摘出ラット肝の灌流実験による肝細胞の低酸素性変化 の成り立ちに関する研究*

福 本 攻**

I. 緒 言

人体病理解剖学的知見ならびに幾多の動物実験成績から肝細胞は心筋、脳神経細胞および腎細尿管上皮細胞と並んで低酸素による被害を受けやすいことが知られている¹⁾。

低酸素条件下におかれた肝細胞では代謝に必要なエネルギーを産生し得なくなり²⁾ (これは ATP 産生の低下^{3,4)} 非有機燐の著増⁵⁾ などから推定される), カリウム⁶⁾, グルコースを血中に放出⁷⁾ し, 胆汁分泌量が減少することが知られている⁸⁻¹¹⁾。形態学的には主として小葉中心帯の肝細胞に水腫状膨化および空胞変性が生ずることが知られている^{1,12)}。しかし肝細胞に有害な血中酸素含量の critical level すなわちどの程度の低酸素がどのくらいの時間続けば肝細胞の機能および形態に変化が現れるかということはほとんどわかっていない。それは *in vivo* において測られた肝循環血量や肝臓の酸素消費量の値はきわめて不正確であることおよび *in vivo* で低酸素負荷を行った際には心拍出量や体内血液分布が複雑に変化する¹³⁻¹⁷⁾ ために肝臓に供給される血液量, 酸素量を正確に把握することがほとんど不可能に近いことによる。生体内実験による限り回避し難い複雑な諸因子の介入をさけ, 実験条件を単純化するために摘出肝灌流実験法による低酸素負荷実験が行われているが^{8,18)}, それらの研究ではもっぱら機能代謝面の変化が追求され, 形態学的変化は検索されていない。

本研究は摘出ラット肝灌流実験法によって低酸素負荷実験を行い, 機能および形態の両面より肝臓に有害な低酸素の臨界値を明らかにすることおよび低酸素性肝細胞病変, とくに空胞変性の成立条件を明らかにすることを目的として行われた。

II. 実験材料ならびに方法

体重 350~450 g の雄ウィスター系ラットが用いられた。摘出ラット肝灌流装置, 手術術式並びに実験方法は Brauer¹⁹⁾ の方法によった。これに関しては檜垣²⁰⁾ が詳細に記載しているので本論文では省略する。灌流液は毎実験ごとにその直前にエーテル麻酔をほどこした 10 数匹のウィスター系雄ラットから心臓穿刺によって採血した全血約 170 cc である。これにヘパリンナトリウム 15,000 単位およびオキシテトラサイクリン塩基 250 mg を添加した。灌流液のヘマトクリット値は平均 36 % (32~40 %) である。採血された新鮮血で健康ラット肝を約 1 時間灌流し肝血流量が約 3 ml/g/min に安定, 即ち新鮮血に含まれている血管攣縮物質¹⁹⁾ が除去されたことが確認されたのちに低酸素負荷実験を行った。低酸素負荷実験には新たに摘出した肝臓を用い, 酸素飽和度 85 % 以上の血液で約 30 分間灌流し肝血流量が約 3 ml/g/min に安定したのちに低酸素負荷が行われた。なお肝臓を摘出し, 灌流を開始するまでの血流遮断時間は約 5 分間である。灌流圧は 13.5 cmH₂O (肝門=0 cmH₂O), 灌流装置は常時 37°C に保たれるようにした。

低酸素負荷実験は次の 6 通りの群に分けて行われた。

(I) 群: 軽度低酸素負荷実験: 5 % 酸素 (95 % 窒素) ガスを 1 l/min の割合いで送気。

(II) 群: 極度低酸素負荷実験: 100 % 窒素ガスを 1.5 l/min の割合いで送気。

(III) 群: 極度低酸素負荷+門脈圧下降 (肝血流量減少) 実験: 100 % 窒素ガスを 1 l/min の割合いで送気し灌流圧を 7 cmH₂O に低下させた。

(IV) 群: 極度低酸素負荷+門脈圧上昇 (肝血流量増加) 実験: 100 % 窒素ガスを 1 l/min の割合いで送気し灌流圧を 22 cmH₂O に上昇させた。

(V) 群: 極度低酸素負荷+鬱血実験: 100 % 窒素ガスを 1 l/min の割合いで送気するとともに下大静脈に挿入したポリエチレンチューブを狭窄することによって鬱血せしめた (方法は Brauer の論文²¹⁾ を参照された。

* 要旨は昭和45年4月第59回日本病理学会総会において発表

** O. Fukumoto: 大阪医科大学 内科学教室 (原亨教授)
: 同 病理学教室 (中田勝次助教授)。

い)。

(VI) 群: (II) 群と同条件下で一つの肝臓について低酸素負荷前, 低酸素負荷 20 分後, 40 分後, 60 分後およびその後は肝血流量が減少し始めた時点の計 5 回, 一つずつ肝葉を切除していき, 肝血流量の変化と対応する肝実質の組織学的変化の推移を検索した。

低酸素負荷時間は最短 50 分, 最長 6 時間である。毎実験ごとに肝血流量, 血液ガス分析 (Van Slyke 氏法), 胆汁産生量を測定した。肝血流量は毎 5 分ごとに肝静脈から流出する血液が一定量に達するまでの時間を計り実験終了後に計量した肝重量より肝臓 1 g, 1 分間当りの血流量 (ml/g/min) で表わした。低酸素負荷前および低酸素負荷後 (I) 群では 30 分毎, (II) (III) (IV) (V) 群では 10~20 分ごとに門脈および肝静脈血の酸素飽和度, 酸素含量を測定した。なおこの成績と肝血流量より酸素消費量を算出した。灌流実験終了後および (VI) 群では低酸素負荷前ならびに低酸素負荷後 20 分毎に切除した肝葉を 10 % 中性ホルマリンおよびカルノア氏液にて固定, 型のごとくパラフィン切片を作製し, HE 染色, PAS 染色を施し, また凍結切片を作製し Sudan III 染色を施して検鏡した。なお (VI) 群では低酸素負荷前および低酸素負荷後 20 分ごとに切除された肝葉の小葉周辺帯および中心帯の肝細胞それぞれ 100 個の直径を計測し, 肝細胞の腫脹と肝血流量との関連を検討した。

本研究では各群 5 例以上の実験を行った。

III. 実験成績

I) 低酸素負荷による灌流液の酸素含量ならびに肝酸素消費量の変化

(I) 群 軽度低酸素負荷実験: 5 % 酸素 (95 % 窒素) ガスを 1 l/min 割合いで送気, 低酸素負荷前すなわち 100 % 酸素ガス送気時には門, 肝静脈血の酸素含量

はそれぞれ 13.19 Vol %, 10.48 Vol % (較差 2.72 Vol %) で肝酸素消費量は 0.074 ml/g/min であった。低酸素負荷後 30 分では門, 肝静脈血の酸素含量はほぼ半減し, 較差は 1.77 Vol % にせばまり, 肝酸素消費量も約 35 % 減少した。60 分後には門, 肝静脈血の酸素含量は夫々 4.93 Vol %, 3.41 Vol % に低下したが, 較差は 30 分後よりもわずかにせばまっているだけであった。この時期においては肝血流量が軽度増加している (図 6 参照), 肝酸素消費量は 30 分後よりやや減少するに止まっている。90 分後においては門, 肝静脈血酸素含量はそれぞれ 3.75 Vol %, 2.41 Vol % (較差 1.34 Vol %), 肝酸素消費量は 0.039 ml/g/min で低酸素負荷前に比べてほぼ半減していた。2 時間および 3 時間後においては 90 分後のそれとほぼ同程度であった (表 1, 図 1)。

図 1. O₂ content of the perfusate (whole heparinized rat blood, Ht 36 %) (5 % O₂, 95 % N₂)

(II) 群 極度低酸素負荷実験: 100 % 窒素ガスを 1.5 l/min の割合いで送気

本実験群では灌流液の酸素含量および肝酸素消費量は (I) 群に比べて急速かつ極度に低下した。低酸素負荷前

表 1.

	Portal vein blood		Hepatic vein blood		PV-HV (Vol.%)	O ₂ consumpt. (ml/g/min)
	O ₂ sat. (%)	O ₂ cont.(Vol.%)	O ₂ sat.(%)	O ₂ cont.(Vol.%)		
Intact	83.48 ± 12.37	13.19 ± 3.09	65.96 ± 12.43	10.48 ± 2.47	2.72 ± 1.21	0.074 ± 0.027
After 30'	37.76 ± 9.64	6.23 ± 1.78	28.42 ± 14.56	4.48 ± 2.41	1.77 ± 0.91	0.048 ± 0.021
60'	31.74 ± 10.19	4.93 ± 1.59	21.76 ± 10.13	3.41 ± 1.73	1.53 ± 0.59	0.043 ± 0.017
90'	23.66 ± 7.52	3.75 ± 1.32	15.08 ± 7.98	2.41 ± 1.35	1.34 ± 0.45	0.039 ± 0.008
120'	23.78 ± 5.78	3.74 ± 1.05	14.56 ± 7.47	2.32 ± 1.28	1.42 ± 0.57	0.041 ± 0.013
180'	24.22 ± 8.31	3.83 ± 2.45	15.24 ± 11.44	2.45 ± 1.89	1.35 ± 0.68	0.037 ± 0.016

表 2.

	Portal vein blood		Hepatic vein blood		Pv-Hv (Vol.%)	O ₂ consumpt. (ml/g/min)
	O ₂ sat. (%)	O ₂ cont.(Vol.%)	O ₂ sat. (%)	O ₂ cont.(Vol.%)		
Intact	85.67 ± 6.25	14.00 ± 1.05	70.73 ± 7.83	11.01 ± 1.81	2.98 ± 0.74	0.072 ± 0.025
After 10'	48.04 ± 7.95	7.74 ± 1.50	37.37 ± 6.86	5.54 ± 2.00	2.19 ± 0.93	0.065 ± 0.018
20'	17.69 ± 8.20	3.01 ± 1.25	11.43 ± 7.08	1.92 ± 1.13	1.09 ± 0.36	0.029 ± 0.014
40'	10.69 ± 4.10	1.75 ± 0.62	6.93 ± 2.67	1.15 ± 0.40	0.60 ± 0.29	0.020 ± 0.011
80'	8.17 ± 1.75	1.32 ± 0.29	5.43 ± 0.55	0.91 ± 0.11	0.41 ± 0.20	0.004 ± 0.000
120'	8.12 ± 2.93	1.31 ± 0.48	5.91 ± 1.78	0.94 ± 0.28	0.36 ± 0.20	0.006 ± 0.003

すなわち 100 % 酸素ガス送気時の門、肝静脈血酸素含量は夫々 14.00 Vol%, 11.01 Vol% (較差 2.98 Vol%) であった。100 % 窒素ガス送気開始 10 分後には門、肝静脈血の酸素含量はほぼ半減したが、較差はあまりせばまらないので肝酸素消費量は低酸素負荷前 (0.072 ml/g/min) の約 10 % 減少に止まった。20 分後には門、肝静脈血酸素含量は低酸素負荷前のそれぞれ 1/4, 1/6 に低下し、較差が著明に狭ばまるので肝酸素消費量は 10 分後のその 1/2 に減少した。40 分後では門、肝静脈血酸素含量はそれぞれ 1.75 Vol%, 1.15 Vol% とほぼ最低に達した。これらの値は低酸素負荷前の約 1/8~1/10 であり、較差は僅か 0.60 Vol% (低酸素負荷前の約 1/5) にすぎない。その後は門、肝静脈血酸素含量はほぼ不変であったが 100 % 窒素ガス送気開始後大多数例では 70~110 分の間に (早い例で 40 分、もっとも遅い例で 270 分) 肝血流量が急激に減少し始める。その結果肝酸素消費量は激減した (表 2, 図 2)。

図 2. O₂ content of the perfusate (whole heparinized rat blood, Ht 35.5%) (100 % N₂)

(Ⅲ)群 極度低酸素負荷+門脈圧下降(肝血流量減少)実験

100 % 窒素ガス送気と同時に灌流圧を 7cmH₂O に下げ、低酸素負荷前の肝血流量 3.24 ml/g/min から 1.24 ml/g/min に減少せしめた。低酸素負荷前の門、肝静脈血酸素含量はそれぞれ 12.49 Vol%, 10.07 Vol% (較差 2.42 Vol%) であった。低酸素負荷 20 分後では門、肝静脈血酸素含量はそれぞれ 5.71 Vol% 1.88 Vol% に減少したが較差は 3.83 Vol% に拡大した。したがって肝酸素消費量は低酸素負荷前には 0.078 ml/g/min であったものが 0.051 ml/g/min (低酸素負荷前に比べて、約 35 % 減) に減少したに止まった。40 分後では門、肝静脈血酸素含量はそれぞれ 4.36 Vol%, 1.21 Vol% と低下し、較差は前よりもややせばまり 2.95 Vol% になったがそれでも低酸素負荷前の較差より大きい。80 分後では門、肝静脈血酸素含量は低酸素負荷後 40 分値よりわずかに低下し、較差もわずかにせばまったが較差は低酸素負荷前よりは大きく、(Ⅱ)群にみるような著明な肝酸素消費量の減少はみられなかった (表 3, 図 3)。

(Ⅳ)群 極度低酸素負荷+門脈圧上昇(肝血流量増加)実験

本群では 100 % 窒素ガス送気と同時に灌流圧を 22 cmH₂O に上げ肝血流量を低酸素負荷前の 3.06 ml/g/min から 6.49 ml/g/min に増加せしめた。低酸素負荷前の門、肝静脈血酸素含量はそれぞれ 14.67 Vol%, 12.01 Vol% (較差 2.66 Vol%) であった。低酸素負荷 20 分後では門、肝静脈血酸素含量はそれぞれ 6.18 Vol%, 5.40 Vol% に低下し、較差は 0.78 Vol% (低酸素負荷前の 1/3 以下) にせばまった。しかし肝酸素消費量は肝血流量が増加しているため低酸素負荷前の 0.086 ml/g/min から 0.043 ml/g/min に減少したに止まった。40 分後では門、肝静脈血酸素含量はそれぞれ 2.22 Vol%, 1.72 Vol%

表 3.

	Portal vein blood		Hepatic vein blood		Pv-Hv (Vol%)	O ₂ consumpt. (ml/g/min)
	O ₂ sat. (%)	O ₂ cont.(Vol%)	O ₂ sat. (%)	O ₂ cont.(Vol%)		
Intact	76.25 ± 8.85	12.49 ± 1.62	61.48 ± 11.06	10.07 ± 1.93	2.42 ± 0.71	0.078 ± 0.014
After 20'	34.81 ± 6.81	5.71 ± 1.24	12.55 ± 6.89	1.88 ± 0.85	3.83 ± 0.58	0.051 ± 0.018
40'	26.64 ± 3.23	4.36 ± 0.50	7.40 ± 3.21	1.21 ± 0.53	3.15 ± 0.86	0.039 ± 0.007
80'	24.64 ± 2.73	4.10 ± 0.44	7.01 ± 2.61	1.15 ± 0.42	2.95 ± 0.81	0.027 ± 0.012

表 4.

	Portal vein blood		Hepatic vein blood		Pv-Hv (Vol%)	O ₂ consumpt. (ml/g/min)
	O ₂ sat. (%)	O ₂ cont.(Vol%)	O ₂ sat. (%)	O ₂ cont.(Vol%)		
Intact	87.36 ± 2.94	14.67 ± 0.52	70.38 ± 5.56	12.01 ± 1.24	2.66 ± 0.95	0.086 ± 0.017
After 20'	36.36 ± 5.94	6.18 ± 1.06	31.67 ± 4.93	5.40 ± 0.94	0.78 ± 0.16	0.043 ± 0.008
40'	12.79 ± 4.54	2.22 ± 0.79	9.95 ± 4.01	1.72 ± 0.73	0.42 ± 0.05	0.030 ± 0.016
80'	8.93 ± 1.06	1.53 ± 0.23	6.94 ± 1.02	1.18 ± 0.20	0.35 ± 0.11	0.025 ± 0.012

図 3. O₂ content of the perusate(whole heparinized rat blood, Ht 36.9 %) (100 %N₂+low perfusion pressure)

に低下し、較差も 0.42 Vol% とますます縮小し、肝酸素消費量も 0.030 ml/g/min に減少した。80 分後では門、肝静脈血酸素含量はそれぞれ 1.53 Vol%, 1.18 Vol% に低下しているが較差は低酸素負荷後 40 分値とはほぼ同じで、したがって肝酸素消費量は低酸素負荷 40 分後の値とはほぼ同じであった(表 4, 図 4)。

(V)群 極度低酸素負荷+鬱血実験

図 4. O₂ content of the perusate (whole heparinized rat blood, Ht 36.3 %) (100 % N₂+high perfusion pressure)

100 % 窒素ガス送気と同時に肝静脈に挿入されたポリエチレンチューブを Brauer らの方法²¹⁾ によって狭窄することにより肝静脈圧を +9 cmH₂O (肝門 = 0 cm H₂O) に上げ、低酸素負荷前に 3.01 ml/g/min であった肝血流量を 1.51 ml/g/min、すなわち約 1/2 に減少せしめた。低酸素負荷前の門、肝静脈血酸素含量はそれぞれ 14.70 Vol%, 12.47 Vol% (較差 2.22 Vol%) であった。

表 5.

	Portal vein blood		Hepatic vein blood		Pv—Hv (Vol%)	O ₂ consumpt. (ml/g/min)
	O ₂ sat. (%)	O ₂ cont.(Vol%)	O ₂ sat. (%)	O ₂ cont.(Vol%)		
Intact	84.71 ± 2.97	14.70 ± 1.48	71.79 ± 4.91	12.47 ± 1.65	2.22 ± 0.30	0.068 ± 0.012
After 20'	58.75 ± 4.55	10.20 ± 0.78	39.78 ± 3.73	6.90 ± 0.90	3.30 ± 0.60	0.046 ± 0.005
40'	31.14 ± 7.28	5.36 ± 1.24	19.59 ± 4.90	3.39 ± 1.00	1.97 ± 0.42	0.028 ± 0.006
80'	21.70 ± 4.04	3.79 ± 0.90	14.08 ± 2.63	2.45 ± 0.50	1.82 ± 0.39	0.021 ± 0.008

低酸素負荷 20 分後では門、肝静脈血酸素含量はそれぞれ 10.20 Vol%, 6.90 Vol% に減少したが較差は 3.30 Vol% に拡大した。しかし肝酸素消費量は肝血流量の減少のため低酸素負荷前の 0.068 ml/g/min から 0.046 ml/g/min に減少した。40 分後では門、肝静脈血酸素含量はそれぞれ 5.36 Vol%, 3.39 Vol% で較差は 1.97 Vol% にせばまり、したがって肝酸素消費量も 0.028 ml/g/min に減少した。80 分後では門、肝静脈血酸素含量はさらにやや低下したが、較差には大きな変化はない。したがって肝酸素消費量にも大きな減少はみられなかった(表 5, 図 5)。なお肝静脈圧の上昇を +5 cmH₂O にとどめた場合には肝血流量は正常の約 80% に減少したが、門、肝静脈血酸素含量較差は不変であった。

図 5. O₂content of the perfusate (whole heparinized rat blood, Ht 37%) (100 % N₂+congestion)

II) 低酸素負荷後の肝血流量の変化

(I)群 軽度低酸素負荷実験: 5% 酸素(95% 窒素)ガスを 1 l/min の割合で送気 100% 酸素ガス送気時の正常摘出ラット肝の血流量は灌流圧 13.5 cmH₂O (肝門=0 cmH₂O), ヘマトクリット値 36%, 37°C において 3 ml/g/min 強である。本群では図 6 に示すごとく大多数の実験例において低酸素負荷 20 分を過ぎてから血流量が増加し始め、60 分前後において最高(低酸素負荷前の平均約 10% 増加)となり、120 分以後にやや減少する傾向を示した。

図 6. Relative hepatic blood flow (5% O₂ 95% N₂)

(II)群 極度低酸素負荷実験: 100% 窒素ガスを 1.5 l/min の割合で送気

100% 窒素ガスを送気した際大多数の実験例では 20 分後から 60 分後までの間肝血流量はかなり著明に増加(低酸素負荷前より最高 35% 増加)した。その後はほとんどの例で 70 分以後すなわち門脈血の酸素飽和度が 10% を下廻る頃から 120 分後までの間(ただしもっとも早い例では低酸素負荷 40 分後、もっとも遅い例では低酸素負荷 270 分後)に血流量は急速に減少し始め、さらに灌流を続けるとほとんど血流は停止するに至った(図 7)。

そのため大多数の実験では急激な血流減少が起り始めた時点で灌流を中止した。なお肝血流量が減少し始めるとともに灌流圧が約 1 cm 上昇(平均 14.4

cmH₂O に上昇)した。

Ⅲ) 低酸素負荷後の胆汁産生量の変化

100 % 酸素ガス送気時の胆汁産生量は灌流開始後 1 時間以内では平均 0.027 ml/g/h であるが、肝血流量が安定してから徐々に減少し、20 分後では正常の平均値の 94 %、40 分後で 81 %、80 分以後は 70 % 前後の値を維持した (図 8 ●印の線)。

図 8. Relative bile flow (means of 5 experiments)

(Ⅰ)群 軽度低酸素負荷実験：5 % 酸素 (95 % 窒素) ガスを 1 l/min の割合で送気

5 % 酸素ガス送気開始後 1 時間 (この時期には門脈血酸素飽和度は 31.74 %、肝酸素消費量は 0.043 ml/g/min で低酸素負荷前の 1/2 に減少している) では胆汁産生量は低酸素負荷前の 65 %、2 時間後では 45 %、3 時間後では 30 % に減少した (図 8 ▲印の線)。なお 6 時間灌流した例では 3 時間以後も胆汁産生量は徐々に減少し、5 時間以後では胆汁産生をほとんど停止した。

(Ⅱ)群 極度低酸素負荷実験：100 % 窒素ガスを 1.5 l/min の割合で送気

100 % 窒素ガス送気例では胆汁産生量は (Ⅰ) 群に比べて急速に減少した。低酸素負荷 20 分後ではすでに低酸素負荷前の 72 % に減少している。40 分後 (この時期には門脈血酸素飽和度は 10.69 %、肝酸素消費量は

0.020 ml/g/min) では 65 %、1 時間後では 50 %、2 時間後では 30 % に減少した。しかし 3 時間後においてもなお低酸素負荷前の 20 % の産生量を維持していた (図 8 ×印の線)。

Ⅳ. 低酸素負荷肝の病理組織学的変化

(Ⅰ)群 軽度低酸素負荷実験：5 % 酸素 (95 % 窒素) ガスを 1 l/min の割合で送気

5 % 酸素ガス 60 分負荷例 (この時期の門、肝静脈血酸素飽和度はそれぞれ 31.74 %、21.76 %) では小葉中心帯肝細胞に軽度の水腫状膨化を認めたが、空胞変性は極めて軽微で小葉中心帯に微細な空胞が極く少数出現したに過ぎない。120～180 分負荷 (この時期の門、肝静脈血酸素飽和度はそれぞれ約 24 %、15 %) 10 例中 2 例に 60 分負荷例よりもやや強い肝細胞の水腫状膨化を認めたが、他の 8 例においては 60 分負荷例とほぼ同程度であった。また 4 例に 60 分負荷時とほぼ同程度の空胞変性がみられた。水腫状膨化のやや強い 2 例においては空胞変性は認められなかった。約 4 時間および 6 時間負荷した 2 例においては図 11 の 1, 2 に示すごとく小葉中心帯の肝細胞に軽度の水腫状膨化がみられたが、60 分間負荷例とほぼ同程度であった。すなわち 5 % 酸素負荷例では水腫状膨化は軽度で空胞変性は生じないか、または生じても極めて軽度であった。また低酸素負荷時間を延長してもそれらの程度は増強しなかった。

小葉周辺帯および中間帯の肝細胞には著変はなく、グリソン氏鞘にも著変を認めなかった。なお本実験群 13 例中 8 例において星細胞の軽度の水腫状膨化を認めた。肝細胞の糖原含量は小葉内各層においてはほぼ一様に軽度減少しているが、とくに小葉中心帯における糖原減少が著しい例が少数あった。しかし、低酸素負荷時間の長短と糖原減少程度の間には相関は認められなかった。

(Ⅱ)群 極度低酸素負荷実験：100 % 窒素ガスを 1.5 l/min の割合で送気

100 % 窒素 60 分負荷 (この時期の門、肝静脈血酸素飽和度はそれぞれ約 10 %、7 %) を行った 4 例中全例において小葉中心帯肝細胞に 5 % 酸素負荷例とほぼ同程度の水腫状膨化を認めた。その中の 1 例では水腫状膨化は小葉中間帯にまで及んでいた。また 4 例中 2 例に 5 % 酸素負荷例よりもやや強い空胞変性がみられた。100 % 窒素 60～120 分負荷した 5 例中 4 例に 60 分負荷例よりもやや強い小葉中心帯肝細胞の水腫状膨化を認めた (図 11 の 3, 4)。また 1 例にのみ強い肝細胞の空胞変性

がみられたが、この例では類洞は開大し、鬱血を起しており、水腫状膨化は生じていなかった。120～270 分間負荷した 4 例では 120 分未満負荷例よりも水腫状膨化は一層高度となっている。本群では小葉中心帯肝細胞の水腫状膨化は負荷時間の延長にともなって増強する傾向が認められたが、空胞変性は負荷時間を延長しても増加せず、鬱血を起していた 1 例だけにかかなり強い空胞変性を認めたが、その他の例では 5 % 酸素負荷群よりもわずかに強いという程度であった。本群 13 例中 10 例に星細胞の水腫状膨化がみられ、その中 7 例においてはかなり高度の膨化であった。小葉周辺肝帯細胞およびグリソン氏鞘には著変を認めなかった。肝細胞の糖原は減少し、5 % 酸素負荷例よりも減少の度合いがやや強いような印象を受けた。

(III)群 極度低酸素負荷+門脈圧下降(肝血流量減少)実験

100 % 窒素ガス送気とともに灌流圧を 7 cmH₂O に下げて 60分～5時間 30 分灌流した実験 (10 例) では (II)群と比較して病変は著しく軽く、ほとんど正常に近い像 (図 11 の 5) を示すかあるいは小葉中心帯肝細胞にきわめて軽度の水腫状膨化および空胞変性を認めるに過ぎなかった。

(IV)群 極度低酸素負荷+門脈圧上昇(肝血流量増加)実験

100 % 窒素ガス送気とともに灌流圧を 22 cmH₂O に上げ 1時間 30 分～2時間灌流した実験 (5 例) 全例の小葉中心帯において (II)群と同程度またはそれよりもやや強い水腫状膨化が認められた (図 11 の 6) が空胞変性は生じないか、生じててもきわめて軽度であった。しかし、本実験群では肝細胞の水腫状膨化は小葉中間帯から周辺帯にも及んでいた。

(V)群 極度低酸素負荷+鬱血実験

本群では 100 % 窒素ガスを送気するとともに肝静脈を狭窄して鬱血 (肝静脈圧 +9 cmH₂O, 肝門部=0 cm H₂O) を起し 60 分～1時間 30 分間灌流した。本実験群 (8 例) では小葉周辺帯には著変を認めないが、6 例の小葉中心帯肝細胞に高度の空胞変性の出現を認めた (図 11 の 7)。空胞変性が高度であるのに反して水腫状膨化は極めて軽微で、多くの肝細胞はむしろ圧迫萎縮に陥り、細胞質は緻密化していた。空胞の多くは optically empty はであるが、HE 染色でびまん性に淡紅色に染まるものや淡紅色の微細顆粒状あるいはやや大きい滴状物または絮状物を入れているものもある。脂肪染色およ

び PAS 染色では染まらない。空胞の大きさは最大で肝細胞核とほぼ同大、それ以下きわめて微細な水泡に至るまで種々の段階がある。円形の微細空胞が一系列に連続的に配列したり、細長い管状にみえるところもある。空胞は一般に輪郭が明瞭でほぼ球形であるが、いくつかの空胞が互いに癒合し桑実形を呈するものもある。粗大空胞は通常数は 1 個で肝細胞核に接してその一側に存在し、とくに肝細胞索の長軸方向に多い。肝細胞核は空胞に圧迫されて陥みを生じ、三日月型に変形している (図 11 の 8)。

本実験群 8 例中水腫状膨化が起り空胞変性が起っていないものが 2 例あった。この 2 例では組織学的に鬱血性変化を認めなかった。

肝静脈圧を +5 cmH₂O に上げ 60 分～1時間 30 分間灌流した実験 (5 例) 全例に空胞変性が生じていたが、肝静脈圧 +9 cmH₂O の場合よりも程度が軽く、水腫状膨化が起っていた。一般に空胞変性の強い例では水腫状膨化は軽く、水腫状膨化の強い例では空胞変性は軽いという傾向がみられた。なお低酸素負荷を行わずに鬱血を起した肝臓 (5 例) においては肝細胞の空胞変性も水腫状膨化も生じていなかった。

(VI)群 極度低酸素負荷 (100 % 窒素ガス送気)後経時的肝葉切除実験

本群 (9 例) では 100 % 酸素ガス送気時を対照とし、100 % 窒素ガス送気開始後 20 分、40 分、60 分および肝血流量が著しく減少した時期の計 5 回、1 葉ずつ肝葉を切除して組織学的変化をしらべ、肝細胞の直径を計測した。低酸素負荷 20 分および 40 分後ではいまだ肝細胞に著変を認めなかった。40 分後 (この時期には肝血流量が増加している: 図 7 参照) では類洞がわずかに開大し、60 分後では肝細胞径はわずかに縮少していたが、その後肝血流量が減少し始める時期 (すなわち 70～100 分後) になると肝細胞は水腫状に膨化し直径が 2.5～5 ミクロン増加し、特にそれは小葉中心帯において顕著であった (図 9)。本実験で肝細胞径と肝血流量との関係を見ると図 10 に示すごとくほぼ逆相関関係が存在した。

星細胞は肝細胞の水腫状膨化とはほぼ平行して水腫状膨化を起していた。

これらの諸変化はもっぱら肝小葉中心帯にみられ、周辺帯はまったく正常、中間帯では極めて軽微であった。肝細胞の糖原含量は低酸素負荷 60 分以後に減少する傾向を示した。

以上に記した各実験群の組織学的変化をまとめたもの

表 6.

Experimental condition	No. of cases	Lowest O ₂ saturation		Peripheral zone		Central zone	
		Portal vein (%)	Hepatic vein (%)	Hydropic swelling	Vacuolar degeneration	Hydropic swelling	Vacuolar degeneration
5 % O ₂ , 95 % N ₂	13	24	15	—	—	+	—~±
100 % N ₂	13	8	5	—	—	+	±~+
100 % N ₂ decrease in p. pressure	10	25	7	—	—	—~+	—~±
100 % N ₂ elevation of p. pressure	5	9	7	±	—	+	—~±
100 % N ₂ congestion	8	22	14	—	—	—~±	±

図 9. Degrees of liver cell swelling after exposure to hypoxia (O₂ Saturation of the Portal vein is less than 10 %)

図10. Relationship between the hepatic blood flow and the hepatic cell diameter in the central zone

が表 6 である。

V. 考 案

各種疾患の病理解剖学的知見^{1,22,23)}ならびに動物実験成績^{22,24~31)}から肝臓の低酸素性変化は肝小葉中心帯における肝細胞の空胞変性および水腫状膨化があるといわれている。このような変化は肝細胞がエネルギーを産生し得なくなった結果、過剰の水分が細胞内に侵入することによって生ずると考えられている¹⁾。ところがこのような肝細胞の低酸素性変化がどの程度の低酸素によって惹起されるかという点についてはほとんどわかっていない。それは人体ならびに *in vivo* の動物実験では肝流量や肝酸素消費量の測定値ははなはだ不正確であり、また低酸素を負荷すると心拍出量や末梢循環抵抗が複雑に変

化する^{13~17,32,33)}といわれ、かつそれらの中にはまったく相反する成績が報告されているので生体内において肝臓がさらされている低酸素の程度を正確に把握することがきわめて困難なためであると考えられる。

本研究の目的の一つは肝臓にどの程度の低酸素になれば障害を受けるかを探ることであった。Kessler¹⁸⁾は摘出肝灌流実験成績から肝細胞が好気性呼吸を営むことが可能な門脈血酸素分圧の臨界値は 12 Torr (1 Torr=1 mm Hg) で、肝細胞内に酸素が入るために 7~8 Torr を要するので、それを差し引いた 4~5 Torr が肝細胞内酸素分圧の臨界値であろうと述べ、Büchner は螢光色素を指標としてしらべた成績では肝細胞の低酸素への移行点は 5 Torr であったと述べている (Kessler¹⁸⁾による)。また Erbsloeh⁷⁾は *in vivo* の実験で門脈血の酸

素含量が 12 Vol% (酸素飽和度 63 %) になると肝臓からグルコースが駆出されるのを観察し, 7 Vol% が低酸素へ移行する限界であると述べている。Baker³⁴⁾ はラット肝臓が断血に耐え得る限界は 30~45 分間であるといっている。

本実験では次のような事項を明らかにした。門脈血の酸素含量が減少するにつれて肝の酸素消費量は減少するが、門脈血酸素含量が 2 Vol% (酸素飽和度 10 % 以下) になっても肝細胞は酸素を摂取し、胆汁分泌能を失わず、またそのような生体内では到底起り得ないと考えられる極度の低酸素血でかなりの長時間灌流しても肝細胞の光学顕微鏡的变化は文献に記載された諸実験成績にもとずいて予想していたよりも遙かに軽微であり、かつ機能的、形態学的変化の時間的推移において劇然とした段階を見出すことはできなかった。このような事実から結局は肝細胞の低酸素に関する critical level を云々するに足るデータを得ることはできなかった。そして *in vivo* の低酸素負荷成績から我々が常識的に想像していたところの、肝細胞は低酸素によってきわめて障害を受けやすいという考えに反して肝細胞は低酸素に対して意外に抵抗が強いという印象を受けた。本実験において肝血流量が低酸素負荷後に一時的に増加 (最高 35 %) することが明らかにされたが (図 6, 7 参照), これは低酸素負荷により末梢血管が拡張するといわれ³²⁾, 血流抵抗が減少するという研究成績³³⁾ などから、本実験における血流増加は低酸素によって肝内血管が拡張し、血流抵抗が低下したことによると考えるのが妥当であろう。その後におこる急激な血流量減少はそれと同時期におこる肝細胞の水腫状膨化 (肝細胞直径が著明に増大, 図 9 参照) との間に明らかに逆相関係が認められるので (図 10 参照), 腫脹した肝細胞の類洞狭窄によるものと考えられる。なおこれとともに水腫状に膨化した Kupffer 氏星細胞も類洞の血流抵抗をたかめる原因の一翼になっていると考えられる。かかる肝細胞の腫脹による肝血流量減少は急性四塩化炭素中毒の際にも起ることが檜垣²⁰⁾によって確認されているが、その場合と同様に低酸素負荷例においても類洞の血流抵抗上昇は肝小葉中心帯に流入する血液量を減少せしめ酸素補給を一層困難ならしめていると考えられる。

胆汁産生量は肝に対する低酸素の影響を窺い知る恰好の示標となり得る。Schnedorf¹⁰⁾ はラットに 10 % 酸素を 30~45 分間吸入せしめた時、Shorey¹¹⁾ はモルモットおよびマウスを 5.8~7.5 % 酸素で呼吸せしめた時胆汁

産生量が著明に減少したことを観察している。これに対して Brauer⁸⁾ は摘出ラット肝灌流実験法を用いて低酸素負荷実験を行い、門脈血酸素飽和度が 70 % 以上である際には胆汁流量の変化は軽微であるが、70 % 以下になると胆汁産生量は目立って減少することおよび断血は低酸素負荷よりも遙かに高度の胆汁産生減少をおこすことを観察し、胆汁産生能は低酸素に意外に鈍感であると述べている。本実験では実験成績の項で記載したように (図 8 参照) 胆汁流量は加えられた低酸素の程度とほぼ比例して著明に減少したが、極度の低酸素状態 (門脈血酸素含量 2 Vol% 以下) においてもなおかなりの胆汁分泌能力を維持していることを示した。したがって胆汁分泌能が低酸素によって障害されることは確かであるが摘出肝の灌流実験成績からみる限りでは胆汁分泌能は低酸素に意外に抵抗が強いという印象を受ける。そして低酸素の程度並びに持続時間などにおいて、劇然たる critical level が存在するようには思えない。

窒息死²²⁾, 高空死剖検例²³⁾ および動物の低酸素負荷実験^{3, 9, 12, 22, 24 ~ 31, 36)} 成績から肝細胞の急性低酸素性障害の形態学的特徴は水腫状膨化および空胞変性であることが知られている。さてこのような組織学的変化が一体どの程度の低酸素がどのくらいの時間持続した時に生ずるかを知らるために著者は低酸素負荷後 20 分毎に肝葉を切除していき、各時間毎の組織像を検索したのであるが、その結果灌流血の酸素飽和度が 20 % 以下になってから約 50 分後までは肝細胞の光学顕微鏡的变化は極めて少なく、それ以後になって急激に肝細胞の水腫状膨化が起り始めること、低酸素負荷だけでは空胞変性は生じないか、または生じてもきわめて軽微であることを認めた。また灌流血の酸素飽和度が 20 % 前後の場合には 3 ~ 6 時間灌流した後においても水腫状膨化はそれほど強くなく空胞変性は生じていないかまたは生じてもきわめて軽度であった。このような事実ならびにすでに述べた胆汁産生能および肝の酸素消費量に関するデータは肝細胞に低酸素性障害を惹起する門脈血酸素含量の critical level の存在を示していないが、強いて肝細胞に形態学的変化を生ぜしめる低酸素の閾値を問われるならば門脈血の酸素含量が 2 Vol% 以下 (飽和度 10 % 以下) という極度の低酸素 60 分負荷 (この頃に肝細胞が急激に腫脹する) が閾値であると答える他はない。

アデノシン磷酸の定量実験^{2~4, 37)}, 肝細胞の水分含有量測定^{22, 25)}, 螢光色素の侵入所見⁹⁾ あるいは電子顕微鏡的観察^{12, 26, 28, 29, 40)} など低酸素症に関する種々の研究を総

合すると、低酸素は肝細胞内の高エネルギー結合物質の産生を低下せしめ^{2,4,37)}、その結果、元来生理的食塩水の2倍の浸透圧濃度を有する肝細胞原形質内に大量の水分が侵入し水腫状膨化を起すと考えられる^{27,29,38,39)}。一般に、肝細胞の水腫状膨化と空胞変性は同質病変で、ただ病変の程度の差であるに過ぎないといわれている。これに対し Bassi²⁵⁾ Hübner⁴⁰⁾ は両者の形態学的所見には若干の差があり、また空胞変性を起した肝臓の水分含有量は正常肝のそれと有意の差を示さない²⁵⁾ことから両者は別の性格のものと考えている。この議論について著者は以下に述べる理由から水腫状膨化は水分の細胞内びまん性侵入の形態学的表現であり、後者は水腫状膨化が起る際に細胞周囲の水力学的圧が高い時に生ずると考えている。Trowell³¹⁾ は空胞変性の成り立ちには低酸素のほかには肝細胞外圧の上昇が必要であると記載している。また Schlicht⁴¹⁾ Roschlau⁴²⁾ は空胞変性とほぼ同一物と考えられる硝子様物質を含有する肝細胞内空胞の成り立ちに類洞圧の上昇が関与していることを想像している。

著者は本実験を始める以前は低酸素を負荷するだけで高度の空胞変性が発現するであろうと予想していたが、本実験の結果低酸素負荷によって水腫状膨化は必発するが空胞変性は容易に生じないことを知った(表6参照)。そこで空胞変性が発現するには低酸素以外になんらかの

因子が加わる必要があると考えざるを得なくなった。そこでまず灌流血の酸素飽和度が10%前後の低酸素では空胞変性を生ぜしめるにはまだ不十分ではないかと考え、肝小葉中心帯における酸素飽和度を一層低下せしめることを目的として灌流圧を下げてみた。その結果肝静脈血酸素飽和度は正常灌流圧低酸素負荷実験例と同程度であったが肝細胞の水腫状膨化並びに空胞変性ははるかに軽くなるという予期しない結果が得られた(図11の5参照)。そこで次には低酸素負荷に加えて灌流圧を上昇させてみた。その結果門、肝静脈血酸素含量較差は著しく縮少し、肝静脈血酸素飽和度は正常灌流圧低酸素負荷実験例とほぼ同程度で、小葉中心帯における肝細胞の変化は正常灌流圧低酸素負荷実験例の所見とほぼ同所見であったが、小葉周辺帯に水腫状膨化がみられるようになった(図11の6参照)。すなわち、灌流圧を上げた場合も下げた場合も空胞変性は出現しないか、または出現しても極めて軽度であった。そこで次には低酸素負荷しつつ肝静脈を狭窄し鬱血を起こさせた。その結果肝静脈血酸素飽和度は灌流圧低下低酸素負荷実験例のそれよりも高いにもかかわらず、小葉中心帯肝細胞にきわめて高度の空胞変性が生じた(図11の7,8参照)。かくして生じた空胞の光学顕微鏡的所見は人ならびに動物にみられた空胞変性^{23,24,26,27,30)}のそれにまったく一致

図11.

1. 5% 酸素 95% 窒素ガス6時間負荷例。小葉周辺帯および中間帯には著変を認めない。小葉中心帯に軽度の水腫状膨化を認める。HE 染色, 100 倍。G: グリソン氏鞘, CV: 中心静脈
2. 1.の強拡大。小葉中心帯肝細胞は水腫状に膨化し、類洞は狭窄されている。空胞変性は生じていない。420 倍
3. 100% 窒素ガス 80 分負荷例。小葉周辺帯、中間帯には著変を認めない。小葉中心帯に 1. に比べてやや程度の強い水腫状膨化が認められる。HE 染色, 100 倍
4. 3.の強拡大。小葉中心帯肝細胞は水腫状に膨化し、類洞は狭窄されている。肝細胞内に少数の微細な空胞がみられる。420 倍
5. 100% 窒素ガス送気、灌流圧 7 cmH₂O で 200 分間灌流後の肝。肝実質には殆んど著変が生じていないことを示す。HE 染色, 100 倍
6. 100% 窒素ガス送気、灌流圧 22 cmH₂O で 90 分間灌流後の肝。小葉中心帯の水腫状膨化は写真 3. とほぼ同程度。但し、小葉周辺帯、中間帯にも軽度の水腫状膨化が認められる。HE 染色, 100 倍
7. 100% 窒素ガス送気、肝静脈圧 +9 cm H₂O で 90 分間灌流後の肝。小葉周辺帯及び中間帯には著変を認めないが、小葉中心帯肝細胞には高度の空胞変性が認められる。HE 染色, 100 倍
8. 7.の強拡大。小葉中心帯(中央やや左上)の類洞は開大し鬱血している。肝細胞は萎縮し、原形質は緻密になり、核の一侧に粗大空胞が出現し、核は空胞により圧迫され三日月状を呈す。その他に多数の微細な空胞(中央部)が見出される。420 倍

し、また空胞は Golgi 装置の存在部位にあたるのではないかと考えられた。なお低酸素を負荷することなく鬱血のみを起した実験では空胞変性も水腫状膨化も生じなかった。

かかる実験成績は空胞変性が成り立つためには低酸素＋類洞圧の上昇が必要であることを物語るもので、空胞変性の発生には細胞外の圧の上昇を必要するという Trowell³¹⁾ の説を全面的に支持するものである。Duspiva⁵⁾ は *in vivo* で同一種動物に同程度の低酸素を負荷した際に生ずる空胞変性の程度はきわめてまちまちであることを記載している。このように *in vivo* で低酸素を負荷した際に空胞変性の程度に著しい個体差がある理由は *in vivo* では低酸素負荷によって心不全がおこり、下大静脈圧の上昇(類洞圧の上昇)がおこるが、その程度は個々の動物によってかなり違うためではなかろうかと考えられる。

著者は空胞変性の成立機序に関して次のような仮説を考えている。すなわち低酸素によって大量の液体が侵入した肝細胞は水腫状に膨化するが、その際肝細胞周囲圧すなわち類洞圧が高いと肝細胞原形質内の遊離水は細胞外に押し出されるか、または原形質内管構造(小胞体)内に押し込まれ、管構造は水泡状に拡張し細胞質は緻密化する。そして結局は水分は細胞内管構造とつながりを持ち、かつ細胞内の液体分泌装置と考えられている Golgi 装置に集中するが、Golgi 装置から細胞外に排泄するに要するエネルギーが足りないためにそこに貯溜した大空胞を形成するに至るのではあるまいか。この仮説は今後超微細構造上の変化を追求することによって実証されるべき課題であるが、空胞は通常1個で肝細胞核に接する一定の場所(Golgi 装置の所在部位に一致)に好発していること、小胞体と考えられる微細空胞が大空胞につながるような所見、空胞の輪郭が鮮鋭で空胞内圧が高く限界膜をもたない限りこのような構造にはなり得ないと考えられることなどから妥当な推論と考えている。なお最近 Tapp⁴³⁾ は膵腺房細胞の低酸素性空胞変性の成立機序を電解質の変動ならびに電子顕微鏡的検索の両面から検討し、空胞は Golgi 装置自身またはその附近から生ずること、空胞の発現には Ca^{++} 、 Na^{+} 或は Li^{+} イオンを必要とすることを記載している。この研究は著者の推論を肯定するものと考えられる。

肝細胞の水腫状膨化や空胞変性は小葉中心帯に好発し周辺帯肝細胞には生じないか、または生じてもはなはだ軽微であることは周知の事実である。その理由は常識的に小葉中心帯における低酸素の程度が周辺帯におけるよ

りも激しいからであろうと考えられる。しかし、本実験では極度の低酸素負荷時の肝小葉周辺帯の酸素飽和度(平均約8%)が軽度の低酸素負荷時の小葉中心帯における酸素飽和度(平均約15%)よりも低いにもかかわらず、いずれの場合にも水腫状膨化や空胞変性は小葉中心帯に生じて周辺帯には生じないということを明らかにした(表6参照)。したがって上述のような説明はまったく根拠がないことは明白である。また小葉中心帯における肝細胞の低酸素による被障害性が小葉周辺帯肝細胞におけるよりも大きいのではなかろうかという想像も可能で、事実佐々木³⁵⁾は電子顕微鏡的観察により小葉中心帯と周辺帯における肝細胞では超微細胞構造において若干の違いがあり、したがって機能的にも相違があると考えられると述べているのであるが、それだけでもって低酸素性変化が小葉中心帯に好発することを説明するには不十分のように思える。中田⁴⁴⁾、Brauer⁸⁾はラットにおいて中心静脈と下大静脈間にはほとんど圧差が存在せず、肝臓は下大静脈圧上昇によって容易かつ高度の鬱血を起すこと、および肝静脈圧が上昇すると中心静脈圧は急速に著しく上昇するが門脈終末枝圧上昇は緩徐かつ軽度であること、また灌流圧(門脈圧)を上昇させても門脈終末枝圧および中心静脈圧の上昇は軽度であることを明らかにしている。かかる実験成績から著者は肝内血液循環の動力学的特徴が空胞変性の好発部位を規定する重要な因子になるであろうと考えている。

以上のような諸成績を総合して著者は 1) 肝細胞の空胞変性は2つの条件、すなわち低酸素および類洞内圧の上昇の協合によって生じ、2) 生体における肝細胞の空胞変性が肝小葉中心帯に限られる理由は下大静脈圧の上昇が小葉中心帯にもっとも強く波及することと結びついているからであると考えている。それゆえこれを逆にいえば小葉中心帯の空胞変性は低酸素と右心不全(静脈圧上昇)が加わっていたことを示す形態学的証拠であるといえる。

VI. 結 論

肝臓に有害な低酸素の程度ならびに肝細胞の低酸素性変化とくに空胞変性の成立機序を明らかにすることを目的として摘出ラット肝灌流実験法を用いて種々の程度の低酸素を負荷した後肝臓の酸素消費量、肝血流量および胆汁分泌量を測定し、これら肝の機能的変化と肝細胞の病理組織学的変化とを合わせ検討し、次のような結論を得た。

1) 摘出ラット肝に低酸素を負荷すると肝内血管抵抗の低下によると考えられる一時的な肝血流量の増加がみられた。極度の低酸素負荷約 60 分以後に肝細胞および星細胞は水腫状膨化を起し、その結果著明な肝血流量減少(血流抵抗上昇)が起ることを認めた。

2) 門脈血の酸素含量が低下するにつれ肝臓の酸素消費量は減少したが、門脈血の酸素含量が 2 Vol% 以下(酸素飽和度 10 % 以下)の極度の低酸素条件下においても肝細胞は酸素を摂取する能力を有することを明らかにした。

3) 摘出ラット肝の胆汁分泌能は低酸素負荷により著しく低下し、低酸素の程度が強い程減少が急速かつ高度であった。しかし極度の低酸素(門脈血酸素飽和度 10 % 以下、酸素含量 2 Vol% 以下)を 2 時間以上負荷した後においても胆汁分泌機能が保持されていることを明らかにした。

4) 低酸素負荷によって小葉中心帯肝細胞に水腫状膨化が生じたが、空胞変性は生じないか、または生じてもきわめて軽微であった。低酸素負荷に鬱血(類洞圧上昇)を加えることにより小葉中心帯肝細胞に高度の空胞変性を発現せしめることができた。そして鬱血のみでは空胞変性を生じなかった。かかる実験成績より肝細胞の空胞変性の成り立ちには低酸素以外に類洞圧の上昇が必要条件になることを明らかにした。

ご指導ご校閲を賜った恩師原享教授ならびに直接的にご指導ご鞭撻をいただいた病理学教室中田勝次助教授に深く感謝する。

文 献 1) Büchner, F.: Die Pathologie der cellulären und geweblichen Oxydation. Die Hypoxydosen, Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Bd. IV/2 569, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1957. 2) Hannon, J. P., Cook, S. F., and Leon, H. A.: Oxidation and phosphorylative Metabolism of rat liver tissue following in situ anoxia, *Amer. J. Physiol.* **191**: 81, 1957. 3) Bassi, M. and bernelli-Zazzera, A.: Preliminary studies on the metabolism of vacuolated cells following hypoxia, *Experientia (Basel)* **11**: 105, 1955. 4) Sanders, A. P., Hale, D. M. and Miller, A. T. Jr.: Some effects of hypoxia on respiratory metabolism and protein synthesis in rat tissues, *Amer. J. Physiol.* **209**: 443, 1965. 5) Duspiva, F., und Noltenius, H.: Untersuchungen über

den Stoffwechsel bei akuter Hypoxie 2, *Beitr. Path. Anat.* **118**: 52, 1957.

6) Stewart, J. D., Potter, W.H., Hubbard, R. S. and Anderson, M. N.: Potassium movement in acute liver damage, *Ann. Surg.* **138**: 593, 1953. 7) Erbsloeh, F., Bierbrauer, H., und Ostward, H.: Über die Grenze zwischen Delastungsreaktion und Schädigung der Leber bei akutem Sauerstoffmangel. *Z. Ges. Exptl. Med.* **123**: 110, 1954. 8) Brauer, R.W.: Hepatic blood supply and the secretion of bile, *The Biliary System. A symposium of the NATO Advanced Study Institute*, ed. by Davis, W. T. Philadelphia, 1965. 9) Hanzon, V.: Dye secretion and dye uptake by the liver, *Liver Function*, ed. by Brauer, R. W., *Amer. Inst. Biol. Sci.*, No. 4, Washington, D. C., 1958, p. 281. 10) Schnedorf, J.G. and Orr, T. G.: Effect of anoxemia and oxygen therapy upon flow of bile and urine in nembutalized dog, its possible relationship to hepatorenal syndrome, *Amer. J. Digest. Dis.* **8**: 356, 1941.

11) Shorey, J., Schenker, S. and Combes, B.: Effect of acute hypoxia on hepatic excretory function, *Amer. J. Physiol.* **216**: 1441, 1969. 12) Rouiller, C., and Jezequel, A. M.: Electron microscopy of the liver. in the Liver .Vol. 1, ed. by Rouiller, C., Academic Press, New York, London, 1963, p. 195. 13) Crocker, E. F., Johnson, R. O., Korner, P. L., Uther, J. B. and White, S. W.: Effects of hyperventilation on the circulatory response of the rabbit to arterial hypoxia, *J. Physiol.* **199**: 267, 1968. 14) Ebert, P. A., Greenfield, J. and Austin, W. G.: The mechanism of cardiac arrest during hypoxia, *Surg. Forum* **13**: 187, 1962. 15) Eitzman, D. V., Hessler, J. R. and Cassin, S.: Changes in blood flow and resistance in neonatal goats during hypoxia, *Amer. J. Physiol.* **216**: 1577, 1969.

16) Elsner, R., Franklin, D. L., Van Gitters, R. L., and Kenney, D. W.: Cardiovascular defense against asphyxia, *Science* **153**: 941, 1966. 17) Korner, P. L.: Circulatory adaptation in hypoxia, *Physiol. Rev.* **39**: 687, 1959. 18) Kessler, M. and Schubatz, R.: Die O₂-Versorgung der hämoglobinfrei perfundierten Rattenleber, *Stoffwechsel der isoliert perfundierten Rattenleber*, ed. by Staib, W. and Scholz, R. Springer, Heidelberg, New York. 1968, p. 12. 19) Brauer, R.

- W., Leong, G. F. and Pessotti, R. L.: Vasomotor activity in the isolated perfused rat liver, *Amer. J. Physiol.* **174**: 304, 1963. 20) 檜垣要: 中毒性障害肝における血液循環と病理組織学的変化との関係について, *肝臓* **10**: 127, 1959.
- 21) Brauer, R. W., Holloway, R. J. and Leong, G. F.: Changes in liver function and structure due to experimental passive congestion under controlled hepatic vein pressures, *Amer. J. Physiol.* **197**: 681, 1959. 22) Hambach, R., Kohsutek, J., Studený, J., Svojitka, J., und Hlousek, M.: Über Leberveränderungen bei Hypoxie und Anoxie mit besonderer Berücksichtigung der Asphyxia der Neugeborenen (Eine histologische, experimentelle und Laboratoriumstudie), *Zbl. Allg. Path.* **99**: 315, 1959. 23) Müller, E. und Rotter, Wg.: Über histologische Veränderungen beim akuten Höhentod, *Beitr. Path. Anat.* **107**: 156, 1942. 24) Altmann, H. W.: Über Leberveränderungen bei allgemeinem Sauerstoffmangel nach Unterdruckexperimenten an Katzen, *Frankf. Z. Path.* **60**: 376, 1946/49. 25) Bassi, M. and Bernelli-Zazzera, A.: Water content in vacuolated liver, *Experientia (Basel)* **11**: 264, 1955.
- 26) Bassi, M. and Bernelli-Zazzera and Cassi, E.: Electronmicroscopy of rat liver cells in hypoxia, *J. Path. Bact.* **79**: 179, 1960. 27) Duspiva, F., und Franken, F. H.: Untersuchungen über den Stoffwechsel bei akuter Hypoxie. 1. *Beitr. Path. Anat.* **118**: 38, 1957. 28) Mölbert, E. und Guerritore, D.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Leberparenchym bei akuter Hypoxie, *Beitr. Path. Anat.* **117**: 33, 1957. 29) 小野江為則: 肝臓の超微構造病理学, *日病会誌* **57**: 3, 1968. 30) Pichotka, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur pathologische Histologie des akuten Höhentodes, *Beitr. Path. Anat.* **107**: 117, 1941. 31) Trowell, O. A.: The experimental production of watery vacuolation of the liver, *J. Physiol.* **105**: 268, 1946. 32) Chalmers, J. P., Korner, P. I., and White, S. W.: Local and reflex factors affecting the distribution of the peripheral blood flow during arterial hypoxia in the rabbit, *J. Physiol.* **192**: 537, 1967. 33) Obayashi, A. and Takasu, T.: Study on circulation and gas metabolism in the liver and low oxygen inhalation in human subjects, *Jap. Circulation J.* **28**: 117, 1964. 34) Baker, H. de C.: Ischemic necrosis in the rat liver, *J. Path. Bact.* **71**: 135, 1956. 35) 佐々木博: 肝細胞特に小葉内部位による形態と機能の相違について, *肝臓* **9**: 77, 1968.
- 36) Brewer, D. B., and Heath, D.: Electronmicroscopy of anoxic vacuolation in the liver cell and its comparison with sucrose vacuolation, *J. Path. Bact.* **90**: 437, 1965. 37) Skinner, N. S. Jr. and Costin, J. C.: Tissue metabolites and regulation of local blood flow, *Fed. Proc.* **27**: 1462, 1968. 38) Opie, E. L.: Osmotic pressure of liver cells, *Liver Function*, ed. by Brauer, R. W., *Amer. Inst. Biol. Sci., Washington, D. C.*, 1958, p. 141. 39) Oudea, P. R.: Anoxic changes of liver cells. Electronmicroscopic study after injection of colloid mercury, *Lab. Invest.* **12**: 368, 1963. 40) Hübner, G.: Die pathische Reaktionen des Lebergewebes, eine elektronenmikroskopische Studie, *Gustav Fischer, Stuttgart*, 1968.
- 41) Schlicht, I.: Experimentelle Untersuchungen über die hialine tropfige Eiweiss-speicherung der Leber, *Virchow's Arch. Path. Anat.* **336**: 342, 1963. 42) Roschlau, G. und Kemmer, C.: Vergleichende histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an experimentellerzeugten intrazytoplasmatischen hialine Einschlusskörpern der Leber, *Beitr. Path. Anat.* **134**: 341, 1966. 43) Tapp, R. L.: Anoxic and secretory vacuolation in the acinar cells of the pancreas, *Quart. J. Exp. Physiol.* **55**: 1, 1970. 44) Nakata, K.: Microcirculation and hemodynamical analysis of the blood circulation in the liver, *Acta Path. Jap.* **17**: 361, 1967.