

論 文 要 旨

Morphological and immunohistochemical comparison of intrapancreatic nerves
between chronic pancreatitis and type 1 autoimmune pancreatitis

(慢性膵炎と1型自己免疫性膵炎における膵内神経の形態学的および
免疫組織化学的比較)

関西医科大学内科学第三講座
(指導：岡崎 和一 教授)

加藤 孝太

【研究目的】

慢性膵炎（CP）は、膵に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落肉芽組織などの慢性変化を呈し、進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下を伴う。疼痛はCPの主要な臨床症状の一つであり、その治療は難渋することが多い。

一方、自己免疫性膵炎（AIP）は、膵の慢性炎症という点でCPと共通しているが、ステロイド治療が奏功し、病態や病理所見は劇的に改善する。AIPは1型と2型に分類されているが、日本を含めたアジア諸国に多いとされる1型AIPは、組織学的に膵において激しい慢性炎症が生じているにもかかわらず、疼痛を訴える患者は非常に少ない。

本研究では、両疾患の疼痛症状の相違に着目して、それぞれの膵内神経の免疫組織化学的比較検討を行った。

【研究方法】

対象は膵切除されたCP16症例、1型AIP11例、正常膵（切除された漿液性嚢胞性膵腫瘍の周囲）6症例とした。対象症例の臨床情報（年齢、性別、嗜好歴、術前の疼痛の程度、血液検査所見、糖尿病の有無、画像検査所見）をレトロスペクティブに集積した。

対象症例のパラフィン切片を用いてHE染色を行い、膵炎の程度を既報に従い、構造異型、腺房細胞の萎縮、線維化、類導管様構造について評価し、炎症スコアとして0～12点で定量化した。CPにおいては、炎症スコアが6点以上を「severe CP」、5点以下を「mild CP」と分類した。

膵内神経の形態学的変化の評価として、神経軸索マーカーであるprotein gene product 9.5 (PGP 9.5) による免疫染色を行った。その結果を画像解析ソフト (WinROOF, Mitani Corp., Tokyo, Japan) を用いて、両疾患群の膵内のPGP 9.5陽性神経線維数の密度と面積割合を測定することで定量化し、疾患間で比較するとともに、炎症スコアとの相関についても評価した。

さらに、神経増生の機序解明を目的として、神経成長因子 (Nerve growth factor: NGF) とその高親和性受容体であるTyrosine kinase A receptor (TrkA) についてもそれぞれ免疫染色を行った。

【結果】

PGP9.5免疫染色では、CPでは小葉内および小葉間にPGP免疫染色陽性神経線維の増生がみられた一方で、AIPでは神経線維の数はやや増加していたが、径の増大はみられなかった。定量的解析では、Severe CPにおけるPGP陽性神経数の密度(0.17/mm²)と面積割合(0.468%)は、それぞれMild CP (0.035/mm²、0.089%)、1型AIP (0.071/mm²、0.062%)と比較して有意に増加していた(p<0.01)。炎症スコアとPGP陽性神経数の密度および面積割合の関係では、CPでは両者に正の相関がみられたのに対し(p<0.001)、AIPでは両者に関連性はみられなかった。

NGF免疫染色では、CPにおいて主に膵管上皮細胞に発現しているのに対し、

AIP では腓管上皮細胞に加え、萎縮した腺房細胞や腓管周囲に浸潤した炎症細胞に高発現していた。一方で、TrkA 免疫染色では、CP では増生した腓内神経に高発現していたが、AIP の腓内神経では発現がきわめて弱かった。

【考察】

CP における疼痛の明確な機序は未だ不明であり、その一つとして腓内神経システムの変化が報告されてきた。一方で、AIP の腓内神経についての報告は本研究が最初である。今回の検討では、severe CP に比べ AIP の腓内神経線維の増生の程度は有意に弱く、この結果は両疾患の疼痛保有率が異なることを鑑みると大変興味深い。

NGF は神経軸索末端に存在する TrkA などの NGF 受容体に結合すると、神経細胞の生存維持、神経突起の伸長促進、神経伝達物質の合成促進などの作用を惹起する。NGF は CP の他に、慢性関節リウマチ、膀胱炎、前立腺炎などの炎症性疾患において発現が誘導されることが知られており、これが炎症性疼痛の一因になっていると考えられている。今回の検討でも、CP、AIP それぞれにおいて主に腓管上皮細胞に NGF の発現が誘導されていた。一方、TrkA は CP では増生した神経線維に発現していたが、AIP では発現は確認されなかった。以上より、CP と AIP との腓内神経増生の差異は、NGF/TrkA-pathway の相違によって生じているものと考察される。