

Title	総胆管閉塞時における肝内酵素の組織化学的研究
Author(s)	勝二, 靖
Citation	大阪大学, 1966, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29359">https://hdl.handle.net/11094/29359</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	勝 二 靖 しょうじ やすし
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1003 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 7 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	総胆管閉塞時における肝内酵素の組織化学的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 曲直部寿夫  (副査) 教 授 小 浜 基 次 教 授 清 水 信 夫

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

胆管閉塞は先天的にも亦後天的にも発生し、臨床症状としては必ず黄疸を示す。生化学的検索によれば閉塞初期には胆道の閉塞を反映する。Alkaline phosphatase 等の活性が肝内或は血清中において増量し、その他の酵素には著明な変動を示すものは少い。然し末期では複雑な変化を示すことが知られている。一方組織学的には胆道閉塞により究極的には胆汁性肝硬変に至る様々の変化を示す。かかる肝臓の機能と形態との間の関係を酵素学的に説明出来れば、胆道閉塞による肝障碍の病態解明に重要な手掛りとなり得る。然るにこの方面の研究は限られた数種の酵素についてのみ行なわれ、広範な肝内酵素の検索は未だなされていない。そこで著者は実験的にラットを用いて機械的な胆道閉塞時に起る組織学的変化及び肝内酵素の変動を組織化学的に検索し、閉塞性黄疸の肝内酵素に及ぼす影響を解明せんと志した。

### 〔方法並びに成績〕

#### (1) 実験方法

体重 100~150 g の呑竜系雌ラットを用いて、エーテル麻酔下で総胆管を二重に結紮しその間を切断した。総胆管を露出し、そのまま腹腔を閉じた偽手術例及び正常例をもって対照群とした。術後 1, 3, 5 日及び 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11 週に亘って一定数を屠殺し、採取した肝臓片の一部で組織学的検索を行ない、残りの未固定新鮮材料で 5 種の水解酵素即ち、Alkaline phosphatase, Acid phosphatase,  $\beta$ -Glucuronidase, Non-specific esterase, Leucine aminopeptidase 及び 9 種の酸化酵素即ち, Succinate, Lactate, Malate, Glutamate,  $\alpha$ -Glycerophosphate,  $\beta$ -Hydroxybutyrate, Glucose-6-phosphate & Isocitrate dehydrogenases 及び Monoamine oxidase を組織化学的に検索した。水解酵素の検索にはアゾ色素結合法を用い、酸化酵素には Nitro BT を使用した。

## (2) 組織学的所見

胆管閉塞の初期(1週迄)においては胆管の軽度の拡大,小胆管周囲の肝細胞壊死及び著明な胆管増殖が見られた。2週以後ではグリソン氏鞘は拡大,延長して互に連絡する傾向を示し,グリソン氏鞘内には小葉から遊離した如く島嶼状に肝細胞が散在する。グリソン氏鞘周辺部肝細胞は萎縮し,肝細胞の配列も乱れて来る。グリソン氏鞘内に炎症性細胞浸潤の多い部分では線維細胞の増殖も盛んであるが,一般に胆管増殖に比べると甚だしい。7週から11週では小葉構造は全く乱れるが,線維化の傾向は依然として認められない。

## (3) 組織化学的所見

(a) 正常肝細胞には殆んど総ての酵素活性を証明するが, Alkaline phosphatase 及び Leucine aminopeptidase は陰性である。毛細胆管には Acid phosphatase 活性を認めることもあり,グリソン氏鞘結合織には Alkaline phosphatase, Acid phosphatase 及び  $\beta$ -Glucuronidase の活性を認める。中心静脈にはどの酵素活性も認められない。

(b) 総胆管閉塞後, Alkaline phosphatase 活性は肝細胞,毛細胆管及びグリソン氏鞘結合織に急速に増強し,1週目でほぼ極値に達する。閉塞初期には小葉周辺部優位の活性分布を示すが,1週以後次第に不明確となる。以後,各活性の変動は殆んど見られない。Acid phosphatase,  $\beta$ -Glucuronidase, Non-specific esterase 及び Leucine aminopeptidase 活性は胆管閉塞後も活性の強度及び分布に殆んど変動を示さない。

(c) 正常肝において小葉周辺部優位の活性分布を示す Succinate, Lactate, Glutamate, Glucose-6-phosphate & Isocitrate dehydrogenases は胆管閉塞後小葉中心部及び中間部の活性に著名な変化は見られないが,グリソン氏鞘周辺部の肝細胞活性が減弱し,小葉内活性が均一化して来る。Glucose-6-phosphate dehydrogenase は4週以後になると中心部及び中間部の活性が低下し,殆んど消失する。正常肝において小葉内に一様な活性を示す Malate,  $\alpha$ -Glycerophosphate &  $\beta$ -Hydroxybutyrate dehydrogenases 及び Monoamine oxidase は胆管閉塞後も活性の強度及び分布に殆んど変動を示さない。

(d) 壊死部にはどの酵素活性も認められないが,壊死部周辺の肝細胞に Succinate dehydrogenase の強い活性を示すことが多い。

(e) グリソン氏鞘の拡大,延長によりグリソン氏鞘内に島嶼状に散在する肝細胞に健常部肝細胞と同程度の酸化酵素活性を認める。Acid phosphatase,  $\beta$ -Glucuronidase, Non-specific esterase についても同様の所見が見られた。

### 〔総括〕

(1) 胆管閉塞後,肝細胞の壊死,胆管の拡大,増殖,肝細胞の萎縮及び肝小葉構造の破壊が見られたが,線維化の傾向は認められない。

(2) Alkaline phosphatase 活性は胆汁のうつ滞と共に肝組織内に急速に増強し,胆管閉塞後1週頃に極値に達するが,以後この状態を保持し,殆んど変動しない。

(3) 胆道閉塞の肝に及ぼす影響は各酸化酵素の機能に応じて特異的に作用することなく,周辺部優位の活性分布を示す酸化酵素に共通して見られ,早期から小葉周辺部活性の低下及び小葉内活性分布の均一化として現われる。

## 論文の審査結果の要旨

閉塞性黄疸において各種の肝内酵素が肝組織内でどのように変化して行くかに関しては、数種の酵素以外は特に酸化酵素については殆んど知られていない。

本研究では、総胆管を結紮切断したラットについて、その肝臓に起る形態学的変化及び肝内酵素活性の変動を、経時的に病理組織学的並びに組織化学的検索を行い、次の結果を得た。

(1) 病理組織学的変化は肝細胞壊死、胆管の拡大、増殖、肝細胞の萎縮及び肝小葉構造の破壊が発生したが、線維化の傾向は認められない。

(2) 肝組織における各種酵素活性の変動を組織化学的に検索した結果、5種の水解酵素及び9種の酸化酵素は一様な変化を示すことなく、組織学的変化と関連して様々の変動を示す。

(a) Alkaline phosphatase 活性は胆汁のうつ滞と共に肝組織内に急速に増強し、胆管閉塞後1週頃に極値に達するが、以後殆んど変動しない。その他の4種の水解酵素は胆管閉塞後も活性の分布及び強度に殆んど変動を示さない。

(b) 酸化酵素のうちで、小葉周辺部に強い活性を示す酵素は胆管閉塞後何れも共通して小葉周辺部活性の低下及び小葉内活性の均一化の傾向を示すが、小葉内に一様な活性分布を示す酵素は胆管閉塞後も活性の強度及び分布に殆んど変動を示さない。

(c) 肝細胞の壊死部には酵素活性を認めないが、壊死部周辺の肝細胞に時には Succinate dehydrogenase の強い活性を示す。

(d) 胆管増殖により肝小葉島嶼状に孤立した肝細胞は正常肝細胞の示す各種酵素活性を示す。

以上の結果より、肝内酵素の肝小葉内分布形式は胆道閉塞による肝障害に重要な意義をもつことを知り、閉塞性黄疸の病態解明に新知見を加えた。