

ド維持療法中に膵癌の合併が確認された。3例のうち2例において切除が行われ、1例は腹膜播種が確認されたため切除不能と判断された。切除された2例のうち1例では膵癌周囲に多数のIgG4陽性細胞がみられたが、もう1例では膵癌周囲にIgG4陽性細胞浸潤は認めず、閉

塞性膵炎の所見であった。

D. 考察

ウイルス性慢性肝炎と肝癌やピロリ感染胃炎と胃癌など慢性炎症が発癌に関連していることはひろく知られおり、いわゆる慢性膵炎も疫学研究の結果から膵癌の高危険群として認識されている²⁻⁴⁾。一方、ステロイドが奏功するAIPと膵癌との関連性については、AIP診断時あるいは経過中に膵癌が発見された症例が、10数例報告されているのみで、AIPが膵癌の危険因子となりうるかはいまだ明らかにされていない¹⁾。しかし、AIP患者の膵内には高頻度にpancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)や高度のK-ras遺伝子変異を認めることから^{5,6)}、慢性膵炎と同様にAIPも膵癌の高危険群となりうる事が十分推測される。

本研究では、経過観察していたAIP患者のうち4.8%に膵癌の合併がみられ、その年率発癌率は0.92%であった。これまで報告された慢性膵炎の疫学研究では、膵癌の年率発癌率は0.14~0.38%とされていることから、AIPは慢性膵炎と同等もしくはそれ以上の発癌リスクを有する可能性がある²⁻⁴⁾。

膵癌を合併した3例はすべて分節性/限局性のAIPであり、AIP発症時の血清IgG4値は高値であった。さらに、膵癌合併時にはステロイド維持療法がなされていた。今後多施設から集積した多数の症例で検証することで、膵癌を合併しやすいAIP患者の臨床上的特徴を同定できると期待される。

表1 膵癌合併AIP患者群と膵癌非合併AIP患者群との比較

	膵癌合併AIP N=3	膵癌非合併AIP N=60	P value
男性	1(33%)	44(73%)	0.193
平均年齢(歳)	59(30-77)	62.8(19-80)	0.662
平均観察期間(月)	94.7(31-186)	60.8(12-195)	0.561
飲酒者	0	5(8%)	1.000
喫煙者	1(33%)	25(42%)	1.000
糖尿病	1(33%)	21(35%)	1.000
膵腫大 びまん性 分節性/限局性 なし	0 3(100%) 0	26(43%) 27(45%) 7(12%)	0.102
膵管狭細 全膵管長の1/3 以上/多発 分節性/限局性 なし	0 3(100%) 0	30/54(56%) 19/54(35%) 5/54(9%)	0.053
血清IgG4値の上昇 正常上限の2倍 以上 正常上限の1~2 倍 なし	3(100%) 0 0	48(80%) 7(12%) 5(8%)	0.544
他臓器所見(OOI)	0	19(33%)	0.547
治療 ステロイド治療 切除 なし	3(100%) 0 0	48(80%) 7(12%) 5(8%)	1.000 1.000 1.000
ステロイド維持療法	3(100%)	36/48(75%)	0.439
再燃	0	12(20%)	1.000

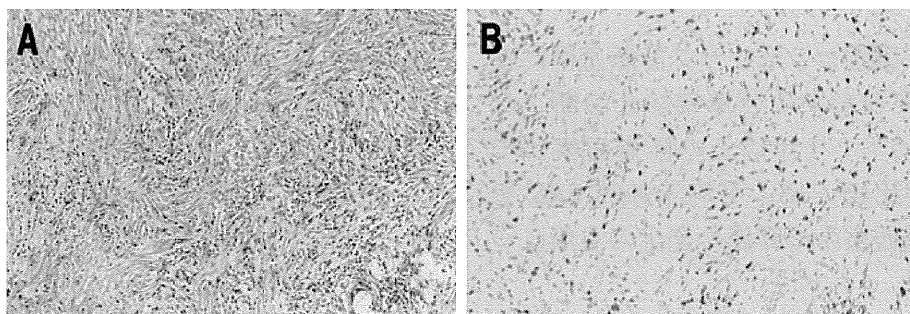


図1 膵癌を合併したAIP切除例(Case 1)
癌の周囲に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と花筵様線維化を認め(A)、多数のIgG4陽性細胞の浸潤もみられた(B)。

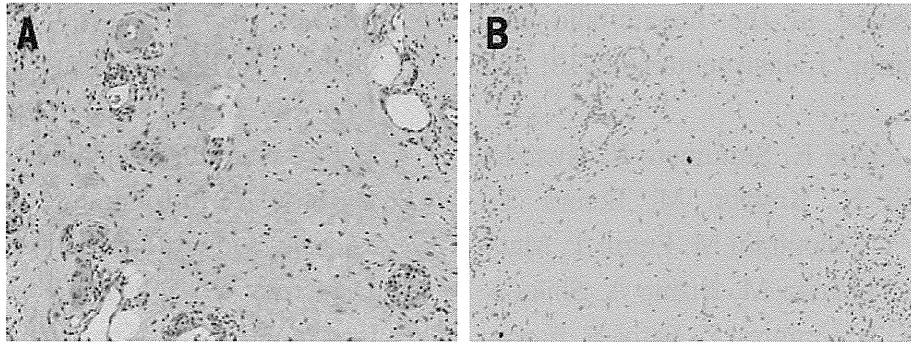


図2 膵癌を合併したAIP切除例(Case 2)

癌の周囲に実質の脱落と著明な線維化を認めた(A). 炎症細胞の浸潤は目立たず, IgG4陽性細胞もわずかであった(B).

E. 結論

経過観察していたAIP患者のうち4.8%に膵癌の合併を認めた. AIP患者の経過観察中には, 病変の再燃のみならず膵癌の合併についても注意が必要である.

F. 参考文献

1. 宮谷博幸, 澤田幸久, 井上博睦, 池谷 敬, 浦吉俊輔, 山中健一, 樋口裕介, 池田正俊, 東海浩一, 牛丸信也, 松本吏弘, 高松 徹, 岩城孝明, 鷺原規喜, 吉田行雄. 自己免疫性膵炎における膵癌の発生. 肝胆膵 2010; 60: 87-92.
2. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén-Sandberg A, Domellöf L. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-1437.
3. Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, Nyren O. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 1997; 113: 587-592.
4. Talamini G, Falconi M, Bassi C, Sartori N, Salvia R, Caldiron E, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, Bovo P, Vantini I, Pederzoli P, Cavallini G. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1253-1260.
5. Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A, Horiguchi S, Hayashi Y, Yun X, Yamaguchi T, Sasaki T. Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct, and the gallbladder in

autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 890-895.

6. Gupta R, Khosroshahi A, Shinagare S, Fernandez C, Ferrone C, Lauwers GY, Stone JH, Deshpande V. Does autoimmune pancreatitis increase the risk of pancreatic carcinoma?: a retrospective analysis of pancreatic resections. *Pancreas* 2013; 42: 506-510.

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

- 1) Koyabu M, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukata N, Kusuda T, Miyoshi H, Yoshida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible Involvement of Foxp3(+) Regulatory T Cells in the Development of Immune-Mediated Pancreatitis in MRL/Mp Mice Treated with Polyinosinic: Polycytidylic Acid. *Int J Rheumatol*; 2013: 2013: 367325.
- 2) Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Tomiyama T, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatology* 2013; 13: 230-237.
- 3) Okazaki K, Uchida K, Ikeura T, Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-

related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. J Gastroenterol 2013; 48: 303-314.

- 4) 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 2013; 48: 751-761.
- 5) Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, Negrelli R, Capelli P, Amodio A, Calì A, Colletta G, Gabbriellini A, Benini L, Okazaki K, Vantini I, and Frulloni L. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. United European Gastroenterology Journal August 2013; 1: 276-284.
- 6) 岡崎和一. 膵臓 改訂自己免疫性膵炎臨床診断基準 狙いと活用 Annual Review 消化器 2013; 222-228.
- 7) 岡崎和一, 光山俊行, 住本貴美, 内田一茂. 自然免疫と自己免疫性膵炎 日本消化器病学会雑誌 2013; 110: 780-787.
- 8) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013 膵臓 2013; 28.

2. 学会発表

- 1) Sumimoto K, Uchida K, Fukui Y, Takeo Kusuda, Miyoshi H, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Increased peripheral CD19+CD24hiCD38hi regulatory B Cells may be involved in the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. DDW2013 Orlando, Florida. 2013.5.
- 2) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis. Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai.

2013.9.

- 3) Okazaki K. IgG4 cholangitis. Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 4) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis, diagnosis and differentiation Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai. 2013.9.
- 5) Okazaki K. Satellite Symposium: Clinical Validation of International Consensus Diagnostic Criteria & Algorithm for Autoimmune Pancreatitis IAP&KPBA2013 Seoul. 2013.9.
- 6) 内田一茂, 住本貴美, 岡崎和一. シンポジウム 自己免疫性膵炎の新たな展開 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス基準と改訂診断基準2011の検証 自験例における自己免疫性膵炎の診断に関する検討. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月
- 7) 住本貴美, 内田一茂, 岡崎和一. 1型自己免疫性膵炎患者における制御性B細胞の検討. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月
- 8) 内田一茂, 福井由理, 岡崎和一. IgG4関連膵胆道疾患の診断と治療 1型自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断におけるIgG4陽性形質細胞に関する検討. 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10月
- 9) 住本貴美, 内田一茂, 岡崎和一. International Session(IgG4-related disease and endoscopy), Importance of endoscopic retrograde pancreatography in diagnosis of segmental/focal type 1 autoimmune pancreatitis. 第55回日本消化器病学会大会. 東京. 2013年10月

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

自己免疫性膵炎切除例における PanIN 病変の検討

研究報告者 増田充弘 神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野 助教

共同研究者

久津見弘, 塩見英之, 竹中 完, 有阪好史, 早雲孝信, 東 健
(神戸大学大学院医学研究科消化器内科学分野)

【研究要旨】

Focal type の自己免疫性膵炎 (AIP) と膵癌の鑑別には US, CT, MRI 等の一般的な画像検査に加えて, ERCP や EUS-FNA を用いた膵液細胞診が重要な役割を果たしている. 近年, AIP の経過観察中に膵癌が合併するという報告, あるいは膵浸潤癌の前駆病変である pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) が AIP 症例に存在するという報告がある. そのような観点にたてば, focal type の AIP に対して行った細胞診の結果は, 炎症性変化のみならず腫瘍性変化の影響が及んでいる可能性もあり, 慎重に判断すべきである.

A. 研究目的

近年, AIP の経過観察中に膵癌が合併するという報告, あるいは, 膵癌の前駆病変である pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) が AIP 症例に存在するという報告がある. そこで, 今回我々は膵癌との鑑別が困難で手術となった AIP の膵手術例を元に PanIN 病変の頻度を検討する事を目的とした.

B. 研究方法

当院で経験した AIP 症例41例の内, 癌との鑑別が困難で切除に至った4症例の PanIN 病変の頻度について検討した. 4症例のスライド数はそれぞれ30, 24, 20, 16枚であり, その切片ごとの PanIN 病変数をカウントした.

C. 研究結果

癌との鑑別が困難で手術に至った4例を検討した. 症例1は術前の細胞診は class III であり, 30切片中, PanIN-1 を21病変, PanIN-2 を1病変, PanIN-3 を0病変認めた. 症例2は術前の細胞診は class III であり, 24切片中, PanIN-1 を16病変, PanIN-2 を2病変, PanIN-3 を1病変認めた. 症例3は術前の細胞診は class II であり, 20切片中, PanIN-1 を13病変, PanIN-2 を0病変, PanIN-3 を0病

[表 1]

	術前細胞診	術後病理評価 PanIN 病変数/標本スライド数		
		PanIN 1	PanIN 2	PanIN 3
Case 1	Class III	21/30	1/30	0/30
Case 2	Class III	16/24	2/24	1/24
Case 3	Class II	13/20	0/20	0/20
Case 4	Class III	10/16	0/16	0/16

変認めた. 症例4は, 術前の細胞診は class III であり, 16切片中, PanIN-1 を10病変, PanIN-2 を0病変, PanIN-3 を0病変認めた(表1).

E. 結論

AIP の切除標本中には PanIN 病変が存在し, 膵液細胞診の結果において炎症性変化のみならず腫瘍性変化も加味して判断する必要性が示唆された.

F. 参考文献

1. Gupta R, Khosroshahi A, Shinagare S, Fernandez C, Ferrone C, Lauwers GY, Stone JH, Deshpande V. Does autoimmune pancreatitis increase the risk of pancreatic carcinoma?: a retrospective analysis of pancreatic resections. *Pancreas*. 2013 Apr; 42(3): 506-510.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 塩見英之, 増田充弘, 久津見弘. IgG4 関連膵胆道疾患の診断と治療 自己免疫性膵炎と pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) 病変との関連. JDDW2013. シンポジウム 4, 東京. 2013年10月 9-12日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

1型自己免疫性膵炎におけるマクロファージの分布と phenotype についての検討

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（姫路赤十字病院病理診断科），藤澤真義（倉敷中央病院病理検査科）

【研究要旨】

1型自己免疫性膵炎 (type 1 autoimmune pancreatitis; type 1 AIP) では花筵状線維化を形成するマクロファージの多くは CD163, CD204陽性であるが, CD205陽性細胞は少数であることから, 炎症の時期や部位により, 機能の異なるマクロファージが存在していると考えられる. その phenotype と分布をより明らかにするため, type 1 AIP 13例について, CD163と CD205の二重染色と CD11c 染色を施行した. CD205は陽性細胞をほとんど認めない症例もあるが, リンパ球, 形質細胞浸潤部で陽性細胞が多く, 花筵状線維化部分の樹状マクロファージにおいてもびまん性に陽性となる症例が認められた. CD11cは CD205よりも多数, CD163よりは少数の樹状マクロファージに陽性となった. リンパ濾胞部には CD163, CD204が陰性, CD205, CD11cが陽性の樹状細胞が認められた. 二重染色において樹状マクロファージは CD205, CD163がともに陽性か, CD163が単独で陽性となり, リンパ濾胞, リンパ球の結節状集簇部では CD205のみ陽性の細胞がみられた. Type 1 AIP における樹状マクロファージに CD163とともに一部では CD205が陽性となることが確認された. この phenotype を示すマクロファージは type 1 AIP に特異的であるが, CD205陽性所見の意義については更に検討が望まれる.

A. 研究目的

1型自己免疫性膵炎 (type 1 autoimmune pancreatitis; type 1 AIP) の診断的組織所見である花筵状線維化は樹状マクロファージの増生からなり, 免疫染色では CD163, CD204, CD205といった M2型マクロファージマーカーが陽性となる. CD163, CD204陽性細胞に比して, CD205陽性細胞はごく一部に陽性となるのみで, type 1 AIP の炎症巣には機能的に異なるマクロファージが存在している可能性が考えられる^{1,2)}. 我々が検討してきた type 1 AIP 以外の炎症性疾患では, CD205陽性細胞は CD163, CD204とは独立した分布を示す. この3つのマーカーが同一の分布を示すことは type 1 AIP の特徴と考えられることから更に検索を行った.

B. 研究方法

Type 1 AIP 13例について切除検体のホルマ

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に加えて, 単球・マクロファージマーカーである CD11c の免疫染色を施行した. また CD163, CD205の二重染色を施行した.

(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.

C. 研究結果

リンパ球・形質細胞浸潤, マクロファージによる花筵状線維化形成の程度はさまざまであった. 小葉が比較的保たれ, 病変は主に小葉間お

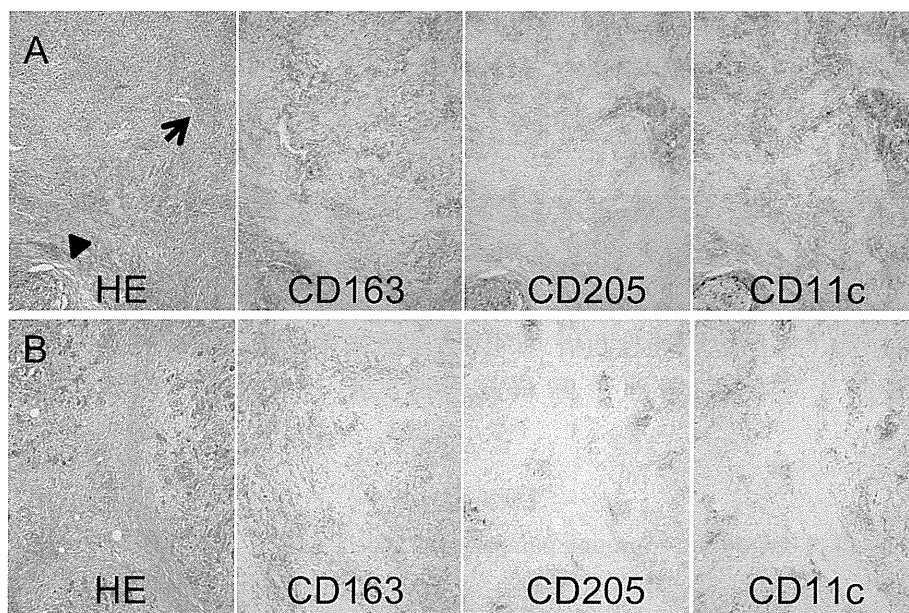


図1 Type 1 AIP の樹状マクロファージの多い症例(A), 少ない症例(B). A では, CD163, CD205, CD11c とともにまん性に陽性で, リンパ球集簇部(矢印), リンパ濾胞部(矢頭)では CD205. CD11c が強陽性となっている. B では, CD163は樹状マクロファージに陽性となるものの, CD205, CD11c はリンパ球集簇部に局限して陽性となっている.

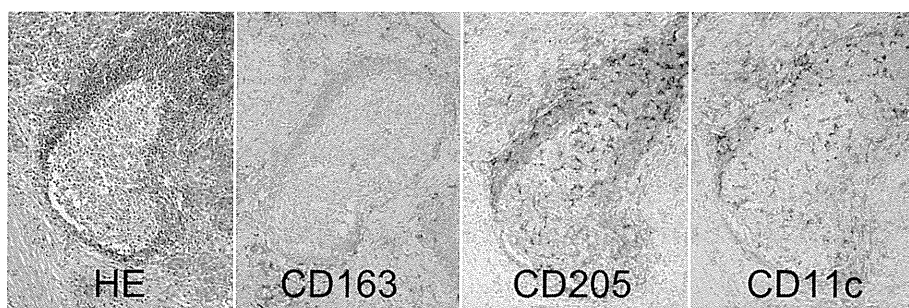


図2 リンパ濾胞. 胚中心形成の明瞭なリンパ濾胞では, 濾胞内に CD205, CD11c 強陽性の細胞が認められ, CD163陽性細胞は濾胞周囲に認められる.

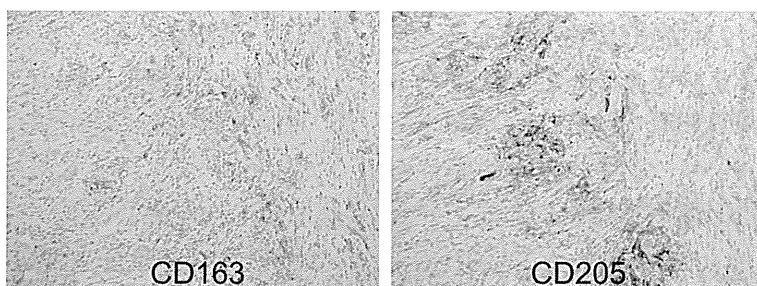


図3 Type 1 AIP: CD163, CD205の比較. リンパ球集簇部(中央部)には CD205が単独で陽性となる細胞が認められ, 周囲には CD163, CD205ともに陽性, あるいは CD163単独陽性の細胞が認められる.

よび腓周囲脂肪織に広がる症例, 腓管周囲の変化が主体の症例, 小葉内にも花筵状線維化が及ぶ変化の顕著な症例, 浸潤細胞数が少なく線維化が目立つ症例などが含まれた. リンパ濾胞の形成も種々の程度に認められた.

CD163, CD204陽性細胞はいずれの症例においても小葉間, 腓周囲脂肪織から小葉内まで広く分布し, 比較的炎症性変化の乏しい小葉内に

も認められた. CD205は陽性細胞をほとんど認めない症例もあるが, リンパ球, 形質細胞浸潤部や典型的な花筵状線維化を形成する樹状マクロファージには陽性所見が認められた. CD11c はいずれの症例においても CD205よりも多数, CD163よりは少数の樹状マクロファージに陽性となった. リンパ濾胞部には CD163, CD204が陰性, CD205, CD11c が陽

性の細胞が認められた。

二重染色では，樹状マクロファージは CD205, CD163 がともに陽性あるいは CD163 が単独で陽性となった。リンパ濾胞部では CD205 のみが陽性となった。リンパ球の結節状集簇部においても CD205 のみ陽性の細胞がみられた。

D. 考察

Type 1 AIP の病巣にはリンパ球・形質細胞とともに，M2 型樹状マクロファージが多数認められる。これらマクロファージは免疫染色で CD163, CD204 が高率に陽性となる¹⁾。樹状形態の細胞が束状に増殖する像は type 1 AIP に特異的な所見であるものの，CD163/CD204 陽性マクロファージはさまざまな炎症性疾患で高頻度に認められる。一方 CD205 は，リンパ濾胞部や原発性胆汁性肝硬変の門脈域リンパ球浸潤部の中央に偏在するなど，限定された細胞に陽性となる。以前の我々の検討から CD205 が CD163, CD204 と同一の分布を示すのは type 1 AIP に特徴的な所見と考えられた²⁾。

二重免疫染色により type 1 AIP の CD205 陽性細胞は CD163 と同一のマクロファージであることが確認された。このほか結節状にリンパ球が集簇する部分では CD163 陰性，CD205 陽性となった。こうした部分では CD11c も強陽性となることから，リンパ濾胞が形成される像と解釈できる。

CD205 は，抗原取り込み受容体で，樹状細胞に強く発現し，リンパ球 T 細胞領域に存在する CD205 陽性通常型樹状細胞は獲得免疫応答の始動に必須とされている³⁾。胸腺上皮細胞も陽性を示し，免疫寛容成立のための自己抗原の取り込みに関与しているとされる⁴⁾。Type 1 AIP においてはリンパ球，形質細胞の多い症例や，花筵状線維化の明瞭な症例で陽性となる傾向があり，活動性の指標となる可能性がある一方で，陽性となる意義については検討を要する。

E. 結論

Type 1 AIP における樹状マクロファージに

CD163 とともに CD205 が陽性となることが確認された。この phenotype を示すマクロファージは type 1 AIP に特異的である。一部のみに陽性となることから炎症の進展との関連について更なる検討が望まれる。

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. 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. 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24年度総括・分担研究報告書 2013; 327-330.
3. Fukaya T, Murakami R, Takagi H, Sato K, Sato Y, Otsuka H, Ohno M, Hijikata A, Ohara O, Hikida M, Malissen B, Sato K. Conditional ablation of CD205+ conventional dendritic cells impacts the regulation of T-cell immunity and homeostasis in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 11288-11293.
4. Heath WR, Belz GT, Behrens GMN, Smith CM, Forehan SP, Parish IA, Davey GM, Wilson NS, Carbone FR, Villadangos JA. Cross-presentation, dendritic cell subsets, and the generation of immunity to cellular antigens. *Immunol Rev* 2004; 199: 9-26.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Notohara K. Pancreas. In: Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M (Eds). *IgG4-related disease*. Springer Japan, Tokyo, 2013; 139-145.
- 2) Notohara K, Zhang L. Histology of autoimmune pancreatitis. *The Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, DOI:10.3998/panc.2013.12.

- 3) 能登原憲司. 【IgG4 関連疾患】 IgG4 関連疾患の病理. リウマチ科 2013; 50: 661-668.
- 4) 能登原憲司. 【胆膵病理Ⅱ：胆膵共通のトピックス】胆膵共通疾患とトピックス. 胆膵の硬化性病変. 自己免疫性膵炎を中心に. 病理と臨床 2013; 31: 369-375.

2. 学会発表

- 1) Notohara K. IgG4-related diseases. Pathological features of type 1 autoimmune pancreatitis: diagnostic findings of storiform fibrosis and obliterative phlebitis. 12th International Symposium on Sjogren's syndrome. 京都. 2013年10月
- 2) Notohara K. Clinical validation of international consensus diagnostic criteria & algorithm for autoimmune pancreatitis. Overlapping & specific histological features between type 1 & type 2 AIP. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology & the Korean Pancreatobiliary Association 2013. Seoul, Korea. 2013年9月
- 3) 内野かおり, 能登原憲司, 藤澤真義, 和仁洋治, 松川昭博. 1型自己免疫性膵炎におけるマクロファージの分布の検討. 第102回日本病理学会総会. 札幌. 2013年6月
- 4) 能登原憲司. IgG4 関連疾患. IgG4 関連疾患の病理. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都. 2013年4月

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

自己免疫性膵炎とアレルギーとの関係

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

来間佐和子, 田畑拓久, 千葉和朗, 岩崎 将, 小泉理美, 遠藤佑香
(東京都立駒込病院消化器内科)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎69例中29例(42%)にアレルギー歴を認めた。それらは、アレルギー性鼻炎を含む花粉症17例、喘息5例、薬剤アレルギー4例、蕁麻疹2例、アトピー性皮膚炎1例、過敏性肺臓炎1例、サバ1例、アルコール1例、猫1例であった。RASTないしMASTを施行した24例中18例(75%)に陽性所見を認めた。主な陽性抗原としては、スギ(12例)、ヒノキ(6例)、アスペルギルス、カンジダ(5例)、カニ、コムギ、コナヒョウ、ダニ(4例)などであった。好酸球増多は62例中10例(16%)に、血中IgEの高値は60例中36例(60%)に認められた。血中IgE高値群と正常群で、血中IgG値(2062 mg/dl vs. 1826 mg/dl)、IgG4値(559 mg/dl vs. 312 mg/dl)、アレルギー疾患の有無(16例 vs. 10例)、急性膵炎の既往(12例 vs. 5例)において差を認めなかった。一部の自己免疫性膵炎において、発症にアレルギーの関与が示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は、自己免疫が発症機序として考えられているが、原因となる抗原は同定されていない。近年、自己免疫性膵炎とアレルギーとの関連性が報告されている。今回、自験の自己免疫性膵炎例におけるアレルギーとの関連性について検討した。

B. 研究方法

アレルギー性疾患の有無を聴取できた自己免疫性膵炎69例において、アレルギー性疾患の有病率とその内訳を調べた。さらに、RASTもしくはMASTを測定した24例について陽性率および原因物質を検討した。また、IgEを測定した60例を高IgE群(IgE > 250 IU/mL)とIgE正常群に分けて臨床像を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床的に必要な検査結果をまとめたもので、また患者個人が特定されることなく、倫理上問題ないとする。

C. 研究結果

1. 自己免疫性膵炎患者におけるアレルギー性疾患の有病率

自己免疫性膵炎69例中29例(42%)にアレルギー歴を認めた。それらは、アレルギー性鼻炎を含む花粉症17例、喘息5例、薬剤アレルギー4例、蕁麻疹2例、アトピー性皮膚炎1例、過敏性肺臓炎1例、サバ1例、アルコール1例、猫1例であった。

2. RASTないしMASTの結果

RASTないしMASTを施行した24例中18例(75%)に陽性所見を認めた。陽性抗原としては、スギ(12例)；ヒノキ(6例)；アスペルギルス、カンジダ(各5例)；カニ、コムギ、コナヒョウ、ダニ(各4例)；アルテルナリア、ペニシリウム、ミルク、ガ(各3例)；卵白、エビ、ハウスダスト、ブタクサ、カモガヤ、動皮(各2例)；クラドスポリウム、クリプトスポリジウム、ハルガヤ、ハケヒョウダニ、ゴキブリ、マウス、ピーナッツ、ソバ、ヨモギ、モルモット(各1例)であった。RASTないしMAST陽性例と陰性例で、血中IgG値(2030 mg/dl vs. 1774 mg/dl)、IgG4値(390 mg/dl

vs. 494 mg/dl), IgE 値(519 IU/ml) vs. 278 IU/ml), 好酸球数(443/mm³ vs. 198/mm³)に明らかな差はなかった。

3. 血中 IgE 値と臨床像

好酸球増多は62例中10例(16%)に, 血中 IgE の高値は60例中36例(60%)に認められた. 血中 IgE 高値群と正常群で, 血中 IgG 値(2062 mg/dl vs. 1826 mg/dl), IgG4 値(559 mg/dl vs. 312 mg/dl), アレルギー疾患の有無(16例 vs. 10例), 急性膵炎の既往(12例 vs. 5例)において差を認めなかった。

D. 考察

自己免疫性膵炎は自己免疫が発症機序として推定されているが, 責任抗原は未だ見つからない. 自己免疫性膵炎は, 通常の自己免疫性疾患と異なり, 高齢の男性に好発し, ステロイドが短期間で著しく奏功する. また, 気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の発症機序と強い関係があるとされる Th2 および制御性 T 細胞の免疫反応が自己免疫性膵炎患者でも生じていることが報告されている¹⁾. さらに, 自己免疫性膵炎患者では, アレルギー歴が15-44%^{2~5)}, 好酸球増多が8-28%^{2,3,5)}, 高 IgE 血症が34-86%^{2,4)}に認められると報告されている. そこで, 本研究では, アレルギーの原因となる抗原に対する特異的な IgE 量を測定する RAST および MAST を自己免疫性膵炎患者において測定した.

本研究では, アレルギー歴, 好酸球増多, 高 IgE 血症は, 自己免疫性膵炎患者の36%, 16%と60%に認められた. 認められた主なアレルギー歴は, アレルギー性鼻炎と気管支喘息で, これは他の報告⁴⁾に類似していた. 自己免疫性膵炎患者における RAST および MAST の測定の報告は本研究が初めてであるが, 75%と高い陽性率を呈した. この結果は, 検査症例数が少なくまた皮膚テストなどの他のアレルギー性反応試験は行われていないので更なる検討が必要であるが, 自己免疫性膵炎の発症機序を考えるうえで重要なデータであると思われる.

E. 結論

自己免疫性膵炎患者の75%で RAST ないし MAST が陽性であり, 一部の自己免疫性膵炎において発症にアレルギーの関与が示唆された.

F. 参考文献

1. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538-1546.
2. Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009, 21: 1136-1139.
3. Sah RP, Pannala R, Zhang L, Graham RP, Sugumar A, Chari ST. Eosinophilia and allergic disorders in autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2485-2491.
4. Hirano K, Tada M, Isayama H, Kawakubo K, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, Koike K. Clinical analysis of high serum IgE in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5241-5146.
5. Abraham SC, Leach S, Yeo CJ, Cameron JL, Murakata LA, Boitnott JK, Albores-Saavedra J, Hruban RH. Eosinophilic pancreatitis and increased eosinophils in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 334-342.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuruma S, Kamisawa T, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Fujiwara T, Kuwata G, Egarashira H, Koizumi K, Koizumi S, Endo Y, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K. Allergen-specific IgE antibody serologic assays for patients with autoimmune pancreatitis. *Intern Med*, in press.

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

1 型自己免疫性膵炎における CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} 制御性 B 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

住本貴美, 内田一茂, 光山俊行 (関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科))

【研究要旨】

末梢血中の CD19⁺CD24^{high}CD38^{high} Breg と IL10 産生能の関係についてフローサイトメトリーを用いて解析を行った。1 型 AIP の CD19⁺CD24^{high}CD38^{high} Breg は増加しており、疾患の活動を抑制するために反応性に増加していると推察された。

A. 研究目的

2011年、自己免疫性膵炎診断国際コンセンサス(ICDC)¹⁾が発表され、自己免疫性膵炎(AIP)は1型と2型に分類されるようになった。本邦のAIPのほとんどが1型であり、高IgG4血症を認め、しばしば硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などの膵外病変を合併する。また病理組織学的には、著明なリンパ球やIgG4陽性形質細胞の浸潤、花筵状線維化、閉塞性静脈炎を特徴とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) や Idiopathic duct centric chronic pancreatitis (IDCP) を呈し、ステロイドが奏功する。

近年、B細胞のなかにもIL-10を介して免疫反応を抑制するサブセットが存在することが報告され制御性B細胞(Regulatory B cell; Breg)を Mizoguchi らが報告した²⁾のを始めとして、マウスにおいて多くの研究がなされてきた³⁾。ヒトにおいてはBregの存在そのものを含めて不明であったが、近年一部の自己免疫疾患において抗CD20モノクローナル抗体(rituximab)を投与することで改善することが報告されている⁵⁾。B細胞がT細胞を制御している可能性が報告されてから、ヒトにおけるBregの存在が注目され、自己免疫疾患におけるBregの研究が始まったところである。BregのサブセットとしてCD19⁺CD24^{high}CD38^{high}が報告されている⁶⁾が、1型AIPにおけるBregの関与については未だ報告がない。今回我々は、1型AIPにおけるCD19⁺CD24^{high}CD38^{high} Bregの意義

について検討した。

B. 研究方法

当科通院中で、ICDCにより診断された1型AIP患者(21例)、慢性膵炎患者(14例)、膵癌患者(20例)、健常人(25例)を対象とした。

各群の末梢血中のCD19⁺CD24^{high}CD38^{high} Breg と IL10 産生能の関係についてフローサイトメトリーを用いて解析を行った。

(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所見を用いて解析する。また、画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が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

1 型 AIP 患者の CD19⁺CD24^{high}CD38^{high} Breg (6.44% ± 0.70%) は、慢性膵炎患者 (4.73% ± 0.57%)、膵癌患者 (3.98% ± 0.42%)、健常人 (4.84% ± 0.440%) と比較し、いずれも有意 (P < 0.05) に増加していた。一方、IL10 + B 細胞は 1 型 AIP 患者と健常人に有意差がなく、1 型 AIP 患者の CD19⁺CD24^{high}CD38^{high} Breg の比率と血清 IgG4 値には相関を認めなかった。

D. 考察

我々は、1 型 AIP における IgG4 産生機構に

ICOS 陽性制御性 T 細胞 (Treg) の産生する IL10 が関与することを報告した⁷⁾。一方、他の自己免疫性疾患 (SLE など) においては Breg の産生する IL10 の関与⁶⁾ とともに、IgG4 関連疾患における rituximab が有効であるとの報告より、B 細胞の病態関与の可能性も報告されている。今回の検討で、1 型 AIP において CD19⁺CD24^{high}CD38^{high} Breg は関与しているが、IL10 を介した IgG4 産生機序に関与している可能性は低いと推察された。

E. 結論

1 型 AIP において、CD19⁺CD24^{high}CD38^{high} Breg は疾患の活動を抑制するために反応性に増加していると推察された。

F. 参考文献

1. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352–358.
2. Mizoguchi A, Bhan AK. A case for regulatory B cells. *J Immunol*. 2006; 176: 705–710.
3. Duddy M, Niino M, Adatia F, Hebert S, Freedman M, Atkins H, et al. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol* 2007; 178: 6092–6099.
- 4) Yanaba K, Bouaziz JD, Haas KM, Poe JC, Fujimoto M, Tedder TF. A regulatory B cell subset with a unique CD1dhiCD5⁺ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses. *Immunity* 2008; 28: 639–650.
- 5) Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebiq RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*, in press.
- 6) Blair PA, Noreña LY, Flores-Borja F, Rawlings DJ, Isenberg DA, Ehrenstein MR, et al. CD19 (+) CD24 (hi) CD38 (hi) B cells exhibit regula-

tory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity* 2010; 32: 129–140.

- 7) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Sato S, Takaoka M, et al. Involvement of inducible costimulator- and interleukin 10-positive regulatory T cells in the development of IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2011; 40: 1120–1130.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

自己免疫性膵炎における膵内分泌機能障害～動物モデルを用いた検討～

研究報告者 吉田 仁 昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門 教授・診療科長

共同研究者

佐藤悦基, 山宮 知, 石井 優, 岩田朋之, 野本朋宏, 湯川明浩, 山崎貴久, 本間 直,
北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)では外分泌障害のみならず内分泌機能障害も認められる。AIPにおける内分泌機能障害の発症機序のひとつに膵島炎が考えられ、当教室ではaly/aly雄性マウスをAIPの動物モデルとして用い、膵島炎の病態、発症機序に関して検討を行ったところ、AIPにおける膵島炎は主として β 細胞傷害が本態である可能性が示唆された。今回、新たにヒトのAIP、AIP以外の慢性膵炎(CP)症例の膵組織を用いて検討したところ、AIP、CP症例ともに膵島炎や内分泌細胞傷害をほとんど認めなかった。今回の検討においては、臨床的に内分泌障害を呈していない症例が多く、びまん性膵管狭細型AIPや、非代償期CPを含め、より母数を増やした上での再評価が必要と考えられる。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)では腺房細胞、導管細胞などの外分泌細胞のみならず内分泌細胞も障害される¹⁾。AIPでの内分泌機能障害の発症機序は外分泌腺線維化に伴う内分泌腺の血流障害、炎症波及による膵ランゲルハンス氏島(ラ氏島)傷害の両者の影響が考えられている²⁾。後者は膵島炎と呼称され、AIPと同じく自己免疫的機序が原因とされる1型糖尿病との密接な関連が考えられているが、AIPにおける膵島炎の発症機序に関してはまだ明らかとはなっていない。以前より著者らはaly/aly雄性マウスをAIPの動物モデルとして用い、主に膵の外分泌腺障害を中心にAIPの病態、膵外病変の検討、解析を行い、報告してきた³⁾。その後、AIPにおける膵内分泌機能障害に焦点を移し、aly/aly雄性マウスを用いてAIPにおける内分泌細胞傷害や膵島炎の病態、発症機序に関して検討を行ったところ、AIPにおける膵島炎は主として β 細胞傷害が本態であり、 β 細胞数が減少する結果、内分泌機能障害が生じる可能性が示唆される結果が得られた⁴⁾。そこで今回、新たな検討項目として、ヒトのAIP、AIP以外の慢性膵炎(CP)症例の膵組織における内分泌障害について検討を行った。

B. 研究方法

膵癌が否定できないため膵切除を行い、最終的にAIPの確定診断に至った5症例および、同じく膵癌が否定できないため、あるいは膵仮性嚢胞など合併症に対する治療目的で膵切除を行ったCP6症例の膵切除検体を対象とした。なお、AIPの診断はいずれも切除当時の厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会による自己免疫性膵炎臨床診断基準を用い、確診例を対象とした。AIP、CP症例ともにHE染色および、内分泌細胞別の評価目的でインスリン・グルカゴン染色を施行し、膵島炎および内分泌細胞傷害の程度について解析、検討を行った。本研究に用いた膵組織は、倫理的配慮に基づき患者同意のもと提供され、検討を行った。

C. 研究結果

AIP6症例の膵組織において、いずれも膵島炎の所見はほぼ認めず、またマウスにおいて特徴的でもあった膵島の縮小化、不整形化などの形態的変化も乏しかった。さらに内分泌細胞別の評価でも α ・ β 細胞ともに比較的保たれており、内分泌細胞の障害はほとんど認められなかった(Fig. 1)。なお、高度のリンパ球、形質細胞浸潤や閉塞性静脈炎、花筵状線維化などの

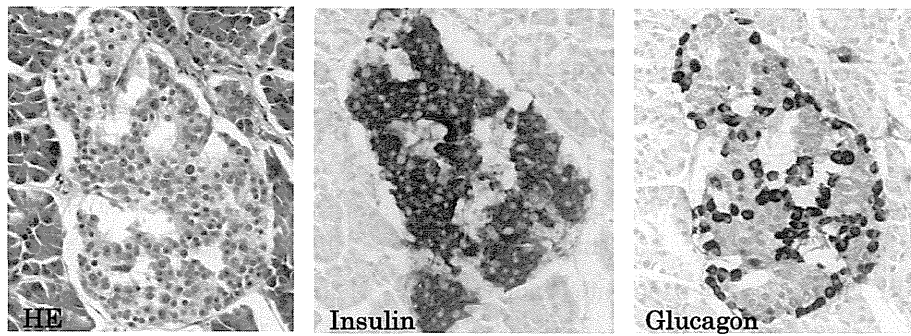


Fig. 1

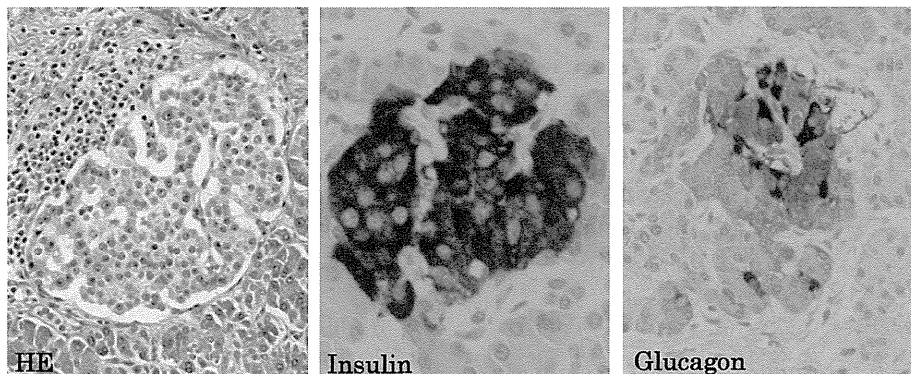


Fig. 2

AIP に特徴的な組織所見は全例で認められた。CP5 例の膵組織においても、AIP 症例の切除検体と同様に、膵島炎の所見をほとんど認めず、膵島の縮小化、不整形化などの形態的变化にも乏しかった。内分泌細胞別の評価でも α ・ β 細胞ともに比較的保たれていた (Fig. 2)。ただし、いずれの症例も CP としては進行期にあり線維化が高度である結果、全体としては膵島の絶対数は減少する傾向が認められた。

D. 考察

AIP, CP の両検体ともに明らかな膵島炎を呈するラ氏島は確認できなかった。また、内分泌細胞自体の評価に関しても、形態的には α ・ β 細胞ともに比較的保たれており、aly/aly 雄性マウスを用いた動物モデルでの研究結果⁴⁾との乖離が見られた。AIP 症例に関しては、今回対象としたいずれの症例も臨床的に内分泌機能障害が顕在化しておらず、膵島炎が認められる段階ではなかった可能性が考えられる。したがって、より母集団を増やし内分泌機能障害をきたしている AIP 症例で検討することが必要と考えられた。CP 症例に関しては、AIP 症例

と同じく臨床的に内分泌機能障害が顕在化していない症例も含まれており、同様に母集団をより増やしインスリン治療を要する糖尿病を合併している非代償期 CP 症例で検討することが必要と考えられた。さらに、内分泌障害の原因として直接的な内分泌細胞傷害だけでなく、血流障害などが関わっている可能性も考えられた。いずれにしても、より母集団を増やしての再評価が必要であると考えられ、さらなる研究を進めている。

E. 結論

ヒトの AIP, CP 症例の膵組織を用いて、内分泌細胞別の評価を含め内分泌細胞傷害について検討を行った。本研究では、AIP, CP 症例とも内分泌細胞傷害や膵島炎をほとんど認めず、 α ・ β 細胞ともに AIP 動物モデルに比較し保たれていた。障害程度が進んだ症例を含めてのさらなる検討が必要と考えられる。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, Nakamura T, Matsuka-

wa M: Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2013; 27: 235-238.

2. Ito T, Kawabe K, Arita Y, Hisano T, Igarashi H, Funakoshi A, Sumii T, Yamanaka T, Takayanagi R: Evaluation of pancreatic endocrine and exocrine function in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2007; 34: 254-259.
3. 吉田 仁, 田中滋城, 山崎貴久, 湯川明浩, 本間 直, 北村勝哉, 栗井俊成, 塙 勝博, 今村綱男, 池上覚俊, 井廻道夫: 自己免疫性膵炎の疾患モデルと免疫異常—*aly/aly* 雄性モデルを用いた病態の解明—. *最新医学* 2007; 62: 1925-1934.
4. Yoshiki Sato, Hitoshi Yoshida, Shigeki Tanaka, Tomohiro Nomoto, Tadashi Honma, Tomoyuki Iwata, Takahisa Yamazaki, Akihiro Yukawa, Katsuya Kitamura, Tsunao Imamura, Akitoshi Ikegami, and Michio Imawari: Features of and mechanisms underlying insulinitis in *aly/aly* male mice as an animal model of autoimmune pancreatitis: Activation of CD11c⁺, CD4⁺, and Th2 cells and predominant destruction of β -cells: *Showa Univ J Med Sci* 2012; 24(2): 139-153.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉田 仁. 急性膵炎の診断, 重症度判定と初期治療. 「特集. 膵臓と胆嚢・胆管疾患の診断と治療: アップデート」診断と治療. 東京. 診断と治療社. 2013; 101(5): 689-694.
- 2) 吉田 仁, 北村勝哉, 野本朋宏. 膵炎—急性膵炎・慢性膵炎・自己免疫性膵炎(AIP)— Pancreatitis—Acute pancreatitis, chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis (AIP)—. 透析患者に対する薬の使い方—疾患別・病態別 [消化器内科]. 腎疾患治療薬マニュアル 2013-14. 「腎と透析」. 腎と透析編集委員会 編. 東京. 東京医学社. 2013; 523-533.

2. 学会発表

- 1) 佐藤悦基, 北村勝哉, 山宮 知, 石井優, 岩田朋之, 野本朋宏, 池上覚俊, 吉田 仁. 自己免疫性膵炎との鑑別が困難であった IgG4 高値を伴う膵癌の一例. 第44回日本膵臓学会大会. 仙台. 2013年7月25日
- 2) Sato Y, Ishii Y, Iwata T, Nomoto T, Ikegami A, Kitamura K, Yoshida H, Fujimori S, Aoki T, Murakami M, Sasamori H, Ogiya Y, Gokan T, Oike N, Morohoshi T. A case of lymphoid and fibrous nodule of the pancreas. The 6th Showa Pathology Seminar for Pancreatic and Hepatobiliary Disease 2013. Tokyo. 2013.3.16.

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

IgG4SC と PSC の鑑別診断における内視鏡生検の有用性の検討

研究報告者 窪田賢輔 横浜市立大学附属病院内視鏡センター 准教授

共同研究者

藤田祐司，関野雄典（横浜市立大学附属病院消化器内科）

細野邦広，中島 淳（横浜市立大学附属病院内視鏡センター）

【研究要旨】

肝門部胆道狭窄を呈する IgG4-SC, PSC, 肝門部胆管癌の鑑別の補助診断として，十二指腸乳頭部の特徴的腫大所見，IgG4 染色を用いた内視鏡生検所見は，IgG4-SC に有意に高頻度で認められ，その補助診断に有用な可能性がある。

A. 研究目的

肝門部胆道閉塞をきたす疾患として，IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)，PSC および肝門部胆管癌がある。その鑑別診断に十二指腸乳頭部所見および生検の有用性が報告されている^{1~5)}。

今回，肝門部胆道閉塞疾患の補助診断として，内視鏡所見，免疫染色を用いた十二指腸乳頭部生検の有用性を検討した。

B. 研究方法(倫理面への配慮)

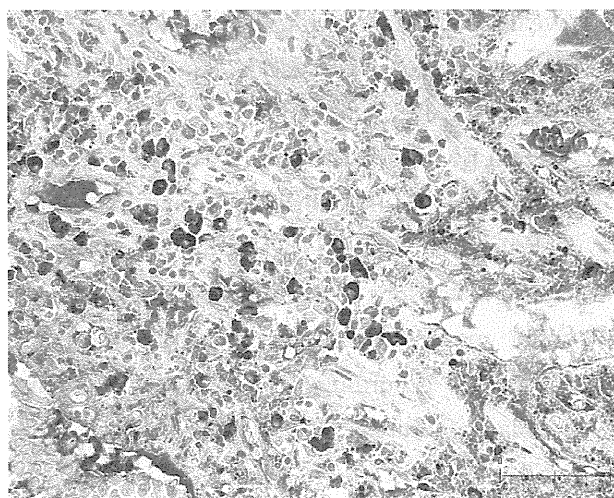
IgG4-SC(肝門部胆道狭窄症例のみ)，PSC，肝門部胆管癌各々の十二指腸乳頭部の内視鏡所見，IgG4 染色を用いた十二指腸乳頭部の生検病理診断を検討した。IgG4 染色は，形質細胞浸潤を認めた場合行い，400倍視野で10個以上の陽性形質細胞の浸潤があれば陽性とした^{5,6)}。内視鏡生検については，平成20年7月に当院倫理員会で承認されている(横浜市大196)。

C. 研究結果

IgG4 関連疾患では特徴的な，十二指腸乳頭部の粘膜下腫瘍様の腫大を認めた。内視鏡所見は，IgG4-SC では88% (14/17)，PSC では0.5% (1/18)，肝門部胆管癌では11% (2/20)で陽性であった($p < 0.05$)。内視鏡生検では IgG4-SC では90% (15/17)，PSC では0% (0/18)，肝門部胆管癌では0% (0/20)であった($p <$



特徴的な IgG4-SC における十二指腸乳頭部の腫大所見



内視鏡生検で，間質に IgG4 陽性細胞浸潤を認めた(×400)。

0.05).

D. 考察

今回、後ろ向きでの研究結果であったが、十二指腸乳頭部の特徴的な腫大所見、免疫染色によるIgG4染色は、PSC、肝門部胆管癌との鑑別に有用であった。

E. 結論

肝門部胆道狭窄の鑑別の補助診断として、十二指腸乳頭部の特徴的腫大所見、IgG4染色を用いた内視鏡生検所見は、いずれも有用な可能性がある。今後、前向き検討を行い、この結果を再評価したい。

F. 参考文献

1. Kubota K, Kakuta Y, Kawamura S, Saito S, Seki H, Kuniyoshi T. Usefulness of endoscopic biopsy using immunostaining of p53 and Ki-67 in tumors of the ampulla of Vater. *Pathol Int* 2003; 53: 361-370.
2. Kubota K, Iida H, Fujisawa T, Ogawa M, Inamori M, Saito S, Kakuta Y, Ohshiro H, Nakajima A. Clinical significance of swollen duodenal papilla in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35: e51-60.
3. 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.
4. Kubota K, Kato S, Akiyama T, Yoneda M, Fujita K, Ogawa M, Inamori M, Kobayashi N, Saito S, Kakuta Y, Ohshiro H, Nakajima A. Differentiating sclerosing cholangitis caused by autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis according to endoscopic duodenal papillary features. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1204-1208.
5. Kubota K, Nakajima A. The therapeutic strategy for autoimmune pancreatitis is subject to the endoscopic features of the duodenal papil-

la. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 383-395.

6. Kubota K, Kato S, Watanabe S, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Inamori M, Shimamura T, Kirikoshi H, Kobayashi N, Saito S, Hisatomi K, Matsuhashi N, Nakajima A. Usefulness of endoscopic biopsy using FOXP3(+) Treg up-regulation in the duodenal papilla in the differential diagnosis between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 414-421.
7. Kubota K, Watanabe S, Uchiyama T, Kato S, Sekino Y, Suzuki K, Mawatari H, Iida H, Endo H, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Saito S, Sugimori K, Hisatomi K, Matsuhashi N, Sato H, Tanida E, Sakaguchi T, Fujisawa N, Nakajima A. J Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated/not treated with corticosteroids. *J Gastroenterol* 2011; 46: 834-842.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

2型自己免疫性膵炎の超音波内視鏡像

研究報告者 水野伸匡 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部 医長

共同研究者

原 和生, 肱岡 範, 今岡 大, 山雄健次 (愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)

【研究要旨】

日本人における自己免疫性膵炎国際診断基準(international consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis; ICDC)の2型およびAIP-not otherwise specified (AIP-NOS)の実態を明らかにすることを目的とし、診断方法・臨床像について検討した。AIPと診断できた症例は51例中45例であった。その内訳は40例が1型(definite 32, probable 8), 5例が2型(definite 4, probable 1), 残る6例は全例AIP-NOSであった。2型の5例のうち、2例は切除標本、2例はcore生検でdefiniteと診断、1例は潰瘍性大腸炎の合併とステロイドへの反応性でprobableと診断し、全例再燃を認めていない。AIP-NOSと診断した6例のうち1例では再燃を認めた。2型AIPは日本人でも決して稀ではないことが示唆された。AIP-NOSと診断された症例の中には確定診断困難な2型ばかりでなく、1型が含まれている可能性が示唆された。今後はAIP-NOSと診断された症例の実態解明が必要である。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎国際診断基準(international consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis; ICDC)¹の特徴は、病理像のみで診断可能、欧米に比較し日本では極めて稀とされる2型AIP(2型)の診断が可能、および画像および膵管像の典型所見とステロイドに対する反応性のみの症例をAIP-not otherwise specified (AIP-NOS)として新たなカテゴリーに分類した点である。本研究では日本人における2型およびNOSの実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1997年から2012年までにAIPが疑われ、膵癌が否定された51例(男:39, 女:12, 年齢中央値64歳(23-85))を対象とし、ICDCにて1型, 2型, AIP-NOS, に分類し、2型およびAIP-NOSの診断方法, 臨床像について検討した。

(倫理面への配慮)

愛知県がんセンター中央病院の検査・治療同

意書で研究のために資料などを使用することに既に同意されている患者に限り使用した。

C. 研究結果

1. 患者背景

対象51例中、ICDCにてAIPと診断した症例は45例であった。その内訳は40例が1型(definite 32, probable 8), 5例が2型(definite 4, probable 1), 残る6例は全例AIP-NOSであった。

2. 2型AIPの臨床像

2型と診断された5例のうち、1例は生検(EUS-FNA)では非特異的所見であったが、潰瘍性大腸炎の合併とステロイドに対する反応性よりprobable 2型と診断した。2例は典型画像とステロイドに対する反応性があり、core生検でidiopathic duct-centric pancreatitisを認めdefinite 2型と診断した。残りの2例は限局性腫瘍および限局性膵管狭窄を認め、膵癌の疑いで切除をし、最終的にdefinite 2型と診断した。切除した2例を除く3例にステロイド投与が行われ寛解が得られた。ステロイドを投与しなかった切除症例を含め5例全例で再燃