

## 病理像から見たIgG4硬化性胆管炎

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 原田, 憲一, 中沼, 安二 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/40311">http://hdl.handle.net/2297/40311</a>

## IgG4 関連硬化性胆管炎

## 病理像から見た IgG4 硬化性胆管炎

原田 憲一<sup>1)</sup>・中沼 安二<sup>1)</sup>

**要約：**IgG4 関連硬化性胆管炎は IgG4 関連疾患の胆管病変であるが、1 型自己免疫性膵炎に合併する症例が多く、胆管病変と膵管病変とは類似性がみられる。病理像は IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化が特徴であり、診断に際しては原発性硬化性胆管炎や腫瘍性病変との鑑別が重要である。また、IgG4 陽性細胞の浸潤は IgG4 関連疾患に特異的な所見ではなく胆管癌でもみられるため、とくに胆管生検材料による IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌との病理学的鑑別は注意を要する。現在、国内外で診断基準が提案または策定中であるが、診断基準に過度に固執することなく、個々の症例を臨床病理学的に診断することが重要である。

**Key words：**硬化性胆管炎, IgG4, 形質細胞, 閉塞性静脈炎

## はじめに

線維化を伴う胆道系炎症性疾患は硬化性胆管炎として包括されており、硬化性胆管炎のプロトタイプとして原発性硬化性胆管炎に加えて、近年 IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) が新たに加わった。信州大学浜野ら<sup>1)</sup>による IgG4 に関する報告から 10 年強が過ぎ、IgG4 関連疾患の認識が広がるにつれ症例の蓄積も増えて、現在疾患概念の確立および診断基準の策定が進んでいる。IgG4-SC は全身性 IgG4 関連疾患の胆管病変として捉えることができ、多くは IgG4 関連の 1 型自己免疫性膵炎に合併し、胆管病変単独で発症する症例はまれである。本稿では、IgG4-SC の病理像および診断時の問題点を中心に概説する。

## I. IgG4-SC の病理

胆道系は肝内胆管と肝外胆管に大別され、さらに肝外胆管は上部胆管、中部胆管、下部胆管 (膵内胆管) に便宜上区別されている。胆嚢を含めた肝外胆管の壁は粘膜、固有筋層、漿膜下層 (膵内胆管は除く) で構

成される。一方、膵管は疎な結合織内に位置しており明確な層構造は存在しないが、胆管、膵管はともに一層性の立方状～円柱状の固有上皮 (いわゆる simple epithelium) で被覆された連続した導管である。また、肝門部大型胆管および肝外胆管 (とくに膵内胆管) の周囲には胆管周囲付属腺が分布している。この付属腺は粘液腺と漿液腺で構成される小葉構造からなり、固有の導管を介して胆管腔と連続する。

IgG4-SC の病変は、肝門部大型胆管～肝外胆管や胆嚢にびまん性あるいは限局性の硬化および狭窄として出現し、とくに膵内胆管と肝門部胆管は IgG4-SC の病変の好発部位であり、胆管周囲付属腺の分布と類似している。通常、肝末梢の小型胆管には IgG4-SC 固有の特徴的な病変は認めない。胆管の硬化は胆管周囲の線維化による病変で、肉眼的にも確認しうる所見である (図 1)。狭窄部位では全周性の壁肥厚と著明な炎症を認め、病態が進展すると胆管の高度狭窄により黄疸などの臨床症状を呈するようになる。なお、狭窄を認めない部位にも程度の軽い同様の変化がみられることが多い。

IgG4-SC の基本的な組織像は、炎症と線維化である。炎症の主座は粘膜面よりは胆管壁内にあり、原発性硬化性胆管炎とは異なり粘膜のびらんや再生/退行性変化は目立たず、胆管被覆上皮は比較的保たれていることが多い (図 2)。また、胆管付属腺に浮腫性の線維化や炎症細胞浸潤などの障害が目立つ傾向がある。

Pathology of IgG4-related Sclerosing Cholangitis  
Kenichi Harada et al

1) 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理  
(〒920-8640 金沢市宝町 13-1)

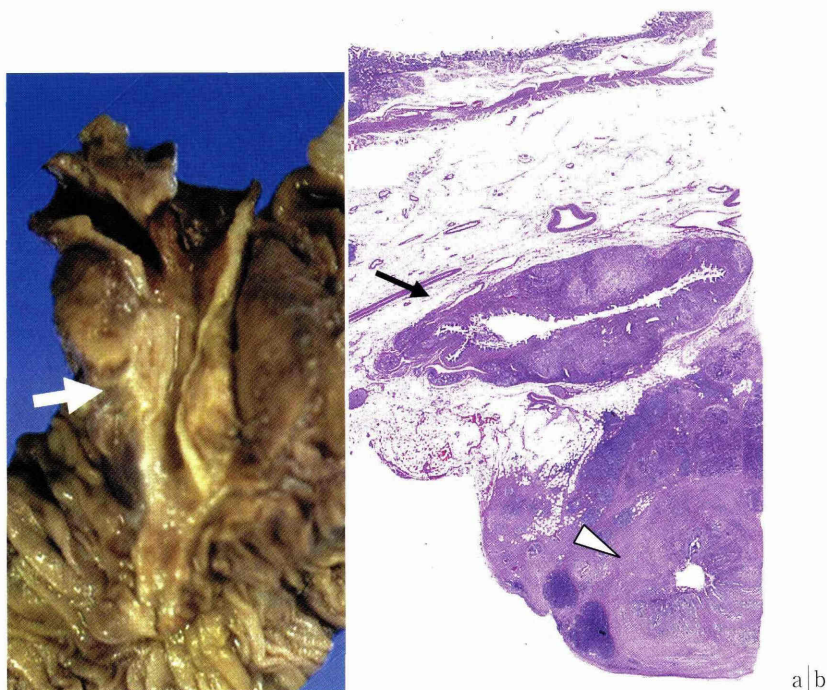


図1 1型自己免疫性膵炎（IgG4関連）を合併したIgG4関連硬化性胆管炎の症例

- a：膵内胆管に壁肥厚を認める（矢印）。  
b：著明な壁肥厚を示す胆管（矢印）と膵管（矢頭）。

炎症はリンパ球形質細胞を主体とする慢性炎症細胞浸潤からなり、しばしば好酸球浸潤やリンパ濾胞の形成も散見される（図2）。一方、好中球の浸潤はほとんど認めない点がIgG4-SCの特徴であり、胆管生検や胆汁細胞診において原発性硬化性胆管炎や胆管癌との鑑別の一助となる場合がある。また、炎症細胞浸潤と線維化により静脈が閉塞する閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）の出現もIgG4-SCの特徴であるが、胆管癌でみられるような器質性血栓による静脈閉塞との鑑別を要する（図2）。線維化のパターンとして、1型自己免疫性膵炎では渦巻線維化（swirling fibrosis）や花むしろ様線維化（storiform fibrosis）が特徴であるが、IgG4-SCでも線維化が高度な症例では同様な線維化を認める。花むしろ様線維化は線維の走行がさまざまな方向に向かい、時には渦巻き状の呈する特徴的な線維化のパターンである（図2）。線維化病巣であるにもかかわらず、IgG4関連疾患では豊富な炎症細胞浸潤を伴う点が特徴であるが、乏細胞性で膠原線維の増加した硬い線維化とは一連の変化であり、富細胞性の花むしろ様線維化は診断価値が高い<sup>2)</sup>。

免疫組織化学的染色にて、IgG4陽性形質細胞を多数認め、閉塞性静脈炎や神経周囲にもIgG4陽性細胞浸潤がみられる（図2）。このようなIgG4陽性形質細胞の浸潤は、臨床的に指摘される狭窄部位だけでなく、

非狭窄部の胆道粘膜および胆嚢にも同様の所見がみられる。

## II. 1型自己免疫性膵炎との類似性

胆道と膵臓は解剖学的に隣接しており、発生学的にも同時期に前腸から発生する。胆管および膵臓への分化はNotch-Hes1シグナリングにて制御を受けており、本質的に両器官は可塑性が高いと考えられている<sup>3)</sup>。また、剖検症例による検討で4.1%と低頻度ではあるが、胆管付属腺に膵外分泌腺が混在、または胆管付属腺が分布する位置に膵外分泌腺のみからなる腺房組織がみられ、膵アミラーゼなどの膵関連酵素の発現もみられる<sup>4,5)</sup>。さらに正常解剖のみならず、胆道疾患と膵疾患についても類似性が指摘されている<sup>6)</sup>。IgG4-SCが単独で発症する症例はまれで、IgG4-SCの多くはIgG4関連自己免疫性膵炎（1型自己免疫性膵炎）を合併し、とくに膵内胆管に病変を認める症例が多い。IgG4-SCと1型自己免疫性膵炎の合併は、全身性IgG4関連疾患の胆管病変と膵病変が単に合併しやすいと解するのではなく、胆管と膵臓の病変はひとつのスペクトラムを形成していると考えた方が理解しやすい。事実、IgG4-SCと自己免疫性膵炎はIgG4関連疾患の導管病変としての類似性が多い。すなわち、①



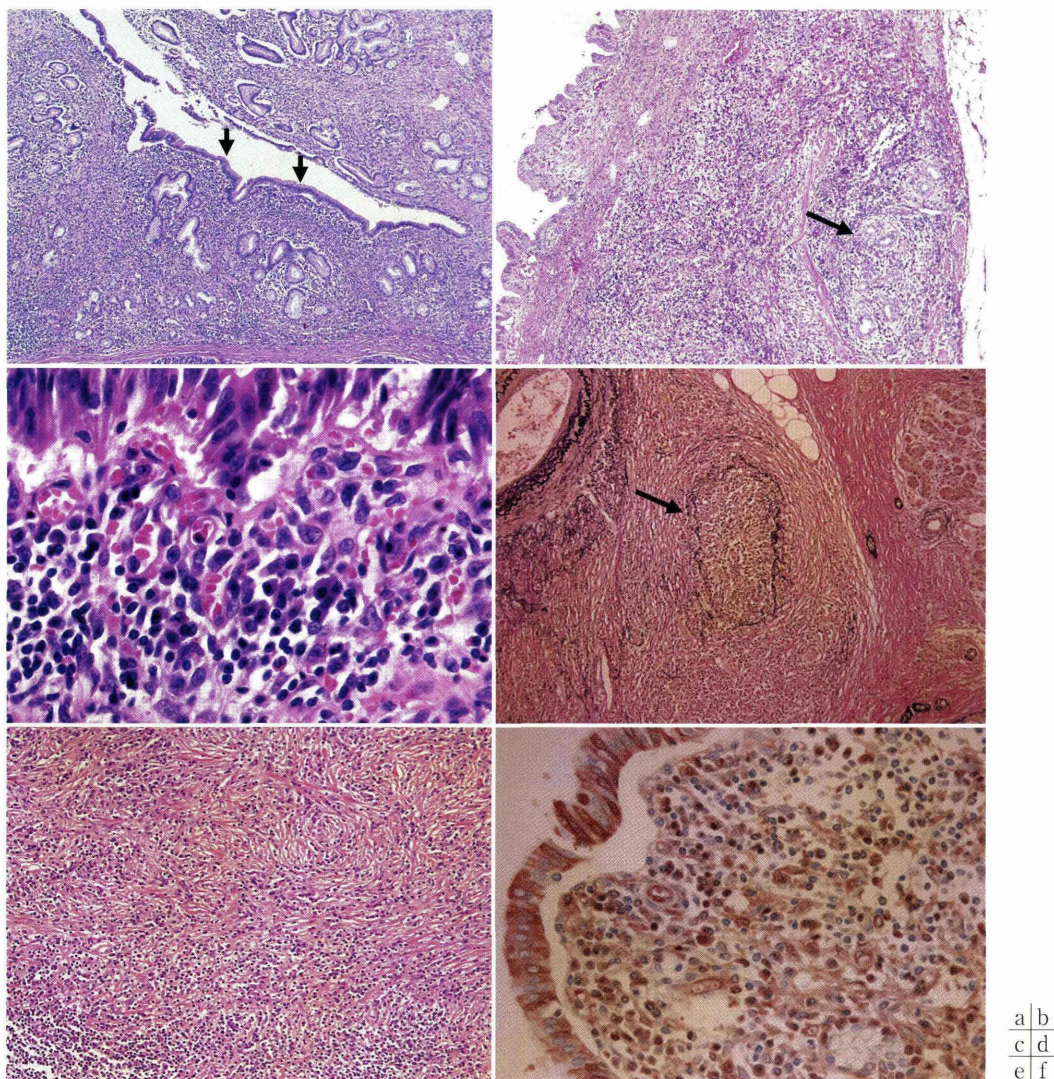


図2 IgG4 硬化性胆管炎の特徴的な組織像

- a：胆管壁（膵内胆管）に著明な炎症細胞浸潤を認めるが，被覆胆管上皮はよく保たれている（矢印）。
- b：胆管粘膜に炎症は乏しいが，胆管壁中層から付属腺（矢印）にかけて炎症と線維化を認める。
- c：形質細胞が目立つ慢性炎症細胞浸潤で，好酸球も認める。
- d：閉塞性静脈炎（矢印）。弾性線維染色。
- e：豊富な炎症細胞を伴う花むしろ状線維化。
- f：多数のIgG4 陽性形質細胞を認める。IgG4 免疫染色。

炎症の主座は胆管/膵管の粘膜面よりは胆管壁内/膵管周囲（小葉間）の結合織にあり，むしろ胆管付属腺や膵腺房がとくに強い障害を受け，胆管/膵管の被覆上皮は比較的保たれている，②リンパ球形質細胞からなる高度の慢性炎症細胞浸潤を認め，多数のIgG4 陽性形質細胞および線維化を伴いつつ胆管/膵管の内腔が狭小化する，③細胞成分の豊富な花むしろ状の線維化，④閉塞性静脈炎や神経周囲へのIgG4 陽性細胞浸潤がみられる。

また，膵の腫瘤形成性膵炎と同様に，IgG4-SC も増悪すると腫瘤状となり，いわゆる炎症性偽腫瘍の病態

を示す。IgG4-SCに関連する炎症性偽腫瘍は主に肝門部に発生し，黄疸などの肝機能異常で発症することが多く，肝門部胆管癌との鑑別が問題となる。IgG4 関連の炎症性偽腫瘍はIgG4-SCの部分的な結節状の炎症所見と解され，IgG4-SCと同様，リンパ球形質細胞浸潤を伴う線維性病変（lymphoplasmacytic typeの炎症性偽腫瘍）であり，IgG4 陽性形質細胞浸潤も多数認められ，ステロイド治療に著効する<sup>7)</sup>。膵管病変，膵内腫瘍性病変，胆管病変，肝内または肝門部胆管の腫瘍性病変の有無および組み合わせにより，図3のごとく病型分類が報告されている<sup>7)</sup>。



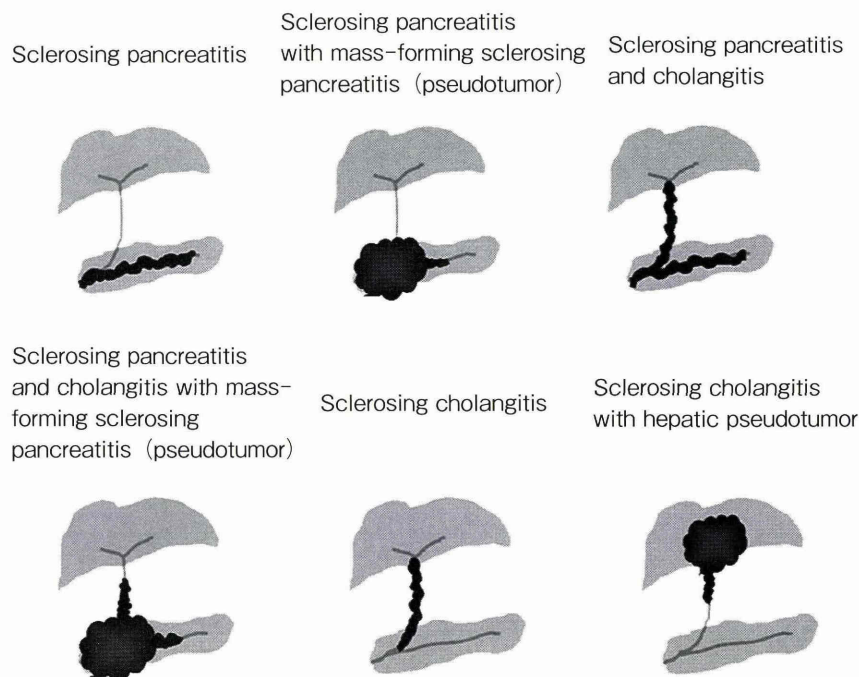


図3 IgG4 関連硬化性胆管炎, 炎症性偽腫瘍, 自己免疫性膵炎の病態のスペクトラム (文献7より引用)

### III. 診断における生検の意義

膵病変を伴う IgG4-SC 症例では, 特徴的な臨床病理学的所見をもとに比較的容易に診断できる。しかし, 膵病変を欠く IgG4-SC 症例では, 原発性硬化性胆管炎や胆道癌との鑑別が重要となる。血清 IgG4 高値に加え, IgG4 陽性形質細胞浸潤などの病理所見が重要となるが, どの程度上昇または浸潤していると診断的に有意と考えるかはいまだ確立した基準はない。現在, IgG4 関連疾患の包括的な診断基準および臓器ごとの診断基準が策定されている。IgG4 関連疾患の包括的な診断基準としては, ①血清 IgG 値 135 mg/dl 以上, ② IgG4 陽性細胞が強拡大視野で 10 細胞以上で, IgG 陽性細胞の 40% 以上, があげられている<sup>8)</sup>。また, 厚生省「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」(岡崎班) および「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」(坪内班) の研究グループにて IgG4-SC の診断基準が策定されている。胆管組織検体による病理学的所見として, ① IgG4 陽性形質細胞浸潤 (10/強拡大以上, かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上), ② 著明なリンパ球形質細胞の浸潤と線維化を認め, 好中球浸潤を欠く, ③ 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) あるいは渦巻様線維化 (swirling fibrosis), ④ 花むしろ様線維化 (storiform fibrosis) が特徴的な組織所見としてあげられている。これらの

所見はいずれも IgG4-SC の特徴的な病理所見であり, 病変部全体を観察できる外科的摘出検体ではほとんどすべての組織所見を確認できるが, 経乳頭の胆管生検で得られる胆管粘膜表層の微小な検体ではこのような特徴的病理所見を得ることは難しい。また, 原発性硬化性胆管炎や胆管癌でも血中 IgG4 高値例や IgG4 陽性細胞浸潤が目立つ症例があり, 注意を要する。また, 先行する IgG4-SC に胆管癌や前癌病変を伴う症例も報告されており, 臨床病理学的診断の限界がうかがわれる。さらに, 血中 IgG4 低値の IgG4 関連疾患の症例や標的臓器での IgG4 陽性細胞浸潤が乏しい IgG4 関連疾患の症例なども報告されており, このような症例の取り扱いについては今後の課題である。

なお, 米国 Mayo Clinic から提唱された自己免疫性膵炎の診断基準 Diagnostic Criteria for AIP (The HISORT Criteria)<sup>9)</sup> ならびに IgG4-SC への適応<sup>10)</sup> では, IgG4 陽性形質細胞浸潤が随分と重要視されている感がある。著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤は IgG4 関連疾患の診断に十分な病理所見ではない。逆に, 臨床像および病理形態像の酷似性から IgG4 関連疾患と考えられる症例の中に, 免疫組織化学的に IgG4 陽性細胞浸潤を確認できない症例も存在し, 障害臓器における IgG4 陽性細胞浸潤に重点を置き過ぎる診断基準には問題が残ると思われる。

胆管生検に代わる生検部位として十二指腸乳頭部の報告がある。乳頭部炎 (papillitis) は, 悪性腫瘍を含

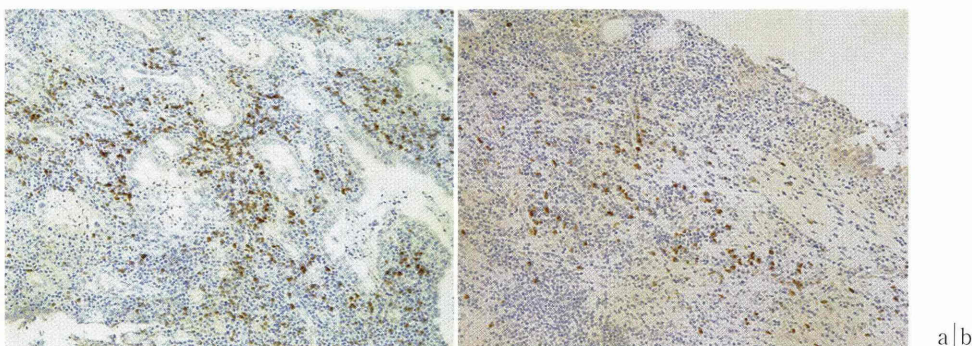


図4 胆管癌症例にみられるIgG4組織反応

- a：腺癌組織内に多数のIgG4陽性細胞を散見する。  
b：非癌部の胆管。粘膜はびらん（右上）を呈し、胆管壁内にはIgG4陽性細胞を伴う炎症像を認める。IgG4免疫染色。

めた膵胆道系疾患や加齢性変化（非特異的な広義の乳頭部炎）として認めるが、IgG4-SCおよび自己免疫性膵炎でIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う乳頭部炎を認め、IgG4関連疾患の診断の一助となる。また、肝針生検でもIgG4-SCに関連または随伴する肝所見がみられるが、詳細は本特集の次項を参照されたい。

#### IV. 胆管癌との鑑別疾患

自己免疫性膵炎を合併したIgG4-SCは、血清IgG4値や病変の分布などの自己免疫性膵炎を基準とした鑑別で対応できるが、膵病変を伴わないIgG4-SCは原発性硬化性胆管炎や胆管癌との鑑別が重要であり、とくに胆管生検および胆管擦過細胞診による悪性腫瘍の除外診断が極めて重要である。しかし、前述のごとくIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う胆道癌症例やIgG4-SCが胆道癌の先行病変となる症例もあり、完全に胆管癌の存在を否定することは事実上不可能とも思われる。胆管癌では癌の浸潤先端部でIgG4陽性細胞の浸潤が目立ち、またIgG4-SCと同様に神経周囲でのIgG4陽性細胞浸潤が目立つ傾向がある。IgG4関連疾患の診断基準の一つである10/hpf以上のIgG4陽性細胞の浸潤は胆道癌症例の37%にみられ、50/hpf以上の高度な症例は6%に出現する（図4）。また腫瘍部のみならず周囲の非腫瘍部胆管粘膜にもIgG4陽性細胞を認めるため（図4）、生検材料によるIgG4関連疾患の診断にはとくに注意が必要である。また、IgG4-SCでは、胆管癌の前癌病変であるBiliary intraepithelial neoplasia (BilIN) 病変を認める症例、さらには胆管癌を合併した症例も報告されており、診断時にはこのような症例の可能性も考慮する必要がある。したがって、IgG4関連疾患の診断基準として血清IgG4値や障害臓器でのIgG4陽性細胞浸潤の程度を定めることは重要ではあ

るが、IgG4関連疾患を容易に診断または除外してしまう危険性ははらんでおり、これらの所見はあくまでも補助的な診断根拠として留めるべきである。したがって、胆管癌の可能性または合併を常に考慮し、正確な癌またはIgG4-SCの診断を行うためにも、数回にわたる生検施行や同一部位からの複数の検体採取が重要である<sup>11)</sup>。

#### V. IgG4組織反応の病理学的解析

IgG4-SCや自己免疫性膵炎を含めたIgG4関連疾患では、好酸球増多や自己抗体の出現、免疫抑制剤の有効性より、病因としてなんらかの外來抗原または自己抗原に対するアレルギー反応や自己免疫機序が推定されている。しかし、胆道癌に加えてIgG4関連疾患とは異なる確立された疾患（原発性硬化性胆管炎、肝内結石症、サルコイドーシス、関節リウマチなど）でもIgG4組織反応を伴う症例もあり、IgG4陽性形質細胞の出現/増加はIgG4関連疾患に特異的な所見ではない。IgG4陽性形質細胞の分化誘導および線維化の亢進をきたす機序として、サイトカイン環境が重要である。IgG4産生の形質細胞の分化誘導および機能維持に抑制性サイトカインであるIL-10が関与する<sup>12)</sup>。IgG4関連疾患にみられるIgG4組織反応の機序についてはいまだ不明であるが、IgG4関連疾患ではIL-4、IL-10が含まれるTh2型サイトカイン環境およびIL-10産生制御性T細胞（Treg細胞）の重要性が報告されており、Treg細胞からのTGF- $\beta$ が線維化に関与すると考えられている<sup>13)</sup>。一方、胆管癌にみられるIgG4組織反応もIL-10に関連した制御性環境に起因するが、胆管癌細胞自身が制御性環境の形成に直接関与する癌免疫応答の一つであり、IgG4関連疾患の発生機序とは異なると考えられている<sup>14)</sup>。



## おわりに

自己免疫性膵炎を含めた IgG4 関連疾患の病態が注目されるに伴い、全身臓器における IgG4 関連疾患の症例の蓄積も進んできている。IgG4-SC は原発性硬化性胆管炎、胆管癌との臨床病理学的鑑別が重要であり、いずれも適切な診断・治療が要求される疾患である。現在、全身のおよび各臓器における診断基準の策定が進んでいるが、必ずしもそれらの鑑別は容易ではない。今後、IgG4-SC の病因のみならず病態の発生機序も解明され、さらに精度が高く、簡便な診断方法の進歩を期待したい。

## 参考文献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* **344** : 732-738, 2001.
- 2) 能登原憲司 : 膵臓. IgG4 関連疾患アトラス. 梅原久範, 岡崎和一, 編. 前田書店, 114-121, 2012.
- 3) Sumazaki R, Shiojiri N, Isoyama S, et al. : Conversion of biliary system to pancreatic tissue in Hes1-deficient mice. *Nat Genet* **36** : 83-87, 2004.
- 4) Terada T, Nakanuma Y, Kakita A : Pathologic observations of intrahepatic peribiliary glands in 1000 consecutive autopsy livers. Heterotopic pancreas in the liver. *Gastroenterology* **98** : 1333-1337, 1990.
- 5) Terada T, Kida T, Nakanuma Y : Extrahepatic peribiliary glands express alpha-amylase isozymes, trypsin and pancreatic lipase : an immunohistochemical analysis. *Hepatology* **18** : 803-808, 1993.
- 6) 中沼安二 : 胆道の病理—胆道と膵臓の潜在的可塑性から観察—。胆道 **24** : 73-81, 2010.
- 7) Zen Y, Harada K, Sato Y, 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* **28** : 1193-1203, 2004.
- 8) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. : Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* **22** : 21-30, 2012.
- 9) Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. : Diagnosis of autoimmune pancreatitis : the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4** : 1010-1016 ; quiz 934, 2006.
- 10) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. : Immunoglobulin G4-associated cholangitis : clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* **134** : 706-715, 2008.
- 11) 浜野英明 : IgG4 関連硬化性胆管炎. IgG4 関連疾患への誘い. 谷内江昭宏 編. 前田書店, 57-62, 2010.
- 12) Robinson DS, Larché M, Durham SR : Tregs and allergic disease. *J Clin Invest* **114** : 1389-1397, 2004.
- 13) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. : Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* **45** : 1538-1546, 2007.
- 14) Harada K, Shimoda S, Kimura Y, et al. : Significance of IgG4-positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma : Molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue. *Hepatology* 2012(in press).

\* \* \*