

氏 名	蓬 菜 亮 斗
(ふりがな)	(ほうらい りょうと)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1136 号
学位審査年月日	令和元年7月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	IgG4-positive plasmacytic infiltration in aortic wall and aortic valve surgical samples and its relation to preoperative serum IgG4 levels (大動脈壁および大動脈弁手術標本における IgG4 陽性細胞浸潤と術前血清 IgG4 値との関連)
論文審査委員	(主) 教授 高 井 真 司 教授 根 本 慎 太 郎 教授 浮 村 聡

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景》

IgG4 関連疾患は、血清中の Immunoglobulin G4(IgG4)の上昇と、組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤と、それに伴う臓器の炎症性肥厚や線維化で特徴づけられる臨床病理学的障害である。IgG4 関連疾患は心臓血管も標的臓器とするが、これらの臓器では、病理学的検討のための組織採取のリスクが高いことから、見逃されている可能性もある。本研究では、心臓血管手術により得られた大動脈壁および大動脈弁組織における IgG4 陽性細胞浸潤の状況を半定量的に評価し、IgG4 陽性細胞浸潤の頻度について検討を行った。

《方法》

大阪医科大学心臓血管外科により心臓血管手術が施行され、手術時に切除した組織標本

の組織学的検討に同意が得られた 275 症例の大動脈壁 143 標本、大動脈弁組織 139 標本に対して免疫組織学的検討を行った。IgG4 陽性細胞浸潤の程度を 4 段階に分け評価した。これらの症例のうち、48 症例で術前の血清 IgG4 値を測定した。統計的検討は SPSS を用いて行った。

《結果》

大動脈弁組織あるいは、大動脈壁組織標本の基礎疾患は、大動脈瘤、大動脈解離、閉塞性動脈硬化症、right aortic arch、大動脈弁輪拡張症、大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全症であった。1/hpf 以上の IgG4 陽性細胞浸潤を認めたものは、大動脈壁では 46/143 標本 (32%)、大動脈弁では 24/139 標本(17.3%)存在し、また、IgG4 陽性細胞浸潤が 10/hpf 以上、かつ、IgG4/CD138 比が 40%以上であったものは、大動脈壁は 19/143 標本(13.2%)、大動脈弁は 3/139 標本(2.1%)であった。

術前の血清 IgG4 値を測定した 48 例に限定した解析を行った。大動脈弁 35 標本のうち、6 標本で IgG4 陽性細胞浸潤を認めた。その IgG4 陽性細胞浸潤を認めた標本はすべて狭窄弁であった。IgG4 陽性細胞浸潤を認めた症例において、血清 IgG4 値の中央値は 55.5mg/dL(四分位範囲 32.3-89.1mg/dL)と、IgG4 陽性細胞浸潤を認めない症例の 24.1mg/dL(四分位範囲 13.6-52.1mg/dL)より高い傾向にあった(P=0.055)。大動脈壁 12 標本のうち、6 標本で IgG4 陽性細胞浸潤を認めた。IgG4 陽性細胞浸潤を認めた症例において、血清 IgG4 値の中央値は 56.9mg/dL(四分位範囲 26.2-114.5mg/dL)と、IgG4 陽性細胞浸潤を認めない症例の 28.9mg/dL(四分位範囲 13.2-40.1mg/dL)より高い傾向にあった(P = 0.066)。併存する冠動脈疾患の有無、閉塞性動脈硬化症の有無は、血清 IgG4 値に影響を与えていなかった。

《考察》

今回の検討では、IgG4 陽性細胞浸潤が稀な所見ではなく、大動脈壁および大動脈弁標本の約 1/4 に認められた。また基礎疾患が大動脈弁狭窄症および大動脈瘤の症例で術前血清

IgG4 値が測定可能で、IgG4 陽性細胞浸潤を認めた症例では、認めなかった症例に比し、血清 IgG4 値は有意でないものの高値であった。

いくつかの既報により、大動脈弁や、大動脈壁においても IgG4 陽性細胞浸潤を認めること、それらが、IgG4 関連疾患と診断される可能性があることなどが報告されている。しかしながら、臨床的に IgG4 関連疾患を疑わせる所見が存在しない症例における大動脈弁や大動脈壁への IgG4 陽性細胞浸潤については、これまで明らかではなかった。IgG4 陽性細胞浸潤が IgG4 関連疾患に特異的な所見でなければ、IgG4 陽性細胞浸潤を認めた症例を IgG4 関連疾患と過剰診断されてしまう可能性がある。本研究では IgG4 関連疾患の包括診断基準を満たさない大動脈弁組織や大動脈壁組織標本において、IgG4 陽性細胞の浸潤の頻度や、その程度を評価した結果、大動脈壁標本の 13.2%、大動脈弁標本の 2.1%において、IgG4 陽性形質細胞浸潤 $>10/hpf$ かつ IgG4/CD138 比 $>40\%$ 以上という IgG4 関連疾患の診断基準を満たしていた。このことは、大動脈弁疾患や大動脈疾患の組織学的検討のみでは、IgG4 関連疾患が過剰診断される可能性を示唆する。

《結論》

心臓血管外科手術で得られた 282 標本の免疫染色による組織学的検討の結果、大動脈壁では 13.2%、大動脈弁では 2.1%において、IgG4 陽性形質細胞浸潤の程度が 10/hpf 以上かつ、IgG4/CD138 比 40%以上であった。これらの症例においては、術前に IgG4 関連疾患を疑わせる症状や所見を認めず、血清 IgG4 値も 1 例を除き診断基準値である 135mg/dL 未満であった。以上から、大動脈疾患や大動脈弁狭窄症において、組織への IgG4 陽性細胞浸潤は稀な現象ではないこと、IgG4 陽性細胞浸潤の有無については、術前の血清 IgG4 値や、臨床所見などからは推測が困難であることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

IgG4 関連疾患は臨床病理学的障害であり、病理学的所見と臨床所見から診断される。近年、IgG4 関連の心血管疾患の報告がなされているが、その基準には病理診断が必要であり、組織採取のリスクのため診断はしばしば困難となっている。そこで申請者らは、大動脈壁および大動脈弁組織における IgG4 陽性細胞浸潤を評価し、術前の血清 IgG4 値とこれらの組織における IgG4 陽性細胞浸潤との関連について検討した。

心臓血管外科において外科的切除から得られた 282 標本（大動脈壁 143 例および大動脈弁組織 139 例）に対して組織解析を行い、IgG4 陽性細胞浸潤の程度を評価した。また術前の血清 IgG4 値を 48 症例（50 標本）において測定した。

免疫組織学的には、IgG4 陽性細胞浸潤は 70/282 例（24.8%：大動脈壁 46/143 例[32%]、大動脈弁 24/139 例[17.3%]）であった。IgG4 陽性細胞浸潤を 10/hpf 以上認め、かつ IgG4/CD138 比 40%以上を認めた標本は、大動脈壁 19/143 例（13.2%）、大動脈弁 3/139 例（2.1%）であった。術前の血清 IgG4 値が測定可能であった 48 症例（50 標本）のうち、IgG4 陽性細胞浸潤は 12/50 例（24%）で、10/hpf 以上の浸潤を 2 例認めた。大動脈壁あるいは大動脈弁標本いずれにおいても、IgG4 陽性細胞浸潤のある症例の血清 IgG4 値は、浸潤のない症例に比し有意ではないものの高値であった。

本研究により、大動脈壁および大動脈弁標本の約 1/4 に IgG4 関連疾患の有無に関係なく IgG4 陽性細胞浸潤が認められ、この現象のみで IgG4 関連心・血管疾患を診断するのは困難であることが示された。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

International Heart Journal

60(3): 688-694, 2019, doi: 10.1536/ihj.18-490