

第24回 日本血管病理研究会

会 期：令和元年11月2日
 会 場：あがたの森文化会館 本館2階2-8教室
 当番世話人：菅野祐幸（信州大学医学部 病理組織学教室）

セッションI

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）

I-1. OMAAVの上気道生検組織の組織学的パラメーターの解析

¹岐阜大学附属病院 病理部, ²北野病院 腎内, ³北海道腎病理センター, ⁴北海道大学免疫・代謝内科学分野, ⁵北海道大学保健学研究院 病態解析学, ⁶旭川医科大学耳鼻科

宮崎龍彦¹, 小林一博¹, 久松憲治¹, 酒々井夏子¹, 松本宗和¹, 武曾恵理², 小川弥生³, 中沢大悟⁴, 石津明洋⁵, 原渕保明⁶, 岸部 幹⁶

【目的】成人の難治性中耳炎の中にANCA関連血管炎と同一機序で発症するANCA関連血管炎性中耳炎（otitis media with ANCA associated vasculitis (OMAAV)）があり、GPAとの異同が論議されている。OMAAVの組織学的な特徴や診断基準は未だ確立されていない。そこで、厚生労働省難治性血管炎研究班臨床病理分科会メンバーでOMAAVの組織学的パラメーターを抽出し、GPA、MPAとの異同を含む診断基準の策定を企図した。【方法】OMAAV病変34例を含む206プレパラートを解析対象とし、二重盲検法にて組織学的パラメーターについて定性的もしくは半定量的に評価した。これらの結果をオーガナイザーが取りまとめ、統計解析を行った。【結果と考察】プレリミナリーな解析では、筋性動・静脈炎の有無、筋性動・静脈閉塞（癰痕性病変）の有無、浮腫、好酸球浸潤、形質細胞浸潤の各パラメーターで統計学的有意差を認めた。今後さらに有用なパラメーターを検出するtraining setと検出したパラメーターをvalidateするtesting setに分けて詳細に解析し、有効なバイオマーカーとなり得るパラメーターを確立することが期待される。

I-2. 抗GBM抗体が認識するエピトープの表出に関する検討

¹北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学分野, ²北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室, ³北海道大学大学院医学研究院 死因究明教育研究センター, ⁴北海道大学大学院医学研究院 分子病理学教室
 西端友香¹, 野々川茉佑¹, 益田紗季子¹, 中沢大悟², 田中 敏³, 外丸詩野⁴, 石津明洋¹

【目的】抗GBM病の自己抗体が認識するエピトープは、糸球体や肺胞の基底膜を構成するIV型コラーゲン内の $\alpha 3$ 鎖非コラーゲンドメイン $\alpha 3$ (IV) NC1に存在し、立体構造的に隔絶されている。抗GBM病に先行し、感染症やANCA関連血管炎が認められる場合がある。本研究では、細菌や好中球由来のプロテアーゼがIV型コラーゲンを分解し、GBMエピトープを表出させる可能性を検証した。【方法】正常腎FFPE切片やIV型コラーゲンをプロテアーゼ処理後、抗 $\alpha 3$ (IV) NC1抗体との反応性を調べた。顕微鏡的多発血管炎（MPA）の剖検腎FFPE切片に対し、抗 $\alpha 3$ (IV) NC1抗体、抗CD11c抗体を用いた免疫染色を行った。MPO-ANCA関連血管炎モデルラット血漿中の抗 $\alpha 3$ (IV) NC1抗体を測定した。【結果】IV型コラーゲンをプロテアーゼ処理することでGBMエピトープが表出した。MPAの糸球体において、GBMエピトープの表出とそれに近接するM1マクロファージを認めた。一部のMPO免疫ラットで抗GBM抗体が検出された。【考察】細菌感染やANCA関連血管炎では、細菌や好中球由来のプロテアーゼによりGBMエピトープが表出する可能性がある。また、ANCA産生を契機とするepitope spreadingが抗GBM抗体の産生に関与している可能性が考えられる。

I-3. 高安大動脈炎に出現する炎症性細胞分布の若年群と高齢群の比較

東京医科大学 分子病理学分野

倉田 厚, 齋藤 彰, 大野慎一郎, 藤田浩司, 黒田雅彦

【目的】高安動脈炎 (TAK) と巨細胞性動脈炎 (GCA) の異同が近年, 問題となっている。我々は最近, TAK 6 例と GCA 5 例の炎症性細胞の分布から, 両者は異なる傾向があるため別の疾患であろうと報告した (Kurata, et al.: Mod Rheumatol. 2019)。しかし, 同研究では TAK は若年例から高齢まで混在し, また TAK は主に大動脈, GCA は全て側頭動脈と, 異なる血管で評価していた。【方法】上記研究の結果を, TAK 若年群 (49 歳未満) と TAK 高齢群 (50 歳以上) の 2 群に分けて検討した。【結果】若年群 (3 例) と高齢群 (3 例) の TAK において, 著明な炎症性細胞の分布差は見出せなかった。むしろ, TAK を特徴づける所見の一つである B 細胞・形質細胞の出現量は, 高齢群で多い傾向にあった。【考察】高齢発症の TAK は推定されている以上に多い可能性が高い。西欧諸国では TAK は稀なうえ, 高齢でも発症することはあまり知られていない。高齢発症の TAK が GCA と誤診されている可能性もある。Chapel Hill 分類で大血管炎の項目に TAK に加え, GCA が組み込まれていることは問題かもしれない。

セッション II

座長: 高橋 啓 (東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科)

II-1. 経年的拡大を示す川崎病性冠動脈瘤に対し, 出産後に冠動脈瘤切除術と冠動脈バイパス術を施行した 1 例

¹東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科, ²日本赤十字社医療センター 小児科, ³日本赤十字社医療センター 病理部

浅川奈々絵¹, 佐藤若菜¹, 横内 幸¹, 大原関利章¹, 藤岡泰生², 土屋恵司², 熊坂利夫³, 高橋 啓¹

冠動脈瘤を残した川崎病では遠隔期に瘤内血栓や内膜肥厚による内腔狭窄に基づく心筋梗塞や突然死などが問題となる。その一方, 遠隔期に新たな冠動脈瘤や拡張性病変が発生したとの報告も稀に存在する。今回, 経年的に拡大を示した巨大右冠動脈瘤に対し, 分娩後に瘤切除術と CABG を施行した妊婦症例を経験したのでその

病理組織像を提示したい。【症例】34 歳女性。生後 10 ヶ月で川崎病に罹患し, 右冠動脈 6mm, 左冠動脈 4mm の動脈瘤を形成した。その後の定期検査で右冠動脈は 5 歳 8mm, 12 歳 12mm, 18 歳 20mm, 30 歳時 23mm と拡大を続けた。33 歳時に妊娠し計画無痛分娩により出産したが, 瘤拡大が続くため分娩 5 ヶ月後 CABG が施行され, 動脈瘤壁が摘出された。【組織学的所見】瘤部と周囲動脈壁が採取されていた。いずれも炎症細胞浸潤は乏しく石灰化も認められなかった。内膜は線維筋性に肥厚するが脂質沈着はなかった。中膜には粘液様基質の沈着を認めるが, 平滑筋細胞の脱落は目立たない。内弾性板残存部では中膜厚はほぼ保たれるのに対し, 消失部では平滑筋細胞が不均等に増生していた。【要約】本例で観察された瘤部の組織像は, これまでに報告されている遠隔期川崎病冠動脈瘤のそれとは異なる点が多く, 本例における経年的な瘤拡大には川崎病後遺症とは別の要因が関与している可能性があるかと推測した。

II-2. 川崎病冠動脈瘤病変に生じた内腔からの血管新生 (Arterial angiogenesis)

¹雄勝中央病院 検査科病理, ²東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科, ³秋田大学大学院医学研究科 器官病態学講座

増田弘毅¹, 佐藤若菜², 横内 幸², 大原関利章², 高橋 啓², 伊藤行信³, 吉田 誠³, 後藤明輝³

【目的】生理的状态では動脈内腔から直接外膜に至る血管は認められない。増田らは川崎病において冠状動脈枝に内腔から直接外膜に至る血管を認め Arterial angiogenesis として発表した (第 7 回国際川崎病シンポ; 2001)。当初は小型の動脈で観察されたが, 今回主冠状動脈の動脈瘤病変において内腔から直接血管が出現している病巣が観察出来た。この病態は川崎病動脈病変の一つの特徴と考えられた。【症例】38 病日死亡例; 4 月齢, 男児【結果】動脈瘤内面から微小血管が出現していた。右冠状動脈全長 (18 切片) を観察したが, 微小血管は 69 箇所確認できた。【考察】この川崎病症例では Arterial angiogenesis が動脈全般に生じていると考えた。動脈と外膜にある毛細血管には圧差があるため内腔と外膜が繋がったら短絡的な循環が生じ動脈は破綻する。そのため動脈は内腔からの血管新生が生じないようになっている。しかし川崎病ではこの基本的制約が破られた状態が生じていることになる。破綻の原因は川崎病における血管新生が異常に活発になり, 基本的制約を超えたた

めと考える。

II-3. 心臓マクロファージがCAWSの刺激により Dectin-2受容体を介してCCL2産生することが CAWS誘導血管炎の発端となる

¹東北医科薬科大学 皮膚科, ²Center for Immunology and Inflammatory Diseases, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

宮部千恵¹, Andrew D Luster², 川上民裕¹

【目的】血管炎に代表される自己免疫性疾患においては、病原体を含む環境因子が発症要因となると考えられているが正確な病態は不明である。病原体の刺激による血管炎の発症機序、および臓器特異的な血管炎が生じるメカニズムを解明することを目的とした。【方法】川崎病類似のCAWS誘導血管炎マウスモデルを用いて、病原体による自然免疫の活性化が血管特異的な炎症を導くメカニズムを検討した。【結果】心臓マクロファージはDectin-2受容体を介してCAWSを認識し、早期にCCL2を産生することで、CCR2陽性の炎症性単球を大動脈起始部と冠動脈に遊走させる。炎症性単球は単球由来樹状細胞に分化し、血管炎中期にDectin-2-Syk-NLRP3インフラソーム経路を介してIL-1bを産生する。このIL-1bが内皮細胞のCXCL1とCCL2発現を促進し、後期の好中球やさらなる単球の集積を引き起こす。【考察】腹腔内投与されたCAWSは大動脈周囲のvasa vasorumに沈着し、Dectin-2を介してマクロファージからCCL2を産生させることで、心臓特異的な血管炎を誘導していると考えられた。

セッションIII

司会：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）

III. 症例検討（血管炎病理診断コンサルテーション 症例から）肥厚性硬膜炎の2例

セッションIV

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）

IV-1. 末梢型肺動脈狭窄症を合併したもやもや病の 一剖検例

¹北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学分野,

²北海道大学大学院医学研究院 分子病理学教室, ³北海道大学大学院医学研究院 死因究明教育研究センター,

⁴北海道大学病院 内科I

石津明洋¹, 外丸詩野², 田中 敏³, 牧田啓史², 高橋桂⁴, 崎山信哉⁴, 中村順一⁴, 中谷資隆⁴, 林下晶子⁴, 渡部 拓⁴, 大平 洋⁴, 辻野一三⁴

症例は24歳、男性。4歳時にもやもや病と診断され、血行再建術を受けた。16歳時に胸部X線写真で異常を指摘され内科紹介となった。右心カテーテル検査および肺動脈造影を含む精査の結果、末梢型肺動脈狭窄症（PPAS）と診断された。もやもや病による精神発達障害のために侵襲的治療は行わず薬物治療を継続したが、24歳時に死亡した。剖検検体では肺動脈に高度の内膜・中膜の肥厚と内腔狭窄を認め、腎動脈、脾動脈などにも同様の血管病変を認めた。近年、もやもや病の病因としてRNF213遺伝子変異が報告されており、本症例でも剖検検体を用いた解析によって同遺伝子のホモ接合性変異（c.14576G>A（p.R4810K））が確認された。2018年に同ホモ接合体におけるもやもや病とPPASの合併が報告されたが、同遺伝子異常と両疾患発症との関連については不明点が多い。本報告では剖検検体を用いて本遺伝子変異が本症例の血管病変の形成にどのように関与したかを検討したので報告する。

IV-2. 肺動脈限局血管炎による肺高血圧症が疑われたネクロプシー例

¹国立循環器病研究センター 病理診断科, ²済生会宇都宮病院 救急・集中治療科, ³国立循環器病研究センター 心臓血管内科

大郷恵子¹, 三角香世², 上田 仁³, 曾根浩元¹, 松本学¹, 池田善彦¹, 大郷 剛³, 植田初江¹

IV-3. 肺腺癌術後に急速な経過で肺静脈閉塞症を発症した一剖検例

¹山口大学大学院医学系研究科 医学専攻 病理形態学講座, ²山口大学大学院医学系研究科 保健学専攻 基礎検査学, ³山口大学医学部附属病院 先進救急医療センター

白濱つづり¹, 本田成美¹, 河野裕夫², 崔 丹¹, 戸谷昌樹³, 鶴田良介³, 池田栄二¹

セッションV

座長：倉田恵美（愛媛大学大学院医学系研究科解析病態学・愛媛大学プロテオサイエンスセンター病理学部門）

V-1. Lymphomatoid granulomatosisを疑う肺の血管炎様病変

¹弘前大学大学院医学研究科 病理診断学講座, ²弘前大学大学院医学研究科 呼吸器内科学講座, ³弘前大学大学院医学研究科 胸部心臓血管外科学講座

黒瀬 顕¹, 小川 薫¹, 當麻景章², 境 雄大³, 木村大輔³, 対馬敬夫³

肺に生じた血管炎様所見を示す lymphomatoid granulomatosis (LYG) を疑う症例を報告する。【症例】55歳女性。2年前の検診で胸部異常影がみつかる。CTで右下肺に小結節とスリガラス影がみられ経過観察。今回スリガラス影の拡大のため肺癌が疑われ右下葉切除術施行。自己抗体陰性。【組織所見】右肺下葉の約90x65mmの範囲に肺胞内滲出物の器質化、肺胞壁の線維性肥厚と単核球浸潤、リンパ濾胞形成を示す炎症性病変がみられた。同部では直径2000μmから200μmの肺動脈および肺静脈に、小型から中型のくびれ核を有する単核球の血管壁浸潤による血管炎様所見が認められた。単核球浸潤は内膜が主体で中膜や壁全層に及ぶ箇所もみられ、フィブリン析出、壁構造の破壊、内腔の狭窄を伴っていた。単核球はT細胞と組織球が主体で少数のB細胞をまじえてお

り、明かなEBER陽性細胞はみられなかった。病変末梢は閉塞性肺炎の所見であった。【考察】小動静脈の血管炎様所見は内膜から中膜さらに外膜へと進行していると考えられる。血管炎として適合するものがなく、LYGの可能性が最も高いと考えている。

V-2. 破裂した冠動脈プラークの血栓境界部の病理所見

¹宮崎大学医学部 病理学講座, ²宮崎市郡医師会病院 循環器内科, ³奈良県立医科大学 病理診断学講座

山下 篤¹, 西平賢作², 前川和也¹, 魏 俊洸¹, 畠山金太³, 柴田剛徳², 浅田祐士郎¹

セッションVI

座長：宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院 病理部）

VI-1. 子宮頸部筋層と卵管内に見られた臓器限局型壊死性動脈炎の1例

順天堂大学附属練馬病院 病理診断科

芦澤かりん, 小倉加奈子, 坂口亜寿美, 長瀬駿介, 松本俊治

【はじめに】臓器限局型壊死性動脈炎 (isolated necrotizing arteritis) は特定の臓器に限局する壊死性動脈炎である。今回我々は臓器限局型壊死性動脈炎が子宮頸部筋層と卵管内に見られた1例を経験したので報告する。【臨床所見】42歳の女性。婦人科検診で子宮筋腫を指摘され当院を受診した。GnRH療法を3コース施行した後に単純子宮全摘出術が施行された。【病理所見, 診断】組織学的に、子宮体部右側壁に9cm大の平滑筋腫をみとめた。子宮頸部筋層と左卵管の筋性血管には、血管壁の内膜から中膜にかけてリンパ球、組織球の浸潤、フィブリノイド変性からなる壊死性動脈炎が見られた。臨床的には、血液検査で炎症反応は正常値で全身炎症を示唆する症状もなかった。動脈炎は動脈瘤を形成することではなく、全身性の結節性多発動脈炎に比べると動脈壁の破壊が弱いことより臓器限局型壊死性動脈炎と診断した。【考察】我々は血管壁の破壊の程度、動脈瘤の有無によって、臓器限局型壊死性動脈炎と全身性結節性多発動脈炎かを病理学的に鑑別できると報告した (Matsumoto T et al.: Cardiovascular Pathology 2007; 16: 92-97), 本症例は臨床所見と血管壁の破壊状態、動脈瘤(-)から臓器限局型壊死性動脈炎と診断した。通常の子宮限局型壊死性動脈炎では動脈炎は子宮内に限局し附属器には動脈炎が

見られないが、本例では卵管内にも壊死性動脈炎が見られたことより、臓器限局型壊死性動脈炎の臓器分布に新たな知見を与えると考え症例を提示する。

VI-2. 顕微鏡的多発血管炎の精査加療中に突然冠動脈破裂を来した一剖検

¹信州大学医学部附属病院 臨床検査部, ²信州大学医学部 病理組織学教室, ³信州大学医学部 内科学第一教室
佐藤 碧¹, 上原 剛¹, 生山裕一³, 木本昌伸³, 菅野祐幸²

【症例】78歳, 女性【臨床経過】死亡2ヶ月前より不明熱, 食思不振が続き, 検査の結果, MPO-ANCA陽性, 多発脳梗塞, 肺底部線維化, 軽度蛋白尿を認めた。ANCA関連血管炎の疑いにて気管支鏡生検, 腎生検目的に精査加療目的で当院入院となった。入院後胸痛発作出

現, 感染性心内膜炎が疑われ心電図検査, 心臓超音波検査, 経食道心臓超音波検査が施行されたが弁に疣贅はみられなかった。経食道超音波検査施行日深夜, 突然心電図モニター上心室頻拍となり, 心肺蘇生された。画像検査にて心タンポナーデの診断で緊急開胸手術施行, 心嚢内血腫貯留と右冠動脈破裂が認められた。止血術中に循環動態は破綻し, 体外循環確立されたが, 閉胸帰室後死亡確認された。死後7時間で剖検となった。【剖検所見】多数の小型血管に血管炎を認め, 顕微鏡的多発血管炎の像であった。冠動脈破裂部では動脈径拡大と動脈硬化が認められ, 周囲には膿瘍が形成されていた。動脈硬化性右冠動脈瘤の破綻により死亡したものと診断した。【考察】本症例では動脈硬化を背景とした冠動脈瘤, 冠動脈拡張性病変があったと考えられた。周囲膿瘍との関係も含め, 若干の文献的考察を加え報告する。