

論文の内容の要旨

論文題目

心血管病変に対する免疫炎症性マーカーの関与についての総合的解析

氏名 坂本 愛子

【序文】

免疫・炎症学的な機序が、様々なサイズの血管のリモデリングに関与する可能性が指摘されている。動脈硬化の生成や進展には、免疫・炎症機転の活性化が深く関与しており、動脈硬化の進展状況を反映する免疫・炎症関連のバイオマーカーについて、近年さまざまな検討がなされている。アテローム粥腫形成過程では、単球やTリンパ球の局所的な増加が見られるほか、血管周囲組織へは、Tリンパ球のみならず、Bリンパ球や形質細胞を含む炎症細胞浸潤も認められ、これは血管内膜側でのプラーク形成にも関わっている。

インターロイキン2 (IL-2)は細胞性免疫の活性化を調節しており、インターロイキン2受容体(IL-2R)のサブユニットの1つである α 鎖は、生体の免疫機構活性化の指標として注目されている。近年では、リンパ球活性化状態で α 鎖が末梢血中に可溶性の形で存在することが明らかになり、可溶性IL-2受容体(sIL-2R)と呼ばれている。血清sIL-2R値は、悪性リンパ腫やリンパ球性白血病、炎症性腸疾患、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、各種腫瘍性病変などの様々な疾患で高値をとることが知られており、すでに臨床の場においても頻繁に用いられているマーカーである。

IgG4関連疾患は、炎症性線維化病変形成を特徴とする全身性疾患で、我が国から提唱された新しい疾患概念である。IgG4関連疾患の病態は自己免疫性膵炎で発見されたが、全身のさまざまな臓器の多彩な病態がこの疾患概念に関連する可能性があることから、国際的にも注目されている。さらに近年では、IgG4関連の免疫炎症学的機序の活性化が後腹膜線維症や炎症性大動脈瘤などの慢性大動脈周囲炎の背景に存在する可能性が指摘されている。また、大血管のみならず、冠動脈周囲炎や冠動脈瘤などの冠動脈病変とIgG4との関連の報告も増加している。しかしながら、IgG4については炎症性大動脈瘤のような大血管の拡張病変との関連の報告は比較的多いものの、冠動脈疾患については依然として冠動脈周囲炎や冠動脈瘤の症例報告レベルでの報告が見られるにとどまっている。また、大動脈瘤形成以前のサブクリニカルなレベルでの血管リモデリングと、sIL-2RやIgG4といった免疫炎症性バイオマーカーとの関連について、詳細な検討を行った報告もほとんどない。そこで今回、心血管病変と、血清sIL-2R値、IgG4値との関連について、検討を行った。

【方法】

2005年10月～2008年9月に当院で冠動脈造影を施行した入院症例571名、および2010年6月～2012年4月に当院で冠動脈CT検査を施行した外来症例282名を対象とし、以下の項目をアウトカムとして、血清sIL-2R値、IgG4値との関連を検討した。

- ①冠動脈狭窄との関連
- ②胸腹部大動脈瘤との関連
- ③経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術の既往との関連
- ④経皮的冠動脈形成術後の再狭窄および新規病変出現との関連
- ⑤石灰化スコア、心臓周囲脂肪量との関連
- ⑥上行大動脈形態との関連

①～④は、冠動脈造影施行症例を対象とし、⑤～⑥は冠動脈CT施行症例を対象とした。全検討に共通した除外基準は、急性心筋梗塞症例とした。血液サンプルは、冠動脈造影症例では、冠動脈造影施行時に動脈血または静脈血をシースから採取した。冠動脈CT症例では、通常の診療目的にて採血した血液の、検査後の残血清を回収した。

【結果】

冠動脈造影施行症例群571名の平均年齢は66.9 ± 10.3歳、冠動脈CT施行症例282名の平均年齢は68.4 ± 10.0歳であった。

過去に経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術の既往のない冠動脈造影施行症例を対象として、冠動脈狭窄と血清sIL-2R値、IgG4値の関連についての検討を行ったところ、冠動脈に有意狭窄を認めた症例では、認めない症例と比較して、血清sIL-2R値およびIgG4値がいずれも有意に高値であった(sIL-2R, $P < 0.001$; IgG4, $P = 0.006$)。また、血清sIL-2R値は糖尿病症例や高血圧症例で高値であったが、血清IgG4値との間には、このような関連を認めなかった。さらに、年齢と性別、高血圧、高脂血症、糖尿病、推定糸球体濾過量(eGFR)を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析で、血清sIL-2R値やIgG4値の高値は、いずれも冠動脈狭窄に対する有意な予測因子であった。その一方で、全冠動脈造影施行症例を対象とし、大動脈瘤と血清sIL-2R値、IgG4値の関連を検討したところ、大動脈瘤とこれらの免疫炎症性バイオマーカーの間には有意な関連が見られなかった。このことから、今回得られた冠動脈狭窄と血清sIL-2R値およびIgG4値の関連は、大動脈瘤の合併によるものではないことが示された。続いて、全冠動脈造影施行症例を対象とし、経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術の既往と、血清sIL-2R値、IgG4値の関連について検討を行った。年齢と性別を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析では、血清sIL-2R値の高値は経皮的冠動脈形成術の既往と有意な関連が見られた。一方で、血清IgG4値の高値は経皮的冠動脈形成術の既往と有意な負の関連を認めた。経皮的冠動脈形成術によって、血清IgG4値が低下する可能性が示唆されるため、今後の前向き研究に期待したい。冠動脈バイパス術の既往の有無別では、血清sIL-2R値、IgG4値のいずれも統計学的有意差を認めなかった。また、過去に経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術の既往がなく、冠動脈造影で有意狭窄を認めたために病変枝に対する初回の経皮的冠動脈形成術を施行し、およそ半年後に確認冠動脈造影を施行した症例を対象に、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄や新規病変の出現と、最初の冠動脈造影施行時点での血清sIL-2R値、IgG4値との関連についても検討した。その結果、確認冠動脈造影で再狭窄または新規病変を認めた症例、あるいは確認冠動脈造影後に狭心症の再燃を認めた症例は、これらの所見を認めなかった症例と比較して、統計学的には境界域であったものの血清sIL-2R値はわずかながら高値の傾向を認めた($P = 0.082$)。この一方で、血清IgG4値はこのような傾向を認めなかった。

続いて、冠動脈CT施行症例を対象に、石灰化スコアおよび心臓周囲脂肪量と血清sIL-2R値、IgG4値との関連について検討を行った。血清sIL-2R値は石灰化スコアと($P = 0.030$)、

血清 IgG4 値は、近年、冠動脈プラークとの関連が報告されている心臓周囲脂肪量との間に ($P=0.045$)、有意な相関が見られた。最後に、冠動脈 CT 施行症例のうち、過去に大動脈手術歴のない症例を対象として、上行大動脈形態と血清 sIL-2R 値、IgG4 値の関連を検討した。大動脈壁面積は、血清 sIL-2R 値および IgG4 値のいずれとの間にも、有意な正の相関を認めた。さらに、年齢、性別、Body mass index、冠動脈狭窄の有無を共変量として多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、血清 IgG4 値の高値は大動脈壁面積の高値に対する有意な予測因子であった。

【考察】

本研究をとおして、冠動脈に有意狭窄を認める症例では、認めない症例と比較して、血清 sIL-2R 値および IgG4 値がいずれも有意に高値であり、この関連は少なくともその一部において、高血圧や高脂血症、糖尿病といった、従来から知られる狭心症のリスクファクターと独立していることがわかった。さらに、血清 sIL-2R 値は冠動脈石灰化と、血清 IgG4 値は心臓周囲脂肪量と相関が見られた。すなわち、血清 sIL-2R 値および IgG4 値は、ともに冠動脈狭窄症例で上昇しているものの、これらの免疫炎症性バイオマーカーの高値は、冠動脈狭窄の進展における異なるメカニズムを反映している可能性も考えられた。また、大動脈壁面積と血清 IgG4 値の間にも相関を認め、サブクリニカルなレベルでの血管リモデリングにも免疫炎症学的機序が関与する可能性が示された。

血清 sIL-2R 値が冠動脈狭窄症例において高値をとる、という報告は、過去にも見られている。これに対して、IgG4 関連性の心血管病変の症例報告が増加する一方で、これまでの IgG4 関連性の心血管病変の症例報告は、その多くが炎症性大動脈瘤や冠動脈瘤、冠動脈周囲炎といった、血管の拡張病変あるいは血管外膜側の炎症性病変であり、血清 IgG4 値と冠動脈狭窄との関連を検討した報告はほとんど見られない。その理由の 1 つとして、IgG4 関連性の血管周囲炎は、高安動脈炎などとは異なり血管外膜に生じることから、どのように粥腫形成や血管内腔の狭窄病変に関与するのかが明らかではなかったことが挙げられる。

本研究では、明らかな IgG4 関連疾患の合併のない症例においても、冠動脈に有意狭窄を認める症例では、有意狭窄を認めない症例と比較して、血清 IgG4 値が高値であることを示した。もちろん、今回の検討結果のみをもって IgG4 関連の免疫炎症学的機序が冠動脈狭窄の進展にも関与すると結論付けることはできないが、血清 IgG4 値が高値となる病態は、従来から IgG4 関連疾患として知られている自己免疫性膵炎をはじめとした一部の疾患に限定したものではなく、動脈硬化や炎症の関与する疾患一般で広く高値となりうるものと考ええる。今回の検討は横断観察研究であるため、心血管病変の診断や治療反応性における血清 IgG4 値のマーカーとしての有用性を評価、確立していくためには、前向き研究を含めた検討が必要である。今後は、長期的な心血管イベント発生率についての前向き研究も視野に入れ、より詳細な検討を行っていきたいと考えている。