

EUS-FNA による 1 型自己免疫性膵炎の病理組織診断についての 多施設共同研究

研究分担者 能登原憲司 倉敷中央病院 主任部長

研究要旨：EUS-FNA 組織診断の有用性の検討と、自己免疫性膵炎の組織診断ガイドラインの作成を目的に、共同研究を行った。対象は、2010 年 1 月から 2017 年 12 月までに EUS-FNA が行われ、組織診断に足る十分な材料が採取された、臨床的に間違いのない膵癌症例、または非腫瘍性疾患である。膵癌 86 例、非腫瘍 89 例を集積し、必要な特殊染色、バーチャルスライドの作成を完了した。非腫瘍性症例のバーチャルスライドは複数の病理医の間で共有し、問題点の抽出を行った。また、異なる病理医のグループにブラインドで腫瘍、非腫瘍の症例を供覧し、膵癌・非腫瘍の鑑別能、自己免疫性膵炎の診断能、さらに作成したガイダンスの有用性を検証中である。この研究により、EUS-FNA による組織検査が膵癌を除外する上で有用な検査か否かを明らかにするとともに、1 型自己免疫性膵炎の生検診断の指針を示すことにより組織診断の均てん化が期待される。

A. 研究目的

EUS-FNA(超音波内視鏡下穿刺吸引法)で得られた、1 型自己免疫性膵炎を含む非腫瘍性疾患ならびに膵癌症例の組織標本を集積し、以下の点を明らかにする。

1. 同一の組織標本を複数の病理医が診断し、膵癌と非腫瘍性病変、さらには 1 型自己免疫性膵炎と他の非腫瘍性疾患を正しく鑑別できるか検証する。
2. 非腫瘍性疾患の組織標本を病理医間で共有し、診断に際しての問題点を明らかにし、議論を通じて診断のための指針を作成する。

B. 研究方法

1. 研究対象

2010 年 1 月から 2017 年 12 月までに EUS-FNA が行われ、組織診断に足る十分な材料が採取された次の 2 つの患者群を対象とし、集積した。いずれの患者群も、EUS-FNA

で正しい病理診断が得られたか否かは問わない。

- 1) 他の病理学的アプローチ、あるいは臨床経過から膵癌(膵管癌)で間違いのない症例
- 2) 臨床所見、経過から自己免疫性膵炎(1 型、2 型)や腫瘤形成性膵炎などの非腫瘍性疾患で間違いのない症例

2. 臨床データの収集

以下の項目についてのデータを収集した。

- 1) 臨床所見(年齢、性別)
- 2) 臨床診断
- 3) 血液所見(IgG4)
- 4) 画像所見(膵病変の局在部位・病変分布、他臓器病変の有無と部位)
- 5) 病理所見(細胞診断、組織診断)
- 6) ステロイド治療の有無と効果
- 7) EUS-FNA の生検針(針の種類、大きさ)と穿刺回数

3. 組織検体の収集

各施設の研究協力者、ならびに病理診断科/検査室の責任者に、依頼状により病理標本(スライドグラス)の貸与を依頼した。HE 標本のほか、EVG 等の弾力線維染色、IgG4 免疫染色、IgG 免疫染色を収集した。いずれがない場合や染色不良である場合は後日、依頼状により未染色標本 10 枚(困難であれば可能な枚数)の提供、あるいはパラフィン・ブロックの貸与を依頼し、病理組織解析施設にて標本作製を行った。標本からバーチャルスライドを作成した。

4. 解析

1) 病理学的解析

病理組織解析責任者が組織学的評価、弾力線維染色、免疫染色の評価を行った。膵癌症例の評価は、1 型自己免疫性膵炎との鑑別の観点から、間質の性状に注目して行った。免疫染色標本は、IgG4 陽性細胞の多い 3 視野で IgG4、IgG 陽性細胞数を計測し、IgG4 陽性細胞数の平均、IgG4/IgG 陽性細胞比を算出した。

2) ガイダンス作成

メンバーの間で、非腫瘍の症例のうち採取量の多いものをバーチャルスライドで共有した。HE 染色、弾力線維染色、IgG4 および IgG 免疫染色の標本を公開した。免疫染色の評価は病理組織解析責任者が行ったものを共有した。問題点を全員で抽出し、議論の後、病理組織解析責任者が 1 型自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンス案を作成。さらに全員で議論を行い、修正する。作成に当たっては、1 回目の診断者間診断一致(次項参照)の結果も参考にする。

2) 診断者間診断一致についての検討

ガイダンス作成とは別の病理医 8 名が、膵

癌、非腫瘍を含む 41 症例をバーチャルスライドで診断する。最初は HE のみで診断し、非腫瘍とした症例については特殊染色の評価(弾力線維染色、IgG4 染色はバーチャルスライドで提供、IgG4 陽性細胞数、IgG4/IgG 比は数値で提供)の後に 1 型自己免疫性膵炎か否かを回答する。花筈状線維化、閉塞性静脈炎等の重要な所見の有無についても回答する。次に、作成した 1 型自己免疫性膵炎生検診断のガイダンスについて解説を受けた後、1 回目とは異なる症例を用いて再度同様に評価する。

1 回目と 2 回目は標本の質が同じになるように、すべての標本を長さ(バーチャルスライドの計測機能を使用)によって順位付けし、1 回目の評価には上位から奇数番を、2 回目の評価には偶数番を使用する。

(倫理面への配慮)

研究実施に係る情報・試料を取扱う際は、特定の個人を直ちに判別できる情報(氏名、住所、診療録番号等)は利用せず、研究対象者とは無関係の番号(研究対象者識別コード)を付して匿名化として管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。本研究は関西医科大学(番号 1017207)、倉敷中央病院(同 2778)の倫理委員会で承認され、研究協力施設においても倫理委員会の審査を依頼した。

C. 研究結果

本年度は症例集積、追加の染色を完了した。膵癌 86 例、非腫瘍 89 例の組織検体を集積することができた。

バーチャルスライドの公開を開始した。ガイダンス作成グループは 2 回の会議で意見交換を済ませた。今後は追加のデータを共有し、ドラフト作成を行う予定である。診断者間診断一致を検討するグループは、第 1 回のテス

トを今年度中に完了する予定である。

D. 考察

1型自己免疫性膵炎は、全身性疾患であるIgG4関連疾患(血中IgG4高値、病変内IgG4陽性細胞増加を特徴とする原因不明の全身性疾患)の膵病変である。膵臓の腫大や腫瘤形成が特徴で、膵癌との鑑別が臨床的に重要である。現在は、画像診断、血清IgG4値、組織所見、他臓器病変の有無、ステロイドの有効性の有無をもとに、国際コンセンサス診断基準(international consensus diagnostic criteria)あるいは本邦の自己免疫性膵炎臨床診断基準2011(本年度改訂を公表)に基づいて診断が行われている。組織所見は特徴的で、条件を満たせば組織所見のみから1型自己免疫性膵炎の診断が確定するが、従来の検討は主に切除材料に基づくものであり、近年普及してきたEUS-FNAによる生検組織についてはあまり議論されていない。

従来のEUS-FNAは十分な組織採取が困難であり、細胞診標本とセル・ブロック標本を併用し、特に細胞診検査を重視した診断が行われてきた。細胞形態から診断が可能である膵癌については、感度(85~89%)、特異度(96~98%)が極めて高く、膵癌を診断あるいは除外するための重要な検査と位置づけられてきたが、1型自己免疫性膵炎の診断にはある程度大きな組織検体で組織像を評価することが必要であるため、診断に足る組織を採取することが困難であった。Tru-cut針(現在は使用されていない)や22ゲージの生検針で生検診断の有用性を報告している論文はあるものの、病理医による生検組織の解析は十分に行われていないのが実情である。近年、穿刺針の改良でEUS-FNAにおいても大きな組織検体の採取が可能となっており、生検診断可能なレベルに到達しつつあるが、一方で病理診

断に当たっては従来とは異なるアプローチが必要となる。さらに、1型自己免疫性膵炎が疑われる症例においては検体のすべてあるいは多くを組織検査に回すことがあるが、膵癌の診断および除外が組織標本のみで可能か、今まで検討は行われていない。

本研究により、1型自己免疫性膵炎を疑われる患者において、EUS-FNAによる組織検査が膵癌を除外する上で有用な検査か否かを明らかにすることが出来る。また、1型自己免疫性膵炎の生検診断の指針を示すことにより、組織診断の均てん化、質向上が期待される。

E. 結論

EUS-FNA組織診断の有用性の検討と、自己免疫性膵炎の組織診断ガイドラインの作成を目的に、研究を開始した。症例集積が完了し、病理学的検討を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018 Dec 21. doi: 10.1002/jhbp.596.

2. 日本膵臓学会・厚生労働科学研究費補助

金（難治性疾患等政策研究事業）「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」班。自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018（自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版）。膵臓、33 巻 6 号、902-913、2018。

3. 能登原憲司。IgG4 関連疾患の病理。日本医師会雑誌。147 巻 2 号、245-248、2018。

2. 学会発表

1. Notohara K, Uchino K, Itakura J, Ishii A, Koda H. The role of cytology in diagnosing pancreatic diseases: the past, present and future. 第 57 回日本臨床細胞学会秋季大会。東京。2018 年 11 月。

2. 能登原憲司。硬化性胆管病変に対する内視鏡診療の現状と問題点 硬化性胆管病変の病理診断とその問題点。第 27 回日本消化器関連学会週間。神戸。2018 年 11 月。

3. 能登原憲司。硬化性胆管炎の診療ガイドラインを巡って 硬化性胆管炎の生検診断とその問題点。第 54 回日本胆道学会学術集会。千葉県幕張。2018 年 9 月。

4. 能登原憲司。P S C の病理と病態。第 35 回日本小児肝臓研究会。仙台。2018 年 7 月。

5. Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Sakemi R, Naito Y, Kobayashi H, Kawa S, Chiba T, Okazaki K. IgG4-related mesenteritis: histological findings in cases with IgG4-related other organ lesions. 第 107 回日本病理学会総会。札幌。2018 年 6 月。

6. 能登原憲司。新たな標準治療確立と実践のための病理の貢献 - 難病対策における病理医の役割: IgG4 関連疾患を中心に。第 107 回日本病理学会総会。札幌。2018 年 6 月。

7. 佐藤愛, 入澤篤志, 能登原憲司, 澁川悟朗, 阿部洋子, 山部茜子, 荒川典之, 高崎祐

介, 吉田吉継, 牧匠, 五十嵐亮, 山元勝悟, 池田恒彦。膵腫瘍との鑑別を要する膵炎症性疾患の超音波診断。第 49 回日本膵臓学会大会。和歌山。2018 年 6 月。

8. 佐藤愛, 入澤篤志, 能登原憲司。膵臓 現行膵癌超音波診断基準の見直し: 膵腫瘍との鑑別を要する膵炎症性疾患の超音波診断。神戸。2018 年 6 月。

9. 能登原憲司, 神澤輝実, 岡崎和一, IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療方針の確立を目指す研究班。IgG4 関連消化器疾患における現状と課題 - IgG4 関連消化管病変の臨床病理学的特徴。第 104 回日本消化器病学会総会。東京。2018 年 4 月。

10. Notohara K. The Pathological Findings of Type 2 AIP: What the Clinicians Should Know about the Pathological Diagnosis. Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA), the Korean Pancreatobiliary Association, and the Korean Pancreas Surgery Club 2018. Seoul, Korea. April 2018.

11. Notohara K. Type 1 and Type 2 AIP: Separate Clinical Entities or Different Ends of the Same Disease Spectrum? Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA), the Korean Pancreatobiliary Association, and the Korean Pancreas Surgery Club 2018. Seoul, Korea. April 2018.

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