

論 文 内 容 要 旨

肝門部胆管癌は三次元空間中に分岐する肝内胆管沿いに進展するため、発生や進展様式の解析は困難で、このことが妥当な手術法の確立を妨げていた。著者は全割標本の精密化の技術を考案し、コンピューター画像処理を多数例に応用して、肝内胆管における病変の発生および進展様式を解析した。一方、脾・胆道系腫瘍には癌の神経周囲浸潤が高率に発生し癌の先進部を成すことが多く、臨床上も重要であるが、その発生機構にはなお不明な点が多い。著者は胆道癌における神経周囲浸潤の進展を脈管を含めて周囲構造との関係から再検討することを意図し、連続組織切片からの三次元再構成を行った。

(1) “Makroserien” 法の考案による全割標本の精密化：摘出肝は胆管系の三次元再構成を行うため、次の方法で連続スライスに全割した。摘出後直ちに肝動脈および門脈にカニューレを挿入して10%フォルマリンで十分に灌流固定した後、20%フォルマリンに浸漬した。固定完了後、胆嚢を取り除き、全体を20%ゼラチンに包埋し、電動式ハムスライサーを用いて厚さ1 mm、100～250枚の連続スライス (Makroserien) とした。スライスは同一側の断面を写真に撮り、引き伸ばして約5倍の連続画像とした。この画像上で肝内外の胆管・門脈・肝静脈・肝動脈を識別し、特に直径1 mm以上の肝内胆管枝については、その輪郭を再構成の対象として写真上にマークした。次いで、これらの胆管枝をすべて含むようにMakroserienを適宜分割し、脱水・包埋中の湾曲を防止するために考案した特殊なカセットを用いて組織標本を作成し、顕微鏡下に胆管上皮の状態、周囲の癌浸潤の有無などを観察した。三次元画像再構成には東北大学抗酸菌病研究所病理学部門で開発したコンピューターシステム (PAS-310) を用いた。

(2) 三次元マッピングによる肝門部胆管癌の進展様式の解析：肝左葉切除術を併施した肝門部胆管癌の8手術例に、手術可能と考えられたが合併症を併発し死亡した3剖検例を加えた計11例を対象として、三次元胆管マッピングを行い、次の結果を得た。全般に癌は胆管上皮を置換しつつ胆管樹沿いに広がる傾向があった。左右肝管合流部から癌の先進部までの距離は13.0 mm～81.2 mm、平均44.9 mmであり、手術時には既に肝内の遠隔部位に癌が到達している可能性の高いことを示唆していた。一方、上皮内癌が skip-wise に胆管系に多発しているパターンは11例中5例 (45%) に確認された。これらは内腔閉塞を伴わず、胆道造影などでは確認できなかった病変である。さらに、癌の周囲の胆管枝には11例中8例で異型上皮の zone が証明され、肝門部胆管癌も子宮頸癌や気管支癌など他臓器の癌と同様に多くは異型上皮を背景として cancer in dysplasia の形で生ずることを考えさせた。また尾状葉枝における胆管上皮の性状を検討すると、不明2例を除きほとんどの症例で癌もしくは異型上皮に置換されており、これは本分枝が肝門部に最も近接

しているという解剖学的関係に関連した変化と考えられた。神経周囲浸潤は程度の差はあれ全例に認められ、転帰不良の例では一般に高度である傾向が窺われた。以上の結果を外科的立場から考えるならば、本疾患における手術術式の原則は可能な限りの拡大肝切除であり、同時に尾状葉切除を併せ行うことが望まれる。さらに術前の胆道造影で発見困難な癌の多中心発育巣に対しては、積極的な術中胆道鏡の併用で対処することが必要と考えられた。

(3) 癌の神経周囲浸潤に関する検討：総胆管載石術時に得られた胆管壁より超薄切片を作成し透過型電子顕微鏡にて観察し、神経周囲間隙内にはリンパ管が存在しないことを確認した。また中部胆管癌の2症例での切除胆管壁を用い、主病巣から十分に離れた部分から切り出しを行って連続組織切片を作成し、癌の神経周囲浸潤巣と近傍の脈管との関係を三次元コンピューター再構成により検討した。その結果、癌は従来から指摘されている様に組織抵抗減弱部である神経周囲間隙を通じて直接浸潤の形で進展しているが、他方においては、神経周囲間隙に入り込んだ癌は周囲のリンパ管や小静脈内に存在する癌と密接な連結性を有しており、このことから、主病巣よりかなり遠隔に認められる癌の神経周囲浸潤巣の形成には一部、リンパ管を主とする脈管経由の癌の播種が関与していることが示唆された。即ち末梢神経枝の神経周膜に脈管を介して着床した癌細胞はこの部に衛星的な増殖巣を形成し、次いで神経周膜を外側から破壊して神経周囲間隙に到達し、二次的に浸潤を開始することが考えられる。東北大学医学部第一外科学教室で切除した肝門部胆管癌35症例を用いた臨床病理学的検討でも、リンパ管浸潤と神経周囲浸潤の間には正の順位相関が成立し、上記の概念を支持するものと考えられた。

審査結果の要旨

肝門部胆管癌は、その癌の進展様式について未だに十分な解明がなされていない癌腫の一つである。現行の手術術式は病理学的基礎に基づいているとはいえ、外科手術を含めた治療法の成績は満足すべきものではない。これは、一つには癌の肝側への進展の経路となる肝内胆管樹（およびグ鞘）が三次元空間中に分岐を行う系であり、従来の方法では形態学的な取扱いが困難であったためと考えられる。胆管系の三次元表示には、直接胆管造影や樹脂を用いた鋳型作製が主に用いられてきたが、これらの方法では癌やその前癌病変など、顕微鏡的観察に立脚した三次元マッピングは不可能であったのである。

本研究では第1に“Makroserien”法と呼んでいる全割標本の精密化の方法を考案している。即ち、摘出肝をゼラチンに包埋し電動ハムスライサーを用いて厚さ1mm、100～250枚の連続スライスとし、各断面を写真撮影する一方、スライスは、これも独自に考案した脱水・包埋中の湾曲防止用特殊カセットを用いて組織標本を作成し、顕微鏡下に胆管上皮の状態、周囲の癌浸潤の有無等を観察する。これらの情報から東北大学抗酸菌病研究所病理学部門で開発したコンピュータシステム（PAS-310）を用いて三次元画像再構成を行うというものである。この方法は従来、消化管粘膜のような二次元的構造においてのみ可能とされた癌の発生および進展様式の詳細な解析を、空間を占拠する腺性実質臓器においても可能とする画期的なものである。この研究方法を確立したことに本研究の第1の意義がある。

次にこの方法を用いて11例の肝門部胆管癌に対して三次元胆管マッピングを行い、①上皮を置換する胆管沿いの癌の進展が広範であること、②多中心発生が45%の症例に確認されること、③粘膜沿いの癌の周囲に高率に異型上皮のzoneが存在すること（73%）、④尾状葉枝における胆管上皮が、ほとんどの症例で癌もしくは異型上皮に置換されていること、が本腫瘍の特徴であることを確認したが、これらの進展様式の詳細な報告は見あたらない。

さらに、研究者は本腫瘍に高率に見い出される神経周囲浸潤の発生機構についても検討した。従来、神経周囲浸潤は組織抵抗減弱部である神経周囲間隙を介する直接浸潤と考えられていたが、連続組織切片による画像再構成および肝門部胆管癌35切除例での検討から、神経周囲間隙の癌がリンパ管を主とする周囲の脈管と密接な関係にあり、神経周囲浸潤の成立には、直接浸潤のみならず、脈管、特にリンパ管の媒介あるいは中継が関与し、これが特異な進展様式であることを証明した。この知見は、神経周囲浸潤に対するリンパ系を介した治療法に道を開くものと思われる。

以上、この研究は肝門部胆管癌の進展様式の特徴を詳細に解明したものである。これらの成績は本疾患の治療法の確立に貢献するところ極めて大である。よって本論文は学位授与に値するものと思われる。