石灰乳胆汁—とくに胆嚢の組織像について—

浜松医療センター外科

武藤 良弘 内村 正幸 脇 慎治
林 輝義 鮫島 恭彦 瀬川 徹
小原 則博

LIMY BILE OF THE GALLBLADDER—ITS HISTOLOGICAL FEATURE—

Yoshihiro MUTO, Masayuki UCHIMURA, Shinji WAKI, Teruyoshi HAYASHI,
Yasuhiko SAMESHIMA, Toru SEGAWA and Norihiro KOHARA

Department of Surgery, Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu

石灰乳胆汁5症例を組織学的に検討し、ついで本症の胆嚢組織像をより明確にするために本症と同様に胆嚢管閉塞が存在する慢性萎縮性胆嚢炎の胆嚢組織像と比較検討した。その結果、本症における胆嚢粘膜の剥脱は軽度でRASや粘液腺形成もより多くて筋層は肥厚性であった。漿膜下層は対照に認められるような結合組織の増生や血管の閉塞性病変もなく、炎症は軽度で炎症細胞浸潤は粘膜層に限られてみられた。この成績より本症の胆嚢は胆嚢管閉塞が存在するにもかかわらず、形態的に良好に温存されていることが特徴的であった。これら成績に基づいて胆嚢管の閉塞状態と胆嚢病変との関連性を検討し、さらに石灰乳胆汁の生成機序について考察を加えた。

索引用語：石灰乳胆汁，石灰乳胆汁の胆嚢組織像

I はじめに

結石嵌頓により胆嚢管に閉塞が起こると胆嚢は急性炎症を呈し、臨床経過とともに炎症は鎮静化して胆嚢はその終末的病変である atrophy ないし hydrops の形態になると考えられる¹⁾²⁾。この胆嚢管閉塞により発生する胆嚢疾患（閉塞性胆嚢症，obstructive cholecystopathy）の中、特異なX線像を呈する疾患として石灰化胆嚢（calcified or porcelain gallbladder）と石灰乳胆汁（milk of calcium bile, limy bile）とがあり、前者は高頻度に癌を合併するため、後者はその成因が興味あるためにともに注目されている疾患である。

結石嵌頓により胆嚢管閉塞が起これば、これに続発する炎症のため胆嚢組織は破壊されると一般に考えられている。ところが石灰乳胆汁症例では結石嵌頓による胆嚢管閉塞があるにもかかわらず、胆嚢組織は温存されていて炎症細胞浸潤や結合組織増生も軽度である。本症の胆嚢病変は軽度であり、かつ胆嚢が温存されている点が本症例の特徴と考えられ、このことが石灰乳胆汁の形成に重

要な役割をなしていると思われる。そこで著者らが経験した石灰乳胆汁5症例を組織学的に検討した。さらに本症の組織像の特徴を明確にするために、本症に胆嚢形態が類似している結石嵌頓による慢性萎縮性胆嚢炎（chronic obstructive cholecystopathy）を対照として両者の組織像の相違について比較した。これら成績に基づいて本症の成因について文献的に考察を加えた。

II 症例および方法

1973年9月～1979年8月までの6年間に経験した石灰乳胆汁症例は5例であった。これら5例（Tab. 1）を対象として切除胆嚢を刺身切りに全割し組織学的に粘膜の剥脱の程度、Rokitansky-Aschoff sinus (RAS) の増生、粘液腺（mucous gland）形成、筋層の肥大、炎症細胞浸潤、壁線維化の状態について検討した。対照に用いた chronic obstructive cholecystopathy は33例で、石灰乳胆汁症例と同様に切り出し、同じ項目について組織学的に検索し、この両者を比較検討した。

Tab. 1 Clinical summary of limy bile

NO.	Case	Clinical Course	Limy Bile	Stones	Bile Culture
1	KH, 59, F	R.U.Q. Pain (10 yrs. ago)	Pasty mass Putty-like stone	Mixed	Negative
2	SS, 52, M	Cholecystitis (15 yrs. ago)	Milk-like liquid	Mixed	Negative
3	ST, 50, F	Cholecystitis (3 yrs. ago)	Putty-like paste	Cholesterol	Negative
4	OK, 35, F	Gallstones (3.5 yrs. ago)	Putty-like paste	Cholesterol	Negative
5	WT, 52, F	Gallstones (9 yrs. ago)	Milk-like liquid	Cholesterol	Negative

III 成 績

1) 年齢・性別

5症例の年齢は35～59歳までに分布し平均年齢49.6歳であり、男性1例、女性4例であった。ちなみに同期間の胆石症々例は534例（胆嚢結石413例、胆嚢、胆管結石88例、胆管結石33例）で、これら症例の平均年齢は54.8歳であり、男女比は1:1.5と女性に多かった。

2) 臨床経過

各症例の胆石症ないし急性胆嚢炎の初回発作より手術までの期間は3年～15年（平均8年）で、全例初回発作時に胆嚢造影陰性との診断を受けている。なお症例1は高血圧と糖尿病を、症例2は肺結核の既往歴と高血圧および痛風を罹患していた。

3) X線像 (Fig. 1)

腹部単純X線検査（立体）で本症のX線像を次の2型に大別した。1つは胆嚢底部に貯留する石灰乳胆汁の半月形～円弧状の陽性像と胆嚢管内に嵌頓している結石の表面に炭酸カルシウムの沈着像とがみられるものと、他の1つは胆嚢形態に一致して胆嚢全体が陽性像を呈し、嵌頓結石表面の沈着像がみられるものであった。前者のX線像は3例に、後者のそれは2例にみられ、症例1では胆嚢底部の半月状陽性像が3週間後に長円形で不整形な固形陽性像と変形した。

4) 肉眼所見 (Fig. 2)

5例の中4例は萎縮性で他の1例（症例2）は拡張性であり、漿膜面は平滑で炎症を認めなかった。胆嚢を肝床面で縦軸に沿って切開してみると、全例胆嚢管に結石嵌頓がみられ、同結石は白色の斑点～斑紋状の炭酸カルシウムで被われていた。結石種はコ系石3例、混合石2例で、内容物は乳汁様液体～白墨様固形物と症例により異なっていて、症例1ではさらに粘液様物質が多量に認められた。全例壁は軽度肥厚性で炎症所見に乏しく、

Fig. 1 Plain X-ray films (upright)

(left): Note a semi-lunar, opaque configuration in the fundus (arrow). A stone in the cystic duct is capped by radio-opaque circular densities (curved arrow) (case No. 4).

(right): A plain radiograph shows the contracted gallbladder outlined by the contained calcium carbonate. An opaque ring-like outline of a stone is seen in the cystic duct (curved arrow) (case No. 3).

Fig. 2 The resected, opened gallbladder

(left): The gallbladder is shrunken and contracted. The mucosa appears granular (case No. 4).

(right): The gallbladder is contracted. The mucosal surface is trabeculated (case No. 3).

Tab. 2 Histological summary of limy bile

NO.	Case	Mucosa	R-A sinus	Mucus Gland	Goblet Cell	Muscle Hypertrophy	Calcification	Inflammation	Fibrosis
1	KH, 59, F	(-)-(+) ++	++	+	-	++	-	mild	mild
2	SS, 52, M	(-)-(+) +	+	+	-	++	neck (+)	mild	mild
3	ST, 50, F	+	+	+	+	++	-	none	mild
4	OK, 35, F	+	+	+	-	++	-	none	mild
5	WT, 52, F	+	++	+	-	++	neck (+)	mild	mild

粘膜面は顆粒状であり (Fig. 2, 左), 症例 2, 3 では肉柱形成 (Fig. 2, 右) を伴っていた。

5) 組織学的所見 (Tab. 2)

まず粘膜上皮の温存状態を良好 (組織標本上60%以上残存), 不良 (60%~30%), 剥脱 (30%以下) の3段階に分けて検討すると, 5例中良好は3例 (60%), 不良2例 (40%) であった。つぎに RAS の増生の程度をみると, 一症例の個数が平均以上 (良性胆嚢疾患における一症例の平均 RAS 個数は23個³⁾) は2例 (40%), 平均以下は3例 (60%) で全例に RAS が認められた。粘膜固有層に存在する粘液腺を分布状態により分析すると, 広範型1例 (20%), 限局型4例 (80%) で全例に粘液腺の形成をみた。筋層の肥厚は全例に認められ, 1.5 mm~2mm の肥厚を呈していた (Fig. 4)。炎症の程度は無炎症2例 (40%), 軽度3例 (60%) で, 炎症細胞はリンパ球が主体をなし, 粘膜内のみ認められた。壁の線維化は軽度で, 粘膜固有層や perimuscular layer にわずかに存在するにすぎなかった。

これら所見に加えて perimuscular layer に存在する動脈には内膜肥厚などの変化はなかった。

6) chronic obstructive cholecystopathy 症例の組織像 (Fig. 3)

石灰乳胆汁症例の組織像と比較するために, 結石嵌頓による萎縮性胆嚢炎症例33例を用い組織学的に前述の各項目について検討した。

粘膜上皮は良好例45.5%, 不良例45.5%, 脱落例9%, RAS の個数は平均以上例12.1%, 平均以下例72.7%, 無い例15.2%, 粘液腺形成は広範囲3%, 限局型51.5%, 無形成例45.5%であった。つぎに筋層肥厚についてみると1mm以上の肥厚例は15.1%, 無肥厚例84.9%, 炎症は無い例9.1%, 軽度75.8%, 中等以上15.1%, 壁線維化は無い例12.1%, 軽度24.3%, 中等以上63.6%であった。

これら所見に加えて目立つ点は perimuscular layer の

Fig. 3 Histological features of the gallbladder limy bile vs chronic obstructive cholecystopathy

動脈の壁肥厚が著しく, 中等~高度の内腔狭窄を認めた。

Fig. 3 は石灰乳胆汁症例と対照症例の組織像を比較した図表であり, Fig. 4 は両者の組織像を示している。

IV 考 察

石灰乳胆汁の成因は未だ解明されていないが本症の形成には胆嚢管の閉塞状態と胆嚢の慢性炎症の存在が要因であると考えられている⁴⁾⁵⁾。本症が Ohne Zystikusverschluss keine Kalkgalle⁶⁾ と呼称されきたように, 本症では結石による胆嚢管閉塞が存在することは事実であり, かつ胆嚢は慢性胆嚢炎と記載されていることも胆嚢管閉塞の存在と同様本症に共通した病的所見と云える。一般に結石嵌頓により胆嚢管閉塞が起これば著しい急性

Fig. 4 Histology of the gallbladder

(left): Chronic obstructive cholecystopathy. The muscular layer appears normal in thickness. The subserosal layer is thickened by replacement of fibrous tissue (HE, $\times 10$).

(right): Limy bile. The muscular layer is [hyperthrophied. The subserosal layer appears essentially normal (HE, $\times 10$).

炎症を続発して胆嚢組織は破壊されると考えられる。ところが著者らが経験した本症例は胆嚢管閉塞が存在するにもかかわらず、胆嚢は良く温存されていた。そこで石灰乳胆汁の形成には胆嚢が良好な状態であることが要因と考え、胆嚢管の閉塞状態がどのような状態であれば胆嚢は良好に温存されるかについて検討し、ついでこの点より本症の発生について考察を試みた。

まず胆嚢管閉塞と胆嚢病変との関係について検討してみる。Edlund⁸⁾は急性胆嚢炎発作後胆摘を異なった時期に行い、臨床経過と胆嚢病変との関係について次のように述べている。発作後1週間で胆嚢壁の浮腫やうっ血の初期急性炎症像について膿瘍形成が起こり (acute), 3~4週後この膿瘍が肉芽腫となり (subacute), これが結合組織化して subchronic, chronic の経過を経るとしている。しかし石灰乳胆汁症例では胆嚢は本来の構造が良く温存されていて、壁内には膿瘍や肉芽腫が治癒したと考えられる結合組織の増生や瘢痕化などは認められない。すると胆嚢管の閉塞が起きてにもかかわらず全例がEdlund⁸⁾ら述べるような経過を経るとは限らず、胆嚢病変は軽度の変化より高度の病変と広い範囲の種々の病変を呈すると推定される。著者が経験した obstructive cholecystopathy⁹⁾ (結石嵌頓による胆嚢管閉塞例) 129例

を分析してみると、71例 (55%) の胆嚢壁内に膿瘍や肉芽腫が認められ、残りの58例 (45%) ではこのような変化はなく、壁内に炎症細胞浸潤を認めるにすぎなかった。この成績より結石嵌頓による胆嚢管閉塞が起きても胆嚢病変も一定と限らず、軽度の変化より高度の病変と症例により異なることが理解できる。

ではどうしてこのように胆嚢病変に相違が生ずるか考察してみたい。実験的胆嚢炎¹⁰⁾において胆嚢管閉塞のみでは急性胆嚢炎や胆嚢壊死は発生しないと考えられている。ところが胆嚢管閉塞に他の種々の因子、とくに動脈の循環不全や静脈のうっ滞による虚血性変化が加わると胆嚢に高度の炎症、壊死が起るとされている。解剖学的に人の胆嚢動脈は一般に右肝動脈より分枝し、前枝と後枝に分岐して胆嚢に分布しているが、この胆嚢動脈の胆嚢への流入部位が結石嵌頓の好発部位である胆嚢管の胆嚢側とはほぼ一致している。この部位に結石嵌頓が起き、胆嚢管が閉塞されしかも胆嚢動脈が圧迫されれば、虚血性変化に続発する高度の胆嚢病変の発生は前述の実験的成績より容易に理解されうる。他方胆嚢管閉塞に虚血性変化が加わらなければ胆嚢病変は軽度であると推定される。胆嚢管閉塞と胆嚢病変の関係は虚血性変化が大きい役割を果していると云える。それで結石嵌頓により胆嚢動脈を圧迫しない、虚血性変化を起こさない胆嚢管の閉塞状態とは部分的閉塞、換言すれば不完全閉塞と考えられる。

それではこの胆嚢管の閉塞状態が不完全であるとの考えが石灰乳胆汁症例で妥当性を有するか否か興味もたれる。本症の胆嚢管閉塞状態を分析してみると、胆嚢管に閉塞のない例¹¹⁾¹²⁾や胆嚢管内の嵌頓結石の表面に全周性の炭酸カルシウムの沈着をみる例¹³⁾、および胆嚢内の石灰乳が総胆管に流入したとされてる例^{14)~17)}などは本症における胆嚢管閉塞が不完全であったとの証左と云える。

石灰乳胆汁症例においては胆嚢管閉塞が不完全であったと推定され、そのために胆嚢は形態的に良好な状態が維持されていたと考えられる。しかも本症の形成には本来の胆嚢機能 (吸収, 分泌, 収縮) が維持されていることが必要条件⁵⁾と云われているが、そのためにも胆嚢組織の形態的温存が必要と思われる。著者らの症例1のように、経過中に液状陽性像が結石様陽性像に変化したのは吸収機能の存在を物語っている。さらに本症の形態的特徴として著者らの症例にみられた胆嚢筋層の肥厚が報告されているが⁶⁾⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、この筋層肥厚は胆嚢内容物を排

出しようとする収縮作用の結果と云われている。それで本症における胆嚢は萎縮性形態を呈し、一般の胆嚢管閉塞による慢性萎縮性胆嚢炎症例と類似した形態を示す。しかしその成因が異なり、本症では筋層の収縮の結果であり、後者の obstructive cholecystopathy は胆嚢壁、ことに perimuscular layer 内の結合組織増生による収縮性変化と考える。

以上本症における胆嚢管の閉塞状態および胆嚢形態について検討したが、これらの事柄と本症の成因説とを関連づけてみると、Kornblum ら²⁰⁾や McCall ら²¹⁾の胆嚢管の部分的閉塞が必要であるとする考えが理解しやすい。炭酸カルシウムがどのようにして胆嚢内に増量するかは不明とされている。対照とした obstructive cholecystopathy の血管病変を本症のそれと比較してみると、本症では漿膜下層の結合組織の増生もなく、血管もほぼ正常であった。本症では血管が正常であることと Tera²²⁾の実験成績を合せ考えると本症における炭酸カルシウムの増量が理解しやすい。すなわち、彼は胆嚢管閉塞があっても胆嚢動脈が正常であれば Ca は胆嚢壁の血管を通してかなり自由に胆嚢内へ移行すると述べている。このような状態に Green¹⁴⁾、Nolan¹⁵⁾や横ら⁴⁾が論じている胆嚢のアルカリ性炎症が加われば、石灰乳胆汁が形成されるのではないかと思われる。

石灰乳胆汁生成の機序を論ずる際に、胆嚢の組織学所見より言及した報告はない。著者らは自験例や報告例を分析して、本症における胆嚢は温存されていて、そのためには胆嚢管の閉塞状態が不完全であり、胆嚢機能もなお維持されていると考えた。

V おわりに

石灰乳胆汁症例の胆嚢を組織学的に検討し、ついで対照に用いた胆嚢管閉塞による萎縮性胆嚢炎症例の組織像と比較して石灰乳胆汁症例における胆嚢の組織像を明確にした。これらの成績に基づいて、本症の胆嚢管閉塞状態および成因について考察した。

本論文の要旨は第41回日本臨床外科学会総会（1979、久留米市）で発表した。

文 献

- 1) Anderson, W.A.D.: Pathology. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1971, p. 1261—1265.
- 2) Boyd, W.: A textbook of pathology: Structure and function in disease. Lea & Febiger, Philadelphia, 1970, p. 897—903.
- 3) 武藤良弘 ほか：胆のうの病理学的研究—Rokit-

- ansky-Aschoff sinus について—。日消外会誌, 11: 1001—1008, 1978.
- 4) 横 哲夫 ほか：石灰乳胆汁の成因についての1考察。外科, 26: 273—280, 1964.
- 5) 川島健吉：胆石による胆嚢管閉塞症。診断と治療, 65: 659—666, 1972.
- 6) Berg, J.: Zur Diagnose der “Kalkgalle”. Fortschr. Geb. Roentgenschr. Nuklear-med., 60: 284—291, 1939.
- 7) Knutsson, F.: On limy bile. Acta Radiol., 14: 453—462, 1933.
- 8) Edlund, Y. and Olsson, O.: Acute cholecystitis; its aetiology and course, with special reference to the timing of cholecystectomy. Acta Chir. Scandinav., 120: 479—494, 1961.
- 9) 武藤良弘 ほか：obstructive cholecystopathy 症例の検討、とくに臨床経過と組織像との関連性について。第16回日本消化器外科学会抄録集。
- 10) Schein, C.J.: Acute cholecystitis. Harper & Row Publishers, New York, 1972, p. 16—24.
- 11) 積 惟貞 ほか：胆嚢管に閉塞のなかつた石灰乳胆汁の1治験例。外科診療, 17: 763—766, 1975.
- 12) 難波 晃 ほか：石灰乳胆汁の3例。外科, 40: 817—821, 1978.
- 13) 斉藤和好 ほか：石灰乳胆汁5例とその成分分析について。外科, 39: 1527—1533, 1977.
- 14) Green, N.A.: A case of “lime bile” causing obstructive jaundice. Brit. J. Surg., 47: 222—225, 1959.
- 15) Nolan, B., et al.: Lime-water bile. Brit. J. Surg., 48: 201—204, 1960.
- 16) Cohen, O.H.: Limy ductus choledochus. Radiology, 65: 78—80, 1955.
- 17) Sommonds, H.T. Jr.: Milk of calcium bile in common duct. Amer. J. Roentgenol., 78: 1020—1023, 1957.
- 18) Besic, R.B., et al.: Limy bile syndrome. J.A.M.A., 193: 245—246, 1965.
- 19) Rosenberg, J. and Matzner, M.J.: Limy bile cast of gallbladder. Amer. J. Dig. Dis., 2: 577—584, 1957.
- 20) Kornblum, K. and Hall, W.C.: The roentgenologic significance of “milk of calcium” bile. Amer. J. Roentgenol., 33: 611—623, 1935.
- 21) McCall, M. and Tuggle, A.: Calcium bile. A clinical and pathological study. Amer. J. Med. Sci., 203: 413—419, 1942.
- 22) Tera, H.: The passage of calcium into the gallbladder through its wall. A study in the rabbit with the isotope Ca. Acta Chir. Scandinav., 120: 358—365, 1961.