

第 16 回血管病理研究会

開催日：平成 23 年 9 月 30 日(金)～10 月 1 日(土)
 会場：神戸市有馬温泉古泉閣(神戸市北区有馬町 1455-1)
 会長：渡邊 信(神戸大学)

〈一般演題〉

—動脈瘤—

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)

1. 左手の Arteriovenous malformation に合併した尺骨動脈瘤の一例

¹ 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, ² 真泉会第一病院 外科
 宮崎龍彦¹, 有田典正¹, 倉田美恵¹, 曾我部仁史², 能勢真人¹

先天性 Arteriovenous malformation (AVM) は生命に影響する合併症や四肢の組織欠損に繋がる事が多く、深刻な予後をとるにもかわらず、その発生機序は未だ明らかになっていない。特に、上肢末梢に発生するものは報告も少なく、その発症メカニズムは未だ不明である。今回我々は手の AVM を背景に尺骨動脈瘤を合併した一例を経験したので、これを報告する。【症例呈示】患者は 50 歳代の女性。20 年前より左手の橈骨動脈支配域に AVM を指摘されていたが、進行が緩やかなため、外科的な治療なしにフォローされていた。家族歴はなく、体表にはイチゴ状血管腫の形成は認められていない。最近、AVM による臨床症状が進行し、治療目的に精査したところ、尺骨動脈中部に動脈瘤様病変を認めため、切除術が行われた。同時に橈骨動脈の切離も行われた。現在、左手に関しては症状が軽減しているが、原因不明の若年性痴呆により施設に入所している。【病理学的所見】動脈瘤様病変は、長さ 2.5 cm に亘り肉眼的に瓢箪状の瘤を形成していた。組織学的には、一部に粥状硬化性の変化も認められるが、弾性板の変性・消失を伴う真性動脈瘤様の変化が断続的にみられ、一部では中膜の解離が認められた。この解離腔と伴走する静脈性血管との間に、arteriovenous fistula の形成を認めた。また、これらの病変部の中膜平滑筋において、RAS p21 の強い発現が認められた。【考察】四肢末梢深部の AVM と近位側の AVF を合併しているところから、RASA-1 (RAS p21 protein activator) associate syndrome の類縁疾患である可能性もある。RAS p21 は血管平滑筋の増殖や過形成に関連することが示唆されており、本症例においても RAS シグナル系の異常が発症に関与している可能性が示唆された。

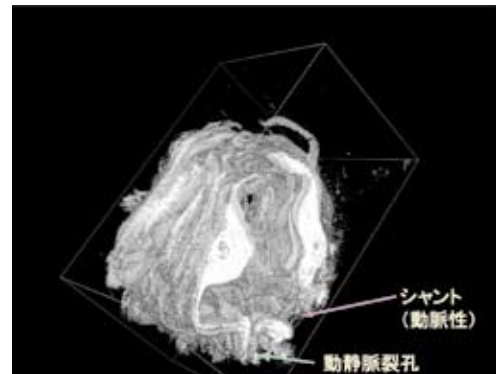


図 1 連続切片による三次元再構築図

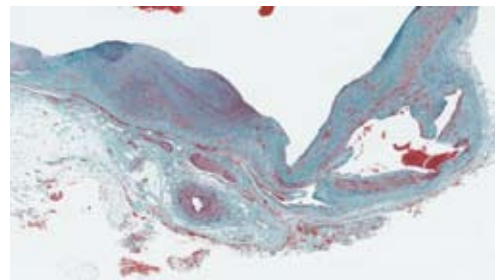


図 2 解離した動脈中膜に連続する異常血管腔 (Elastica-Masson 染色)

2. 腹部大動脈瘤静脈穿破に多発腎嚢胞が合併した一部 検例：共通の病理発生か？

東京医科大学 分子病理学講座
 倉田 厚, 黒田雅彦

大動脈瘤/解離は我が国で年間約 1 万人が死亡する、死因順位 10 位前後の疾患である。その代表的な疾患である腹部大動脈瘤は、動脈硬化を初めとした相加的な多因子の結果、形成されると考えられている。しかしながら、腹部大動脈に動脈硬化を有する症例のうち 10% 前後しか大動脈瘤に至らない。そのため、遺伝的背景を含めた体質が関与すると考えられる。一方では、腹部大動脈瘤に腎嚢胞の合併例が有意に多いことが近年、画像診断にて報告され、上記の体質に関与する可能性が示唆されるが、その機序は明らかになっていない。【症例】78 歳男性。下腿浮腫、腎機能低下から CT にて腹部大動脈瘤、多発腎嚢胞を指摘される。造影 CT にて腹部大動脈瘤から左総腸骨静脈への穿破が疑われ、

左下肢浮腫増悪の原因と考えられた。腎機能低下等から保存的加療となり、心不全徴候が悪化して1カ月後に死亡。【剖検病理所見】動脈硬化性腹部大動脈瘤とその左総腸骨静脈への穿破が確認された。穿破部の左総腸骨静脈では、動脈圧による負荷を反映して著明な内膜の線維性肥厚が認められた。シャントに伴う左心負荷に伴って左心室求心性肥大(595 g)が認められた。冠動脈の動脈硬化性狭窄・閉塞、広範な陳旧性～亜急性心内膜下梗塞、心不全に伴う肺うっ血も認められ、死因に関与したと考えられた。肺気腫も著明であった。腎臓(左右ともに長径17 cm, 重量約500 g)には無数の大小の嚢胞が形成され、免疫組織化学的に上皮性嚢胞であり尿細管の拡張と考えられた。また、免疫組織化学的検索にて、背景腎の拡張した尿細管では基底膜の主成分であるIV型コラーゲンやラミニンの消失がところどころに認められた。【考察】腹部大動脈瘤とその静脈穿破、多発腎嚢胞、肺気腫の共通の成因として、加齢に伴う弾性線維・基底膜の脆弱性の進行が考えられた。大動脈瘤のスクリーニングには動脈硬化とともに腎嚢胞の発見が重要と提言される。

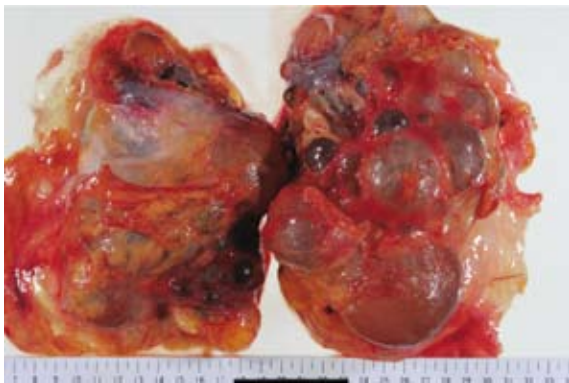


図1 多発嚢胞を有し腫大した両腎

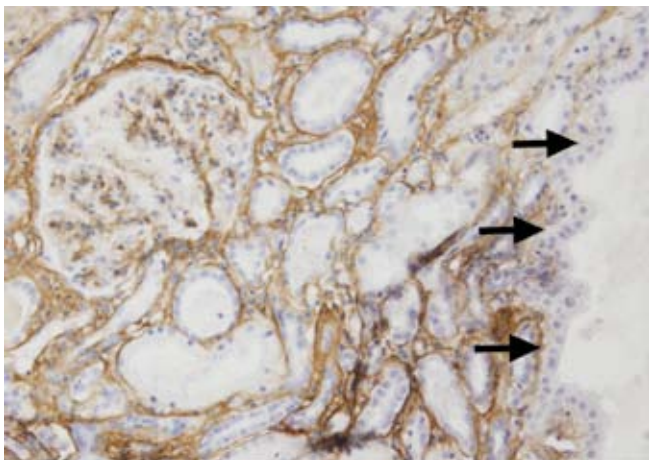


図2 拡張した尿細管では、免疫組織化学的検索にて Collagen type 4 は基底膜に陰性になっている(矢印)。

—血管変性—

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学分野)

3. 緊急手術を施行した大動脈弓解離 18 症例の臨床病理学的解析

¹ 三菱京都病院 病理科, ² 同 心臓血管外科
京極方久¹, 長田裕明², 中島博之², 他

当院心臓血管外科は救急車で搬入される緊急患者も多く、その中には数多くの大動脈弓解離症例が含まれている。今回は最近4年間の症例のうち臨床病理標本の揃った18症例について解析を行い、その病理像の解析から、その病因、誘因についての推測を行った。症例の内訳は、男性8名、女性10名、43歳から78歳まで平均年齢63.8歳と比較的高齢で、平均身長159 cm, 平均体重60 kg, 体表面積平均1.61 m²で特に強い肥満体や背高痩せ型はいない。全てが非マルファン型であった。高血圧に対する薬を飲んでいたものが18名中10名いた。全てに大動脈弓中心に解離を認め17例が上部のみのA型、大動脈弁が2弁の1例のみが股動脈まで解離したB型であった。解離部分の径は40 mmから80 mmまで平均54.8 mmの動脈瘤形成があった。全てに緊急手術を行い、病変部の切除と人工血管置換術を行い、手術を終えた。転帰はそのまま軽快退院したものが16例、多発脳梗塞を来したものが3名でそのうち2名が死亡した。病理組織像では18例中実に17例が大動脈壁最外側に近い部分が解離していて、解離部に血栓を形成していたものが8例あった。この解離部は栄養血管の通る部分で、その外膜の小動脈壁の肥厚硬化が14例、更に小静脈にも閉塞のあるものが数例あった。また中膜の弾性板の発育の悪さが目立つ症例が10例、また中膜の酸性多糖類の増加が目立つものが多く、特に解離部の周辺に明らかに増加していた。2尖弁でB型解離を示した症例は、中膜の真ん中辺りに小さなムチンレイクが並んでいて此処が裂けていた唯一の例外であり、これはどちらかというところ Marfan 型に近かった。アテローマが内膜に更に中膜にまで及んでいたものが7例あったが、解離したのは外膜寄りであった。外膜にリンパ系細胞の浸潤の強い1症例があったが、IgG4の陽性率は低く、その他4例にも外膜の瘢痕化が見られ、これらいずれの症例でも栄養動脈の硬化が強く、やはり最外側部が解離していた(図1)。以上、要約すると、当院の大動脈弓解離症例は高血圧、動脈硬化、外膜炎等に因る大動脈栄養血管の疎血が主要原因と思われる中膜平滑筋の形質転換、変性が基礎に有ることが強く示唆された(図2)¹⁾。

文 献

- 1) Kato M, Kyogoku M: Competence growth factors evoke the phenotypic transition of arterial smooth muscle cells. *Ann N Y Acad Sci* 1990; **598**: 232-237

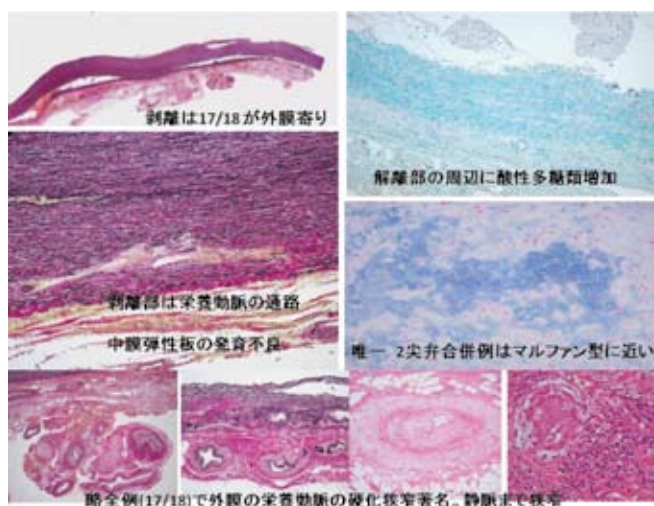


図 1

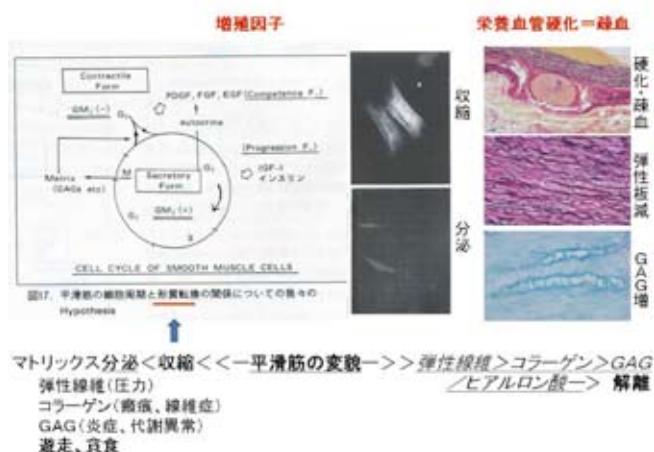


図 2

4. Plasma Cell Infiltration and Mucoïd Degeneration in the Media of Ascending Aorta in Patient with Coronary Artery Disease

¹Department of Laboratory Medicine, Pathology and ²Department of Cardiovascular Surgery, Takarazuka Municipal Hospital,

³Department of Diagnostic Pathology, Osaka City University

*Present address: Department of Surgical Pathology, Hashimoto Municipal Hospital

Tomofumi Nagareda^{1*}, Nobuaki Hirata², Masahiko Ohsawa³, and Yoshio Kosakai²

[Aims] Atherosclerosis results in inflammatory changes in the aortic intima. The common inflammatory diseases of the aorta and large artery display characteristic features of inflammatory cell infiltration and fragmentation of the elastic fibers or fibrinoid necrosis in the media, and they are usually diagnosed by medial changes. Many reports show the changes in the aortic intima of atherosclerosis, but little is known regarding medial changes. Atherosclerosis of the ascending aorta coexists with coronary artery

disease. The aim of this study was to investigate the atherosclerotic changes in 44 biopsy specimens of media of the ascending aorta associated with coronary artery disease. **[Materials]** Forty-four patients underwent coronary artery bypass graft operation, following coronary angiography. These patients consisted of 35 men and 9 women, and their ages ranged from 33 to 79 years (average \pm SD, 65.0 \pm 8.3 years). Of the 44 patients, 23 (52%) suffered from diabetes mellitus. Sixteen (36%) patients suffered from hypertension. Fourteen (32%) patients suffered from hyperlipidemia. Six (14%) patients had a smoking habit. All patients had experienced the symptoms of ischemic heart diseases, but no patients had suffered from syphilis or multiple myeloma. Furthermore, the characteristic features of Marfan syndrome were not observed in any patient. We divided our patients into six groups, depending upon the number of stenotic lesions that accounted for $\geq 75\%$ stenosis of the coronary arteries. We counted the numbers of stenotic lesions on the coronary angiography of each patient. No significant differences in age distributions among the six groups were found.

[Methods] Forty-four aortic wall biopsy samples were obtained from the ascending aorta at the graft orifices that were constructed at Takarazuka Municipal Hospital. The study took place from 2000 to 2004. We compared VS38-positive plasma cells, and matrix metalloproteinase (MMP)-2-, -9- and -12-positive cells immunohistochemically, and we also compared mucoïd degeneration and fibrosis determined histochemically by staining with colloidal iron (mucin is dyed blue), PAS+Alcian blue (mucin is dyed blue), Azan-Mallory (collagen fibers are dyed blue), using a point-counting method, for groups with a variable number of coronary stenotic ($\geq 75\%$) lesions. **[Results]** To investigate the appearance of plasma cells, smooth muscle cells, and mucoïd degeneration in the media of the atherosclerotic aorta, we examined three cadavers with known atherosclerosis. CD38-positive plasma cells have a spindle-like morphology or are pleomorphous in the aortic media. Desmin-positive smooth muscle cells appeared as continuous fibrous cells and slightly larger solitary spindle cells. Mucoïd degeneration was shown in the aortic media of all three cadaver cases. In coronary-diseased patients with one to three coronary stenotic lesions, plasma cells and mucoïd degeneration were low in the aortic media. With four to five lesions, both plasma cells and mucoïd degeneration increased significantly compared with those in the group with one to three lesions, and MMP-12-positive cells significantly decreased. In patients with six to nine lesions, the number of plasma cells was significantly lower than in patients with four or five lesions, whereas mucoïd degeneration significantly increased. There was no change in fibrosis. **[Discussion]** In our study of medial changes in the ascending aorta of patients with coronary artery disease, we hypothesized, that three groups of patients: those with one to three, four to five, and six to nine coronary stenotic lesions, represent early, delayed, and advanced medial atherosclerotic stages, respectively. At the early medial atherosclerotic stage,

minor inflammatory reactions occurred in the media. At the delayed stage, plasma cell infiltration and mucoid degeneration, increased in the media, and MMP-positive cells decreased. At the advanced stage, plasma cells rapidly decreased, and mucoid degeneration gradually extended. There are reports that both the infiltration of plasma cells and the exudation of proteoglycan are regarded as characteristic features in the autoimmune disease and that auto-reactive plasma cells are short-lived. The delayed stage in our study is suggested to be caused by autoimmune reaction. It was reported that an increase in the secretion of MMPs is associated with a decrease of intracellular MMPs-positive cells. Then, at the delayed stage, the increase of the secretion of MMPs may be suspected to destruct aortic media. Anti-inflammatory agents may be effective for the suppression of medial degeneration at the delayed stage. If the cause of the delayed medial atherosclerosis stage is found, then more effective therapies to suppress atherosclerotic development can be introduced.

Artery Disease

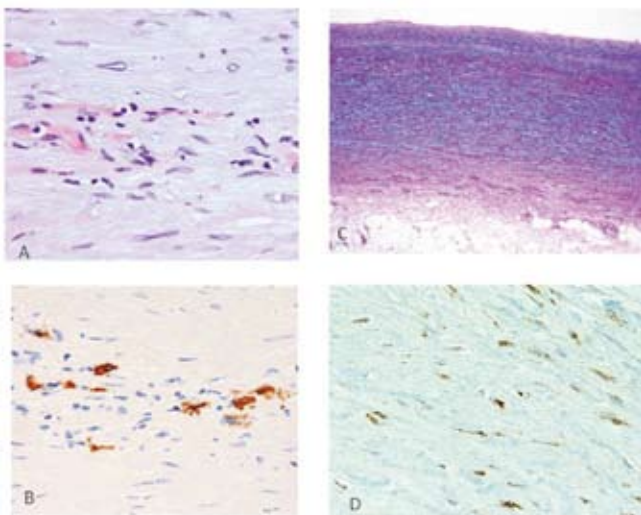


Fig. 1 A: Aortic media. Inflammatory cells are evident (H&E) of an 87-year-old male cadaver with moderate atherosclerosis. B: CD38-positive plasma cells in the media from the same individual of A. C: Periodic Acid Schiff (PAS) plus Alcian blue staining for mucin in the aortic media of a 47-year-old male cadaver with mild atherosclerosis. D: Immunohistochemical staining with VS38 for plasma cells in the aortic media of a 69-year-old male patient with five coronary stenotic lesions that exhibited $\geq 75\%$ stenosis.

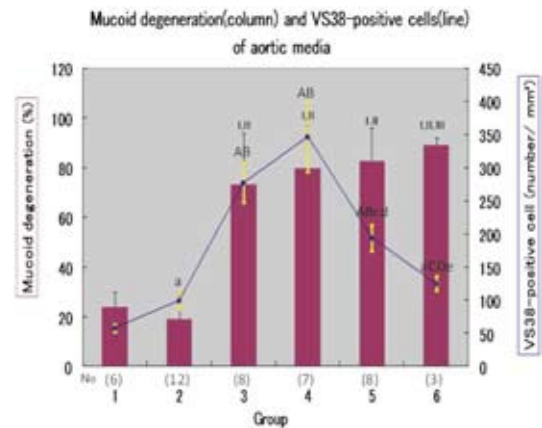


Fig. 2 The density of plasma cells and the degree of mucoid degeneration in the aortic media. The density of VS38-positive plasma cells and the degree of mucoid degeneration are shown by a line and bar, respectively.

a, c, d, e $P < 0.05$ versus the value of VS38-positive cell (plasma cell) infiltration in Groups 1, 3, 4, and 5, respectively.

A, B, C, D $P < 0.01$ versus the density of VS38-positive cell (plasma cell) infiltration in Groups 1, 2, 3, and 4, respectively.

I, II, III $P < 0.05$ versus the value of mucoid degeneration in Groups 1, 2, and 3, respectively.

—血管と栄養—

座長：栗原伸公(神戸女子大学大学院家政学研究科食物栄養学専攻)

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 家政学研究科食物栄養学専攻衛生学研究室

橋本弘子, 高橋千尋, 北村沙織, 安宅真由美, 瀬口春道, 渡邊 信, 栗原伸公

【目的】抗酸化物質である亜鉛とビタミンE、Cの相互作用によって血管へのストレスを軽減する可能性を検討するため、高血圧モデルラットに食品中の抗酸化物質を与え、血圧および血管に及ぼす影響を検討した。**【方法】**6週齢のSD系雄ラットを用いて腎血管性高血圧ラット(2K1C)および対照群(SHAM)には手術のみを行った。血圧が上昇した4週間後より、AIN-93Mをコントロール(C)とし、これに亜鉛20 mg/kg(Z)を添加した亜鉛単独群と、亜鉛とビタミンE 100 mg/kg、ビタミンC 200 mg/kgを添加した3種混合群(ZV)を作成し、6週間自由摂取させた。SHAM群にはコントロール食を摂取させた。投与期間中、Tail-cuff法にて血圧の測定を行い、投与終了時の16週齢に血液を採取後、腹部大動脈を用いてmagunus法にてacetyl-choline(ach)およびsodium nitroprussid(SNP)による血管弛緩反応試験を行った。さらに胸部大動脈を用いてHE、EvG、アルシアンブルー染色にて組織観察を行った。さらに血漿中のAng II、NO、IL-6の測定を行った。**【結果】**腹部大動脈におけるアセチルコリンによる血管弛緩反応はSHAMに比べ、C、Zでは低下

していたがZVにおいては血管反応に改善がみられた。また、SNPによる血管弛緩反応には差がみられなかった。胸部大動脈の血管組織は、SHAMに比べ、C、Zでは血管平滑筋に肥厚が観察されたが、ZVにはこの肥厚がみられず、SHAMに近い組織であった。血圧はSHAMに比べ、C、Zでは高値を示したが、ZVではSHAMと差がみられないほど低下した。血漿中のAngIIはSHAMに比べ、C、Zでは高い値を示したがZVではSHAMと変わらない値であった。IL-6においてもSHAMに比べ、C、Zは高値であったが、ZVではSHAMと同様に低値であった。NOは、SHAMに比べ、CZは低値を示し、ZVはSHAMとの差がみられなかった。【結論】亜鉛、ビタミンE、Cの3種複合投与により血圧上昇を抑制し、血管障害の軽減と血管機能の改善につながった。これにはAngIIによる血管壁の肥厚抑制と、NOによる血管拡張性の回復が関与していることが示唆された。

6. 腎血管性高血圧モデルラットにおけるGINGER EXTRACT 経口摂取の降圧作用および血管壁肥厚に対する影響

神戸女子大学大学院 家政学研究科食物栄養学専攻衛生学研究室

高橋千尋, 藤井利衣, 北村沙織, 橋本弘子, 瀬口春道, 渡邊 信, 栗原伸公

【背景】生姜の辛味成分には gingerol, shogaol, zingerone があり、これらに制吐、抗炎症、抗酸化、抗がん作用などの効果があることが示唆されている。我々はこれまでに生の生姜に最も多く含まれる 6-gingerol を静脈投与すると、低濃度では平均血圧が有意に低下することを確認している。そこで今回、血管壁肥厚を示す腎血管性高血圧ラットを用い、GINGER EXTRACT の経口摂取による血圧上昇抑制作用、また高血圧改善作用の有無を確認するとともに血管壁肥厚への影響を観察した。【方法】6週齢時SD系雄ラットを内径0.245 mmの銀製クリップを腎動脈に設置する腎血管性高血圧モデル(2K1C)と、対照(SHAM)に分け作成した。標準粉末飼料を与えるControl群(CONT), 0.08% GINGER EXTRACT 添加食(GE食)を与えるGE群, また高血圧の発症した2K1C導入4週後よりGE食を与えるGE II群に分けた。実験期間中無麻酔下にて週1回Tail-cuff法による収縮期血圧を測定した。実験食投与終了後麻酔下にて左鼠径動脈にPE-10カテーテルを挿入し平均血圧を測定し、摘出した胸部大動脈をパラフィン包埋後薄切し、HE染色にて観察した。【結果】収縮期血圧では2K1C-CONT群はSHAM-CONT群に比べ有意に上昇したが、2K1C-GE群では2K1C-CONT群に比べこの上昇が抑制された。また、2K1C-GE II群は、2K1C導入4週後において2K1C-CONT群と比べ収縮期血圧に有意な差が認められなかったが、GE食開始2週目(2K1C導入6週後)以降において有意に低下した。同様に平均血圧でも2K1C-CONT群はSHAM-CONT群に比べ有意に上昇したが、2K1C-CONT群に比べて2K1C-GE群ではこの

上昇は有意に抑制された。さらに2K1C-CONT群に比べ2K1C-GE II群は、平均血圧の上昇を改善する傾向が観察された。胸部大動脈の組織切片において、SHAM-CONT群に比べ2K1C-CONT群ではわずかな肥厚があり、その肥厚は2K1C-GE群では改善傾向にあったが、2K1C-CONT群での血圧の上昇程度が低かったこと、数が少なかったことなどより今後更なる検討を行う必要があると考えている。【結論】腎血管性高血圧モデルラットにおいてGINGER EXTRACT 経口摂取は、高血圧を予防および改善する可能性が示唆された。

7. 腎血管性高血圧ラットにおけるマコンブ慢性経口摂取の血管に及ぼす影響

神戸女子大学大学院 家政学研究科食物栄養学専攻衛生学研究室

北村沙織, 橋本弘子, 高橋千尋, 折野亜衣, 谷 萌未, 長原由佳, 栗原伸公

【目的】海藻に含まれるラミニンやアルギン酸、フコイタンは血圧低下作用を持つことが報告されている。中でもアルギン酸はコンブなどの褐藻類に多く含まれる粘質多糖類であり、これまでに、1%食塩を含んだ飼料にアルギン酸カリウムを添加して自然発症高血圧ラットに与えた結果血圧が低下したと報告されている。腎血管性高血圧ラット(2K1C)ではangiotensin IIの産生が増加し、NO産生能が減弱することが血圧上昇の一つの原因である。マコンブに含まれるアルギニン、NO合成酵素の基質として重要な役割を果たす。我々はマコンブ慢性経口摂取が2K1Cの血圧に及ぼす影響と共に、NO合成阻害剤(L-NAME)投与下でのマコンブ慢性経口摂取が血圧と血管に及ぼす影響を観察した。【方法】6週齢SD系雄ラットに麻酔下にて銀製クリップ(内径0.245 mm)を左腎動脈に設置した2K1C群と対照(SHAM)群を作成し、術後control食または5%昆布添加食を投与した。6週間の飼料投与期間中tail-cuff法にて血圧を測定した。投与終了時に麻酔下にて鼠径動脈にカテーテルを挿入し、平均血圧を測定した後、脱血死させ、腹部大動脈を摘出した。摘出した動脈はHE染色し観察した。また、NOの関与を調べるためL-NAME(0.3 g/l)溶液を与えたSHAM-control食群, 2K1C-control食群, 2K1C-昆布食群を作成し、上記の水道水を与えた各vehicle群と比較した。【結果】vehicle群では、収縮期および平均血圧において2K1C-control群はSHAM-control群より有意に高く、2K1C-昆布食群ではその血圧上昇を抑制される傾向がみられた。収縮期および平均血圧においてL-NAMEを投与すると各群でvehicleより高く、2K1C-昆布食群と2K1C-control食群の間に差は認められなかった。腹部大動脈血管組織においてvehicle群間に血管壁厚の差はみられず、昆布摂取による血管肥厚抑制を観察することは出来なかった。また、L-NAME群間も血管壁厚の差はみられなかった。【結論】腎血管性高血圧において、マコンブの慢性経口摂取が血圧上昇を抑制する可能性が示された。ま

た、この機序にはNOが関与する可能性が考えられる。腹部大動脈血管組織については有意な差がみられなかったが、今後も検討を続けたい。

—血管炎1—

座長：湯村和子(自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門)

8. MPO-ANCA 関連血管炎の NETs 形成に関与する Peptidylarginine deiminase 4, シトルリン化蛋白, MPO の免疫組織学的解析

¹東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科, ²横浜市立大学

吉田雅治¹, 佐々木まり子¹, 明石真和¹, 杉崎健太郎¹, 富安朋宏¹, 小島 紉¹, 吉川憲子¹, 中林 巖¹, 山田道之²

【目的】ANCA 関連血管炎(AAV)の腎障害部に浸潤した好中球が neutrophil extracellular trap (NET) s を形成する (Kessenbrock, Nat Med, 2009)。この形成に Peptidylarginine deiminase (PAD)4 が必須である (Pingxin, JEM 2010)。最近 AAV 腎組織の国際的分類 4 型が報告された (Berden, JASN 2010)。本研究は MPO-AAV (MAAV) 腎組織の PAD4 とシトルリン化ヒストン (CH), MPO の酵素抗体免疫染色を行い MAAV の病態との関連を検討した。【方法】MAAG 15 例, 微小変化型ネフローゼ (MCNS) 3 例, 溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (PSAGN) 3 例の未治療腎組織の PAD4, CH, MPO を免疫染色し, AAV 腎組織 Focal (F), Crescent (C), Mixed (M), Sclerotic (S) の 4 型と比較した。【結果】MAAV 15 例の F/C 型 10 例の小血管炎部, 腎糸球体のフィブリノイド壊死部, 間質毛細血管炎部に PAD4, CH, MPO が colocalize 強染 (++++) した。M/S 型 5 例は PAD4, CH, MPO は -, + (尿細管), - であった。MCNS の PAD4, CH, MPO は -, + (尿細管), -, PSAGN の PAD4, CH, MPO は +, ±, ++ (糸球体内浸潤好中球のみ) であった。【結語】MAAV の急性期糸球体毛細血管および小血管の血管病変の NETs 形成に PAD4, CH, MPO の共染色を新しい病態生理学的見地より確認し, 免疫抑制治療時の病態マーカーとして有用である (図 1, 図 2)。

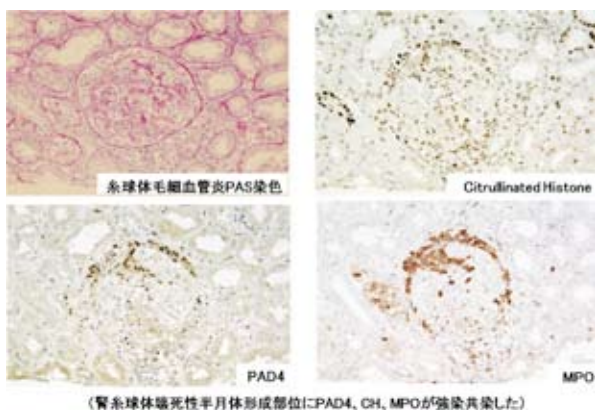


図 1 MAAG F/C 型の糸球体毛細血管炎の免疫染色

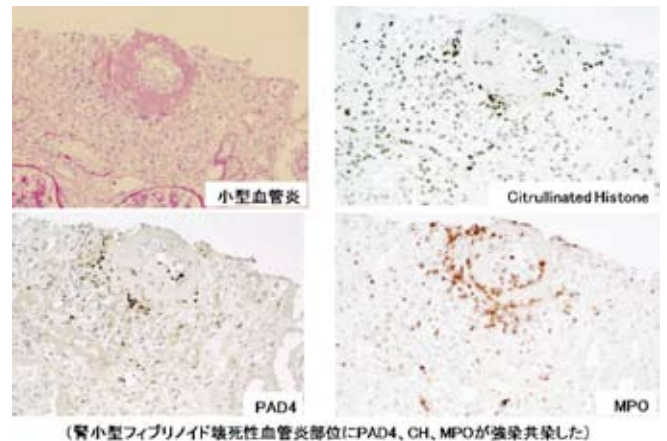


図 2 MAAG F/C 型の小血管炎の免疫染色

9. 初発後4回の腹部症状を繰り返している原発性シェーグレン症候群合併ヘノッホ・シェーンライン紫斑病の一例

富山大学 第一内科

篠田晃一郎, 小川玲奈, 朴木博幸, 多喜博文, 戸辺一之

ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(以下 HSP)は IgA 免疫複合体の沈着を伴う, 皮膚, 消化管, 腎の急性血管炎である。今回我々は初発後 5 回の腹部症状と頻回の皮膚症状の再燃を認める原発性シェーグレン症候群 (pSJS) 合併 HSP の一例を経験した。【症例】79 歳女性。70 歳時より腹部から両下肢にかけての紫斑が出現し入院。ドライアイ, ドライマウス, SS-A, B 抗体陽性より pSJS および高 γ グロブリン血症性紫斑と診断し退院。その 2 カ月後に頻回の腹痛と下血を来し再入院した。十二指腸第 2 部から 3 部にかけて多発性潰瘍を認め, 同部位および下腿紫斑からの生検にて IgA, C3 の沈着を伴う白血球破碎性血管炎の所見を認めた。抗 RNP/Sm 抗体, ds-DNA 抗体, MPO/PR3-ANCA, クリオグロブリン, 抗カルジオリピン抗体は陰性, 凝固第 XIII 因子の著減を認めたため HSP 併発と診断し, 絶食, ステロイド療法にて改善した。その後, 初発から 14 カ月後に腹痛, 15 カ月後に腹痛および下血, 49 カ月後に腹痛および吐血, 75 カ月後に腹痛を来し, 随時 PSL 増量, 免疫抑制剤の併用 (MTX±MZR \Rightarrow FK506) 等にて加療した。また初発から 94 カ月後には左足の著明な腫脹を伴う紫斑を併発し PSL の増量にて加療した。なお経過中, 一過性の尿潜血, 尿蛋白陽性を認めたが腎機能の悪化は認めない。【考察】成人発症 HSP は小児発症 HSP に比較し, 腎予後が不良であると報告されているが, 本症例のように重篤な消化管病変の再燃を繰り返す報告は稀である。HSP 病態の発症に pSJS の関与が示唆されるが pSJS と HSP の合併も稀であり貴重な症例と思われる報告する。

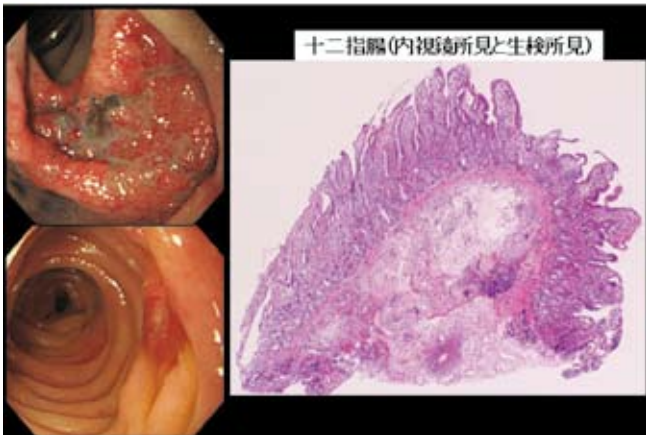


図 1

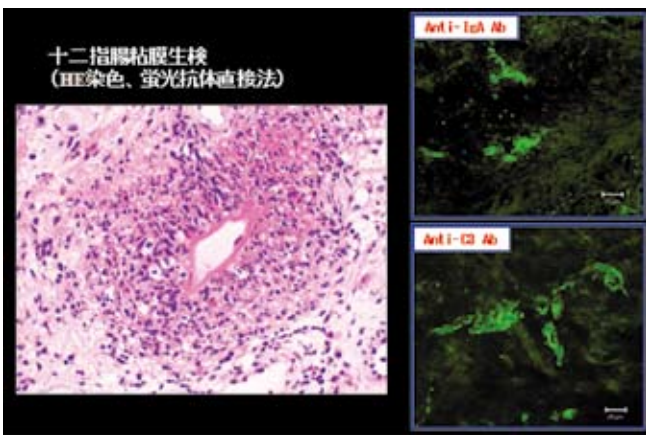


図 2

10. 典型的な小葉間動脈のフィブリノイド壊死を伴う顕微鏡的多発血管炎の3例

自治医科大学 腎臓内科

濱野慶朋, 岩津加奈, 湯村和子, 伊藤千春, 草野英二

顕微鏡的多発血管炎(MPA)は、小型血管(細動脈, 毛細血管や細静脈)の炎症性病変を基盤とする全身性疾患であり、約20%に腎臓の細動脈や小葉間動脈に壊死型動脈炎の所見が認められる。【症例1】78歳女性。急性中耳炎で発症し、1カ月の経過で発熱、肉眼的血尿や腎機能障害が出現した。MPO-ANCA陽性で、腎生検では、壊死型動脈炎を伴う半月体性糸球体腎炎(pauci-immune型)の所見よりMPAと診断した。Birmingham vasculitis activity score 2003(BVAS)新規23点、臨床重症度分類Grade IIIであり、ステロイドパルス(mPSL 500 mg/day 3日間)後、PSL 20 mgを開始した。【症例2】77歳女性。3カ月の経過で発熱、体重減少、難聴や血尿・蛋白尿が出現した。MPO-ANCA陽性で、腎生検では、壊死型動脈炎を伴う半月体性糸球体腎炎(pauci-immune型)の所見よりMPAと診断した。BVAS新規15点、臨床重症度分類Grade IIIであり、PSL 30 mgを開始した。【症例3】70歳男性。1カ月の経過で、体重減少や腎機能障害が出現した。MPO-ANCA陽性であり、腎生検では、壊死型動脈炎を伴う

半月体性糸球体腎炎(pauci-immune型)の所見よりMPAと診断した。BVAS新規14点、臨床重症度分類Grade IIであり、ステロイドパルス療法後、PSL 40 mgを開始した。【結語】MPAでは、組織学的な構築が異なる糸球体毛細血管と腎内小動脈の両方が罹患する。この機構につき考察し、糸球体炎と血管炎との因果関係や腎外病変との関わりについて討論した。

表 1

まとめと問題提起(1)

(1)素朴な疑問: AAVでは、糸球体毛細血管と腎内(小)動脈とでは、組織学的な構築が異なるのに、その両方に壊死性病変が認められるのはなぜか。

- * 単に病勢を反映しているだけなのか。
- * 小葉間動脈炎を伴うAAVでは、小動脈炎と糸球体毛細血管炎とに因果関係はあるのだろうか。
 - ・ANCA陽性の腎炎患者で早期に腎生検を行うと、糸球体毛細血管に巣状分節性壊死病変を見いだすが、半月体が未形成の症例を経験することがある。糸球体病変は係蹄壁の壊死性病変→半月体形成の順と思われる。しかし、
 - ・糸球体炎→小葉間動脈炎? 小葉間動脈炎→糸球体炎? それともこれらに順序や因果関係はない?

表 2

まとめと問題提起(2)

(2)AAVのうち、弓状動脈炎・小葉間動脈炎を伴うものと伴わないものとの間には、病変の量的・質的な相違はあるのだろうか。それとも、単に病勢を反映しているだけなのか。

- * 剖検症例で、腎外臓器の血管病変・それによる臓器虚血病変に差はあるか?

—血管炎 2—

座長：徳永 藏(佐賀大学医学部病因病態科学講座)

11. 異型扁平上皮細胞の増生と肉芽腫性血管炎像を伴った肺末梢結節性病変

¹琉球大学医学部附属病院 病理部, ²国立病院機構沖縄病院 外科, ³同 放射線科, ⁴琉球大学大学院医学研究科 細胞病理学講座

熱海恵理子¹, 比嘉昇², 川畑勉², 大城康二³, 石川清司², 松本裕文¹, 加藤誠也⁴

【症例】70歳代の男性、1カ月前より風邪様症状あり近医受診、胸部X線で右肺の気胸と淡い陰影を指摘され当院受診、高血圧の既往、喫煙歴20本×約50年がある。理学的所見に著変なく、一般検血、尿検査、肝腎機能正常範囲、CRP 0.43 mg/dl, HBs-Ag(-), HCV(-), TPHA(-), クオソニフェロン陽性, CEA 3.5 ng/ml, CYFRA 1.45 ng/ml, pro-GRP 75.3 pg/ml, CTで右肺上葉背側に胸膜に接する空洞を

伴う結節影を認めた。胸腔ドレナージを行うも気胸が遷延化、右肺葉部分切除術(VATS)を施行した。術中、肺腫瘍部と胸膜は癒着しエアリークを認めた。術中迅速細胞診は偽陽性、同組織診では炎症性偽腫瘍を疑った。摘出組織では胸膜に連続した境界不明瞭な20×14 mm大の白色結節性病変を認め、中央部は自壊し空洞状化、周囲に気腫を認めた。BALTの過形成と小肉芽腫が点在、小中型動脈、静脈、一部、細気管支壁を中心に肉芽腫性炎症を認め、少数の多核巨細胞が介在、増殖性内膜炎による内腔狭窄と末梢の壊死を認め、炎症性変化は肺隔壁や臓側胸膜に波及していた。更に病変部には異型扁平上皮様細胞の増生も顕著で、AE1/AE3染色で一部に血管侵襲像も認め、最終的に末梢型扁平上皮癌 pT2a(臓側胸膜浸潤陽性)と診断した。【考察】Wegener肉芽腫との鑑別では副鼻腔炎等の上気道症状や腎症状は認めず、術前の血清でもPR3-ANCA陰性であり否定的であった。腫瘍組織の血管に種々の増殖性、炎症性変化を伴う例は少なくないが、多核巨細胞を伴う肉芽腫性血管炎様の像を示す例は稀であり、異型扁平上皮よりむしろ背景の地図状壊死や炎症性偽腫瘍様の形態が目立つ場合、診断には注意が必要である。肺限局型Wegener肉芽腫に随伴する未熟化生性扁平上皮を悪性と見誤らないよう指摘した文献はあるが、逆の視点からの注意も必要と思われた。腫瘍組織の血管変化の成因には不明な点が多く、血管炎全体を考える上でも有用なモデルとなるのではないかと考えられる。

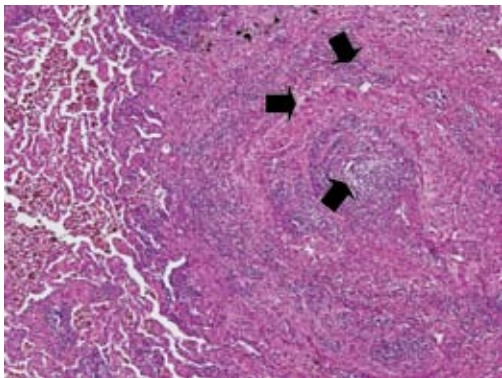


図1 末梢型扁平上皮癌組織内に見られた肉芽腫性血管炎様の所見(矢印, HE染色40倍)

12. 右内頸動脈・中大脳動脈・前大脳動脈分岐部の限局性、分節性巨細胞性動脈炎による脳梗塞およびクモ膜下出血の1例

¹ 佐賀大学医学部 病因病態科学講座, ² 唐津赤十字病院 病理診断科

徳永 藏¹, 増田正憲¹, 明石道昭¹, 高瀬ゆかり¹, 甲斐敬太¹, 木戸伸一²

73歳男性, 加齢黄斑変性症, 白内障, 糖尿病, 難聴等で近医で治療中であった。2009年4月24日一過性の意識障害きたし近医受診, 受診時は意識清明, 四肢の運動障害はな

かったが, 受診中に右共同偏視と左上下肢脱力があるも5分後には改善しCTでは異常所見なし。翌日のMRIで右脳幹部の新鮮脳梗塞と診断され抗凝固療法を行い経過良好であったが, 1週後に嘔吐, 意識レベル低下し, CTで右内頸動脈解離およびくも膜下出血と診断された。MRAやhelical CTで動脈瘤や血管奇形はなかった。家族の希望で経過観察となり11日目に呼吸不全で死亡, 死後2時間で開頭のみ解剖が行われた。臨床的に側頭動脈炎を疑う症状なく, 解剖時も側頭動脈に異常は認めなかった。開頭すると右側優位の脳底部クモ膜下出血があり, 断面では右脳幹部の視床～大脳基底核の新鮮梗塞と小出血巣が見られた。また両側脳室内に凝血塊が見られた。出血箇所は中大脳動脈・前大脳動脈分岐部に動脈壁の破綻が見られ, 顕微鏡的には両動脈へ流入する右内頸動脈中膜の平滑筋や弾力線維の層構造は消失し, 細胞線維性肥厚と多核巨細胞を伴う肉芽腫性炎が見られた。同様な炎症所見は肥厚した内膜や動脈粥状硬化巣周辺でも見られた。外膜は高度のIgG(+)形質細胞浸潤により肥厚し, そのうち10～25%はIgG4(+)であった。しかし中大脳動脈や前大脳動脈は動脈硬化を示すのみであった。内頸動脈内腔は新鮮血栓によりほぼ閉塞し, 連続的に中大脳動脈皮質枝の途中まで新鮮血栓により閉塞していた。死因は出血性脳梗塞とクモ膜下出血で, その原因は右内頸動脈の分岐部に限局した分節性、孤在性の巨細胞性動脈炎による血管破綻と考えた。側頭動脈炎に代表される巨細胞性動脈炎の頭蓋内、孤在性発生の報告は極めて稀である。なお巨細胞性動脈炎とIgG4に関する報告はなく今後の検討を要する。

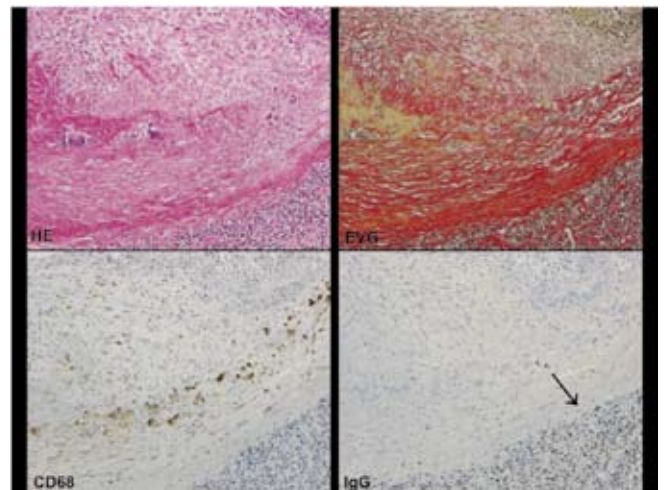


図1 脳底動脈(右)と頸動脈～分岐部の階段切片 HE弱拡大像(左)。両図の矢印は頸動脈から脳動脈分岐部の血管壁破綻部。壁構造は破壊され, 内膜～中膜は細胞線維性に肥厚し内腔は新鮮血栓で閉塞している。下の切片では一部動脈硬化(石灰化)と著明な外膜の肥厚が見られる。

図2 連続切片による特殊染色(図1の左下図の四角枠部)中拡大像。HE:巨細胞を伴った肉芽腫性動脈炎, EVG:血管壁構造の破壊と細胞線維性肥厚成分, CD68免疫染色:巨細胞や組織球は陽性, IgG免疫染色:外膜浸潤細胞の多くはIgG陽性形質細胞(矢印, そのうち10～25%はIgG4陽性であった)。

図のキャプションは上記のように2つ並べてよろしいでしょうか?
赤枠の矢印や四角枠部が見当たりませんか?
がよろしいでしょうか?

—内膜病態—

座長：加藤光保(筑波大学大学院人間科学研究科)

13. 血管内皮細胞における Dicer の機能解析

筑波大学大学院 人間科学研究科実験病理学研究室

松村 裕, 加藤光保

micro RNA (miRNA) は 22 塩基前後の小さな機能性低分子 RNA であり, mRNA の非翻訳領域である 3'UTR 領域に結合し, タンパク質発現を翻訳レベルで制御する。これまでにヒトで 1000 種類以上の miRNA が発見されており, 全遺伝子の少なくとも 30% は miRNA によって発現が制御されていると推測されている。miRNA は細胞の分化に重要な役割を担うため, 我々は血管内皮における miRNA の重要性を明らかにするために, miRNA の成熟に必要な Dicer を血管芽細胞特異的に欠失させた $Dicer^{fln}$; Tie2-Cre ($Dicer^{CKO}$) マウスを作成した。 $Dicer^{CKO}$ マウスは出生せず, 胎生 15.5 日でも KO 胎児の生存を確認できなかった。そこで胎生期の解析を進めたところ, 胎生 12.5 日, 13.5 日では, メンデル比どおりに $Dicer^{CKO}$ マウスが確認されたが, 肝臓原基の形成不全を示していた。血管内皮細胞のマーカーである CD31 抗体で血管内皮細胞を免疫染色すると, 肝臓原基において血管網の形成は見られたが, 肉眼的に全体的に白く, 貧血状態である可能性が示唆された。胎生期の肝臓は造血組織として機能することと, Tie2 は血管芽細胞から血管内皮細胞および造血幹細胞に強く発現する受容体であること, およびこれまでの $Dicer^{CKO}$ マウスの所見から造血系の異常が疑われたため, 胎生 10.5 日の Aorta-Gonads-Mesonephros (AGM) 領域での二次造血 (definitive hematopoiesis) について解析を行ったところ, 造血幹細胞のパブリングは正常に誘導されていた。現在, このマウスの表現型についてさらに検討を進めている。

14. プラークびらんの発生機序に関する検討

宮崎大学医学部 病理学講座構造機能病態学分野

山下 篤, 浅田祐士郎

【背景】アテローム血栓症はプラーク破綻(破裂・びらん)に伴い閉塞性血栓が形成されて発症する。プラーク破綻は, 動脈硬化巣の断裂を契機に血栓が形成されるもので, 炎症反応や酸化ストレスの関与など詳細な機序が明らかにされてきている。一方, プラークびらんは平滑筋細胞に富む動脈硬化巣の傷害により血栓が形成されるが, その発生機序はほとんどわかっていない。【目的】動物モデルを用いてプラークびらんの発症とその後の血栓形成における血流の関与を明らかにする。【方法】家兎片側大腿動脈をバルーン傷害し, 3 週後に血管狭窄装置により血流量を約 75% に減少させた。狭窄部下流域の血流変化を超音波装置(カラードプラ)で観察し, 狭窄 15, 30, 180 分後の内膜傷害, 血栓形成を形態学的に検討した。また狭窄前後の全血凝固動態を測定した。【結果】傷害側大腿動脈には平滑筋細胞に富む肥厚

内膜が形成され, 組織因子の発現により血管壁の凝固活性が増加していた。狭窄部下流域では, 血流の変動によりカラードプラによるモザイク面積が増大した。狭窄 15 分後, 内皮細胞および肥厚内膜内腔側の平滑筋細胞の剥離像, 血小板の粘着・凝集像, および内膜平滑筋細胞死が全ての血管で観察された(n=5)。30 分後には血小板とフィブリンからなる壁在血栓が形成され(図 1), 180 分後には 3/5 の血管に閉塞性血栓が形成された(表 1)。健常側動脈では, 同様の血流下において内皮細胞の剥離と血小板からなる小さな壁在血栓が観察されたが, フィブリン形成や閉塞性血栓は認められなかった。血管狭窄前後の全血凝固動態に変化はなく, 抗組織因子抗体の添加による影響も認めなかった。【結論】血管狭窄による血流変動は, 平滑筋細胞に富むプラークのびらん性傷害とその後の血栓形成に促進的に作用すること, 動脈内のフィブリン形成には, 血流状態よりも血管壁の凝固能がより重要であること, が示唆された。

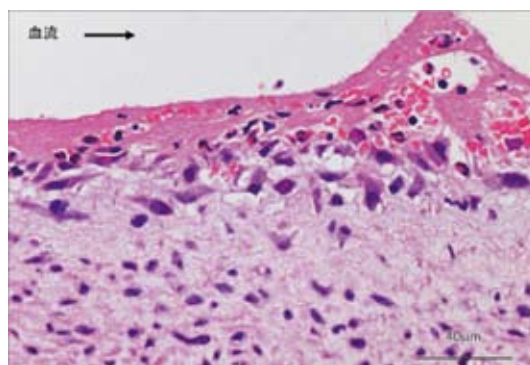


図 1 家兎大腿動脈狭窄 30 分後の平滑筋細胞に富む肥厚内膜の変化(狭窄末梢部)。内膜のびらん性傷害に伴う壁在血栓形成と表層平滑筋細胞の形態変化を認める。(ヘマトキシリンエオジン染色)

表 1 家兎大腿動脈狭窄後の血栓性閉塞率

大腿動脈 (n=5 ずつ)	血管狭窄後の時間		
	15 分後	30 分後	3 時間後
健常内膜	0/5	0/5	0/5
平滑筋細胞に富む肥厚内膜	0/5	0/5	3/5

(Sumi et al. J Thromb Haemost 2010; 8: 1394–1402 より改変)

15. 粥状動脈硬化の不安定化要因としての新生血管の密度とその分布

¹ 愛媛大学医学部 医学科, ² 愛媛大学大学院 医学系研究科ゲノム病理学分野, ³ 同 客員教授

小羽田悠貴¹, 依岡壮一郎¹, 倉田美恵², 高平尚子², 有田典正², 寺田美穂², 宮崎龍彦², 能勢眞人³

【背景と目的】脳梗塞, なかでもアテローム血栓性脳梗塞はいわゆる「不安定な」粥状動脈硬化巣(粥腫)の破綻が原因と

いわれている。その原因として、粥腫内新生血管の関与が報告されている。粥腫内血管は血管外膜側の栄養血管から形成されると言われているが、外膜・中膜側の血管密度は炎症細胞浸潤の程度と必ずしも一致しなかった。そこで、どのような新生血管が不安定な粥腫の形態と関連があるのかを明らかにするため、ヒト粥状硬化組織を用いて病理組織学的に評価し、解析した。【方法】当院にて、頸部頸動脈内膜剝離術を受けた患者から得られた粥腫を用い、HE染色、エラスティカマッソン染色にて粥腫内出血の有無を、免疫染色にて新生血管(CD34)および炎症細胞集簇(CD68, CD45RO)の程度について、粥腫の部位別(cap, shoulder, lipid core, media)にgrade 1, 2, 3, 4の4段階で評価した(図1)。さらに、これらの形態が治療前の脳虚血症状の有無と関連があるかを検討した。【結果】対照は18人(有症状者9人)。出血のある粥腫ではcap, shoulderの血管密度が高く(図2)、その血管密度が高いほどCD68, CD45RO陽性の細胞浸潤が強かった。しかし、mediaの血管密度とこれらの指標には関連がなかった。また、有症状者群では粥腫内出血が有意に多く、capの血管密度の上昇と血管径の拡大がみられた。【結論】血管内腔側における粥腫内血管密度の上昇は粥腫の不安定さと関与していることがわかった。従来定義されている不安定な粥腫の新生血管を評価する際には、部位別に分けて考える必要がある。

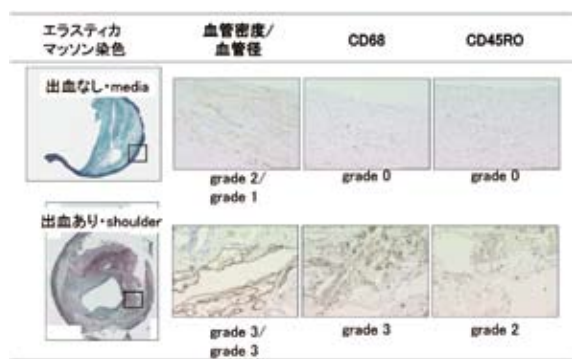


図1 典型例。上段：media側に血管を認めるが炎症細胞浸潤は認めない。
下段：叢状に増生する新生血管と血管周囲のCD68, CD45RO細胞の集簇を認める。

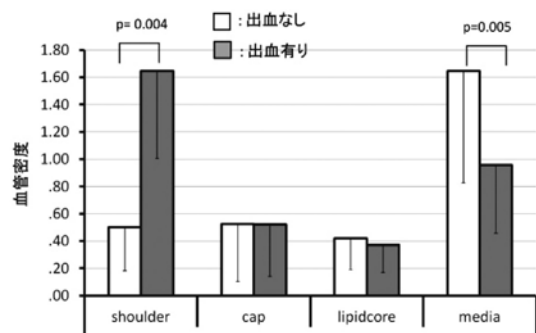


図2 粥腫の部位別・出血有無別新生血管密度の比較。Shoulderでは出血のある群において血管密度が有意に高いのに対し、mediaでは出血がない群の方が血管密度は高かった。

—血管炎 3—

座長：加藤誠也(琉球大学大学院医学研究科細胞病理学)

16. Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) 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北海道大学病院 病理部, ³北海道大学病院 第一内科, ⁴北海道大学大学院 保健科学研究所病態解析学分野
山田洋介^{1,2}, 大塚紀幸¹, 大平 洋³, 辻野一三³, 深谷進司¹, 外丸詩野¹, 石津明洋⁴

【患者】60代, 男性。【家族歴・既往歴】特記事項なし。【現病歴】約2年前より, 労作時呼吸困難を自覚。入院精査にてpulmonary arterial hypertension (PAH)と診断された。各種内服薬と在宅酸素療法にて加療されたが, 右心不全症状が増悪し, 再入院した。その際, idiopathic PAH (IPAH)としては, 高齢で男性であること, 著明な低酸素血症を伴うこと, 肺動脈楔入圧の上昇を伴わない肺うっ血が見られること, 拡散能が著明に低下していることが非典型的であり, pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)の可能性が考慮された。PVODに伴う肺水腫を悪化させる可能性のあるペラプロストを中止し, カテコラミン, 利尿剤による治療を行った。更に, 肺動脈枝に加え肺静脈枝も拡張させる可能性が指摘されているシルデナフィルクエン酸塩を導入した。これらの治療により, 心不全症状, 所見は軽快し, 画像所見上, 小葉間隔壁の肥厚が改善した。退院後, 外来followされていたが, 再び症状が増悪したため, 約4カ月前に再入院した。入院後, PVODに対する効果が指摘されているイマチニブの内服を開始したが, 心臓カテーテル検査上, 肺高血圧の改善はなく, 約1カ月間で内服を中止した。その後右心不全が進行し, 敗血症を合併し死去された。【病理所見】肺には, 肺静脈枝の線維性内膜肥厚と筋層の肥厚(図1), 肺動脈枝の線維性内膜肥厚(図2), 毛細血管の増生とうっ血, 肺腔内出血と肺マクロファージの貯留, II型肺胞上皮の過形成, リンパ節腫大を伴うリンパ管拡張が認められた。Plexiform lesionやfibrinoid arteritisは認められなかった。全体像は, PVODに矛盾しないと思われた。肝脾には好中球の浸潤が目立ち, 敗血症を支持する所見と考えられた。【考察】本例でイマチニブが奏功しなかった理由を検討する目的で, 罹患血管におけるPDGFRの発現を免疫組織化学により検討したところ, IPAH症例に比べ, 罹患動脈の内皮細胞のPDGFRの発現が減弱していた。その意義は明らかではないが, 治療戦略に影響を与える可能性があることから, 今後さらに検討する必要があると考える。

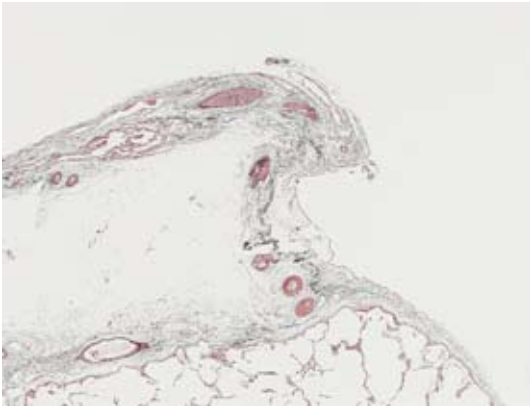


図1 胸膜下の肺静脈枝に、内膜の線維性肥厚、筋層の肥厚が認められる (Elastica-Masson 染色)。

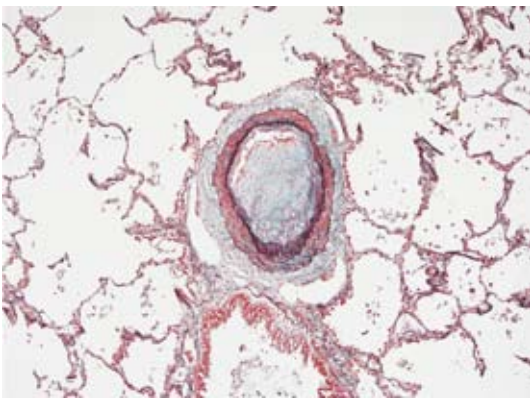


図2 肺動脈枝にも内膜の線維性肥厚が認められる (Elastica-Masson 染色)。

17. 大動脈弁輪破壊を伴う大動脈弁閉鎖不全の小児例— IE or Aortitis? —

¹ 兵庫県立尼崎病院 病理診断科, ² 同 心臓血管外科, ³ 同小児循環器内科, ⁴ 三菱京都病院 病理部
鷹巣晃昌¹, 京極方久⁴, 羽室 護², 吉澤康祐², 今井健太², 吉川英治², 長門久雄², 大野暢久², 藤原慶一², 佃 和弥³, 坂崎尚徳³

【はじめに】幹動脈炎としての高安病は、大動脈とその主要な分枝、冠動脈、肺動脈に生ずる大血管炎であるが、女性に多く、小児例は稀である。私達は、主病変を感染性心内膜炎とすべきか、高安病とすべきか、診断に苦慮した小児手術例を経験したので報告する。【症例】8歳男児。主訴は息切れ、易疲労性。入院1カ月前から前記症状が進行し、同2日前から38°C台の発熱を来し、近医受診。心雑音を指摘され、心エコーで高度ARを認めたため、同日当院紹介受診となった。入院時現症で心雑音等認め、心不全としてコントロールを図った。精査にて大動脈弁位での感染性心内膜炎が上行大動脈壁に波及した可能性など考慮し、入院3日目に緊急手術。切除標本でも大動脈壁は著明に肥厚し、大動脈弁は右冠尖、無冠尖の交連部で肥厚や破壊を認めた。感染性心内膜炎に矛盾はないと病理報告をするも、術後経過

は改善がなく、診断再検討となった。大動脈壁には内膜の微小壊死および筋線維性肥厚、中膜の肉芽・線維化、微小壊死や弾性板の断裂と乱れ、外膜栄養血管の壁肥厚・狭窄、同周囲のリンパ球や形質球浸潤と瘢痕等の像を認めた。弁の変化は、大動脈の変化より新しいと見なされた。高安動脈炎としてステロイド加療を行って容態は好転し、現在外来通院中である。【まとめ】本例は、高安病とすると例外的であり、また組織像も定型例に比して多少異なる処もある。幾つかの大動脈炎を来す疾患群の鑑別を行い高安動脈炎としたが、更に経過観察を要する。(謝辞：ご助言を頂戴した岡山理科大学教授油谷親夫先生に深謝致します。)

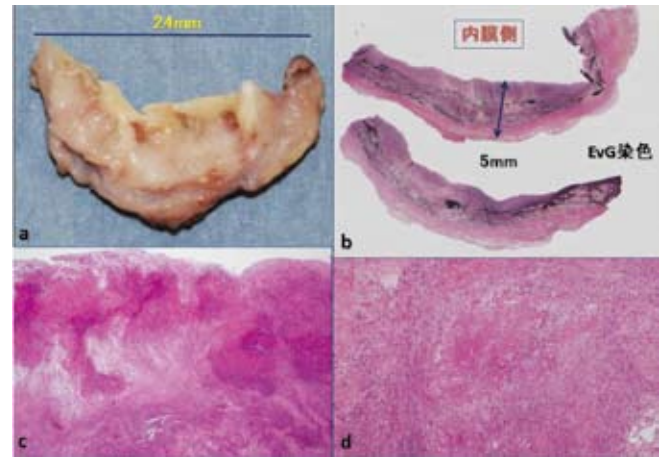


図1 切除大動脈壁(部分)と同組織像
a. 高度に肥厚し拡張した大動脈壁。小動脈瘤を形成する。b. 壁肥厚とともに、弾性板の断裂や虫食い像をみる。c. 内膜の地図状壊死、肉芽形成や筋線維細胞の増生。d. 中膜の壊死巣(散在)。周囲は肉芽形成。

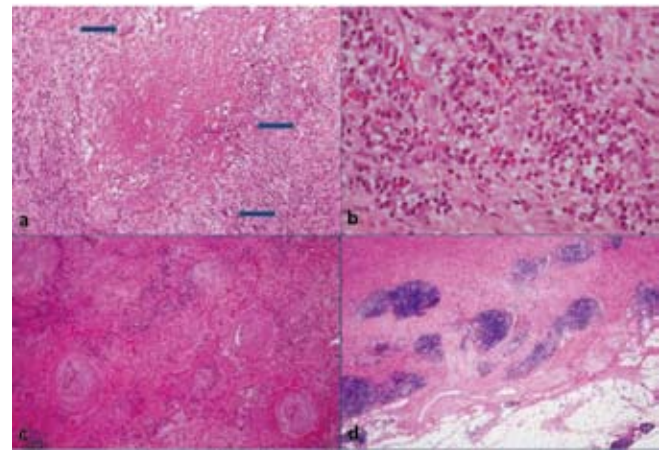


図2 大動脈壁組織像(続き)
a. 一部に認めた巨細胞像(矢印, 図1dの拡大)。b. 中膜に散見される形質細胞の集簇性浸潤。c. 外膜栄養血管の増生と壁肥厚および狭窄。d. 外膜栄養血管周囲などにみる小円形細胞浸潤とびまん性の線維化。

18. 肺高血圧症を呈した高安動脈炎の特徴的肺動脈病変 ～肺動脈病変の3次元構築・可視化～

¹ 国立循環器病研究センター 心臓血管内科, ² 同 事務部門
企画経営学研究医療課情報管理室, ³ 同 研究情報基盤管理
室, ⁴ 同 臨床病理科

高木弥栄美¹, 大郷 剛¹, 宮地克維¹, 中西宣文¹, 板頭信
浩², 原口 亮³, 大郷恵子⁴, 橋村宏美⁴, 松山高明⁴, 池田善
彦⁴, 植田初江⁴

【背景】高安動脈炎は肺高血圧を合併することがあるが臨床
背景と肺動脈病理所見についての詳細は不明な点が多い。

【方法と結果】高安動脈炎連続 30 剖検例(女性 21 例, 平均観
察期間 12±14 年)のうち病理学的に肺動脈に血管炎所見を認
めた 19 例(63%)を肺高血圧合併の有無で 2 群にわけ(肺高
血圧群 7 例, 非肺高血圧群 12 例)臨床背景ならびに組織学
的所見を比較検討した。両群の患者背景には明らかな有意
差は認められなかった。病理学的には肺動脈本幹の肺動脈
周囲径や外膜肥厚に有意差は認めなかったものの, 弾性動
脈において高安動脈炎に特徴的といわれる気管支動脈の迷
入によって生じる“vessel in vessel 所見”が肺高血圧群に有意
に多く(100% vs. 58%, $P<0.05$), 筋性動脈での内膜および
中膜肥厚, 静脈での狭窄変化が強くと, Heath-Edwards 分類で
も悪化を示していた(2.71 ± 0.94 vs. 0.67 ± 0.65 , $P<0.05$)。活動
性の炎症を呈しているものは少なく, 組織学的に肺動脈性
肺高血圧症に類似していたが叢状病変は認めなかった。また
82 スライスの病理画像から血管を抽出し位置を合わせるこ
とでこの“vessel in vessel 所見”を 3 次元構築し可視化し得
た。【結論】高安動脈炎が肺高血圧症を呈する病因として中枢
血管のみならず末梢血管病変の存在の重要性が示唆された。



図 1 高安動脈炎(vessel in vessel 所見)の肺動脈 3D 画像
肺動脈外より気管支動脈が迷入している所見。

—心・血管病変—

座長：宮崎龍彦(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)

19. 急性心筋梗塞で死亡した 42 歳未治療糖尿病患者の 一剖検例

¹ 島根大学医学部 器官病理, ² 益田地域医療センター医師会
病院

荒木亜寿香¹, 原田孝之^{1,2}, 丸山理留敬¹

【症例】42 歳男, 自営業。【臨床診断】急性心筋梗塞, 未治療
糖尿病, 腎不全。第 1 病日早朝から 2 日目にかけて胸部不
快感を自覚。4 病日に嘔気嘔吐, 心電図異常を認め, 急性心
筋梗塞にて入院した。右冠動脈 # 3 の完全閉塞があり, 経
皮的右冠動脈拡張術, スtent (5 mm) 留置。治療後腎不全の
ため第 5～8 病日透析を施行した。第 8 病日心室細動の状
態に陥り蘇生術施行されるも自発呼吸回復せず, 12 病日に
死亡。【入院時所見】TP 5.4, ALB 1.7 g/dl, T-cho 263,
HDL-C 37, LDL-C 189 mg/dl, BUN 41.4, Crea 3.20 mg/dl,
HbA1c 10.9%。肥満, 喫煙歴あり。【剖検所見】心臓 560 g;
後壁中央-中隔中後部の貫壁性梗塞, および全周性心内膜
下梗塞。梗塞巣は凝固壊死および新しい肉芽・線維化巣が
地図状にみられた。冠動脈; 三枝全体の高度の硬化。右
冠動脈は, 後下行枝スtent の両側に高度の狭窄とスtent
部の血栓がみられた。左前下行枝分岐約 5 mm で狭窄がみ
られ, 左回旋枝の腔は開いていた。組織学的には全体に高
度の粥状・線維性硬化。特に, 心外膜下および筋層内分枝
にも内皮下, 内膜内の泡沫細胞の集合, 脂質沈着部位の単
球・マクロファージやリンパ球の反応, 中膜から内膜への
筋線維細胞などの各種細胞の動員がみられた(図 1)。腎臓;
左 210 g, 右 180 g; 腫大し硬化・萎縮なし。糸球体にびま
んに糖尿病性結節性糸球体硬化がみられ, 輸出入動脈の
ヒアリン化が明らか。高度の急性尿管壊死がみられた。
膵臓; ラ氏島の委縮。膵内小動脈の泡沫細胞集積による閉
塞性変化(図 2)。大動脈; 中等度の粥状硬化。【まとめ】未治
療糖尿病, 高血圧, 高脂血症, 肥満, 喫煙等の冠危険因子
を背景とした 40 代男性の急性心筋梗塞の症例。冠動脈には
高度の, 合せて現在進行性の粥状および線維性硬化がみ
られた。

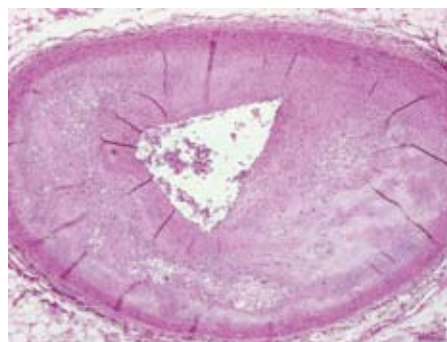


図 1 冠動脈心外膜下分枝 2.5 mm

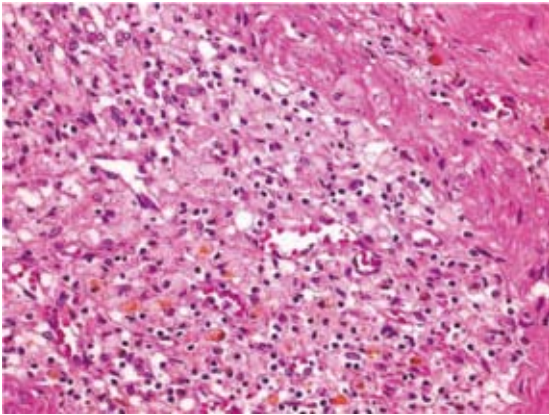


図2 臍内小動脈内膜下泡沫細胞集積による閉塞

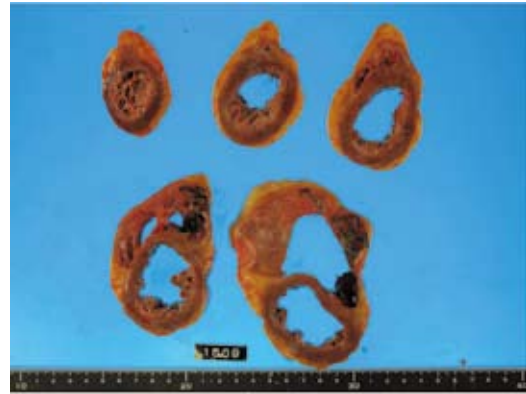


図1 心臓の水平断。左室、右室ともに内腔の強い拡張と壁の菲薄化を示す。

20. 長期経過をたどった慢性心筋炎の1剖検例

¹大阪赤十字病院 病理部,²同 循環器科
新宅雅幸¹, 内山幸司², 小林洋平²

長期経過をたどり、剖検時にも未だかなり強い活動性病変が残存していた慢性心筋炎の1剖検例を報告した。【症例】54歳(死亡時)、女性。【現病歴と経過】2008年初頭から上下肢近位部の筋力低下、2009年3月より左眼瞼下垂あり。同年4月気分不良を訴え、救急搬送。心エコーで全周性の壁運動低下を認め、入院した。左心不全と心室頻拍あり。心筋生検により慢性心筋炎と診断され、ステロイド治療を開始した。その後pacemakerの植え込みを行い、全身状態の改善を見たが、2010年3月胸部不快感を訴えて来院。その後心不全が悪化し、心室頻拍を頻回に認めた。次第に治療に対する反応性が低下し、5月に死亡した。全経過は約2年4カ月。【病理所見】心重量280g。心房、心室は強く拡張し、心筋層は菲薄化(図1)。左室、右室、中隔の心筋層に広範なレース状の線維化を伴うリンパ球主体の慢性炎症性細胞浸潤が強く認められ(図2)、少数のCD68陽性多核巨細胞を混じる。心筋線維の斑状の脱落とそれを置換する線維化も見られる。左室では炎症は内膜下と外膜下に強く、中間部の心筋線維は残存する傾向。封入体を有する細胞やAschoff体は見られない。内膜には強いfibroelastosisを認め、右心にはpacemaker植え込みによる壁在血栓を見る。心嚢水210ml。全身諸臓器には心不全に基づく変化以外に著変を認めない。国立感染症研究所に依頼して心筋組織からのウイルス検出(PCR法)を試みて頂いたが、結果はすべて陰性。【考察】本症例の心病変は広範な慢性炎症性細胞浸潤と線維化であり、臨床経過がかなり長いにもかかわらず、剖検時に活動性炎症が未だ強く残存していた。原因ウイルスが同定できず、また四肢筋力低下や眼瞼下垂も見られたことから、自己免疫性心筋炎の可能性を考慮したが、組織所見からはサルコイドーシスも完全には除外できないと思われた。

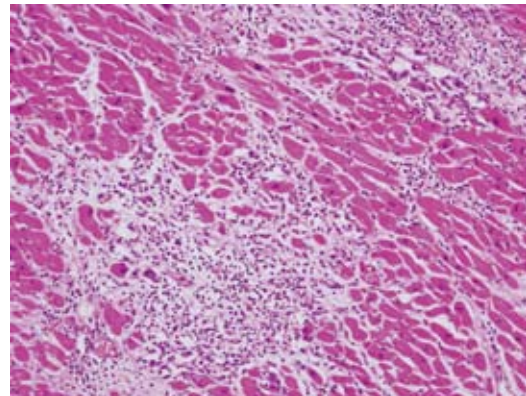


図2 左室壁。心筋線維の脱落とリンパ球の強い浸潤を認める。

21. 非喫煙女性に発症したバージャー病の1例

¹川崎医科大学 心臓血管外科,²同 病理学,³国立病院機構 岩国医療センター 心臓血管外科(現 亀田総合病院心臓血管外科),⁴同 病理,⁵岡山理科大学理学部 臨床生命科学科
柚木靖弘¹, 正木久男¹, 田淵 篤¹, 久保裕司¹, 滝内宏樹¹, 久保陽司¹, 種本和雄¹, 小塚祐司², 森谷卓也², 村上貴志³, 高田理恵⁴, 由谷親夫⁵

非喫煙女性に発症したバージャー病の1例を報告する。35歳時に右足部の冷感・痺れの増悪にて発症。血栓摘除術を施行し症状の軽減を得たが、その後潰瘍・壊死が出現し下腿切断術を施行。43歳時に右手指の虚血の進行にて当科紹介となる。受診時右第1指は疼痛が著しく、爪縁から膿の排出を認めた。右第3指も疼痛が強く、指尖は変色が見られた。左右とも上腕動脈までは動脈拍動が触知の可能であるが、橈骨動脈・尺骨動脈は触知不可能であった。趾尖容積脈波は平定化が見られた。患者には喫煙歴はないが、職場環境は分煙が確立してない受動喫煙状態であった。血液検査では白血球分画で好酸球が高い他には有意所見は認めなかった。切断肢の病理学的再検索にて、動脈に新鮮なものから器質化したものまでさまざまな時期の血栓が見られ、主にリンパ球の浸潤や血管の増生像などを伴う。巨細胞の出現は見られず、好酸球を軽度認めた。これらの所見

は内膜を中心にみられ、一部中膜への血管の増生も見られることからバージャー病に矛盾しないと考えた(図1)。本症例は過去に切除した右上腕皮下腫瘍が、著しい好酸球浸潤、血管増生、そしてリンパ濾胞の過形成を認め、木村病と診断している(図2)。過去の報告例としては Lancet 2004; 364: 1098 や Circulation 2006; 114: e10-e11 にステロイドが有効であったバージャー病の症例が報告されている。これらの症例は、発症年齢、禁煙、好酸球増多の点で典型的なバージャー病とは明らかにことなる臨床像を呈している。“TAO with eosinophilia could be a subtype of Kimura’s disease.”と考察されており、病理学的に非常に興味深い。

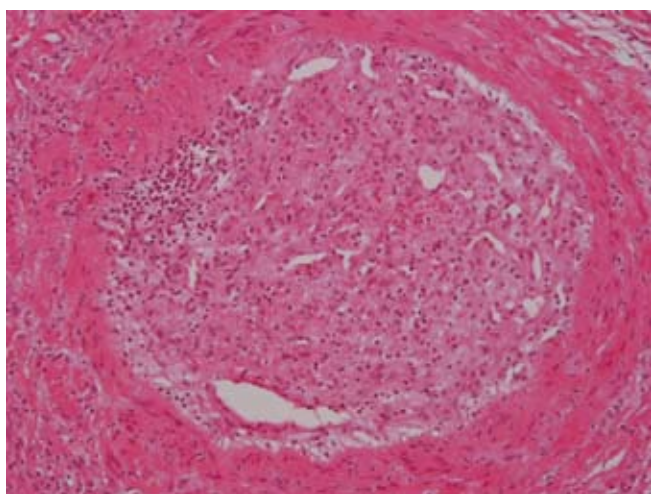


図1 切断肢の病理組織学的所見
筋性血管の内腔には基質化を伴う閉塞性の線維化物質が充満し、リンパ球の浸潤や血管の増生像などを伴う。

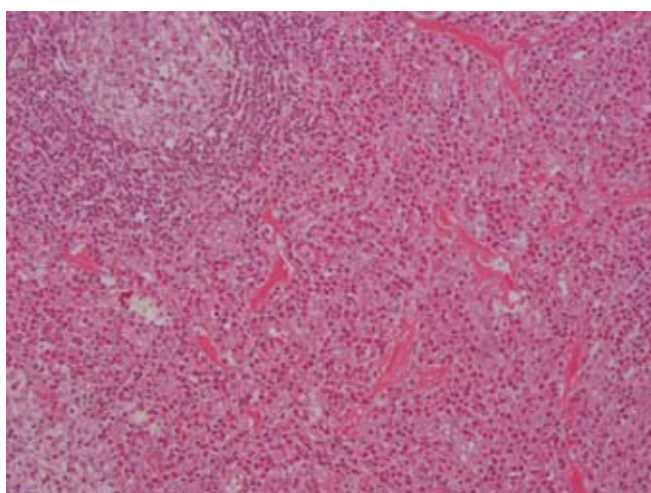


図2 上腕皮下腫瘍病理組織学的所見
著しい好酸球の反応を伴う炎症細胞浸潤がみられ、リンパ濾胞形成を伴う。

<特別講演1>

座長：渡邊 信(神戸大学 名誉教授)

急性冠症候群のモデル動物の開発を目指して—WHHL ウサギ開発の経緯、現状、今後の計画—

神戸大学医学研究科附属動物実験施設
塩見雅志

WHHL(Watanabe heritable hyperlipidemic)ウサギは、1973年に故渡邊義雄先生によって神戸大学で偶然に発見された高脂血症を示す1匹の突然変異ウサギに由来する。系統確立当時(1979年)、大動脈には動脈硬化が必発したが冠動脈の病変発成率は極めて低率であった。その後の解析により、低比重リポタンパク(LDL)受容体DNAにおける12塩基対の欠失により、細胞へのLDL取り込み能が著しく低下していることが示され、WHHLウサギはヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物であることが確認された。神戸大学では、WHHLウサギを心筋梗塞が発症するモデル動物に改良するべく選抜交配を実施し、1985年に冠動脈疾患好発WHHLウサギを、1999年に心筋梗塞好発WHHLウサギ(WHHLMIウサギ)を開発した。WHHLMIウサギの特性を図1に示す。WHHLMIウサギでは、冠動脈にマクロファージに富む有意狭窄病変が多発し、心筋病変は心内膜下の線維化・癒痕化が顕著で、その近傍で心筋細胞の凝固壊死、炎症細胞の浸潤、鬱血が認められ、動脈硬化による冠動脈の閉塞が原因となって心筋梗塞を発症していると考えられた。近年、冠動脈スパズムの誘発により冠攣縮性狭心症を発症し、冠動脈病変の破綻やマクロファージの流出が観察され、急性冠症候群のモデル動物になることが示唆された(図1)。系統開発過程において、WHHLウサギは、リポ蛋白代謝の解明と大動脈病変を用いた動脈硬化の発症・進展機序に関する研究が進められ、単球接着因子、酸化LDL等が動脈硬化の発症と進展に関与していることが明らかにされた。また、スタチンの冠動脈病変進展抑制効果およびブランク安定化効果を明らかにした。WHHLMIウサギが使用できる研究領域を表1に示す。脂質低下剤や動脈硬化治療薬の開発に加えて動脈硬化のイメージング等にWHHLMIウサギは貢献してきた。今後は再生医療、遺伝子治療、血清マーカーの探索等の研究に活用されると期待している。

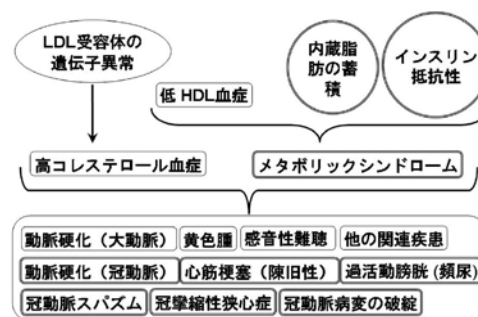


図1 WHHLMIウサギの特性

表1 WHHLMU ウサギが使用できる主な研究領域

○ 現在の研究分野

- ・高脂血症、動脈硬化の治療方法の開発：脂質低下剤、動脈硬化抑制剤、ステント、レーザー血管形成術など
- ・動脈硬化診断技術の開発：イメージング(CT, CT-PET, IVUS, MRI など)
- ・発生機序の解明：動脈硬化の不安定化
- ・その他の関連疾患：過活動膀胱、感音性難聴、角膜脂血症、黄色腫など

○ 新しい研究分野

- ・再生医療：心筋梗塞
- ・遺伝子治療：心筋梗塞、冠動脈狭窄、LDL 受容体など
- ・新規治療薬の開発：PCSK9, コレステロール逆転送系の賦活化、脂質低下を介さない動脈硬化治療薬など
- ・他の動脈硬化病：脳動脈、頸動脈など
- ・急性冠症候群のモデル動物の確立：冠動脈の破綻、閉塞性血栓
- ・血清マーカーの探索：急性冠症候群、不安定冠動脈病変
- ・その他：メタボリックシンドローム、遺伝子組換え WHHLMU ウサギなど

<特別講演2>

座長：渡邊 信(神戸大学 名誉教授)

慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染での血管炎病変

信州大学医学部 病理組織学講座

菅野祐幸

青年期に発症する伝染性単核球症を含め、基本的には自然に治まる Epstein-Barr virus (EBV) 感染だが、一部の患者では伝染性単核球症様の症状が反復・持続する慢性活動性の感染(Chronic active EBV infection; CAEBV) がみられる。CAEBV では約 1/4 の症例で血管炎病変を合併することが知られ、EBV 陽性 natural killer(NK)/T 細胞の浸潤が観察される。さらに EBV 陽性 NK/T 細胞リンパ腫では、しばしば血

管中心性/血管破壊性の病変が形成される。こうした事実は EBV 陽性 NK/T 細胞の血管構造への親和性を示唆している。また、一部の CAEBV 患者では蚊過敏症が認められるが、虫刺部の皮膚潰瘍病変でも EBV 陽性細胞の浸潤を伴う血管炎が観察される(図1)。血管炎病変の血管壁構成成分には EBV 遺伝子の発現や免疫グロブリンの沈着は認められず、血管炎病変の形成に抗原特異的な免疫学的機序の関与の可能性は低いと推察される。さらに EBV 陽性 NK/T 細胞リンパ腫が好発する鼻腔は炎症が惹起されやすい部位であり、また虫刺部でも非特異的な炎症が認められ、こうした炎症反応が EBV 陽性 NK/T 細胞の血管親和性に関わる可能性が考えられる。こうした血管親和性・血管傷害の機序を解析するため、EBV 陽性 NK 細胞リンパ腫細胞株での接着因子、サイトカインの発現や培養血管内皮細胞への接着を検討するとともに、培養血管内皮の傷害活性を明らかにした。また、CAEBV 患者の EBV 陽性 NK/T 細胞において常に発現が認められる EBV 小 RNA である EBER を EBV 陰性 T 細胞株に発現させたところ、一部接着因子の発現亢進とともに培養血管内皮への接着の亢進が認められた。ウイルス感染という疾患の起始点が明らかな病態の解析であり、細胞傷害活性を有する細胞の接着、壁浸潤から始まる、いわば細胞傷害型血管炎の概念の確立に資すると考えられる。

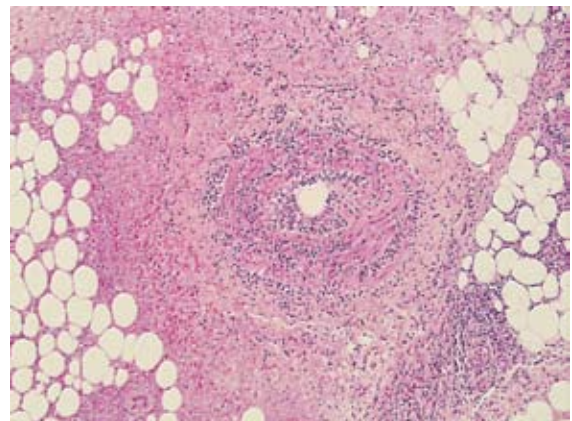


図1 CAEBV を背景とした蚊刺過敏症患者の虫刺部皮下組織内の小型動脈。壁内に多数の単核球浸潤を認める。(H-E 染色)