

第12回 血管病理研究会

日 時： 平成19年10月13日(土)午前 8 時30分～午後 3 時
会 場： 岩手医科大学循環器医療センター
岩手県盛岡市中央通 1 丁目 2-1
会 長： 澤井 高志(岩手医科大学医学部病理学第一講座)

特別講演 座長 澤井高志(岩手医科大学) 動脈栄養血管の構造と機能に関する一考察

東北大学名誉教授 石巻赤十字病院病理部

○高橋 徹

動脈壁の維持に関わる栄養血管の構造については多くの研究が行われてきた。とくに最近は冠状動脈におけるプラックの不安定化要因として、壁内の新生微小血管の動態が注目されている。しかし栄養血管を含めてそもそも動脈壁の保持を支援する機構とはどのようなものか、その基本に関してはなお理解が充分とは言い難い。今回は私どものささやかな経験から、大動脈の中膜内栄養血管を材料として、壁組織の保持のあり方を考えてみたい。多数の正常な大動脈で中膜内栄養血管の長さ密度を計量すると、中膜の厚さDが平均0.6mmに達すると栄養血管が出現し、Dとともに密度が急速に上昇する。この曲線は新生児やチャノーゼ性心疾患では正常成人の半分以下のD値で立ち上がり、低酸素血が流れる環境では栄養血管の発達が促されることが示される。以上から、栄養

血管はたんに壁が厚ければ成長するというものではなく、その発達は壁内O₂供給の微小環境に応じた適応現象とみるべきものと考えられる。だがこの適応のレンジはごく限られたものである。なぜなら正常群・低酸素血群を問わずDと密度の間には指数回帰が成立し、Dが2mmでは栄養血管の密度は実現不可能な高値に発散するからである。大動脈中膜内での栄養血管の構築を連続切片を使って調べてみた。外膜には小血管の密なネットワークがあり、所々で一對の動静脈が中膜内に進入する。この先の血管の構築はきわめて特異なものである。すなわち一對の輸入・輸出路が中膜のトンネル内を密に伴走し、その形で2分岐を反復しつつ樹状構造を作る。輸入路はトンネルの終点に達するとUターンを行い、輸出路に移行してそれまでの輸入路に密接しつつ入口に戻る。ループをもつ毛細血管網などは作らない。この末梢血管の構造は他の臓器に例をみないものであり、我々はこの構造をvascular cordと名づけた。この特異な構築下で循環の動態、そして壁組織の保持は、どのような仕方で行われているのか。そしてそれは血管系の最適構造と言えるのであろうか。これらの点を末梢循環の一般論に照らして考えてみたい。

1. アレルギー性肉芽腫性血管炎マウスモデルの解析に関する研究

¹岩手医科大学 内科学第三講座, ²同 病理学第一講座

○佐々木信人¹, 新里美幸¹, 鹿内俊樹¹, 山内広平¹, 井上洋西¹, 菅野祐幸², 澤井高志²

【目的】Churg-Strauss症候群に見られるアレルギー性肉芽腫性血管炎の発症機序は十分に解明されていない。また好酸球を中心とした血管炎モデルの報告はいままでなく今回我々は好酸球浸潤を主体とした肺動脈血管炎モデルを作成し発症機序について解析を行った。**【方法】**週齢6~8週のマウスを卵白アルブミン(OVA)で感作した。感作後OVAを連日吸入曝露をおこなった。曝露後1日目, 3日目, 7日目に肺胞洗浄を施行し細胞分画及びサイトカインを測定し, 肺組織は摘出固定し組織染色をおこなった。**【結果】**OVA曝露後1日目に肺血管内腔及び周囲に好酸球が浸潤し内皮細胞の傷害が認められた。3日目には肺組織内のほとんどの血管閉塞が生じ, 7日目には血管壁肥厚が認められた。肺胞洗浄液中好酸球は曝露後著明に増加した。血清および肺胞洗浄ともにTh2細胞産生サイトカインの著明な増加が見られた。特にInterleukin-5(IL-5)の著明な増加が認められた。また肺洗浄のみInterferon- γ (IFN- γ)の著明な増加が認められた。**【考察】**好酸球浸潤を伴い肺動脈の高度な閉塞を生ずる肉芽腫性アレルギー性血管炎を確認した。本モデルではアレルギー性肉芽腫性血管炎形成にIL-5およびIFN- γ が重要な役割を果たすことが確認された。**【結論】**以前よりアレルギー性肉芽腫性血管炎の発症にTh2細胞の関与が想定されていたが, 本モデルによって発症機序に重要であることが証明された。

2. 混合性結合組織病(MCTD)に合併する肺高血圧症(PH)における肺血管内皮細胞傷害に関連する自己抗体の探索

¹岩手医科大学 病理学第一講座, ²同 内科学第三講座, ³東北労災病院 リウマチ膠原病内科

○鎌滝章央¹, 佐々木信人^{1,2}, 畠山 明³, 菅野祐幸¹, 澤井高志¹

【目的】混合性結合組織病(MCTD)患者の主要な死因は肺高血圧症(PH)である。PHの発症機序は明らかではないが, 肺微小血管内皮細胞傷害が初期変化であることが示唆されている。MCTD患者血清は内皮細胞に高い反応性を示すことから, 抗内皮細胞抗体(AECA)による肺微小血管内皮細胞の傷害や機能変化がPHの原因であると考え, PH発症機序の解明を目的とし, AECAの抗原の探索を行った。**【方法】**肺微小血管内皮細胞より調製した蛋白質を二次元電気泳動で展開し, PVDF膜に転写後, 健常者血清やPHを合併したMCTD患者血清を用いてウエスタンブロットを行った(2Dウ

エスタン)。MCTD患者血清と強く反応したスポットの蛋白質をペプチドマスフィンガープリンティングを用いて同定した。同定できた蛋白質の組換え蛋白質を作製し, 反応性を確認した。**【結果】**2Dウエスタンの結果, MCTD患者血清と強く反応する約20個のスポットが得られた。その半分がペプチドマスフィンガープリンティングで同定でき, 抗原候補蛋白質を得た。そのなかに, 健常者血清に比べ患者血清の方が強く反応する蛋白質が含まれていることが確認できた。

【結論】今回, 反応性が確認できたのは, 内皮細胞特異的に発現する蛋白質ではないため, さらに抗原候補蛋白質について詳細に解析し, MCTDのAECAに特異的な抗原を明らかにする。その抗原に対する抗体による内皮細胞の傷害や活性化などを解析することで, PH発症機序の一端を解明につながら, 新たな診断法や治療法の可能性が開けると考える。

3. MPO-ANCA関連血管炎患者末梢血のトランスクリプトーム解析

¹北海道大学医学部 保健学科検査技術科学専攻, ²JMAAV (Japanese study group for MPO-ANCA Associated Vasculitis), ³北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野, ⁴株式会社ジェネティックラボ, ⁵聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科
○石津明洋^{1,2}, 外丸詩野³, 村井太一⁴, 西平 順⁴, 吉木 敬⁴, 尾崎承一^{2,5}

【目的】MPO-ANCA関連血管炎の病態や治療反応性を予測する遺伝子診断法を開発する。**【方法】**JMAAVにおいて集められたMPO-ANCA関連血管炎患者20例の治療前および治療開始後1週間の末梢血サンプルについて, DNAアレイを用いて網羅的な遺伝子発現解析を行った。その後の臨床経過を調査し, 治療に対する反応性等を反映する遺伝子の抽出を行った。**【結果】**20症例のうち, 寛解した症例が10例, 軽快または改善した症例が3例, 感染症を併発した症例が1例, 末期腎不全に移行した症例が1例, 死亡が3例, 不明が1例であった。また, 1例は精査の結果, 本疾患の診断基準を満たさず除外された。寛解または軽快もしくは改善した13例について末梢血における遺伝子発現を検討したところ, 59遺伝子が治療後に発現が有意に減少し, また15遺伝子については発現が増加した。発現が減少した遺伝子群にはcell-cell signalingやhost-pathogen interactionに関わる遺伝子が, また増加した遺伝子群にはdefense immunity protein activityやhost-pathogen interactionに関わる遺伝子が多く含まれていた。一方, 死亡または増悪した5例については, 治療後に統計学的に有意な発現レベルの変化を示す遺伝子は認められなかった。**【結論】**MPO-ANCA関連血管炎症例の病態や治療反応性を予測する遺伝子として, 74遺伝子を抽出した。これら74遺伝子について治療開始後1週間の早期に末梢血での発現プロファイルを調べることににより, 各症例の治療反応性や予後を推測することが可能であると考えられ

る。今後、74遺伝子をさらに絞込み、MPO-ANCA関連血管炎の病態や予後を予測する新しい遺伝子診断法の開発を行う予定である。

座長 三俣昌子(日本大学)

4. 冠状動脈瘤の遠位側に留置されたステントに対する過敏性反応により遅発性ステント血栓症をきたした1剖検例

¹東邦大学医療センター大橋病院 病理, ²横浜総合病院 病理, ³同循環器科

○横内 幸¹, 大原関利章¹, 直江史郎², 菅原重忠³, 高橋 啓¹

ステント血栓症(stent thrombosis: ST)はステント植え込み後死亡の主要な原因となる。STの原因の一つにステントに対する過敏性反応が指摘されているが病理学的所見から過敏性反応の関連を示唆した報告例は少ない。我々は、病理所見から川崎病血管炎の後遺症が強く疑われる動脈瘤が存在し、動脈瘤の遠位側に留置されたステントに対する過敏性反応がSTの一因になったと推測された1剖検例を経験した。【症例】40歳女性。川崎病の既往はなく、膠原病や抗リン脂質抗体症候群、凝固異常も認められない。37歳時に急性心筋梗塞にてLAD#7にステント留置術を施行。抗血小板療法が施行されているにもかかわらず、その後4回にわたりステント内閉塞をきたし、インターベンションが繰り返し施行されていた。40歳時に心室頻拍にて突然死を来し、剖検された。ステント内は血栓性に閉塞し血管壁にはリンパ球、形質細胞と共に多数の好酸球浸潤を認めた。好酸球浸潤はステント留置部に限局していた。冠状動脈は3枝とも求心性の内膜肥厚がみられ、LAD#6, LAD-LCx分岐部およびRCA#4PDにはそれぞれ径7mmの石灰化を伴う動脈瘤を認めた。血管病変は筋層外冠状動脈に限局しており、腎臓や脾臓などの動脈にも変化をみなかった。大動脈をはじめとする全身の粥状動脈硬化性変化もごく軽度であった。【考察】本例は血管炎の瘢痕としての冠状動脈瘤が基盤に存在し、冠状動脈瘤による易血栓性状態に加えてステントに対する過敏性反応が関与して遅発性ステント血栓症を引き起こしたと推測された。川崎病の既往歴は確認されていないが、病理所見は川崎病の遠隔期病変としても矛盾しない変化と考えた。適切な抗血小板療法を行っているにもかかわらずステント血栓症を繰り返す場合には、ステントに対する過敏性反応の可能性を念頭におく必要がある。

5. Clinicopathological Study of Aortic Media of Patients with Coronary Artery Disease

Takarazuka Municipal Hospital

○Tomofumi Nagareda

【Objection】Atherosclerosis is reported to show many degenerative changes of the intima in many papers. There are a few reports taking the focus on changes of aortic media with atherosclerosis of patients with coronary artery disease. We had obtained biopsy specimen of aortic media of patients with coronary artery disease. Then, we studied clinicopathologically to compare the changes of aortic media among groups with variable number of coronary stenotic lesions. 【Case and Method】We study 44 cases. These all patients were received with coronary bypass construction, after coronary angiography. They were 33 to 79 years old (65.3±8.3). Forty-four specimen of aortic wall were obtained around the orifice of graft when coronary construction. These specimen were stained by H.E., PAS+Alcian-blue, colloidal iron, Azan-Mallory, and immunohistochemical staining with anti-human plasma cell (VS38c), matrix metalloproteinase (MMP2, 9 and 12) and p53. We evaluated the intensity of mucinous or fibrous substance by point count method and counting the number of cells positive for VS38c and MMPs per fixed grid, and calculated the percentages of p53-positive cells per total cells in the aortic media. 【Result】1. Plasma cells positive for VS38c, infiltrates more intensely and mucinous degeneration expand in the aortic media more widely, as the number of coronary stenotic lesions increase more. 2. MMP9-positive mononuclear cells increase more than those of MMP2 or MMP12 positive. 3. p53-positive cells of the groups with 6, 8 and 9 stenotic lesions increase significantly more than those of less than 6 stenotic lesions. 【Comment】1. Atherosclerosis has been reported to be due to inflammation. In our study, the expression of VS38c(p63) protein, which is reported to be relevant to inflammation, increased as coronary stenotic lesions increased more, and mucinous degeneration also increased in the same manner. Mucinous degeneration of aortic media is suggested to be a feature of atherosclerosis and may be a possible cause of atherosclerotic dissecting aneurysm. 2. Our study showed that MMP9, which is known as gelatinase, a mediator of elastolysis and collagenase, was expressed in the aortic media with coronary artery disease. MMPs are suggested to relate with destruction of aortic wall. 3. The expression of p53 is shown in the aortic media with coronary artery disease. P53 is known as a suppressor gene, which is reported to express in malignant tumor and also to indicate stress response due to ischemia, vasculitis, inflammation and cellular senescence. The expression of p53 might be also relevant to atherosclerosis.

6. 動脈硬化病変に存在するC反応性蛋白—その由来と病態生理学的重要性

¹山梨大学大学院 医学工学総合研究部・分子病理学講座, ²佐賀大学 総合分析実験センター・生物資源開発部門, ³熊本保健科学大学 保健科学部, ⁴神戸大学医学部附属動物実験施設, ⁵崎崎大学医学部 病理学講座・構造機能病態学分野

○小池智也¹, 北嶋修司², 森本正敏³, 塩見雅志⁴, 渡辺照男², 浅田祐士郎⁵, 畠山金太⁵, 範 江林¹

【目的】C反応性蛋白(CRP)は、冠疾患イベント発症を予測できるマーカーだけではなく、動脈硬化の発生・進展に直接関与するメディエーターとしても注目されている。しかしながら、CRPの病変における局在や、その由来、病態生理学的な意味については未だ明らかにされていない。**【方法】**2種類の高脂血症ウサギモデル(コレステロール負荷ウサギ, WHHLウサギ)と、ヒトの剖検標本を用いて、動脈硬化病変におけるCRPの局在を免疫染色により検討した。またCRPのmRNA発現を体内の各臓器を用いてreal-time RT-PCRにより定量した。ウサギ血中の高感度CRP濃度を測定し、動脈硬化病変のサイズとの関連性を解析した。**【結果】**高脂血症ウサギならびにヒトの動脈硬化病変において、早期病変から複合病変まで、病変の程度に関わらずCRPが広く存在していた。CRPは主に細胞外基質に存在し、アポ蛋白Bと一致した局在を示していたが、マクロファージや血管平滑筋細胞とはほとんど一致しなかった。real-time RT-PCRの結果、CRP mRNAは肝臓で強い発現が認められたが、動脈硬化病変部にはほとんどなく、マクロファージからは全く検出されなかった。高脂血症ウサギにおいて、血中CRPの増加が認められ、動脈硬化病変の程度とも相関していた。**【結論】**ウサギおよびヒト検体を用いた検討により、CRPの動脈硬化病変における詳細な局在が明らかになった。またその由来臓器が肝臓であり、マクロファージや血管局所での発現はほとんどないことが示された。また血中CRP値が動脈硬化と相関関係にあり、両者の緊密な関係が示唆された。これらの結果をもとに、現在、CRPと動脈硬化との因果関係を明らかにするため、CRPを過剰発現する遺伝子改変ウサギモデルを開発し、検討を行なっている。

座長 徳永 藏(佐賀大学)

7. 膜性腎症が先行した肺限局型肉芽腫性血管炎の一例

¹国立病院機構沖縄病院, ²琉球大学医学部 細胞病理学分野, ³同 第一内科, ⁴日本赤十字社医療センター 病理部

○金城武士^{1,3}, 加藤誠也², 与那城秋乃³, 玉寄真紀³, 原永修作³, 仲本 敦¹, 大湾勤子¹, 宮城 茂¹, 久場睦夫¹, 武村民子⁴, 藤田次郎³

【症例】60歳代後半の男性、主訴は5ヶ月つづく乾性咳嗽、発熱(38.9℃)、血痰。気管支喘息の既往がある。昨年4

月、検診にて尿蛋白を指摘され、某病院受診。腎生検にて膜性腎症と診断された。その際、胸部CTにて右中葉のGGOおよび右S6の結節影を指摘されている。膜性腎症に対して昨年9月から本年2月までプレドニン内服治療(60mg/日から開始、漸減)を施行、ところが、本年1月頃より乾性咳嗽、38℃台の発熱、時に血痰が出現し気管支鏡検査を含めた精査が行われた。TBLBでは疾患特異的な所見はなく、細胞診classII、気管支洗浄液で抗酸菌塗抹・培養陰性、PR3-ANCA/MPO-ANCA/抗GBM抗体はいずれも陰性であった。膠原病肺ないしCOP/BOOP疑診にて、3月より再度、プレドニン内服(40mg/日)治療されたが、症状は悪化傾向を示し、5月、当院を紹介受診となる。VATS下肺生検組織では上葉、下葉からの切片とも5-8mm大の肺動静脈枝の血管炎、微小膿瘍、多核巨細胞の出現、palisading granulomaを伴う肉芽腫性炎症像を認めた。肺限局型のWegener肉芽腫症と診断し、現在、免疫抑制剤を併用した治療により、肺の浸潤影は軽快傾向にある。**【考察】**活動期の全身型Wegener肉芽腫症の大半はPR3-ANCA陽性であるが、限局型では約20%に陰性例が指摘されている。本例ではPR3-ANCA陰性で、主要症状のうち上気道症状を欠き、腎病変も膜性腎症であったため、当初、診断に苦慮したが、肺生検組織で地図状壊死像は認めないもののWegener肉芽腫症として矛盾しない肉芽腫性血管炎像が観察された。ステロイド投与により膜性腎症による蛋白尿の改善を見たが、血管炎による肺病変の寛解には至らなかったと考えられる。非典型的な臨床経過を示す例における病理組織学的診断の重要性が示唆された。

8. 精索限局性壊死性血管炎の一例

¹秋田大学医学部附属病院 病理部, ²秋田大学医学部 病理病態医学講座器官病理学分野

○南條 博¹, 高橋正人², 吉田 誠², 川村公一², 増田弘毅¹

【症例】40才代の男性。既往歴：特記事項なし。現病歴及び病理組織所見：5日前に左精索の硬結に気づき受診。CT、MRIで左精索肉腫が疑われ、手術が行われた。術中迅速診断として提出された生検組織は肉芽腫性の炎症像で、線維性結合組織を背景に、リンパ球と組織球、類上皮様細胞、わずかに多核巨細胞を伴う肉芽腫が多数認められた。高位精巣摘除術が施行された。切除組織では20×20×16mm大の白色結節性病変が精索に認められた。組織学的には精索の壊死性血管炎で、中型の動脈から小型の動脈にかけて、動脈壁のフィブリノイド壊死が著明な壊死性血管炎と動脈周囲の多核巨細胞の出現を伴う肉芽腫性炎症が認められた。種々の段階の血管炎病変が存在するものと考えられた。術前、術後の検索で精索以外の臓器で血管炎を疑わせる所見はなかった。**【考察】**精索原発の限局性壊死性血管炎と考えられる。最近、松本らが限局性壊死性血管炎と多発性結節

性動脈炎の病理組織学的な異同について報告された『Cardiovascular Pathology 16(2007)92-97』。本症例の臨床所見、病理組織学的特徴などについて、会員の皆様のご意見を頂戴したい。

9. 腹部感染性大動脈瘤と考えられた一症例

¹順天堂大学 人体病理病態学講座, ²同 循環器内科, ³同 心臓血管外科, ⁴同 感染対策室

○福村由紀¹, 松本俊治¹, 若林景子², 菊地慶太³, 堀 賢⁴

【症例】45歳 男性。180cm/75kg。[既往歴]34歳時より高血圧で降圧剤服用。43歳時、CTで大動脈解離(Stanford IIIb型)、腹部大動脈瘤を指摘され、降圧剤管理されていた。44歳時より、尿潜血陽性、STS(-)、TP抗体(-)、皮膚の過伸展(-)。**【家族歴】**祖父 心疾患、父 腸梗塞。**【現病歴】**発熱、軟便、起立時失神発作あり、救急車で当院入院。精査にて、右総腸骨動脈瘤および腹部大動脈瘤の急速な拡大、壁不整が認められ、腹部大動脈・総腸骨Y-graft置換術を施行される。[術中所見]腹部大動脈の壁の肥厚と瘤形成、右総腸骨動脈の脆弱化と瘤形成を認めた。明らかな感染源は認められなかった。**【病理所見】**腹部大動脈瘤壁には、数箇所に好中球を主体とした炎症性細胞の集簇巣や出血巣が認められ、また、軽度のリンパ球浸潤を伴った全層性の線維化が見られた。EVG染色で、中膜弾性線維の消失・断裂が見られ、壁構造の不明瞭化を伴っていた。Gram・Grocott染色で明らかな原因菌は認められなかった。**【術後経過】**発熱の軽快・CRP値の正常化を得た。今後、二期的に胸腹部大動脈置換術施行予定。**【考察】**本症例は、早期より多くの抗生剤で治療されており、病理組織、血液培養では明らかな細菌・真菌は同定されなかったが、比較的急速に拡大した腹部動脈瘤の原因として感染が考えられた。しかしながら、明らかな感染源は見つかっておらず、また、瘤形成機転などについてもご意見を伺えたら幸いです。

座長 増田弘毅(秋田大学)

10. サルコイドーシス大動脈炎が原因と思われる多発囊状動脈瘤の一例

佐賀大学医学部 病因病態科学

○侯 力, 徳永 蔵

サルコイドーシス大動脈炎は極めてまれな疾患である。今回、サルコイドーシス大動脈炎が原因と思われる多発囊状動脈瘤の一例を報告する。**【症例】**63歳男性で、咳嗽を主訴に近医を受診した。肝腎機能の低下があり、腹部CT撮影で、腎動脈下の腹部大動脈に6cmの囊状動脈瘤を認めた。また、両側の内腸骨動脈にも囊状動脈瘤を認め、当院に紹

介された。検査ではACEの上昇を認め、ツベルクリン反応は陰性であった。胸部X線で両側下肺野に粒状網状影を認めた。術中所見では下腸間膜動脈分岐下から左右総腸骨動脈分岐部にかけて、6cm大の動脈瘤を認めた。瘤は一部仮性動脈瘤を示し、外膜が周囲組織に癒着していた。人工血管置換を行い、下腸間膜動脈と左内腸骨動脈を再建した。組織学的には採取された動脈瘤壁内や、傍大動脈リンパ節内、正常と思われた大動脈外膜にLanghans型巨細胞を含む非乾酪性類上皮肉芽腫病変が多数見られた。類上皮細胞はCD68陽性で、病巣に明らかな結核菌や真菌は認めなかった。動脈瘤部では石灰化を伴う粥状硬化も認められた。**【考察】**サルコイドーシスによる肉芽腫病変が動脈中膜に及び、壁が脆弱となって囊状動脈瘤を形成したことが考えられた。

11. 肺動脈肉腫の2例

¹国立国際医療センター 臨床検査部, ²同 呼吸器外科, ³同 腎臓・循環器科, ⁴同 放射線科

○飯塚利彦¹, 望月 眞¹, 伊藤幸幸², 森田敬知³, 上村宗弘³, 廣江道昭³, 窪田和雄⁴, 遠藤久子¹

【症例】肺動脈肉腫は稀な疾患であるが、最近我々は典型的と考えられる2症例を経験したので報告する。(症例1)69歳男性。2006年6月、咳嗽を主訴に他院受診。胸部CTにて左肺動脈塞栓症との診断。抗凝固療法を行うが効果無し。12月、CTガイド下生検にて炎症性筋線維芽細胞腫の疑い。手術目的にて当院紹介。2007年1月左肺切除施行。左肺動脈主幹部から上下主肺動脈内腔を充満する紡錘形細胞肉腫を認め、肺動脈肉腫と診断された。腫瘍は主に肺動脈内膜から内腔へと増殖していたが、末梢において血管壁を越えて肺実質へと浸潤している部分を認めた。(症例2)76歳女性。2006年から呼吸困難感を自覚。2007年1月より体調不良。4月呼吸困難にて当院入院。造影CTにて肺血栓塞栓症と診断。抗凝固療法等を行うも症状増悪。また血栓と考えた部分に一致してPETでの取り込みが認められたため、肺動脈肉腫が疑われたが死亡した。剖検が行われ、肺動脈本幹から右肺の上下主動脈にかけて内腔を充満する紡錘形細胞肉腫が認められ肺動脈肉腫の所見であった。症例1と同様、一部において肺実質への浸潤が認められ、また肺内に転移を認めた。**【考察】**肺動脈肉腫の報告は現在までに本邦での約80例を含め、約350例ある。症例の多くは肺血栓塞栓症と診断され、診断が遅れることが多い。本症例を念頭に置くことにより、早期診断され手術例が増えることが期待される。また本症例では2例とも肺実質への浸潤が認められていたが、そのような場合は肺生検により診断の糸口を得られる可能性がある。

12. 血管炎における成熟樹状細胞の局在の検討

¹杏林大学医学部 病理学教室, ²同 第一内科

○倉田 厚¹, 中林公正²

【背景】血管炎の多くは原因が不明であり、その成り立ちにも不明な点が多い。炎症一般の成り立ちには、ヘルパーT細胞の関わり方によって、Th1を介した細胞性免疫とTh2を介した体液性免疫がある。また、ヘルパーT細胞などに抗原を提示する樹状細胞が近年、注目を集めている。皮膚で知られているランゲルハンス細胞等のCD1a陽性細胞は幼若樹状細胞であり、抗原のcaptureはできるが、抗原提示をするためにはリンパ管などを経て成熟樹状細胞となる必要がある。近年開発されたFascinやCD83は成熟樹状細胞のマーカーであり、これらが各種血管炎にどのように関わっているかは興味深い。【方法】臨床的・病理学的に診断が明らかなpolyarteritis nodosa (PN)2例, cystic medial necrosis (CMN)2例, 高安大動脈炎1例, 巨細胞性動脈炎1例, SLEに合併した肉芽腫性血管炎1例を用いた。CD1a, Fascin, CD83, またT細胞, B細胞系マーカーを用いて免疫組織化学的検討を行った。【結果】いずれの疾患においても、CD1a陽性の幼弱樹状細胞は血管壁には出現していなかった。PN, 巨細胞性動脈炎, 高安大動脈炎においてはT細胞, B細胞ともに血管壁に認められたが, CMN, 肉芽腫性血管炎では出現するリンパ球はほぼT細胞のみであった。Fascin, CD83陽性の成熟樹状細胞はいずれの疾患でも出現していたが, PNでは内膜・外膜に, 高安大動脈炎と肉芽腫性血管炎では中膜～外膜の肉芽腫内に, CMNと巨細胞性動脈炎ではvasa vasorum周囲に主に認められ, 局在の違いがみられた。【結論】成熟樹状細胞の局在が各疾患の成り立ちをどのように説明できるか, 症例を増やしてさらに検討していきたい。

13. 壊死性半月体形成性腎炎と肺病変を呈したMPO-ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎の一例

¹山梨大学大学院 分子病理学講座, ²東葛病院 内科, ³東葛病院 臨床病理科, ⁴立川相互病院 病理科

○柴田信光^{1,3}, 吉田宏志², 石神浩平³, 並木真生⁴, 下 正宗³

【症例】88才, 男性。家族歴: 特記事項なし。既往歴: 86才, 便秘症, 心房細動。過去に喫煙歴もあるも詳細不明。職業歴: 新聞記者。現病歴: 食欲不振と全身倦怠感を主訴に近医受診。改善を認めないため5日後東葛病院紹介となった。胸部レントゲン写真で左下肺野に優位の両肺野線状・網状影を, 血液生化学検査でCRP上昇(12.6mg/dl)を認め, 精査目的に入院。肺炎を疑い, 第11病日まで抗生剤を投与したが, 食欲不振と全身倦怠感是不変でCRPは10mg/dl台で推移し, 抗生剤中止。第55病日クレアチニン5.37mg/dlと急

激な上昇を認め, MPO-ANCA陽性(176IU/l)。急激な腎機能低下に対してステロイドパルス療法を行ったが効果を認めず。第64病日永眠。剖検所見: 主病変を腎臓と肺に認める。(1)腎臓(170:140g): 右腎に6mm大新鮮楔状梗塞。硬化糸球体を除くほぼ全て(約90%)の糸球体に, 好中球浸潤を伴う分節性から全球性の係蹄破壊を示し, 様々な程度にフィブリン析出と細胞性半月体形成を伴う壊死性半月体形成性腎炎。間質にリンパ球形質細胞を中心とした炎症細胞浸潤と, 尿細管内に著明な血尿を認める。好酸球浸潤あるいは肉芽腫形成を認めず。(2)肺(410:705g): 胸膜下優位の線維化と左下葉の蜂窩形成。両側上中葉(舌区)には新鮮肺出血を示し, 肺泡毛細血管には好中球が目立つ。他の臓器には明らかな血管炎の所見を認めず。【考察】高齢男性に発症し, MPO-ANCA陽性で腎と肺に病変を呈した典型的な顕微鏡的多発血管炎(MPA)と考える。MPAでは腎臓と肺が標的臓器となる頻度が高い。腎臓では糸球体係蹄毛細血管レベルの血管炎が著明であった。肺において, 蜂窩形成病変とびまん性肺出血病変とはマクロレベルでほとんど重複していなかった。

14. 間質性肺炎, 肺癌に合併したANCA関連血管炎の1剖検例

愛媛大学大学院医学系研究科 ゲノム病理学分野

○宮崎龍彦, 鎌尾知行, 小森浩章, 能勢真人

【症例】79歳, 男性。主訴: 急性呼吸不全。家族歴: 特記事項なし。既往歴: 52歳, バセドウ病, 53歳, 甲状腺全摘(以後抗甲状腺薬の投与なし), 68歳, 大腸ポリープ切除, 75歳, 糖尿病。喫煙, 40本/日×49年間。現病歴: 平成14年より間質性肺炎でフォロー。死亡7ヶ月前腰椎圧迫骨折有り, 精査にて原発性肺癌(右S3, cT2N0M0 stage IB)を認め, 死亡5ヶ月前に切除術施行(pT2NXMXG2, 腺扁平上皮癌)。以後化学療法無くフォロー, CT上局所再発の疑いあり。死亡6日前, 急性呼吸不全にて, 同日緊急入院。血液ガス: pH 7.333, pO₂ 38.7, pCO₂ 32.6, BE-7.6, HCO₃⁻ 16.8/room air。血液検査: WBC 20200, CRP 30.17, FDP 39.0, LDH 309, KL-6 1450, CEA 7.8, BUN 42, Cr 2.3, HBV (-), HCV (-), MPO-ANCA >640, PR3-ANCA (-)。胸部レ線にて両肺に瀰漫性粒状陰影と一部融合した浸潤影あり, 気管支鏡にて肺出血を認めた。ANCA関連血管炎の診断のもとに第1～第3病日までステロイドパルス施行, 第4病日からはソルコーテフ40mgに減量して投与するも呼吸不全が徐々に進行, 第6病日呼吸不全にて死亡。剖検所見: 肺には, 肺癌再発(右S2, 最大径3.5cm, 扁平上皮癌, 壁側肋膜に浸潤), 間質性肺炎(両側全葉, UIP), 肺気腫(両上葉), 毛細血管炎に伴う瀰漫性肺出血を認めた。腎には, 約40%の糸球体に細胞性・線維性半月体形成を認め, 約5%に血管極に巣状壊死を散見, pauci-immuneであった。消

化管、精巣の小動脈に壊死性血管炎を認めた。【考察】本症例は、間質性肺炎、肺癌に合併したANCA関連血管炎として位置づけられると考えるが、これらの関連について文献的に考察する。

15. 腎内細小動脈の壊死性血管炎による急速進行性腎炎を呈し低力価MPO-ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎の一例

¹東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科, ²同 病理診断部
○吉田雅治¹, 中村元信¹, 富安朋宏¹, 明石真弘¹, 鮎澤信宏¹,
吉川憲子¹, 中林 巖¹, 渋谷 誠²

【症例】68歳女性, 2007年3月に乾性咳嗽, 血痰, 全身倦怠感で発症しCRP高値(10.5mg/dl)を示し呼吸器内科に入院し, 感染症の鑑別検査は全て陰性で, 急速進行性腎炎(RPGN), MPO-ANCA低力価陽性を呈し腎臓内科に転科する。入院時現症は血圧: 146/88mmHg, 眼瞼結膜: 貧血(+), 主要検査所見は, 血算上WBC: 19100/mm³, Hb: 9.9g/dl, Plt: 43.9万/mm³, 生化学上BUN: 39.6mg/dl, Cr2.98mg/dl, LDH: 354IU/l, 免疫学的検査上CRP: 13.3mg/dl, IgG: 1127mg/dl, CH50: 50.8U/ml, ANA: 陰性, 抗DNA抗体: 陰性, IC(C1q): 陰性, 抗GBM抗体: 陰性, PR-3ANCA: 陰性(10以下), MPO-ANCA: 27EU, 尿検査上尿蛋白: (2+), 潜血: (+), 糖(-), 腎生検にて壊死性半月体形成腎炎は認めず腎内細小動脈の動脈壁の断裂を伴う壊死性血管炎の存在により顕微鏡的多発血管炎と診断した。末期腎不全進行のため血液透析(HD)導入となるが, パルス療法を含む副腎皮質ステロイド(CS)大量, シクロホスファミド(CP)パルス療法及びST合剤含めた感染症予防療法を行いHDより離脱した。呼吸器症状に関しては胸部CT上両側細気管支拡張, 両側下肺野間質性病変を認めMINO投与により軽快した。MPO-ANCA低力価上昇の為最近我々の見出した親和性を検討すると高親和性であった。【考察】MPO-ANCA低力価陽性で肺腎症候群, RPGNを示しMPO-ANCA関連顕微鏡的多発血管炎が疑われたが, 腎生検は糸球体に半月体形成は認めず腎内細小動脈の壊死性血管炎が病変の主座の顕微鏡的多発血管炎と診断した。壊死性血管炎の分類の問題点とMPO-ANCAの親和性と病態についても考察を加えて報告する。

16. リツキシマブ投与後に日和見感染症を併発して死亡した顕微鏡的多発血管炎の一部検例

¹北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野, ²市立札幌病院 病理科, ³北海道大学病院 第二内科, ⁴北海道大学医学部 保健学科検査技術科学専攻

○外丸詩野¹, 武田広子², 小川弥生², 堀田哲也³, 深谷進司³,
橋本陶子³, 富居一範¹, 石津明洋⁴

【症例】70歳, 女性。2年前に四肢末梢のむくみとしびれ感, 関節痛を自覚。尿潜血と尿蛋白を認め, 腎機能障害とMPO-ANCA陽性が判明した。腎生検では糸球体17個中8個に壊死性半月体形成性変化が観察され, 顕微鏡的多発血管炎と診断された。ステロイドパルス療法および後療法としてプレドニゾロン(PSL)40mg/日の投与を行い, シクロホスファミド間歇静注療法(IVCY)400mg/bodyの併用を行った。寛解に至り, PSLを漸減していたところ, 3ヵ月目頃より下腿の浮腫と腎機能障害が再び出現し, MPO-ANCAの再上昇を見た。2回目の腎生検でも糸球体10個のうち3個に壊死性半月体形成性変化が観察され, PSL30mg/日に増量の上, リツキシマブ375mg/m²の投与を週1回, 計4回行った。その後, 腎機能障害は改善したが, 帯状疱疹, 尿路感染症を併発, さらに血球貪食症候群を発症した。ステロイドパルス療法などを施行したが, 全身状態は徐々に悪化し, 死亡した。剖検時の糸球体では, 急性の壊死性変化は見られず, 巣状の硬化所見が主体であった。間質の小動脈にも不整な弾性線維の層状化が観察され, 壊死性血管炎の存在が示唆されたが, 血管壁のフィブリノイド壊死は確認されなかった。肺は右1,130g, 左830gと重量が著明に増加し, サイトメガロウイルス肺炎ならびにアスペルギルス肺炎の所見を認めた。脾臓は約100gで, 組織学的には白脾髄がほとんど認められなかった。【考察】ステロイドパルス療法やIVCYでは十分に抑制できなかった顕微鏡的多発血管炎の活動性を, リツキシマブの投与により, 抑えられた可能性が考えられる。しかしながら, 本症例では日和見感染症を併発し, 不幸な転帰となった。脾臓における白脾髄の消失にみるように, リツキシマブの影響は大きく, 使用に当たっては感染症に対する十分な配慮が必要と考えられる。