

第13回 血管病理研究会

日時： 平成20年10月18日(土)午前 9 時～午後 4 時 5 分
会場： 日本大学医学部板橋キャンパス臨床講堂(1 階)
東京都板橋区大谷口上町30-1
会長： 三俣 昌子(日本大学医学部病態病理学系・病理学分野)

特別講演 座長 三俣昌子(日本大学病理学) 治療的血管新生療法・現状と展望

日本大学医学部先端医学系 細胞再生・移植医学分野

○松本太郎

最近の血管生物学の発展に伴い、難治性虚血性疾患に対して血管新生を促し、組織障害を軽減させ機能回復を図ろうとする試みがなされている。この治療戦略は治療的血管新生(therapeutic angiogenesis)と呼ばれ、血管新生因子を利用した遺伝子治療、骨髄細胞移植療法、サイトカインによる骨髄細胞動員療法など、多くの臨床試験が行われている。これらの治療法は安全性や侵襲性の面で改善すべき問題が残されており、特に高齢者や全身状態不良な患者では適応とならないことも多い。我々は脂肪組織より単離した成熟脂肪細胞を天井培養という特殊な条件下で体外培養することにより得られる細胞群(脱分化脂肪細胞, Dedifferentiated fat cell: DFAT)が、高い増殖能と多分化能を獲得することを明らかにした。DFATは成

熟脂肪細胞マーカーの発現が完全に消失している一方、Runx2, Sox9, 平滑筋αアクチンといった、骨、軟骨、平滑筋の初期分化マーカーが発現していることから、成熟脂肪細胞とも間葉系幹細胞とも異なった、ユニークな特性をもった細胞群であると考えられる。我々はDFATを適切な分化誘導培地で培養することにより、脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨細胞に分化することをクローンレベルで確認した。また、DFATは沿軸中胚葉に由来する細胞のみならず、臓側中胚葉に由来する血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、心筋細胞へ分化転換することを、in vitroおよびin vivoの系にて明らかにした。さらに、傷害部位へのDFAT移植が下肢虚血モデルにおける血流改善作用、心筋梗塞モデルにおける心機能改善作用を示すことを明らかにした。DFATは少量の脂肪組織から年齢を問わず調製が可能なことから、全身状態不良の患者や高齢者など、いままで自己幹細胞移植が困難と考えられてきた患者に対する新規再生医療用ドナー細胞として有望であると思われる。本講演では、治療的血管新生の現状とDFATを用いた心血管再生研究および臨床応用に向けた今後の取り組みについて紹介したい。

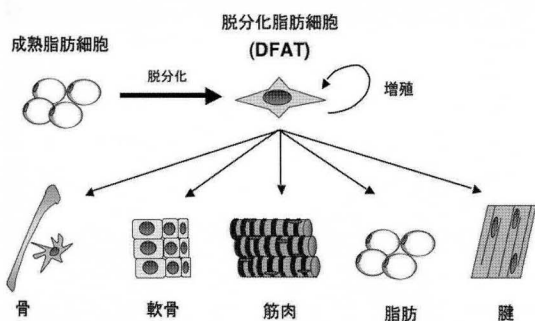


図1 脱分化脂肪細胞(dedifferentiated fat cell, DFAT)

DFATは成熟脂肪細胞を体外にて脱分化培養することによって得られる線維芽細胞様の細胞で、高い増殖能と間葉系幹細胞と同等の多分化能を示す。

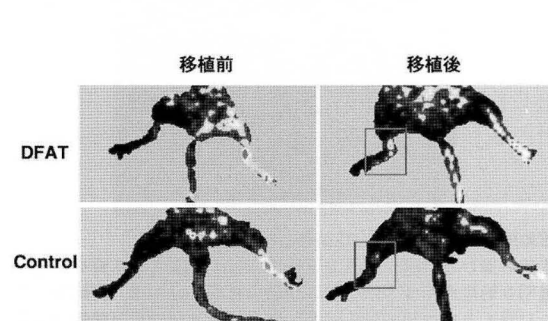


図2 DFATの血管新生作用

マウス下肢虚血モデルにDFATを筋注投与すると、1週間後にはドブラー血流計にて明らかな血流改善が認められた。

第13回 血管病理研究会

日時： 平成20年10月18日(土)午前 9 時～午後 4 時 5 分
会場： 日本大学医学部板橋キャンパス臨床講堂(1 階)
東京都板橋区大谷口上町30-1
会長： 三俣 昌子(日本大学医学部病態病理学系・病理学分野)

特別講演 座長 三俣昌子(日本大学病理学) 治療的血管新生療法・現状と展望

日本大学医学部先端医学系 細胞再生・移植医学分野

○松本太郎

最近の血管生物学の発展に伴い、難治性虚血性疾患に対して血管新生を促し、組織障害を軽減させ機能回復を図ろうとする試みがなされている。この治療戦略は治療的血管新生(therapeutic angiogenesis)と呼ばれ、血管新生因子を利用した遺伝子治療、骨髄細胞移植療法、サイトカインによる骨髄細胞動員療法など、多くの臨床試験が行われている。これらの治療法は安全性や侵襲性の面で改善すべき問題が残されており、特に高齢者や全身状態不良な患者では適応とならないことも多い。我々は脂肪組織より単離した成熟脂肪細胞を天井培養という特殊な条件下で体外培養することにより得られる細胞群(脱分化脂肪細胞, Dedifferentiated fat cell: DFAT)が、高い増殖能と多分化能を獲得することを明らかにした。DFATは成

熟脂肪細胞マーカーの発現が完全に消失している一方、Runx2, Sox9, 平滑筋αアクチンといった、骨、軟骨、平滑筋の初期分化マーカーが発現していることから、成熟脂肪細胞とも間葉系幹細胞とも異なった、ユニークな特性をもった細胞群であると考えられる。我々はDFATを適切な分化誘導培地で培養することにより、脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨細胞に分化することをクローンレベルで確認した。また、DFATは沿軸中胚葉に由来する細胞のみならず、臓側中胚葉に由来する血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、心筋細胞へ分化転換することを、in vitroおよびin vivoの系にて明らかにした。さらに、傷害部位へのDFAT移植が下肢虚血モデルにおける血流改善作用、心筋梗塞モデルにおける心機能改善作用を示すことを明らかにした。DFATは少量の脂肪組織から年齢を問わず調製が可能なことから、全身状態不良の患者や高齢者など、いままで自己幹細胞移植が困難と考えられてきた患者に対する新規再生医療用ドナー細胞として有望であると思われる。本講演では、治療的血管新生の現状とDFATを用いた心血管再生研究および臨床応用に向けた今後の取り組みについて紹介したい。

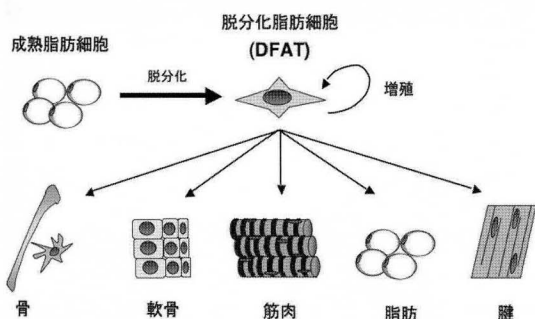


図1 脱分化脂肪細胞(dedifferentiated fat cell, DFAT)

DFATは成熟脂肪細胞を体外にて脱分化培養することによって得られる線維芽細胞様の細胞で、高い増殖能と間葉系幹細胞と同等の多分化能を示す。

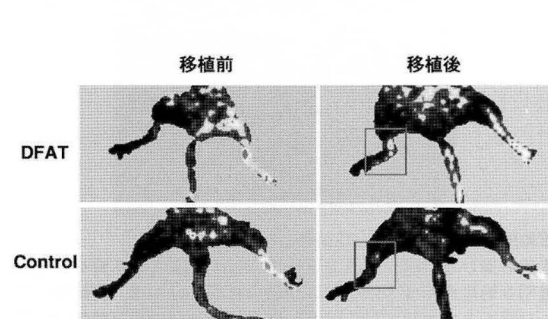


図2 DFATの血管新生作用

マウス下肢虚血モデルにDFATを筋注投与すると、1週間後にはドブラー血流計にて明らかな血流改善が認められた。

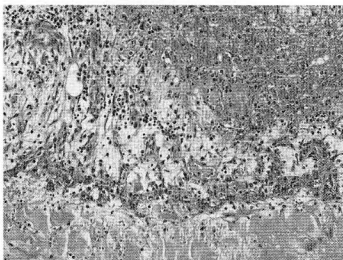
一般演題 座長 吉田雅治(東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科)

1. 川崎病罹患30年後に急性心筋梗塞を発症した巨大冠動脈瘤の一例

¹琉球大学医学部 細胞病理学分野, ²医療法人博愛会牧港中央病院 内科, ³同 外科

○新垣和也¹, 比嘉耕一², 上地洋一², 毛利教生³, 洲鎌盛一³, 山口栄豊³, 加藤誠也¹

【症例】34歳, 男性。某年 8 月午後 1 時頃, 営業從事中に胸痛出現し 2 時間持続。生後 1 歳 6 ヶ月時に川崎病罹患。タパコ20本, 10年間の喫煙歴がある。受診時, 身長175cm, 体重74Kg, 脈拍72/min, 血圧120/80mmHg, 心電図上II, III, aVFでQ波とST上昇を認め, 急性心筋梗塞の診断で緊急冠動脈造影を施行した。左回旋枝より右後室間枝に側副血管があり, 右冠動脈は近位部で心内腔様構造物へ流入, 末梢は全く造影されず冠動脈形成術は施行出来なかった。その後, 冠動脈CTで右冠動脈に巨大冠動脈瘤形成が判明し, 瘤切除および冠動脈バイパス術を施行した。摘出された囊状の冠動脈瘤は, 瘤壁が不規則に肥厚し, 内腔表面は凹凸不整で粗造化, 組織所見は川崎病急性期の汎血管炎像に類似し, 中膜平滑筋層の疎開と筋線維芽細胞や毛細血管の増生を伴う肉芽腫性炎症が目立ち, 膠原組織増生と瘢痕化による内膜肥厚, 内腔のフィブリンの析出と血栓の付着, 外膜側にも線維化とリンパ濾胞の増生を認めた。コレステリン沈着など高度の粥状硬化性変化や石灰化沈着は認めなかった。**【考察】**川崎病の血管病変は重要な予後規定因子で, 冠動脈では径 8mm以上のものを巨大冠動脈瘤と定義するが, 本症例の瘤は径60mmであった。γグロブリン大量療法が適応される以前の時代に発症した症例で, 瘤径の拡大に伴い一層の壁張力が加わった結果, より巨大化したものと推定されるが, 血管壁の脆弱化は, 遠隔期に生じる粥状硬化の進展に因るものではなく, 慢性活動性の血管炎の持続が原因と考えられ, 本疾患の自然史を論じる上で貴重な症例と考えられた。



冠動脈瘤壁の組織所見 (HE染色200倍)
中膜外層から外膜に相当する部位には, 浮腫性の基質を背景に著明な新生血管像を示す肉芽組織の形成, 好中球, 好酸球, リンパ球あるいは組織球の浸潤, 出血, 瘢痕様の膠原線維の増生など新旧のstageの炎症所見が観察された。

2. 顕微鏡的多発血管炎の肺病変について

¹北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野, ²北海道大学大学院 保健科学研究所病態解析学分野

○斉藤永秀¹, 岩崎沙理^{1,2}, 外丸詩野¹, 石津明洋²

【目的】顕微鏡的多発血管炎(MPA)では, 腎と肺に病変が好発する。MPAの肺病変は, 臨床的に間質性肺炎を呈する場合が多いが, その病理組織学的な特徴について詳細な検討は行われていない。本研究ではMPAの肺病変について病理組織学的な特徴を明らかにすることを目的とする。**【方法】**1989年から現在までに, 北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野およびその関連施設において病理解剖が行われたMPA 5 症例について検討した。**【結果】**5 症例ともステロイドを含む免疫抑制剤による治療後の状態であった。腎臓にのみ病変を認める「腎限局型」が 1 例, 腎臓と肺の両方に病変を認める「腎肺型」が 3 例, 肺のみに病変を認める「肺限局型」が 1 例であった(表 1)。肺に病変を認める 4 例はいずれも通常型間質性肺炎(UIP)の所見を示し, うち 2 例がサイトメガロウイルス(CMV)肺炎を合併していた。アスペルギルス肺炎を合併しているものは 2 例で, うち 1 例はCMVとの重複感染であった。また, 細菌性と考えられる肺胞性肺炎が 4 例すべてに認められた。4 例いずれにおいても肺胞出血が認められたが, 毛細血管炎が確認された症例は 2 例で, あとの 2 例では, 感染病巣による影響が強く, 毛細血管炎の評価は困難であった。肺に壊死性血管炎を認めた症例は 1 例のみであった。**【考察】**今回検討した 5 症例はいずれも免疫抑制療法後の剖検例であったため, CMVやアスペルギルスによる日和見感染の影響が強く認められた。しかしながら, MPAではこれらの感染症が単なる免疫抑制の結果としてではなく, 病因的に関与している可能性も考えられる。MPAの肺病変の病理組織学的特徴として, UIPがあげられる。特発性間質性肺炎との鑑別には毛細血管炎の評価が重要と考えられるが, 感染症の進行した状態での評価は難しく, 今後のさらなる検討が必要である。

表 1 顕微鏡的多発血管炎 5 症例のまとめ

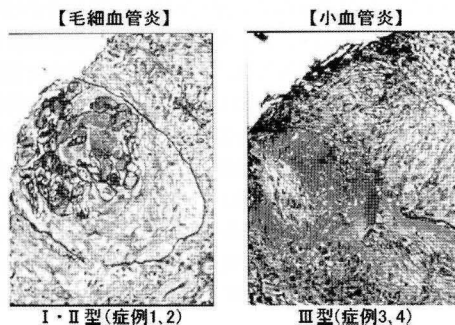
症例	1	2	3	4	5
糸球体病変	+	+	-	+	-
腎血管病変	+	+	+	+	-
間質性肺炎	-	UIP	UIP	UIP	UIP
肺胞性肺炎	-	+	+	+	+
CMV肺炎	-	-	-	+	+
アスペルギルス肺炎	-	+	-	+	-
肺出血	-	+	+	+	+
肺血管炎	-	+	-	-	-
肺毛細血管炎	-	+	不明	不明	+
腎限局型				腎肺型	肺限局型

3. 腎細小血管炎を呈したMPO-ANCA関連血管炎症例の臨床病理学的検討

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, 中林 巖¹, 明石真和¹, 富安朋宏¹, 小島 紉¹,
河原崎千晶¹, 須藤泰代¹, 吉川憲子¹, 佐々木まり子¹, 澁谷 誠²

【背景】近年わが国でANCA関連血管炎, 特にMPO-ANCA関連血管炎患者が増加しているが, ANCA関連血管炎の血管病変には組織学的に多様性がある。今回, MPO-ANCA高値陽性血管炎症例の中で, 腎細小血管炎を生検にて認めた4症例の特徴につき臨床病理学的に解析した。【症例】1)52歳, 男性, 腎限局型血管炎(RLV), 糖尿病, RPGN, MPO-ANCA 340U/ml, CRP 8mg/dl, Cr 1.9→13mg/dl, 蛋白尿++, 血尿++, B.S.136mg/dl, HbA1C 6.8%。2)63歳, 男性, 肺腎症候群, RPGN, MPO-ANCA 340U/ml, CRP 12mg/dl, Cr 2.6mg/dl, 蛋白尿++, 血尿++。3)69歳, 女性, WG(E+K:鼻, 耳, 血尿), MPO-ANCA 460U/ml, CRP 18mg/dl, Cr 0.8mg/dl, 蛋白尿(-), 血尿+++。4)78歳, 女性, 肺腎症候群, MPO-ANCA 750U/ml, CRP 7mg/dl, Cr 1.2mg/dl, 蛋白尿++, 血尿++。4症例の治療開始前に腎生検を施行し, 腎血管病変につき検討し, 臨床経過とMPO-ANCAのaffinityについて解析を加えた。【結果と考察】最近, 佐野, 発地らはMPO-ANCA関連血管炎の剖検13例の詳細な解析により3型すなわちI)肺腎毛細血管炎型(時に小動脈炎を伴う)。II)腎小血管炎を伴う毛細血管炎(肺病変を伴わない)型。III)毛細血管炎を伴わない広汎な小血管炎型の分類を提唱している(Path. int/ 51: 460, 2001)。今回われわれのMPO-ANCA関連腎血管炎4例の腎生検所見はI型症例2, II型症例1, III型症例3・4に分類された。症例1は末期腎不全, 血液透析導入し, 2007年より生体腎移植術を行い, 血管炎の再燃, 移植の拒絶反応なく経過中。症例2・3・4とも免疫抑制療法(ステロイド+免疫抑制剤併用に感染症予防対策を行い)3例とも完全寛解している。MPO-ANCA affinityと腎血管病変表現型の関連についても検討した結果, I, II型の毛細血管炎を示す例はhigh affinity, III型の毛細血管炎を伴わず小血管炎を示す症例はlow affinityと区別された。【結語】今後, MPO-ANCA関連血管炎の腎血管炎の障害径の分布と, MPO-ANCA性状の差異, 治療に対する反応性は重要な課題であり, 更なる検討が必要である。

腎生検組織所見

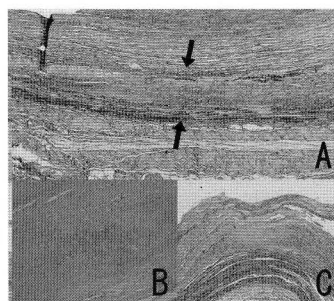


4. SLEに合併した多発大動脈瘤の一例と文献のメタ分析

¹杏林大学医学部, ²杏林大学医学部 病理学教室, ³杏林大学医学部 第一内科

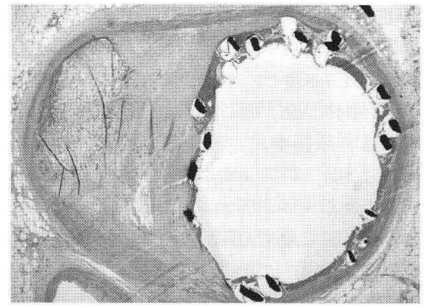
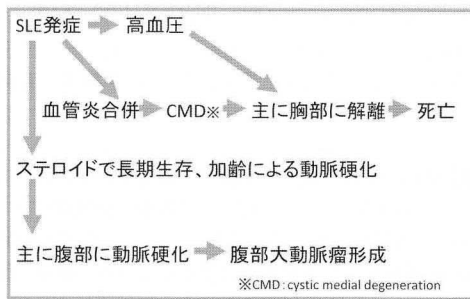
○佐藤順一郎¹, 川上智寛¹, 倉田 厚², 坂本穆彦², 藤岡保範², 中林公正³

【症例】死亡時61歳の女性。39歳時にSLEと診断され, ステロイド, プロスタグランジンE2により加療。59歳時に抗リン脂質抗体症候群(APS)と診断され, その後, 腹部大動脈の拡張が確認されたが, 保存的に加療していた。翌年, 突然の心窩部痛と呼吸困難に陥り死亡した。剖検により, 多発大動脈瘤, 動脈硬化・嚢胞状中膜壊死(CMD)を伴った大動脈解離が認められた。死因は腹部大動脈瘤(AAA)破裂による出血であった。【考察】SLEにAPSを合併することは稀ではないが, CMDを合併することは比較的稀であり, 多発大動脈瘤, 大動脈瘤破裂を合併することはおおの非常に稀であり, これら全てを合併した例は過去にも報告されていない。我々は, この複雑な病態について, 動脈硬化やCMD, APSによる血栓症, 長期ステロイド治療の影響など様々な要因が複雑に関わっているのではないかと検討を加えた。【メタ分析】過去41年間に英語・日本語論文で報告されたSLEに大動脈瘤(解離を含む)を合併した症例を可能な限り検索し, 44例を検索し得た。今回, これら全文献に対して要因を抽出し, 統計学的手法を用いて相関係数を求めた。その結果, 胸部大動脈瘤(TAA)とAAAが逆相関を示し, SLEにおける両大動脈瘤は別々の機序により形成されることが示唆された。TAAは解離, 高血圧, 死亡と正の相関を示し, 大動脈瘤形成年齢とは負の相関を示した。一方, AAAは10年生存, 動脈硬化と正の相関を示し, 解離とは負の相関を示した。また動脈瘤形成年齢と解離, CMDが負の相関を示し, 動脈硬化とCMDが負の相関を示し, 解離と高血圧が正の相関を示した。これらから, TAAは比較的若年に高血圧や血管炎を合併してCMDを起こし, 解離を生じて死亡する一方, AAAはSLE発症後, ステロイドにより長期生存し, ステロイドや加齢に伴う動脈硬化が腹部で生じ, 瘤が形成されられると考えられる。死亡と解離, 破裂が正の相関を示したため, これらの予防が長期予後を改善すると考える。

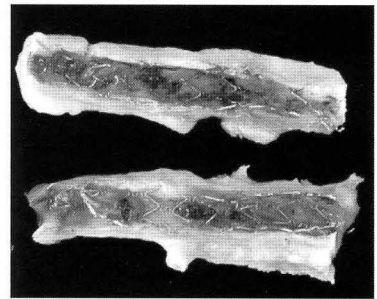


A: 矢印が中膜解離部。
B: 解離部近傍ではAlcian-blue陽性の酸性ムコ多糖の沈着がみられる。
C: 解離部直上の内膜は線維性に肥厚するが, 粥腫は乏しい。

SLEに大動脈瘤が形成される流れ



Cypher stent留置後1ヶ月のH-E染色の病理組織像を示す。ステント周囲にはフィブリン血栓の付着を認めるが明らかな内皮細胞による血管内腔面の被覆は認めない。



Cypher stent留置後3ヶ月の血管内腔の肉眼像を示す。内腔面の一部では粥腫が露出しており、表層には白色および赤色の血栓の付着を認める。

座長 徳永 蔵(佐賀大学医学部・病因病態科学講座)

5. Drug-eluting stent(DES)の病理

¹兵庫医科大学 病院病理部, ²国立循環器病センター 臨床検査部病理

○羽尾裕之¹, 池田善彦², 廣田誠一¹, 植田初江²

【目的】Drug-eluting stent(DES)の留置後の遅発性ステント内血栓症(Late stent thrombosis, LST)による慢性期の心事故が報告され, DES留置後の患者管理や留置部位の選択について議論が起こっている。DES留置後の留置部血管の病理組織学的変化を剖検例から検討した。**【方法】**ステント留置から死亡まで1日から6ヶ月までの5症例のSirolimus溶出性ステント(CypherTM stent, Cordis Corp.)留置後の病理組織学的変化を樹脂包埋により組織切片を作成し検討した。**【結果】**いずれの症例もDES留置後の新生内膜の肥厚はごく軽度で再狭窄は認められなかった。左主幹部にDES留置後18日にステント内血栓症により死亡した1例は左主幹部から左前下行枝に高度石灰化病変を認め, ステントの血管壁への圧着不良が認められた。留置後1~2ヶ月の症例では内皮化はごく一部しか認められず, ステント周囲にはフィブリンおよび血小板による新鮮血栓の付着が認められた。左前下行枝にDESが留置され3ヶ月後に同部より離れた左主幹部の血栓性閉塞を来し死亡した症例は抗血小板薬を自己中断していた。DES留置部のステント周囲の著明なフィブリン沈着および新鮮血栓の付着を認めた。血管内腔面には内皮化は認められず, 粥腫は血管内腔に露出していた。留置6ヶ月後の症例では, 内膜肥厚は軽度であるがステントを被覆する平滑筋細胞の増生を認め, 血管内腔は内皮細胞により被覆されていた。**【結論】**DES留置後では血管傷害後の治癒機転の遷延が認められ, これらの変化はLSTを引き起こす素地と成りうると考えられた。少なくとも3ヶ月後までは内皮化は部分的であり, 抗血小板薬の服用は必要であると考えられた。また石灰化病変, 分岐部病変や不安定プラークに対するDESの留置は慎重に行うべきであると考えられた。

6. 頸部内頸動脈偽閉塞症の病理組織学的検討

¹福岡大学医学部 病理学教室, ²同 脳神経外科科学教室, ³国立病院機構九州医療センター 病理, ⁴同 脳血管内科

○平田陽子¹, 坂田則行¹, 井上 亨², 上杉憲子³, 岡田 靖⁴

【目的】頸部内頸動脈偽閉塞症は1980年にSekherらにより提唱された概念であるが, その病理組織学的検討を行った報告は数例に過ぎない。今回, われわれは頸部内頸動脈偽閉塞症の摘出プラークを病理組織学的に検索し, その臨床病理学的特徴について検討した。**【方法】**対象は2001年1月から2006年12月の間に頸部内頸動脈偽閉塞症に対してCEAを施行した15例(平均年齢70歳, 男性13例, 症候性12例)である。いずれも脳血管造影にて動脈早期相で内頸動脈起始部は閉塞様所見を呈しており, 外頸動脈から眼動脈を介して頸動脈サイフォン部は逆行性に描出され, 毛細血管相にかけて内頸動脈遠位部は順行性に描出されていた。連続標本作製し, 狭窄度が最大になる横断面の病理組織像を中心に検討した。**【結果】**14例で治療に起因した虚血性の合併症を来すことなく, 目的とした血行再建が得られた。すべての例で内腔狭窄は4度以上であった。病理組織学的には, 1再疎通血管を伴うアテローム成分を主体とするatheromatous plaque, 2厚い繊維性被膜を有するfibro-atheromatous