

第 18 回血管病理研究会

開催日：平成 25 年 10 月 19 日(土)
 会場：北海道大学医学部学友会館「フラテ」
 会長：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)

〈特別講演〉

座長：吉木 敬(北海道大学名誉教授／株式会社ジェネティックラボ代表取締役)

抗リン脂質抗体症候群の病態と臨床

北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 教授 渥美達也

抗リン脂質抗体症候群(APS)は、自己免疫血栓症あるいは自己免疫妊娠合併症と理解され、患者血中に存在する一群の抗リン脂質抗体は病原性自己抗体であると認識されている。一方、*in vitro* では抗リン脂質抗体は「ループスアンチコアグラント」、すなわち抗凝固作用をもっており、とくになぜ血栓傾向と相関するのか謎とされてきた。抗リン脂質抗体は抗原特異性は多様であるが、おもな対応抗原は、リン脂質に結合したβ₂-グリコプロテインIとプロトロンビンである。これらの抗リン脂質抗体は液相でも条件によって向凝固の作用をもつ。また、向血栓細胞を活性化して、外因系凝固因子のイニシエータである組織因子を誘導してトロンビン生成を促進する(図1)。抗リン脂質抗体測定はAPSの診断のために行われる。抗リン脂質抗体は免疫学的にも機能的にも多様な自己抗体群で、どのように抗リン脂質抗体を同定するかはAPSの概念の提唱以来の重大な問題であった。抗リン脂質抗体、とくに凝固アッセイでのループスアンチコアグラントは、検出アッセイの技術上の問題で偽陽性がやすい(laboratorial false positive)。また、感染症や他の疾患でも一過性もしくは低力価の偽陽性をよく経験する(clinical false positive)。一方、臨床的に抗リン脂質抗体症候群を強く疑っても、現在の手法の範囲では抗リン脂質抗体を検出できないこともある(false negative)。そのため、我々は抗リン脂質抗体検出の精度を常に検証していかなければならない。さらに、診断のみならず、抗リン脂質抗体のプロフィールから血栓症再発のリスクを予想することも試みられる(表1)。我々は、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体をルーチンの抗リン脂質抗体測定に組み入れ、その有用性を検討している。本講演では、APSの血栓形成機序のアップデートに加えて、日常の診断に必要な抗リン脂質抗体検査の意義や、それらの組み合わせにより血栓症や妊娠合併症のリスクをどのように考えていくべきかを議論する。

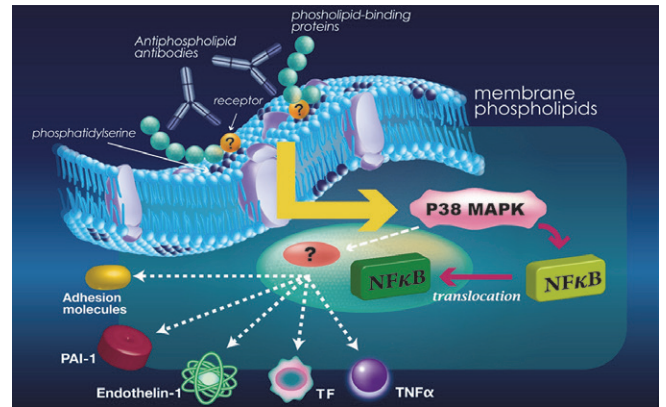


図1 抗リン脂質抗体症候群における血栓形成病態の仮説
 抗リン脂質抗体は、向血栓細胞の表面に結合したリン脂質結合タンパク(対応抗原)を認識し、p-38 MAPKを介して細胞を活性化する。その結果、細胞は組織因子などの向血栓分子を発現する。(Atsumi T, Amengual O, Koike T. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis. In: Lahita RG, editor. Systemic Lupus Erythematosus 5th edition. San Diego: Academic Press; 2010. p.945-66.)

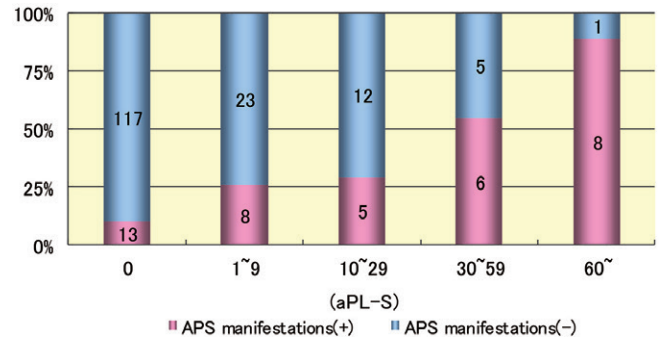


図2 抗リン脂質抗体スコアと血栓リスク
 各種抗リン脂質抗体を測定し、そのプロフィールをスコア化した。抗リン脂質抗体スコアは血栓リスクと強く相関した(Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al: The efficacy of Antiphospholipid Score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. Arthritis Rheum 2012; 64: 504-12.)

〈シンポジウム〉

各科における血管病の診療と研究

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)

危険な頸動脈プラークを超音波で探る

¹北海道大学大学院保健科学研究院, ²特定医療法人柏葉脳神経外科病院
三神大世¹, 村木睦子²

頸動脈分岐部に好発するプラークは、虚血性脳血管障害の重要な原因のひとつであり、その破裂はしばしば重篤な脳障害に結びつく。プラーク破裂口にできた血栓は、内頸動脈の急性閉塞や脳動脈の塞栓性閉塞をきたし、その残骸であるプラーク潰瘍も塞栓源の温床となる。頭蓋外頸動脈の画像診断法として、エコー(超音波)は、非侵襲性、動脈壁内の描出、壁の動きや血流の評価にとくに優れている。従来、プラーク潰瘍のエコー診断には、陥凹の中と深さが2 mm以上、陥凹底の明瞭な同定、および陥凹内血流の証明を条件とする診断基準が広く使われてきた。我々は、頸動脈内膜剥離術(CEA)を行った連続80側の頸動脈で、その見直しを行った。前期50側での検討から、従来基準の陥凹サイズや陥凹内血流の条件は無用であり、陥凹底の過剰な明瞭さは逆に診断精度を損ねることがわかった。そこで、陥凹底のエコーが周囲内膜より弱いことのみを条件とする新基準を後期30側に適用すると、潰瘍診断の感度と特異度は、従来基準の36%と75%から、それぞれ86%と81%へと改善した。潰瘍よりさらに危険な破裂後早期のプラークの診断法はよくわかっていない。そこで、プラーク破裂から潰瘍形成に至る一連の危険な病態(破裂/潰瘍)のエコー所見を、その後のCEA連続50側で検討した。上記新基準に基づくプラーク潰瘍(エコー潰瘍)に加え、プラークの異常な動き、すなわち表面が収縮期に凹む動き(表面陥凹動)や内部の揺れるような動き(内部揺動)に注目した。手術時の破裂/潰瘍に対する感度と特異度は、エコー潰瘍では48%と90%、内部揺動では93%と60%であった。また、表面陥凹動があるプラークは、ないものより、壊死や出血が有意に多かった。このように、頸動脈エコーの優れた空間・時間分解能を生かしたプラーク形状の観察とその動きの分析は、危険な頭蓋外頸動脈病変の検出にたいへん有用であると考えられた。

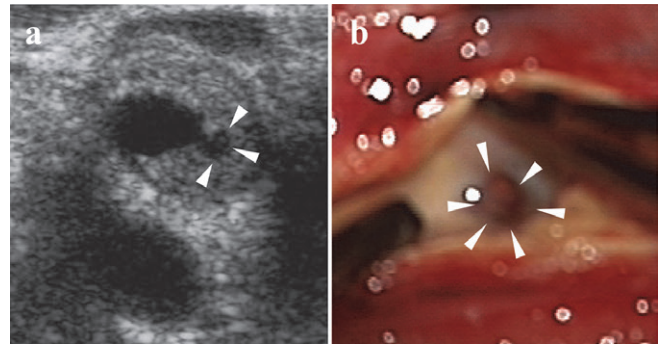


図1 我々の新しい基準を用いることによりエコーで診断できたプラーク潰瘍の実例

一過性脳虚血発作例(80歳, 男性)の頸動脈エコー所見(a)と手術所見(b)である。左内頸動脈の短軸像(a)で深さと巾がともに1.6 mmの小さな陥凹(矢頭)が検出された。陥凹底の境界エコーは周囲のプラーク表面エコーよりやや弱かった。本例の術中所見(b)では、円形の境界明瞭な鋭い掘れ込みがみられ、典型的な潰瘍の所見を呈した。

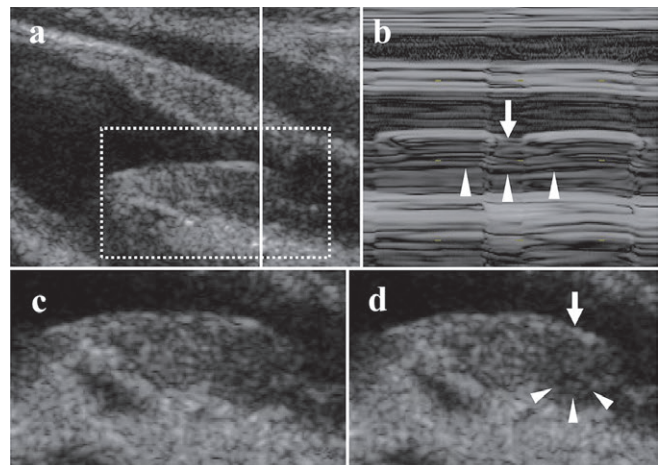


図2 頸動脈エコーによるプラークの異常な動きの検出

一過性脳虚血発作例(80歳, 男性)のエコー所見である。右頸動脈長軸像(a)の実線部で記録したMモード像(b)、およびその点線枠内を拡大した拡張期像(c)と収縮期像(d)を示した。表面エコーが収縮期に陥凹し(矢印)、また、その下方の内部エコーが内膜や外膜のエコーとは異なる不規則な動きを呈していた(矢頭)。

糖尿病網膜症の病態生理

北海道大学大学院医学研究科 眼科学分野
野田航介

糖尿病網膜症の病態についての概観的な理解は、網膜細小血管の閉塞にともなう虚血、血管内皮増殖因子(VEGF)に代表される血管新生因子の産生亢進、そしてその結果生じる血管透過性亢進と病的血管新生、といった一連の変化が眼内の恒常性を破壊するというものである。網膜光凝固が約半世紀にわたって本症に対する治療のgold standardであり続けていること、そして近年海外で報告が相次いでいる抗VEGF製剤の有効性は、前述のVEGFを中心とした変化こそが本症の主たる病態機序であることを示している。しか

しながら、本症は VEGF 発現の亢進のみで一元的に説明がつくような単純なものではないことも事実である。例えば、増殖糖尿病網膜症における線維性血管組織は爆発的な VEGF 産生が行われる虚血網膜へその濃度勾配に従って形成されるわけではなく、実際には硝子体腔を目指して増殖・進展する。このことは、さまざまな細胞成分や細胞外基質の挙動、そして VEGF 以外の分子による修飾が本症の病態に関わっていることを示唆している。本講演では、増殖糖尿病網膜症の病態における蛋白分解酵素や白血球接着分子などの関与について、また VEGF を含めたこれらの分子が形成する分子ネットワークについての検討結果を述べたい。

耳鼻咽喉科医が診る ANCA 関連血管炎

北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野

中丸裕爾, 高木 大, 福田 諭

【目的】抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; ANCA)関連血管炎症候群は小血管の血管炎に由来する全身性の疾患である。上気道感染を契機に発症する場合もあり、上気道感染が病因の一部となっている可能性が示唆されている。このため、上気道を守備範囲とする耳鼻咽喉科領域にも多様な症状を呈する。本発表では耳鼻咽喉科領域における ANCA 関連血管炎症候群の臨床症状について検討する。**【方法】**2002年より2012年に当科で診察した ANCA 関連血管炎症候群 39 症例を対象とした。各症例の臨床症状を検討した。**【結果】**全 39 症例中 PR3-ANCA 陽性症例(PR3)が 25 例, MPO-AMCA 陽性症例(MPO)が 14 例であった。両 ANCA 陽性の症例は認めなかった。鼻症状は PR3 症例では 100%で MPO 症例では 79%で認められた。鼻症状では PR3 症例では MPO 症例に比べ鼻内痂皮、鞍鼻を呈する症例が優位に多く認められた。一方耳症状は PR3 症例では 68%で MPO 症例では 86%で認められた。PR3 では中耳肉芽を伴う慢性中耳炎症例が MPO 症例に比べ優位に多く、MPO 症例では中耳に滲出液を伴い急性感音難聴を呈する症例(図 1, 2)が PR3 症例に比べ優位に多かった。**【結論】**PR3 症例では鼻腔、中耳の肉芽を伴う症例が多く、MPO 症例では鼻症状が軽微で滲出性中耳炎+急性感音難聴を示す症例が多い傾向を認めた。

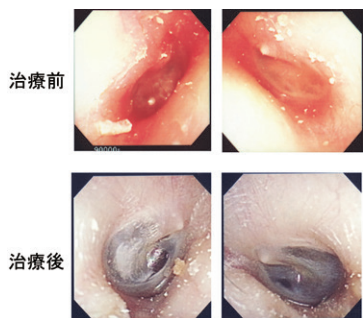


図 1 MPO-ANCA 関連血管炎症候群の耳症状(鼓膜所見)
両側中耳に滲出液を伴う滲出性中耳炎の所見。治療後に改善している。

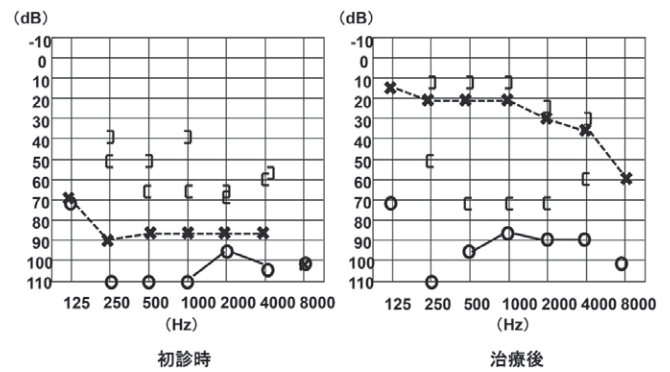


図 2 MPO-ANCA 関連血管炎症候群の耳症状(聴力変化)
初診時、両側の高度混合難聴を認めた。治療後左聴力は高音部を除きほぼ正常まで改善したが、右は難聴が残存した。

皮膚血管炎の臨床像と発症メカニズム

聖マリアンナ医科大学 皮膚科

川上民裕

皮膚科診療の場で最も遭遇する血管炎は、小血管レベル(皮膚毛細血管から細動脈)に病変がある IgA 血管炎(Henoch-Schönlein 紫斑病)と中血管レベル(皮膚小動脈から一部、細動脈)に病変がある皮膚動脈炎(皮膚型結節性多発動脈炎)である。皮膚動脈炎は Chapel Hill 分類 2012 で新たに採用された。IgA 血管炎は下腿の palpable purpura と呼ばれる軽度隆起し軽く浸潤を触れる紫斑、皮膚動脈炎は下腿の網状皮斑(網の目とかマスクメロン様と形容される)や軽度浸潤を触れる皮内結節・皮下結節(皮膚生検は結節部を行う)が、特徴的皮膚症状である。両疾患とも病因はほとんど不明であり、通常、MPO-ANCA や PR3-ANCA は陰性である。皮膚血管炎は決してめづらしくない(当科の血管炎外来が混む一方である)現状を鑑みていると、ANCA に代わる何か重要な因子があり、見つかっていないのではないかと、との考えが浮かんでくる。患者さんが多い現状から、この未発見の病因因子は、新規の因子ではなくむしろ既知の因子の可能性を推測している。そうした背景からでてきた候補因子が、抗 lysosomal-associated membrane protein-2(LAMP-2)抗体と抗リン脂質抗体、とくに抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体(抗 PSPT 抗体)である。血中両抗体値は、IgA 血管炎患者および皮膚動脈炎患者では健常人より有意差をもって高い。さらに、北海道大学石津教授らの作成した env-pX ラットを使用し、両抗体と皮膚血管炎との関連を検討している。全身性血管炎のモデルである env-pX ラットは、30%で皮膚血管炎を発症する。env-pX ラットの骨髓細胞を野生型ラットに移植すると、ほぼ同頻度の皮膚血管炎が生じる。また脾細胞を用いた場合でも皮膚血管炎が起こる。すなわち、皮膚血管炎発症は何かの自己抗体が重要な役割を果たしている可能性がある。対照的に、env-pX ラットの全身性血管炎は、脾細胞移植では生じるが、骨髓細胞移植では起きない。すなわち、全身性血管炎発症は自己血管反応性 T 細胞などが関与して発症すると想定されて

いる。env-pX ラットでの抗 LAMP-2 抗体、抗 PSPT 抗体に関するデータを呈示し、皮膚血管炎のメカニズムにせまりたい。

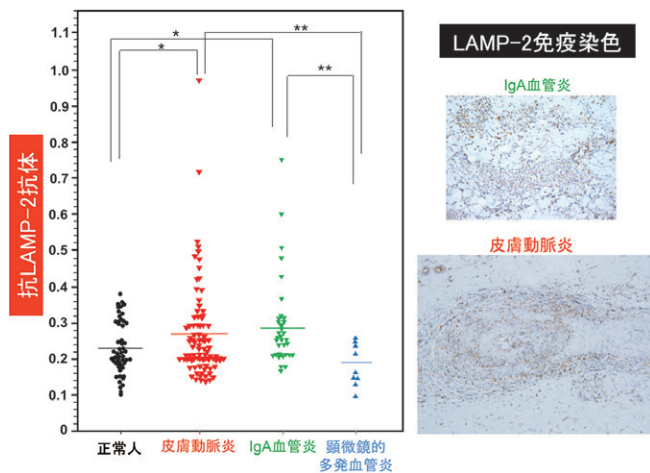


図1 皮膚血管炎と抗 LAMP-2 抗体

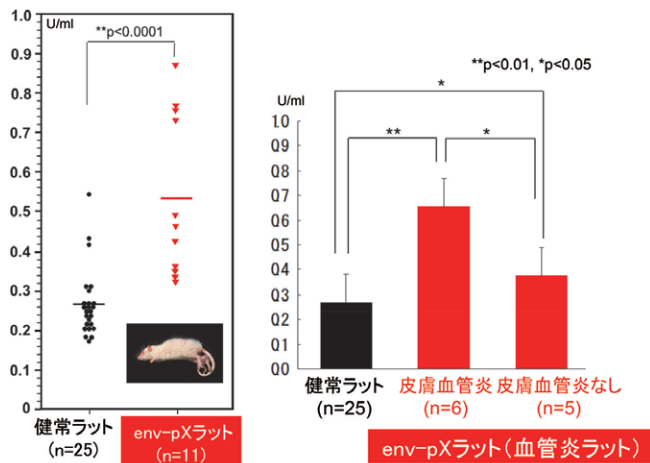


図2 血管炎モデルラット (env-pX ラット) における血中抗 LAMP-2 抗体

〈一般演題〉

GPA/EGPA

座長：小林茂人 (順天堂大学越谷病院内科)

1. 肺生検により確定診断に至った MPO-ANCA 陽性多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の一例

¹ 杏林大学 第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科), ² 同 第一内科 (呼吸器内科), ³ 同 呼吸器外科, ⁴ 同 病理

村上華奈子¹, 齋藤督芸¹, 駒形嘉紀¹, 吉原 堅¹, 要 伸也¹, 有村義宏¹, 山田 明¹, 中元康雄², 石田 学², 檜垣 学², 滝澤 始², 河内利賢³, 呉屋朝幸³, 藤原正親⁴, 矢澤卓也⁴, 菅間 博⁴

ANCA 関連血管炎の臨床的特徴は地域、人種により異なる。我が国では欧米と異なり GPA の 1/4~1/2 は MPO-

ANCA 陽性である。しかし、肉芽腫を組織学的に証明できる MPO-ANCA 陽性 GPA の報告は稀である。我々は初診時、肺に結節性病変を認め、典型的な病理組織所見 (肉芽腫と壊死性血管炎) を呈した MPO-ANCA 陽性 GPA を経験したので報告する。症例は 61 歳男性。2012 年 3 月より難治性の滲出性中耳炎、5 月より全身倦怠感、体重減少、10 月より上強膜炎、11 月より間欠熱を認め、前医を受診した。胸部レントゲン検査にて両側肺野に多発性の腫瘤性病変を認め、CEA 高値、PET-CT 所見から悪性腫瘍が疑われ、当院を紹介受診した。診断確定のため、左下葉の結節に対し開胸肺生検を施行したところ、肉芽腫および壊死性血管炎を認めた。PR3-ANCA 陰性、MPO-ANCA 陽性で、気管支喘息の既往や好酸球増多症は認めず、MPO-ANCA 陽性の GPA と診断した。メチルプレドニゾロンパルス療法、後療法プレドニゾロン内服 (50 mg/日) およびシクロホスファミドパルス療法を施行したところ肺結節は縮小し、ANCA は陰性化した。MPO-ANCA 陽性 GPA で典型的な病理組織学的所見を得られる症例は稀であり、本例は GPA の発生機序を考える上に重要な症例であると考えられる。

2. 末梢血好酸球増多を伴う Wegener 肉芽腫症の一例

¹ 国立病院機構福岡東医療センター 臨床検査科, ² 同 呼吸器内科, ³ 同 皮膚科

古賀孝臣¹, 上松弘典², 高田昇平², 古賀哲也³, 居石克夫¹

症例は 78 歳、女性。主訴は 1 カ月間に 9 kg の体重減少、両側膝関節痛、咳嗽、鼻出血であった。初回入院時の主要検査成績は、血清 PR3-ANCA 陽性 (219.0 U/ml)、血清 MPO-ANCA 陰性、好酸球増多 (白血球 9800/μl 中 24.5%)、軽度正球性低色素性貧血、X・CT 異常 (右肺門および右下葉の浸潤影、すりガラス影、気管支壁肥厚)、検尿 (蛋白 (±)、糖 (±)、潜血 (2+))、肺生理検査では %VC 78.9%、%FEV1.0 51.0%であった。外来にて経過観察されていたが、症状が増悪し、1 カ月後に再入院となった。血清 PR3-ANCA は 930.0 U/ml と増加を認めた。両下肢に紅色皮疹が見られ、生検が施行された。組織学的に、明確な肉芽腫は見られなかったものの、小動静脈全層に好中球浸潤を、また活性化マクロファージの増生とフィブリンの沈着を伴う滲出性増殖性血管炎を散在性に認めた。右肺生検では、新鮮肺胞出血、顆粒球と活性化組織球浸潤を伴った小血管炎を認めたが壊死性肉芽腫や組織壊死は認められなかった。PR3-ANCA 陽性であり、組織像も Wegener 肉芽腫症 (多発血管炎性肉芽腫症 granulomatosis with polyangiitis; GPA) の早期病変として矛盾しない組織像であった。上気道症状 (鼻出血)、肺症状 (咳嗽)、全身炎症症状 (体重減少)、腎症状 (鮮血)、および PR3-ANCA 陽性所見に加えて、皮膚生検で増殖性汎血管炎が認められ、Wegener 肉芽腫症の診断確定に有用であった一例を経験したので報告する。

3. 聖マリアンナ医科大学皮膚科で経験した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss 症候群) 22 症例の集積

聖マリアンナ医科大学 皮膚科

木村聡子, 奥平あずさ, 岡野達郎, 竹内そら, 相馬良直, 川上民裕

聖マリアンナ医科大学皮膚科を来院した 1997 年から 2012 年までの好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss 症候群) 22 例を集計し検討した。男性 11 例, 女性 11 例, 平均年齢 45.0 歳, 喘息の罹患期間は平均 41.0 カ月であった。25 例中 6 例がロイコトリエン受容体拮抗薬内服中に好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を発症していたが, うち 2 例は内服 1 カ月後に発症, 2 例は内服 2~3 カ月後に発症していた。本薬剤の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症誘発には否定的意見が多いが, その関連を思わせる症例もあったので呈示する。末梢好酸球数は全例高値で, その平均は 10270.4/μl であった。血中 IgE 値は全例高値で, その平均は 1761.7 IU/ml であった。MPO-ANCA は 10 例 (46%) で陽性であったが, PR3-ANCA は全例陰性であった。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症は, Chapel Hill 分類の ANCA 関連血管炎でありながら, 最近では約半数が ANCA 陰性といわれている。本集計でも同様の傾向であった。そこで, MPO-ANCA 陽性群 10 例と陰性群 12 例の 2 群に分けて, 臨床症状や検査データを比較検討してみた。尿素窒素値で, 有意差があり (p=0.0192), 陽性群 14.29 ± 4.01 mg/dl, 陰性群 11.0 ± 5.60 mg/dl であった。MPO-ANCA 陽性群の方が, 腎病変を起こしやすいのかもしれない。また, 血清 CH50 値は, 陽性群 43.86 ± 15.97 U/ml, 陰性群 34.51 ± 11.22 U/ml で, 有意差はないものの (p=0.055), MPO-ANCA 陽性群の方が高かった。22 例全例で, 下肢の多発性単神経炎を伴う皮疹を呈し, その皮膚生検から好酸球を混じた壊死性血管炎を検出した。18 例 (82%) で皮膚組織標本内に神経線維周辺への好酸球浸潤像を認めた (図 1)。一方, 皮膚生検で肉芽腫がみられた症例は 8 例 (36%) であり, 4 例は肘頭の小结節より確認された (図 2)。皮膚科では, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の早期発見に努めている。その際, 下肢の痺れなどの神経症状を伴う血管炎を疑わせる皮膚症状は, 喘息の既往とともに, 重要な所見と位置づけしている。皮膚生検組織でみられる皮膚血管と神経への好酸球浸潤は, こうした位置づけの根拠と考える。

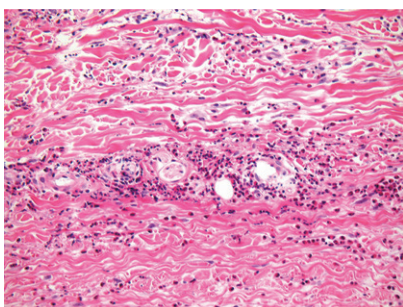


図 1 真皮の血管, 神経線維周囲に好酸球の浸潤を多数認めた (HE 染色)

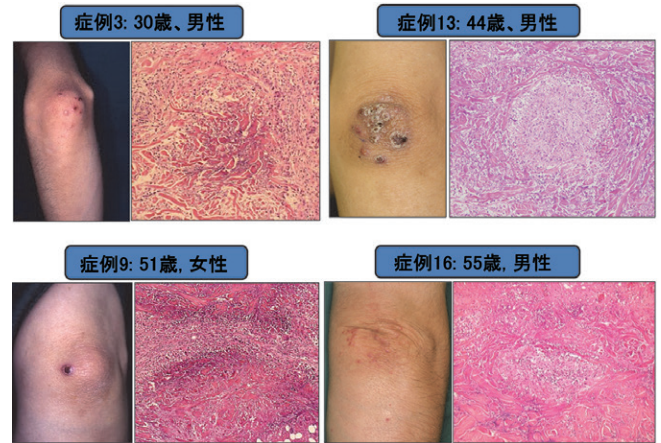


図 2 肘頭の小结節から palisading granuloma が確認された 4 例の臨床像と病理像 (HE 染色)

〈一般演題 2〉

難解症例 1

座長: 高橋 啓 (東邦大学医療センター大橋病院病理診断科)

4. 上行大動脈に認められた壊死性肉芽腫性大動脈炎の一例

¹ 宮市立市民病院 病理診断科, ² 東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科
中島広聖¹, 梶浦 大¹, 高橋 啓²

【症例】66 歳女性。甲状腺機能低下症, 高血圧があり, 大腸癌手術歴 (64 歳時) がある。術後 follow の CT で上行大動脈径拡大, AR を指摘され, 2 年弱で φ60 mm が 70 mm となり, AR も進行したため, 上行・弓部大動脈切除術を施行。術前評価で腕頭動脈や下行大動脈上部は軽度拡張傾向があり, 総頸・鎖骨下動脈はわずかな変化のみ, 頭部および上下肢の動脈は正常であった。血液検査上, 赤沈・WRC・CRP は全て基準値内。【病理所見】上行大動脈の内膜肥厚は軽度で, 粥腫の形成は一部に認められるのみ。中膜には嚢胞状変性像の目立つ領域と, 平滑筋細胞の局所性脱落 (壊死) 巣とが認められる。壊死巣の周りには弾性線維貪食像を伴った多核巨細胞, 組織球が出現する肉芽腫性病変が見られる。外膜の線維化は目立たず, リンパ球や形質細胞浸潤は軽度。Vasa vasorum の閉塞像も目立たない (図 1A, B)。一方, 嚢胞状変性の強い部位では弾性線維が融解, 消失する。【考察】中膜嚢胞状変性と, 巨細胞の出現を伴う壊死性肉芽腫性炎症を呈する大動脈炎と考えられる。鑑別疾患としては 1) 高安動脈炎 (TAK), 2) 巨細胞性動脈炎 (GCA) が挙げられ, 発症年齢より GCA が考えやすいと思われるが, GCA は日本人には極めて稀とされる。また両疾患とも全身性の血管病変を伴うことが多いが本例では所見が乏しく, さらに赤沈や WRC, CRP などの全身性炎症反応が上昇するはずだが, 本例では全て基準値内であった。組織学的にも

外膜の線維化は軽度であり、TAKを積極的に示唆する所見はなかった。全身の血管炎の所見がないとすると、近年認識されつつある“限局性大動脈炎(isolated aortitis)”が想起されるが、それで良いか、あるいは他の疾患を考慮すべきか、本研究会に提示させていただき、専門の先生方のご意見を賜りたい。

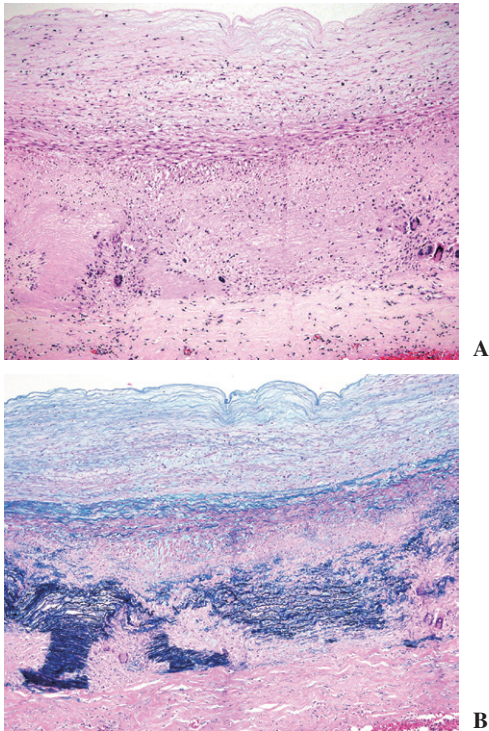


図1 中膜平滑筋の局所性壊死を認める。同部は弾性線維が保たれている。周囲に肉芽腫性病変を認める。弾性線維貪食像を伴った多核巨細胞、組織球が出現する。(A: H&E 染色, B: Victoria Blue-HE 染色。)

5. 半月体性糸球体腎炎に加え多臓器で肉芽腫性血管炎を呈した MPO-ANCA 関連血管炎の一部検例

¹KKR 札幌医療センター 病理診断科, ²北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学分野
岩崎沙理¹, 藤澤孝志¹, 鈴木 昭¹, 石津明洋²

症例は 80 歳男性。発熱、全身倦怠感を自覚し近医にて抗生剤投与されるも改善せず、当院紹介、精査目的で入院となった。CRP 高値(14.87 mg/dl)に加え MPO-ANCA 高値(130.0 IU/ml)、PR3-ANCA 陰性であり、顕微鏡的多発血管炎疑いにて副腎皮質ステロイド投与開始予定であったが、開始予定日の朝 5 時にベッドより上半身を投げ出す形で心肺停止状態であるところを発見された。剖検による検索で、両側腎臓において半月体性糸球体腎炎が認められた(図 1)。加えて、心臓、腎臓、前立腺、脾臓、肝臓などの細動脈から小動脈かけて、多核巨細胞の出現を伴う肉芽腫性血管炎が認められた(図 2)。上気道や肺に壊死性肉芽腫は認めなかった。その他、大動脈や中型動脈には動脈粥状硬化

症、多臓器に急性うっ血を認めたが、急死に至る原因となる他の疾患は認められず除外されることより、心臓での血管炎に伴い心停止を来したと考えられた。本症例は MPO-ANCA 関連血管炎と考えられるが、未治療状態で死亡に至ったことから活動性の血管炎の所見が多臓器に渡って認められ、多核巨細胞の出現を伴う肉芽腫性血管炎を見る点では顕微鏡的多発血管炎として典型例ではなく、興味深い症例であるので報告する。

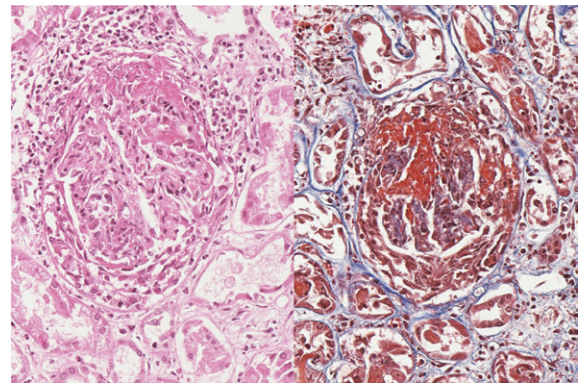


図1 半月体性糸球体腎炎(左: HE 染色, 右: Masson Trichrome 染色)

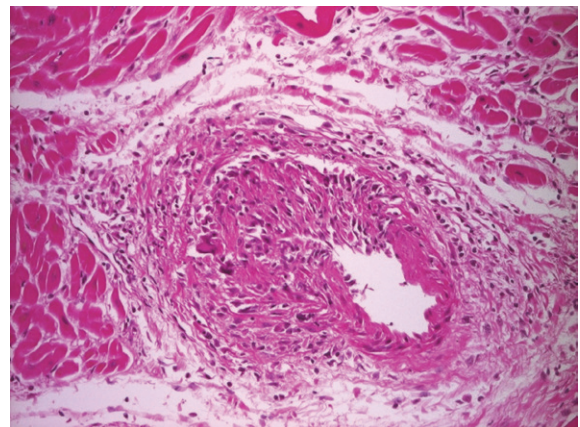


図2 心臓の小動脈における肉芽腫形成性血管炎(HE 染色)

〈一般演題 3〉

難解症例 2

座長: 澤井高志(岩手医科大学医学部病理学講座先進機能病理学分野)

6. 診断・治療に難渋している四肢末梢血管疾患の一例

¹岩手県立中部病院 外科, ²岩手医科大学病理学講座 病理病態学分野, ³同 先進機能病理学分野
山下 洋¹, 高田秀司¹, 阿保亜紀子², 澤井高志³

【症例】79 歳、男性。【臨床経過】2010 年 8 月、右足先に疼痛、チアノーゼが出現した。血管炎関連マーカーに異常所見を認めなかった。血管造影では、大動脈から膝窩動脈ま

で動脈硬化所見はなく、右前脛骨・後脛骨動脈・腓骨動脈末梢に分節性閉塞、途絶状閉塞、cork-screw 像などの所見を認め Buerger 病が疑われた。しかし、喫煙歴がなく、また発症年齢が 70 歳台で Buerger 病として典型的ではなく、確定診断はつかなかった。プレタル、PGEI 製剤による薬物治療を行ったが、右第 2 趾の壊死が進行した。2010 年 9 月、腰交感神経切除術を施行したが改善せず、右第 2 趾切断術を施行した。その他の右足趾の虚血症状も進行したため、膝窩-足底動脈バイパス術を施行した。ワーファリン、バイアスピリンを追加投与した。虚血症状は改善し安定していたが、2012 年 6 月、両手指、足趾にチアノーゼが出現した。この際も、血管炎関連マーカーの異常所見は認めなかった。血管造影では、橈骨動脈、尺骨動脈末梢に途絶上閉塞、cork-screw 像を認めた。四肢末梢の虚血症状は増悪し、右第 3 指切断、左下腿切断術を施行した。病理検査でも確定診断はつかなかった。その後も両手指の虚血症状は進行し、2013 年 5 月に左第 4、5 指切断術を施行した。【本症例の問題点】1) Buerger 病の診断の手引きからみて喫煙歴がないこと、年齢的に発症が高齢である。2) 動静脈を巻き込んだ炎症で、アテローム性の変化、フィブリノイドの変化などはみられず、臨床検査でも自己抗体は陰性、糖尿病などの合併はなく、Buerger 病として矛盾しない像と思われる。以上より、本疾患をどのように考えられるか、難病疾患の認定が可能か。

7. 心不全症状を契機に発見された、縦隔リンパ節腫脹を伴う糖尿病合併高安血管炎の若年男性の一例

日立総合病院 心臓内科
常岡秀和

症例は 36 歳男性。20 歳代から糖尿病を指摘されたが放置していた。34 歳時心電図上「軽度の ST-T 異常と反時計回転」、35 歳時胸部 Xp 上心胸郭比拡大と肺動脈血管陰影の増強を指摘された。2013 年 5 月、労作時呼吸困難・下腿浮腫・腹部膨満があり、左室収縮機能障害があり、当科を紹介となる。同年 6 月入院とし、心不全精査と加療を開始した。心臓カテーテル検査を施行した。結果、RCA 起始部狭窄・左室機能障害・肺血管抵抗高値、右鎖骨下動脈閉塞であった。しかし、RCA 起始部狭窄だけでは左室機能障害は説明が付かない所見であった。単純 CT で縦隔リンパ節腫脹があり、気管支鏡検査で BALF と経気管支的リンパ節生検を施行したが、いずれも積極的に肯定する所見は認められなかった。血管超音波検査上、中膜肥厚が認められ、高安血管炎に矛盾しない所見であり、全身造影 CT を施行した所、両側外頸動脈は起始部で高度狭窄・右椎骨動脈は頸部で狭細化・右鎖骨下動脈閉塞、左腎動脈狭窄があり、血管超音波所見上、中膜の肥厚が有り、高安血管炎に矛盾しない所見であった。我々の調べる限りにおいて、糖尿病合併・非虚血性の心筋障害・縦隔リンパ節を有する高安血管炎の報告はない。貴重な症例と考え、報告する。

〈一般演題 4〉

新規治療

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)

8. シクロホスファミドパルス療法が効果を発揮した皮膚動脈炎(皮膚型結節性多発動脈炎)の 2 例

聖マリアンナ医科大学 皮膚科

竹内そら, 川上民裕, 奥平あずさ, 岡野達郎, 木村聡子, 相馬良直

症例 1 は 61 歳の男性。20 歳から 60 歳までの 1 日 20 本の喫煙歴がある。2012 年 10 月、両下肢浮腫、その後、両下肢に皮疹がで、2013 年 3 月、両足関節炎、下腿潰瘍が出現したため、紹介され当科を受診した。両下肢から足に網状皮斑、紫斑が多発し、鶏卵大までの皮膚潰瘍、皮内結節・皮下結節が混在していた。下肢浮腫と硬化があり、しびれを訴え歩行困難であった。結節の皮膚生検で真皮下層から皮下脂肪織に壊死性血管炎を呈した。神経内科にて血管炎に伴う多発性単神経炎と診断された。MPO-ANCA や PR3-ANCA、クリオグロブリンは陰性で、全身性血管炎の所見はない。ワルファリンカリウムとともにプレドニゾロン内服 50 mg とシクロホスファミドパルス療法(500 mg/月)にて治療した。シクロホスファミドパルス導入 3 クールで皮膚潰瘍は上皮化し、6 クールで両足関節炎と神経症状が改善した。症例 2 は 54 歳の女性。2011 年 6 月頃、左下腿の皮疹と浮腫に気づいた。右下腿にも拡大し、疼痛があり、足関節炎、しびれが生じた。近医で関節リウマチと診断され、プレドニゾロン、メトトレキサート(MTX)が投与されていたが、症状の悪化傾向があり、2012 年 6 月、自主的に当科を受診した。両下肢から足に網状皮斑と疼痛を伴う紫斑が多発し、皮内結節・皮下結節が散在、足関節炎、末梢神経症状を認めた。土踏まずの結節を皮膚生検し、皮下脂肪織内に壊死性血管炎を検出した。神経症状は、神経内科にて血管炎に伴う多発性単神経炎と診断された。MPO-ANCA や PR3-ANCA、クリオグロブリンは陰性で、全身性の血管炎所見はない。前医からのプレドニゾロン、MTX を継続するとともに、ワルファリンカリウムを開始し、シクロホスファミドパルス療法(500 mg/月)を導入したところ、3 クールで著効した。以降、プレドニゾロンや MTX は中止となり、現在も寛解を維持している。皮膚動脈炎(皮膚型結節性多発動脈炎)は、Chapel Hill 分類 2012 で新たに採用されたが、以前から皮膚科では知られた疾患概念である。皮膚動脈炎治療におけるシクロホスファミドパルス療法の効果について検証する。

9. リツキシマブが奏効した足趾壊疽を伴った顕微鏡的多発血管炎の1例

聖マリアンナ医科大学 皮膚科

岡野達郎, 川上民裕, 奥平あずさ, 竹内そら, 木村聡子, 相馬良直

抗 CD20 抗体製剤であるリツキシマブは、血管炎の新たな治療薬として注目されている。今回、ステロイドパルス療法とシクロホスファミドパルス療法で病勢のコントロールが困難であった顕微鏡的多発血管炎患者にリツキシマブを導入して奏効した症例を経験した。患者は43歳男性。20歳から42歳まで1日10本の喫煙歴あり。2007年夏頃に足関節痛と下腿浮腫を自覚。2008年某大学病院内科を受診し、関節リウマチを疑われプレドニゾロン・メトトレキサート (MTX) などの投与を受けた。一時改善を認めたが、その後下肢のしびれを自覚し歩行困難となったため2010年6月当科受診。両下腿に網状皮斑と紫斑を認め、皮内結節・皮下結節が多数散在していた。1カ月で10 kgの体重減少、MPO-ANCA陽性、皮膚生検所見(図1)、下肢の多発性単神経炎から顕微鏡的多発血管炎と診断。プレドニゾロン30 mg/日とMTXで治療を行ったが改善なくステロイドパルス療法を施行しワルファリンカリウムを併用した。一旦は症状の改善がみられたが、2011年2月に下腿浮腫や疼痛を伴う紫斑・結節などの皮膚症状、下肢の神経症状が悪化。2回目の皮膚生検を施行し、前回同様壊死性血管炎像を認め血管炎の再燃と判断した。プレドニゾロンを増量したが効果なく、2012年6月よりシクロホスファミドパルス療法(500 mg/月)を導入し計6クール施行した。しかし十分な効果を認めず、2013年3月頃より右第2足趾の暗紫色変化と壊疽を認めた。神経症状の悪化とMPO-ANCA値の再上昇もあり病勢の悪化と判断し、2013年4月よりリツキシマブを導入。導入後、速やかに自覚症状とMPO-ANCA値を含めた採血データの改善あり、5カ月後には右第2足趾の色調変化・壊疽も著明な改善を認めた(図2)。最も重篤な皮膚症状の一つである足趾壊疽が血管炎を背景として出現した本症例では、早期にリツキシマブを導入することにより壊疽の進行を回避することができた。今後、治療の選択の一つとしてリツキシマブは期待できると思われた。

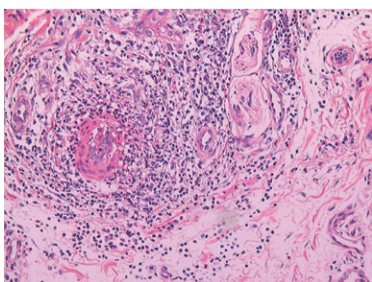


図1 左足内側の結節より皮膚生検施行。真皮下層と皮下脂肪織の境界部にフィブリノイド壊死を認め、好中球の稠密な浸潤像をもつ壊死性血管炎像を認めた。また、好中球の浸潤像は一部で神経線維を取り込んでいた(HE染色 deep cut 100 枚目)。



図2 右第2足趾壊疽を認めたが、リツキシマブ投与後に著明な改善がみられた。

〈一般演題5〉

冠状動脈

座長：倉田 厚(東京医科大学分子病理学講座)

10. 川崎病冠状動脈病変におけるテネイシンCの発現

¹ 東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科, ² 三重大学大学院医学系研究科 修復再生病理学

高橋 啓¹, 横内 幸¹, 大原関利章¹, 勝碯讓児¹, 今中恭子²

【背景】川崎病における冠状動脈炎は、内膜および外膜から始まり10病日頃汎血管炎に至る。その後、強い炎症細胞浸潤は血管全周に及び血管壁が破壊され動脈瘤を形成する。激しい炎症は25日頃まで継続したのち徐々に消褪し、40病日頃終息する。一方、近年注目されている細胞外マトリックス蛋白のひとつテネイシン-C(TN-C)は、正常成体の心筋組織には発現しないが組織傷害や炎症に伴って発現し、組織修復、線維化、組織リモデリングを制御する。今回は、川崎病冠状動脈病変におけるTN-Cの発現を検討した。【対象】急性期川崎病13剖検例(年齢:3カ月~5歳2カ月, 性別:男9例, 女4例, 病日:6~38日)。【方法】抗TN-C抗体を用いた免疫組織学的検討を行い、冠状動脈におけるTN-C発現の有無、強度、局在を評価し、HE標本における炎症細胞浸潤の程度や局在と比較検討した。【結果・考察】血管炎の存在する冠状動脈では全例でTN-Cの発現が認められた。経時的な検討では10~18病日例では動脈壁とともに冠状動脈周囲結合組織に強い浮腫性変化と炎症細胞浸潤が認められ、内膜、中膜に加えこの領域にTN-Cの強い発現をみた。一方、20~38病日例ではTN-Cは中膜、内膜の順に強く発現したが、周囲結合組織にマクロファージ主体の炎症細胞浸潤が残存する場合でも同部のTN-C発現はほとんど認められなくなった。血管炎を伴わない動脈にTN-Cの発現はみられなかった。急性期川崎病冠状動脈病変のTN-C発現は炎症病態とほぼ一致した推移を示していると考えられた。遠隔期死亡症例の冠状動脈変化についても検討し、報告したい。

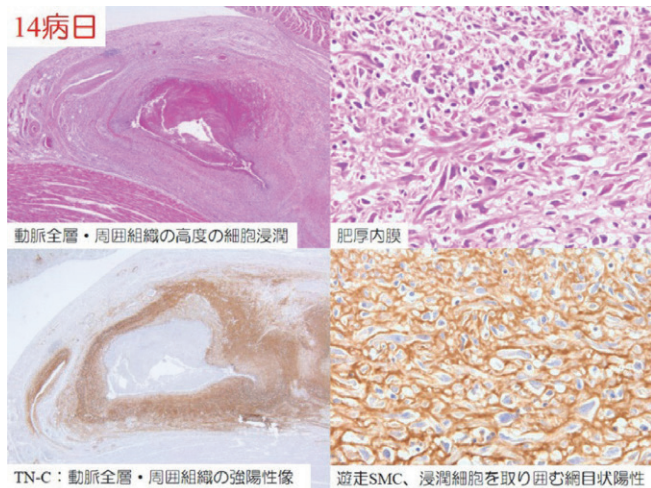


図1 川崎病発症後14日死亡例
汎血管炎を認める動脈壁全層に TN-C 強陽性像を認める。
(上段：HE, 下段：TN-C)

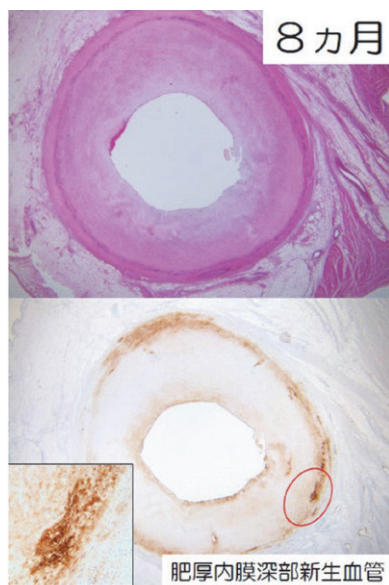


図2 川崎病発症後8カ月死亡例
中膜・外膜の一部と肥厚内膜深部の新生血管周囲に TN-C 陽性像を認める。
(上段：HE, 下段：TN-C)

11. 剖検症例の冠動脈を用いた肥厚内膜平滑筋細胞の免疫組織化学的検討

¹ 独立行政法人国立病院機構相模原病院 病理診断科, ² 東京医科大学 分子病理学講座, ³ 杏林大学医学部 病理学教室
堀田綾子¹, 倉田 厚², 下山田博明³, 菅間 博³,
斎藤生朗¹, 黒田雅彦²

【背景】急性冠症候群において、構造的に破綻をきたしやすいプラークは不安定プラークと呼ばれる。その病理学的特徴は、脂質沈着が多く、線維性被膜が薄く、血管平滑筋細胞が少ないことが明らかになっている。さらに血管平滑筋細胞の中でも、とくに分化型平滑筋細胞の含量が少ないと

プラークの破綻を起こしやすいと想定されているが、病理組織学的に検討した報告はまだ少ない。【方法】剖検症例から得られた冠動脈を3群(A群：直接死因が急性冠症候群の群, B群：既往に急性冠症候群があるが他の疾患で死亡した群, C群：急性冠症候群の既往の無い群)に分けた。A, B群では責任血管と考えられる冠動脈を選び, C群では最も狭窄した冠動脈を選び, 肥厚した内膜を構成する平滑筋細胞の分化について免疫組織化学的に検討した。また、プラークの安定化に関わるとされる線維性被膜の厚さも測定した。【結果】肥厚した内膜には、免疫組織化学的に α -SMA陽性を示す平滑筋細胞が認められ、平滑筋細胞の数に3群の間で大きな差はなかった。しかし h-caldesmon 陽性細胞は、C群に比してB群で、さらにB群に比してA群で著明に減少していた(図1, 2)。Smoothelinは陽性像が乏しかったものの、内膜平滑筋細胞に陽性となるのはC群に多かった。線維性被膜の厚さはC群, B群, A群の順に減少する傾向があったが有意な差ではなかった。線維性被膜が薄いほど h-caldesmon 陽性細胞が減少する傾向はあったが有意な差ではなかった。【結論】急性冠症候群におけるプラークの安定化には、単に血管平滑筋細胞の量的問題のみならず、分化型(収縮型)平滑筋細胞の増生が必要と考えられる。平滑筋が分化するにつれて h-caldesmon 陽性となり、さらに分化すると smoothelin が陽性になると想定される。プラークの脆弱性の評価には、内膜平滑筋細胞の免疫染色がその一助となるかもしれない。

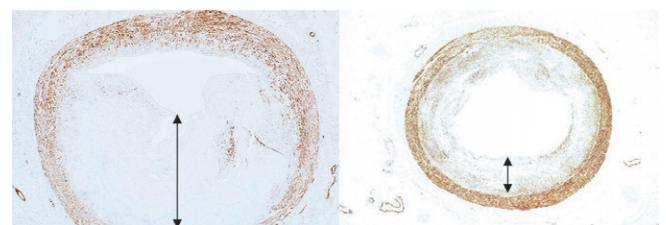


図1 狭窄動脈の h-caldesmon 免疫染色
肥厚内膜(矢印)での陽性細胞は、A群(左図)ではC群(右図)に比して著明に減少している。

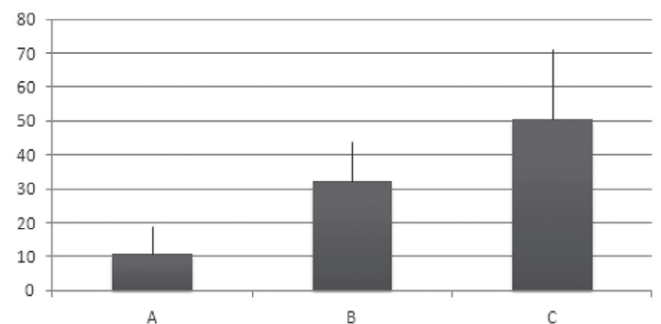


図2 A, B, C群における、 α -SMA 陽性細胞に対する h-caldesmon 陽性細胞の比率

〈一般演題 6〉

肺高血圧／新生血管

座長：鬼丸満穂(九州大学大学院医学研究院病理病態学)

12. 強皮症に合併した多彩な肺血管病理を呈した肺高血圧症の1剖検例

¹ 国立循環器病研究センター 臨床検査部臨床病理科,² 同 心臓血管内科肺循環科黒澤毅文¹, 大郷恵子¹, 松本 学¹, 岡本洋子¹, 橋村宏美¹, 松山高明¹, 池田善彦¹, 植田初江¹, 福井重文², 辻 明宏², 大郷 剛², 中西宣文²

【はじめに】膠原病に関連する肺高血圧症には肺疾患, 心不全, 血栓塞栓症やその他原因不明など様々な背景があり, 膠原病の種類にもよっても異なるが現在の Dana Point 分類により肺動脈性肺高血圧に入れられている。しかし近年, 膠原病の中でも強皮症症例に高頻度に肺静脈閉塞症様の像が報告されている。【症例】70歳女性。30歳より Raynaud 現象を自覚, 67歳で強皮症と診断。68歳に肺高血圧による右心不全で入院。タダラフィル, ボセンタンの内服加療を開始された。その後, ベラプロストを追加し心不全症状なく安定した。69歳時に脱肛の手術の際にワルファリン, ベラプロストを一旦内服中止し, 術後に内服再開するも呼吸困難が徐々に増悪した。肺高血圧に対し肺血管拡張薬を3剤内服しているが症状の急性増悪を認めるため, エポプロステノール導入のため当院転院。エポプロステノールを導入したが効果が得られず, 感染症も合併し入院後27日目に死亡し病理解剖を行った。【病理解剖所見】肺の肉眼所見では斑状のうっ血像を認めた。組織学的には肺小動脈には Heath-Edwards 分類 grade 3 までの病変による高度狭窄・閉塞が認められたが, 叢状病変や拡張病変は見られなかった。しかし, 一部に血管炎を認めた。肺静脈は小葉間隔壁内および隔壁前細静脈に主に線維性内膜肥厚による狭窄病変を認め, 一部では肺毛細血管腫症様病変も伴っていた。また径 1~2 mm 大の肺動脈に血栓塞栓の再疎通像を認めた。気腫性変化は軽度で肺実質病変は認めなかった。また強皮症にしばしば認められる肺線維症も認めなかった。心臓は 320 g で右室肥大を呈していた。【考察】本例は膠原病を背景とする肺高血圧症であり, 治療抵抗性の原因として肺動脈病変に加えて肺静脈閉塞の関与も示唆された。

13. 静脈への動脈パッチ移植により発生した新生血管の研究

¹ 秋田大学大学院医学系研究科 器官病態学講座, ² 秋田組合総合病院 病理診断科, ³ 秋田大学医学部付属病院 病理部, ⁴ 雄勝中央病院 検査科伊藤行信¹, 吉田秀生¹, 吉田 誠¹, 高橋正人², 南條 博³, 川村公一¹, 増田弘毅⁴, 後藤明輝¹

【目的】CABG などにおいては大伏在静脈といった静脈がグ

ラフトとして用いられているが, 一般的には動脈をグラフトとして静脈に移植されることはない。しかし, 動脈の性質を研究していくために, 低い酸素飽和度, 低速の血流, 低い血圧などの静脈血に特有の性質に対して動脈がどのように反応するのかを観察する必要があると考えられ, 本研究を行った。【方法】ウサギの左総頸動脈を結紮・切離して動脈を採取する。その後, 採取した動脈を展開し, 長方形または楕円形の動脈片を作成する。その動脈片を伴走する左総頸静脈に移植する。術後1日~4週間経過後に手術部位を肉眼的に観察し, カメラで撮影を行った。屠殺後は灌流固定を行い, 移植部位を周囲の組織ごと全割標本とした。標本を光学顕微鏡で観察し, VEGF, FGF, TGF- β などの免疫染色も行った。また, 走査電子顕微鏡で血管内腔から新生血管およびその周囲の内皮細胞を観察した。【結果】術後28日目には肉眼的に著明な新生血管を生じていた。新生血管は径 0.5 mm 程度で, 血管内腔には多数の孔を認めた。非常に脆弱であり, 簡単な手術操作ですぐに出血をきたしてしまう状態であった。免疫染色の結果も加えて報告する。【結論】静脈に対して動脈パッチを移植することにより著明な新生血管が誘発されることが分かった。この新生血管がなぜ動脈の移植によって発生してきたのかは未だ不明である。しかし, この現象を詳しく研究することによって, 動脈および静脈の性質の解明につながると考えられる。

〈一般演題 7〉

小型血管炎の病態生理

座長：有村義宏(杏林大学第一内科)

14. Meckel 憩室炎による穿孔と血管性小腸潰瘍を併発した高齢男性関節リウマチの1例

¹ 杏林大学 第一内科, ² 同 病理学, ³ 同 消化器外科, ⁴ 久我山病院 外科, ⁵ 東北大学 病理学
中林公正¹, 藤原正親², 大倉康男², 藤岡保範², 松木亮太³, 小山洋伸⁴, 能勢眞人⁵

症例：86歳, 男性, 産婦人科医。既往歴・家族歴：特記事項なし。現病歴：4年前から多発性関節痛を認め, RF 陽性, 抗 CCP 抗体陽性が存在することから関節リウマチ(RA)と診断し, MTX 4~8 mg/wk, PSL 10~5 mg/日, loxoprofen 120 mg/day で治療を開始した。1年後に tacrolimus 1.0 mg/day も併用したが, それでも時々関節痛を訴えるので, adalimumab 40 mg/2 wks の併用治療を加えた。これにより関節痛, 炎症反応も著明に改善した。一時 LK(転移巣なし)の手術のために, 上記薬剤を中止したが, 4カ月後に治療を再開した。治療再開後7カ月後に, 突然の下血を来し緊急入院した。CFを二度施行するも回盲部に新鮮血を認めるのみで, 出血巣は不明であった。3週間後に腹膜炎症状を呈し緊急開腹手術を施行した。その結果, 穿孔した Meckel 憩室炎と Meckel 入口部に境界明瞭な皿状の小腸潰瘍が認められ(図 1A, B), 回腸切除と回腸瘻造設術が施行された。憩室炎と潰瘍

部を顕微鏡的に検索すると、憩室先端部に潰瘍形成が認められ、漿膜面迄に炎症が及んでいた。また、憩室を支配する小・細動脈を連続切片で検索すると、再疎通像を有する血栓形成が認められた(図2A)。小腸潰瘍領域では、潰瘍は小腸粘膜をほぼ消失させており、固有筋膜層に及んでいた。この潰瘍下の小・細動脈を見ると、比較的新しい血栓形成が約半数の血管で認められた(図2B)。いずれの領域でも細菌や真菌感染は全く認められず、かつ炎症所見は好中球浸潤が主であり、肉芽形成、線維化は乏しかった。以上から、血栓形成性による憩室炎とその穿孔、これに続発した血管性小腸潰瘍が示唆された症例と考えた。RAに小腸潰瘍を形成することやMeckel憩室炎を合併することは非常に稀である。一方、RAに生物学的製剤による治療が導入されており、大腸憩室炎による腸管穿孔例の報告が散見される。此等の点を考慮して、本症例を考察する。

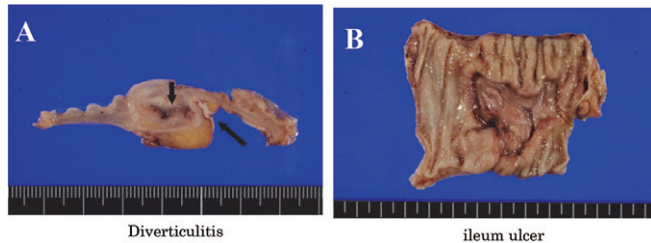


図1 Pathological findings of perforated Meckel's diverticulitis and ileum ulcer (macro).

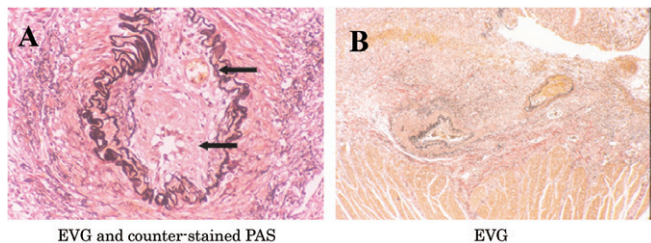


図2 Recanalized artery in the diverticular wall and arterioles / small arteries beneath the ileum ulcer (micro).

15. 皮膚、腎血管炎を呈したMPO-ANCA関連顕微鏡的多発血管炎の一例

—MPO-ANCA親和性、NETs関与の検討を含めて—

¹ 東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科, ² 東京都医学総合研究所, ³ 横浜市立大学

山田宗治¹, 堺 則康¹, 山口隆志¹, 藤澤まどか¹, 須藤泰代¹, 佐々木まり子^{1,2}, 山田道之³, 吉田雅治¹

症例 70歳女性、大腸憩室炎以外アレルギー性疾患の既往含め著患なし。2013年2月B型インフルエンザ罹患後発熱、全身倦怠感、体重減少、貧血が持続していた。2013年7月両下腿に、斑状紫斑、血疱出現。腎炎性尿異常(血尿・蛋白尿・円柱)。腎機能低下を認め、MPO-ANCA高値陽性を認

め、MPO-ANCA関連血管炎(MAAV)の診断で2013年8月入院した。入院時の主な検査所見：Hb 7.6 g/dl, WBC 10500/μl (好酸球 18%), RBC 250万/μl, PIT 38.1万/mm³, BSR 104 mm/h, CRP 7.78 mg/dl, BUN 28.0 mg/dl, クレアチニン 1.33 mg/dl, eGFR 30 ml/min, IgG 3320 mg/dl, CH50 50.2 U/ml, C3 89 mg/dl, C4 14 mg/dl, IgE 187 EU, ANA 80X, PR-3 ANCA <1 U/ml, MPO-ANCA 153 U/ml, 尿所見蛋白 2(+)/0.5 g/日, 潜血 2(+), 赤血球 30-50/HPF, +, KL-6 97 U/ml, 胸部CTにて右中下肺野に限局性浸潤影およびスリガラス影を認めた。皮膚生検にて皮膚真皮～皮下全層に及び核破碎および好中球浸潤を伴う血管炎像を認めた。腎生検にて腎糸球体にpauci-immune型係蹄壊死angionecrosisを伴う半月体形成性腎炎、傍尿細管毛細血管炎を伴う尿細管間質性腎炎を示した。BVASは20点で活動性全身性血管炎を示していた。直ちにステロイドパルス療法およびステロイド大量投与にバクタ®, ファンギゾン®の感染予防対策を講じて寛解導入を行い、血管炎所見の改善を認めた。本例の腎および皮膚の生検血管炎組織所見およびMPO-ANCAの親和性関連とNETs形成についてDNA, MPO, Citrullinated Histone (Cit His), PAD4の免疫染色により検討した結果、MPO-ANCAは高親和性を示し、皮膚の白血球破碎性血管炎部位(図1)および腎臓のフィブリノイド壊死性血管炎部位(図2)にDNA, MPO, Cit Hisの共染色性によるNETsを認めた。

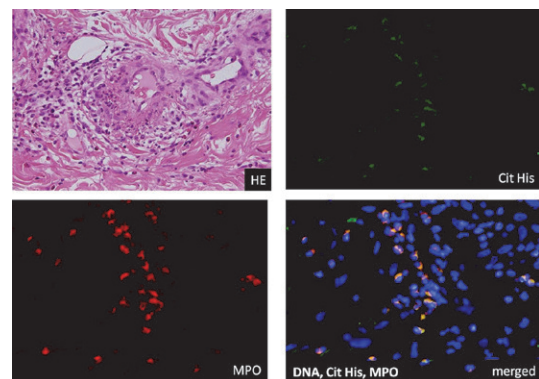


図1 皮膚生検組織におけるMPO, シトルリン化ヒストンおよびDNAの発現

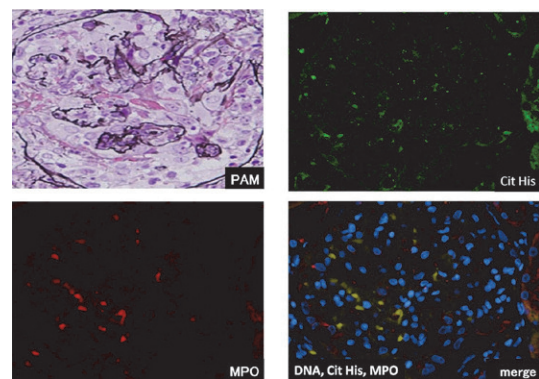


図2 腎生検組織におけるMPO, シトルリン化ヒストンおよびDNAの局在

16. MPO-ANCA 関連血管炎患者における neutrophil extracellular traps (NETs) の制御異常

¹北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野, ²東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科, ³北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野, ⁴北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学分野

中沢大悟¹, 志田玄貴¹, 西尾妙織¹, 渥美達也¹, 吉田雅治², 外丸詩野³, 石津明洋⁴

我々は、MPO-ANCA の産生に neutrophil extracellular traps (NETs) の形成異常と分解障害が関与していることを報告した(Nakazawa et al. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3779-3787.)。本研究では、MPO-ANCA 関連血管炎患者における NETs の制御異常について検討した。MPO-ANCA 関連血管炎患者の血清から抽出した IgG は、健常者血清から抽出した IgG に比べて有意に高い NETs 誘導活性を示した。この活性は血管炎の活動度(BVAS)と正の相関を示した。また、ANCA の MPO との親和性が高い血清の方が、低い血清よりも、NETs の誘導活性が有意に高かった。一方、健常者では NETs は血清中の DNase I により適切に分解処理されることが知られている。MPO-ANCA 関連血管炎患者の血清は健常者血清に比べて NETs 分解活性が有意に低かった。このことは、患者血清中の DNase I の活性が低いことによると考えられるが、患者血清中の DNase I 活性は BVAS によらず低く、何らかの遺伝的要因に規定されている可能性が考えられた。以上より、MPO-ANCA 関連血管炎患者では血清中の DNase I 活性が低いことため NETs が分解されにくく、そのことが MPO-ANCA の産生につながり、産生された MPO-ANCA がさらに NETs を誘導する悪循環病態が形成されていると考えられる。この悪循環を断つことが、MPO-ANCA 関連血管炎の新規治療につながる可能性がある。