原 著 VI

特発性門脈圧亢進症における脾静脈洞の 走査電顕による観察

佐藤 武彦

岩手医科大学医学部第二病理

(平成2年11月28日受付)
(平成3年1月14日受理)

Scanning electron microscopic observation of the splenic sinus in idiopathic portal hypertension

Takehiko Sato

The Second Department of Pathology, Iwate Medical University School of Medicine

Based on analysis of hemodynamic state, it has been assumed that splenic blood flow in idiopathic portal hypertension (IPH) is elevated. The author examined by scanning electron microscopy the sinuses of spleens resected from 3 patients with IPH, as well as from 10 patients with liver cirrhosis and from 3 patients with gastric cancer as controls. In IPH, the arrangement of rod cells of the splenic sinuses was severely disordered, and the slits between rod cells were irregularly enlarged. Rod cells were also deformed and accompanied branching or process formation. The bridges, rod cells which traversed the sinusoidal lumen, were frequently observed. Decreased resistance in the intrasplenic circulation arising from enlargement of the slits was considered to produce increased splenic blood flow. In liver cirrhosis, the slits tended to close. Slight deformity of rod cells and some bridges were found.

Key words : Idiopathic portal hypertension, Splenic sinus, Scanning electron microscopy

はじめに

肝硬変症と特発性門脈圧亢進症 (idiopathic portal hypertension, 以下 IPH) は門脈圧亢進を呈する代表的な疾患である。肝硬変症での門脈圧亢進は肝内血管抵抗の増加に由来している。IPH でも肝内血

管抵抗の増加は推測されているが¹⁾²⁾、肝硬変症に比較すればはるかに軽度であると思われ²⁾、IPH の門脈圧亢進の原因としては、門脈系の血流に対する抵抗増加よりも、脾血流量の増加による門脈血流量の増加が重視されている²⁾³⁾。したがって、肝硬変症における脾腫が単純な二次的うっ血によっているのと

表 1 症例

疾患	症例	性	年齢	脾重量 (g)	門脈圧 (cmH ₂ O)
IPH	1 SS	f	58	820	16.5
	2 SN	f	62	620	*
	3 KC	f	64	1010	28.0
肝硬変	1 MH	f	61	480	24.0
	2 SS	m	57	460	*
	3 SF	f	41	350	22.0
	4 ST	m	38	850	25.5
	5 HT	m	54	185	*
	6 KI	m	50	835	*
	7 SO	m	64	885	27.5
	8 KF	m	65	505	33.5
	9 TO	f	59	260	31.5
	10 HU	m	61	680	*
胃癌	1 IN	m	59	70	*
	2 ST	m	73	78	*
	3 MS	f	40	65	*

*：計測せず

は異なり，IPH の門脈圧亢進あるいは脾腫には脾が一次的に関与しているとの見解が近年有力になってきている⁴⁾⁵⁾。

脾の組織構築を特徴づけている要素の一つに静脈洞があり，脾静脈洞の構築は他の器官に類をみず，脾に特異的であり，静脈洞は脾の機能，病的状態に関係し，かつこれらを良く反映している。

一方，走査電顕は構築の立体的観察に適しており，著者は走査電顕を用い，IPH における静脈洞の構築と，さらに肝硬変症に随伴して腫大した脾ならびに脾腫の生じていない胃癌例の脾の静脈洞と対比，観察した。

材料と方法

厚生省特定疾患調査研究班によるIPH診断基準^{準9)}を満たすIPH 3例，対照として肝硬変症10例，胃癌3例の脾について検索した(表1)。IPH，肝硬変症では食道静脈瘤破裂に際して，あるいは汎血球減少症のために手術的に摘出された脾である。胃癌ではリンパ節郭清に際して同時に摘出されたものであるが，脾に癌の転移はなく，肉眼的に異常はみられなかった。なお，平均脾重量はIPHでは817g，肝硬変症では549g，胃癌では71gであった。

脾摘出後，直ちにSuzukiら⁷⁾による動静脈圧負荷灌流固定法に従い脾動脈および脾静脈にカニューレを挿入し，動脈側に170cm H₂Oの圧を，静脈側に15～35cm H₂Oの圧を加え，メチル酸ガベキサート加生理食塩水にて灌流洗浄し，脾の色調が蒼白になったところで2.8%グルタルアルデヒド加0.06Mリン酸緩衝液で1時間灌流固定をおこなった。その後，3日間，2.8%グルタルアルデヒド液に浸漬，固定した。ついで約15×5×5mmの大きさに細切し，2%タンニン酸液で12時間，ひき続き1%四酸化オスミウム液で2時間導電染色をおこなった。その後，50%，70%，80%，90%，100%エタノールで脱水し，ついで液体窒素中にてビンセットにて凍結切断し，二酸化炭素で臨界点乾燥後，白金でイオンスパッタリングをおこない，走査電子顕微鏡(日立S-2300)にて観察した。観察は一症例につき約5×5mm²の大きさのブロック50個についておこなった。

灌流固定した脾の一部はパラフィン包埋し，ヘマトキシリン・エオジン染色にて光顕観察した。

結 果

1. IPH 例の脾

図1 IPH脾（症例2）。静脈洞は小さく、脾索は狭い。×60

図2 肝硬変症脾（症例1）。静脈洞は小さく、脾索は狭くなっている。WP：白脾髄 ×60

図3 胃癌脾（症例1）。静脈洞はIPH，肝硬変症に比較して，多少大きく，脾索の幅は広い。
WP：白脾髄 ×60

脾重量は620 g, 820 g, 1010 gであるが，光顕像，走査電顕像に有意の差はなく，いずれも同様の像を呈していた。光顕でみると比較的細い静脈洞が増加し，脾索の幅は狭くなっていた（図1）。走査電顕では杆状細胞の配列が乱れ，杆状細胞間に認められる

スリットが不規則に拡大しているものが多く認められた（図4，8，9，10，11）。杆状細胞の変形も強く，扁平化したもの（図10），異常に分岐したり，多方向に突起を出しているものも認められた（図10）。ときに多核と思われる杆状細胞も認められた（図

図4 IPH 脾 (症例1)。杆状細胞の配列が乱れ、スリットが不規則に拡大している。 ×1,600

図5 肝硬変症脾 (症例2)。杆状細胞の横突起の幅が広くなったり、あるいは杆状細胞が扁平化、密接することにより、スリットが狭小化、あるいは消失しているところが見られた。 ×1,600

図6 肝硬変症脾 (症例1)。杆状細胞は平行に配列しており、スリットも規則的であるところも見られた。 ×1,600

図7 胃癌脾 (症例3)。杆状細胞は平行に配列し、スリットも規則的で、よく開いている。 ×1,600

11)。さらに、静脈洞内を横切る bridge (図8、9) が高頻度に出現していた。bridge は3例全例で認め

られ、IPH 症例1では61個、症例2では28個、症例3では33個、計122個の bridge が観察された。bridge

- 図8 IPH 脾(症例2)。静脈洞を横切る bridge(矢印)が認められる。二重矢印のところで bridge の断面をみる。杆状細胞の配列が乱れ、スリットが不規則に拡大している。×1,600
- 図9 IPH 脾(症例1)。bridge の中央部が膨大しているが(矢印)、これは核によったと推測される。×1,600
- 図10 IPH 脾(症例1)。中央に多数の突起を出す細胞(*)が一個みられる。形態はかなり違ってはいるものの、細胞の位置、周囲との関係からして、この細胞も杆状細胞である。スリットは著明に拡大している。×1,600
- 図11 IPH 脾(症例2)。多核と思われる杆状細胞がみられる(*)。×1,600
- 図12 肝硬変症脾(症例1)。極く稀ではあったが bridge がみられた(矢印)。杆状細胞が密接し、スリットが縮小、消失している。×2,200
- 図13 肝硬変症脾(症例1)。杆状細胞の分岐がみられる(矢印)。スリットは閉鎖の傾向にあるが、ときに異常に拡大したスリットもみられる(*)。×1,600

は太いものから細いものまで種々のものがあり、bridge が分岐しているときもあった(図8, 9)。bridge のところに核の存在しているものもあった(図9)。動脈末端は脾索に直接開放しており、動脈と静脈洞との間に吻合は認められなかった。

2. 肝脾変症例の脾

IPH 脾と同様に内腔の狭い静脈洞が増加し、脾索の幅は狭くなっていた(図2)。杆状細胞の配列は多少乱れ(図5, 12, 13)、隣接する杆状細胞を繋ぐ横突起の幅が広くなったり(図5)、杆状細胞が密接し(図12, 13)、スリットが狭くなったり、閉じたりしているところが多かった。しかし、杆状細胞が規則的に平行に配列し、スリットも規則的なところもみられた(図6)。スリットの拡大も稀にみられた(図13)。杆状細胞の分岐(図13)や洞内を横切る bridge も認められた(図12)。しかし、杆状細胞の分岐や bridge に接することは稀で、bridge は肝硬変症10例のうち症例1, 7, 8, 9の4例のみでしかみられず、計19個にすぎなかった。動脈末端は脾索に開放していた。

3. 胃癌例の脾(正常脾)

静脈洞はやや太く(図3)、杆状細胞は規則正しく、平行に配列し、スリットも規則的で大きさもほぼ均一であった(図7)。杆状細胞は紡錘状を呈し、核のところは卵円形に膨張し、細胞の大きさ、形態もほぼ均一であった。杆状細胞の分岐や bridge には接しなかった。なお、動脈末端は脾索に開放性に終わっていた。

考 察

IPH はわが国に比較的多く⁸⁾、1975年以来、厚生省による特定疾患の一つとして取り上げられている。IPH の概念は Boyer ら⁹⁾により1967年に初めて提唱され、現在では疾患概念は確定されている¹⁰⁾。インドにおける non-cirrhotic portal fibrosis¹¹⁾、欧米における hepatoportal sclerosis¹²⁾、アフリカの idiopathic tropical splenomegaly (ITS)¹³⁾なども IPH に包含されている。

IPH の成因としては、肝原説¹²⁾¹⁴⁾、脾原説⁵⁾¹³⁾などがある。肝原説では肝内門脈末梢枝の狭窄や潰れを重視しており¹²⁾¹⁴⁾、脾原説では脾血流量の増加を重視している⁵⁾¹³⁾。大西ら⁵⁾は IPH では、脾血流量が増加していることをパルスドプラー法によってみており、IPH では門脈圧亢進の原因は脾にあり、肝硬変症や肝外門脈閉塞症とは病因上異なり、IPH は脾

原発の疾患と考えるのが適当であると述べている。

Williams ら¹³⁾はウガンダの ITS の患者15例を検索し、ITS における門脈圧亢進の要因の一つは脾、肝の血流の増加にあるとし、脾の血流量は360-1310 ml/min に増加していることを報告している(正常は100-200ml/min)。しかも、5例では肝静脈楔入圧、脾内圧の上昇は血流の増加によって十分に説明しうるとしている。他にも種々の方法により IPH で脾血流量の増加していることが報告されている^{15)~17)}。

このようなことから、IPH における門脈圧亢進は門脈系の抵抗増加よりも、脾血流量の増加に伴う門脈血流量の増加の関与が重要であると考えられるようになってきている²⁾³⁾。

木谷²⁾は IPH の脾腫はうっ血によるものではなく、脾を含む門脈内皮の反応性増殖によるとみる方が合理的であるとしている。IPH の脾腫の発生要因として静脈洞の増生が重要であることは Dürre¹⁸⁾以来いわれていることであり、本邦でも松本¹⁹⁾、Fukuda²⁰⁾らにより強調されている。今回の検索では、静脈洞の増生に加え、IPH の静脈洞では杆状細胞の配列の乱れが強く、スリットが不規則に拡大しているものの多いことがしられた。杆状細胞そのものにも形態的变化がみられ、突起の生じている細胞もあった。IPH の静脈洞における杆状細胞の配列の乱れについては Suzuki²¹⁾、Kamiyama ら²²⁾の走査電顕、黄田ら²³⁾の透過電顕による報告がある。Suzuki²¹⁾は、IPH の静脈洞では杆状細胞の形態が不均一となり、配列も乱れ、杆状細胞には突起が出現していることをみている。Kamiyama ら²²⁾も、IPH の静脈洞では杆状細胞の大きさが不均一で、交叉したり、配列も乱れ、分岐部では Y 字形の杆状細胞がしばしば認められたとしている。黄田ら²³⁾は、IPH では杆状細胞の不規則な配列に加えるに、細胞の丈は高く、胞体内小器官の発達も良好であったとしている。さらに黄田ら²³⁾は、IPH では洞の拡張はみられないものの、不整形な洞が増加し、しかも、洞と洞が複雑に入りこんでおり、静脈洞がこのような状態に至るにあたっては内皮に対する免疫性の刺激が加わっているのではないかとしている。山本ら²⁴⁾による IPH 脾の血管鑄型の観察では、新生した静脈洞は細く、平行に走る傾向にあり、静脈洞相互の交通は正常脾に比し少なく、IPH における脾腫が門脈圧亢進のみによる単純な脾腫ではなく、脾自体に一次的原因があるのではないかとしている。また、中川²⁵⁾は、IPH では門脈圧と静脈洞増生の程度との

間には相関がなく、門脈圧亢進が洞増生の原因とは考えられないとしている。このようにみえてくると、IPH 脾では門脈圧とは関係なく、静脈洞が増生し、今回の検索で認められたように既存の静脈洞とは構造の異なった静脈洞が新生されてくることが推測された。

ヒトやラットの脾の動脈末端は静脈洞と直接連結せず、動脈末端は脾索に開放している^{26)~29)}。一方、IPH 脾では、動脈末端と静脈洞との間に短絡が多くみられるという報告もあれば³⁰⁾、IPH 脾においても動静脈吻合は認められないという報告もある²²⁾²⁷⁾。今回の検索では、IPH でも動脈末端と静脈洞との吻合はみられず、動脈末端は常に脾索に開放していた。したがって、IPH 脾でも血液は動脈末端から静脈洞内に移行するに際して、脾索の細網細胞の形成する網眼と静脈洞のスリットを通り、これが動脈末端と静脈洞との間における血流に対する抵抗となっている。IPH における静脈洞壁のスリットの拡大は動脈末端から流出した血流に対する抵抗の減少を意味しており、このことがIPH での脾血流量増加の一因となっていることが推測された。鈴木³¹⁾は、ウサギの脾を用いて動脈圧を一定にし、静脈圧の洞スリットへの影響を走査電顕によって観察しているが、スリットの大きさは静脈圧によって異なり、正常圧で最もよく開き、静脈圧の高い場合には閉じ気味になっていることをみている。従って、スリットの大きさは脾静脈圧によって変化し、杆状細胞の収縮能と輪状線維の伸延度がこれに加わり、脾索と静脈洞の間の血流が調節されていることになる。著

者の観察でも肝硬変症では静脈洞のスリットは胃癌に比較して拡大しているときもあったが、一般的には狭小化の傾向にあった。このように考えてくると、IPH の脾では静脈洞の杆状細胞に配列の乱れが生じ、かつスリットが不規則に拡大し、スリットによる血流調節が不全になり、機能的にはシャントが生じた状態になっているとみなすことができる。IPH 脾で高頻度に認められた静脈洞腔を横切る bridge は断面像あるいは核の存在から杆状細胞として間違いないが、これは杆状細胞の配列の乱れの一面とみなされ、スリットの不規則な拡大とともにIPH 脾の静脈洞の一つの示標となりうると思われる。このような静脈洞の構築の変化とともに杆状細胞の細胞形態にも変化が生じていたが、両者は密接に関係しており、静脈洞の構築の変化は杆状細胞の性状、形態の変化に由来していることは明らかである。ところで、静脈洞の bridge はスリットの拡大に反して血流に対する抵抗の増加となるが、総体的にみれば、スリットの拡大による抵抗の減少が bridge による抵抗の増加を上まわっていると推測される。

(本研究の一部は平成2年度厚生省門脈血行異常症調査研究班費によっておこなわれた。)

謝 辞

脾ならびに臨床資料の提供をいただき、かつ御指導をいただきました渡辺正敏先生(岩手医大医学部第一外科講師)に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Imanaga H, Yamamoto S, Kuroyanagi Y: Surgical treatment of portal hypertension according to state of intrahepatic circulation. *Ann Surg* 155: 42-50 1962
- 2) 木谷健一: 病因 門脈血行異常症最近の進歩 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班公開シンポジウム pp 5-14 1989
- 3) 斉藤正之, 大西久仁彦, 寺林秀隆, 陳信義, 佐藤慎一, 中山隆雅, 野村文夫, 奥田邦雄: 特発性門脈圧亢進症と肝硬変症の門脈血行動態の比較 *肝臓* 26: 1625-1629 1985
- 4) Koyama K, Ouchi K, Sato T: Development mechanism of portal hypertension in idiopathic

献

- portal hypertension. In: Idiopathic portal hypertension. Okuda K, Omata M, eds. University of Tokyo Press Tokyo pp 231-240 1982
- 5) 大西久仁彦, 斉藤正之, 田中秀雄, 陳信義, 佐藤慎一, 寺林秀隆, 斉藤正明, 杉田周次郎, 田辺雄一, 中田恒, 早坂章, 波多野等, 中山隆雅, 飯田真司, 野村文夫, 奥田邦雄: 特発性門脈圧亢進症: 門脈血行動態よりみた脾原説 *肝臓* 27: 615-621 1986
- 6) 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班昭和63年度研究報告書(班長 亀田治男): 特発性門脈圧亢進症診断の手引き p 211 1989
- 7) Suzuki T, Hataba Y, Sasaki H: Fine architecture of the splenic terminal vascular bed as

- revealed by arterial and venous pressure-loading perfusion fixation. *J Electron Microsc Tech* 12:132-145 1989
- 8) 亀田治男: 概念・病態小委員会報告 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班昭和59年度研究報告書 p9 1985
 - 9) Boyer JL, Sen Gupta KP, Biswas SK, Pal NC, Basu Mallick KC, Iber FL, Basu AK: Idiopathic portal hypertension. Comparison with the portal hypertension of cirrhosis and extrahepatic portal vein obstruction. *Ann Int Med* 66:41-68 1967
 - 10) 小幡裕: 総括研究報告 厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成元年度研究報告書 pp1-3 1990
 - 11) Basu Mallik KC, Sen Gupta KP, Basu AK, Biswas SK, Pal NC, Boyer J: Non-cirrhotic portal fibrosis with portal hypertension: A new syndrome. II. Histopathological studies. *Indian J Med Res* 55:351-359 1967
 - 12) Mikkelsen WP, Edmondson HA, Peters RL, Redeker AG, Reynolds TB: Extra- and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis). *Ann Surg* 162:602-620 1965
 - 13) Williams R, Parsonson A, Somers K, Hamilton PJS: Portal hypertension in idiopathic tropical splenomegaly. *Lancet* I:329-333 1966
 - 14) 今永一, 山本貞博, 黒柳弥寿雄: パンチ症候群に対する私共の見解—肝内門脈閉塞症の提唱に至るまで—*日本医事新報* 2162:16-30 1965
 - 15) Ueda H, Kitani K, Kameda H, Takeda T, Chiba K, Nagatani M, Yamada H, Iio M: Splenic blood flow in idiopathic portal hypertension in Japan measured by ^{85}Kr clearance method. *Acta Hepatosplenol* 18:28-40 1971
 - 16) 森安史典, 西田修, 伴信之, 中村武史, 酒井正彦, 内野治人, 三宅健夫: 各種肝疾患における門脈血流量の測定—超音波パルスドップラー複合装置による定量的測定—*肝臓* 26:208-213 1985
 - 17) 神谷岳太郎: 特発性門脈圧亢進症の循環動態—肝硬変症との比較—*日消外会誌* 18:677-684 1985
 - 18) Dürr R: Bantimilz und hepato-lienale Fibrose. *Beitr Path Anat* 72:418-455 1924
 - 19) 松本武四郎: 脾腫の病理形態学 とくにいわゆる Banti 脾を中心として *日病会誌* 57:37-61 1968
 - 20) Fukuda Y: Pathological study on Banti's syndrome. *Acta Pathol Jpn* 18:457-472 1968
 - 21) Suzuki T: Application of scanning electron microscopy in the study of the human spleen: Three dimensional fine structure of the normal red pulp and its changes as seen in splenomegalias associated with Banti's syndrome and cirrhosis of the liver. *Acta Haematol Jpn* 35:506-522 1972
 - 22) Kamiyama R, Saitoh K, Onda K, Nasu M: A study of the reticulo-endothelial system of the spleen in idiopathic portal hypertension and splenomegalic liver cirrhosis. *Recent Adv RES Res* 23:98-113 1983
 - 23) 黄田清文, 橋本仁, 山下隆史, 樽谷英二, 吉川和彦, 梅山馨: 特発性門脈圧亢進症における赤脾髄の微細構造的变化について *日網会誌* 22:245-256 1983
 - 24) 山本和秀, 島田宜浩: 走査電顕を用いた脾の立体的微細構造の観察—特発性門脈圧亢進症を中心に—*厚生省特定疾患特発性門脈圧亢進症調査研究班昭和52年度研究報告書* pp46-50 1978
 - 25) 中川定明, 昌栄, 日浦研哉, 那須義功, 福屋崇, 広川満良: 特発性門脈圧亢進症 (IPH) の脾における洞増生の発生病理 *厚生省特定疾患特発性門脈圧亢進症調査研究班昭和57年度研究報告書* pp86-94 1983
 - 26) Fujita T: A scanning electron microscope study of the human spleen. *Arch Histol Jpn* 37:187-216 1974
 - 27) Yamamoto K: Morphological studies of the spleen in idiopathic portal hypertension (so-called Banti's syndrome without liver cirrhosis) using light microscopy, scanning electron microscopy and histometry. *Acta Pathol Jpn* 29:1-19 1979
 - 28) Satodate R, Tanaka H, Sasou S, Sakuma T, Kaizuka H: Scanning electron microscopical studies of the arterial terminals in the red pulp of the rat spleen. *Anat Rec* 215:214-216 1986
 - 29) Schmidt EE, MacDonald IC, Groom AC: Microcirculatory pathways in normal human spleen, demonstrated by scanning electron microscopy of corrosion casts. *Am J Anat* 181:253-266 1988
 - 30) Cavalli G, Re G, Casali AM, Monari P: The microvascular architecture of spleen in congestive splenomegaly. A morphological-his-

tometric study. Path Res Pract 174:131-146 31) 鈴木昭男：脾臓の末梢循環と形態学 慈恵医大誌
1982 97:1-22 1982