

## 論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第	643 号	学位申請者	春松 敏夫
審 査 委 員	主 査	岡本 康裕	学 位	博士 (医学)
	副 査	大塚 隆生	副 査	榎田 英樹
	副 査	藏原 弘	副 査	上野 健太郎

**Microvascular proliferation of the portal vein branches in the liver of biliary atresia patients at Kasai operation is associated with a better long-term clinical outcome**  
**(胆道閉鎖症の肝生検検体における門脈枝の形態と臨床経過との相関の検討)**

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 で高頻度に見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、その長期予後との関係について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、長期予後との検討を行った。当院で葛西手術を行った BA 患児 25 名を対象とし、その予後により 3 群 (Excellent 群; 11 例、Good 群; 6 例、Poor 群; 8 例) に分けて比較検討を行った。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、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とその数を計測した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) BA では門脈が狭小化し、細い門脈の数が増加していた。
- 2) 単位面積当たりの門脈枝数は、Poor 群と比し Excellent 群の方が有意に門脈枝数が多かった。
- 3) ROC 曲線からは、単位面積当たりの門脈枝数が 3.34 より少ないと肝移植になりやすかった。

本研究で得られた結果は、ベルギーの病理学者である Desmet らが 1992 年に提唱した ductal plate malformation (DPM) 説でも説明されている。DPM は胎生期における肝内胆管の発生段階でのリモデリング不全で、BA の約 20~30% にみられる。DPM を有する症例は肝線維化の進行が急速であることがあり、DPM の存在は本症の予後因子の一つである可能性が指摘されている。胎生期のウイルス感染や maternal microchimerism による GVHD などがリモデリング不全の原因と考えられるが、BA の発症原因として胎生期における ductal plate のリモデリング不全が原因であることを支持する結果であると考えられた。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 における門脈の形態学的特徴と長期予後との関係を明らかにし、門脈・胆管の形成時である胎生早期から、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。