

— 3 血管系組織の病変 —

判読のポイント

血管系の病変はいずれの染色でも観察、評価が可能であり、それぞれの染色に特徴的な所見を①動脈硬化症、②血管炎、③コレステロール塞栓症に分けて解説する。

ここを見逃すな！

動脈硬化症は血管のサイズによって所見が異なるため、血管径に応じた見方が必要である。また、血管炎疑い例で、一見間質にみえる所に肉芽腫を認めた場合、連続切片標本を観察すると血管炎の所見が明らかになることがある。

a. 動脈硬化症

1) 低倍像での観察

小葉間動脈は通常、被膜に対してほぼ垂直に走行しているが、高血圧や加齢により小葉間動脈のらせん状変化がみられるようになり、小葉間動脈は横断面で観察される頻度が増加する¹⁾。内膜肥厚に伴う動脈内腔狭窄の分布、程度は不均一であり、同一症例でも場所によって程度の軽い箇所もあれば硬化の強い箇所もみられ、これに応じて荒廃糸球体や萎縮尿細管、間質の線維化も不均一に分布する。

2) 高倍像での観察

小葉間動脈では内膜の線維性肥厚ならびに中膜平滑筋萎縮の有無を観察する。内膜は線維性に肥厚し、Elastica染色では内弹性板の多層化が認められる(図1)。動脈硬化の初期は内膜病変のみであるが、内膜肥厚が顕著になるにつれて中膜平滑筋は次第に菲薄化していく。

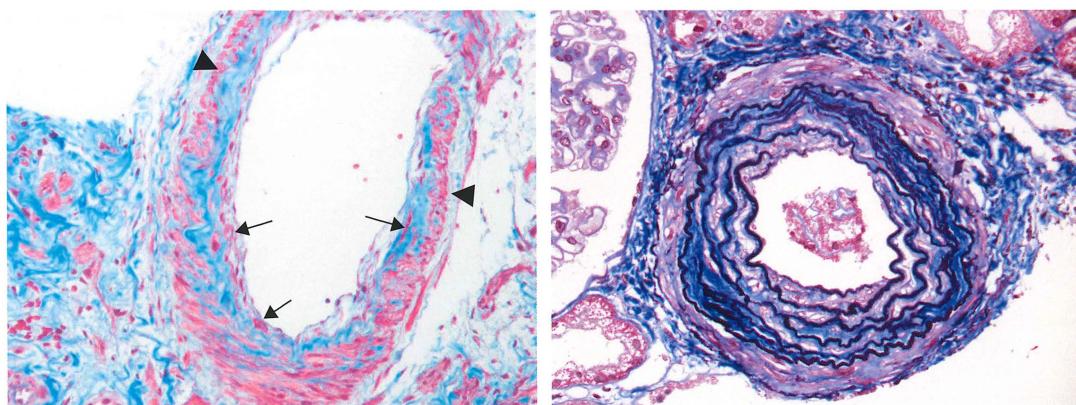


図1 小葉間動脈内膜の線維性肥厚（左）と小葉間動脈内弾性板の多層化（右）

左：Masson-Trichrome染色（×400）。内膜にみられる赤染細胞は筋線維芽細胞（矢印）。中膜平滑筋層は所々でやや萎縮している（矢頭）。

右：Elastica Masson-Trichrome染色（×400）。

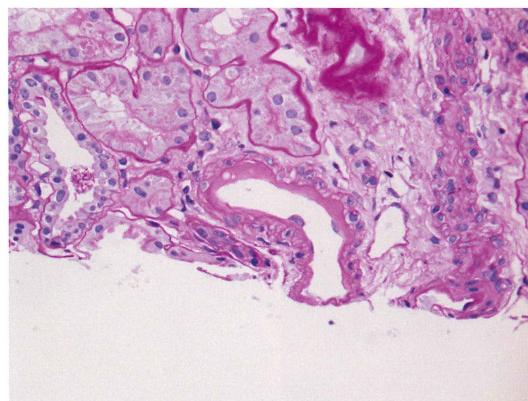


図2 小葉間動脈内膜の硝子様変化
PAS染色(×400)。

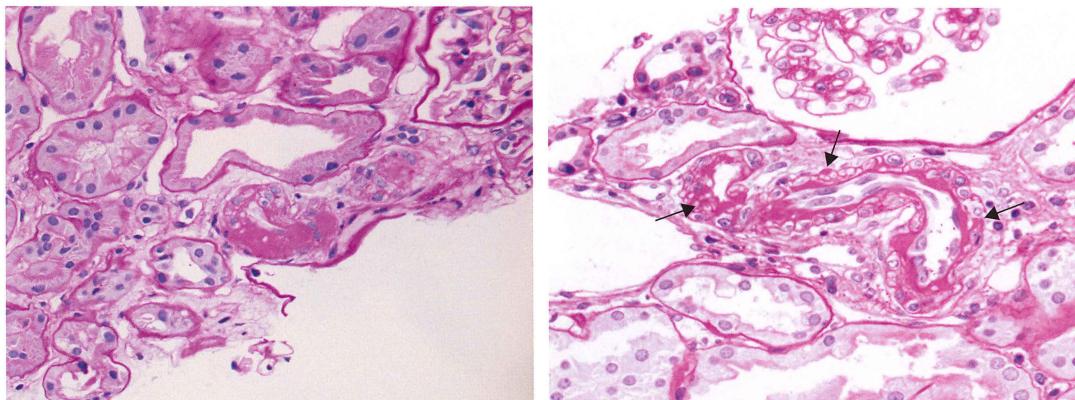


図3 細動脈中膜平滑筋を置換する硝子様変化(左)とIgA腎症(右)
左:PAS染色。細動脈中膜平滑筋を置換する硝子様変化(×400)。
右:PAS染色。IgA腎症の63歳女性症例。CNI使用歴なし。小動脈壁中膜平滑筋～外膜にかけて染み込むような形状の硝子様変化を認める(矢印)。「真珠の首飾り所見」とも呼ばれる。内皮細胞は腫大している(×600)。

小葉間動脈末梢部～細動脈にかけて硝子様変化がみられ、その本態は血漿蛋白の染み込みと考えられている(図2)。糖尿病では輸入、輸出細動脈の両方にみられることが多いのに対し、高血圧症や加齢によるものでは主に輸出細動脈にみられ、全周を占めるようなものは少ない。免疫抑制薬であるカルシニューリン阻害薬(CNI)の細血管障害では内膜の硝子様変化に加え、硝子化物が中膜平滑筋を置換して外膜に突出、あるいは中膜内に染み込むようにして分布する(図3:左)。この所見はCNI細血管障害(CNI arteriolopathy)に特異性が高いとされてきたが、最近の報告ではこれを疑問視するものもある²⁾。実際、同様の所見はCNIを使用していない場合でもみられており(図3:右)、今後の検証が必要であろう。

悪性高血圧症のように急激かつ高度の内皮細胞障害をきたす場合は内膜の染色性が薄くなり、“水浸し”の印象を受ける(図4:左)。小動脈内膜が同心円状に肥厚するタマネギ様肥厚(onion skin lesion)(図4:右)もみられるが、これは内膜の浮腫状肥厚が結果として同心円状になったものであり、本質的には両者は同じである。内膜の浮腫状肥厚は小型動脈に分布する傾向にあり、弓状動脈～小葉間動脈近位部では目立たない。

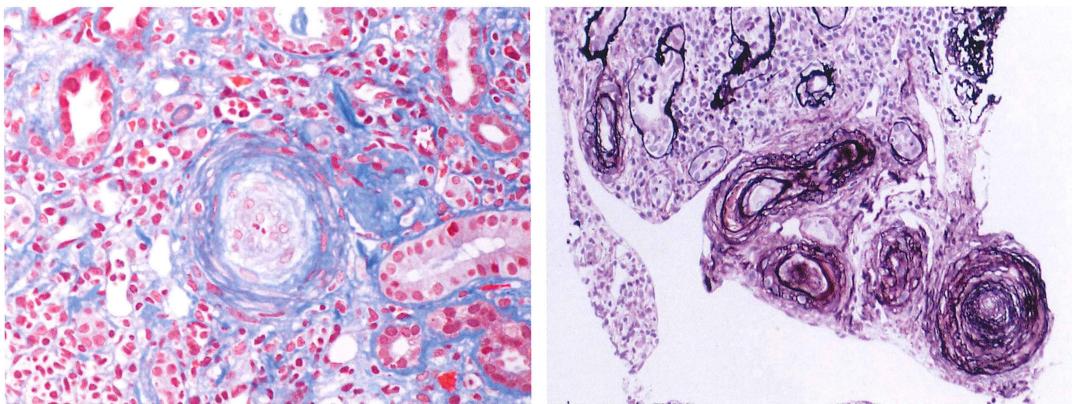
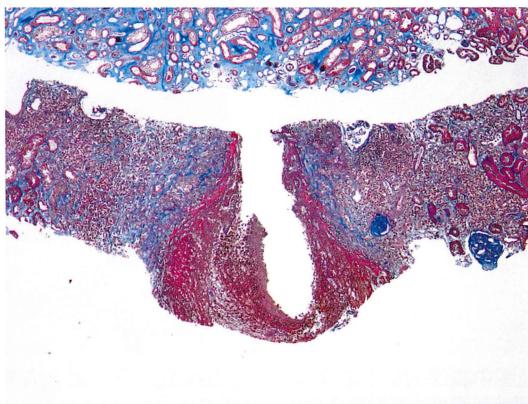


図4 悪性高血圧

左: Masson-Trichrome 染色 ($\times 400$)。悪性高血圧症例でみられた小動脈内膜の浮腫状肥厚。血管内腔は高度狭窄している。
右: PAM 染色 ($\times 200$)。悪性高血圧症例で小葉間動脈内膜は浮腫を伴って同心円状に肥厚している。

図5 弓状動脈にみられたフィブリノイド壊死
Masson-Trichrome 染色 ($\times 40$)。

b. 血管炎

1) 低倍像での観察

ANCA 関連血管炎に代表される小型血管炎は小葉間動脈から遠位の細血管系に分布する。結節性動脈周囲炎 (PN) はこれよりも太いレベル、すなわち弓状動脈までを通常侵すが、小葉間動脈に病変を認める場合もある。ANCA 陽性の PN として報告されている例³⁾もあり、PN か ANCA 関連腎炎か鑑別の難しい例もまれに遭遇する。低倍率では血管破壊性病変の分布を確認する。フィブリノイド壊死は Masson-Trichrome 染色で鮮やかな赤色に染め出され、容易に観察できる (図 5)。HE 染色でもフィブリンは赤い色調の不定形物質として認識される。

2) 高倍像での観察

血管壁構造の破壊と血管周囲性の炎症細胞浸潤を観察する。フィブリンとともに多数の炎症細胞が血管周囲性に分布し (図 6)、フィブリン塊中に核崩壊像が認められることもある。慢性期の病変でも弾性線維の広範な断裂があれば、かつて血管炎があったと推測可能である (図 7)。小静脈でもまれにフィブリノイド壊死が観察される (図 8)。髄質の vasa recta では活動性の高い病変が

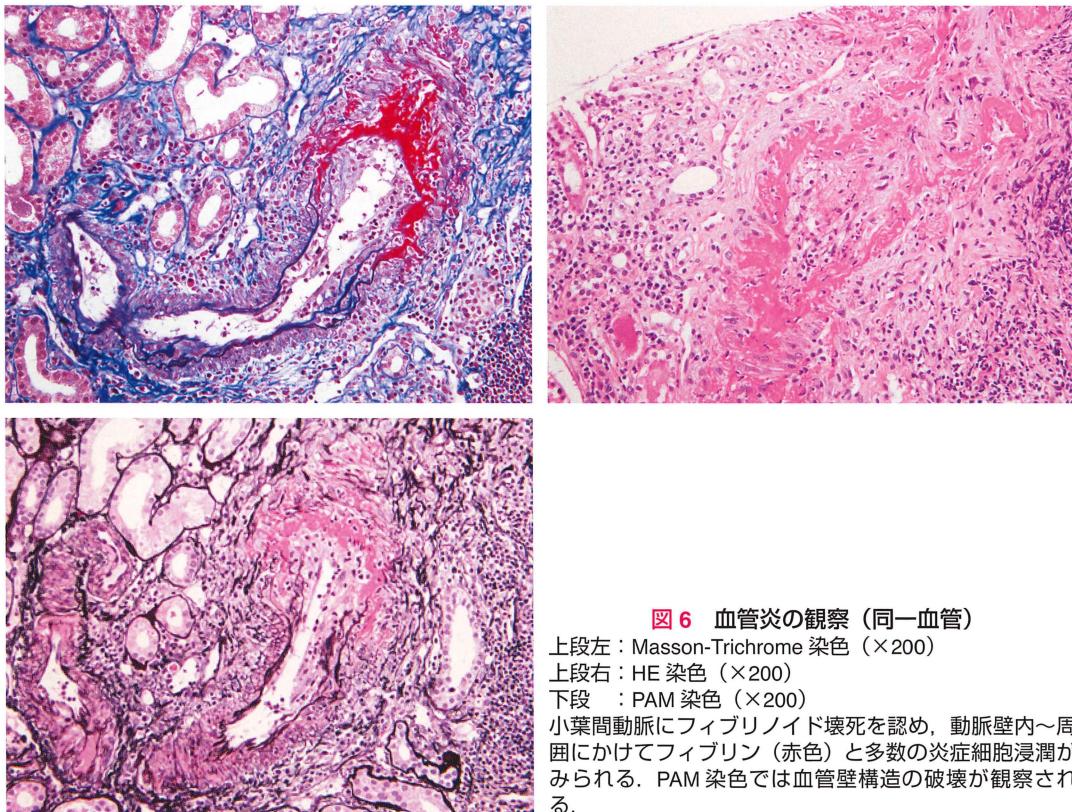


図 6 血管炎の観察（同一血管）

上段左：Masson-Trichrome 染色 ($\times 200$)上段右：HE 染色 ($\times 200$)下段：PAM 染色 ($\times 200$)

小葉間動脈にフィブリノイド壊死を認め、動脈壁内～周囲にかけてフィブリン（赤色）と多数の炎症細胞浸潤がみられる。PAM 染色では血管壁構造の破壊が観察される。

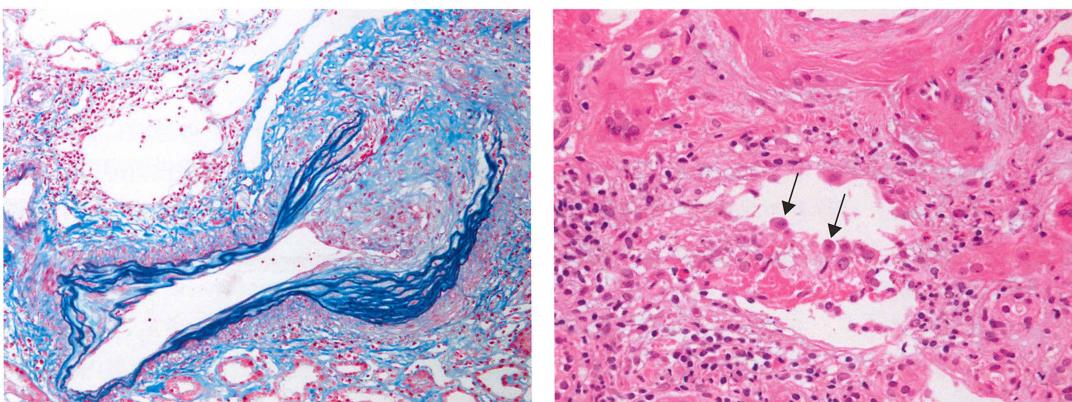


図 7 慢性期の血管病変の観察

Elastica Masson-Trichrome 染色 ($\times 200$)。小葉間動脈内弹性板は断裂し、肉芽組織が血管内腔に向かってポリープ状に突出している。

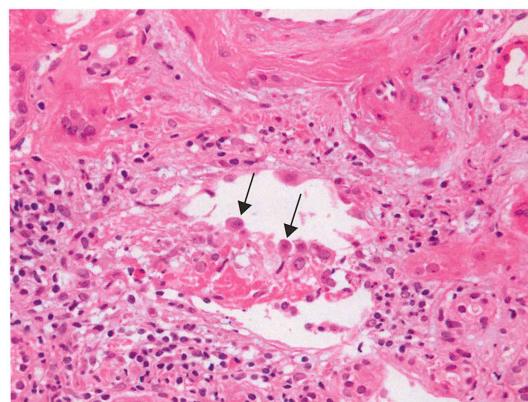


図 8 小静脈のフィブリノイド壊死

HE 染色 ($\times 400$)。小静脈内にフィブリン形成（赤色）と組織球の浸潤（矢印）を認める。静脈周囲には炎症細胞の浸潤が目立つ。上にみえているのは小葉間動脈。

認められることがあり、白血球破碎性血管炎（leukocytoclastic vasculitis）と呼ばれる（図 9）。皮質毛細血管レベルでも炎症細胞浸潤が目立ち、peritubular capillary (PTC) 内に単球やリンパ球、ときには好中球からなる炎症細胞の集積がしばしば強く（図 10），この病変が先行することもある⁴⁾。毛細血管破綻に伴う間質出血の観察には Masson-Trichrome 染色や HE 染色が有用である。これらの染色に比べると PAS 染色は赤血球が判別しづらく、間質出血の評価に困難を感じる。

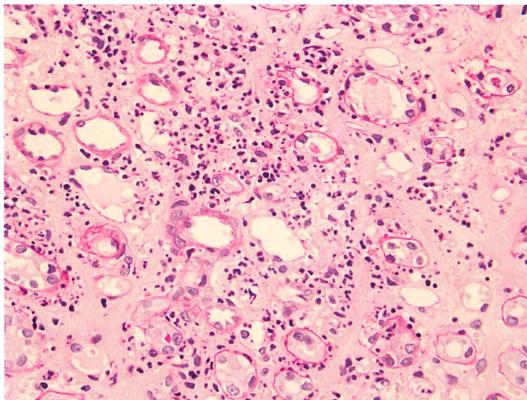


図 9 白血球破碎性血管炎
PAS 染色 ($\times 400$)。髓質 vasa recta に沿って多数の核破碎像と好中球浸潤を認める。

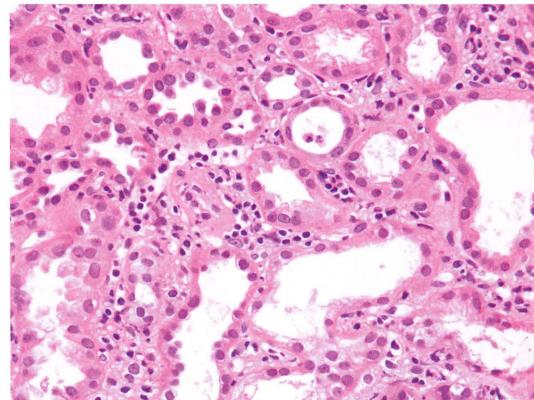


図 10 ANCA 関連血管炎での PTC 内炎症細胞浸潤
HE 染色 ($\times 400$)。皮質 peritubular capillary 内に炎症細胞の集積像が目立つ。

ピットフォール

破壊性病変のある血管壁周囲に類上皮細胞性肉芽腫や多核巨細胞が認められることがあり、これは組織破壊に伴う局所での異物反応の結果と考えられる。したがって、血管炎に類上皮細胞肉芽腫を認めたとしても Wegener 肉芽腫症のみならず microscopic polyangiitis や Churg-Strauss 症候群による可能性もあり、慎重な鑑別が必要である。なお、2011 年に行われた Chapel Hill コンセンサス会議において血管炎の新たな病名が提唱され、Wegener 肉芽腫症は granulomatosis with polyangiitis (GPA), Churg-Strauss 症候群は eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) への変更が提案された⁵⁾。

c. コレステロール塞栓症

大動脈粥状硬化症の強い症例では、心臓カテーテル術後などに大動脈プラークの破綻により粥腫成分が末梢動脈を塞栓することがある。腎でも中～小動脈レベルで塞栓が起こり急性腎障害の原因となりうる。一方、高齢者の剖検腎でもまれに認められることがあるため、高齢者腎生検で小動脈内にコレステロール塞栓を認めた場合は、解釈に慎重を要する。

1) 低倍像での観察

剖検腎で観察すると、葉間動脈から弓状動脈、小葉間動脈が病変の主たる分布である（図 11：上段左）。浮腫状に肥厚した内膜内に針状に抜けた空隙が観察され、肥厚した内膜が動脈内腔を閉塞する病変もしばしば観察される（図 11：上段右）。

2) 高倍像での観察

針状の空隙は標本作製過程でコレステロール成分が抜けた痕である（コレステリン裂隙）。裂隙を囲むようにして異物多核巨細胞が認められ（図 11：下段），これらはしばしば多数連なって分布する。内膜内のフィブリソーム形成、泡沫状マクロファージやリンパ球、好酸球の浸潤を伴うことがあるが、血管炎とは異なりフィブリノイド壞死や動脈壁全層にわたる炎症細胞浸潤は認められない。

d. その他の血管病変

アミロイドーシスではアミロイド沈着が皮質ならびに髓質の PTC 周囲に分布することがあり、PTC から間質内へアミロイド沈着が拡がっていく始まりの像と考えられる（図 12）。尿細管間質性

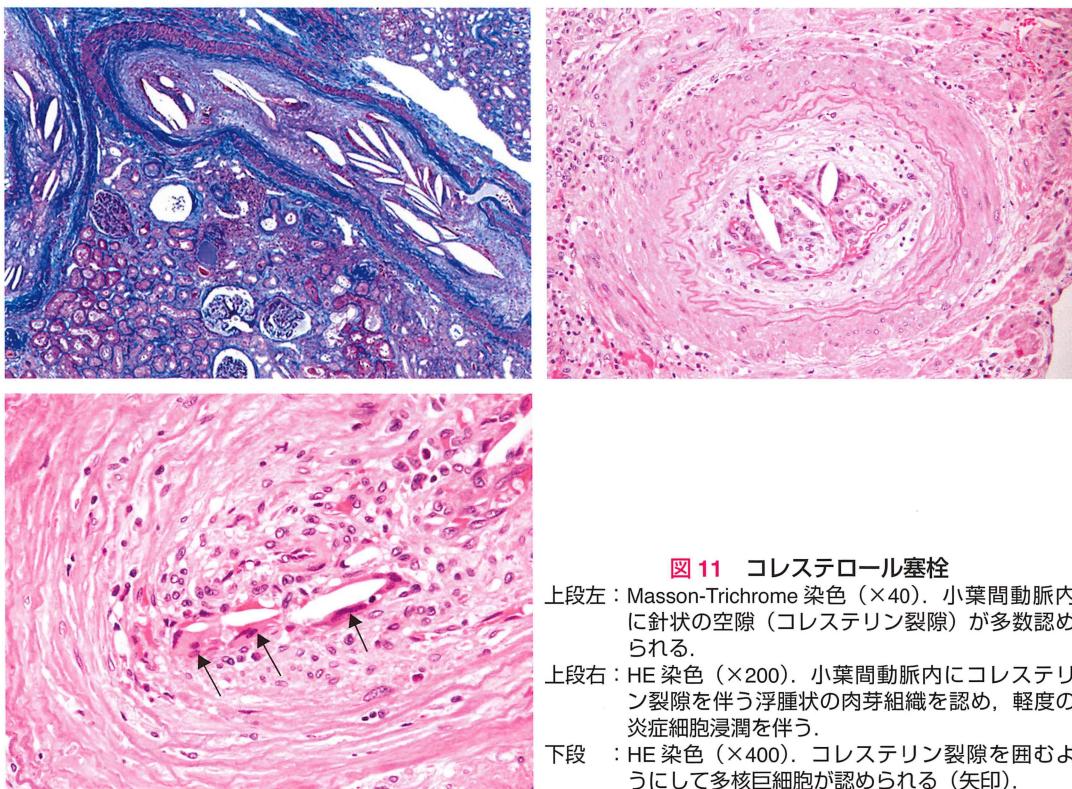


図 11 コレステロール塞栓

上段左：Masson-Trichrome 染色（ $\times 40$ ）。小葉間動脈内に針状の空隙（コレステリン裂隙）が多数認められる。
上段右：HE 染色（ $\times 200$ ）。小葉間動脈内にコレステリン裂隙を伴う浮腫状の肉芽組織を認め、軽度の炎症細胞浸潤を伴う。
下段：HE 染色（ $\times 400$ ）。コレステリン裂隙を囲むようにして多核巨細胞が認められる（矢印）。

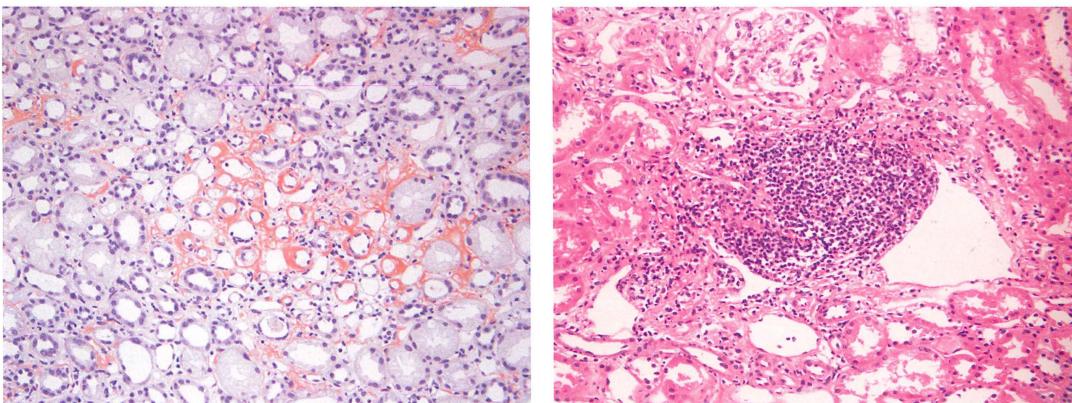


図 12 アミロイドーシス

Congo Red 染色（ $\times 200$ ）。髓質 vasa recta 周囲に赤染するアミロイドの沈着を認める。

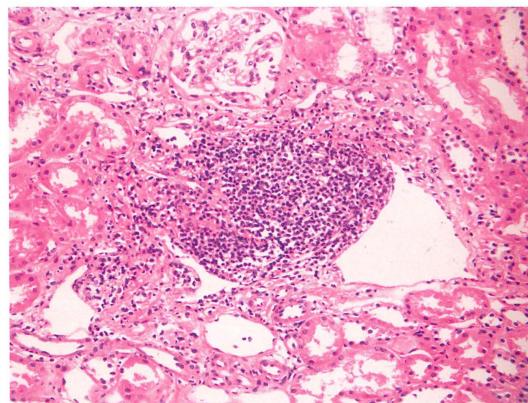


図 13 ネフローゼ症候群 (FSGS, NOS type)

HE 染色（ $\times 200$ ）。小静脈周囲にリンパ球が密に分布している。フィブリノイド壊死はない。

腎炎や血管炎、移植腎におけるT細胞性急性拒絶反応など間質に炎症細胞浸潤を伴う場合、あるいは特に炎症性病態が背景にない場合でも、小静脈周囲にリンパ球からなる炎症細胞の密な集まりが認められることがあるが（図13）、その意味するところは現時点では不明である。

表1 血管病変の鑑別のポイント

動脈硬化	
細動脈レベル	内膜に硝子様変化がみられる。糖尿病性腎症では輸入、輸出細動脈両方が侵されるのに対し、高血圧や加齢性変化に伴うものでは通常、輸入細動脈に限定される。CNIによる細血管障害では中膜平滑筋を置換する硝子化像が特徴的である。
小葉間動脈レベル	内弹性板の多層化、内膜の線維性肥厚を認め、病変が進行すると中膜平滑筋は薄くなる。内膜硝子様変化が小葉間動脈遠位部に及ぶこともしばしばである。
血管炎	
小葉間動脈～細動脈	フィブリン形成を伴う血管の破壊性病変であり、血管壁～周囲間質にかけて多数の炎症細胞浸潤が認められる。陳旧化した病変では広範な弹性板の断裂を伴う肉芽組織が血管壁～内腔にかけてみられる。
peritubular capillary (PTC)	リンパ球、好中球の浸潤が目立ち、しばしば周囲間質に出血を伴う。髓質 PTC では核破碎像を伴った炎症細胞浸潤 (leukocytoclastic angitis) をみることがまれにある。
コレステロール塞栓症	
弓状動脈～小葉間動脈	コレステリン裂隙とこれを囲む異物肉芽腫が血管内にみられ、しばしば内腔を閉塞する。フィブリノイド壞死は認められない。

表2 血管病変の評価 (IgA 腎症の Oxford 分類)

- 最も程度の強い動脈病変をもって評価する
- 小葉間動脈と弓状動脈（あるいはそれより太い血管）は別々に評価する
- 同一動脈の内膜 (i) と中膜 (m) の厚さを比較し、3段階に分ける（正常, $i/m < 1$, $i/m \geq 1$ ）
- hyalinosis を有する細動脈が全細動脈に占める割合により、0, $\leq 25\%$, $26\sim 50\%$, $50\% <$ の4段階に分類する

(Roberts IS et al : Kidney Int 76 : 546–556, 2009)

鑑別のポイント

血管病変における鑑別のポイントを表1に示す。

重症度判定

血管病変は多彩な病態があり、それに応じて特徴的な組織像を示すため、重症度判定は病態ごとに行う必要がある。IgA 腎症の Oxford 分類は動脈硬化性病変に着目し、血管病変の評価を表2のように記載している⁶⁾。

ループス腎炎のISN/RPS 分類では動脈硬化症その他の血管病変があれば記載し、程度（軽度、中等度、高度）を記述するとあるが、軽度、中等度、高度を区別する判定基準は述べられていない⁷⁾。

血管炎でみられる病理組織学的所見を定量的に分類した報告としてはヨーロッパ血管炎研究グループ (European Vasculitis Study Group : EUVAS) のものが以前から知られており、血管病変を小葉間動脈（硬化、壞死、血栓、浸潤細胞の有無）および細動脈（硝子化、壞死、血栓、浸潤細胞の有無）に分けている^{8,9)}。2010 年に改訂された EUVAS 分類では糸球体病変の構成比のみで評価する内容になっており、血管病変は項目に入っていない¹⁰⁾。わが国でも重松らによる ANCA 関連腎炎の組織学的評価方法が報告されているが、この分類では血管病変が項目に入っていなかった¹¹⁾。重松分類をさらに発展させたものが城らによる評価方法であり¹²⁾、弓状動脈、小葉間動脈、

表3 血管炎の定量的評価法

	硬化	硝子化	壊死	血管炎
弓状動脈				
小葉間動脈				
細動脈				
傍尿細管毛細血管, 小静脈				

各項目をスコア0, 1, 2, 3で分類する。

単核球（−, +, ++）, 好酸球（−, +, ++）, 好中球（−, +, ++）, 肉芽腫（−, +, ++）
 (Joh K et al : Clin Exp Nephrol 12 : 277-291, 2008)

細動脈, 毛細血管ならびに小静脈のそれぞれについて硬化, 硝子化, 壊死, 血管炎の4項目を0～3の4段階方式で判定し, 炎症細胞(単核球, 好中球, 好酸球)の程度と肉芽腫の有無についても3段階方式で評価する(表3)。異なる病態を血管レベルごとにまとめた点は意義深く, この評価法を用いた臨床病理学的解析により, 血管径に応じた病変と臨床所見, 予後の相関性を明らかにすることは今後の大きな課題である。

謝辞

本稿の図4の悪性高血圧症例写真ならびに図11上段左のコレステロール塞栓症例写真は山口 裕先生(山口病理組織研究所)よりご提供いただきました。ここに深謝いたします。

文献

- 1) Sommers SC et al : Renal pathology of essential hypertension. Am J Hypertens 3 : 583-587, 1990
- 2) Smanoudi RS et al : Specificity of histological markers of long-term CNI Nephrotoxicity in kidney-transplant recipients under low-dose cyclosporine therapy. Am J Transplant 11 : 2635-2646, 2011
- 3) Sugimoto T et al : A case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive-polyarteritis nodosa complicated by interstitial pneumonia and rapidly progressive renal failure. Clin Rheumatol 26 : 429-432, 2007
- 4) Nakabayashi K et al : Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in three patients with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. Clin Exp Nephrol 13 : 605-613, 2009
- 5) Jennette JC et al : 2012 revised international Chapel Hill conference nomenclature of vasculitidis. Arthritis Rheum 65 : 1-11, 2013
- 6) Roberts IS et al : The Oxford classification of IgA nephropathy : pathology definitions, correlations, and reproducibility. Kidney Int 76 : 546-556, 2009
- 7) Weening JJ et al : The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 65 : 521-530, 2004
- 8) Bajema IM et al : The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. Nephrol Dial Transplant 11 : 1989-1995, 1996
- 9) Bajema IM et al : Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. Kidney Int 56 : 1751-1758, 1999
- 10) Berden AE et al : Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 21 : 1628-1636, 2010
- 11) Shigematsu H et al : Glomerulointerstitial events in rapidly progressive nephritic syndrome, with special reference to histologic grade and stage on the renal lesions. Clin Exp Nephrol 2 : 330-338, 1998
- 12) Joh K et al : Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. Clin Exp Nephrol 12 : 277-291, 2008

