

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
総合研究報告書（分担研究）

本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎の実態

研究分担者 滝川 一 帝京大学医学部内科学講座 主任教授

研究協力者 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座 教授

研究要旨：IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）は IgG4 関連疾患の胆道における表現型であり、その実態はいまだ明確ではなかった。われわれは 2015 年に全国 211 施設を対象として IgG4 関連硬化性胆管炎についての全国調査を実施し、527 例を集計して、本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎の実態を明らかにした。これほどの多数例を集積した報告は世界にも類がなく、貴重なものである。

A．研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC）は全身性 IgG4 関連疾患の胆道における表現型である。われわれは 2012 年、自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis; AIP）を合併していない IgG4-SC 症例を対象とした全国調査を行い、43 例を集積したが、IgG4-SC の大半は AIP を合併した症例であり、この時の調査では本邦における IgG4-SC の臨床像をあきらかにすることができなかった。今回われわれは、あらためて IgG4-SC 全症例を対象とした全国調査を行った。

B．研究方法

本調査は、本研究班、および日本胆道学会、厚生労働科学研究費補助金「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の協力を得、日本胆道学会評議員、上記研究班研究分担者・協力者の勤務する施設、計 211 施設を対象としたアンケート調査によって行った。2012 年の調査とは異なり、今回は、各施設で診断されたすべての IgG4-SC 症例についての症例をご提供いただくよう依頼し、さらに前回 2012 年の調査において登録していただいた症例についてはその後の追跡情報の提供を合わせて依頼した。調査票を 2015 年 6 月に送付、同年 10 月までに調査票を回収した。この結果、211 施設中 165 施設から回答が得られ、527 例の IgG4-SC 症例が登録された。

（倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守しており、帝京大学倫理委員会の審査・承認を得ている（帝倫 15-001 号）

C．研究結果

（1）診断時情報

男性 436 例（83%）に対して、女性は 91 例（17%）であった。年齢分布は PSC と異なり、男女ともに 60 歳代にピークがある一峰性であり、最年少は 23.0 歳で小児発症例の報告はない。年齢中央値は 66.2 歳であった。診断時症状は PSC 同様黄疸が最多で 164 例（35%）、次いで皮膚掻痒感 63 例（13%）であったが、同時に調査を行った原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）と比較すると腹痛で発症した症例が多いこと、無症状で診断された症例が 133 例（28%）と PSC と比較して少ないこと、また食道・胃静脈瘤、腹水など非代償性肝硬変症状で発症する症例がほとんどないことが特徴的である。診断時血液検査値では、血清 ALP 値が基準値範囲内の症例が 108 例（21 例）存在した。血清 IgG4 については基準値（135 mg/dl）範囲内の症例が 15.6%であった。

（2）胆管像

中沢らの胆道所見分類に基づいた胆管像では、遠位胆管に病変が存在する Type 1 が 330 例と最も多く、全体の 64%を占めていた。Type2～Typ4 4 はほぼ同数であった

が、現在の分類では「分類不能・その他」とされた症例が20例存在した。組織学的検査として、肝生検が63例、胆管生検は225例で施行されており、診断確定のため積極的に胆管生検が行われていることが推測される。

(3) 合併症

今回の調査では、他のIgG4関連疾患の合併についてAIP、涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症について記入を依頼したが、AIPは合併の有無について記載のあった519例中449例(87%)に合併していた。同様に涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症はそれぞれ72例(15%)、38例(7%)で合併がみられた。AIPの合併率87%はやや低い印象を受けるが、その理由として前回の調査ではAIP非合併例のみ43例を集積したことの影響が推測される。

また、胆管細胞癌は4例に合併していた。このうち診断時期の明確であった3例において、2例ではIgG4-SC診断とほぼ同時期に診断されており、1例では診断後4年を経過した時点であった。

(4) 治療

IgG4-SCにステロイドが著効することはよく知られている。今回の検討でも、ステロイドは458例(88%)で使用されていた。初期投与量は30~40mgが全体の88.0%を占めていたが、メチルプレドニゾン125~500mgによるミニパルスを行っている症例も見受けられた。ミニパルスの有効性については今後多施設における前向きな検討が必要と思われる。全体として治療効果は良好であり、治療前と比較してALP値が50%以上低下した症例が386例(87%)、画像上胆管狭窄が改善した症例がやはり377例(90%)であった。

(5) 予後

平均観察期間は 4.1 ± 3.1 年であった。最終観察時にステロイドが継続されている症例は309例、中止されていた症例が180例であり、全体のおよそ3分の2の症例でステロイドの維持投与が行われていた。全症例の予後は死亡例26例であり、5年および10年生存率は94.5%、81.0%、肝関連死以外の死亡を除いた5年および10年生存率は98.9%、97.7%と、PSCに比べて

極めて良好であった。肝移植に至った症例はなかった。死因の中で原疾患を含む肝胆道系疾患としては胆管癌2例、ミクリッツ病・肝不全2例のみであり、明らかな原疾患の進行による死亡はみられなかったが、感染症(肺炎、偽膜性腸炎、敗血症)による死亡が5例みられ、これらは上記のようなステロイドの長期投与と何らかの関連がある可能性が示唆される。また、経過中の胆管再狭窄が104例(19%)と少なからぬ症例で生じており、1年、3年、5年の再狭窄率はそれぞれ1.6%、7.6%、16.5%であったが、再狭窄を起こした症例と起こさなかった症例との間に生存率の有意な差はみられなかった。

D. 考察

今回の全国調査によりわれわれは527例のIgG4-SCを集積し、解析を行うことができた。各施設により診断のばらつきがある可能性や、症例の集積が一部の施設に偏っている可能性はあるものの、これほどの多数例を集積した報告は世界にも類がなく、貴重なものと考えられる。

今回の調査では、男性優位、60歳代の発症のピーク、ステロイド治療への良好な反応性など、概ね従来報告を確認する結果が得られたが、興味深い点が2つ挙げられる。1つは経過中の胆道癌合併頻度の低さである。4.1年の平均観察期間において、胆管細胞癌を合併した症例はわずか4例のみであり、しかもそのうち2例はIgG4-SC診断とほぼ同時期に診断された症例であって、IgG4-SCの診断後に胆管癌を発症した症例はわずか1例のみであった。IgG4-SCと胆道癌との関連については未だ結論が得られていないものの、少なくとも現段階においては、IgG4-SCの経過中に胆道癌を合併することはきわめて稀であると推定される。

もう1点是非代償性肝硬変・肝不全へ進展することがほとんどないという点である。診断後の経過において、肝不全へ至った症例はわずか1例であり、肝移植を必要とした症例は皆無であった。もちろん、この経過をステロイドへの良好な反応性によって説明することは可能である。しかし

その一方、診断時の症状には食道・胃静脈瘤、腹水など非代償性肝硬変症状で発症する症例がほとんどない。IgG4-SCは高齢者に好発する疾患であり、長期にわたって未治療のまま経過していた症例が多数存在する可能性があるにもかかわらず、進行した肝硬変・肝不全症状で発症する症例がほとんどないことはきわめて興味深く、IgG4-SCはPSCとは異なり、未治療でも肝不全を極めて起こしにくい疾患である可能性が示唆される。

E . 結論

以上より、本邦におけるIgG4-SCの特徴として、以下の内容が挙げられる。

- 男性優位、60歳以上で発症
- 診断時の症状は黄疸が最多；腹痛例が9%
非代償性肝硬変症状はほとんどない
- 血清IgG4値正常例：15%
- 胆管造影：Type 1が最多
- 合併症：AIP 87%、経過中の胆管細胞癌発症はまれ
- PSL治療の治療効果も良好
- 生命予後は良好だが感染症による死亡例がみられる

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017 Jan 19. pii: S1542-3565(17)30055-1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038. [Epub ahead of print].

Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017 Jan 19. pii:

S1542-3565(17)30055-1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038. [Epub ahead of print].

Khosroshahi, A; Wallace, ZS; Crowe, JL; Akamizu, T; Azumi, A; Carruthers, MN; Chari, ST; Della-Torre, E; Frulloni, L; Goto, H; Hart, PA; 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; Takahashi, H; Takahira, M; Tanaka, A; Topazian, M; Umehara, H; Webster, GJ; Witzig, TE; Yamamoto, M; Zhang, W; Chiba, T; Stone, JH. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 67(7): 1688-99, 2015.

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.

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 Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22(3):230-6.

2. 学会発表

Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H, and Japan-sclerosing cholangitis consortium. Demographics, clinical features, treatment and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis -experiences of 495 cases in Japan-. The International Liver Congress, the annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (2016.4.15, Barcelona).

田中 篤、岡崎和一、滝川 一 「本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎の実態 ～重症例はどのような症例か～」 ワークショップ 18 「消化器領域における IgG4 関連疾患の病態」 第 58 回日本消化器病学会大会 (2016.11.4、神戸)

田中 篤、滝川 一 「疾患レジストリからみた PSC と IgG4-SC との鑑別診断」 パネルディスカッション 1 「PSC と IgG4-SC の診断-より正確な診断法の確立を目指して」 第 51 回日本胆道学会学術集会。(2016.9.30、横浜)

Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H. Present status of IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan -a nationwide survey-. International session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliary diseases. 第 57 回日本消化器学会大会。(2015.10.8、東京)

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)

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)

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)

H. 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