学位論文の要旨

Clinical features of isolated proximal-type IgG4-related sclerosing cholangitis

（肝門部胆管狭窄を呈する IgG4 関連硬化性胆管の臨床的特徴に関する研究）

Takagi　Yuri

髙木　由理

Department of Gastroenterology and Hepatology
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 肝胆膵消化器病学

(Doctoral Supervisor：Atsushi Nakajima, Professor)
（指導教員：中島 淳 教授）

学位論文の要旨

Clinical features of isolated proximal-type IgG4-related sclerosing cholangitis
（肝門部胆管狭窄を呈する IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床的特徴に関する研究）

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/den.13320

◇◇◇◇・・・・・・・・・・・・・・・・・本文・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

１．序論

IgG４関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）は，ステロイド反応性の良性疾患で，診断には IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準（岡崎ら，2012）が用いられ，胆管像や病理所見から診断がなされる．高率に自己免疫性膵炎（AIP）を合併し、Nakazawa らの検討（2012）では IgG4-SC の 95%（59/62），Ghazale らの報告（2008）でも 92%に合併を認めている．AIP を伴わない IgG4-SC（isolated IgG4-SC，以下，i-SC とする）は稀ながら存在し，画像診断では Klatskin 腫瘍との鑑別が難しく，病理診断では内視鏡生検の有用性が確立しておらず，正確に診断できるのは切除標本のみである． i-SC は稀な疾患で，下部胆管のみに狭窄を呈する i-SC については症例検討の報告があるが（Nakazawa ら，2015），肝門部胆管に狭窄を呈する i-SC についての症例検討は今までない．i-SC と Klatskin 腫瘍との鑑別点や，i-SC と，AIP を伴う IgG4-SC（以下，AIP-SC とする.）との臨床的相違点は明らかでない.

２．実験材料と方法

この研究は倫理審査委員会でプロトコルが承認され（承認番号 08-196），横浜市立大学附属病院および関連施設で実施された後ろ向きコホート研究である．2000 年 4 月から 2016 年 12 月にかけてデータベースを用いて検討を行った．肝門部より近位の胆管に狭窄を呈する症例のみを抽出し，下部胆管のみに狭窄を呈する症例は除外した.

i-SC 群と Klatskin 腫瘍群の比較では，性別，年齢，血液検査所見（血清 IgG4 値，CA19-9 値），CT 所見（結節性病変），胆道造影所見（SSLS; symmetrical smooth long stricture extending into the upper bile duct），超音波内視鏡所見（CSML; continuous symmetrical mucosal lesion to the hilar part），内視鏡所見（主乳頭腫大），内視鏡的生検所見（胆管および主乳頭組織の IgG4 染色），予後について検討した.

i-SC 群と AIP-SC 群との比較では，性別，年齢，血液検査所見（血清 IgG4 値），他臓器の IgG4 関連疾患の有無，CT 所見（結節性病変），胆道造影所見（SSLS），内視鏡所見（主

乳頭腫大)，内視鏡的生検所見（胆管および主乳頭組織の IgG4 染色)，治療歴（ステロイドトライアル，手術)，再発率，生存率について検討した．

カテゴリー変数についてはカイ二乗検定を用いた．連続変数については、正規分布に従えば t 検定を，従わなければ Mann-Whitney の U 検定を用いた．P 値は 0.05 以下を統計学的に有意とした．非再発率は Kaplan-Meier 法を用いて算出した．

３．結果

2000 年 4 月から 2016 年 12 月にかけて当院および関連施設で経験した IgG4-SC は 113 症例あり，そのうち 43 例が肝門部胆管狭窄を呈した．そのうち，AIP を伴わない i-SC は 9 例であった．対照とした Klatskin 腫瘍は 47 例であった．

i-SC 群 9 例のうち，3 例（33.3%）は Klatskin 腫瘍を疑われ，手術を施行した．6 例（66.6%）は病理所見に乏しく，他臓器の IgG4 関連合併症（Other organ involvement; OOI）もなかったため，ステロイドトライアルを施行した．

i-SC 群 9 例と Klatskin 腫瘍群 47 例を比較したところ，i-SC 群では血清 IgG4 値が有意に高く（P<0.001)，150 mg/dL がカットオフ値であった．一方，Klatskin 腫瘍群では血清 CA19-9 値が高い傾向にあり，38 U/mL がカットオフ値であった．画像所見では，Klatskin 腫瘍群で狭窄長が長い傾向があった．SSLS や CSML は，i-SC 群で有意に多く認められた（P < 0.01)．また，AIP でよく観察される主乳頭腫大は，AIP の合併がない i-SC 群でも有意に多く認められた．（P < 0.05）ロジスティック回帰分析では，血清 IgG4 値，SSLS および CSML の有無，主乳頭腫大の有無が，i-SC の独立予測因子であった．

i-SC 群 9 例と AIP-SC 群 34 例を比較した（表 1）ところ，血清 IgG4 値は i-SC 群で 338 mg/dL，AIP-SC 群で 680 mg/dL と，AIP-SC 群で有意に高かった．（P < 0.05）画像所見では結節影や SSLS が i-SC 群で有意に多く認められた（P < 0.01)．

胆管生検で IgG4 陽性細胞の浸潤が見られたのは，両群とも 1 症例ずつのみで，診断における有用性が低かった．一方，主乳頭生検は i-SC 群で 80 %（4/5 例)，AIP-SC 群で 82.3 %（14/17 例）が陽性となり，有用であった．

i-SC 群では 3 例が，AIP-SC 群では 3 例が，悪性腫瘍を疑い，手術となった．手術にならなかった i-SC 群の 6 例はステロイドトライアルで診断を得た．

非再発率（図 1）は i-SC 群，AIP-SC 群でそれぞれ 1 年率 100%，79%，3 年率 100%，53.8%，5 年率 66.7%，25.8%と，AIP-SC 群で再発が多い傾向にあった．（log rank 検定，P=0.046）

４．考察

本研究では，肝門部胆管に狭窄を呈する i-SC について症例検討を行った．i-SC は Klatskin 腫瘍のように胆管の局所的な狭窄を呈し，OOI を伴わない場合には診断がより難しくなる．また，内視鏡的生検では十分量の標本が得難いことから，病理学的診断をつけるのも難しい現状がある．CT 所見では SSLS，EUS/IDUS 所見では CSML，血液検査所見では IgG4 の上昇が，i-SC に特徴的であり，それらを認めれば，ステロイドトライアルを行うことで診断に至る可能性がある．また，主乳頭生検が病理学的診断に有用である可能性が示唆された．

AIP-SC との比較では，i-SC では血清 IgG4 値が低く，悪性腫瘍を思わせる結節影を多く認め，診断に難渋することが考えられた．しかし，AIP-SC に比較して，再発率が低く，予後は良好と言えた．

本研究は，後ろ向き研究であるため，手術に至った症例も多く，ステロイド治療の効果が十分に評価できない．しかし，手術例の多くが再発せずに予後良好であったことからは，手術も治療の一つの選択肢なのかもしれない．また，希少疾患であり症例数が少なく，より多くの i-SC 症例の集積が望まれる．しかしながら，i-SC は Klatskin 腫瘍との鑑別さえつけば、AIP-SC より再発率が低く，予後が比較的良好な疾患であることが示された。

・・◇◇◇◇

引用文献

Ghazale, A., Chari, ST., Zhang, L., Smyrk, TC., Takahashi, N., Levy, MJ., Topazian, MD., Clain, JE., Pearson, RK., Petersen, BT., Vege, SS., Lindor, K., Farnell, MB. (2008), Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy, *Gastroenterology*, 134, 706-715.

Nakazawa, T., Ikeda, Y., Kawaguchi, Y., Kitagawa, H., Takada, H., Takeda, Y., Makino, I., Makino, N., Naitoh, I., Tanaka, A. (2015), Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis, *World J Gastroenterol*, 21, 1334-1343.

Nakazawa, T., Naitoh, I., Hayashi, K., Okumura, F., Miyabe, K., Yoshida M., Yamashita, H., Ohara, H., Joh, T. (2012b), Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification, *J Gastroenterol*, 47, 79-87.

岡崎和一，川茂幸，乾和郎，神澤輝実，田妻進，内田一茂，平野賢二，吉田仁，西野隆義，洪繁，水野伸匡，濱野英明，菅野敦，能登原憲司，長谷部修，中沢貴宏，中沼安二，滝川一，坪内博仁，大原弘隆（2012）．IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012．*胆道*，26，59-63．

論文目録

I　主論文

Clinical features of isolated proximal-type immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis

Takagi Y., Kubota K., Takayanagi T., Kurita Y., Ishii K., Hasegawa S., Iwasaki A., Sato T., Fujita Y., Kato S., Kagawa K., Watanabe S., Sekino Y., Hosono K., Matsuhashi N., Yamanaka S., Iwao T., Yoshida K., Nakajima A.：

Digestive Endoscopy. Vol.31, No.4, Page 422-430, 2019

II　副論文

なし

III　参考論文

1．Effect of vonoprazan on the treatment of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection: Prospective randomized controlled trial.

Tsuchiya, I., Kato, Y., Tanida, E., Masui, Y., Kato, S., Nakajima, A., Izumi, M.：

Dig Endosc. Vol.29, No.5, Page 576-583, 2017.

2．Intravenous injection of low-dose flurbiprofen axetil for preventing post-ERCP pancreatitis in high risk patients: An interim analysis of the trial.

Fujita, Y., Hasegawa, S., Kato, Y., Ishii, K., Iwasaki, A., Sato, T., Sekino, Y., Hosono, K., Nakajima, A., Kubota, K.：

Endosc Int Open. Vol.4, No.10, Page E1078-E1082, 2016.

3．ベトナムから学ぶ女性医師のワーク・ライフ・バランス

加藤由理，小林小の実，森谷佳奈子，後藤あや，安村誠司：

福島医学雑誌，60 巻 2 号，75 頁～80 頁，2010 年

4．【IgG4 関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインと残された問題】Isolated type IgG4-sclerosing cholangitis とは？（解説／特集）

窪田賢輔，高木由理，栗田祐介，長谷川翔，佐藤高光，細野邦広，中島淳：

胆と膵，40 巻 8 号，725 頁～731 頁，2019.

5. 【胆道・膵疾患術後の晩期障害】胆道再建部狭窄・胆管炎・管内結石　経口（内視鏡的）アプローチ（解説／特集）
岩崎暁人，窪田賢輔，高木由理，佐藤高光，細野邦広，谷田恵美子，中島淳：
胆と膵，39 巻 5 号，389 頁～394，2018.

6. 【胆膵 EUS を極める‐私ならこうする（There is always a better way）－】診断　EUS-FNA　パターン別　穿刺困難例を克服（解説／特集）
佐藤高光，窪田賢輔，高木由理，岩崎暁人，加藤真吾，細野邦広，中島淳：
胆と膵，38 巻臨増特大，983 頁～989 頁，2017.

7. 【急性胆嚢炎に対する最新のマネージメント】急性胆嚢炎胆管結石合併例のマネージメント（解説／特集）
細野邦広，窪田賢輔，高木由理，岩崎暁人，佐藤高光，中島淳：
胆と膵，38 巻臨増特大，1227 頁～1231 頁，2017.

8. 【Billary access 大辞典】経乳頭的 biliary access　プレカットを用いたカニュレーション Needle knife による深部胆管挿管が成功するための precutting bundle を探せ！（解説／特集）
窪田賢輔，高柳卓矢，加藤由理，長谷川翔，佐藤高光，岩崎暁人，加藤真吾，細野邦広，目黒公輝，渡辺誠太郎，北村英俊，鈴木雅人，関野雄典，石井研，藤田祐司，香川幸一，岩崎暁人，谷田恵美子，栗田祐介：
胆と膵，39 巻臨増特大，1033 頁～1037 頁，2018.

9. 【胆膵内視鏡自由自在～基本手技を学び応用力をつける集中講座～】ERCP 関連手技 胆管選択的カニュレーション　VTR でみせる Precut の実技とコツ【動画付き】（解説／特集）
窪田賢輔，栗田祐介，岩崎暁人，佐藤高光，加藤真吾，香川幸一，細野邦広，渡辺誠太郎，関野雄典，高柳卓矢，藤田祐司，石井研，谷田恵美子，加藤由理，長谷川翔：
胆と膵，37 巻臨増特大，1177 頁～1180 頁，2016.

10. 【ERCP マスターへのロードマップ】トラブルシューティング編　胆管，膵管閉塞困難例（SSR，Randez‐vous 法）（解説／特集）

窪田賢輔，岩崎暁人，長谷川翔，佐藤高光，藤田祐司，加藤真吾，細野邦広，中島淳，渡辺誠太郎，石井研，関野雄典，香川幸一，藤澤聡郎，藤澤信隆，谷田恵美子，加藤由理，山之内栄五郎，遠藤格：

胆と膵，36 巻臨増特大，1065 頁～1068 頁，2014.

11. 【AIP の概念・診断・治療】自己免疫性膵胆道疾患における治療法別の長期予後（解説／特集）

窪田賢輔，加藤由理，石井研，佐藤高光，加藤真吾，藤田祐司，渡辺誠太郎，関野雄典，細野邦広，谷田恵美子，香川浩司，藤澤聡郎，藤澤信隆，松橋信行，中島淳：

消化器内科，59 巻 5 号，488 頁～494 頁，2014.