

高齢者の冠動脈CT施行症例における心臓周囲脂肪量、石灰化スコアと免疫炎症性バイオマーカーの関連の検討

東京大学大学院医学系研究科

特任臨床医 坂本 愛子

(共同研究者)

東京大学大学院医学系研究科 助教 安東 治郎

東京大学大学院医学系研究科 特任講師 今井 靖

大阪医科大学第三内科 教授 石坂 信和

はじめに

免疫・炎症機転の活性化は、動脈硬化の生成や進展に深く関わっており、動脈硬化の進展を反映する免疫・炎症関連のバイオマーカーについて、さまざまな検討がなされている。IgG4は、ヒトのIgGの4つのサブクラス (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4) のうちの1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は最も少ない⁽¹⁾。近年、IgG4関連の免疫炎症学的機序の活性化が、自己免疫性膵炎、ミクリクツ病などの自己免疫疾患のほか、炎症性大動脈瘤や冠動脈周囲炎といった血管病変の背景に存在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。申請者らは、これまでの冠動脈造影施行症例を対象とした検討で、冠動脈狭窄を有する症例では、血清IgG4値、および、別のリンパ球活性化のマーカーである、可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) が有意に高値であり、さらに、これらのバイオマーカーは他の古典的冠危険因子と独立した冠動脈病変のプレディクターであることを報告した (図1)⁽²⁾。

ここで、近年の冠動脈CTをはじめとした画像技術の進歩・普及に伴い、従来の冠動脈造影では得られにくかった冠動脈の石灰化スコアや心臓周囲脂肪量の定量化が容易になった。最近の報告では、心臓周囲脂肪量と冠動脈石灰化は、いずれも冠動脈硬化性病変と密接

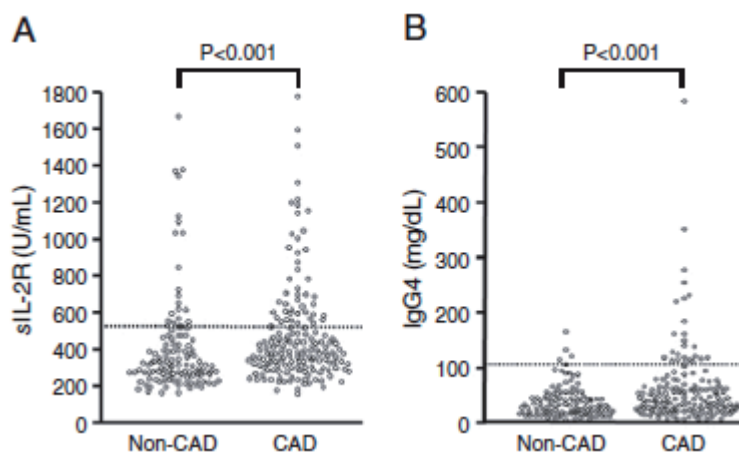


図1 CADの有無に対する血清sIL-2R値(A)とIgG4値(B)
(Sakamoto A.Clin Chim Acta, 2012)

な関連があるものの、互いに独立した機序で冠動脈硬化に関与することが示唆されている⁽³⁾。これに加えて、図1のとおり、血清IgG4値やsIL-2R値は冠動脈狭窄症例で高値をとるが、これらの免疫炎症性マーカーの上昇が、冠動脈硬化の形成・進展の背景に存在する、同じメカニズムを反映しているのかどうかは不明である。

そこで、今回われわれは、冠動脈CTを施行した高齢者症例を対象に、血清IgG4値やsIL-2R値と、心臓周囲脂肪量、石灰化スコアがどのように関連するか、またその関連は若年者と違いがあるかどうかについて、検討を行った。

方 法

2010年6月から2012年8月に、当院にて冠動脈CTを施行した症例のうち、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、ステロイドを内服していない267症例（男性151名、女性116名、平均年齢 67.8 ± 11.0 歳）を対象とした。心臓周囲脂肪量および冠動脈石灰化の測定には、Ziostation (Ziosoft Inc., Redwood City, CA) を用いた。冠動脈CT検査時に撮影した単純CT画像において、ウィンドウレベル-120 HU、ウィンドウ幅150 HUの、心膜に囲まれたエリアを心臓周囲脂肪と定義し、半自動計測 (Semiautomated) 法で測定した (図2)。冠動脈石灰化の定量には、Agatston calcium scoreを用いた。



図2 心臓周囲脂肪

結 果

1. 年齢別サブグループによる心臓周囲脂肪量と石灰化スコア

対象症例の患者背景を表1に示す。血清IgG4値の中央値は30.3 mg/dL (四分位範囲 [IR] 15.1-56.4)、血清sIL-2R値の中央値は、385 U/mL (IR 309-502) であった。全症例中、冠動脈CTにて冠動脈に有意狭窄を認めたのは、125症例 (46.8%) であった。冠動脈に有意狭窄を認める群は認めない群よりも、心臓周囲脂肪量が有意に高値であった (109mL vs. 90mL, $P=0.002$)。

n=267		
男性, n (%)	151	(56.6)
年齢, 歳	67.8	± 11.0
身長, cm	160.7	± 9.4
体重, kg	63.2	± 13.9
BMI, kg/m ²	24.3	± 4.2
心拍数, bpm	64	± 12
造影剤使用量, mL	52	± 11
eGFR, mL/min/1.73m ²	73.5	± 18.9
高血圧, n (%)	210	(78.7)
高脂血症, n (%)	189	(70.8)
糖尿病, n (%)	83	(31.1)

表1 患者背景

同様に、石灰化スコアも冠動脈有意狭窄症例のほうが非有意狭窄症例よりも有意に高値であった (294 vs. 9, $P<0.001$)。

続いて、年齢別サブグループによる心臓周囲脂肪量と石灰化スコアを図3A, Bに示す。

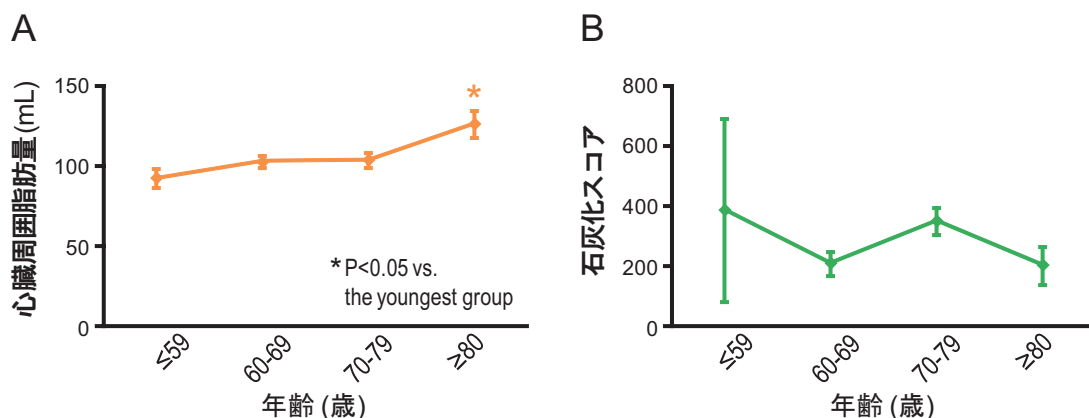


図3 年齢別サブグループによる心臓周囲脂肪量(A)、石灰化スコア(B)

心臓周囲脂肪は、加齢に伴い有意に増加するのに対して、石灰化スコアは年齢との間に統計学的な相関を認めなかった。

2. 心臓周囲脂肪量および石灰化スコアと血清IgG4、sIL-2R値

70歳未満の145症例での、心臓周囲脂肪量、石灰化スコア、および血清IgG4、sIL-2R値の相関係数を表2に示す。石灰化スコアは、血清IgG4値、sIL-2R値のいずれとも有意な相関を認めた。統計学的には境界域であったものの、心臓周囲脂肪量と血清IgG4値の間にも相関が見られる傾向を認めた。これに対して、70歳以上の122症例で同様の検討を行うと、心臓周囲脂肪量と石灰化スコアは、いずれも血清IgG4値、sIL-2R値と明らかな関連が見られなかった (表3)。

	IgG4	sIL-2R	心臓周囲脂肪量	石灰化スコア
IgG4				
r	-			
P value	-			
sIL-2R				
r	0.231	-		
P value	0.005	-		
心臓周囲脂肪量				
r	0.159	0.089	-	
P value	0.057	0.286	-	
石灰化スコア				
r	0.165	0.169	0.219	-
P value	0.048	0.043	0.008	-

表2 70歳未満の症例における相関関係

	IgG4	sIL-2R	心臓周囲脂肪量	石灰化スコア
IgG4				
r	-			
P value	-			
sIL-2R				
r	-0.047	-		
P value	0.614	-		
心臓周囲脂肪量				
r	0.045	0.122	-	
P value	0.628	0.182	-	
石灰化スコア				
r	-0.007	0.060	0.142	-
P value	0.936	0.510	0.120	-

表3 70歳以上の症例における相関関係

また、心臓周囲脂肪量の第一分位 (<75mL) のグループと、第二～第四分位 (≥75mL) のグループの血清IgG4値を比較したところ、70歳未満の症例では、心臓周囲脂肪量が75mL以上の群は75mL未満の群と比較して、血清IgG4値が有意に高値であった (34.6mg/dL vs.

19.5mg/dL, $P=0.006$)。これに対して、70歳以上の症例では、心臓周囲脂肪量が75mL以上かどうかによって、血清IgG4値に有意差を認めなかった (29.7mg/dL vs. 27.8mg/dL, $P=0.402$)。

3. 多変量解析

年齢および性別を共変量としたロジスティック回帰分析を行ったところ、70歳未満の症例において、血清IgG4値の第四分位 ($\geq 56.7\text{mg/dL}$) は、心臓周囲脂肪量の第二～第四分位 ($\geq 75\text{mL}$) に対する有意な予測因子であった (オッズ比 3.42, 95%CI 1.09-10.74)。一方で、70歳以上の症例では、血清IgG4値の第四分位 ($\geq 56.7\text{mg/dL}$) と心臓周囲脂肪量の第二～第四分位 ($\geq 75\text{mL}$) の間に、明らかな関連を認めなかった (オッズ比 2.41, 95%CI 0.66-8.87)。共変量に、eGFR、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙歴を追加投入した場合のロジスティック回帰分析結果を図4 A, Bに示す。

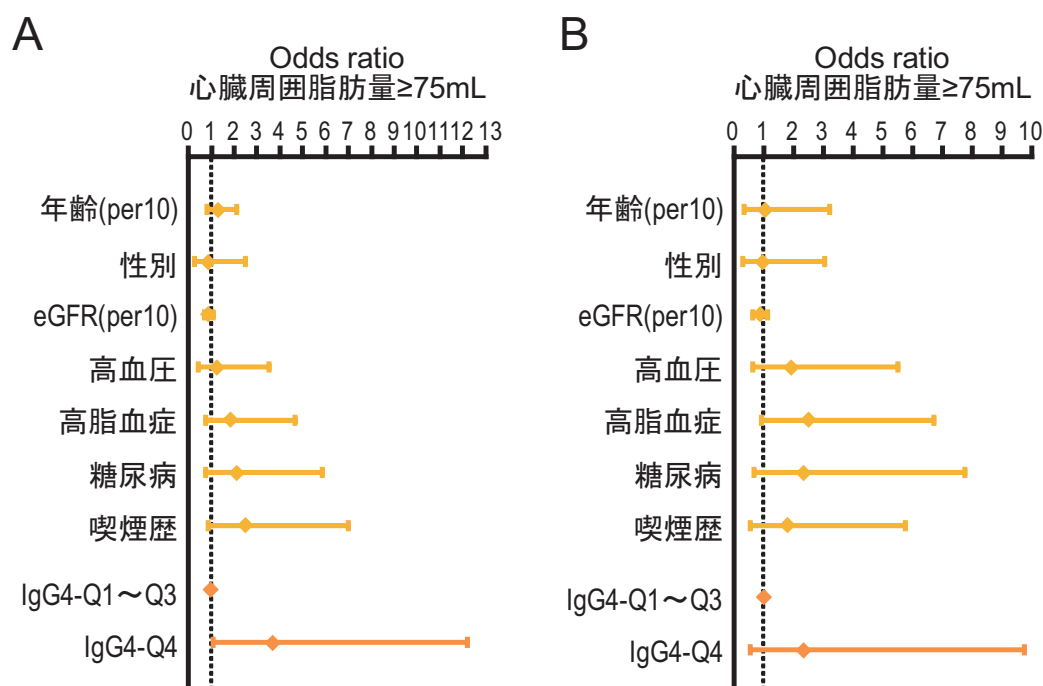


図4 ロジスティック回帰分析 (A: 70歳未満、B: 70歳以上)

血清IgG4値のかわりに血清sIL-2R値を独立変数とした検討では、70歳未満、70歳以上、いずれのサブグループの検討においても、血清IgG4値の第四分位 ($\geq 56.7\text{mg/dL}$) と心臓周囲脂肪量の第二～第四分位 ($\geq 75\text{mL}$) の間に、明らかな関連を認めなかった。

続いて、共変量を年齢および性別とし、従属変数を石灰化スコアとした多変量線形回帰分析を行った。70歳未満の症例では、血清sIL-2R値は石灰化スコアに対する有意な予測因子となった (標準化 β 0.23, 95%CI 0.50-2.97)。さらに、共変量にeGFR、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙歴を追加投入した場合の多変量線形回帰分析結果を表4に示す。

	標準化β	95% CI	P value
70歳未満			
年齢	-0.05	(-31.58 - 17.15)	0.559
性別	0.04	(-419.06 - 603.57)	0.722
eGFR	-0.09	(-18.39 - 5.93)	0.313
高血圧	0.04	(-415.03 - 631.32)	0.683
高脂血症	0.03	(-401.69 - 557.39)	0.749
糖尿病	0.14	(-80.45 - 851.27)	0.104
喫煙歴	0.05	(-391.59 - 622.48)	0.653
sIL-2R	0.19	(0.12 - 2.78)	0.033
70歳以上			
年齢	-0.13	(-30.28 - 5.03)	0.159
性別	0.09	(-95.19 - 254.00)	0.370
eGFR	-0.05	(-6.39 - 3.85)	0.624
高血圧	0.06	(-135.05 - 251.56)	0.552
高脂血症	0.07	(-109.30 - 233.31)	0.475
糖尿病	0.14	(-35.07 - 291.08)	0.123
喫煙歴	0.06	(-125.18 - 224.03)	0.576
sIL-2R	0.20	(-0.03 - 0.85)	0.067

表4 多変量線形回帰分析 (従属変数: 石灰化スコア)

血清sIL-2R値のかわりに血清IgG4値を独立変数とした検討では、70歳未満、70歳以上、いずれの場合も、血清IgG4値と石灰化スコアの間には、明らかな関連を認めなかった。

考 察

今回の検討をとおして、心臓周囲脂肪量は血清IgG4値と、冠動脈石灰化スコアは血清sIL-2R値とより密接な相関があり、さらにこの関連は、70歳未満の症例でより顕著であることが示された。また、心臓周囲脂肪量については加齢に伴い増加することも明らかになり、生理的な加齢性変化としての心臓周囲脂肪の蓄積が、70歳以上の症例において、心臓周囲脂肪と免疫炎症性マーカーとの間に統計学的有意差が見られなかった一因と考えた。

近年では、心血管病変にIgG4関連の免疫炎症学的機序が関与するという症例報告が増加してきている。IgG4陽性形質細胞は血管の外膜側に浸潤することが知られており、さらに、心臓周囲脂肪は冠動脈壁に隣接していることから、今回の検討で血清IgG4値と心臓周囲脂肪の関連が示されたのは興味深い結果といえる。心臓周囲脂肪組織は、冠動脈疾患のハイリスク群における、各種炎症性メディエーターの放出源となっている⁽⁴⁾。心臓周囲脂肪量の高値は、冠動脈における陽性リモデリングを伴う低輝度プラークの存在に対する、古典的冠危険因子や内臓脂肪、冠動脈石灰化、BMIとは独立した予測因子である、とも報告された⁽⁵⁾。また、冠動脈石灰化については、これまでは血管変性に伴うカルシウム沈着による受動的な過程、と考えられていたが、最近では、綿密に制御された能動的な過程と考えられるようになってきた⁽⁶⁾。各種炎症性サイトカインと冠動脈石灰化の関連も指摘されており、Wadwaらは、1型糖尿病症例を対象とした検討で、血清sIL-2R値の高値は、冠動脈石灰化の進行に対

する有意な予測因子であると報告した⁽⁷⁾。さらに、心臓周囲脂肪と冠動脈石灰化が互いに独立しているのかどうかについては、現在も議論の余地のある点であるが、最近報告されたMahabadiらの研究結果によると、心臓周囲脂肪は、古典的冠危険因子や冠動脈石灰化とは独立した、将来の冠動脈イベント発生に対する有意な危険因子である、とされている⁽³⁾。

全体をとおして、本研究の限界には、以下のような点がある。①冠動脈CT症例を対象としているため、比較的风险の高い症例が抽出されていることが予想され、バイアスが存在する可能性がある。②横断観察研究であるため、免疫炎症性マーカーの高値と心臓周囲脂肪や冠動脈石灰化の高値のどちらが、原因なのか、あるいは結果なのか、という結論付けができない③sIL-2RやIgG4関連の免疫炎症学的機序の役割を、より正確に把握するためには、血清中のsIL-2R、IgG4値のみならず、心臓周囲脂肪や石灰化プラークにおける、免疫炎症性細胞の浸潤を評価する必要がある。今後これらの点を考慮に入れた検討を行っていく予定である。

本研究では、心臓周囲脂肪は血清IgG4値と、冠動脈石灰化は血清sIL-2R値と、密接な関連が見られることが示され、さらに、これらの免疫炎症性マーカーと心臓周囲脂肪、冠動脈石灰化の関連は、70歳未満の症例で顕著であった。今後、より大きな母集団でのさらなる詳細な検討結果を予定している。

要 約

本研究では、冠動脈CT施行症例を対象に、血清IgG4値、sIL-2R値と心臓周囲脂肪および冠動脈石灰化の関連について、年齢別のサブグループでの検討を行った。心臓周囲脂肪量は血清IgG4値と、冠動脈石灰化は血清sIL-2R値と、より関連が見られ、2つの免疫炎症性マーカーが冠動脈硬化の形成や進展に関与するメカニズムが異なる可能性が示された。また、免疫炎症性マーカーと心臓周囲脂肪、冠動脈石灰化の関連は、加齢に伴って統計学的な見地からは弱くなることが示された。

文 献

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med 366 (6) :539-551,2012.
2. Sakamoto A, Ishizaka N, Saito K, et al. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with coronary artery disease. Clin Chim Acta 413 (5-6) :577-581,2012.
3. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. J Am Coll Cardiol 61 (13) :1388-1395,2013.
4. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation 108 (20) :2460-2466,2003.

5. Oka T, Yamamoto H, Ohashi N, et al. Association between epicardial adipose tissue volume and characteristics of non-calcified plaques assessed by coronary computed tomographic angiography. *Int J Cardiol* 161 (1) :45-49,2012.
6. Shimizu T, Tanaka T, Iso T, et al. Notch signaling induces osteogenic differentiation and mineralization of vascular smooth muscle cells: role of Msx2 gene induction via Notch-RBP-Jk signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29 (7) :1104-1111,2009.
7. Wadwa RP, Kinney GL, Ogden L, et al. Soluble interleukin-2 receptor as a marker for progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 38 (5-6) :996-1003,2006.