

論文審査の要旨

報告番号	総研第 500 号	学位申請者	榎屋 隆太	
審査委員	主査	河野 嘉文	学位	博士 (医学)
	副査	井戸 章雄	副査	上野 真一
	副査	谷本 昭英	副査	藏原 弘

**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)

胆道閉鎖症 (以下 BA) は新生児期から乳児期に肝内・肝外胆管が不可逆的に閉塞する疾患で、出生後に病態が完成する。黄疸、肝脾腫、灰白色便を主症状とし、出生時に黄色便が見られても徐々に灰白色便に移行する。治療としては葛西手術が標準術式として確立されているが、術後も進行する門脈圧亢進症や反復する逆行性胆管炎などのため約半数が成人期までに肝移植を必要とする。BA の発症機序としてウイルス感染説、遺伝子異常説、免疫異常説などが提唱されているが、原因は明らかにされていない。

BA で高頻度にみられる門脈圧亢進症は肝線維化の進行に伴うものであり、門脈圧亢進に伴う門脈血流低下を代償するために動脈血流が増加すると考えられてきた。しかしながら BA の肝組織における血管の形態を定量的に評価した研究は少なく、BA と非 BA とで定量的な比較を行った報告はなかった。そこで学位申請者らは BA の葛西手術時に採取された肝生検組織における血管の形態学的特徴を解析し、非 BA 症例と比較した。BA 患児 25 名を対象とし、肝生検を行った非 BA 患児 26 名をコントロールとした。右葉辺縁から楔状切除で採取された肝生検組織に対し、Hematoxylin Eosin 染色、線維化領域と内弾性板を明瞭にするため Elastica 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 二重免疫染色を行い、標本の総面積、線維化した門脈域の面積、門脈の径および内腔面積、動脈の径、中膜厚、内皮細胞数、内腔周長を計測した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) BA では非 BA と比較して門脈の径が小さく、数が多かった。
- 2) 線維化の程度と門脈径との間には有意な相関はなかった。
- 3) BA では肝動脈の中膜厚と径の増大、内皮細胞の増殖を認め、肝動脈血流の増加が示唆された。
- 4) BA における平均門脈径と平均動脈径との間には正の相関があり、平均門脈径と平均中膜厚との間には有意な相関はなかった。

本研究で得られた結果は、肝線維化から門脈圧亢進を生じ肝動脈血流増加に至る従来の仮説を否定するものであり、門脈狭小化や肝動脈の径の増大、中膜肥厚が肝の線維化とは独立して生じていることが示された。BA における肝動脈の壁肥厚や内皮細胞増加、末梢胆管の消失といった所見は肝移植後の慢性拒絶反応における Obliterative Vasculopathy と共通する所見であり、門脈域の炎症や末梢胆管消失は造血幹細胞移植後の GVHD とも共通する所見である。BA の病因として胎児期に母体の細胞が迷入し生着する maternal microchimerism の免疫学的な関与が提唱されているが、本研究の結果はこの説を支持するものであった。今後 BA の発症機序を明らかにし、発症や病状進行を予防する方法を開発するにあたり、母親細胞と患児抗原との反応性を免疫学的に評価していくことが重要であると考えられる。

本研究は BA における門脈および動脈の形態学的特徴を明らかにし、血管の形態変化が肝線維化とは独立して生じていること、母親細胞など何らかの免疫学的異常が血管形態の変化に関与している可能性を示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。