

表 2

肝門部空腸吻合術変法施行後
胆汁排泄状況（吻合不能型）

（東北大 第2外科 昭46.2～50.11）

| 相対手術時 日 令 | 症例数 | 胆汁排泄状況 | | |
|--------------|-----|----------|----|----|
| | | 良 | 不良 | なし |
| 60日以前 | 5 | 5 (100%) | 0 | 0 |
| 61～70日 | 10 | 4 (40%) | 5 | 1 |
| 71～90日 | 11 | 2 (18%) | 8 | 1 |
| 91日以後 | 4 | 0 (0%) | 2 | 2 |
| 計 | 30 | 11 (37%) | 15 | 4 |

胆道閉鎖症吻合不能型症例の肝外胆管の
病理学的検討

第一報 成因についての一考察

順天堂大学 小児外科 駒河敬次郎

はじめに

胆道閉鎖症の成因に関して、先天的胆管系の形成不全説(1)、あるいは肝炎および胆道炎等の炎症説等2)～3)がいわれているが、詳細については現在未だ不明である。

この胆道閉鎖症の成因について、本症患者にみられる、いわゆる remnant 肝外胆管のはきわめて興味深い研究対象と思われる。すなわち、われわれが胆道閉鎖症の患児の手術にあたり、その肝外胆管の remnant を見ると、個々の症例で著しい差異を認める。これは肝外胆管系の閉鎖機転の一面を示唆するものとして、本症成因の検索に一つのいとぐちを示していると考えられるからである。

既に、1970年第7回日本小児科学会総会における、東北大学葛西教授の会長講演(9)でこの点について詳細な報告が行われたが、その後、この問題に関して2、3の研究発表が散見されるに過ぎない(10)。しかもこれらはいずれも、手術時剔出せる肝外胆管の remnant に関するものだけに限られ、剖検例も含めた全肝外胆管系としての検索、すなわち十二指腸乳頭部附近の胆管の状態を含めた系統的な検索は未だ行われていない。

以上の観点より、今回われわれは本症患児の全胆管系を広汎に把えようとして、剖検例で十二指腸乳頭部の胆管の状態を形態学的に検索し、合わせて手術時剔出した肝外胆管の remnant の組織学的所見を検討し若干の知見を得たので報告する。

I 検索材料ならびに方法

順天堂大学病理学教室で剖検した53例の先天性胆道閉鎖症のうち、検索にたえた20例について十二指腸乳頭部を検索、乳頭を確認後、写真1、図1の示すような方法で、組織片を切り出し、通常の方法でパラフィンブロックとし、ヘマトキシリン・エオジン染色、アザン・マロリー染色、エラスティカ・ワンキーソン染色、パス(PAS)染色等を行い、必要に応じて5μの厚さで400~500枚の連続切片を作製し、総胆管を追求した。また、本症患児28例の手術時剔出せる肝外胆管の remnant について、写真2、図2に示す如く、胆嚢、総胆管ならびに総肝管および肝門部肝管の各部位について詳細な切り出しを行い、同様の方法で固定、染色し組織学的に検討した。

II 検索結果

1. 剖検材料

まず、本症患児剖検例20例の十二指腸において、乳頭部の存在を全例に確認し得た。ついでこれらの十二指腸乳頭部の総胆管を検索したところ、写真3に示すような、肉眼的に胆管の明らかな症例を2例認めた。この様な肉眼的に明らかな症例も含めて、写真4に示す如く、組織学的に13例に乳頭部に尿管と共に明らかに胆管を確認することが出来た。しかしながら残りの7例では胆管を確認することができなかった。

2. 手術材料

次に本症患児28例の手術時剔出せる胆外胆管の remnant の組織像についてみると、これらは管腔を認める例でも管腔は不連続で、多発性の閉塞を認め、各部位で異なった組織像を呈したが、その組織像は表Iに示すような三つの型に大別された。

まず第I型としては、写真5に示すように比較的発達した胆管と思われる管腔を認めるもので、このような例では、炎症性細胞浸潤、線維化等は軽度であった。第II型は、明らかな胆管と思われる管腔は認めないが、写真6、7に示すように多数の小管腔組織を有し特に adenomatous ではなく、間質は比較的血管に富み、リンパ球を主とする炎症性細胞浸潤が著しいものである。第III型としては写真8に示すように管腔組織をまったく認めず、線維化が著明で細胞浸潤等はほとんど認められないものである。

さて、次に肝外胆管 remnant の各部位別の組織学的所見の検索結果は表2に示すごとくで、まず胆嚢では28例中26例(93%)と大部分に写真9に示すようにI型、即ち発育の良い明らかな管腔を認めた。

総胆管および総肝管では両者ともほぼ同様の所見であったが、まず総胆管ではIII型を64%と最も多く認め、ついでI型を25%、IIは11%に過ぎなかった。また総肝管ではIII型を50%に、ついでI型を30%に認め、II型は20%であった。これに対して肝門部肝管ではII型が最も

多く54%に認められ、ついでⅢ型が28%、Ⅰ型はわずかに18%であった。

3. 剖検例と手術例の対比

剖検例20例の十二指腸乳頭部総胆管の所見と同症例の手術時肝外胆管 remnant の所見とを比較検討すると表3に示すごとくである。

まず胆嚢について見ると、乳頭部における胆管の有無にかかわらず、全例にⅠ型で管腔を認めた。次に総胆管ならびに総肝管についてみると、乳頭部に胆管を認めた症例では、いずれもⅢ型を57%と最も多く認め、ついでⅠ型を29%、Ⅱ型は14%であった。一方、胆管を認めなかった症例ではⅢ型が大部分を占め、総胆管ではすべてⅢ型であり、総肝管ではⅢ型が67%、Ⅱ型が33%であった。

次に肝門部肝管について見ると、乳頭部に胆管を認めた症例ではⅢ型が57%と最も多く、ついでⅠ型を29%に認め、Ⅲ型は14%であった。一方、乳頭部に胆管を認めなかった症例では全例Ⅱ型であった。

4. 膵所見

なお、同時に検索した膵臓については、膵管、膵房の外分泌系および膵島には著変なく、また感染等を考えさせる所見もなかった。

Ⅲ 考接

剖検例における十二指腸乳頭部の胆管の組織学的検索結果(即ち、剖検例20例中13例に膵管とともに胆管を確認し、7例では確認し得なかった)について検討すると、まず、管腔を2本認め明らかに胆管の存在を確認し得た例では、それぞれの症例の管腔の組織学的所見に差異を認めた。即ち写真3に示すように、肉眼的に既に胆管を確認し得たものもあるが、他の11例では組織学的にのみ確認し得たので、この中には写真4に示すように比較的良く発達した胆管を認めるものから写真10に示すようにきわめて未熟な胆管まで、その組織学的所見に差異を認め、種々の発達程度が認められた。一方胆管を確認できなかった7例については、大部分の例で写真11のように、ただ一本の管腔を認めるのみであった。このような胆管の有無ならびに確認し得た胆管にみられた組織像の差異の持つ意味を正確に推論することは難しい問題であるが、われわれは一応次のように考えた。

まず35%という高率に胆管を確認し得なかった点について考察すると、その理由としては、第一に一度胎生期に完成した胆管がその後炎症あるいは循環障害等向らかの原因により変性、消失したとする考え方であるが、乳頭部胆管は胆管系の発生学上から、その原基部となるべきものとされており、従ってもっとも太くまた強固な組織であるべきであり、その胆管が二次的原因で痕跡もなく消失するということはきわめて考え難いことである。

次に第二として先天的、すなわち hypoplasia 等の発生学的異常によるものとする考え方があり。この点に関し、われわれの検索成績より分析すると、まず管腔が一本しか認められないこと、さらにその管腔の大きさからいって、これを胆管と膵管の common channel と見なすことができる。しかしながらこの点に関しわれわれは先に成人や年長児例で乳頭部より、胆管や膵管の走向に直角

の面で3~5mmの厚さで組織片を採取した乳頭部の検索によると、その一つの断面でほとんど全例といってよいほど、胆管と膵管を確認している。(1)。

しかも、本症患者のような月齢の乳児ではcommon channelはより短いはずであるから、当然同様の検索により胆管、膵管の両者が認められるはずである、従って管腔が一本しか認められない例をcommon channelであると考えればこれは先天的に異常に長いcommon channelを有する例か、あるいは組織学的にも見出しにくいほどのきわめてhypoplasticな胆管の存在する例であると考えられる。

たとえば、自験例中でもcommon channelの異常に長い例が存在したが、その例では連続切片により、かろうじて胆管を確認することができた。この例でのcommon channelは約5.5mmであった(写真12, 13)。しかしながら、この方法においても多少の技術的問題がないわけではない。すなわち、通常の連続切片作製にシクロトームの刃の面をブロックに合わせるために数枚薄切を行い、この中にきわめてhypoplasticな胆管のremnantが脱落、消失してしまっている可能性がないわけではないと考えられるからである。

以上より、胆管を確認できた例の胆管においても種々の発達程度のものがみられたことから、乳頭部胆管にはきわめてhyroplasticなものも多く存在する可能性が高いと推論された。

またこの一本の管腔が胆管のみであるとして膵管の異所性開口の可能性も考えられるが、副乳頭の存在する例でも管腔組織を認め得なかったこと等から、その可能性は低いと考えられる。また一方この管腔が膵管のみであるとする、胆管の異所性開口の可能性も考えられる。これらの点は特に先天性総胆管拡張症を初め、新生児および乳児の胆道奇形疾患でしばしば総胆管ならびに膵管の開口異常を伴う例のあることが報告されている点から注目される。しかしながら、この一本の管腔は膵管のみとしては大き過ぎるし、また異所性開口についてはわれわれの検索した限りでは、認め得なかった。

次に本症患者28例の手術時剔出せる肝外胆管のremnantの組織学的検索結果について検討する。われわれはすでに述べたように、これらの組織像を三つの型に分類したが、まず第I型にみられた管腔組織は明らかに胆管組織と考えられるものであったが、第II型にみられた小管腔組織の本態はわれわれとしても未だ明解な結論は得ておらず、一応胆管増生的なものが、あるいは炎症による産物で、たとえば肝門部では肝細胞が脱落して小胆管のみが残ったもの等と推測している。あるいは間質よりみるとIII型の線維化は炎症の帰結としての瘢痕組織で他の型に比しもっとも古いもので、II型は血管もやや多く、リンパ球等の小円形細胞浸潤も目立つことより、III型よりやや新しい変化とも考えられる。

一方、十二指腸乳頭部の胆管の有無といわゆる肝外胆管remnantの組織像を比較検討した結果胆嚢についてはその差異を認めないが総胆管、総肝管ならびに肝門部肝管については乳頭部に胆管を確認し得た症例で、肝外胆管のremnantに管腔を多く認められる傾向があり、両者の間に明瞭な相関関係が認められた。

以上の胆道閉鎖症のいわゆる吻合不能型症例の剖検例に見られた十二指腸乳頭部の胆管の所見な

らびに手術時肝外胆管 remnant の所見とを検討した結果（両者ともに検索の可能であった20例を含めて）、本症の成因についてわれわれは次のように推論した。

すなわち、十二指腸乳頭部の胆管には形態学的に種々の発達程度のものがみられたこと、さらに20例中7例に胆管を確認できなかったこと等より胎生期に完成された胆管がなんらかの二次的原因により変性消失したというよりも胆管系の先天的な hypoplasia が本症患の基礎に存在し、そのための胆汁うっ滞と非特異性炎症が加わることから、周知のごとき肝ならびに肝外胆管系の炎症所見に修飾された病態が完成されるもので、その胆管系の hyoplasia の程度により当然肝外胆管の状態は異なり、またそれに伴って、肝の病変も異なってくるものと考えられた。

まとめ

1. 先天性胆道閉鎖症吻合不能型例の剖検例20例中、十二指腸乳頭部に胆管の存在を13例に確認した。
2. 先天性胆道閉鎖症吻合不能型症例の28例の手術時剔出した肝外胆管の remnant の組織像を次の3型に大別した。

I型……管腔あり（炎症性細胞浸潤、線維化、ともに軽度）

II型……多くの小管腔の増生（血管の増生、炎症性細胞浸潤あり）

III型……管腔、小管腔ともに認めず（線維化著明）

3. 胆嚢はI型、総胆管および総肝管ではIII型、肝門部肝管にはII型を多く認めた。
4. 剖検例20例の十二指腸乳頭部の胆管の所見と、同一症例の手術時肝外胆管の remnant の組織学的所見とを比較検討すると、剖検時乳頭部に胆管を確認できた例では手術時の肝外胆管の remnant も比較的発育が良く、両者の間に相関関係を認めた。
5. 同時に検索した脾には著変は認めなかった。
6. 本症成因の第一は肝外胆管の先天的な hypoplasia であり、その後胆汁うっ滞および非特異的炎症等が加わって本症の病態が完成されるものと考えられた。

1) Ylppö, A : Zwei Fälle von Kongenitalem

Gallengangverschluss; Fett und Bilirubin

stoffwechselfersuche bei einen derselben. Z. Kindreheilk

9; 319, 1913

2) Landing B H : Pathology and pathogenesis of congenital biliary atresia: Vth annual meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons 1972

3) 白木和夫：乳児肝炎と胆道閉鎖，小児科治療，36；806～814，1973

4) 石田正統，他：先天性胆道閉鎖症の臨床像の検討。外科診療，6：731～737，1964

5) Petterman, M.G.: Neonatal hepatitis in siblings. J.

Pediat., 50; 315-320, 1957

6) Silverberg, M., Graig, J. & Gellis, S.S.: Problems in the

diagnosis of biliary atresia. Amer. J. Dis. Child.,
99; 574 - 584, 1960.

- 7) 森 亘: 乳児肝炎と先天性胆道閉鎖症。小児科診療。36:822~826 1973
- 8) Alagille, O.: Clinical aspects of neonatal hepatitis.
Am. J. Dis. Child., 123; 287 - 291, 1972.
- 9) 葛西森夫: 先天性胆道閉塞症の肝外胆管。日小外誌, 6; 251~258, 1970
- 10) 橋本, 他: 先天性胆道閉鎖症の成因に関する研究。第74回日本外科学会総会, 1974
- 11) 須田耕一: 小腸管の上皮化生に関する病理組織学的研究。順天堂医学, 17; 101~112, 1972



写真1 十二指腸乳頭部は全例に認められる

Serial Sections
of Papilla-Vateri

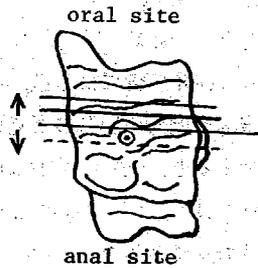


図1 乳頭部より3~4個の連続した組織片を採取する



写真2 手術時剔出した肝外胆管の remnant

Remnant of
Extra-Biliary Tract

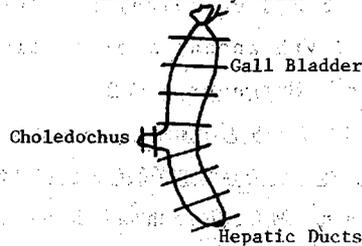


図2 各部位毎に詳細に組織片を採取する

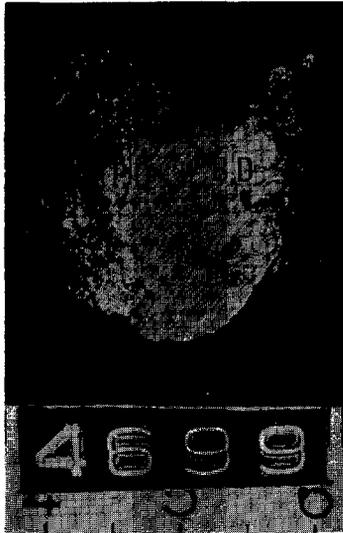


写真 3 剖検 4699 6カ月 ♂
 十二指腸乳頭部剖面，十二指腸
 粘膜下に2本の管腔(胆管と膵管)
 を認める

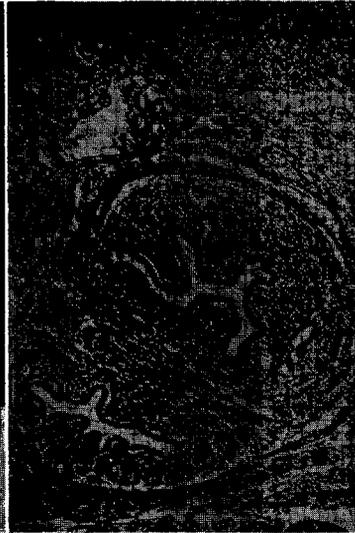


写真 4 剖検 4528 3カ月 ♂
 十二指腸乳頭部に胆管と膵管を
 認める (HE, ×20)

表1 Classification of histological findings of extrahepatic bile duct

| | remnant | surrounding tissue | | |
|-----|---------------------|------------------------|--------|----------|
| | | inflamma- tory cell | vessel | fibrosis |
| I | duct | ± | ± | — |
| II | ductuli | ++ | ++ | ± |
| III | no duct ductulus | ± | ± | ++ |

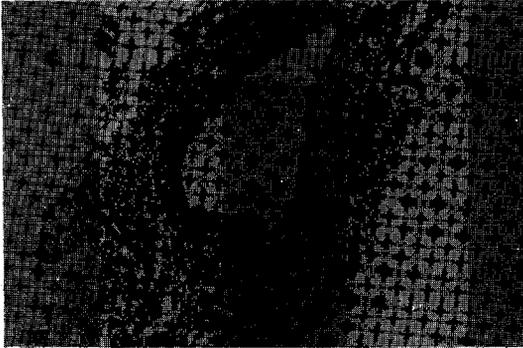


写真 5 手術, Pr. 70615 (総胆管) 3ヵ月 8
 I型で管腔の明らかな胆管を認め壁の細胞浸潤, 線維浸潤, 線維化は比較的軽い (HE, $\times 40$)



写真 6 手術, Pr 82794 (肝門部) 2.5月 ♀
 II型で明らかな胆管は認められないが多くの小管腔を見, 間質には血管や炎症性細胞浸潤が目立つ (HE, $\times 100$)

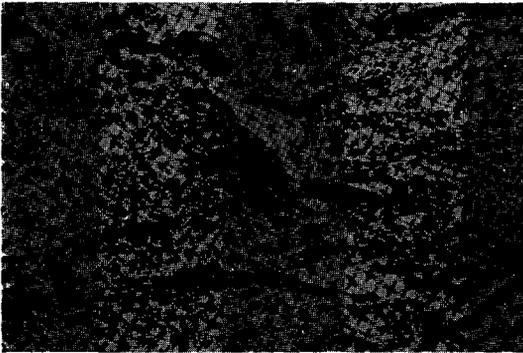


写真 7 手術, Pr 82794 (肝門部) 2.5ヵ月
 写真 6 と同一例の一部拡大で小血管が目立ち, 細胞浸潤はリンパ球を主としている (HE, $\times 250$)

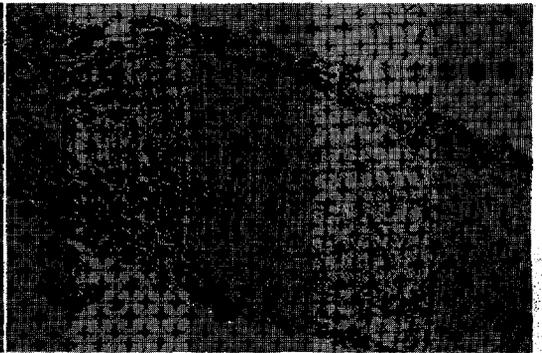


写真 8 手術, Pr 82794(総胆管部) 2.5ヵ月 ♀
 III壁で明らかな管腔は認められず, 線維化が著しく, 細胞浸潤も少ない (HE, $\times 40$)

表 2 Histological findings of remnant of extrahepatic bile duct (28 cases)

| | gallbladder | choledochus | common hepatic duct | hepatic duct |
|-----|-------------|-------------|---------------------|--------------|
| I | 93 % | 25 % | 30 % | 18 % |
| II | — | 11 % | 20 % | 54 % |
| III | 7 % | 64 % | 50 % | 28 % |

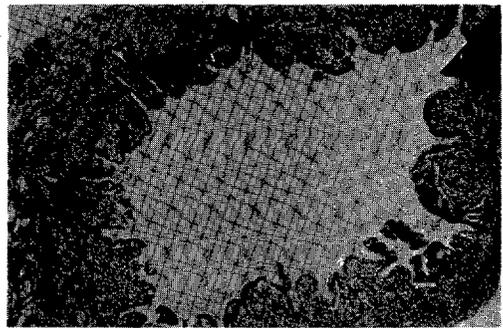


写真 9 手術, PR 81971 (胆嚢) 2ヵ月 ♀
発育の良い管腔組織をみる (HE, ×40)

表 3 The relation between the histological findings of the remnant of extrahepatic bile duct and the ampulla

(20 cases)

| | | gallbladder | choledochus | common hepatic duct | hepatic duct |
|--------------|-----|-------------|-------------|---------------------|--------------|
| 13 cases (+) | I | 100 % | 29% | 29 % | 29 % |
| | II | — | 14% | 14 % | 57 % |
| | III | — | 57% | 57 % | 14 % |
| 7 cases (-) | I | 100 % | — | — | — |
| | II | — | — | 33 % | 100 % |
| | III | — | 100% | 67 % | — |

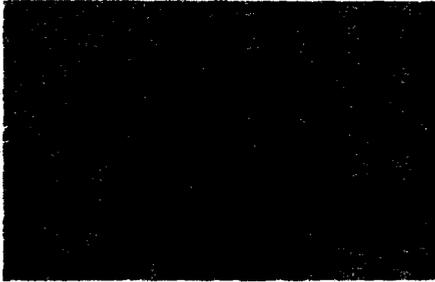


写真 10 剖検 4138 3ヵ月 ♀
hypoplastic な胆管 (HE, ×40)



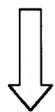
写真 11 剖検 4353 1歳6ヵ月 ♀
十二指腸乳頭部には一本の管腔しか認められず、本症に比較的特徴的な所見で common channel の可能性が高い。



写真 12 剖検 4324 6ヵ月 ♀
十二指腸乳頭部では、一本の管腔を認める (HE, ×40)



写真 13 剖検 4324 6ヵ月 ♀
写真12の肝側に向かって連続切片で追求すると管腔が2本に分かれ、その間には Oddi の括約筋の関与を見る



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

胆道閉鎖症の成因に関して、先天的胆管系の形成不全説(1)、あるいは肝炎および胆道炎等の炎症説等(2)～(3)がいわれているが、詳細については現在未だ不明である。

この胆道閉鎖症の成因について、本症患者にみられる、いわゆる remnant 肝外胆管のはきわめて興味深い研究対象と思われる。すなわち、われわれが胆道閉鎖症の患児の手術にあたり、その肝外胆管の remnant を見ると、個々の症例で著しい差異を認める。これは肝外胆管系の閉鎖機転の一面を示唆するものとして、本症成因の検索に一つのいとぐちを示していると考えられるからである。