

肝臓の構造と機能

Structure and Function of the Liver

榎本和巳, 會川義寛, 黒澤美枝子

Kazumi ENOMOTO, Yoshihiro AIKAWA and Mieko KUROSAWA

(お茶の水女子大学ライフサイエンス, 国際医療福祉大学)

I. 肝臓の構造

肝臓は上腹部にある暗赤色の生体内最大の實質臓器である。重さは約 1000~1400g(成人)で体重の約 2%を占める。肝臓の下面には肝門という出入口があり、門脈, 肝動脈, リンパ管, 肝管(胆管), 神経が通っている。

A. 肝実質の構造

肝臓は肝細胞の集まりである肝小葉という六面体の構造をしたものが約 50 万個集まったものである。肝小葉の 6つの各々の角には門脈から分枝した小葉間静脈, 肝動脈から分枝した小葉間動脈と肝細胞から生成された胆汁を運ぶ小葉間胆管がセットで配置されている(図 1)。小葉間静脈と小葉間動脈を通過してきた血液は類洞という毛細血管に入り, 肝小葉の中心に位置する中心静脈へ向かう。

類洞の血管壁には星細胞 (Kupffer 細胞) という細網内皮系に属するマクロファージが存在する。図 1(下)は肝小葉の一部を描いたものである。図 1 のようなものが中心静脈を中心に放射状に集まり, 肝小葉を形成している。

B. 血管系

通常の臓器において血液は動脈から供給されるだけであるが, 肝臓は肝動脈の他に門脈からも血液供給を受ける特殊な臓器である。肝動脈は酸素を供給し, 門脈は脾臓や膵臓, 腸からの栄養に富んだ血液を集める。肝臓に流入する血液の 70%を門脈, 残りの 30%を肝動脈が供給している。図 2 は腹腔内における血液循環を示したものである。

安静時に肝臓内を流れる血液量は, 1000~1800ml/分で, これは全心拍出量 (5l/分)の約30%を占めている。肝臓内の血管容積は, 500mlで, 全血液量 (50kgのヒトで約4l) の約10%を占めている。すなわち, 肝臓は血液の貯蔵所として働き, 必要に応じて血液を循環系に供給している。

前述したように, 肝門を通過した門脈や肝動脈は分枝して小葉間静脈, 小葉間動脈となり, 類洞という毛細血管に注ぐ。類洞に入った血流は中心静脈に集まり, 肝静脈へと流れ最終的に下大静脈に注ぐ(図 3 参照)。

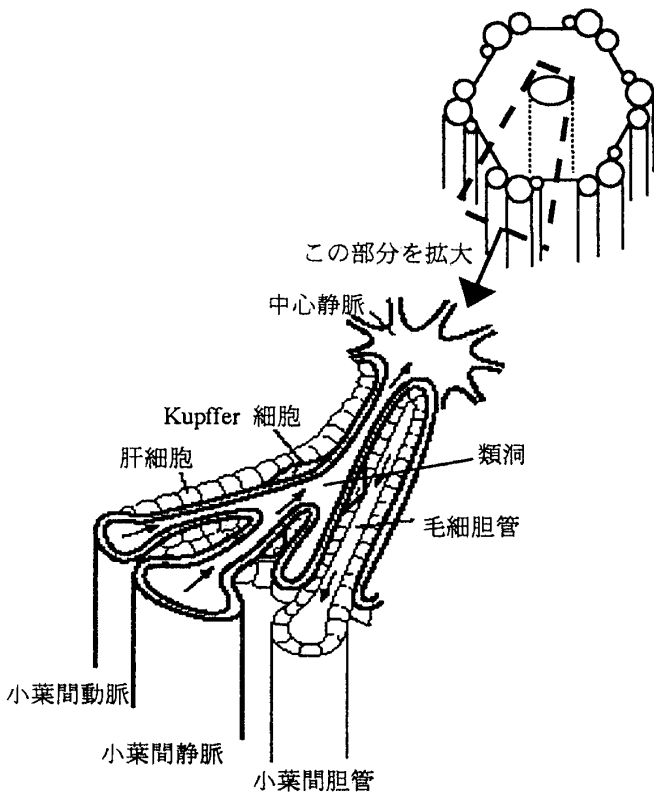


図 1 肝小葉の六面体構造を示す模式図(上)と肝実質の構造(下)

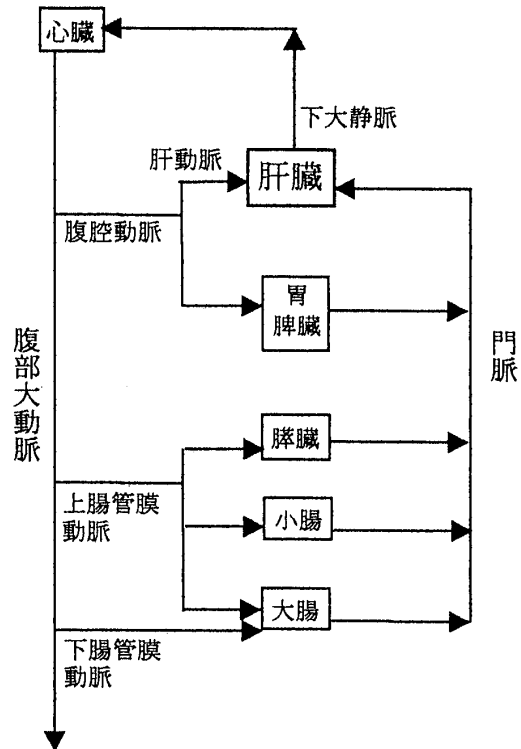


図 2 腹腔内の血液循環

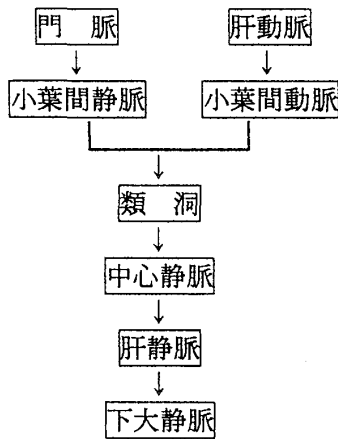


図3 肝臓の血液の流れ

C. 胆道系

肝細胞で生成された胆汁は図4に示すように毛細胆管を通り、小葉間胆管へ注ぎ、肝管に集められる。肝管は肝門を出るとすぐに胆嚢管へとつながり、一時、胆汁は胆嚢で貯蔵される。胆汁の働きや分泌調節については後述する。

D. 交感神経と迷走神経支配

肝臓は交感神経、迷走神経の両方に支配されている。肝臓を支配する交感神経(交感神経肝臓枝)は第5~12胸髄から出力し(内臓神経と呼ばれる神経束の中を通る)、腹腔神経節で節後ニューロンにシナプスする。そして、節後ニューロンは肝門部に進み、肝動脈や門脈周囲に肝神経叢を形成する。

交感神経は肝動脈や門脈を支配し、 α 受容体を介して、それらの血管を収縮させる。交感神経はまた、肝細胞も支配しており、事実、内臓神経(交感神経肝臓枝(遠心路)を含む)を電気的に刺激すると肝のホスホリラーゼやグルコース-6-ホスファターゼ活性が上昇する(Shimazu & Fukuda,1965)。これらの酵素は、どちらもグルコース合成過程で触媒となる酵素であり、活性化されるとグルコースが合成され、血中グルコース濃度が上昇する。このように、交感神経肝臓枝は肝血流調節のみならず、糖質代謝(異化)調節にも関与している。

肝臓を支配する迷走神経(迷走神経肝臓枝)は、主に左側延髄迷走神経背側核から出力する。延髄を出力後、横隔膜を通過し、食道の前壁に沿って降りる前迷走神経幹となり、胃の前面で1本の肝臓枝と数本の胃枝に分かれる。迷走神経肝臓枝(遠心路)を電気的に刺激すると、肝のグリコーゲンシンターゼ活性が上昇する(Shimazu,1967)。この酵素が活性化されると、グリコーゲン合成が促進されるので、迷走神経肝臓枝も糖質代謝(同化)調節に関与していると考えられる。迷走神経肝臓枝による血流調節作用については現時点では、よく分かっていない。

II. 肝臓の機能

肝臓は胆汁の生成、血液凝固因子の生成、Kupffer細胞による生体防衛作用、解毒、物質の代謝など生体内の重要な機能を数多く兼ね備えている臓器である。以下に、これらの機能について概説する。

A. 胆汁生成

胆汁の1日の分泌量は約600mlで、分泌された胆汁は胆嚢で濃縮されて貯蔵される。胆汁生成とその流れは図4に示したとおりである。

肝臓胆汁中の水分の90%が胆嚢で再吸収される。これは胆嚢上皮外の Na^+ 濃度が高く、水分が胆嚢上皮外に奪われてしまうためである。その結果、有機成分のみ胆嚢内に残り、肝臓胆汁よりも5~10倍も濃縮された胆嚢胆汁となる。

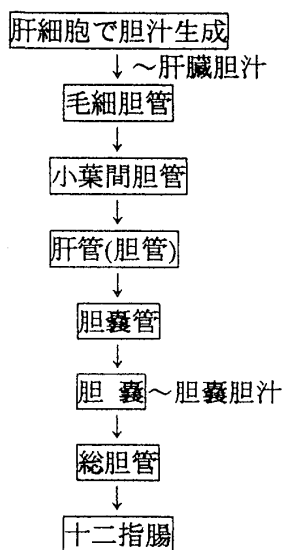


図4 胆汁生成とその流れ

1. 胆汁の生理作用

(a)脂肪の消化, 吸収促進

脂肪は胆汁中の胆汁酸塩の作用により乳化(大きな脂肪粒子を直径約1μmの小さな粒子にする)され, リパーゼ(膵臓から分泌される脂肪分解酵素で, 脂肪を脂肪酸とモノグリセリドに分解する)の作用を受けやすい状態に変わる. リパーゼの作用により脂肪は脂肪酸とモノグリセリドに分解される. しかし, 脂肪酸とモノグリセリドの状態では腸で吸収されない. ここでも胆汁酸塩の作用により脂肪酸とモノグリセリドをミセル(図5参照)という形にして腸で吸収されるようにする. ミセルとは胆汁酸塩の親水性部分を表面に向けて脂肪酸やモノグリセリド, コレステロールなどを取り囲んだものである. 腸で吸収された脂肪はリンパ管に入り, 最終的に体循環(静脈)に入るが, 腸にたどりついた胆汁酸塩の90%以上は腸で再吸収され, 門脈を介して再び肝臓に戻る. これを胆汁酸塩の腸肝循環という. 肝臓に戻った胆汁酸塩は再び胆汁中に分泌される.

(b)脂溶性ビタミン(A,D,E,K)の吸収促進

脂肪の消化, 吸収促進と同様に胆汁酸塩の作用でミセルを形成し, 腸で吸収されるようにする.

(c)排泄作用

胆汁色素やコレステロール, ホルモン, 毒物, 薬物などを十二指腸に排泄する. なかでも胆汁色素の排泄は肝機能指標の一つである黄疸(後述)との関係で重要である.

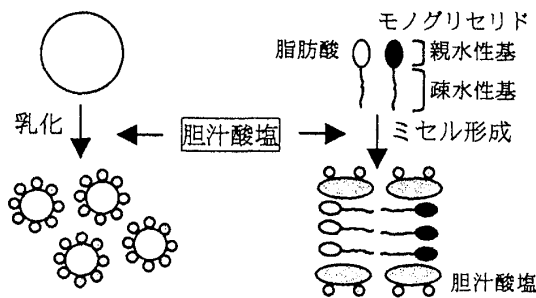


図5 乳化とミセル形成

胆汁色素の主成分は, ビリルビンという赤血球に含まれるヘモグロビンの分解産物である. 肝臓でグルクロン酸抱合を受けて, 水溶性のビリルビンになり胆汁中に排泄される. 腸内に出たビリルビンは腸内細菌の作用などを受けて最終的には糞便中に排泄される形になる. 腸内中にあるビリルビン(ウロビリノーゲン)の90%以上は再吸収され, 門脈を介して再び肝臓に戻ったり(ビリルビンの腸肝循環), 体循環に入って尿中に排泄されたりする. ビリルビンは正常血液中でも0.2~0.8mg/dlほど含まれているが, 肝管や総胆管の閉塞などにより分泌障害が起こると肝臓に逆流し, 血液中に入り黄疸(血中ビリルビン濃度:2mg/dl以上)を起こすことがある.

2. 胆汁分泌調節

胆汁の分泌調節には体液性調節と神経性調節の2種類がある.

図6は, 胆汁分泌の体液性調節を示したものである. 食物が胃から十二指腸へ移行すると, それが引き金となって十二指腸からセクレチンとコレシストキニンという消化管ホルモンが分泌される. 両者の働きは異なっており, セクレチンは肝臓における胆汁分泌量を増加させる. 一方, コレシストキニンは胆嚢を収縮, Oddi括約筋(総胆管から十二指腸に開口する部位に存在し, 開口部を狭窄する筋)を弛緩させて十二指腸への胆汁排出を促進させる.

図7は, 胆汁分泌の神経性調節を示したものである. 胆嚢やOddi括約筋は交感神経, 迷走神経の二重支配を受けている. 迷走神経が刺激されると胆嚢の収縮, Oddi括約筋の弛緩が起こり, 十二指腸へ胆汁が排出される. 交感神経刺激時は上記の逆の反応が起こる.

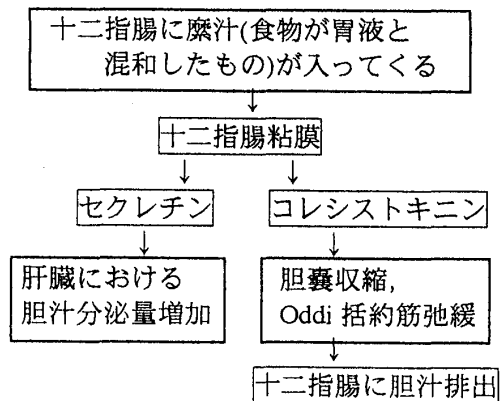


図6 胆汁分泌の体液性調節

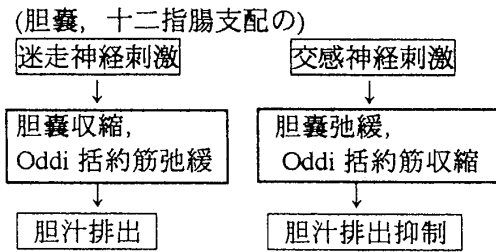


図7 胆汁分泌の神経性調節

B. 血液凝固因子, 血液凝固阻止物質生成
血液凝固因子としては表1に示すように, 13個の因子が知られているが, そのほとんどは肝臓で生成されている。また, 肝臓では血液凝固阻止物質であるヘパリンも産生される。図8はこれら血液凝固因子による血液凝固の機序を示したものである。凝固機序は第1相~3相に分かれる。第1相は種々の血液凝固因子が活性化される過程, 第2相はトロンピンが生成される過程, 第3相はフィブリンが生成される過程である。血液凝固はフィ

表1 血液凝固因子

番号	別名	生成部位
I	フィブリノーゲン	肝
II	プロトロンピン	肝
III	組織トロンボプラスチン	栓球その他細胞
IV	カルシウムイオン	
V	不安定因子	肝
VI	(この因子の存在は認められていない)	
VII	安定因子, プロコンバーチン(SPCA)	肝
VIII	抗血友病因子(AHF,AHG)	肝
IX	クリスマス因子(PTC)	肝
X	スチュアート因子	肝
XI	プラズマトロンボプラスチン前駆体(PTA)	肝
XII	ハーゲマン因子	肝
XIII	フィブリン安定化因子	肝

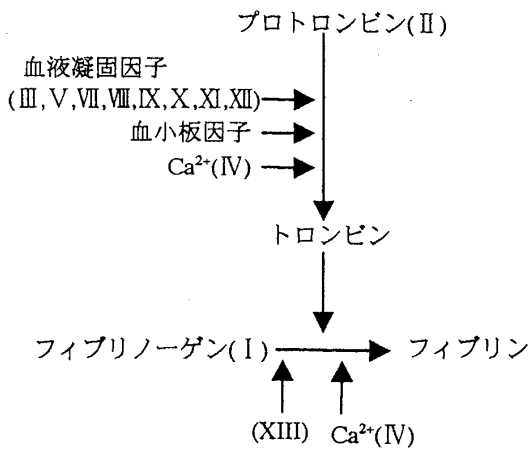


図8 血液凝固機序

ブリンの線維網に血球が捕捉されて完了となる。血液凝固阻止物質であるヘパリンはトロンピンを不活性化させて, 血液凝固を阻止している。

C. 生体防衛作用 (Kupffer 細胞の働き)

Kupffer 細胞は消化管を通過し, 門脈を経由して侵入してきた細菌を食する。この働きによって, 消化管から門脈中に入る細菌のうち, 肝臓を通過して体循環に入るものは1%以下となる。この他に Kupffer 細胞には赤血球を破壊し, ビリルビンを生成する働きもある。

最近では, 肝迷走神経求心性線維がKupffer細胞の分泌するインターロイキン-1により刺激され, それが疾病時の痛覚過敏などに関わると報告されている(Niijima,1996, Watkinsら,1995)。

D. 解毒作用

体外から入ってきた異物は, 肝細胞内で酸化, アセチル化, メチル化, 還元, 加水分解, グルクロン酸および硫酸抱合などの作用により無毒化される。例えば, 酒を飲んだ時の酔いが覚めるのは以下のような機序である。

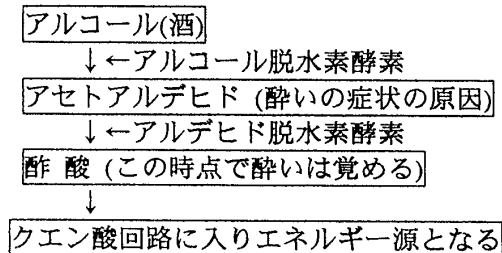


図9 アルコールの解毒機序

E. 物質代謝

肝臓では, 消化管から吸収され門脈を経て運ばれてくる栄養素の代謝が行われている。その代謝産物を必要に応じて全身に供給すると共に不要物質の処理も行っている。

1. 糖質代謝

血中グルコースを取り込み, グリコーゲンの合成, 貯蔵を行う。必要に応じてグリコーゲンを分解してグルコースを血中に供給し, 血糖値(血中グルコース濃度)の調節を行う。高血糖時はグルコースはグリコーゲンの形で肝臓に貯蔵される。逆に, 低血糖時は, 貯蔵されていたグリコーゲンが分解され, グルコースとなり血中に供給される。また, 肝臓に

入るグルコースの量がグリコーゲンとして貯えられ得る量を超えている時は、そのグルコースは脂肪に転換される。合成された脂肪は皮下や脂肪組織に貯蔵される。グルコース分解によって生じた種々の物質は、多くの反応が可逆的であるので、アミノ酸や脂肪などから逆にグルコースを合成する糖新生も行われている。

また、肝臓にはグルコースレセプターがあると考えられており、門脈内グルコース濃度に関する情報を迷走神経肝臓枝(求心路)が中枢に送り、血糖調節に関与していると考えられている(Nijima,1980)。

2. 脂質代謝

脂肪の合成、分解やコレステロールの合成を行う。コレステロールの合成量は1日あたり1.5~2.0gである。合成されたコレステロールは細胞膜や胆汁酸、ステロイドホルモンなどを作る材料となる。コレステロールは胆汁酸に転換し胆汁中に排泄されたり、中性ステロールとして糞便中に排泄される。

3. 蛋白質代謝

アミノ酸から血漿蛋白質であるアルブミンやフィブリノーゲンなどを合成したり、別のアミノ酸(酵素など)を合成する。肝臓で合成されるアルブミンは血液の膠質浸透圧を維持する働きがあり、何らかの原因でこれが減少すると血液中の水分が血管の外に漏れて身体がむくんでくる(浮腫)。また、アルブミンはホルモンやビタミンと結合してそれらを運ぶ働きもある。この他に、アミノ酸の分解産物であるアンモニアを尿素に変える働きもある。

F. その他の働き

上記の他、肝臓には以下のような機能もあることが知られている。

- ・胎生期には造血作用がある。
- ・抗貧血因子(ビタミンB₁₂)を貯蔵する。
- ・鉄を貯蔵する。血中の過剰鉄の約60%をフェリチン(蛋白質のアポフェリチンと結合したもの)という形で肝細胞が蓄えている。
- ・ビタミンA, D, B₁₂を貯蔵する。
- ・非ふるえ産熱(代謝を高めて行う産熱)を行う。

III. 肝臓機能検査

以下に肝疾患の早期発見につながる基本的な検査項目を概説する。

A. 血液による肝臓機能検査 (表2参照)

1. **GOT**(グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)と**GPT**(グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ):どちらも肝細胞障害(急性肝炎)時に増加する。
2. **γ-GTP**(ガンマグルタミール・トランスペプチターゼ):肝胆道系酵素で毛細胆管において活性が高い。アルコール性肝障害時に顕著に増加する。
3. **ALP**(アルカリホスファターゼ):肝胆道系酵素。胆汁の流れが悪くなった時に増加する。
4. **LDH**(乳酸脱水素酵素):全身の細胞に含まれるが、特に、肝細胞、心筋、腎などに多く含まれる酵素。肝細胞障害時には5つのアイソザイムのうちLDH₅が高値となる。
5. **ChE**(コリンエステラーゼ):肝細胞に含まれる酵素。肝細胞障害時に減少する。

表2 血液検査

検査項目	正常値	肝機能障害時
GOT	5~35 IU	↑
GPT	4~50 IU	↑
γ-GTP	4~50 IU	↑
ALP	100~300 IU/L	↑
LDH	200~400 IU/L	↑
ChE	0.6~1.10 Δph	↓

(正常値は文献15を参照)

B. タンパク代謝の検査 (表3参照)

1. **A/G比**(アルブミン・グロブリン比):肝臓の機能低下でアルブミンが合成されないような病態では、一般にA/G比は著しく低下する。しかし、栄養障害によるものではA/G比の低下は認められず(グロブリンも低下する為)、アルブミンの低下だけが観察される。従って、アルブミン単独だけでなく、必ず総蛋白を測定し、A/G比として評価することが重要である。
2. **ZTT**(クンケル試験), **TTT**(チモール混濁試験):血清に硫酸亜鉛緩衝液を混入し、血液中の濁り具合から肝機能の状態を調べる。血中グロブリン量が多いと濁りが多く出る。

3. PT(プロトロンビン時間) : プロトロンビンは肝臓で生成される血液凝固因子の一つで肝機能が低下するとこの量が減り、血液凝固に時間がかかる。
4. 血清ビリルビン : 肝機能低下時や肝管(胆管)閉塞時などに増加する。

表3 タンパク代謝の検査

検査項目	正常値	肝機能障害時
A/G比	1.2~2.4	↓
ZTT	1.0~12.0 Ku	↑
TFT	0~5.0 Ku	↑
PT	10~12秒,75%以上	↑
血清ビリルビン	0.2~0.8 mg/dl	↑

(正常値は文献 15 を参照)

C. 肝炎ウイルス・マーカー

A,B,C 型肝炎ウイルスに対する抗体を調べる検査。陽性であると感染していることが分かる。

D. 腫瘍マーカー

腫瘍マーカーとは、ガンが発生することによって血液中に増加する特殊な蛋白質のことである。原発性肝細胞癌により、AFP(アルファ・フェトプロテイン)やプロトロンビンが血液中に増加する。

E. 画像診断

超音波検査や、X線 CT 検査、MRI 検査、肝血管造影検査、肝シンチグラフィ、腹腔鏡検査などがある。

IV. まとめ

上述してきたように、肝臓は私たちが生きていく上で重要な役割を担っている臓器である。肝臓は予備能力が大きく、多少障害を受けても黙々と働き続けるため「沈黙の臓器」などと呼ばれている。しかし、このために肝臓からの警告信号を見落としやすい。その結果、糖尿病や動脈硬化、ガンといった生活習慣病に発展してしまいがちである。よって、私たちは普段の生活から肝臓をいたわるように心がけ、生活習慣病から身を守ることが大切であると考えられる。

(参考文献)

- 1) Ganong, W 著(星猛ら訳) : 医科生理学展望, 原書 19 版, 丸善株式会社, 2000.
- 2) 石井裕正 : 肝臓病から身を守る, 第 6 刷, 講談社, 1995.

- 3) James E. Anderson 編著(森田茂, 楠豊和訳) : グラント解剖学図譜, 原書第 8 版, 医学書院, 1996.
- 4) Lautt, W.W.: Afferent and efferent neural roles in liver function. *Progress in Neurobiology*, 21, 323-348, 1983.
- 5) 真島英信 : 生理学, 改訂第 17 版, 文光堂, 1978.
- 6) Martin, D.W 編(上代淑人監訳) : ハーパー・生化学, 原書 23 版, 丸善株式会社, 1996.
- 7) Nijima, A.: Glucose sensitive afferent nerve fibers in the liver and regulation of blood glucose. *Brain Res, Bull.*, 5 (suppl.4), :175-179, 1980.
- 8) Nijima, A.: The afferent discharges from sensors for interleukin 1 β in the hepatoportal system in the anesthetized rat. *J. Autonomic Nerv. Syst.*, 61, 287-291, 1996.
- 9) 佐藤昭夫, 佐藤優子, 五嶋摩理 : 自律神経生理学, 第 1 版, 金芳堂, 1995
- 10) 嶋津孝, 齊藤昌之編 : 神経と代謝調節, 初版, 朝倉書店, 1988.
- 11) Shimazu, T. & Fukuda, A.: Increased activities of glycogenolytic enzymes in liver after splanchnic-nerve stimulation. *Science*, 150: 1607-1608, 1965.
- 12) Shimazu, T.: Glycogen synthetase activity in liver : Regulation by the autonomic nerves. *Science*, 156: 1256-1257, 1967.
- 13) Shimazu, T.: Reciprocal innervation of the liver: its significance in metabolic control. *Adv Metab Disord*, 10, 355-384, 1983.
- 14) Schmidt, R.F., Thews, G 編者(佐藤昭夫監訳) : スタンダード人体生理学, シュプリンガー・フェアラーク東京株式会社, 1994.
- 15) 上野幸久監修 : 安心して治す肝臓病, 池田書店, 1994.
- 16) Watkins, L.R., et al: Cytokine-to-brain communication: A review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sciences*, 57, 11, 1011-1026, 1995