

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 元年 6 月 13 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09483

研究課題名(和文) IgG4関連の心血管病変の実態および臨床経過に関する検討

研究課題名(英文) IgG4-related disease of myocardium, pericardium and coronary arteries and its possible physiological consequence.

研究代表者

石坂 信和 (ISHIZAKA, NOBUKAZU)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：20270879

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：心血管手術により取得された組織サンプルに対してIgG4染色を行ない、心血管の病態、血清IgG4値などの情報とつぎあわせることで、IgG4陽性細胞浸潤の程度と、心血管の病態の重症度、血清IgG4値との関係について解析した。狭窄症の存在する大動脈弁、大動脈瘤の外膜組織にIgG4陽性細胞を認めた。組織中へのIgG4陽性細胞浸潤を認めるケースでは、認めないケースより血清IgG4値が高値であった。血清IgG4値や、組織中のIgG4陽性細胞浸潤の有無と大動脈弁狭窄症の重症度には、関連を認めなかった。大動脈弁におけるIgG4陽性細胞の浸潤の病態形成に与える影響は、現時点では不明であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓や大血管でも、IgG4関連疾患を疑わせるケースにしばしば遭遇するが、組織サンプリングが現実的ではないため診断にいたらないケースも多い。今回、心血管手術により取得された組織サンプルの組織学的検討を行い、染色の結果と、血清IgG4値や臨床像、疾患重症度との関連を検討するという逆行的な方法論を用い、大動脈弁膜症においてIgG4陽性細胞の浸潤が稀な現象ではないこと、陽性細胞浸潤が、重症度とはかかわらずも関連しないことを示した。このことにより、インシデンタルにIgG4陽性細胞浸潤が発見された場合でも、どの程度のrarityや意義づけが可能なのかに対する、一つの視点が提供できたものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Infiltration of IgG4-positive plasma cells in the cardiovascular tissue, especially aorta and aortic valve, has been investigated. IgG4-positive cell infiltration >10/HPF was observed in 14% of aortic samples and 2.3% of aortic valve samples. The patients who had IgG4-positive cell infiltration in these tissues had higher pre-operative serum IgG4 value compared with those without such infiltration, although no patient demonstrated pre-operative serum IgG4 >135 mg/dL. On the other hand, we could not find significant association between IgG4-positive cell infiltration of aortic valve samples and pre-operative aortic valve pressure gradient. IgG4-positive cell infiltration in the cardiac structure and aorta is not a rare finding; however, its pathophysiological importance awaits further investigations.

研究分野：循環器内科

キーワード：IgG4関連疾患 大動脈弁狭窄症 大動脈弁 血清IgG4値

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

以前の検討から、心臓血管手術によって得られた組織サンプルを用いた先行研究から、大動脈狭窄症の大動脈弁、大動脈瘤(解離を含む)の大動脈壁において、IgG4 陽性の形質細胞浸潤が認められることが明らかになった。

2. 研究の目的

臨床的に IgG4 関連疾患を疑わないケースでの、心臓血管組織における IgG4 陽性細胞浸潤の頻度については、よくわかっていない。そのため、IgG4 関連疾患をなんらかの所見により疑ったり、たまたま、免疫的な検討を行ったりしたケースで、心臓血管組織に IgG4 陽性細胞浸潤を認める場面において、その rarity や、臨床的な意義について、どのように判断するのかについての指標がないといえる。今回は、IgG4 関連疾患を疑わないケースからの心臓血管組織サンプルの免疫組織化学的検討の結果と、患者の臨床像、疾患重症度、血清 IgG4 の関連について解析をするという、逆行的なアプローチを行った。

3. 研究の方法

今回は大動脈弁と大動脈壁にターゲットを絞って、IgG4 陽性細胞浸潤の有無について、対象を絞った検討を行った。また、同一症例から心膜など、他の心臓構造物の組織が取得されている場合には、それらについても染色、解析を行った。組織中への IgG4 陽性細胞の浸潤の有無、その程度、IgG4/CD138 の比などを解析し、心血管病の重症度や、血清 IgG4 値との関連について検討した。

4. 研究成果

大動脈弁、あるいは、大動脈壁の合計 282 サンプルの免疫組織学的検討により、IgG4 陽性細胞浸潤を認めたのは 70 サンプル、30/HPF 以上の浸潤に限ると、18 サンプル(6.4%)であった。大動脈弁に限ると、139 サンプル中 24 サンプルで IgG4 陽性細胞浸潤をみとめ、そのうち 2 サンプル(1.4%)では、30/HPF 以上であった。

大動脈弁狭窄症患者のうち、29 例で術前の血清 IgG4 が測定されていた。弁組織に IgG4 陽性細胞浸潤を認める症例の血清 IgG4(中央値)は 55.5mg/dL(n=6)であり、IgG4 陽性細胞浸潤を認めない症例の IgG4(中央値)24.5mg/dL(n=23)より高値の傾向があった。しかし、血清 IgG4 値が 135mg/dL を超えるものは、いずれのグループにも存在しなかった。血管病変のみでは、血清 IgG4 高値を伴わないケースも多いことから、IgG4 関連の循環器病変の診断においては、血清 IgG4 値の有用度は、他の臓器病変に比較して低い可能性がある。また、大動脈弁狭窄症+冠動脈狭窄症の患者において、組織が採取された狭窄大動脈弁、大動脈壁、心膜サンプルのいずれの部位においても IgG4 陽性細胞浸潤が認められたケースも経験した。さまざまな心血管臓器において、同時に IgG4 陽性細胞浸潤が生じる可能性があることを意味しており、IgG4 を含むなんらかの免疫学的機序が、動脈硬化と大動脈弁狭窄症の共通の疾患背景として存在する可能性については、今後の検討課題である。また、本研究は、IgG4 関連疾患と確診されたケースを対象とした組織学的、臨床的な検討ではないため、IgG4 関連疾患の患者における、心臓血管組織における IgG4 陽性細胞浸潤の程度と疾患重症度の関連について、同様には結論付けられないことには留意する必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

Ryoto Hourai, Hideki Ozawa, Koichi Sohmiya, Yoshinobu Hirose, Takahiro Katsumata, Masahiro Daimon, Nobukazu Ishizaka. IgG4-positive plasmacytic infiltration in aortic wall and aortic valve surgical samples and its relation to preoperative serum IgG4 levels. *Int Heart Med*, in press. 査読有

Nobukazu Ishizaka, Yasunari Fujinaga, Ryoto Hourai, Tomohiro Fujisaka, Koichi Sohmiya. Prevalence of Elevated Serum IgG4 Level among Patients Diagnosed or Suspected with Cardiovascular Disorders. *Ann Vasc Dis*. 2018 Dec 25;11(4):496-502 査読有 DOI: 10.3400/avd.oa.18-00103.

Kazushi Sakane, Ryoto Hourai, Masahiro Daimon, Koichi Sohmiya, Hiroko Kuwabara, Takahiro Katsumata, Michishige Ozeki, Yoshinobu Hirose, Nobukazu Ishizaka. Coronary periarteritis associated with multivessel coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2018 Aug;29(5):444-446 査読有 DOI: 10.1097/MCA.0000000000000585

Mizushima Ichiro, Kasashima Satomi, Fujinaga Yasunari, Notohara Kenji, Saeki Takako, Zen Yoh, Inoue Dai, Yamamoto Motohisa, Kasashima Fuminari, Matsumoto Yasushi, Amiya Eisuke, Satoh Yasuharu, Yamada Kazunori, Domoto Yukako, Kawa Shigeyuki, Kawano Mitsuhiro, Ishizaka Nobukazu. Clinical and Pathological Characteristics of IgG4-related Periaortitis/Periarteritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis. *The Journal of Japanese College of Angiology*. 58(8) P117-129 2018 年 8 月 DOI: 10.7133/jca.18-00018

Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S. IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty. Intern Med. 2018 May 1;57(9):1201-1207 査読有 DOI: 10.2169/internalmedicine.9533-17

Sohmiya K, Ishizaka N. IgG4-related Coronary Periarthritis - In Search of an Optimal Diagnosis and Management Method. Intern Med. 2017 Sep 15;56(18):2385-2386 査読有 DOI: 10.2169/internalmedicine.9017-17.

Kanzaki Y, Morita H, Ishizaka N. Increased 18F-FDG Uptake in IgG4-related Coronary Periarthral Pseudotumor. Intern Med. 56(12):1603-4.2017 2017 査読有

石坂 信和, 藤永 康成, 蓬萊 亮斗, 藤阪 智弘, 宗宮 浩一. 網羅的測定による循環器症例における血清 IgG4 値の検討 査読無. 脈管学 57(6) P91-98 2017 年 6 月

Ryoto Hourai, Satomi Kasashima, Koichi Sohmiya, Yohei Yamauchi, Hideki Ozawa, Yoshinobu Hirose, Yasuhiro Ogino, Takahiro Katsumata, Masahiro Daimon, Shu-ichi Fujita, Masaaki Hoshiga, Nobukazu Ishizaka. IgG4-positive cell infiltration in various cardiovascular disorders- Results from histopathological analysis of surgical samples. BMC Cardiovasc Disord. 2017 Feb 3;17(1):52. 査読有 DOI: 10.1186/s12872-017-0488-3 DOI: 10.2169/internalmedicine.56.8127.

Hourai R, Miyamura M, Tasaki R, Iwata A, Takeda Y, Morita H, Hanaoka N, Tanigawa J, Shibata K, Takeshita A, Kawano M, Sato Y, Hirose Y, Ishizaka N. A case of IgG4-related lymphadenopathy, pericarditis, coronary artery periarthritis and luminal stenosis. Heart Vessels. 31(10) 1709-13 2016 査読有 DOI: 10.1007/s00380-016-0794-1

〔学会発表〕(計 8 件)

石坂信和、IgG4 関連疾患の動脈病変、第 58 回日本脈管学会総会、2017 年

児玉昂己、非 IgG4 関連炎症性冠動脈周囲炎に合併した重症三枝病変の 1 例、第 124 回日本循環器学会近畿地方会、2017 年

田中真美、大動脈、心膜、大動脈弁に IgG4 陽性細胞浸潤を認めた重症大動脈弁狭窄症の 1 例、第 124 回日本循環器学会近畿地方会、2017 年

Aiko Sakamoto, Serum Immunoglobulin G4 Levels Are Associated With High-Risk Coronary Plaque Independent of Established Cardiovascular Risk Factors、AHA2017、2017 年

宮村昌利、心血管の手術組織サンプルの IgG4 染色による「認識されない IgG4 関連疾患」の検出に関する検討、第 64 回日本心臓病学会学術集会、2016 年

宮村昌利、循環器症例における血清 IgG4 値の分布と潜在的な IgG4 関連疾患の頻度、第 64 回日本心臓病学会学術集会、2016 年

石坂信和、循環器症例における組織への IgG4 陽性細胞浸潤、第 57 回日本脈管学会総会、2016 年

鈴木啓祐、胸水、心膜液の貯留、血清および胸水中の IgG4 高値を認めた PBC の一例、第 122 回日本循環器学会近畿地方会、2016 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：勝間田 敬弘

ローマ字氏名：(KATSUMATA, takahiro)

所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：60224474

研究分担者氏名：寺崎 文生
ローマ字氏名：(TERASAKI, fumio)
所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：20236988

研究分担者氏名：神崎 裕美子
ローマ字氏名：(KANZAKI, yumiko)
所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：80445999

研究分担者氏名：藤田 修一
ローマ字氏名：(FUJITA, shuichi)
所属研究機関名：大阪医科大学
部局名：医学部
職名：講師
研究者番号（8桁）：80722628

(2)研究協力者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。