

原発性肝内結石症における胆管狭窄の臨床的意義

一切除肝の臨床病理学的研究一

東京医科大学外科学教室 (指導: 木村幸三郎教授, 山梨医科大学外科 菅原 克彦教授)

和田 敏 末

CLINICO-PATHOLOGICAL STUDIES ON STRICTURE OF BILE DUCT FOR PRIMARY INTRA-HEPATIC CHOLELITHIASIS

Toshisue WADA

Department of Surgery, Tokyo Medical College

(Director: Prof. Kozaburo Kimura and Katuhiko Sugahara)

肝門部胆管および肝内胆管に狭窄が認められる50例を検索し、この狭窄部が肝臓に及ぼす臨床的意義を検討した。狭窄部胆管領域の肝臓は非狭窄部の肝臓に比べ肉眼的に正常な外観27例、肥大8例、萎縮15例で肝内胆管結石の有無に関係のない変化であった。さらに肝切除を施行した27例と剖検の2例の切除肝の組織学的変化は、グリソン鞘における線維化、偽胆管増生、炎症細胞浸潤であり、肉眼的変化より著しい変化が認められた。切除肝の外観と年齢の関係では正常な外観の症例は 47.6 ± 16.1 歳であるのに対し、肥大 61.6 ± 5.3 歳、萎縮 60.0 ± 12.8 歳でこの所見は肝の経時的変化として肥大、萎縮へと進行する退行性変化が示唆された。

この変化の原因は結石の存在よりも狭窄の役割が第一義的で肝切除や拡大胆管切開術による狭窄部の除去がその根治療法であることを示唆するものである。

索引用語: 先天性総胆管拡張症, 胆管狭窄, 胆汁うっ滞, 肝臓の退行性変化, 肝内結石の根治療法

I. はじめに

肝内結石は総胆管結石と同様、ビリルビンカルシウム石がその大部分を占めるため、成因的には肝内結石症は総胆管結石症の延長線上にあるものと理解されていた。しかし近年における画像診断法の進歩によって、全胆道系の精査が容易となり肝内結石症の胆管形態の変化が総胆管結石症のそれとは、多少趣きを異にすることが明らかとなった。そして肝内結石には総胆管結石が積み上げられた続発性肝内結石症と肝門部胆管または肝内胆管などに狭窄が認められる原発性肝内結石症とが存在することが認識されてきた。この胆管狭窄の成り立ちについては結石による炎症性狭窄や先天的な胆管狭窄など議論が多い。松本¹⁾は先天性総胆管拡張症のうちで肝外胆管ならびに肝内胆管の第1枝までの拡張を示す、いわゆる成人型の症例のなかで、

肝門部胆管あるいは肝管が肝内胆管に移行する境界部に狭窄を認める症例を集積し解析した。その結果、狭窄の局在ならびに形態が原発性肝内結石症における胆管の拡張形態、ならびに狭窄の局在とその形態に極めて類似した傾向を示すことから、一般に経験する原発性肝内結石症では、このような胆道の形成異常がその背景に存在することを指摘した。したがってこの狭窄部の存在によって、胆管狭窄部より肝側の肝内胆管に胆汁うっ滞が常に存在し、結石形成の重要な因子となることを報告している。他方、術後胆管狭窄などによる胆汁うっ滞が長期間存在する場合には、肝実質も影響を受け、組織学的にはまず periportal fibrosis が発生し、偽胆管増生、そして肝細胞の変性が起こり、胆道感染が加われば症例によっては偽小葉形成から、いわゆる二次性胆汁性肝硬変へと移行することが指摘されている^{2)~4)}。そこで原発性肝内結石症や肝内に結石のない胆管狭窄例でも、当然胆汁うっ滞によって胆管狭窄部より肝側の肝臓にもこのような変化が生ずることが予想されるが、一般に胆管狭窄は一つの肝区域ま

<1985年6月19日受理> 別刷請求先: 和田 敏末
〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110 山梨医科大学第1外科

たは、さしずめ肝葉の領域の胆管に限られる場合が大部分で、またかかる肝臓の変化は肝の部分的な領域にとどまるために、肝臓全体としての高度な機能障害が生じ難いことから、従来さほど注目されなかつたきらいがある。しかし近年、このような原発性肝内結石症に対する内視鏡的切石術が普及し⁵⁾、肝内結石の除去が容易となり、胆管狭窄の存在する原発性肝内結石症の根治療法に対する方針について議論が行われてきた。著者はこの問題に対処する目的で、胆管狭窄を有する原発性肝内結石症ならびに肝内結石が存在しない胆管狭窄症例の手術例の肝切除標本から、肝組織の臨床病理学的検索を行い、胆管狭窄の存在による肝実質の変化について若干の知見を得たので報告し、治療方針の決定に役立てようとした。

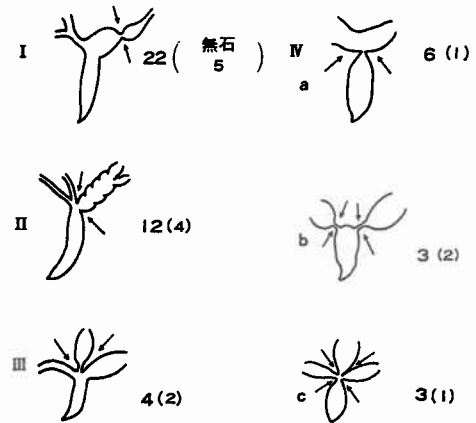
II. 対象症例ならびに検索材料と方法

東京医科大学外科第3講座、山梨医科大学第1外科および関連施設で扱った胆道疾患のうち、経皮経肝的胆道造影(PTC)、逆行性膵胆管造影(ERCP)、術中胆道造影などの胆道造影直接法による画像のうえで、胆管の上部、すなわち総肝管、左右の肝管および肝内胆管に狭窄を認めたのは53例で、そのうち49例は先天性総胆管拡張症(以下胆管拡張症)の形態⁶⁾を示す症例であり、残りの4例はMirrizzi症状、胆管損傷、胆管拡張症の形態を示さない原発性肝内結石症と思われる症例で非手術例3例、そして特殊な症例として総胆管後面に発生した神経腫の圧迫によると考えられる胆管狭窄例であった。本研究対象は49例の胆管拡張症の形態を示す症例と神経腫による胆管狭窄の1例を加えた50例で、開腹または剖検によって胆管および肝の所見が明らかなものである。これら50例を松本⁷⁾らの胆管狭窄の局在による分類に従って分類すると、表1のごとくである。I型は左肝管が肝外側区域の肝内胆管と合流する部分に狭窄が存在するもの、II型は左肝管の起始部に、III型は右葉の前区域の肝内胆管起始部に、IVa型は総肝管上部に、IVb型は左、右肝管の狭窄、そしてIVc型は左、右の肝管と総肝管の合流部の狭窄である。

肝切除はI型の22例中、外側区域切除が14例に、左葉切除が2例の合計16例に行われた。II型に対しては12例中8例(外側区域切除6例、左葉切除2例)、そしてIV型に対しては、IVa型の1例とIVc型の2例に左葉切除が行われ、50例中27例に肝切除が施行された。

また肝外胆管狭窄に対しては、原則として肝外胆管の切除と胆道再建が実施された。すなわち膈上縁から肝側の肝外胆管切除が行われたのはI型の4例、II型2例、III型1例、IVa型5例、IVb型2例、IVc型3

表1 狭窄の局在



例の合計17例である。病理組織学的検索のうち肝実質に対しては、これらの肝切除の行われた27例と剖検の2例である。狭窄部胆管の組織学的検索はI型の8例、IV型の9例の合計17例である。なお、胆管狭窄領域の肝臓病変を胆管非狭窄領域の肝臓の性状と比較するために、非切除側の肝臓の楔状生検を全例に施行した。病理組織学的検索はhematoxilin-eosin染色、elastica Van Gieson染色、PAS染色、alcian-blue染色を全例に実施した。

III. 成績

1. 対象症例の臨床的背景

対象50例を狭窄部の局在による分類に従ってI型からIV型に分類し、各型に属する症例の性差、平均年齢および肝内結石の有無による平均年齢を表2に示し

表2 症例の臨床的背景

分類	症例	性	年齢 (M±S.D.)	肝内結石の有無	
I	22	M 8	54 ±13.8	あり (17)	51.4±14.1
		F 14	49.2±15.2	なし (5)	48 ±17.5
II	12	M 5	55 ±17.9	あり (8)	51.1±12.2
		F 7	56.1±12.9	なし (4)	64.8±16.7
III	4	M 3	67.5± 6.5	あり (2)	65 ± 3
		F 1		なし (2)	70 ± 8
IV a	6	M 1	39 ±21.2	あり (5)	35 ±21.9
		F 5		なし (1)	55
b	3	M 2	45 ± 5.1	あり (1)	43
		F 1		なし (2)	46 ± 6
c	3	M 2	53 ± 6.9	あり (2)	45
		F 1		なし (1)	57.5± 4.5

M: 男性
F: 女性

た。胆管狭窄の局在による性差はI型で女性14例、男性8例と有意 ($p < 0.01$, Student's t-test による。以下同じ) に女性が多かったが、その他の各型には性差は認められなかった。年齢構成では各型の症例の間には差が認められなかった。次に肝内結石の有無と性差および平均年齢との関係を検索したが、I型、II型ではいずれも有意の差はなく、III型、IV型では症例数が少ないために判定はできなかった。

2. 胆道造影直接法による胆管狭窄部の局在およびその肉眼的所見

49例の胆管拡張症のうち46例は限局性胆管拡張が、左、右の肝管または肝内胆管第1枝ないし第2枝まで認められるいわゆる成人型⁶⁾の胆管拡張症であったが、他の2例は限局性の拡張が総肝管までにとどまり、胆管および肝内胆管は全く正常な太さの、いわゆる小児型⁹⁾であった。そして神経腫による狭窄の1例は胆のう管が左右肝管合流部附近に合流する高位合流の形態で総肝管部が無く、胆のう管合流部直下の総胆管後壁に硬結があり、胆管内腔がそれによる圧迫のため狭窄し、その肝側胆管に結石が充満していた。成人型の胆管拡張症に認められた狭窄部は造影上限局性であるが、狭窄部の内腔は正常胆管の内腔より狭小とは言えず、狭窄部に連続する胆管内腔よりは狭小であると言う意味での相対的な狭窄であった。これは胆道内視鏡でも狭窄状に認められるが、術中における胆管壁の観察では外観的には狭窄部を認識することは不可能であった。次に各型に属する症例の胆道造影像を呈示する。

I型：44歳、女性。外側区域の肝内胆管と左肝管の連絡部に狭窄が認められ、その肝臓側肝内胆管に結石は認められないが総胆管結石ならびに膵管胆道合流異常（以下合流異常）が確認された（図1）。開腹すると肝臓の外観は肉眼的には正常で胆管狭窄部は左肝管が肝実質に貫入する肝臓被膜下に存在するものと思われ、狭窄部を含めて外側区域切除を行った。切除標本では、狭窄部の直径は6mmであった。そして、その狭窄部に連続する肝外、肝内胆管に拡張が認められ、その壁は一様に2mmと肥厚していた。しかし狭窄部の胆管壁が拡張部の胆管壁よりさらに肥厚している所見は認められなかった。I型症例22例中、合流異常が証明されたのは9例であった。

II型：50歳、男性。胆管狭窄は左肝管起始部にあり肝外胆管の拡張を認める（図2）。肝臓の外観は右葉に比べ左葉が著しく肥大し、肝臓表面は小顆粒状で白色の斑点が散在し、肝臓の辺縁は鈍化している。左葉の肝臓表面から肝実質を通して肝内結石が触知できる。

図1 狭窄の局在による分類のI型。44歳、女性。肝内結石はないが胆管結石がある。肝外側区域の外観は正常



右葉は正常の肝臓の色調および形態を示すがやや小さい印象である。II型で合流異常は5例に証明された。

III型：78歳、女性。胆管狭窄部は前区域の胆管起始部に認められ、同区域の肝内胆管内に結石が充満している像である（図3）。開腹所見は前区域の一部が線維化し白色瘢痕状となり、さらにこの部分が横隔膜と癒着していた。他の区域の肝臓は正常な外観を示す。肝門部で胆管を露出すると萎縮した肝臓の前区域の一部

図2 II型。50歳、男性。外側区域の肥大、肝内結石があるが、胆管結石はない。



からの胆管が右肝管に合流しており、この合流部の胆管に切開を加え、ビリルビン石灰石を切石採取した。III型で合流異常は3例に証明された。

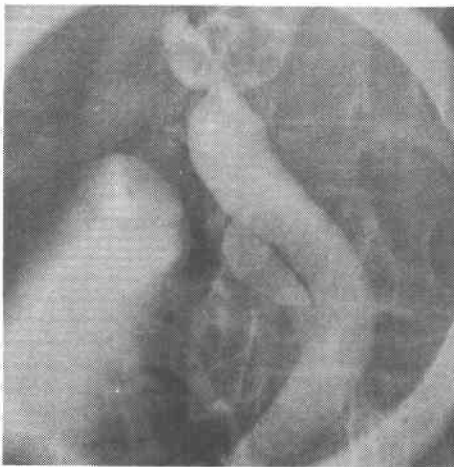
IVa型：54歳，女性。総肝管上部に狭窄部が認められる。胆管拡張は左右の肝管までであり，肝内胆管は正常である(図4)。開腹にて臍上縁から肝門部までの胆管を，肝十二指腸間膜から露出し，狭窄部を含めて肝外胆管を切除したが炎症所見はほとんどなく，また狭窄部は管腔外からは確認できなかった。

混成石を2個採取し，総肝管空腸吻合術が施行された。切除胆管を切開すると，狭窄部には線状に粘膜の軽度隆起が認められたが，いわゆる瘢痕性隆起，また

図3 III型。78歳，女性。前上区域の瘢痕性萎縮と同区域内胆管に結石をみる。



図4 IVa型。54歳，女性。肝臓の外観は正常，左右肝管内に混成石2個



それに連続する胆管壁の肥厚は著明ではなかった。IVa型で合流異常が証明されたのは4例である。

IVb型：53歳，男性，胆管拡張症の小児型で左右の肝管が狭窄している(図5)。肝内胆管は正常であったが，総胆管嚢胞・空腸吻合術(側々吻合によるバイパス手術)後に，急性胆管炎を繰り返し肝不全で死亡した。剖検で胆管狭窄は左，右肝管にあり，内径3mm，肝内胆管には強い化膿性炎症の所見が認められたが，狭窄部には特に強い瘢痕狭窄の所見は認められなかった。肝臓は肥大し，緑黄色の黄疸肝であるが，表面は平滑で肝硬変の所見は認められなかった。IVb型では合流異常は3例に証明できた。

IVc型：53歳，女性。PTCおよびERCPによる胆道造影(図6)で総肝管上部の狭窄と術中所見から左右

図5 IVb型。53歳，男性。結石はない。化膿性胆管炎による菌血症，肝不全で死亡。

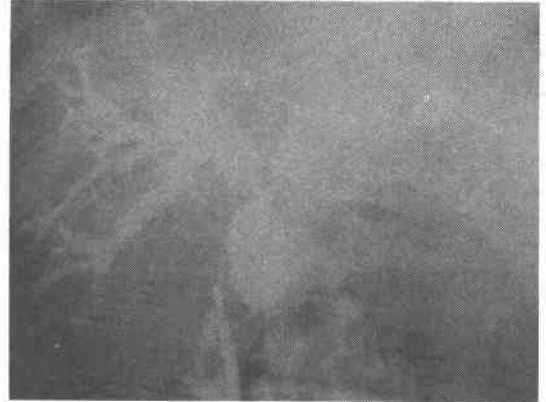
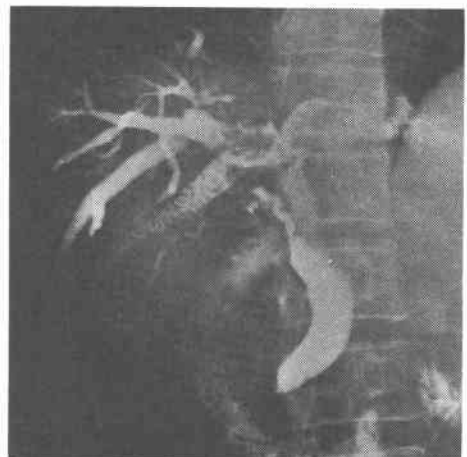


図6 IVc型。53歳，女性。肝臓の外観は正常，肝内結石が存在するが，肝外胆管に結石はない。



肝管合流部の狭窄が認められ、肝外側区域切除ならびに臍上縁からの肝外胆管切除と、右肝管、空腸吻合術が施行された。狭窄部胆管内径は5mm、胆管壁は一様に2mmと肥厚していたが、内腔は肉眼的に癒着性変化は認めなかった。また肝臓の外観は正常であった。IVc型で合流異常は3例(全例)に証明された。

3. 胆道シンチグラフィーの所見

対象50例中10例に対して胆道シンチグラフィーを施行し肝内胆管の胆汁うっ滞の有無を検索した。^{99m}Tc-HIDA 5mciを静注後、イメージを90分間コンピューターに収録、イメージを再生し関心領域(ROI)を肝実質、肝内胆管、総胆管および十二指腸第II部に設定し、経時的にカウント数を測定して各ROIの最大集積時間(Tmax)、半減時間(T1/2)より胆汁うっ滞現象をとらえた。胆道シンチグラフィーを施行しえたのは、I型3名、II型2名、IVa型3名、IVb型1名、IVc型1名である。図7はI型の症例のtime activity curveを示す。左肝内胆管におけるTmaxは27分と正常に近いが、その後プラトウを示しT1/2は60分以上と著明に延長していることから、狭窄部より肝側胆管内での著しい胆汁うっ滞が証明された。他の症例でも同じ傾向が認められ、狭窄部の局在にかかわらず、それより肝側の胆管内胆汁うっ滞が全例に証明された。

4. 胆管狭窄部の組織学的所見

肝内外狭窄部胆管を含め、それに連続する胆管壁の共通した所見は、結石の有無にかかわらず壁は、線維性に肥厚し、程度の差はあるがlining epitheliumは大部分剥離しており、胆管壁内には小さな腺管が群をな

して増殖し、部分的にはmucous gland化している。このような変化は、肝内肝外胆管ともに認められる所見であった。狭窄部の組織学的特徴は粘膜下層での線維性肥厚が、それに続く胆管壁に比べてやや目立つ症例もあるが、特に炎症細胞浸潤を伴うことはなく間質性結合組織と考えられた。

5. 肝臓の肉眼的所見

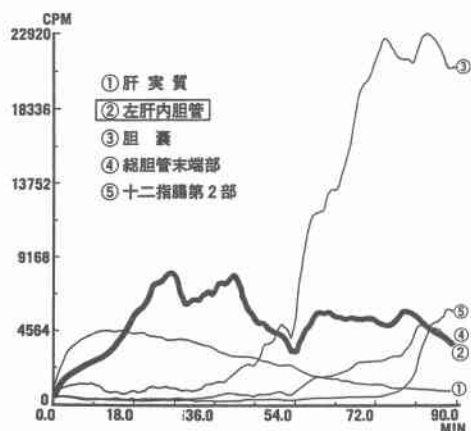
胆管狭窄による肝臓への影響を観察するために、胆管狭窄の存在する領域の肝臓と非狭窄側の肝臓の肉眼的変化を、胆管狭窄部の局在による分類の各型別に比較検討した(図3)。50例のうち肝全体に肉眼的変化の著るしかったのは3例で、他の47例では肝の限局性変化として観察されたのが特徴で、その変化は狭窄部胆管領域の肝臓に一致して認められた。

肉眼的にこの肝臓の変化は、肝臓の肥大そして萎縮と表現されるもので、肝臓の肥大と判定した基準は肝の区域、または肝葉の容積の増大と共に他の領域に比べやや白色を呈し、肝縁は線維化を思わせる白色の被膜の肥厚が目立ち、そして白黄色の小顆粒が点在し、肝臓の小膿瘍の存在を表わすもので、肝実質の硬度は増し弾力性に乏しい外観を示すものである。肝臓の萎縮と判定したのは図3のように胆管狭窄領域である肝前区域の容積が著るしく減少し、肝臓表面は小顆粒状隆起と白黄色を帯び線維化の著るしいことをうかがわせる外観を示すもので、肝縁は鋭的で薄くなっているものである。症例を胆管結石、肝内結石の有無によって分類し各型に属する症例の肝臓の肉眼的変化を表3にまとめて呈示した。胆管結石の有無と肝臓の部分的な肉眼的変化との間には、特に関係は認められなかったが、肝全体の変化が著るしい3例は全て胆管結石群で、化膿性胆管炎を繰り返していた症例である。肝内結石の有無と肝臓の肉眼的変化の関係をみると、肝内に結石を持つ症例の方が肝臓の肥大、萎縮を示す症例が多くなる傾向が認められた。胆管狭窄の局在と肝臓病変の程度との関係をみると、特に強い相関は認められなかった。また表2、3より肝臓の肉眼的性状と年齢との関係をみると、正常な肝臓の外観を呈した症例(n=25)は47.6±16.1歳、肥大(n=8)61.6±5.3歳、萎縮(n=15)60.0±12.8歳で正常な外観を示す症例の群と肝臓の肥大、萎縮を示す群との間には有意の差(p<0.01, Student's t-test)が認められた。

6. 狭窄胆管領域の肝臓の病理組織学的所見

胆管狭窄が存在する肝臓の組織学的変化を切除肝と、非狭窄側肝臓の楔状生検材料からの所見を比較し検討した。肉眼的にこの領域の肝臓の性状は正常、肥大そして萎縮の3段階に分類できたが、肉眼的分類に

図7 ^{99m}Tc-HIDAによる胆道シンチグラフィーのTime activity curve.



49歳、男性、I型狭窄。左肝内胆管内核種の排出遅延が著明。

表3 狭窄側肝臓の肉眼的性状

胆管結石	肝内結石		I	II	III	IVa	IVb	IVc
			あり	正常	4	1	0	3
あり	あり	肥大	1	0	0	0	0	0
		萎縮	2	2	1	0	1	0
		正常	2	0	0	0	0	0
	なし	肥大	0	1	0	1	0	0
		萎縮	1	1	0	0	0	0
		正常	5	2	0	2	0	1
なし	あり	肥大	3	1	0	0	0	0
		萎縮	2	2	1	0	0	0
		正常	1	2	1	0	1	1
	なし	肥大	0	0	0	0	1	0
		萎縮	1	0	1	0	0	0
		正常	1	0	1	0	0	0

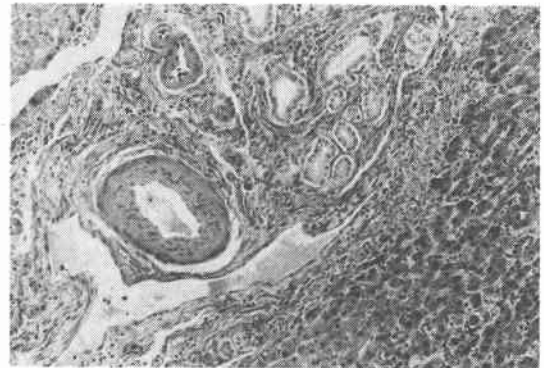
関係なく、非狭窄部肝の組織に比べて、全例に共通している所見は、まず肝実質の変化としてグリソン鞘における門脈周囲の線維化および胆管の増生、炎症細胞浸潤である。特に胆管周囲の線維化は全例に明瞭に存在し、胆管増生も程度の差はあっても大部分に認められる所見であり(図8)、またリンパ球、形質細胞などの炎症細胞浸潤は約2/3の症例に認められた。一方、切除肝における比較的太い胆管の変化として全例に、壁の線維性肥厚がみられ、胆管壁内の著明な腺管の増殖も特徴的で、腺管が群をなして小葉様構造を呈した部分も存在した。

また、胆管壁内の炎症細胞浸潤も著明で、なかにはリンパ濾胞の形成、膿瘍形成なども認められ、また胆管上皮はほとんど剝離していた。次に肉眼的な肝臓の性状と、組織学的所見を対比して検索すると、正常な外観を示す27例中、肝切除を行った16例の切除例の組織所見では、2例に肝実質が減少している所見が認められたが、他は肝実質は良く保たれていた。しかしグリソン鞘における胆管周囲の線維化は1例が軽度であったが、他は全例中等度から、かなり高度に認められた(図8)。

グリソン鞘の胆管増生は中等度のもの6例、軽度のもの8例で、結石の存在する例では、炎症細胞浸潤は全例に強く認められた。

比較的太い胆管壁の変化も結石のある例では特に炎症細胞浸潤が著しく、また胆管腺の増生は結石例の1例を除いて全例に認められた。肥大を示す8症例のうち肝切除は2例に行われ、剖検は2例である。このうち結石がある3例では、胆管周囲は軽度から中等度の線維化、胆管増生が認められ、太い胆管壁の腺増生、細胞浸潤、壁の肥厚は著しい。この他に胆汁塞栓や比

図8 HE染色×100, 40歳, 女性, I型狭窄, 肝内結石はあるが、胆管結石はない。外側区域の外観は正常でグリソン鞘に線維化と胆管増生、中等度の炎症細胞浸潤が認められる。



較的太い門脈の塞栓と、その再疎通が1例に認められた。結石のない例でも肝実質の減少傾向が強い(図9)。萎縮を示した15例のうち肝切除は9例で、結石例についてみると、肝実質は著明に減少し、門脈周囲の線維化は強く胆汁うっ滞も著明である。また、門脈領域の細胞浸潤、胆管壁の変化は著しいが肝細胞の壊死、あるいは再生結節の形成は認められなかった。しかし、I型症例で外側区域の肝実質が萎縮し、白色化していた2例では、太い動脈および門脈は良く残存しているものの肝細胞は全く認められず、elastosisと呼ばれる組織像を示していた(図10)。結石の認められない3例でも有石例とほとんど同じ変化であったが、1例には胆管腺の増生は認められなかった。

以上の所見を表4にまとめて示すが、肉眼的に肝の

図9 elastica van Gieson染色×40, 55歳, 女性, II型狭窄, 肝内結石はあるが、胆管結石はない。左葉の萎縮が著明である。グリソン鞘の線維化が著しく、肝小葉は萎縮している。

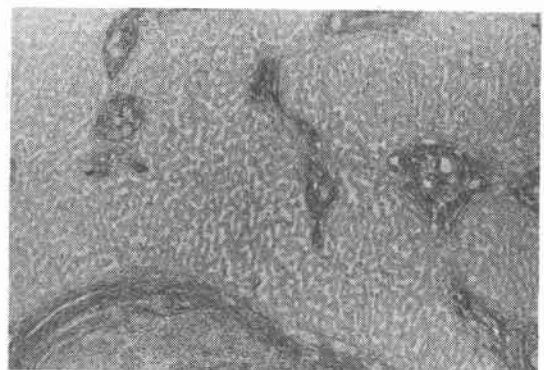


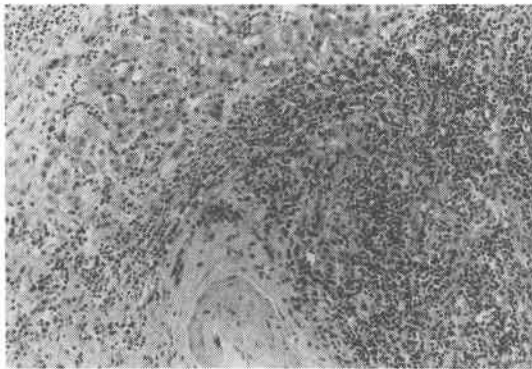
表4 狭窄部胆管領域の肝臓の肉眼的所見と組織学的所見の比較

肉眼的変化	組織学的変化	グリソン鞘内の変化			比較的太い胆管周囲の変化			肝細胞の減少
		中等度以上の線維化	胆管増生	炎症細胞浸潤	壁の中等度以上の肥厚	腺の増生	炎症細胞浸潤	
「正常」(16/27例)*		16	14	14	16	15	14	2
「肥大」(4/8)		3	3	4	3	3	3	3
「萎縮」(9/15)		7	6	7	7	6	7	9

* () : 切除肝, 剖検肝による組織学的検索例数
肉眼的所見の検索例数

「萎縮」9例中2例の切除肝は全く elastosis となっていたので肝細胞の減少以外の組織学的所見は不明であった。

図10 HE染色×100, 73歳, 女性, II型狭窄. 左葉萎縮, 肝内結石および胆管結石はない. グリソン鞘内に著明な炎症細胞浸潤が認められ, 肝細胞索内にも波及し, 肝細胞の減少が認められる。



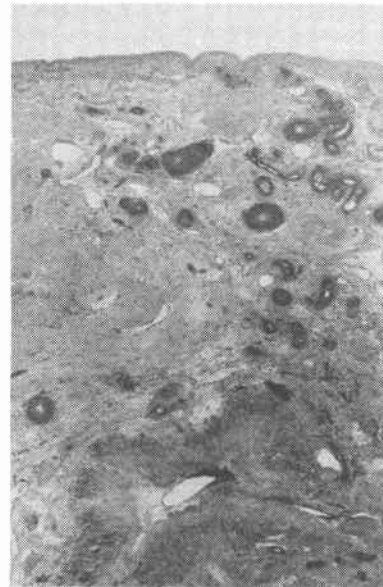
正常, 肥大, 萎縮の変化は組織学的な特徴と必ずしも相関するものでなかった。

ただ肝実質の減少の程度, 小膿瘍形成, グリソン鞘内の胆管周囲の線維化の程度, および炎症細胞浸潤の程度に違いが存在する傾向がみられ, 萎縮を示す症例では肝細胞の減少が全例にみられたのが特徴である。また肝内結石の有無と肝実質の組織学的変化の間にも必ずしも明らかな関連が存在することを示唆する所見は得られなかった。

考 按

胆管結石をはじめ, 術後の胆管狭窄, さらに胆道癌などの肝外胆道系の疾患では, その臨床像および臨床検査成績に, 原疾患自体による所見のみならず, それらによって惹起される肝臓病変が反影されることは良く知られている⁷⁾。これは胆道の解剖学的位置関係により, 肝外胆道病変が上行性に肝内胆管から, さらに毛細胆管におよび, またそれを囲む肝細胞にまで影響して種々の肝障害を招来するためと考えられ, 組織学的にも明らかにされている。すなわち肝外胆道病変,

図11 HE染色×20, 57歳, 男性, I型狭窄. 肝内結石はあるが胆管結石はない. 肝外側区域は線維性組織に置き変りその組織内に結石が認められた。動脈, 門脈そして胆管と思われる導管は良く保たれているが, 肝細胞は全く認められず, elastosis と表現できる組織像を示す。



多くは胆汁うっ滞による肝臓の組織学的特徴は, まずグリソン鞘の胆管炎として認められ, さらに胆管の感染に由来する間質性肝炎, 胆汁うっ滞などの所見である。この肝内胆管炎の像は主としてグリソン鞘の胆管およびその周囲の炎症細胞, 殊に白血球浸潤であり, また胆管周囲の結合織の増生が認められ, 胆管上皮の増生, 変性剝離などのほか, 症例によっては膿瘍形成, 網状壊死, 動脈内膜炎などがみられる³⁾。しかし一般に肝実質は概ね保たれているが, 核の大小, 二核性, 門脈周囲の肝細胞の変性, 萎縮がみられ, 黄疸を発症しているものには小葉内に胆汁栓がみられることがある

とされている⁹⁾。しかしこれらの変化は全て可逆性変化と考えられ、臨床的には急性期の処置が問題となるものの肝障害の遷延化については、一般的にはあまり考慮されていない。ところが、肝外胆管の閉塞性因子の強いものには概して結合織の増生が強い傾向にあると言われ、胆道損傷などによる胆管狭窄が長期化した場合、化膿性胆管炎などが加わり、いわゆる二次性胆汁性肝硬変に陥入り不幸な転機をとる症例があることは、周知の事実である⁹⁾。一方、肝内結石症、特に原発性肝内結石症には、肝門部ならびに肝内胆管に狭窄が認められる症例の多いことは良く知られている。この狭窄部については、従来結石などによる炎症性狭窄として認識されていたが、他方ではNorman⁹⁾によって先天性狭窄が示唆され、Glenn¹⁰⁾も狭窄部に隔壁形成の所見があることを報告している。

わが国においても西村¹¹⁾らもこの狭窄部が先天性機序によるものであろうと推測している。松本¹²⁾らの自験例の解析から大部分の原発性肝内結石症々例の背景には、胆管の形成異常が存在することを報告した。すなわち胆管拡張症には、肝外および肝内胆管第1枝まで限局性拡張を示す、いわゆる成人型⁹⁾の症例があり、そのうち肝門部および肝内胆管に先天的と考えられる狭窄が認められる症例が存在すること、そして原発性肝内結石症とその胆管の拡張、および狭窄の形態がまったく類似することを明らかにしている。さらにこれらの症例の胆管狭窄部を含めて肝切除を施行した際の胆管狭窄部の病理組織標本の所見から、この狭窄部は胆管の形成不全による可能性が大きいことを示唆している。著者の検索でも狭窄部を摘除しえた症例の胆管壁の組織では、肝内結石の有無にかかわらず、この部に特に炎症性変化を認めることはなく、狭窄部胆管壁とそれに連続する胆管壁の間に明白な所見の差は得られなかった。佐藤¹²⁾らも肝内結石症の狭窄部胆管の病理組織学的所見として、狭窄部およびその周囲の肝実質に特に強い炎症所見を認めなかったと報告し、先天性の胆管形成異常であろうと推測している。

さて、このように一般に経験する原発性肝内結石症の背景に胆管拡張症の肝内胆管までの拡張型のうち、肝門部および肝内胆管に狭窄が先天的に存在する症例は、機能的には胆管末端部における合流異常による総胆管の胆汁うっ滞¹³⁾と、さらにこの胆管狭窄より肝側の肝内胆管にも胆汁うっ滞が存在することは容易に推測された。そしてこの胆汁うっ滞現象は、胆道シンチグラフィによって証明することができた。小野¹⁴⁾らも肝内結石症では、胆道シンチグラフィによって総胆管にも正常例に比べ胆汁うっ滞が著しいことを報

告している。この下部胆管狭窄による胆汁うっ滞機序には議論が多いが、胆管拡張症では原則として合流異常が存在するものと思われる。胆道造影上、証明できたのは、27例(54%)にすぎないが、合流異常の病理形態が明らかになり適確な診断ができるようになれば、さらに高率に証明できるものと思われる。以上、今回の対象症例のような原発性肝内結石症の背景となる症例において、肝内胆管には下部胆管と上部胆管の狭窄によって二重に胆汁うっ滞機構が存在するものと考えられ、それによって十二指腸からの上行感染も容易に惹起されるものと考えられる。そして、総胆管、左右の肝管および肝内の太い胆管における狭窄性変化は、肝臓の種々の範囲に病変をもたらすことが推測される。すなわちI~III型は肝臓の1つの区域または肝葉に、IV型は肝全体に狭窄の影響が及ぶこととなる。臨床的にIV型は頻度として少ないが、狭窄部より肝側に感染が加わった場合、重篤な合併症を惹起することが考えられ、比較的早期に対処されてきたものであるが、I~III型では肝臓の部分的な変化にとどまることが多いために、临床上、注目を集めるには至らなかったものと思われる。しかしそれだけにI型、II型、III型症例の狭窄側の肝臓の変化は注目すべきものと思われる。すなわち切除肝は外観上正常でも組織学的には、グリソン鞘における線維化、胆管増生、炎症細胞浸潤がかなりの程度に進行していることで、これは長期の胆汁うっ滞の影響とみられ、肝門部および肝内胆管狭窄による胆汁うっ滞の第1段階の変化と推定できる。さらに肝実質の減少や門脈塞栓、動脈周囲炎などの変化は、くり返す化膿性胆管炎による変化と考えられ、胆汁うっ滞、さらに感染が加わった場合の肝臓の変化であって、胆管狭窄による肝病変の第2段階の変化ととらえる。しかし狭窄の影響が全肝におよぶと考えられるIV型の症例では、この段階で診断、治療が行われるのが一般的で、剖検例の2例中1例にこの所見が認められた。

さらに肝細胞がほとんど消失して脈管のみが残存し、elastosisの所見を示していた2例は、狭窄による肝病変の終末像と推定できるが¹⁵⁾、I型に属する症例の外側区域のみに認められたものである。

以上のような変化は原発性肝内結石症の背景となる症例の治療方針決定のうえで極めて重要な所見である。この狭窄が胆管拡張と併存する症例では、原発性肝内結石形成の重要な因子であると共に、さらに狭窄胆管領域の肝臓にも重要な変化をもたらす可能性を示すものである。すなわち、今回の検索で狭窄側の肝臓は、胆汁うっ滞、胆道感染、結石形成などの因子が関

与し、経時的には肝実質の減少へと進行して行くことを示唆する所見が得られたものと考え、したがってかかる形態を持つ肝内結石症の治療方針として結石除去にとどまらず、狭窄部の開放もしくは摘除が、その根治療法につながることを示すものであると考える。

V. 結 語

肝門部胆管および肝内胆管に狭窄が認められる50例を検索し、この狭窄部が肝臓に及ぼす臨床的意義を検討するために、狭窄部胆管領域の肝切除を施行した27例と、剖検しえた2例の肝臓の臨床病理学的検索を行い、次の結果を得た。

1) 胆管狭窄は左肝管が肝外側区域の肝内胆管に合流する部の肝内胆管の狭窄22例(肝内胆管無石5例)、左肝管起始部の狭窄12例(無石4例)、肝の前区域の肝内胆管の左肝管からの起始部の狭窄4例(無石1例)、総肝管上部の狭窄6例(無石1例)、左右肝管狭窄3例(無石2例)、総肝管と左右肝管合流部の狭窄3例(無石1例)である。

2) 狭窄側肝臓の肉眼的変化は正常な外観27例(肝内胆管無石9例)、肥大を示すもの8例(無石2例)、萎縮は15例(無石3例)であり、結石の有無と肉眼的所見の間には関係が認められなかった。

3) 切除肝の外観と年齢の関係では、正常な外観の症例は 47.6 ± 16.1 歳であるのに対して肥大 61.6 ± 5.3 歳、萎縮 60.0 ± 12.8 歳でこの変化は狭窄による肝臓の経時的な変化として肥大、萎縮へと進行する退行性変化が示唆された。

4) 胆管狭窄のある肝臓は肉眼的変化よりも組織学的変化が著しく、グリソン鞘には線維化、偽胆管増生、炎症細胞浸潤が常に認められ、萎縮肝臓では肝細胞の減少が著しく、2例では全く肝細胞が消失していた。

これらの肝臓の変化の原因は結石の存在よりも狭窄の存在が第一義的と考えられ、狭窄部を持つ肝内結石症の根治療法は結石の除去に止まらず肝切除、拡大胆管切開術による狭窄部の除去であると考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました木村幸三郎教授、山梨医科大学第1外科、菅原克彦教授、松本由朗助教授に深甚なる謝意を表するとともに御協力を頂いた諸先生方に心から感謝いたします。

なお、この研究は厚生省特定疾患調査研究肝内結石研究

班の助成費に依った。

文 献

- 1) 松本由朗, 真下六郎, 上山泰男ほか: 胆道形成異常と原発性肝内結石症. 日消病会誌 78: 2151-2160, 1981
- 2) Sherlock S, Summerfield JA: A color atlas of liver disease. Wolfe Medical Publications. London, 1979, p253-254
- 3) Popper H, Schaffner F: Cholestasis: Concepts and mechanisms In: Gastroenterology vol. 3. Third edition. Edited by HL Bockus. Philadelphia, Saunders, 1976, p203-221
- 4) Galambos J: Cirrhosis. In: Gastroenterology. Vol. 3, Third edition. Edited by HL Bockus. Philadelphia, Saunders, 1976, p366-416
- 5) 山川達郎, 小牧文雄: 肝内結石症の治療一術後結石摘出術. 肝と膵 1: 1449-1457, 1980
- 6) 松本由朗, 内田耕太郎, 本庄一夫ほか: 胆管結石症と胆道形成異常の関係についての研究. I. 先天性総胆管拡張症の分類とその臨床像. 日消病会誌 73: 365-375, 1975
- 7) 三輪清三, 谷川久一: 細胆管ならびに胆管閉塞性肝障害. 三浦義彰, 齊藤 守, 織田敏次編. 肝臓一構造, 機能, 臨床, 東京, 大阪, 医学書院, 1964, p607-631
- 8) Sherlock S: Disease of the liver and biliary system. London, Tokyo, Black well, Igakushoin, 1973, p260-304
- 9) Norman O: Studies on the hepatic ducts in cholangiography. Acta Radiol Suppl 84: 1-77, 1951
- 10) Glenn F, Moody F: Intrahepatic calculi. Ann Surg 153: 711-734, 1961
- 11) 西村正也, 久次武晴, 古沢悌二ほか: 肝内結石症の成因と治療に関する研究. 日外会誌 72: 1348, 1971
- 12) 佐藤寿雄: 肝内結石症の病態と治療. 日消外会誌 13: 1285-1296, 1980
- 13) 松本由朗, 藤井秀樹, 菅原克彦ほか: 膵管胆道合流異常の定義と診断基準に関する研究. 日消病会誌 82: 270-276, 1985
- 14) 小野慶一, 佐々木睦男, 森 達也ほか: 肝内結石症の成因-胆汁排出機序の面から. 胆と膵 5: 1619-1624, 1984
- 15) 山本貴輔, 古賀政隆, 土屋涼一ほか: 肝萎縮をきたした肝内結石症の検討. 日消外会誌 18: 369, 1985