

原發性胆汁性肝硬化症



1975年 1月 13日

第4回 犬山シンポジウム

1971年8月17・18・19日

原発性胆汁性肝硬変症

附) 症例集



犬山シンポジウム記録刊行会

世話人	高橋忠雄
	三辺謙
	増田正典
	小坂淳夫
	市田文弘
	織田敏次



〈後 記〉

この記録集の原稿整理は東京大学第一内科
織田敏次、鈴木宏が行なった。また、刊行に
際しては、中外医学社の絶大なご協力を頂い
た。記して感謝の意を表したい。

犬山シンポジウム記録刊行会

第4回犬山シンポジウム

原発性胆汁性肝硬変症 © 定価 1,500 円

発行所 犬山シンポジウム記録刊行会
 東京都文京区本郷駒込2の28—21

東洋文庫内

販売
取扱所 株式会社 中 外 医 学 社
 101 東京都千代田区神田駿河台2—9
 電話 (03) 292—5361 振替東京98814

印刷所 凸 版 印 刷 株 式 会 社

序



この本は1971年に行なわれた第4回犬山シンポジウムの記録をまとめてつくられたものである。この犬山シンポジウムというのは、昭和42年（1967年）の秋に、その年初夏の日本肝臓学会総会の折に行なわれた慢性肝炎のシンポジウムにおいて、慢性肝炎とは、どのような状態を指すかという、概念なり診断基準なりが不統一であることが痛感され、その統一見解をとらえることを目的として、熱心な研究者が30名あまり犬山ホテルを会場として2日間に亘って討議したのに始まる。

このようにあるテーマについて、十分な時間をかけて行なわれる討議は、通常の学会とは別な意義を持つものであり、またこのような教室・病院などの枠をこえた、肝研究グループの存在は、これからの日本の肝臓研究推進の中心となることが期待される。

昨年の第4回のシンポジウムでは、Ⅰ肝臓：新しい診断法 Ⅱ原発性胆汁性肝硬変の2主題が選ばれた。Ⅰは、さらにオーストラリア抗原、新しい肝機能検査（アルカリフォスファターゼ-アイソザイム、 γ -Glutamyl transpeptidase、レシチン-コレステロール-アシルトランスフェラーゼ、ペプチダーゼ、アルドラーゼ-アイソエンザイム、ICG）、 α -Fetoprotein の3シンポジウムから成り立っている。これらはいずれも肝臓病診断上の今日の話題の焦点である。Ⅱは最近その認識の深まりによって、決して稀な疾患でないことが知られ、またこれと類似の他の肝内胆汁うっ滞性病変の成立機序を考える上でも、興味のある思考材料を提供してくれるものと考えられるこの疾患を中心としての、これまでにない充実した内容のシンポジウムであった。いずれもその活潑な討議が忠実に記録されているので、読者は自らがこのシンポジウムに参加したと同様の興趣を覚えることであろう。

私はこれら一連の犬山シンポジウムのことを思う時、1940年代から50年代にかけて、毎年ニューヨークで開催されていた Josiah Macy Jr. Foundation の“Liver Injury”とその記録を想起する。あのシンポジウムが当時の私たち肝臓の研究をしているものにとって、実に大きな刺激であったことを思い、この犬山シンポジウムと、その構成メンバーの今後の一層の発展と研鑽とを祈ってこの本の序にかえたいと思う。

1972 年 10 月

高 橋 忠 雄

参加者

北海道大学	生化学	西信三
東北大学	内細菌学	常松名香
新潟大学	内臓科	石田井田文
東京大学	輸血部	市々木健俊
	内科	佐小島方田
三宿病院	内臓科	志織鈴木
慶応義塾大学	ウイルス部	兼遠堀上
国立がんセンター	内科	鈴野
北里大学	内科	谷久
東京慈恵会医科大学	内科	西服奥藤
順天堂大学	内科	浪平沢
千葉大学	内科	久藤
金沢大学	内科	伊古田
三重大学	医動物学	武小林
岐阜大学	内科	小坂
京都府立医科大学	内科	高橋善弥
大阪医科大学	内科	増田野
大阪大学	内科	滝林
神戸大学	内科	大泉
岡山大学	内科	小井
広島大学	内科	石坂
山九	内科	小太
	内科	辻円
	内科	西入
	内科	山岡佐
	内科	三澤雄夫
	内科	弘博一
	内科	夫次宏
	内科	貳夫弘
	内科	久謙
	内科	隆弥
	内科	信彦
	内科	利彦
	内科	進市
	内科	郎一
	内科	種太
	内科	典郎
	内科	明夫
	内科	隆勝
	内科	夫幸
	内科	昭夫
	内科	武俊

目 次

I 病理より

- | | |
|----------------------|----------------------------------|
| A. 原発性胆汁性肝硬変症とその近縁疾患 | 東京大学病理学 志方 俊夫…………… 1 |
| B. PBC——病理からの発言 | 東京大学病理学 奥平 雅彦…………… 7 |
| C. 原発性胆汁性肝硬変症の一部検例 | 広島大学原爆放射能
医学研究所 円山 英昭…………… 12 |

討 論

II 臨床より

- | | |
|--|--------------------------|
| A. 原発性胆汁性肝硬変の3例：とくに慢性の経過をとる薬剤起因の肝内胆汁うっ滞症との関連について | 新潟大学第二内科 佐々木 博…………… 27 |
| B. 原発性胆汁性肝硬変とその近縁疾患——アルカリフォスファターゼのアイソエンザイムと脂質分画の解析による障害部位の推定 | 東京通信病院消化器科 兼高 達貳…………… 36 |
| C. 原発性胆汁性肝硬変症の成因（特に肝炎ウイルスとの関係） | 慶応義塾大学内科 亀谷麒与隆…………… 41 |
| D. 原発性胆汁性肝硬変と考える症例の臨床病理学的知見 | 千葉大学第一内科 伊藤 進…………… 50 |
| E. 原発性胆汁性肝硬変——小葉間胆管所見を中心に—— | 信州大学第二内科 古田 精市…………… 59 |
| F. 慢性肝内胆汁うっ滞症の3例——組織学的および免疫学的研究を中心として—— | 金沢大学第一内科 小林 健一…………… 68 |
| 〔追加発言〕 Sulfamethopyrazine 過敏症と免疫不全症状を示した原発性胆汁性肝硬変の1剖検例 | 岡山大学第一内科 太田 康幸…………… 72 |

附〕 原発性胆汁性肝硬変症例集

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1. 原発性肝内胆汁うっ滞 | 九州大学榊屋内科 多田 秀敏…………… 86 |
| 2. 原発性胆汁性肝硬変症の1例 | 山口大学 藤田内科 藤田 輝雄…………… 87 |
| 3. 原発性胆汁性肝硬変と考えられる2症例 | 岡山大学第一内科 太田 康幸…………… 88 |
| 4. 原発性胆汁性肝硬変を思わす3症例について | 大阪大学第二内科 近藤 七郎…………… 89 |
| 5. 原発性胆汁性肝硬変症の1例 | 大阪赤十字病院内科 中嶋 健一…………… 92 |
| 6. 原発性胆汁性肝硬変症3例の記録 | 和歌山医科大学第二内科 楠井 賢造…………… 93 |
| 7. 原発性胆汁性肝硬変と思われる1例 | 金沢大学武内内科 武内重五郎…………… 96 |
| 8. 原発性胆汁性肝硬変症とおもわれる1例 | 信 州 大 学 小田 正幸…………… 97 |
| 9. 原発性胆汁性肝硬変症の1観察例 | 新潟大学第三内科 市井吉三郎…………… 98 |
| 10. Primary Biliary Cirrhosis と思われる1例 | 新潟大学松岡内科 五十嵐正矩
新潟大学病理 和田 十次…………… 99 |

11. 慢性細胆管炎(原発性胆汁性肝硬変?)の1例	東京大学吉利内科 兼高 達貳	100
12. 原発性胆汁性肝硬変症の1例	東京大学上田内科 原田 尚	101
13. 原発性胆汁性肝硬変の初期が疑われる1症例	東京大学中尾内科 中尾喜久・高橋善弥太・ 武藤泰敏・深沢俊男	102
14. 良性肝外性閉塞性黄疸を疑わせた原発性胆汁性肝硬変症の1例	東京大学第二外科 野村 満	103
15. 原発性胆汁性肝硬変の概念とその症例	東京大学病理 志方 俊夫	104
16. 原発性胆汁性肝硬変と思われる1症例	虎の門病院消化器科 吉揚 朗	108
17. キサントーマ性肝線維化症例を中心として	慈恵会医科大学高橋内科 吉田 崇春	109
18. 原発性胆汁性肝硬変の初期例について	日本医科大学木村内科 奥村 英正	110
19. 原発性胆汁性肝硬変症の1例	都立豊島病院内科 名尾 良憲	111
20. クリプトコッカス症を合併した原発性胆汁性肝硬変症と思われる1症例	奈良医科大学病理 中田 耕太	112

〈I. 病理より〉

A. 原発性胆汁性肝硬変症とその近縁疾患

東京大学医学部 病理学教室 志 方 俊 夫

はじめに

原発性胆汁性肝硬変症 primary biliary cirrhosis という言葉ほど二重の意味で不適当な病名はない。第一に原発性 primary という言葉は続発性 secondary に対応させるべきものである。続発性胆汁性肝硬変症とは肝外胆道の閉塞に続発した胆汁性肝硬変症である。それならば原発性胆汁性肝硬変症は肝臓自体、つまり肝内の出来事に由来する胆汁性肝硬変症全体を意味すべきものであるが、実際にはその中の特定の、現在の所自己免疫疾患と考えられているものだけに限定している。第二に胆汁性肝硬変症というが、勿論末期には肝硬変症に迄進展するが、初期の変化は肝硬変症とはほど遠く、この全体の過程をまとめて胆汁性肝硬変症と呼ぶのは不適当である。

従って私自身としてはこの疾患を原発性胆汁性肝硬変症と呼ぶ事は本意ではないが、ここでは一応旧来の慣習に従う事にする。

さてこの狭義の原発性胆汁性肝硬変症は臨床的にも、病理形態学的にも、又免疫学的にも sui generis の独立した疾患単位であろうか。臨床的にはむしろ長期に持続する肝内胆汁うっ滞はすべて同じ様な臨床症状、臨床経過を取り得るので、例えば薬物による肝内胆汁うっ滞の一群のもの、或いは閉塞性肝内胆管炎など区別する事は不可能である。

免疫学的に抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体、抗肝抗体、肝胆管抗体の存在などがどの程度原発性胆汁性肝硬変症に特異的なものか現在の所私は批判する材料を持っていない。

病理形態学的にこの原発性胆汁性肝硬変がどのような特

徴を持ち、どの様に特異的であるかは特に項を別にして述べたいと思う。

又臨床的に原発性胆汁性肝硬変症が疑われる症例の中には典型的な症例の外に、伝染性肝炎からの移行、或いはそれと区別が困難な症例、種々の薬物による肝内胆汁うっ滞、閉塞性肝内胆管炎、硬化性胆管炎などが入ってくる。そこでこれらの近縁疾患との関係を中心として論じたいと思う。

原発性胆汁性肝硬変症の病理形態学的特徴

先ず原発性胆汁性肝硬変症の発生機転を別にして純粹に病理形態学的にこの疾患を眺めるとその病変は全過程を通じて二つの変化に大別出来る。

第1は小葉間胆管から、中等大の肝内胆管に認められ

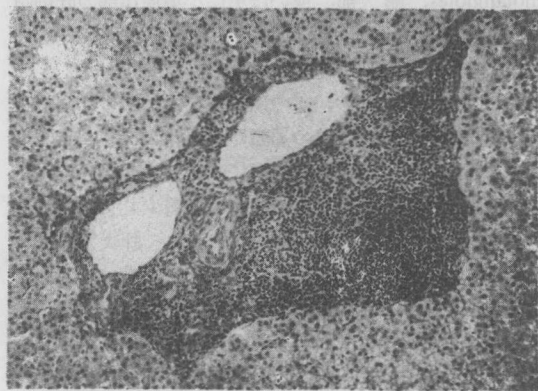


図1 原発性胆汁性肝硬変症におけるやや太い小葉間胆管の変化。胆管は消失しておりその部分にリンパ細胞の形成がある。

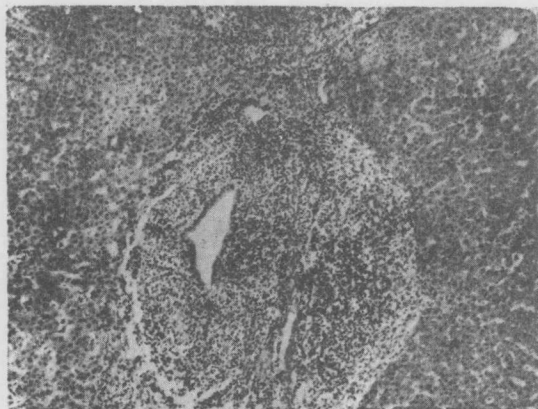


図2 原発性胆汁性肝硬変症。リンパ滲胞の中心に胆管が残存している事もある。

る変化で、つまりこの太さの胆管周囲のリンパ球浸潤、リンパ腫胞形成、その部分の胆管上皮の退行変性、それにつづくこの部分の胆管の線維化による部分的狭窄乃至は閉塞である。勿論初期にはリンパ腫胞形成等の変化が多く、肝硬変期には細胞浸潤がへって線維化による閉塞が多いのは勿論である。この第1の変化は所謂原発性胆汁性肝硬変症にかなり特異的な変化であり、薬物などによる場合は認められず、病理形態学的に診断価値がある。尚肝外胆道及び肝内胆管の太い部分には何ら形態学的変化を認めない事は当然である。

第2は小さい Glisson 鞘或いは小葉内の変化である。原発性胆汁性肝硬変症を引き起こす病変の発生機転が小葉間胆管とそれよりやや太い部分のみならず細胆管 cholangioles, 膨大部、或いは更に小葉周辺部の肝細胞に働くかどうかは別問題として、この Glisson 鞘に認められる変化は必ずしも原発性胆汁性肝硬変症に特異的なものではない。即ち、この部分の変化は初めは細胆管 cholangioles の増生とその周囲の単核球及び好中球の浸潤である。細胆管の増生は次第に強くなり Glisson 鞘が線維性に拡大する。細胆管はやがて又減少して行くが線維の増生は更に強くなり、相互に結合して肝実質を取りかこみ肝硬変症へと移行する。膨大部の拡大、その上皮細胞の空胞変性がみられる事がある。小葉内では胆汁うっ滞と肝細胞内でのアルコール性硝子体の形成がある。

この小さい Glisson 鞘に於ける変化は殆んどすべての慢性胆汁うっ滞で認められる非特異的な変化で原発性胆汁性肝硬変症に特異的な変化ではなく診断価値に乏しい。

従って形態学的な原発性胆汁性肝硬変症の診断は、肝

外胆道に変化がなく開存している事と、開腹手術時の肝生検で小葉間胆管及びより太い肝内胆管に上記の様な変化が認められる事によりなされるべきであり、針生検の組織像からの診断はかなり困難である。

小さい Glisson 鞘の変化の非特異性については以下近縁疾患と比較しながら述べたいと思う。

伝染性肝炎との関係

伝染性肝炎はいくつかの面で原発性胆汁性肝硬変とかかわりを持っている。伝染性肝炎の中で胆汁うっ滞を主症状とするものは古くから知られ細胆管炎型などと呼ばれているが、WATSON, HOFFBAUER によればその多くは完治するが若干の例は胆汁性肝硬変に進展すると述べている。又日本では三辺、亀谷が伝染性肝炎から原発性胆汁性肝硬変に移行する事を報告している。

伝染性肝炎の細胆管炎型というものが伝染性肝炎の経過中どの様な機転でおこるのか、果して肝炎ウイルスが関係しているかどうか不明である。形態学的には肝炎の組織像の上に、細胆管増生とその周囲の好中球反応が加わるのが特徴であるが、前にも述べた様に細胆管の変化は全く非特異的な形態学的変化である。

我々は慢性肝炎の経過中閉塞性黄疸のパターンを示した症例で、肝臓からキノホルムが証明され、閉塞性黄疸の機転はキノホルムによると考えざるを得ない症例を持っている。

又一方蛍光抗体法でオーストラリア抗原を肝炎の肝組織で染めると、その大部分は肝細胞の細胞質中に存在するが、症例により小葉間胆管の上皮にオーストラリア抗原が証明される事がある。又この様な症例では胆管上皮に IgM が存在する。つまり肝炎ウイルスそのものの細胞管或いは小葉間胆管侵襲も考えられない事もない。

いずれにしても伝染性肝炎で肝内閉塞性黄疸のパターンを示すものの成因、発生機転は未だよくわかっていないが、組織学的には少なくとも針生検で原発性胆汁性肝硬変と伝染性肝炎の細胆管炎型は区別が困難である。

例えば図3は図2で示した様な胆管の変化が認められる原発性胆汁性肝硬変症であるが、その小葉内では肝炎と同様な巣状壊死巣、Kupffer 星細胞の動員像が見られる。Glisson 鞘に認められる細胆管 cholangioles の増生、その周囲の好中球反応は伝染性肝炎の細胆管炎型と同様である。一方伝染性肝炎の細胆管炎型といわれるものの中には Glisson 鞘の細胆管の変化があまり強くなく、小葉中心部の胆汁うっ滞が著明で巨細胞形成など見られる

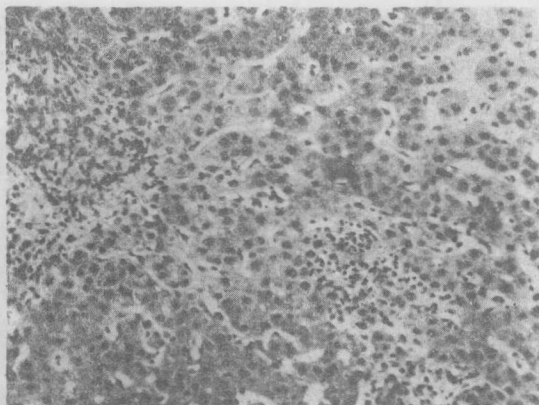


図3 原発性胆汁性肝硬変症. 図2と同一症例. 小葉内には小壊死巣と Kupffer 星細胞の動員像がある. 左上 Glisson 鞘には細胆管の増生がみられる.

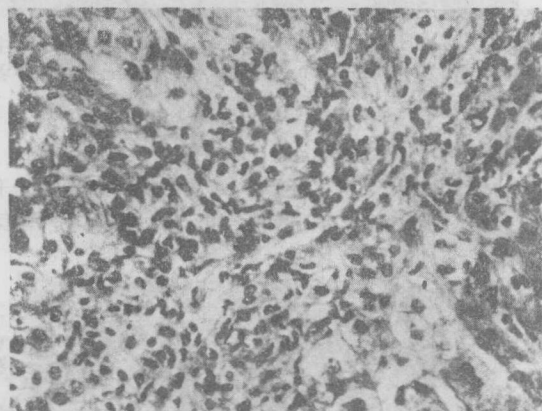


図4 所謂伝染性肝炎の細胆管炎型の Glisson 鞘. 細胆管の増生, 好中球を交えた細胞浸潤. ここだけ見れば他の原因による肝内胆汁うっ滞の症例と区別が出来ない.

例もない事はない. 然し伝染性肝炎の細胆管炎型は多くの場合針生検のみが行われ中等大の肝内胆管はしらべられていない. 従って伝染性肝炎の細胆管炎型と呼ばれるものの中に原発性胆汁性肝硬変の初期のものが含まれていないとも断言出来ない.

又伝染性肝炎から原発性胆汁性肝硬変に移行するという問題である. 伝染性肝炎が単なる特異な自己免疫反応の引き金になるだけか, 或いは伝染性肝炎, その細胆管炎型, 原発性胆汁性肝硬変症と一連の疾患であるかについても明確な説明は未だない. 原発性胆汁性肝硬変の約半数は小葉内に巣状壊死や, Kupffer 星細胞の動員像な

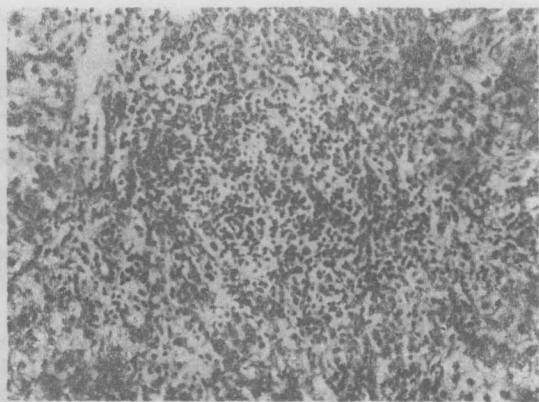


図5 所謂伝染性肝炎の細胆管炎型における Glisson 鞘のリンパ腫胞形成. その中心部にやはり細胆管がある.

ど伝染性肝炎と似た組織像を示している. オーストラリア抗原が原発性胆汁性肝硬変症でも問題になっている. 私共の所で数年経過をおり, 最近死亡剖検した症例は病初よりオーストラリア抗体が陽性であった.

その他の感染症に於ける肝内胆汁うっ滞

伝染性肝炎以外でも肝内閉塞性黄疸をおこす感染症は若干ある. 原因はわからないが小児の巨細胞性肝炎は閉塞性黄疸のパターンを示し肝硬変症に迄進展する. 小児

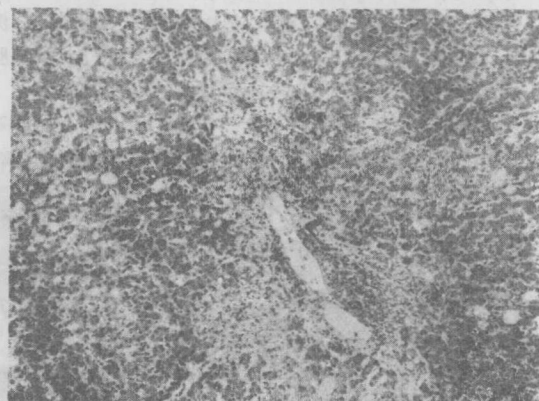


図6 サイトメガロウイルスによる細胆管炎.

では敗血症に際して肝内胆管炎をおこし, 閉塞性黄疸になる事がある.

図6, 7に示した症例はサイトメガロウイルスによる細胆管炎である. その組織像は細胆管 cholangioles の増

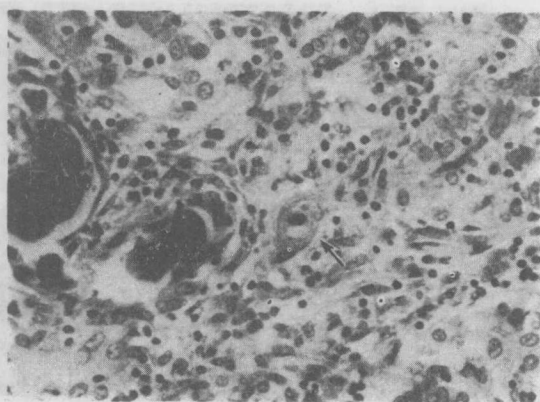


図7 サイトメガロウイルスによる細胆管炎。特徴的な封入体を持った巨細胞が細胆管上皮にみられる。

生と、所により膨大部の拡大と胆汁栓，単核球と好中球の反応と普通細胆管炎といわれているものと変らない。臨床的には勿論閉塞性黄疸のパターンである。図6ではサイトメガロウイルスの封入体が認められる。

薬物による肝内胆汁うっ滞と胆汁性肝硬変症

急性の肝内胆汁うっ滞をおこす薬物は多数あり，その閉塞性黄疸の発生機転，組織像は個々の薬物でかなり異なる。その多くは薬物の中止と共に良性の経過を取り胆汁性肝硬変症にはならない。それ故ここでは2～3の例を上げるにとどめ，主として肝硬変症に移行し原発性胆汁性肝硬変症と区別しにくいものを主体に述べたい。

ノボピオシン，トリアセテールオレアニドマイシン等

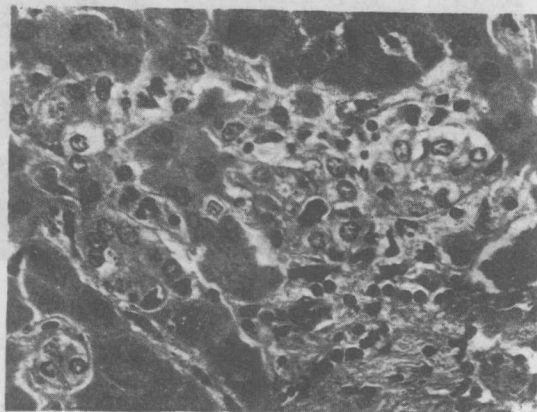


図8 アーテンによる肝内閉塞は黄疸における膨大部の変化。

抗生物質は肝内胆汁うっ滞をおこすが，胆汁うっ滞の発生機転はそれぞれ異なり，これらは形態学的には肝細胞にのみ変化を電子顕微鏡的に認めるが，細胆管以下には

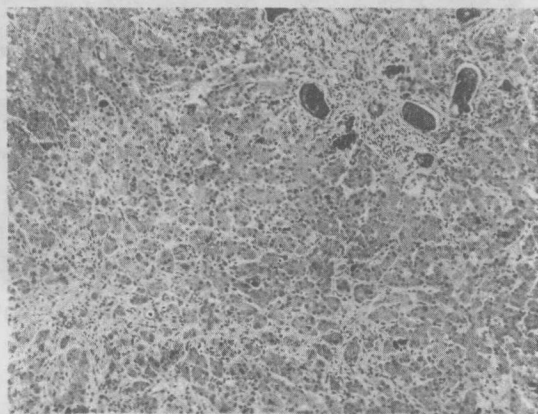


図9 カトロンによる肝内胆汁うっ滞図。左下が小葉中心部，右上が Glisson 鞘。膨大部の拡大と胆汁栓が著明。

形態学的には著変を示さない。

然し図8はアーテンによるものであり，細胆管の若干の増生，上皮細胞の空胞変性，胆汁栓，少数の好中球反応がみられる。

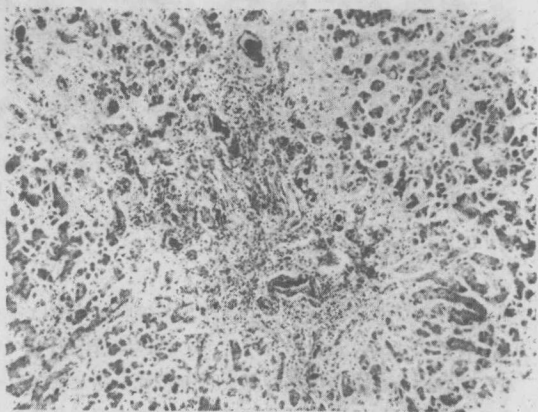


図10 キノホルムによる肝傷害。Glisson 鞘の変化は他の場合の細胆管炎と似ている。

図9はカトロンによるもので膨大部の拡大と胆汁栓形成が著明である。これには炎症性反応はあまりみられない。

キノホルムは既存の肝疾患のある場合，或いは全身状態の悪い時には閉塞性黄疸に近い臨床症状を示す。その

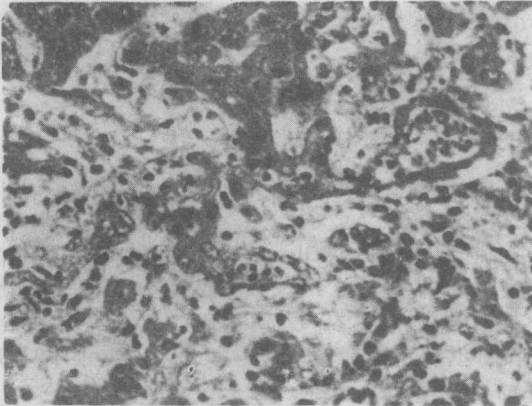


図 11 キノホルムによる肝傷害、細胆管の増生と好中球を交えた細胞反応。

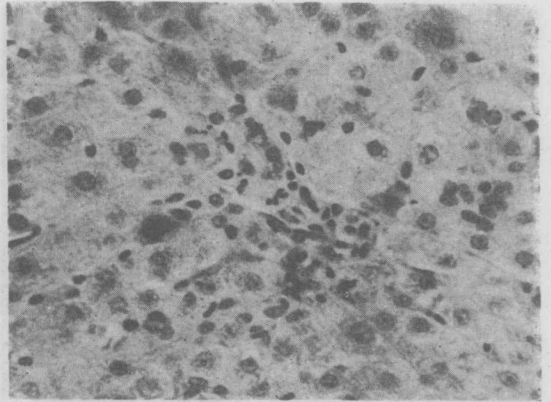


図 13 マハルゾールによるアレルギー性細胆管炎、好酸球がみられる。

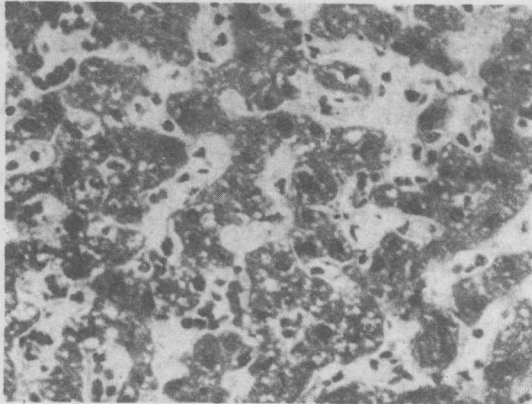


図 12 キノホルムによる肝傷害。この場合には肝細胞に空胞変生、特に核の近くの大きな空胞形成がみられる。Kupffer 星細胞は泡沫化する。

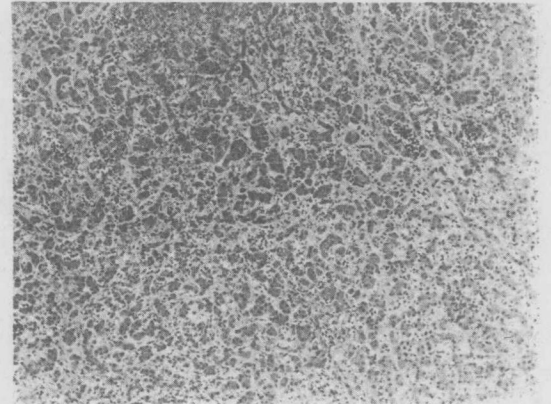


図 14 サルバルサン注射後、8年間黄疸が持続して死亡した症例。Hanot の肥大性肝硬変。組織学的には小葉内にびまん性に線維化がみられる。

組織像は図 10, 11, 12 に示したが、Glisson 鞘での変化は細胆管の増生とその周囲の好中球を交えた反応であり、細胆管炎というより外はない。ただ典型的な症例では肝実質の方に図 12 に見られるように肝細胞の空胞変性、殊に核の近くの大きな空胞、Kupffer 星細胞の泡沫化などみられる。

サルファ剤は小葉周辺部の肝細胞を傷害しやはり肝内閉塞性のパターンの黄疸をおこす。

然しやはり黄疸が長期化して、結局 Hanot の肥大性肝硬変になるという意味で、臨床的に原発性胆汁性肝硬変に一番似ているのはマハルゾール、サルバルサン等砒素剤であろう。これらの薬物による肝内閉塞性黄疸の発生機転は上記の薬物とは全く異なる。つまりアレルギー

性の細胆管炎である。図 13 はマハルゾールによる黄疸の初期の症例で cholangioles の好酸球浸潤を伴う炎症である。図 14 はサルバルサン注射後黄疸が 8 年間つづいて死亡した症例で肝臓は 3,000g で表面は平滑であり、小葉内の肝細胞索周囲にびまん性の線維化がみられる。この砒素剤による長期間持続する肝内閉塞性黄疸は、初期の細胆管炎により小葉間胆管と細胆管が消失してしまう事になるので炎症が長く持続しているわけではない。

以上の様に薬物による場合その発生機転ならびに組織学的変化は極めて多様である。小胆管の増生、胆汁栓形成、好中球反応はその一部のものに見られ、これらの反応は非特異的な要素が多い事がわかるであろう。しかしいずれにしても薬物による肝内胆汁うっ滞の場合は原発



図 15 閉塞性肝内胆管炎，矢印にはさまれた部分が線維性に閉塞した胆管。

性胆汁性肝硬変症に認められた様な小葉間胆管又中等大胆管の特異的变化は認められない。

閉塞性肝内胆管炎

1 例だけ私が経験した症例ですべての中等大以下の肝内胆管が線維性に閉塞した症例があった。これは閉塞性

黄疸が数年持続して死亡した剖検例で，初期の肝生検はなく初期の変化はうかがい知る事は出来ない。図15は線維性に閉塞した中等大の肝内胆管である。

お わ り に

原発性胆汁性肝硬変症はその病期により組織学的変化が若干異なり，人により4つの時期に分けているが，それは主として小さい Glisson 鞘の変化，細胆管の増生と減少，線維の増加と小葉の改築といった二次的变化の進行度によるのである。むしろ原発性の変化と思われる小葉間胆管と中等大の肝内胆管の変化は若干の進行はあるが一貫して認められる変化である。

細胆管の増生，胆汁栓形成，好中球を交えた細胞浸潤といった小さい Glisson 鞘の変化は原発性胆汁性肝硬変症のみならず，伝染性肝炎の細胆管炎型，他のウイルス感染，或る種の薬物中毒などでも全く同様に認められる変化である。

アレルギー性の細胆管炎は臨床経過からいうと原発性胆汁性肝硬変に似ているが，組織像は異なる。

原発性胆汁性肝硬変症と伝染性肝炎の関係は現在の時点でそう簡単に結論づけられない。

B. PBC——病理からの発言

東京都監察医務院

東京大学医学部 病理学教室 奥 平 雅 彦*

はじめに

CAMERON & HOU¹⁾ によると PBC の同義語として表 1 のごときものがあげられている。

表 1 Synonyms of the Primary Biliary Cirrhosis (Cameron and Hou)

Primary intra-hepatic obstructive jaundice
Primary intra-hepatic cholestasis
Primary chronic cholangiolitic biliary cirrhosis
Primary pericholangitis
Intra-hepatic cholangitic biliary cirrhosis
Chronic intra-hepatic obliterating cholangitis
Non-obstructive cholangitic and cholangiolitic biliary cirrhosis
Cholestatic hepatitis
Cholangiolitic biliary cirrhosis with xanthomatous and non-xanthomatous varieties
Cholangiohepatitis
Cholangitis lenta
Cholangiolitis lenta
Hanot's biliary cirrhosis
Hanot's hypertrophic cirrhosis

RUBIN ら^{2,3)} は chronic non-suppurative destructive cholangitis と呼んでいる。このようなことからみると、PBC の病態は未だ充分に解明されていないと理解した方がよいかも知れないが、肝内胆管細小枝を病変の主座とする慢性病変であるという理解が支配的のようである。私は残念ながら、定型的な PBC について系統的な検索を進めた経験がないので、総論的に 2~3 の話題を提供して、話題提供者としての責を果たしたい。

肝硬変の診断規準からみた PBC

PBC の初期には結節形成がみられないという理由をもって、原発性胆汁性肝硬変の肝硬変という呼称は適当でないと主張する学者がある²⁾。

* 現在 北里大学医学部病理学教室

森⁴⁾ のいう一般的肝硬変症については、形態学的分類規準が明確にされ⁵⁾、かなり厳密な定義が広く通用するようになってきているのが現状である。これに対して、特殊な肝硬変については、形態学的診断規準が大変甘いというのが世界的な傾向のように思われるので、その理由を考えてみたい。特殊な肝硬変のなかに位置づけられている心臓性(うっ血性)肝硬変や胆汁性肝硬変は、いずれも肝線維化、硬変の成因が明らかで、かつ、病変の進展による形態発生が明らかであると理解されている。したがって、定型像を示していない場合でも、一連の形態発生のある時期にあるとの推定が可能であり、その推定が確信をもち易い、あるいは、他の学者により支持され易いという点が指摘し得るように思われる。

このような点を背景として、国際的な PBC の診断が一般的な肝硬変に比して甘い規準でなされているのではないと思われる。そうすると、PBC については、肝硬変という診断名のもつ意味内容にあまり神経質にならなくてもよいのではないかという諒解が世界的にあるものと考えることが可能である。PBC については、その成因、病理が明らかにされる将来において、改めて病名を検討する立場をとっておいの方が無用な混乱を少なくする上で良策ではないかと思いたい。

肝内胆管と走行パターン

門脈三つ組(portal triad)という表現で明確にされているように、肝内胆管は肝内肝動脈枝と共に肝内門脈に随行して分岐を重ねていく。肝内胆管の走行パターンは HJORTSJÖ⁶⁾、HEALEY ら⁷⁾ により詳細に報告されているが、最もコンスタントな肝内走型を示す門脈(図 1)⁸⁾に較べると、走行変異がないわけではない。すなわち、図 2のごとく肝内胆管が肝内門脈の走型と同じパターンを示すものが大部分の症例において認められはするが、図 3のように、図 1 の 3 とに 4 至る枝が左主幹に直接流入

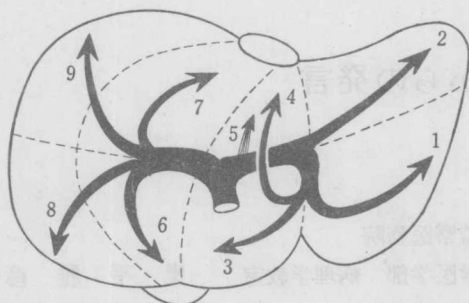


図 1 肝内門脈走行模型図

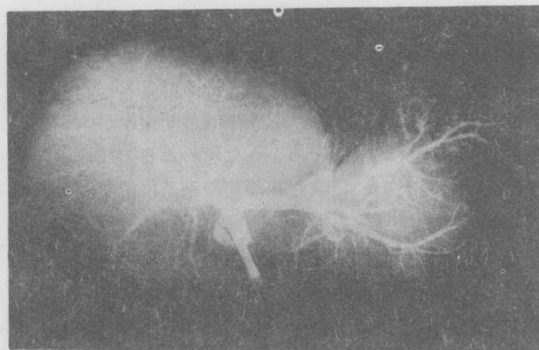


図 2 肝内胆管の X 線的全景像
(ME 36493, 35才, 女, 死因: 遷延性一酸化炭素中毒). 総胆管よりバリウムゲラチンを注入. 本例の肝内胆管は他の注入例の所見に比すると拡張性である.

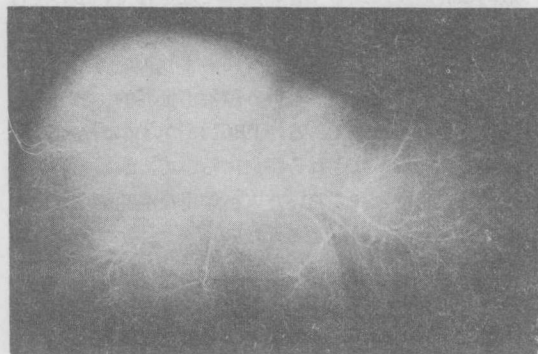


図 3 肝内胆管の X 線的全景像
(ME 36981, 23才, 男, 死因: 心内膜炎). 総胆管よりバリウムゲラチンを注入.

しているものもある. 図 4 は, 図 2 と図 3 の症例の肝内胆管走型を立体鏡による観察によって模型的に示したものである.

肝臓を前額断して肝門部を含む厚さ約 2cm の大切片

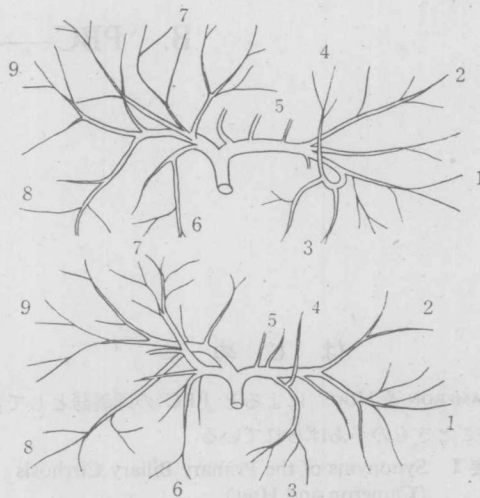


図 4 肝内胆管走行複雑図

上図は図 2 の, 下図は図 3 の肝内胆管走行複雑模型図. 上図は図 1 の肝内門脈走行に一致しているが, 下図は図 1 の肝内門脈走行枝の 3 と 4 に相当する枝の出方がことなっている.

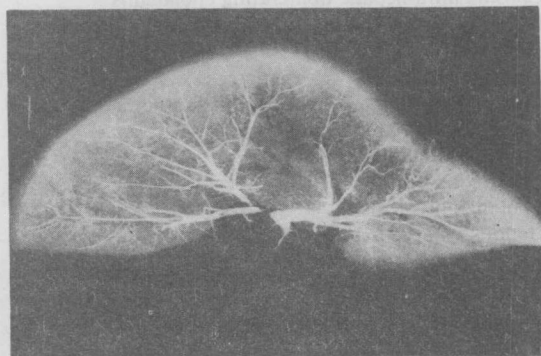


図 5 肝臓の前額断大切片における肝内胆管走型 (図 3 と同一例).

をソフテックスで撮影したのが図 5 である. 肝内胆管は, 肝内門脈, 肝動脈と同様に肝門部を扇のかなめとし, 扇子をひらいた際の軸に類似が求められる走行を示す.

図 5 で, 被膜下 0.5cm 前後の部位において認められる枝が, 肝内門脈の第 8 次枝 (三宅)⁹⁾ にほぼ対応する肝内胆管の第 8 次枝に一致するものである.

胆管周囲の動脈網について

肝動脈は肝内において肝内門脈の分枝走行に随走して

分枝し、その状態はあたかも蔓草が樹木の幹から枝にそってのぼるようである。肝動脈の走行上の特異な点は、主枝と共に同一方向に走る多くの細小動脈が随走し、かつ、動脈枝の周囲に密な動脈性細血管網を形成していることである^{9,10)}。この動脈性細血管網は、グリソン鞘から直接肝小葉周辺部の類洞内に流入するものと、肝内胆管周囲に動脈性血管網とを形成するものとが識別される¹⁰⁾。

図6と図7は、第8次の肝内胆管枝と推定される胆管

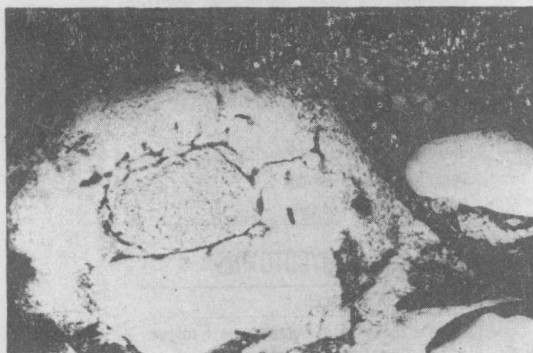


図6 胆管周囲肝動脈性細血管網 (ME 23261. 64才, 男, 死因: 高血圧性心肥大). 肝動脈からカルミンゲラチンを注入. やや左寄り中央の胆管周囲に動脈性血管網の形成をみる. 周囲の黒色部は肝実質. 100 μ の厚さの凍結切片. $\times 100$.

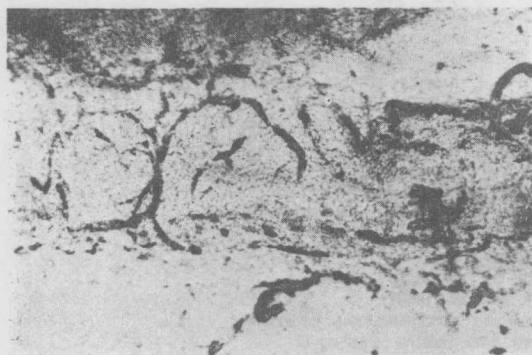


図7 縦断した胆管外周にみられる肝動脈性血管網 (図6と同一例). 縦断した胆管がほぼ中央の高さで水平方向に左右にのび、それをとりまいて密な動脈性血管網がみられる. 100 μ の厚さの凍結切片. $\times 100$.

の周囲にみられる動脈性血管網である。この肝内胆管の横断および外周縦断面における動脈性細血管網は、あたかもレース編みのごとく互の枝が密に交通している事実

は注目に値する。そして、このような血管構築からみると、血行障害による胆管病変成立の可能性は少ないものと想像される。これに関連して付言すれば、PBCにおいては肝実質の広範な脱落がみられないという事実に着目すると、PBCの原因を循環障害に求めることは難しいのではないかと考えたい。

胆汁流路としての肝内胆管についての憶測

肝細胞索の中心静脈に接する肝細胞に起始する毛細胆管は、管系ではあるが固有な上皮を欠く閉鎖性の流溝であり、通常の組織標本でその存在を確認することは困難である。これは一面からみると、立体的に極めて複雑な迷路系と目される毛細胆管は、流路系としては極めて効率のよい円滑な流れを示すという証左ともいえよう。

毛細胆管は肝小葉周辺部において接合部 (Hering 管) を介して、グリソン鞘内にある2~4個の胆管上皮細胞が管腔を形成する細胆管 (bile ductule) に移行し、さらに、5個以上の胆管上皮細胞が管腔を形成する胆管 (bile duct) に移行する。これらの関係については佐々木¹¹⁾による優れた総説があるが、胆管 (bile duct) が集合して左右の肝内胆管主幹に移行するまでの過程については明確な区分がなされていないというのが現状である。したがって、私共が日常的に使う胆管という用語が極めて細い胆管から、肉眼的に容易に識別できる肝内胆管の左右主幹に至るまでのものを包括しているという事実に留意する必要がある。

毛細胆管から総胆管に胆汁が流れていく状態を川の流に類似を求めてみると、源流、支流から本流になるにしたがって水が滔々としているのに擬することができるところが、私共が日常業務として行なっている剖検の際の経験によれば、胆汁うっ滞例を除外すると肝内胆管内に胆汁を充満しているのに遭遇することがない。この事実からすると、肝内胆管系は単なる流路系ではないことを考えてみる必要があるかも知れない。論理の飛躍をあえてしてみると、胆管系においても腎の尿細管系におけるような再吸収機能を想定する必要があるかも知れないし、その再吸収機能も管腔の大小により異なることをも考えてみる必要もあろう。そうすると、長い管腔系のなかで、ある特定の機能を営む部位のみが、ある特定の侵襲に対してとくに感受性が高いとか、被傷害性が高いという可能性も考えてみる必要があろう。また他方では、管径の異なる長い管系において、胆汁の流速が一段と極だった変化をする部位が、撰択的に被傷害性が高い

表2 マイコトキシン中毒(国立衛生試験所倉田浩博士による総括)^{13,14)}

I. HUMAN AND ANIMAL MYCOTOXICOSES AND THEIR CAUSATIVE MYCOTOXINS

MYCOTOXICOSES	MYCOTOXINS	FUNGI IMPLICATED
Ergotism	Ergotoxin, Ergometrine, Ergotamine	Claviceps purpurea
Alimentary Toxic Aleukia	Sporofusariogenin	Fusarium tricinatum = F. sporotrichioides F. poae
	Fagiclosporin acid	Cladosporium fagi
	Epiclosporin acid	Cladosporium epiphyllum
Photosensitivity Disease	Sporidesmin, Sporidesmin-E	Phthomyces chartarum (Sporidesmium bakeri), Periconia minutissimum
Pink rot dermatitis	8-methoxysporalen 4,5,8-trimethylsporalen	Sclerotinia sclerotiorum
Fusarium Toxicosis	Nivalenol, Fusarenon, Fusarenon-X	Fusarium nivale, Fusarium spp.
Stachybotryotoxicosis	Lyseric acid ?	Stachybotrys atra
Tempeh Toxicosis	Toxoflavin ?	Rhizopus oryzae (Pseudomonas sp.)
Cardiac Beriberi ?	Citreoviridin	Penicillium citreo-viride
Dendrodochitoxicosis	?	Dendrodochium toxicum

II. ANIMAL MYCOTOXICOSES AND THEIR CAUSATIVE MYCOTOXINS

MYCOTOXICOSIS	MYCOTOXINS	FUNGI IMPLICATED
Vulvo-vaginitis	Zearalenone	Gibberella zeae-Fusarium graminearum, F. roseum
Fusarium Toxicosis	T-2 Toxin, 4-Acetamido-4-hydroxy- 2-butenic acid- β -lactone Diacetoxyscirpenol	Fusarium tricinatum Fusarium scirpi = F. roseum
Patulin Toxicosis	Patulin, Ascladiol	Penicillium urticae, P. expansum, P. claviforme, Aspergillus clavatus, A. terreus
Moldy Corn Toxicosis	Rubratoxin A, B	Penicillium rubrum, P. purpurogenum
Aflatoxicosis	Cyclopiazonic acid Aflatoxin B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂ , M ₁ , M ₂ , B _{2a} , G _{2a}	Penicillium cyclopium, P. puberulum Aspergillus flavus A. parasiticus, A. puberulum, A. ostianus A. wentii, A. glaucus, A. niger, Penicillium glaucum, P. expansum, P. digitatum, P. citromyces-strictum, Mucor mucedo
Moldy Malt Sprout Toxicosis	Maltoryzine	Aspergillus oryzae var. microsporus
Hyperkeratosis	Unidentified	Aspergillus clavatus, A. chevalieri
Moldy Rye and Barley Toxicosis	Ochratoxin A and the others	Penicillium viridicatum

III. MYCOTOXINS DETERMINED BY ANIMAL EXPERIMENTS

MYCOTOXINS	FUNGI IMPLICATED
Islanditoxin, Luteoskylin, Cyclochlorotin	Penicillium islandicum
Citrinin	Penicillium citrinum, P. implicatum, P. lividum, P. citreo-viride, Aspergillus terreus
Rugulosin	Penicillium rugulosum, P. concavo-rugulosum, P. brunneum P. tardum, P. wortmanii, Endothia parasitica
Ochratoxin A, (B)	Aspergillus ochraceus, Penicillium viridicatum
Stenigmatocystin	Aspergillus versicolor, A. nidulans, Bipolaris sp.
Xanthocillin-X (1,2-di-(p-hydroxy- benzylidene)-1,2-di-isocyanoethan	Aspergillus chevalieri, Penicillium chrysogenum, P. notatum
Fumagillin, Gliotoxin, Helvolic acid	Aspergillus fumigatus
Penicillic acid	Penicillium cyclopium, Aspergillus ochraceus, etc.
Versicolin, Asperciclorin	Aspergillus versicolor
Trichothecenes	Trichothecium roseum, Trichoderma viride
Crotochin	Cephalosporium sp.
Nidulotoxin	Aspergillus nidulans

IV. MUSHROOM POISONING AND THEIR CAUSATIVE PRINCIPLE

Phalloidine	Amanita phalloides
Muscarine	Amanita muscaria