

IgG4 関連腹部大動脈瘤の血管内治療後の予後因子に関する研究

研究分担者 笠島 里美 金沢大学医薬保健学域保健学類病態検査学講座 教授
研究協力者 松本 康 国立病院機構 金沢医療センター 外科系診療部長
笠島 史成 国立病院機構 金沢医療センター 心臓血管外科部長

研究要旨

IgG4 関連腹部大動脈瘤 (IgG4-AAA) の外科的治療は、一般的な大動脈瘤の治療に準じて血管内ステントグラフト内挿術 (EVAR) に移行しているが、その適正は未だ確立していない。術後の予後を評価する因子を評価する為に IgG4-AAA と非 IgG4-AAA について術前及び術後 24 ヶ月の血清炎症マーカー、瘤径、外膜肥厚を検討した。IgG4-AAA の術後 MMP-9 と IL-6 の増加があることは、EVAR 後の動脈瘤の進行を加速させる可能性が示唆された。EVAR 後の血清 IgG4 が上昇する群は IgG4 関連疾患としての活動性が持続しており、EVAR 後の IL-6 値上昇と動脈瘤径の拡大を示し、進行傾向のあるハイリスク群であった。術前にハイリスク群を同定する因子は、術前 IgG4/IgG 比が高値、血清 MMP-9 濃度高値、単球と好酸球の比率高値であった。ハイリスク群を術前に同定する事により IgG4-AAA の外科治療選択に繋がる。

A. 研究目的

著しい外膜肥厚で定義される炎症性腹部大動脈瘤 (IAAA) の約半数は、血清 IgG4 値の上昇と外膜への IgG4 陽性形質細胞浸潤を示す IgG4 関連疾患 (IgG4 関連腹部大動脈瘤; IgG4-AAA) である。近年、一般的に動脈瘤の外科的治療は開腹手術から侵襲の少ない血管内ステントグラフト内挿術 (EVAR) に移行しているが、IgG4-AAA においては外科的治療後の再発例や難治例が報告されている。現在、IgG4-AAA の外科的治療ガイドラインは確立しておらず、EVAR の適切な適応については議論の余地がある。

Matrix metalloproteinase (MMP) は細胞外マトリックスを分解し、大動脈構造を破壊し、動脈瘤の進行を促進することが知られ、動脈瘤の活動性の指標としても注目されている。

今回、IgG4-AAA の EVAR 治療後の予後評価の因子として術前・術後の血清 MMP、炎症マーカーを検討した。

B. 研究方法

外科的切除となった AAA 症例の中で画像上の大動脈周囲線維化 (PAF) が 2mm 以上の症例を IAAA 症例として選択し (25 例)、IgG4 関連循環器病変の臓器別診断基準に即して、14 例は IgG4-AAA 症例と診断され、残りの 11 例は非 IgG4-AAA 症例と分類された。動脈硬化性大動脈瘤 (aAAA) 10 例を対照例として比較検討した。

第一に、IgG4-AAA 症例、非 IgG4-AAA 症例、aAAA 症例の 3 群間で、PAF、動脈瘤径、血清 MMP (MMP-2、MMP-9)、炎症マーカー (WBC、CRP、IL-6)、白血球分画、

血清 IgG、IgG4 値 について、EVAR 前及び EVAR24 カ月後を比較検討した。

第二に、IgG4-AAA 症例を、EVAR 術後の血清 IgG4 値の変化によりサブグループ分類し、上記と同様に比較検討した。術後に IgG4 関連疾患としての活動性が持続し、血清 IgG4 値増加する IgG4-AAA-up 群 (6 例) と血清 IgG4 値が減少する IgG4-AAA-down 群 (8 例) の 2 サブグループを比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は前向き観察研究であり、参加する事による対象患者の弊害は見られない。その計画書はヘルシンキ条約を遵守して作製されており、金沢医療センターの倫理審査 (no. 26-17) にて承認されている。対象患者は研究開始前に、研究実施者より研究内容の説明を受け、同意書を得ている。

C. 研究結果

IgG4-AAA 症例は、非 IgG4-AAA 症例 及び aAAA 症例 症例と比較して、EVAR 前に血清 IL-6 が高く、EVAR 後には血清 MMP-9 が高く、術前術後の動脈瘤径が大きいたことが示された。IgG4-AAA の場合、EVAR 後 24 カ月経過しても IgG4 関連疾患としての活動性が持続し、血清 IgG4 が高いことが予後にとって重要である事が推測された。

IgG4-AAA 症例の中で、術前では、IgG4-AAA-up 群は IgG4-AAA-down 群に比べて単球数および好酸球数が多く、IgG4/IgG 比も高かった。術前血清 IgG4 値は両群間に差はなかった。術後では、IgG4-AAA-up 群は動脈瘤径が大きく、PAF が厚くなり、MMP-9 と IL-6 が増加した。特に EVAR 後では、IgG4-AAA-up 群の大部分で

は動脈瘤径を増大したが、IgG4-AAA-down 群では全ての症例において動脈瘤径は縮小し対症的であった。IgG4-AAA-up 群は EVAR の前後で一貫して IgG4/IgG 比が有意に高値を示した。

D. 考察

IgG4-AAA-down 群と比較して IgG4-AAA-up 群は、EVAR 後に IL-6, MMP-9 などの炎症マーカー、動脈瘤径、PAF の進展が増加する傾向を示すハイリスク群である事が示唆された。即ち、IgG4-AAA 群の予後予測には術後の IgG4 上昇例を早期に確定することが有用であった。EVAR 施行前に IgG4-AAA-up 群を特定できれば予後がよい開腹手術を推奨など治療方針の変更が可能となる。術前の血清 IgG4 値のみからは術後の IgG4 値上昇を予測することはできなかった。つまり術前に IgG4 関連疾患として活動性が高い事が予後不良因子とはならないことがいえた。一方で、術前の IgG4/IgG 比の上昇、MMP-9 の上昇、単球・好酸球比の上昇が IgG4-AAA-up 群の特定に有用であった。

E. 結論

IgG4-AAA 症例の約半数は術後も IgG4 関連疾患として活動性が持続する IgG4-AAA-up 群であり、EVAR24 ヶ月後において動脈瘤径と PAF の進行を示す予後不良群といえる。IgG4-AAA-up 群は一般の AAA 症例よりも動脈瘤拡大の進行の早い群であり、先ず AAA 症例が IgG4 関連かどうかを診断する意義がある。更に IgG4-AAA-up 群を早期に予測することにより、開腹手術という手術方法も検討可能となる。術後早期から IgG4-AAA-up 群と判明する場合は、慎重なステロイド投与により IgG4 関連疾患としての活動性をコントロールできるため、患者の予後規程に有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kasashima F, Matsumoto Y, Kawashima A, Kasashima S. Predictors of the progression of IgG4-related AAA after endovascular therapy. *Vasc Dis Ther.* 2020; 5: 1-7.

2. 学会発表

1. 笠島史成, 池田知歌子, 松本康, 川島篤弘, 笠島里美. IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後の予後因子. 第 121 回日本外科学会定期学術集会 2021 年 4 月 8-10 日 千葉(web)

2. 笠島史成, 池田知歌子, 松本康, 川島篤弘, 笠島里美. IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤に対する EVAR 後の予後因子. 62 回日本脈管学会総会 2021 年 10 月 14 日 札幌(web)
3. Kasashima F, Matsumoto Y, Kawashima A, Kasashima S. Predictors of the progression of IgG4-related AAA after endovascular therapy. The 4th International Symposium of IgG4-related Disease: diagnosis and treatment development Joint with the 13th Annual meeting of the Japanese Association of IgG4-related disease. December 2nd-4th 2021 Kitakyushu International Convention Center

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

10. 特許取得; なし
11. 実用新案登録; なし
12. その他; なし