



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
学位記番号	第 998 号
氏名	宮部 勝之
授与年月日	平成 25 年 7 月 30 日
学位論文の題名	<p>Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis (自己免疫性膵炎の診断における閉塞性静脈炎の組織学的評価)</p> <p>J Gastroenterol, Published online before print May 4, 2013.</p>
論文審査担当者	主査：高橋 智 副査：大原 弘隆, 城 卓志

論 文 内 容 の 要 旨

自己免疫性膵炎(AIP)は近年日本、米国などで診断基準が提唱されており、診断が確立しつつあるものの、今なお、AIP と慢性膵炎や膵癌は鑑別が困難であり、しばしば膵癌と術前診断され手術される症例が存在する。鑑別の方法として IgG4 が補助診断として有用であるが、慢性膵炎や膵癌の一部でも血中 IgG4 値上昇や組織中の IgG4 陽性細胞がみられ、しばしば診断に難渋する。1 型自己免疫性膵炎は、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)と呼ばれる特徴的な病理像を呈する。その中で、閉塞性静脈炎は LPSP の診断上重要な所見とされるが、その形態の定義にコンセンサスが得られていないのみならず、HE 染色のみで判断するのか、EVG 染色も加えて判断するのかについても病理医間の一致を見ない。そこで、LPSP に特徴的な閉塞性静脈炎の特徴を明らかにする目的で本研究を行った。

膵切除または開腹生検を施行した 18 例の LPSP 症例と 24 例の慢性膵炎(CP)、45 例の膵管癌(PDA)症例の組織標本を対象とした。静脈内腔が炎症細胞または線維化により狭窄あるいは閉塞する所見をまずは obliterative venous lesion (OVL)と定義し、各症例の代表的なブロックを選択し、HE 染色、EVG 染色を行い 3 群間で比較検討した。次に、OVL をさらに OVL-1：若干の間隙をもってリンパ球形質細胞浸潤と線維化がみられるもの、OVL-2：均一な線維化と少量のリンパ球形質細胞浸潤を認めるもの、OVL-3：密度の高いリンパ球形質細胞浸潤のみで、線維化は伴わないもの、に分類し、疾患別の OVL 割合、単位面積当たりの OVL 数、静脈径(静脈周囲の弾性繊維が観察できる EVG 染色のみで測定)を計測し LPSP、CP、PDA にて比較検討した。

OVL 数は LPSP、CP、PDA 群ともに H&E 染色より EVG 染色にて有意に多数であった($p<0.001$)。OVL 全体における OVL-1 の割合は、LPSP 群において H&E 染色 92.4%、EVG 染色 79.8%であり、CP 群 (H&E 染色 11.1%、EVG 染色 11.7%)、PDA 群 (H&E 染色 17.3%、EVG 染色 7.2%) と比較し、有意に多くみられた($p<0.0001$)。また、症例ごとに比較すると OVL-1 は H&E 染色 16 例(88.9%)、EVG 染色 18 例(100%)に観察された一方で、CP 群では H&E 染色 2 例(8.3%)、EVG 染色 6 例(25.0%)に、PDA 群では H&E 染色 12 例(26.7%)、EVG 染色 18 例(40.0%)にみられた。

OVL-1 の 1cm^2 当たりの個数中央値は、LPSP 群にて H&E 染色 1.7cm^2 、EVG 染色 4.4cm^2 、である一方、CP 群、PDA 群では H&E 染色、EVG 染色いずれも 0cm^2 であり、LPSP 群と CP、PDA 群にて有意差がみられた($p<0.0001$)。また、OVL-1 がみられる症例における、OVL-1 最大径中央値は LPSP にて $270.6\mu\text{m}$ 、CP 群にて $98.5\mu\text{m}$ 、PDA 群にて $96.7\mu\text{m}$ となり、LPSP 群と CP、PDA 群にて有意差がみられた($p<0.0001$)。ROC 曲線を用いた検討では、OVL 最大径ではカットオフ値 $131.5\mu\text{m}$ にて、感度 100%、特異度 94.2%、正診率 97.1%の正確性で LPSP と診断できた(Area Under the Curve 0.995)。また、 $150\mu\text{m}$ 以上の OVL-1 は 17 例の LPSP に存在し、この所見を LPSP と診断した場合、感度 94.4%、特異度 97.8%であった。

【結論】 LPSP に特徴的な OVL は OVL-1 で、H&E 染色でも観察可能であるが、標本が小さい場合や OVL-1 が観察できない場合などは EVG 染色を併用すると有用である。また、 $150\mu\text{m}$ 以上の静脈径を持つ OVL-1 が観察されると LPSP に特異性が高い。

論文審査の結果の要旨

【目的】自己免疫性膵炎(AIP)は診断基準が確立しつつあるものの、AIPと慢性膵炎や膵癌は鑑別が困難である場合がある。1型自己免疫性膵炎は、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LPSP)と呼ばれる特徴的な病理像を呈する。その中で、閉塞性静脈炎はLPSPの診断上重要な所見とされるが、その病変の定義にコンセンサスが得られていないのみならず、その判定基準についても病理医間の一致を見ない。そこで、LPSPに特徴的な閉塞性静脈炎の特徴を明らかにする目的で本研究を行った。

【方法および結果】膵切除または開腹生検を施行した18例のLPSP症例と24例の慢性膵炎(CP)、45例の膵管癌(PDA)症例の組織標本を対象とした。静脈内腔が炎症細胞または線維化により狭窄あるいは閉塞する所見をobliterative venous lesion(OVL)と定義し、HE染色、Elastic van Gieson(EVG)染色を行い3群間で比較検討した。次に、OVLをさらにOVL-1:若干の間隙をもってリンパ球形質細胞浸潤と線維化がみられるもの、OVL-2:均一な線維化と少量のリンパ球形質細胞浸潤を認めるもの、OVL-3:密度の高いリンパ球形質細胞浸潤のみで、線維化は伴わないものに分類し、疾患別のOVL割合、単位面積当たりのOVL数、静脈径(EVG染色のみで測定)を計測しLPSP、CP、PDAにて比較検討した。

OVL数はLPSP、CP、PDA群ともにHEよりEVGにて有意に多数観察された。OVL全体におけるOVL-1の割合は、LPSP群ではHE:92.4%、EVG:79.8%であるのに対し、CP群(HE:11.1%、EVG:11.7%)、PDA群(HE:17.3%、EVG:7.2%)と比較して有意に高かった。OVL-1の1cm²当たりの個数中央値は、LPSP群にてHE:1.7個、EVG染色4.4個であるのに対し、CP群、PDA群ではHE、EVGいずれも0個であり、LPSP群で有意に多数であった。また、OVL-1最大径中央値はLPSP群では270.6μm、CP群で98.5μm、PDA群で96.7μmとなり、LPSP群とCP、PDA群にて有意差がみられた。ROC曲線を用いた検討では、OVL最大径ではカットオフ値131.5μmにて、感度100%、特異度94.2%、正診率97.1%の正確性でLPSPと診断できた(Area Under the Curve 0.995)。また、150μm以上のOVL-1は17例のLPSPに存在し、この所見をLPSPと診断した場合、感度94.4%、特異度97.8%であった。

【考察】LPSPに特徴的なOVLはOVL-1であり、HE染色でもOVL-1の観察は可能であるがEVG染色を併用することにより検出率が高くなった。また、150μm以上の静脈径を持つOVL-1が観察された場合はLPSPである可能性が高いことを明らかにした。

【審査内容】主査の高橋から、OVLは段階的な病変分類となっているため線引きが難しく、3段階に分ける必要性について病変診断の標準化の面からどのように考えているか、鑑別が難しいと思われるOVL1とOVL3を合わせて評価した場合にCP、PDAを有意差はあるのかなど7項目の質問があり、副査の大原教授からは、OVLの診断を2人の観察者でおこなっているが、両者で所見はほぼ一致していたのか、最大静脈径がLPSP群で有意に大きかったが、その理由としてどのようなことを考えているかなど5項目、さらに副査の城教授からはAIPを1型、2型に分類しているが、その臨床的意義は何か、AIPでIgG4が上昇するメカニズムは何か、今回の研究の将来的な展望をどのように考えているのかなど7項目の質問があった。これらの質問に対して申請者から適切な回答が得られ、学位論文の内容を十分に理解していると判断した。本研究はAIPにおいて、リンパ球形質細胞浸潤と線維化を伴うOVL-1がLPSPに特徴的であり、150μm以上の最大径を示すOVL-1を検出した際にはLPSPである可能性が高く、生検検体において慢性膵炎、膵癌等の疾患との鑑別に有用であることを明らかにした。よって、これらの新しい知見を報告している本論文の筆頭著者は博士(医学)の学位を授与されるに相応しいと判定した。