

## 肝内結石症の病理

金沢大学第2病理

中 沼 安 二

最近の当教室の研究により、肝内の大型の胆管には付属腺があることが明らかとなり、その形態より壁外腺と壁内腺に分類しえた。壁外腺は胆管の両翼に配列し、胆管鑄型では木の枝のように配列していた。肝内結石症の全国調査を行った結果、多くの症例（胆道系腫瘍を合併していない273例中226例）は原因不明のピ石灰石であり、これを通常型とよんだ。この型には共通する胆管組織像があり、胆管壁は線維性に肥厚し、腺組織の著しい増生、炎症性細胞の浸潤が見られた（慢性増殖性胆管炎）。胆管壁での粘液分泌亢進が結石の増生に関連することが示唆された。特殊な病態を呈したり、あるいは原因の明かな特殊型肝内結石症は273例中47例に見られ、明らかな先天性胆道形成異常が先行したと考えられる肝内結石症は15例と比較的少数であった。また、肝内コレステロール結石症は12例に見られ、末梢型で、多発する傾向があり、比較的特徴的な組織像が見られた。

**Key words:** biliary tree, peribiliary glands, hepatolithiasis

### はじめに

肝内結石症は、治療に難渋する肝胆道系疾患の1つであり、わが国を含めた東アジア諸国に多くみられる<sup>1)</sup>。肝内結石症の成因は明らかでなく、その病態に関しても不明な点が多く残されている。今回、肝内結石症の病態の一端を明らかにするため、まず正常肝の肝内胆管系に分布する肝内胆管付属腺について検索し、さらに厚生省肝内結石症調査研究班が行った肝内結石症の病理像に関する全国調査の成績を述べる。

### 対照と方法

正常剖検肝100例を用い、剖検時、肝内胆管を生食液で洗浄後、肝内胆管に5%ゼラチン添加硫酸バリウムを注入し、経門脈的に肝を灌流固定後、ソフテックスで軟X線写真を撮影した。そして、得られた胆管造影像を参考に肝内胆管系を同定し、それぞれに対応する胆管を含む組織標本を切り出した。そして、HE染色、粘液染色、線維染色を行い、肝内胆管系および肝内胆管付属腺を光顕的に観察した<sup>2)</sup>。なお、肝内胆管系を、肝内大型胆管、隔壁胆管、小葉間胆管、細胆管に分類し、肝内大型胆管を、1次分枝の左右肝管、2次分枝の区域胆管、3次分枝の領域胆管とした。

正常剖検肝23例を用い、肝内胆管を生食液で十分に

洗浄後、熱硬化性樹脂を注入し、樹脂を十分に硬化させ、肝実質を水酸化ナトリウムで腐食、除去し、肝内胆管系の鑄型を作成し、実体顕微鏡と走査電顕で観察した<sup>3)</sup>。

厚生省肝内結石症調査研究班（現班長：京都大学第2外科小澤和恵教授）の全国レベルの研究として、全国の各研究施設を訪問し、計273例の肝内結石症（外科的切除肝と剖検肝。胆道系腫瘍合併例を除く）の病理学的研究を行なった<sup>4)5)</sup>。

胆石の分類は日本消化器病学会胆石症検討委員会に従い、胆石の断面の性状によりコレステロール胆石（コ系石）、色素胆石（ビリルビン石灰化（ピ石灰石）と黒色石）、それに稀な胆石に分類した<sup>6)</sup>。

### 結果および考察

#### A. 正常肝の肝内胆管付属腺の分布と形態

肝内胆管付属腺は主に左右肝管、区域胆管、領域胆管に分布していた<sup>2)</sup>。この付属腺には、壁内腺と壁外腺があり、前者は、分岐の乏しい管状腺で中性粘液が豊富で、直接胆管腔へと注いでいた。後者は、胆管の両側（肝実質に平行）に翼状に並んでみられ、胆管壁外の疎な結合組織内に小葉状構造として存在し、周囲を線維性の結合組織で囲まれていた。この付属腺小葉は粘液腺（中性および酸性粘液）と漿液腺の複合腺からなり、いくつかの小葉が集まり固有の導管を介して胆管腔へと注いでいた（Fig. 1）。肝内胆管付属腺の密度は

\*第15回卒後教育セミナー・肝内結石

<1989年9月19日受理>別刷請求先：中沼 安二

〒920 金沢市宝町13-1 金沢大学医学部第2病理

**Fig. 1** Extramural glands (large arrows) around the intrahepatic bile duct of normal liver. Small arrow: intramural gland, L: ductal lumen, HE staining.



個人により、若干、異なっていたが、肝門部に近づく程、多く、密に見られた。

正常ヒトの肝内胆管の鑄型を走査型電顕で観察すると、樹枝状と付着状の突出物が多数見られた<sup>3)</sup>。樹枝状突出物は壁外腺に相当し、その表面に壁外腺腺房を反映する構造物が多数付着していた。この樹枝状突出物が胆管に接続する部は軽度に囊状に膨らみ、この部で胆汁成分のうっ滞が生理的に存在すると考えられる(**Fig. 2**)。なお、分岐部で、分岐した胆管の付属腺は相互に吻合していた。付着状突出物は、壁内腺に相当すると考えられた。

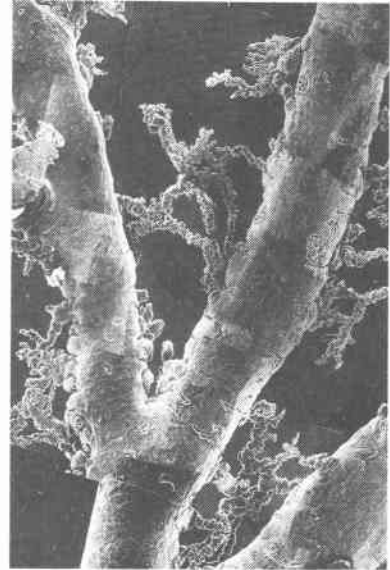
#### B. 肝内結石症の病理

肝内結石症を、日常しばしば経験する、原因不明のビ系石の通常型と、原因が明かなものや特殊な病態を示す特殊型に大きく2分し得た。

##### a. 通常型肝内結石症の病理

通常型は肝内結石症273例中226例(83.3%)で、全国の地域でも高率であった。平均年齢は54.6±13.6歳であり、男女比は1:1.67。症例によって病変の強弱はあるが、以下の特徴的所見は通常型のほぼ全例に見られた。つまり、結石の多くは肝内大型胆管にあり、同時に胆砂、胆泥が混在している。また、結石を入れた肝内胆管は囊状、円筒状に拡張し、胆管は屈曲し、その部で胆管壁が隔壁状、弁状に突出していた。胆管壁は線維性に肥厚し(**Fig. 3**)、相対的狭窄像がみられた。結石は肝左葉に多く見られた。結石の大きさは種々で、母指頭大で胆管に陥頓しているもの、粟粒状~米粒状の結石が拡張胆管内に浮遊しているものがあった。結石に接する肝実質や結石より肝被膜側の肝実質

**Fig. 2** Tree-like projections corresponding to extramural glands, are found on the biliary cast of normal liver. These projections show a frequent anastomosis. SEM of biliary cast.



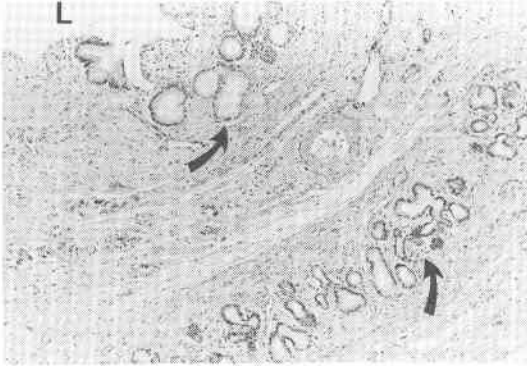
**Fig. 3** Cut surface of the liver of hepatolithiasis (surgical resected liver). Intrahepatic bile ducts containing calcium bilirubinate stones are dilated and their wall is fibrously thickened.



は種々の程度に萎縮し、高度の虚血に陥った症例も見られた。結石の断面の組織像で、胆汁色素の同心円状の層の間に粘液が充満する透明あるいは淡エオジン好性の多数の層が見られた。

組織学的に、結石含有胆管壁は線維性に肥厚し、周囲結合織にも線維化や炎症細胞浸潤が見られた。少数例では、胆管周囲の化膿性炎、胆管炎性膿瘍、肉芽腫の形成が見られた。特徴的な所見として、結石部胆管

**Fig. 4** Intrahepatic bile duct containing stones show fibrous thickening, numerous glands (arrows) and mild inflammatory cell infiltration (chronic proliferative cholangitis). L: ductal lumen. HE staining.



壁内外に多くの腺組織が見られた(**Fig. 4**)。これらは胆管壁内に存在する壁内腺と壁外に存在する壁外腺に分類できた。壁内の腺組織は明るい胞体を持つ円柱～立方上皮で、偽幽門腺化生、腸上皮化生も見られた。壁外腺は胆管周囲の結合組織にあり、小葉状のパターンを示し、粘液腺房と漿液腺房からなり、これらは導管を介して胆管内腔に開口していた。これらの胆管病変を総称して、慢性増殖性胆管炎とよぶこととする<sup>4)5)</sup>。

組織化学的に、胆管被覆上皮、壁内腺上皮、壁外腺粘液腺房には酸性粘液および中性粘液が大量に認められた。また、胆管内腔や結石内にも同様の粘液が見られ、胆管より分泌された粘液が結石内の粘液層に組み込まれていた。また、増生した付属腺に、内分泌細胞がみられた。なお、同一肝で結石のない肝葉の肝内胆管では、慢性増殖性胆管炎の変化は見られないか、あっても軽度であった。

肝内結石症で増生する腺組織の由来として、胆管被覆上皮が胆管壁に陥入・増殖したものと生理的にある付属腺が増生したものが考えられた。

なお、第3次分枝(領域胆管)より肝被膜側の肝内胆管に結石をみる症例が10例に見られた(末梢型肝内結石症)。組織学的には、慢性増殖性胆管炎が軽度であった。これらの例では、肝外胆管系や肝内の大型胆管に細菌感染が先行したと思われる積極的な証拠がなかった。

#### b. 特殊型肝内結石症の病理

**Table 1** Special type of hepatolithiasis

A. Malformation of biliary tree	15 cases
Caroli's disease (with CHF)	1
Coledochal cyst and allied diseases	11
Solitary cystic dilatation	1
Adult polycystic disease	1
Communication of gallbladder and common bile duct	1
B. Pancreatic like tissue	5
C. Cross of hepatic artery and left hepatic duct	3
D. Intrahepatic cholesterol stone	12
E. Non-biliary cirrhosis	8
F. Biliary stricture	4
G. Ulcerative colitis	1
H. Granulomatous cholangitis	1

特殊型としたものは、肝内結石症273例中46例で、**Table 1**に示すように大きく8群に分類可能であった。代表的なものについて述べる。

a) 先天性肝胆道形成異常を伴った肝内結石症：計15例であり、いずれもピソ石灰石で、胆道形成異常が結石形成の成因に関連したと思われる症例である。先天性肝腺維症(CHF)を伴ったCaroli病1例、先天性総胆管拡張症あるいは膵管・胆管合流異常11例、孤立性肝内胆管拡張症1例、成人型多嚢胞性疾患1例、胆嚢と総胆管との交通を示すもの1例であった。これらの中で、先天性総胆管拡張症の9例では、通常型に較べ、若年であり、女性にやや多い傾向があった。

b) 膵外分泌腺様組織を胆管壁に認めた肝内結石症：本病変は北大1外の柿田により見いだされたものであり、今回の全国調査では、5例に見られた。内2例は胆道系の先天性形成異常を同時に伴っていた。通常型に較べ、若年であり、女性に多い傾向があった。

c) 肝動脈枝と左肝内胆管が交差するもの：いずれもピソ系石であり、通常型と類似の病理所見を呈した。

d) コレステロール肝内結石症：主な臨床、病理的所見を**Table 2**に示す。病理組織学的には結石含有胆管は線維化はあるが粘液腺の増生は軽度で、さらに付属腺導管や末梢の小型の胆管内腔にコレステロールの結晶形成やこれを中心にコレステロール肉芽腫が見られることが特徴であり(**Fig. 5**)、肝胆汁がすでにlithogenicであることが示唆された。

e) 非胆汁性肝硬変との合併：肝硬変の成因としてウイルス性が6例、アルコール性が1例、自己免疫性が1例である。肝硬変の経過中に肝内結石症が形成さ

**Table 2** Intrahepatic cholesterol stones

Age (yr)	49+15
Male:Female	6:6
Stones in extrahepatic bile ducts or history of cholecystectomy	9 cases
Classification	
location of stone	
peripheral type	9 cases
left: 4 cases, right: 4 cases, both: 1 case	
number of stones: multiple (2 in one case)	
characteristic histologies: +	
peripheral+hilar: 2 cases	
left: 1 case, both: 1 case	
number of stones: multiple	
characteristic histologies: +	
hilar type: 1 case	
left: 1 case	
number of stone: 1	
characteristic histologies: -	

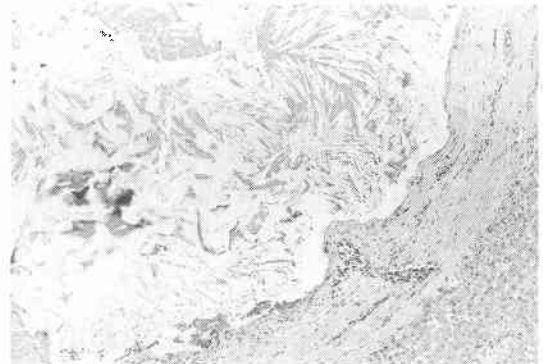
れた可能性が高い。

f) 胆道狭窄・閉塞後に出現した2次性肝内結石症: 4例に見られ、経過の遷延したものでは、通常型と同じ組織像を示した。

#### 文 献

- 1) Nakayama F: Intrahepatic stones-Epidemiology and etiology. *Clin Biol Res* 152: 17-28, 1984
- 2) Terada T, Nakanuma Y, Ohta G: Glandular elements around the intrahepatic bile ducts in man; their morphology and distribution in

**Fig. 5** Cholesterol hepatolithiasis, There are crystals corresponding to cholesterol in the ductal lumen, and the ductal wall is fibrously thickened, HE staining.



normal livers. *Liver* 7: 1-8, 1987

- 3) Ishida F, Terada T, Nakanuma Y: Histologic and scanning electron microscopic observations of intrahepatic peribiliary glands in normal human livers. *Lab Invest* 60: 260-265, 1989
- 4) 太田五六, 中沼安二, 山口幸二: 肝内結石症の形態学的検索: 昭和58年および昭和61年の全国調査報告. 昭和61年度厚生省肝内結石症調査研究班研究報告書. p49-89
- 5) Nakanuma Y, Yamaguchi K, Ohta G, et al: Pathologic features of hepatolithiasis in Japan. *Hum Pathol* 19: 1181-1186, 1988
- 6) 佐藤寿雄, 高橋 渉: 胆石の分類. *肝胆膵* 7: 823-829, 1983

## Pathology of Hepatolithiasis

Yasuni Nakanuma

Second Department of Pathology, Kanazawa University School of Medicine

Our recent study disclosed peribiliary glands around the large intrahepatic biliary tree. These were divided into intramural and extramural glands. The latter appeared as tree-like projections on biliary casts. A national survey on hepatolithiasis disclosed that this disease was largely divided into common type (bilirubin calcium stones, unknown etiology) and special type. The majority of cases of hepatolithiasis (226 of the 237 cases) were of the former type, and stone-containing bile ducts showed fibrosis, glandular proliferation, and many inflammatory cells (chronic proliferative cholangitis). The latter was uncommon (48 cases) and consisted of 8 subgroups, such as hepatolithiasis associated with malformation or intrahepatic cholesterol stones.

Reprint requests: Yasuni Nakanuma Second Department of Pathology, Kanazawa University School of Medicine 13-1 Takara-machi, Kanazawa, 920 JAPAN