

第10回 血管病理研究会

日時： 平成17年10月22日(土)
会場： 福岡大学セミナーハウス セミナー室A
福岡市中央区六本松 3-4-20
会長： 坂田 則行(福岡大学医学部病理学教室)

特別講演 座長 吉田洋二(山梨大学) リポ蛋白糸球体症の病態

福岡大学 内科学第四講座

○斉藤喬雄

リポ蛋白糸球体症(Lipoprotein glomerulopathy)は、1987年演者らにより報告され、その後新しい疾患として認められた。現在、日本のほか中国、台湾などアジアの諸国をはじめ欧米からの報告もあり、世界で60例以上が知られている。臨床的には軽度の蛋白尿で発見されることもあるが、概ねネフローゼ症候群を呈し、半数の症例では腎不全に至る。一方、家族性III型高脂血症に類似した脂質異常を伴い、血清アポEが異常高値を示すことが明らかとなった。現在、本症では、アポE遺伝子の置換や欠損に基づいたapoE Sendai, apoE Kyoto, apoE Tokyoなどと呼ばれる新しいアポE変異が発見され、病因として考えられている。しかし、その特徴的な組織所見から、発症には腎糸球体における特異的な機序の存在が考えられる。以下本研究会の趣旨を考慮して、病理組織所見

を述べる。光学顕微鏡では、糸球体血管腔の淡染色物質による著しい拡大が観察される。初期には軽度なメサングウム細胞増殖や基質増加を伴うが、進行すると基底膜の二重化を伴った係蹄肥厚やmesangiolysis、分節性硬化もみられる。しかし、通常の脂質異常に伴う腎障害(Renal lipidosi)にみられるような泡沫細胞はほとんど観察されない。糸球体以外の血管変化は軽微であるが、症例によっては動脈壁にも糸球体と同様の物質の沈着が観察される。これらの物質は、凍結切片やオスミウム固定標本の脂肪染色で陽性を示し、蛍光抗体法ではアポB、アポEの沈着と一致した。電子顕微鏡では、糸球体血管内に指紋状に配列した顆粒状あるいは砂状の高電子密度物質が充満しており、光顕等の所見も考慮してリポ蛋白血栓と呼ばれてきた。さらに、この物質はメサングウム周囲や糸球体基底膜内皮側にも観察されるため、本症は、これまで知られてきたRenal lipidosiの機序と異なり、異常リポ蛋白が直接的に糸球体障害を引き起こすことが示唆されている。

1. キャピラリー等速電気泳動法によるLDL酸化測定

福岡大学 循環器科

○張 波, 齋藤由理, 朔啓二郎

【目的】LDLの酸化変性はLDLのnegative chargeを増加することが知られている。本研究ではキャピラリー等速電気泳動(cITP)法によるcharge-based LDL亜分画およびLDLの酸化測定を検討した。**【方法と結果】**cITP法によるリポ蛋白亜分画測定はBeckmanのPACE/MDQシステムを用いて行った。cITP法によって血漿リポ蛋白を3つのHDL分画, 2つのVLDL分画と2つのLDL分画(fast LDLとslow LDL)に短時間(数分間)で再現性よく分離できた。cITP法によるLDL亜分画の定量性を検討するために, 超速心法によりLDLを分離し, LDLの蛋白濃度を1, 2, 4, 6, 8 $\mu\text{g}/10\ \mu\text{l}$ に調整し, それぞれをcITP法で分析した。cITP fast LDLとslow LDL下の面積はそれぞれLDLの蛋白量に比例した。また, cITP LDL亜分画と酸化LDLの関係を検討するために, LDLを CuSO_4 で酸化し, cITP LDL亜分画を測定した。その結果, LDL酸化後30分から2時間の間に, cITP fast LDLは増加し, slow LDLが減少した。また, 酸化1時間後, cITP fast LDLよりnegative chargeの多いLDLの新しい亜分画が出現した。**【結論】**cITP法はcharge-based LDL分画を定量できることとin vitroでの酸化LDL測定できることが示された。

2. 冠動脈硬化巣におけるチオレドキシンと酸化リポ蛋白発現の検討

¹宮崎大学医学部 第一内科, ²宮崎大学医学部 病理学講座構造機能病態学分野, ³京都大学 ウイルス研究所生体応答学研究部門感染防御研究分野

○西平賢作¹, 畠山金太², 淀井淳司³, 浅田祐士郎²

【目的】チオレドキシン(TRX)は細胞内の抗酸化機構を担う蛋白質で, 酸化された蛋白質を還元することにより生体内でのレドックス制御を行う重要な分子である。近年, TRXは抗酸化ストレス作用以外に細胞内シグナル伝達や遺伝子発現調節において重要な役割を果たすことが報告されているが, 動脈硬化症の発生・進展や急性冠症候群との関係は明らかでない。今回, 我々は狭心症患者の冠動脈責任病変から採取されたアテレクトミー(DCA)標本を用いてTRX蛋白発現の有無, 局在およびブランク不安定性との関連を検討したので報告する。**【方法】**狭心症患者(安定狭心症SAP; 38名, 不安定狭心症UAP; 39名)から採取されたDCA標本を用いてTRXおよび酸化リポ蛋白の発現と局在を免疫組織学的に検討した。**【結果】**TRXと酸化リポ蛋白は主にマクロファージに発現しており, これらの局在は密接に関連していた。またTRXと酸化リポ蛋白の陽性細胞率(面積率)は, SAPに比しUAPで有意に高値を示した(TRX; 2.4 ± 0.6 vs.

$4.9 \pm 0.9\%$, $P=0.02$, 酸化リポ蛋白; 1.7 ± 0.5 vs. $7.7 \pm 1.5\%$, $P=0.0004$)。**【結論】**TRX発現は動脈硬化の進展と急性冠症候群の発症に関与する可能性が示唆された。

3. 心筋梗塞ラットモデルにおける心リモデリングに対する合成HDLの効果

¹福岡大学病院 循環器科, ²福岡大学筑紫病院 第一内科, ³Heart Research Institute in Australia

○木谷嘉博¹, 三浦伸一郎¹, 上原吉就¹, 今泉 聡¹, 阿部智美¹, 松尾佳野¹, 浦田秀則², Kerry-Anne Rye³, 朔啓二郎¹

【目的】高比重リポ蛋白コレステロール(HDL)には, 逆転送系によるコレステロール引き抜き作用以外に, 抗アポトーシス作用, 血管弛緩・保護作用, 泡沫細胞減少作用, 抗炎症作用, 抗血小板凝集作用などの多面的効果が報告されている。最近, 合成HDL(rHDL)は, 動脈硬化治療へ応用されているが, HDLと同様に多面的効果が推定される。今回, 急性心筋梗塞(MI)ラットモデルを作製し, 合成HDLの多面的効果による心筋リモデリング抑制効果を中心に評価した。

【方法】rHDLは, POPC(1-palmitoyl-2-oleoyl phosphatidylcholine)/ApoA-Iを作製した。雄Wisterラット15匹を5匹ずつ3分類し, Sham-operated群, MI群, MI+POPC/ApoA-I群(ApoA-Iとして6mg/kgを1週間に1回, 4週間投与)とした。MIは, 左冠動脈を結紮し作製した。結紮1週後と4週後に, 経胸壁心臓エコーにおける心機能評価を行なった。また, 4週後には心臓カテーテルによる左室内圧測定も行い, さらに, 心筋線維化・肥大の病理所見, 左心室のMitogen-activated protein kinase(MAPK)ファミリー[p38MAPK, phospho-extracellular signal-activated kinase(ERK)とJun N-terminal kinase(JNK)]発現量をウェスタンブロット法により検討した。

【結果】体重, 心重量/体重比には, 結紮前や4週後において3群間に有意差はなかった。また, 前後で3群の左室内圧に有意差はなかった。結紮前の心臓エコー所見には3群間に有意差はなかったが, MI+POPC/ApoA-I群では, 4週後においてMI群に比し, 有意な駆出率や左室内径短縮率の改善, 左室収縮末期径と左室拡張末期径の減少傾向を認めた。左室病理標本では, 3群間に心筋細胞面積に有意差はなかったが, MI+POPC/ApoA-I群では, MI群に比し線維化領域の有意な減少を認めた。さらに, 各群の左室におけるp38MAPKとJNKの発現に差はなかったが, MI+POPC/ApoA-I群では, MI群に比しphospho-ERKが有意に増加していた。**【結論】**心筋梗塞発症後, 早期のrHDL投与は, 左室の線維化を抑制するとともに収縮能を改善し, 左室リモデリングを有意に抑制することが示唆された。rHDLは, 多面的効果により, 今後, 臨床的に心血管疾患の新たな治療手段として期待される。

4. Effects of G-CSF on atherosclerosis

¹Division of Cell Regeneration and Transplantation, ²Department of Pathology, Nihon University, School of Medicine

○Matsumoto T,¹ Watanabe H,¹ Hatano B,² Obikane H,² Kusumi Y,² Mugishima H,¹ Mitsumata M²

Before recruitment bone marrow stem cells to ischemic site of myocardium by granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), we examined whether G-CSF exacerbate the atherosclerosis, which cause acute myocardial infarction. Method: Rabbits fed cholesterol diet were injected with G-CSF (50-300 µg/Kg) for 5 or 15 days. After feeding with cholesterol diet for 7 or 14 weeks, atherosclerotic lesions were examined quantitatively with both macroscopically and microscopically. Expression of mRNA in aortas and blood cells were also examined with RT-PCR. Results: G-CSF (except high dose) reduced the aortic surface involvement, intima/media ratio and intimal area, and increased the collagen and elastic fibers in intima and the number of intimal smooth muscle cells (SMCs), which expressed HSP47, a heat shock protein that bind procollagen specifically, at 14 weeks. G-CSF decreased the mRNA expression of TNF-α and VCAM-1 and increased TIMP-2 in atheromatous plaques at 7 and 14 weeks, respectively. G-CSF treatment also attenuated mRNA expression of IL-1β and TNF-α in blood cells. Conclusion: G-CSF may function as a anti-atherosclerotic agent through the inhibition of monocyte adhesion and inflammation at early stage, and stimulation SMCs to develop hard plaque, with suppression of collagen degradation, at late stage. Mitsumata M, 03-3972-8111, D5, Stem cells.

5. マウス虚血下肢へのFGF-2遺伝子治療における VEGF-C/Flt-4連関ならびにPDGF-BB/PDGFR-β連関のパラクライン的相互作用の重要性

九州大学大学院医学研究院 病理病態学

○鬼丸満穂, 米満吉和, 居石克夫

【目的】 VEGF-Cの受容体であるFlt-4はリンパ管新生のみならず血管成熟性への関与が報告されている。一方, PDGF-BB/PDGFR-β連関も血管の成熟性に必須のシステムとして知られる。我々はこれまでに, FGF-2が機能的かつ構造的に成熟した新生血管を誘導することを明らかにした。本研究では, FGF-2遺伝子治療における両システムの関連性の詳細を検討した。**【方法】**重症下肢虚血モデルとしてC57/BL6マウス(救肢モデル), balb/C ノードマウス(下肢脱落モデル)を用いた。FGF-2遺伝子導入はセンダイウイルスベクターを用いた。各種遺伝子発現はreal-time PCR法で, 蛋白発現はELISA法で検討した。**【結果】**マウス虚血下肢(救肢モデル)

へのFGF-2遺伝子導入により内因性VEGF-C, PDGF-B遺伝子発現は導入七日目に有意に亢進した。このPDGF-B遺伝子発現亢進は抗Flt-4活性中和抗体(AFL4)全身投与で, VEGF-C発現亢進は抗PDGF-BB活性中和抗体全身投与で有意に抑制された。また, 下肢脱落モデルを用いた検討において, AFL4や抗PDGF-BB活性中和抗体の全身投与はFGF-2の救肢効果をほぼ消失させた。In vitroでは, FGF-2は血管平滑筋細胞(SMCs)におけるVEGF-C遺伝子発現亢進を一過性に誘導し, 分泌型VEGF-C(主にFlt-4リガンド)蛋白発現を亢進したが, 血管内皮細胞(ECs)におけるPDGF-BB発現制御には関与しなかった。一方, VEGF-E(Flk-1リガンド), VEGF-C156S(Flt-4 ligand)はそれぞれECsにおけるPDGF-B遺伝子発現を亢進し, これら両刺激で相乗的にPDGF-B遺伝子発現が亢進された。また, PDGF-BBはSMCsにおけるVEGF-C遺伝子や分泌型VEGF-C蛋白発現を亢進し, この亢進は抗PDGFR-β活性中和抗体やMEKインヒビター処置で有意に抑制された。**【結論】** FGF-2遺伝子治療の有効性に内因性VEGF-C/Flt-4, PDGF-BB/PDGFR-β連関が重要な役割を担うが, その機序として血管内皮細胞と間葉系細胞における両システム間のパラクライン的相互作用を介したVEGF-CならびにPDGF-BB発現亢進機構の関与が示唆された。

6. 血流負荷ウサギ総頸動脈における内皮細胞の増殖とアポトーシス

¹秋田大学医学部 病理病態医学講座器官病態学分野, ²病理部

○高橋正人¹, 吉田 誠¹, 小林実貴夫¹, 川村公一¹, 南條博², 増田弘毅¹

【目的】これまで我々はウサギ総頸動脈と外頸静脈に動静脈吻合(AVF)を作製し血流負荷による動脈再構築について報告してきた。この実験動物では動脈径の拡張はAVF4日から生じるが, 径拡張以前に一過性で著しい内皮細胞の増殖が起きる事を明らかにしている。今回は, 増殖とともに誘導されると思われる内皮細胞のアポトーシスについて検討を行った。**【方法】**体重 3-4Kgの雄日本白ウサギ(n=10)にAVFを作製した。AVF作製直前にCM-Dil(50µg/生食 5ml)をAVFより中枢側の総頸動脈に注入し内皮細胞をラベルした。さらにAVF1.5日にBrdU(50mg/1Kg)を静注しその時点でのS期の内皮細胞を標識した。AVF1.5日, 2日, 2.5日, 3日でそれぞれ屠殺し(n=2), 4% PFAで灌流固定を行い, 動脈の全載標本を作製し, 抗BrdU抗体とDAPIを用い免疫蛍光染色を行い共焦点レーザー顕微鏡で内膜面を観察した。また, AVF 2.5日, 3日でそれぞれ(n=1)ApoTag Fluorescein KitsとPIによる免疫蛍光染色を行い同様に観察した。**【結果】**AVF1.5日では内皮細胞の殆どがCM-Dil陽性であったが, 2日, 2.5日と数が減少し, 3日では散在していた。逆にBrdU陽性内皮細胞数は時間とともに増加していた。また, 核破砕が見られるApoTag陽性細胞が散見された。**【結論】**血流負荷時の動脈

拡張性リモデリング初期で見られる一過性内皮細胞増殖の際に内皮細胞のアポトーシスも同時に起きていると考える。

7. 多発性嚢胞腎における腎内血管平滑筋の異常についての検討

仙台社会保険病院 腎センター

○佐藤光博, 堀田 修, 田熊淑男

【目的】他疾患の合併に伴い腎生検及び腎摘出術を施行された三名のpolycystic kidney disease(PKD)患者の腎組織において、血管平滑筋が肥厚し内腔の圧排、狭窄を来し、またその一部で平滑筋が縦走配列となっているのを認めた。この腎内血管平滑筋の異常所見を検証する。**【方法】**維持透析を受けていた18名の剖検腎組織中の任意の578血管を、PKD群(9名, 281血管)と非PKD群(9名, 297血管)に分け、その半径、中膜厚及びその比(中膜厚/半径)を比較検討した。また血管平滑筋の配列を連続切片で検討した。**【結果】**2群間で年齢、性、透析期間、高血圧の有無などその背景に差を認めなかった。一方、半径については有意差を認めなかったが(PKD群 vs. 非PKD群: 54.2 ± 44.5 vs. $56.3 \pm 45.7 \mu$)、中膜厚及びその比はいずれも有意にPKD群が高値であった(PKD群 vs. 非PKD群: 中膜厚: 20.2 ± 12.1 vs. $16.3 \pm 10.0 \mu$, 比: 0.43 ± 0.17 , vs. 0.34 ± 0.11 , $P < 0.05$)。さらに連続切片の検討では、一部の平滑筋が縦走配列を呈しているのが確認された。**【結論】**これらの平滑筋の異常は、(1)肥厚した中膜平滑筋で血管内腔が圧排されることに由来する虚血が血管新生をもたらし、嚢胞の成長に寄与する。(2)縦走配列となり脆弱化した血管が嚢胞出血に関与する。という可能性を示唆する。

座長 佐藤英俊(斗南病院)

8. PR3-ANCA陽性の半月体形成性腎炎患者にサイトメガロ腸炎を合併した1症例

¹東京女子医科大学 第4内科, ²腎臓病総合医療センター病理検査室

○湯村和子¹, 堀田 茂², 板橋美津世¹, 水谷麻由子¹, 武井卓¹, 内田啓子¹, 新田孝作¹

【症例】61歳女性。60歳夏に転倒し、腰を打撲。骨折などなかったが、知人に減量したほうがよいといわれ、1日2食とし、体重は半年で12kg減少し60kgになった。この頃より全身倦怠感出現。2004年2月中旬より鼻汁など出現し、倦怠感も増悪した。感冒と思い、市販の風邪薬を服用したが症状の改善なく、その後、微熱、両手のしびれ感、両下肢痛、立位困難となり、近くの病院を受診した。腎機能障害と尿路感染症を認め、抗生物質投与されたが、炎症反応は改善しなかった。腎不全はさらに増悪し、乏尿となった。4日後本

内科紹介転院となった。転院日より血液透析施行。39℃の高熱が続き、全身倦怠感強く、炎症反応も強く、PR3-ANCA陽性であり、血管炎と考えてプレドニゾロン60mgより開始した。翌日には下熱し、全身倦怠感も著明に改善した。腎障害は急速進行性腎炎が疑われ、腎生検を施行し、半月体形成性腎炎の所見であった。その後、PR3-ANCAも陰性になった頃に消化管出血が出現した。サイトメガロ腸炎を疑い治療を行ったが、出血は多量であり緊急手術を行った。その後、ステロイドパルス療法も行った。2回の消化管出血での緊急手術の際、切除された腸の組織を検討したところ、腸管にサイトメガロ封入体が証明され、血管炎の所見も認められた。**【考察】**最近、サイトメガロ感染症と血管炎、さらにWegener肉芽腫症との関連が言われている。本症例はその点で興味深いと思われた。

9. 肥厚性硬膜炎を伴った血管炎症候群の5例

¹順天堂大学医学部附属越谷病院, ²順天堂大学 膠原病内科

○小林茂人^{1,2}, 田村直人², 吉留嘉人², 梁 広石², 深沢 徹², 津田裕士², 高崎芳成², 橋本博史^{1,2}

肥厚性硬膜炎は硬膜の肥厚性炎症と特徴とし、頭痛や脳神経麻痺などさまざまな症候をきたす稀な疾患である。症例1は51歳、男性、Wegener肉芽腫症の症例。上気道、腎病変にて発症、ステロイド剤・免疫抑制剤、血漿交換療法で寛解し、退院となった。その後、頭痛が出現し、再度入院。頭部MRI検査にて肥厚性硬膜炎を認め、同時に胸部CTにて両側肺の肉芽腫が出現した。肥厚性硬膜炎を伴った血管炎症候群の自験5例(WG3症例, MPA1症例, GCA1症例)について文献的考察を加えて報告する。

10. 生体腎移植術10年後脳出血により死亡した全身型ウェゲナー肉芽腫症の一部検例

¹東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科, ²臓器移植外科, ³病理診断部

○中林 巖¹, 吉田雅治¹, 渡辺妙子¹, 明石真弘¹, 吉川憲子¹, 高良洋平¹, 内山正美², 松野直徒², 長尾 恒², 増田 茂³

【症例】43歳男性、1976年に中耳炎で発症し生検にてウェゲナー肉芽腫症(WG)と診断される。以降副腎皮質ステロイド(CS)、免疫抑制剤(IS); シクロホスファミド(CP)による薬物療法にて加療後、末期腎不全進行のため1989年より血液透析導入となる。1994年母親をドナーとした生体腎移植を受けメドロール(MP), CYA, MZB, AZの4剤による免疫抑制療法を投与された。拒絶反応、感染症の合併もなく経過したが2004年5月熱発、呼吸症状出現C(PR-3)ANCA上昇によりWGの再発と診断しMP, MZBの増量にて軽快した。

2004年9月再び熱発、肺に多発性結節性病変を認め呼吸不全を呈しWGの再発疑われ当科へ紹介入院となる。MP、CYAの増量ST合剤の投与にて対処したが、さらに腹部アンギーナを示し腹部CT上腸管浮腫を認めたため、MPパルス、CPの投与を行ったところ臨床症状の改善を認めた。2004年12月再び熱発、腹部アンギーナ認めMRSA感染症、DICを併発しさらに半身麻痺、意識障害を呈し緊急CTにて脳室内穿破性脳出血を認め死亡した。主な剖検所見は、1、脳室内穿破性脳出血(直接死因)2、WGの陳旧性病変：肺、自己腎、3、細菌性血栓性病変：心(壁血栓)、脾臓、移植腎。

【考察】28年間CS、ISによる長期薬物療法により加療され、生体腎移植後10年後感染症、脳血管病変を併発した全身型WGの一剖検例である。長期治療後WGの陳旧性肉芽腫性血管病変、血栓性病変につき提示し文献の考察も加えて報告する。

座長 能勢真人(愛媛大学)

11. Isolated Necrotizing Arteritisの病理学的研究

順天堂大学医学部 病理学第一

○松本俊治

【目的】Isolated necrotizing arteritis(INA)は稀な血管炎で、結節性多発動脈炎(PAN)の臓器限局型と考えられているが、INAとPANを病理学的に詳細に比較検討した報告はない。本研究では、INAのHistological stageの分類、INAとPANとの組織学的違いを中心に報告する。【方法】INAの6手術例、PANの11例(10剖検例、1手術例)を病理組織学的に検討した。【結果】INAは子宮(3例)を中心に起こり、INAがみられた臓器での障害動脈数は1から数本で、サイズは140～740μmであった。INAの組織学的なStageはAcute stage、Healed stageに分けられ、Acute stageでは、内皮細胞の障害、次いでfibrinの析出、fibrinoid necrosisが起こり、Healed stageではfibrinoid necrosisの退縮、線維化が起こった。INAとPANとの組織学的な違いは、障害された臓器における障害動脈数、fibrinoid necrosisの中膜への進展、中膜破壊の程度、線維芽細胞増生の程度、動脈瘤・血栓形成の有無にあった。【結論】INAとPANは組織学的に多くの違いがあることが分かり、このことよりINAはPANの臓器限局型ではなく、独立した血管炎であると考えられた。

12. PCH(pulmonary capillary hemangiomatosis)を認めたCREST症候群の一例

¹杏林大学 第一内科、²病理学

○大和恒恵¹、有村義宏¹、中林公正¹、山田 明¹、藤野 節²、藤岡保範²

【症例】68才女性。33才よりレイノー現象出現。50才頃より皮膚硬化を自覚。1998年、他院にて強皮症と診断された。2001年10月より労作時呼吸困難出現。他院にてCAG施行され、main-PAP 65/29(41)認め、強皮症に伴う肺高血圧症と診断された。PCWPは正常であった。利尿剤及びPGI₂製剤内服開始されるも、2002年2月、労作時呼吸困難増悪認め当院紹介受診し、CREST症候群と診断。初診時胸部CTで肺動脈拡張を認め、肺野に明らかな異常を認めなかった。PGE₁製剤内服開始し、利尿剤増量にて一時呼吸困難軽減したが、その後緩徐に進行した。2003年3月31日起座呼吸出現し入院となった。入院時、胸部X線に両側胸水貯留、左下肺野に細粒状影を認めた。利尿剤増量し呼吸困難はやや軽減したが、心室細動が頻発し、4月3日永眠された。剖検では、右心室の壁肥厚と内腔拡大、左右肺動脈径の拡大、末梢肺動脈の内膜と中膜肥厚、及びPCHを認めた。【考察】強皮症では肺高血圧症を合併することがあり、PG製剤の有用性が報告されている。一方、PCHは肺高血圧症を来し得る原因不明の疾患で、生前に診断がつかず剖検時に初めて指摘される場合が多い。また、PCHはepoprostenolによる増悪が報告されている。PCHを合併した強皮症の報告は過去に一例のみであり、本症例は貴重な一例と考えられた。

13. 手指壊疽を来した木村病の1例

自治医科大学 アレルギー・リウマチ科

○簗田清次、長嶋孝夫、上村 健、奈良浩之、岩本雅弘、岡崎仁昭

【症例】60歳男性。両手指の冷感、しびれ感を主訴に近医受診。好酸球増多(WBC 18500/μl、好酸球 58.3%)を指摘され緊急入院、診断がつかぬままメチルプレドニゾロンパルス療法、プレドニゾロン60mg/日が投与され、好酸球は速やかに消失したが手指の壊疽は進行した。骨髄では好酸球の腫瘍性増殖を認めず、抗核抗体、抗リン脂質抗体、抗好中球細胞質抗体、クリオグロブリンは陰性であった。ステロイド減量後、閉塞性血栓性血管炎(TAO)の診断にて当院紹介受診。四肢血管造影では、びまん性の狭窄、末梢動脈の閉塞、側副血行血管の発達を認め、TAOに合致する所見であったが、両上腕に結節状の濃染像を認め、同部位に一致して皮下腫瘍を触知した。患者自身は30歳代から皮下腫瘍に気づいており、最近数ヶ月間での増大傾向、前医でのステロイド治療後の縮小を自覚していた。壊疽のため切断された左第3、4指の病理組織像は器質性血栓の所見で、血管炎は認めなかった。ステロイド中止後、難治性の乾性咳嗽、肺野浸潤影、全身の強い掻痒を伴う皮疹が出現、好酸球の再上昇、IgE高値を認めた。左上腕腫瘍生検の結果、多数のリンパ濾胞形成と著明な好酸球浸潤を認め木村病と診断、デキサメサゾン等の投与により皮疹、咳嗽、好酸球は消失し、皮下腫瘍は縮小、右手指の壊疽も改善した。【考察】好酸球

增多症に血栓塞栓症状を伴い、Hypereosinophilic Syndromeと診断された症例の中にも、頭頸部以外に発症した木村病が混在しているかもしれない。

座長 由谷親夫(岡山理科大学)

14. 発症1日後に虫垂切除術が施行された川崎病の1例

¹秋田組合総合病院 病理診断科, ²秋田大学医学部 病理病態医学講座器官病態学分野, ³秋田大学医学部附属病院 病理部
○佐々木俊樹¹, 高橋正人², 南條 博³, 増田弘毅²

【症例】3歳, 男児。2005年4月13日の朝から間欠的な腹痛あり, 夜には38.9℃の発熱が加わった。翌14日に急性虫垂炎の疑いで入院した。入院時検査では白血球増多があり, 腹部超音波検査では虫垂の腫大は確認できなかったが腸間膜リンパ節の腫大が認められた。汎発性腹膜炎が考えられ, 同日開腹手術が施行された。肉眼的に虫垂はほぼ正常だったが切除された。術中, 腸間膜リンパ節の腫大が確認された。16日から経口摂取が開始されたが, 麻痺性腸閉塞が生じた。術前から高熱は持続し, 16日から発疹, 17日から口唇発赤, 結膜充血が加わった。19日から解熱し始めたが, 21日に心臓超音波検査で左右冠動脈の拡大が確認され, 川崎病と診断された。免疫グロブリン療法は施行されず, 25日からアスピリンの内服が開始された。経鼻胃管挿入, 加圧などにより腸閉塞は徐々に改善し, 27日の心臓超音波検査では冠動脈の拡大は消失していた。28日に血清CRPが陰性化し, 29日に退院した。退院後, 合併症なく外来で経過観察中である。【考察】川崎病では発症後早期に虫垂が切除されることは稀であり, 本症例の虫垂組織所見は川崎病の病態解明に寄与し得ると思われたため症例を提示した。組織学的に虫垂の漿膜下から筋層にかけて充血, 拡張を伴う血管の増生が認められ, 増生血管の周囲を主体に多彩な炎症細胞浸潤が見られた。動脈炎の所見は確認できなかった。

15. 冠動脈瘤破裂を示した川崎病の1剖検例

¹市立秋田総合病院 臨床病理科, ²秋田大学医学部 病理病態医学講座器官病態学分野, ³東邦大学大橋病院 病理学講座
○提嶋真人¹, 増田弘毅², 直江史郎³

【症例】患者: 3才, 男児 現病歴: 発熱, リンパ節腫脹で発症。第4病日に川崎病の診断。γGlobulin投与開始。第6病日に抗生剤, パルス療法施行。第12病日に心エコーにて左右冠動脈に最大9mmの瘤を認めた。第16病日に突然の心肺停止にて永眠。【剖検所見】1) 左冠動脈起始部から左前下行枝に全長約4cmの動脈瘤形成を認めた。右冠動脈起始部にも約1.5cm長の動脈瘤を認めたが回旋枝には認めなかった。2) 前下行枝部の動脈瘤破裂により心嚢は出血性に

著しく拡張していた。3) 心外膜内の左右冠動脈には全長にわたり全周性, 全層性に組織球, リンパ球等からなる高度の血管炎を認めた。内外弾性板の消失を伴う壁構造破壊が高度で瘤壁ではしばしば壁構造が消失していた。4) 心以外でも中等大以上の筋性動脈などに種々の程度の血管炎を認めた。【考察】1. 本例の血管炎の炎症の質や全身における分布の特徴はこれまでの報告と概ね同様だった。2. 通常, 川崎病での瘤破裂は稀とされているが本例では炎症による壁構造の高度破壊と瘤化の結果, 脆弱部が破綻したと考えられる。3. 本例では筋層外冠動脈での炎症の広がり, 程度からみて, バイパス手術などによる救命は困難だったと考えられる。

16. コレステロール塞栓症による多臓器不全で死亡した3剖検例の検討

¹福岡大学医学部 内科学第四, ²福岡大学医学部 病理学, ³九州医療センター 循環器科, ⁴九州医療センター 病理
○伊藤建二¹, 兼岡秀俊¹, 笹富佳江¹, 村田敏見¹, 小河原悟¹, 斉藤喬雄¹, 川上豪仁², 上杉憲子², 坂田則行², 森 超夫³, 冷牟田浩司³, 中島 収⁴

血管手術または血管内カテーテル操作後にコレステロール塞栓症(CE)を発症して死亡した3症例を経験した。

【症例1】71歳の男性。66歳時に腹部大動脈瘤の人工血管置換術(Y-graft)を施行された。高血圧と腎障害が進行し, 手術6ヶ月後より血液透析を導入されたが, 徐々に腎機能は回復し, 導入後8ヵ月で透析を離脱した。70歳の3月に閉塞性動脈硬化症に対して左大腿動脈-膝窩動脈バイパス術を施行され, 9月に癒着性イレウスと腎機能の増悪のため入院した。保存的加療によりイレウスは改善したが腎障害は進行し, 11月に再度血液透析を導入された。翌年2月イレウスが再燃, その後消化管穿孔と急性膵炎を合併し, 4月に多臓器不全のため死亡した。剖検にて, 両腎・脾・十二指腸・空腸・大腸にCEを認めた。【症例2】70歳の男性。頭部MRIにて中大脳動脈の閉塞が疑われ, 12月に脳血管造影を施行された。その後下肢の網様青色皮斑と腎障害が出現した。翌年1月に施行された腎生検では急性尿細管壊死の診断であった。その後腎機能はさらに増悪して同月入院。2月に器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎の急性増悪で人工呼吸管理を開始したが, 無尿となり透析を導入した。ステロイドの投与などを行われたが, 3月に多臓器不全のため死亡した。剖検にて, 脳・両腎・右副腎・脾・膵・胃・空腸にCEを認めた。【症例3】64歳の男性。5月7日に急性心筋梗塞のため右大腿動脈よりPTCAを施行され, 直後より両下肢のチアノーゼと腎障害が出現した。9日より持続血液透析濾過およびステロイド投与が施行されたが, 26日多臓器不全のため死亡した。剖検にて, 両腎・脾・膵・食道・大腸・門脈・皮膚にCEを認めた。これらの症例の発症から死亡まで

の経過は数週から数年と多様であったが、死因となった多臓器不全の原因として、剖検によりCEが確認された。CEの経過による剖検病理組織について検討したので、併せて報告する。

座長 増田弘毅(秋田大学)

17. 肺気腫加療中、急性肺出血で死亡した肺動脈fibromuscular dysplasiaの1剖検例

¹愛媛大学医学部 病因・病態学講座ゲノム病理学分野, ²同 内科学第二講座

○能勢真人¹, 有田典正¹, 岩崎美津子¹, 榎本大次郎², 濱田泰伸²

【症例】75歳, 男性。1983年より, 肺気腫, 狭心症, 心室性期外収縮にて治療中。2003年1月8日より発熱, 1月10日に呼吸困難にて緊急入院。感染に伴う肺気腫急性増悪が考えられ, 抗生剤, ステロイド, テオフィリンによる加療, 肺動脈塞栓も疑われヘパリンを併用。1月12日, 突然の呼吸困難, 気道出血を併発, 同年2月4日死亡。**【剖検主所見】**肺気腫(多発性ブラ形成)+左肺下葉血腫(2手拳大)+両側肺動脈fibromuscular dysplasia(lt. 1135 gm, rt. 615 gm)

敗血症

気管支肺炎

多発性微小膿瘍(両側肺, 心, 両側腎)

化膿性肝内胆管炎

肺性心(445 gm)+急性肝鬱血(1469 gm)

右腎水腎症+右慢性腎盂腎炎(lt. 347 gm, rt. 54 gm)+右尿管結石

【考察】中等大の肺動脈において, 散在性に, 結節性, 隆起性, 一部では網目状の血管内膜肥厚病巣が認められ, これらは, α SMA陽性細胞の増生と弾性線維の増生, 線維化から構成されるものであった。一方, 血管中膜, 外膜の病像は乏しく, 血管炎, 動脈硬化性病変はなかった。本症例では慢性肺気腫に伴う肺高血圧を来していたものの, これらの病像はfibromuscular dysplasia (FMD)に相当すると考えられた。血腫の原因は, 出血部位は同定されなかったが, 気管支肺炎を契機とするFMDの破綻によるものと考えられた。肺動脈のFMDは極めてまれで, 検索しえた報告例は2例のみであった。

18. Segmental Arterial Mediolysis 50例の検討—SAMとFMDの関連—

松波総合病院 外科・病理

○稲田 潔, 池田庸子

本邦のSAMの報告23例と, 腹部内臓動脈瘤破裂の報告例について演者らが病理組織標本を検索し, あるいは病歴によりSAMと判定した症例27例, 計50例について本症の病理について検討した。患者の年齢は平均59.3才, 性別は男性35例, 女性15例で2例をのぞきすべて腹腔内出血で発症している。主罹患動脈(破裂)は結腸動脈22(うち結腸18)で最も多く, ついで胃動脈10, 脾動脈と胃大網動脈が各々7と多く, 動脈瘤の多発は17例(34%)に認められ, 副病変は12領域, 31動脈にわたっている。破裂動脈瘤の形態は解離性が80%を占めている。病変はほとんど急性期であるが, 亜急性ないし慢性修復期(発症より3ヵ月以内)のものが4例に認められた。50例のうち2例ではSAMと同時にFMD類似の変化を示す動脈があり, このうちの1例と他の1例では中膜外層に異常の平滑筋束の存在が認められる動脈もあった。これらが先天性の解剖学的異常か後天性の病変かは不明である。50例の検索からは, SAMがFMDの一亜型あるいはその前駆病変とする見解には賛成しがたい。

19. 脾動脈に発生し, 腹腔内出血以外の臨床所見を呈したSegmental Arterial Mediolysis (SAM)の2例

¹北海道大学医学部 保健学科検査技術科学専攻病理形態機能学分野, ²GLab病理解析センター, ³王子総合病院 外科, ⁴株式会社ジェネティッククラブ

○石津明洋¹, 山口 潤², 岩井和浩³, 近藤信夫², 佐藤英俊², 吉木 敬⁴

【症例 1】37歳, 男性。腹痛を主訴に受診。エコーで脾体尾部に7×4cm大の腫瘤を認め, CTでは造影効果のない内部は均一なlow density massの所見であった。ERCPでは主膵管は頭側へ圧排されていた。脾動脈造影では, 動脈相でtumor stainはみられず, 門脈相では脾静脈は造影されず, 胃大網静脈を介したリターンが認められた。以上より, 脾腫瘍が疑われ, 脾体尾部切除が施行された。臨床的に腫瘍が疑われた病変は病理学的には血腫であり, 脾動脈の解離性瘤が脾実質内に破裂したものであることが判明した。解離部動脈の内弾性板には断裂を認め, 中膜平滑筋には空腔変性が認められた。**【症例 2】**75歳, 男性。2年前, タール便と貧血を認めたが, 原因は特定されず, 保存的に経過観察されていた。今回大量の下血を認め, 入院。血管造影にて脾動脈と主膵管の交通を認めたため, 脾体尾部切除術が施行された。病理学的には脾動脈瘤が破裂し, 主膵管を介して消化管に出血したのと考えられた。破裂部近傍の動脈には, segmentalな血管壁の断裂と中膜平滑筋の空腔変性が認めら

れた。【考察】提示した症例はいずれもSAMによる脾動脈破裂と考えられる。SAMは腹部内臓動脈に好発し、脾動脈における発生例も報告されている。腹腔内出血をきたす場合が多いが、提示した2例のように隣接臓器に穿破し、腹腔内出血以外の臨床所見を呈する場合もあるので留意が必要である。

座長 居石克夫(九州大学)

20. メンケス病にみられた脾動脈および腸間膜動脈瘤

佐賀大学医学部 病態科学講座

○小池英介, 徳永 蔵

【症例】3歳3ヶ月の男児で、周産期から生後3ヶ月までは異常はなかったが、その後精神発達遅延や発育遅延が見られるようになった。6ヶ月頃より間欠性全身性痙攣発作が起こるようになったため佐賀大学医学部受診し、身体的特徴やATP-7Aの遺伝子異常が確認されたことから、メンケス病と診断され銅の皮下投与が開始されたが効果は乏しかった。痙攣、膀胱憩室による膀胱炎、神経因性膀胱による排尿障害、骨粗鬆症による多発骨折、肺炎などに対してはその都度対症療法が行われた。胃食道逆流に対しては胃瘻造設術が行われた。2002年4月(11ヶ月)と2004年5月(3歳)に泣き入り引きつれ後計2回の心肺停止を起こし、2回目の発作時意識レベルはJCS III-300で対光反射もなかったが、蘇生に成功し挿管、気管開窓術を行い自発呼吸再開したが、再び3ヶ月後無呼吸となり死亡。主解剖診断はメンケス病で、本研究会では特に血管系を中心に報告する。肉眼的に脾動脈と腸間膜動脈に嚢状動脈瘤を形成し、顕微鏡的に内弾性板や中膜弾性板の断裂、および内膜・中膜の細胞線維性肥厚を示し、内腔に器質化を伴う血栓形成が見られた。さらに肉眼的に正常に見えた両側鎖骨下動脈、大動脈弓部、胸・腹部大動脈の中膜に限局性、巣状の弾性板の断裂が見られた。しかし500μ以下の動脈には異常は見られなかった。一方脳底動脈やWillis動脈輪を含む脳動脈の屈曲・蛇行と脳膜内の小動脈の壁の菲薄化と拡張が目立った。【考察】本例は生化学的にMenkes病遺伝子と言われる銅転送ATPアーゼ(copper-transporting ATPase, ATP-7A)の1塩基突然変異により腸管からの銅吸収障害が起こる。銅イオンはエラスチンやコラーゲンの重合に関与するlysyl oxidaseの一部を構成することから、銅不足はエラスチンの形成異常を起こし血管壁の脆弱性を来し動脈瘤を形成すると考えられる。

21. ウイルス感染の関与が疑われた上行大動脈瘤の一例

愛媛大学医学部 病因・病態学講座 ゲノム病理学分野

○宮崎龍彦, 能勢真人

近年、EBVやCMVなどヘルペス属ウイルス感染が血管炎発症の原因の一つとして注目されつつあるが、その機序は未だ明らかにされておらず、症例の蓄積が重要となっている。我々は、ウイルス感染の関与が疑われる上行大動脈瘤の一例を経験したので、ここに報告する。【症例】54歳、男性。家族歴・既往歴に特記すべきことなし。労作時呼吸困難を主訴に来院。X線、CTにて上行大動脈に径9cmの大動脈瘤が発見された。また、IV度の動脈弁閉鎖不全があり、慢性心不全状態にあった。術前検査で梅毒陰性。頸部リンパ節の腫脹が認められた。自己弁温存大動脈基部再建術が施行された。切除された大動脈弁は径9.3cmで、解離や破裂は認めなかった。病理組織学的には、中膜の弾性板断裂、micro-cystic lesionの形成、動脈壁が伸展・菲薄化した部位での異常なfibromuscular hyperplasiaの所見が認められた。また、cystic mediolysis様のアルシアン青陽性、vasa vasorumのクラスター状増生も認められた。一部にはactiveなvasa vasoritisを認めた。一方、術後に行ったウイルス感染検索では、抗EBV-IgG抗体($\times 16$)、抗CMV-IgG抗体($\times 40$)が著明に増加していた。【考察】本例は、鑑別診断としてのMarfan症候群、vasculo-Behçet、梅毒、高安静脈炎、は臨床所見からして否定的である。EBV-IgG、CMV-IgG抗体の著明な上昇があるところから、鑑別診断として、ウイルス関連性が疑われた。病変局所におけるウイルス関連抗原の検索結果と合わせて考察する。

22. 炎症性腹部大動脈瘤の形成における筋線維芽細胞の関与

¹福岡大学医学部 病理, ²同 心臓血管外科, ³九州医療センター 病理, ⁴同 血管外科, ⁵同 心臓外科, ⁶同 放射線科, ⁷群馬県がんセンター 病理

○坂田則行¹, 鍋島一樹¹, 岩崎 宏¹, 財津龍二², 田代 忠², 上杉憲子³, 中島 収³, 伊藤哲行⁴, 川浪武美⁵, 古谷清美⁶, 小島 勝⁷

【目的】炎症性腹部大動脈瘤(IAA)は、瘤壁周囲組織の線維性肥厚と慢性炎症を特徴とする大動脈瘤である。その形成機序を解明する目的で炎症性腹部大動脈周囲外膜における筋線維芽細胞の関与について検討した。【方法】炎症性腹部大動脈瘤(IAA)11症例(52-83歳, 男10, 女1)と粥状硬化性腹部大動脈瘤(AAA)12症例(57-79歳, 男11, 女1)の手術時に得られたホルマリン固定、パラフィン標本を用いた。連続切片を作成し、HE、エラスチカ、マッソントリクローム染色および免疫染色(α -SMA, CD34, CD68, CD20, CD3)を行った。標本の画像をコンピューターに取り込み、画像処理

ソフト(Image J)を用いて瘤壁の厚さ、微小血管密度(MVD)を計測した。 α -SMAの発現の程度は0から4まで5段階に分類し比較検討した。【結果】IAAでは7例でマントル徴候が陽性、9例がCRP陽性であった。AAAは全例マントル徴候、CRPとも陰性であった。IAAの瘤壁周囲組織には線維芽細胞とCD68陽性マクロファージの著明な増殖と濾胞様リンパ球浸潤および閉塞性血管炎を認めた。IAAの壁厚(5.41 ± 1.46 mm)は、AAA(2.68 ± 0.71 mm)にくらべ有意に高かった。周囲組織のMVDはIAA(2.66 ± 1.71)でAAA(7.49 ± 3.50)にくらべ有意に低下していた。周囲組織の線維芽細胞における α -SMAの発現の程度はIAAで有意に高かった(IAA: 3.63 ± 0.50 , AAA: 2.00 ± 1.20)。【考察】以上の成績から、炎症性腹部大動脈瘤の壁肥厚には瘤壁周囲組織における筋線維芽細胞の増殖と微小血管床の減少が関連していることが示された。

追加演題 1 FGF-2誘導機能的血管新生におけるMCP-1/CCR2システムの検討

¹九州大学大学院医学研究院 病理病態学, ²同 循環器内科学
○藤井孝明¹, 米満吉和¹, 鬼丸満徳¹, 谷井 貢¹, 江頭健輔², 居石克夫¹

【目的】炎症反応には血管新生が必須であり、一方で血管新生過程には炎症反応の寄与が想定されているが、各血管新生因子が炎症反応とどのようにリンクするかについては明らかではない。MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)は、単球/マクロファージの遊走、浸潤を制御するケモカインであると同時に、現在報告されている分子中で最も強力なarteriogenic factorである。今回我々は、組織還流能の高い機能的血管新生を誘導するFGF-2とinflammatory/arteriogenic chemokineであるMCP-1の関係について検討した。

【方法、結果】マウス重症虚血下肢モデルでは虚血誘導後早期にMCP-1が強力に誘導され、さらにFGF-2遺伝子導入により発現が亢進することが明らかになった。In vitroにおいて、FGF-2依存性MCP-1発現亢進は、血管内皮細胞(ECs)に見られず間葉系細胞(MCs)において認められた。一方、双方の細胞種でVEGF・PIGF依存性MCP-1発現亢進は認めなかった。マウス重症虚血下肢モデルではFGF-2依存性血流回復作用はMCP-1のdominant negative mutant(7ND MCP-1)遺伝子導入により阻害され、またMCP-1受容体CCR2欠損マウスでも、下肢虚血耐性とFGF-2依存性血行回復反応の低下を認めた。【結論】以上よりMCP-1/CCR2システムは、FGF-2による機能的血管新生に必須であると考えられた。またFGF-2はMCsを標的としてVEGFとMCP-1を独立して誘導し、機能的血管新生を制御しているものと考えられた。

追加演題 2 肺にフィブリノイド血管炎を伴って死亡した肺高血圧症の一例—原発性肺高血圧症(PPH)と膠原病肺高血圧症との鑑別—

¹岩手医大 第一病理, ²弘前大学 第一病理, ³同 第一内科
○澤井高志¹, 菅野祐幸¹, 鎌滝章央¹, 和田龍一², 八木橋操六², 佐藤 工³

【症例】10代後半、女性、臨床診断：原発性肺高血圧症
【現病歴～入院後経過】2002年4月頃より運動時息切れ、易疲労感を自覚。5月の検診でECGの異常を指摘され、精査の結果、肺高血圧症と診断。2003年3月心カテにて右心圧、肺動脈圧上昇でPPHと診断され、PGI2経口製剤内服開始。2004年7月無尿となり入院、血流濃縮、腎前性腎不全の状態であった。さらに、右心系の著明な拡大、重度TR、RV圧>LV圧所見、LV腔の著明な減少あり、呼吸障害が進行し死亡。【主な検査データ】2度の検査で、RF(-)、LE(-)、抗核抗体80倍、ds-DNA抗体4 IU/ml(<12.0)、ss-DNA抗体4 AU/ml(<2.50)、Clq1.4(3.0未満)、C3d<4.0(9.3未満)、CH50 36.7、MPO-ANCA10未満、PR3-ANCA10未満、抗カルジオリピン抗体8未満、抗GBM抗体10未満。EBウイルス、CMVの感染所見なし、マイコプラズマ抗体価の上昇もなし。
【剖検所見】肺線維症は全くみられず、肺動脈に著明なフィブリノイド動脈炎、plexiform lesion、angiomatoid lesionが認められた。【問題点】本症例は原発性肺高血圧症(PPH)と診断されたが、PPHとすべきか、Unclassified Connective Tissue Disease(UCTD)とすべきかが問題である。