

# 第21回 日本血管病理研究会

会 期：平成28年10月22日(土)  
 会 場：杏林大学井の頭キャンパスF棟309教室  
 当番世話人：有村 義宏（杏林大学医学部第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科）

## 〈特別講演〉

座長：石津明洋（北海道大学大学院保健科学研究所  
病態解析学分野）

## Segmental arterial mediolysis (SAM) の臨床的、 病理的な知見

順天堂大学医学部附属練馬病院 病理診断科  
松本俊治

## 〈ランチョンセミナー〉

座長：有村義宏（杏林大学医学部第一内科 腎臓・  
リウマチ膠原病内科）

## 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の肺病変

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野  
本間 栄

## 〈厚生労働省難治性血管炎調査研究班より〉

座長：池田栄二（山口大学医学部医学科病理形態学）

## ウェブ版血管炎病理アトラスの作成について

厚生労働省「難治性血管炎に関する調査研究班」臨床病理  
分科会，北海道大学大学院保健科学研究所病態解析学分野  
石津明洋

【目的】厚生労働省「難治性血管炎に関する調査研究班」（研究代表者：有村義宏教授）臨床病理分科会では、実地臨床医ならびに実地病理医の血管炎診療の質を高めることを目的とし、『ウェブ版血管炎病理アトラス』を作成することとした。【方法】平成16年度，同研究班（研究代表者：尾崎承一教授）において作成された『血管炎アトラス』の病理項目を改訂し，ウェブ版アトラスを作成した。掲載疾患はCHCC2012分類に準じ，加えて血管炎類縁疾患や血管炎と鑑別を要する疾患についても掲載することとした。【結果】『ウェブ版血管炎病理ア

トラス』は厚生労働省「難治性血管炎に関する調査研究班」のホームページ（<http://www.vas-mhlw.org/>）から閲覧可能である。【考察】日々の血管炎診療に是非お役立てください。

## 〈シンポジウムI〉

### 血管炎の実験動物モデル

座長：高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院病  
理診断科）

座長：宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院病理部）

### 血管炎の実験動物モデル—Overview

<sup>1</sup>東邦大学医療センター大橋病院病理診断科，<sup>2</sup>岐阜大学  
医学部附属病院病理部  
高橋 啓<sup>1</sup>，宮崎龍彦<sup>2</sup>

血管炎疾患モデルは自然発症モデルと血管炎誘発モデルとに大別される。【血管炎自然発症モデル】自然発症系モデル動物としてはenv-pXラット，SL/Niマウス，SCG/KjマウスやNew Zealand BWF1マウス，そしてMRL/Mp-<sup>Fas<sup>lpr</sup>/lpr</sup>（MRL/lpr）マウスなどが研究されてきた。これらのモデル系を紹介し，特にMRL/lpr由来の交配系および組換え近交系マウスを用いた解析，治療モデル開発に関してこれまでの研究の流れをレビューする。（宮崎）【血管炎誘発モデル】血管炎誘発モデルには，マウス，家兎，ブタを使ったモデルがあるが，その多くは川崎病疾患モデルを目指した冠状動脈炎モデルである。この内，マウスでは*Candida albicans*, *Lactobacillus casei*に加えて，近年Nod1リガンドによる誘発モデルが報告された。この3モデルに共通するのは起炎物質がいずれも微生物に由来する分子であり，パターン認識受容体を介した自然免疫系が血管炎発生に重要な役割を果たしていると考えられる点である。（高橋）

## S1 カンジダ細胞壁多糖誘導マウス系統的血管炎モデルにおけるデクチン2の関与

<sup>1</sup>東邦大学医療センター大橋病院病理診断科, <sup>2</sup>東京薬科大学薬学部免疫学教室

大原関利章<sup>1</sup>, 横内 幸<sup>1</sup>, 榎本泰典<sup>1</sup>, 佐藤若菜<sup>1</sup>, 竹田幸子<sup>1</sup>, 石橋健一<sup>2</sup>, 三浦典子<sup>2</sup>, 大野尚仁<sup>2</sup>, 高橋 啓<sup>1</sup>

【目的】カンジダ細胞壁由来のマンナン・βグルカン蛋白複合体からなる *Candida albicans* water soluble fractions (CAWS) は, マウスに川崎病類似の系統的血管炎を惹起する。今回は, βグルカン受容体であるデクチン1とαマンナン受容体であるデクチン2の遺伝子欠損マウスを用いて各受容体の有無と血管炎発症との関連について検討した。【方法】常法に従い, 1回あたり4mgのCAWSをマウス (WT, Dectin1<sup>-/-</sup>, Dectin2<sup>-/-</sup>) の腹腔内に連続5日間接種。接種終了後4週間で屠殺し, 諸臓器における血管炎の有無を組織学的に検索, その発生率を比較した。【結果】WT, Dectin1<sup>-/-</sup>では, 好中球とマクロファージを主とする血管炎が見られた。発生率は, WT: 100% (10/10), Dectin1<sup>-/-</sup>: 100% (9/9), Dectin2<sup>-/-</sup>: 0% (0/10) であり, Dectin2<sup>-/-</sup>では血管炎発生率が有意に低下していた。【考察】本モデルの血管炎発症にはデクチン2が不可欠である。デクチン2はCAWS中のαマンナンを認識し, 血管炎発症に関与すると思われる。

## S2 抗PSPT抗体は, 正常ラットに血栓を発症させる

<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学・皮膚科, <sup>2</sup>北海道大学・大学院保健科学研究所病態解析学分野, <sup>3</sup>北海道大学・大学院医学研究科分子病理学分野

川上民裕<sup>1</sup>, 山田真衣<sup>2</sup>, 高島滉平<sup>2</sup>, 西岡佑介<sup>2</sup>, 西端友香<sup>2</sup>, 益田紗季子<sup>2</sup>, 吉田 繁<sup>2</sup>, 外丸詩野<sup>3</sup>, 石津明洋<sup>2</sup>

【目的】抗リン脂質抗体の一つである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) の開発に成功したため, 動物での変化を検証する。【方法】ラット血管内皮細胞にヒストンを添加し変化をみると共にLDH放出assayでその細胞障害を評価した。その結果を参考に, 正常ラット (計11匹) にまずヒストンを静注した。そして2群にわけ, 6匹に抗PSPT抗体を, 5匹に陰性コントロールとしてIgMを静注した (開発した抗PSPT抗体はラットモノクローナル抗体IgMでマウスにも交叉あり)。3日後, 剖検し, 血栓が形成されていた臓器の数を指標として, 両群を比較検討した。【結果】ラット血管内皮細胞は, ヒストン添加でAnnexin V

が結合し細胞表面にPSが表出していることをフローサイトメトリーで確認した。さらにLDH放出assayで, ヒストン濃度12.5μg/mL以上で濃度依存的に血管内皮細胞は障害を受けた。そこから, まずラットにヒストンを静注 (12.5μg/g体重), そして抗PSPT抗体あるいはIgMを静注した。抗PSPT抗体注射群は, 脳・肝臓・心臓などで血栓が確認され, 血栓形成臓器数3.5±1.38であった。対してIgM注射群は0.6±0.89で, 抗PSPT抗体注射群が有意差をもって, より血栓を認めた (図1)。免疫染色と蛍光染色で, 血栓部位に静注した抗PSPT抗体が存在していることを確認した (図2)。この実験でのラット血漿中の可溶性フィブリンモノマー (急性期凝固マーカー) とD-dimer (線溶マーカー) を測定した。可溶性フィブリンモノマーは, 抗PSPT抗体投与群で有意に上昇し, D-dimerは有意差がなかった。【考察】抗PSPT抗体は, ヒト皮膚動脈炎で抗PSPT抗体が上昇するという臨床研究がきっかけとなり開発された。正常ラットに静注した抗PSPT抗体が血栓を発症させ, 急性期の凝固亢進状態を起こした。さらなる研究で血管炎の発症を達成したい。

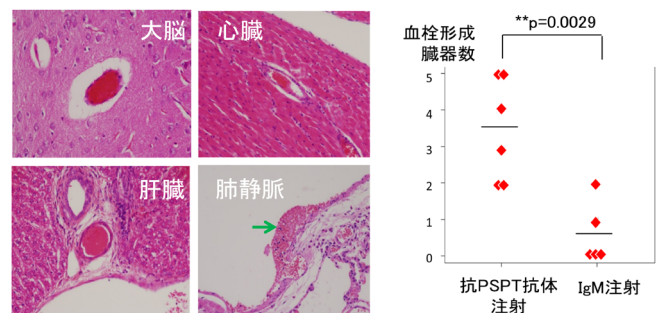


図1 作成した抗PSPT抗体を正常ラットに注射し全身に血栓を発症

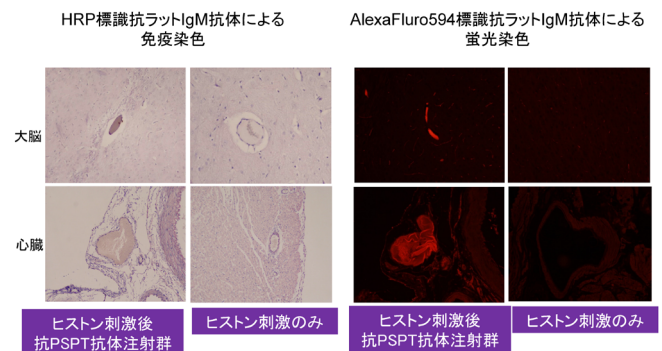


図2 免疫染色と蛍光染色で血栓部位に注射した抗PSPT抗体が作用していることを証明

〈シンポジウムII〉

大型血管炎

座長：小林茂人（順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学）

座長：菅野裕幸（信州大学学術研究院医学系医学部病理組織学）

大型血管炎—Overview

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科学

小林茂人

大型血管炎の一般的な理解は遅れている。教科書などにはCHCCの高安動脈炎（TAK）と巨細胞動脈炎（GCA）しか記載されていない<sup>1)</sup>。臨床の現場では、原発性に限らずさまざまな疾患の理解と鑑別が必要であり、理解を普及させる必要がある（表1）。研究を広げる必要がある。TAKは日本に多く、GCAは欧米に多い。この頻度の差は両疾患に関する臨床概念を日・欧米の研究者で異なって持つことも推定される。「両疾患は、定義上、年齢50歳の区切りしかない」と、以前私の疑問に欧州の専門家が答え、CHCCでも両者の相違には発

展的な記載は認められない。日・欧米にて両疾患の異同を相互に理解しなければならないと考える。Hoffmanら<sup>2)</sup>が中心になり、罹患病変に関する研究にて、TAKとGCAとのとは、“a spectrum within the same disease”と表現した。これは全く同じ疾患と言うことではなく、ある疾患群単位のなかの異なる疾患と解釈した方が理解しやすいと思われる。リウマチ性多発筋痛症（PMR）と側頭動脈炎（TA）は古くから外国の教科書には同じ疾患である可能性が記載されていた。この記述を知れば上述の着眼点は理解し、大変興味深い。TAの名称がGCAに変わり、GCAもTAの病態の“cranial GCA”と大動脈中心とした“large-vessel GCA”にその概念が細分化された（図1<sup>3)</sup>。約10年前はTAKの高齢発症化と発表された<sup>4)</sup>が、高齢発症のTAKは実際には「large-vessel GCA」であると思われる。このlarge-vessel GCAの分類基準は現在無い。DCVASの国際研究が進行しているが、新しい分類基準と診断基準が作成されることが期待される。

文献

- 1) Arthritis Rheum 2013; **65**: 1–11.
- 2) Medicine 2009; **88**: 221–225.
- 3) Ann Rheum Dis 2013; **72**: 1989.
- 4) Medicine 2010; **89**: 1–17.

表1

大型血管炎の分類と理解	
<p>CHCC 2012より</p> <p>Variable vessel vasculitis (VVV)</p> <p>Behcet's disease (BD)</p> <p>Cogan's syndrome (CS)</p> <p>Single-organ vasculitis (SOV)</p> <p>Cutaneous leukocytoclastic angiitis</p> <p>Cutaneous arteritis</p> <p>Primary central nervous system vasculitis</p> <p>Isolated aortitis</p> <p>Others</p> <p>Vasculitis associated with systemic disease</p> <p>Lupus vasculitis</p> <p>Rheumatoid vasculitis</p> <p>Sarcoid vasculitis</p> <p>Others Ankylosing spondylitis</p> <p>Vasculitis associated with probable etiology</p> <p>Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis</p> <p>Hepatitis B virus-associated vasculitis</p> <p>Syphilis-associated aortitis</p> <p>Drug-associated immune complex vasculitis</p> <p>Drug-associated ANCA-associated vasculitis</p> <p>Cancer-associated vasculitis</p> <p>Others</p> <p>臨床の現場や教育からの観点から見ると、右のようなATLASが欲しい。</p>	<p>大動脈炎の分類</p> <p>1. 感染と関連する大動脈炎</p> <p>1) 細菌性大動脈炎(結核性大動脈炎をふくむ)</p> <p>2) 真菌性大動脈炎</p> <p>3) スピロヘータ性大動脈炎—梅毒性大動脈炎</p> <p>4) その他</p> <p>2. 膠原病疾患群と関連する大動脈炎</p> <p>1) 関節リウマチ</p> <p>2) 全身性エリテマトーデス</p> <p>3) リウマチ熱</p> <p>4) 再発性多発軟骨炎</p> <p>5) その他</p> <p>3. 血清反応陰性脊椎関節炎と関連する大動脈炎</p> <p>1) 強度性脊椎炎</p> <p>2) 反応性関節炎(ライター—症候群)</p> <p>3) その他</p> <p>4. 原因不明の大動脈炎</p> <p>1) 高安動脈炎</p> <p>2) 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎を含む)</p> <p>3) ペーチェット症候群</p> <p>4) 川崎病</p> <p>5) いわゆる“inflammatory aneurysm”</p> <p>6) 非特異性大動脈炎</p> <p>7) その他</p> <p>(厚生省難治性血管炎調査研究班 1999: 一部改変)</p>

S3 高安動脈炎の所見を認めた無症候性胸部大動脈瘤の一手術例

<sup>1</sup>東京医科大学 心臓血管外科分野, <sup>2</sup>東京医科大学 人体病理学分野

藤吉俊毅<sup>1</sup>, 帯包妃代<sup>2</sup>, 加納正樹<sup>1</sup>, 鈴木 隼<sup>1</sup>, 丸野恵太<sup>1</sup>, 猪野 崇<sup>1</sup>, 高橋 聡<sup>1</sup>, 杉山佳代<sup>1</sup>, 岩橋 徹<sup>1</sup>, 松原 忍<sup>1</sup>, 神谷健太郎<sup>1</sup>, 小泉信達<sup>1</sup>, 松林 純<sup>2</sup>, 西部俊哉<sup>1</sup>, 長尾俊孝<sup>2</sup>, 荻野 均<sup>1</sup>

【症例】75歳, 男性【既往歴】高血圧, 高脂血症【臨床経過】胸部レントゲン検査にて縦隔陰影の拡大を認め, 精査の結果, 上行弓部大動脈の拡大および冠動脈三枝病変を指摘され, 上行弓部人工血管置換術および冠動脈バイパス術を施行した。血液検査では, 術前および術後において炎症反応の上昇および特別の遷延は認めなかった。術中所見として, 軽度の動脈硬化性変化と上行大動脈に潰瘍性病変 (PAU) を認めた。【病理組織所見および考察】手術摘出標本は, 中膜の弾性線維の断裂・消失が高度で, 一部虫食い状となり層状に凝固壊死している部分がみられた。壊死部周囲には核破砕像やリンパ

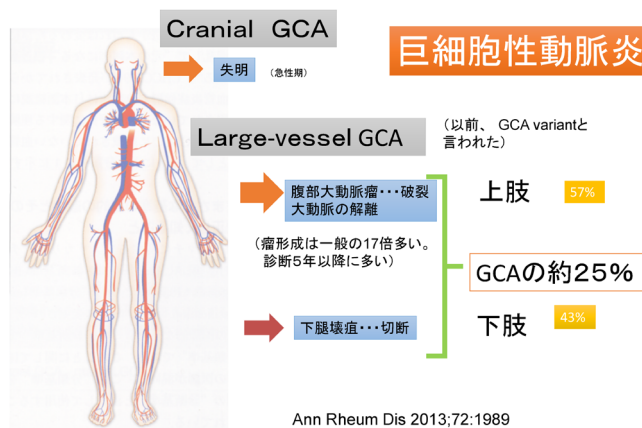


図1

球・形質細胞浸潤と共に多核巨細胞も認められた。慢性解離と思われる所見も認められ、外膜には線維性肥厚を伴い、内膜には粥腫形成もみられ、活動性高安動脈炎を示唆する所見であった。特徴的な臨床症状を有さない活動性高安動脈炎の一手術例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

#### S4 側頭動脈炎病変における, galectin-3 発現の病理学的・臨床病理学的解析

<sup>1</sup>岐阜大学医学部附属病院病理部, <sup>2</sup>岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍病理学分野, <sup>3</sup>同 形態機能病理学分野  
小林一博<sup>1,2</sup>, 齊郷智恵美<sup>1,3</sup>, 久松憲治<sup>1,2</sup>, 鬼頭勇輔<sup>1,3</sup>, 酒々井夏子<sup>1</sup>, 宮崎龍彦<sup>1</sup>

【目的】 galectin-3 は活性化マクロファージにおいて発現することが知られており、血清学的にも検索できるキメラタイプレクチンである。近年心血管疾患、川崎病において、予後、診断、検査のバイオマーカーとして報告されている。一方で側頭動脈炎は、血管炎症候群の大血管炎に属する疾患でありその発症課程において、マクロファージの活性化が大きく関わっているとされるが、側頭動脈炎において galectin-3 の発現について検討した報告はない。そこで galectin-3 の局所に於ける発現と臨床病理学的事項の検討を行った。【方法】側頭動脈炎の自験例4例について、CD3, CD4, CD68, CD163, galectin-3 の免疫組織化学染色を行い、臨床病理学的事項と対比、解析した。【結果】4例中3例で vaso vasoritis が明らかであり、4例全てに壁内へのCD163陽性マクロファージの強い浸潤が認められた。galectin-3 は、CD163陽性細胞に一致して陽性像がみられた。局所に於ける galectin-3 の発現のみでなく、血中濃度の推移と経過・病勢の関連をさらに精査する必要がある。

#### S5 再発性動脈瘤の人工血管置換術中に発生したと考えられる血栓性微小血管症の1例

<sup>1</sup>国立循環器病研究センター病理部, <sup>2</sup>国立循環器病研究センター心臓血管外科, <sup>3</sup>京都大学医学部附属病院心臓血管外科

松本 学<sup>1</sup>, 井上陽介<sup>2</sup>, 中嶋絢子<sup>1</sup>, 大郷恵子<sup>1</sup>, 池田善彦<sup>1</sup>, 湊谷謙司<sup>3</sup>, 植田初江<sup>1</sup>

【症例】60歳代女性。X年に急性A型大動脈解離に対し近医で上行血管置換術施行され、その後遠位の解離拡大にてTEVAR（胸部ステントグラフト挿入術）を3度施

行（X+8, X+9, X+10年）された。X+16年、遠位大動脈瘤の瘤径拡張（69mm）のため手術目的で当院紹介。術前の血液検査値には明らかな異常は認められず、胸腹部大動脈瘤人工血管置換術が施行された。体外循環中に全身の灌流圧上昇を認め血液循環維持が困難となった。術中検査にて寒冷凝集素、抗リン脂質抗体やヘパリン起因性血小板減少症による血栓や塞栓形成、攣縮の可能性は否定されるも全身灌流が維持できず死亡され剖検となった。【剖検所見】大動脈は高度な粥状硬化性変化を認めたが、人工血管にはリークなどの異常所見は認めなかった。脳、心臓、肺、消化管では細動脈内に血小板血栓を伴って出血が多発していた。粥腫成分は認めなかった。【考察】繰り返す人工血管留置術後により、血栓形成素因が高まっていた可能性が考えられた。今回の超低温下による手術により、全身臓器での血栓形成および塞栓・出血に至った血栓性微小血管症が考えられたため報告する。

#### 〈シンポジウムIII〉

##### 動脈硬化

座長：植田初江（国立循環器病研究センター病理部）

座長：居石克夫（九州大学大学院医学研究院病理病態学）

#### 動脈硬化の病理について—Overview

国立循環器病研究センター病理部

植田初江

動脈硬化は血管の退行変性による一種の加齢性変化でもあるが、一方、食生活、糖尿病などにより過剰な粥腫形成がおこり、血管の閉塞、動脈瘤形成などからその栄養先である臓器に重篤な合併症を引き起こす全身性疾患の根源となる。動脈硬化は本来血管内膜の病変として平滑筋細胞及び平滑筋細胞が産生するコラーゲンを主体とした細胞外マトリックスの増生に始まるが、進行するといわゆる粥腫を形成し、粥腫内に過剰な細胞内脂質の沈着、炎症細胞浸潤、平滑筋細胞、膠原線維などの壊死組織が粥腫の主要構成物となり、これらが増大することで線維性被膜の菲薄化、炎症などから粥腫破綻を引き起こす。さらに破綻により、血栓形成を惹起する。これら一連の過程に平滑筋、血栓の関与は重要である。破綻した粥腫内容が遠位に移動して末梢の閉塞を来す原因となるが、近年カテーテル操作でこれらを回収する技術が発展して梗塞範囲の縮小に貢献している。本セッションで

は、動脈硬化の進展について病理学的に再確認する。

**S6 内頸動脈内膜平滑筋の未熟性は、不安定プラークの指標となり、全身の動脈硬化性心血管イベントを予測する**

<sup>1</sup>東京医科大学・分子病理学分野, <sup>2</sup>NTT東日本関東病院・病理診断科

倉田 厚<sup>1</sup>, 橋本浩次<sup>2</sup>, 藤田浩司<sup>1</sup>, 堀内 啓<sup>2</sup>, 黒田雅彦<sup>1</sup>

【目的】心筋梗塞や脳梗塞の主因となる動脈硬化性の血管閉塞は、プラーク不安定化によりもたらされる。プラーク内主成分の血管内膜平滑筋は、中膜平滑筋とは異なり一様に未熟状態と考えられてきたが、我々は、不安定プラークでは安定プラークに比して、内膜平滑筋がより未熟であると冠動脈で報告した。今回、内頸動脈内膜剥離術検体を用いて、その内膜平滑筋の成熟度の差異が全身の動脈硬化性合併症の予測因子となるかを検討した。【方法】33例の内膜剥離術検体を用いた。免疫組織

化学的に、 $\alpha$ -SMA陽性細胞に対する、h-caldesmon陽性細胞の比率を内膜平滑筋の成熟度の指標とした。術後5年以内の全身の動脈硬化性心血管イベント出現の有無と対比した。【結果】内膜平滑筋が未熟な症例では、動脈硬化性心血管イベントが有意に多かった(図1)。【考察】内頸動脈内膜平滑筋の未熟性は、不安定プラークの指標となり、全身の動脈硬化性合併症を予測することが示された(図2)。

※本会議録の内容は、下記論文より一部引用しています。

1. Horita A, Kurata A, et al. Cardiovasc Pathol. 2015; **24**: 26-32.
2. Hashimoto H, Kurata A, et al. Int J Clin Exp Pathol. 2015; **8**: 14630-9.

**S7 腎内微小血管のAging ヒトパラフィン抱埋組織を用いた3次元構築によるアプローチ**

<sup>1</sup>筑波大学医学医療系腎血管病理, <sup>2</sup>麻布大学生命・環境科学部食品生命科学科

上杉憲子<sup>1</sup>, 島津徳人<sup>2</sup>

【目的】agingは多彩な腎微小血管の変化を引き起こす。ヒトHealthy aging 3例における血管の形態変化を3次元構築像を作成し検討した。【方法】3mm大のヒト腎癌非癌部のパラフィン抱埋組織から連続切片を作成し、CD34と $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA)の二重染色を行い、画像解析ソフトにより、小葉間動脈から糸球体にいたる3次元構築を行い、二次元像と比較した。対象として腎硬化症1例を用いた。【結果】Healthy agingの1例は、動脈は、蛇行、内膜肥厚や硝子化はなく、糸球体径も均一であった。他の2例では、大型小葉間動脈は内膜肥厚や蛇行など高度な動脈硬化は認めるが、それに続く小動脈や輸入動脈では変化が軽く、糸球体径はよく保たれていた。腎硬化症は、大型の動脈は障害はないが、小型動脈には、硝子化や狭小化がみられ、糸球体径も不均一であった。Healthy agingの、atubular glomerulusの3次元構築像から、血管異常が関与していることを証明した。【考察】3次元構築は、血管と糸球体の直接的関係がわかり、agingによる血管変化の解析に有用である。

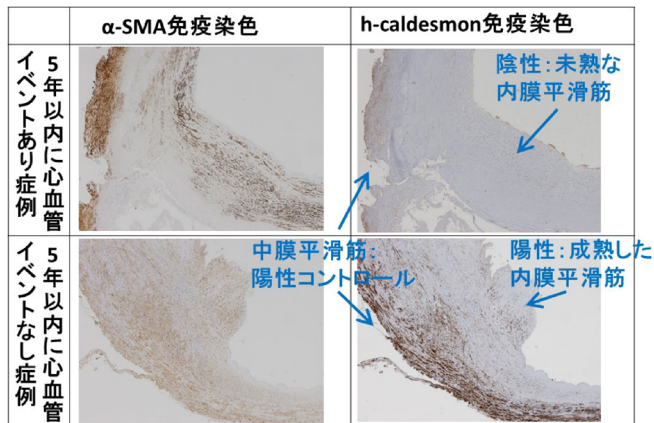


図1 内膜剥離術検体の免疫組織化学的検索

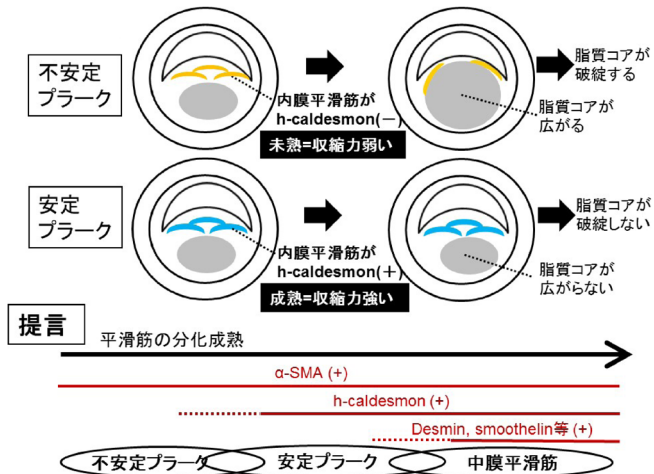


図2 安定/不安定プラークにおける平滑筋成熟度の差異

## S8 冠動脈プラークの血栓形成性の検討「低酸素と炎症の相乗効果」

宮崎大学医学部病理学講座（構造機能病態学分野）

前川和也，山下 篤，中村恵理子，浅田祐士郎

【目的】冠動脈プラークでの低酸素・代謝因子の発現，炎症性因子の関わり，及び凝固活性における炎症と低酸素の影響を明らかにする。【方法】(1) 剖検例で，不安定プラーク群（血栓性病変を含む）(n=22)と安定プラーク群（n=10）間で，ヘキサキナーゼ（HK）-II，モノカルボン酸輸送体（MCT）-4，組織因子（TF）の発現，炎症細胞数，毛細血管数を免疫染色で比較した。(2) 培養THP-1マクロファージで，低酸素と炎症性刺激下での凝固活性や解糖代謝を比較した。【結果】(1) プラーク内単位面積あたりのマクロファージ，HK-II，MCT4及びTF陽性細胞数は，不安定病変で有意に増加し，HK-II，MCT4及びTFはマクロファージの一部に局在が一致した。毛細血管数，Tリンパ球数は2群間に差はなかったが，Tリンパ球数は中膜でのみ不安定病変で有意に増加していた。(2) TFの発現や凝固活性は炎症で増加し，低酸素が加わると相乗的に増加した。HK-IIの発現や乳酸産生は低酸素で増加したが炎症の有無では差がなかった。【考察】プラーク内の炎症と低酸素が相乗的にマクロファージの血栓性を亢進させることが示唆された。

### 〈シンポジウムIV〉

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）

座長：上杉憲子（筑波大学医学医療科腎・血管病理）

## ANCA関連血管炎の腎生検：最近の問題点—Overview

筑波大学医学医療科腎・血管病理

上杉憲子

腎臓は，ANCA関連血管炎のターゲットであり，高齢者の増加により，腎生検で観察されることも多い。組織学的には大きく，糸球体障害とそれ以外の血管障害に分けられる。最近の学会の報告では，糸球体炎を起こす群と間質の血管炎を起こす群があり，その発症機序が異なる可能性があると考えられる。糸球体では半月体形成性，フィブリノイド壊死，係蹄の断裂が特徴的所見である。血管では主に弓状動脈より末梢の動脈炎，静脈炎や毛細血管炎を引き起こす。典型的には壊死性血管炎を呈する

が，肉芽腫性変化も散見される。大きい血管の障害は，広範囲の組織壊死を生じ，予後が悪い。ただし，糸球体以外の血管炎を見る頻度はそれほど多くはない。また結節性多発動脈炎との鑑別はしばしば問題となる。高齢者では，糸球体腎炎（IgA腎症，膜性腎症，糖尿病性腎症，感染関連血管炎）を呈する症例にANCA高値がみられることがある。これらの疾患は，半月体あるいは半月体様変化は通常でも観察されるため，ANCA関連血管炎との鑑別や合併が問題となるが，組織的には判定しがたいたことも多い。クリオグロブリン血症では糸球体や細血管に血栓を形成し，血管炎を起こすため，血中でANCAが高い場合の解釈は，難しいと思われる。ANCAが高値の場合，どのように解釈するが，今後の課題である。

## S9 腎小動脈に肉芽腫様壊死性血管炎を認めたMPO-ANCA関連血管炎の1例

<sup>1</sup>東京医科大学八王子医療センター腎臓内科，<sup>2</sup>山口病理組織研究所

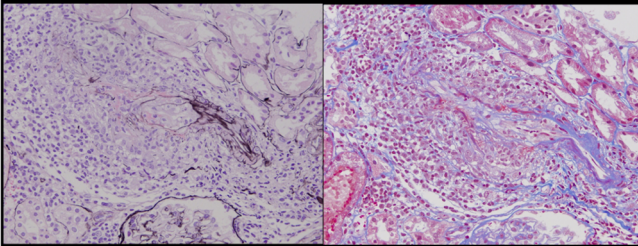
吉田雅治<sup>1</sup>，藤井理恵<sup>1</sup>，大島泰斗<sup>1</sup>，杉崎健太郎<sup>1</sup>，山田宗治<sup>1</sup>，尾田高志<sup>1</sup>，山口 裕<sup>2</sup>

【症例】70歳代男性，高血圧，高脂血症で他院通院中，2015年9月発熱，全身倦怠感出現，当院受診し検査所見上腎炎性尿異常（蛋白尿 0.68g/gCr，尿沈渣 赤血球 50-99/HPF，赤血球円柱陽性），S-Cr 1.1mg/dL，CRP 6mg/dL，MPO-ANCA $\geq$ 300U陽性，入院後腎生検で糸球体に一部線維細胞性半月体形成を伴う膜性腎症に加え腎小葉間動脈に一部肉芽腫様病変伴うフィブリノイド壊死性血管炎を認めた。副腎皮質ステロイド剤PSL50mg/日で治療開始し，臨床的腎症候は軽快したが，突然胸痛が出現し急性心筋梗塞をきたした。PCI治療にて急性冠症候群は改善した。血管造影検査にて腹腔動脈近位と腎動脈起始部の狭窄所見を認めたが明らかな小動脈瘤所見はなかった。MPO-ANCA高力価，高親和性型で陽性，臨床症状，検査所見，病理所見，血管造影所見では結節性多発動脈炎とも判定され，腎病理で一部毛細血管の壊死性病変に加えて，肉芽腫様変化を伴う小動脈の壊死性血管炎を認めた。Wattsらによる原発性全身性血管炎（EMA）アルゴリズムによるとMPAと分類された。【考察】血管炎のCHCC2012分類ではMPAは肉芽腫様変化は“absent”と記載されている。（*Arth. Rheum.* 65: 1, 2013.）糸球体周囲の肉芽腫はMPO-ANCA血管炎で11%にみられる。（*AJKD* 46: 253, 2005.）血管の肉芽腫性炎症はGPAで最も多いがMPA，EGPAで起こっても差しつか

## 図1 腎病理

PAS染色

Masson染色

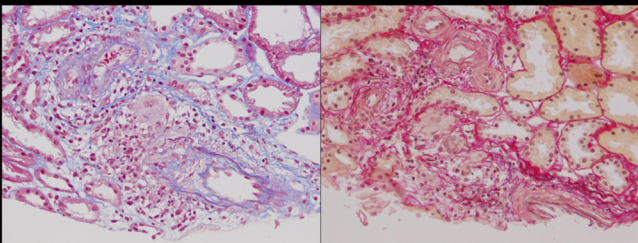


弾性板の破壊とフィブリン析出を伴う  
血管周囲の炎症細胞浸潤。  
➔ 小葉間動脈レベルの血管炎。

## 図2 腎病理

EL-Masson染色

EVG染色



巨細胞，類上皮細胞を伴う血管炎  
➔ 小葉間動脈レベルの肉芽腫様血管炎

えない (controversial)。(Heptinstall's Pathology of Kidney, 7th ed 695, 2015) 【結語】MPO-ANCA高親和性で高力価陽性血管炎で全身症状に腎炎所見を伴い，膜性腎症に一部陳旧性半月体形成を認め，肉芽腫様病変を伴う小動脈の壊死性血管炎を示した。臨床症状 (AMI) 及び血管画像所見 (SMA・腹腔動脈・冠動脈) より一部PNを疑わせる所見も示し，特異な腎血管病理所見を示したMPA症例であり，MPO-ANCA関連血管炎カテゴリーについても考察を加えて報告した。

### S10 病理組織学的に早期診断が困難であった乳房腫瘍で発症したMPO-ANCA陽性AAVの一例

<sup>1</sup>杏林大学第一内科：腎臓・リウマチ膠原病内科，<sup>2</sup>杏林大学病理

久木元光<sup>1</sup>，清水英樹<sup>1</sup>，下山田博明<sup>2</sup>，稲永亮平<sup>1</sup>，内田裕子<sup>1</sup>，片岡郁穂<sup>1</sup>，塚田弘之<sup>1</sup>，福岡利仁<sup>1</sup>，軽部美穂<sup>1</sup>，駒形嘉紀<sup>1</sup>，要 伸也<sup>1</sup>，有村義宏<sup>1</sup>

【症例】71歳男性。外傷性くも膜下出血 (X-7年) 以

外に特記すべき既往歴なし。X-1年に左前胸部 (乳頭近傍) 皮下に腫瘍性病変を自覚し，その後肝膿瘍を認めたため消化器内科入院となった。MPO-ANCA値は41.2U/mLと高値で，左前胸部皮下腫瘍の生検を施行したところ壊死性血管炎および肉芽腫性炎症を疑わせる所見であった (図1，図2)。左前胸部皮下腫瘍以外に，臨床的に頭頸部，上気道，肺，腎，末梢神経障害などに血管炎や肉芽腫を疑わせる所見はなく，MPO-ANCA陽性のANCA関連血管炎 (AAV) の初期症例と考えた。肝膿瘍はドレナージ術と抗菌薬投与で軽快し，また免疫抑制療法を開始することなく左前胸部皮下腫瘍は自然消退した。MPO-ANCA値は67.5U/mLと高値でその後も50~60U/mL程度で持続したが，左前胸部皮下腫瘍の再発や他臓器の血管炎所見は見られなかった。しかし，X年11月に全身倦怠感とCRP高値，腎炎性尿所見 (蛋白尿，糸球体性血尿) を認め入院。腎生検を施行したところ，pauci-immune型の半月体形成性糸球体腎炎を認めた。活動性の高い細胞性半月体が見られ，再燃したMPO-ANCA陽性AAVと診断し，ステロイドパルス療法とIVCYを開始したところ，腎炎尿は軽快しMPO-ANCA値も改善した。【考察】近年，ANCA測定の普及により，顕微鏡的多発血管炎や多発血管炎性肉芽腫症を早期に臨床診断することが可能となった。しかし，時に初期の血管炎や肉芽腫性炎症病変を病理組織学的に診断すること

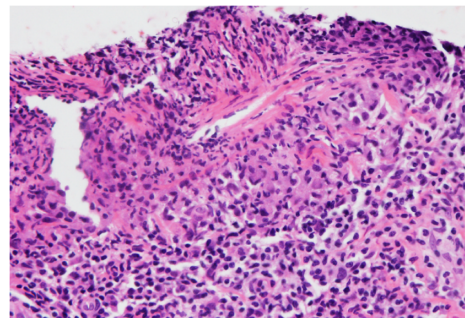


図1 左前胸部皮下腫瘍の血管壁内および周囲に著明な炎症細胞浸潤を認める (HE染色×100)。

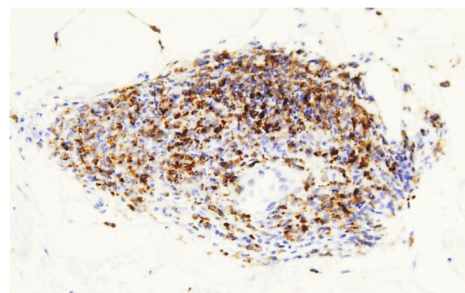


図2 左前胸部皮下腫瘍にCD68陽性の単球・マクロファージの集簇からなる肉芽腫性病変を認める (CD68×100)。

は困難である。今回、我々は血管炎および肉芽腫の初期病変を病理組織学的に診断する上で、示唆に富むMPO-ANCA陽性AAV例を経験したので報告する。

### S11 クリオグロブリン血管炎及びMPO-ANCA関連血管炎の合併を疑った全身性血管炎の一部検例

<sup>1</sup>東京都保健医療公社大久保病院腎臓内科, <sup>2</sup>東京都保健医療公社大久保病院病理部, <sup>3</sup>昭和大学医学部顕微解剖学長谷川純平<sup>1</sup>, 今泉雄介<sup>1</sup>, 河野桃子<sup>1</sup>, 佐野夏帆<sup>1</sup>, 遠藤真理子<sup>1</sup>, 迫間隆昭<sup>2</sup>, 本田一穂<sup>3</sup>, 若井幸子<sup>1</sup>

症例は83歳女性。基礎疾患に高血圧と慢性腎不全(Cre 1.19mg/dL)があり, HCV抗体陰性。2か月前より倦怠感及び黒色便を認め, その後歩行不能となり当院受診。腎機能障害(Cre 7.53mg/dL), 貧血(Hb 6.2g/dL), 皮疹, 多発十二指腸潰瘍を認め, 血中MPO-ANCA及びクリオグロブリン陽性, 補体低下があり, クリオグロブリン血管炎またはANCA関連血管炎による全身性血管炎と診断した(BVAS 25点)。DFPP, IVIG, ステロイドパルス等で治療したが, その後肺炎を合併し死亡した。生前の皮膚生検でフィブリノイド壊死を伴う血管炎を, 剖検検体の胃・十二指腸潰瘍部や腎にやや陳旧化した小動脈炎を認めた。また, 糸球体には半月体形成性糸球体炎を認めMPO抗原とIgGが陽性であった(図1)。電顕では硬化糸球体に細線維構造を示す沈着物を認め, クリオグロブリン血管炎とMPO-ANCA血管炎の合併が疑われ

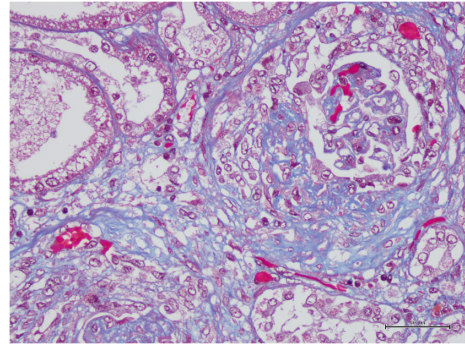


図1 剖検腎組織 (EM染色)

た。臨床経過や病理学的所見から両者の鑑別が困難な症例であり, その特異な病理所見を若干の文献的考察とともに報告する。

〈症例報告：新しい概念〉

座長：澤井高志 (岩手医科大学病理学講座先端機能病理学分野)

### Solitary pulmonary capillary hemangiomaの臨床病理学的特徴

<sup>1</sup>NTT東日本関東病院・病理診断科, <sup>2</sup>東京医科大学・分子病理学分野, <sup>3</sup>杏林大学・病理学教室, <sup>4</sup>NTT東日本関東病院・呼吸器外科, <sup>5</sup>NTT東日本関東病院・放射線科, <sup>6</sup>杏林大学・呼吸器・甲状腺外科学教室  
橋本浩次<sup>1</sup>, 倉田 厚<sup>2</sup>, 藤原正親<sup>3</sup>, 松本 順<sup>4</sup>, 日下部将史<sup>5</sup>, 近藤晴彦<sup>6</sup>, 菅間 博<sup>3</sup>, 黒田雅彦<sup>2</sup>, 堀内 啓<sup>1</sup>