



Title	胆道癌の進展様式：微小脈管浸潤と神経浸潤
Author(s)	高橋, 雅俊
Citation	北海道大学. 博士(医学) 乙第4935号
Issue Date	1996-03-25
DOI	10.11501/3112124
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/51340
Type	theses (doctoral)
File Information	000000297316.pdf



[Instructions for use](#)

『胆道癌の進展様式 — 微小脈管浸潤と神経浸潤』

北海道大学第一外科学教室

高橋雅俊

Masatoshi Takahashi

First Department of Surgery

Hokkaido University School of Medicine

KEY WORD : Biliary tract cancer

Micrometastasis to lymphatics, veins and nerves

Histo-pathological examination

①

No.

『胆道癌の進展様式 — 微小脈管浸潤と神経浸潤』

北海道大学第一外科学教室

高橋雅俊

Masatoshi Takahashi

First Department of Surgery

Hokkaido University School of Medicine

KEY WORD : Biliary tract cancer

Micrometastasis to lymphatics, veins and nerves

Histo-pathological examination

緒言

胆道癌の腫瘍進展様式には局所進展と遠隔転移がある。局所進展は、腫瘍の周囲組織への浸潤性進展とリンパ管、静脈、神経への局所微小浸潤に分けられる。また、解剖学的に胆道系は門脈、肝動脈などの肝へ流入する重要な血管とともに肝十二指腸間膜内で漿膜に囲まれて束となって走行している。このため、胆道癌が漿膜下層へ浸潤している場合、外科的に根治術を行なおうとする場合、剥離操作で剥離断端因子を陰性化することが困難であることが多い。また、主腫瘍部より離れた部位のリンパ管浸潤、静脈浸潤、神経浸潤のために、肝側断端や十二指腸断端に腫瘍が残る場合が多く、局所の根治性を得ることは難しい。このため、胆道癌の手術の根治性を高めるには局所進展、とくに脈管、神経などへの微小浸潤の進展様式について理解していることが重要である。

しかしながらリンパ管浸潤、静脈浸潤、神

経浸潤は従来、別々に評価されており、その相互関係、臨床的意義についての基礎的検討は十分にはされていない。さらに、実験形態学的にこれらの相互関係について検討した報告は見あたらない。

このような観点より、本研究では胆道系の血管、リンパ管、神経構築を実験形態学的に検討し、この結果と臨床にみられる局所微小浸潤の形態、相互関係とを比較検討し、微小転移の成立過程と、相互関係、臨床的意義について検討した。

対象と方法

1. 臨床症例の検討

当教室および関連病院において切除された胆道癌 170 例の切除標本を用いた。その内訳は胆管癌 84 例、胆嚢癌 86 例であった。これらの切除標本をホルマリン固定、薄切後、通常のヘマトキシリン-エオジン染色（以下、H-E）を行い、以下の検索を行った。

腫瘍壁深達度と、リンパ管浸潤、静脈浸潤、

神経浸潤の出現頻度、これら脈管浸潤、神経浸潤間の出現頻度の相互関係を検討した。また、神経分布、微小神経浸潤の形態について neurofilament protein、s-100 protein (DAKO社)、また、血管分布、血管と神経の関連性については Factor VIII (DAKO社) を用いてABC法に従い、免疫組織学的に検討した。腫瘍細胞についてはS期からG1期の細胞核に陽性を示すPCNA抗体を用いて染色を行った。

さらにこれらの切除標本を用いてヒトの胆道系構造について検討し、イヌを用いた実験的検討の結果と比較検討した。

また、臨床例の統計学的処理は χ^2 検定によって行った。

2. 実験的検討

体重8~11Kgの雑種成犬(n=8)を用い、ケタラールを筋肉内注射後、イソゾール静脈内注射による麻酔下で開腹し、以下の実験を行った。

リンパ系の検討は肝十二指腸間膜漿膜下層、

あるいは胆嚢漿膜下層に India インクを注入する間接法により行った。この検討は肝十二指腸間膜下部リンパ路を結紮切離したリンパうつ滞群 (n=2) と処置をせずに行った正常群 (n=6) の 2 群について行った。

血管系構築の検討は大動脈を腹腔動脈前後で結紮し、これにカニキュレーションを行い、ヘパリン加生食で灌流後、水溶性青色樹脂系色素を注入して行った (n=4)。10%ホルマリン固定後、パラフィン包埋を行い、100 μ m切片を作成し光学顕微鏡にて観察した。さらに 1mm切片を脱パラフィン後、実体顕微鏡にてリンパ管構造、神経構造とともに観察した。

神経構築の検索では、標本作成時の血管破綻による血球の神経構造内混入を避けるために血管系構築検討と同様にヘパリン加生食灌流した。その後、十二指腸より肝を一塊にして摘出した。摘出した標本について連続標本を作成、H-E、PAS 染色を行ったほか、10 μ m切片を作成し Hormes 法に従って鍍銀染色を行

い観察した。摘出標本については Vater 乳頭部から肝門部までの連続標本を作成した。

結果

1. 臨床例切除標本からみた胆道系構築

1) 神経構造

肝十二指腸間膜の神経は部位によって若干の構造上の差を示した。まず漿膜下層の肝動脈に伴走する太い神経が存在した。この神経はさらに細い神経を胆管周囲や胆嚢に出しながら肝十二指腸間膜を上行する状態が観察された。漿膜下層の神経の基本構造は神経周膜、周囲腔、神経線維束から成り立っていた。最外層の神経周膜は数層の PAS 染色陽性の膠原線維の膜からなり、神経線維束は、神経内膜によって集合した神経線維から構成されていた。この神経周膜と神経線維束の間にはしばしば神経周囲腔の間隙が観察された。

総胆管ではこの神経の基本構造は線維筋層に分布する神経まで観察することができたが、線維筋層の粘膜に近い部分ではこの構造は観

察できず、細い神経線維束のみ観察された。漿膜下層、線維筋層外層の神経ではこれらの周膜、周囲腔、神経束に血管が分布していた。線維筋層の神経でも漿膜に近い側では漿膜下層と全く同じ構造をとるが、粘膜層に近くなるにしたがって神経構造内の血管分布は認められなくなり、血管が神経周膜周囲に隣接して走行するのみとなった (Fig. 1)。さらに粘膜層に接する固有層において神経は H-E 染色では判別することができず、S100、Neuro-filament protein の酵素抗体法を用いた神経染色のみで観察できた。

Fig. 1

一方、胆嚢では漿膜下層の神経分布は総胆管に比較して少なかった。

2) リンパ管

リンパうっ滞を認めない症例ではリンパ管を H-E 染色標本で同定することは困難であった。しかしながら炎症や腫瘍などによるリンパ系や循環系のうっ滞が高度な症例ではリンパ管の拡張が漿膜下層、時には筋層において

も観察された。さらに神経周膜層の離開、周囲腔の拡大を認めることが多く、拡大した周囲腔内にリンパ球が充満する像や好中球などのリンパ系の血球成分が存在する像が観察された (Fig.2)。

2. 実験でみられた胆道の血管、リンパ管、神経構築

イヌの連続標本で観察された胆道系の構築は基本的にヒトで観察されたものと同様であった。

1) 血管系

胆管の血管系をみると総胆管の線維筋層外縁を長軸方向に走行する大小の血管があり、この血管と肝動脈の間には所々で血管の吻合が存在していた。この胆管を囲む血管からは線維筋層を貫く細い血管が分枝しており、粘膜層の毛細血管網へと移行していた (Fig.3-A)。

さらに漿膜下層の血管網は胆道系の神経、およびリンパ節の血管と交通していた。

神経では神経周膜にそって漿膜下層の血管

網から分布する血管が、神経周膜内を走行した後に、神経周囲腔を貫き神経束内を走行した。このような血管は神経の所々で神経内に入り、互いに合流していた。また、肝動脈に近い神経では肝動脈から直接分枝する血管が見られた (Fig.3-B)。

Fig.3-B

胆嚢では、胆嚢動脈からの血管が漿膜下層を走行した後に固有筋層の外縁を取り囲むように分布し、ついで筋層を貫き、粘膜の血管網へと移行した (Fig.3-C)。

Fig.3-C

また、胆嚢の神経でも胆管と同様に周囲の血管より神経に入る血管を認めた。

2) 神経

イヌの神経は胆管周囲で肝十二指腸間膜の漿膜下層内で分枝しながら肝動脈に接するように走行した。胆嚢動脈の分枝部では神経の胆嚢枝を分枝していた。さらに Carot 三角部の上部でも分枝を繰り返し、肝門部では豊富な神経が集合する肝門部神経叢を形成していた。胆嚢、胆管ともに漿膜下層内ではヒト

の神経と同様に周膜、周囲腔、神経線維束の末梢神経の基本構造を認め、それぞれに血管が分布していた。

しかしながら線維筋層内の神経は H-E 染色標本によって周膜、周囲腔、神経線維束を識別することが困難であり、さらに線維筋層内層では鍍銀染色によって始めて神経の存在を確認できた (Fig.4)。また、この部位の神経束には血管の分布は認められなかった。粘膜層では細い神経線維が観察されるのみであり、漿膜下層で認められる基本構造を示さなかった。

Fig. 4

さらにうっ滞群では正常群に比較して神経周囲腔は拡張し、周膜各層の離開が観察できた。しかし、神経構造にリンパ管と明らかに同定できるものは認められなかった (Fig.5)。

Fig. 5

3) リンパ管

リンパ管の状態は正常群とうっ滞群では異なっていた。

リンパうっ滞を作成したイヌの肝十二指腸

間膜を实体顕微鏡で観察すると胆道系のリンパ管は漿膜下層で発達し、密なリンパ管網を形成していることが観察できた (Fig.6-A)。

リンパうっ滞を作成しなかった正常群で胆嚢漿膜下層に India インクを注入すると、固有筋層、漿膜下層にリンパ管が豊富に分布する様子が観察された。India インクは注入後ただちに局所の細かいリンパ管にはいった後、漿膜下層の主リンパ管に合流して胆嚢管へ流れた。その後、門脈に沿ったリンパ管を肝十二指腸下部へと流れた。この場合、India インクは肝門部リンパ管へ流入することはなかった。さらに正常群では肝門部、肝十二指腸間膜、胆嚢に分布する神経へのインクの流入もなかった。

肝十二指腸間膜下部のリンパ路を結紮したうっ滞群で同様に検討した。胆嚢漿膜下層に注入した India インクが結紮部より上部の胆管に沿うリンパ管、リンパ節および肝門部領域のリンパ管、リンパ節へ流入する状態を認め

た。神経への流入は正常群と同様に認めなかったが、神経周囲に存在するリンパ管は拡張し、この部へのインクの流入を認めた。しかし、神経にリンパ管が直接流入する像は認めなかった (Fig.6-B)。

4. 臨床症例における微小転移の特徴

a) 腫瘍壁深達度と微小転移

胆管癌で壁深達度とリンパ管浸潤、静脈浸潤、神経浸潤 (Fig. 7) の微小転移率を比較すると、リンパ管浸潤は線維筋層浸潤癌 (以下 fm) でも約 40% の高率に認められ、さらに外膜漿膜下層浸潤癌 (以下 ss) で約半数、さらに漿膜を越えた症例 (以下 s(+)) では 8割と壁深達度が深くなるにしたがい高率となった。神経浸潤は腫瘍浸潤が外膜達した症例 (以下 af) で約 3割に認められ、ss以上では 7割以上に認められた。一方、静脈浸潤は af、ssでの陽性率は 3割程度であり、s(+)) であっても約 4割にとどまっていた。

胆嚢癌では腫瘍深達度が筋層以内にとどま

る場合、リンパ管浸潤、脈管浸潤、神経浸潤を認めなかった。しかし、リンパ管浸潤、静脈浸潤、神経浸潤ともにssでは約半数の症例で陽性であり、さらに、s(+)では全ての因子は約80%に陽性であった。

胆嚢癌の壁深達度と局所微小転移の発現の関係はリンパ管浸潤、静脈浸潤、神経浸潤ともにほぼ同じ比率であるのに対し、胆管癌ではfmでもリンパ管浸潤を認め、ss以上の症例では静脈浸潤が他の因子に比較して低く胆管癌と異なっていた (Table. 1)。

Table. 1

2) 局所微小浸潤の相互関連

胆管癌、胆嚢癌それぞれについてリンパ管浸潤、神経浸潤、静脈浸潤の出現頻度の相互の関連性について検討した。

胆管癌のリンパ管浸潤と神経浸潤の関係を検討するとリンパ管浸潤陽性例では神経浸潤陽性となるものが有意に高く ($p < 0.05$)、リンパ管浸潤と神経浸潤の発生には関連性が認められた。静脈浸潤と神経浸潤については互い

の発生に有意の関係は認めなかった。

リンパ管浸潤と静脈浸潤ではリンパ管浸潤陽性例には静脈浸潤陽性例が多く、互いの発生には有意の関連性を認めた ($P < 0.01$)。

胆嚢癌のリンパ管浸潤と神経浸潤、静脈浸潤と神経浸潤、さらにリンパ管浸潤と静脈浸潤ではいずれの場合でもそれぞれの発生には互いに有意の関連性を認めた ($p < 0.01$) (Fig.8)。

Fig.8

5. 臨床例での神経浸潤の形態的特徴

通常のH-E染色では線維筋層より粘膜側に癌細胞の神経浸潤の存在を確認することは困難であったがs-100 protein抗体を用いた検討では粘膜層直下結合織内の神経に接した腫瘍浸潤を認めた。これは癌細胞が神経末梢に直接浸潤する所見であった (Fig.9)。

Fig.9

さらに臨床例の神経浸潤の基本的な形態は

1)周膜型、 2)周囲腔型、 3)神経束型、 4)浸潤型、
5)混合型の5型に分類することができる

Fig-10

(Fig.10)。周膜型は神経周膜内に癌が限局する型であり、腫瘍が腫瘍腺管構造として存在

する場合や離開した周膜内に腫瘍細胞が浮遊する場合とがある。周膜内に腫瘍腺管が孤立している場合、血管構造が残されていることはまれであり、狭義の神経浸潤に当てはまる。

周囲腔型は神経周囲腔内に腫瘍が存在する場合で外からの腫瘍浸潤を認めない型である。

神経束型は神経線維束内に腫瘍が存在するが腫瘍腺管として認められる場合と神経束内血管

Fig. 11 管の腫瘍塞栓として認められる場合 (Fig. 11)

とがある。神経束内の血管や、周囲腔内に腫瘍が浮遊する場合、直接神経を浸潤してはいないことより、狭義の神経浸潤とすることはできないが神経単位内に腫瘍が存在することより、広義の神経浸潤とすることができる。

考察

胆道系は他の臓器と比較して解剖学的に大きな相違がある。ひとつは隣接臓器と直接接している臓器であり、全体が漿膜におおわれている胃や大腸と異なる点である。そのために浸潤様式が異なり根治術を行うには他臓器

と異なった胆道系局所の腫瘍浸潤様式を理解し、これら局所因子の進展に応じた術式を選択することが必要となる。Bengmark¹⁾、Lygidakis²⁾からも肝門部胆管癌、下部胆管癌ではリンパ管浸潤、静脈浸潤、神経浸潤がほとんどの症例で認められ、このような進展を考慮した術式の必要性を報告している。

胆道癌の腫瘍進展因子には腫瘍壁深達度の他にリンパ管浸潤、静脈浸潤、神経浸潤の3因子が規定されている³⁾。このうち、神経浸潤についてはErnst⁴⁾が1905年に癌の重要な進展因子として報告して以来、多くの報告^{5) 6)}がなされている。また、胆嚢癌のリンパ管浸潤については上林⁷⁾が実験を通して優れた検討をしている。しかし、これらの3因子の成立機序や相互の関連性についてはいまだ詳細な検討はなされていない。本邦以外で各因子の発現頻度についての報告は見あたらないが本邦ではこれらの因子が腫瘍壁深達度と関連していることが従来より報告されている^{8) 9) 10)}。

今回の検討でも、他の報告とほぼ同様の結果であったが、同じ胆道系腫瘍でも腫瘍の存在する部位が異なる場合、特に胆管と胆嚢ではこれら3因子の発生頻度が異なることが判明した。さらに、臨床例の検討ではそれぞれの因子の発生頻度は相互に関連性を持つことを認めた。この点から局所進展因子の発現には解剖学的なリンパ管、神経、血管などの局所微細構造とその相互関係が関係すると考える。

これらの微細構造と、その解剖学的な相互関係を理解するために、著者は雑種成犬を用いて、正常な状態と、リンパうっ滞を作成した状態でのリンパ管と神経、静脈と神経の関連性について検討した。

まず、リンパ管浸潤と神経浸潤とが互いに関連することに注目してリンパ管と神経の関係を検討した。木原ら¹¹⁾は神経内にはリンパ管は存在しないが、神経やリンパ管の周囲組織には体液の交通路があつて、脈管外通液路を形成し、これを通じてリンパ管から神経

周囲腔へ体液が流入すると述べている。このような脈管外通液路の中でリンパ管や神経に出入りする出入口は脈管外前通液路と呼ばれている。癌において腫瘍細胞がリンパ管へ最も進入し易い経路はこのような脈管外前通液路とされている^{12) 13)}。鈎らの報告¹⁴⁾では神経では毛細血管貫通部などの神経周膜間の抵抗減弱部が脈管前通液路であり、この部分から腫瘍が進入する可能性が大きいと述べている。さらに上林ら⁷⁾は、胆道系にリンパうっ滞が起こった場合には筋層、粘膜下層のリンパ管の拡張が認められ、本来、肝十二指腸間膜を十二指腸側へ向かうリンパ経路が、肝門部や後腹膜へ向かう側副路が形成されると述べている。著者はこのリンパうっ滞状態でのリンパ管の側副路形成に着目し、正常な状態では認められない神経とリンパ管の側副路が形成される可能性について犬にリンパうっ滞状態を作成して検討した。しかしながらうっ滞状態でも胆嚢、あるいは肝十二指腸間膜

の漿膜下層に注入した India インクは神経や静脈内に流入せず、リンパ管を通じての体液の神経との交通は確認できなかった。しかし、臨床例でみられるリンパうっ滞状態では神経周囲腔が拡張することや拡張した周囲腔内にリンパ系の血球が多く認められた。実験によって得られた知見や臨床で認めた事実と木原らの報告とを考え合わせると、神経周囲の豊富なリンパ管から神経への体液の流れがあり、この神経周囲のリンパ管に着床した腫瘍細胞が神経へ脈管外通路の流れに沿って神経へ直接浸潤し、神経内を進展すると考えられる。

また、雑種成犬を用いた神経の血管構造の検討から胆嚢、胆管漿膜下層の血管網は神経内に分布する血管と連絡していることがわかった。著者は神経浸潤形態の検討から周膜型、神経束型の神経浸潤では腫瘍の局在が血管の分布状態と非常に近似していること、周膜内の血管、神経線維束内の血管に腫瘍が存在する例もあることから神経への血行性転移によ

って発生する神経浸潤が存在することを主張してきた¹⁵⁾。これは、最近では他施設でも臨床例の検討からも支持されるようになった^{16) 17)}。

このような実験形態学の面から神経浸潤はリンパ管浸潤、静脈浸潤と深い関連があることが予想された。このような観点から実際の神経浸潤、リンパ管浸潤、静脈浸潤の発生の関連性を検討した。この結果、胆嚢癌と胆管癌ではリンパ管浸潤、静脈浸潤、神経浸潤の出現頻度の関連性は異なることがわかった。つまり、胆嚢癌ではこれら3因子相互の出現頻度に関連性を認めるのに対し、胆管癌ではリンパ管浸潤と神経浸潤、リンパ管浸潤と静脈浸潤の間に有意な関連を認めたと静脈浸潤と神経浸潤の間には関連性がなかった。この理由を腫瘍細胞の壁深達度と関連して検討すると胆嚢癌ではリンパ管浸潤、静脈浸潤神経浸潤は腫瘍が漿膜下層に進展して初めて発生するのに対し、胆管癌ではリンパ管浸潤が腫

瘍深達度が浅い症例でも発生し、漿膜以上に癌が進展した症例でもリンパ管浸潤、神経浸潤が高頻度に発生するのに対し、静脈浸潤の頻度は低かった。これは胆管癌の進展の主体はリンパ管浸潤であり、静脈浸潤、神経浸潤はリンパ管浸潤に引き続き出現し、さらに肝十二指腸間膜ではリンパ管、神経が胆嚢に比較して豊富に存在するためと考える。いずれにしてもリンパ管浸潤、静脈浸潤、神経浸潤の発生は互いに関連性を持つことがわかった。

さらに神経浸潤はその臨床形態でもわかるように直接神経に浸潤するものと、リンパ管、または静脈を介して発生するものがあり、多様な発生機序がある。

このような実験形態学と臨床の結果から、神経浸潤は直接浸潤によって発生するほかにリンパ管、静脈を介してリンパ管内、静脈内腫瘍塞栓として神経に発生する場合も考えられる。つまり、臨床的には、神経浸潤、静脈浸潤、リンパ管浸潤の高度な症例では局所だ

けでなく、主腫瘍より離れた場所に微小転移を起こしている可能性が高く、進行胆道癌の手術ではできるだけ広範囲の切除が必要となる。さらに術後には広範囲な微小進展の残存を考慮に入れ、残存肝臓側胆管周囲グリソン鞘、臍頭部周囲神経叢等に対する放射線療法を含めた後療法が必要と考える。

おわりに

胆道系手術の根治度を向上させるには局所因子の解析結果に基づいた手術をすることが必要である。本研究は、胆道系の局所因子として解剖学的微細構造を、臨床例の神経、リンパ、静脈などの微小転移の発現と関連して比較検討した。しかし、局所転移の成立、進展には不明な点がいまだに少なくなく、今後、さらなる基礎的検討が必要と考えられる。

謝辞

稿を終えるに当たり、ご指導、御校閲を賜りました北海道大学第一外科学教室 内野純一教授、ならびに北海道大学第三解剖学教室

阿部和厚教授に深甚なる謝意を表します。胆道系の臨床、基礎研究に御教示いただきました北里大学外科学教室 柿田章教授に深くお礼申し上げます。あわせてご指導、ご協力いただきました北海道大学第三解剖学教室、並びに札幌厚生病院外科の諸兄に深くお礼申し上げます。

文献

- 1) Bengmark S, Ekberg H, Evander A, Stahl BK, Tranberg KG (1988): Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 207 :120-125.
- 2) Lygidakis NJ, Heyde MN, Allema JH, Tytgat GN, Houthoff HJ, Leeuwen D (1989): Subtotal duodenopancreatectomy for pancreatic duct, distal bile duct and periampullary carcinoma. Short-and long-term results. *Am J Gastroenterolo* 84 : 917-920.
- 3) 日本胆道外科研究会編 (1986) : 外科・病理、胆道癌取り扱い規約第2版。金原出版、東京。
- 4) Ernst P (1905): Über das Wachstum und die Verbreitung bostariger Geshuwulste insbesondere des Krebs in den Lymphbahnen der Nerven. *Beitr. path Anat.* 7(suppl): 29-51.

- 5) Rodin AE, Larson DL, Roberts DK(1967): Nature of the perineural space invaded by prostatic carcinoma. *Cancer* 20: 1772-1779.
- 6) Trobe JD, Hood CI, Parsons JT, Quisling RG: Intracranial spread of squamous carcinoma along the trigeminal nerve. *Arch Ophthalmol* 100: 608-611, 1982.
- 7) 上林正昭 (1989) : 胆嚢の機能的微細リンパ管および血管構築 - 胆嚢癌の進展様式に関連して - . 北海道医学雑誌 64: 618-629.
- 8) 内野純一、真鍋邦彦、高橋雅俊、中島保明、近藤征文、倉内宣明、佐治裕 (1991) : 胆道癌に対する肝・膵同時切除術 . 外科 53 : 1225-1478.
- 9) 江口礼紀 (1989) : 胆道癌切除例の臨床病理学的検討. 胆道 3 : 148-157.
- 10) 橋本文智、村井隆三、吉見優、栗栖敏嘉、佐々木寿彦、中村亮、小室恵二、安藤博、伊坪喜八郎 (1989) : 肝外胆道癌組織学的深達度の検討. 日消外会誌 22: 1801-1805.

- 11) 木原卓三郎編 (1967) : 血管系、リンパ系、リンパ組織系、脈管外通液路系論文および業績題目集、99-156、京都大学医学部解剖学教室。
- 12) 中井育夫 (1967) : ラットの胸腔ないに移植されたエールリッヒ腹水癌の蔓延に関する実験的研究。大阪医大誌 22 : 100-120.
- 13) 宮越一穂 (1981) : Ehrlich腹水癌腹水に対するマウス横隔膜リンパ管前通液路およびリンパ管の反応 - 電子顕微鏡的観察 - 。大阪医大誌 40 : 112-126.
- 14) 鈎スミ子 (1991) : 神経束の脈管外通液路とリンパ管 - 膵癌の神経浸潤に注目して - 。胆と膵 12 : 121-127.
- 15) 高橋雅俊、内野純一 (1991) : 胆道癌における神経浸潤の成立機序と進展様式。胆と膵 12 : 145-150.
- 16) 鈴木正徳、高橋徹、大内清昭 (1991) : 胆道癌における神経浸潤の成立機序と targeting chemotherapy の臨床的意義。胆と膵 12 : 157-164.

17) 萱原正都、永川宅和、宮崎逸夫 (1991) : 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.

要約

胆管癌のリンパ管浸潤、神経浸潤、静脈浸潤など局所微小進展因子の成立機序と進展様式を検討した。対象は胆管癌84例、胆嚢癌86例であり、臨床的特徴を検討した。また、犬を用いて、胆道系におけるリンパ系、神経系、静脈系の構造とそれぞれの相互関係を検討した。その結果、以下の結論を得た。

1) リンパ管浸潤、静脈浸潤、神経浸潤の出現頻度は腫瘍壁深達度が深くなるにしたがい高くなる。しかし、胆嚢癌と胆管癌では異なり、胆嚢癌では腫瘍壁深達度が固有筋層以内の症例ではリンパ管浸潤、静脈浸潤、神経浸潤ともに認めなかったが、胆管癌では腫瘍が線維筋層にとどまる場合もリンパ管浸潤は高頻度であった。

2) 胆嚢癌ではリンパ管浸潤、静脈浸潤、神経浸潤の発生頻度は相互に関連性を認めたが胆管癌では静脈浸潤と神経浸潤の発生頻度に関連性を認めなかった。

3) 解剖学的構築では、肝十二指腸間膜ではリンパ管、神経は豊富に存在し、このため静脈浸潤に比較してリンパ管浸潤、神経浸潤の発生頻度が高いと考えた。

4) リンパ管と神経の間には直接の交通を認めなかったが、リンパうっ滞例では神経周囲腔の拡大が認められ、何らかの形の体液交通路があると考える。また、胆道系の神経の血管では肝十二指腸間膜血管叢と密接な交通を認めた。さらに神経浸潤による腫瘍分布形態は神経の血管、神経周囲のリンパ管の解剖学的な位置関係と類似しており、神経浸潤の発生にはリンパ管浸潤、静脈浸潤の発生が関与すると考える。

以上より、胆道癌の局所微小浸潤、神経浸潤の成立にはそれぞれの肝十二指腸間膜内の構築、解剖学的、機能的な相互関係が関与すると考える。

Fig.1 Microstructures of the nerves in the biliary tract.

A: Nerve found in the subserosal layer of the hepatoduodenal ligament : perineurium (a), perineural space (b) and a bundle of nerve fibers (c).

B: Fibrous muscle layer near the mucosal layer of the bile duct. No bloodvessels can be found in the nerve fiber and only the blood vessels (b) adjacent to the nerve (a) are observed.

Fig.2 Nerve in the hepatoduodenal ligament. The nerve is surrounded with lymphatic cells in perineurium.

Fig.3 Vascular network in the hepatoduodenal ligament and a gallbladder of the dog.

a : hepatoduodenal ligament.

b : Correlation between the nerve and vascular network in the hepatoduodenal ligament

c : Vascular distribution of the gallbladder.

Fig.4 Nerve arrows in the proper muscle layer of the gallbladder of a dog (silver staining).

Fig.5 Dilatation of the lymph vessels and spreading of the perineural space in case with lymphatic stasis of the hepatoduodenal ligament.

Fig.6 Lymphatics of hepatoduodenal ligament.

A: Distribution of the lymphatics (a) in the hepatoduodenal ligament.

B: Hepatoduodenal ligament after India ink injection into the subserosal layer.
No connections among the nerve and lymphatics are found.

Fig.7 A : Micrometastasis to lymphatics.

B : Micrometastasis to blood vessel.

Fig.8 Correlation among the incidents of the micrometastasis to lymphatics, veins, and nerves.

A: In cases of the extrahepatic bile duct carcinoma, significant correlation is found between micrometastasis to lymphatics and nerves, and micrometastasis to lymphatics and veins.

B: In the cases of gallbladder carcinoma, significant correlation is found among micrometastasis to lymphatics, veins and nerves.

Fig 9 Perineural tumor invasion found in the mucosal layer.

Fig.10 Types of perineural invasion

A: Type 1. Perineural invasion arrows in perineurium.

B: Type 2. Tumor cells are limited in perineural space.

C: Type 3. Tumor cells are found only in nerve bundle.

D: Type 4. Tumor cells involve the nerve from surrounding carcinoma.

Fig.11 Tumor invasion seen in the vessel of the nerve.

An Investigation of the Mode of Local Spreading of Biliary Tract Carcinoma to
Micro vascular and Neural Structure

Masatoshi Takahashi

First Department of Surgery.

Hokkaido University School of Medicine.

To understand the spreading mode of extrahepatic bile duct carcinoma and gallbladder carcinoma, 170 specimens (86 of which had gallbladder carcinoma while the remaining 84 had extrahepatic bile duct carcinoma) were histo-pathologically studied. In addition, experiments utilizing a canine model were also concurrently conducted in order to gain a greater understanding of relationship between micrometastasis of extrahepatic bile duct carcinoma and microstructures of lymphatics, veins and nerves of biliary tract. The results were as follows :

1) Invasion to the local lymphatics, veins and nerves was found to increase as the grade of tumor penetration into the wall of the biliary tract increased. In addition, it was observed in cases of extrahepatic bile duct carcinoma, a high rate of lymphatic involvement was found when tumor invasion involved the fibrous muscle layer. However, in cases of gallbladder carcinoma there was no lymphatic involvement even though it also had tumor invasion of the proper muscular layer.

2) In the case of gallbladder carcinoma, correlation of the micrometastasis to lymphatics, veins and nerves was seen, but in cases of extrahepatic bile duct carcinoma, no relationship to micrometastasis of veins and nerve was observed.

3) Anatomically, the study noted rich networks of lymphatics and nerves in the hepatoduodenal ligament. Thus, the rate of micro- metastasis to these lymphatics and nerves was more extensive than the observed positive rate of the micrometastasis to veins.

4) Although no direct relationship between nerves and lymphatics was found, it was noted that perineural space was extended in the cases with lymph stasis. There was a network of bloodvessels of nerves and the pericholedocal vascular plexus in the hepatoduodenal ligament. Perineural invasion of carcinoma cells account for the anatomical distribution the surrounding lymphatics and veins.

In conclusion, the localization and distribution of micro- metastasis from extrahepatic bile duct carcinoma to the involved lymphatics, veins and nerves structures seemed to correlate to the microanatomy of the biliary.

Table 1. Correlation between positive rate of micrometastasis to lymphatics (ly), veins (v) and nerves (pn) and tumor depth

	tumor depth	number of patients	ly(+) number (%)	v(+) number (%)	pn(+) number (%)
extrahepatic bileduct ca.	m	1	0	0	0
	fm	7	3(43)	0	0
	af	7	4(57)	2(29)	2(29)
	ss	42	22(52)	13(31)	31(74)
	s(+)	27	22(81)	12(44)	23(88)
gallbladder ca.	m	14	0	0	0
	pm	12	0	0	0
	ss	36	17(47)	18(50)	15(42)
	s(+)	24	21(88)	18(75)	18(75)
total		170	89(52)	63(32)	89(52)

The abbreviations are by General Rules for Surgical and Pathological Studies on Cancer of Biliary Tract.

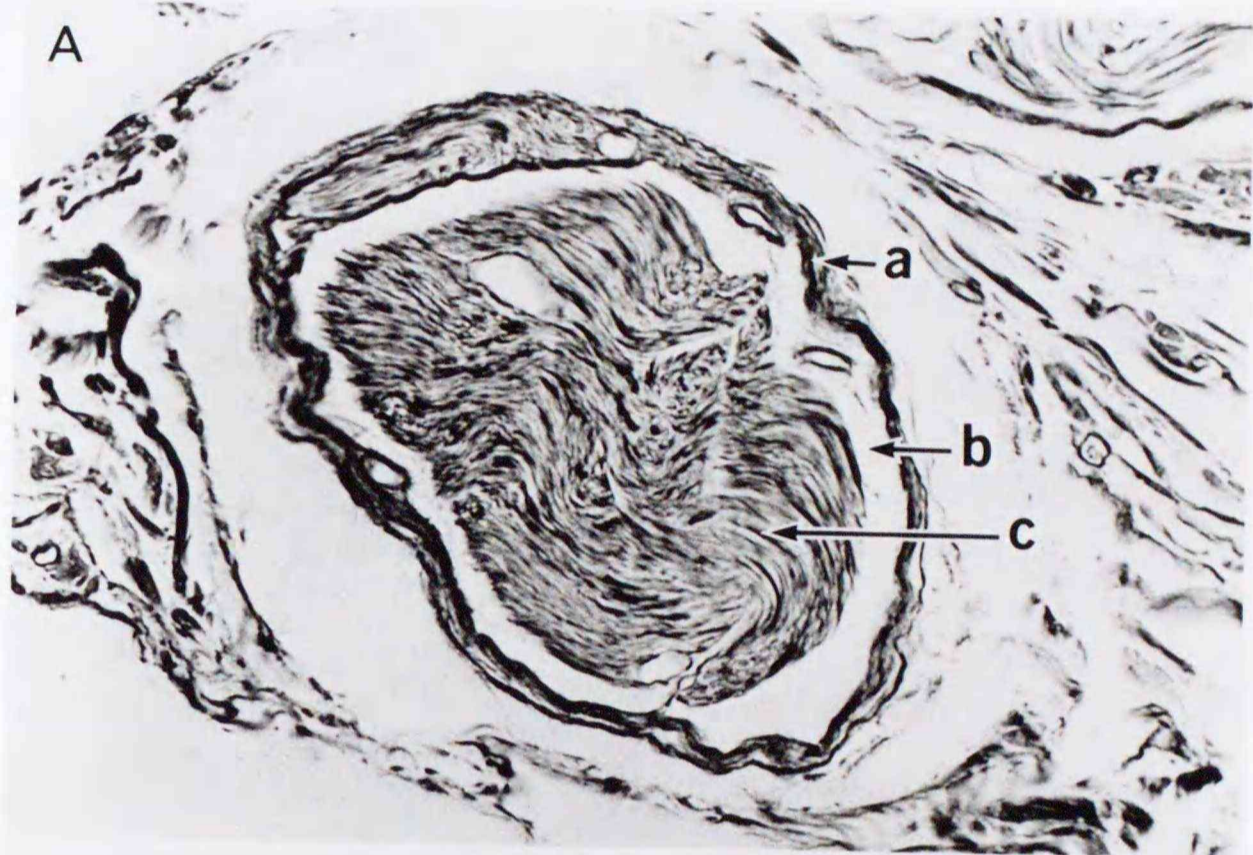


Fig . 1

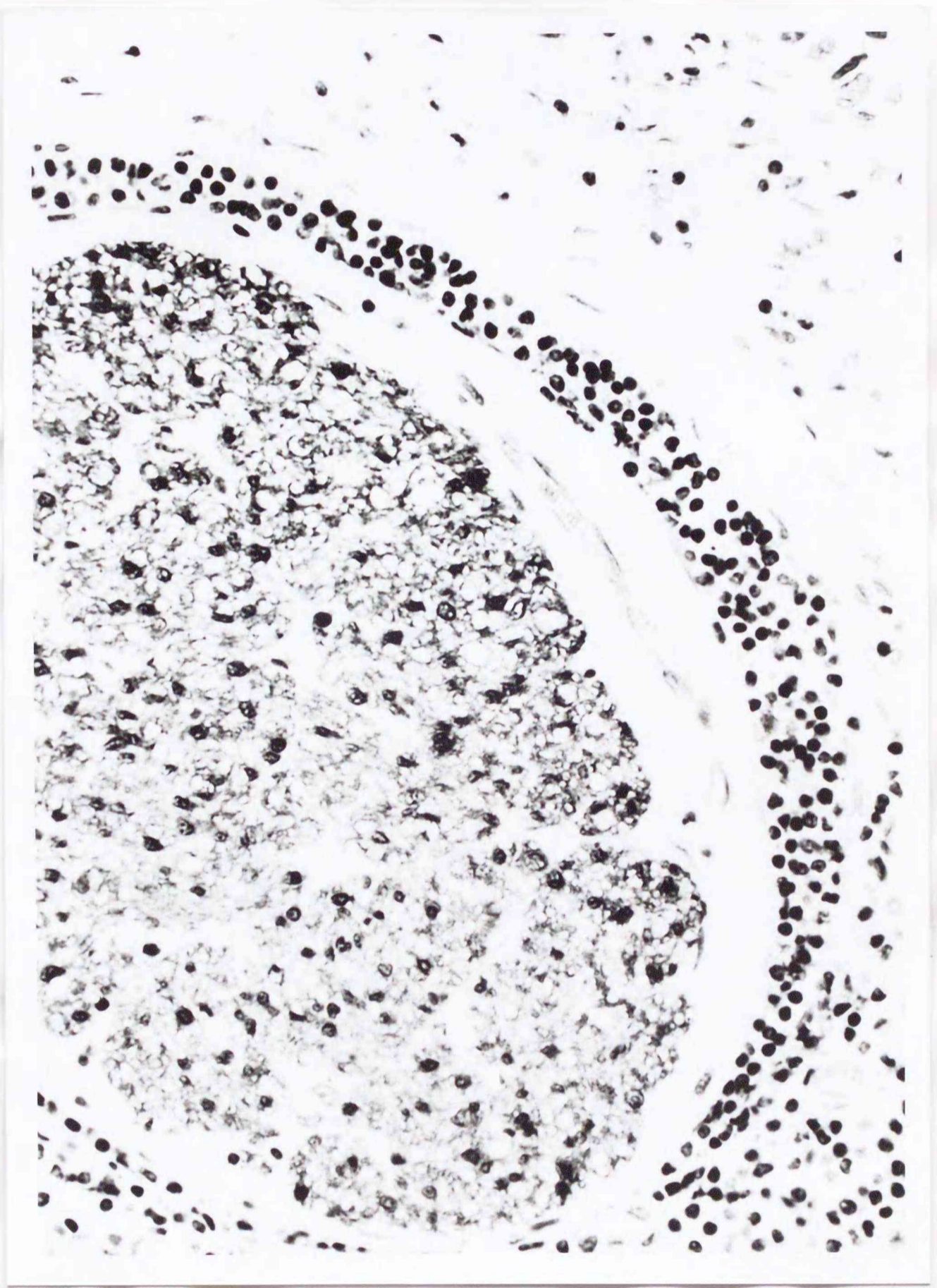


Fig. 2

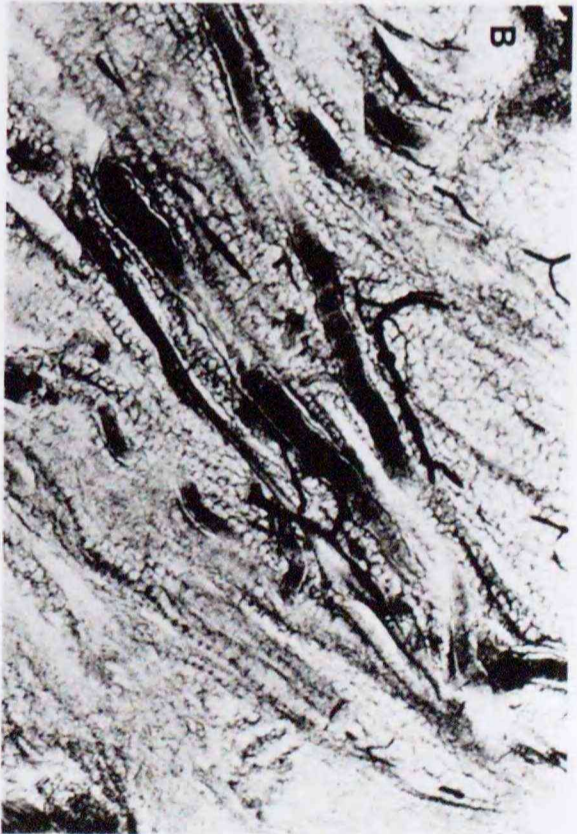
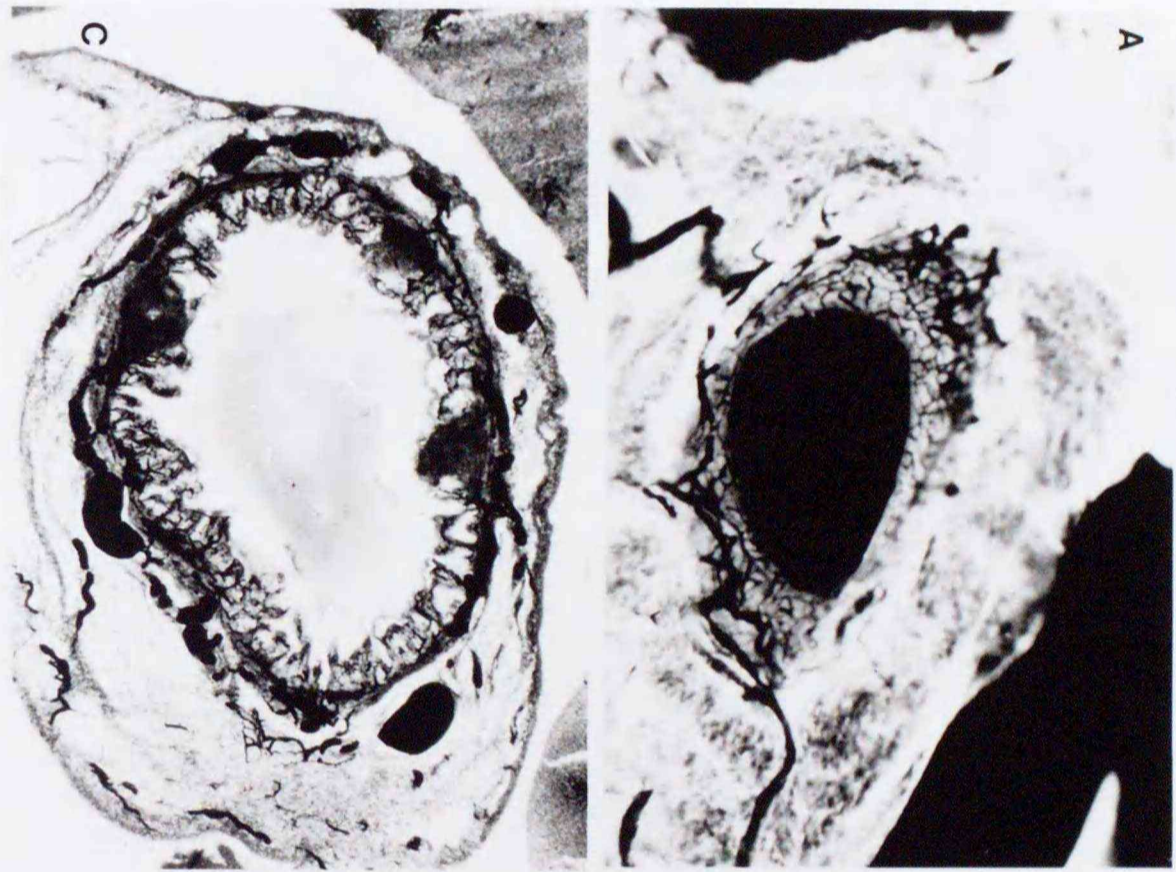


Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5

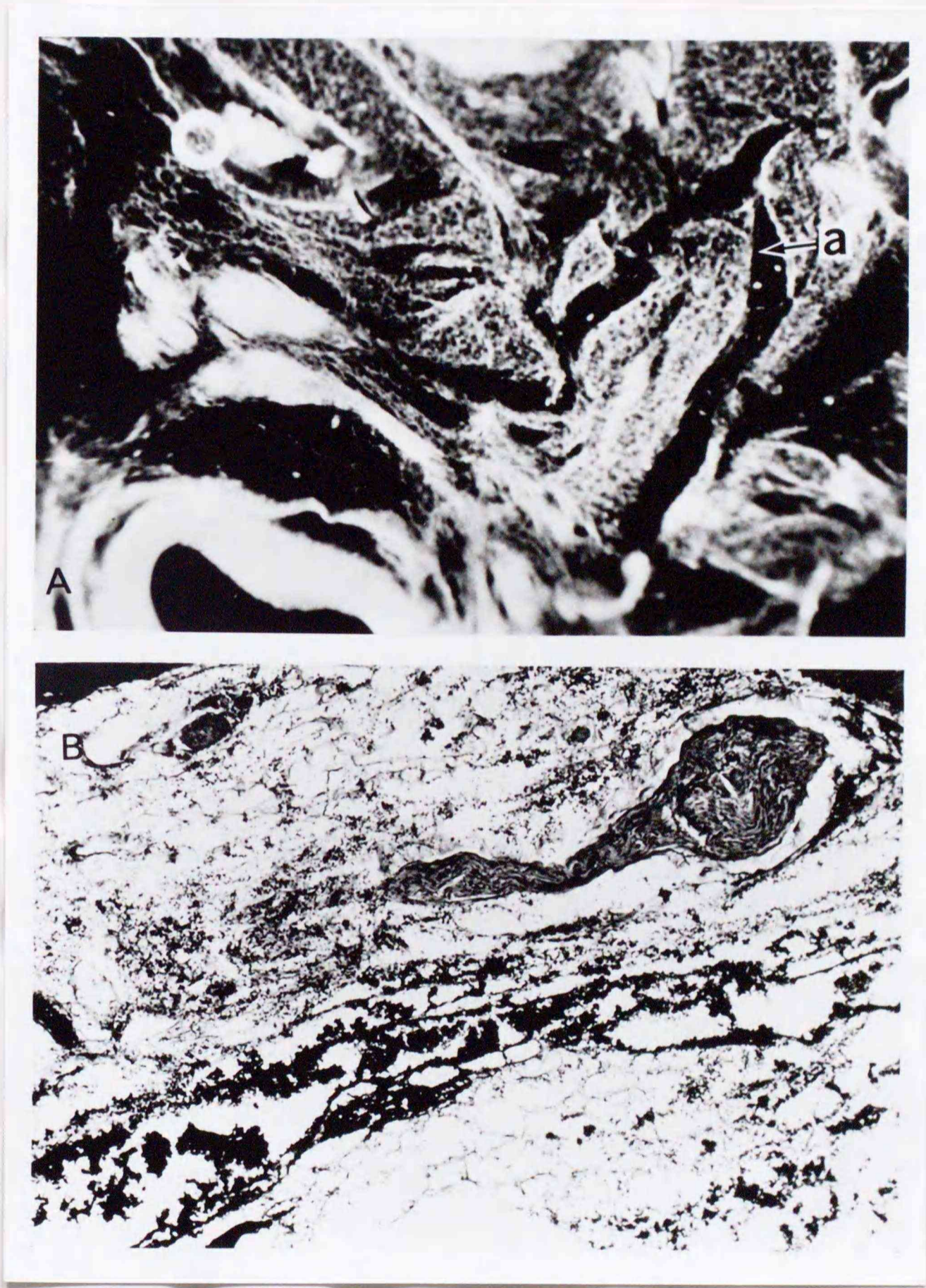


Fig .6

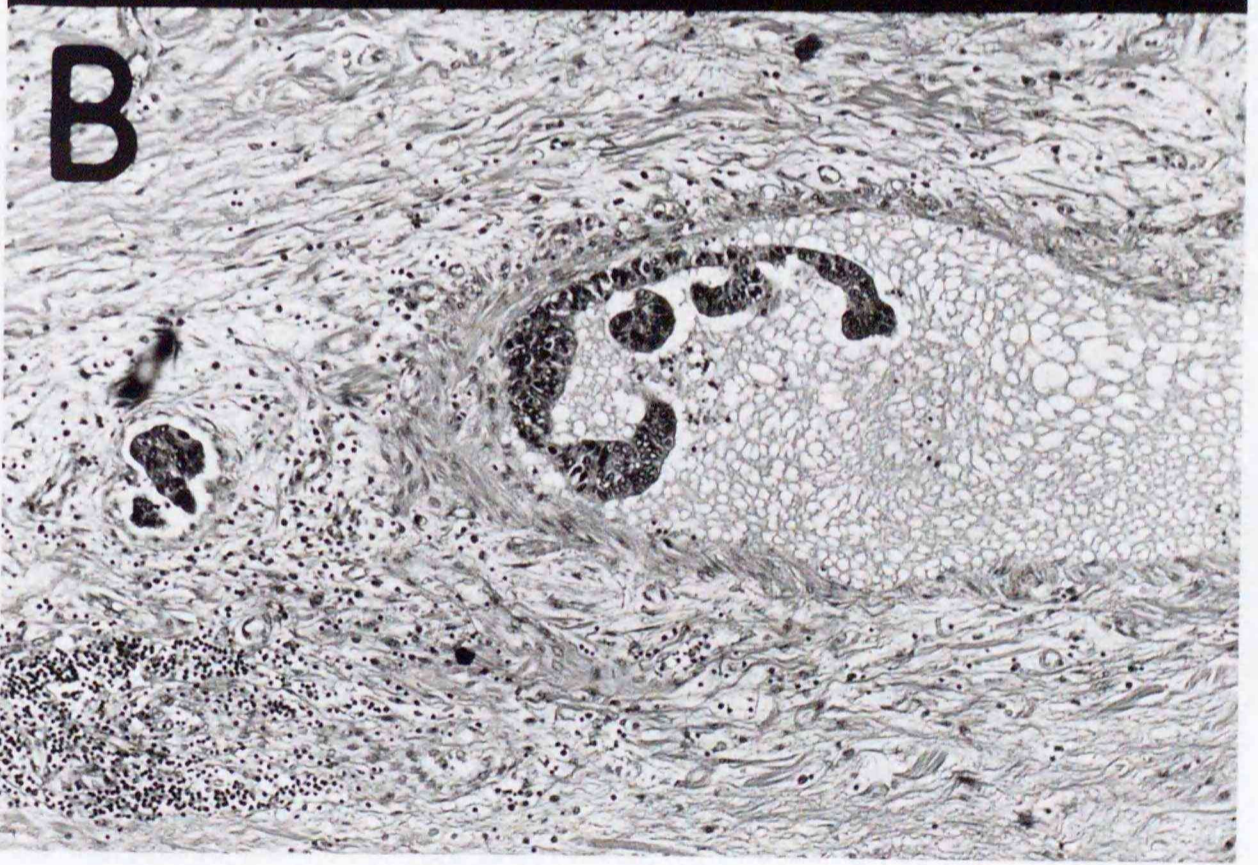
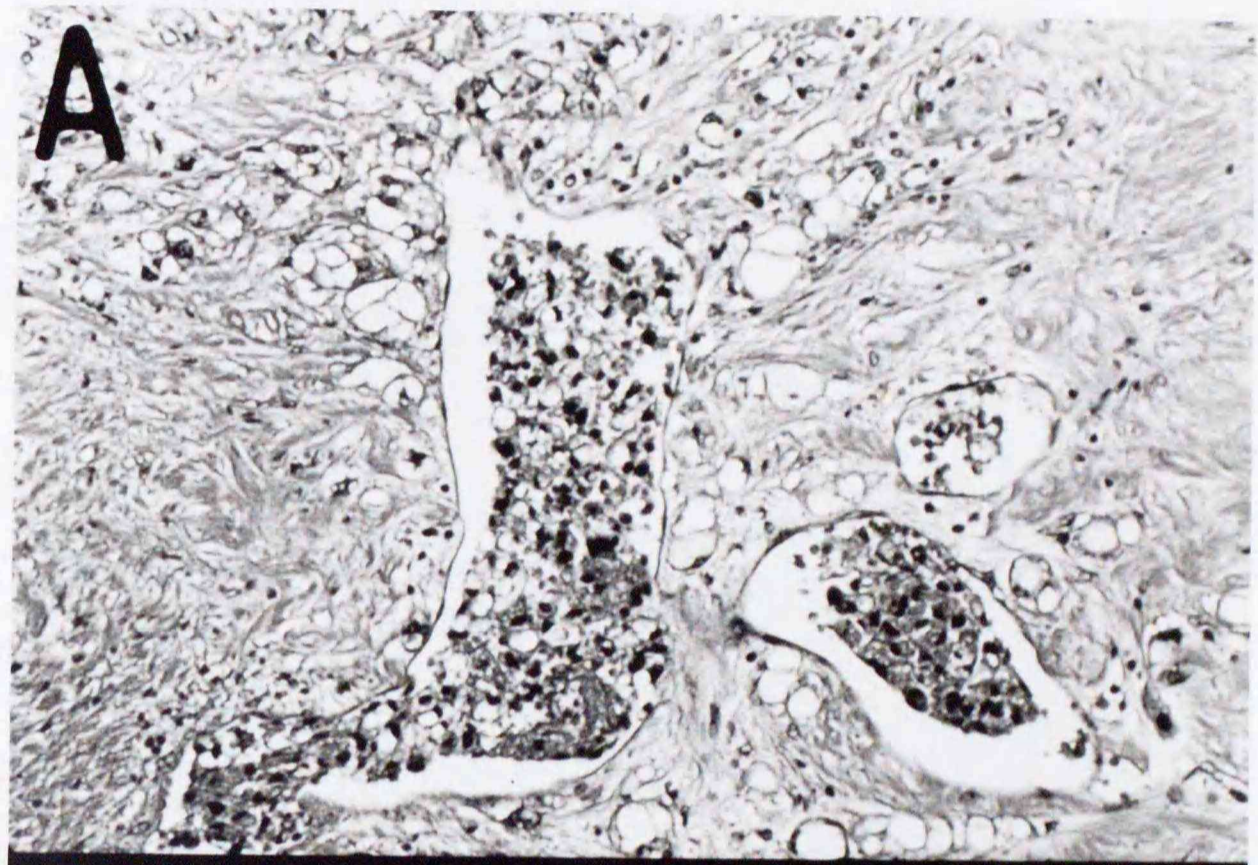
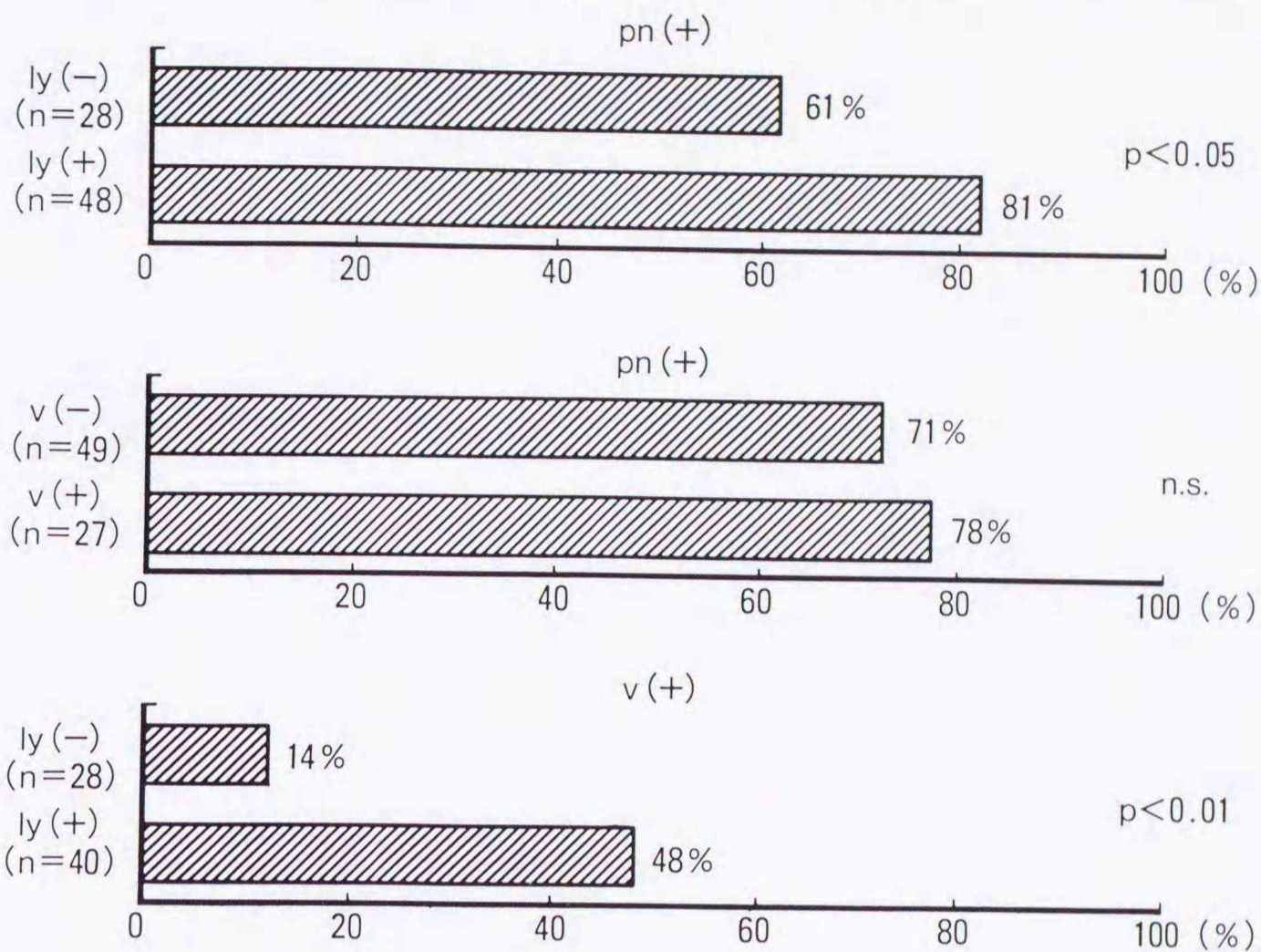


Fig. 7

A

Extrahepatic bile duct ca.



B

Gallbladder ca.

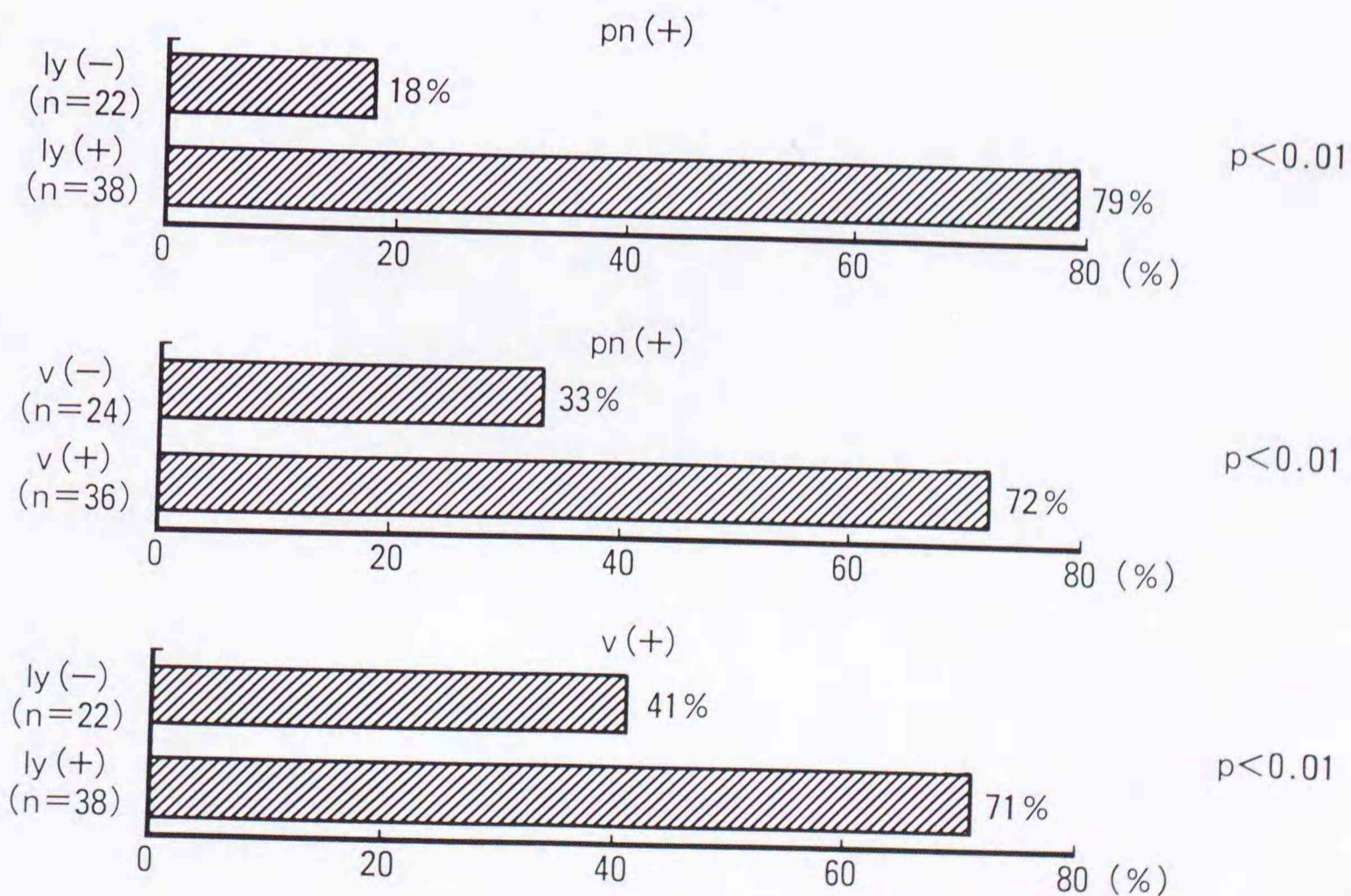


Fig. 8



Fig. 9

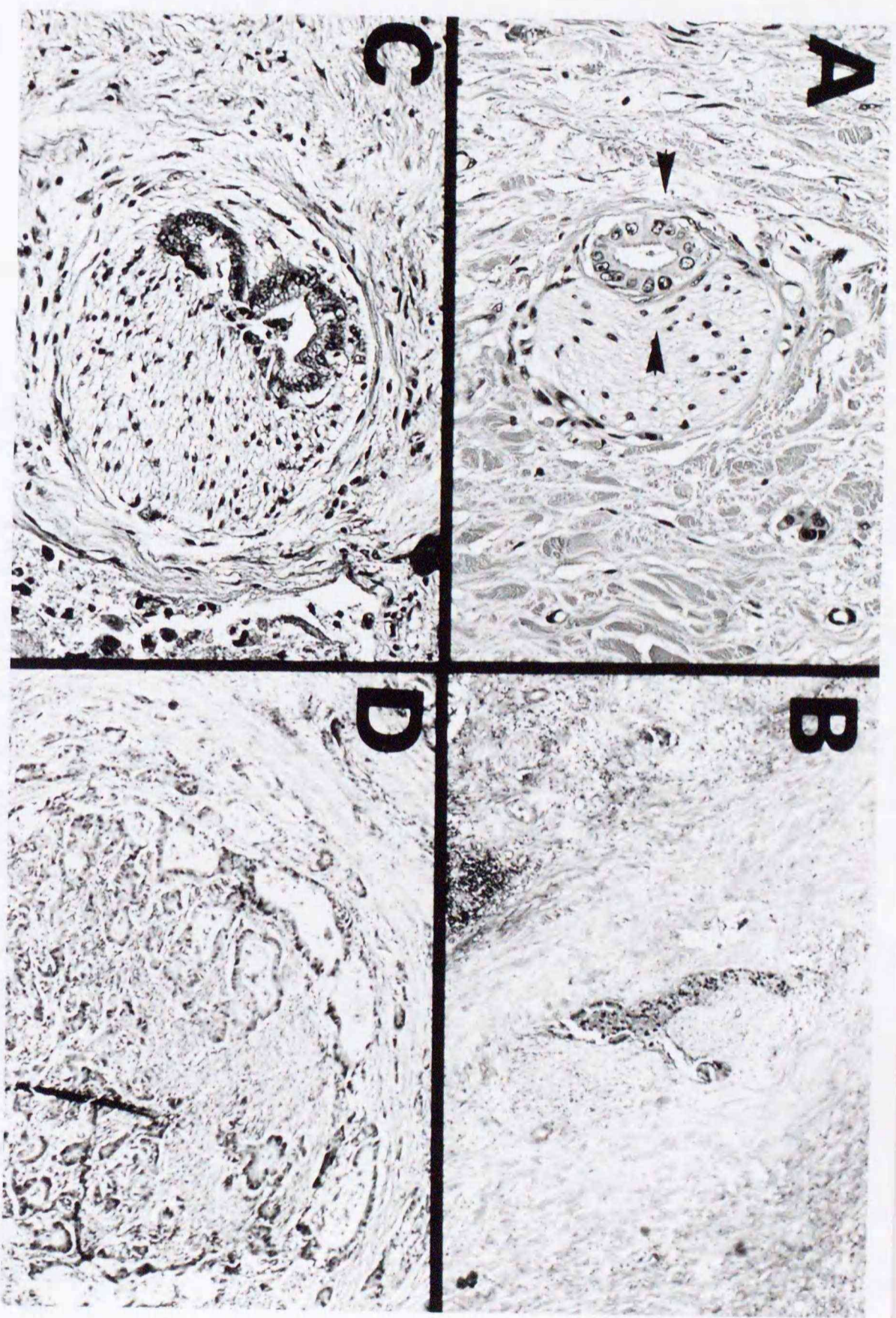


Fig. 10

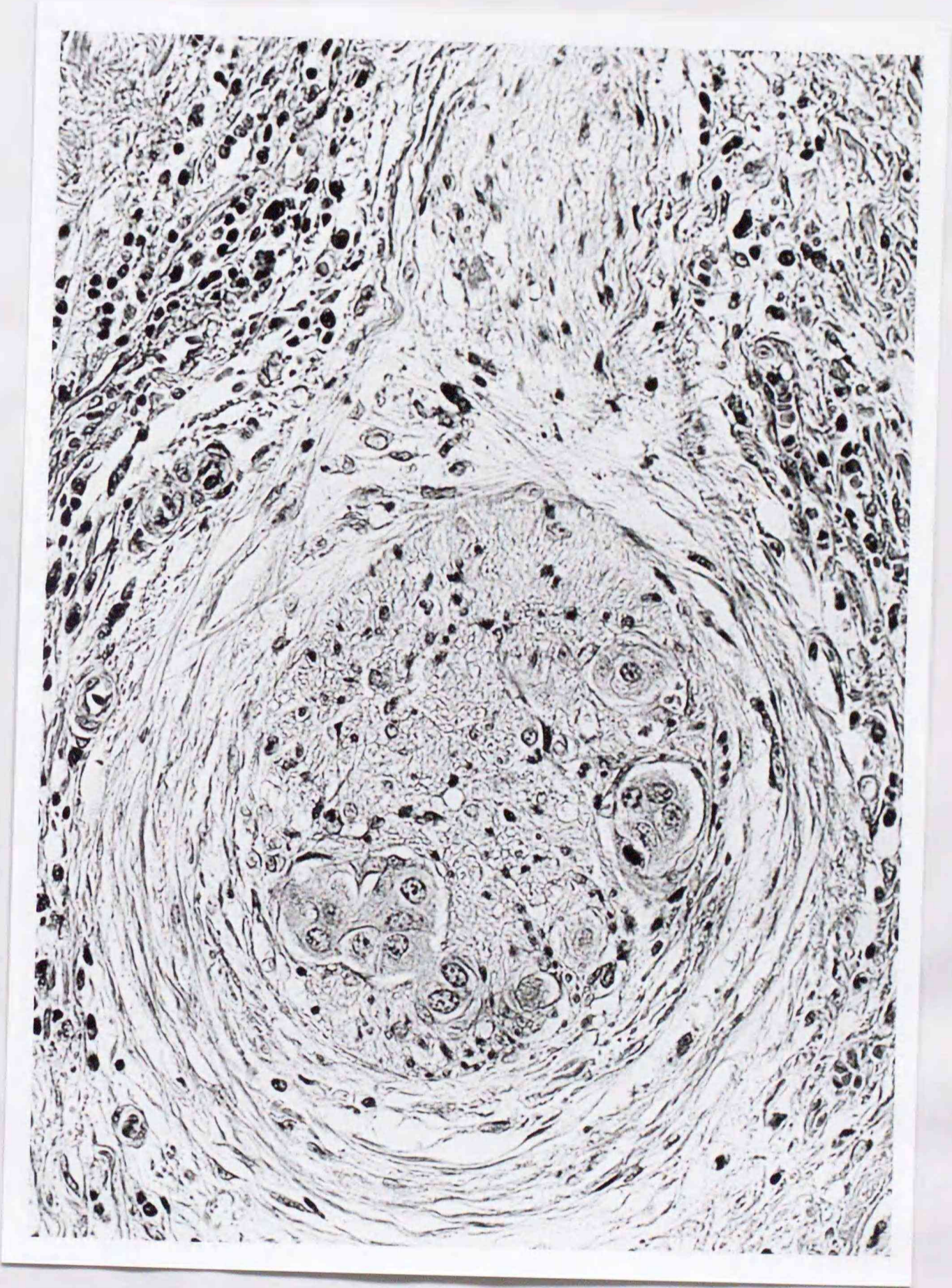
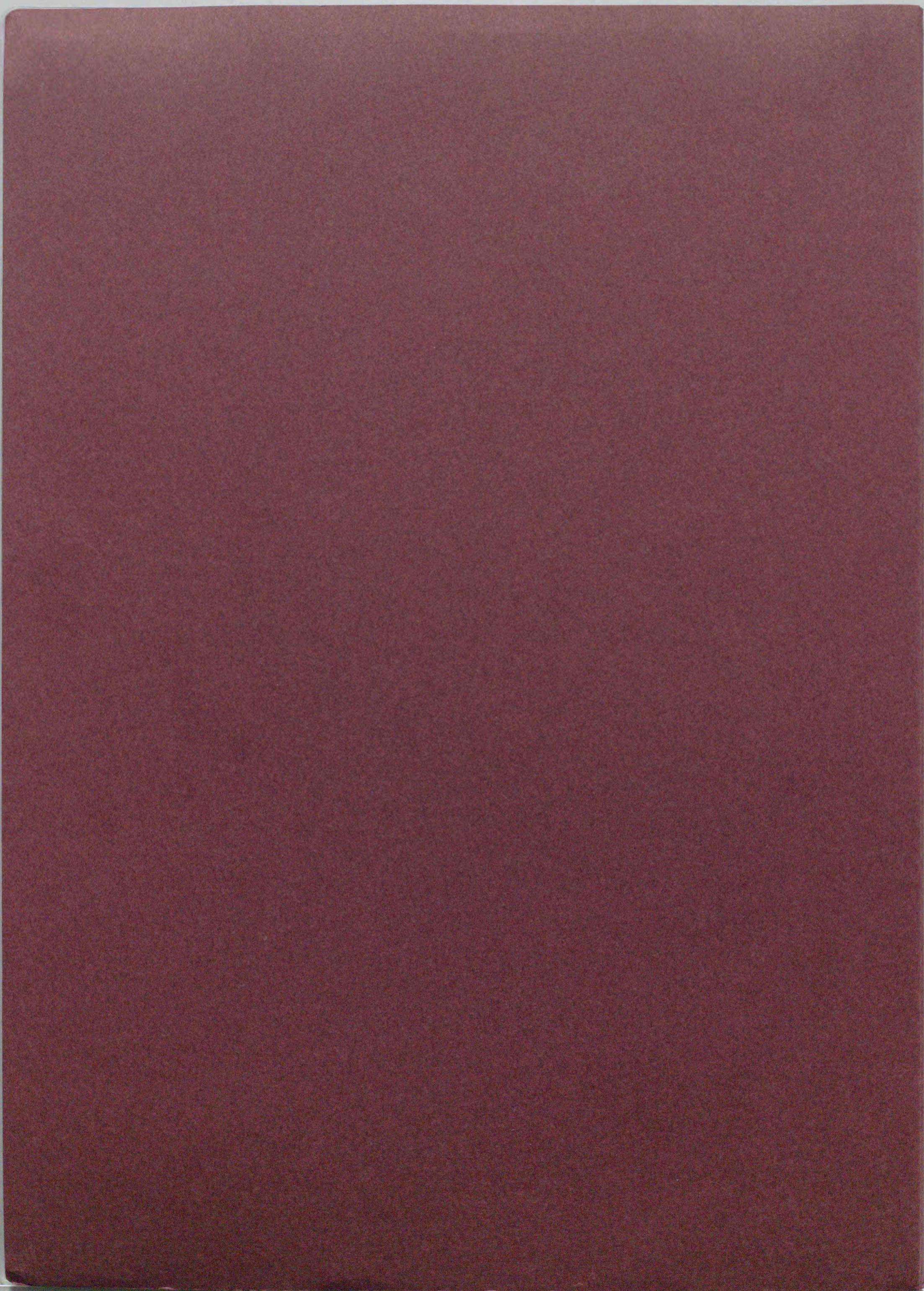


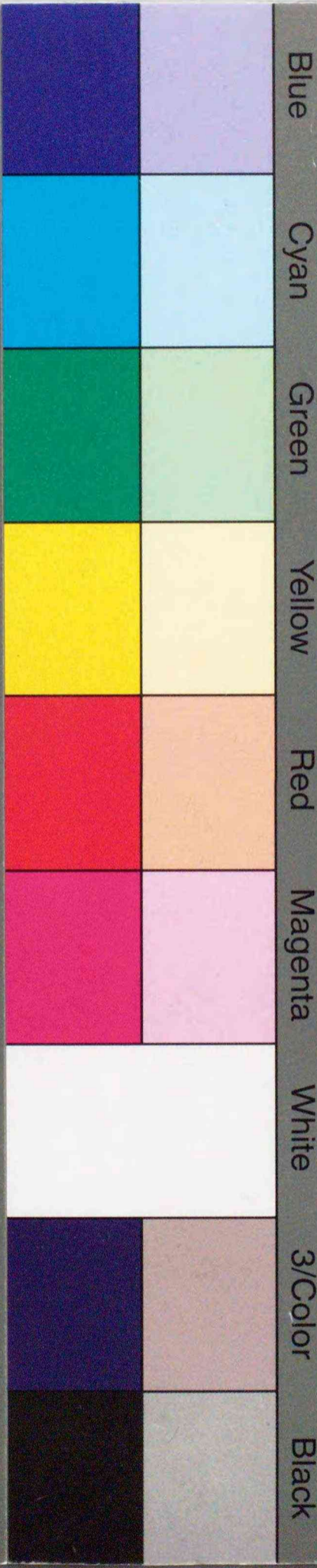
Fig. 11



Inches 1 2 3 4 5 6 7 8
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak



Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19

