

IgG4 関連硬化性胆管炎 4 例の治療経験

齋藤 敬太・若井 俊文・坂田 純

大橋 拓・白井 良夫・畠山 勝義

新潟大学大学院医歯学総合研究科

消化器・一般外科学分野（第一外科）

塩路 和彦・青柳 豊

新潟大学大学院医歯学総合研究科

消化器内科学分野（第三内科）

味岡 洋一

新潟大学大学院医歯学総合研究科

分子・診断病理学分野（第一病理）

Clinical Experience in the Treatment of 4 Cases with IgG4 - related Sclerosing Cholangitis

Keita SAITO, Toshifumi WAKAI, Jun SAKATA, Taku OHASHI,

Yoshio SHIRAI and Katsuyoshi HATAKEYAMA

Division of Digestive and General Surgery, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

Kazuhiko SHIOJI and Yutaka AOYAGI

Division of Gastroenterology and Hepatology, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

Yoichi AJIOKA

Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

【目的】IgG4 関連硬化性胆管炎は、自己免疫性膵炎を代表とする IgG4 陽性形質細胞の諸臓器への密な浸潤を認める全身性疾患の胆管病変として、近年報告が増えている。今回、我々は IgG4 関連硬化性胆管炎 4 例を経験したので報告する。

【対象・方法】当院で治療された IgG4 関連硬化性胆管炎 4 例を対象とした。内訳は外科的切

Reprint requests to: Keita SAITO
Division of Digestive and General Surgery
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学
分野（第一外科） 齋藤 敬太

除例2例, 内科治療例2例であった。IgG4関連硬化性胆管炎の診断は, 胆道造影検査, 自己免疫性膵炎合併の有無, 血清IgG4測定を基準として行った。外科切除例では, 免疫組織化学にてIgG4陽性形質細胞を同定し組織学的検討により診断した。

【成績】外科切除例は, 2例とも無症状であり肝機能異常が指摘されたことを契機に精査となった。症例1: 81歳, 男性。右肝管に局限した胆道狭窄を呈する腫瘤を認め, 血清CEA値は7.1 ng/mL, 血清CA19-9値は178 U/mLと上昇しており, 肝門部胆管癌の術前診断で胆道再建を伴う肝右葉切除が施行された。症例2: 70歳, 女性。右肝管および下部胆管に局限した胆管狭窄像を認めた。術前の血清IgG4値は130 mg/dLであり, 正常範囲内(135 mg/dL未満)と判定された。広範囲胆管癌の術前診断で胆道再建を伴う肝右葉切除が施行された。外科切除例は, 2例とも自己免疫性膵炎非合併例であり, 病理組織学的検査で悪性所見を認めず, 免疫組織化学にて胆管狭窄部周囲にIgG4陽性形質細胞が多数同定され, IgG4関連硬化性胆管炎と診断された。内科治療例は2例とも自己免疫性膵炎を合併しており, 黄疸を契機に発見された。症例3: 62歳, 男性。右肝管および下部胆管に局限した胆道狭窄像を認めた。血清IgG4値が363 mg/dLと高値であり, IgG4関連硬化性胆管炎を強く疑った。症例4: 70歳, 女性。右肝管および下部胆管に局限した胆道狭窄像を認めた。血清IgG4値が404 mg/dLと高値であり, IgG4関連硬化性胆管炎を強く疑った。2例ともステロイド内服で速やかに胆道狭窄像は改善した。

【結論】外科切除の対象となる胆道狭窄のなかには, IgG4関連硬化性胆管炎による良性胆道狭窄があることを銘記すべきである。IgG4関連硬化性胆管炎疑診例に対して, 短期ステロイド療法で胆道狭窄が改善するか否かを経過観察する方針は, 診断と治療をかねて妥当と考えられる。

キーワード: IgG4関連硬化性胆管炎, 自己免疫性膵炎, 胆管癌, 外科治療, ステロイド療法

緒 言

IgG4関連硬化性胆管炎は, 自己免疫性膵炎を代表とするIgG4陽性形質細胞の諸臓器への密な浸潤を認める全身性疾患の胆管病変として, 近年報告が増えている¹⁾²⁾。多くは自己免疫性膵炎に合併するが, 胆管病変単独例も見られ, 診断に苦慮するときがある¹⁾⁻³⁾。今回, 我々はIgG4関連硬化性胆管炎4例を経験したので報告する。

方 法

当院で治療されたIgG4関連硬化性胆管炎4例を対象とした。内訳は外科的切除例2例, 内科治療例2例であった。IgG4関連硬化性胆管炎の診断は, 胆道造影検査, 自己免疫性膵炎合併の有無, 血清IgG4値測定を基準として行った²⁾。切除例

では, 免疫組織化学にてIgG4陽性形質細胞を同定し組織学的検討により診断した¹⁾。

成 績

症例1は81歳, 男性。症状なく, 肝機能異常を指摘され精査となった。自己免疫性膵炎を合併しておらず, 術前に血清IgG4値は測定されていなかった。CT検査で右肝管に局限した胆道狭窄を呈する腫瘤を認め(図1A), MRCP検査でも右肝管と前・後区域枝との間に全周性の狭窄像を認めた(図1B)。血清CEA値は7.1 ng/mL, 血清CA19-9値は178 U/mLと上昇しており, 肝門部胆管癌の術前診断で右門脈塞栓術後に胆道再建を伴う肝右葉切除を施行した。病理組織学的検査で悪性所見を認めず, 免疫組織化学にて胆管狭窄部周囲にIgG4陽性形質細胞が多数同定され, IgG4

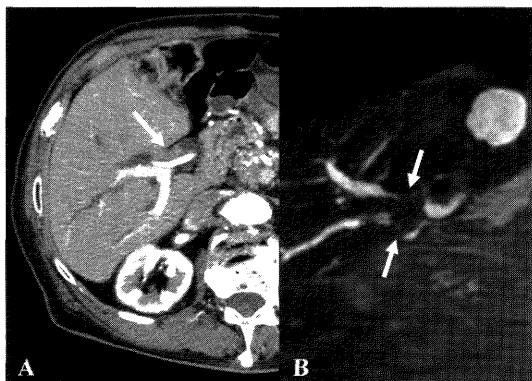


図1 CT検査およびMRCP検査(症例1)

- (A) 造影CT検査. 右肝管に局限した胆道狭窄を呈する腫瘤(矢印)を認めた.
 (B) MRCP検査. 右肝管と前・後区域枝との間に全周性の狭窄像(矢印)を認めた.

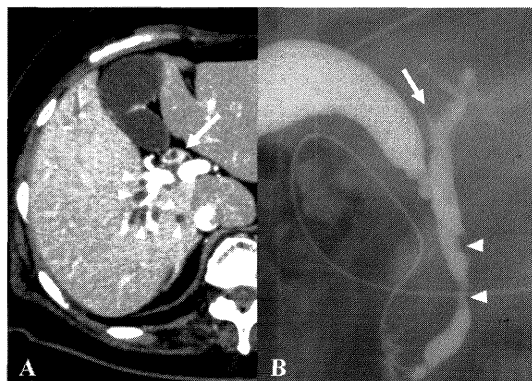


図2 CT検査および直接胆道造影検査(症例2)

- (A) 造影CT検査. 右肝管の壁肥厚(矢印)と前・後区域枝の拡張(矢頭)を認めた.
 (B) 直接胆道造影検査. 右肝管は描出されず(矢印), 下部胆管に狭窄像(矢頭)を認めた.

関連硬化性胆管炎と診断された。

症例2は70歳、女性。症状なく、肝機能異常を指摘され精査となった。自己免疫性膵炎の合併を認めなかった。術前の血清IgG4値は130 mg/dLであった。血清IgG4値は135 mg/dL未満が正常範囲であり⁴⁾、本例は正常範囲内と判定された。CT検査で右肝管の壁肥厚と前・後区域枝の拡張を認めた(図2A)。直接胆道造影検査で右肝管は描出されず、下部胆管にも狭窄像を認めた(図2B)。広範囲胆管癌の術前診断で胆道再建を伴う肝右葉切除が施行された。病理組織学的検査で悪性所見を認めず、免疫組織化学にて胆管狭窄部周囲にIgG4陽性形質細胞が多数同定され、IgG4関連硬化性胆管炎と診断された。

症例3は62歳、男性。心窩部痛、黄疸を契機に精査となった。血清IgG4値は363 mg/dLと高値であった。直接胆道造影検査で右肝管に狭窄像を認めた(図3A)。下部胆管にも狭窄像を認め、胆汁細胞診ではClass Vが検出されたが、胆管上皮からの組織生検では明らかな悪性所見を認めなかった。本症例は、自己免疫性膵炎を合併しており、血清IgG4値が高値であったことから、胆管病変はIgG4関連硬化性胆管炎を強く疑った。経口ブ

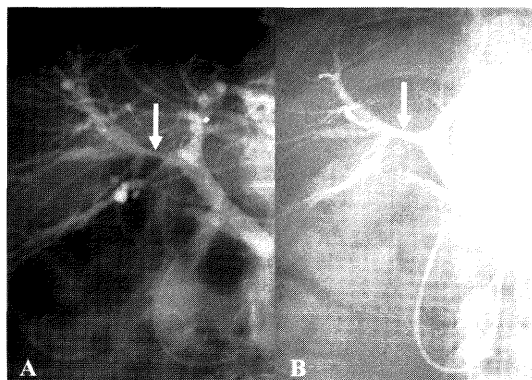


図3 直接胆道造影検査(症例3)

- (A) ステロイド治療前の直接胆道造影検査. 右肝管に狭窄像(矢印)を認めた.
 (B) ステロイド治療開始2か月後の直接胆道造影検査. 右肝管の狭窄像は著明に改善した(矢印).

レドニゾロン 30 mg/日の内服を開始し、速やかに自覚症状は改善した。ステロイド療法開始後の直接胆道造影検査では右肝管の狭窄像は著明に改善した(図3B)。

症例4は70歳、女性。黄疸・皮膚掻痒感で発症

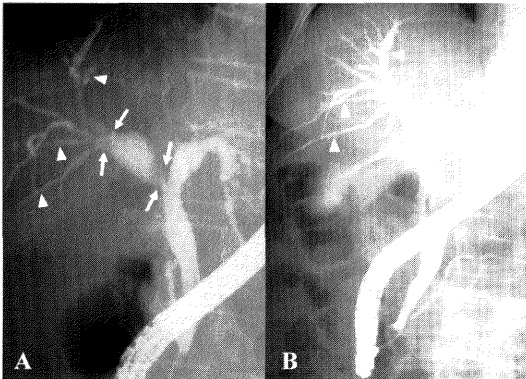


図4 直接胆道造影検査(症例4)

- (A) ステロイド治療前の直接胆道造影検査. 右肝管に狭窄像および囊腫状の拡張像(矢印)を認め, 右肝内胆管枝は枯れ枝状狭窄像(矢頭)を呈していた.
- (B) ステロイド治療開始5か月後の直接胆道造影検査. 右肝管の狭窄像(矢印)および右肝内胆管枝の枯れ枝状狭窄像は著明に改善した(矢頭).

し, 精査にて自己免疫性膵炎と診断された. 血清IgG4値は404 mg/dLと高値であった. 直接胆道造影検査で右肝管に狭窄像および囊腫状の拡張像を認め, 右肝内胆管枝は枯れ枝状狭窄像を呈していた(図4A). 膵内胆管の狭細化も認めた. 胆管上皮からの生検で悪性所見を認めなかったため, 胆管病変はIgG4関連硬化性胆管炎を強く疑った. 経口プレドニゾロン30 mg/日の内服を開始し, 黄疸は速やかに改善した. ステロイド療法開始後の直接胆道造影検査では, 右肝管の狭窄像および右肝内胆管枝の枯れ枝状狭窄像は著明に改善した(図4B).

考 察

IgG4関連硬化性胆管炎は, 原発性硬化性胆管炎や胆管癌との鑑別がしばしば困難であり, 特に自己免疫性膵炎を合併しない例では診断に苦慮することが多い^{1) - 3)}. 自験例でも自己免疫性膵炎を合併していなかった2例が胆管癌と術前診断さ

れており, 現行の進歩した画像診断をもってしても術前画像診断で癌の存在を完全に否定することは困難である. Erdoganら⁵⁾は, 胆管癌と術前診断され根治切除された185例のうち, 15例が術後病理検査で悪性所見を認めず良性胆道狭窄であったことを報告している. さらに, 良性胆道狭窄と術後病理診断された15例中2例がIgG4関連硬化性胆管炎であったと報告している⁵⁾. 以上のことから, 外科切除の対象となる胆道狭窄のなかには, IgG4関連硬化性胆管炎による良性胆道狭窄があることを銘記すべきである.

血清IgG4値の上昇はIgG4関連硬化性胆管炎に対する有用な診断指標の一つであるが, 胆道癌でも血清IgG4値が高値を示すことも報告されている. Nakazawaら⁶⁾は, 胆管癌18例中4例で血清IgG4値が高値を示していたと報告している. Tabataら⁷⁾も, 胆管癌41例中3例で血清IgG4値が高値であったと報告しており, 血清IgG4値のみで良悪性を鑑別することには限界があることを理解しておく必要がある.

IgG4関連硬化性胆管炎はステロイドに反応し著効することが報告されており, 投与量は自己免疫性膵炎に準じて行われている²⁾⁸⁾. 自験例でも, IgG4関連硬化性胆管炎と内科で診断された2例では, ステロイド投与で速やかに自覚症状は消失し, 直接胆道造影検査所見も改善した. このことから, IgG4関連硬化性胆管炎疑診例に対しては, 短期ステロイド療法で胆道狭窄が改善するか否かを経過観察する治療方針は, 診断と治療をかねて妥当と考えられる. 一方, 短期ステロイド療法により胆道狭窄が改善しない場合や癌の存在を完全に否定できない場合には, 外科的切除を考慮すべきである⁹⁾.

結 語

外科切除の対象となる胆道狭窄のなかには, IgG4関連硬化性胆管炎による良性胆道狭窄があることを銘記すべきである. IgG4関連硬化性胆管炎疑診例に対して, 短期ステロイド療法で胆道狭窄が改善するか否かを経過観察する方針は, 診

断と治療をかねて妥当と考えられる。

文 献

- 1) 神澤輝実, 露口利夫, 川崎誠治, 田妻 進, 乾和郎: IgG4関連硬化性胆管炎. 胆道 25: 86-93, 2011.
- 2) 中沢貴宏, 大原弘隆, 城 卓志: IgG4関連硬化性胆管炎の診断と治療. 胆道 24: 569-578, 2010.
- 3) Kamisawa T and Okamoto A: IgG4-related sclerosing disease. World J Gastroenterol 14: 3948-3955, 2008.
- 4) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N and Kiyosawa K: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Eng J Med 344: 732-738, 2001.
- 5) Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJW, Rauws EAJ, Busch ORC, Gouma DJ and van Gulik TM: Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. Br J Surg 95: 727-734, 2008.
- 6) Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H and Joh T: Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. J Gastroenterol 2011 (in press). Doi: 10.1007/s00535-011-0465-z.
- 7) Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Setoguchi K, Tsuruta K, Obayashi T and Sasaki T: Serial changes of elevated serum IgG4 levels in IgG4-related systemic disease. Intern Med 50: 69-75, 2011.
- 8) 金 俊文, 真口宏介, 高橋邦幸, 瀧沼朗生, 小山内学, 栗田 亮, 矢根 圭, 大坪真紀, 階子俊平: 自己免疫関連性胆管炎の治療法. 胆と膵 30: 1307-1309, 2009.
- 9) Corvera CU, Blumgart LH, Darvishian F, Klimstra DS, DeMatteo R, Fong Y, D'Angelica M and Jarnagin WR: Clinical and pathologic features of proximal biliary strictures masquerading as hilar cholangiocarcinoma. J Am Coll Surg 201: 862-869, 2005.

(平成24年1月31日受付)