

## 慢性膵炎と自己免疫性膵炎における膵内神経の免疫組織化学的解析

加藤 孝太 池浦 司 岡崎 和一

医化学専攻第3学年（消化器内科学講座）

【目的】慢性膵炎患者では腹痛や背部痛といった疼痛症状がしばしば認められ、そのコントロールに難渋する。一方、自己免疫性膵炎は、膵の慢性炎症という点で通常の慢性膵炎と共通しているが、腹痛や背部痛がみられることは非常にまれである。このような疼痛症状に相違を生じる理由については未だに解明されていない。今回、両疾患の膵内神経を免疫組織化学的に比較・検討することで、膵の慢性炎症時にみられる疼痛発生のメカニズムを解明する。本研究の成果により、慢性膵炎時の疼痛に対する新しい治療法の開発につながるだけでなく、2つのタイプの異なる膵炎を「神経」という独創的な観点から比較・検討するため、未だ解明できていない両膵炎の病態機序を解き明かす付随的な効果も期待できると考えている。

【材料と方法】研究対象は1993年から2014年までに関西医科大学附属枚方病院および滝井病院で膵切除術を施行された慢性膵炎13例、自己免疫性膵炎9例、良性嚢胞性腫瘍（コントロールとして使用する正常膵）6例とした。研究開始に先立ち、対象となる患者の臨床データ（疼痛の程度、鎮痛薬の使用状況など）をレトロスペクティブに集積し、データベースを作成した。次に、HE染色された切片を用いて組織学的な膵炎のスコア化を行った。その際の評価項目は、既出の論文に従って、膵臓の炎症細胞浸潤、腺房細胞の脱落、再生変化、類導管様構造とした。免疫組織化学的解析では、全症例において神経軸索マーカー（protein gene-product: PGP 9.5）を用いて、膵内神経の分布を評価した。評価方法としては、免疫染色を行った全標本に対して画像解析システムを用いて、全症例のPGP 9.5陽性神経線維数の密度を算出、定量化し、疾患別に統計学的解析を行った。

【結果と考察】慢性膵炎では4例（31%）に鎮痛剤を必要とする疼痛が認められたのに対し、自己免疫性膵炎では疼痛症状を有する症例はみられなかった。慢性膵炎では、膵内神経線維数密度は膵炎スコアが高くなるにつれ増加しており、正の相関を示したが（ $r=0.6998$ 、 $p=0.008$ ）、自己免疫性膵炎では神経線維数密度と炎症スコアには相関は認められなかった（ $r=0.065$ 、 $p=0.868$ ）。慢性膵炎と自己免疫性膵炎における膵内神経線維数の密度の比較では、それぞれ $0.087 \pm 0.04/\text{mm}^2$ 、 $0.061 \pm 0.052/\text{mm}^2$ と有意差はみられなかったが（ $p=0.204$ ）、中等度以上（炎症スコア6点以上）の膵の炎症がみられた症例のみで比較した場合、慢性膵炎では膵内神経線維が多い傾向にあった（ $0.109 \pm 0.036/\text{mm}^2$  vs.  $0.061 \pm 0.052/\text{mm}^2$ 、 $p=0.058$ ）。以上の結果により、膵内神経線維の個数の増加が膵炎の疼痛発生機序に関連していることが示唆された。今後の課題として、PGP 9.5を用いた免疫染色では、膵内の求心性の知覚神経線維だけでなく、本来疼痛と直接関連のない遠心性の交感神経・副交感神経などの自律神経線維や内分泌細胞も同定されてしまう問題があった。そこで知覚神経に含有される神経伝達物質（CGRP）に対する抗体を用いて免疫組織化学的解析を行うことで、各疾患群における知覚神経の分布を同定し、よりバイアスの少ない疼痛症状と知覚神経の形態学的変化の関連性を考察できると考えている。