

特別講演

主催 埼玉医科大学病理学教室 ・ 後援 埼玉医科大学卒後教育委員会

平成17年1月25日 於 埼玉医科大学第二講堂

Histopathology of Autoimmune Pancreatitis : Recognized Features and Unsolved Issues

Dr. Mari Mino-Kunudson

(Department of Pathology, Gastrointestinal Pathology Service, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA)

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis, AIP) は、膵実質に慢性の線維化と炎症がみられ、膵の腺組織に障害をきたす疾患である。Chronic inflammatory pancreatitis, primary sclerosing pancreatitis, non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitisなどが同義語として使われ、これらの名称でこれまで数々の報告がなされてきた。

AIPは、急性膵炎のような激しい症状は通常みられず、症状はないかあってもごくわずかである。血清gammaglobulinもしくはIgGが上昇し、自己抗体を認める。しばしば種々の自己免疫性疾患に随伴し、ステロイド治療が効果を示す。膵は腫大し、ERCPにおける主膵管の不整な狭窄がみられる。膵臓に石灰化や嚢胞状の変化はまれで、組織像においてはリンパ球浸潤を伴った線維性変化が認められる。ちなみに日本膵臓学会のAIPの診断基準では1. 画像診断で、壁の不整を伴った主膵管の広範な狭窄と膵の腫大。2. 血清gammaglobulinおよび/もしくはIgGの上昇、あるいは自己抗体の存在。3. 組織学的検索でリンパ球および形質細胞の浸潤を伴った線維化の3項目のうち、1に加え2か3の一方もしくは両方が該当していればAIPと診断すると規定されている。

今回は、AIPのこれまでに解明されている特徴および未解決の問題について病理組織学的観点から解説する。

AIPの解明されている特徴

肉眼所見は、膵臓の広範囲もしくは膵全体に病変がみられるが、時に膵頭部に限局した症例も報告されている。病変は硬く、膵は腫大しているものの、明らかな腫瘤や境界明瞭な結節はみられないことが多い。

膵管および膵内の胆管の狭窄を高頻度に認める。

組織学的には、密なリンパ球・形質細胞浸潤が膵の腺組織に認められ、二次性の線維化を伴うが、アルコール性の慢性膵炎にみられるようなムコタンパク栓を伴った腺管の拡張、偽嚢胞、自己消化性の壊死、石灰化といった所見は認められない。炎症細胞浸潤は主膵管周囲および中等度の大きさの小葉間膵管周囲に優位にみられる。また、上皮障害を伴ったlymphocytic exocytosis (腺管上皮へのリンパ球浸潤等) も認められる。膵管周囲の"onion-skin"様の線維化や腺管破壊を示唆する瘢痕像も認められる。また、静脈周囲炎や閉塞性の静脈炎の像も伴っている。

病因については十分解明されていない。病変部にみられる浸潤細胞の多くはT cellでCD4+の細胞が大部分である。T cellによって放出されたcytokineが、HLA classII分子を調節していることがわかり、また、carbonic anhydrase II抗原やlactoferrinに対する抗体が、Th2-type抗体を介して免疫反応やリンパ球浸潤の原因となっていると考えられている。また、IgG4が高いこともわかってきており、IgG4と病因との関係について研究が進められている。

AIPの未解決の問題点

AIPの未解決の問題点として、診断の均一性、術前診断、ステロイドの効果、AIPの解剖学的分布およびAIPの組織学的多様性があげられ、それぞれについて簡単に触れる。

診断の均一性：日本においては、画像、検査データおよびステロイドに対する反応性の有無からAIPは診断され、雑多な症例が含まれている可能性がある。また、exocytosisや静脈炎の所見がなく、リンパ球浸潤を伴う線維化のみからなるAIPの症例も報告されており、

特徴的な組織像を診断基準に含むかどうかを評価する必要があると考えられる。

術前診断：術前に組織学的な診断を下すことは細胞診および針生検のいずれでも困難である。細胞診では腫瘍性の病変との鑑別が難しく、針生検材料でもサンプリングの部位により特徴的な所見がみられないことがある。

ステロイドの効果：治療後に炎症の回復をみることがあるが、その判定は針生検材料によって行われ、サンプリングされる部位によってその評価は異なると考えられる。

AIPの解剖学的分布：全身性の病変を伴わないで膵のみに限局したAIPの症例は、病巣の存在する部位により、膵管周囲のみに病変のみられるタイプと胆管にも病変が及ぶタイプの2種類に分類される。近年、Zenらは、IgG4に関連した胆管病変の報告を行い、これを3群に分類した。この中にはAIPに相当する症例も含まれており、このことはAIPを考えるうえで興味深い。

組織学的多様性：AIPの組織像は症例により様々で

あるが、近年、NotoharaらによりAIPをlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と idiopathic duct centric chronic pancreatitis (IDCP) の2群に分類することが提唱された。両者は線維増生や炎症細胞浸潤を認める領域、静脈炎やlymphocytic exocytosisの有無などに差がみられ、性差や発症年齢も異なっている。また、最近では、Zanboniらにより、好中球の膵管周囲および膵管内への浸潤像 (granulocytic epithelial lesion, GEL) の有無による分類も報告され、Notoharaらの分類と比較すると、GEL (-) の症例が前述のLPSPに、GEL (+) の症例がIDCPに相当するようである。

以上のようにAIPは、自己免疫関連 (IgG4関連) 性の炎症および線維化が膵管および胆管を含む領域にみられる疾患であり、少なくとも2つの異なったtypeの病像から構成されていることが判明してきた。この疾患を解明するためには、今後、さらなる研究が必要であり、また、必要のない手術を避けるための細胞診や生検などの術前の診断基準を確立する必要がある。

(文責 清水禎彦, 清水道生)