

氏 名	坂 根 和 志
(ふりがな)	(さかね かずし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成 26 年 1 月 8 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	Association between serum immunoglobulin G4 concentration and cardiac function among elderly cardiology inpatients (高齢の循環器入院患者における血清 IgG4 濃度と 心機能の関連について)
論文審査委員	(主) 教授 勝 間 田 敬 弘 教授 浮 村 聡 教授 花 房 俊 昭

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景と目的》

Immunoglobulin G4 関連疾患(IgG4-related disease、IgG4-RD)は、血清 IgG4 濃度の増加と IgG4 陽性形質細胞の組織中への浸潤を特徴とする一連の疾患群である。2001 年に自己免疫性膵炎において、高 IgG4 血症と膵組織への IgG4 陽性細胞の浸潤が初めて報告された。その後、唾液腺、眼、肺、皮膚、腎臓など幅広い臓器において、組織学的に類似する特徴を有する病態が明らかとなり、IgG4-RD と総称されている。心血管では、大動脈(炎症性腹部大動脈瘤)、冠動脈(IgG4 関連の炎症性冠動脈瘤)、心膜(炎症性心膜炎)などに IgG4-RD と考えられる病態が報告されている。一方、血清 IgG4 は IgG4-RD と診断されていない症例においても、冠動脈疾患のバイオマーカーである可能性が報告されている。今回、われわれは循環器症例を対象に血清 IgG4 濃度と心機能との関連を検討した。

《方 法》

本研究は大阪医科大学の倫理委員会により承認された。2012年1月から12月の入院患者のうち、本研究に対して informed consent が得られた198名から、洞調律以外の症例(42例)、データ欠損のある症例(65例)を除いた、91症例を検討対象とした。

血清 IgG4 濃度は比濁法で計測した。左室径・左室壁厚は経胸壁心臓超音波検査で計測した。左室駆出率(left ventricular ejection fraction、LVEF)は Simpson 法により、左室重量(left ventricular mass、LVM)は Devereux らの方法を改変した計算式により算出した。左室重量係数(LVM index、LVMI)は LVM を体表面積にて除して算出した。僧帽弁流入波形により、拡張早期波(E)、心房収縮期波(A)、E波減衰時間(Dct)を計測し、組織ドップラーにより拡張早期僧帽弁輪部移動速度波(e')の計測を行い、左室拡張能の指標の一つである E/e'を求めた。

データは平均値±標準偏差または中央値(四分位範囲)で表記した。2変数の相関は Pearson's correlation test を用いて検討した。2群間の比較は ANOVA または Mann-Whitney test を用いた。単変量解析またはステップワイズ回帰分析を用いて、E/e' と心不全のマーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド値(brain natriuretic peptide、BNP)を従属変数とした検討を行った。血清 IgG4 濃度、LVMI、E/e'、BNP は正規分布ではないため、対数変換して用いた。IBM SPSS Statistics version 21.0 (SPSS、Chicago、IL、USA)を用いた。60歳以上を高年齢群、60歳未満を若年齢群とした。

《結 果》

91症例(男性：66例、女性：25例)が対象となり、60歳以上は70例(77%)であった。循環器入院患者の心臓血管疾患の背景疾患としては、虚血性心疾患(75.8%)、不整脈(14.3%)、心筋症(8.8%)、末梢血管疾患(8.8%)、不整脈性心疾患(6.6%)、大動脈瘤(2.2%)であった。高年齢群と若年齢群を比較した場合、不整脈は高年齢群より若年齢群に多く(38.1% vs 7.1%、 $p<0.001$)、心筋症は高年齢群より若年齢群に多い傾向にあった(19.0% vs 5.7%、 $p<0.1$)が、冠血行再建の既往、喫煙状況、服薬状況は両群間に差を認めなかった。

高齢群においては、血清 IgG4 の中央値は心筋症症例(n=4)で 8.3 mg/dl であったのに対して、非心筋症症例(n=66)で 35.6 mg/dl と非心筋症症例において有意に高値であった ($p<0.01$)。一方、他の背景疾患に関しては若年群・高齢群のいずれでも、血清 IgG4 濃度に差を認めなかった。

血清 IgG4 濃度とその他のパラメーターの比較

血清 IgG4 濃度は年齢との間に有意な相関を認めたが($R=0.21$ 、 $p=0.043$)、LVEF、LVMI、E/e'、BNP とは有意な相関は認めなかった。年齢別の検討では、高齢群で血清 IgG4 濃度は E/e' ($R=-0.24$ 、 $p=0.044$)、および BNP ($R=-0.27$ 、 $p=0.022$)と有意な負の相関を認めた。この関連は若年群では有意ではなかった。

単変量ならびに多変量解析

年齢・性別(男性)・収縮期血圧・eGFR・血清 IgG4 濃度を独立変数とし、E/e'または BNP を従属変数として単変量解析ならびに多変量解析を行った。単変量解析では、E/e'は年齢、性別、収縮期血圧、eGFR と有意な関連を認めなかったが、BNP は年齢、eGFR と有意な関連を認めた。多変量ステップワイズ重回帰分析では、血清 IgG4 濃度は、E/e' (標準化係数 $= -0.26$ 、 $p=0.030$)および BNP(標準化係数 $= -0.22$ 、 $p=0.043$)と、負に関連する因子として選択された。

《考 察》

血清 IgG4 濃度は E/e'および BNP と高齢群でのみ有意な負の相関を認めた。多変量解析では、年齢・性別・収縮期血圧・eGFR と独立していた。若年群では同様の関連は認められなかった。IgG4 は C1q との結合が弱いため補体活性作用が弱いこと、IgG1 による補体活性化作用を抑制すること、Fab arm 交換により免疫複合体を生じないこと、などの特徴を有していることから、他の IgG サブクラスの過剰な免疫反応による組織破壊に対して防御的に働く可能性がある。本研究においても血清 IgG4 濃度の高値が、高齢群でのみ E/e'

の低値、BNP の低値と関連し、防御的である可能性が示されている。若年群で関連が認められない理由としては、両群間の背景疾患の違いや、IgG4 の役割が年齢により異なるという可能性が考えられる。

《まとめ》

60 歳以上の循環器入院患者において、血清 IgG4 濃度は心不全のマーカーである BNP 値と左室拡張能の指標の一つである E/e' と負の関連を認めた。また、この年齢群では、血清 IgG4 濃度は、BNP、E/e' の正の予測因子であった。明らかな IgG4-RD の特徴を有していない 60 歳以上の循環器症例においては、血清 IgG4 は左室拡張機能のバイオマーカーとなる可能性があると考えられた。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

Immunoglobulin G4 関連疾患(IgG4-related disease、IgG4-RD)は、血清 IgG4 濃度の増加と IgG4 陽性形質細胞の組織中への浸潤を特徴とする一連の疾患群であり、全身の臓器において認められる病態である。心血管では、大動脈(炎症性腹部大動脈瘤)、冠動脈(IgG4 関連の炎症性冠動脈瘤)、心膜(炎症性心膜炎)などに IgG4-RD と考えられる病態が報告されている。一方、IgG4-RD と診断されていない症例においても、血清 IgG4 は冠動脈疾患のバイオマーカーとなっている可能性が報告されている。今回、申請者らは循環器症例を対象に血清 IgG4 濃度と心機能との関連を検討した。

結果、60 歳以上の循環器入院症例において、血清 IgG4 濃度と左室拡張能の指標の一つである E/e' と心不全のマーカーである BNP 値は有意な負の相関を認めた。多変量解析では、年齢・性別・収縮期血圧・eGFR と独立していた。これらの相関は、60 歳未満の患者では認められなかった。申請者らは血清 IgG4 濃度の高値が、高齢群でのみ、左室の拡張能が良好であること、心不全の程度が軽いことと関連する可能性を示した。若年群で関連が認められない理由としては、両群間の背景疾患の相違や、IgG4 の役割が両群で異なるなどの可能性が考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条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)

Geriatrics & Gerontology International 2013 Aug 29

doi: 10.1111/ggi.12138. in press <オンライン掲載>