

(II) 個別研究

川崎病急性期における一過性冠状動脈拡大 — 実験的アレルギー性血管炎による考察 —

愛知医科大学小児科 尾内善四郎、田宮 寛

〃 病理科 生田耕司、永松潔和

京都府立医科大学小児科 清沢伸幸

諸 言

川崎病の冠状動脈炎にみられる障害血管の易拡張性と易退縮性および固定性の瘤形成が、この疾患特有の所見か、あるいは年齢に帰因する冠状動脈の非特異的反応かを解明することを目的とした。実験的に馬血清を用いて惹起せしめたウサギの血清病¹における主幹部の冠状動脈炎について、年齢に基づく相異性を病理組織学的に検討したので報告する。

I 実験材料と方法

1. 実験動物 (表1)

生後3~4週間目で体重209~600gの離乳期、体重2000g前後の幼若期、体重2500~3000gの成熟期の3群のウサギ計45羽について、馬血清10ml/kgを間隔2週間で2回静注を行い、その1~2週後に屠殺する急性期群と4~5ヵ月後に屠殺の遠隔期群を作製した。

2. 病理組織学的検索

摘出した心臓を10%緩衝ホルマリンおよび冷パラホルム・グルタル緩衝液にて24時間固定後、通常の方法にてパラフィン包埋、さらにTechnovit 7100樹脂包埋にて薄切片を作製した。染色はHE染色、Elastica-Van Gieson (EV) 染色を施して観察した。

表1 MATERIALS; ALBINO RABBITS

EXPERIMENTAL GROUP	N
WEANING - ACUTE STAGE	22
〃 - CHRONIC STAGE	3
CHILDHOOD - ACUTE STAGE	5
ADULT - ACUTE STAGE	11
〃 - CHRONIC STAGE	4
	45

3. 障害度判定 (表2)

程度判定として、内膜・中膜・外膜の各部位に関して、各々8~10項目に亘る病変の種類別に0~5段階に評価し、さらに3部位と内弾性板について各個体毎に総合的な障害度判定を0~5段階(0~100%)で行った。

川崎病の病理学的特徴
(心血管病変の病理解剖学的検査成績)

実験番号: 171 部位: 種別: 性別: 雄 年齢: 25日

心血管病変: 0 例 心血管以外病変: 有・無 動脈瘤形成: 有・無

病変部位と分類		病変の程度判定					
内弾性板	0:無し, 1:軽度, 2:軽度, 3:中等度, 4:高度, 5:極めて高度	0	1	2	3	4	5
内弾性板増大		0	1	2	3	4	5
内弾性板増厚		0	1	2	3	4	5
浮腫		0	1	2	3	4	5
炎症性細胞浸潤		0	1	2	3	4	5
内芽細胞病変		0	1	2	3	4	5
Fibrinoid 増大		0	1	2	3	4	5
内弾性板障害 (崩壊・芽胞化・軽分化増殖)		0	1	2	3	4	5
細胞核染色内弾性板		0	1	2	3	4	5
線維(弾性線維)性肥厚		0	1	2	3	4	5

組織球, PMN.
リンパ球.

中膜病変		病変の程度判定					
0:無し, 1:軽度, 2:軽度, 3:中等度, 4:高度, 5:極めて高度	0	1	2	3	4	5	
平滑筋変性		0	1	2	3	4	5
平滑筋消失		0	1	2	3	4	5
平滑筋萎縮		0	1	2	3	4	5
Fibrinoid 増大		0	1	2	3	4	5
浮腫		0	1	2	3	4	5
炎症性細胞浸潤		0	1	2	3	4	5
内芽細胞病変		0	1	2	3	4	5
平滑筋細胞増殖(肥厚)		0	1	2	3	4	5
結合組織成分増殖(肥厚)		0	1	2	3	4	5
線維(弾性線維)増殖		0	1	2	3	4	5

リンパ, 組織球

外膜病変		病変の程度判定					
0:無し, 1:軽度, 2:軽度, 3:中等度, 4:高度, 5:極めて高度	0	1	2	3	4	5	
浮腫		0	1	2	3	4	5
炎症性細胞浸潤		0	1	2	3	4	5
内芽細胞病変		0	1	2	3	4	5
Fibrinoid 増大		0	1	2	3	4	5
出血		0	1	2	3	4	5
結合組織成分増殖		0	1	2	3	4	5
線維(弾性線維)増殖		0	1	2	3	4	5
線維(弾性線維)消失		0	1	2	3	4	5

単核球, 形核球
リンパ球.

(主病変図示)

内弾性板

中膜

外膜

障害度判定

内弾性板 0 1 2 3 4 5

中膜 0 1 2 3 4 5

外膜 0 1 2 3 4 5

(備考)

冠A起抄部は軽度のみあり、内、中、外膜に亘り、
新A炎症像は軽度のみあり。冠A分枝も同様。
右室心筋線維は軽度。

<P. No. 60-5-6>

II 成績

離乳期群の急性期（図1）では個体差が強く、病変を殆んど認めないものが多数をしめた。1週後では血管内膜側から外膜にかけて炎症性変化は軽微で、殊に内膜病変が軽い。それにも拘わらず、内膜炎発生部位に一致して、内弾性板が消失のきざし、あるいは非薄化を認める一方で、増生も著明であった。血管壁の炎症性細胞浸潤は組織球が主体で、少数の多核白血球も存在した。2週後では内弾性板の軽度の増生を認める以外、破壊、断裂は殆んど消失していた。一部の個体では血管壁に組織球、多核白血球、小型リンパ球、形質球等の炎症性細胞浸潤を伴う動脈炎像を示すものも認められた。遠隔期（図2）では血管壁の厚さに不整がみられ、特に中膜の非薄化している部位での *elastosis* が著明である。また内膜も部分的に軽度の線維性肥厚を認め、その部位では *elastosis* が観察された。

図1 離乳期群、急性期1週目。

炎症性変化は軽微で、殊に内膜病変が軽い。内膜炎発生部位の内弾性板は部分的に消失、非薄化と増生が混在する。

HE, x50	EV, x50
HE, x100	EV, x100

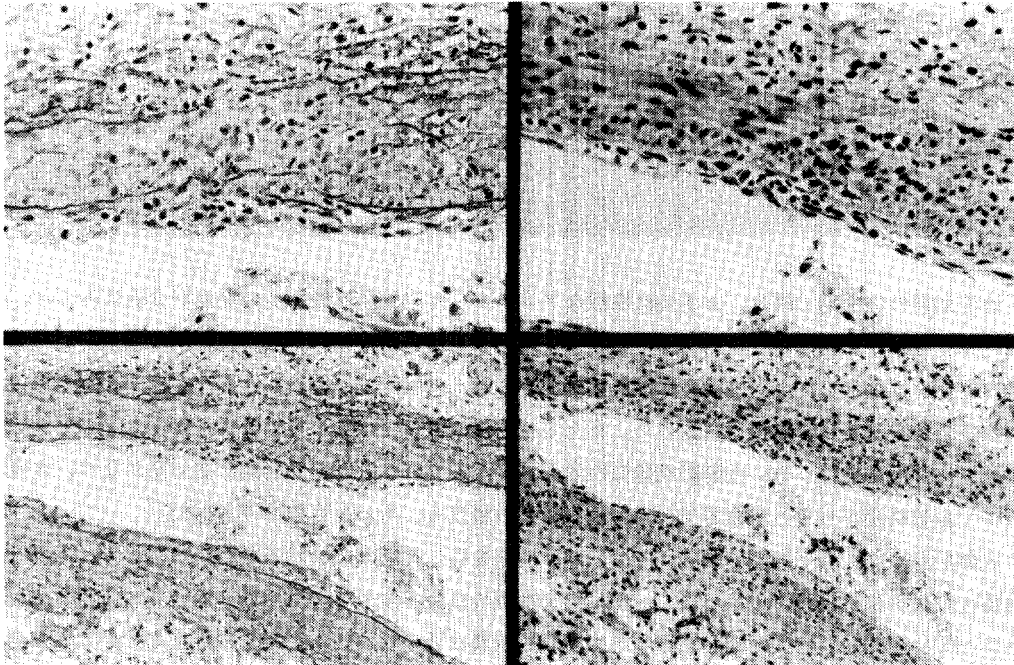
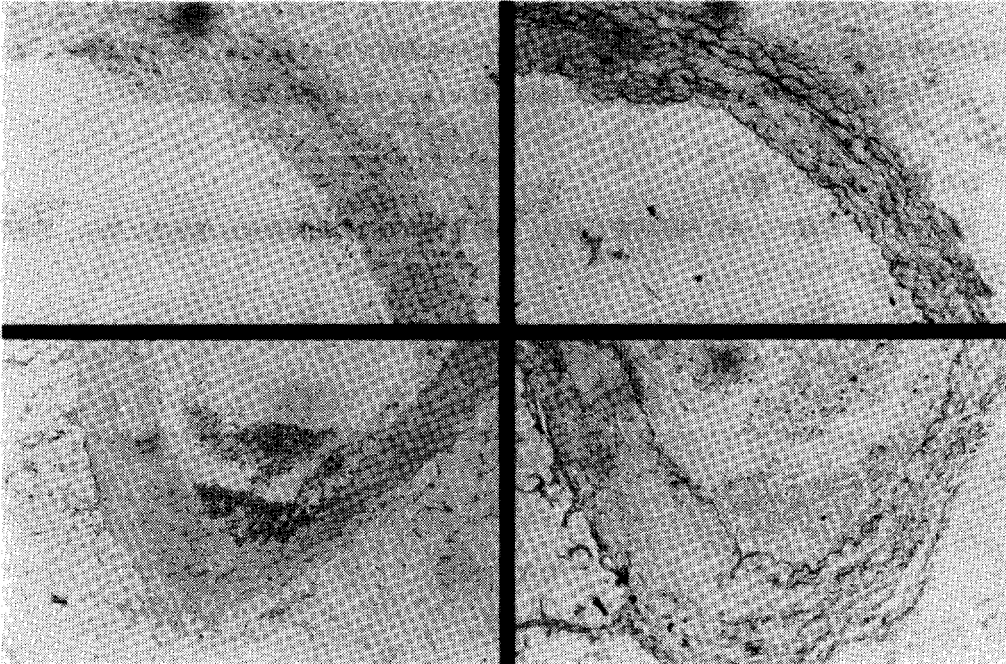


図2 離乳期群、遠隔期。

血管壁の厚さは不整を示し、中膜の非薄化した部位の *elastosis* が著明である。内膜は部分的に軽度の線維性肥厚を示し、その部位で *elastosis* を認める。

HE, x50	EV, x50
HE, x50	EV, x50



幼若期群の急性期（図3、4）では激しいアレルギー性肉芽腫性動脈炎の発生が全例にみられ、各所で内弾性板の断裂を生じていた。即ち動脈壁全層におよび著明な線維芽細胞様細胞の増生と組織球性細胞の浸潤を主体とした炎症性肉芽腫性炎症が認められ、外膜も浸出性炎症性変化を呈し、その周辺に多数の好酸球を混える細胞浸潤を認めた。また冠状動脈の分枝ではEA型動脈炎や著明なフィブリノイド壊死と肉芽性炎を伴うPN型動脈炎類似の動脈病変がみられた。即ち幼若期は個体差がなく、全実験群の中で血管病変がもっとも顕著で、内弾性板障害の程度も、もっとも強くみられた。

成熟期群の急性期1週間（図5）では、強い病変を呈したものでは幼若期群に類似して、内膜は細胞線維性肥厚や細胞浸潤を呈し、極く一部に内弾性板の断裂を認める。急性期2週後では炎症細胞も小型リンパ球に交代し、内膜の細胞線維性増生や細胞浸潤は減少していた。離乳期群と比較すると、全体に動脈炎像が強く、幼若期群との中間であるが、内弾性板障害は軽微であることが特徴的であった。遠隔期では離乳期群の遠隔期と類似し、壁の厚さに不整がみられ、特に非薄化した部位の中膜の *elastosis* を認めた。他方、離乳期群と異なる点は内弾性板の断裂が所々に残存していることと、内膜の線維性肥厚がより強いことであった。

動脈病変がもっとも顕著で且つ高頻度に出現した幼若期群の急性期以外では、血管病変の分布が血管全周に亘る均一の変化でなく、segmentalであった。

障害度判定(表3)を各群の内・中・外膜および内弾性板の平均をとると、離乳期群の急性期は他の群に比較して、病変は極く軽微であった。これは前述したごとく個体差が強く、多数例で殆んど変化を示さなかったため、平均値が小さくなった。病変のあるものでは、内膜病変(40%)に比較して内弾性板障害(66%)が強かった。遠隔期では全層に亘って軽度ながら壁の不整、elastosisおよび内膜肥厚を残している。幼若期群は全層に亘って中等度から高度の病変を呈した。一方、成熟期は内膜病変(44%)に比較して、内弾性板の変化(36%)が少ないことと、遠隔期まで全層に亘って中等度の遺残病変を認めた。

図3 幼若期群、急性期1週目。

全例に激烈なアレルギー性肉芽腫性動脈炎がみられ、各所で内弾性板の断裂を認める。

HE, x20	HE, x100
	EV, x66

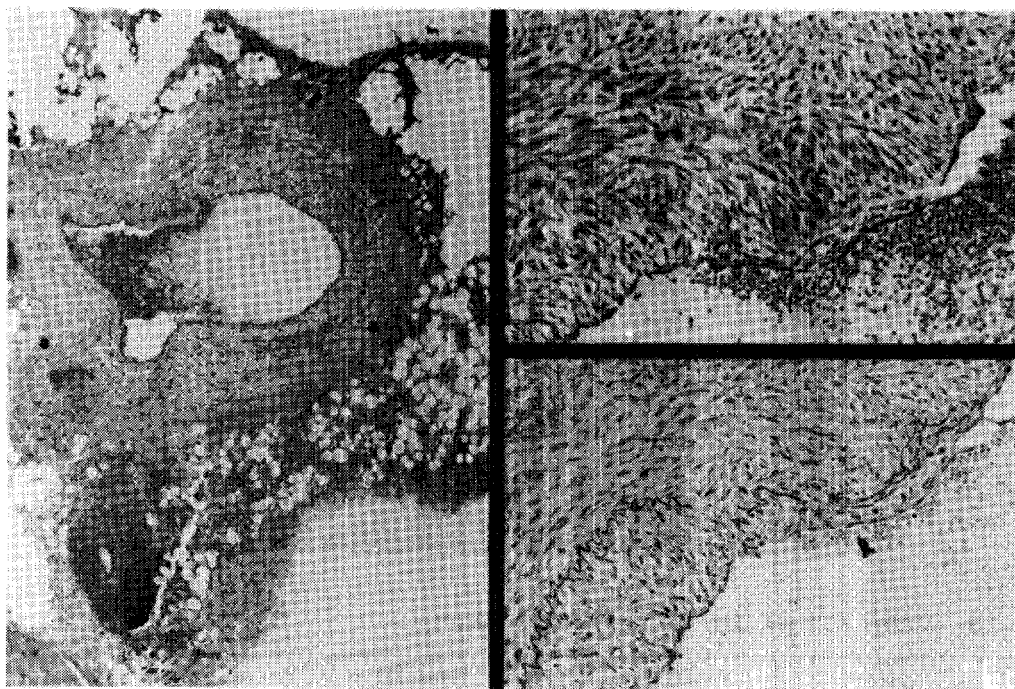


図4 幼若期群、急性期1週目。

冠状動脈分枝の一部は著明なフィブリノイド壊死を伴う肉芽性炎を示す。

HE, x100	HE, x100
EV, x165	EV, x165

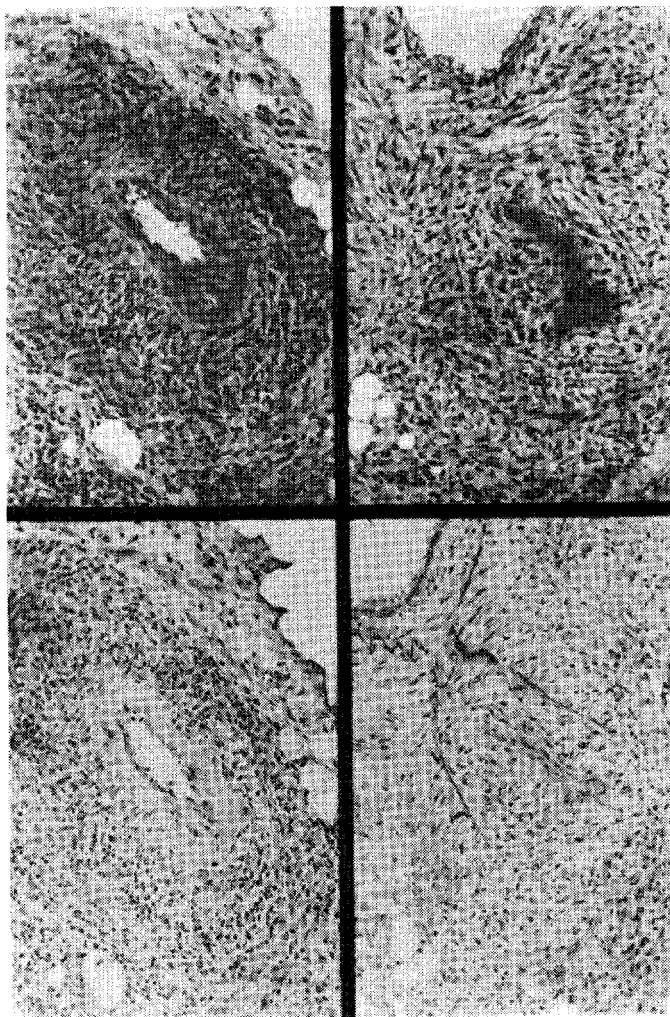


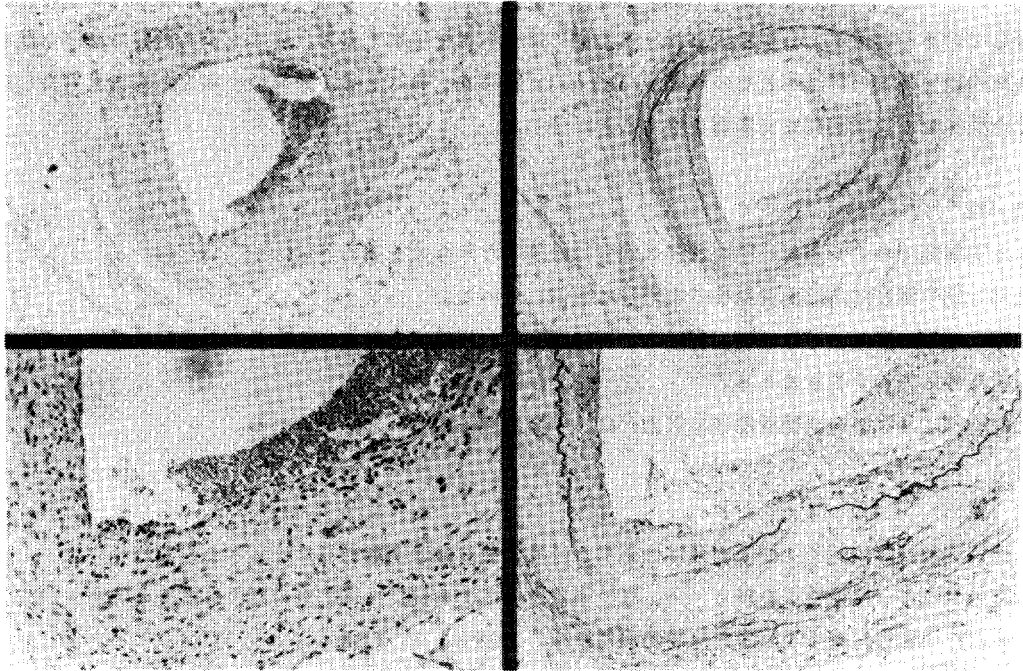
表 3 AVERAGE HISTOLOGIC CHANGES IN THE EXPERIMENTAL GROUPS

AGE HISTOLOGY	WEANING		CHILDHOOD		ADULT	
	ACUTE STAGE N = 22	CHRONIC STAGE N = 3	ACUTE STAGE N = 5	CHRONIC STAGE N = 0	ACUTE STAGE N = 11	CHRONIC STAGE N = 4
TUNICA INTIMA	14% (40-0)	7%	68%	ND	44%	20%
INTERNAL ELASTIC MEMBRANE	14 (66-0)	20	56	"	36	30
TUNICA MEDIA	12 (66-0)	33	84	"	44	50
TUNICA ADVENTITIA	9 (66-0)	20	84	"	36	40

図5 成熟期、急性期1週目。

動脈炎の程度は離乳期群と幼若期群の間だが、内膜の線維性肥厚は著明である。本例のように内弾性板の断裂を示すのは少ない。

HE, x20	EV, x20
HE, x50	EV, x50



討 論

同一方法で作製したアレルギー性冠状動脈炎の病理組織所見が、年齢によってその程度と性質において著しく異なったことは、川崎病の病因を考える上で興味あることと思われる。川崎病が4才未満の小児に多いという発病の年齢因子は、一般に感染症を考える場合に都合よく、年長児の発生が少ないのは既に免疫が獲得されているためと言える。しかし今回の結果からは、たとえ原因が同一でも host の臓器、器官の反応は必ずしも同一でなく、病態が異なることもあり得ることを示唆する。

血管が障害を受けて動脈瘤を形成するには、内弾性板の破壊と中膜の脆弱化が必要²であるが、今回の実験では幼若期群の急性期にこれに相当した病変を作製し得た。即ち内弾性板の破壊と菲薄化、中膜障害である。さらに内膜が線維芽細胞増生により肥厚が著明であり、部位によって浮腫性変化が強く、全層に組織球性細胞を主体として少数の多核白血球、形質細胞、好酸球等の浸潤を伴う肉芽腫性炎症が加わっている。極端な中膜筋層の壊死のないこと以外は、川崎病冠状動脈瘤の組織像と極めて類似していた。また小血管のフィブリノイド壊死を認めることも、川崎病で時にみられる病変である。川崎病冠状動脈瘤の実験モデルとして更に検討したい。

成熟期群では内弾性板の破壊が少ない反面、内膜の増殖性変化が強く、血管炎の程度に比べて拡張を起しにくい組織像と推測される。

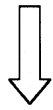
離乳期で個体差が強く、変化の殆んど認めない個体が多かったのは、乳児期の免疫反応が一般に弱いことと一致する。しかし生じた病変の組織像は成熟期群のそれとは逆に中膜、外膜および内弾性板病変に比較して内膜増殖性病変が少ないことは、血管炎の程度からみて易拡大性を表わしていると考えられる。一方、短期間で炎症反応の消褪と内弾性板の *elastosis* の発生は、拡大した血管の易退縮性を表わしていると考ええる。しかし、これを成熟期に達するまで追跡すると、軽度ながら内膜の肥厚を認め、また中膜・外膜の菲薄化とその部の *elastosis* が存在することは、離乳期の病変の修復も完全な正常化を意味せず、成熟期まで影響を残すことが分った。

結 語

1. 本実験群でのアレルギー性冠状動脈病変には著明な年齢差を認めた。
2. 幼若期の病変は川崎病動脈瘤の組織像に類似していた。
3. 離乳期の病変は、その性質、程度および経過より、川崎病急性期における一過性冠状動脈拡大の病理組織像に匹敵すると考える。
4. 川崎病における冠状動脈瘤発生原因には、年齢的因子が強いと推測される。

文 献

1. 渡辺洋望、西川純子：血管周囲に分布する特異抗体の血管炎形態発生における役割について — 実験的アレルギー性血管炎の場合 —、厚生省特定疾患・系統的血管病変に関する調査研究班・1977年度研究報告書、厚生省公衆衛生局難病対策課、1978、P. 168
2. 増田弘毅、直江史郎、田中昇：川崎病（MCLS）における冠状動脈の病理学的研究 — 特に冠状動脈炎と動脈瘤の形態発生について —、脈管学 21:899、1981



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



所言

川崎病の冠状動脈炎にみられる障害血管の易拡張性と易退縮性および固定性の瘤形成が、この疾患特有の所見か、あるいは年齢に帰因する冠状動脈の非特異的反応かを解明することを目的とした。実験的に馬血清を用いて惹起せしめたウサギの血清病1における主幹部の冠状動脈炎について、年齢に基づく相異性を病理組織学的に検討したので報告する。