

# 閉塞性黄疸に関する研究

## 一実験的胆管閉塞ダイコクネズミにおける生化学的 ならびに肝の組織学的研究一

金沢大学医学部第一内科学講座(主任: 武内重五郎教授)

米 島 作 三 郎

(昭和40年1月22日受付)

本論文の要旨は第49回日本消化機病学会総会において報告した。

実験的に動物の総胆管を結紮して生ずる肝外閉塞性黄疸に関する研究は古く1687年の Malpighi<sup>1)</sup>の報告からはじまる。以来数多くの学者によつて組織学的ならびに生化学的検索がなされ、動物の種属により、また胆管の結紮部位により、もたらされる変化が異なることが解明されてきた<sup>2)3)</sup>。ダイコクネズミを使用する肝外閉塞性黄疸については Ogata<sup>2)</sup>が胆管および結合織の増殖と黄疸発生の問題をとりあげて系統的検討を行なっているが、近年電子顕微鏡の登場により Steiner<sup>4)</sup>, Schaffner<sup>5)</sup>, Ohkita<sup>6)</sup>らによつて閉塞性黄疸に際しての毛細胆管の変化と黄疸の発生機序が解明されつつある。一方1930年 Roberts<sup>7)</sup>は閉塞性黄疸血漿中のアルカリ性フォスファターゼ活性値(以下ア・フォ値と略す)について、また1953年 Karmen<sup>8)</sup>は種々の疾患に際し血清トランスアミナーゼ活性値の増加することを報告し、酵素的にも閉塞性黄疸が検討されてきた。

このように組織学的ならびに生化学的両方面にわたり肝外閉塞性黄疸の病態を解明しようとする研究が進められてきたにもかかわらず、過去の実験的報告は動物が胆道閉塞のち比較的早期に死亡しやすいことのために、長期間にわたる生化学的ならびに組織学的な系統的観察は皆無に等しく、わずかに市田ら<sup>9)</sup>および Sasaki<sup>10)</sup>の組織学的追求に接するにすぎない。このため閉塞性黄疸が長期間持続した結果、胆汁性肝硬変を発生したという実験的検索はあつても<sup>9)10)11)</sup>、充分に病態を把握しえたとはいえない。

著者はこの点に留意し、ダイコクネズミの胆道閉塞の際における血清生化学的ならびに組織学的変化を比

較的長期間にわたつての変動について観察し若干の知見をえたので報告する。

### 実験方法

体重 150~250g の純系ウィスター系雄ダイコクネズミを使用した。飼料はオリエンタル固型飼料繁殖用(組成は別表のごとくである)を1日体重100gにつき10gを与えた。水は吸水瓶により投与し、その摂取は自由とした。

実験的に肝外胆道閉塞を作成するにはつぎの手術方

オリエンタル固型飼料成分表  
ダイコクネズミ繁殖用(100g中)

水分	7.0g	イノシトール	60.0mg
粗蛋白質	26.5g	コリン	120.0mg
粗脂肪	6.1g	ビタミンB <sub>12</sub>	0.0005mg
粗灰分	6.5g	ビタミンC	20.0mg
粗繊維	4.1g	Ca	1.79g
可溶性無窒素物	49.8g	P	0.83g
ビタミンA	1000 IU	Mg	0.35g
ビタミンD	200 IU	Na	0.38g
ビタミンE	10.0mg	K	0.63g
ビタミンK <sub>3</sub>	0.2mg	Fe	0.079g
ビタミンB <sub>1</sub>	1.4mg	Al	0.027g
ビタミンB <sub>2</sub>	2.4mg	SiO <sub>2</sub>	0.20g
ビタミンB <sub>6</sub>	1.0mg	Cu	0.4mg
ナイアシン	10.0mg	Zn	0.01mg
パントテン酸	7.5mg	Co	0.67mg
ビオチン	0.02mg	Mn	6.27mg
葉酸	0.15mg		

Experimental Studies of Obstructive Jaundice. Biological Studies of the Serum and Histological Observations of the Liver in Rats with Obstruction of the Bile Duct. **Sakusaburo Yonejima**, Department of Internal Medicine (I) (Director: Prof. J. Takeuchi). School of Medicine, Kanazawa University.

法によつた。すなわちエーテル麻酔のもと劔状突起下約 1 cm の部位において正中線上に約 2 cm の長さの切開を加え、総胆管を肝管合流部直下で二重結紮して切斷した。術後感染予防の意味で腹腔内に油性結晶プロカインペニシリン G を約 10 万単位注入した。

実験にあつて手術したダイコクネズミは 186 匹におよぶが、術後 1 週間以上飼育した動物についてみると、1 週間で 10~50g の体重減少をみるものが多い。以後漸次回復し術後 3 週間ではほぼ術前の値を示すものが多いが、その後は増加の傾向をみるもの、変化のないもの、増減をくりかえすもののみられた。経過中 3 週間前後で死亡する動物が多く、その一部は胆汁性腹膜炎・化膿性腹膜炎が原因として確認されたが、大部分の死因については不明であつた。このように飼育中に死亡した例はすべて研究対象より除外し、術後 2 日・1 週・2 週・5 週および 10 週で屠殺した各 6 例ずつについて検索を行なつた。屠殺前 24 時間は絶食とし再度エーテル麻酔下に開腹後、腹部大動脈より採血失血死せしめた。別に同一飼育条件で 2 週以上飼育した非手術ダイコクネズミ 6 例を対照として用いた。

採血した血液は凝固後血清を分離し、その血清について黄疸指数<sup>12)</sup>・ビリルビン濃度 (Evelyn-Malloy 法<sup>13)</sup>)・ア・フォ値 (Bessey-Lowry 法<sup>14)</sup>)・トランスアミナーゼ活性値 (Sigma-Frankel<sup>15)</sup> 法)・総コレステロール濃度 (Zak-Henry 法<sup>16)</sup>)・総蛋白濃度 (日立蛋白計) および蛋白分画 (濾紙電気泳動法<sup>17)</sup>)——ペロナール緩衝液 pH 8.6, イオン濃度 0.05, 2 mA. 130V, 16 時間泳動) を測定した。一方失血後直ちに採取した肝組織について電子顕微鏡的観察のため肝切片を 1% オスミウム酸ペロナール緩衝液 (pH 7.4) で固定し、氷室 1~2 時間放置後タイロッド液で水洗し、ついでエタノール系列にしたがつて脱水した<sup>18)</sup>。包埋は一部は正ブチルメタクリレートとメチルメタクリレート (8:2) 混合モノマ、一部は正ブチルメタクリレートとスチレン (5:5) 混合モノマにそれぞれ 1% の過酸化ベンゾイルを混合し包埋し、過マンガン酸カリウム電子染色<sup>19)</sup>を施した。Porter-Blum ウルトラマイクロームにより超薄切片を製作し、日立 HU-9 型 (最良分解能 30 Å, 加速電圧 50KV, 対物レンズ直径 50μ) を使用して観察した。別に光学顕微鏡観察のために 10% ホルマリン液固定後、ヘマトキシリン・エオジン染色、アザン染色および Pap の鍍銀染色を行なつた。

### 実験成績

#### I 血清生化学的研究

以下述べる生化学的検査成績に関しては、すべての

値を対数変換して分析し、推計学的に変動の有意性を検討した。なお 0.1% の危険率で有意のあるものを著しく有意、1.0% のそれを有意、5.0% のそれを概ね有意とした。

1) 黄疸指数 (表 1・2) 術後 2 日目で黄疸指数は急激に上昇し、40 前後の値を示すが、この値は 5 週目まではほぼ等しい。10 週目で下降して 10 週群と対照群との間には有意の差がなくなる。対照群および 10 週群との間には有意の差がなく、2 日・1 週・2 週・5 週との間には推計学上著しく有意の差があり、したがつて黄疸指数の全経過を通じての変化は著しく有意である。

2) 総ビリルビン濃度 (表 3・4) 黄疸指数とほぼ同様の経過をとる。2 日目で急上昇し、5 週群までは高値を維持するが、10 週群の値は対照群と推計学上有

表 1 各群の黄疸指数

対 照	2 日	1 週	2 週	5 週	10 週	
2.0	38.0	38.0	38.0	24.0	3.0	
2.5	45.0	48.0	10.0	36.0	2.0	
3.0	28.0	30.0	22.0	30.0	3.0	
2.0	35.0	36.0	40.0	40.0	3.0	
2.5	45.0	40.0	50.0	33.0	3.0	
2.0	45.0	35.0	38.0	45.0	2.0	
平均	2.33	39.3	37.8	33.0	34.7	2.67

表 2 黄疸指数の時間経過に関する分散分析表

要 因	平方和	自由度	平 均 平方和	F
時間経過	10.6341	5	2.1268	126.8***
誤 差	0.5034	30	0.01678	
計	11.1375	35		

注 { \*\*\*.....著しく有意  
 \*\* .....有意 (以下同様)  
 \* .....概ね有意  
 — .....有意性なし

表 3 各群の総ビリルビン濃度

対 照	2 日	1 週	2 週	5 週	10 週	
0.38	8.0	7.4	8.0	2.2	0.44	
0.38	8.0	9.0	0.9	2.2	0.36	
0.42	5.9	5.5	3.9	2.4	0.46	
0.40	2.3	7.0	7.2	2.3	0.52	
0.36	2.5	8.5	7.6	2.4	0.52	
0.40	2.3	6.2	3.6	3.4	0.42	
平均	0.39	4.83	7.27	5.2	2.48	0.45

単位 mg/dl

意の差をみない。総ビリルビン濃度の変化は全経過を通じて著しく有意である。

### 3) 直接および間接ビリルビン濃度 (表5・6・7)

両ビリルビン濃度ともに2日群で上昇し、1週目で最高値を示し以後減少の経過をとる。10週群では対照群と推計学上有意の差を示さない。両ビリルビン濃度ともに全経過を通じての変動は著しく有意であり、さらに推計学上直接ビリルビン濃度の変動が間接ビリルビン濃度のそれに比して大きいことを示した。

4) トランスアミナーゼ活性値 (表8・9・10) 胆道閉塞後2日群ではSGO-Tは92~650単位、SGP-Tは100~720単位と上昇し、いずれも2日群で最高の値をとり、漸次下降の傾向を示すが、SGO-T・SGP-Tともに10週群の値はなお対照群に比較して有意に高い。SGO-T・SGP-Tともに全経過を通じての変化は著しく有意である。SGO-TとSGP-T両者間の関

表4 総ビリルビン濃度の時間経過に関する分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方和	F
時間経過	9.2830	4	2.3205	120.2***
誤差	0.5597	29	0.0193	
計	9.8427	33		

表5 各群の直接ビリルビン濃度

対照	2日	1週	2週	5週	10週	
0.10	5.2	5.6	5.0	1.4	0.10	
0.12	6.5	6.6	0.7	1.2	0.12	
0.16	4.8	3.2	3.6	1.7	0.10	
0.14	1.4	5.8	5.0	1.6	0.18	
0.10	1.4	6.6	4.4	1.7	0.16	
0.10	1.7	4.4	2.5	2.6	0.10	
平均	0.12	3.50	5.37	3.53	1.70	0.127

単位 mg/dl

表6 各群の間接ビリルビン濃度

対照	2日	1週	2週	5週	10週	
0.28	2.8	1.8	3.0	0.8	0.34	
0.26	1.5	2.4	0.2	1.0	0.30	
0.26	1.1	2.3	0.3	0.7	0.36	
0.26	0.9	1.2	2.2	0.7	0.34	
0.26	1.1	1.9	3.2	0.7	0.36	
0.30	0.6	1.8	1.1	0.8	0.24	
平均	0.27	1.33	1.9	1.67	0.78	0.323

単位 mg/dl

表7 直接・間接両ビリルビン濃度の時間経過に関する分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方和	F
直接ビリルビン濃度と間接ビリルビン濃度間	0.5082	1	0.5082	11.72***
時間経過	17.4804	5	3.4961	80.61***
交互作用	2.9006	4	0.7252	16.72***
計	20.8892	10	2.0889	48.16***
誤差	2.5159	58	0.0434	
計	23.4048	68		

表8 各群のSGO-T活性値

対照	2日	1週	2週	5週	10週	
55	645	161	128	190	162	
54	465	244	108	98	124	
32	530	260	205	164	126	
34	98	189	196	185	54	
21	92	212	216	116	80	
30	110	212	204	135	48	
平均	37.7	323.3	213.0	176.2	148.0	99.0

表9 各群のSGP-T活性値

対照	2日	1週	2週	5週	10週	
60	720	181	195	200	128	
50	498	256	126	86	116	
38	570	268	238	156	135	
56	103	249	205	180	50	
40	120	265	264	121	47	
33	125	249	142	120	46	
平均	46.2	356.0	244.7	195.0	143.8	87.0

表10 トランスアミナーゼ活性値の時間経過に関する分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方和	F
SGO-TとSGP-T間	0.0158	1	0.0158	0.36
時間経過	5.4438	5	1.0888	24.72***
交互作用	0.0539	5	0.0108	0.25
計	5.5135	11	0.5012	11.38***
誤差	2.6427	60	0.0440	
計	8.1562	71		

係をみると閉塞早期において SGO-T<SGP-T, 後期において SGO-T>SGP-T の傾向がみられるが, 推計学上両者の差は有意ではなく, また両者の時間的経過の様式にも有意の差がみられなかつた。

5) ア・フォ値 (表11・12) 血清ア・フォ値は2日群で高値を示し, 1週群で最高の値をみた。その後時間的経過とともに漸減したが, 10週群でもなお若干の高値を示し, 対照群と概ね有意の差を認めた。ア・フォ値の全経過を通じての変化は著しく有意であつた。

6) 総コレステロール濃度 (表13・14) 閉塞後2

表11 各群のア・フォ活性値

対 照	2日	1週	2週	5週	10週
4.1	20.5	19.2	11.0	9.6	9.7
3.9	28.5	18.2	5.9	9.0	7.9
3.9	9.0	12.6	8.6	5.4	6.7
4.4	14.3	14.0	10.8	8.3	6.1
2.8	14.7	23.8	9.8	3.7	5.1
2.9	6.7	14.8	7.1	7.9	3.3
平均 3.67	15.62	17.1	8.87	7.32	6.47

表12 ア・フォ活性値の時間的経過に関する分散分析表

要 因	平方和	自由度	平均平方和	F
時間経過	1.7861	5	0.3572	16.01***
誤 差	0.6693	30	0.0223	
計	2.4554	35		

表13 各群の総コレステロール濃度

対 照	2日	1週	2週	5週	10週
122	263	200	178	165	112
126	257	372	147	134	154
122	264	302	156	190	104
156	313	330	234	186	134
164	322	336	195	174	121
116	342	284	189	156	143
平均 134.3	293.5	304	183.2	167.5	128.0

単位 mg/dl

表14 総コレステロール濃度の時間的経過に関する分散分析表

要 因	平方和	自由度	平均平方和	F
時間経過	0.7888	5	0.1578	33.3***
誤 差	0.1420	30	0.0047	
計	0.9308	35		

日群で上昇し, 1週群でも2日群とほぼ等しく高値を示す。以後濃度は減少の傾向をみるが, 2週群・5週群ともに対照群との間に有意の差はみられない。総コレステロール濃度の変化は全経過を通じて著しく有意である。

7) 血清蛋白濃度 (表15・16) 血清蛋白濃度は閉塞の全期間を通じてほとんど有意の差を示さず, 胆道閉塞による影響を受けない。

8) 血清蛋白分画 (表17・18・19・20・21・22) アルブミン濃度は胆道閉塞後低下を示し, 全経過を通じての変化は著しく有意であつた。 $\alpha_1$ グロブリン濃度の変化は有意ではなかつた。 $\alpha_2$ グロブリン濃度は $\beta$ グロブリン濃度と同様閉塞後早期において軽度の上昇を示し, 全経過を通じての変化は概ね有意である。 $\gamma$ グロブリン濃度は初期に若干低下したが, 以後次第に上昇を示し, 10週群で最高値を示し, 全経過を通じ

表15 各群の血清総蛋白濃度

対 照	2日	1週	2週	5週	10週
7.3	7.0	6.8	7.0	6.3	7.3
7.0	6.6	7.4	6.8	7.0	6.8
6.8	7.4	6.7	7.2	6.8	6.9
6.7	6.1	7.4	7.0	7.1	6.7
7.0	6.8	6.9	6.9	6.0	6.6
6.4	6.2	7.2	6.3	6.4	6.4
平均 6.87	6.68	7.07	6.87	6.6	6.78

単位 g/dl

表16 血清総蛋白濃度の時間経過に関する分散分析表

要 因	平方和	自由度	平均平方和	F
時間経過	0.00336	5	0.000672	1.20~
誤 差	0.01676	30	0.000558	
計	0.02012	35		

表17 各群のアルブミン濃度

対 照	2日	1週	2週	5週	10週
2.83	2.60	2.29	1.16	1.92	2.53
2.89	2.10	2.43	1.54	1.46	1.52
2.07	2.21	1.33	1.84	1.58	1.73
2.74	3.07	1.67	1.90	1.46	1.80
2.33	2.47	2.56	2.35	1.15	2.07
2.37	2.27	2.70	1.82	1.16	2.43
平均 2.538	2.453	2.163	1.768	1.455	2.013

単位 g/dl

での変化は著しく有意であつた。

以上の生化学的変化の時間的推移を総括すると図1のごとくなる。

II 組織学的研究

1. 光学顕微鏡的観察

1) 術後2日群: この時期における変化では対照群(写真1)に比べ中心静脈の拡張が著しく、肝細胞索は乱れて肝細胞自体の大小不同がみられる。肝小葉内には好酸性に染色された原形質を有する肝細胞がところどころに散見される。肝小葉周辺部の肝細胞の多くは空胞化を示し、硝子様変性を呈するものもある。

表21 各群の $\gamma$ グロブリン濃度

対 照	2日	1週	2週	5週	10週
1.85	1.11	1.26	1.87	1.64	3.17
1.39	1.22	1.58	1.75	2.00	1.99
1.88	1.50	1.78	2.05	1.93	2.54
1.19	0.87	1.52	1.93	2.24	2.22
1.64	1.41	1.03	1.39	2.37	1.91
1.37	1.22	1.07	1.47	2.44	1.54
平均 1.553	1.222	1.373	1.743	2.103	2.228

単位 g/dl

表18 各群の $\alpha_1$ グロブリン濃度

対 照	2日	1週	2週	5週	10週
0.42	0.85	0.72	0.92	0.47	0.32
0.49	0.69	0.75	0.52	0.83	0.79
0.95	0.67	0.64	0.78	0.93	0.72
0.63	0.43	0.81	0.50	0.68	0.56
0.55	0.72	0.56	0.59	0.61	0.41
0.65	0.63	0.84	0.56	0.41	0.76
平均 0.615	0.665	0.72	0.645	0.655	0.593

単位 g/dl

表19 各群の $\alpha_2$ グロブリン濃度

対 照	2日	1週	2週	5週	10週
0.52	0.71	0.75	0.95	0.54	0.34
0.45	0.77	0.81	1.03	0.55	0.88
0.77	0.91	0.70	0.55	0.76	0.68
0.84	0.61	0.85	0.68	0.89	0.54
0.63	0.71	0.85	0.72	0.56	0.53
0.79	0.68	0.86	1.13	0.61	0.46
平均 0.667	0.732	0.803	0.843	0.652	0.572

単位 g/dl

表20 各群の $\beta$ グロブリン濃度

対 照	2日	1週	2週	5週	10週
1.67	1.74	1.77	2.09	1.73	0.94
1.79	1.83	1.82	1.96	2.17	1.62
1.14	2.11	2.24	1.99	1.59	1.24
1.29	1.12	2.55	1.99	1.83	1.57
1.86	1.50	1.97	1.86	1.31	1.68
1.22	1.41	1.74	1.32	1.78	1.20
平均 1.495	1.618	2.015	1.868	1.735	1.375

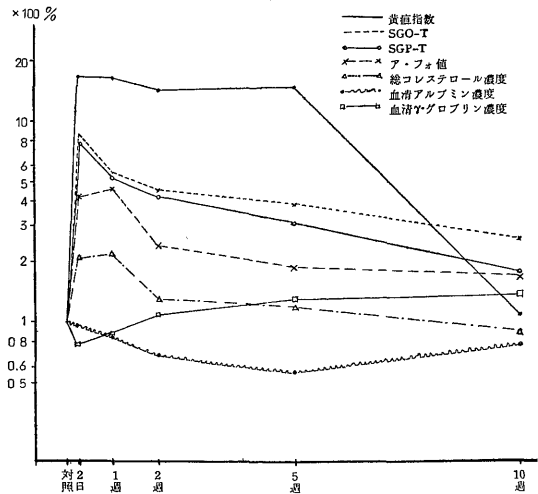
単位 g/dl

表22 血清蛋白分画の時間経過に関する分散分析表

要 因	平方和	自由 度	平 均 平方和	F
アルブミン濃度の時間経過	0.2569	5	0.05139	5.56***
$\alpha_1$ グロブリン濃度の時間経過	0.0370	5	0.00740	0.80
$\alpha_2$ グロブリン濃度の時間経過	0.1320	5	0.02641	2.86*
$\beta$ グロブリン濃度の時間経過	0.1209	5	0.02419	2.62*
$\gamma$ グロブリン濃度の時間経過	0.3148	5	0.06297	6.82***
残 差	8.0077	4	2.00193	216.65***
全要因間計	8.8695	29	0.30584	33.10***
誤 差	1.3860	150	0.00924	
計	10.2555	179		

図1 生化学的変化の総括とその相互関係

図はそれぞれの対照群平均値を100%としてそれに対する各群平均値を百分率で表わす。



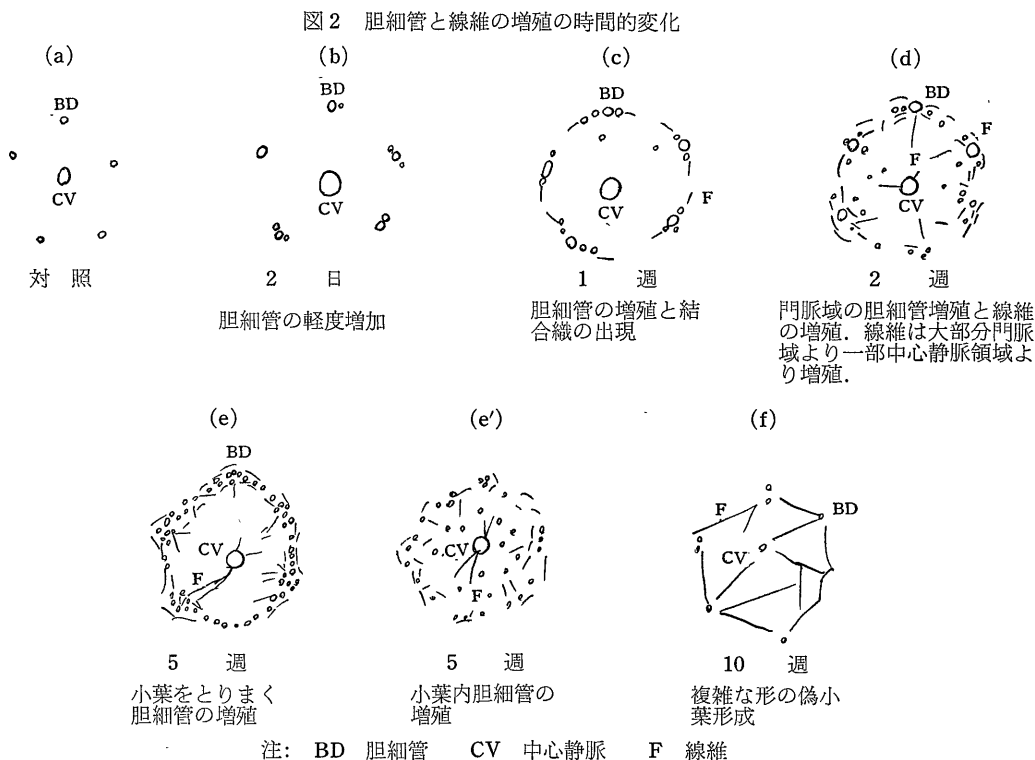
門脈域では胆管上皮細胞により形成される胆細管の拡張が認められるが、増殖は極く軽度である。胆細管周辺部には多核白血球・単核細胞を主とする細胞浸潤が存在する(写真2)。

2) 術後1週群: 中心静脈の拡張が引続きみられ、肝細胞索の乱れはさらに著明となる。肝細胞の空胞化も程度を増し、とくに小葉周辺部において著明である。肝細胞壊死が門脈域に比較的近い位置にみられるが小葉中間部にも散見される。門脈域における胆細管の増殖はこの時期において明らかとなり、胆細管腔の拡張とともに胆管上皮細胞の高さを増している(写真3)。増殖胆細管は小葉内にもときにみられる。一部の胆細管内には胆栓をみるが、胆細管周囲組織の黄染の像はみられない。増殖胆細管周辺には多核白血球・円形細胞・好酸球の浸潤がみられ、これらに混じって線維芽細胞がすでにみられる。胆細管を環状にとりまわっている格子状線維は網状をなして小葉内に増殖してゆく傾向をみるが、線維の肥厚をみるに至らない。この時期では中心静脈周辺部よりの線維増殖はみられない。

3) 2週群: 動物の個体差による組織像の違いが多少みられるが、この時期に至ると一般に肝細胞索の乱れはさらに度を増して正常の肝細胞配列はほとんど認

められなくなる。中心静脈周辺の肝細胞には硝子様変性像がみられるようになるが、壊死巣は少ない。小葉周辺部では門脈域より増殖してきた胆細管が肝細胞に置き代わり、そのため肝細胞が島嶼状に残る傾向のあるところもみられる。門脈域の胆細管の増殖はさらに著しくなり、隣接門脈域より増殖した胆細管とはほぼ連絡しようとする状態となる(写真4)。拡張した胆細管には胆栓がみられ、小葉周辺部の胆細管に接した肝細胞には黄染したものが散見される。門脈域における胆細管周囲を環状にとりまわった格子状線維は、胆細管の増殖とともに門脈域より放射線状に伸びてゆくが、一部の線維は中心静脈域におよんでいるものもみられる。他方この時期には中心静脈をとりまく格子状線維も軽度にみられるが、あまり明瞭に発達してはいない。

4) 5週群: この群の特徴は胆管の増殖と小葉分割傾向の出現である。前週群でみられた中心静脈周辺の肝細胞の変化は一層強くなり、変性のみならず壊死像もかなり頻度が多くなる。一方門脈域の胆細管の増殖もさらに著しくなり、胆管細胞が肝細胞を置換して増殖するが、その増殖形態は大きく2種のタイプに分けられる。すなわち、その一つは増殖胆細管が隣接門脈域よりの胆細管群と連絡し、その結果肝小葉が小葉構



造を保ちながらその範囲をせばめてゆくもの(写真5), 他の一つは増殖胆細管が小葉内に入りこむために小葉としての構造が不明瞭になつてゆくもの(写真6)とがみられる。前者は6例中4例に, 後者は2例にみられた。両者ともに肝細胞の再生が強く, 大小不同が認められるほかに肝小葉周辺部には黄染した壊死巣もみられる。胆細管周囲の格子状線維は次第に伸びて小葉をかこむ傾向を示すとともに小葉内にも伸びて小葉を分割するに至るが, 分割傾向は前述の両群ともにみられる。これとともに中心静脈より肝細胞索に沿う格子状線維も次第に肥厚し, 小葉周辺に向つて楔状に伸びて, ここでも小葉を分割する傾向をみせる(写真7)。しかしながら中心静脈の線維増殖の程度および頻度は門脈周辺部よりのそれに比べ軽度である。

5) 10週群: この時期においては動物の個体差が著しく, 肝組織像にかなりの変化の幅があり, 一様に論ずることはできなかつた。6例中の1例は全く正常構造を示し, 肝細胞ならびに胆細管にも異常所見をみることができず対照群と相違がみられなかつた。4例は前週群でみられた増殖胆細管が再生肝細胞で逆に置換され, その数を減じている。わずかに残された門脈域の胆細管には腔内の狭小化がみられ偽胆管としての形態をとるものもみられた。一方門脈域ないし中心静脈域よりの増殖結合織は5週群に比べ一般にさらに進行し, 一部偽小葉を形成する傾向を示す部位もみられる。ただし肝全体としてみると偽小葉形成はまだ不充分で完成した肝硬変には至つていなかつた(写真8・9)。門脈域にはなお細胞浸潤が認められ, 線維芽細胞と混在している。

1例は肉眼的にも肝表面が軽度ではあるが明らかに細顆粒状を呈し, 組織学的には門脈域における胆細管の増殖が軽度に残存し, その周囲をとりまく肥厚した結合織は放射状に小葉内に伸びて小葉を分割し, 一方中心静脈域より伸びた線維と結合して複雑な形態の偽小葉を形成し, 完全な肝硬変像を呈した(写真10・11)。結合織内には萎縮した胆管上皮の配列がみられ, その周辺に胆汁色素に染まつた細胞の存在するものもある。肝小葉の肝細胞索の配列は完全に乱れて肝細胞の大小不同が著しい。

以上, 肝外胆道閉塞における線維増殖の様式を模倣化すると図2のごとくである。

## 2. 電子顕微鏡的観察

1) 2日群: 2個ないし3個の隣接する肝細胞膜によつて形成される毛細胆管は対照(写真12)に比べ, やや拡張し, 毛細胆管腔内突出している *microvilli* は数の減少および平低化がみられる(写真13)。腔内

は空虚の場合が多いが, *microvilli* の脱落物と思われる物質や電子密度の高い顆粒状物質を入れるものもある。肝細胞原形質内には *mitochondria* の軽度増加と形の不整形化がみられ, *cristae* の不明瞭化がみられた。さらに粗面小胞体の減少と細胞原形質内に多数の空胞化がみられた(写真14)。これらの所見は肝細胞の変性を表現するものと思われる。*Microbody* の増加は著明ではないが, 中等度ないし高度の電子密度を有する円形ないし楕円形の物質が原形質内に認められる。*Golgi* 体はやや不明瞭となる。

2) 1週群: 毛細胆管の拡大がひきつづいてみられるが, この時期における毛細胆管の特徴ある所見は平低化した *microvilli* の浮腫状変化の出現である。すなわち *microvilli* は平低化および数の減少がひきつづき観察されるが, 一部に *microvilli* の浮腫状腔突出がみられ, その基底部が広く, また原形質の一部がくびれて脱落しようとする像もみられた(写真15)。この *microvilli* と細胞原形質の間には電子密度の上で必ずしも著しい差異を認めない。毛細胆管腔には *microvilli* の脱落様物質, 空胞化した原形質の一部と思われるもの, リング様物質および微細顆粒状物質などがみられる。この時期には肝細胞接合部である *desmosome* の離開がみられるが, その頻度は少ない。細胞原形質内には大小の脂肪滴, あるいは空胞内に電子密度の高い顆粒が存在し, 毛細胆管に接してみられることがある(写真15・16)。*Mitochondria* は増加し, 膨化の傾向を示す。*Cristae* の不明瞭ないし消失がある。小胞体の空胞化と思われる像もみられることがある。

3) 2週群: この時期では毛細胆管は浮腫状 *microvilli* が著明で, このために管腔の狭小化が生じてくる(写真17・18)。これは胆管炎としての肝細胞変化を表現するものと思われる。*Desmosome* の離開は少ないが, 肝細胞間隙は離開し胆管内圧の上昇がひきつづき生じていると考えられる所見が認められる。腔内には *microvilli* 脱落物と思われる物質や電子密度の高い顆粒状物質を入れているのをみる。細胞内原形質には境界凹凸かつ不鮮明化した *mitochondria* が増加し, *cristae* の不明瞭化・短縮ないし消失がみられる。*Golgi* 体も不明瞭となり, 毛細胆管周辺には高い電子密度を有する円形ないし楕円形物質(以下 *pericanalicular body* と略す)が多く存在し, その一部は小空胞を有しているものもみられる(写真18)。一般に粗面小胞体は減少し, 滑面小胞体の空胞化を思はず像が増加する。

4) 5週群: 毛細胆管の変化は大きく二つのタイプ

に分けられる。その一つは2週群と同様に浮腫状 *microvilli* がみられて管腔をせばめるように見えるか、または *microvilli* の平低化ないし消失があり、管腔内には小さな浮腫状 *microvilli* の脱落を思わす物質および顆粒状物質を入れているものである。このタイプには細胞間隙の離開の傾向がみられた(写真19)。他の一つのタイプは浮腫状 *microvilli* が広い基底をもつて管腔内に突出し、他の肝細胞から突出した別の浮腫状 *microvilli* と接し、その結果両者は癒合し境界は不鮮明となるものである(写真20・21)。このタイプは従つて元来2個ないし3個の肝細胞膜で形成されるべき毛細胆管が、この時期では相接する肝細胞の癒合した部位の中に存在するような所見(以下これらの所見を癒合性 *microvilli* と仮称する)を示した。この癒合性 *microvilli* 中には空胞がみられることがある。

以上二つのタイプの毛細胆管の所見は先に述べた光学顕微鏡における胆細管増殖の二つのタイプとは無関係であつた。この時期にはまた肝細胞間隙と思われる部位に膠原線維の出現をみる例もあつたが、その頻度は稀であつた。原形質内小器管の変化は *mitochondria* の膨化がみられ、形の大小不同および不整形化がみられ、境界も不鮮明となつたものもあり、*cristae* はほとんど短縮化し消失したものもみられた(写真21)。原形質には空胞化がみられ、その中に顆粒状物質を入れるものもあつた。*Microbody* および *pericanalicular body* も多く認められるが、2週群に比べるとその数は減少している。

5) 10週群: この時期では肝細胞膜は肥厚する傾向がある。毛細胆管は *microvilli* の消失の結果、腔の辺縁は平滑となり、中にリング様ならびに細胞原形質の一部の脱落物を見る。細胞原形質内には *mitochondria* の増加と膨化が著しく、正常の4~5倍の面積におよぶものが認められ辺縁も不整である(写真22)。一部の *mitochondria* の境界は不明瞭で細胞原形質と溶けこんでいるごとき像をみるものもある。*Cristae* は比較的明瞭で放射状に配列する。このような膨化 *mitochondria* を有しながら毛細胆管の変化に乏しく *microvilli* の形態も正常に近いものもあつた。*Pericanalicular body* は著しく減少してくるが毛細胆管の近くに存在し、なかには *apocrine* 様分泌の形態をなすと考えられる像もみられた。原形質内には空胞がみられ、二重リング様物質、比較的大きい空胞の中にいくつかの小空胞を含む像もみられたが、これらが何に由来し、またどのような意義があるかは不明である。

10週群では前週群に比べ膠原線維の存在が多く観察される。その多くは *Disse* 腔に認められる(写真23)。このような膠原線維の近くにおける細胞原形質には空胞が多い傾向にあつたが、反面空胞が多くともその周辺の *Disse* 腔には必ずしも膠原線維が存在するとは限らなかつた。

## 考 察

胆道閉塞の肝におよぼす影響は持続する黄疸の強さおよび期間、さらに閉塞の位置によつて大きく異なる<sup>3)10)20)~22)</sup>。実験的閉塞性黄疸に関する過去の報告では、胆嚢の存否によつても著しく肝の変化が異なり<sup>23)24)</sup>、胆嚢が胆汁うづ滞の防禦的役割を演ずることが知られている。しかしながら胆嚢のないダイコクネズミの場合においては、胆道閉塞の位置いかんによつて肝におよぼす影響に違いのあることが明らかとなつた<sup>20)25)</sup>。そこで著者は胆嚢のないダイコクネズミを使用し、肝管分岐部で総胆管を結紮して最も強い肝外閉塞性黄疸を発生させ、しかも長期間にわたつて経過を観察した。得られた成績について以下考察を加えたい。

### 1. 生化学的観察

1) 黄疸について 実験的肝外閉塞性黄疸の時間的変動に関して文献的に考察すれば、胆道閉塞後2時間ですでに血中および尿中にビリルビンが増加したという報告がある<sup>26)</sup>。術後2時間の黄疸については著者は観察していないが、術後最初に測定した2日群の血中ビリルビン濃度は明らかに上昇を示し、以後5週群に至るまで高値を持続していた。*Cameron* ら<sup>20)</sup>は術後11週にしてなおビリルビンの血中濃度が高い例を報告し、また市田ら<sup>9)</sup>は総胆管上部での切断法を採用することによつて黄疸を長期に持続せしめたと報告している。しかしながら市田らの報告では5週までは黄疸指数の記載はあつても10週前後の黄疸の程度に関しては明瞭にされていない。著者の成績では5週群まで維持されてきた高ビリルビン濃度は10週群で低下を示し、対照群と有意の差を示さないまでに至つている。かつて *Snell* <sup>11)</sup>、*稗田* <sup>27)</sup>、*Macgregor* <sup>28)</sup> らも、増加したビリルビン濃度は閉塞が持続しているにもかかわらず、一定時間後には減少の傾向を示すことを報告した。このように胆道閉塞が持続しているのにビリルビン濃度が低下する理由としてはつぎの二つの考え方がある。すなわち、一つは *Robschey-Robbins* ら<sup>29)</sup>の考え方で、彼らは種々の肝疾患患者の血中にはヘモグロビン濃度が低い例の多いことを観察し、黄疸減少の原因は肝細胞障害の結果ヘモグロビン産生物質の生成



障害が一因ではないかとした。いま一つの考え方は持続する胆道閉塞が肝細胞障害をひきおこし、ヘモグロビンからビリルビンに変化する過程が障害されてビリルビン産生が阻害されるとする説<sup>21)28)30)</sup>である。以上二つの説はいずれも妥当性があるが、現在なお確認する技術的進歩がないために十分に解明されていないのが現況である。著者の電子顕微鏡的組織観察では術後2週群よりみられた *pericanalicular body* が、黄疸の持続した5週までは多数観察され、対照群および10週群では少ないことは、肝細胞障害の結果10週群ではこれら *pericanalicular body* の生成が阻害された結果であるとも考えられる。原形質内の、*pericanalicular body* (Novikoff<sup>31)</sup> の lysosome) が原形質内のいかなる小器官に由来するかは現在なお明確にされてはいないが、Golgi 体とともに胆汁分泌に深い意義があるとされている<sup>31)~37)</sup>。この電子密度の高い物質がビリルビンないしビリルビンと深い関係のある物質とすれば、前述のビリルビン生成障害もある程度うなずけるものと考えられる。しかし黄疸の減少および消失にはさらに腎におけるビリルビン排泄の問題もからんでくるものと思われる。

2) トランスアミナーゼ活性値 閉塞性黄疸の際に血清のトランスアミナーゼ活性値が上昇することはすでに報告されている<sup>38)39)</sup>。一般に临床上観察される活性値上昇は300単位前後を限度とする<sup>40)41)</sup>。動物実験では Ruskin<sup>42)</sup> らの200単位という報告を除いて、500ないし1000単位の高値を示したとする報告<sup>43)~48)</sup> が圧倒的に多い。著者の成績も術後2日目まで最高の値をとり、GO-T で平均600単位、GP-T で平均700単位を示し、Ruskin 以外の諸家の成績と一致している。臨床上の成績と実験的成績との不一致は前者が不完全閉塞例が多く、たとえ完全閉塞でも徐々に胆汁流出障害を招く場合が多いのに比して、後者では急激な胆道閉塞をみるため、それぞれの肝細胞におよぼす影響が異なるためと考えられる。

閉塞性黄疸における血清トランスアミナーゼ活性値の上昇の機序については今日なお議論のあるところであるが、1) 胆汁のうつ滞そのものが酵素活性値を上昇させる、2) 胆汁うつ滞の結果二次的肝細胞障害が起り、これが酵素の血中逸脱をきたし活性値上昇の原因となる、の二つの機序が考えられている。すなわち Chinsky ら<sup>49)40)</sup> はダイコクネズミの胆道閉塞後6時間にしてすでに両活性値の上昇がみられるが、この際組織学的には肝に異常が認められず、さらに閉塞をとり除くことにより、活性値は正常に復したと報告し、Hallberg ら<sup>46)</sup> もこれを確認している。このよう

に肝細胞の障害がなく、単に胆汁うつ滞のみでも活性値の上昇がおこるのは、酵素排泄路の一つである胆道が閉塞される結果、酵素の血中停滞が起りその活性値上昇をきたすものとされている。一方武内ら<sup>41)</sup> はイヌでの胆道閉塞実験で活性値増加の強いものには光学的顕微鏡下において、肝細胞障害のみられたことから2) の機序の関与も考えられると述べている。著者の実験で光学的ならびに電子顕微鏡下において2日群の肝細胞にすでに変化がみられることから、著者も酵素活性の上昇には1) のみでなく2) の機序も大いに関係があるものと考えたい。

閉塞性黄疸におけるトランスアミナーゼ活性値に関するもう一つの問題は、GO-T・GP-T いずれがより高く上昇するかということである。临床上過去の報告では GO-T < GP-T とするもの<sup>39)43)</sup>、逆に GO-T > GP-T の関係にあるとする説がある<sup>38)40)50)51)</sup>。実験的には Chinsky ら<sup>43)</sup> の GO-T > GP-T とする報告のほかは、多くの学者が GO-T < GP-T の関係にあつたと報告<sup>44)46)~48)52)</sup> しており、後者の関係が今日ほぼ定説となつている<sup>53)54)</sup>。実験的には過去の報告が比較的短期間についての成績が多いため長期間におよぶ閉塞性黄疸について両者の関係はなお明らかにされていない。著者の長期実験での両酵素活性値の関係は閉塞初期においては GO-T < GP-T の傾向がみられ、5週以後においては GO-T > GP-T の傾向がみられたが、この差は推計学上いずれの時期においても有意でなく、Sommerville ら<sup>55)</sup> の報告と一致した。

閉塞が持続しているにも拘わらず血清トランスアミナーゼ活性値が次第に低下してくる機序については今日なお不明であるが、体液中への拡散、酵素蛋白の破壊・不活性化ないし阻害物質の増加などが考えられ、詳細は今後の研究によらねばならない。

3) 血清ア・フォ値について 胆道閉塞の際にこの活性値が血中に増加することは临床上ならびに実験的に多くの報告<sup>20)51)56)~60)</sup> がある。この活性値増加の機序につつては、1) Thannhauser<sup>61)</sup> の activation theory, 2) Bodansky<sup>62)</sup> および Freeman ら<sup>63)</sup> の overproduction theory, 3) Roberts<sup>7)</sup> の retention theory などがあるが、1) は今日支持者がない。近年 Polin ら<sup>64)</sup> が2) の説に賛成しているが、今日最も可能性のあるものとされているのは3) であり、賛同者が多い<sup>47)59)65)</sup>。著者の実験成績は3) の説を裏付けるものであるが2) の説に対してはさらに肝組織のア・フォ活性値をも測定して検討すべきだと考える。著者の成績では閉塞後2日目の測定で活性値の増加があり、1週をピークとして以後漸減の傾向をたどつた

が、10週群でも対照群の値にまで下降することなくなお高値を示した。Macgregor<sup>28)</sup>、Aronsen<sup>47)</sup>も閉塞のある限り正常値に復することはないと報じている。ビリルビンやトランスアミナーゼ活性値と異なり、閉塞の続く限り正常値にまで活性値が低下しない理由は、ア・フォ値排泄路の一つである胆汁の流出障害が大きな原因であろうが、さらに血中に逆流する段階において、また腎より排泄される過程において、ビリルビンやトランスアミナーゼ活性値と異なる態度をとるためと思われる。

4) コレステロールについて 胆道閉塞により高コレステロール血症をみることは1936年 Epstein<sup>60)</sup>の述べたところであり、その後も多くの報告<sup>67)~70)</sup>に接する。Hawkins<sup>71)</sup>はイヌの実験で胆道閉塞後27日に至つてもなお血中の総コレステロール濃度が高値を保つと報告している。著者のダイコクネズミの実験では術後5週まで高値を持続した。また Macgregor<sup>28)</sup>は8週以上の長期観察を行なうと総コレステロール濃度が対照群以下に低下してくると報告しているが、著者の成績でもほぼ同様の傾向が認められた。

コレステロールは大部分が肝で生成される<sup>68)72)</sup>。したがつて閉塞末期に総コレステロール濃度が低下する理由として肝細胞障害の結果、肝におけるコレステロール生成機能が障害されるためとの見方<sup>28)</sup>が強い。一方 Friedman<sup>73)</sup>が胆道閉塞後の高コレステロール血症には血漿中胆汁酸の集積がみられたと述べたことから、Snell<sup>11)</sup>は閉塞末期のコレステロール濃度低下は血漿中の胆汁酸の低下に関係があるのではないかと述べており、別の考え方を発表している。著者は胆汁酸の測定をしていないので、いずれの説が正しいとするかは判定しえなかつた。

5) 血清蛋白について 胆道閉塞における血清総蛋白濃度は実験的には有意の変化がないとする報告<sup>28)47)74)</sup>が多く、著者の成績も同様の結果である。臨床的には Sherlock<sup>75)</sup>は完全胆道閉塞の患者49例中血清総蛋白濃度の低下をみたものが12例あり、また低下の原因はアルブミン濃度の低下のためでグロブリン濃度には変化がなかつたと述べている。一方 Popper<sup>76)</sup>は肝外閉塞患者26例中血清総蛋白濃度の低下したものは2例のみであり、アルブミン濃度の低下、 $\alpha$ および $\beta$ グロブリン濃度の上昇が特徴で、 $\gamma$ グロブリン濃度の変化はみられなかつたと報告しており、他にも同様の報告<sup>77)~80)</sup>が多い。著者の実験成績でも2週群までは Popper<sup>76)</sup>らの臨床例における観察と同様の結果をえたが、時間の経過とともに $\gamma$ グロブリン濃度の上昇がみられ、海藤<sup>74)</sup>および Trams<sup>81)</sup>の動物実験の

成績と一致した。 $\alpha_2$ および $\beta$ グロブリン濃度の上昇が胆汁うっ滞そのもので生ずるものか、または炎症などの二次的変化の結果によるものかは実証困難である。アルブミン濃度の低下は肝細胞障害の結果、蛋白合成に異常をきたしたためと推測されるが、正確な機序については今後の検討にまたねばならない。

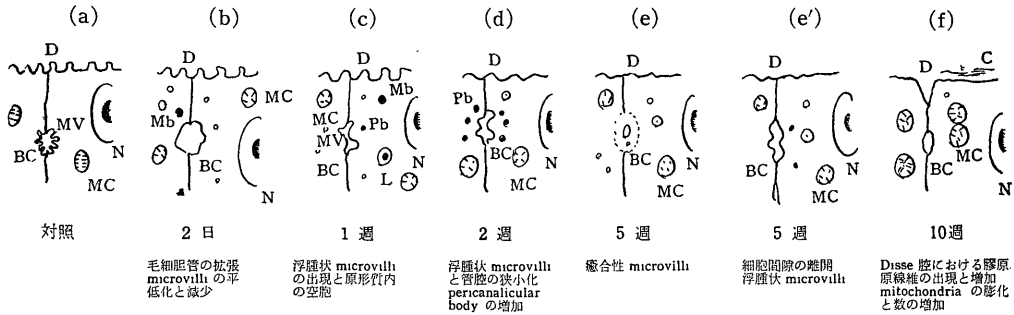
## 2. 肝微細構造の変化について

電子顕微鏡の分野においても閉塞性黄疸についての肝の形態学的研究は目覚ましい進歩をとげている。実験的肝外閉塞性黄疸については毛細胆管の変化、肝細胞間隙と Disse 腔との連絡による黄疸の発生、さらに肝細胞内小器官の変化などにつき論議されている。しかし過去の報告は閉塞後比較的短期間の変化の追求に終止し、長期にわたる観察は乏しい。

閉塞後2日目前後の変化については Schaffner<sup>5)</sup>、南<sup>82)</sup>は胆汁うっ滞による特徴的变化は毛細胆管壁 microvilli の減少・消失ないし平低化であり、これらは胆道内圧の上昇を示唆するものであるとしている。このような microvilli の変化については今日まで多くの賛成意見<sup>41)84)~37)82)83)</sup>があり、著者の成績も同様の結果をえている(図3のb)。術後1~2週では microvilli の浮腫状変化を観察しうようになる(図3のc、d)。Steiner<sup>82)</sup>はこの浮腫状 microvilli は肝内閉塞性黄疸の特徴であり、肝外閉塞性黄疸ではこの所見に乏しく、管腔の拡大を特徴とすると報告し、その浮腫の原因としてうっ滞した胆汁の作用と hydrodynamic な障害によると述べている。一方瀬田<sup>88)</sup>は肝外閉塞実験例でも microvilli の浮腫性変化を認めており、著者の成績もこれに一致する。この時期においては光学顕微鏡で門脈域の炎症像が強く認められることから、上述の浮腫状 microvilli は毛細胆管炎としての炎症性反応の表現であると解釈するのが妥当であると考えられる。

さらに閉塞の時期が進んで5週群となると毛細胆管 microvilli の変化に2種類のタイプの異なつた像がみられることを述べた。すなわち、一つは2週群と似た浮腫状 microvilli であり(図3のe')、他の一つは癒合性 microvilli である(図3のe)。後者では毛細胆管の microvilli を全く欠き、毛細胆管壁は肥厚して、隣接肝細胞の毛細胆管壁と腔を残して癒合するものである。癒合性 microvilli の所見については瀬田<sup>88)</sup>が記載しているが、その毛細胆管の変化の成因および意義については触れていない。癒合性 microvilli の構造を詳細に検討すると、壁構造は必ずしも一様でなく、肝細胞原形質内において観察されるのと類似の空胞を有している。また毛細胆管腔の基底部と思われ

図3 肝の微細構造の時間的変動



注: BC 毛細胆管 MC mitochondria L 脂肪滴 N 核 MV microvilli  
Mb microbody Pb pericanalicular body C 膠原線維 D Disse 腔

る部分の電子密度は増加して毛細胆管としての形態を失うに至る。癒合性 microvilli は長時間にわたる胆汁うっ滞の結果、胆汁の化学作用が毛細胆管壁に影響をもたらしたものであるか、あるいは浮腫状 microvilli の癒合化したものであろうと考えられる。癒合性 microvilli を有する肝細胞原形質内には pericanalicular body が比較的乏しく、したがってこの癒合性 microvilli の出現は肝細胞障害の結果ビリルビン生成が障害され、胆汁排泄路としての役割が減少したためにおこつた一種の廃用現象とも考えられる。

肝細胞内小器官の変化に関しては Carruthers<sup>84)</sup> が mitochondria の変化について、また Rouiller<sup>32)</sup> 南後<sup>33)</sup>、大北<sup>34)</sup>、市田ら<sup>36)</sup> が Golgi 体について報告しているが、これら小器官についての検討は省略する。

以上、胆管閉塞における肝細胞微細構造の変化の推移を模型的にまとめると図3のごとくなる。

### 3. 胆汁性肝硬変の組織発生

実験的肝外閉塞性黄疸に関する肝の組織学的検索はすでに現在までかなり多くなされている<sup>2)11)85)~89)</sup>。また肝外閉塞性黄疸から胆汁性肝硬変が発生する際の小葉分割の進展のし方についても種々議論のあるところであるが、この小葉分割の様式に関する諸学者の見解は、1) 小葉周辺部より線維増殖をみるとする意見<sup>3)22)90)91)</sup>、2) 小葉中心部より線維増殖がはじまるとする意見<sup>9)10)</sup>に二大別されよう。

著者の成績では術後1週ですでに格子状線維が門脈域から増殖胆管をとりまくようにしてゆく傾向がみられた(図2のc)。2週目には胆細管の増殖とともに次第に門脈域を中心として放射状に伸びて小葉を分割しようとし、線維は一部中心静脈周辺にまでおよんでいる(図2のd)。5週群では門脈域より伸びた線維は中心静脈域にまで達しているものがさらに多く観察さ

れた(図2のe)。一方術後2週群の組織には中心静脈周囲の肝細胞に変性と肝細胞索の著しい乱れがあり、5週群には変性とともに入壊死部が認められる。格子状線維も中心静脈をとりまいて観察され、時間とともにその幅を増して小葉周辺部に向つて増殖してゆく傾向をみ(図2のd)、5週群では中心静脈周辺より小葉をいくつかに分割しているものも認められるが(図2のe・e')、完全でなく中心静脈領域からの線維形成は門脈域由来のものに比して頻度および程度がいずれも少ない。

著者は先に5週群の動物において胆細管の増殖に二つの異なつたタイプ(図2のeおよびe')のあることを述べた。このうち小葉内胆細管の増殖が著明でなく、小葉周辺の胆細管増殖とこれに伴う線維の形成のみられるタイプ(図2のe)には小葉中心部よりの小葉分割は軽微であることから、このタイプが門脈域由来の肝硬変に発展するものと思われる。これに対して小葉周辺部の胆細管増殖以上に小葉内胆細管増殖の著しいタイプ(図2のe')は小葉中心部の肝細胞変化も強い傾向にあつた。したがってこのタイプは小葉周辺よりの線維増殖と小葉中心部よりの線維増殖とが連絡することにより、小葉を比較的小さい偽小葉に分割するものと思われる。著者の5週群の6匹のダイコクネズミのうち前者のタイプは4匹で、後者は2匹である。この二つのタイプがそれぞれどのような条件のもとに発生するかについては明確でなく、さらに検討の必要がある。

なお著者の実験で術後10週におよんでも肝の組織像が全く正常に近い1例が経験された。その原因は不明であるが、屠殺開腹時に残存胆管の胆嚢様膨隆をみない点より手術の失敗とは考えられず、肉眼的には胆道再交通像もみられなかつた。同じく実験的肝外閉塞性黄疸を観察した Trams<sup>81)</sup> および Cameron<sup>82)</sup> は

胆道内圧の上昇の結果、総胆管末端部が纒状に膨隆し、十二指腸側断端部と癒着して胆道の再交通像をみる可能性を報告しているが、著者の自験例も果してこのような機序で肝組織像に変化が生じなかつたものかどうかは明らかでない。

## 結 論

ダイコクネズミの総胆管を結紮切断し、種々の観点から肝外閉塞性黄疸を長期間にわたって追求した。

1) 黄疸は術後2日群から5週群まで高値を維持したが、10週群では対照群と有意の差がない程度に低下した。

2) トランスアミナーゼ活性値はSGO-TおよびSGP-Tともに術後2日目で急上昇し、以後漸減したが10週群でも高値をみるものが多い。両者の変動の態度を比較してみると、術後2週まではSGO-T < SGP-Tの、術後5週以後は逆のSGO-T > SGP-Tの傾向にあるが、推計学上両者の変動の間には有意の差はみられなかつた。

3) ア・フォ値は1週群で最高値をとり、次第に減少の傾向をみたが、10週群でもなお高値を示すものがあり、黄疸の動きとは平行関係がなかつた。

4) 総コレステロール濃度は2日群で上昇し、10週群では低下するが、10週群と対照群との間には有意の差がなかつた。

5) 血清総蛋白濃度には変化をみないが、アルブミン濃度は低下し、 $\gamma$ グロブリン濃度は時間の経過とともに上昇の傾向がみられた。

6) 光学顕微鏡的に観察すると2週ないし5週で胆細管の増殖と肝細胞変性壊死が著しくなる。また5週群では線維増殖が高度となり、線維増殖は大部分の例で主として門脈域からおこるが、一部中心静脈周辺から発生する例も認められた。胆細管増殖のおこり方と線維増殖の様式との間には一定の関係があるように思われる。10週群の1例においては完全な胆汁性肝硬変の発生をみた。

7) 電子顕微鏡的にはまず毛細胆管の拡大とmicrovilliの平低化がおこる。これにつづいて1週群より浮腫状microvilliの出現をみるようになり、浮腫状microvilliは炎症性反応の表現と考えられる。さらに5週群では浮腫状microvilliと一部において癒合性microvilliをみた。またこの時期よりDisse腔に膠原原線維の発生が認められ、10週群ではその頻度が増加した。

稿を終るにのぞみ終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った恩師 武内重五郎教授に深甚な謝意を表わすとともに、本研究にご助言

をいただいた本学解剖学教室本陣良平教授、病理学教室堀川欽一郎助教授、医動物学教室太田五六助教授ならびに統計学的処理についてご教示いただいた広島大学理学部教授山本純恭教授に深謝し、あわせて日夜ご協力をいただいた教室研究員各位に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Malpighi, : De Hepate cap. VII, 1687. 3) より引用.
- 2) Ogata, T. : Beitr. z. path. Anat., 55, 236 (1913).
- 3) Cameron, G. R. & Oakley, C. L. : J. Path. & Bact., 35, 769 (1932).
- 4) Steiner, J. W. & Carruthers, J. S. : Am. J. Path., 40, 253 (1962).
- 5) Schaffner, F. & Popper, H. : Proc. Soc. Exp. Biol., Med. 101, 777 (1959).
- 6) Ohkita, H., Iwasaki, R., Takabayashi, H., Kondo, S., Nango, M., Shinji, S., Donomae, T., Nakajima, E., Tatsumi, S. & Kitani, T. : Med. J. Osaka Univ., 12, 75 (1961).
- 7) Roberts, W. M. : Brit. J. Exper. Path., 11, 90 (1930).
- 8) Karmen, A., Wroblewski, F. & LaDue, J. S. : Clin. Res. Proc., 1, 90 (1953).
- 9) 市田文弘・佐々木 博・今井幸雄・白川 茂・山本泰猛 : 日本臨床, 18, 1293 (1960).
- 10) Sasaki, H. : Acta Med. Univ. Kioto, 37, 59 (1960).
- 11) Snell, A. M., Greene, C. H. & Rowntree, L. G. : Arch. Int. Med., 40, 471 (1927).
- 12) 金井 泉 : 臨床検査法提要, 第18版, XI-39頁, 東京, 金原, 1956.
- 13) Malloy, H. T. & Evelyn, K. A. : J. Biol. Chem., 119, 481 (1937).
- 14) Ressey, O. A., Lowry, O. H. & Brock, M. J. : J. Biol. Chem., 161, 321 (1946).
- 15) Reitman, S. & Frankel, S. : Am. J. Clin., Path. 28, 56 (1957).
- 16) 吉川春寿・米山良昌・北村元仕・大山ハルミ・有松芳子・高橋善弥太・友野隆・齋藤正行・八杉忠男・石井暢・春日誠次・萩野耕一・国府達朗・小林六郎・森文信・岡本 博・篠原恒樹・片山哲二・伊藤良雄 : 医学のあゆみ, 33, 375 (1960).
- 17) 小林茂三郎・森 五彦 : 濾紙電気泳動の実際, 東京, 南江堂, 1955.
- 18) 広根孝衛 : 日皮会誌, 70, 530 (1960).
- 19) Rawn, A. M. : J. B. B. C., 7, 197 (1960).
- 20) Bauer, A. : Acta chir. Scandinav., 100, 228 (1950).
- 21) Edlund, Y. : Acta chir. Scandinav. Suppl. 136 (1948).
- 22) Popper, H. & Schaffner,

- F. : The Liver: Structure and Function, P. 232, New York, Mac Graw-Hill Book Co., 1957.
- 23) Scheunert, G. : Beitr. z. path. Anat., 86, 455 (1931). 24) 山下俊明 : 山口医学, 9, 460 (1960). 25) Koch-Weser, D., Meyer, K. A., Yesinick, C. & Popper, H. : Lab. Invest., 1, 324 (1952). 26) Cameron, G. R. & Hasan, S. M. : J. Path. & Bact., 75, 333 (1958). 27) 稗田憲太郎 : 日新医学, 15, 1113 (1926). 28) Macgregor, C. A. : Arch. Surg., 67, 878 (1963). 29) Robscheit-Robbins, F. S. & Whipple, G. H. : J. Exp. Med., 57, 653 (1933). 30) Cantarow, A. & Stewart, H. L. : Am. J. Path., 11, 561 (1935). 31) Novikoff, A. B. & Essner, E. : Am. J. Med., 29, 102 (1960). 32) Rouiller, C. : Acta Anat., 26, 94 (1956). 33) 南後幹雄 : 阪大医誌, 11, 3935 (1959). 34) 大北速男 : 日本臨床, 18, 1138 (1960). 35) 三輪清三・伊藤進・町井 彰・瀬田勝雄・谷川久一 : 肝臓, 3, 10 (1961). 36) 市田文弘・佐々木 博・鈴木司郎・今井幸雄 : 肝臓, 3, 12 (1961). 37) 三輪清三・伊藤 進 : 日消誌, 59, 881 (1962). 38) Wróblewski, F. : Am. J. Med., 27, 911 (1959). 39) Sommerville, R. L., Fleisher, G. A. & Dearing, W. H. : Gastroenterology, 39, 574 (1960). 40) 常岡健二・原田尚・青柳利雄 : 内科, 1, 825 (1958). 41) 武内重五郎・原田 尚 : 消化器研究の進歩, 1, 71 (1962). 42) Ruskin, A., Patterson, M., Sinclair, J., Wolma, F., Haasis, L. & Ruskin, B. : Clin. Res., 7, 154 (1959). 43) Chinsky, M., Wolff, R. J. & Sherry, S. : Am. J. M. Sc., 233, 400 (1957). 44) Reichard, H. : J. Lad. & Clin. Med., 53, 417 (1959). 45) Braun, P., Papp, M. & Horváth, I. : Nature, 183, 48 (1959). 46) Hallberg, D., Jonson, G. & Reichard, H. : Acta chir. Scandinav., 120, 251 (1960). 47) Aronsen, K. F. : Acta chir. Scandinav. Suppl. 275 (1961). 48) 鹿島 洋 : 日消誌, 60, 641 (1963). 49) Chinsky, M. & Sherry, S. : Arch. Int. Med., 99, 556 (1957). 50) Pryse-Davies, J. & Wilkinson, J. H. : Lancet, i, 1249 (1958). 51) Latner, A. L. & Smith, A. J. : Lancet, ii, 915 (1958). 52) 原田 尚 : 日消誌, 55, 591 (1958). 53) Wroblewski, F. & LaDue, J. S. : Ann. Int. Med., 45, 801 (1956). 54) 武内重五郎・金山隆一 : 内科, 11, 210 (1963). 55) Sommerville, R. L., Fleisher, G. A., Dearing, W. H., Hallenbeck, G. A. & Dockerty, M. B. : Gastroenterology, 38, 926 (1960). 56) Bodansky, A. & Jaffe, H. L. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 31, 1179 (1934). 57) Winkelman, L. & Schiffmann, A. : Arch. Int. Med., 64, 348 (1939). 58) Freeman, S. : Am. J. Physiol., 164, 792 (1951). 59) Gutman, A. B. : Am. J. Med., 27, 875 (1959). 60) Butenandt, O. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 111, 409 (1962). 61) Thannhauser, S. T., Reichel, M., Grattan, J. F. & Maddocke, S. : J. Biol. Chem., 121, 709 (1937). 62) Bodansky, A. : The Liver, Enzymology, 3, 258 (1937). 47) より引用. 63) Freeman, S., Chem, Y. P. & Ivy, A. C. : J. Biol. Chem., 124, 79 (1938). 64) Polin, T. G., Spellberg, M. A., Teilelman, L. & Okumura, M. : Gastroenterology, 42, 431 (1962). 65) Dalgaard, J. B. : Acta physiol. Scand. inav., 22, 200 (1951). 66) Epstein, E. Z. & Greenpan, E. B. : Arch. Int. Med., 58, 860 (1936). 67) Jones, C. A. : Am. J. Digest. Dis., 9, 1 (1942). 68) Byers, S. O., Friedman, M. & Michaelis, F. : J. Biol. Chem., 184, 71 (1950). 69) King, J. C. & Taubeuhaus, M. : J. A. M. A., 146, 1298 (1951). 70) Byers, S. O., Friedman, M. & Michaelis, F. : J. Biol. Chem., 188, 637 (1951). 71) Hawkins, W. B. & Wright, A. : J. Exper. Med., 59, 427 (1934). 72) 上田英雄 : 肝臓病学, 上巻, 第1版, 177頁, 東京, 南江堂, 1962. 73) Friedman, M. & Byers, S. O. : Am. J. Physiol., 168, 292 (1952). 74) 海藤 勇・佐藤勝夫・佐々木 榮喜・大柴三郎・佐藤俊和・三上修一・沼沢吉弘・宮森昭郎・及川稔 : 日消誌, 54, 505 (1957). 75) Sherlock, S. P. V. : J. Path. & Bact., 58, 523 (1946). 76) Popper, H., Bean, W. B., Huerga, J. de La., Franklin, M.,

- Tsumagari, Y., Routh, J. I. & Steigman, F.** : *Gastroenterology*, **17**, 138 (1951).
- 77) Schneiderbauer, A. & Rattenbacher, E.** : *Wien. med. Wschr.* **106**, 852 (1956). **78) Owen, J. A. & Robertson, R. F.** : *Lancet*, **ii**, 1125 (1956). **79) Weise, H. J., G uthert, H. & Franck, E.** : *Ztschr. ges. inn. Med.*, **11**, 289 (1956). **80) Eichelsbacher, H. & R tter, W.** : *Ztschr. ges. inn. Med.*, **12**, 466 (1957). **81) Trams, E. G. & Symeonidis, A.** : *Am. J. Path.*, **33**, 13 (1957). **82) Steiner, J. W. & Carruthers, J. S.** : *Am. J. Path.*, **39**, 41 (1961). **83) 瀬田勝雄** : *日消誌*, **59**, 167 (1962). **84) Carruthers, J. S. & Steiner, J. W.** : *Gastroenterology*, **42**, 419 (1962). **85) Rabl, R.** : *Beitr. z. path. Anat.*, **86**, 135 (1931). **86) Scheunert, G.** : *Beitr. z. path. Anat.*, **86**, 455 (1931). **87) Richter, C. P. & Benjamin, J. A.** : *Arch. Path.*, **18**, 817 (1934). **88) Mac Donald, R. A. & Pechet, G.** : *Arch. Path.*, **72**, 133 (1961). **89) Birns, M., Masek, B. & Auerback, O.** : *Am. J. Path.*, **40**, 95 (1962). **90) Kalk, H.** : *Cirrhose und Narbenleber*, 30 p, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1957. **91) 長岡研二** : *福岡医科大学雑誌*, **28**, 317 (1935). **92) Cameron, G. R. & Hou, C. T.** : *J. Path. Bact.*, **83**, 275 (1962).

#### A b s t r a c t

Thirty six male albino rats were divided into the following six groups : control group, and 2-day, 1-week, 2-week, 5-week, and 10 week groups after the operation, respectively. In the latter five groups the common bile duct was excised just below the joint point of the hepatic ducts after double ligation.

The serum icteric index elevated on the second day after operation, maintained a high value till the fifth week and returned to normally after ten weeks. Although the activity of serum alkaline phosphatase showed the highest value on the second day, also, the increase in activity often persisted even after ten weeks. In the early stage of obstruction the increase in SGP-T activity usually tended to exceed that in SGO-T activity, while in the later stage both activities were reversed. Cholesterol in the serum reached the peak value on the second day, and then decreased gradually. The concentration of the total protein in serum was largely constant throughout the period of stasis.

Histologically, the parenchymal degeneration in the centrolobular areas was observed on the second day after operation and after the second week the proliferation of intralobular bile ductules was seen in the perilobular areas. Proliferated bile ductules in the portal triads were accompanied with connective tissues and tended to surround the lobules in the fifth week. In one case of the ten-week group histological findings compatible with biliary cirrhosis were obtained finally, the hepatic lobules being subdivided into several pseudolobules. Proliferation of connective tissues mainly began in the portal areas and partly in the central areas. Electron microscopic findings revealed that the microvilli in the bile canaliculi were reduced in number and flattened on the second day and were shown to be edematous in the second week. In some bile canaliculi in the fifth week the microvilli were fused with the adjacent microvilli of the neighboring hepatic cell. The fibers in Disse's space were observed on the fifth week and increased in number on the tenth week.

## 光学顕微鏡写真説明

- 写真1 (×96) 対照群の肝組織像。(HE 染色)  
 写真2 (×96) 術後2日目。門脈域の細胞浸潤。(HE 染色)  
 写真3 (×96) 術後1週。胆細管の増殖と胆細管の拡張。(HE 染色)  
 写真4 (×36) 術後2週。小葉をとりまくような胆細管の増殖と壊死巣。(HE 染色)  
 写真5 (×36) 術後5週。小葉をとりまく胆細管の増殖。(HE 染色)  
 写真6 (×36) 術後5週。小葉内胆細管の増殖と壊死。(HE 染色)  
 写真7 (×36) 術後5週。門脈域よりの胆細管の増殖と、胆細管をとりまく格子状線維。小葉分割傾向。(Pap 鍍銀染色)  
 写真8 (×36) 術後10週。門脈域および中心静脈周辺よりの線維の増殖。(Pap 鍍銀染色)  
 写真9 (×36) 術後10週。門脈域には胆細管の増殖を残す。偽小葉形成には至らない。(Pap 鍍銀染色)  
 写真10 (×36) 術後10週。偽小葉形成。(Pap 鍍銀染色)  
 写真11 (×36) 術後10週。偽小葉形成。(Pap 鍍銀染色)

## 電子顕微鏡写真説明

- MC : mitochondria  
 TB : bile thrombi  
 BC : 毛細胆管  
 Pb : pericanalicular body

- MV : microvilli  
 N : 核  
 Mb ; microbody  
 C : 膠原原線維  
 L : 脂肪滴  
 D : Disse 腔

- 写真12 (×10000) 対照群の肝細胞と毛細胆管。  
 写真13 (×10000) 術後2日。Microvilli の減少。  
 写真14 (×10000) 術後2日。原形質内の多数の空胞化。  
 写真15 (×10000) 術後1週。Microvilli の浮腫状内腔突出と原形質内の脂肪滴。  
 写真16 (×10000) 術後1週。浮腫状microvilli と原形質内の脂肪滴。  
 写真17 (×10000) 術後2週。Microvilli の浮腫状変化の増強と毛細胆管腔の狭小化。  
 写真18 (×10000) 術後2週。浮腫状 microvilli と mitochondria の増加および不整化。Pericanalicular body の増加。  
 写真19 (×10000) 術後5週。細胞間隙の離開。  
 写真20 (×10000) 術後5週。癒合性 microvilli (写真矢印の部分)。  
 写真21 (×10000) 術後5週。癒合性 microvilli (矢印の部分) と mitochondria の膨化および cristae の不整化。  
 写真22 (×10000) 術後10週。Mitochondria の膨化と増加。  
 写真23 (×10000) 術後10週。Disse腔の膠原原線維。

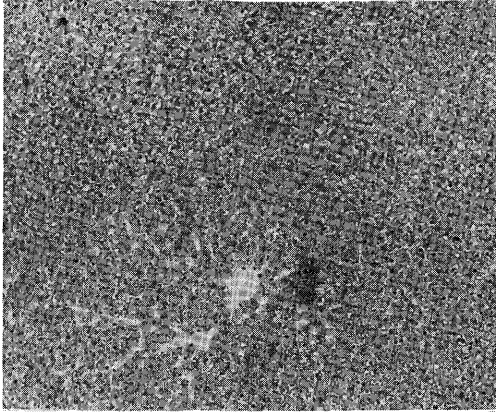


写真 1

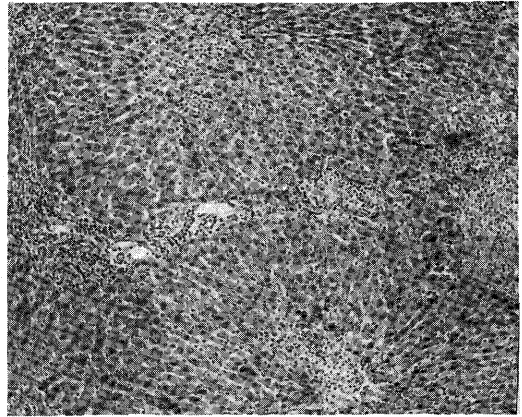


写真 4

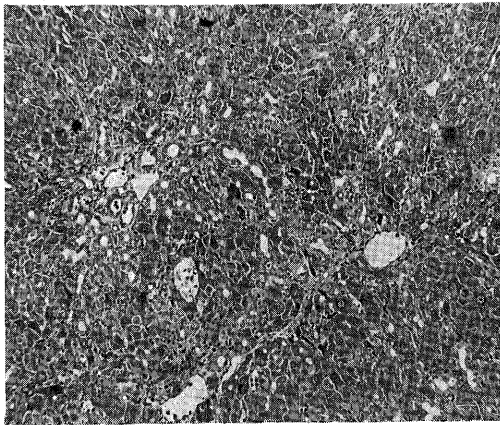


写真 2

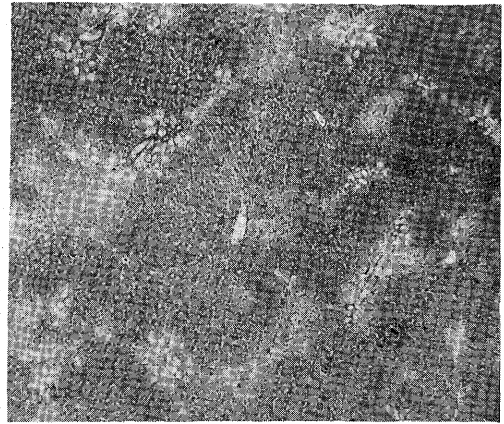


写真 5

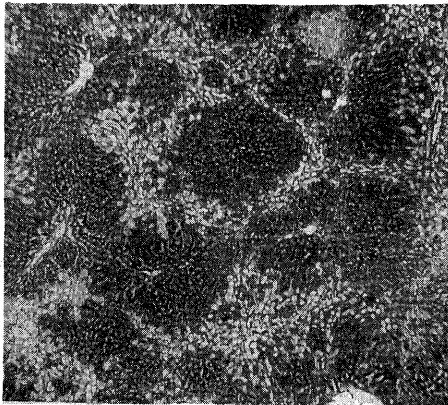


写真 3

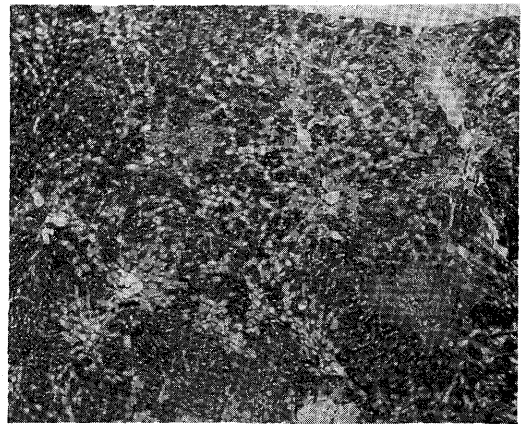


写真 6





写真 7

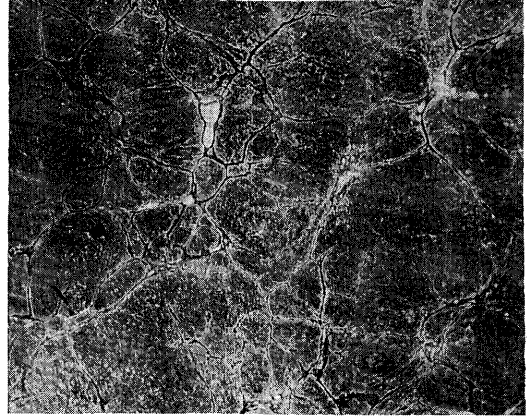


写真 8

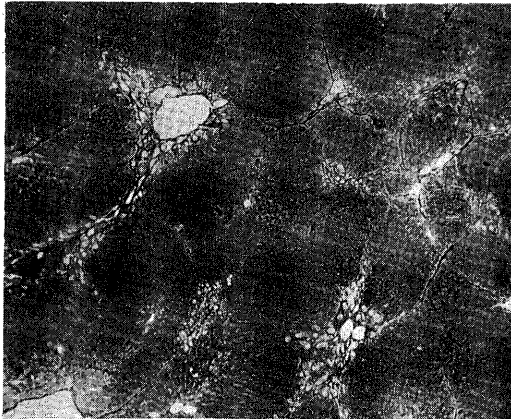


写真 9

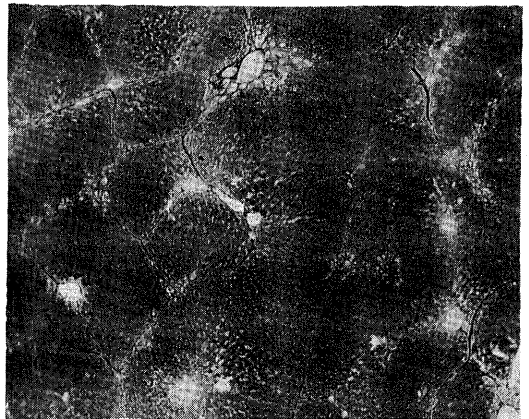


写真 10

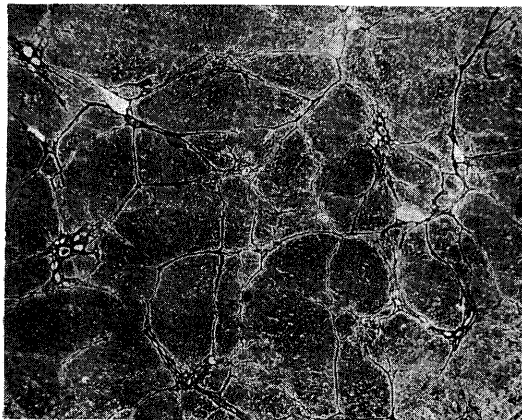


写真 11

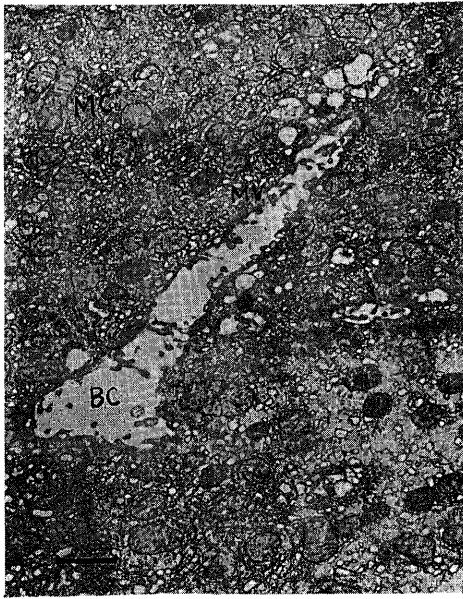


写真 12



写真 13

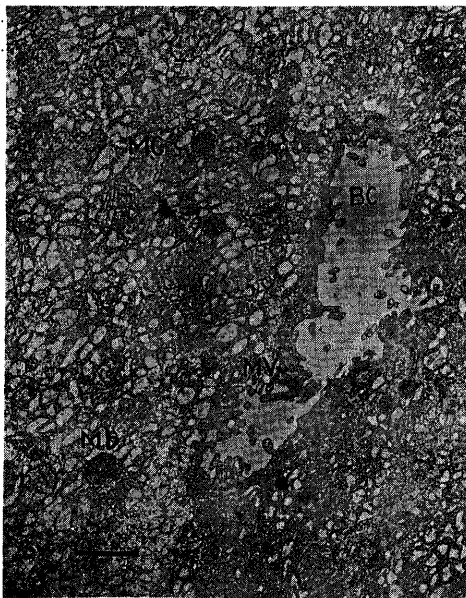


写真 14

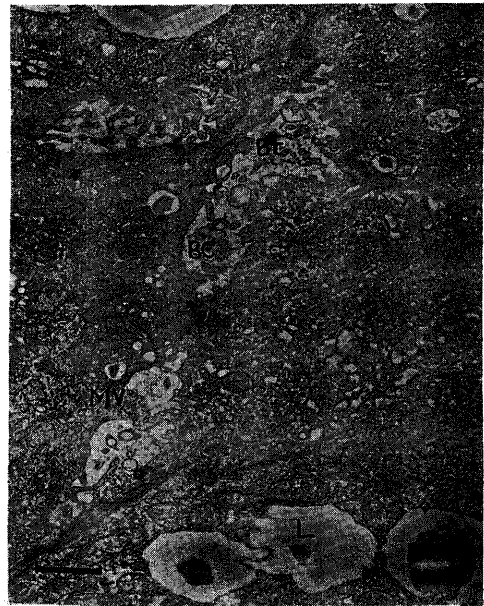


写真 15



写真 16

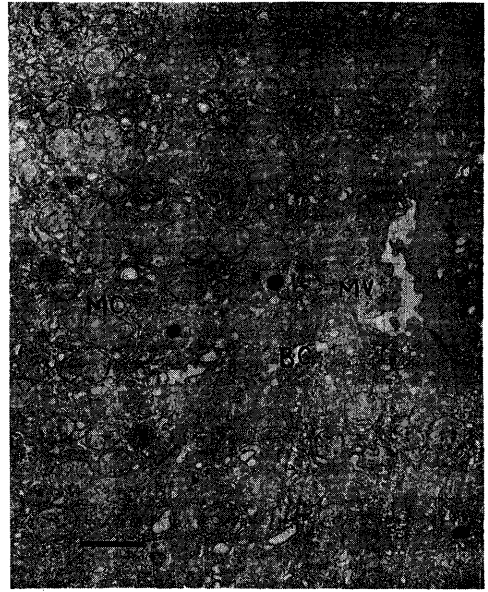


写真 17

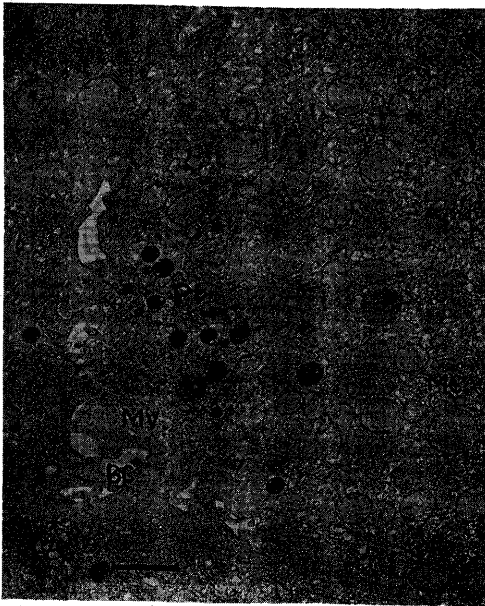


写真 18



写真 19

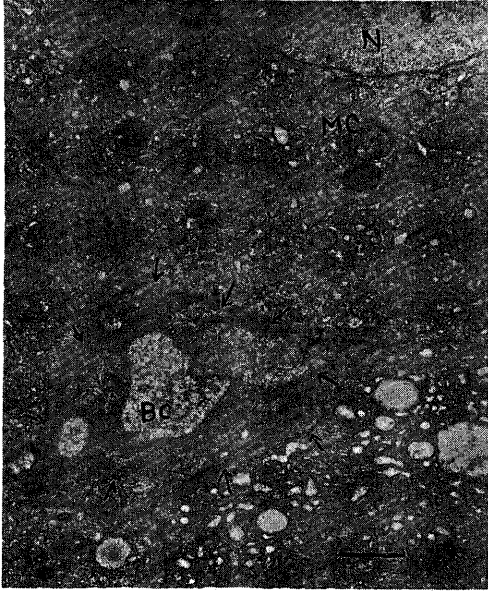


写真 20



写真 21

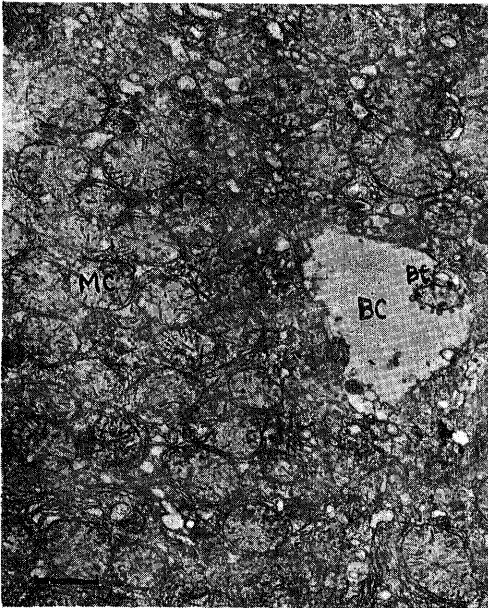


写真 22

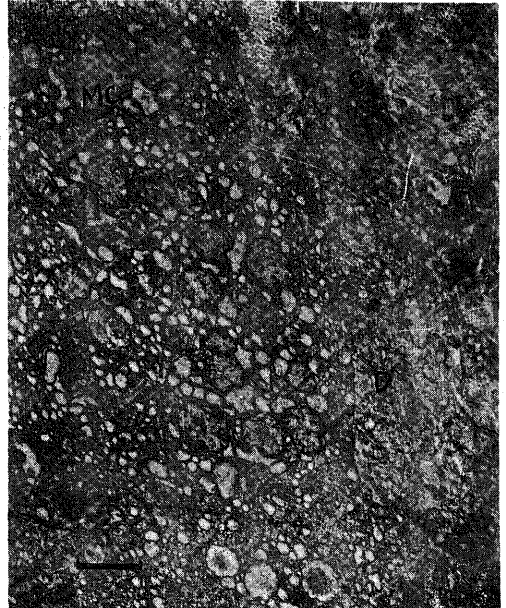


写真 23