

氏 名 (本籍) 仁 尾 正 記

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 9 7 4 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 2 年 3 月 2 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
(博 士 課 程) 外 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 先 天 性 胆 道 閉 塞 症 に お け る 肝 内 門 脈 枝 の 変 化
一 門 脈 圧 亢 進 に 伴 う 中 膜 平 滑 筋 層 の 形 成 と 発 達

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 大 井 龍 司 教 授 高 橋 徹

教 授 笹 野 伸 昭

論文内容要旨

門脈圧亢進症は先天性胆道閉塞症（以下CBA）の最も重大な合併症のひとつである。今回、門脈圧の亢進と直接的な対応が予測される組織学的変化として肝内門脈枝の中膜平滑筋層の形成および発達に着目し計量組織学的にその程度を定め病態との関連を解析した。

対象および方法

CBA剖検例20例，生検例29例，および対照10例を用い，さらに右心不全に伴う慢性うっ血が肝内門脈枝におよぼす影響をみる目的で心奇形2例の剖検例を加えた。

Elastica - Mallory 染色標本上門脈枝を多数 sample し，各々についての半径Rおよび中膜の厚さDを計量組織学的に決定した。門脈圧は手術時測定された値を用いた。また生検例中最近の14例については透過型電子顕微鏡による観察も行った。

成績

1. CBAにおける肝内門脈枝の形態

対照の小児肝では末梢門脈枝には中膜平滑筋層の形成がほとんどみられないのに対してCBAでは病態の進行に応じて種々の程度に中膜層の発達が認められた。特に高度に進行した症例ではその程度は大循環の動脈枝にほぼ匹敵した。また中膜平滑筋細胞の形成は電顕的観察によっても確認された。

2. 剖検例における中膜平滑筋層の厚さ

半径Rと中膜の厚さDの計測結果は症例毎に両対数座標上で密接な直線相関がみられた。また対照例に関する年齢毎の比較では，新生児期において門脈枝中膜層は相対的に発達した状態となっており，生後3カ月，4カ月とこの傾向が急速に失われていくことが明らかとなった。またこの加齢に伴う中膜の変化には主として門脈枝の比較的太い部分のみが関与しており，末梢域にはほとんど変化がみられない。一方CBA剖検例では中膜層の発達によりRとDの関係を示す回帰直線は上昇が明らかであるが，初期には特に門脈の太い部分での変化が顕著であるのに対し，進行した症例では中膜肥厚が末梢の細枝におよび肝内門脈枝の全域にわたる著しい中膜発達がみられるようになる。心不全例においても中膜層の発達が明らかで，やはり門脈枝の太い部分から変化が始まることが示唆された。

3. 根治術時生検例における中膜の厚さ

生検標本では1例あたりの sample される門脈枝数がわずかであるので，手術時日齢によって

第Ⅰ群（日齢50日以下）、第Ⅱ群（同51日～70日）、第Ⅲ群（同71～90日）、第Ⅳ群（同91日以上）の4群に分類し計測結果を群毎にpoolして検討を行った。この結果Ⅰ～Ⅲ群では中膜発達は明瞭でなく、また群相互の間にも明らかな差がみられなかった。ところが日齢91日以上からなる第Ⅳ群では中膜の肥厚が明らかとなり、この変化は末梢の細枝にまで認められるようになることが確認された。

4. 中膜発達度のパラメーター表現

R-Dの関係を示す回帰直線は勾配と高さに個体差があるので、中膜層の発達度を回帰直線と $R = 50 \mu\text{m}$ 、 $200 \mu\text{m}$ 、 $D = 1 \mu\text{m}$ の各直線に囲まれる台形部分の面積で表現することを剖検例で試みた。対照例における面積を1としてそれに対する比を中膜肥大の尺度としIndex of Medial Hypertrophy: IMHと名づけた。CBAでは大部分の症例で対照の2倍から4倍の範囲にあり、中膜肥大の程度を忠実に表現する、心不全の症例でも肥大の存在が明らかであった。

5. 門脈圧とIMH

根治術時の生検では胆汁うっ滞やこれに伴う門脈周囲炎の影響が考えられ、またこの時期には中膜層の発達が門脈圧の上昇に追いつかず typical な結果が期待しがたいことも考慮し、3～5才の外瘻閉鎖術時の生検例を用いて門脈圧と中膜発達度の関係を調べた。この際太い門脈は含まれないので、 $R = 40 \sim 80 \mu\text{m}$ の範囲で台形面積を求め、門脈圧が最低のものを1としてこれに対する比を求めIMHとした。門脈圧とIMHの間には有意な相関が成立し、IMHが門脈圧を十分に反映することを示している。

6. IMHと年齢—剖検例に関する検討

剖検例における検討では、大まかに1才程度まではIMHは年齢とともに増加する傾向が認められた。門脈圧亢進が年齢とともに進行すると思われるが、全て剖検例であり、予後不良の例のみがsampleされていることを考慮する必要がある。

結 論

1. 門脈圧亢進を伴うCBAの肝内門脈枝には中膜層が発達し、近位部分に始まり、進行に伴ない末梢におよぶ。2. その程度はIMH (Index of Medial Hypertrophy) により量的に表現できる。3. 根治術時生検例における観察では生後90日を過ぎると門脈枝中膜の発達が明瞭となる。4. 外瘻閉鎖術時生検例では中膜層の発達程度 (IMH) と門脈圧との間に明瞭な相関関係が認められる。5. 剖検例ではIMHは1才程度までは年齢とともに増加する傾向がある。

以上のような結論が得られたが、この方向からの検討が今後CBAの病態を把握し、また長期予後を判断する上で極めて有用なものとする。

審査結果の要旨

先天性胆道閉塞症（CBA）において門脈圧亢進症は最も重大な術後合併症のひとつであるが、本症肝組織像の解析から肝循環に関する情報を得る試みはこれまでになされていなかった。本研究は圧亢進に伴う肝内門脈枝の壁構造の変化を計量組織学的に取扱うことにより、肝の病態を明確にするとともに、本症の予後の判断に関する手がかりを得ようとするものである。

対象としてはCBA生検例29例、同剖検例20例、対照10例に参考例として心奇型例2例を加えた計61例を用いており十分な例数をもって検討している。各症例の肝組織からElastica Mallory染色標本を作成し多数の門脈枝をsample、各枝の半径R、中膜の厚さDを一定の条件の下に基準化し、計量組織学的に決定し、症例毎に両者が両対数座標上で極めて有意な直線相関を示すことを見出している。また、対照例における年齢毎の比較では新生児期の門脈枝中膜層は乳児期のそれに比較して相対的に発達した状態になっており、さらに、この傾向は生後短期間で急速に消褪してゆくことが示され、同時にここにみられる変化は主として門脈枝の太い部分のみが関与しており、末梢の細い枝にはほとんど変化がみられないことが示された。一方、CBA例では門脈圧亢進に対応する変化とみられる中膜層の発達が明瞭で、この変化は門脈の太い部分より始まり病態の進行とともに末梢の細枝におよぶことが示唆された。ことに高度肝硬変例では中膜は大循環の動脈枝に匹敵する程にまで肥厚するという。中膜の発達を定量的に扱うためにこの変化の過程がRとDの関係を示すグラフの勾配と高さに反映することを利用し、グラフ上、回帰直線と $R = 50 \mu\text{m}$ 、 $200 \mu\text{m}$ 、 $D = 1 \mu\text{m}$ の各直線により形成される台形部分の面積を対照例と比較することを提案し、その比を中膜肥大の尺度としIndex of Medial Hypertrophy:IMHと名づけている。これによるとCBA剖検例では中膜は対照の2～4倍に肥厚しており、心不全例においても中膜発達が明瞭に認められている。さらに根治術時生検標本を用いた検討では生後90日以内に手術が行われた症例ではこの時期に既に門脈圧が高値であるにも関わらず中膜にはほとんど変化がみられないのに対して91日以後に手術された例では明らかな中膜肥厚がみられるようになることを示し、肝内門脈循環の立場からも早期手術の必要性が強調されている。また外瘻閉鎖術時の生検例を用いた検討では、中膜発達度が術中測定された門脈圧と有意に相関し、IMHが門脈圧の示標として使えることが示されている。

以上本論文は肝内門脈枝の圧亢進に対する変化を計量組織学的に取扱う方法を初めて考案し、これを応用して肝循環に関する多くの新知見を見出し、特に門脈中膜発達の客観的評価、手術時期と肝循環の関連等本症病態の解明ならびに予後判定に対して極めて有用な示唆を与えるものであり、学位授与に値するものと考えられる。