

巨細胞性動脈炎の大型血管病変に関する研究

研究分担者：

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 教授

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 教授

研究協力者：

池田 栄二 山口大学大学院医学系研究科病理形態学講座 教授

鬼丸 満穂 九州大学大学院医学研究院病理病態学講座 助教

倉田 美恵 愛媛大学大学院医学系研究科解析病理学 講師

研究要旨 高安動脈炎と巨細胞性動脈炎（GCA）では、その疫学における差異は明らかだが、病理組織学的には巨細胞の出現を伴う肉芽腫性血管炎の組織像を示し、大型血管における組織像の差異は必ずしも明確ではない。高安動脈炎と GCA の分類基準が明らかでない現状を鑑み、側頭動脈生検で典型的な GCA 病変を有することが病理組織学的に確認され GCA の診断に異議の少ない高齢の症例で、手術標本あるいは剖検標本で大動脈炎病変の病理組織学的な検討の可能な症例（cranial GCA with established extracranial involvement; C-GCA with EECl に相当）の収集を試みたところ、病理組織学的に確定診断のついた C-GCA with EECl 症例 1 例の大動脈炎病変の組織像を検討することができた。巨細胞の出現を伴う虫食い状の大動脈中膜炎だが、中膜最外層の弾性線維は保たれ、外膜における炎症細胞浸潤と線維化は比較的軽微であった。こうした所見は併せて収集した、頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変が確認されず大型血管にのみ病変を有する GCA（extracranial GCA; EC-GCA）と考えられる症例 4 例の大動脈炎病変と共通の所見であり、C-GCA with EECl、EC-GCA の病型に関わらず共通の大動脈炎病変を示すものと考えられた。この大動脈炎の組織学的所見は、高安動脈炎の組織所見として報告されているものとは異なる点がみられ、GCA と高安動脈炎は病理組織学的に区別される別の疾患である可能性が考えられた。さらに、背景の免疫病態の解析を目的に浸潤リンパ球サブセットの免疫組織化学的検討を試みたが、種々の抗原賦活法を試みたにもかかわらず明確な所見は得られなかった。

A. 研究目的

大型血管炎の領域では、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎（GCA）との異同が問題となっている。高安動脈炎と GCA では、その疫学における差異は明らかだが、病理組織学的には巨細胞の出現を伴う肉芽腫性血管炎の組織像を示し、大型血管における組織像の差異は必ずしも明確ではない。

高安動脈炎と GCA の分類基準が明らかでない現状を鑑み、側頭動脈をはじめとする頭蓋内外の頸動脈分枝に典型的な GCA 病変を有することが病理組織学的に確認され GCA の診断に異議の少ない高齢の症例で、手術標本あるいは剖検標本で大動脈炎病変の病理組織学的な検討の可能な症例（cranial GCA with established extracranial involvement;

C-GCA with EECI に相当) を収集して、その大型血管病変の組織学的特徴を明らかにする。併せて頭蓋内外の頸動脈分枝には血管病変が確認されず大型血管にのみ病変を有する GCA 症例 (extracranial GCA; EC-GCA) の組織像と比較することにより、GCA の大型血管病変の病理組織学的特徴を明らかにすることができる。これにより、高安動脈炎と GCA の大型血管病変の組織学的な差異を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

症例の収集に当たっては、当研究班の班員に情報提供を依頼したほか、剖検輯報、学会報告、論文を検索して候補症例を収集し、事前アンケートにより病理組織標本の有無などの概略を把握することとした。なお、GCA に類似した梅毒感染に伴う大動脈中膜炎を除外するため、梅毒感染の有無についての情報提供も依頼することとした。

事前アンケートにより、C-GCA with EECI の可能性のある症例は 3 例、EC-GCA と考えられる症例は 14 例あった。これらを収集対象とし、血管炎に関わる臨床情報と当該血管炎病変の未染病理組織切片の提供を求める多施設共同研究の枠組みで研究を遂行することとした。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、信州大学医学部医倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 4452)。なお、症例提供先の施設においても倫理審査を依頼し、その承認を受けて患者情報と病理組織切片の提供を受けることとした。

C. 研究結果

最終的に 9 施設から計 11 例の提供を受けることができたが、剖検例で大動脈が採取されていない症例、大動脈に血管炎の所見がはっきりしない症例、また粥状硬化の所見が強く血管炎病変の組

織学的特徴の抽出には不相当と考えられた症例などがあり、最終的には C-GCA with EECI 相当の症例 1 例、EC-GCA 相当の症例 4 例を組織学的な検討対象とした。なお、EC-GCA 相当の 1 例を除き、梅毒血清反応陰性を確認しており梅毒による大動脈中膜炎の可能性は否定的である。これら計 5 例の大動脈切片について、H-E 及び elastica-Goldner 染色を施行し、WSI ファイルを作成してワーキンググループメンバーの配布し組織学的所見について意見集約を行った。

その結果、C-GCA with EECI の大動脈炎病変の特徴として、1) 多核巨細胞を含む炎症病変が大動脈中膜の中層に帯状に広がる、2) 大動脈栄養血管に沿った炎症所見は乏しく外膜の線維化に乏しい、の 2 点が挙げられ、これらの所見は EC-GCA 相当の症例のほとんどでも観察された。また、炎症病変は巨細胞を含むものの、いわゆる肉芽腫としての結節状の形態は明らかではなかった。

引き続き、疾患の背景にある免疫学的な病態の検討のため、T細胞サブセット (Th1, Th2, Th17, Treg) の分化特異的な転写因子 (T-bet, GATA-3, ROR γ t, Foxp3) の免疫組織化学を用いて、浸潤する炎症細胞の機能的な phenotype の検討を試みた。C-GCA with EECI 症例の側頭動脈生検検体では、それぞれ陽性 T細胞を検出できたが (図 1)、大動脈病変手術検体では T-bet 陽性細胞のみの検出にとどまった (図 2)。また、EC-GCA 相当の 4 例の大動脈病変(手術あるいは剖検検体)では 4 種の免疫組織化学とも明瞭な陽性細胞の確認には至らなかった。種々の抗原賦活法も試みたが改善はみられなかった。

D. 考察

組織像を検討することのできた C-GCA with EECI 症例は、大動脈解離発症前に頭痛、顎跛行の症状が認められている。Ga シンチで大動脈壁の一部にびまん性の集積がみられたが明らかな神経学的異常は認めていない。GCA が疑われて側頭動脈生

検が施行され病理組織学的に GCA の診断が確定している。その後ステロイド治療中に上行大動脈解離を発症した。その病理組織像は巨細胞の出現を伴う虫食い状の大動脈中膜炎だが、中膜最外層の弾性線維は保たれ、外膜における炎症細胞浸潤と線維化は比較的軽微であった。

高安動脈炎は同じく虫食い状の大動脈中膜炎を呈するが、外膜寄り優位の中膜炎であり、栄養血管周囲の炎症細胞浸潤が外膜から連続し、中膜最外層の弾性線維も断裂を来し、外膜には著明な線維性肥厚を来す。今回の C-GCA with EECI 症例とは異なる組織像を示す。

EC-GCA と考えられた 4 例の大動脈病変は、基本的に C-GCA with EECI 症例の大動脈病変の特徴を示しており、C-GCA with EECI、EC-GCA の病型に関わらず共通の大動脈病変を示すものと考えられた。

本研究では大型血管炎病変における浸潤細胞の解析には至らなかった。手術検体や剖検検体での不調は検体の固定時間の問題、また過去の症例を収集した研究であるため、抗原性保存に劣る固定液を使用していた可能性などが推察される。この点は、本研究のように過去の症例を収集して免疫組織化学による検討を試みる場合の隘路となる可能性が考えられた。

E. 結論

側頭動脈生検で GCA の確定診断がついた C-GCA with EECI 症例の大動脈炎病変を検討することができた。臨床的に GCA が疑われた症例 (EC-GCA) の大動脈炎病変も類似した病理組織学的所見を示した。この大動脈炎の組織学的所見は、高安動脈炎の組織所見として報告されているものとは異なる点がみられ、GCA と高安動脈炎は病理組織学的に区別される別の疾患である可能性が考えられた。高安動脈炎と GCA の異同についての議論では、今回明らかになった病理組織像の差異に加えて、病因に関連する可能性のある局所の浸潤免疫

細胞の差異についても検討する必要があると考えられるが、この点は今後の課題である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

3. Satomi H, Katano H, Kanno H, Kobayashi M, Ohkuma Y, Hashidume N, Usui T, Tsukada S, Ito I. An autopsy case of fulminant myocarditis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine inoculation. *Pathol Int* 72(10): 519-524, 2022.
4. Ishizu A, Kawakami T, Kanno H, Takahashi K, Miyazaki T, Ikeda E, Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai M, for the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis. Expert perspectives on pathological findings in vasculitis. *Mod Rheumatol* 33(1): 1-11, 2023.

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

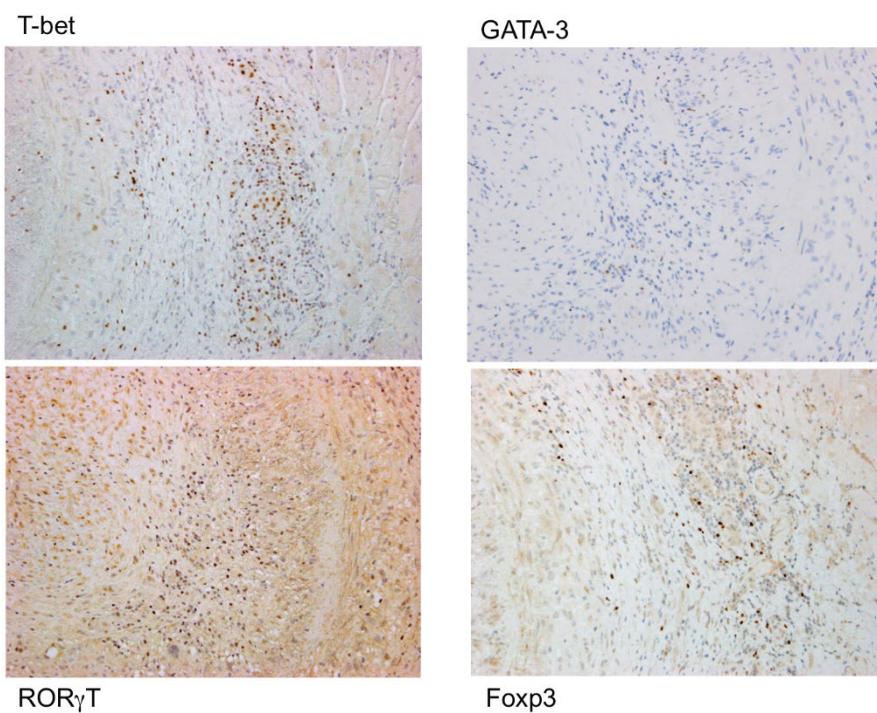


図1. C-GCA with EECI 側頭動脈生検の免疫組織化学

4種の転写因子とも、一部浸潤リンパ球の核に陽性所見が確認される。T-bet 及び ROR γ T 陽性細胞が比較的多く認められる。

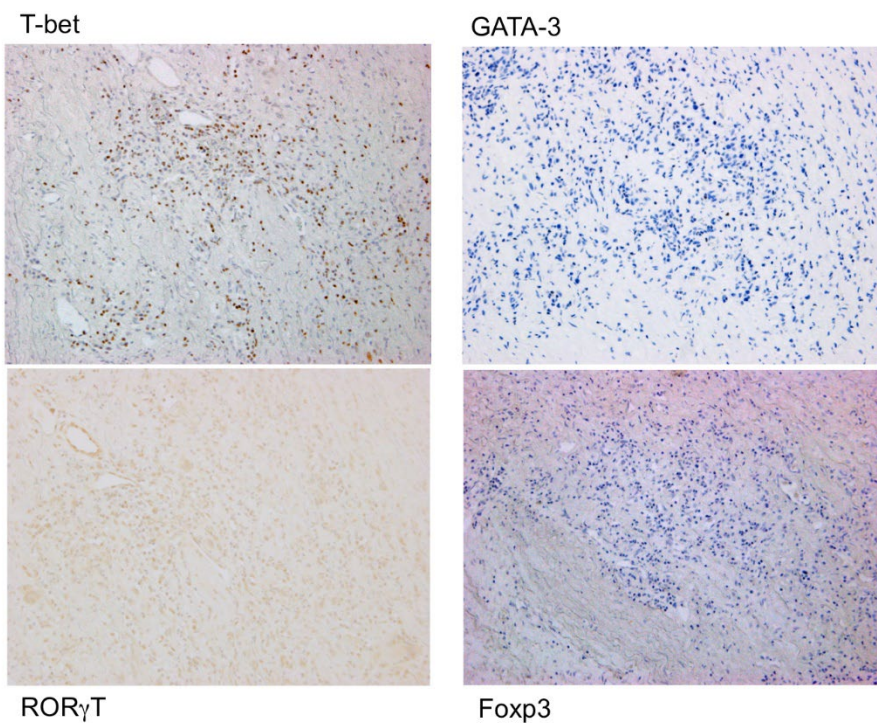


図2. C-GCA with EECI 大動脈解離切除標本の免疫組織化学

4種の転写因子中 T-bet の免疫組織化学でのみ、核に陽性所見が確認される。