

第27回 日本血管病理研究会

会 期：2022年11月26日(土)，27日(日)
 開催形式：ハイブリッド開催
 会 場：長良川温泉ホテルパーク 2F月亀
 当番世話人：宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院病理部）

特別講演

座長：宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院）

血管疾患とクラスIV型セマフォリン分子群

大阪大学大学院医学系研究科病態病理学分野
 野島 聡

セマフォリンファミリーは、もともとは神経ガイダンス因子として発見された分子群であるが、現在では神経系に限らず様々な学術領域での活性が報告されている。クラスIV型セマフォリンは膜型に属するセマフォリンであり、他のクラスのセマフォリンと同じく、免疫反応、血管新生におけるものを含む多彩な生理活性を有しており、自己免疫性疾患、腫瘍といった様々な疾病において、その病態機序についての関わりが多く報告されている。

本講演ではクラスIV型セマフォリンおよびその受容体分子群の血管ホメオスタシス維持における役割を概説するとともに、演者の研究グループが報告している、好中球に発現するSemaphorin 4D (Sema4D) のANCA関連血管炎における疾患抑制作用を中心に、各種疾患におけるクラスIV型セマフォリン分子群の病理学的意義について解説する。

特別セミナー

座長：宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院）

抗体分子による血管病変形成機序

東北大学病院リウマチ膠原病内科
 藤井博司

抗血管内皮細胞抗体（anti endothelial cell antibody; AECA）は血管内皮細胞表面に結合する自己抗体である。全身性エリテマトーデス、血管炎症候群などの膠原病患者血清中にAECAが出現することは古くから知られており、そ

の病的意義が注目されてきた。我々は血管内皮細胞の表面に発現されているAECAの対応抗原を同定する発現クローニング法として、SARF (Serological identification system for Autoantigens using a Retroviral vector and Flow cytometry) を開発し、主として膠原病患者のAECAの対応抗原を同定してきた。高安動脈炎は大動脈とその分枝血管壁に炎症をきたす疾患である。高安動脈炎患者血清由来IgGを用いてSARF法によりendothelial protein C receptor (EPCR), scavenger receptor class B type 1 (SR-BI) を膜タンパク型の新規自己抗原として同定した。抗EPCR抗体、抗SR-BI抗体活性は各々34.6%、36.5%の大型血管炎患者血清中に認められた。さらに、68.6%の潰瘍性大腸炎患者血清中に抗EPCR抗体活性が認められた。EPCRには活性化プロテインC (APC) が、SR-BIには高密度リポタンパク質 (HDL) が各々リガンドとして結合することにより血管内皮細胞の活性化を抑制している。またEPCRはT細胞上にも発現されており、APCの結合によりTh17細胞への分化を抑制している。In vitroでの実験系にて、高安動脈炎患者血清由来の抗EPCR抗体活性、抗SR-BI抗体活性を有するIgGは、各々のリガンドによる血管内皮細胞の活性化の抑制を阻害した。また、抗EPCR抗体活性を有するIgGは、Th17誘導条件下でのAPCによるTh17細胞への分化抑制を阻害した。今回提唱する病変形成機序は、“免疫抑制系受容体に対する阻害作用”という自己抗体の新たな病的意義となりうる。

シンポジウム「感染症と血管炎」

座長：高橋 啓（東邦大学医療センター）

緒 言

東邦大学医療センター大橋病院病理診断科
 高橋 啓

微生物が直接的に血管壁を傷害する mycotic aneurysm

や梅毒性大動脈炎、免疫複合体が発症に関わるとされるHBV関連クリオグロブリン血症性血管炎やHBV関連血管炎などは古くから知られている血管炎疾患群である。さらに、川崎病やベーチェット病、ANCA関連血管炎など多くの血管炎においても感染因子が直接的、間接的に発症に関与すると推測されている。本セッションでは、SARS-CoV2感染症、リケッチア感染症に関連した血管炎、そして、微生物由来分子が血管壁障害を惹起する血管炎誘発モデルについて紹介戴き、血管炎発症における感染因子の関与について討論したい。

Candida albicans細胞壁多糖で誘導される川崎病血管炎マウスモデルの病理学的特徴と血管炎発症機序

¹東邦大学医療センター大橋病院病理診断科, ²東京薬科大学薬学部

大原関利章¹, 浅川奈々絵¹, 横内 幸¹, 三浦典子², 大野尚仁², 高橋 啓¹

カンジダ菌体抽出物を用いた川崎病血管炎マウスモデルは代表的な川崎病血管炎モデルのひとつである。本モデルはカンジダ感染症モデルとは異なるが、微生物由来の生理活性物質が血管炎を惹起するユニークなモデルとして紹介したい。本モデルの血管炎は川崎病血管炎に類似し、冠動脈をはじめとする全身の中型動脈や大動脈が高頻度に侵襲される。組織学的にも川崎病と同様、好中球やマクロファージを主とする血管炎が惹起され、フィブリノイド壊死は見られない。急性一峰性炎症としての経過を辿ることも川崎病血管炎に類似し、新旧の病変が混在することはない。血管炎誘発物質は*C. albicans*細胞壁由来の α マンナンと β グルカン、蛋白からなる複合体であり、特に α マンナンがPAMPsとして血管炎発症に重要な役割を果たす。 α マンナン受容体であるデクチン2は自然免疫受容体の一種として知られ、デクチン2遺伝子欠損マウスは血管炎を発症しない。また、デクチン2シグナル伝達経路に関与する各種の分子も血管炎発症に密接に関与する。本モデルの血管炎発症には自然免疫系の活性化が関与している可能性が高く、病因・病態の観点からも何らかの微生物の関与や自然免疫系の異常活性化の関与が疑われている川崎病と共通する可能性がある。講演では、本モデルの血管炎と川崎病血管炎の病理組織学的類似点や血管炎発症機序を比較しながら紹介する。

日本紅斑熱の病態を反映した組織像を示した皮膚生検の1例

¹藤田医科大学岡崎医療センター病理診断科, ²藤田医科大学岡崎医療センター皮膚科

西島亜紀¹, 中川 満¹, 小野田裕子², 黒田 誠¹

【緒言】日本紅斑熱はマダニにより媒介されるリケッチア感染症であり、20年前までは年間40例弱と遭遇機会は極めて稀であったが、近年は年間200例以上の発生報告がある。高熱、発疹、刺し口（焼痂）が3徴候とされている。重症化や死亡例も報告されており、早期診断と治療が必要な疾患である。【症例】50歳代、男性【臨床事項】2型糖尿病で内服治療中。X月3-5日に公園でウォーキングをし、6日悪寒あり、市販薬を内服した。7日夜より39度以上の発熱、頭痛、悪寒あり、8日には全身に紅斑が出現した。10日近医を受診し、炎症所見が高値を示していた。発熱が持続し12日再診したところ肝機能異常も出現し、当院紹介となった。皮膚では、軀幹四肢に紅斑が汎発しており、明らかな焼痂が固着する部位はみられず。日本紅斑熱、薬疹など鑑別に大腿部紅斑より皮膚生検が施行された。【病理学的所見】真皮深層の細小動脈には微小血栓の形成や赤血球の漏出、少数の核塵を伴うleukocytoclastic vasculitisの像が認められた。【考察】偏性細胞内寄生性細菌であるリケッチアは、全身小血管の内皮細胞に感染する。重症例では血管内に小血栓が形成され、微小梗塞を伴う。過去の文献では、刺し口、発疹部ともに組織所見は非特異的で、諸臓器の小血管周囲に単核球による微小浸潤巣が多発する、と記されているが、今回我々は、皮膚生検で日本紅斑熱の病態を反映した組織像を呈する症例を経験した。

COVID-19発症後およびCOVID-19ワクチン接種後IgA血管炎の皮膚生検組織における好中球細胞外トラップの沈着—COVID-19非関連IgA血管炎との比較

¹北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野, ²北海道大学病院病理部/病理診断科, ³東北医科薬科大学医学部皮膚科学教室

益田紗季子¹, 西端友香¹, 外丸詩野², 横山華英³, 池田高治³, 川上民裕³, 石津明洋¹

【緒言】IgA血管炎は循環血液中のIgA免疫複合体が小型血管に沈着することで生じる全身性小型血管炎であり、皮膚病変部において好中球細胞外トラップ（NETs）が形成されているとの報告がある。また、近年、CO-

VID-19との関連が報告されている。COVID-19では新型コロナウイルスが誘導するNETsによる免疫血栓が病態形成に関与している。しかしながら、COVID-19関連IgA血管炎において、新型コロナウイルスにより誘導されるNETsが原因となっているかは明らかではない。本研究ではCOVID-19罹患後に発症したIgA血管炎患者の皮膚生検組織を用いてNETsの沈着を検出し、COVID-19が関連しないIgA血管炎と比較した。併せて、新型コロナワクチン接種後に発症したIgA血管炎についても検討した。【材料と方法】(A)COVID-19関連IgA血管炎1例、(B)新型コロナワクチン接種後IgA血管炎1例、(C)COVID-19に関連しないIgA血管炎5例における皮膚生検組織について、HE染色およびエラスチカマッソン染色、NETs染色を施行した。【結果】(A)~(C)において皮膚科臨床所見、血液・血清学的所見に明らかな差は見られなかった。HE染色やNETs染色などの病理学的な違いも見られなかった。COVID-19関連IgA血管炎において、免疫血栓の形成も確認されなかった。【考察】COVID-19に関連する様々な血管炎の発症が報告され、IgA血管炎についても多数報告されている。今回の検討により新型コロナウイルスにより誘導されたNETsが直接IgA血管炎を引き起こすのではなく、新型コロナウイルス感染や新型コロナワクチンは他の様々な環境要因と同様にIgA血管炎のトリガーとして作用し、その結果病変部にNETs沈着が起こると考えられる。

COVID-19肺炎患者にみられた急性腸管虚血の一例

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター病理診断科、²横浜市立市民病院病理診断科、³横浜市立大学医学部病態病理学、⁴横浜市立大学附属市民総合医療センター高度救命救急センター

笹原有紀子¹、前田晃樹^{1,2}、奥寺康司³、加藤真⁴、竹内一郎⁴、稲山嘉明¹

【症例】84歳男性【既往歴】拡張型心筋症、CRTD植え込み後、僧帽弁置換術後、慢性心房細動、糖尿病、胃癌内視鏡治療後。膠原病なし。【現病歴】もともとADL自立の高齢男性。X月中旬、COVID-19に罹患し、前医で肺炎に対し入院加療されていた。加療後退院調整中のX月下旬に吐血、意識レベル低下し、ショックバイタルとなり当院搬送となった。精査CTで腸管虚血が疑われ、Non-occlusive Mesenteric ischemiaの術前診断で転院翌日に緊急小腸部分切除・回盲部切除術が施行された。【病理所見】切除腸管では粘膜の脱落や壊死、全層性の

好中球浸潤が広範囲にみられた。腸管壁や周囲脂肪織の動静脈には好中球>>リンパ球浸潤を伴う血管炎や血管壊死が確認された。血管炎は周囲に炎症が乏しい部位にも散見された。血栓形成は明らかではなかった。【考察および疑問点】本症例においては腸管虚血に伴う壊死所見が強く炎症が高度にみられたので、この影響による二次的な変化の可能性も考えられる。一方で、COVID-19感染症においては血栓形成傾向・血管炎が生じることが知られており、腸管虚血もその一症状として報告されている。本症例がCOVID-19関連の血管炎であるのか否か、また、その解析方法などについてご指導・ご教示いただきたい。

ワークショップ「血管炎コンサルテーションシステムの運用とそこで見いだされた稀少症例・コンサルタントの意見が分かれた症例」

座長：石津明洋（北海道大学保健科学研究院）

症例1. 血管壁に好酸球浸潤を認める大腸生検組織—血管炎？腸炎？

症例提示と解説 小川弥生（NPO法人北海道腎病理センター）

指定発言 上杉憲子（福岡大学医学部病理学講座）

症例2. 組織構築の異常があるが炎症細胞浸潤がない側頭動脈生検組織—GCA or not?

症例提示と解説 大原関利章（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科）

指定発言 池田栄二（山口大学大学院医学系研究科病理形態学講座）

一般演題「動脈硬化・弁疾患」

座長：倉田美恵（愛媛大学）

成人における川崎病冠動脈炎後遺症と粥状動脈硬化症

¹東邦大学医療センター大橋病院病理診断科、²東京都監察医務院、³自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 横内 幸¹、大原関利章¹、浅川奈々絵¹、佐藤若菜²、朝倉久美子²、林 紀乃²、屋代真弓³、中村好一³、高橋 啓¹

循環補助用心内留置型ポンプカテーテルImpella挿入後の大動脈弁尖の病理学的検討

¹愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学, ²愛媛大学大学院医学系研究科循環器呼吸器腎高血圧内科学, ³愛媛大学大学院医学系研究科心臓血管・呼吸器外科

倉田美恵¹, 三好 徹², 東 晴彦², 坂上倫久³, 井上勝次², 西村 隆³, 池田俊太郎², 泉谷裕則³, 山口 修², 増本純也¹

【緒言】重症心不全症例において補助循環デバイスを挿入することで循環動態の改善, 移植への橋渡し医療が可能となっている。近年, 経皮的に挿入可能な循環補助用心内留置型ポンプカテーテル: Impellaを使用される症例が増加している。同デバイスは大動脈弁を介して留置することから, 大動脈弁の傷害が懸念されるが, 大動脈弁に対する影響はいまだ報告が限られている。【目的と方法】Impella挿入後の大動脈弁を病理学的に解析し大動脈弁に対する影響を明らかにすることを目的とする。Impella挿入後, 大動脈弁閉鎖不全症を併発し大動脈弁置換術を要した3症例において, 切除した弁尖の病理学的評価を行った。【結果】Impella挿入期間は症例①15日, 症例②10日, 症例③42日だった。切除した弁尖全例に内皮下への赤血球の侵入とマクロファージの浸潤を認めた。症例①ではヘモジデリン貪食マクロファージが浸潤し, 肉芽形成, カルシウム沈着と弾性繊維の断裂が認められた。【考察】3症例の病理学的検討の結果, Impellaは大動脈弁尖に機械的損傷をきたす可能性が示唆された。

巨大な未破裂左冠尖Valsalva洞動脈瘤による圧排が原因と考えられた左主幹部急性心筋梗塞

¹福岡県済生会福岡総合病院循環器内科, 心臓血管・大動脈センター, ²同病理診断科, ³同心臓血管外科, 心臓血管・大動脈センター

溝上玄龍¹, 加藤誠也², 長友大輔¹, 助広雄太³, 峰松紀年³, 野副純世¹, 末松延裕¹, 久保田 徹¹

【緒言】稀な左冠尖Valsalva洞動脈瘤により心筋梗塞を呈した症例を供覧する。【症例・臨床事項】50歳代女性。5歳時に動脈管開存症の手術, 20歳よりてんかんにて内服中, 5年前より久山町健診を受診していた。某日, ショック状態で当院搬送, JCS10, HR120-130/min, sBP60-70mmHg, 心電図で右脚ブロックタイプのwide QRS波形, I, aVr, aVl, V4-6誘導でST上昇を認め, IABP,

PCPSを挿入し緊急冠動脈造影を施行, LCAは造影困難で, AOGにて左冠尖Valsalva洞に巨大な動脈瘤を認め, 造影CT所見も含め瘤のLCA圧排によるSTEMIと診断した。第3病日に間欠性房室ブロックが出現し血行動態が悪化, 梗塞巣拡大を疑い, 冠動脈バイパス手術を施行したが, 循環動態の改善が得られず, 第23病日に出血性脳梗塞も併発し他界された。【剖検所見】心重量665g, 前壁中隔, 側壁, 後壁に広範な出血性梗塞を認め, 径5cm大の未破裂左冠尖Valsalva洞動脈瘤を確認した。左冠動脈は瘤頭側より起始し, 主幹部が伸展されていたが, 器質的狭窄は明らかではなかった。前下降枝近位部に高度な粥腫形成が観察されたが, 大動脈や主要分枝の動脈硬化は軽度であった。【考察】血管炎や結合組織疾患の所見も明らかではなく, 先天性の瘤形成が示唆されるが, 成因, 病態につき専門家の御助言を仰ぎたい。

一般演題「サルコイドーシス・血栓症」

座長: 酒々井夏子 (岐阜大学医学部附属病院)

尿閉で発症し, 腎生検では壊死性動脈炎を認めたサルコイドーシスの1例

¹NPO法人北海道腎病理センター, ²札幌医科大学附属病院循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座, ³札幌医科大学附属病院病理診断科

小川弥生¹, 長南新太², 藤田裕美³, 山下智久²

【緒言】サルコイドーシスは多彩な臨床経過を呈する原因不明の多臓器疾患である。臓器の組織生検では乾酪壊死を伴わない類上皮肉芽腫が認められる。今回, 腎機能障害のため採取された腎生検組織で壊死性動脈炎を認めた例を経験したので, 臨床経過も合わせて呈示する。【症例】70歳代, 男性【臨床事項】以前より腎機能障害を認めたことはない。1か月前から発熱と尿閉を認め, 急性前立腺炎, 前立腺肥大の診断で入院した。画像検査で, 縦郭および骨盤リンパ節腫大を認め, 同部生検組織では類上皮肉芽腫を認めた。ブドウ膜炎もみられ, 臨床病理学的にサルコイドーシスと診断した。入院後腎機能障害が進行し, 尿中 β 2mg高値で, 尿細管間質障害が疑われて腎生検が行われた。【病理学的所見】腎生検では, 糸球体は16個中2個に全節性硬化をみとめ, 残存糸球体には細胞増生や半月体形成はみられなかった。間質ではリンパ球や組織球を混じる軽度の炎症細胞浸潤がみられ, 一部の小動脈ではfibrin析出を伴う壊死性動脈炎の所見が認められた。境界明瞭な肉芽腫はみられない

が、PGM1染色では組織球の集簇が散見された。【考察】サルコイドーシスの腎生検では、7割程度に特徴的な類上皮肉芽腫がみられるとされる。肉芽腫様炎症は圧排性に血管障害をきたすことが報告されるが、壊死性動脈炎は稀である。また本例は前立腺生検でも類上皮肉芽腫が散見され、尿閉および腎機能障害はステロイド治療に反応性であったが、漸減に際し病勢の再燃がみられた。その他血管炎をきたす背景は認められず、現病に伴う血管炎と考えられた。腎病理所見を中心に呈示し、血管病変の捉え方あるいはご経験についてご意見を頂戴したい。

静脈血栓における血液凝固XI因子の局在と血栓形成や止血における作用

¹宮崎大学医学部病理学講座構造機能病態学分野、²小野薬品工業株式会社、³宮崎市郡医師会病院病理診断科
大栗伸行¹、魏峻洸¹、前川和也¹、神山祥²、大川星美²、浅田祐士郎³、山下篤¹

【緒言】活性化X因子(FXa)阻害薬などの経口抗凝固薬は、静脈血栓塞栓症の治療および予防に関して有用性が示される一方で、年数%の出血性合併症が課題となっている。血液凝固XI因子(FXI)欠損症の出血リスクは低く、FXIの増加が深部静脈血栓症(DVT)や脳梗塞の発症と関連している。【目的】ヒトDVTにおけるFXIの局在と、静脈血栓形成や止血におけるFXIの機能を明らかにする。【材料と方法】DVT吸引血栓(n=15)でFXIの局在を、ウサギ頸静脈血栓モデル、出血モデル、生体外血栓形成装置(フローチャンバシステム)でFXIの血栓形成や止血における作用、および血液凝固X因子の作用との相違を検討した。【結果】FXIは新鮮な血栓部分に、主としてフィブリンに一致して局在した。経口投与した活性化FXI(FXIa)および活性化FX(FXa)阻害物はいずれも静脈血栓形成を抑制した。FXa阻害物は皮膚切開による出血量を増加させたが、FXIa阻害物は出血量を変化させなかった。フローチャンバシステムにてFXIa阻害薬はトロンビン産生やフィブリン形成を減少させたが血小板の付着面積には影響しなかった。【考察】静脈血栓において、FXIは血栓新鮮部に局在すること、静脈血栓形成過程においてトロンビン産生を促しフィブリンの形成に関与していることが示唆された。止血への関与は限定的でFXIa阻害薬は安全な新規経口凝固薬として期待される。

Trousseau症候群剖検例における血栓形成機序の免疫組織学的解析

¹東京医科大学分子病理学分野、²東京女子医科大学病理学、³東京医科大学医学部医学科6年
山田侑子¹、倉田厚²、高橋達彦³、藤田浩司¹、高木央³、荻原優衣³、高江洲央³、黒田雅彦¹

【緒言】トルソー症候群は、悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により動静脈血栓を生じる病態である。トルソー症候群を起こしやすい組織型として、腺癌、特に粘液性腺癌が知られ、癌細胞から分泌される組織因子による凝固能亢進やP-selectinによる血小板活性化等が関与しているとされているが、免疫組織化学的には十分な研究は行われていない。【材料と方法】近年の剖検例から、①トルソー症候群の腺癌13例と、対照例として②血栓を伴わない腺癌6例、③非腫瘍患者における血栓6例を抽出した。腫瘍部と血栓部において、Tissue Factor(TF)、Thrombin、P-selectin、MUC2、MUC5AC、MUC6などの免疫組織化学検索を施行した。各群についての染色結果を独立変数として、相関分析を行った。【結果】腫瘍部では、TF発現は、②より①が有意に高かった。血栓部では、TF発現は①より③が有意に高く、トロンビン発現は①より③が有意に高く、MUC2発現は③より①が有意に高かった。①における腫瘍部と血栓部では、MUC2およびMUC5ACの発現率の相関が認められた。【考察】トルソー症候群を来す癌の原発部位ではTFを発現する率が高いこと、また、トルソー症候群の血栓は、一般の血栓に比して、TFやトロンビンの発現が低い代わりに腫瘍粘液由来のMUCを含み、それが血栓形成に関与することが示唆された。

COPD事例に観察された肺高血圧の肺血管変容

(公財)結核予防会複十字病院病理診断部

岡輝明

一般演題「病因・基礎研究」

座長：川上民裕(東北医科薬科大学)

無症候性血尿を呈した抗糸球体基底膜(GBM)抗体陽性症例の血清を用いた抗体解析

¹北海道大学大学院保健科学研究所病態解析学分野、²旭川医科大学小児科学講座、³北海道大学病院病理部/病理診断科

西端友香¹、佐藤雅之²、長森恒久²、益田紗季子¹、外丸詩野³、石津明洋¹

【緒言】抗糸球体基底膜抗体病（抗GBM病）は、半月体形成性糸球体腎炎と肺胞出血をきたす臓器特異的の自己免疫疾患である。抗GBM抗体の主たるエピトープは、基底膜を構成するIV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖非コラーゲン（NC1）ドメイン、 $\alpha 3$ （IV）NC1に存在し、 $\alpha 3$ （IV）NC1を認識する抗GBM抗体の多くは高病原性である。今回、無症候性血尿を呈する抗GBM抗体陽性症例を経験し、血清中の抗体についての解析を行ったので報告する。【症例】7歳、男児。3歳児検尿で尿潜血を認め、無症候性血尿としてフォローアップされていたが、2年前に抗GBM抗体が13U/mLとなり、以後10U/mL台で持続。今年に入り新型コロナウイルスへの感染を契機として30U/mL前後に上昇。以後、高値で推移している。ANCA陰性、腎機能障害なし、蛋白尿なし。なお、この時点までの抗GBM抗体は $\alpha 3$ （IV）NC1を抗原とするCLEIA法により測定されている。【材料と方法】ウェスタンブロットティング（WB）により血清抽出IgGとリコンビナント $\alpha 3$ （IV）NC1の反応性を検討した。 $\alpha 3$ （IV）NC1を抗原とするFEIA法とELISA法で血清抗GBM抗体価を測定した。酸性熱処理したFFPE正常腎組織を用いて血清抽出IgGとヒトGBMの反応性を免疫組織化学（IHC）で検討した。【結果】WBにおいて、 $\alpha 3$ （IV）NC1のバンドは検出されなかった。FEIA法とELISA法での抗体価は測定感度以下であった。IHCでも抗体のGBMへの結合は観察されなかった。【考察】 $\alpha 3$ （IV）NC1を抗原とするCLEIA法で陽性であった本症例の抗GBM抗体は、同じく $\alpha 3$ （IV）NC1を抗原とするWB、FEIA、ELISA、ならびに正常腎FFPE切片を用いたIHCでは検出されなかった。CLEIA法では何らかの理由により抗原非特異的な反応が生じた可能性が考えられる。

VEGF-NFAT-ダウン症因子-1シグナル軸を介した血管内皮分化や血管分岐制御機構の解明

¹熊本大学生命資源研究・支援センター分子血管制御分野、²大阪大学大学院医学系研究科眼免疫再生医学共同研究講座、³名古屋市立大学医学部視覚科学分野、⁴熊本大学国際先端医学研究機構心臓発生研究室、⁵宮崎大学医学部血管動態生化学分野

亀井竣輔¹、福嶋葉子²、植村明嘉³、有馬勇一郎⁴、西山功一⁵、南 敬¹

【緒言】血管の発芽や分岐制御の破綻は発生不全だけでなく動脈硬化やがんの発症や増悪化に関与する。VEGFは内皮細胞でのCalcineurin-NFAT経路を早期に活

性化し、その内因性フィードバック因子であるダウン症因子（DSCR）-1の誘導が内皮の自律的制御に不可欠であることを報告してきたが、血管分岐の先端（Tip/Stalk）細胞の産生とガイダンスにおけるその意義は不明である。【材料と方法】血管分岐部でのVEGF-NFAT-DSCR-1シグナル軸の検討のため、DSCR-1の血管内皮特異的なトランスジェニック（Tg）マウスを樹立・解析した。【結果】ホモ接合体のTgマウスはDSCR-1の過剰発現に伴うNFAT阻害により血管形成不全が生じ胎生8日付近で致死となった。一方ヘテロ接合体のTgマウスは、出生後に生存はするものの血管の分岐不全や血管網の異常形成が確認された。さらに血管内皮細胞を用いたゲノムワイド解析から、Stalk細胞の制御に重要なNotchリガンド、DII4の発現がTip細胞でのVEGF-NFAT活性化に伴って増加することも見出した。【考察】本結果は、Tip細胞におけるVEGF-NFAT-DSCR-1シグナル軸の重要性とそれによるTip/Stalk細胞の分化制御を関連付けるものであり、NFAT活性化機構を介して血管の分岐や発芽調節を担うことが強く示唆された。

Caveolae関連分子Plasmalemmal vesicle-associated protein-1の糸球体内皮での過剰発現はProliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits（PGNMID）での糸球体内皮障害を反映する

¹筑波大学医学医療系実験病理学、²東京女子医科大学病院病理診断科、³東京女子医科大学腎小児科、⁴東京女子医科大学泌尿器科、⁵東京女子医科大学腎臓内科、⁶昭和大学医学部解剖学講座顕微解剖学部門

川西邦夫¹、澤田杏理²、種田積子²、服部元史³、田邊一成⁴、新田孝作⁵、本田一穂⁶、加藤光保¹、長嶋洋治²

【緒言】Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits（PGNMID）の病態機序は完全には解明されていない。我々は、Caveolae関連分子のplasmalemmal vesicle-associated protein-1（PV-1）が、移植糸球体症における糸球体内皮障害を反映するという報告に着目し、PGNMIDでの検討を行った。【対象と方法】東京女子医科大学で診断したPGNMID（23例）、IgA腎症（54例）、MPGN（5例）、ループス腎炎（51例）、微小変化型（21例）、巣状分節性糸球体硬化症（27例）、膜性腎症（24例）、C3腎症（6例）、ANCA関連血管炎（16例）を対象とした（倫理承認No. 5415）。PV-1、Caveolin-1、CD31に対する免疫組織化学や低真空走査型電子

顕微鏡を用いたPV-1局在の観察を行い、PV-1の染色輝度を測定し臨床所見との相関関係を検討した。【結果】PGNMIDは他の疾患と比較して糸球体内皮での有意なPV-1染色輝度上昇を認めた。しかし、PV-1輝度と蛋白尿や腎子後などの臨床所見との間に有意な相関は認められなかった。【結語】PGNMIDでのPV-1過剰発現は糸球体内皮障害を反映している可能性があり、その機序を検討する意義があると考えられた。

皮膚血管炎動物モデルの完成

¹東北医科薬科大学医学部皮膚科学教室, ²北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野, ³帝京大学アジア国際感染症制御研究所, ⁴北海道大学病院病理部/病理診断科

川上民裕¹, 中出一生², 田村宥人², 伊藤吹夕³, 西端友香², 益田紗季子², 外丸詩野⁴, 石津明洋²

【緒言】これまでIgA血管炎や皮膚動脈炎といった皮膚血管炎患者において、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）と抗リソソーム膜タンパク質2抗体（抗LAMP2抗体）が、有意に上昇することを報告してきた。こうした結果を参考として、正常の実験動物に皮膚血管炎を発症させようと試みた。【材料と方法】正常WKYラット14匹に、まずヒストンを皮下注射した後、4群に分けた。2時間後、グループ1は抗PSPT抗体と抗LAMP2抗体の静脈注射、グループ2は抗PSPT抗体とラビットIgGの静脈注射、グループ3はラットIgMと抗LAMP2抗体の静脈注射、グループ4はラットIgMとラビットIgGの静脈注射をし、1週後の解剖で検証した。【結果】グループ1において好中球浸潤を主体とする皮膚血管炎が誘導された。核破碎物も散見された。グループ2では単核球浸潤を主体とする血管炎が誘導された。グループ3では好中球浸潤が誘導されたが、血管炎の程度はグループ1に比べると弱かった。グループ4では単核球浸潤を主体とする血管炎が誘導された。全グループで皮膚以外の臓器に異常は認めなかった。【考察】正常ラットに好中球浸潤を主体とする白血球破碎性血管炎を発症させることに成功した。すなわち、正常ラットにヒストン皮下注射後、抗PSPT抗体と抗LAMP2抗体を全身投与することにより、典型的な皮膚血管炎の発症誘導に成功した。

一般演題「症例検討」

座長：山下 篤（宮崎大学）

両側外腸骨動脈に特徴的な形態変化を認めた長期透析患者の1例

¹社会医療法人里仁会興生総合病院初期臨床研修医, ²社会医療法人里仁会興生総合病院病理診断科
影山聡子¹, 藤原久美²

【緒言】日本の慢性透析患者は増加傾向、透析歴20年以上も珍しくない一方、剖検例は増えていない。我々は透析歴22年の解剖を行い、両側外腸骨動脈に蛇腹状の形態変化を認めた。【症例】80歳代、男性【臨床事項】透析歴約22年の通院患者で、腎不全の原因は不明。特記すべき家族歴なし。6年前より透析低血圧に対し内服治療されていた。透析時に下肢の冷感の訴えあり。数か月前より食思不振あり、CT及び上部消化管内視鏡等施行も腫瘍性病変は発見されず。両下肢脱力を主訴に救急搬送、全身状態悪化のため入院。酸素投与を行いつつ透析を継続。入院第39日胸部単純レントゲンにて右優位に両肺野透過性が低下、同時期より徐々に心不全が悪化。第41日に死亡され病理解剖となった。【病理学的所見】身長160cm、体重53.8kg。両側大量胸水貯留（右：1050mL、左：650mL）があり直接死因と考えられた。腎臓は多嚢胞化した終末腎（150+170g）で、痕跡的腎小体が数個のみ残存、増生尿細管に置換されていた。うっ血性心肥大（410g）、全身性動脈硬化症があり、大動脈粥状硬化症、筋性動脈中膜石灰化がみられた。両側外腸骨動脈の分岐部から5cm前後の内壁が人工血管さながら蛇腹状に肥厚、中膜平滑筋増生による突出が確認された。【考察】本例では遺伝子検索は行っておらず、線維筋性異形成等を完全に否定できていない。検索した範囲では、透析患者に関連した動脈の形態変化について類似の記載は見られなかった。諸氏の知見と御意見を伺いたい。

繰り返す冠動脈狭窄が全身性IgG4関連血管炎であった剖検例

¹東京医科大学八王子医療センター病理診断部, ²東京医科大学八王子医療センター循環器内科
脇屋 緑¹, 沖村 明¹, 伊藤夢美香¹, 田中信大², 中津川宗秀¹

【緒言】IgG4関連疾患は、これまで腺を主とした組織

で認識されてきたが、近年になり、大動脈を中心とした大血管の外膜を中心に病変を生じる、「IgG4関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症」が認識されるようになってきた。我々は、左冠動脈起始部の病変によって狭心症および心筋梗塞を繰り返し、死亡した剖検症例を経験したため発表する。【症例】50歳代、男性【臨床事項】死亡2年前、労作性狭心症の診断で左冠動脈主幹(LMT)-前下降枝に経皮的冠動脈形成術(PCI)を行いstent挿入。3ヶ月後に前壁心筋梗塞となりLMTのstent内再狭窄所見を認め再度PCI施行した。その後外来でリンパ節腫大を認め、血中IgG4高値のため生検施行したが、IgG4陽性細胞数は診断基準以下であった。死亡3ヶ月前、心肺停止蘇生後で搬送。再度stent内再狭窄ありPCI施行。死亡5週前に再度心肺停止蘇生後で搬送。LMT狭窄にてPCI施行するも低酸素脳症であり平坦脳波を認めた。入院後5週に心停止となり死亡。【病理学的所見】死後22時間後より病理解剖を施行し、病理診断は 1. IgG4関連疾患 A. 動脈炎(大動脈, 左右冠動脈, 左腸骨動脈) B. 漿膜炎(心内膜炎, 心外膜炎, 両胸膜炎) C. 胸骨肋間組織線維性肥厚 D. リンパ節炎(左鎖骨窩リンパ節, 気管分岐部リンパ節, 左総腸骨動脈周囲リンパ節) 2. 陳旧性心筋梗塞 3. 虚血性腸炎であった。【考察】当症例は血中IgG濃度も高く、臨床医に同リンパ節炎を疑われたが、冠動脈狭窄をはじめとする血管病変については、検索に至っていなかった。剖検時に、左外腸骨動脈にも病変を認め、今回検索していない上腸間膜動脈についても、虚血性腸炎をきたしており、また後腹膜線維症は肉眼的に明らかではなかったが、組織学的検討が不十分であり、さらなる血管系の検索を広範囲に追加する予定である。

巨細胞性動脈炎の診断に寄与する新たな超音波所見：生検所見との比較に基づく検討

¹北海道大学病院超音波センター, ²北海道大学医学部保健学科, ³北海道大学大学院保健科学研究院, ⁴北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室, ⁵北海道大学病院病理部/病理診断科

工藤悠輔¹, 原花梨², 村山迪史³, 加賀早苗^{1,3}, 表原里実¹, 岩井孝仁¹, 進藤由衣香¹, 菊池桃佳¹, 加藤将⁴, 外丸詩野⁵, 松野吉宏⁵, 石津明洋³

【緒言】巨細胞性動脈炎(GCA)の超音波(US)所見として側頭動脈のhypoechoic halo(HH)が有名だが、動脈硬化で偽陽性を呈する場合がある。そこで、本研究

ではGCAの病変が分節状に存在することに着目し、その特徴を捉えることにより診断能が向上するか否かを側頭動脈生検所見との対比に基づき検討した。【方法】GCAが疑われ、側頭動脈USと生検が施行された患者16例を対象とした。USで側頭動脈のHHの有無を評価した。分節状の病変を反映する所見として、長軸像で血管内腔の数珠状口径不整が観察された場合、数珠サイン陽性とした。生検では内膜肥厚、内弾性板断裂、炎症細胞浸潤、多核巨細胞および外膜線維化の有無を判定し、炎症細胞浸潤と多核巨細胞を認めた場合にGCAと診断した。【結果】16例中3例がGCAと診断された。HHは6例に認められ、陽性群で陰性群より、炎症細胞浸潤と多核巨細胞出現頻度が有意に高く(順に83% vs 0%, $p < 0.01$, 50% vs 0%, $p = 0.01$)、GCAと診断された例が多かった(50% vs 0%, $p = 0.01$)。その他の生検所見は両群間に差がなかった。数珠サイン陽性群は陰性群より、多核巨細胞出現頻度が有意に高く(60% vs 0%, $p = 0.022$)、GCAと診断された例が多かった(60% vs 0%, $p = 0.022$)。HHによるGCAの診断能は、感度100%、特異度77%であった。HH陽性かつ数珠サイン陽性による診断能は、感度100%、特異度100%であった。【結論】HHに、数珠サインを加えて評価するとGCAの診断能が向上する可能性がある。

VEXAS症候群の一例

¹岐阜大学医学部附属病院病理部, ²岐阜大学大学院医学系研究科皮膚科学

小林一博¹, 酒々井夏子¹, 岩田浩明², 宮崎龍彦¹

【症例】60歳代、男性【臨床事項】全身の発熱に伴う手の紅斑の再発を指摘され当院を受診した。1年前から月1回程度の頻度で38°C~40°Cの発熱が4~5日続きそれに引き続き、発熱の2~3日後に発疹が繰り返し出現していた。血液検査では、炎症マーカーの上昇を認め胸部CTでは両側肺門部リンパ節腫脹と縦隔リンパ節腫脹を認めた。当初はサルコイドーシスが疑われていたが、確定には至らなかった。【病理学的所見】皮膚生検では真皮の炎症細胞浸潤、特に血管周囲の核塵を伴う好中球浸潤を主とし、リンパ球浸潤、組織球浸潤を認めた。全末梢血の配列解析により、UBA1変異体(c.122T>C, pMet41Thr)変異が同定されVAXAS症候群と診断された。【考察】VEXAS(vacuoles, E1 enzyme, X-linked, auto-inflammatory, somatic) syndromeは、2020年に定義された、UBA1遺伝子の体細胞変異によって引き起こされる

X連鎖性自己炎症性疾患である。この症候群は、再発性の高熱、好中球性皮膚炎、皮膚血管炎、耳鼻軟骨炎、肺浸潤、細胞減少、ぶどう膜炎、胃腸の痛みまたは炎症、大動脈炎、肝脾腫、MDSなどの血液疾患など様々な臨

床症状を呈する特徴を持つ。今回我々は、全末梢血配列解析により確定し得た新しい疾患概念であるVEXAS症候群を経験したことから過去の文献の考察も踏まえ報告する。