

幼若日本猿における血清病モデルの冠状動脈炎

— 家兎との比較 —

尾内善四郎 生田 耕司*

永松 和潔* 白石 公

要約：免疫複合体性血管炎の prototype である血清病を幼若日本猿に惹起し、冠状動脈病変の部位別強度を、家兎のそれと比較した。血管炎自体は家兎より軽度であったが、部位別強度は家兎とは逆に、主幹部が末梢に比較し強かった。さらに主幹部病変では外膜が最も高度であることから、免疫複合体性血管炎の発症機転に占める栄養血管の役割を示唆した。

見出し語：川崎病，冠状動脈炎，動物モデル，免疫複合体性血管炎

目的，対象，方法

目的は血清病動物モデルを使用して川崎病における冠状動脈炎の発生機序を研究することである。対象は体重および性がそれぞれ、2.8 kg. ♂, 2.7 kg. ♂, 2.3 kg. ♀, 3.4 kg. ♀の幼若日本猿4匹(Mo-1, 2, 3, 4)である。家兎に施したと同様に、ウマ全血清を10ml/kgの割合で2回、2週間隔で静注し、前2匹(Mo-1, 2)は3日目、後2匹(Mo-3, 4)は10日目に剖検し、摘出した心臓をPLPにて固定した後に、光顕資料を作成して観察した。ただし実験途中で死亡した第1例(Mo-1)はホルマリン固定が施された。心筋外冠状動脈に関しては、左冠状動脈本幹起始部はL1、回旋枝

は分岐部付近をLC1とし、これより末梢に向かって約0.5cm間隔で2箇所を採取し、それぞれLC2, LC3とした。左前下行枝は分岐部付近をLAD1とし、これより約0.5cm末梢を1箇所採取してLAD2とした。右冠状動脈本幹起始部はR1とし、これより末梢に向かって約0.5cm間隔で2箇所を採取し、それぞれR2, R3とした。心筋内小血管、心内膜、心筋、心外膜に関しては、前述の冠状動脈を含んだ各組織切片の他に、心基部から心尖部までの間で1/3心尖部よりの心臓横断面を作成して観察した。

結 果

① Mo-1 (2回目のウマ血清静注直後に死亡) L1:

京都府立医科大学 小児疾患研究施設内科部門, 愛知医科大学 第二病理*

内皮細胞変化は極めて乏しく、核は紡錘～扁平な形状を呈する。中膜は平滑筋の萎縮、空胞化を伴う疎開性変化が分節性に強弱を呈して観察されるが、壊死や炎症細胞浸潤を認めない。外膜はほぼ正常である。LC1, LC2, LC3:いずれも内膜、外膜の変化は乏しいが、中膜の変化はL1と同様の变化を認める。LAD1, LAD2:内膜、外膜の変化は極めて乏しいが、中膜は変性浮腫性ないし疎開性変化が軽度から中等度に認める。R1:内皮は萎縮し、管壁より剥離する傾向を示す。中膜は変性浮腫性膨化所見が可成りの程度に認める。R2, R3:内膜、外膜の変化は極めて乏しいが、中膜の浮腫性膨化所見を軽度に認める。心筋内小動脈:主幹部と同様に中膜の空胞化疎開性変化を強く示す。心筋層:間質の浮腫性変化や心筋の変性を軽度～強度に認めるのみで、極く一部に心筋間質炎が認められた。

② Mo-2 (2回目のウマ血清静注後3日目に剖検) L1:中膜に軽微な浮腫性変化を見るに過ぎない。LC2:分節性に単核球性内膜下細胞浸潤を認める。中膜は変化なく、外膜は軽微な浮腫性疎開性変化を示す。LC3:内皮の一部に軽微な腫大性変化を見る。中膜はやや浮腫性に膨化しているが、細胞浸潤は認めない。外膜にも軽微な浮腫をみる。LAD1:分節性に内皮下の単核球性細胞浸潤と高度の浮腫を示し、浮腫性炎症性肥厚状を呈する。LAD2:内膜、中膜の浮腫性変化は軽い。R1:分節的に変性萎縮した内皮細胞にマクロファージと小型リンパ球の付着を認める。R2, R3: R1より軽度で、細胞浸潤もない。心筋内小動脈:内皮細胞の萎縮や起立性腫大性変化、外膜浮腫、分節性の中膜浮腫を認める。心筋層:軽微な浮腫を認めるが、心内膜側および心膜下に組織球性細

胞浸潤を散見する。③ Mo-3 (2回目のウマ血清静注後10日目に剖検) L1:内膜下へ比較的多数の好中球浸潤、外膜にも軽度ながら同様の細胞浸潤を認める。中膜の変化は乏しい。LC2, LC3:変化に乏しい。LAD1:内膜は極めて軽微な線維性肥厚を示す。LAD2:内膜、中膜の変化は乏しい。外膜の浮腫を認める。R1:分節状に内皮細胞の起立性腫大、内皮下の浮腫と少数の炎症細胞の出現を見る。R2, R3:軽微な外膜浮腫を示す。心筋内小動脈:血管周囲の軽度浮腫を見るに過ぎない。心筋層:軽度～高度の浮腫性変化と、心内膜側の一部に少数のリンパ球、単核球性細胞浸潤を認める。

④ Mo-4 (2回目のウマ血清静注後10日目に剖検) L1:内皮細胞は分節的に変性萎縮し、内皮下の強い浮腫性変化と軽度の単核球浸潤を認める。中膜、外膜も浮腫を示す。LC1:L1と同様所見を呈する。LC2, LC3:内皮細胞の萎縮、中膜、外膜の浮腫性変化はL1, LC1に比べ病的所見に乏しい。LAD1:内皮細胞の萎縮、中膜、外膜の浮腫性変化は軽微である。LAD2:分節的に内膜の細胞線維性肥厚、中膜の平滑筋細胞の変性萎縮と線維化を認める。R1:内皮細胞の変性萎縮と内皮下浮腫と軽度の線維化、中膜の平滑筋の変性萎縮と線維化を認める。R2:変化なし。心筋内小動脈:変化なし。心筋層:浮腫以外、特記すべき所見はない。

これらの血管・心臓障害を家兎モデル(尾内他, 1984)と同様に病理所見のgradingにて纏めた(表1, 表2)。

討 論

われわれはこれまで家兎に対してウマ血清を投与して実験的血管炎を作成し、主として主幹部冠状動脈炎について観察してきた(尾内他, 1984,

1985)。心・冠状動脈の病変出現順序は川崎病と同様で、また心筋炎、冠状動脈炎の浸潤細胞も初期の多核白血球から、最盛期には大型の単核球細胞に移行し、肉芽腫性増殖性反応も見られた。さらに川崎病が乳幼児の疾患であることより、動物モデルも成熟期に対して離乳期の比較を行ったところ、離乳期家兎の冠状動脈炎において障害を受けた主幹部冠状動脈の易拡張性が認められ、川崎病における冠状動脈瘤の発生機転に年齢因子が占める役割の大きいことが推測された。

しかし、この実験モデルは免疫複合体性血管炎の prototype であるが、Nishikawa の報告(1979)にもあるように冠状動脈炎は主幹部よりも末梢部により強く出現する点で、川崎病と異なっている。このことは、川崎病の血管炎発症機転における免疫複合体の関与が少ない可能性が考えられるが、人間と家兎の違いも検討する必要が起こった。そこで霊長類の日本猿で観察した。冠状動脈炎の程度自体は家兎に比べて軽度であった。家兎がこの種の免疫学的研究に最適であるという、従来からの報告に一致する。しかし冠状動脈炎において、主幹部が末梢より強い変化を認めたことより、免疫複合体性血管炎は種により表現に違いを示した。また日本猿においては、主幹部の内・中・外膜の3層のうち外膜が最も強い変化を呈したことは、家兎に比較して猿では栄養血管の分布が豊富であることが推測されると同時に、川崎病における冠状動脈炎発症機転に占める栄養血管の役割の重要性(田中, 尾内他, 1973)を示唆している。

結 語

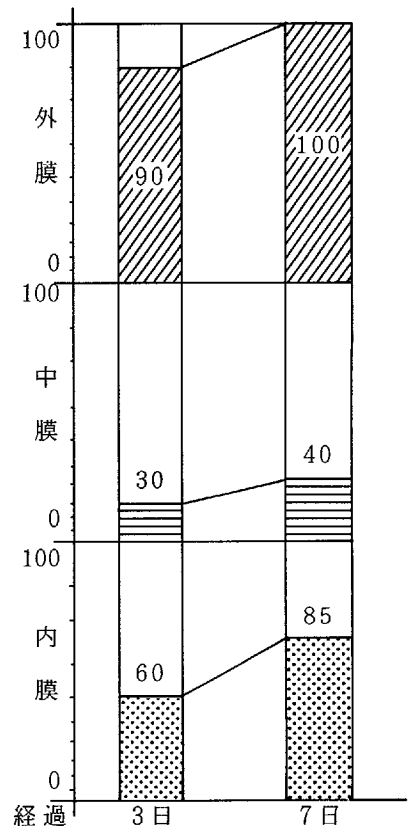
幼若日本猿における血清病の冠状動脈炎は主幹部が末梢部に比較して強かった。また主幹部では

3層中、外膜が最も高度であった。

表1. 日本猿の急性血清病モデルにおける冠状動脈系の検索部位と病変発生頻度

実験経過	主幹区域	末梢区域
3日	+ ~ ++	± ~ +
7日	++	+
2回感作直後死亡例	++ ~ +++	+++

表2. 日本猿の急性血清病モデルにおける冠状動脈主幹区域での病変強度と推移





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



要約:免疫複合体性血管炎の prototype である血清病を幼若日本猿に惹起し,冠状動脈病変の部位別強度を,家兎のそれと比較した。血管炎自体は家兎より軽度であったが,部位別強度は家兎とは逆に,主幹部が末梢に比較し強かった。さらに主幹部病変では外膜が最も高度であることから,免疫複合体性血管炎の発症機転に占める栄養血管の役割を示唆した。