

## &lt;報 告&gt;

## IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012

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 関連硬化性胆管炎は、血中 IgG4 値の上昇、病変局所の線維化と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤などを特徴とする原因不明の硬化性胆管炎である。その多くは自己免疫性膵炎を合併し、ステロイド治療が奏功する比較的予後良好な疾患とされているが、胆管像からは、原発性硬化性胆管炎および胆管癌、膵癌などの腫瘍性病変との鑑別は容易ではない。特に、IgG4 関連硬化性胆管炎単独で発症する症例ではその診断に難渋することが多い。

そこで厚生労働省 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および日本胆道学会は、本症例を数多く経験している専門医からなる診断基準案作成のワーキンググループを組織した。そして、IgG4 関連硬化性胆管炎の病態や臨床像を明らかにするとともに、原発性硬化性胆管炎や膵癌、胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別を念頭に置いた本症の診断基準の策定を行った。

平成 22 年 10 月 15 日、平成 23 年 2 月 1 日および平成 23 年 8 月 2 日の 3 回の委員会と電子メールによる意見交換を重ね、本症の臨床診断基準試案をまとめた。この試案に対して平成 23 年 9 月 17 日宮崎で開催された第 47 回日本胆道学会学術集会において公聴会が開催された。この公聴会での論議を経て修正された臨床診断

基準案が日本胆道学会ホームページに公開され、平成 23 年 11 月 4 日まで日本胆道学会の一般会員から広く意見をつのり、最終的に「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」(表 1) として報告するに至った。

「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」では、まず疾患概念を明確にし、次に診断項目として 1)胆管の特徴的な画像所見、2)高 IgG4 血症、3)胆管外の IgG4 関連合併症の存在、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ことが示されている。さらに本症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た。また、代表的な胆管像を具体的にシエマで示し、各タイプの胆管像を示す症例において、鑑別すべき疾患と追加すべき検査を明記して、実際の臨床現場で有用な診断基準になるよう配慮されている。

今回の「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」は、現在までに数多くの IgG4 関連硬化性胆管炎症例を経験してきた専門医により作成された実用的な診断基準であると考えられるが、今後の症例の蓄積、診断技術の発展および基礎的研究により本症の病態解明がさらに進展していくことが期待される。

## IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準作成ワーキンググループ

関西医科大学内科学第三講座 岡崎和一、信州大学総合健康安全センター 川 茂幸、藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 乾 和郎、都立駒込病院内科 神澤輝実、広島大学総合内科・総合診療科 田妻 進、関西医科大学内科学第三講座 内田一茂、東京大学大学院消化器内科学 平野賢二、昭和大学医学部内科学講座消化器内科部門 吉田 仁、東京女子医科大学八千代医療センター消化器科 西野隆義、国立長寿医療研究センター・消化機能診療科 洪 繁、愛知県がんセンター中央病院消化器内科部 水野伸匡、信州大学医学部附属病院医療情報部 濱野英明、東北大学大学院消化器病態学 菅野 敦、倉敷中央病院病理検査科 能登原憲司、長野市民病院消化器内科 長谷部修、名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学 中沢貴宏、金沢大学大学院形態機能病理学 中沼安二、帝京大学内科 滝川 一、鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学 坪内博仁、名古屋市立大学大学院地域医療教育学 大原弘隆 (委員長)

表 1 IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012

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

## 【疾患概念】

IgG4 関連硬化性胆管炎とは、血中 IgG4 値の上昇、病変局所の線維化と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤などを特徴とする原因不明の硬化性胆管炎である。狭窄部位では全周性の壁肥厚を認め、狭窄を認めない部位にも同様の変化がみられることが多い。自己免疫性膵炎を高率に合併し、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などを合併する症例もあるが、単独で発症する場合もある。

臨床的特徴としては高齢の男性に好発し、閉塞性黄疸を発症することが多い。ステロイド治療に良好に反応して臨床徴候、画像所見などの改善を認めるが、長期予後は不明である。

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

## 【臨床診断基準】

## A. 診断項目

1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。
3. 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。
4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
  - ①高度なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
  - ②強拡大視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
  - ③花筵状線維化 (storiform fibrosis)
  - ④閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

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+4①②, 4①②③, 4①②④
- 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。

## 【解説】

## 1) 画像診断

## (1) 胆管狭窄像

- a. MRCP にて狭窄の存在診断はある程度可能であるが、基本的には ERCP や経皮経肝胆管造影などによる直接胆管造影が必要である。
- b. 自己免疫性膵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、膵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。本症では、比較的長い狭窄とその上流の単純拡張 (dilation after confluent stricture) が特徴的であり、原発性硬化性胆管炎に特徴的な長さ 1-2mm の短い帯状狭窄 (band-like stricture)、狭窄と拡張を交互に繰り返す数珠状所見 (beaded appearance)、剪定したように肝内胆管分枝が減少している剪定状所見 (pruned-tree appearance)、憩室様突出 (diverticulum-like outpouching) を認めることは少ない (図 1)。
- c. 鑑別すべき疾患を念頭におき胆管像は 4 型に分類される (図 2)。

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

Type2 は下部胆管のみならず、肝内胆管に狭窄が多発し、原発性硬化性胆管炎との鑑別を要する。Type2 はさらに上流胆管の単純拡張を伴う a と、肝内末梢胆管への強い炎症細胞浸潤により拡張を伴わない b に分類される。

Type3 は下部胆管と肝門部胆管に狭窄をきたし、Type4 では肝門部胆管のみに狭窄が認められ、いずれも胆管癌との鑑別を要する。超音波内視鏡検査(Endoscopic ultrasonography, EUS), IDUS, 細胞診, 胆管生検などにより鑑別を行う。

なお、少数ながら上記4つの型に分類されない胆管像を呈する症例も存在し、今後検討していく必要がある。

## (2) 胆管壁肥厚像

腹部超音波検査(US), 腹部CT検査, 腹部MRI検査, EUS, IDUSに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。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である。

## 2) 血液検査

高IgG4血症とは135mg/dl以上が一つの基準である(測定方法:ネフェロメトリー法)。IgG4高値は、アトピー性皮膚炎, 天疱瘡, 喘息など他疾患にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。特に胆管癌, 膵癌などの他の膵胆道の悪性疾患でも高値を呈する場合があるため注意を要する。

## 3) 胆管外病変

本症は自己免疫性膵炎を高率に合併するが、単独で発症する症例の診断は難しい。時に、左右対称性の硬化性涙腺・唾液腺炎, 後腹膜線維症など全身にIgG4関連疾患を合併することがあり、診断の参考となる。硬化性涙腺・唾液腺炎は原則的には左右対称性とするが、病理組織学的にIgG4関連涙腺・唾液腺炎と診断されている場合は、片側性のものも含む。原発性硬化性胆管炎のように炎症性腸疾患を合併することはまれである。

## 4) 胆管の病理組織学的所見

胆管壁結合織に炎症の主座があり、上皮は正常であることが多い。しかし、本症に二次的な炎症を合併して、軽度の上皮障害や上皮を中心とする軽度の好中球浸潤を伴うこともある。炎症が上皮を主体とするものである場合には、原発性硬化性胆管炎との慎重な鑑別を要する。

一般的に、細胞診は胆管癌との鑑別に用いられる。経乳頭的胆管生検も胆管癌を除外するために施行されるが、通常IgG4関連硬化性胆管炎に特徴的な花筵状線維化や閉塞性静脈炎などの病理像を得ることは難しい。また、肝内の胆管に狭窄を認める症例では肝生検が診断に有効なことがある。

## 5) 除外すべき二次的硬化性胆管炎

以下の原因などによる二次的硬化性胆管炎を除外する。

- ・ 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

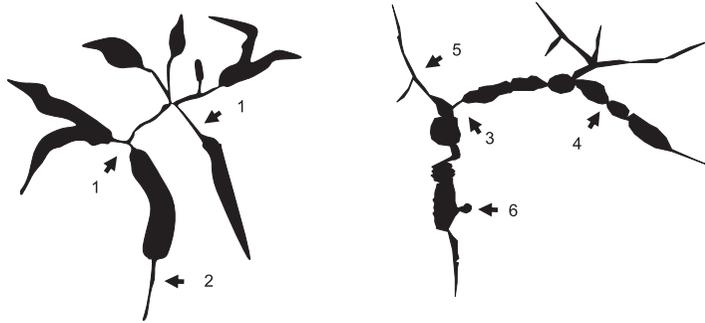
## 6) オプション：ステロイド治療の効果

画像で評価可能な病変が対象であり、臨床症状や血液検査は評価の対象としない。胆管病変を含め、膵, 涙腺, 唾液腺, 後腹膜などの胆管外病変でも組織診が難しいことがあるが、できる限り病理組織を採取するよう努力し、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。

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る。ステロイド治療の経過から腫瘍性病変が否定できない場合、膵胆道悪性腫瘍を念頭においた再評価を行う必要がある。また、一部の悪性腫瘍性病変でもステロイド投与により改善することがあるので注意を要する。

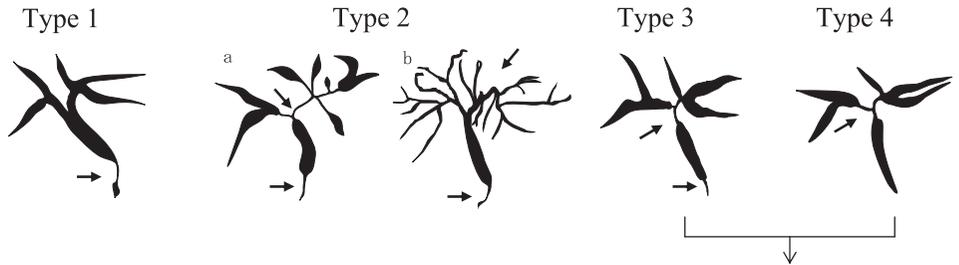
IgG4関連硬化性胆管炎

原発性硬化性胆管炎



- 1.比較的に長い狭窄とその上流の単純拡張 (dilation after confluent stricture)
- 2.下部胆管の狭窄 (stricture of lower common bile duct)
- 3.带状狭窄 (band-like stricture)
- 4.数珠状所見 (beaded appearance)
- 5.剪定状所見 (pruned-tree appearance)
- 6.憩室様突出 (diverticulum-like outpouching)

図1 胆管像による IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の比較



主な鑑別疾患	膵癌 胆管癌 慢性膵炎	原発性硬化性胆管炎	胆管癌 胆嚢癌
主な追加検査	IDUS*(胆管) EUS-FNA**(膵病変) 胆管生検	肝生検 下部消化管内視鏡検査 (炎症性腸疾患合併の検索)	EUS(胆管、膵) IDUS(胆管) 胆管生検

図2 IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像の分類

\*IDUS : Intraductal ultrasonography

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

## Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012

The Research Committee of IgG4-related Diseases provided by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (chaired by Kazuichi Okazaki)

The Research Committee of Intractable Diseases of Liver and Biliary Tract provided by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (chaired by Hirohito Tsubouchi)

The Japan Biliary Association (chaired by Kazuo Inui)

IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) is a characteristic sclerosing cholangitis showing the increased level of the serum IgG4, the dense infiltration of lymphocytes and IgG4-positive plasma cells with extensive fibrosis in the bile duct wall, and a good response to steroid therapy. IgG4-SC shows various cholangiographic features similar to those of primary sclerosing cholangitis (PSC), pancreatic cancer, and cholangiocarcinoma. Therefore, it is not easy to discriminate IgG4-SC from those progressive or malignant diseases on the basis of cholangiographic findings alone. The Research Committee of IgG4-related Diseases and the Research Committee of Intractable Diseases of Liver and Biliary Tract provided by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, and the Japan Biliary Association organized a working group consisting of researchers specializing in IgG4-SC. This working group proposed the new clinical diagnostic criteria of IgG4-SC 2012 in order to avoid the misdiagnosis of PSC and malignant diseases as far as possible, after several meetings and the open forum on 17 September 2011 to discuss the tentative proposal.

### Clinical Diagnostic Criteria of IgG4-SC

1. Biliary tract imaging studies showing diffuse or segmental narrowing of the intra and/or extra-hepatic bile duct associated with the thickening of bile duct wall.
2. Hematological examination shows elevated serum IgG4 concentrations ( $\geq 135\text{mg/dl}$ ).
3. Coexistence of autoimmune pancreatitis, IgG4-related dacryoadenitis/sialoadenitis or IgG4-related retroperitoneal fibrosis.
4. Histopathologic examination shows:
  - ① Marked lymphocytic and plasmacyte infiltration and fibrosis.
  - ② Infiltration of IgG4-positive plasma cells:  $>10$  IgG4-positive plasma cells/HPF
  - ③ Storiform fibrosis
  - ④ Obliterative phlebitis

Option: Effectiveness of steroid therapy

A specialized facility may include in its diagnosis the effectiveness of steroid therapy, once pancreatic or bile duct cancers have been ruled out.

Definite: 1 + 3, 1 + 2 + 4①②, 4①②③, 4①②④

Probable: 1 + 2 + Option

Possible: 1 + 2

It is necessary to exclude malignant diseases such as pancreatic or biliary cancers.

*JJBA* 2012; 26: 59—63

Members of working group for the clinical diagnostic criteria of IgG4-SC:

Kazuichi Okazaki (Kansai Medical University), Shigeyuki Kawa (Shinshu University), Kazuo Inui (Fujita Health University), Terumi Kamisawa (Tokyo Metropolitan Komagome Hospital), Susumu Tazuma (Hiroshima University), Kazushige Uchida (Kansai Medical University), Kenji Hirano (Tokyo University), Hitoshi Yoshida (Showa University), Takayoshi Nishino (Tokyo Women's Medical University), Shigeru Ko (National Center for Geriatrics and Gerontology), Nobumasa Mizuno (Aichi Cancer Center Hospital), Hideaki Hamano (Shinshu University), Atsushi Sugano (Tohoku University), Kenji Notohara (Kurashiki Central Hospital), Osamu Hasebe (Nagano Municipal Hospital), Takahiro Nakazawa (Nagoya City University), Yasuni Nakanuma (Kanazawa University), Hajime Takikawa (Teikyo University), Hirohito Tsubouchi (Kagoshima University), Hirotaka Ohara (Nagoya City University)