

## アレルギー性冠動脈炎誘発・離乳期家兔に対する 高コレステロール食投与

(分担研究：川崎病に関する研究)

尾内善四郎，生田耕司\*，坂田耕一，白石 公，  
永松潔和，田宮 寛

**要約：** 離乳期における血清病血管炎の有無により、思春期後(3カ月令)から2カ月間の5%コレステロール食が冠動脈および大動脈に及ぼす影響を病理組織学的に検討した。冠動脈における粥状硬化度は離乳期処置群が対照に比し有意に強かった。大動脈も処置群の程度が強かったが、有意差は認めなかった。両血管の結果は誘発血管炎の強さを反映していると思われる。これらの所見より、離乳期に冠動脈炎が粥状硬化の危険因子であることが明らかとなり、川崎病もその可能性が示唆された。

**見出し語：** 川崎病、粥状動脈硬化、危険因子、動物モデル、動脈炎、高コレステロール食

### 【目的と対象・方法】

川崎病が若年性の冠状動脈粥状硬化の危険因子に成り得るか否か、従来より問題とされていた。今回は急性期の一過性拡大を含めて、回復期後の形態に異常を認めなく治癒した冠状動脈の若年性冠状動脈粥状硬化傾向の有無を動物モデルを用いて検討した。そこで4週令の雄の白色家兔を二群に分け、既報<sup>1)</sup>のごとくに馬血清の投与で実験的血清病を惹起させた8匹(A群)と無処置の6匹(B群)を通常の飼料で飼育し、3カ月令(受精可能年齢)から5カ月令まで2カ月間を5%コレステロール食で飼育した後に屠殺し、既報のごとくに切り出し、組織学的観察を行った。粥状硬化の程

度を管腔周囲にしめる割合や狭窄度から±3+に評価し、0.5～3点に換算した。実験開始時、コレステロール食開始時、屠殺時における体重は、A群では787.5±37.0g、1.5±0.1Kg、2.4±0.2Kg、B群では810.0±84.5g、1.6±0.2Kg、2.5±0.2Kgで、両群間に有意差はみられなかった。

### 【結果】

血管の組織所見は個体間および両群間に量的な違いはみられたが、質的には違わなかった。中枢部冠状動脈：その内膜は分節性、中には周囲90%以上にわたって筋線維性組織成分の増殖に加え、多数のfoam cellの出現、Masson-Trichrome

京都府立医科大学； Division of Pediatrics, Children's Research Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine, \*愛知医科大学第二病理

染色、EVG染色で結合組織の増生と軽微な elastosis を伴う細胞線維性肥厚を示し、ところにより内径狭小化度が60%に達する(図1)。内膜肥厚の見られない箇所ではしばしば内皮細胞の空胞化や腫大性変化と内皮下の著明な浮腫、中膜からの平滑筋細胞の介入を胞線維性肥厚部位を含め、全周性に比較的に良く保持されている。中膜筋層の幅はほぼ均一に保たれるが、部分的に浮腫性変化の発現と共に好酸性を増した萎縮気味の内輪筋が管腔側に向かい柵状に配列する。これは殊に内膜肥厚の見られない箇所での内皮細胞変化の強い箇所著しい(図2)。

図1



し、Masson-Trichrome染色で、結合線維の増生を認めたが、弾性線維は減少していた。他方、内膜の瀰漫性線維性肥厚を示すものもあったが、その部位には、結合織増生とelastosisを認めた。

両群について程度を比較すると、B群(control rabbits)は0~1で平均 $0.50 \pm 0.41$ 、A群(treated rabbits)は0.5~3で平均 $2.09 \pm 1.17$ で、A群の程度が有意に強かった(表1)。

表1

Atherosclerosis in the coronary artery

Control rabbits				Treated rabbits			
No.	Histologic grade	Mean	S.D.	No.	Histologic grade	Mean	S.D.
6	0	0	0	1	1	1	0
8	0	0	0	2	1	1	0
10	0	0	0	3	1	1	0
12	0	0	0	4	1	1	0
14	0	0	0	5	1	1	0
16	0	0	0	6	1	1	0
18	0	0	0	7	1	1	0
20	0	0	0	8	1	1	0
22	0	0	0	9	1	1	0
24	0	0	0	10	1	1	0
26	0	0	0	11	1	1	0
28	0	0	0	12	1	1	0
30	0	0	0	13	1	1	0
32	0	0	0	14	1	1	0
34	0	0	0	15	1	1	0
36	0	0	0	16	1	1	0
38	0	0	0	17	1	1	0
40	0	0	0	18	1	1	0
42	0	0	0	19	1	1	0
44	0	0	0	20	1	1	0
46	0	0	0	21	1	1	0
48	0	0	0	22	1	1	0
50	0	0	0	23	1	1	0
52	0	0	0	24	1	1	0
54	0	0	0	25	1	1	0
56	0	0	0	26	1	1	0
58	0	0	0	27	1	1	0
60	0	0	0	28	1	1	0
62	0	0	0	29	1	1	0
64	0	0	0	30	1	1	0
66	0	0	0	31	1	1	0
68	0	0	0	32	1	1	0
70	0	0	0	33	1	1	0
72	0	0	0	34	1	1	0
74	0	0	0	35	1	1	0
76	0	0	0	36	1	1	0
78	0	0	0	37	1	1	0
80	0	0	0	38	1	1	0
82	0	0	0	39	1	1	0
84	0	0	0	40	1	1	0
86	0	0	0	41	1	1	0
88	0	0	0	42	1	1	0
90	0	0	0	43	1	1	0
92	0	0	0	44	1	1	0
94	0	0	0	45	1	1	0
96	0	0	0	46	1	1	0
98	0	0	0	47	1	1	0
100	0	0	0	48	1	1	0
102	0	0	0	49	1	1	0
104	0	0	0	50	1	1	0
106	0	0	0	51	1	1	0
108	0	0	0	52	1	1	0
110	0	0	0	53	1	1	0
112	0	0	0	54	1	1	0
114	0	0	0	55	1	1	0
116	0	0	0	56	1	1	0
118	0	0	0	57	1	1	0
120	0	0	0	58	1	1	0
122	0	0	0	59	1	1	0
124	0	0	0	60	1	1	0
126	0	0	0	61	1	1	0
128	0	0	0	62	1	1	0
130	0	0	0	63	1	1	0
132	0	0	0	64	1	1	0
134	0	0	0	65	1	1	0
136	0	0	0	66	1	1	0
138	0	0	0	67	1	1	0
140	0	0	0	68	1	1	0
142	0	0	0	69	1	1	0
144	0	0	0	70	1	1	0
146	0	0	0	71	1	1	0
148	0	0	0	72	1	1	0
150	0	0	0	73	1	1	0
152	0	0	0	74	1	1	0
154	0	0	0	75	1	1	0
156	0	0	0	76	1	1	0
158	0	0	0	77	1	1	0
160	0	0	0	78	1	1	0
162	0	0	0	79	1	1	0
164	0	0	0	80	1	1	0
166	0	0	0	81	1	1	0
168	0	0	0	82	1	1	0
170	0	0	0	83	1	1	0
172	0	0	0	84	1	1	0
174	0	0	0	85	1	1	0
176	0	0	0	86	1	1	0
178	0	0	0	87	1	1	0
180	0	0	0	88	1	1	0
182	0	0	0	89	1	1	0
184	0	0	0	90	1	1	0
186	0	0	0	91	1	1	0
188	0	0	0	92	1	1	0
190	0	0	0	93	1	1	0
192	0	0	0	94	1	1	0
194	0	0	0	95	1	1	0
196	0	0	0	96	1	1	0
198	0	0	0	97	1	1	0
200	0	0	0	98	1	1	0
202	0	0	0	99	1	1	0
204	0	0	0	100	1	1	0
206	0	0	0	101	1	1	0
208	0	0	0	102	1	1	0
210	0	0	0	103	1	1	0
212	0	0	0	104	1	1	0
214	0	0	0	105	1	1	0
216	0	0	0	106	1	1	0
218	0	0	0	107	1	1	0
220	0	0	0	108	1	1	0
222	0	0	0	109	1	1	0
224	0	0	0	110	1	1	0
226	0	0	0	111	1	1	0
228	0	0	0	112	1	1	0
230	0	0	0	113	1	1	0
232	0	0	0	114	1	1	0
234	0	0	0	115	1	1	0
236	0	0	0	116	1	1	0
238	0	0	0	117	1	1	0
240	0	0	0	118	1	1	0
242	0	0	0	119	1	1	0
244	0	0	0	120	1	1	0
246	0	0	0	121	1	1	0
248	0	0	0	122	1	1	0
250	0	0	0	123	1	1	0
252	0	0	0	124	1	1	0
254	0	0	0	125	1	1	0
256	0	0	0	126	1	1	0
258	0	0	0	127	1	1	0
260	0	0	0	128	1	1	0
262	0	0	0	129	1	1	0
264	0	0	0	130	1	1	0
266	0	0	0	131	1	1	0
268	0	0	0	132	1	1	0
270	0	0	0	133	1	1	0
272	0	0	0	134	1	1	0
274	0	0	0	135	1	1	0
276	0	0	0	136	1	1	0
278	0	0	0	137	1	1	0
280	0	0	0	138	1	1	0
282	0	0	0	139	1	1	0
284	0	0	0	140	1	1	0
286	0	0	0	141	1	1	0
288	0	0	0	142	1	1	0
290	0	0	0	143	1	1	0
292	0	0	0	144	1	1	0
294	0	0	0	145	1	1	0
296	0	0	0	146	1	1	0
298	0	0	0	147	1	1	0
300	0	0	0	148	1	1	0
302	0	0	0	149	1	1	0
304	0	0	0	150	1	1	0
306	0	0	0	151	1	1	0
308	0	0	0	152	1	1	0
310	0	0	0	153	1	1	0
312	0	0	0	154	1	1	0
314	0	0	0	155	1	1	0
316	0	0	0	156	1	1	0
318	0	0	0	157	1	1	0
320	0	0	0	158	1	1	0
322	0	0	0	159	1	1	0
324	0	0	0	160	1	1	0
326	0	0	0	161	1	1	0
328	0	0	0	162	1	1	0
330	0	0	0	163	1	1	0
332	0	0	0	164	1	1	0
334	0	0	0	165	1	1	0
336	0	0	0	166	1	1	0
338	0	0	0	167	1	1	0
340	0	0	0	168	1	1	0
342	0	0	0	169	1	1	0
344	0	0	0	170	1	1	0
346	0	0	0	171	1	1	0
348	0	0	0	172	1	1	0
350	0	0	0	173	1	1	0
352	0	0	0	174	1	1	0
354	0	0	0	175	1	1	0
356	0	0	0	176	1	1	0
358	0	0					

変化が内・中膜におよんで、管腔の著しい狭小化を来すものが多く観察された。その部はMasson-Trichrome染色では著変を認めないが、EVG染色では内弾性板の伸展、断裂を認めた。両群間に差は無かったが、程度が強かった(表3)。

#### 【考察】

SLE<sup>2</sup>において冠状動脈の若年性粥状硬化の出現が認められているが、その成因は活動血管炎にあり、治癒した血管炎が危険因子と成り得るか否か、不明である。

離乳期家兎の実験的血清病における冠状動脈の組織像は浸潤細胞の種類、中膜層の菲薄化、易拡大性などから、川崎病動物モデル、特に急性期一過性冠状動脈拡大のモデルとして適していることをわれわれは報告した。ただし、発生する冠状動脈炎の程度には個体差が強かった。従って、その遠隔期で成熟期に達した時点の後遺病変にも個体差がみられるが、また成熟家兎における遠隔期像のような著明な内膜線維性肥厚はみられず、せいぜい中膜の菲薄化とelastosisである。

家兎を高コレステロール食で飼育することにより、大動脈や冠状動脈にコレステロールの蓄積やplaqueを形成する<sup>3</sup>。そこで離乳期家兎<sup>1</sup>に形態的にも病理組織学的にも、川崎病の急性期一過性冠状動脈拡大に類似した血清炎を誘発し、治癒した後の思春期から成熟期遠隔期にかけて高脂食で飼育したところ、組織学的にも内皮細胞にも内膜にも明らかな異常を認めない治癒した動脈炎が粥状硬化の危険因子であることが明確となった。その機構分析が必要であると共に、その急性期には血管壁のエコー輝度亢進を含めると高頻度に冠状動脈炎を発生する川崎病は危険因子であることが

示唆された。

末梢冠状動脈では有意差はなく、大動脈で離乳期における血管炎惹起家兎で粥状硬化の程度が強かったのは、それぞれの血管の急性期における炎症の強さを反映していると思われた。

#### 【結語】

1. 離乳期における血清病血管炎の有無により、思春期後の高コレステロール食が冠状動脈および大動脈に及ぼす影響を検討し、離乳期の冠状動脈炎が粥状硬化の危険因子であることを明らかにした。
2. 川崎病が冠状動脈の粥状硬化の危険因子であることが示唆された。

#### 【文献】

1. 尾内善四郎、他：厚生省心身障害研究、分担研究：川崎病に関する研究(分担研究者、川崎富作)、昭和59年度研究報告書、67-74.昭和60年
2. Tsakraklides VG et al : Am Heart J 1974 ; 87 : 637-641.
3. Osborne JA et al : Am J Physiol 255 : H318-H324, 1988.



## 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:離乳期における血清病血管炎の有無により、思春期後(3 ヶ月令)から 2 ヶ月間の 5% コレステロール食が冠動脈および大動脈に及ぼす影響を病理組織学的に検討した。冠動脈における粥状硬化度は離乳期処置群が対照に比し有意に強かった。大動脈も処置群の程度が強かったが、有意差は認めなかった。両血管の結果は誘発血管炎の強さを反映していると思われる。これらの所見より、離乳期に冠動脈炎が粥状硬化の危険因子であることが明らかとなり、川崎病もその可能性が示唆された。