

氏 名	鈴木敏巳
授与学位	医学博士
学位授与年月日	昭和35年3月25日
学位授与の根拠法規	学位規則第5条第1項
研究科，専攻の名称	東北大学大学院医学研究科 内科学系

学位論文題目	肝硬変症に於ける肝内短絡路の形態学的研究
--------	----------------------

指導教官	東北大学教授	中村隆
論文審査委員	東北大学教授	中村隆
	東北大学教授	赤崎兼義
	東北大学教授	山形 一

# 論文内容要旨

## 緒 言

肝硬変症に於ては肝血流量が減少し、肝外短絡路が形成され、更に肝内にも門脈肝静脈間の短絡路が形成される事は、肝細胞機能不全と相まって肝硬変症に於ける病態生理に大きな影響を及ぼすものと考えられる。Kretz, Popper 等, Hales 等は硬変屍肝に於て門脈肝静脈間吻合の存在を認め、更に中村等は肝硬変患者の肝内短絡血流量を測定しているが、本症に於ける肝内短絡路に関しては未だ不明の点が多いので、その存在を形態学的に検討するために次の様な研究を行つた。

## 材 料 並 方 法

### A) 人の硬変屍肝について：

1) 合成樹脂塑型標本作成：硬変屍肝4例について、アクリル系樹脂を夫々門脈、肝静脈に、中2例には肝動脈にも注入して塑型標本を作成し、肉眼的検討と顕微鏡学的検討を加えた。

2) 病理組織学的連続切片の作成：硬変屍肝6例(4例は合成樹脂塑型標本を作成した硬変肝の一部)について、10 $\mu$ の厚さのパラフィン連続切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色、ゴールドナー染色、ワイゲルト弾性線維染色、ゴモリー鍍銀染色を行つて検討した。

3) 色素注入標本作成：硬変屍肝1例について、10%ゲラチンを含むポスターカラーと墨汁を夫々肝静脈と門脈に注入して、100 $\mu$ の厚さの氷結切片を作成して検討した。

検討した肝硬変症7例は全例に腹水を伴い、中2例にはヘパトームの合併を認めた。

### B) 白鼠の実験的肝硬変の色素注入標本作成：

白鼠5頭に13%四塩化炭素を経口的に体重100g当り0.2ccを週3回宛計8週間投与して肝硬変を発生させ、屠殺後ゲラチンを含むベルリン青と墨汁を夫々肝静脈と門脈に注入して、100 $\mu$ の厚さの氷結切片を作成して検討した。

## 成 績

### A) 人の硬変屍肝について：

#### 1) アクリル系樹脂塑型標本所見：

肉眼的所見：肝静脈壁は再生結節の圧迫により扁平となり、その走行は迂曲して居り、細い肝静脈枝は減少している。此の様な肝静脈の変化は4例中全例中にみられた。門脈も亦その壁は扁平像を示し、走行が迂曲しているが、肝静脈の変化に比べて軽度である。併し、細い門脈枝は強く彎曲して籠状になつているのが認められた(第1図)。肝動脈は2例中1例に良く発達しているのがみられた。門脈肝静脈間の吻合は4例中3例に認められ、その吻合枝の太さが直径0.5mmから1mmに及ぶ太さの吻合もみられた(第2図)。

顕微鏡的所見：アクリル系樹脂は25 $\mu$ 以下の細い血管には注入されなかつた。門脈より注入された合成樹脂の血管と肝静脈より注入された合成樹脂の血管は両者ともその走行が非常に迂曲しながら錯綜して居り、門脈肝静脈間の吻合は4例中3例に多数認められた(第3図)。

#### 2) 病理組織学的連続切片による所見：

肝静脈壁は薄い結合織を介して直接肝実質と接しているため、壁が大小各種の再生結節に圧迫され、内腔が狭窄を起しているのが6例中全例に認められた(第4図)。門脈壁は厚いグリソン氏鞘の結合織で取囲まれているので、再生結節による圧迫像は肝静脈に比較して軽度である。島間結合織内には内腔が異常に拡大した多数の血管がみられる(第5図)。又第6図でみられる様に、肝細胞が萎縮してその間に存在する静脈洞の内腔が拡大し、壁が膠原化しているのがみられる

が、此の様な変化が進行すれば肝細胞が破壊消失して結合織が増殖し、その結合織内に内腔が拡大し而も壁が膠原化した静脈洞がみられる様になるものと思われる(第7図)。故に島間結合織内に存する多数の血管は既存の中心静脈や門脈枝の他に静脈洞から生じた血管が多数含まれているものと考えられる。門脈肝静脈間の吻合は門脈枝と肝静脈枝の走行を連続切片により追求して6例中2例に確認し、その吻合の場合は島間結合織内であり、吻合枝となつている血管は既存の静脈洞より生じたものと考えられる。吻合を確認した2例中1例の組織標本を200倍に拡大複写して、2mmの厚さのパラフィン板を吻合血管の形状に沿つて切出し再構成しながら積重ねて門脈肝静脈間の吻合の模型を作成すると、第8図にみられる様な立体像を示し、吻合している血管の走行は迂曲していて壁は凹凸を示しているのがみられる。この吻合像と比較して他の1例の吻合血管はあまり迂曲していなかつた。

3) 色素注入標本所見：肝静脈壁の再生結節による圧迫像がみられ、細い墨汁を含んでいる門脈枝は走行が不規則で彎曲しているのがみられた。島間結合織内には肝静脈より注入された色素を含む血管より門脈より注入された色素を含む血管の方がより多くみられ、更に広い島間結合織内の方が狭い島間結合織よりも多くの血管がみられた。門脈肝静脈間吻合については吻合部と思われる血管の直径が $8\mu$ から $65\mu$ 程度の太さの細い血管の吻合が多数認められた(第9図)。

人の硬変屍肝に於ては合成樹脂型標本、色素注入標本及び連続切片標本の成績から、7例中5例に門脈肝静脈間吻合が認められ、吻合している血管の太さは肉眼的にみられる様な太い血管より $8\mu$ から $100\mu$ 程度の細い血管の吻合の方がより多く認められた。門脈肝静脈間吻合と肝動脈肝静脈間吻合は認められなかつた。

#### B) 白鼠の家験的硬変肝の色素注入標本所見：

肝静脈壁は再生結節によつて圧迫され、走行が迂曲しているのが5頭中全てに認められた。肝は正常な小葉構造が破壊されて結合織が増殖し、その結合織内には門脈より注入された色素を含む血管と肝静脈より注入された色素を含む血管が共にみられた。門脈肝静脈間吻合は5頭中4頭に認められたが、人の硬変屍肝に於ける吻合より少なかつた(第10図)。

### 考 按

A) 人の硬変屍肝について：肝静脈枝が減少している事は McIndoe, Hales 等が述べている様な中心静脈が線維化によつて閉塞されてしまうためと、再生結節による圧迫のために細い肝静脈枝が閉塞されてしまうためと考えられる。門脈壁が肝静脈壁より再生結節による圧迫像が軽度であることは、Kelty 等が述べている様に門脈壁がグリソン氏鞘の結合織に保護されているためと考えられる。細い門脈枝が合成樹脂型標本で籠状になつているのがみられたが、これは Popper 等がバスケット状と呼んでいる門脈像と全く同様である。

肝硬変症に於ける腹水の発生原因について近年 hepatic origin 説が提唱され、Milnes-Walker は intrahepatic と post-sinusoidal obstruction が腹水の原因の重要な要素であると述べているが、著者の検討した肝硬変症7例は全例に腹水を伴い、肝静脈が大小各種の再生結節の圧迫により狭窄を起しているのが全例に認められたことは中心静脈の結合織による狭窄或いは閉塞と相まつて、post-sinusoidal obstruction の考えに良く一致する。post-sinusoidal obstruction を伴う肝に於ては、Milnes-Walker は結合織内に多くの vascular が存在すると述べ、Gray は被膜下と portal の淋巴管が拡大すると述べているが、著者の成績では島間結合織内に内腔の拡大した多数の血管を認めたが、内腔を拡大した淋巴管は認められなかつた。門脈肝静脈間の吻合については7例中5例に認められたが、若し合成樹脂型標本か色素注入標本を全例に作成したならば7例中全例に而も多数の吻合が認められるものと考えられ、中村等が肝硬変患者で測定した肝内短絡血流量の成績と良く一致する。硬変屍肝に於ける門脈肝静脈間吻合について Popper 等

は色素注入標本で直径  $10\mu\sim 70\mu$  の吻合を多数認め、vinylite 鋳型標本では鎌状靭帯と冠状靭帯の附近以外には顕微鏡下では認められないと述べ、Hales 等は vinylite 鋳型標本で肉眼的にみられる吻合が 8% あり、その太さが 1mm にも及ぶものがあつたと述べている。著者の成績と異つて Popper 等、Hales 等が顕微鏡下で吻合を肝内に認められなかつたのは使用した合成樹脂の相違から生じたものと考えられるが、Popper 等が肉眼的にみられる吻合をも認めていないのは合成樹脂の相違とは考え難い。門脈肝静脈間の吻合血管は Moscovitz の述べている様な炎症性の肉芽組織内の新生血管から生ずるといふより、寧ろ Popper 等の述べている様に島間結合織内に残存した静脈洞より生ずるものと考えられる。又広く且つ厚い島間結合織を多数有している硬変肝に於ては狭くて薄い島間結合織を有している硬変肝より多数の門脈肝静脈間吻合が存在するものではないかと思われる。硬変屍肝に於ける肝動脈の変化及び門脈肝動脈間吻合と肝動脈肝静脈間吻合については今後例数を重ねて検討して行き度い。

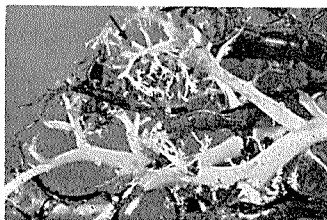
**B) 白鼠の実験的硬変肝の色素注入標本について：** Popper 等は白鼠の初期の実験的硬変肝では septum 内には門脈より注入された色素を含む血管は少なく、門脈肝静脈間吻合も少ないが、進行した硬変肝では septum 内には肝静脈と門脈より色素が注入されるだろうと述べている。著者の成績で結合織内に門脈より注入された色素を含む血管と肝静脈より注入された色素を含む血管が共にみられ、且つ門脈肝静脈間吻合も認められたことは Popper 等の実験より四塩化炭素を長期に投与したので進行した肝硬変を発生させることが出来たためと考えられる。

## 結 語

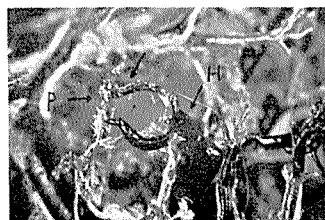
- 1) 人の硬変屍肝 7 例について合成樹脂鋳型標本、色素注入標本、病理組織学的連続切片を作成し、肝内血管系の変化と肝内短絡路について検討した。
- 2) 肝静脈壁は大小各種の再生結節の圧迫による扁平像と走行の迂曲が認められ、細い肝静脈枝は減少していた。
- 3) 門脈の変化は肝静脈に比較して軽度であるが、細い門脈枝は籠状になつている。
- 4) 島間結合織内には内腔の拡大した多数の血管がみられ、その中には残存した静脈洞より生じた血管が多数含まれているものと考えられる。
- 5) 7 例中 5 例に門脈肝静脈間吻合が認められ、肉眼的に認められる太い吻合血管より直径  $8\mu$  から  $100\mu$  程度の細い血管の吻合がより多く認められた。
- 6) 病理組織学的連続切片に於ても門脈肝静脈間の吻合を確認し、その吻合の場は島間結合織であり、吻合枝となつている血管は既存の静脈洞より生じたものと考えられる。
- 7) 5 頭の白鼠の四塩化炭素経口投与による実験的肝硬変の色素注入標本に於ても肝静脈壁の扁平像と走行の迂曲が認められ、更に門脈肝静脈間吻合が 5 頭中 4 頭に認められた。

## 附 図

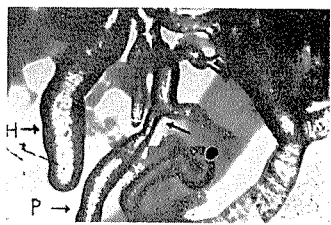
第 1 図～第 9 図は人の硬変肝についての附図



第 1 図 合成樹脂鋳型標本。黒色—肝静脈，白色—門脈，矢印：細い門脈枝の彎曲像



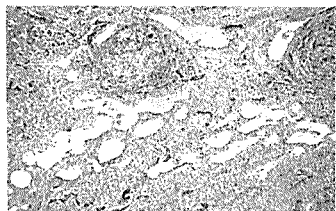
第 2 図 合成樹脂鋳型標本の門脈肝静脈間吻合像。H—肝静脈，P—門脈，矢印—吻合部。



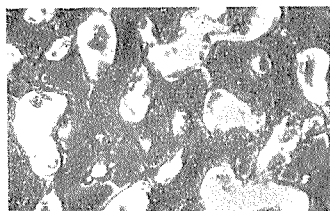
第 3 図 合成樹脂型標本の門脈肝静脈間吻合像を示す顕微鏡写真。H—肝静脈，P—門脈，矢印—吻合部。×60



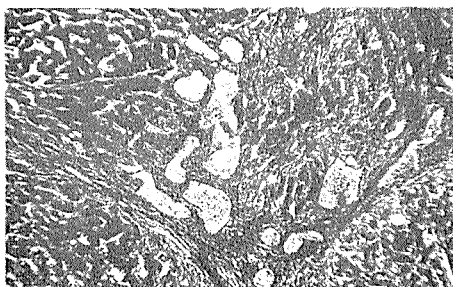
第 4 図 再生結節による肝静脈壁の圧迫像。×35.



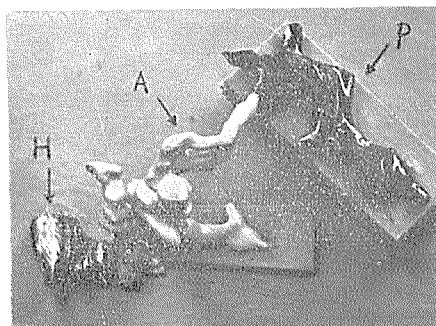
第 5 図 竇間結合織内の内腔を拡大した多数の血管。×35.



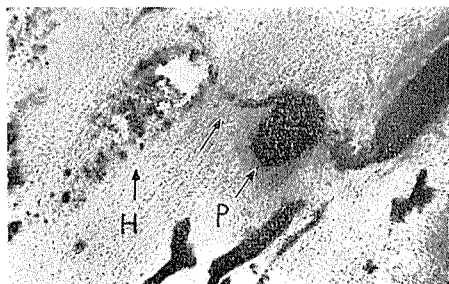
第 6 図 萎縮した肝細胞と内腔が拡大し、壁が膠原化した静脈洞。×250.



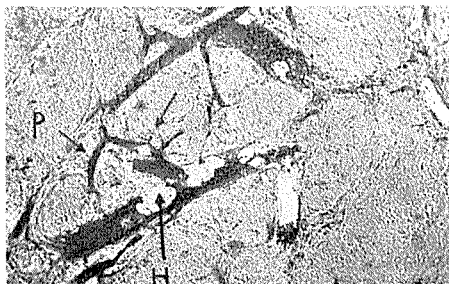
第 7 図 結合織内に残存した舊脈洞。×60.



第 8 図 門脈肝静脈間吻合像の模型写真。H—肝静脈，P—門脈，A—吻合部。



第 9 図 門脈肝静脈間吻合像。H—肝静脈，P—門脈，矢印—吻合部。×100.



第 10 図 白鼠の門脈肝静脈間吻合像。H—肝静脈，P—門脈，矢印—吻合部。×60.

## 審査結果要旨

肝硬変症に於て肝内に異常短絡血行路が形成されることは本症の病態生理に大きな影響を及ぼすものと考えられるが、肝内短絡に関しては未だ不明の点が多く、且つ最近中村等は肝硬変患者の肝内短絡血流量を測定しているので、肝硬変症に於ける肝内短絡路の存在を形態学的に検討するため次の様な研究を行った。

### 研究方法

A) 人の硬変屍肝について：

1) 硬変屍肝4例にアクリル系樹脂を門脈、肝静脈に、中2例には肝動脈にも注入して合成樹脂型標本を作成した。

2) 硬変屍肝6例(4例は合成樹脂型標本を作成した硬変肝の一部)について10 $\mu$ の厚さのパラフィン連続切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色、ワイゲルト弾性線維染色、ゴモリー鍍銀染色を行った。

3) 硬変屍肝1例にゲラチンを含むポスターカラーと墨汁を夫々肝静脈と門脈に注入して、100 $\mu$ の厚さの氷結切片を作成した。

B) 白鼠5頭に13%四塩化炭素を経口投与して肝硬変を発生させ、屠殺後ゲラチンを含むベルリン青と墨汁を夫々肝静脈と門脈に注入して100 $\mu$ の厚さの氷結切片を作成した。

### 成 績

A) 人の硬変屍肝について：

1) 肝静脈は組織切片標本に於てはその壁が大小各種の再生結節の圧迫により狭窄を起し、その走行が迂曲して居り、合成樹脂型標本に於ても肝静脈の扁平像と走行の迂曲が認められ、細い肝静脈枝は減少している。

2) 門脈の変化は肝静脈の変化に比して軽度であるが、此の変化の程度の相違は肝静脈は直接肝実質に接しているのに反し、門脈はグリソン氏鞘の結合織に保護されているためと考えられる。細い門脈枝は合成樹脂型標本に於て籠状になつているのが認められた。

3) 広い島間結合織内には内腔の拡大した多数の血管が認められ、その中には残存した静脈洞より生じた血管が多数含まれているものと思われる。

4) 肝静脈の狭窄と島間結合織内には内腔の拡大した血管が多数認められたことは腹水の原因としてMilnes-Walkerが述べているpost-sinusoidal obstructionの説に良く一致する。

5) 7例中5例に門脈肝静脈間の吻合が認められ吻合している血管の太さが直径0.5mmから1mmに及ぶ太い血管よりも、直径8 $\mu$ から100 $\mu$ 程度の細い血管の吻合が多く認められた。

6) 門脈肝静脈間の吻合の場は島間結合織であり、吻合枝となつている血管はMoscowitzの述べている様な炎症性の肉芽組織内に於ける新生血管より生じたものと云うより寧ろ、Popper等の云う既存の静脈洞より生じたものと考えられる。

7) 病理組織学的連続切片に於て再構成しながら門脈肝静脈間の吻合を確認した2例中1例について蠟模型を作成してその立体像を明らかにした。

8) 肝動脈肝静脈吻合と肝動脈門脈間吻合は認められなかつたが、今後例数を重ねての検討を要しよう。

B) 白鼠の実験的肝硬変について：

肝静脈壁は再生結節によつて圧迫され、走行が迂曲しているのが認められ、門脈肝静脈間の吻合が5頭中4頭に認められた。