

第 15 回 血管病理研究会

開催日：平成 22 年 10 月 23 日(土)

会場：京王プラザホテル八王子 4 階「錦」(東京都八王子市旭町 14-1)

会長：吉田 雅治(東京医科大学八王子医療センター腎臓内科)

〈一般演題〉

—血管病変の基礎—

座長：浅田祐士郎(宮崎大学医学部病理学第一講座)

1. 歯周病菌 porphyromonas gingivalis (PG)由来 LPS と動脈硬化—内皮細胞 TLR-2 受容体の発現—

¹ 日本大学医学部 病態病理学系病理学, ² 同 機能形態学系生体構造医学

楠美嘉晃¹, 帯包妃代¹, 末吉純久¹, 高橋理恵¹, 原田智紀², 江角真理子¹, 三俣昌子¹

【背景と目的】疫学的に歯周病と冠動脈疾患の間に有意の関連性がある。PG 由来の LPS (PG-LPS) は、自然免疫受容体の TLR-2 と TLR-4 に対するリガンドであり、マクロファージ (Mφ) にサイトカイン放出の上昇を引き起こす。口腔内で活性化した Mφ が冠動脈に到達し、このサイトカイン放出を通じて粥状硬化を促進するかもしれない。今回、PG-LPS 刺激 Mφ 系細胞の培養上清がヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の TLR-2 発現に及ぼす影響を検討した。【方法】ヒト株化マクロファージ系細胞 THP-1 を PG-LPS (InvivoGen, 2 μg/ml) で 6 時間刺激し、その培養上清液 PG-LPS-CM を得た。HUVEC を無刺激の培養液 (コントロール群)、PG-LPS 単独添加の培養液 (LPS 単独群)、あるいは PG-LPS-CM (LPS 刺激 Mφ 放出因子群) を用いて、3~6 時間培養した。リアルタイム PCR 法で HUVEC の TLR-2 mRNA 発現を比較検討した。【結果】コントロール群では、TLR-2 の mRNA 発現は極めて低値であった。6 時間刺激時、LPS 単独群ではコントロール群と差がなかったが、LPS 刺激 Mφ 放出因子群では、約 30 倍までの発現亢進が認められた。PG-LPS 刺激のない THP-1 の培養上清液では、コントロール群と差がなかった。Bio-plex サイトカインアッセイ (BioRad) を用いて調べると、HUVEC の TLR-2 発現を上昇させた CM 中では、IL-10, IL-12, IL-17, MIP-1b, TNFα 等が増加していた。【考案】活性化したマクロファージから血管内皮の自然免疫系を変化させる液性因子が放出されている可能性が示された。動脈硬化巣では TLR-2 発現が亢進しているとされ、PG 感染が動脈硬化の病巣感染となる可能性についてさらに解明を進める必要がある。

2. ウサギ動脈硬化進展におけるプロブコールおよびアトルバスタチンの作用

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 大塚製薬株式会社 フリーラジカルプロジェクト

新見 学^{1,2}, 野迫正則², 小山隆志², 長野千富美², 小橋真之², 奥津令子², 工藤由佳², 吉川智博², 小池 智也¹, 範 江林¹

【目的】スタチン (HMG-CoA 還元酵素阻害薬) による LDL の低下は冠動脈疾患の一次予防、二次予防に貢献してきた。しかし、心血管イベントの発症を完全に抑えることはできず、スタチン療法を補完する新たな治療法の開発が求められている。コレステロール食 (コ食) 負荷ウサギを用いて、作用機序の異なる高脂血症治療薬であるプロブコールおよびアトルバスタチンの抗動脈硬化作用について比較した。【方法】NZW ウサギに 0.5% コ食を負荷するとともに、プロブコール (PB)、アトルバスタチン (AS) を混餌投与した。早期および進行病変における各薬剤の抗動脈硬化作用を比較するために、ウサギに 5 および 11 週間のコ食を負荷し、動脈硬化病変 (マクロ、ミクロ) と血清脂質に及ぼす影響を評価した。【結果】コ食 11 週間における対照群のマクロ病変率は 67% で、そのミクロ病変は血管内膜が肥厚しマクロファージの集積が認められ、病変は中膜の一部にも及んだ。投薬群のマクロ病変率は、それぞれ 34% (PB 0.3%), 35% (PB 1.0%) および 37% (AS) で有意に動脈硬化の進展を抑制した。コ食 5 週間におけるマクロ病変率は、それぞれ 18% (対照)、6% (PB 0.3%), 7% (PB 1.0%) および 16% (AT) で PB 群のみで有意に動脈硬化の進展を抑制した。【結論】進行病変に対してプロブコールはアトルバスタチンと同様に抗動脈硬化作用を示したが、脂質低下メカニズムは異なった。早期病変に対してアトルバスタチンは抗動脈硬化作用を示さなかったが、プロブコールは抗動脈硬化作用を示した。今後、プロブコールの早期病変に対する作用メカニズムを検討する予定である。

3. 糖尿病と心臓、小・最小血管障害としての変化

国立国際医療研究センター戸山病院

遠藤久子, 廣江道昭

【はじめに】糖尿病の合併症の基本は血管病変で、全身の小・最小血管障害と大血管障害とがあり、前者は糖尿病性

腎症や網脈症があり、後者には心冠動脈硬化による虚血性心疾患や脳虚血性病変がある。I型糖尿病の腎臓では罹患期間が10~15年以上で特異的変化が認められ、25年以上では糸球体は荒廃し末期腎症となるが、治療学の進歩でコントロールが良好であれば、進行を遅らせると言われる。心臓では虚血性心疾患のほか、1)小・最小血管障害性変化と、2)糖尿病性ミオパチーがある。1)は心筋内の小線維化巣、心筋肥大、小血管のムコ多糖の沈着・壁肥厚等で、2)はミトコンドリアミオパチー、心筋細胞内脂質沈着である。これら1)、2)の所見を中心に、剖検症例心臓で検討した。【対象】国立国際医療研究センター戸山病院の近年連続剖検症例を使用した。2群に分け①糖尿病症例、②糖尿病のない症例とした。②には高度の全身動脈硬化症、大動脈瘤、大動脈解離を有する血管硬化症例6例を含めた。いずれも冠動脈硬化による狭窄の心筋への負荷を考慮し50%未満の症例とした。心臓に限局的変化、すなわち腫瘍、弁膜疾患、心筋内血栓症や血管炎、末期を除く心筋梗塞、冠動脈バイパス後やステント留置、癒着性心外膜炎の症例は除いた。過去5年間で、上記内容を満たす症例は①22症例(罹患期間：20年以上6例、19~10年5例、9年以内8例、不明3例)、②29症例を検索対象とした。検討した点は、以下の3項目、4所見で、神経周囲線維化、心筋線維周囲細線維化、血管の所見を以下のごとく%値、およびポイント値としてカウントした。

1. 神経周囲線維化(5点：全体に強い、1点：全体に弱い、3点：多彩な変化)
2. 心筋線維周囲細線維化(対物4倍レンズを用い、視野数の中で+の部位の%値)
3. 血管の所見
 - a. 突出(出現数が、1点：3カ所以下、5点：10カ所以上、3点：その間)
 - b. 形態所見(5点：広く血管変化がある、1点：乏しい、3点：軽度に散在)

心筋細胞の脂肪沈着の有無はホルマリン固定保存臓器のオイル・レッドO染色で検索した。

【結果】上記1~3の結果を表1で示す。糖尿病症例では心筋細胞周囲細線維化と血管変化として検討した所見が、その他(対照例、動脈硬化)に比べて出現頻度やポイントが高かった。図1に心筋細胞周囲細線維化の典型像を、図2に血管壁の硝子化像を示す。糖尿病罹患期間と上記1~3の結果との関係を表2で示す。明確に線を引けないが、罹患期間が長い症例では、心筋細胞周囲細線維化と血管変化の出現頻度やポイントが高いものが多かった。オイル・レッドO染色では検索した全症例(糖尿病15例、その他10例)で陰性で脂肪沈着を認めなかった。【まとめ】1. 検討した3項目、4つの内容では、糖尿病例で対照に比しポイントが高いと考えられたのは、心筋細胞周囲細線維化と血管の形態所見であった。血管の硝子化に相応する変化は1例(罹患数年例)に認められた。2. 糖尿病罹患期間との関連では、必ずしも期間と一致しなかったが、10年以上では、心筋細胞

周囲細線維化と血管の形態所見にポイントの高い症例が多かった。3. 血管の突出(Robertら)については、対照症例にも頻度の高い症例が見られた。4. 脂肪染色では検索した範囲で脂肪沈着を示唆する症例は認めなかった。

文 献

- 1) 伊倉義弘, 大澤政彦, 上田真喜子: 糖尿病合併症の病理: 大血管障害. 病理と臨床 2006; **24**: 713-719
- 2) 岡田定規, 斉藤能彦: 糖尿病性心筋症. 総合臨床 2010; **59**: 1830-1833
- 3) Silver MD, Huckell VF, Lorber M: Basement membranes of small cardiac vessels in patients with diabetes and myxoedema: preliminary observations. Pathology 1977; **9**: 213-220
- 4) Hamby RI, Zonerach S, Sherman L: Diabetic cardiomyopathy. JAMA 1974; **229**: 1749-1754
- 5) Ledet T, Neubauer B, Christensen NJ et al: Diabetic cardiomyopathy. Quantitative histological studies of the heart from young juvenile diabetics. Acta Pathol Microbiol Scand A 1976; **84**: 421-428
- 6) Rubler S, Dulugash J, Yuceoglu YZ et al: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972; **30**: 595-602

表 1

| 神経線維周囲線維化 | | | | | 細線維 | | | | | |
|-----------|-----|-----|------|----|-----|-------|-----|------|----|----|
| ポイント | 糖尿病 | 対照例 | 動脈硬化 | 合計 | | 糖尿病 | 対照例 | 動脈硬化 | 合計 | |
| | 5 | 3 | 1 | 1 | 5 | 80%以上 | 7 | 4 | 1 | 12 |
| | 3 | 15 | 17 | 2 | 34 | 上下間 | 7 | | 2 | 9 |
| | 1 | | 2 | 2 | 4 | 90%未満 | 8 | 10 | 3 | 27 |
| 合計 | 18 | 20 | 5 | 43 | 合計 | 22 | 20 | 6 | 48 | |

| 血管変化 | | | | | 突出 | | | | | |
|------|-----|-----|------|----|----|-----|-----|------|----|----|
| | 糖尿病 | 対照例 | 動脈硬化 | 合計 | | 糖尿病 | 対照例 | 動脈硬化 | 合計 | |
| | 5 | 5 | 1 | | 6 | 5 | 5 | 4 | | 9 |
| | 3 | 10 | 16 | 5 | 31 | 3 | 9 | 7 | 3 | 19 |
| | 1 | 7 | 3 | 1 | 11 | 1 | 6 | 8 | 3 | 17 |
| 合計 | 22 | 20 | 6 | 48 | 合計 | 20 | 19 | 6 | 45 | |

表 2 糖尿病症例の罹患年数、臨床的コメントと結果

| コメント | 罹患年数 | 例番号 | 神経 | 細線維% | 血管 | 突出 | |
|----------|------|-----|----|------|----|----|---|
| | | 30 | 19 | 2 | 80 | 1 | 1 |
| コントロール不良 | | 23 | 9 | | 20 | 5 | 3 |
| ▲ | | 23 | 10 | | 60 | 5 | 3 |
| 良・腎・HT▲ | | 22 | 3 | 2 | 75 | 1 | 3 |
| ▲ | | 21 | 12 | 3 | 60 | 3 | 5 |
| ▲ | | 21 | 18 | 2 | 66 | 5 | 3 |
| 不良▲ | | 16 | 4 | 3 | 85 | 1 | 1 |
| 良▲ | | 12 | 1 | 2 | 60 | 5 | 1 |
| | | 11 | 24 | 3 | 50 | 3 | 3 |
| 不良▲ | | 10 | 5 | 4 | 10 | 3 | 3 |
| 未治療 | | 10 | 25 | 3 | 70 | 2 | 3 |
| 良▲ | | 6 | 17 | 4 | 35 | 3 | 3 |
| ▲ | | 6 | 11 | 2 | 70 | 3 | 5 |
| 不良▲ | 6以下 | | 15 | 3 | 35 | 1 | 3 |
| 腎▲ | 数年 | | 2 | 3 | 50 | 5 | 1 |
| HT▲ | | 4 | 14 | | 25 | 3 | 3 |
| | | 2 | 22 | 3 | 10 | 3 | 3 |
| | 0.5 | | 20 | 3 | 10 | 3 | 5 |
| | 0.25 | | 23 | | 10 | 1 | 3 |
| 腎・HT▲ | 不明 | | 6 | 5 | 75 | 2 | 3 |
| ▲ | 不明 | | 16 | 2 | 30 | 1 | 2 |
| HT | 不明 | | 21 | 2 | 15 | 1 | 1 |

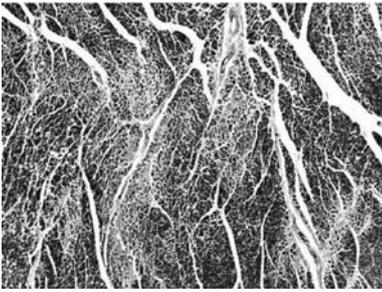


図 1

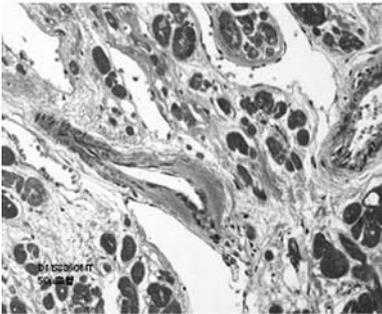


図 2

4. 血管内皮由来因子による腎尿細管前駆細胞数の制御

群馬大学 生体統御内科学

宮 政明, 前嶋明人, 野島美久

【目的】腎障害後の尿細管再生過程で label-retaining cells (LRCs) は増殖(再生)細胞の Origin として機能する (Maeshima et al. JASN 2003)。しかし、LRCs 数を規定する機序は不明である。今回我々は、LRCs 数と血管内皮細胞の関連について検討した。【方法】様々な週齢のラットに BrdU labeling & chase し、LRCs を BrdU 標識後に腎臓を摘出。各週齢間での LRCs 数を比較。同時に RECA-1 染色を行い、Peritubular capillary (PTC) 面積を定量した。また、同ラットから尿細管を分離し 3 次元ゲル培養を行い、ヒト血管内皮細胞 (HUVEC) との共培養の効果調べた。【結果】加齢に伴い LRCs 数は減少した。また、PTC 面積も同様に有意に減少していた。BrdU labeling & chase した尿細管を 3 次元ゲル培養したところ、コントロールと比較し HUVEC との共培養により、尿細管 LRCs の数は有意に増加した。【考察】LRCs 数は血管内皮由来因子によりコントロールされている可能性が高い。加齢に伴う尿細管再生能の低下は、PTC 由来因子の減少による LRCs 数の低下に起因すると考えられた。

—大型血管炎・動脈瘤—

座長：徳永 藏(佐賀大学医学部病因病態科学講座)

5. 緊急手術を行った血管ベーチェット病による胸部大動脈瘤の 1 症例

佐賀大学医学部医学科 病因病態科学講座

明石道昭, 増田正憲, 徳永 藏

【症例】47 歳女性。平成 21 年 4 月 9 日に突然の背部痛が出現

し救急搬送された。画像上、左血性胸水と胸部下行大動脈に最大径 49 mm の拡張がみられ、嚢状動脈瘤破裂の所見であった。血液検査では白血球の上昇はみられず、CRP 上昇 (4.2 mg/dl) を認めた。動脈瘤切除+人工血管置換術後、3 日目以降も 38°C 台の発熱が持続し、顔面と前胸部に毛包炎とぞ瘡様紅色丘疹、舌のびらん、下肢静脈血栓が出現。詳細な問診の結果、20 歳頃より口内炎がでやすく、3 年前に腔内の潰瘍ができベーチェット病の疑いを指摘され、同時期より毛包炎様皮疹がみられたことが判明。【病理所見】穿孔部周辺の外膜が著明に線維性に肥厚。中膜に接する外膜の部分には穿孔部に連続する膠原線維の脱落がみられ、好中球とマクロファージ・線維芽細胞の浸潤、毛細血管の増生を認め、壊死性変化を伴った慢性の炎症性線維性肉芽組織の所見であった。内膜は高度に線維性肥厚し、中膜に好中球の密な集簇巣を認めた(図 1)。中膜では T リンパ球浸潤を伴った vaso vasorum の増生が散見され、中膜弾性線維が内側寄りでは圧縮され、外側寄りでは断裂・消失していた(図 2)。外膜では膠原線維と小血管増生、リンパ濾胞形成がみられた。標本全体に粥状硬化性変化は認めなかった。病理診断は血管ベーチェットに伴う動脈瘤破裂の疑いとした。その後ステロイド内服により、発熱と皮疹は著明に改善し CRP も正常化した。血液検査では補体の上昇と MMP-3 の上昇が認められた。【考察】本症例はベーチェット病診断基準のうち 3 主症状と 1 副症状を満たし、不完全型ベーチェット病の診断とした。血管型の診断根拠として、嚢状動脈瘤、50 歳以下の動脈瘤で他に原因がない、中膜に著明な好中球浸潤とリンパ球浸潤を伴う vaso vasorum の増生がある。鑑別診断としては、粥状動脈硬化所見がみられず、高安病を疑う血管の狭窄や不整像・上行大動脈の拡張がみられず、組織学的にも多核巨細胞浸潤や外膜内動脈の肥厚も認めなかった。好中球の増加や菌体成分がみられず細菌性動脈瘤も否定的である。血管ベーチェット病由来動脈瘤は術後再発を繰り返すことも多く、保存的に対処することが望まれる。緊急手術に至った場合は病理標本の正確な診断と、臨床情報を総合的に判断し、血管ベーチェット病の診断となれば局所再発の経過観察を行うことが重要である。



図

演題5 本文中に図1、2とありますが、図は一つしかありませんでした。右上の小さい写真が1か2であるなら、図1のA、Bとして番号を入れてはいかがでしょうか？

6. Behçet 病に感染性大動脈瘤の合併が疑われた一例

¹自治医科大学 アレルギーリウマチ科, ²同 心臓血管外科, ³同 総合診療部

室崎貴勝¹, 松本和子¹, 長嶋孝夫¹, 簗田清次¹, 中山知倫², 田中裕美子², 坂野康人², 大木伸一², 三澤吉雄², 五家里栄³, 武田孝一³, 田中裕一郎³, 黒木茂広³

【症例】62歳男性。53歳時に Behçet 病(口腔内アフタ, 外陰部潰瘍, ぶどう膜炎)と診断。主にぶどう膜炎に対してコルヒチン, シクロスポリンで加療。眼病変が安定していたため, 入院半年前にシクロスポリンを中止し, 入院6週前にコルヒチンを中止。入院4週間頃より悪寒を自覚し37°C台の発熱, 左頸部, 右胸部, 右背部に疼痛が出現。鎮痛剤, 経口抗菌薬使用するも改善せず白血球 18,300/μl, CRP 29.4 mg/dl と高値であったため総合診療部へ入院。Erb 領域で拡張期雑音を聴取。右手関節の膿様の浸出を伴う硬結あり(培養は陰性)。心エコーで大動脈弁弁尖の9 mm 大の石灰化病変を疑う構造物を認め, 胸部造影 CT で大動脈弓部に5 cm 大の嚢状の動脈瘤を認めた。遅延相でも造影剤の染まりを認め, 炎症性動脈瘤の可能性も否定出来ず。血液培養 3/3set 陰性であったが, 感染性大動脈瘤を考慮しバンコマイシン, セフェピム, ミノサイクリンで加療。同時に Behçet 病による嚢状動脈瘤を鑑別に上げコルヒチン 0.5 mg/日 で再開したが, 1週間で急速に瘤が増大したため緊急で大動脈弓部人工血管置換術を施行。病理組織では, 外膜を主として中膜, 内膜へ波及する, 一部マクロファージを伴う好中球の高度な浸潤が認められ, 菌塊は確認されず培養も陰性だったが感染性大動脈瘤と診断。その後も何度も血液培養を繰り返され, 全て陰性であった。バンコマイシンとセフェピムは5週間継続された。発症1カ月前より Behçet 病の加療が中止されていたこと, 起炎菌が同定できなかったこともあり, Behçet 病による炎症性動脈瘤の可能性も否定できなかった。術後経過良好で, コルヒチン 0.5 mg/日 で再開し, 術後45日目に退院した。

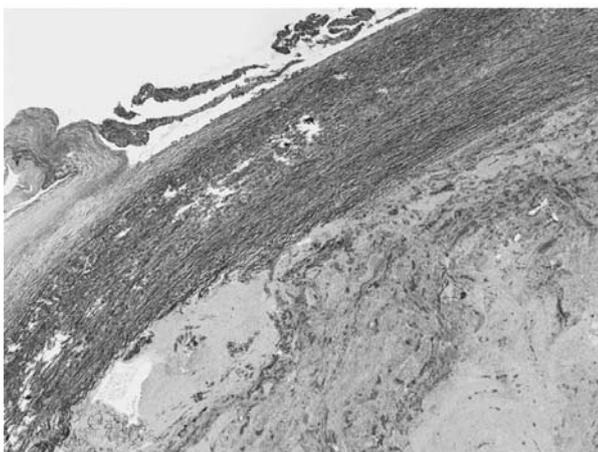


図1

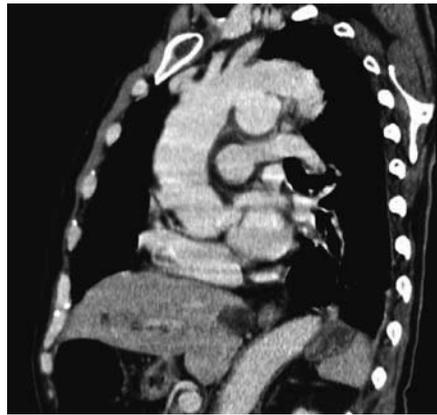


図2

7. von Recklinghausen 病による動脈破裂の病理組織学的検討

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北海道大学大学院保健科学研究所病態解析学分野

木内隆之¹, 外丸詩野², 高田明生³, 石津明洋⁴

【目的】von Recklinghausen 病における動脈破裂は比較的まれな合併症であるが, 致死的な場合があり, 注意が必要である。組織学的には破裂動脈の周囲に神経線維腫様細胞の増殖が認められ, 中膜平滑筋や弾性線維を侵食する像が見られるが, 動脈破裂に至る機序については不明な点も多い。我々は動脈破裂をきたした von Recklinghausen 病の2症例について, 動脈周囲に増殖する神経線維腫様細胞の増殖性や組織侵食性に着目して, 以下の検討を行った。【対象】<症例1>76歳, 女性。右頸部の腫脹と疼痛を訴え受診。全身皮膚に軟腫瘤と café-au-lait spot を認め, von Recklinghausen 病と診断された。動脈造影の結果, 右鎖骨下動脈分岐血管からの出血と判明し, 破裂動脈が切除された。<症例2>51歳, 男性。皮膚に多発する神経線維腫を認め, von Recklinghausen 病として経過観察されていた。腹痛を主訴に受診。精査の結果, 右鎖骨下動脈が破裂し, 血液が右胸腔に穿破していることが判明し, 外科的に止血が試みられたが, 循環不全により死亡した。<対照症例> von Recklinghausen 病に発生した神経線維腫(NF)1例, 悪性末梢神経鞘腫(MPNST)1例。【方法】HE染色標本を用いて核分裂像の頻度を計測した。また MIB-1, PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor α), FN1 (fibronectin 1) の発現について, 免疫染色を行って検討した。【結果】破裂動脈周囲の神経線維腫様細胞では核分裂像はほとんど認められなかったが, MIB-1 陽性率は NF と MPNST の中間値を示した。また, PDGFRA についても, NF と MPNST の中間的な発現が示唆された。FN1 の発現は NF と同程度に弱かった(図1)。【考察】PDGFRA からのシグナルは RAS/MAPK 経路を介して細胞増殖活性を亢進させることが知られている。また, PDGFRA の発現が腫瘍の浸潤性に関与していることも示されている。von Recklinghausen 病の破裂動脈周囲の神経線維腫様細胞では,

細胞増殖能や組織侵食性において、良悪性の中間的な性質を有していることが示唆された。



図1 破裂動脈周囲の線維腫様細胞の生物学的特性

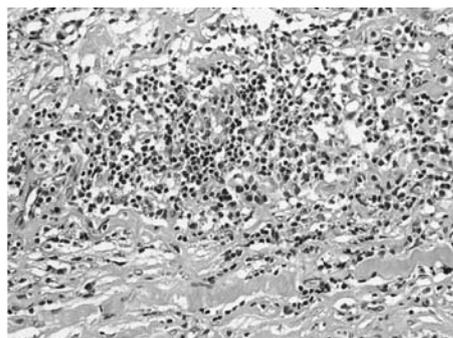


図1

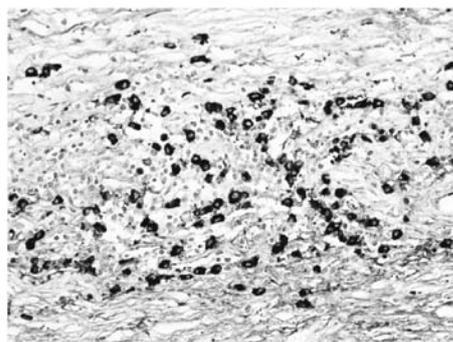


図2

8. IgG4 関連大動脈周囲炎が疑われる炎症性腹部大動脈瘤の一例

¹ 東京医科大学茨城医療センター 病理診断部, ² 同 血管外科

澁谷 誠¹, 洪 建偉¹, 長江恒幸²

【症例】63歳男性。【既往歴】40歳より高血圧。コントロール良好。【現病歴】下腹部痛を主訴に来院。拍動性腹部腫瘍を触知し、CTにて5cm径の炎症性大動脈瘤を疑われた。CRP軽度高値(0.61 mg/dl)の他、末血、生化学検査に異常なし。水腎症は認めないが尿管狭窄のため、尿管ステント挿入。2カ月間経過観察の後、手術施行。【術中所見】腎動脈分岐以下から大動脈末端部および左総腸骨動脈起始部にかけて、大動脈および周囲組織の白色光沢調の著明な肥厚を示し、周囲組織に著しい癒着を呈していた。周囲から剝離後人工血管にてバイパス術を行った。内腔には血栓が付着していた。【病理所見】厚さ1cm弱の線維性に肥厚した壁組織が提出された。大動脈弾性線維構造はほとんど失われており、粥状硬化は認めない。線維性組織の外2/3程度は外膜および大動脈周囲軟部組織と思われ、脂肪組織や末梢神経が巻き込まれている。びまん性にリンパ球、形質細胞浸潤が見られ、組織球や少量の好酸球浸潤も見られる。浸潤細胞はCD3陽性細胞が多く、CD4、CD8陽性細胞に明らかな偏りはない。CD20、CD79a陽性細胞は集簇して浸潤する傾向があり、幼弱な小濾胞形成も見られる。IgG陽性形質細胞浸潤とともにIgG4陽性細胞も少なからず認められ、IgG4/IgG比は75%以上である。【考察】炎症性腹部大動脈瘤は腹部大動脈瘤の5%程度を占める稀な疾患である。近年IgG4関連自己免疫性膵炎、唾液腺炎などが相次いで報告され、関連疾患の一分症として炎症性後腹膜線維症の報告がある。本例はIgG4陽性形質細胞が少なからず浸潤しており、IgG4関連疾患の可能性が考えられた。

—心血管病変—

座長：能勢真人(愛媛大学大学院医学系研究科病態解析学講座ゲノム病理学分野)

9. 血管炎後遺症としての冠状動脈瘤形成成人剖検例の臨床病理学的検討

¹ 東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科, ² 桐蔭横浜大学 医用工学部

高橋 啓¹, 大原関利章¹, 横内 幸¹, 山田仁美¹, 直江史郎²

川崎病冠状動脈炎後遺病変の長期予後を推測するため、冠状動脈瘤形成成人剖検例について臨床病理学的検討を加えた。【対象と方法】全国諸機関の御好意により検索し得た川崎病および疑川崎病剖検例の中から20歳以上で冠状動脈瘤を認めた7症例を検索対象とした。死亡の状況、冠状動脈病変の分布や肉眼像、組織像について検討を加えた。【結果】7例の死亡時年齢は20~50歳(男3:女4)。既往歴：川崎病2例、小児期に急性熱性疾患3例、不明2例。死亡の状況：何らかの運動後の急変2例、誘因なく急変3例、詳細不明2例。動脈瘤の存在部位：LAD7例、LCX2例、RCA7例、いずれも20mm径までの巨大瘤を形成。2例の動脈瘤には内腔を閉塞するような新鮮血栓を認め、血栓周囲には粥腫の形成をみるものが存在した。瘤壁には動脈瘤を取り囲むような石灰化を伴い、瘤前後には内膜肥厚や器質化血栓による内腔狭窄(図1)、そして血栓閉塞後の再疎通像がみられた(図2)。一方、瘤を認めなかった冠状動脈はLCX5動脈であったが、同部にも血管炎の痕や拡張病変の退縮と推測される全周性内膜肥厚が認められた。【まとめ】巨大動脈瘤を残した場合、内膜肥厚や血栓形成による狭

窄性変化を引き起こす危険性が高いことはこれまでに指摘されている通りである。一方、瘤を残していない動脈に血栓性閉塞像は認められなかった。我々は血管炎癥痕像としての動脈変化(後炎症性動脈硬化症)は循環器領域の剖検例でしばしば観察される粥状動脈硬化症とは成因、組織像共に異なることを指摘してきた。しかし、後炎症性動脈病変を残したまま成人期に達した場合、本病変は粥状動脈硬化症進展への危険因子になり得ることが示された。

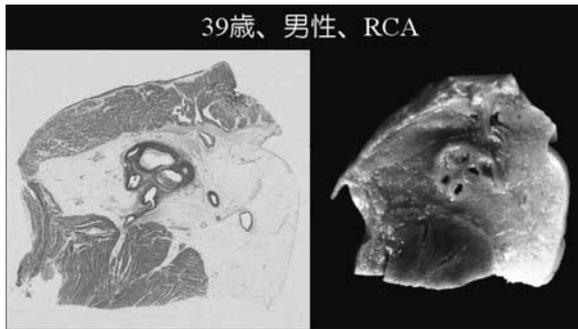


図 1

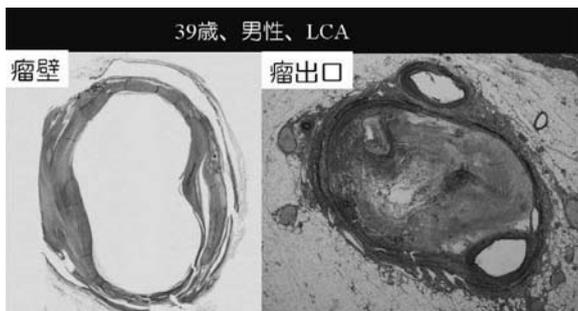


図 2

には、右室、右房の心筋の変性を認め、肺にはHeath-Edwards Grade 5/6のIPAHに合致した所見を認めた。【考察】PAHは平均肺動脈圧が安静時25 mmHg以上と定義される。IPAHは、右左シャントなどに伴う2次性のものを除外して診断され、小児発症は稀である。IPAHは病因不明であるが、治療の進歩に伴って予後は改善しつつある。IPAHは肺性心を伴うことも多く、その際には右室肥大を呈することが多い。心耳の拡張は、先天性、後天性のものがあるが、左心耳の拡張を含めても稀であり、本例ほどの巨大な瘤状拡張は報告されていない。成人のIPAH剖検例と同様例を認めないことから、稀な小児期発症のIPAHであり、治療の進歩で長期生存を得たことにより、著明な右心耳拡張を認めたと考えられる。小児の心耳は柔軟性が高い可能性が示唆され、小児拡張型心筋症などにおける自己移植(パチスタ手術)への可能性を開く。

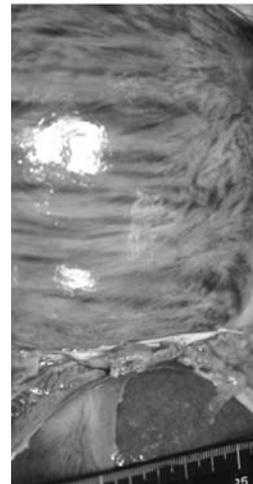


図 1

10. 著明な右心耳拡張を呈した、長期経過後の小児特発性肺高血圧症の剖検例

¹ 東京医科大学 分子病理学講座, ² 杏林大学医学部 病理学教室, ³ 同 小児科
倉田 厚¹, 宍戸原由紀子², 保崎 明³

【臨床経過】死亡時18歳の女性。7歳時に学校検診で異常を指摘されて精査入院。心臓カテーテル検査にて平均肺動脈圧55 mmHgにて特発性(原発性)肺動脈性肺高血圧症(IPAH)と診断される。以降、在宅酸素療法、抗凝固薬、血管拡張薬などにて加療されるが、気管支喘息で入退院を繰り返す。15歳時、心房細動発作を認め、ワーファリンの処方開始。18歳時、意識消失発作を認め入院した。右心不全症状を認め、CTRは90%以上であった。呼吸困難、尿量低下が進行し、心不全は利尿剤に反応せず増悪し、入院40日後死亡。【剖検所見】体重42.6 kg、身長150 cm。全身うっ血、腹部膨満、ばち指を認めた。開胸時、心嚢の拡大が著明であり、心嚢を開けると、横縞の目立つ巨大な瘤が大部分を占めていた。それは著明に拡張した右心耳と判明し、心臓内血液(2500 ml)を抜くと収縮し、心臓は625 gであった。肺(左: 240 g, 右: 480 g)は後方に圧排されていた。組織学的

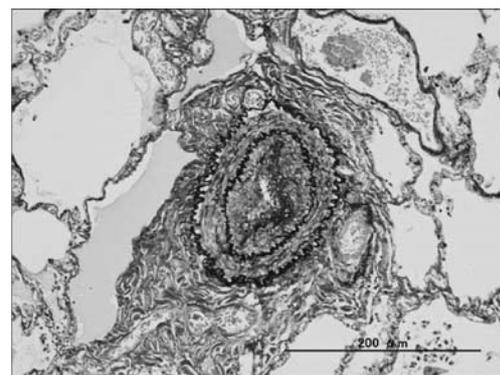


図 2

11. 潰瘍性大腸炎に急性心筋炎を合併した一剖検例

¹ 愛媛大学大学院 ゲノム病理学分野, ² 同 分子病理学分野, ³ 愛媛大学附属病院 病理部
倉田美恵¹, 阿部康人², 宮崎龍彦¹, 杉田敦郎³, 能勢真人¹

【症例】57歳、男性。【既往歴】平成22年、髄膜腫(放射線治療中)。【臨床経過】50歳時に痔核を主訴に近医を受診し、初めて潰瘍性大腸炎(UC)を診断された。メサラジンの内服治

療を開始され、症状は軽快していた。53歳時に薬剤性皮膚炎を発症し、原因薬剤としてメサラジンが疑われたが、UCのコントロールのためステロイドを併用しながら継続された。UC診断から7年後の4月中旬に全身倦怠感が出現し、その3日後に2次救急病院を受診したところ、心電図異常と心筋逸脱酵素の上昇が認められたために同日19時に当院に救急搬送された。来院時血圧は58/39 mmHgとショック状態で、心エコー検査では左室壁肥厚と全周性の著しい壁運動の低下を認めた。心臓カテーテル検査では冠動脈に器質的病変を認められなかった。集学的治療の効無く、約2時間後に永眠した。【剖検所見】心重量は817 gと著しく増加していた。組織学的にはびまん性に心筋内にリンパ球と好酸球の浸潤を強く認め、変性した心筋細胞周辺には多数の異房型巨細胞が認められた。免疫染色では巨細胞はCD68陽性、リンパ球はCD8 +, CD4 -, CD45RO + であり(図1)、小型リンパ球には好酸球走化因子であるRANTESが、好酸球にはその受容体であるCCR3が陽性であった。大腸には陰窩膿瘍を伴う活動性の潰瘍性大腸炎の所見が認められたが、病理像は心筋炎との共通点は認められなかった。【まとめ】潰瘍性大腸炎に合併し、急激な経過をたどった心筋炎の一部検例を経験した。病理学的には巨細胞性心筋炎、リンパ球性心筋炎そして好酸球性心筋炎の表現形を呈したが、浸潤するリンパ球分画からは何らかのウイルス性心筋炎かそれに類似する病態が考えられた。さらに活性化されたリンパ球により好酸球の集簇が、心筋壊死に伴う巨細胞の集簇が促されたと推測された。

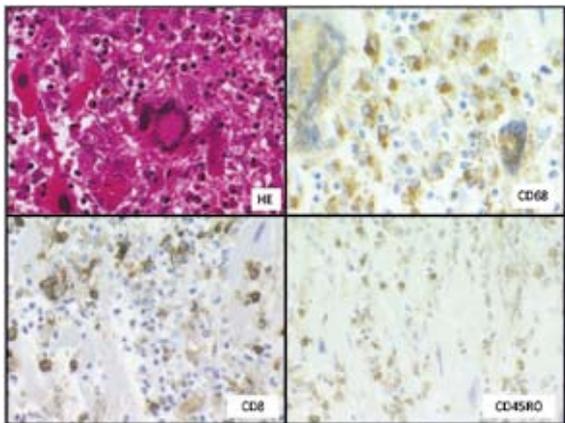


図1

—消化管血管病変—

座長：渡邊 信(神戸大学 名誉教授)

12. 大腸粘膜生検にて診断した静脈硬化性大腸炎の一例

¹ 山口大学大学院医学系研究科 病理形態学分野, ² 周南市立新南陽市民病院 内科

石井文彩¹, 星井嘉信¹, 池田栄二¹, 桑代紳哉²

【症例】60代、女性。約1年前より食思不振、約6 kgの体重減少がみられ、2週間前より左下腹部痛が出現した。大腸内

視鏡検査が施行され、回腸末端、盲腸、上行結腸、横行結腸、直腸より生検が施行された。盲腸、上行結腸、横行結腸では粘膜が発赤し粗糙であった。【組織所見】盲腸、上行結腸、横行結腸では、特徴的所見として血管壁や、血管から離れた間質に硝子様物質の沈着がみられた。この硝子様物質は粘膜下層の静脈壁にも沈着していた。硝子様物質の沈着は盲腸、上行結腸において顕著であり、横行結腸は軽度であった。回腸末端、直腸には明らかな沈着はみられなかった。アミロイドーシスを疑い、Congo-red染色を行ったが陰性であった。その他の特殊染色、免疫染色において、硝子様物質はcollagen type 6, AZAN染色, Masson's trichrome染色で陽性となり、Direct fast scarlet染色は陰性となった。右側結腸優位の沈着であることも考慮し、静脈硬化性大腸炎と診断した。なお、粘膜固有層の炎症細胞浸潤は軽度であった。【考察】静脈硬化性大腸炎(あるいは特発性腸管膜静脈硬化症)は、1991年に小山らが静脈硬化症による静脈還流障害のために発症した虚血性大腸炎として1例を世界で初めて文献報告して以降、本邦で約130例が報告されている慢性進行性の疾患であり、通常の大腸炎とは臨床経過や病理組織像、好発部位が異なっている。また、稀な疾患ではあるが、組織学的に硝子様物質の沈着を認めることからアミロイドーシスやcollagenous colitisとの鑑別が重要である。明らかな原因は不明であり、若干の文献的考察を含めて報告する。

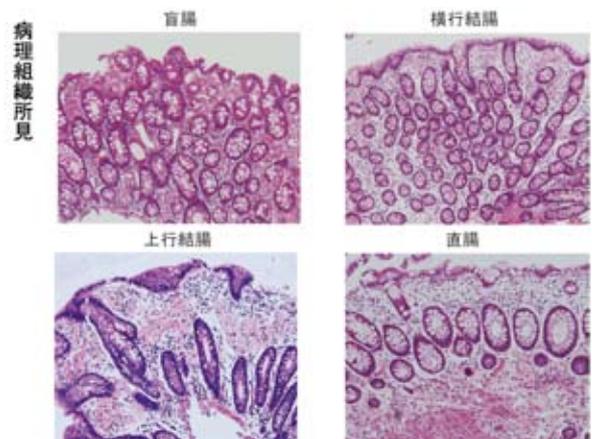


図1

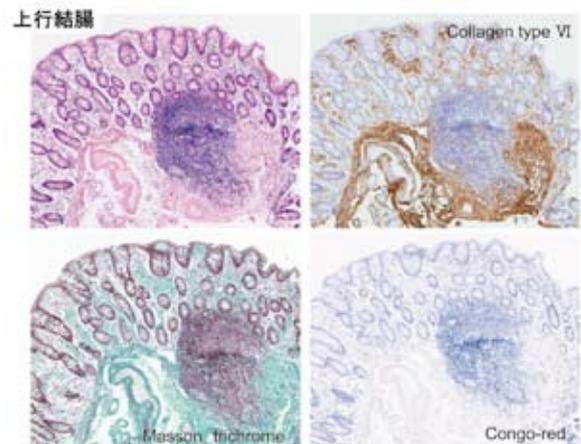


図2

13. 壊死性血管炎を認めた回腸穿孔の1例

¹宮崎大学医学部 病理学構造機能病態学分野, ²宮崎県立延岡病院 病理診断科

佐藤勇一郎¹, 石原 明², 浅田祐士郎¹

【症例】70代女性。約30年前子宮癌手術歴あり。約2カ月前右下腹部痛で近医入院し回腸末端炎を疑われたが軽快。今回、前日夕食後より下腹部痛自覚。近医でのCTにてfree airを認め、消化管穿孔性腹膜炎の診断で宮崎県立延岡病院へ救急搬送され、緊急手術となった。入院時38°C台の発熱があったが、意識清明。回腸末端より約40cm付近の回腸の一部が穿孔しており、腸液流出していた。回腸部分切除(回腸末端より約20cmから約75cmの範囲)、回腸端々吻合術が施行された。手術翌日の血液検査では、WBC: 3640(neut 76.2, lymph 21.4, mono 1.6, eosin 0.8), RBC: 309, Hb: 9.9, Hct: 29.8, Plt: 14.0, TBil: 1.3, DBil: 0.4, AST: 29, ALT: 13, TProt: 4.6, S-alb: 1.8, CRP: 10.6, BUN: 12.3, Cre: 0.5, P MPO-ANCA(-)C PR3-ANCA(+)であった。明らかな上気道病変を伴う症状、画像所見はなく、好酸球増多は認めていない。術後症状、炎症所見は改善し退院。現在のところ再発はない。【病理所見】肉眼所見では、穿孔部付近で多発潰瘍の癍痕化による狭窄、広範なびらん、口側半分には点状びらんと粘膜ひだの腫大を認めた。組織学的には、粘膜下層の約100μm大の小型血管を中心にフィブリノイド壊死、一部では肉芽腫性血管炎を認め、好酸球浸潤も観察された。【疑問点】どの血管炎に分類するか？



図1

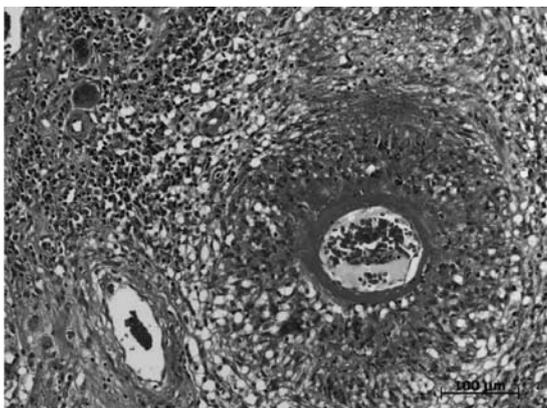


図2

14. 胆嚢の病理所見が確定診断の契機となったアレルギー性肉芽腫性血管炎の一例

¹国立病院機構沖縄病院 神経内科, ²同 外科, ³琉球大学大学院医学研究科 細胞病理学講座

野妻智嗣¹, 遠藤一博¹, 久志一郎², 諏訪園秀吾¹, 加藤誠也³, 末原雅人¹

【症例】50歳代後半の男性。2年前より気管支喘息にて治療を受けていた。複視にて発症し、第6病日に左下肢に脱力、感覚障害が出現、数日で四肢に拡がった。第9病日には発熱、右上腹部痛が出現、腹部エコーにて胆嚢炎と診断された。第12病日に当院転院。右季肋部に圧痛を認め、神経学的には両側眼球外転障害、四肢遠位優位筋力低下、四肢遠位部感覚障害を認め、アキレス腱反射は低下していた。血液検査では肝胆道系酵素の上昇、炎症反応高値、好酸球増加、IgE高値、MPO-ANCA強陽性であった。胸部CTで肺野に浸潤影を認めた。胆嚢炎に対し腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行、摘出された胆嚢の病理組織標本では、壊疽性胆嚢炎の所見を背景に胆嚢壁内の小動脈にフィブリノイド壊死を伴う血管炎と血管壁や周囲間質に高度の好酸球浸潤を認めた(図1)。また閉塞性内膜炎像や陳旧化しonion skin様の肥厚を示す血管も観察された。以上よりアレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA, Churg-Strauss syndrome)と診断した。引き続きステロイドパルス療法を行い、末梢血好酸球の減少、炎症反応の低下、神経症状の改善が得られた。【考察】今回、我々は、肺病変と末梢神経症状に加え、胆嚢に血管炎による組織病変を認めAGAと確定診断できた症例を経験した。AGAは稀な疾患で、胆嚢炎を合併する頻度も少ないが、胆嚢組織には高度な化膿性ないし壊疽性炎症が認められ、原疾患に対する免疫抑制療法的前提として、早期に診断し外科的な治療を施行する事が重要と考えられる。また、AGAにおけるANCA陽性例は40~60%程度で、糸球体病変や肺胞隔炎、あるいは血管炎症状の顕著な例に多いと指摘されている。本例では現時点で糸球体腎炎の徴候は認めないが、ANCA値の推移や合併症の再燃に注意しつつ経過観察中である。本疾患におけるANCAの病因、病態における意義については、更に症例を蓄積した検討が必要と思われる。

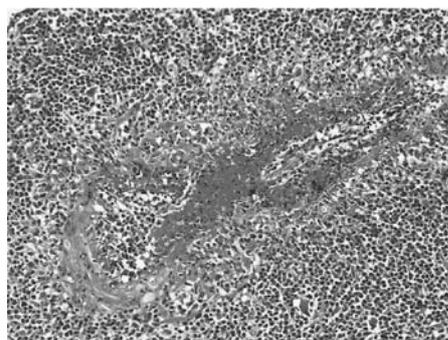


図1 胆嚢壁内の小動脈に観察されたフィブリノイド血管炎と高度の好酸球浸潤(HE染色100X)

—皮膚・小型血管炎—

座長：澤井高志(岩手医科大学病理学講座先進機能病理学分野)

15. 乳癌に併発した顕微鏡的多発血管炎の1例

聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科
水島万智子, 柴田朋彦, 三富博文, 岡崎貴裕, 山田秀裕,
尾崎承一

症例：74歳，女性。主訴：発熱，下腿の紫斑と水疱。現病歴：2005年より乳房の腫瘍を自覚していたが放置していた。2009年1月外科を受診。両側乳癌と診断された。このころより両下肢の腫脹と疼痛が出現した。その後，両足背に紫斑と水疱を認めた。2009年4月両側乳癌に対し，両側乳房温存術を施行された(pT4apN0cM0f Stage IIIB)。術後，両足背皮膚の皮膚病変は増悪し，小豆大の緊満性囊胞が散発し，一部に膿痂付着が見られた。発熱，白血球増多，CRPの上昇を認め，MPO-ANCAも355 EU/mlと高値を認めた。精査の結果，間質性肺炎と多発単神経炎を併発しており，皮膚生検にて炎症細胞浸潤を伴う小型血管炎を認め，本症例を顕微鏡的多発血管炎と診断した。2009年5月19日よりプレドニゾロン30 mg/dayを開始した。ステロイド開始後，徐々に皮疹の改善を認めた。またWBCやCRP，MPO-ANCAの改善を認めた。その後，PSLを徐々に漸減し，2010年7月までにプレドニゾロン14 mg/dayまで減量したが血管炎の再燃なく経過している。血管炎における悪性腫瘍の合併率は2.5～5%と，一般人口に比べ高い傾向がある。悪性腫瘍に合併した血管炎について文献的な考察を含め報告する。

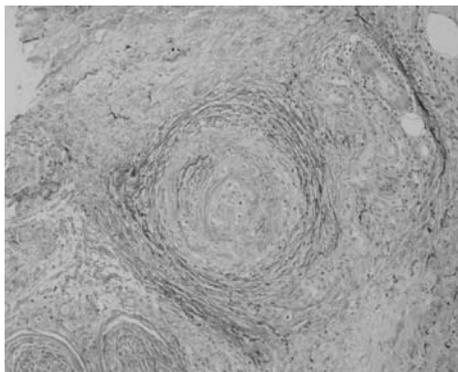


図1 HE染色

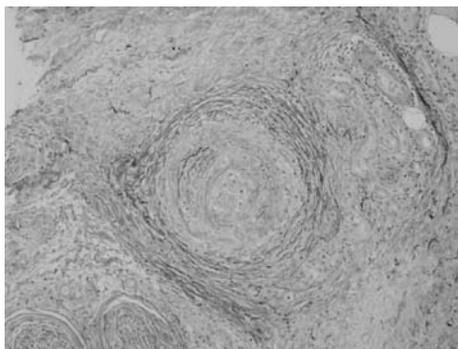


図2 EVG染色

16. バセドウ病と血管炎症状を同時に発症しチアマゾール(MMI)開始後にMPO-ANCAが陽性化した1例

¹ 国立病院機構下志津病院 リウマチ科, ² 山王病院
杉山隆夫¹, 末石 真¹, 友野寛樹²

症例は59歳男性。高血圧・掌蹠膿疱症を治療中であったが，2009年1月，肺炎と心不全で入院加療した。その後も頻脈がつづき，外来でバセドウ病の診断となったが，ほぼ同時に下腿に紫斑が出現した。さらに発熱・関節痛の出現とともに急性呼吸不全となり6月に入院となった。急性間質性肺炎の診断となりmPSLパルスで治療開始し改善した。入院中にMMIが開始されている。約1カ月の経過でステロイドは中止され退院となった。7月下旬から再び下腿に紫斑が出現し潰瘍化したため8月にPSL 20 mg/日を開始し，再度入院した。前回の入院時には陰性であったMPO-ANCAが130 uと陽性化し，血尿が新たに出現していた。皮膚潰瘍はPSL 30 mgとしたところ改善し退院した。MPO-ANCAは1カ月後には陰性化し，血尿も4カ月後に消失している。現在，ステロイドを漸減中であるが，MMI投与は継続している。バセドウ病の治療中(特にMMI投与中)にMPO-ANCAが陽性化し，さらには血管炎症候群を発症することはよく知られているが，通常はMMIによる薬剤惹起性のMPO-ANCAが血管炎の発症原因であると理解されている。しかし，MPA・CSS・特発性RPGN等のANCA関連疾患においてしばしばANCA陰性例があり，ANCAのみが血管炎の原因であるとは考えられない。今回の症例は，血管炎症状の発現時には陰性であったMPO-ANCAが，MMIの開始後すぐに出現し，さらにはMMIを継続したままステロイド療法を行ったところ順調に消失しているところが注目される。ANCAが血管炎の原因であるのか，病態を修飾する可能性は残るが単に血管炎のマーカーにすぎない自己抗体であるのかを考える上で貴重な症例と考えられ，ここに報告する。

17. 皮膚型結節性多発動脈炎の病理組織学的検討

¹ 順天堂大学医学部附属練馬病院 病理診断科, ² 同 皮膚科
松本俊治¹, 小倉加奈子¹, 坂口亜寿美¹, 青木裕志¹, 服部真理子², 比留間政太郎²

順天堂大学練馬病院における皮膚型結節性多発動脈炎の症例を提示し，提示症例に，これまで集積されてきた6例を加えて7例の皮膚型結節性多発動脈炎の病理組織学的所見について述べる。【症例提示】症例は73歳，女性。下腿に自覚症状を伴わない紅斑が出現し，徐々に紅斑が両下腿に拡がり近医受診。ステロイド軟膏外用，抗アレルギー薬内服で加療されるも改善なく，精査加療目的で順天堂大学練馬病院皮膚科受診。現症として，両大腿下1/2～両下腿に，浸潤を触れる紅斑が散在しており，大腿，下腿の紅斑より1箇所ずつ皮膚生検を施行した。種々な検査の結果，全身性血管炎を示唆する所見はなかった。病理組織学的には，大

腿、下腿からの生検組織の皮下組織の動脈(200 μ ~220 μ)に内膜のフィブリノイド壊死がみられた(図1, HE染色: 図2, Elastic van Gieson染色)。また全層性の炎症性細胞浸潤がみられ(図1), 細胞浸潤は好中球, リンパ球が主体で, リンパ球はT細胞が優位であった。中膜は部分的には破壊像をみるが, 中膜の構造は全体としてみると保たれていた。【皮膚型結節性多発動脈炎7例の病理組織学的所見】検討した7例の全てに皮下組織の動脈(130 μ ~320 μ)に内膜のフィブリノイド壊死を伴う動脈炎がみられた。全層性, または内膜・外膜での炎症性細胞浸潤もみられ, 炎症性細胞浸潤は好中球, リンパ球が主体であった。中膜の部分的な破壊が起こった症例が多かったが, 全例で中膜の完全破壊像はみられなかった。【まとめ】皮膚型結節性多発動脈炎の病理組織学的所見は, 演者らが報告した Isolated necrotizing arteritis (Matsumoto T et al. Cardiovascular Pathology 2007; 16: 92-97)の組織像に類似し, 全身性結節性多発動脈炎との組織学的な違いは, 全身性結節性多発動脈炎に起こる中膜の完全破壊を伴う強い壊死性動脈炎は起こらない点にあると考えられた。

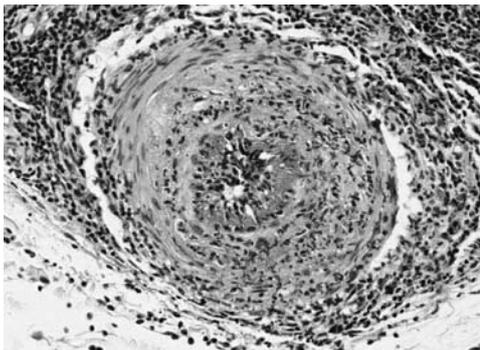


図1

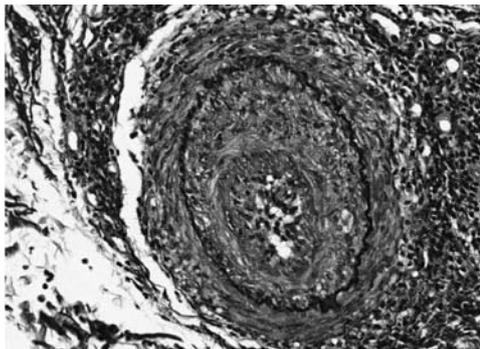


図2

—脳・全身血管炎—

座長: 坂田則之(福岡大学医学部病理学教室)

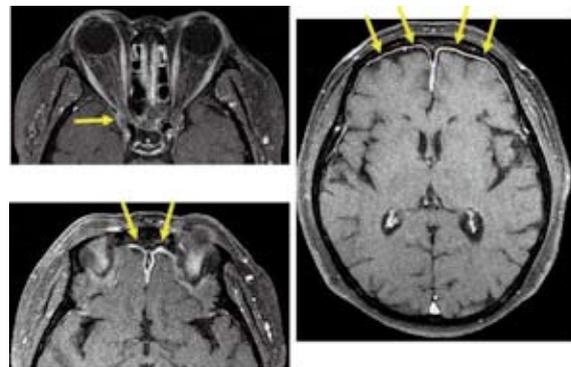
18. 顕微鏡的多発血管炎に併発した肥厚性硬膜炎4症例の臨床的検討

¹ 富山大学医学部 第一内科, ² 同 病理部

篠田晃一郎¹, 小川怜奈¹, 朴木博幸¹, 多喜博文¹, 石澤 伸²

【背景】近年, ANCA 関連血管炎の中中枢神経病変として肥厚

性硬膜炎が注目されており, 基礎疾患としては, MPO-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症(WG)が多く報告されている。一方, 顕微鏡的多発血管炎(MPA)を基礎疾患とする症例の報告は稀である。当院において, 腎生検等にて顕微鏡的多発血管炎と診断した症例の初回治療後, ステロイド漸減中に肥厚性硬膜炎を主病態として再発した4例を経験したので若干の文献的考察を含め報告する。【代表症例1】70歳女性。2005年12月, 発熱, 腎障害, 多発性単神経炎を認め入院。MPO-ANCA 高値, 腎生検の所見より MPA と診断。ステロイド療法にて改善を認めたため退院した。2006年10月中旬より前頭部痛と右眼の視力低下が出現し入院。頭部造影MRIにて視神経周囲および前頭蓋部の硬膜に強い造影効果を認め, 肥厚性硬膜炎と診断, mPSLパルス療法にて加療し改善した。【臨床的特徴】症例は4例とも女性で, うち3例は初回診断時に腎炎, 多発性単神経炎, 肺病変, MPO-ANCA 高値等から MPA 確実例と診断, 残り1例は MPA 疑い例であった。4例とも MPA 初発時, 中枢神経症状は認めず, ステロイド療法で良好に改善したが, ステロイド漸減中に頭痛(2例), 視力障害(1例), 眼痛(1例), めまい(1例), 顔面神経麻痺(1例)にて再燃し, 頭部MRIの所見より肥厚性硬膜炎と診断した。再燃時3例で MPO-ANCA の再上昇を認めた。なお再発後はステロイドの増量(0.5~1 mg/kg)と後療法として3例に免疫抑制剤が導入された。【結語】WGのみならず, MPA 患者においても, 経過中に頭痛や視力障害, 脳神経障害等を認めた際には肥厚性硬膜炎を鑑別に挙げ, 診断のため頭部造影MRIを行うことが推奨される。



視神経周囲の硬膜に, 右側優位の強い造影効果あり。
前頭蓋部の硬膜がびまん性に肥厚しており, 造影効果あり。

図1

19. 顕微鏡的多発血管炎の剖検例—脳梗塞を初発とした全身型 ANCA 関連血管炎—

¹ 杏林大学 第一内科, ² 同 脳卒中科, ³ 同 病理学

川嶋聡子¹, 小西文晴¹, 駒形嘉紀¹, 要 伸也¹, 有村義宏¹, 山田 明¹, 岡野晴子², 西山和利², 平野和彦³, 寺戸雄一³, 倉田 厚³, 菅間 博³

【緒言】MPO-ANCA 陽性血管炎の脳血管障害は4.3%と腎や肺などに比較すると稀であり, 脳血管病変に関する病理組

織学的検討は多くない。我々は、MPO-ANCA 関連血管炎で脳血管病変を認め、病理組織学的に検討することができた症例を経験したので報告する。【症例】82歳男性。2009年7月20日頃より、歩行困難が出現し、8月4日、脳梗塞の診断で入院。入院後、微熱の持続、炎症反応持続陽性(CRP 10~15 mg/dl)、糸球体性血尿、腎機能障害増悪(Cr 1.0 → 3.1 mg/dl)、MPO-ANCA 130 EUと陽性であることからANCA 関連血管炎が疑われた。また、全身性の皮疹が出現し、皮膚生検で真皮深層に小型血管炎を認め、顕微鏡的多発血管炎と診断した。PSL 30 mg/日で治療を開始し、麻痺の進行もなく全身状態は改善傾向にあったが、治療7日目に後腹膜大量出血により急死した。病理解剖の結果、後腹膜・皮膚・腎のほか、脳組織(図1)においても小型血管に壊死性血管炎を認めた。さらにMPO染色を施すと、脳組織の小動脈においてもMPO陽性細胞の浸潤や血管壁へのMPO沈着を認めた(図2)。【考察】本邦において脳血管病変を合併したMPAで脳血管病理解剖をされた症例は2例ある。いずれも中小動脈に血管炎所見を認めている。しかし、MPOの関与についての検討はない。本症例は、ANCA 関連血管炎で脳血管病変の病理組織学的検討で小型血管炎を認め、MPO陽性細胞、MPOの関与が示唆された小型血管炎を認めた貴重な症例である。

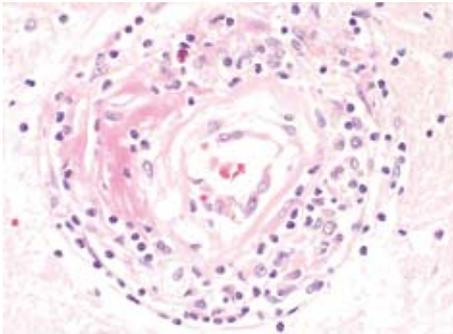


図1



図2

診断された。画像上、左鎖骨下動脈に著しい狭窄が認められ、下大動脈には血栓形成が認められた。プレドニン 20 mg より治療を開始し、エンドキサンの併用を行った。CRP が1~2であったのが、0.3前後に改善した。またワーファリンも併用した。死亡2カ月前の検査では、画像上、左鎖骨下動脈の狭窄はやや改善したが、血栓は不変であった。大動脈弓部および下行大動脈の径はやや拡大していた。死亡当日、職場にて突然の血圧低下と意識障害が認められ、ICU入室となった。一時血圧が回復し意識も改善したが、同日夕刻、永眠された。剖検では、左胸腔内に約1700 mlの凝血塊が認められた。大動脈弓部の左鎖骨下動脈分岐部から約2 cm 遠位に3 mm 大の裂孔が認められた。大動脈炎症候群に伴った動脈瘤の破裂による突然死と診断した。大動脈を広い範囲からサンプリングしたところ、動脈内腔は広い範囲で、好酸性の胞体を持った紡錘形の異型細胞に覆われていた。個々の細胞の核の大小不平等の異型は強く、aortic intimal sarcoma と考えた。病変は大動脈弓部を中心として約十数 cm にわたる広い範囲に広がっていたが、異型細胞は数層にすぎず、病変の厚さは最大でも0.6 mm 程度であった。【考察】Aortic intimal sarcoma は非常に稀な疾患で、予後不良である。多くは動脈塞栓症で発見されるが、本例においては、生前、腫瘍による症状は認められておらず、偶発的な病変と考えた。

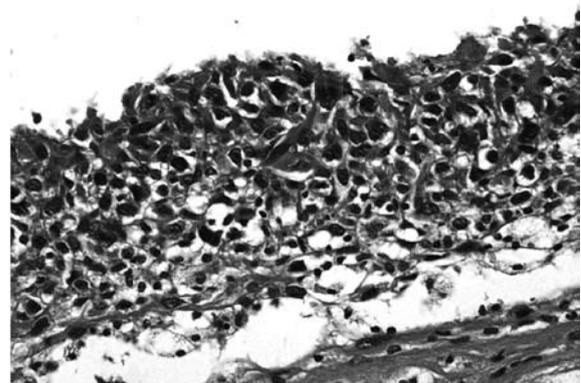


図1

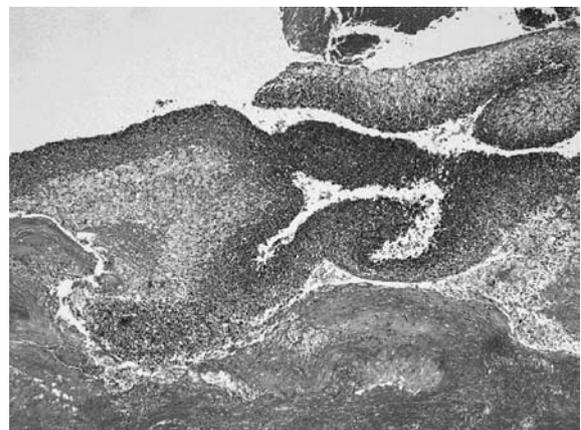


図2

20. Aortic intimal sarcoma を伴った大動脈炎症候群の一部検

大崎市民病院病 理診断科
坂元和宏

【症例】58歳女性。50歳頃から高血圧として治療を受けていた。57歳時(死亡1年5カ月前)に意識消失発作が認められた。左橈骨動脈の脈が触れなくなっており、大動脈炎と

21. MPO-ANCA 陽性で、腎機能の急速な悪化と肺線維症を示した一剖検例

¹ 東京医科大学茨城医療センター 病理診断部, ² 同 呼吸器内科

洪 建偉¹, 澁谷 誠¹, 伊藤昌之², 根本健司², 大石修司²

【症例】67 歳, 男性。【既往歴】糖尿病。【現病歴】200X 年胆石治療中に胸部単純写にて小粒状影を指摘された。半年後より乾性咳嗽が出現し, 特発性間質性肺炎 (IPF) の診断にて他院外来通院となった。3 年後より咳嗽および倦怠感が高度となり他院入院後, 間欠熱および炎症所見が継続し, 腎機能の急速進行性 (最大 Cre 7.6) の悪化を認め, 当院に転院となった。MPO-ANCA 高値 (220 EU) が判明し, ステロイドパルス療法, 免疫抑制剤にて腎機能は改善したが, 発熱および CRP 高値が継続。5 日後に呼吸困難が出現したため, 再度ステロイドパルスを施行して呼吸状態は一時改善したが, KL-6 上昇を伴い再び悪化し, 転院後 3 週間で永眠。【剖検所見】両肺はびまん性に著しい肺胞間質線維化を伴うびまん性肺胞障害, 器質化肺炎の像を呈し, リンパ球浸潤を伴う。肺胞出血の像は目立たない。腎では糸球体はほぼ保たれており, 半月体形成は明らかでない。副腎周囲, 精巣内におよぶ fibrinoid 変性を伴う小血管変性が見られる。【考察】IPF の 5~10% 程度が MPO-ANCA 陽性と言われており, 糸球体腎炎の合併例が多い。IPF は顕微鏡的多発血管炎の一病変という考え方と, IPF 経過中に MPO-ANCA が産生されて血管炎に進展するという二つの立場がある。MPO-ANCA 陽性の IPF は陰性のものに比較し, 発熱, 倦怠感, 体重減少が目立ち, 病理所見は UIP パターンで細胞浸潤が目立つ点が陰性例と異なり, 肺胞出血を伴う点が特徴と言われている。

22. 臨床的に急速進行性糸球体腎炎を示し, 顕微鏡的多発血管炎様の病態を呈した Behçet 病の一例

¹ 仙台社会保険病院 腎臓疾患臨床研究センター, ² 同 病理部

永井将哲¹, 家入伯夫¹, 城 謙輔², 田熊淑男¹, 佐藤壽伸¹

症例は 43 歳女性。10 代からの再発性口内炎と外陰部潰瘍, HLA-B51 陽性から Behçet 病が疑われていたが, 通院を自己中断していた。2009 年 8 月末に 38°C 台の発熱が出現。9 月初旬より剃毛部の発赤が出現し, 同時期より下腿浮腫と腹痛, 血便を生じたため, 近医消化器科に入院し緊急手術 (回盲部切除 + 小腸瘻増設術) を施行された。回盲部組織所見は広範な潰瘍形成と壊死性動脈炎 (図 1) であった。術後腹痛は一旦改善するも, 徐々に尿量が減少し, それに伴って腎機能低下と血尿・蛋白尿が認められたため, 9 月末に当院転院となった。転院時 BUN 68 mg/dl, Cr 3.69mg/dl, TP 4.9 g/dl, Alb 2.3 g/dl, WBC 41060/μl, CRP 7.63 mg/dl, 尿中赤血球 50 個以上 /HPF, 尿蛋白 2.96 g/日。MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 GBM 抗体, 抗 ds-DNA 抗体はそれぞれ陰性であった。転

院翌日に急激な腹痛が再度出現し, その際, 尿道カテーテルからの肉眼的血尿および小腸瘻からの血性排液が認められ, PSL 投与にて上記症状が軽快したことから, 本患者の症状として Behçet 病に伴う全身性血管炎が想定された。Cyclophosphamide パルスを施行するも腎機能障害および炎症反応高値が持続するため, 血液透析を開始し, 同時に炎症細胞の除去を目的に白血球除去療法を施行した。その後, 炎症反応と全身状態の改善は認められたが, 依然腎機能の改善はみられなかった。治療方針検討のため, 透析施行下にて開放性腎生検を施行。組織所見は壊死性半月体形成性糸球体腎炎に急性尿細管壊死を合併した像 (図 2) であった。組織像から積極的治療により透析を離脱できる可能性が残されていると判断し, mPSL パルスを開始し, その後徐々に血清 Cr の改善と自尿の出現を認め, 透析離脱に至った。本例は Behçet 病の病歴を有し, 回盲部動脈炎と壊死性半月体形成性腎炎を呈した顕微鏡的多発血管炎様の病態を併発した症例であり, Behçet 病の病態として解釈し得るかどうか御検討を賜りたく発表とする。

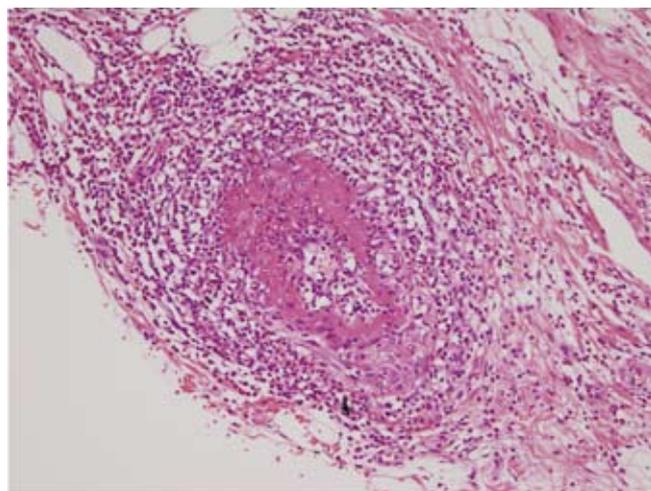


図 1

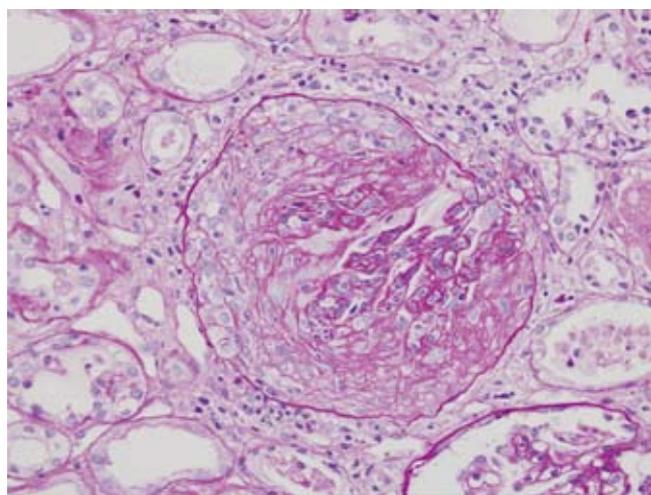


図 2

23. MPO-ANCA 関連血管炎における MPO-ANCA 力価, 親和性と腎血管炎

東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科

中林 巖, 杉崎健太郎, 佐々木まり子, 佐藤信彦, 明石真和, 小島 糾, 富安朋宏, 山野水紀, 吉川憲子, 吉田雅治

【目的】MPO-ANCA 関連血管炎(MAAV)の MPO-ANCA 親和性に high, low の 2 型があり, 臨床病型と相関することを報告した(吉田雅治, Clin Exp Rheum 2009; 27: S28)。今回自経験症例を増やし臨床所見と腎血管炎の傷害血管径, 傷害度と MPO-ANCA 力価および親和性との関連について検討した。【方法】MAAV 50 例を対象とし血管炎の病勢を BVAS, CRP で評価し, MPO-ANCA 力価および競合抑制法による MPO-ANCA 親和性を ELISA により測定し, 臨床所見, 腎生検病理所見上腎血管炎の傷害血管径, 傷害度との関連を解析した。【結果】MAAV 50 例の MPO-ANCA 親和性は 1 群; high 26 例 IC50: 0.14 ± 0.05 と 2 群; low 24 例 IC50: 0.57 ± 0.21 ; ($P = 0.00000007$) の型に有意に分類され, MPO-ANCA 力価は 1 群 680 ± 1656 , 2 群 126 ± 105 EU ($P < 0.02$) であった。BVAS は 1 群 19 ± 5 , 2 群 9.5 ± 4.5 ($P < 0.05$), CRP は 1 群 11.3 ± 6.4 , 2 群 2.3 ± 3.2 mg/dl ($P < 0.05$), 腎症候(RPGN/CRF)は 1 群; 35/7%, 2 群; 25/50% と両群間に差異を認めた。パルスを含むステロイド大量, 免疫抑制薬, 血液透析, 血漿交換は 1 群で 2 群より高率に施行された。【症例 1】82 歳女性, 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)を呈し MPO-ANCA 1580 EU で高親和性にて, 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)を呈し腎生検上は壊死性細胞性半月体形成性腎炎および peritubular capillaritis を示したが小, 中動脈の血管炎所見は認めなかった(図 1)。【症例 2】68 歳男性, MPO-ANCA 640 EU で低親和性にて, RPGN を呈し腎生検上糸球体変化は軽微で, 半月体形成は全く認めず, 中小動脈周囲の細胞浸潤が著明な弾性板の断裂を伴うなか, 小血管炎であった(図 2)。【結論】MPO-ANCA の力価, 親和性は MAAV の腎血管炎の病態形成上傷害血管径および傷害性の量と質の差異に関連している可能性が示唆された。

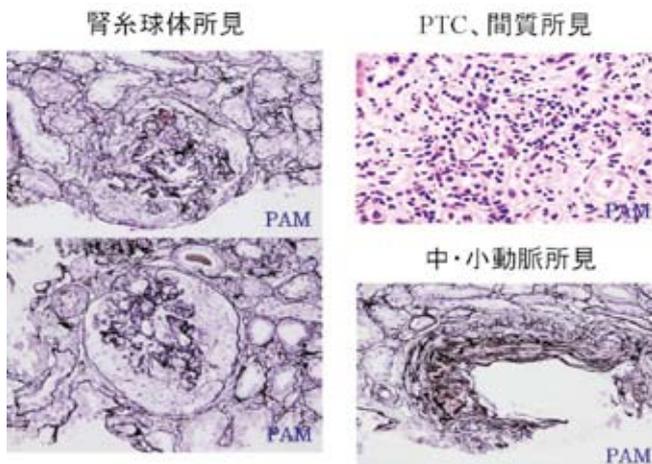


図 1

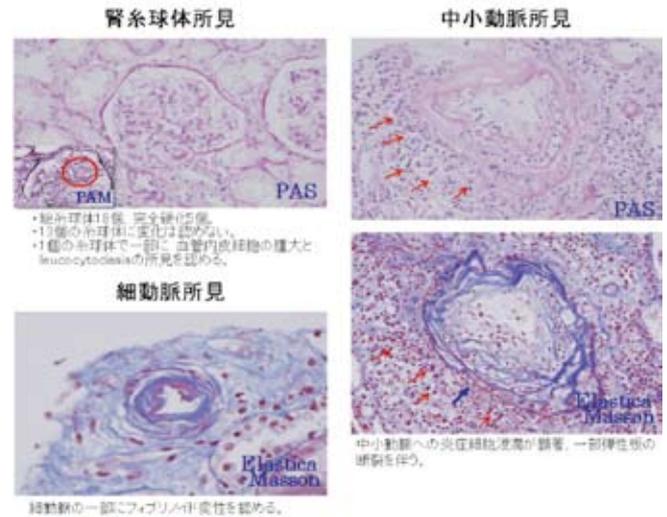


図 2

〈基調講演 1〉

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)

動脈硬化の基礎より見た血管病理

国立病院機構福岡東医療センター 研究教育部長・病理部長

居石克夫

近年の血管細胞生物学の研究進歩により血管炎や動脈硬化などの血管病の発生病態に関する概念が大きく変貌し, 新規の診断, 治療ならびに予防法が開発, 検証されている。またゲノム・プロテオーム医学と再生医学を柱とした研究の進歩に基づく成果は, 血管病理の基本概念について現象論的個別議論から「炎症・免疫」や「組織再生と恒常性破綻の制御」などの包括的理解へと発展させ, 血管病を総合的に研究することが可能となりつつある。本講演では, 動脈硬化の病理を「炎症・免疫と修復反応」の視点から考察し, 血管病における血管新生と自然免疫の病態学的意義についての話題を提示したい。

血管は, 言うまでもなく生体機能の恒常性維持とともに種々の疾患の発生, 進展や転帰に密接に関与している。動脈硬化における血管新生の病理学的役割には, 動脈局所の炎症・修復の担手として, 一方, 当該動脈の還流臓器では循環障害の転帰を決定する要因としての二面性があることを認識することが肝要である。すなわち, 動脈硬化病変では進展因子であり, 還流臓器では側副血行路として虚血の回避因子となることから, 動脈硬化における血管新生も「Janus 現象」の一例として捉えることができる。したがって, 心筋梗塞や下肢虚血に対する治療的血管新生療法の実施にあたってはこの二面性を十分に考慮した治療計画が不可欠となる。

近年, 自然免疫関連分子が外因性のみならず内因性傷害

因子を認識する分子群であることが明らかとなり、動脈硬化の発生・進展因子として注目されている。特に細胞表面に発現している TLR は動脈硬化の炎症進展・抑制機序の担手の一つとして広く認識されつつあるが、細胞内認識分子である NOD1 の役割については不明である。最近、我々は NOD1 が培養内皮細胞の炎症性サイトカインやケモカインの発現を促進し、また apoE KO マウスの自然発生動脈硬化を促進するとともに BALB/c マウスを反復刺激すると「川崎病」類似の血管炎が冠動脈、大動脈起始部に惹起されることを見出した。一方、NOD1 KO マウスではこの血管炎は発生しない。したがって、血管内皮細胞に恒常的に発現している NOD1 受容体を介する催炎機序がこれらの血管病変の発生、進展に関与している可能性が示唆される。TLR とともに NOD を介した自然免疫機序が種々の血管病の発生病態に果たす役割について今後の研究の発展が期待される。

以上の話題が血管病の基礎・臨床医学の進歩に少しでも寄与できれば幸いである。

〈基調講演 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)

血管炎の臨床よりみた血管病理

杏林大学 名誉教授

長澤俊彦

臨床の立場では、高安動脈炎やバージャー病のような大型血管炎と ANCA 関連血管炎のような小型血管炎では、診断と治療のアプローチが異なる。当然のことながら、前者では臨床症状と画像診断、後者では生検による組織所見と ANCA 測定のような血清免疫学的所見が診断の決め手となる。一方、近年の薬物治療法の進歩により血管炎症例も急性期を克服した慢性期の症例が増えて、その臨床経過も病理組織像も変貌してきた。

本講演では、主として中小型血管炎を呈する諸疾患の活動期と慢性期の臨床所見と、そのときの血管病理を対比して考察を試みることにしたい。