The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	イヌ同所性同種肝移植に関する実験的研究　第一編　門脈狭窄犬に対する肝移植術式について　第二編　移植肝の組織学的並びに組織化学的研究
Author(s)	阪本, 俊一
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33719
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

【25】

氏名・（本籍）	阪本俊一（さかもと しゅんいち）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6110 号
学位授与の日付	昭和58年6月1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	**イヌ同所性同種肝移植に関する実験的研究** **第一編　門脈狭窄犬に対する肝移植術式について** **第二編　移植肝の組織学的並びに組織化学的研究**
論文審査委員	（主査） 教授 川島 康生 （副査） 教授 松本 圭史　教授 園田 孝夫

論文内容の要旨

（目　的）

同所性肝移植実験において移植成績の向上をはかるためには手術手技の面で無肝期に門脈領域のうっ血を回避し，移植後早期の死亡を減少させることが重要な課題の一つである。さらに移植肝の長期生着を実現するための適切且つ有効な免疫抑制剤投与のためには，拒絶反応の早期診断が基礎となる。この目的のために移植肝の変化を組織化学的に深く追求した報告はみられない。そこで著者は門脈・下大静脈間に副血行路が形成されることに着目し，宿主に人為的に門脈狭窄を作成した後，同所性肝移植をおこない，手術成績を検討した。ついで門脈狭窄犬並びに正常犬に対する同所性肝移植後の移植肝の変化を組織学的並びに組織化学的に検討した。

（材料および方法）

体重10.1～23.2 Kgの雑種成犬を用いた。門脈狭窄犬は門脈本幹に外径3 mmの消息子を沿わせて両者を絹糸で結紮後，消息子のみを抜去する方法で作成した。一定期間後に再開腹して門脈圧測定および門脈造影をおこない，一時間の門脈遮断に耐え得るか否かを検討した。この結果をもとに門脈狭窄後11日以上経過した犬を宿主として選び，同所性肝移植をおこなった31頭を実験群とし，対照群としてStarzl法により正常犬を宿主とする同所性肝移植を39頭におこなった。この両群について手術所要時間，術中出血量，死因および2日以上生存率を比較検討した。つぎにこの両群をazathioprine非投与群(無処置群)36頭と，投与群(処置群)34頭に分け，それぞれ正常犬およびazathioprine投与犬を対照として移植肝の変化について，H－E染色，Altmann染色，RNA染色（pyronine－methyl green染色），cytochrome oxidase染色（G－nadi oxidase変法），succinic dehydrogenase染色（Nachlas法），alkaline

phosphatase 染色（Seligman 変法），acid phosphatase 染色（Seligman 変法），β－glucuronidase 染色（Hayashi & Fishman 法）をおこない検討を加えた。

（結　　果）

門脈狭窄後11日以上経過すると門脈造影で副血行路が明瞭に描出され，一時間の門脈遮断に5頭すべて耐術した。そこで実験群では門脈狭窄後11日以上経過した犬を宿主として肝移植をおこなった。手術所要時間は実験群254±28分に対して対照群314±36分で実験群31頭中14頭（45.2％），対照群39頭中13頭（33.3％）であった。死因をみると門脈及び下大静脈血栓が実験群（2頭）に比し，対照群（10頭）に有意に多く認められた。

移植肝の変化をみると無処置群では移植後2日以内のH－E染色でまだ変化が認められない時期でもすでに中心静脈周辺の肝細胞で mitochondria の膨化や cytochrome oxidase 活性の低下がみられた。移植後4日を経過すると例外なく小葉中心壊死とグリソン鞘の門脈周囲を中心に円形細胞浸潤が出現し，日数の経過につれて高度となった。浸潤細胞中にはピロニン好性細胞およびβ－glucuronidase陽性細胞が出現した。中心壊死に外接する残存肝細胞層においては Disse 腔の拡大，胆汁うっ帯，alkaline phosphatase 活性の上昇および cytochrome oxidase 活性の低下がみられた。この alkaline phosphatase 活性は壊死巣の拡大に伴って毛細胆管で上昇し，肝細胞内にも活性がみられるようになった。一方処置群では4日以後無処置群に比べ中心壊死の範囲，細胞浸潤の程度ともに軽微で浸潤細胞中に占めるピロニン好性細胞およびβ－glucuronidase 陽性細胞の数も少なかった。中心壊死に外接する残存肝細胞層においてはcytochrome oxidase 活性の低下および alkaline phosphatase 活性の上昇は抑制されていたが，azathioprine の投与期間が長くなると拒絶反応がよく抑制されているにもかゝわらず，alkaline phosphatase 活性は次第に無処置群以上に上昇した。この処置群での alkaline phosphatase 活性の上昇は主として azathioprineの毒性によるものと思われた。この他肝細胞の核分裂像および偽胆管形成が処置群で目立った。

（総　　括）

1. 門脈狭窄犬を宿主とする同所性肝移植術式は従来の術式に比べ手術時間の短縮，術後の門脈および下大静脈血栓の減少，生存率の向上が得られた。これは臨床例の門脈圧亢進症の場合と類似した副血行路が形成されたために門脈・下大静脈吻合が不要となり手術操作が簡略化されたためと考えられる。本実験モデルでの肝移植術式は従来の術式に比べ臨床の肝移植術式に近いものといえる。
2. 移植肝の組織化学的検索をおこなった結果β－glucuronidase 陽性細胞は拒絶反応が強く起っていると思われるほど高率に出現し，拒絶反応の過程で重要な役割を担う細胞と推測された。Cytochrome oxidase は移植初期の小葉中心部および無処置群4日以後の中心壊死巣に外接する残存肝細胞層でいち早く活性が低下するのが特徴的であった。この初期の変化は主として移植過程での乏血に基因するものであるが，4日以後の変化は拒絶反応が関与しているものと思われた。また無処置群における alkaline phosphatase 活性の上昇は中心壊死の進展とよく相関し，alkaline phosphatase の変化と拒絶反応との間には密接な関係があるものと推測された。

論文の審査結果の要旨

実験的肝移植術式は移植時の無肝期における門脈血うっ滞の防止対策として門脈・静脈間にシャントを造設し，移植終了後シャントの解除をおこなわなければならない。本研究では門脈・静脈間のシャントを必要としない術式を考察して手術成績の向上をはかることに成功している。また移植肝の拒絶反応初期にはミトコンドリアの減少や cytochrome oxidase 活性の低下がみられ，拒絶反応の進行と共に alkaline phosphatase活性の増強をみとめた。前者は乏血，後者は胆汁うっ滞を反映しているものと推定している。移植肝の拒絶反応の過程を組織学的，組織化学的に明らかにした点でも本論文は価値あるものと認められる。