

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究  
分担研究報告書

**本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎に対する治療の現状**

研究分担者 滝川 一 帝京大学医学部内科学講座 主任教授

研究要旨:2012 年に行った硬化性胆管炎全国調査では 43 例の IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) が集積された。今回われわれはこれら症例に対する治療の現状について検討した。43 例中 36 例でステロイド投与についての記載があり、27 例で PSL 投与、9 例では PSL 非投与であった。非投与例は有意に高齢であった ( $p=0.004$ )。初期投与例は 30mg が最多で、治療効果は記載のあった 23 例全例で「効果あり」とされていた。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部内科学講座

A . 研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) にはステロイドが奏功することが知られているが、初期投与量やステロイドの減量方法、維持投与の適否など治療の詳細についてはコンセンサスが得られていない。今回、われわれは 2012 年に行った全国調査の結果を基に、IgG4-SC に対する本邦における治療の現状についてまとめた。

B . 研究方法

2012 年の全国調査は、日本胆道学会評議員、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班班員、「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」班班員の所属する 144 施設にアンケートを送付し、2005 年 1 月 1 日以降自己免疫性膵炎 (AIP) を合併していない IgG4-SC と診断された症例について、詳細情報の記入を依頼するというアンケート方式によって行った。144 施設中 46 施設から回答をいただいた。

これら 43 例を対象として、

- 1) ステロイド投与の有無・初期投与量
- 2) ステロイド投与例・非投与例の比較
- 3) ステロイドの減量方法・中止の有無
- 4) 治療効果・併用薬
- 5) 最終転帰

について検討した。

(倫理面への配慮)

本調査研究は帝京大学医学部倫理委員会の審査・承認を得た。

C . 研究結果

既報のごとく、今回の全国調査により 43 例 (男性 33 例、女性 10 例) の IgG4-SC が集計された。このうち、ステロイド投与「あり」と記載された症例は 27 例 (63%)、「なし」9 例 (21%)、記載なしが 7 例であった。ステロイドの初期投与量は 30mg が最多で 20 例、次いで 40mg 5 例、15mg とミニパルスが各 1 例であった。

ステロイド投与例・非投与例の診断時プロフィールの比較を表に示す。年齢は投与例が有意に若年であり (投与例  $68.5 \pm 7.5$  歳、非投与例  $76.8 \pm 6.2$  歳、 $p=0.004$ )、血小板数が投与例で有意に高値であった (投与例  $25.4 \pm 6.5$  万、非投与例  $18.2 \pm 2.3$  万、 $p=0.005$ )。IgG4 値は投与例で  $700 \pm 487$ mg/dl、非投与例で  $324 \pm 306$ mg/dl であり、投与例で高い傾向がみられた ( $p=0.044$ )。ステロイドの減量方法としては、5mg/4 週が 3 例、5mg/2 週が 11 例、5mg/週が 3 例であり、その他「IgG4 値/血液データを参考に」「ゆっくり」などと記載されていた。ステロイド中止の有無については、ステロイド投与 27 例中、明確に「中止」と記載されていた症例は初期投与量が 15mg と比較的少量であった 1 例のみであ

り、大多数の症例では中止されていなかった。

治療効果としては、治療効果「あり」が23例、「なし」0例、不明が4例であり、治療効果が明確に記載されていたすべての症例で効果があった。併用薬としてはウルソデオキシコール酸が7例、アザチオプリンが1例で使用されていた。

今回の症例は2005年以降の診断例のみであり、平均観察期間は $2.3 \pm 1.9$ 年と予後を検討するには短い。全症例の3年生存率は90.0%であった(図)。経過観察中の死亡例は3例であり、死因は感染症(詳細不明)、膵癌、乳房外Paget病であった。

#### D. 考察

本邦のIgG4-SC症例では63%の症例でステロイドが投与されていた。投与例との比較において、非投与例では高齢、血小板数が低値であったが、年齢と血小板数の間には相関があり( $r=0.362$ ,  $p=0.017$ )、実際には高齢のためステロイドが投与されていないのではと推測された。ステロイドの投与効果は良好であるが、中止例はなく、5mg程度の投与量で維持されている傾向がみられた。このステロイド治療が長期予後を改善しているかどうかについては今回の調査では明らかではなく、今後このコホートについて追跡調査を行っていく必要がある。

#### E. 結論

本邦におけるIgG4-SCに対するステロイド治療は、初期投与量は30~40mgで、1~2週に5mg程度減量し、中止されず維持投与が行われている症例が多かった。高齢者、あるいはIgG4値が比較的低い症例ではステロイド投与が行われない傾向がみられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, Makino I, Makino N, Naitoh I, Tanaka A. Isolated intrapancreatic IgG4-related

sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 21(4):1334-43, 2015.

2. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014 Nov 19. doi: 10.1002/jhbp.194.

##### 2. 学会発表

1. 田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦におけるPSCとIgG4関連硬化性胆管炎に対する内科的治療の実態」第18回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション4「自己免疫性肝胆疾患：病態解明と治療の工夫」(神戸、2014.10.23)
2. 田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦におけるIgG4関連硬化性胆管炎に対する治療の現状」第51回消化器免疫学会総会 (京都、2014.7.10)
3. 田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「IgG4高値の原発性硬化性胆管炎の検討」第100回日本消化器病学会総会 (東京、2014.4.26)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## ステロイド投与例・非投与例の比較

	ステロイド		P
	投与	非投与	
年齢	68.5±7.5	76.8±6.2	0.004
性別(男/女)	21/6	6/3	NS
症状(有/無)	16/11	5/4	NS
PLT (/mm <sup>3</sup> )	25.4±6.5	18.2±2.3	0.005
Alb (g/dl)	3.4±0.5	3.6±0.3	NS
T.Bil (mg/dl)	3.2±6.1	1.2±1.4	NS
ALP (xULN)	2.1±1.1	3.0±2.2	NS
GGT (IU/l)	359±314	569±446	NS
IgG4 (mg/dl)	700±487	324±306	0.044

(mean±SD)

(年齢 vs PLT,  $r=-.362$ ,  $p=0.017$ ; 年齢 vs IgG4,  $r=-.153$ ,  $p=.358$ )

## 最終転帰

(平均観察期間 2.3±1.8年)

