

冠動脈疾患に対する IgG4 の関与の解明

東京大学 保健健康推進本部、医学部附属病院循環器内科
坂本 愛子

【研究の背景・目的】

免疫・炎症機転の活性化は、動脈硬化の生成・進展において中心的役割を担っている。冠動脈プラークの不安定化にも炎症学的機序が関わっており、インターロイキン(IL)-6や腫瘍壊死因子(TNF) α といった各種炎症性サイトカインの関与が知られている。

IgG4は、ヒトのIgGの4つのサブクラスのうちの一つで、IgG全体に占める割合はわずか5%程度と、4つのサブクラスの中で最も少ない。さらに、ほかのIgGサブクラスとの二次定常領域の一部のアミノ酸の違いにより、IgG4は古典的補体経路を効率的に活性化できず、これゆえ従来、IgG4は免疫炎症機転において、限られた役割しか担っていないと考えられていた(Stone JH, et al. N Engl J Med, 2012)。しかしながら最近、IgG4関連の免疫炎症学的機序の活性化が、自己免疫性膵炎、Mikulicz病などの自己免疫疾患のほか、様々な臓器の多彩な病態に関与する可能性が指摘され、我が国から「IgG4関連疾患」の疾患概念が提唱された。心血管領域でも、炎症性大動脈瘤や冠動脈周囲炎、冠動脈瘤などの一部の症例でIgG4の関与が報告されている。

申請者はこれまでに、冠動脈周囲炎や冠動脈瘤に、冠動脈内腔の狭窄性病変を合併した症例を経験し、これを契機に、IgG4関連の免疫学的機序が大血管の拡張性病変のみならず、冠動脈の狭窄性病変にも関与しているのではないかと、との仮説を立てるに至った。冠動脈造影検査症例や冠動脈CT検査症例を対象とした各種解析を行い、冠動脈狭窄症例では血清IgG4値が有意に高値であり、この関連は、古典的冠危険因子や、代表的な炎症性マーカーとして知られる血清hsCRP値と独立していること(Sakamoto A, et al. Clin Chim Acta, 2012)(図1)、さらに、急性冠症候群のハイリスクプラークである冠動脈低輝度プラークに対しても、血清IgG4値の高値が、古典的冠危険因子や血清hsCRP値と独立した危険因子であることを明らかにした(Sakamoto A, et al. J Cardiol, 2016)。従来のIgG4関連心血管病変の報告が、血管の拡張性病変が主体であり、なおかつ、その多くが症例報告レベルにとどまる中で、申請者の研究結果は、明らかなIgG4関連疾患の合併のない母集団において、IgG4が冠動脈硬化性病変にも関与する可能性を提起した。その一方で、横断観察研究の特性上、これらの検討結果からは、IgG4と冠動脈病変の関連について、原因と結果の結論付けができない。

本研究計画では、虚血性心疾患のイベント発生群とコントロール群について、ベースラインの血清IgG4値に違いがあるかどうかを解析し、IgG4が、hsCRPなどに反映される全身性炎症反応とは独自の機序をとおして、冠動脈硬化性病変の形成・進展に寄与する可能性を探索する。

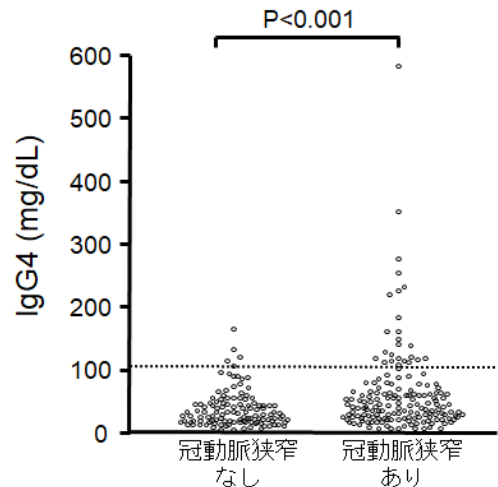


図1 血清IgG4値と冠動脈狭窄
(点線は基準域上限値)

(Sakamoto A, et al. Clin Chim Acta, 2012
より引用改変)

【研究計画・方法】

1. 対象症例と研究デザイン

「冠動脈疾患患者に対するピタバスタチンによる積極的脂質低下療法または通常脂質低下療法のランダム化比較試験(Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy With Pitavastatin in Coronary Artery Disease; REAL-CAD)」の母集団から、虚血性心疾患のイベント発生群、および、年齢や性別をマッチングさせたコントロール群を抽出し、エントリー時点の血清IgG4値とその後の心血管イベントを解析する、ケースコホートデザイン研究を行う。

2. REAL-CAD試験

REAL-CAD試験は、慢性冠動脈疾患患者を対象として、ピタバスタチン1mg/日投与群または4mg/日投与群にランダムに割り付け、高用量スタチン投与による心血管イベント発症抑制効果についての検討を行った、我が国での大規模臨床試験である。心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞、緊急入院を要する不安定狭心症を複合エンドポイントとしており、ピタバスタチン4mg/日投与群はピタバスタチン1mg/日投与群とくらべて、心血管イベント発生が有意に抑制されることが示された(Taguchi I, et al. Circulation, 2018)。

3. イベント発生群とコントロール群

REAL-CAD試験では、ピタバスタチン1mg群6214名のうち、イベント発生は334症例、ピタバスタチン4mg群6199名のうち、イベント発生は266症例であった。本研究ではケース561症例(うち、サブコホート内ケース73症例)を含む、計2176症例について、血清IgG4値を測定した。

なお、REAL-CAD試験における対象症例の選定基準は次のとおりである。

- (1) 冠動脈疾患患者: 以下の、1)から3)のうち少なくともいずれか1つを満たす。
 - 1) 急性冠症候群(急性心筋梗塞または不安定狭心症)の既往のある患者
 - 2) 過去に冠血行再建術(PCIまたはCABG)を施行された患者
 - 3) 臨床的に虚血性心疾患と診断されており、かつ冠動脈造影によりAHA分類75%以上の高度狭窄を認める患者
- (2) 高LDLコレステロール血症患者: 以下の、1)から3)のうち、少なくともいずれか1つを満たす。
 - 1) LDL-Cが140mg/dL以上の患者
 - 2) LDL-Cが100mg/dL以上であり、かつ試験責任(分担)医師がコレステロール低下療法を必要と判断した患者
 - 3) コレステロール低下薬を服用中の患者
- (3) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満の患者
- (4) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、文書同意が得られた患者

4. 血清IgG4値測定、および、その他の測定事項

REAL-CAD試験のエントリー時に採取保存された血液の残血清を用いて、血清IgG4値の測定を行う。測定には、PerkinElmer社AlphaLISAイムノアッセイキット(Human IgG4)を用いた。また、イベント発生の有無、年齢、性別、身長、体重、脂質代謝パラメータ(総コレステロール、HDL-C、LDL-C、中性脂肪)、hsCRP値、肝機能、腎機能、HbA1cなどの血液検査結果は、REAL-CAD試験エントリー時点での情報を用いた。

5. 統計解析

ベースラインの血清IgG4値の高値群、低値群での、その後の心血管イベント発生について、統計学の専門家の助言を得ながら、各種統計学的検討を行った。

6. 倫理的配慮

本研究は、東京大学倫理審査専門委員会による承認を受けている。また、個人情報に対しても、十分な配慮を行っている。

【研究結果】

1. 患者背景

血清IgG4値の4分位ごとでの患者背景を表1に示す。ベースラインの血清IgG4値によって、LDL-C値に明らかな傾向を認めていない。また、血清IgG4値が第4分位のグループでは、第1～第3分位のグループと比較して、hsCRP値が高値をとっていたものの、第1～第3分位の間では、hsCRP値に明らかな傾向を認めなかった。

	IgG4			
	第1分位	第2分位	第3分位	第4分位
男性, %	76	82	86	90
年齢(65歳以上), %	70	68	65	68
BMI, kg/m ²	24.5 ± 3.5	24.7 ± 3.3	24.8 ± 3.2	24.9 ± 3.5
eGFR, mL/min/1.73m ²	67.2 ± 16.0	66.8 ± 38.0	66.5 ± 16.1	64.3 ± 16.3
高血圧, %	74	73	77	79
糖尿病, %	42	41	42	40
LDLコレステロール, mg/dL	87 ± 18	87 ± 19	89 ± 19	87 ± 17
HDLコレステロール, mg/dL	52 ± 13	51 ± 13	50 ± 12	49 ± 12
中性脂肪, mg/dL	135 ± 75	146 ± 95	144 ± 91	151 ± 100
hsCRP, mg/dL	0.17 ± 0.64	0.14 ± 0.53	0.15 ± 0.41	0.25 ± 0.93

表1 患者背景

2. ベースラインの血清IgG4値と心血管イベント発生の関連

続いて、ピタバスタチン1mg/日投与群とピタバスタチン4mg/日投与群のそれぞれにおいて、ベースラインの血清IgG4値と、その後の心血管イベント発生(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞、緊急入院を要する不安定狭心症)について、 Kaplan-Meier 曲線による検討を行った。

ピタバスタチン1mg/日投与群では、REAL-CAD試験の追跡期間の中央値である3.9年頃までは、ベースラインでの血清IgG4値が第1分位から第4分位へと高値をとるほど、その後の心血管イベント発生のリスクが高い傾向が認められた。ただし、追跡期間が5年を経過したあたりから対象症例数が急激に減少してしまい、こ

の時期と一致して、ベースラインの血清IgG4値が第4分位以外の各グループにおいても、イベント発生率が急激に増加していた。

ピタバスタチン4mg/日投与群においても、ベースラインの血清IgG4値とその後の心血管イベント発生の間には、基本的にピタバスタチン1mg/日と同様の傾向が見られていたが、ピタバスタチン1mg/日投与群とくらべて、血清IgG4値の第1～第4分位によるイベント発生率の差は追跡期間全般にわたって小さくなっていった。これは、本試験で明らかにされたとおり、ピタバスタチン4mg/日投与によって、心血管イベント発生が抑制されたことと関連があるものと考えた。

3. 多変量解析による検討

さらに、ベースラインの血清IgG4値のほか、hsCRP値をはじめ、心血管イベント発生に影響を及ぼす可能性があると考えられる因子(年齢、性別、hsCRP、LDL-C、HDL-C、中性脂肪、収縮期血圧、糖尿病、喫煙、家族歴、肝機能、腎機能、HbA1c、CK、スタチン投与量、エントリー前のスタチン投与状況など)を説明変数、心血管イベント発生を従属変数とした、多変量Cox回帰分析を行った(図2)。ハザード比の95%信頼区間の下限値がわずかに1を下回ったものの、冠動脈硬化に対する危険因子を説明変数に複数投入した場合も、血清IgG4値の第4分位は、その後の心血管イベント発生に対してリスクとなりうる傾向が見られていた。

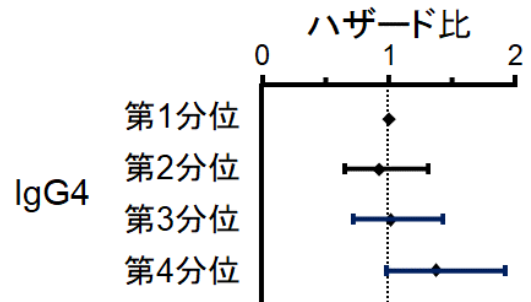


図2 多変量Cox回帰分析
(従属変数: 心血管イベント発生)

【考察】

本研究結果をとおして、ベースラインでの血清IgG4値が高値の群では、その後の心血管イベント発生を比較的多く認める傾向が見られた。さらに、この関連は、スタチン投与量や、代表的な炎症性マーカーとして知られるhsCRP値と独立している可能性が示された。

IgG4関連心血管病変は、炎症性大動脈瘤などの大血管病変の報告が主流であったが、近年では、冠動脈病変の報告も増加傾向で(Debonnaire P, et al. J Am Coll Cardiol, 2012; Urabe Y, et al. Circ Cardiovasc Imaging, 2012)、CTなど各種画像検査で偶発的に病変が見つかるケースもある。また、IgG4関連疾患と診断された症例の中には、冠動脈周囲炎や冠動脈瘤と同時に、冠動脈狭窄性病変を認めた症例報告(Takei H, et al. Intern Med, 2012; Tanigawa J, et al. Hum Pathol, 2012; Kan-o M, et al. J Vasc Surg, 2015)も散見され、申請者自身も、IgG4関連冠動脈周囲炎の病変部位に冠動脈狭窄を合併し、さらに、ステロイド治療によって、冠動脈周囲炎とともに内腔の狭窄性病変も改善を認めた症例を報告した(Sakamoto A, et al. Intern Med, 2017)。しかしながら、他臓器と比較してIgG4関連心血管病変の報告は依然として十分とは言えず、その多くが症例報告レベルにとどまっており、さらに、IgG4と冠動脈狭窄性病変の関連について、冠動脈プラークなどへのIgG4浸潤が組織学的検査で証明されたものは、申請者の知る限り既報はない。

冠動脈硬化性病変に対する危険因子には、高血圧や脂質代謝異常症、喫煙など、様々なものがすでに広く知られているが、その一方で、これらのリスクファクターの管理を厳格に行っても、冠動脈硬化の生成や進展を完全に抑えることのできないケースも臨床現場ではしばしば経験し、心血管病変に対する残余リスクの解明が待ち望まれる。IgG4関連心血管病変では、IgG4陽性形質細胞が血管外膜側に浸潤する。そのため、従来のIgG4関連心血管病変の研究は、血管の「拡張」性病変が主体であった。申請者はこの点に着目し、IgG4と冠動脈の「狭窄」性病変との関連について明らかにすることを目指して研究を進めてきた。さらに、申請者のこれまでの研究では、IgG4を、IgG4関連疾患に代表される一部の特殊な疾患病態に対してのみ関与しうる因子としてではなく、冠動脈硬化性病変の進展メカニズム全般に関与する可能性について解析を進めている。これまでの研究結果は、申請者自身の所属する単施設での検討であったが、今回、我が国で実施されたランダム化比較試験であるREAL-CAD試験の残血清を用いて、血清IgG4値と心血管イベント発生の関連について検討を行い、これまでの単施設での研究結果、および、得られた結果から導かれうる仮説と基本的に同様の傾向が見られたことは、今後、さらなる研究を進めていく上で、大きな意義を持つと考える。

今回の研究において、現時点の解析結果では、統計学的見地からの有意差は見られていない理由として、①REAL-CAD試験の追跡期間の中央値は3.9年であるが、今回の研究では、取り扱い可能な得られている全情報を解析対象としたため、追跡期間後半の対象症例数の減少が著しく、ことに血清IgG4値を4分位ごとのグループに分けた際、その傾向がより顕著となってしまったため、統計学的解析を実施する上でなんらかの影響を及ぼした可能性がある点、②多変量Cox回帰分析で説明変数に用いた因子として、例えば糖尿病とHbA1c値など類似の因子をとともに投入している点、③同じく多変量Cox回帰分析において、説明変数に用いた因子の中で欠損値を持つものも同時に投入している可能性がある点、など、統計処理上の指摘事項が挙げられる。今後は、これらの点をより明瞭にした上で、さらに多方面からの解析を進めていく。

本検討から、IgG4が冠動脈硬化にもなんらかの機序で関与しうる可能性が提起された。今後、より詳細かつ正確な統計学的解析を進め、冠動脈硬化に対する残余リスクとしての、IgG4の意義について解明を目指す。

【謝辞】

本研究を進めるにあたり、公益財団法人アステラス病態代謝研究会から研究助成を賜りました。ここに深く感謝申し上げます。