

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

膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床的研究

研究分担者 川 茂幸 信州大学総合健康安全センター 教授
研究協力者 小口貴也、中村晃、浅野順平、金井圭太 信州大学医学部消化器内科 一般大学院生
伊藤哲也 信州大学医学部消化器内科 特任助教
浜野英明 信州大学医学部附属病院医療情報部 准教授
新倉則和 信州大学医学部附属病院内視鏡センター 准教授
太田正穂 信州大学医学部法医学教室 准教授

研究要旨：多くの IgG4 関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis: IgG4-SC)は自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)を合併し、その膵頭部病変に関連して膵内胆管狭窄(下部胆管狭窄)を呈する。従って、膵内胆管狭窄(下部胆管狭窄)を呈する症例は、AIPの合併が強く疑われ、これにより IgG4-SC の診断が容易になる。それに対し、膵内胆管狭窄を認めず、膵外胆管病変のみを呈する IgG4-SC では合併する AIP を手掛かりとした診断が困難である。本研究の目的は膵内胆管狭窄のない IgG4-SC について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との有用な鑑別法を明らかにすることである。膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した 10 例(男性 9 例・女性 1 例、診断時年齢[中央値]71.5 歳(54-84 歳)について、胆管像の分類、胆管癌との鑑別能について検討した。膵内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管狭窄の分布により、肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型：2 例、肝外胆管に限局する肝外胆管限局性狭窄型：3 例、肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型：2 例、肝内胆管に限局する肝内胆管限局性狭窄型：3 例の 4 型に分類可能で、多くが胆管癌との鑑別が必要であった。胆管癌との鑑別方法として、IDUS による非狭窄部胆管壁は壁肥厚は鑑別に有用であったが、胆管生検による IgG4 陽性細胞数 > 10(個/HPF)を満たす症例は少なく、有用性は乏しかった。ステロイド反応性については 2 例で良好な反応が得られ鑑別に有用であった。

A . 研究目的

多くの IgG4 関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)は自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)を合併し、その膵頭部病変に関連して膵内胆管狭窄(下部胆管狭窄)を呈する。従って、膵内胆管狭窄(下部胆管狭窄)を呈する症例は、AIPの合併が強く疑われ、これにより IgG4-SC の診断が容易になる。¹⁾ それに対し、膵内胆管狭窄を認めず、膵外胆管病変のみを呈する IgG4-SC では合併する AIP を手掛かりとした診断が困難である。従って、その診断は胆管狭窄所見の特徴に大きく依存する。²⁾

しかし、その胆管像所見の詳細については十分に検討されていない。上記を踏まえ、本研究の目的は膵内胆管狭窄のない IgG4-SC について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との鑑別診断³⁾に有用な所見を明らかにすることである。

B . 研究方法

対象は 1992 年～2015 年 8 月までの間、当院ならびに関連病院にて IgG4-SC と診断され、胆管造影ならびに MRCP で、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した 10 例(男

性9例・女性1例、診断時年齢[中央値]71.5歳(54-84歳)である。

1) 全10例の胆管像について、狭窄像の分布により、分類を試みた。

2) 胆管癌との鑑別能

(1) 画像所見

従来、胆管癌とIgG4-SCとの鑑別において非狭窄部の壁肥厚が有用と報告されているので、⁴⁾ 管腔内超音波検査法(Intraductal ultrasonography: IDUS)で非狭窄部の壁厚を計測した。

(2) 胆管生検

腺癌との鑑別目的に狭窄部を中心に施行し、同部でのIgG4陽性細胞数を検討した。

(3) ステロイド反応性

ステロイド治療による胆管像の改善の有無について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会で承認を得た(受付番号:950)。

C. 研究結果

1) 胆管像の分類

狭窄の存在部位より以下の4型に分類可能であった(図1)。

広範な胆管狭窄型(肝内・肝外にあり):
2例

肝外胆管限局性狭窄型(肝外胆管に限局):
3例

肝外胆管閉塞型(肝外胆管に閉塞):
2例

肝内胆管限局性狭窄型(肝内胆管に限局):
3例

上記の7例と1例、計8例が胆管癌と鑑別を要し、2例は原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis: PSC)と鑑別を要した。従って、膵内胆管狭窄を伴わないIgG4-SCは胆管癌との鑑別を要することが多く、各種方法による鑑別能について検討した。

3) 胆管癌との鑑別能

(1) 画像所見

IDUSは10例中9例に施行した。内8例に非狭窄部の全周性の壁肥厚を認め、中央値は0.85(0.7-1.25)mmで、0.8mm未満であったのは1例のみであった。

(2) 胆管生検

全10例中9例に胆管生検を施行し、5例でIgG4免疫染色を施行した。強拡大1視野でIgG4陽性細胞数が10個を超えるのは2例のみであった。

(3) ステロイド反応性(図2)

短期経過を追えた2例とも胆管像の改善を認めた。

D. 考察

膵内胆管狭窄のないIgG4-SCは胆管狭窄が肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型、肝外胆管に限局する肝外胆管限局性狭窄型、肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型、肝内胆管に限局する肝内胆管限局性狭窄型の4型に分類可能で、多くが胆管癌との鑑別が必要であった。³⁾胆管癌との鑑別方法として、既報の如くIDUSによる非狭窄部胆管壁の全周性肥厚は鑑別の一助となった。⁴⁾しかし、胆管生検によるIgG4陽性細胞数>10(個/HPF)を満たす症例は少なく、有用性は乏しかった。ステロイド反応性については、ステロイド治療を施行した2例で良好な反応が得られ、鑑別に有用であった。

E. 結論

膵内胆管狭窄のないIgG4-SCは胆管癌との鑑別が肝要であり、非狭窄部の胆管壁肥厚およびステロイド反応性は従来通り有用と考えられた。

文献

1. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al: Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 71;85-90:2010
2. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al: Mechanisms of lower bile duct stricture in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 43;255-260:2014
3. Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al: Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating

hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 62;152-157:2005

4. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al: Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 44;1147-1155:2009

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 50:805-15, 2015
- 2) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 67:1688-99,2015
- 3) Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas.* 44:535-9,2015
- 4) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Uehara T, Kawa S. Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of pancreatic stones complicated with advanced stage autoimmune pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Mar 10;15(1):28. doi: 10.1186/s12876-015-0255-9.
- 5) Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S. Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *PLoS One.* 2015 May 18;10(5):e0127078. doi: 10.1371/journal.pone.0127078.
- 6) Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas.* 44:1072-7. 2015
- 7) Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol.* 42:2135-42. 2015
- 8) 新倉 則和, 丸山 真弘, 渡邊 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 浅野 純平, 浜野 英明, 川 茂幸 自己免疫性膵炎の長期予後 膵臓 30:94-100,2015

2. 学会発表

- 1) Kawa S, Maruyama M, Arakura N.

International Session (symposium) 2:
Recent progress in IgG4-related
pancreatobiliar diseases. Prognosis
and long-term outcomes of autoimmune
pancreatitis. JDDW2015, Tokyo, Grand
Prince Hotel, New Takanawa. October 8,
2015.

- 2) 小口貴也、伊藤哲也、川茂幸. 「膵外胆
管病変を有する IgG4 関連硬化性胆管炎
の検討」、パネルディスカッション 12 :PSC
と IgG4-SC:わが国の現状と最適治療を
目指して、第 101 日本消化器病学会総会
、(仙台) 2015.4.25
- 3) 伊藤哲也、丸山真弘、浅野順平、小口貴
也、金井圭太、新倉則和、川茂幸. 「自己
免疫性膵炎長期経過例における膵石灰化
の要因」、パネルディスカッション 1 : 自己
免疫性膵炎治療の現状と課題、第 46 回日
本膵臓学会大会、(名古屋) 2015.6.19

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

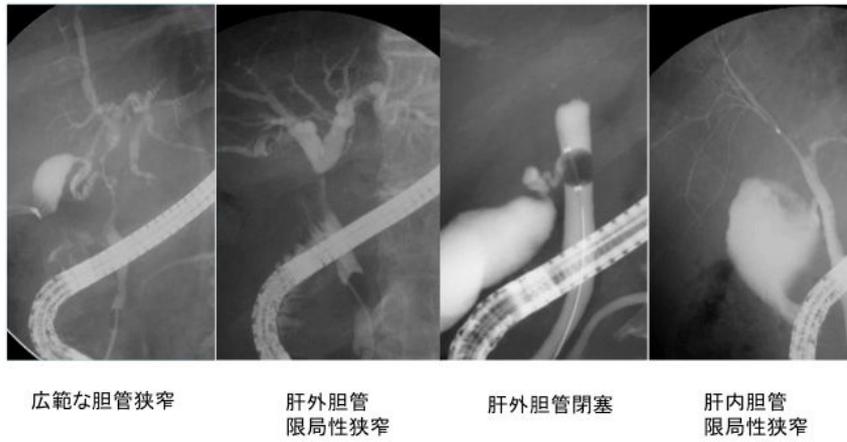


図 1) 膵内胆管狭窄を伴わない IgG4-SC の胆管像の分類

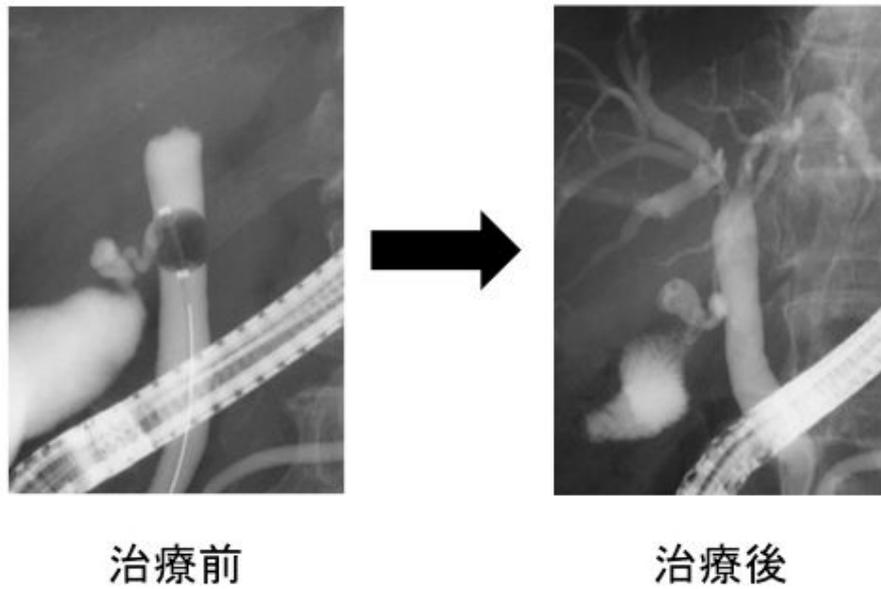


図 2) 膵内胆管狭窄を伴わない IgG4-SC のステロイド治療の効果