

# 論 文 要 旨

## Morphometric demonstration of portal vein stenosis and hepatic arterial medial hypertrophy in patients with biliary atresia.

胆道閉鎖症の肝生検検体における  
門脈および肝動脈の形態計測学的検討

梶屋 隆太

### 【 序論及び目的 】

胆道閉鎖症 ( BA ) とは、新生児期から乳児期早期にかけて肝内および肝外胆管が不可逆的に閉塞する疾患で、閉塞性黄疸、灰白色便、胆汁うっ滞性肝障害を主症状とする難治性の疾患である。新生児期から乳児期に発症する小児外科疾患には先天性疾患が多いが、本疾患は出生後に病状が完成することが特徴で、出生直後は黄色便が排泄されていたにもかかわらず次第に便色が灰白色を呈するようになる。治療としては肝門部肝空腸吻合術 ( 葛西手術 ) が標準術式として確立され、多くの症例で黄疸消失が得られるようになったものの、減黄不良による肝不全、減黄症例においても胆管炎の反復や門脈圧亢進症の進行のため、成人までに約半数が肝移植を必要とする予後不良の疾患である。

BA の原因としてはウイルス感染説、免疫異常説、遺伝子異常説等が提唱されてきたが、いずれも決定的な証拠たりうる報告はなく、発症機序は明らかにされていない。そこで我々は BA の病因究明のため、形態学的な分析も含めて研究を開始した。

BA の肝組織では様々な程度で線維化が生じており、黄疸消失後も進行する。従来、BA の晩期合併症である門脈圧亢進症は肝の線維化が進行した結果と考えられてきた。しかしながらこれまでに肝内の門脈の形態について詳細に検討した報告は少ない上、血管所見を BA 以外の肝疾患と比較した報告や線維化の程度と血管所見との関連性を検討した報告は過去にない。

本研究では、BA の葛西手術時に採取される肝生検の検体における門脈および動脈の特徴を形態計測学的に解析し、非 BA との比較検討を行うことを目的とする。

### 【 材料及び方法 】

2000 年から 20014 年に当科で葛西手術時に肝生検を行った BA 症例 25 名 ( 男児 13 名、女児 12 名、葛西手術時日齢中央値 62 日 ) を対象とし、同時期に他疾患で肝生検を行った非 BA 症例 26 名 ( 男児 11 名女児 15 名、生検時年齢中央値 2 歳 ) をコントロールとした。非 BA 群の疾患内訳は、先天性胆道拡張症 18 名、新生児肝炎 3 名、その他 5 名。検体は全て右葉から楔状切除で採取された。

染色は、Hematoxylin Eosin 染色、線維化領域と中膜弾性板を明瞭にするため Elastic Masson 染色 ( Combined Verhoeff and Masson trichrome )、血管内皮とリンパ管内皮との鑑別目的で CD34 + D2-40 二重免疫染色を行った。

### 評価項目

cellSens Standard 1.16®を用いて以下の項目を計測した。また BA 症例における線維化の程度について Ishak score を用いて半定量的スコアリングを行った。

- < 標本全体 > 総面積、線維化領域の面積
- < 門脈 > 個数、径 ( 内腔短径 )、内腔面積
- < 動脈 > 個数、径 ( 内腔短径 )、中膜の厚さ、内腔の周長、内皮細胞の個数

図 1 門脈径

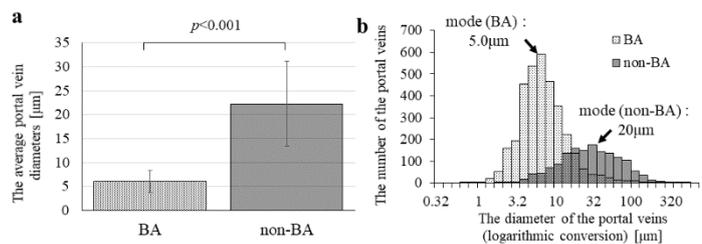
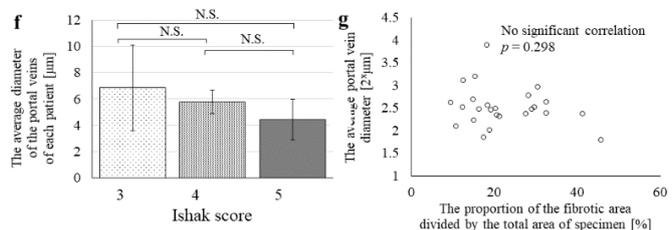


図 2 線維化の程度と門脈径



## 【結果】

< 門脈 > 症例別の門脈内腔径の平均は BA が非 BA と比較して優位に小さかった (図 1a)。個別の門脈の度数分布では、BA では最頻値が 5 $\mu$ m だったのに対し、非 BA では 20 $\mu$ m であった (図 1b)。標本の単位面積当りの門脈の個数は BA が非 BA より有意に多かった。門脈域の面積当りの門脈内腔面積は、BA が有意に小さかった。

BA 症例において、線維化した面積の標本全体に占める割合と平均門脈径との間には有意な相関はなく、Ishak score 別の平均門脈径に有意差はなかった (図 2)。

< 動脈 > 症例別の平均動脈径および平均中膜厚は BA が非 BA より有意に大きかった (表 1)。内腔の周長当りの内皮細胞数は BA が非 BA より有意に多かった。内腔径当りの中膜厚は BA が非 BA より有意に厚かった。

各症例における平均門脈径と平均動脈径との間には、BA では正の相関を認めた。平均門脈径と平均中膜厚との間には有意な相関を認めなかった (図 3)。

## 【結論及び考察】

本研究より以下の結果が導かれた。

- 1) BA では門脈の径が小さく、数が多かった。また、線維化の程度と門脈径との間に有意な相関はなかった。
- 2) BA では動脈の中膜厚と径の増大、内皮細胞の増生を認めた。

従来 BA における門脈圧亢進症は肝線維化の進行によるものであると報告されてきたが、今回の結果では線維化の進行と門脈の狭小化とは相関していなかった。BA において径 5 $\mu$ m 程度の門脈が多く見られたのは、正常径の門脈枝の狭小化に伴う側副血行路が増生したものと考えられた。

動脈において認められた径の増大と中膜肥厚は、狭小化により減少した門脈血流を代償するための動脈血流増加によるものではないかということが推測された。しかしながら平均動脈径と平均門脈径との間には正の相関があり、平均中膜厚と平均門脈径との間には有意な相関が見られなかったことから、動脈血流の増加は門脈血流減少とは関連せず独立して生じていると考えられた。

今回 BA に認めた動脈の中膜肥厚や内皮細胞増生は、肝移植後の慢性拒絶で肝動脈に見られる所見と共通する。慢性拒絶では末梢胆管の消失が特徴的な所見であるが、これは BA とも共通する。

BA の発症機序の一つとして、妊娠中に経胎盤的に胎児に迷入した母親の細胞が免疫学的に関与することで肝組織が障害される Maternal Microchimerism 説が提唱されている。血管内皮細胞は拒絶反応において標的となるが、今回の研究結果として得られた門脈の狭小化、動脈の中膜肥厚、内皮細胞の増生は、免疫学的機序で生じた細胞傷害の結果として組織所見上は矛盾しないものである。

BA においては肝の左外側区域が萎縮傾向にあることが知られている。組織学的には萎縮した左葉における門脈枝の消失も報告されている。胎児循環において臍帯静脈は左葉外側区域を還流することから、この部分に母親由来細胞が生着しやすいことが予測される。今後 BA の病因究明へ向けた形態学的なアプローチとして、従来右葉のみから行っている葛西手術時の肝生検を両葉で行い比較するとともに、生化学的なアプローチとして母親細胞の定量、患児抗原との反応性について検討を行っていく。

表 1 動脈計測値

Table 1 Comparison of the number of hepatic arteries per unit specimen area, diameter of the lumen, and medial thickness between BA and non-BA patients.

Group	Number of hepatic arteries per unit specimen area [ $\mu$ m <sup>2</sup> ]	Diameter of the lumen per one artery [ $\mu$ m]	Medial thickness per one artery [ $\mu$ m]
BA (n = 25)	1.44 $\pm$ 0.57	16.49 $\pm$ 3.62	15.63 $\pm$ 3.77
Non-BA (n = 26)	2.50 $\pm$ 4.63	14.13 $\pm$ 4.44	9.48 $\pm$ 3.57
	$p = 0.35$	$p = 0.045$	$p < 0.0001$

BA: Biliary Atresia

図 3 動脈計測値と門脈径

