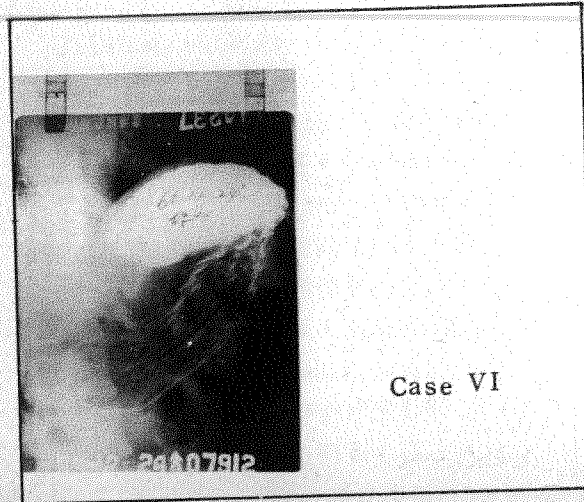
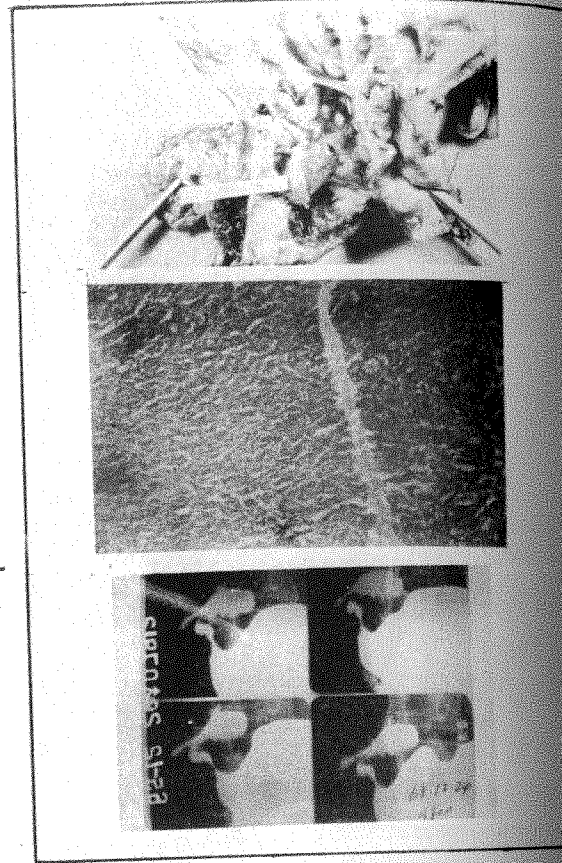


(4)由x光顯示，胃粘膜皺褶並無增厚現象，故肥厚性胃炎的可能較小。

(5)本病人為45歲，接近所謂Cancer age，且由實驗室檢查有中度貧血(Hgb 9.0 gm%)，再加上x光發現幽門環形對稱狹窄；Discussor，認為annular Ca. of stomach.之可能性較大。

以下請病理報告：

CMCP 76-358 徐×× 組織由來 stomach
標本為一胃的次全切除，大彎長24 cm，小彎部分9 cm長並有一段2.5 cm的duodenum。固定於formalin中。眼觀時漿膜層平滑且具光澤。切開時在接近pyloroduodenal junction而位於stomach的Anterior portion上有一2.5×1.3 cm大小的潰瘍。潰瘍的邊緣稍凸起，潰瘍底有壞死。切開看時，潰瘍已達肌肉層。在潰瘍下的漿膜層變厚，且發生纖維化，其它的地方無特殊的變化。鏡下，Cancer cell分化不佳，已侵犯到肌肉層，Cancer排成Trabeculi及nests，但某些地方還可以見到glandular structure形成故為一種Adenocarcinoma。有4個L.N其上可發現Cancer cell的metastasis，mucin stain亦(+)。Section lines Intact duodenum處無特殊的變化。



Case VI

實驗室

總膽管結紮的病理學研究

指導教授 賴義雄
整理 王志堅 廖保權
實驗者 王志堅 李正淳 陳儀崇 張廷彰
張鈺治 廖金水 廖保權 簡祺修
蔡銘修 李優美 張士三

材料與方法

材料為本校飼養的大白鼠65隻，手術方法如下所述：

1 手術前的準備工作

Antiseptal 稀釋 10 倍作為儀器與工具之浸泡；稀釋 1000 倍作為實驗人員洗手用。工具的消毒採用蒸氣消毒法，100°C 中 15 分鐘到 20 分鐘後，置於稀釋 10 倍的 antiseptal 溶液中備用。

2 麻醉與固定

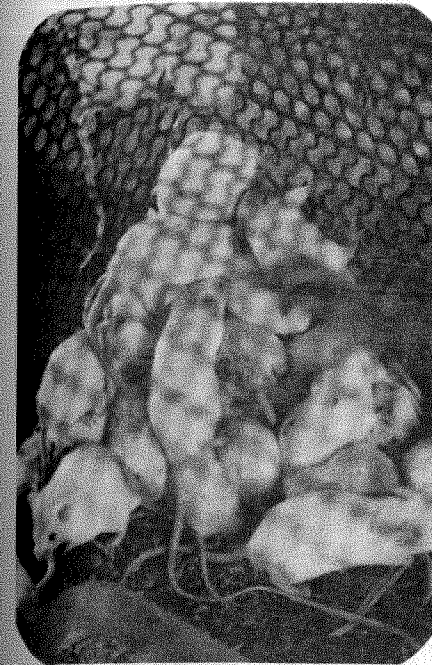
- 步驟一 使用乙醚作全身麻醉
- 步驟二 體重的測得
- 步驟三 固定於手術板上
- 步驟四 開刀部位局部體毛剃除
- 步驟五 使用碘酊 (iodine tincture) 局部消毒

3 剖腹

離胸骨劍突下端 0.5 公分處，沿身體中線往

本次實驗是作總膽管 (Common bile duct) 的結紮，其病理變化我們是著重於肝臟的變化，因此以下的討論偏重於肝的內部病理變化，對於結紮後的總膽管所發生的變化，我們並未做鏡下的描述，但是英國倫敦大學醫學院的 M.H.Haber，於 1962 年曾作過同樣的實驗¹，其對總膽管的鏡下變化有詳細的描述，可做為借鏡。

膽汁性肝硬化 (Biliary cirrhosis) 通常都是由於膽道的阻塞所造成的，若再有感染，則更易促成之。在鏡下，於纖維性組織中可發現許多管道增生 (Ductular proliferation)，其內可見膽汁色素。在先天性情形下，則可由於膽管閉鎖 (atresia) 或是未形成 (unformation) 而造成。基於此觀點下，我們取大白鼠作總膽管之結紮，而觀察由於肝臟外管道阻塞 (extrahepatic obstruction) 後之肝臟變化，取與書上所記載的病理變化作一比較。



下縱切，可大略分為皮膚和肌肉二層，依序翻開 3~4 公分及 2.5~3.5 公分。

4 結紮

結紮為最重要也是最富有挑戰性的步驟，能決定實驗的成敗。必須先找出膽管（見附圖），作兩端結紮後，從結紮中間部份將膽管剪斷，此時極易導致門靜脈的破裂而出血。

5 縫合

結紮完成後，先使用 1 號線做肌肉層之縫合，其次使用 4 號線作皮膚的縫合。

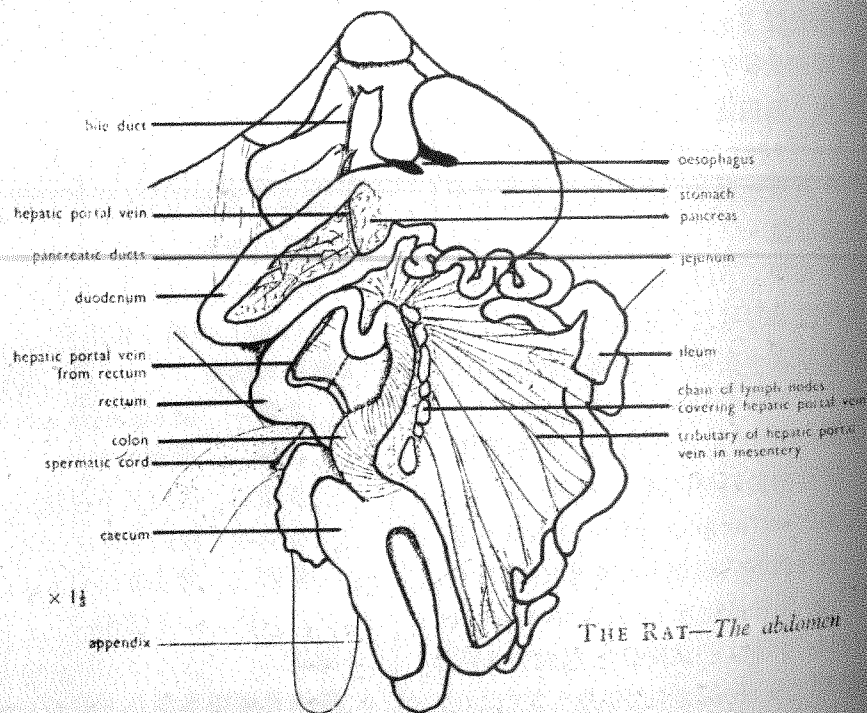
6 抗生素之預防感染

每天 0.1 c.c. Combion-S 作大腿肌肉注射。

結果摘要

第 1 天

肝臟外觀幾乎正常，微帶黃色。鏡下肝細胞構造與排列皆正常，只有充血（congestion）現象。腎臟、腦、肺臟與脾臟皆充血，其中 NO.1 老鼠之脾臟可發現黃色色素，然可能與實驗無關。心臟、消化道和生殖器官之組織皆正常。



第 2~5 天

肝臟大體上看起來似乎有黃疸現象，但鏡下卻不能證明，僅門靜脈區（portal area）出現輕微的膽管增生以及一些局部性壞死（focal necrosis）（接近中心靜脈 central vein）。腎臟大體上較正常者略黃，鏡下僅見充血。脾臟與肺臟充血，其中 NO.8 與 NO.63 有肺炎變化。腦、心臟、消化道與生殖器官為正常組織。

第 6~9 天

肝臟外觀上呈黃色，邊緣較圓鈍，胆管擴大。鏡下，門靜脈區（portal area）仍有膽管增生（見圖 2）；肝小葉之局部性壞死（見圖 9）；門靜脈區有輕度細胞浸潤；出現有脂肪滴。腎臟，呈黃褐色；鏡下可見腫（cloudy swelling）有的膽汁色素出現而有膽血性腎病（cholemic nephrosis）之現象。脾臟、肺臟充血，其中 NO.35 有肺炎變化，NO.49 有出血現象，NO.30 與 NO.50 之肺泡壁增厚。腦、心臟、消化道與生殖器官皆為正常。

第 10~15 天

肝臟外觀，胆管擴張，肝各葉黏連且與十二指腸、胃發生黏連。鏡下有中等度到明顯的小胆管增生於門靜脈區（見圖 3）；在門靜脈區有輕度細胞浸潤；輕度膽汁鬱積（cholestasis）；接近中心靜脈的局部性壞死；可見有脂肪滴；其中 NO.24 出現大塊壞死（massive necrosis）（見圖 11）。腎臟呈暗褐色，鏡下可見濁腫與膽血性腎病（見圖 8）。脾臟與肺臟與上述者同，其中 NO.15 局部出血、肺泡壁增厚；NO.5 較嚴重的發炎（inflammation）；NO.7 局部肺炎（像支氣管肺炎）。其他器官皆是正常，除了 NO.42 有右睪丸的充血。

第 16~19 天

肝臟外觀，各葉間與十二指腸、胃發生黏連，總胆管擴張明顯可見。鏡下仍可見靠近中央靜脈的局部性壞死；膽色素沈積；在門靜脈區（portal area）可見到細胞浸潤（見圖 6），以及明顯的小胆管增生（見圖 4 與圖 5），其中 NO.16 與 NO.18 可見再生（regeneration）。腎臟呈暗褐色；鏡下可見膽血性腎病與腎小管的變性（degeneration）。脾臟充血，但 NO.16 有增生現象（hyperplasia）。肺臟除了充血外，NO.18 出現支氣管肺炎，NO.16 可見局部出血。其他器官沒有病理變化。

第 22~26 天

肝臟呈黃褐色，外表平滑，膽管擴張且內有黃色液體。鏡下，局部性壞死很少甚至不復存在，在門靜脈區仍有小膽管增生，再生現象也存在，但細胞浸潤是輕度的。膽色素可見（見圖 10）。腎臟呈暗褐色，切面，可見黃色的腎盂。鏡下可見膽血性腎病。脾臟、肺臟充血。其他器官仍無病理變化。

結果

65 隻白鼠中，於結紮完畢後，繼續飼養，而後依天數進行解剖觀察。於本次實驗共記錄得手術後第 1 天到第 26 天的病理變化，在此期間，若有因任何原因造成死亡的白鼠，則立即進行解剖，而後亦計算天數列入統計之中

，如此可能有些微的差異，但可謂“雖不中亦不遠矣”！此乃實驗過程美中不足處之一。六十五隻大白鼠中，26 隻為實驗解剖（包括對照組 1 隻），39 隻於實驗過程中死亡，以及 7 隻結紮失敗（此 7 隻均於實驗解剖後，發現其肝臟並無預期的變化，於是列入“結紮失敗”之項）。列表如下：

實驗解剖	26	40%
手術中死亡	8	12.3%
手術後死亡	31	47.7%
結紮失敗	7	10.8%

而手術中死亡的例子，其原因不外是麻醉過度和誤傷大血管而造成死亡。手術後的死亡例，其原因統計如下表：

死亡原因	數目	百分比
肺炎	14	45.2%
肝的大塊壞死	2	6.4%
腸阻塞	1	3.2%
其他	14	45.2%

在大體（Gross）方面的病理變化，以肝臟和腎臟較顯著。肝臟一般皆是膨大（enlarged），帶黃綠到褐黃不等的外觀變化，但表面平滑，沒有顆粒狀或結節狀的突起，其邊緣較圓鈍，經福馬林固定後，則轉呈暗綠色；切面下，呈黃褐色，可以見有擴張的肝內膽道（intrahepatic ducts）。刀切時並未感到有阻力。結紮成功的解剖例，可以看到極端膨大的總膽管（見圖 1），其內充滿膽汁，經固定後，亦是呈暗綠色。有與趣的是，於肝臟下緣、膨大的總膽管、小腸和胃之間，發生厲害的黏連，必須費一番工夫方能慢慢予以剝離。腎臟自結紮後第三天起，開始有顏色上的改變，自暗紅色轉為黃褐色，經固定後呈鮮綠色。腎上腺無甚變化，固定後呈黃色，甚硬。腦並無外觀的改變，偶而有一、二隻可見到有出血現象

肺臟幾乎左右皆出現暗紅色的瘀斑。心臟皆無可陳述。脾臟呈暗紅色，外表平滑，一般皆較正常為大。消化道方面，於死亡的解剖例，可發現有極嚴重的擴張 (dilatation)，尤以胃為甚，同時與肝的黏連亦不罕見。生殖器方面除了NO.42之右睪丸曾發生出血外，一般皆正常。

顯微鏡下的變化：

肝臟一有四種主要的變化：膽管增生，局部性壞死，細胞浸潤，膽汁鬱積，茲分述如下：

1 膽管增生 (見圖 2、3、4、5)

自總膽管結紮後第二天開始出現此變化，於第二週時達最高峰，而後仍然持續到第26天。此種變化出現在門靜脈區 (portal area) 處，而從一門靜脈區延伸到另一門靜脈區，有些老鼠的變化似乎再生現象 (regeneration) 更顯著 (見圖 7)。

2 局部性壞死 (見圖 9)

此變化是自結紮後第二天即已發生，一般位於肝小葉中，看來較接近中心靜脈，到了第三星期，則壞死的變化漸少或幾乎不復存在。

3 細胞浸潤 (見圖 6)

此變化自總膽管結紮後第一週始，在已變大的門靜脈區出現細胞浸潤，以淋巴球、漿細胞 (plasma cell) 為主，即是所謂的圓細胞浸潤 (round cell infiltration)，到了第二週左右已達其高峰，自第19天漸少，至第22天則不復見。

4 膽汁鬱積 (見圖 10)

結紮後第10天開始有輕度的膽汁鬱積，而後漸加深。

綜而言之，肝臟的變化是一連續的過程，以上雖分為四個單獨的敘述，但實際上，彼此的關係是相互關連的，將於下面討論之。腎臟一於總膽管結紮後第二天僅出現充血現象，到第一週，開始於皮質 (cortex) 出現濁腫，此亦是膽血性腎病之病變 (見圖 8)，也就是說，腎小管的上皮因膽汁的沈積而呈現變性，隨著時間的延長，此種變化有增無減，而且充血現象

也仍可見。

肺臟一充血現象很常見，而肺泡壁因細胞浸潤而增厚。而NO.2的右肺下葉曾切取得一膿腫 (abscess)。

心臟一無可資陳述的顯微鏡下變化。

腦一無可資陳述的鏡下變化，但偶而有數隻老鼠出現充血現象 (NO.5和NO.20)，出血 (NO.42)。

消化道一所得的切片標本均是正常組織。

脾臟一所有老鼠皆有不同程度的充血。

生殖器一沒有病理變化可資報告，只NO.42的右睪丸發生出血。

討論

膽管增生在切片上顯示出是一主要變化，也就是說，從診斷的觀點而言這是最重要的變化²，其自總膽管結紮後第二天即已出現，隨著日數的增加，門靜脈區漸加寬，其內則出現此種頗具特徵的變化。咸信此膽管與小膽管的增生是最專一的表徵 (Specific feature)³，因此可說胆管的增生是暗示著肝外阻塞的存在⁴。基於此觀點，吾人可記住，若在切片上看到顯著的膽管增生，可認為是肝外阻塞 (如膽管閉鎖 biliary atresia) 的可靠證據⁵。至於“增生”是否有消失的一天，由於本實驗並未達到預定的日數，因此不敢說在什麼時間，其將消失，但可肯定的是“增生”消失將是一個相當晚期的現象⁶。

其次談到門靜脈區本身的變化。隨著時間的累積，此門靜脈區逐漸變大、變寬，而後彼此互相連結⁷，而肝小葉 (lobule) 並未受到波及，亦即除了局部性壞死發生於此之外，門靜脈區之變化並未影響到肝小葉的組織構造，亦就是說肝臟的主要變化是沿著門靜脈區進行，而膽道增生與圓細胞浸潤則扮演著重要的角色⁸。只是此次實驗，日數尚短，故未達造成肝硬變的地步。

關於局部性壞死方面，此種肝細胞的崩壞 (lytic necrosis) 又稱為 feather degeneration，相信是由於膽汁鬱積 (bile infarct) 所造成^{9,7}。此種變化於

結紮後第二天即已發生，而三星期後漸漸消失。此種變化與膽管的增生相伴而行的，因變化的位置二者並不相同，且並無時間次序的關係，但可以認為是與膽汁鬱積有關。

然而膽汁鬱積之經切片證實者，是在結紮後第10天才發生，因此看起來似乎與局部性壞死發生的時間無法相配合，事實上我們在結紮後第二天的解剖例中，已清楚地看到肝已呈現黃顏色變化，亦即膽汁鬱積已經發生，只是很可惜未能在切片上得到證據。發生此種情形，乃是人為的技術錯誤，原因是解剖後的器官，經福馬林固定後浸漬達一個月，才取作切片，或許胆汁色素已被福馬林洗去。我們可由此技術錯誤得到一次教訓，就是標本的切取應即早完成，在遇有類似的實驗時，應避免再犯同樣的錯誤。

關於細胞浸潤，這是一種細胞的反應 (cellular reaction)，可能是由於總膽管結紮後之造成肝細胞損傷 (damage)，而有此反應，但細胞的浸潤僅局限於門靜脈區，以淋巴球和漿細胞為主，瀰漫散佈於增生的膽管間。此種變化乃在膽管增生後約一星期出現，並且隨著鄰近門靜脈區的相連，形成一細胞帶 (見圖 6)。但後來，細胞浸潤則消失，只留下腺狀構造 (glandular structure) 填充的門靜脈區，這些腺狀構造很像是再生 (regeneration)，只是我們實驗的日數缺乏更進一步的證據。

綜合以上所言，我們大膽地訂出一系列的變化次序，其可能是膽汁鬱積發生，導致局部性充血和膽管增生，而後門靜脈區之細胞浸潤，最後則是再生。只可惜，由於技術上的生疏，沒有支持到肝硬變的形成，否則當有更詳細的報告。

腎臟方面的膽血性腎病之發生通常是先有肝臟或膽道的病變 (例如總膽管阻塞)，而引起腎臟腎小管病變的真正原因則仍不甚清楚，實際上，Bilirubin glucuronide 對細胞有損傷性，或許是膽道阻塞後的膽鹽 (Bile salt) 對細胞有毒性作用。在顯微鏡下，於

總膽管結紮後第一週的腎小管上皮，可以發現此種褐色的膽汁，同時可清楚的看到腎小管上皮細胞的變性，但是並沒有細胞的壞死，因此，由於膽汁沈積引起腎小管上皮細胞的變性是無庸置疑的。

最後，我們對於此次實驗作一檢討，可發現手術後的死亡率相當高，其原因以感染居多數。由此可知，對於防止感染的發生，我們雖然以每天0.1 c.c Combion-S肌肉注射來預防，卻仍然發生甚高的感染率而造成死亡，因此手術器具的消毒，手術後的飼養以及飼養環境的改善，都在實驗中占有不可忽視的地位。這次實驗雖沒有導致膽汁性肝硬變的發生，但是肝硬變前期 (Precirrhotic phase) 的病理變化，與書籍的描述相比較，可以說是相當接近的。

後記

醫三繁重的課業至暑期方有喘息的機會，同學們皆有意善於利用這段日子，或是醫院中渡過，或是在家溫習……，而我們幾個同學卻興起了在病理方面做實驗的念頭。

由於我們都缺乏手術經驗，因此從麻醉、結紮以至完成縫合，皆戰戰兢兢，力求小心。我們假想這是一項正式的外科手術，這是一場挑戰，若是總膽管的結紮順利完成，則內心深處自然湧出一股欣慰感，有如藝術家完成一件傑作般沾沾自喜；然而當失敗時，其沮喪心情自是不在話下。結紮完成後，每天餵食、換水、抗生素之注射，為了防止手術後抵抗力減低的老鼠發生感染，以至此實驗報告之完成，其間亦投下不少的心血，如今唯有將此實驗的結果供諸出來，算是對所花費的心力的一點補償吧！

Reference

- 1 J. Path. d Bact. 84: 413 ~ 420
October, 1962
- 2 Poulsen, H. d Christoffersen, P.
(1970). Histological changes in

liver biopsies from patients with surgical bile duct disorders. Acta. path. microbiol. Scand. Section A78, 387.

3 Brough, A. J., and Bernstein, J.: Conjugated hyperbilirubinemia in early infancy; a reassessment of liver biopsy, Hum. pathol. 5: 507, 1974.

4 Brent, R. L.: Persistent jaundice in infancy, J. Pediatr. 61: 111, 1962.

5 Landing, B.: Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia, and choledochal

cyst — the concept of infantile obstructive cholangiography, Proc. Pediatr. Surg. 6: 113, 1974.

6 William T. Foulk., and Archie H. Baggenstoss.: Secondary (obstructive) biliary cirrhosis; Biliary Cirrhosis; Diseases of the liver, 4th ed. chap. 27: 964.

7 Gall, E. A., and Dobrogorski, O.: Obstructive jaundice, Am. J. Clin. Pathol. 41: 126 ~ 139, 1964

8 Peter. J. Scheuer.: Large-Duct Biliary obstruction; Biliary disease; Liver biopsy interpretation, 2nd ed. chap. 5.

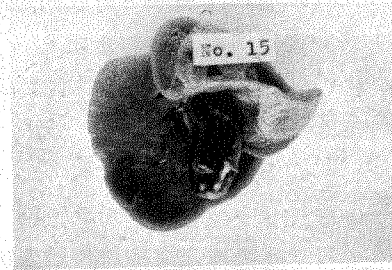


圖 1：肝臟外表呈黃綠色，邊緣圓鈍，以及膨大的總膽管，內充滿膽汁。(結紮後第 11 天)

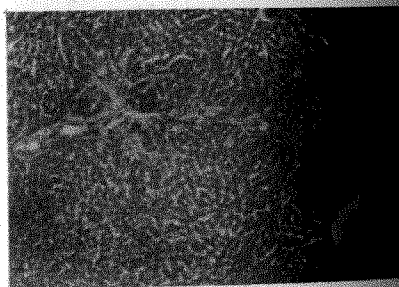


圖 2：膽管開始增生 (proliferation) (x 100) — No. 49 結紮後第 9 天

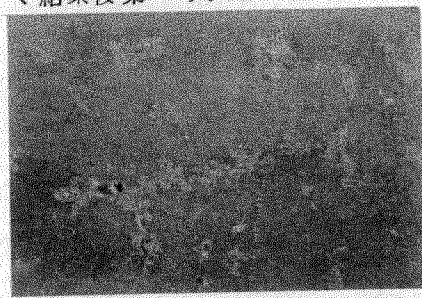


圖 3：門靜脈區的膽管增生 (x 100) — No. 42 結紮後第 14 天

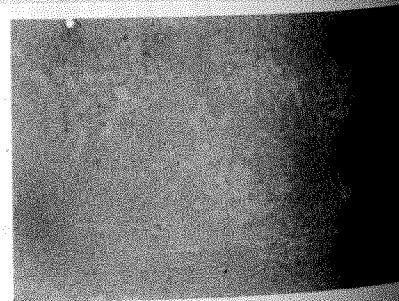


圖 4：門靜脈區的膽管增生 (x 100) — No. 16 結紮後第 19 天

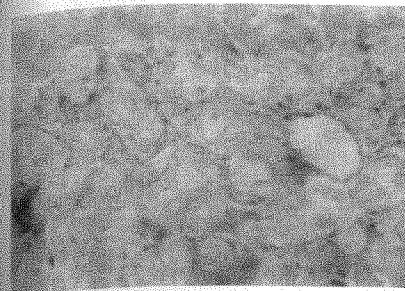


圖 5：門靜脈區的膽管增生 (x 400) — No. 16 結紮後第 19 天

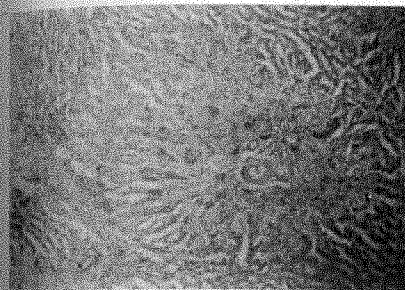


圖 7：門靜脈區的膽管增生 (再生?) (x 100) — No. 15 結紮後第 11 天

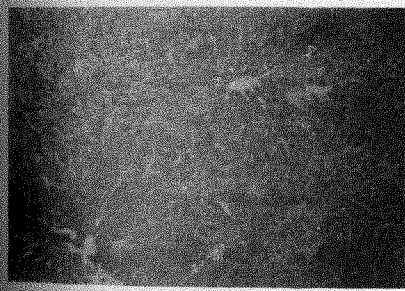


圖 9：肝臟之局部性壞死 (local necrosis) (x 100) — No. 30 結紮後第 7 天

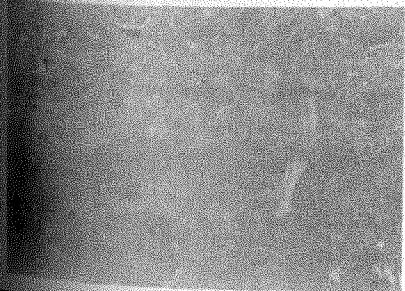


圖 11：肝臟之大塊壞死 (massive necrosis) (x 40) — No. 24 結紮後第 13 天

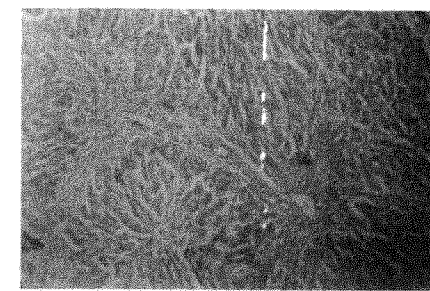


圖 6：門靜脈區的細胞浸潤 (Cellular infiltration) (x 100) — No. 14 結紮後第 17 天

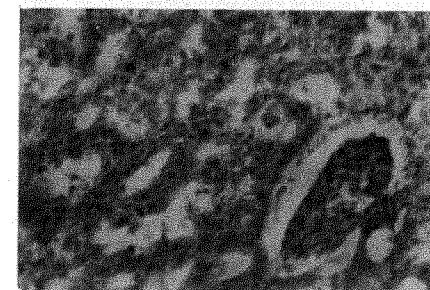


圖 8：膽血性腎病、腎臟 (Cholemic nephrosis) (x 400) — No. 15 結紮後第 11 天

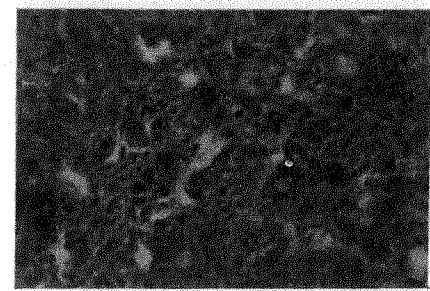


圖 10：肝臟之膽汁鬱積 (cholestasis) (x 400) — No. 36 結紮後第 22 天

病理科儲備人才啓事

附屬醫院即將建立，為儲備病理人才，擬徵求助教一名，有興趣者請與病理科聯絡。

另：省立宜蘭醫院徵各科住院醫師，請具醫師資格的校友踴躍應徵。

病理科 啓