

# 琉球大学学術リポジトリ

## [原著] 内胆汁瘻症例：胆嚢病変の組織学的検討

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学医学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 武藤, 良弘, 正, 義之, 外間, 章, 山内, 和雄, 栗原, 公太郎, 山里, 将仁, 日高, 修, 甲斐田, 和雄, 内村, 正幸, 脇, 慎治, 鮫島, 恭彦, 山田, 護, Muto, Yoshihiro, Sho, Yoshiyuki, Hokama, Akira, Yamauchi, Kazuo, Kurihara, Kotaro, Yamazato, Masahito, Hidaka, Osamu, Kaieda, Kazuhiro, Uchimura, Masayuki, Waki, Shinji, Sameshima, Yasuhiko, Yamada, Mamoru メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016488">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016488</a>

## 内 胆 汁 瘻 症 例

——胆嚢病変の組織学的検討——

武藤 良弘 正 義之 外間 章 山内 和雄  
栗原公太郎 山里 将仁 日高 修 甲斐田和雄  
内村 正幸\* 脇 慎治\* 鮫島 恭彦\* 山田 護\*

琉球大学医学部第1外科

\* 浜松医療センター外科

### 緒 言

胆石合併症の1つである内胆汁瘻は、検査法の進歩により的確な術前診断が可能となってきた、かつ本症を治療する機会も多くなった。ところが内胆汁瘻症例における胆嚢病変の病理組織学的研究は極めて乏しい。著者らは最近、内胆汁瘻症例の胆嚢に粘膜癌を合併した症例を経験した。そこで、まず胆嚢癌を合併した内胆汁瘻症例を報告し、ついで本症における胆嚢の組織学的所見について述べ、加えて本症における胆嚢の癌化の可能性の有無について考察を加えてみた。

### 対象症例および方法

対象症例は、浜松医療センターで昭和47年4月から昭和56年12月までの期間に経験した内胆汁瘻24例の内、胆嚢摘出を行なった21例（癌合併例も含む）を用いた。これら症例を対象に胆嚢を病理組織学的に検討した。これらの胆嚢は肝床面に縦軸に切開し、固定後可及的に連続的に切り出して組織学的に検索した。なおこれら症例の臨床的事項についてはすでに等告<sup>1)</sup>したので本稿では省略した。

### 成 績

#### A) 胆嚢粘膜癌合併例

症例：SK 75才 女性

臨床経過：昭和55年1月初旬より1週間持続する嘔気、嘔吐を主訴として同年1月16日入院。ERCP(Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, 内視鏡的逆行性胆管膵管造影)で胆嚢十二指腸瘻と診断して、同年2月13日に手術を行なった。

胆嚢肉眼所見：切開胆嚢は4.5×3.5cm大で萎縮性で、壁肥厚をともない、重量21gであった。瘻孔(Fig. 1, arrow-head)は頸部と体部の境界部で腹腔側後壁に存在していて、幽門輪より4cm肛門側の十二指腸前面で交通していた。胆嚢内に少量の粘稠液がみられたが、胆嚢や胆管には胆石は存在しなかった。粘膜面は平滑で軽度のうっ血、浮腫を伴ない、瘻孔部に近接した頸部側に米粒大の顆粒状隆起性変化が認められた(Fig. 1, curved arrow)。

胆嚢組織所見：粘膜は良く温存されていて、壁は4-12mmと肥厚し、とくに瘻孔部の肥厚は著しく肉芽組織の形成を伴っていた。瘻孔部に近接して存在した隆起性病変は粘膜内に止まる乳頭腺癌(Fig. 2)で、この組織標本では個々に認められる両癌巣(A, B)は頸部側の他の組織切片では連続していた。

非癌性粘膜は粘膜固有層に粘液腺化生(偽幽門腺形成)が全体にび慢性にみられ、底部では杯細胞化生が点在していた。漿膜下層に著しい結合織の増生を認め、胆嚢動脈の分枝はintimal fibromuscular thickeningのために内腔は狭窄を

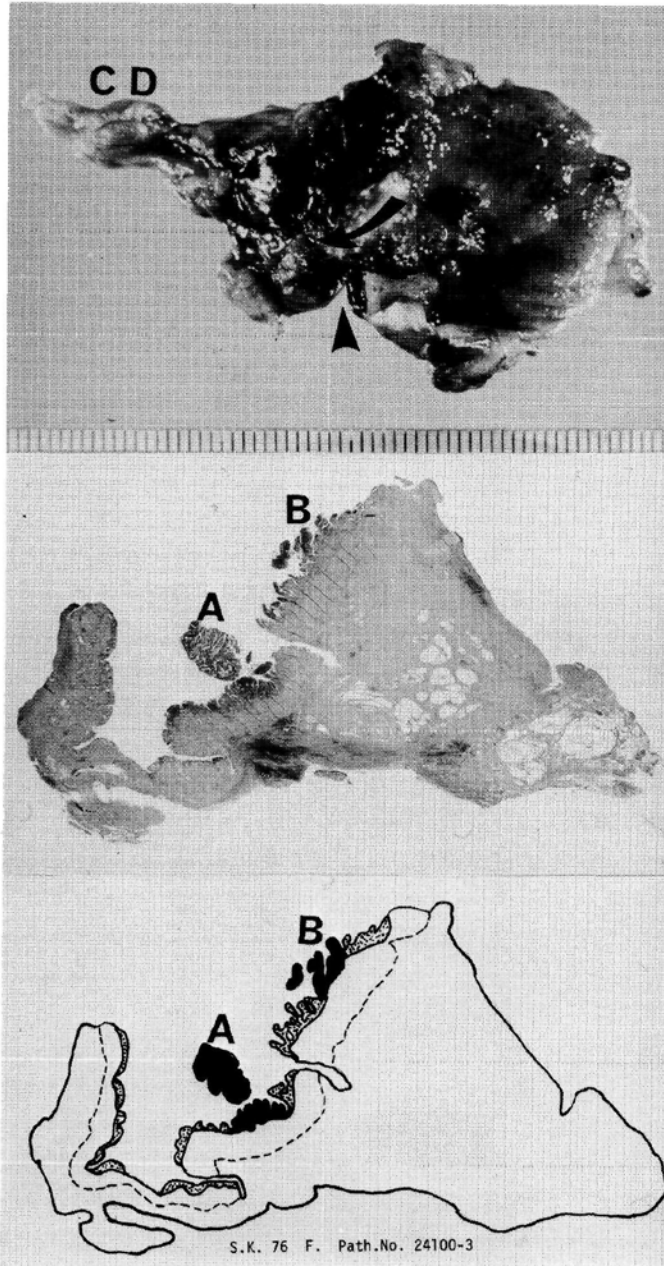


Fig. 1 Macroscopy and cross section of the gallbladder(a 75 year-old female with carcinoma)  
 (upper) : Macroscopy of the resected, opened gallbladder. The gallbladder is small in size and contracted with the thickened wall. A arrow-head indicates the site of fistula and a curved arrow, location of carcinoma.

(middle) : The cross section shows marked thickening of the wall. Two micropapillary lesions (A, B) are carcinoma (HE,  $\times 4$ ).

(bottom) : Schematic illustration of location of carcinoma.

(dotted areas, non-cancerous mucosa; black areas, carcinoma).

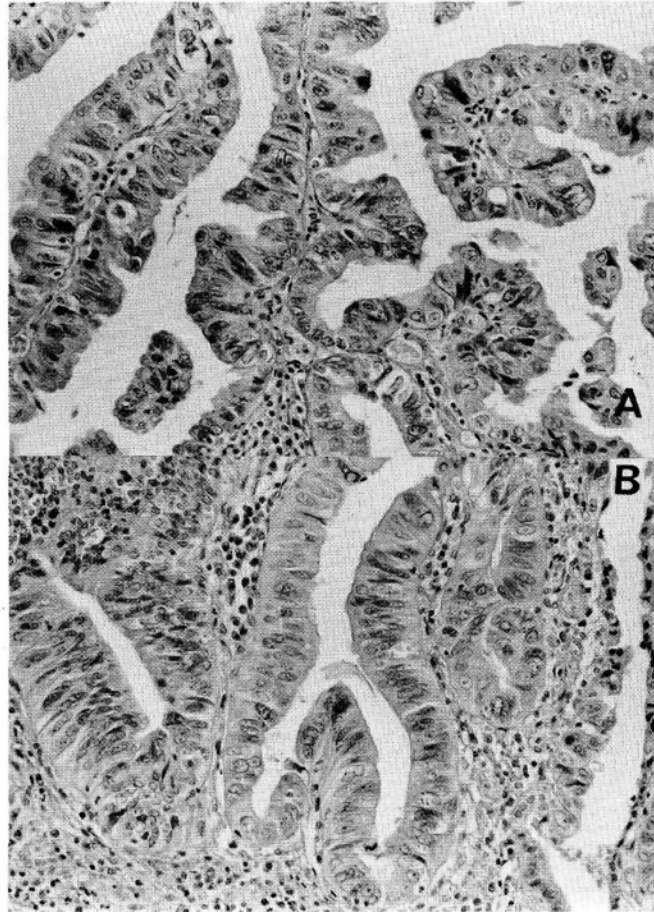


Fig. 2 Histology of carcinoma

Both lesions show the same features; papillary adenocarcinoma(HE, ×400).

呈していた。

B) 内胆汁瘻症例の胆嚢病変

1) 肉眼的所見

摘出胆嚢の大きさを萎縮型、通常型および拡張型(水腫型)の3型に肉眼的に大別して21例を分類すると、20例(95.2%)は萎縮型で残りの1例は拡張型であった。粘膜面は正常の網様構造は消失していて粗大顆粒状変化を呈していた(Fig. 3)。さらに急性、亜急性炎症を伴う6例ではうっ血、浮腫を伴っていた。拡張型の1例の粘膜は全く剝離していて、表面は微細な肉柱様構造が認められた。

2) 組織学的所見

a) 粘膜温存状態(Tab. 1)

粘膜温存状態を不良例(粘膜残存30%以下)、ほぼ良好例(30%~60%)、良好例(60%以上)の3型に分類して検索してみると、不良2例(9.5%)(急性胆嚢炎、胆嚢水腫例)、ほぼ良好7例(33.3%)、良好12例(57.3%)であった。

Tab. 1 Preservation of the mucosca

	No. of cases	Per cent
Poorly- preserved	2	9.5%
Fairly- preserved	7	33.3%
Well- preserved	12	57.2%
Total	21	100%

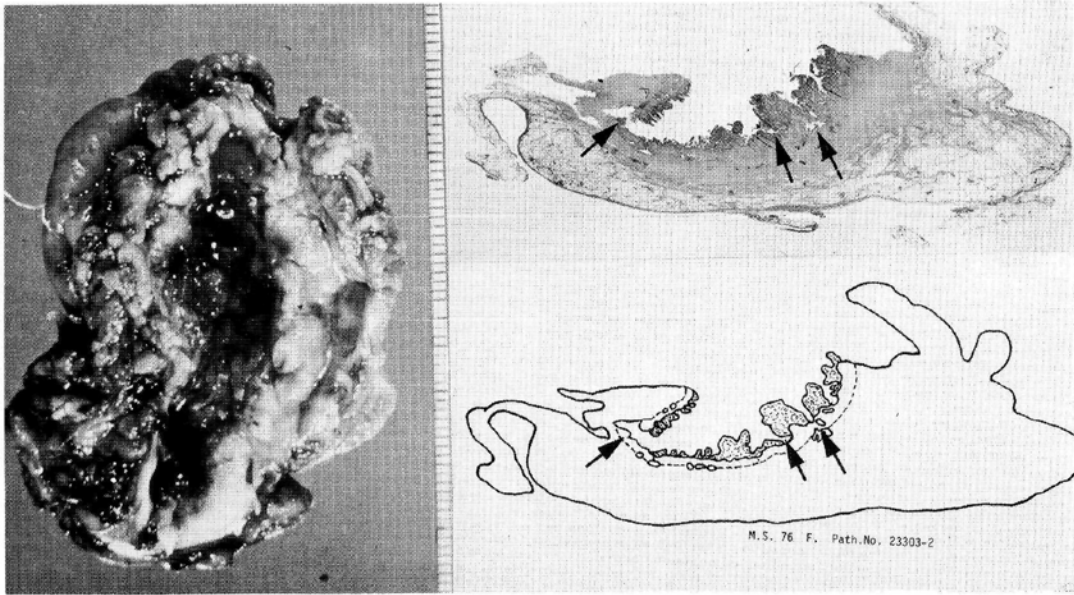


Fig. 3 Macroscopy and cross section of the gallbladder(a 76 year-old female)  
 (left) : The contracted gallbladder shows grossly granular appearance of the mucosa, simulating mucosal carcinoma.  
 (right, upper) : The cross section reveals papillary proliferation of the mucosa with the thickened wall(HE, X 2).  
 (right, bottom) : Schematic illustration of the cross section.  
 (dotted areas, mucosa; arrows, desquamation).

これら症例のうち隆起性病変は2例にみられ、1例は前述の癌合併例で、他の1例は炎症性ポリープ (Fig. 4) であった。

#### b) 壁肥厚の程度 (Tab. 2)

炎症性細胞浸潤や結合組織増生によってもたらされる壁肥厚を組織標本上実測して、ほぼ正常 (2mm以下)、軽度～中等度 (2.1mm-5mm)、高度 (5.1mm以上) に大別した。この際、各症例の肥厚値は数枚の標本のうち最大肥厚部の値を用いた。その結果、ほぼ正常1例 (4.8%)、軽度～中等度14例 (66.7%)、高度6例 (28.5%) であった。組織学的に、軽度～中等度14例中硝子線維化1例、急性ないし亜急性胆嚢炎3例、リンパ濾胞性胆嚢炎4例が含まれていて、高度6例中癌1例、adenomyomatosis 1例、急性ないし亜急性胆嚢炎3例が存在していた。残りの

肥厚症例はいわゆる慢性胆嚢炎の像を呈していた。

#### c) 壁肥厚と胆嚢動脈狭窄 (Tab. 3)

内胆汁瘻は急性閉塞性胆嚢炎の結果形成されるところと考えられているので、この炎症の既存の有無を知るために血管の変化、すなわち炎症性血管病変といえる動脈内膜線維筋性肥厚を観察した。この内膜肥厚を動脈内腔狭窄の程度で表現して、軽度、中等度、高度の3段階に分け、この狭窄程度と壁肥厚との関係を見た。壁がほぼ正常例では動脈内腔狭窄は軽度であったが、軽度～中等度14例中6例 (42.9%) に、高度6例中5例 (83.3%) に動脈内腔の中等度ないし高度の狭窄が認められた。

#### d) 粘膜化生

癌の発生と深いかわりをもつと考えられて

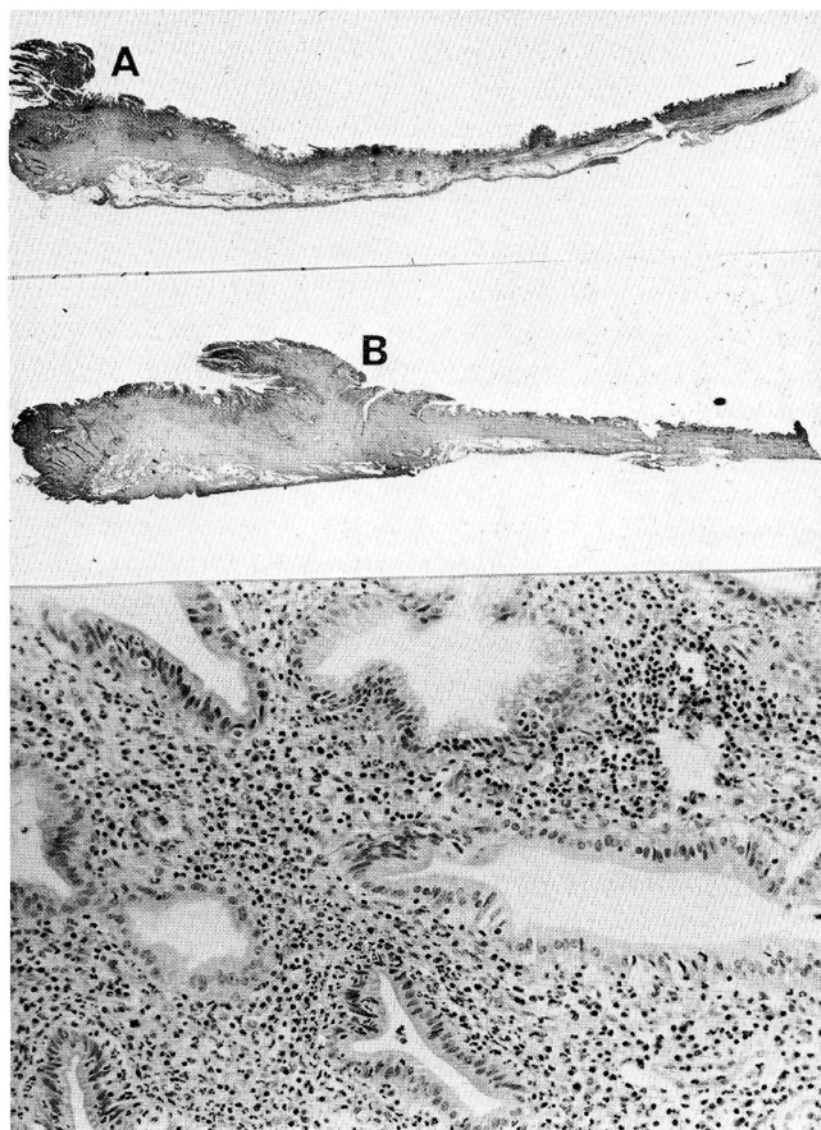


Fig. 4 Inflammatory polyps of the gallbladder(a 37 year-old female)  
 (upper and middle) : The cross sections of the gallbladder, showing inflammatory polyps (HE,  
 X 2). (bottom) : Histology of inflammatory polyp(HE, X100).

Tab. 2 Thickness of the wall

Thickness	No. of cases	Per cent	Histopathology (cases)
Less than 2 mm	1	4.8%	
2.1mm - 5 mm	14	66.7%	Granulomatous(3), Lymphfollicular(4) Hyalinofibrosis(1)
More than 5.1mm	6	28.5%	Granulomatous(3), Carcinoma(1) Adenomyomatosis(1)
Total	21	100%	

Tab. 3 Relationship between thickness of the gallbladderwall and intimal thickening of the cystic artery

Thickness	No. of cases(%)	Intimal thickening (Cases)		
		Mild	Moderate	Severe
Less than 2 mm	1 ( 4.8%)	1	0	0
2.1mm - 5 mm	14 (66.7%)	8	3	3
More than 5.1mm	6 (28.5%)	1	1	4
Total	21 (100%)	10	4	7

いる粘膜化生を検索するため、その指標として胃幽門腺や十二指腸腺と類似した形態を示す粘液腺化生ととして杯細胞を追求した(Fig. 5)。

そしてこれら化生の分布の程度を限局型、中間型、広範型に大別した。

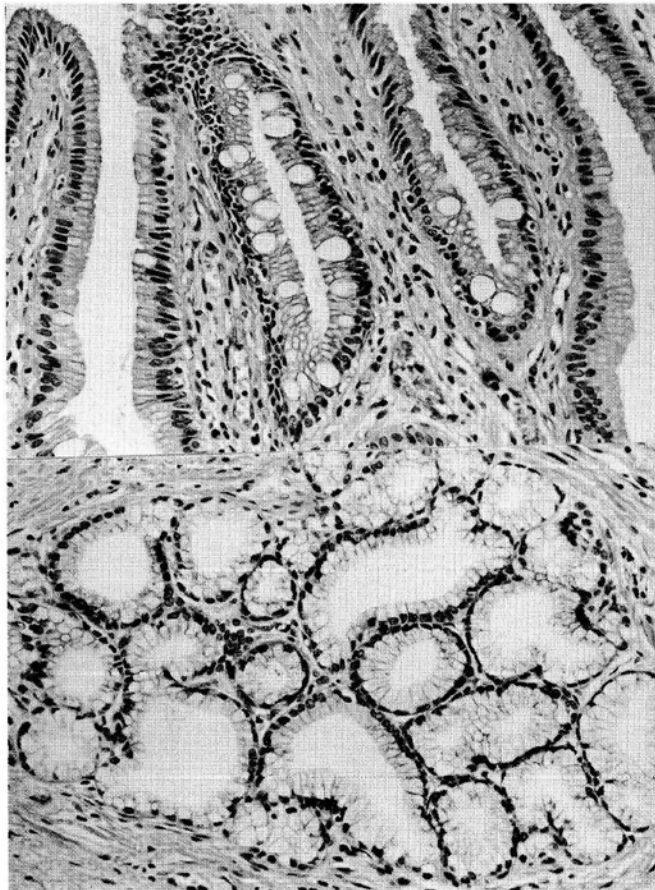


Fig. 5 Histology of mucosal metaplasia  
 (upper) : Goblet cell metaplasia (HE,  $\times 200$ ).  
 (bottom) : Mucous gland metaplasia (HE,  $\times 200$ ).

粘液腺化生は21例中20例(95.2%)にみられ、限局型2例、中間型2例、広範型16例であった。他方杯細胞化生は21例中11例(52.4%)に認められ、限局型8例、中間型1例、広範型2例で

あった(Tab. 4)。なお癌合併例では粘液腺化生は広範型で、杯細胞化生は底部に限局していた。

Tab. 4 Mucosal metaplasia

	Mucous gland metaplasia		Goblet cell metaplasia	
	No. of cases	Per cent	No. of cases	Per cent
None	1	4.8%	10	47.7%
Focal	2	9.5%	8	38.1%
Intermediate	2	9.5%	1	4.8%
Generalized	16	76.2%	2	9.5%
Total	21	100%	21	100%

## 考 察

胆道と消化管との異常交通を病態とする内胆汁瘻は、ERCPの発達普及によりこの異常交通を的確に診断することができるようになった。他方、この内胆汁瘻と類似した病態を有する疾患として膵管と胆道との異常合流を示す膵管・胆道合流異常があげられる。この両者における類似した共通の病態は、前者では腸管内容が、後者では膵液が胆道へ逆流することである。しかも両者の相異点は前者の内胆汁瘻は後天的原因であるのに反し、前者の膵管・胆道合流異常はその原因が先天的であって、加えて胆道癌を高頻度に合併する<sup>2)</sup>。そうすると、内胆汁瘻症例においても腸管内容が逆流して胆道の癌発生の成因として作用しても不思議ではない。ところが、進行期胆道癌による内胆汁瘻形成症例の報告<sup>3)</sup>はみられるが、著者らの症例のように内胆汁瘻に合併した胆嚢癌の報告はない。そこで、前述のように本症の胆嚢を病理組織学的に検討して、その特徴的所見を述べた。以下内胆汁瘻の形成機序からみた胆嚢の経時的変化および本症の胆嚢粘膜化生の程度の面より発癌との係わりについて考察してみる。

本症の内瘻形成機序<sup>4,5)</sup>は次のように考えられている。①まず急性閉塞性胆嚢炎が発生し、

②ついで胆嚢と周囲消化管との炎症性癒着が起り、③最後に炎症性癒着部の胆嚢壁の壊死、つづいて癒着消化管壁の壊死をひき起して穿孔し、内瘻を形成する。このように、本症の発生には急性閉塞性胆嚢炎の発生が必要条件といえるが、この急性閉塞性胆嚢炎は第1期(うっ血、浮腫期)(発生後3日~4日で極期に達する)、第2期(細胞反応期)(4日~5日)、第3期(壊死期)(5日~7日)と経時的変化を呈し、この第3期項より膿瘍を形成する<sup>6,7)</sup>と述べられている。この急性胆嚢炎の経時的病変よりみると、胆嚢穿孔は第3期に発生し、やゝ遅れて囲りの消化管への穿通(瘻孔形成)が起ると推定される。事実著者らの症例<sup>1)</sup>のうち、臨床経過が明確な7例中5例では急性胆嚢炎発症後10日頃に炎症々状が消失していて、この時期に内瘻形成が起きたと考えられる。

著者らの症例の胆嚢は、肉眼的に壁肥厚を伴う萎縮性形態を呈していて、組織学的には粘膜は温存され、結合織の増生、膿瘍や肉芽腫の形成、および血管内腔狭窄などが認められた。いいかえれば本症の胆嚢は炎症像を主体とする病変であった。この所見は本症発生の原因である急性胆嚢炎の既存、存続を裏付けしていると考えられた。

ところが、内瘻形成に先行して急性胆嚢炎が



存在していたにもかかわらず、著者らの本症の胆嚢粘膜が良く温存されていることは奇異に思われる。なぜなら、急性胆嚢炎の組織像の特徴の1つ<sup>8)</sup>は粘膜剥脱だからである。本症の粘膜良好温存の原因の1つとして、急性炎症鎮静化後に粘膜再生が起ったのではないかと考えられるが、胆嚢粘膜は一度損傷を受けると再生が起り難い臓器<sup>9)</sup>と考えられていて、事実本症の胆嚢粘膜の再生像は目立たなかった。この粘膜良好温存をどのように解釈すべきか、もう一度本症の成立過程を検討してみる必要がある。急性閉塞性胆嚢炎が発生すると胆嚢は著しく腫大拡張してきて、粘膜剥脱が起る。その後内胆汁瘻が完成すると胆嚢内圧の減少と炎症の鎮静化、結合織の増生によって胆嚢は萎縮性となる。仮に胆嚢内腔を球状とみなして内腔の面積を考えると、萎縮して直径が $\frac{1}{2}$ 以下になるとすると内腔面積は $\frac{1}{4}$ 以下になる。急性炎症時の拡張した胆嚢の粘膜が $\frac{1}{4}$ 残存していたとすると、 $\frac{1}{2}$ 萎縮の胆嚢には粘膜が保たれているようにみえる。本症の粘膜を観察すると、粘膜は細長い密集した乳頭状形態を呈していて、その間に粘膜剥脱の間隙が点在している(Fig. 3)。この所見より本症の粘膜温存良好とは見掛け上の現象といえる。

さて、胃癌における病理学的研究が進むにしたがって化生腸上皮と癌<sup>10)~12)</sup>との関係が目目され、一般に癌発生母地病変としてこの化生が重要視されている。著者らもこのような観点に立って、内胆汁瘻例における胆嚢粘膜化生を胆石症や胆嚢粘膜癌例のそれと比較してみる。本症(平均年齢63.5才)での粘液腺化生は95.2%に、杯細胞化生は52.4%にみられた。一方、若年者(30才以下)胆石症26例<sup>13)</sup>では前者が82.6%、後者が8.7%であり、高令者(75才以上)胆石症31例では各々96.6%、61.3%であった。粘膜癌10例<sup>14)</sup>(平均年齢61.2才)では両化生とも全例にみられ、その程度も高度であった。この成績よりみて、本症の粘膜化生は一般胆石症の加齢にともなって出現する粘膜化生の頻度と同程度とみてよい数値であり、これに対して、粘膜癌のそれは、内胆汁瘻症例とほぼ同年令で

あるにもかかわらず、頻度も程度も著しかった。いかえると本症の胆嚢粘膜化生は一般胆石症のそれとほぼ同じといえる。実際の臨床例における胆嚢癌合併率をみると、本症24例中1例(4.2%)であって、一般胆石症のそれと<sup>15)</sup>くしくも一致する。このように粘膜化生と癌との関係をみると、内胆汁瘻症例での腸管内容の胆嚢への逆流は癌発生とはかかわりないように思われる。そこで著者らの癌合併例は、短期間の臨床経過および病理組織所見よりみて、既存する胆嚢粘膜癌に内胆汁瘻を合併したと考えるのが妥当である。

## 結 語

胆嚢十二指腸瘻に合併した胆嚢粘膜癌の1症例を報告し、ついで内胆汁瘻21例の胆嚢を組織学的に検討して本症における胆嚢病変の特徴的所見、加えて癌とのかかわりを追求した。その結果、胆嚢は萎縮性で高度の炎症性変化がみられた。粘膜化生より癌発生の可能性をみたが、本症での化生は一般の胆石症の胆嚢粘膜化生と同頻度、同程度であって、腸管内容の胆嚢への逆流は発癌とは関係ないと考えられた。

## 文 献

- 1) 鮫島恭彦, 内村正幸, 武藤良弘, 他: 胆石による内胆汁瘻形成例の検討. 日臨外43, 960-966, 1982.
- 2) 内村正幸, 武藤良弘, 脇 慎治, 他: 先天性胆管拡張症の癌化例. 胆と脾 3, 333-342, 1982.
- 3) Morris, S. J. : Cholecystoduodenocolic fistula secondary to carcinoma of the gallbladder. Amer. J. Dig. Dis. 23, 849-851, 1978.
- 4) Glenn, F., Mannix, : Biliary enteric fistula. Surg. Gynec. Obstet. 105, 693-705, 1957.
- 5) Marshall, S. F., Polk, P. C. : Spontaneous internal biliary fistulas. Surg. Clin. N. Amer. 38, 679-691, 1958.

- 6) Edlund, Y., Olsson, O. : Acute cholecystitis; its aetiology and course, with special reference to the timing of cholecystectomy. *Acta Chir. Scand.* 120 : 479—494, 1961.
- 7) Schein, C. J. : Acute cholecystiti, p35—54, Harper & Row Publishers, New York. 1972.
- 8) Anderson, W. A. D. : Pathology, p1259—1265, C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1978.
- 9) Scott, A. J. : Are there proliferative compartments in the gallbladder?. *Gastroenterology* 67, 1231—1235, 1974.
- 10) 中村恭一：胃癌の病理—微小癌と組織発生, p140—157, 金芳堂, 京都, 1972.
- 11) 松峯敬夫, 久保田芳郎, 岩崎 甫, 他：慢性胆嚢炎粘膜の化生. *日消誌* 75, 674—685, 1978.
- 12) 平井貞明：摘出胆嚢における化生の臨床病理学的検討—特に胆嚢癌組織発生の背景として—. *日消外会誌* 13, 35—44, 1980.
- 13) 武藤良弘, 正義之, 外間 章, 他：若年者胆石症々例の臨床病理学的検討—とくに高令者症例と比較して—. *日臨外*43, 1196—1201, 1982.
- 14) 武藤良弘, 内村正幸, 脇 慎治, 他：早期胆嚢癌—その形態について—. *癌の臨床* 26, 1665—1671, 1980.
- 15) 武藤良弘, 内村正幸, 脇 慎治, 他：石灰化胆嚢と胆嚢癌との関係について. *胆と膵* 2, 881—887, 1981.

## **Biliary Enteric Fistula-Its Histopathological Study of the Gallbladder**

Yoshihiro Muto, Yoshiyuki Sho, Aira Hokama  
Kazuo Yamauchi, Kotaro Kurihara, Masahito Yamazato  
Osamu Hidaka, Kazuhiro Kaieda, Masayuki Uchimura\*  
Shinji Waki,\* Yasuhiko Sameshima \* and Mamoru Yamada \*

First Department of Surgery, School of Medicine, University of the Ryukyus

\*Department of Surgery, Hamamatsu Medical Center Hospital, Shizuoka

A case of a 75 year - old female with mucosal carcinoma of the gallbladder in cholecystoduodenal fistula was described, and then the resected gallbladders in twenty one cases of biliary enteric fistula were histologically studied to investigate their morphological features, and discuss relation between fistula and genesis of gallbladder cancer.

The gallbladders were small in size and contracted. The walls of the gllabladders were thickened. Histologically, they showed inflammatory changes ( fibrous thickening of the wall, inflammatory infiltrates and intimal thickening of the artery ) that were characteristic in this disease. On the other hand, the mucosa was relatively well preserved. It revealed mucous gland metaplasia in 95.2 per cent and goblet cell metaplasia in 52.4 per cent. The incidence of metaplasia was similar to that in patients with cholelithiasis, and lower than that in gallbladder cancer patients.

Based on these results, reflux of enteric contents into the gallbladder may cause persistent inflammation of the gallbladder, but may not correlate to the genesis of the gallbladder cancer.