<原 著>

実験的胆汁うっ滞肝における胆管周囲性微小血管叢の変化 — 鋳型走査電子顕微鏡法による観察を中心として —

宮崎 卓哉*

要 旨：黄疸肝およびステロイド投与減黄肝において、肝微小循環動態の変化が、胆管周囲血管叢 (peribiliary plexus, PBP) に与える影響とその意義を明らかにするために、実験的胆汁うっ滞肝の微小血管鋳型標本を走査型電子顕微鏡によって観察した。

肝外胆管閉塞型、肝内胆汁うっ滞型黄疸肝にともなう胆管系の障害およびその修復過程において、PBP の径および走行に形態的变化が認められた。

ステロイド投与減黄肝においては、肝内胆汁うっ滞型は、肝外胆管閉塞型に比べて PBP の拡張率が高く、減黄効果が認められた。

その理由として、毛細胆管腔内に胆汁色素の貯留を認める肝内胆汁うっ滞型では、ステロイドの抗炎症、血管拡張作用が、2 次的に肝血管抵抗の低下をもたらす肝微小循環血流量を増大させ、その結果、毛細胆管から類洞への胆汁移行が抑制されたものと示唆された。

索引用語： 胆管周囲微小血管叢 胆管閉塞性胆汁うっ滞 サイトカラシン B
肝内胆汁うっ滞 ステロイド 走査型電子顕微鏡

緒 言

肝細胞は、脂質、糖、蛋白の合成や胆汁分泌、胆汁酸の輸送など機能的、形態的に多くの複雑な代謝機構を有している。その中心として、肝微小循環系は、肝細胞と直接関わりを有しており、肝血流は、肝細胞との物質交換、肝細胞への酸素供給に関わり、生体にとって重要な役割を果たしている。

Rappaport¹⁾は、in vivo の研究で、acinus における血流動態の調節において、肝動脈が重要な働きを持っていることを強調している。その一つに、肝動脈枝よりなる胆管周囲血管叢 (peribiliary plexus, PBP) は、胆汁の分泌と吸収において、重要な働きを有していると述べている²⁾。

胆管周囲血管叢の形態的变化は、胆管系の障害に関与していると考えられるが、肝細胞自身、内的外的因子により多岐にわたり複雑な反応を起こすため、その評価は一定していない。

そこで、実験的に胆管系の障害およびその修復過程における肝内微小血管 (胆管周囲血管叢) 構築の変化

について鋳型走査電子顕微鏡法を用いて検討し、その意義について考察した。

対象と方法

対象は、体重300g 前後の Wistar 系雄性ラット (14~16週齢) 40匹を用いて、以下の群 (①~③) に分け、実験を施行した。

Wistar 系ラット (体重300~350g) ;

① 健常肝ラット (対照群: n=5匹)

② 黄疸肝ラット (黄疸群: n=25匹)

(1) 肝外胆管閉塞モデル (n=15匹)

(2) 肝内胆汁うっ滞モデル (n=10匹)

③ 減黄肝ラット (ステロイド投与群: (1), (2) 各々 n=5匹ずつ)

方法は、以下の手順で施行した。

1) 肝外胆管閉塞モデルの作成: pentobarbital sodium (ピットマン・ムーア社製, 30mg/kg i.p.) 麻醉下に開腹し、無菌的操作にて総胆管を2重結紮切離後、閉腹した。

2) 肝内胆汁うっ滞モデルの作成: 蒸留水10ml で攪拌したサイトカラシン B (アルドリッチ社) 0.06mg/体重 g を経口挿管法にて投与した。

1), 2) ともその後、一定の環境の飼育下において飼料、飲水ともに自由に摂取させた。

Takuya MIYAZAKI*

*横浜市立大学医学部外科学第一講座

主任: 松本昭彦教授

<受付日1995年2月3日>

3) ステロイド投与減黄モデルの作成: 肝外胆管閉塞群, 肝内胆汁うっ滞群それぞれの血清ビリルビン値最高値に, ステロイド(ヒドロコルチゾン0.2mg/体重g)を腹腔内に連日2日間投与した。

4) 血管鋳型標本作成: 肝外胆管閉塞群は, 総胆管結紮後1週毎, ステロイド投与7日目に, 肝内胆汁うっ滞群は, サイトカラシンB投与5日目, ステロイド投与7日目にそれぞれ, 麻酔下に開胸開腹, 直ちに下大静脈より採血し, 血清肝トランスアミナーゼ(GOT, GPT), アルカリフォスファターゼ(ALP), 総ビリルビン(T-Bil.)値の4項目を測定した。

血管鋳型標本(microvascular casts)の作成は, 村上³⁾の手法に準じて施行した。最初に, 胸部大動脈を結紮後, フロー針(23G)を用いて, その先端を腹部大動脈より逆行性に腹腔動脈内に挿入留置し, 硬化剤を注入する直前に, 150cmH₂O圧で, ラクテックリング液100mlにて灌流洗浄した。その際, 下大静脈は横隔膜上で切断し, 腹部大動脈は, 腹腔動脈分岐上にて結紮遮断を施した。

resin(商品名 Mercox, 大日本インキ製造, 発売元: 応研商事)と methyl methacrylate(硬化剤)とを混合液(主剤20gに対し硬化剤5g添加)とし, 110~180 mmHg圧で注入した。動脈系より注入した Mercox が, 腸管を経て門脈系さらに, 肝動脈および門脈血管床まで充分達した状態で5分間ほど室温で放置し, Mercoxの硬化を確認後, 肝を摘出した。同様の手技において, Mercoxを門脈より注入した血管鋳型標本も作成した。門脈に対しては, 30~60mmHg圧とした。摘出した肝は, resin(Mercox)の重合化を高めるために60°Cのwater bathに6時間置き, 次に, エーテル液中に12時間置いた。これらのcastsを実体顕微鏡下に5mm³大のブロックに切断した。その際, 注入した Mercox が不十分なために, 明らかに不均一と認めた sinusoids や triads を除き, 恒常性の保たれた部位を vascular casts とした。それらを包埋カゴに入れ20% NaOH 溶液に48時間浸解し, その後, 水流にて洗浄を数回繰り返した vascular casts に対し, 臨界点乾燥を行った。最後に, これらを金属の資料台に固定, 金蒸着を施し, 走査型電子顕微鏡(Scanning Electron Microscope, SEM)を用いて観察した(加速電圧: 15~25KV 使用)。

他方, 実験動物の肝に対して型のごとく, パラフィン切片を作製, Hematoxylin-Eosin(以下H.E.)染色を行った。肉眼所見, 実体顕微鏡的所見(光顕)およ

び血管鋳型走査電子顕微鏡的所見との対比検討を行った。

なお, 脈管の径は, 撮影した写真からその拡大率より計算した。

1) 肝機能(血清 GOT, GPT, T. Bil., ALP 値)の推移, 2) 硬化剤の注入圧(mmHg)と注入量(ml)の変化, 3) 肝組織の光顕所見, 4) 最大細動脈径(μ m)の変化, 5) 黄疸肝における肝内微小血管(胆管周囲血管叢)の走査型電顕所見, 6) ステロイド投与減黄時における肝内微小血管(胆管周囲血管叢)の走査型電顕所見, の以上を検討項目とした。

結 果

I. 各群における肝機能平均値の比較

Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3 に示したように, 肝外胆管閉塞モデル群では, 胆管結紮切離したのち, 血清 GOT, GPT, ALP 値の上昇と共に約2~3週目で, 血清ビリルビン値のピーク(15 ± 4 mg/dl, 対照群 < 1.0 mg/dl)を認めた。一方, アクチン重合阻害物質であるサイトカラシンBを投与して作成した肝内胆汁うっ滞モデル群では, 平均約3~5日目で, 血清 GOT, GPT の中等度上昇と共に血清ビリルビン値上昇のピーク(12.5 ± 3 mg/dl)を認めた。

さらに, ステロイド投与における各群の血清肝トランスアミナーゼ, 血清ビリルビン値の推移として, 肝外胆管閉塞モデル群では, これらピーク値の1/3~1/2の減少率にとどまった。一方, 肝内胆汁うっ滞モデル群では, 両者ともほぼ正常値化した。

II. 各群における硬化剤(Mercox)の注入圧と注入量の平均値

Fig. 4, Fig. 5 に示したように, 対照群と比較して, 肝外胆管閉塞モデル群では, 黄疸期間の延長にともなって, 注入圧増加と注入量の減少を認めた。

また, 肝内胆汁うっ滞モデル群の黄疸ピーク時(サイトカラシンB投与後第3~5日)においても, 対照群と比較して, 注入圧の増加と注入量の減少を認め, これら平均値は, 前者モデル群のほぼ3~4週目に相当した。

さらに, ステロイド投与における肝外胆管閉塞モデル群と肝内胆汁うっ滞モデル群との比較において, 注入圧で, 各々平均 15 ± 3 mmHg, 42 ± 9 mmHgの減少を認めた。注入量で, 各々平均 14 ± 7 ml, 33 ± 4 mlの増加を認めた。

III. 最大細動脈径(μ m)の変化

黄疸群とステロイド投与群における肝外胆管閉塞型

Fig. 1 Mean level of GOT and GPT in the serum in each group

Fig. 2 Mean level of the serum total bilirubin in each group

と肝内胆汁うっ滞型、両者の最大動脈径 (μm) の数値を比較してみると、Table に示すように、2 群間有意差検定において、両者間で、黄疸群では肝門部、末梢部ともに有意差を認めなかった。一方、ステロイド投与群では、肝門部、末梢部ともに肝内胆汁うっ滞型の方が肝外胆管閉塞型に比べて、最大細動脈径は大きく、特に末梢部では有意に高い平均拡張率を認めた。

IV. 各群における肝組織標本の光顕所見と肝内微小血管構築の電顕所見

① 対照群：

肝組織の光顕所見にて、小葉間結合組織 (interlobular connective tissue) は疎性結合組織からなり、小葉間胆管 (interlobular bile duct), 小葉間動脈 (interlobular artery), 小葉間門脈 (interlobular portal vein) を含む門脈域 (Glisson 鞘, hepatic triad) を構成していた (Fig. 6)。

電顕所見では、肝動脈は、門脈と並行して分枝した

Fig. 3 Mean level of the serum alkaline phosphatase (ALP) in each group

Fig. 4 Mean level of the infused-pressure of Mercor in each group

のち、径5~10 μ mの胆管周囲微小血管叢 (PBP) を形成し、類洞 (sinusoid) あるいは終末門脈枝 (terminal portal venule) に注ぎ込んでいた (Fig. 7)。

PBP は、終末肝動脈枝である毛細血管から形成されていた (Fig. 8)。

また、経肝動脈的に硬化剤 (Mercor) を注入した場合、硬化剤は PBP に均等に行きわたり、PBP は完全に硬化された。しかし、経門脈的に同様に注入した場合は、PBP への硬化剤の移行が不十分であった (Fig. 9)。

② 黄疸群：

(1) 肝外胆管閉塞型における肝組織は、光顕所見において、高度の細胆管の線維性拡大とその周囲に軽度の炎症性細胞浸潤を認めた。肝細胞内には、胆汁色素の沈着を認めた (Fig. 10A)。

電顕所見では、肝動脈は屈曲、蛇行を繰り返しながら、細動脈から終末肝動脈枝に至り、網目状に増生した径2~12 μ mのPBPを形成していた (Fig. 10B)。

(2) 肝内胆汁うっ滞型における肝組織は、光顕所見において、軽度の細胆管の拡大、中等度の胆管の増生

Fig. 5 Mean level of the infused-doses of Mercor in each group

Table Changes of the maximum diameter of the arteriole (μm) (mean $\pm$ S.E.)

	portal fissure region (μm)	peripheral region (μm)
(1) extrahepatic biliary obstruction type		
• icteric group	40 $\pm$ 8	7 $\pm$ 5
• steroid-administered group	53 $\pm$ 17 (1.33)	10 $\pm$ 4 (1.43)
(2) intrahepatic bile-stagnated type		
• icteric group	35 $\pm$ 8	6 $\pm$ 4
• steroid-administered group	55 $\pm$ 13 (1.57)	13 $\pm$ 4 (2.17)

parentheses: dilatation rate * $p < 0.05$ Fig. 6 Light microscopic findings of control rat liver. The interlobular portal tract (Glisson's sheath) is composed of the loose connective tissue, including the interlobular bile duct, interlobular artery and interlobular portal vein. (H.E. stain $\times 200$)

を認めた。

毛細胆管腔内に、多数の胆汁色素を認めた (Fig. 11A)。

電顕所見では、肝動脈は門脈に沿って蛇行しながら、細動脈枝より螺旋状に増生した径2~10 μm のPBPを形成していた (Fig. 11B)。

③ ステロイド投与群：

(1) 肝外胆管閉塞型では、肝動脈は拡張しながら細動脈、さらには径5~15 μm の終末肝動脈枝に移行し、そのまま滑らかに配列しながらPBPを形成していた (Fig. 12)。

(2) 肝内胆汁うっ滞型では、肝動脈は平滑かつ直線化しながら縦横に走り、一層化した毛細血管を形成し、

径8~20 μm と拡張しながら終末肝動脈枝より網状にPBPを形成していた (Fig. 13)。

考 察

臨床的に、肝胆道系の良性疾病 (炎症、結石、狭窄、ポリープ等)、悪性疾病 (癌、肉腫等) に関わらず、肝実質の病態は様々である。例えば、肝外胆管の閉塞にともなう肝内胆管の代償性増生肥大は、機能的には胆汁のうっ滞を呈するのみならず、進行した場合、胆汁色素の排泄障害による直接ビリルビン優位の黄疸を認める。さらに、長期間の胆汁のうっ滞の持続から肝硬

Fig. 7 Scanning electron micrograph of hepatic microvessels in control rat liver. The peribiliary plexus (PBP) with 5~10μm diameter is formed from the hepatic artery (A). (SEM 15KV ×150)
A: hepatic artery, PBP: peribiliary plexus, S: sinusoid, P: portal vein

変となりうる。

胆管内圧の上昇にともなう肝内胆管の拡張は、胆管周囲血管叢 (PBP) の透過性を上昇させ、逆シャント的に終末肝動脈枝 (terminal hepatic arteriole) への胆汁色素の流出をみるという説⁹⁾は、まだなお明確にされていない。また、ステロイド投与後の減黄における肝内微小血管の変化についての詳細な報告はない。そこで今回著者は、胆汁うっ滞肝ラットを作成し、PBPの経時変化を明らかにし、さらにステロイドによる減黄時のPBPの変化を同様にして調べ、その意義を検討した。

市田ら⁵⁾は、黄疸の分類として、1) 体質性黄疸、2) 溶血性黄疸は、ビリルビン代謝異常が、3) 閉塞性(機械性)黄疸、4) 肝内胆汁うっ滞は、胆汁構成成分の排泄障害が、各々これらの病態の主体をなし、また、5) 肝細胞性(実質性)黄疸は、それらの中間型の病態を示すものとしている。

このうち、胆汁排泄障害の一つである肝外胆管閉塞においては、胆管内圧が上昇すると、胆汁が血中へ逆流するのではないかと推測されてきた⁴⁾。この推測を

Fig. 8 Scanning electron micrograph of the peribiliary plexus in control rat liver. The peribiliary plexus (PBP) are formed by the capillaries arising from the terminal hepatic arteriole (tA). (SEM 20KV ×150)

PBP: peribiliary plexus, tA: terminal hepatic arteriole, P: portal vein, A: hepatic artery, S: sinusoid

Fig. 9 Scanning electron micrograph of control rat liver cast. Peribiliary plexus (PBP) without sufficient consolidation of Mercor (* marks) portally infused. (SEM 25KV ×200)
PBP: peribiliary plexus

裏付ける形態学的所見として、胆管結紮によって、比較的早期から肝内胆管、細胆管の拡張がみられ⁹⁾、さら

Fig. 10A Light microscopic findings of extrahepatic biliary obstruction type (3 weeks after bile duct ligation). The bile ducts are dilated with proliferation of bile ductules. Bile pigments are noted in the liver cells. (H.E. stain $\times 200$)

Fig. 11A Light microscopic findings of intrahepatic bile-stagnated type (3 days after cytochalasine B administration per os). Proliferation of the pseudo-bile ducts are detected. Bile pigments are noted in the bile canalicular space. (H. E. stain $\times 200$)

Fig. 10B Scanning electron micrographs of extrahepatic biliary obstruction type. The microvessels forming the peribiliary plexus (PBP) with 2~12 μm diameter more densely arise from the hepatic terminal arterioles (tA) repeating flexion and meandering compared with those of the control (Fig. 8). (SEM 20KV $\times 150$)

A: hepatic arteriolar, tA: terminal hepatic arteriole, PBP: peribiliary plexus, P: portal vein

Fig. 11B Scanning electron micrograph of intrahepatic bile-stagnated type. The peribiliary plexus (PBP) with 2~10 μm diameter which increased spirally from hepatic arteriole with flexion and meandering along with portal vein (P) is found, and its partial terminal hepatic arteriole (tA) are infused in the sinusoids (S). (SEM 15 KV $\times 150$)

A: hepatic artery, P: portal vein, S: sinusoid, PBP: peribiliary plexus, tA: terminal hepatic arteriole

に電顕レベルで、胆管結紮にともなう胆管内圧の上昇時の細胆管と肝細胞間閉鎖小帯の形態的变化が報告されている。J. Metz ら⁷⁾は、horseradish peroxidase を diffusion tracer として用い、bile-blood barrier 内で

Fig. 12 Scanning electron micrograph of extrahepatic biliary obstruction type concomitant with steroid-administration. Peribiliary plexus (PBP) with 5~15 μ m diameter arises from the dilated terminal hepatic arteriole (tA). (SEM 25KV $\times$ 150)

A: hepatic artery, PBP: peribiliary plexus, tA: terminal hepatic arteriole

Fig. 13 Scanning electron micrograph of intrahepatic bile-stagnated type concomitant with steroid-administration. Peribiliary plexus (PBP) with 8~20 μ m diameter running longitudinally and latitudinally (smoothly and lineally) is formed in the terminal hepatic arteriole (tA). (SEM 25KV $\times$ 150)

A: hepatic artery, PBP: peribiliary plexus, tA: terminal hepatic arteriole, P: portal vein

の leakage および胆管結紮後の肝細胞間の gap junctions の消失現象を動物実験で確認している。

一方、肝内胆汁うっ滞の発生要因の一つとしては、胆汁分泌機構における小器官としての機能的役割を有する毛細胆管周囲性マイクロフィラメント (bile canalicular microfilament, BCMF) の異常があげられている⁸⁾。

アクチンの重合阻害剤である cytochalasine B 投与により、毛細胆管の拡張、bleb 形成とともに、細胞質の運動、毛細胆管の収縮は著明に減弱することから、BCMF が毛細胆管の収縮、管腔内胆汁の排泄機能をもつことが証明されている⁹⁾。BCMF が機能不全に陥り、毛細胆管は収縮性を失って拡大し、その結果、胆汁物質が毛細胆管腔および肝細胞内にうっ滞すると考えられる。肝細胞において、BCMF は、毛細胆管周囲に豊富に存在し、その障害が胆汁うっ滞の成因と密接に関連することが指摘されている¹⁰⁾。

急性肝内胆汁うっ滞における肝微細構造の変化としては、毛細胆管の拡大・線維性肥厚および微絨毛の短小化・消失が認められ、また BCMF の増加にともない、pericanalicular ectoplasm の肥厚が生じ、本来の

機能が傷害され、胆汁うっ滞がさらに促進されると考えられている¹¹⁾。

急性肝内胆汁うっ滞の多くは、薬剤性に起因するものであるが、なかには経過が遷延する例も少なくない。臨床的には、長期の高度肝内胆汁うっ滞例では、薬物療法が必要かつ有効なことがある。15mg/dl 以上の高ビリルビン血症が持続する例には、副腎皮質ステロイド (CS) 療法にて黄疸症状が、急速かつ著明に改善することがある。但し、その有効性は不明な点が多く、機序においてもまだ明確にされてはいない。一つにはステロイドの作用として、細胞膜、血管壁の透過性および胆汁うっ滞肝における毛細胆管周囲の炎症機転を抑制することが考えられている。一方、分泌された胆汁酸は、毛細胆管と細胞間隙の間に浸透圧勾配を形成し、paracellular shunt pathway が、水および電解質が毛細胆管内へ移動する主要な経路であることが強調されており、肝内胆汁うっ滞では、tight junction の透過性の変化により、これを介して、胆汁成分が毛細胆管腔から細胞間隙へ逆流する可能性が指摘されている¹²⁾。従って、胆汁うっ滞時には、末梢のグリソン鞘内

の胆汁成分の増加にともない、特に肝動脈枝の血流が緩徐となり、その結果、PBPの形態において2次的変化が起きたものと思われる。

BCMFの超微形態的变化は、毛細胆管系への機能的障害を反映するものとする様々な生化学的研究が成されているものの、これにともなう肝微小血管構築に関する詳細な報告はない。肝動脈塞栓術後の肝内微小血管構築について詳細に検討した出町¹³⁾、松井ら¹⁴⁾、大草ら¹⁵⁾の報告、また実験的肝硬変における肝内微小血管構築について検討した三枝ら¹⁶⁾の報告はある。しかし、黄疸時およびその減黄時における肝微小血管構築の変化について検討した報告はない。その理由として、肝動脈の終末様式つまり、terminal hepatic arterioleとterminal portal venule、またterminal hepatic arterioleとsinusoidsとの関係の詳細も不十分で、この点においては、また異論が並存している¹⁷⁻¹⁹⁾こと、閉塞機転において、腸肝循環などのビリルビン代謝経路の相違により肝血流量が一定していないことなどが考えられる。

また、経門脈的硬化剤注入では、PBPの完全硬化像が得られなかった。この理由としては、門脈と類洞の移行部に認められるendothelial cellの弁構造の存在がいわれている²⁰⁾。

肝外胆管閉塞型、肝内胆汁うっ滞型黄疸肝の病理組織像を比較すると、血清ビリルビン値を始めとし、肝胆道系酵素(血清GOT, GPT, ALP値)の上昇にともない、肝内胆汁うっ滞型では、細胆管周囲に炎症所見がみられ、胆汁色素の貯留は肝細胞内より毛細胆管腔内に局在していた。一方、肝外胆管閉塞型では、細胆管の拡張は著明であるが、胆管周囲の炎症は軽度で、貯留胆汁色素の局在は、肝細胞内に認めた。また、両者胆汁うっ滞肝の電顕所見におけるPBPの形態的变化については著明な差を認めなかった。

一方、ステロイドを投与した両者胆汁うっ滞肝の相違として、ステロイドの薬理作用に反応性の高い肝内胆汁うっ滞型は、機能的には、肝微小循環血液量の増加にともなう腎血流量の増大および腸肝循環の活性化による血中ビリルビンの排泄および再吸収化が、より多く関与していることが考えられるが、形態的には、その肝微小循環血液量の増大が、類洞内圧の上昇をきたし、その結果、貯留胆汁色素の一部が、毛細胆管内への移動をもたらすものと考えられた。従って、貯留胆汁色素の局在に差を認める両者においては、肝内胆汁うっ滞型は、PBPの拡張率も高く、肝微小血流

動態の影響をより受け易いものと考えられた。

結 語

黄疸およびステロイド投与減黄時における胆汁うっ滞肝の微小血管鑄型標本に対し、走査型電子顕微鏡により観察を行い、以下の結論を得た。

1. 胆管周囲血管叢(peribiliary plexus, PBP)の形態的变化は、肝外胆管閉塞型、肝内胆汁うっ滞型黄疸肝における胆管の障害や肝微小循環の血流動態を反映するものと考えられた。

2. 毛細胆管腔内に胆汁色素の貯留を認める肝内胆汁うっ滞型黄疸肝では、ステロイド投与による減黄効果が認められた。その理由として、PBPレベルでのステロイド抗炎症、血管拡張作用が、2次的に肝血管抵抗の低下をもたらす肝微小循環血流量を増大させ、その結果、毛細胆管から類洞への胆汁移動が抑制されたものと示唆された。

なお、本論文の要旨は第30回日本肝臓学会総会(1994年7月、旭川)にて発表した。

謝辞：本稿を終えるにあたり、御指導・御校閲を賜りました横浜市立大学医学部第一外科松本昭彦教授に心から感謝いたしますとともに医局の諸兄に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Rappaport AM: The microcirculatory hepatic unit. *Microvasc Res* 6: 212, 1973
- 2) Rappaport AM, Schneiderman JH: The function of the hepatic artery. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 129: 76, 1976
- 3) 村上宅郎: 微細血管分布機構研究のための鑄型走査電子顕微鏡法。細胞 7: 11-18, 1975
- 4) Matter A, Orci L, Rouiller C: A study on the permeability barriers between disse's space and the bile canaliculus. *J Ultrastruct Res (Suppl 11)*: 1-71, 1969
- 5) 市田文弘, 佐々木博: 「黄疸の臨床」, 中外医学社, 東京, 1969
- 6) Steiner J, Carruthers JS: Studies on the fine structure of the terminal branches of the biliary tree. II. Observations of pathologically altered bile canaliculi. *Am J Path* 39: 41-63, 1961
- 7) Metz J, Aoki A, Merlo M, Forssmann WG: Morphological alterations and functional changes of intrahepatocellular junctions induced by bile duct ligation. *Cell Tiss Res* 182: 299-310, 1977

- 8) Schwarz LR, Schwenk M, Greim H: Current concepts in intrahepatic cholestasis. *Acta Hepato-Gastroenterol* 24: 210—215, 1977
- 9) Forker EL, Runyon BA: Canalicular cholestasis. *Gastroenterology* 75: 535—537, 1978
- 10) Oda M, Yousef IM, Phillips MJ: Isolation of bile ducts from rat liver: Technique and preliminary ultrastructural characterization. *Exp Mol Pathol* 23: 214—219, 1975
- 11) Miyai K, et al: Bile acid metabolism in mammals. Ultrastructural studies on the intrahepatic cholestasis induced by lithocholic and chenodeoxycholic acids in the rat. *Lab Invest* 24: 292, 1971
- 12) Layden TJ, Elias E, Boyer JL: Bile formation in the rat—The role of the paracellular shunt pathway. *J Clin Invest* 62: 1375—1385, 1978
- 13) 出町 洋: 実験的肝動脈塞栓術後の肝内微小血管の変化について—鋳型走査電子顕微鏡法による検討一. *日本医放会誌* 48(11): 1391—1405, 1988
- 14) 松井 修, 出町 洋, 高島 力, 他: 肝内微細血管構造とLipiodolの動態. *画像診断* 10: 1032—1040, 1990
- 15) 大草昭彦, 吉岡寛康, 小野幸彦: ブタにおける肝動脈塞栓術後の肝内微小血管構築の変化. *肝臓* 32: 700—707, 1991
- 16) 三枝 信, 渡辺清治, 奥平雅彦: 実験的肝硬変における肝内微小血管の変化, とくに偽小葉結節の形成・増大過程における肝動脈の意義についての検討. *肝臓* 32: 708—716, 1991
- 17) Yamamoto K, Sherman I, Phillips MJ, et al: Three-dimensional observations in rat, hamster and human liver by scanning electron microscopy of microvascular casts. *Hepatology* 5: 452—456, 1985
- 18) Ohtani O, Murakami T: Peribiliary portal system in the rat liver as studied by the injection replica scanning electron microscope method. *Scanning Electron Microscopy*, 11, 241—244, SEM Inc, AMF O'Hare IL, 1978
- 19) Kardon RH, Kessel RG: Three-dimensional organization of the hepatic microcirculation in the rodent as observed by scanning electron microscopy of corrosion casts. *Gastroenterology* 79: 72—81, 1980
- 20) Burkel WE: The fine structure of the terminal branches of the hepatic arterial system of the rat. *Anat Rec* 167: 329—350, 1969

Change of the peribiliary plexus in the experimental cholestatic liver —mainly observation by using cast type scanning electron microscopy—

Takuya MIYAZAKI*

In order to elucidate the influence of change of the microhepatic circulatory kinetics exerting to the peribiliary plexus (PBP) in the icteric liver and biliary decompressed liver by administration of steroid, and its significance, micro-vascular cast type samples in the experimental cholestatic liver were observed by scanning type electron microscope.

The morphological changes in the diameter and traveling of PBP were found during process of the disturbance and repair of bile duct system with icteric liver (extrahepatic bile duct obstructive type and intrahepatic cholestatic type).

In the biliary decompressed liver by administration of steroid, biliary decompression effect was found because dilatation rate of PBP was higher in the intrahepatic cholestatic type than that in the extrahepatic bile duct obstructive type.

As its reason, it was suggested that transfer of the bile from capillary bile duct to the sinusoid was inhibited because secondary decrease of the hepatic vascular resistance and increase of the micro-hepatic circulatory blood flow were caused by steroid-induced anti-inflammation and vaso-dilatation in the intrahepatic cholestatic type which can be found the retention of the bile pigment in the capillary bile duct cavity.

* First Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine (Yokohama)