

IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2020 案

(IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 改訂版)

【疾患概念】

IgG4 関連硬化性胆管炎とは、血中IgG4 値の上昇、病変局所の線維化とIgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤などを特徴とする原因不明の硬化性胆管炎である。狭窄部位では全周性の壁肥厚を認め、狭窄を認めない部位にも同様の変化がみられることが多い。1 型自己免疫性膵炎を高率に合併し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症、IgG4 関連腎臓病などを合併する症例もあるが、単独で発症する場合もある。臨床的特徴としては高齢の男性に好発し、閉塞性黄疸を発症することが多い。ステロイド治療に良好に反応して臨床徴候、画像所見などの改善を認め、長期予後は良好である。

本症の診断においては胆管癌や膵癌などの腫瘍性病変、および原発性硬化性胆管炎との鑑別が極めて重要である。また、原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外する必要がある。

【診断基準】

A. 診断項目

I. 胆管狭窄像：

a. ERC

b. MRCP

II. 胆管壁肥厚像：

a. EUS/IDUS

b. CT/MRI/US

III. 血清学的所見

高 IgG4 血症 ($\geq 135\text{mg/dl}$)

IV. 病理所見

a. 以下の①、②、⑤を認める。

b. ⑤を認める。

c. ①、②、⑤のすべてと③、④の少なくとも一つを認める。

①高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化

②強拡大視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤

③花筵状線維化 (storiform fibrosis)

④閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

⑤腫瘍細胞を認めない。

V. 胆管外病変

a. 1 型自己免疫性膵炎

b. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (Mikulicz 病)、IgG4 関連後腹膜線維症、IgG4 関連腎臓病

VI. ステロイド治療の効果

専門施設においては、膵癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる。悪性疾患の鑑別が難しい場合胆管生検や胆汁細胞診は必須で、病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく、ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである。したがってVI はIVb を包括している。

ステロイド治療開始後2週間以内に ERC または MRCP にて1回評価を行い、効果が得られなければ、病理診断を含めて再検査を考慮する。

B. 診 断

確診、準確診を IgG4 関連硬化性胆管炎とする。

I. 確診

① Va あり

Type 1,2 Ia/b + IIa/b + III/VI

Type 3,4 Ia + IIa + IVb + III/VI

② Va なし

Type 1,2,3,4 Ia + IIa + III + IVa/ VI

③ 病理組織学的確診

IVc を認める。

II. 正確診

① Va あり

Type 1,2 Ia/b + IIa/b

Type 3,4 Ia + IIa + IVb

Ia/b + IIb + VI

② Va なし

Type 1,2,3,4 Ia + IIa + IVa

Ia + IIa + III + IVb

I b + IIa + III + VI

III. 疑診

① Va あり

Type 3,4 Ia/b + IIa

I b + IIb + III=

② Va なし

Type 1,2,3,4 Ia + IIa + III/ Vb/ VI

I b + IIb + III + VI

+ ; かつ, / ; または

【解説】

I. 胆管狭窄像

a. ERC

IgG4関連硬化性胆管炎では肝内・肝外胆管にびまん性あるいは限局性に胆管狭窄を認める。

本症の胆管狭窄は、「胆管壁における高度なリンパ球、形質細胞浸潤の浸潤と線維化によるもので」狭窄部位が比較的長いことが特徴である。さらに狭窄胆管の上流の単純拡張 (dilatation after confluent stricture) を多くは伴っている。また、本症に高頻度に合併する 1 型自己免疫性膵炎を伴う症例では遠位胆管 (膵内胆管) の狭窄がほとんどに認められることも本症の胆管像の特徴である。以上の胆管狭窄の所見がERCでは明瞭に描出される。一方、原発性硬化性胆管炎に特徴的な長さ 1-2mm の短い帯状狭窄 (band-like stricture)、狭窄と拡張を交互に繰り返す数珠状所見 (beaded appearance)、剪定したように肝内胆管分枝が減少している剪定状所見 (pruned-tree appearance)、憩室様突出 (diverticulum-like outpouching) を認めることはまれである(図 1)。

経皮経肝胆管造影による直接造影もERCと同様に胆管狭窄像の評価に有用である。

b.MRCP

肝内・肝外胆管がある程度の広い範囲に検出できない(欠損像)か比較的長い狭窄像を呈する。特に 1 型自己免疫性膵炎を合併する場合には、胆管像の評価に加えて、膵管像の評価も可能であり、ERC所見を補完することが可能である。但し、現時点では胆管狭窄部の性状に関しては

ERC所見を凌駕するものではない。MRCP は撮像機種や条件により画像のqualityに差を認め、胆管像を詳細に評価するに耐えうる画像を撮像することが必要である。

c. 鑑別すべき疾患を念頭におき胆管像は4 型に分類される(図 2)。

Type 1 は下部胆管のみに狭窄をきたし、膵癌や慢性膵炎による締め付けまたは下部胆管癌との鑑別を要する。管腔内超音波検査(Intraductal ultrasonography, IDUS)、EUS-FNA、細胞診、胆管生検などにより鑑別診断を行う必要がある。

Type 2 は下部胆管のみならず、肝内胆管に狭窄が多発し、原発性硬化性胆管炎との鑑別を要する。Type 2 はさらに上流胆管の単純拡張を伴う 2a と、肝内末梢胆管への強い炎症細胞浸潤により拡張を伴わない 2b に亜分類される。

Type 3 は下部胆管と肝門部胆管に狭窄をきたし、Type 4 では肝門部胆管のみに狭窄が認められ、いずれも胆管癌との鑑別を要する。超音波内視鏡検査(Endoscopic ultrasonography, EUS)、IDUS、細胞診、胆管生検などにより鑑別を行う。

いわゆる膵内胆管を除く肝外胆管の狭窄は胆管癌との鑑別が重要であり Type 4 に準じて診断する。

胆管壁肥厚像

対称性で平滑な内側縁、上皮が保たれた胆管壁肥厚像が特徴的である。また、胆管壁肥厚像は

胆管像における胆管狭窄部のみだけではなく、胆管非狭窄部においても広範囲に認めることが多い。

EUS：内膜面が平滑な壁肥厚を下部胆管から肝門部胆管まで広範囲に認める。

IDUS：全周性で対称性の壁肥厚を呈し、内側縁と外側縁は平滑で、内部は均一なエコーを認めることが多い。また、胆管非狭窄部位においても胆管狭窄部と同様な壁の肥厚を認める。

CT/MRI:全周性、同心円状の胆管壁肥厚として描出され、胆管長軸方向に沿って比較的長い胆管壁肥厚がみられる。壁肥厚部では内腔側は平滑に保たれることが多く、MRI の T2 強調像や MRCP では狭細化した胆管内腔が線状高信号として確認出来ることが多い。また外側でも周囲脂肪組織との境界面は通常明瞭に保たれる。症例によっては非連続な多発胆管壁肥厚がみられることがある。

US：層構造を呈するか低エコーの壁肥厚として描出される。

III. 血清学的所見

高 IgG4 血症とは 135 mg/dl 以上が一つの基準である。高 IgG4 血症を認めない IgG4 関連硬化性胆管炎の診断には注意を要する。血清 IgG4 は本疾患にとって優れた血清マーカーであるがアレルギー疾患、天疱瘡、寄生虫疾患などでも上昇することがあり、高 IgG4 血症は必ずしも本疾

患に特異的ではない。また胆管癌、原発性硬化性胆管炎、膵癌でも高 IgG4 血症を伴うことがあるため注意が必要である。

IV. 病理所見

IgG4 関連硬化性胆管炎の診断において、他疾患、特に胆管癌との鑑別のために胆管生検や細胞診は必要である。しかし、IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管生検による確定診断はしばしば困難である。IgG4 関連硬化性胆管炎の病理像は、胆管の粘膜から漿膜にかけてびまん性のリンパ球と形質細胞浸潤、花筵状線維化、閉塞性静脈炎および好酸球浸潤を特徴とするが、胆管上皮の病理所見はしばしば正常であるためである。

以下の特徴的な組織所見を認める。

- 1) 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。しばしば好酸球浸潤を伴うが、好中球浸潤はまれである。胆管上皮に細胞障害や炎症細胞浸潤はみられない。IgG4 関連硬化性胆管炎の病変の主座は胆管壁内にあり、胆管生検で病変部が採取されることはまれである。上皮障害を伴う炎症を認めた場合には、原発性硬化性胆管炎との慎重な鑑別を要する。IgG4 関連硬化性胆管炎の切除材料においては、胆管上皮への好中球浸潤やびらんの形成を認めるが、これはステント留置に伴う二次的な変化と考えられている。
- 2) 強拡大 1 視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める。ただし、胆管癌や原発性硬化性胆管炎の症例の中にもこのカットオフ値を超えるものがあり、病理診断項目①②の

所見のみで IgG4 関連硬化性胆管炎の確定診断にはならない。IgG4 関連硬化性胆管炎における IgG4 陽性細胞は、病変内にびまん性に浸潤し、切除材料では通常、強拡大 1 視野当たり 50 個を超える。IgG4/IgG 陽性細胞比が高値 (>40%) であることも特徴である。

- 3) 花筵状線維化 (storiform fibrosis) は、不規則な渦巻状を呈する線維化で、内部に炎症細胞 (リンパ球、形質細胞) 浸潤を伴うことが多い。
- 4) 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) は、炎症細胞浸潤と線維化からなる病変が静脈内に進展し、これを狭窄あるいは閉塞するものである。花筵状線維化や閉塞性静脈炎は切除材料では高頻度に認められるものの、生検組織で遭遇することはまれである。
- 5) 胆管癌を除外するため、胆汁細胞診や胆管擦過細胞診、経乳頭的胆管生検を行うことが重要であるが、いずれも胆管癌診断における感度が低いため、陰性 (腫瘍細胞なし) と判定されても腫瘍の可能性を否定するものではない。可能な限り、複数の検査を組み合わせる施行することが望ましく、臨床診断と細胞診・生検診断が異なる場合には、再検も考慮する。
- 6) 病理組織学的確診は通常は外科的手術検体において得られる。生検組織で病理組織学的確診になることはまれである。
- 7) 十二指腸乳頭生検は通常は自己免疫性膵炎の有無を反映するが IgG4 関連硬化性胆管炎の補助診断に有用な場合もある。

V. 胆管外病変 1 型自己免疫性膵炎, IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (Mikulicz 病)、IgG4 関連後腹膜線維症、IgG4 関連腎臓病

高率に1型自己免疫性膵炎を合併するため、1型自己免疫性膵炎はIgG4関連硬化性胆管炎の診断に最も有用なIgG4関連疾患である。他に多くのIgG4関連疾患を合併するが、コンセンサスの得られているIgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症、IgG4 関連腎臓病を本診断基準における胆管外病変とする。これらの病変はIgG4関連硬化性胆管炎と同時性のみならず、異時性にも認められることがある。

1) 1型自己免疫性膵炎

膵のびまん性腫大や腫瘤状を呈し、主膵管の不整狭細像を特徴とする。自己免疫性膵炎診断基準2018を用いて診断する。

2) IgG4 関連涙腺・唾液腺炎①合併する涙腺炎・唾液腺炎では涙腺分泌機能低下に起因する乾燥性角結膜炎症状や口腔乾燥症状は認めないか、認めても軽度のことが多い。耳下腺腫大の多いシェーグレン症候群と異なり、顎下腺が多く、ステロイド治療に良好に反応する。涙腺・唾液腺の腫脹の多くは左右対称性であり、唾液腺腫脹は耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部であることが多い。涙腺炎・唾液腺炎の殆どは抗SS-A 抗体、抗SS-B 抗体陰性であり、シェーグレン症候群と異なる。臓器診断基準（IgG4 関連Mikulicz 病の診断基準、日本シェーグレン症候群研究会、2008 年）により診断できるが、IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤が認められれば、口唇腺生検により診断できることもある。② 病理学的には、小葉内において腺房細胞の消失、高度のリンパ球、形質細胞浸潤、リンパ濾胞形成をきたし、小葉間には線維化がみられる。小葉の構築が破壊され、高度のリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化よりなる結節状病変が形成されることもある。形質細胞の多くはIgG4 陽性である。花筵状線維化や閉塞性静脈炎を認めることがあるが、

自己免疫性膵炎に比較するとその頻度は低い。

3) IgG4 関連後腹膜線維症 ① 後腹膜を中心とする線維性結合組織のびまん性増殖と炎症により、腹部CT/MRI 画像で腹部大動脈周囲の軟部影や腫瘤がみられる。尿管閉塞をきたし水腎症が診断契機のこともある。また、腹部大動脈の拡張病変を伴い、炎症性腹部大動脈瘤と呼ばれる病態を示すことがあるが、他の原因による大動脈瘤との鑑別は困難である。② 病理学的には、高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる腫瘤状病変が形成される。病巣内には多数のIgG4 陽性形質細胞が認められる。花筵状線維化や閉塞性静脈炎も高頻度に認められる。

4) IgG4 関連腎臓病 ①腹部造影 CT を施行すると、腎実質の造影不良域を呈する IgG4 関連腎臓病の合併を認めることがある。② IgG4 関連腎臓病の多くは尿細管間質性腎炎の病理所見を呈し、尿所見の異常は軽度で、低補体血症を高率に認めるが、糸球体病変を合併すると蛋白尿を認める。通常腎機能は正常もしくは軽度低下であるが、高度低下例に進展することがある。③ 画像所見は特徴的で造影 CT で腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘤、内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚病変、単純 CT でびまん性腎腫大を認める。

VI. ステロイド治療の効果

画像で評価可能な病変が対象であり、臨床症状や血液所見は効果評価の対象としない。2 週間以内に効果不十分の場合には再精査が必要である。膵内胆管の狭窄もステロイド治療により劇的に改善することが多いが、時に残存することがある。できる限り病理組織を採取する努力をすべきであり、ステロイドによる安易な診断的治療は厳に慎むべきである。しかし、悪性リンパ腫で

もステロイド投与により改善する可能性がある。また、胆道癌においてもステロイド投与により、軽度、狭窄が改善して見える症例がある。