

<報告 (secondary publication)>

IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン

神澤 輝実¹⁾ 中沢 貴宏²⁾ 田妻 進³⁾ 全 陽⁴⁾ 田中 篤⁵⁾
 大原 弘隆⁶⁾ 村木 崇⁷⁾ 乾 和郎⁸⁾ 井上 大⁹⁾ 西野 隆義¹⁰⁾
 内藤 格¹¹⁾ 糸井 隆夫¹²⁾ 能登原憲司¹³⁾ 菅野 敦¹⁴⁾ 窪田 賢輔¹⁵⁾
 平野 賢二¹⁶⁾ 伊佐山浩通¹⁷⁾ 清水 京子¹⁸⁾ 露口 利夫¹⁹⁾ 下瀬川 徹²⁰⁾
 千葉 勉²¹⁾ 岡崎 和一²²⁾ 滝川 一⁵⁾ 木村 理²³⁾ 海野 倫明²⁴⁾ 吉田 雅博²⁵⁾

要旨：IgG4 関連硬化性胆管炎は、高率に自己免疫性膵炎を合併する胆管炎で、現在は IgG4 関連疾患の胆管病変と考えられている。IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準が 2012 年に策定されたが、原発性硬化性胆管炎や胆管癌との鑑別はしばしば困難である。ほとんどの関連文献のエビデンスレベルは低いため (C 以下)、コンセンサスに基づくガイドラインを作成した。本ガイドラインの作成組織として、ガイドライン作成委員会、modified Delphi 法による専門家委員会と評価委員会の 3 つの委員会を設けた。診断と治療に関する 18 個のクリニカルクエスションと各クリニカルステートメントを作成した。各ステートメントの推奨度は、modified Delphi 法により決定した。本ガイドラインでは、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した。

索引用語：胆管 IgG4 硬化性胆管炎 ステロイド

はじめに

IgG4 関連硬化性胆管炎は、血中 IgG4 値の上昇と、胆管壁における IgG4 陽性形質細胞とリンパ球の密な浸潤と線維化と閉塞性静脈炎を特徴とする胆管炎である¹⁾。IgG4 関連硬化性胆管炎は、しばしば自己免疫性膵炎を合併し、IgG4 関連疾患という名称の全身性疾患の胆管病変と現在考えられている²⁾。

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、画像、血清学的、病理組織学的所見、他の IgG4 関連疾患の併存およびステロイド治療の有効性の組み合わせにより診断する³⁾。肝門部や肝内胆管の IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像は、肝門部胆管癌や原発性硬化性胆管炎の胆管像と類似し

ており、胆管癌の疑いで切除された IgG4 関連硬化性胆管炎もある。原発性硬化性胆管炎は、予後不良の進行性の慢性疾患で、ステロイド治療に反応しない。従って、IgG4 関連硬化性胆管炎は、これら二つの疾患と鑑別する必要がある。しかし、IgG4 関連硬化性胆管炎に関する診療ガイドラインは、今までに作成されていない。本ガイドラインでは、IgG4 関連硬化性胆管炎の正確な診断法、安全で適切な治療法に関して、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

¹⁾ 東京都立駒込病院内科、²⁾ 名古屋第二赤十字病院消化器内科、³⁾ 広島大学総合内科・総合診療科、⁴⁾ 神戸大学病理部・病理診断科、⁵⁾ 帝京大学内科、⁶⁾ 名古屋市立大学大学院地域医療教育学、⁷⁾ 信州大学消化器内科、⁸⁾ 藤田医科大学ばんだね病院消化器内科、⁹⁾ 金沢大学放射線科、¹⁰⁾ 東京女子医科大学八千代医療センター消化器科、¹¹⁾ 名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学、¹²⁾ 東京医科大学消化器内科、¹³⁾ 倉敷中央病院病理診断科、¹⁴⁾ 東北大学大学院消化器病態学、¹⁵⁾ 横浜市立大学附属病院内視鏡センター、¹⁶⁾ 東京高輪病院消化器内科、¹⁷⁾ 順天堂大学医学部消化器内科、¹⁸⁾ 東京女子医科大学消化器内科、¹⁹⁾ 千葉大学病院内視鏡センター、²⁰⁾ みやぎ県南中核病院消化器内科、²¹⁾ 関西電力病院、²²⁾ 関西医科大学内科学第三講座、²³⁾ 山形大学大学院医学専攻外科学第一講座、²⁴⁾ 東北大学大学院消化器外科学、²⁵⁾ 国際医療福祉大学消化器・一般外科

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. ガイドラインの診療対象は成人の患者で, 小児は除外した.

本ガイドラインは現在認められている標準的な診療を記載したものであり, 実際の診療行為を強制するものではない. 患者の適切な診療は, それぞれの施設と患者の状況に応じて行われるべきである.

尚, 本論文は, Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences 2019; 26 (1): 9—42に掲載された Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis の secondary publication である.

方 法

1) エビデンスレベルと Delphi 法に基づくコンセンサスガイドラインの形成

“IgG4-related sclerosing cholangitis” と “autoimmune pancreatitis” をキーワードとした Pub Med 検索 (1991 年～2017 年 3 月) による関連文献数は, それぞれ 234 編と 2340 編であった. それらは, ランダム化比較試験の論文を 1 つ認めたが, 他の文献のエビデンスは評価 C (低い質) 以下であった⁴⁾. そこで, modified Delphi 法⁵⁾⁶⁾を用いたコンセンサスに基づくガイドラインを作成することとなった. この方法は, 専門家委員に段階評価における判断を議論する機会を与えることにより, コンセンサスに基づくガイドラインステートメントを作成するのに有用である.

コンセンサスガイドライン作成のために, 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), 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った.

作成委員会

委員長: 神澤輝実

副委員長: 中沢貴宏

作成委員: 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

Delphi 法による専門家委員会

委員長: 下瀬川 徹

専門家委員: 神澤輝実, 中沢貴宏, 田妻 進, 田中篤, 大原弘隆, 乾 和郎, 川 茂幸, 窪田賢輔, 能登原憲司

評価委員会

委員長: 千葉 勉

評価委員: 岡崎和一, 滝川 一, 海野倫明, 木村理, 吉田雅博

2) クリニカルクエスチョン (Clinical Question: CQ) の作成

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 CQs) と治療 (4 CQs) に関する 18 のクリニカルクエスチョンを作成した.

3) 文献検索とエビデンスの評価

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. 論文検索は, 1995 年から 2017 年 3 月の検索期間において, PubMed (MEDLINE), Cochrane Library と医学中央雑誌のデータベースを用いて行った. 更に, この方法で抽出された論文の引用文献リストを調べ, 関連があると判断した論文も抽出した. 総説論文や単行本の章は, より詳細な内容や引用文献などを提供する場合に引用した. 各クリニカルクエスチョンにおける文献検索式と結果も記載した.

システマ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⁴⁾. 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.

4) 原案の作成過程

ガイドライン作成委員がそれぞれの担当のクリニカルクエスチョンに対するステートメントと解説を作成し, 評価と見直しを行った. 修正された原案は, ガイドライン委員会の全体会議で再び評価し修正された. その原案は, 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の公聴会を兼ねたシンポジウムで議論された.

5) Delphi 法に基づくコンセンサスの形成と推奨度の段階評価

各クリニカルクエスチョンにおけるステートメントと解説に対して、modified Delphi 法を用いて段階評価を行った。評価は1～9点までの9段階で、1が最もふさわしくなく、9が最も適切である。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、最終のステートメントと解説を作成した。

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（強い）（推奨度1）と低い（弱い）（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”を用いた。弱い推奨の表現として、“提案する”を用いた。

6) 評価委員会による評価とパブリックコメント

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 II⁷⁾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。

バックグラウンドクエスチョン

1) IgG4 関連硬化性胆管炎とは？

- 自己免疫の関与が発症機序として推測されており、ステロイドに良好に反応する硬化性胆管炎である。自己免疫性膵炎をはじめ全身に様々なIgG4関連疾患を合併する例が多い。

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎は、ステロイドに良好に反応する予後良好な硬化性胆管炎である。様々な胆管像を呈するため原発性硬化性胆管炎、胆管癌、膵臓癌、2次性の硬化性胆管炎との鑑別が難しい。またIgG4 関連硬化性胆管炎は自己免疫性膵炎をはじめ全身に様々なIgG4 関連疾患を合併するため、IgG4 関連疾患の部分症として捉えられている⁸⁾。病因としては各種抗体の出現やステロイドに良好に反応することより、自己免疫の関与が推測されている⁹⁾。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年³⁾を用いて診断する。標準的治療法はステロイド治療で、自

己免疫性膵炎の治療に準じて行われている。

1970年代より国内外において慢性膵炎を合併した硬化性胆管炎の症例が報告されていた。当時は、膵病変に関しては慢性膵炎と、胆管病変は原発性硬化性胆管炎と診断されていた。1975年にWaldramらが慢性膵炎、糖尿病、シェーグレン症候群を合併した硬化性胆管炎の2例を報告し¹⁰⁾、その後1979年にSjögrenがステロイドが有効な原発性硬化性胆管炎症例を報告している¹¹⁾。

日本ではKawaguchiらが、1991年に手術標本を検討して lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis as a variant of primary sclerosing cholangitis として報告している¹²⁾。1996年頃より原発性硬化性胆管炎の診断基準を満たす症例の中に予後良好な一群が存在し、典型的な原発性硬化性胆管炎と区別するために「atypical primary sclerosing cholangitis」として報告されてきた¹³⁾。これらは原発性硬化性胆管炎と比較すると高齢発症であること、黄疸で発症するがステロイドや胆道ドレナージで軽快すること、潰瘍性大腸炎を合併せずに高率に特徴的な慢性膵炎を合併することが報告されてきた。その後自己免疫性膵炎の概念が確立してからは「自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎 (sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis)」として報告された¹⁴⁾。IgG4 関連疾患の概念が確立したことや自己免疫性膵炎を合併しない硬化性胆管炎が存在することが明らかになったことにより、IgG4 関連硬化性胆管炎と呼称されるようになった。英語表記としてはIgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) と呼称されるようになった¹⁵⁾。Mayo clinicではIgG4-associated sclerosing cholangitis (IAC) と命名したが¹⁶⁾、2011年10月にボストンで開催されたIgG4 関連疾患の第一回国際シンポジウムにおいて、個々のIgG4 関連疾患の命名法と病理学的特徴に関してコンセンサスが得られ、IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) が正式名称となった¹⁷⁾。

2) IgG4 関連硬化性胆管炎はどのように分類するか？

- 胆管像による分類、自己免疫性膵炎の合併の有無による分類が用いられている。

下部胆管狭窄の扱いについては一定のコンセンサスが得られていない。

解説

鑑別すべき対象疾患を念頭において作成された胆管

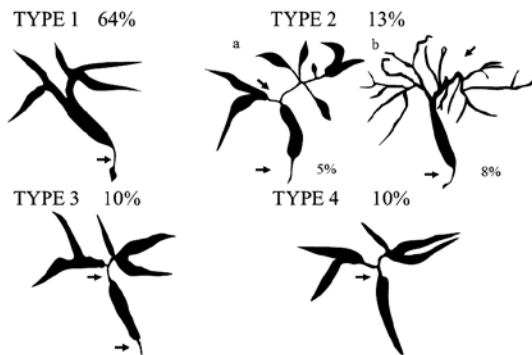


図1 IgG4関連硬化性胆管炎の胆管像分類。(文献18)より引用)

像による分類が用いられている(図1)¹⁸⁾。Type 1は下部胆管(膵内胆管)に狭窄を呈し、下部胆管癌と膵臓癌との鑑別が重要である¹⁾。Type 2は肝内外の胆管に多発狭窄を呈し、原発性硬化性胆管炎との鑑別が重要である。Type 2はさらに狭窄より末梢の肝内胆管が単純拡張するtype 2aと単純拡張しないtype 2bに分類され、後者は原発性硬化性胆管炎の剪定状所見(pruned-tree appearance)との鑑別が難しい。Type 3は下部胆管と肝門部胆管に狭窄を、type 4は肝門部胆管に狭窄を呈し、胆管癌との鑑別が必要である。各々のタイプの頻度は2015年の厚生労働省研究班の全国調査ではtype 1が64%、type 2aが5%、type 2bが8%、type 3が10%、type 4が10%であった¹⁹⁾。Type 2はERC像の詳細な読影により原発性硬化性胆管炎と鑑別はある程度可能であるが、びまん性に浸潤する胆管癌との鑑別は難しい。Type 3, 4のように限局性に狭窄をきたす病変は胆管生検や管腔内超音波検査(intraductal ultrasonography: IDUS)などにより胆管癌を慎重に除外する必要がある²⁰⁾。また、肝内胆管に狭窄をきたす例では、胆管壁から連続して外方に腫瘤を形成するIgG4関連肝偽腫瘍を合併する場合があります¹⁵⁾。

IgG4関連硬化性胆管炎は自己免疫性膵炎の合併の有無でも分類される。IgG4関連硬化性胆管炎は自己免疫性膵炎を高率に合併するが、IgG4関連硬化性胆管炎単独で発症する場合があります isolated IgG4-related sclerosing cholangitis として報告されている²¹⁾。厚生労働省IgG4関連疾患の研究班において全国の主要な9施設の集計によると、IgG4関連硬化性胆管炎344例中自己免疫性膵炎を合併しない症例はわずか15例(4.4%)で

あった²²⁾。胆管像のtype別に分析すると、自己免疫性膵炎を合併しなかったIgG4関連硬化性胆管炎症例はtype 1においては246例中2例(0.81%)、type 2においては56例中5例(8.9%)、type 3においては24例中1例(4.2%)、type 4においては18例中7例(38.9%)であった。全国調査においても isolated IgG4-related sclerosing cholangitis はtype 1が3例、type 2が3例、type 3が4例、type 4が22例、その他が11例でtype 4が最も多いことが明らかになった²³⁾。Type 4の isolated IgG4-related sclerosing cholangitis は肝門部胆管癌との鑑別が難しい。Type 1の isolated IgG4-related sclerosing cholangitis はまれであるが、5例をまとめた症例報告がある²⁴⁾。5例中3例が下部胆管癌と診断され外科的に切除されたが、残りの2例は血清IgG4の高値と胆管壁が広範囲に肥厚している所見より isolated IgG4-related sclerosing cholangitis と正しく診断でき、外科的切除を免れた。

Type 1のように下部胆管のみに狭窄をきたす症例をIgG4関連硬化性胆管炎に含めるべきかどうか意見がわかれている。

IgG4関連硬化性胆管炎に含めるべきでないという立場からは、

- 1) 膵頭部に病変を認める自己免疫性膵炎には高率に下部胆管狭窄を認めるが、体尾部に限局する自己免疫性膵炎には下部胆管に狭窄を認める頻度が少ないため下部胆管狭窄は自己免疫性膵炎の圧排による²⁵⁾。
- 2) IgG4関連硬化性胆管炎の疫学調査を行うにあたってtype 1のIgG4関連硬化性胆管炎を認めるとIgG4関連硬化性胆管炎の頻度が高率になって、IgG4関連硬化性胆管炎の罹患率が正確に把握できない。
- 3) 自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準においては自己免疫性膵炎の診断に役立つ膵以外の所見としては、膵外の狭窄をきたしたIgG4関連硬化性胆管炎のみが記載されている²⁶⁾。

下部胆管狭窄をIgG4関連硬化性胆管炎に含めるべきであるという立場からは

- 1) 手術標本において狭窄している下部胆管の壁の病理像を検討するとリンパ球、形質細胞の著しい浸潤、花筵状の線維化、閉塞性静脈炎などIgG4関連硬化性胆管炎に特徴的な所見を認める¹⁵⁾。
- 2) 壁肥厚は下部胆管の狭窄の部位に限局することなく上部胆管までを連続的に認める²⁰⁾。

- 3) 脾病変は認めず下部胆管のみに病変を認める type 1 の isolated IgG4-related sclerosing cholangitis が報告されている²⁴⁾。

などの意見がある。

脾内に限局した胆管狭窄を IDUS で詳細に検討すると、狭窄の原因は胆管壁肥厚のみでなく、周囲の脾の炎症による締め付け像と思われる圧排所見を呈する場合もあり、炎症の主座をどちらか一方に決めることは難しい場合もある。IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の解説には、ワーキンググループでの議論をもとに「自己免疫性脾炎を合併する症例の多くは下部胆管の狭窄 (stricture of lower common bile duct) を伴うが、胆管壁の肥厚と、脾の炎症と浮腫による影響の両方を加味して評価する必要がある。」と記載されている³⁾。

- 3) 硬化性胆管炎における IgG4 関連硬化性胆管炎の位置づけは？

●硬化性胆管炎は疾患概念や臨床像から原発性硬化性胆管炎、IgG4 関連硬化性胆管炎、二次性硬化性胆管炎に分類される。原発性硬化性胆管炎は原因不明の肝内・肝外胆管の線維性狭窄による進行性の慢性肝内胆汁うっ滞でステロイドや免疫抑制剤に不応性であるのに対して、IgG4 関連硬化性胆管炎はステロイド反応性の可逆性病変が特徴であり、基礎疾患治療が主体となる二次性硬化性胆管炎とも位置づけが異なる。

解説

硬化性胆管炎は、疾患概念や臨床像から原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC)、IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis : IgG4-SC)、二次性硬化性胆管炎 (secondary sclerosing cholangitis : SSC) に分類される。原発性硬化性胆管炎は原因不明の肝内・肝外胆管に線維性狭窄を生じる進行性慢性炎症疾患であり、IgG4 関連硬化性胆管炎や他疾患に伴う二次性硬化性胆管炎を除外する必要がある^{27)~29)}。

IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎は類似した胆管像を呈するが、両者の疾患概念と病態は明らかに異なり、治療法や予後も異なるため、両者を正しく鑑別することが重要である。IgG4 関連硬化性胆管炎は 60 歳以上の高齢者に多く血清 IgG4 値が高値を示すことが多いのに対し、原発性硬化性胆管炎は若年者と高齢者の 2 峰性を示し IgG4 の上昇は約 10% に過ぎない²²⁾²³⁾³⁰⁾。また、原発性硬化性胆管炎には潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の合併を認めることが多く、そ

の合併率は欧米では 60-80%、日本では 34% であるが、IgG4 関連硬化性胆管炎では自己免疫性脾炎、硬化性唾腺炎や後腹膜線維症などを合併するが炎症性腸疾患の合併は稀である²³⁾³¹⁾³²⁾。原発性硬化性胆管炎の病理組織学所見として胆管上皮周囲の同心円状の線維化と胆管内腔の狭窄 (fibrous obliterative cholangitis) が特徴的とされるが、IgG4 関連硬化性胆管炎では門脈域に IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める³³⁾。治療では IgG4 関連硬化性胆管炎がステロイドに対する反応性が良好なのに対し、原発性硬化性胆管炎はステロイドや免疫抑制剤に不応性であり高いエビデンスを有する薬剤は乏しく現時点で肝移植のみが唯一の治療法とされている^{34)~36)}。

二次性硬化性胆管炎には、感染症、胆管悪性腫瘍に伴う胆管硬化性変化、胆道の手術や外傷、総胆管結石に伴う慢性炎症、先天性胆道異常、腐食性硬化性胆管炎、胆管の虚血性狭窄、動注化学療法による胆管障害や狭窄に伴うものが含まれる²⁷⁾³¹⁾。二次性硬化性胆管炎に対しては基礎疾患の治療が主体となる³⁷⁾³⁸⁾。

- 4) IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な病理組織学的所見はあるか？

●肝内外の大型胆管において、貫壁性に高度のリンパ球と形質細胞の浸潤および線維化がみられ、その結果胆管壁は肥厚する。特に花筵状線維化と閉塞性静脈炎は、診断上重要な組織所見である。

●IgG4 陽性細胞の増加は特徴的ではあるが特異的ではない。そのため、組織像を考慮して診断を下す必要がある。

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎は主に肝内外の大型胆管に発生し、貫壁性にみられる高度のリンパ球と形質細胞の浸潤と線維化により、胆管壁の肥厚をきたす (図 2)^{15)21)39)~41)}。炎症のフォーカスが上皮である原発性硬化性胆管炎とは異なり、上皮には細胞障害や炎症細胞浸潤はみられない。他臓器の IgG4 関連疾患と同様、好酸球浸潤、花筵状線維化 (図 3) および閉塞性静脈炎 (図 4) を認めることが多く、特に後二者は診断上重要な所見と考えられている。花筵状線維化は不規則な渦巻状を呈するコラーゲンの配列で³⁹⁾、内部に炎症細胞浸潤を伴うことが多い。閉塞性静脈炎は炎症細胞浸潤と線維化よりなる炎症が静脈内腔に及び、これを狭窄あるいは閉塞するものである³⁹⁾。IgG4 関連硬化性胆管炎の炎症は胆管壁のみならず、肝外胆管周囲の脂肪組織、末梢神経、肝門脈域に波及する¹⁵⁾⁴²⁾。自己免疫性脾

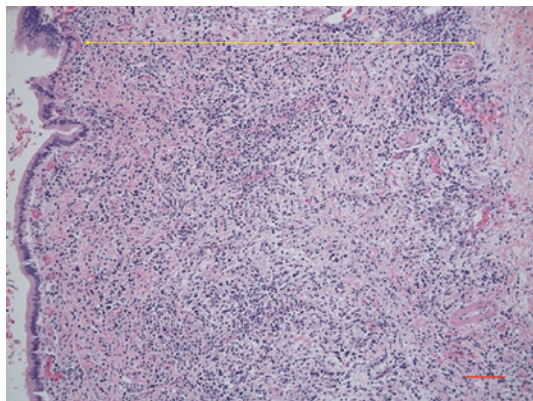


図2 組織学的所見. IgG4-SCの胆管における貫壁性炎症細胞浸潤と線維化 (矢印). (スケール: 100 μ m)

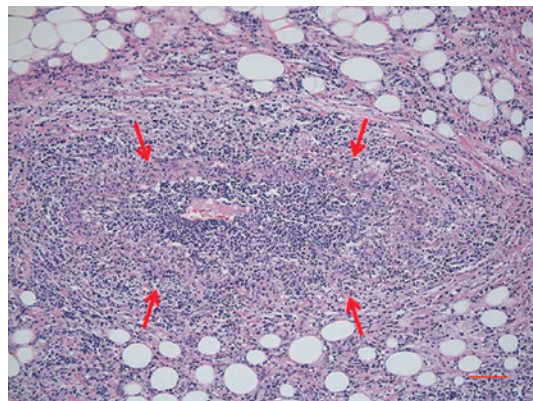


図4 組織学的所見. IgG4-SCの胆管における閉塞性静脈炎 (矢印). (スケール: 100 μ m)

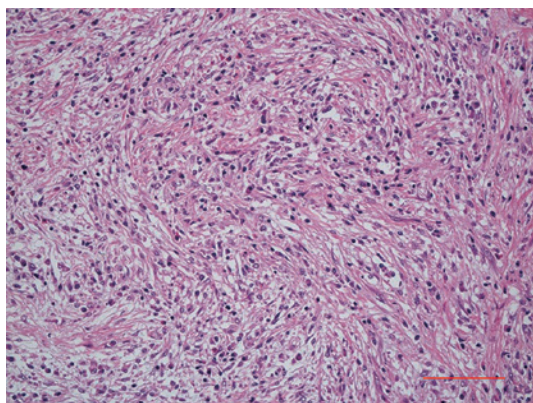


図3 組織学的所見. IgG4-SCの胆管における花筵状線維化. (スケール: 100 μ m)

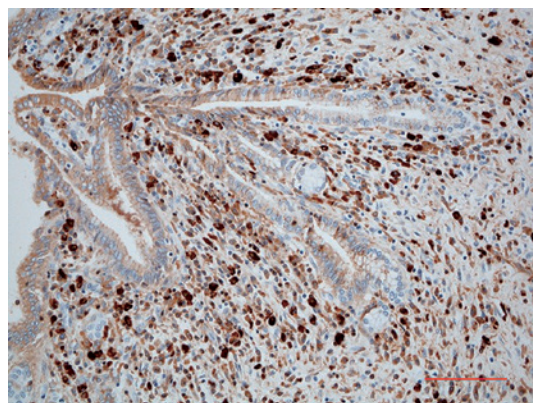


図5 免疫染色所見. IgG4-SCの胆管における多数のIgG4陽性細胞の浸潤. (スケール: 100 μ m)

炎を合併する症例としない症例で, IgG4関連硬化性胆管炎の組織像に違いはない²¹⁾⁴²⁾. 多数のIgG4陽性細胞の浸潤(図5)はIgG4関連硬化性胆管炎の特徴であるが, 特異的な所見ではない. 原発性硬化性胆管炎においても, 特に多数の炎症細胞浸潤を伴う大型胆管病変部において, 多数のIgG4陽性細胞を認めることがある^{43)~45)}. 原発性硬化性胆管炎患者122例の移植時摘出肝の検討では, 15.6%の症例でIgG4陽性細胞>50/高倍率視野 (high power field: HPF) であったと報告されている⁴⁵⁾. しかしながら, 原発性硬化性胆管炎ではIgG4関連硬化性胆管炎の場合と異なり, 末梢門脈域にIgG4陽性細胞は少ない. 胆管癌においても多数のIgG4陽性細胞が出現することがあり⁴⁶⁾⁴⁷⁾, 切除検体54

例のうち9%にIgG4陽性細胞>50/HPFを認めたと報告されている⁴⁶⁾. これらの事実から, IgG4関連硬化性胆管炎の診断はIgG4免疫染色のみで下すことは困難で, 組織像を十分に評価しなければならない.

IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準2012³⁾では, 1) 高度なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化, 2) IgG4陽性細胞>10/HPF, 3) 花筵状線維化, 4) 閉塞性静脈炎の4項目のうち3項目以上を満たせば, IgG4関連硬化性胆管炎の組織学的確診となる. IgG4陽性細胞>10/HPFというカットオフ値は, 生検診断を可能とするために設定された基準である. 一方, IgG4関連疾患の病理診断に関するコンセンサス⁴⁸⁾では, IgG4陽性細胞が切除材料で>50/HPF, 生検材料で>10/HPFか

表 1 IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床像の比較

	年	症例数	男性 (%)	診断時年齢 (年) *1	診断時症状	自己免疫性 膵炎合併率	文献番号
米国	2008	53	85	62	黄疸 (77%)	92%	16
英国	2014	68	74	61	黄疸 (74%)	88%	58
日本	2017	527	83	66	黄疸 (35%)	87%	19

*1 平均 (米国), 中央値 (英国, 日本)

つ IgG4/IgG 陽性細胞比 >40% を満たし, 1) 高度なりンパ球と形質細胞の浸潤, 2) 花筈状線維化, 3) 閉塞性静脈炎の 3 項目のうち 2 項目以上を満たすと, histologically highly suggestive of IgG4-SC とみなされる. しかしながら, IgG4/IgG 陽性細胞比 >40% を満たさない IgG4 関連硬化性胆管炎症例も報告されている²¹⁾.

5) IgG4 関連硬化性胆管炎と肝炎症性偽腫瘍との関連は?

- IgG4 関連硬化性胆管炎では, 特に肝門部胆管周囲で局所的な炎症の増強により腫瘤形成を示すことがあり, 肝炎症性偽腫瘍と呼ばれる. しかし胆管周囲の結合組織内の炎症により腫瘤が形成され, 肝実質にまで炎症が波及することは稀である.

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎では限局的に炎症が増強して, 肝門部胆管癌と類似した画像所見を呈することがあり, 肝炎症性偽腫瘍と呼ばれている¹⁵⁾⁴⁹⁾. 一方, 肝炎症性偽腫瘍は heterogeneous な概念で, そのすべてが IgG4 関連疾患ではない. 炎症性偽腫瘍は組織学的に lymphoplasmacytic type と fibroinflammatory type に分類され, 前者が IgG4 関連硬化性胆管炎に合併した偽腫瘍に相当する⁵⁰⁾. Lymphoplasmacytic type は肝門部に好発し, fibroinflammatory type は肝実質内に発生することが多い. 外科的切除例の検討では lymphoplasmacytic type の比率は 37% だったが, 実際の比率は分かっていない⁵⁰⁾.

6) IgG4 関連硬化性胆管炎の病因は?

- 病因は不明であるが, 自己免疫が発症の機序として推測されている.

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎の病因に関する報告は少ないが, IgG4 関連疾患全般に関しては, これまでにいくつかの仮説が提唱されている. その中で最も支持されているのは自己免疫説である. この仮説を支持する所見として, 抗核抗体が出現すること, 疾病発症と関連

した HLA genotype が存在すること, ステロイドに良好な反応を示すことが挙げられる⁹⁾⁵¹⁾. また, 患者血清から採取した IgG をマウスに投与すると組織障害を起こすことが示され, 患者血清には組織反応性を示す免疫グロブリンが存在することも示されている⁵²⁾. *H.pylori* 感染が molecular mimicry を介して自己免疫反応を惹起する可能性が指摘されたが, その後の報告では否定的な結果が出ている⁵³⁾⁵⁴⁾. 他の仮説として, アレルギー, 腫瘍随伴症候群, 免疫複合体沈着などが挙げられる⁵⁵⁾⁵⁶⁾.

7) IgG4 関連硬化性胆管炎の疫学は?

- 自己免疫性膵炎の調査結果から, 日本における IgG4 関連硬化性胆管炎患者総数は概ね 2,500 人強と推定される.

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎についての疫学研究は, 検索した範囲では存在しない. 同じく IgG4 関連疾患である自己免疫性膵炎では, 2011 年の全国調査を基に人口 10 万人あたりの有病率と罹患率はそれぞれ 4.6 人, 1.4 人と推定されている⁵⁷⁾. 同調査では硬化性胆管炎の合併頻度を 39% と報告していることから, この数字を外挿すると自己免疫性膵炎を合併した IgG4 関連硬化性胆管炎の有病率と罹患率は 10 万人あたり 1.8 人, 0.5 人となる. 以下に述べるように自己免疫性膵炎を合併していない症例が 10% 程度存在すること¹⁹⁾を踏まえると, 日本における IgG4 関連硬化性胆管炎患者総数は概ね 2,500 人強と計算される.

IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床像についてアメリカ, イギリス, 日本からのケースシリーズが報告されている (表 1)¹⁶⁾¹⁹⁾⁵⁸⁾. IgG4 関連硬化性胆管炎は男性優位の疾患であり, どの報告でも男性が全体の 80% 程度を占めている. 好発年齢についても一致しており, 60 歳代が年齢の中央値ないし平均となっている. 日本の報告では診断時の年齢は 23.0 歳~88.5 歳に分布しており, 原発性硬化性胆管炎と異なり²³⁾小児発症はみられな

表 2 IgG4 関連硬化性胆管炎の治療と予後の比較

	年	症例数	平均観察 期間 (月)	ステロイド 治療	肝硬変	全死亡数	肝移植数	肝胆道疾患 による死亡数	文献
米国	2008	53	29.5	30 (57%)	4 (7.5%)	7 (13%)	0	1 (1.9%)	16
英国	2014	68	32.5	98 (85%)	6 (5.2%)	11 (9.6%)	1	3 (2.6%)	58
日本	2017	527	49.2	458 (88%)	N/A*	26 (5%)	0	4 (0.8%)	19

* N/A, Not available

かった¹⁹⁾。初発症状としては、アメリカとイギリスの報告では黄疸が最も多く、全体の70%以上を占めていた。日本の報告でも黄疸が最も多いが、黄疸で発症した症例は全体の35%に過ぎず、無症状のまま診断された症例が28%と多いのが特徴的である¹⁹⁾。自己免疫性膵炎はどの報告でもおよそ90%程度の症例に合併していた。

8) IgG4 関連硬化性胆管炎の予後は良好か？

●ステロイド治療を行うことによって大多数の症例で改善が認められ、予後良好であると推測されるが、長期予後に関しては不明であり今後の検討が必要である。

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎の予後はアメリカ¹⁶⁾、イギリス⁵⁸⁾、日本¹⁹⁾の後ろ向きコホート研究によって検討されている。それぞれの症例数、平均観察期間、ステロイド治療の有無、予後について表2にまとめた。

肝硬変への進展、肝・胆道関連死亡についてみると、肝硬変への進展はアメリカとイギリスの報告では5.2～7.5%であったが、肝・胆道関連死亡については、アメリカの報告では1例のみ(肝不全)、イギリスの報告でも2例(肝不全、胆管癌)および肝移植1例のみであり、日本の報告ではさらに低率(0.8%)の4例(胆管癌2例、肝不全2例)とされている¹⁹⁾⁽⁵⁸⁾。以上より、IgG4 関連硬化性胆管炎では原発性硬化性胆管炎と異なり、ステロイド治療を行うことによって大多数の症例では肝・胆道関連死や肝移植を回避でき、予後良好と考えられる。しかし現段階では十分な長期経過は確認されておらず、日本の報告も必ずしも全症例を網羅しているとは言えないため、長期予後に関しては不明であり今後の課題である。

全死亡については、イギリスの報告では年齢・性調整死亡率比が2.07 (CI=1.07-3.55, P=0.02)であり、同年代の一般人口に比較して死亡率が有意に上昇していたと報告している。しかし癌関連死亡率は上昇して

おらず (1.95, CI=0.6-4.51, P=0.17)、原因も含め全死亡が真に上昇しているか否かについては今後の検討が必要である。

9) IgG4 関連硬化性胆管炎は胆管癌を合併するか？

●経過観察中の胆道癌合併はまれであり、胆道癌のリスクファクターとはいえない。

解説

胆道癌の32～43%にIgG4陽性形質細胞の発現(IgG4陽性細胞>10/HPF)が認められることから、胆道癌に伴うIgG4陽性反応なのかIgG4関連硬化性胆管炎を背景として出現した胆道癌であるかを病理学的に鑑別することは難しい⁵⁹⁾。胆管癌を合併した症例はこれまでに3例報告されているが^{60)～62)}、うち2例はIgG4関連硬化性胆管炎診断時の胆管癌合併例であり、経過観察中に合併した例は1件のみである⁶²⁾。Hiranoらは、自己免疫性膵炎を中心としたIgG4関連疾患113例中14例に悪性腫瘍を認めたが、胆管癌は1例(自己免疫性膵炎診断後1.7年)のみであったと報告している⁶³⁾。Shiokawaらも自己免疫性膵炎108例の経過観察中に15例の悪性腫瘍を認めたが胆管癌は1例(自己免疫性膵炎診断後5.6年)のみであったと報告している⁵⁵⁾。2015年の全国調査ではIgG4関連硬化性胆管炎527例に合併した胆管癌は4例(0.8%)に過ぎず、4例中2例はIgG4関連硬化性胆管炎と同時に胆管癌の診断がなされ、2例がそれぞれ4カ月後と4年後に診断されている¹⁹⁾。以上より、IgG4関連硬化性胆管炎を背景として胆道癌が出現することは希と考えられる。しかし、本疾患概念が一般に認識されて間もないことからIgG4関連硬化性胆管炎における胆道癌のリスク評価にはより長期間のコホート研究が必要と考えられる。

IgG4 関連硬化性胆管炎の診断と治療のアルゴリズム (図6～9)

壁肥厚を伴うびまん性または限局性の胆管狭窄を呈する場合、血清IgG4値の高値を認めた場合にIgG4関連硬化性胆管炎を疑う(図6)。IgG4関連硬化性胆管

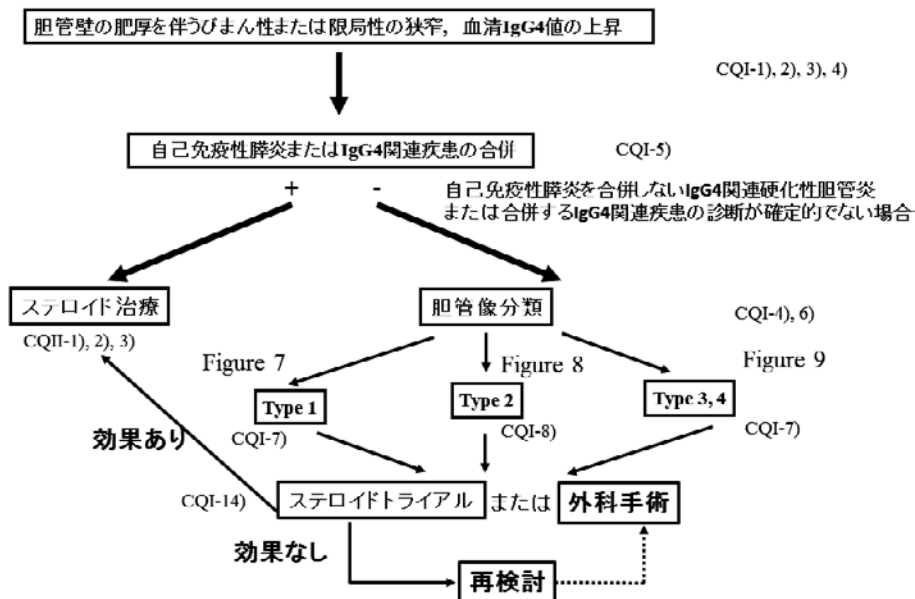


図6 IgG4 関連硬化性胆管炎の診断と治療のアルゴリズム

炎はIgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2012 年により診断する。自己免疫性膵炎や他の IgG4 関連疾患を合併した場合診断は比較的容易であるが、IgG4 関連疾患を合併しない場合や IgG4 関連疾患自体の診断が確定的でない場合に、IgG4 関連硬化性胆管炎の診断は難しい。診断が難しいのは、胆管生検により診断に有用な特徴的な組織を得ることが難しいからである。IgG4 関連疾患を合併しない場合は胆管像の Type 分類を行い、各々の Type のアルゴリズムに従って鑑別診断を進めていく（図 7～9）。IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像は、原発性硬化性胆管炎や胆管癌の胆管像と類似している。Type 1 IgG4 関連硬化性胆管炎は、下部胆管（膵内胆管）に狭窄を認め膵癌や胆管癌との鑑別が重要である。Type 2 IgG4 関連硬化性胆管炎は、肝内外にびまん性の狭窄を認めるため原発性硬化性胆管炎との鑑別が重要である。Type 3 IgG4 関連硬化性胆管炎は肝門部と下部胆管に狭窄を認め、Type 4 IgG4 関連硬化性胆管炎は肝門部のみに狭窄を認め胆管癌との鑑別が重要である。

Type 1 IgG4 関連硬化性胆管炎は、膵癌や胆管癌との鑑別が重要である。膵頭部に腫瘤を認めた場合はまず超音波下穿刺吸引法（endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration：EUS-FNA）などで膵癌を除外することが重要である。次に経乳頭的胆管生検

により胆管癌を除外する必要がある。IDUS や十二指腸乳頭生検により IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な所見が得られた場合はステロイドトライアルを行う。これらの検査によっても IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な所見が得ることが出来なかった場合やステロイドの効果が乏しいときは再度評価しなおす必要がある。悪性細胞が検出された場合、悪性疾患が除外できない場合に外科的な切除の適応となる（図 7）。

Type 2 IgG4 関連硬化性胆管炎は、IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な胆管像が得られた場合はステロイドトライアルを行う。胆管像は典型的ではないが、IDUS、経口胆道鏡（peroral cholangioscopy：POCS）、胆管生検、十二指腸乳頭生検などにより IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な所見が得られた場合もステロイドトライアルを行う。これらの検査によっても IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な所見が得られなかった場合、ステロイドの効果が乏しい場合は、他の硬化性胆管炎や胆管癌の可能性も考慮し鑑別診断を進めていく（図 8）。

Type 3, 4 IgG4 関連硬化性胆管炎の診断においては経乳頭的な胆管生検により胆管癌を除外することが重要である。悪性細胞を認めず、IDUS、経口胆道鏡、十二指腸乳頭生検などにより IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な所見が得られた場合はステロイドトライアルを行う。これらの検査によっても IgG4 関連硬化性

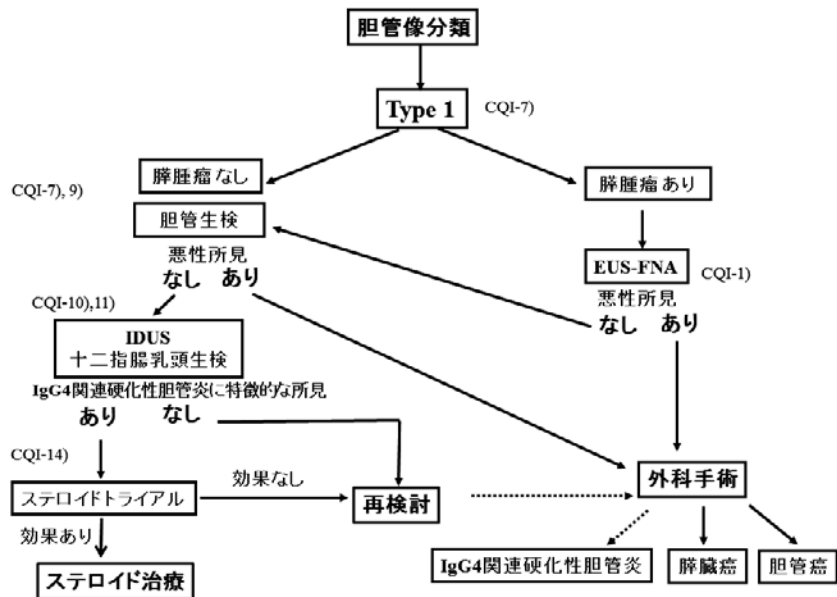


図 7 Type 1 IgG4 関連硬化性胆管炎の診断と治療のアルゴリズム

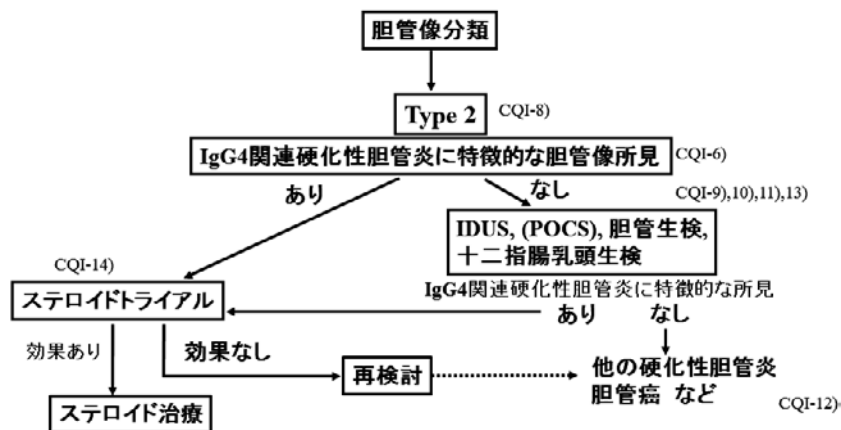


図 8 Type 2 IgG4 関連硬化性胆管炎の診断と治療のアルゴリズム

胆管炎に特徴的な所見が得られなかった場合、ステロイドの効果が乏しいときは再度評価しなおす必要がある。悪性細胞が検出された場合、悪性疾患が除外できない場合に外科的な切除の適応となる（図 9）。

IgG4 関連硬化性胆管炎を示唆する画像所見のまとめ（図 10）

画像診断は、1) 上皮の変化に乏しく上皮下に炎症の主体がある、2) 胆管壁の肥厚は胆管像で狭窄を認めない胆管にも広範囲に認める、3) これらの所見はステロ

イドの投与により劇的に改善する、という IgG4 関連硬化性胆管炎の特徴的な病理組織像を反映している。

具体的には狭窄の性状と分布、壁肥厚の性状の二つの観点から精査を行う。

狭窄の分布と特徴：限局性の狭窄を認めた場合は ERC 下に組織診、細胞診を施行し悪性腫瘍を除外する。びまん性の狭窄を認めた場合は胆管像の評価を行う。IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像の特徴は、1) 比較的長い狭窄、2) 下部胆管の狭窄、3) 原発性硬化性

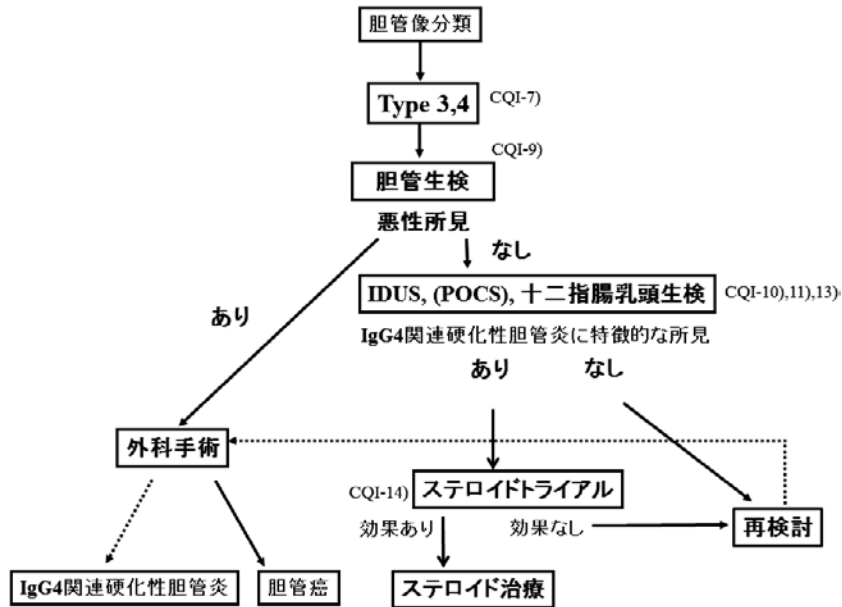


図9 Type 3, 4 IgG4 関連硬化性胆管炎の診断と治療のアルゴリズム

1. 画像診断は特徴的な病理所見を反映している。
 - 1) 上皮は保たれ上皮下に炎症を認める。
 - 2) 壁肥厚はびまん性に胆管の狭窄を認めない部位まで広がっている。
2. ステロイド治療に良好に反応する。

2つの観点から診断する。

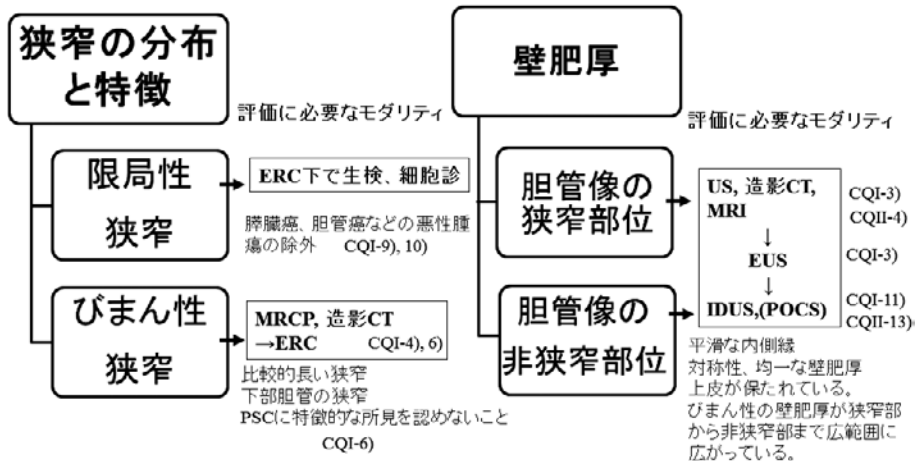


図10 IgG4 関連硬化性胆管炎を示唆する画像所見

胆管炎に特徴的な胆管像所見（数珠状狭窄，带状狭窄，憩室様突出など）を認めないことである。

胆管壁肥厚：壁肥厚は胆管像の狭窄部のみでなく，

非狭窄部にも広範囲におよぶのが特徴的である。平滑な内側縁，対称性，均一な上皮が保たれた壁肥厚が特徴的である。腹部超音波検査，CT，MRIなどの侵襲

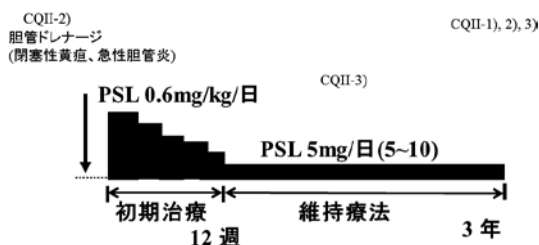


図 11 IgG4 関連硬化性胆管炎の治療

の少ないモダリティから検査をはじめが、特徴的な壁肥厚像はEUS, IDUSにより明瞭に描出される。

IgG4 関連硬化性胆管炎の治療 (図 11)

閉塞性黄疸や急性胆管炎を併発している場合は胆管ドレナージを施行後、経口プレドニンは初期量0.6mg/kg/日で開始する。漸減後5mg/日で3年間の維持療法を行う。

画像的にも血清学的にも十分な改善が得られた症例では、ステロイド投与を中止できる。治療を中止した後も、再燃に対して経過観察すべきである。

結 果

クリニカルクエスチョン

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、胆管生検やEUS-FNAなどの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)。

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像は多彩な胆管狭窄像を示すことから、原発性および二次性硬化性胆管炎をはじめとする良性疾患、胆管癌や膵臓癌などの悪性疾患との鑑別診断が重要である。

IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準は、2008年にアメリカより、自己免疫性膵炎の診断基準の一つである HISORt (histology, imaging, serology, other organ involvement and response to therapy) criteria に準じ

た HISORt criteria for IgG4-associated cholangitis が報告された¹⁶⁾。日本では、2012年に厚生労働省研究班と日本胆道学会により IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 (表 3)³⁾が策定され、広く普及している。本診断基準では、診断項目として1)胆管の特徴的な画像所見、2)血清 IgG4 値の高値、3)胆管外の IgG4 関連疾患の合併、4)胆管壁の病理組織学的所見の4つの項目を掲げ、基本的にはこれらの組み合わせにより診断する。さらに IgG4 関連硬化性胆管炎では確定診断に必要な量の胆管組織を非観血的に得ることが容易ではないため、診断率の向上のためにステロイドによる治療効果がオプションの項目として採用されている。これらの診断項目の組み合わせにより、確診、準確診、疑診に分類される。なお、ステロイド治療を行うときは、必ずその反応性を確認することが必要であり、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。また、一部の悪性腫瘍性病変でもステロイド投与により一時的に改善することがあるので注意を要する⁶⁴⁾。

硬化性胆管炎が疑われた場合には、その胆管像所見によりある程度の鑑別は可能であるが、多方面からの検討が必要である。IgG4 関連硬化性胆管炎は自己免疫性膵炎を高率に合併する¹⁶⁾ため、自己免疫性膵炎に特徴的な膵所見の有無を調べるのが診断への近道となる¹⁾。しかし自己免疫性膵炎を合併しない場合は IgG4 関連硬化性胆管炎の診断は大変難しい²¹⁾²⁴⁾⁶⁵⁾。IgG4 関連硬化性胆管炎はしばしば IgG4 関連の唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変などの IgG4 関連全身疾患を合併するため診断の参考となる⁶⁶⁾。IgG4 関連硬化性胆管炎の診断には IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012³⁾を用いるが、他の IgG4 関連全身疾患の診断の際に臓器別の診断基準がない場合は IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 を用いる⁶⁷⁾。また原発性硬化性胆管炎と異なり、IgG4 関連硬化性胆管炎では炎症性腸疾患を合併することはまれである⁶⁸⁾。

血清 IgG4 値は、原発性硬化性胆管炎や胆管癌などの他疾患でも高値を示したり、逆に本疾患において IgG4 が高値を呈しないことがあるため慎重に解釈すべきである²²⁾⁶⁹⁾⁷⁰⁾。肝門部または上中部胆管に狭窄を認める場合は胆管癌との鑑別が容易ではないため、胆管生検、胆管細胞診、IDUSなどを併用して慎重に診断する必要がある²¹⁾²⁴⁾⁶⁵⁾。

文献検索方法

MEDLINE (2000年1月～2017年3月)

表 3 IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012

A. 診断項目

- 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性的特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
- 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。
- 自己免疫性膵炎, IgG4 関連涙腺・唾液腺炎, IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
- 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
 - 高度なりンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化
 - 強拡大視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
 - 花筵状線維化 (storiform fibrosis)
 - 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

オプション：ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法 (Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA) を含む精密検査のできる専門施設においては、胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

B. 診断

I. 確診：1+3, 1+2+4 ①②, 4 ①②③, 4 ①②④

II. 準確診：1+2+オプション

III. 疑診：1+2

ただし、胆管癌や膵癌などの悪性疾患、原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎*を除外することが必要である。診断基準を満たさないが、臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合、安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。

* 除外すべき二次性硬化性胆管炎

・総胆管結石・胆管癌・外傷・胆道系手術・先天性胆道系異常・腐食性胆管炎・虚血性胆管狭窄・AIDS 関連胆管炎・動注化学療法による胆管障害

(文献 3) より引用改変)

IgG4 AND Sclerosing cholangitis AND Diagnosis

該当：385 件

医学中央雑誌 (2000 年 1 月～2017 年 3 月)

IgG4 AND 硬化性胆管炎 AND 診断 (会議録を除く)

該当：448 件

Cochran Library

IgG4-related sclerosing cholangitis OR IgG4-SC
OR IgG4-associated sclerosing cholangitis

該当：3 件

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)。

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎では、90% の症例で血清 IgG4 高値 ($\geq 135\text{mg/dl}$) を認める²²⁾⁷¹⁾。しかし、10% の症例では血清 IgG4 高値を認めず²²⁾⁷¹⁾、胆管癌でも 8-14% 高値例を認めることから²²⁾⁶⁹⁾、IgG4 関連硬化性胆管炎を血清 IgG4 値のみで診断できるものではない (感度 64-90%, 特異度 87-93%²²⁾⁶⁹⁾。胆管癌の否定が重要な type 3, 4 の IgG4 関連硬化性胆管炎では、カットオフ値 206mg/dl が鑑別に有用である可能性がある²²⁾。

原発性硬化性胆管炎でも 9-22% で血清 IgG4 高値例が存在する^{22)23)43)70)~77)}。IgG4 関連硬化性胆管炎の原発性硬化性胆管炎に対する血清 IgG4 値の感度と特異度は、それぞれカットオフ値 117mg/dl で 92%, 88%²²⁾、140mg/dl で 90%, 85%, 280mg/dl で 70%, 98%⁷¹⁾であり、至適カットオフ値は、250mg/dl (感度 67-89%, 特異度 95%) との報告がある⁷¹⁾。

世界的には、Binding-Site 社²²⁾と Siemens 社⁷¹⁾の 2 つの測定系によって血清 IgG4 は測定されている。日本では Binding-Site 社のみで血清 IgG4 は測定されているが、欧米では両社の測定系で測定されている。Siemens 社での測定値は Binding-Site 社での測定値より

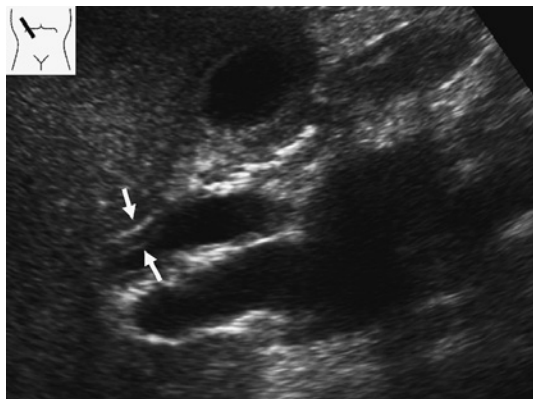


図 12 IgG4 関連硬化性胆管炎の腹部超音波像。腹部超音波検査により肝外胆管の著明な胆管壁の肥厚が描出されている (矢印)。

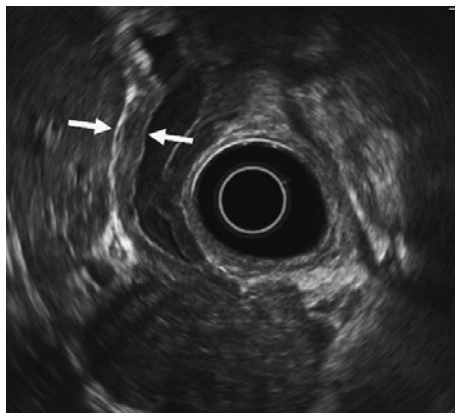


図 13 IgG4 関連硬化性胆管炎の超音波内視鏡像。超音波内視鏡検査により高—低—高エコーを呈する均一な胆管壁の肥厚が描出されている (矢印)。

も 60% 程高値にでると報告されており⁷²⁾, Binding-Site 社での血清 IgG4 値のカットオフ値を用いると, Siemens 社で測定された血清 IgG4 では疑陽性になる可能性がある⁷¹⁾。

以上より, 血清 IgG4 高値は IgG4 関連硬化性胆管炎において高率に認め, 診断に有用である。しかし, 必ずしも特異的ではなく, 胆管癌や原発性硬化性胆管炎を血清 IgG4 値のみで否定できるものではない。

文献検索方法

MEDLINE (2000 年 1 月 1 日～2017 年 3 月 31 日) (“cholangitis” [All Fields] AND “IgG4” [All Fields]) OR (“cholangiopathy” [All Fields] AND “IgG4” [All Fields])

該当: 1224 件

医学中央雑誌 (2000 年 1 月 1 日～2017 年 3 月 31 日)

(胆管炎/TH OR 胆管炎/AL) AND (IgG/TH OR IgG4/AL) AND (PT=症例報告, 会議録除く)

該当: 383 件

Cochran Library

IgG4 cholangitis

該当: 4 件

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

- 拾い上げ診断に腹部超音波検査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)。

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎の超音波検査の所見に関する報告はそれほど多くない^{78)~81)}。IgG4 関連硬化性胆管炎の疾患概念がまだ確立されていなかった時期, 自己免疫性脾炎症例における胆管壁および胆嚢壁肥厚について, Kamisawa らは 60%⁷⁸⁾, Koyama らは 37.8%⁷⁹⁾と報告している。壁肥厚の特徴は, 層構造を呈するか低エコーであるとされる⁸⁰⁾⁸¹⁾ (図 12)。Koyama ら⁷⁹⁾は, 壁肥厚の所見により 2 つのグループに分けて報告している: 1) 高・低・高エコーの三層構造からなる全周性肥厚を呈する場合と 2) 壁肥厚が高度になると内腔が消失して全体が低エコーの中心に内腔を示唆する高エコーの線状構造が描出される場合。また, ステロイド治療で胆管狭窄は急速に改善したが胆嚢や胆管の壁肥厚は遅れて改善したと報告している。

超音波検査では, 肝外胆管から肝内胆管にかけての壁肥厚を描出することはできるが, 膵内胆管の狭窄部を描出することは困難である。また, 超音波検査で胆管壁肥厚所見を描出することは可能であっても, 原発性硬化性胆管炎や胆管癌との鑑別診断は困難である。中村らは, 原発性硬化性胆管炎の超音波検査所見として, 肥厚した胆管壁は低高, または高低高の 3 層構造に描出され, 均一な肥厚像を呈し, 内腔が高度に狭小したものでは肥厚した低エコー層が胆管内を充満し, 内腔が不鮮明になると報告している⁸²⁾。これらの所見は IgG4 関連硬化性胆管炎の所見と類似しており (図 13), 両者の鑑別診断は困難である。また, Du らは,

IgG4 関連硬化性胆管炎 21 例における超音波検査での有所見率が、壁肥厚 3 例 (14.3%)、占拠性病変 7 例 (33.3%)、拡張 18 例 (85.7%) であるのに対して、胆管癌 194 例における超音波検査の有所見率は、壁肥厚 11 例 (5.7%)、占拠性病変 70 例 (36.1%)、拡張 137 例 (70.6%) といずれも有意差を認めなかったと報告している⁸³⁾。また、超音波検査で肝内に低エコー腫瘍が描出され、手術により初めて IgG4 関連硬化性胆管炎と診断された症例の報告がある⁸⁴⁾。さらに、IgG4 関連硬化性胆管炎の経過観察中に発生した肝内胆管癌の症例報告⁸⁾もあり、超音波検査だけで IgG4 関連硬化性胆管炎と診断することは困難である。

超音波検査は IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管壁の壁肥厚を描出するには有用な検査である。さらに自己免疫性膵炎に特徴的な膵臓腫大も同時に描出可能である。超音波検査は非侵襲性であることから超音波検査は拾い上げ診断に推奨される。

IgG4 関連硬化性胆管炎の EUS 所見に関する報告は多くない^{83) 85) 86)}。Du らは、IgG4 関連硬化性胆管炎 18 例における EUS での有所見率が、壁肥厚 17 例 (94.4%)、占拠性病変 1 例 (5.6%)、拡張 10 例 (55.6%) であるのに対して、胆管癌 10 例における EUS の有所見率は、壁肥厚 3 例 (30%)、占拠性病変 8 例 (80%)、拡張 5 例 (50%) と、IgG4 関連硬化性胆管炎では壁肥厚が有意に多く、胆管癌では占拠性病変が有意に多く認められたとして、EUS が胆管癌との鑑別診断に有用であると結論付けている⁸³⁾ (図 13)。

内藤ら⁸⁶⁾は、超音波検査、CT、EUS、IDUS による壁肥厚所見として、胆管狭窄部に全周性の壁肥厚所見を認め、内膜面、外膜面は平滑で内部は均一であるとしている。また、明らかな狭窄部以外の胆管壁、時には胆嚢壁にも広範に同様の肥厚所見を認めるのが特徴的としている。EUS は IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な所見を描出可能であり、さらに胆管癌との鑑別も可能であるため、EUS は胆管癌との鑑別診断に提案される。

文献検索方法

MEDLINE (1970 年 1 月 1 日～2017 年 3 月 3 日)
IgG4 related sclerosing cholangitis AND
Ultrasonography
IgG4 related sclerosing cholangitis AND
Endosonography
Autoimmune pancreatitis AND Bile duct AND
Ultrasonography

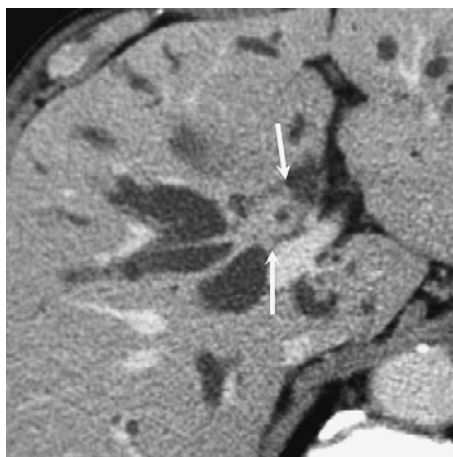


図 14 IgG4 関連硬化性胆管炎の CT 像。造影 CT (後期相) では肝門胆管の同心円状の壁肥厚が描出されている (矢印)。

Autoimmune pancreatitis AND Bile duct AND
Endosonography

該当：23 件

医学中央雑誌 (1970 年 1 月 1 日～2017 年 3 月 3 日)

IgG4 関連硬化性胆管炎 AND US (会議録除く)
硬化性胆管炎 AND US (会議録除く)

IgG4 関連硬化性胆管炎 AND EUS (会議録除く)
硬化性胆管炎 AND EUS (会議録除く)

該当：30 件

Cochran Library

Autoimmune pancreatitis

IgG4 related cholangitis

該当：0 件

CQI-4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に CT と 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)。

解説

CT、MRI は胆管拡張や壁肥厚といった胆道系の異常を客観的に検出でき、胆管病変の拾い上げには有用であると考えられる (図 14)。また MRI の T2 強調像

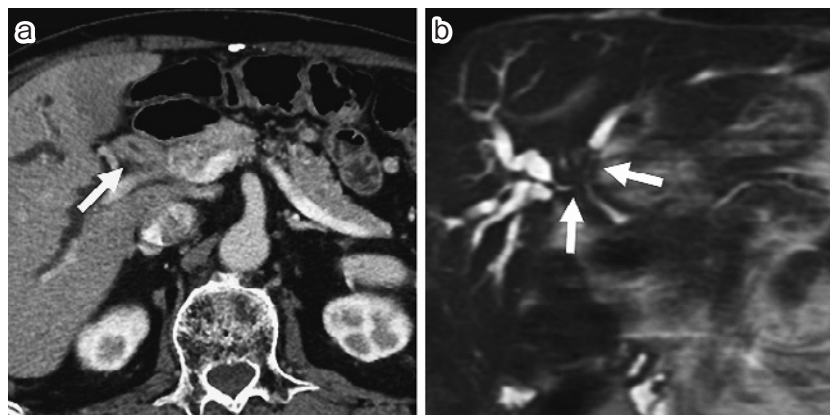


図 15 IgG4 関連疾患の CT, MRCP 像. (a) CT では肝門部胆管壁の高度壁肥厚がみられる (矢印). (b) MRCP では肝門部胆管狭窄が描出されている (矢印).

や MRCP では非侵襲的に胆管の全体像を描出することが可能で胆管の拡張や狭窄の程度、分布の把握の把握が可能である。こういった観点から、IgG4 関連硬化性胆管炎の診断のきっかけとして有用な検査と考えられる (図 15)。

他疾患、特に原発性硬化性胆管炎や胆管癌との鑑別には、CT と MRI は有用性と限界を併せ持つ。IgG4 関連硬化性胆管炎は胆管壁全層に炎症が生じるが上皮は保たれることが多い。一方、原発性硬化性胆管炎は上皮面を含む胆管内腔側に病変が生じる³⁹⁾⁸⁷⁾。また胆管癌は上皮から生じ、浸潤性に発育する。このように病変の主座に関して差異はあるものの現時点でこれらの差異を CT や MRI で描出することは困難である。これまで IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像の CT や MRI 所見での特徴として、1) 同心円状の壁肥厚と長軸方向の長い壁肥厚、2) 平滑な inner/outer margin、3) 病変部での胆管内腔の視認性と軽度の上流胆管拡張、4) 肝内～肝外胆管にかけての連続性の壁肥厚、といったものが報告されているが各報告により頻度にばらつきがみられ、画像上の膵臓の異常所見 (自己免疫性膵炎の存在) 以上に有用な画像所見は明らかにされていない^{87)～91)}。また Kim らは肝内胆管壁の多発狭窄や pruned-tree appearance といった原発性硬化性胆管炎に特徴的とされる所見がある程度 MRCP でも描出できることを報告しているが、現時点では ERC の分解能には及ばない⁹²⁾。また壁肥厚部そのものの性状に関しては ERC や IDUS による評価を凌駕するものではない。しかし、非侵襲的に胆管膵管の全体像を把握が

可能であることや、壁肥厚部が同心円状であるかどうか、上流胆管拡張の程度、周囲への浸潤傾向の有無などに関して評価できる点では、ERC や IDUS に比較しても造影 CT や MRI/MRCP は IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に寄与すると考えられる。さらに IgG4 関連硬化性胆管炎はその多くが胆管外病変を有しており、胆管外病変が診断の一助となることが多い⁹³⁾。このことから全身病変の検索において造影 CT を施行する価値は充分にあると思われる。さらに濃度分解能の高い MRI (特に脂肪抑制 T1 強調像や拡散強調像) や膵管の全体像を把握できる MRCP を追加することにより CT では所見のはっきりしなかった膵病変 (自己免疫性膵炎) を検出できることがある。CT や MRI/MRCP は一般の方にもよく知られた検査であり、また国内に多くの検査機器が存在する。撮像プロトコルや画質はすでに標準化されているものの CT 検査を繰り返す際には放射線被曝に留意する必要がある。

臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が疑われる際には造影 CT での全身検索、MRI/MRCP による肝胆膵の詳細評価を行うことが診断に寄与をすると考えられる。

文献検索方法

MEDLINE (～2017 年 3 月 31 日まで)

#1 (IgG4-related disease) AND ((CT) OR MRI)

該当 : 320 件

#2 ((IgG4-related disease) AND Radiology)

該当 : 361 件

#3 (IgG4-related sclerosing cholangitis) AND

Pathology 117 件

#1 OR #2 OR #3 該当：621 件

医学中央雑誌（～2017 年 3 月 31 日まで）

IgG4 関連疾患/AL AND (胆管炎-硬化性/TH OR 硬化性胆管炎/AL) AND ((X 線 CT/TH OR CT/AL) OR (MRI/TH OR MRI/AL)) AND (PT = 会議録除く)

該当：35 件

Cochran Library

((IgG4-related disease) AND Cholangitis) AND (CT OR MRI)

該当：0 件

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）。

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎の多数例の検討した報告は多くないが，最も多く認められる合併疾患は自己免疫性膵炎である (87-92%)¹⁶⁾¹⁹⁾。一方，自己免疫性膵炎においても IgG4 関連硬化性胆管炎の合併は多く，特に下部胆管狭窄については自己免疫性膵炎の 80% 程度に認められる。膵頭部に病変を有する自己免疫性膵炎症例では膵炎や膵浮腫の影響で下部胆管狭窄の合併が起こりやすくなるため，両者の合併は多くなると考えられる²⁵⁾⁹⁴⁾ (図 16)。自己免疫性膵炎以外の合併疾患としては涙腺・唾液腺炎 (図 17)，後腹膜線維症 (図 18)，腎病変，肺病変，動脈病変（大動脈，冠動脈），リンパ節病変などの報告がある。一方，炎症性腸疾患の合併はまれである¹⁶⁾¹⁹⁾²³⁾。IgG4 関連硬化性胆管炎が IgG4 関連疾患の部分症として捉えられるとすると，IgG4 関連疾患に含まれるすべての病変は基本的に IgG4 関連硬化性胆管炎の合併疾患になりうる。すなわち，中枢神経系（下垂体炎や肥厚性硬膜炎），甲状腺，肝臓，消化管，前立腺，眼組織，皮膚，乳腺などにも病変をきたしうると考えられる⁶⁷⁾。

文献検索方法

MEDLINE (2000 年 1 月 1 日～2017 年 3 月 31 日)
 ((“immunoglobulin g” [MeSH Terms] OR
 “immunoglobulin g” [All Fields] OR “igg4” [All

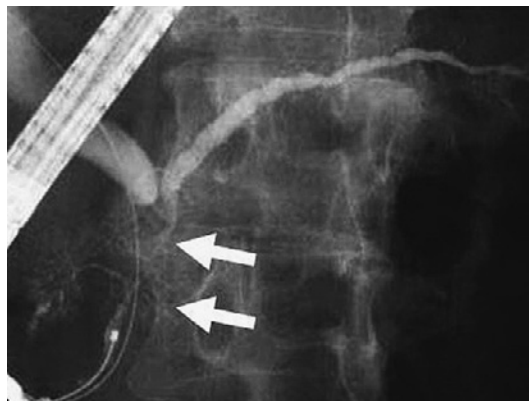


図 16 膵頭部に限局した自己免疫性膵炎の ERCP 像。主膵管の狭細像 (矢印) と下部胆管の狭窄を認める。



図 17 IgG4 関連涙腺炎 両側の涙腺の腫脹を認める (右>左) (矢印)。

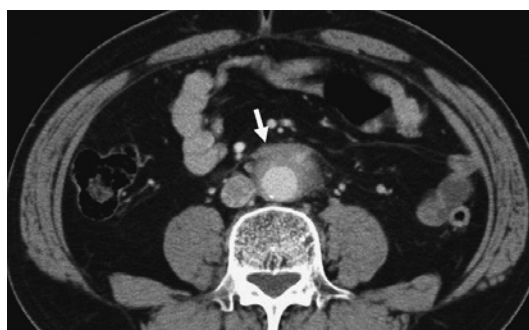
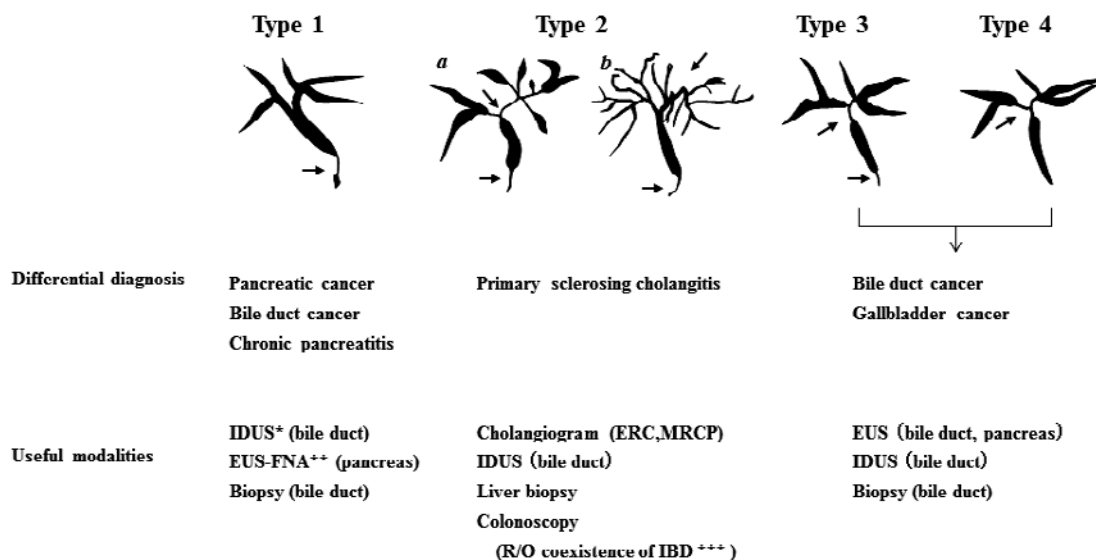


図 18 IgG4 関連後腹膜線維症の CT 像。大動脈周囲に腫瘤を認める (矢印)。

Fields]) AND (“cholangitis, sclerosing” [MeSH Terms] OR (“cholangitis” [All Fields] AND “sclerosing” [All Fields]) OR “sclerosing



* IDUS: Intraductal ultrasonography

** EUS-FNA: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration

*** IBD: Inflammatory bowel disease

図 19 IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像分類と鑑別診断 (文献 3) より引用)

cholangitis" [All Fields] OR ("sclerosing" [All Fields] AND "cholangitis" [All Fields])) AND "humans" [MeSH Terms]

該当 : 425 件

医学中央雑誌 (2000 年 1 月 1 日 ~ 2017 年 3 月 31 日)

(IgG4 関連硬化性胆管炎/AL) AND (AB=Y PT = 原著論文, 会議録除く)

該当 : 12 件

Cochran Library

IgG4 sclerosing cholangitis

該当 : 4 件

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 ERC 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)。

解説

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。MRCP は有用な情報を提供するが、胆管狭窄の評価は ERC や経皮的胆管造影などの直接造影にて詳細に評価すべきである。臨床的には IgG4 関連硬化性胆管炎の画像診断には ERC を行うことを提案する³⁾⁹⁵⁾。

IgG4 関連硬化性胆管炎の ERC 像は胆管狭窄の分布および鑑別すべき疾患を念頭に置いて大きく 4 型に分類すると理解しやすい (図 19) (図 1 参照)。

IgG4 関連硬化性胆管炎による胆管狭窄は、病理学的に胆管壁における高度なリンパ球浸潤および形質細胞浸潤と線維化を本体としているので、狭窄の長さが比較的長いことが特徴である²⁷⁾⁹⁵⁾⁹⁶⁾。一方、原発性硬化性胆管炎では、線維化が主体であるため狭窄の長さが短く、胆管が閉塞し消失していくことが特徴である (図 20)。IgG4 関連硬化性胆管炎の特徴的な胆管像により原発性硬化性胆管炎との鑑別診断が可能である。原発性硬化性胆管炎の特徴的な胆管像所見として、band-like stricture (長さ 1-2mm の短い帯状狭窄) (図 20, 21a), beaded appearance (数珠状所見) (図 20, 21b), pruned-tree appearance (剪定状所見) (図 20, 22a) および diverticulum-like outpouching (憩室様突出)

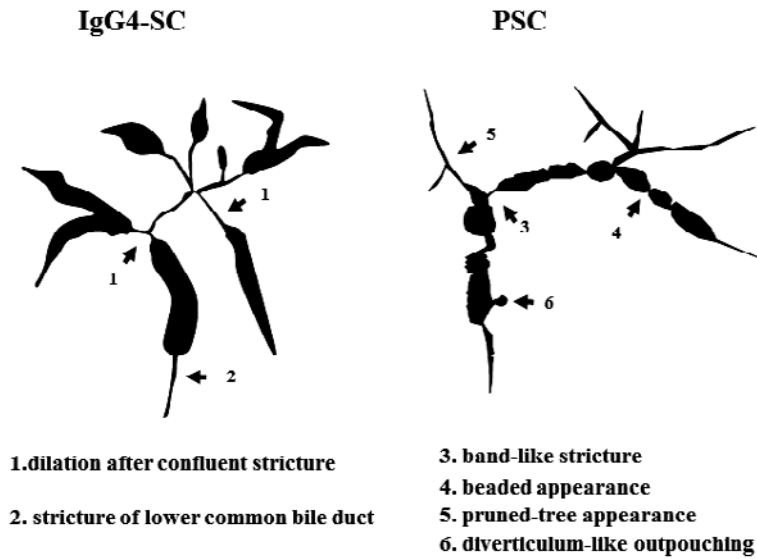


図 20 原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像の比較のシエーマ (文献 3) より引用)

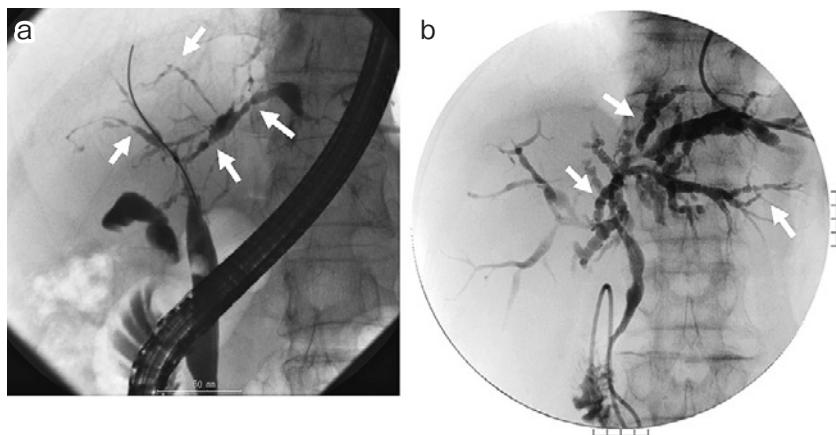


図 21 原発性硬化性胆管炎の胆管像 (a) 帯状狭窄と (b) 数珠状所見 (矢印).

(図 20, 22b) があげられる. 一方, IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な胆管像は, 下部胆管の狭窄 (図 20, 23) および dilatation after confluent stricture (比較的長い狭窄とその上流の単純拡張所見) (図 20, 24) である. IgG4 関連硬化性胆管炎の type 2b と PSC の剪定状所見は類似しており鑑別が難しい場合があり注意が必要である⁹⁶⁾⁹⁷⁾. また IgG4 関連硬化性胆管炎では自己免疫性膵炎を高率に合併するため特徴的な膵管狭細像を伴っていることが多い.

胆管像において限局性の狭窄を認める場合, 胆管癌との鑑別が必要である. Type 3 (図 25) および type 4 の IgG4 関連硬化性胆管炎では肝門部領域に発生する胆管癌との鑑別診断が問題となり, いずれの場合も胆管像のみからの鑑別診断は容易ではない. EUS, IDUS, 細胞診および組織診などにより総合的に慎重に鑑別する必要がある¹⁶⁾²⁰⁾⁶⁵⁾⁹⁸⁾⁹⁹⁾. Type 1 では遠位胆管に発生する胆管癌あるいは膵臓癌の胆管浸潤との鑑別診断が必要となる (図 19). 自己免疫性膵炎に特徴的な膵管狭

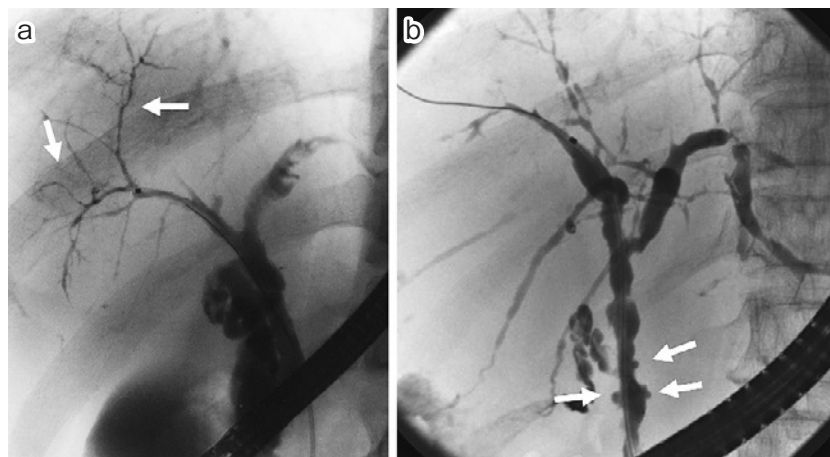


図 22 原発性硬化性胆管炎の胆管像 (a) 剪定状所見と (b) 憩室様突出 (矢印).



図 23 Type 1 IgG4 関連硬化性胆管炎の ERCP 像.
下部胆管の狭窄と主膵管の狭細像を認める (矢印).

細像を合併する場合は IgG4-SC の診断は比較的容易であるが、自己免疫性膵炎を合併しない場合は、遠位胆管癌との鑑別に難渋することがある²⁴⁾。

胆管癌の除外のために経乳頭的胆管生検が行われる。経乳頭的胆管生検では IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な粘膜下の花筵状線維化や閉塞性静脈炎の所見を得るほどの十分な生検材料を得られることは少ない。そのため、IgG4 免疫染色において、強拡大 1 視野に 10 個以上の IgG4 陽性形質細胞浸潤を基準として組織診断されることが多い。経乳頭的胆管生検における IgG4 関連硬化性胆管炎と悪性腫瘍鑑別に関する感度は、18-88%と報告されている¹⁶⁾²⁰⁾¹⁰⁰⁾。

文献検索方法

MEDLINE (1996 年 1 月～2017 年 3 月)

IgG4-related sclerosing cholangitis

該当：113 件

Autoimmune pancreatitis AND Sclerosing cholangitis

該当：269 件

医学中央雑誌 (1996 年 1 月～2017 年 3 月)

IgG4 関連硬化性胆管炎

該当：184 件

Cochran Library

Autoimmune pancreatitis

該当：32 件

IgG4-related sclerosing cholangitis

該当：1 件

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)。

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌の鑑別はしばしば難しい。胆管像では、特に Type 1, Type 3, Type 4 に分類される場合、胆管癌との鑑別が問題となる (図 19)。ERCP による胆管像に基づく診断では、感度 45%、特異度 88%であったと報告されており¹⁰¹⁾、また ERCP による胆管像に CT と MRI を加えた総合的画像診断でも、感度 70-90%、特異度 73-87%、正診率 80%であっ

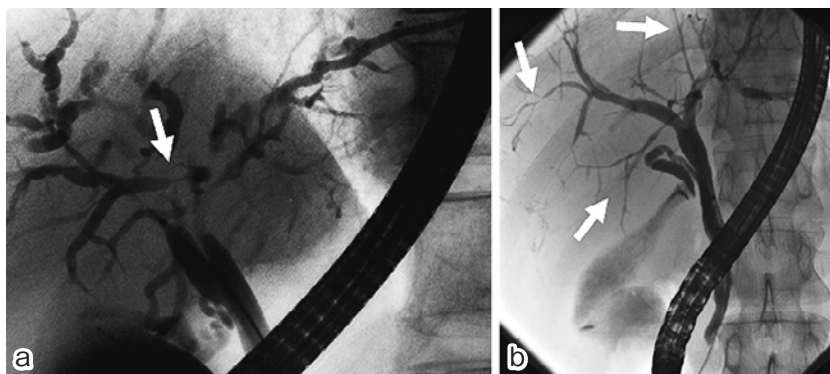


図24 Type 2 IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像 (a) type 2a IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像：confluent stricture と上流胆管の拡張を認める (矢印). (b) type 2b IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像：胆管は狭細化するが上流胆管の拡張を認めない (矢印).

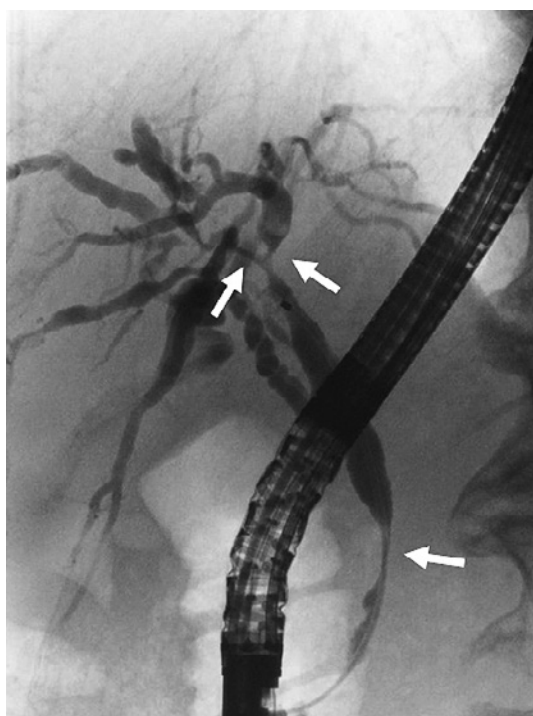


図25 Type 3 IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像.
肝門部と下部胆管の狭窄を認める (矢印).

たと報告されている¹⁰¹⁾¹⁰²⁾。しかし、IgG4 関連硬化性胆管炎や原発性硬化性胆管炎に特異的な胆管像を示す場合は診断の参考となるので、胆管像の検討は必要である。

血清 IgG4 値は IgG4 関連硬化性胆管炎で高値となるが、胆管癌でも高値となることがあり、IgG4 のカットオフ値を 140mg/dl とした場合、感度 64-100%，特異度 81-88% と特異度が低くなってしまふ⁶⁸⁾¹⁰²⁾。そこで IgG4 のカットオフ値を 560mg/dl (正常上限値の 4 倍) と高く設定すると感度 17%，特異度 99% と胆管癌の除外に有用であったと報告されている⁶⁹⁾。

IgG4 関連硬化性胆管炎は IgG4 関連疾患の一つであり、しばしば自己免疫性膵炎をはじめとする他臓器病変を合併する¹⁾¹⁰³⁾。したがって全身の検索は IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌の鑑別において有用である。

造影 CT は鑑別に有用と考えられ、IgG4 関連硬化性胆管炎では動脈相で均一に造影される同心円状の壁肥厚が特徴的であり、胆管癌では肥厚した胆管壁が 2 層性に造影される。また内腔及び最外層が平滑で、内腔が保たれていることも IgG4 関連硬化性胆管炎の特徴とされている⁸⁸⁾¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾。腫瘍の浸潤傾向がとらえられることや、胆管外病変が描出できることも造影 CT の有用性の一つである。

ERCP の際に、IDUS を施行することは胆管癌との鑑別に有用である。IgG4 関連硬化性胆管炎では非狭窄部にも壁肥厚が認められるのが特徴であり、非狭窄部壁厚 0.8mm をカットオフ値とすると、感度 95-100%，特異度 91%，正診率 94% と良好な診断能が報告されている¹⁾²⁰⁾。また POCS による胆管内血管の拡張・蛇行が IgG4 関連硬化性胆管炎の特徴であり、胆管癌では血管の部分的な拡張が特徴とされている¹⁰⁶⁾。

胆管癌との鑑別のため胆管生検も行うが、癌診断の

表 4 IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の臨床像の比較

	IgG4 関連硬化性胆管炎	原発性硬化性胆管炎
発症年齢	高齢者	二峰性 (高齢者と若年者)
血清 IgG4 値	高値	正常
合併疾患	IgG4 関連疾患	炎症性腸疾患
胆管像	長い狭窄, 下部胆管の狭窄	短い狭窄, 数珠状
胆管壁の炎症部位	全層性の炎症 上皮の障害はまれ	管腔側に強い炎症 上皮の著しい障害
肝生検像	多数の IgG4 陽性の形質細胞の浸潤	胆管周囲の玉ねぎ様線維化
治療	ステロイド	UDCA, 肝移植
臨床経過	良好	進行性

UDCA : ursodeoxycholic acid

感度は 55-72%と低いのが問題である¹⁾²⁰⁾。また IgG4 関連硬化性胆管炎における胆管生検の IgG4 染色陽性率も 18-52%と低い²⁰⁾¹⁰⁰⁾。胆管生検に加えて、乳頭部生検も行うと、IgG4 免疫染色の陽性率が 72%に上昇するという報告もあるがあくまで補助診断であり、乳頭生検単独では診断するべきではない¹⁰⁰⁾。胆管生検の感度を補完するため、狭窄部の擦過細胞診や胆汁細胞診を併用することが望ましい。

胆汁中の IgG4 は IgG4 関連硬化性胆管炎のみで上昇し、胆道癌や原発性硬化性胆管炎では上昇しないという報告もあり、胆汁中 IgG4 113mg/dl をカットオフ値とすると感度 100%、特異度 100%であったとされている¹⁰⁷⁾。胆汁中の IgG4 値をモニタリングすることは、胆管癌との鑑別に有用な可能性がある。

IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌の鑑別について検討した報告は、いずれも症例数の少ない検討であり十分なエビデンスがあるとは言い難い。またいずれの方法についても満足のいく診断能とは言えない。

文献検索の方法

MEDLINE (2000 年 3 月～2017 年 3 月)

("Cholangiocarcinoma/diagnosis" [Majr] OR "Cholangiocarcinoma/diagnostic imaging" [Majr]) AND IgG4 [TIAB] AND (sclerosing cholangitis [TIAB] OR autoimmune cholangiopathy [TIAB]) AND English [LA]

該当 18 件

医学中央雑誌 (2000 年 3 月～2017 年 3 月)

((胆管癌/TH OR 胆管癌/AL) OR (胆道腫瘍/TH OR 胆道癌/AL)) AND (IgG4 関連硬化性胆管炎/AL AND 鑑別/AL) AND (AB=Y (PT=症例報告除く) AND (PT=原著論文, 会議録除

く))

該当 : 43 件

Cochran Library

(IgG4 AND sclerosing cholangitis) OR Autoimmune cholangiopathy

該当 : 0 件

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)。

解説

原発性硬化性胆管炎は、肝内・肝外胆管に進行性に線維性狭窄を来し、胆汁性肝硬変を経て肝不全に至る予後不良な慢性炎症性疾患である²⁷⁾¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎は類似した胆管像を呈するが、両者の疾患概念が明らかになったことから多くの症例において鑑別が可能になってきた。両者は治療法や予後が異なるため、鑑別は非常に重要である。

原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床像を比較検討すると、1) 発症年齢, 2) 血清 IgG4 値, 3) 合併疾患, 4) 胆管像, 5) 肝生検, 6) ステロイドに対する反応性, 7) 臨床経過の違いが鑑別点として挙げられる (表 4)。

発症年齢は、IgG4 関連硬化性胆管炎が 60 歳以上の高齢者に多いのに対し、原発性硬化性胆管炎は 20～30 歳代にも認められ、若年者と高齢者の 2 峰性を呈する³⁰⁾。

血清 IgG4 値は、IgG4 関連硬化性胆管炎では上昇を

認めることが多いが原発性硬化性胆管炎ではその頻度は少ない。日本での IgG4 関連硬化性胆管炎に対する多施設共同研究では、IgG4 135mg/dL をカットオフとした時の IgG4 関連硬化性胆管炎の診断感度は 89.8% であり²²⁾、2015 年の全国調査では IgG4 関連硬化性胆管炎の 83.9% で上昇を認めた¹¹⁰⁾。一方原発性硬化性胆管炎での上昇は、それぞれにおいて 11.5%、12.9% と報告されており、血清 IgG4 値の上昇は IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の鑑別に有用であると考えられる。しかし原発性硬化性胆管炎の約 10% で血清 IgG4 値が上昇することがあり、IgG4 値のみでの鑑別には注意が必要である。

合併疾患は、原発性硬化性胆管炎には潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の合併を認めることが多く、欧米では原発性硬化性胆管炎の 60-80% に炎症性腸疾患を合併する³¹⁾³²⁾。2013 年の全国調査での合併率は 34% にとどまるが²³⁾、炎症性腸疾患は原発性硬化性胆管炎が診断された後に診断されることもあり、炎症性腸疾患の症状の有無に拘わらず原発性硬化性胆管炎には下部消化管内視鏡検査が推奨されている²³⁾。一方 IgG4 関連硬化性胆管炎には高率に合併する自己免疫性膵炎に加えて、唾液腺炎や後腹膜線維症など他の IgG4 関連疾患をしばしば合併するが²³⁾、炎症性腸疾患の合併の報告はほとんど見られない。

原発性硬化性胆管炎に特徴的な胆管像は、帯状狭窄 (band-like stricture)、数珠状所見 (beaded appearance)、剪定状所見 (pruned tree appearance)、憩室様所見 (diverticulum-like outpouching) などがある⁹⁵⁾⁹⁶⁾。IgG4 関連硬化性胆管炎では比較的狭窄長が長いのに対して、原発性硬化性胆管炎では短い狭窄が特徴的である¹⁾³⁾¹⁸⁾⁹⁶⁾⁹⁷⁾。IDUS では、原発性硬化性胆管炎では上皮が障害されているため壁不整があり、憩室様突出が高頻度に認められる¹¹¹⁾¹¹²⁾。一方、IgG4 関連硬化性胆管炎では上皮が平滑で保たれており、3 層構造が維持され内側低エコー層が均一に肥厚している所見が特徴的であり、原発性硬化性胆管炎とは対照的である。経乳頭的胆道鏡では、原発性硬化性胆管炎には潰瘍瘢痕や偽憩室様変化が多発しているのが特徴的である¹¹³⁾¹¹⁴⁾。

肝生検でみられる原発性硬化性胆管炎の特徴的所見は、胆管上皮周囲の同心円状の線維化と胆管内腔の狭窄 (fibrous obliterative cholangitis) である³³⁾が、この所見は必ずしも原発性硬化性胆管炎に特異的でない。原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の肝生検による鑑別については、fibrous obliterative

cholangitis により原発性硬化性胆管炎を、門脈域における多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤により IgG4 関連硬化性胆管炎を示唆できる症例がある。

内科的治療については、IgG4 関連硬化性胆管炎がステロイドに対する反応性が良好なのに対し、原発性硬化性胆管炎には高いエビデンスレベルで推奨できる薬剤は存在しない。日常診療で頻用されているウルソデオキシコール酸 (UDCA) についても、欧米のガイドラインでは有用性が明らかではなく、高用量のウルソデオキシコール酸は適応ではないとされている^{34)~36)}。十数年をかけて胆汁うっ滞性の肝硬変から肝不全に移行し、胆管癌を発生することもあるため予後は不良であり、現時点での治療法としては肝移植のみが唯一の治療法とされている。

文献検索方法

MEDLINE (～2017 年 3 月 31 日)

“IgG4-related cholangitis OR IgG4-SC” OR “primary sclerosing cholangitis OR PSC” AND “diagnosis” (IgG4-related [All Fields] AND (“cholangitis” [MeSH Terms] OR “cholangitis” [All Fields]) AND IgG4-SC [All Fields]) OR (“cholangitis, sclerosing” [MeSH Terms] OR (“cholangitis” [All Fields] AND “sclerosing” [All Fields]) OR “sclerosing cholangitis” [All Fields] OR (“primary” [All Fields] AND “sclerosing” [All Fields] AND “cholangitis” [All Fields]) OR “primary sclerosing cholangitis” [All Fields]) AND PSC [All Fields] AND “diagnosis” [All Fields]

該当：853 件

医学中央雑誌 (～2017 年 3 月 31 日)

#1 igg4 関連硬化性胆管炎/AL

#2 (胆管炎-硬化性/TH OR 原発性硬化性胆管炎/AL)

#3 (鑑別診断/TH OR 鑑別診断/AL)

#4 (#1 AND #2 AND #3)

#5 (胆管癌/TH OR 胆管癌/AL)

#6 #4 not #5

#7 (#6) AND (PT = 原著論文, 会議録除く)

((((igg4 関連硬化性胆管炎/AL) AND ((胆管炎-硬化性/TH OR 原発性硬化性胆管炎/AL)) AND ((鑑別診断/TH OR 鑑別診断/AL))) not ((胆管癌/TH OR 胆管癌/AL))) AND (PT = 原著論文, 会議録除く)

該当：23 件

表 5 IgG4 関連硬化性胆管炎の診断における胆管生検の有用性

著者	症例数	有用な生検診断症例数	感度
Ghazale et al. ¹⁶⁾	16	14	88%
Kawakami et al. ⁹⁹⁾	29	15	52%
Naitoh et al. ²⁰⁾	17	3	18%
Hirano et al. ²⁵⁾	5	0	0%

Cochran Library

IgG4-related sclerosing cholangitis

IgG4-associated cholangitis

該当 : 3 件

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 ?

- IgG4 関連硬化性胆管炎の診断のため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のために胆管生検を行うことを提案する (推奨度 2, レベル D).

解説

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, 花筈状線維化, 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. つまり, 病理学的に IgG4 関連硬化性胆管炎を確定診断するためには, 生検で胆管の間質まで採取することが必要である. Ghazale らは, 胆管生検の検体を用いて病理学的に 16 例中 14 例 (88%) の IgG4 関連硬化性胆管炎の診断が可能であったことを報告した¹⁶⁾. 一方, Kawakami ら¹⁰⁰⁾, Naitoh ら²⁰⁾ や Hirano ら²⁵⁾ は, 各々 29 例中 15 例 (52%), 17 例中 3 例 (18%), 5 例中 0 例 (0%) で胆管生検による IgG4 関連硬化性胆管炎の診断が可能であったと報告しており, その成績は決して良好とは言えない (表 5). 胆管生検による IgG4 関連硬化性胆管炎の低い診断能は, 内視鏡的な胆管生検の検体が小さいこと, 生検鉗子を用いて胆管の間質まで採取することが困難であることなど起因するのかもしれない. 採取される微小な検体を有効に用いるために IgG4 などの免疫染色も行われるが, 十分な効果はいまだに得られていない.

限局性の狭窄を認めた場合は胆管癌との鑑別が重要である. 胆管癌との鑑別に関しての詳細は CQI-7) を

参照のこと.

検索の方法

MEDLINE (2000 年 1 月 1 日~2017 年 3 月 31 日)
IgG4 sclerosing cholangitis OR IgG4 cholangitis
OR Sclerosing cholangitis OR Biopsy OR Histology OR EUS-FNA

該当 : 272 件

医学中央雑誌 (2000 年 1 月 1 日~2017 年 3 月 31 日)

IgG4 関連硬化性胆管炎 OR IgG4 関連胆管炎 OR 硬化性胆管炎 OR 生検 OR 組織 OR EUS-FNA

該当 : 56 件

Cochran Library

#1 IgG4-related sclerosing cholangitis OR IgG4SC

#2 Biopsy OR Histology

#3 #1 AND #2

該当 : 6 件

CQI-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).
- 解説

IgG4 関連疾患において乳頭部生検は, 乳頭部が腫大し¹¹⁵⁾ (図 26a), 免疫染色 IgG4 を併用した内視鏡生検による病理組織学的検討で IgG4 陽性形質細胞浸潤が強視野で 10 個以上認められた場合を陽性とし¹¹⁶⁾ (図 26b), 補助診断に有用である. IgG4 関連硬化性胆管炎の診断と言うよりも, 自己免疫性膵炎の膵頭部病変と連続した所見とされている¹¹⁷⁾. 乳頭部生検について, コンセンサスのある診断基準は存在しない. 国際コンセンサス診断基準でも自己免疫性膵炎診断におけるオプションとされている²⁶⁾. IgG4 関連硬化性胆管炎の診断における乳頭部生検の補助診断は, 原発性硬化性胆管炎の鑑別に有用と報告されているが¹¹⁸⁾, 乳頭部生検

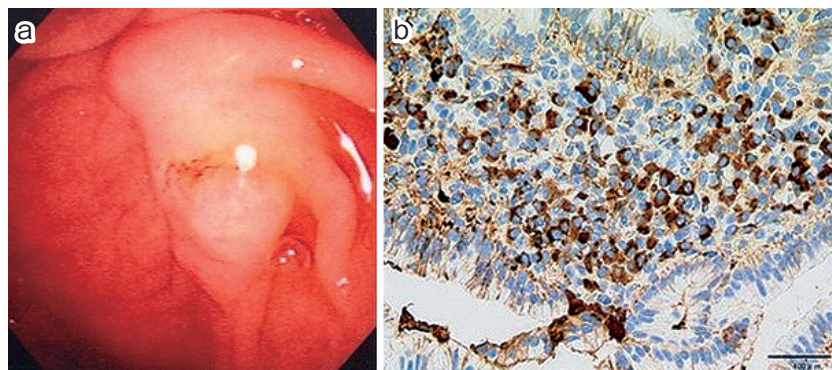


図 26 IgG4 関連硬化性胆管炎の十二指腸乳頭所見. (a) 内視鏡像にて腫大した十二指腸乳頭を認める. (b) 免疫染色により十二指腸乳頭には多数の IgG4 陽性の形質細胞の浸潤を認める.

単独では IgG4 関連疾患の確定診断にはならない. 一方, 膵病変を認めずに乳頭部単独病変の IgG4 関連疾患の報告がある¹¹⁹⁾. IgG4 関連疾患における乳頭部所見について正式な診断基準は存在せず, 内視鏡所見で特徴的なハチマキ襞の膨隆を伴う腫大¹¹⁵⁾と, 生検で IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めた場合¹¹⁶⁾に, 一般的に陽性とする. 自己免疫性膵炎に合併した IgG4 関連硬化性胆管炎では, その 40-80%程度に乳頭部腫大と内視鏡的生検病理で IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める^{120)~122)}. しかし内視鏡的乳頭部生検では花筈状線維化や閉塞性静脈炎などの間質の評価は不能と考えられる. 自己免疫性膵炎を合併しない isolated IgG4-related sclerosing cholangitis は稀であるが¹⁵⁾, Matsubayashi らは 7 症例のうち 1 例で乳頭部がやや腫大していたと報告し, isolated IgG4-related sclerosing cholangitis でも乳頭部所見の有用性が示唆された¹²³⁾. さらに IgG4 関連硬化性胆管炎において, 胆管生検の成績が不良なため(表 5), 胆管と隣接する乳頭からの生検は有用と思われる¹²⁴⁾. 以上より, IgG4 関連硬化性胆管炎においては, 乳頭部所見が膵頭部の自己免疫性膵炎を合併した場合および isolated IgG4-related sclerosing cholangitis でも補助診断に有用な可能性がある.

文献検索方法

MEDLINE (1996 年 1 月~2017 年 3 月)

IgG4-related sclerosing cholangitis

該当: 280 件

IgG4-related sclerosing cholangitis AND Vater

該当: 4 件

医学中央雑誌 (1996 年 1 月~2017 年 8 月)

#1 IgG4 関連硬化性胆管炎

該当: 52 件

#2 十二指腸乳頭部腫大

該当: 11 件

#3 #1 AND #2

該当: 0 件

Cochran Library

IgG4-related sclerosing cholangitis

該当: 1 件

IgG4-related sclerosing cholangitis AND Vater

該当: 0 件

CQI-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)

解説

IDUS は ERC に引き続き, 胆管内に高周波細径超音波プローブを挿入し, 胆管内から空間分解能に優れた超音波画像を得る検査方法であり, 胆管癌の進展度診断, 胆管結石の存在診断, 胆管狭窄の鑑別診断などに広く用いられている. 胆道ドレナージにより, 胆管壁肥厚を来すことがあるため, IDUS はドレナージ前に施行する必要がある. IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管狭窄部における IDUS 所見の特徴としては, 全周性で対称性の壁肥厚を呈することが多く, 内側縁と外側縁は平滑で, 内部は均一なエコーを呈することが多いとされている (図 27a)²⁰⁾⁸⁵⁾. 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ことも

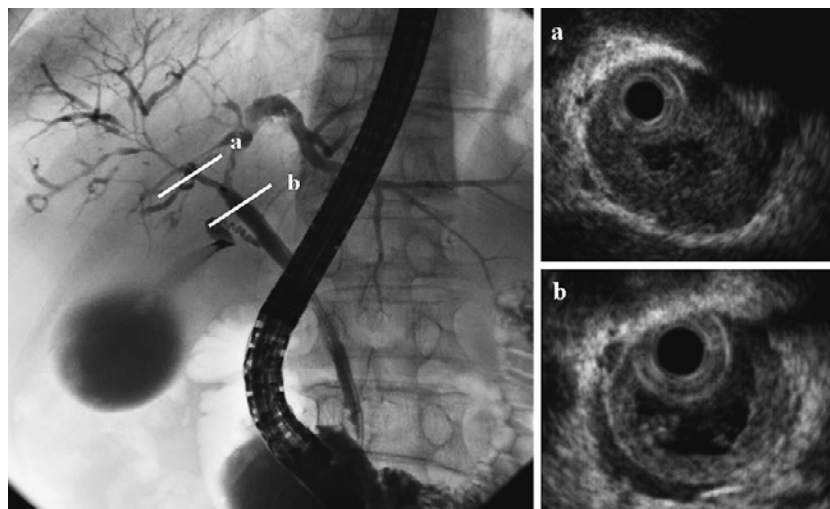


図 27 IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 像。(a) 胆管狭窄部と (b) 胆管非狭窄部 IDUS 像。いずれも全周性で対称性の壁肥厚を呈する。内側縁と外側縁は平滑で、内部は均一なエコーを呈する。

IgG4 関連硬化性胆管炎の特徴的な所見とされている (図 27b)²⁰⁾。この IDUS 所見は、胆管粘膜下に胆管壁の全層性の炎症を認めるが、胆管粘膜は比較的保たれているという IgG4 関連硬化性胆管炎の病理組織像を反映していると考えられている³⁾。

胆管癌の胆管狭窄部における IDUS 所見の特徴は、壁の肥厚は全周性であるが非対称性であり、外側縁は癌の深達度によっては途絶を来し、内側縁は不整で内部エコーは不均一を呈することが多く、IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 所見とは異なる^{3)20)125)~129)}。また、IgG4 関連硬化性胆管炎では前述のように胆管非狭窄部においても胆管壁肥厚を IDUS で認めるが、胆管癌では胆管非狭窄部における胆管壁肥厚を認めないことが多い。両者の鑑別のために正診率が最も高くなる IDUS における胆管壁厚のカットオフ値は 0.8mm であり、1.0mm と設定すると胆管癌の除外が可能であるとの報告がある²⁰⁾。このように IgG4 関連硬化性胆管炎では胆管像において一見正常に見える非狭窄部の胆管壁も IDUS では膵内から上部胆管まで連続的に肥厚しており、胆管癌との鑑別において最も重要な所見であると考えられる。

下部胆管狭窄を来す IgG4 関連硬化性胆管炎では、IDUS 像において膵内胆管狭窄部の胆管壁そのものの肥厚も認めることが多いため、胆管壁外圧排のみを示す膵臓癌との鑑別に有用である²⁵⁾⁹⁴⁾。IgG4 関連硬化性

胆管炎における膵内胆管狭窄の原因としては、膵炎によるしめつけ狭窄と IgG4 関連硬化性胆管炎そのものによる胆管壁肥厚の両者の要素からなると考えられ、どちらの要素がより強く影響しているかは症例によって異なると考えられる。また、IgG4 関連硬化性胆管炎では IDUS において上流の胆管壁肥厚を認めるが、膵臓癌ではほとんど認めないことも両者の鑑別には有用であると考えられている。

原発性硬化性胆管炎の IDUS 所見としては、非対称性の壁肥厚、不整な内側縁、外側縁の途絶、不均一な内部エコー、3 層構造の消失といった所見が特徴的であり、IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 所見とは異なる¹¹¹⁾¹¹²⁾。原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の IDUS 像の比較では、不整な内側縁、憩室様突出所見、3 層構造の消失が原発性硬化性胆管炎に特異的な所見であるとされている¹¹²⁾。憩室様突出所見は胆管像においても原発性硬化性胆管炎に特異的な所見と考えられているが、この拾い上げには胆管像よりも IDUS が有用であるとされている。

IDUS は ERC に引き続き施行可能な検査であり、特に ERC を施行する症例においては、胆管癌、膵癌、原発性硬化性胆管炎との鑑別診断に有用であることから、ERC に引き続いて施行することが推奨される。

文献検索の方法

MEDLINE (～2017 年 3 月 31 日)

#1 IgG4-related sclerosing cholangitis OR IgG4-SC

#2 Intraductal ultrasonography OR IDUS

#3 Autoimmune pancreatitis OR AIP

#4 (#1 AND #2) OR (#2 AND #3)

該当 : 31 件

医学中央雑誌 (～2017 年 3 月 31 日)

#1 (IgG4 関連硬化性胆管炎/AL) OR (IgG4-SC/AL)

#2 (管腔内超音波/AL) OR (管腔内超音波診断/TH OR IDUS/AL)

#3 (自己免疫性膵炎/AL) OR (AIP/AL)

#4 (#1) AND (#2)

#5 (#2) AND (#3)

#6 (#4) OR (#5) AND (PT = 原著論文, 会議録除く)

該当 : 64 件

Cochran Library

#1 IgG4-related sclerosing cholangitis OR IgG4-SC

#2 Intraductal ultrasonography OR IDUS

#3 Autoimmune pancreatitis OR AIP

#4 (#1 AND #2) OR (#2 AND #3)

該当 : 35 件

CQI-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)。

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎の約 25% の症例では、肝生検で病変が採取される¹²⁹⁾¹³⁰⁾。14G 針を用いると、特に肝内胆管病変を有する症例で認められやすい¹²⁹⁾。しかしながら多くの症例では組織像は特異的でなく、末梢門脈域へのリンパ球、形質細胞、時に好酸球浸潤、時に門脈周囲や小葉内、中心静脈周囲への炎症細胞浸潤からなる⁹⁷⁾¹²⁹⁾¹³¹⁾¹³²⁾。大型胆管にみられるような胆管炎の所見や花筈状線維化、閉塞性静脈炎は通常認められない。IgG4 関連炎症性偽腫瘍の所見に類似する portal-based fibro-inflammatory nodule を門脈域に認めると診断特異性が高いが¹³¹⁾、肝生検でみられることはまれである。

肝生検の場合の IgG4 陽性細胞の増加は、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準³⁾、IgG4 関連疾患の病理診

断に関するコンセンサス⁴⁸⁾のいずれにおいても、IgG4 陽性細胞 >10/HPF が基準とされ、後者に準拠する場合にはさらに IgG4/IgG 陽性細胞比 >40% を満たすことが必要である。肝生検に出現する IgG4 陽性細胞は、原発性硬化性胆管炎や胆管癌と比較し、IgG4 関連硬化性胆管炎において有意に多い⁹⁷⁾¹⁰³⁾。IgG4 陽性細胞 >10/HPF は、10 例の IgG4 関連硬化性胆管炎のうち 6 例で認められ、16 例の原発性硬化性胆管炎症例では 1 例も認められなかったとする報告がある¹³¹⁾。IgG4/単核細胞数比や IgG4/IgG 陽性細胞比が IgG4 関連硬化性胆管炎で有意に原発性硬化性胆管炎よりも高値であることも報告されている¹³³⁾。肝生検材料による検討は乏しいが、胆管癌においても多数の IgG4 陽性細胞を認めることがあり、胆管癌のサンプリング・エラーを IgG4 免疫染色のみで IgG4 関連硬化性胆管炎と診断しないよう、注意が必要である。

肝生検による IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎との鑑別について、3 期あるいは 4 期に相当する進行した線維化は原発性硬化性胆管炎のみに認められ、IgG4 関連硬化性胆管炎ではみられないことが報告されている¹⁴⁾⁹⁷⁾。線維性胆管炎 (fibrous cholangitis) は有意に原発性硬化性胆管炎に多いが、IgG4 関連硬化性胆管炎で認められることもあるとの報告がある⁹⁷⁾¹²⁹⁾¹³¹⁾。

肝生検の後にまれに、激痛、血管迷走神経性失神、出血といった偶発症が起こる。

文献検索の方法

MEDLINE (～2017 年 3 月 31 日)

#1 (((("bile duct diseases" [MeSH Major Topic]) AND IgG4 [Title/Abstract]) AND liver biopsy [Text Word]) AND "english" [Language]) NOT "case reports" [Publication Type]

#2 (((IgG4-related) AND bile duct) AND liver biopsy) AND english [Language]) NOT case reports [Publication Type]

#3 #1 OR #2

該当 : 40 件

医学中央雑誌 (～2017 年 3 月 31 日)

((胆管炎-硬化性/TH OR 硬化性胆管炎/AL) AND IgG4 関連/AL AND 肝生検/AL) AND (LA = 日本語 AND (PT = 症例報告除く) AND (PT = 原著論文, 会議録除く))

該当 : 3 件

Cochran Library

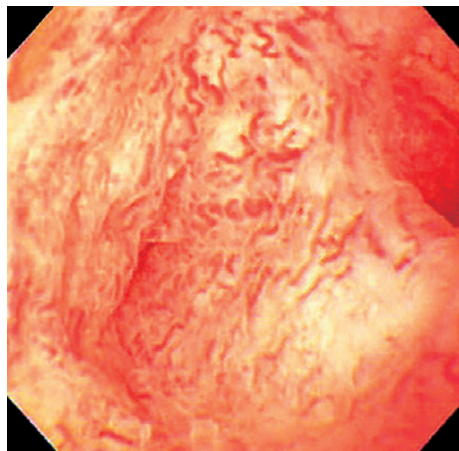


図 28 IgG4 関連硬化性胆管炎の POCS 像。拡張蛇行した血管増生 (dilated and tortuous vessels) を認める

#1 [mh “cholangitis, sclerosing”/PA]

#2 IgG4

#3 Bile duct

#4 Liver biopsy

#5 (#1 OR #3) AND #2 AND #4

該当：1 件

CQI-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)。

コメント：

POCS を用いることで胆管粘膜表面の詳細な構造が肉眼的に観察可能となり, narrow band imaging (NBI) を併用した血管走行の観察が診断補助に有用である¹¹³⁾。少数例ではあるが, IgG4 関連硬化性胆管炎, 胆管癌, 原発性硬化性胆管炎の POCS 像を比較検討した報告によると¹⁰⁶⁾, IgG4 関連硬化性胆管炎では拡張蛇行した血管増生 (dilated and tortuous vessels) が観察される頻度が高く, 線維性瘢痕を伴わないことが多いという特徴が見られた (図 28)。この所見は, IgG4 関連硬化性胆管炎では粘膜下の炎症が主体であることから¹⁵⁾, 比較的炎症のない粘膜面の静脈にうっ血が起きた様子を肉眼的に捉えたものと推察される。対照的に, 原発性硬化性胆管炎では血管走行は乏しく, 瘢痕化や偽憩室様変化が多く認められた。胆管癌では不整な粘

膜変化と太い新生血管 (particularly enlarged vessels) が観察されることが多いとされるが POCS 像のみでは鑑別が困難な場合もある。胆管癌の診断においては透視下での胆管生検が困難な場合, POCS 下生検でより確実な検体採取が可能となる。

文献検索の方法

MEDLINE (2004 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日)
Cholangioscopy AND IgG4 AND Sclerosing cholangitis

該当：5 件

医学中央雑誌 (2004 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日)

胆道鏡 AND IgG4 AND 硬化性胆管炎

該当：2 件

Cochran Library

IgG4-associated cholangitis AND Cholangioscopy

該当：0 件

CQ I-14) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断にステロイドトリ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, ステロイドトリ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リアルの効果判定は, ステロイドを 0.4-0.6mg/kg 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)。

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイドトリアルに対するランダム化比較試験は行われておらず, 自己免疫性膵炎については 1 編のみであり¹³⁴⁾, 症例報告において散見される程度である¹³⁵⁾。ステロイドトリアルは, 自己免疫性膵炎において膵臓癌との鑑別に施行され, 癌の除外診断を行った後に膵胆道専門医が行うべきとされている²⁶⁾。IgG4 関連硬化性胆管炎においても, 胆道癌の除外診断を行った上に行うべきである。Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis は既往に自己免疫性膵炎があった場合か, 完全に単独発症の場合かに分類される。IgG4 関連硬化性胆管炎においても, 特に原発性硬化性胆管炎や肝門部胆管癌との鑑別

困難な場合、専門医が行う場合にのみ妥当性が認められる。IgG4 関連硬化性胆管炎のほとんどは自己免疫性膵炎を合併するか、自己免疫性膵炎を併存しなくとも他の胆道外病変を伴い、多くの IgG4 関連硬化性胆管炎の診断は胆道の病理所見なしでも可能である¹⁵⁾。しかし、自己免疫性膵炎の併存が診断困難な IgG4 関連硬化性胆管炎を疑う場合や、isolated IgG4-related sclerosing cholangitis で胆管外に IgG4 関連疾患を認めず、血清 IgG4 値が上昇し、IgG4 関連硬化性胆管炎に典型的な胆管像¹⁸⁾を呈した場合、ステロイドトリアルは容認されると考える。

ステロイドトリアルの効果判定は、ステロイドを 0.4-0.6mg/kg 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¹⁶⁾¹³⁶⁾。効果判定に関する報告は Mayo Clinic¹⁶⁾と Iwasaki ら¹³⁶⁾のグループが報告している。AIP と同様に通常、ステロイドに数日から 1 週間以内に画像が改善するため、ステロイドトリアルの施行 1-2 週間後に血液・生化学データ、CT、胆管像 (MRCP/ERCP) を確認し、画像所見に改善がなければ、悪性疾患を考慮すべきである。

文献の検索方法

MEDLINE (1996 年 1 月～2017 年 3 月)

IgG4-related sclerosing cholangitis

該当：280 件

IgG4-related sclerosing cholangitis AND Steroid

該当：4 件

医学中央雑誌 (1996 年 1 月～2017 年 8 月)

IgG4 関連硬化性胆管炎

該当：52 件

ステロイドトリアル

該当：7 件

Cochrane Library

IgG4-related sclerosing cholangitis

該当：1 件

IgG4-related sclerosing cholangitis AND Steroid trial

該当：0 件

II. 治療

CQII-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)。

解説

ステロイド治療は、IgG4 関連疾患の標準治療として支持されている²⁾¹³⁷⁾¹³⁸⁾。2015 年の IgG4-SC 全国調査では、全体の 88% の症例でステロイド治療がなされており¹⁹⁾、胆管狭窄の改善を約 90% に認められたと報告されている¹⁹⁾。

ステロイドの治療適応に関しては、自己免疫性膵炎診療ガイドラインにおいて、「胆管狭窄による閉塞性黄疸例、腹痛・背部痛を有する例、膵外病変例合併例などがステロイド治療の適応となる」と記載されている¹³⁹⁾。さらに、IgG4 関連疾患の国際コンセンサスにおける治療指針において、IgG4-SC のうち肝内胆管および肝門部領域胆管の狭窄をきたす症例は、びまん性腫大を呈する自己免疫性膵炎、IgG4 関連後腹膜線維症、大動脈炎、肥厚性硬膜炎、間質性腎炎および心膜炎とならび、緊急に治療すべき病態であるとされている¹³⁸⁾。この緊急な治療には高用量のステロイド治療と、胆管ステントなどの胆管ドレナージの組み合わせが含まれる¹³⁸⁾。以上より、IgG4-SC はほぼ全例がステロイド治療の適応になると考えられる。特に胆管狭窄に伴う閉塞性黄疸や胆管炎発症例および症状を有する胆道外の IgG4 関連疾患を伴う場合にはできるだけ早期の治療が推奨される。

胆管炎を発症していない閉塞性黄疸例では胆道ドレナージを行わなくともステロイド治療のみで安全に胆管狭窄が改善したとの報告がある¹⁴⁰⁾。しかし、Tokyo Guidelines 2013/2018 の診断基準に合致する胆管炎発症例では、胆道ドレナージを考慮する¹²⁶⁾¹⁴¹⁾¹⁴²⁾。

IgG4 関連硬化性胆管炎ではステロイド減量あるいは中止例あるいはステロイド治療未治療例で 16%¹⁶⁾～53%¹⁴⁴⁾と比較的高率に胆管狭窄の発症および再燃が報告されている¹⁶⁾⁴⁰⁾¹⁴³⁾¹⁴⁴⁾。また、IgG4 関連硬化性胆管炎ではステロイド治療後、軽度の胆管狭窄が残存するとする報告がある¹⁶⁾⁴⁰⁾。閉塞性黄疸や急性胆管炎などの有症状例にかぎらず、無症状ではあるが肝胆道系酵素の上昇を伴う例でも積極的なステロイド治療の導入が望まれる。ステロイド治療を導入するにあたり、胆管癌、膵臓癌を除外すべきである。

文献検索の方法

MEDLINE (1996 年 1 月～2017 年 3 月)

IgG4-related sclerosing cholangitis

該当：113 件

Autoimmune pancreatitis AND Sclerosing

cholangitis

該当 : 269 件

医学中央雑誌 (1996 年 1 月～2017 年 3 月)

IgG4 関連硬化性胆管炎

該当 : 184 件

Cochran Library

Autoimmune pancreatitis

該当 : 32 件

IgG4-related sclerosing cholangitis

該当 : 1 件

CQII-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).

解説

IgG4 関連硬化性胆管炎において、下部胆管狭窄例では膵臓癌の胆管浸潤と下部胆管癌、上部～肝門部胆管狭窄例では肝門部胆管癌との鑑別が重要である。鑑別診断において、ERCP 及びその関連手技は重要な役割を果たす。多くの IgG4 関連硬化性胆管炎症例では、ERCP, IDUS, 経乳頭の胆管生検, 胆汁細胞診や胆管ブラッシング細胞診を行い、その後胆汁うっ滞解除や胆管炎の予防目的に ENBD チューブやプラスチックステントの挿入を 1 回の手技で行う¹³⁸⁾¹⁴²⁾¹⁴⁵⁾。日本の報告¹⁴⁶⁾と国際的調査¹⁴⁷⁾は、黄疸のある自己免疫性膵炎例の 77%¹⁴⁶⁾と 71%¹⁴⁷⁾でステロイド開始前に胆道ドレナージ術が行われた。

一方, Mayo Clinic の Bi らは、自己免疫性膵炎 15 例の検討より、閉塞性黄疸は胆道ドレナージをせずにステロイド治療のみで安全に効果的に治療ができた報告をした¹⁴⁰⁾。ステロイド治療開始平均 4 日 (1-14 日) 後のフォローアップの肝機能採血検査結果は、全ての項目において急速に低下した: AST 値 54.9% 減, ALT 値 51.6% 減, ALP 値 33% 減, 総ビリルビン値 47.2% 減。ステロイド治療開始 15-45 日までに、全患者の AST 値は正常化し、3 例の ALT 値と 1 例の ALP 値が正常値の 1.5 倍以上を呈し、総ビリルビン値が正常値の 1.5 倍以上を呈したのは 1 例のみであった。ステロイド投与中、胆管炎などの感染の合併症は 1 例も認められなかった。従って、診断が確実な自己免疫性膵炎

の閉塞性黄疸例では、経験のある膵臓の専門家が注意深く管理する場合ステロイド治療の単独が推奨され、それにより ERCP や膵炎などの潜在的な合併症を回避することができる。

Iwasaki らの報告¹³⁶⁾でも、胆道ドレナージをせずにステロイド治療を行った IgG4 関連硬化性胆管炎 19 例において、血中 ALT 値, ALP 値, 総ビリルビン値は、治療開始約 5 日後の採血で 75%, 89%, 83% が低下し、10 日後の採血では 63%, 89%, 67% が半減した。ステロイド治療開始 1-4 週間後に再施行した ERC では、1 例以外は全例で狭窄部は改善した。

上記の報告は、IgG4 関連硬化性胆管炎はステロイドにより短期間で改善し、血清 IgG4 高値とび慢性膵腫大を伴った下部胆管狭窄例のように診断が確実で胆管狭窄部への病理学的アプローチが不要な感染がない軽度の黄疸例では、ERC や胆管ドレナージなしでステロイド治療を開始できることを示唆している⁹⁴⁾¹⁴⁸⁾。

文献検索方法

MEDLINE (2011 年 1 月～2017 年 4 月)

Autoimmune pancreatitis OR IgG4-related sclerosing cholangitis

該当 : 1300 件

医学中央雑誌 (1996 年 1 月～2017 年 3 月)

IgG4 関連硬化性胆管炎

該当 : 184 件

Cochrane library

IgG4-related sclerosing cholangitis

該当 : 1 件

CQII-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 0.6mg/体重 kg/日 (通常 30-40mg/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 5mg ずつ減量し、ステロイド開始から 2-3 カ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 5mg/日であるが、ステロイドの反応性を参考に投与量を 5mg/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）。

解説

1) 初回寛解導入

IgG4 関連硬化性胆管炎のみを対象としたステロイド治療の検討は少ない。自覚症状、黄疸、胆管病変を有する自己免疫性膵炎はステロイド治療の適応となるため、自己免疫性膵炎に準じて施行する。自己免疫性膵炎診療ガイドライン¹³⁹⁾、国際コンセンサス診断基準¹⁴⁸⁾において推奨される投与法は、初回の寛解導入として経口プレドニゾロン 0.6mg/体重 kg/日を 2~4 週間の継続投与後、1-2 週間毎に 5mg/日ずつ漸減し、ステロイドの反応性をみながら導入開始から 2-3 カ月を目安に維持量まで減量する方法である¹⁴⁶⁾¹⁴⁹⁾。Mayo Clinic から報告された経口プレドニゾン 40mg/日を 4 週間投与後、1 週間毎に 5mg ずつ漸減し、11 週間で中止する方法もある¹⁶⁾¹⁵⁰⁾。日本における多施設共同研究では、自己免疫性膵炎 563 例中閉塞性黄疸を呈した 314 例中 242 例に胆道ドレナージが施行され、ステロイド治療を受けた 459 例における経口プレドニゾロン初回投与量 40mg/日と 30mg/日の効果を比較したが、寛解に至る期間と再燃率に差がなかった¹⁴⁶⁾。糖尿病が高度の症例などでステロイドによる糖尿病増悪リスクがある場合に 20mg/日以下の低用量でも効果が認められたとの報告があるが¹⁹⁾¹⁵¹⁾、後ろ向き試験のためステロイド投与量の選択のバイアス是否定できない。短期間での治療効果判定を得たい場合には、経口ステロイド治療に比べてステロイドパルス療法早期の胆管病変の改善に有効であるとの報告もある¹⁵²⁾¹⁵³⁾。

2) 寛解導入後の減量

寛解導入後は血液生化学検査、画像所見にてステロイドの反応性を確認し、胆管癌、膵臓癌、原発性硬化性胆管炎などの他の疾患が否定的できれば、ステロイド療法を継続し段階的に減量する。ステロイドで改善が認められず、他疾患の可能性が高い場合には速やかに診断を再検討する必要がある。ステロイド寛解導入後、1~2 週間ごとにプレドニゾロンを 5mg ずつ減量し、ステロイド投与開始後 2~3 カ月を目安に維持量まで漸減し、最終的に 5mg~10mg/日を維持量とする。

硬化性胆管炎は再燃のリスクであることが報告されているので、定期的に自他覚所見、血液生化学検査、IgG・IgG4 値、画像所見（超音波検査、CT、MRCP、ERCP など）で再燃有無を評価しながら減量を行う。プレドニゾロン 15mg/日以降は、少し間隔を開けて慎重に漸減する場合もある¹⁴⁶⁾。ステロイド治療の寛解期において、自己免疫性膵炎の膵腫大はほぼ全例改善するが、胆管狭窄は IgG4 値が高値持続例の 58%、IgG4 正常例の 27%に残存する¹⁴⁶⁾。

3) 維持療法

日本における 49 例の自己免疫性膵炎を対象としたステロイド維持療法のランダム化比較試験において、寛解導入後 5-7.5mg/日のステロイド維持療法を 3 年間持続した群と 26 週間で中止した群で比較したところ、3 年以内の再燃率は前者で 23.3%、後者で 57.9%と有意に維持療法長期群において再燃リスクが低く、重篤なステロイドの有害事象も認められなかったことが報告された¹⁵⁴⁾。また、510 例の自己免疫性膵炎を対象とした多施設共同の後ろ向き試験¹⁵⁵⁾において、自己免疫性膵炎で推奨されている標準的ステロイド治療¹³⁹⁾を施行した場合の再燃率は 1 年目で 10%、2 年目 11%、3 年目 25.8%、4 年目 30.9%、5 年目 35.1%、7 年目に 43%でプラトーとなり、ステロイド投与量 2.5-10mg/日の維持療法を施行された場合の再燃率は 30.3%、中止群は 45.2%と維持療法継続群で有意に再燃率が低く、経口プレドニゾロン 0mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg/日の投与で比較すると 5mg/日で 26.1%と最も再燃リスクが低く、5mg、7.5mg、10mg/日では有意差がないことが示された。海外ではステロイドを短期で中止する治療が主流であるが、Mayo Clinic における硬化性胆管炎 30 例に対する後ろ向き試験で、経口プレドニゾン 40mg/日から開始し、1 週間毎 5mg ずつ漸減し、11 週間で治療中止したところ中央値 3 カ月以内に 53%、6 カ月以内に 71%の再燃が認められた¹⁶⁾。イギリスの IgG4 関連硬化性胆管炎の前向き試験では、経口プレドニゾロン 30mg/日を 2 週間投与後、5mg ずつ 2 週間毎に減量し、82%が寛解したが、中央値 4 カ月で 35%が再発し、18%でステロイドの反応性が認められなかった¹³⁵⁾。これらの結果から、日本では再燃予防のためには維持量 5mg/日前後で 3 年を目安とした長期投与が望ましいと考えられている¹³⁹⁾¹⁴⁶⁾。3 年後のステロイドの中止や減量についてのコンセンサスは得られていないが、Hirano ら¹⁵⁶⁾は自己免疫性膵炎で 3 年間の維持療法後に中止した 21 例の前向き試験で、43 カ

月の経過観察中に 48% の再燃を認め、3 年以降も維持療法の継続が望ましいとしている。ステロイドの有害事象に関する検討では、日本の多施設共同試験ではカットオフ値をステロイド総量 6405mg とした場合の AUC (area under the curve) は 0.717 であった¹⁵⁵⁾。ステロイド剤の長期投与によるステロイドの副作用について、10mg/日の長期投与では感染のリスクが高く、ステロイドの総量が 6405mg 以上ではステロイド性骨粗鬆症のリスクが有意に高くなることから、3 年を目安として維持療法の継続、減量、中止を検討することが望ましい。これらは自己免疫性膵炎を対象とした検討であり、再燃リスクの高い硬化性胆管炎のステロイドの減量、維持療法、投与期間については慎重に施行されるべきである。

文献検索の方法

MEDLINE (1980 年 1 月 1 日～2017 年 3 月 17 日)

IgG4-SC (text words)

Immunoglobulin G (MeSH Major Topics)

Cholangitis, sclerosing (MeSH Major Topics)

Steroid (text words)

Steroids (MeSH Major Topics)

AIP (text words)

Autoimmune pancreatitis (text words)

Prognosis (MeSH Terms)

該当 : 272 件

医学中央雑誌 (1980 年 1 月 1 日～2017 年 3 月 16 日)

IgG4 関連硬化性胆管炎 (text words)

ステロイド治療 (text words)

IgG4-SC (text words)

IgG (Thesaurus+text words)

胆管炎-硬化性 (Thesaurus+text words)

自己免疫性膵炎 (text words)

自己免疫性疾患 (Thesaurus+text words)

膵炎 (Thesaurus+text words)

該当 : 206 件

Cochran Library

IgG4 (text words)

Autoimmune Pancreatitis (text words)

該当 : 2 件

CQII-4) IgG4 関連硬化性胆管炎の再燃例の治療はどうか？

●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)。
解説

一般的に、IgG4 関連硬化性胆管炎の治療後あるいは自然寛解後の再燃は、黄疸などの症状の再出現と画像検査により改善していた胆管狭窄の悪化や、初回発症時とは異なる部位に新たな胆管狭窄が認められることとされている¹⁵⁷⁾¹⁵⁸⁾。また、胆管以外の膵臓、涙腺・唾液腺または後腹膜などの他臓器に、画像上 IgG4 関連疾患としての異常所見が認められる場合も再燃とされている。一方、症状や画像検査所見の悪化を伴わず、血清 IgG4 値の再上昇のみの場合は再燃として取り扱われないことが多い¹⁵⁷⁾¹⁵⁸⁾。

IgG4 関連硬化性胆管炎の再燃率は 30～57% と比較的高く、ステロイド中止または減量後の 2 年以内に起こることが多い⁵⁸⁾¹⁴⁷⁾。ステロイド治療と手術後の再燃率はほぼ同等とされている¹⁶⁾。2015 年の全国調査では、IgG4 関連硬化性胆管炎の再燃による胆管の再狭窄は 527 例中 104 例 (19%) にみられ、累積の胆管再狭窄率は 1 年後 1.6%、3 年後 7.6%、3 年後が 16.5% と報告されている¹⁹⁾。再燃しやすい要因として、診断時の血清 IgG4 値が高値であること、近位肝外胆管や肝内胆管に狭窄を有すること、胆管の狭窄が広範囲に多発していること、胆管壁の肥厚が強いことなどが挙げられている¹⁶⁾¹⁴⁷⁾¹⁵⁷⁾¹⁵⁹⁾。

再燃例の多くは、再度高容量のステロイド治療が行われており、有効であることが多い¹³⁹⁾¹⁵⁷⁾。欧米では、再発例にアザチオプリン、6-メルカプトプリン、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤が併用されているが、その有効性に一定の見解は得られておらず、薬剤による副作用の報告もみられる¹⁶⁾⁵⁸⁾¹³⁵⁾¹⁴¹⁾¹⁵⁷⁾。最近、ステロイドや免疫抑制剤で効果が不十分な症例に対するリツキシマブ (抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体からなるモノクローナル抗体) の有効性が報告されている。限られたデータではあるが、難治例も含めて 80～90% に寛解が得られており、今後のさらなる検討が期待される^{157)160)～162)}。最近報告された自己免疫性膵炎の治療に関する国際コンセンサスでは、再燃例におけるステロイド減量のために免疫抑制剤やリツキシマブを使用することが推奨されているが、日本では、これらの薬剤は、現在のところ IgG4 関連硬化性胆管炎を含む IgG4 関連疾患には保険収載されていない¹⁴⁸⁾。

文献検索の方法

MEDLINE (2000 年 1 月 1 日～2017 年 3 月 31 日)
IgG4 AND Sclerosing cholangitis AND Treatment

IgG4 AND Sclerosing cholangitis AND Therapy
IgG4 AND Sclerosing cholangitis AND Relapse
該当 : 326 件

医学中央雑誌 (2000 年 1 月 1 日～2017 年 3 月 31 日)

IgG4 AND 硬化性胆管炎 AND 治療 (会議録を除く)

IgG4 AND 硬化性胆管炎 AND 再燃 (会議録を除く)

IgG4 AND 硬化性胆管炎 AND 再発 (会議録を除く)

該当 : 257 件

Cochran Library

IgG4-related sclerosing cholangitis OR IgG4-SC
OR IgG4-associated sclerosing cholangitis

該当 : 3 件

謝辞

尚, 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。本研究は, 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」より助成を受けた。

本論文に関連し, 開示すべき利益相反はなし

文 献

- 1) Nakazawa, Naitoh I, Hayashi K, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *J Gastroenterol* 2012; 47: 79—87
- 2) Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460—1471
- 3) 厚生労働省 IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班, 厚生労働省難治性の肝胆道疾患に関する調査研究班, 日本胆道学会. IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012. *胆道* 2012; 26 : 59—63
- 4) Minds Guideline Center, Japan Council for Quality Health Care. Minds handbook for clinical practice guideline development 2014. 2014. (<https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance>)
- 5) Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica: RAND; 2001
- 6) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 567—588
- 7) The AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of guidelines for research & evaluation II (AGREE II), 2017. (<http://www.agreetrust.org>)
- 8) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52: 683—687
- 9) Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 409—418
- 10) Waldram R, Kopelman H, Tsantoulas D, et al. Chronic pancreatitis, sclerosing pancreatitis, sclerosing cholangitis, and sicca complex in two siblings. *Lancet* 1975; 1: 550—552
- 11) Sjögren I, Wengle B, Korsgren M. Primary sclerosing cholangitis associated with fibrosis of submandibular glands and the pancreas. *Acta Med Scand* 1979; 205: 139—141
- 12) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387—395
- 13) Nakazawa T, Ohara H, Yamada T, et al. Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 621—626
- 14) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 20—25
- 15) Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1193—1203
- 16) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al.

- Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706—715
- 17) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3061—3067
- 18) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Schematic classification of sclerosing cholangitis with auto-immune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006; 32: 229
- 19) Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Clinical features, response to treatment, and outcomes of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 920—926
- 20) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1147—1155
- 21) Graham R, Smyrk T, Chari S, et al. Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis: a report of 9 cases. *Hum Pathol* 2014; 45: 1722—1729
- 22) Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1247—1251
- 23) Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 43—50
- 24) Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, et al. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1334—1343
- 25) Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 85—90
- 26) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352—358
- 27) Lindor KD, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddreg AC, eds. *Disease of the liver 9th*. Philadelphia: Lippincott WW; 2003. 603—684
- 28) Tabibian JH, O'Hara SP, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: current knowledge and perspectives on etiopathogenesis and emerging therapies. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 901—908
- 29) Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S, et al. The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2017; 52: 838—844
- 30) Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, et al. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatol Res* 2004; 29: 153—159
- 31) Lindor KD, Kowdley KV, et al. ACG clinical guideline. Primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 646—659
- 32) Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660—678
- 33) Ludwig J, Czaja AJ, Dickson ER, et al. Manifestations of nonsuppurative cholangitis in chronic hepatobiliary diseases: morphologic spectrum, clinical correlations and terminology. *Liver* 1984; 4: 105—116
- 34) Poropat G, Giljaca V, Stimac D, et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003626
- 35) Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, et al. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 901—910
- 36) Othman MO, Dunkelberg J, Roy PK. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis and systematic review. *Arab J Gastroenterol* 2012; 13: 103—110
- 37) O'Mahony CA, Vierling JM. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 3—21
- 38) 田妻 進. 原発性硬化性胆管炎. 矢崎義雄, 編: 内科学. 東京: 朝倉書店, 2013: 1144—1146
- 39) Zen Y. The pathology of IgG4-related disease in the bile duct and pancreas. *Semin Liver Dis* 2016; 36: 242—256
- 40) Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 76—82
- 41) Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, et al. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the

- literature. *Hepatology* 2007; 45: 1547—1554
- 42) Lin J, Cummings OW, Greenson JK, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis in the absence of autoimmune pancreatitis mimicking extrahepatic cholangiocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 447—453
- 43) Zhang L, Lewis JT, Abraham SC, et al. IgG4+plasma cell infiltrates in liver explants with primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 88—94
- 44) Zen Y, Quaglia A, Portmann B. Immunoglobulin G4-positive plasma cell infiltration in explanted livers for primary sclerosing cholangitis. *Histopathology* 2011; 58: 414—422
- 45) Fischer S, Trivedi PJ, Ward S, et al. Frequency and significance of IgG4 immunohistochemical staining in liver explants from patients with primary sclerosing cholangitis. *Int J Exp Pathol* 2014; 95: 209—215
- 46) Harada K, Shimoda S, Kimura Y, et al. Significance of immunoglobulin G4 (IgG4)-positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma: molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue. *Hepatology* 2012; 56: 157—164
- 47) Resheq YJ, Quaas A, von Renteln D, et al. Infiltration of peritumoural but tumour-free parenchyma with IgG4-positive plasma cells in hilar cholangiocarcinoma and pancreatic adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 859—865
- 48) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181—1192
- 49) Kanno A, Satoh K, Kimura K, et al. Autoimmune pancreatitis with hepatic inflammatory pseudotumor. *Pancreas* 2005; 31: 420—423
- 50) Zen Y, Fujii T, Sato Y, et al. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2007; 20: 884—894
- 51) Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002; 122: 1264—1269
- 52) Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut* 2016; 65: 1322—1332
- 53) Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009; 361: 2135—2142
- 54) Culver EL, Smit WL, Evans C, et al. No evidence to support a role for *Helicobacter pylori* infection and plasminogen binding protein in autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease in a UK cohort. *Pancreatology* 2017; 17: 395—402
- 55) Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 610—617
- 56) Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1537—1545
- 57) Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 2015; 44: 535—539
- 58) Huggett MT, Culver EL, Kumar M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1675—1683
- 59) Harada K, Nakanuma Y. Cholangiocarcinoma with respect to IgG4 Reaction. *Int J Hepatol* 2014; 803876
- 60) Oh HC, Kim JG, Kim JW, et al. Early bile duct cancer in a background of sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2008; 47: 2025—2028
- 61) Straub BK, Esposito I, Gotthardt D, et al. IgG4-associated cholangitis with cholangiocarcinoma. *Virchows Arch* 2011; 458: 761—765
- 62) Douhara A, Mitoro A, Otani E, et al. Cholangiocarcinoma developed in a patient with IgG4-related disease. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 5: 181—185
- 63) Hirano K, Tada M, Sasahira N, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med* 2014; 53: 171—176
- 64) Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, et al. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 696—704
- 65) 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* 2005; 62: 152—157
- 66) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Clinical significance of extrapancreatic lesion in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39: e1—5
- 67) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21—30
- 68) Sano H, Nakazawa T, Ando T, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 154—161
- 69) Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, et al. Utility of serum immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 940—948
- 70) Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2070—2075
- 71) Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014; 59: 1954—1963
- 72) Wilson C, Ebling R, Henig C, et al. Significant, quantifiable differences exist between IgG subclass standards WHO67/97 and ERM-DA470k and can result in different interpretation of results. *Clin Biochem* 2013; 46: 1751—1755
- 73) Tanaka A, Tazuma S, Nakazawa T, et al. No negative impact of serum IgG4 levels on clinical outcome in 435 patients with primary sclerosing cholangitis from Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 217—225
- 74) Björnsson E, Chari S, Silveira M, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther* 2011; 18: 198—205
- 75) Alswat K, Al-Harthy N, Mazrani W, et al. The spectrum of sclerosing cholangitis and the relevance of IgG4 elevations in routine practice. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 56—63
- 76) Berntsen NL, Klingenberg O, Juran BD, et al. Association between HLA haplotypes and increased serum levels of IgG4 in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2015; 148: 924—927
- 77) Benito de Valle M, Müller T, Björnsson E, et al. The impact of elevated serum IgG4 levels in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 903—908
- 78) Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Comparison of radiological and histological findings in autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 953—956
- 79) Koyama R, Imamura T, Okuda C, et al. Ultrasonographic imaging of bile duct lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008; 37: 259—264
- 80) Inui K, Yoshino J, Miyoshi H, et al. Abdominal ultrasonography. In: Kamisawa T, Chung JB, eds. *Autoimmune Pancreatitis*. Heiderberg, New York, Dorderechet, London: Springer; 2015. 69—72
- 81) 本庶 元, 竹内和男, 長島夏子, ほか. 自己免疫性膵炎における胆管病変. 胆と膵 2001; 22: 581—587
- 82) 中村雄太, 乾 和郎, 芳野純治, ほか. PSC の画像診断—腹部エコー—. 胆と膵 2001; 26: 393—396
- 83) Du S, Lin G, Cheng X, et al. Differential diagnosis of immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 501—505
- 84) 長谷部修, 越知泰英, 伊藤哲也, ほか. 自己免疫性膵炎および IgG4 関連硬化性胆管炎の経過観察中に発生した肝内胆管癌の 1 例. 胆道 2014; 28: 785—793
- 85) Hyodo N, Hyodo T. Ultrasonographic evaluation in patients with autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1155—1161
- 86) 内藤 格, 大原弘隆, 中沢貴宏, ほか. IgG4 関連硬化性胆管炎診断における内視鏡の役割. *Gastroenterol Endosc* 2014; 56: 433—442
- 87) Zen Y, Nakanuma Y, Portmann B. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: pathologic features and histologic mimics. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29: 205—211
- 88) Tokala A, Khalili K, Menezes R, et al. Comparative MRI analysis of morphologic patterns of bile duct disease in IgG4-related systemic disease versus primary sclerosing cholangitis. *Am J Roentgenol* 2014; 202: 536—543
- 89) Yata M, Suzuki K, Furuhashi N, et al. Comparison of the multidetector-row computed tomography

- findings of IgG4-related sclerosing cholangitis and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol* 2016; 71: 203—210
- 90) Maeda E, Akahane M, Yoshioka N, et al. Comparison of CT findings of biliary tract changes with autoimmune pancreatitis and extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma. *Jpn J Radiol* 2012; 30: 227—234
- 91) Itoh S, Nagasaka T, Suzuki K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis: assessment of clinical, CT, and pathological findings. *Clin Radiol* 2009; 64: 1104—1114
- 92) Kim JH, Byun JH, Lee SJ, et al. Differential diagnosis of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and periductal infiltrating cancer in the common bile duct at dynamic CT, endoscopic retrograde cholangiography and MR cholangiography. *Eur Radiol* 2012; 22: 2502—2513
- 93) Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e680
- 94) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al. Mechanisms of lower bile duct stricture in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 255—260
- 95) Zen T, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *J Gastroenterol* 2016; 51: 295—312
- 96) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 937—944
- 97) Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, et al. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 550—559
- 98) Tamada K, Kanai N, Wada S, et al. Utility and limitations of intraductal ultrasonography in distinguishing longitudinal cancer extension along the bile duct from inflammatory wall thickening. *Abdom Imaging* 2001; 26: 623—631
- 99) Kitajima Y, Ohara H, Nakazawa T, et al. Usefulness of transpapillary bile duct brushing cytology and forceps biopsy for improved diagnosis in patients with biliary strictures. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1615—1620
- 100) Kawakami H, Zen Y, Kuwatani M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: histological assessment of biopsies from Vater's ampulla and the bile duct. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1648—1655
- 101) Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, et al. Endoscopic retrograde cholangiography does not reliably distinguish IgG4-associated cholangitis from PSC or cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 800—803
- 102) Gardner CS, Bashir MR, Marin D, et al. Diagnostic performance of imaging criteria for distinguishing autoimmune cholangiopathy from primary sclerosing cholangitis and bile duct malignancy. *Abdom Imaging* 2015; 40: 3052—3061
- 103) Oh HC, Kim MH, Lee KT, et al. Clinical clues to suspicion of IgG4-associated sclerosing cholangitis disguised as primary sclerosing cholangitis or hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1831—1837
- 104) Arikawa S, Uchida M, Kunou Y, et al. Comparison of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and infiltrative extrahepatic cholangiocarcinoma: multidetector-row computed tomography findings. *Jpn J Radiol* 2010; 28: 205—213
- 105) 松崎晋平, 菊山正隆, 河上 洋, ほか. IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床像と CT 診断 : 胆管癌との鑑別診断について. *日消誌* 2013 ; 110 : 615—621
- 106) Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, et al. Peroral cholangioscopic diagnosis of biliary-tract diseases by using narrow-band imaging (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 730—736
- 107) Vosskuhl K, Negm AA, Framke T, et al. Measurement of IgG4 in bile: a new approach for the diagnosis of IgG4-associated cholangiopathy. *Endoscopy* 2012; 44: 48—52
- 108) Schwartz SI, Dale WA. Primary sclerosing cholangitis. Review and reports of six cases. *AMA Arch Surg* 1958; 77: 439—451
- 109) Larusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, et al. Current concepts. Primary sclerosing cholangitis. *N Eng J Med* 1984; 310: 899—903
- 110) 田中 篤, 滝川 一. 原発性硬化性胆管炎・IgG4 関連硬化性胆管炎の疫学. *胆道* 2016 ; 30 : 304—311
- 111) Kubota K, Kato S, Uchiyama T, et al. Discrimination between sclerosing cholangitis-associated autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis, cancer using intraductal ultrasonography. *Dig Endosc* 2011; 23: 10—16

- 112) Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, et al. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1104—1109
- 113) Itoi T, Kamisawa T, Igarashi Y, et al. The role of peroral videocholangioscopy in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 504—514
- 114) Kalaitzakis E, Sturgess R, Kaltsidis H, et al. Diagnostic utility of single-user peroral cholangioscopy in sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1237—1244
- 115) Unno H, Saegusa H, Fukushima M, et al. Usefulness of endoscopic observation of the main duodenal papilla in the diagnosis of sclerosing pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 880—884
- 116) Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al. Usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: a prospective study using IgG4-immunostaining. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2031—2033
- 117) Sepehr A, Mino-Kenudson M, Ogawa F, et al. IgG4+ to IgG+ plasma cells ratio of ampulla can help differentiate autoimmune pancreatitis from other “mass forming” pancreatic lesions. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1770—1779
- 118) Kubota K, Kato S, Akiyama T, et al. Differentiating sclerosing cholangitis caused by autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis according to endoscopic duodenal papillary features. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1204—1208
- 119) Hisa T, Ohkubo H, Shiozawa S, et al. Lymphoplasmacytic granuloma localized to the ampulla of Vater: an ampullary lesion of IgG4-related systemic disease? *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1229—1232
- 120) Kubota K, Iida H, Fujisawa T, et al. Clinical significance of swollen duodenal papilla in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008; 35: e51—60
- 121) Kim MS, Moon SH, Kamisawa T. Major duodenal papilla in autoimmune pancreatitis. *Dig Surg* 2010; 27: 110—114
- 122) Chiba K, Kamisawa T, Kuruma S, et al. Major and minor papillae in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 1299—1302
- 123) Matsubayashi H, Uesaka K, Sugiura T, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis without obvious pancreatic lesion: Difficulty in differential diagnosis. *J Dig Dis* 2014; 15: 394—403
- 124) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, et al. Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 355—369
- 125) Moon SH, Kim MH. The role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 645—656
- 126) Tabata T, Kamisawa T, Hara S, et al. Differentiating immunoglobulin g4-related sclerosing cholangitis from hilar cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 2013; 7: 234—238
- 127) Kuwatani M, Kawakami H, Zen Y, et al. Difference from bile duct cancer and relationship between bile duct wall thickness and serum IgG/IgG4 levels in IgG4-related sclerosing cholangitis. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1852—1856
- 128) Kamisawa T, Okazaki K. Role of endoscopic retrograde cholangiography in autoimmune pancreatitis. *Pancreatol* 2016; 16: 798—799
- 129) Naitoh I, Zen Y, Nakazawa T, et al. Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: liver biopsy and cholangiography correlation. *J Gastroenterol* 2011; 46: 269—276
- 130) Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts-cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. *Histopathology* 2012; 60: 236—248
- 131) Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, et al. IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol* 2009; 22: 1287—1295
- 132) Hirano K, Fukushima N, Tada M, et al. Diagnostic utility of biopsy specimens for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 765—773
- 133) Uehara T, Hamano H, Kawa S, et al. Distinct clinicopathological entity ‘autoimmune pancreatitis-associated sclerosing cholangitis’. *Pathol Int* 2005; 55: 405—411
- 134) Moon SH, Kim MH, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut* 2008; 57: 1704—1712

- 135) Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1089—1096
- 136) Iwasaki S, Kamisawa T, Koizumi S, et al. Assessment in steroid trial for IgG4-related sclerosing cholangitis. *Adv Med Sci* 2015; 60: 211—215
- 137) Nakazawa T, Shimizu S, Naitoh I. IgG4-related sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2016; 36: 216—228
- 138) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1688—1699
- 139) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis, 2013. III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2014; 49: 961—970
- 140) Bi Yan, Hart PA, Law R, et al. Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting. *Pancreatol* 2016; 16: 391—396
- 141) Miura F, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 flowchart for management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 47—54
- 142) Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, et al. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc* 2014; 26: 627—635
- 143) Kubota K, Iida H, Fujisawa T, et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in case of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1142—1151
- 144) Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719—1724
- 145) Moon SH, Kim MH. Autoimmune pancreatitis. Role of endoscopy in diagnosis and treatment. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 893—915
- 146) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504—1507
- 147) Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut* 2013; 62: 1771—1776
- 148) Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol* 2017; 17: 1—6
- 149) Ito T, Nishimori I, Inoue N, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl18): 50—58
- 150) Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2007; 56: 1650—1652
- 151) Buijs J, van Heerde MJ, Rauws EAJ, et al. Comparable efficacy of low- versus high-dose induction corticosteroid treatment in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 261—267
- 152) Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T, et al. Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 220—221
- 153) Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, et al. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 696—704
- 154) Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2017; 66: 487—494
- 155) Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, et al. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol* 2017; 52: 955—964
- 156) Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Outcome of long-term maintenance steroid therapy cessation in patients with autoimmune pancreatitis. A prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 331—337
- 157) Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013; 62: 1607—1615
- 158) Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K. The treatment of IgG4-related diseases in the hepatobiliary-pancreatic system. *Semin Liver Dis* 2016; 36: 291—296

- 159) You MW, Kim JH, Byun JH, et al. Relapse of IgG4-related sclerosing cholangitis after steroid therapy: imaging findings and risk factors. *Eur Radiol* 2014; 24: 1039—1048
- 160) Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 364—366
- 161) Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheumatol* 2010; 62: 1755—1762
- 162) Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1171—1177

Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis

Terumi Kamisawa¹⁾, Takahiro Nakazawa²⁾, Susumu Tazuma³⁾, Yoh Zen⁴⁾, Atsushi Tanaka⁵⁾,
Hirotaka Ohara⁶⁾, Takashi Muraki⁷⁾, Kazuo Inui⁸⁾, Dai Inoue⁹⁾, Takayoshi Nishino¹⁰⁾, Itaru Naitoh¹¹⁾,
Takao Itoi¹²⁾, Kenji Notohara¹³⁾, Atsushi Kanno¹⁴⁾, Kensuke Kubota¹⁵⁾, Kenji Hirano¹⁶⁾, Hiroyuki Isayama¹⁷⁾,
Kyoko Shimizu¹⁸⁾, Toshio Tsuyuguchi¹⁹⁾, Tooru Shimosegawa²⁰⁾, Tsutomu Chiba²¹⁾,
Kazuichi Okazaki²²⁾, Hajime Takikawa⁵⁾, Wataru Kimura²³⁾, Toshiaki Unno²⁴⁾, Masahiro Yoshida²⁵⁾

IgG4-related sclerosing cholangitis is a distinct type of cholangitis frequently associated with autoimmune pancreatitis and currently recognized as a biliary manifestation of IgG4-related disease. Although clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis were established in 2012, differential diagnosis from primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma is sometimes difficult. Because the evidence level of most retrieved articles was low (below C), we developed consensus guidelines. Three committees (a guideline creating committee, an expert panelist committee for rating statements according to the modified Delphi method, and an evaluating committee) were organized. Eighteen clinical questions with clinical statements were developed regarding diagnosis and treatment. Recommendation levels for clinical statements were set using the modified Delphi approach. The guidelines explain methods for accurate diagnosis, and safe and appropriate treatment of IgG4-related sclerosing cholangitis.

¹⁾ Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan, Komagome Hospital, Tokyo

²⁾ Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital, Nagoya

³⁾ Department of General Internal Medicine, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Science, Hiroshima

⁴⁾ Department of Diagnostic Pathology, Kobe University, Kobe

⁵⁾ Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo

⁶⁾ Department of Community-Based Medical Education, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya

⁷⁾ Department of Medicine, Gastroenterology, Shinshu University, Matsumoto, Nagano

⁸⁾ Department of Gastroenterology, Second Teaching Hospital, Fujita Health University, Nagoya

⁹⁾ Department of Radiology, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa

¹⁰⁾ Department of Gastroenterology, Tokyo Womens' Medical University Yachiyo Medical Center, Yachiyo

¹¹⁾ Department of Gastroenterology and Metabolism, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya

¹²⁾ Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical University, Tokyo

¹³⁾ Department of Anatomic Pathology, Kurashiki Central Hospital, Kurashiki

¹⁴⁾ Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai

¹⁵⁾ Department of Endoscopy, Yokohama City University Hospital, Yokohama

¹⁶⁾ Department of Gastroenterology, Tokyo Takanawa Hospital, Tokyo

¹⁷⁾ Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Tokyo

¹⁸⁾ Department of Gastroenterology, Tokyo Womens' Medical University, Tokyo

¹⁹⁾ Endoscopy Center, Chiba University Hospital, Chiba

²⁰⁾ Division of Gastroenterology, South-Miyagi Medical Center, Ohgawara

²¹⁾ Kansai Electric Power Hospital, Osaka

²²⁾ The Third Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Kansai Medical University, Moriguchi

²³⁾ Departments of Gastroenterology and Gastroenterological, General, Breast, and Thyroid Surgery, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata

²⁴⁾ Division of Hepato-Biliary Pancreatic Surgery, Tohoku University Graduate School, of Medicine, Sendai

²⁵⁾ Department of Hepato-Biliary-Pancreatic and Gastrointestinal Surgery, International University of Health and Welfare, School of Medicine, Ichikawa

Key Words: bile duct, IgG4, sclerosing cholangitis, steroid