

主論文の要旨

**Prospective multicenter study on the usefulness of
EUS-guided FNA biopsy for the diagnosis of
autoimmune pancreatitis**

〔 自己免疫性膵炎の診断における超音波内視鏡下穿刺
吸引生検の有用性に関する多施設共同前向き研究 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：後藤 秀実 教授)

森島 大雅

【緒言】

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)は、1995年にYoshidaらにより初めて報告された疾患で、病態に自己免疫学的機序が関与し、膵腫大、膵管狭細像を呈する膵疾患である。2001年のHamanoらによる高IgG4血症を伴うAIPの報告を契機として、肝臓、胆道、涙腺、唾液腺、後腹膜、腎臓などの病理学的にはリンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とし、臨床的には高IgG4血症を認める疾患をまとめてIgG4関連疾患(IgG4-related disease: IgG4-RD)とする疾患概念が本邦より発信された。AIPに関しては2011年に画像所見、病理組織学所見、血清IgG4値、膵外病変、ステロイド治療効果で評価する国際コンセンサス診断基準(International Consensus Diagnostic Criteria: ICDC)が策定された。ICDCでは病理学的にLymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)を特徴とするType 1 AIPと、Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)を特徴とするType 2 AIPの2つのtypeに分類された。Type 1 AIPは血清IgG4高値例が多く、多彩な膵外病変を伴い、IgG4陽性形質細胞浸潤を認めることから全身性のIgG4-RDの膵病変と考えられている。一方、若年に多く、炎症性腸疾患をしばしば合併し、一般的に血清IgG4は正常で、病理学的にIgG4陽性形質細胞を認めないType 2 AIPの病態については未だ不明な点が多い。ICDCでは病理診断のみでAIPの確定診断を得ることは、手術標本もしくはcore biopsyで得られた大きな組織でのみ可能とされている。一方、臨床でのAIP診断においては、穿刺が比較的容易な22G針による超音波内視鏡下穿刺吸引生検(Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy: EUS-FNA biopsy)で得られた比較的小さな組織によって診断され、研究も少数例での後ろ向き研究のみである。本研究の目的は、22G針を使用したEUS-FNA biopsyで得られた膵組織を用いて、組織診断のみでのAIP確定診断能、ならびに組織診断がICDCに準じたAIP診断にどのように寄与するかについて、多施設共同前向き研究で評価することである。

【対象と方法】

2011年7月1日から2014年12月31日の期間に、名古屋大学医学部附属病院及び名古屋大学関連施設(18病院)において、ICDCに示されている画像所見である膵実質所見(びまん性 or 限局性腫大)と膵管所見(びまん性 or 限局性狭細像)をともに満たしAIPが疑われた症例を前向きに登録した。

本研究は名古屋大学医学部附属病院生命倫理審査委員会の承認を得て行なわれた(UMIN-CTR (000006297))。

EUS-FNA biopsy: 意識下鎮静を行い、コンベックス型超音波内視鏡を経口的に挿入し、胃壁もしくは十二指腸壁を介して22Gの穿刺針を刺入し膵組織を採取した。限局性の膵腫大症例では腫大部位を穿刺し、びまん性の膵腫大症例では穿刺の容易な膵体尾部を穿刺した。穿刺はスタイレットを留置したまま行い、穿刺後に抜去、陰圧を20mlかけた状態で穿刺針を10~20回病変内で前後させ、2検体を採取した。採取し

た検体は、迅速にホルマリン溶液に浸漬し、糸状の固形成分の中に白色の組織成分が含まれているか目視で確認し、白色成分を確認できない場合は、更に1検体採取を追加した。

病理学的評価：病理学的評価は中央読影方式とした。名古屋大学医学部附属病院病理部の2名の専門医が臨床情報なしで、LPSP 所見 (a, 著明なリンパ球と形質細胞の浸潤、b, 閉塞性静脈炎、c, 花筵状線維化、d, IgG4 陽性形質細胞浸潤>10HPF)、IDCP 所見 (e, 膵管壁への好中球浸潤、f, 膵腺房への好中球、リンパ球浸潤、g, IgG4 陽性形質細胞浸潤≤10HPF) について評価した。

【結果】

50例が本研究に登録され、Type 1 AIP が41例、Type 2 AIP が4例含まれた (Table 1)。病理学的評価の結果、Type 1 AIP に特徴的とされる LPSP 所見のうち、著明なリンパ球と形質細胞の浸潤 (Figure 1A)、および IgG4 陽性形質細胞浸潤>10HPF (Figure 1B) を36例 (72%)、27例 (54%) で検出可能であったが、閉塞性静脈炎、および花筵状線維化については検出されなかった。Type 2 AIP に特徴的な IDCP 所見である Granulocytic epithelial lesion (GEL) (Figure 2) を3例に認めた (Table 2)。LPSP level 1 (a~d の3項目以上が陽性) は認めず、level 2 (2項目陽性) は27例 (65.9% 27/41) で認められた。IDCP level 1 (e+g) は3例 (75% 3/4)、level 2 (f+g) は1例 (25% 1/4) に認められた (Table 3)。全体では EUS-FNA biopsy で得られた膵組織を用いた病理学的評価を加えることで、50例中8例 (16%) の症例で診断精度が向上した (Figure 3)。臨床所見との比較では、Type 1 AIP では限局性の膵腫大症例や血清 IgG4 値正常例でより診断精度を向上させた (Table 4)。EUS-FNA biopsy による AIP の確定診断能 (Level 1 検出能) は、感度 7.9% (3/38)、特異度 100% (12/12) であった。また EUS-FNA biopsy による Level 2 検出の AIP 診断に対する感度は 57.9% (22/38)、特異度 50% (6/12) であった。

【考察】

本研究の結果から、22G 針を用いた EUS-FNA biopsy では閉塞性静脈炎、および花筵状線維化を診断できず、Level 1 基準を満たすものは3例 (全て Type 2 AIP) のみであり、病理診断のみで AIP の確定診断を行うことは困難と考えられた。しかし、Level 2 基準を満たす所見は診断が可能であり、ICDC の他の所見 (画像所見、血清 IgG4 値、膵外病変、ステロイド治療効果) と組み合わせることで、50例中8例 (16%) で AIP の診断能を向上させることができた。また実臨床にて膵癌などとの鑑別が問題となる限局性膵腫大症例や、血清 IgG4 正常例でも組織診断を加えることで AIP の診断能を向上させることが可能であった。

【結語】

22G 針を用いた EUS-FNA biopsy で得られた膵組織の組織診断のみで AIP の確定診断は困難であるが、他の臨床所見と組み合わせることで EUS-FNA biopsy は AIP 診断の精度をあげると考えられた。