Eck 氏 瘻 造 設 と 肝 組 織.

ECK's Fistulization and the Liver Tissue.

前 田 満 明 Mitsuki MAEDA.

〔昭和 29 年 9 月 20 日原稿受付.〕

目 次.

篇 1. 基礎実験.	435
篇 2. 3 栄養素投与実験.	443
篇 3. 低及び高蛋白食投与実験.	451

門脈血栓患者の治療法として Eck (1877) により考案された Eck 氏瘻造設術は, Fischler, Schroder, Pawlow 等に依り肝臓機能研究の目的に応用され, 最近に至り Whippel, Blakemore, Lord 等が臨床的に用いる事の出来る瘻造設術を確立した. 本邦に於いても此瘻造設術につき, 小川, 岡, 平岡, 阿等に依り生理学的な研究が盛んに行われたが, 肝臓を組織学的に研究した報告には未だ接しない. 漸やく最近に至り木本, 矢吹等がこの方面の研究に着手し, 殊に木本等は瘻造設後長期経過した犬肝臓の組織像が, 対照犬と大差がないと発表し, 矢吹等は組織像に変化があり, 而もそれは常に進行性で, 再生所見はないと報告している. 余はかかる大きな侵襲を外学的に加え, 肝臓内の血流に大変化を与えた時には, 肝臓機能の低下を招来するに相違なく, 必ずや肝細胞微細構造にこれを裏書きする所見の現れることを予想し, 本研究を企図したのである.

篇 1.

基 礎 実 験.

Eck 氏瘻造設術の組織学的研究は, 長期経過のものについては 2—3 発表されているが, 短期のものは未だ報告されていないので, 余は短期より長期に至る各期に於ける肝臓を組織学的並に細胞学的に研究せんと企図した. こゝに於いて余は手術に因るショック現象が凡そ退消したと推定される 2 週後より始め, 3 週, 4 週, 5 週と順を追って取材し, 5 ヶ月に及ぶものを最長とした. 以下その各々につき比較検討し記述せんとするものである.

I. 実験方法.

実験動物はすべて体重 10 kg 前後の成熟雑種健康犬を用い、手術前 1 週間は飼育に特別の注意を払い、条件を一定とし、術前 24 時間は絶食せしめ、局所麻酔のもとに剣状突起より右肋骨弓に沿い腋窩線に達する切開を行って開腹する。こゝに於いて肝右葉を上方へ、胃、小腸、脾臓等を内方へ、而して小腸を下方へ圧排して門脈を露出する。次いで門脈周囲の組織を把意して剝離し、胃冠状静脈の合流部の少し上方を Brelock 氏血管鉗子で把握し、これに接して門脈を結紮切断し、この断端と下空静脈とを腎静脈の上方約 2 cm の所で端側吻合を行う。因に門脈結紮後吻合迄に要する時間は約 10 分間であった。

術後翌日より必要カロリーを有する飼料を与え、飼育に格別の注意を払った。かくて術後 2, 3, 4, 5 週並びに 5 ケ月の経過をまって、給食後 24 時間を経て撲殺し、速かに取材した。なお取材部位は常に肝臓の右葉とし、直ちに Zenker 液, Levi 液, Kolster 液, Carnoy 液, Ciaccio 液及び 10% formalin 液に投入固定し、型の如く脱水、包埋、切片を作製し、hematoxylin-eosin 重染色, Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色, Hotchkiss の過沃度酸 Schiff 法に依る多糖類検出, pyronin-methyl green 染色, Feulgen 染色等を行った。

II. 自家所見.

Eck 氏瘻造設犬は術後食慾不振を起すものが多く、ために体重は急激に減少し、術後 1 週間で術前より約 1—1.5 kg も減ずる。その後 2 週, 3 週では概ね変動なく、4 週より稍々増加し、通常 5 週にて元に戻り、その後次第に増加の傾向を辿り、5 ケ月では術前より 1 kg 以上も増加した。以上体重の消長に伴い 1 週より 3 週の間は元気なく、運動も不活潑で、体毛の光沢、毛並みも悪く、恐怖感が強く、一見して病的と思わしめるものがあり、此の間に不埒の転帰をとるものが多い、4 週に至ると次第に元気を取り戻し、食慾が増進し、運動も活潑となり、5 ケ月経過したものでは、大なる侵襲を受けたものとは思われない程となる。以下項を改め対照犬より逐次各週に於ける所見を述べん。

a) 肝組織の一般構造.

対照犬、即ち瘻を造設していない犬では、肝細胞索は整然たる配列を示して、中心静脈から小葉の辺縁に至る。此の細胞索間の毛細血管洞は極めて狭く、鬱血の状態は毫も認められない。この時の肝細胞は胞体が比較的

暗調で、空胞等を見ることなく、核も亦胞状をなして、変形等は認めない。なお小葉の各所に星細胞が均等に散在している。

術後2週では、毛細血管洞は対照に比し稍々拡張し、軽度の鬱血状態が認められる。一方に於いては肝細胞索は狭くなり、胞体内に糖原、脂肪及び他の何かによると推定される小空胞がある。

術後3週では毛細血管洞は著しく拡張し、鬱血が認められるが、此の際注目すべきは肝細胞索と毛細血管洞の薄い壁との間の間隙、所謂 Disch 氏腔の広くなる事である。このように肝細胞索間は毛細血管洞及び上記の間隙によって広くなる反面には、細胞索は非常に狭く、従って肝細胞は小さくなって、胞体内には小空胞が多い(図1)。

4週では毛細血管洞と肝細胞索の関係は3週と略同様で、肝細胞は小さく、引いては細胞索は狭く、毛細血管洞との間の Disch 氏腔が広く、且つ血管洞に高度の鬱血を起しているのが認められる。また肝細胞の胞体内には小空胞が多い(図2)。

5週では上記3、4週と同様に、毛細血管洞は拡張し、高度の鬱血を認めるが、この際に血管洞と肝細胞索との間の間隙が一層広くなり、その結果狭くなった細胞索が互に吻合して広い網眼を形成する(図3)。一方此頃になると、中心性脂肪浸潤を思わせる組織像が現われる。即ち小葉の中心部細胞に大小種々の空胞を認め、或る部では巨大な空胞が集団をなしている。なお星細胞は中心部に多く偏在し、周辺部に殆んど見ない。この事は2週から5週に至る共通の所見である。

5ヶ月では肝組織の大半は巨大空胞によって占められ、肝細胞索と毛細血管洞は僅かに小葉の周辺部と思われる部分及び巨大空胞の間に挟まって散在しているに過ぎない。此の巨大空胞は後述の如く Osmium によって褐染し、Scarlet red にて赤染する事より見れば、明かに脂肪滴であり、5週にて初めて認めた中心性脂肪浸潤が高度に発現した結果と考える。

なおこの巨大脂肪滴は肝細胞内に出現した脂肪粒が次第に増大して大滴となり、遂に胞体を埋めるに至った事を物語る如く、脂肪空胞に接し圧平された核を認める事が少くない。

b) 肝細胞ミト (mitochondria を以下ミトと略す)。

対照犬では中心部、周辺部の別なく糸状、長桿状乃至短桿状を呈するものが大部分で、機能的表現に甚だ乏しいことは空腹時所見としては正に当然と言うべきである。

2週では空腹時に拘らずミトは全般的に顆粒化し、中には粗大顆粒状を

呈するものもある。之に反し周辺部では長桿状或は肥厚せる桿状ミトが混在する(図4)。

3週に於いても顆粒状を呈するが、此の時には微細であること及びその数が少なく、而もこれらは脂肪顆粒を取巻いて集まる傾向を有する。

4週ではミトの形状は3週と大差なく、その間に小脂肪顆粒が多く見られる。

5週では大小脂肪顆粒が甚だ多く、それに伍して少数の微細顆粒状のミトが点在する(図5)。

5ヶ月ではミトの顆粒化は愈々高度に発現し、大小種々の形をとるが、中には極めて短かい桿状を呈するものも散見する。而して大形顆粒と最小脂肪滴とは、その大きさに於いて殆ど等しく、Levi標本に於ける色調にても識別の困難なものが少くない。なお此の期の特長である巨大脂肪滴を有する肝細胞も、小脂肪顆粒をもつ細胞と同様に、そのミトは上記の形を有している(図6)。

c) 肝細胞の原形質 R. N. A.

Carnoy 液固定 pyronin-methyl green 染色を行うに、対照犬では小葉周辺部に於いて濃染し、多くは塊状を呈するが、中心部では比較的淡染性で網状として染まることが多い。

2週では仁 R. N. A. が濃染しているに拘らず、原形質 R. N. A. は中心部細胞では殆ど染まらず、ただ周辺部に於いて瀰漫状に極めて淡く染まっているに過ぎない。

3週にても 4, 5 週と同様に、中心部が周辺部に比し染性が弱い。なおこの時の R. N. A. は中心部では瀰漫状に染まり、周辺部は微細な網状を呈している。

4週では中心部、周辺部共に瀰漫状に染まる。

5週では前者と反対に一律に微細な網状を呈している。

5ヶ月では微細な網状を呈している事は前例と同様であるが、比較的濃染している。

d) 肝細胞脂肪.

対照犬では scarlet red 染色にて肝小葉の全域に脂肪顆粒の出現を認めず、Ciaccio 法でもまた陰性で、空腹時所見を呈するが、星細胞のみは濃染する脂肪顆粒を包含している事を判然と認める。

2週では全般的に小顆粒として染まり、量的には周辺部よりも中心部の方に稍々多い。その脂肪顆粒は全て Ciaccio 陽性である。

3 週では肝小葉全域にわたって脂肪顆粒として染まっているが、中心部は他に比してその顆粒は大きい。Ciaccio 法ではこの脂肪顆粒の大部分は比較的大きい明視性空胞として認められる。然しこの時殆どすべての細胞に 2, 3 個ずつの Ciaccio 陽性顆粒を見る。

4 週では 3 週と略々同様の所見で、大部分の脂肪は Ciaccio 陰性であるが、周辺部の一部に輪状の Ciaccio 陽性物質が認められる。但し此の量は 3 週に比し少ない。

5 週では肝小葉全域にわたり、大半は微細な顆粒として存在しているが、中には顆粒が胞体内に充満して核を周辺に圧排し、或はその大きな顆粒が互に融合して、より巨大な脂肪滴を形成している。これ等の巨大脂肪滴は特に中心部に多く、中間部、周辺部には集团的に認められる、但しこの時には Ciaccio 陽性物質は殆ど認められない (図 7)。

5 ケ月では全域にわたり、大は数 10 ミクロンにも及ぶ巨大な脂肪滴より、小は顆粒形ミトに略々等しい小形顆粒として存在する。此等脂肪は区域的には小葉中心部に最も多いが、中間部、周辺部にも大小種々の顆粒の集団をなして、恰も水玉模様の如き觀を呈する。その巨大脂肪滴は Levi 標本では osmium 酸により褐色乃至黒褐色を呈するが、Ciaccio 法では陰性で、従って空胞として認められる。然しこの時その中心に近くに層をなし、或は叢状に或いは線状、棘状に褐紅色に濃染しているものが在る。此等のものは Ciaccio 陽性である。そのほか巨大空胞を有していない肝細胞中に Ciaccio 陽性の大小種々の顆粒を認める。又胆管上皮細胞も脂肪を有している (図 8)。

e) 肝細胞糖原.

対照犬では肝小葉周辺部細胞は Schiff 氏反応が強く陽性で、特に Glisson 氏鞘附近の細胞では塊状をなしているものが多い。これに次いで中心部、中間部の順に陽性を示し、胞体内では周辺により多く認められる傾向がある。2 週では対照と大差はない (図 9)。然るに 3 週では Schiff 氏反応は陰性で全然これを認めない。4 週では周辺部の極く一部に陽性である。5 週では唯 1 例に於いて肝小葉の各部に極めて微細な顆粒として、又微量に陽性を示したに過ぎない。かくて 5 ケ月に至れば周辺部に比較的多量に塊状として認められる (図 10)。

f) 肝細胞核.

核の形態的な変化は本実験の 2 週から 4 週に至る間では殆ど認められず、また核の数及び仁についても対照犬に比し著変はないが、5 週の中心部に

多くみられる巨大脂肪滴を有する細胞及び5ヶ月でみられる同様の細胞では、核は脂肪滴により圧排されて扁平となり或は瓢状となる。又2週に於いて間接分裂を起している核が5000個中5個発見された。なお核壁染色質増多と染色質融解を起している核を5000個中各1個ずつ認めた。そのほか、5週、5ヶ月の核に小脂肪滴を有するものを発見した事をここに附記する。

III. 総 括 と 考 察

瘻造設によって肝組織に起った変化で最も大きいと思われるのは脂肪代謝についてのものである。即ち対照犬では給食後24時間を経過した時には単に星細胞にのみ脂肪顆粒が認められるに反し、2週では全般的に小脂肪顆粒が現れる。而もこれは Ciaccio 陽性に出る顆粒がその殆どである事から、この小脂肪顆粒は大半が磷脂質であると考えてよいと思う。3週、4週に於いても全域にわたり小脂肪顆粒を認めるが、この時には周辺部の極く一部に Ciaccio 陽性顆粒を散見するのみで、他は陰性であるから、その殆どが中性脂肪であり、磷脂質の少くなった事が想像される。5週でも同様に小葉全域に脂肪が証明され、而もそれは Ciaccio 陰性であるが、osmium 酸で褐染している。此の事はこれらの脂肪は不飽和の中性脂肪が大部分であって、磷脂質は更に少い事を意味している。次に此等脂肪顆粒は巨大な脂肪滴を形成し、而もそれが集団を作って小葉のこゝかしこ散在する。然し小葉の中心部又はこれに近い所に在る事が多い。

5ヶ月に至れば脂肪滴は更に大きさを増し、核を極度に圧排し、進んで近接のものが互に融合して、より巨大な脂肪滴を形成する。斯の如き巨大な脂肪滴の集団が各所に群生し、5週の変化が次ぎ次ぎに続発したことが窺える。そのほか随所に脂肪滴が細胞外に流出するのを認める。また胆管上皮細胞に脂肪の現われている事や、大部分の肝細胞が脂肪滴を持っていることは Best 一門の Stanley 等が言う lipodistaemata の状と合致し、今や典型的な脂肪肝、特に中心性脂肪肝を起していることが判かる。なお5ヶ月では巨大脂肪滴を持たない細胞に、大小種々な Ciaccio 陽性の顆粒を認める。此の事は術後初期に於いては磷脂質のみが出現し、空腹時である事を併せ考えると、左程脂肪代謝も障碍されていないが、次第に中性脂肪が多く、磷脂質が少くなって来、5週で中性脂肪のみとなる事は代謝が悪くなった事を物語っている。然るに5ヶ月に至り周辺部細胞に磷脂質の出現する事は、これらの細胞が代償的に高度の脂肪代謝を営んでいる様な感を抱かしめる。

かゝる所見の原因は果して何処にあるかを考えるに、脂肪を起す原因も

多々あるが、酸素の欠乏が本実験に関係があると考えるのが妥当ではなからうか。何んとなれば木本等は正常犬では門脈血と肝動脈血の肝臓内に於ける比は 7:1 であることを見たが、瘻部によると瘻造設犬では門脈系に肝動脈血が逆流し、その比が著しく変り、ために鬱血が起り、酸素の欠乏状態となると発表している。また木本等が肝組織の生存の上にもまた肝機能の上にも、酸素が極めて必要なことはあらゆる方面からの検索で確認されていると報告している事からして、本実験の一般所見で述べた様に、術後日を追うて毛細血管及び Disch 氏腔の拡張、ひいては鬱血が生じ、萎縮した肝細胞に酸素の供給が不十分となる事が察知される。また長期に亘るものでは Stanley 等の言う lipodiastaemata が起るが、Best 一門の Glynn, Himsworth 等の報告に lipodiastaemata の消長が肝小葉中心部の酸素欠乏と重大な関係があると云われている事も本実験の結果と合致している。

次に興味あるのは糖原の消長で、前述した様に 2 週では対照所見と大差なく、糖代謝はまだ活潑であるが、3 週より 5 週までは、その代謝機能が衰え、此の事は Jacobson が瘻造設犬では糖代謝が減退して来ると報告し、岡が造設犬で糖代謝の消長には肝臓より筋系統がより多く関与すると報告している事と一致する。然し長期飼育では巨大脂肪滴の現われない細胞に糖が現われて来る事は、細胞が糖代謝を営んでいる事を証明する。以上述べた糖代謝の消長が、前項の脂肪代謝のそれと時間的に平行しているのは注目すべき事と考える。

R. N. A. の消長は吉川等に依れば、術後約 500 mg/100 g あったものが、1 週後に 200 mg/100 g に下り、2 週で約 230 mg/100 g となり、3 週、4 週と次第に漸増して、5 週では 300 mg/100 g となり、更に増加して元に復して行くと言う定量的な報告と、本実験の結果は合致している。

又 D. N. A. に関しても同じく、吉川等は週を追うにつれて定量的にその量が低下して行くと報告しているが、これは本実験の結果で長期になると脂肪肝のため肝細胞が少くなり、従って核物質が減少して行く結果と一致している。

ミトは 2 週では肝小葉の中心部に顆粒化を示すが、大した変化とは言い難く、3 週より 5 週にても微細なミトの顆粒化が全面的に認められる。ミトの機能的動態の上から言えば、顆粒化は少くとも肝細胞に於ては、代謝の行われている時に現われるが、この時に見る顆粒化は極めて微細で、給食後に見るものに比すべくもない。況んや 24 時間空腹時とて代謝の旺んな時に見るものと同一に論ずることはできない。余はその現われ方より細胞機能の変調の一徴候と考え度い。而してその原因の一は肝機能の不全によ

って起る栄養障碍に求めたい。蓋し栄養素の欠乏する時に肝細胞ミトが形態変化を起すことは、ラッテを使用して種々証明されているからである。然し5ヶ月に亘る長期飼育の時に見る粗大顆粒化は別に考え度い。何んとなればかゝる長期のものでは体重も増加し、一般状況は甚だ良好である事と照合して、一部の肝細胞では機能が回復している事が推定される。即ち脂肪滴を有しない細胞では顆粒化と同時に粗大顆粒と最小脂肪顆粒とは互に混在しているばかりでなく、両者の識別の困難なものが少くない。従ってこの時には少数の細胞に於ては脂肪の代謝がある程度行われていたのではないかと考える。然しこれらの解決は次に計画する給食実験にゆづりたい。

核の変化は5週に於いて小葉の中心部に現われる巨大な脂肪滴を有する細胞及び長期飼育の際の脂肪発生時に見る。即ち核は脂肪滴に圧排されて扁平乃至不正形となるが、これは物理的にもうなずける事であるが、2週にのみ多くの核の間接分裂や核の変性をみる原因は不明である。

最後に術後間もない時期に於いて脂肪代謝、糖代謝に余り変化がないにも拘らず、一般的所見で述べた様に食欲不振、体重減少、不活潑 (fistula animal syndrome) 及び恐怖感等の起って来るのは、蛋白代謝の異常に起因すると言われているが、本実験に於いても R. N. A. の消長と合致する様である。又長期飼育のものでは反対に一般的所見は極めて良好であるに拘らず、肝組織像は高度の脂肪肝を起して奇異に感じられるが、本実験に於いて巨大な脂肪滴を持っていない肝細胞の脂肪、蛋白、糖代謝の高度の代償性とミトの形態からして、その矛盾も薄らぎ、矢吹等の言う肝以外の臓器、組織の代償性機能の存在が考えられるのは妥当と思われる。

IV. 結 語.

本実験にて得た所見を要約すると

1. 瘻造設犬の一般所見は短期のものが長期のものより悪い。
2. 肝細胞に初期より脂肪の出現を認めるが、5週より肝小葉の中心部が lipodistaemata の前段階を思わしめる状態となり、のちに至って完全な脂肪肝を起す。
3. 肝細胞の糖原は初期では対照と同様に認めるが、3週より5週では殆ど消失し、長期に至って周辺部に著明に出現する。
4. 肝細胞の原形質 R. N. A. は初期では対照と異なり殆ど認められないが、日数と共に次第に増加し濃染する。
5. 肝細胞のミトコンドリアは空腹時に拘らず顆粒化する。而して初

期では比較的粗大であるが、間もなく微細となり、長期飼育にて再び粗大顆粒状となる。この顆粒化と脂肪の動きとは相関的である。

上記の諸変化は癭造設の結果酸素欠乏を起し、それが原因になっていると推定される。

篇 2.

3 栄 養 素 投 与 実 験.

余はさきに Eck 氏癭造設犬の肝組織微細構造の変化を検索した結果を公表した。然しこれらは24時間空腹に保った犬の所見であった。従ってその時の細胞組成成分が機能的に如何なる意義があるか、換言すれば細胞内の物質代謝に要する諸酵素が集中的に存在すると言われる肝細胞ミトが、癭造設時に顆粒化するが、これは代謝機能の静止していると考える空腹時の状態であるから、もしこれに給食して代謝機能を奮起せしめた時には、如何にして之に適応するかを明かにせねば、本研究の意義の大半を失うものである。これ余が本実験を企図した所以で、余はこの目的に向って癭造設によるショック現象の退消したと考えられる2週間経過の犬について給食し、時間を追って肝組織を精細に研究した結果が本論文である。

I. 実 験 方 法.

実験動物の条件、術前迄の飼育法、癭造設術式はすべて篇1に於けると同様にした。術後2週間は必要カロリーを有する混合食を与えて飼育し、24時間空腹にして給食した。而して給食には混合飼料は参考にとどめ、主として単一栄養食を用い、これによって肝細胞に於ける糖、蛋白、脂肪の代謝を、肝細胞微細構造の時間的動きから推察せんことを期した。即ち脂肪食としては天然バター1/4ポンドを、蛋白食としては蛋白含有量が比較的多く、脂肪の少いと称せられる兎肉を粉碎脱脂したもの180gを、含水炭素食としては薩摩芋375gを夫々癭造設犬と対照犬に与え、その後1時間、3時間、6時間を経過して取材した。なお混合飼料としては澱粉70%、脂肪、蛋白共に15%を有するものを投与し、同じく、1、3、6時間後に取材した。その取材法、固定法、染色法は篇1の時と同一方法を用いた。

II. 自 家 所 見.

A. 脂 肪 食 投 与.

a) 肝細胞脂肪.

1 時間後、対照犬では脂肪は肝小葉全般に Ciaccio 陰性の極めて微細な顆粒として存在するが、造設犬では一見して脂肪浸潤を思わせる大小種々の脂肪滴が肝小葉の周辺部に集まり、又中間部、中心部にも小脂肪顆粒が存在する (図11)。この周辺部の巨大脂肪滴は Ciaccio 法で陰性、従ってこの方法では空胞として認められるが、一部は Ciaccio 陽性で、その形は叢状或は棘状をなし、また輪状、或は半月状を呈する。そのほか Ciaccio 陽性物質は大小種々の顆粒としても周辺部に見られる。

3 時間後、対照犬では微細な脂肪顆粒が全般に認められ、その量は前記よりも稍々多いが、その幾分は Ciaccio 陽性である。造設犬では全般に大小種々の顆粒が存在し、特に周辺部に多く、その量も対照犬より多いが、前記 1 時間後に比すれば少い。又 Ciaccio 陽性物質は 2, 3 個乃至数個ずつ殆どの細胞に包含されている。

6 時間後、対照犬では微細な脂肪顆粒が全般に存在するが、肝小葉の中心部に行く程顆粒も大きく、量も稍々多い。又殆どの顆粒は Ciaccio 陽性である。造設犬でも周辺部より中間部、また中間部より中心部と脂肪顆粒の大きさが増し、その量も亦多くなる事は対照と同じ傾向にあるが、対照に比し量は多い。Ciaccio 法によれば中心部の大きな脂肪滴は陽性で、中間部、周辺部の小さな顆粒は陽性のものもあり、又陰性のものもある。

b) 肝細胞の原形質 R. N. A.

対照犬では各時間共に粗網状として染まり、6 時間後では一部に塊状として濃染するが、造設犬では各時間共に全て瀰漫状に淡染するのみである。

c) 肝細胞糖原.

対照犬、造設犬の各時間を通じて、対照の 6 時間後に少量の糖原を周辺部細胞に認めたのみで、その他は糖原の出現を見ない。

d) 肝細胞ミト.

1 時間後、対照犬では微細な顆粒を呈するものが殆どで、小葉中心部に桿状、長桿状のものが認められる。造設犬では大小種々の顆粒状を呈し、中には粗大顆粒状のものがある。

3 時間後、対照、造設犬共に大小種々の顆粒状を呈する。

6 時間後、対照犬のミトは長桿状のものが殆どで、稀れに小顆粒形を散見する。造設犬では顆粒状が主で、短桿状のものも少数認められる (図12)。

小括.

脂肪食を投与した時、脂肪は対照犬にも造設犬にも共に先ず小葉の周辺

部より出現し、次で中間部を経て中心部に及ぶ傾向にあるが、その量は対照犬に比し造設犬に多く、また1時間後に於いて特に著しい。原形質 R. N. A. は対照犬に比し造設犬では非常に少く、また染性も弱い。然るに糖原は両者共に殆ど認められず、ただ対照犬の6時間後のみに周辺部に多少認めたに過ぎない。ミトは対照犬では時間を追って微細な顆粒から大小種々の顆粒形をとり、6時間で長桿状となり、対照の空腹時の所見と似て来るが、一部に小顆粒形を残す。造設犬では各時間を通じて、造設犬の空腹時所見と同じく、殆ど顆粒形をとる。

B. 蛋白質投与.

a) 肝細胞脂肪.

1時間後. 対照犬では脂肪は scarlet red 染色にて殆ど認められないが、造設犬では周辺部から中間部にかけて大きい脂肪滴が現れ、周辺部程その量は多く、脂肪滴の大きさも大である。然し中心部では極めて微細な脂肪顆粒しか認められない(図13)。なお Ciaccio 法では造設犬の周辺部に見る大形脂肪滴は大部分が陰性で、従って空胞として現われるが、一部は半月状、或は叢状、棘状をなして陽性に現れ、その他にも Ciaccio 陽性の小顆粒が認められる事はバター投与後1時間所見と類似している。

3時間後. 対照犬では全般に微細顆粒として極めて少量現れ、中心部に稍々多い。これらは何れも Ciaccio 陽性である。造設犬では全般に脂肪顆粒は瀰漫性に現われるが、中心部に集る傾向の様にみられ、又その部に間質細胞の増殖、中心静脈壁の肥厚がみられる。この脂肪顆粒は1時間後に見たものよりも小形で、特に大きいものでも漸く核の大きであり、他は極めて小さい。此等は殆ど Ciaccio 陽性である。

6時間後. 対照犬では少数の肝細胞中に小脂肪顆粒を認めるのみで、全般的にみて非常に少ないが、中心部の方に稍々多い。此等は Ciaccio 陰性である。造設犬では全般に微細な脂肪顆粒を認め、特に周辺部、次いで中心部に比較的大きい脂肪滴が存在し、そのものが不均質で、一部が Ciaccio 法で種々な形で陽性に現れ、小顆粒のものも一部 Ciaccio 陽性に出る事は1時間所見と同様である。

b) 肝細胞の原形質 R. N. A.

対照犬では各時間共に網状に認められるが、脂肪食投与時よりも微細に染る。造設犬では各時間共に瀰漫状で非常に染性が悪い。

c) 肝細胞糖原.

対照犬では1時間で周辺部にのみ認められ、3時間では全般に陽性とな

るが、小葉周辺部では特に多く、中心部に移るに従って少くなる。然るに6時間では肝小葉の所々に微細な糖顆粒として認められるのみで、全体としては著しく減少する。造設犬では1, 3時間では殆ど糖原を見ないが、6時間で周辺部に僅かに認められるのみである。

d) 肝細胞ミト.

1時間後. 対照犬では桿状, 短桿状が多く, 肥厚した桿状も混在する. 此等のミトは胞体の周辺部に集まる. 造設犬では全般的に微細な顆粒状を呈し, その数も少い. 又対照と同様に胞体の周辺にミトが集る.

3時間後. 対照犬では殆どすべての細胞は osmium 酸にて暗褐色を呈する小脂肪顆粒を有し, その間にミトは長, 短桿状をなして混在しているが, 中には顆粒状を呈しているものもある. 造設犬では小顆粒形をなすミトが小形脂肪顆粒と混在している.

6時間後. 対照犬ではミトは主として長, 短桿状を呈するが顆粒状を示すものもあり, これらは胞体の周辺に集まる傾向を有する. 造設犬ではミトは全般的に大小種々の顆粒状を呈し, 周辺の一部に桿状形のを認める (図14).

小括.

蛋白食を与えた時, 対照犬では脂肪は各時間を通じて全般的に非常に少く, また脂肪顆粒そのものも小さい. 但し6時間後になると中心部に少々多い. 然るに造設犬では1時間で既に多量の, 而も大脂肪滴が周辺部より中間部にかけて現れ, 中心部でも微細な顆粒として存在する. その後脂肪は減少し, 3時間では全域に亘り小顆粒として現われる. 6時間後にも全般的には小顆粒であるが, 周辺部と中心部には部分的に比較的大きな脂肪滴を認める. なお造設犬では各時間を通じ Ciaccio 陽性物質を見るが, 対照では3時間のみに陽性である. また造設犬の原形質 R. N. A. は脂肪食投与時と同様, 対照犬に比し非常に少く, 染色性も悪い. 次に糖原は対照犬では1時間で周辺部に陽性に出で, 3時間では全般に認められるが, 6時間で殆ど消失する. 然るに造設犬では6時間経過後, 初めて周辺部に僅かに出現するのみである. ミトは, 対照犬では各時間を通じて桿状形が主であるが, 顆粒状のものも認められる. 造設犬では微細な顆粒状を呈するものが殆どで, 6時間で大小種々な顆粒状を認める.

C. 澱粉食投与.

a) 肝細胞脂肪.

1 時間後、対照犬では通常脂肪の出現を認めないが、造設犬では微細な Ciaccio 陽性の脂肪顆粒が全般に現われる事、空腹時所見と同様である。このほか胆管上皮細胞中にも著明に認める。

3 時間後、対照犬では全般に極めて微細な Ciaccio 陽性脂肪顆粒を認めるに過ぎないが、造設犬では全域に亘り、殆どすべての細胞は脂肪を有する。而してこの脂肪の大きさは種々で、大は肝細胞核に匹敵する大きさを有し、小は微細な顆粒状ミト大である。なおこの時の脂肪の大半は Ciaccio 陽性であることは注目に値する。また脂肪を全般的に認めるが、大脂肪滴を有するもの、また群をなしている様に見えるのは中間部に多いことも目をひく所見である。そのほか胆管上皮細胞中に脂肪の認められる事は、1 時間後の所見と同様である。

6 時間後、対照犬では脂肪を認めない。造設犬では特に小葉の部位とは関係なく散在性に、而も多少とも集団をなして、大は肝細胞核、小は顆粒状ミトに匹敵する大きさの脂肪顆粒が認められ、これらは殆どすべてが Ciaccio 陰性である。なお胆管上皮細胞中にも脂肪を認める。

b) 肝細胞の原形質 R. N. A.

対照犬では各時間共に粗大な網状として認められ、その染性度も比較的高いが、造設犬では1時間のものが微細な網状を呈するのみで、他は皆瀰漫状であり、極めて不鮮明にしか染まらない。

c) 肝細胞糖原.

対照犬では、3 時間から糖原を認めるが、この時には周辺部に多く、中間部、中心部と順に少い。次いで6 時間では愈々著明となり、小葉全般に及ぶ。一方造設犬では1 時間で周辺部のみに現われ、3 時間では全般に及び、6 時間では対照と同じく多量となる。

d) 肝細胞ミト.

対照犬では1 時間で微細な顆粒状をなすものが認められ、3 時間、6 時間では共に顆粒状が主で短桿状、桿状のものが此に次ぐ。造設犬では1 時間にて微細な顆粒状、短桿状を呈し、3 時間では大小種々の顆粒状を示すものが多く、肥厚せる桿状もある。かくて6 時間では粗大顆粒を含む大小種々の顆粒状ミトが、小葉全域に認められ、胞体は不正な円形状空胞で占められ、周辺にミトが偏在するもの多い (図15)。

小括.

澱粉食を与えると、各時間を通じて対照犬、造設犬共に、胆管上皮細胞

中に脂肪顆粒を認める。次に肝細胞脂肪について言えば、対照犬では殆どこれを認めず、僅かに3時間で Ciaccio 陽性の極めて微細な顆粒を見たのみであるが、造設犬では3時間後に於いて全般的に特に中間部に比較的大脂肪滴が群をなして集まり、而もこれらは Ciaccio 陽性を示す。6時間では小葉の部位に関係なく、散在性に脂肪群を認める。但しこれらは殆どが Ciaccio 陰性である。原形質 R. N. A. は対照犬に比し、造設犬ではその染色性も弱く、量も少いが、ただ1時間では比較的多く且つ網状に認められる。糖原は対照犬では3時間で周辺部に大量現われ、中心部に向って少くなり、その後更に増量する。造設犬ではこれより早く現われ、時間と共に増量し、また範囲も広く全般に出現する。次にミトは対照犬では食後間もなく微細顆粒状を呈し、後には顆粒状のほか、桿状乃至短桿状が現われる。造設犬では初め微細な顆粒状、短桿状を呈し、3時間で主として大小の顆粒形をとり、その後は粗大顆粒を含む。

D. 混合食投与.

a) 肝細胞脂肪.

1時間では肝小葉全般に極めて微細な脂肪顆粒が散在しているに過ぎないが、胆管上皮細胞に脂肪が現われている。3, 6時間共に1時間所見と殆ど変わらない。

b) 肝細胞の原形質 R. N. A.

各時間共に瀰漫状で染色性に弱い。

c) 肝細胞糖原.

各時間共に肝小葉全体に糖原を強陽性に認めるが、はじめは周辺部に多く、次第に中心部に多くなって来る。

d) 肝細胞ミト.

各時間共に微細な顆粒状を呈するものと、比較的大きな顆粒形のもの、或は桿状、短桿状のものが混在している。

III. 総括と考察.

さきに述べた如く瘻造設を行って後、2週間飼育し、24時間空腹とした犬に、脂肪食として天然バターを与えると、1時間後には巨大脂肪滴が肝細胞に現われる。而してこの脂肪滴の出現に関しては、後述する蛋白食投与時の脂肪滴の場合と同様に、貯蔵脂肪の動員に依ると考えられない事はないが、恐らくは与えられた脂肪に因るものであろう。何となれば後に

述べる如く、瘻造設時には、糖代謝障碍或は他の何らかの理由で、貯蔵脂肪が動員されて居ると思われるが、脂肪を与えた時は貯蔵脂肪動員の必要性は考えられないからである。因に脂肪食として与えた天然バターは、比較的低級な脂肪酸が多く、且つ飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸が殆ど同量含まれて居る。故に不飽和脂肪酸及び飽和脂肪酸をも含む低級脂肪酸は速かに吸収され、給食後直ちに肝臓に達したものであろう。これは対照犬でも1時間で僅か乍ら、既に脂肪が出現している事からも想像出来るが、対照では Ciaccio 陽性を示し、而も微細顆粒である事は、脂肪代謝が極めて順調に行われて居り、これに反して造設犬では大部分が Ciaccio 陰性で、且つ巨大な脂肪滴である事は、脂肪代謝が障碍されて居るためと考えられる。而して6時間後に現われた脂肪は、主に飽和脂肪酸によるものではなからうかと考えるが、この場合も対照に比し造設犬では著明に出現している。この事も亦脂肪代謝が障碍されている一つの証左と思われる。尚この脂肪は Ciaccio 陽性であり、間もなく代謝されるものと想像したが、果して脂肪食投与後24時間で最早や脂肪滴は認められないで、極めて微細なもののみであった。而して対照犬で食後6時間に於いて、僅か乍ら糖原が現われている事は、摂取された脂肪の中のグリセリンより合成されたと思われるが、造設犬ではこれを全く見ない事は、この点からしても脂肪代謝障碍を推定せしめ得る。また造設犬の肝細胞の原形質 R. N. A. が各時間を通じて瀰漫状で、しかも染色性の悪いこと、及びミトが空腹時及び食後を通じて顆粒状で、形態的変化を認めない事からしても、脂肪代謝障碍が想像される。

次に蛋白食を与えた時、肝小葉に脂肪の出現する状況は殆ど脂肪食を与えた時と同様である。この時の飼料は脂肪を殆ど含まないため、現われる脂肪滴は恐らく貯蔵脂肪の動員に依るものであろう。所で蛋白を与えて急に貯蔵脂肪が動員されると思われる根拠はないが、蛋白の熱源としての利用率の悪さを補うために、動員されたと考えられない事もないが、前篇でも述べた如く、空腹時肝細胞に脂肪顆粒を認める事、空腹時、或は本篇の各実験例中、特に澱粉食投与時に於いてさえ、胆管上皮細胞に著明に脂肪を認める事は、肝細胞を経て脂肪は胆汁中に流出しているものと思われる。勿論その脂肪は飼料中のものも考えられるが、一部は貯蔵脂肪によるものであろう。然るに瘻造設の場合、蛋白代謝が極度に障碍される事は、つとに先人の指摘した所であり、本実験で蛋白を急激に大量与える事は、肝細胞の負担を更に重くし、肝細胞を経て胆汁中に排出され、或は肝細胞内で酸化されて居た脂肪が急に停滞して来たものではなからうか。此の場合6

時間後の脂肪が、脂肪食投与時に比し Ciaccio 法より陰性の度が高い事も、此の考えを支持するものであろう。又この事は肝細胞の原形質 R. N. A. の染色性の弱化、或は糖原の出現状況の悪い事等より、脂肪食投与時と略々同様な考えによって支持出来ると思う。又ミトも6時間で幾分形態的变化を起しているが、殆ど食前、即ち空腹時と同様な事から、肝細胞機能の低下している事を思わしめる。

瘻造設犬に澱粉食を与えた時は、著明に糖原が現われて来る事より、この時の糖代謝は余り侵されていないと思われる。然し3, 6時間で、やゝ脂肪が証明されるが、これは対照犬で殆ど見ない点であるから、この脂肪は糖よりの合成とは考えられず、やはり貯蔵脂肪によるとと思われる。また食後3時間を山として脂肪が増加して来るのも肝細胞機能の低下に依るとと思われるが、前記の蛋白食投与時に比し影響の少い事が想像される。此の事は肝細胞の原形質 R. N. A. の染色性より、又ミトの動きが少々著明である事からも肯首出来る。

斯くの如く3栄養素を別々に投与する時、何れも肝細胞に脂肪が現われ、一部は貯蔵脂肪によるとと思われるが、この点に関して考えるに、24時間空腹例に於いて Schiff 法によると、対照では明らかに糖原が認められるに反し、造設犬では長期の5ヶ月例を除き殆ど認められず、即ち肝臓に於ける糖原の貯蔵能力の低下、引いては血中 Glucose の低下が想像される。この低下が熱源補給のため、脂肪の動員を招来したのではなからうか。

最後に混合食を投与した時に、脂肪の出現が極めて少いが、これは混合食なるが故に充分な熱源の補給に依り、貯蔵脂肪の動員が行われず、一方脂肪の吸収が遅れたとも思えるが、その本質は不明である。但しミトの動き、糖原の消長は、澱粉食投与時に近いものである。

以上の事を通察すると、瘻造設犬に於いて脂肪食及び蛋白食を与えた時に肝細胞機能の障害が著明に現われることが判る。

IV. 結 語.

本実験にて得た所見を要約すると、

1. 瘻造設犬に脂肪食または蛋白食を与えた時に肝細胞に脂肪が著明に出現するが、澱粉食にては遙かに低い。而して脂肪食または蛋白食投与時には早くから小葉の周辺部より中間部にかけて多量の大脂肪滴が出現する。然し6時間後では脂肪食の場合脂肪は小葉の周辺と中間部に於いて減少し、中心部に可成り認めるが、蛋白食ではなお全般に存在し、特に周辺と中心部に多い。

2. 肝細胞の原形質 R. N. A. は 3 栄養素の何れを与えても、その染色性は悪い。ただ澱粉食の場合、早い時期に於いて少しくその染色性が良好である

3. 肝細胞糖原は脂肪食にて数時間後に小葉周辺部に若干認めたが、澱粉食にては早くより小葉周辺部に、而して時の経つにつれ中心部に向って増量するのを認めた。

4. 肝細胞のミトコンドリアは空腹時に顆粒形をとるが、3 栄養素の何れを投与しても微細乃至粗大な顆粒形をなし、各々に特有な形態的变化を現わさない。

以上の事から瘻造設犬の肝細胞機能の障碍が澱粉食よりも脂肪食及び蛋白食を与えた時に、より著明に現われて来るのを識った。

篇 3.

低及び高蛋白食投与実験.

余はさきに犬に Eck 氏瘻を造設し、ショック現象の退消するをまって、3 栄養素を別々に投与し、肝細胞の微細構造の動きを逐時的に観察して、肝機能の障碍程度を究めたいと思った。然る所糖質投与及び混合食投与の場合に比し、脂肪及び蛋白質投与の時に極めて明瞭に肝細胞機能の障碍されている事を識った。之と先人の実験結果とを併せ考える時、瘻造設犬では蛋白代謝障碍が極めて高度である事が想像される。こゝに於いて余は低蛋白食及び高蛋白食を以て造設犬を一定期間飼育し、飼料中の蛋白質の量的差が、瘻造設によって惹起するであろう蛋白代謝障碍に如何なる影響を与えるかを究めんとして本実験を企てた。

I. 実験方法.

実験動物の条件、術前迄の飼育法、瘻造設術式はすべて前篇と同様とした。なお篇 1 の実験に用いた飼料中の蛋白質量が最も適度と思われる 12—13% であった事を考慮に入れて、A 群には低蛋白食として 1 日白米 350 g を米飯にしたもの、即ち含水炭素に対する蛋白質の重量比を約 3% にしたものを与え、B 群には高蛋白食として 1 日白米 150 g を米飯としたものと脱脂兎肉 225 g を混合したもの、即ち含水炭素に対する蛋白質の重量比を約 30% にしたものを与えて術後 2 週間飼育した。各群とも空腹としたもの、及び 24 時間空腹後に 2 週間連続投与したと同じ飼料を各々に給食し、その

後 6 時間を経たものから取材した。各例とも固定法、染色法等は前諸篇と同一方法を用いた故、こゝには省略する。

II. 自 家 所 見.

A. 低 蛋 白 食 投 與 群.

a) 肝細胞脂肪.

空腹時には、小葉全般に亘り微細な脂肪顆粒を中等量に認め、その殆どは Ciaccio 陽性である。なお胆管上皮細胞にも脂肪顆粒を認める。給食 6 時間後でも、これら脂肪顆粒には増減なく、空腹時所見と大差は見ない。

b) 肝細胞の原形質 R. N. A.

空腹時には肝細胞核の周囲と、胞体の周辺に比較的濃染する。給食 6 時間後では、空腹時に比し、少々染色性が悪い。

c) 肝細胞糖原.

空腹時には、全般的に僅かに陽性を示しており、給食 6 時間後では多少増量するが左程多くない。

d) 肝細胞ミト.

空腹時には、毛細血管洞は拡張し、肝細胞索が狭く、且つ配列も乱れているが、その状態は瘻造設後 5 週に亘り混合食にて飼育した犬の空腹時所見に類似し、胞体の大半は明調な空胞で占められている。またその空胞は粗い網目によって区分され、その網目に沿い、極めて微細なミトを認める。そのほか核の周囲、胞体の周辺には太い顆粒状及び桿状のミトを見る。Osmium 酸で褐染した脂肪顆粒は、空胞中に浮ぶが如く所々に散在する。また胞体の胆管側にもしばしば認める。かゝる所見は小葉の周辺部及び中間部に多く、中心部では肝細胞は粗大顆粒で充満し、空胞は少い (図16)。給食 6 時間後では、ミトは顆粒状が多く、空腹時に比し胞体内空胞も少いが、ミトの分布が核の周囲、胞体の周辺に多い事は空腹時と同様である。

B. 高 蛋 白 食 投 与 群.

a) 肝細胞脂肪.

空腹時には、小葉全般に一見脂肪顆粒を認めないが、仔細に観察すると、周辺部の極く一部の細胞が非常に微細な ciaccio 陰性の脂肪顆粒を有しているのを見る。また胆管上皮細胞にも脂肪顆粒を認める。給食後 6 時間後では、周辺部に前者よりも少々多く ciaccio 陰性の脂肪顆粒を認める。而してその出現状況は、或る細胞には極めて微細な脂肪顆粒が充満している

が、他の細胞では全く認められないという状態である。

b) 肝細胞の原形質 R. N. A.

空腹時には、小葉周辺部では瀰漫状、中心部では網状をなしているが、その染色性は悪い。然るに給食 6 時間後では、全般が瀰漫状で、而もその染色性は空腹時よりも悪いが、その分布は核周囲、及び胞体の周辺に多い。

c) 肝細胞糖原.

空腹時には、全般的に糖の出現を認めるが、小葉周辺部に特に多く、次で中心部に多く、中間部最も少い。然るに給食 6 時間後では、増量し全般に亘り万遍なく存在する。

d) 肝細胞ミト.

空腹時では、一般組織像は 2 週間混合食にて飼育した時の空腹時所見と大差なく、ミトは主として長桿状乃至短桿状を呈し、微細な顆粒状のものも僅かに混在している。その分布は核周囲及び胞体周辺に多い。給食 6 時間後では、ミトは太い顆粒状が主で、連珠状、長桿状、桿状も少しは認める。なおその分布は空腹時と同様で、胞体の大半はミトが少く、小空胞で占められる (図 17, 18)。

III. 総 括 と 考 察.

癭造設犬に低蛋白食を与えて 2 週間飼育し、24 時間空腹にしたもの、及びこれに更に低蛋白食を 1 回与え 6 時間経過したもの、何れにも肝細胞に多量の微細な脂肪顆粒の出現を認めるが、これら脂肪出現の原因は低蛋白食、即ち cholin 欠乏食に依るものであらうと考えられる。又この程度の脂肪の出現は低蛋白食によって充分招来される事は、幾多の実験で証明されている。また本実験の食前、食後にみられる脂肪顆粒は微細で且つ Ciaccio 陽性であり、従ってこの時の肝細胞の脂肪代謝が左程障害されていない事が判るが、一方には術後 2 週間混合食飼育犬の空腹時所見も大した脂肪代謝障害が起っていない事等を勘案すると、本実験の結果は低蛋白食投与による脂肪浸潤の極めて初期であり、この程度の低蛋白食飼育ならば癭造設が脂肪代謝に大した影響を与えていない事が想像される。

次に造設犬を低蛋白食で飼育した時に、胞体の大半は空胞で占められ、ミト及び R. N. A. は核周囲と胞体周辺に僅かに認められるに過ぎず、而も脂肪は少く、糖原も空腹時に僅かに認め、食後でも左程多くない事は、Kosterlitz 等の、低蛋白時には細胞質が少なく、糖質の多い状態となると言う事と比較する時、細胞質に関しては一致するが、糖質に関しては全く

相反する故に、篇2の考察にも述べた如く、瘻造設時に糖原の貯蔵能力の低下が起っていると想像される。また本実験の空腹時に於いて胞体の大半が、明調な空胞で占められ、粗網で区分され、その網目に沿い、微細な顆粒状ミトを認めるが、原形質 R. N. A. の分布と考え合す時、このミトの機能は静止して居るが、核の周囲及び胞体の周辺に存在する顆粒状ミト或は太い桿状ミトは、機能的に動いている様に想像される。又食後にミトの顆粒化が起るのは食餌投与による動きと考える。

瘻造設犬に高蛋白食を与えて2週間飼育した時には、空腹時の肝細胞に殆ど脂肪の出現を認めず僅かに周辺部の極く一部の細胞にみられる事、又食後にても同様に脂肪を殆ど見ない事は、高蛋白食と言っても対含水炭素重量比が30%で、可成り多くの糖質が食餌中に含まれている事、又前篇混合食、即ち対含水炭素重量比15%食を与えた時に肝細胞中に殆ど脂肪をみない事からして、熱源の補給には酸素欠乏状態のもとにても、エネルギー化され得る糖質が分解し、敢て脂肪の動員を必要としないためと想像される。なおこの際出現する脂肪顆粒が Ciaccio 陰性である事は、脂肪代謝の悪い事を思わしめる。

糖原についてみるに、正常動物の肝細胞では低蛋白食飼育の時に多く、高蛋白食の時に少い事は、Kosterlitz 等の報告せる所であり、また当教室の広瀬の研究にても明かな事であるが、本実験に於いては、全く逆の結果を得ている。之の事実の本態は明かでないが、恐らく瘻造設が影響しているのではなからうか。

次に空腹時のミトは長桿状乃至短桿状であるが、食後に太い顆粒化を起し、また此等のミトは、食前、食後を通じて核の周囲及び胞体の周辺に集まり、残余の部分は空胞で占められているが、此のことに原形質 R. N. A. の分布が同様である事を、細胞微細構造の面より考えると、核の周囲及び胞体の周辺で細胞機能が推進され、残余の部分は機能脱落域ではなからうかと思われる。而して此の部分が篇1に於いて述べた、Best 一門の Stanley の言う Lipodiastaemata に発展して行く素因を持っているのではなからうか。

最後に高蛋白食として対含水炭素重量比を30%にとどめたのは、50%以上の高蛋白食で飼育すると、造設犬の一般状態が悪くなり、食慾不振を起し、食餌を摂らず、ために精確な実験結果を得られないからである。また此の事実は高蛋白食が瘻造設犬に与える影響の一端を物語るものではなからうかと思ふ。

IV. 結 語.

本実験にて得た所見を要約すると、

1. 低蛋白食飼育の時は、食前、食後を通じて肝小葉全般に微細な Ciaccio 陽性の脂肪顆粒を中等量に認め、高蛋白食飼育の時は、食前、食後共に小葉周辺部の一部に微細な Ciaccio 陰性の脂肪顆粒をみる。

2. 肝細胞の原形質 R. N. A. は低蛋白食を与えた時も、高蛋白食の時も、共に食前、食後を通じて染色性は悪く、その分布は核の周囲及び胞体の周辺に集まる傾向がある。

3. 糖原は、低蛋白食を与えた時に少く、高蛋白食を与えた時に多量に肝細胞中に出現する。

4. マイトコンドリアは低蛋白を与えた時には、食前では小葉の中心部にて顆粒状、桿状を、中心部では粗大顆粒状を呈し、食後では顆粒状を呈する。然るに高蛋白食を与えた時には、食前で長桿状乃至短桿状を呈し、食後は太い顆粒状を呈するものが多い。またマイトコンドリアの分布は蛋白量に関係なく、食前、食後を通じて、核の周囲及び胞体の周辺に集まる傾向があり、この事は原形質 R. N. A. の分布と同様である、又マイトコンドリアと R. N. A. によって占められている場所以外の所は大小種々の空胞で占められる。

以上の所見から瘻造設犬の肝細胞機能に対して、糖質が可成り疵護的役割りを演じている事が想像される。又肝細胞に於ける糖原の出現状況は、正常犬の場合と反対の結果を得た。これは瘻造設に依るものと思われる。次に肝細胞機能を微細構造の面からみると、R. N. A. 及びマイトコンドリアの分布並にその形態的变化、胞体内空胞の状況等より、恐らく肝細胞機能の推進は核の周囲及び胞体周辺にて行われ、他の部位は将来脂肪浸潤等を起す素因を有する所ではなかろうかと想像する。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った高木教授並に御指導と御援助を頂いた和歌山医科大学浜教授に深く感謝します。

Author's Abstract.

When ECK's fistulization was performed between the dog's portal vein and vena cava inferior and raised on mixed diet, the sinusoids in the lobules of the liver became enlarged and the cords of the liver cells became smaller, which furthermore degenerated the liver cells and increased the congestion of blood in the capillaries and as the results were presumed to produce hypoxia histologically. The appearance of fat was seen from the early stage to its period of hunger and it gradually

increased into huge fat drops which later formed a complete fat liver. There was a decrease in sugar and protein metabolism, but if this continued for a long period, the liver cells that were not infiltrated by fat took over the sugar and protein metabolism and worked at a high rate. Granulation of mitochondria and the action of fat had mutual relations.

When the dog was on mixed diet for two weeks after fistulization, and then changed to a diet where the three nutrients were given individually, it was found that fistulization did its most damage on the function of the liver cells when put on fat diet or protein diet rather than on hydrocarbonate diet.

Following this experiment, quantitative changes were made on the amount of protein in the diet to see what its influence was on the metabolic disturbance caused by fistulization. At this time it was found that sugar was quite protective. When the problem was studied from the point of liver cell function and its fine structure, it was presumed from the ribonucleic acid in the protoplasm and from the distribution and morphological behavior of mitochondria and also from the state of vacuoles in the cell-body that probably the function of the liver cell was propelled from around the nucleus and around the cell body and the other parts were also in position to be subjected to future infiltration of fat.

文 献

- Blakemore, A. H. a. J. W. Lord**: The technic of using vitallium tubes in establishing portacaval shunts for portal hypertension. *Ann. Surg.* 122 (1945). P. 476. — **Fischler a. Schroder**: Eine einfachere Ausführung der Eckischen Fistel. *Arch. exper. Path.* 61 (1909). S. 428. — **Glynn, L. E., H. P. Himsworth a. O. Linda**: The experimental production and development of diffuse hepatic fibrosis (portal cirrhosis). *Brit. J. exper. Path.* 29 (1948). P. 1. — **Hartroft, W. S.**: Accumulation of fat in liver cells and in lipodistastemata preceding experimental dietary cirrhosis. *Anat. Rec.* 106 (1950) P. 61. — **Jacobson**: A study of the carbohydrate tolerance in Eck fistula and hypophysectomized animals. Liver function in the metabolism of sugars. *Amer. J. Physiol.* 52 (1920). — **Ka, T.**: Secretion of the gastric juice in the Eck-fistula dogs. *Tohoku J. exper. Med.* 36 (1930 a). — Excretion of the bile in the Eck fistula dogs. *Tohoku J. of exper. Med.* 36 (1939 b). — Secretion of the pancreatic juice in the Eck fistula dogs. *Tohoku J. exp. Med.* 36 (1939 c). — **木本誠二**: 門脈圧亢進症に就て. *臨床* 4 (昭26). 頁 695. — 門脈圧亢進症の外科的治療. *臨床* 4 (昭26). 頁 781. — 肝症患の外科的療法. *最新医学*. 7 (昭27). 頁 45. — 血管外科 (宿題報告). *日本外科会誌*. 53 (昭27). — **Kosterlitz**: 核酸及び核蛋白質. 下. 145. — **岡通**: エック氏瘻犬に於ける含永炭素代謝の研究. *日本内科誌*. 8 (大9). — **志村秀彦**: 門脈副血行路形成に関するレ線の考察. 第40回日本消化機病学会 (演). — **矢吹清一**: 門脈下空静脈吻合術後の肝変化. 第40回日本消化機病学会 (演). — **吉川春壽**: 脂肪の代謝. *日本医師会誌*. 30 (昭28). 頁 559.

附 図 説 明.

Fig. 1. 癭造設後3週間混合食で飼育し, 24時間空腹後取材. Levi 液固定, Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色. 倍率 $\times 230$. 毛細血管洞の拡張, 鬱血の状況を示す.

Fig. 2. 癭造設後4週間混合食で飼育し, 24時間空腹後取材. Levi 液固定, Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色. 倍率 $\times 230$. 毛細血管洞の拡張, 肝細胞索の狭少, Disch 氏腔の拡張を示す.

Fig. 3. 癭造設後5週間混合食で飼育し, 24時間空腹後取材. Levi 液固定, Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色. 倍率 $\times 230$. 毛細血管洞の拡張, 高度の鬱血, Disch 氏腔の拡張, 肝細胞索が互に吻合し, 広い網眼を形成している状況を示す.

Fig. 4. 癭造設後2週間混合食で飼育し, 24時間空腹後取材. Levi 液固定, Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色. 倍率 $\times 1000$. 肝小葉周辺部の像で, mitochondria が全般的に顆粒形をとり, 中に長桿状, 桿状のものが混在している.

Fig. 5. 癭造設後5週間混合食で飼育し, 24時間空腹後取材. Levi 液固定, Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色. 倍率 $\times 1000$. 大小脂肪顆粒多く, それに仿して少数の微細顆粒状の mitochondria が散在する.

Fig. 6. 癭造設後5ヶ月間混合食で飼育し, 24時間空腹後取材. Levi 液固定, Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色. 倍率 $\times 1000$. 肝小葉周辺部の像で, 巨大脂肪滴を認め, mitochondria は顆粒形をとるものが多い.

Fig. 7. 癭造設後5週間混合食で飼育し, 24時間空腹後取材. 10% formalin 固定, scarlet red 染色. 倍率 $\times 500$. 中心静脈(右側の空白部)周辺に巨大脂肪滴の存在を示す.

Fig. 8. 癭造設後5ヶ月間混合食で飼育し, 24時間空腹後取材. 10% formalin 固定, scarlet red 染色. 倍率 $\times 500$. 巨大脂肪滴が充満し, 肝細胞核が圧平されている.

Fig. 9. 癭造設後2週間混合食で飼育し, 24時間空腹後取材. Carnoy 液固定. Hotchkiss の過沃度酸 Schiff 染色. 倍率 $\times 500$. 肝小葉周辺部に glycogen 微細顆粒が集団をなしている.

Fig. 10. 癭造設後5ヶ月間混合食で飼育し, 24時間空腹後取材. Carnoy 液固定, Hotchkiss 過沃度酸 Schiff 染色. 肝小葉周辺部で脂肪浸潤を起していない肝細胞中に glycogen 顆粒が強陽性に出現している.

Fig. 11. 癭造設後2週間混合食で飼育し, 24時間空腹後, 脂肪食を単独投与後1時間にて取材. 10% formalin 固定, scarlet red 染色. 倍率 $\times 500$. 肝小葉周辺部に大小種々の脂肪滴が認められ, 胆管上皮細胞(右上方)中にも脂肪が存在する.

Fig. 12. 癭造設後2週間混合食で飼育し, 24時間空腹後, 脂肪食を単独投与後6時間にて取材. Levi 液固定, Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色. 倍率 $\times 1000$. mitochondria は顆粒状を主とし, 短桿状のものも混在す.

Fig. 13. 癭造設後2週間混合食で飼育し, 24時間空腹後, 蛋白食を単独投与し1時間後取材. 10% formalin 固定, scarlet red 染色. 倍率 $\times 500$. 肝小葉周辺部に巨大脂肪滴現れ, 胆管上皮細胞中にも脂肪顆粒を認める.

Fig. 14. 癭造設後2週間混合食で飼育し, 24時間空腹後, 蛋白食を単独投与し, 6時間後取材. Levi 液固定, Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色. 倍率 $\times 1000$. mitochondria は大小種々の顆粒形をとる.

Fig. 15. 癭造設後2週間混合食で飼育し, 24時間空腹後, 澱粉食を単独投与し, 6時間後取材. Levi 液固定, Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色. 倍率 $\times 1000$. mitochondria は大小種々の顆粒形をとり, 胞体周辺に偏在する傾向を示す.

Fig. 16. 癭造設後2週間低蛋白食で飼育し, 24時間空腹後取材. Levi 液固定,

Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色. 倍率 $\times 1000$. 胞体の大半は明調な空胞で占められ, その空胞は粗い網で区分され, その網に沿い微細な mitochondria を, 又核の周囲, 胞体の周辺に顆粒状, 太い桿状の mitochondria を認める.

Fig. 17, 18. 瘻造設後 2 週間高蛋白質食で飼育し, 24 時間空腹後高蛋白質食を投与し, 6 時間後に取材. Levi 液固定, Heidenhain 鉄 hematoxylin 染色. 倍率 $\times 1000$. mitochondria は太い顆粒状が主で, 連珠状, 長桿状, 桿状も少し認められる. その分布は核の周囲, 胞体の周辺に多い. 胞体の大半は mitochondria が少なく, 小空胞で占められている.

Explanation of Figures.

Fig. 1. Specimen from dog on mixed diet for three weeks after fistulization, then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with LEVI's solution and stained with HEIDENHAIN's iron hematoxylin. Microscoped $\times 230$. Shows the state of enlarged sinusoids and congestion of blood.

Fig. 2. Specimen from dog on mixed diet for four weeks after fistulization, then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with LEVI's solution and stained with HEIDENHAIN's iron hematoxylin. Microscoped $\times 230$. Shows the enlargement of capillary sinusoids, the narrowness of the liver cell, the enlargement of DISCH's space.

Fig. 3. Specimen from dog on mixed diet for 5 weeks, after fistulization, then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with LEVI's solution and stained with HEIDENHAIN's iron hematoxylin. Microscoped $\times 230$. Shows the enlargement DISCH's space, mutual connection of cords of the liver cells and its net formation.

Fig. 4. Specimen from dog on mixed diet for 2 weeks, after fistulization, then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with LEVI's solution and stained with HEIDENHAIN's iron hematoxylin. Microscoped $\times 1000$. Shows the peripheral parts of the liver lobules and mitochondria have, in general, taken the granular form, but there is a mixture of long rod and ordinary rod shaped ones.

Fig. 5. Specimen from dog on mixed diet for 5 weeks, after fistulization, then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with LEVI's solution and stained with HEIDENHAIN's iron hematoxylin. Microscoped $\times 1000$. Many fat drops of various sizes with a few granular shaped mitochondria scattered among them.

Fig. 6. Specimen from dog on mixed diet for 5 months after fistulization, then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with LEVI's solution and stained with HEIDENHAIN's iron hematoxylin. Microscoped $\times 1000$. Shows the peripheral part of the liver lobules with huge fat drops. Many mitochondria are in a granular form.

Fig. 7. Specimen from dog on mixed diet for 5 weeks, after fistulization, then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with 10% formalin solution and stained with scarlet red. Microscoped $\times 500$. Shows huge fat drops around the central vein (the empty space to the right).

Fig. 8. Specimen from dog on mixed diet for 5 months after fistulization, then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with 10% formalin solution

and stained with scarlet red. Microscoped $\times 500$. Filled with huge fat drop causing the liver nuclei to flatten.

Fig. 9. Specimen from dog on mixed diet for 2 weeks, after fistulization, then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with CARNOY's solution and stained by the method of peridic acid-SCHIFF after HOTCHKISS. Microscoped $\times 500$. In the peripheral part of the liver lobules fine granular of glycogen are gathered in groups.

Fig. 10. Specimen from dog on mixed diet for 5 months after fistulization, then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with CARNOY's solution and stained by the method of peridic acid-SCHIFF after HOTCHKISS. Glycogen granules very positive in liver cells where fat infiltration has not appeared in the peripheral parts of the labules.

Fig. 11. Specimen taken an hour after a fat diet from dog on mixed diet for 2 weeks, after fistulization, then kept in a state of hnngr for 24 hours. Fixed with 10% formalin solution and stained with scarlet red. Microscoped $\times 500$. Fat drops of various sizes are seen in the peripheral part of the lobules. Fat is also seen in the epithelium of the bile duct (right upper).

Fig. 12. Specimen taken 6 hours after a fat diet from a dog on 2 weeks, mixed diet after fistulization and then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with LEVI's solution and stained with HEIDENHAIN's iron hematoxylin. Microscoped $\times 1000$. Mitochondria are mainly granular with a mixture of short rod ones.

Fig. 13. Specimen taken an hours, after a fat diet from a dog on 2 weeks mixed diet after fistulization and then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with 10% formalin solution and stained with scarlet red. Microscoped $\times 500$. Huge fat drops can be seen in the peripheral parts of the liver lobules. Fat granules can also be seen in the epithelium of the bile duct.

Fig. 14. Specimen taken 6 hours after a protein diet from a dog on mixed diet for 2 weeks and then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with LEVI's solution and stained with HEIDENHAIN's iron hematoxylin. Microscoped $\times 1000$. Mitochondria are seen in various sizes of granules.

Fig. 15. Specimen taken 6 hours after a starch diet from a dog on mixed diet for 2 weeks after fistulization and then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with LEVI's solution and stained with HEIDENHAIN's iron hematoxylin. Microscoped $\times 1000$. Mitochondria in granules of various sizes. Has a tendency to appear in the peripheral parts of the cell body.

Fig. 16. Specimen from a dog on low protein diet for 2 weeks after fistulization and then kept in a state of hunger for 24 hours. Fixed with LEVI's solution and stained with HEIDENHAIN's iron hematoxylin. Microscoped $\times 1000$. Most of the cell body consists clear vacuoles. The vacuoles are roughly divided by net works. Along the net works are seen fine dust like mitochondria. Granular and fat rod like mitochondria are seen around the nucleus and in the peripheral parts of the cell body.

Fig. 17 a. 18. Specimen taken 6 hours after a high protein diet from a dog on high protein diet for 2 weeks and then in a state of hunger for 24 hours. Fixed with LEVI's solution and stained with HEIDENHAIN's iron hematoxylin. Microscoped $\times 1000$. Mitochondria are mainly large glanulars, but there is a

mixture of a few stringed pearl-like, long rod shaped and rod shaped ones. They are mostly distributed around the nucleus and in the peripheral part of the cell body. In the greater part of the cell body there are only a few mitochondria, and that part of the cell body consists mainly of small vacuoles.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18