

Title	肝障害犬に対する異所性同種肝移植の実験的研究
Author(s)	門田, 尚武
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29435
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名・(本籍)	門 田 尚 武
	かど た ひさ たけ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1309 号
学位授与の日付	昭 和 42 年 12 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文名	肝障害犬に対する異所性同種肝移植の実験的研究
論文審査委員	(主査) 教授 陣内伝之助
	(副査) 教授 須田 正巳 教授 曲直部寿夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

異所性同種肝移植は、肝硬変、先天性胆道閉塞症、電撃性肝炎など、良性難治の肝胆道疾患に対し有力な臨床的応用価値をもつ手段と考えられ、Goodrich (1956) 以来、多くの研究者によって、実験的異所性同種肝移植に関する検討がおこなわれてきた。しかしながら移植肝の長期生着を確実に得る手段はまだ見出されておらず、また在来の肝移植実験のほとんどは正常犬を recipient としたものであって、肝移植による重篤な肝胆道疾患の治療という想定とは若干へだたりがある感を否めなかった。私は重篤な肝障害の治療という臨床目的を考慮に入れて総胆管結紮切離により肝障害をおこさせたイヌに異所性同種肝移植をおこない、これにともなう変化を肝機能、血液凝固ならびに病理組織の諸面より詳細に追求して、次のごとき知見をえた。

〔方法ならびに成績〕

1) 実験対象：recipient は体重 10~20kg の雑種成犬を用い、donor はこれよりやや小さ目のものを用いた。

2) 手術方式。(1)実験的肝障害の作製：上腹部正中切開で開腹、総胆管を十二指腸に近い部位で結紮切離した。

(2) 異所性同種肝移植術式：Goodrich-Welch の変法を用い、①腎下部下大静脈中枢端(R)―肝上部下大静脈(D)、②外腸骨動脈(R)―腹腔動脈(肝動脈につらなる)(D)、③腎下部下大静脈末梢端(R)―門脈(D)の順で血管吻合をおこなった後、移植肝の胆のうと宿主の十二指腸または空腸とを吻合して、右腸骨窩に移植肝をおさめた (R : recipient, D : donor)。

3) 検査方法。(1) 肝機能検査：黄疸指数、血清アルカリ・フォスファターゼ、血清 GPT、血清 GOT、血中アンモニア、血糖、血漿蛋白量、肝シンチグラム。(2) 血液凝固学的検査：血小板数、ケフ

フェリン時間, Russell 蛇毒時間, プロトロンビン時間, 第 I, 第 II, 第 V, 第 VII, 第 X 因子定量。(3) 組織学的検査: haematoxyline-eosin 染色法。

4) 成績。(1)手術成績および全身所見: 肝障害犬46頭中15頭は対照としてそのまま経過を観察した(肝障害群と略称)。残り31頭には7~39日目に異所性同種肝移植をおこない, 18頭の5日以上生存犬を得たが, そのうち9頭には何ら免疫抑制処置をおこなわず(無処置群と略称), 他の9頭には免疫抑制剤 azathioprine の投与をおこなった(処置群と略称)。肝移植後平均生存期間は無処置群13.8日(最長37日), 「処置群 29.4日(最長生存55日)であった。また総胆管結紮切離後の平均生存期間は肝障害群 20.2日, 無処置群31.1日, 処置群46.2日で,」処置群において著明な延長を認めた。なお死因は肝障害群では肝不全12, 肺炎1, 胆汁性腹膜炎1, 不明1, 無処置群では腹膜炎5, 肝不全2, 犠死1, 不明1, 処置群では腹膜炎2, 肝不全1, 肺炎3, イレウス1, 不明2であった。肝障害群に認められた暗赤色尿, acholic な糞便, 食欲減退, 皮膚黄染などは肝移植により消退の傾向を示した。

(2) 肝機能検査: 肝障害群では術直後より黄疸指数, 血清アルカリ・フォスファターゼ値, 血清 GPT 値, 血清 GOT 値, 血中アンモニア値ともに上昇の一途をたどったが, 肝移植により直ちに下降傾向に転じ, 移植肝の機能発現を推測し得た。血糖値は3群とも次第に減少する傾向を示したが, 血漿蛋白量はとくに著明な変化がみられなかった。

(3) 血液凝固学的検査: 血小板数, ケフェリン時間, Russell 蛇毒時間は3群とも一定の傾向を示さなかった。プロトロンビン時間は肝障害群ではさほど変化を示さず, 無処置群, 処置群では死亡前に著明な延長を呈するものが多かった。第 I 因子は3群とも術後一過性に増加する傾向を示した。第 II, 第 VII および第 X 因子は, 肝障害群では次第に減少の傾向を示し, 肝移植により正常値に回復した。これは移植肝からの胆汁排泄にもとづくものと思われる。第 V 因子は第 II, 第 VII および第 X 因子とはやや異り3群とも術後著明な増加を示した。

(4) 移植肝重量変化: 移植肝は処置群の14日以上生存犬において著明な萎縮を示したが, 無処置群ではとくにいちじるしい変化はみられなかった。

(5) 組織学的所見: 肝障害群では毛細胆管内胆汁栓, 肝細胞内胆汁うっ滞, 肝細胞の萎縮, 水腫様変性, 偽胆管形成を示し, 壊死性変化はさほど強くなかったが, mitosis の増加が特長的で, また小葉間胆管変性, 幼若胆管増殖が認められた。円形細胞の浸潤はほとんどみられなかった。無処置群では移植肝は術後7日目にすでに広汎な壊死におちいり, 円形細胞浸潤が著明であった。宿主肝の肝細胞内胆汁うっ滞は肝障害群の肝にくらべると幾分軽度で, 肝細胞の mitosis も明らかに減少を示した。処置群では移植肝肝細胞ならびに小葉間胆管の構造が比較的長期にわたって正常に保たれ, 中には胆管上皮細胞の mitosis も認められた。細胞浸潤はほとんど認められなかった。宿主肝における肝細胞自体の変化は肝障害群と大差なかったが胆汁うっ滞が著しく軽減していた。

〔総括〕

総胆管結紮切離により肝障害を起させたイヌに異所性同種肝移植をおこない, 18頭の5日以上生存犬を得た。これを無処置群9頭, 処置群 (azathioprine 投与群) 9頭に分け, 肝機能, 血液凝固, 病理組織の諸面より移植後の変化を追求した。

- 1) 平均生存期間は肝障害群にもっとも短かく無処置群，処置群の順に延長を示した。
- 2) 肝移植により肝障害犬における全身状態の改善，肝機能検査の著明な改善ならびに一部血液凝固因子（第Ⅱ，第Ⅶ，第Ⅹ因子）の回復がえられた。
- 3) 肝移植後短時日の間は無処置群においても機能的な面から移植肝の生着が認められた。処置群ではさらに長期にわたって組織学的生着が認められ，異所性移植が肝障害に対する有効な治療手段であることを確認した。
- 4) 以上の成績は，将来における異所性肝移植の臨床応用に対して，1つの足がかりを提供しえたものとする。

論文の審査結果の要旨

異所性同種肝移植は肝硬変症，先天性胆道閉塞症，電撃性肝炎など，難治の肝障害に対する新しい治療手段と目されている。本論文は肝障害犬に対する異所性同種肝移植の有効性を，肝機能，血液凝固，病理組織検査などの諸面より確認した点で，将来の臨床応用に貴重な足がかりを提供するものとする。