

The Three-Dimensional Study on the Structure around the Superior Mesenteric Artery-The possibility of Complete Lymphadenectomy for Pancreatic Cancer preserving the Superior Mesenteric Plexus

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/2297/8329

上腸間膜動脈周囲の三次元構造の研究

— 膵癌における上腸間膜動脈神経叢を温存した
リンパ節完全郭清の可能性について —

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

森 和 弘

(平成4年2月10日受付)

膵癌の外科治療において、上腸間膜動脈神経叢を温存した上腸間膜動脈周囲リンパ節の完全郭清の可能性を追求する目的で、上腸間膜動脈周囲の正常組織構造と膵癌の進展様式について病理組織学的に、またコンピューター・グラフィックスを応用して三次元的に検討した。対象として正常剖検例3例、膵癌切除例2例、膵癌剖検例1例から得られた膵頭部標本を用いた。病理組織学的検討の結果、上腸間膜動脈は多数の神経束と、これら神経束の間に位置する膠原線維により約2mmの幅で取り巻かれていた。血管内皮染色や基底膜染色で血管と鑑別可能であった小リンパ管以上の比較的太いリンパ管は、上腸間膜動脈神経叢の外側に多く分布していた。完全連続切片5,492枚の検討の結果、上腸間膜動脈神経叢内にリンパ節は認められなかった。この連続切片を三次元的に画像化した結果、上腸間膜動脈周囲は、これに平行して走る多数の神経束により取り囲まれ、いわゆる上腸間膜動脈神経叢を形成し、動脈根部において腹腔神経叢と連続していた。癌の進展様式の検討では、肉眼的に膵後方進展が高度であった膵頭部癌切除例の1例および膵頭部癌剖検例の1例で、上腸間膜動脈周囲に神経浸潤を主体とした膵後方進展像が認められた。これに対して、上腸間膜動脈周囲へのリンパ節転移が高度であった膵頭部癌切除例1例において、上腸間膜動脈周囲リンパ節に高度のリンパ節転移を認めたにもかかわらず、上腸間膜動脈神経叢内には癌の浸潤は認められず、転移リンパ節と原発巣は明らかに離れて存在していた。すなわち、上腸間膜動脈神経叢内を主に神経浸潤により進展する型と、上腸間膜動脈神経叢の外側をリンパ行性に進展する型のふたつの進展様式が認められた。以上より、膵癌において上腸間膜動脈神経叢を温存した上腸間膜動脈周囲リンパ節の完全郭清は可能であると結論した。

Key words computer graphics, lymph node metastasis, neural invasion, pancreatic cancer

膵癌においては後腹膜とくに上腸間膜動脈周囲への腫瘍の進展がしばしば認められ、根治術を目指す上で最大の問題となっている。教室では膵癌の治療成績向上のためには、膵後方進展に起因する剝離面癌浸潤を陰性にする必要があると考えて、積極的に神経叢を含めた上腸間膜動脈周囲の完全郭清を施行してきた¹⁰⁾。その結果、これら拡大手術施行例の中から長期生存例も認めるようになってきた^{3)~5)}。しかし、上腸間膜動脈神経叢の完全郭清例は、重篤な下痢や消化吸収障害を合併し長期にわたる止痢剤の投与と栄養管理を必要とする場合が多い^{6)~9)}。クォリティオブライフの観点からは上腸間膜動脈神経叢の温存が望まれるところである。このため上腸間膜動脈神経叢郭清の適応を明確にし、過不足のない適切な郭清範囲の決定が望まれる。しかし、上腸間膜動脈周囲における神経叢の構造やリンパ節の分布や癌の進展様式に関してはいまだ不明な点が多い。とくに、上腸間膜動脈周囲は膵癌の進展経路として神経浸潤を介する直接浸潤の場だけでなく、膵頭部から大動脈周囲へのリンパ流の経路としても重要と考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。これら2つの経路がどのように関係しているか、また上腸間膜動脈

神経叢の温存がリンパ節郭清の郭清度を損なうかどうか、いいかえれば上腸間膜動脈神経叢内にリンパ節が存在するか否かという事は臨床上重要な問題である。

そこで今回、上腸間膜動脈周囲組織構造および膵癌の上腸間膜動脈周囲への進展様式をあきらかにすることを目的として、膵頭部癌切除例・剖検例、正常剖検例を対象として病理組織学的かつコンピューター・グラフィックスを応用して三次元的に検討し、膵癌の外科治療における神経叢を温存した上腸間膜動脈周囲リンパ節の完全郭清の可能性について考察したので報告する。

対象および方法

対象は正常剖検例3例(標本1, 2, 3)、膵頭部癌切除例2例(門脈, 上腸間膜動脈合併切除例)(標本4, 5)、膵頭部癌剖検例1例(標本6)の計6例である。これら6例から得られた膵頭部標本を10%ホルマリンで固定した後、上腸間膜動脈根部から約5cmにわたり動脈に対して垂直な厚さ約5mmの全切片を作製した。さらにこれらの全切片から厚さ5 μ mの完全

Abbreviations: a, arteriole; AO, Aorta; CA, celiac artery; Ly, lymphatic vessel; N, lymph node; PANC, pancreas; PV, portal vein; SMA, superior mesenteric artery; SMV, superior mesenteric vein; UEA-I, Ulex Europaeus Agglutinin-I; v, venule

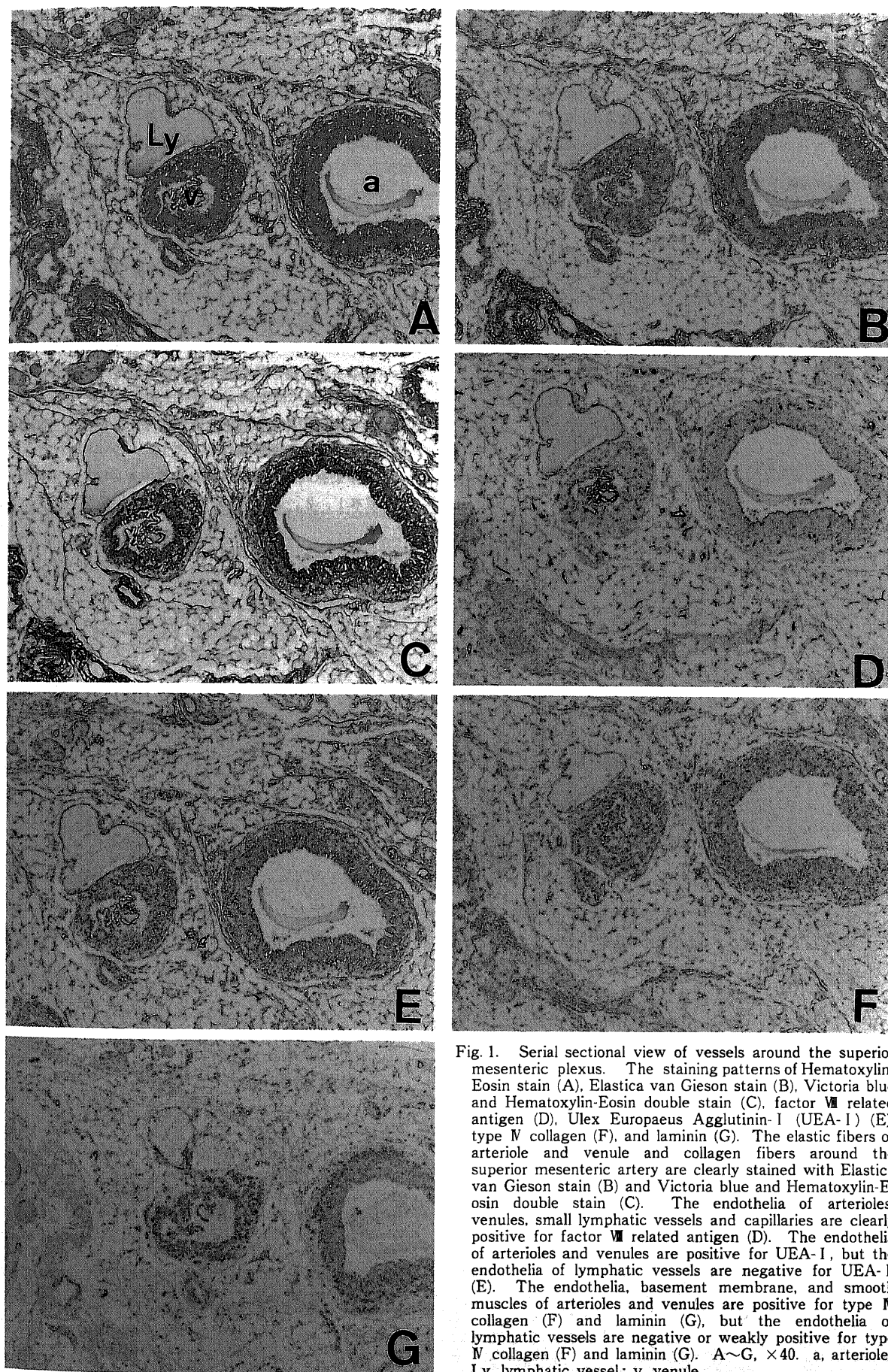


Fig. 1. Serial sectional view of vessels around the superior mesenteric plexus. The staining patterns of Hematoxylin-Eosin stain (A), Elastica van Gieson stain (B), Victoria blue and Hematoxylin-Eosin double stain (C), factor VIII related antigen (D), Ulex Europaeus Agglutinin-I (UEA-I) (E), type IV collagen (F), and laminin (G). The elastic fibers of arteriole and venule and collagen fibers around the superior mesenteric artery are clearly stained with Elastica van Gieson stain (B) and Victoria blue and Hematoxylin-Eosin double stain (C). The endothelia of arterioles, venules, small lymphatic vessels and capillaries are clearly positive for factor VIII related antigen (D). The endothelia of arterioles and venules are positive for UEA-I, but the endothelia of lymphatic vessels are negative for UEA-I (E). The endothelia, basement membrane, and smooth muscles of arterioles and venules are positive for type IV collagen (F) and laminin (G), but the endothelia of lymphatic vessels are negative or weakly positive for type IV collagen (F) and laminin (G). A~G, $\times 40$. a, arteriole; Ly, lymphatic vessel; v, venule.

連続切片を作製し以下の検索を行った。

I. 各種染色法による上腸間膜動脈周囲組織構造の検討
組織切片に対しては主にヘマトキシリンエオジン染色を施行し組織学的に観察した。さらに各症例について上腸間膜動脈根部および根部から2~3cmの部位の組織切片について、血管

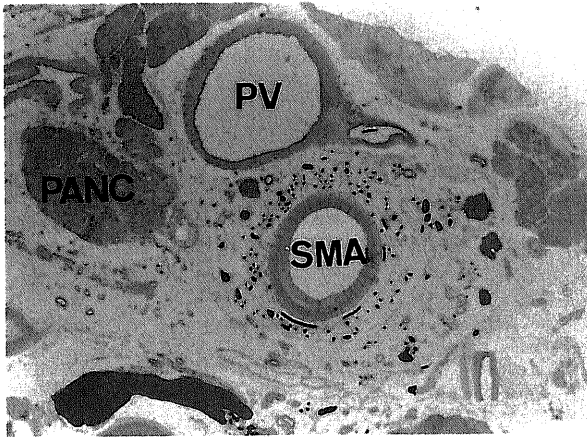


Fig. 2. Loupe view around the superior mesenteric artery (Hematoxylin-Eosin stain). Many nerve bundles (blue) and collagen fibers surround the superior mesenteric artery. The lymph nodes (orange) and most small lymphatic vessels with dozens micrometer in diameter (red) are mainly distributed outside of the superior mesenteric plexus. PANC, pancreas; PV, portal vein; SMA, superior mesenteric artery.

およびリンパ管の鑑別を目的としてエラスチカファンギーソン染色、ビクトリアブルー-ヘマトキシリンエオジン重染色を施行した。さらに、血管およびリンパ管の内皮あるいは基底膜の染色を目的として第Ⅷ因子関連抗原、Ulex Europaeus Agglutinin-I (UEA-I)、ラミニン、Ⅳ型コラーゲンによる免疫組織化学的染色 (avidin-biotin-peroxidase complex method, ABC法)¹²⁾を施行した。なお、免疫組織化学的染色の一次抗体としてそれぞれ抗ヒト第Ⅷ因子関連抗原家兎抗体 (Dakopatts, Glostrup, Denmark)、ビオチン化 UEA-I レクチン (Vector Laboratory, Burlingame, U.S.A.)、抗マウスラミニン家兎抗体 (ICN Biomedicals, Costa Mesa, U.S.A.)、抗ヒトⅣ型コラーゲンマウス抗体 (資生堂, 東京) を用いた。そして、これら各染色法による結果を総合的に判断してリンパ管と血管の鑑別を行い、ヘマトキシリンエオジン染色の所見とあわせてリンパ管、リンパ節の分布および神経叢の走行に注目して組織学的に検討した。

II. 完全連続切片および三次元構築モデルによる上腸間膜動脈周囲組織構造の検討

上腸間膜動脈周囲の組織構造を検討する目的で、正常剖検例3例 (標本1, 2, 3) と膵頭部癌切除例1例 (標本4) について完全連続切片を組織学的に観察した。さらに、上腸間膜動脈周囲におけるリンパ節、神経束の分布を三次元再構成によって画像化した。三次元再構成には三次元画像解析システム・コスモゾーン2SA (ニコン社, 東京) を、コンピューターはパーソナルコンピューター PC9800 シリーズ (日本電気, 東京) を用いた。まず、連続切片を顕微投影装置 V-16C 型 (ニコン社) 上に

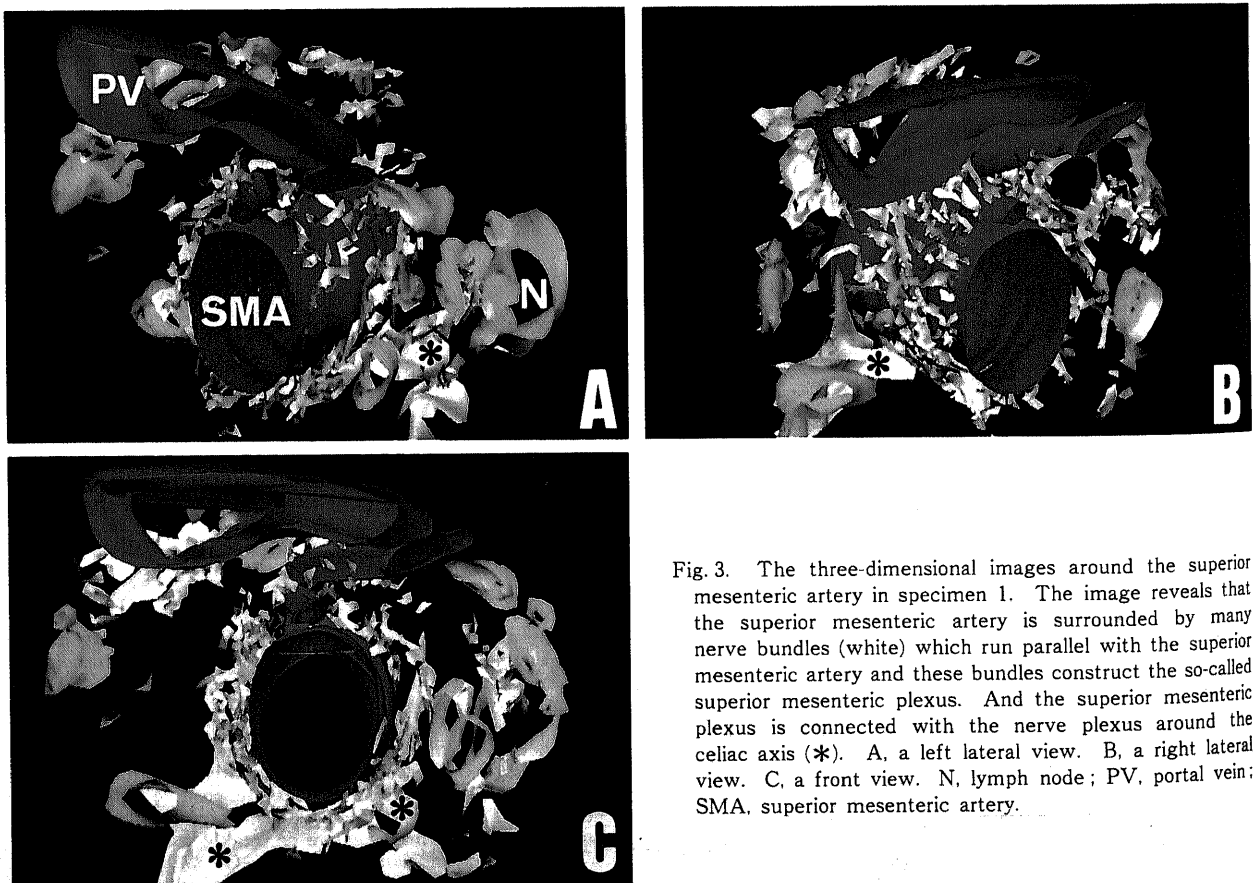


Fig. 3. The three-dimensional images around the superior mesenteric artery in specimen 1. The image reveals that the superior mesenteric artery is surrounded by many nerve bundles (white) which run parallel with the superior mesenteric artery and these bundles construct the so-called superior mesenteric plexus. And the superior mesenteric plexus is connected with the nerve plexus around the celiac axis (*). A, a left lateral view. B, a right lateral view. C, a front view. N, lymph node; PV, portal vein; SMA, superior mesenteric artery.

一枚ずつ拡大投影し、各切片ごとに神経束、脈管、リンパ節の輪郭をトレース紙に描いて連続画像を作製した。描画は上腸間膜動脈周囲の血管、リンパ管、神経束が識別可能で、しかも上腸間膜動脈周囲の全体の構造が観察可能な10倍下に行った。次に、連続画像を一枚ずつデジタイザーに固定し神経束、脈管、リンパ節の輪郭をカーソルで入力し、上腸間膜動脈周囲組織の再構築を行い三次元像をカラーディスプレイ上に再構成した。

Ⅲ. 完全連続切片および三次元構築モデルによる膵癌の進展様式の検討

膵癌の上腸間膜動脈周囲への進展様式を観察する目的で、肉眼的に膵後方進展が高度であった膵頭部癌切除例1例(標本4)と同じく膵後方進展が高度であった膵頭部癌剖検例1例(標本6)および上腸間膜動脈周囲および大動脈周囲のリンパ節転移が高度であった膵頭部癌切除例1例(標本5)について連続切片を用いて三次元像を作製し、膵頭部からの癌蜂巣の広がりやリンパ節転移との関係、また癌蜂巣の先進部位における浸潤様式について検討した。ただし、組織標本は40から100倍の

拡大で顕微鏡下に観察して癌の浸潤範囲を組織切片上に油性インクで印し、これをトレース紙に写し取りⅡと同様の方法で三次元画像解析システムにより三次元的に再構築を行った。

成 績

対象6例について検索したプレパラートの枚数はそれぞれ1,529枚, 1,047枚, 1,275枚, 565枚, 155枚, 921枚の計5,492枚である。

Ⅰ. 各種染色法による上腸間膜動脈周囲組織構造の検討

エラスチカファンギーソン染色、ビクトリアブルー-ヘマトキシリンエオジン重染色により、弾性線維や膠原線維は明瞭に染色され弾性線維や平滑筋を有するような比較的太い血管の鑑別は容易であった。また、第Ⅷ因子関連抗原による免疫組織化学的染色では直径数 μm の毛細管まで染色され、これらの毛細管は上腸間膜動脈周囲に密に分布していた。UEA-Iによる免疫組織化学的染色では、血管内皮は弱陽性に染色された。しかし、リンパ管内皮はほとんど染色されなかった。ラミニン、Ⅳ型コラーゲンによる免疫組織化学的染色では、血管の内皮およ

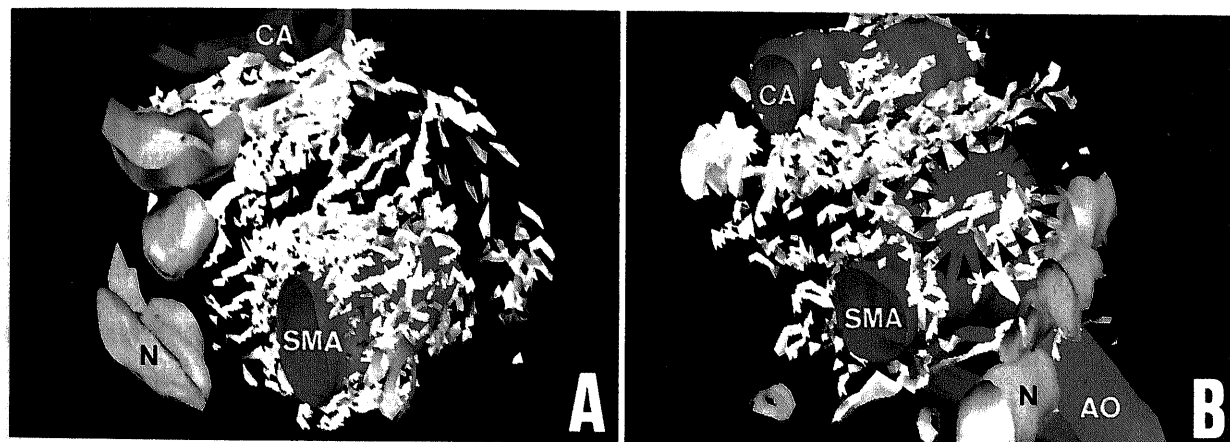


Fig. 4. The three-dimensional images around the superior mesenteric artery in specimen 2. The number of nerve bundles decrease at the root of the superior mesenteric artery (arrow heads). Lymph nodes are distributed outside of the superior mesenteric plexus. A, a left lateral view of at 3~5cm peripheral position from the root of the superior mesenteric artery. B, a view of the root of the superior mesenteric artery. CA, celiac artery; N, lymph nodes; SMA, superior mesenteric artery.

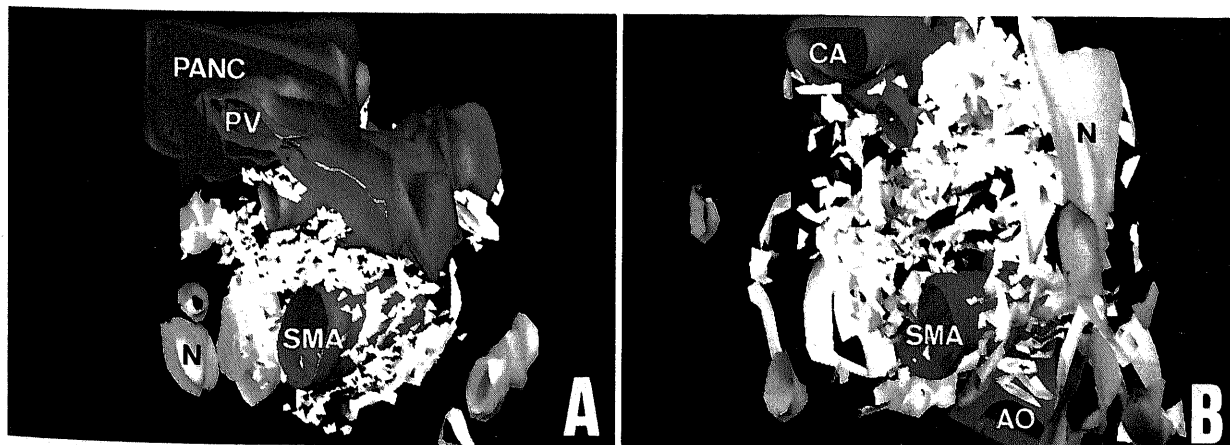


Fig. 5. The three-dimensional images around the superior mesenteric artery in specimen 3. A, a left lateral view of at 3~5cm peripheral position from the root of the superior mesenteric artery. B, a view of the root of the superior mesenteric artery. AO, aorta; CA, celiac artery; N, lymph nodes; PANC, pancreas; PV, portal vein; SMA, superior mesenteric artery.

び基底膜, 平滑筋は明瞭に染色されたが, リンパ管はほとんど染色されないか弱く染色された(図1). これらの所見を総合して各切片でリンパ節, 血管, リンパ管, 膠原線維の分布をみたところ, 上腸間膜動脈神経叢は, 多数の神経束, 毛細管を含む小動静脈, 上腸間膜動脈を同心円状に取り囲む膠原線維および間質結合織により構成され比較的密な構造をしていた. リンパ管に関しては, これら染色にて識別できる直径数十 μm の小リンパ管より太いものは, 神経叢の外側に分布するものが多かった(図2). ただし, 第Ⅶ因子関連抗原による染色で見られた数 μm の毛細管についてはリンパ管と血管の鑑別は出来なかった.

II. 完全連続切片および三次元構築モデルによる上腸間膜動脈周囲組織構造の検討

正常剖検例3例(標本1, 2, 3)と膵頭部癌切除例1例(標本4)の完全連続切片合計4,416枚の組織学的検討の結果, 上腸

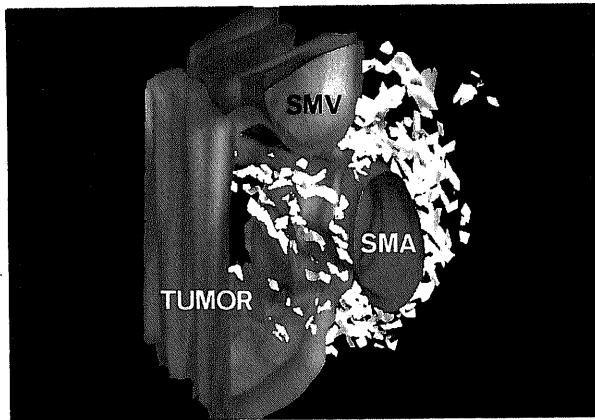


Fig. 6. The three-dimensional images around the superior mesenteric artery in specimen 4. The tumor (reddish purple) invades the superior mesenteric artery and portal vein. Lymph nodes are not recognized in the superior mesenteric plexus. SMA, superior mesenteric artery; SMV, superior mesenteric vein.

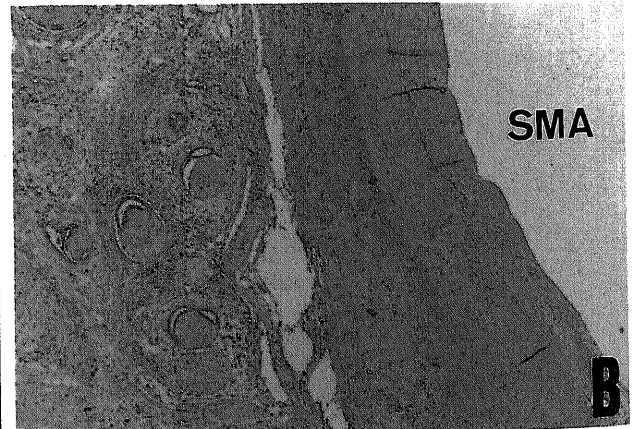
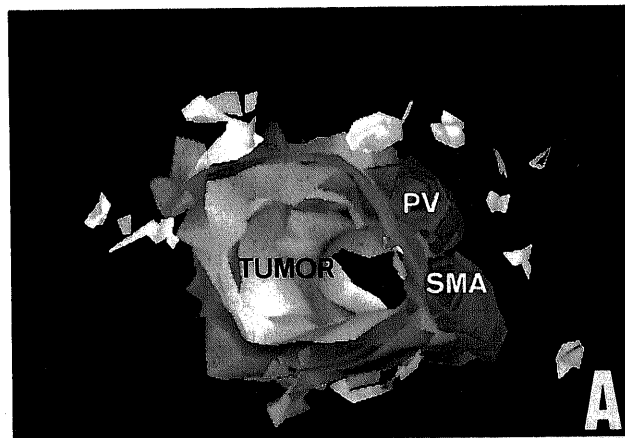


Fig. 7. Computer-aided reconstruction of the modes of spread of tumor (A) and microscopic appearance around the superior mesenteric artery invaded by tumor (B) in specimen 4. The three-dimensional image reveal that the tumor (reddish purple) invades the superior mesenteric artery and portal vein. Metastatic lymph nodes (green) are mainly recognized close to tumor. Microscopically the modes of spread of tumor are mainly neural invasion. B, Hematoxylin-Eosin stain, $\times 40$. PV, portal vein; SMA, superior mesenteric artery.

間膜動脈は起始部から約5cmにわたり厚さ約2mmの上腸間膜動脈神経叢に取り囲まれていた. そして, この上腸間膜動脈神経叢内にリンパ節は認められなかった. この連続切片を三次元的に画像化した結果, 多数の神経束が上腸間膜動脈を全周性に取り囲み, 上腸間膜動脈神経叢を形成していた(図3, 4, 5, 6). さらに, この神経叢は動脈の根部において腹腔神経叢に連続していた(図3). そして, 上腸間膜動脈周囲のリンパ節は, 上腸間膜動脈の全長にわたり全周性に分布していたが, 上腸間膜動脈神経叢の中には認められなかった. また, 剖検例の1例(標本2)で上腸間膜動脈根部において神経束の密度が疎となり, 上腸間膜動脈外膜近傍にリンパ節, 血管が分布する像が認められたが, この場合も神経叢として認識できる構造内にリンパ節は認められなかった(図4).

III. 完全連続切片および三次元構築モデルによる膵癌の進展様式の検討

肉眼的に膵後方進展が高度であった膵頭部癌切除例の1例(標本4)および膵頭部癌剖検例の1例(標本6)の完全連続切片各々565, 921枚の組織学的検討および三次元像の検討の結果, 癌の浸潤が上腸間膜動脈外膜に及んでいる像が認められた. 2症例とも浸潤形態としては神経浸潤が主であった(図7, 8). とくに標本6では腫瘍の主占拠部位の膵鉤部から門脈, 上腸間膜動脈に沿って神経浸潤が末梢および中枢方向に進展する像が認められた(図8). また, 2例とも上腸間膜動脈周囲の転移リンパ節のほとんどが癌の浸潤巣のごく近傍に認められた. これに対して, リンパ節転移が高度であった膵癌切除例1例(標本5)の完全連続切片155枚の組織学的検討および三次元像の検討では, 上腸間膜動脈周囲リンパ節に高度の転移を認めるにもかかわらず, 神経浸潤および癌の間質浸潤は原発巣周囲にわずかに認められるのみで上腸間膜動脈神経叢内には癌細胞は認められず転移リンパ節とは明らかに離れて存在していた(図9).

考 察

1973年に Fortner¹³⁾が拡大郭清膵切除術 (regional pancreatectomy) を提唱して以来, 本邦においても膵癌の治療成績の向

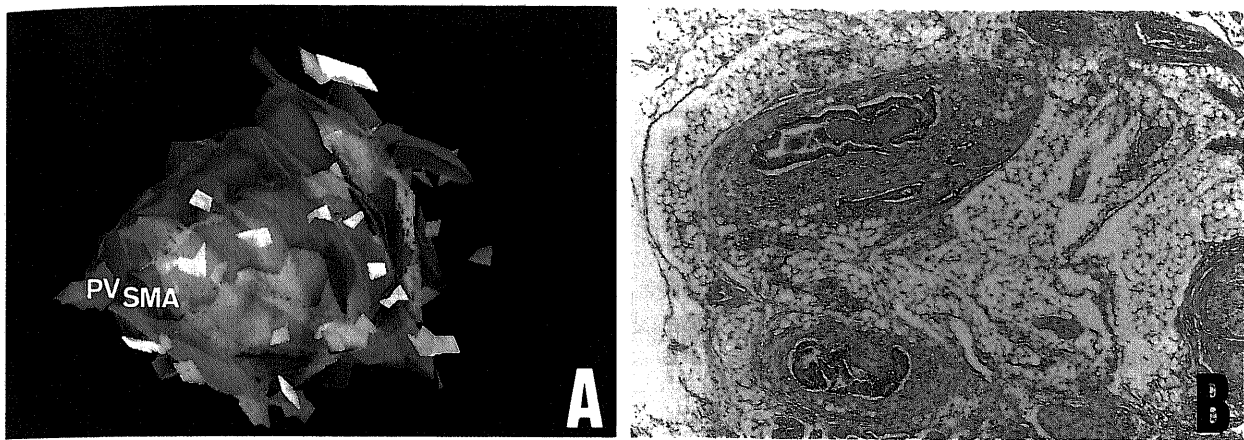


Fig. 8. Computer-aided reconstruction of the modes of spread of tumor (A) and microscopic appearance around the superior mesenteric plexus (B) in specimen 6. The three-dimensional image reveal that the tumor (semitransparent brown) surrounds the superior mesenteric artery. Metastatic lymph nodes (green) are mainly recognized close to tumor. Microscopically the tumor extends along the superior mesenteric artery mainly by neural invasion (B). B, Hematoxylin-Eosin stain, ×40. PV, portal vein; SMA, superior mesenteric artery.

上をめざして広範な後腹膜・リンパ節郭清および門脈、上腸間膜動脈、肝動脈などの大血管の合併切除も積極的に行われてきている。教室でも、1973年以来徐々に郭清範囲を拡大し、1977年には経外側の後腹膜到達法 (translateral retroperitoneal approach) による広範囲拡大郭清膵切除術を開発し、膵癌の治療成績の改善に努めてきた¹⁴⁾。その結果、徐々にではあるが治療成績の向上を認めるようになってきた^{3)~5)}。しかし、このような拡大郭清を施行してもいまだに膵後方進展に起因する剝離面癌浸潤陽性により非治癒切除となる症例が多い⁴⁾。教室では、この剝離面癌浸潤陽性の原因として、膵癌の後方進展とくに神経浸潤の重要性を強調してきた^{15)~18)}。萱原¹⁶⁾は、切除標本からえられた5μmの完全連続切片の検討により神経浸潤は主に連続性に進展すると報告し、膵頭部癌の外科治療においては神経叢の完全郭清が必要であると結論している。しかし、神経叢の完全郭清は重篤な下痢やこれに伴う吸収障害を引き起こすことから^{6)~9)}、クォリティオブライフの面からは可能な限り上腸間膜動脈神経叢の温存が望まれる。

現在、膵癌に対する上腸間膜動脈周囲郭清の必要性については一般的に認められているが、実際の郭清の方法や程度に関しては施設間で異なっている。R2リンパ節郭清を行うが上腸間膜動脈神経叢は温存する施設²⁰⁾²¹⁾、上腸間膜動脈神経叢の郭清は右側半分にとどめる施設^{22)~24)}、そして上腸間膜動脈周囲は神経叢も含め完全切除を基本とする施設²⁵⁾²⁶⁾などである。教室では膵外神経叢を含む後方組織の en bloc 切除を基本術式としており、上腸間膜動脈神経叢は全周性に郭清している。しかし、全身状態不良例や社会的状況によっては上腸間膜動脈神経叢を温存した術式も選択している。この際、膵頭神経叢第Ⅰ部および第Ⅱ部は切除し、リンパ節郭清については上腸間膜動脈周囲を全周性に郭清している。このように郭清範囲の相違が見られるのは下痢や栄養障害などの合併症の存在もさることながら、いまだに上腸間膜動脈周囲の組織構造や癌の進展様式について不明な点が多く、その理論的根拠に乏しいことに起因するものと考えられる。

膵頭部の神経系解剖に関しては吉岡ら²⁷⁾が剖検例における肉眼解剖から膵頭神経叢 (第Ⅰ部、第Ⅱ部)、上腸間膜動脈神経叢

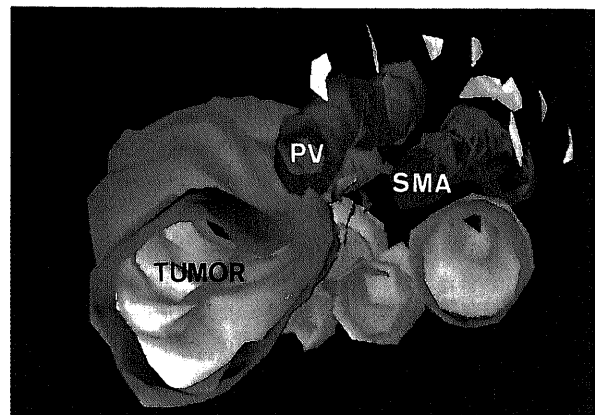


Fig. 9. Computer-aided reconstruction of the modes of spread of tumor in specimen 5. Many metastatic lymph nodes (green) are recognized around the superior mesenteric artery (semitransparent red). But the direct invasion of tumor (reddish purple) does not extend to the superior mesenteric plexus. PV, portal vein; SMA, superior mesenteric artery.

に区分している。このなかで吉岡は膵頭神経叢第Ⅰ部は右側腹腔神経節から出て鈎状突起の上内縁に入るものであり、第Ⅱ部は上腸間膜動脈神経叢から出て鈎状突起の内縁全体に亘って入る幅の広い神経束であると述べている。しかし、上腸間膜動脈神経叢に関しては図には描かれているものの、その詳細についてはふれられていない。ただし、吉岡らの報告が慢性膵炎に対する膵頭神経叢切断術の報告であることを考えると、上腸間膜動脈神経叢に関する記述が不十分であることは当然のことと考えられる。永井ら²⁸⁾は剖検例の検索から膵胆道系のリンパ系および神経系の解剖について検討し報告している。このなかで腹腔神経叢と上腸間膜動脈神経叢とは連続した神経叢を形成するとして腹腔腸間膜神経叢と名付けている。さらに、上腸間膜動脈に垂直な断面の肉眼的観察から神経叢内にはリンパ節は原則として存在しないと推測している。また、墨汁注入によるリン

パルの検索の結果、上腸間膜動脈神経叢内に墨汁の流入は認められなかったと報告している。これに対して、高橋ら²⁵⁾は上腸間膜動脈外膜のすぐ近くまで正常神経叢が分布しその間にリンパ管も存在すると述べている。リンパ節に関しては、金光ら²⁶⁾が膵癌拡大手術例の剖検所見で大動脈周囲の神経叢内の直径1 mmのリンパ節に転移を認めたと報告しているものの、上腸間膜動脈周囲のリンパ節と神経叢の位置関係に言及した報告はほとんど認められず、著者が検索し得た限りでは永井らの報告²⁸⁾があるのみである。しかし、永井らの検討は、おもに肉眼的検討であり上腸間膜動脈周囲におけるリンパ節、リンパ管の局在に関して結論するには十分とはいえず、さらに詳細な検討が必要であると考えられる。

このように、上腸間膜動脈周囲組織構造とくに膵癌の主な後腹膜への進展経路である神経叢、リンパ節、リンパ管について、その走行や分布に関し組織学的に詳細な検討を行った報告はこれまで認められない。そこで今回、著者は上腸間膜動脈神経叢を温存した上腸間膜動脈周囲リンパ節の完全郭清が可能かどうかをあらかじめする目的で、上腸間膜動脈周囲組織構造および膵癌の上腸間膜動脈周囲への進展様式について膵頭部の組織標本を用いて病理組織学的ならびにコンピューター・グラフィックスを応用して三次元的に検討した。

リンパ節および神経束に関しては通常のヘマトキシリンエオジン染色で観察可能であった。しかし、門脈や上腸間膜動脈などの大血管以外の血管とリンパ管の鑑別はヘマトキシリンエオジン染色では不十分であった。リンパ管と血管の鑑別にはエラスチカファンギーソン染色やビクトリアブルーヘマトキシリンエオジン重染色などの弾性線維染色や、第Ⅷ因子関連抗原および UEA-I などの血管内皮染色、さらにラミニン、Ⅳ型コラーゲンなどの基底膜染色が有用といわれている^{29)~31)}。稲田ら³²⁾は胃癌における静脈浸潤について検討する目的でビクトリアブルーヘマトキシリンエオジン重染色、第Ⅷ因子関連抗原およびラミニンによる免疫染色を施行し、ビクトリアブルーヘマトキシリンエオジン重染色は静脈の鑑別に、ラミニン染色は小静脈の鑑別に、そして細静脈とリンパ管の鑑別には第Ⅷ因子関連抗原およびラミニンによる免疫染色が有効であったと報告している。Iwasakiら³³⁾は、甲状腺癌における脈管浸潤を検討する目的で第Ⅷ因子関連抗原、UEA-I による免疫組織化学的染色を施行し、血管浸潤とリンパ管浸潤の鑑別に有用であったとしている。また、Otsukiら⁴⁰⁾はリンパ管と血管の構造について電子顕微鏡を用いて詳細に検討し、ラミニン、Ⅳ型コラーゲンによる免疫組織化学的染色の染色態度と比較したところラミニン、Ⅳ型コラーゲンは光顕レベルでのリンパ管、血管の鑑別に有用であったと報告している。しかし、稲田ら³²⁾も述べている如くエラスチカファンギーソン染色やビクトリアブルーヘマトキシリンエオジン重染色などの弾性線維染色では、100 μm 以下の弾性線維の発達していない細静脈とリンパ管の鑑別が問題となる。また、血管内皮染色に関して増沢⁴¹⁾は第Ⅷ因子関連抗原は血管内皮細胞に陽性所見を示したが、ときにリンパ管との鑑別が問題になると報告し、UEA-I などの他の染色の所見を加味する必要があるとしている。今回の検討ではこれらの各染色の欠点を補う目的で 100~200 μm 以上の静脈とリンパ管の鑑別にはエラスチカファンギーソン染色とビクトリアブルーヘマトキシリンエオジン染色の所見を主に参考にし、これ以下の小口径の血管、リンパ管の鑑別は血管内皮染色と基

底膜染色の所見を加味し、総合的に判断した。

上腸間膜動脈周囲組織を上腸間膜動脈に垂直な切片で組織学的に観察すると、動脈の外膜から約 2 mm の幅で全周性に多数の神経束と膠原線維が比較的密に上腸間膜動脈を取り囲んでいる像がみられる。これがいわゆる上腸間膜動脈神経叢である。さらにその周囲は後腹膜の脂肪組織および神経、脈管を含んだ間質結合織により構成され、神経および膠原線維の分布は動脈から離れるとともに次第に疎となる。上腸間膜動脈神経叢はこのように比較的密な構造をしているためリンパ管も直径数 μm の毛細管レベルの細いものが密に分布し、小リンパ管以上の比較的太いリンパ管は神経叢の外側に多く分布していた。そして、このような形態学的特徴から上腸間膜動脈周囲におけるリンパ流もおもに神経叢の外側を流れるものと考えられた。

正常剖検例 3 例と臨床例 1 例から得られた完全連続切片各々 1,529, 1,047, 1,275, 565 枚、合計 4,416 枚の組織学的検討と三次元構築モデルによる検討の結果、上腸間膜動脈神経叢は上腸間膜動脈と平行して走る多数の神経束とこれを取り囲む膠原線維によって構成されていた。そして、上腸間膜動脈根部付近では腹腔神経叢に連続していた。リンパ節は上腸間膜動脈の根部から全長にわたり全周性に分布していたが、上腸間膜動脈神経叢内には存在しなかった。ただし、剖検例の 1 例で上腸間膜動脈根部付近で神経叢内の神経束の数が減少し、上腸間膜動脈外膜近傍に比較的太いリンパ管、血管の走行を認めた。しかし、今回検討した他の 5 例や、著者がこれまでに観察した数例の上腸間膜動脈周囲の組織標本では、ほとんどの症例で神経叢は腹腔神経叢から比較的密な状態で上腸間膜動脈神経叢に連続しており、上腸間膜動脈根部において神経叢の密度が疎となることは比較的稀であると考えられた。このような神経叢、リンパ節、リンパ管の分布から膵癌の上腸間膜動脈周囲における進展経路を考えると、神経浸潤に代表される膵頭部からの直接浸潤は上腸間膜動脈神経叢内を神経束に沿って浸潤し、リンパ行性の進展はおもに上腸間膜動脈神経叢の外側を進展するものと推測された。

松田ら⁴²⁾は神経浸潤の場合は組織学的に神経周膜の層板間と周膜下でありリンパ系とは別の経路と考えられるとし、さらに臨床例の検討で神経浸潤とリンパ節転移の所見に格差を認めることから神経浸潤とリンパ節転移は別の経路として認識すべきであると述べている。萱原ら¹⁷⁾は神経浸潤の成立機序として、病巣から直接神経周膜を破壊して神経周囲腔に浸潤する場合と、神経周膜を貫通する脈管を介して浸潤する場合との二つをあげている。進展様式としては、神経周囲腔に入った癌細胞は主に神経周囲腔を連続性に進展すること、神経束の分岐とともに癌細胞も分岐浸潤すること、癌浸潤の最先進部位を形成することの三点をあげている。さらに、臨床例の検討において上腸間膜動脈根部リンパ節に転移を認めない症例においても、膵外神経叢、とくに膵頭神経叢第Ⅱ部に浸潤を認める症例が多かったことから、上腸間膜動脈周囲郭清の必要性を強調するとともに上腸間膜動脈周囲リンパ節に転移を認めなくても上腸間膜動脈神経叢郭清は必要であり、この点でリンパ節転移と神経浸潤は異なった経路として外科治療にあたるべきであると述べている¹⁸⁾。今回癌の進展様式について検討した 3 例のうち膵後方進展が著明であった 2 例において上腸間膜動脈の長軸方向に癌の進展が認められ、その進展様式が主に神経浸潤であったことは、萱原ら¹⁷⁾の主張する進展様式を裏付ける所見と考えられ

た。また、同じくこの2例で上腸間膜動脈を巻き込んだ癌蜂巣の近傍のリンパ節に多く転移を認めたことは、神経周囲腔に進展した癌細胞が神経周囲外に進展する可能性を示唆するものとして重要であると考えられた。さらに、リンパ節転移が主であった症例では、直接浸潤と独立してリンパ行性の進展の存在が示唆される所見を認め、膵頭部からのリンパ行性の進展は主に上腸間膜動脈神経叢の外側を通るものと考えられた。すなわち、膵頭部から上腸間膜動脈周囲への膵癌の進展はおもに神経浸潤により上腸間膜動脈神経叢内を通る連続性進展と、おもに上腸間膜動脈神経叢の外側を通るリンパ行性進展の二つに代表されると考えられた。このように神経叢の内側、外側を異なった様式で進展するのは、上述のような上腸間膜動脈周囲を神経叢が比較的密に分布し、リンパ節、リンパ管がその周囲に分布する組織構造もその一因と考えられる。

さて、上腸間膜動脈神経叢を温存したリンパ節の完全郭清が可能かどうかであるが、これまで述べてきたように上腸間膜動脈神経叢内にリンパ節は認められなかったことから可能であると考えられる。ただし、この際、三次元構築モデルで明らかにようにリンパ節は上腸間膜動脈周囲に全周性に存在するため、リンパ節郭清も上腸間膜動脈周囲を全周性に施行することが肝要である。同時に膵頭神経叢第Ⅰ部および第Ⅱ部もリンパ節と共に切除すべきである。また、上腸間膜動脈神経叢を温存できる症例の条件は膵後方進展を認めない症例であり、膵外神経叢に浸潤を認める場合は上腸間膜動脈神経叢も完全に郭清すべきであると考えられる。しかし現時点では、膵癌の膵後方進展を術前に正確に診断することは困難であるといわざるをえず¹⁰⁾、上腸間膜動脈神経叢温存の適応は微小膵癌や粘液産生膵癌などの腫瘍が膵内に局限するものや全身状態不良例などと考えられる。さらに、本術式は上腸間膜動脈周囲への浸潤が比較的稀な膵内胆管癌や十二指腸乳頭部癌にも適応されることが期待される。

さらに術前画像診断、術中迅速病理診断などを駆使し癌の進展状況を正確に把握し、上腸間膜動脈神経叢温存の適応を拡大する努力が今後必要であると考えられ、このことが真のクォリティオブライフの向上につながるものと思われる。

結 論

膵頭部標本を用いて上腸間膜動脈周囲の組織構造および膵癌の進展様式について検討した。完全連続切片5,492枚の組織学的検討および三次元構築モデルの検討の結果、上腸間膜動脈神経叢内にリンパ節は認めず、リンパ管も上腸間膜動脈神経叢の外側に分布するものが多かった。膵癌の進展様式としては主に神経叢内を神経浸潤により進展するものと主にリンパ節転移により進展する二つの進展様式が認められた。これらのことから、膵癌において上腸間膜動脈神経叢を温存した上腸間膜動脈周囲リンパ節の完全郭清は可能であると考えられた。

謝 辞

稿を終るに臨み、ご指導と御校閲を賜りました恩師宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を表します。また、直接ご指導いただきました金沢医療短期大学部永川宅和教授に心から感謝致します。あわせて本研究遂行に多大のご協力を頂きました金沢大学医学部第二病理学教室寺田忠史助教授、斎藤勝彦講師ならびに、有益な御助言を頂きました金沢大学第二外科学教室膵胆道グループの諸先生方に厚く御礼申し上げます。

尚、本論文の要旨は平成3年度厚生省膵癌研究班班会議(1991, 東

京)において発表した。

文 献

- 1) 宮崎逸夫, 小西一郎, 永川宅和: 膵前方被膜浸潤と膵後方組織浸潤. 日本臨床, 44, 1750-1753 (1986).
- 2) 永川宅和, 宮崎逸夫: 進行膵癌に対する拡大郭清膵十二指腸切除術. 胆と膵, 10, 151-158 (1989).
- 3) 宮崎逸夫, 上野桂一, 永川宅和: 膵癌治療における日本の現状. 手術, 44, 1411-1417 (1990).
- 4) 太田哲生, 永川宅和, 宮崎逸夫: 膵頭部領域癌に対する拡大手術. 外科治療, 63, 283-287 (1990).
- 5) Nagakawa, T., Konishi, I., Ueno, K., Ohta, T., Akiyama, T., Kanno, M., Kayahara, M. & Miyazaki, I.: The results and problems of extensive radical surgery for carcinoma of the head of the pancreas. Jpn. J. Surg., 21, 262-267 (1991).
- 6) 永川宅和, 磯部次正, 渡辺公男, 浅野栄一, 山崎軍治, 竹下八州男, 小西孝司, 倉知 圓, 佐々木誠, 藤田秀春, 宮崎逸夫: 拡大膵頭十二指腸切除術と栄養一とくに膵頭十二指腸切除術症例の消化吸収障害と管理を中心に-. 日消外会誌, 15, 40-46 (1982).
- 7) 小西孝司, 宮崎逸夫: 膵疾患の栄養管理一とくに拡大郭清膵切除術前後の栄養管理について-. 肝胆膵, 6, 887-892 (1983).
- 8) 上野桂一: 膵頭十二指腸切除術前後の輸液・栄養管理. 消化器外科輸液・栄養管理一病態別術前術後管理の実際一(宮崎逸夫編), 第1版, 94-106頁, ソフトサイエンス社, 東京, 1989.
- 9) 太田哲生: 膵全摘術前後の栄養管理. 消化器外科輸液・栄養管理一病態別術前術後管理の実際一(宮崎逸夫編), 第1版, 107-114頁, ソフトサイエンス社, 東京, 1989.
- 10) 小林弘信: 膵頭部癌の大動脈周囲リンパ節転移に関する臨床的検討. 日外会誌, 92, 986-996 (1991).
- 11) 萱原正都, 永川宅和, 森 和弘, 中野達夫, 角谷直孝, 小林弘信, 太田哲生, 上野桂一, 宮崎逸夫: リンパ節転移状況からみた膵頭部癌のリンパ路. 膵臓, 6, 42-48 (1991).
- 12) Hsu, S. M., Raine, L. & Fanger, H.: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase technique: a comparison between ABC and unlabelled antibody (PAP) procedures. J. Histochem. Cytochem., 29, 577-580 (1981).
- 13) Fortner, J. G.: Regional resection of cancer of the pancreas. Surgery, 73, 307-341 (1973).
- 14) 永川宅和, 倉知 圓, 小西孝司, 宮崎逸夫: 膵癌における後腹膜郭清法 translateral retroperitoneal approach. 医学のあゆみ, 111, 339-341 (1979).
- 15) 永川宅和, 東野義信, 宮崎逸夫: 膵・胆道系癌の神経周囲浸潤について. 胆と膵, 5, 1031-1033 (1984).
- 16) 萱原正都: 膵癌進展様式の臨床病理学的ならびに実験的研究一とくに膵外神経叢内神経浸潤について-. 日消外会誌, 21, 1363-1372 (1988).
- 17) 萱原正都, 永川宅和, 宮崎逸夫: 膵癌における神経浸潤の成立機序と進展様式. 胆と膵, 12, 139-144 (1991).
- 18) 萱原正都, 永川宅和, 上野桂一, 太田哲生, 小林弘信, 角

- 谷直孝, 森 和弘, 中野達夫, 宮崎逸夫: 膵頭部癌における神経浸潤とリンパ節転移. 日消外会誌, 24, 813-817 (1991).
- 19) 宮崎逸夫, 上野桂一, 永川宅和: 膵癌拡大手術の術式と成績. 消化器外科セミナー-25膵癌の診断と治療-最近の進歩(消化器外科セミナー編集委員会編), 第1版, 181-203頁, へるす出版, 東京, 1986.
- 20) 佐藤寿雄, 宮下英士, 松野正紀, 小針雅男: 膵癌の手術術式とその選択. 外科治療, 58, 175-181 (1988).
- 21) 尾崎秀雄, 木下 平, 小菅智男, 島田和明, 山本順司, 柄川 順: 膵癌に対する拡大手術と集学的治療. 総合臨床, 39, 2809-2815 (1990).
- 22) 羽生富士夫, 今泉俊秀, 三浦 修: 膵癌の手術適応と術式の選択. 消外セミナー, 25, 140-159 (1986).
- 23) 早川直和, 二村雄次: 膵・胆道癌リンパ節郭清のコツ. KARKINOS, 3, 847-853 (1990).
- 24) 小倉喜文, 谷川寛自, 田端正己, 渡部泰和, 水本龍二: 膵癌治療術式と適応-とくに膵頭部癌について-. 総合臨床, 39, 2803-2808 (1990).
- 25) 高橋 伸, 尾形佳郎, 宮崎洋史, 前田 大, 村井信二, 都築俊治, 阿部令彦: 膵癌の神経浸潤とリンパ節転移との関連からみた上腸間膜動脈周囲神経叢郭清の意義. 胆と膵, 12, 151-155 (1991).
- 26) 金光敬一郎, 平岡武久: 膵癌の神経浸潤とリンパ節転移への対策. 胆と膵, 12, 165-169 (1991).
- 27) 吉岡 一, 若林利重: 膵頭神経叢切断術々式. 手術, 11, 849-857 (1957).
- 28) 永井秀雄, 佐田尚宏, 黒田 慧, 森岡恭彦: 膵胆道リンパ系と膵頭領域神経叢との関係. 胆と膵, 12, 129-138 (1991).
- 29) Mukai, K., Rosai, J., Walter, H. C. & Burgdorf, M. D.: Localization of factor VIII-related antigen in vascular endothelial cells using an immunoperoxidase method. Am. J. Surg. Pathol., 4, 273-276 (1980).
- 30) 本田まりこ, 村上京子, 仲田佳子, 大関 武, 新村真人: 各種脈管系腫瘍における第Ⅷ因子関連抗原. 日皮会誌, 93, 273-278 (1983).
- 31) 諸富立寿, 白水和雄, 磯本浩晴, 掛川暉夫, 森松 稔: 大腸癌の脈管侵襲判定への第Ⅷ因子関連抗原の応用. 日大肛病会誌, 38, 355-358 (1985).
- 32) 鈴木裕介, 増澤幹男, 神崎 保, 西山茂夫: 組織内脈管内皮細胞の生物学的性状の検討-第2報 UEA-I レクチン酵素抗体法による検索-. 93, 1289-1295 (1983).
- 33) Little, D., Said, J. W., Siegel, R. J., Fealy, M. & Fishbein, M. C.: Endothelial cell markers in vascular neoplasms: an immunohistochemical study comparing factor VIII-related antigen, blood group specific antigens, 6-keto-PGF₁ alpha, and Ulex Europaeus-1 lectin. J. Pathol., 149, 89-95 (1986).
- 34) Hultberg, B. M. & Svanholm, H.: Immunohistochemical differentiation between lymphangiographically verified lymphatic vessels and blood vessels. Virchows Arch. A., 414, 209-215 (1989).
- 35) 久保隆一, 松田泰次, 肥田仁一, 赤埴吉高, 足立俊之, 進藤勝久, 安富正幸: laminin の免疫組織化学による癌の静脈侵襲に対する研究-大腸癌について-. 日大肛病会誌, 43, 172-177 (1990).
- 36) Barsky, S. H., Baker, A., Siegel, G. P., Togo, S. & Liotta, L. A.: Use of anti-basement membrane antibodies to distinguish blood vessel capillaries from lymphatic capillaries. Am. J. Pathol., 7, 667-677 (1983).
- 37) Bettelheim, R., Mitchell, D. & Gusteron, B. A.: Immunocytochemistry in the identification of vascular invasion in breast cancer. J. Clin. Pathol., 37, 364-366 (1984).
- 38) 稲田 潔, 下川邦泰, 池田庸子, 尾関 豊, 種村廣巳: 胃癌の静脈侵襲について-病理組織学的検査法の検討-. 日消外会誌, 23, 2014-2023 (1990).
- 39) Iwasaki, H., Matsumoto, A., Ito, K., Kure, Y., Suzuki, A., Sugino, K., Ozaki, O. & Noh, J.: Prediction of distant metastasis in follicular adenocarcinoma of the thyroid. World J. Surg., 14, 425-430 (1990).
- 40) Otsuki, Y., Kubo, H. & Magari, S.: Immunohistochemical differentiation between lymphatic vessels and blood vessels-Use of anti basement membrane antibodies and anti-factor VIII-related antigen. Arch. Histol. Cytol., 53, 95-105 (1990).
- 41) 増沢幹男: 血管内皮細胞(主として第Ⅷ因子). 皮膚臨床, 28, 1151-1157 (1986).
- 42) 松田真佐男, 二村雄次: 膵頭部癌における神経周囲侵襲. 日外会誌, 84, 719-728 (1983).
- 43) 西原謙二, 川端章弘, 品川裕治, 西川雅裕, 川村 明, 濱中裕一郎, 鈴木 敏: 膵癌進展度診断の総合画像診断. 胆と膵, 12, 611-616 (1991).

The Three-Dimensional Study on the Structure around the Superior Mesenteric Artery-The possibility of Complete Lymphadenectomy for Pancreatic Cancer preserving the Superior Mesenteric Plexus Kazuhiro Mori, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - J. J. J. Med Soc., **101**, 406 - 415 (1992)

Key words computer graphics, lymph node metastasis, neural invasion, pancreatic cancer

Abstract

In order to investigate the possibility of complete lymphadenectomy around the superior mesenteric artery preserving the superior mesenteric plexus, an histopathological study and a computer-assisted three-dimensional reconstruction of the histologic structure around the superior mesenteric artery were performed. Six surgical or autopsy samples from 3 patients with pancreatic cancer and 3 patients with a healthy pancreas were examined. The histopathological study revealed that many nerve bundles and collagen fibers surround the superior mesenteric artery with a thickness of about 2 mm. The lymphatic vessels, which are distinguishable from blood vessels by stainings for endothelium or basement membrane, were mainly distributed outside the superior mesenteric plexus. The histopathological study by the 5,492 complete serial sections 5μ m thick proved that lymph nodes around the superior mesenteric artery were distributed outside the superior mesenteric plexus. In the three-dimensional image of the histologic structure around the superior mesenteric artery reproduced on a display, the superior mesenteric artery was surrounded by many nerve bundles which run parallel with the superior mesenteric artery and these nerve bundles construct the so-called superior mesenteric plexus. The three-dimensional study of the modes of spread of pancreatic cancer revealed two types of spread; in one type the tumor extends along the superior mesenteric artery mainly by neural invasion, and in the other type the tumor extends mainly by lymph node metastases. These findings suggest that it is possible to completely dissect the lymph nodes in a pancreatic cancer while preserving the superior mesenteric plexus.