

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
平成 28 年度 分担研究報告書

IgG4 関連疾患の心臓血管病変の診断はどのようにあるべきか

研究分担者 氏名 石坂信和 所属施設 大阪医科大学 役職 教授

研究要旨：心臓血管領域においても、IgG4 関連疾患が包括診断基準において診断され得るものが存在する一方、血清値は上昇しているものの生検が施行できない、手術症例などのように組織所見があるが、術前の血清 IgG4 値の評価ができていないなどのケースも散見する。一方で、心臓血管疾患において、血清 IgG4 上昇や IgG4 陽性細胞の組織浸潤が、どの程度 IgG4 関連疾患に特異的な所見であるか明らかではない。われわれは、血清 IgG4 高値は循環器症例全体の 4%強に認められること、心臓血管手術症例では組織への IgG4 陽性細胞浸潤が約 10%に認められることを明らかにした。循環器領域では血清値や組織所見は単独では IgG4 関連疾患を強く示唆する所見ではなく、画像、臨床所見、他臓器の状況、より詳細な組織所見などを加味した診断が求められる。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患は、全身のさまざまな臓器に同時的、あるいは異時的に出現する疾患である。炎症性大動脈瘤や後腹膜線維症において、その一部が、臨床的あるいは病理組織学的に IgG4 関連疾患としての特徴を有することが明らかになってきた。一方、現時点において、動脈周囲炎や後腹膜線維症をふくむ心臓血管領域の IgG4 関連疾患の診断には、包括診断基準を用いる必要がある、組織学的な所見が必須となる。一方、心臓血管組織は、その生検に大きなリスクが伴うため、現実的に可能ではないことも少なくない。そのため、心臓血管領域の IgG4 関連疾患は過少診断されている可能性がある一方、不十分な根拠のまま過剰、あるいは不適切な診断に陥っているケースも存在すると考えられる。IgG4 関連疾患が難病指定されたことから、心臓血管領域においても臓器特異的な診断基準の策定が求められる。一方、血清値、組織所見が単独で、どの程度、心血管領域の IgG4 関連疾患に特異的であったのかについては明らかではなかった。今回の検討では、研究 1 では、循環器症例

において、血清 IgG4 値がどのように分布しているのかについて解析した。また、研究 2 では、手術サンプルの組織学的な解析から、どのような心臓血管疾患において、IgG4 陽性細胞の組織内浸潤が存在するのかについて解析を行った。

B . 研究方法

研究 1. 循環器症例における血清 IgG4 値の分布の検討

循環器内科の入院症例、および、心電図同期造影 CT が施行された症例の血清 IgG4 値を、基礎疾患の内容にかかわらず網羅的に測定した。

研究 2. 心血管手術サンプルにおける IgG4 陽性細胞浸潤

2014 年度に当院心臓血管外科において心血管の手術が行われ、病理標本が存在するものを対象とし、HE 染色、IgG4 染色、IgG4(または CD138 染色)を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、大阪医科大学の研究倫理委員会により承認されており、書面で承諾がいただけた方をエントリーした。

C . 研究結果

研究 1. 循環器症例における血清 IgG4 値の分布の検討

循環器内科の入院症例 477 例、および心電図 CT により冠動脈評価が施行された 401 例を対象とした。IgG4 高値(135 mg/dL 以上)を、入院症例 23 例(4.8%)、CT 症例 17 例(4.2%)に認めた。IgG4 高値の症例について詳細な検討を行ったところ、入院症例において、IgG4 関連冠動脈周囲炎と包括診断基準で診断された症例、他科で、ミクリッツ病と診断されていた症例が各 1 例ずつ存在していたが、それ以外に事前に IgG4 関連疾患と診断されている症例は存在しなかった。入院症例で最も血清 IgG4 値が高値の症例(IgG4 1240 mg/dL)では、同時期に行った腹部 CT にて、右腎盂尿管移行部付近、腹部大動脈から腸骨動脈周囲、骨盤底左側壁に軟部濃度陰影を認めていたが、生検サンプリングは行われておらず、IgG4 関連疾患の確診とはっていないかった。

研究 2. 心血管手術サンプルにおける IgG4 陽性細胞浸潤

98 例(103 心血管部位)からの心血管サンプルについて、免疫組織学的な解析を行った。組織のうちわけは、大動脈狭窄症の大動脈弁(22 サンプル)、大動脈解離(20 サンプル)、僧帽弁逆流症(11 サンプル)のほか、大動脈瘤、大動脈弁逆流症の大動脈弁など、さまざまな心血管疾患のはばひろい局在を含んでいた。

軽度な程度なものも含めた場合、103 サンプル中 10 サンプルに、IgG4 陽性細胞浸潤を認めた。5 つは大動脈弁狭窄症の大動脈弁に、のこりの 5 つは、大動脈瘤からの大動脈壁サンプルであった。また、IgG4 陽性細胞浸潤を 101/HPF、IgG4/IgG 比 75% で認めた大動脈瘤のケースでは、閉塞性静脈炎や花筵状線維化を思わせる線維化などの所見も認められることから、IgG4 関連疾患の可能性が高いと考えられた。一方、術前に血清 IgG4 が測定されていたものは、その症例も含め、存在しなかった。

D . 考察

研究 1 では、800 例以上の IgG4 値の網羅的な測定から、血清 IgG4 が 135 mg/dL 以上の高値をとるものは、循環器症例において 4%以上存在することが示された。詳細な全身スクリーニングは行っていないものの、3 例を除いて、IgG4 関連疾患と診断されるべき、あるいは同病態が疑われる所見を認めていなかった。2001 年の Hamano らの報告によると、脾臓では、IgG4>135 mg/dL のカットオフにより、感度 95%、特異度 97%で、自己免疫性疾患と悪性疾患や他の炎症性脾疾患の鑑別ができたと報告されているが、循環器症例においては、IgG4 高値は単独では、IgG4 関連疾患を強く示唆するとまではいえないと考えられる。

また、心血管疾患に対して手術療法が行われた症例の組織サンプルの検討では、大動脈弁狭窄症や大動脈瘤において、10 サンプル(10%)に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めることが明らかになった。大動脈瘤の一例においては、その組織像において閉塞性静脈炎や花筵状線維化などの、IgG4 関連疾患の特徴を有していることから、それまで認識されていなかった IgG4 関連疾患の存在も示唆される一方、他の 9 サンプルは、IgG4 関連疾患とは異なる組織像であると考えられた。頻度や組織像の解析などから、組織への IgG4 陽性細胞浸潤は、単独では、心血管領域における IgG4 関連疾患を強く疑わせる、とまでは言えない所見であることが確認されたと考えられた。なお、外科症例においては、術前の血清 IgG4 値は測定されておらず、包括診断基準による確診はできない状況であった。

E . 結論

循環器内科症例を対象にした検討では、血清 IgG4 値の上昇は、全症例の 4%以上を占め、また、心血管手術症例において、組織への IgG4 陽性細胞の浸潤は 103 サンプルのうち、10 サンプルに認められていたことより、心臓血管領域において、これら

の単独の所見のみでは、IgG4 関連疾患の特異度は低いと考えられた。一方、血清値、組織所見の双方が存在するケースがほとんど存在しないことから、包括診断基準による診断が困難であることも事実である。より適切な診断のために、心臓血管領域においても、今回の知見を考慮した臓器特異的な IgG4 関連疾患の診断基準の策定の必要性が認識された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hourai R, Kasashima S, Sohmiya K, Yamauchi Y, Ozawa H, Hirose Y, Ogino Y, Katsumata T, Daimon M, Fujita SI, Hoshiga M, Ishizaka N. IgG4-positive cell infiltration in various cardiovascular disorders - results from histopathological analysis of surgical samples. BMC Cardiovasc Disord. 2017 Feb 3;17(1):52
- 2) Terasaki F, Ishizaka N. Reversal of cardiac remodeling after treatment of IgG4 related cholangitis- Possibility of IgG4-related heart disease? Int J Cardiol. 2016 Nov 5;223:477-478.
- 3) Tanaka S, Fujita S, Kizawa S, Morita H, Ishizaka N. Association between FGF23, -Klotho, and cardiac abnormalities among patients with various chronic kidney disease stages. PLoS One. 2016 Jul 11;11(7):e0156860.
- 4) 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 periarteritis and luminal stenosis. Heart Vessels. 2016 Oct;31(10):1709-13.

- 5) 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.
- 6) 石坂信和, 笠島里美. 循環器疾患領域における IgG4 関連疾患の新知見 医学のあゆみ. 2016;258(3):245-6.
- 7) 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. 2016;75(3):278-86.
- 8) 石坂信和. あの病態ってもしや....? ダイジェスト "IgG4 関連疾患" 後腹膜線維症 ~ 病態・病理・検査、診断、治療、予後 ~. 診断と治療. 2016;104(4):482-8.
- 9) 石坂信和. IgG4 関連疾患: 全身から肝胆膵の病態に迫る ~ 知っておくべき他臓器病変と鑑別疾患 ~. 肝胆膵. 2016;73(4):559-65.

2. 学会発表

- 1) 石坂信和
Cardiovascular Manifestations of IgG4 related Disease. 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢都ホテル:平成 29 年 3 月 17 日予定)
- 2) 石坂信和
心血管領域における IgG4 関連疾患: 最近の知見より. 第 57 回日本脈管学会(ホテル日航奈良:平成 28 年 10 月 13 日)
- 3) 宮村昌利, 宗宮浩一, 星賀正明, 小澤英樹, 大門雅広, 勝間田敬弘, 廣瀬善信, 笠島里美, 石坂信和
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(東京国際フォーラム:平成 28 年 9 月 25 日)

- 4) 宮村昌利、藤田修一、柴田兼作、藤阪智弘、武田義弘、谷川淳、森田英晃、神崎裕美子、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(東京国際フォーラム:平成 28 年 9 月 25 日)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし