

## 川崎病冠状動脈炎初期像と活性酸素： 動物モデルによる検討

尾内善四郎, 生田 耕司, 永松 和潔, 坂田 耕一

要約：川崎病における急性期一過性冠状動脈拡大の動物モデルとして、家兎血清病における冠状動脈炎を使用して、経時的にCu, Zn-SODに関する免疫電顕像を観察した。血清病惹起30分の早期から、内皮細胞胞体内および核内、ならびに内弾性板内外側、中膜平滑筋間質に認められ、一過性冠状動脈拡大の病理発生に、障害内皮細胞より放出された活性酸素の中膜層への浸潤が大きく関与するものと推察された。

見出し語：急性期一過性冠状動脈拡大 活性酸素 動物モデル 川崎病 免疫複合体

我々はこれまで幼若家兎血清病における冠状動脈炎が発生病理学的、病理組織学的、形態学的に川崎病における急性期一過性冠状動脈拡大の動物モデルとして適していることを明らかにしてきた。さらにこの動物モデルの所見から川崎病冠状動脈炎における動脈瘤易形成の主要因は幼若期の動脈壁組織構造の未熟性にあると推測した。

この研究は川崎病の急性期一過性冠状動脈拡大における活性酸素の役割を検討する目的で、幼若家兎血清病の冠状動脈病変の経時的変化に伴う活性酸素の血管壁内分布を成熟家兎のそれと比較し、殊に炎症細胞出現前の早期にみられる浮腫性、変性病変と活性酸素の関連を検討した。

方法：

体重3kg前後の成熟家兎および離乳期の雄家兎を使用し、本班会議で既に報告してきたと同様に馬血清投与による血清病を作成した。

結果：

血清病惹起2日後の離乳期家兎における冠状動脈主幹部の透過電顕像(図1上,下)で、内膜では内皮細胞の変性・萎縮および腫大性変化が観察され、内弾性板では浸食像や分断・断裂等の変化が見られた。また中膜では平滑筋細胞内の微小器官の変性や平滑筋間質の浮腫性変化が観察された。これら内膜、中膜にみられた諸変化の程度は成熟

京都府立医科大学 附属小児疾患研究施設内科部門

(Division of Pediatrics, Children's Research Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine)

期家兎の冠状動脈主幹部の早期像と比較して強かった。

血清病惹起30分後の離乳期家兎における冠状動脈主幹部のCu, Zn-SODに関する免疫電顕像(図2上, 下)であるが, 内膜では内皮細胞胞体内や核内に認め, また内弾性板の内外側にみられた。中膜では平滑筋間質で観察された。

血清病惹起2日後の離乳期家兎における冠状動脈主幹部のCu, Zn-SODに関する免疫電顕像(図3上, 下)であるが, 内膜は30分後の所見と同様であるが, 中膜では平滑筋間質のみならず平滑筋細胞胞体内から核内にまで及んで観察された。

血清病惹起の離乳期家兎における冠状動脈主幹部の病理組織像(既報)とCu, Zn-SODの経時的变化をグラフ化(図4上, 下)すると, 病理組織は, 炎症細胞の出現頻度が0%であるにもかかわらず, 中膜層での浮腫性変化が頻度, 強度共に目立ち, その後徐々に減弱するが, 一部7日目頃より炎症細胞の出現に伴い, 中膜の浮腫性変化が増強するものも観察された。Cu, Zn-SODは内・中・外膜に多量に認め, その後徐々に減弱するが, 一部中膜の浮腫性変化に同調して7日ころより増加した。

考察:

馬血清を用いた家兎の血清病に関して, その発生病理および冠状動脈炎についてはCochrane等(1967)多くの報告をみる。その内, 抗原抗体複合体が血小板に直接作用または白血球からの血小板活性因子の放出により血小板を活性化し, 血管作動性・炎症性 mediator である種々の amine を放出して血管透過性をたかめ, また内皮細胞を障害することが血管障害の初期機構として知られてい

る。本研究で血清病惹起30分後の極く早期に, 内皮細胞の胞体および核内にSODが認められ, 障害内皮細胞が活性酸素を産生していると考えられる。さらに内弾性板の内外側や中膜の間質にもSODが観察されることは, 血管壁内側から活性酸素が中膜方向に浸潤していることを表す。これは透過性の高まった血管の内腔からの抗原抗体複合体・種々の amine と共に内皮細胞で産生された活性酸素も関与して初期の病理像を形成するのに大きな役割を担うと考えられる。そして2日目ではSODは中膜平滑筋細胞内にまで及び, 浮腫・変性は更に増強し, その結果として冠状動脈の拡大をみる。一方, 成熟期では幼若期と比較してSODの血管壁内への浸潤は同様に認められ, 組織病変像は質的には同様であるが, 浮腫・変性その程度は軽く, 血管拡大も見られなかった。また既に本班会議で報告しているように, 成熟期では早期より内皮下細胞浸潤が出現し厚い層を成すが, これは血管壁に補強的に働くと考えられる。

幼若期に見られる組織障害の強さは組織構造の未熟性にもとづく脆弱性によると考え, その結果として拡大を発生すると考えられる。また既に報告しているように, このstageで炎症過程が頓挫し, 治癒に向かえば, 血管壁に後遺症を残さないと考えられる。

血清病惹起1~2週の活動性血清炎にまで進行した場合, それまで減少しつつあったSODが増加する。これは浸潤細胞, 殊に macrophage からの放出によるが, その他の種々のサイトカインと共に血管壁を障害し, 拡大方向に作用する。一方, 既報のように成熟期と比較して増殖性反応が弱いため, 回復後の後遺症は少ない。

結語：

活性酸素はICの関与する冠状動脈炎では初期よりその発生病理に重要な働きをすることを、実験的に証明した。

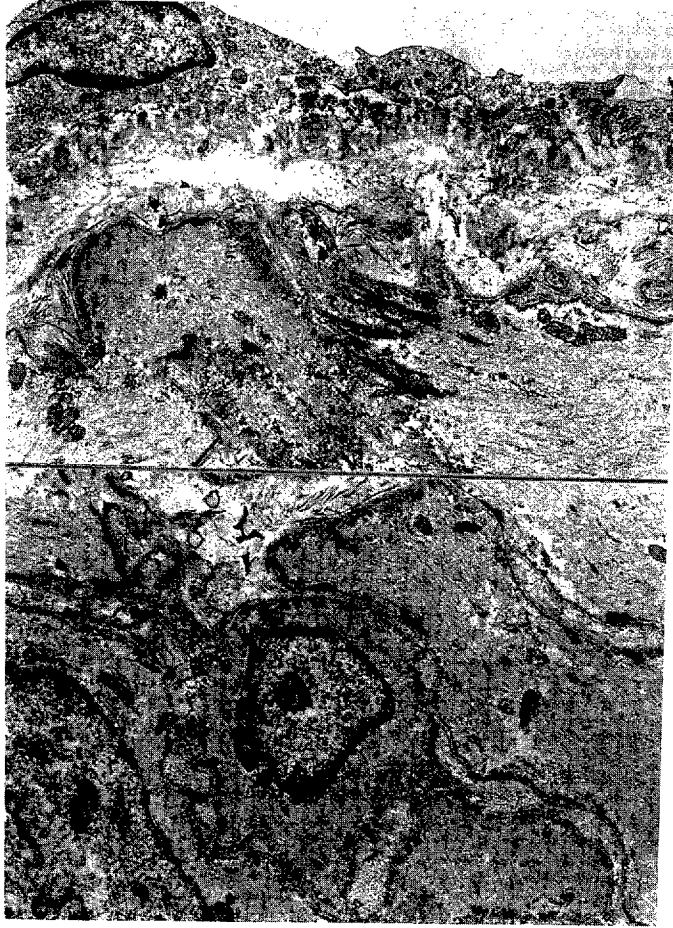


図1 離乳期家兔血清病早期の冠状動脈主幹部の透過電顕像。上は内膜。下は中膜。  
浮腫・変性を示す。

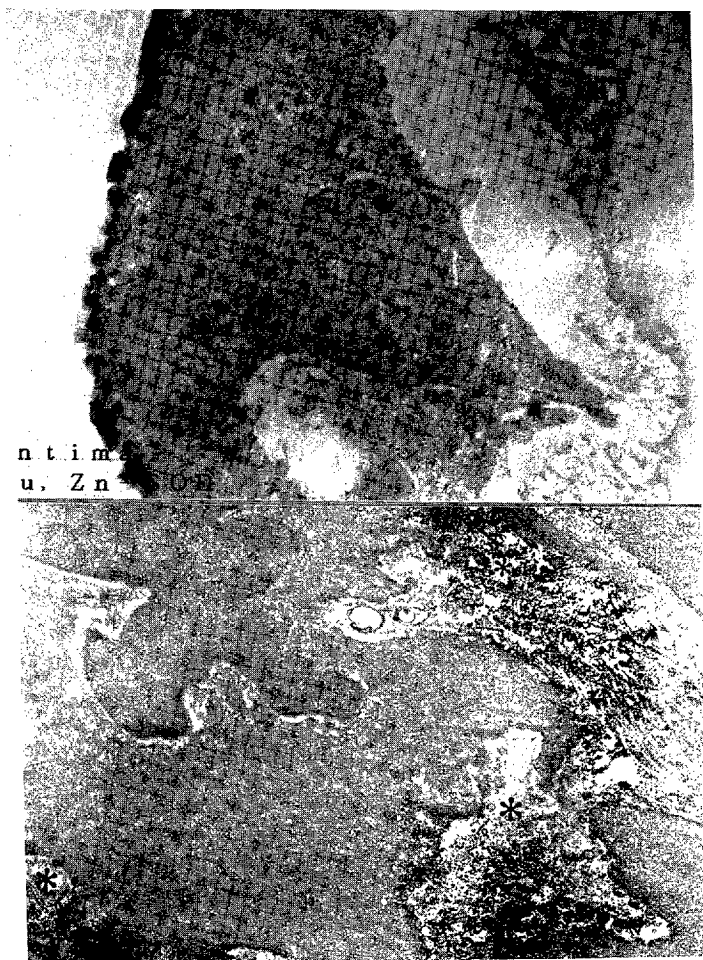


図2 離乳期家兔血清病30分の冠状動脈主幹部の免疫電顕像。上は内膜。下は中膜。  
内皮細胞胞体および核内から内・中膜間質にCu, Zn-SODを認める(\*)。



図3 離乳期家兔血清病 2日の冠状動脈主幹部の免疫電顕像。上は内膜。下は中膜。

内皮細胞胞体および核内から内・中膜間質の他、平滑筋細胞胞体および核内にもCu, Zn-SODを認める(\*)。

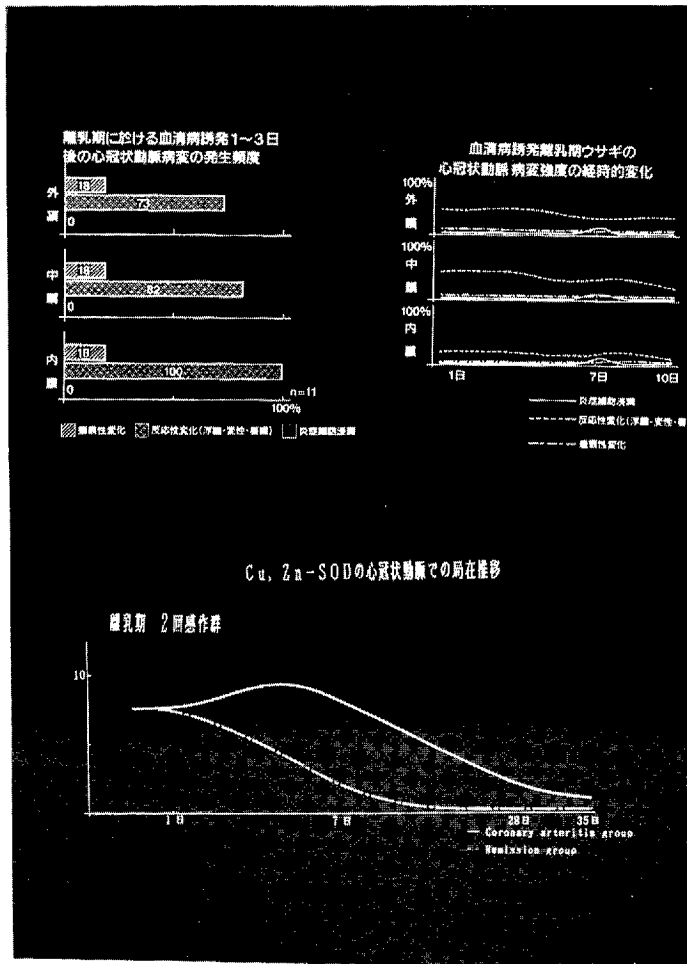
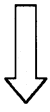


図4 離乳期家兔血清病 冠状動脈主幹部の経時的変化。上は病理組織像。下はCu, Zn-SOD。Cu, Zn-SODは内・中・外膜で初期に多く認めるが、活性血管炎が生ずれば再び増加する。



## 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:川崎病における急性期一過性冠状動脈拡大の動物モデルとして,家兎血清病における冠状動脈炎を使用して,経時的に Cu,Zn-SOD に関する免疫電顕像を観察した。血清病惹起 30 分の早期から,内皮細胞胞体内および核内,ならびに内弾性板内外側,中膜平滑筋間質に認められ,一過性冠状動脈拡大の病理発生に,障害内皮細胞より放出された活性酸素の中膜層への浸潤が大きく関与するものと推察された。