

第29回 日本血管病理研究会

会 期：2024年11月23日(土)，24日(日)
会 場：JRE天神クリスタルビル
当番世話人：加藤誠也（済生会福岡総合病院病理診断科）

開会の挨拶と企画について

動脈硬化研究にみる臨床ニーズと概念・研究テーマの変遷

済生会福岡総合病院病理診断科
加藤誠也

高血圧管理，スタチン，PCI等の侵襲的治療法により動脈硬化性疾患死は1960年代をピークに減少しているが，なお悪性腫瘍とならぶ主要死因である。粥状硬化症の研究はVirchowの炎症説，Rokitanskyの血栓説を始祖とし，前世紀後半はRossの傷害反応仮説が牽引，分子細胞生物学の進歩がこれを支えた。1980年以降，PTCAが普及，心筋梗塞も冠動脈疾患ACSとして再認識されると，再狭窄の主因である平滑筋細胞の形質転換機序解明を軸に血管平滑筋細胞学が発展した。脂質代謝異常説は1973年のLDLR発見を契機に薬物療法と相まって隆盛し現代治療学の基盤となったが，1990年代に金属製stent，2000年代以降は薬剤溶出性stent（DES）が普及し，平滑筋研究は動機を模索せねばならなくなった。医学基礎研究では臨床課題の克服に主眼がおかれ，研究者が現場のニーズと意思疎通する意義は大きい。先端医学の現場に由来する病理検体も時代背景による変遷が大きい，両者の距離感を少しでも近づけられれば幸いである。動脈硬化の諸学説は病理学総論を網羅したものであったが，今日，粥状硬化は血漿脂質浸透に惹起された慢性炎症と理解されている。病理総論は問題解決の切り口を与えるが，一旦，仕分けされると思考停止に囚われる。ここに本研究会の根底にあるヒトの病理組織形態の真実を基盤する研究の重要性がある。

シンポジウム「動脈硬化：治療学の進歩と病理学への期待」

座長：浅田裕士郎（宮崎市郡医師会病院病理診断科）
久保田 徹（済生会福岡総合病院心臓血管・大動脈センター・循環器内科）

第29回日本血管病理研究会ではテーマを「血管病理，実臨床からの期待」として，医療医学の進歩に係らずなお立ちはだかる課題を実臨床ニーズとして再認識し，あらたな研究推進の原動力に資する会としたいと考えております。本シンポジウムはコアとなる企画です。最前線で血管治療を担っておられる臨床家から研究者へのメッセージから病理学的研究のトップランナーの先生に御講演頂き，参加者の皆様ともリアルワールドのアンメットニーズを共有し，あらたな研究への意欲を募らせて頂ければ幸甚です。

下肢末梢動脈疾患における高度石灰化病変に対する血管内治療の現状

済生会福岡総合病院心臓血管・大動脈センター・循環器内科
末松延裕

下肢末梢動脈疾患（LEAD; lower extremity arterial disease）患者は世界中で増加を続け，2010年で2億人以上と言われています。我が国でも2015年では770万人，世界第5位の患者総数と報告されています。LEADの最重症状態である包括的高度慢性下肢虚血（CLTI; chronic limb threatening ischemia）について2022年に発表された本邦のガイドラインでは，感染の有無・創部の重症度・虚血の程度を評価し，末梢動脈病変の解剖学的ステージングを行った上で，外科的バイパス術もしくはカテーテル治療を速やかに実施すべきとされています。2年以上の生命予後が望め良好な自家静脈を有する症例は外科的バイパス術が優先されますが，全身状態が不良な症例にはカ

テーテル治療が第一選択となります。しかしながら、病変性状とくに高度石灰化病変に対しては、ガイドワイヤー通過が困難である点や、十分な血管拡張が得られない点などからこれまでもカテーテル治療の成績は決して十分とは言えませんでした。昨今新たにアテレクトミーデバイスや薬剤塗布バルーン、ステントグラフトなどが登場したことで、こうした高度石灰化病変に対するカテーテル治療の可能性が広がりつつあります。本講演ではCLTIに対する至適血行再建について石灰化病変に対する取り組みという点にfocusしてreviewさせていただきます。

大動脈瘤・大動脈解離診療の現況

済生会福岡総合病院心臓血管・大動脈センター・血管外科
伊東啓行

我々血管外科が日常取り扱う疾患は、動静脈疾患の多岐にわたるが、高齢化が進む我が国においては動脈硬化性疾患の増加が顕著である。代表的な疾患として、閉塞性動脈硬化症と動脈瘤が挙げられる。ここでは、特に後者の動脈瘤、中でも頻度の高い大動脈瘤について、診療の現況と、今後の課題について述べてみたい。加えて致死的大動脈疾患の代表的な疾患である大動脈解離の診療についても触れる。非解離性大動脈瘤は、50歳代から徐々に発症頻度が上昇することが知られており、男性では70歳代、女性では80歳代に発症のピークがある。破裂前の大動脈瘤は無症状であることがほとんどであるが、臨床的にもっとも問題となるのは破裂による出血であり、待機的な大動脈瘤治療の目的は破裂の予防である。腹部大動脈瘤破裂は欧米では成人男性の死因の上位にも挙げられている。大動脈瘤の成因としては、動脈硬化性（最近では変性とされる）、感染性、炎症性などに加えてMarfan症候群やEhlers-Danlos症候群で見られるような遺伝性疾患、また大動脈峡部においては外傷性動脈瘤も見られる。一方当科において、腹部内臓動脈の病態として知られているsegmental arterial mediolysis (SAM)の関与が疑われた若年者の腹部大動脈瘤、上腕動脈瘤症例なども経験し、動脈瘤成因の一つとして考慮されるのではないかと考えている。

大動脈壁循環不全が誘導する大動脈変性・腹部大動脈瘤

近畿大学農学部・アグリ技術革新研究所
財満信宏

我々の生命活動は多種多様な細胞のはたらきによって支えられており、これらの細胞の活動に必要な酸素や栄養素は血液から供給されている。血液循環不全は細胞の機能不全を引き起こし、時には生命活動に重篤な影響を及ぼす疾患発症原因ともなりうるため、適切な血液供給の維持が健康的な生活を営むために重要である。全身への血液供給は血管を介して行われるが、血管自体も様々な細胞で構成されているため、その機能維持に酸素や栄養素を必要とする。小血管の場合、内腔の血液から酸素や栄養素が供給される一方で、血管壁の厚い大血管の場合、内腔の血液からは外膜領域まで十分な供給ができないため、動脈壁内血管網を構成する栄養血管が酸素や栄養素の供給経路となる。我々は以前、ヒト腹部大動脈瘤壁において、正常構造が破綻した栄養血管や狭窄した栄養血管が観察されることを報告した。これは腹部大動脈壁内の循環不全を示唆するものであったため、動物の腹部大動脈壁に人工的に循環不全を誘導した結果、大動脈変性（肥厚、血管線維破壊、異所性脂肪細胞出現など）及び腹部大動脈瘤の形成と破裂が観察された。これらの結果は、栄養血管の狭窄による大動脈壁循環不全が大動脈の構造破綻の起点となりうることを示す。本発表では、これまでの研究から得られたデータの紹介を通じて、大動脈内循環不全が誘導しうる大動脈変性とその予防法確立の可能性について先生方と議論させていただきたい。

Eyes wide shut：動脈硬化病変の形成におけるコレステロールとTGの蓄積

国立循環器病研究センター病理部
池田善彦

古典的粥状硬化性病変を呈する従来のコレステロール誘発性動脈硬化では、血管は偏心性に内腔が狭窄し、粥腫にはnecrotic coreと呼ばれるコレステロール結晶と泡沫細胞、壊死物質を伴う。中膜は粥腫の侵食により菲薄化し、脂質はマクロファージに一致する。これに対し、2007年に心臓移植された摘出心の検索から、心筋及び冠動脈へのトリグリセリド(TG)の蓄積と心筋細胞及び冠動脈全層の細胞にTGを含有する多数の脂肪滴を同定した。患者はAdipose triglyceride lipase (ATGL) 遺伝

子変異を有するホモ接合体で、この表現型を Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV) として報告した。本例の冠動脈では求心性に内腔が狭窄し、動脈硬化性病変は瀰慢性で、冠動脈全層の細胞にはTGを含有する多数の脂肪滴を認めた。内膜及び中膜は泡沫化した平滑筋細胞の増生を伴い肥厚し、脂質は平滑筋細胞、内皮細胞に一致していた。TGCVは、1. TG蓄積がATGLにより介されるTGの細胞内分解障害に依存すること、2. 動脈壁にはコレステロールだけではなくTGも混在すること、の重要性を示している。ATGL非依存性にTG分解経路が障害されている病態も含めて、治療標的となりえる動脈においてコレステロールと共存するTG蓄積動脈硬化を今後注視していく必要がある。

動脈硬化性疾患へのアプローチ：モデル動物からヒトへ

宮崎大学医学部病理学講座

山下 篤

急性心筋梗塞の多くが動脈硬化症を基盤として、血栓性閉塞により発症するためアテローム血栓症と呼ばれている。従来、動脈血栓は血小板血栓であるとされていたが、全ての冠動脈血栓が血小板やフィブリンからなり、血小板の活性化とともに血液凝固反応が同時進行していた。動脈硬化性血栓モデルなどの検討から、動脈硬化巣（プラーク）に発現する組織因子（血液凝固開始因子）が血栓組成に大きく関与することが明らかとなった。しかし無症候性の壁内血栓の存在から血栓形成が必ずしも血栓症の発症に至るわけではなく、血栓の大きさが重要であると認識するようになった。冠動脈ではプラーク破綻の程度、組織因子発現の多寡、マクロファージの糖代謝活性などが血栓サイズと関連しており、プラーク内の環境や細胞の代謝状態がその血栓性に影響していた。また、プラーク破綻の多くを占めるプラーク破裂の前駆病変では、炎症の活動性が高いこと、プラーク内出血が高頻度に認めることなどに注目し、ハイリスクプラークを非侵襲的に検出する技術開発を行なった。18F-フルオロデオキシグルコースのPET（positron emission tomography）で血栓性の高いプラークを可視化できたが、心臓へのFDG集積から、プラーク特異的な標的の重要性を認識するに至った。本演題では、アテローム血栓症の病理・病態とハイリスクプラークの検出に向けた取り組みを紹介する。

特別講演1「微小循環・リンパ管研究のフロンティア」 座長：池田栄二（山口大学医学部病理形態学講座）

形態病理学の進歩は病因・病態の理解のみならず臨床治療学においても多大なる貢献して参りました。しかし、なお立ちはだかる困難な症例、残余リスクの救済のために我々はさらに大きく眼を開く必要があります。従来、可視化できる情報に乏しく、臨床医学的にも認識されることの少なかった微小循環・リンパ管を介する病態解明に挑戦する Rising starの先生方に講演を依頼させて頂きました。参加者の方々のそれぞれの研究テーマにも新しい切り口を感じて頂きたいと存じます。

発生・分子生物学的観点からの内皮細胞分化機構と疾患治療

三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学講座

丸山和晃

血管とリンパ管からなる脈管は生体の恒常性維持に欠かすことのできない脈管である。発表者はこれまで血管・リンパ管の発生・病態における新生過程をマウス胚・ヒト胚・イモリなどを用いて解析し、先駆的な業績を上げてきた（Maruyama et al., Dev bio, 2019, Maruyama* et al., iScience, 2021, Maruyama* et al., eLife, 2022, Yamaguchi, Maruyama* et al., The EMBO J, Banda, Maruyama et al., Sci rep, 2023, Matsui, Maruyama et al., IJMS, 2023, Kato, Maruyama et al（論文投稿中）、2024など）。一連の研究で、頭頸部領域の血管やリンパ管の由来が体幹部とは異なること、発表者が同定した血管・リンパ管の分布が指定難病である難治性脈管奇形の分布領域と一致することなどを明らかにした。本発表では、難治性脈管奇形の生じるメカニズムを発生学や1細胞レベルでの遺伝子発現機構をもとに明らかにし、脈管奇形の生じるメカニズムを分子レベルで論じたい。また、変動シグナルをもとに脈管奇形の新たな治療薬を提唱したいと考える。

肝内微小循環：肝疾患の病態に及ぼす影響と治療標的としての可能性

久留米大学医学部病理学講座

近藤礼一郎

本演題では肝疾患下で生じる肝内微小循環の変化について、肝類洞内皮細胞（LSECs）の障害とリンパ管新生における知見を中心に概説する。肝疾患下で生じるLSECs

の障害は毛細血管化 (capillarization) の他に, HSP90 のアセチル化 (HSP 90 acetylation) や, 炎症に伴う LSECs の抗凝固, 抗血栓, 抗炎症機能の障害 (inflammatory endotheliopathy) などがあり, 演者は inflammatory endotheliopathy に特に注目している。慢性肝炎の肝組織では炎症を伴った領域の類洞内皮細胞に血小板が粘着している。In vitro で, IL-6 trans-signaling によって LSECs を刺激すると好中球遊走に関与する CXCL1, CXCL2 や血小板接着に関与する P-selectin, E-selectin, vWF の発現が LSECs に促される。脂肪肝炎では血中の IL-6 が高値となることが知られており, 脂肪肝炎における肝障害の病態の1つとして, IL-6 trans-signaling を介した LSECs の障害による炎症や血小板微小血栓の形成が関与している可能性がある。また, 肝細胞は類洞から滲出した血漿成分からなる組織液に浸されており, 組織液はリンパ液としてリンパ管に回収される。リンパ管による組織液の恒常性維持は肝細胞の細胞環境に関わる。慢性肝炎/肝硬変では類洞内圧の上昇を背景にリンパ液が増加するとともに, 肝組織に毛細リンパ管が増加する。肝疾患下でのリンパ管新生の機序は十分な解明がされていなかったが, 演者らのグループは最近, 門脈域の交感神経におけるシュワン細胞が主に VEGF-C を分泌しリンパ管新生を促すことを示した。肝線維化モデルのラットに対してリンパ管新生を抑制すると肝線維化がより進行することや, 脂肪肝炎モデルのマウスに VEGF-C を投与しリンパ管をメンテナンスすると炎症が軽快することも示されており, リンパ管は肝疾患の新たな治療標的となる可能性がある。

特別講演2「血管炎診療の現在地と病理学的研究への期待」

座長：高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科）

基礎研究と臨床医学は相互に両輪として新たな概念を創設し, 治療学にも貢献して参りました。組織形態学, 免疫病理, 実験動物学や遺伝学などの基礎医学の手法を駆使した血管炎・血管病研究をリードされる方々の集う研究会ではありますが, あらためて, この地域で多数の血管炎の患者さんの診療を担当されている内科医の先生の御講演を拝聴したいと存じます。血管炎の実臨床の最新の現場を実感し, 研究への道筋として頂ければ幸いです。

分子標的薬登場による血管炎診療の変化

九州大学大学院医学研究院病態修復内科学講座・福岡市民病院リウマチ・膠原病内科

小野伸之

分子標的薬使用により血管炎診療が大きく変化している。血管炎分類が明確化されるのと並行して, 疾患病態の理解も飛躍的に進んでいる。その理解には基礎研究だけでなく, 臨床で分子標的薬の実用化から得られた知見も重要となっている。ANCA 関連血管炎では抗体産生細胞である B 細胞を標的とするリツキシマブが有用であることがわかり, 病理学的には免疫複合体の沈着のない腎炎を特徴とするのにも関わらず, 自己抗体が病態に重要であることを示した。一方で高安動脈炎と巨細胞性動脈炎では炎症性サイトカインである IL-6 を標的としたトシリズマブ, 好酸球性多発血管炎肉芽腫症では好酸球の増殖因子である IL-5 を標的としたメボリズマブが有用であることがわかり, その標的が明確になることによりその病態も理解しやすくなっている。これまで血管炎治療においてグルココルチコイド (GC) が中心的な役割を果たしてきたが, その毒性が患者に大きな負担となってきた。分子標的薬使用により, GC の使用法も大きく変化している。これまで血管炎を発症すると多くの患者で GC を中止することは難しかったが, 分子標的薬を含めた治療法の発展により GC フリーを目標とする治療へと変化している。このように分子標的薬の時代となり, 血管炎診療が大きく変化している。本講演では, 分子標的薬使用により明確になった血管炎病態, その治療の実際そして課題について概説する。

コンサルテーション委員会セッション「血管炎病理診断コンサルテーションの依頼症例から」

座長：石津明洋（北海道大学病態解析学）

トレポネーマ免疫蛍光染色により診断を確定できた梅毒性大動脈炎 (VC060)

【臨床経過・トレポネーマ染色】

北海道大学病態解析学

西端友香

【病理所見】

愛媛大学解析病理学

倉田美恵

概要：60代, 男性 既往歴：高血圧, 糖尿病, 脂質

異常症，心房細動，大動脈弁閉鎖不全症，晩期梅毒（感染時期不明）上行大動脈瘤として切除された大動脈壁。感染時期不明の梅毒感染（術前：RPR 定性(+)，TP 抗体定性(+)，TP 抗体定量 698 U/mL，術後：RPR 定性(+)，TP 抗体定性(+)，TP 抗体定量 397 U/mL）がある。FTA-ABS-IgM(-)であり，早期梅毒ではなく晩期梅毒と考えられる。手術時肉眼所見：動脈硬化性変化が強く，縮細状の変化は典型的ではない。病理診断：脈管栄養血管周囲を主体とした炎症細胞浸潤を有する動脈硬化症。念のため施行した免疫組織化学では，IgG4 陽性細胞の浸潤巣が一部に認められたが，血清 IgG4 値は正常範囲であった。コンサルタントへの依頼事項：梅毒関連大動脈炎と特定できますでしょうか？

アミロイド沈着を認めた血管の肉芽腫性炎ーアミロイドに対する反応/肉芽腫性血管炎の合併？(VC076)

【臨床経過と病理所見】

岐阜大学腫瘍病理学

小林一博

【指定発言】

札幌徳洲会病院病理診断科

小川弥生

概要：60代，男性 臨床経過：202X. 1 労作時の息切れ，食思不振で前医受診。腎不全の診断で入院となり，透析導入。アレルギー性疾患の既往なし。血液検査で好酸球増多なし。BJP- κ 型M蛋白陽性，骨髓生検では形質細胞3%，骨髓内の血管，胃・十二指腸生検のコンゴ赤染色簡易偏光観察でアミロイド沈着を認めた。治療・処置：202X. 3 ALアミロイドーシスの診断。末梢神経障害増悪のため，脳神経内科併診。抗核抗体，抗ds-DNA抗体，抗RNP抗体，抗Sm抗体，抗SS-A抗体，抗SS-B抗体，PR3-ANCA，MPO-ANCAはいずれも陰性。202X. 4 37℃後半の発熱あり，抗生剤を使用。明らかな感染巣なし。某日看護師訪室時に心肺停止状態で発見され，病理解剖となった。解剖時肉眼所見：600mL づつの両側胸水あり。肉眼的には各臓器に明らかな異常を認めなかった。病理診断：全身性アミロイドーシス，肉芽腫性血管・周囲炎心臓：心筋間の小血管に肉芽腫性炎症，アミロイド沈着あり。好酸球浸潤を伴っている領域あり。肝臓：虚血性肝炎の所見。門脈にアミロイド沈着が目立ち，肉芽腫性炎症，好酸球浸潤を伴う。コンサルタントへの依頼事項：アミロイド沈着を伴う小血管の全身性肉芽腫性炎症について，以下のいずれを考えるべき

でしょうか？

- ・アミロイドーシスとは別に，肉芽腫性血管炎が存在する。
- ・アミロイドに対する反応でアミロイド関連血管炎が全身臓器に起こっている（このような現象は，脳血管以外にも起こりうるのでしょうか？）

ワークショップ「New age Vascular Research：動脈硬化と血管傷害のメカニズム」

座長：今中恭子（三重大学医学部修復再生病理学講座）

羽尾裕之（日本大学日医学部病態病理学系人体病理学分野）

御応募頂いた一般演題の中から将来を期待される若手研究者の意欲的な演題によるワークショップを企画させて頂きました。古くて新しいテーマである動脈硬化研究あるいは血管傷害のメカニズムの探求が，新しい世代に引き継がれることはきわめて重要であり，血管病理学の発展はもとより普遍的な病理学の摂理を明らかにする知見が発掘され，一方では患者福祉の向上に寄与する予防法，治療法への契機につながることも期待されます。ベテランの先生方を交えて建設的な Discussion を展開して頂ければ幸いです。

香気成分 β -カリオフィレンがニコチン誘導性血管変性に及ぼす影響評価

¹近畿大学大学院農学研究科応用生命化学科，²近畿大学農学研究科応用生命化学科，³n.c.t コーポレーション，⁴近畿大学アグリ技術革新研究所

東原真代¹，須見友子¹，岸 千尋¹，竹本有希¹，亀井萌花²，堀越百合³，松村晋一³，森山達哉^{1,2,4}，財満信宏^{1,2,4}

β -カリオフィレン (BCP) は，香辛料に含まれる揮発性の二環式セスキテルペノイドである。BCPはカンナビノイド (CB2) 受容体などの選択的なアゴニストで，経口投与されたBCPは，抗炎症作用など多くの作用を示すことが報告されている。その一方で，香りとしてのBCPが生体にどのような影響を及ぼすのかは不明である。我々は，香りとして吸入されたBCPは，血清及び臓器に移行し，肝臓の代謝物が変動していることを見出した。この結果は，香りとしてのBCPに生体調節機能があることを示唆している。そこで本研究は，ニコチン誘導性血管変性に対して香りとしてのBCPが及ぼす影響を評価した。実験は，4週齢ddy マウスを4群（Control群：BCP吸入な

し+水投与, BCP群:BCP吸入+水投与, Nicotine群:BCP吸入なし+ニコチン溶液, nicotine+BCP群:BCP吸入+ニコチン溶液)に群分けした。BCP吸入は週3回, 60分間行った。ニコチン投与およびBCP吸入開始から2週間後に大動脈を回収し, 病理解析と血管引張破断試験を行った。その結果, ニコチン投与群では, 弾性線維分解酵素であるMMPs活性の上昇を通じて血管壁の線維成分の破壊と力学的な血管の硬化が確認された。これらはBCP吸入で有意に抑制された。以上の結果は, ニコチン誘導性血管変性に対して香りとしてのBCPが保護効果を有することを示唆する。

大動脈壁内循環不全を起点とする動脈石灰化新規モデル動物の作出およびメカニズム解明のための病理解析

¹近畿大学大学院農学研究科応用生命化学科, ²近畿大学アグリ技術革新研究所

須見友子¹, 東原真代¹, 森山達哉^{1,2}, 財満信宏^{1,2}

腹部大動脈瘤形成における Smoothelin-B の関与

日本大学医学部病態病理学系人体病理学分野

福田安希代, 傳田侑也, 母坪友太, 高橋 澄, 山田清香, 鈴木真由美, 宇都健太, 羽尾裕之

プラーク内PTX3は動脈硬化の進行に伴い増加するが, 血栓形成には抑制的に働く可能性がある

¹国立循環器病研究センター病理部, ²近畿大学医学部病理学教室, ³財団新和会八千代病院病理診断科, ⁴宮崎大学医学部病理学講座, ⁵東京大学東京大学先端科学技術研究センター, ⁶宮崎市郡医師会病院病理診断科, ⁷奈良県立医科大学病理診断学講座

大谷知之^{1,2,3}, 盛口清香⁴, 大栗伸行⁴, 児玉龍彦⁵, 浅田祐士郎^{4,6}, 畠山金太^{1,7}, 山下 篤⁴

【緒言】動脈硬化巣内にはCRPをはじめとする炎症関連分子が沈着していることが知られている。本研究ではペントラキシン3 (PTX3) に着目し, 動脈硬化の進行や再狭窄に対するPTX3の影響を検討する。【方法・結果】大動脈の動脈硬化病変内のPTX3量をELISAとウェスタンブロットにより検討したところ, 進行病変に含まれるPTX3量は早期病変に比べて多かった。また, 方向性冠動脈粥腫切除術(DCA)により切除された冠動脈プラークを免疫組織化学(IHC)により解析したところ, 急性冠症候群のプラークは安定狭心症のプラークよりもPTX3 IHC陽性面積が大きかった。興味深いことに, DCA後に

再狭窄をきたさない患者のプラークの方が, 再狭窄をきたす患者のプラークよりも, PTX3 IHC陽性面積が大きかったことが分かった。さらに, PTX3分子の作用をin vitro実験で検討した。培養ヒト冠動脈平滑筋細胞(SMC)を用いた実験では, PTX3はSMCの増殖・遊走を抑制し, フローチャンバシステムを用いた実験では, PTX3は動脈血流を模した条件下での血小板血栓形成を抑制した。【結論】PTX3は早期動脈硬化病変よりも進行病変に多く, 安定冠動脈プラークよりも不安定プラークに多く含まれる。しかし, PTX3は平滑筋増殖・遊走と血栓形成に対しては抑制的に働くことから, 動脈硬化巣内のPTX3は動脈硬化を抑制する役割を担っている可能性がある。

一般演題(1)

座長: 横内 幸(東邦大学医療センター大橋病院病理診断科)

約40年経過した川崎病の冠動脈病変を観察し得た心臓移植症例

¹国立循環器病研究センター病理部, ²国立循環器病研究センター移植医療部, ³国立循環器病研究センター小児循環器内科, ⁴北摂総合病院病理診断科

雨宮 妃¹, 池田善彦¹, 渡邊琢也², 遠藤寛之², 熊井健人², 塚本泰正², 津田悦子³, 松本 学¹, 大郷恵子¹, 植田初江⁴, 畠山金太¹

【緒言】川崎病は系統的血管炎であり, 中型動脈が最も高頻度に侵襲されるとされるが, 川崎病症例において罹患後30年以上経過した冠動脈病理像を詳細に観察した報告は少ない。【症例】41歳男性。【臨床経過】3歳時に川崎病に罹患し, 抗血小板薬, ステロイド投与の加療を受けたが, 冠動脈3枝に冠動脈瘤を認め, LADには冠動脈バイパス術が施行された。15歳時にLCXの進行病変に対しローターブレード施行。その後, LCXの再狭窄を繰り返し, 心室細動から蘇生され最終的にステント留置がなされたが, 心機能低下の進行により, 35歳時に虚血性心筋症の診断のもと心臓移植登録がなされ, 41歳時に, 心臓移植が施行された。【病理学的所見】心臓移植時の摘出レシピエント心(川崎病罹患後38年)における冠動脈では, 組織学的にステント留置部の石灰化病変を伴う冠動脈瘤, 非ステント留置部では再疎通像を伴う慢性完全閉塞や内膜肥厚など様々な病変がみられ, 炎症後変化と考えらえたが, 活動性の血管炎の像は認めなかった。心筋組織は虚血性心筋症(陳旧性心筋梗塞)に矛盾せ

ず、活動性の心筋炎の所見は認めなかった。【考察】今回我々は、川崎病罹患から約40年の経過を経た遠隔期の心臓移植症例を経験したことから冠動脈病変の病理学的所見について文献的考察も踏まえて報告する。

高度な冠動脈病変を伴うIgG4関連疾患の1症例

¹東京都監察医務院監察医室, ²順天堂大学医学部法医学講座, ³埼玉医科大学医学部法医学教室

佐藤若菜¹, 児玉 早^{1,3}, 齋藤一之^{1,2,3}, 高田 綾^{1,3}, 氣賀澤秀明¹, 朝倉久美子¹, 林 紀乃¹

〔症例〕70歳代男性で日常生活は自立していた。直近も特に体調不良の訴えはなかった。死亡日前日の午後8時頃、就寝前に妻と会話をした後、死亡日午後0時30分頃寝室ベッド上で右側臥位の状態で発見された。〔既往〕IgG4関連疾患にて約6年前より通院していた。冠動脈狭窄を指摘され治療を勧められていたが一切の治療を拒否しており、ステロイド治療は導入されずに経過していた。〔所見〕肉眼的に、冠動脈は3枝いずれも近位側が有意に拡張し、周囲に線維化が生じていた。組織学的に、3枝とも外膜を中心に強い線維化とIgG4陽性形質細胞が認められた。近位側では形質細胞やリンパ球の高度浸潤が外膜側～血管壁全層にみられ、内弾性板は断裂消失し血管壁の構造が不明瞭となっていた。遠位側では比較的炎症細胞浸潤は軽度で、外膜側に線維化はみられるものの血管壁の構造が保たれている部分もみられた。右冠動脈では新旧の血栓、左前下行枝では新鮮な血栓が付着し高度の内腔狭窄を認めた。右室および左室後壁に心内膜側～一部外膜側にかけて多中心性線維化を認めた。〔まとめ〕冠動脈周囲に線維化とIgG4陽性形質細胞が多数認められるため、IgG4関連疾患による冠動脈周囲炎と考えられた。しかし、今回の症例のように血管壁の破壊と血栓の付着を認めた報告はごくわずかである。報告数が少ないうえ、冠動脈周囲炎の機序は不明でありこれからの検証が必要と考える。

一般演題(2)

座長：菅野祐幸（信州大学医学部病理組織学講座）

白質脳症を呈し脳生検で診断しえたアミロイドアンギオパチー関連炎症の一例

¹済生会福岡総合病院脳神経内科, ²済生会福岡総合病院病理診断科

原 佑碩¹, 加藤誠也², 近藤大祐¹, 園田和隆¹, 田中正

人¹, 川尻真和¹

全身性強皮症にて高血圧を伴わない血栓を主体とする急性TMAにより亡くなった剖検例

¹福岡大学医学部病理学教室, ²福岡大学医学部学生, ³福岡大学医学部腎臓膠原病内科

上杉憲子¹, 菊島百香¹, 福田青空², 氷室尚子³

症例は70才台女性。死亡6か月前に、左下葉肺腺癌(cT2N3M1c)、間質性肺炎、ゴットロン様皮疹、CK上昇、抗ARS抗体陽性、皮膚生検にて、皮膚筋炎が疑われた。scl-70抗体、セントロメア抗体、CCP抗体、MDA5抗体は陰性。死亡2か月前より両手指の浮腫と皮膚硬化が進行した。このころから肺癌化学療法と、間質性肺炎に対しPSL 40mg/日が開始された。死亡5日前、全身倦怠感で入院。血小板低下、LDH上昇、Bil上昇、ハプトグロビン低下、Cre上昇、トロポニンI、CK-MBの上昇あり、心エコーで壁運動の低下がみられた。その後胸痛出現、ST上昇、徐脈、血圧低下をきたし死亡した。経過中高血圧の合併はなかった。剖検では残存肺癌、間質性肺炎、肺動脈の内膜肥厚、冠動脈はよく保たれ心筋梗塞はなかった。腎では、細動脈にonion skin病変や浮腫状の内膜肥厚はなかったが、細・小動脈、糸球体門部に多数の新鮮な血栓を認めた。食道から大腸に、固有筋層の筋の減少と線維化を認めた。皮膚は、真皮から皮下に線維化がめだった。強皮症と確定し、皮膚筋炎とのover lap症候群とした。強皮症腎クリーゼは通常、高度の高血圧を伴い、悪性高血圧に類似した糸球体/血管病変を呈するが、まれではある本例のように血栓を伴う急性TMA発症する。本例ではそのため血小板が減少、冠攣縮をきたし、死亡にいたったと考えた。

一般演題(3)

座長：畠山金太（国立循環器病研究センター病理部）

致命的な門脈血栓を合併した常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)の1剖検例

東京女子医科大学病理学

倉田 厚, 岡村幸宜, 増井憲太, 山本智子

【症例】60歳代女性 【既往歴】脳動脈瘤 【臨床経過】今回入院の約9年前に健診にて常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)を指摘され、その後、腎嚢胞感染を2度繰り返し、1年5ヵ月前に生体腎移植を施行された。今回、

脳死肝移植施行前精査の予定であったが、肝嚢胞感染が疑われ緊急入院となった。抗菌薬、利尿薬等の保存的治療にも関わらず腎機能が増悪し、腹部膨満による疼痛、利尿不良が継続、入院10日後に急変し、永眠された。【病理所見】多数の嚢胞形成により腫大した肝臓や腎臓、また大量腹水による、胸腔や腹腔諸臓器の圧排が顕著であった。肝嚢胞の一部に膿瘍が認められ、敗血症を示唆する所見もみられた。門脈本幹は新鮮な血栓により閉塞し、肝実質は広範囲に壊死・変性していた。【考察】門脈血栓形成の機序として、肝嚢胞による血流うっ滞、大量腹水に伴う脱水状態、敗血症による血管内皮障害が考えられた。直接死因として、多臓器不全、敗血症性ショックとともに、門脈本幹閉塞による閉塞性ショックが考えられた。当院でADPKDで剖検となった8例のレビューとともに病態を考えたい。

深部静脈血栓におけるfibroblast activating protein- α の発現とその機能

¹宮崎大学医学部病理学講座、²宮崎大学医学部放射線科、³量子科学技術研究開発機構 分子イメージング診断治療研究部、⁴名古屋大学大学院医学系研究科バイオメディカルイメージング情報科学

大栗伸行¹、中村恵理子¹、魏 峻洸¹、古小路英二²、前川和也¹、辻 厚至³、西井龍一^{3,4}、榮 建文²、東 美菜子²、山下 篤¹

【目的】Fibroblast activation protein- α (FAP) は2型の膜貫通型セリンプロテアーゼで、悪性腫瘍や創傷治癒の線維芽細胞に発現する。血漿内に存在するFAPは $\alpha 2$ anti-plasminを活性化してフィブリン分解を阻害すると報告されているが、深部静脈血栓での発現は明らかでない。本研究ではヒト深部静脈血栓におけるFAPの局在と機能を明らかにすることを目的とする。【方法】深部静脈血栓症の吸引血栓 (n=14) を用いてヘマトキシリンエオジン染色で血栓新鮮部、細胞溶解部、器質化部の有無を検討した。免疫組織化学および蛍光二重染色でFAPの発現領域と発現細胞を検討した。培養皮膚線維芽細胞を用いて、トロンビンやヘミン刺激、0.1%ウシ胎仔血清 (FBS) 下でFAPの発現を検討した。【結果】全ての深部静脈血栓は新鮮部、細胞溶解部、器質化部の2つ以上の異なる時相の血栓成分が混在しており、80%に器質化部を認めた。FAPは血栓の器質化部に発現しており、非器質化領域での発現はみられなかった。蛍光二重染色でFAPは主としてFAP/平滑筋アクチン共陽性の線維芽細胞/筋線維

芽細胞に発現し、FAP/CD163 共陽性のマクロファージの一部にも発現していた。FAPと $\alpha 2$ anti-plasminとの共局在は限定的だった。培養線維芽細胞のFAP発現は10% FBS下でトロンビンやヘミン刺激による影響を認めなかった。0.1% FBS下で培養した線維芽細胞は10% FBS下と比して増殖活性が低下し、FAPのmRNAや蛋白発現が亢進した。【結論】静脈血栓においてFAPは主として線維芽細胞や筋線維芽細胞に発現し器質化に関与することが、増殖活性の低い線維芽細胞でFAP発現が亢進することが示唆された。

一般演題(4)

座長：宮崎龍彦（岐阜大学医学部附属病院病理部）

慢性腎臓病の血管石灰化における好中球の役割に関する基礎研究

北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室
中沢大悟、三好敦子

冠動脈プラークの進展における好中球細胞外トラップ、フィブリン、フォンウィルブランド因子の局在と広がり

¹宮崎大学医学部病理学講座 構造機能病態学分野、²宮崎大学医学部医学科、³宮崎大学医学部附属病院病理診断科、⁴宮崎市郡医師会病院病理診断科

中村恵理子¹、堀内早紀²、盛口清香³、浅田祐士郎⁴、山下 篤¹

背景：我々は冠動脈破裂性粥腫と血栓の境界にフィブリン、フォンウィルブランド因子 (VWF)、好中球細胞外トラップ (NETs) の指標であるシトルリン化ヒストン (Cit-H3) が存在することを明らかにしたが、それが破裂による影響かどうか明確ではない。目的：早期から進行期の冠動脈プラークにおけるこれらの局在や分布を明らかにする。方法：剖検症例の冠動脈標本、非心臓死 (n=5, 37切片) と虚血性心疾患 (n=11, 65切片) を用いて、動脈硬化病変を形態分類し、免疫組織化学でフィブリン、VWF、好中球 (CD66b)、Cit-H3の内膜もしくはプラークにおける陽性面積率を計測した。結果：フィブリン・VWF沈着は病的内膜肥厚や壊死性コアに観察され、破裂前駆病変とされる薄い線維性被膜粥腫 (TCFA) に豊富に存在した。CD66b、Cit-H3発現は早期・安定病変ではほとんど観察されず、TCFAや破裂性粥腫で増加した。粥腫を有する病変間では、フィブリンとCit-

H3が線維性被膜粥腫よりTCFAに多くみられた。また、それらは出血性プラークでより多く観察された。結語：好中球浸潤，NETs形成，フィブリン・VWF沈着は破裂以前のプラークに局在すること，フィブリンやNETs形成はTCFAで増加し，プラーク内出血が影響しうること，また，好中球浸潤やVWFの沈着は破裂に対する反応の可能性が示唆された。

一般演題(5)

座長：宇月美和（福島県立大学保健科学部臨床検査学科）

婦人科手術検体での壊死性動脈炎（結節性多発動脈炎型）の検討

¹順天堂大学医学部附属練馬病院病理診断科，²順天堂大学医学部附属練馬病院婦人科

松本俊治¹，荻島大貴²，發知詩織¹，小倉加奈子¹

急激な経過をとった高齢初発の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の心臓病変

¹昭和大学医学部法医学講座，²昭和大学藤が丘病院臨床病理診断科

松山高明¹，中村恵里¹，上田康雄²，小川高史²

80代男性。高血圧，糖尿病，脂質異常症とともに気管支喘息の既往があり吸入薬を使用していた。喘息発作が増加傾向で，入院5日前に腹痛・腰痛が出現し，近医を受診。血液検査で好酸球増加（WBC 38000，好酸球68%）を指摘され当院を受診した。数日前から呼吸困難も出現し，心エコーでは心機能低下があり，トロポニンも上昇がみられたため，心筋炎なども考慮して入院。ステロイドパルス療法を開始したが，ショック状態になり，翌日死亡した。病理解剖では心臓の重量増加は軽度であった。肉眼的に剖面では心腔の拡大は軽度で，区域性の心筋壊死を示す心筋の混濁ははっきりしなかった。組織学的には，心外膜冠動脈から心筋間に分岐する血管から末梢を主体に，顕著に炎症細胞が浸潤し，多くの部位で血管壁は壊死し，部分的にはフィブリノイド壊死を伴うものや，内膜部分で巨細胞が柵状配列を示して浸潤するものがみられた。好酸球を主体にした炎症細胞は小血管周囲の間質に著明で，血管壁に沿うように浸潤していたが，心筋細胞を直接傷害する像はあまり目立たない印象であった。組織学的には心筋壊死は所々にみられたが，区域性は乏しく，血管炎により閉塞した血管による虚血

性変化と考えられた。急激な経過を来した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の心臓病変の像で，いわゆる好酸球性心筋炎とは心筋組織への浸潤・傷害像が異なり，入院時の臨床的な検査所見に相応していた。

一般演題(6)

座長：植田初江（北摂中央病院病理診断科・国立循環器研究センター）

若年男性に認めた非外傷性上腕動脈瘤の成因に対する病理学的検討

¹済生会福岡総合病院心臓血管・大動脈センター・血管外科，²済生会福岡総合病院病理診断科

岡留 淳¹，加藤誠也²，伊東啓行¹

症例は27歳男性。身長は183cm。身体所見上，結合組織の脆弱性を疑う所見は認めない。既往・家族歴に特記事項は無く外傷歴も認めていない。増大傾向を呈する右上腕動脈瘤に対する加療目的で当科に紹介となった。瘤は5cm大まで増大しており，更なる瘤の増大に伴う破裂や塞栓症が危惧され，自家静脈を採取して瘤切除・上腕動脈再建術を施行した。瘤は病理組織学的診断では真性瘤の所見であった。若年者に認めた非外傷性の真性上腕動脈瘤という稀な疾患であり，成因の検索としてアテローム性動脈硬化症・血管炎疾患・遺伝性結合組織疾患・線維筋性異型性（FMD）等が鑑別に挙がるが，臨床的・組織像的に合致する原因疾患は特定できず，臨床像的には典型的ではないが組織像的にはSAMの修復期の可能性は否定できず，との考察を現時点では立てている。今回我々は非常に稀な若年男性の真性上腕動脈瘤の症例を報告するとともに，成因に対して病理学的な検討も加えて報告を行う。

腎移植長期経過後，AL(κ)型アミロイドーシスを伴った非結核性抗酸菌症による左上腕動脈炎症性動脈瘤の1例

¹済生会八幡総合病院病理診断科，²済生会八幡総合病院血管外科，³済生会八幡総合病院腎センター

竹下盛重¹，郡谷篤史²，安永親生³，三井信介²，古森公浩²

症例：70才代，男性。主訴：なし 既往歴：IgA腎症（43年前）のため慢性腎不全になり腎透析術。腎移植（18年前）を行い，その後免疫抑制剤を内服している。高カルシウム血症（10年前）。高血圧。内頸動脈狭窄症か

らの脳梗塞（1年前）。肺静脈血栓症。非結核性抗酸菌症（*M. intracellular*, NTM）で肺上葉切除（3か月前。他院）。現症と経過：経過観察中CT検査にて左上腕動脈瘤が発見され、手術目的で入院した。手術、病理所見：大きさ54×32mmの紡錘型動脈瘤。動脈瘤内には大きな赤色、白色血栓がみられ、90%以上の狭窄を認めた。瘤内膜、中膜は高度な線維筋症がみられ、多数の異物巨細胞を伴う慢性急性炎症と共にCongo-red染色に染まるIgκ型アミロイドの沈着が広く認められた。リンパ球はT細胞が優位に分布し、IgG4陽性形質細胞はごく少量であった。Ziehl Neelsen染色で抗酸菌を確認できた。以上より、NTMによる炎症性動脈瘤で、Igκ型アミロイド沈着症を来した例と診断した。本例は、左大腿深部動脈にも10mm大の動脈瘤を認めている。治療は、抗結核薬を加え、他治療は変更せず。患者は発熱等もなく、現在経過観察中である。まとめ：NTMによる動脈瘤は時に肺内にみられる。本例は、腎移植後長期の免疫抑制剤服用中、Igκ型アミロイド症を合併したNTMによる肺外多発炎症性動脈瘤と考えられた。

一般演題(7)

座長：小林一博（岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍制御学講座腫瘍病理学分野）

一部アミロイド化を示すepidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 (EFEMP1) 沈着に関連したenterocolic granulomatous phlebitis (ELP) の一例

¹富山大学学術研究部医学系法医学講座、²富山県立中央病院病理診断科

一萬田正二郎¹、相川あかね²、石澤 伸²

症例は関節リウマの既往を有する60歳代女性。発熱と腹痛を主訴に救急外来を受診した。抗核抗体とANCAは陰性。画像検査で腹膜炎と腹水貯留を認めた。腹腔鏡検査が行われ、肥厚を示した大網の部分切除が施行された。組織学的に、ほぼすべての静脈に多核巨細胞を伴う血管炎を認めた。免疫組織化学にて浸潤細胞はT細胞主体であることが確認され、ELPと診断された。さらに、Elastica-Masson染色にて弾性板の肥厚とその周囲に灰色調沈着物が観察され、それを多核巨細胞が貪食する像を認めた。沈着物はコンゴレッド染色弱陽性で、偏光観察

下で緑色調の複屈折性は明らかではなかったが、EFEMP1に対する免疫組織化学およびチオフラビンS染色に陽性を示した。電顕では弾性線維周囲に線維状構造を示す沈着物が同定された。さらに、沈着物の質量分析にてアミロイド随伴蛋白とともにEFEMP1が同定された。Amyloid-beta-related angiitisとの病理組織学的類似性から、EFEMP1沈着物に対する免疫反応が本症例におけるELPの原因と推測された。今回、本病変の臨床的意義を検討した研究結果と合わせて発表する（参考文献：Pathol Int. 2024; 74: 146-153, Int J Mol Sci. 2024; 25: 7581）。

腎機能障害の出現前の腎病理診断が腎機能保持に有用であったANCA関連血管炎の4症例の検討

¹長崎大学生命医科学域先端医育センター、²長崎大学病院腎臓内科、³長崎大学病院医療教育開発センター、⁴長崎大学病院血液浄化療法部

牟田久美子^{1,2}、大塚絵美子^{2,3}、辻 清和²、鳥越健太²、山下鮎子²、北村峰昭^{2,4}、西野友哉²

〈序論〉ANCA関連血管炎(AAV)による腎炎の腎予後は不良だが、腎機能障害の出現する前に腎病理診断を行い、腎機能が維持できた4例を提示する。〈症例提示〉症例①：67歳男性。AAVによる間質性肺炎の経過観察中に筋炎を発症し、顕微鏡的血尿を認めた。尿蛋白は陰性。血清Cr 0.7mg/dL。症例②：73歳女性。主訴は全身倦怠感と四肢の筋痛で、MPO-ANCA陽性、顕微鏡的血尿と軽度尿蛋白を認めた。血清Cr 0.7mg/dL。症例③：81歳女性。主訴は発熱、咳嗽で、胸部単純CTで多発結節影、MPO-ANCA陽性と、顕微鏡的血尿、軽度尿蛋白を認めた。血清Cr 0.58mg/dL。症例④：85歳女性。ANCA関連血管炎性中耳炎に対するステロイド治療終了の1年3か月後、咳嗽と微熱、MPO-ANCA陽転化と顕微鏡的血尿を認めた。尿蛋白は陰性。血清Cr 0.48mg/dL。症例①-④のいずれも、腎生検で糸球体にフィブリノイド壊死と細胞性半月体を認めた。症例②は複数の小動脈にもフィブリノイド壊死がみられた。寛解導入治療が行われ、腎機能は概ね横ばいで経過した。〈考察〉顕微鏡的血尿に対して腎生検を行った上記の症例ではいずれもAAVの初期病変を認めた。腎生検が施行可能な場合には積極的な腎生検での病勢評価により、適切な治療を選択でき、腎機能保持につながると考える。4例の臨床経過と腎病理について検討する。