

肝電顕像, 光顕像からみた閉塞性黄疸解除前後の変化に 関する実験的研究

順天堂大学第1外科
岡村 広志

EXPERIMENTAL STUDY ON HEPATIC STRUCTURE BEFORE AND AFTER RELEASE OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE BY LIGHT MICROSCOPY AND ELECTRON MICROSCOPY

Hiroshi OKAMURA

First Department of Surgery, Juntendo University School of Medicine

雑種成犬60頭を用いて総胆管結紮切離による閉塞性黄疸犬を作成し, 閉塞2週, 3週, 6週に胆のう十二指腸吻合によって閉塞を解除し, 閉塞解除前後の肝機能, 肝の光顕像, 電顕像の変化を検討した。胆管結紮後, 肝機能値は急激に上昇, 2週でピークに達し以後 plateau となる。光顕像, 電顕像では2週で各変化が明らかとなり以後増強した。閉塞解除後は肝機能, 光顕像, 電顕像において, 2週閉塞群にくらべ3週閉塞群, 6週閉塞群の順に改善が遅れ, とくに6週群では光顕像, 電顕像で異常所見の長期の残存がみられた。閉塞解除前後の肝機能, 肝の光顕像, 電顕像を検討することにより肝障害の程度, その予後, 減黄効果の判定に役立つことがわかった。

索引用語: 閉塞性黄疸, 肝電顕像, 肝光顕像, 胆道閉塞解除

I. 緒言

最近, 経皮経肝胆管ドレナージ(以下PTCDと略す)などの進歩によって, 閉塞性黄疸の治療成績は著しく向上している。しかし減黄処置後も黄疸や肝障害が遷延する例や改善のみられない例も経験する。その原因究明のために, また閉塞解除前後の病態を明らかにする目的で, 機能面から検討した報告^{1)~5)}が多数みられる。教室でも肝機能, 胆汁組成の面から検討した小沢の報告⁶⁾がある。一方形態学の面からも, 閉塞性黄疸の肝組織像を閉塞解除前後の変化として検討した報告は多い。しかし肝組織像を, とくに超微細構造について閉塞解除前後で詳細に検討した報告は少ない。そこで著者は閉塞性黄疸の解除前後の肝の変化を光顕像, 電顕像から検討し, 閉塞解除後の病態の解明を試みた。

II. 研究対象と方法

体重約10kgの雑種成犬60頭を用いた。ペントバルビタールソーダ(25mg/kg)の静脈麻酔にて気管内挿管

を行い, 上腹部正中切開で開腹, 十二指腸上部の総胆管を2重結紮後切離し閉塞性黄疸犬を作成した。閉塞解除は胆のう十二指腸吻合術で行った。閉塞期間として1~9週までの各週群を作成したが, そのうち, 1, 2, 3, 4, 6週群について検討した。各群のイヌはそれぞれ7, 19, 12, 10, 9頭である。閉塞解除は2週閉塞群7頭, 3週閉塞群6頭, 6週閉塞群5頭を対象とし, 解除後2, 3, 4, 6, 8週の各群について検討した。閉塞時, 閉塞後, 解除時および解除後の各時期に肝切片を採取して組織検査に供した。肝機能検査はT-Bil. (total bilirubin), D-Bil. (direct bilirubin), GOT (glutamate oxaloacetate transaminase), GPT (glutamate pyruvate transaminase), Al-P (alkaline phosphatase), LAP (leucine aminopeptidase), γ -GTP (γ -glutamyl transpeptidase)について閉塞解除前後にわたり毎週行った。また麻酔および開腹による影響をみるため5頭を用いて対照とした。

肝標本作成: 光顕用としては10%ホルマリン固定後, Hematoxylin-eosin染色, Azan-Mallory染色を行い鏡検をした。電顕用としては, 厚さ1mm以下に細切

し直ちに4℃に冷却した2%glutaraldehydeに2時間浸した後、pH7.4の7% sucroseを含む phosphate bufferに移し osmium tetroxideで2時間固定した。型のごとくアルコール脱水、エポン812包埋後このブロックから厚さ2μmの超薄切片を作りトルイジンブルーで染色し、光顕的に中心静脈とグリソン鞘（以下グ鞘と略す）との中間帯を中心に選び、uranyl acetateと lead citrateの2重染色を行い、日立 H500型電子顕微鏡を用いて観察した。

III. 成 績

1. 閉塞解除前後の肝機能の変化

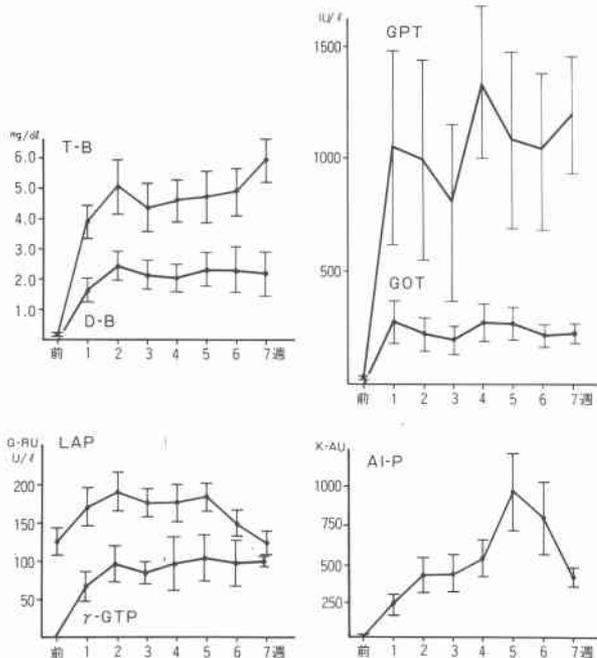
(1) 実験犬の胆管結紮前値

実験の結果、T-Bil. 0~0.4mg/dl, D-Bil. 0~0.2mg/dl, γ-GTP 0.3~6.3u/l, Al-P 0~21K-AU, GOT 1~49IU/l, GPT 0~81IU/l, LAP 54~198G-RUであった (n=43, mean±2SD)。

(2) 胆管結紮後の肝機能の変化

図1に胆管結紮後7週までの経時的変化を示した。T-Bil., D-Bil., γ-GTPは2週でピークに達し3週で一端低下した後、緩徐な上昇カーブを描いた。Al-P, LAPは黄疸とともに高値を示すが、5週をすぎると明らかな低下を示している。GOT, GPTは1週で急激に上昇し、一端ピークに達して up and down を繰り返している

図1 胆管結紮後の肝機能の変化



る。

(3) 閉塞解除後の肝機能の変化

図2に閉塞解除後6週までの経時的变化を示した。

① 2週閉塞群

T-Bil., D-Bil., GOT, GTPは、解除後3週までに胆管結紮前値に戻り、GPT, Al-Pは結紮前値上限に近づき、LAPは緩やかな改善傾向を示す。

② 3週閉塞群

図でわかるように、2週閉塞群とほぼ同じ傾向と値を示した。

③ 6週閉塞群

前述の2群と同様にすべての肝機能値が2週までに急激な改善を示すが、その2群とくらべて明らかな肝機能障害の遷延傾向をみる。

すなわち、2週、3週閉塞群は閉塞解除後の肝機能の改善傾向は同様であるが、6週閉塞群では、有意差をもって遷延している。

(γ-GTP: 解除後4週で3週閉塞群対6週閉塞群に有意差 (p<0.05). Al-P: 解除後1週で3週閉塞群対

図2 胆管結紮解除後の肝機能の変化

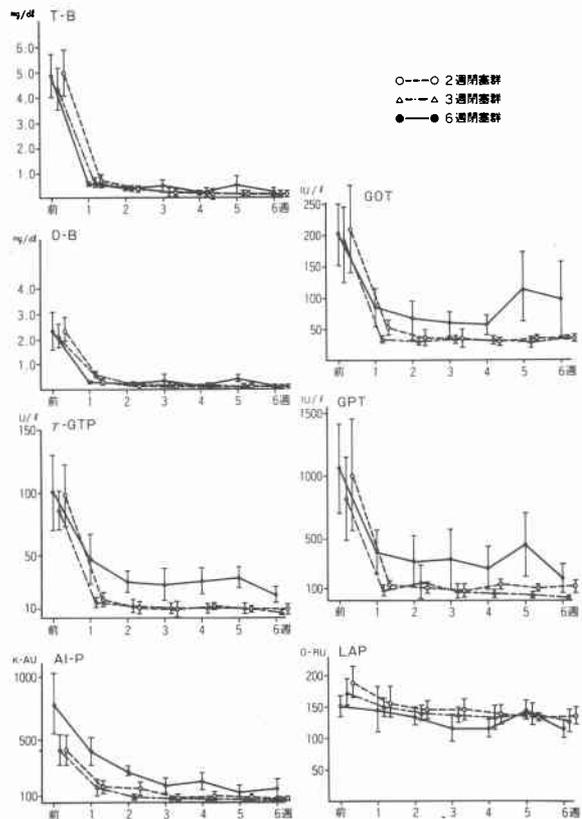


図3 2週閉塞群, 解除前と解除後3週の光顕像
a, b: 解除前のグ翰と小葉中心部. 1週とくらべ, グ翰, 小葉中心部の変化が明らかになってくる. 小葉の胆栓も出現し出す. c, d: 解除後3週で, グ翰および小葉の変化がかなり改善された (a, c: AZAN, ×100, ×100, b, d: HE, ×400, ×200).

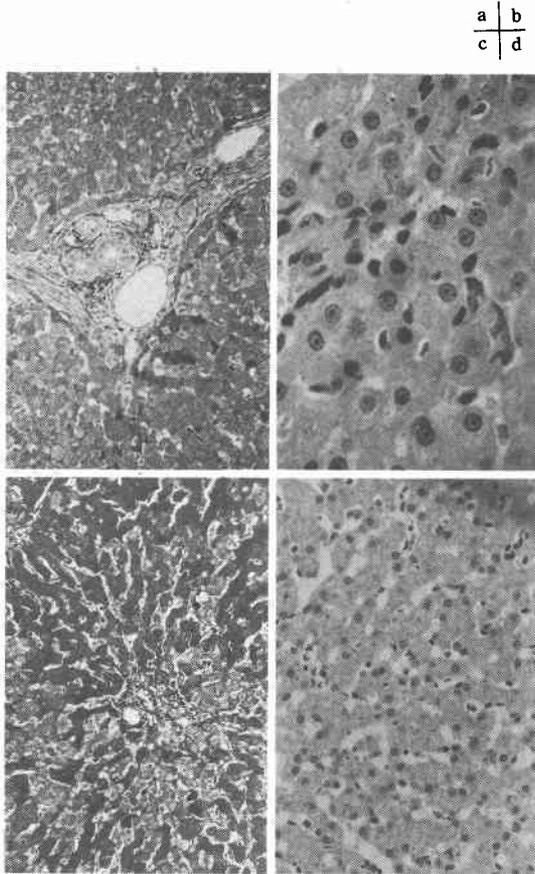
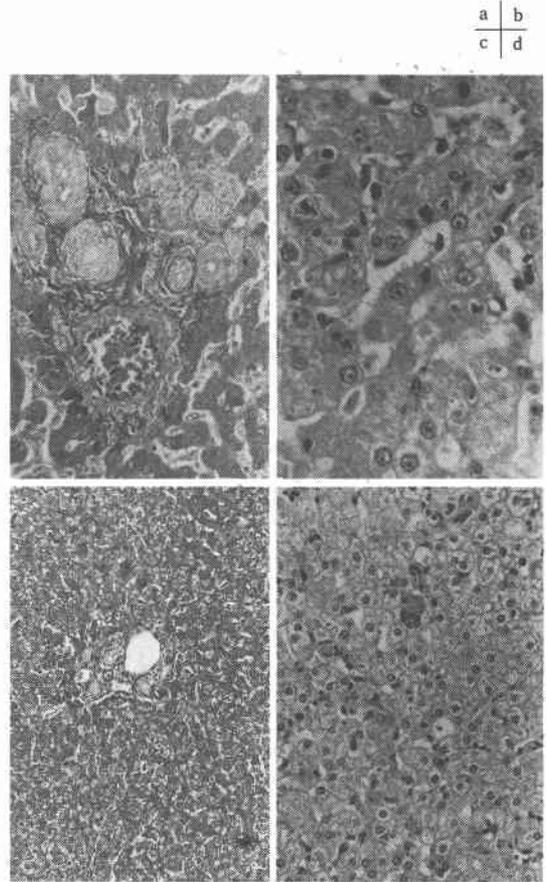


図4 3週閉塞群, 解除前と解除後5週の光顕像
a, b: 解除前のグ翰と小葉中心部. グ翰および小葉中心部の変化が強くなり, 小葉辺縁部の胆栓, 細胞変性も加わる. c, d: 解除後5週になってもグ翰の変化が残り, 小葉の胆栓と細胞変性も残っている (a, c: AZAN, ×200, ×100, b, d: HE, ×100, ×200).



6週閉塞群に有意差 ($p < 0.05$). 解除後2週で3週閉塞群対6週閉塞群に有意差 ($p < 0.01$), 同じく2週閉塞群対6週閉塞群に有意差 ($p < 0.05$).

2. 閉塞解除前後の肝組織所見の変化 (光顕像)

組織像の変化をその程度によって-, 土, +, ++, 卍の5段階に分けた.

(1) 胆管結紮後の経時的变化

閉塞1週では, ほとんど変化を認めないが, 2週になりグ翰の拡大, 細胞浸潤, 線維化, 胆管の拡大, 増生, 小葉中心部の肝細胞索のみだれ, 細胞浸潤, 胆栓, 細胞変性が明らかとなり (図3), 3週では, これらの変化が強くなり, さらに小葉辺縁部の肝細胞索のみだれ, 胆栓, 細胞変性が加わった (図4). 4週群ではグ

翰の細胞浸潤, 門脈拡大, 胆管拡大が著明となり, 小葉は中心部, 辺縁部ともに胆栓と細胞変性, 肝細胞索のみだれも目立つ. 6週以降になると以上の所見のほとんどがさらに増強した (図5, 表1). 表には示していないが, 9週まで肝硬変への移行を示す所見は認められなかった.

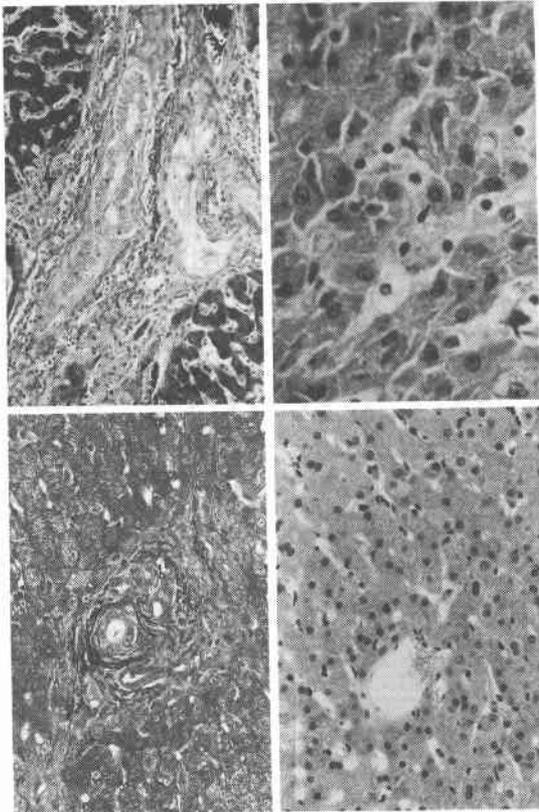
(2) 閉塞解除後の経時的变化

① 2週閉塞群

閉塞2週にみられた変化は, 解除後3週でかなり改善されており, グ翰の拡大, 線維化, 胆管増生が軽度のみみられる程度となり, また小葉中心部が辺縁部に比べて回復が遅く, 肝細胞索のみだれ, 細胞浸潤, 胆栓,

図5 6週閉塞群, 解除前と解除後9週の光顕像
a, b: 解除前のグ鞘と小葉中間部, グ鞘の拡大と線維化, 胆管増生が著明で小葉全体にも胆栓と細胞変性が目立つ. c, d: 解除後9週のグ鞘と小葉中心部, グ鞘の拡大, 線維化と小葉内胆栓が残っている (a, c: AZAN, ×100, ×200, b, d: HE, ×400, ×200).

a | b
c | d



細胞変性が軽く残っているが, 4週以降では正常化した(表2). すなわち2週閉塞群は解除後3週をすぎてほぼ正常に近くなった. 図3は2週閉塞後の解除前と解除後3週の光顕像である. グ鞘の線維化, 肝細胞索のみだれと小葉の胆栓が散見されるが, 全体にかなり回復している.

② 3週閉塞群

閉塞3週にみられた変化は, 解除後経時的に改善していくがグ鞘および小葉の異常所見のほとんどが解除後4週まで残り, さらにグ鞘の線維化と小葉中心部の胆栓が6週すぎまで散見された. 明らかに2週群との間に回復の違いがみられる(表3). 図4は3週閉塞後の解除前と解除後5週の光顕像である. 胆管増生, 細胞変性, 胆栓が散見されていて, 正常化にはまだ少し時間がかかるようである.

③ 6週閉塞群

表2 閉塞解除後の肝光顕像の変化

光顕像		2週閉塞群						
		解除後	前	2週	3	4	6	8
グリソン鞘	拡大	+	±	±	-	-	-	
	細胞浸潤	+	±	-	-	-	-	
	線維化	+	±	±	-	-	-	
	門脈拡大	+	±	±	-	-	-	
	胆管増生	+	±	-	-	-	-	
	胆管拡大	+	-	-	-	-	-	
小葉中心部	肝細胞索のみだれ	+	±	±	-	-	-	
	細胞浸潤	+	+	±	-	-	-	
	胆栓	+	±	±	-	-	-	
	肝細胞の変性	+	+	±	-	-	-	
小葉辺縁部	肝細胞索のみだれ	±	±	-	-	-	-	
	細胞浸潤	±	-	-	-	-	-	
	胆栓	±	-	-	-	-	-	
	肝細胞の変性	±	±	-	-	-	-	

表3 閉塞解除後の肝光顕像の変化

光顕像		3週閉塞群						
		解除後	前	2週	3	4	6	8
グリソン鞘	拡大	++	+	+	±	±	-	-
	細胞浸潤	+	+	±	±	±	-	-
	線維化	++	+	+	±	±	-	-
	門脈拡大	+	±	±	±	±	-	-
	胆管増生	++	+	+	±	±	-	-
	胆管拡大	+	±	±	±	±	-	-
小葉中心部	肝細胞索のみだれ	+	+	+	±	±	-	-
	細胞浸潤	+	+	±	±	±	-	-
	胆栓	++	+	+	±	±	-	-
	肝細胞の変性	++	+	+	±	±	-	-
小葉辺縁部	肝細胞索のみだれ	+	+	+	±	±	-	-
	細胞浸潤	±	±	±	±	±	-	-
	胆栓	+	±	±	±	±	-	-
	肝細胞の変性	+	±	±	±	±	-	-

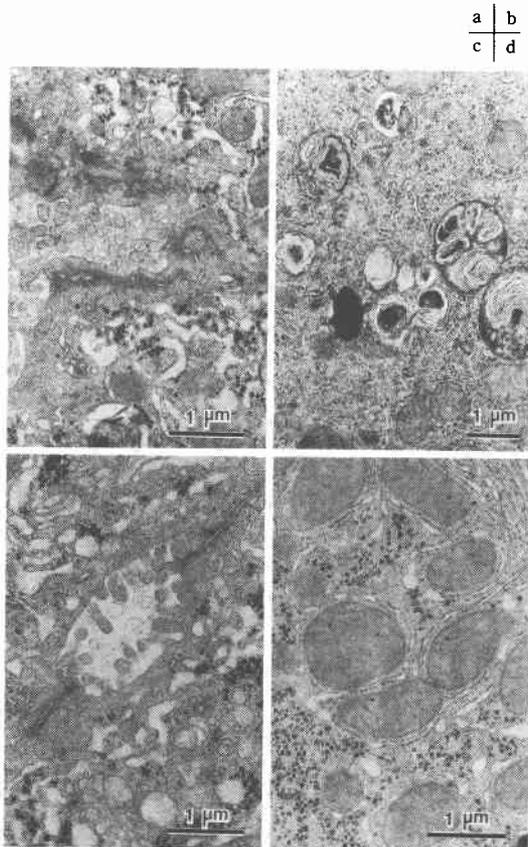
表1 胆管結紮後の肝光顕像の変化

光顕像		閉塞期間					
		1週	2	3	4	6	
グリソン鞘	拡大	-	+	++	++	+++	
	細胞浸潤	±	+	+	++	++	
	線維化	±	+	++	++	+++	
	門脈拡大	±	+	+	++	++	
	胆管増生	±	+	++	++	+++	
	胆管拡大	±	+	+	++	++	
小葉中心部	肝細胞索のみだれ	±	+	+	+	++	
	細胞浸潤	-	+	+	+	++	
	胆栓	-	+	++	++	+++	
	肝細胞の変性	-	+	++	++	+++	
小葉辺縁部	肝細胞索のみだれ	-	±	+	++	++	
	細胞浸潤	-	±	±	+	++	
	胆栓	-	±	+	+	++	
	肝細胞の変性	-	±	+	+	++	

表4 閉塞解除後の肝光顕像の変化

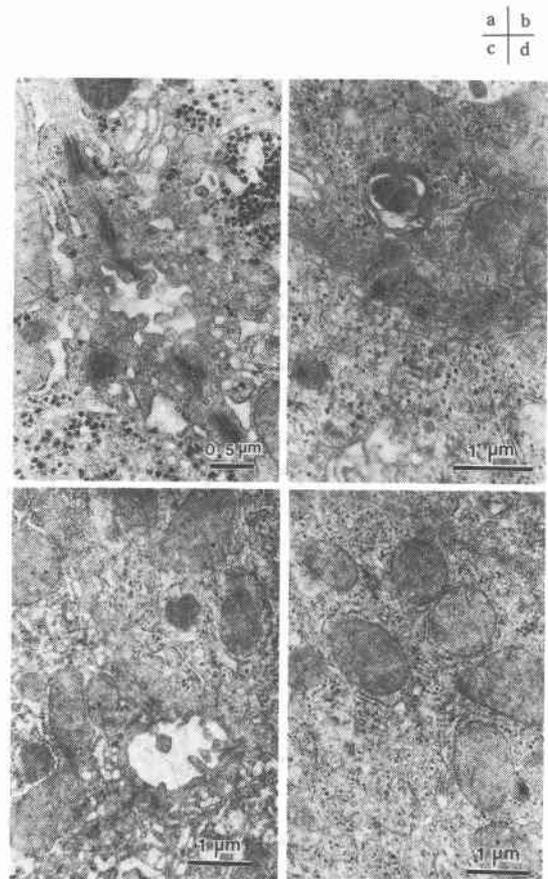
光顕像		6週閉塞群						
		解除後 前	2週	3	4	6	8	
グリ ン ン	拡大	+++	++	++	+	±	±	
	細胞浸潤	++	+	+	+	±	±	
	線維化	+++	++	++	+	+	±	
	門脈拡大	++	+	+	±	-	-	
胆 管	増生	+++	++	++	+	±	±	
	拡大	++	+	+	±	±	±	
小 葉 中 心 部	肝細胞の みだり	++	+	+	+	±	±	
	細胞浸潤	++	+	+	+	±	±	
	胆栓	+++	++	++	+	+	±	
	肝細胞の変性	+++	++	++	+	+	±	
葉 辺 縁 部	肝細胞の みだり	++	+	+	+	±	±	
	細胞浸潤	+	+	+	+	±	-	
	胆栓	++	+	±	±	-	-	
	肝細胞の変性	++	+	+	+	±	-	

図6 2週閉塞群, 解除前と解除後4週の電顕像
a, b: 解除前の毛細胆管と肝細胞内所見。長軸方向に近く切られた毛細胆管には拡大, 高電子密度物質やPEの肥厚もみられ, 肝細胞にはミエリン構造と高電子密度物質を認めた。c, d: 解除後4週では, 両者とも, ほぼ正常化している (a: ×18,000, b: 12,000, c: ×18,000, d: ×18,000)。



閉塞6週で著明にみられた異常所見は, ほぼ経時的に改善されていく。すなわち解除後2週になるとグ翰および小葉の異常所見は比較的急速に改善されるが, その後の回復は緩徐で8週でも異常所見が残っており, とくにグ翰の線維化, 胆管増生, 拡大および小葉中心部の胆栓, 細胞変性などが残っている(表4)。すなわち6週という長期閉塞群では解除後も組織学的な異常所見が遷延して, 長期に残存するものといえる。図5は6週閉塞後の解除前と解除後9週の光顕像である。解除後9週になってもグ翰の拡大, 線維化と小葉の胆栓がみられる。

図7 3週閉塞群, 解除前と解除後5週の電顕像
a, b: 解除前の毛細胆管と肝細胞所見。毛細胆管周囲には高電子密度物質とGolgi装置の増加が徐々にみられ, J.C.の軽度の解離がみられている。c, d: 解除後5週をすぎても毛細胆管のmicrovilliの変形減少, ミトコンドリアの腫大, Golgi装置の拡大が残っている (a: ×21,000, b: ×18,000, c: ×15,000, d: ×15,000)。



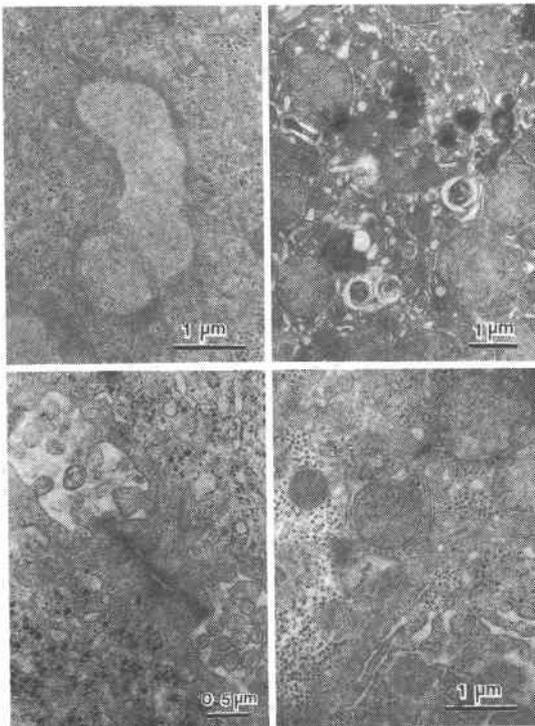
3. 閉塞解除前後の肝電顕像の変化

電顕像の異常所見をその程度によって-, 土, +, ++, 卍の5段階に分けた。

(1) 胆管結紮後の経時的变化

閉塞1週で毛細胆管の拡大, microvilliの減少がわずかにあらわれ, 2週では毛細胆管の拡大, microvilliの減少, 変形が明らかとなり, また pericanalicular ectoplasm (以下 P.E.と略す)の肥厚, 管腔内の高電子密度物質が出現し, 肝細胞内ではミトコンドリアの腫大, ミエリン様構造, Golgi装置の拡大, 高電子密度物質も認められるようになり(図6), 3週ではこれらの変化に加え, さらに junctional complex (以下 J.C.と略す)の軽度の解離が散見された(図7). 4週では以上の所見が増強されるとともに, ミトコンドリアの

図8 6週閉塞群, 解除前と解除後9週の電顕像
a, b: 解除前の毛細胆管と肝細胞内所見. 毛細胆管の拡大と microvilliの減少. 変形が著明で, ぎっしりと胆汁成分を入れている. tight junctionが開き気味に見える. c, d: 解除後9週をへても毛細胆管および肝細胞内の異常所見が残っている (a: ×18,000, b: ×12,000, c: ×21,000, d: ×18,000).



a | b
c | d

cristaeの curling と細胞間隙の開大もみられるようになる。6週以上の長期に閉塞がおよぶと, これらの変化は著明になり, とくに毛細胆管の変化が最も強く, さらに肝細胞内でも, ミトコンドリアの腫大, ミエリン様構造, P.E.の肥大, Golgi装置の出現, 高電子密度物質も目立っている。また細胞間隙の開大, J.C.の解離も明らかに認められた(図8). 表には示していないが, 毛細胆管の bleb formationも出現した(表5).

(2) 閉塞解除後の経時的变化

① 2週閉塞群

閉塞2週であられた変化は経時的に改善され, 解除後3週でごく軽度の変化となったが, 毛細胆管では, microvilliの変形, 減少, P.E.の肥厚, 肝細胞内のミトコンドリアの腫大, ミエリン様構造, Golgi装置の拡大は4週まで散見された。6週以降には確実に改善している(表6)。図6は2週閉塞後の解除前と解除後4週の電顕像である。毛細胆管に充満していた高電子密度物質や肝細胞の同物質, ミエリン様構造は, きれいに回復している。

表5 胆管結紮後の肝電顕像の変化

電顕像		閉塞期間				
		1週	2	3	4	6
毛細胆管	拡大	±	+	+~++	++	+++
	絨毛の減少, 変形	±	+	+~++	++	+++
	P E の肥厚	-	+	+	+	++
	高電子密度物質	-	+	+	+	++
肝細胞	ミトコンドリアの腫大	-	+	+	+	++
	Cristae の Curling	-	-	±	+	+
	ミエリン様構造	-	+	+	+	++
	Golgi装置の拡大	-	+	+	+	++
	高電子密度物質	-	+	+	+	++
細胞間隙の開大		-	-	±	+	+
J C の解離		-	±	±	+	+

JC: Junctional complex
PE: Pericanalicular ectoplasm

表6 閉塞解除後の肝電顕像の変化

2週閉塞群

電顕像		解除後					
		前	2週	3	4	6	8
毛細胆管	拡大	+	±	±	-	-	-
	絨毛の減少・変形	+	+	±	±	-	-
	P E の肥厚	+	+	±	±	-	-
	高電子密度物質	+	+	±	-	-	-
肝細胞	ミトコンドリアの腫大	+	+	±	±	-	-
	Cristae の Curling	-	-	-	-	-	-
	ミエリン様構造	+	±	±	±	-	-
	Golgi装置の拡大	+	+	±	±	-	-
	高電子密度物質	+	±	±	-	-	-
細胞間隙の開大		-	-	-	-	-	-
J C の解離		±	±	-	-	-	-

② 3週閉塞群

閉塞解除前の変化は経時的に改善され, J.C.の軽度の解離は解除後4週でなくなっているが, そのほかは4週以後も程度は軽い変化を認め, 毛細胆管の microvilli の減少, P.E.の肥厚, ミトコンドリアの腫大, Golgi 装置の拡大は8週でも残存している. 2週閉塞群とは明らかな差がある(表7). 図7は3週閉塞後の解除前の解除後5週の電顕像である. 解離したJCとミトコンドリアの cristae の curling が改善しているが, ミトコンドリアの腫大や細胞内の高電子密度物質は残っている.

③ 6週閉塞群

閉塞解除後は経時的に緩徐な改善をみている. 細胞間隙の開大, J.C.の解離, ミトコンドリアの cristae の curling などは, 解除後4週で消失したが, そのほかの毛細胆管および肝細胞内の異常所見は遷延傾向を示し, 8週でも認められた(表8). 図8は6週閉塞後と解除後9週の電顕像である. 極端な拡張におびただし高電子密度物質をとまなう毛細胆管は, 解除後9週を経ても bleb formation, PE の肥厚を残して, 肝

細胞内にも高電子密度物質が散在している.

V. 考 察

1866年の Leiden の総胆管結紮実験⁷⁾以来, 数多くの研究によって, 閉塞性黄疸の病態が明らかにされてきた. 閉塞性黄疸時の肝組織の変化は光顕的, 電顕的にその特徴が明らかにされ, また閉塞解除後の変化も光顕像においては, 組織変化が閉塞2~3週以前の解除では改善され, それ以降での解除では改善が遅れることが知られている²⁾⁸⁾⁹⁾. 一方機能面では肝機能の検討で閉塞解除前の一般肝機能からは解除後の予後の推定は困難であることが明らかである. また最近では, 肝ミトコンドリア機能, ICG とくに ICG Rmax, 血清ミトコンドリア GOT などの変動から肝予備能, 再生能の予測が試みられている⁴⁾⁷⁾. 胆汁組成の面からも閉塞解除後の肝病態とその予後が検討され⁶⁾, その結果から閉塞性黄疸の適切な解除時期の指摘もされている. しかし肝機能, 肝光顕像, 電顕像の面から総合的に, 閉塞性黄疸解除前後に詳細かつ長期に比較検討した報告はほとんどみあたらない. そこで著者は電顕像を主として, また, とくに閉塞解除後の変化を肝機能, 光顕像, 電顕像の面から検索し肝の病態, 解除の時期つまり critical point, 予後, 適切な手術時期などを検討した. また閉塞性黄疸の臨床例では肝組織採取が開腹時以外は困難であるために実験によって行った.

胆管結紮後の肝機能の変化は, 従来の報告^{1)~3)}とはほぼ同様であり, Al-P を除いて, 結紮後急激な上昇を示し, 2週でピークに達して以後多少の変動をみながらも, ほぼ同程度の値で推移する. Al-P では徐々に上昇して5週でピークとなり以後は低下する. LAP も5週以後では低下していた. 結紮後の急激な上昇は臨床例と異なる点と考えられ, これは急激な胆道内圧の上昇によってビリルビンや各酵素が組織および血中へ逸脱したものと考えられる. Al-P, LAP が5週以後に低下したが, これは長期閉塞による肝障害の進行のために酵素活性が低下したかと想定される.

閉塞解除後の経時変化についてみると2週および3週閉塞群とも解除後1週で肝機能が急激に低下し, その後3~4週ではほぼ結紮前値に戻るといふ, きわめて早い肝機能の回復がみられ, しかも両者において有意差は認めない. 一方6週閉塞群では回復が明らかに遅延し, 解除後6週でも結紮前値に戻っていない. 閉塞3週を境にして, 閉塞が長期になればなる程, 肝機能上の異常値は遷延してくるといえる. この結果も従来の報告とほぼ同じである^{1)~3)}.

表7 閉塞解除後の肝電顕像の変化

3週閉塞群

電顕像		解除後	前	2週	3	4	6	8
毛細胆管	拡 大		+- ++	+	+	±	-	-
	絨毛の減少・変形		+- ++	+	+	±	±	±
	P E の 肥 厚		+	+	+	±	±	±
	高電子密度物質		+	+	+	±	±	-
肝細胞	ミトコンドリア 腫 大		+	+	+	±	±	±
	Cristae の Curling の		±	±	±	-	-	-
	ミエリン様構造		+	+	±	±	±	-
	Golgi 装置の拡大		+	+	+	±	±	±
	高電子密度物質		+	+	+	+	±	±
細胞間隙の開大			±	-	-	-	-	-
J C の 解 離			±	±	±	-	-	-

表8 閉塞解除後の肝電顕像の変化

6週閉塞群

電顕像		解除後	前	2週	3	4	6	8
毛細胆管	拡 大		+++	+	+	+	±	±
	絨毛の減少・変形		+++	++	++	+	+	±
	P E の 肥 厚		++	++	++	+	+	±
	高電子密度物質		++	++	++	+	±	±
肝細胞	ミトコンドリア 腫 大		++	++	++	+	±	±
	Cristae の Curling の		+	±	±	±	-	-
	ミエリン様構造		++	+	+	+	+	±
	Golgi 装置の拡大		++	++	++	++	+	±
	高電子密度物質		++	+	+	+	+	±
細胞間隙の開大			+	±	±	-	-	-
J C の 解 離			+	+	±	±	-	-

閉塞性黄疸時の肝組織像（光顕像）については実験例、臨床例で検討した多くの報告があり²⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾、グ翰の胆管拡大、増生、細胞浸潤、線維化、小葉内の胆栓、肝細胞索のみだれ、肝細胞の変性、細胞浸潤などの変化があげられ、長期閉塞では増強することが指摘されているが、実験例にくらべ臨床例では閉塞期間、閉塞の程度、胆管炎合併、原疾患の種類など、多くの要因に修飾され異った所見を示すことがいわれている⁸⁾⁹⁾。

著者の成績では、胆管結紮後1週でグ翰に軽い変化があらわれ、ついで2週にはグ翰と小葉の変化がほぼ出そろい、3週以降に増強していくが、6週をすぎるとグ翰の線維化、小葉の細胞変性、胆栓が著明となる。ラットで閉塞4週をすぎると、偽小葉形成や胆汁性肝硬変がみられたとの報告¹²⁾があるが、著者のイヌの実験では閉塞9週まで認められていない。異常所見の程度はグ翰で最も強くついで小葉中心部、辺縁部の順になっている。小葉中心部と辺縁部の差は解除後もみられ、解除後の回復も中心部がより遅い傾向を呈したが、おそらく解剖学的な特徴による循環動態などの違いによるものと思われる¹³⁾。

閉塞解除後の光顕像の変化についても多くの実験例での報告があり、閉塞2～3週をほぼ境にして肝組織変化の改善と遷延するものがわかれるといわれ、閉塞がそれ以上になると回復が遷延することが指摘されていることはまえに述べた。著者の成績でもほぼ同様な成績がえられているが、著者はさらに6週以上の閉塞という長期閉塞の変化も観察し、かつ閉塞解除後も6週以上、8～10週という長期にわたり観察を加えた。すなわち、2週閉塞群が解除後4週までに正常に回復するのに対し、3週閉塞群は、グ翰の線維化と小葉中心部の胆栓が若干ながら、解除後6週まで残り、以後は正常に回復しており、従来の報告と同様に閉塞2週を境にして解除後の肝変化の遷延傾向があらわれると思われる。この点は2週および3週閉塞群で解除後の推移に差がないという肝機能の結果と異っている。3週閉塞群も解除後6週にはほぼ正常化しており、実験例での光顕所見からは3週解除が解除時期として、不適当とはいえないが、臨床例では実験例における胆管結紮という比較的単純な条件以外の胆管炎などの要素も加わるのでより早い閉塞解除が妥当である。一方6週閉塞群では、解除後8週をすぎても正常化はみられず、異常所見の遷延が認められた。したがって閉塞が長期になればなるほど、解除後の回復が遷延し、やが

て改善の可能性、つまり可逆性の消失がおこってくるものと考えられる。また肝機能の回復に比べて光顕像での回復は遅れる傾向がみられ、一般肝機能が改善しても組織における変化は残るといえる。今回の成績では示していないが、著者の検索しえた臨床例のなかでPTCDによる減黄術後に手術を行い良好な経過をとった症例では開腹時の肝の組織像の変化は軽度であったが、一方減黄不良で術後死亡した症例では、肝組織像に強い変化を認めている。臨床例においては閉塞という要因以外の種々の因子が加わっており、実験例の結果をそのまま適用させることはできないが、著者の実験で、長期閉塞は、閉塞解除後の回復が長期にわたって遷延するという成績は、臨床例の減黄不良のままの死亡という病態につながると考えられる。

閉塞性黄疸の肝電顕像についての報告は多い¹⁰⁾¹¹⁾が、経時的变化をみた報告は比較的少ない。著者の検索でも従来の報告とほぼ同様な毛細胆管、肝細胞内の変化がみられた。胆管結紮後の経時的な変化では、結紮後2週に毛細胆管、肝細胞の変化が明らかとなり、3週にはその変化が著明となるとともに、ミトコンドリアの *cristae* の *curling*、J.C.の軽度の解離があらわれた。4週、6週ではこれらの各変化がさらに増強した。従来の報告のように毛細胆管の変化が肝細胞内の変化にくらべ強くあらわれているが、6週ではミトコンドリアの腫大、Golgi装置の拡大、ミエリン構造なども強くでている。J.C.および細胞間隙の開大は、閉塞性黄疸でみられることはまれとする報告¹⁵⁾¹⁶⁾もあるが、著者の実験では閉塞3週で軽度ながらJ.C.の解離を認めることができた。閉塞性黄疸の成立については、胆汁成分の肝細胞内逆流、門脈域胆管からの *Mabloll* 腔への逆流という従来からの説¹⁷⁾¹⁸⁾に加えて毛細胆管にうっ滞した胆汁成分が離開したJ.C.を通過し開大した細胞間隙を経て *Disse* 腔へ逆流するという説¹⁹⁾があるが、著者の実験結果からは後者の可能性も考えられた。毛細胆管周囲の *microfilament* は、胆管の緊張を維持し胆汁分泌をたすけ、かつ内圧の保持に役だっており、毛細胆管の拡大や *microvilli* の変形、減少に、この *microfilament* の破たんなどが関与しているといわれている^{20)~22)}。またPEの肥厚も、増加、変性した *microfilament* による²⁰⁾²¹⁾といわれており、胆汁排泄障害の一因として、*microfilament* の関与が考えられる。ミトコンドリアの腫大は、閉塞の長期化につれて増強し *cristae* の *curling* も閉塞3週ごろより出現し、その後増強した。ミトコンドリアの内膜および *cristae*

はエネルギー産生に重要な部分であり, その異常は細胞障害を反映しているといわれ, 長期閉塞によって胆汁分泌障害のみならず, エネルギー産生機能も強く障害されるといえる。Golgi 装置は胆汁成分の毛細胆管への輸送, 分泌に関与しているといわれる¹⁴⁾²²⁾²³⁾。長期閉塞による Golgi 装置の拡大, 増加は胆汁分泌障害を伺わせる所見であろう。また Golgi 装置は, endoplasmic reticulum や lysosome とともに GERL を形成し胆汁成分の分泌に関与しているといわれ, ミエリン構造の増加からも胆汁分泌障害が伺われる。なお Golgi 装置の very low density lipoprotein (VLDLP) の産生, アルブミン分泌機能の障害が考えられる。滑面小胞体は, ビリルビンの抱合を行い胆汁排泄に重要な小器官であり, 閉塞性黄疸でその数が増加するといわれている¹⁴⁾が, 著者の実験ではその変化は明らかでなかった。実際には, その膜面積は小さく, 機能としては hypoactive とする者もある。

閉塞解除後の肝電顕像についての報告は少なく, それも長期観察の報告はほとんどない。著者の実験では, 2週閉塞群は解除後4週でほぼ正常化し, 一方3週閉塞群は解除後8週になっても毛細胆管の microvilli, P.E., 肝細胞内のミトコンドリア, Golgi 装置, 高電子密度物質などの異常所見が残る, ミトコンドリアの腫大はその後も残存している。このことは光顕像における2週閉塞群, 3週閉塞群の解除後の変化の両群の差よりも, 電顕像でその程度がよくなる毛細胆管, 肝細胞小器官の変化がより頑固に長期に残存するものといえる。6週閉塞群では, 変化がさらに長期に残存し, 解除後8週でも多くの変化が残った。

このように胆管閉塞によって, 胆汁分泌, エネルギー産生, 物質代謝などに関する肝の毛細胆管, 細胞内小器官に変化がおこり, 閉塞2週を境にして閉塞が長期になればなるほど変化が増強するとともに, 閉塞解除後もその変化の改善が長期にわたって遅れ, やがては光顕像の考察で述べたように, 不可逆的な状態になると考えられる。電顕像での変化は光顕像の変化にくらべ解除後の改善がより遅れている。また光顕像の項で考察した臨床例における経過良好例と死亡例の差についても, 光顕像と同様に, 電顕像の変化との関連を見出しえたと考えられる。しかも電顕像の変化との強い関連が示唆された。

以上, 実験的な肝機能, 肝光顕像, 電顕像の総合的な検討によって, 閉塞性黄疸の病態, 肝障害の程度, 黄疸遷延の可能性の推測, 予後の判定などに役立つこ

とが判明した。また肝組織像, 電顕像は肝機能と同様か, あるいはそれ以上に鋭敏な指標となりうる可能性が考えられ, 臨床例での閉塞時, 肝切片採取の必要性が示唆された。今回は胆管の単純結紮による実験結果であったが, 臨床例では胆管炎その他, 種々の因子が関与していることからして, 胆道感染を伴った条件での検討などが今後必要であろう。

VI. 結 語

閉塞性黄疸解除前後の肝機能, 肝光顕像, 電顕像の経時的变化を実験的に検討して次の結論をえた。

1. 肝機能値は, 胆管結紮後急激に上昇し2週でピークに達し, 以後ほぼ plateau になった。閉塞解除後は2週閉塞群, 3週閉塞群では同程度の急速な改善を示したが, 6週閉塞群では遷延傾向を示し, 解除後6週でも正常に復していない。

2. 光顕像では閉塞2週でグ輪, 肝細胞の変化が明らかとなり, 以後閉塞の期間につれて増強した。解除後は2週閉塞群では, 解除後4週, 3週閉塞群では解除後7週で改善し, 6週閉塞群では10週以上でも完全に回復しなかった。肝機能の成績よりも, 解除後の回復が遷延する傾向にあった。

3. 電顕像では胆管結紮後は, 光顕像と同様に経時的に変化が増強した。解除後は2週閉塞群は, 解除後4週, 3週閉塞群は解除後9週をすぎてほぼ正常化した。6週閉塞群では10週まで変化が残る, さらに遷延した。光顕像にくらべ電顕像では回復がより遅れた。3週以上の閉塞群は肝障害の遷延傾向があることがわかった。したがって電顕上, 解除時期は2週以内が望ましい。

4. 以上の検討から閉塞性黄疸の病態, 肝障害の程度, 解除後の黄疸, 肝障害の改善の可能性, 減黄時期および手術時期の適否について, 光顕像, 電顕像からより鋭敏に情報をえられる可能性があることがわかった。

稿を終えるにあたり御指導, 御校閲を賜りました城所 功教授, 終始直接御指導いただいた和賀井和栄助教授, 渡部 脩講師に深謝いたします。

本論文の要旨は第22回および第24回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Aronsen KF: Liver function studies during and after complete extrahepatic biliary obstruction in the dog. Acta Chir Scand 275: 1-114, 1961
- 2) 小山研二, 高木 靖, 山内英生ほか: 閉塞性黄疸に

- における胆道閉塞解除の意義に関する実験的、臨床的研究。肝ミトコンドリア機能を中心に。日外会誌 80 : 820—827, 1979
- 3) 永川宅和, 佐々木紘昭, 浅野栄一ほか: 閉塞性黄疸における肝の病態。とくに, 肝細胞機能障害を中心とした実験的研究。日消病会誌 76 : 1691—1700, 1979
 - 4) 小山研二, 伊藤賢司, 音羽 剛ほか: 閉塞性黄疸肝のミトコンドリア機能について。肝臓 20 : 579—586, 1979
 - 5) 白川 勝: 総胆管結紮(ラット, イヌ)による実験的閉塞性黄疸の解除の時期に関する生化学的検討。日消外会誌 11 : 359—368, 1978
 - 6) 小沢国雄: 閉塞性黄疸に対する経皮的胆管ドレナージの胆汁組成と黄疸軽減効果。日外会誌 80 : 916—930, 1979
 - 7) Cameron GR, Oakley CL: Ligation of the common bile duct. *J Pathol* 35 : 769—798, 1932
 - 8) 浅野栄一: 閉塞性黄疸に関する実験的研究。黄疸遷延因子の追求。とくに胆道感染について。十全医会誌 87 : 498—517, 1978
 - 9) 高橋 孝: 閉塞性黄疸に関する実験的研究。日消病会誌 67 : 730—747, 1969
 - 10) 菅原克彦, 三谷 進, 岩月 淳ほか: 肝外胆汁うっ滞(閉塞性黄疸)の病態。特に好氣的エネルギー代謝面からの検討。最新医 32 : 1888—1894, 1977
 - 11) 河野明由: 閉塞性黄疸に関する研究。慈恵医大誌 90 : 381—399, 1975
 - 12) 佐藤寿雄, 小山研二: 閉塞性黄疸の病態生理。肝障害を中心として。外科 36 : 426—433, 1974
 - 13) Rappaport AM: The microcirculatory acinar concept of normal and pathological hepatic structure. *Beitr Pathol Bd* 157 : 215—243, 1976
 - 14) Jones AL, Schmucker DL, Renston RH et al: The architecture of bile secretion a morphological perspective of physiology. *Dig Dis Sci* 25 : 609—629, 1980
 - 15) 税所宏光: 黄疸特に抱合ビリルビン血症の病態に関する実験的ならびに臨床的研究。日消病会誌 68 : 923—939, 1971
 - 16) Novikoff AB: The liver cell some new approaches of its study. *Am J Med* 29 : 102—131, 1960
 - 17) 谷川久一: 肝細胞の病態。細胞 3 : 12—21, 1971
 - 18) 田中幹夫: 肝外閉塞性黄疸発生に於ける淋巴系の関与。肝臓 7 : 352—359, 1966
 - 19) 大北速男: 胆汁分泌機構の形態的研究。日臨 18 : 1138—1146, 1960
 - 20) De Vos R, De Wolf-Peeters C, Deomet V et al: Significance of liver canalicular changes after experimental bile duct ligation. *Exp Mol Pathol* 23 : 12—34, 1975
 - 21) Phillips MJ, Oda M, Mak E et al: Microfilament dysfunction as a possible cause of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 69 : 48—58, 1975
 - 22) Vial JD, Simion FR, Mackinnon AH: Effect of bile duct ligation on the ultrastructural morphology of hepatocytes. *Gastroenterology* 70 : 85—92, 1976
 - 23) Jezequel AM, Librari ML, Mosca PG et al: The human liver in extrahepatic cholestasis ultrastructural morphometric data. *Liver* 3 : 303—314, 1983