

ヒト正常肝末梢域における動脈枝の緩衝作用と関連した リンパ系の形態学的研究

高 崎 健 羽 野 寛 小 峯 多 雅

東京慈恵会医科大学病理学講座

(受付 平成 27 年 2 月 14 日)

A MORPHOLOGICAL STUDY OF THE LYMPHATIC SYSTEM WITH RELATIONS TO THE ARTERIAL BUFFER RESPONSE IN THE PERIPHERAL PART OF THE HUMAN LIVER

Satoshi TAKASAKI, Hiroshi HANO, and Kazumasa KOMINE

Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

Lymph fluid is excreted from the liver routinely but in various volumes, and its content in protein is nearly 80% of that in serum. The present study was performed to examine the reason and origin of which lymphatic fluid is yielded in the liver. Four autopsy cases were examined. In 1 case light microscopic serial sections were made and immunohistochemical staining of lymphatic endothelial cells was performed and observed in 3 dimensions. In the other 3 cases 80ml of India ink was injected as a tracer from the hepatic artery. Examination of these cases revealed a close relationship between the lymphatic duct and the hepatic artery but showed no channel between the lymphatic duct and the space of Disse. The injected India ink had mainly leaked through arterial walls before anastomosis with portal vein and entered the peripheral and capsular lymphatic ducts with only a small amount of deposition in the sinusoid. Thus, we concluded that the hepatic artery must have a buffer response before anastomosis with the portal vein to eliminate the difference in pressure between the hepatic artery and the portal vein. We also conclude that the main origin of the hepatic lymph fluid is blood plasma that has leaked through the arterial walls before anastomosis with the portal vein.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2015;130:87-97)

Key words; liver lymphatics, arterial buffer response, liver circulation, three-dimensional reconstruction, morphology

I. 緒 言

リンパ系の主な機能は、組織内に漏出した過剰な間質液を吸収し再循環させることである。この基本概念はStarling(1896)の報告¹⁾以来現在でも変わっていないが、肝から排出されるリンパ液には二つの特徴がある^{2) 3)}。一つは血清の80%もの高濃度の蛋白を含むこと、もう一つはその排出量に変動的で大量であることである。そして、肝内中間質液が生ずる機序は、類洞壁からDisse腔への流入を始まりとする説が現在でも有力である⁴⁾。しかし組織の上で末梢域リンパ管は小葉間間質

(以下、グ鞘)にあり実質域には存在しないことがこの説の問題点である。そこで想定されたのがDisse腔と末梢域のリンパ管とを結ぶprelymphatic channelの存在である⁵⁾。これによって確かに一つの肝リンパ系として受け入れ易くなるが、いまだその存在は疑問視されている。一方、生化学的にリンパ液の蛋白成分を分析した結果では^{6) 7)}、血漿のそれと一致せず、類洞壁以外の血管やリンパ管などの障壁を越えて濾過された可能性があり、類洞—Disse腔産生説には否定的である。こうした疑問は現在でも未解決であり、肝リンパ液の産生について肝循環との関連を考慮して具体的に見

直す必要があると思われた。そこで光顕的連続切片に、近年開発されたリンパ管内皮細胞の免疫染色⁸⁾を施して立体再構成図を作成し、リンパ管と血管系の関係を詳細に観察した。また、間質液やリンパ液は直接に捉えられないので、墨汁をトレーサーとして肝動脈から注入し、墨汁の漏出部位を見いだす指標とした。肝は血管系をはじめ複数の系の有機的な関係で成り立っている。従って、リンパ系も肝全体の構造の中でどの様に成り立っているかを正しく把握することが必要である。それがこの問題解明の難しさであり、連続切片の再構築を行った主な理由である。

II. 対象と方法

剖検材料から4例を使用した (Table 1)。例1は糖尿病と高脂血症の経過中、心筋梗塞で急死した35歳の男性である。剖検時、肝臓を取出してランダムに5ヵ所から肝ブロックを採取し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。パラフィン包埋後、光顕標本を作製して肝の基本構造に異常のないことを確かめたうえで1ブロックを選び、厚さ4 μ mの連続切片を100枚作成した。次いでヒトリンパ管内皮細胞抗原モノクローナル抗体であるD2-40 (ヒストファイン; 株式会社ニチレイ) を使って免疫組織化学的に連続切片80枚を染色し、ヘマトキシリンでカウンター染色を行った。連続切片は観察範囲を定め、5ヵ所について弱拡大から強拡大までそれぞれの組織再構成図を作成した。その作成過程は、まず顕微鏡下に部位を定めて連続的に写真撮影し、それをコンピュータに取り込んでA4版の画紙に印画し、それらを一枚ずつトレース紙に描画した。各描画図を数枚ずつ重ねて少しずつ再構成し、最後に上、下2枚の再構築復興図にまとめた。それらを再びコンピュータに取り込み、フォトショップ・エレメント2を使っ

て各レイヤーを重ね、最終再構成図とした。症例2, 3, 4には墨汁 (開明墨汁; 開明株式会社, 粒子径; 0.05 ~ 0.25 μ m) の注入実験を行った。疾患はそれぞれ食道癌、悪性リンパ腫、および急性骨髄性白血病であり、死後それぞれ22, 19, 2時間で剖検した (Table 1)。またそれぞれの組織像が正常であることは鏡検下に確認した。剖検時、肝臓を摘出した後に右肝動脈から注射器を使って生理的食塩水で灌流して血液を洗浄し、続いて約80 mlの墨汁を注入した。この注入量は肝右葉全体が様に墨汁色に染まる分量として定めた。ブロックの切り出しには、組織が歪まないように細心の注意を払った。10% 中性緩衝ホルマリン液にて固定し、型のごとくパラフィン包埋した。光顕切片はマッソン・トリクローム染色 (野口変法) および一部の選定標本にD2-40染色を施して観察した。なお、肝の正常対照例は、脳溢血にて急死した39歳男性の剖検肝で、連続切片400枚を使用した。また、観察時の基準として、松本らによって提唱された門脈枝による血管構築の用語を使用した⁹⁾。門脈枝は肝門部から肝内全域に血液を分布させる導管区間と、実質二次小葉の輪郭を支える実質区間に分けられる。後者はさらに第1から第3段階枝 (I, II, III) が区別され、各段階の分岐角度はほぼ直角である。第3段階枝 (隔壁枝) になるとグ鞘を欠く。小葉表層の類洞には吻合の多い薄い鎌形の地帯があり、そこから中心静脈へと集束する類洞流に移行するフロントを形成している。実質第2段階枝まで肝動脈枝は門脈枝と併走する。そこで以下の記述では動脈系にも同じ区分を使ったが、実質区間動脈枝には第3段階枝 (III) が無い。

III. 結 果

末梢域のリンパ管は一貫して動脈枝との関係が

Table 1. 4 autopsy cases.

Case	Clinical diagnosis	Age/sex	Postmortem time (hours)
1	Myocardial infarction	35/M	1:25
2	Esophageal cancer	52/M	22:00
3	Malignant lymphoma	69/M	19:00
4	Acute myeloid leukemia	57/M	2:00

密である。まず症例1による連続切片の再構築像によって得られたリンパ管と動脈枝の相互関係のうち、考察に資する全体像と局所の構造を記載する。次いで肝動脈から墨汁を注入した例（症例2～4）を記述するが、そのほとんどは症例4であり、死後変化の強い症例2、3は参照として使用した。

1. 門脈路内リンパ管と動脈枝の概観

肝の導管区間から実質区間にかけて概観すると、リンパ管は両区間に連続して動脈枝に被さるように展開している (Fig. 1, 厚さ $280\ \mu\text{m}$, 太矢印; 区間移行部)。両区間でその分布程度を比較すると導管区間の方が良く発達している。動脈枝は軸動脈枝(AA)とそれから分岐する傍胆管枝(PBB)の2本が区別される。リンパ管には吻合が多く複雑であるが、両区間を通じてAA沿いのリンパ管(a)とPBB沿いのリンパ管(b)にそれぞれ区別できる。すなわち、リンパ管は動脈枝と分布を同じくしていることが明白である。リンパ管(b)を中枢側に辿って行くと、太い胆管と実質肝細胞域の間に内腔がシート状に広がったリンパ管に移行している (Fig. 1, 2; 3本矢)。これは位置的な条件から所謂モール腔¹⁰⁾に相当するが、

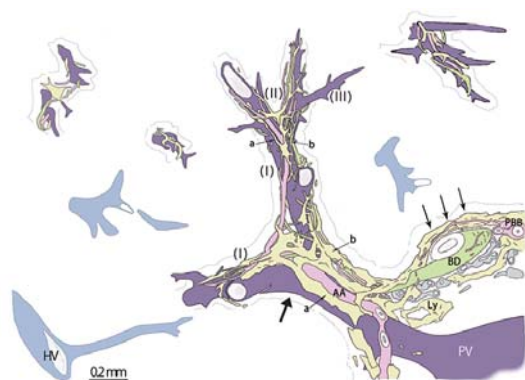


Fig. 1. Reconstruction under a magnification adjusted from the final conducting portion to the parenchymal portion of the portal vein and artery (case 1, Depth $280\ \mu\text{m}$). The large arrow indicates the transitional zone between the two portions. The lymphatic duct is well-developed to the conducting portion covering the arterial branch surface. Two kinds of arterial branches are observed; axial artery (AA) and peribiliary branch (PBB). These arteries are running reciprocally and are covered with the lymphatic ducts (a) and (b). The latter (b) is linked to the seat like lymphatic duct, which is the space of Mall (3 arrows) situated between the liver parenchyma and bile duct (BD). I, II and III indicate the 3 step ramification of the parenchymal portal and arterial branch, although the latter lacks the third step.

PBBとその細枝を巻き込んでおり、末梢域から連続したリンパ管(b)に所属することは明らかである。このリンパ管をD2-40染色の連続切片で $300\ \mu\text{m}$ の厚さまで調べてみたが、実質肝細胞側とはリンパ管壁で仕切られており開孔部は見つからない (Fig. 2)。しかしPBB周囲には少数のリンパ管小孔が散見される。胆管 (BD) 周囲は緻密な膠原線維層 (FS) が覆っていて、胆管との間に組織間隙は殆どない。またこの領域のグ鞘が拡大しているのは、門脈枝と胆管枝が太くなると同時に、周囲の間質も広がってその中に太いリンパ管が多いためである。

2. 実質区間域のリンパ管と動脈枝の関係

実質区間の第1段階動脈枝 (AA) にリンパ管 (Ly) が覆っている (Fig. 3, 厚さ $240\ \mu\text{m}$)。この領域のリンパ管にはその管腔内に逆流を妨げるような弁様構造 (Fig. 4; 矢印) が見られるが、観察した範囲ではこれより末梢域のリンパ管にはこうした構造は存在しない。AAが第2段階動脈枝を分岐する周辺部 (Fig. 3の四角で囲んだ領域) ではリンパ管の幅が広がっており、そこで動脈枝に接している (Fig. 5, 6)。その先は数本の細いリンパ管に枝分かれし、相互の吻合によって緩いネットワークを作っている。その吻合が繊りなす幅の狭いグ鞘間質に空隙 (IS) の出来ているところがあるが (Fig. 5, 6; 矢印), 周囲のリンパ

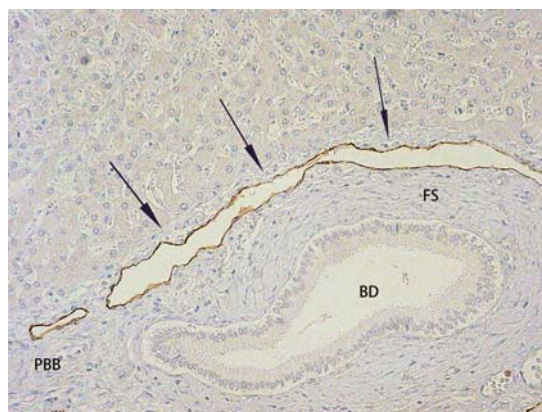


Fig. 2. The space of Mall situated between the liver parenchyma and bile duct (case 1, D2-40).

The space belongs to the lymphatic duct (b) seen in Figure 1. Note a continuity of the endothelial cell layer stained with D2-40. No opening of the space can be found towards the liver parenchyma. PBB: peribiliary branch; BD: bile duct; FS: fibrous sheath around the bile duct.

管には空隙を囲むように開放した小孔が散在している (Fig. 5, 6; 星印). このような空隙を対照例で調べてみると, 観察した動脈分岐部の30%程度に認められる. ネットワークを作るリンパ管の中から1~2本のリンパ管細枝が, さらに第2段階動脈枝沿いに連続性に伸びている (Fig. 7, 厚さ $240\ \mu\text{m}$). この段階のリンパ管は分岐や吻合も少なくなり, リンパ管小孔も少ない. 一枚の光顕写真でみると破片状に見えるリンパ管 (Fig. 8; 矢印) も連続切片で観察すると一本に繋がっており, その最末梢はループ状に終わっている

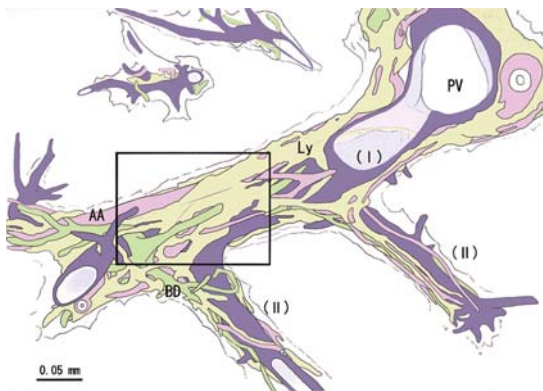


Fig. 3. Reconstruction at a first-step arterial branch ramifying the second-step branches (case 1, Depth $240\ \mu\text{m}$). The axial artery (AA) is widely covered with the lymphatic duct (Ly), which then makes a loose network at the arterial fork and extends along with the second-step arterial branch.

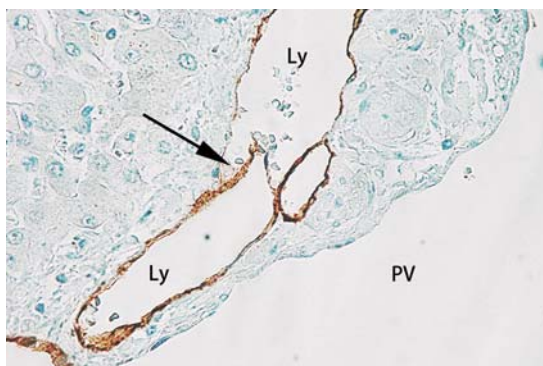


Fig. 4. Light microscopy at a lymphatic duct around the first-step arterial branch (case 1, D2-40). The arrow indicates a valve like structure in the lymphatic duct which may prevent backflow of the lymph fluid. Such a structure is not found in the further peripheral areas.

(Fig. 7, Ly). 一方, PBB 沿いのリンパ管では, AA 分岐部近傍で門脈枝寄りに中央部の欠損したリンパ管 (Ly) が見られる (Fig. 9; 矢頭印). 連続切片で観察すると連続した一本のリンパ管であり, 欠損部はPBB側に開いた大きな孔になっている. PBBの動脈壁には卵円形の空胞 (矢印) が散見されるが, こうした空胞は動脈枝の曲がった部分で見つかることが多い. 視点を変えて, Disse腔がグ鞘に開孔する部位を捜してみると, その数は意外に少ない. 具体的には, その開孔部は門脈枝から出る短枝 (Fig. 7; 矢印) が類洞に

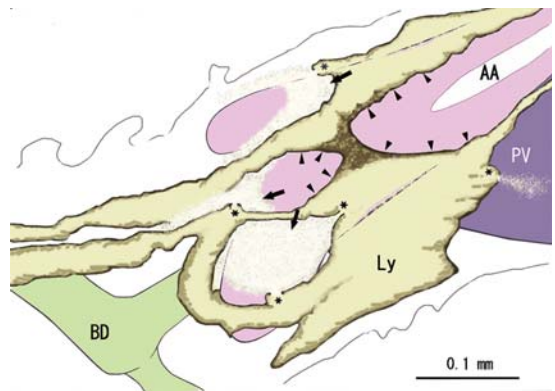


Fig. 5. Reconstruction at the area encircled in Figure 3 (case 1, Depth $240\ \mu\text{m}$).

An H-shaped lymphatic duct attaches (arrowheads) to the first-step axial artery (AA), branches off a few ducts and makes a loose network around the interstitial spaces (arrows). Asterisks indicate pores of the lymphatic duct.

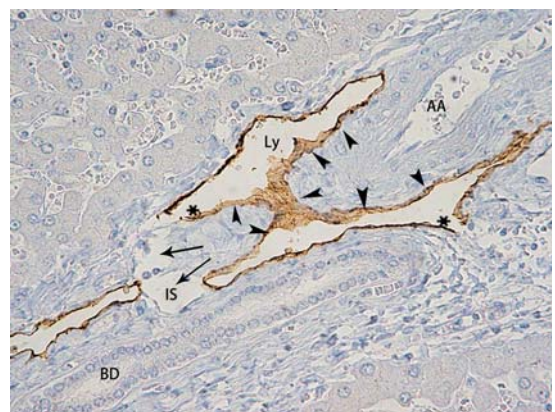


Fig. 6. One of the serial sections reconstructed in Figure 5 (case 1, D2-40).

The lymphatic duct (Ly) widely attaches to the axial artery (arrowheads). Arrows indicate the interstitial space (IS) arisen at the tip of the axial artery (AA). The lymphatic duct (Ly) is linking to the spaces at the pores (asterisks).

移行する部位に限られ、その分布はまばらである。第3段階枝(Ⅲ)になるとグ鞘を欠き動脈枝もリンパ管も存在しない。Disse腔とグ鞘内のリンパ管の間に短路らしき構造は見られない。

3. 肝被膜内およびその近傍のリンパ管と動脈枝

肝の線維性被膜に対しては第2段階枝次序の動脈枝が斜走する所が多く、リンパ管もそれに併走するが、被膜直下になると動脈枝と幅広く接しているのが特徴的である (Fig. 10, 厚さ 120 μ m ;

矢頭印)。被膜に達するとリンパ管は被膜に沿って分岐するが、分岐の中央部に間質に向けて大きな孔 (矢印) が開いている。その先は内径の不揃いなリンパ管となって被膜の線維組織内に入る。そこから分岐と開孔 (星印) の多いリンパ管に移行している。

4. 墨汁の注入実験

右肝動脈から墨汁を注入すると抵抗なく入り、肝臓全体はすぐに真っ黒に変わる。その注入量が

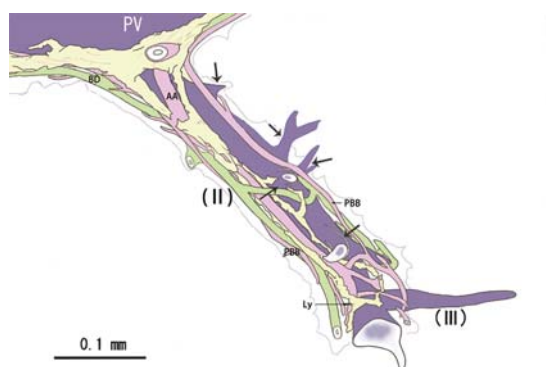


Fig. 7. Reconstruction adjusted to a second-step arterial branches (II) (case 1, Depth 240 μ m). The axial (AA) and peribiliary branch (PBB) respectively accompany the lymphatic ducts (Ly), which terminate as a gentle loop here. Pores of the lymphatic duct are rarely found in this area. Openings of the space of Disse to the interlobular space (Glisson) are restricted to the points arrowed on the limiting plate, to which the short branches are given off from the portal vein.

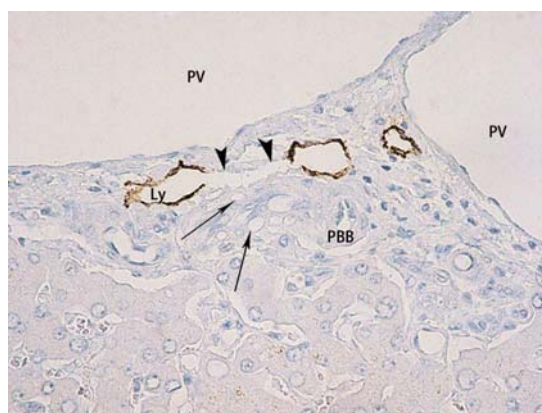


Fig. 9. Close relationship between peribiliary branch and lymphatic duct (case 1, D2-40). The lymphatic duct (Ly) has a wide defect in its center (arrowheads). Reconstruction, however, revealed that the duct was continuous with a large hole toward the side of the peribiliary branch (PBB), the wall of which contains several vacuoles (arrows).

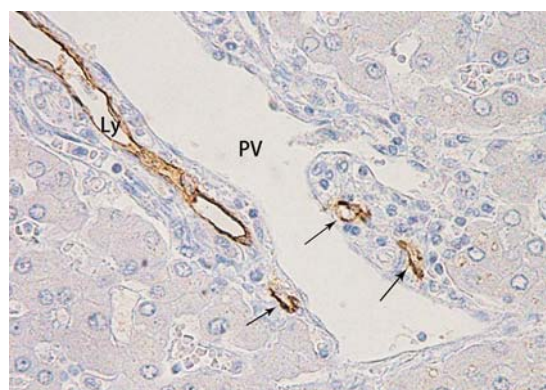


Fig. 8. Light microscopy of a lymphatic duct along with the second-step arterial branch (case 1, D2-40). The lymphatic duct (Ly) is linearly running in the space of Glisson. Fragmental ducts (arrows) are also linking to the lymphatic duct under reconstruction. PV: portal vein.

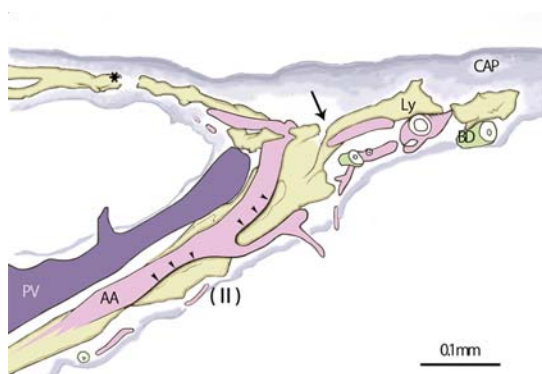


Fig. 10. Reconstruction at the capsular area (case 1, Depth 120 μ m).

The second-step axial artery (AA) runs obliquely to the liver capsule (CAP). The lymphatic duct (Ly) is running along the axial artery with wide contact to each other just under the capsule (arrowheads) and divides into right and left sides of the capsule with a pore (arrow). Asterisk indicates the pore of the lymph duct.

ほぼ80 mlである。鏡検すると、類洞内は生理的食塩水で洗浄されて血液成分はなく、連続切片で観察しても血栓は見られない。また墨汁は肝小葉表層の一部を除き、ほとんど類洞には入っていない。肝動脈枝には、導管区間の最終枝 (A) から実質区間の第1段階枝 (B)、第2段階枝 (C)、およびPBB末梢枝 (D) にかけてほぼ全域に連続性に墨汁が入り、血管壁を黒く染めている (Fig.

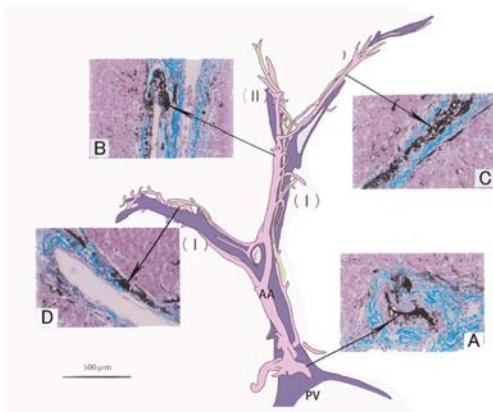


Fig. 11. Distribution of the injected India ink for the arterial branches (case 4, Masson's trichrome). Injected India ink deposited continuously to the peripheral arterial branches. Each step of the arterial branches is displayed with 4 photographs. A: Axial artery (AA) of the conducting portion. B: Axial artery of the first-step. C: Axial artery of the second-step. D: Peribiliary branch (PBB) of the second-step. The degree of India ink deposition seems to increase as the arterial branch tapers.

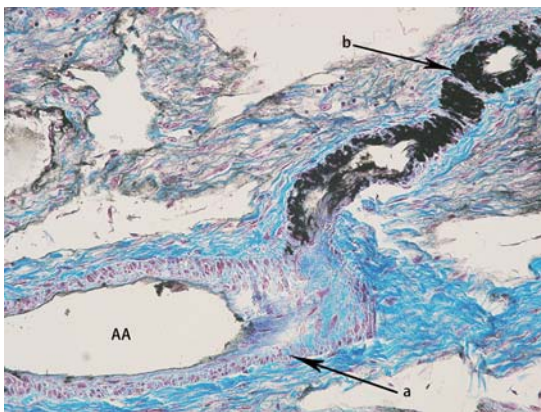


Fig. 12. Relationship between arterial size and India ink deposition (case 3, postmortem time: 19 hours). The India ink fully deposits on the small artery with an outer caliber less than $70 \mu\text{m}$ (arrow b). However, the large artery, which has an outer caliber of more than $200 \mu\text{m}$, is free of India ink deposition (arrow a).

11). しかし外径が $200 \mu\text{m}$ を超える肝動脈枝壁に墨汁の沈着は見られない (Fig. 12; 矢印a). 実施した3例とも同様な墨汁の分布を示しているが、死後時間の経過した症例2, 3では動脈壁全体に墨汁の沈着が見られる (Fig. 12; 矢印b) のに対して、死後2時間の症例4ではその沈着は主に動脈壁の細胞間隙に入っている (Fig. 13). さらに詳細に観察すると、墨汁は処々で動脈壁から

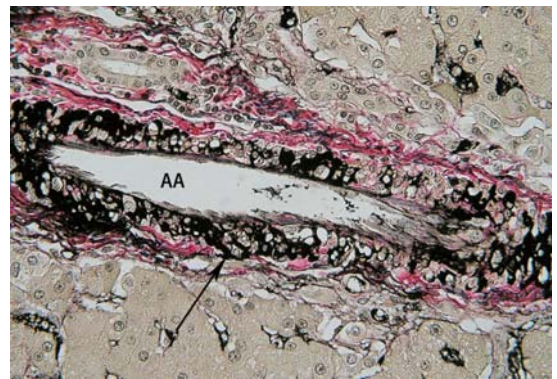


Fig. 13. Interstitial deposition of the India ink in the arterial wall (case 4, Elastica van Gieson).

The arterial wall looks like a mesh with deposited India ink in case of injection from the hepatic artery 2 hours after death. These deposits are mainly the intercellular space (arrow), which seems to be an actual pass way for blood plasma.

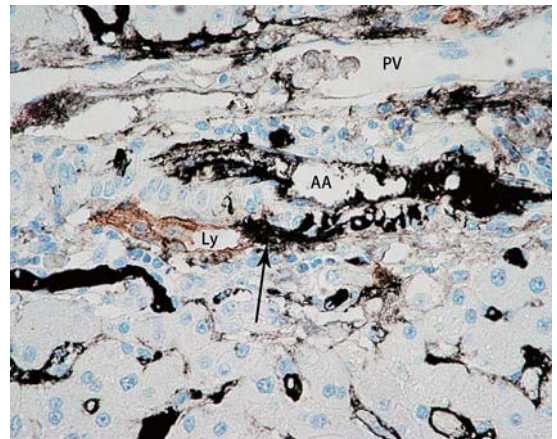


Fig. 14. India ink leakage from the arterial wall to the periarterial space (case 4, D2-40).

Injected India ink is leaking into the arterial wall (AA) and continuously to the periarterial space (PS). Leaked ink (arrow) will pour into the lymphatic lumen (Ly).

動脈周囲間隙に染み出ている (Fig. 14). 第2段階枝(AA)がPBBを分岐する近傍では (Fig. 15), 墨汁は動脈枝壁の内腔側に溜まり (In-1), 帽子を被せたようにリンパ管が接している. その一部のリンパ管内皮細胞は部分的に欠如しており (矢頭印), リンパ管の内部には少量の墨汁が溜まっている (In-2). 連続切片で観察すると, その墨汁 (In-2) は明らかにリンパ管内腔に入っている (Fig. 16, 厚さ $60\text{ }\mu\text{m}$). 動脈枝とリンパ管が幅広く接する場所を二枚の連続切片で観察すると

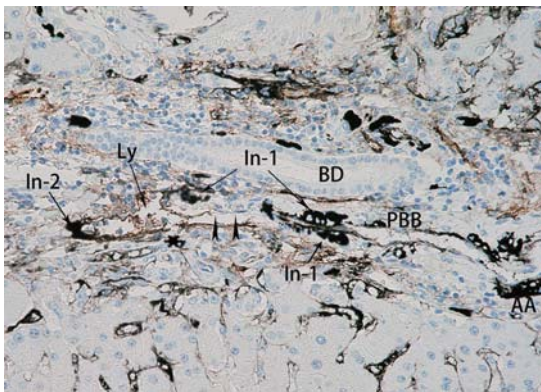


Fig. 15. Contact between lymphatic duct and peribiliary branch (case 4, D2-40).

The lymphatic duct (Ly) attaches on the peribiliary branch (PBB) with a partial defect of the lymphatic endothelial cell layer (arrowheads). Injected India ink is observed in the wall of the peribiliary branch (In-1) and in the lymphatic duct (In-2). The asterisk indicates a small opening of the lymphatic duct. BD: bile duct.

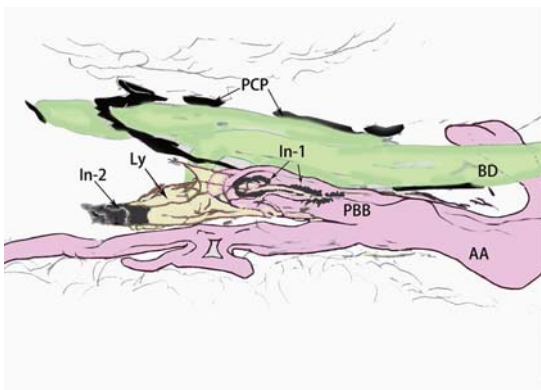


Fig. 16. Reconstruction adjusted under the same area to Figure 15 (case 4, Depth $60\text{ }\mu\text{m}$). The lymphatic duct (Ly) puts the peribiliary branch (PBB) on like a cap. It is certain that the deposited India ink (In-2) is in the lymphatic duct. Injected ink must pour into the lymphatic duct via the peribiliary branch wall. PCP: peribiliary capillary plexus. BD: bile duct.

(Fig. 17, 18), AA壁内に沈着した墨汁 (In-1) と壁外に沈着した墨汁 (In-2) が見られ, その一部は動脈枝周囲腔 (PS) に入っている. また間質内には小さな明るい空隙 (Fig. 18, IS) が見られるが, 連続切片で下に辿ると広い空隙に繋がっている. またPSはその外側に一層のリンパ内皮層があって, その先を辿るとリンパ管内腔に繋がりが, その空隙に墨汁 (In-2) が入っている. 従って, このIn-2は間質の空隙 (IS) とPSとリンパ管 (Ly) の間に沈着していることになる. 総じて,

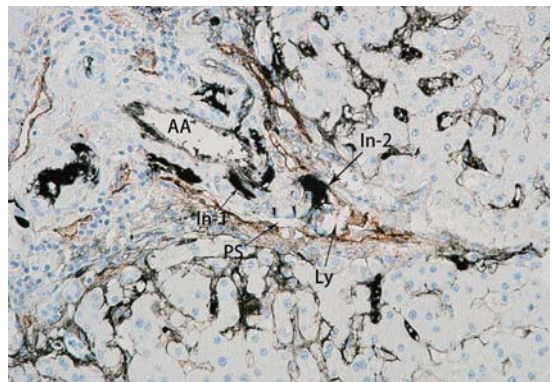


Fig. 17. Unstable contact between lymphatic duct and axial artery near the fork (case 4, D2-40).

Note the contact between lymphatic duct (Ly) and axial artery AA is rather loose. That is, the inner cell layer of the lymphatic duct is widely lacking (arrowheads), and the periarterial space (PS) is linking to the lymphatic duct (Ly). In-1: deposited India ink in the wall of the axial artery. In-2: deposited ink outside of the axial artery.

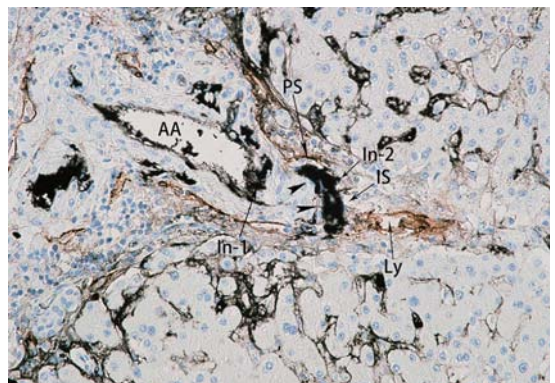


Fig. 18. Light microscopy next to Figure 17 (case 4, D2-40).

Deposited India ink (In-2) is seen out of the axial artery (AA) with a partial defect of the lymphatic endothelial cell layer (arrowheads), partly in the periarterial space (PS) and also leaked into the interstitial space (IS). Ly: lymphatic duct.

墨汁の分布状況は小葉間グ鞘内よりも肝被膜内リンパ管の方が顕著である (Fig. 19)。

IV. 考 察

観察から特徴的であったのは、肝動脈枝とリンパ管の分布が最末梢域に至るまで密接な関係にあったこと、そして血管の分岐部や肝被膜下で相互に幅広い接触面を持っていたことである。Leak¹¹⁾ や Hogen ら¹²⁾ が主張するように動脈の拍動がリンパ液の流れを促すとすれば、両者は役割を分担しつつ一つのシステムを形成していると思われる。この接触部周辺のリンパ管には複数の小孔が散見されたが、部位特異性があるので標本作成時の artifact ではなく、リンパ液の出入に関連した小孔と考えられる。ところで、Disse 腔は実質肝細胞域の類洞周辺に広く分布しているため、グ鞘間質への開口部も数多く分布していると考えやすい。しかし、それは門脈枝から出る細い短枝が limiting plate から類洞に移行する部位 (Fig. 5, 矢印) に限られ、その分布はまばらで数も少ない。即ち、Disse 腔の幅広い分布に比べてその出口は僅かである。そこで Disse 腔の内圧を考えてみると、そのほとんどは内腔を保持するために使われ、グ鞘間質に対する分圧はきわめて低いと推測される。ここで horseradish peroxidase (HRP) をトレーサーとして、その分布状態から肝リンパ液の類洞—Disse 腔産生説を主張する報告⁵⁾ をみると、ラッ

トの尾静脈から注入された HRP が 15 分後に Disse 腔や肝細胞間の微絨毛間隙に入ったことを根拠としている。しかし微絨毛間隙は元来物質を停滞させやすい隙間である。これを直ちに HRP がグ鞘間質に向けて活発に流出する所見とみなすのは早計ではないだろうか。またモール腔は胆管周囲リンパ管 (Fig. 1, b) の一部であり、その分布も限局しているため、Disse 腔排出液の受け皿とは一義的に言い難い。一方、類洞—Disse 腔産生説に異を唱える生化学的研究^{6) 7)} では、肝リンパ液に含まれる蛋白に二つの異なった性質があることを根拠にしている。一つは bulk transfer によるもので血漿そのもの、もう一つは径 10.2 nm の障壁 (barrier) を通過した semipermeable transfer によるものであるが、類洞壁の孔径は 100~200 nm もあって障壁機能がないからである¹³⁾。さらに健康人が一日に肝から排出するリンパ液量が 1~3 リットルである事を考え合わせると、肝リンパ液の類洞—Disse 腔産生説は、むしろ生体内に広く分布する緩やかな間質—リンパ液流に類したものと思われる。次に実験的に肝動脈枝から墨汁を注入すると、肝被膜内のリンパ管だけでなく、類洞前肝動脈壁から系統的に墨汁が漏出してグ鞘内のリンパ管に入った。類洞に入り難かったのは小葉下静脈に血栓が出来たためではないかという懸念もあるが、生食水で灌流すれば殆どその可能性はないと考えてよい。その理由は、肝静脈は小葉中心静脈から下大静脈に向けて内腔は一貫して拡大しており、その流路は直線的で分岐角度も緩やかだからである。これは肝静脈枝に備わった機能・構造的な特徴である。ところで、肝微小循環の要は類洞流の安定化にあるので、小葉内の循環調節機構に関する研究は多い^{14)~16)}。しかしここでは類洞に移行する直前の肝動脈枝と門脈枝の圧格差を検討したい。両血管は類洞の始まる小葉表層部で吻合するが、その圧格差は 3 倍以上あると言われている¹⁷⁾。吻合部に入る動脈枝末端の数は少なく、また急に細くなっていることは以前に報告したが¹⁸⁾、類洞前の動脈枝に血管抵抗が掛かる筈だ、という事はかなり以前から指摘されている¹⁹⁾。それは高圧かつ拍動性の動脈血がそのまま類洞に入ったら、鎌形地帯が不安定となって類洞流が乱れるばかりでなく、フロントの破壊をも引起すからであ

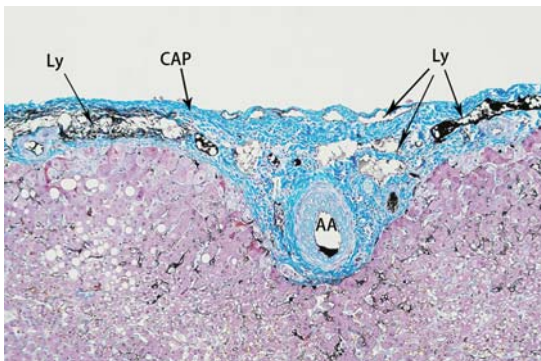


Fig. 19. Light microscopy of the capsular lymphatic duct (case 4, Masson's trichrome).

A number of lymphatic ducts containing India ink are observed in the capsular area. These findings are more conspicuous than that of the interlobular lymphatic duct.

る。従って、ここには肝動脈圧を緩和する何らかの機構が不可欠である。実験では墨汁の注入量を80 mlに制限したが、注入量を増やせば類洞からDisse腔内にも墨汁が入って、どこから墨汁が漏出したかが不鮮明になる。一方、この注入量で肝被膜および小葉間リンパ管に墨汁が入ったことは、Disse腔とは独立した肝動脈枝—リンパ管路という排液ルートがある可能性を示している。そして動脈血が類洞に入り難く、しかも動脈枝に拍動性の血管抵抗が掛かるとすれば、類洞前の動脈枝に何らかの緩衝作用が働く筈だと考えるのは自然ではないだろうか。そこで生体犬の胸管にカニューレを挿入し、肝の3管系にそれぞれ結紮による循環障害を施して胸管リンパ液の流量変化を測定した実験²⁰⁾をみると、胸管リンパ液は門脈狭窄群では直後に約3倍に上昇したが、下大静脈狭窄群では結紮直後には増加せず、むしろ2日から8日目にかけて徐々に4倍にまで増加したと報告している。前半の結果は門脈血流と胸管リンパ流の相互作用を示しているが、形態学的に類洞入口部は門脈枝と動脈枝が吻合する肝循環の重要な節目となっている。そこで、この肝動脈枝に緩衝作用が働くという仮説を適用すると、動脈枝を介して両者の相互作用が論理的な整合性を持って説明できるように思われる。また後半の結果は、類洞—Disse腔の内圧上昇が胸管リンパ流にただちに影響しない事を示しており、むしろ一般的な緩徐な排液ルートの存在を示唆する結果である。また肝動脈から灌流を行ったラットの実験^{21) 22)}では、類洞前の動脈枝に拡張は起こらず、代わりに血管外に漏出液が溜まったという。その理由として灌流液がperibiliary capillar plexus (PCP) から漏出した、あるいは動脈—門脈シャントを介して類洞へ排出した等の説明がなされているが明確な結論ではない。ただこの実験で重要なのは漏出という緩衝作用があるという事である。一般に動脈壁から血漿が漏出する筈はないと考えがちであるが、漏出しないという報告は見当たらない。今回の実験で動脈壁の細胞間隙に墨汁が入ったのは死後変化でないかという疑念もあるが、墨汁が太い動脈枝 (a) には入らず細い動脈枝 (b) に入った事 (Fig. 12) は自己融解では説明できない。両者に構造的違いがあるとすればそれは内弾性板ではな

いだろうか。外径70 μ m以下の肝動脈枝をみると、内弾性板内の弾力線維は血管内皮下に血流に沿って柵状に配列している。血管内圧が高まればスリット相互の間隙は広がるであろうし、更に細い動脈枝では弾力線維も少なくなるので透過性は増すと思われる。動脈壁を通過した墨汁が、周囲の間質に不規則に流出することなくリンパ管に入る状況 (Fig. 14, 17) をみても動脈壁以外のルートは考え難い。しかし、この問題にはさらに詳細な研究が必要であろう。拍動性の血流による血管抵抗を緩和させる方法として、動脈壁から血漿を直に漏出させる機構は単純であるが極めてダイナミックな緩衝作用である。動脈壁内に観察された楕円形の空胞がbulk transferの形態像 (Fig. 9, 矢印)、そして動脈壁の細胞間隙が一種の障壁になっているとすれば (Fig. 13)、生化学的にリンパ液の蛋白分析をした結果とも矛盾しない。漏出液がリンパ管に至るルートは、PSが通液路となって近傍のリンパ管開孔部に移送されるのが一般的と思われるが (Fig. 14)、動脈枝とリンパ管の接する部位 (Fig. 5, 6, 10) にはリンパ管内皮細胞層の欠落があり (Fig. 15)、接触面が広がるとその欠落範囲はより広がっている (Fig. 17, 18)。墨汁沈着の状況から判断すると、これらの部位ではより多くの漏出液が回収されると想像されるが、接しているリンパ管の構造は不安定であいまいである。動脈枝と接すると言っても動脈枝内腔とリンパ管が直に繋がっている処はなく、動脈壁を通過した漏出液の受け皿に過ぎない。従って、不安定な形態を示すのはむしろ漏出液の発生が変動している事を示しているようである。すなわち、その時々に応じて処理能力を超えた漏出液が周囲に漏れて間質に明るい空隙 (IS) を作るとすれば、肝動脈枝の拍動に応じた即時的なリンパ液排泄機構の存在を考えてもよいと思われる。肝被膜内のリンパ管に墨汁が入りやすいのも (Fig. 19)、肝実質域に影響を及ぼさず間質液を速やかに排泄させる適応の一つではないだろうか。

IV. 結 語

肝リンパ系は末梢域に至るまで動脈枝との関連が密であり、動脈枝の循環動態と深く関わってい

る。肝循環の要は類洞微小循環を安定に保つことであるが、類洞表層で吻合する門脈枝と動脈枝の圧格差は3倍以上もある。それを緩和するために類洞前肝動脈枝はその動脈枝壁から直に血漿を漏出させる。これによって生じた余剰液を取りこみ、肝外に輸送することを主たる役割として肝リンパ系は発達したと考えられる。一方、肝リンパ液の産生は肝微小循環の調節と表裏の関係にある。実質肝細胞壊死による小葉構造の歪みは肝細胞再生とともに門脈流入フロントの歪みや損傷といった不可逆的な過程でもある^{23)~27)}。それは病的肝の微小循環不全がリンパ流量や間質液の変動として反映される可能性を示唆している。この研究が肝の病的変容の理解に少しでも役立てば幸いである。

稿を終わるに当たり、研究を続ける間、貴重なご助言とご鞭撻を頂いた東京慈恵会医科大学病理学講座教授池上雅博先生、元同大学臨床検査医学講座教授眞柄直郎先生に深甚なる感謝の意を表します。またご助力頂いた同大病理学講座スタッフ諸兄、特に標本作成にご尽力下さった杉本正樹氏に深謝いたします。

なお、この研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会に於いて承認を得ている。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- Starling EH. The Arris and Bale lectures on the physiological factors involved in the causation of dropsy. *Lancet*. 1896; 147(3793): 1267-70.
- Trutmann M, Sasse D. The lymphatics of the liver. *Anat Embryol (Berl)*. 1994; 190: 201-9.
- Barrowman JA, Eppiheimer MJ, Granger DN. Hepatic lymph and lymphatics. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*. 2nd ed. v.1. New York: Oxford University Press; 1999. 1: p.73-6.
- Camparini L. Lymphatic vessels of the liver in man. *Microscopic morphology and histotopography. Angiologica*. 1969; 6: 262-74.
- Ohtani Y, Wang BJ, Poonkhum R, Ohtani O. Pathways for movement of fluid and cells from hepatic sinusoids to the portal lymphatic vessels and subcapsular region in the rat livers. *Arch Histol Cytol*. 2003; 66: 239-52.
- Dive ChC, Nadalini AC, Heremans JF. Origin and composition of hepatic lymph proteins in the dog. *Lymphology*. 1971; 4: 133-9.
- Henrikson JH, Horn T, Christoffersen P. The blood-lymph barrier in the liver. A review based on morphological and functional concepts of normal and cirrhotic liver. *Liver*. 1984; 4: 221-32.
- Marks A, Sutherland DR, Bailey D, Iglesias J, Law J, Lei M, et al. Characterization and distribution of an oncofetal antigen (M2A antigen) expressed on testicular germ cell tumors. *Br J Cancer*. 1999; 80: 569-78.
- Matsumoto T, Kawakami M. The unit-concept of hepatic parenchyma—a re-examination based on angioarchitectural studies. *Acta Pathol Jpn*. 1982; 32 Suppl 2: 285-314.
- Mall FP. On the origin of the lymphatics in the liver. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1901; 12: 146-8.
- Leak LV. Electron microscopic observation on lymphatic capillaries and the structural components of the connective tissue-lymph interface. *Microvasc Res*. 1970; 2: 361-91.
- Hogan RD. The initial lymphatics and interstitial fluid pressure. In: Hargens AR, editor. *Tissue fluid pressure and composition*. Baltimore: William and Wilkins; 1981. p.21-34.
- Wisse E. An electron microscopic study of the fenestrated endothelial lining of rat liver sinusoids. *J Ultrastruct Res*. 1970; 31: 125-50.
- Lautt WW, Legare DJ, d'Almeida MS. Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *Am J Physiol*. 1985; 248: H331-8.
- McCuskey RS. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. *Liver*. 2000; 20: 3-7.
- Debbaut C1, Vierendeels J, Casteleyn C, Cornillie P, Van Loo D, Simoens P, et al. Perfusion characteristics of the human hepatic microcirculation based on three-dimensional reconstructions and computational fluid dynamic analysis. *J Biomech Eng*. 2012; 134: 011003.
- Rappaport AM. The microcirculatory hepatic unit. *Microvasc. Res*. 1973; 6: 212-28.
- Takasaki S, Hano H. Three-dimensional observations of the human hepatic artery (arterial system in the liver). *J Hepatol*. 2001; 34: 455-66.
- Hanson KM, Johnson PC. Local control of hepatic arterial

- and portal venous flow in the dog. *Am J Physiol.* 1966; 211: 712-20.
- 20) 上田祐造. 実験的閉塞性黄疸および肝循環障害における血清と胸管リンパ液組成の変動に関する研究. *岡山医学会誌.* 1992; 104: 747-61.
- 21) Pang KS, Sherman IA, Schwab AJ, Geng W, Barker F 3rd, Dlugosz JA, et al. Role of the hepatic artery in the metabolism of phenacetin and acetaminophen: intravital microscopic and multiple-indicator dilution study in perfused rat liver. *Hepatology.* 1994; 20: 672-83.
- 22) Richter S, Vollmar B, Mücke I, Post S, Menger MD. Hepatic arteriolar-portal venular shunting guarantees maintenance of nutritional microvascular supply in hepatic arterial buffer response of rat livers. *J Physiol.* 2001; 531: 193-201.
- 23) 徳田忠昭. Banti肝の形態学的研究-肝改築問題への一つの近接. *慈恵医大誌.* 1977; 92: 399-410.
- 24) 城謙輔. 乙'型肝硬変における改築の3次元的観察. *慈恵医大誌.* 1979; 94: 530-41.
- 25) 真柄直郎. 乙'型肝硬変の三次元的形態特性-血管構築の復構を中心として-. *慈恵医大誌.* 1986; 101: 579-602.
- 26) 林博隆. 混合結節型肝硬変における血管構築. *肝臓.* 1989; 30: 43-53.
- 27) Hano H, Takasaki S. Three-dimensional observation on the alterations of lobular architecture in chronic hepatitis with special reference to its angioarchitecture for a better understanding of the formal pathogenesis of liver cirrhosis. *Virchows Arch.* 2003; 443: 655-63.