

告もあるが、まだ一定の結論は得られていない。

〔結 論〕

今回の無作為割付の手法を用いた比較対照試験の事後解析では、平均 4.2 年間の追跡期間中癌の発生率は 5.5% であったが、カンデサルタンを中心とした降圧治療は従来の標準的治療に比べて発癌や癌死の発現を増やすことはないことが示唆された。

### 論 文 審 査 の 要 旨

冠動脈疾患患者の死亡原因の半数は非心臓死であることが知られており、特に癌の発症は生命予後の観点から重要である。アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は高血圧患者に対し頻用されている薬剤の一つであるが、ARB 投与と発癌リスクの関連については明らかではない。本研究の目的は、ARB の一種であるカンデサルタン治療と発癌および癌死に対する影響を検討することである。HIJ-CREATE 研究における高血圧を合併した冠動脈疾患患者 2,049 例を、カンデサルタンを中心とした治療群と ARB を用いない従来の標準的治療群とに無作為に割り付け、事後解析として、発癌と癌死の出現率を観察した。平均 4.2 年間の追跡期間中の癌新規累積発生率は、カンデサルタン群で 5.4%、標準的治療群で 5.7% であった (ハザード比 (HR) = 0.95, 95% 信頼区間 (95%-CI) = 0.65-1.38)。また癌による死亡は、カンデサルタン群の 1.7% に対し、標準的治療群では 2.4% に認められた (HR = 0.74, 95%-CI = 0.39-1.39)。Kaplan-Meier 検定でも、カンデサルタン治療は標準的治療と比較し、発癌および癌死亡のいずれをも増加しなかった。したがって、今回の無作為割付試験の解析では、ARB が従来の標準的治療に比べて発癌や癌死亡の頻度を増加させないことが示唆された。

11

氏 名	宮 本 真 理 子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2732 号
学位授与の日付	平成 24 年 7 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	IgG4 関連疾患としてのミクリッツ病, 慢性硬化性顎下腺炎 (キョットナー腫瘍) の血清学的および臨床病理学的検討
主論文公表誌	耳鼻咽喉科臨床 第 105 巻 第 3 号 267-276 頁 2012 年
論文審査委員	(主査) 教授 吉原 俊雄 (副査) 教授 立元 敬子, 安藤 智博

### 論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

両側性、無痛性の涙腺、耳下腺、顎下腺腫脹を伴うミクリッツ病 (Mikulicz' disease : MD) は、Sjogren 症候群の一亜型と位置づけられてきた。近年 IgG4 高値の全身性疾患が注目されるようになり、MD も Sjogren 症候群とは異なり、IgG4 関連疾患の 1 つとして考えられるようになった。一方、慢性硬化性顎下腺炎 (キョットナー腫瘍 : Kuttner tumor (KT)) は一部に、IgG4 陽性形質細胞を多数認め、IgG4 関連疾患である可能性が議論されているが、まだ不明な点も多い。東京女子医科大学病院耳鼻咽喉科で経験した MD 症例および KT 症例について、血清学的、臨床病理学的に検討を行った。

〔対象および方法〕

対象は、1994 年 7 月から 2011 年 5 月までの約 17 年間に経験した MD 症例 31 例 (男性 13 名女性 18 名, 35~81 歳, 平均年齢 53.8 歳), 唾石症を除く KT 症例 20 例 (男性 12 名女性 8 名, 47~78 歳, 平均年齢 63.4 歳) である。全身所見や合併症を検討し、また血液検査にて、血清各 IgG サブクラス量をネフェロメトリー法 (免疫比濁法) で

測定した。病理組織検査ではH-E染色，CD138モノクローナル抗体染色，抗IgG4モノクローナル抗体染色を行い，組織内の形質細胞とIgG4陽性形質細胞を測定した。測定方法は，光学顕微鏡400倍で陽性細胞数を計測，10視野での平均を百分率で測定した。コントロールとして耳下腺多形腺種5症例（免疫染色は正常耳下腺組織を用いた）とした。

#### 〔結 果〕

血清学的所見では，初診時総IgGはコントロールでは $1,257.4 \pm 632.0$  (SD) mg/dl，MDは $2,233.8 \pm 905.9$  (SD) mg/dl ( $p=0.0126$ )，KTは $1,632.9 \pm 434.3$  (SD) mg/dl ( $p=0.0251$ )と，MD・KTにて有意に高IgG血症を認められた。IgG4はコントロールでは $23.8 \pm 18.2$  (SD) mg/dl，MDは $816.9 \pm 712.4$  (SD) mg/dl ( $p=0.0221$ )，KTは $390.7 \pm 178.2$  (SD) mg/dl ( $p=0.0002$ )であった。IgG4陽性形質細胞は，MDで $50.3 \pm 25.4$  (SD) %，KTでは $27.8 \pm 31.43$  (SD) %であり，コントロール0%と有意差が認められた。合併症は，両疾患とも自己免疫性膵炎や後腹膜線維症などのIgG4関連全身疾患の他，鼻アレルギー，喘息も多くみられた。

#### 〔考 察〕

KTは血清IgG4高値と組織学的にIgG4陽性形質細胞浸潤がみられ，病理学的にもリンパ濾胞形成を伴う高度のリンパ球，形質細胞を主とする小円形細胞浸潤と腺房の変性消失がみられMD症例の顎下腺組織所見と同様であり，またMDも顎下腺病変で始まることも多い。したがってIgG4関連KTはIgG4関連MDの限局型の可能性が示唆された。KTに唾石症を含む報告もあるが，今後KTの疾患概念を整理する必要があると考えている。IgG4関連MDの診断基準（日本シェーグレン症候群学会，2008年）が提唱されているが，血清IgG4値，IgG4陽性細胞浸潤の程度で必ずしも合致しない疑い例もあり，今後の検討課題と考える。

#### 〔結 語〕

MDでは自然軽快例や顎下腺摘出で涙腺腫脹が消退する例などがあり，MD,KTにおけるIgG4増多の意義，要因についてさらに検討する必要がある。

## 論 文 審 査 の 要 旨

両側性，対称性の涙腺，耳下腺，顎下腺腫脹を呈する疾患のうち基礎疾患を有しないものを従来よりミクリッツ病と称し，両側の顎下腺の硬い腫脹を示す疾患はキューツナー腫瘍と分類されてきた。ミクリッツ病についてはMorganら（1953年）によりシェーグレン症候群の一亜型と報告されて以来，混乱を招いてきた。近年，ミクリッツ病についてはIgG4関連疾患の一つとして捉えられてきているが，本研究によりキューツナー腫瘍は，顎下腺組織像，IgG4陽性細胞浸潤，高IgG・IgG4血症と，合併症として自己免疫性膵炎，後腹膜線維症，喘息など共通性を有することからミクリッツ病の限局型，同一カテゴリーに入ることが示された。また，顎下腺摘出により，涙腺腫脹が改善した例を経験したが，顎下腺IgG4陽性形質細胞の減少，続く血中IgG4値の低下から涙腺病変の改善を起こす可能性も示された。今後，IgG4増加の意義，原因についてさらなる検討が望まれる。