

タイトル	The pathology of Kawasaki disease aortitis: A study of 37 cases
別タイトル	川崎病大動脈炎の病理組織学的検討
作成者（著者）	佐藤, 若菜
公開者	東邦大学
発行日	2021.03.17
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：澁谷和俊 / タイトル：The pathology of Kawasaki disease aortitis: A study of 37 cases / 著者：Wakana Sato, Yuki Yokouchi, Toshiaki Oharaseki, Nanae Asakawa, Kei Takahashi / 掲載誌：Cardiovascular Pathology / 巻号・発行年等：51: 107303, 2021
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第993号
学位記番号	甲第681号
学位授与年月日	2021.03.17
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1016/j.carpath.2020.107303
その他資源識別子	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1054880720301071?via%3Dihub
メタデータのURL	https://mylibrary.toho.u.ac.jp/webopac/TD34516017

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

佐藤若菜より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 681 号

学位申請者 : さ とう わか な
佐 藤 若 菜

学位論文 : The pathology of Kawasaki disease aortitis: A study of
37 cases

(川崎病大動脈炎の病理組織学的検討)

著 者 : Wakana Sato, Yuki Yokouchi, Toshiaki Oharaseki, Nanae Asakawa, Kei
Takahashi

公表誌 : Cardiovascular Pathology DOI: 10.1016/j.carpath.2020.107303

論文内容の要旨 :

【背景・目的】川崎病は小児に好発する全身性血管炎症候群である。冠動脈が最も高頻度に侵襲され、炎症により生じた冠動脈瘤に血栓が生じ、虚血性心疾患を引き起こすことで注目された。このことから臨床および病理学的検討はこれまで主に冠動脈についてなされてきた。一方、川崎病の大型血管の病理学的検索は、大動脈に炎症細胞浸潤が生じることは報告されているものの、その詳細については明らかにされていない。そこで、川崎病剖検症例を用いて大動脈の炎症の経時的変化、浸潤細胞の構成、大動脈の部位による炎症の差、そして大動脈中膜への炎症細胞の進展様式について検討した。

【材料・方法】37 川崎病剖検例（急性期 19 例、遠隔期 18 例）の大動脈を検索対象とした。大動脈を、a) 分岐を含まない胸部大動脈（胸部）、b) 冠動脈分岐部近傍の大動脈基部（基部）、c) 肋間動脈分岐部近傍の胸部大動脈（分岐部）の 3 部位に分けた。HE 染色、EvG 染色に加えて免疫組織学的検討（CD163、CD66、CD3、CD20）を行って浸潤細胞を同定した。①大動脈各部位における浸潤細胞ごとにその数を測定し、経時的変化を観察した。②基部と胸部の比較が同一症例で可能であった急性期 8 例、分岐部と胸部との比較が可能であった急性期 4 例について、浸潤細胞数を計測し部位による炎症の程度を比較した。③大動脈中膜への炎症細胞進展における vasa vasorum (VV) の関与を検討するため、VV の走行を連続切片を作製して検討すると共に、炎症細胞の局在を観察した。

【結果】急性期 19 例中 17 例の大動脈において様々な程度で炎症細胞浸潤を認めたが、瘤の形成はじめ中膜弾性線維の断裂や平滑筋細胞の変性・消失などの血管構築の破壊を伴っていた症例は存在しなかった。

①胸部、基部、分岐部いずれも炎症の経時的変化はおおむね同様の経過をたどった。すなわち、6 病日例で内膜と外膜に炎症細胞浸潤が認められ、10 病日例では外膜から中膜外膜側 1/2 に、13 病日例で中膜内膜側 1/2 に炎症細胞浸潤が辺わり大動脈全層の炎症に至った。18 病日～27 または 28 病日頃に炎症細胞数はピークに達した後、徐々に減少していった。浸潤する細胞は全経過を通して CD163 陽性マクロファージが優位であり、CD3 陽性 T リンパ球や CD66 陽性好中球は少数混在したのみであった。CD20 陽性 B リンパ球はほとんど見いだせなかった。遠隔期には有意な炎症細胞浸潤は認められず、さらに炎症後の瘢痕を思わせるような線維化なども認められなかった。

②炎症を同一症例の基部と胸部とで比較したところ、8 例中 4 例で胸部よりも基部で炎症が高度であった。次いで、分岐部と胸部とを比較すると 4 例中 3 例で胸部よりも分岐部で炎症は高度であった。冠動脈または肋間動脈には血管炎が存在し、内膜と外膜の炎症細胞が大動脈へと連続していた。

③W は外膜から中膜に進入した後、分岐しながら大動脈外側 1/3～1/2 の部位で水平方向に走行したが、これよりも内膜側に W は分布していなかった。外膜から中膜への炎症細胞の進展を観察すると、炎症細胞が W 周囲に集簇する症例と W 周囲に集簇することなく外膜から大動脈中膜へとびまん性に分布する症例とが存在した。

[考察] 今回の剖検例を用いた検討により、川崎病急性期には大動脈にも高頻度に炎症が生じることが明らかになった。大動脈の炎症の経時的変化や浸潤細胞の構成は冠動脈における報告と同様であった。しかし、今回の検索でも多くの症例で冠動脈に動脈瘤の形成をみたのに対して大動脈では構築が保たれており、大動脈における炎症は軽度で、瘤形成に至るような高度の壁傷害が生じることは稀であることを示す。一方、分岐を持たない胸部大動脈と比較して冠動脈や肋間動脈の分岐を近傍に有する大動脈で炎症がより高度であったのは、川崎病で最も高頻度に発生する冠動脈や肋間動脈などの中型筋型動脈の炎症が大動脈に波及したためと考えた。さらに、川崎病大動脈における外膜から中膜への炎症進展には W を介する場合と外膜から中膜に直接炎症が波及する場合が存在することが明らかになった。

本研究により川崎病の大動脈病変の形態学的特徴を明らかにすることができ、臨床検査、治療に繋がるいくつかの知見を得ることができた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 681 号	氏 名	佐 藤 若 菜
学位審査担当者	主 査	澁 谷 和 俊
	副 査	松 裏 裕 行
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	近 藤 元 就
	副 査	赤 坂 喜 清

学位論文の審査結果の要旨 :

[背景・目的] 病因・病態が不明な川崎病における大動脈の病変に関して、貴重な剖検例を用いて病理組織学的に検討した。

[材料・方法・結果] 検索対象は37川崎病剖検例（急性期19例、遠隔期18例）の大動脈。各大動脈の分岐を含まない胸部大動脈（胸部）、冠動脈分岐部近傍の大動脈基部（基部）および肋間動脈分岐部近傍の胸部大動脈（分岐部）の3部位に対して、①各部位における浸潤細胞の定量化と経時的変化、②同一症例における部位間の相違、③vasa vasorum (VV) の3次元構築と炎症細胞浸潤の相関の3項目について検討した。[結果]急性期19例中17例で炎症細胞浸潤をみるが、瘤形成や中膜弾性線維の断裂などの血管構築改変は認められない。①炎症の推移は次の通り:6病日に始まる内膜、外膜への炎症細胞浸潤、10病日から13病日大動脈全層へ波及。18病日~28病日を極期とし、この後に漸減した。浸潤細胞は常時CD163陽性マクロファージが優位。②同一症例の部位間比較では、分岐部近傍で高度の炎症をみた。冠動脈または肋間動脈の血管炎が大動脈へ連続して観察された。③VVの走行に一致する炎症細胞浸潤と無関係な2つの様式が確認された。

[考察・結論] 炎症の経時的変化や浸潤細胞の構成は冠動脈における報告と同様であるが、総じて炎症が軽度であり瘤形成に至る構築改変は稀であることが示唆された。また、大動脈における高度の炎症は分岐する筋型動脈炎からの波及と推定される。本研究は、川崎病急性期に大動脈にも高頻度に炎症が生じること、並びに筋型動脈の炎症に比して総じて軽微であり構築改変に至ることが稀である可能性を明らかにした。

[質疑応答] 経時的検討の意義、死後時間や標本作成に係るアーチファクト、急性炎症から慢性炎症に移行する病態、既報の実験結果との相違、CD163を用いた理由、先行研究に対する優位性、実施研究の限界、VVの正常構造や機能など多岐にわたる質問がなされたが、申請者は適切に回答すると同時に、研究計画の限界や将来の展望について明確な見解を示した。

[審議] 川崎病急性期に大動脈にも高頻度に炎症が生じること、並びに筋型動脈の炎症に比して総じて軽微であり、構築改変に至ることが稀である可能性を明らかにした研究であり、学位授与に相当すると全員一致で認めた。