

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（平成 29 年度～令和元年度（3 年間の総括）研究報告書）

IgG4 関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインの作成

研究分担者 神澤輝実 東京都立駒込病院 院長

研究要旨：

IgG4 関連硬化性胆管炎は、IgG4 関連疾患の胆管病変と考えられている。IgG4 関連硬化性胆管炎は、高率に自己免疫性膵炎に合併し、高齢の男性に多く発症し、特徴的な病理組織像を呈し、ステロイドが奏効する。IgG4 関連硬化性胆管炎は、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 を用いて、いくつかの特徴的な所見を組み合わせで診断する。しかし、原発性硬化性胆管炎や胆管癌と類似の胆管像を呈する例があり、これらの疾患との鑑別が重要である。IgG4 関連硬化性胆管炎の正確な診断法と安全で適切な治療法を解説するガイドラインを作成した。しかし、検索したほとんどの関連文献のエビデンスレベルは低いため、modified Delphi 法を用いてコンセンサスに基づくガイドラインとした。診断(14 個)と治療(4 個)に関する 18 個のクリニカルクエストと各クリニカルステートメントを作成し、推奨度は、modified Delphi 法により決定した。

共同研究者

岡崎和一（関西医科大学）
川 茂幸（松本歯科大学）
千葉 勉（関西電力病院）
下瀬川 徹（東北大学）
滝川 一（帝京大学）
全 陽（神戸大学）
能登原憲司（倉敷中央病院）
乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院）
大原弘隆（名古屋市立大学）
村木 崇（信州大学）
西野隆義（東京女子医科大学八千代医療センター）
中沢貴宏（名古屋第二赤十字病院）
窪田賢輔（横浜市立大学）
平野賢二（東京高輪病院）
清水京子（東京女子医科大学）
菅野 敦（東北大学）
田中 篤（帝京大学）

田妻 進（広島大学）
内藤 格（名古屋市立大学）
糸井 隆夫（東京医科大学）
伊佐山 浩通（順天堂大学）
露口利夫（千葉大学）
木村 理（山形大学）
井上 大（金沢大学）
海野倫明（東北大学）
吉田雅博（国際医療福祉大学市川病院）

A. 研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎は、IgG4 が関連する全身性疾患である IgG4 関連疾患の胆管病変と考えられている。IgG4 関連硬化性胆管炎は、高率に自己免疫性膵炎に合併し、高齢の男性に多く発症し、特徴的な病理組織像を呈し、ステロイドが奏効する。

IgG4 関連硬化性胆管炎は、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 を用いて、いくつかの特徴的な所見を組み合わせで診断する。し

かし、原発性硬化性胆管炎や胆管癌と類似の胆管像を呈する例があり、これらの疾患との鑑別が重要である。本ガイドラインでは、正確な診断法と安全で適格な治療法等を消化器病領域の専門的知識・技術・経験などを踏まえて解説した。

消化器病を専門とする医師が本ガイドラインの対象とする主な使用者であるが、IgG4 関連硬化性胆管炎はさまざまな IgG4 関連疾患をしばしば合併するので、一般臨床医向けの広い臨床領域の事項もカバーした。IgG4 関連硬化性胆管炎の特徴を理解するために、疾患概念、病因、疫学や予後に関するバックグラウンドクエスチョンを記載した。

B. 研究方法

本ガイドラインは、日本胆道学会、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究班」、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の合同体制で作成された。

関連する文献のエビデンスの評価を行ったが、エビデンスに乏しい文献がほとんどであり、コンセンサスに基づくガイドラインを作成することにし、専門家の意見をより客観的に反映できる Delphi 法を採用した。コンセンサスガイドライン作成のために、本ガイドラインの作成組織としてクリニカルクエスチョンとステートメントを作成するガイドライン作成委員会（膵胆道専門医 16 名、放射線科医 1 名、病理医 2 名）modified Delphi 法によってステートメントを段階評価する専門家委員会（膵胆道専門医 9 名、病理医 1 名）と評価委員会（膵胆道専門内科医 2 名、膵胆道専門外科医 2 名、消化器内科医 1 名、ガイドライン作成方法の専門家 1 名）の 3 つの委員会を設けた。IgG4 関連疾患の専門家は極めて少ないので、8 名の作成委員は専門家委員も兼ねた。ただし、これらの専門家委員は自らが関与した項目は評価しなかつ

た。

ガイドライン作成委員会は、PICO (population, intervention, control, outcomes)形式を考慮して、診断(14 個)と治療(4 個)に関する 18 個のクリニカルクエスチョンを作成した。

それぞれのクリニカルクエスチョンからキーワードを抽出し、学術論文を収集した。論文検索には原則として、英文論文は MEDLINE、Cochrane Library を用い、日本語論文は医学中央雑誌を用いた。システムティックレビューのエビデンスの評価には、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 のシステムを用いた。エビデンスの質は、A(高い)、B(中等度)、C(低い)、D(とても低い)によって段階評価した。

作成委員がそれぞれの担当のクリニカルクエスチョンのステートメントと解説を作成し、それを全作成委員により修正した。その後、作成委員会において、さらに討議と修正を行った。2017 年 9 月 29 日に開催された第 53 回日本胆道学会学術集会において公聴会を兼ねたシンポジウムにて、広く本領域に係る医師の意見を拝聴し、最終的な修正を行った。

作成委員会によって作成された各クリニカルクエスチョン、ステートメントと解説に対して、専門家委員会が 1~9 点までの 9 段階評価を行った。平均 7 点以上のクリニカルステートメントを有効とした。作成委員は、専門家委員との意見交換後、いくつかのステートメントと解説を修正した。修正されたステートメントと解説は、再び段階評価を受けた。Modified Delphi 法の作業を二度繰り返し、ステートメントと解説の原案を作成した。

推奨度の強さは、エビデンスの質、患者の希望、益と害(危険性)、費用の 4 つの評価項目に従って、高い(推奨度 1)と低い(推奨度 2)に分類した。推奨度は、専門家委員(Delphi 法)の 70%以上の同意をもって決定した。強い推奨の表現として“推奨する”を、弱い推奨の表現

として“提案する”を用いた。

Modified Delphi 法による検討により修正された原案は、評価委員会によって AGREE II を用いて評価された。最終案作成後、日本胆道学会のホームページにおいてパブリックコメントを求めた。このパブリックコメントに基づいて、いくつかの解説が修正された。

C. 研究結果

CQ と推奨の一覧

I. 診断

CQI-1) IgG4 関連硬化性胆管炎はどのように診断するか？

胆管の特徴的な画像所見、血清 IgG4 値の高値、胆管外の IgG4 関連疾患の合併、胆管壁の病理組織学的所見の 4 項目の組み合わせにより診断することを推奨する(推奨度 1、レベル C)。

上記 4 項目により診断が困難な場合には、胆管生検を含む精密検査のできる施設において、悪性疾患を除外後に、ステロイドの治療効果を含めて診断することを提案する(推奨度 2、レベル D)。

CQI-2) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に血清 IgG4 値の測定は推奨されるか？

血清 IgG4 値の測定を行うことを推奨する(推奨度 1、レベル C)。

胆管癌との鑑別診断に血清 IgG4 値の測定を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

原発性硬化性胆管炎との鑑別診断に血清 IgG4 値の測定を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

CQI-3) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に超音波検査 (US、EUS) は推奨されるか？

拾い上げ診断に腹部 US を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

胆管癌との鑑別診断に EUS を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

CQI-4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に CT・MRI 検査は推奨されるか？

胆管拡張や狭窄、胆管全体像の把握に造影 CT、

MRI/MRCP を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

原発性硬化性胆管炎や胆管癌との鑑別診断に造影 CT、MRI/MRCP を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

CQI-5) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に合併疾患の検索は有用か？

最も合併する疾患は自己免疫性膵炎であり約 90% の患者で自己免疫性膵炎が併存している。このほか涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変、肺病変、リンパ節病変、血管病変(大動脈、冠動脈)などとの関連性が一般的に認められており、これらの IgG4 関連疾患の合併疾患の検索を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

CQI-6) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に ERC は推奨されるか？

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、診断には ERCP を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

原発性硬化性胆管炎との鑑別診断に ERC は有用であり行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

CQI-7) IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌との鑑別点は？

血清 IgG4 値、合併疾患、胆管像、造影 CT や管腔内超音波での胆管壁所見、胆道鏡の粘膜所見、胆管生検・擦過細胞診、臨床経過により鑑別診断を行うことを推奨する(推奨度 1、レベル D)。

CQI-8) IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎との鑑別点は？

発症年齢、血清 IgG4 値、合併疾患、胆管像、肝生検像、ステロイドに対する反応性、臨床経過により鑑別診断を行うことを推奨する(推奨度 1、レベル D)。

CQI-9) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に胆管生検は推奨されるか？

診断率は低い IgG4 関連硬化性胆管炎の診

断に胆管生検を行うことを提案する（推奨度 2、レベル D）。

胆管癌との鑑別診断に胆管生検を行うことを提案する（推奨度 2、レベル D）。

CQ1-10) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に乳頭生検は有用か？

IgG4 免疫染色を併用した乳頭生検による病理組織学的検討が補助診断に有用な可能性がある。特に自己免疫性膵炎の膵頭部病変を伴う場合、乳頭生検を行うことを提案する（推奨度 2、レベル D）。

CQ1-11) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に IDUS（管腔内超音波）は推奨されるか？

胆管癌、原発性硬化性胆管炎との鑑別診断に IDUS を行うことを提案する（推奨度 2、レベル D）。

CQ1-12) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に肝生検は推奨されるか？

IgG4 関連硬化性胆管炎の病変が肝生検で採取されることがあるが、特異的な組織像を認めることは希である（推奨度 2、レベル D）。

CQ1-13) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に経口胆道鏡(POCS)は推奨されるか？

胆管癌、原発性硬化性胆管炎との鑑別診断に POCS を行うことを提案する（推奨度 2、レベル D）。

CQ 1-14) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断にステロイドトライアルは推奨されるか？

自己免疫性膵炎、膵外病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎の診断のように診断が困難な症例に対して、自己免疫性膵炎または IgG4 関連硬化性胆管炎に熟知した専門医が胆管癌の除外診断を行った後、ステロイドトライアルを行うことを提案する（推奨度 2、レベル D）。

IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイドトライアルの効果判定は、ステロイドを 0.4-0.6 mg/kg/日 で投与し、その 1-2 週後に胆管像の改善を MRCP/ERCP で確認することを提案する。改善しない場合、悪性腫瘍を疑い外科切除も含んだ

再検討を提案する（推奨度 2、レベル D）。

II 治療

CQ11-1) IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイド治療の適応は？

IgG4 関連硬化性胆管炎は原則として、ステロイド治療の適応である。特に閉塞性黄疸、急性胆管炎および胆道外の IgG4 関連疾患を有する例ではできるだけ早期の治療を推奨する（推奨度 1、レベル D）。

CQ11-2) IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイド治療開始前に胆管ドレナージは推奨されるか？

胆管狭窄による閉塞性黄疸例では、胆道ドレナージを行うことを提案する（推奨度 2、レベル D）。

診断が確定的で胆管狭窄への病理学的アプローチが不要な患者で、感染がない軽度の黄疸例では、胆管ドレナージなしでステロイド治療を開始しても良い（推奨度 2、レベル D）。

CQ11-3) IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイド治療はどのようにするか？

初回寛解導入として、経口プレドニゾロンを 0.6 mg/体重 kg/日（通常 30-40 mg/日）から開始し、2-4 週間継続することを提案する（推奨度 2、レベル D）。

寛解導入後、血液生化学検査、画像検査(US、CT、MRCP など)でステロイドの効果を確認しながら 1-2 週間毎に 5 mg ずつ減量し、ステロイド開始から 2-3 ヶ月を目安に維持療法まで漸減することを提案する（推奨度 2、レベル D）。

推奨される維持量は 5 mg/日であるが、ステロイドの反応性を参考に投与量を 5 mg/日前後の範囲で調整することを提案する（推奨度 2、レベル D）。

3 年間の寛解維持後、ステロイドの減量や中止を検討することは可能であるが、再燃のリスクが高いことを念頭に慎重に行うことを提案する（推奨度 2、レベル C）。

ステロイド開始後から治療中止後も定期的に自覚症状、黄疸などの他覚所見、血液生化学

検査、血清 IgG、IgG4 値、画像検査を行い、全経過を通して再燃、悪性腫瘍の鑑別、ステロイドの副作用に注意することを推奨する（推奨度 1、レベル D）。

CQ11-4) IgG4 関連硬化性胆管炎の再燃例の治療はどうするか？

再燃例では、ステロイドの増量や再投与を推奨する（推奨度 1、レベル D）。

ステロイド抵抗性の難治性の IgG4 関連硬化性胆管炎に免疫抑制剤やリツキシマブが有効なことがあるが、日本では保険適応外である（レベル C）。

D. 考察

本ガイドラインは、2019年1月に”Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis”のタイトルで Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences 26 巻 1 号 9-42 ページに掲載された。国内で広く普及する目的で和訳を行い、日本胆道学会誌「胆道」33 巻 2 号 169-210 ページ（2019）に、”IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン”の題名で、報告(secondary publication)として掲載された。その後、更なる普及のために、日本胆道学会のホームページに公開された。さらに、日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業 Minds の審査を受け、Minds にも掲載された。

E. 結論

IgG4 関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインを作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T,

Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 33 (2); 9-42, 2019

神澤輝実、中沢貴宏、田妻進、全陽、田中篤、大原弘隆、村木崇、乾和郎、井上大、西野隆義、内藤格、糸井隆夫、能登原憲司、菅野敦、窪田賢輔、平野賢二、伊佐山浩通、清水京子、露口利夫、下瀬川徹、千葉勉、岡崎和一、滝川一、木村理、海野倫明、吉田雅博。IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン。胆道 33(2) 169-210, 2019。

2. 学会発表

なし

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