— 原 著 —

胆汁うっ滞性黄疸の腹腔鏡的検討

特に肝内性と肝外性胆汁うっ滞の鑑別診断について

黒田 肇

日本医科大学第3内科学教室 (主任: 常岡健二教授)

Laparoscopic study of cholestatic jaundice

Particularly in regard to differential diagnosis between intrahepatic and extrahepatic cholestasis

Hajime Kuroda

The Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

A laparoscopic examination was held in order to consider the differences between intrahepatic and extrahepatic cholestasis. The subjects included 32 cases of acute intrahepatic cholestasis (20 viral and 12 drug-induced cases) and 38 cases of extrahepatic cholestasis (13 stone and 25 cancer cases) to make a total of 70 subjects.

Cholestasis was classified into 4 types based on the patterns of the patchy green colorations on the surface of the liver. In Type I, the patchy green colorations were relatively circular and uniform and distributed in a regular mesh-like pattern. In Type IIa, adjacent patchy green colorations tended to join together to form varying types of polygons and were distributed in an irregular mesh-like pattern. In Type IIb, the joining of adjacent patchy green colorations was even more marked and the surface resembled a map-like or a brindled pattern. In Type III, no reddish areas remained on the surface of the liver, and the entire surface of the liver was colored green. Type I was intrahepatic and Type III was extrahepatic cholestasis, but it was necessary to discriminate intrahepatic from extrahepatic cholestasis in both Types IIa and IIb.

The dilatation of the bile ductules and lymph vessels as well as micro-abscesses and hepatic metastasis of cancer on the surface of the liver were characteristic findings of extrahepatic cholestasis and were seen in 29 out of 38 cases (76.3%). These findings were discovered in 61.5% of the stone group and 84.0% of the cancer group.

Relaxation of the gallbladder was found in 56.3% of the intrahepatic cases, 57.1% of the cases with the obstruction at the hepatic hilum or the common hepatic duct and 50.0% of those with the obstruction at the junction of cystic duct, but not in those with the obstruction at the common bile duct or at the Papilla of Vater. Distension of the gallbladder was evident in 50.0% of the cases with the obstruction at the junction of the cystic duct and 76.2% of those with obstruction at the common bile duct or at the Papilla of Vater, but not in the cases with intrahepatic cholestasis or in those with the obstruction at the high biliary duct.

Laparoscopic diagnosis of cholestasis was possible in 68.8% of the intrahepatic cases and 92.1% of the extrahepatic cases. However, the diagnosis rate of Type IIa at 54.2% and Type IIb at 66.7% was lower when compared with Type I and Type III. From these results, differential diagnosis of cholestasis was possible in 57 cases (81.4%) out of 70.

Key words : laparoscopy, jaundice, cholestatic liver

結 言

胆汁うっ滞 (Cholestasis) とは、一般に肝内および肝外胆道系に胆汁がうっ滞し、血中にビリルビンの増加をきたし、組織学的には胆毛細管内の胆栓形成、肝細胞および Kupffer 星細胞内の胆汁色素沈着として、肝小葉特に小葉中心部に著明な胆汁うっ滞像を示す状態である。臨床的に閉塞性黄疸の症状を呈する場合、肝外胆管に閉塞機転の みられない肝内性胆汁うっ滞 (Intrahepatic cholestasis) と結石や癌による肝外胆管閉塞によって生ずる肝外性胆汁うっ滞 (Extrahepatic cholestasis) との鑑別診断は内視鏡的逆行性膵胆管造影 (ERCP)、経皮経肝的胆管造影 (PTC) による直接胆道造影法、さらには超音波断層法 (US) などの検査法併用により比較的容易となってきた。しかし、これらの検査法にもそれぞれ限界があり、これら各検査法併用により総合判断がなされているのが現況であり、なお問題点も多い。そこで著者は肝内性胆汁うっ滞と肝外性胆汁うっ滞との鑑別点を腹腔鏡検査所見より検討した。

研究対象および方法

(1) 対象

昭和 45 年 1 月～55 年 12 月までに黄疸を主訴とし、日本医科大学第 3 内科に入院し、腹腔鏡検査を施行しえた患者のうち、診断の明らかにされた肝内性胆汁うっ滞 32 例 (ウイルス肝炎 20 例、薬剤肝障害 12 例)、肝外性胆汁うっ滞 38 例 (結石 13 例、癌 25 例) の 70 例を対象とした (Table 1)。

Table 1 The contents of subjects

	Number of cases	Age (average)	Male	Female
Intrahepatic cholestasis :				
viral	20	17~65 (41.3±14.0)	18	2
drug-induced	12	26~70 (52.3±16.1)	8	4
Extrahepatic cholestasis :				
stone	13	38~80 (61.7±11.3)	8	5
cancer	25	46~82 (62.1±9.9)	15	10
Total	70	17~82 (54.4±15.3)	49	21

(age: M±S.D.)

1) 肝内性胆汁うっ滞

ウイルス性のは、B型肝炎と考えられたもの 11 例のほか、A型ないし非 A・非 B型肝炎と考えられたもの 9 例である。薬剤性のはテトラサイクリン・オレアンドマイシン合剤抗生物質、エリスロマイシンエステル剤、クロロサイアザイド系降圧剤、抗不整脈剤、フェノチアジン系精神安定剤、解熱剤アンチピリンおよび麻酔薬フロセソールなどが、胆汁うっ滞の原因となったと考えられた 12 例である。

2) 肝外性胆汁うっ滞

結石 13 例の内訳は総胆管結石 9 例、総肝管結石 4 例。癌 25 例の内訳は Vater 乳頭部癌 1 例、膵癌 11 例、総胆管癌 1 例、胆のう癌 10 例、肝門部胆管癌 2 例である。

3) 年齢と性

肝内性胆汁うっ滞ではウイルス性 17～65 才 (平均 41.3±14.0 才)、男 18 人、女 2 人。薬剤性 26～70 才 (平均 52.3±16.1 才)、男 8 人、女 4 人。肝外性胆汁うっ滞では結石 38～80 才 (平均 61.7±11.3 才)、男 8 人、女 5 人。癌 46～82 才 (平均 62.1±9.9 才)、男 15 人、女 10 人である。

(2) 方法

1) 装置

腹腔鏡は手もとのピンツ調節により、等倍観察から対物レンズと被写体との距離が 1cm の部位にて最大倍率 10 倍まで連続的拡大観察が可能な町田製作所製の近接拡大用スコープ (LA-SL-C IIb)，および Richard Wolf 社 (西独) 製の写真撮影用腹腔鏡 43170 型を併用し、さらに近接拡大用スコープ接眼部に Teleplus MC 6 (2×op.) を装着し、最大観察倍率を 20 倍とした。両器種とも前方斜視型、照明はライトガイド方式である。光源には町田製 RX-500 および Richard Wolf 社製のフラッシュ機構内蔵 5006 型を使用し、Kodak Ektachrome ED-200 フィルムに記録した。

2) 腹腔鏡検査前処置

検査前の摂食を禁じ、観察の妨げとなる要因を最小限とするために約 1,000 ml 微温湯による高圧浣腸を行い、腸内容物の排除に努めた。

3) 人工気腹と腹腔鏡挿入

第 4 肋間の高さから恥骨結合付近までヨードチンキ、あるいはマーゾニンを用

いて広範な皮膚消毒を行った。臍部と左上腸骨棘を結ぶ Monro-Richter 線の外 1/3 の部位を 1% 塩酸プロカインにより十分に麻酔した後、Veress 気腹針を刺入し、人工気腹器を用いて約 2,000~3,000 ml の送気を行った。十分に気腹されたのを確認した後、臍窩上方 2~3 cm, 正中線より左外方 1~2 cm 離れた部位を選び、1% 塩酸プロカインで腹壁腹膜まで十分に麻酔し、縦約 1 cm の皮膚切開を加えた後、套管と一緒に套管針を腹腔内に刺入。刺入後套管針のみ抜去し腹腔鏡を挿入した。

4) 肝生検

肝生検は Vim-Silverman 生検針、Tru-cut 生検針を用いて直視下にて肝内性胆汁うっ滞 25 例、肝外性胆汁うっ滞 6 例に行い、採取された肝組織切片は Helly 固定液にて約 2 時間固定し、水洗後パラフィン包埋し、これをもとに HE 染色を行い光顕的に肝組織所見を検討した。

5) 肝内性胆汁うっ滞の分類

厚生省特定疾患調査班による分類¹⁾に従い急性肝内性胆汁うっ滞を選び、これをウィルス性と薬剤性に分類した。

6) 肝外性胆汁うっ滞の診断

ERCP, PTC, US, 手術所見、剖検所見の結果を総合して診断し、原因と閉塞部位の明らかなものに限った。

7) 肝表面腹腔鏡所見の分析

検査時の腹腔鏡観察所見と記録された腹腔鏡写真を併用して行った。

8) 緑色斑の大きさの測定

処置用腹腔鏡²⁾を用い、経腹腔鏡的に一目盛 80 ミクロンに凸版印刷されたメジャーを肝表面上に置き、緑色斑の最大径を計測し測定後メジャーは経腹腔鏡的に回収した。

9) 血中総ビリルビン値

検査当日に採取された血液について測定した。

結 果

1. 胆汁うっ滞の腹腔鏡所見

胆汁うっ滞を肝表面緑色斑の性状により 4 型に分類し、①緑色斑の性状、②その他の腹腔鏡所見について検討した。なお表中の病因 A はウィルス性、B は薬剤性、C は結石、D は癌を示す。

(1) 緑色斑の性状と分類 (Table 2)

肝内性胆汁うっ滞と肝外性胆汁うっ滞はともに肝小葉内に胆栓、胆汁色素が著明に存在するため肝表面は緑色調を呈している。

(i) I 型：小葉紋理に一致した緑色斑が円形で規則性を持った網目状に配列し、個々の大きさは 0.6~1.0 mm. この型に属するものは A の 14 例、B の 8 例、C、D にはみられない。A、B の間に緑色斑の大きさの差はみられなかった (Photo 1, 2)。

(ii) IIa 型：隣接する緑色斑が互いに癒合する傾向を示し、不規則な配列を示す網目状となり、形は多角形で大きさも不同が目立ち、0.8~1.4 mm と I 型のものより大きいものが多い (Photo 3)。この型に属するものは A の 5 例、B の 4 例、C の 5 例、D の 10 例であり、A、B と C、D との間には明らかな差はない。

(iii) IIb 型：緑色斑の癒合がさらに強く、かつ不規則となり、地図状ないしまだら状としてみられるもの (Photo 4)。その大きさは多角形不均一となり一定しない。この型に属するものは A の 1 例、C の 2 例、D の 3 例。I、IIa、IIb 型はいずれも肝本来の色調を残しており、赤緑色調を呈している。IIb 型のうち、A、C と D の各々の間には差はみられなかった。

(iv) III 型：もはや赤色調の部分を残すことなく、びまん性の緑色調を呈しているもの (Photo 5)。この型に属するものは C の 6 例、D の 12 例。両者の間には差はみられなかった。

(2) その他の所見 (Table 3)

(i) 表面：I、IIb 型に属するものは全例肝表面は平滑であったが、IIa 型には 6/24 (25.0

Table 2 Laparoscopic findings of cholestasis
(I) Patchy green colorations

Findings	Type Etiology	I (n=22)	IIa (n=24)	IIb (n=6)	III (n=18)
		A B	A B C D	A C D	C D
Color :					
reddish green		14 8	5 4 5 10	1 2 3	
green					6 12
Green speckles :					
regular mesh-like		14 8	5 4 5 10		
irregular mesh-like				1 2 3	
like a map or brindled					6 12
diffused					
Shape and size :					
circular, uniform		14 8	1 1		
polygonal, non-uniform			5 4 4 9	1 2 3	
diameter		0.6-1.0 mm	0.8-1.4 mm	unknown	

A : viral B : drug-induced
C : stone D : cancer

Table 3 Laparoscopic findings of cholestasis
(II) Other findings

Findings	Type Etiology	I (n=22)		IIa (n=24)				IIb (n=6)			III (n=18)	
		A	B	A	B	C	D	A	C	D	C	D
Surface:												
smooth		14	8	2	2	5	9	1	2	3	6	9
uneven				3	2		1					3
White markings:												
branched		4	3	1	2		3	1			1	2
mesh-like		1		1							1	1
Dilatation of intrahepatic bile ductule					1	4		1			1	7
Dilatation of lymph vessel					1	3		1			3	1
Microabscess						3		1	1		1	4
Hepatic metastasis of cancer						5		2				5

%), III型には 3/18(16.7%) に不平を示すものがあった。

(ii) 白色紋理: これは樹枝状白斑として, または網目状に伸展し肝表面を区域化するとくみられ, この出現頻度は I 型 8/22 (36.4%), IIa 型 7/24 (29.2%), IIb 型 1/6 (16.7%), III型 5/18 (27.8%)。各病型間の差はない。また白色紋理の所見は肝内性と肝外性との区別にも役立たない (Photo 6)。

(iii) 肝内胆管拡張: 肝内胆管拡張は, 肝表面に突出した樹枝状ないし索状の隆起として観察され (Photo 7), 穿刺吸引により胆汁が吸引される。この所見は胆管内圧上昇に伴う肝内胆管拡張所見として, 肝外閉塞時の胆のうの緊満, 腫大と同じ意味があるものと考えられる。この所見は IIa 型 5/24 (20.8%), IIb 型 1/6 (16.7%), III型 8/18 (44.4%) にみられ,

IIa 型と III型の C すなわち結石 1 例を除いて, ほかはすべて D すなわち悪性腫瘍による肝外閉塞であった。

(iv) 肝表にリンパ管拡張: 黄疸発生の一つのルートとして, リンパ管の関与が推測されている。肝表在性に観察されるリンパ管には 1 本のリンパ管として蛇行, 伸展したもの, 樹枝状紋理を形成するものがあり, 径が 0.2~0.3 mm のものが多い。主幹の径が 0.5~1.0 mm と拡張し, リンパ管内に胆汁成分が流入し, 黄緑色調に透見されるものが観察された。この所見を有するものは IIa 型 4/24 (16.7%), IIb 型 1/6 (16.7%), III型 4/18 (22.2%) となり, III型に多い傾向がみられ, これらはいずれも肝外性 (C, D) に属している (Photo 8)。

(v) 微小膿瘍

胆道感染の指標として, 微小膿瘍は肝表面に黄灰白色の小円形斑として 1 個ないし数個散在してみられることがある (Photo 9)。この所見は IIa 型 3/24 (12.5%), IIb 型 2/6 (33.3%), III型 5/18 (27.8%) にみられ, このうち C に属するものは IIb 型に 1 例, III型に 1 例あったが, 残りはすべて D であり肝外性胆汁うっ滞の特徴的所見といえる。

(vi) 肝転移: D のうち肝転移像を認めたものは 12/25 (48.0%) であった (Photo 10)。

以上の肝表面所見より, 肝内胆管拡張像, リンパ管拡張像, 微小膿瘍の所見に加え, 肝転移像は肝外性胆汁うっ滞の特徴的所見であり, 胆汁うっ滞鑑別診断上, 有力な所見である。

Table 4 Cholestasis and size of gallbladder

Etiology	Size of gallbladder	(n=70)			
		Relaxation	Distension		Unknown
			(+)	(#)	
Intrahepatic cholestasis (n=32)		18			
Obstruction at ;					
hepatic hilum or common hepatic duct (n=7)		4(2)			1(1)
Junctional area of cystic duct (n=10)		5(5)	1(1)	4(4)	
Common bile duct or Papilla of Vater (n=21)			5(3)	11(8)	2(1)

(): repeated number of malignant tumors.

2. 胆汁うっ滞と胆のうの大きさ (Table 4)

胆のうの弛緩, 縮小は肝内性 18/32 (56.3%), 肝外性のうち肝門部, 総肝管閉塞の 4/7 (57.1%), 三管合流部閉塞 5/10 (50.0%) に観察された。胆のうの緊満, 腫大は肝内性胆汁うっ滞および肝外性のうち肝門部, 総肝管閉塞にはみられず, 三管合流部閉塞 5/10 (50.0%), 総胆管, Vater 乳頭部閉塞 16/21 (76.2%) に観察された。この結果より, 肝内性胆汁うっ滞では胆のうが腫大する

Table 5 Intralobular distribution of bile embolus and bile pigments

		(n=31)			
		Central area	Central area ~ Middle area	Central area > Peripheral area	Central area < Peripheral area
Intrahepatic cholestasis (n=25)	I	12	6		
	IIa	1	5		
	IIb		1		
Extrahepatic cholestasis (n=6)	IIa			2	
	IIb			1(1)	
	III				3

() : repeated number of stone's cases.

ものではなく、弛緩、縮小するものは三管合流部の総肝管より上部の胆管閉塞、緊満、腫大するものは三管合流部の総胆管より下部の胆管閉塞と考えられる。しかし、総胆管、Vater 乳頭部閉塞のうち、胆のうが緊満、腫大しないものが3例みられ、いずれも結石例であり、不完全な胆管閉塞状態を推測させた。

また腹腔内癒着による観察不能例が3例存在したが、いずれも肝外性であった。このように、肝内性胆汁うっ滞と肝外性胆汁うっ滞との鑑別と閉塞部位の推定には胆のうの性状を知ることが重要である (Photo 11~15)。

3. 胆汁うっ滞病型と肝病理組織所見

(1) 胆栓、胆汁色素の分布範囲 (Table 5)

肝生検を施行した肝内性25例、肝外性6例について組織学的に胆栓、胆汁色素の分布範囲を調べた。肝内性胆汁うっ滞について、I型12例、IIa型1例のものは小葉中心部に、また1型6例、IIa型5例、IIb型1例では中心部から中間帯に胆栓、胆汁色素の分布がみられ、しかもこれらが同心円に比較的規則正しい分布として観察されるものが多い。一方、肝外性のものは小葉中心部から周辺部にまで分布していたが、IIa型2例、

IIb型1例のものは小葉周辺部に比較して、中心部から中間帯に顕著であり、その分布も比較的不規則であった。III型3例のものは小葉周辺部にまで及び、特に小葉周辺部に著明に分布する傾向がみられた。この結果から肝表面緑色斑は小葉内胆栓、胆汁色素の分布範囲と量とに平行するものと考えられた。

(2) その他の所見 (Table 6)

1) 急性肝内性胆汁うっ滞

(i) 胆汁うっ滞の程度：小葉内胆栓、胆汁色素の分布範囲が小葉中心部に限られたI型12例、IIa型1例および小葉中心部から中間帯に及ぶI型6例、IIa型5例、IIb型1例ではいずれも胆汁うっ滞の程度が軽いものが多く、各病型間には顕著な差はない。

(ii) 肝細胞変性壊死：胆汁うっ滞が小葉中心部に

Table 6 Histologic changes of cholestasis

		(n=31)					
Intralobular distribution of cholestasis	Histology		Degree of cholestasis	Liver cell degeneration and necrosis	Irregularity of liver cell plates	Kupffer cell mobilization	Ductular proliferation
	Central area	I (n=12) IIa (n=1)					
Intrahepatic cholestasis	Central area	I (n=12)	+ ~ #	0	0	9	0
		IIa (n=1)		1	0	1	1
	Central area Middle area	I (n=6)	+ ~ #	0	6	4	4
		IIa (n=5) IIb (n=1)		5 1	5 1	4 0	4 1
Extrahepatic cholestasis	Central area Peripheral area	IIa (n=2) IIb (n=1)	+ ~ #	2 1	0 0	1 0	1 0
		III (n=3)		3	2	1	3
			#				

Table 7 Comparison of laparoscopic findings of type IIa

		(n=24)																							
Findings	Cases	A					B				C					D									
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.1	No.2	No.3	No.4	No.1	No.2	(No.3)	No.4	(No.5)	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8	No.9	No.10	
Dilatation of bile ductule														○						○	○			○	○
Dilatation of lymph vessel											○							○	○	○					
Microabscess																	○						○		○
Hepatic metastasis of cancer																	○			○			○	○	○
Size of gallbladder :																									
normal		○	○										○												
relaxation				○	○	○		○	○	○	○	○	○	○											
distension												○				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
unknown													○												
Serum bilirubin (mg/dL)		3.5	6.7	7.8	10.4	12.9	9.8	10.4	21.3	24.1	10.3	13.0	20.0	23.4	39.0	6.8	12.6	15.0	16.0	18.3	18.6	20.7	24.1	24.7	36.8

(): unidentifiable

限られた I 型 12 例では, 明らかな肝細胞の変性壊死はない. 一方, このグループの IIa 型 1 例と小葉中心部から中間帯に及ぶ全例には単細胞壊死, 風船細胞, 好酸体ないし多核細胞などの諸変化がみられた.

(iii) 肝細胞索の乱れ: I 型 18 例と胆汁うっ滞が小葉中心部に限られた IIa 型 1 例を除き, 他のすべてのものに軽度から中等度の肝細胞索の乱れを認めた.

(iv) Kupffer 星細胞の動員: Kupffer 星細胞の動員を伴ったものは I 型 13 例, IIa 型 5 例であった. しかし各病型間には明らかな差はない.

(v) 細胆管増殖: 胆汁うっ滞が小葉中心部に限られたもののうち, I 型 12 例には門脈域の細胆管の増殖するものではなく, IIa 型 1 例と中間帯にまで及ぶ I 型 4 例, IIa 型 4 例, IIb 型 1 例に細胆管増殖がみられた. この結果より, 細胆管の増殖するものは胆汁うっ滞の分布が広範なものに多く, また病型別には I 型 4/18 (22.2%), IIa 型 5/6 (83.3%), IIb 型 1/1 (100%) であり, 肝細胞変性壊死と肝細胞索の乱れを伴う II 型に多くみられた.

2) 肝外性胆汁うっ滞

肝外性胆汁うっ滞では胆栓, 胆汁色素の分布は小葉

Table 8 Comparison of laparoscopic findings of type IIb

		(n=6)					
Findings	Cases	A		C		D	
		No. 1	(No. 1)	No. 2	No. 1	No. 2	No. 3
Dilatation of bile ductule							○
Dilatation of lymph vessel				○			
Microabscess				○	○		
Hepatic metastasis of cancer						○	○
Size of gallbladder:							
normal		○		○	○		
relaxation						○	○
distension							
Serum bilirubin (mg/dL)		10.5		2.3	8.4	12.0	15.1

(): unidentifiable

中心部から周辺部まで広範であり, その程度は IIa 型, IIb 型より III 型に高度である. また肝細胞変性ないし壊死像は IIa 型 2 例, IIb 型 1 例, III 型 3 例のすべてにみられ, このうち胆汁うっ滞の程度の強い III 型 2 例に肝細胞索の乱れを認めた. Kupffer 星細胞動員は IIa 型 1 例, III 型 1 例, 門脈域の細胆管増殖は IIa 型 1 例, III 型 3 例にみられた.

4. II 型, III 型の腹腔鏡所見の比較

(1) IIa 型 (24 例) について (Table 7)

肝外性に属するもののうち, 胆管拡張像を伴ったも

Table 9 Comparison of laparoscopic findings of type III

Cases	C						D												(n=18)	
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7	No. 8	No. 9	No. 10	No. 11	No. 12		
Dilatation of bile ductule					o				o	o	o	o	o	o	o	o				
Dilatation of lymph vessel	o		o		o							o								
Microabscess			o									o	o			o		o		
Hepatic metastasis of cancer									o	o						o	o	o		
Size of gallbladder :																				
normal	o		o																	
relaxation								o				o	o			o				
distension	o		o	o	o	o	o		o	o	o	o			o			o		
unknown														o			o			
Serum bilirubin (mg/dℓ)	9.2	12.3	12.3	16.2	20.5	22.5	15.0	15.0	18.3	18.9	19.7	20.0	22.1	24.0	25.0	26.1	30.0	30.0		

Table 10 Laparoscopic diagnosis of cholestasis

		Number of cases	Diagnostic ratio
I (n=22)	Intrahepatic	22	22/22 (100%)
	Extrahepatic	0	—
IIa (n=24)	Intrahepatic	9	0
	Extrahepatic	15	13/15 (86.7%)
IIb (n=6)	Intrahepatic	1	0
	Extrahepatic	5	4/5 (80.0%)
III (n=18)	Intrahepatic	0	—
	Extrahepatic	18	18/18 (100%)

のは C1 例, D4 例, リンパ管拡張像のあるものは C1 例, D3 例, 微小膿瘍は D3 例, 転移性肝癌は 5 例であった。これらの所見を認めたものは A, B との鑑別は容易であった。次に胆のうの大きさとの関係をみると緊満, 腫大を示したものは C では 1 例, D では 10 例全例にみられ, これらの所見は A と B との鑑別点となった。一方, 肝外性胆汁うっ滞のうち胆のうの弛緩, 縮小の 2 例, 正常大の 1 例, 観察不能の 1 例はいずれも C に属し, さらにこのうち症例 No. 3, 5 のものは肝表面に鑑別可能となる所見は得られなく, 肝内性との鑑別は困難であった。この結果から IIa 型のうち総合的に肝外性と診断可能であったものは C,

D の 15 例中 13 例 (86.7%) であった。

(2) IIb 型 (6 例) について (Table 8)

この型に属するものは A 1 例, C 2 例, D 3 例, これらには胆のう腫大はなく, 弛緩, 縮小ないし正常大のいずれかであった。このうち C に属する症例 No. 1 では肝表面に鑑別可能となる所見は認めず, 肝内性との区別は困難であった。したがって C, D の 5 例中 4 例 (80.0%) は肝表面所見から, 肝外性と診断が可能であったことになる。

(3) III 型 (18 例) について (Table 9)

III 型のものは肝表面はびまん性緑色調を示すため, 肝外性と診断することは容易である。この型に属するものは肝表面に胆管拡張像, リンパ管拡張像, 微小膿瘍, 転移性肝癌などの所見を有するものが多く, C では 5/6 (83.3%), D では 10/12 (83.3%) と高率に観察された。

5. 胆汁うっ滞の腹腔鏡検査による診断率 (Table 10)

肝内性胆汁うっ滞と肝外性胆汁うっ滞との鑑別可能なものは, 肝内性では 32 例中 I 型に属する 22 例

(68.8%)であり、肝外性 38 例中、診断可能であったものは 35 例 (92.1%) で肝外性のほうが診断しやすい。また肝外性と診断しえたもののうち、Ⅱa 型 86.7%, Ⅱb 型 80.0%、Ⅲ型全例であった。この結果から、対象例 70 例中 57 例 (81.4%) は腹腔鏡検査により鑑別診断が可能であったが、そのうちⅡ型に属するものは、Ⅱa 型 54.2%, Ⅱb 型 66.7% と鑑別率が低い。したがってこの場合には他の検査法の併用が必要となる。

考 察

胆汁うっ滞は臨床的には閉塞性黄疸の症状を示し、治療方針の決定のためには肝内性と肝外性との鑑別を迅速かつ正確に行わなければならない。従来、その診断は血液生化学的検査、ERCP、PTC、US、腹腔鏡検査などにより総合的になされてきた。このうち腹腔鏡検査は肝臓や胆のうの病態を直接肉眼的に観察するものであり、さらに直視下肝生検による組織診断をも可能にする利点を持ち、その鑑別に果たす役割は大きい。しかし、腹腔鏡検査上、成因を異にする急性肝内性胆汁うっ滞と肝外性胆汁うっ滞との間には肝表面紋理に類似する面が多く、両者の区別にはいまだ問題点も多い。清永ら^{3,4)}は胆汁うっ滞の肝表面紋理を主体に、両者の鑑別を記載しているが、腹腔鏡的鑑別診断に関する報告⁵⁻⁹⁾は少ない。一方、胆汁うっ滞のうち肝内性胆汁うっ滞の成因に関する研究は形態学的な面¹⁰⁻¹⁴⁾、生化学的な面 (胆汁酸依存性¹⁵⁻¹⁷⁾、胆汁酸非依存性¹⁸⁻²⁰⁾ および免疫学的な面²¹⁾ から進められ、文献的報告も多い。腹腔鏡検査による胆汁うっ滞の肝表面紋理分析には、胆汁うっ滞の成因や組織形態学的変化との関係を理解することが重要であるが、いまだ十分には明らかにされていない。

1. 緑色紋理について

(1) 急性肝内性胆汁うっ滞

従来、急性肝内性胆汁うっ滞は、組織学的な面から光顕的に細胆管レベルでの管腔閉塞による²²⁾とされていたが、電顕的に一次障害部位は毛細胆管を構成する肝細胞膜の障害であり、細胆管およびその周辺の変化は二次的なものと考えられ²³⁾、さらに最近では毛細胆管周囲の actin 様収縮蛋白を含み、網目状構造を示す microfilament が胆汁分泌機構の機能的な役割を果たし、その障害が胆汁うっ滞を促進する重要な因子であるという報告がある¹²⁻¹⁴⁾。佐々木¹⁰⁾はウィルス性およ

び薬剤性急性肝内性胆汁うっ滞を対象に、Schaffner ら¹¹⁾は実験的胆汁うっ滞の電顕所見から毛細胆管腔の拡大、微絨毛の短小化、消失、microfilament の増加による毛細胆管周囲細胞外膜の肥厚、Golgi 装置の肥大、増生などの変化を観察している。しかしこれらの組織形態学的変化が胆汁分泌障害を促進し、毛細胆管内に胆栓の沈着を惹起する一つの因子であっても、著者の急性肝内性胆汁うっ滞Ⅰ、Ⅱa 型およびⅡb 型の緑色紋理の相違を十分に説明しえない。

組織学的に肝細胞変性壊死、炎症性変化を主体とする急性肝炎では小葉内胆栓、胆汁色素の沈着に乏しく、肝表面は緑色調を呈することなく、Kalk の分類による“いわゆる大赤色肝”となる²⁴⁾。一方、急性肝内性胆汁うっ滞は小葉内の胆栓形成を主体とし、肝細胞変性壊死などの変化に乏しい純うっ滞型と胆栓、胆汁色素の沈着に加え、肝細胞変性壊死、炎症性変化を伴った混合型に区別され²⁵⁾、肝表面は緑色紋理を形成する。著者のⅠ型 18 例中 66.7% は純うっ滞型、他のⅠ、Ⅱa 型およびⅡb 型のすべては混合型であったが、胆汁うっ滞の分布範囲が中間帯にまで及ぶⅡa、Ⅱb 型のすべては肝細胞索の乱れを伴い、さらに細胆管増殖をみるものが多い。このことから、肝細胞変性壊死、肝細胞索の乱れに伴う小葉構造の歪み、および細胆管増殖などの組織学的変化の有無が急性肝内性胆汁うっ滞各型の肝表面緑色紋理を形成する一つの因子となることが推測される。

(2) 肝外性胆汁うっ滞

肝外胆管閉塞が起こると胆管内圧の上昇と毛細胆管の拡張が生じ、胆管内に胆汁が充満し、肝細胞から胆汁の排泄が障害されて胆汁うっ滞を惹起すると考えられ、これは小葉内胆栓、胆汁色素が小葉中心部から周辺部まで広範かつ不規則な分布を示すことで裏付けられる。電顕的には、一般に microfilament の増加、毛細胆管の拡張、Golgi 装置の増生、糸粒体の減少などが観察されるとされ^{25,26)}、黄疸持続時間が遷延するにつれ微絨毛の消失を伴い、肝内性胆汁うっ滞の電顕所見に一致することが報告されている²⁷⁾。このことは肝外性胆汁うっ滞Ⅱa、Ⅱb 型の緑色紋理が急性肝内性胆汁うっ滞Ⅱa、Ⅱb 型と類似していることとも一致する。したがって、肝外性と肝内性胆汁うっ滞とは成因の違いがあるにせよ、胆汁分泌障害に基づく小葉内胆栓、胆汁色素の沈着には両者の間に同様な機序が存在するものと考えられる。しかしながら、胆栓、胆汁色素の分布範囲の相違は両者の成因の違いが関与し、特に肝

外性胆汁うっ滞では胆管内圧が上昇するにつれ、その分布が広範かつ程度を増し、Ⅱa、Ⅱb型からⅢ型へと移行していくことが推測される。

(3) 緑色紋理の分類

清永ら^{8,9)}は肝内性胆汁うっ滞を第Ⅰ～Ⅲ群、肝外性胆汁うっ滞を閉塞型(Ⅰ型)、重複型(Ⅱ型)、炎症型(Ⅲ型)とし、さらに肝外性を初期のもの(a)、進行したもの(b)、結節状のもの(c)に分類している。しかし、腹腔鏡検査上、肝内性と肝外性胆汁うっ滞は明確に区別しえない面が多く、清永は第Ⅰ、Ⅱ群と閉塞型Ⅰa型、閉塞型Ⅰa型と重複型Ⅱa型との鑑別がしばしば困難であるとし、著者分類によるⅡa型では第Ⅲ群、閉塞型Ⅰ型および重複型Ⅱa型を含み、同様に肝表面紋理から鑑別しえない。また著者のⅡb型は重複型Ⅱb型に類似しており、清永はこの紋理を門脈域の拡大によるとし、続発性肝硬変への移行する段階を示すとしている。しかし、著者のⅡb型には肝内性に属するものが存在し、組織学的には門脈域の拡大を伴っており、清永のいう胆汁性肝硬変への一過程を観察しているのかも知れない。このようにⅡa、Ⅱb型に属するものについては、緑色紋理による鑑別が困難であり、これは腹腔鏡検査の限界であるといわざるをえない。

2. その他の腹腔鏡所見について

(1) 肝表面の胆管拡張

肝外性胆汁うっ滞では胆管内圧の上昇に伴い、肝内胆管は拡張し、胆道内圧が35 cm H₂O以上になると肝細胞から胆汁の分泌は停止し、高ビリルビン血症が発症するとされている²⁹⁾。肝表面の胆管拡張は結石13例中2例15.4%、癌25例中12例48.0%となり、明らかに癌によるものが多い。肝内胆管に拡張があっても、必ずしも肝表面上に胆管拡張が観察されとは限らないが、癌の場合には完全な胆管閉塞を起こしやすいと考えられる。すなわち、胆汁うっ滞Ⅱa型、Ⅱb型に認められる肝表面の胆管拡張は鑑別診断上の意義が大きい。

(2) 肝表リンパ管拡張

胆汁成分の血中への逆流経路の一つに、胆管内圧の上昇により胆汁成分が門脈域胆管上皮細胞より門脈域組織間隙に排泄され、同部のリンパ管に入り胸管を経て大循環に至る経路が考えられている²⁹⁾。胆汁成分のリンパ管への流入について、田中³⁰⁾は実験的に肝外胆管結紮後、肝門部リンパ管内のビリルビン濃度が急速に上昇し、これに比較して血清ビリルビン濃度が低い

ことを証明し、黄疸発生にリンパ管が関与することを証明している。肝表リンパ管は肝外胆汁うっ滞を起こすと太くなり、リンパ管壁を通して胆汁色素が透見される。このリンパ管拡張は胆汁色素の流入によるリンパ管内圧上昇に起因すると思われ、胆汁うっ滞の鑑別上重要な所見である。

(3) 微小膿瘍

胆道と肝実質とは局所解剖学的に密接な関係にあり、化膿性肝膿瘍の発生経路には胆道系由来のもの³¹⁾の頻度が高い。この場合、起因菌は *E. coli* を中心とするグラム陰性桿菌が多く、肝表面微小膿瘍はすでに肝実質内にまで感染が波及していることを示しており、胆汁うっ滞の鑑別はもとより病態の重篤度を示す所見といえる。

(4) 癌の肝転移

肝臓は身体各部から癌転移をきたす最も多い臓器である。その診断は肝スキャン、US、CTなどの画像診断法や血管造影法などによりなされているが、それぞれの検査法にも限界があり、微小な転移巣を描出しないこともしばしばである。腹腔鏡検査上、深部の肝実質内に存在する転移巣は観察範囲外であり、胆汁うっ滞診断上問題となるが、これに対し肝表面転移巣の露出は腫瘍の存在と進展度を知る上からも意義は大きい³²⁾。

(5) 胆のうの大きさ

胆汁うっ滞時の胆のうの大きさは胆汁分泌量、肝外胆管閉塞部位と閉塞の程度に係る^{33,34)}。従来から肝内性胆汁うっ滞では胆のうは弛緩ないし正常な大きさを保ち、肝外閉塞では三管合流部から肝門部の閉塞状態により弛緩、縮小、三管合流部から Vater 乳頭部の閉塞では緊満腫大することが知られている。しかし、著者の総肝管結石2例、総胆管結石3例に胆のうの大きさが正常なものがあり、これは結石による胆管閉塞が不完全な状態にあることが推測された。この状態は、たとえ結石により胆管が完全に閉塞されても、胆管内圧の上昇により胆管の径が結石の大きさ以上に拡張し、胆管と胆のうとの間に胆汁の流通が再開されるため、胆のうの大きさに変化をきたさないものと思われる。したがって、肝表面上に緑色紋理のほか変化に乏しいⅡa、Ⅱb型では、胆のうの病態に変化を伴わないものは胆汁うっ滞の鑑別、肝外閉塞部位の推定が困難であり諸検査法の併用が望ましい。

3. 胆汁うっ滞の腹腔鏡診断

腹腔鏡検査上、胆汁うっ滞の鑑別可能なものは対象 70 例中 57 例 (81.4%) であった。これは Chaput ら⁷⁾の 80.0%, Chousterman ら⁸⁾の 81.0% とほぼ同様の結果であり、腹腔鏡検査は胆汁うっ滞の鑑別診断法として有用な検査法であることを示しその意義は大きい。

結 論

1) 胆汁うっ滞にみられる肝表面緑色紋理の形状を 4 型に分類すると、I 型は肝内性、III 型は肝外性に属したが、IIa, IIb 型の中に肝内性と肝外性のものがあり、両者の鑑別が必要であった。

2) 肝表面上の胆管拡張、リンパ管拡張、微小膿瘍の所見は肝外性胆汁うっ滞の特徴をなし、これは癌の肝転移とともに肝内性胆汁うっ滞との鑑別の指標となった。

3) 胆のうの形態変化は肝内性と肝外性の鑑別、肝外閉塞部位の推定に役立つ。しかし、結石による胆管閉塞との鑑別が困難なものがあった。

4) 肝表面緑色紋理は肝小葉内の胆栓、胆汁色素の分布範囲と程度に一致した。また緑色紋理の相違には肝小葉構造の歪みの有無が関与し、さらに肝外性胆汁うっ滞では胆管閉塞が大きな因子となることが推測された。

5) 肝表面の緑色紋理およびその他の所見と胆のうの形態変化から、対象 70 例中 57 例 (81.4%) において、肝内性と肝外性胆汁うっ滞の鑑別が可能であり、腹腔鏡検査は胆汁うっ滞診断法として有用な検査法であることを示した。

なお、本論文の要旨は第 63 回日本消化器病学会総会 (昭和 52 年) において発表した。

文 献

- 厚生省公衆衛生局難病対策課特定疾患調査研究連絡協議会：肝内性胆汁うっ滞。“特定疾患診断の手引”，p. 70，厚生省公衆衛生局難病対策課特定疾患調査研究連絡協議会，東京，1975。
- 石田博，金沢秀典，古川陽太郎，島本政明，黒田肇，小林正文，常岡健二：2 channel 式処置用腹腔鏡の開発とその有用性について。Progress of Digestive Endoscopy, 12, 56~58, 1978。
- 清永伍市：肝内閉塞性黄疸の鑑別診断。最新医, 18, 1038~1047, 1963。
- 清永伍市，進士義剛，沢田憲志，垣内義亨：硬変でない緑色肝について；腹腔鏡所見ならびに鑑別診断。線合臨, 17, 356~365, 1968。
- Waes, L., Versieck, J., Barbier, F., and Demeule-naere, L.: Laparoscopy in the differential diagnosis of jaundice; Review of 635 cases. Acta Gastroenterol. Belg., 36, 624~631, 1973。
- Platteborse, R.: The role of laparoscopy in the differential diagnosis of jaundice. Acta Gastroenterol. Belg., 36, 616~623, 1973。
- Chaput, J.C., Chousterman, M., and Etienne, J. P.: Laparoscopy in the diagnosis of cholestatic jaundice. Acta Gastroenterol. Belg., 36, 632~641, 1973。
- Chousterman, M., Chaput, J.C., Buffet, C., Gueroult, N., and Etienne, J.P.: A critical analysis of the value of laparoscopy in cholestasis. Gastroenterol. Clin. Biol., 1, 319~330, 1977。
- Mörl, M.: Ikterus; Laparoskopische differential diagnose. Fortschr. Med., 92, 1169~1170, 1974。
- 佐々木博：微細構造よりみた肝内胆汁うっ滞の病態。第 63 回日本消化器病学会総会，東京，1977-04，日消病会誌, 74, 1575~1576, 1977。
- Schaffner, F., and Javitt, N.B.: Morphologic changes in Hamster liver during intrahepatic cholestasis induced by taurolithocholate. Lab. Invest., 15, 1783~1792, 1966。
- 織田正也：Microfilaments の異常と肝内胆汁うっ滞。医のあゆみ, 98, 533~535, 1976。
- 織田正也，船津和夫：胆汁分泌機構における毛細胆管周囲性マイクロフィラメントおよび毛細胆管膜の機能的意義。第 16 回日本肝臓学会総会，東京，1980-07，肝臓, 21, 1716~1721, 1980。
- Phillips, M.J., Oda, M., Mak, E., Fisher, M., and Jeejeebhoy, K.N.: Microfilament dysfunction as a possible cause of intrahepatic cholestasis. Gastroenterology, 69, 48~58, 1975。
- Wheeler, H.O., and Ramos, O.L.: Determinants of the flow and composition of bile in the unanesthetized dog during constant infusions of sodium taurocholate. J. Clin. Invest., 39, 161~170, 1960。
- Javitt, N.B.: Hepatic bile formation. N. Engl. J. Med., 295, 1464~1469, 1511~1516, 1976。
- Forker, E.L.: Mechanisms of hepatic bile formation. Annu. Rev. Physiol., 39, 323~347, 1977。
- Erlinger, S., and Dhumeaux, D.: Mechanisms and control of secretion of bile water and electrolytes. Gastroenterology, 66, 281~304, 1974。
- Latham, P.S., and Kashgarian, M.: The ultrastructural localization of transport ATPase in the rat liver at non-bile canalicular plasma membranes. Gastroenterology, 76, 988~996, 1979。
- 戸田剛太郎，池田有成，岡博，織田敏次：胆汁うっ滞と膜酵素。代謝, 17, 133~142, 1980。
- 大西文明，志波孝，東森俊博，溝口靖紘，門祭文之，山本祐夫，森沢成司：薬物アレルギー性肝炎における肝内胆汁うっ滞の免疫学的研究；リンホカインの関与について。アレルギー, 29, 306~317, 1980。
- Watson, C.J., and Hoffbauer, F.W.: The problem of prolonged hepatitis with patricular reference to the cholangiolitic type and to the development of cholangiolitic cirrhosis of the liver. Ann. Intern.

- Med., 25, 195~227, 1946.
- 23) 市田文弘, 佐々木博, 葛岡哲男, 市井吉三郎: 肝内胆汁うっ滞症 Intrahepatic Cholestasis. 臨科学, 5, 719~730, 1969.
- 24) Kalk, H., und Wildhirt, E.: Die große rote Leber. "Lehrbuch und Atlas der Laparoskopie und Leberpunktion", p. 120~124, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1962.
- 25) Compagno, J., and Grisham, J.W.: Scanning electron microscopy of extrahepatic biliary obstruction. Arch. Pathol., 97, 348~351, 1974.
- 26) Jones, A.L., Schmucker, D.L., Mooney, J.S., Adler, R.D., and Ockner, R.K.: Morphometric analysis of rat hepatocytes after total biliary obstruction. Gastroenterology, 71, 1050~1060, 1976.
- 27) 水本龍二, 野口孝, 武内徹郎: 肝外閉塞性黄疸; 特に黄疸遷延例の検討. 肝胆臓, 2, 619~625, 1981.
- 28) 湯田好一, 大野孝則: 胆道系の形態と生理. "臨床内科全書 5-II". (高橋忠雄, 木島良雄編), p. 145~157, 金原出版, 東京, 1972.
- 29) 谷川久一: 電顕よりみた抱合ビリルビン血症の成因. 日臨, 30, 1859~1864, 1972.
- 30) 田中幹夫: 肝外閉塞性黄疸発生におけるリンパ管系の関与. 肝臓, 7, 352~359, 1966.
- 31) 葛西洋一, 玉置明, 河西紀夫, 円谷敏彦, 佐藤雄民: 化膿性肝膿瘍の病態と治療. 日医新報, No. 2639, 10~16, 1974.
- 32) 黒田肇, 常岡健二: 肝癌の腹腔鏡診断. 癌治療・今日と明日, 2, 19~22, 1980.
- 33) 清永伍市, 児島淳之介, 加藤道夫, 東條文龍: 胆道疾患の腹腔鏡診断法. 臨科学, 14, 583~590, 1978.
- 34) Bech, K., Kiani, B., Dischler, W., Sickinger, K., Helms, M., und Tenner, R.: Differentialdiagnose des Ikterus. "Atlas der Laparoskopie", p. 124~139, F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1968.

Legends

- Photo 1 Type I, intrahepatic cholestasis. Coinciding with lobular patterns, patches of green color are distributed in regular mesh-like pattern.
- Photo 2 Enlarged finding of the liver surface (Type I). Patches of green color are about 0.7 mm in diameter.
- Photo 3 Type IIa, intrahepatic cholestasis. Patches of green color are distributed irregularly in a mesh-like pattern and some of them are joined with adjacent ones.
- Photo 4 Type IIb, extrahepatic cholestasis. The joining of adjacent patches of green color are marked and liver surface resembles a map-like or brindled patterns.
- Photo 5 Type III, extrahepatic cholestasis. The liver has a uniform dark green color.
- Photo 6 Enlarged finding of the liver surface (Type I). White spots can be seen on the liver surface.
- Photo 7 Dilated intrahepatic bile ductules can be seen on the liver surface.
- Photo 8 Dilated lymph vessels (about 1.0 mm in diameter) can be seen on the liver surface.
- Photo 9 A case of the gallbladder cancer. Microabscesses can be seen on the liver surface as yellowish spots.
- Photo 10 The metastatic tumor due to cancer of the head of the pancreas. Umbilicated tumor nodule can be seen on the surface of the left lobe of the liver.
- Photo 11 A case of cancer invading the junctional area of cystic duct (Type IIb). The gallbladder is observed as being shrunk.
- Photo 12 A case of intrahepatic cholestasis (Type I). The gallbladder is observed as being lax.
- Photo 13 A case of the choledocholithiasis. The gallbladder is filled by bile and the color is dark green.
- Photo 14 A case of the gallbladder cancer. The gallbladder is distended, irregular pale areas and blood vessels can be seen on the surface.
- Photo 15 Adhesions of the gallbladder area. Adhesions interfere with adequate observation of the gallbladder area.

(受付: 1982 年 8 月 7 日)

PLATE (1)

PLATE (2)