

第22回 日本血管病理研究会

会 期：平成29年11月11日
 会 場：東邦大学医療センター大橋病院教育棟臨床講堂
 当番世話人：高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科）

症例①

座長：川上民裕（聖マリアンナ医科大学 皮膚科）

1. 逆流性食道炎に見られた小血管病変

順天堂大学医学部附属練馬病院 病理診断科，小児科
 松本俊治，浦 礼子，小名木寛子，坂口亜寿美，小倉加奈子，丘 逸宏

2. 電撃性紫斑病の一例

岐阜大学医学部附属病院 病理部
 小林一博，久松憲治，酒々井夏子，宮崎龍彦

症例は58歳男性。2006年頃より痒疹があり加療していた。その後、間質性肺炎としてプレドニゾロン投与がなされていた。2015年尿路感染症を主訴に近医入院した。その3日後に全身紫斑が出現し、播種性血管内凝固異常症及び全身性紫斑から電撃性紫斑病と診断がなされ当院に転院し加療された。紫斑部の皮膚症状は徐々に回復し、回復後デブリードマンが行われた。その後全身症状は回復したが、亀頭の壊死が徐々に進行し1ヶ月後陰茎の切除術が施行された。感染症により急速進行性に四肢末端優位の虚血性壊死（symmetric peripheral gangrene, SPG）は、①四肢遠位部の虚血性壊死で、②二肢以上が同時に侵され、③近位の動脈閉塞を伴わないもの、と定義される。そのうち感染症が原因と考えられる疾患を、急性感染性電撃性紫斑病（acute infectious purpura fulminans, AIPF）としている。採取されたいずれの検体においても、静脈血栓がみられ、静脈のうっ血が示唆される組織像であった。後日行われた検査なども踏まえ本例についての報告及び考察を行う。

3. 広範な小腸壊死，脾臓壊死，両側腎臓分節状壊死で発症した segmental arterial mediolysis の1剖検例

佐賀県医療センター好生館 病理部
 木戸伸一，森 大輔

高尿酸血症の他，明らかな既往歴のない48歳男性。亡くなる4日前に軽度の腹痛を認めていた。2日前に仕事に行った直後より重度の腹痛・背部痛が出現し，自制困難となり当院に救急搬送される。来院時，安静困難で非麻薬性鎮痛薬でも痛みが改善しなかった。腹部造影CT検査では，両側腎臓，脾臓および消化管に広範な造影不良域を認めた。血栓症，NOMI（non-occlusive mesenteric ischemia），腹腔動脈周囲の限局した大動脈解離等による腹腔内臓器および腸管虚血を疑い血管造影検査が施行された。大動脈に著変は見られなかったが，上腸間膜動脈（SMA）や下腸管膜動脈（IMA）に spasm あるいは数珠状の変化を認め，末梢の血流低下を認めた。また脾動脈に動脈瘤があり，それより末梢が造影されなかった。SAM（Segmental Arterial Mediolysis）もしくはNOMIと判断され，SMA, IMAにカテーテル留置後，血管拡張薬，抗凝固薬，抗血小板凝集抑制薬の持続静注が行われた。しかしながら，血流の改善が得られず，循環動態および呼吸状態が徐々に悪化し，CHDF等の集学的治療が行われたが，治療の甲斐なく死亡退院される。同日，死因の解明目的に病理理解剖が行われた。剖検では，広範な小腸壊死，右側結腸虚血性変化，脾臓壊死，腎臓分節状壊死を認めた。また，上腸間膜動脈や両側腎動脈の中膜筋層の変性や空胞状変化，約1cm大の脾動脈瘤を認め，これら血管の末梢側内腔に血栓を認めた。特にSMAの末梢側に多数の血栓を認めた。従って，SAMにより筋型動脈の動脈壁が脆弱化し，脾動脈瘤や動脈の解離が起こり，末梢側に血栓を来たしたと考えられた。SAMによる広範な腸管壊死の報告は稀であり，文献的考察を加え報告する。

川崎病

座長：宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院病理部）

4. 【Keynote Lecture】川崎病の“いま”：小児科医の立場から

東邦大学医療センター大橋病院 小児科
二瓶浩一

川崎病は1962年10月に「非猩紅熱性落屑症候群について」と題して日本小児科学会千葉地方会にて初めて川崎富作博士が発表し、1967年に「指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群：自験例50例の臨床的観察」（川崎富作，アレルギー 1967; 16: 178-222）として報告された疾患である。当初は予後良好と考えられていたが、その後心臓突然死症例が複数報告され冠動脈炎から冠動脈瘤をきたす疾患であることが明らかとなった。1970年に研究班が発足し診断の

心障害出現割合の年次推移

-第24回川崎病全国調査より-

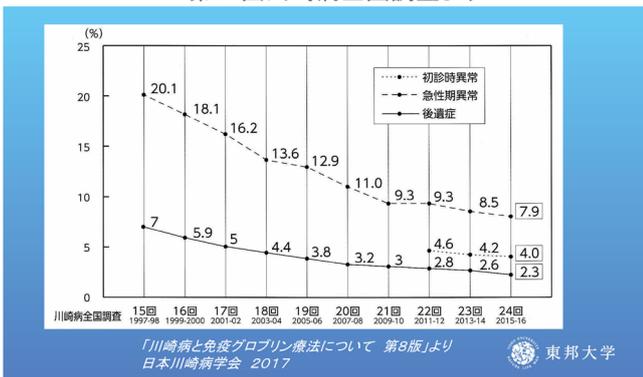


図1 「初診時の異常」，発病後1か月以内に出現した「急性期の異常」および1か月以降も残存した「後遺症」は緩やかに減少している。

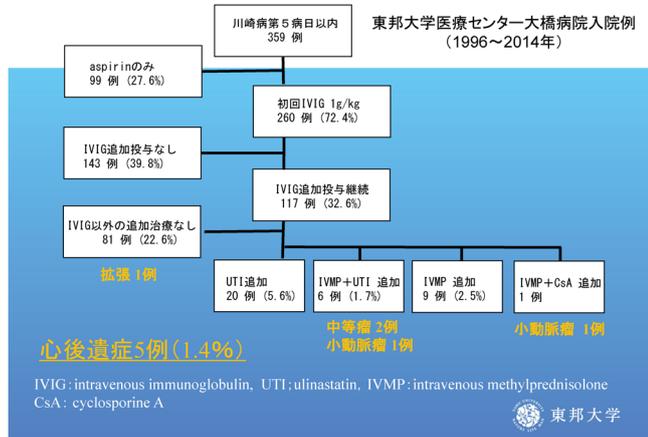


図2 当科のガンマグロブリン1g/kg/回投与による治療経過および成績を示す。

手引きが作成され、これに基づき第一回の全国調査が行われた。以降、概ね2年に一度の全国調査が行われており、川崎病診療に携わる小児科医はこのデータを大変重視して診療に携わってきた。第24回の調査結果が本年9月に発表され、2015年は患者数、罹患率ともに史上最高値を記録している。診断の手引きは2002年に第5版が作成された。それから15年が経過し、現行の手引きでは診断が確定できない不全型の問題など、今日の診療面において不備が目立ち始めている。このため診断の手引きの改訂作業が日本川崎病学会を中心に始まった。川崎病の臨床像，診療の際に留意すべき検査値の動きや頸部リンパ節の超音波所見，頸部CT画像による咽後浮腫所見の有無による鑑別などについて概説した。川崎病は今日なお発症要因が明確ではない。一方，急性期治療に関しては様々な報告が近年なされ，日本小児循環器学会から2012年に急性期治療ガイドラインの改訂版が出された。川崎病心障害の頻度は確実に低下しつつあり（図1），今日の急性期治療の現状を当院での治療経過・成績を参考にお示しした（図2）。

5. 川崎病超急性期の3例に共通する組織初見

雄勝中央病院 検査科
増田弘毅

川崎病剖検例において12病日が最も早い冠動脈瘤発生症例である。我々が観察することができたそれより早期の症例は3例（第一例；5歳2ヶ月，男児，6病日死亡例，第二例；10ヶ月，男児，9病日死亡例，第三例；3歳，男児，10病日死亡例）である。我々は過去にこれらいずれの症例も詳細に検討し病理学的分析を行ってきたが，冠動脈中膜には(1)水腫様変性，(2)大型の単核細胞の出現，(3)通常の炎症細胞が出現しない（リンパ球や好中球など）の所見が認められた。しかしこの変化は著しい内膜肥厚を伴う内皮細胞直下のマクロファージ様細胞の浸潤と外膜の著しい炎症細胞浸潤（リンパ球が中心）に比較して軽微な特徴としてあまり真剣に取り上げることができなかった。つまりこの特徴を内膜炎と外膜炎のハザマで生じた中膜の変化と認識していた。今回改めてこの3例を観察し，この3つの特徴を再確認し，この病態が川崎病冠動脈病変の中心なのではないかと考え，その解釈を行った。(1)の水腫様変性の特徴は平滑筋細胞の積み重なりがずれた様になり，本来個々の平滑筋細胞を取り囲んでいる微細な袋状の構築が膨張し，あるものは破綻した状態であると推測した（図1；第一例

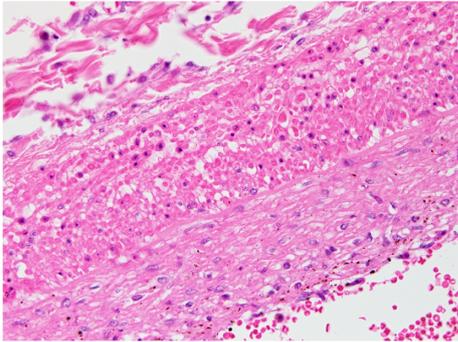


図1 中膜平滑筋細胞の水腫様変性が全体に認められる。平滑筋細胞は丸く核が目立ち、大型の単核細胞様になっている。炎症細胞浸潤はない、第一例の右冠状動脈の中膜、HE、×40)

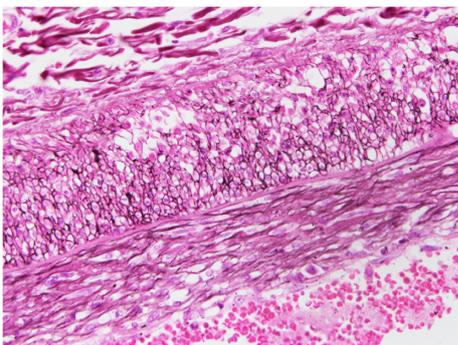


図2 平滑筋細胞を取り囲む様にPAM染色の線維が認められる。水腫性変性の強い場所では個々の取り囲みが癒合して中膜の改築が生じている。第一例の右冠状動脈の中膜、PAM、×40)

の右冠状動脈の中膜、HE、×40、図2；同部のPAM染色、×40)。(2)大型の単核細胞の出現は楕円形から円形になった平滑筋細胞の増殖形態と考えられた。つまり平滑筋細胞の増殖ステージであると推測した。(3)通常の炎症細胞が出現していないのは、この病変が炎症細胞浸潤ではないことを示唆していると推測している。川崎病では発症とともに冠状動脈が中膜平滑筋細胞の分裂増殖により拡張リモデリングを始め、完成するのが12病日であると解釈できる。我々は病理解剖において動脈の平滑筋細胞はほとんど増殖しないか、あるいは増殖しても稀であると考えて研究をしてきた。そのため川崎病冠状動脈病変の本態がわからなかったのではないかと考えている。

6. 川崎病における大型血管の組織学的変化

東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科
佐藤若菜, 横内 幸, 大原関利章, 榎本泰典, 高橋 啓

【目的】川崎病は、乳幼児に好発する急性熱性疾患であり、中小動脈を主体とした汎血管炎をきたす。これま

で死因に直結する冠状動脈の病理組織学的検討が主になされてきたが、大動脈を含む大型血管については詳細な検討がなされていない。そこで、川崎病剖検例の大動脈を組織学的に検討し、冠状動脈炎との関連を含めて考察した。【方法】川崎病剖検例34例（急性期16例、遠隔期18例）の大動脈および冠状動脈に対し、HE、EvG、AM染色とリンパ球（L26, CD3）、マクロファージ（Mφ）（CD68, CD163）の免疫染色を行い、動脈壁構築（内弾性板の断裂、中膜の変性の有無）と動脈壁における炎症細胞浸潤の局在および程度について検討した。【結果】大動脈は全例、動脈壁構築の破壊はなく、急性期例で軽度の炎症細胞浸潤を認めた。浸潤細胞はMφが主体で好中球は見いだせなかった。リンパ球浸潤は11例で確認された。炎症細胞は病初期には内膜と外膜に分布し、その後中膜に波及し全層に至っていた。遠隔期例では炎症細胞浸潤はなく、線維化も認められなかった。一方、冠状動脈ではほとんどの例で動脈壁構造の破壊があり、急性期では壁全層に及ぶ著しい炎症細胞浸潤がみられた。炎症細胞浸潤の経時変化は大動脈とほぼ同様であった。【考察】冠状動脈に比して大動脈の炎症は軽度であるが、急性期にはMφ主体の炎症が生じており、その経時変化は冠状動脈炎とほぼ一致すると考えられた。大動脈から分岐する血管や大動脈起始部の評価も加えて報告する。

症例②

座長：菅野祐幸（信州大学学術研究院医学系医学部
病理組織学教室）

7. 心サルコイドーシスに対し植込型補助人工心臓を長期装着し、消化管出血を繰り返した一剖検例

¹愛媛大学大学院医学系研究科 解析病理学講座、²愛媛大学大学院医学系研究科 心臓血管呼吸器外科学、³愛媛大学医学部附属病院 病理診断科
倉田美恵¹, 浪口謙治², 泉谷裕則², 上田康雄³, 増本純也¹

1997年に我が国で臓器移植法が制定されて以来、心臓移植は2年以上の移植待機が必要となった。現在約90%の患者が補助人工心臓（VAD）を心臓移植への橋渡しとして要している。しかし、長期VADを装着する際、遠隔期合併症が問題となっている。今回私達は心臓移植待機中に植込み型LVADを長期装着し、繰り返す消化管出血と誤嚥性肺炎のため死亡した患者様の剖検を経験したため、報告する。症例は60歳代男性。死亡約6年前に

心不全を発症し、拡張型心筋症として保存的に加療された。感染を契機に心不全が増悪し、診断後約半年後に体外式左室補助人工心臓 (LVAD) 植え込み、三尖弁輪形成術、僧帽弁輪形成術を行われた。その際の心筋生検で心サルコイドーシスを診断された。PET-CTにて活動性の集積はなくステロイド治療は行われなかった。経過中心機能が改善しなかったため、心臓移植適応であり、ネットワーク登録 (Status分類1) を完了した。死亡約3年前に当院が植込型LVAD実施施設の認定を受け、同年に体外式LVADから植込型LVAD (Jarvik2000) に変更した。経過中、脳虚血発作を複数回認め、全身の活動度は低下傾向であった。植込み術後約100日頃から消化管出血、誤嚥性肺炎を繰り返すようになり、死亡約2年前にStatus分類1から3に変更された。死亡前日に嘔吐、誤嚥、酸素化低下、腹部膨満あり、CTで小腸イレウスが診断された。集約的治療を行われたが敗血症性ショックとなり、植込み型LVAD装着術後1219日で永眠された。病理解剖では肺、全身リンパ節、甲状腺、肝臓、脾臓に類上皮肉芽腫を認め、全身性サルコイドーシスであった。心臓には不規則な線維化が認められたが、肉芽腫は認められなかった。消化管は小腸に領域性を持った色調変化が認められ、組織学的には同部位の粘膜上皮は脱落し虚血性腸炎だった。肉眼的所見に乏しい粘膜においても粘膜固有層内の脈管拡張が認められ、繰り返す消化管出血はこれらのintestinal angiodysplasiaも一因と考えられた。

8. 右上肢のKlippel-Trenaunay-Weber症候群に異時性多発性の動脈瘤を生じた一例

¹宮崎大学医学部病理学講座 構造機能病態学分野, ²宮崎大学医学部附属病院 病理診断科, ³宮崎大学医学部外科学講座 心臓血管外科学分野

魏 峻洸¹, 山下 篤¹, 佐藤勇一郎², 白崎幸枝³, 古川貢之³, 中村栄作³, 中村都英³, 浅田祐士郎¹

Klippel-Trenaunay-Weber症候群は混合型脈管奇形と片側四肢の肥大症をきたす稀な先天疾患である。脈管奇形は毛細血管奇形と静脈奇形の混合型が典型的であり、動脈病変をきたさないといわれる。右上肢に異時多発性の動脈瘤を生じたKlippel-Trenaunay-Weber症候群の一例を報告する。症例は40歳代女性。特記すべき既往歴、家族歴なし。生下持より右上腕の静脈瘤を指摘されていた。10歳代時に右頸部に拍動性の腫瘤を自覚し、頸横動脈に連続する瘤状病変を指摘された。右上肢全体に広

がる静脈瘤様の血管拡張と軽度の右上肢の伸長を認めたため、Klippel-Trenaunay-Weber症候群を背景とした脈管病変と判断された。破裂の危険性を考慮し瘤状病変に対して外科的切除を施行された。40歳代時に再び右頸部に拍動性腫瘤を自覚し、右鎖骨下動脈、右上腕動脈分枝それぞれに連続する複数の瘤状病変を指摘された。右鎖骨下動脈病変に対して外科的切除が施行され、右上腕動脈病変に対して経カテーテル塞栓術が施行された。瘤状病変の病理像は、海綿血管腫状の病変と線維性結合組織から成り、一部に病変に巻き込まれた弾性動脈壁を認めた。瘤壁内腔にはフィブリン、線維芽細胞を主体とする器質化血栓がみられた。Klippel-Trenaunay-Weber症候群では混合型脈管奇形をきたすことが知られているが、動脈瘤形成を形成する症例は極めて稀である。本症例は、海綿状血管腫状病変の進展が、異時多発性の動脈瘤形成に関与したと考えられた。

9. 大腸癌に合併した早期の腸間膜静脈硬化症と考えられる1例

¹信州大学病理組織学教室, ²佐久医療センター 病理診断科

一萬田正二郎^{1,2}, 塩澤 哲², 菅野祐幸¹

【症例】60歳代、女性。【既往歴】更年期障害。【現病歴】定期にて便潜血陽性を指摘され、佐久医療センターを紹介受診した。精査の結果、上行結腸に2型病変を認め、右半結腸切除術が施行された。なお、術前のCT検査で明らかな石灰化は指摘されていなかった。【病理所見】軽度黒色調を示す大腸粘膜を背景に、2型病変を認めた。組織学的にはadenocarcinoma (tub2>por2)であった。一方、粘膜下層～漿膜下層内に硝子化した静脈が多数観察された。同病変はマッソン・トリクローム染色で鮮やかな緑色に染色され、コンゴレッド染色陰性であることから、膠原線維の沈着と判断した。また、上皮直下及び粘膜固有層内の血管周囲には帯状の好酸性沈着物も観察され、同沈着物も膠原線維であった。腸間膜静脈硬化症 (MP) が疑われたため、腸間膜を主体に標本を作製したところ、硝子化を示す腸間膜静脈に最大で1mm程度の石灰化が観察された。【考察】MPは、1991年に小山らが初めて報告して以来、現在まで本邦例を中心に、100例以上が報告されている。MPは腸間膜静脈に特徴的な石灰化を来すことが知られているが、早期の段階では石灰化を欠くとされている。さらに、腹部症状の出現頻度は石灰化の進行と相関するため、早期の状態

では臨床的な術前診断は困難であり、病理組織学的な検索が診断に不可欠と考えられる。近年、MPと山梔子を含む漢方薬の関連が指摘されており、内服歴がある患者では内服中止が推奨されている。本例でも、更年期障害に対し山梔子を含む漢方薬（加味逍遙散・加味帰脾湯）が10年以上処方されていた。結腸手術材料（特に近位結腸）に明らかな石灰化を欠くものの著明な静脈壁の肥厚や硝子化が見られた場合はMPを疑い、内服薬の確認を行うことが重要と考えられた。

中枢神経血管炎

座長：石津明洋（北海道大学大学院保健科学研究院
病態解析学分野）

10. 原発性中枢神経血管炎に類似した脳病理所見を呈した巨細胞性動脈炎の剖検例

¹順天堂大学 膠原病内科学講座, ²順天堂大学 人体病理病態学講座, ³順天堂大学 脳神経内科学講座, ⁴順天堂大学医学部附属越谷病院 脳神経内科
安倍能之¹, 山下淳史², 今高之¹, 遠藤由佳梨¹, 浅井悠貴¹, 上野祐司³, 高梨雅史⁴, 多田久里守¹, 山路健¹, 服部信孝³, 八尾隆史², 田村直人¹

症例は64歳男性。X-11月に転倒・頭部外傷を受傷し、受傷後の慢性頭痛に罹患。X-9月の再診時で炎症反応高値を認め、X-8月に入院となった。頭部3DCTAで左鎖骨下動脈と胸部大動脈壁肥厚を認め、PET-CTで外眼筋・上行大動脈・両鎖骨下動脈・両総頸動脈・側頭動脈にFDGの集積を認めた。X-7月よりPSL60mg/day（1mg/kg/day）で治療開始。側頭動脈生検でも浅側頭動脈に巨細胞浸潤が確認され、巨細胞性動脈炎の確定診断となった。X-5月PSL37.5mg内服中に不明言動が出現、頭部MRIで亜急性期脳梗塞の診断となり、3か月前と比較し両側椎骨動脈の描出不良、右内頸動脈狭窄を認めたことから、ステロイドフルパルス療法の追加が選択された。経口ステロイド増量は行わず経過観察の方針となった。脳梗塞の再発・症状増悪を認めずX-3月にリハビリテーション病院へ転院。しかしX-2,-1月と繰り返す新規脳梗塞に罹患、X月に意識レベル低下（JCS300）、対光反射消失、血圧低下を認め当院搬送。頭部MRIにて両側大脳・小脳の広範な脳梗塞を認め緊急入院となったが、改善を得られずX+1月死亡した。剖検所見では、前・中・後大脳動脈領域の大脳皮質、脳底動脈領域の橋中小脳脚、小脳、穿通枝領域の淡蒼球に梗塞を認め、急性期

のものから発症数か月経過したものまで混在を認めた。脳実質内の細小血管周囲や血管壁にはリンパ球主体の炎症細胞浸潤が見られた。内頸動脈や中大脳動脈、大動脈、腕頭動脈、両側総頸動脈、鎖骨下動脈、総腸骨動脈には粥状硬化性変化を認めるのみであり、いずれも中膜の弾性線維や平滑筋線維の走行は保たれており、巨細胞を含む炎症細胞浸潤や線維化には乏しかった。巨細胞性動脈炎と臨床診断され加療された症例が、臨床経過および病理所見として原発性中枢神経血管炎に類似した所見を呈したことから、貴重な症例として報告する。

11. 慢性髄膜炎に伴う再発性脳梗塞を呈した中枢神経系血管炎の一例

¹杏林大学医学部 神経内科, ²杏林大学医学部 脳神経外科, ³杏林大学医学部 病理学, ⁴杏林大学医学部 リウマチ膠原病内科

中島昌典¹, 茂呂直紀¹, 白鳥嵩之¹, 上月直樹¹, 綾野水樹¹, 市川弥生子¹, 山岸夢希², 豊田研隆², 齊藤邦昭², 塩川芳昭², 長濱清隆³, 柴原純二³, 高橋孝幸⁴, 池谷紀子⁴, 要伸也⁴, 千葉厚郎¹

【症例】53歳女性。【主訴】一過性の両下肢硬直・めまい、嘔吐。【既往歴】先天性左股関節症・右膝関節症。2年前：左橋梗塞、右橋梗塞。1年前：左線条体梗塞。【現病歴】再発性脳梗塞のため、アスピリン100mg/日とシロスタゾール100mg/日を内服中。入院2週間前から動作緩慢や食思不振、構音障害の増悪あり。入院当日に主訴を認めたため、当院へ救急搬送された。頭部MRIで右前小脳動脈領域に梗塞を認め、同日入院とした。【経過】第3病日に施行した頭部造影MRIで脳幹主体に髄膜の多発結節を伴う造影効果を認めた。髄液検査で糖低下を伴う単核球優位の細胞数上昇を認めた。結核性や真菌性を考慮して投薬を開始しつつ、各種培養検査を施行したが検出なし。自己免疫性の鑑別として、自己抗体などは特異的所見を示さず。脳アミロイド血管症を考慮したトランスサイレチン遺伝子解析、皮膚生検はいずれも有意所見なし。アスピリンを継続していたが、第29病日に右前小脳動脈領域に新規梗塞を認めた。また頭部MRAで進行する血管狭窄所見を認めた。第50病日に脳生検を実施し、脳表に多核巨細胞を伴う類上皮細胞性肉芽腫を認めた。壊死性血管炎やアミロイド、病原体は検出されなかった。第70病日からプレドニゾロン1mg/kg投与を開始し、髄膜炎は改善傾向を示した。その後、腰痛に伴う血圧上昇から脳出血を合併し、左後下小脳動脈領域に

新規梗塞を認めた。【考察】中枢神経系血管炎は原因不明の稀な疾患で、脳・脊髄に局限する。全身性血管炎の部分症状として生じたもの、感染症、全身疾患に伴う血管炎の除外が必要である。典型的な病理所見は髄膜や脳実質内に多核巨細胞を伴う分節性の肉芽腫性血管炎を認める。本症例は病理所見で肉芽腫を認めたが血管炎は明らかでなかったものの、画像上血管狭窄所見から臨床的に中枢神経系血管炎と判断し、治療介入したが効果を得るのに難渋している。診断・治療への討議を希望する。

12. Granulomatous angiitis of the central nervous system が疑われた一例

仲田成美^{1,3}, 古賀道明², 池田栄二³

¹山口大学医学部附属病院 病理診断科, ²山口大学大学院医学系研究科 神経内科学講座, ³山口大学大学院医学系研究科・病理形態学講座

【症例】78歳男性。左視野狭窄、頭痛を主訴に近医受診し、MRIで右後頭葉に造影効果のない境界不明瞭なT2WI高信号域を認め、当院紹介となった。経過観察中に脳浮腫の増悪により緊急入院となり、開頭下右後頭葉脳生検が行われ、granulomatous angiitis of the central nervous systemが疑われた。また、¹⁸F-FDGPET/CTで肺門部にFDGの集積があり、気管支肺胞洗浄液中のCD4/8比が上昇し、末梢神経伝導検査で伝導ブロックを伴うmultifocal neuropathyの所見が見られたことから、全身性サルコイドーシスを疑われたが、組織学的な確診には至らなかった。シクロホスファミドパルスを行い、症状改善した。その後1年経過するが、画像的にも脳脊髄液検査でも病勢の再増悪はなく、経過は良好である。【病理所見】クモ膜下腔及びVirchow-Robin腔に顕著なリンパ球、組織球浸潤を認め、肉芽腫の形成も見られる。それらの炎症細胞浸潤が、血管に局在する傾向があり、サルコイドーシスの診断には至っていないため、granulomatous angiitis of the central nervous systemを第一に考える。本症例をgranulomatous angiitis of the central nervous systemとしてよいか、ご教示頂きたい。

高安動脈炎と巨細胞性動脈炎、大型血管炎をもう一度考える

座長：植田初江（国立循環器病研究センター 病理部）

座長：高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科）

13. 【基調講演】高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の病態と治療

国立循環器病研究センター研究所 血管生理学部

中岡良和

高安動脈炎は、大動脈とその一次分枝に狭窄・閉塞性または拡張性の病変を炎症性にきたす難病指定疾患である。我が国の患者数は約6,000名で、若年女性に発症が多い。血中のIL-6, TNF- α , IL-12濃度の上昇が報告されて、炎症性サイトカインの病態への関与が示唆される。ステロイドは最も確実な治療効果を発揮する治療薬だが、高安動脈炎では約半数で再燃が見られる。進行すると大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全、脳梗塞などをきたすため、有効性の高い治療が必要と考えられる。HLA-B52が病態と関連すると以前から報告されていたが、最近のゲノムワイド関連研究からIL-12B及びMLX遺伝子領域の一塩基多形が高安動脈炎の発症と関連すると報告されている。巨細胞性動脈炎（GCA）は側頭動脈を主とする頭蓋領域の動脈に狭窄性、拡張性の病変をきたすわが国では稀な疾患とされ、2015年度受給者数は199人で、患者は50歳以上で発症する。1990年米国リウマチ学会分類基準で分類してから、頭蓋型巨細胞性動脈炎（Cranial GCA）と大血管型巨細胞性動脈炎（large-vessel GCA, LV-GCA）に分類される。Cranial GCAが側頭動脈・眼動脈等の頭蓋領域の動脈に病変がとどまるのに対して、LV-GCAでは頭蓋領域の動脈に加えて、大動脈、鎖骨下動脈、総計動脈等の頭蓋領域外の動脈に病変をもたらす。近年、LV-GCAが予想よりも多く、Cranial GCAよりも好発年齢は若い傾向にあることが報告されている。高安動脈炎とGCAの2疾患は、病理像で巨細胞を伴う肉芽腫性血管炎を呈する共通点を有する。最近、高安動脈炎とGCAに対して抗IL-6受容体抗体トシリズマブの治療がわが国と欧米でそれぞれ行われて、わが国では本年8月に両疾患に薬事承認がなされた。今後、これら2疾患の治療は大きく変わると期待される。

14. 【基調講演】病理形態からみた大動脈炎：高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の異同を中心に

¹榊原記念病院 病理部, ²東京都監察医務院
村井達哉^{1,2}

高安動脈炎および巨細胞性動脈炎は、いずれも大動脈などの大型血管に巨細胞を伴った肉芽種炎症を生じる疾患として知られているが、これら2疾患の臨床像には異なる点が多い。またこれら2疾患以外にも、巨細胞を伴う肉芽種炎症を大型血管に生じうる疾患としては梅毒性大動脈炎、血管ベーチェット病、サルコイド動脈炎などがある。今回は、これらの肉芽種性大動脈炎（剖検例・外科手術例）の病理所見を提示し、各疾患における病理形態像の比較を行った。その結果、高安動脈炎および梅毒性大動脈炎では、炎症は大動脈外膜より主としてVasa vasorum周囲を中心に中膜外層へのひろがりを出すのに対して、巨細胞性動脈炎では外膜や中膜外層が保たれながら中膜中層～内層に炎症が観察される場合が少なからずあり、両者の病理形態はやや異なるものと考えられた。また、高安動脈炎や梅毒性大動脈炎では、線維化の進行が巨細胞性動脈炎よりも高度であり、このことが巨細胞性動脈炎に比して高安動脈炎や梅毒性大動脈炎では大動脈解離の合併が少ないことの一因ではなかろうかと考えられた。

15. 1施設20年間で経験した高安動脈炎の病理学的検討

国立循環器病研究センター病院 病理部
松本 学, 大郷恵子, 池田善彦, 植田初江

高安動脈炎(TA)は、大血管とその分岐を中心とする原因不明の血管炎であり、本邦に多いと言われている。1997年から2016年の20年においてTAもしくはその疑いで動脈瘤切除術が行われた63症例(M/F;9/54, age; (20-90y/o, mean 58.3y/o)について病理学的な検討を行った。5年毎の病理組織検体数内訳は、1997-2001:12例(19%), 2002-2006年:17例(27%), 2007-2011年:20例(32%), 2012-2016年:14例(22%)であった。基礎疾患・既往としては、高血圧40例(63.5%), 糖尿病4例(6%), 脂質異常13例(21%), CKD7例(11%), 大動脈弁置換術後9例(14%)であった。大動脈分岐血管の狭窄ないし閉塞は26例(41%)でみられ、うち鎖骨下動脈狭窄が19例(73%)と高頻度であった。術前にTAの診断を受けていた症例は28例(44%), ステロイド加

療は26例(41%)に行われていた。動脈瘤の部位は、上行-弓部大動脈瘤40例(63%, mean径54mm), 下行大動脈瘤13例(21%, mean径55mm), 腹部大動脈9例(14%, mean径47mm)であった。病理学的には、中膜破壊が中心の急性期の炎症像を呈する症例は少なく(9例, 14%), 慢性期の症例がほとんどであり、動脈瘤壁は、典型的な中膜の虫喰像やリンパ球浸潤を伴う外膜肥厚に加え、粥状硬化病変も認め複雑な所見であった。TAは、血管の狭窄病変が有名であるが、狭窄時期が明らかでなく、長期間の罹病を経て動脈瘤化した場合には、臓器症状に乏しく発見が遅れる傾向にあることが予想された。狭窄・閉塞症状がなく経過する例も存在し、とくに高齢者においては孤立性動脈炎や他の血管炎の鑑別も必要と考えられた。

16. 冠動脈瘤を伴った高安病の高齢女性剖検例

公立学校共済組合関東中央病院 病理科
岡 輝明

病歴概略。84歳代、女性。81歳時に胸部大動脈瘤と大動脈弁閉鎖不全症を指摘されたが経過観察されていた。慢性心不全の増悪により入退院を繰り返した。半年前に硝酸剤で改善する胸部圧迫感を自覚するようになり、その後下腿浮腫や呼吸困難が出現するようになり大動脈閉鎖不全症による慢性心不全の急性増悪と判断され入院。既往歴には脊椎カリエス、大腿頸部骨折があり、高血圧、糖尿病、高尿酸血症で治療中。家族歴、生活歴として、母親が心臓病、喫煙(BI:1240)、飲酒せず。入院時、全身の浮腫が観察され、画像所見から両側胸水、肺うっ血、右肺無気肺、著明な心拡大、大動脈および総腸骨動脈の拡張、左肺動脈血栓などが認められ、大動脈弁閉鎖不全症による慢性心不全の増悪と考え、Heparin、硝酸剤、利尿薬による治療が開始され、肺うっ血および浮腫は改善した。しかし、胸痛発作が出現し心電図上V4-6でST低下が認められたため冠動脈攣縮性狭心症の合併を考えてCa拮抗薬の投与を開始したところ症状は安定し、経過良好であったが、第36病日に突然の呼吸停止を来し、蘇生に反応せず逝去された。剖検所見概略。

1. 高安病(大動脈、総腸骨動脈、腕頭動脈、鎖骨下動脈、冠動脈瘤)
2. 大動脈拡張による大動脈弁閉鎖不全
3. 左心室拡張を伴う肥大
4. 肺気腫

5. 胸膜アスベスト斑

17. 大動脈解離により死亡した無治療巨細胞性動脈炎の1剖検例

¹佐賀大学医学部 病因病態科学講座, ²新古賀病院 病理診断科

高瀬ゆかり¹, 徳永 藏², 相島慎一¹

18. 高安大動脈炎と巨細胞性動脈炎の出現細胞の免疫組織化学的差異

¹東京医科大学 分子病理学分野, ²NTT東日本関東病院 病理診断科, ³東京医科大学 人体病理学分野

倉田 厚¹, 齋藤 彰¹, 藤田浩司¹, 橋本浩次², 堀内啓², 長尾俊孝³, 黒田雅彦¹

【背景】高安大動脈炎(TA)と巨細胞性動脈炎(GCA)は、ともに大型血管炎であり、発症年齢の差を除いては臨床的・病的に共通項が多いため、近年、両者を同一疾患とみなす意見もある。そこで、両者の組織に現れる平滑筋、リンパ球、単球由来細胞の免疫組織化学染色を施行した。【対象と方法】9例のTAと5例のGCAの組織を用いた。TAに関しては中膜の厚さに対する内膜および外膜の厚さで時相を推定した。免疫染色として α -SMA, h-Caldesmon(平滑筋); CD3, CD4, CD8(Tリンパ球); CD20, CD79a, CD138(Bリンパ球および形質

細胞); CD68, S100, fascin(単球由来細胞)を用いた。平滑筋以外の細胞(炎症性細胞)では内膜・中膜・外膜に分けて単位面積当たり陽性数を計測した。【結果】TAは中膜に対する内/外膜の壁厚比から、各々3例の急性期、慢性期、癒痕期に分類された。この順で内膜の α -SMAに対するh-Caldesmon陽性率が上昇し、平滑筋が成熟していくと考えられた。TAの巨細胞は急性期のみで出現した。TAの急性期と慢性期では中膜外側からの破壊が認められた(図1)。TAの癒痕期は炎症性細胞が乏しいため免疫染色での炎症性細胞計測から除外した。炎症性細胞に関して、TA(n=6)はGCA(n=5)に比して、外膜での陽性細胞が多い、中膜でのB細胞および形質細胞の比率が高い(図1)、内膜での陽性細胞が少ない(除:CD68とCD138陽性細胞)などの特徴が見出された。また、CD4/8比はTAよりもGCAで高かった。【結論】TAは外膜側から炎症が生じるがGCAは内膜側から生じる、TAはB細胞・形質細胞系の関与が高いがGCAでは低い、などの特徴から、両者は異なる疾患とみなすことが妥当と考えられる。

19. 梅毒性大動脈炎の一手術例

¹東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科, ²東邦大学医療センター大橋病院 心臓血管外科

大原関利章¹, 佐藤若菜¹, 横内 幸¹, 榎本泰典¹, 清原久貴², 高遠幹夫², 山下裕正², 尾崎重之², 高橋 啓¹

【症例】49歳、男性。以前から動悸と息切れがあり、近医にて大動脈弁閉鎖不全症(AR)を指摘されていた。最近、息切れが増強したため当院を紹介受診された。心エコーでは心機能低下(EF 40%)と左室拡大(LVDd 70mm)、左冠尖の短縮に伴うAR IV度を認めた。胸部CTでは、上行大動脈拡大(47×51mm)を認めた。自己心膜を用いた大動脈弁再建術・部分弓部大動脈人工血管置換術が施行された。病理検体として上行大動脈と大動脈弁、心嚢膜が提出された。【病理所見】肉眼的に大動脈では内腔の拡張と壁肥厚が見られた。組織学的には中膜栄養血管に沿って好中球を主とし、組織球、リンパ球、形質細胞などの浸潤が見られた。多核巨細胞が少数散見されるが、明らかな肉芽腫形成には乏しかった。中膜平滑筋の凝固壊死や中膜弾性線維の断裂が広範に認められた。内膜には線維性肥厚が目立った。炎症細胞浸潤は内膜にも及び、一部で内膜表面に達していた。外膜には著明な線維性肥厚と腫大したリンパ濾胞、形質細胞浸潤が見られた。高安動脈炎、感染性大動脈炎, IgG4

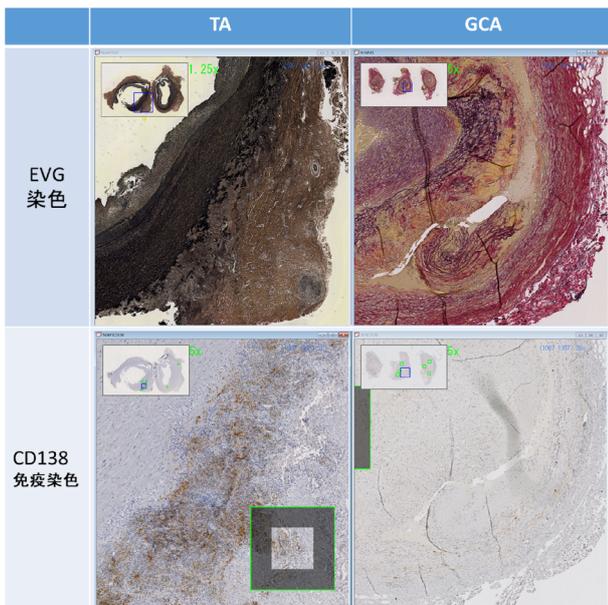


図1 TAとGCAの代表例における、EVG染色とCD138免疫染色。TAの慢性期では中膜外側よりの破壊が認められる(上段左)。中膜・外膜におけるCD138陽性の形質細胞はTAで多く認められるがGCAでは乏しい(下段)。

関連大動脈炎等を考えていたところ、担当医から梅毒陽性との臨床情報を得た。免疫染色にて大動脈壁に抗Treponema抗体陽性のらせん様構造物が確認でき、梅毒性大動脈炎と診断した。【まとめ】梅毒性大動脈炎は高安大動脈炎と類似する組織像を呈し、両者の鑑別は梅毒感染の有無によってなされることが多い。高安大動脈炎においても肉芽腫性炎症だけでなく多彩な炎症像を呈することが知られており、組織像から梅毒性大動脈炎と高安大動脈炎をはじめとする他の大動脈炎が鑑別可能であるのか否か御教示いただきたい。わが国における梅毒は2011年以降、急増しており、大動脈炎の診断の際には常に念頭に置くべき疾患であることを再認識させられた。

小型血管炎

座長：湯村和子（国際医療福祉大学病院予防医学センター 腎臓内科）

座長：倉田美恵（愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学講座）

20. ANCA関連血管炎の壊死性病変部におけるNETsの存在と病的意義

¹北海道大学 大学院保健科学研究院 病態解析学分野、²北海道大学 医学部保健学科 検査技術科学専攻、³市立札幌病院 病理診断科、⁴北海道大学 死因究明教育研究センター 病理学部門、⁵北海道大学 大学院医学研究院 分子病理学教室、⁶聖マリアンナ医科大学皮膚科

益田紗季子¹、野々川茉佑²、西端友香¹、岩崎沙理³、辻隆裕³、田中 敏⁴、外丸詩野⁵、川上民裕⁶、石津明洋¹

【背景】ANCA関連血管炎の病態形成に好中球細胞外トラップ（NETs）が関与していることが明らかとなっている。しかし、ANCAが関連しない血管炎や他の鑑別疾患との対比研究はまだ十分とは言えない。本研究ではANCA関連血管炎の病変部におけるNETsについて他の疾患と比較し、その病的意義を明らかにすることを目的とする。【方法】ANCA関連血管炎（MPA, GPA, EGPA）及びANCA非関連対照疾患として結節性多発動脈炎（PAN）や皮膚動脈炎（CA）、巨細胞性動脈炎（GCA）、サルコイドーシスのホルマリン固定パラフィン包埋組織標本を用いて、シトルリン化ヒストンおよび好中球（CD15）の蛍光免疫染色を行った。また、画像解析にて病変部に占めるNETs（シトルリン化ヒストン）

陽性面積の割合を求め、各疾患で比較検討した。【結果】ANCA関連血管炎の血管炎病変部に見られるフィブリノイド壊死の周囲にNETs陽性所見が得られた。ANCA関連壊死性動脈炎におけるNETs陽性面積の割合は、ANCAが関連しないPANやCAの壊死性動脈炎、ならびに壊死を伴わないGCAの肉芽腫性血管炎に比べ有意に高かった。GPAの肺の壊死性肉芽腫においてもNETs陽性所見が得られ、病変部に占めるNETs陽性面積の割合はサルコイドーシスの肉芽腫に比べ有意に高かった。【考察】NETsはANCA関連血管炎の壊死性病変部において、ANCAが関連しない壊死性動脈炎や壊死を伴わない肉芽腫性病変部に比べて有意に多く形成されていた。ANCAはNETs産生を誘導すること、また、NETsは細胞障害活性を有することが報告されており、ANCA関連血管炎ではANCAにより誘導されたNETsが壊死性病変の形成に関与している可能性が考えられる。

21. 顕微鏡的多発血管炎の診断13年後に間質性肺炎の急性増悪をきたし死亡した一剖検例

¹東京都健康長寿医療センター 病理診断科、²国際医療福祉大学病院 腎臓内科、³東京都健康長寿医療センター 腎臓内科

柿崎元恒¹、松田陽子¹、湯村和子²、野中敬介¹、関 敦子¹、橋 靖子³、板橋美津世³、武井 卓³、新井富生¹

【症例】81歳女性。死亡13年前、発熱と下腿浮腫のため前医受診。タンパク尿、血尿および腎機能低下を認め、画像上間質性肺炎が指摘された。MPO-ANCA陽性であり、腎生検では約半数の糸球体に細胞性半月体形成を認めた。以上より顕微鏡的多発血管炎と診断され、ステロイドパルスとエンドキサンパルスが施行され、MPO-ANCAは陰転化し、以後外来にて経過観察されていた。死亡6ヶ月前より呼吸苦と発熱が出現し、KL-6上昇（2139U/mL）と画像上間質性肺炎の増悪を認めため当院入院となった。抗菌薬とステロイドの投与によってKL-6値は低下傾向を示したが、呼吸状態は改善しなかった。MPO-ANCAは陰性、腎機能はCr 1.0台で経過していた。死亡9日前より呼吸状態の急性増悪をきたし、永眠された。【剖検所見】両肺において間質性肺炎およびびまん性肺胞傷害の像がみられ、直接死因と考えられた。間質性肺炎は気管支・細気管支周囲の肺胞虚脱による牽引性気管支拡張を伴う病態であった。全身臓器に明らかな血管炎は認められず、頸部脂肪組織のごく一部に陳旧化した血管病変を認めるのみであった。【まと

め】臨床的にMPO-ANCA陰性を維持し、腎病変の活動性は抑えられていたが、間質性肺炎の急性増悪により死亡した肺腎型（重症）顕微鏡的多発血管炎の一例である。剖検時には全身諸臓器に活動性の血管炎はみられず、腎糸球体病変は消失していた。顕微鏡的多発血管炎の多くは腎障害を伴い、末期腎不全となり、透析導入になると剖検がおこなわれることは少ない。特に、肺病変を伴う血管炎は、生命予後を規定する臓器障害になりうる可能性が高いことが示唆された。ANCA関連血管炎の治療による変化を考えるうえで貴重な症例と考え報告する。

22. 肺結節性病変の中に小血管炎と著明な好酸球浸潤を認めたPR3-ANCA陽性の一例

¹順天堂大学 病理・腫瘍学講座, ²順天堂大学 人体病理病態学講座

濱野慶朋¹, 梶野一徳¹, 林大久生², 佐伯春美¹, 松岡周二¹, 小林敏之¹, 杉谷善信¹, 折茂 彰¹, 岸川さつき², 荒川 敦², 樋野興夫¹, 八尾隆史²

症例は54歳女性。X年10月、咳嗽が出現し近医を受診したところ、右肺下葉に腫瘤性病変を指摘され、同月に順天堂大学呼吸器内科を初診した。外来で気管支喘息と診断。また画像上、右S8, S9, S10に長径6~38mmの結節性病変があり、肺癌が疑われ、X年12月、S10の病変に対しCTガイド下肺生検を行った。病変は小型血管壁の弾性線維破壊と共に小型紡錘形細胞が膠原線維と共に渦巻くように増生し、好酸球を主体とした炎症細胞の浸潤を認めた。経過中、発熱・体重減少・末梢神経症状・消化管症状・皮膚症状・筋関節症状はなかった。また、耳鼻科診察における上気道所見はなかった。検査所見では、血中好酸球数1205/ μ L (13%), IgE 30IU/mL, MPO-ANCA <1.0U/mL, PR3-ANCA 15.9U/mL, 抗核抗体 \times 40, RF・抗CCP抗体は陰性だった。検尿でタンパク尿・血尿はなく、血清クレアチニン0.71mg/dL (eGFR 66.4mL/min/1.73m²), 炎症反応はなかった。肺癌マーカー (CEA, CYFRA, proGRP, SLX) は陰性、感染症関連検査 (T-SPOT, β -D-グルカン, 真菌抗原, HIV, ウイルス肝炎) も全て陰性だった。画像上原発性もしくは転移性肺癌が疑われたため、X+1年4月、右肺下葉切除術を施行した。3つの結節性病変には、細動脈壁への好酸球主体の炎症細胞の浸潤と弾性板の破壊を認めた。血管壁のフィブリノイド壊死はなく、肉芽腫性病変や巨細胞は認められなかった。病変の中央部では紡錘形細胞が膠原線

維の増生と共に渦巻き状に増殖していた。周辺の肺胞腔には好酸球の浸潤が目立ち、好酸球性肺炎として矛盾しない所見だった。ANCA関連血管炎やsolitary fibrous tumor, 寄生虫症などを鑑別疾患として考慮し、組織学的所見を考察する。

23. 小腸潰瘍・穿孔にて発症した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャージ・シュトラウス症候群）の一例

¹秋田大学大学院医学系研究科 器官病態学講座, ²秋田病理組織細胞診研究センター病理科, ³雄勝中央病院検査科

伊藤行信¹, 吉田 誠¹, 杉山達朗², 増田弘毅³, 後藤明輝¹

24. プロテアーゼによる抗糸球体基底膜抗体病の隔絶抗原の表出

¹北海道大学 大学院保健科学研究所 病態解析学分野, ²北海道大学 死因究明教育研究センター 病理学部門, ³北海道大学 大学院医学研究所 分子病理教室
西端友香¹, 植松千浩¹, 益田紗季子¹, 田中 敏², 外丸詩野³, 石津明洋¹

抗糸球体基底膜抗体病（抗GBM病）の抗原は、主に糸球体や肺胞の基底膜を構成しているIV型コラーゲンの α 3鎖非コラーゲン領域 $\{\alpha 3(IV)NC1\}$ に存在し、通常では立体構造的に隔絶された状態であることが知られている。抗 $\alpha 3(IV)NC1$ モノクローナル抗体は、正常ヒト腎ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた免疫組織化学において、通常の抗原賦活化法では反応せず、酸性条件下で熱処理を加えるか、プロテアーゼ処理を行うことにより反応するようになる。酸性熱処理の意義としては、加熱により直鎖化したタンパクのrefolding阻害が、プロテアーゼ処理の意義としては、ホルマリン固定によるタンパクのメチレン架橋除去が考えられているが、詳細は不明である。本研究では、精製IV型コラーゲンと抗 $\alpha 3(IV)NC1$ モノクローナル抗体を用いて、免疫ブロッティング法により $\alpha 3(IV)NC1$ エピトープが表出するメカニズムを検討した。非還元状態で加熱したIV型コラーゲンをSDS-PAGEし、抗 $\alpha 3(IV)NC1$ モノクローナル抗体でウェスタンブロットすると、約52kDaの位置にバンドが検出された。それにプロテアーゼ処理を加えると、バンドの位置は約42kDaに移動した。このことから、プロテアーゼはIV型コラーゲンの分解を介

して、 $\alpha 3$ (IV)NC1エピトープを表出させていると考えられた。抗GBM病は細菌感染を契機に発病することが多い。細菌由来のプロテアーゼがIV型コラーゲンを分解し、隔絶されているはずの抗原が表出することが抗GBM病の病因となっている可能性も考えられる。

25. 巣状壊死性静脈炎と糸球体周囲の細動脈炎を合併した、薬剤誘発性急性尿細管壊死の一例

¹杏林大学 第一内科（腎臓・リウマチ膠原病内科）、²立正佼成会附属佼成病院、³杏林大学 病院病理部 増古紳太郎¹、軽部美穂¹、久木元光¹、清水英樹¹、福岡利仁¹、早川 哲²、小路 仁²、下山田博明³、駒形嘉紀¹、有村義宏¹、要 伸也¹

【症例】尿異常所見の既往がない38歳女性。10日前に頭痛を自覚し、ロキソプロフェンナトリウム水和物の使用を開始。7日前に一過性の膨疹を認めた。5日前に頭痛に加え発熱、嘔気を自覚し、近医を受診。ロキソプロフェンナトリウム水和物、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物、エソメプラゾールマグネシウム水和物の投薬加療をされた。3日前に乏尿、下腿浮腫、5kg/月の体重増加のため前医を受診。BUN 87.4mg/dL, Cr 9.06mg/dLの急性腎障害にて入院となった。尿蛋白1+, 沈査RBC 0-1/HPF, WBC 20-29/HPF, 顆粒円柱+, NAG 13.6U/L, $\beta 2$ -MG 1266 μ g/Lであった。腎尿路の形態異常、腎萎縮は認めず、病歴から薬剤性急性尿細管壊死、間質性腎炎を疑い、被疑薬の中止と保存加療を行った。しかし腎障害は改善せず、血液透析を開始した。当科へ転院し、腎生検を施行。糸球体は21個で、全節性硬化なし。毛細血管内腔は保たれ、管内・管外増殖、基底膜の異常所見は認めなかった。間質の線維化は軽度で、巣状にリンパ球、形質細胞主体の炎症細胞浸潤を認めた。尿細管細胞の膨化、尿細管の萎縮、破壊性変化、傍尿細管毛細血管炎を認めた。一部では肉芽腫様壊死性静脈炎、糸球体周囲の細動脈炎を認めた。蛍光免疫染色は陰性であった。その後腎機能は軽快し透析は離脱。ロキソプロフェンナトリウム水和物でDLST陽性の結果を得た。【考察】NSAIDsは薬剤誘発性急性腎障害の原因として知られており、急性尿細管壊死や急性間質性腎炎を呈する。一方で、薬剤誘発性血管炎としての報告は稀である。本症例はNSAIDsによる巣状壊死性静脈炎、糸球体周囲の細動脈炎を呈した興味深い症例と考え報告する。

その他の血管研究

座長：池田栄二（山口大学大学院医学系研究科 病理形態学講座）

26. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy 18 剖検例の臨床病理学的検討

¹産業医科大学 第2病理学教室、²産業医科大学病院 病理診断科、³産業医科大学 教育研究支援施設 共同利用研究センター、⁴北九州総合病院 病理診断科 佐藤奈帆子¹、田崎貴嗣¹、名和田彩¹、野口紘嗣¹、木村聡¹、鳥尻正平²、王 克鏞³、入江康司⁴、中山敏幸¹

27. 血清プロテオミクス法による敗血症の進行メカニズムの解明と機械学習を用いた診断法の開発

¹東工大 院 生命理工、²パナソニック株式会社、³日大病院 臨床工学、⁴物質・材料研究機構（NIMS）分子・物質合成プラットフォーム、⁵順天堂大 院 医 山口駿太¹、氏本 慧¹、澤田好秀²、佐藤佳州²、三木隆弘³、服部晋也⁴、射場敏明⁵、林 宣宏¹

【背景・目的】敗血症における病態は感染した病原体や患者の免疫応答により多岐に渡り、その変動は著しい。よって敗血症治療ではその重症度を経時的に判断する事が必須である。これまでいくつかの血中マーカーが敗血症の病態評価に検討されたが、マーカーを選別し個々に調査する従来の方針は精度や効率等の課題があった。そこで我々は独自に開発した高精度な血清プロテオミクス法を用いて、敗血症患者の複数の血中タンパク質の量や翻訳後修飾の変化を併せて、経時的に評価することによる、より高精度の診断を試みた。さらに敗血症患者の二次元電気泳動画像に含まれる情報をすべて活用するために、機械学習による病態の人工知能を用いた診断を検討した。【方法】敗血症20症例について、ICU入室初日から7日後まで各5点での血清から14種類の大量含有タンパク質を除去した後、二次元電気泳動を行い、含有タンパク質の経時的な変化を調べた。【結果・考察】経時変化は同一個人内で調べた。敗血症の進行に伴い量的変化が見られたタンパク質を、その変化パターンによりクラスタリングした結果、それぞれのタンパク質を関わる生体反応ごとに分けられた。新たに明らかになったグループの中には、これまで知られていなかった生理現象が敗血症の進行に伴い起きていることを示唆するものもあった。また、機能が未知のタンパク質がいずれかのグループに属した場合には、そのタンパク質の機能が類

推できるだけでなく、未知のカスケードの存在を示唆する場合もあった。A.I.による病態の将来予測に関しては、現時点のSOFAスコアと二次元電気泳動像から将来のSOFAスコアの予測を試みた。その結果、SOFAスコアそのものの予測はできなかったが、SOFAスコアを構成する項目のうち、心血管と腎機能のスコアについては二次元電気泳動像を用いることの有意性が示された。このことは、学習データ数を増やして機械学習を行えば、より精度の高い病態変化の予測がA.I.により行える可能性を示している。

28. 卵巣奇形腫の病理学的悪性度と奇形腫内血管のh-Caldesmon陽性率との逆相関

東京医科大学 分子病理学分野
小濱政子, 倉田 厚, 黒田雅彦

【背景】近年我々は、h-Caldesmon (h-CD) が血管平滑筋において多様な発現を呈し、不安定プラークはh-CD陰性の未熟な平滑筋が主体であると報告した。一方で、h-CDが成熟平滑筋のみで陽性となることは、婦人科や軟部の平滑筋系腫瘍では報告されているものの、血管ではまだ研究されていない。そこで、卵巣奇形腫（悪性度=未熟度に応じてgrade 0~4と分類：神経管の多寡で決定）の検体を用いて、その悪性度と血管平滑筋におけるh-CDの陽性率を検討した。【対象と方法】5例の

	grade 0 成熟奇形腫	grade 3 未熟奇形腫
血管	 h-caldesmon(+)	 h-caldesmon(-)

図1 本研究の結果のまとめ

成熟奇形腫 (grade 0) と16例の未熟奇形腫 (grade 1: 5名, grade 2: 6名, grade 3: 5名) の検体を対象とし、CD31, α -SMA, h-CDにより免疫染色した。CD31陽性管腔構造を血管とみなして数を測定し、同構造における α -SMA (全平滑筋に発現), h-CD (成熟平滑筋のみに発現と想定) 陽性数を測定し α -SMA/CD31, h-CD/CD31及びh-CD/ α -SMA比を算出した。【結果】 α -SMA/CD31比はgrade 0と3の間を除き、群間の差はみられなかった。一方、h-CD/CD31比およびh-CD/ α -SMA比はgradeが高くなるほど低値となり (図1), 両比ともgrade 0および1より, grade 2および3において有意に低い値となった。【結論】血管平滑筋のh-CD発現率は奇形腫組織の成熟度と相関していることが明らかになり、h-CDは血管においても平滑筋の成熟度のマーカーとなることが示唆された。また、現状、病理医が主観で判定しており必ずしも再現性が良好ともいえない神経管の量測定による奇形腫未熟度 (悪性度) 判定に対し一石を投じる、新しい診断手法になりうること、特に術後化学療法の適応の可否の分かれ目となるgrade 1と2の判別に役立つことが示唆された。