日本小児循環器学会雑誌　9巻3号　486～490頁（1993年）

川崎病急性期の経静脈的γ-globulin大量療法にもかかわらず死亡した1乳児例
—剖検例からの検討—

（平成5年4月6日受付）
（平成5年8月30日受理）

[1]東邦大学医学部付属大橋病院病理学研究室
[2]昭和大学医学部第1病理学教室
[3]昭和大学医学部小児科学教室
高橋　啓[1]　直江　史郎[1]　相沢　共樹[2]　神田実喜男[2]
古荘　純一[3]　野嵜　善郎[3]　奥山　和男[3]

key words：川崎病，γ-globulin療法，冠状動脈炎，冠状動脈瘤，系統的脈管炎

要　旨

川崎病急性期に経静脈的γ-globulin療法が施行されたにもかかわらず動脈瘤を形成し，同部の血栓性内腔閉塞のための心筋梗塞で18病日目に死亡した一乳児例の剖検所見について報告した．本例においても系統的動脈炎を認め，右冠状動脈には内腔に赤色血栓の充満する動脈瘤がみられた．本例とこれまで検索してきたγ-globulin非使用例とで組織像を比較した結果，炎症細胞浸潤の程度は本例で軽微な傾向にあったものの，基本的組織像に差異を見いだすことは出来なかった．本例のようにγ-globulin療法を用いても，なお重篤な冠状動脈障害を残す症例が，稀ながら存在することが確認された．

緒　言

川崎病は，1967年川崎富作博士によって報告された疾患[1]であり，冠状動脈炎に起因する動脈瘤を形成し，時に血栓性内腔閉塞のための虚血性心疾患で死亡することで注目された．しかし，近年の治療・検査技術の進歩によりその致命率は著明に低下してきている．特に，急性期にγ-globulinの経静脈的大量療法が行われるようになって以来，致命率のみならず冠状動脈障害の発生頻度も著しく低下している．しかしながら，γ-globulinを使用しても冠状動脈障害を完全に抑制し得るわけではない．

今回，病初期からのγ-globulin使用にもかかわらず急性期に心筋梗塞で死亡した川崎病剖検例を検索する機会を得た．γ-globulin療法施行後の急性期剖検例の報告は，これまでなされていない．ほぼ同時期のγ-globulin非使用の2剖検例との組織学的比較検討を交え，本例の病理組織学的所見につき報告したい．

別刷請求先：（〒153）目黒区大橋2—17—6
東邦大学医学部付属大橋病院病理学研究室　高橋　啓

症　例

本症例の臨床面における詳細は，古荘ら[2]の報告があり，ここではその概略を記するにとどめる．

症例は，9カ月，男児．第3病日に昭和大学小児科を受診し川崎病疑いで入院となった．翌日には川崎病の診断が下され，アスピリン投与が行われた．さらに，第5病日には川崎病の主要症状の全項目を満たした上，厚生省川崎病研究班のγ-globulin適応[3]の全項目も満足したため，γ-globulin 200mg/kgの点滴静注が5日間続けられた．しかし，第14病日の心エコー検査で左右の冠状動脈に拡張所見を認め，第15病日から再びγ-globulin 400mg/kgの点滴静注が開始された．第18病日に突然ショックとなり，心筋梗塞と診断．種々の蘇生にも反応せず鬼籍に入った．

剖検所見

肉眼所見：心は60g．右冠状動脈起始部に径5mm迄

Presented by Medical*Online

図1　右冠状動脈瘤，肉眼像．

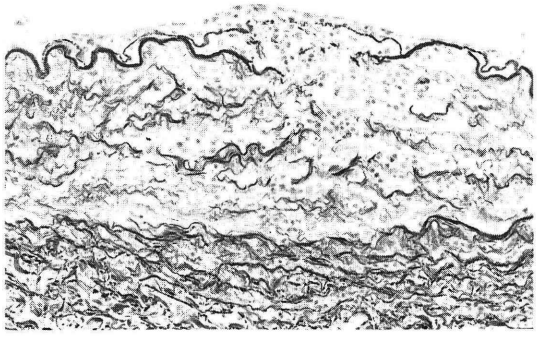

図2　腎動脈の汎血管炎．（EvG 染色，×200）

の2連の動脈瘤を認め，瘤内には赤色血栓が充満していた（図1）．一方，左冠状動脈には瘤といえるだけの変化はみられなかった．また，肉眼的に心筋梗塞の存在を確認できなかった．肺には出血を伴い左75g，右70gと重量を増していた．この他，肝・腎などの諸臓器には，強いうっ血を認める以外に著変をみなかった．

組織学的所見：冠状動脈をはじめ鎖骨下動脈・総腸骨動脈・腎動脈・腎葉間動脈・脾動脈・腸間膜動脈・弾性型動脈に限局した肺動脈など，全身の諸動脈に種々な程度の炎症が認められた．これら病変には，リンパ球・組織球を中心とし少数の形質細胞と好中球を混ずる炎症細胞浸潤を認め，内膜から外膜に及ぶ汎血管炎の像を呈していた（図2）．右冠状動脈の動脈瘤は遠心性の拡張であり，炎症細胞浸潤に加え内外弾性板の断裂や中膜平滑筋層の著しい菲薄化を伴っていた（図3）．動脈瘤内腔には赤色血栓が充満し，同部の内腔閉塞に基づくと推定される極めて新鮮な心筋虚血巣が左室後下壁を中心として認められた（図4）．この他，

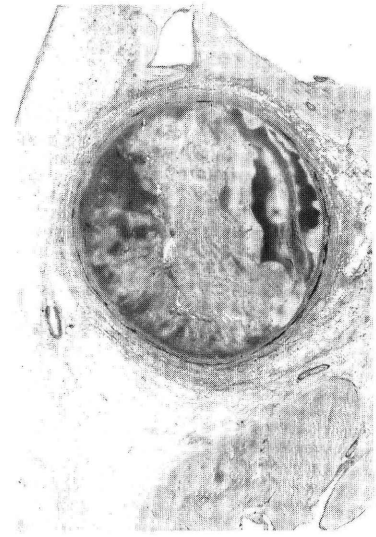

図3　赤色血栓の充満した右冠状動脈瘤．（EvG 染色，×10）

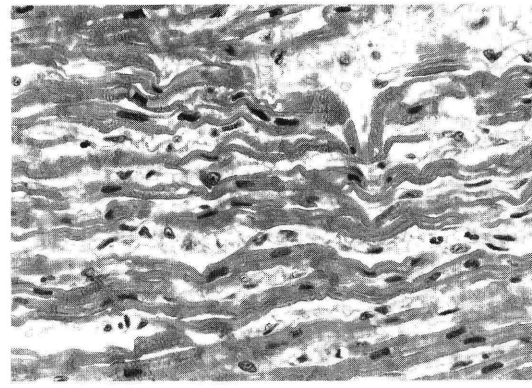

図4　左室後下壁に認められた急性心筋梗塞．心筋線維の細小化・蛇行・contraction band necrosis，核濃縮などを認める．（HE 染色，×400）

心には僧帽弁や刺激伝導系にも小円形細胞浸潤をみた．

肺には肺胞内出血を伴う著明なうっ血水腫を認め，含気は著しく低下していた．この他，肝臓の門脈域の軽度の小円形細胞浸潤，リンパ節の水腫性腫大，そして年齢に比して強い胸腺の退縮などが認められた．病理診断を表1に示す．

γ-globulin 非使用例との組織学的比較

γ-globulin 使用症例と非使用症例との組織学的差異を検討するため，これまで当研究室で収集してきたγ-globulin 非使用川崎病剖検例の中から，本症例とほ

Presented by Medical*Online

表1　本例における病理診断

【病理診断】
「川崎病」— 系統的動脈炎
1. 心（60g）［30g］
　a. 左右冠状動脈
　　右冠状動脈には径5mm迄の2連の球状動脈瘤を認め，その内腔には新鮮血栓が充満する．
　b. 右冠状動脈閉塞に起因する左室後下壁急性心筋梗塞
　c. 僧帽弁の軽度小円形炎症細胞浸潤
　d. 刺激伝導系の軽度小円形炎症細胞浸潤
2. 弾性型動脈に限局する肺動脈
3. 両側鎖骨下動脈
4. 脾動脈
5. 腎動脈並びに腎葉間動脈
6. 腸間膜動脈
7. 両側総腸骨動脈
8. 食道胃接合部漿膜下小動脈
9. 副腎周囲脂肪織内小動脈
副所見：
1a. 肺胞内出血を伴った著明うっ血水腫肺（65/70g）［54/51g］
　b. 限局性誤嚥性肺炎並びに器質化肺炎
2. 門脈域の胆管周囲性軽度リンパ球浸潤と小滴性脂肪変性をみる肝（370g）［240g］
3. 糸球体の硝子化を少数認め，髄質の著明なうっ血を伴う混濁腫脹腎（50/50g）［32/31g］
4. 小葉内好中球浸潤を伴う膵
5. 脾周囲炎，ならびに著明うっ血脾（45g）［22g］
6. 退縮著明な胸腺
7. 洞内リンパ球の減少を伴った各リンパ節水腫性腫大
8. 軽度の好中球浸潤をみる胆嚢
9. 軽度の慢性炎症細胞浸潤をみる膀胱
10. 小動脈周囲の小円形細胞浸潤を伴う精巣
11. ごく軽度の好中球浸潤を伴う唾液腺
12. 腹水（130ml）
13. 著明過形成性骨髄
14. 栄養状態良好
（［　］内は9カ月男児における正常重量[16]）

ほ同時期の17病日目に死亡した2例を選び本症例と比較した．図5a，bに動脈瘤形成部分，図6a，bに動脈瘤非形成部分について，本症例とγ-globulin非使用例の組織像を示す．尚，本症例の動脈病変は，炎症細胞浸潤が最も高度であった部分を選んである．両者共に中膜平滑筋や内弾性板など，動脈構築の著しい障害が認められたが，炎症細胞浸潤の程度はγ-globulin非使用例と比較し本例で軽度にとどまる傾向にあった．次に，それぞれの標本に対して，T細胞，B細胞，組織球，各種免疫グロブリンに対する抗体を用いて免疫組織染色（ABC法）を試みたが，病変を形成する浸潤細胞の構成に明らかな差異を見いだすことは出来なかった．

考　察

川崎病は，冠状動脈をはじめとした系統的脈管炎を来す疾患であるが，近年の検査・治療法の進歩により急性期致命率は著明に低下した．特に，古庄ら[4]によってγ-globulin療法が提唱され，本治療法が川崎病患児の約70%に適用されるに至り，冠状動脈障害の発生頻度は著しく低下した[5]．このγ-globulin療法は，本症では免疫複合体やある種の感染因子の存在が想定されること，急性期におけるB細胞の活性化がみられることなどの理由で用いられはじめ，冠状動脈障害の抑制あるいは軽減化を目的としている[4]．しかし，作用機序をはじめ，その詳細はいまだ不明な点が多い[6][7]．さらに，残念ながらこのγ-globulinをもってしても冠状動脈障害を完全に抑制することは不可能で，現在でも約13%の症例で何らかの心後遺症を残すという[5]．

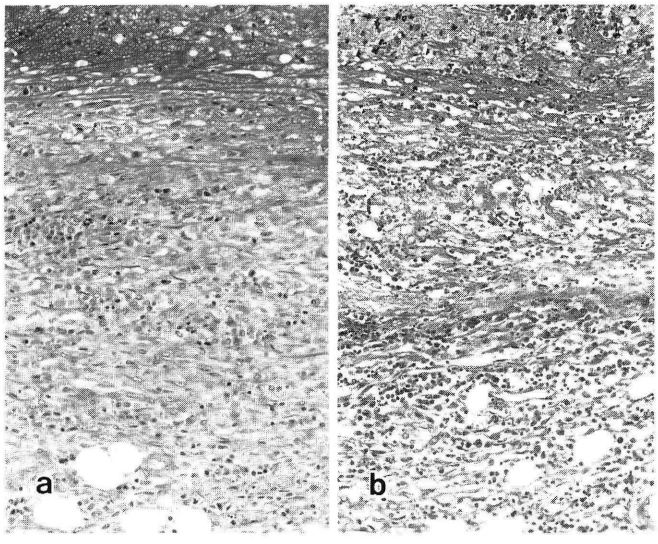

図5a，b　動脈瘤部の炎症細胞浸潤．（HE染色，×200）
a：本症例，b：γ-globulin非使用17病日死亡例（1）

Presented by Medical*Online

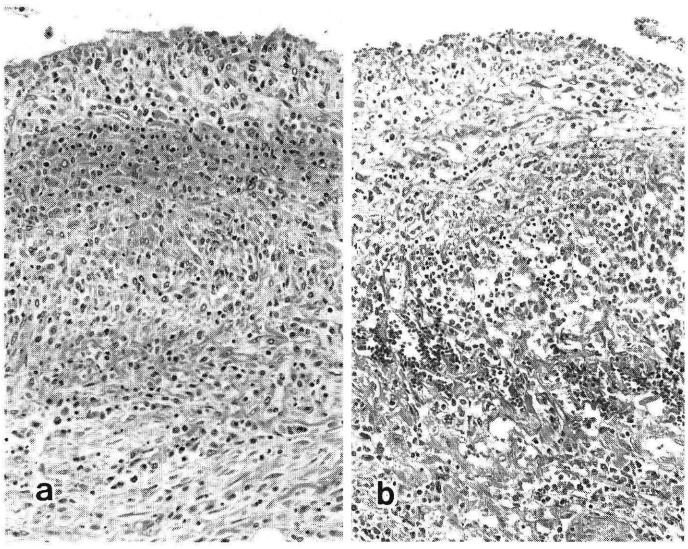

図6a, b　動脈瘤非形成部の炎症細胞浸潤.
(HE染色, ×200)
a：本症例, b：γ-globulin非使用17病日死亡例（2）

我々は, 川崎病急性期にγ-globulinの経静脈的療法が試みられたにもかかわらず冠状動脈瘤を形成し, 同部の血栓性内腔閉塞による心筋梗塞が死因となった一剖検例を検索する機会を得た. γ-globulin使用症例の急性期死亡例の剖検所見についての報告は, 我々が掌握し得る限り認められず極めて稀と考えられる. このγ-globulin使用剖検例を詳細に検討し, これまで検索し報告してきたγ-globulin非使用剖検例の病理組織像と比較検討することは, γ-globulinが組織に及ぼす影響を考える上でも重要な意義を持つものと思われる.

まず, 本例では, 全身性の中型筋型動脈を中心とし, 一部大型弾性型動脈におよぶ汎血管炎が認められた. さらに, 右冠状動脈には動脈炎に起因する動脈瘤を形成していた. 本症例の動脈病変分布とその組織像, さらに動脈瘤の形態学的特徴は, これまでに報告されてきたγ-globulin非使用例における川崎病剖検例の病理組織学的変化[8)~12)]と一致するものである. さらに, リンパ節, 肝臓など血管病変以外の諸臓器変化についても諸文献と照らし合わせて特に相違する点はない[13)~15)].

次に, 冠状動脈病変について, これまで収集してきたγ-globulin非使用剖検例との組織学的差異を検討した. その結果, γ-globulinを使用した本例では, 炎症細胞浸潤の程度は軽度と思われたが, 動脈瘤部では非使用例と同様, 強い動脈構築の障害を受けていた. また, 免疫組織学的手法を用いた浸潤細胞の質的検討でも, 両者間に明らかな差異を見いだすことが出来なかった. この原因の一つには, γ-globulin非使用剖検例は, 剖検から既に長期間が経過しており, 抗原性が失われているために免疫組織学的検討が困難であったという点が挙げられよう. しかし, γ-globulinを使用した本例においてさえ, 血管構築に破綻を来すほどの強い動脈炎が生じていたという事実があり, この様な激しい炎症の場ではγ-globulin使用の有無にかかわらず出現細胞に本質的な差は生じないという推測も成り立つのではないかと考える.

現在, γ-globulinの投与方法には諸説あるものの本剤の有用性は確立している. しかし, その一方で, 極めて稀ではあろうが, γ-globulin療法を試みても, 本症例のように死に至る重篤な冠状動脈障害を生じる場合も存在することが確認された. 今後も慎重な観察が必要と考えられた.

結　語

γ-globulinの経静脈的療法が行われたにもかかわらず動脈瘤を形成し, 同部の血栓性内腔閉塞のための虚血性心疾患で死亡した川崎病症例の剖検所見を中心に報告した.

本例の組織像とγ-globulin非使用例のそれとを比較した結果, 本例において炎症細胞浸潤の程度は軽度であったが, 非使用例と同様, 諸動脈には汎血管炎が認められ, さらには冠状動脈瘤も形成するなど, γ-globulin療法の限界を示唆する一例と思われた.

Presented by Medical*Online

文　献

1) 川崎富作：指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴腺症候群（自験例50例の臨床的観察）．アレルギー，16：178—222，1967.
2) 古荘純一，野嵜善郎，奥山和男，相沢共樹，神田実喜男，高橋　啓，直江史郎：川崎病急性期の経静脈的γグロブリン大量療法施行にもかかわらず死亡した1乳児例—臨床面からの検討—．日小循誌，9：481—485，1993.
3) 原田研介：川崎病のガンマグロブリン療法—その適応について—．Prog. Med.，10：23—27，1990.
4) Furusho, K., Kamiya, T., Nakano, H., Kiyosawa, N., Shinomiya, K., Hayashidera, T., Tamura, T., Hirose, O., Manabe, Y., Yokoyama, T., Kawarano, M., Baba, K., Baba, K. and Mori, C.: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. Lancet, II: 1055—1058, 1984.
5) 厚生省川崎病研究班：第11回川崎病全国調査成績．小児科，33：309—316，1992.
6) Dwyer, J.M.: Drug therapy: Manipulating the immune system with immune globulin. New Engl. J. Med., 326: 107—116, 1992.
7) 小島公一，松本修三：大量γ-グロブリン療法の作用機序と適応疾患．小児科の進歩11，小児科学年鑑1991，東京，診断と治療社，1991，p. 42—47.
8) 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検討—特に冠状動脈炎と動脈瘤の形態発生の関連について—．脈管学，21：899—912，1981.
9) 高橋　啓，広田曄子，直江史郎，塚田豊弘，増田弘毅，田中　昇：川崎病後遺病変における冠状動脈内膜肥厚の組織学的検討（1）．脈管学，17：17—25，1991.
10) Naoe, S., Takahashi, K., Masuda, H. and Tanaka, N.: Kawasaki disease with particular emphasis on arterial lesions. Acta Pathol. Jpn., 41: 785—797, 1991.
11) 渋谷和俊，跡部俊彦，増田弘毅，田中　昇：川崎病における肺血管病変の病理組織学的研究．脈管学，27：293—304，1987.
12) 浅地　聡，渋谷宏行，増田弘毅，田中　昇：川崎病における腎動脈の病理組織学的研究—冠状動脈との関連も考慮して—．脈管学，29：453—460，1989.
13) 直江史郎：川崎病の病理（心臓を除く）．近畿川崎病研究会誌，9：1—3，1987.
14) 田中　昇，直江史郎，増田弘毅，上野哲夫：川崎病におけるリンパ節の病変．Prog. Med.，6：21—27，1986.
15) 大塩学而，古川福実，藤原久義，濱島義博：川崎病患者剖検例における肝病変の臨床病理学的検討．病理と臨床，2：1231—1236，1984.
16) 日本病理学会編：病理技術マニュアル2．病理解剖とその技術．第1版，東京，医歯薬出版，1982.

An Autopsy Case of Kawasaki Disease Treated by Gamma-Globurin

Kei Takahashi[1], Shiro Naoe[1], Tomoki Aizawa[2], Mikio Kanda[2], Junichi Furusho[3], Yoshiro Nozaki[3] and Kazuo Okuyama[3]

[1]Department of Pathology, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine
[2]First Department of Pathology, Showa University School of Medicine
[3]Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

An autopsy case, 9-month-old boy of Kawasaki disease was reported. He died of myocardiac infarction at 18th illness day, although intravenous gamma-globulin therapy was carried out at acute stage.

On histological examination, systemic angitis and coronary aneurysms caused by arteritis were observed. Acute myocardiac infarction due to thrombotic occlusion of the aneurysm was also confirmed.

We compared histologically this case with other autopsy cases which gamma-globulin therapy were not done. There were no significant differences in histological findings and distribution of the arterial lesions between these cases, although the degree of inflammation in this case seemed to be milder than other autopsy cases without gamma-globulin.

The incidence of coronary arterial disorders have decreased since gamma-globulin therapy started. But this case suggests that there are some cases which severe arterial damages are still existent in spite of gamma-globulin therapy.

Presented by Medical*Online