

氏 名 (本籍) はな まつ まさ ひろ
 花 松 正 寛

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 6 2 4 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 0 年 2 月 2 7 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 1 年 3 月
 弘 前 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 乳 幼 児 黄 疸 肝 に お け る 走 査 型 電 子 顕 微 鏡 学 的 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 葛 西 森 夫 教 授 佐 藤 寿 雄

 教 授 山 本 敏 行

論文内容要旨

(目 的)

近年、走査電子顕微鏡 (SEM) が医学の分野にも広く応用され、臓器の自由表面観察のみならず実質臓器の観察もおこなわれている。しかしながら乳幼児期黄疸肝とくに肝内胆管系についての SEM 観察の報告はみられていない。本研究はこの SEM 観察を小児ならびに小児外科領域できわめて重要な乳幼児黄疸肝すなわち CBA と新生児肝炎などの肝内胆汁うっ滞症 (IHC) の生検肝に応用し、Biliary System を中心に肝内胆汁輸送路の形態について解析したものである。肝の SEM 観察は肝細胞索の配列、毛細胆管の幅および微絨毛の形態、さらに17脈域内の小葉間胆管の内面すなわち微絨毛、線毛の形態について正常群と比較検討した。

(対 象 と 方 法)

対象は正常群として1カ月7カ月1才3才5才の5例、CBA 26例、先天性胆管拡張症 (CBD) 12例、IHC 4例、肝内胆管形成不全症 3例である。SEM用標本作製は村上らの組織片穿刺灌流法によるグルタルアルデヒド固定後、改良タンニン酸オスミウム法で後固定、徳永らの凍結切断法による液体窒素中で切断した。臨界点乾燥し、全蒸着してから日立 S-450 型 SEM で観察した。又同時に光顕および透過型電子顕微鏡用標本も作製し比較検討した。

(結 果)

1) 正常群：肝細胞索は成人では一般に一層構造である。小児期では胎児期から続いた二層構造が生後1才頃にはほぼ成人と同じ一層構造に変化する。毛細胆管 (BC) は肝細胞の表面、ほぼ中央部を走行する幅 $1 \sim 2 \mu$ の溝で内面は微絨毛で被れている。小葉間胆管 (BD) は門脈域内で門脈枝肝動脈枝に隣接する外径 $15 \sim 20 \mu$ の管腔物で、その内面に微絨毛が密生しさらに線毛 (長さ $1 \sim 6 \mu$) が散在している。2) 肝細胞索：CBA根治手術時、IHCなどの乳児期は全て正常群と同じ二層構造である。2才以上のCBD、CBA腸瘻閉鎖時の半数では一層化しているが、CBA腸瘻閉鎖時の残りの半数などではいまだ二層構造が混在しており、肝障害などの因子が加わると一層化が著しく遅れることが判明した。3) CBD：BCおよびBDの内面はほぼ正常の所見であった。しかし胆汁の通過障害が加わってくるとBD、さらにはBCにまで二次的に障害が波及してくる。4) IHC：BCの著明な拡張、胆汁様物質の充満さらに微絨毛の減少、空胞化など高度の障害が観察された。これに反してBDの内面はほぼ正常であったことより、胆汁輸送の障害部位は肝細胞を含めたBC又はBCとBDの接合部附近であることが示唆された。

5) 肝内胆管形成不全症：BCの変化はIHCと同様である。BDの内面は微絨毛や線毛が減少している例と正常に近い例があり、BD自身が部分的に不連続になっている可能性が考えられた。

6) CBA根治手術時：BCの障害はIHCに比して明らかに軽度であり、BDの内面も比較的軽度であったことから、胆汁輸送の障害部位はBC又はBCとBDの接合部附近には存在せず、BCやBDの変化はやはり下部胆管閉塞による二次的なものと考えられた。

7) CBA腸瘻変更時（治癒過程早期）：黄疸の消失によりBCはほぼ完全に回復しており、BDも明らかに回復傾向を示していた。このことは根治手術時のBCとBDの変化が二次的なものであり、肝門部腸吻合術の有効性を裏付けるものである。しかし上行性胆管炎を合併すると一部のBDの微絨毛や線毛が著明に障害を受けることが示唆された。

8) CBA腸瘻閉鎖時（治癒過程後期）：BCはほぼ完全に回復しているものがほとんどであったが、これに対してBDの内面は一部で正常に近いものもみられたが、多くの例で微絨毛および線毛の減少が観察された。これらの変化は根治手術後の上行性胆管炎合併と深い関連のあることが判明したが、上行性胆管炎を合併しなかった3例にもBDの内面の変化がみられたことより、CBAのBDは根治手術後黄疸が消失して2年から3年経過しても、形態学的にまだ完全に回復していないことがわかった。

審 査 結 果 の 要 旨

先天性胆道閉塞症(CBA)ならびにそれに関連する乳児黄疸疾患は、肝外あるいは肝内胆管系の病変を伴う胆汁うっ滞症としてとらえられており、その肝内胆汁輸送路の病態は予後とも関連して十分な解明が急がれている。一方走査電子顕微鏡(SEM)が医学の分野にもひろく応用されているが、乳幼児期黄疸肝とくにその肝内胆管系についてのSEM観察の報告は全くみられない。本研究はこのSEMによる観察を小児内科外科領域の肝胆道疾患でもっとも重要なCBAと乳児肝内胆汁うっ滞症の代表である新生児肝炎(NH)およびその他の生検肝に応用し、主として肝内胆汁輸送路の病態について詳細な検討を行ったものである。

まず肝細胞索構造に関しても新発見を得ている。すなわち肝細胞索は胎児期から続いた二層構造が生後2~4才頃にほぼ成人と同じ一層構造に変化するといわれていたが、今回の検討で生後1才頃に一層構造えの変化が完成することがわかった。しかし2才以上のCBA黄疸消失生存例の半数ではいまだ二層構造が混在しており、胆汁うっ滞などの因子が加わると肝細胞索の一層化が著しく遅れることも判明した。各疾患において肝内胆汁輸送路の病態とくにその管腔内構造の病変およびその推移についての新発見がえられている。先天性総胆管拡張症(CBD)においては(n=12)、ほとんどの例で小葉間胆管(BD)、毛細胆管(BC)の内面はほぼ正常であったが、胆汁通過障害を伴うものではBD、BCにまで二次的に障害が及ぶことがあること、NHなどの肝内胆汁うっ滞症(IHC)では(n=4)BCの著明な障害が観察されたが一方、BDの内面はほぼ正常であったことよりIHCで胆汁輸送の障害部位が肝細胞とBC又はBC-BD接合部にあるとしている。肝内胆管形成不全症(n=3)ではBD自身が部分的に不連続になっている可能性を示す所見がえられている。CBAは根治手術時(n=14)にBCの障害はIHCに比して明らかに軽度であり、BD内面の変化も比較的軽度であったことおよび治癒過程早期では黄疸消失によりBCはほぼ正常化、BDも明らかな回復傾向を示していることから、根治手術時にみられたBC、BDの変化は二次的なものであり、本症に対する肝門部腸吻合術の有効性がさらにうらづけられたと言える。しかし黄疸消失例でも術後に上行感染を併発したものでは、BDの障害が著明になるという所見も得られている。CBA治癒過程後期の肝の検討からBDが形態学上完全に修復するには2~3年以上は要することを明らかにしている。以上本論文が従来報告のないSEM観察により、いまだ不明な部分が多く残されているCBAの病態論においてNH、CBDなどとの相違を明確に証明し、CBA肝内胆管系の下部胆管閉塞による二次的障害説をうらづけたことは重要でまたBDの障害が回復するには長期間を要しさらに術後上行感染が肝内胆汁輸送路のに新たな障害をきたすことなど基礎的・臨床的に重要は知見を加えたもので学位授与に値する。