

双葉発生論：胆道系の異常発生機構に関する 新発生論と17症例の検討

愛知医科大学第1外科
山 本 貞 博

BIFOLIATION THEORY, A NEW CONCEPT ON THE ABNORMAL DEVELOPMENT OF THE BILIARY TRACT. AN ANALYSIS ON SEVENTEEN CASES.

Sadahiro YAMAMOTO, M.D.

Professor and Director, Department of Surgery,
Aichi Medical School, Nagakute-cho, Aichi-ken

胆道系の発生異常として、1. 傍乳頭部十二指腸憩室2例、2. 胆道欠損症1例、3. 胆嚢発生異常1例、4. 先天性総胆管拡張症3例、5. 肝内肝外胆管拡張症3例、6. 肝内胆管拡張症2例、7. 先天性肝線維症3例、8. 肝嚢胞症2例を経験し、これを一連のものとして把握し、17症例を順序によって8群に配置して検討した。

胆道系の発生は、十二指腸壁から双葉発生して以後20次（肝門からは18次）の二分割を反復すれば完成に十分と計算される。そしてこの間に生じた誤った分割信号の質、量や反復性により、上記の一連の異常形態が招来されたと見る立場から双葉発生論を提起した。

索引用語：双葉発生論、胆道発生異常、胆管拡張症、Caroli病、先天性肝線維症

I 緒 言

胆道系、およびこれと密接した臓器の発生異常の頻度は、決してまれとは思われない。しかしこれが異常として自覚的に認識され、さらに治療を要する病態として確定される頻度に問題があり、またとくに在来から細分化された各種の病型に収容して、外科的な修復を考慮するに至っては、個々の症例はいずれもかなり希有な様相を呈してくるのである。

胆道系の発生異常として、総胆管拡張症^{24)~33)}、胆道閉鎖症^{13)~17)}、胆嚢発生異常^{18)~23)}などは、胆道系自体の異常とするのに異論はなく、それぞれ独自のものとして、主に外科治療の観点から型分類が進められて来た。ところが胆道系をめぐる診断法の急速な進歩は、肝内胆管拡張症 (Caroli病)^{39)~44)}やその移行型の存在を描出し、また在来、非肝硬変性肝内型の門脈圧亢進症として処理して来た先天性肝線維症 (congenital hepatic fibrosis, CHF)^{45)~51)}における肝内胆管異常状態を明ら

かにし、肝臓自体の多発嚢胞と位置づけた嚢胞肝^{52)~58)}の胆道系観察の道を開き、さらに十二指腸、とくに傍乳頭部十二指腸憩室^{6)~12)}の発見がごく日常化されて見ると、これら一連の臓器発生過程における異常を、在来の様に個々に独自なものとして型分けするよりも、むしろ一連のものとして系統づける必要性を生じて来た。

一方、各種の遺伝性疾患における異常形質の伝達機構は次第に解明され²⁾、染色体番号、位置、異常特徴と関連づけて、数百の遺伝子座の異常が確定されており³⁾、さらにその異常の背景になるDNA鎖上の変化の詳細さえも確認されたものを生じている。そして現在はおおむね確定には至っていないが、少なくとも嚢胞肝については常染色体優性遺伝形式により、またCHFでは常染色体劣性遺伝形式によって伝達されることが強調され¹⁾、他の胆管拡張症 (肝外、肝内とも)でも類似の遺伝形式が強うたがわれている。この推測は、

さらに胆道欠損症、胆嚢発生異常、あるいは傍乳頭部十二指腸憩室の機構に対しても拡大してならない根拠はないはずである。

本論文は、在来からの臨床経験の間に次第に培われた病態観を、最近の自験17症例で検討した胆道系異常状態と関連づけ、一連の胆道系発生異常として系統づけた。同時に胆道系の発生を、十二指腸から憩室として芽生え、肝前部で2回、肝内部で十数回の二分割信号を受けて双葉発生し、肝外では内腔癒合から胆嚢が形成され、肝内では実質内に進入して終末胆管を形成し、これが肝細胞相互間に生じた胆隙と癒合し、完成に至るとする双葉発生論を提起し、この発生過程における異常との関連を論じたものである。さらに併せて、他臓器とくに腎(尿管)、脾(脾臓)、肺(気管)における関連異常と機構について論及した。

II 材料と方法

過去5年間に経験した胆道系、およびこれと一連の発生異常17例を検討した。

症例の構成は1)傍乳頭部十二指腸憩室2、2)胆道閉鎖症1、3)胆嚢発生異常1、4)総胆管拡張症3、5)総胆管兼肝内胆管拡張症3、6)肝内胆管拡張症2、7)先天性肝線維症 CHF 3、8)嚢胞肝2であった。

これらはいずれも開腹手術によって観察確認され、治療がはかられたもので、臨床経過や各種検査成績と対比、概括し、それぞれの項目ごとに小考察を加えた。

III 症例と考察

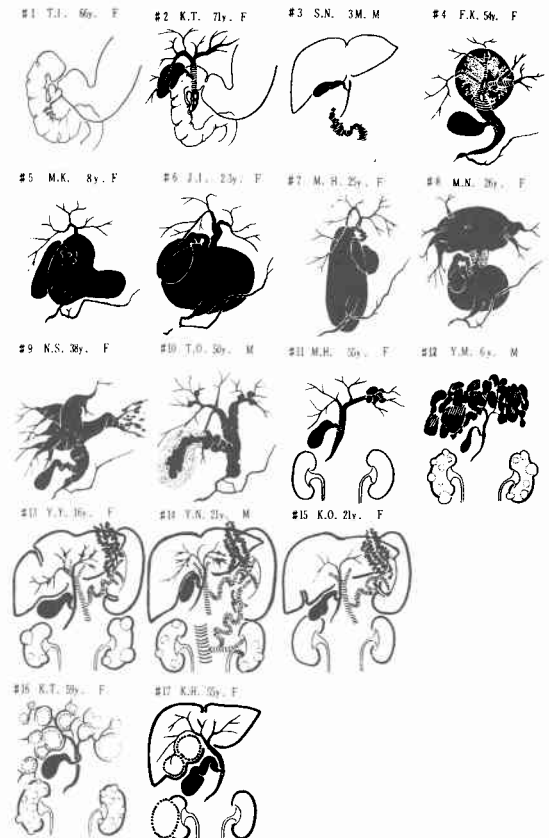
1:傍乳頭部十二指腸憩室⁶⁾⁻¹²⁾

a:症例

#1:T.I.,女,66歳(表1#1;図1,#1)

胆嚢(無石)剔除歴あり、反復性の腹痛と黄疸、傍乳頭部(口側)十二指腸憩室があり、隣接乳頭、胆管に炎症と狭窄を生じたもの。

図1 胆道系異常発生諸形式



自験17例の異常所見

表1 症例概括(#1~#4)

症例	主訴	経過	検査・所見	手術	家系・他臓器
#1. T. I. 女, 66歳	腹痛・黄疸 の回復	4年来右の上腹部痛症反復。 2年前胆嚢剔除されたが無石。 その後も発作痛あり黄疸も 合併するに至った。	ビリルビン3.3mg, WBC 11,700の他は正常域 UGI, DIC, ERCPで 図示所見。	十二指腸乳頭成形。 (CBD2cm, W管7mm切開) 憩室3×4cmは入口切開。 良好経過。	家系性不明。 脾・腎に異常見ず。
#2. K. T. 女, 71歳	腹痛・黄疸	心筋梗塞治療中、3年前に腹痛 と黄疸。2年前胆嚢剔除 有石。4月、1月前に同様の 腹痛あり、黄疸を合併した。	総ビリルビン1.4mg, WBC8600の 他正常域。UGI, DICで 1×3cm憩室とCBDに結石 2ヶ。	乳頭成形結石摘除。 (憩室口, CBD2cm, W管 7mm切開) 良好経過。	家系性不明。 脾・腎に異常見ず。
#3. S. N. 男, 3ヶ月	黄疸	血中ビリルビンが生後3日 15mg, 8日12mgでその後 減少せず、対症療法に反応せ ず持続した。	肝腫大腹水あり、総ビリルビン8.6 8.6mg SGOT, PT等 軽度上昇。	試験開腹・Gross 6型造形。 生検・肝内胆管欠損。 生後11ヶ月で死亡。	家系性不明。 脾・右腎に異常見ず。
#4. F. K. 女, 54歳	腹痛・黄疸	6年前に腹痛あり、黄疸合併 以来数回反復。6月前より 症状固定し腫瘍形成し、胆嚢 水腫をうたがわれた。	総ビリルビン1.2mg, WBC9300 軽い糖尿の他は正常域。 ERCPで迂曲拡張CBD 7×7cmの異常嚢嚢像。	胆嚢(正常)剔除, Gross D 型重複胆嚢(乳頭腺癒合併) 剔除T-チューブ再建 11月後癌再発死亡。	母45歳肝臓病で発死。 脾・右腎に異常見ず。

#2 : K.T., 女, 71歳 (表1, #2 ; 図1, #2)

胆嚢 (有石) 剔除歴あり, 傍乳頭部 (口側) 十二指腸憩室, 総胆管結石を持ったもの。

b : 考察

十二指腸憩室の大多数は第二部に生じ, とくに乳頭部に密接するものが多い。その成り立ちをめぐり Baldwin⁷⁾以来の先天説, Boydらの後天説が交錯しているが, parapapillary diverticle, あるいは diverticules perivateriens (Letulle⁶⁾) と呼ばれるものでは, 胆管, 臍 (Wirsung) 管の発生との密接な関係を無視することはできない。

Schweglerら, Lindner⁹⁾ら, Elias⁵⁾らの検索では, 胆道系, 臍管は十二指腸壁から粘膜の増生膨出による憩室として発生するとされ, これらに芽 bud という植物学的な名が与えられて来た。この芽が, 極めて単純な二分すなわち双葉発生を, 十数次反復することで完成に到達するとするのが私どもの見解であり, 第何次の発生時に, どのような異常を持つかによって, 胆道系異常発生が特徴づけられるはずだとしているのである。

傍乳頭部十二指腸憩室は, 最近の X線や内視鏡検査でかなりの症例が気付かれながら, 実際に治療の対象となることは殆んどなく, 胆道系あるいは臍臓の合併症を生じてはじめてその対策が考慮されるにすぎない⁸⁾⁹⁾。本項の2症例も, とともに炎症あるいは結石による胆道系の症状に対策を講じたもので, その愁訴を生じなければ憩室自体はなんら異常と認識されることなく過ぎ去り得たはずである。これら2症例では正常乳頭の口側に密接して憩室が開口し, 下部総胆管は憩室腔を二分する様に内部に膨隆したものであった。

発生的に異同について検討すべき異常は, Wheelerの記載にはじまる choledochocoele で¹⁰⁾¹¹⁾あり, Alonso-Lej²⁵⁾以来総胆管拡張症の III型とされ, 一見別途な異常として処理されて来た。しかし Reinus¹²⁾の検索ではその上皮構造は憩室の場合と同様に十二指腸粘膜であるとされ, せまい開口部の憩室底に, 乳頭部を位置させれば, 容易に一連の発生異常として理解され, 第一次双葉発生における分割信号の誤として包括されて来る。

2 : 胆道閉鎖症¹³⁾⁻¹⁷⁾

a : 症例

#3 : S.N., 男, 3ヵ月 (表1 #3 ; 図1, #3)

総肝管以上, 肝内枝の全欠損, 11ヵ月死亡。

b : 考察

胆道閉鎖症, あるいは欠損症と呼ばれる異常は, その8割以上が手術治療ができず, 乳幼児期早くに失なわれるため, 他の胆道系発生異常と別途な病態として把握されやすい。

Thompsonの記載以後, Ladd¹³⁾の手術療法の試み, Gross¹⁴⁾の分類や, わが国では葛西¹⁷⁾の業績も良く知られている。閉塞, 欠損状態が多岐にわたり, 発生論も交錯して来た。Ylppö, Laddらは, 発生中の粘膜炎増生, 内腔充実期から再開に移行する過程の先天性障害を重視し, 一方 Rollestonら以来, 胎生中に伝播された薬物, 毒物, virus感染を重視する向もあり, さらに Krauss¹⁶⁾は家系内発生を記載し, Alpertらは#17-18染色体トリミーにおける胆道欠損合併を記載し, McKusickは¹⁾, この異常を常染色体劣性遺伝形式としている。

胆道閉鎖 (欠損) 症は Gross 分類の様に, 部位, 型式は甚だ多彩であるが, その大多数を占める手術不能群 (4-7型) では, 肝側すなわち高次の双葉発生に, 欠損, 低形成, 閉鎖を生じている。この特徴は, どの次限の分葉においても各種異常が生じ得るし, 更に異常や枯死した分葉からは, それ以後の正常分葉を期待し難いことを示すものと云えよう。一方手術可能群 (1-3型) では, 正常発生以後に閉塞機転が加算されると見るのが好都合であり, 欠損と閉鎖とは, 将来的に分離されるべきことを示唆している。

自験 Gross 6型症例は, 第一次分葉はほぼ正常に行われ, 第二次分葉において胆嚢原基は温存されたが, 肝管原基が欠損又は枯死して, 以後の肝内小葉間胆管に至るまでの無形成, 全欠損を生じたものと理解すべきであろう。

3 : 胆嚢発生異常¹⁸⁾⁻²³⁾

a : 症例

#4 : F.K., 女, 54歳 (表1, #4 ; 図1, #4)

総肝管から憩室状に生じた重複胆嚢 (Gross D型), 症状出現後6年。乳頭腺癌合併。

b : 考察

1936年 Gross¹⁹⁾による自験1例を加えた148例の分析は, 胆嚢異型のあらゆる型を網羅したものと云って良い。私どもの#4症例はそのD型重複胆嚢に相当する。

問題は, 何故この様に複雑多岐な異型を生じ得るかに要約され, 一元的理解に双葉発生論は甚だ有利といえよう。第一次分葉の胆道原基が, 第二次分葉で肝内胆管原基と胆嚢原基を発芽し, 一葉は肝原基と接合す

るや分葉を反復し、実質に包まれ管状に发育分化をとげるが、他の一葉は肝外にとどまり分割と发育を繰返しながら肝実質内に入り得ず、内腔癒合から胆嚢に分化すると理解するのである。

この反復分葉の痕跡が、右巻きまたは左巻きの Heister 弁構造にあらわれ、また第何次の分葉に異常を生じたかにより Phrygian cap¹⁸⁾、砂時計、多房²³⁾、Rokitansky-Aschoff 洞、Luschka 洞、Gross A 型重複胆嚢などの異常発生を招く他、胆嚢欠損、浮遊胆嚢、異常固定²⁰⁾²¹⁾や異常位置胆嚢²²⁾などを来すことの説明が容易になろう。

#4 症例の異常発生は、第二次分葉の肝管原基に異常信号が潜在したか、あるいは肝管側第三次分葉の一葉が肝外にとり残されたかのいずれかで説明される。

悪性腫瘍合併は、異常胆嚢腔を誘発した異常信号の潜在が、この異常腔のとくに狭小部における後天的反復刺激とともに重視されるべきであろう。

4：総胆管（肝外・嚢胞状）拡張症^{24)~33)}

a：症例

#5：M.K., 女, 8歳(表2#5; 図1, #5)

腹痛, 腫瘤形成2年間, 黄疸1ヵ月, 700mlの嚢胞形成, 剔除。家系性がうたがわれた。

#6：J.I., 女, 23歳(表2, #6; 図1, #6)

小児期から腹痛, 腹満反覆, 黄疸歴あり2ヵ月来持続, 800mlの嚢胞形成, 剔除。家系性濃厚。

#7：M.H., 女, 25歳(表2#7; 図1#7)

腹痛, 腹満5年間, 胆嚢外瘻術後来院, 長楕円嚢胞900ml, 剔除。家系性がうたがわれた。

b：考察

嚢胞状の総胆管拡張症は、特発生または先天性嚢胞とさえ呼ばれた古来の病態である。Yotsuyanagi²⁴⁾の充実性増殖粘膜が内腔再開, 胆管形成時の異常とする原因論は重要であり、その後のわが国の症例報告の精細なこともあって、異常発生頻度は欧米と殆んど差はないにもかかわらず、日本人に多いと誤解されている。

形態的には、良く知られた Alonso-Lej²⁵⁾の分類、Longmire^ら²⁷⁾の分類の他、斉藤²³⁾による新分類の提案も見られるが、共通しているのは、拡張発生の部位、形状、数などに基準を置いている点である。これらは治療の臨床的見地からたしかに有利で現実的であるが、発生論的には別な見地で見ると余地がある。

最近の胆道造影法の進歩は、総胆管拡張症の殆んどに臍管胆管合流異常²⁶⁾が存在することを明らかにし、一方、より高頻度に、総胆管拡張はまだないが、高位

表2 症例概括(#5~#12)

症例	主訴	経過	検査・所見	手術	家系・他臓器
#5. M.K. 女, 8歳	黄疸 右上腹腫瘍 腹痛	2年前から腹痛反復。その度に右上腹部に腫瘍。1月前より発黄し好転せず。	腫大した肝門下から左上腹に弾性軟腫瘍, 圧痛あり。総ビリ4.1mg, WBC 13,000 UGIで圧排像著明。	直接造影所見図示, 嚢腫(700ml)剔除, 胆嚢剔除, 肝管十二指腸吻合。良好経過。	母の姉, 類似疾患のため19歳で死亡。腹, 右腎に異常見ず。
#6. J.I. 女, 23歳	上腹部痛 腫瘍 黄疸	小児期から, 年3-5回の上腹部反復。2年前総胆管拡張と云われた。6月前に黄疸。2月前発作時発黄し持続。	右上腹に球形, 軟腫瘍圧痛あり。総ビリ4.5mg UGI DICで図示像。腎孟造影正常。	径10cm(800ml)の嚢腫剔除, 胆嚢剔除, 肝管十二指腸吻合。良好経過。	近親婚数世代あり。同胞健在。染色体検査, 異常見ず。腹, 腎に異常見ず。
#7. M.H. 女, 25歳	上腹部痛	5年前から年4回腹痛。6月前から頻発し月1~3回。1月前総胆管拡張をPTCで確診, PTC施行後来院。	PTCDで排液良好, 総ビリ1.2mg他正常域。造影で10x15cmの拡張胆管正常形胆嚢像。	嚢腫, 胆嚢剔除, 肝管十二指腸吻合。良好経過。	父58歳 腎性高血圧, 母57歳 慢性肺疾患, 同胞4異常なし。腹, 腎に異常見ず。
#8. M.N. 女, 26歳	黄疸 発熱 腹痛	3年前右上腹痛で胆のう炎が疑われ, 以来腹痛頻発。2年前巨大(62)な拡張症に十二指腸吻合, 肝内拡張遺残。	上行感染所見。総ビリ2.5mg, WBC 11,600。PTCで肝内拡張8x13cm, 肝外部5x8cmくびれ部通過不良。	横位胆嚢, 拡張総胆管剔除, 肝管切除, 肝管空腸吻合, 紡錘形肝切除嚢腫縫縮。狭窄部発癌(腺癌)	家系性不明, 同胞6名健在。両腎腫大あり。腹異常見ず。10月後癌再発死亡。
#9. N.S. 女, 38歳	右上腹部痛	6年前から上腹痛が頻発した。2年前の痛時DICで異様拡張胆管が造影され, 確診, 治療のため転送来院。	各種成績正常域。ERCPで図示像。	胆嚢剔除, 造影のみ。良好経過。	家系性とばし。両側腎腫大, 表面不正あり。腹異常見ず。
#10. T.O. 男, 50歳	右上腹部痛 腫瘍	4年前から右上腹部痛が反復。2年前PTCで胆管拡張造影。3月前胆のう部に腫瘍形成腹痛発作を生じた。	検査値正常域。DICで拡張不正胆管。流通障害なし。胆嚢像陰性。	胆嚢(腺癌), 肝床楔状切除, リンパ節郭清, 化学療法。	家系性不明。両腎, 腹に異常見ず。4月後癌再発。
#11. M.H. 女, 55歳	右上腹部痛	20歳で虫垂切除。腹痛は術後時々反復。1年前胆嚢剔除するも無石, 腹痛好転せず。3月前より発熱合併来院。	検査値正常域。ERCPで肝左外下区域胆管のみ嚢状拡張を認めた。	肝左葉外下区域切除。他部に異常見ず。良好経過。	数次の妊娠あるも1児のみが出生, 生存, 弟肝硬変死。腎, 腹, 脾に異常見ず。
#12. Y.M. 男, 6歳	吐血腫 肝脾腫	2歳より腹部膨満著明。5歳時2回の吐血。肝脾腫食道静脈瘤あり来院。腹痛, 黄疸なし。	肝は肋弓下7cm, 脾5cm。左腎触知。血管造影で肝, 両腎に嚢胞様像。門脈開存。知能と发育に障害あり。	脾剔, 血行郭清, 経肝チューブ誘導。肝内胆管拡張(図), 肝生核にvon Meyenburg, 門脈圧400, 脾380, 下血生存	父, 母, 同胞4/5は知能と发育に障害あり。両腎に嚢胞所見あり。腹には異常見ず。

の膵管胆管合流を持つ場合の確認が進められている。これらの事実は、双葉発生論の見地からとくに重要であって、総胆管壁が特に拡張し易いという本来的な欠陥を持ち、また球状腔に近い突然にはじまり、突然に終る拡張を生じる特徴と合せ重視される。

十二指腸から双葉として生じた胆管と膵管の原基が正常発育すれば、合流異常や病態発現は生じ難い。その一葉に異常を生じ、憩室あるいは痕跡、あるいは欠損症を来し得よう反面で、第二次分葉が代償発育を進める可能性を十分考慮する必要がある。この見方に立てば、長い共通管、高位分枝の存在は当然のものとなり、球状拡張発生の背景になる総胆管壁自体の欠陥も容易に理解されて来る。

成因的に、このような発生異常とともに重視されるのは、後天的な恐らく炎症性の狭窄の関与である。自験例で生後数年から20年間もの長期間を経て病態を完成している事実は、形態異常に加算される狭窄の状態、程度の重要性を示し、早期中期の発症の反面で、代償さえ良く行われ狭窄を生じない場合、恐らく発症せぬまま経過し得る、より多数の潜在症例の存在を示唆している。

5：肝外肝内胆管拡張症^{34)~38)}

a：症例

#8：M.N., 女, 26歳(表2, #8; 図1, #8)

腹痛, 腹満3年間。2年前総胆管十二指腸吻合歴, 嚢胞内容6 l。上行感染反復来院。肝内肝外胆管移行部に発癌, 剔除後肝管空腸吻合。10ヵ月再発死亡。家系性不明。

#9：N.S., 女, 38歳(表2, #9; 図1, #9)

腹痛発作数年間。肝外胆管と肝内主幹胆管拡張。胆膵のみで追求中。家系性不明。

#10：T.O., 男, 50歳(表2, #10; 図1, #10)

4年来腹痛。2年前肝内肝外胆管の拡張を確認し追求。胆嚢腫瘍形成し胆膵と肝部分切除。4ヶ月後癌再発死亡。家系性不明。

b：考察

胆道造影法の進歩は、総胆管拡張症で在来は肝外部のみを重視した病態観に大変革を生じた。McWhorter, Ravitchらなどの希な記載にすぎなかった肝外肝内胆管拡張症例は、1970年以後急速に確認頻度が高まり^{34)~37)}、Todani³⁸⁾らの文献検索によると146例の総胆管拡張症で21例は明らかに肝内胆管拡張の合併症例であって³⁶⁾³⁷⁾、かなり高率であるはずと指摘されている。合併する肝内胆管拡張の特徴が、単に続発性のものか、

後述の Caroli 病型のものかは判別し難いとはいえ、総胆管拡張症で肝外部のみの異常と、Caroli 病で肝内部のみの拡張との接点にある移行型の発生異常として重要な病態といえよう。

自験3例は肝内胆管の拡張状態においてそれぞれ異った形態を示し、1例は総胆管拡張症と一連と見るべきもの、1例は Caroli 型であり、他の1例は両者の併存する特徴を示した。この事実は双葉分裂の反復による胆道系の発生過程で、第2次から第5次分葉レベルにおける信号の異常と、第5次あるいはより高次の信号の異常の差とともに、両者が別個にあるいは併存状態下に生じ得ることを強く示唆するのである。そして異常信号の性質を、次限の差により別個と見るよりは、間隔を置いて反復出現する周期性によって処理すれば単純な分葉信号として同質のものとするのをより妥当とするのである。

異型の存在は簡単な算術計算で誘導されるはずであり、在来経験記載された異常形態の他、未経験のものが計算予測され、現実に体験記載に至るものがあるはずである。

6：肝内胆管拡張症(Caroli 病)

a：症例

#11：M.H., 女, 55歳(表2, #11; 図1, #11)

右上腹痛30年来反復。虫垂切除歴あり。1年前胆膵(無石)総胆管十二指腸吻合受けるも好転せず。肝左葉前区域内胆管に嚢胞状拡張あり、区域切除治癒。家系性がうたがわれた。

#12：Y.M., 男6歳(表2, #12; 図1, #12)

腹満2歳より、15年来吐下血。肝腎腫大食道静脈瘤。開腹造影で肝内全域胆管の嚢胞状拡張、胆嚢と主幹胆管正常。門脈開存脾腫あり、脾膵血行廓清施行。両腎嚢胞様変化。家系性とくに濃厚。

b：考察

Caroli³⁹⁾の記載以後、希有な異常として関心が寄せられた病態であるが、最近では胆道造影法の進歩から、潜在症例の発掘が進んでいる。

その肝内胆管拡張の特徴は、前述の肝内肝外拡張症と、後述の CHF との接点にあると思われ、#11では肝左葉前区域、すなわち肝臓の1/8区域内に嚢胞状拡張が局限し、切除確認治癒に至り、この例では肝外部総胆管には続発性と思われる拡張が合併していた。一方#12では臨床症状は CHF における門脈圧亢進状態であり、胆道造影により肝外と肝内主幹胆管は正常に形成されながら、中小胆管に数百の嚢胞拡張を散発、さら

に細小胆管には線維化を持ち嚢胞状拡張を生じなかった。

一見矛盾した異常形成の二症例の所見は、双葉発生論にとってむしろ好都合なものであり、異常信号の周期性を支持する重要な実例となる。すなわち、#11では第1次から第4次まで正常に分葉し、第5次分葉による一区域のみに異常を生じ、いわば1/8Caroliを形成したものであり、#12では第1次から第3次までは正常に分葉し、第4次以降の分葉中に恐らくある規則性を持って異常を組み込み、全肝葉にわたり極めて多数の嚢胞腔を形成し、両側ともに細小枝、恐らく第15~20次分葉では嚢胞形成の異常信号が、そのまゝでは受容されなくなったものとすれば、理解は容易になるのである。

7:先天性肝線維症 (CHF)^{(45)~(51)}

a:症例

#13: Y. Y., 女16歳 (表3, #13; 図1 #13)

2週前吐血。肝脾腫。両腎嚢胞様。肺線維症。右肝異常分葉。線維化。門脈開存。肝内胆管低形成像。脾切除。血行郭清。胃上部切除施行。家系性がうたがわれた。

#14: Y. N., 男, 21歳 (表3, #14; 図1, #14)

4歳より脾腫。1カ月前吐血。肝腫。巨脾。腎腫大。脾剝。血行郭清。胃上部切除施行。門脈開存。肝内胆管低形成で細枝部に数個の嚢胞状拡張像。家系性濃厚。

#15: K. O., 女, 21歳 (表3, #15; 図1, #15)

小児期より腹満。3カ月来脾性貧血と出血傾向。肝

脾腫。腎腫大。脾剝血行郭清施行。門脈開存。肝内胆管低形成。右肝異常分葉。胆嚢異常。総腸間膜症あり。家系性濃厚。

b:考察

CHFは、早くから常染色体劣性遺伝形式で発生することが指摘されて来たが^{(45)~(46)}が、形態診で肝に von Meyenburg complex があり胆道系異常は或程度推測されながら^{(48)~(49)}、症状としての発現形式は吐血で、門脈圧亢進症の一型式としてとらえられ、異質のものとして取扱われて来たのが一般である^{(50)~(51)}。

肝内門脈床は、非肝硬変性の線維化によって sinusoid 前血流抵抗を生じ、圧亢進と、副血行路を生じ、とくに食道静脈瘤出血を生じてくる。胆道系の異常をめぐる愁訴を呈しても良いはずであるにも拘らず、吐血という劇的な症状のかげにかくれて来た理由は、この際の異常は主幹部には殆んどなく、高次限の細小枝のごく一部に嚢胞化を生じ得る程度で容易に代償される。したがって臨床的に見逃されやすかったためである。

胆道造影法の進歩はあっても、この異常の局在部はかなり末梢に散在し、綿密な造影と検索を必須としている。自験3例も、開腹下の逆行強制造影によっけて描出され、肝組織形態診との関連が確認されたものであって、CHFにおける診断や病態観には、なお大きな進歩を必要とすることが指摘できる。

CHFにおいて、胆管とともに門脈床に収められた他の脈管、すなわち肝動脈、門脈、リンパ管等にも同様な双葉発生機転の異常が想定されて当然である。しか

表3 症例概括 (#13~#17)

症例	主訴	経過	検査・所見	手術	家系・他臓器
# 13. Y. Y. 女, 16歳	吐血	2週前吐血 突発。 S-Bチューブ 出血反復。	脾肋弓下10cm、強度食道 静脈瘤。貧血あり。蛋白尿。 他結果正常域で黄疽なし。 緊急手術。	胃上部切除。脾剝(700)。血行郭清術 門脈開存。圧325。肝線維症で von Meyenburg。肝内胆管細く疎。胆嚢 正常。右肝葉異常分葉。良好生存中。	母41歳高血圧。 両腎嚢胞。肺線維症像。 臍は異常見ず。
# 14. Y. N. 男, 21歳	吐血	4歳より、 脾腫あり。 1月前出血 突発。	脾下極腫高。血管造影で 門脈開存。脾腎間巨大副血行。 食道静脈瘤。肝機能良好。 他正常域で黄疽なし。	同上手術。門脈圧380。脾870。 肝線維症で von Meyenburg あり。 胆嚢異常なく。胆道は細く疎。 良好経過中。	父系に肝病変。同胞3 長姉CHFで8歳時手術。 次姉8歳時両卵巣腫瘍手術。 両腎に嚢胞。臍は正常。
# 15. K. O. 女, 21歳	脾腫 貧血	小児期より 腹満。貧血 3月好転せず。	RBC 260万。WBC 2300。 脾下極は腫高。両腎腫大あり。 軽度食道静脈瘤。肝機能良好。 他正常域で黄疽なし。	脾剝(820)血行郭清術。右肝葉異常分葉。 胆嚢固定異常。総腸間膜症を合併。 門脈開存。圧270。肝線維症。 肝内胆管は細く疎。良好経過中。	同胞4/7は背が甚だ低い。 7名すべて女。姉に類似貧血 症状あり。 両腎腫大あり。臍異常見ず。
# 16. K. T. 女, 59歳	肝腫大 腹痛	1年前肝腫大 指摘さる。 1月前より腹 痛を生じ反復。	肝線肋弓下10cm、不正。 硬軟混在。血管造影。センチ で球状影散在。 門脈開存。無黄疽。	嚢胞切開大網膜挿入。右葉に径7cmの他。 3cm以下の嚢胞無数に両葉に散在。肝実質 硬化。脾腫(3X)。門脈圧260。胆嚢異常 なく。肝内胆管は細く疎。良好経過中。	同胞の1人乳児期に黄疽死。 高腎に径1cmまでの無数の 嚢胞あり。臍に異常見ず。 肺X線像正常域。
# 17. K. H. 女, 55歳	右上腹部痛	2年前から腫 痛反復。1月 前肝腫大指摘 胆石も疑わる。	肝線肋弓下4cm、下方に 12×8cm弾性軟腫瘍。血管造影。 CTで肝、腎に嚢胞 無黄疽。他検査正常域	肝。腎嚢胞切開大網挿入胆嚢剝除。肝右葉 (300ml)右腎(1600ml)の他右側に偏し 細小嚢胞散在。門脈開存。圧正常。右肝線維 症。左肝正常。胆嚢像右で疎。良好経過中。	男児7月死産。姉2人健在。 左腎と臍に異常見ず。 肺X線像正常域。

し門脈圧亢進症として自覚されるまでの期間はかなり長く、出生以後の漸進的な線維化進行に、胆道の異常が果す役割はかなり大きなものがある。腎臓の異常合併⁴⁷⁾に留意を要しよう。

8：肝嚢胞症⁵²⁾⁻⁵⁸⁾

a：症例

#16：K.T., 女, 59歳(表3, #16; 図1, #16)

肝腫大, 腹痛1年間, 肝シンチ, 腹腔動脈撮影で肝全域に散在する腫瘍。開腹下嚢胞肝, 両嚢胞腎確認。胆道開存, 圧迫伸延像。右葉最大嚢胞切開大網固着。家系性追求不能。

#17：K.H., 女, 55歳(表3, #17; 図1, #17)

2年来腹痛, 肝右葉, 右側腎腫大。造影検査で嚢胞推定。肝右葉部分切除, 右腎嚢胞切除。家系性うたがわる。

b：考察

肝嚢胞症⁵²⁾⁵³⁾は、腎嚢胞症と一連の⁵⁶⁾⁵⁸⁾常染色体優性遺伝形式をとる異常とされて来た⁵⁴⁾。臨床的な表現症状は腎病変ともなう高血圧や尿毒症が重視され、肝嚢胞は余程巨大化してはじめて注目されるにすぎず、まれに門脈圧亢進を生じた記載⁵⁵⁾もあるが、潜在する異常と臨床症状の隔差、顕性化する症例の背景にある多数の潜在症例の存在を想定する上で重要な病態である。

古くから一連のものとして、肝、腎、脾、肺の線維症、嚢胞症の存在があるが、これらは臓器実質自体の異常ではなく、胆管、尿管、膵管、気管に共通した発生異常である。一連の、ほぼ一致した次限における双葉発生異常と見れば最も容易に関連づけられ、染色体上の遺伝子をのせたDNA鎖における分葉信号の誤が、数学的に計算予測できる程の組み合わせで肝、腎、脾、肺等の導管における異常度の差となって表現されているものと想定される。

この嚢胞が肉眼的にはcystの形態特徴をそなえ、内容は肝臓では胆汁と程遠い透明液を収め、一部は明瞭に肝表面に露頭する特性を持って前述のCHFやCaroli病と差があるのは事実である。しかし、この嚢胞内容を誘導観察すれば次第に胆汁色を帯び、また嚢胞内面に一層の胆道上皮が存在するのも事実である。前者を重視すれば、在来の様にこの病態を独自異質なものとする病態観が成り立つが、後者を重視すれば、一連の異常と処理されて来る。双葉発生論の立場からは、CHFやCaroliとくらべ、嚢胞肝では異常がより末梢、より高次限で終末分葉信号に近い領域に局在するにす

ぎない。そしてあるいは一連の異常として原発性胆汁性肝硬変すらも、この病態と関連づけ得る可能性を持つ。

IV 考 察

胆道系の発生異常は、これを手術によって補修する便宜から、表現された異常の形態によって類型化されて来たのが一般である。しかし、胆道系の造影診断法をめぐる最近の進歩は目覚しく、在来は無症状のまま潜在して来た症例の発掘を進め、また今迄の型分類では処理し難い異型や移行型を明らかにし、治療的な便宜はとも角として、その発生の過程について私どもの大きな関心を深めて来た。

胆道系の発生の前提として、人の発生があり、またその背景に哺乳動物、動物、生物全般の発生の問題がある。真菌植物嚢子菌に属するアカバシカビの分枝状態は、二分割の反復で、ヒトの胆道そのものの様な顕微鏡下の形態を示し、鳥類では雛鳥が卵殻を破って誕生する時、種族によって大きさは異っても卵殻以上の大きさになることはない。

重量わずかに1/200mgとされるヒトの受精卵は、遺伝子を担った常染色体22対44と、性染色体XYまたはXXをおさめており、およそ44回の卵割の反復によって増数、分化をとげ、出生時には約3kgにも発育する。一見複雑をきわめる発生の過程も、双子葉植物や、嚢子真菌、あるいは藻類の分葉分枝過程と同列のはずであって、染色体内のDNA鎖上に規則正しく配置されたごく単純な二分割信号によって支配され、制約されているのである。

肝臓の細胞数、小葉の数、あるいは各種脈管の分枝回数や数、さらに肝区域数をめぐって在来から様々な計測計算が行われて来た。Gattesらは肝細胞数を毎 $g223 \times 10^6$ 程度と計算し、その84%を肝細胞、1%を胆道上皮細胞とし、奥平は肝小葉数を50万、各小葉の細胞数50万と概算すれば良いとしているが、概算2500億の肝臓の細胞数は²³⁸⁾に相当し、44回の卵割すなわち²⁴⁴⁾およそ17兆と比較すると数的には2%にも満たない少数である。これを正常人の計測値に該当させるには肝細胞の大きさを加算すればまず十分である。この様な計算からは、44-38すなわち肝細胞原基は第6次卵割において生じることが想定されて来る。肝区域についても3-12区域に分ける各種の提案が見られるが、この際も主要脈管の第何次分葉までを基準にし、これに如何に実際の肝形態を臨床的に有意となる様に関連づけるかと云うことになる。私どもの双葉発生論

の見地からは、肝門以降第3次までを妥当とし 2^3 すなわち8区域が基準となり、尾状葉の特殊性を考慮し $8+1$ すなわち9区域とするのが適切であると計算される。

Glisson, Elias らの広汎な業績を背景にして、三宅らは肝内門脈の分枝状態について第8次までは二分割、第9~12次は三分割して終末枝に達するとした。しかし染色体内のDNAに担われた分割信号が、二分割と三分割とを混在させているはずはない。小葉数を50万と概算すれば、終末枝数はこれに近似するはずであり、低次分葉でも各分葉ごとに固有の終末枝を持つはずであることを想定すれば $2^{19} \approx 52$ 万の半数すなわち $2^{18} \approx 26$ 万が選ばれば良く、肝門以降、肝小葉前の終末枝に到達する分葉信号はおよそ18次とすれば十分なのである。

胆道系の発生過程について、双葉発生論による概算を導入すると、肝内部では胆管も他の脈管と同様に18次の分葉を想定し、一方肝前部では、十二指腸の憩室として双葉発生し、次いで胆嚢原基と胆管原基に分葉するとして2次の分割信号が加算される。したがって胆道系の発生は 2^{2+18} すなわち20次の分葉信号で完成に十分と云うことになるのである。この計算過程で誘導される知見は、肝細胞原基発生は第6次を想定せざるを得ず、一方胆管系の原基は44-20すなわち第24次卵割にはじまるという隔差である。24次と6次の間に

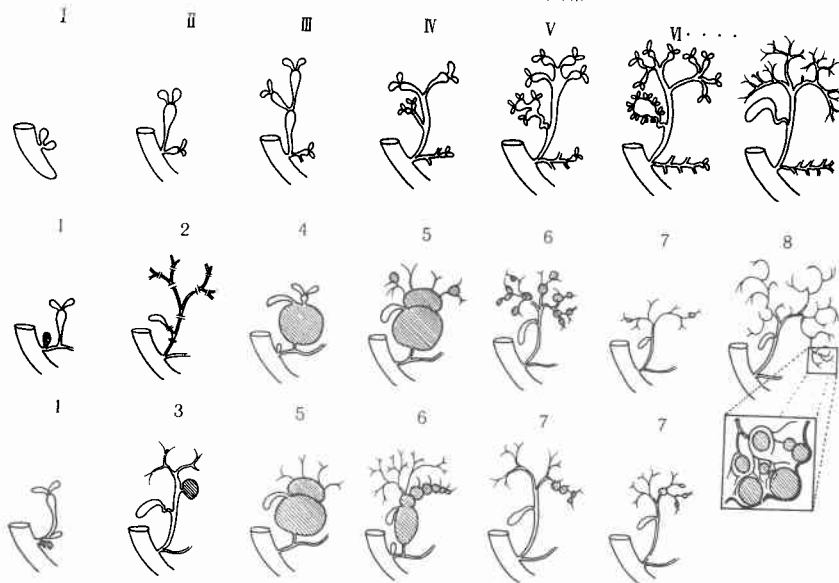
あるおよそ18次の差から計算されることは、肝細胞原基は胆道原基よりはるかに以前で発生し、およそ一小葉単位の肝細胞集塊を形成した時点で、肝門から胆管を含む脈管原基を受け入れることになるはずであるという推測である。

図2の上欄は、私どもの胆道系の双葉発生論を模型図に表現したもので、第1次分葉として十二指腸に発芽以後、おそらく第20次の分葉で完成する過程を示した。

同図の下欄は、自験17症例の異常特徴にもとずいて、20次にわたる双葉発生過程のどの次限にどのような異常を持てば、実際に臨床で遭遇する異型を表現し得るかを図式化したものである。

その結果として、本論文の如く、①傍乳頭部十二指腸憩室、②胆道閉鎖症、③胆嚢発生異常、④総胆管拡張症、⑤総胆管兼肝内胆管拡張症、⑥肝内胆管拡張症、⑦CHF、および⑧嚢胞肝を胆道系一連の発生異常と包括し、発生次限によって位置づけを行ったのである。胆道閉鎖症と胆嚢発生異常は、局在性によって変動を妥当としようが、肝内胆管末梢までの連続性を重視する立場から②、③に位置づけた。胆道系の発生異常を或程度一連のものとする見解はLongmire²⁷⁾の分類案にうかがわれるが嚢胞状拡張病変だけに限られ、私どもの提案のような理論展開によって、胆道系全体を包括したのは全く新しい試みである。

図2 胆道系の双葉発生と異常



上欄は正常、下欄は各分葉次限における異常とその表現形

すでに各項目ごとに小考察を重ねて来たが、胆道系の異常発生を一連のものとするのに障害となって来たのは、異常の局在性、程度によって表現される症状の差であろう。胆道閉鎖症では、閉鎖あるいは欠損の部位次第で出生後早期から重篤な黄疸の経過をたどり、CHFでは門脈圧亢進症状が著明な余り胆道系の異常が見逃され、傍乳頭部十二指腸憩室では異常は明らかに存在しながら病患としては成り立たない宿命を持っている。すなわち、異常のあるものは先天的要因のみで急速に発症しうるし、またあるものでは後天的要因によって異常の存在が顕性化され、先天異常と後天要因の交錯が無視できない。先天異常のみでは100%発症する場合に比べ、大多数が後天的要因で発症する異常が、異常合併頻度として低率と断定する根拠はなく、むしろ頻度は逆と考えるのが妥当である。

現在急速な進歩を示している胆道系診断法は、その総合的な活用によって、在来は異常を持ちながら症状を顕性化するに至らなかった潜在症例を発掘するはずであって、異常の存在頻度、発症の頻度や特性について正確な事実を提示するに至ろう。その過程において、双葉発生論の見地からその存在が予測計算され、現在の病型分類における各病型間に位置する移行型が次第に確認されるに至り、全体が一連の病態として確立され、認識されて行くことが予見される。その際には難解な病態、primary biliary cirrhosisなどについても適切な位置づけが計算される可能性が高い。

これらの胆道系の発生異常と関連する異常は尿路系、膵管系、気道系の様に、そのまま双葉発生論が適用され得る管腔系に見出される。自験症例中では尿管系の頻度が高かったのは事実であるが、しかし膵管、気道系の診断法の現況から見れば異常の併存を否定する根拠はない。一方、一部症例において検査し得た常染色体に明らかな異常を認めたものはない。この様な背景に立てば、胆道系双葉発生における異常信号の局在は、他の多くの代謝病の様に染色体内のDNA鎖上に求めるのはかなり困難である。分割信号として、胆道のみならず尿管膵管気道系もしばしば包括し得るとすれば、染色体上では動原体(着糸点)とその近く、あるいは中心粒(centriole)や紡錘系に眼が向けられる必要性を感じざるを得ない。

胆道系発生異常と遺伝性の問題は、わが国の症例調査ではかなりの困難がある。自験17例中では高位の異常を中心に濃厚6例、推測3例で家族内発生を知り得たが、他の8例では情報が全く得られなかった。この

点は遺伝型式の優性劣性を問わず、染色体自体をめぐる今後の客観的診断法の確立を待ち、情報の有無にかかわらず、個々症例において数量的に把握されることが望ましい。

この異常症例中に癌を合併したものが3例見られ、いずれも狭細部すなわち双葉分葉の起始部に発癌した。いずれも長年にわたる狭細部への後天的刺激を否定し難いが、この分葉部を中心にした胆道上皮細胞自体における異常信号の潜在、あるいは異常信号への易変換性を推測せしめるものがある。

胆道系の発生異常に対する治療対策は、各段階の異常に応じて、すでに各種の外科的方法が行われて来た。分葉は一応存在し、拡張部と狭細部から成る異常に対しては外科的修復は可能であり、発癌防止の観点からも、余り陳旧化する以前の確定診と手術療法が妥当である。しかし分葉が枯死し、本来構造がとくに高位において欠損する場合は重篤である。遺伝子工学の進歩によって、家系調査から着手し、おそらく第24次卵割の以前に異常の矯正が可能となるか否か、理論的には可能性を秘めた治療領域であり、今後に期待される。

文 献

- 1) McKusick, V.A.: Mendelian Inheritance in Man. W Heinemann Med Books Ltd, London, 1966.
- 2) Warkany, J.: Congenital Malformations. Year Book Medical Publications Inc, Chicago, 1971.
- 3) Bergsma, D. ed: Human Gene Mapping, Baltimore (1975) Conference. The National Foundation, White Plains, New York, 1976.
- 4) Lindner, H.H., Green, B.B.: Embryology and surgical anatomy of the extrahepatic biliary tract. Surg. Clin. N. Amer., 44: 1273-1285, 1964.
- 5) Elias, H.: Recruitment in human bile duct formation. Acta. Hepatosplenol., 14: 253-260, 1967.
- 6) Letulle, M.: Malformations duodenales: Diverticules peri-vateriens. Presse Medicale, 7: 13, 1899.
- 7) Baldwin, W.M.: Duodenal diverticula in man. Anat. Rec., 5: 121-140, 1911.
- 8) Cattell, R.B., Mudge, T.J.: The surgical significance of duodenal diverticula. New Engl. J. Med., 246: 317-324, 1952.
- 9) Chitamber, I.A., Springs, C.: Duodenal diverticula. Surgery, 33: 768-791, 1953.
- 10) Brooks, B., Weinstein, A.: Cyst of the ampulla

- of Vater. *Ann. Surg.*, 117 : 728—734, 1943.
- 11) Brunton, F.J., Bamfurth, J. : Intraluminal diverticulum and choledochocoele. *Gut.* 13 : 207—210, 1972.
 - 12) Reinus, F.Z., Weingarten. G. : Choledochocoele of the common bile duct. *Am. J. Surg.*, 132 : 646—648, 1976.
 - 13) Ladd, W.E. : Congenital atresia and stenosis of bile ducts. *JAMA* 91 : 1082—1085, 1928.
 - 14) Gross, R.E. : *The Surgery of Infancy and Childhood. Its Principles and Techniques.* WB Saunders Co., Philadelphia, 1953.
 - 15) Krovetz, L.J. : Congenital biliary atresia. Analysis of thirty cases with particular reference to diagnosis. *Surgery*, 47 : 453—467, 1960.
 - 16) Krauss, A.V. : Familial extrahepatic biliary atresia. *J. Pediat.*, 65 : 933—937, 1964.
 - 17) Kasai, M., Suzuki, H., Ohashi, E. et al : Technique and results of operative management of biliary atresia. *World J. Surg.*, 2 : 571—580, 1978.
 - 18) Boyden, E.A. : "Phrygian cap" in cholecystography ; congenital anomaly of the gallbladder. *Am. J. Roentgen*, 33 : 589—602, 1935.
 - 19) Gross, R.E. : Congenital anomalies of gallbladder : Review of 148 cases, with report of double gallbladder. *Arch. Surg.*, 32 : 131—162, 1936.
 - 20) Whitaker, L.R. : Congenital adhesions of the gallbladder. *Ann. Int. Med.*, 11 : 379—386, 1937.
 - 21) Stolkind E. : Congenital abnormalities of the gallbladder and extrahepatic ducts. *Brit. J. Child Dis.*, 36 : 115—131, 182—212, 295—307, 1939.
 - 22) Blanton, D.E., Bream, C.A., Mandel, S.R. : Gallbladder ectopia. A review of anomalous position. *Am. J. Roentgen*, 121 : 396—400, 1974.
 - 23) Codinach, N., Sarles, H., Sahel, J. et al : La vesicule biliaire multiseptale. Presentation d'un cas. *Arch. Fr. Mal. App. Dig.*, 64 : 431—435, 1975.
 - 24) Yotsuyanagi, S. : Contributions to etiology and pathology of idiopathic cystic dilatation of common bile duct, with report of 3 cases : New aetiological theory. *Gann (Tokyo)*, 3 : 601—650, 1936.
 - 25) Alonso-Lej, F., Rever, W.B., Pessagno. D.J. : Congenital choledochal cyst, with a report of 2, and an analysis of 94 cases, *Surg. Gynec. & Obst. (Internat Abst Surg)*, 108 : 1—30, 1959.
 - 26) Babbitt, D.P. : Congenital choledochal cyst : New etiological concept based on anomalous relationship of the common bile duct and pancreatic bulb. *Ann. Radiol.*, 7 : 231—240, 1969
 - 27) Longmire, W.P. Jr., Mandiola, S.A., Gordon, H. E. : Congenital cystic disease of the liver and biliary system. *Ann Surg*, 174 : 711—726, 1971.
 - 28) Lorenzo, Z.A., Seed, R.W., Beal, J.M. : Congenital dilatation of the biliary tract. *Am. J. Surg.*, 121 : 510—517, 1971.
 - 29) Kasai, M., Asakura, Y., Taira, Y. et al : Surgical treatment of choledochal cyst. *Ann. Surg.*, 172 : 844—851, 1970.
 - 30) Todani, T., Tsuchida, Y., Ishida, M. : Dilatation of the intrahepatic bile duct in congenital cystic dilatation of the common bile duct. *Surgery*, 69 : 776—781, 1971.
 - 31) Suruga, K. : Clinical and pathological study on choledochocyst. *Jap. J. Surg.*, 3 : 199—202, 1973.
 - 32) Saito, S., Ishida, M. : Congenital choledochal cyst (cystic dilatation of the common bile duct). *Progr. Ped. Surg.*, 6 : 63—90, 1974.
 - 33) Kimura, K., Tsugawa, C., Ogawa, K. et al : Choledochal cyst : Etiological considerations and surgical management in 22 cases. *Arch. Surg.*, 113 : 159—163, 1978.
 - 34) Gots, R.E., Zuidema, G.D. : Dilatation of the intrahepatic biliary ducts in a patient with a choledochal cyst. *Am. J. Surg.*, 119 : 726—728, 1970.
 - 35) Tsuchida Y, Ishida M : Dilatation of the intrahepatic bile ducts in congenital cystic dilatation of the common bile duct. *Surgery*, 69 : 776—781, 1971.
 - 36) Salembier, Y., Grimbelle, A., Houcke, M. : Kyste de l'hepato-choledeque avec dilatation des voies biliaires intra-hepatiques. *Arch Fr Mal App. Dig.*, 64 : 59—63, 1975.
 - 37) Loubeau J.M., Steichen, F.M. : Dilatation of intrahepatic bile ducts in choledochal cyst : Case report with followup and review of the literature. *Arch. Surg.*, 111 : 1384—1390, 1976.
 - 38) Todani, T., Naruse, M., Watanabe, Y. et al : Management of congenital choledochal cyst with intrahepatic involvement. *Ann. Surg.*, 187 : 272—280, 1978.
 - 39) Caroli J., Soupalt. R., Kossakowski, J. et al : La dilatation polykystique congenitale des voies biliaires intrahepatiques. Essai de classification. *Sem. Hop. Paris.*, 34 : 488—495, 1958.
 - 40) Heap, T.R., Goldstein GB, Mistilis SP et al : Communicating cavernous ectasia of intrahepatic ducts. *Am. J. Dig. Dis.*, 18 : 813—819, 1973.

- 41) Zer, M., Chaimoff, C., Dintsman, M. et al : Cystic dilatation of intrahepatic bile ducts. *Arch Surg*, 106 : 225—227, 1973.
- 42) Mall, J.C., Ghahremani, G.G., Boyer, J.L. : Caroli's disease associated with congenital hepatic fibrosis and renal tubular ectasia. *Gastroenterol*, 66 : 1029—1035, 1974.
- 43) Mignet, J.P., Gisselbrecht, H. : La dilatation congenitale des voies biliaires intrahepatiques localisees a un lobe hepaticque (Maladie de Caroli). *Ann. Gastroent. Hepatol.*, 14 : 203—207, 1978
- 44) Hermansen, M.C., Starshak, R.J., Werlin, S.L. : Caroli disease : The diagnostic approach. *J. Pediatr*, 94 : 879—882, 1979.
- 45) Sweetman, W.P., Sykes, C.G.T. : Congenital fibrosis of the liver as a familiar defect. *Lancet*, i : 374—376, 1961.
- 46) McCarthy, L.J., Baggenstoss, A.H., Loagan, G. B. : Congenital hepatic fibrosis. *Gastroenterol*, 49 : 27—36, 1965.
- 47) Unite, I., Maitem, A., Bagnasco, F.M. et al : Congenital hepatic fibrosis associated with renal tubular ectasia. *Diag. Radiol.*, 109 : 565—570, 1973.
- 48) Dusol, M. Jr., Levi, J.U., Glasser, K. et al : Congenital hepatic fibrosis with dilatation of intrahepatic bile ducts. A therapeutic approach. *Gastroenterol*, 71 : 839—843, 1976.
- 49) Lake, D.N.W., Smith, P.M., Wheeler, M.H. : Congenital hepatic fibrosis and choledochus cyst. *Br. Med. J.*, 2(6097) : 1259—1260, 1977.
- 50) Kerr, D.N.S., Okonkwo, S., Choa, R.G. : Congenital hepatic fibrosis : The long term prognosis. *Gut*, 19 : 514—520, 1978.
- 51) Hansen, H.J.B., Iepsen, A.W., Schmidt, A. : Congenital hepatic fibrosis. *Acta Hepatogastroenterol*, 25 : 279—282, 1978.
- 52) Comfort, M.M., Gray, H.K., Dahlin, D.C. et al : Polycystic disease of the liver. A study of 24 cases. *Gastroenterol*, 20 : 60—78, 1952.
- 53) Melnick, P.J. : Polycystic liver. Analysis of seventy cases. *Arch. Pathol.*, 59 : 162—172, 1955.
- 54) Tucker, C.C., Finley, S.C., Tucker, E.S. et al : Oral-facialdigital syndrome, with polycystic kidneys and liver : Pathological and cytogenic studies. *J. Med. Genet.*, 3 : 145—147, 1966.
- 55) Campbell, G.S., Bick, H.D., Paulsen, E.P. et al : Bleeding esophageal varices with polycystic liver. Report of three cases. *New Engl. J. Med.*, 259 : 904—910, 1968.
- 56) Lieberman, E., Salinas-Madrigal, L., Gwinn, J. L. et al : Infantile polycystic disease of the kindeys and liver. Clinical, pathological, and radiological correlations and comparison with congenital hepatic fibrosis. *Medicine*, 50 : 277—318, 1971.
- 57) Fisher, J., Mekhjian, H., Pritchett, E.L.C. et al : Polycystic liver disease : Studies on the mechanism of cyst fluid formation. *Gastroenterol*, 66 : 423—428, 1974.
- 58) Wechsler, R.L., Thiel, D.V. : Fibropolycystic disease of the hepatobiliary system and kidneys. *Am.J. Dig. Dis.*, 21 : 1058—1069, 1976.