様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２６ 年　 ５ 月 ２７ 日現在

機関番号：２３９０３
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2011～2013
課題番号：２３７９０８０３

研究課題名（和文）自己免疫性膵炎診断における生検の有用性

研究課題名（英文）Diagnostic efficay of biopsy in autuimmune pancreatitis

研究代表者
内藤　格（Naitoh, Itaru）

名古屋市立大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：３０５２７７５０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　3,200,000円、（間接経費）　960,000円

研究成果の概要（和文）：　自己免疫性膵炎診断における生検の有用性につき検討を行った。膵臓、胃、十二指腸、十二指腸乳頭、大腸、肝臓、胆管、小唾液腺からの生検組織に対して、IgG4染色、IgG染色を施行し、各臓器の生検診断能の比較、適切な診断方法につき検討を行った。
　十二指腸乳頭部からの生検の診断感度が8臓器中、最も高率であり、特異度はすべての臓器で高率であった。
　IgG4陽性形質細胞＞10個/強拡大1視野の診断基準を用いた十二指腸乳頭部からの生検が1型AIPの補助診断として有用であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Our aim was to clarify which of these biopsy specimens and counting method could be a useful tool for supporting the diagnosis of autoimmune pancreatitis(AIP). We retrospectively evaluated biopsy specimens from pancreas, stomach, duodenum, duodenal papilla, colon, liver, bile duct, and minor salivary gland in 36 patients with AIP. The positive IgG4 immunostaining of the duodenal papilla in one high-power field (HPF) showed the highest sensitivity (52%) and accuracy (73%) among the 8 sites. It also showed the highest sensitivity among 4 different counting methods (IgG4 immunostaining in one HPF and 3 HPFs, both IgG4 immunostaining and IgG/IgG4 ratio in one HPF and 3 HPFs), but there were no significant differences with respect to specificity and accuracy.
IgG4 immunostaining of swollen duodenal papilla with more than 10 IgG4-positive plasma cells in at least one HPF is useful for supporting the diagnosis of AIP.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：自己免疫性膵炎　IgG4関連疾患　生検診断

１．研究開始当初の背景

(1)自己免疫性膵炎はステロイド治療に良好に反応する疾患であり、近年その疾患概念が定着してきている。しかしながら限局型の自己免疫膵炎は、時に膵癌との鑑別が難しく、膵臓からの生検組織での病理学的な自己免疫性膵炎の診断は困難であるとされている。一方、自己免疫性膵炎は全身の IgG4 関連の全身疾患との概念が定着しつつあり、膵臓以外にも、胆管、唾液腺、後腹膜、腎臓、肺などにも膵外病変がみられ、病理組織学的にも膵臓と同様に、炎症細胞浸潤と線維化を認め、免疫染色で IgG4 陽性の形質細胞浸潤を多数認めることが明らかになってきた。また海外の自己免疫膵炎の診断基準には膵外病変の存在も取り入れられており、膵外病変の存在診断には病理組織学的な診断が必要である。今後、本邦における自己免疫性膵炎の診断基準や国際的な診断基準に膵外病変の生検診断が取り入れられる可能性が高いと考えるが、その生検診断能は明らかとなっていない。

(2)自己免疫性膵炎診断における血中 IgG4 高値の有用性は報告されているが、その診断能は 60%から 90%と報告され、不十分である。血中の IgG4 値が正常でも、組織中の IgG4 陽性形質細胞は多数みられ、組織学的な IgG4 染色を用いた診断は有用であるとも報告されている。また、自己免疫性膵炎の病理学的診断に関しては、膵臓からの生検による自己免疫性膵炎の病理学的診断が困難なことから、比較的組織採取が容易である十二指腸乳頭、胃からの生検組織を用いた IgG4 免疫染色を用いた病理組織学的診断の有用性に関する報告は行われているが、全身の諸臓器からの生検においてどの臓器からの生検が有用であるかの報告はわずかでありまた有用性に関する結果も大きく異なる。

２．研究の目的

(1)1 型自己免疫性膵炎の全身諸臓器からの生検組織の病理組織像の検討を行い、膵臓及び膵外病変からの生検診断能を明らかにし、1 型自己免疫性膵炎診断における生検の有用性につき明らかにする。

(2)1 型自己免疫性膵炎は IgG4 関連疾患の膵病変とされており、IgG4 関連疾患の病理診断基準では強拡大 3 視野平均での IgG4 陽性細胞数>10 個/強拡大 1 視野、IgG4/IgG 陽性細胞比>40%が、取り入れられているが、生検組織における十分量の組織採取は困難であることが多く、IgG4 関連疾患の病理診断基準が生検組織の診断基準として妥当であるかどうかを検討する。

３．研究の方法

(1)対象：当院において自己免疫性膵炎診断基準 2011 あるいは国際コンセンサス診断基準にて 1 型自己免疫性膵炎と診断され、血中の IgG4 測定がなされている 36 例を対象とし、全身諸臓器（膵臓、胃、十二指腸、十二指腸乳頭部、大腸、肝臓、胆管、小唾液腺）から生検を行った。
また、膵臓、胃、十二指腸は膵癌を、十二指腸乳頭は乳頭炎、乳頭腺腫、乳頭部癌を、大腸は潰瘍性大腸炎を、肝臓は原発性硬化性胆管炎を、胆管は胆管癌を、小唾液腺はシェーグレン症候群を比較対象とした。

(2)方法
IgG4 染色、IgG 染色を行い、強拡大 1 視野における IgG4 陽性形質細胞数、IgG 陽性形質細胞数につき、計測した。IgG4 陽性細胞 10 個以上/1 視野を IgG4 陽性、IgG4/IgG 陽性形質細胞数比＞40%を IgG4/IgG 比陽性と定義し、病理学的診断方法として、A 法）強拡大 1 視野での IgG4 陽性、B 法）強拡大 3 視野平均での IgG4 陽性、C 法）強拡大 1 視野での IgG4 陽性かつ IgG4/IgG 比陽性、D 法）強拡大 3 視野平均での IgG4 陽性かつ IgG4/IgG 比陽性と定義した。

(3)検討項目
①採取された生検組織の Quality
②1 視野での IgG4 陽性形質細胞数の比較
③1 視野での IgG4/IgG 比の比較
④3 視野平均での IgG4 陽性形質細胞数の比較
⑤3 視野平均での IgG4/IgG 比の比較
⑥診断方法（A：B：C：D 法）別診断能の比較
⑦診断方法（A：B：C：D 法）別での判定者の一致性
⑧8 臓器別の組織中 IgG4 と血中 IgG4 との相関関係

４．研究成果

(1)結果
①10 視野以上の確保ができた頻度は膵臓 31.6%(6/19)、胆管 75%(12/13)、肝臓 90.9%(10/11)、小唾液腺 92.3%(12/13)、胃、十二指腸、十二指腸乳頭、大腸の消化管からは 100%であり、膵臓、胆管からの生検による十分量の組織採取を行うことは難しいと考えられた。
②1 視野での IgG4 陽性形質細胞数は自己免疫性膵炎の膵臓、胃、十二指腸乳頭、肝臓、胆管の 5 臓器において、コントロール群より有意に多数であった。臓器別では十二指腸乳頭が平均 8.8 個と最多であり、コントロール群より有意に多数であった（p=0.012）。
③1 視野での IgG4/IgG ratio は自己免疫性膵炎の膵臓、胃、十二指腸乳頭、肝臓、胆管の 4 臓器にてコントロール群より有意に多数であった。臓器別では十二指腸乳頭が平均 0.35 と最多であったが、 コントロール群と有意差を認めなかった（p=0.104）。
④3 視野平均での IgG4 陽性形質細胞数では、自己免疫性膵炎の膵臓、胃、十二指腸、十二指腸乳頭、肝臓、胆管の 6 臓器にてコントロ

ール群より有意に多数であった。臓器別では十二指腸乳頭が平均 5.8 個と最多であり、control 群より有意に多数であった(p=0.029)。
⑤3 視野平均での IgG4/IgG 比では、膵臓、胃、肝臓、胆管の 4 臓器にてコントロール群より有意に多数であった。臓器別では十二指腸頭が平均 0.28 と最多であったが、コントロール群と有意差を認めなかった（p=0.075)。
⑥IgG4 陽性形質細胞数から診断を行う A 法、B 法では十二指腸頭からの生検の診断感度が A 法 52%、B 法 40%と 8 臓器中、最も高率であった。また IgG4 陽性形質細胞数と IgG4/IgG 比から診断を行う C 法、D 法では感度が 0～20%と低率であった。
十二指腸乳頭からの生検においては、A 法における感度 52%、正診率 73%と A 法による診断が最も有用であると考えられた。
⑦1 名の病理医と 1 名の消化器内科医による診断の一致性のためにκ値を検討すると A 法)0.840、B 法）0.694、C 法）0.667、D 法）0.603 と A 法が最も良好であり、客観性の高い方法と考えられた。
⑧血中 IgG4 値と組織中 IgG4 陽性形質細胞数/1 視野との相関に関して、肝臓で中程度の相関(p=0.035, r=0.638)を認めたが、 他の臓器では相関を認めなかった。
⑨十二指腸乳頭生検 IgG4 陽性症例の臨床像の特徴につき検討を行うと、生検 IgG4 陽性症例は、膵頭部腫大（p=0.005）と乳頭腫大(p=0.041)を高頻度に認め、IgG4 関連硬化性胆管炎を高率に合併した（p=0.030)。

(2)結論
1 型自己免疫性膵炎の生検診断において、全身 8 臓器中十二指腸乳頭からの生検診断能が最も良好であり、強拡 1 視野あたりの IgG4 陽性形質細胞数＞10 個の診断基準を用いた、十二指腸乳頭からの生検診断は、Type1 AIP の補助診断として有用であると考えられた。また、生検組織に対しては、IgG4 関連疾患病理診断基準での診断は困難であると考えられた。

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 12 件）

① Yamashita H, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo M, Nishi Y, Yoshida M, Umemura S, Hori Y, Kato A, Ohara H, Takahashi S, Joh T, A comparison of the diagnostic efficacy in type 1 autoimmune pancreatitis based on biopsy specimens from various organs, Pancreatology, 査読有, Vol14, 2014, 186-192.
DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2014.03.003

② Umemura S, Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo M, Yoshida M, Hori Y, Ohara H, Takahashi S, Joh T, Autoimmune pancreatitis presenting a short narrowing of main pancreatic duct with subsequent progression to diffuse pancreatic enlargement over 24 months; natural history of autoimmune pancreatitis, JOP,査読有, in press, 2014.

③ Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Joh T, Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis World J Gastroenterol,査読有, Vol19, 2013, 7661-7670.
DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7661.

④ 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,査読有,Vol28, 2013,1247-1251
DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7661.

⑤ Naitoh I, Nakazawa T, Notohara K, Miyabe K, Hayashi K, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Ohara H, Joh T, Intraductal papillary mucinous neoplasm associated with autoimmune pancreatitis. Pancreas, 査読有,Vol42, 2013,552-554.
DOI: 10.1097/MPA.0b013e31826cc2fc.

⑥ Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Ohara H, Joh T, Clinical evaluation of international consensus diagnostic criteria for type 1 autoimmune pancreatitis in comparison with Japanese diagnostic criteria 2011. Pancreas, 査読有,Vol42, 2013,1238-1244
DOI: 10.1097/MPA.0b013e318293e628.

⑦ Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Takahashi S, Ohara H, Joh T, Histological evaluation of obliterative phlebitis for the

diagnosis of autoimmune pancreatitis, J Gastroenterol. 査読有,in press, 2013
DOI: 10.1007/s00535-013-0818-x.

⑧ Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Shimizu S, Kondo M, Nishi Y, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T, Diagnostic Criteria for IgG4-related Sclerosing Cholangitis Based on Cholanigiographic Classification, J Gastroenterol, 査読有, Vol40, 2012, 79-87.
DOI: 10.1007/s00535-011-0465-z.

⑨ NakazawaT, Naitoh I, Hayashi K, Usefulness of Intraductal Ultrasonography in the Diagnosis of Cholangiocarcinoma and IgG4-Related Sclerosing Cholangitis, Clinical endoscopy, 査読有, Vol45, 2012, 331-336.
DOI: 10.1097/MPA.0b013e31826cc2fc.

⑩ Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T, Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer, Scand J Gastroenterol, 査読有, Vol47, 2012, 607-613.
DOI: 10.3109/00365521.2012.667147.

⑪ Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Nojiri S, Takahashi S, Joh T, A case of IgG4-related sclerosing cholangitis overlapped with primary biliary cirrhosis, Intern Med, 査読有, 2011;Vol51:1695-1659.
DOI:http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7327

⑫ Naitoh I, Zen Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Nojiri S, Kanematsu T, Ohara H, Joh T, Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: liver biopsy and cholangiography correlation, J Gastroenterol, 査読有, 2011;Vol46:269-276.
DOI: 10.1007/s00535-010-0319-0.

〔学会発表〕(計 11 件)

① 1 型自己免疫性膵炎診断における生検の有用性 ―全身 8 臓器からの生検組織での比較検討―
内藤　格、山下宏章、中沢貴宏
第 100 回日本消化器病学会総会
2014 年 4 月 25 日　東京

② IgG4 関連硬化性胆管炎の診断と治療
内藤　格、中沢貴宏、城　卓志
第 55 回日本消化器病学会大会
2013 年 10 月 9 日　東京

③ 自己免疫性膵炎診断における国際コンセンサス基準と改訂診断基準 2011 の現状と問題
内藤　格、中沢貴宏、大原弘隆、林　香月、宮部勝之、清水周哉、近藤　啓、吉田道弘、山下宏章、梅村修一郎、堀　寧、城　卓志
第 44 回日本膵臓学会総会
2013 年 7 月 26 日 仙台

④ IgG4 関連硬化性胆管炎診断における肝生検の有用性　-肝生検所見と胆管像の比較を中心に-
内藤　格、中沢貴宏、全　陽
第 49 回日本肝臓学会総会
2013 年 6 月 6 日　東京

⑤ IgG4 関連疾患としての自己免疫性膵炎の診断について
内藤　格、中沢貴宏、城　卓志
第 99 回日本消化器病学会総会
2013 年 3 月 21 日　鹿児島

⑥ 原発性胆汁性肝硬変を合併した IgG4 関連硬化性胆管炎の 1 例
内藤　格、中沢貴宏、林　香月、宮部勝之、清水周哉、近藤　啓、吉田道弘、山下宏章、城　卓志
第 16 回日本肝臓学会大会　2012 年 10 月 11 日　神戸

⑦ Endoscopic biliary intraductal ultrasonography and biopsy from bile duct and duodenal papilla in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis
Itaru Naitoh, Takahiro Nakazawa, Katsuyuki Miyabe, Kazuki Hayashi, Shuya Shimizu, Hiromu Kondo, Michihiro Yoshida, Hiroaki Yamashita, Shuichiro Umemura, Hirotaka Ohara2), Takashi Joh
International Digestive Endoscopy Network 2012
Jun 9 2012 Seoul Korea

⑧ 腫瘤形成型自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断
内藤　格、中沢貴宏、大原弘隆
第 98 回日本消化器病学会総会

2012年4月20日　東京

⑨　IgG4 関連全身性疾患の肝胆道病変－IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の比較
内藤　格、中澤貴宏、城　卓志
第53回日本消化器病学会大会
2011年10月22日　福岡

⑩　Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer
I.Naitoh, T.Nakazawa, K.Hayashi, F.Okumura, K.Miyabe, S.Simizu, M.Yoshida, H.Yamashita, H.Ohara, T.Joh
The International Pancreatic Research Forum 2011
Nov 26 2011 Osaka Japan

⑪　IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の相違点
内藤　格、中澤貴宏、大原弘隆
第96回日本消化器病学会総会
2011年5月14日　東京

６．研究組織
(1)研究代表者
内藤　格（NAITOH Itaru）
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：30527750