

# 硬化性胆管炎

原田憲一 中沼安二

金沢大学大学院医学系研究科 形態機能病理

## 要旨

IgG4 関連硬化性胆管炎は、原発性硬化性胆管炎とともに硬化性胆管炎の双壁をなし、臨床病理学的な病態や診断の要点が明らかとなりつつある。自己免疫性膵炎に合併した症例や IgG4 関連疾患に特徴的な臨床病理学的所見を兼ね備えた定型例のみならず、非定型例や類縁疾患、さらには悪性腫瘍の合併例も報告されている。診断は腫瘍性病変との鑑別が常に問題となる。IgG4 反応は IgG4 関連疾患に特異的な所見ではなく、胆管癌でも見られるため、病理診断に際し注意が必要である。現在、米国から診断基準が報告されており、また本邦でも策定中であるが、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事が重要である。

## 1. はじめに

2001 年、信州大学浜野らによる報告<sup>1)</sup>を機に、自己免疫性膵炎を含めた IgG4 関連疾患の病態が注目され、現在まで全身臓器における IgG4 陽性細胞浸潤を伴う病態が報告されている。

IgG4 関連疾患の代表である自己免疫性膵炎では線維化による硬化性病変が目立つことから IgG4 関連硬化性疾患、またリンパ球増殖性疾患との概念から IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) という名称も使われてきたが、現在、IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) の名称で統一されている。

いずれの臓器に発生した IgG4 関連疾患でも、血中 IgG4 値の高値 (通常 135mg/dl 以上)、障害臓器での高度の IgG4 陽性形質細胞浸潤、ステロイド治療が著効といった共通の特

徴を示し、それに加えて臓器特異的な組織所見も見られる。特に自己免疫性膵炎にしばしば合併する胆管病変または胆道系に局限する IgG4 病変は、IgG4 関連硬化性胆管炎と呼ばれ、自己免疫性膵炎と同様に IgG4 関連疾患の特徴的な所見を兼ね備えている。

IgG4 関連硬化性胆管炎の鑑別すべき疾患として、古くから慣れ親しんでいる原発性硬化性胆管炎に加え、胆管癌も臨床病理学的に重要である。いずれも適切な診断・治療が要求される疾患であるが、必ずしもそれらの鑑別は容易ではない。本稿では IgG4 関連疾患の肝胆道系に見られる臨床病理学的知見と鑑別疾患を中心に概説する。

## 2. 硬化性胆管炎疾患群のなかの位置づけ

IgG4 関連の胆管病変は、IgG4 陽性形質細胞を主体とする炎症細胞浸潤に加えて、胆管

壁内の線維増生による胆管硬化も見られ、それに伴って胆管狭窄を来す。このような線維化を来す胆道系炎症性疾患は硬化性胆管炎として包括され、表1に示すごとく原発性硬化性胆管炎や小児では胆道閉鎖症などの原因不明ではあるが独立した疾患概念を有する疾患の他、感染や胆道手術後などに見られる2次性硬化性胆管炎も含まれる。

表1 硬化性胆管炎の分類

原発性硬化性胆管炎
IgG4 関連硬化性胆管炎
胆道閉鎖症 (小児)
2次性または続発性硬化性胆管炎
感染性硬化性胆管炎
外傷や胆道系手術の既往
好酸球性胆管炎
黄色肉芽腫性胆管炎
虚血性胆管炎
肝内結石症、胆管結石症
AIDS 関連胆管炎
動注化学療法による胆管障害

胆管硬化は、疾患または原因により線維化の局在およびパターンがやや異なり、また特徴的な炎症細胞浸潤や胆管障害、胆管消失を伴う症例もある。長年、硬化性胆管炎のプロトタイプとして原発性硬化性肝炎が親しまれており、現在、IgG4 関連硬化性胆管炎は重要な鑑別疾患である。いずれも胆管壁およびその周囲に非特異的な慢性炎症と線維化を来す疾患で、肝門部の大型胆管から肝外胆管にかけて限局性、びまん性、または非連続性の多発性に出現し、壁の硬化に伴って狭窄さらには閉塞を来し、黄疸等の臨床症状を呈する。

### 3. IgG4 関連硬化性胆管炎

IgG4 関連硬化性胆管炎は、自己免疫性膵炎を代表とする全身性 IgG4 関連疾患の胆管病変として捉えることができ、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と狭窄を認める。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。単独で発症する症例は稀で、多くは IgG4 関連の自己免疫性膵炎を合併し、特に膵内胆管に病変を認める症例が多い。他の IgG4 関連疾患と同様に、血中 IgG4 値が通常 135mg/dl 以上と高値を示し、ステロイド反応性の良い可逆性病変であることも本疾患の特徴の一つである。

胆嚢を含め肝外胆管は粘膜、固有筋層、漿膜下層（膵内胆管は除く）の3層構造からなり、膵管とは異なり厚い壁構造を有する。しかし、胆管、膵管ともに一層性の固有上皮で被覆され、固有の付属腺も有しており、IgG4 関連硬化性胆管炎の組織像は自己免疫性膵炎の膵管部の組織所見と類似する点がある。

すなわち、①炎症は胆管壁結合織に主座があり、胆管内腔の粘膜上皮は比較的保たれており、むしろ胆管付属腺が特に強い障害を受ける、②高度のリンパ球形質細胞浸潤を伴う慢性胆管炎で、胆管壁の線維化を伴いつつ内腔が狭小化する、③自己免疫性膵炎では花筵状の線維化が特徴であるが、IgG4 関連硬化性胆管炎でも線維化が高度な症例では同様な線維化を認める、④免疫組織化学的染色にて、IgG4 陽性形質細胞を多数みとめる、⑤閉塞性静脈炎や神経周囲への IgG4 陽性細胞浸潤が見られる。また、膵の腫瘤形成性膵炎と同様に、肝門部から肝内胆管を中心とする炎症が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症例があり、膵管病変、膵内腫瘤性病変、胆管病変、肝内または肝門部胆管の腫瘤性病変の有無および組み合わせにより、現在、図1の如く病型分類が報告されている<sup>2)</sup>。



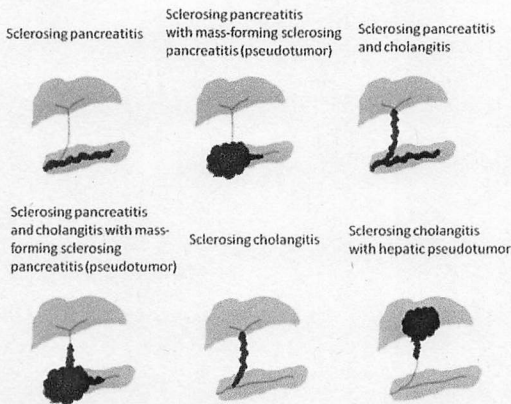


図1 IgG4 硬化性胆管炎と自己免疫性膵炎の病型 (文献2より引用)

IgG4 関連の自己免疫性膵炎は高率に胆管病変を合併するが、稀に胆管にのみ IgG4 関連疾患の病態を発生する症例がある。膵病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎の特徴が報告<sup>3,4)</sup>されており、①中高年から高齢者からの発症が多い、②血清 IgG4 は正常か軽度上昇にとどまる症例が多い、③ IgE および可溶性 IL-2 受容体の上昇、抗核抗体陽性例が多い、④傷害胆管は比較的長い平坦な狭小化を示し、末梢胆管の狭窄は軽度、⑤障害胆管での IgG4 陽性形質細胞浸潤が高度などの特徴が挙げられている。膵病変を欠く IgG4 関連硬化性胆管炎の存在は間違いなが、膵病変の有無は胆道系に見られる IgG4 組織反応の病態の違いを反映しているか、または全身性 IgG4 関連疾患の表現型の違いを単に反映しているのみで病態に差異はないのかは不明であり、IgG4 組織反応の発生機序が解明されるまでは詳細は不明であろう。

IgG4 関連硬化性胆管炎の診断は、自己免疫性膵炎を伴う症例では、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よう。しかし、膵病変を欠く症例では、後述の如く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 値高値に加え、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有意と考えるかは未だ確立した基準はない。現在、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「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 関連硬化性胆管炎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花筵状線維化 (storiform fibrosis) が特徴的な組織所見として挙げられているが(図2)、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にはこのような特徴的病理像を得ることは一般に難しい。

なお、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>5)</sup> および IgG4 関連硬化性胆管炎への応用<sup>6)</sup> では、IgG4 陽性形質細胞浸潤が重要視されているが、著明な IgG4 反応は決して IgG4 関連疾患の診断に十分な病理所見ではない。逆に、臨床像および組織像の酷似性から IgG4 関連疾患と考えられる症例の中に、障害臓器での著明な 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 組織反応に重点を置き過ぎる診断基準には注意が必要である。

#### 4. IgG4 関連硬化性胆管炎の乳頭部炎

十二指腸乳頭部の炎症(乳頭部炎、papillitis)は十二指腸炎とも呼ばれる乳頭部の炎症で、悪性腫瘍を含めた膵胆道系疾患に伴って見られることが多い。加齢性変化として非



特異的な炎症細胞浸潤（広義の乳頭部炎）を認めるが、IgG4 関連硬化性胆管炎および自己免疫性膵炎において、IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う乳頭部炎を認める。IgG4 関連硬化性胆管炎および自己免疫性膵炎の乳頭部における IgG4 組織反応は、原発性硬化性胆管炎や膵癌、胆管癌症例に比べて高度であり、

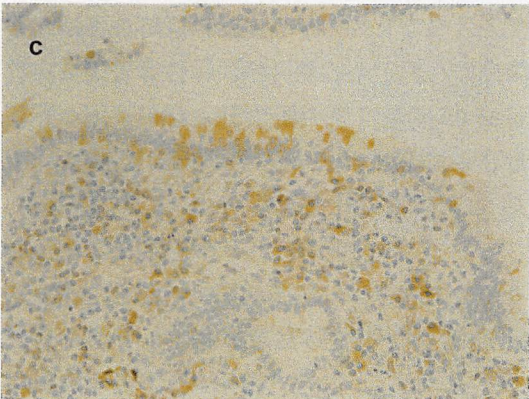
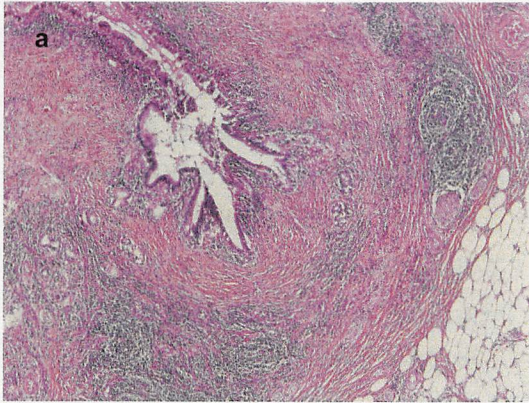


図2 IgG4 硬化性胆管炎の特徴的な組織像

a: 肝門部大型胆管周囲の炎症と線維化。b: 形質細胞浸潤の目立つ慢性炎症。c: 多数の IgG4 陽性細胞浸潤 (IgG4 の免疫染色)

IgG4 関連疾患の診断の一助となる (図3)。なお、乳頭部腫大と IgG4 陽性細胞の程度とは関係がなく<sup>7)</sup>、内視鏡所見からは IgG4 組織反応を予測する事は難しい。

### 5. IgG4 関連肝病変 (IgG4-Hepatopathy)

IgG4 関連の自己免疫性膵炎患者では 50 ~ 70% に肝機能障害を伴う<sup>8,9)</sup>。また、自己免疫性膵炎患者の肝生検にて門脈域に著明な炎症細胞浸潤を認め、IgG4 陽性細胞の浸潤も見られる<sup>10,11)</sup>。

梅村らは自己免疫性膵炎患者における肝障害の詳細を明らかにするため、自己免疫性膵炎患者からの肝生検所見を検討し、非特異的な所見ではあるが、門脈域炎、大型胆管障害、門脈域硬化、実質炎、胆汁うっ滞の5つの

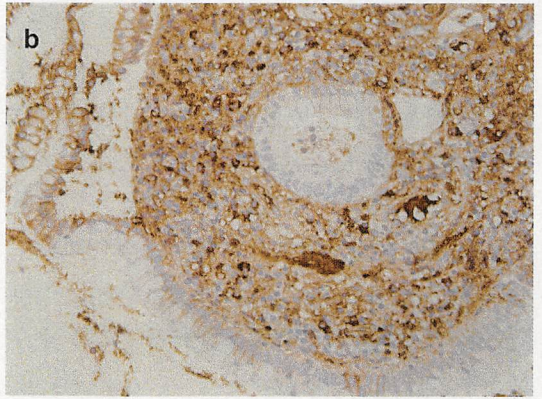
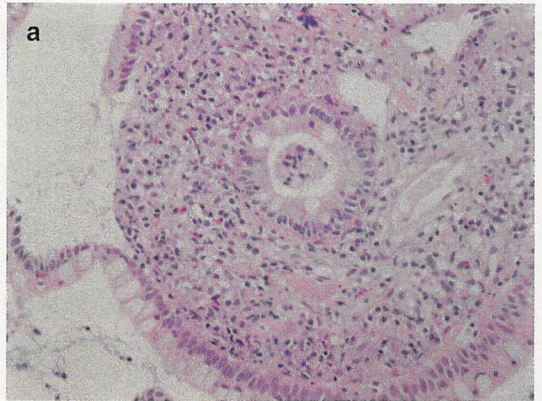


図3 IgG4 関連胆管炎+自己免疫性膵炎症例の乳頭部生検

a: 炎症は軽度であるが、形質細胞浸潤が散見される。b: IgG4 陽性の細胞を散見する。IgG4 免疫染色



主たる肝内組織所見が見られる事を報告している<sup>8,12)</sup>。また、臨床データを加えて臨床病理学的検討により、肝内 IgG4 陽性細胞浸潤は約半数の症例で 5/HPF 以上であり、血清 IgG4 値と相関する。また、実質炎と血清ビリルビンや AST 値、また胆汁うっ滞と血清ビリルビン値との間に相関があり、さらにステロイド治療後には実質炎と IgG4 陽性形質細胞浸潤が改善する。現在、IgG4 関連の自己免疫性膵炎に見られるこのような肝病変は IgG4-hepatopathy として呼称され、IgG4 関連疾患の診断のみならず、疾患の病態を解明するうえでも重要な所見と思われる。

自己免疫性肝炎と診断されてきた患者のなかに血清 IgG4 値が高値を示す症例が報告されている<sup>12,13)</sup>。60 症例の自己免疫性肝炎 (1 型) を検討した報告では、血清 IgG4 高値 (135mg/dl 以上)、肝門脈域内 IgG4 陽性細胞 10/HPF 以上の IgG4 関連疾患を示唆する症例を約 3% に認めたが、組織像は肝細胞ロゼッタ形成を伴う慢性活動性肝炎であり通常の自己免疫性肝炎に酷似する。

これらの症例はステロイド反応性も良好で、血清 IgG4、肝機能データ、肝組織像も改善したと報告されている。また、経過観察中に IgG4 関連硬化性胆管炎を発症した症例や肝臓のみならず胆嚢 (胆嚢摘出検体) にも著明な IgG4 陽性細胞浸潤を伴う症例がある<sup>14)</sup>。現在の自己免疫性肝炎の診断は、国際 autoimmune hepatitis グループによるスコアリングシステムが汎用されており、2008 年に簡略化された改訂版<sup>15)</sup>では、自己抗体、血清 IgG 値、ウイルスおよび肝組織 (門脈域におけるリンパ球形質細胞浸潤とインターフェイス肝炎、肝細胞ロゼット、emperipolysis) の所見をともに診断されるが、IgG4 関連自己免疫性肝炎の多くは自己免疫性肝炎として診断されてしまうと思われる。いずれの病

態もステロイドによる免疫抑制が主たる治療であるが、今後両者を分ける意義および重要性について検討すべき課題である。

## 6. 鑑別疾患

原発性硬化性胆管炎：硬化性胆管炎のプロトタイプである原発性硬化性胆管炎は確立した疾患概念を有するが、未だ原因は不明である。基本的な病態は肝門部大型胆管から肝外胆管における胆管上皮障害と胆管周囲の線維化であり、胆管消失と閉塞により慢性進行性胆汁うっ滞を来し、終末像は胆汁性肝硬変である。原発性硬化性胆管炎は、高齢者に好発する IgG4 関連硬化性胆管と異なり、小児から成人にまでにみられ、免疫抑制剤が奏功せず、現在のところ肝移植が唯一有効な治療法である。欧米の報告では潰瘍性大腸炎を代表とする慢性炎症性腸疾患を PSC の 62~100% に合併するとされているが、2004 年の本邦の全国調査によると 20 代と 60 代に 2 峰性のピークがあり、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患の合併は 37% 程度である<sup>16)</sup>。

また、本邦の調査結果では自己免疫性膵炎合併が 7.2% に見られ、自己免疫性膵炎 + IgG4 関連硬化性胆管炎が含まれている可能性がある。また、典型的な原発性硬化性胆管炎とは異なり、ステロイドに反応性を示す予後良好な非定型の原発性硬化性胆管炎の存在が IgG4 関連疾患の概念が確立する前から報告されており、これらの症例は膵病変を欠く IgG4 関連硬化性胆管炎に該当すると考えられる<sup>17)</sup>。したがって、原発性硬化性胆管炎の全国調査には、膵病変の有無に関わらず IgG4 関連硬化性胆管炎が含まれていることは間違いなく、IgG4 関連硬化性胆管炎および PSC を区別した実態を今後検証すべきである。

診断に関しては、近年、画像診断学および

血清診断学の進歩に伴い、原発性硬化性胆管炎の特徴を兼ね備えた典型例の診断は比較的容易となってきたが、原発性硬化性胆管炎の診断には依然として除外診断が重要であり、臨床情報、胆道造影、病理組織学的所見を併せた総合的な診断が要求される。原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の胆道造影の特徴<sup>18)</sup> および臨床病理学的特徴を各々 **図 4** と **表 2** に示す。

**胆道癌：** IgG4 関連硬化性胆管炎は、臨床上、胆管癌との鑑別が最も重要である。また、我々は IgG4 組織反応を伴う胆道癌症例や IgG4 関連硬化性胆管炎が胆道癌の先行病変となる症例も経験しており、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。血清 IgG4 値の高値は自己免疫性膵炎や IgG4 関連硬化性胆管炎の診断の際の重要な所見ではあるが、IgG4 関連疾患の必要十分な所見ではない。むしろ 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、血清 IgG4 値はあくまでも補助診断に留めるべきである。

自己免疫性膵炎を合併した IgG4 関連硬化性胆管炎は血清 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疾患で対応できるが、膵病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎は原発性硬化性胆管炎や胆管癌との鑑別が重要であり、特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。したがって、癌の診断を得るためには癌または異型細胞を含む病理検体（組織または細胞）

が採取されて提出されることが必須であり、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も重要である<sup>4)</sup>。

### 7. おわりに

IgG4 は成人の免疫グロブリン IgG の約 4% と最も比率が低い分画であるが、IgG4 関連疾患では血清 IgG4 高値を示し、全身臓器に特徴的な病態を呈する。しかし、血清 IgG4 値の上昇や障害臓器における IgG4 陽性形質細胞の浸潤は IgG4 関連疾患に特異的な所見ではなく、あらゆる疾患や病態でも IgG4 組

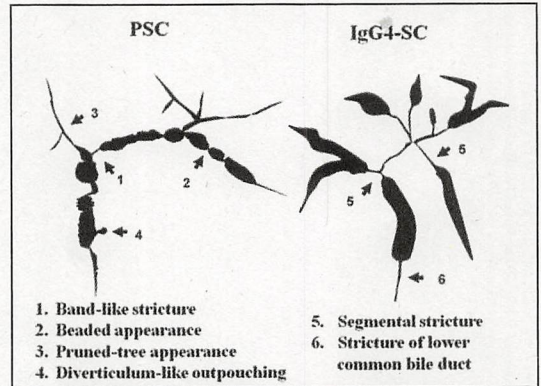


図 4 原発性硬化性胆管炎 (PSC) と IgG4 関連硬化性胆管炎 (PSC-SC) の直接胆道造影検査の所見 (文献 18 より引用、一部変更)

表 2 原発性硬化性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床病理学的特徴

	原発性硬化性胆管炎	IgG4 関連硬化性胆管炎
<b>臨床事項</b>		
年齢	高齢者と小児の二峰性	高齢者
性差	男性 > 女性	男性 > 女性*
IBD の合併	あり	なし
自己免疫性膵炎の合併	まれ	あり
他臓器の硬化性病変	なし	あり
血中 IgG4 値	低値	高値 (>135mg/dl)
胆管癌の合併	4% (本邦)	症例報告程度
<b>病理事項</b>		
分布	びまん性	限局性
炎症の局在	粘膜優位	壁全層性
IgG4 陽性細胞浸潤	なし～軽度	高度
閉塞性静脈炎	まれ	高頻度
胆管粘膜	びらん～潰瘍	良く保たれている
偽腫瘍の形成	なし	あり

\* 2004 年の本邦の調査ではやや男性優位 (男性 62%)<sup>16)</sup>

織反応は見られる。

IgG4 関連硬化性胆管炎に見られる IgG4 組織反応の機序については、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<sup>19)</sup>されているが、その他の疾患や病態で見られる IgG4 組織反応との異同については今後の検討課題である。また、血中 IgG4 値が低値の 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も今後の課題である。

#### 参考文献

- 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
- 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.* 28: 1193-1203, 2004
- 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.* 62: 152-157, 2005
- 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). 金沢: 前田書店, 57-62, 2010
- Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, *et al.* Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4: 1010-1016; quiz 1934, 2006
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, *et al.* Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 134: 706-715, 2008
- 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.* 25: 1648-1655, 2010
- Umemura T, Zen Y, Hamano H, *et al.* Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 46: 463-471, 2007
- Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. St.Louis: Elsevier, 2006.
- Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y, *et al.* Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1: 453-464, 2003
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, *et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 38: 982-984, 2003
- 梅村武司. IgG4 関連肝病変. IgG4 関連疾患への誘い (谷内江昭宏編) 金沢: 前田書店, 63-68, 2010
- Umemura T, Zen Y, Hamano H, *et al.* Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol.* 46 Suppl 1: 48-55, 2011
- Umemura T, Zen Y, Hamano H, *et al.* IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 56: 1471-1472, 2007
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, *et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48: 169-176, 2008
- 滝川一. PSC の全国調査 (診断基準を含めて). 肝胆膵 49: 193-198, 2004
- Nakazawa T, Ohara H, Yamada T, *et al.* Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 48: 625-630, 2001
- Nakazawa T, Ohara H, Sano H, *et al.* Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 60: 937-944, 2004
- 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