

学位授与番号：乙 3252 号

氏 名：小池 裕人

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 31 年 4 月 24 日

学位論文名：

慢性ウイルス性肝炎の早期における門脈血管構築傷害の 3 次元的観察-肝小葉構造改築の観点から

学位論文審査委員長：教授 松浦知和

学位論文審査委員：教授 岡部正隆 教授 猿田雅之

論文要旨

氏名	小池 裕人	指導教授名	池上 雅博
<p>主論文 慢性ウイルス性肝炎の早期における門脈血管構築傷害の 3 次元的観察 ・肝小葉構造改築の観点から 東京慈恵会医科大学雑誌 2019;134:accepted 小池裕人、羽野寛、池上雅博</p> <p>要旨</p> <p>【背景・目的】 慢性肝炎は、長期にわたる経過をたどり、最終的には肝硬変に至る。その過程は病理組織学的には小葉の改築過程と呼ばれ、正常小葉の崩壊と再生結節形成に向かう過程である。肝の毛細血管構築的観点からみれば、それは小葉構築の骨格をなす門脈枝の崩壊過程と、残存門脈枝に依存する新たな血管骨格を構築する過程でもある。正常小葉の血管構築については松本らの詳細な研究があり、また正常から著しく変容した硬変肝の血管構築についても詳細な研究がなされている。しかし硬変肝に繋がる慢性肝炎における血管構築の変容、特にその早期それについてはまだよく知られていない。そこで我々は、慢性ウイルス性肝炎の早期の症例を対象に、特に門脈枝の病的変化を明らかにする目的で本研究を遂行した。</p> <p>【方法】 東京慈恵会医科大学病院病理部に標本として保管されている、1974～2017 年の肝生検、肝手術材料、剖検例を対象として、症例検索を行い、今回の研究の目的に合いかつ下記の組織再構成法のための連続切片作製可能な十分量の材料であることを条件として症例検索を行い、目的に適合する慢性ウイルス性肝炎として生検例 5 例(内 1 例は参考例)、手術例 1 例、正常対照例として剖検例 1 例を選択した。研究方法は主に立体組織再構成法に拠った。パラフィンブロックより連続組織切片を作製、染色して標本とし、これをデジタル写真撮影後プリントアウト、これを元にトレースして原画作成、これを用いて型どおりに立体組織再構成を行った。</p> <p>【結果】 門脈域が炎に症巻き込まれ、線維性に拡大していく過程で、実質区間門脈枝第 3 段階枝に走行異常などの傷害を示す一方で、第 3 段階枝あるいはそれに相当する枝の新生により多分岐状態の領域も出現する。門脈域に膠原線維の増加が進むにつれ第 2 あるいは第 3 段階枝の狭窄、異常走行が明らかとなり、場所によっては第 3 段階枝あるいはその相当枝が線維化内に埋没し途絶するのもみられる。この結果徐々に門脈枝の同定が困難になってくる。</p> <p>【結論】 この早期の実質区間門脈枝の傷害は、取りも直さず肝小葉門脈骨格の崩壊の始まりであり、炎症や線維化の持続、stage の進展により門脈枝の傷害はさらに拡がり、小葉の崩壊が徐々に進行していくものと考えられた。</p>			

学位論文審査結果の要旨

小池 裕人氏の学位申請論文のタイトルは、「慢性ウイルス性肝炎の早期における門脈血管構築傷害の 3 次元的観察 —肝小葉構造改築の観点から—」である。

2019年4月4日審査委員長 松浦知和、審査委員 岡部正隆、審査委員 猿田雅之の出席のもとに公開学位審査会を実施した。

質問 1. 肝硬変にいたる肝炎の初期形態を観察しているが、病態モデルは想定しているのか？

— まず炎症が起こり、肝細胞がダメージを受ける。本研究の観察から、門脈第 3 段階枝はつぶれ、盲端になり、また、一部は分枝し、走行異常を起こす。線維形成が起こり、肝小葉は変形する。生き残った肝細胞はある程度再生し、再生結節として生き残る。

質問 2. ウイルス性肝炎初期に局所のうっ血は起こっているのか？

—すでに小葉構築に変容はみられ、血流障害が起こっていると思われる。

質問 3. 限られた症例とサンプルの観察であるが、肝臓病変全体を反映しているといえるのか？

— ウイルス性肝炎症例の肝生検組織での検討である。このため、肝臓全体を万遍なく検討したとは言えない。また、今回の立体再構築法は手間と時間がかかる解析法であるため、統計解析をするだけのデータを集めることができない。あくまでも“あるがまま”の構造を観察する手段である。

質問 4. 今回、なぜウイルス性肝炎初期の観察を行ったのか？

— F3~4 の肝硬変での構造変容については、すでに羽野教授らが論文発表を行っている。その結果、肝炎初期でも門脈枝骨格がすでに変化しているのではないかと考え、研究を行った。

質問 5. アルコール性肝障害や NASH など、成因によって小葉の変容に違いがあるのか？

— B 型肝炎と C 型肝炎では違いはない。しかし、中心静脈域から炎症・線維化が進むアルコール性肝炎・NASH とは明らかに小葉の変容は異なる。後者では、中心静脈域で炎症・線維化が始まり、門脈域に波及し、小葉の分断が行われる。このため、ウイルス性による肝硬変よりも小さい偽小葉が形成される。

質問6. Figure では、炎症と線維化の進行とともに動脈が太くなり目立ってくるように見えるが、動脈の変化についてどのように考えるか？

・ 門脈の変化を中心に追っていたので、あまり注視していなかった。小葉構築の変化によって門脈からの血流が減るため、動脈からの血流量が増加していることを示唆していると思われる。

コメント：1970年代の本学病理学講座・松本武四郎教授一門による肝臓の基本構造に関する研究の最後の論文である。一門の小森亮博士、河上牧夫博士らが松本教授とともに、まず基本となる正常肝臓の小葉構造を確定した。つまり、1次小葉 (Matsumoto's Lobule) と配列された類洞の流入フロントから中心静脈までのラジアル構造で、その1次小葉が7つほど組み合わせさせて、一つのバスケット状の構造を形成したのが2次小葉(古典的小葉)である。これは *Textbook of Pathology* にも掲載されている。次いで、城謙輔博士、羽野寛博士、眞柄直郎博士、林博隆博士が、松本の小葉が肝硬変ではどのように変容していくのか過程を含めて、今回の立体再構築法を用いて証明している。いずれも、慈恵医大誌、雑誌肝臓に日本語論文として発表されている。長年の懸案であった、肝炎初期に小葉構造にすでに変化があるのか、あるのであればどのような変化なのか、ということに関して、小池氏は5年の歳月をかけた地道な研究と“あるがまま”の観察で解凍している。①ウイルス性肝炎初期から門脈第3段階枝の走行には変化が起こっている。また、一部は分岐し類洞への血流が遮断され、一部は門脈の最終枝であるはずの第3段階枝がさらに分岐し、血流の行先を求めている。②したがって、肝炎初期より小葉構築の変容は始まっている。③動脈からの血流が増加していることを示唆する、動脈枝の拡大・進展を認める。以上から、本論文は、肝臓の炎症・線維化過程での小葉構築の変容がごく初期から始まっていることを明確にした価値ある内容を包含している。