

Intrahepatic Peribiliary Capillary Plexus in Livers after Transcatheter Arterial Embolization Therapy and Various Hepatobiliary Diseases: A Histological Study

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/2297/8532

ヒト各種肝胆道系疾患および経カテーテル性肝動脈塞栓術 施行例における肝内胆管周囲毛細血管叢の病理組織学的検討

金沢大学医学部放射線医学講座 (主任: 高島 力教授)

金沢大学医学部病理学第二講座 (主任: 中沼安二教授)

小 林 聡

肝内胆管系は肝動脈に由来する胆管周囲毛細血管叢 (peribiliary capillary plexus, PBP) で栄養されており, PBP は肝内胆管系の生理, 病態に深く関与していると思われる。しかし, PBP と肝内胆管系の関連性に関する詳細な検討はヒトではなされていない。そこで今回, 正常肝および各種の肝胆道系疾患のヒト剖検肝 (計61例) と外科切除肝, 生検肝 (計61例) を対象に, 病理組織学的染色と脈管内皮染色法を行い組織学的に PBP の観察を行い, 肝内胆管病変との関連性を検討した。正常肝 (15例) では, PBP は, 大型胆管で, 内層, 中間層, 外層の3層構造を呈した。また, やや小型の隔壁胆管では内, 外層からなる2層構造を呈した。内層血管は, 胆管上皮直下に規則正しくチェーン状に配列する内腔径 $5\mu\text{m}$ 程度以下の微小血管よりなり, 外層血管は胆管壁周囲の疎な線維性結合織内に散在する比較的径の太い血管として観察された。中間層は, 胆管壁内に散見され, 内層と外層を結ぶ血管に相当すると考えられた。次に, 各種肝胆道系疾患 (肝硬変12例, 肝内結石症18例, 肝外胆管閉塞症12例, 原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, PBC) 20例, 原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 6例, 経カテーテル性肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization, TAE) 施行肝細胞癌33例, TAE 非施行肝細胞癌6例) の PBP の変化を観察した結果, PBP はその病理像により大きく4型 (炎症型, 肝硬変型, 血管減少型, 正常型) に分類できた。炎症型とは, PBP 内層の血管の著明な拡張, 増加および中間層の血管の増加を特徴とし, 肝内結石症の結石含有部, 病期の早い PBC (20例中6例) などで観察された。肝硬変型は, 内層, 中間層, 外層の拡張が特徴で, 肝硬変や進行した PBC (20例中14例) などで観察され, 肝内循環障害を反映すると考えられた。一方, 血管減少型は, 内層血管の減少あるいは消失が特徴で, TAE 施行肝細胞癌症例や, 進行した PSC (6例中2例) などで観察された。正常型の PBP は正常肝のみならず肝内結石症や肝硬変でも散在性に観察された。次に, TAE 施行例 (全例において肝細胞癌を治療する目的で行われた) を中心に, PBP の障害程度を半定量的にスコア化して検討した。その結果, TAE 施行例で PBP の有意な減少, 消失が認められ, 特に内層で明瞭であった (外径 $150\sim 700\mu\text{m}$ の胆管で正常肝内層平均スコア, 1.0 ± 0.2 , TAE 施行例内層平均スコア 0.5 ± 0.3 , $P<0.05$)。一方, 肝硬変症例においては逆に PBP は拡張し, 有意な増加が認められた (外径 $150\sim 700\mu\text{m}$ の胆管で肝硬変肝内層平均スコア 1.9 ± 0.3)。次に, TAE 施行症例において非癌部グリソン鞘内の組織像を観察したところ肝動脈枝, 胆管枝を中心に種々の程度に内皮や壁の変化が観察された。今回の検討ではこれらグリソン鞘内の肝動脈枝, 胆管枝等の病理学的変化の程度は, PBP の減少程度や TAE 施行回数の多寡と有意な相関関係を示さなかった。また, TAE 施行症例のうち胆管壊死陽性例と陰性例の間では, PBP の減少程度に有意差を認めなかったため, 胆管壊死の発生は PBP の障害に直接的に続発するのではなく, PBP の障害に TAE 時に用いる抗癌剤の作用や, 循環不全など他の要因が加わって発生すると考えられた。以上, PBP はヒトの各種胆道系疾患で肝胆道病変と関連して種々の病的像を示すことが明らかとなった。特に TAE は肝動脈枝を選択的に障害するので, TAE 施行例では PBP 内層が高度に減少し, これが胆管壊死やビローマ (biloma) の発生に関与することが示された。これらのことより, PBP は肝内胆道系の生理と病態形成に深く関与することが示唆された。

Key words intrahepatic biliary tree, peribiliary capillary plexus, transcatheter arterial embolization, hepatocellular carcinoma, bile duct necrosis

胆管周囲毛細血管叢 (peribiliary capillary plexus, PBP) は, 肝動脈枝に由来し, 胆管の栄養血管としての役割を担っている¹⁾。つまり, グリソン鞘 (グ鞘) 内の肝動脈からの分枝が胆管周囲で複雑な毛細血管網状構造 (plexus) を形成し, 胆管を栄養した後, 静脈系となり, 直接肝小葉辺縁の類洞へ流入するもの

と門脈枝へ流入するものがある²⁾。そして, この胆管周囲の毛細血管枝の網状構造とそれに至る流入血管, 流出血管を総称して PBP と表現されている³⁻⁵⁾。PBP は肝動脈枝や門脈枝との吻合が豊富で, 胆管上皮の吸収, 分泌機能などの生理機能に深く関係すると考えられ⁶⁾, さらにこの豊富な血管吻合の故に胆

平成5年12月14日受付, 平成6年1月24日受理

Abbreviations: ABC, avidin-biotin-peroxydase-complex; CBD, common bile duct; CCC, cholangiocellular carcinoma; DAB, 3, 3'-diaminobenzidine; EBO, extrahepatic biliary obstruction; EVG, elastica van Gieson; HAI, hepatic arterial infusion chemotherapy; HCC, hepatocellular carcinoma; HE, hematoxylin eosin; LC, liver cirrhosis; PBC, primary biliary cirrhosis; PBP, peribiliary capillary plexus; PBS, phosphate buffered sal

管は肝実質に比較して虚血に強いと考えられている⁹⁾。また種々の肝内血行動態の異常下では、PBPは側副血行路としての役割も果たすと考えられており³⁰⁾、さらに、肝細胞癌(肝癌)の門脈内腫瘍塞栓が、PBPにより供血を受けているとする報告もある⁷⁾。近年、肝癌の治療法として放射線科領域で普及している経カテーテル性肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization, TAE)³⁰⁾に伴う副作用として、特に胆管壊死やビローマ(biloma)の発生^{10)~14)}が注目されており、胆管が肝動脈枝で栄養されていることから、TAEに伴うPBPの障害との因果関係が推定されている。

さて、PBPの形態と病態はこれまで、主として動物で研究されている。例えば、PBPの鋳型を用いた解剖学的な研究¹⁵⁾や、肝動脈枝を塞栓し、鋳型走査電子顕微鏡(電顕)によりPBPの変化と胆管病変発生との関連性の検討などが行われてきた^{16)~17)}。ヒトでは、PBPの障害と胆管障害との関連性の研究は殆どなく、同種肝移植に伴う胆管障害の発生の機序の一つとして移植拒絶反応に伴うPBPの内皮障害、および血管の閉塞が関係しているとの報告がある程度であり^{18)~20)}、定量的検討を含めたPBPの詳細な系統的検索は殆ど行われていない。

今回、レクチン染色と免疫染色による脈管内皮細胞染色法^{21)~22)}を用い、ヒト正常肝のPBPの観察を光学顕微鏡(光顕)的に行い、次いで各種肝胆道系疾患(TAE施行症例を含む)に

おける病的PBP像を観察し、肝内胆管病変の発生とPBPの病理像との関連性を検討した。特に、近年肝癌の治療法として注目されているTAEでは、肝動脈枝が選択的に障害されることが知られており、TAE施行例でPBPにどのような変化が生ずるかを合わせて検討した。また連続切片で、脈管内皮染色と通常のルーチン染色を行うことにより、PBP像とその栄養する胆管が存在するグ鞆や、その周囲肝実質の病変とが、どの様に関連するのかについても検討した。

対象および方法

1. 肝内胆管の分類

肝内胆管系を、細胆管(bile ductule)、小葉間胆管(interlobular bile duct)、隔壁胆管(septal bile duct)、大型胆管(large bile duct)に分類した²³⁾。細胆管はグ鞆辺縁部に存在し、横断面での核が4個以内の胆管とした。小葉間胆管は横断面で5個以上の核を待ち肝動脈枝や門脈枝とグ鞆内で伴走する最短外径(基底膜の間)約80 μ m程度までの胆管とした。隔壁胆管は最短外径が約80~200 μ m前後で周囲に同心円状の緻密な膠原線維の層(胆管壁)を認めるものとした。大型胆管は200 μ m以上の胆管で上皮直下に緻密な膠原線維からなる輪状の結合織の壁があり、弾性線維や不完全な平滑筋線維を含み、さらにその周囲に疎な結合織(胆管周囲結合織)を持つ胆管とした。特徴的な所

Table 1. Clinical data of the cases examined

Disease	Number of cases	Mean age (M \pm S.D. year)	Sex (M/F)	Number of specimens			Remarks
				Autopsy	Surgical resection	Wedge biopsy	
Normal liver	15	65.1 \pm 11.7	14/1	15	0	0	
Liver cirrhosis	12	62.9 \pm 9.1	5/7	12	0	0	Viral LC, 9 cases; alcoholic LC, 3 cases.
Hepatolithiasis	18	60.3 \pm 10.2	6/12	0	18	0	Bililubincarcium stone, 16 cases; cholesterol stone, 2 cases.
Extrahepatic biliary obstruction	12	68.0 \pm 9.3	7/5	7	0	5	CCC, 4 cases; CBD Ca, 2 cases; pancreas Ca, 2 cases; other Ca, 2 cases; CBD stone, 2 cases.
Primary biliary cirrhosis	20	56.2 \pm 12.6	3/17	0	0	20	Stage 1, 3 cases; stage 2, 3 cases; stage 3, 8 cases; stage 4, 6 cases.
Primary sclerosing cholangitis	6	60.7 \pm 9.8	4/2	0	0	6	Stage 1, 2 cases; stage 2, 2 cases; stage 3, 1 cases; stage 4, 1 cases.
HCC case with TAE	33	65.1 \pm 9.3	25/8	21	12	0	Alcoholic LC, 2 cases; viral LC, 26 cases; viral liver fibrosis, 1 case; viral CAH, 4 cases.
HCC case without TAE	6	64.2 \pm 10.9	3/3	6	0	0	Alcoholic LC, 2 cases; viral LC, 4 cases.

HCC, hepatocellular carcinoma; TAE, transcatheter arterial embolization; M \pm S.D., mean \pm standard deviation; M, male; F, female; LC, liver cirrhosis; CCC, cholangiocellular carcinoma; CBD, common bile duct; Ca, carcinoma; CAH, chronic active hepatitis.

Staging of primary biliary cirrhosis is due to Scheuer.

Staging of primary sclerosing cholangitis is due to Ludwig et. al.

ine; PSC, primary sclerosing cholangitis; TAE, transcatheter arterial embolization; UEA-I, Ulex europaeus agglutinin I; グ鞆, グリソン鞆; 光顕, 光学顕微鏡; コ系石, コレステロール系結石; 第Ⅷ因子, ヒト第Ⅷ因子関連抗原; 電顕, 電子顕微鏡; ビ石, ビリルビンカルシウム結石

見として大型胆管の胆管周囲結合織内に、しばしば付属腺（壁外腺）が認められた²⁰。

なお、今回の観察は、後述する如く、PBP が発達、分化し、定量的観察が可能な大型胆管と隔壁胆管を検討対象とした。

II. 対象 (表1)

正常成人剖検肝15例、肝硬変剖検肝12例 (ウイルス性 9 例、アルコール性 3 例)、肝内結石症外科的切除肝18例 [ビリルビンカルシウム石 (ビ石) 16例、コレステロール石 (コ系石) 2 例]、肝外胆管閉塞症12例 (楔状生検肝 5 例、剖検肝 7 例)、原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, PBC) 楔状生検肝20例、原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 楔状生検肝 6 例、TAE 施行肝癌症例33例 (表 2) (TAE 施行肝硬変合併肝癌剖検例21例、TAE 施行肝癌外科切除例12例)、TAE 非施行肝硬変合併肝癌剖検例 6 例を材料とした。これらはいずれも成人例で金沢大学第 2 病理学教室、ならびにその関連施設の肝疾患ファイルから抽出された剖検例、外科切除例である (表 1、表 2)。なお TAE 施行例では全例、抗癌剤 (主にアドリアマイ

シンおよびマイトマイシン C) とリビオドールを混和したものを主として担癌部の区域肝動脈枝より動注し、その後ゲルフォーム (gelfoam) 細片にて肝動脈枝の塞栓を行っている。

これらの材料を10%中性ホルマリンで固定し、肝癌症例では癌部周囲の非癌部肝実質から、肝内結石症例では結石含有胆管部から、またその他の症例では比較的太い胆管を含有すると考えられる部位からそれぞれ 3 から 5 個の肝組織を採取し、パラフィン包埋した。その後、約 3mm の薄切片を作成し、以下の病理組織学的染色、レクチン染色および免疫染色の各染色に用いた。

III. 染色方法

1. 病理組織学的染色

脱パラフィン後、型の如くヘマトキシリンエオジン染色 (hematoxylin eosin, HE)、鍍銀染色、アザンマロリー (Azan-Mallory) 染色、エラスチカ・ワンギーソン (elastica van Gieson, EVG) 染色を行った。

2. 脈管内皮染色

Table 2. Main clinicopathologic findings of the 33 cases of HCC with a history of TAE

Case number	Age (year)	Sex	Background liver	Duration after the first and last TAE		Frequency of TAE (time)	Other therapies	Coagulation necrosis of HCC	Lipiodol deposition around HCC
				First	Last				
Autopsy cases									
1	73	F	LC, NANB	44m	6m	9	H,R,T	+	+
2	62	M	LC, C	46m	1d*	7	—	++	++
3	66	M	LC, NANB	23m	1m	6	H,T	+	—
4	47	M	LC, B	19m	1m	5	P	+	++
5	63	M	LC, B	21m	9m	5	P	++	—
6	72	F	LC, NANB	17m	6m	4	—	+	—
7	75	F	LC, C	21m	8m	4	—	+	+
8	79	M	LC, NANB	26m	17m	3	H	++	—
9	72	F	LC, B	15m	1m	2	—	+	—
10	71	M	LC, C	10m	5m	2	P	+	—
11	75	M	LC, NBNC	26m	6m	2	P	+	—
12	56	F	LC, B	14m	13m	2	H	+	—
13	77	F	LC, NBNC	34m	19m	2	P	+	—
14	67	M	LC, C		13d*	1	—	++	—
15	39	M	LC, NANB		1m	1	—	+	—
16	67	M	LC, NANB		2m	1	—	++	—
17	56	M	LC, B		2m	1	—	+	—
18	61	M	LC, ALC		3m	1	—	+	—
19	73	M	LC, NBNC		6m	1	—	++	+
20	73	M	LC, C		9m	1	P	+	—
21	73	F	LC, C		24m	1	—	+	—
Surgically resected cases									
22	62	M	LC, ALC		10d	1	—	++	++
23	62	M	Fibrosis, NANB		20d	1	—	++	++
24	46	M	LC, NANB		25d	1	—	++	++
25	60	M	LC, NANB		1m	1	—	+	++
26	70	M	CAH, NANB		1m	1	—	++	++
27	72	M	CAH, NANB		1m	1	—	++	++
28	70	M	CAH, B		1m	1	—	++	++
29	64	M	CAH, NANB		1.5m	1	—	++	+
30	59	F	LC, C		3m	1	—	++	++
31	73	F	LC, C		3m	1	—	++	++
32	60	M	LC, NANB		6m	1	—	++	+
33	54	M	LC, B		6m	1	—	++	++

HCC, hepatocellular carcinoma; TAE, transcatheter arterial embolization; M, male; F, female; LC, liver cirrhosis; CAH, chronic active hepatitis; Fibrosis, advanced hepatic fibrosis but not cirrhosis; d, day; m, month; C, type C hepatitis; B, type B hepatitis; NANB, non A non B hepatitis; NBNC, non B non C hepatitis; H, hepatic arterial infusion chemotherapy; R, radiation to the HCC; T, thermotherapy; P, percutaneous ethanol injection therapy; —, negative finding or absent; +, mild degree; ++, moderate degree; #, marked degree; *, emergency TAE case.

Hsu ら²⁶⁾に従い、レクチン組織化学染色と免疫染色により、ゲ翰内の脈管内皮(胆管周囲の微小な血管を中心に観察)の染色を行った。つまり、血管およびリンパ管内皮に結合するレクチンとして知られているハリエニシダ凝集素 I レクチン(Ulex europaeus agglutinin I, UEA-I)(Vector, Burlingame, 米国)のレクチン染色と、ヒト血管内皮に存在するヒト第Ⅷ因子関連抗原(第Ⅷ因子)の免疫染色を、アビジン-ビオチン-ペルオキシダーゼ複合体(avidin-biotin-peroxydase-complex, ABC)法にて行った⁹⁾。その詳細は以下の如くである。

各々の症例のホルマリン固定パラフィン包埋切片を型の如く脱パラフィンし、その後 0.01M リン酸緩衝生理食塩水(phosphate-buffered saline, PBS)(pH7.2)で洗浄し、内因性ペルオキシダーゼ活性を 0.3% 過酸化水素加メタノール処理により失活させた。その後、100倍希釈したビオチン化 UEA-I あるいは 1 次抗体としてウサギ抗ヒト第Ⅷ因子ポリクローナル抗体(Daco, Glostrup, デンマーク)と 4℃で一晩反応させた。さらに第Ⅷ因子免疫染色では 2 次抗体としてヤギ抗ウサギ IgG 抗体(Vector)と反応させた。その後に両方の染色切片を PBS で十分洗浄した後、ABC 液(Vector)で室温下で 30 分反応させ、PBS で洗浄後、0.01% H₂O₂ 加 3, 3'-ジアミノベンチジン(3, 3'-diaminobenzidine, DAB)(Sigma chemical, St. Louis, 米国)で数分間発色させ、ヘマトキシリンにて軽く核染後、型のごとく脱水封入した。なお、ABC 法の反応特異性は、陰性対照として、1 次抗体やレクチンとの反応の代わりに PBS を同様に反応させ、染色反応や発色が陰性化することで確認した。

IV. 観察方法

1. 脈管内皮染色を用いた PBP の形態学的観察

上述の対象肝の UEA-I, 第Ⅷ因子染色標本を用いて胆管周囲小血管の観察を行い PBP の同定とその病的像を観察した。まず、15 例の正常肝の PBP 像の特徴を胆管のサイズ別に観察し、これを基に、種々の病的肝にみられる PBP および TAE 施行症例の PBP 像を比較、観察した。

2. 各種肝胆道疾患における PBP の観察

ピ石肝内結石症 16 例、コ系石肝内結石症 2 例、肝外胆管閉塞症 12 例、PBC 20 例、PSC 6 例、肝硬変(liver cirrhosis, LC) 12 例、TAE 施行肝硬変合併肝癌 12 例を対象として、PBP 病理像と胆管病変との関連性を観察した。なお、予備的な検討により、PBP の変化を以下の特徴的な 4 型に分類することが出来た。すなわち炎症型、肝硬変型、血管減少型、正常型の 4 型である。これら 4 型の PBP 像の分布を上記の各種肝胆道系疾患で観察した。

なお、対象にした各種疾患では、病期や進行程度、罹患期間、また病変の発生の機序などが様々であるため、疾患全体を通しての定量化、半定量化等は行えなかったため、各々の疾患、症例毎に観察し検討した。

3. TAE 施行例にみられる胆管壊死およびビローマの発生と PBP の障害像との関連性

TAE 施行肝細胞癌の剖検例では時にビローマや胆管壊死¹²⁾⁽¹³⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾が報告されている。今回、これらの病変の発生に胆管への血流障害、特に PBP の関与について以下の検討を行った。

金沢大学第 2 病理学教室で剖検を行った肝硬変合併肝癌症例 120 例を対象に胆管壊死とビローマの有無について検索した。なお、胆管壊死とはホルマリン固定後の肝臓の剖面上で肉眼的に肝内胆管に沿って胆管周囲肝実質が緑色に濃染した領域とし

て認識される病変とした(典型的な胆管壊死の剖検例肉眼像を図 12 に示す)。また、ビローマとはこのような胆管壁の壊死脱落に伴い胆汁が肝内に嚢状あるいは球状に貯留した病変とした²⁷⁾。

つまり、ホルマリン固定後の肝臓の約 1cm 厚のスライスを多数作製し、肉眼的に胆管壊死の有無を検索した。次に、更に胆管壊死例の壊死部およびその周辺肝組織から標本を採取し、前述の病理組織学的染色と脈管内皮染色を行い PBP 像と胆管病変の関連性について検討した。この検討では、特に胆管上皮の栄養に大きく関与すると考えられる PBP 内層に注目し各症例毎に隔壁胆管以上の太さの胆管について内層の減少程度を以下の如く、半定量的に検討した。つまり、正常肝と比較して PBP 内層の減少の殆ど認められないもの(A)、中等度に減少しているもの(B)、高度に減少しているもの(消失を含む)(C)の 3 段階に分類し、各症例毎に各群の割合を求めた。同様の検討を胆管壊死を認めない TAE 施行肝癌剖検例 5 例、TAE 非施行肝癌剖検例 6 例、肝硬変剖検例 7 例、正常剖検例 4 例について行い、症例群毎に平均値を求め比較検討を行った。

4. PBP 血管数の半定量的評価

観察胆管をその外径(基底膜間の最短外径)で 150~700 μ m(隔壁胆管と一部の大型胆管)と 700 μ m 以上(大型胆管)の 2 群に分類し、各群の胆管の PBP 内層、外層の血管数を以下の如く半定量的に求めた。つまり、A, PBP 血管が著明に減少あるいは消失しているもの(0); B, PBP 血管が正常 PBP と同程度に認められるもの(+1); C, PBP 血管は正常肝の PBP に比べ中等度に増加しているもの(+2); D, PBP 血管は正常肝の PBP に比べ著明に増加しているもの(+3)の 4 段階に分類した。そして、Terada ら²⁸⁾に従い、各症例毎に以下の式にしたがって症例毎にスコア(case score)を算出した。

$$\text{スコア} = (0 \times \text{A の胆管数} + 1 \times \text{B の胆管数} + 2 \times \text{C の胆管数} + 3 \times \text{D の胆管数}) / \text{各症例での総観察胆管数}$$

次いで、各症例群ごとに上記スコアの平均を求め疾患群間の比較検討を行った。

5. TAE 施行に伴う非腫瘍部ゲ翰域の変化の半定量的検討

TAE 施行肝硬変合併肝癌剖検例 21 例、TAE 施行肝癌外科切除例 12 例を対象に非腫瘍部肝実質にみられる TAE に伴う変化を以下の 7 項目について半定量的に、I, II, III, IV の 4 段階にスコア化し検討した。その詳細を表 7 に示す。なお、検討項目は胆管の障害(胆管壁の線維性肥厚、胆管上皮の過形成、胆管上皮の核異型を伴った過形成像や壊死性変化、胆管壊死)および血管系の障害(肝動脈壁の線維性肥厚、肝動脈内皮肥厚、器質化門脈血栓)である。

各々の組織所見毎に各症例の組織所見のスコアを求め、これと TAE 回数、組織所見スコアと最終 TAE から組織学的検索までの期間、組織所見スコアと直径 150~700 μ m の胆管における PBP 内層の平均スコア(上記 4 参照)との関係について検討した。

V. 肝癌の肉眼分類と組織分類

肝癌の肉眼分類は、Eggel の分類²⁹⁾に従い結節型、塊状型、びまん型の 3 型に分類した。また、組織分類は Edmondson ら²⁹⁾の分類に従い I 型から IV 型に分類した。

VI. PBC, PSC の進行度分類

PBC の進行度分類は、Scheuer の分類³⁰⁾に従って分類した。

また、PSCの進行度分類はLudwigら³⁰⁾の分類に従って分類した。

Ⅶ. 統計学的検討

TAE施行肝細胞癌症例におけるPBPの半定量的検討は、Student t検定を用いた。TAE施行に伴うグ翰内の組織変化のスコアとTAE回数、最終TAEから組織的検索までの期間、PBPスコアとの関係についての検討にはスピアマンの順位相関係数を求め、検定を行った。また、TAE施行と胆管壊死発生の頻度の検討にはFischerの直接検定を用いた。胆管壊死の有

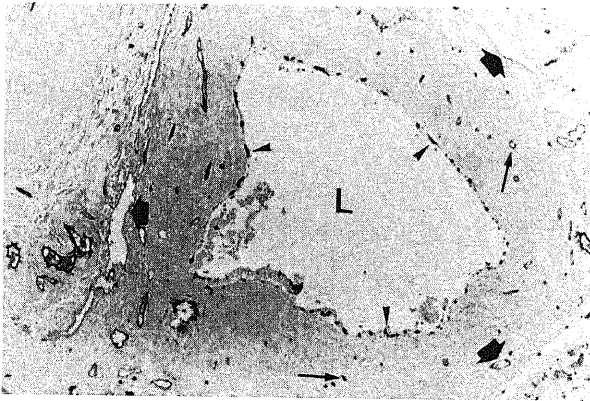


Fig. 1. Peribiliary capillary plexus of the septal bile duct in a normal liver. The inner layer vessels are identified as a single layer of small vessels regularly arranged beneath the bile duct epithelium (arrowheads). The outer layer vessels (large arrows) are seen in the periductal loose connective tissue. The intermediate layer vessels are seen within the bile duct wall (small arrows). Biliary lining epithelial cells are largely lost. L, bile duct lumen. Lectin histochemistry using *Ulex europaeus* agglutinin I (UEA-I) and hematoxylin, $\times 80$.

無とPBPスコアとの関係の検討にはWilcoxonの検定を用いた。いずれの検定においても危険率0.05以下をもって有意差ありと判断した。

成 績

Ⅰ. 正常肝におけるPBP

PBPは内径約 $100\mu\text{m}$ 以上の隔壁胆管および大型胆管において内層、外層からなる2層構造として認められた。PBP内層は胆管上皮直下に約 $15\sim 20\mu\text{m}$ 間隔で規則正しくチェーン状に配列する毛細血管層(直径約 $5\mu\text{m}$ まで)であり、その配列や分布状態と胆管の太さとの間には直接の関連性はなかった(図1)。PBP外層は、胆管周囲結合組織に散在性に分布し、静脈性の血管と動脈性の血管からなり、血管内径約 $20\mu\text{m}$ 以上の径の血管が殆どであった(その多くは静脈性の血管であった)。外層血管は、観察胆管の外径が太くなる程、太く多くなる傾向があった

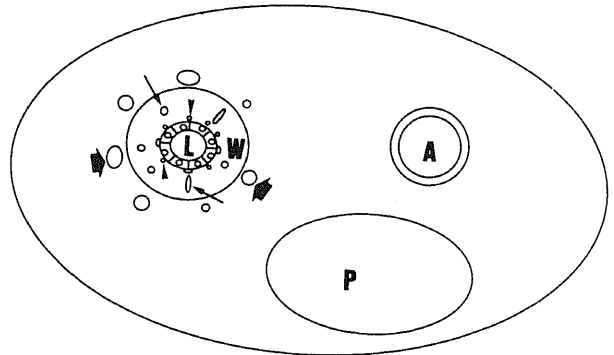


Fig. 2. Scheme of the portal tract and PBP. L, bile duct lumen; W, bile duct wall; A, hepatic arterial branch; P, portal vein branch; arrowheads, inner layer vessels of PBP; small arrows, intermediate layer vessels of PBP; large arrows, outer layer vessels of PBP.

Table 3. Classification of histopathology of peribiliary vascular plexus of intrahepatic large and septal bile ducts in normal liver and various hepatobiliary diseases

Materials	Number of cases	Type of affected ducts
Normal livers	15	N
Hepatolithiasis of brown pigment stones	16	INF > VP
cholesterol stones	2	VP > N
EBO	12	VP >> INF INF > CR, VP
Short		
Prolonged		
PBC	20	INF CR > INF
Early		
Late		
PSC	6	INF VP > CR
Early		
Late		
Advanced LC	11	CR >> N > VP
LC and HCC after TAE or HAI	12	VP

EBO, extrahepatic biliary obstruction; PBC, primary biliary cirrhosis; PSC, primary sclerosing cholangitis; LC, liver cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; N, normal type; INF, inflammatory type; VP, vasopenic type; CR, cirrhotic type; TAE, transcatheter arterial embolization; HAI, hepatic arterial infusion of anti-cancer drugs.

(図1). なお, PBP 外層の分布には規則性は認められなかった. また, 多くの大型胆管と一部の隔壁胆管の胆管壁内に, 細い径の血管(動脈性および静脈性)が散在性に少数認められた. この胆管壁内に認められる血管を PBP の中間層とした(図1). PBP 中間層は内層と外層の血管を連絡する血管である可能性があり, 一部の症例では連続切片で PBP 内層および外層に連絡していることを確認した. 図2に正常肝のグ翰, 胆管および PBP のシェーマを示す.

なお, 小葉間胆管周囲にも PBP と思われる毛細血管や小動脈などを認めたが上述の明瞭な2層構造はなく, 今回の半定量的検討からは除外した.

II. 各種肝胆道系疾患における PBP の変化

肝内結石症, 肝外胆管閉塞症, PBC, PSC, 肝硬変, TAE 施行肝硬変合併肝癌症例の各々の標本の PBP を正常肝の PBP 像と比較検討した. PBP 像は大きく以下の4型, 炎症型, 肝硬変型, 血管減少型, 正常型に大別できた. 炎症型では PBP 内層の血管が著明に拡張し, 増加し, さらに中間層の血管数も増加しており特徴的な像を呈した(図3, 4). 一方, 肝硬変型では, PBP 内層, 中間層, 外層の血管の拡張が特徴的であった(図5, 6, 7). 一方, 血管減少型では, PBP 内層血管は著し



Fig. 3. Inflammatory type of PBP in a hepatolithiasis (calcium bilirubinate stones) case. Increased vessels are identifiable in the inner (arrowheads) and intermediate layers (straight arrows) of PBP. There are also a number of mononuclear cells within the duct wall. L, bile duct lumen; curved arrow, intramural glands. Lectin histochemistry using UEA-1 and hematoxylin, $\times 320$.

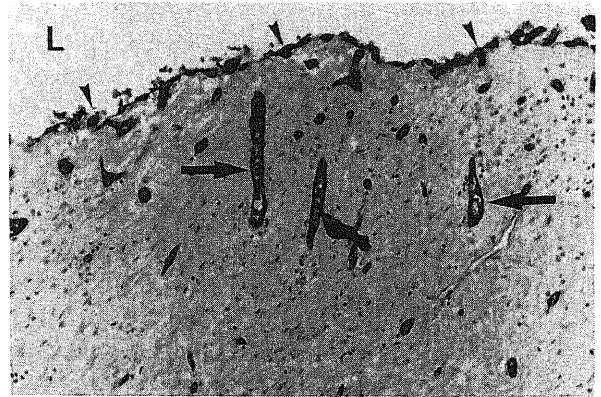


Fig. 4. Inflammatory type of PBP in a hepatolithiasis (calcium bilirubinate stones) case. There are many vessels in the inner (arrowhead) and intermediate layers (straight arrows), of PBP. Some vessels in the intermediate layers are perpendicular to the bile duct lumen (L). Immunostaining of Factor VIII related antigen and hematoxylin, $\times 350$.

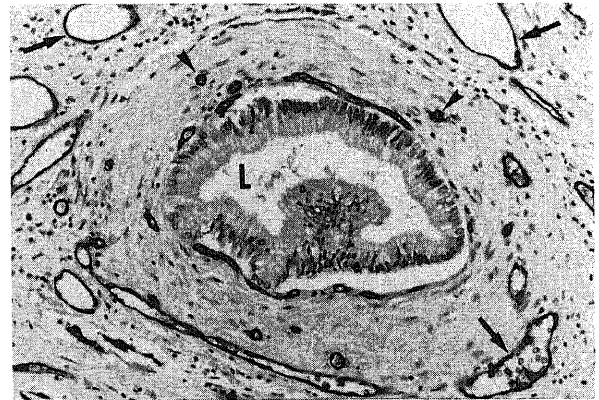


Fig. 5. Cirrhotic type of PBP in a primary biliary cirrhosis case. There are many dilated vessels (straight arrows) in the outer layer of PBP of the septal bile duct. Arrowheads, vessels in the intermediate layer. Some of inner layer vessels are cut tangentially. L, bile duct lumen. Immunostaining of Factor VIII related antigen and hematoxylin, $\times 350$.

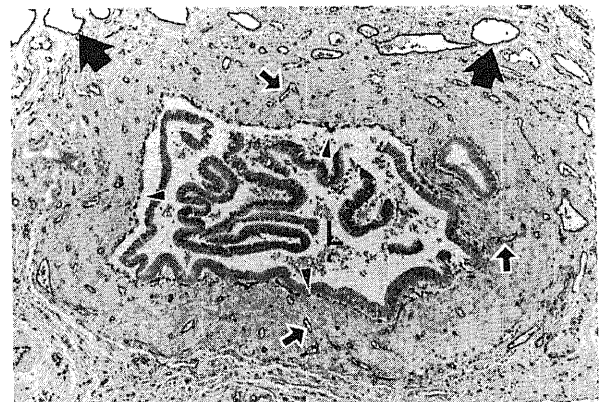


Fig. 6. Cirrhotic type of PBP in a liver cirrhosis case. There are many vessels in three layers of PBP of a septal bile duct (arrowheads, inner layer vessels: small arrows, intermediate layer vessels; large arrows, outer layer vessels). L, bile duct lumen. Immunostaining of Factor VIII related antigen and hematoxylin, $\times 200$.

く減少し、消失するのが特徴的であった(図8)。正常型は正常肝に見られるPBPとはほぼ同様の像を呈した(図9)。検索した上記6疾患におけるこれら4型のPBP像の出現頻度を表3に示す。炎症型は肝内結石症のピ石含有部胆管、比較的病期の早いPBC(特に慢性非化膿性破壊性胆管炎の部位)やPSC、および肝外胆管閉塞症の一部の例の胆管に認められた。肝硬変型は肝硬変、および病期の進行したPBCおよび一部のPSC、遷延した肝外胆管閉塞症に認められた。血管減少型はTAE施行肝硬変合併肝癌、病期の進行したPSC、肝外胆管閉塞症の早期例や進行した例、肝硬変例の一部、ピ石肝内結石症の一部の例で認められた。正常型の症例は、正常肝、肝硬変の一部、肝内結石症(コ系石)の一部の胆管で認められた。

Ⅲ. TAE 施行例での PBP の変化

1. TAE 施行肝癌例での PBP の変化

今回対象としたTAE施行症例はいずれも背景に肝硬変を有する肝癌例であった。そのため、TAE施行例のPBPの病態を

より正確に理解するためのコントロールとして肝硬変例および、TAE非施行肝硬変合併肝癌のPBPをまず検索した。肝硬変のみの例ではⅡ.の項で述べた如く、PBPは内、外層とも正常肝に比べて著明な増加と拡張を呈した(図10)。TAE非施行肝硬変合併肝癌例でも同様の傾向がみられた。一方、TAE施行肝では内、外層とも減少、消失傾向を示し、特にPBP内層血管においてこの傾向が著明であった(図11)。

2. 半定量的評価

これらのPBPの変化をより客観的に検討するため、半定量的評価を行った。各症例群におけるスコアの平均値を表4に示す。肝硬変例では正常肝に比べ有意にPBPスコアが高く、肝硬変では内層、外層とも正常肝に比べ増加していることが示された。また、TAE施行肝癌症例は外科切除例のほとんどが背景疾患として肝硬変を有しているが、PBPスコアは肝硬変とTAE非施行肝癌例に比べ有意に低く、PBP内層、外層の減少はTAE施行に伴う変化であることが示された。PBP内層のみ

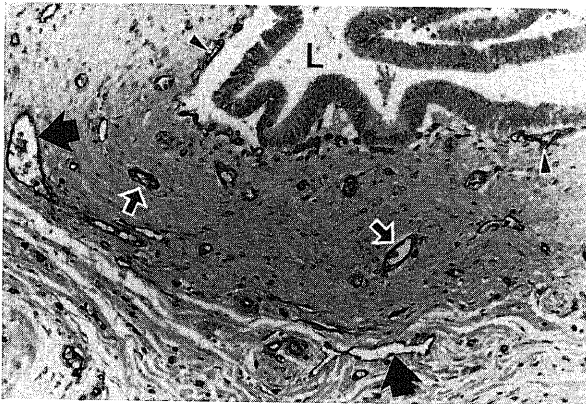


Fig. 7. Higher magnification of Fig. 6. There are many vessels in three layers of PBP of a septal bile duct (arrowheads, inner layer vessels; small arrows, intermediate layer vessels; large arrows, outer layer vessels). L, bile duct lumen. Immunostaining of Factor VIII related antigen and hematoxylin, 350.

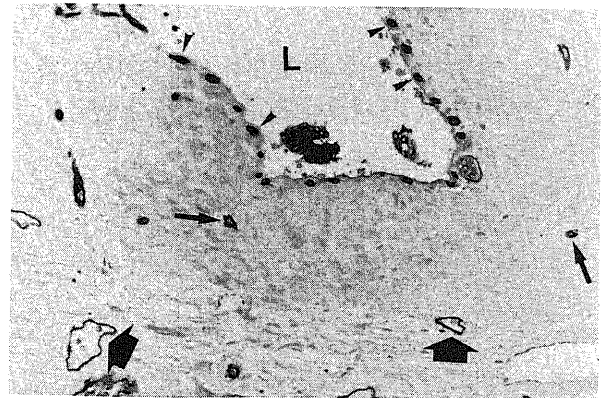


Fig. 9. Normal type of PBP in a normal liver case. PBP around an intrahepatic large bile duct of normal liver. There are chain-like inner layer vessels (arrowheads) and a variable number of outer layer vessels (large arrows). There are also a few vessels within the duct wall (intermediate layer vessels, small arrows). L, bile duct lumen. Lectin histochemistry using UEA-I and hematoxylin, $\times 300$.

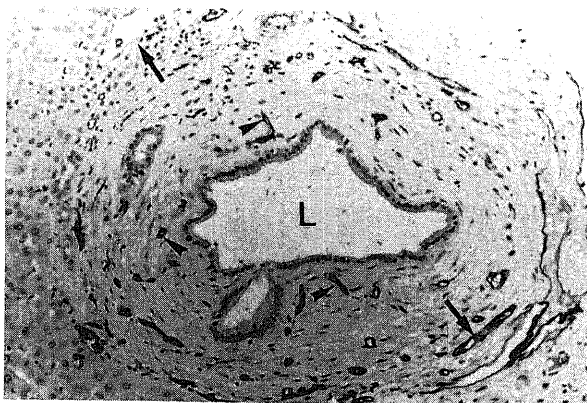


Fig. 8. Vasopenic type of PBP in an extrahepatic biliary obstruction case. Reduction of inner layer vessels is observed in a septal bile duct. There is a zone of loss of vasculature beneath the biliary epithelium layer. Arrowheads, intermediate layer vessels; straight arrows, outer layer vessels; L, bile duct lumen. Immunostaining of Factor VIII related antigen and hematoxylin, $\times 350$.

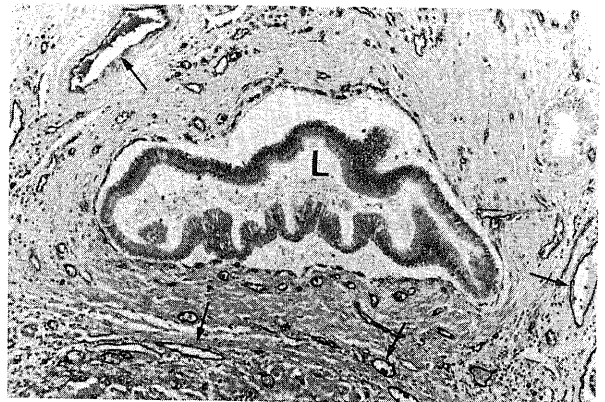


Fig. 10. PBP of the septal bile duct in a liver cirrhosis case. There are a lot of vessels, some of which are dilated, in the inner layer, intermediate layer and outer layer of the PBP (arrows, dilated vessels in the outer layer). L, bile duct lumen. Immunostaining of Factor VIII related antigen and hematoxylin, $\times 350$.

に限ってみれば TAE 施行肝の PBP スコアは、正常肝と比べても有意に低かった。なお TAE 非施行肝硬変合併肝癌症例ではいずれの検討でも PBP スコアは肝硬変例より低く、TAE 施行例より高い値を示す傾向が得られた。推計学的検討では、TAE 非施行例と TAE 施行例の 150~700 μ m の胆管(隔壁胆管の一部と大型胆管)での外層のスコアで両群間に有意差を認めた。

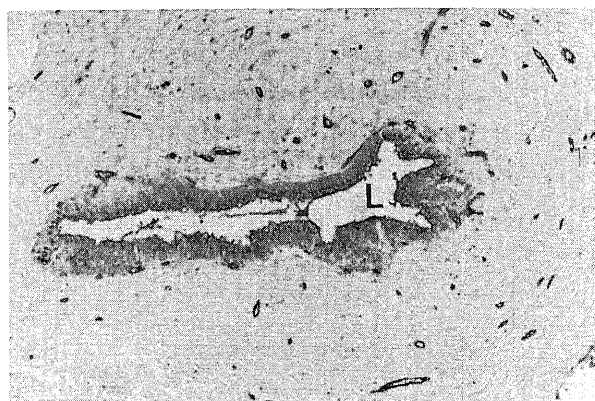


Fig. 11. PBP of the septal bile duct in the case of hepatocellular carcinoma (HCC) with a history of transcatheter arterial embolization (TAE). Inner layer capillaries are markedly reduced compared to that of the liver cirrhosis case. The duct wall is fibrotic. L, bile duct lumen. Immunostaining of Factor VIII related antigen and hematoxylin. $\times 350$.

IV. 胆管壊死、ピローマと PBP との関連性

胆管壊死は胆管周囲に同心円状に浸みだした胆汁色素沈着に伴う濃緑色調により、肉眼的に容易に識別可能であった(図12)。組織学的には、胆管上皮が壊死、破綻し、周囲に浸みだした胆汁によりグ翰内およびグ翰周囲の肝実質が着色し、凝固壊死に陥っていた(図13)。

120例の肝硬変合併肝癌剖検症例中、胆管壊死は7例(5.8%)に認められた。なお、その内1例では胆管壊死部に連続して biloma の形成を認めた。7例中5例は TAE 施行例、残りの2例は TAE 非施行例であったがカテーテル埋め込みによる抗癌剤動注化学療法が施行されていた。TAE 施行症例の観点からみると57例中5例(8.8%)で胆管壊死を認めた。TAE 施行例と TAE 非施行例とで胆管壊死の発生頻度の比較をしたところ、後者では63例中2例(但し、この2例はいずれもカテーテル埋め込みによる動注化学療法施行例)で TAE 施行例で有意に胆管壊死が認められた。動注化学療法施行症例は検討症例中15例あり、TAE あるいは動注化学療法施行症例での胆管壊死の発生頻度は72例中7例(9.7%)であった。これら7例の胆管壊死陽性例の臨床的、病理学的所見を表5に示した。7例全例が背景に肝硬変を有しており、肝癌の肉眼型は結節型が主であった。なお、肝癌の組織学的異型度は Edmondson の分類でⅡ型あるいはⅢ型であった。胆管壊死例で最終 TAE あるいは動注療法から組織学的検索までの期間は0日から21カ月と大きなばらつきがあった。

表6に、これら7例の胆管壊死陽性例の胆管壊死部周辺の隔壁胆管と大型胆管の PBP 内層の変化を示した。TAE 施行例や

Table 4. Mean score (density) of the inner and outer layer vessels of PBP with or without TAE cases

Materials	Mean score of PBP			
	Bile ducts with an outer diameter of 150~700 μ m		Bile ducts with an outer diameter >700 μ m	
	Inner layer	Outer layer	Inner layer	Outer layer
Normal autopsy liver (n=15)	1.0 \pm 0.2	1.1 \pm 0.1	1.0 \pm 0.2	1.0 \pm 0.0
Liver cirrhosis (autopsy) (n=12)	1.9 \pm 0.3	2.0 \pm 0.3	2.2 \pm 0.4	2.2 \pm 0.3
HCC complicated LC without TAE (autopsy) (n=5)	1.3 \pm 0.6	1.7 \pm 0.2	1.3 \pm 0.5	1.5 \pm 0.3
HCC with TAE (n=33)	0.5 \pm 0.3	0.9 \pm 0.5	0.7 \pm 0.5	1.1 \pm 0.6
HCC complicated LC with TAE (autopsy) (n=21)	0.5 \pm 0.3	0.9 \pm 0.5	0.6 \pm 0.4	1.1 \pm 0.6
HCC with TAE (surgical resected) (n=12)	0.6 \pm 0.3	0.9 \pm 0.3	0.9 \pm 0.6	1.4 \pm 0.5

PBP, peribiliary capillary plexus; M \pm S.D., mean \pm standard deviation; TAE, transcatheter arterial embolization; HCC, hepatocellular carcinoma; n, number of cases; *, p<0.01.

胆管壊死陽性例では PBP 内層の減少が特徴的であった。すなわち、胆管壊死例では観察胆管のうち平均47%に、また TAE 施行例でも41%に PBP 内層の高度の減少を認めた。一方、TAE 非施行の肝硬変合併肝細胞癌例では PBP 内層の高度の

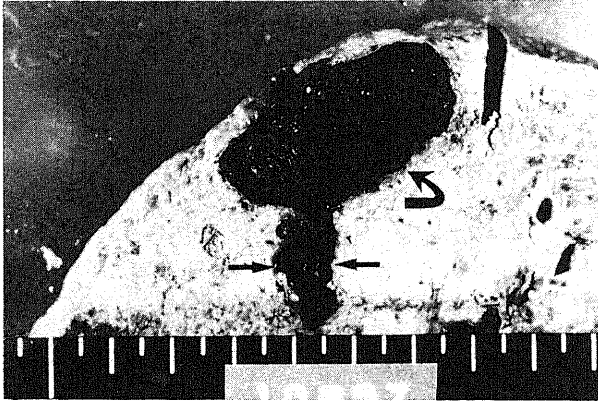


Fig. 12. Gross appearance of the cirrhotic liver with HCC with a history of TAE. The necrotic bile duct (arrows) and biloma (curved arrow) are well-demarcated and deeply stained by bile.

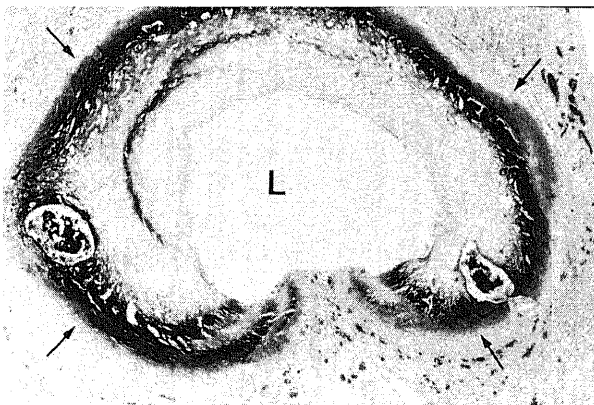


Fig. 13. Microscopic appearance of a necrotic bile duct. Bile duct wall is necrotic and imbedded deeply with bile (arrows). L, bile duct lumen. Hematoxylin eosin (HE), x50.

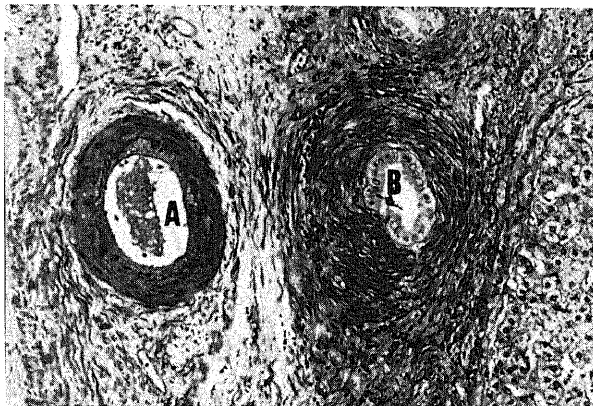


Fig. 14. Hepatic tissue in the vicinity of HCC with a history of TAE. There is lamellar fibrosis around septal bile duct (B) and to a lesser degree around hepatic arterial branch (A). HE, x350.

Table 5. Clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma with bile duct necrosis and/or biloma

Case number	Age (year)	Sex	Macroscopic type of HCC	Main location of HCC in liver	Grading of HCC*	Background liver	Therapy applied	Main place of TAE	Duration after the first therapy to death**	Survival time after the last therapy**	Main place of bile duct necrosis and/or biloma
1	32	M	Massive	R, S4	III	LC	HAI(a)	***	20d	20d	S4
2	79	M	Nodular	S2, S3	III	LC	HAI(b)+TAE	S2, S3	26m	17m	S2, S3
3	75	M	Nodular	S7	II	LC	TAE	R	21m	21m	S6, S7
4	77	F	Nodular	S4	II	LC	TAE	S4	34m	19m	S4
5	47	M	Nodular	S3, S4	III	LC	TAE	S3, S4	19m	25d	S4
6	17	M	Nodular	R, L	II	LC	C-HAI(c)	***	5m	0d	S4
7	39	M	Massive	R	II	LC	TAE	R	30d	30d	S6, S7

*. Grading of HCC is according to Edmondson (28); **, HAI or TAE; ***, anti-cancer drugs are released at the level of proper hepatic artery; R, right hepatic lobe; L, left hepatic lobe; S, anatomical segment of liver; LC, liver cirrhosis; HAI, hepatic arterial infusion chemotherapy; C-HAI, continuous hepatic arterial infusion chemotherapy; TAE, transcatheter arterial embolization therapy added by anti-cancer drugs (Adriamycin and/or Mitomycin C); M, male; F, female; d, day; m, month; (a), Methotrexate, Fluorouracil and Adriamycin for one shot infusion; (b), one shot infusion of Mitomycin C and/or Adriamycin followed by TAE; (c), one shot infusion of Mitomycin C followed by infusion of Fluorouracil for 4 months.



Fig. 15. Hepatic tissue in the vicinity of HCC with a history of TAE. There is edematous fibrosis around the two hepatic arterial branches. This fibrous area is sharply demarcated from the chronic inflammatory changes of the portal tract. One artery (arrow) also shows intimal thickening. P, portal vein branch. HE, $\times 350$.

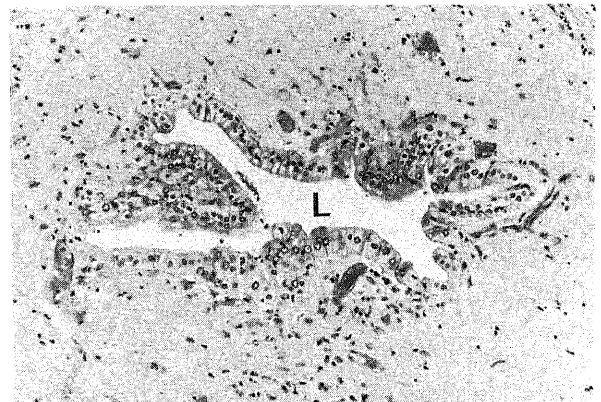


Fig. 16. Hepatic tissue in the vicinity of HCC with a history of TAE. Epithelium of a septal bile duct shows hyperplasia, pleomorphism and mild loss of nuclear polarity. There is haphazard fibrosis beneath the bile duct epithelium. L, lumen of septal bile duct. HE, $\times 450$.

Table 6. Reduction of the inner layer vessels of PBP

Group	Case number	Total number of bile ducts (larger than 200 μm in diameter) examined	% of bile ducts showing reduction of the inner layer vessels of PBP		
			No to mild reduction	Moderate reduction	Marked reduction
A: HCC with TAE and/or HAI and bile duct injury*	1	5	60	20	20
	2	14	21.4	35.7	42.9
	3	7	0	42.9	57.1
	4	9	0	11.1	88.9
	5	11	27.3	45.5	27.3
	6	9	44.4	11.1	44.4
	7	6	0	50	50
	(M \pm S.D.)		(21 \pm 22)	(31 \pm 15)	(47 \pm 20) a,b
B: HCC with TAE	8	6	66.7	33.3	0
	9	3	0	0	100
	10	2	50	0	50
	11	4	75	0	25
	12	3	33.3	33.3	33.3
	(M \pm S.D.)		(45 \pm 26)	(13 \pm 16)	(41 \pm 33) c,d
C: HCC without TAE	13	2	50	50	0
	14	7	100	0	0
	15	3	100	0	0
	16	3	66.7	0	33.3
	17	5	100	0	0
	18	2	50	50	0
	(M \pm S.D.)		(77 \pm 22)	(16 \pm 23)	(5 \pm 12) e
D: Liver cirrhosis	19	4	100	0	0
	20	4	100	0	0
	21	4	100	0	0
	22	1	100	0	0
	23	3	100	0	0
	24	7	100	0	0
	25	6	100	0	0
E: Normal livers	26	4	100	0	0
	27	2	100	0	0
	28	3	100	0	0
	29	3	100	0	0

M \pm S.D., mean \pm standard deviation; PBP, peribiliary capillary plexus; HCC, hepatocellular carcinoma; TAE, transcatheter arterial embolization therapy (containing anti-cancer drugs (Adriamycin; and Mitomycin C)); HAI, hepatic arterial infusion chemotherapy; *, bile duct necrosis or biloma; cases 1-7, see the footnote of Table 4; A-E means each group; a, $p < 0.01$ vs C, D, E; b, $p > 0.05$ vs B; c, $p < 0.01$ vs D, E; d, $p < 0.05$ vs C; e, $p > 0.05$ vs D.

減少は観察胆管の5%に見られるのみで、大部分(77%)でPBP内層の減少は認めないかあるいは認められても軽度であった。なお、肝硬変例、正常肝では観察した全ての胆管に、PBP内層の減少は認められなかった。

V. TAE 施行に伴うグ翰病変の半定量的検討

TAE 施行肝癌症例33例におけるグ翰の組織所見の程度とTAEの回数、最終TAEから肝病理像検索までの期間、PBP内層の平均スコア(直径150~700μmの胆管で検討)を表7に示す。胆管壁の線維性肥厚(図14)、肝動脈壁の線維性肥厚(図

14)、肝動脈内皮肥厚(図15)は上記のパラメーターと関係なく多くの症例で比較的高度に認められた。また胆管上皮の過形成像(図16)も、程度の軽いものを含めると全例で観察された。胆管上皮の核異型を伴った過形成像(図16)や壊死性変化は33例中24例、それに器質化門脈血栓(図17)は33例中23例に認められた。胆管壊死(図18)は33例中8例に認められるのみであった。各症例の組織所見スコアとTAE回数、組織所見スコアと最終TAE後の期間、組織所見スコアと直径150~700μmの胆管におけるPBP内層の平均スコアとの関係について検討した結

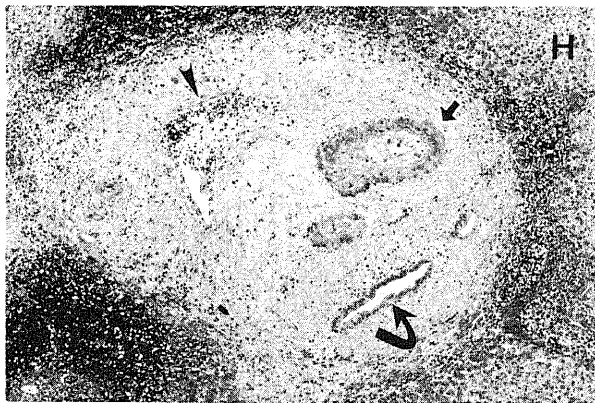


Fig. 17. Hepatic tissue in a vicinity of HCC with a history of TAE. Fibrotic portal tract, with each element also showing fibrosis (straight arrow, hepatic artery; curved arrow, septal bile duct; arrow head, portal vein branch). The portal vein branch also shows intimal thickening with recanalization. H, hepatic parenchyma. HE, ×130.

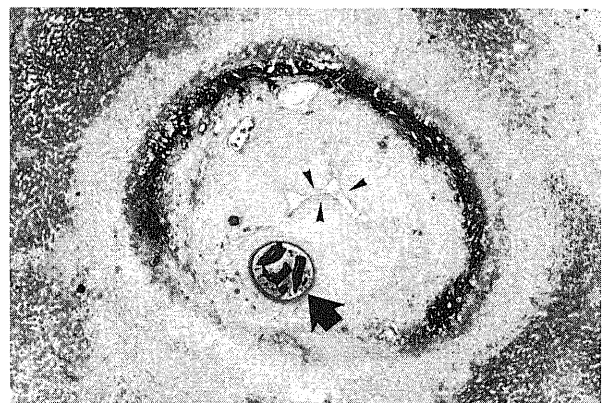


Fig. 18. Hepatic tissue in a vicinity of HCC with a history of TAE. Portal tract including bile duct (arrow heads) and hepatic artery (straight arrow) shows coagulative necrosis. Bile imbibition is found at the periphery of the necrotic portal tract. H, viable hepatic parenchyma. HE, ×130.

Table 7. Occurrence of the lesions in portal tracts around HCC with a history of TAE therapy in autopsy cases (case 1-21) and surgically resected cases (case 22-33)

Case number	Duration after the last TAE	Frequency of TAE	Degree of biliary epithelial damages							Mean score of inner layer of PBP (diameter 150-700 μm)
			Fibrous thickening of bile duct	Hyperplasia	Atypia and necrobiotic changes	Bile duct necrosis	Fibrous thickening of arterial wall	Thickening of arterial intima	Organized portal vein thrombosis	
1	6m	9	##	##	##	-	##	##	-	0.56
2	1d*	7	###	+	-	-	##	##	+	0.29
3	1m	6	##	##	##	-	##	##	+	1.20
4	1m	5	###	##	##	+	##	##	##	0.64
5	9m	5	+	+	-	-	##	##	##	0.44
6	6m	4	+	+	-	-	+	+	-	0.63
7	8m	4	##	##	##	##	##	##	+	0.08
8	17m	3	##	##	##	##	##	##	+	0.11
9	1m	2	##	+	+	-	##	##	+	0.11
10	5m	2	##	##	-	-	##	##	+	0.54
11	6m	2	##	+	-	-	##	##	+	1.26
12	13m	2	+	+	+	-	##	##	+	0.44
13	19m	2	##	##	##	##	##	##	##	0.22
14	13d*	1	##	+	+	-	##	##	-	0.39
15	1m	1	+	##	-	+	##	##	-	0.29
16	2m	1	+	+	-	-	+	##	+	0.96
17	2m	1	+	+	-	-	+	+	-	1.00
18	3m	1	+	+	+	-	+	+	-	0.71
19	6m	1	###	##	+	+	##	##	+	0.15
20	9m	1	##	+	##	-	##	##	+	0.58
21	24m	1	+	+	-	-	+	+	-	0.66
22	10d	1	##	+	+	-	##	##	##	0.33
23	20d	1	##	+	+	-	##	##	+	0.33
24	25d	1	###	##	##	-	##	##	-	1.00
25	1m	1	##	##	##	-	##	##	+	0.31
26	1m	1	##	##	##	##	##	##	##	0.58
27	1m	1	##	##	##	-	##	##	+	0.57
28	1m	1	##	##	##	-	##	##	##	0.21
29	1.5m	1	##	##	##	+	##	##	##	0.86
30	3m	1	##	##	##	-	##	##	-	0.38
31	3m	1	##	##	##	-	##	##	##	0.67
32	6m	1	##	##	##	-	##	##	-	0.68
33	6m	1	##	##	##	-	##	##	##	0.53

Abbreviations, see Table 2.

果、いずれの項目間にも有意な相関関係は認められなかった。

考 察

PBP は栄養血管として胆管の生理機能に重要であるのみならず、肝内門脈系と肝動脈系との微小吻合を有しており、肝内循環系としても重要な役割を担っていると考えられている。さらに、生理的な役割以外にも、肝内胆管に病変の主座を有する種々の疾患あるいは肝内の循環系に病変を認める種々の疾患において、PBP に種々の病変がみられ、胆管あるいは血管病変の原因あるいは結果として PBP 像に変化が生じ、多くの病的意義を持っていることが予想される¹⁹⁾²⁰⁾が、ヒトでは PBP に関する十分な検討が行われていない。

さて、PBP の研究はこれまで主にラット等の実験動物を対象に走査型電顕を用いた血管鑄型観察法により行われてきた⁶⁾¹⁵⁾²¹⁾。例えば、当教室の出町²⁴⁾によるとラットの PBP は肝動脈径が 70 μm 以上の部位においては外層 (venous layer) と内層 (capillary layer) の 2 層性構造を呈することを鑄型走査電顕で報告している。また、Ohtani²⁵⁾ は、ウサギの肝動脈終末枝は胆管周囲毛細血管叢を形成するもの、肝小葉の末梢で類洞に直接注ぐもの、グ翰内に疎な毛細血管叢を形成し、小葉末梢の類洞に注ぐもの、の 3 型よりなることを報告し、さらに、胆管周囲毛細血管叢は 2 層からなるが、小さい胆管周囲毛細血管叢は 1 層性であると述べている。これまで行われてきた走査電顕による PBP の観察は、血管構築の 3 次元的理解が容易であるが、血管以外のグ翰や肝実質の比較観察が困難である点、および標本作成には血管内に樹脂を注入することが必要である点より、ヒトの剖検や外科切除肝臓を対象にして行う場合、材料に限界がある。そのため、この方法を用いた PBP の観察はヒトでは十分に行えない点が欠点である。

本研究はまず、ヒト正常肝の PBP 像の観察を光顕的に行い、さらに病的肝での PBP 像の検討をヒト剖検肝、外科的切除肝、外科的生検肝を対象に行った。特に、本研究では、脈管内皮を染色する UEA-1 レクチン染色と第Ⅷ因子関連抗原の免疫組織化学染色を用いて行った。この方法は先に述べた走査電顕による方法とは異なり、ほとんど全てのホルマリン固定材料で標本作成と検索が可能で、特殊な前処置を必要とせず日常の病理検体にも応用可能²⁶⁾であり、さらに、血管以外のグ翰や肝実質の観察も同時に容易に可能であることが利点である。

今回の観察において明らかになった第 1 点として、正常肝では、約 100 μm 以上の直径の胆管すなわちほぼ隔壁胆管以上の太さの胆管の周囲において、発達した PBP がみられ、胆管上皮直下に規則正しく配列する内層と胆管壁周囲で胆管に近接して分布する外層の 2 層性のパターンが確認された。さらに比較的太めの隔壁胆管や大型胆管では、線維性の胆管壁内に先に述べた内層、外層いずれにも属しない微小血管が認められ (中間層)、内層と外層を結ぶ血管であることが一部の例の連続切片法で明らかとなった。さてここで、この光顕的に特定されている内層、外層とこれまでに観察されてきた鑄型走査電顕での内層、外層¹⁹⁾²⁴⁾²⁵⁾とが同一のものを見ているのか否かが問題となる。内層、外層に関して言えばその分布のパターンは今回の光顕と走査電顕で一致しており、両者はそれぞれ一致すると考えられる。今回の検討で認められた中間層はこれまでの走査電顕では観察されていないが、この中の一部は肝動脈枝から内層血管に至るまでの途中の血管であり、一部は内層と外層、すなわ

ち肝動脈系と門脈系とつなぐ側副路となる血管である可能性が考えられた。

また、ヒト正常肝において内層は、胆管の太さにかかわらず、胆管上皮細胞の基底膜直下に存在する、ほぼ直径 5 μm 前後の血管からなり、それらは約 20 μm 前後の間隔でチェーン状に規則正しく配列していることが明らかとなった。正常肝の内層がこのように胆管径に非依存性の均一な配列をしている像は、PBP が胆管上皮を直接栄養する機能血管であることを示唆している。Kono ら⁹⁾は小葉間胆管レベルで PBP と胆管との関連性を透過電顕で検討しており、PBP は有窓性の毛細血管より構成されており、胆管側で特に有窓が多く、PBP と胆管上皮は近接していたと報告している。この成績は、上述の推定を積極的に支持する成績と思われる。一方、外層は胆管径が太くなるとそれに対応してその血管径はある程度太く、多くなった。内層血管が胆管上皮の栄養を主目的とするのに対し、外層は PBP の流入、流出血管以外にも種々の血管を含んでいる可能性が高く、その構成が多彩であることが原因かも知れない。外層の一部は肝門部より末梢のグ翰へと向かう血管系であることを考えれば胆管径が太い程、すなわち肝門部に近いレベルのグ翰であるほど外層は太く、多くなることの説明が可能である。

さて、肝内胆管に病変の主座を有すると考えられる疾患での PBP 像がいくつかの代表的パターンに分類し得ることも、今回の研究で初めて明らかになった。具体的に PBP 像は、炎症型、肝硬変型、血管減少型、正常型の 4 型に大別された。

さて、炎症型の PBP は、内層、中間層の血管の増加が特徴で、肝内結石症のピ石含有胆管、早期の PBC、PSC、肝外胆管閉塞症の一部に認められた。このタイプの胆管では HE 染色下で胆管周囲に中等度から高度の炎症細胞浸潤が認められ、炎症そのものに伴う胆管への血流増加や血管増生が深く関係していることを示唆すると考えられる。おそらく、炎症の消滅とともに、このタイプの PBP 像は消失すると考えられるが今後の研究が必要である。

次に、肝硬変型の PBP では、PBP 各層の血管の拡張像が特徴であった。肝硬変例においては肝内血行動態の異常が発生しており、この PBP の変化の発生に深く関係しているものと考えられる²⁷⁾。すなわち、肝硬変では門脈圧が亢進し、PBP が末梢レベルの門脈の側副血行路としての役割を果たし、その結果として血流が増加しこの様な PBP 全層性の拡張が生じるものと考えられる²⁷⁾。実際、辻ら²⁸⁾は、アイパロンで完全閉塞した肝動脈枝の周囲で PBP が側副血行路として発達している像を観察している。肝硬変症例の他にこのタイプの PBP は、PBC の進行例や PSC、肝外胆管閉塞症の遷延例の一部に認められた。進行した PBC では肝硬変例と同様の門脈血行異常の機序で PBP の変化が生じていると考えられる。PSC、肝外胆管閉塞症では肝臓は肝硬変状態を呈しているとは限らず、この PBP の発生機序についてははっきりしないが、やはり何らかの肝内血行動態異常がその発生に深く関与している可能性が高い。

血管減少型では、PBP 内層の血管が著減、あるいは消失するのが特徴的である。このタイプの PBP を呈する病態の典型例は、肝癌に対する TAE 施行症例であったが、進行した PSC、肝外胆管閉塞症や肝硬変、肝内結石症の一部で認められた。このうち進行した PSC ではかなりの頻度で血管減少型の PBP が観察された。PBP 内層の減少や消失と胆管系の障害そのも

のとの因果関係は不明だが、PBP の障害が胆管上皮そのものの正常な形態や、機能保持に悪影響を及ぼし、胆管壁の硬化などのPSCに特異的な変化が2次的に生じた可能性もある。文献的には肝動注化学療法の副作用として2次性硬化性胆管炎の発生が知られている^{38)~42)}が、これはKemenyら³⁸⁾によると抗癌剤によるPBP内層の障害がPSC様病変の原因と考えられるとされている。このことからPSCの発生にPBP特に内層の障害が何らかの関与がある可能性がある。しかし逆に、胆管上皮の障害がPBPの減少や消失の原因となった可能性も否定できない。

正常型のPBPは正常肝で観察されたが、そのほかにも肝硬変の一部、肝内結石症(コ系石)の一部の胆管で認められた。有疾患例で正常型のPBPが観察された理由として、疾患の進行度が比較的早期の場合、あるいは軽度の場合、一部に正常型PBPが混在するのではないかと考えられる。

なお、観察した各種疾患のPBPを上記の如く4つのタイプに分類し得たが、いずれの疾患においても一部の例では、4型が混在していた。これはそれぞれの症例ごとの病期の違いや合併疾患、肝内局所における微小循環動態の変化など様々の要因がそれらの発生に関与しているものと考えられた。

さて、人為的な操作におけるPBPの変化のモデルとしてTAEや肝動注化学療法があげられる。TAEでは選択的に肝動脈枝に抗癌剤と塞栓物質を注入し、また肝動注化学療法では肝動脈枝に選択的に抗癌剤を注入する。従って、これらの施行症例では肝動脈支配であるPBPに種々の病変が発生することが予想される。そこでTAE施行例でのPBP像の変化を検討し、半定量的評価も併せて行った。TAEを行っていない肝硬変肝では全ての例で、正常肝に較べ有意にPBPは増加していた。ところがTAE施行症例では背景に肝硬変あるいは高度の肝線維症を有しており肝硬変例と同程度のスコアの上昇が期待されたが、全ての検討症例で肝硬変例より有意にPBPは減少していた。さらに内層に限ってみると、正常肝よりも有意にPBPは減少しており、TAE施行に伴ってPBP、特に内層が減少することが示唆された。なお、TAE非施行肝硬変合併肝癌症例において同様の検討を行ったところ、そのスコアは内層、外層とも、正常肝と肝硬変例の中間の値をとり、いずれとも有意な差は得られなかった。これはおそらく基本的には肝硬変例と同様に正常肝に比べPBPは増加するものの、肝癌の腫瘍による圧排等による肝内微小血行動態異常や、微小な腫瘍塞栓などによる血行動態異常などが関与してPBPの減少が生じている可能性が考えられる。

今回検討したTAE症例は全例、抗癌剤とリビオドールの混和物を動注後にゲルフォーム細片にて肝動脈枝の塞栓を行ったものである。出町³⁴⁾によるとラットにおいて抗癌剤を併用せずに肝動脈枝を塞栓した場合には鋳型電顕下の観察では塞栓物の大きさに応じて種々のレベルの太さのPBP血管の塞栓が認められているが、塞栓物の径が小さい場合や永久塞栓物質を用いた場合は長期にPBPの障害が持続するとしている。そして、リビオドール単独使用や、比較的大きいサイズのゲルフォームを用いた場合にはPBPの障害は可逆的であったと述べている。今回の症例では、TAEに際しては約1mm角のゲルフォームを用いて肝動脈枝を塞栓しており、この様なリビオドールとゲルフォーム片の組み合わせではPBPの障害は可逆的と考えられる。しかし、今回の対象例では、出町らの実験³⁴⁾とは違い

全例リビオドールに抗癌剤を混和して用いられている。この操作により抗癌剤は肝内の病変部において長期間停滞し作用が持続すると考えられるが、逆に抗癌剤自体の化学的毒性も長期にわたって肝臓の局所に影響を及ぼし続けると考えられる。今回の検討においてTAE症例で認められた内層の減少、消失はおそらく、特に直径の細いPBP内層血管の内皮が抗癌剤に長期間さらされることによって高度の不可逆性の障害を受け生じたものと考えられた。

さて、胆管壊死は、何らかの機序により胆管上皮が破綻し、胆汁が胆管周囲に漏出して生じる変化と考えられる²⁷⁾が、その詳細について、病理学的検討は殆どなされていない。これまで、肝移植後に胆管壊死が発生することが知られており⁴³⁾、また、谷野ら²⁸⁾、荒井ら⁴⁴⁾はTAE施行肝細胞癌の剖検症例において胆管壊死が認められることを報告し、その発生にTAEが強く関与している可能性を示唆している。また、これまでTAE施行後に肝内にビローマを形成した報告も散見される^{14)~17)}。さらに、Doppmanら⁴⁵⁾はサルを用いて実験的に末梢肝動脈枝の塞栓を行いビローマが発生したことを報告している。そこで今回、肝硬変合併肝癌剖検症例120例を対象に胆管壊死の発生頻度を調べたところTAEあるいは肝動注化学療法施行例72例中7例の胆管壊死を認めたのに対し、これらの治療を行っていない48例中には1例も認められなかった。このことはTAEや肝動注化学療法が胆管壊死発生に関与している可能性を強く示唆する。これらの治療が胆管上皮の破綻を来す原因としては高濃度の抗癌剤を直接肝動脈枝に注入することにより、肝動脈枝より血流を受けるPBPが障害を受け胆管上皮の血流減少を来しそれが胆管上皮の破綻につながる可能性が考えられる。実際、PBP内層の減少程度を半定量的に評価したところ、胆管壊死陽性症例のPBP内層は肝硬変症例と比べて有意に減少しておりPBP内層の減少、すなわちPBP内層の障害が胆管壊死発生に関連がある可能性が示唆された。しかし、TAE施行症例においてもPBP内層の減少は認められ、TAE施行例と、胆管壊死陽性例との間に有意差が認められなかったこと、およびTAE施行例全例に胆管壊死が認められるわけではなくその一部に認められるのみであることなどを考えると、胆管壊死は、TAEあるいは肝動注化学療法の施行により生じるPBPの障害に加えて何らかの要因が関与することにより生じると考えられた。しかし今回の検討においては、どのような要因の関与が胆管壊死を引き起こすのかについては明らかにならず今後さらに検討が必要と考えられた。また、今回認められた7例の胆管壊死のうち1例は胆管壊死部に連続してビローマが認められた。これは、TAE後に稀に観察されるビローマが胆管壊死から発生すること、すなわち胆管壊死部の中枢側の胆管に閉塞などがある場合に胆管壊死部の内圧が上昇しビローマを形成する可能性を示唆する。

今回行った脈管内皮細胞染色によるPBPの観察の利点の一つとして、血管以外のグ翰や周囲肝実質の観察が容易に行え、PBPの変化とこれらの変化を比較できることがある。このような検討は鋳型走査電顕による血管系の観察では不可能である。そこで、TAE施行症例を対象にグ翰内の胆管、血管の変化を半定量的に評価し、各症例ごとに直径150~700 μ mの胆管におけるPBP内層の平均スコアとの関連性を検討した。その結果、TAE施行例では、胆管壁や肝動脈壁の線維性肥厚、肝動脈内膜肥厚が比較的高度に認められた。これらはTAE時に使用し

た高濃度の抗癌剤が長期間肝動脈枝内や PBP 内に停滞したため、周囲にその細胞および組織障害性の影響が及んだ結果生じたものと考えられる⁴⁹⁻⁵¹。実際、上田ら⁵²、佐々木ら⁵³は動注化学療法や TAE で動脈枝に血管損傷、血管炎等が生じることを報告している。また胆管上皮の過形成や核異型を伴った過形成像なども観察されたが、これらも TAE により生じた胆管上皮の直接の栄養血管である PBP 内層の減少、消失で胆管上皮が虚血に陥ったり、あるいは抗癌剤の化学毒性、あるいは逆に抗癌剤そのものが本質的に持っている発癌性が直接胆管上皮細胞に作用したために生じたものかもしれない。しかし、今回の検討においてはこれらの胆管や血管の組織学的変化の程度と、各症例の PBP 内層の減少程度との間には有意な相関関係は認められなかった。このことは、上述のグ翰の変化は、必ずしも PBP の障害に続発する変化としてのみ発生するのではなく、TAE に伴う病的機序が PBP とグ翰の両方に、同時にあるいは異時的に働き、両者に病変が、互いに関係なく発生した可能性もある。さらに、肝臓全体の虚血、局所門脈血流の低下などの要因の関与も考えられる。

最後に、方法論的には、今回の光顕下の PBP 観察は PBP の変化と周囲肝組織の状態との対比検討が容易に行える点で大変有用な観察方法であると考えられ、今後、様々の疾患や病態における組織像と PBP 像との関係の検討、すなわち、肝実質の組織学的変化と胆管血流状態との関係の検討に応用することにより肝内胆管に病変の主座を有する各種疾患の病態解明に寄与するものと考えられる。

結 論

ヒト正常および各種肝胆道系疾患 (TAE や動注化学療法施行例を含む) の剖検肝、外科切除肝、生検肝を対象に、病理組織学的染色と脈管内皮染色を併用し、組織学的に PBP の変化を観察し、以下の結論を得た。

1. 正常肝において PBP は大型胆管周囲では、内層、中間層、外層の 3 層構造を呈した。また、比較的小型の隔壁胆管周囲では内、外層からなる 2 層構造を呈した。内層血管は、胆管上皮直下に約 15~20 μ m 間隔で規則正しくチェーン状に配列する 5 μ m 程度以下の微小血管よりなり、外層血管は線維性の胆管壁周囲に散在する比較的径の太い血管として観察された。中間層は線維性の胆管壁内に散在する微小血管として観察された。

2. 肝内胆管に病変の主座を有する各種疾患について PBP の観察を行ったところ、PBP の変化は大きく 4 型、すなわち、炎症型、肝硬変型、脈管減少型、正常型に分類できた。炎症型の PBP は、PBP 内層の血管の著明な拡張、増加および中間層の血管の増加が特徴で、肝内結石症の結石含有部、病期の早い PBC などで観察された。肝硬変型の PBP は、内層、中間層、外層の拡張が特徴で、肝硬変や進行した PBC などで観察された。血管減少型の PBP は、内層血管の減少あるいは消失が特徴で、TAE 施行肝細胞癌症例、進行した PSC などで観察された。正常型の PBP は正常肝のみならず肝内結石症や肝硬変でも散在性に観察された。

3. TAE 施行肝細胞癌症例における PBP 像の半定量的評価を行い対照群と比較したところ、TAE 施行肝細胞癌症例において、有意に PBP の減少、消失傾向が認められ、特に内層で顕著であった。一方、肝硬変症例においては逆に有意な PBP の

拡張、増加が認められた。

4. 120 例の肝硬変合併肝細胞癌剖検症例中、胆管壊死は 7 例 (5.8%) に認められた。TAE 施行例では有意に胆管壊死が多く観察された。しかし、TAE 施行症例のうち胆管壊死陽性例と陰性例の間で PBP の減少程度を半定量的スコアで比較したところ有意差は認められず、TAE 後の胆管壊死、ピローマの発生には PBP の障害に加えて他の要因の関与が示唆された。

5. TAE 施行症例において非癌部グ翰内の組織像を観察したところ肝動脈枝、胆管枝を中心に種々の程度に内皮や壁の変化が観察された。しかし、これらの組織学的変化の半定量的スコアと PBP の減少程度や TAE 施行回数などとの間には有意な関係は認められなかった。

謝 辞

稿を終るにあたり、終始御指導、御校閲頂きました恩師高島 力教授に深謝致します。また終始直接御指導と御校閲を賜りました恩師中沼安二教授に深謝致します。研究にあたり御助力と御助言を頂きました松井 修助教授 (金沢大学医学部放射線医学教室)、寺田忠史助教授 (金沢大学医学部病理学第二教室)、齋藤勝彦講師 (金沢大学医学部病理学第二教室) を始めとする両教室員の皆様に厚く御礼申し上げます。また、貴重な症例を提供頂きました国立金沢病院、福井県立病院に感謝致します。なお、本論文の一部は第 28、29 回日本肝臓学会総会 (1992 年、東京、1993 年、奈良)、第 52 回日本医学放射線学会総会 (1993 年、横浜) において発表した。

文 献

- 1) Nakata, K. & Kanbe, A.: The terminal distribution of the hepatic artery and its relationship to the development of focal liver necrosis following interruption of the portal blood supply. *Acta Path. Jap.*, **16**, 313-321 (1966).
- 2) Cho, K. J. & Lunderquist, A.: The peribiliary vascular plexus: The microvascular architecture of the bile duct in the rabbit and in clinical case. *Radiology*, **147**, 357-364 (1983).
- 3) Terada, T., Ishida, F. & Nakanuma, Y.: Vascular plexus around intrahepatic bile ducts in normal livers and portal hypertension. *J. Hepatol.*, **8**, 139-149 (1989).
- 4) Murakami, T., Itoshima, T. & Shimada, Y.: Peribiliary portal system in the monkey liver as evidenced by the injection replica scanning electron microscope method. *Arch. Histol. Jap.*, **37**, 245-260 (1974).
- 5) Kono, N. & Nakanuma, Y.: Ultrastructural and immunohistochemical studies of the intrahepatic peribiliary capillary plexus in normal livers and extrahepatic biliary obstruction in human beings. *Hepatology*, **15**, 411-418 (1992).
- 6) Haratake, J., Hisaoka, M., Yamamoto, O. & Horie, A.: Morphological changes of hepatic microcirculation in experimental rat cirrhosis: A scanning electron microscopic study. *Hepatology*, **13**, 952-956 (1991).
- 7) 倉富晋太郎: 肝細胞癌の病理形態学的研究: 血管構築よりみた進行性肝癌並びに血管内腫瘍塞栓の病理。肝臓, **17**, 517-527 (1976).
- 8) Goldstein, H. M., Wallace, S., Anderson, J. H., Bree, R. L. & Gianturco, C.: Transcatheter occlusion of abdominal tumors. *Radiology*, **120**, 539-545 (1976).
- 9) Yamada, R., Sato, M., Kawabata, M., Nakatsuka,

- H., Nakamura, K. & Takashima, S.: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology*, **148**, 397-401 (1983).
- 10) Doppman, J. L., Dunnick, N. R., Girton, M., Fauci, A. S. & Popovsky, M. A.: Bile duct cysts secondary to liver infarcts: Report of a case and experimental production by small vessel hepatic artery occlusion. *Radiology*, **130**, 1-5 (1979).
- 11) Kuroda, C., Iwasaki, M., Tanaka, T., Tokunaga, K., Hori, S., Yoshioka, H., Nakamura, H., Sakurai, M. & Okamura, J.: Gallbladder infarction following hepatic transcatheter arterial embolization. *Radiology*, **149**, 85-89 (1983).
- 12) Makuuchi, M., Sukigara, M., Mori, T., Kobayashi, J., Yamazaki, S., Hasegawa, H., Moriyama, N., Takayasu, K. & Hirohashi, S.: Bile duct necrosis: Complication of transcatheter hepatic arterial embolization. *Radiology*, **156**, 331-334 (1985).
- 13) 桜井幹己, 若狭研一, 黒田知純, 丸川太朗, 門田守人, 岡村 純: 肝内胆管破裂に及ぼす動脈塞栓療法の影響. 胆と膵, **10**, 993-999 (1989).
- 14) 平 栄, 多田 明, 滝田佳夫, 若林時夫, 渡辺駿七郎, 立野育郎, 杉岡五郎, 荒川文敬, 松井 修: TAE 後に形成された肝内 Biloma (bile lake) の 2 例. 画像診断, **12**, 849-852 (1992).
- 15) Ohtani, O., Murakami, T. & Jones, A. L.: Microcirculation of the liver, with special reference to the peribiliary portal system. In P. M. Motta & L. J. DiDio (eds.), *A. Basic and Clinical Hepatology*, 1st ed., p85-96, Martinus Nijinhoff Publishers. The Hague/Boston/London, 1982.
- 16) Demachi, H., Matsui, O. & Takashima, T.: Scanning electron microscopy of intrahepatic microvasculature cast following experimental hepatic artery embolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, **14**, 158-162 (1991).
- 17) 大草昭彦, 吉岡寛康, 小野幸彦, 岡藤龍正, 石田 修: プ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).
- 18) Hoek, B. V., Wiesner, R. H., Krom, R. A. F., Ludwig, J. & Moore, S. B.: Severe ductopenic rejection following liver transplantation: Incidence, Time of onset, Risk factors, Treatment, and Outcome. *Seminars in liver dis.*, **12**, 41-50 (1992).
- 19) Sanchez-Urdazpal, L., Gores, G. J., Ward, E. M., Maus, T. P., Wahlstrom, H. E., Moore, S. B., Wiesner, R. H. & Krom, R. A. F.: Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, **16**, 49-53 (1992).
- 20) Bruguera, M., Llach, J. & Rodes, J.: Nonsyndromic paucity of intrahepatic bile ducts in infancy and idiopathic ductopenia in adulthood: The same syndrome? *Hepatology*, **15**, 830-834 (1992).
- 21) Alroy, J., Goyal, V. & Skutelsky, E.: Lectin histochemistry of mammalian endothelium. *Histochemistry*, **86**, 603-607 (1987).
- 22) Terada, T., Hosoi, M. & Nakanuma, Y.: Microvasculature in the small portal tracts in idiopathic portal hypertension. *Virchows Arch. A Pathol. Anat.*, **415**, 61-67 (1989).
- 23) 車谷 宏, 中沼安二: 肝内胆管系の解剖, 組織, 発生. 病理と臨床, **9**, 1394-1399 (1991).
- 24) 寺田忠史: ヒト正常肝, 肝内結石症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. 十全医会誌, **93**, 599-619 (1984).
- 25) Hsu, S. M., Raine, M. & Fanger, H.: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J. Histochem. Cytochem.*, **29**, 577-580 (1981).
- 26) 谷野幹夫, 志佐 満, 西村俊信, 鈴木文直, 中島哲夫, 直居 豊, 楳本智子: 経カテーテル動脈塞栓術後に生ずる肝内胆管および門脈域結合織の梗塞について. 肝胆膵, **18**, 799-804 (1989).
- 27) 原武讓二: 胆管周囲毛細血管網とその循環障害について - 肝動脈塞栓術後の肝内胆管壊死を中心に. 病理と臨床, **9**, 1433-1437 (1991).
- 28) Eggel, H.: Ueber das primare Carcinoma der Leber. *Beitr. Path. Anat. allg. Pathol.*, **30**, 506-604 (1901).
- 29) Edmondson, H. A. & Steiner, P. E.: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies. *Cancer*, **7**, 462-503 (1954).
- 30) Scheuer, P. J.: *Liver Biopsy Interpretation*, 3rd ed., p219-220, Bailliere-Tindall, London, 1980.
- 31) Ludwig, J., Barham, S. S., LaRusso, N. F., Elveback, L. R., Wiesner, R. H. & McCall, J. T.: Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology*, **1**, 632-640 (1981).
- 32) Ludwig, J., Kim, C. H., Wiesner, R. H. & Krom, R. A. F.: Floxuridine-induced sclerosing cholangitis: An ischemic cholangiopathy?. *Hepatology*, **9**, 215-218 (1989).
- 33) Stridbeck, H., Lorelius, L. E. & Pirtle, E.: Development of collateral circulation following distal embolization of hepatic artery in pig. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, **7**, 240-244 (1984).
- 34) 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. 日本医放会誌, **48**, 1391-1405 (1988).
- 35) Ohtani, O.: The peribiliary portal system in the rabbit liver. *Arch. Histol. Jap.*, **42**, 153-167 (1979).
- 36) Dhillon, A. P., Colombari, R., Savage, K. & Scheuer, P. J.: An immunohistochemical study of the blood vessels within primary hepatocellular tumors. *Liver*, **12**, 311-318 (1992).
- 37) Yamamoto, T., Kobayashi, T. & Phillips, M. J.: Perinodular arteriolar plexus in liver cirrhosis. Scanning electron microscopy of microvascular casts. *Liver*, **4**, 50-54 (1984).
- 38) 辻 誠, 岩田美郎, 原田積夫, 栗林幸夫, 則久洋子, 田中 豊, 長村義之: Ivalon を用いた肝動脈塞栓術における肝内側副路形成の検討. 臨放, **32**, 801-805 (1987).

- 39) Kemeny, M. M., Battifora, H., Blayney, D. W., Cecchi, G., Goldberg, A., Leong, L. A., Margolin, K. A. & Terz, J. J.: Sclerosing cholangitis after continuous hepatic artery infusion of FUDR. *Ann. Surg.*, **202**, 176-181 (1985).
- 40) Hohn, D. C., Rayner, A. A., Economou, J. S., Ignoffo, R. J., Lewis, B. J. & Stagg, R. J.: Toxicities and complications of implanted pump hepatic arterial and intravenous Floxuridine infusion. *Cancer*, **57**, 465-470 (1986).
- 41) Haq, M. M., Valdes, L. G., Peterson, D. F. & Gourley, W. K.: Fibrosis of extrahepatic biliary system after continuous hepatic artery infusion of Floxuridine through an implantable pump (infusaid pump). *Cancer*, **57**, 1281-1283 (1986).
- 42) Andrews, J. C., Knol, J., Wollner, I., Knutsen, C., Smith, P., Prieskorn, D. & Ensminger, W.: Floxuridine-associated sclerosing cholangitis. A dog model. *Investigative Radiol.*, **24**, 47-51 (1989).
- 43) Demetris, A. J., Nakamura, K., Yagihashi, A., Iwaki, Y., Takaya, S., Hartman, G. G., Murase, N., Bronsther, O., Manez, R., Fung, J. J., Iwatsuki, S. & Starzl, T. E.: A clinicopathological study of human liver allograft recipients harboring preformed IgG lymphocytotoxic antibodies. *Hepatology*, **16**, 671-681 (1992).
- 44) 荒井邦佳, 北村正次, 宮下 薫, 岡本篤武, 森 武生, 岩崎善毅: 肝動注療法が原因と考えられる肝内胆管壊死および肝壊死を来した症例. *癌と化学療法*, **18**, 1856-1859 (1991).
- 45) 芦澤和人, 松永尚文, 麻生暢哉, 森川 実, 磯本一郎, 安心院朗, 福田俊夫, 入江準二, 林 邦昭: 肝動注塞栓療法の場合併症としての bile lake. *日本医放会誌*, **51**, 121-126 (1991).
- 46) 鶴田正太郎, 満岡 聡, 田島平一郎, 島 正義, 中田恵輔, 楠本征夫, 石井伸子, 小路敏彦, 長瀧重信: 油性化学塞栓療法: Transcatheter oily chemoembolization 後に肝内 bile cyst を形成した1例. *肝臓*, **31**, 576-580 (1990).
- 47) 井上裕喜, 堀 晃, 佐竹光夫, 鐘撞一郎, 上野和人, 西田博利, 池田耕治, 小林尚志, 中條政敬: 肝悪性腫瘍に対する Adriamycin/Mitomycin C oil suspension (ADMOS) 動注後の肝膿瘍形成について. *日医放会誌*, **52**, 155-163 (1992).
- 48) Doppman, J. L., Girton, M. & Kahn, E. R.: Proximal versus peripheral hepatic artery embolization: experimental study in monkeys. *Radiology*, **128**, 577-588 (1978).
- 49) 松尾研一郎: 肝細胞癌の病理形態学的研究—肝動脈塞栓術による病理組織学的変化について—. *肝臓*, **26**, 1207-1215 (1985).
- 50) 高橋 修, 宮崎 勝, 遠藤文夫, 志村賢範, 菅沢寛健, 河田 滋, 栗原正利, 越川尚男, 宇田川郁夫, 神野弥生, 十川康弘, 藤本 茂, 奥井勝二, 秋草文四郎: 肝動脈塞栓術の正常肝に及ぼす影響の病理組織学的検討. *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.*, **21**, 583-590 (1986).
- 51) 山本晋一郎, 福嶋啓祐, 日野一成, 大海庸世, 大元謙治, 古城研二, 平野 寛: 原発性肝癌の肝動脈塞栓術による組織学的変化について. *肝臓*, **25**, 235-240 (1984).
- 52) 上田英二, 佐古正雄, 廣田省三: 抗癌剤動注療法の動脈壁に及ぼす影響. —実験的並びに臨床的検討—. *日本医放会誌*, **52**, 960-970 (1992).
- 53) 佐々木洋, 今岡真義, 中森正二, 石川 治, 大東弘明, 小山博記, 谷口健三, 岩永 剛, 藤田 真, 川本誠一, 春日井博志, 児島淳之介, 田中幸子, 石黒信吾: 動脈塞栓を利用したリピオドール・アドリアマイシン懸濁液動注による肝細胞癌の治療—主として組織学的検討からみた有効性について—. *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.*, **20**, 1357-1365 (1985).

Intrahepatic Peribiliary Capillary Plexus in Livers after Transcatheter Arterial Embolization Therapy and Various Hepatobiliary Diseases: A Histological Study Satoshi Kobayashi, Department of Radiology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., 103, 276—292 (1994)

Key words intrahepatic biliary tree, peribiliary capillary plexus, transcatheter arterial embolization, hepatocellular carcinoma, bile duct necrosis

Abstract

The intrahepatic biliary tree is supplied by peribiliary capillary plexus (PBP), which receives blood from hepatic arteries. The purpose of this study is to observe human PBP of the autopsied liver and surgically resected liver by lectin and immunohistochemical staining of the vascular endothelial cell. In normal livers (15 cases), PBP around the large bile duct consists of three layers; the inner layer, the intermediate layer and the outer layer. Around the septal bile duct, PBP consists of two layers, the inner and outer layers. The chain like inner layer consists of many capillaries which lay just beneath the epithelial layer lining. The outer layer consists of small vessels of various sized which lay around the bile duct wall. The intermediate layer consists of small vessels which lay in the bile duct wall. In various hepatobiliary diseases (Liver cirrhosis (LC), 15 cases; hepatolithiasis, 18 cases; extrahepatic biliary obstruction, 12 cases; primary biliary cirrhosis (PBC), 20 cases; primary sclerosing cholangitis (PSC), 6 cases; LC complicated with hepatocellular carcinoma (HCC) and histories of transcatheter arterial embolization therapy (TAE), 33 cases; HCC cases without TAE, 6 cases), the histopathology of PBP is comprehensively classified into the following four types. The inflammatory type shows marked dilatation and an increases in inner layer vessels of PBP. The cirrhotic type shows dilatation of all the three layer vessels of PBP. The vasopenic type shows a marked decreases in inner layer vessels of PBP. The normal type is seen in some of hepatolithiasis and LC case. In a semiquantitative study of PBP, there was a considerable reduction of both inner and outer layer in TAE cases. But in LC cases, both inner and outer layer increased markedly and dilated. In TAE cases, elements of the portal tracts in the vicinity of HCC showed several histopathologic changes in the hepatic arterial branch and bile ducts in varying degrees. But there is no significant correlation between the semiquantitative score of these histological changes and the degree of reduction of PBP or the frequency of TAE. These histological changes may be related with anti-cancer drugs used in TAE. In conclusion, PBP shows various changes in hepatobiliary diseases. And in TAE cases, the inner layer of PBP is severely injured which is related to the occurrence of bile duct necrosis and biloma. It is suggested that PBP is related to the disease process of the intrahepatic biliary tree.