



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1455号
学位記番号	第1041号
氏名	山下 宏章
授与年月日	平成 26年 12月 25日
学位論文の題名	<p>A comparison of the diagnostic efficacy in type 1 autoimmune pancreatitis based on biopsy specimens from various organs (1型自己免疫性膵炎診断における生検の有用性について ～全身諸臓器からの生検組織での比較検討～)</p> <p>Pancreatology Vol. 14 : P.186-92, 2014</p>
論文審査担当者	<p>主査： 大原 弘隆 副査： 高橋 智, 城 卓志</p>

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】1型自己免疫性膵炎(AIP)は全身性のIgG4関連疾患(IgG4-RD)であり、全身諸臓器からの生検診断が報告されているが、その診断能は様々である。またIgG4-RDの病理診断基準では強拡大(HPF)3視野平均でのIgG4陽性形質細胞数とIgG4/IgG陽性形質細胞比が必要とされているが、生検では検体組織量も少ないことから、診断が困難であることが多いと考えられる。今回我々は、AIP患者における、全身8臓器からの生検診断能および診断方法について検討を行った。

【方法】血中IgG4値の測定が可能であったAIP患者36例から得られた膵臓19例、胃28例、十二指腸27例、Vater乳頭25例、大腸19例、肝臓11例、胆管24例、小唾液腺13例の生検組織を対象とした。比較対象は、膵臓27例、胃25例、十二指腸21例、Vater乳頭31例、大腸26例、肝臓15例、胆管20例、小唾液腺23例であり、膵臓、胃、十二指腸は膵癌、Vater乳頭は乳頭炎、乳頭腺腫、乳頭部癌、大腸は潰瘍性大腸炎、肝臓は原発性硬化性胆管炎、小唾液腺はシェーグレン症候群の患者から生検を施行した。生検組織に対してはIgG4、IgG染色を行い、また生検組織の病理診断基準としてIgG4陽性：IgG4陽性形質細胞数/HPF>10個、IgG4/IgG ratio陽性：IgG4/IgG陽性形質細胞比>40%と定義し、診断方法をA法：IgG4陽性/1HPF、B法：IgG4陽性/1HPFかつIgG4/IgG ratio陽性/1HPF、C法：IgG4陽性/3HPFs平均、D法：IgG4陽性/3HPFs平均かつIgG4/IgG ratio陽性/3HPFs平均の4方法と定義した。検討項目は、1)AIP患者における生検組織採取量、2)IgG4陽性形質細胞数/1HPF、3)IgG4/IgG ratio/1HPF、4)4診断方法における診断能、5)4診断方法での診断一致率、6)血中IgG4値と組織中IgG4陽性形質細胞数/1HPFの相関関係、7)生検組織と臨床像との関連、として、2)~5)に関してはAIP、コントロール群間で比較を行った。

【成績】1)AIP患者において、組織中に10HPFs以上の視野確保が可能であったのは膵臓31.6%(6/19)、胆管75%(18/24)であった。一方、胃、十二指腸、Vater乳頭の消化管では100%であった。膵臓、胆管からの生検で十分量の組織採取を行うことは難しいと考えられた。2)IgG4陽性形質細胞数/1HPFはVater乳頭で平均8.8個と8臓器中最多であり、コントロール群より有意に多数であった($p=0.012$)。3)IgG4/IgG ratio/1HPFはVater乳頭で平均35%と8臓器中最も高率であったが、コントロール群とは有意差を認めなかった($p=0.104$)。4)8臓器におけるA法の感度は8-52%であり、Vater乳頭において52%(13/25)と最も高く、他の6臓器と比較して、有意に高率であった。一方、D法の感度は0-12%と低率であった。特異度に関しては4診断方法で8臓器全て90%以上と高率であった。Vater乳頭における4診断方法(A:B:C:D法)での感度は、52%:40%:20%:16%、特異度は90%:94%:90%:94%、正診率は73%:70%:59%:59%であり、Vater乳頭の感度、正診率に関しては、強拡大1視野当たりのIgG4陽性形質細胞数>10個を基準としたA法が最も高率であった。5)Vater乳頭での4診断方法の診断一致能を検討すると κ 値はA:B:C:D法で0.840:0.667:0.694:0.603であり、A法が最も高率であった。6)血中IgG4値と組織中IgG4陽性形質細胞数/1HPFの相関関係では、肝臓で中程度の相関($r=0.638$, $p=0.035$)、胃で弱い相関($r=0.397$, $p=0.037$)を認めた。7)Vater乳頭生検組織と臨床像との関連を検討すると、組織中IgG4陽性症例(A法)では、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($p=0.030$)。一方、血中IgG4値との関連は認めなかった($p=0.415$)。

【結論】強拡大1視野当たりのIgG4陽性形質細胞数>10個を診断基準としたVater乳頭からの生検は、1型AIPの補助診断として有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

【目的】 1型自己免疫性膵炎(AIP)は全身性のIgG4関連疾患(IgG4-RD)であり、全身諸臓器からの生検診断が報告されているが、その診断能は様々である。またIgG4-RDの病理診断基準では強拡大(HPF)3視野平均でのIgG4陽性形質細胞数とIgG4/IgG陽性形質細胞比が必要とされているが、生検では検体組織量も少ないことから、診断が困難であることが多いと考えられる。本研究では、AIP患者における、全身8臓器からの生検診断能および診断方法について検討を行った。

【方法】 血中IgG4値の測定が可能であったAIP患者36例から得られた膵臓19例、胃28例、十二指腸27例、Vater乳頭25例、大腸19例、肝臓11例、胆管24例、小唾液腺13例の生検組織を対象とした。比較対象として、膵臓27例、胃25例、十二指腸21例は膵癌患者より、Vater乳頭31例は乳頭炎、乳頭腺腫および乳頭部癌患者から、大腸26例は潰瘍性大腸炎、肝臓15例は原発性硬化性胆管炎、小唾液腺23例はシェーグレン症候群の患者から生検を施行した。生検組織に対してはIgG4、IgG染色を行い、また生検組織の病理診断基準としてIgG4陽性：IgG4陽性形質細胞数/HPF > 10個、IgG4/IgG ratio陽性：IgG4/IgG陽性形質細胞比 > 40%と定義し、診断方法をA法：IgG4陽性/1HPF、B法：IgG4陽性/1HPFかつIgG4/IgG ratio陽性/1HPF、C法：IgG4陽性/3HPFs平均、D法：IgG4陽性/3HPFs平均かつIgG4/IgG ratio陽性/3HPFs平均の4方法と定義した。

【成績】 1) AIP患者において、組織中に10HPFs以上の視野確保が可能であったのは膵臓31.6% (6/19)、胆管75%(18/24)であり、膵臓、胆管からの生検で十分量の組織採取を行うことは難しいと考えられた。2) IgG4陽性形質細胞数/1HPFはVater乳頭で平均8.8個と8臓器中最多であり、コントロール群より有意に多数であった ($p=0.012$)。3) IgG4/IgG ratio/1HPFはVater乳頭で平均35%と8臓器中最も高率であったが、コントロール群とは有意差を認めなかった ($p=0.104$)。4) 8臓器におけるA法の感度は8-52%であり、Vater乳頭において52%(13/25)と最も高く、他の6臓器と比較して、有意に高率であった。Vater乳頭における4診断方法での感度、正診率はA法が最も高率であった。5) Vater乳頭生検組織と臨床像との関連を検討すると、組織中IgG4陽性症例(A法)では、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 ($p=0.030$)。一方、血中IgG4値との関連は認めなかった ($p=0.415$)。

【結論】 強拡大1視野当たりのIgG4陽性形質細胞数 > 10個を診断基準としたVater乳頭からの生検は、1型AIPの補助診断として有用であると考えられた。

【審査の内容】 第1副査の高橋教授からは、十二指腸乳頭で検出感度が高い理由は何か？本来ならば膵生検で高感度に検出されるべきものと思われるが、そうでない理由はあるか？など10項目の質問があった。また第2副査の城教授からはIgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準2012について、また胆道癌の化学療法の現況について、専門領域に関する質問があった。主査の大原からは、今回の検討に8臓器を選択した理由は何か？今後AIPの病理診断能を上げるためにどのような工夫が必要か？などの質問があった。学位申請者はこれらの質問にほぼ満足できる回答をし、学位論文の主旨を十分理解していると判断された。本論文は、AIPの病理診断として初めて、どの臓器からの生検診断感度が高いかについて、同じ患者群で同時期に8臓器を比較検討した論文である。またAIPの生検病理診断においてIgG4-RDの病理診断基準である3HPF平均でのIgG4陽性形質細胞数とIgG4/IgG陽性形質細胞比についての妥当性を示し得たことから、消化器分野に対する貢献は大きく、本論文の筆者には博士(医学)の称号を与えるに相応しいと判定した。

論文審査担当者 主査 大原弘隆

副査 高橋 智、城 卓志