

直径1mmほどの肝小葉が無数に集まって肝臓をつくる

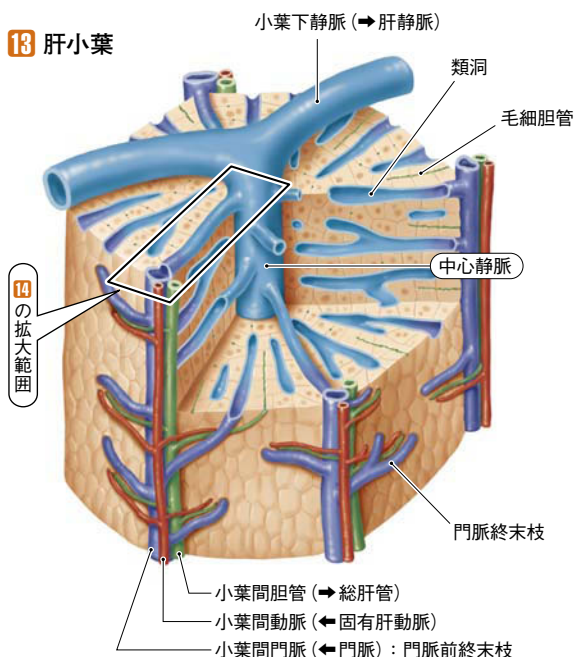
肝組織の構造単位は肝小葉である **13**

肝小葉 hepatic lobule は直径1~2mm、長さ1~2mmの六角柱ないし多角柱のまとまりで、肝組織の構造単位をなす。肝小葉の中心を中心静脈が走り、そこから周囲に肝細胞索が放射状に並ぶ。六角柱の角にはグリソン鞘（門脈域 portal tract）が配置される。隣接する肝小葉は連続し、境は明瞭でない。1つの肝小葉は約50万個の肝細胞を含み、その肝小葉が約50万個集まって肝臓が作られる。

肝細胞索 hepatic cell plate **14** は5歳くらいまでは2細胞の厚さであるが、以後は1細胞性となる。成人の肝臓で2細胞性やロゼット状に見える部分は、再生によってできたことを示す。肝細胞索は1本あたり20~25個の肝細胞からなり、分岐・吻合して海綿状の構造を作る。血液はグリソン鞘から中心静脈に向かい、胆汁は肝細胞索に沿って毛細胆管 **15** をグリソン鞘に向かって流れる。

肝小葉は中心帯、中間帯、周辺帯に区分される。周辺帯の肝細胞にはグルコース6-ホスファターゼやコハク酸脱水素酵素が多く、中心帯ではNADPH依存性酵素が多く薬物代謝能が高い。小葉内でこのような部位差が生じる理由として、周辺帯で生まれた肝細胞が分化・成熟しつつ中心静脈に向かって移動するためとも、単に肝細胞の機能が微小環境の違いによって可逆的に修飾されているにすぎないともいわれる。また、周辺帯では中心帯に比べ、類洞内皮の篩板孔は小さく、星細胞の突起が太くビタミンA貯蔵能が大きく、クッパー細胞の貪食活性が高い。

13 肝小葉



グリソン鞘 ^{しょう} Glisson's sheath は小葉間胆管、肝動脈、門脈、リンパ管が通る結合組織で、線維芽細胞、樹状細胞ならびに少数のリンパ球を含む。さらに、血管壁に沿って神経が走る。

類洞は物質交換が効率良く行われるようにできている

類洞 sinusoid は肝細胞索の間を走る毛細血管で、小葉周辺帯では網目状に、中心帯では直線状に走る傾向がある。類洞を流れる血液と肝細胞との間で効率良く物質交換を行うための様々な工夫がみられる。

- ①肝細胞は類洞面に基底膜を欠く。
- ②肝細胞は類洞面に多数の微絨毛を持つ。また一般の外分泌腺と異なり、ただ2つの細胞が腺腔（毛細胆管）を囲む。そのため、肝細胞の類洞に接する面積は全表面積の約70%にも達する。
- ③類洞内皮は隔膜のない篩板孔 ^{しよばんこう} を多数持ち、基底膜を欠く。肝細胞と類洞壁の間のディッセ腔 space of Disse では、間葉細胞である星細胞がコラーゲン線維などの細胞外マトリックスをごくわずかしか産生しない。
- ④類洞の直径は約10μmと毛細血管よりやや太く、また圧較差が小さい（門脈終末枝で6~7cmH₂O、中心静脈で2~3cmH₂O）。そのため血流速度が遅い（400μm/sec）。

このように物質交換効率を追求した類洞壁の構造は、反面、ディッセ腔への水や蛋白の過剰な漏出の危険がある。しかし、類洞抵抗が通常の毛細血管の約1/10と低いために、血流量の多少の増加では類洞圧は低く保たれ、腹水の生成につながるような過剰な漏出は起こらない。

このほか、腸管から門脈血流に乗って流入する異物や腫瘍細胞を全身循環に入る手前で除くために、血管内にマクロファージ（クッパー細胞）やナチュラルキラー細胞（ピット細胞）が常在するのも類洞の特徴である [p.14参照]。

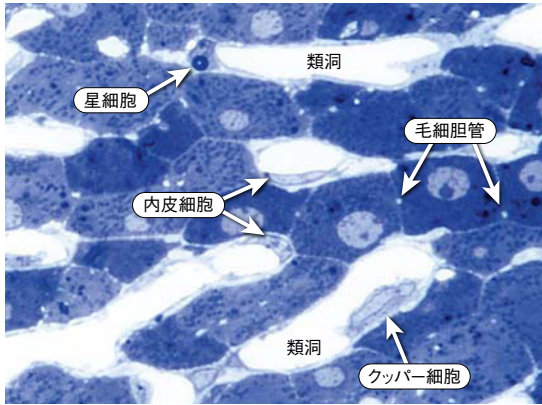
●ディッセ腔の新しい定義

従来の定義では、ディッセ腔は類洞内皮細胞と肝細胞の間のスペースを指し、そのスペースに星細胞が存在すると考えられてきた。これに対し、類洞内皮細胞と星細胞の複合体（両者は基底膜成分によって密着していて、その間に空隙はみられない）と肝細胞の間のスペースをディッセ腔とする新しい定義が提唱されている。

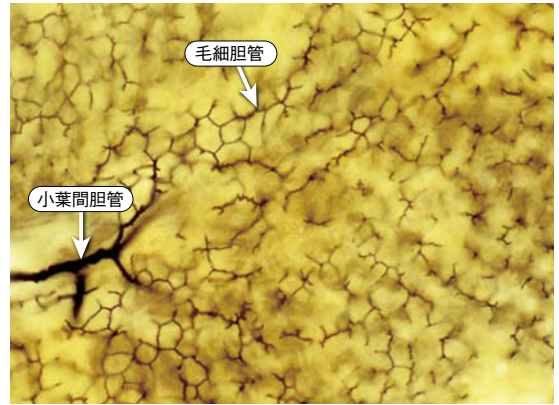
肝臓は体内で最も大きなリンパ生成源である

肝臓は全リンパの15~20%、胸管リンパの25~50%を生成する。肝リンパは蛋白含有量が血漿の85~95%と高く、また細胞成分（80%はリンパ球で、残りはマクロファージないし樹状細胞）も多い。

15 肝細胞索の光顕像



16 毛細胆管 (ゴルジ染色)

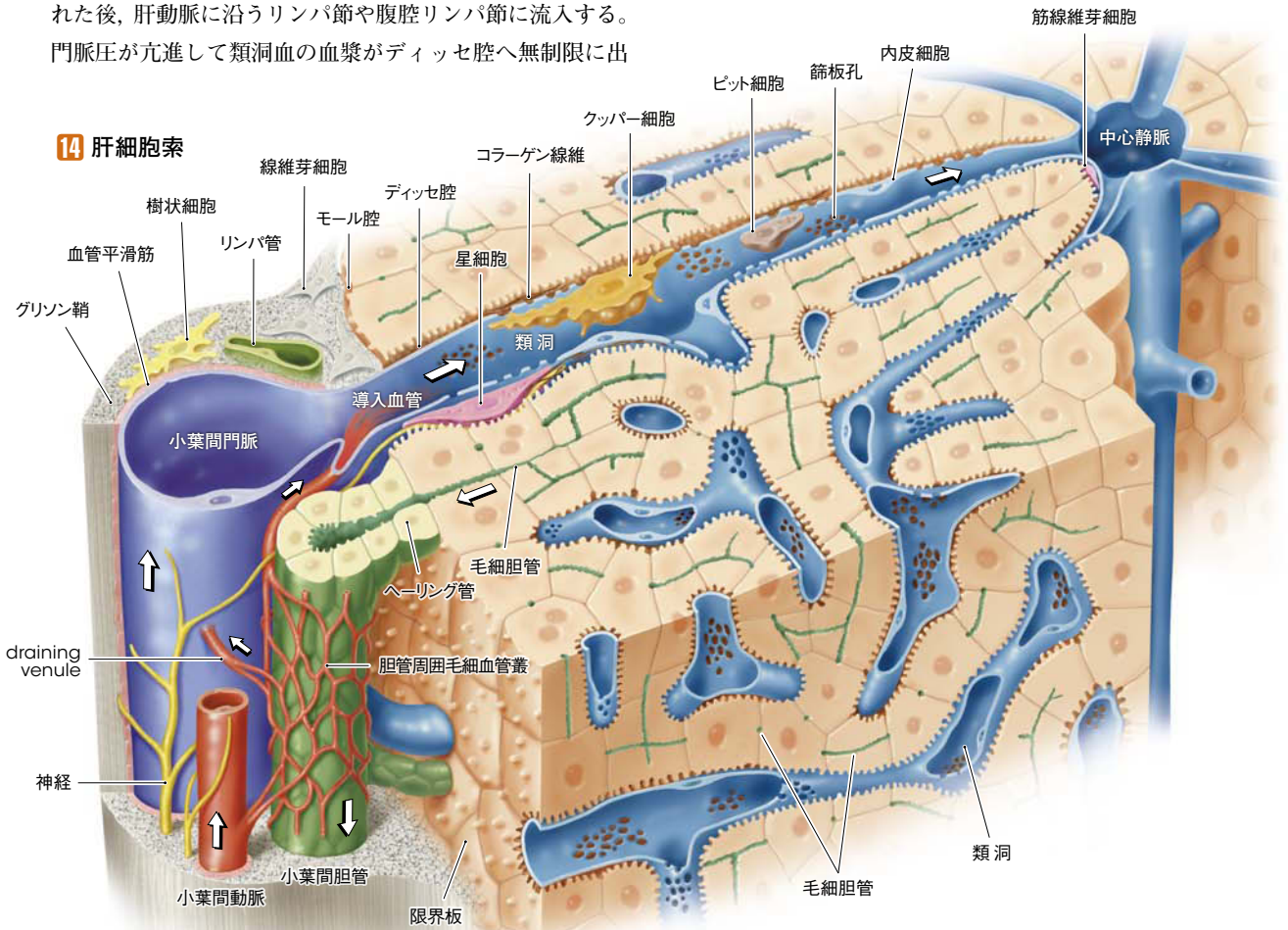


肝リンパの始まりとなるディッセ腔には、肝細胞の微絨毛、少量の細胞外基質（I、III、IV型コラーゲン、ラミニンなど）や神経が存在する。ディッセ腔で生成された蛋白含有量の高い肝リンパは、グリソン鞘と肝実質の間のモール腔space of Mallに達した後、グリソン鞘の線維芽細胞突起が作る蜂巣状構造の空間を通過してリンパ管起始部に入る。リンパ管は、小さなグリソン鞘では肝動脈に付随し、大きなグリソン鞘では門脈や胆管にも付随する。胆管周囲毛細血管叢で生成された低蛋白のリンパが加わって若干希釈された後、肝動脈に沿うリンパ節や腹腔リンパ節に流入する。門脈圧が亢進して類洞血の血漿がディッセ腔へ無制限に出

ると、リンパ量が増加し、肝内リンパ管につながる被膜リンパ管から滲出して高蛋白の腹水が生じる。

神経については、無髄の副交感神経（迷走神経）と交感神経が肝動脈と門脈の血管平滑筋に分布する。交感神経はさらに類洞に沿って肝実質に入り、肝細胞や星細胞とシナプス（サブスタンスPなどを伝達物質とする）を作る。肝細胞のグリコゲン分解を促すが、神経による肝機能調節作用は大きくない。肝硬変では類洞に沿う神経が消失する。

14 肝細胞索



膵臓は後腹膜に埋まっており、脊椎と大血管をまたいで脾臓に及ぶ

膵臓は十二指腸ループから脾門にかけて横たわっている **68**

膵臓pancreasは、胃の後ろにあって後腹壁に癒着している、細長い、赤味を帯びた黄色の実質器官である。前面は腹膜に覆われ滑らかで、他の面は薄い結合組織に包まれる。長さ約15cm、幅3～5cm、厚さ2cmで、重さは約100gである。

膵臓を頭head、体body、尾tailの3部分に分ける。膵頭は第2腰椎の高さにあり、脊椎の右側で十二指腸のループにはまっている。上腸間膜動静脈を取り巻くように**鉤状突起uncinate process**を後下方に伸ばす。膵体は脊椎と大動脈を弓状にまたいでやや左上がりに伸び、膵尾は第1腰椎の高さで脾門に達する。このため、水平断で見ると膵臓はアーチ形を示す。横行結腸間膜のつけ根が膵臓の前縁に沿って走り、これによって膵臓の前面は、網囊の後壁に膨らみを作る上部と、自由腹腔に向く下部とに分けられる。

膵臓は腹膜後器官である

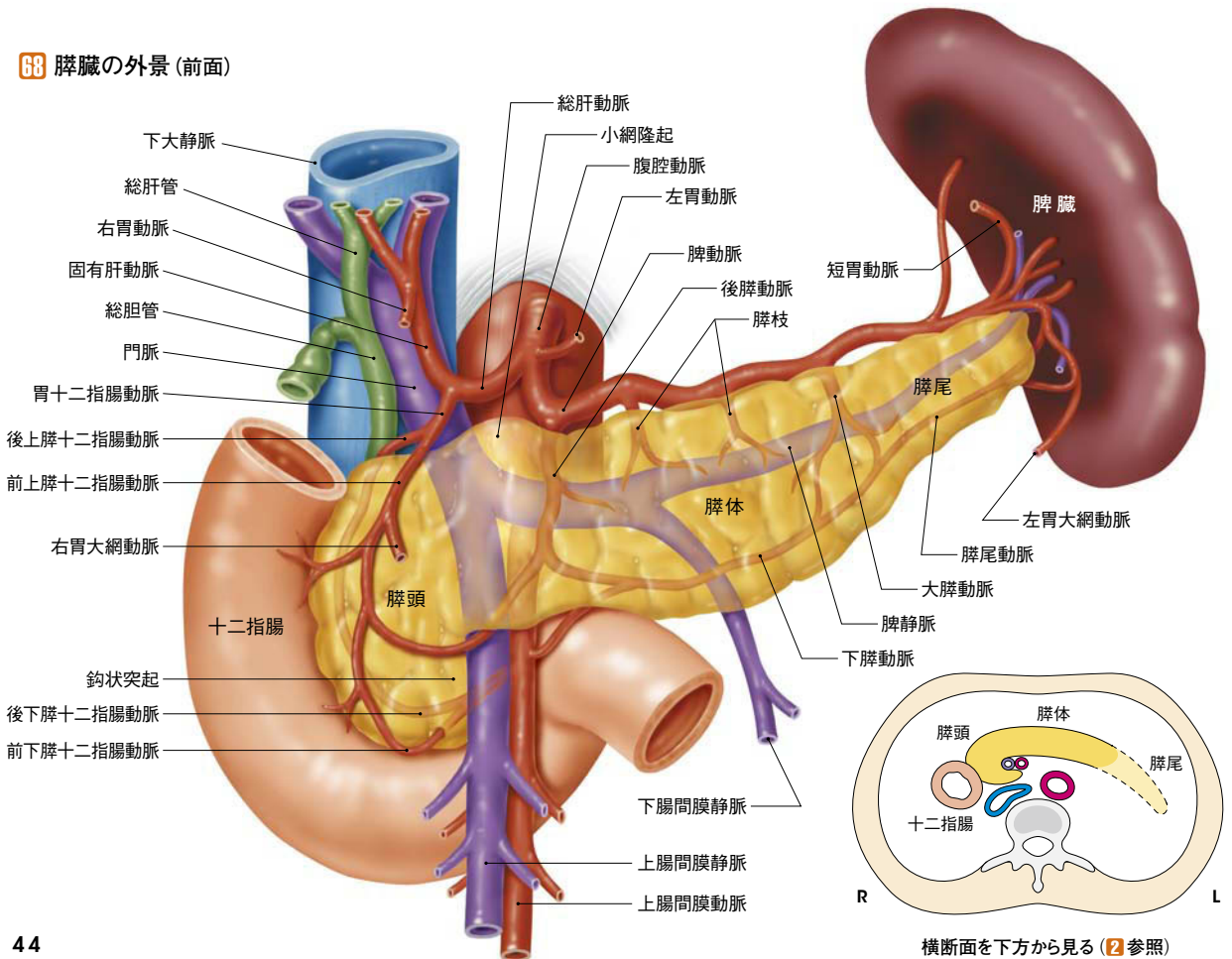
腹腔後面の壁側腹膜と脊柱・骨盤や体壁筋との間のすき間を**腹膜後隙retroperitoneum**といい、その範囲は側方が

腰方形筋外側縁まで、上は横膈膜から下は骨盤に至る。ここには膵臓のほか、腎臓、副腎、子宮、上行・下行結腸、十二指腸、門脈と総胆管の下部、下大静脈、腹大動脈とその枝が含まれる。このうち上行・下行結腸、十二指腸、膵臓は、もともと腹腔内にあったものが、発生の上で消化管の回転に伴って間膜が壁側腹膜に癒着したために、後腹膜に位置するようになったものである。膵臓および上行・下行結腸の**癒合筋膜fusion fascia**をそれぞれ膵後筋膜およびToldt筋膜という。これらの**腹膜後器官retroperitoneal organ**は深部に位置するため、体表からの診察によって疾患を見つけることがしばしば困難である。

膵臓は腹腔動脈と上腸間膜動脈から血流を受ける **68 70**

膵臓は腹腔動脈celiac arteryと上腸間膜動脈superior mesenteric arteryの両方から枝を受け、豊富な血流が供給される。膵臓は十二指腸から発生するため、十二指腸の辺縁動脈である膵十二指腸動脈に支配される。ただし、二次的に左方に伸びた膵体、膵尾は脾動脈splenic arteryの支配を受ける。腹腔動脈の枝である胃十二指腸動脈に続く上

68 膵臓の外景 (前面)



膵十二指腸動脈が、上腸間膜動脈からの下膵十二指腸動脈と吻合して、膵頭の前および後に2本の動脈弧を形成し、それぞれ総胆管開口部の前および後を走る。膵体および膵尾には脾動脈の膵枝である後膵動脈、大膵動脈および膵尾動脈が分布する。

膵臓の後面にめり込むようにして脾静脈が走る。途中、下腸間膜静脈(同名動脈とは伴行しない)の合流を受け、さらに膵頭の後方で上腸間膜静脈と合流して門脈portal veinを形成し、総胆管とともに肝臓に向かう。門脈は膵臓の高さでは後腹膜にあるが、その上方では小網内に、下方では腸間膜内に含まれ腹腔腔の中に浮かんだ状態となる。

膵管と総胆管は膵内で合流して大十二指腸乳頭に開く 69

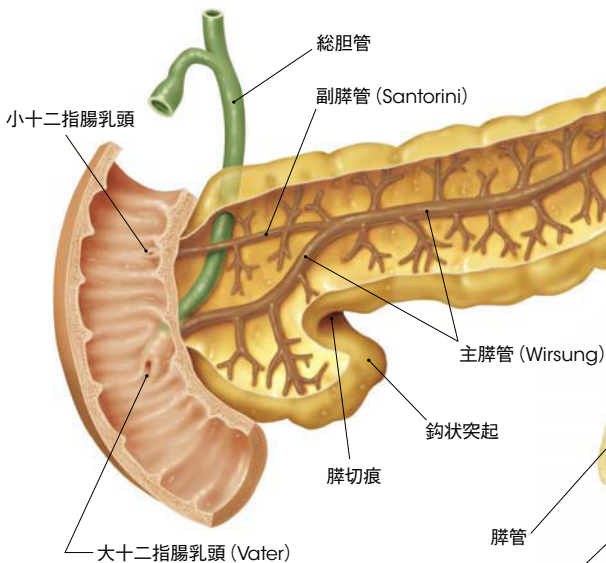
総胆管は小網内を下行し、十二指腸球部の後方で門脈の右を走る。さらに膵後面に接して走るが、このとき膵組織に覆われることが多い。そして後上方から主膵管に近づいて合流し、共通管(膨大部ampulla)を形成して、幽門から8~10cmの所で十二指腸下行部の内側壁を斜めに貫いて大十二指腸乳頭(ファーター乳頭ampulla of Vater)の先に

開く。膵管との合流形式は変異に富む。共通管は長さ3mm以下で、明瞭な膨大がみられないことも多い。また、両者が隔てられたまま十二指腸に別々に注ぐ場合もある。

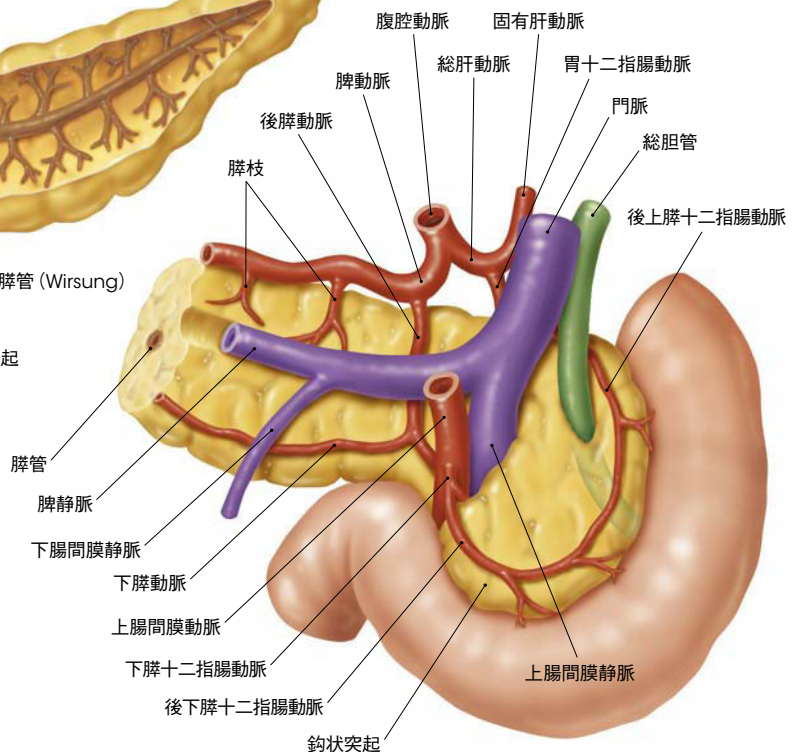
腸内容物の総胆管への侵入を防ぐために、管内には絨毛状の突起(サントリーニ弁valve of Santorini)があり、また管周囲には括約筋が存在する。総胆管を取り巻く総胆管括約筋は十二指腸筋層との連続性は少なく、独立性が高い。括約筋は下方では主膵管と共通管にもみられ、それぞれ膵管括約筋および膨大部括約筋と呼ばれるが、発達の様子は総胆管のそれに比べると弱い(8)。

主膵管main pancreatic duct of Wirsungは直径約3mmで膵尾に始まり膵頭に向かって走る。その間に50本以上の導管がニシンの骨のように交互に合流する。膵頭上部からの副膵管accessory pancreatic duct of Santoriniとつながる所で急に下方にカーブし、さらに鉤状突起からの導管を受け入れた後に大十二指腸乳頭に開く。一方、副膵管は主膵管より上方を走り、小十二指腸乳頭に開く。主膵管と十二指腸との交通がうまくいかない場合には、副膵管が主たる導管となる場合もある。

69 膵管の走行



70 膵臓の外景(後面)



89 血糖値を調節するホルモン

	ホルモン	分泌	作用
血糖値を下げる	インスリン	膵島B細胞	グリコーゲン・脂肪・蛋白質の合成を促進
血糖値を上げる	グルカゴン	膵島A細胞	肝臓でのグリコーゲン分解を促進
	アドレナリン	副腎髄質	
	糖質コルチコイド	副腎皮質	蛋白質からの糖新生を促進
	成長ホルモン	下垂体前葉	グルコースの細胞内取り込みを抑制

に大きく関わる組織としては肝臓、骨格筋、脂肪組織があげられる。

肝細胞は、小腸や腎尿細管の上皮細胞などを除けば、グルコースを放出できる唯一の細胞である。肝細胞はグルコースからグリコーゲンを合成し、これを貯蔵する。血糖値が低下すればグリコーゲンを分解してグルコースを血中に供給する(85)。インスリンは肝細胞でのグリコーゲン合成を促進し、分解を抑制する。このため肝細胞へのグルコース流入量も増大する。食後の高血糖に対処しているのはこの機構である。グルカゴンとアドレナリンは逆にグリコーゲンの分解を促進する。

骨格筋は大量にグルコースを消費し、またグリコーゲンを合成することができる。運動時にはアドレナリンの作用でグリコーゲンが分解され、グルコース1-リン酸、グル

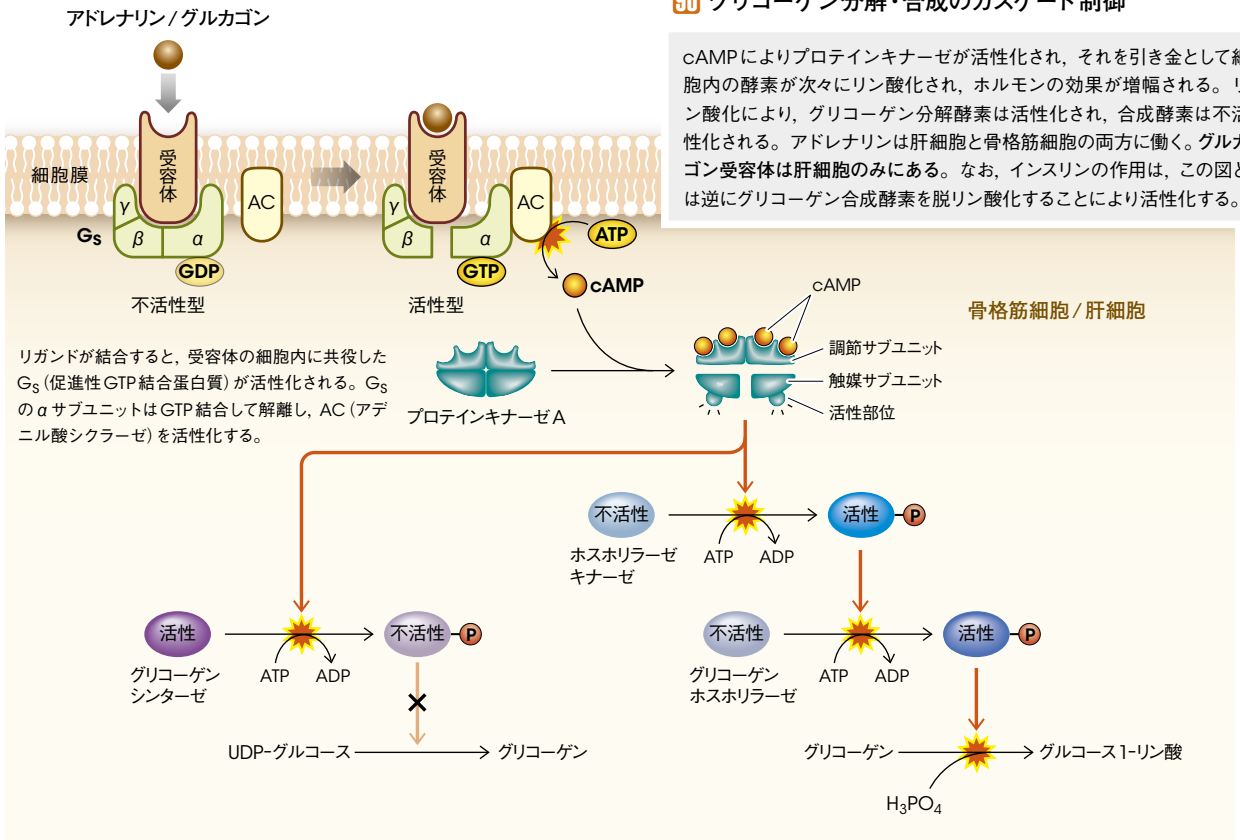
コース6-リン酸を経て解糖系に入る。アドレナリンの作用は、細胞内の酵素を次々にリン酸化することで増幅される(86)。これは大量のエネルギーを瞬時に必要とする骨格筋にとって重要な仕組みである。一方、インスリンは骨格筋細胞のグルコース取り込みを促進し、グリコーゲン合成を促進する。

脂肪細胞はグルコースを取り込んでグリセロールを生成し、トリグリセリドとして細胞内に貯蔵する。グルコースの取り込みやその後の反応は、インスリンによって促進される。

膵島ホルモンの分泌は血糖値によって調節される。血糖値が80mg/dℓ以下になるとインスリン分泌は抑制され、70mg/dℓ以下になるとグルカゴン分泌が促進する。

80 グリコーゲン分解・合成のカスケード制御

cAMPによりプロテインキナーゼが活性化され、それを引き金として細胞内の酵素が次々にリン酸化され、ホルモンの効果が増幅される。リン酸化により、グリコーゲン分解酵素は活性化され、合成酵素は不活性化される。アドレナリンは肝細胞と骨格筋細胞の両方に働く。グルカゴン受容体は肝細胞のみにある。なお、インスリンの作用は、この図とは逆にグリコーゲン合成酵素を脱リン酸化することにより活性化する。



肝臓は胆汁酸と余剰コレステロール、老化赤血球から胆汁をつくる

胆汁bileは、肝臓で生成され胆嚢で濃縮されて十二指腸内へ分泌される。小腸での脂肪の消化と吸収に重要な役割を果たす一方、不要となったビリルビンやコレステロールなどの排泄経路ともなっている。

胆汁の主成分は胆汁酸である 61

胆汁は有機物と無機イオン、水からなる。肝細胞が分泌する**肝胆汁**の総イオン濃度は血漿とほぼ等しいが、血漿に比べ Cl^- は低く、 HCO_3^- が高い。pHは約8である。有機物としては胆汁酸、ビリルビン、リン脂質、コレステロールを含む。胆嚢で濃縮された**胆嚢胆汁**は、有機物の濃度が大きく上昇する。胆嚢でイオンと水が吸収されるため、浸透圧は血漿とほぼ同じである。ただし、胆汁酸の陰イオン濃度が増すため、 Cl^- および HCO_3^- 濃度は低下し、pHは約6.5となる。

1) 胆汁酸 bile acids 62

胆汁中の有機物の約50%を占める。胆汁酸は肝細胞でコレステロールから数段階の反応を経て生成されるが、その第1段階はコレステロールの7 α -水酸化反応である。コール酸とケノデオキシコール酸は一次胆汁酸といわれ、肝細胞が生成する。デオキシコール酸とリトコール酸は、一次胆汁酸が腸管内で細菌による分解を受けたもので、二次胆汁酸といわれる。

胆汁酸はグリシンやタウリンと結合することで抱合型のアルカリ塩となり、多くはこの形で分泌される。胆汁中に占めるコール酸(塩)、ケノデオキシコール酸(塩)、デオキシコール酸(塩)の割合は4:4:2であり、リトコール酸(塩)はわずかである。

胆汁酸(塩)は両親媒性で界面活性作用を持つ。その作用

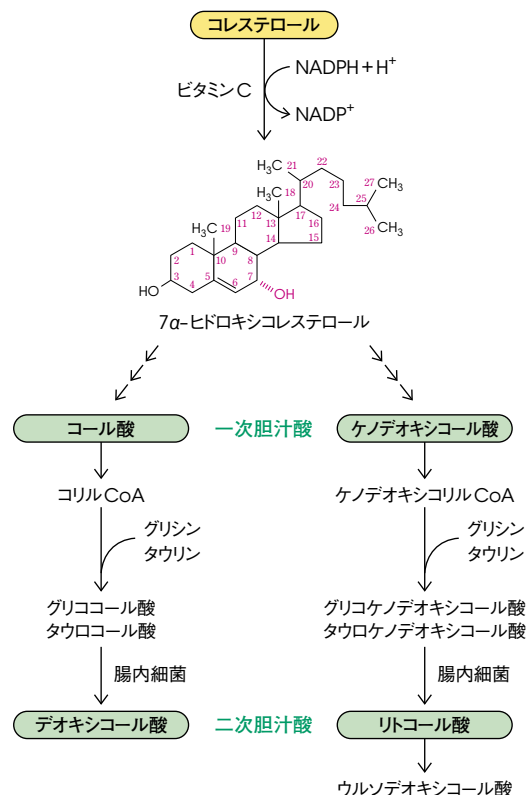
によって水中の脂肪粒子は表面張力が低下し、粒子が小さくなり、液は乳白色になる。これを**乳化emulsification**という。乳化が進むと脂肪粒子の表面積が増大し、リパーゼが作用しやすくなる。さらに胆汁酸(塩)は、コレステロールや脂肪分解によって生じた脂肪酸、モノグリセリド、リン脂質とともにミセルmicelle 63を形成し、これらを小腸粘膜表面へ運ぶ。脂質が吸収される際に、胆汁酸はミセルから遊離し、回腸で能動的に吸収される。

2) 胆汁色素 bile pigments

有機物の約2%を占める。このうち特に重要なものは**ビリルビンbilirubin**である。ビリルビンはヘモグロビンの分解産物であり、脾洞や肝類洞のマクロファージによって生成され、血中のアルブミンと結合して肝臓に至る 64。肝細胞に取り込まれたビリルビンは、そのままでは非水溶性であるが、**グルクロン酸抱合**を受けて水溶性になり、胆汁中に分泌される。この反応を触媒するのが、肝細胞の滑面小胞体に存在する**グルクロニルトランスフェラーゼ**である。

腸管内に分泌された抱合型ビリルビンは、腸内細菌の作用で再び非抱合型ビリルビンとなり、さらに還元されて**ウロビリノーゲン urobilinogen**になる。ウロビリノーゲンは

62 胆汁酸の生合成



61 胆汁の組成

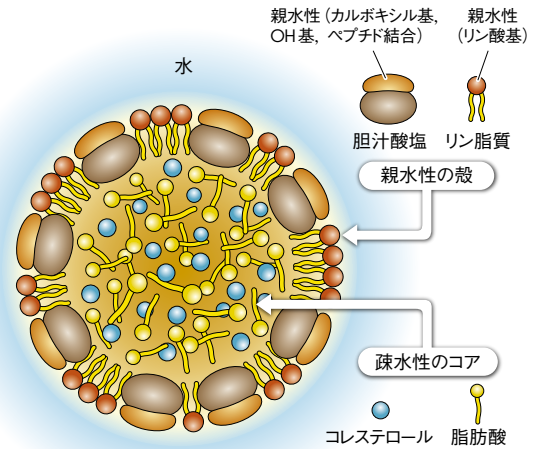
	肝胆汁	胆嚢胆汁	
pH	8	6.5	
水分	98	84	%
胆汁酸	2~20	15~100	mg/ml
リン脂質	1.4~8.1	8~50	mg/ml
コレステロール	0.5~1.6	1~4	mg/ml
ビリルビン	5~20	>100	mg/dl
Na^+	150	300	mEq/l
K^+	4	10	mEq/l
Ca^{2+}	5	25	mEq/l
Cl^-	90	15	mEq/l
HCO_3^-	45	10	mEq/l

大部分が糞便中に排泄されるが、一部は小腸および大腸で吸収され、肝細胞に取り込まれ、再び胆汁中に分泌される。肝臓で吸収されなかったウロビリノーゲンは体循環に入り、腎臓から尿中に排泄される。糞便や尿の色はウロビリノーゲンが酸化されたウロビリリン urobilin による。

3) その他の有機成分

細胞膜の構成成分であるコレステロールとリン脂質が遊離し、胆汁中に分泌される。この遊離は胆汁酸の界面活性作用によるものであり、肝臓からの分泌は胆汁酸の生成・分泌と関係する。腸管内に分泌されたコレステロールとリン脂質は、胆汁酸や脂肪の分解産物とともにミセルを形成し、そのほとんどが再吸収される。

63 胆汁酸塩とリン脂質によるミセル形成



1日約0.5gであり、これはコレステロール排出の主要な経路となっている。胆汁酸は失われた分だけ肝臓で新たに合成される。

ビリルビンの一部もウロビリノーゲンとして吸収され、門脈を経て肝臓に戻る。同じく胆汁中に分泌されるコレステロールとリン脂質も比較的近位の小腸でほとんどが再吸収されるが、これらは門脈には入らずに、リンパ管を経て体循環に入る。

胆汁酸の大部分は回腸で吸収され再利用される 64

腸管に分泌された胆汁酸の90%以上は回腸で吸収され、門脈を経て肝臓に戻り、能動輸送で肝細胞に取り込まれる。これを腸肝循環 enterohepatic circulation という。腸肝循環系には約4gの胆汁酸が存在し、1回の食事で2回循環すると考えられている。リトコール酸はほとんど吸収されずに、糞便中に排泄される。体外に失われる胆汁酸の量は

64 胆汁酸の腸肝循環、ビリルビンの排泄

