

## 自己免疫性膵炎の最適治療に関する世界への提言

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院消化器内科 部長

### 共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）），川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）  
清水京子（東京女子医科大学消化器内科学），下瀬川徹（東北大学病院）

### 【研究要旨】

10ヶ国23施設において、国際診断基準によって診断された1064例の自己免疫性膵炎患者の治療成績を中心に多施設国際共同研究を行った。Type 1 AIP が978例、Type 2 AIP が86例であり、診断時の年齢と男性の比率は、Type 1 で61.4歳と77%、Type 2 で39.9歳と55%であった。Type 2 の比率は、アジアでは3.7%とヨーロッパの12.9%、北アメリカの13.7%より明らかに低率であった( $p < 0.001$ )。初回の治療法として、ステロイド治療がType 1 で74%、Type 2 で62% ( $p = 0.01$ )に行われ、ステロイド治療による寛解率は99.6%と92.3%と共に高率であった。ステロイド治療の適応は、Type 1 では黄疸(63%)が、Type 2 では腹痛(64%)と炎症性腸疾患(48%)が多かった( $p < 0.001$ )。ステロイド治療後の再燃はType 1 で35.8%、Type 2 で9% ( $p < 0.001$ )であり、Type 2 の再燃は膵臓のみであった。Type 1 の再燃は、膵外胆管病変を有する例が多かった(56.1% vs. 25.7%,  $p < 0.001$ )。Type 1 の再発例における寛解率は、ステロイド治療で95%、アザチオプリンの追加投与68例で85%であった。Type 1 において膵石出現が7%、悪性腫瘍の出現が57例(膵癌5例)で認められた。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎の最適治療を調べるために、国際調査を行った。

### B. 研究方法

東京都立駒込病院消化器内科の神澤輝実が中心となって、研究協力の承諾の得られた10ヶ国23施設に、調査票を配布して記入してもらい集計した。神澤輝実の指導のもと Mayo Clinic の Dr. Phil Hart が論文化した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京都立駒込病院倫理委員会にて承認(承認番号:1001)されたのちに、調査が行われた。調査に当たっては、患者の個人情報に留意し、患者個人名、生年月日、施設IDなど患者個人を特定できる可能性のある情報は調査票に記載していない。

### C. 研究結果

#### 1. 患者背景

自己免疫性膵炎の国際基準<sup>1)</sup>によって診断さ

れた1064例の自己免疫性膵炎が集計された。

それらは、Type 1 が978例、Type 2 が86例であり、診断時の年齢と男性の比率は、其々61.4歳と77%、39.9歳と55%であった。Type 2 の比率は、アジアでは3.7%とヨーロッパの12.9%、北アメリカの13.7%より明らかに低率であった( $p < 0.001$ )。

#### 2. 治療効果

初回の治療法として、ステロイド治療がType 1 で74%、Type 2 で62% ( $p = 0.01$ )に行われ、ステロイド治療による寛解率はType 1 で99.6%、Type 2 で92.3%と共に高率であった。閉塞性黄疸を有する患者の71%で、ステロイド開始前に胆道ドレナージが施行された。ステロイド治療の適応は、Type 1 では黄疸(63%)が、Type 2 では腹痛(64%)と炎症性腸疾患(48%)が多かった( $p < 0.001$ )。Type 1 では、ステロイド治療後に血中IgG4値の低下を95.7%に認めたが、正常化したのは45.7%であった。

#### 3. 再燃

ステロイド治療後の再燃は Type 1 で35.8%, Type 2 で9% ( $p < 0.001$ )であった。再燃は、ステロイド中止後(67%)に、ステロイド漸減中(15%)や維持療法中(18%)より多くみられた。Type 1 の再燃は、胆道と膵臓にみられたが、Type 2 の再燃は膵臓のみであった。Type 1 の再燃は、膵外胆管病変を有する例が多かった(56.1% vs. 25.7%,  $p < 0.001$ )。Type 1 の再発例における寛解率は、ステロイド治療で95%, アザチオプリンの追加投与68例で85%であった。

#### 4. Type 1 の長期経過

Type 1 において膵石出現が7%でみられ、膵石形成は再燃例が多かった。悪性腫瘍の出現が57例(膵癌5例)で認められた。

#### D. 考察

国際診断基準を用いた初めての国際調査である。疾患概念の国際的普及により、1000例以上の集計が得られた。本調査では、Type 2 の比率は低く、特にアジアでは少なかった。従来<sup>2)</sup>の報告と同様に、Type 1 は高齢の男性が多かったが、Type 2 は若年で性差を認めなかった。

Type 1, Type 2 ともステロイド治療への奏効率は著しく高く、ステロイド治療に反応しない例は、診断を見直す必要があると思われた。再燃例における再燃までの時期を調べることができなかったため治療法別の再燃率は測定できなかったが、全体では再燃率は31%で、今までの報告<sup>2)</sup>と類似していた。再燃の予測因子としては、膵外胆管狭窄が挙げられたが、他の因子は不明であった。再燃例は、ステロイドの再投与や免疫抑制剤の投与によりコントロール可能であった。自己免疫性膵炎の発症時におけるステロイド治療の有用性に関しては国際的にもコンセンサスが得られているが、少量のステロイドによる維持量の有用性に関してはまだ不明であり、ランダム試験などが必要と思われる。また、膵石形成や悪性腫瘍の合併に関しても、より長期の経過観察の検討が必要である。

#### E. 結論

自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有用性は認識されたが、再燃、維持療法、長期予後等に関しては、さらなる検討が必要である。

#### F. 参考文献

1. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Lohr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352–358.
2. 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 profiles of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter study. *Pancreas* 2011; 40: 809–814.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Lohr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicenter, international analysis. *Gut* 2012 Dec 11 (Epub ahead of print)

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

Ⅳ. 自己免疫性膵炎  
2) 各個研究プロジェクト

## 自験自己免疫性膵炎における国際コンセンサス基準(ICDC)と 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011との診断能の比較

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科) 主任教授

共同研究者

内田一茂, 住本貴美, 池浦 司, 三好秀明, 高岡 亮 (関西医科大学内科学第三講座)

### 【研究要旨】

国際コンセンサス診断基準 ICDC, 臨床診断基準2006, 2011の AIP 診断能について, それぞれ比較検討した. 診断率は, ICDC が98.4%, 診断基準2011が88.7%, 2006が70%であった. 診断基準2011の診断能は向上したが, 今後膵腫大・膵管像の取り扱いを検討する必要があると考えられた.

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)の診断基準として, 国際コンセンサス診断基準(ICDC)が新しく加わり Type 1/Type 2 と2種類に分類された. また日本の診断基準としてICDCを基にして Type 1 に主眼をおいた2011が発表された. 今回我々はそれぞれの診断基準と比較して, AIPの診断能について検討した.

### B. 研究方法

当科通院中で, ICDC, アジア診断基準, 臨床診断基準2006, 2011, 韓国診断基準, revised HISORt のいずれかで AIP と診断された60例(男性42例, 女性18例, 平均年齢64.3歳)を対象とした. ICDC, 臨床診断基準2006, 2011の AIP 診断能について, それぞれ比較検討した.

(倫理面への配慮)

解析にあたっては個人が特定されることがないように配慮した.

### C. 研究結果

臨床診断基準2011において確診と診断された52例は全例ICDCでも definite type 1 と診断された. 疑診例1例はICDCでは probable type 2 であった. 診断できなかった症例は7例で, 4例はICDCでは definitive type 1 であった. 内訳は, 膵腫大はないが高IgG4血症・膵管狭細像・ステロイド反応性がある, 膵腫

大・膵管狭細はないが高IgG4血症・ステロイド反応性がある, 2例は限局性膵腫大で膵管造影はないが高IgG4血症・膵外病変・ステロイド反応性がある症例であった. 1例は手術標本にて definitive type 2. 1例は自己抗体が陽性であったが高IgG4血症がなく診断基準2006では診断できたが AIP NOS となった. 1例はステロイド治療がなくICDCでも非診断例となった. 各種診断基準の診断率を比較すると, ICDC が98.4%, 診断基準2011が88.7%, 2006が70%, Asian criteria が83%, Korean criteria が95%, Revised HISORt が83%であった.

### D. 考察

診断基準2011の診断能は向上したが, 今後膵腫大・膵管像の取り扱いを検討する必要があると考えられた.

### E. 結論

ICDC, 臨床診断基準2006, 2011の AIP 診断能について比較検討した. 診断基準2011の診断能は2006に比べ向上したことがわかった.

### F. 参考文献

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimata-

- ni M, Miyoshi H, Kusuda T, Kurishima A, Fukui Y, Sumimoto K, Satoi S, Ohe C, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions. *Intern Med.* 2012; 51(7): 733-737.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb; 22(1): 21-30.
  - 3) Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukata N, Sumimoto K, Fukui Y, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Regulatory T cells in type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 795026. Epub 2012 Mar 28.
  - 4) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas.* 2012; 41(8): 1255-1262.
  - 5) Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 358371.
  - 6) Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol.* 2012 Oct 5.
2. 学会発表
- 1) Sumimoto K, Uchida K, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of International Consensus Diagnostic Criteria and Major Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. DDW2012 San Diego, California, USA 2012/05.
  - 2) Uchida K, Okazaki K. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04.
  - 3) 池浦 司, 高岡 亮, 内田一茂, 島谷昌明, 三好秀明, 楠田武生, 岡崎和一 疼痛症状のある慢性膵炎患者に対する\_成分栄養剤(エレンタール®)の有用性 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04.
  - 4) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎におけるステロイドパルス療法の有用性 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04.
  - 5) 内田一茂, 楠田武生, 小藪雅紀, 三好秀明, 住本貴美, 福井由理, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一 IgG4 関連胆・膵病変における IgG4 産生機序と制御性 T 細胞の意義 第109回日本内科学会講演会 京都 2012/04.
  - 6) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎発症マウスにおける膵外病変の検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06.
  - 7) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一 IgG4 関連疾患としての自己免疫性膵炎(AIP type 1; LPSP)と好中球病変(AIP type 2; IDCP)における免疫学的相違に関する検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06.

- 8) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一 1型自己免疫性膵炎(type 1 AIP)に対する初期治療としてのステロイドパルス療法の検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06.
- 9) 住本貴美, 内田一茂, 福井由理, 三好秀明, 坂口雄沢, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一 当科における自己免疫性膵炎の診断能に関する検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06.
- 10) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎マウスにおける膵外病変の検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06.
- 11) 中山新士, 西尾彰功, 山科雅央, 岡崎敬, 福井寿朗, 内田一茂, 坂口雄沢 アルコール性慢性膵炎の発症における自然免疫/獲得免疫の関与の検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06.
- 12) 内田一茂, 池浦 司, 岡崎和一 自験例よりみた自己免疫性膵炎の長期予後 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06.
- 13) 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一 IgG4 関連肝胆膵疾患における制御性 T 細胞に関する検討 第49回日本消化器免疫学会 鹿児島 2012/06.
- 14) 内田一茂, 岡崎和一, 正宗 淳, 下瀬川徹 IgG4 関連疾患における性差について 第8回消化器病における性差医学・医療研究会 京都 2012/08.
- 15) 内田一茂, 岡崎和一 IgG4 関連胆膵疾患における ICOS 陽性制御性 T 細胞による IgG4 産生機序に関する検討 第40回日本臨床免疫学会 東京 2012/09.

#### 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

## 自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に関する検討

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

丸山真弘, 新倉則和, 尾崎弥生, 渡邊貴之, 伊藤哲也, 浜野英明, 村木 崇  
(信州大学消化器内科)

### 【研究要旨】

自己免疫性膵炎はステロイド治療に良好に反応するが、一部再燃を繰り返し、膵石形成にいたる症例が存在する。われわれは自己免疫膵炎膵石形成の危険因子として膵頭部における Wirsung's duct と Santorini's duct 両者の狭窄を同定し、慢性膵炎へ進展しうる病態と考えた。今回は自己免疫性膵炎が診断基準をみだす慢性膵炎への進展に関連する因子について検討した。3年以上経過を追えることができた自己免疫性膵炎73例について、慢性膵炎臨床診断基準2009を満たす病態に進展する症例について検討した。経過観察中、慢性膵炎臨床診断基準2009の診断基準を満たす慢性膵炎症例は16例(22%)に認めた。慢性膵炎進展の独立した危険因子として、膵頭部腫大と膵体部膵管非狭窄を多変量解析で認めた(Odds ratio: 12.7, 95% Confidence interval: 1.4-114.5, P=0.023, Odds ratio: 12.6, 95% Confidence interval: 3.003-52.6, P=0.001)。従って、膵頭部腫大により、膵頭部の Wirsung's duct と Santorini's duct 両者が狭窄し、膵体部膵管の内圧が上昇して非狭細を生じ、膵管系の膵液うっ滞が慢性膵炎の診断基準を満たす膵石形成の危険因子と考えられた。

### 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<sup>1-5)</sup>。しかし、その病態・長期経過の詳細については充分には解明されていない。

自己免疫性膵炎は一般的にはステロイド治療に良好に反応し、血液所見、膵機能、画像所見が改善する。しかし、一部膵石を形成する症例が存在し、これらは再燃例に多く認められる<sup>6,7)</sup>。従って、自己免疫性膵炎はステロイド治療により、もしくは自然経過により、全てが機能的、形態的に正常な状態に復して後遺的变化を認めないということはなく、一部、通常の慢性膵炎と同様に再燃を繰り返し、膵石形成、機能障害に至る例も認められる。実際、慢性膵炎の IgG4 値を測定すると、約7%の症例で上昇を認め、これらは進行期の自己免疫性膵炎の可能性が考えられる<sup>8)</sup>。

自己免疫性膵炎で、膵石形成の機序もしくは

危険因子として、われわれは Wirsung's duct と Santorini's duct 両者の狭窄を同定し、慢性膵炎へ進展しうる病態と考えた<sup>9)</sup>。本研究では自己免疫性膵炎が慢性膵炎臨床診断基準2009をみだす病態への進展に関連する因子について検討した。

### B. 研究方法

1) 対象：信州大学医学部附属病院にて3年以上経過観察された自己免疫性膵炎73例(男56例, 女17例, 年齢中央値66歳)を対象とした。観察期間中央値は88ヶ月で、範囲は38~230ヶ月である。

#### 2) 検討項目

臨床所見：観察期間、年齢、性、アルコール消費、ステロイド治療歴、再燃の有無を検討した。

血液検査：自己免疫性膵炎の活動性マーカーとして IgG, IgG4, C3, C4, 可溶性 IL2 receptor(sIL2-R), 免疫複合体(CIC)を、膵炎マーカーとしてアミラーゼを検討した。

### 3)慢性膵炎臨床診断基準2009による評価

対象症例について、慢性膵炎臨床診断基準2009による評価を行い、慢性膵炎確定、準確定例を診断した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会の承認を受けた(承認番号 1973)。

## C. 研究結果

### 1)慢性膵炎への進展

経過観察中、慢性膵炎臨床診断基準2009の診断基準を満たす慢性膵炎症例は16例(22%)に認め、確定例15例、準確定例1例であった。確定例15例中、膵管内の結石9例、膵全体に分布する複数ないしび漫性の石灰化13例、ERCP像で、膵全体に見られる主膵管の不整な拡張と不均等に分布する不均一かつ不規則な分枝膵管の拡張2例、ERCP像で、主膵管が膵石・蛋白栓などで閉塞または狭窄し、乳頭側の主膵管と分枝膵管の不規則な拡張2例、であった。準確定1例ではERCP像において、膵全体に分布する主膵管のみの不整な拡張を認めた。

### 2)臨床所見、検査所見との関連について

慢性膵炎進展群と非進展群で観察期間、年齢、性、アルコール消費、ステロイド治療で差を認めなかったが、再燃は進展群で有意に多かった( $p=0.030$ )。膵石形成群と非形成群で種々の活動性マーカー、IgG, IgG4, C3, C4, sIL2-R, CICの値に有意差を認めなかった。

### 3)膵腫大との関連について

慢性膵炎進展群と非進展群で、限局性腫大とび慢性腫大の比率、膵腫大の部位に差を認めなかった。

### 4)膵管像との関連について

慢性膵炎進展群と非進展群で、限局性狭窄とび慢性狭窄の比率に差を認めず、膵管狭窄の部位でも有意差は認めなかった。膵体部膵管非狭窄が進展群で有意に多かった( $p=0.001$ )。

### 5)多変量解析による検討

P値が0.2以下の因子について多変量解析を行ったが、膵頭部腫大と膵体部膵管非狭窄が慢性膵炎進展の独立した危険因子であった(Odds

ratio: 12.7, 95% Confidence interval: 1.4–114.5,  $P=0.023$ , Odds ratio: 12.6, 95% Confidence interval: 3.003–52.6,  $P=0.001$ )。

## D. 考察

今回の検討から自己免疫性膵炎における診断基準を満たす慢性膵炎への進展は22%に認められ、本症の一部は通常の慢性膵炎と同様の病態を長期経過できたことが明らかとなった。慢性膵炎進展への要因として膵頭部腫大と膵体部膵管非狭窄を認めた。これは膵頭部腫大により、膵頭部のWirsung's ductとSantorini's duct両者が狭窄し、膵体部膵管の内圧が上昇して非狭窄を生じ、膵管系の膵液うっ滞が慢性膵炎診断基準を満たす膵石形成の危険因子と考えられる。

膵管の不完全狭窄が膵石形成をきたすことは、ファーター乳頭癌<sup>10)</sup>、IPMN<sup>11)</sup>などで報告があり、また犬を用いた実験で証明されている<sup>12,13)</sup>。膵管系の遺残狭窄が膵石形成の危険因子と考えられ、これらに対する有効な処置が自己免疫性膵炎の長期予後を改善すると考えられる。

## E. 結論

膵頭部腫大により、膵頭部のWirsung's ductとSantorini's duct両者が狭窄し、膵体部膵管の内圧が上昇して非狭窄を生じ、膵管系の膵液うっ滞が慢性膵炎の診断基準を満たす膵石形成の危険因子と考えられた。これらの危険因子に対して、発生を阻止することが可能になれば、膵石ならびにその後の機能障害の進展を予防可能と考えられる。

## F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality, proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561–1568.
2. Erkelens GW, Vleggar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD: Sclerosing pancreatico-cholangitis responsive to steroid ther-



- apy. *Lancet* 1999; 354: 43–44.
3. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K: Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 518–522.
  4. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001; 344: 732–738.
  5. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis: Academic Press; 2006. 779–786.
  6. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 932–937.
  7. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Igarashi Y. Short-term and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23: 146–152.
  8. Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, Ito T, Kodama R, Chou Y, et al. Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: S18–22.
  9. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 553–560.
  10. Suda K, Takase M, Takei K, Kumasaka T, Suzuki F. Histopathologic and immunohistochemical studies on the mechanism of interlobular fibrosis of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 1302–1305.
  11. Origuchi N, Kimura W, Muto T, Esaki Y. Pancreatic mucinproducing adenocarcinoma associated with a pancreatic stone: report of a case. *Surg Today*. 1998; 28: 1261–1265.
  12. Takayama T. Pathophysiological study of experimental pancreatolithiasis in the dog. *Jpn J Gastroenterol*. 1979; 76: 1325–1336. (in Japanese with English abstract).
  13. Konishi K, Izumi R, Kato O, Yamaguchi A, Miyazaki I. Experimental pancreatolithiasis in the dog. *Surgery*. 1981; 89: 687–691.
- G. 研究発表**
1. 論文発表
    - 1) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 553–560.
    - 2) Sugiyama Y, Fujinaga Y, Kadoya M, Ueda K, Kurozumi M, Hamano H, Kawa S. Characteristic magnetic resonance features of focal autoimmune pancreatitis useful for differentiation from pancreatic cancer. *Jpn J Radiol*. 2012; 30: 296–309.
    - 3) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012; 22(1): 21–30.
    - 4) Kawa S, Ito T, Watanabe T, Maruyama M, Hamano H, Maruyama M, Muraki T, Arakura N. The Utility of Serum IgG4 Concentrations as a Biomarker. *International Journal of Rheumatology*. 2012 198314. Epub 2012.
    - 5) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE,

- Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012 May 18. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
- 6) Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012; 19: 536–542.
- 7) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MN, Cheuk W, Cornell L, Castillo CF, Ferry JA, Forcione D, Klöppel G, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani D, Sato Y, Smyrk T, Stone JR, Takahira M, Umehara H, Webster G, Yamamoto M, Yi E, Yoshino T, Zamboni G, Zen Y, Chari S. IgG4-Related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun 26. doi: 10.1002/art.34593.
- 8) Uehara T, Ikeda S, Hamano H, Kawa S, Moteki H, Matsuda K, Kaneko Y, Hara E. A Case of Mikulicz's Disease Complicated by Malignant Lymphoma: A Postmortem Histopathological Finding. *Intern Med.* 2012; 51(4): 419–423.
- 9) Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut.* 2012 Dec 11. [Epub ahead of print]
- 10) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kadoya M, Suzuki S, Komatsu M, Shimojo H, Notohara K, Uchida M, Kawa S. Clinical Features of a New Disease Concept, IgG4-related Thyroiditis. *Scand J Rheumatol.* (In press)
- 11) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Ota M, Kawa s. Two siblings with type 1 autoimmune pancreatitis. *Int Med.* (in press)
- ## 2. 学会発表
- 1) 伊藤哲也, 村木 崇, 川 茂幸, 「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景」シンポジウム6 ゲノムワイド検索を消化器疾患, 第98会日本消化器病学会総会, (東京), 2012.4.20.
- 2) 丸山真弘, 渡邊貴之, 川 茂幸, 「自己免疫性膵炎は慢性膵炎に移行しうるか」シンポジウム8 慢性膵炎は治療介入により改善するか?, 第43回日本膵臓学会大会, (山形), 2012.6.29.
- 3) Ito T, Kanai K, Oguchi T, Maruyama M, Watanabe T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Autoimmune Pancreatitis Has Close Association With Allergen Specific IgE Antibodies. *APDW2012* 2012. Dec 8<sup>th</sup> Bangkok.

- 4) Maruyama M, Kanai K, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S, Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Pancreatitis APDW2012 2012. Dec 8<sup>th</sup> Bangkok.
- 5) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S, Clinical characteristics of IgG4 related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) without pancreatic lesion APDW2012 2012. Dec 5<sup>th</sup> Bangkok.

#### 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

# 1 型自己免疫性膵炎と他の消化器領域炎症性疾患における マクロファージの比較検討

研究報告者 能登原憲司 倉敷中央病院病理検査科 主任部長

共同研究者

内野かおり（姫路赤十字病院病理診断科・岡山大学医歯薬学総合研究科），  
和仁洋治（倉敷中央病院病理検査科），藤澤真義（姫路赤十字病院病理診断科）

## 【研究要旨】

1 型自己免疫性膵炎 (type 1 autoimmune pancreatitis; type 1 AIP) では、M2 型樹状マクロファージからなる花筵状線維化が他の膵炎症性疾患との鑑別に有用である。今回はさらに、type 1 AIP 13 例と他の消化器領域炎症性疾患 (潰瘍性大腸炎 5 例, Crohn 病 6 例, 自己免疫性肝炎 6 例, 原発性胆汁性肝硬変 6 例) において、M2 型マクロファージマーカー (CD163, CD204, CD205) および一般的な単球・マクロファージマーカーの免疫染色によりマクロファージの phenotypes や分布を比較した。膵および他の消化器領域炎症性疾患におけるマクロファージは臓器、病態、炎症の時期により様々な phenotypes を示した。CD163 陽性/CD204 陽性細胞はいずれの疾患でも種々の程度に認められた。少数ながら、CD205 陽性細胞は type 1 AIP のみで CD163, CD204 陽性細胞と同様の分布を示し、type 1 AIP の特徴を示している可能性があると考えた。

## A. 研究目的

我々は以前の検討で、1 型自己免疫性膵炎 (type 1 autoimmune pancreatitis; type 1 AIP) の炎症巣にみられる樹状マクロファージは M2 型マクロファージの性質を示すことを明らかにした。特に M2 型樹状マクロファージが束状に増殖する像 (花筵状線維化) は、type 1 AIP 以外の膵炎ではきわめて少ないため、免疫染色での検出が鑑別診断に役立つ。このマクロファージにつき、さらなる特異性の確認のため、他の消化器領域炎症性疾患におけるマクロファージの分布、phenotypes につき、M2 型および一般的な単球・マクロファージマーカーの免疫染色を用いて検討を行った。

## B. 研究方法

Type 1 AIP 13 例に加え、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) 5 例, Crohn 病 (Crohn's disease; CD) 6 例, 原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis; PBC) 6 例, 自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis; AIH) 7 例について、大腸の切除検体、肝生検検体のホルマリン固

定、パラフィン包埋組織を用いた。M2 型マクロファージマーカーとして CD163, CD204, CD205, 一般的な単球・マクロファージマーカーである CD14, CD16 の免疫染色を施行した。

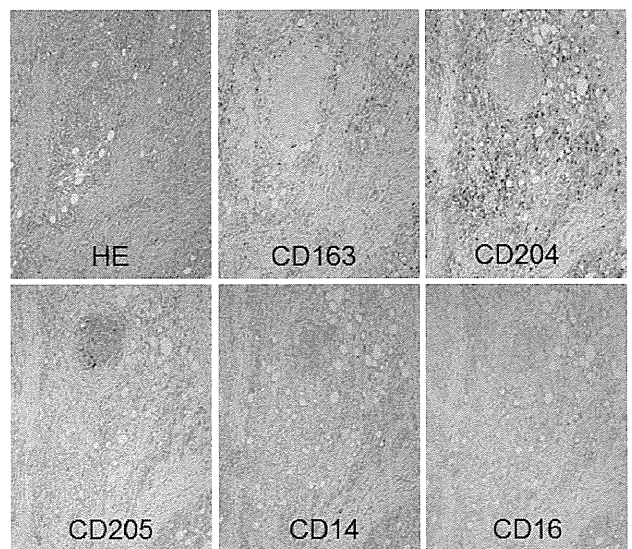


図 1 Type 1 AIP の花筵状線維化を示す部分。多数の CD163 陽性の樹状形態を示す細胞が束状に増殖し、CD204, CD205, CD16 も同様の細胞に陽性となった。CD205 は樹状マクロファージのほかリンパ濾胞内の樹状細胞にも陽性であった。CD14 陽性細胞はきわめて乏しかった。

### (倫理面への配慮)

この研究は倉敷中央病院病理検査科および姫路赤十字病院病理診断科で、個人情報の保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的で過去に得られた検査データを用いる後向き研究で、研究対象者に与える不利益、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。

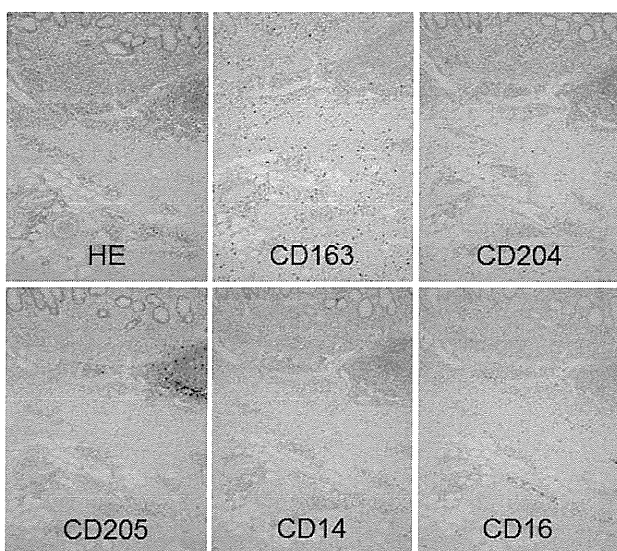


図2 UC. 粘膜固有層に炎症細胞浸潤、リンパ濾胞の形成がみられた。CD163, CD204およびCD16陽性細胞は全層性に認められた。CD205はリンパ濾胞に局限して陽性となった。CD14陽性細胞はきわめて乏しかった。

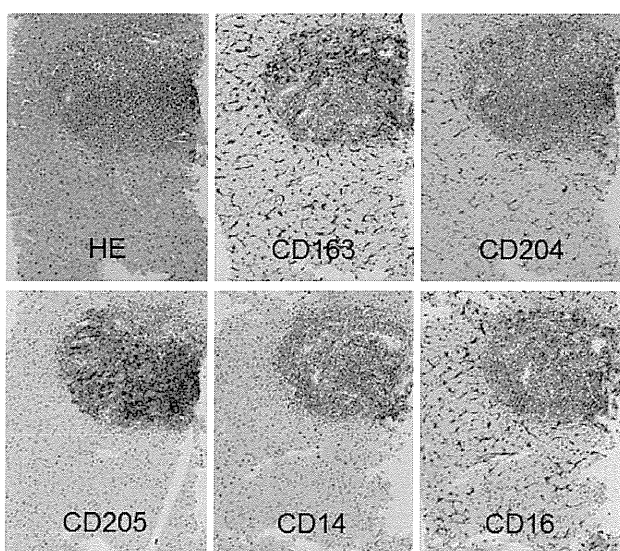


図3 PBC. 門脈域にリンパ球浸潤がみられた。CD163, CD204, CD16陽性細胞は門脈域辺縁、CD205陽性細胞は中央に分布する傾向がみられた。類洞内のKupffer細胞はCD163, CD204, CD16, CD68陽性、CD205陰性であった。CD14陽性細胞はきわめて少数であった。

### C. 研究結果

Type 1 AIP では多数のCD163陽性の樹状形態を示す細胞が束状に増殖し、CD204, CD205, CD16も同様の細胞に陽性となった。特にCD163, CD204は染色強度、特異性が高かった。CD205は少数の樹状マクロファージのほかリンパ濾胞内の樹状細胞にも陽性であった。UC, CD では、免疫染色でみるとマクロファージは粘膜から漿膜下層の全層に存在し、特にびらんや潰瘍など傷害を受けている部分では集簇していた。CD163, CD204およびCD16陽性細胞は全体に存在するが、CD205はリンパ球の集簇部分に局限して陽性となった。PBC, AIH では、炎症細胞浸潤のみられる門脈域と、類洞内のKupffer細胞に相当する細胞にマクロファージマーカーが陽性となった。門脈域ではCD163, CD204, CD16陽性細胞が辺縁、CD205は中央に分布する傾向がみられた。Kupffer細胞はCD163, CD204, CD16, CD68陽性、CD205陰性であった。いずれの疾患においてもCD14陽性細胞はきわめて少数であった。

### D. 考察

Type 1 AIP の炎症巣にみられる樹状マクロファージは免疫組織化学的に、M2型マクロファージマーカーとされるCD163, CD204, CD205に陽性を示す<sup>1)</sup>。このマクロファージのさらなる特異性の確認のため、脾以外の消化器領域炎症性疾患におけるマクロファージの分布、phenotypes との比較は重要と考える。

UC, CD, PBC, AIH は消化器領域の代表的な慢性炎症性疾患である。これら疾患の病理診断に際し、リンパ球、形質細胞、好中球といった炎症細胞浸潤は疾患の活動度などの指標にされる一方で、CD, PBCの肉芽腫以外では、マクロファージの分布、phenotype が問題とされることはない<sup>2)</sup>。ただし今回我々が示したように、免疫染色を施行すると多数のマクロファージが炎症巣および傷害の乏しい部位にも存在していることが確認され<sup>3)</sup>、病態研究においてマクロファージの存在は重要と考えられる<sup>4~6)</sup>。

CD163陽性/CD204陽性M2型マクロファージ自体はいずれの疾患にも認められたが、これ

らが束状に増殖する像は type 1 AIP に特異的な所見であることが確認された。同じく M2 型マクロファージマーカーとされる CD205 は、陽性細胞がリンパ濾胞やリンパ球集簇部を主体に限局する傾向がみられ、UC, CD, PBC, AIH では CD163, CD204 とは異なる分布を示した。Type 1 AIP ではリンパ濾胞に加えて、CD163 陽性/CD204 陽性 M2 型マクロファージの分布する領域に一部陽性となった。陽性細胞数が少ないため診断上の意義は乏しいと思われるが、病態に関連している可能性があり興味深い。

## E. 結論

膵および他の消化器領域炎症性疾患におけるマクロファージは、臓器、病態、炎症の時期により様々な phenotypes を示す。なかでも CD163 陽性/CD204 陽性 M2 型マクロファージが束状に増殖する像は、type 1 AIP に特異的である。さらにこれらに CD205 が陽性となる点が、疾患の特徴を示している可能性がある。

## F. 参考文献

1. 能登原憲司, 内野かおり, 和仁洋治, 藤澤真義. 1 型自己免疫性膵炎にみられるマクロファージについての解析. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成23年度総括・分担研究報告書 2012; 319-322.
2. Turhan N, Kurt M, Ozderin YO, Kurt OK. Hepatic granulomas: a clinicopathologic analysis of 86 cases. *Pathol Res Pract* 2011, 207: 359-365.
3. Mikkelsen HB. Interstitial cells of Cajal, macrophages and mast cells in the gut musculature: morphology, distribution, spatial and possible functional interactions. *J Cell Mol Med* 2010, 14: 818-832.
4. Sasaki Y, Tanaka M, Kudo H. Differentiation between ulcerative colitis and Crohn's disease by a quantitative immunohistochemical evaluation of T lymphocytes, neutrophils, histiocytes and mast cells. *Pathol Int* 2002, 52: 277-285.
5. Nishida Y, Murase K, Isomoto H, Furusu H, Mizuta Y, Riddell RH, Kohno S. Different distribution of mast cells and macrophages in colonic mucosa of patients with collagenous colitis and inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2002, 49: 678-682.
6. Perminow G, Reikvam DH, Lyckander LG, Brandtzaeg P, Vatn MH, Carlsen HS. Increased number and activation of colonic macrophages in pediatric patients with untreated Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15: 1368-1378.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-1192.
- 2) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎と膵外病変 (IgG4 関連疾患) の病理像. 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編. *Annual Review 消化器* 2013. 中外医学社. 2013; 229-237.
- 3) 能登原憲司. 胆道膵臓の線維化 研究の進歩 1 型 AIP の線維化と 2 型 AIP の線維化の異同. *肝胆膵* 2012; 65: 337-342.
- 4) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎における最近の知見 新しい診断基準の中での自己免疫性膵炎 (1 型・2 型) の病理診断. *最新医学* 2012; 67: 1857-1863.
- 5) 能登原憲司. IgG4 関連疾患の診断 1 型自己免疫性膵炎における線維化病変の特

徴. 最新医学 2012; 67: 965-970.

## 2. 学会発表

- 1) 能登原憲司. IgG4 関連疾患の病理診断：  
消化器領域疾患の診断基準と包括的診断  
基準における考え方. 第99回日本消化器  
病学会総会，鹿児島，2013年3月発表予  
定.

## 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

## 膵癌における IgG4 陽性形質細胞の検討

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科) 主任教授

共同研究者

内田一茂, 住本貴美, 池浦 司, 光山俊行, 福井由里, 坂尾将幸, 高岡 亮  
(関西医科大学内科学第三講座消化器肝臓内科)

### 【研究要旨】

近年、膵癌周囲に IgG4 陽性細胞が浸潤しているとい報告がなされているのがその詳細については不明である。今回我々は21例の膵癌と9例の1型自己免疫性膵炎(AIP)の手術標本を用いて、IgG4陽性細胞と制御性 T 細胞(Treg)の関係について検討した。癌部、癌周囲、閉塞性膵炎における IgG4陽性細胞の数、IgG4/IgG 陽性細胞の比は AIP と比べ有意に低かった( $p < 0.05$ )。膵癌症例では、IgG4/IgG 比と浸潤単核球に対する Foxp3 陽性細胞は癌部で有意に高値であった( $p < 0.05$ )。癌部では9例(43%)、癌周囲6例(29%)、閉塞性膵炎3例(14%)で、包括診断基準の IgG4/IgG 比40%以上を満たしていた。EUS-FNA などの微小検体において、膵癌と AIP の鑑別には注意が必要である。

### A. 研究目的

1型自己免疫性膵炎(AIP)のうち、限局性を呈する自己免疫性膵炎は膵癌との鑑別で苦慮する例が少なくない。2011年に公表された IgG4関連包括診断基準では、IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上、かつ IgG4 陽性細胞が10/HPF を超えるという項目がある。そこで我々は自験例において1型自己免疫性膵炎と膵癌とそれに伴う膵炎において浸潤する IgG4 陽性細胞について検討した。

### B. 研究方法

対象は1992年から2010年にかけて本学で手術された膵癌患者(PDA)21例(女性7名, 男性14名; 平均年齢67歳), 1型自己免疫性膵炎患者(AIP)9例(女性5名, 男性4名; 平均年齢65歳)である。

方法は IgG, IgG4, Foxp3 陽性細胞について免疫組織学的方法を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、過去の手術標本を用いた。解析にあたっては年齢と性別のみの個人情報対象となるため個人が特定されることはない。

### C. 研究結果

IgG4/IgG 陽性細胞の比率は AIP  $62.4\% \pm 5.9$ , 癌部  $29.1\% \pm 4.5$ , 膵癌隣接部位  $25.9\% \pm 5.4$ , 膵癌上流の閉塞性膵炎  $21.0\% \pm 4.8$  と AIP で有意に高値であった。

IgG4 陽性細胞数は AIP  $21.667 \pm 2.436$ , 癌部  $5.183 \pm 1.061$ , 膵癌隣接部位  $2.250 \pm 0.431$ , 膵癌上流の閉塞性膵炎  $4.033 \pm 0.005$  個と AIP が有意に高値であった。

IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上の症例が癌部で21例中9例(43%), 膵癌隣接部位で21例中6例(29%), 膵癌上流の閉塞性膵炎で21例中3例(14%)認めた。IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上かつ IgG4/HPF10 を超える症例は膵癌上流の閉塞性膵炎で21例中1例(5%)に認めた。

IgG4 と Foxp3 の相関関係は膵癌上流の閉塞性膵炎において相関関係が認められた( $R = 0.733$ )。癌部、膵癌隣接部位では相関関係は認められなかった。

### D. 考察

膵癌において IgG4/IgG 比率が40%を超え IgG4 陽性細胞数が10/HPF を超える症例が認められた。このうち癌細胞のない閉塞性膵炎において5%に認められた。ただし IgG4 陽性細胞



胞の分布は AIP ではび慢性に膵癌では限局性に認められており、この分布の違いは鑑別に有用となる可能性がある。膵癌と AIP を鑑別する上で FNA など少量の検体で診断する場合は、陽性細胞を数えるのみではなくその分布についても十分な検討が必要であると考えられた。

IgG4 陽性細胞の誘導に関しては、膵癌上流の閉塞性膵炎において AIP と同様に IgG4 と Foxp3 は相関関係が認められた。このことは AIP と同様の機序で IgG4 産生が誘導されている可能性があるが、膵癌隣接部位、膵癌上流の閉塞性膵炎領域において相関関係は認められなかったことより、腫瘍近傍においては異なる機序で IgG4 が産生されている可能性もあり、この点については今後更なる検討が必要であると考えられた。

## E. 結論

膵癌と AIP の鑑別において IgG4/IgG 陽性細胞比率および IgG4 陽性細胞数を用いることは注意が必要である。

## F. 参考文献

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Kusuda T, Kurishima A, Fukui Y, Sumimoto K, Satoi S, Ohe C, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions. *Intern Med.* 2012; 51(7): 733-737.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic

criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb; 22(1): 21-30.

- 3) Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukata N, Sumimoto K, Fukui Y, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Regulatory T cells in type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 795026. *Epub* 2012 Mar 28.
  - 4) Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas.* 2012; 41(8): 1255-1262.
  - 5) Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 358371.
  - 6) Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol.* 2012 Oct 5.
- ### 2. 学会発表
- 1) Sumimoto K, Uchida K, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of International Consensus Diagnostic Criteria and Major Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. *DDW2012 San Diego, California, USA 2012/05*
  - 2) Uchida K, Okazaki K. Recent Advances in

Autoimmune Pancreatitis. 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04

- 3) 池浦 司, 高岡 亮, 内田一茂, 島谷昌明, 三好秀明, 楠田武生, 岡崎和一 疼痛症状のある慢性膵炎患者に対する成分栄養剤(エレンタール®)の有用性 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04
- 4) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎におけるステロイドパルス療法の有用性 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04
- 5) 内田一茂, 楠田武生, 小藪雅紀, 三好秀明, 住本貴美, 福井由理, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一 IgG4 関連胆・膵病変における IgG4 産生機序と制御性 T 細胞の意義 第109回日本内科学会講演会 京都 2012/04
- 6) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎発症マウスにおける膵外病変の検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06
- 7) 楠田武生, 内田一茂, 岡崎和一 IgG4 関連疾患としての自己免疫性膵炎(AIP type 1; LPSP)と好中球病変(AIP type 2; IDCP)における免疫学的相違に関する検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06
- 8) 富山 尚, 内田一茂, 岡崎和一 1型自己免疫性膵炎(type 1 AIP)に対する初期治療としてのステロイドパルス療法の検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06
- 9) 住本貴美, 内田一茂, 福井由理, 三好秀明, 坂口雄沢, 池浦 司, 島谷昌明, 高岡 亮, 岡崎和一 当科における自己免疫性膵炎の診断能に関する検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
- 10) 山科雅央, 西尾彰功, 岡崎 敬, 中山新士, 福井寿朗, 内田一茂, 岡崎和一 自己免疫性膵炎マウスにおける膵外病変の検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
- 11) 中山新士, 西尾彰功, 山科雅央, 岡崎敬, 福井寿朗, 内田一茂, 坂口雄沢 アルコール性慢性膵炎の発症における自然免疫/獲得免疫の関与の検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
- 12) 内田一茂, 池浦 司, 岡崎和一 自験例よりみた自己免疫性膵炎の長期予後 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
- 13) 内田一茂, 西尾彰功, 岡崎和一 IgG4 関連肝胆膵疾患における制御性 T 細胞に関する検討 第49回日本消化器免疫学会鹿児島 2012/06
- 14) 内田一茂, 岡崎和一, 正宗 淳, 下瀬川徹 IgG4 関連疾患における性差について 第8回消化器病における性差医学・医療研究会 京都 2012/08
- 15) 内田一茂, 岡崎和一 IgG4 関連胆膵疾患におけるICOS陽性制御性 T 細胞によるIgG4産生機序に関する検討 第40回日本臨床免疫学会 東京 2012/09

#### 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

## 音響放射圧(ARFI)を用いた自己免疫性膵炎、IgG4 関連病変における 病変硬度の検討

研究報告者 平野賢二 東京大学消化器内科 助教

共同研究者

笹平直樹, 伊佐山浩通, 佐々木隆, 木暮宏史, 山本夏代, 多田 稔, 小池和彦  
(東京大学消化器内科)

八島陽子 (杏雲堂病院消化器内科)

### 【研究要旨】

【対象と方法】当科で AIP の治療を受けた13例14病変(膵病変13例, 腸間膜偽腫瘍 1例)を対象とし, ARFI モードにて病変部のせん断弾性波を測定した. 1)治療前の AIP 膵病変の硬度を健常人38例, 慢性膵炎32例の膵硬度と比較, 2)AIP 治療前後の IgG4 関連病変の硬度とその推移の検討, を行った. 【結果】1)治療前の AIP の膵硬度(せん断弾性波速度)の測定値は $2.07 \pm 0.91$  m/s であり, 健常人の測定値 $1.30 \pm 0.34$  m/s より有意に高値であった( $P=0.007$ ). 一方, 慢性膵炎における測定値 $2.09 \pm 1.03$  m/s とは有意差を認めなかった( $P=0.952$ ). 2)9病変で治療前後の測定値が得られた. 治療前の病変硬度 $2.51 \pm 1.18$  m/s, 治療後は $2.14 \pm 0.70$  m/s と治療後で減少が認められたものの有意差までは認められなかった( $P=0.246$ ).

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP: autoimmune pancreatitis)症例において, 音響放射圧(ARFI: acoustic radiation force impulse)を利用して, 膵硬度(せん断弾性波速度)を評価する. 膵硬度測定の臨床的意義, 問題点を明らかにする.

### B. 研究方法

当院で AIP のステロイド治療が施行された13例14病変(女性1例において併存する IgG4 関連腸管膜偽腫瘍の硬度の測定も行った)を対象とした(男女比7:6, 平均年齢65歳). 対照症例として慢性膵炎確診例32例(男女比27:5, 平均年齢58歳), 健常人38例(男女比21:17, 平均年齢49歳)の膵硬度も測定した. 使用機器は Siemens 社製 ACUSONS2000 である.

- 1) AIP と非 AIP 慢性膵炎, 健常人の膵硬度
- 2) 治療前 AIP の病変部と非病変部の硬度比較
- 3) AIP のステロイド治療前後での病変硬度の推移

(腸管膜偽腫瘍病変の硬度推移も含めて検討)

上記3項目について検討を行った.

### C. 研究結果

- 1) AIP と非 AIP 慢性膵炎, 健常人の膵硬度比較

AIP における膵硬度は $2.07 \pm 0.91$  m/s

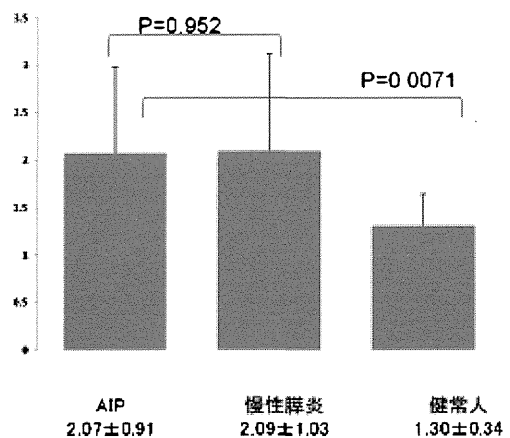
AIP 以外の慢性膵炎例では $2.09 \pm 1.03$  m/s

健常人では $1.30 \pm 0.34$  m/s であった.

AIP の膵病変の硬度は健常人と比して有意に高かったが( $P=0.0071$ ), 慢性膵炎とはほぼ同等であった( $P=0.952$ ).

- 2) 治療前 AIP の病変部と非病変部の硬度比較

下記の表に示されるように, 4例中3例にお



いて病変部の方が非病変部より硬いという結果であったが、明らかな差があったのは1例のみ(症例4)であった。この症例はエコーにて病変部と非病変部が明瞭に区別できる病変であった。一方、症例2は非病変部のエコーレベルも粗であり、また、症例3は病変部、非病変部のエコーレベルの差が目立たず、エコーレベルの差が硬度差に関連するものと推測された。症例1については病変部の膵頭部より非病変部の膵尾部の方が硬いという結果であったが、膵尾部については膵管閉塞による影響があるかもしれない。

### 3) ステロイド治療前後での病変硬度の推移

9例10病変で検討(1例で膵病変と腸管膜偽腫瘍病変が認められた)したところ、治療前後での測定値は2.58 → 2.20 m/sであり、減少は認められたものの、有意差までは認められなかった(P=0.192)。比較的大きな病変では硬度減少が認められるものの、小さな病変では減少の傾向が不明瞭であった。

## D. 考察

慢性膵炎では線維化の進行により、膵臓の硬度が増すことが予想されるが、膵の硬度を定量的に測定することは難しく、これまで同様の検討は行われていない。これまでに我々の施設では今回用いた機器を使用して通常の慢性膵炎が健常人の膵臓より硬いことを示したが<sup>1)</sup>、至適カットオフ値を用いても慢性膵炎の健常膵に対する感度は75%、特異度72%にとどまっていた。今回の検討で治療前のAIPの膵硬度が通常の慢性膵炎の膵臓とほぼ同等であることが示されたが、治療前後で病変の硬度が有意に減少するとまでは言えなかった。症例数が少ないこ

とが一因であるが、実際に測定を行ってみると「小病変での測定値」に信頼性が十分おけるかが問題になると思われた。エコー画面上でROI(region of interest)を膵臓に合わせるわけであるが、ROIの大きさが6×10 mmあり、病変が小さくなっていく、すなわち膵腫大が軽減して、逆に萎縮してしまうような場合には、膵臓がROIにおさまらず、測定値が本当に正しいのかという懸念が感じられた。病変部縮小により病変自体の観察が困難になって測定が不可能になるケースもあり、治療により病変が縮小するAIPでは治療効果を膵硬度という尺度で評価するにはまだ課題が多いと思われた。

## E. 結論

治療前のAIPは通常の慢性膵炎の膵臓と同等の硬度を有した。治療により病変が縮小することで測定が困難になる、あるいはROIが病変に収まらず、測定値の信頼性が低下すると考えられたケースが少なくなく、臨床での実用性という観点ではまだ課題が多いと思われる。

## F. 参考文献

1. Yashima Y, Sasahira N, Isayama H, et al. Acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of chronic pancreatitis. J Gastroenterol. 2012; 47: 427-432.

## G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
  - 1) 平野賢二, 笹平直樹, 伊佐山浩通他. 音響放射圧(ARFI)を用いた自己免疫性膵炎, IgG4関連病変における硬度測定. JDDW2012 2012/10 神戸.

## 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

症例	病変部位	病変部測定値	非病変部測定値	コメント
1	頭部優位	1.48	1.59	体尾部は膵管閉塞の影響があるか?
2	体尾部優位	3.2	2.85	頭部側のエコーレベルもかなり粗
3	鉤部	1.99	1.74	病変, 非病変境界やや不明瞭
4	尾部	1.78	1.18	病変, 非病変境界明瞭