

症 例

膵頭部癌術後に発症した IgG4関連硬化性胆管炎が原因と考えられる 限局性肝内胆管狭窄症の 1 例

健和会病院外科

本 田 晴 康 津 澤 豊 一 川 田 崇 雄 熊 谷 嘉 隆

肝内胆管狭窄は比較的稀な病態で術前の良悪性の鑑別はしばしば困難である。今回われわれが経験した症例は膵頭部癌の既往がある73歳の男性で、CA19-9が3,321U/mlと異常高値を呈し、MRIで肝左葉外側区域 B2に限局した拡張があり、B2根部背側に T2強調画像で淡い高信号域が認められた。FDG-PETでも腫瘤部に一致して異常集積が認められた。肝内胆管癌が否定できず、手術（肝左葉外側区域切除）を施行したが、切除標本には悪性所見はなく、胆管壁は狭窄部拡張部ともに線維化が著明で、高度のリンパ球や形質細胞浸潤を伴う部分があり、免疫染色で IgG4陽性形質細胞が有意に出現していたことより IgG4関連硬化性胆管炎による胆管狭窄と診断された。術後 4 カ月で CA19-9は正常化。術後 4 年現在、再燃なく経過している。肝内胆管狭窄症および IgG4関連硬化性胆管炎の治療について文献的考察を行い報告する。

索引用語：IgG4関連硬化性胆管炎，肝内胆管狭窄，CA19-9

緒 言

IgG4関連硬化性胆管炎はリンパ球と IgG4陽性形質細胞が密に浸潤し、線維化により胆管壁が全層性に肥厚し、狭窄をきたす疾患である¹⁾。今回われわれは肝内胆管狭窄を呈し、肝内胆管癌を否定できずに手術を施行し、IgG4関連硬化性胆管炎がその原因と考えられた限局性肝内胆管狭窄症の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：73歳，男性。

主訴：なし。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴・現病歴：2000年検診で CA19-9値の高値(266U/ml)を指摘され、精査の結果膵頭部癌と診断され、当院で手術(膵頭十二指腸切除術，Child 変法再建) (以下 PD) 施行。術後経過良好で、再発の徴候は認められていなかった。また、発熱や腹痛等の逆行性胆管炎の症状は一度もなかった。2007年1月定期の血液検査で CA19-9が3,321U/mlと異常高値を呈し、画

像検査の結果、肝内胆管癌疑いとして同年4月手術目的に入院となった。

入院時現症：貧血なし，黄疸なし。腹部は平坦で、軟。上腹部に前回手術による山型切開癒痕あり。

血液検査成績：血算，生化学検査に異常なく，CEAは正常で，CA19-9は3,321U/mlと異常高値を呈した。なお，血清 IgG4は術前には測定されておらず，術後の測定では43.7mg/dlと正常範囲(4.8~105mg/dl)内であった。

腹部 CT 検査：肝左葉外側区域 B2に限局した拡張が認められたが，胆管狭窄部に腫瘤や肝内胆管結石を示唆する石灰化や陰影欠損は認められなかった。

MRCP 検査・肝 MRI 検査：胆管は B2の根部あたりで全周性に狭窄し，これより末梢は著明な拡張が認められた。B2背側に T2強調画像で淡い高信号域が認められた (Fig. 1)。

FDG-PET：MRI 検査で認められた高信号域に一致して，限局性の異常集積 (SUV-max 3.2-4.3) が認められた。

PD 後で Child 変法による再建であったため，胆管狭窄部への内視鏡的なアプローチができず，確定診断には至らなかったが，肝内胆管癌が否定できなかったこと，また7年前の膵頭部癌発見のきっかけが CA19-

2011年11月28日受付 2012年1月10日採用

〈所属施設住所〉

〒395-8522 飯田市鼎中平1936

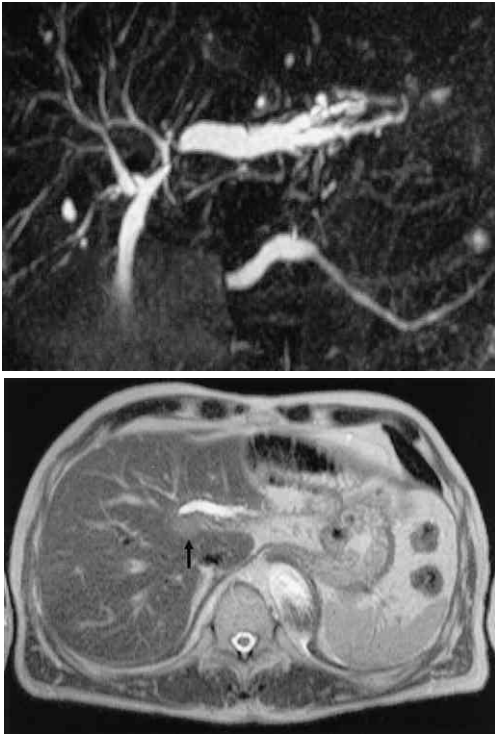


Fig. 1a. MRCP findings show stricture completely encircling the circumference of the bile duct at the root B2 and remarkable dilatation at the periphery.

b. MRI findings of the liver : On T2-weighted images, a faint high signal intensity area is seen at the dorsal aspect of the root B2 (arrow).

$\frac{a}{b}$

9の上昇であったこともあり、ご本人の強い希望により十分な informed consent の下で手術を施行した。

手術所見：術中超音波検査では肝内胆管 B2の拡張が認められたが、狭窄部には腫瘍が認められなかったため、術式を肝左葉外側区域切除の方針とした。術中迅速病理検査では胆管切離断端に悪性所見は認められなかった。

切除標本所見：肝左葉外側区域尾側内方に30×15 mm 大の境界不整な灰白色の線維性腫瘤様病変が認められた(**Fig. 2a**)。末梢側の胆管は拡張し、壁は線維性に肥厚していた。

病理組織所見：狭窄部およびこれに近接した拡張部の胆管壁は線維化が著明であるが、高度のリンパ球や形質細胞浸潤を伴う部分があり(**Fig. 2b**)、形質細胞が

高度に浸潤している部分では免疫抗体法にて IgG4陽性を示す形質細胞が高倍率視野で100個以上と有意に出現していた(**Fig. 2c**)。また IgG4関連硬化性胆管炎で特徴的とされる閉塞性静脈炎が認められた(**Fig. 2d**)。

以上より自験例は B2根部に局限した肝内胆管狭窄症で、その原因が IgG4関連硬化性胆管炎である可能性が指摘された。

術後経過：良好で、術後4カ月で CA19-9値は38U/ml とほぼ正常化した。術後4年現在、再燃することなく経過している。

考 察

肝内胆管狭窄は、悪性疾患に伴う悪性肝内胆管狭窄とその他の原因による良性肝内胆管狭窄とに分類されるが、良性肝内胆管狭窄は比較的稀な病態とされており、その報告例は少ない。自験例を含めた本邦報告12例^{2)~9)}(**Table 1**)の集計では、発見の動機としては検診や人間ドックで偶然に発見されたものが4例、有症状のものが2例(体重減少、心窩部痛)、他疾患に合併したものが3例(総胆管結石症2例、下部胆管癌1例)、他疾患(十二指腸潰瘍による貧血)の精査中に偶然発見されたもの1例、他疾患の術後経過観察中に発見されたものが2例(自験例、HCC手術後)で、肝胆道系手術の既往があるものはこの2例であった。術前診断はいずれも肝内胆管癌疑いであった。報告例のほとんどが IgG4関連硬化性疾患の概念が定着する以前の症例であり、詳細な病理学的検討がされていたか不明であるが、肝内胆管狭窄の原因として IgG4関連硬化性胆管炎の可能性について言及されているものはなかった。

IgG4関連硬化性疾患は2003年に Kamisawa ら¹⁰⁾により提唱された疾患で、全身の諸臓器に CD4ないし CD8陽性 T リンパ球と IgG4陽性形質細胞が密な浸潤を呈し、著しい線維化と閉塞性静脈炎を生じる全身性疾患とされている。その内の胆管病変としての IgG4関連硬化性胆管炎では胆管壁はリンパ球と IgG4陽性形質細胞の密な浸潤を伴う線維化により全層性に肥厚した硬化性胆管炎の所見を呈し、高率に下部胆管の狭窄、肝門部から肝内胆管にかけての比較的長い狭窄とその末梢の単純拡張が認められる。炎症性細胞浸潤が広範囲に及ぶため狭窄が長くなると考えられている¹⁾が、自験例では肝内胆管 B2根部に局限した比較的短い狭窄であった。自験例では狭窄部および近接した拡張部の胆管のほとんどが著しい線維化を呈しており、IgG4

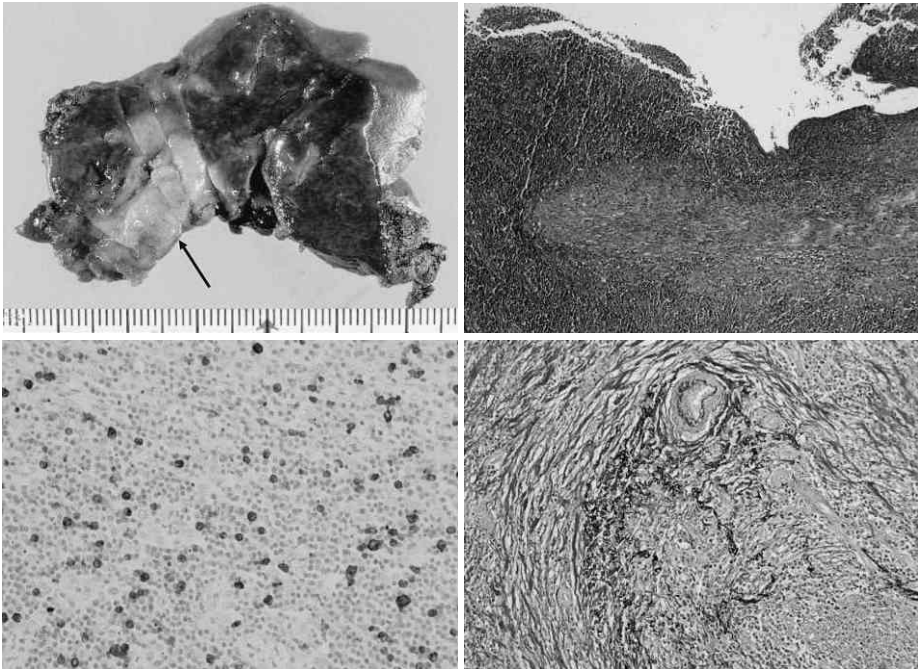


Fig. 2.

- a. The removed specimen involved a 30 × 15 mm, ill-defined, light-gray, fibrous tumorous lesion at medial, caudate, and lateral segments of the left lobe of the liver (arrow).
- b. Histological findings (H.E., ×100): Bile duct wall shows remarkable fibrosis at the stricture and the dilated portion, but there are areas associated with extensive infiltration of lymphocytes and plasma cells.
- c. IgG4-immunohistochemical stain (×400): There are parts at where more than 100 IgG4-positive plasma cells are identified per vision.
- d. EVG stain (×200); Obstructive phlebitis is seen.

a	b
c	d

関連硬化性胆管炎の所見を呈する部分は限局的であったが、病期が進行して線維化が主体となった段階と考えられ、IgG4関連硬化性胆管炎が胆管狭窄の原因と考えられる。

自験例では血清 CA19-9 の異常高値が本症の発見の動機となった。血清 CA19-9 は大腸や膵・胆道系の悪性腫瘍の腫瘍マーカーとして広く用いられているが、胆管炎や膵炎においても高値を示すことが知られている¹¹⁾。自験例では術後血清 CA19-9 値は徐々に低下し、約 4 カ月で 38U/ml とほぼ基準値まで低下したことより、自験例における血清 CA19-9 上昇は胆管炎ないし胆管狭窄がその原因だったと考えられる。

限局性に肝内胆管の狭窄が認められた場合の術前診断は大変難しく、常に胆管癌を念頭において細胞診、生検、管腔内超音波検査等を駆使して診断にあたるが、

実際には術前に確定診断できない場合も多く、自験例も Child 変法による再建後であったこともあるが、内視鏡的なアプローチができず、胆管癌疑いとして手術に臨まざるを得なかった。

肝内胆管狭窄の治療については、上記のように悪性との鑑別が困難であること、肝内胆管癌の high risk state であること¹²⁾、肝切除が安全な術式として確立されていることなどから、悪性を否定し得ない症例や胆管炎等の症状を認める場合には十分な informed consent の下で肝切除を考慮すべきと考えられる。

また IgG4 関連硬化性胆管炎の初期の病期ではステロイドが奏効するとされ、ドレナージを併用することで手術が回避できる場合もあると考えられる¹⁾。しかし、自験例のように狭窄部の胆管が著しい線維化に陥って、IgG4 関連硬化性胆管炎の所見を呈する部分が限

Table 1. Reported cases of benign intrahepatic bile duct stricture in Japan (twelve cases)

Author	Year	Age	Sex	Location of lesion	Symptoms	Operative procedure	Postoperative diagnosis (pathological diagnosis)
Miwa	1994	61	M	B8	Asymptomatic (mass screening)	Right lobectomy	Benign intrahepatic bile duct stricture
Miwa	1994	58	M	Lateral segment	Weight loss	Left lobectomy	Benign intrahepatic bile duct stricture
Miwa	1994	45	F	Lateral segment	Upper abdominal pain (← choledocholith)	Left lobectomy (choledocholithotomy)	Benign intrahepatic bile duct stricture with impacted intrahepatic stone
Hara	1998	41	F	B8	Upper abdominal pain	Anterior segmentectomy	Severe inflammation
Hara	1998	62	M	Lateral segment	Asymptomatic (under clinical observation after resection of HCC and S8)	Left lobectomy	Inflammatory cell infiltration
Yokoi	1998	54	M	B4	Asymptomatic (complete physical checkup)	Left lobectomy	Growth of fiber, inflammatory cell infiltration, hyperplasia
Otsuki	1999	48	F	B6	Asymptomatic (during close examination for other disease)	Posterior lobectomy	Fibrous hypertrophy, inflammatory cell infiltration
Kawate	2004	70	M	Left lobe	High fever	Left lobectomy (PD)	Fibrosis, inflammatory cell infiltration, associated with lower bile duct cancer
Goda	2005	51	M	Left lobe	Asymptomatic (medical checkup)	Left lobectomy	Fibrosis, inflammatory cell infiltration
Tanaka	2005	82	F	Left lobe	Associated with choledocholith	Left lobectomy	
Matsuda	2007	58	M	Left lobe	Asymptomatic (medical checkup)	Left lobectomy	Fibrosis, inflammatory cell infiltration
Our case	2011	73	M	B2	Asymptomatic (increase in CA19-9 level)	Lateral segmentectomy	IgG4-related sclerosing cholangitis?

局的となった段階ではステロイドは有効でないとされており、自験例においてはやはり手術は避けられなかったと考えられる。

結 語

CA19-9値が異常高値を呈し、肝内胆管癌を否定できずに手術を施行し、IgG4関連硬化性胆管炎がその原因と考えられた限局性肝内胆管狭窄症の1例を経験した。

本論文の要旨は第73回日本臨床外科学会総会（2011年11月17日、東京）において発表した。

稿を終えるにあたり、病理学のご指導をいただいた、健和会病院病理科林誠一先生に深謝致します。

文 献

- 1) 中沢貴宏, 大原弘隆, 城 卓志: IgG4関連硬化性胆管炎の診断と治療. 胆道 2010; 24: 569-578
- 2) 三輪史郎, 橋倉泰彦, 北村 宏他: 肝内胆管癌との鑑別が困難であった良性肝内胆管狭窄の3例. 日消外会誌 1994; 27: 2146-2150
- 3) 原 均, 磯崎博司, 森田真照他: 肝内胆管癌との鑑別が困難であった良性胆管狭窄の2例. 胆と膵 1998; 19: 851-856
- 4) 横井 一, 川原田嘉文, 飯田 拓他: 悪性病変との鑑別が困難であった良性肝内胆管狭窄の1例.

- 胆と膵 1998 ; 19 : 270—271
- 5) 大月和宣, 尾崎正彦, 有我隆光他 : 限局性良性肝内胆管狭窄の1例. 胆と膵 1999 ; 20 : 904—905
- 6) 川手 進, 大和田進, 岡野孝雄他 : 良性肝内胆管狭窄を伴った下部胆管癌の1例. 日臨外会誌 2004 ; 64 : 2742—2745
- 7) 合田良政, 枝元良広, 杉浦良子他 : 胆管細胞癌と鑑別困難であった良性肝内胆管狭窄の1例. *Liver Cancer* 2005 ; 11 : 181—190
- 8) 田中 潔, 片山原子, 久富伸哉他 : 胆管癌が疑われ肝左葉切除を施行した肝内胆管狭窄の1例. *交通医* 2005 ; 59 : 19
- 9) 松田 武, 廣吉基己, 藤田博文他 : 肝内胆管癌との鑑別が困難であった良性胆管狭窄の1例. *日臨外会誌* 2007 ; 68 : 1535—1539
- 10) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al : A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 982—984
- 11) Ventrucci M, Pozzato P, Cipolla A, et al : Persistent elevation of serum CA 19-9 with no evidence of malignant disease. *Dig Liver Dis* 2009 ; 41 : 357—363
- 12) Kurashima M, Kozuka S, Nakashima N, et al : Relationship of intrahepatic bile duct hyperplasia to cholangiocellular carcinoma. *Cancer* 1988 ; 61 : 2469—2474

A CASE OF BENIGN INTRAHEPATIC BILE DUCT STRICTURE DUE TO IgG4-RELATED SCLEROSING CHOLANGITIS AFTER AN OPERATION FOR PANCREATIC HEAD CANCER

Haruyasu HONDA, Toyokazu TSUZAWA, Takao KAWADA and Yoshitaka KUMAGAI

Department of Surgery, Kenwakai Hospital

Intrahepatic bile duct stricture is a relatively rare clinicopathological entity. In the diagnosis of the stricture, we often have difficulties in determining whether it is benign or malignant before surgery. The case presented in this paper involved a 73-year-old man with a previous history of pancreatic head cancer. The patient showed an abnormally high serum CA19-9 level, 3,321 U/ml. Abdominal MRI revealed a localized dilatation at the lateral segment B2 of the left lobe of liver and a faint high signal intensity area at the dorsal aspect of the root B2 on T2-weighted images. FDG-PET showed an abnormal uptake of FDG to an area where was identical with the tumor. A possibility of intrahepatic bile duct cancer could not be ruled out, and lateral segmentectomy of the left hepatic lobe was performed. No malignant findings were demonstrated in the removed specimen. Both the stricture and the dilated portion at the bile duct wall showed remarkable fibrosis, with areas accompanied by extensive lymphocytes and plasma cell infiltration. Immunohistochemical stain revealed significantly abundant IgG4-positive plasma cells. Consequently intrahepatic bile duct stricture due to IgG4-related sclerosing cholangitis was diagnosed. The serum CA19-9 level was normalized 4 months after the operation. The patient has been recurrence free as of 4 years after the operation.

This paper also presents bibliographic comments on the treatment of intrahepatic bile duct stricture and IgG4-related sclerosing cholangitis.

Key words : IgG4-related sclerosing cholangitis, benign intrahepatic bile duct stricture, CA19-9