The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	異所性同種肝移植に関する組織学的ならびに組織化学的研究
Author(s)	藤田, 正
Citation	大阪大学, 1967, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29460
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【19】

氏名・(本籍)	藤田　正（ふじた　ただし）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1231 号
学位授与の日付	昭和 42 年 4 月 28 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	**異所性同種肝移植に関する組織学的ならびに組織化学的研究**
論文審査委員	(主査) 教授 陣内伝之助 (副査) 教授 小浜 基次　教授 楠 隆光

論文内容の要旨

〔目　的〕

異所性同種肝移植は自己の肝をそのままにしておき，身体の他の部分に同種肝を移植するもので，肝性昏睡をきたすような肝硬変症，胆道閉塞など重篤な肝疾患に対して有力な治療手段を提供するものと期待されている。1956年 Goodrich-Welch がイヌの腸骨窩に肝移植をおこない，はじめて7日間生存例を得てから，すでに10年の歳月を経たが，なお手術術式の優劣が議論のおもな対象とされている段階であって，移植にともなう移植肝ならびに宿主諸臓器の変化に関してはまだ一致した見解が得られていない。著者は正常のイヌに異所性同種肝移植をおこない，移植肝ならびに宿主の肝，脾，リンパ節などの変化を，主として組織学的，組織化学的に追求し，あわせて免疫抑制剤 azathioprine 投与により，これらの臓器がどのような影響を受けるかを詳細に検討した結果，次のごとき知見を得た。

〔方法ならびに成績〕

1) 手術術式：Goodrich-Welch (1956) の原法に，新らしい血管外科の技術を加味し，平易，確実な改良法を工夫した。すなわち① (R*) 腎下部下大静脈中枢端－ (D*) 肝上部下大静脈，② (R)外腸骨動脈－(D)腹腔動脈(肝動脈につらなる)，③(R) 腎下部下大静脈末梢端－(D) 門脈という3ケ所の血管吻合をおこない，胆のう空腸瘻もしくは外胆汁瘻を作成し，右腸骨窩に移植肝をおさめた (*R は recipient, *D は donor を示す)。

2) 検査方法：組織学的ならびに組織化学的検査は hematoxylin-eosin 染色，脂肪染色，鉄染色，Mallory染色，pyronine-methylgreen 染色，P.A.S. 染色，alkaline phosphatase acid phosphatase 染色，cytochrome-oxidase 染色，succinodehydrogenase 染色によりおこなった。

3) 成績：本術式による肝移植を60頭のイヌにおこない，26頭の5日以上生存例を得た。その内訳

は無処置群13頭（最長28日，平均生存日数10.4日），処置群（azathioprine 投与群）13頭（最長38日，平均生存日数20.5日）で，そのうち各12頭について諸種の検査をおこなった。

(a) 移植肝の変化：無処置群では，移植後3日目で大半の例において中心部壊死，Glisson 鞘周囲を中心としてリンパ球を主とした細胞浸潤が見られる。日数の経過とともに肝細胞壊死は小葉周辺部に達し，7日目以後はほとんど全例において広汎壊死の像が認められ，同時に細胞浸潤も増強する。小葉間胆管は肝細胞に比し変性の速度はやや遅いが，6日以後では大半の例は壊死におちいり，14日以後になると全く消失する。血管および支持組織は比較的影響を受けにくく，しばしばこれらの組織が肝細胞壊死巣の中に残存している像が認められる。肝実質の壊死に先んずる血管閉塞の所見はあまり認められなかった。胆汁分泌は術直後より認められる。当初の血性胆汁は次第に胆汁色が強くなり，2～3日目にもっとも正常に近くなる。その後次第に減量，無色化し最後に血膿性となり，5～7日目にはほとんど分泌が停止する。組織学的所見から考えると，移植肝細胞の壊死は，血流の変化にもとづく，二次的な変化も否定はできないが，肝細胞自体に何らかの因子が作用したためではないかと考えられる。外胚葉性の肝細胞，胆管が中胚葉性の組織に先んじて壊死に先んじて壊死におちいるという現象は他の要因でも起りうるであろうが，本所見には血行障害，感染などの所見は見られず，同種移植という処置がおこなわれているので，免疫反応が関与しているのではないかと考えられる。azathioprine 投与により，生存日数は若干延長し，術後7日までは大半の例において移植肝組織のいちじるしい荒廃は見られないが，のち比較的早期に壊死像を示すものから，長期間正常に近い構造を保持するものまで，まちまちである。すなわち azathioprine 投与によって，ある程度の生存日数延長効果が認められ，なかには組織学的に確かに移植肝の生着延長効果が見られたものもあると考えられる。

(b) 宿主肝の変化：移植肝の強い壊死，崩壊とほぼ平行して，5～7日目に軽度の小葉中心部の肝細胞変性，胆汁うっ滞などが認められる。これを組織化学的に検索すると呼吸酵素系の活性低下，alkaline phosphatase の活性増強などが認められ，宿主肝細胞自身の形態学的変化はきわめて軽度であるにもかかわらず，機能障害の生じていることが確認された。処置群では，一般に早期より，無処置群には見られぬ宿主肝の間質系の空疎化が見られるが，比較的長期間生存した例では，宿主肝の形態学的変化はむしろ無処置群より強く認められる。その原因としては一応 azathioprine の宿主肝に対する障害が考えられるが，生着の延長した移植肝による影響もあながち否定できない。

(c) 脾，リンパ節の変化：無処置群と処置群とはまったく対照的で，前者ではびまん性の過形成，後者では低形成の所見を認めた。すなわち，無処置群に見られる過形成を機能亢進と考えると，肝移植による免疫反応がその原因をなすとも考えられ，処置群に見られる低形成は azathioprine の間葉系に対する強い障害作用のためと考えられ，本剤に免疫反応抑制作用のあることが推定される。しかしなおその確証を得るには十分な検討が必要であろう。

〔総　　括〕

1) Goodrich-Welch 原法に改良を加え，60頭のイヌに異所性同種肝移植をおこなって，26頭の5日以上生存犬を得，これを無処置群，処置群（azathioprine 投与群）にわけて組織学的ならびに組織化学的検索をおこなった。2) 無処置群では3日目頃より移植肝に肝細胞壊死と細胞浸潤がはじま

り，7～10日目には全例に広汎壊死が認められた。この時期には宿主肝では形態学的には軽度の変化しか認められないが，組織化学的にはかなりの変化があらわれ，肝細胞の機能障害が確認された。しかしこれらの変化が免疫反応にもとづくものか否かは現在のところ確認しがたい。3) 免疫抑制剤 azathioprine 投与により移植肝の壊死変化は若干緩和されるが，より長期生存した例では結局広汎壊死におちいるものが多かった。反面少数ではあるが，1カ月後にもなお移植肝の構造がよく保たれているものもあった。この事実は将来移植技術の向上，免疫抑制手段の改善，donor 選択法の確立などにより，移植肝の生着をさらに延長させうる可能性を示唆するものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

異所性同種肝移植は，近時，肝臓外科の分野における新しい課題として注目されているが，現在のところ，手術手技のむづかしさと同種移植にともなう生着拒絶現象が大きな障壁となっており，移植肝の長期間生着の報告はなされておらず，未だ手術術式，移植肝および宿主の示す現象に関しては，いろいろと議論されている段階である。

著者は肝移植にともなう基礎的な問題を解明するために，3年前よりイヌをい用て移植実験をはじめ，工夫を重ね，手技に習熟することにより，最近の1年半の間に，60頭に手術をおこない26頭の5日以上生存を得るにいたった。このような肝移植犬の移植肝，宿主臓器を組織学的，組織化学的に検討した結果。

1) 免疫抑制処置をおこなわない場合（無処置群）では移植肝は全例とも術後7日目前後で広汎壊死におちいるのに反し，免疫抑制剤 azathioprine を投与することにより（処置群），1ケ月を越えてなお，その組織構造がよく保たれている例を認めた。この事実は，将来研究を重ねることにより，移植肝を一層長期間生着させ得る可能性を示唆するものである。

2) 宿主肝については，無処置群，処置群ともに Succinic dehydrogenase, cytochrome oxidase の活性低下，alkaline phosphatase の活性増強などの組織化学的変化を認め，移植および azathioprine 投与のため，宿主肝自体にも機能障害が現れることを確認した。

3) 以上の他，経日的生検あるいは剖検をおこなって検討した移植肝，宿主臓器の組織学的知見は，将来，肝障害犬に対する移植実験あるいは臨床応用に対する最も基礎的な対照として有意義なものと考えられる。