

論文内容要旨

【目 的】

移植肝の慢性拒絶反応において移植後の重要な問題は肝内胆管の破壊・消失である。その病理発生は、胆管への直接的な免疫反応だけでなく、血管障害に伴う虚血が重要な一因と考えられる。しかし、人では正常胆管系の血管支配様式に関する知見が極めて不十分であるのが実情である。そこで本研究においては、初めに人正常胆管の血管支配様式を三次元構造の面から詳細に追跡した。次にこれを基礎として、移植肝慢性拒絶反応における血管病変と胆管障害の組織内分布を解析することによって、血管性因子の役割について検討した。更に組織学的に慢性拒絶との鑑別が問題とされる原発性胆汁性肝硬変（PBC）についても、血管性因子の可能性について検討した。

【対 象 と 方 法】

移植後の人慢性拒絶肝 2 例（米国例）、PBC 3 例、正常肝 4 例の生検・剖検材料を使用した。正常肝のうち 2 例に関しては、胆管周囲毛細血管網の微細構造を可視化するため肝動脈・門脈より同時に灌流固定を行った。他の症例はいずれも浸漬固定したものを用いた。組織はセロイジン・パラフィン包埋後連続切片を作成し、連続切片像のコンピュータ処理により、胆管・周囲血管の三次元構造を解析した。解析は慢性拒絶肝及びPBCにおいて障害が発生するとされる小葉間胆管（Interlobular duct）及び隔壁胆管（Septal duct）を主な対象とし、更に前者においては従来血管支配様式が不明とされて来た末端部胆管（細胆管ductule：Hering canalを含む）についても解析を加えた。また以上の解析を裏づけるために障害・非障害胆管で周囲の血管密度の解析を行い比較した。

【結 果】

1. 正常胆管の血管支配様式

正常胆管には肝動脈の分枝（伴走動脈）が伴走し、胆管周囲に密な毛細血管網を形成するが、この血管網は「交通枝」（伴走動脈より分岐する終末細動脈）によって直接栄養されること、また「導出細静脈」を介して門脈の“internal roots”に、また一部は類洞に開口するという微小循環構造が明らかになった。この基本構造は小葉間胆管・隔壁胆管にも共通しているが、前者では交通枝・毛細血管とも密度が低い。以上の結果から、交通枝が血管網の循環維持に占める重要性、また血管網の微小循環は流入側と流出側双方の微妙なバランスの上に成立していることが判明した。

一方、Hering管及びそれに移行する末端部胆管（細胆管）の血管支配については従来は不明であったが、これらも原則として動脈由来の血管支配を受けており、また胆管系の末梢は循環末梢にも相当することが判明した。

2. 病態時における動脈障害と胆管破壊

慢性拒絶肝においては伴走動脈のみならず交通枝にも高度に壁構造の破壊が見られ、血管型拒絶反応に起因する変化と考えられた。また、その支配下にある血管網には改築と消失が見出された。この様な部位では特に小葉間胆管の消失が目立ち、三次元再構成像からは交通枝の障害が直接的要因となっていることが示された。この関係は障害・非障害胆管域における血管密度の計測結果からも有意の差を持って裏づけられた。一方、PBCにおいては、慢性拒絶肝に見られるような広範囲な動脈障害は認められなかったが、単核球浸潤を伴う活動期病変においては交通枝の障害及び胆管周囲血管密度の減少が認められ、一定の血管性因子の関与が示唆された。

また慢性拒絶肝では循環末梢に相当する末端部胆管に一様かつ著明な障害が見いだされたがPBCではその様な傾向は無く、後者においては血管病変の関与が局所に留まることを物語っていた。

【考 察】

今回コンピュータを用いた三次元可視化により、従来の方法では解析困難であった、人胆管を支配する微小血管系及びHering管を含めた末梢胆管の血管支配について構築の原則を把握することに成功し、それにより肝内胆管の循環障害における基本パターンを把握することが初めて可能になった。特に、門脈との二重支配の可能性、胆管の循環障害の発生部位、Hering管の空間分布及びその血管支配、グ鞘内血管構造の改築による門脈圧亢進症の発生等、従来成因が十分には把握されなかった数多くの病態解決の糸口になりうるものと考えている。このうち、本研究では慢性拒絶肝及びPBC双方において胆管消失と血管性因子（特に交通枝の障害による）の相関が明らかになった。その背景としては門脈域の炎症による導出細静脈及び“internal roots”の閉塞病変の存在が重視される。

審査結果の要旨

本論文では、最初に入正常末梢胆管における胆管周囲血管の微細構造及び血管支配様式について詳細に解析しており、更にその結果に基づき、移植肝慢性拒絶反応における胆管消失と血管性因子との関連について比較、検討している。

方法及び内容に関しては以下の三点が重視される。1. 方法論に関しては、コンピュータにより三次元像を可視化させ、従来の方法では解析困難であった内部構造の把握を可能にさせたこと。更に同様の方法を慢性拒絶肝においても応用し、正常構造と比較し得たことは意義がある。

2. 内容に関しては、まず、正常末梢胆管を従来の分類に従って隔壁胆管、小葉間胆管、及び末端部胆管（細胆管）に整理し、各レベルの胆管について胆管周囲血管の微細構造及び血管支配様式を詳細に解明し得たこと、特にHering管を含む末端部胆管については従来血管支配が無いものとされて来たが本研究により血管支配の存在が証明され、この部位が循環末梢にも相当することが判明したこと、3. 次に正常構造の把握を基に、隔壁胆管及び小葉間胆管においては栄養に直接関与する「交通枝」（伴走動脈より分岐する終末細動脈）の存在を重視し、特に小葉間胆管においては解剖学的構造から「交通枝」の破壊が支配領域に重篤な虚血を発生し易い構造であることを見出し、更に慢性拒絶肝における胆管消失に交通枝の破壊が関与していることを三次元画像、モルフォメトリの両面から証明したこと。

以上の結果は、慢性拒絶肝における胆管消失に血管性因子の関与を強く示唆するものである。また著者は、慢性拒絶肝との鑑別が問題とされる原発性胆汁性肝硬変（PBC）についても検討し、PBCの場合は二次的ではあるが障害胆管域において交通枝の破壊及び胆管周囲血管密度の減少を確認しており、PBCにおいても血管性因子関与の可能性を示唆しており興味深い。

今後の課題としては、考察で述べているが門脈との二重支配の可能性について更に検討を加える必要がある。また、更に多数例での検討、および胆管消失が問題とされる上記以外の肝疾患についても比較検討することが望まれる。

しかしながら、本研究によって解明された正常末梢胆管の血管支配様式及び慢性拒絶肝における血管性因子についての知見は注目に値するものである。また、本研究で明らかにされた肝内胆管の循環障害における基本パターンの把握は、従来成因が十分には理解されなかった様々な肝疾患における病態解明に極めて有力な情報を提供しうるものと思われる。よって学位論文としては十分なものとする。