それぞれの切片において、抗 IgG4、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**

自己免疫性膵炎患者の主乳頭 8 例中 4 例で高度 (2+~3+) の K-ras 遺伝子変異

を認め、変異型は全て GAT であった (図 1)。胃粘膜では 4 例中 2 例に高度の K-ras 遺伝子変異を認め、変異型は AGT であった (図 2)。大腸粘膜では 3 例中 2 例に高度の K-ras 遺伝子変異を認め、変異型は GAT であった (図 3)。顕微鏡レベルでは、主乳頭、胃粘膜、大腸粘膜に明らかな異常所見は認められなかった。高度の K-ras 遺伝子変異を認めた主乳頭と大腸粘膜では、多数の IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性細胞の浸潤を認めた。

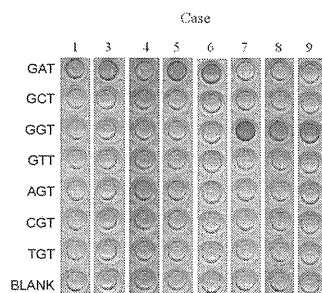


図1. 自己免疫性膵炎患者の主乳頭におけるK-ras遺伝子変異の判定的解析を示すmicrowell plate

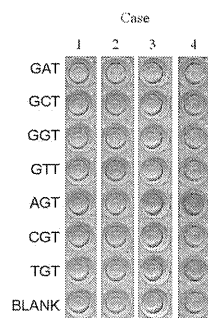


図2. 自己免疫性膵炎患者の胃粘膜におけるK-ras遺伝子変異の判定的解析を示すmicrowell plate

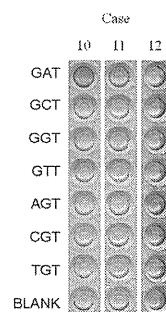


図3. 自己免疫性膵炎患者の大腸粘膜におけるK-ras遺伝子変異の判定的解析を示すmicrowell plate

#### D. 考察

近年自己免疫性膵炎に膵臓癌が合併する報告が散見される<sup>5)</sup>。我々の以前に行った検討<sup>1)</sup>では、高度の K-ras 遺伝子変異が自己免疫性膵炎患者の膵臓で 100%に、総胆管で 67%、胆嚢で 57%に認められ、さらに 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。自己免疫性膵炎患者の主乳頭、胃粘膜、大腸粘膜にもしばしば多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めることより<sup>2,3)</sup>、今回自己免疫性膵炎患者の主乳頭、胃粘膜、大腸粘膜における K-ras 遺伝子変異の有無を検索したところ、それぞれ 50%、50%、67%の頻度で高度の K-ras 遺伝子変異の発現を認めた。主乳頭における変異型は膵臓で認められ膵臓癌で高頻度に出現する GAT であった。主乳頭の変化は、膵臓と連続しているためと思われる。一方、胃粘膜に認められた変異型は、胃癌で高頻度に見られる AGT であった。これらの K-ras 遺伝子変異の出現の機序や臨床的意義は不明である。しかし主乳頭、胃粘膜、大腸粘膜に異型がなく、主乳頭と大腸粘膜では多数の IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性細胞の浸潤を認めた例で高度の K-ras 遺

伝子変異を認めたことより、K-ras 遺伝子変異の発現には、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が関与している可能性ある。

#### E. 結論

自己免疫性膵炎の主乳頭、胃粘膜、大腸粘膜には高度の K-ras 遺伝子変異が高頻度に認められた。その出現の機序や臨床的意義は、今後の課題である。

#### F. 参考文献

- 1) Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A, et al. Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct, and the gallbladder in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 890-5.
- 2) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-4.
- 3) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Gastrointestinal findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Endoscopy* 2005; 37: 1127-30.

4) 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.

5) 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.

#### 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) 神澤輝実、原 精一、宅間健介、田畑拓久、稲葉良彦、江川直人。自己免疫性膵炎患者の膵胆道、消化管における K-ras 遺伝子変異の有無の検索。第 41 回日本膵臓学会大会、弘前、2011 年 7 月

#### 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 東北大学大学院 消化器病態学分野 教授

研究要旨：22gauge (G) 針を用いた超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診・組織診 (EUS-FNA) による自己免疫性膵炎 (AIP) の病理組織学的診断能を検討した。AIP と膵癌の鑑別診断に関して検討したところ、感度 94.8%、特異度 100%、正診率 95.6% で診断可能であった。次に AIP 症例 26 例を対象として、AIP の病理組織学的診断能について検討した。26 例中 HPF を 10 視野以上確保出来た症例は 21 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 13.8 個/HPF で 10 個/HPF を超える症例は 10 例のみであった。また、閉塞性静脈炎も 11 例 (42%) 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。ICDC の組織診断項目に照らし合わせ検討した結果、Level 1 である 4 項目中 3 項目以上陽性症例は 26 例中 15 例、Level 2 である 4 項目 2 項目陽性は 6 例であり、26 例中 21 例 (81%) が ICDC の組織診断で LPSP と診断することが出来た。また、1 例で GEL も確認でき、画像所見と合わせて Type 2 AIP と診断出来た。本検討では、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、十分評価可能であり、AIP の組織診断が core biopsy 以外でも出来る可能性を示唆した。EUS-FNA で AIP の組織診断が出来ることは、AIP の病態解明に大きく寄与すると考えられた。

共同研究者

菅野 敦<sup>1)</sup> 濱田 晋<sup>1)</sup> 石田和之<sup>2)</sup>  
能登原憲司<sup>3)</sup>

所属 1) 東北大学 消化器内科

2) 東北大学 病理部

3) 倉敷中央病院 病理診断科

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (AIP) は、1995 年に Yoshida らが世界に先駆け日本から提唱した疾患概念である<sup>(1)</sup>。AIP の報告例が増加し、その病理学的特徴も明らかにされてきた。AIP の病理組織学的特徴は、Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

(LPSP)<sup>(2)</sup> と Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) の二つに大別される<sup>(3)</sup>。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、発症の男女差はなく、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、その臨床像は不明な点が多い。LPSP と IDCP は病理組織学的所見を表す言葉であり、臨床像を示す用語ではないことから、2009 年に Honolulu で開かれた米国膵臓学会と日本膵臓学会の Joint Meeting で、病理組織学的に LPSP の所見を示す AIP を Type 1, IDCP の所見を示す AIP を Type 2

とし、Honolulu Consensus として発表された<sup>(4)(5)</sup>。翌 2010 年、国際膵臓学会と日本膵臓学会の Joint Meeting が開催され、Honolulu Consensus を元に AIP 国際コンセンサス診断基準 (International Consensus Diagnostic Criteria(ICDC)) について討論され、後に公表された<sup>(6)</sup>。今後、ICDC 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(EUS-FNA)の普及はめざましく、2010 年に EUS-FNA が保険収載になったこともあり、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多くは 22G と細いため、AIP の診断には適さないとされる<sup>(7)</sup>。19G 穿刺針<sup>(8)</sup>や EUS-Trucut biopsy (以下 EUS-TCB)<sup>(9)(10)(11)</sup>の報告もあるが、どちらも 22G と比較して穿刺手技が難しく、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 診断能を検討し、ICDC の組織診断の項目と照らし合わせ AIP 診断の可能性について検討した。

## B. 研究方法

2008 年 1 月から 2011 年 9 月まで EUS-FNA を施行した 274 例(膵癌 153 例、AIP26 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 を主に使用した。1 例のみ COOK 社製 19G Trucut 針を用いた。AIP の組織診断の意義は、膵癌の鑑別と、AIP 自体の病理組織学的診断の二つであ

る。本研究も、この 2 項目を中心に検討した。

### 1. AIP と膵癌の鑑別

EUS-FNA を施行した膵癌患者 153 例を対象とした。良性の対照として EUS-FNA を施行した AIP26 例を対象とした。22G で穿刺した症例は 25 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 か Asian Criteria を満たしたものとした。細胞診における悪性を Class IV 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. AIP の病理組織学的診断能の検討

#### 2-1 組織標本

(a) 組織採取状況：一般的に病理組織を検討する際、400 倍で観察した高倍率視野(high power field: HPF)で何個の陽性細胞が存在するかを数える事が多い。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 数視野で陽性細胞数を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。

(b) IgG4 陽性形質細胞：HPF 中の IgG4 陽性形質細胞数を数え、HPF10 視野毎の平均を計算した (/HPF 平均)。

(c) CD38 陽性形質細胞：IgG4 陽性形質細胞の割合を示す場合に、IgG 陽性形質細胞に対する IgG4 陽性形質細胞数の割合を基準とすることが多い<sup>(12)</sup>。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 (/HPF 平均)、IgG4/CD38 の比を計算した。

- (d) 閉塞性静脈炎：閉塞性静脈炎の有無を Elastica-Masson 染色にて検討した。
- (e) Storiform fibrosis：Storiform fibrosis の有無を検討した。
- (f) Granulocyte epithelial lesion(GEL)：GEL の有無を検討した。

## 2-2 ICDC の組織診断項目との対比：

上記結果と ICDC の組織診断項目を対比させた。具体的に、ICDC における病理組織の項目である (1) リンパ球・形質細胞浸潤、(2) 閉塞性静脈炎、(3) Storiform fibrosis、(4) IgG4 陽性形質細胞浸潤 > 10 細胞/HPF の 4 項目中 3 項目以上を認めたものを Level 1、2 項目を Level 2 とし、その陽性率を検討した。

### (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 153 例中膵癌と診断できたものは 145 例、出来なかったものが 8 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 94.8%、特異度 100%、正診率 95.6%であっ

た。膵癌と診断できなかつた症例は、腫瘍近傍に嚢胞を認めるなど穿刺困難症例が多かった。

### 2-1 組織標本

#### (a) 組織採取状況

HPF10 視野以上確保できた症例は 25 例中 20 例 (80%) であった。HPF10 視野以上確保できなかつた症例は 5 例で、7 視野 1 例、6 視野 1 例、5 視野 1 例、4 視野 1 例であった。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 の症例も検討に含めた。

#### (b) IgG4 陽性形質細胞

IgG4 陽性形質細胞数の平均は  $13.8 \pm 18.4$ /HPF であった。LPSP の基準として IgG4 陽性形質細胞が HPF 内に 10 個より多く存在することとされるが、この基準を満たした症例は 10 例のみであった。

#### (c) CD38 陽性形質細胞

CD38 陽性形質細胞数の平均は  $58.2 \pm 33.3$ /HPF 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  $0.26 \pm 0.31$  であった。IgG4 関連疾患の診断基準では  $IgG4/IgG > 0.4^{(12)}$  が基準とされるが、IgG4/CD38 が 0.4 を超えた症例は 4 例 (15%) のみであった。

#### (d) 閉塞性静脈炎 (図 1)

閉塞性静脈炎は 5 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 4 例であった。静脈と併走する動脈の存在を確認出来ないが閉塞性静脈炎が疑われる症例を 6 例認めた。疑い症例まで含めると、閉塞性静脈炎の症例は 26 例中 11 例 (42%)



に認めた。

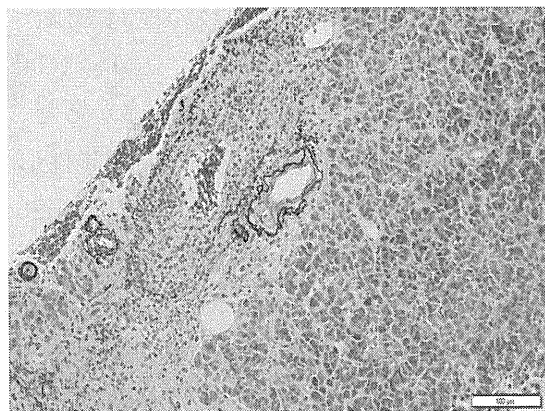


図 1: 閉塞性静脈炎 (Elastica-Masson 染色)

(e) Storiform fibrosis (図 2)

Storiform fibrosis は 26 例中 21 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。

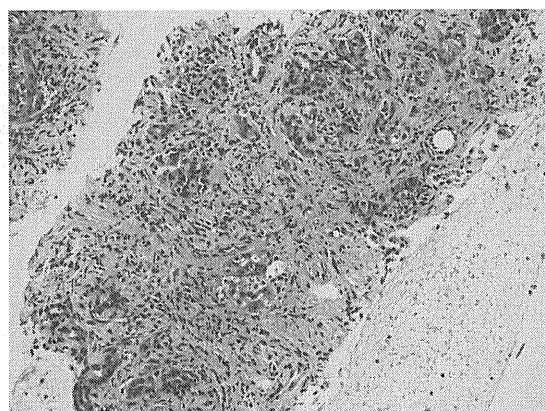


図 2: Storiform fibrosis

(f) GEL (図 3)

全 26 症例中、1 例に GEL を認めた。この GEL を認めた症例は、潰瘍性大腸炎様の直腸炎を合併していた。

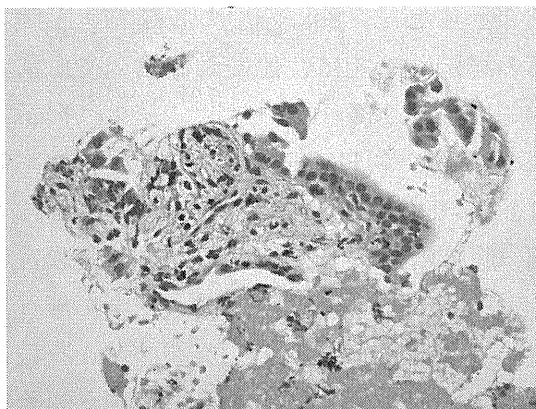


図 3: GEL

2-2: ICDC の組織診断項目との対比 (表 1)

ICDC の組織診断項目に照らし合わせ検討した結果、Level 1 である 4 項目中 3 項目以上陽性症例は 26 例中 15 例、Level 2 である 4 項目 2 項目陽性は 6 例であり、26 例中 21 例 (81%) が ICDC の組織診断で LPSP と診断することが出来た。また、潰瘍性大腸炎を合併する 3 例のうち 1 例で GEL も確認でき、その 1 例は、画像所見と合わせて Type 2 AIP と診断出来た。

|                     |             |              |
|---------------------|-------------|--------------|
| ICDC type 1 Level 1 |             |              |
| • 4/4項目陽性           | 5 例 (1例TCB) |              |
| • 3/4項目陽性           | 10 例        | 15 例         |
| ICDC type 1 Level 2 |             |              |
| • 2/4項目陽性           | 6 例         |              |
|                     |             | 21/26例 (81%) |
|                     |             |              |
| • 1/4項目陽性           | 4 例         |              |
| • 0/4項目             | 1 例         |              |

表 1: ICDC の組織診断項目との対比

## D. 考察

### 1. 膵癌の鑑別

膵癌の診断からみた場合、感度 94.8%、特異度 100%、正診率 95.6%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<sup>(13)</sup>。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<sup>(14)</sup>。結果は提示しなかったが、EUS-FNAは偶発症の発生率は、EUS-FNAを施行した274例中、腹痛2例、腹腔内出血1例、膵炎12例、腹膜炎1例の計5例(1.8%)と低く、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<sup>(15)</sup>、慎重に診断を行う必要がある。

## 2. AIPの診断

過去の報告からEUS-FNAによるAIPの診断は難しいとされている<sup>(7)(16)</sup>。いずれの報告も検体量が少ないことが、診断困難の理由である。AIPの病理組織学的診断は、膵癌の診断と異なり、少量の膵管上皮が採取出来ても診断できず、間質まで含めた十分量の組織の評価が必要なことが診断を難しくする最大の理由である。切除標本やcore biopsyにより採取された組織のみが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。今回の検討では、22G針のEUS-FNAでも病理組織学的診断に十分な組織採取が可能であった。実際にEUS-FNAで病理組織学的に検討可能な組織を採取するためには、NA11JKBを使用するなどの手技上の工夫と、普段から、どの症例に対しても十分な組織を採取しようとする姿勢が重要である。

EUS-FNAで採取した組織から、各項目について検討を行った。リンパ球形質細胞浸潤陽性は21例、Storiform fibrosis

陽性は21例と高率に認められた。IgG4陽性形質細胞のカウント数の検討では、平均が $13.8 \pm 18.4$ /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26例中10例のみであった。また、CD38陽性形質細胞の平均は $58.2 \pm 33.3$ /HPFで、組織中に多くの形質細胞浸潤を認めることが示されたが、IgG4/CD38は平均 $0.26 \pm 0.31$ であり、IgG4/CD38 $>0.4$ の症例は4例のみであった。また、閉塞性静脈炎は、疑いの症例も含めて11例に認められた。以上の結果をふまえて、ICDCにおけるAIP Type 1の病理組織学的項目である(1)リンパ球・形質細胞浸潤、(2)閉塞性静脈炎、(3)Storiform fibrosis、(4)IgG4陽性形質細胞浸潤 $>10$ 細胞/HPFの4項目に照合させて検討すると、それら全てを認めた症例は5例で、3項目陽性10例、2項目陽性6例、1項目のみ陽性4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15例、Level 2は6例で、21例はLPSPと診断出来た。残りの5例はType 1 AIPの病理組織学的基準を満たさなかったが、そのうち3例は潰瘍性大腸炎を合併しており、さらにその3例中1例でGELを確認でき、画像所見と膵外病変を総合しType 2 AIPと診断できた。本検討の結果は、EUS-FNAから採取した組織を元にICDC基準に照合させ診断することで、AIPの病理組織学的診断が可能であることを示している。今後、EUS-FNAで採取した組織からICDCを中心にAIPの

病理組織学的診断が可能になれば、AIPの病態解明に寄与することが期待される。今後も積極的にEUS-FNAで組織を採取し、さらに症例を重ねて検討する予定である。

#### 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の病理組織学的基準と合致する症例が多かった。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) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40:1561-8, 1995.
- (2) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 22:387-95, 1991.
- (3) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathological feature of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 27:1119-1127, 2003.
- (4) Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document. *Pancreatology* 10 : 664-72, 2010.
- (5) Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*. 39:549-54, 2010.
- (6) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis Guidelines of the international association of pancreatology. *Pancreas* 40:352-8, 2011.
- (7) Imai K, Matsubayashi H, Fukutomi A, et al. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy using 22-gauge needle in diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2011;43:869-74.
- (8) Iwashita T, Yasuda I, Doi S, et al. Use of Samples from Endoscopic, Ultrasound-Guided, 19-Gauge, Fine-Needle Aspiration in Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011.
- (9) Mizuno N, Bhatia V, Hosoda W, et al. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol*. 44(7):742-50, 2009.
- (10) Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005;61:467-72.

(11) Levy MJ, Wiersema MJ, Chari ST. Chronic pancreatitis: focal pancreatitis or cancer? Is there a role for FNA/biopsy? Autoimmune pancreatitis. Endoscopy 2006;38 Suppl 1:S30-5.

(12) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol. 2011 Epub

(13) 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.

(14) 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.

(15) Pezzilli R, Vecchiarelli S, Di Marco MC, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma associated with autoimmune pancreatitis. Case Rep Gastroenterol. 5:378-85, 2011.

(16) Farrell JJ, Garber J, Sahani D, et al. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc. 60:927-36, 2004.

## 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) 濱田 晋、菅野 敦、石田和之、能登原憲司、下瀬川徹. EUS-FNAによる自己免疫性膵炎の診断能の検討. 第42回日本膵臓学会 パネルディスカッション2. 自己免疫性膵炎の診断体系の見直し. 弘前 2011年7月30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。