

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09047

研究課題名(和文) IgG4関連硬化性胆管炎における内視鏡的胆道生検、NBIを用いた新規診断法

研究課題名(英文) New endoscopic diagnosis using immunostaining and NBI in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis

研究代表者

窪田 賢輔 (KUBOTA, kensuke)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：70381499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4SC)における内視鏡的胆道生検、NBIを用いた診断法を検討した。免疫染色を併用した胆管生検所見は、IgG4SCにおいて12%(3/25)に陽性で、PSC、癌では陰性であった。マクロファージ浸潤も不能であった。NBIによる十二指腸乳頭部診断はIGG4SCにおいて65%(26/40)に認めた。内視鏡生検での癌の診断率は72%(35/48)であった。IgG4SCにおいて免疫染色はIgG4/IgGのみが有用であった。超音波内視鏡所見による膵内胆管から肝門部胆管まで連続する粘膜病変(CSML)が診断に有用であった。

研究成果の概要(英文)：Endoscopic differences between proximal IgG4-SC and Klatskin tumor were studied. Cholangiography findings, endosonographic features (Narrow Band Imaging of ampulla of Vater, continuous symmetric mucosal lesion to the hilar part [CSML]), endoscopic biopsy results (bile duct and ampulla of Vater) using immunostaining were compared. For a differential diagnosis between IgG4-SC (n = 35) and Klatskin tumor (n = 47), ampullary biopsy and endoscopic findings enhanced NBI are useful in IgG4-SC. CSML were noted significantly more often in the IgG4-SC group (P < 0.01). Endoscopic features using immunostaining, NBI and CSML might provide a diagnostic clue for IgG4-SC.

研究分野：消化器内科学

キーワード：IgG4関連硬化性胆管炎 自己免疫性膵炎 内視鏡生検 NBI 肝門部胆管癌

1. 研究開始当初の背景

(1)研究の学術的背景: 肝門部胆道狭窄を呈する IgG4-SC、Klatskin、PSC (Fig1) は、画像所見が類似している。IgG4-SC の診断では特徴的な画像診断と、血清 IgG4 値の高値、または病変部位からの IgG4 免疫染色が可能な十分な検体採取が必要である¹⁾。我々は IgG4-SC の鑑別に、十二指腸乳頭部所見と、FOXP3 による免疫組織化学検査は、IgG4 陰性例で有用であることを報告した³⁾。PSC の診断は Klatskin と IgG4-SC の除外診断である。AIP の国際診断基準 ICDC2011 では、IgG4-SC の診断に十二指腸乳頭部生検結果が加味されている⁴⁾。IgG4 抗体と合わせ、Regulatory T-cell のマスター遺伝子である FOXP3 の抗体、IgG4 関連疾患の診断に有用な可能性のある CD163 抗体を用い、内視鏡的胆管及び十二指腸乳頭部生検組織を検討すれば、IgG4-SC の補助診断となる可能性がある。CD163 陽性の紡錘型マクロファージは、IgG4-SC の診断における有用性が報告されている⁵⁾。また我々は NBI を併用した内視鏡診断が IgG4-SC の診断に有用であることを報告した⁶⁾。

Fig . 1 .



Fig . 3 .

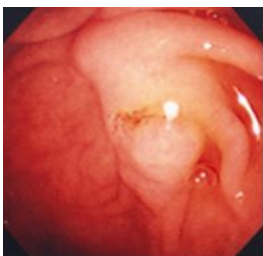


Fig . 2 .

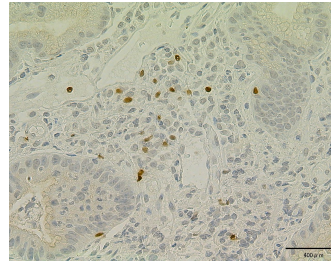
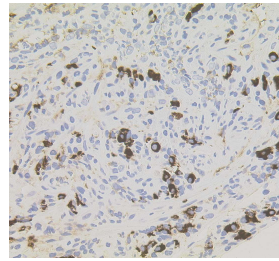


Fig1.IgG4-SC : 右肝管に狭細像を認め、癌との鑑別が困難である。

Fig2.IgG4-SC 症例における十二指腸乳頭部所見では特徴的な腫大を認める。

Fig3.IgG4-SC では内視鏡生検からの免疫組織化学検査で IgG4 陽性形質細胞所見を認めた。

Fig4.IgG4-SC では内視鏡生検からの免疫組織化学検査で FOXP3 陽性形質細胞所見も認めた。

文献

- 1.Nakazawa T, Naitoh U, Hayashi K, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *J Gastroenterol* 2012;47:79-87.
2. 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;68:1204-8.
3. Kubota K, Kato S, Watanabe S, et al. Usefulness of endoscopic biopsy using FOXP3(+) Treg up-regulation in the duodenal papilla in the differential diagnosis between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011;18:414-21.
- 4.Shimosegawa T, Chari T, Frulloni I, et al. International consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352-8.

5. Notohara K, Waani Y, Fujisawa M, et al. Proliferation of CD163+spindle shaped macrophages in IgG4-related sclerosing diseases. *Mod Pathol* 2010;23:367A

6. Kubota K, Hosono K, Sekino Y, et al. Dynamic narrow-band images and prepylitis with increased IgG4+plasmacells enhanced different diagnosis rate of patients with hilar biliary stricture. *Gastrointest Endosc.* 2014 ;AB

2. 研究の目的

2-1. ERCP検査による胆管像による画像診断での正診率; IgG4-SC, Klatskin, PSCの鑑別はどうか?

2-2. 内視鏡生検診断において胆管より十二指腸乳頭部生検の方が、検体量が多く免疫染色にも適している可能性がある。主病変である肝門部胆管の狭窄部位と、胆道の終末である十二指腸乳頭部の検体を採取する。免疫染色 IgG4, FOXP3, CD163 を用いた胆管、十二指腸乳頭部生検によるIgG4-SC, Klatskin, PSCの正診率。2-1と比較し、正診率に上乗せ効果はどうか?

2-3. 内視鏡診断は NBI を併用した内視鏡所見で、特徴的な腫大所見とNBIによる血管増強効果があればIgG4-SCである。これにより Klatskin, PSCと鑑別可能であるか?

以上を検討し、新規診断法での IgG4-SC の正診率への上乗せ効果を確認する。

Fig.5.



Fig.6.

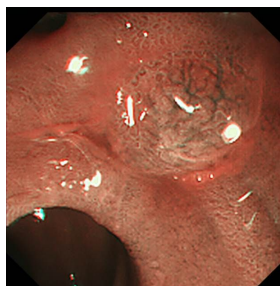


Fig5. IgG4-SC において十二指腸乳頭部は腫大している。

Fig6. IgG4-SC 症例における十二指腸乳頭部所見では、NBI を併用により表面の血管構造が強調され、より明瞭となる。

この所見は Klatskin, PSC では認めない。

3. 研究の方法 対象と方法

対象：2014 年までに当科で診断された IgG4-SC(n=40)、Klatskin(n=108)、PSC(n=25)と、平成 28 年度までに診断される新規症例である。対象年齢は 20 歳以上の成人であり、性別は問わない。

方法：入院の上、ERCP を施行し、1)-3)を検討する。

1)胆道造影所見; IgG4-SC の診断は ERCP による胆道造影所見 (long stricture without post stenotic dilatation) が重要であり、PSC では beaded appearance、band like stricture、diverticular pouch が、Klatskinでは biliary duct obstruction が参考となる。これら5つの所見の陽性率を確認する。

2)免疫染色を用いた内視鏡的生検法;胆道造影に引き続き肝門部胆管の病変部と十二指腸乳頭部から、それぞれ2個ずつ生検と胆汁細胞診を行う。

使用する免疫染色の抗体は以下の通りである。
IgG4 ノクローナル抗体;マウス、Binding site, Birmingham, UK

FOXP3 ノクローナル抗体；マウス、Abcam、London、UK

CD163 モノクローナル抗体；マウス、AbD Serotec、Oxford、UK

各々の免疫染色結果は、400倍視野で陽性細胞を、4箇所をカウントし、その平均値を算出する。IgG4、FOXP3は1視野10個以上を陽性とする。CD163はcut-off値を算出する。

3) NBIを併用した十二指腸乳頭部の内視鏡所見

白色光観察；通常の白色光を用いた観察では、IgG4-SCでは十二指腸乳頭部が、粘膜下腫瘍様にFig 2、5のように腫大する²⁾。Klatskin、PSCでは十二指腸乳頭部は正常もしくは、やや小さくなる。

NBI観察；ERCP施行時に十二指腸乳頭部の観察を行うが、白色光観察の後、NBI観察を行い、30-60秒間の画像は記憶媒体に保存する。内視鏡はオリンパス社製のJF260Vを使用するが、これは通常装備としてNBIシステムが附属している。

以上の白色光で特徴的な腫大所見を呈するか、NBIで十二指腸乳頭部表面に蛇行した表面血管の増強効果が確認されれば、IgG4-SCと診断する。

4. 研究成果

対象は肝門部に狭窄を有し、PSC(N=17)、肝門部胆管癌(N=48)と鑑別が困難な肝門型IgG4SC(N=35)であった。1.胆管生検所見(HE・IgG4/IgGまたはCD134所見)はIgG4Scにおいて12%(3/25)に陽性所見を呈し、PSC、癌では陰性であった。これらは現行のIgG4SC診断基準の一部を満たすが、間質の所見；花筈状線維化・閉塞性静脈炎は不能であった。マクロファージ浸潤も明らかではなかった。2.NBIによる十

十二指腸乳頭部診断はIgG4SCにおいて65%(26/40)に認められたが、PSCでは0%、癌では4%(2/48)に認められた。以上より画像診断(胆管造影、CT、超音波所見)、十二指腸乳頭部所見を加味すればIgG4SCの補助診断となる可能性がある。IgG4SCとPSCの鑑別は胆管像所見で可能であり、癌との鑑別が困難である。内視鏡生検での癌の診断率は72%(35/48)であった。IgG4SCにおいて、免疫染色はIgG4/IgGのみが有用であった。診断能向上のため、さらに超音波内視鏡所見を検討した。膵内胆管から肝門部胆管まで連続する粘膜病変(CSML)が診断に有用で、IgG4SC:癌(=67%;20/30:5%2/40; P<0.05)。結論) IgG4SCの診断に十二指腸乳頭部生検、CSMLが有用である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

“胆管癌の内視鏡的診断とドレナージ”

窪田賢輔 **最新医学** 37巻 特大号 2017 ISSN 03708241.(査読なし)

“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.” Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, et al.

J Gastroenterol. 2017 Aug;52(8):955-964.

doi: 10.1007/s00535-016-1302-1. (査読あり)

“Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients.” Kubota K, Kamisawa T, Hirano K,

et al. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018
Apr;25(4):223-230. doi: 10.1002/jhbp.541.

(査読あり)

“自己免疫性膵炎に伴う乳頭腫大”2018

消化器内視鏡 30巻増刊号 胆膵疾患内視
鏡アトラス 窪田賢輔.

ISSN978-4-88563 印刷中.

(査読なし)

“IgG4関連硬化性胆管炎;IgG4-SC” **肝**

臓クリニカルアップデート 窪田賢輔. Vol4

No1 2018 ISSN21894469 印刷中.

(査読なし)

[学会発表](計3件)

“Clinical differences of IgG4-related
sclerosing cholangitis between isolated
type and type associated with autoimmune
pancreatitis” Kato Y, Kubota K. *Digestive
Disease Week* 2016, May,21. San Diego.

“Can endoscopic ultrasonography
performed as an outpatient procedure
enable a differential diagnosis between
hilar-type IgG4-related sclerosing
cholangitis and Klatskin tumor” Iwasaki A,
Kubota K. *Digestive Disease Week* 2017,
May,6. Chicago.

“How to diagnose cumbersome isolated
proximal type IgG4-related sclerosing
cholangitis?” Iwasaki A, Kubota K.
Digestive Disease Week 2018, Jun 2.
Washington DC.

[図書](計1件)

“Differential diagnosis between Proximal
type IgG4 related Sclerosing Cholangitis
and Hilar Cholangiocarcinoma” Kubota
K, KamisawaT, Kim MH 2018

“IgG4related sclerosing cholangitis”

Springer, 印刷中.

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

窪田賢輔 (KUBOTA, Kensuke)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号: 70381499

(2)研究分担者

中島 淳 (NAKAJIMA, Atsushi)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号: 30326037