

氏名・(本籍)	ひらの まさ みつ 平野正満 (京都府)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第44号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与年月日	昭和63年3月24日
学位論文題目	実験的胆嚢炎における胆嚢上皮の組織学的、免疫学的、 ならびに走査電顕的研究

審査委員	主査 教授 小玉正智
	副査 副学長 岡田慶夫
	副査 教授 竹岡成

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

抗生剤などが発達した今日でさえ、胆嚢炎の発症頻度は依然として高い。また、人口の高齢化に伴い重症化した胆嚢炎症例や従来の胆石胆嚢炎と病因を異にする急性無石胆嚢炎の症例などが稀ならずみられ、これら胆嚢炎の病態の解明が望まれている。著者は胆嚢炎の病態と進展過程を多角的な観点から検討する目的で、独自の実験的胆嚢炎モデルを作成した。そして、従来の胆汁の細菌学的検討に加えて、胆嚢粘膜を組織学的、免疫学的、および電子顕微鏡的に検討した。

### 〔方法〕

雌性白色家兎の胆嚢を用いて、細菌性胆嚢炎、化学性胆嚢炎および模擬胆石による慢性胆嚢炎の3種類の実験的胆嚢炎を作成した。細菌性胆嚢炎では、大腸菌(ATCC, 25922)の $1 \times 10^8$  colony forming unit (CFU)を直接胆嚢内に注入するA群と今回新しく採用した肝焼灼後に大腸菌の $1 \times 10^7$  CFUを静注して胆嚢炎を招来させるB群との2群を設定した。A群では菌接種後、3、7、28日目に、B群では菌静注後、7、28日目に家兎を屠殺して、胆汁と胆嚢粘膜とを採取した。化学性胆嚢炎のC群では、10% Desoxycholic acidを直接胆嚢内に注入して、また、慢性胆嚢炎のD群では、60mgの均一な形状の模擬胆石を胆嚢内に挿入して作成した。C群では、処置後7日目に、D群では処置後6か月目に屠殺し、各標本を以下の観察に供した。細菌学的検討は、平坂培養法により胆汁中の大腸菌数を算出して行い、胆嚢壁の組織学的検討は、著者が定めた組織学的胆嚢炎係数を用いて、胆嚢粘膜組織像の変化を点数化して評価した。また、免疫学的検討では、実験群別の胆嚢粘膜のIgA細胞、IgG細胞、IgM細胞の各細胞数を算出して行い、電子顕微鏡的検討では、胆嚢粘膜表面の走査電顕像の変化に対して行った。

## 〔結果〕

1) A群とB群とでは、ほぼ同等の胆汁感染率と大腸菌数が得られ、両群の胆汁中平均大腸菌数は $7.34 \pm 0.19 \log \text{CFU/ml}$ であった。2) A群における組織学的胆嚢炎係数は菌接種後7日目に最大となったが、それ以後では減少した。B群でも同様の経日的変化を示したが、係数値はA群より有意の低値を示した。3) 胆汁中大腸菌数と組織学的胆嚢炎係数との間には、相関係数0.547の正の相関が認められた。4) 胆嚢粘膜のIgA細胞は細菌感染に伴い急増するが、菌接種7日目以後では経日的に減少した。IgG細胞やIgM細胞はIgA細胞に較べると分布比率は低いものの、経日的に徐々に漸増していた。また、D群ではIgG細胞とIgM細胞との分布比率はIgA細胞のそれより高値を示した。5) 走査電顕像では、A群とB群とにおいて、粘膜ヒダの肥厚や大小不同の上皮細胞が観察されると共に、粘膜表面でのリンパ球や白血球などの遊出とapical bullaeの出現が特徴的に認められた。C群では、粘膜ヒダや上皮細胞の萎縮が顕著にみられ、D群では、粘膜ヒダの複雑な屈曲蛇行と結節状の隆起、さらに微絨毛が密生する大型化した上皮細胞が特徴としてみられた。

## 〔考察〕

細菌性胆嚢炎モデルでは、菌接種後7日目で炎症の極期に至ることが明らかとなり、本実験モデルが臨床例の急性胆嚢炎と類似した進展経過を示すことを明らかにした。また、肝焼灼後に大腸菌を静注して胆嚢炎を招来させる実験モデルは、胆嚢内に直接注入する実験モデルとはほぼ同様の結果が得られ、非侵襲的な方法として有用であると考えられた。従来、胆汁中大腸菌の存在とその多寡は胆嚢粘膜の組織学的変化と密接に関連していることが推測されている。今回の実験結果で大腸菌数と組織学的変化との間に有意の相関性が証明されたことから、胆汁中大腸菌数の増加が胆嚢炎を増悪させる重要な因子であることが示唆された。胆嚢粘膜には、消化管粘膜と同様に、局所免疫機構を担う多数のIgA細胞が分布している。細菌性胆嚢炎の初期には感染防御反応としてIgA細胞が著増を示すが、感染状態が遷延すると、IgG細胞やIgM細胞が増加し、これら細胞による全身性免疫防御機構の関与が示唆された。一方、走査電顕による胆嚢粘膜の表面構造の検討は、臨床例の慢性胆嚢炎や胆嚢癌において試みられてきた。しかし、胆嚢炎の各種起炎因子に対応する胆嚢上皮の形態変化を追及した報告は少ない。今回著者は、胆嚢粘膜の走査電顕像を観察することにより、各病態に応じた胆嚢粘膜の特徴ある微細変化とその初期像を観察することができた。そして、胆嚢炎の病態と走査電顕所見との関連性を明らかにすることは、胆嚢炎の発症機序を解明する手掛りになると考えられた。

## 〔結論〕

1) 肝焼灼後に大腸菌を静注し胆嚢炎を招来させる実験モデルは、非侵襲的な細菌性胆嚢炎モデルとして有用である。2) 細菌性胆嚢炎モデルでは、細菌学的小よび組織学的にも、胆嚢炎は菌接種後7日目に極期となり、以後鎮静化した。また、胆汁中大腸菌数と胆嚢壁の組織学的胆嚢炎係数とは正の相関を示した。3) 細菌性胆嚢炎では、胆嚢粘膜に多数のIgA細胞が出現した。細菌感染が持続するとIgA細胞は経日的に減少し、かわってIgG細胞やIgM細胞が漸増した。4) 走査電顕を用いた実験的胆嚢炎の胆嚢粘膜の観察は、各種起炎因子に対応する粘膜表面の微細変化を検討することができ、胆嚢炎の病態を解明する上で有用である

と考えられる。

### 学位論文審査の結果の要旨

本研究は、実験的胆嚢炎モデルを作成し、胆汁の細菌学的検索および胆嚢粘膜の組織学的、免疫学的および電子顕微鏡学的検索を行い、胆嚢炎の病態と進展過程を明らかにしたものである。

胆嚢炎モデルは、家兎を用い第1は大腸菌注入による細菌性胆嚢炎、第2は10%Deoxycholic acidを胆嚢内に注入した化学性胆嚢炎、および第3は60mgの均一な模擬結石を胆嚢内に挿入した慢性胆嚢炎を作成し検討した。

細菌性胆嚢炎は、A群では、大腸菌 ( $1 \times 10^8$  CFM) を直接胆嚢内へ注入し、B群では肝焼灼後、大腸菌 ( $1 \times 10^7$  CFM) を静注し胆嚢炎を発症させ、胆汁細菌数と著者が定めた組織学的胆嚢炎係数を用い検討し、両群ともほぼ同率の胆汁感染率と胆汁中大腸菌数が同様な推移を示し、接種後7日目が極期であった。また胆汁中大腸菌と組織学的胆嚢炎係数に一定の相関を認めた。免疫学的に胆嚢粘膜のIgA細胞は、細菌感染に伴ない急増したが、7日以後減少し、それに伴ないIgGやIgM細胞は、分布比率が増加し、胆嚢粘膜における感染防止機構が推察された。

化学的胆嚢炎群および慢性胆嚢炎群では、感染胆汁がみられず、組織学的胆嚢炎係数が低く、走査電顕像で細菌性胆嚢炎群でみられた粘膜細胞の変化も軽度であった。

以上のように本研究は、肝焼灼後、大腸菌を静注する非侵襲的な方法で胆嚢炎を惹起させる方法を確立し、今後この方面の研究に新しい道を拓き、さらに胆嚢炎の病態と進展過程を明らかにし、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。