

Ⅲ. 自己免疫性膵炎

2) 各個研究プロジェクト

マウス自己免疫性膵炎における液性免疫反応の解析

研究報告者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

共同研究者

西尾彰功, 内田一茂, 福井寿郎（関西医科大学内科学第三講座）

【研究要旨】

MRL マウスを用いた実験的自己免疫性膵炎における自己抗体産生について検討した。膵炎発症マウスの血清中には、ヒト自己免疫性膵炎と同様にラクトフェリン、炭酸脱水酵素Ⅱに対する自己抗体に加え、膵分泌性トリプシンインヒビター(pancreatic secretory trypsin inhibitor; PSTI)に対する抗体産生が高率に認められた。合成ペプチドを用いた抗原エピトープ解析では、大部分の血清が PSTI のトリプシン結合部位と反応性を示し、抗 PSTI 抗体が PSTI 活性を阻害し膵炎の進展に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヒト自己免疫性膵炎に類似したマウスモデルにおける自己抗体産生について検討する。

B. 研究方法

1) 膵炎モデルの作製

6週齢雌 MRL マウスの腹腔内に週2回 polyinosinic polycytidylic acid (poly I: C)を5 mg/kg(体重)投与して膵炎モデルを作製した。コントロールには phosphate buffered saline (PBS)を投与した。12週間投与後マウスを脱血死させ、血清は分離後-20度で凍結保存した。膵、肝臓、唾液腺、腎臓を摘出し病理組織学的検索を行った。

2) 膵炎の評価

膵炎の程度は下記のグレード分類を行った。0；単核球浸潤を認めない，1；腺房の破壊を伴わない間質への単核球浸潤，2；局所的な腺房の破壊を伴う単核球浸潤，3；びまん性腺房の破壊(一部腺房残存)，4；ラ氏島を除く膵全体の腺房破壊と線維化ないし脂肪織変性。

3) 免疫組織染色

膵における炎症細胞浸潤について、抗 B220 抗体、抗 CD138 抗体、抗 CD4 および抗 CD8 抗体を一次抗体に用いて、免疫組織染色で検討した。

4) 自己抗体測定

ラクトフェリン、炭酸脱水酵素Ⅱ、PSTI(いずれもウシ由来)を抗原とした ELISA 法で、血清中の自己抗体を測定した。グルタミン酸脱炭酸酵素に対する自己抗体は日本 SRL に測定を依頼した。

5) PSTI ペプチド合成

ウシ PSTI のマウスホモログであるアミノ酸56 残基よりなる serine protease inhibitor Kazak type 3(SPINK3)の合成ペプチド1(アミノ酸1-25)、ペプチド2(17-41)、ペプチド3(32-65)を作製し、マウス血清との反応性を ELISA 法で検討した。

(倫理面への配慮)

マウスを用いた実験に先立ち、大学の動物実験委員会に実験計画書を提出し承認を得た。

C. 研究結果

1) 膵炎の組織学的評価

12週間の poly I: C 投与により、膵炎発症マウスの膵臓は単核球を中心とした著明な炎症細胞浸潤と膵腺房の高度の破壊がみられ、線維化と脂肪変性を伴っていた。ラ氏島は保存されていた。膵炎スコアは poly I: C 投与6週後 1.8 ± 0.4 、12週後 3.5 ± 0.7 であった。

2) 膵の免疫組織染色

膵炎症細胞浸潤の主体は B220 陽性細胞(B

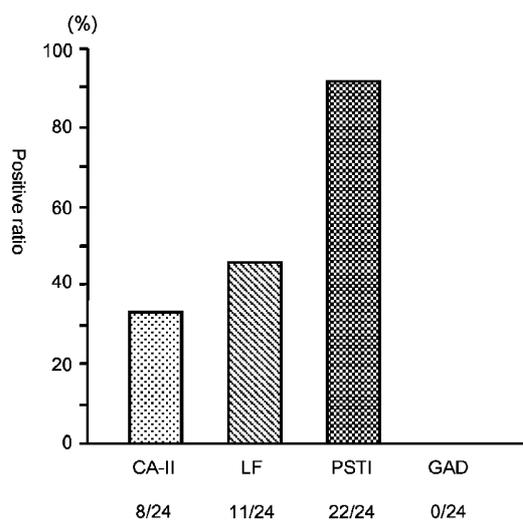


図1 膵炎マウスにおける各種自己抗体産生

細胞)で、濾胞形成を伴い膵実質内に広範に浸潤がみられた。CD138 陽性細胞(形質細胞)は濾胞近傍と間質に浸潤がみられた。CD4 及び CD8T 陽性細胞は主に濾胞周囲に認められた。

3) 自己抗体産生(図1)

膵炎発症マウス血清中の抗ラクトフェリン抗体は45.8%(11/24)に陽性で、抗炭酸脱水酵素II抗体は33.3%(8/24)に陽性であった。抗PSTI抗体は91.7%(22/24)に認められた。グルタミン酸脱炭酸酵素に対する抗体産生は認められなかった。

4) 抗PSTI抗体の抗原エピトープ

膵炎マウス血清はSPINK3合成ペプチド1(1-25)に82.3%(20/24)が反応し、合成ペプチド2(17-41)に75%(18/24)が反応したが、合成ペプチド3(32-56)に対する反応性は認められなかった。

D. 考察

ヒト自己免疫性膵炎の詳細な病態解明には、類似した動物モデルによる研究が不可欠である。MRLマウスは膵外分泌腺主体の膵炎を自然発症し、poly I:C投与で発症が促進され、ヒト自己免疫性膵炎に類似した動物モデルと考えられる。

本研究では膵炎マウスにおいてヒト自己免疫性膵炎と同様の自己抗体産生が認められた。以前の我々の検討では抗PSTI抗体は約30%の患者にみられたが、膵炎マウスでは91.7%と高率

に認められた。これは、ヒトと異なりマウスが均一な遺伝的背景を持つことが一因と考えられた。抗PSTI抗体の抗原エピトープ解析では、大部分の血清がウシPSTIのマウスホモログSPINK3蛋白のトリプシン結合部位(アミノ酸18-21)を含む合成ペプチドと反応性を示した。PSTIはトリプシンの膵内での異所性活性化を抑制して膵炎発症抑制に働いているが、PSTIの遺伝子異常による遺伝性膵炎が報告されている。自己免疫性膵炎における抗PSTI抗体産生がPSTIの活性を抑制してトリプシンの活性化を促して膵炎の進展に関与している可能性が示唆された。今後、抗PSTI抗体がPSTIの活性を抑制しトリプシンを活性化させるか更なる検討が必要である。

E. 結論

- 1) マウス自己免疫性膵炎では、ヒト免疫性膵炎と同様に、ラクトフェリン、炭酸脱水酵素IIに対する自己抗体産生に加え、PSTIに対する自己抗体が高率に認められた。
- 2) 抗PSTI抗体のエピトープ解析では大部分の血清がSPINK3のトリプシン結合部位と反応し、抗PSTI抗体がPSTI活性を阻害し膵炎の進展に関与している可能性が示唆された。

F. 参考文献

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakaguchi Y, Inaba M, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Ando Y, Uchida K, Okazaki K, Ikehara S. The Wistar Bonn Kobori rat, a unique animal model for autoimmune pancreatitis with extrapancreatic exocrinopathy. Clin Exp Immunol. 2008; 152 (1): 1-12.
- 2) Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med. 2008; 47 (3): 151-5.

- 3) Okazaki K. Are regulatory molecules for T cells involved in the development of autoimmune pancreatitis? *Am J Gastroenterol.* 2008 Mar; 103(3): 595-6.
- 4) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, TakaokaM, Okazaki K. Circulating naïve and CD4 + CD25 high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2008 Mar; 36(2): 133-40.

2. 学会発表

- 1) Kazuichi Okazaki. PSC with Autoimmune Pancreatitis(AIP) and Autoimmune Liver Disease. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.
- 2) Miyoshi Hideaki, Kazushige uchida, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Analysis of regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute. San Diego, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の診断における 経乳頭的胆管生検の検討

研究報告者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学 准教授

共同研究者

中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 城 卓志 (名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎は高率に硬化性胆管炎を合併するが、肝門部に狭窄をきたす症例では肝門部胆管癌との鑑別が重要である。自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎12例を対象に経乳頭胆管生検の有用性について検討した。リンパ球形質細胞の浸潤は100% (12/12例)に、線維化は75% (9/12例)で認められたが、閉塞性静脈炎は1例も認めなかった。抗IgG4抗体を用いてもわずか2例のみが診断可能であった。自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の診断において経乳頭的胆管生検の有用性は低いと考えられた。

A. 研究目的

我々は自己免疫性膵炎には高率に硬化性胆管炎 (sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis 以下 SC with AIP) が合併することを報告してきた¹⁾。さらに SC with AIP は胆管像により4つのタイプに分類されることを報告してきた²⁾。び慢性に多発狭窄をきたす症例では原発性硬化性胆管炎との鑑別が重要である。しかし胆管像を詳細に検討するといくつかの相違点が明らかになり、原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の鑑別はある程度可能である³⁾。しかし、肝門部に狭窄をきたす症例では肝門部胆管癌との鑑別が重要であるが、胆管像のみでは鑑別診断が困難な症例をしばしば経験する。

最近、Mayo Clinic より ImmunoglobulinG4-associated cholangitis という名前でその臨床像が報告された⁴⁾。彼らは自己免疫性膵炎の診断基準において、生検組織による診断の重要性を強調してきた。SC with AIP の診断においても、胆管生検を施行し、IgG4染色を施行することにより、88% (14/16) の症例で診断可能であったと報告している。

以上を背景に、SC with AIP の診断における経乳頭胆管生検の有用性について検討した。

B. 研究方法

2004年から2007年までに名古屋市立大学病院にて経乳頭的胆管生検を施行した SC with AIP 12例を対象とした(平均年齢73歳, 男性10例, 女性2例)。なお自己免疫性膵炎の診断は日本の診断基準に基づき診断した⁵⁾。

内視鏡的逆行性胆管造影に引き続いて Howell Biliary Introducer (Cook Medical Inc., Winston-Salem, NC, USA) を挿入してカップ径 1.5 mm の鉗子を用いて狭窄部より平均2~3回生検を施行した。

ホルマリンで固定後、パラフィン包埋された標本を用いて hematoxylin and eosin (HE) 染色, elastica van Gieson (EVG) 染色, 抗 IgG4 抗体 (MC011, dilution 1: 100; Birmingham, UK) を用いて immunoperoxidase 法にて検討した。DISCOVERY HX system automated immunostainer (Ventana) で免疫染色を施行した。

リンパ球形質細胞の浸潤の程度, 線維化の程度は“なし”, “軽度”, “中等度”, の3段階で, 閉塞性静脈炎は“なし”, “有り”の2段階で評価した。IgG4陽性の形質細胞数は5高視野を数えて平均した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認のもとに施行された。パラフィン切片をもちいた

表1 経乳頭的胆管生検の組織像のまとめ

所見	程度	症例数
リンパ球形質細胞浸潤	なし	0
	軽度	8
	中等度	4
線維化	なし	3
	軽度	8
	中等度	1
閉塞性静脈炎	なし	12
	有り	0
IgG4-陽性形質細胞(HPF)	0	6
	1	2
	10個以上	2

免疫組織学的検索であり、研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果(表1)

12例に経乳頭的生検を施行していずれも十分な量の検体が採取可能であった。

1. リンパ球形質細胞の浸潤は100% (12/12例)で認められ、軽度の浸潤が8例、中等度の浸潤が4例であった。
2. 線維化は75% (9/12例)で認められ、軽度が8例、中等度が1例であった。
3. 以上のHE染色によるリンパ球形質細胞の浸潤、線維化の所見によりSC with AIPと診断可能な症例は1例も認めなかった。
4. 閉塞性静脈炎は1例も認めなかった。
5. IgG4陽性の形質細胞の浸潤は1個のみ認められた症例が2例で、診断に有用な10個以上の浸潤を認めた症例はわずか2例のみ (16.6%)であった。

D. 考察

本研究においては、HE染色のみでSC with AIPと診断可能であった症例は1例も認めず、さらに抗IgG4抗体を用いても診断に有用な10個以上の浸潤を認めた症例はわずか2例のみであった。

SC with AIPの経乳頭的胆管生検の有用性についてまとめた報告が2つなされている。浜野らはAIPの合併が明らかでないSCに対して経乳頭的胆管生検を施行し、抗IgG4

抗体による染色を行うと診断に有用であったと報告している⁶⁾。また前述のMayo clinicの論文においてはIgG4染色を施行することにより、88% (14/16)の症例で診断可能であったと報告されている⁴⁾。

本研究では、十分な量の胆管組織が得られたにもかかわらず、多くの症例において抗IgG4抗体を用いても診断に有用な所見が得られなかった。その理由として、採取された組織の深さが不十分であった、またはSC with AIPの病変の広がり均一でなくまばらに広がっているために有用な所見が得ることができなかった可能性が考えられた。全らはSC with AIPの病理学的検討では、病変は不均一に分布していることを報告しており⁷⁾、生検部位により所見が異なる可能性が示唆される。

膵臓に関しても、AIPの診断に有用な膵臓の組織を採取することは難しいとされている。EUS-FNABにて得ることは難しく、true cut針による生検が推奨されているが、十二指腸からの操作性に問題があり胃内からのアプローチに限られている。またBanらは体外式の超音波下にcore biopsyを施行しても26%にしか診断に有用でなかったと報告している⁸⁾。

E. 結論

SC with AIPの診断において経乳頭的胆管生検の有用性は現段階では低いと考えられた。今後の課題として生検部位、生検方法の工夫が必要である。

F. 参考文献

1. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, Nomura T, Joh T, Itoh M. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 20-5.
2. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006; 32: 229.
3. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Aoki S,

Kobayashi S, Okamoto T, Imai H, Nomura T, Joh T, Itoh M. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 937-44.

- 4 Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk T, Takahashi N, Levey MJ, Topazian M, Clain J, Pearson R, Petersen B, Vege SS, Lindor K, Farnell M. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-15.
- 5 Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006; 41: 626-31.
- 6 Hamano H, Kawa S, Uehara T, Ochi Y, Takayama M, Komatsu K, Muraki T, Umino J, Kiyosawa K, Miyagawa S. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 152-7.
- 7 Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1193-1203.
- 8 Bang SH, Kim MH, Kim do H, et al. Is pancreatic core biopsy sufficient to diagnose autoimmune chronic pancreatitis? *Pancreas* 2008; 36: 84-9.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takada H, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Naito I, Okumura F, Tanaka H, Yamada T, Takahashi S, Joh T. Role of osteopontin in calcification in autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2008 Jul 24.

[Epub ahead of print].

- 2) Hirano A, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Naito I, Okumura F, Yokoyama Y, Joh T. Liver atrophy and portal stenosis in two cases of sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Inter Med* 2008; 47: 1-20.
- 3) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Togawa S, Kitajima Y, Ban T, Miyabe K, Ueno K, Yamashita H, Joh T, Sano H. A case of obstructive jaundice caused by impaction of a pancreatic stone in the papilla for which a needle knife precut papillotomy was effective. *JOP. J Pancreas (Online)* 2008; 9: 520-525.
- 4) Naitoh I, Ohara H, Okayama Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Kitajima Y, Ban T, Miyabe K, Ueno K, Joh T, Sano H. Pseudocyst in the pancreatic tail associated with chronic pancreatitis successfully treated by transpapillary cyst drainage. *Case Rep Gastroenterol* 2008; 2: 390-397.
- 5) Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Naito I, Okumura F, Tanaka H, Sano H, Joh T. Clinical course and indications for steroid therapy of sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepato Gastroenterol* in press.
- 6) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 今井英人, 林 香月, 田中創始, 小川観人, 内藤 格, 奥村文浩, 城 卓志. 自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎. *肝胆膵* 2008; 56: 223-232.
- 7) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章, 林 香月, 城 卓志. 自己免疫性膵炎に伴う硬化性胆管炎の特徴. *日消誌* 2008; 105: 502-510.
- 8) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章. 自己免疫性膵炎 診断 臨床症状・膵外病変. 下瀬川徹編. 膵疾患へのアプローチ. 中外医学社 東京. 2008; 169-177.

2. 学会発表

- 1) 中沢貴宏, 安藤朝章, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の再発および悪化に関する検討. 第38回日本膵臓病学会大会 福岡 2008年5月9日.
- 2) 能登原憲司, 中沢貴宏, 大原弘隆. 炎症細胞浸潤の消退をきたした lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis の2例 第39回日本膵臓病学会大会 東京 2008年7月31日.
- 3) 奥村文浩, 大原弘隆, 中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 田中創始, 内藤 格, 小川観人, 高田博樹, 伊藤和幸, 佐野 仁. ESWL を第一選択とした膵石治療の長期予後の検討. 第39回日本膵臓病学会大会 東京 2008年7月31日.
- 4) 中沢貴宏, 安藤朝章, 大原弘隆. 原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に関連する硬化性胆管炎の検討. 消化器病学会 2008年.
- 5) 中沢貴宏, 大原弘隆, 城 卓志. 硬化性胆管炎の臨床像の特徴についての検討 JDDW 2008 第55回日本消化器病学会大会 東京 2008年10月2日.
- 6) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆. 硬化性胆管炎診断における ERC の有用性—胆管腔内超音波, 内視鏡的胆管生検も含めて— JDDW 2008 第76回日本消化器内視鏡学会総会 東京 2008年10月3日.
- 7) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有用性の検討. JDDW 2008 第55回日本消化器病学会大会 東京 2008年10月1日.
- 8) 中沢貴宏, 大原弘隆, 安藤朝章. 原発性硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の臨床像の検討. 第44回日本胆道学会 2008年9月20日.
- 9) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 膵石症における内視鏡的膵管ステンティング (EPS) の有効性の検討. JDDW 2008 第55回日本消化器病学会大会 東京 2008年10月2日.
- 10) Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi

K, Naito I, Okumura F, Tanaka H, Joh T. Clinical evaluation of primary sclerosing cholangitis, sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and IgG4 related sclerosing cholangitis without autoimmune pancreatitis. UEGW2008 Wien 2008年10月21日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

自己免疫性膵炎の涙腺機能の検討

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

共同研究者

今井光穂, 安食 元, 江川直人（東京都立駒込病院内科）

【研究要旨】

治療前の自己免疫性膵炎患者11例において、シルマーテストによって涙腺機能を検索した。シルマーテストにて涙の流出量が、どちらか一方でも5 mm以下の場合、涙腺機能低下と判定した。さらに早朝に唾液を採取し、唾液中のNa⁺と $\beta 2$ microglobulin値を測定した。涙腺機能低下例と正常例の臨床像、唾液腺機能を比較検討した。涙腺機能の低下を7例(64%)で認めた。涙腺機能正常例と低下例で、自己免疫性膵炎の診断時の年齢、性別、涙腺腫大と唾液腺腫大の頻度に明らかな有意差はなかった。有意差はないが、涙腺機能低下例におけるIgG4の平均値は、正常例より高値であり、涙腺機能低下例における唾液中のNa⁺と $\beta 2$ microglobulinの平均値は、正常例より高値であった。ステロイド治療後、涙腺機能が低下していた5例中3例で涙腺機能の改善を認めた。自己免疫性膵炎患者では、唾液腺機能と同様に、高率に涙腺機能の低下を認め、自己免疫性膵炎は全身性疾患で全身諸臓器に機能的障害をきたしていることが推察された。

A. 研究目的

我々は、自己免疫性膵炎はIgG4に関連した全身性疾患である可能性を報告してきた^{1,2)}。現在まで自己免疫性膵炎患者の涙腺機能の報告はない。自己免疫性膵炎が全身性疾患であるか否かを明らかにする一手段として、自己免疫性膵炎患者の涙腺機能を検索した。

B. 研究方法

治療前の自己免疫性膵炎患者11例において、シルマーテストによって涙腺機能を検索した。シルマーテストは、開眼状態で5分間下眼瞼に試験紙を当てて涙の流出量を調べる方法である。ステロイド治療を施行した7例で、ステロイド治療後もシルマーテストを行った。シルマーテストの正常値は10 mm～25 mmで、5 mm以下は涙腺機能低下と判断される³⁾。さらに早朝に唾液を採取し、唾液中のNa⁺と $\beta 2$ microglobulin値を測定した。涙腺機能低下例と正常例の臨床像、唾液腺機能を比較検討した。

(倫理面への配慮)

シルマーテストは、苦痛も無く広く一般的に

用いられている簡便な検査法であり、また研究対象者のプライバシーは保護されており、倫理面に特に問題はないと考える。

C. 研究結果

1. 涙腺機能低下例と正常例の比較

両眼ないし片眼の涙腺機能の低下を7例(64%)で認めた。涙腺機能正常例と低下例で、自己免疫性膵炎の診断時の年齢、性別、涙腺腫大と唾液腺腫大の頻度に明らかな有意差はなかった。血中IgG4は、全例で高値を示した。有意差はないが、涙腺機能低下例におけるIgG4の平均値は、正常例より高値であり、涙腺機能低下例における唾液中のNa⁺と $\beta 2$ microglobulinの平均値は、正常例より高値であった(表1)。

2. ステロイド治療後の涙腺機能の変化

ステロイド治療を施行した7例のうち、涙腺機能が低下していた5例中3例でステロイド治療後涙腺機能の改善を認めた。改善がみられなかった2例では、初回検査後からの期間が8年と10年と長期であった(表2)。

表1 自己免疫性膵炎患者における涙腺機能正常例と低下例の臨床的比較検討

	Normal lacrimal gland function (n=4)	Lacrimal gland dysfunction (n=7)	p value
Schirmer's test* (mm)	8.2±2.4	4.3±1.5	.005
Age* (years old)	64.2±6.5	61.8±9.4	.749
Male/Female	2/2	5/2	.575
Swelling of lachrymal glands +	1(25%)	0(0%)	.363
Swelling of salivary glands +/-	1(25%)	4(57%)	.545
Serum IgG4* (mg/dl)	368.8±356.4	899.1±730.7	.185
Na+ in saliva* (mEq/l)	19.4±8.4	24.2±18.5	.334
β2 microglobulin in saliva* (mg/l)	1.6±0.8	2.8±1.4	.161

*: mean ± SD

表2 自己免疫性膵炎患者におけるステロイド治療前後のシルマーテストの変化

Case	right lacrimal gland (mm)		left lacrimal gland (mm)		Interval between the tests (months)
	Before	After	Before	After	
1	20	6	5*	7	2
2	2*	4	1*	3	4
3	4*	6	7	9	6
4	13	7	7	7	12
5	12	7	11	8	48
6	5*	5	6	8	96
7	7	3	5*	3	120

*: impaired lacrimal gland function

D. 考察

自己免疫性膵炎にみられる硬化性胆管炎，硬化性胆嚢炎，硬化性唾液腺炎，後腹膜線維症などの多彩な膵外病変の病理組織像は膵と同様であり，さらに自己免疫性膵炎患者のほぼ全身諸臓器にIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められた。これらの変化はステロイド治療により改善したことより，我々は全身諸臓器にTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を呈するIgG4関連硬化性疾患という新しい疾患の概念を提唱し，自己免疫性膵炎はこの全身性疾患の膵病変である可能性を考えた^{1,2)}。近年，Mikulicz病患者では血中IgG4値が上昇し，その唾液腺や涙腺には多数のIgG4陽性形質細胞

が浸潤していることより，Mikulicz病は自己免疫性膵炎の唾液腺，涙腺病変である可能性が指摘されている⁴⁾。また，涙腺に関しては，chronic sclerosing dacryoadenitisという概念が提唱されている⁵⁾。

我々は以前に，自己免疫性膵炎患者の唾液腺機能を唾液腺シンチグラフィと唾液の生化学(唾液中のNa+値は唾液腺の再吸収能を表わし，β2 microglobulin値は炎症の程度を表わす)により検索したところ，唾液腺腫大の有無にかかわらず，唾液腺機能は多くの例で低下しており，ステロイド治療により改善を認めたと⁶⁾。また，唾液腺機能の低下の程度は，血中IgG4値が高い例でより高度であった⁷⁾。

今回の検討では，涙腺腫大の有無にかかわらず，自己免疫性膵炎患者の64%で涙腺機能の低下を認めた。涙腺機能低下例では，血中IgG4値が高く，唾液腺機能が低下している傾向がみられた。また，ステロイド治療により，ステロイド開始半年内の例では，改善の程度は軽度であるが，涙腺機能の改善が認められた。これらより，自己免疫性膵炎患者の涙腺機能は，唾液腺機能と同様の機序で低下していると考えられ，自己免疫性膵炎は全身性疾患で全身諸臓器に機能的障害をきたしていることが推察された。

E. 結論

自己免疫性膵炎患者では，唾液腺機能と同様に，高率に涙腺機能の低下を認めた。自己免疫性膵炎は全身性疾患で全身諸臓器に機能的障害をきたしていることが推察された。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-904.
2. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613-625.
3. Su S-B, Lu C-W, Sheen J-W, Kuo S-C, Guo H-R.

Tear secretion dysfunction among women workers engaged in light-on tests in the TFT-LCD industry. *BMC Public Health* 2006; 6: 303.

4. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Imai K. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2005; 44: 227-234.
5. Takahashi M, Kawano M, Zen Y, Minato H, Yamada K, Sugiyama K. IgG4-related chronic sclerosing dacryoadenitis. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1575-1578.
6. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, Nakamura T, Matsukawa M. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003; 27: 235-238.
7. Kamisawa T, Tu Y, Sasaki R, Egawa N, Kamata N, Sasaki T. The relationship of salivary gland function to elevated serum IgG4 in autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2007; 46: 435-439.

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. 特許所得 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結節性膵炎像の検討

研究報告者 須田耕一 東京西徳洲会病院病理科顧問・順天堂大学名誉教授

共同研究者

高瀬 優, 福村由紀, 内藤嘉紀, 阿部 寛, 柿沼千早, 八尾隆史
(順天堂大学人体病理病態学)

【研究要旨】

本邦の自己免疫性膵炎の組織像は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) で、我々の観察では小葉間・小葉内線維化が特徴である。しかし一部に慢性膵炎の特徴である硬変様の小葉間線維化(結節性膵炎像)を認めることがある。LPSP 8例に対し結節性膵炎像の有無を検討し、その診断上の妥当性を検討した。結節性膵炎像と背景のLPSP部分に対し、E.V.G染色で閉塞性静脈炎の有無を調べ、抗IgG4の免疫染色でIgG4陽性形質細胞数をKamisawaらの基準にほぼ準じ高倍率で一視野あたりの陽性細胞数が、0-9/10-29/30-99/100個以上を-/1+/2+/3+と定量化した。結果として結節性膵炎像を3例に認めた。閉塞性静脈炎は3例とも結節性膵炎像とLPSP部分に認めた。IgG4陽性形質細胞の評価は、結節性膵炎像/LPSP部分で1+/1+, 1+/2+, 1+/2+であり、結節性膵炎像とLPSP部分の評価が同等と考えられた。以上よりLPSP内の結節性膵炎像はその部分像として矛盾しなかった。

A. 研究目的

本邦の自己免疫性膵炎 autoimmune pancreatitis (AIP) はその典型的な組織像が lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)¹⁾である。LPSPでは、リンパ球・形質細胞浸潤のほかに、硬化性と称される線維化、閉塞性静脈炎^{2,3)}およびIgG4陽性形質細胞の浸潤⁴⁾が特徴的である。我々はLPSPの線維化が小葉間および小葉内線維化であるとし^{5,6)}、炎症性細胞浸潤の少ない症例においてもLPSPの診断を行っている。しかし、LPSPの一部に慢性アルコール性膵炎の特徴である硬変様の小葉間線維化すなわち、結節性膵炎像^{7,8)}を認めることがある。

そこで、今回LPSPと診断された症例で結節性膵炎像がみられるか否かを調べ、それがLPSPの部分像として妥当か、矛盾しないかを検討した。

B. 研究方法

対象は順天堂医院および関連施設で得られたAIP切除例8例である。組織学的にLPSPに

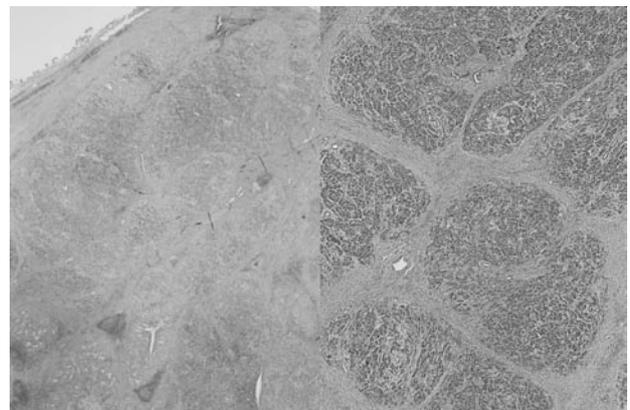


図1 結節性膵炎像

左：lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (症例8)における結節性膵炎像(H.E.染色, ×100)
右：慢性アルコール性膵炎における結節性膵炎像(43才, 男性, H.E.染色, ×100)

相当する像をAIPとした。

切除検体はいずれもホルマリン固定後にパラフィン包埋し、4 μmの薄切片を作成し、H.E.およびE.V.G.染色を行った。形質細胞に対しては免疫組織化学的にIgG4を染色した(抗IgG4抗体：製造元, The Binding Site; クローン, polyclonal; 希釈倍率, 500倍)。H.E.染色標本で結節性膵炎像を検討したのち、E.V.G.染色で閉塞性静脈炎の有無を調べ、次

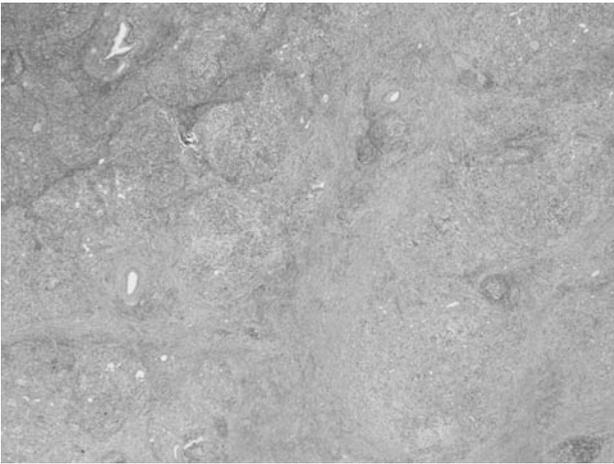


図2 結節性膵炎像を有する lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (症例8, H.E. 染色, ×100)
 左半分は小葉間線維化からなる結節性膵炎像を呈し, 炎症性細胞浸潤は少なく, 腺房の萎縮も軽度である。
 右半分は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis 部分であり, 小葉間・小葉内線維化を示す。炎症性細胞は多く, 腺房の萎縮は高度である。

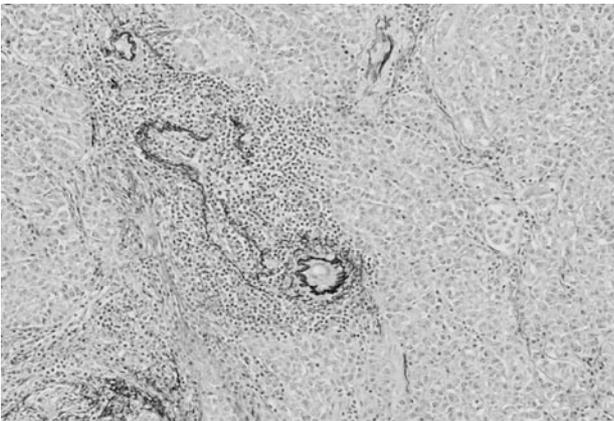


図3 結節性膵炎像における閉塞性静脈炎 (症例8)
 リンパ球・形質細胞の浸潤部に閉塞性静脈炎を認める。
 (E.V.G. 染色, ×200)

に IgG4 陽性形質細胞を定量化した。観察は結節性膵炎像の内部とし, LPSP 部分に接したところを除いて行った。IgG4 に対する免疫染色の評価は, Kamisawa ら⁹⁾の基準にほぼ準じた。すなわち, 高倍率で一視野あたりの陽性細胞数が, 0-9 個を(-), 10-29 個を(1+), 30-99 個を(2+), 100 個以上を(3+)とした。

通常の色であること, および遺伝子・タンパクの検索を行っていないことから, 倫理上の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

8 例の内訳は男 7 例, 女 1 例, 年齢は 52-74 歳 (平均 63 歳) で, 施行された切除術式は膵頭

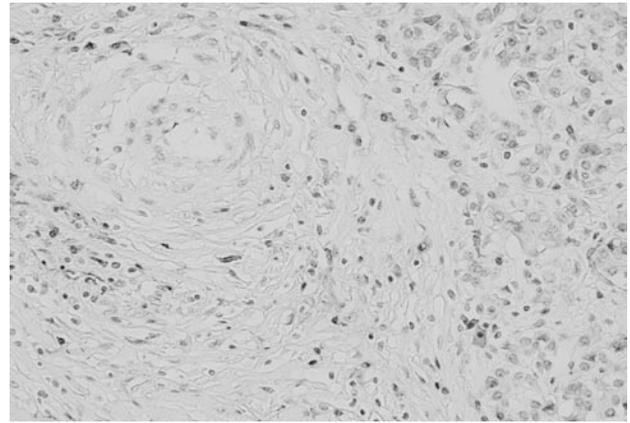


図4 結節性膵炎像における IgG4 陽性形質細胞 (症例8)
 IgG4 陽性形質細胞の評価は(1+)である。(IgG4 に対する染色, ×400)

十二指腸切除術 (PD) 4 例, 膵体尾部切除術 (DP) 4 例である。いずれも臨床的に腫瘤を形成し, 膵癌・膵腫瘍を疑われ切除された。結節性膵炎像は 8 例中 3 例に認め (図 1), うち 2 例が PD であった (表 1)。

結節性膵炎像の大きさは, 症例 5 が径 3 mm 大 (PD 例), 症例 6 が径 10 mm 大 (PD 例) および症例 8 が 13×5 mm (DP 例) であった。

3 例の結節性膵炎像はいずれも LPSP の辺縁部にあり, 境界が比較的明瞭であった。炎症性細胞浸潤, 腺房の萎縮は結節性膵炎像より LPSP 部分に強かった (図 2, 表 2)。閉塞性静脈炎は結節性膵炎像, LPSP 部分ともに認めた (図 3)。IgG4 陽性形質細胞は, 結節性膵炎像では 3 例とも (1+) で, LPSP 部分では 1 例が (1+), 2 例が (2+) であった (図 4)。

D. 考察

今回の検討より, 結節性膵炎像には閉塞性静脈炎を認め, IgG4 陽性形質細胞は背景となる LPSP のそれと同様の評価であった。LPSP の組織像は周知のようにリンパ球・形質細胞の浸潤を伴った sclerotic な線維化が特徴であり, これに加えて閉塞性静脈炎と IgG4 陽性形質細胞が重視されている。したがって, 今回の検討した結節性膵炎像は LPSP の部分病変として妥当であった。

我々は膵の線維化パターンと膵炎・膵障害の成因を関連付けている⁵⁾。すなわち, AIP で見

表 1 自己免疫性膵炎(LPSP)の病理組織像

症例	年齢/性	術式	大 き さ		IgG4 陽性形質細胞		閉塞性静脈炎	
			LPSP	結節性膵炎像	LPSP 部分	結節性膵炎像	LPSP 部分	結節性膵炎像
1	59/男	DP	3×2 cm	(標本)	2+		+	
2	62/男	DP	5×3.3 cm	(標本)	2+		+	
3	67/男	DP	径 6 cm	(画像)	2+		+	
4	61/男	PD	3.5×2 cm	(標本)	2+		+	
5	61/女	PD	3.7×2 cm	(標本)	2+	1+	+	+
6	74/男	PD	径 3 cm	(画像)	2+	1+	+	+
7*	68/男	PD	3.5×3 cm	(標本)	1+		+	
8	52/男	DP	2.3×2 cm	(標本)	1+	1+	+	+

空白部分は該当しない。

*, 検体の一部のみの検索

PD, pancreaticoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy

LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

表 2 結節性膵炎像を伴った LPSP の組織学的特徴

	結節性膵炎像	LPSP 部分
繊維化	小葉間	小葉間・小葉内
炎症性細胞浸潤	少ない	多 い
腺房の萎縮	ごく軽度	強 い

LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

られる小葉間・小葉内線維化は癌の上流近傍に生じる閉塞性膵炎像であり、アルコールや特発性膵炎の慢性での硬変様を示す小葉間線維化と異なっている。2つの線維化パターンのうち小葉間線維化に蛋白栓・膵石等の閉塞機転が加わると小葉間・小葉内線維化を呈するが、小葉間・小葉内線維化が小葉間線維化にはならない。今回、3例にみられた結節性膵炎像は、LPSPとして矛盾しないものの、通常のLPSP部分が進行したものか、それとも慢性膵炎への移行像なのか、さらなる検討が待たれる。

E. 結論

自己免疫性膵炎において、LPSP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis) 像の辺縁に見られた結節性膵炎像は、閉塞性静脈炎・IgG4陽性形質細胞の検討から、LPSPの一部として妥当である。

(謝辞)

症例の検討をお許しいただいた名古屋医療センター研究診断科 市原周科長、森谷鈴子先生に感謝申し上げます。

F. 参考文献

1. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum Pathol 1991; 22: 387–395.
2. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1119–1127.
3. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchows Arch 2004; 445: 552–563.
4. Zahng L, Notohara K, Levy MJ, et al. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Mod Pathol 2007; 20: 23–28.
5. Suda K, Takase M, Fukumura Y, et al. Histopathologic characteristics of autoimmune pancreatitis based on comparison with chronic pancreatitis. Pancreas. 2005; 30: 355–358.
6. 高瀬 優, 須田耕一. 【自己免疫性膵炎 最前線】自己免疫性膵炎臨床診断基準2006の解説. 病理診断 膵臓 2007; 22: 646–650.
7. Suda K, Mogaki M, Oyama T, et al. Histopathologic and immunohistochemical studies on alcoholic pancreatitis and chronic obstructive pan-

creatitis: special emphasis on ductal obstruction and genesis of pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1990; 85: 271-276.

8. Suda K, Takase M, Takei K, et al. Histopathologic and immunohistochemical studies on mechanism of interlobular fibrosis of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 1302-1305.
9. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2002; 52: 683-687.

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. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

IgG4 関連疾患患者の血清 IgG, IgG4 値はリンパ節腫脹の程度と相関する

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

和仁洋治, 津嘉山朝達, 内野かおり（倉敷中央病院病理検査科）

藤原弥生, 上田恭典（倉敷中央病院血液内科）, 新井 修（倉敷中央病院消化器内科）

島津 裕（京都大学医学部附属病院血液腫瘍内科）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis ; 以下 AIP)にリンパ節腫大が合併することは以前から報告され, 近年, そのようなリンパ節病変が IgG4 関連疾患の 1 つと認識されつつある. 以前私たちが “IgG4 関連リンパ節症” を検討した際には, 患者血清 IgG, IgG4 値が極めて高値である症例が多かった. そこで IgG4 関連疾患の患者において, リンパ節病変の有無あるいはその広がりや血清 IgG, IgG4 値は関連, 相関するという仮説を立て, 検証を行った. CT, MRI, FDG-PET にて全身の画像検索が行われた 21 例の IgG4 関連疾患患者を対象とした. 1 cm 以上のリンパ節を腫大ありとした. リンパ節腫大は 1 領域から 8 領域(中間値: 3 領域)にみられ, 血清 IgG は 21 例中 17 例で 1,800 mg/dl 以上, IgG4 は 19 例中 17 例で 135 mg/dl 以上であった. 領域ごとに検討すると, IgG は頸部, 腋窩, 脾門部, 傍大動脈, 腸骨, 鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で, IgG4 は腋窩, 傍大動脈, 腸骨, 鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で有意により高値であった. リンパ節腫大のみられた領域数と血清 IgG 値および IgG4 値の相関係数はそれぞれ, 0.80 ($P < 0.001$), 0.81 ($P = 0.004$)であった. 特定の領域のリンパ節腫大, リンパ節腫大のみられる領域数は, IgG4 関連疾患の活動性を反映する所見と考えられ, その評価は臨床的に有用であることが示唆された.

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis ; 以下 AIP)の合併病変としてリンパ節腫脹が報告されている^{1~3}. このようなリンパ節においては組織学的に, リンパ濾胞および形質細胞の過形成, 著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤がみられ, IgG4 の免疫染色を併用することにより病理診断が可能である^{4~6}. 私たちはこのようなリンパ節病変を IgG4 関連リンパ節症と呼び, ルーチンで行われるリンパ節生検の検体の中にもこの病変が存在していることを明らかにした⁴.

自験例の検討の中で, IgG4 関連リンパ節症の患者では血清 IgG, IgG4 値が極めて高値を示すことが明らかとなった. そこでリンパ節病変の有無あるいはその広がりが IgG4 関連疾患患者の血清 IgG, IgG4 値と関連, 相関するという仮説の下, 以下の検討を行った.

B. 研究方法

IgG4 関連病変と診断された患者の中で, CT, MRI あるいは FDG-PET にて全身の画像検索が行われた 21 症例を対象とした. 内訳は AIP 16 例, IgG4 関連リンパ節症 3 例, 硬化性唾液腺炎 2 例, 肺炎症性偽腫瘍 1 例, 間質性肺炎 1 例, 間質性腎炎 1 例(重複症例あり)である. AIP の診断は本邦の診断基準⁷を満たすものとし, その他の症例は組織学的に IgG4 関連病変であると確定したもののみを対象とした.

リンパ節領域は悪性リンパ腫の Ann Arbor 病期分類に準拠し, CT, MRI あるいは FDG-PET にてそれぞれの領域におけるリンパ節腫大の有無を判定した. 1 cm 以上のリンパ節を腫大ありとした. 血清 IgG, IgG4 値は画像検査と同時期のものを採用した. それぞれの領域ごとにリンパ節腫大あり, なしの群で IgG, IgG4 値を比較し, さらにリンパ節腫大のみられた領域数と IgG, IgG4 値の相関を検討した.

表 1 領域別リンパ節腫大の有無と血清 IgG, IgG4 値の比較

	腫大症例数 (総数: 21)	血清 IgG (mg/dl)			血清 IgG4 (mg/dl)		
		腫大有	腫大無	P 値	腫大有	腫大無	P 値
頸部	10	4542 ± 2524	2189 ± 572	0.031	1563 ± 1565	741 ± 1043	NS
縦隔	17	3392 ± 2121	2960 ± 2383	NS	1338 ± 1450	351 ± 154	NS
肺門	6	3040 ± 2181	3417 ± 2158	NS	1393 ± 1847	1060 ± 1253	NS
腋窩	4	5869 ± 2067	2707 ± 1667	0.008	2305 ± 1152	817 ± 1242	0.017
脾門部	5	5086 ± 2484	2754 ± 1717	0.018	1700 ± 1502	927 ± 1281	NS
傍大動脈	6	6195 ± 1783	2155 ± 520	0.001	2158 ± 1609	656 ± 930	0.009
腸間膜	10	3462 ± 2659	3171 ± 1599	NS	1037 ± 1535	1234 ± 1182	NS
腸骨	5	5333 ± 2385	2677 ± 1633	0.009	3010 ± 1210	629 ± 857	0.015
鼠径・大腿	3	6755 ± 1216	2732 ± 1620	0.013	2600 ± 1212	855 ± 1209	0.029

NS: not significant

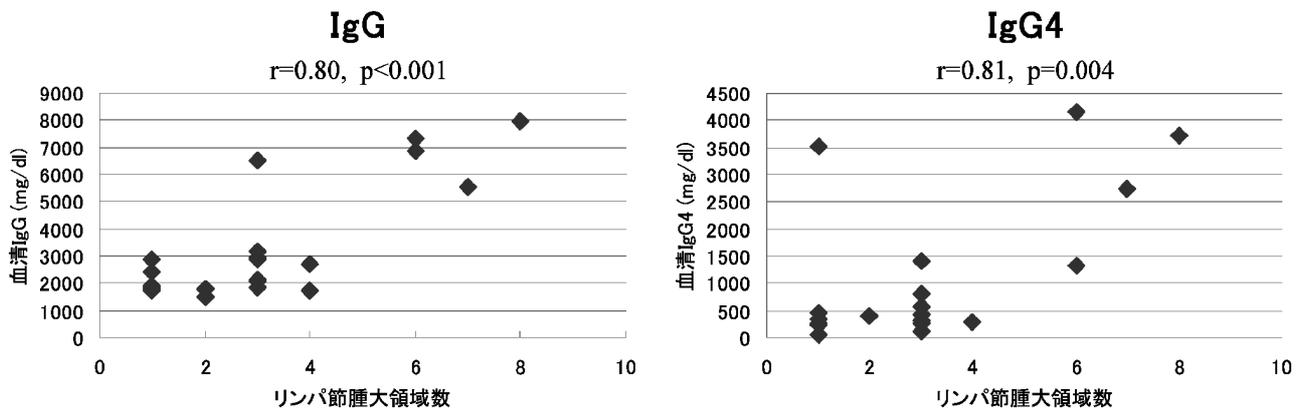


図 1 リンパ節腫大のみられた領域数と血清 IgG, IgG4 値の相関

(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血液内科を中心として、個人情報保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的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

1 領域から 8 領域にリンパ節腫大がみられ、13 症例では 3 領域以上にリンパ節腫大を認められた。11 例では横隔膜上・下いずれにもリンパ節腫大が認められた。IgG は全例で検索され、分布は 1,500~7,953 (中間値 2,432) mg/dl で、17 例は 1,800 mg/dl 以上の高値を示した。IgG4 は 19 例で検索されており、分布は 67.7~4,140 (中間値 436) mg/dl で、17 例では 135 mg/dl 以上の高値であった。

領域ごとに検討すると、IgG については頸

部、腋窩、脾門部、傍大動脈、腸骨、鼠径リンパ節の腫大がみられた群で、IgG4 については腋窩、傍大動脈、腸骨、鼠径リンパ節の腫大がみられた群で有意により高値であった(表 1)。

リンパ節腫大のみられた領域数と血清 IgG 値および IgG4 値の相関は図 1 に示す通りである。IgG 値の相関係数は 0.80 ($P < 0.001$)、IgG4 値の相関係数は 0.81 ($P = 0.004$) で、いずれも有意な相関がみられた。

D. 考察

AIP およびその関連病変にリンパ節腫脹を合併することは以前から指摘されている。Kamisawa らは 25 例の AIP 患者の検討で、4 例に頸部リンパ節腫脹が、開腹術の行われた 8 例のうち 5 例に腹部リンパ節腫脹が認められたと報告し¹⁾、Hamano らは、AIP 患者の約 80% に肺門リンパ節腫脹が認められたと報告している^{2,3)}。

最近の報告により、IgG4 関連リンパ節症の

病理像が明らかになりつつある^{4~6)}。諸家の報告は一致しており、リンパ濾胞と形質細胞の過形成が基本像で、好酸球浸潤を伴うことが多い。逆に好中球浸潤や肉芽腫の形成は稀である。形質細胞の多くは免疫染色にてIgG4陽性である。他のIgG4関連疾患とは異なり、線維化はみられないことが多く、閉塞性静脈炎も認められないため、免疫染色なしに診断を下すことは困難である。稀にリンパ節の一部に線維化がみられ、さらにこれが著明になると、組織学的に他臓器のIgG4関連炎症性偽腫瘍に類似した病変を形成することもある。リンパ節病変で発症する症例もあり、その臨床像はAIP同様、高齢男性に好発し、高ガンマグロブリン血症が高頻度にみられ、ステロイド投与が著効を示す⁴⁾。リンパ節病変の診断をきっかけに他のIgG4関連疾患が診断されることもあり^{4,5)}、IgG4関連リンパ節症を病理学的に正しく診断することには意義があると考えられる。

今回の検討で、IgGは頸部、腋窩、脾門部、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で、IgG4は腋窩、傍大動脈、腸骨、鼠径の各リンパ節腫大がみられた症例で有意により高値であった。HamanoらはAIP患者において、肺門リンパ節腫脹の存在と血清IgG4値上昇の関連を報告しているが²⁾、今回の検討ではそれを確認することはできなかった。その理由として、自験例では肺門部リンパ節腫脹をターゲットとした詳細な検索がなされていないことや、当地ではイ草染土肺に伴う肺門リンパ節腫大を有する患者が多く、IgG4関連病変ではないリンパ節腫脹が腫大あり群に含められた可能性が考えられる。今後はより精度の高い診断基準、検出法の検討が病変を評価していく上で重要と考えられる。

HamanoらはAIPの脾外病変の数と血清IgG4値が相関し、病変の活動性を反映する所見と報告している²⁾。今回の検討で、リンパ節腫大が広範囲にみられた症例ほど血清IgG、IgG4値が高値であることが明らかとなり、リンパ節病変の広がりや活動性を反映するもう一つの指標となりうることが示唆された。以前の検討で、IgG4関連リンパ節症の患者には低補

体血症やさまざまな臓器のIgG4関連疾患の合併がしばしば認められた。今後はさらに検査データ、臓器病変について検討し、解析していく予定である。

E. 結論

特定の領域のリンパ節腫大、さらにリンパ節腫大のみられた領域数は、血清IgG、IgG4値と強い関連、相関を示し、IgG4関連疾患の活動性を反映する所見であることが示唆された。リンパ節腫大により治療効果、治療介入の必要性が判定できる可能性があり、IgG4関連疾患の患者においてはリンパ節病変の有無を検索することが有用である。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904-907.
2. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1197-1205.
3. Saegusa H, Momose M, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Kiyosawa K, Kadoya M. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 20-25.
4. 能登原憲司, 藤澤真義, 和仁洋治, 津嘉山朝達. IgG4関連リンパ節病変の病理学的検討. 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18年度総括・分担研究報告書 2007; 241-244.
5. Cheuk W, Yuen HKL, Chu SYY, Chiu EKW, Lam LK, Chan JKC. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 671-681.
6. 小島 勝, 佐藤康晴, 大月寛郎, 小林 寛, 吉野 正, 中村栄男. IgG4関連硬化性疾患でのリンパ節病変. *病理と臨床* 2009; 27: 67-72.
7. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S,

Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya-
ma S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M,
Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi
T, Sugiyama M, Otsuki M. Clinical diagnostic
criteria of autoimmune pancreatitis: revised
proposal. J Gastroenterol 2006; 41: 626-631.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

- 1) 藤原弥生, 能登原憲司, 伊藤 健, 森田
 怜子, 前田 猛, 大西達人, 水谷知里,
 松山文男, 上田恭典, 内野かおり, 和仁
 洋治, 津嘉山朝達, 内山達樹, 島津
 裕, 佐藤貴之, 佐藤亜紀. IgG4 関連疾患
 患者の血清 IgG, IgG4 値はリンパ節腫脹
 の程度と相関する. 第70回日本血液学
 会. 京都. 2008年10月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

FDG-PET を用いた AIP と膵癌との鑑別—ステロイド前後の比較—

研究報告者 山雄健次 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部長

共同研究者

水野伸匡, 原 和生, 高木忠之, 澤木 明, 松本和也, 山北圭介

(愛知県がんセンター中央病院消化器内科部)

玉木恒男 (東名古屋画像診断クリニック)

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)の Asian Criteria では、限定的ではあるがステロイドの診断的投与を認めている。Moon らは PSL 投与二週後に再評価することを提唱しているが、より早期での具体的・効果的な判定基準が望まれる。本研究では Asian Criteria にて AIP と診断した19症例を対象とし、同時期に PET を施行した膵癌17例を対照群とし、1)PET を用いた AIP と膵癌の鑑別診断能、2)AIP 症例のステロイド治療前後の FDG 集積の比較を行った。1)SUVmax 値の比較では AIP と膵癌の鑑別は困難であったが、唾液腺、肺門部リンパ節への集積は AIP に特徴的であった。2)AIP では6例中5例でステロイド投与1週間以内に FDG の集積低下が認められた。今回の検討より、FDG-PET はステロイドの診断的治療に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP)の中には、膵の限局性変化(膵限局性腫大や膵管の限局性狭細像)を示すものもあり、膵癌や胆管癌などの悪性疾患との鑑別が非常に重要であり、時に困難である。Mayo Clinic の HISORt criteria¹⁾ や最近 Asian Criteria²⁾ ではステロイドの診断的投与を認めている。最近、Moon らは2週間のステロイド投与後に再度画像所見を比較することで確実に悪性疾患の診断が可能であったと報告している³⁾が、予後不良である膵癌(以下 PC)や胆管癌との鑑別上、可能な限りステロイド投与後早期の評価が必要である。

本研究では、AIP と膵癌の鑑別における FDG-PET 検査(以下 PET)の有用性を評価するために、SUVmax などによる鑑別診断能の評価、ならびに AIP におけるステロイド治療前後の FDG の集積を比較検討した。

B. 研究方法

Asian Criteria²⁾にて AIP と診断した19症例を対象とし、同時期に PET を施行した膵癌17

例を対照群とし、1)PET を用いた AIP と膵癌の鑑別診断能、2)AIP 症例のステロイド治療前後の FDG 集積の比較を行った。

(倫理面への配慮)

患者の資料を使用する場合は、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. PET を用いた AIP と膵癌との鑑別診断(表 1)

AIP 群、PC 群ともに90%程度の症例に FDG の集積を認めた。PC は全例限局性の FDG の集積を認めたが、AIP でも7例に限局性の集積を認めた。AIP の膵外病変、PET によって19例中9例(47.4%)に指摘された。腹腔以外(縦隔・肺門など)のリンパ節、唾液腺、眼窩への FDG 集積は AIP のみで認められた。両群の SUVmax 値に有意差は認められなかった。AIP において FDG 集積は経時的に増加していた。

表 1 PET を用いた AIP と膵癌との鑑別診断

	AIP (n=19)	PC (n=17)	P value
FDG-PET 陽性率	80.5% (17/19)	88.2% (15/17)	0.863**
SUV max 中央値(範囲)	6.73 (0-12.5)	7.81 (0-18.2)	0.512*
FDG 集積 全体/限局性	12例/7例	0例/17例	<0.0001**
膵外集積	9例 (9/19 : 47.4%)	7例 (7/15 : 46.7%)	0.898**
リンパ節	6	4	0.678**
(腹腔外リンパ節)	(6)	(0)	0.013**
唾液腺	2	0	0.183**
眼窩	1	0	0.354**
肝	0	3	0.047**
肺	1	1	0.894**
骨	0	1	0.266**

* Mann-Whitney U test

** χ^2 test

表 2 PET を用いた AIP におけるステロイド治療前後の FDG 集積の比較

case	PSL 導入から 次回 PET までの 期間(日)	SUV(max)		IgG (mg/dl)		IgG4 (mg/dl)		低下率(%)		
		pre	post	pre	post	pre	post	SUV	IgG	IgG4
43/M	2	9.41	4.29	1071	—	206	—	54.4	—	—
74/M	7	5.24	3.08	1891	—	288	—	41.2	—	—
55/F	4	8.95	7.25	1404	1305	127	100	19.0	9.2	21.3
41/F	3	10.5	3.26	1545	1500	414	552	68.9	2.9	-33.3
75/M	4	5.07	5.49	4091	3292	1070	865	-8.3	19.5	19.2
61/M	6	5.18	3.25	1778	1327	259	355	37.3	25.3	-37.1

2. PET を用いた AIP におけるステロイド治療前後の FDG 集積の比較(表 2)

AIP と診断された 6 例に対し、ステロイド治療前後の PET の評価を 1 週間以内に行ったところ、5 例で FDG 集積の低下を認めた。

D. 考察

今回の検討では、AIP においても FDG の集積は亢進しており、SUVmax 値の比較、およびその経時的変化だけでは膵癌との鑑別を行うことは困難であった。一方、唾液腺や肺門部リンパ節への FDG の集積は AIP に特徴的であり、膵癌との鑑別に有用であった。これらの結果は Ozaki ら⁴⁾の報告と同様であり、SUVmax 値そのものの比較ではなく、FDG 集積の分布に注目することによる鑑別の可能性が示唆される。

PET を用いた AIP におけるステロイド治療前後の FDG 集積の比較では、ステロイド投与 1 週間以内と投与早期に FDG の集積の低下を認め、ステロイドの診断的投与後の反応性の評価において、FDG-PET の有用性が示唆された。

Moon ら³⁾はステロイド投与 2 週間後に診断的投与の反応性を評価し、22 例(AIP 15, PC 7) 全例で鑑別可能であったと報告している。しかし鑑別すべき疾患が膵癌であり、可能な限りステロイド投与後早期での評価が必要であり、FDG-PET による評価をより実用的に行える可能性がある。

E. 結論

FDG-PET は、AIP と膵癌の鑑別において有用な補助的診断法と考えられた。AIP におけるステロイド治療反応性の評価に、FDG-PET は治療早期より有効であることが示唆された。

F. 参考文献

1. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1010-6.

2. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan–Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 403–8.
3. Moon SH, Kim MH, Park DH, Hwang CY, Park SJ, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008; 57: 1704–12.
4. Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, Arakura N, Muraki T, Kiyosawa K, Momose M, Kadoya M, Miyata K, Aizawa T, Kawa S. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol* 2008; 43: 144–51.

平成20年10月，東京．

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 水野伸匡，洪 繁，後藤秀実，山雄健次．自己免疫性膵炎(AIP)および特発性慢性膵炎(ICP)における膵内・外分泌機能相関．第39回日本膵臓学会大会，ワークショップ4「膵内・外分泌機能の基礎と臨床：相互相関をめぐって」平成20年7月，横浜．
 - 2) 水野伸匡，細田和貴，山雄健次．超音波内視鏡下 trucut 生検(EUS-TCB)を用いた自己免疫性膵炎(AIP)の病理診断．*JDDW* 2008，ワークショップ17「自己免疫性膵炎・胆管炎診療にはたす内視鏡の役割」平成20年10月，東京．
 - 3) 山北圭介，重川 稔，山雄健次．自己免疫性膵炎に対するステロイド治療効果判定における FDG-PET の有用性．*JDDW* 2006，シンポジウム11「自己免疫性膵炎の診断・治療：ステロイド投与の意義」

自己免疫性膵炎と膵管癌

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 講師

共同研究者

田中滋城, 岩田朋之, 山崎貴久, 湯川明浩, 野本朋宏, 本間 直, 北村勝哉, 今村綱男,
池上覚俊, 井廻道夫 (昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門)

【研究要旨】

転帰・予後が良好と考えられていた自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) の症例に、近年、再燃や膵癌・胆管癌の合併が報告されている。関連施設や当施設でも AIP 2 症例に膵管癌合併がみられ、AIP は膵管癌を高率に合併する可能性が推測される。Case 1 は79歳女性、prednisolone (PSL) 少量維持投与中に AIP が再燃し4年後に膵管癌を合併した。Case 2 は67歳男性、AIP 6年半経過後3度目の黄疸が出現し膵管癌の合併が推定された。AIP 動物モデルである *aly/aly* 雄性マウス48週齢個体の膵組織内で2型 helper T 細胞 (Th2) cytokine である interleukin-4 (IL-4) が増加し Th2 の浸潤が優位になるとの筆者らの既報成績と、他臓器悪性腫瘍で Th2 優位性が報告されていることとを併せて、AIP 膵への Th2 浸潤の優位性と膵管癌の合併との関連性の存在を推定し、自験例をもとに AIP と膵管癌との関連性を検討した。

Case 1 では膵管癌周囲に多数の CD4⁺ T 細胞浸潤を認め、Case 2 では小葉間導管周囲のリンパ球・形質細胞主体の細胞浸潤や閉塞性静脈炎など AIP に相当する所見に高分化型管状腺癌の合併を認めた。ともに、膵管癌近傍には IgG4⁺ 形質細胞は認められず、膵管癌周囲には多数の CD4⁺ T 細胞浸潤を認めた。さらに2例とも血清 IL-4 値が基準値を超えていたことと併せて、AIP における Th2 と膵管癌合併との関連性が示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (AIP) の治療には prednisolone (PSL) が有効で、PSL に抵抗性を示す AIP 症例は少なく転帰・予後ともに良好であると考えられていた。しかし、筆者らは AIP が PSL 投与中にも投与終了後にも再燃することを発表し報告した¹⁾。また、われわれは AIP 発症から4年後に膵癌が合併した1症例 (Case 1) を発表した¹⁾他施設からも AIP に膵癌を合併した症例が発表され^{2,3)}、本邦を中心に近年、膵癌合併 AIP 症例が報告されている⁴⁾。

以前、同研究班で報告し⁵⁾、後に上梓した⁶⁾ AIP 膵組織中の cytokines の推移を振り返ると、AIP 動物モデルである *aly/aly* 雄性マウス^{7,8)} では膵組織内 interferon- γ (IFN- γ) 活性が発症早期に一過性に増加を呈したのに対し、interleukin (IL-4) 活性は2峰性に増加し、組織学的に AIP の活動性とは無関係に IL-4 活性、つまり2型 helper T 細胞 (Th2) が有意に浸潤する可

能性を推定した (図 1^{5,6)})。

そこで、他臓器癌で1型 helper T 細胞 (Th1)/Th2 balance が発癌や癌細胞の増殖・進展に關与する可能性があるか否かを検索したところ、諸家らによる報告が散見された^{9~12)}。ヒト結腸癌では interleukin-2 (IL-2) 術前投与により、粘膜固有層に Th1 cytokine: IFN- γ が増加し Th2 cytokine: IL-4 が減少する⁹⁾。4-Nitroquinoline-1-oxide 誘発性 SD ラット舌扁平上皮癌では、優位な浸潤細胞は Th1 \rightarrow Th2 への shift が認められる¹⁰⁾。ヒト肝硬変合併肝細胞癌における肝動注化学療法の progressive disease (PD) 群では、末梢血の CD4⁺ T 細胞中 cytokines 分析で Th2 分画が上昇する¹¹⁾。Pine (松毬) の抽出成分である polyphenylpropanoid-polysaccharide complex (PPC) により、IL-4 は減少し IFN- γ は増加し Th1/Th2 balance が Th1 優位になる。PPC は electrochemotherapy との併用療法で悪性黒色

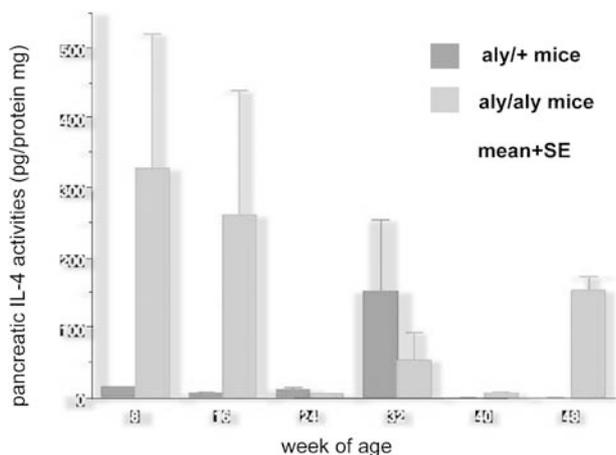


図1 AIPモデルマウス(aly/aly)における膵ホモジネートのIL-4活性の推移

腫モデルマウスの tumor volume を抑制し, melanoma cells の増殖が Th2 優位性と関連することが推定された¹²⁾. 以上, 各種癌では Th1 / Th2 balance が Th2 優位となり化学療法・免疫療法によりの Th1 優位性が誘導されると考えられ, AIP においても Th2 優位性と膵管癌合併との関連性が推定される.

本研究では, AIP において膵管癌合併が, この helper T 細胞 balance の Th2 への shift と関連する可能性について検討した.

B. 研究方法

人権擁護, 倫理面への配慮として, ヘルシンキ宣言に準じ対象 AIP 症例の健康と権利を擁護し AIP の概念と診療を十分に説明し, 当施設で診療した患者については本学承認の書面“消化器疾患における寄生体および遺伝子解析等に関する研究のための血液, 組織等の資料提供のお願い”にて同意が得られた患者に対して採血・膵生検・手術を施行した.

膵管癌合併 AIP 症例: Case 1・Case 2 より採取した静脈血を 3,000 rpm で 10 分間遠心分離し, 上清分画つまり血清中の IFN- γ , 高感度 IL-4 濃度を, 各々 enzyme immunoassay (EIA), 化学発光酵素免疫測定法: chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA) で測定した.

血清 IFN- γ 値の測定:

ヒト IFN- γ ELISA キット (BIOSOURCE EUROPE S. A./ (株) テイエフビー: 西池袋) を用いて行った.

→検体・blank・standard を, 同量 50 μ L の抗 IFN- γ HRP Conjugate とともに室温で 2 時間, monoclonal 抗体固相化プレートにて反応させた.

→発色基質液 200 μ L と室温で 15 分間反応させた.

→450 nm で吸光度を測定し, 算出した.

血清 IL-4 値の測定:

1 次抗体固相に, 抗 IL-4 抗体 (BD Pharmingen/日本 BD 社: 赤坂) と blocking 溶液とを分注し, 検体・blank・standard を sampling した.

→2 次抗体 (BD Pharmingen/日本 BD 社), alkaline phosphatase (ALP) 標識 streptavidin-biotin 溶液を添加し, 発光基質溶液 (TROPIX 社/日本ロッシュ: 芝) を分注し反応させた.

→LB-96 (VEG&G BERHOLD: 柳橋) を用いて発光強度を測定した.

C. 研究結果

1. 血清 cytokine 値

Case 1 では, 血清 IFN- γ 値は ≤ 0.1 (基準値 ≤ 0.1 IU/mL) と正常範囲内であり, 高感度 IL-4 値は 7.6 (基準値 ≤ 6.0 pg/mL) と高値を呈していた.

また, Case 2 では, 血清 IFN- γ 値は ≤ 0.1 (基準値 ≤ 0.1 IU/mL) と正常範囲内であり, 一方, 高感度 IL-4 値は 6.3 (基準値 ≤ 6.0 pg/mL) と基準値を超えていた.

2. 病理組織学的検討

Case 1 の切除膵(術式: 膵体尾部切除術)は, AIP 発症より 4 年後の膵管癌合併であり, 病理組織学的に乳頭状腺癌を呈した. 膵管癌のほか炎症細胞浸潤や線維化を伴っていた. 膵炎領域は IgG4⁺ 形質細胞浸潤 (Figure は示さない) や閉塞性静脈炎像を呈し, AIP の再燃と考えられた.

また, Case 2 は当施設受診の 6 年半ほど前より膵頭部主体の AIP が発症し, 閉塞性黄疸のため胆管に 2 度にわたり metallic stent を留置されている. 受診時膵管癌の十二指腸浸潤に加え遠隔転移が疑われ根治手術の適応がなかったため, 胆嚢摘出・総肝管十二指腸吻合・胃空腸吻合術(姑息的手術)を施行し膵生検を施行し

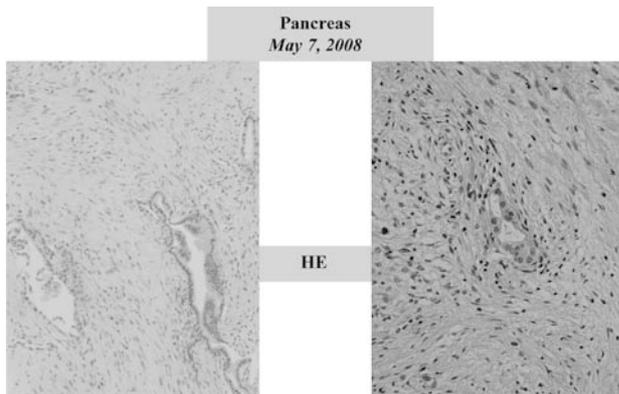


図2 Case 2(67M) : 膵組織

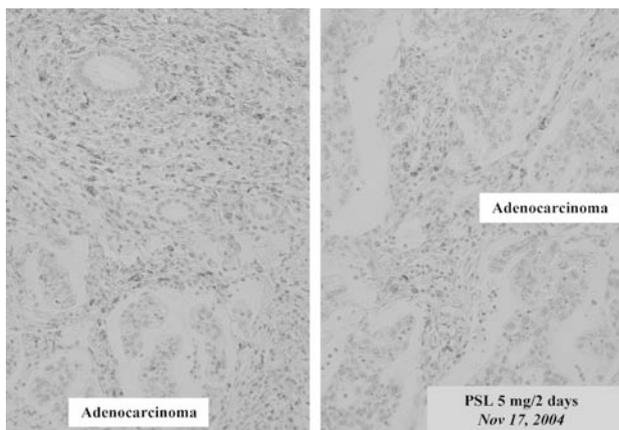


図3 Case 1(79F) : 膵組織中の CD4⁺ T 細胞

た. 組織学的には腺管構造から一部小蜂巢を形成し増殖浸潤する高分化型管状腺癌を呈した. 膵炎領域には線維化に加え IgG4⁺ 形質細胞浸潤 (Figure は示さない) や閉塞性静脈炎像を伴い, AIP に矛盾しない所見を認めた (図 2).

Case 1 では, 膵管癌近傍には著明な CD4⁺ T 細胞浸潤を認めた (図 3). CD8⁺ T 細胞浸潤もみられたが, CD4⁺ T 細胞と比較し少なかった (図 4). また, Case 1・Case 2 とともに, IgG4⁺ 形質細胞は膵管癌周囲にはほとんど認められなかった.

D. 考察

本研究によれば, Case 1 : AIP 発症 4 年後の膵管癌合併例では, CD8⁺ に比較し CD4⁺ T 細胞が癌周囲に優位に浸潤していた. また, Case 1 および Case 2 : AIP 発症後約 6 年半以内に膵管癌合併が推定された 67 歳の男性例では, とともに IgG4⁺ 形質細胞の癌周囲への浸潤は少なかった.

Th1 cytokine である IFN- γ は血清濃度が基

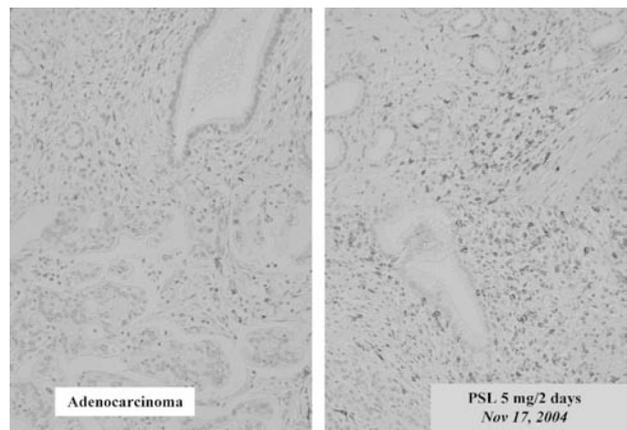


図4 Case 1(79F) : 膵組織中の CD8⁺ T 細胞

準値を呈し, 一方, Th2 cytokine である IL-4 は血清濃度が基準値を超過していた.

本研究で得られた研究成績の要点である

- 1) 膵組織像において AIP に合併する膵管癌近傍に浸潤する CD4⁺ T 細胞,
- 2) 膵管癌合併 AIP 症例の血清 IL-4 値の増加を併せると, 研究背景・目的で示した “AIP では, Th1/Th2 balance が Th2 に shift すると膵管癌を合併する可能性がある.”

という仮説に矛盾せず, 膵管癌合併 AIP の 2 症例に関する本研究の成績は, 既報の各種癌での Th2 優位性^{9~12)}を後押しする結果であった.

しかし, なお膵管癌非合併 AIP あるいは AIP 非合併膵管癌の膵組織中 CD4⁺ T 細胞・CD8⁺ T 細胞・IgG4⁺ 形質細胞さらには各種 cytokine の検討や, aly/aly 雄性マウス・aly/+ 雄性マウスにおける膵 cytokine の免疫組織化学的な検討など多くの研究課題を残している.

E. 結論

1. AIP の膵管癌合併に CD4⁺ T 細胞の関与が示唆された.
2. Th1/Th2 balance の Th2 への shift が膵管癌合併に関連する可能性が推察されるが, AIP 非合併膵管癌や膵管癌非合併 AIP における Th1/Th2 balance など詳細な検討が必要である.

【謝辞】

本学医学部消化器・一般外科 向井聖士郎,
 大山 祥, 草野満夫
 戸塚共立第 2 病院外科 福島元彦

田園調布中央病院消化器科外科 星野光典
本学医学部第一病理学 齊藤光次, 伊達由
子, 諸星利男(敬称略)
本研究にご協力いただいた上記の先生方に心
より御礼申し上げたい。

F. 参考文献

1. 田中滋城, 吉田 仁, 新川淳一, 池上覚俊, 北村勝哉, 本間 直, 山崎貴久, 井廻道夫, 今村綱男. 自己免疫性膵炎の治療指針の検討と長期予後調査. 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17年度 総括・分担研究報告書(主任研究者 大槻眞) 2006; 217-220.
2. 本杉宇太郎, 中島寛人, 市川智章, 曹 博信, 大久保敏之, 荒木 力, 板倉 淳. 自己免疫性膵炎に合併した微小膵癌の1例. 日獨医報 2002; 47: 441(抄録).
3. 別宮 檀, 品川 孝, 太和田勝之, 金 晋年, 飯野康夫, 宇梶晴康, 一戸 彰. 経過中に膵癌を合併した自己免疫性膵炎の1例. 千葉医学 2003; 79: 124(抄録).
4. Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med 2008; 47: 151-155.
5. 三田村圭二, 吉田 仁, 田中滋城, 新川淳一. 自己免疫性膵炎における膵細胞傷害とサイトカインの動態. 厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成14年度研究報告書 総括・分担研究報告書(主任研究者 大槻眞) 2003; 189-193.
6. 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 雄性マウスを用いた病態の解明—. 最新医学 2007; 62: 1925-1934.
7. 吉田 仁, 田中滋城, 三田村圭二. 自己免疫性膵炎動物モデル. 肝胆膵 2001; 43: 179-187.
8. 吉田 仁, 田中滋城, 三田村圭二. 自己免疫性膵炎自然発症動物モデルを用いて. 土岐文武・岡崎和一 編. 自己免疫性膵炎概念と病態 up-

to-date. 東京 診断と治療社 2001; 67-77.

9. Gianotti L, Sargenti M, Galbiati F, Nespoli L, Brivio F, Rescigno M, Nespoli A. Phenotype and function of dendritic cells and T-lymphocyte polarization in the human colonic mucosa and adenocarcinoma. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 883-889.
10. Jiang C, Ye D, Qiu W, Zhang X, Zhang Z, He D, Zhang P, Chen W. Response of lymphocyte subsets and cytokines to Shenyang prescription in Sprague-Dawley rats with tongue squamous cell carcinomas induced by 4NQO. BMC Cancer 2007; 7: 40.
11. 永井英成, 石井耕司, 宮木大介, 松井哲平, 金山政洋, 樋上勝也, 初山浩一, 高村尚子, 池原孝, 松丸克彦, 渡邊学, 住野泰清, 三木一正. 肝動注化学療法を導入した多発性進行肝癌合併肝硬変症例における末梢血中 CD4 陽性 T リンパ球分画の検討. 肝臓 2007; 48 suppl 1: A146.
12. Jaroszeski MJ, Heller R, Johnson AC, Merkler K, Tanaka A, Bradley WG. Extract of pinecones augments tumor response to electrochemotherapy. 2006 AIChE Annual Meeting (Abstract).

G. 研究発表

1. 論文発表

雑誌

- 1) 北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 重症急性膵炎における immunonutrition. 小児外科 2008; 40: 937-940.
- 2) Yamazaki T, Yoshida H, Honma T, Ikegami A, Niikawa J, Tanaka S, Awai T, Yukawa A, Kitamura K, Hanawa K, Imamura T, Imawari M. Regeneration after Two Types of Rat Acute Pancreatitis Compared with Human Autoimmune Pancreatitis. Showa Univ J Med Sci 2008; 20: 161-177.
- 3) 信澤 宏, 橋本東児, 扇谷芳光, 後閑武彦, 松井青史, 吉田 仁, 田中滋城, 北村勝哉, 池上覚俊, 井廻道夫, 久島巳樹. 自

己免疫性膵炎の膵胆道外病変. 日獨医報 2008; 53: 357-368.

- 4) 北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 重症急性膵炎に対する synbiotics 療法の試み. *Digestion & Absorption* 31; 76-80: 2008.
- 5) 今村綱男, 小泉優子, 小山里香子, 奥田近夫, 竹内和男, 松田正道, 橋本雅司, 渡邊五朗, 吉田 仁, 井廻道夫. 通常型膵管癌に対する膵管洗浄液細胞診の有用性～胆膵領域の新たな検体採取方法. *Gastroenterol Endosc* 2009; 51: 84-90.

書籍

- 1) 吉田 仁, 北村勝哉, 井廻道夫. 前処置・Sedation (鎮静薬の適切な使い方など). 糸井隆夫. 胆膵内視鏡の診断・治療の基本手技. 東京. 羊土社. 2008; 33-37.

2. 学会発表

- 1) 吉田 仁, 田中滋城, 井廻道夫. 動物モデル *aly/aly* 雄性マウスを用いた自己免疫性膵炎における胆管病変の解明. 第94回日本消化器病学会総会. 福岡. 2008年5月8日.
- 2) 北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 重症急性膵炎とメタボリック症候群の関連性. 第94回日本消化器病学会総会. 福岡. 2008年5月8日.
- 3) 北村勝哉, 吉田 仁, 井廻道夫. 当施設における ERCP 後膵炎の現状—予防と対策. (主題: パネルディスカッション7. ERCP 後膵炎の予防と対策). 第75回日本消化器内視鏡学会総会. 横浜. 2008年5月26日.
- 4) 吉田 仁. 膵炎～基礎と今日の診療～. 第1回北東京消化器病研究会. 東京. 2008年6月21日.
- 5) Yoshida H, Tanaka S, Mukai S, Fukushima M, Hoshino M, Kusano M, Yamazaki T, Yukawa A, Honma T, Kitamura K, Imamura T, Ikegami A, Imawari M. Is there possibility that pancreatic ductal carcino-

ma is associated with infiltration of CD4-positive T cells in autoimmune pancreatitis (AIP)? —A case report of pancreatic ductal cancer with AIP—. *Autoimmune Pancreatitis Summit 2008 (AIP Summit 2008)*. Seoul. 2008年7月5日.

- 6) 野本朋宏, 吉田 仁, 山崎貴久, 湯川明浩, 北村勝哉, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 肝内胆管癌を合併し胆管に穿破した主膵管型 IPMN の1例. 第300回日本消化器病学会関東支部例会. 東京. 2008年7月5日.
- 7) 吉田 仁, 田中滋城, 岩田朋之, 山崎貴久, 湯川明浩, 野本朋宏, 本間 直, 北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊, 井廻道夫. 自己免疫性膵炎と膵管癌. [6] 自己免疫性膵炎—各個研究. 平成20年度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班第1回打ち合わせ会. 東京. 2008年7月15日.
- 8) 吉田 仁, 池上覚俊, 北村勝哉, 山崎貴久, 湯川明浩, 野本朋宏, 田中滋城, 今村綱男, 本間 直, 井廻道夫. 分枝型 IPMN の膵管癌合併例を考慮した経過観察. 第39回日本膵臓学会大会. 横浜. 2008年7月30日.
- 9) 北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 胆石性急性膵炎における膵液胆道逆流現象—急性胆道炎との比較. 第39回日本膵臓学会大会. 横浜. 2008年7月31日.
- 10) 北村勝哉, 吉田 仁, 本間 直, 山崎貴久, 湯川明浩, 池上覚俊, 田中滋城, 井廻道夫. 性差からみた重症急性膵炎の合併症と予後. 第16回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2008 Tokyo): 第50回日本消化器病学会大会. 東京. 2008年10月3日.
- 11) 吉田 仁, 田中滋城, 向井聖士郎, 富永幸治, 福島元彦, 草野満夫, 山崎貴久, 湯川明浩, 本間 直, 北村勝哉, 今村綱男, 池上覚俊, 井廻道夫. 自己免疫性膵炎のステロイド治療と再燃と予後. 第16回日本消化器関連学会週間 (JDDW 2008 Tokyo):

第50回日本消化器病学会大会．東京．
2008年10月3日．

- 12) 北村勝哉，吉田 仁，井廻道夫．重症急性膵炎に対する経腸栄養のアプローチ(主題：ワークショップ18．機能性食品や薬物を用いた栄養代謝制御の試み：消化吸収学会・消化器病学会合同)．第16回日本消化器関連学会週間(JDDW 2008 Tokyo)：第50回日本消化器病学会大会・第39回日本消化吸収学会総会．東京．2008年10月4日．
- 13) 北村勝哉，吉田 仁，井廻道夫．胆石性急性膵炎における緊急 ERCP(主題：パネルディスカッション21．救急医療における内視鏡診療：消化器内視鏡学会・消化器病学会合同)．第16回日本消化器関連学会週間(JDDW 2008 Tokyo)：第50回日本消化器病学会大会・第76回日本消化器内視鏡学会総会．東京．2008年10月4日．
- 14) 吉田 仁，田中滋城，岩田朋之，山崎貴久，湯川明浩，野本朋宏，本間 直，北村勝哉，今村綱男，池上覚俊，井廻道夫．自己免疫性膵炎と膵管癌．[6] 自己免疫性膵炎—各個研究．平成20年度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班第2回研究報告会．東京．2009年1月23日．

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許所得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

