

さまざまな心血管・大動脈疾患における IgG4 陽性細胞の組織浸潤についての 免疫組織学的検討

大阪医科大学 循環器内科
石坂 信和

■背景■

ヒト血中において IgG4 は通常は IgG 全体の約 4-5% を占めるにすぎないサブクラスである。自己免疫膵炎は血清 IgG4 の上昇、腫瘤・結節・肥厚性病変の形成、組織学的所見として、IgG 陽性細胞浸潤、著明なリンパ球、形質細胞の浸潤、線維化を特徴とする病態であることが明らかとなり「IgG4 関連疾患」という疾患概念が提唱された。IgG4 関連疾患は 2015 年 7 月に新規難病に指定された。

循環器疾患においても、炎症性大動脈瘤のように、その一部が IgG4 関連疾患の特徴を有していることが報告されており、IgG4 関連疾患の報告が相次ぐようになってきた。IgG4 関連疾患の診断確定のためには、「血清や画像などの臨床所見」と「病理組織学的所見」が必要である。しかし、IgG4 関連疾患がどのようなスペクトラムを形成しているかの解析は、生検が一般的に困難な循環器領域において、やや困難を伴う。

■目的■

今回、胸部外科で手術が行われた症例の組織サンプルに対して、免疫染色により IgG4 染色を行い、どのような心・血管の病態において、IgG4 陽性細胞の浸潤や、それに加え、線維性肥厚などの IgG4 関連疾患と考えられる特徴を有しているかについて検討した。

■対象と方法■

2014 年 1 月から 12 月のまでの間で、当院胸部外科で手術が施行され、病理組織サンプルが取得されており、臨床研究に承諾のいただいた症例を対象として、IgG4 の免疫染色を行い解析した。

■結果■

対象は 98 例で、男性 58 例、平均年齢 68.9±11.7 歳であった。組織検討を行ったサンプル部位は、大動脈壁 52、大動脈弁 33、僧帽弁 11、心筋 8、腫瘍 5、心膜 2 その他 3(リンパ節、血栓、憩室)の 114 部位であった。このうち、IgG4 陽性細胞の浸潤が疑われたものは 17 サンプル(15%)に存在し、16 サンプルは、大動脈弁あるいは大動脈壁(図)サンプルであった。

■ 考察 ■

IgG4 関連疾患の概念が知られるようになり、循環器領域でも、臨床的に疑われるケースと遭遇する可能性が増している。どのような疾患で、病理組織学的に IgG4 陽性細胞浸潤が認められるか、また、どの程度が IgG4 関連疾患としての病像に合致しているかを解析した本研究の結果は、今後、incidental に IgG4 陽性細胞浸潤が発見されるケースの増加が見込まれることが想定されるため、重要な情報になるものと考えている。現在、IgG4 を高発現している細胞種の特
定や、局在についてさらなる詳細についての追加検討を行っている。

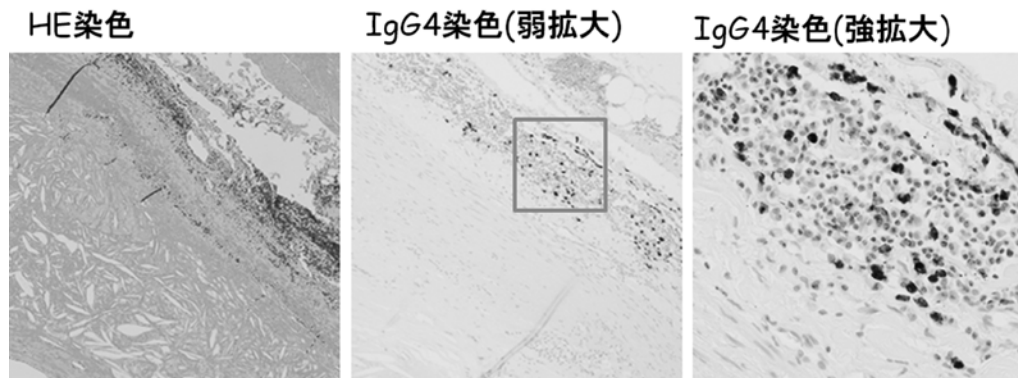


図 解離を伴う胸腹部大動脈瘤の大動脈壁

睡眠呼吸障害の心血管予後と筋肉・身体機能への治療効果の検討

大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科
伊東 範尚

睡眠中に生じる無呼吸や低呼吸などの呼吸障害を睡眠呼吸障害といい、心不全患者などで認められる中枢性睡眠時無呼吸と、上気道の狭窄・閉塞を原因とする閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) に大別される。患者数が多いのは OSA であり、高血圧や虚血性心疾患、不整脈、脳卒中との関連が示され、持続陽圧呼吸 (CPAP) による治療が症状・予後の改善目的に臨床で広く使用されている。

OSA は加齢とともに有病率が増加する。若年における OSA の原因としては肥満が大きい要素であるが、高齢者においては上気道拡張筋群の機能低下が原因として関与する。しかし、上気道拡張筋群の機能評価は非常に侵襲的であり困難であるため、高齢者においては OSA の可能性が高い患者を絞り込むのは難しく、実際に検査をしてみないと判断がつかない。また、OSA 評価の gold standard はポリソムノグラフィー (PSG) であるが、PSG は患者に対する侵襲や費用負担が大きい検査である。そのためより簡便で正確な検査法が求められている。

我々は OSA 患者の筋力や身体機能への影響を検討し、OSA の診断、重症度評価、治療効果の判定に有用なバイオマーカーの確立を行い、CPAP などによる治療介入がこれらにどのような影響を及ぼすかを検討することを目的として研究を行った。

●日中の眠気等の自覚症状●睡眠中の無呼吸やいびきの指摘●難治性高血圧の少なくとも 1 つを有し、OSA が疑われる入院患者に PSG を行った。90 例 (男/女 54/36、平均年齢 64.0 ± 12.7 歳) の最終解析対象者全員が OSA (AHI ≥ 5) と診断された。

筋力の評価として握力・膝伸展筋力、身体機能の評価として 10m 歩行速度、精神心理機能検査として Mini-Mental State Examination (MMSE), Geriatric Depression Score (GDS), Apathy scale, Instrumental activities of daily living (I-ADL) を用いた。

5 < AHI < 30 の軽中等度 OSA 群と AHI ≥ 30 の重症 OSA 群に分けると、重症 OSA 群で有意に男性が多く、BMI が高値で糖尿病が多かった。65 歳未満の若年群と 65 歳以上の高齢群に分けると高齢群で有意に男性が多く、BMI、eGFR、喫煙率が低かった。

高齢者群において検討したところ、重症 OSA で有意に年齢と BMI が高値であった。そこで高齢者群において OSA 重症度と筋力・身体機能・精神心理機能の関係を検討したところ、握力、膝伸展筋力、10m 歩行速度、MMSE、GDS、Apathy scale、I-ADL で有意な差を認めなかった (図

1上)。MMSEの27、23をcut-offとして軽度認知機能障害や認知症、GDSの5、10をcut-offとしてうつ傾向、うつ状態としても同様の結果であった(図1下)。

OSAの重症度と骨格筋機能は関連を認めなかったことから、上肢や下肢の骨格筋機能は上気道拡張筋群の機能低下を反映しないことが示唆される。また、OSAの重症度と精神心理機能の指標は関連を認めなかったことから、筋力・身体機能・精神心理機能が健常な高齢者に潜在する重症OSAを早期発見する指標を見出す必要性が考えられた。

我々はOSA診断のバイオマーカーとしてmiRNAに注目した。miRNAは蛋白質をコードしていない20-25塩基程度の非常に短いRNAであり、分化、細胞増殖、アポトーシスなどの現象に深くかかわっている。図2の右上に示すようにmiRNAと心血管疾患との関係は徐々に明らかになってきているが、OSAにおいては通常の虚血とは異なり周期的な低酸素状態が起こる(図2左上)ため、他の虚血性心疾患とは発現が異なる可能性が考えられる。そのため、図2下のように計画を立てて検討を行った。計画1の結果、新規バイオマーカーの候補として、重症OSA群で非OSA群に比し変動比4倍以上のmiRNAを3種類、変動比2倍以上のmiRNAを39種類得た。現在、計画2、3に沿って研究を進めている。

高齢者におけるOSA重症度と筋力・身体・精神心理機能

	5<AHI<30	AHI≥30	P値
人数	24	22	
10m歩行速度(m/s)	1.72±0.43	1.54±0.38	P=0.18
†握力(kg)	31.2±6.6(M) 18.5±3.4(F)	32.4±6.4(M) 15.0±4.5(F)	P=0.65(M) 0.07(F)
†膝伸展筋力/体重	0.47±0.13(M) 0.38±0.13(F)	0.49±0.11(M) 0.33±0.11(F)	P=0.80(M) 0.33(F)
MMSE(点)	26.3±2.6	25.9±2.7	P=0.67
GDS(点)	3.7±3.8	3.0±3.0	P=0.50
Apathy Scale(点)	10.9±7.1	8.4±6.3	P=0.22
†I-ADL(点)	4.7±0.7(M) 7.6±1.1(F)	4.8±0.6(M) 7.5±1.1(F)	P=0.66(M) 0.77(F)

†は男女別の検討

	5<AHI<30	AHI≥30	P値
軽度認知機能低下 (24≤MMSE≤27)	39.1%	50%	P=0.46
中等度～高度認知機能 低下(MMSE≤23)	17.4%	18.2%	P=0.94
うつ傾向(5≤GDS≤9)	21.7%	18.2%	P=0.77
うつ状態(10≤GDS)	13.0%	4.6%	P=0.32

図1

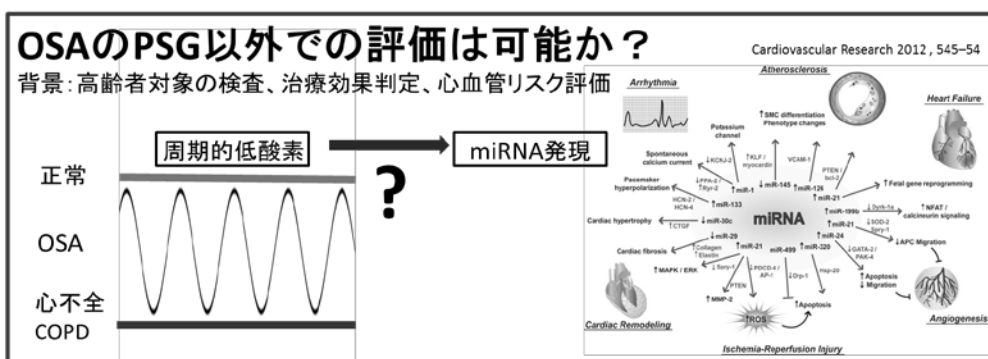


図2

心肝連関の解明へ向けた肝臓エラストグラフィを用いた検討

大阪大学大学院 医学系研究科 循環器内科学
大谷 朋仁

肝機能障害を有する心不全患者は予後が不良であることは報告されているが、心肝連関として心臓と肝臓との相互関係については未だ不明な点が多い。心臓と肝臓の間には、心不全に伴ううっ血および低灌流、動脈血酸素化低下といった血行動態を介した影響が考えられ、病態で変化する血中エンドトキシン、血中サイトカイン、酸化ストレスを介した影響や、肝機能低下による血中アルブミン血症、低栄養状態、浸透圧の低下を介した影響などがあげられるが、これらに関する知見はまだ不十分である。そこで、我々は肝うっ血と心不全との関連性に着目し、心肝連関の研究を行った。

肝うっ血の評価には、エラストグラフィの1つである FibroScan®により測定される肝硬度 (LS: Liver stiffness) を用いた。LS は心疾患のない慢性肝疾患患者では肝線維化と関連することが報告されているが、肝疾患を有さない心不全患者では、実測の右房圧と良好な相関関係 (Taniguchi T, Sakata Y, Ohtani T, et al. Am J Cardiol 2014; 113: 552) にあり、肝うっ血を反映しうることが示されている。そこで、当院にて入院加療を行い、肝疾患を有さない心不全患者 171 名で退院時に LS を測定し、その後の予後 (死亡および心不全再入院) との関係性を検討した。退院時 LS を 3 分位点で 3 群にわけて検討すると、肝うっ血の程度が高い LS-high 群 (LS>6.9kPa(推定右房圧 7.1mmHg)) は、LS-low 群 (LS≤4.7kPa(推定右房圧 4.6mmHg)) および LS-mid 群 (4.7<LS≤6.9kPa) よりも有意に予後が不良であった (Taniguchi T, Ohtani T, et al. under revision)。全身状態を反映し、栄養状態の指標として用いられる Controlling nutritional status (CONUT) score を検討すると、LS-high 群は他の 2 群よりも有意に高値であった。CONUT score のうち、蛋白合成を反映しうるアルブミン値は 3 群で差異を認めなかったが、免疫能を反映しうるリンパ球は LS-high 群で有意に低値であった (図 1)。また、肝線維化とも関係する血中 IV 型 Collagen 7 S 値は LS-high 群で高値であり、IV 型 Collagen 7 S 値とリンパ球とは有意な相関を認めた。

これらの結果より、予後が悪い肝うっ血をきたしている心不全病態は、肝臓の蛋白合成の低下よりもむしろ免疫能の低下と関係している可能性が考えられた。リンパ球の変化が肝臓と直接関連するものか、腸管うっ血など肝うっ血をきたしている全身的なうっ血による結果である

か（図 2）、その解明に向けて今後、更なる研究を進めていく予定である。

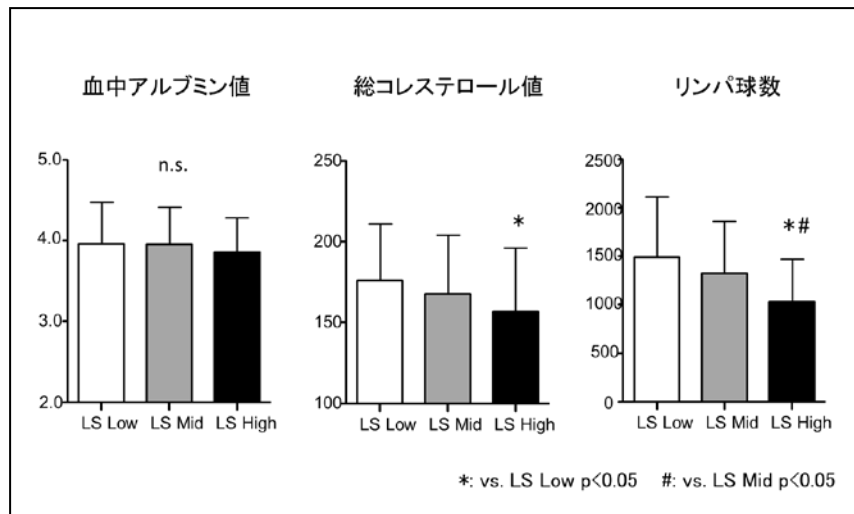


図 1. LS による 3 群分けと CONUT 関連項目との関係

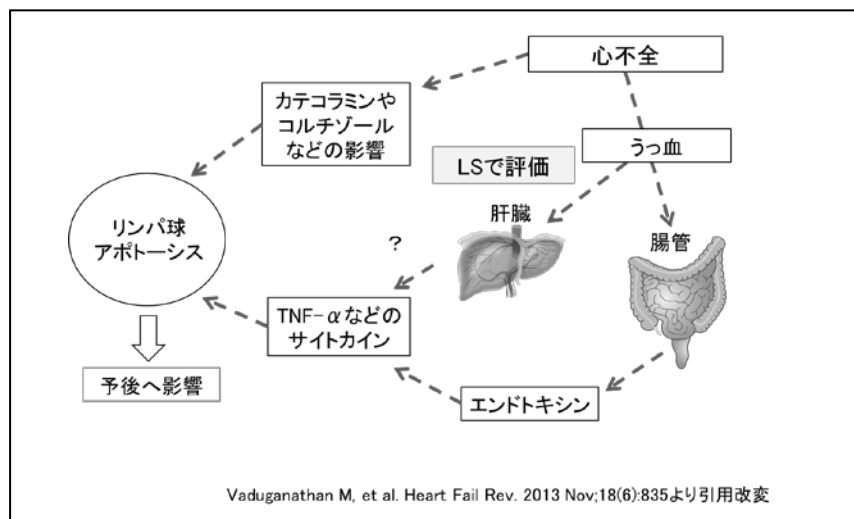


図 2. リンパ球と心不全との関係-概念図