

井手 達 論文内容の要旨

主 論 文

Early development of cavernomatous vasculatures in portal venous thrombosis: morphometric kinetics in rabbit model

(門脈血栓症早期における異常海綿状脈管の増生：
家兎モデルにおける形態的解析)

井手 達、大野康治、中沼安二、兼松隆之

Hepatology Research 27, 136-142, 2003

長崎大学大学院 医学研究科外科系専攻
(指導教授：兼松隆之)

緒 言

肝外門脈閉塞症（以下 EHO）は肝門部近傍の門脈本幹の閉塞のために門脈圧亢進症を示す疾患である。EHO の病因や病態を明らかにするためには動物モデルを用いた実験的解析が不可欠であるが、これまでのところ適切な実験モデルは得られていない。何らかの腹腔内感染に合併した門脈血栓が EHO の一因として重要な役割を果たしているものと推測されるが、この事実を実験的に証明した報告はない。大野らは大腸菌エンドトキシン投与による広範な肝壊死実験モデルを確立し報告している。この現象はシュワルツマン反応として知られている。興味深いことに大野らの実験モデルにおいては肝内門脈に高頻度に門脈血栓を認めていた。以上の実験的・臨床的事実を基にして、門脈内エンドトキシン血症が門脈血栓および EHO の重要な病因因子であるという仮説のもとに、門脈内にエンドトキシンを投与することにより家兎門脈血栓モデルを作成し組織学的変化を検討した。

対象と方法

対象：実験動物として日本白色雌家兎を用いた。

方法：1. E. coli endotoxin と Lipiodol の emulsion を作製。

2. 静脈麻酔下を開腹し肝左前葉の門脈分枝に emulsion を直接穿刺注入。

3. 実験群は以下の 4 群とした。

Group I (n=3)：コントロール群

Group II (n=10)：48 時間後屠殺群

Group III (n=10)：72 時間後屠殺群

Group IV (n=10)：7 日後屠殺群

4. 検討項目

経時的採血による肝機能の推移

門脈血栓、海綿状脈管についての組織化学的解析

a. HE 染色、PTAH 染色、 α -SMA 染色

画像解析を用いた門脈域の分析

a. 海綿状脈管個数、面積の推移

b. α -SMA 陽性もしくは陰性の海綿状脈管個数、面積の推移

結 果

1. 肝機能の推移

実験群において肝機能は 24 時間以内に上昇し、2-7 日以内に正常値まで回復した。

2. 組織学的所見の推移

group II では主に中間門脈枝に新鮮フィブリン血栓を多数認めた。

肝壊死を部分的に認め末梢においてはリピオドール小滴の周囲に炎症細胞浸潤像を認めた。

group III および IV では基本的に group II と同様の所見を得た。

group III では末梢から中間門脈枝に著明な血栓像を認めた。

group IV では多核巨細胞と器質化した血栓の吸収像を認めた。

3. 門脈域の画像解析

group III においては主要-中間門脈枝周囲の海綿状脈管の個数・面積ともに著明に増生していた。group IV では海綿状脈管は個数・面積とも減少傾向を呈した。

α -SMA 免疫組織化学

海綿状脈管個数： group I : α -SMA 陽性 - 12.9%、陰性 - 87.1%

group III : α -SMA 陽性 - 68.5%、陰性 - 31.5%

海綿状脈管面積： group I : α -SMA 陽性 - 24.0%、陰性 - 76.0%

group III : α -SMA 陽性 - 75.8%、陰性 - 24.2%

考 察

本研究においてエンドトキシン投与による新しい門脈血栓症モデルを確立した。従来より報告されている門脈結紮モデルは非生理学的であり側副血行路の形成を阻害する可能性が高い。我々のモデルは血栓形成の誘発因子として生理学的物質を用いており、側副血行路の形成を阻害する可能性も低い。48~72 時間における海綿状脈管の増加は門脈血流の停止と鬱血に対する早期の反応と考えられる。7 日目における海綿状脈管の減少は器質化血栓の溶解による門脈血流再開通によると思われる。門脈血栓周囲に増生した海綿状脈管は門脈枝由来であると考えられるが、通常の組織学的方法では門脈枝とリンパ管を厳密に区別することは不可能である。増生した海綿状脈管の多くは α -SMA 染色陽性で門脈枝に由来していると考えられる。胆管周囲血管叢は生理学的に胆汁の流れに重要な役割を担っているが、本実験では胆管周囲血管叢の増加は目立たなかった。胆管周囲血管叢の増加は突然の門脈血流の停止を反映するのではなく、各種肝胆道疾患の肝内胆管に關与する局所血流の慢性な変化を反映するものと思われる。我々は、本実験において生理的に近い条件で門脈血栓症モデルを作成し、血栓症早期の異常海綿状脈管の増生が門脈枝由来であることを明らかにしえた。