

川崎病罹患5年後に急性心不全で突然死した1剖検例

渡辺 正秀 発地 雅夫

信州大学医学部第2病理学教室

An Autopsy Case of Sudden Death due to Acute Heart Failure 5 Years after Kawasaki Disease

Masahide WATANABE and Masao HOTCHI

Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

A sudden-death autopsy case of a boy of 5 years and 4 months old with a history of Kawasaki disease in infancy is reported.

At the age of 3 months, he had a complex of symptoms, including fever, erythemas, hyperemia of bulbar conjunctivae, lips and oral mucosa, strawberry tongue, vomiting and diarrhea, and was admitted to the department of pediatrics of Saku general hospital. Laboratory examination showed a strongly positive CRP and increased erythrocyte sedimentation rate. Electrocardiographic examination revealed deep Q waves in II, III, and a_{VF} leads. With a diagnosis of Kawasaki disease, steroid therapy was begun. During a period of 3 months in hospital, he experienced two more attacks of myocardial infarction.

After discharge, he had no heart complaints and appeared healthy until his sudden death at the age of 5 years and 4 months.

Autopsy disclosed an aneurysm of the anterior descending branch of the left coronary artery and organized thrombi with obstruction or recanalization in bilateral coronary arteries. The heart was markedly enlarged with slight left ventricular dilatation and several minute myocardial scars. However, no fresh myocardial infarct was observed.

It was considered that the cause of sudden death was acute heart failure due to an occlusion of the aneurysm, which was produced by Kawasaki disease in infancy. *Shinshu Med. J.*, 35: 137-145, 1987

(Received for publication June 26, 1986)

Key words: Kawasaki disease, coronary aneurysm, sudden death

川崎病, 冠状動脈瘤, 突然死

I 緒 言

川崎病¹⁾は、系統的血管炎を伴う乳幼児期の急性炎症性疾患であり、冠状動脈瘤の血栓性閉塞による虚血性心疾患などで死亡することがある²⁾⁻⁴⁾。当初、死亡

例の大半は急性期のものであったが、治療法の改善により治癒後長期間を経て死亡する例の割合が高くなるにつれて、その後遺症が注目されるようになった⁵⁾⁻⁸⁾。今回我々は、生後3ヵ月で川崎病に罹患し、治癒後約5年で突然死した1剖検例を経験したので報告する。

II 症 例 [浅間S-204]

5歳4カ月，男児。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：出生後，母乳栄養で順調に発育していた。昭和49年9月（生後3カ月），発熱が1週間続き，全身の紅斑性発疹，眼球結膜の充血が現れ，嘔吐，下痢も加わったため，佐久総合病院小児科に入院した。入院時，手足の硬性浮腫や頸部リンパ節腫脹はなかったが，口唇，口腔粘膜の発赤やいちご舌が認められた。また，肝下縁は鎖骨中線上肋弓下2.5横指，脾は1横指触知された。検査所見では，軽度の貧血，白血球の核左方移動があり，CRP 強陽性で赤沈が亢進していた。しかし，ASLOの上昇はなかった。検尿では，沈渣に白血球増加が認められている。心臓の聴診では，頻脈の他に異常はなかったが，心電図でII，III，aVFに深いQ波が認められた。以上の所見より川崎病と診断され，抗生剤，ステロイド剤，強心剤などの投与が開始された。（入院中に投与されたステロイド剤の総量は，プレドニゾン換算で約570mgである。）第14病日頃には諸症状はおおむね改善し，手足の落屑もみられるようになった。

しかし，第22病日，急に不機嫌，顔面蒼白，チアノーゼ，手足の冷感，腹部膨満などが出現し，体幹に紅斑性発疹も現れた。さらに，その5日後の心電図で，I，aVLのQS patternが認められたことから，心筋梗塞発作と考えられた。その後1カ月間は，一般状態および検査所見が徐々に改善した。

ところが，第54病日に，むせる様な咳を伴う第22病日とはほぼ同様の発作が出現した。翌日の検査で，GOTおよびLDH（isozymeでは1，2が主体）の増加が認められたことから，心筋梗塞発作と診断された。その後，徐々に一般状態が改善し，第97病日，入院後約3カ月で退院した。（なお，retrospectiveに退院時までのデータについて，冠動脈造影適応を決定するためのスコア表⁹⁾によりスコアをつけると，16点とかなり高い点数であった。）

退院後は投薬を受けておらず，時々，発熱や下痢で外来を受診していた。また，昭和50年1月（生後7カ月）に白色便性下痢症で約2週間入院している。昭和51年7月（2歳1カ月）に川崎病の一斉追調査が行われたが，この時には，心電図でaVLにQS patternがみられた以外には異常所見はなかった。なお，断層心エコー法や冠動脈造影などの検査はまったく行われな

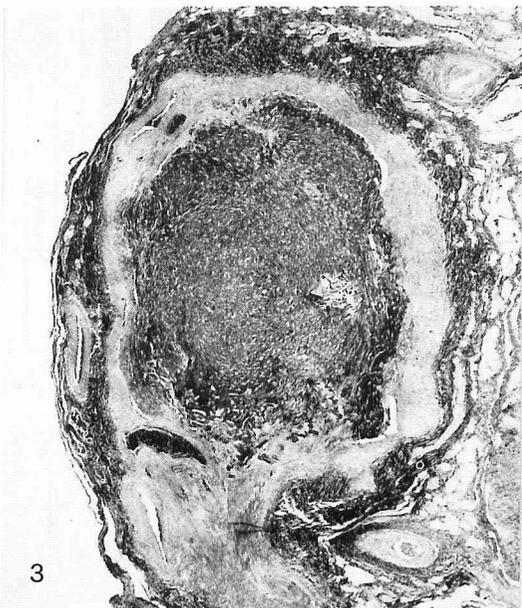
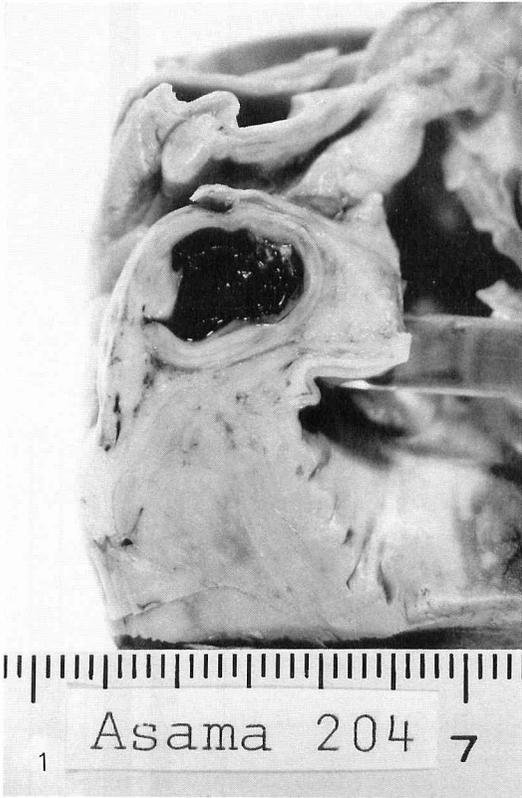
かった。

現病歴：昭和54年10月21日（5歳4カ月），それまで元気になっていたが，嘔気を訴えてから数分後に路上で仮死状態のところを近所の人に発見された。救急車で浅間総合病院に運ばれ，蘇生術を受けたが，約30分後に死亡を確認された。

剖検所見：解剖は死後19時間で行われた。外表所見は尋常で，顔面には軽度の擦過創を認めた。頭蓋内臓器に著変なく，胸腔，腹腔とも概観上著変はなかった。

1. 心臓および冠状動脈。心臓は丸みを帯びて大きく（重量：200g，正常は90g），断面では，左室壁の肥厚があり，内腔の軽度拡張を伴っていた。左冠状動脈前下行枝の基部には，外径1.0cmの球状動脈瘤があり（Fig. 1, 5），その壁は肥厚しており，入口部と流出部が狭窄していた。組織学的には，内膜は膠原化した厚い線維組織からなり，所々石灰化を伴っていた（Fig. 2）。また，内腔面には壁血栓の付着も認められた。中膜は全周性にきわめて薄く，内，外弾性板はほとんど消失しており，外膜から周囲組織にかけて軽い線維化を伴っていた。左冠状動脈回旋枝の分岐直後には，外径5mmの拡張した部分があり，その内腔は器質性血栓で閉塞しており（Fig. 3），一部に石灰化を伴っていた。この部分の中膜は所々薄くなっており，内，外弾性板は大部分消失していた。さらに，中心部の癒痕と中膜の接する部分や中膜筋層内には裂隙状の細血管腔が散見され，軽い線維化を示す外膜ないし周囲組織に，伴走する数本の小動脈や拡張した細血管が認められた。一方，右冠状動脈には，起始部より5～12mmの範囲に，外径4mmと3mmの軽度拡張した部分が連続して存在し，これらの断面では，大小不整形の再疎通腔が数個認められた（Fig. 4, 5）。組織学的には，これら再疎通腔の周囲に，それぞれ2～3層の平滑筋細胞が認められ，内腔面直下に薄い弾性板の新生を伴っていた（Fig. 4）。また，再疎通を示す部分の中膜はかなり薄く，内，外弾性板とも著しい断裂や消失があり，外膜周囲に線維化を伴っている所もあった。連続切片で再疎通の部分を検索すると，不規則で複雑な吻合を示していた。

その他，動脈瘤以外の冠状動脈にも，起始部などの太い部分を中心に，内弾性板の断裂，消失を伴う内膜の線維性肥厚が認められた。しかし，心外膜から心筋内にかけての径1mmないし250 μ mの細動脈には，内弾性板の重複やほぐれを伴う軽度の内膜肥厚が散見されたが，内弾性板の断裂や消失は認められなかった。



なお、これら冠状動脈系には活動性の炎症像はなく、冠状静脈系には、活動性、陳旧性いずれの炎症像も認められなかった。

心筋には、左室の側壁を中心に後壁や前壁にかけて、径5mm以下の小さな瘢痕が散見され (Fig. 6, 7)、心室中隔上端には、心尖部に向かって放射状に伸びる瘢痕組織を認めた。しかし、いずれの部位にも新鮮な壊死巣はなく、明らかな変性も認められなかった。刺激伝導系の洞房結節、房室結節およびヒス束などにも著変はなかった。

2. 心臓以外の肺、肝、腎等の諸臓器や血管には、肉眼的にうっ血が認められた。組織学的には、肺の一部に軽い水腫を伴っており、肝のグリソン鞘に軽いリンパ球浸潤が散見された。脾、リンパ節、胸腺等には著変はなく、脳にも出血などの限局病巣はなかった。心臓以外の臓器の動脈では、上行結腸の漿膜下や腸間膜動脈枝の一部に、内弾性板の重複やほぐれを伴う内膜肥厚が認められたが、内弾性板の断裂や消失はなかった。また、全身の静脈系についても、検索した範囲では、活動性の炎症はもとよりその瘢痕なども認められなかった。

以上の剖検所見と乳児期の心筋梗塞発作を伴う川崎病の既往とから、川崎病の後遺症による急性心不全が死因と考えられた。

病理解剖学的診断：川崎病後遺症による急性心不全

A 川崎病後遺症 (治療後5年)

- 1) 冠状動脈炎の瘢痕化と合併病変
 - 左前下行枝動脈瘤 (径1cm)
 - 左回旋枝器質化血栓による閉塞
 - 右冠状動脈器質化血栓再疎通像
- 2) 散在性心筋肥厚：左室側壁、後壁、前壁および中隔
- 3) 心肥大 (200g)

B 諸臓器うっ血

III 考 察

川崎病は、1967年、川崎により新しい clinical entity として報告された小児 (特に乳幼児) の急性熱性疾患である¹⁾。当初は、自然治癒した後遺症を残さないと考えられており¹⁾、同様の症状を示しながら死亡した症例は、乳児結節性動脈周囲炎として扱われていた²⁾。その後、臨床家の間にこの疾患概念が広く受け容れられるようになるにつれて、致死的な症例もあることが確認された。また、剖検例の検索により、死因の大部分は冠状動脈瘤の血栓性閉塞による虚血性心疾患であることが判明した³⁾。

病理学的には、系統的血管炎を主体とする急性炎症性疾患で、血管炎は7~8週で治癒するといわれている²⁾⁻⁴⁾。冠状動脈の比較的太い部分には動脈炎がほぼ必発で、しかも高度であり、剖検例でみる限り高頻度に動脈瘤の形成を伴っている。この冠状動脈瘤は、両側に単発または多発し、分岐部に多い⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾。また、腋窩動脈、総腸骨動脈、腎動脈、腸間膜動脈などの中型ないしは太い動脈にも動脈炎がしばしば認められ、動脈瘤を形成することもある²⁾⁻⁴⁾⁶⁾⁷⁾¹¹⁾⁻¹³⁾。影山ら¹⁴⁾は、大動脈からの分岐部に炎症が好発することに注目しており、生理的に筋層の乱れが存在する分岐部が locus minoris resistentiae になっていると考えている。しかし、これら比較的太い動脈ばかりでなく、全身諸臓器内の比較的細い動脈にも、症例により炎症所見が存在する²⁾⁻⁴⁾⁶⁾⁷⁾¹¹⁾⁻¹³⁾。

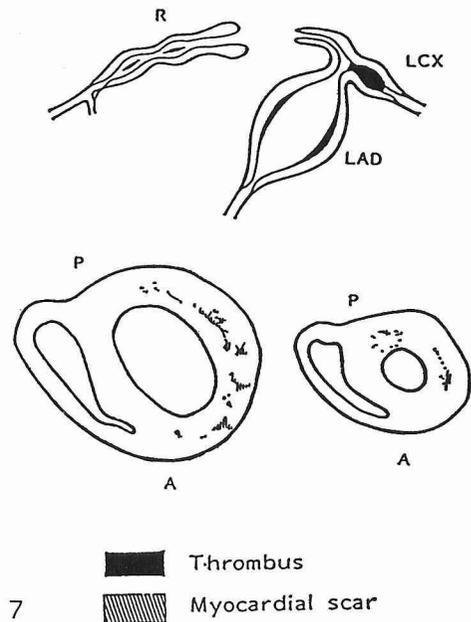
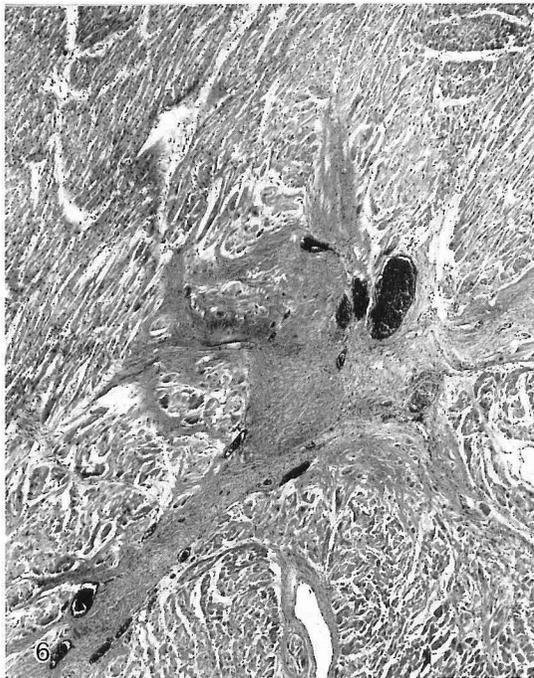
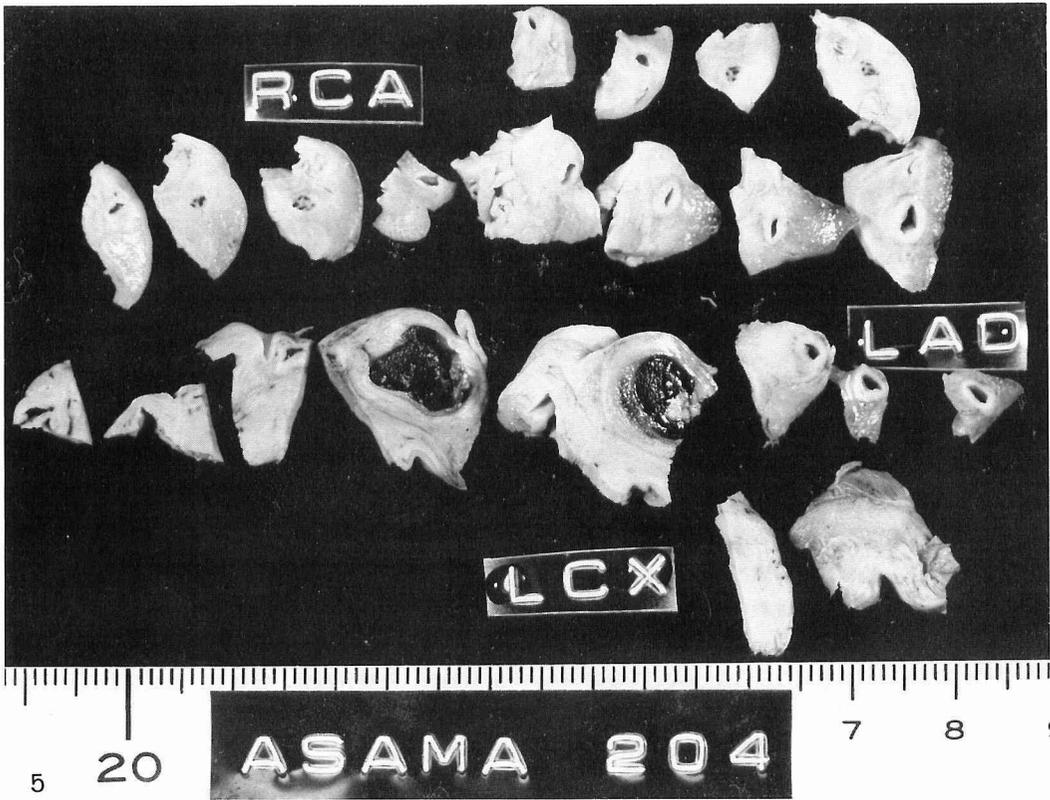
この動脈炎の組織学的特徴としては、再発例を除いて、系統的にはほぼ同じ時期の像を呈することと、炎症の極期 (10~30病日または2~4病週) に単核球を主体とする増殖性汎動脈炎を呈することがあげられる⁶⁾⁷⁾¹²⁾¹⁵⁾。フィブリノイド壊死はまれであり、好中球浸潤は初期にのみ認められ、好酸球の浸潤は著しくない。

Fig. 1 Cut surface of aneurysm of anterior descending branch of the left coronary artery.

Fig. 2 Wall of the aneurysm in Fig.1. Note complete scarring of the thickened intima with scattered calcification and fresh mural thrombus. (H.E., ×40)

Fig. 3 Complete occlusion of circumflex branch of the left coronary artery by organized thrombus, and several collateral arteries. (Azan-Mallory, ×7.6)

Fig. 4 Recanalization of organized thrombus in the right coronary artery. Note disruption of the proper elastic laminae and newly-formed thin elastic fibers around the recanalized lumens. (Elastica van Gieson, ×20)



動脈瘤は汎動脈炎の時期に形成されるが、動脈瘤の拡張と中膜の菲薄化および内弾性板の断裂は平行するといわれている¹⁰⁾。そして、径が5mm以下のものでは、内膜肥厚により滑らかに内面が修復されるが、径がより大きくなると内腔拡張が残り、血栓が形成されやすいと考えられている。なお、小動脈の炎症は早期に出現するが、消退するの早いといわれており⁴⁾⁷⁾、急性期にみられる比較的軽度の静脈炎とともに、大部分は明確な瘢痕を残さずに治癒するといわれている¹¹⁾¹³⁾。

川崎病は臨床的に特有のいくつかの症状を呈する臨床的疾患単位であり、血管炎はこの疾患の部分現象と考えられている¹⁶⁾¹⁷⁾。川崎病の血管炎という面だけをとり上げてみた場合、病理形態学上鑑別すべき疾患は少ない。欧米で乳児結節性動脈周囲炎とよばれているものは川崎病の血管炎ときわめて類似しており、臨床的にも同様の症状を呈することから、両者はほぼ同一の疾患と考えられている²⁾¹⁸⁾。しかし、乳児結節性動脈周囲炎の症例の中には川崎病と異質のものも含まれているといわれており、必ずしも同一視はできない⁷⁾。古典的結節性動脈周囲炎¹⁹⁾は小児にも認められるが¹⁸⁾、侵される血管が川崎病に比して細く、新旧の病変が混在する点で異なっている¹¹⁾¹⁸⁾。さらに、フィブリノイド壊死が結節性動脈周囲炎では著しいのに対し、川崎病ではまれであることも大きな違いである。また、過敏性血管炎は、薬物や異種血清によって生ずるものであり¹⁹⁾²⁰⁾、中型動脈には認められない点で区別できる¹¹⁾。

川崎病の後遺症については、治癒後長期間を経て死亡する例が増えてきていることから、最近注目されている⁵⁾⁻⁸⁾²¹⁾²²⁾。心断層エコー法を用いた検査によれば、冠状動脈の後遺症は約10%といわれており²³⁾、冠状動脈造影検査では、一旦形成された動脈瘤の約1/3～1/2は1年半以内に縮小ないしは正常化するが、半数またはそれ以上は固定化し、狭窄や閉塞性病変を併発するといわれている⁸⁾²⁴⁾。

Tanakaら⁵⁾は、川崎病の後遺症により心不全で死

亡した症例を集めて病理学的検索を行っているが、すべての例において器質性血栓で閉塞した古い冠状動脈瘤が認められている。そして、治癒後9カ月以降の例のすべてに器質性血栓の再疎通がみられ、治癒後4年以上では、冠状動脈瘤の壁は硝子化し、石灰化を伴っていたと述べている。また、冠状動脈に動脈瘤がありながら、他の動脈に明らかな陳旧性病変のない例が過半数を占めていたということであり、後遺症としては冠状動脈瘤が最も重要なものであることを示している。それと同時に、急性期の炎症が冠状動脈を中心に比較的限局しており、動脈瘤をつくりながらも血栓の再疎通をおこしやすい例が、比較的長期間生存するものとも考えられる。それにしても、冠状動脈瘤のある例には、程度の差があるにせよ、心筋に瘢痕ないしは線維症が認められており⁵⁾²¹⁾、これも重要な後遺症といえる。

本例では、冠状動脈に流入部や流出部の狭窄および壁に血栓を伴う動脈瘤が認められており、再疎通像や側副血行路を伴う閉塞像など、いずれも乳児期の動脈炎の後遺症に相当するものと考えられた。これら冠状動脈の病変は容易に循環不全をもたらしうる状況であったと考えられ、肥厚した心筋には酸素需要の増大があったと思われる。したがって、相対的虚血から絶対的虚血へ移行し急性心不全に至った可能性が高い。本例の心筋には大きな瘢痕やびまん性の線維症などはなく、明らかな変性や壊死もなかったことから、形態学的に心筋梗塞という診断は下しえない。しかし、一般的に急性心筋梗塞では、発生後5～6時間経過しないと組織学的な変化は出現しないといわれており²⁵⁾、発作直後に突然死したものと考えられる。また、冠状動脈に血栓の再疎通や側副血行路の形成があったことは、大きな心筋瘢痕などを作らずに比較的延命した原因であろう。

今日では、川崎病の治療法としてアスピリンが主に用いられている²⁶⁾が、本例では、ステロイド療法が無効あるいは不適応と考えられ始める以前にその投与を受けていた。

Fig. 5 Sequential cross sections of coronary arteries. (RCA: the right coronary artery, LAD: anterior descending branch of the left coronary artery, LCX: circumflex branch of the left coronary artery)

Fig. 6 A minute perivascular scar in left ventricular wall. (H. E., ×20)

Fig. 7 Schematic diagrams of the lesions of coronary arteries and myocardium.

心臓疾患による突然死の一般的原因についてみると、乳幼児や若年成人では、心血管の奇形や心筋疾患の他、刺激伝導系の異常や冠状動脈の異常が挙げられており、冠状動脈の異常では川崎病や奇形が多いという²⁷⁾。したがって、突然死例の検索にあたっては、川崎病の既往の有無を調べる必要がある。

最近、冠状動脈炎の後遺症として、その比較的太い部分に小児動脈硬化症に酷似した内膜肥厚が認められることがあるといわれており、軽度の病変ながら将来成人の動脈硬化症への進展が憂慮されている⁵⁾⁻⁷⁾。し

たがって、川崎病の既往を有する小児については、冠状動脈瘤を有する例のみならず軽症例についても長期間の follow up が必要である。

IV 結 語

乳児期に川崎病に罹患し、治癒後約5年で突然死した1剖検例を報告し、若干の考察を加えた。

稿を終えるにあたり、貴重な臨床データを提供された佐久総合病院小児科大山碩也先生に謝意を表します。

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结候群（自験例50例の臨床的観察）。アレルギー，16：178-222，1967
- 2) 田中 昇，関本一義，直江史郎：川崎病（MCLS）にみられる動脈炎，小児結節性動脈周囲炎との異同について。日本臨床，34：259-268，1976
- 3) 田中 昇，関本一義，直江史郎：川崎富作，草川三治，重松逸造（編）：川崎病（MCLS）剖検例の病理学的研究のあゆみ—特に乳児動脈炎との関連について—。川崎病（MCLS）研究のあゆみ，pp.38-51，近代出版，東京，1976
- 4) 浜島義博：川崎病。日病会誌，66：59-92，1977
- 5) Tanaka, N., Naoe, S., Masuda, H. and Ueno, T. : Pathological study of sequelae of Kawasaki disease (MCLS) : with special reference to the heart and coronary arterial lesions. 系統的血管病変に関する調査研究班 1981年度研究報告書。pp.251-273，厚生省難病対策課，1982
- 6) 田中 昇，直江史郎，増田弘毅，上野哲夫：川崎病の病理・動脈炎の病理学的性格と後遺症。日本臨床，41：2008-2016，1983
- 7) 直江史郎，跡部俊彦，増田弘毅，田中 昇：川崎病—その動脈病変を中心として—。病理と臨床，1：1156-1166，1983
- 8) 加藤裕久，一ノ瀬英世，吉岡史夫，武知哲久，力武典子，平田克彦，江藤仁治，寺沢健二，鈴木知重，松永伸二：川崎病の予後—冠動脈造影による10年間の follow-up study。治療，64：1685-1692，1982
- 9) 浅井利夫，木口博之，渡辺千春，草川三治：川崎病（MCLS）の心臓障害に関する研究—特に冠状動脈造影の適応について—。小児科臨床，29：1086-1092，1976
- 10) 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研究—特に冠状動脈炎と動脈瘤の形態発生の関連について—。21：899-912，1981
- 11) 浜島義博，藤原久義，藤原兌子：川崎病の病理。総合臨床，31：1891-1900，1982
- 12) 泰 順一，清水興一：急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群（MCLS）における動脈炎の病理学的検討。最新医学，32：964-971，1977
- 13) Amano, S., Hazama, F. and Hamashima, Y. : Pathology of Kawasaki disease : II. Distribution and incidence of the vascular lesions. Jpn Circ J, 43：741-748，1979
- 14) 影山圭三，三方淳男，鳥瀧親男，相羽元彦，張ヶ谷健一，向井万起男，玉井誠一，河北博文，黄 聡乾，清水興一，森川征夫：乳幼児冠状動脈の形態特徴と川崎病における血管炎。病理と臨床，1：787-792，1983
- 15) 石井善一郎，武村民子：川崎病（MCLS）の病理。最近経験した2剖検例を中心として。日本臨床，34：238-247，1976
- 16) 影山圭三，向井万起男，玉井誠一，河北博文，黄 聡乾：川崎病の血管病変。小児科診療，45：1335-1338，1982
- 17) 発地雅夫：血管炎の病理形態学的概念。日本臨床，43：2017-2025，1985
- 18) Landing, B.H. and Larson, E.J. : Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same ? Comparison of 20 pati-

川崎病罹患5年後に突然死した1剖検例

- ents from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics*, 59 : 651-662, 1977
- 19) Zeek, P.M. : Periarteritis nodosa : a critical review. *Am J Clin Pathol*, 22 : 777-790, 1952
 - 20) Alarcón-Segovia, D. and Brown, A.L. Jr. : Classification and etiologic aspects of necrotizing angiitides : an analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa. *Mayo Clin Proc*, 39 : 205-222, 1964
 - 21) 発地雅夫, 渡辺正秀 : 川崎病における動脈炎の陳旧性病変について. 厚生省特定疾患, 系統的血管病変に関する調査研究班. 1983年度研究報告書, pp. 233-239, 1984
 - 22) Pounder, D. J. : Coronary artery aneurysms presenting as sudden death 14 years after Kawasaki disease in infancy. *Arch Pathol Lab Med*, 109 : 874-876, 1985
 - 23) 神谷哲郎, 鈴木淳子 : 川崎病の検査所見—心血管造影—. *小児内科*, 17 : 765-770, 1985
 - 24) 多田羅勝義, 竹村尚子, 伊藤けい子, 田原佳子, 伊川あけみ, 季 慶英, 塩田康夫, 木口博之, 浅井利夫, 草川三治 : 冠動脈後遺症を残した川崎病の治療, 管理—当科における16年間の経験より—. *小児科臨床*, 37 : 495-500, 1984
 - 25) Scotti, T.M. and Hackel, D.B. : Heart. In : Kissane, J.M. (ed.), *Anderson's pathology*, 8th ed., vol. 1, pp. 560-662, C.V. Mosby Co., St. Louis, 1985
 - 26) 川崎富作 : 川崎病の研究史と展望. *日本臨床*, 41 : 1964-1969, 1983
 - 27) 高尾篤良, 中沢 誠, 木内晶子 : 小児の心臓突然死. *日本臨床*, 38 : 4138-4146, 1980

(61. 6. 26 受稿)