

ヒト胚子期で起こる生理的臍帯ヘルニアと肝臓形態形成の関連性 Relationship between physiological umbilical herniation and liver morphogenesis during the human embryonic period

金橋 徹*, 高桑徹也

京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53

Toru KANAHASHI and Tetsuya TAKAKUWA

Human Health Science, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 53 Sakyoku Shogoin Kawahara-cyo, Kyoto, 606-8507, Japan

1 はじめに

ヒトは受精後約 38 週で出生する。受精から 8 週まで胚子期、それ以降は胎児期とされている[1]。胚子期の主な特徴として以下の 2 点が挙げられる。

1) 主要な器官が分化、形成される時期であり、催奇性要因に対する感受性が高い時期である[2]。2) 成長を表す指標の一つとして、カーネギー発生段階 (Carnegie stage [CS]) と呼ばれる、外表や内部形態の特徴に基づいて 23 段階に分類される[3]。

CS12 (第 4 週) 頃になると原腸 (消化管の原基) が形成される[4]。原腸は前腸、中腸、後腸に分けられ、このうち、中腸は十二指腸下部から横行結腸の右 2/3 までに相当する部分である。中腸は急速に伸長するとともに、CS14 (第 5 週) になると一次ループを形成し、その後、CS16 (第 6 週) に腹腔内から臍帯内へと脱出する (生理的臍帯ヘルニア) [5]。胎児期初期になると、再び中腸は腹腔内へと還納する[6]。

生理的臍帯ヘルニアの起こる原因は、「中腸の急速な成長と同時に肝臓も膨張する結果、腹腔が一過性に一次腸ループを入れるには足りなくなってしまうため」、という報告が 1899 年になされて以降、今日まで教科書等にその記載がみられる[7,8,9]。しかし、以前に我々が報告した肝臓形成異常群の中から[10]、CS21 の肝臓低形成、無形成例においても、腸ループが胚外体腔へ脱出しているものが確認された。そこで、肝臓の形成と生理的臍帯ヘルニアの関連性について再検討するために、肝臓低形成、無形成例を用いて詳細な形態観察並びに形態計測による解析を行った。

2 対象・方法

以前の解析において[10]、京都大学大学院医学研究科附属先天異常標本解析センターが保管している外表奇形がみられないヒト胚子 1156 例から、肝臓体積値を用いたスクリーニングによって肝臓形態形成異常の疑いのあるものを 53 例に認め、53 例から詳細な形態形成の解析を行って、9 例の肝臓形態形成異常群を報告した。9 例のうち肝臓低形成 4 例

(Carnegie stage [CS] 20~21)、肝臓無形成 2 例 (CS21) が認められた。本検討では、肝臓低形成 2 例 (Hy 1, Hy 2) と無形成 2 例 (Ag 1, Ag 2) の 4 例と、外表及び内部器官の形態が正常であった 2 例の計 6 例 (全て CS21) を対象とした。

方法は、位相コントラスト X 線 CT (Photon Factory, つくば, 日本) にて撮像し、その画像データから 3 次元画像解析ソフト Amira (ver. 5.5, Visage Imaging, Berlin, Germany) を用いて肝臓と食道、胃、十二指腸、脾臓、腸ループ、結直腸を抽出し、三次元再構築を行った後、抽出器官の形態観察並びに、腸ループの全体の長さとお腹外体腔における長さ、腹腔及び肝臓体積を計測した。

3 結果および考察

肝臓低形成、無形成 4 例における腸ループの形態形成は、二次腸ループや盲腸の位置において正常例と違いがみられた。Ag 1 を除く 3 例 (Hy 1, Hy 2, Ag 2) は、盲腸が正常例と同様に、腸ループの軸に相当する上腸間膜動脈の左側に位置していたが、Ag 1 では腸ループの先端に位置していた (図 1)。胚外体腔と腹腔の境界部分は正常例と Ag 1 では腸管が直線的にみられたが、それ以外の 3 例では境界部分に二次腸ループがみられた (図 2)。Ag 2 では盲腸より以下の部分の腸管が欠損していた (図 2)。

腸ループの全体の長さは、Hy 1・Hy 2 は正常例の長さと比較して同等かやや長く、Ag 1・Ag 2 では短かった。一方、胚外体腔における腸ループの長さは、Hy 1・Hy 2 では正常例よりやや長く、Ag 1・Ag 2 は同等であった (図 3A)。胚外体腔の長さとお腹全体の長さの比では、Hy 1・Hy 2 は正常例の値と同等もしくは高く、Ag 1・Ag 2 は正常例の値より高かった (図 3B)。4 例全ての腹腔体積値は正常例と比較して明らかに小さかったが、腹腔体積値から肝臓体積値を引いて求めた値とした腸管体積値は正常例とほぼ同等であった (図 4)。

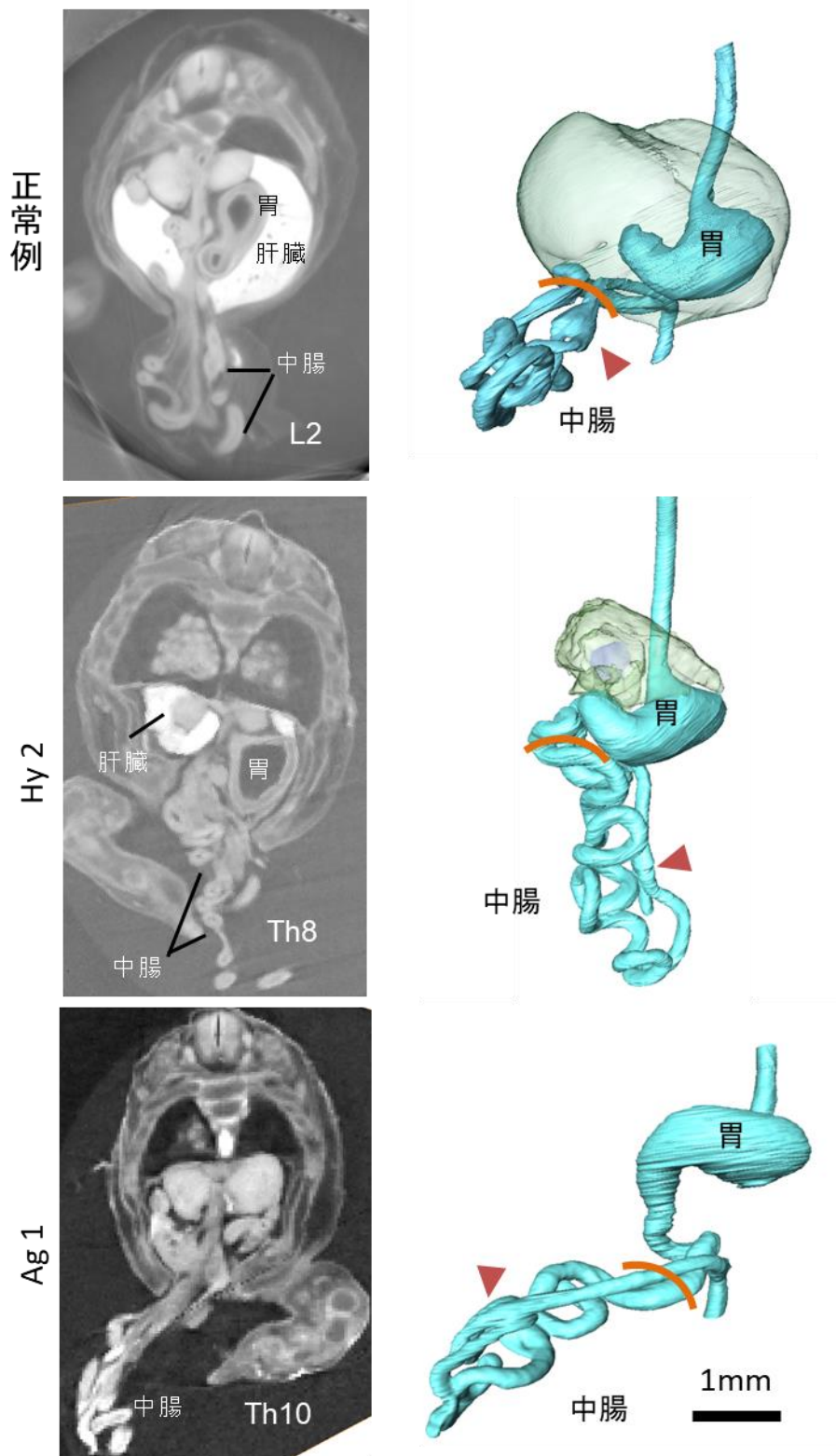


図1. 横断面と三次元再構築像 (左前方から見たもの)
橙線; 腹腔と胚外体腔の境界、▲; 盲腸

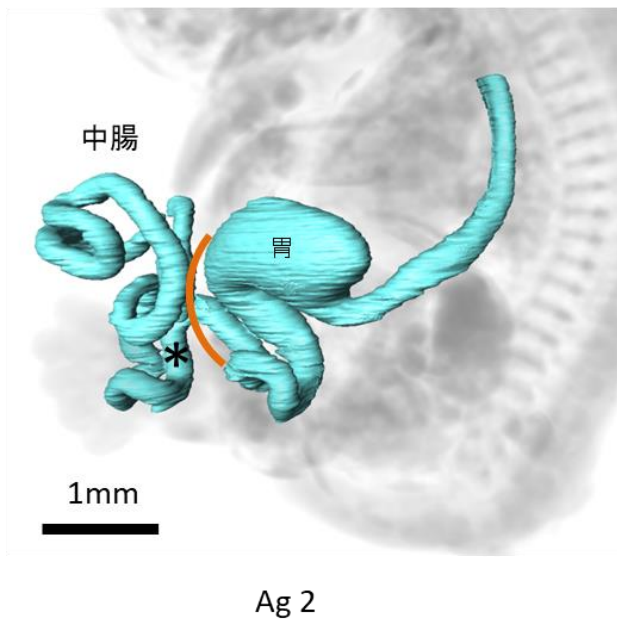
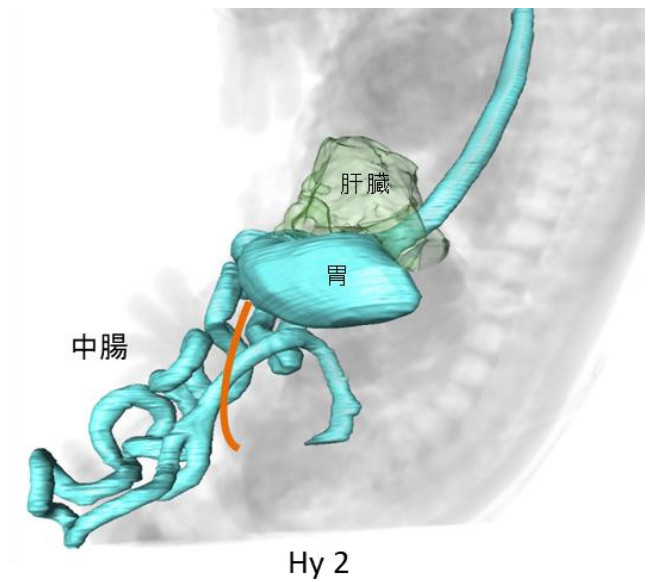
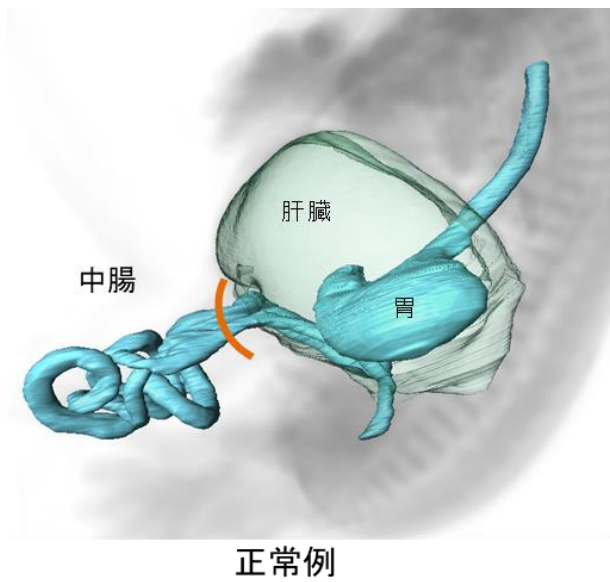


図2. 三次元再構築像 (左側面)
 橙線; 腹腔と胚外体腔の境界
 *; 腸管の末端

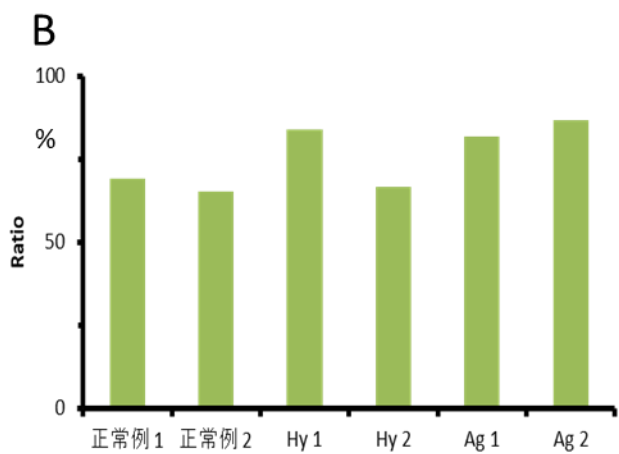
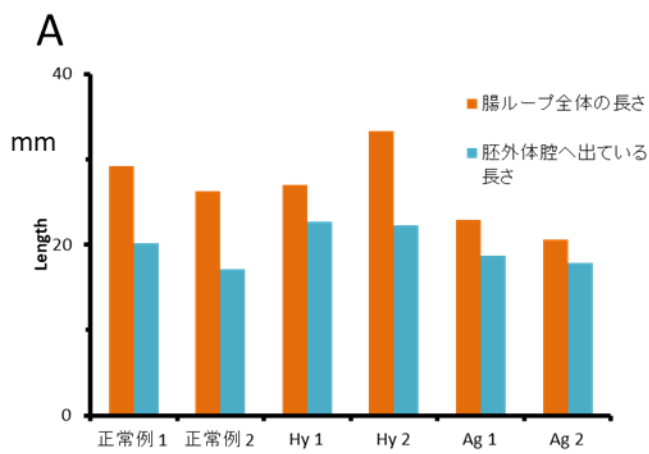


図3. (A) 腸ループの長さ
 (B) 腸ループが胚外体腔に出ている割合

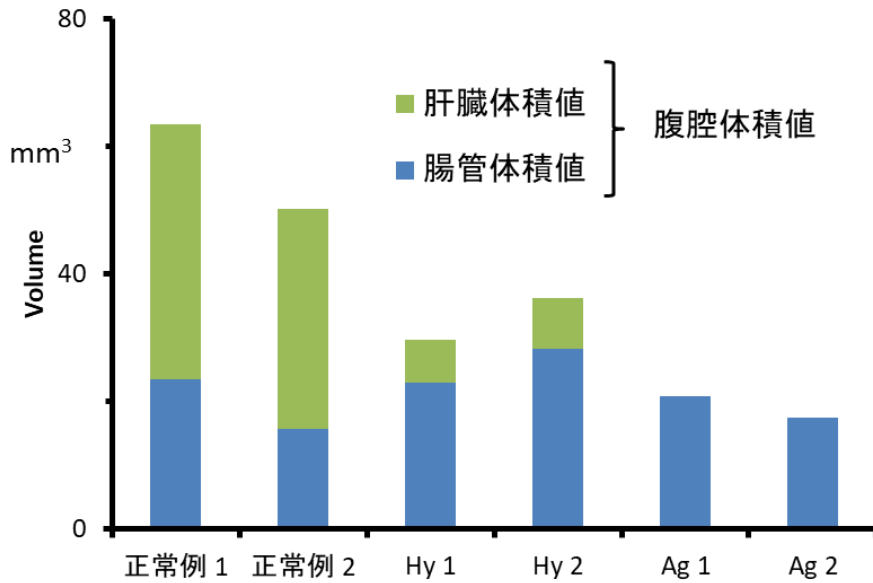


図4. 腹腔体積値 (肝臓体積値+腸管体積値)

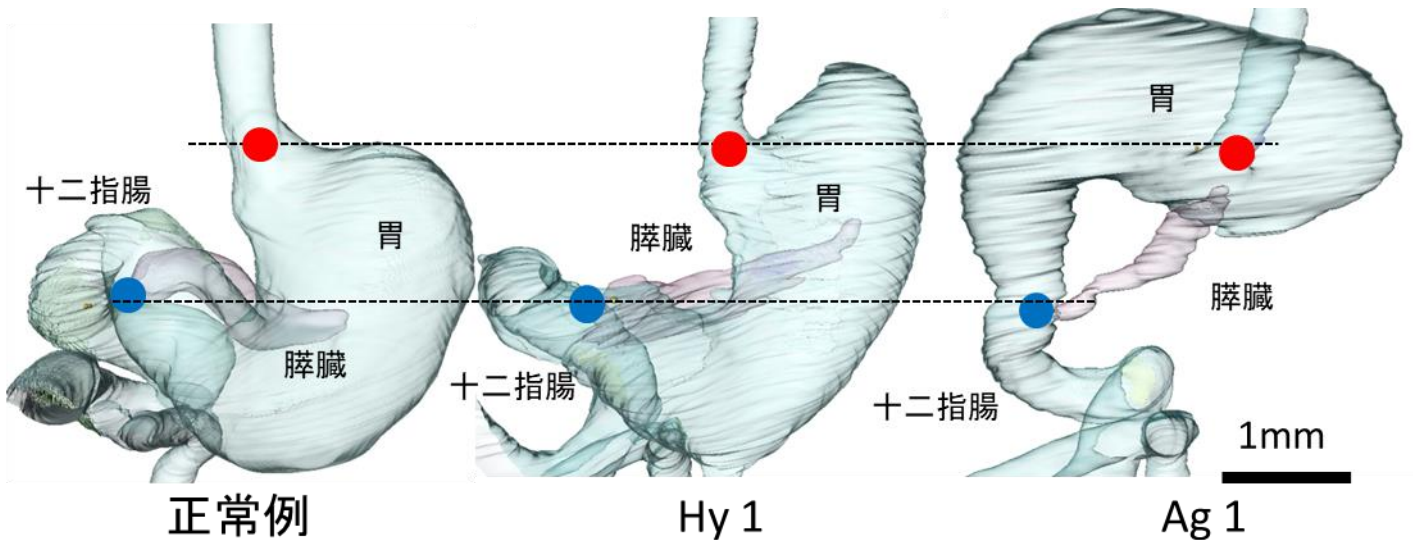


図5. 上部消化管 三次元再構築像 (正面)

●; 噴門部、●; 十二指腸と膵頭部の結合部

上部消化管（胃、十二指腸）と膵臓において、胃の噴門部と、膵臓と十二指腸の接合部の2点は、肝臓異常群と正常例の全てで、ほぼ同じ位置を示したが、肝臓異常群ではその他の部位で偏移がみられた（図5）。

今回の解析結果から、肝臓異常群と正常例で、腸ループの長さや腸ループが胚外体腔へ出ている割合はほぼ同じであったこと、また肝臓体積値が小さいほど腹腔体積値も小さかったことから、腸管の成長や生理的臍帯ヘルニアの発生は、肝臓の成長とは無関係であり、生理的臍帯ヘルニアは、中腸と腹腔スペースの両者がほぼ正常に成長することによって引き起こされることが強く示唆された。

4 まとめ

本検討より、ヒト胚子期の肝臓低形成・無形成例（CS21）においても正常例と同様に、中腸が胚外体腔へ出ていることが示された。本結果から、肝臓低形成例・無形成例は正常例と比較して、腸ループの長さや腸ループが胚外体腔へ出ている割合に大きな差はみられなかった。また肝臓体積値が小さいほど腹腔体積値も減少する傾向にあったことから、腸管の成長や生理的臍帯ヘルニアの発生は、肝臓の成長とは無関係であり、生理的臍帯ヘルニアは、中腸と腹腔スペースの両者がほぼ正常に成長することによって引き起こされることが強く示唆された。

参考文献

1. Sadler TW. 2010. Third to Eighth Weeks: The Embryonic Period. In: Taylor C, Horvath K, Kuklinski J, Martz B, editors. Langman's medical embryology 11th ed. Baltimore: lippincott williams & wilkins. p 67-90.
2. Lenz, W. 1988. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*, 38(3), 203-215.
3. O'Rahilly R, Müller F. 1987. Developmental stages in human embryos: including a revision of Streeter's Horizons and a survey of the Carnegie collection. Washington, D.C.: Carnegie Institution of Washington.
4. Ueno, S et al. 2016. The digestive tract and derived primordia differentiate by following a precise timeline in human embryos between Carnegie stages 11 and 13. *Anat Rec*, 299(4), 439-449.
5. Ueda Y et al. 2016. Intestinal rotation and physiological umbilical herniation during the embryonic period. *Anat Rec* 299:197-206.
6. Nagata, A. et al. 2019. Return of the intestinal loop to the abdominal coelom after physiological umbilical herniation in the early fetal period. *J Anat*, 234(4), 456-464.
7. Mall FP. 1899. Supplementary note on the development of the human intestine. *Anat Anz* 16:492-495.
8. Gary SC et al. 2009. Development of the gastrointestinal tract. In: Hyde M, Gruliow R, editors. *Larsen's Human Embryology* 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier. p 456-457.
9. Moore KL et al. 2008. The digestive system. In: Ozols I, Hyde M, DeFrancesco K, editors. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: Saunders, Elsevier. p 224-225
10. Kanahashi T et al. 2016. A novel strategy to reveal the latent abnormalities in human embryonic stages from a large embryo collection. *Anat Rec* 299:8-24.

* kanahashi.toru.7e@kyoto-u.ac.jp