

第14回 血管病理研究会

日 時：平成 20 年 10 月 10 日(土)

会 場：佐賀大学医学部臨床大講堂 3208 号室

会 長：徳永 蔵(佐賀大学医学部病因病態科学講座)

一般演題 座長 増田弘毅(秋田大学医学部 病理病態医学講座器官病態学分野)

1. 顕微鏡的多発血管炎と側頭動脈炎をオーバーラップした稀な一例

佐賀大学 膠原病リウマチ内科

○小西 舞, 小荒田秀一, 田代知子, 末松梨絵, 井上久子, 多田芳史, 大田明英, 長澤浩平

症例は 67 歳女性。主訴は頭痛、四肢の小結節・紅斑。2008 年 11 月にインフルエンザワクチンを接種した後、右足関節痛、微熱、頭痛が出現。近医で CRP 高値、MPO-ANCA 125IU/l、腎機能障害、側頭部の圧痛、四肢の紅斑を指摘され、2009 年 2 月紹介入院となった。紅斑の組織像で動脈周囲に炎症細胞浸潤、フィブリノイド壊死を認めた。また、側頭動脈の組織では炎症細胞浸潤と巨細胞を伴う内弾性板の断裂を認めた(図 1, 2)。CT で両肺に多発する斑状影を認め、肺胞出血または間質性肺炎と考えた。顕微鏡的多発血管炎(mPA)と巨細胞性動脈炎(GCA)の合併と診断し、PSL 50 mg を開始した。CRP、MPO-ANCA の陰性化を認め、腎機能も改善し退院したが、2 回目入院時、日和見感染症にて永眠された。mPA と GCA の合併例は検索しえた限りで、4 例あるが、側頭動脈の栄養血管や周辺小動脈に炎症が波及したものである。したがって、本質的には微小血管レベルの血管炎で mPA の範疇に属すると報告されている。本例は組織学的に巨細胞性の大血管炎と微小血管炎が同時に証明された世界初の報告であり、真の血管炎の overlap であると考えられた。また、本例はワクチン接種を契機として異なる 2 つの血管炎が発症していた。TLR を介した自然免疫の賦活による免疫寛容の破綻などが機序として考えられ、両血管炎に共通する発症機序を示唆する貴重な症例と考えられた。

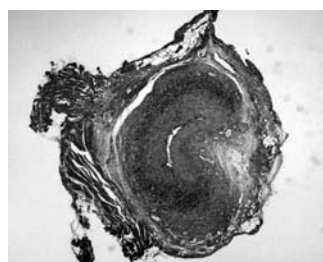


図 1

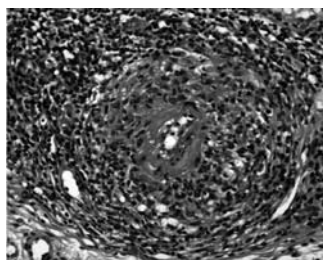


図 2

2. 高安動脈炎の臨床病理学的検討—日本病理剖検輯報の解析から—

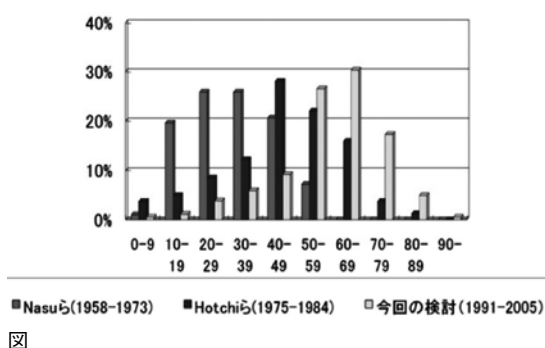
東邦大学医療センター大橋病院 病理

○横内 幸, 大原関利章, 高橋 啓

日本病理剖検輯報を用いて、剖検の立場から近年の高安動脈炎の臨床病理学的特徴を明らかにしようとした。

【対象・方法】1991 年から 2005 年までの日本病理剖検輯報に収載された全剖検例の中から臨床診断あるいは病理診断項目に「大動脈炎症候群」「高安動脈炎」「高安病」と記載された症例を抽出し、記載から血管病変分布、随伴症、死因などについて検討した。**【結果・考案】**186 例(全剖検例の 0.045%)の高安動脈炎が抽出された。男性 33 例、女性 153 例(男女比 1:4.6)。剖検時年齢は 6~91 歳(平均 58.5 歳)で、年齢ピークは 60 歳代にあった(図)。血管病変分布の記載があった 80 例はいずれも上行大動

脈から総腸骨動脈に至る主幹動脈を中心としており、80例中、拡張あるいは閉塞性動脈病変の記載が43例にみられた。なかでも上行～胸部大動脈、総腸骨動脈は拡張病変が主体であった。一方、腕頭動脈、腹部大動脈は拡張、閉塞性病変ともに記載があったが、総頸、鎖骨下、腎動脈に関しては閉塞性病変が主体をなしていた。この他、冠状動脈瘤の記載が3例で認められた。随伴症は悪性腫瘍24例、慢性糸球体腎炎6例、関節リウマチ4例などであった。死因が明確あるいは推定可能であった124例のうち、心筋梗塞、不整脈あるいは心不全が約3割を占めていた。また、約1割に動脈瘤破裂あるいは動脈解離の記載をみた。この他、肺炎、敗血症などの感染症も相当数の死因となっていた(表)。これまでの剖検例の統計解析は那須、発地らの報告がある。これらと比較し報告した。



	Nasu ら (1958-1973)	Hotchi ら (1975-1984)	今回 (1991-2005)
随伴症	骨髓性白血病, 関節リウマチ, 壊疽性膿皮症, 糸球体腎炎, 卵巣癌	SLE, RA, 強直性脊椎症, 潰瘍性大腸炎, クロウン病, 糸球体腎炎, アミロイドーシス	癌 24 例, 糸球体腎炎 8 例, RA 4 例, アミロイドーシス 3 例, SLE, 皮膚筋炎, シェーグレン症候群, 他各 1 例
死因			
心不全	17/76 (22.4%)		3/124 (2.4%)
心筋梗塞	2/76 (2.6%)	心症状 33/82 (40.2%)	28/124 (22.5%)
心タンポナーデ	1/76 (1.3%)		4/124 (3.2%)
動脈瘤破裂	1/76 (1.3%)		9/124 (7.3%)
肺炎	2/76 (2.6%)		10/124 (8.1%)
肺結核	3/76 (3.9%)	肺病変 15/82 (18.3%)	1/124 (0.8%)
悪性腫瘍	2/76 (2.6%)		1/124 (0.8%)
脳病変	4/76 (5.3%)	12 (14.6%)	13/124 (10.4%)
腎病変	3/76 (3.9%)	4/82 (4.9%)	2/124 (1.6%)
術中・術後死	10/76 (13.2%)	2%	14/124 (11.3%)
そのほか	不明または急死 17/76		動脈血栓性閉塞 6/186, 敗血症 7/186

表

3. 微小乳癌切除組織で判明した結節性多発動脈炎の一例

¹厚生連秋田組合総合病院 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, ⁴秋田大学医学部

○吉田 誠¹, 高橋正人², 南條 博³, 伊藤行信⁴, 細井崇弘⁴, 増田弘毅²

【症例】63 才女性。既往歴に特記すべき事なし。**【経過】**左乳房 C 領域に径 7mm 大の腫瘤を認めた。本人の希望により 2009 年 7 月 4 日に mastectomy を施行。**【病理所見】**腫瘍は非浸潤性乳管癌であった。また腫瘍とは別に中小

動脈の血管炎の像を認めた。血管腔はやや狭小化しており、一部で血栓形成を伴っていた。血管壁はフィブリノイド変性を来していた。血管への著しい炎症細胞浸潤を認め、炎症細胞は主に好中球、リンパ球、形質細胞であり、好酸球は時折認められる程度であった。肉芽腫形成は認めなかった。以上の所見より結節性多発動脈炎と診断した。Arkin による血管炎 Staging に則ると観察した 95 個の血管のうち Stage I が 9 個、Stage II が 56 個、Stage III が 26 個、Stage IV が 4 個と、フィブリノイド壊死性血管炎の像を呈する Stage II が主体であった。免疫染色では浸潤リンパ球は B cell, T cell とも認められたが、T cell 系が圧倒的に多かった。**【まとめ】**微小乳癌切除組織

で判明した未治療の結節性多発動脈炎の一例を経験した。乳腺のみの検索であるが、全身の筋性動脈に同様の所見が認められるものと推測された。術後の血液検査では P-ANCA, MPO-ANCA はいずれも陰性であった。本症例は現在加療に向けて精査中である。

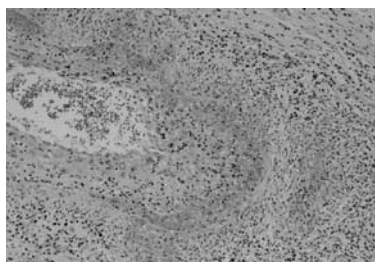


図1

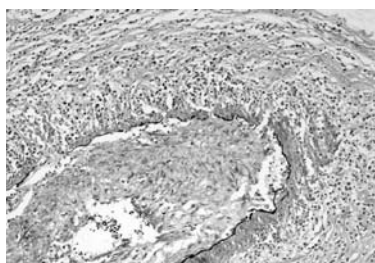


図2

K-PN 群がもっとも厚く、炎症による肥厚を反映していると思われる。また、血管壁内の弾性線維の層数は C-PN 群 > K-PN 群 > O-PN 群の順に多く、O-PN 群では腎血管の病変はないか弱い病態を反映していると思われる(図1)。また、弾性線維間距離は K-PN 群が最も厚く、血管炎による血管壁障害後の再生性変化により膠原線維の増加が起きていると考えられた(図2)。今後、非 PN 症例との対比が必要と考えられる。

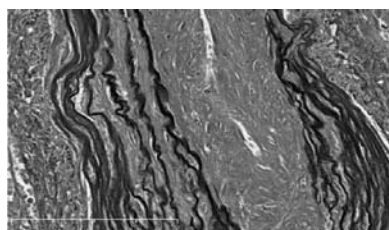


図1

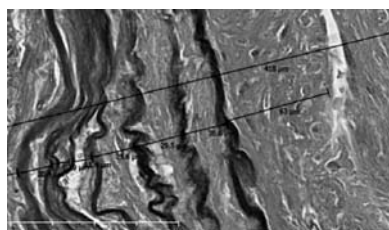


図2

4. 結節性多発動脈炎における腎血管病変の治療による変化

¹佐賀大学医学部医学科 病因病態科学講座, ²同 膠原病・リウマチ内科学講座

○増田正憲¹, 甲斐敬太¹, 長澤浩平², 徳永 蔵¹

【はじめに】結節性多発動脈炎(PN)は筋型の動脈を主体に侵す病態であるが、全身症状を伴う全身型PN、小動脈、腎症状、呼吸器症状をきたす顕微鏡型PN、皮膚のみに症状をきたす皮膚型PNの3型に大別される。病理組織学的には中・小動脈の壊死性血管炎が主体であるが、病理組織標本が提出される前に、臨床症状にて治療が開始されるため、典型的な壊死性血管炎像が標本に現れることは少ない。**【症例】**1984年から2001年の間に佐賀大学医学部付属病院にてPNと診断され、剖検された19例の腎血管病変における病理組織学的変化を検討した。全例においてHE染色とEVG染色を行い、動脈の層構造の変化について検討を行った。**【結論・考察】**腎血管にPNの組織像が見られた症例(K-PN)は19例中11例、他臓器に見られた症例(O-PN)は2例、病理組織学的に血管炎が指摘されない症例(C-PN)は6例であった。統計学的な有意差はでなかったが、外膜および内膜は

座長 加藤誠也(琉球大学医学部 細胞病理学分野)

5. 亜鉛、ビタミンE、Cの複合投与による2K1Cの血圧変化

神戸女子大学大学院

○橋本弘子, 新谷実希, 大野仁美, 藤井利衣, 安宅真由美, 渡邊 信, 瀬口春道, 栗原伸公

【目的】抗酸化物質である亜鉛とビタミンE、Cによる高血圧性血管ストレスの軽減効果の可能性を検討するため、高血圧モデルラットに食餌として抗酸化物質を与え、その効果を検討した。**【方法】**6週齢のSD系雄ラットで腎血管性高血圧ラット(2K1C)を作成し、AIN-93M飼料をコントロール食(CTL)として、これに亜鉛:20 mg/kg(Z), ビタミンE:100 mg/kg(E), ビタミンC:200 mg/kg(C)を加えたものをZ単独, ZE混合食, ZEC混合食として、6週間ad libで与えた。SHAM群にはコントロール食を与えた。tail-cuff法にて血圧測定を行った。腹部大動脈より採血後、腹部大動脈を用いて、マグヌス法にてアセチルコリン(Ach)及びニトロプルシッドナトリウム(SNP)による血管弛緩反応を観察した。胸部大動脈をHE染色にて組織観察を行った。**【結果】**血圧は、SHAM

(126 ± 5 mmHg)に比べCTL(155 ± 6 mmHg), Z(150 ± 3 mmHg), ZE(154 ± 4 mmHg)群では有意に上昇したがZEC(130 ± 4 mmHg)はSHAMと同レベルに低下した。腹部大動脈におけるAch, SNPによる血管弛緩反応はSHAMに比べ, CTL, Z, ZEでは有意に低下していた。Achによる弛緩反応ではZECで改善がみられたが, SNPではみられなかった。胸部大動脈壁にはSHAMに比べCTL, Z, ZE群で中膜の肥厚がみられた。一方, ZEC群では肥厚はみられなかった。【結論】亜鉛, ビタミンE, Cを同時に摂取することで, 血管弛緩機能を改善し, 高血圧時の血圧を低下させる可能性が示唆された。

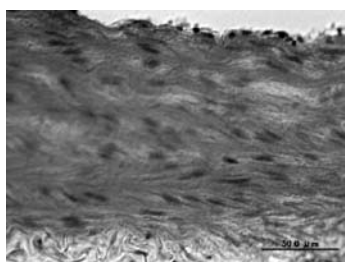


図1 高血圧ラットの血管標本；弾性線維の間隔は広がり, 血管平滑筋が肥厚している。

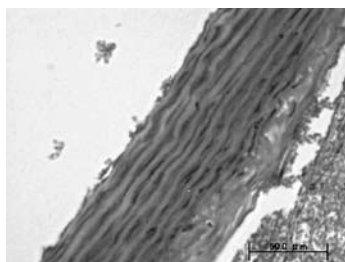


図2 高血圧ラットに亜鉛, ビタミンE, Cを混合投与した血管；血管の肥厚が抑制され, 正常血管に近い。

6. CD105 発現新生血管を指標とした抗新生血管療法：Fumagillinを用いた in vivo および in vitro 研究

¹佐賀大学医学部 病因病態科学講座診断病理学分野, ²現大連医科大学 病理学講座

○侯 力^{1,2}, 高瀬ゆかり¹, 甲斐敬太¹, 明石道明¹, 増田正憲¹, 徳永 蔵¹

【はじめに】腫瘍の増殖には必ず血管新生を伴う。血管内皮マーカーとしてはvWFやCD31, CD34が良く用いられるが, 我々の研究室では, 血管新生時の活性化内皮細胞に特異的なマーカーはCD105(Endoglin)であることを報告してきた。今回CD105を指標として抗血管新生薬剤の一つであるFumagillinの効果と作用機序について in vitro および in vivo で検討したので報告する。本研究の最終目的は, 作用機序の異なった低容量の抗血管内皮細胞薬剤を組み合わせることにより, 抗血管新生療法時の副作用の低減を図ることである。【材料と方法】Scid mouseの皮下に培養した大腸がん細胞株を移植し, 皮下腫瘍が十分

形成された4週間から2日ごとにCycloあるいはFumagillinを腹腔内投与して, 8週目に屠殺して皮下腫瘍や肺転移の有無や程度を観察した。またHUVECを用いて両薬剤による内皮細胞のtube formationや遺伝子の変化を検討した。【結果】fumagillin投与されたマウスの腫瘍はコントロールに比較して有意に小さく, 腫瘍からの二次性の肺転移も少なかった(図1)。また皮下腫瘍のCD105を指標とした微小血管密度(MVD-CD105)も有意に少なかった。培養HUVECに対するfumagillin添加ではtube formationは抑制され(図2), 71遺伝子が発現亢進し, 143遺伝子が低下していた。中でも増殖, 遊走, 接着, 転写に関する遺伝子の発現低下が目立った。【結語】fumagillin投与により低下した遺伝子はanti-angiogenesisに関与し, その結果癌の縮小や血行性転移の抑制に貢献していると思われる。

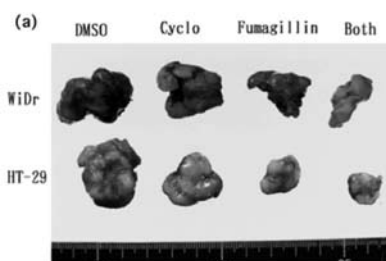


図1

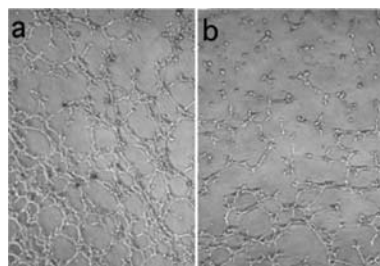


図2

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)

7. MPO-ANCA 関連血管炎において, 胸膜にMPO-ANCA 陽性の血管内皮炎を認めた一症例

¹杏林大学医学部 病理学教室, ²同 第一内科

○倉田 厚¹, 岩澤彰子², 川嶋聡子², 池谷紀子², 有村義宏², 山田 明², 中林公正², 藤岡保範¹

【症例】60歳の女性。38歳時に蛋白尿・尿潜血を指摘された。41歳時に急速進行性糸球体腎炎および肺出血が出現し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を施行し, 肺出血は改善したが, 腎不全は改善無く維持透析導入となった。この時のmyeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody(MPO-ANCA)を後に測定したところ260EUと高値であった。以降, MPO-ANCA:

200～500EUと高力価陽性が持続したが、血管炎症状を認めず無治療で経過観察していた。2008年1月、咳嗽と微熱が出現し持続した。胸部Xp上、両側中下肺野に微細粒状影を認め、確定診断のために胸腔鏡下肺切除生検が施行された。組織像は、ヘモジデリン貪食細胞が肺胞内にびまん性に認められ、一部には中型血管の血管炎を認めた。胸膜に出血は乏しかったが、免疫組織化学的検索により、MPO陽性の血管内皮が多数認められ(図1)、好中球の血管内皮への遊走と付着を伴っていた(図2)。なお、肺内には同様の毛細血管炎は認めなかった。胸部Xpを見返すと、2005年の段階で軽微な同様の陰影が認められ、以前から軽微な肺出血を反復していたと考えられた。【考察】MPO-ANCA関連血管炎は高頻度に糸球体腎炎や肺胞出血を生ずる。このMPO-ANCA関連毛細血管障害の発症機序は、ANCA及びサイトカインにより活性化された好中球からMPOなどの酵素が放出され、糸球体などの毛細血管障害を引き起こされるとするANCA-cytokine sequence theoryが有力である。しかし、MPOが局所の毛細血管でどの様に病態に関与しているか詳細は不明である。近年我々は、MPO-ANCA関連腎炎では発症早期の段階から、糸球体にMPO陽性細胞が浸潤し、MPO放出を介した糸球体毛細血管内皮細胞障害が生じていることを報告した。今回、胸膜の毛細血管に同様の所見が得られ、MPO-ANCA関連血管炎では臓器に関わらず、同様の機序が関わっているものと推察される。肺内には慢性的肺胞出血を認め、同部には同様の毛細血管障害を認めなかったため、これら毛細血管障害は急性期に現れて後に消失するもの、すなわち血管炎発症の引き金に関わると考えられる。

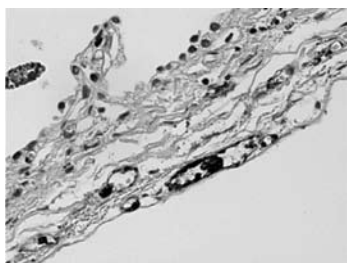


図1

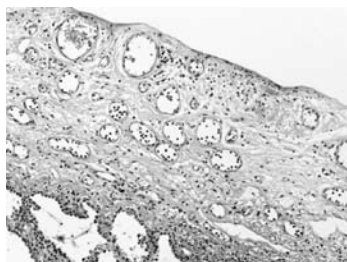


図2

8. 血栓性微小血管障害およびネフローゼ症候群をきたしたクリオグロブリン血症の1例

¹琉球大学医学部 細胞病理学分野, ²同 循環器系総合内科学分野, ³同 皮膚科学分野

○仲西貴也¹, 幸地政子², 安村 涼³, 古波蔵健太郎², 山本雄一³, 大屋祐輔², 上里 博³, 加藤誠也¹

【症例】60歳代、男性。10年前に2型糖尿病の指摘を受けている。3ヶ月前より38度台の発熱、両手背の発赤、両下腿に紫斑、網状皮斑、穿屈性潰瘍が出現し近医皮膚科受診、クリオグロブリン血症疑いにて当院皮膚科入院となった。クリオグロブリンは免疫電気泳動でIgG-λ型と特定されたが、骨髓の形質細胞は3.2%であり、骨髓腫の確定には至らなかった。皮膚生検では真皮内の細動脈レベルに血栓形成を伴う血管炎像を認めた。リツキシマブ(600mg×5回)等の治療により潰瘍の縮小傾向を認めたが、その3ヶ月後より再度38度台の発熱と見当識障害、傾眠傾向が出現、蛋白尿、腎機能障害、乏尿、肺うっ血を認め内科転科となる。HR 99/min 整, BP 110/70 mmHg, Hb 10.0 g/dlと貧血を認め、TP 5.2 g/dl, Alb 2.9 g/dl, BUN 67 mg/dl, Crea 5.0 mg/dl, CRP 0.96 mg/dl, 肝機能障害、低補体血症は認めず、HbA1c 6.4%, HBs-Ag(-), HCV(-)であった。血液透析ないしクリオグロブリン除去目的で二重ろ過膜血漿交換を施行し、腎機能障害については関節痛等の管理のためのNSAIDによる薬剤性腎障害を疑うも、nephrotic-rangeの蛋白尿が持続したため腎生検を施行した。糸球体数10個、global sclerosisは認めなかったが、糸球体、尿管間質とも虚血性変化を示し、一部、糸球体係蹄内に微小血栓形成像を認めた。蛍光染色、電顕においても免疫複合体やアミロイドの沈着は認めなかった。この頃より更に血小板減少(Plt 10.5万/mm³), LDH上昇(408 IU/l), 末血にて破碎赤血球像を認め血栓性微小血管障害(TMA)と判断した。更に血漿交換を追加し、以後、腎機能、血小板数とも改善を認め透析離脱可能であった。【考察】クリオグロブリン血症での腎機能障害やネフローゼ症候群の合併は、HCV感染等に関連した混合型クリオグロブリン血症(II, III型)、特に免疫複合体性腎炎(MPGN)の場合に多く、本例のようなI型クリオグロブリン血症では稀である。またクリオグロブリン血症にTMAを合併した報告も少ない。稀な合併症の重複により重篤な病態を呈した症例であり、病態を考察する上でも貴重な症例と考えられる。

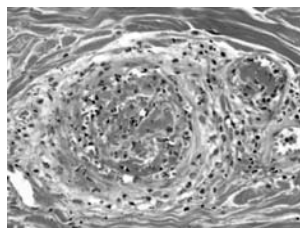


図1 皮膚生検では真皮内の細動脈に血栓形成を伴う血管炎像を認めた(HE染色100×)。

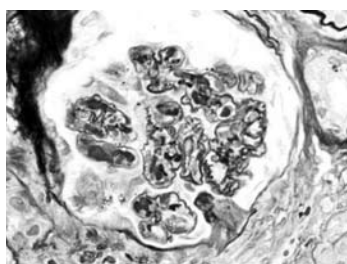


図2 腎生検では糸球体係蹄内に微小血栓形成を認めた(PAM染色 200×)。

9. 血管炎症候群を示した腎血管内悪性腫瘍の一例

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, 大谷方子², 須藤泰代¹, 明石真和¹, 富安朋宏¹, 小島 糾¹, 吉川憲子¹, 中林 巖¹, 芹澤博美²

血管炎症候群は血管炎を原因とした多種多様な臨床症状を示す。今回我々は血管炎症候群を示したものの、特異的な臨床経過を示し、剖検によって腎血管内悪性腫瘍が血管炎症候群に関連したと思われる症例を経験したので報告する。【症例】78歳、男性。【臨床歴】既往歴として高血圧あり。4ヶ月前より抗生剤抵抗性の発熱、体重減少(2ヶ月で4kg)、食欲不振を認めた。他科で一時ステロイド加療後、尿潜血、尿蛋白増加、腎機能異常(S-Cr 1.62 mg/dl)、白血球(22600/ μ l)血小板(56×10^4 / μ l)、CRP(21.3 mg/dl)、s-IL-2(2640U/ml)高値およびCTで胸・腹部大動脈 shaggy aorta、不整および血栓形成、内腔狭窄、腎動脈狭窄、白血球シンチで腎臓に多発集積陽性所見を認め、ANCAは陰性であったが血管炎症候群が疑われた。ステロイド、免疫抑制剤併用にて一時臨床所見は軽快したが、その後呼吸状態が悪化し、アスペルギルス肺感染症を併発して死亡された。【病理所見】生前の腎生検では腎血管の内腔狭窄があり、小葉間動脈ではわずかにフィブリノイド壊死を伴っていたが、糸球体には著変はなかった。剖検時、腎臓内および一部肝臓内に多発性腫瘍塞栓とそれに随伴する血管炎様所見を認めた(図1)。腫瘍細胞は組織球との鑑別を有したが、ビメンチン、CD31が陽性で、CD68、LCAは陰性であり、血管内皮系悪性腫瘍であると考えられた。胸部大動脈瘤に隆起性腫瘍病変を認めCD31陽性で血管肉腫と診断した(図2)。【まとめ】腫瘍に続発する血管炎としては血液腫瘍に随伴するものが多く、microvasculitisが知られているが、固形腫瘍でも起こることがあり、多発性血管炎様の症状を示す症例も報告されている。ステロイドに対する反応は症例によって異なり、予後は腫瘍の進展と関係があるといわれている。本症例は血管炎様症候群を呈したが免疫組織化学的検索により、胸部大動脈が原発の血管肉腫と考えられた。文献的には血管肉腫による血管炎様所見の報告は一報のみ(Scan. J. Rheumatol 35: 237, 2006)であり、極めて稀な症例と思われた。

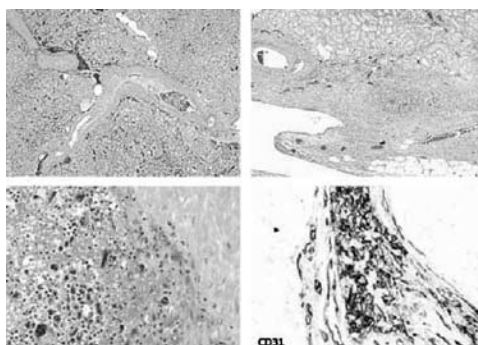


図1 腎動脈内の光顕、免疫染色所見

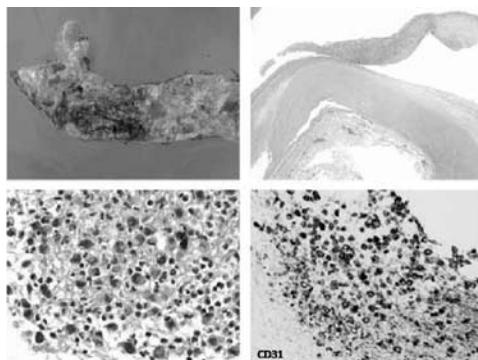


図2 腹部大動脈の腫瘍(肉眼、光顕、免疫染色)

座長 石津明洋(北海道大学大学院 保健科学研究院 病態解析学分野)

10. 動脈破裂をきたした von Recklinghausen 病の2症例：破裂血管における hypoxia-inducible factor-1 α 発現の検討

¹北海道大学医学部, ²北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野,
³市立旭川病院 病理科, ⁴苫小牧市立病院 消化器科, ⁵北海道大学病院 循環器外科, ⁶王子総合病院 心臓血管外科, ⁷市立旭川病院 胸部外科, ⁸北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学分野
○木内隆之¹, 外丸詩野², 高田明生³, 武藤修一⁴, 大岡智学^{5,6}, 村上達哉⁶, 宮武 司⁷, 大場淳一⁷, 青木秀俊⁷, 石津明洋⁸

【目的】von Recklinghausen 病ではまれに血管病変が生じることが知られている。病理組織学的には動脈壁の周囲に神経線維腫様細胞の増殖が観察される(図1)。文献上 vascular involvement in neurofibromatosis と記載されるこの病変は、動脈破裂の原因となることから、注意が必要である。動脈破裂に至る機序については、病変部血管壁の脆弱性が示唆されているが、詳細については不明である。一方、hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)は癌細胞をはじめ低酸素状態にある種々の細胞において誘導される転写因子であ

り、近年、粥硬化性頸動脈プラークでの発現も報告されている。本研究では、von Recklinghausen 病の動脈破裂の原因として、病変部血管の低酸素状態が関与している可能性を考え、HIF-1 α の発現を免疫染色により検討した。【方法】鎖骨下動脈の分岐血管に破裂を見た von Recklinghausen 病の症例(症例 1: 76 歳、女性)と鎖骨下動脈に破裂を見た von Recklinghausen 病の症例(症例 2: 51 歳、男性)、ならびに对照として、穿刺後に鎖骨下動脈の出血を見た急性骨髄性白血病の症例(症例 3: 17 歳、男性)について、出血部のパラフィン切片を用い、HIF-1 α の免疫染色を行った。【結果】症例 1 では、破裂部近傍の動脈内皮細胞に HIF-1 α の発現が認められた(図 2)。症例 2 では、神経線維腫様細胞が増殖する鎖骨下動脈の外膜に相当する部位の毛細血管内皮細胞において HIF-1 α の発現が認められた。症例 3 では HIF-1 α の発現は認められなかった。【考察】von Recklinghausen 病の血管病変では、動脈周囲に神経線維腫様細胞が増殖することにより、病変局所の低酸素環境がもたらされ、血管壁が脆弱となり、破裂に至る可能性が考えられる。今後、症例を蓄積し、さらに検討を重ねる必要がある。



図1 Vascular involvement in neuro-fibromatosis. <症例 1>

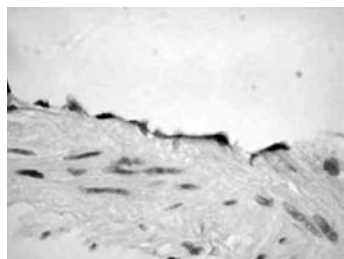


図2 動脈内皮細胞における HIF-1 α <症例 1> の発現(矢印)。

11. もやもや病の経過中に肺高血圧症を指摘され、両側腎動脈に線維筋性異形成(FMD)様の血管病変を示した一部検例

¹愛媛大学医学部附属病院 病理部、²愛媛大学大学院医学系研究科ゲノム病理学分野、³愛媛県立中央病院 病理部、⁴同 小児科
○曾我美子¹、竹治みゆき¹、杉田敦郎¹、宮崎龍彦²、有田典正²、能勢真人²、前田智治³、古谷敬三³、中野威史⁴

【症例】13 歳、女性。家族歴：特記事項なし。既往歴：0 歳、後天性サイトメガロウイルス脳炎。10 歳、もやもや病。

現病歴：以前より階段昇降時の息切れ、軽度の労作時呼吸苦を自覚していた。平成 20 年 5 月、失神発作あり受診。平成 20 年 7 月に施行した心臓カテーテル検査にて肺動脈圧の上昇があり、肺高血圧症と診断された。血管造影では、両側肺動脈の狭窄や肺動脈末梢の枯れ枝状狭窄、腹腔動脈、上腸間膜動脈の狭窄が見られ、多発血管病変の存在から全身性の血管疾患が考慮された。以後、内服治療と在宅酸素療法が継続されていた。平成 21 年 6 月、肺動脈狭窄病変に対する経皮的バルーン肺動脈形成術目的で入院。6 月 3 日全身麻酔下に、右肺動脈 2 枝に対し拡張術を施行した。術後 4 時間で肺高血圧クリーゼをきたし、治療抵抗性で永眠された。【剖検所見】大動脈、冠状動脈、内頸動脈、鎖骨下動脈、肺動脈、腹腔動脈、肝動脈、腎動脈に内膜肥厚がみられた。両側腎動脈病変は FMD 様を呈した。肺弾性動脈レベルでは、内膜肥厚に伴う閉塞、再疎通像、血管拡張病変、中膜肥厚が認められた。【考察】もやもや病の経過中に肺高血圧症を指摘され、両側腎動脈に FMD 様の血管病変を示す一部検例を経験した。全身性の血管病変をきたす何らかの血管壁要因の存在が示唆され、文献的考察を加え報告した。

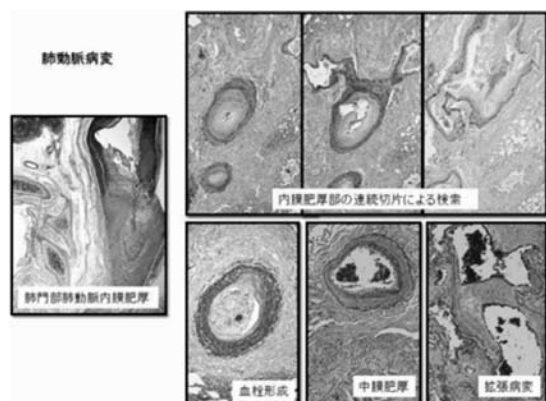


図1

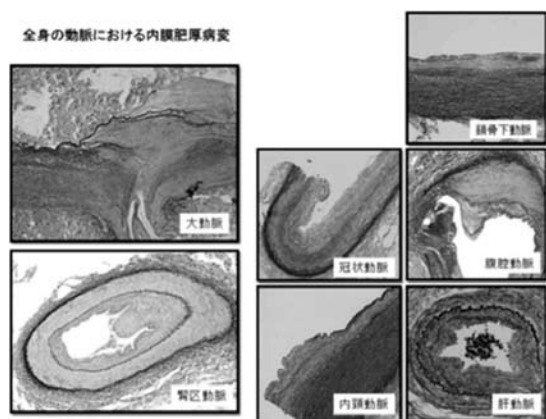


図2

12. 肺・精巣・精巣上体の肉芽腫性血管炎および肺動脈血栓を合併した1剖検例

¹山口大学大学院医学系研究科 病理形態学分野, ²同 器官病態内科学, ³同 放射線医学分野

○石井文彩¹, 星井嘉信¹, 池田栄二¹, 中島忠亮², 梅本誠治², 中村浩士², 田中伸幸³

【症例】70歳代, 男性。慢性閉塞性肺疾患に対して近医で経過観察されていた。呼吸困難の増悪, 及び動脈血酸素分圧の低下が急激に生じたため肺動脈血栓塞栓が疑われ, 当院へ緊急搬送された。造影CTでは右肺動脈主幹部に欠損像があり血栓塞栓が疑われた。また, 肺門部リンパ節腫大があり, 同部と血栓が連続しているように見えたため, 肺動脈内腫瘍の可能性も否定できなかった。抗凝固療法にて治療を開始するも肺動脈内の軟部影には縮小は認められなかった。また, 超音波検査を施行するも下腿深部静脈血栓は指摘できなかった。他部位の悪性腫瘍の検索をするも明らかな腫瘍性病変は見いだされなかった。肺高血圧症も持続した。呼吸状態が増悪し, 搬送から約一カ月後に永眠された。剖検所見: <肉眼所見>肺動脈内に7 cm 長に及ぶ血栓があり, 最大で90%の内腔狭窄を伴っていた。両側肺門部には最大径4.5 cmに及ぶ弾性軟のリンパ節が多発していた。<組織所見>肺, 肝, 脾, 心, 精巣, 精巣上体, リンパ節(肺門部・鎖骨下・腹腔内)に乾酪壊死を伴わない類上皮肉芽腫がみられた(図1)。肺, 精巣, 精巣上体の静脈を主体に, 外膜から中膜を主座とした肉芽腫形成, 弾性板の破壊, 内腔の狭小化を示す血管炎の像を認めた(図2)。なお, 皮膚や腎に特記すべき所見はなかった。**【考察】**我々は, 本症例の診断としてサルコイドーシスを第一に考えた。サルコイドーシスの肉芽腫性血管炎は, 肺静脈系に高頻度に認められるとされており, 本症例と合致すると思われる。しかし, CTにて小葉中心性の粒状影があるものの小葉辺縁部の肥厚は目立たず, 血清ACE値は基準値下限であり, サルコイドーシスとして典型的ではない点がある。本症例の肉芽腫性血管炎がサルコイドーシスによるものか, また初発症状である肺動脈血栓の成因についてもご意見を伺えたら幸いです。

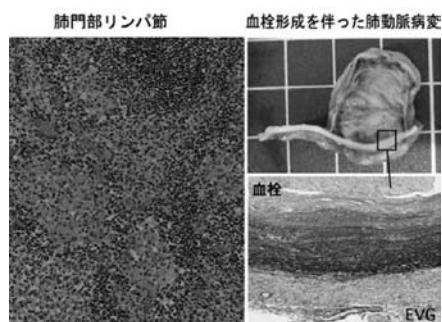


図1

精巣上体

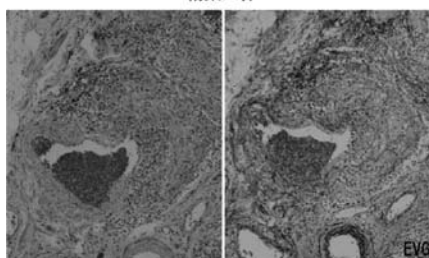


図2

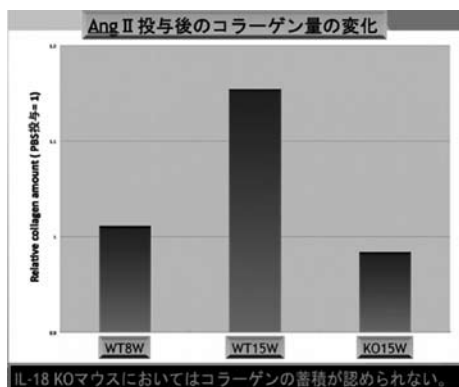
座長 浅田祐士郎(宮崎大学医学部 病理学講座構造機能病態)

13. インターロイキン-18 反応性遺伝子の同定に基づく心血管系疾患の解析

¹兵庫医科大学・生体防御部門, ²社会福祉法人枚方療育園

○山本英幸¹, 津田純子², 奥田晃子¹, 吉田誌子¹, 蒲池直美¹, 岡村春樹¹

【目的】インターロイキン-18(IL-18)は, γ 型インターフェロン誘導因子として発見されたサイトカインであるが, 我々はIL-18が感染防御のみならず難治性炎症性疾患の病態形成などにも関与する多機能な炎症性サイトカインであることを示してきた。近年我々は, 動脈硬化・高血圧・心肥大・肥満・糖尿病・老化に伴って血中IL-18の濃度が高値を示すという臨床報告がある。我々は, IL-18は細菌等の感染時ではない平常時においても血中に常時存在する事, 週齢を重ねたIL-18 KOマウスは肥満になる事, を見出し, IL-18は恒常性の維持(ホメオスタシス)に深く関与する因子であると予測している。**【方法】**野生型マウスとIL-18欠損マウスを用いて, それぞれ血管障害モデルおよびアンジオテンシンIIの過剰投与による心肥大誘導モデルなどを作製し, 遺伝的背景の違いに起因する相違点を観察する。さらに, 野生型マウスとIL-18欠損マウスの各臓器からRNAを精製し, Real Time PCR法によってIL-18によって転写調節を受けている遺伝子の同定をおこなう。**【結果】**心肥大誘導モデルでは, 野生型マウスの心臓においてコラーゲンの発現上昇が観察されたが, IL-18欠損マウスにおいては認められなかった。また, Real Time PCR法による解析ではIL-18欠損マウスの心臓においてアンジオテンシンII受容体や細胞外基質分解酵素の一つであるMMP-7の発現が低下している事が判明した。**【結論】**これらのモデルを用いた実験により, IL-18がアンジオテンシンII受容体やMMP-7といった遺伝子の発現を調節する事によって, 心臓リモデリング等の心血管系イベントに関与する事が示唆された。



14. von Willebrand 因子分解酵素 (ADAMTS-13) による動脈血栓抑制作用

¹宮崎大学医学部病理学講座機能病態, ²東海大学医学部循環器内科, ³化学及血清療法研究所

○盛口清香¹, 山下 篤¹, 田村典子², 副島見事³, 高橋良咲¹, 中垣智弘³, 後藤信哉², 浅田祐士郎¹

【背景】心筋梗塞は動脈硬化巣の破綻に伴う血栓形成により発症する。動脈血栓形成において重要な接着因子である von Willebrand 因子 (VWF) は, ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1-motif 13) によって適度な切断を受ける。ADAMTS-13 の著減により血栓性血小板減少性紫斑病が発症することが明らかにされているが, 心血管イベント発症における血栓形成への作用については不明である。本研究では, 動脈血栓の形成における ADAMTS-13 の局在と機能を検討した。**【方法】**①急性心筋梗塞患者の冠動脈吸引血栓における ADAMTS-13 の局在を, 免疫組織化学的手法を用いて検討した。②フローチャンバーを用いて血小板血栓を作成し, 高ズリ速度 (1500/S)・低ズリ速度下 (100/S) における血栓面積と血栓長を測定した。また還流前後の ADAMTS-13 活性変化を測定した。③家兎大腿動脈バルーン傷害モデルを用いて, 肥厚内膜巣上の血栓形成における ADAMTS-13 の作用を検討した。**【結果】**①冠動脈血栓は血小板とフィブリンからなり, ADAMTS-13 は血小板・VWF とほぼ一致して存在した。②フローチャンバーでは, いずれのズリ速度下においても血栓面積は経時的に増加したが, 高ズリ速度下ではより顕著で, ADAMTS-13 活性阻害抗体 (抗 DI 抗体) 添加群では, コントロール抗体及び活性阻害機能のない抗 ADAMTS-13 抗体 (抗 TSP 抗体) と比較して, 血栓面積が有意に増大した (図 1)。また, 抗 DI 抗体添加群では, 血栓長も有意に伸長していた。一方, 低ズリ速度下では同作用は認められなかった。更に, 抗 DI 抗体添加群では灌流血中の VWF 分解が低下した。③家兎大腿動脈の肥厚内膜巣に形成された血栓は, 抗 DI 抗体の投与により有意に

増大した。**【結論】**ADAMTS-13 は高ズリ速度下において VWF の切断を介して血小板の粘着・凝集を調節し, 血栓形成の抑制因子として機能している可能性が示唆された。

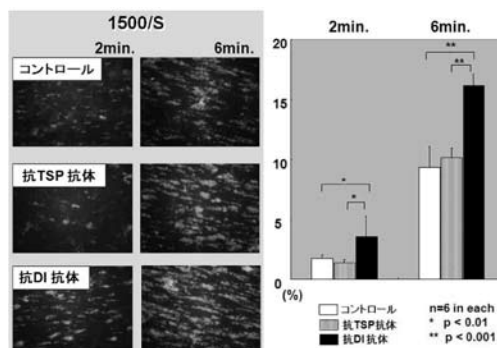


図1 コラーゲン上に形成された血栓と面積率

15. 粥状硬化発生機構における血流, 内皮細胞増殖, 単球接着の役割 - p21 による TXNIP 発現の制御

¹日本大学 医学部病態病理学系病理学分野, ²同 松戸歯学部・生化学・分子生物学

○楠美嘉晃¹, 帯包紀代¹, 我孫子宣光², 高橋理恵¹, 三俣昌子¹

【背景と目的】動脈内皮細胞 (内皮) の機能異常が粥状硬化の発症の鍵を握ることは周知の事実である。例えば, 血管分岐部など乱流 (DS) が生じる部位では, 内皮への単球接着と内皮の増殖が促進され, 粥状硬化病変が好発する。他方, 血管腔の大部分では層流 (LS) が生じ, 単球接着と内皮の増殖が抑制され, 粥状硬化の発生に抵抗性である。これは, 血流パターンの違い (DS vs LS) が内皮の機能 (例えば増殖) を相反する方向に変化させて病変発生 (単球接着) を左右することを示唆するが, その機構の詳細は不明である。我々はこれまでに, in vitro で LS による内皮の増殖抑制は p21 を介すること, 内皮の増殖は単球接着と関連し, この機構に p21 が関与すること, そして網羅的遺伝子解析の結果から, 内皮の増殖と単球接着を結ぶ機序として酸化ストレス機構が推測されることを報告した。今回, 内皮の単球接着における p21 の役割について, 抗酸化機構制御への関与を検討した。**【方法】**正常または TNF α 刺激による病的環境下で, 対照および p21 遺伝子を導入したヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に回転円盤装置を用いて DS, LS を負荷し, 内皮の DNA 合成と単球接着を測定した。マイクロアレイ, プロテオーム解析により内皮の増殖と単球接着を結ぶ候補遺伝子・蛋白を網羅的に探索し, さらに定量解析を行った。**【結果】**1) TNF- α 存在下および非存在下共に内皮の増殖と内皮への単球接着は DS に比し LS 暴露で低下した。2)

遺伝子導入による核内 p21 蛋白強発現は静置内皮および DS による内皮の増殖を有意に抑制し、同時に単球接着も抑制した(図 1)。3)網羅的遺伝子解析およびその後の real-time PCR と Western blotting による解析は LS および p21 強発現が Thioredoxin interacting protein(TXNIP)の発現を低下させ、その結果、抗酸化作用を有する thioredoxin (TRX)の活性化を促進することを示唆した。4)核内 p21 蛋白強発現は DS による VCAM-1 発現、および単球の接着と遊走を促進する CCL5 発現を抑制した。【結論】p21 強発現、またはこれにより誘導される増殖抑制が TXNIP 発現を低下させる事により内皮の redox balance を抗酸化状態にし、その結果内皮の接着因子や chemokine 発現が減少して単球接着を低下させる可能性が示された(図 2)。

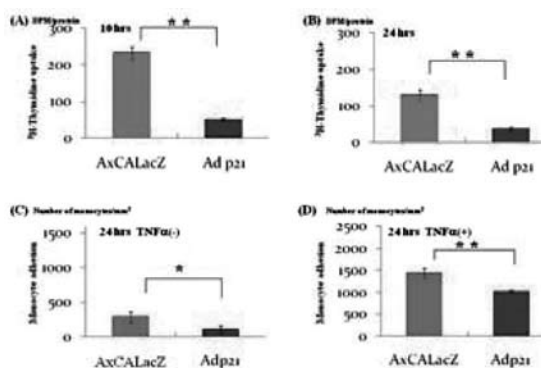


図 1 DNA synthesis and monocyte adhesion in cultured endothelial cells with -21-overexpression under static condition (**: $p < 0.01$ vs AxCLacZ group. *: $p < 0.05$ vs AxCLacZ group)

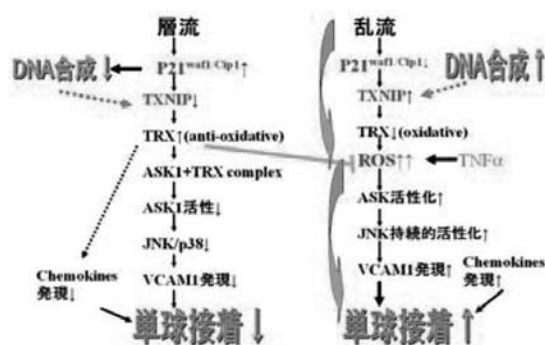


図 2 Opposite effects of laminar and disturbed flows on endothelial cells for DNA synthesis and monocyte adhesion.

16. 頸部頸動脈狭窄病変におけるオステオポンチン測定

の臨床的意義

¹愛媛大学大学院 病態情報科学, ²同 ゲノム病理学, ³同 脳神経病態外科学, ⁴マツダ病院 脳神経外科

○倉田美恵^{1,2}, 大蔵隆文¹, 田川雅彦³, 渡邊英昭³, 久門良明³, 中原章徳⁴, 檜垣実男¹

【目的】オステオポンチン(OPN)は動脈硬化巣において内皮細胞、リンパ球、マクロファージなどから産生され、炎症性細胞の遊走、細胞増殖、蛋白分解酵素産生を介して粥腫の不安定化に関与する。*in vitro*ではOPNが血中のトロンビンによって開裂型OPNに変化し、さらに炎症性細胞の走化性を高めることは報告されているが、ヒト動脈硬化性疾患における血中開裂型OPNの臨床的意義は明らかではない。そこで私達は頸部頸動脈狭窄症例においてステント留置術前後で、その変化が末梢保護デバイス内の血栓量と相関するか検討した(図1)。

【方法】頸動脈ステント留置(CAS)症例において、術前・術後で全長型OPN、開裂型OPN、IL-6、CRPを測定し、末梢保護デバイス内の血栓量を grade 0, 1, 2, 3 と半定量的に評価した。対象は49人(男性44人、平均年齢72歳)、術前診断は症候性脳梗塞患者35人、糖尿病患者17人であった。【成績】CAS 施術後の末梢保護デバイス内に grade2 以上の血栓量が認められた症例は26人であった。術前血中濃度に対する術後血中濃度の変化は全長型OPNが $144 \pm 30\%$ ($p < 0.05$)と有意に上昇したのに対し、IL-6、CRPでは有意な変化はなかった。切断型OPN濃度は、術前陰性(測定感度以下)39人・陽性10人に対し、術後陰性29人・陽性20人と、術後陽性患者数が有意に増加した。また、切断型OPN陽性患者は陰性患者と比較して末梢保護デバイス内血栓量は有意に多かった($p < 0.05$)(図2)。

【結論】動脈硬化巣を機械的に破壊することで血中に切断型OPNが出現する可能性がある。切断型OPN測定によって不安定な粥腫の存在を予測できる可能性がある。

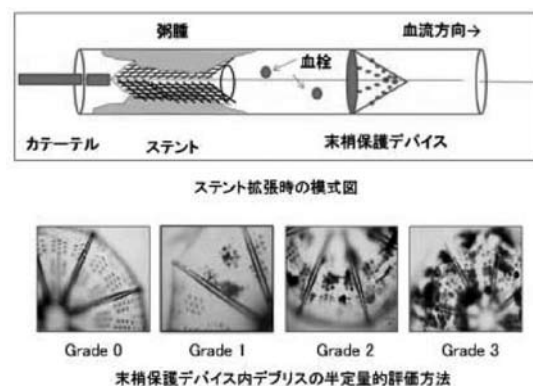


図1

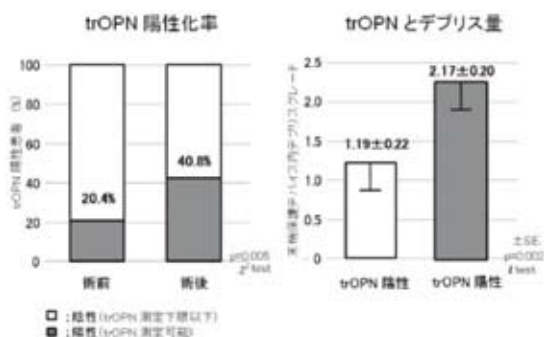


図2

特別講演 座長 徳永 藏(佐賀大学)

血管炎症と内皮細胞

佐賀大学医学部 循環器・腎臓内科教授

○野出孝一

循環器領域で問題となっている急性冠症候群は、血管内膜に形成された不安定プラークの破綻、血栓形成、血管内腔の閉塞が重要な疾患原因となっている。プラークの形成には糖尿病、高血圧、高脂血症などの動脈硬化の危険因子が関わっており、これらが血管内皮細胞を障害することによりプラーク形成が促進される。その際、炎症性細胞が活性化されることもプラーク形成に大きな役割を果たしており、心血管イベントの独立した因子として血中 CRP 値が高いことが指摘されている。

ACS のさまざまな病態では炎症の場において、白血球や血小板、血管内皮細胞などの間での細胞間相互作用が接着分子を介する細胞接着によって遂行される。各細胞表面に発現した接着分子同士がそれぞれレセプター・リ

ガンドの関係で接合することにより、細胞同士が機械的に接着する。それと同時に接着分子は接着する相手を正しく認識し、さまざまな情報を細胞から細胞へと伝達するといった炎症のプロセスにおいて重要な役割を担う機能分子である。

これまでに可溶性接着分子としては ICAM-1、P-セレクトチンの ACS 患者における上昇が指摘されている。免疫グロブリンスーパーファミリーに属する ICAM-1 は血管内皮細胞上に発現する接着分子であり、白血球上に発現する β_2 インテグリンの lymphocyte association antigen-1 (LFA-1; CD11a/CD18) や Mac-1 (CD11b/CD18) などの接着分子をリガンドする。ACS 発症後 8~10 時間以内に血中濃度の上昇がみられ、内皮細胞の活性化を示すものと考えられている。PCI を加えるとその後さらに増加し、増加が大きいくほど再狭窄率が高いことから、PCI による内皮細胞傷害を反映する可能性が推察されている。

不安定狭心症における P-セレクトチンの上昇が指摘されており、またその程度が大きいく症例ほど急性期の心事故発生率が高いことから、血小板活性化、血小板・白血球間の細胞間相互作用、血栓形成に至る一連の機序を反映するマーカーと考えられる。

血管内皮細胞の機能には内皮由来の NO、EDHF (内皮由来過極因子) による平滑筋の弛緩作用、血管拡張がある。内皮機能が良好であれば、接着分子は発現せず、単球の接着も起こらない。また線溶系においても t-PA が生産され、PAI-1 などの血栓形成に働く因子の産生は低下している。ところが血管内皮細胞に酸化ストレスが加わると NO、EDHF 等の産生低下により血管が収縮し、接着分子の増加から単球の接着が起こり、血栓形成へと進む。このように血管内皮機能が炎症を規定していることから、血管内皮・平滑筋の機能不全を「血管不全」と捉えて疾患との関連を見て行きたい。