

氏 名 さ えい しゆん いち  
笹 生 俊 一

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 9 年 3 月 2 5 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  
外 科 学 系

学 位 論 文 題 目 種 々 の 肝 疾 患 に 於 る Glia 細 胞 の 態 度 に つ い て ,  
特 に 組 織 計 測 的 研 究

指 導 教 官 東 北 大 学 教 授 葛 西 森 夫

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 岩 月 賢 一

東 北 大 学 教 授 諏 訪 紀 夫

## 論文内容要旨

Wilson 氏病或いは猪瀬型肝脳疾患等の特殊な肝疾患に限らず、一般肝疾患にも之等に或程度類似した脳病変を来たすことは既に諸家により指摘され、多くの業績が報告されてその病変の本態は次第に明らかになつてある。特に Alzheimer II 型の Glia 細胞の出現は屢々注目されているが、此の様な異型 Glia 細胞と正常の Glia 細胞の間には一連の移行があり、その変化は連続的である。

それ故、Glia 細胞の異型化を中心とする脳病変を、定量的に Glia 細胞全体の態度の上で検討する必要がある。此の立場より剖検例の検討及び動物実験を行つた。

### 剖検例について

方法：最近数年間の東北大学病理学教室に於ける剖検例から、種々の肝疾患を中心に 59 例；肝脳疾患 7 例、肝硬変症 9 例、肝腫瘍 6 例、急性黄色肝萎縮及び肝炎 8 例、腎疾患（尿毒症）10 例、その他の脳疾患 8 例、対照例 11 例を対象とし、その脳髓の原則として左半球から得た、乳頭体を通る額断面の間脳及び頭頂部、前頭、後頭、齒状核を含む小脳、橋、延髓の各部をアルコールホルマリン固定液により固定後、之等より作製した厚さ 5 $\mu$  の切片に H-E, Nissle 等の染色を施した標本について、特に Glia 細胞の態度を Alzheimer II 型様 Glia の出現の有無、異型化の程度につき検討した。Glia 核の大きさは 1000 倍油浸検鏡下で接眼マイクロメーターを用いて、視野に連続的に出現するすべての Glia 細胞 200 ケについて計測し（単位  $\mu$ ）長径短径の積を対数変換の上、その度数分布を疾患群毎に比較した。

結果：組織所見上、肝腎疾患群では急性腎炎の 1 例を除く全例に星状 Glia 細胞の異型化が明らかであつた。肝脳疾患、肝硬変症、肝腫瘍等の各群では特に異型化が著明で Alzheimer II 型様 Glia 細胞の出現が認められた。又、その他の脳疾患中の 4 例にも同様の病変が見られた。線状体に於る Glia 核の異型化の程度を組織計測の結果から比較すると、対照群では各種 Glia 細胞すべてを含め 200 ケの Glia 核を計測した所、最小 3 $\times$ 3 $\mu$  から最大 8 $\times$ 8 $\mu$  に分布し 5 $\times$ 5 $\mu$  或いは 6 $\times$ 6 $\mu$  のものが最も多く出現しており、之等の計測値の対数について度数分布曲線を描くと対数値 1.2 $\sim$ 1.4 又は 1.4 $\sim$ 1.6 に過半数が含まれ、此の間に峰を有する左右略々対称な単峰性の正規分布に近い分布型を示したのに対し、病変が認められた群では対数値 1.8 以上に第二峰を有する二峰性の分布或いは単峰性ながら対照群には見られなかつた大きな値の出現頻度が高くなる結果を得た。之は明らかに正常に比して大型 Glia 核の出現を示すものである。此の分布曲線から考へ対数値 1.8 (7 $\times$ 8 $\mu$ ) 以上の Glia 核を大型異型 Glia 核と見なし疾患別に検討すると、その平均出現率は肝脳疾患 2.05%、肝硬変症 16.5%、肝腫瘍 18.5%、肝炎及び急性黄色肝萎縮症 14.0%、尿毒症 11.6% で、対照群が 0.1% を示し且対数値 2.0 (10

×10 $\mu$ )を越えるものゝ出現が皆無であつたことゝ比較し極めて高率である。その他の脳疾患中の4例にも10%から29.5%の出現が見られた。異型化の程度と脳各部位との間には関連は見られず、特定部位に特に著しく出現する様な規則性は見出し難く、此の病変は汎発性のものと見て差支えない。臨床症状との関連では病脳期間とは有意の相関が見られたが、黄疸指数、腹水貯留量、肝機能障碍、意識障碍の有無等とは有意の相関を見出すことは出来なかつた。

## 動物実験について

肝疾患の際の精神神経症状の発現につてアンモニアが大きな役割を果すことが指摘されていることに着目し、動物に実験的高アンモニア血症を起し、その時の脳組織について剖検例と同様の方法で検索を行つた。

方法：アンモニア源として炭酸アンモニウムとウレアーゼを体重1Kg当り0.1 gr, 0.3 gr, 0.5 grを水溶液又は懸濁液としてRatteの腹腔内に一日一回注入、途中死亡したものを除き10日間連続投与後屠殺し、脳組織について夫々の群の比較を行つた。又此の実験の結果からGlia核異型化に最も効果的な投与量は炭酸アンモニウム0.1 gr/Kg ウレアーゼ0.3 gr/Kgであつた。此の投与量により連日投与一週間及び二週間後、更に投与中止二週間後にGlia核異型化と時間的経過の関連につき検討した。

結果：無処置群ではGlia核計測値の対数の度数分布は、剖検例と同様の結果を得、対数値1.8を越えるものは僅か0.6%に過ぎず2.0を越えるものは全く見られなかつた。投与量との関係では0.3 gr/Kg, 0.5 gr/Kg投与例は死亡例多く十分な比較が不可能であつたが0.1 gr投与例では二峰性分布或いは大なる値の出現頻度上昇の為非対称の分布が見られ、対数値1.8以上のGlia核の平均出現率は9.8%であつた。ウレアーゼ投与群では0.3 gr/Kgが最も効果的で平均出現率は25.5%で対数値2.0を越えるものも13.0%に及んでいる。投与期間との関連を見ると炭酸アンモニウム群では一週間投与例の平均出現16.5%、二週間投与では13.5%と稍々低値を示したが、ウレアーゼ群では夫々7.7%、12.6%と僅かながら長期投与値が高率を示した。投与中止二週間後では両群とも6.0%、7.8%と夫々減少の傾向を示し、此の病変が可逆的であることを示唆している。

## 総 括

剖検例59例についてGlia核の態度を組織計測の方法により検討した結果、44例にAlzheimer II型に類似の星状Gliaの異型化が認められた。之等の症例はどれも肝或いは腎機能障碍を伴うもので、肝と異型Glia核出現の密接な関連を示す一事実と考えられる。肝疾患時の脳病変の成因に関しては之迄多くの報告があるが、肝障碍に由来する代謝異常特にアンモニア代謝異常が大きな意義を有すると推定されており、著者の研究成績は、腎疾患群にGlia異型化が認められ、又実験的高アンモニア血症によつて同様のGlia核の変化を来たすことを明らかにし、この説を裏づけるもので、肝と脳との間の密接な関連を示唆するものと考えられる。

## 審査結果の要旨

Wilson 病又は猪瀬型肝脳疾患を代表として、肝疾患と脳との密接な関係は昔から認められ、特に異型 glia 細胞の出現が注目されている。著者は異型 glia 細胞の性格及び発生原因を解明する為に、肝脳疾患 7 例、肝硬変症 9 例、肝腫瘍 6 例、急性黄色肝萎縮及び肝炎 8 例、尿毒症 10 例、その他の脳疾患 8 例、対照 11 例、計 59 剖検例について、摘出脳の肉眼的観察、glia 細胞の組織形態学的並びに組織計測学的検討を行った。

著者の観察では異型 glia 細胞と正常 glia 細胞の間とは一連の移行があるが、glia 細胞核直径計測値対数の分布曲線で、対照では対称性単峰性曲線を示すが、病変例では対数值 1.8 以上に第 2 峰を示す 2 峰性曲線又は大きい値への曲線のずれを示した。これより著者は対数值 1.8 以上の大型核を大型異型 glia 細胞としたが、肝腎疾患群では glia 細胞の 11.6~20.5% に大型異型化が見られた。他の脳疾患 8 例中 4 例にも大型異型 glia 細胞が 10~29.5% の率に見られたが、この 4 例はいずれも肝障害を伴うものであつた。

以上の剖検例の検討結果より glia 細胞の異型化に代謝障害特にアンモニア血症が大きな役割を演ずることが推定されたので、鼠について炭酸アンモニウム又はウレアーゼの連日投与が glia 細胞に及ぼす影響を組織計測学的に観察した結果、実験的高アンモニア血症により大型 glia 核の平均出現率が夫々 9.8%、25.5% に達した。しかも glia 細胞の異型化は上記薬剤投与中止後、減少し、この変化が可逆的であることを示した。

以上の結果より、肝疾患時の大型異型 glia 細胞の出現に、代謝障害特にアンモニア代謝異常が大きな意義を有するものと考えられる。

本研究は肝脳疾患時に出現する大型異型 glia 細胞を、組織計測学的方法によつて客観的に定義し、それに基づいてこの細胞が肝、腎疾患に高率に出現することを明らかにし、更に動物実験によつて高アンモニア血症によつて同様の変化が起ることを証明して、本細胞の発生について重要な知見を加えたものである。

したがつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。