

氏 名（本籍）                    なか            むら            やす            ゆき  
   中            村            泰            行

学 位 の 種 類                    博            士            （ 医            学 ）

学 位 記 番 号                    医            第            2 8 2 7            号

学 位 授 与 年 月 日                平 成   8   年   3   月   8   日

学 位 授 与 の 条 件                学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴                        昭 和 54 年 3 月 27 日  
   東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目                ヒト肝臓の基本的組織構築に関する研究  
   一帯状壊死の三次元構造解析を中心に一

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員                教 授 高 橋            徹            教 授 名 倉            宏

   教 授 里 見            進

# 論文内容要旨

## 目 的

肝組織の構築原則については1世紀以上にわたり研究され、今日なお未解決の問題である。古典的小葉概念に対し、Rappaportにより末端門脈枝を中心とした細葉概念が提唱されたが、なおそれによっても肝病変の形態形成を説明できるには至っていない。本研究では肝帯状壊死を素材として、壊死域あるいは残存実質の形状と血管構築との関係を、三次元形態学及び三次元計量の方法を採用して扱い、この問題の再検討を試みた。更に古典的小葉概念の立場から、ヒト肝臓をブタ肝と同様の空間中の多面体充填構造と見做し、実際の帯状壊死病変の位相的な性質を誘導することが可能かを検討した。

## 材 料

剖検材料からクレゾール中毒による急性帯状壊死2例及び心不全による慢性帯状壊死3例の肝臓、手術材料から正常なヒト成人肝1例、成熟したブタ肝臓を材料とした。

## 方 法

各々の肝組織をcelloidin-paraffin包埋後、連続切片を作成。Elastica-Goldner染色後顕微投影装置を用いて拡大投影し、門脈・肝静脈、壊死域と残存実質の境界、またブタ肝では小葉間の隔膜の各要素を描画し、組織の厚さ約1mmの範囲にわたって連続二次元像を作成した。これらの連続画像を三次元構造解析支援用ワークステーションに入力してその構造を可視的にとらえ、壊死域あるいは残存実質と門脈・肝静脈との関係を把握した。更に三次元接点計数法を応用して、壊死域と残存実質の界面の形状を検討した。一方ブタ肝では、全体像を検討し得た56個の小葉についてその幾何学的性格を明らかにし、また肝内での三次元的な門脈・肝静脈の距離分布の計測から小葉の平均半径を推測し、ヒト・ブタ小葉の大きさの面での相同性を確認した。これらの結果を基として、古典的小葉概念の立場から、帯状壊死の骨格となる三次元ネットワークを誘導することが可能かを検討した。

## 結 果

- ①急性帯状壊死で、壊死域と残存実質の界面の形状を三次元接点計数法により解析したところ、残存実質は壊死域に向かって主に凹面を形成する。
- ②急性帯状壊死に際し、残存実質は一様に門脈樹を包むのみで、P-C連結は決して発生せず、

実質は単位体として分離しない。

- ③慢性带状壊死では、残存実質は再生の結果ある程度凸面を含む様になり、二次元組織像では、一見細葉様のまとまりを呈する。しかし三次元的にはP-C連結は見出されず、やはり「細葉」は分離しない。
- ④同時にこの計量で、急性带状壊死では壊死域の連結の結果、肝内にループ数200万個のネットワークを作ることが示された。
- ⑤ブタの小葉56個の三次元計量では、その平均体積は $0.5\text{mm}^3$ 、多面体としての小葉は平均14面体、その内純粋に小葉同士が接するのは9.8面であった。
- ⑥肝内の門脈・肝静脈間の三次元空間距離分布の解析の結果、ヒト小葉の平均半径はブタ小葉の平均半径と一致し、大きさの点で両者の相同性が確認された。
- ⑦ヒト・ブタ肝で小葉単位での血管構築を検討したところ、小葉間の接面で、門脈枝の分布に不平等が見出され、ヒト肝では約1mmの領域で、門脈枝の展開していない avascular な面が見出された。

## 考案と結論

細葉概念によれば、zone 3の壊死はP-C連結を生じ、その結果残存実質はラグビーボール状の単位体として分離し、壊死域に向かっては凸の界面を形成するはずである。しかし実際の病変の三次元構造解析の結果、急性例では残存実質は壊死域に向かって凹面を主体とし、急性例・慢性例とも残存実質は門脈樹を一樣に包むのみで、細葉は分離しない。細葉モデルは謂わば带状壊死を基礎としたモデルであり、実際のヒトの带状壊死の形態形成を説明できない以上、この概念を支持することはできない。

ヒト急性带状壊死では、肝静脈周囲の壊死域は隣接小葉間で連結し合い、肝内に連結総数約200万のネットワークを作る。ヒトの小葉は大きさがブタ小葉とほぼ等しく、その総数は臓器全体で240万と推定された。古典的小葉概念の立場、すなわちヒト肝臓をブタ同様の空間中の多面的充填構造と見做すと、小葉1個当たり1乃至2個の連結が発生すれば、実際の急性带状壊死に見るネットワーク骨格を誘導できる。ヒト肝においては、小葉間の接面で門脈枝の展開していない面が見出され、带状壊死に際してこの様な部位で壊死域同士の連結が発生すると予想された。以上の様に、ヒトの肝病変の病理発生を理解する上で、古典的小葉概念の基礎に立つことが有効であり、この面から肝臓の基本的構造原則を再検討する必要があると考えられる。

## 審査結果の要旨

本研究ではヒト肝臓の構造原則，特に細葉説の妥当性の検討を目的として，計算機を駆使しつつ三次元組織構造の解析を行った。まず，帯状壊死を呈した肝組織を用いて壊死域と門脈・肝静脈の関係を把握し，特に壊死域と残存実質との界面の形状を三次元接点計数法を用いて検討することにより，細葉説の矛盾を明らかにした。更に，帯状壊死が臓器内に三次元ネットワークを形成することを見出し，その幾何学的性質の解明を試みた。またヒト・ブタ小葉の相同性を導き，古典的小葉の仮定からこの三次元ネットワークが誘導可能かを検討した。

材料として剖検例からクレゾール中毒による急性帯状壊死2例，及び心不全による慢性帯状壊死3例の肝臓の計5例，他に正常なヒト成人肝1例及びブタ肝臓を用いたが，帯状壊死はいずれも典型的で，構造解析には格好の素材である。これらの材料から連続切片を作成し，計算機支援下に三次元構造解析を行って，壊死域と門脈・肝静脈との三次元的な関係を把握した。また，三次元接点計数法を用いて，壊死域と残存実質の界面の形状を明らかにするとともに，帯状壊死の位相的な性質を検討した。研究の後半では，まずブタ肝小葉の多面体としての幾何学的性質を明らかにし，また肝内門脈・肝静脈間の三次元距離分布の計測結果からヒト・ブタ小葉の相同性を確認した。これらの結果を基に，帯状壊死の骨格となる三次元ネットワークが古典的小葉概念の立場から誘導可能かを検討した。

筆者は本研究で，急性帯状壊死にさいし壊死域と残存実質の界面の形状は，残存実質が壊死域に向かって主に凹面を形成する点，残存実質は門脈樹を包むのみで，P-C連結は決して発生せず，実質は単位体として分離しないこと等，あらゆる面で細葉モデルでは実際の帯状壊死の形態形成を説明できないことを指摘している。同時に，急性帯状壊死では壊死域は肝内にループ数200万個のネットワークを作ることを見出している。また門脈・肝静脈の三次元距離分布の解析結果から，ヒトとブタ小葉は大きさの点で相同で，ヒト小葉を240万個と推定した。そして血管構築の検討から，隣り合う小葉間に門脈枝の分布を欠く界面の存在を見出し，その様な界面では壊死域の連結が発生可能で，実際の帯状壊死の骨格となるネットワークを誘導できるとの結果を示した。以上から，肝病変の病理発生を理解する上で，古典的小葉概念の基礎に立つことが有効であり，この面から肝病変の病理発生を再検討する必要があると結論した。

肝組織構築に関する本研究の様な視点からの解析はこれまでは皆無で，特に接点計数法の医学・生物学研究への応用は本論文が最初と思われる。肝臓の組織原則に新しい視点をもたらした有意義な研究と考えられ，十分学位に値するものと思われる。