

Morphologic Studies on Excretory Glands
Distributing within the Intrahepatic Bile Duct
Walls and Periductal Tissue in Normal Human
Livers and Livers with Hepatolithiasis and
Intrahepatic Bile Duct Dilatation

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7743

ヒト正常肝, 肝内結石症肝および肝内胆管拡張症肝における肝内胆管付属腺組織の形態学的研究

金沢大学医学部病理学第二講座 (指導: 太田五六教授)

寺 田 忠 史

(昭和59年7月24日受付)

本研究の目的は次の3点である。1) 胆管系に付属する腺組織が生理的状态で肝内胆管に分布しているか否か、もし分布しているならば、その分布範囲、密度、形態学はどうか。2) 肝内結石症の結石部胆管周辺に存在するとされる腺様構造物の本体の解明およびその起源の考察。3) 肝内胆管拡張症の肝内胆管の腺組織の状態の解明。人正常肝 30例, 肝内結石症肝 17例, 肝内胆管拡張症 18例を肝内胆管造影法, 連続切片を含む組織学的方法, 粘液組織化学で検索した。その結果, 正常肝の肝内胆管には, 肝外胆管の腺組織と同じ腺組織が, 肝門部肝管より segment duct, area duct 付近まで分布していた。その密度は肝管で高く, 肝内胆管上流部ほど低かった。この腺組織は分枝管状胞状の混合腺 (漿液腺房優位) で, その小葉は胆管壁外の結合織に存在し, 胆管長軸に沿って2列に配列していた。各々の小葉は薄い線維組織でとり囲まれており, 導管で胆管内腔と連絡していた。粘液腺房には, 少量の中性ムチン, シアロムチン, スルホムチンが認められた。また, 胆管壁内には, ごく少量の単一管状の粘液腺がみられたが, 症例差が大きかった。肝内結石症の結石部胆管壁内外には, 多量の腺様構造物が認められ, そそれは壁内腺と壁外腺から成っていた。壁内腺は管状の粘液腺であり, 壁外腺は正常肝の腺組織と同様の分枝管状胞状の混合腺 (漿液腺房優位) であった。発生機序として, 壁内腺は胆管表層上皮が胆管壁内に入り込み, 増殖したもの, 壁外腺は既存の腺組織が増殖した過形成と考えられた。壁内腺・壁外腺ともに, 多量の中性ムチン, シアロムチン, スルホムチンが認められた。また, 結石内にも粘液が認められ, 多量に増殖した腺組織から分泌される粘液が結石形成に関与していることが示唆された。肝外閉塞による肝内胆管拡張例には若干の腺組織の増殖がみられたが, 非閉塞性肝内胆管拡張症では腺組織の増殖, 異常はみとめられなかった。

Key words Duct Gland, Intrahepatic Bile Duct, Mucin, Hepatolithiasis, Caroli's Disease.

正常ヒト肝外胆管壁に腺組織が存在することが知られている¹⁾²⁾。この腺組織は分枝管状胞状腺とされ, 肝管・総胆管・胆嚢管において確認されている³⁻¹⁰⁾しかし, 左右肝管より上流の胆管系の腺組織の有無については, 全く記載がない。

一方, ヒト肝内結石症において, 結石の存在する肝内胆管周辺に小腺管の集簇した構造物が存在することが報告されており, この構造物と結石形成の因果関係が示唆されている¹¹⁾¹²⁾。しかし, その由来については全く不明であり, 門脈域内の細胆管が集合して腺様構造を形成したもの, 或いは先天的形成異常, 即ち ectopia だとする解釈もあるが, その本質と起源についての納

得のゆく説明が与えられていない。また, 総胆管拡張病や Caroli 病等の先天性胆道拡張症は稀に結石が合併することが報告されており¹³⁻¹⁸⁾、胆管拡張と結石形成の関係が注目されている。しかし, 拡張部胆管壁の腺様構造物がどうなっているのかは, 明確な記載がない。

そこで, 1) 生理的状态において, 肝内胆管壁内外に腺組織が存在するか否か, 有るとすればその分布・形態はどうなっているのか, 2) 肝内結石症にみられる胆管壁の小腺管の集簇した構造物は何から発生するのか, 3) 肝内胆管拡張症では, 腺組織の分布・形態はどうなっているのか, 以上の三点に主眼を置いて以

AB 1.0, alcianblue at pH 1.0, AB 2.5, alcianblue at pH 2.5, CBD, common bile duct, ConA, Concanavalin A, DAB, diaminobentidine, HE, hematoxylin eosin, HID, high iron diamine, HRP, horseradish peroxidase, LAD, left area duct, LHD, left hepatic duct,

下の研究を行った。

対象および方法

本研究では、肝内胆管を左右肝管合流部より上流の胆管とし、胆管壁を胆管表層上皮下において、神経・動脈・静脈をもたないが、少数の毛細管をもつ線維性組織とした。

まず、無作為に、剖検肝 149 例の肝内胆管造影を行った。剖検時に、総肝管にポリエチレンチューブを挿入し、生食水で肝内胆管を数回洗浄した後、温熱 5%ゼラチン添加硫酸バリウムを手圧にて注入し、総肝管を結紮した。門脈より 10%中性緩衝ホルマリンで肝を灌流固定し、24 時間後に前後方向の肝内胆管造影写真を撮影した。次に、肝を前額面で厚さ約 1.5 cm の数個の切片に切り、再び X 線写真を撮影した(写真 1)。X 線撮影装置は Softex, type CMB-2 を使用し、撮影条件は 60 Kv, 4.5 mA で照射時間は 1 分間とした。

I. 正常肝

肝内胆管造影所見・肉眼所見・組織所見で胆管系に異常を認めない剖検肝 30 例(男, 18 例; 女, 12 例; 平均年齢 64 才)を正常肝として使用した。Healey ら¹⁹⁾の命名法に従って、肝内大型胆管名の同定を X 線写真上で行った(写真 1, 図 1)。そして、1 剖検肝より、left hepatic duct (LHD), left segment duct (LSD), left area duct (LAD), right hepatic duct (RHD), right segment duct (RSD), right area duct (RAD), の合計 6 個の組織切片を切り出した(図 1)。尚、組織切

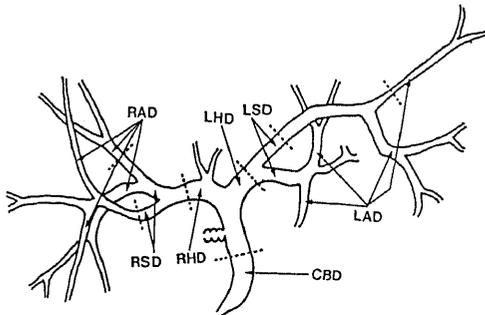


Fig. 1. Prevailing pattern and nomenclature of the biliary tree in the normal liver. Transverse histological sections were prepared at the sites indicated by dotted lines. CBD, common bile duct; LHD, left hepatic duct; LSD, left segment duct; LAD, left area duct; RHD, right hepatic duct; RSD, right segment duct; RAD, right area duct.

LSD, left segment duct, PAS, periodic acid-Schiff, RAD, right area duct, RHD, right hepatic duct, RSD, right segment duct.

片はなるべく胆管長軸に垂直な面で、各々分岐部より約 1 cm 上流部で作製した(図 1)。また 30 例中 17 例について、総胆管横断面の組織切片を作製した。組織切片を通常通りに、脱水・パラフィン包埋・5 μ m 薄切を行い、各種染色を行った。

まず、数十個の組織切片を連続切片法(5 μ m 幅で 300~500 枚)にて観察し、腺組織の立体構造を観察した。次に、1 つの肝の計 6 ケ所の胆管横断面のヘマトキシリンエオジン(HE)標本上で、腺小葉数をそれぞれ数えることにより、各レベル胆管における腺小葉量を比較し、腺組織の分布密度を検討した。更に、腺小葉を腺房の大部分が漿液腺房である漿液型(写真 2)、大部分が粘液腺房である粘液型(写真 3)、漿液腺房と粘液腺房が混在する混合型の 3 型に分類し、各レベル胆管で各々の分泌型の割合を求めた。

粘液腺房の粘液の性状を知るために、各種の多糖類染色を行った。中性ムチンのための periodic acid-Schiff (PAS) 染色、酸性ムチンのためのアルシャンブルー-pH 2.5 (AB2.5) およびコロイド鉄法²⁰⁾、スルホムチンのためのアルシャンブルー-pH 1.0 (AB1.0) および high iron diamine 法²¹⁾(HID)、中性ムチンと酸性ムチンの鑑別のためのアルシャンブルー-pH 2.5/PAS 二重染色²⁰⁾(AB2.5/PAS)、シアロムチンとスルホムチンの鑑別のための high iron diamine/アルシャンブルー-pH 2.5 二重染色²¹⁾(HID/AB2.5)、糖タンパクのマンノース残基およびグルコース残基のための Concanavalin A/horseradish peroxidase/diaminobentidine 法²²⁾(ConA/HRP/DAB)を行った。観察は主として AB2.5/PAS 二重染色と HID/AB2.5 二重染色で行った。二重染色の染色性の不正確性に対しては、単独染色により、その染色態度の妥当性を確認した。

II. 肝内結石症

剖検例肝内結石症肝 7 例、外科的に切除された肝内結石症肝 10 例の計 17 例(男, 10 例; 女, 7 例; 平均年齢, 64 才)を用いた(表 1)。X 線写真と肉眼所見に基づいて結石部胆管名を同定し、結石部胆管の横断面の組織切片を作製し、各種染色を行った。そして、結石部胆管壁内外に存在する小腺管の集簇した構造物に重点をおいて、その組織学的観察・小葉量・分泌型の割合・粘液組織化学的観察を行った。

III. 肝内胆管拡張症

肝内胆管造影で発見された 18 例の肝内胆管拡張症肝を用いた。内訳は、肝外閉塞による肝内胆管拡張 5 例(総胆管結石 3 例, 臍癌 2 例)、非閉塞性肝内胆管拡

張症 (Caroli 病) 3 例, 非閉塞性孤立性肝内胆管拡張症 2 例, 軽度の非閉塞性の肝内胆管拡張症例 8 例である。正常肝の場合と同じ方法で腺組織の観察を行った。

成 績

I. 正常肝

1. 肝外胆管の腺組織

検索した 17 例の総胆管のうち 14 例で, 総胆管壁内外に分枝管状腺を確認した。1 つの組織標本上, 平均 3.4 個の腺小葉が観察され, 漿液型小葉が 17%, 粘液型小葉が 66%, 混合型小葉が 7% であった (図 2)。即ち, 肝外胆管の腺組織は粘液腺房優位の混合腺であった。粘液組織化学的には, 後述する肝内胆管の腺組織と同所見であった。(表 2)。

2. 肝内胆管造影

約 1/3 の例で, 主として segment duct, area duct の胆管縁に鋸歯状の造影所見が得られた (写真 4)。この造影所見は, 組織像とてらし合せて, 散在性に存在する胆管壁腺小葉の導管が表現されたものと思われる。

3. 肝内大型胆管の腺組織像

正常肝内大型胆管周囲には小腺管の集簇巣があり, それは後述する連続切片法でみると明らかな腺組織であった。この腺組織は胆管壁外に存在し, 小葉を作っ

ていた。各小葉は基本的に肝実質縁に平行して走り, かつ当該する大型胆管の左右両側に対をなして配列していた (写真 5)。小葉は数個~数十個の腺房から成り, 輪状の結合組織線維にとり囲まれていた (写真 2, 3, 6)。この結合組織は胆管壁の結合組織と連続していた (写真 6, 9)。腺小葉は漿液腺房と粘液腺房の 2 種より構成され, 漿液腺房の上皮は短円柱状で, 核は細胞質に比べて大きく, 細胞質は比較的暗かった (写真 2)。粘液腺房の上皮は高円柱状で, 核は基底側に偏在し, 細胞質は明るく, 粘液分泌性と思われた (写真 3)。また, 腺房間には分岐が認められた (写真 2, 3)。連続切片法でみると, 腺小葉は導管を通じて所属胆管内腔と連絡していたが, 肝実質との連絡は認めなかった。隔壁胆管での連続切片所見を写真 7-12 に示す。これらの観察結果より, この腺組織は肝内大型胆管壁外の結合組織内にあつて, 胆管壁の左右に対をなしている分枝管状腺であることがわかった。また, 大型胆管壁内には, ごく少量の小葉構造を示さない単一管状腺が存在していた (写真 13) が, その密度は症例によって差が著しかった。以上の連続切片法により判断された腺組織の立体模式図を図 3 に示した。

4. 腺組織の分布状態・密度・分泌型の割合

図 4 の如く, 正常肝 30 例のうち, LHD と RHD にのみ腺組織が存在する例が 1 例であり, これに対し,

Table 1. Features of gallstones in 17 cases with hepatolithiasis

Case			Gallstones		Stone-containing bile ducts (○)							
no.	age (yr)	sex	character	quantity	LHD	LSD	LAD	RHD	RSD	RAD	CBD	GB
1	53	F	pigment	large		○	○				○	○
2	55	F	pigment	large	○	○	○				○	
3	56	M	pigment	large	○	○	○				○	
4	64	F	pigment	large	○	○	○	○	○	○	○	*
5	68	M	pigment	large	○	○		○	○	○	○	*
6	85	M	mixed	large	○	○	○	○			○	○
7	48	M	pigment	moderate	○	○	○				○	
8	52	F	pigment	moderate		○	○					○
9	54	F	pigment	moderate		○	○				○	*
10	54	M	pigment	moderate				○	○	○	○	
11	57	F	pigment	moderate	○	○	○					
12	65	F	pigment	moderate	○	○	○				○	○
13	74	M	pigment	moderate	○	○	○					○
14	91	M	pigment	moderate	○	○	○	○	○	○	○	○
15	73	M	pigment	small	○	○	○					
16	74	M	pigment	small			○					
17	75	M	pigment	small			○					○

* : status after cholecystectomy.

GB: gall bladder.

Other abbreviations are the the same as in Fig. 1.

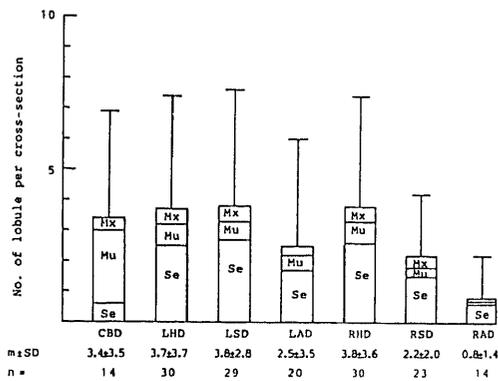


Fig. 2. Number of the glandular lobule per cross-section at various portions of the bile duct walls in the normal liver. The height of each column and T-shaped line represents the mean (m) and standard deviation (SD), respectively, of the number of glandular lobule per cross-section. The upper (Mx), middle (Mu) and lower (Se) box of each column indicate mixed, mucous and serous type lobule, respectively. Sets of capital letters, whose meanings are shown in Fig. 1, just below individual columns represent various levels of bile ducts. Each of figures (n) shown in the lowermost positions below the columns represents the number of cases which have glandular lobule at the corresponding bile duct.

LHD, LSD, LAD, RHD, RSD, RAD)と広く深く存在する例が13例と最も多かった。左右肝管にはすべての例で腺組織がみられ、半数以上の例で segment duct レベルまで分布していた(図4)。尚、一部の例では隔壁胆管 septal duct のレベルまで分布していた(写真7-12)。

1枚の組織標本上での腺組織の平均小葉数はLHDで3.8, LSDで3.8, LADで2.5, RHDで3.8, RSDで2.2, RADで0.8個であった(図2)。従って、肝内胆管上流部ほど腺組織の密度が低いと判断される。

分泌型の割合は、全体として漿液型が75%、粘液型が12%、混合型が13%であった(図2)。この割合はすべてのレベルの肝内胆管において、大体一定であった(図2)。従って、肝内胆管の腺組織は漿液腺房優位であり、肝外胆管の腺組織が粘液腺房優位であるのと対照的であった。

5. 腺組織の粘液組織化学

染色結果の概要を表2に示す。漿液腺房は、すべての染色法で、内腔縁が弱陽性に染色されるのみであった。粘染腺房は、AB2.5/PAS二重染色では核上部細胞質が中等度に青~赤(青>赤)に(カラー写真1)、HID/AB2.5二重染色では核上部細胞質が中等度に褐色~青(褐色≒青)に(カラー写真2)染色された。

ConA/HRP/DAB染色では、細胞質全体が陰性~微弱陽性であった(カラー写真3)。これより、粘液腺房は主として酸性ムチンを、また少量の中性ムチンを分泌すると判断される。また、粘液糖タンパクにはマンノース残基およびグルコース残基は少いと判断される。胆管表層上皮は、AB2.5/PAS二重染色では内腔縁が弱く青~赤(青≒赤)に、HID/AB2.5二重染色では内腔縁が弱く褐色~青(褐色≒青)に、ConA/HRP/DAB染色では内腔縁が微弱陽性に染色された(表2)。漿液腺房と表層上皮の内腔縁の染色性は恐らく surface coat によると思われる。

II. 肝内結石症

1. 結石部肝内胆管の組織像

造影に成功した1例では、肝内胆管は不規則かつ著明な拡張を呈し、所々結石透過像がみられた(写真14)。

結石部胆管壁は高度に肥厚し、胆管表層上皮には広い剝離と乳頭状の増殖部があり、広く炎症細胞浸潤がみられた。胆管壁外の結合組織も線維性に肥厚し、動静脈血管壁の肥厚、神経束の肥大がみられた。最も特徴的な像は多数の小腺管の集簇した構造物が認められたことであった(写真15)。この腺様構造物は、本来の胆管壁内に存在するものと、胆管壁外に存在するものとの2種に分類され、それぞれ壁内腺、壁外腺として取扱った。壁内腺の腺房は原則として単一ばらばらであるが、数個の腺房が集簇し、不完全な小葉を形成するものもあった。この腺は胆管壁のほぼ全周に存在するものが多く、その腺房上皮のほとんどは基底に偏在する核と明るい細胞質をもち、粘液腺であった(写真16)。壁外腺の組織像(写真17)は正常肝の胆管壁外の腺組織と同様であったが、小葉の集団が大きく、小葉の分布が密で肝実質縁附近に多く分布している点が異なっていた。

連続切片法でみると、壁内腺は直接胆管腔内に開口する少数の分岐をもつ管状腺であった。一方、壁外腺は多数の小葉が散在性に配列する分枝管状腺であり、導管を通して胆管腔と連絡し、肝実質との連絡を認めなかった。また、壁外腺小葉をとりまく輪状結合組織は胆管壁と連続していた。壁外腺の導管の連続切片所見を写真18-22に示す。また、連続切片法で観察された腺様構造物の立体模式図を図5に示す。

2. 腺様構造物の量、分泌型の割合

1枚の結石部肝内胆管の組織標本上での平均小葉数は各レベル胆管で12個~23個であり、そのうち約1/3が壁内腺、約2/3が壁外腺であった(図6)。これと同一レベルの正常肝内胆管(図2)と比較すると、壁内腺においては、比較できないくらい多量であり、壁

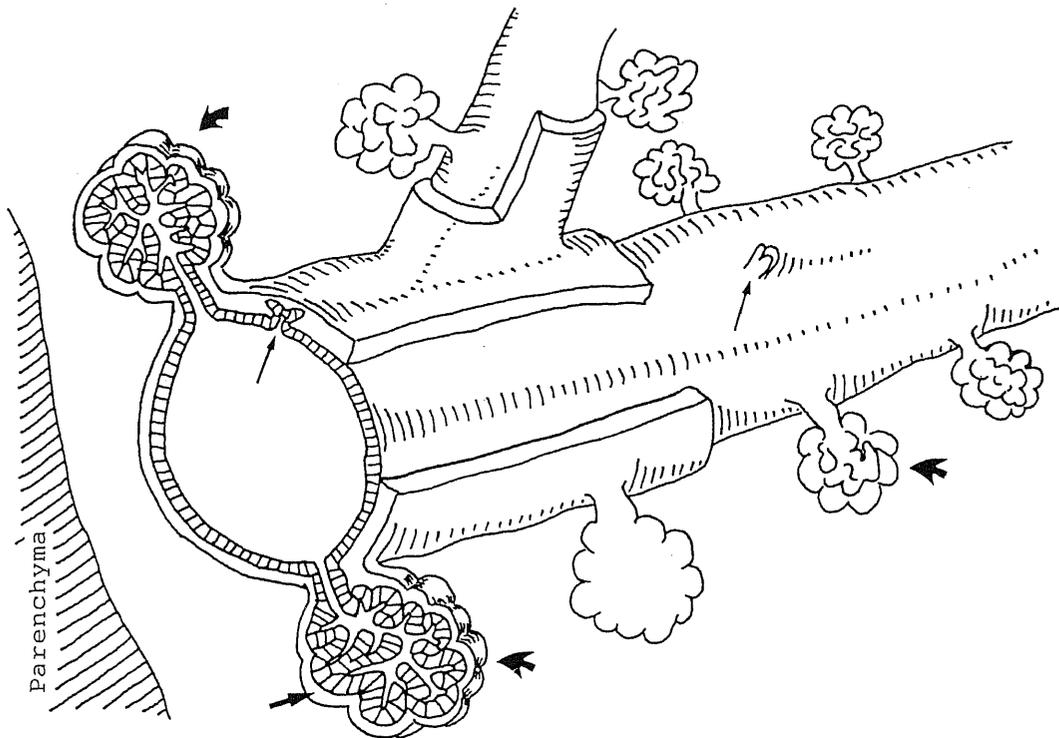


Fig. 3. Schematic stereogram for the intrahepatic large bile duct in the normal liver. The bile duct bears glandular lobuli in two rows which are located on opposite sides to each other and arranged parallel to the limiting plate of the liver parenchyma. The glands are of a tubuloalveolar type with lobuli situated around the bile duct wall. Each lobule (▲) is surrounded by connective tissues (▲) that continue to the duct wall, and has the conduit linking the lobule with a bile duct lumen. A few of tubular glands (▲) are present within the bile duct wall.

外腺においては、2～6倍の増加がみられ、壁内腺+壁外腺の総小葉数では、4～10倍の増加がみられた(図2, 6)。

分泌型では、壁内腺+壁外腺の総小葉のうち、漿液型が45%、粘液型が50%、混合型が2.5倍の増加を示し(図2, 6)。特に粘液型小葉の増加が著明であった。

肝内結石症肝を結石数に応じて、高度群、中等度群、軽度群に分類すると、1枚の組織標本上の平均小葉数は、高度群で20.0、中等度群で14.1、軽度群で8.2であった(図7)。従って、結石数が多い程、小葉数も多く、結石の進展に伴って腺組織が増加すると思われる。

3. 腺様構造物の粘液組織化学

染色結果の概要を表2に示す。壁内腺の腺房は、AB2.5/PAS二重染色では細胞質全体が強く赤～青(赤≧青)に染色され(カラー写真4)、HID/AB2.5二重染色では細胞質全体が強く褐色～青(褐色≧青)に染色された(カラー写真5)。ConA/HRP/DAB染色では内腔縁が弱～中等度陽性であった(カラー写真

6)。この結果より、壁内腺は大量の中性ムチン、シアロムチン、スルホムチンを分泌すると思われる。また、粘液糖タンパクのマンノース残基およびグルコース残基は若干量存在すると思われる。壁内腺の所々に、杯細胞や中性ムチンのみを分泌する胃幽門腺型腺房を認めたがパネート細胞はみられなかった。

壁外腺の粘液腺房は、AB2.5/PAS二重染色では核上部細胞質が中等度に青～赤(青≧赤)に染色され(カラー写真7)、HID/AB2.5二重染色では核上部細胞質が中等度に褐色～青(褐色≧青)に染色された(カラー写真8)。ConA/HRP/DAB染色では内腔縁が弱陽性であった(カラー写真9)。この結果より、壁外腺は中等量のスルホムチン、シアロムチン、中性ムチンを分泌すると思われる。また、粘液糖タンパクのマンノース残基およびグルコース残基は若干量存在すると思われる。漿液腺房は内腔縁を除いて可染されなかった。

胆管表層上皮は、AB2.5/PAS二重染色では内腔縁が弱く青～赤(青≧赤)に(カラー写真4)、HID/AB2.

Combination of Each Bile Duct Having Glandular Lobule, Confined to:	No. of Positive Cases / No. of Total Cases	Schematic Diagram Showing the Area to Which the Glands Are Distributed along the Biliary Tree
LHD+RHD	1/30	
LHD+LSD+RHD	6/30	
LHD+LSD+RHD+RSD	3/30	
LHD+LSD+LAD+RHD+RSD	7/30	
LHD+LSD+LAD+RHD+RSD+RAD	13/30	

Fig. 4. Extent of the distribution of the glandular lobule along the intra- and extrahepatic large biliary tree in the normal liver. The presence of duct-associated glandular lobule is expressed by dots in right diagrams. LHD, left hepatic duct; LSD, left segment duct; LAD, left area duct; RHD, right hepatic duct; RSD, right segment duct; RAD, right area duct.

5 二重染色では内腔縁が弱く褐色～青（褐色≒青）に（カラー写真 5），ConA/HRP/DAB 染色では内腔縁が弱陽性に染色された。これより，表層上皮は若干量の中性ムチン，シアロムチン，スルホムチンを分泌し，粘液糖タンパクのマンノース残基およびグルコース残基は若干量存在すると思われる。

胆管腔内の色素石内およびビリルビン結晶や上皮細胞を混じたムチンゲル内は，AB2.5/PAS 二重染色では所々帯状に中等度に青～赤（青≒赤）に染色され（カラー写真 12），HID/AB2.5 二重染色では弱く褐色～青（青>褐色）に染色された（カラー写真 11）。この結果より，色素石内，ムチンゲル内に中性ムチン，シアロムチン，スルホムチンが存在すると考えられる。

III. 肝内胆管拡張症

1. 肝外閉塞による肝内胆管拡張

胆管造影像では，胆管のびまん性の不規則な拡張がみられたが，腺組織は認定困難であった（写真 23）。組織学的には，胆管炎とともに腺組織が認められ（写真 24），正常肝に比べて，その小葉数は増加傾向が認められた（図 8）。特に粘液型小葉が増加しており（図 8），若干の壁内腺がみられた。粘液腺房の染色態度は正常肝より強かった。

2. 非閉塞性先天性肝内胆管拡張症（Caroli 病）

3 例（60 才女，67 才男，75 才女）とも両側性嚢胞腎（Potter III 型）があり，家族歴から常染色体優性遺伝形式が示され，adult polycystic disease と診断された。肝機能異常，結石形成は認められなかった。肝内

Table 2. Reaction patterns of bile duct epithelia and intraductal contents to several staining methods for carbohydrates in the normal liver and the liver with hepatolithiasis

Materials examined	Staining reactions to:		AB 1.0	col. ir.	d-PAS	ConA/HRP/DAB	
	AB 2.5/PAS	HID/AB 2.5					
<i>Normal liver</i>							
mucous cells of extrahepatic glands	Bl, ++, (S)	Br, +, (S)	Bl, +, (S)	Bl, +, (S)	M, +, (S)	Br, ±, (S)	
	M, +, (S)	Bl, +, (S)					
mucous cells of intrahepatic glands	Bl, ++, (S)	Br, ++, (S)	Bl, +, (S)	Bl, +, (S)	M, +, (S)	Br, ±, (S)	
	M, +, (S)	Bl, +, (S)					
surface epithelia of the bile duct	Bl, ±, (L)	Br, ±, (L)	Bl, ±, (L)	Bl, ±, (L)	M, ±, (L)	Br, ±, (L)	
	M, ±, (L)	Bl, ±, (L)					
<i>Hepatolithiasis liver</i>							
mucous cells of intramural glands	Bl, ++, (W)	Br, ++, (W)	Bl, ++, (W)	Bl, ++, (W)	M, ++, (W)	Br, +, (L)	
	M, ++, (W)	Bl, ++, (W)					
mucous cells of extramural glands	Bl, ++, (S)	Br, ++, (S)	Bl, ++, (S)	Bl, ++, (S)	M, ++, (S)	Br, +, (L)	
	M, ++, (S)	Bl, ++, (S)					
surface epithelia of the bile duct	Bl, +, (L)	Br, +, (L)	Bl, +, (L)	Bl, +, (L)	M, +, (L)	Br, +, (L)	
	M, +, (L)	Bl, +, (L)					
pigment stones & mucin gel	Bl, ++	Br, +	Bl, +	Bl, +	M, +	Br, ±	
	M, ++	Bl, ++					

Abbreviations and codes are as follows: col. ir., colloidal iron; d-PAS, PAS after diastase digestion; further details are shown in "Materials and Methods"; Bl, blue; M; magenta; Br, brown in color; ++, strongly positive; ++, moderately positive; +, weakly positive; ±, little or none; (L), luminal border; (S), supranuclear cytoplasm; (W), whole cytoplasm.

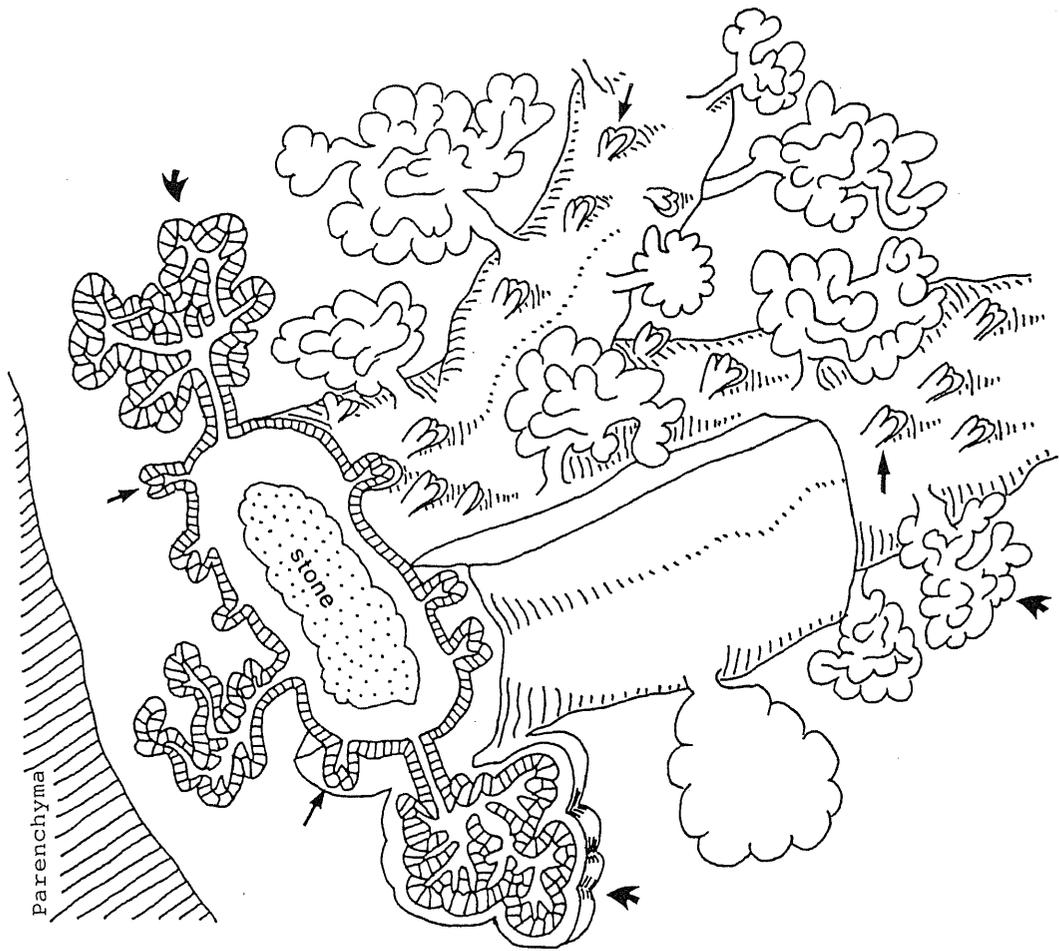


Fig. 5. Schematic stereogram for the intrahepatic large bile duct in hepatolithiasis. The bile duct is irregularly dilated with the lumen anchoring a gallstone. The bile duct wall and periductal connective tissue show fibrous thickening. Note the proliferating intramural tubular glands (\textbackslash) and extramural tubuloalveolar glands (\textbackslash), compared with those of the normal liver drawn in Fig. 3.

胆管造影像は胆管のびまん性の不規則な拡張を示していた(写真25)。それとともに多数の嚢胞がみられた(写真26)。組織学的に大型胆管周囲には、軽度の線維化、少数の腺組織、多数の嚢胞が認められた(写真27)。隔壁胆管・小葉間胆管を含む門脈域には、軽度拡張した胆管、嚢胞 von Meyenburg complex があり、軽度の線維化を示していた(写真28)。腺組織の状態は正常肝と同様であった(図9)。

3. 非閉塞性孤立性肝内胆管拡張症

基礎病患は好酸球増加症候群(68才女)と糖尿病(74才男)であった。胆管造影上、それぞれLSDとLADに径1.5cm位の嚢状拡張があり(写真29, 30)、1例では拡張部に結石透過像がみられた(写真29)。肝剖面

では、拡張は明らかに胆管であり(写真30, 33)、透過像は色素石のためであった(写真30)。組織学的に、拡張部胆管には、若干の増殖を示す腺小葉があり、壁内腺の出現も認められた(写真31, 34)が、正常肝に比べて有意の増加ではなかった。粘液染色の態度は正常肝より強かった。

4. 軽度の非閉塞性肝内胆管拡張症例

胆管造影像では、肝内胆管が軽くびまん性に拡張していたが、腺組織の分布、量、分泌型の割合等は、正常肝の腺組織と全く差がなかった。

考 察

I. 正常肝

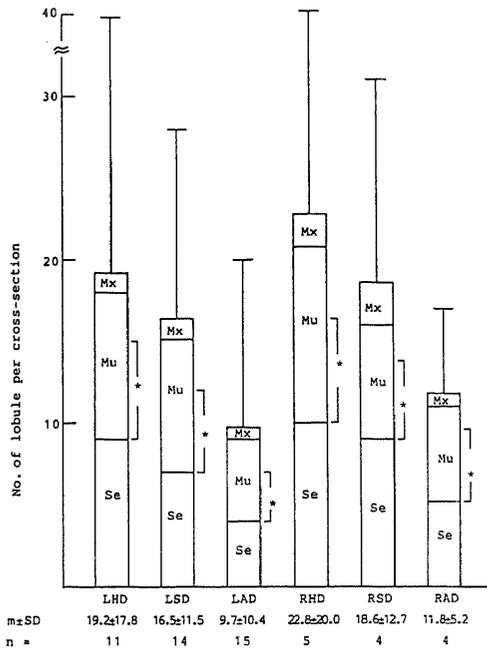


Fig. 6. Number of the glandular lobule per cross-section at various portions of the bile duct walls in hepatolithiasis. The construction of bar-histogram and abbreviations and symbols used are the same as in Fig. 2. Symbols (*) represent intramural glands. Sets of capital letters, whose meanings are shown in Fig. 1, just below individual columns represent various levels of bile ducts. Each of figures (n) shown in the lowermost positions below the columns represents the number of cases which have gallstones in the corresponding bile duct.

組織学書には、ヒト肝外胆管に管状胞状腺が存在すると記載されている¹²⁾が、肝内胆管については、全く記載がない。人肝外胆管の腺組織は、diverticula³⁾, crypt³⁾, parietal sacculi³⁾, gland³⁾, deep gland⁴⁾, biliary gland⁵⁾, periductal gland⁶⁾, tubuloalveolar gland¹¹⁾等のさまざまな名称で呼ばれており、乳頭部胆管⁷⁾, 総胆管³⁾⁸⁾⁹⁾, 胆嚢管³⁾, 肝門部肝管⁶⁾⁹⁾において観察されている。Burden³⁾は胆管壁外に4列の mucous gland を観察し、McMinnら⁷⁾は tubuloalveolar gland の上皮に PAS 陽性粘液、含硫粘液を認め、Eliasら⁹⁾は小葉状を呈する branched gland を観察し、それは mucoserous であるとしている。Chouら⁴⁾は deep gland に、シアロムチン、スルホムチンと少量の中性ムチンを組織化学的に同定している。Gautierら⁶⁾は periductal gland の上皮はアルシャンブルー陽性、PAS 陽性であるとし、Spitzら⁸⁾は総胆管の腺組織像

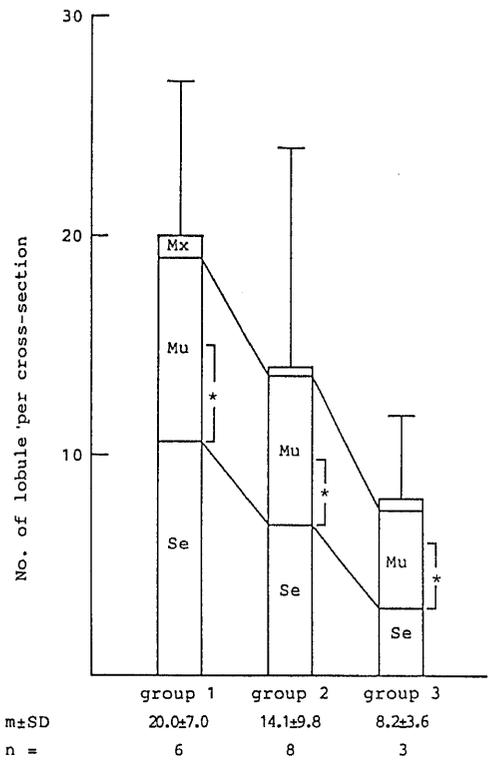


Fig. 7. Number of the glandular lobule per cross-section of the affected duct walls in three groups of hepatolithiasis. Livers with hepatolithiasis were divided into three groups depending on the number of gallstones they had. In each group, the number of glandular lobule per cross-section was counted irrespective of the portions of the bile ducts. See Fig. 2 for the abbreviations and symbols used. Each of lowermost figures (n) indicates the number of cases belonging to individual groups. Group 1, cases with a large number of gallstones; Group 2, cases with a moderate number of gallstones; Group 3, cases with a small numbers of gallstones.

を年令別に比較検討している。Cohen⁵⁾は、ラットを用い、コルヒチン核分裂像が主として biliary gland に認められることより、gland の上皮が cell turnover における renewal area であるとしている。Sweet¹⁰⁾は、犬の parietal sacculi に吸収作用があり、それは little gall bladder とみなされるとしている。以上の文献と本研究結果からみて、人肝外胆管の腺組織は分枝管状胞状腺であり、粘液腺房優位の混合腺とみなされる。この腺組織は、1) 粘液分泌機能³⁾⁴⁾⁶⁻⁹⁾, 2) 細胞分裂機能⁵⁾, 3) 吸収機能¹⁰⁾を有すると考えられている。

さて、人肝内胆管の解剖学的研究が、過去多数の X

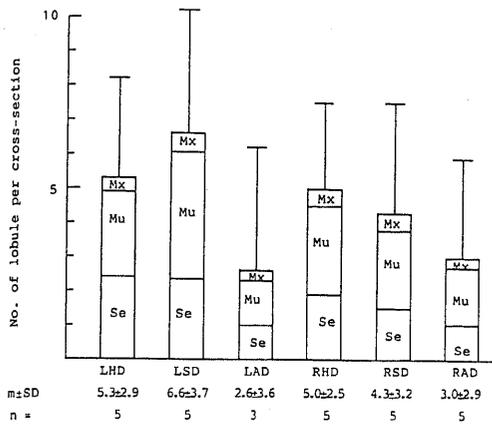


Fig. 8. Number of the glandular lobule per cross-section at various portions of the bile duct wall in extrahepatic bile duct obstruction. Sets of capital letters, whose meanings are shown in Fig. 1, below the columns represent various levels of bile ducts. Each of lowermost figures (n) indicates the number of cases which have glandular lobule at the corresponding bile duct.

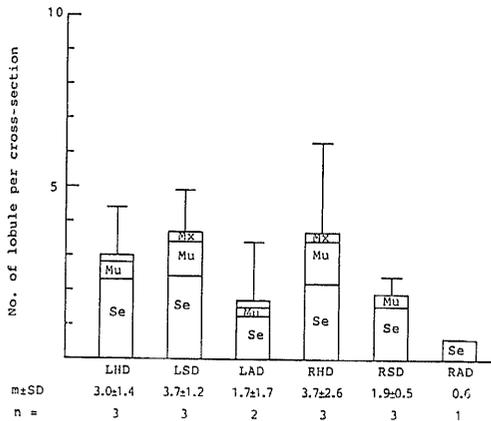


Fig. 9. Number of the glandular lobule per cross-section at various portions of the bile duct wall in Caroli's disease.

線造影法・合成樹脂注入法によってなされてきたが、腺組織が肝内胆管周囲に分布しているという記載はない。わずかに、Hjortsjo⁹⁾とAnderwsら²³⁾が、肝門部胆管に腺組織に似た像を、合成樹脂注入法で、認めているが、その記載は明確ではない。また、左右肝管より上流側の人肝内胆管の腺組織の組織像については、ほとんど報告がない。その理由として、腺組織が、形態的類似性から、胆汁を通す小胆管として扱われてきた可能性が強いと思われる。本研究の結果、腺組織は

胆管壁外にあって、その導管で胆管内腔と通じており実質内門脈域の小型胆管とは全く連絡がない。この腺組織は、胆管壁の左右に対をなして並ぶ分枝管状腺でありかつ漿液腺房優位の混合腺であることがわかった。そして、過半数の例で、肝門部から area duct レベルまで分布しており、少数例では隔壁胆管まで分布していた。また、その腺小葉の密度は疎であって、胆管上流部ほど低いことがわかった。この腺組織は、形態学的に、肝外胆管周囲で観察されてきた腺組織と同一のものと思われる。従って、胆管系は、十二指腸乳頭部胆管から肝内 area duct 付近まで固有の分枝管状腺の混合腺が対をなして、疎に分布していることがわかった。また、その分布密度は肝門部の肝管で最も高く、肝内胆管上流部ほど低いことがわかった。また、肝内胆管壁内に単一管状腺がみられたが、これは極めて少量かつ個体差が著しかったので、胆管系の固有の腺組織とは考えられなく、恐らく過去の肝内胆管刺激に基づいて生じた単一管状腺と思われる。その発生機序については後述する。

人肝胆汁に種々の糖残基として測定される粘液型の糖タンパクが検出されているが²⁴⁾²⁵⁾、それらのあるものは肝内胆管の腺組織から分泌される粘液であると思われる。腺組織は、組織化学的所見より、中性ムチン、シアロムチン、スルホムチンの3者を分泌すると考えられる。また、 α -マンノース、 α -グルコース等の3, 4, 6位に水酸基をもつ糖残基と特異的に結合するとされる Con A²⁶⁾の反応性は、生理的には陰性であった。一般に、上皮性の粘液とはタンパクに hetero-oligosaccharide 鎖がグリコシド結合したムチン型の糖タンパクであり、その糖残基としては、ガラクトース、フコース、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルグルコサミン、シアル酸が主であり、マンノースおよびグルコース残基は少いとされている²⁷⁾。肝胆汁、胆嚢胆汁の化学分析では、胆汁の糖タンパクにおいても、グルコースおよびマンノース残基は少いと報告²⁵⁾があり、本研究の Con A 非反応性との結果と一致している。

II. 肝内結石症

肝内結石症の結石部胆管に多量の小腺管の集簇した構造物が存在することが知られている。中沼ら¹¹⁾は、肝内結石症の胆管病変を3型に分類し、そのうち粘液腺の増殖する増殖性胆管炎を最も高率にみられる基本的病変であるとしている。Yamamoto¹²⁾は、多くの粘液分泌腺が胆管壁内外に存在するとし、その起源を考察している。他方、胆管の形成異常や細胆管の集簇巣とみなす解釈もあり、この腺様構造物の本体、起源は明らかではない。

本研究で、この胆管壁内外の構造物は腺組織であると結論された。また、肝内結石症の腺様構造物は、1) 正常肝にも少量の同一腺組織が存在すること、2) 結石量が多いほど腺組織も多いこと、3) 肝外閉塞により腺組織の増殖傾向がみられること、4) 以下に述べる胆管系上皮の性質、の4点の理由により、炎症刺激に対する反応性変化により生じたものと思われる。つまり、肝内結石症の壁内腺は胆管表層上皮が胆管壁内へ入りこんで増殖した管状腺であると思われる、胆嚢の慢性炎における Rokitansky-Aschoff 洞の発生機序に類似している。この様に発生したと思われる壁内腺がとくに著しく増加するが、肝内結石症の特色の1つである。一方、肝内結石症壁外腺は、生理的狀態下に存在する固有の腺組織が炎症性刺激に対して増殖したもので、即ち過形成であると思われる。

Hou²⁸⁾は、モルモット総胆管表層上皮が傷害に対して細胞分裂で増殖し、粘液の多い新しい crypt を形成するとしている。ラットの実験的総胆管結石症では、総胆管・肝内胆管の上皮の増殖が生じることが観察されている²⁹⁾。また、人胆嚢には元来固有の腺組織は存在しない、或いは胆嚢管壁にのみ少量存在するとされているが、胆嚢炎や胆嚢結石症では種々の化生腺組織が出現する³⁰⁾³¹⁾。また胆嚢上皮は刺激により細胞分裂をおこすことが報告され³²⁾³³⁾、実験的胆嚢結石症では、結石が析出する以前に粘液をもつ腺組織が出現することが知られている³⁴⁻³⁹⁾。この様に、胆管系の表層上皮には種々の腺組織へ転化する potential があり、肝内結石症も例外ではないだろう。本研究で壁内腺に杯細胞や偽幽門腺化生がみられたことは、肝内胆管表層上皮と胆嚢上皮の類似性を物語っている。

Schein⁴⁰⁾は、人総胆管結石症において、mucous gland が正常対照群より hyperplastic and hypertrophic であるとしている。Cameron⁴¹⁾は、ラット総胆管結紮後に核分裂像が主に総胆管 biliary gland に認められることを観察している。従って、正常な状態⁹⁾ばかりでなく、病的状態においても、腺上皮が最も頻回に細胞分裂を起こす、即ち、腺上皮の増殖が生ずると理解される。同様の現象が気管支腺の過形成⁴²⁾にもみられる。これらを総合的に判断すると、肝内結石症にみられる多量の壁外腺は、生理的に存在する腺組織の増殖の結果であり、過形成であると考えられる。この様に増殖した腺組織は著しい粘液分泌を示した。正常肝に比べて、酸性度に基づく粘液の性状では質的变化を認めなかったが、Con A 反応性が認められた点で異なっていた。

一般に腺組織は刺激に対して、粘液分泌亢進の形で反応する。肝外胆管系でも同様な形で²⁸⁻⁴¹⁾、肝内胆管

も例外ではないと思われる。ある種の疾患では粘液糖タンパクの糖残基の構成が変化することが知られている⁴³⁾。しかし、人胆嚢結石症、実験的胆嚢結石症において、Lee^ら²⁹⁾³⁵⁾は組織化学的、分析化学的に、対照群と結石群の間に粘液糖タンパクの質的变化は認めないとしている。本研究では結石群に Con A 反応性の出現或いは亢進が腺上皮細胞に認められたが、どのような変化にもとづくかは、さらに粘液の分析が必要であろう。

本研究では、結石内に粘液が存在し、またムチンゲル内に結石が存在することが組織化学的に認められ、増殖した腺組織から分泌される粘液がビリルビン結石の核形成とその増大に関与していることが示唆された。従来より、結石の種類・存在部位を問わず、結石形成と粘液の密な関係が示唆されている。即ち、結石内の粘液糖タンパクの存在が、組織化学的⁴⁴⁾、化学的⁴⁵⁾、分光学的⁴⁶⁾⁴⁷⁾に証明され、さらに結石胆汁の粘液糖タンパクの増加⁴¹⁾²⁵⁾、実験的胆石症⁴⁸⁻⁵⁰⁾や invitro の結石形成の実験⁵¹⁾⁵²⁾から、粘液が結石の核形成と結石の増大に関与していると指摘されている。肝内結石症でも、その肝胆汁は正常肝胆汁に比べて結石形成能が強いことが指摘されている⁵¹⁾。粘液のなかでも、特に硫酸基をもつ糖タンパクや acid glycosaminoglycan が問題にされている⁵¹⁻⁵³⁾。結石内の粘液糖タンパクの分析はきわめて困難であるが、結石形成との関連において、さけることの出来ない今後の課題である。

肝内結石症における増殖腺組織と同様の病変が肝吸虫においても認められていることは興味深い。Hou²⁴⁾は、肝吸虫の寄生している胆管壁内に粘液分泌所見のある adenomatous elements を観察し、Chou⁴⁾は、その粘液組織化学的検討を行い、腺組織は主に酸性ムチンを分泌するとしている。肝吸虫の腺組織は、Hou^の写真から判断すると、肝内結石症の壁内腺に相当すると思われるが、慢性刺激に対して反応する腺組織の過形成は肝内結石症と類似している。

III. 肝内胆管拡張症

近年、先天性総胆管拡張症¹³⁾や Caroli 病等の先天性肝内胆管拡張症に稀に結石が合併することが報告されており¹⁴⁻¹⁸⁾、逆に一部の肝内結石症は先天性肝内胆管拡張症より進展した病変であるという議論がある。よって、肝内胆管拡張症の組織像、特に結石形成に重要な役割を果す粘液を分泌する腺組織が存在するか否かについて調べた。その結果、先天性肝内胆管拡張症の腺組織は正常肝と同様であり、粘液分泌の著しい亢進なく、結石も見られなかった。しかし、先天性孤立性肝内胆管拡張症では、若干の腺組織の増加傾向と粘液分泌亢進所見がみられ、2例中1例に胆管拡張部に結石がみられた。また、肝外閉塞性肝内胆管拡張症に

においても、軽度の腺組織増殖と粘液分泌亢進が認められ、胆汁うっ滞刺激に反応して腺組織の増殖が生じることが示唆された。

以上から、胆管の拡張が先行している例では、稀に腺組織の増殖と粘液分泌亢進を認める場合があったけれども、いずれも軽度であった。従って、原因不明の肝内結石症が、胆管の先天性拡張を前段階として発生するという議論には同意しがたい結果であった。

結 論

1. ヒト正常肝の肝内胆管には、肝外胆管の腺組織と同様の腺組織が肝門部から area duct 付近まで分布していた。その密度は胆管上流部ほど低かった。この腺組織は分枝管状腺であり、その腺小葉は胆管壁外の結合織内に存在し、胆管の両側に2列に配列し、導管で胆管内腔と連絡していた。また、この腺組織は漿液腺房と粘液腺房よりなる混合腺であったが、漿液型小葉が75%、粘液型小葉が12%、混合型小葉が13%であり、漿液腺房優位であった。粘液腺房には、少量の中性ムチン、シアロムチン、スルホムチンが認められた。また、胆管壁内には、ごく少量の単一管状の粘液腺が存在していた。これら2種の腺組織は胆管内への分泌腺と考えられる。

2. 肝内結石症の胆管壁内外には多量の腺組織がみられ、それらは壁内腺と壁外腺から成っていた。壁内腺は管状の粘液腺であり、多量の中性ムチン、シアロムチン、スルホムチンが認められた。壁外腺は分枝管状腺の混合腺であり、その粘液腺房には多量の中性ムチン、シアロムチン、スルホムチンが認められ、いずれも粘液腺房の増加が著しかったと考えられる。発生機序として、壁内腺は胆管表層上皮からの転化、壁外腺は生理的に存在する腺組織の過形成と考えられる。両腺の増加はおおむね胆管内結石数に比例していた。また、結石内に多量の粘液が含まれており、増殖した腺組織から分泌される粘液が結石形成の一部に関与していることが示唆された。

3. 肝外閉塞による肝内胆管拡張症では、若干の腺組織の増殖がみられたが結石はなく、非閉塞性肝内胆管拡張症には、明らかな腺組織の増殖がなく、1例を除いて、結石形成を認めなかった。

謝 辞

御指導と御校閲を賜りました恩師太田五六教授に深謝の意を表します。また直接御指導を戴きました中沼安二講師、御協力、御助言を戴きました教室員の方々に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Ham, A. W.: Histology, 7th ed., p 709, J. B. Lippincott Co., Philadelphia and Tronto, 1974.
- 2) Leeson, C. R. & Leeson, T. S.: Histology, 3rd ed., p 390, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London and Tronto, 1976.
- 3) Burden, V. G.: Observations on the histologic and pathologic anatomy of the hepatic, cystic, and common bile ducts. Ann. Surg., 82, 584-587 (1925).
- 4) Chou, S. T. & Gibson, J. B.: The histochemistry of biliary mucins and the changes caused by infestation with *Clonorchis sinensis*. J. Path., 101, 185-197 (1970).
- 5) Cohen, P. J.: The renewal areas of the common bile duct epithelium in the rat. Anat. Rec., 150, 237-242 (1964).
- 6) Gautier, M., Jehan, P., Odiéver, M. & Hugon, R. N.: Histologic study of biliary fibrous remnants in 48 cases of extrahepatic biliary atresia: correlation with postoperative bile flow restoration. J. Pediatr., 89, 704-709 (1976).
- 7) McMinn, R. M. H. & Kugler, J. H.: The glands of the bile and pancreatic duct: autoradiographic and histochemical studies. J. Anat., 95, 1-11 (1961).
- 8) Spitz, L. & Petropoulos, A.: The development of the glands of the common bile duct. J. Path., 128, 213-220 (1978).
- 9) Elias, & Sherrick, J. C.: Morphology of the liver. p 137-185, Academia Press Inc., New York and London 1969.
- 10) Sweet, J. E.: The gall-bladder: its past, present and future. Internat. Clin., 1, 187-226 (1924).
- 11) 中沼安二・太田五六・永川宅和・松原藤継: 肝内結石症肝の病理形態像。日消会誌, 78, 874-882 (1981).
- 12) Yamamoto, K.: Intrahepatic periductal glands and their significance in primary intrahepatic lithiasis. Jpn. J. Surg., 12, 163-170 (1982).
- 13) Komi, N., Tamura, T., Hirai, T., Udaka, H., Takehara, H., Miyamoto, H. & Okamura, O.: Histologic alterations in the lining epithelium of cystic dilatation of the biliary ductal system. Tokushima J. exp. Med., 29, 179-184 (1982).
- 14) Mathias, K., Waldmann, D., Daikeler, G. & Kauffmann, G.: Intrahepatic cystic bile duct dilatations and stone formation: a new case of

- Caroli's disease. *Acta Hepato-Gastroenterol.*, **25**, 30-34 (1978).
- 15) **Feverly, J., Tanghe, W., Kerremans, R., Desmet, V. & Groote, J. D.** : Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts associated with the development of amyloidosis. *Gut*, **13**, 604-609 (1972).
- 16) **Murray-lyon, I. M., Shilkin, K. B., Laws, J. W., Illing, R. C. & Williams, R.** : Non-obstructive dilatation of the intrahepatic biliary tree with cholangitis. *Q. J. Med.*, **164**, 477-489 (1972).
- 17) **Hunter, M., Akdamar, K., Sparks, R. D., Reed, R. J. & Brown, C. R. Jr.** : Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts. *Am. J. Med.*, **40**, 188-194 (1966).
- 18) **Hermansen, M. C., Starshak, R. J. & Werlin, S. L.** : Caroli disease : the diagnostic approach. *J. Pediatr.*, **94**, 879-882 (1979).
- 19) **Healey, J. E. & Schroy, P. C.** : Anatomy of the biliary ducts within the human liver. *Arch. Surg.*, **66**, 599-616 (1953).
- 20) **Mowry, R. W.** : The special value of methods that color both acidic and vicinal hydroxy groups in the histochemical study of mucins : with revised directions for the colloidal iron stain, the use of alcian blue 8GX and their combinations with the periodic acid-Schiff reaction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **106**, 402-423 (1963).
- 21) **Spicer, S. S.** : Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. *J. Histochem. Cytochem.*, **13**, 211-234 (1965).
- 22) **Katsuyama, T. & Spicer, S. S.** : Histochemical differentiation of complex carbohydrates with variants of the concanavalin A-horseradish peroxidase method. *J. Histochem. Cytochem.*, **26**, 233-250 (1978).
- 23) **Andrews, C. J. H. & Andrews, W. H. H.** : The relation between structure and function of bile ducts in man, some laboratory animals and the adelic penguin. *Q. J. Exp. Physiol.*, **64**, 61-67 (1979).
- 24) **Bouchier, I. A. D., Cooperband, S.R. & Elkodsi, B. M.** : Mucous substances and viscosity of normal and pathologic human bile. *Gastroenterology*, **49**, 343-353 (1965).
- 25) **Lee, S. P., Lim, T. H. & Scott, A. J.** : Carbohydrate moieties of glycoproteins in human hepatic and gall-bladder bile, gall-bladder mucosa and gall stones. *Clin. Sci.*, **56**, 533-538 (1979).
- 26) **Goldstein, I. J.** : Studies on the combining sites of concanavalin A. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **55**, 35-53 (1975).
- 27) **Clamp, J. R.** : Mucus in health and disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **89**, 1-15 (1977).
- 28) **Hou, C. T.** : Repair of the extrahepatic bile-ducts after mechanical and chemical injury. *J. Path. Bact.*, **82**, 83-94 (1961).
- 29) **Palmer, R. H. & Hruban, Z.** : Production of bile duct hyperplasia and gall stones by lithocholic acid. *J. Clin. Invest.*, **45**, 1255-1267 (1966).
- 30) **Laitio, M.** : Morphology and histochemistry of non-tumorous gallbladder epithelium. A series of 103 cases. *Path. Res. Pract.*, **167**, 335-345 (1980).
- 31) **Laitio, M. & Terho, T.** : Polysaccharides of metaplastic mucosa and carcinoma of the gallbladder. *Lab. Invest.*, **32**, 183-189 (1975).
- 32) **Putz, P. & Willems, G.** : Cell proliferation in the human gallbladder epithelium : effect of distension. *Gut*, **20**, 246-248 (1979).
- 33) **Scott, A. J.** : Epithelial cell proliferation in diverse models of experimental cholelithiasis. *Gut*, **19**, 558-562 (1978).
- 34) **Lee, S. P. & Scott, A. J.** : Further observations in lincomycin-induced cholelithiasis in Guinea-pigs. *J. Path.*, **131**, 117-125 (1980).
- 35) **Lee, S. P.** : Hypersecretion of mucus glycoprotein by the gallbladder epithelium in experimental cholelithiasis. *J. Path.*, **134**, 199-207 (1981).
- 36) **Hayward, A. F., Freston, J. W. & Bouchier, I. A. D.** : Changes in the ultrastructure of gall bladder epithelium in rabbits with experimental gallstones. *Gut*, **9**, 550-556 (1968).
- 37) **Freston, J. W., Bouchier, I. A. D. & Newman, J.** : Biliary mucous substances in dehydrocholesterol-induced cholelithiasis. *Gastroenterology*, **57**, 670-678 (1969).
- 38) **Wahlin, T.** : Effects of lithogenic diets on mouse gallbladder epithelium. *Virchows Arch. B Cell Path.*, **22**, 273-286 (1976).
- 39) **Lee, S. P. & Scott, A. J.** : The evolution of morphologic changes in the gallbladder before stone formation in mice fed a cholesterol-cholic acid diet. *Am. J. Pathol.*, **108**, 1-8 (1982).
- 40) **Schein, C. J. & Mahadevia, P.** : Surgical significance of the histopathology of the common bile duct. *Am. J. Surg.*, **137**, 763-767 (1979).

- 41) Cameron, G. R. & Hansan, S. M.: Disturbances of structure and function in the liver as the result of biliary obstruction. *J. Path. Bact.*, **75**, 333-349 (1958).
- 42) Reid, L.: An experimental study of hypersecretion of mucus in the bronchial tree. *Brit. J. Exp. Path.*, **44**, 437-445 (1963).
- 43) Teague, R. H., Fraser, D. & Clamp, J. R.: Changes in monosaccharide content of mucus glycoproteins in ulcerative colitis. *Br. Med. J.*, **2**, 645-646 (1973).
- 44) Wormack, N. A., Zeppa, R. & Irvin, G. L.: The anatomy of gallstones. *Ann. Surg.*, **157**, 670-686 (1963).
- 45) King, J. S. & Boyce, W. H.: Analysis of renal calculous matrix compared with some other matrix materials and with uromucoid. *Arch. Biochem. Biophys.*, **82**, 455-461 (1959).
- 46) Sutor, D. J. & Wooley, S. E.: The organic matrix of gallstones. *Gut*, **15**, 487-491 (1974).
- 47) Sutor, D. J. & Wooley, S. E.: A statistical survey of the composition of gallstones in eight countries. *Gut*, **12**, 55-64 (1971).
- 48) Wormack, N. A.: The development of gall stones. *Surg. Gyne. Obst.*, **133**, 937-945 (1971).
- 49) Trotman, B. W., Bernstein, S. E., Bove, K. E. & Wirt, C. D.: Studies on the pathogenesis of pigment stones in hemolytic anemia. *J. Clin. Invest.*, **65**, 1301-1308 (1980).
- 50) Lee, S. P., Carey, M. C. & Lamont, J. T.: Aspirin prevention of cholesterol gallstone formation in prairie dogs. *Science*, **211**, 1429-1431 (1981).
- 51) Nagashima, H., Masubuchi, M. & Yosizawa, Z.: Sulfated glycoproteins capable of coagulating calcium carbonate isolated from pathological human bile. *J. Biochem.*, **75**, 779-786 (1974).
- 52) Yamashita, T.: An experimental study on coagulating effect of various mucosubstances on calcium carbonate suspension. *Tohoku J. exp. Med.*, **105**, 75-85 (1971).
- 53) Matsushiro, T., Nemoto, T., Endo, M. & Yoshizawa, Z.: Glycoproteins and sulfated glycoproteins isolated from human bile. *Clin. Chim. Acta.*, **30**, 645-655 (1970).
- 54) Hou, P. C.: The pathology of *C. lonorchis sinensis* infestation of the liver. *J. Path. Bact.*, **70**, 53-64 (1955).

Legends for photographs

- Photo. 1. Cholangiograph of a slice of a normal autopsied liver. Major large bile ducts are identified.
- Photo. 2. Serous type of glandular lobule in the periductal tissue of the intrahepatic bile duct in the normal liver. The epithelia are low-columnar in shape with dark cytoplasm. Some acini show branches. The lobule is surrounded by fibrous tissues. (HE stain, $\times 200$).
- Photo. 3. Mucous type of glandular lobule in the periductal tissue of the intrahepatic bile duct in the normal liver. The epithelia are high-columnar in shape with clear cytoplasm and nuclei in basal position. Some acini show branches. (HE stain, $\times 200$).
- Photo. 4. Cholangiograph of the right segment and area ducts in the normal liver. The outline of the ducts (↘) is rugged, which possibly represents the excretory ducts of glandular lobuli containing contrast medium.
- Photo. 5. Two glandular lobuli (↘) in both sides of the segment duct in the normal liver. The lumen contains black contrast medium, and the lobuli are located parallel to the hepatic parenchymal edge. (HE stain, $\times 20$).
- Photo. 6. Higher magnification of the right-side lobule on Photo. 5. Note that the lobule consists of several acini. The lobule connects with the bile duct lumen through a conduit containing black contrast medium. (HE stain, $\times 40$).
- Photo. 7. The first serial section of the intrahepatic septal bile duct, showing an absence of associated glands in the normal liver. (HE stain, $\times 200$).
- Photo. 8. The second section obtained at $20\mu\text{m}$ thickness far from that of Photo. 7. Two acini (left) are seen. (HE stain, $\times 200$).
- Photo. 9. The third section obtained at $40\mu\text{m}$ thickness far from that of Photo. 8. The lobule connects with the bile duct lumen through a conduit. The fibrous tissue around the lobule links with that of bile duct wall as well. (HE stain, $\times 200$).
- Photo. 10. The fourth section obtained at $30\mu\text{m}$ thickness far from that of Photo. 9. Several

- acini of a mucous type aggregate to form a lobular appearance surrounded by the dense connective tissue. (HE stain, $\times 200$).
- Photo. 11. The fifth section obtained at $100\mu\text{m}$ thickness far from that of Photo. 10. The lobular size reduces to one acinus. (HE stain, $\times 200$).
- Photo. 12. The sixth section obtained at $60\mu\text{m}$ thickness far from that of Photo. 11. The lobule disappears and communication between the lobule and hepatic parenchyma is not seen. (HE stain, $\times 200$).
- Photo. 13. Tubular glands within the intrahepatic bile duct wall in the normal liver. They never reveal lobular architecture and are isolated from each other. (HE stain, $\times 200$).
- Photo. 14. Cholangiograph of the liver with hepatolithiasis. The bile duct lumen is extensively dilated and filled in places with radiolucent calculi.
- Photo. 15. Bile duct wall of the stone-anchoring bile duct. Proliferating intramural glands are evident within the bile duct wall (right), while extramural glands are outside the bile duct wall (left). (HE stain, $\times 40$).
- Photo. 16. Intramural glands within the bile duct wall in hepatolithiasis. The acini consist mostly of mucous cells, showing an absence of lobular architecture. (HE stain, $\times 200$).
- Photo. 17. Extramural glands revealing lobular patterns in hepatolithiasis. The lobuli are composed of both serous and mucous acini which are surrounded by connective tissue fibres, and bear a close resemblance to the lobule normally present. (HE stain, $\times 200$).
- Photo. 18. The first serial section for the extramural glands. Many extramural glands (upper left) show a lobular pattern in the outside of the affected bile duct (right). There is a small conduit (ㄨ) on the lower center. (HE stain, $\times 40$).
- Photo. 19. The second section obtained at $250\mu\text{m}$ thickness far from that of Photo. 18. The somewhat dilated duct (ㄨ) is the conduit which is continuous with that shown on Photo. 18. The acini (ㄨ) open into the lumen of this conduit. (HE stain, $\times 40$).
- Photo. 20. The third section obtained at $45\mu\text{m}$ thickness far from that of Photo. 19. The conduit (ㄨ) becomes larger than that on Photo. 19. The right edge is an innersurface of the large bile duct with loss of epithelia. (HE stain, $\times 40$).
- Photo. 21. The fourth section obtained at $50\mu\text{m}$ thickness far from that of Photo. 20. The conduit (ㄨ) gets closer to the duct lumen (right) than in Photo. 20, and other acini are closely associated with the conduit (ㄨ). (HE stain, $\times 40$).
- Photo. 22. The last section obtained at $20\mu\text{m}$ thickness far from that of Photo. 21. The communication between the conduit and bile duct lumen is evident (ㄨ). (HE stain, $\times 40$).
- Photo. 23. Cholangiograph of the liver with intrahepatic bile duct dilatation due to extrahepatic obstruction. The intrahepatic biliary tree is diffusely dilated.
- Photo. 24. The left segment duct wall in the liver with intrahepatic bile duct dilatation due to extrahepatic obstruction. Glandular lobuli are mildly hyperplastic and acinar lumen contains mucinous materials. (HE stain, $\times 100$).
- Photo. 25. Cholangiograph of the liver with Caroli's disease. The biliary tree is moderately dilated with cystic configurations.
- Photo. 26. Cut-surface of the liver with Caroli's disease. Intrahepatic bile ducts containing white contrast medium are moderately dilated with cystic configurations. The liver is also studded with several cysts (ㄨ), which are almost confined to the area just around the bile ducts but not communicate with the bile duct lumen.
- Photo. 27. The liver with Caroli's disease. Large portal area shows dilated bile ducts (D), glands (G), cysts (C) and mild fibrosis. (HE stain, $\times 40$).
- Photo. 28. A smaller portal tract (right) and adjacent von Meyenburg complex (left) of the liver with Caroli's disease. The portal tract bringing septal bile duct and periportal liver parenchyma are fibrous. The tubuli of von Meyenburg complex are irregular in shape. (HE stain, $\times 40$).
- Photo. 29. Cholangiograph of the liver with solitary cystic dilatation of the left lateral segment

duct containing radiolucent calculi.

Photo. 30. Cut-surface of the same liver as shown on Photo. 29. The cystically dilated bile duct contains pigment stones (▲).

Photo. 31. The bile duct wall and periductal tissue at the site of dilatation in the same liver as shown on Photo. 30. Around the bile duct lumen containing pigment stones and contrast medium, glandular tissues are present within both bile duct wall and periductal connective tissue. The glands are somewhat increased in amount as compared with those of the normal liver. (HE stain, $\times 40$).

Photo. 32. Cholangiograph of the liver with solitary cystic dilatation of the left lateral superior area duct.

Photo. 33. Cut-surface of the same liver as demonstrated on Photo. 32. Note the cystically dilated bile duct containing white contrast medium.

Photo. 34. Photomicrograph of the bile duct at the site of dilatation in the same liver as shown on Photo. 33. There exist the glands within both the bile duct wall and periductal tissue to nearly the same extent as those on Photo. 31. (HE stain, $\times 40$).

Legends for color photographs

Color photo. 1. Glands of the intrahepatic bile duct in the normal liver. (AB2.5/PAS stain, $\times 200$).

Color photo. 2. Glands of the intrahepatic bile duct in the normal liver. (HID/AB2.5 stain, $\times 200$).

Color photo. 3. Glands of the intrahepatic bile duct in the normal liver. (ConA/HRP/DAB stain, $\times 200$).

Color photo. 4. Intramural glands and surface epithelium (upper) of the intrahepatic bile duct in hepatolithiasis. (AB2.5/PAS stain, $\times 200$).

Color photo. 5. Intramural glands and surface epithelium (upper) of the intrahepatic bile duct in hepatolithiasis. (HID/AB2.5 stain, $\times 200$).

Color photo. 6. Intramural glands and surface epithelium (upper) of the intrahepatic bile duct in hepatolithiasis. (ConA/HRP/DAB stain, $\times 200$).

Color photo. 7. Extramural glands of the intrahepatic bile duct in hepatolithiasis. (AB2.5/PAS stain, $\times 100$).

Color photo. 8. Extramural glands of the intrahepatic bile duct in hepatolithiasis. (HID/AB2.5 stain, $\times 100$).

Color photo. 9. Extramural glands of the intrahepatic bile duct in hepatolithiasis. (ConA/HRP/DAB stain, $\times 200$).

Color photo. 10. Pigment stones and mucin gel in the lumen of the intrahepatic bile duct in hepatolithiasis. (AB2.5/PAS stain, $\times 200$).

Color photo. 11. Pigment stones and mucin gel in the lumen of the intrahepatic bile duct in hepatolithiasis. (HID/AB2.5 stain, $\times 200$).

Morphologic Studies on Excretory Glands Distributing within the Intrahepatic Bile Duct Walls and Periductal Tissue in Normal Human Livers and Livers with Hepatolithiasis and Intrahepatic Bile Duct Dilatation Tadashi Terada, Department of Pathology (II), (Director: Prof. G. Ohta), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — J. Juzen Med. Soc., 93, 599—619 (1984)

Key words: Duct gland, Intrahepatic bile duct, Mucin, Hepatolithiasis, Caroli's disease

Abstract

The present studies are intended to investigate 1) possible existence of the excretory glands associated with the ih ducts ("ih duct" stands for intrahepatic bile ducts) and, if present, their configurations including distribution, density and morphology; 2) the nature and origin of proliferating glandular structures seen around the affected bile ducts in hepatolithiasis; 3) the appearance of the glands in the liver diseases exhibiting the ih duct dilatation. In thirty cases of

normal controls, 17 cases with hepatolithiasis and 18 cases with ih duct dilatation, livers were examined by means of the cholangiography and histological observation together with serial sectioning and mucin histochemistry. In normals the excretory glands were found to distribute in the connective tissue close to the hepatic, segment and area ducts; the fact had not been hitherto described. Histology of these glands was the same as that of the extrahepatic bile duct. Their density was highest in the hepatic duct and lowest in the area ducts. The glands were of a branched tubuloalveolar and seromucous type and consisted of the lobules which were distributed on both sides of the ducts forming two rows. The individual lobule was surrounded by a thin fibrous band, and had a conduit linking each lobule with an ih duct lumen. The mucous acini were revealed to contain a small amount of neutral, carboxylated and sulfated mucin. There were also a few of simple tubular glands within the duct walls which, however, varied in number from one liver to another. In hepatolithiasis, glandular structures were heavily proliferated within and around the stone-containing duct walls and divided into intra- and extramural glands. The intramural glands were of a tubular and mucous type, while the extramural glands were of a branched tubuloalveolar and seromucous type. The intramural glands might originate from an invagination of the surface epithelium of the ih ducts and a subsequent proliferation in its site. The extramural glands might result from a conspicuous proliferation of the preexisting glands that were physiologically present around the ducts. Both glands appeared to excrete a large amount of mucin, chemically similar to that from the normal liver. There was little or no glandular abnormality in the liver with the ih duct dilatation without stones, except for the cases of extrahepatic obstructive jaundice. These data suggest that a large amount of mucin secreted from the glands into the ductal lumen is responsible, at least in part, for the formation of the intrahepatic gallstone.

