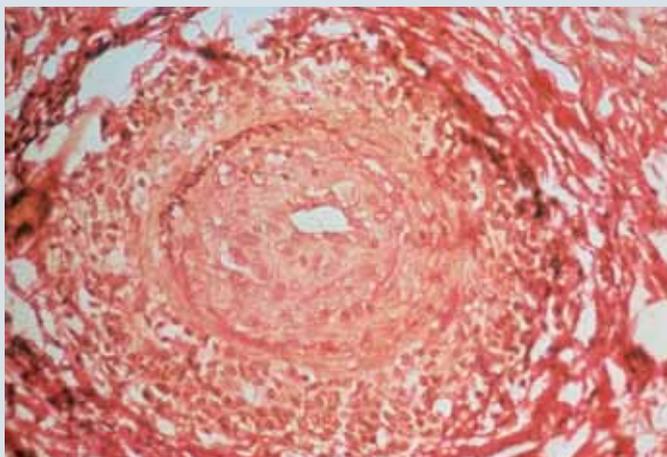


日本血管病理研究会 第19回 学術集会

抄 録 集



会 期

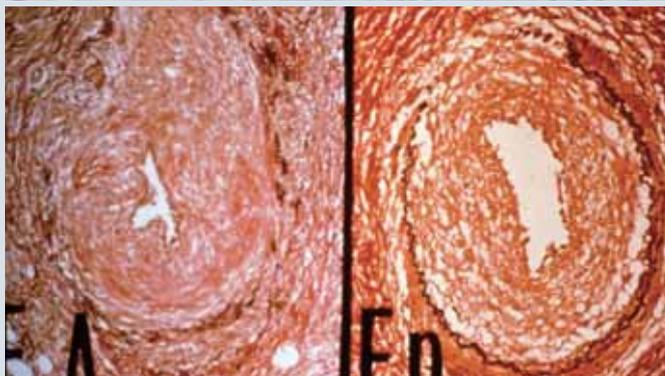
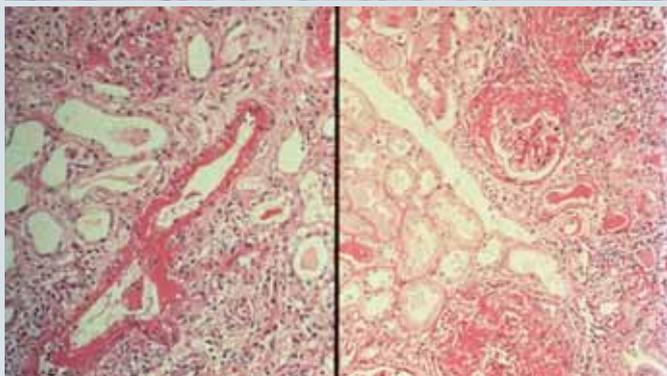
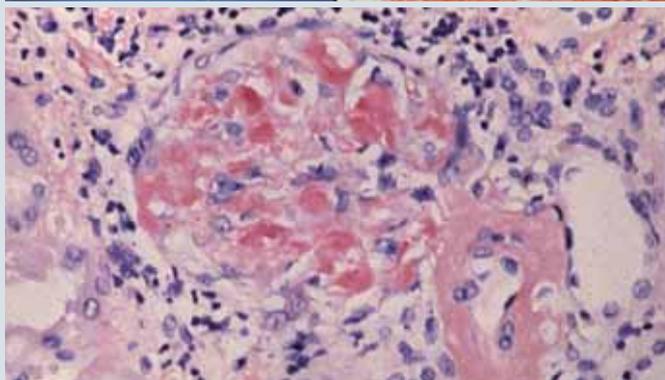
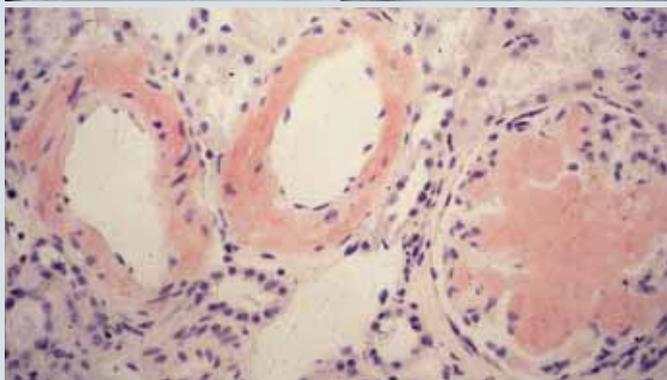
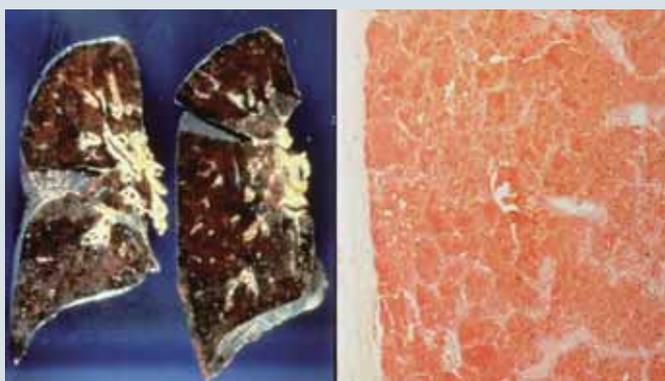
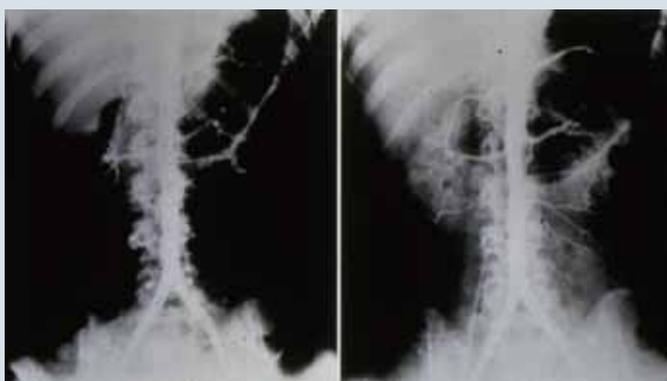
平成26年 10月4日 土

会 場

両国KFC(国際ファッションセンター)ビル
2階 ホール セカンド

当番世話人

小林 茂人 順天堂越谷病院内科



ご挨拶

日本血管病理研究会 第19回学術集会

当番世話人 小林 茂人

順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院 内科

日本血管病理研究会の会員の先生方、まだ会員ではない先生方も、ますますご健勝のことお慶び申し上げます。おかげさまで、日本血管病理研究会 第19回学術集会を、平成26年10月4日(土曜日)、両国のKFC(国際ファッションセンター)ビルにて開催させていただきます。

血管炎の治療には、これまで大きな難題が山積みされた中で、ガンマグロブリン製剤やリツキシマブ治療が日本で承認されました。また、生物学的製剤を使用した大型血管炎や川崎病に対して臨床治験が進んでいることを耳に致しました。その他に有望な候補の治療薬も数々報告されています。これは、まさしく、血管炎治療のパラダイム・シフトが実現されつつある現状と考えられます。今回、天理よろづ相談診療所・総合内科部長・膠原病センター長の八田和夫先生に、特別講演1で「血管炎に期待される新規治療」のご講演を頂きます。血管炎や血管障害に対する新しい治療薬の新たな可能性が理解され、明日の、近い将来の治療に役立つと考えられます。日本からで出た治療薬の治験を進展させ、外国での治療薬を日本でもできる限り早く使用可能な環境を整えることが、海外の臨床や学問の研究に取り残されないために非常に重要なことと考えられます。

血管炎の病態・病因は、環境因子や遺伝因子などが関与するなか、発症機序にかかわるさまざまな発見が報告されています。難治性血管炎は希少疾患であり、病態・病状もさまざまな患者の血液の中から診断に重要な遺伝子マーカーを探すことは、宇宙の中で小さなダイヤモンドのかけらを見つけるような、途方もなく困難なことと考えられます。特別講演2では、大阪大学微生物病研究所・分子遺伝研究分野(感染症DNAチップ開発センター)の野島 博先生に、「難治性血管炎の診断・治療に有用な新規マーカー遺伝子の同定」と題したご講演を賜ります。今後、この分野からのアプローチによって、いわゆる“sarrogate”ではない、“真の”診断や治療のマーカーが次々と明らかにされることが期待されます。

ANCA関連血管炎では、好中球の細胞外トラップ(NETs)の機序が明らかになり、日本からも石津明洋先生のグループからこの機序に関する新しい発見が報告されました。石津先生にお願いして、シンポジウム「ANCA関連血管炎と好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps(NETs)を正しく理解する」をご企画して頂きました。吉田雅治先生、中沢大悟先生、平橋淳一先生が、臨床現場から基礎研究までの新しい発見をわかりやすく解説して頂き、また、ラクトフェリンによる新規治療の提唱が発表されます。

一般演題は15演題を頂戴いたしました。このなかで、東邦大学呼吸器内科の本間 栄先生には、欧米の呼吸器学会では認識されていない「肺限局MPA」を、自治医科大学さいたま医療センター耳鼻咽喉科の吉田尚之先生・飯野ゆき子先生には、現在、日本の耳鼻咽喉科学会が欧米に先駆けて分類基準、診断と治療のガイドラインの作成を推進されている「ANCA関連中耳炎」の演題のご発表を、私からお願いして、ご多忙中にもかかわらずご発表頂きます。このために、どうぞ、朝9時35分からご出席頂ければ幸いです。

今回は、治療のパラダイム・シフトの立ち位置を起点に、特別講演1では、帝人ファーマ株式会社が、特別講演2では、全薬工業株式会社・日本化薬株式会社にご共催頂きました。さらに、多くの製薬会社には抄録集の広告のご協賛頂きました。厚く御礼申し上げます。

「医学は医師だけのものではない」と日野原重明先生が明言されております。どうぞ、みなさまと一緒に、Unmet needsの問題点に立ち向かいたいと思います。ご理解・ご協力の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

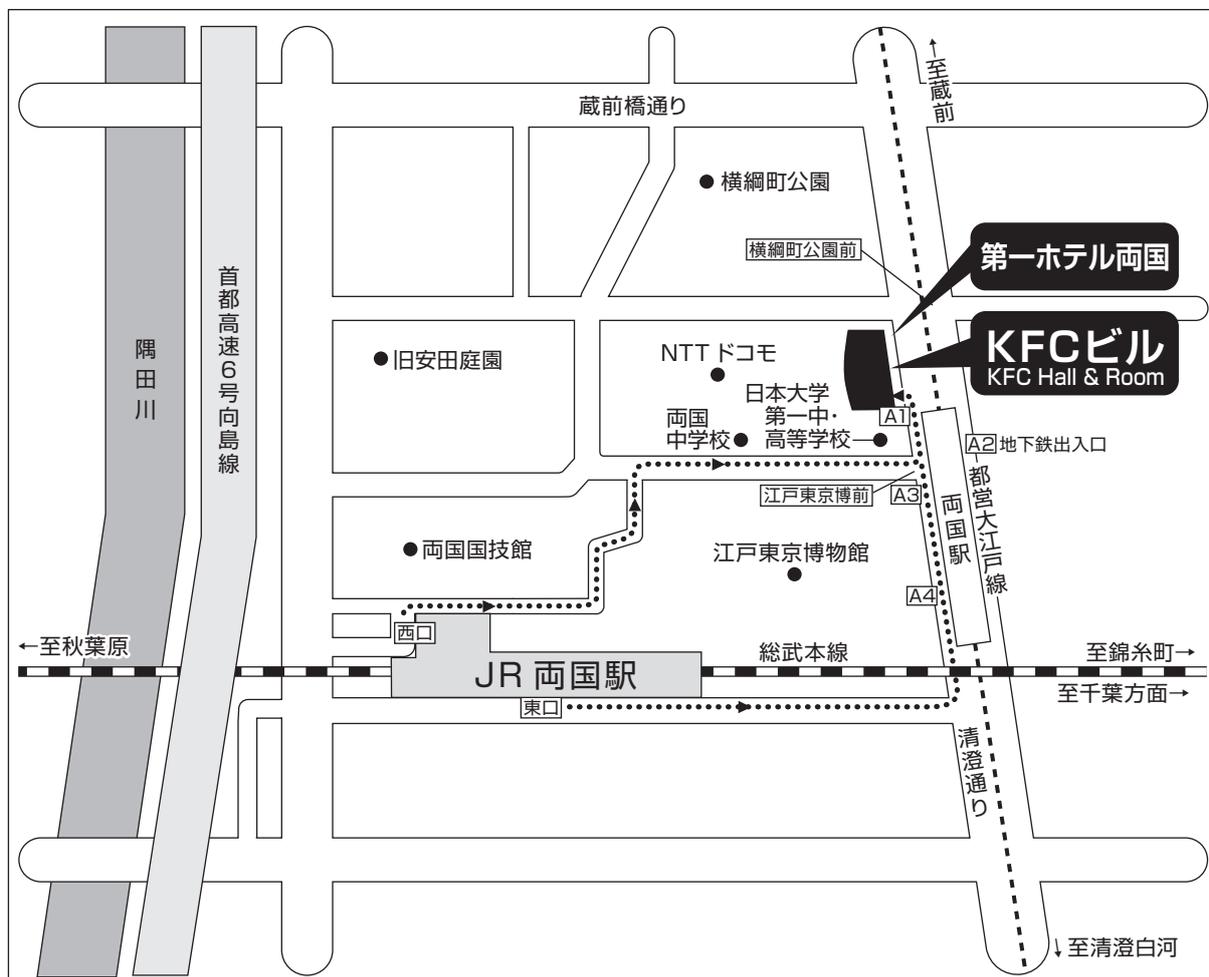
平成26年8月吉日

会場アクセス図

KFC Hall & Rooms

〒130-0015 東京都墨田区横網一丁目6番1号

TEL : 03-5610-5800 FAX : 03-5610-5810



電車でのご利用 [地下鉄] ●都営地下鉄大江戸線「両国駅」A1 出入口に直結。

[JR] ●JR 中央・総武線「両国駅」東口より徒歩約6分。

東口改札より線路沿いを千葉方面へ向かい、突き当たり大通りを左折し、ガードをくぐり、約200m 先左手25階建てビル。

●JR 中央・総武線「両国駅」西口より徒歩約7分。

西口改札より両国国技館と江戸東京博物館の間の歩行者専用通路に沿って、車止めのある十字路を右折、両国中学校と江戸東京博物館の間のレンガ道を進み大通りを左折し、約50m 先左手25階建てビル。

ご宿泊先のお知らせ

第一ホテル両国が同じビルにあり便利です。

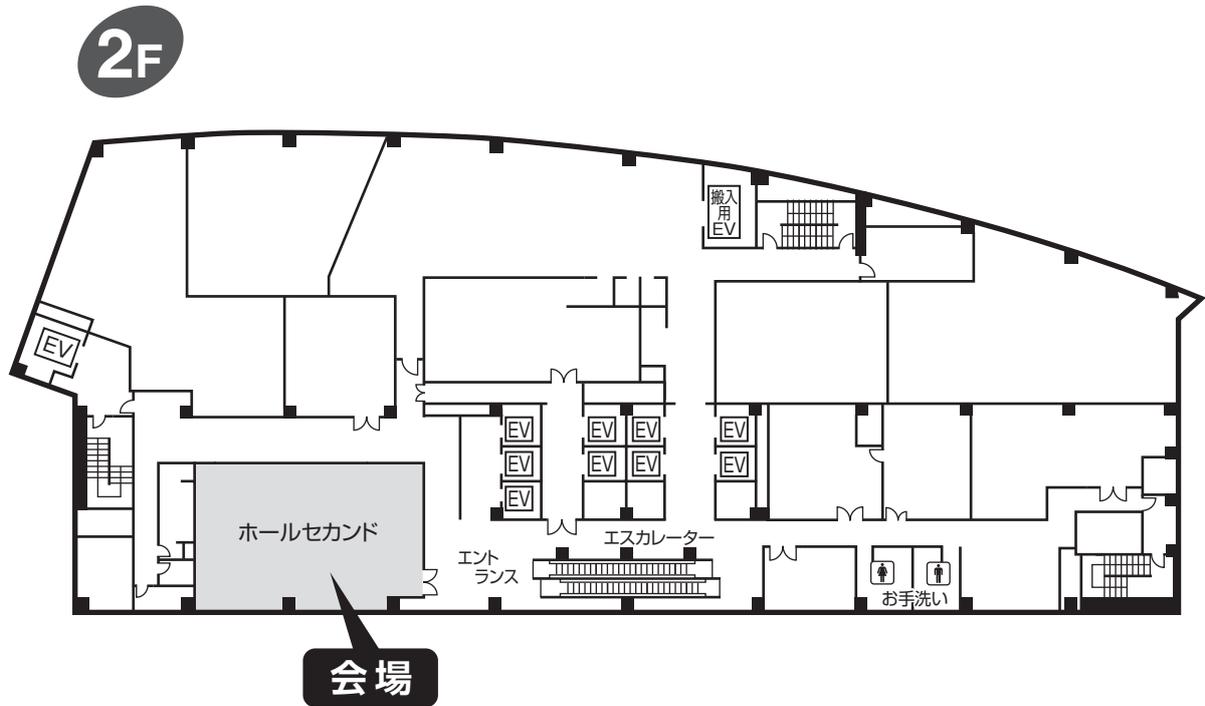
●第一ホテル両国

〒130-0015 東京都墨田区横網1-6-1

TEL: 03-5611-5211

HP: www.dh-ryogoku.com

会場案内図



KFC ビルの案内

- 1階 コンビニエンスストア「生活彩家」
墨田横網郵便局
ケーキ&コーヒーショップ「セリーズ」
カフェ&ダイニング「アゼリア」
第一ホテル両国

2階 中華料理「東天紅」

25階 和食レストラン「さくら」

- 自動販売機 3階 Annex 前
10階 ホール管理室前

プログラム

10月4日(土)

会場：両国 KFC (国際ファッションセンター)ビル 2階 ホール セCOND

9:30～9:35 **開会の辞** 小林 茂人 (順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院 内科)

9:35～10:20 **一般演題1 「肺限局型 MPA, GPA, ANCA 関連中耳炎」**

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)
宮崎 龍彦 (岐阜大学医学部附属病院 病理部)

01 肺限局型顕微鏡的多発血管炎の臨床病理学的検討

○本間 栄、鈴木 亜衣香、佐藤 敬太

東邦大学医学部 内科学講座 呼吸器内科学分野

02 多発血管炎性肉芽腫症の経過中に急激な死の転帰をとり剖検で心破裂が発見された一例

○宮崎 龍彦¹⁾、久松 憲治¹⁾²⁾、小林 一博¹⁾²⁾、齊郷 智恵美¹⁾³⁾、酒々井 夏子¹⁾

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 腫瘍病理学分野、
3) 岐阜大学大学院医学系研究科 形態機能病理学分野

03 耳症状を初発とする ANCA 関連血管炎性中耳炎

○吉田 尚弘、長谷川 雅世、松澤 真吾、新鍋 晶浩、飯野 ゆき子

自治医科大学附属さいたま医療センター 耳鼻咽喉科

10:20～11:05 **一般演題2 「EGPA (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)」**

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)
宮崎 龍彦 (岐阜大学医学部附属病院 病理部)

04 緊満性水疱が多発した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例

○下坂 玲郁子

聖マリアンナ医科大学病院

05 Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis における皮膚血管炎の病理組織学的検討

○石橋 正史¹⁾²⁾、河原 由恵³⁾、陳 科榮²⁾

1) 日本鋼管病院 皮膚科、2) 東京都済生会中央病院 皮膚科、3) けいゆう病院 皮膚科

06 脳出血で死亡した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の一例

○齋藤 督芸¹⁾、宮澤 さやか¹⁾、吉澤 亮¹⁾、池谷 紀子¹⁾、福岡 利仁¹⁾、
軽部 美穂¹⁾、吉原 堅¹⁾、駒形 嘉紀¹⁾、要 伸也¹⁾、山田 明¹⁾、有村 義宏¹⁾²⁾、
下山田 博明²⁾、菅間 博²⁾

1) 杏林大学医学部第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科、2) 杏林大学医学部病理学教室

07 エタネルセプトによる CAWS 誘導マウス動脈炎抑制機序の病理組織学的検討

○大原関 利章¹⁾、横内 幸¹⁾、榎本 泰典¹⁾、勝碯 譲児¹⁾、山田 仁美¹⁾、伊原 文恵¹⁾、三浦 典子²⁾、大野 尚仁²⁾、佐地 勉³⁾、鈴木 和男⁴⁾、直江 史郎⁵⁾、高橋 啓¹⁾

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 免疫学教室、
3) 東邦大学 医療センター大森病院 小児科、4) 帝京大学 医学部付属病院 安全管理部、
5) 桐蔭横浜大学 先端医用工学センター

08 冠動脈の血栓形成に関連する血管性因子

○山下 篤¹⁾、盛口 清香²⁾、佐藤 勇一郎²⁾、浅田 祐士郎¹⁾

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

**09 リウマトイド血管炎を発症した患者とモデルラットでは
血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体が上昇している**

○川上 民裕¹⁾、竹内 そら¹⁾、相馬 良直¹⁾、川上 愛²⁾、外丸 詩野³⁾、石津 明洋²⁾

1) 聖マリアンナ医科大学 皮膚科、2) 北海道大学大学院 保健科学研究所 病態解析学分野、
3) 北海道大学大学院 医学研究科 分子病理学分野

血管炎の期待される新規治療について

八田 和大 天理よろづ相談所病院 総合内科 部長、膠原病センター長

共催：帝人ファーマ株式会社

10 著明な血管壁石灰沈着を伴った炎症性脳病変の1例

○松本 俊治

順天堂大学医学部附属練馬病院 病理診断科

抄 録

血管炎の期待される新規治療について

八田 和夫(はった かずひろ)

天理よろづ相談所病院 総合内科 部長、膠原病センター長

血管炎の治療の進歩を示す例として、最も有名な事実は、ウェゲナー肉芽腫症(GPA)に対するシクロフォスファミド(CY)による治療であろう。ハリソン内科学の Anthony S. Fauci の記載では、“Wegener’s granulomatosis was formerly universally fatal, usually within a few months. It has been well established that the most effective therapy in this disease is cyclophosphamide…”とある。かつての不治の病が、1つの薬剤で治癒可能になったまれな例である。ステロイド剤(GC)と併せて、シクロフォスファミド(CY)の画期的ともいえるスタンダード治療の確立は、その一方で、同剤の長期投与による副作用で、感染症、血球減少などの骨髄抑制、出血性膀胱炎、膀胱癌や二次的発癌の悪性腫瘍の発症など問題点もある。これらの知見により、さらなる薬剤の開発が待たれている。

その後、様々な薬剤が血管炎の治療に応用されてきた。おりしも、近年、免疫系における炎症関連分子の解明により、それらを標的とした生物学的製剤と呼ばれる薬剤が開発され、特に関節リウマチなどの治療体系は治癒を目指せるべく進歩してきた。血管炎の領域でも、難治例に生物学的製剤を試用されるようになってきた。

EULAR ガイドライン(2007)では、AAV を含む血管炎症候群の再燃時の治療法として、IVIg、15- デオキシスパーガリン(15deoxyspergualin ; 15-DSG)、抗胸腺細胞グロブリン(anti-thymocyteglobulin ; ATG)、インフリキシマブ、リツキシマブ等を呈示している。もともと関与するサイトカインには疾患毎に異なるものであり、選択される薬剤も多様なことが予想される。これらに関して、知見が集まりつつあるので、紹介したい。

難治性血管炎の診断・治療に 有用な新規マーカー遺伝子の同定

野島 博

大阪大学微生物病研究所・分子遺伝研究分野(感染症 DNA チップ開発センター) 教授

我々は網羅的な遺伝子発現解析という手法を使って難治性血管炎の診断・治療に有用な新規マーカー遺伝子の探索を進めてきた¹⁻⁸⁾。まず患者への侵襲性の低い白血球の遺伝子発現変動の中に謎を解く鍵が潜んでいると考えた。実際、数多くの臨床機関と連携して、数百人以上の難治性血管炎を中心とした10種類以上の自己免疫疾患患者から血液を採取し、白血球における患者ごとの遺伝子発現解析を進めた。その成果、高安動脈炎(TA)⁶⁾や顕微鏡的多発血管炎(MPA)⁷⁾を含む難治性血管炎を特異的に認識する遺伝子マーカーとして、病原微生物を破壊する免疫システムである補体系の主たる制御因子、フィコリン1(FCN1: M-ficolin)を同定した。FCN1は血清には存在せず、単球(マクロファージなど)の膜表面にあってレセプターとして働き食作用などを介在する。実際、調べた全てのTA患者とMPA患者の白血球でFCN1の遺伝子が過剰発現しているだけでなく、患部(TAでは動脈炎症部、MPAでは腎臓糸球体)の組織免疫染色でFCN1のシグナルはマクロファージに由来することが分かった。この結果はTA⁶⁾やMPA⁷⁾の炎症患部でマクロファージの補体系が活性化されていることを示唆する。同様な手法で難治性血管炎(特に川崎病)のモデルと言われているCAWSマウスにおけるFcnA(FCN1のマウス版)の挙動を調べると、血管炎を起こす途上で(CAWS投与後4週目から)FcnAを含む補体系制御遺伝子(C3, C4, Cfb, Chf)の顕著な発現誘導が見出された⁸⁾。注目すべきことに感染体に応答するインターフェロン γ (Ifng)も同程度に発現誘導されていた。マウスではパスイ解析が進んでいるので、それを参考にして、新たな血管炎発症機構として「Dectin2 \Rightarrow Lab \Rightarrow Ifng \Rightarrow FcnA, C3, C4, Cfb, Chf \Rightarrow 炎症誘起 \Rightarrow 血管炎発症」というシグナル伝達経路の作業仮説を我々は提唱した。一方、このマーカーをタンパク質レベルでも簡便に検出するシステムを構築するため、迅速・簡便・安価に白血球抽出液を調製できる技術(キット)の開発を手がけて成功させ⁵⁾リューコキャッチ(LeukoCatch[®])と命名して実用化にこぎつけた(バイオアカデミアより販売中)。リューコキャッチは、赤血球は通過させるが白血球は捕獲できるフィルターを装着しているので初心者でも簡単な操作で僅か3分間のうちに高品質な白血球抽出液を効率良く調製でき、ベッドサイドでも簡便に使用できる。これらの成果を、今後どのようにして臨床レベルで広範に実用化させてゆくかが今後の大きな課題である。

【参考文献】

- 1) Nakamura N et al., Isolation and expression profiling of genes upregulated in bone marrow-derived mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients. *DNA Res.*, 13(4): 169-183, 2006.
- 2) Tougan T, Onda H, Okuzaki D, et al. Focused microarray analysis of peripheral mononuclear blood cells from Churg-Strauss syndrome patients. *DNA Res.*, 15(2): 103-114, 2008.
- 3) Kobayashi S, Ito A, Okuzaki D, et al. Expression profiling of PBMC-based diagnostic gene markers isolated from vasculitis patients. *DNA Res.*, 15(4): 253-265, 2008.
- 4) Tougan T, Okuzaki D, Nojima H. Chum-RNA allows preparation of a high-quality cDNA library from a single-cell quantity of mRNA without PCR amplification. *Nuc. Acids Res.*, 36(15): e92, 2008.
- 5) Okuzaki D, et al. LeukoCatch, a quick and efficient tool for the preparation of leukocyte extracts from blood. *BMC Clin Pathol.* 2011 Aug 17; 11(1): 9.
- 6) Okuzaki D, et al. Ficolin 1 expression is elevated in the peripheral blood mononuclear cells of Takayasu's vasculitis patients. *J Mol Biomark Diagn, J Mol Biomark Diagn* 2012, March 3(3), 125.
- 7) Muso E, Okuzaki D et al. Ficolin-1 is up-regulated in leukocytes and glomeruli from microscopic polyangiitis patients. *Autoimmunity*, 2013 Dec; 46(8): 513-24.
- 8) Nagi-Miura N, Okuzaki D et al. CAWS administration increases the expression of interferon gamma and complement factors that lead to severe vasculitis in DBA/2 mice. *BMC Immunol.* 2013 Sep 24; 14(1): 44.

ANCA 関連血管炎と好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps : NETs) を 正しく理解する

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

活性化され細胞死に至る好中球は、核内の DNA と細胞質内の PR3 や MPO などの殺菌酵素をからめて周囲に放出し、NETs と呼ばれる細胞外トラップを形成する。これに細菌などの病原微生物を捕捉して、PR3 や MPO などを曝露させ、好中球は細胞死に至った後も殺菌作用を発揮する。NETs は重要な生体防御システムのひとつであるが、適切に処理されなければ、細胞外に放出された核内あるいは細胞質内分子が抗原となって自己抗体の産生が誘発される恐れがある。実際に、全身性エリテマトーデスの患者では、NETs の生理的分解酵素である DNase I の機能低下等があり、分解されず細胞外に残存する DNA が抗原となって抗 DNA 抗体が産生されることが報告されている。過剰な NETs の産生や NETs の分解障害は、DNA とともに NETs を構成する PR3 や MPO に対する自己抗体の産生原因ともなりうる。本シンポジウムでは、ANCA 関連血管炎患者における NETs の検出、NETs の過剰産生と分解障害が ANCA を介して悪循環していること、また、NETs の内在性制御因子としてのラクトフェリンについて、この領域のオピニオンリーダーのお三方に最新知見をご提示いただき、ANCA 関連血管炎の病態形成における NETs の関与と NETs を標的とした新規治療の可能性について、理解を深めたい。

【参考文献】

- 1) [NETs in pathogenesis of vasculitis]. Nakazawa D, Nishio S, Tomaru U, Atsumi T, Ishizu A. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2014; 56 (2): 117-23. Review. Japanese.
- 2) Enhanced formation and disordered regulation of NETs Myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. *J Am Soc Nephrol*. 2014 May; 25 (5): 990-7. 2.
- 3) Possible linkage between microscopic polyangiitis and thrombosis via neutrophil extracellular traps. Imamoto T, Nakazawa D, Shida H, Suzuki A, Otsuka N, Tomaru U, Ishizu A. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jan-Feb; 32 (1): 149-50. Epub 2013 Dec 9. No abstract available.
- 4) Possible implication of disordered neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of MPO-ANCA-associated vasculitis. Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Oct; 17 (5): 631-3. doi: 10.1007/s10157-012-0738-8. Epub 2012 Dec 6. Review.
- 5) Abundant neutrophil extracellular traps in thrombus of patient with microscopic polyangiitis. Nakazawa D, Tomaru U, Yamamoto C, Jodo S, Ishizu A. *Front Immunol*. 2012 Nov 12; 3: 333. doi: 10.3389/fimmu.2012.00333. eCollection 2012.
- 6) Abnormal conformation and impaired degradation of propylthiouracil-induced neutrophil extracellular traps: implications of disordered neutrophil extracellular traps in a rat model of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis Nakazawa D, Tomaru U, Suzuki A, Masuda S, Hasegawa R, Kobayashi T, Nishio S, Kasahara M, Ishizu A. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov; 64 (11): 3779-87.

01 肺限局型顕微鏡的多発血管炎の臨床病理学的検討

○本間 栄、鈴木 亜衣香、佐藤 敬太
東邦大学医学部 内科学講座 呼吸器内科学分野

【目的】MPO-ANCA 陽性で間質性肺炎(IP)のみを認める顕微鏡的多発血管炎(MPA)を肺限局型 MPA (pulmonary limited vasculitis : PLV)として臨床像を明らかにする。

【対象および方法】過去10年間で診断したPLV15例の画像、呼吸機能、間質性肺炎マーカー、予後について retrospective に検討し、更に当院の特発性肺線維症(IPF)との予後を比較した。

【結果】発症時年齢は 73.1 ± 6.6 歳、男/女:7/8、画像はUIP/non-UIPパターン:8/7、呼吸機能は%DLco: $62.6 \pm 19.9\%$ 、FVC: $2.43 \pm 0.9L$ であった。採血ではKL-6: $885.4 \pm 629.7U/ml$ 、SP-D: $124.5 \pm 87.4ng/ml$ 、MPO-ANCA: $178.4 \pm 197.5 EU$ であった。初診時MPO-ANCA陽性/陰性:9/6で、陰性6例のPLV診断までの期間は 55.3 ± 32.1 カ月であった。予後は6/15例(40.0%)が死亡し、死因はIP増悪/感染/肺癌:3/2/1であった。PLVの予後は生存期間中央値80.0カ月であり、画像 pattern やMPO-ANCA 値による予後の差は認めなかった。更に、PLVと当院の特発性肺線維症(IPF)53例の予後を比較したところ、有意差は認めず不良であった。

【結語】PLVの予後はIPF同様に不良で、特発性間質性肺炎の経過中にPLVへ進展する症例もあり定期的にMPO-ANCA 値の測定が重要である。

02

多発血管炎性肉芽腫症の経過中に 急激な死の転帰をとり剖検で心破裂が発見された一例

○宮崎 龍彦¹⁾、久松 憲治¹⁾²⁾、小林 一博¹⁾²⁾、齊郷 智恵美¹⁾³⁾、
酒々井 夏子¹⁾

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 腫瘍病理学分野

3) 岐阜大学大学院医学系研究科 形態機能病理学分野

多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) はときに原疾患による症状と治療による修飾の鑑別が困難となる。今回我々は GPA に複雑な病態を合併し、心破裂で死亡した一例を経験したので報告する。

【症例呈示】患者は死亡時76歳の女性。既往歴は幼児期の顔面熱傷、子宮筋腫摘出術。死亡6ヶ月前に急な経過で難聴となり、近医受診、中耳炎と診断され加療。死亡13週前に倦怠感・下肢紫斑・腹痛が出現し、アナフィラクトイド紫斑を疑われて当院皮膚科に入院。IgA 高値、同時に尿所見異常 (蛋白2+、潜血3+) を指摘され、さらに PR-3 ANCA 強陽性 (> 350 U/ml) を認めた。皮膚生検施行、直ちにステロイドハーフパルス療法3日間施行後30 mg/日 で維持。死亡12週前に腎生検施行。GPA の診断基準を満たし、入院時の重症度分類では合計6点 (grade II) であった。その後、下部消化管内視鏡 (CF) で回腸末端のびらんを認めた。CMV 抗原陽性で CMV 腸炎を疑いガンシクロビル投与。CMV 抗原陰性化するも、消化管出血持続。原疾患による潰瘍と考え、シクロスポリン75 mg/日追加。死亡8週前には右下肢から腎静脈分岐部以遠までの広範な静脈内血栓症を合併。IVC フィルター、下肢挙上や弾性ストッキングで軽快。死亡4週前に心電図上、下壁梗塞。薬物治療で対処するも死亡2週前には心不全状態。死亡4日前に MRSA 敗血症。その後、急な徐脈・血圧低下を来たし死亡。剖検施行。

【病理学的所見】皮膚生検では、真皮内に肉芽腫形成を伴う壊死性の細小血管炎を認めた。腎生検では、巣状・分節性半月体形成性糸球体腎炎を認めた。剖検では、心破裂・心タンポナーデが認められ、これが直接死因と考えられた。

【考察】GPA はそれ自体宿主を死に至らしめるが、さらに免疫抑制療法が病態を複雑化させる。本例の様なケースに於ける予後因子となり得る病理組織像、所見がないか検討したい。

03

耳症状を初発とする ANCA 関連血管炎性中耳炎

○吉田 尚弘、長谷川 雅世、松澤 真吾、新鍋 晶浩、飯野 ゆき子
自治医科大学附属さいたま医療センター 耳鼻咽喉科

難治性中耳疾患には、好酸球性中耳炎、コレステリン肉芽腫、中耳腫瘍などに加え ANCA 関連血管炎性中耳炎があげられる。

- 1) 抗菌薬、鼓膜切開などを併用した治療に抵抗性
- 2) 中耳の肉芽、滲出液の細胞診、病理組織診断にて炎症所見が中心
- 3) 感音難聴の進行

といった従来原因不明とされていた難治性中耳疾患の中に ANCA 関連血管炎性中耳炎が存在するのではないかと近年考えられている。これらの ANCA 関連血管炎性中耳炎は、診断基準によりすでに GPA、EGPA などと診断された後に難聴、中耳炎を生ずる例もあるが、最近では難聴、めまい、耳痛といった耳症状のみを呈し他の全身症状を伴わない耳限局型 ANCA 関連血管炎が報告されている。

平成21年から26年の間に当科にて経過観察を行っている耳症状を初発症状として当院へ難治性中耳疾患として紹介受診され、PR3-ANCA あるいは MPO-ANCA 陽性所見、臨床像から ANCA 関連血管炎性中耳炎と診断、あるいは強く疑われた16例の臨床像、治療経過を提示する。これらの症例では経過中に末梢性顔面神経麻痺や肥厚性硬膜炎を合併する症例が約30パーセントにみられた。ANCA 関連血管炎性中耳炎の診断、治療の問題点について検討した。

04 緊満性水疱が多発した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例

○下坂 玲郁子

聖マリアンナ医科大学病院

59歳男。気管支喘息の既往あり。2年前より両下肢に疼痛、手関節に皮疹が出現。1ヶ月前より水疱形成。両手、肘、大腿に緊満性水疱と血疱、口唇に血痂を伴う紅斑、両下肢に網状皮斑と末梢神経障害を認めた。組織で多数の好酸球を容れる表皮内水疱、真皮に著明な好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎像あり。血液検査で好酸球増多あり。心、肺、腎に異常なし。ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法で皮疹改善。

05

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis における皮膚血管炎の病理組織学的検討

○石橋 正史¹⁾²⁾、河原 由恵³⁾、陳 科榮²⁾

1) 日本鋼管病院 皮膚科

2) 東京都済生会中央病院 皮膚科

3) けいゆう病院 皮膚科

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) における皮膚血管炎の病理組織所見について、詳細な検討は行われてこなかった。

【方法】 EGPA 診断例のうち、組織学的に皮膚血管炎を認めた9例につき、病理組織学的検討を行った。

【結果】 真皮小血管炎と筋性動静脈炎の共存が、同一組織標本や、同一患者の異なる部位の組織標本においてみられた。真皮小血管炎の炎症性細胞浸潤は、MPO-ANCA 陽性者2例で好中球優位、陰性者3例で好酸球優位、陰性者3例で好中球、好酸球の混合性であった。筋性動静脈炎において、急性期(好酸球性)、肉芽腫期(肉芽腫性)、瘢痕期の所見がみられた。

【結論】 真皮小血管炎において、多様性に富む細胞浸潤がみられた。筋性動静脈の血管炎は、異なる時期の所見がみられた。EGPA における皮膚血管炎の組織形態は多岐にわたる。

06

脳出血で死亡した 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の一例

○齋藤 督芸¹⁾、宮澤 さやか¹⁾、吉澤 亮¹⁾、池谷 紀子¹⁾、福岡 利仁¹⁾、
軽部 美穂¹⁾、吉原 堅¹⁾、駒形 嘉紀¹⁾、要 伸也¹⁾、山田 明¹⁾、
有村 義宏¹⁾²⁾、下山田 博明²⁾、菅間 博²⁾

1) 杏林大学医学部 第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科

2) 杏林大学医学部 病理学教室

症例は73歳男性。10年前(63歳)にアレルギー性鼻炎、好酸球増多症、急速進行性糸球体腎炎、血管炎による症状(多発性単神経炎、体重減少、筋力低下)とMPO-ANCA陽性、IgE抗体増よりEGPAと診断。3回のステロイドパルス療法とシクロホスファミドによる加療で寛解に至った。その後、X-5年3月、9月、X-3年6月にMPO-ANCA値の陽性化と多発性単神経炎の増悪で計3回のEGPA再燃があったが、その度に入院加療で軽快していた。X年2月にもこれまでの再燃時と同様の症状に加えて好酸球増多を認め、4回目の再燃の診断で入院となった。メチルプレドニゾロン24mg/日とアザチオプリンの加療で、好酸球数やCRP値およびMPO-ANCA値は正常化には至らなかったが低下し、多発性単神経炎も改善した。全身状態は落ち着いており、今回の入院中に診断に至った深部静脈血栓症に対してのワーファリンコントロール後に退院を予定していた。しかし突然の心肺停止で死亡し、病理解剖が行われた。死因は左大脳半球を中心とした多発脳出血による脳ヘルニアであった。大脳には壊死性血管炎や血管外肉芽腫は明らかでなかったが、多数の好酸球浸潤を認めた。なお精巣には好酸球浸潤を伴う壊死性肉芽腫性血管炎、腎臓には壊死性血管炎および壊死性糸球体腎炎を認めていた。

EGPAの中樞神経病変はほとんどが虚血性病変であり出血性病変は稀とされている。今回、脳出血の原因として血管炎の関与が考えられる症例を経験したので文献的考察も加え報告する。

07

エタネルセプトによる CAWS 誘導マウス動脈炎抑制機序の病理組織学的検討

○大原 関 利章¹⁾、横内 幸¹⁾、榎本 泰典¹⁾、勝碯 譲児¹⁾、山田 仁美¹⁾、
伊原 文恵¹⁾、三浦 典子²⁾、大野 尚仁²⁾、佐地 勉³⁾、鈴木 和男⁴⁾、
直江 史郎⁵⁾、高橋 啓¹⁾

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 免疫学教室

3) 東邦大学 医療センター大森病院 小児科

4) 帝京大学医学部附属病院 安全管理部

5) 桐蔭横浜大学 先端医用工学センター

川崎病治療の第一選択は IVIG 療法であるが、近年 IVIG 療法不応の川崎病に対する追加治療のひとつとして抗 TNF- α 療法が行われるようになり、その有効性が報告されている。一方、我々はカンジダ菌体抽出物 (CAWS) を用いた川崎病類似マウス動脈炎に対して抗 TNF- α 製剤のひとつであるエタネルセプト (ETA) が強力な血管炎抑制効果を示すことを報告した。しかし、ETA による血管炎抑制機序については不明な点が残されている。

そこで血管炎成立過程に及ぼす ETA の影響を明らかにするため、CAWS 接種後、マウス (C57BL/6) を経時的に屠殺した際の血管病変の組織像が ETA の有無によって如何なる影響を受けるのかについて検討した。その結果、無治療群では CAWS 接種直後から内膜炎が生じ、時間の経過とともにその範囲が拡大すること、汎血管炎は 11 日以降に生じ時間の経過とともに病変が大型化することがわかった。一方、ETA 投与群では、CAWS 接種直後から生じるはずの内膜炎が強力に抑制されていた。

さらに、ETA による内膜炎の発生抑制が汎血管炎発生を抑制していることを確認するために ETA の投与時期の差異による血管炎抑制効果について検討したところ、内膜炎の発生時期に ETA を集中的に投与することにより、血管炎発生率が有意に低下することが明らかとなった。

以上の結果は、TNF- α が内膜炎の発生に影響を及ぼしている可能性を示唆するものであり、抗 TNF- α 療法による汎血管炎抑制機序のひとつとして初期変化である内膜炎の発生抑制が考えられた。

15

大型血管炎の症例集積研究から —高安動脈炎の課題と治療戦略—

○倉沢 隆彦、太田 裕一郎、鈴木 勝也、竹内 勤
慶應義塾大学医学部 リウマチ内科

【背景／目的】 大型血管炎は稀少疾患であるため、症例集積から現在の治療における課題点を明らかにし、新たな治療戦略の臨床研究の立案に寄与することを目的とした。

【方法】 2008年4月から2013年12月までに慶應義塾大学病院リウマチ内科の外来に通院もしくは入院加療のある患者を対象としカルテより後方視的に情報収集し解析した。

【結果】 原発性血管炎と臨床診断された症例は121例あり、CHCC2012分類では Large vessel vasculitis : 61例 (Takayasu arteritis : 51例、Giant cell arteritis : 10例)、Small vessel vasculitis : 51例 (Microscopic polyangiitis : 24例、Granulomatosis with polyangitis : 13例、Eosinophilic granulomatosis with polyangitis : 14例)、Polyarteritis nodosa : 9例であった。最多を占めた Takayasu arteritis 51例について詳細を検討すると、男性7例、女性44例、炎症性腸疾患の合併している患者は6例おり、潰瘍性大腸炎5例、クローン病1例であった。治療については免疫抑制薬併用が11例(21.6%)、また生物学的製剤は7例(13.7%)に使用歴があった。診断から最終観察までの期間を10年毎に層別化して治療法の検討したところ観察期間10年以内の症例で免疫抑制薬の併用、生物学的製剤の併用割合が多くステロイドの中止割合が多かった。

【結論】 高安動脈炎はステロイド治療反応が比較的良好な疾患ではあるが、再燃抑制目的に、長期少量投与行われている症例が少なからず認められた。免疫抑制薬、生物学的製剤の使用により積極的なステロイド減量ができる可能性が示唆され新たな治療戦略の立案に有用と考えられた。

病理医と臨床医のコラボレーション

＜臨床医が理解すべきこと＞

血管炎の歴史は、病理医と臨床医の共同作業で新しい発見が繰り返されてきました。その鍵になることは、「血管の組織所見」で、臨床の現場では生検を行うことが必要になります。関節リウマチの診断には滑膜の生検は不要ですが、診断が簡単には済まされないことが多い血管炎では生検で得られた組織の診断が必要になります。巨細胞性動脈炎では生検組織が診断の“Golden standard”と記載されています。

この生検にかかわる現状があまり理解されていません。最近行われた有名な日本の学会で、「集積されたGPAはすべて鼻生検の結果にて診断した」、また、「GPAの診断は腎生検の組織所見で確認した」と報告した内科医がおりましたので、この問題点を深く考えました。

2007年に日本アレルギー学会にて尾崎承一先生から、また、2008年日本病理学会にて能勢真人先生から、「血管炎の診断の難しさを考える」のテーマにて発表する機会を頂戴致しました。古い内容で恐縮ですが、生検と病理の実情を理解するうえで重要なので記載致します。

1. 内科医の勘違い：生検の実情を知らない。

生検で陽性組織所見が得られる頻度は、

- 1) GPAでは、耳鼻科領域の生検で「vasculitisとnecrosis」を認めるのはたった23%。これに「granulomatosis」を認めるのは16%にすぎない。腎生検では「vasculitis」がたった8%、これに「granulomatosis」を認めるのは3%に過ぎない。経気管支肺生検(TBLB)では4%に過ぎない。開胸肺生検は約90%、皮膚生検での陽性所見が得られる確率は稀である(Ann Intern Med 1992; 116: 488-493)。
- 2) Rheumatoid vasculitisでは、皮膚では65.4%(17/26例)、神経19.2%(5/26)、直腸34%、筋(randomly) <50%(小林茂人 難治性血管炎 平成15年研究報告書)。
- 3) EGPAでは、120の組標本中、血管炎は62%、「granulomatosis」は21%しか認めません。

2. ステロイド治療後の組織所見

ステロイド治療前後での生検組織に与える影響も臨床医の理解が乏しいと考えられることがありました。

- 1) GCAでは治療前には約80%陽性ですが、ステロイド治療1週間以内で約60%陽性、治療後2週間以上では約20%しか陽性ではありません(Arthritis Rheum 1990; 33: 1074-87)。
- 2) EGPAで、他医で5回パルス治療後の自験例での腓腹筋生検では所見はありませんでした。PSL50mg/日の治療1か月後では細胞浸潤のみしか認められませんでした。治療後にもかかわらず、「肉芽腫がなくて、何故のアレルギー性肉芽腫性血管炎(EGPA)の診断になるのか?」と発言された内科医がいらっしゃいました。

3. 腎生検の組織所見からGPAとMPAが明確に鑑別できるか?

上述のように腎生検にgranulomatosisを認めるのは3%に過ぎません。最近の知見ではありませんが、2003年のANCA Workshop (Prague)にてBajema IMがMPO-ANCA陽性群とPR3 ANCA陽性群との間に腎の組織所見の違いを“tendency”の表現で比較したのみで、明確な違いは発表しなかったことが印象に残りました。つまり、腎臓の組織所見から両者の鑑別ができることは稀なのでしょう。実際にはいかがでしょうか?(Curr Opin Nephrol Hypertens 2014, 23: 224-31)

4. 病理医の苦勞

当時調べた結果で恐縮ですが、日本の総医師数は約26万人ですが、病理医は約1,800人しかいらっしゃいません。平成26年病理専門医数は2,232名で多少増加致しました。人口10万に対して、米国は約6人、日本では約1.3人に過ぎません(<http://www.city.sendai.jp/byouin/soumu/hosp/bumon/pth/PatholHP/byouri-i.html>)。このため日本の病理医は大変忙しいと考えられます。日本病理学会からも病理医を求めるアピールがありました(<http://pathology.or.jp/gakuken/recruite.html>)。

5. 剖検率の減少

当時調べたものでは、米国の内科研修プログラムには最低15%の剖検率が必要ですが、実際には5%に過ぎず、死因が見逃される確率は23.5%とのことでした。日本では、1972年63.5%、1995年20.5%と急減しました(伊藤康太 医学書院 週刊医学界新聞 2593: 2004年7月19日)。最近の厚生労働省の2013年の臨床研修病院(75病院)での剖検率は0~25%で、中央値はなんと1.13%でした(http://www.min-iren.gr.jp/hokoku/data/hokoku_h25/140410_08.pdf)。

この問題は、病理医と臨床医が、または、本研究会が、考えるべき今後の「医療」のテーマになることも考えられます。

平成26年8月18日 小林 茂人

日本血管病理研究会 第19回学術集会
プログラム抄録集

日本血管病理研究会 第19回学術集会 事務局：
〒343-0032 埼玉県越谷市袋山560
順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院 内科
日本血管病理研究会第19回学術集会事務局
当番世話人：小林 茂人
TEL：048-975-0321（代） FAX：048-975-0018
E-mail：shigeto@juntendo.ac.jp

出版：  株式会社セカンド
学会がホト http://www.secand.jp/

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025

日本血管病理研究会 第19回学術集会 事務局

順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院 内科

〒343-0032 埼玉県越谷市袋山560

TEL: 048-975-0321(代)

FAX: 048-975-0018

E-mail: shigeto@juntendo.ac.jp