

多発性コレステリン肉芽腫を伴った肝内 コレステロール結石症の1例

富山市民病院外科

上田 順彦 小西 一朗 吉光 裕 太田 長義
角谷 直孝 廣澤 久史 泉 良平 広野 禎介

多発性コレステリン肉芽腫を伴った肝内コレステロール結石症の1例を報告した。患者は68歳、男性。総胆管結石および肝外側区域に局限した肝内結石症と診断し手術を施行した。総胆管内の2個の結石は混合石であった。肝外側区域の切除標本ではB2, B3の枝に鑄型状に混合石がはまり込んでいた。また肝切離断端近くの肝実質には小結節性病変が多発し癒合していた。病理組織学的には結石含有胆管にはコレステロール成分による針状結晶を認め、胆管周囲にはコレステリン肉芽腫を認めた。小結節性病変の部分は線維化を伴った強い慢性炎症からなりコレステリン結晶やコレステリン肉芽腫が多数散在していた。この成因として結石の存在により肝外側区域に強い胆管炎を繰り返し、小胆管の破壊により胆汁中のコレステリン結晶がばらまかれ、その炎症の修復結果として形成されたと推測された。なお一部の隔壁性胆管の被覆上皮に高度異型を認めた。

Key words: cholesterol hepatolithiasis, cholesterolin granuloma, dysplasia of the bile duct epithelium

緒言

近年、肝内コレステロール結石症(以下、肝内コ石)の報告が増加し、徐々にその成因や病態が解明されてきたが、まだまだ不明な点も多い^{1)~3)}。今回、肝内の線維化を伴った強い慢性炎症の中に多数散在性にコレステリン肉芽腫を認めた肝内コ石の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者: 68歳, 男性

主訴: 発熱, 右季肋部痛

既往歴: 4年前に近医にて総胆管結石を指摘された。1年前に胆嚢腫大にて2か月間入院した。

現病歴: 1984年7月6日より悪寒を伴う発熱および右季肋部痛を認め、7月9日精査加療目的に当科に入院となる。

入院時現症: 意識は清明で血圧120/70mmHgであったが、体温39.8°C, 脈拍120/分, 呼吸数40回/分であった。結膜に貧血はないが、軽度の黄染を認めた。腹部は平坦、軟であるが右季肋部に圧痛を認めた。

入院時検査成績: 血算ではWBC 7,900/mm³, RBC

410×10⁴/mm³, Hb 14.4g/dl, 血小板3.3×10⁴/mm³であった。CRP4(+), ESR 72mm(1hr)/119mm(2hr), Fibrinogen 550mg/dl, FDP 20μg/ml といずれも亢進していた。一般肝機能検査ではGOT 50IU/l, GPT 33 IU/lであったが、ALP 22.9KAU, γ-GTP 311mU/ml, T. Bil 4.2mg/dlであった。腫瘍マーカーのうちCEAは3.8ng/mlであった。また静脈血培養ではEnterobacter cloacaeが検出された。

腹部超音波所見: 胆嚢は腫大し内部に胆泥を認めた。総胆管は軽度拡張し、内部に1個強エコー像を認めた。肝内胆管枝のうちB2, B3は拡張し内部に音響陰影を伴う強エコー像を認めた。

腹部CT所見: 肝内胆管枝のうちB2, B3は高度に拡張していた。肝内胆管右枝および総胆管は軽度拡張し、胆嚢も腫大していたが、胆管および胆嚢内には石灰化像は認めなかった。また肝実質には腫瘍性病変は認めなかった (Fig. 1)。

入院後経過: 肝内総胆管結石症およびそれによる急性胆管炎と診断し治療を開始した。絶食、抗生剤による保存的治療により自覚所見は軽快し、検査成績も胆道系酵素以外は正常化した。

内視鏡的逆行性胆管造影所見: 総胆管は18mmと拡張し、内部に12×13mmと22×16mmの2個の透亮像

Fig. 1 Abdominal CT shows severe dilatation of the bile duct branches of B2 and B3.

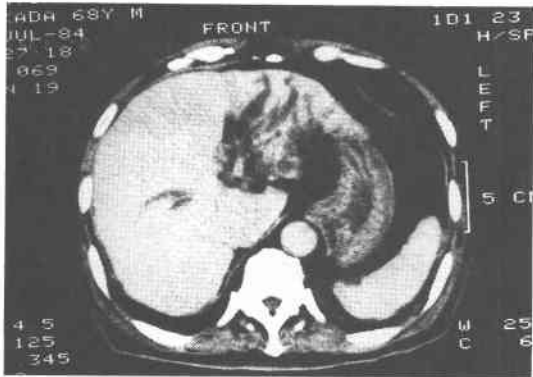
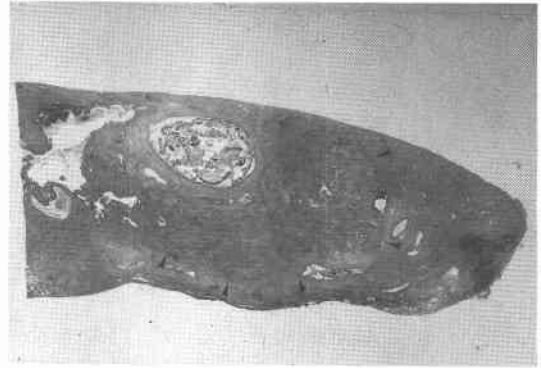


Fig. 2 Endoscopic retrograde cholangiography shows two filling defects in the dilated common bile duct. Relative stenosis at the junction of B2 and B3 (arrow) and cystic dilatation of the bile ducts with many filling defect at the distal portion from the stenosis are recognized.



を認めた。さらに B2, B3の合流部では胆管径3mmの相対的狭窄を認め、それより末梢の胆管は径12mmで紡錘状に拡張していた。またその内部には結石と思われる多数の透亮像が充満していた。肝内胆管右枝は軽度拡張以外に異常はなかった(**Fig. 2**)。厚生省特定疾

Fig. 3 Figure of loupe of the resected specimen of the lateral segment shows that the mixed stones fix in the fibrous thickening bile duct branches. Multiple small nodular lesions which are fused are recognized at the parenchyma of the liver (arrow head).



患対策肝内胆管障害研究班の肝内結石症の病型分類⁴⁾に従って表現すると、IE, L, S₁1-c, D₁cb~, D₂1-pであった。

以上の所見より、総胆管結石および肝外側区域に局限した肝内結石症と診断し手術を施行した。

手術所見：手術は肝外側区域切除を施行し、次いで胆嚢摘除術、総胆管切開、切石、乳頭形成術を施行した。総胆管内の2個の結石は混合石であった。

切除標本のルーペ像：肝外側区域の断面では B2, B3の枝に鑄型状に放射状構造と層状構造を有する混合石がはまり込んでいた。結石含有胆管壁は線維性に肥厚していた。また肝切離断端近くの肝実質には小結節性病変が多発し癒合していた (**Fig. 3**)。

病理組織所見：結石を含有した大型胆管⁵⁾または隔壁性胆管内には結石のコレステロール成分による針状結晶を認め、胆管壁内面に異物巨細胞を認めた。また胆管周囲にはコレステリン結晶を異物巨細胞が囲んだコレステリン肉芽腫を認めた。一部の小葉間胆管領域のグリソン鞘では本来あるべき胆管が消失し、コレステリン肉芽腫に置き換わっていた。小結節性病変の部分は線維化を伴った強い慢性炎症からなり、中にコレステリン結晶やそれに対する反応としてコレステリン肉芽腫が多数散在していた (**Fig. 4**)。胆管被覆上皮が残存している部位では上皮はやや過形成であるが、通常型肝内結石症で見られる付属腺の増生などの増殖性胆管炎の所見はみられなかった。ただし一部の隔壁性胆管の被覆上皮は鋸歯状で、核は基底側から離れ、核

Fig. 4 Pathological finding shows that the small nodular lesions consist of severe chronic inflammation with fibrosis containig multiple cholesterin crystals and cholesterin granulomas. (H.E. ×100)

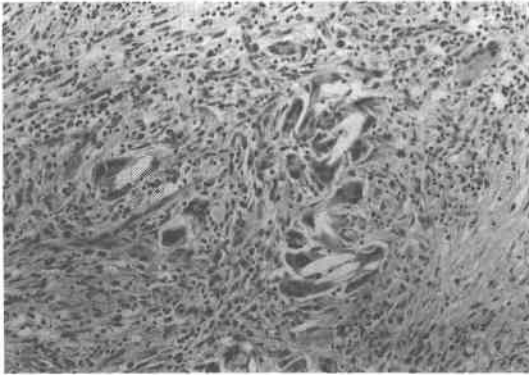
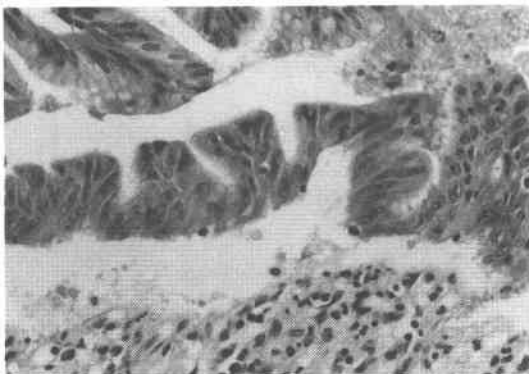


Fig. 5 Pathological finding shows severe dysplasia of the epithelium in a part of the septal bile duct. (H.E. ×200)



の大小不同，偽重層化も認め高度異型と判定された (Fig. 5)。

術後経過：術後52日目に退院し，現在再発の徴候は認めていない。

考 察

近年，肝内コ石の存在が注目されるようになり，ビリルビンカルシウム石（以下，ビ石）を有する通常型肝内結石症との成因，病態の違いも徐々に解明されつつある²⁾³⁾。とくに病理組織学的な面からの検討では中沼ら²⁾や太田ら³⁾の詳細な報告がある。通常型肝内結石症では紡錘状，嚢状に拡張した胆管内に多数のビ石が胆泥と共に充満しており，病理組織学的には主として結石含有大型胆管領域の胆管壁は線維性に肥厚し，胆

管壁内外で付属腺，特に粘液腺が著しく増生し，大量の粘液が分泌されている像が観察される。これらの変化は総称的に慢性増殖性胆管炎と呼ばれ，胆汁鬱滞と胆道感染により引き起こされることが推察されている³⁾。一方，肝内コ石の結石部では，胆管は種々の程度に拡張し，線維化もみられるが，炎症性細胞浸潤や付属腺の増生は軽度である。さらに結石部より末梢の小胆管や付属腺導管内にはコレステロールの微小な結晶をみることがあり，異物巨細胞に囲まれたコレステロールの結晶はコレステリン肉芽腫として肝内コ石の大きな特徴とされている²⁾⁶⁾。自験例でもこれら肝内コ石の病理組織学的特徴を備えていた。

自験例ではこのような典型的な肝内コ石の病理組織像のほかに注目すべき変化として，線維化を伴った強い慢性炎症の中にコレステリン結晶やコレステリン肉芽腫が多数散在している像が広範に見られたことである。この成因として自験例では今回入院する4年前より総胆管結石が指摘されており，clinicalまたはsub-clinicalに胆管炎を繰り返し，とくに外側区域では結石による胆汁鬱滞と相まって小胆管の破壊や実質内に膿瘍形成が起こったと考えられる。しかも胆管破壊の際に胆汁中のコレステリン結晶がばらまかれ，その炎症の修復結果としてこのような病理組織像が形成されたものと推測された。このような形の肉芽腫の存在は通常肝内コ石ではみられない変化であり，自験例が強い胆管炎を過去に経験した証拠であると考えられる。

本症のもう一つの病理組織学的に注目すべき変化は一部の隔壁性胆管の被覆胆管上皮に高度異型を認めたことである。ビ石の肝内結石症には肝内胆管癌がしばしば合併することは知られており，その発生機序として慢性増殖性胆管炎を背景に肝内結石近傍の大型胆管の被覆上皮より発生し，過形成→異型性→非浸潤癌→浸潤癌というプロセスを経るものと推察されている³⁾⁷⁾。肝内コ石に合併した肝内胆管癌の報告はごくまれであり，発癌のプロセスに関する画一化されたものはない⁸⁾。自験例では慢性増殖性胆管炎を示す組織像はみあたらず，慢性増殖性胆管炎を基礎とした発癌とは発生機序が違うことが推測された。

コレステロール結石の形成には lithogenic bile と核形成が重要である⁹⁾。病理組織学的にみれば肝内コ石では自験例のようにいたるところでコレステリン結晶の析出がみられ，胆汁は lithogenic であるといえる。さらに lithogenic bile の条件下に核形成がなされては

じめて胆石として成長するとされている。それには胆汁中の核形成の抑制因子の欠如か促進因子の存在が大きな役割を演じているといわれている⁹⁾。このうち Ohta ら¹⁰⁾は胆汁中の cholesterol nucleation を抑制する重要な因子である apolipoprotein A-1 の発現を免疫組織化学的に検討し、肝内コ石例の外科的切除肝での肝細胞や肝内胆管上皮ではほとんど発現していないと報告している。これ以外にもコレステロール結石形成には胆汁鬱滞や胆石接着物質（蛋白、ムチンなど）の関与も考えられており、肝内コ石の成因に関しては多くの課題が残されている⁹⁾。

肝内型肝内結石症の治療法は肝切除か、あるいは経皮経肝胆道鏡検査 (PTCS) による切石のみかに大別される。肝内コ石では大部分の症例で3次分枝以下の末梢胆管にまで小結石が充満し、さらに小さな胆管枝にもコレステリン結晶が析出しており、肝切除を行わないと完全切石はほとんど不可能と思われる¹¹⁾。また前述したように結石形成には胆管側の局所因子の関与も十分に考えられるため、現時点では肝内コ石に対しては肝切除を第1選択と考えている。さらに肝内コ石では lithogenic bile といった代謝性の要因を改善させるために CDCA, UDCA の投与や食事療法も考慮すべきと考えられる¹²⁾。

稿を終えるにあたり、病理組織診断に御教示を頂いた当院中央研究検査部斉藤勝彦博士に深謝致します。

文 献

- 1) 谷村 弘, 内山和久, 石山喜和男ほか: 肝内結石症の疫学. 胆と膵 15: 401-408, 1994
- 2) 中沼安二, 佐々木素子, 寺田忠史ほか: 肝内結石症の病理. 胆と膵 15: 429-434, 1994
- 3) 太田哲生, 永川宅和, 中村 隆ほか: 肝内結石症の

病理組織学的検討—とくに, ビリルビン石灰石例とコレステロール結石との組織学的所見の相違について—. 胆と膵 11: 281-286, 1990

- 4) 中山文夫: 本邦における肝内結石症の現況. 胆と膵 5: 1601-1604, 1984
- 5) 中沼安二, 宮村 肇, 太田五六: 原発性胆汁性肝硬変の肝内胆管系の初発病変. 肝臓 20: 1131-1140, 1979
- 6) Saito K, Nakanuma Y, Ohta T et al: Morphological study of cholesterol hepatolithiasis. J Clin Gastroenterol 12: 585-590, 1990
- 7) 寺田忠史, 中沼安二, 太田哲生: 肝内結石症に合併する肝内胆管癌と前癌病変の病理. 胆と膵 16: 47-52, 1995
- 8) Terada T, Kurumaya H, Nakanuma Y: Intrahepatic cholesterol stones associated with peripheral cholangiocellular carcinoma: An autopsy case. Am J Gastroenterol 84: 1434-1436, 1989
- 9) 山口高史, 大菅俊明: 胆石生成の背景因子—コレステロール胆石. 胆と膵 7: 1475-1478, 1986
- 10) Ohta T, Nagakawa T, Takeda T et al: Histological evaluation of the intrahepatic biliary tree in intrahepatic cholesterol stones, including immunohistochemical staining against apolipoprotein A-1. Hepatology 17: 531-537, 1993
- 11) 近藤 哲, 二村雄次, 早川直和ほか: 経皮経肝胆道鏡検査でも診断治療が困難であった原発性肝内コレステロール結石症の1例. 日外会誌 89: 116-121, 1988
- 12) 森田茂利, 池松禎人, 中村和邦ほか: 術前 CDCA, UDCA の経口投与が有効であった原発性コレステロール肝内結石症の1例. 胆と膵 7: 1591-1597, 1986

A Case of Cholesterol Hepatolithiasis with Multiple Cholesterin Granulomas

Nobuhiko Ueda, Ichiro Konishi, Yutaka Yoshimitsu, Nagayoshi Ohta, Naotaka Kadoya,
Hisashi Hirotsawa, Ryohei Izumi and Teisuke Hirono
Department of Surgery, Toyama City Hospital

A case of cholesterol hepatolithiasis with multiple cholesterin granulomas is reported. A 68-year-old man was operated on under the diagnosis of choledocholithiasis and hepatolithiasis limited to the lateral segment. Two of the choledocholiths were mixed stones. The mixed stones were compacted in the bile duct branches of B2 and B3 in the resected specimen of the lateral segment. Multiple small nodular lesions which were fused were seen in the parenchyma of the liver near the resected side. Pathologically, cholesterin crystals were found in the bile ducts containing stones, and cholesterin granulomas were found around the bile ducts. The small nodular lesions consisted of severe chronic inflammation with fibrosis containing multiple cholesterin crystals and cholesterin granulomas. The speculated etiology was that the lesions were formed as a result of repair of severe frequent cholangitis in the lateral segment due to the bile duct stones with the destructin of small bile ducts, scattering the cholesterin crystals in the bile juice. Severe dysplasia of the epithelium was also seen in part of the septal bile duct.

Reprint requests: Nobuhiko Ueda Department of Surgery, Toyama City Hospital
292 Imaizumi, Toyama, 939 JAPAN
