

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461077

研究課題名(和文) IgG4関連の冠動脈・心筋・心膜疾患に関する研究

研究課題名(英文) Investigation of Cardiovascular Manifestations of IgG4-Related Disease

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：循環器内科の入院症例、冠動脈CTが施行された880例の血清IgG4測定、心臓血管外科手術で組織が取得された98例のIgG4染色を含む免疫組織学的検討を行った。血清IgG4高値(>135 mg/dL)の症例のうち5例(1例は既知)で、IgG4関連疾患と診断あるいは疑わせる所見が存在した。免疫組織学的検討では、大動脈弁狭窄症、大動脈瘤/解離の組織サンプルにおいて、IgG4陽性細胞の浸潤を複数例で認め、閉塞性静脈炎や花筵状線維化などIgG4関連疾患に特徴的な病理所見を呈するものも存在した。IgG4関連疾患が見過ごされてる症例が循環器患者の中に存在する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Serum IgG4 levels were measured among patients who were admitted to the cardiology department and those who underwent CT coronary angiography. Among those with elevated serum IgG4, IgG4-related disease was suspected in 5 patients, in whom IgG4-related disease had been diagnosed beforehand except one patient. Histopathological analysis of the surgically resected samples from 98 patients undergoing cardiovascular surgery was also performed. None of the patients enrolled was diagnosed with IgG4-related disease in cardiovascular or non-cardiovascular organs. IgG4-positive lymphoplasmacytic infiltration was found not to be a rare occurrence in aortic stenosis, aortic aneurysm, and aortic dissection. These findings collectively suggest that IgG4-related disease may be an underdiagnosed condition among cardiology patients. Possible role of IgG4-related immune and inflammatory process in the development and progression of various cardiovascular disorders should be assessed in future studies.

研究分野：循環器疾患一般 (Cardiovascular Disorders)

キーワード：IgG4関連疾患 (大)動脈病変 炎症性大動脈周囲炎

1. 研究開始当初の背景

2001年に Hamano らにより自己免疫性腭炎が IgG4 関連の病態であることが報告されて以降、眼科、涙腺唾液腺、呼吸器、リンパ節、腎臓など幅広い臓器に IgG4 関連疾患と呼ぶべき病態が存在することがあきらかになった。これを受け、厚生労働省の研究班が立ち上がり、全体としての診断基準、および、組織特異的な診断基準について、話し合われていた。

動脈病変については、炎症性(大)動脈の一部に IgG4 関連の病態があることが報告されていたが、生検による組織サンプル採取が困難なことなどから、その頻度や臨床的意義に比べ、どのように心臓・血管の組織特異的な診断を設定するか、また、治療のストラテジーをどのように決定するか、については、他の臓器よりも、その設定は遅れていた。

一方、平成 27 年 7 月に IgG4 関連疾患が難病として指定されたため、この点についての解析を、一層、促進させる必要性がある。

2. 研究の目的

IgG4 関連疾患が、心血管を標的臓器とする可能性が指摘されている。一方、血清 IgG4 値の上昇や、組織への IgG4 陽性細胞の浸潤が、循環器領域においても、IgG4 関連疾患に特異的に認められるのかどうかについては、十分な情報が存在しない。そこで、本研究では、さまざまな循環器疾患について、網羅的に血清 IgG4 の測定と、組織中の IgG4 陽性細胞浸潤が生じているかどうか、についての解析をおこなうことを目的とした。

また、本研究を通じて、通常の循環器診療では見逃されていた IgG4 関連疾患の存在を掘り起こし、その特徴や頻度を解析することも視野に入れている。

また、網羅的な測定とは別に、循環器領域で診断された IgG4 関連疾患について、その病像の特徴と臨床経過を解析することも目標とした。

3. 研究の方法

網羅的な測定では、循環器内科入院症例と、CT による冠動脈評価を行った症例を対象として、血清 IgG4 値の測定を行った。本研究には、書面で同意がいただいた症例のみをエントリーした。

また病理学的検討では、心臓血管外科との共同研究として、心血管手術が行われた連続症例の組織サンプルについて、IgG4 染色などの(免疫)組織学的検討を行った。

症例ベースの検討では、IgG4 関連疾患と診断された症例についての、詳細な臨床的、および病理組織学的な検討を行った。

4. 研究成果

網羅的検討により、血清 IgG4 と心不全の関連について検討した。IgG4 値は、心収縮能との関連を認めなかった。一方、BNP と IgG4 値は逆相関しているおり、検討の結果、血清 IgG4 が高値であるほど、心拡張能が障害されていることが明らかになった (Sakane K. Geriatr Gerontol Int, 2014)。

また、IgG4 高値(>135 mg/dL)の症例の特徴について、880 例を対象として、さらなる検討を行った。その結果、一般の population と比較して、全体としては、循環器症例で IgG4 高値の頻度が高いわけではないことが明らかになった。一方、これら 880 例の中で、IgG4 関連疾患と本研究前から診断されていた 1 例を含む 5 例(0.6%)で、IgG4 関連疾患と診断あるいは疑わせる組織あるいは画像所見が認められることが明らかになった(2016 年 3 月 19 日に第 9 回 IgG4 研究会(岡山)で発表)。これらのなかには、他科で IgG4 関連疾患(ミクリツ病)と診断されている症例や、放射線科からの画像コメントで、IgG4 関連疾患を含む炎症性動脈疾患が指摘されているものが存在したが、循環器診療サイドでは、IgG4 関連疾患の可能性について、十分な認識がなされていなかった。

このことは、循環器診療において、IgG4 関連疾患が見過ごされている可能性を示唆している。

また、心臓血管外科の連続 98 例からの手術サンプルの免疫組織学的検討については、大動脈疾患のなかに、IgG4 関連疾患と組織学的に診断できる、未診断のケースが存在していること、特定の疾患において、IgG4 陽性細胞浸潤が、すくなくとも認められることを見いだした(論文準備中)。

網羅的検討とは別に、心膜炎、胸膜炎、リンパ節病変を大動脈周囲炎に合併した IgG4 関連疾患の新規症例について、論文報告を行った(Hourai R. Heart Vessels, in press)。今後も、網羅的解析、診断症例の精査の両面から検討を継続し、循環器領域における IgG4 関連疾患の臨床的意義、診断・治療の在り方について、ひきつづき考察していく予定である。

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 13 件)

- 1) Hourai R, Miyamura M, Ishizaka N. A case of IgG4-related lymphadenopathy, pericarditis, coronary artery periarteritis and luminal stenosis. Heart Vessels. 2016 Jan 21. [Epub ahead of print] (査読有)

- 2) 鈴木秀治, 石坂信和
特集 ~ IgG4 関連疾患の胸郭内病変をめぐって ~ 縦隔病変 (大動脈、冠動脈、心膜を含む) について
日本胸部臨床 Vol.75 3 2016 Mar ,
Page278-86. (査読無)
- 3) 石坂信和
後腹膜線維症 ~ 病態・病理・検査、診断、治療、予後 ~
診断と治療 診断と治療社 2016 Apr ,
Page482-8. (査読無)
- 4) Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I.
Relationship between serum IgG4 concentrations and atherosclerotic coronary plaques assessed by computed tomographic angiography.
J Cardiol. 2016 Mar;67(3):254-61.
doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.012.
Epub 2015 Jul 8. (査読有)
- 5) Ishizaka N, Tanigawa J, Suzuki S.
Sudden Cardiac Death Due To IgG4-Related Disease.
Arch Pathol Lab Med. 2015 May;139(5):571. doi: 10.5858/arpa.
(査読有)
- 6) 石坂信和、笠島里美
IgG4 関連疾患
循環器内科 vol.78 4 Oct 2015 ,
Page390-5 (査読無)
- 7) Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I.
Association between serum IgG4 concentrations and the morphology of aorta in patients who undergo cardiac computed tomography.
J Cardiol. 2015 Feb;65(2):150-6. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.04.015 (査読有)
- 8) Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Ando J, Nagai R, Komuro I.
Association of serum IgG4 and soluble interleukin-2 receptor levels with epicardial adipose tissue and coronary artery calcification.
Clin Chim Acta. 2014 Jan 20;428:63-9
(査読有)
- 9) Ishizaka N
IgG4-RELATED INFLAMMATORY PSEUDOTUMOR IN THE HEART
Methodist Deakey Cardiovasc J. 2014 Jan-Mar;10(1):58 (査読有)
- 10) Ishizaka N
A suspected case of coronary periarteritis due to IgG4-related disease as a cause of ischemic heart disease.
Forensic Sci Med Pathol. 2014 Sep;10(3):475-6 (査読有)
- 11) Sakane K, Shibata K, Fujita S, Shimamoto S, Ito T, Kizawa S, Morita H, Sohmia K, Hoshiga M, Ishizaka N.
Association between serum immunoglobulin G4 concentration and cardiac function among elderly cardiology inpatients
Geriatr Gerontol Int. 2014 Jul;14(3):582-8 (査読有)
- 12) Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Ando J, Nagai R, Komuro I.
Association of serum IgG4 and soluble interleukin-2 receptor levels with epicardial adipose tissue and coronary artery calcification.
Clin Chim Acta. 2013. pii: S0009-8981(13)00420-8 (査読有)
- 13) Fujita S, Nishioka N, Ito T, Wada Y, Kakita K, Ozawa H, Tsuji M, Katsumata T, Ishizaka N.
Increased serum IgG4 levels and vascular IgG4-positive cell infiltration in infected aortic aneurysm
SAGE Open Medical Case Reports July 2013 1: 2050313X13496504 (査読有)
- [学会発表](計 10 件)
- 1) 蓬萊亮斗、宮村昌利、田崎龍之介、岩田朋子、柴田兼作、神崎裕美子、谷川淳、武田義弘、宗宮浩一、星賀正明、石坂信和、竹下篤、川野充弘、佐藤康晴
冠動脈狭窄を合併した IgG4 関連心膜炎の 1 例
第 119 回日本循環器学会近畿地方会、2015 年 6 月 20 日、大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
- 2) 石坂信和
IgG4 関連疾患の心血管病変の診断・治療とその課題
~ シンポジウム 4 / 希少心血管疾患を見直す ~

- 第 63 回日本心臓病学会学術集会、2015 年 9 月 18 日～20 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 3) 高橋秀明、武田義弘、谷川 淳、森田英晃、宗宮浩一、星賀正明、石坂信和
IgG4 関連冠動脈周囲炎の症例における血清 IgG4 値の自然経過
第 120 回日本循環器学会近畿地方会、2015 年 11 月 28 日、コングレコンベンションセンター(大阪府大阪市)
- 4) 石坂信和
講演「駆出率の保たれた心不全における IgG4 関連自己免疫の関与についての検討」
第 56 回日本老年医学会学術集会、2014 年 6 月 福岡国際会議場(福岡県福岡市)
- 5) Teramoto K ,Terasaki F , Isomura T , Ishizaka N
Epicardial and Myocardial Immuno-inflammatory Infiltrations and Their IgG4-positivity in the Left Ventriculoplasty Samples from Patients with Dilated Cardiomyopathy
第 77 回日本循環器学会学術集会、2013 年 3 月 15 日～17 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 6) 岡本祐典 ,武田義弘 ,谷川淳 ,森田英晃 ,鈴木秀治 ,宗宮浩一 ,星賀正明 ,石坂信和
冠動脈・大動脈の拡張性病変と血清 IgG4 値の関連
第 115 回日本循環器学会近畿地方会、2013 年 6 月 15 日 ,国立京都国際会館(京都府京都市)
- 7) 嶋本新作 ,藤田修一 ,柴田兼作 ,森田英晃 ,宗宮浩一 ,星賀正明 ,石坂信和
循環器症例における血清 IgG4 値高値と腎機能の関連について
第 115 回日本循環器学会近畿地方会、2013 年 6 月 15 日 ,国立京都国際会館(京都府京都市)
- 8) 西岡伸 ,藤田修一 ,垣田謙 ,伊藤隆英 ,森田英晃 ,宗宮浩一 ,星賀正明 ,石坂信和 ,小澤英樹 ,勝間田敬弘 ,辻求
血清 IgG4 濃度の上昇 , IgG4 陽性細胞の浸潤が認められた感染性動脈瘤の 1 例
第 115 回日本循環器学会近畿地方会、2013 年 6 月 15 日 ,国立京都国際会館(京都府京都市)
- 9) 伊藤隆英 ,木澤隼 ,岡本祐典 ,柴田兼作 ,宗宮浩一 ,藤田修一 ,星賀正明 ,石坂信和
循環器症例における血清 IgG4 と超音波による心機能との関連について
第 61 回日本心臓病学会学術集会、2013 年 9 月 19 日～22 日 ,ホテル日航熊本(熊本県熊本市)
- 10) 岡本祐典 ,藤田修一 ,柴田兼作 ,森田英晃 ,伊藤隆英 ,宗宮浩一 ,星賀正明 ,石坂信和
冠動脈の拡張性病変、動脈硬化性大動脈瘤と血清 IgG4 値の関連について
第 61 回日本心臓病学会学術集会、2013 年 9 月 19 日～22 日 ,パレア(熊本県熊本市)
- 〔図書〕(計 2 件)
- 1) 石坂信和
臨床医必読 最新 IgG4 関連疾患 2015 年動脈病変
診断と治療社 岡崎 和一、川 茂幸 編集
- 2) 石坂信和
循環器疾患最新の治療 2014-2015 p51-54
IgG4 関連疾患と心血管病変
南江堂 永井良三、伊藤浩編集
- 〔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
石坂 信和 (ISHIZAKA Nobukazu)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号：20270879
- (2)研究分担者
勝間田 敬弘 (KATSUMATA Takahiro)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号：60224474

寺崎 文生 (TERASAKI Fumio)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号： 20236988

星賀 正明 (HOSHIGA Masaaki)
大阪医科大学・医学部・専門教授
研究者番号： 90309154

伊藤 隆英 (ITO Takahide)
大阪医科大学・医学部・講師
研究者番号： 00319550

森田 英晃 (MORITA Hideaki)
大阪医科大学・医学部・講師
研究者番号： 80445981