

胞の分布は AIP ではび漫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

(英文)

- 1) 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. *J Gastroenterol* 2011; 46(5): 696-704.
- 2) 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.
- 3) Yarnashina 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.

- 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(6): 751-761.
- 5) 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. *Pancreatol* 2013; 13(3): 230-237.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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. doi: 10.1155/2013/367325.
 - 13) 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(3): 230–237.
 - 14) Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, Hirano K, Nishino T, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Muraki T, Ishida E, Naitoh I, Okazaki K. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: A Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(7): 1247–1251.
 - 15) 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, 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 multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62(12): 1771–1776.
 - 16) 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(3): 303–314.
 - 17) 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(6): 751–761.
- (和文)
- 1) 岡崎和一, 下瀬川徹, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 内田一茂, 大原弘隆, 神澤輝実, 川

茂幸, 清水京子, 多田 稔, 西野博一, 西森 功, 廣岡芳樹, 水野伸匡, 山口武人, 杉山政則, 山口幸二, 能登原憲司, 諸星利男, 入澤篤志, 大原弘隆, 洪繁, 菅野 敦, 須田耕一, 西野隆義, 平野賢二, 吉田 仁, 浜野英明. 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011. 膵臓 2012; 27: 17-25.

- 2) 岡崎和一. IgG4 関連疾患の診断基準の作成 現状と問題点. Annual Review 消化器2012 2012: 235-241.
- 3) 岡崎和一, 内田一茂. 自己免疫性膵炎とIgG4 関連疾患. 日本消化器病学会雑誌 2012; 109: 875-887.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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 印刷中.

2. 学会発表

国際学会

- 1) Uchida K, Kusuda T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. Chicago, USA. 2011.11.
- 2) Uchida K, Kusuda T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. Chicago, USA. 2011.11.
- 3) Okazaki K, Sumimoto K, Ikeura T, Uchida K, Takaoka M. 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. Jeju, Korea. 2011.9.

- 4) Nakayama S, Nishio A, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis. DDW2011. Chicago, USA. 2011.5.
- 5) Kusuda T, Uchida K, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011. Chicago, USA. 2011.5.
- 6) Uchida K, Kusuda T, Miyoshi H, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Fukui T, Shimatani M, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. 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. 2011.2.
- 7) 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. 2012.5.19.
- 8) 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. Increased peripheral CD19+ CD24hiCD38hi regulatory B Cells may be involved in the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. DDW2013 Orlando, Florida. 2013.5.19.

- 9) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology. Shanghai. 2013.9.
 - 10) Okazaki K. IgG4 cholangitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology. Shanghai. 2013.9.
 - 11) Okazaki K. Autoimmune pancreatitis, diagnosis and differentiation Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology. Shanghai. 2013.9.
 - 12) Okazaki K. Satellite Symposium: Clinical Validation of International Consensus Diagnostic Criteria & Algorithm for Autoimmune Pancreatitis IAP & KPBA 2013 Seoul. 2013.9.6.
 - 13) 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. 2012.5.
- 国内学会
- 1) 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年4月
 - 2) 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(エレントール®)の有用性. 第98回日本消化器病学会総会. 東京. 2012年4月
 - 3) 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年4月
 - 4) 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年4月
 - 5) 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年6月
 - 6) 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年6月
 - 7) 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年6月
 - 8) 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年6月
 - 9) 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年6月
 - 10) 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年6月
 - 11) 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年6月
 - 12) 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年8月
 - 13) 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年9月

- 14) 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26日
- 15) 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26日
- 16) 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
- 17) 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

1 型自己免疫性膵炎にみられる マクロファージの特徴

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) の炎症巣には、紡錘形～樹状形態を示す CD163 陽性マクロファージの増生がみられる。一般的な単球・マクロファージマーカー (CD14, CD16, CD11c) と、M2 型マクロファージマーカー (CD163, CD204, CD205) の免疫染色を施行し、type 1 AIP におけるマクロファージの特徴を解析した。Type 1 AIP 13 例に対し、type 2 AIP 2 例、AIP を除く腫瘍形成性膵炎 10 例、潰瘍性大腸炎 5 例、Crohn 病 6 例、原発性胆汁性肝硬変 6 例、自己免疫性肝炎 7 例を比較した。Type 1 AIP では多数の樹状マクロファージが、膵周囲脂肪組織の花筵状線維化巣、小葉内、膵管上皮周囲に束状に増殖し、CD163, CD204, CD205, CD11c, CD16 が陽性となった。特に CD163, CD204 は陽性細胞数が多く、染色性も強かった。他の疾患では、CD163/CD204 陽性細胞の集簇はみられるものの少数であった。CD205 陽性細胞は type 1 AIP のみで CD163, CD204 陽性樹状マクロファージ細胞と同様の分布を示した。さらに CD205 陽性細胞は CD163, CD204 よりも常に少数で、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多く陽性となることから、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 が単独で陽性となり、リンパ球の結節状集簇部においては 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の検出には CD163, CD204 染色が有用で、束状の増殖が診断的所見である。また CD163, CD205 がともに陽性となるマクロファージは type 1 AIP に特異的と考えられた。

A. 研究目的

1 型自己免疫性膵炎 (type 1 autoimmune pancreatitis; type 1 AIP) の炎症巣には紡錘形～樹状形態を示す CD163 陽性マクロファージが増生している¹⁾。CD163 は M2 型マクロファージのマーカーの 1 つとして知られるため、これらの細胞は M2 型マクロファージである可能性があり、さらにこれが原因で type 1 AIP では Th2 優位の免疫応答が引き起こされている可能性もある。そこで、CD163 以外の M2 型、および一般的な単球・マクロファージのマーカーを用いて、免疫染色による検討を行った。さらに type 1 AIP における特徴、特異性を見出すため、他の膵疾患や、消化器領域炎症性疾患におけるマクロファージとの比較も行っ

た。

B. 研究方法

Type 1 AIP 13 例、type 2 AIP 2 例、AIP を除く腫瘍形成性膵炎 10 例の切除検体、潰瘍性大腸炎 5 例、Crohn 病 6 例、原発性胆汁性肝硬変 6 例、自己免疫性肝炎 7 例について、大腸の切除検体、肝生検検体のそれぞれのホルマリン固定、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、さらに単球・マクロファージマーカーである CD11c, CD14, CD16 の免疫染色を施行した。CD163 と CD205 の二重染色、CD11c を type 1 AIP についてのみ解析した。

(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

Type 1 AIP 13例の、リンパ球・形質細胞浸潤や、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、病変が主に小葉間および脾周囲脂肪織に広がる症例、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。CD163, CD204陽性細胞はいずれの症例においても小葉間、脾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種々の程度認められた。CD205は陽性細胞がきわめて少ない症例もあるが、リンパ球、形質

細胞の浸潤の多い部分や典型的な花筵状線維化部分の樹状マクロファージに陽性所見が認められた。また CD163や CD204では標識されないリンパ濾胞内の樹状細胞にも陽性であった。CD16も CD163と同様の細胞に陽性となった。CD11c 染色は type 1 AIP のみで追加検討したが、CD163, CD204と同様に分布するほか、リンパ濾胞内の樹状細胞にも陽性で、CD205と共通の分布であるが陽性細胞数は常に CD11cの方が多かった。Type 2 AIP, 急性脾炎, 慢性脾炎においては、CD163/CD204陽性細胞の集簇が少数散見されるのみで、CD205陽性細胞はほとんど認めなかった。マクロファージの形態も紡錘形～樹状形態のものは乏しく、円形の細胞や貪食細胞が混在していた。

潰瘍性大腸炎、クローン病では、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限局して陽性となった。原発性

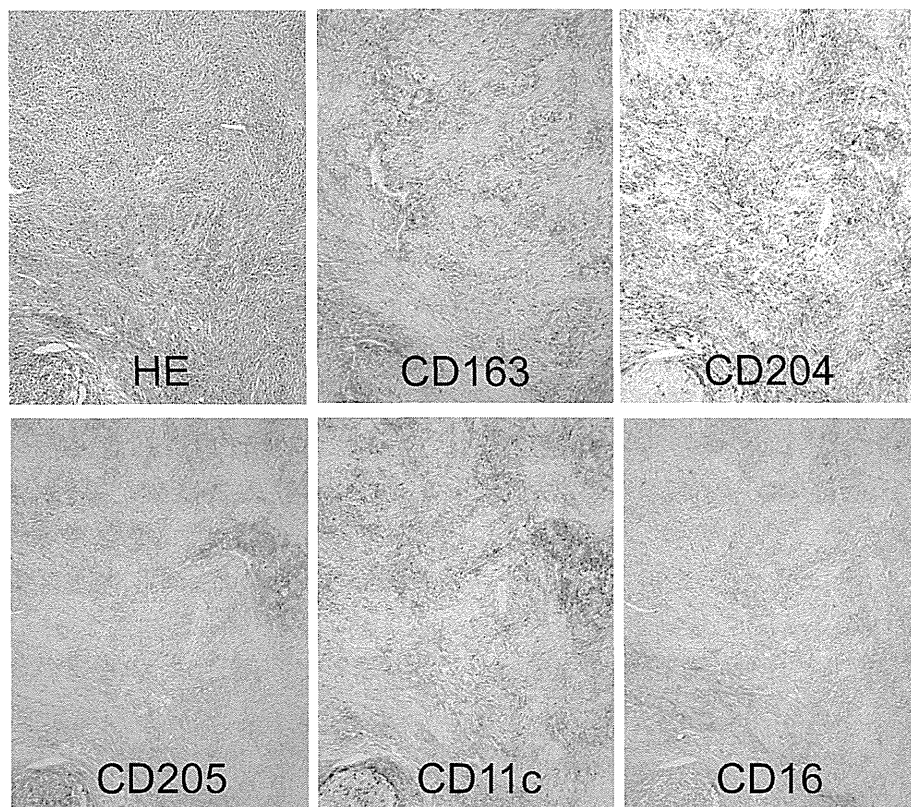


図 1 Type 1 AIP の樹状マクロファージは、CD163, CD204, CD205, CD11c, CD16がびまん性に陽性となる。なかでも CD163, CD204陽性細胞が多く、CD205はそのうち一部に陽性となる。CD11cも CD205と類似しているが、より広範に陽性細胞が認められる。リンパ球集簇部、リンパ濾胞部には CD205, CD11c 強陽性の細胞がみられる。

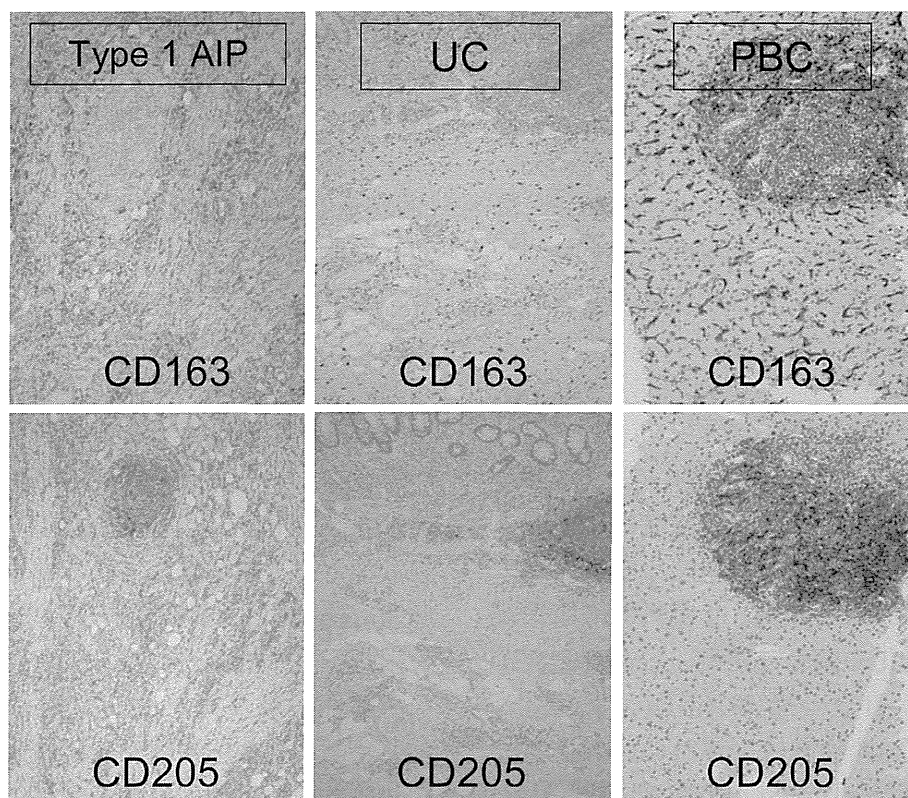


図2 UC, PBCにおいてもCD163陽性細胞は広く分布している。一方CD205は主にリンパ濾胞部や免疫反応が起こっているような部位に限局して陽性となる。Type 1 AIPではCD163とともにCD205も広範に陽性となる。

胆汁性肝硬変，自己免疫性肝炎では，炎症細胞浸潤のみられる門脈域において，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。類洞内の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陽性細胞は少数であった。

CD163, CD205二重染色では，樹状マクロファージは双方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

以前我々は，type 1 AIPの線維化巣を形成する紡錘形～樹状細胞の本体は間質由来の線維芽細胞ではなく，CD163陽性のマクロファージであることが明らかにした¹⁾。Type 1 AIPの診断向上と病態解明のため，さらにこのマクロファージを解析した。

マクロファージは古典的活性型のM1型，

選択的活性型のM2型の2種に分類される。CD163はM2型マーカーとされており，我々はtype 1 AIPにみられるCD163陽性マクロファージが，他のM2型マーカーであるCD204, CD205にも陽性であることを確認した。また一般的なマクロファージ・単球マーカーであるCD11c, CD16にも陽性となった。このことからtype 1 AIPにおける花筵状線維化に代表される線維化巣はおもにM2型マクロファージの性質を示す紡錘形～樹状マクロファージから構成されていることが示された²⁾。

Type 2 AIP，急性膵炎，慢性膵炎ではM2型マーカー陽性の細胞の集簇が一部でみられるのみで，紡錘形～樹状形態を示すものも少数であったことから，束状に増殖する紡錘形～樹状マクロファージの増生はtype 1 AIPの特徴と考えられた。CD163, CD204の免疫染色によりこれらマクロファージの検出が容易となり，type 1 AIPの診断の一助となりうる。

また他の消化器領域炎症性疾患も含め免疫染色を施行すると多数かつさまざまなphenotypeのマクロファージが炎症巣のみならず傷害の乏

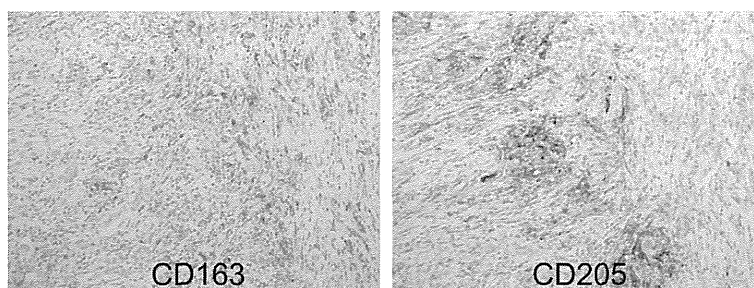


図3 Type 1 AIP : CD163, CD205の比較. リンパ球集簇部(中央部)には CD205が単独で陽性となる細胞が認められ, 周囲には CD163, CD205ともに陽性, あるいは CD163単独陽性の細胞が認められる.

しい部位にも存在していることが確認された。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広く認められたが、CD205陽性細胞はリンパ濾胞部やリンパ球集簇部を主体に限局した細胞に陽性となり、type 1 AIP のみで CD163, CD204陽性樹状マクロファージ細胞と同様の分布を示した³⁾。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⁴⁾。胸腺上皮細胞も陽性を示すことがわかっており、免疫寛容成立のための自己抗原の取り込みにも関与しているとされる⁵⁾。二重染色を用い CD163, CD205が同一の細胞に陽性となることも確認でき、この phenotype のマクロファージは type 1 AIP に特異的といえる。ただし、疾患活動性と関連がうかがえるものの、陽性となる意義についてはさらなる検討を要する。

E. 結論

Type 1 AIP では紡錘形～樹状マクロファージが束状に増殖する像が、他の膵炎とは異なる特徴である。これらマクロファージは、M2 型マーカーとされる、CD163, CD204, CD205が陽性となる。特に CD163, CD204は染色強度、陽性細胞数ともに高く、マクロファージの検出に有用である。一方 CD205陽性細胞は少ないが、type 1 AIP 以外の膵炎や他臓器の炎症性疾患との比較から、CD163/CD204/CD205がともに陽性となる細胞は type 1 AIP の特徴と考えられる。また CD205, CD11c 陽性細胞はリンパ球、形質細胞浸潤が豊富な症例で多く認められることから、炎症の活動性や進展と関与

している可能性がある。

F. 参考文献

1. 能登原憲司, 和仁洋治, 内野かおり, 藤澤真義, 島津弥生, 島津 裕, 新井 修, 上田恭典: 自己免疫性膵炎の臨床病理学的検討: 病理組織学的解析とリンパ節病変の意義に関する検討. 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20年度～22年度総合研究報告書 2011; 396-403.
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.
3. 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.
4. 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: 11288-93.
5. 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*. Tokyo. Springer Japan. 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.
- 5) 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 2013 消化器*. 東京. 中外医学社. 2013; 229–237.
- 6) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Kloppel 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.
- 7) 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.

- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Notohara K, Wani Y, Fujisawa M. Pathologic findings of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Curr Immunol Rev* 2011; 7: 212–220.
- 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 Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352–358.
- 12) Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Kloppel G, Kojima M, Liu X, Longnecker DS, Mino-Kenudson M, Notohara K, Rodriguez-Justo M, Srivastava A, Zamboni G, Zen Y. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. *Pancreas* 2011; 40: 1172–1179.
- 13) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎：LPSP (1 型) と IDCP (2 型). 林 紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川 徹 編. *Annual Review 消化器* 2011. 東京. 中外医学社. 2011; 266–272.

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 interna-

- tional 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. 2013.9.
- 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
 - 5) 能登原憲司. 【パネルディスカッション: 消化器領域におけるIgG4関連疾患の診断と治療 包括的診断基準を受けて】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
 - 6) Uchino K, Notohara K, Fujisawa M, Wani Y, Matsukawa A. Expression of other M2-macrophage markers in CD163+ dendritic macrophages in lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. 101th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology. Vancouver, Canada. 2012.3.
 - 7) Notohara K. Pathological findings of type 1 and type 2 AIP. The International Pancreatic Research Forum 2011. 大阪. 2011年11月
 - 8) Notohara K, Hotta M, Wani Y, Matsuda T. Recurrent type 1 autoimmune pancreatitis. 第57回日本病理学会秋期特別総会サテライトシンポジウム. 東京. 2011年11月
 - 9) 能登原憲司. [基調講演] IgG4関連疾患の病理学的特徴. 第53回日本消化器病学会大会(JDDW2011). 福岡. 2011年10月
 - 10) Notohara K, Wani Y, Fujisawa M. Storiform fibrosis in various organs involved by IgG4-related disease. International Symposium on IG4-Related Disease. Boston, MA, USA. 2011.10.
 - 11) 能登原憲司. [レビュー] IgG4関連疾患の病理. 第12回東京びまん性肺疾患研究会. 東京. 2011年10月
 - 12) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎の病理診断: 花筵状線維化の再検討. 第42回日本膵臓学会大会. 青森. 2011年7月
 - 13) Notohara K. Autoimmune pancreatitis: role of pathologists for making the diagnosis. 7th Asia Pacific International Academy of Pathology Congress. Taipei, Taiwan. 2011.5.
- 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变化も乏しかった。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

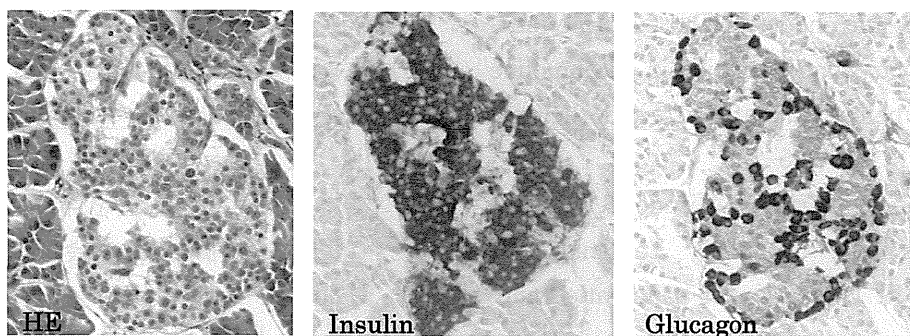


Fig. 1

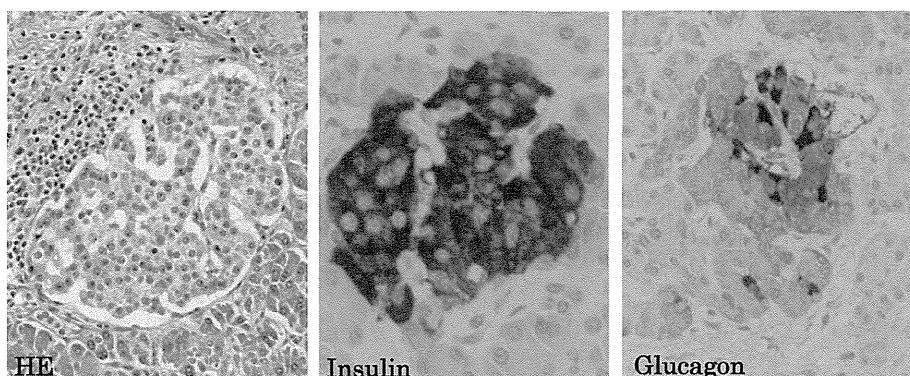


Fig. 2

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, 埜勝博, 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. Yoshiaki 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

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】

自己免疫性膵炎(AIP)の超音波内視鏡(EUS)像について検討した。対象はAIP国際診断基準でAIPと診断した1型31例, 2型5例とし, 我々がこれまでに報告してきたAIPに特徴的なEUS所見および早期慢性膵炎EUS所見について比較検討した。AIPに特徴的なEUS所見では, diffuse hypoechoic area(DH)とlymphadenopathy(LN)が1型に有意に高頻度であり, 鑑別に有用と考えられた。一方, 早期慢性膵炎EUS所見は両者の鑑別における有用性は認めなかった。

A. 研究目的

これまで, 自己免疫性膵炎(AIP)の超音波内視鏡(EUS)像について報告してきた¹⁾。しかしそれらは全て1型AIPについての検討であり, 2型については不明である。早期慢性膵炎の概念が提唱されEUSによる診断基準が示されている²⁾が, AIP診断における適用についての検討はなされていない。

本研究では, 1型および2型AIPのEUS像の相違を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1997年4月から2012年4月までに愛知県がんセンター中央病院で検査・治療をうけた患者のうち, AIP国際診断基準(international consensus diagnostic criteria for AIP, ICDC)にてAIPと診断し, 診断時のEUS所見が検討可能であった36例を対象とした。

検討項目は過去に我々が報告したAIPに特徴的なEUS所見6項目(1; Diffuse hypoechoic area (DH), 2; Diffuse enlargement (DE), 3; Focal hypoechoic area (FH), 4; Focal enlargement (FE), 5; Extrahepatic bile duct wall thickness (BWT), 6; Lymphadenopathy (LN))および早期慢性膵炎EUS所見7項目(1; Lobularity, 2; Nonhoneycombing lobularity, 3; Hyperechoic foci, 4; Stranding, 5; Cyst, 6; Dilation side branch, 7; Hyperechoic MPD margin)とし,

1型と2型での陽性率などを比較した。

(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36例中, ICDCにて1型AIPと診断した症例は31例(definitive; 29, probable; 2), 2型AIPと診断した症例は5例(definitive; 4, probable; 1)であった。

2. 1型および2型AIPにおけるAIPに特徴的なEUS所見(表1)

AIPに特徴的なEUS所見6項目について1型AIPおよび2型AIPにおける陽性率を検討した。DH(1型; 26/31(84%), 2型; 2/5(40%), $P=0.029$), DE(1型; 13/31(42%), 2型;

表1 AIPに特徴的なEUS所見

	Type 1 (n=31)	Type 2 (n=5)	P value
DH	26(84%)	2(40%)	0.0286
DE	13(42%)	2(40%)	0.4506
FH	14(45%)	3(60%)	0.5374
FE	12(39%)	3(60%)	0.3702
BWT	19(61%)	1(20%)	0.1245
LN	22(71%)	1(20%)	0.0277

表2 早期慢性膵炎 EUS 所見

	Type 1 (n=31)	Type 2 (n=5)	P value
Iobularity	3(10%)	0(0%)	0.4675
nonhoneycombing lobularity	3(10%)	1(20%)	0.4955
hyperechoic foci	15(48%)	4(80%)	0.1889
stranding	20(65%)	3(60%)	0.8453
cyst	7(23%)	1(20%)	0.8975
dilation side branch	0(0%)	1(20%)	0.0116
hyperechoic MPD margin	14(45%)	3(60%)	0.5374
早期慢性膵炎診断規準陽性	18(58%)	3(60%)	

2/5(40%), $P=0.451$), FH(1型; 14/31(45%), 2型; 3/5(60%), $P=0.537$), FE(1型; 12/31(39%), 2型; 3/5(60%), $P=0.370$), BWT(1型; 19/31(61%), 2型; 1/5(20%), $P=0.125$), LN(1型; 22/31(71%), 2型; 1/5(20%), $P=0.028$)であった。DHおよびLNが1型有意の高頻度であった。

3. 1型および2型AIPにおける早期慢性膵炎EUS所見(表2)

早期慢性膵炎EUS所見7項目について1型AIPおよび2型AIPにおける陽性率を検討した。Lobularity(1型; 3/31(10%), 2型; 0/5(0%), $P=0.468$), nonhoneycombing lobularity(1型; 3/31(10%), 2型; 1/5(20%), $P=0.496$), hyperechoic foci(1型; 15/31(48%), 2型; 4/5(80%), $P=0.189$), stranding(1型; 20/31(65%), 2型; 3/5(60%), $P=0.845$), cyst(1型; 7/31(23%), 2型; 1/5(20%), $P=0.898$), dilation side branch(1型; 0/31(0%), 2型; 1/5(20%), $P=0.017$), hyperechoic MPD margin(1型; 14/31(45%), 2型; 3/5(60%), $P=0.537$)であった。Dilation side branchが2型で有意に高頻度であった。早期慢性膵炎診断基準陽性率は1型; 18/31(58%), 2型; 3/5(60%)であった。

D. 考察

本研究によって、AIPに特徴的なEUS所見6項目のうちDEおよびLNが1型AIPに高頻度に認められた。1型が2型に比べより高頻度にびまん腫大を認めたが、2型でも40%にびまん腫大を認めたこと、また1型でも病変が限局

していることがしばしばあり、びまん腫大のみでの両者の鑑別には注意が必要である。リンパ節腫大は1型AIPでは膵外病変捉えることができるが、膵癌の鑑別には注意が必要である。むしろ2型AIPには低頻度であり、1型との鑑別には有用である可能性が示唆された。

早期慢性膵炎EUS所見は1型AIPと2型AIPで各所見ではdilation side branchの頻度で両群に差を認めたが、2型の1例(20%)にのみと少数例であり、今回の検討から2型に多いと断定することは困難である。早期慢性膵炎診断基準陽性率は1型で18/31(58%)。2型で3/5(60%)と両群間で差を認めなかった。

E. 結論

AIPに特徴的なEUS所見では、diffuse hypoechoic area (DH), lymphadenopathy (LN)を念頭に診断を進めることで1型と2型AIPの鑑別に有用であることが示唆された。一方、早期慢性膵炎EUS所見は両者の鑑別における有用性は認めなかった。

F. 参考文献

1. Hoki N, Mizuno N, Sawaki A, Tajika M, Takayama R, Shimizu Y, Bhatia V, Yamao K. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using endoscopic ultrasonography. J Gastroenterol 2009; 44: 154-9.
2. 宮川宏之, 岡村圭也, 長川達哉, 平山 敦, 松永隆裕, 奥 大樹. 【慢性膵炎臨床診断基準2009】診断基準の解説 早期慢性膵炎の画像所見. 膵臓 2009; 24: 680-684.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 水野伸匡, 原 和生, 脇岡 範, 今岡大, 山雄健次. 自己免疫性膵炎(AIP)は早期慢性膵炎(CP)か? 主題関連セッション「AIP(1)」。第43回日本膵臓学会大会. 山形. 2012年6月
 - 2) Mizuno N, Hara K, Yamao K. Role of endoscopic ultrasonography (EUS) in

differential diagnosis of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis (AIP). International session 3 “IgG4-related disease and endoscopy”. JDDW 2013. Tokyo. 2013.10.

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)

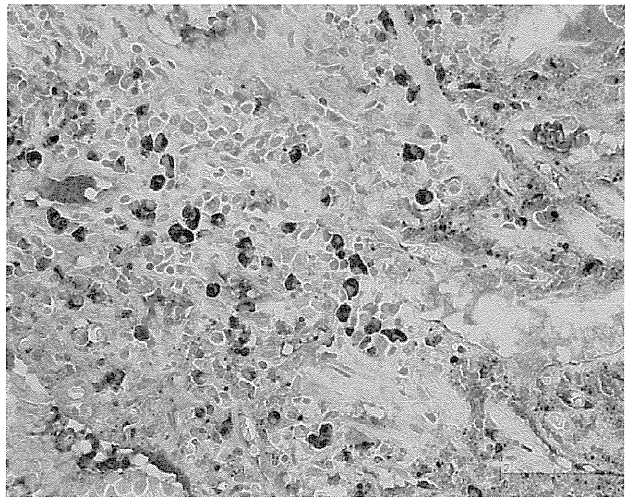
IgG4-SC(肝門部胆道狭窄症例のみ)，PSC，肝門部胆管癌各々の十二指腸乳頭部の内視鏡所見，IgG4 染色を用いた十二指腸乳頭部の生検病理診断を検討した。IgG4 染色は，形質細胞浸潤を認めた場合行い，400倍視野で10個以上の陽性形質細胞の浸潤があれば陽性とした^{5,6)}。内視鏡生検については，平成20年7月に当院倫理委員会で承認されている(横浜市大196)。

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($p < 0.05$)。



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)

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: 361-70.
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: 1142-51.
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: 1204-8.
5. Kubota K, Nakajima A. The therapeutic strategy for autoimmune pancreatitis is subject to the endoscopic features of the duodenal papilla. *Therap Adv Gastroenterol.* 2010; 3: 383-95.
6. Kubota K, Kato S, Watanabe S, Fujita K, Yone-

da 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

血中 IgG4 値の自己免疫性膵炎の診断能，血中 IgG4 値の上昇を呈する例の背景因子，自己免疫性膵炎とアレルギーとの関係の検討

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

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

【研究要旨】

H23年度は，血中 IgG4 値の自己免疫性膵炎(AIP)の診断能を，当院で血中 IgG4 測定を施行した 933例を対象に検討した．IgG4 の中央値は，AIP (A298 mg/dl)，膵臓癌 (32.0 mg/dl)，慢性膵炎 (23.2 mg/dl)，急性膵炎 (28.5 mg/dl)，特発性膵炎 (88.5 mg/dl)，IPMN (20.6 mg/dl)，胆道癌 (36.1 mg/dl)，硬化性胆管炎 (76.8 mg/dl) で，AIP では有意に高値だった．膵臓癌患者の 4.2% で血中 IgG4 値の上昇を認めた．AIP と膵臓癌との血中 IgG4 値による鑑別能は，カットオフ値 135 mg/dl では感度 80.7%，特異度 95.8% であった．自験例の ROC 曲線による至適カットオフ値は，117 mg/dl で，感度 93.9%，特異度 86.0% であった．H24年度は，血中 IgG4 値が高値 (IgG4 > 135 mg/dl) を呈した 173例の背景因子を検討した．血中 IgG，IgG4 値の中央値は AIP (1983 mg/dl，351 mg/dl，n = 51)，Mikulicz's 病 (1887 mg/dl，436 mg/dl，n = 42)，他疾患群 (1859 mg/dl，185 mg/dl，n = 80) であり，RF または ANA 陽性例は各々 22/48 (46%)，17/37 (46%)，25/58 (43%) であった．血中 IgE 値の中央値は AIP 310.1 IU/ml，Mikulicz's 病 277.9 IU/ml，他疾患群 429.9 IU/ml で，血中 IgE > 250 IU/ml を示した例は各々 28/46 (61%)，18/34 (53%)，31/43 (72%) であった．好酸球数の中央値は各々 190，170，190 個/ μ l で，好酸球数 > 1500 個/ μ l を示した例は 0/50 (0%)，1/41 (2.4%)，5/80 (6.3%) であった．何らかのアレルギー歴を有する例は 15/51 (29%)，18/42 (43%)，22/80 (28%) であった．他疾患群においても自己免疫性膵炎や Mikulicz's 病と同様の背景因子があることが推察された．また，他疾患群の中にはリンパ節生検や胸膜生検で密な IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める例も含まれ，IgG4 関連疾患の可能性が示唆された．H25年度は，AIP とアレルギーとの関連性について検討した．AIP 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例などであった．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 AIP 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

H23年度は，血中 IgG4 値の自己免疫性膵炎 (AIP) の診断能を検討した．

H24年度は，AIP と Mikulicz's 病以外で血中 IgG4 値が上昇する例の背景因子を検討した．

H25年度は，AIP とアレルギーとの関連性について検討した．

B. 研究方法

H23年度は，当院で血中 IgG4 測定を行った 933例を対象とし，血中 IgG4 の初回測定値とその原疾患について，retrospective に検索した．

H24年度は，血中 IgG4 高値 (> 135 mg/dl) を呈した 173例を対象とし，年齢，性別，原疾患，血中 IgG・IgG4・IgE 値，末梢血好酸球数，自己抗体 (抗核抗体，RF)，アレルギー