

VX₂ 癌移植家兎胆嚢における腫瘍の進展様式に 関する実験的研究

熊本大学外科学第1講座 (指導: 横山育三教授)

持 永 瑞 恵

EXPERIMENTAL STUDIES ON MODES OF SPREAD OF VX₂ CARCINOMA TRANSPLANTED IN THE GALLBLADDER OF RABBIT

Mizuho MOCHINAGA

1st Department of Surgery, Kumamoto University Medical School

(Director: Prof. Dr. Ikuzo Yokoyama)

胆嚢癌の進展様式に関する基礎的知見を得る目的で、実験的に胆嚢癌類似の病変として VX₂ 癌移植家兎胆嚢をもちいて、腫瘍の肝への進展と所属リンパ節転移について検索した。肝への進展像としての胆嚢隣接肝浸潤巣における腫瘍の増殖、進展は、主としてグ鞘内進展をとり、これに膨張性増殖、侵入性増殖などの像が加わっていた。肝浸潤巣から少しはなれた周囲肝内グ鞘では、リンパ管侵襲のみの像が殆んどで、グ鞘内進展としてはまず始めにリンパ行性進展をとるものと思われた。肝転移巣は隣接肝浸潤巣の近くで被膜と接して形成され、転移経路としては肝被膜内リンパ行性経路とグ鞘内リンパ行性経路が考えられた。所属リンパ節転移は、総肝動脈幹リンパ節と肝十二指腸間膜内リンパ節に高頻度に認められた。

索引用語: VX₂ 癌, 胆嚢癌の進展様式, VX₂ 癌移植胆嚢, 胆嚢癌の転移経路, 経門脈性 VX₂ 癌移植肝

I 緒言ならびに実験目的

近時、消化器系悪性腫瘍の治療法が、種々な点で著しく進歩したにもかかわらず、胆嚢癌の外科治療成績は、なお不満足なものと言わざるを得ない。これを向上させるには、一方では早期発見法の開発、普及をはかり、他方では胆嚢癌の進展様式に関する基礎的知識を明確にした上で、切除手術にさいして隣接臓器なかつく肝臓に対する合理的処置や、適切なリンパ節郭清を行うことが肝要である。胆嚢癌の診断、治療に関する報告はこれまで数多く見られているが^{1)~25)}、その中で進展様式に関する詳細な臨床的研究は極めて少なく、実験的研究に関しての記載はまだないようである。胆嚢癌の進展様式に関して、胆嚢および肝臓のリンパや静脈の流れについての生理的、解剖学的知見をもとにした文献的記述¹²⁾¹⁴⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²³⁾の多くは、リンパ行性進展を支持している。Fahim¹⁸⁾、横山¹⁾、田代⁴⁾らによる肝浸潤巣および肝転移巣周囲の脈管侵襲を検索した成績でも、リンパ行性進展が主体をなしていると述べているが、臨床例では、

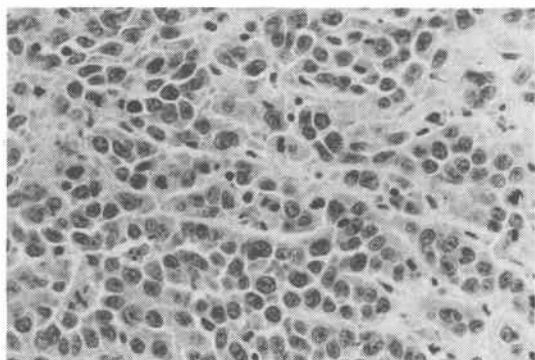
詳細な組織学的観察にこたえるだけの十分な肝を含めた胆嚢癌切除例が少なく、進展様式の詳細についてはいまだ明確ではない。そこで著者は、胆嚢癌の進展様式に関する基礎的知見を得る目的で、胆嚢癌類似の病変として、とくにリンパ行性転移傾向の強い移植癌とされている VX₂ 癌²⁶⁾をとりあげ、これを家兎の胆嚢に移植し、移植後発育した腫瘍の肝臓への進展とリンパ節転移について病理形態学的に検討した。さらに、血行性転移巣として、経門脈的に VX₂ 癌細胞を注入した肝腫瘍を作成し、これと VX₂ 癌移植胆嚢からの肝転移巣との比較検討を行つた。

II 実験方法

1. 実験動物ならびに実験腫瘍

実験動物として体重 2,200g~2,800g の白色成熟家兎 45羽をもちいて後述のごとき方法で VX₂ 癌細胞を胆嚢に移植し、そのうち移植された 39羽 (移植率 86.7%) と、別に経門脈的に VX₂ 癌細胞を肝移植した 5羽 (移植率 100%) の合計 44羽を研究対象とした。実験腫瘍と

図1 VX₂ 癌組織像。充実性の胞巣からなり間質少なく髄様で、細胞間橋や角化性変化は明確でなく単純充実癌の像に一致する。



しては VX₂ 癌²⁶⁾を使用した(図1)。

2. VX₂ 癌移植胆嚢および経門脈性 VX₂ 癌移植肝の作成法

あらかじめ家兎大腿部に移植しておいた VX₂ 癌の腫瘍を、約3週間後に無菌操作下に摘出し、癌細胞実質層の灰白色の硬い部分をメイヨー氏剪刀で切りとったのち、約1cm³大の組織塊に分割した。この組織塊数個をハンクス液を入れた滅菌シャーレ内で細切してミンチ様にし、ついで市販の紅茶こしをもちいて乳棒で攪拌、濾過したのち、癌細胞数が100万~150万個/mlの濃度になるようにハンクス液で調整、冷却し、作成後1時間以内に移植実験にもちいた。

VX₂ 癌移植胆嚢の作成は、ペントバルビタール30mg/kgの静脈麻酔下の家兎に上腹部正中切開もしくは右季肋部斜切開を加えて開腹し、胆嚢とともに肝右前葉を右外側体外に反転露出した。ついで胆嚢底部を眼科用ピンセットでつまみ、このつまんだ先端を2号絹糸で結紮して把持糸とし、つぎにあらかじめ作成、冷却しておいた VX₂ 癌細胞浮遊液を26Gのツベルクリン針をつけた注射筒に吸引し、把持糸を牽引して胆嚢漿膜をやや緊張させたのち、把持糸近くの胆嚢壁内に VX₂ 癌細胞浮遊液0.4~0.6mlを注入した。針穴からの癌細胞の漏出を防止するため、注入終了直後、注射針を抜去する前に、モスキート曲り鉗子で注射針刺入部の漿膜をはさみ、注射針を抜去したのち2号絹糸で結紮した。以上の操作で VX₂ 癌細胞の家兎胆嚢への移植を終り、注入部を10% Povidone iodine 液(イソジン液)で清拭したのち、反転露出していた胆嚢を肝右前葉とともに元の位置に戻し、腹壁を2~3層に縫合閉鎖した。

経門脈性 VX₂ 癌移植肝の作成は、同様の方法で開腹したのち、門脈本幹に0.25mlを注入して、注入部をしばらく圧迫止血したのち閉腹した。

3. 病理組織学的検索法^{27)~36)}

VX₂ 癌移植胆嚢の39羽では、移植後14, 16, 18, 21, 23および25日目に屠殺剖検し、経門脈性 VX₂ 癌移植肝の5羽は、移植後14日目に屠殺剖検した。

VX₂ 癌移植胆嚢群での胆嚢および肝臓については、腫瘍のある胆嚢を含めて一括して肝臓を摘出し、肉眼的に全体を観察したのち、10%ホルマリン液に固定した。固定完了後に胆嚢長軸に対し直角の方向で、肝右前葉および方形葉を、胆嚢を含めて胆嚢底部から胆嚢管まで3~5mm幅の組織片として切り出した。断面を観察したのち、型のごとく脱水、パラフィン包埋して各組織ブロックから厚さ3~5μで最低10枚を連続切片で薄切し、必要に応じて追加した。染色はH・Eおよびエラスチカワンギーソンを行い、光学顕微鏡で観察した。特に胆嚢壁の脈管侵襲、肝浸潤巣ならびに転移巣の腫瘍部辺縁と周辺非腫瘍部の肝小葉間結合織(グリソン鞘、以下グ鞘と略す)の脈管侵襲については詳細に観察した。所属リンパ節については、家兎および人間の解剖学書³⁷⁾³⁸⁾、胃癌取扱規約³⁹⁾、野間口の研究成績⁴⁰⁾、胆道癌取扱規約⁴¹⁾を参考にし、血管および臓器に沿ったリンパ節を摘出しパラフィン包埋後薄切、H・E染色を行い鏡検した。

経門脈性 VX₂ 癌移植肝群でも、VX₂ 癌移植胆嚢群と同様の方法で、胆嚢を含めて肝右前葉および方形葉を切り出して観察した。

III 実験結果

A. VX₂ 癌移植胆嚢からの腫瘍の肝臓への進展様式と所属リンパ節転移

1. VX₂ 癌移植胆嚢群における腫瘍の増殖および肝への進展像

VX₂ 癌移植胆嚢の39羽は、移植腫瘍の進展程度から、腫瘍が胆嚢に局限していた10羽(以下胆嚢局限群とする)と、肝へ浸潤していた18羽(以下肝浸潤群)、肝へ浸潤とともに転移の認められた11羽(以下肝浸潤+転移群)の3群に分けられた(図2A, B 図3A, B)。肝への浸潤率は29/39(74.4%)、転移率は11/39(28.2%)であった。これらの3群について、胆嚢壁での増殖巣、隣接肝組織への浸潤巣および肝転移巣の、それぞれの周辺部における組織内進展像と脈管侵襲像を観察した。なお浸潤巣と転移巣の区別は断面の肉眼的観察および連続切

図2 VX₂癌移植胆嚢胆嚢限局群(A)と肝浸潤群(B)の全体像。

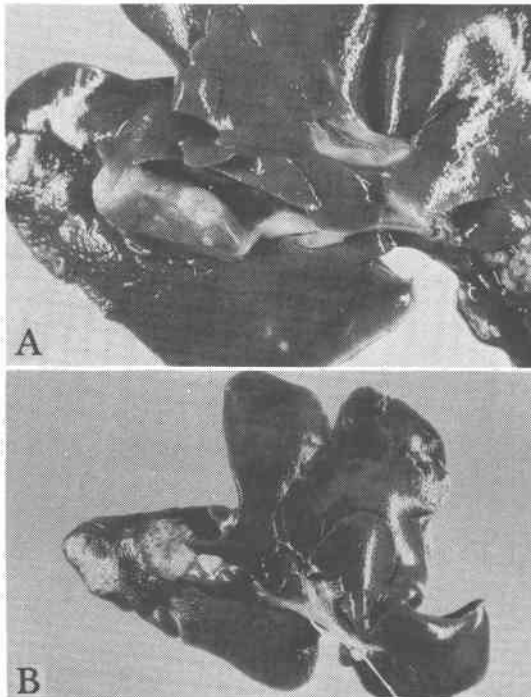
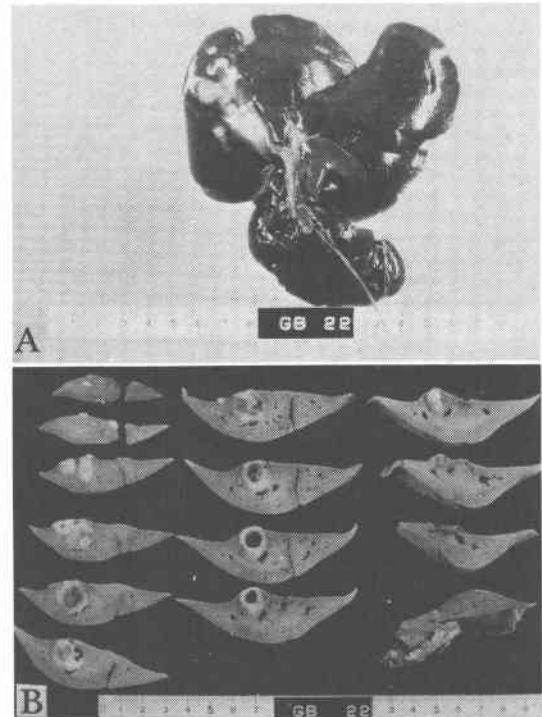


図3 VX₂癌移植胆嚢肝浸潤+転移群の全体像(A)と剖面(B)。



片で鏡検して行った。

1) 胆嚢壁における増殖像

胆嚢壁での腫瘍の発育は、胆嚢限局群、肝浸潤群、肝浸潤+転移群のいずれの群でも、図4Aに示すごとく、主として粘膜固有層、筋層および線維層で発育して粘膜を押しあげるような像や、粘膜破壊像を呈した(図4B)。肝浸潤群、肝浸潤+転移群では、腫瘍の拡がりには胆嚢壁のほぼ全周におよび、さらに胆嚢壁を越えて隣接する肝へ進展していた。

胆嚢壁における腫瘍の脈管侵襲は、上記3群のいずれの群でも、殆んどが胆嚢筋層内外でリンパ管侵襲を示し、静脈侵襲は極めて少なかった(図5)。胆嚢壁全体が腫瘍の浸潤で占められて一塊となっていた5羽では、リンパ管、静脈に対しいずれも脈管侵襲像は明らかにできなかった。

2) 胆嚢隣接肝浸潤巣における増殖像

胆嚢に隣接する肝組織内への浸潤巣の剖面の肉眼所見は、肝浸潤群、肝浸潤+転移群とも殆んど同様の所見を呈していた(図3B)。肝への浸潤方向を、胆嚢を中心としたほぼ全周性の同心円状ないし不整形の浸潤を主と

したものと、胆嚢床部肝への浸潤は軽く胆嚢に隣接する肝の胆嚢長軸に直角方向の内、外側方への浸潤を主としたものにおけると、肝浸潤群18羽では前者11羽、後者7羽で、肝浸潤+転移群11羽では前者7羽、後者4羽であった。

肝浸潤病変部の病理組織学的所見では、肝浸潤群、肝浸潤+転移巣とも同様で、隣接肝への浸潤、増殖はグ鞘内進展を示す像が主体をなし(図6A)、これに周囲肝細胞を圧排しながらの膨脹性増殖(図6B)や、一部肝細胞をとり残しながら類洞の中へ進展する形の侵入性増殖などの像(図6C)が加わっていた。また胆嚢漿膜につづく肝被膜内に、拡張したリンパ管が飛石状に skip して連なり、これらの腔内に腫瘍細胞を入れている像(図7)も観察された。

グ鞘内進展についてはさらに詳細に検討するために、浸潤巣内の辺縁部にあるグ鞘内と、浸潤巣から少しは離れた周囲にあるグ鞘内とで、それぞれの脈管侵襲像を比較観察した。まず浸潤巣内辺縁部のグ鞘内では、静脈、リンパ管および間質内に腫瘍細胞の侵襲を示す像(図8)のほか、静脈とリンパ管が侵され間質には腫瘍細胞の

図4 胆嚢壁における腫瘍の増殖像. 粘膜固有層, 筋層および線維層で発育 (A) と粘膜破壊像 (B)

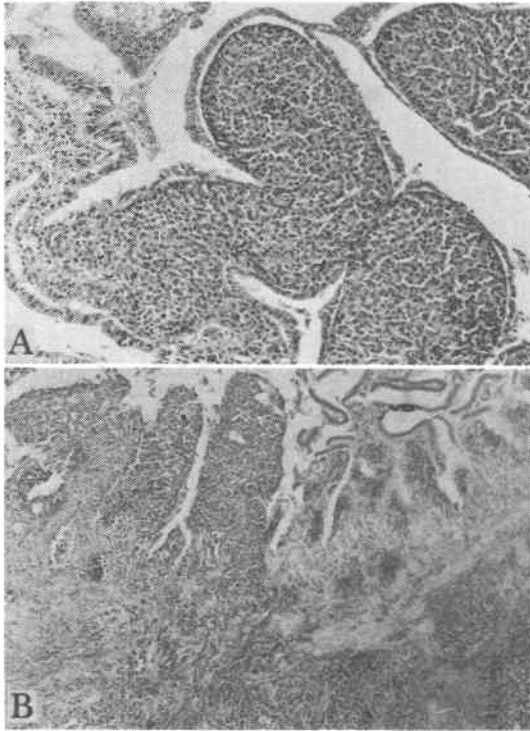


図5 胆嚢壁における脈管侵襲. 腫瘍によるリンパ管侵襲を認め, 静脈侵襲は認めない.



ない像 (図9), あるいはリンパ管侵襲と, グ鞘内間質の腫瘍細胞が静脈壁に直接接しこれを圧迫しているが腔内への侵入像の明らかでないもの (図10) などがみられた. いずれの例でも, 静脈侵襲のあるものはすべてリンパ管侵襲を伴っており, 静脈侵襲のみを示すような例はなかった. 浸潤巣から少しはなれた正常肝組織に囲まれたグ鞘では, 静脈とリンパ管の両方が侵襲されている像

図6 隣接肝への浸潤, 増殖像. グ鞘内進展像 (A), 膨脹性増殖像 (B) および侵入性増殖像 (C)

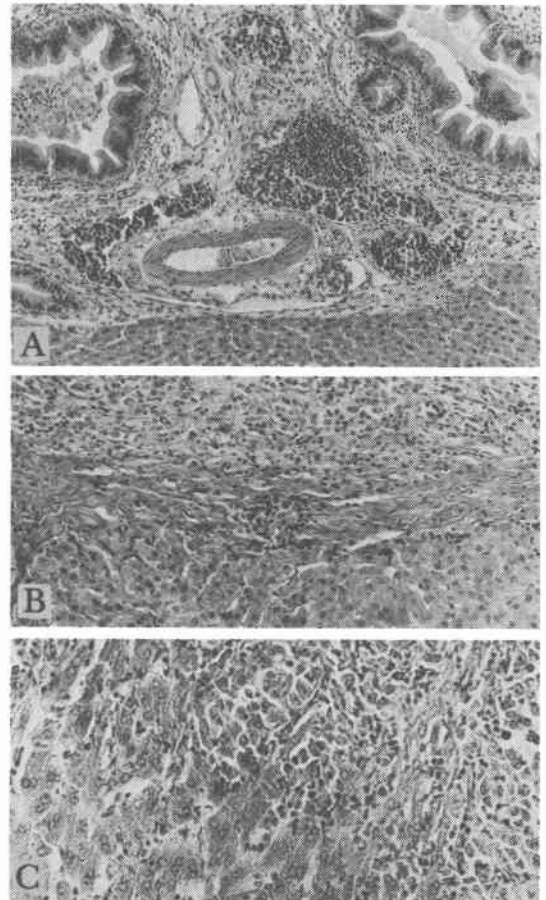


図7 胆嚢漿膜につづく肝被膜内の拡張したリンパ管内に腫瘍細胞を認める.

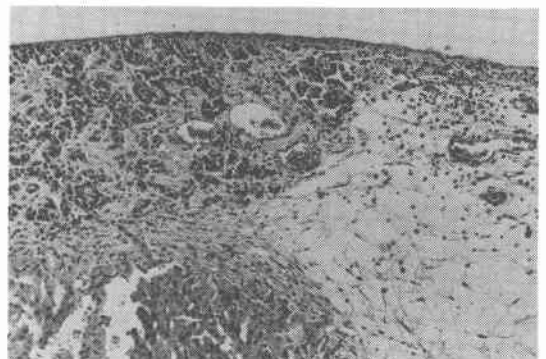


図8 肝浸潤巣内辺縁部グ鞘の脈管侵襲. 静脈, リンパ管および間質内の腫瘍細胞による侵襲を認める

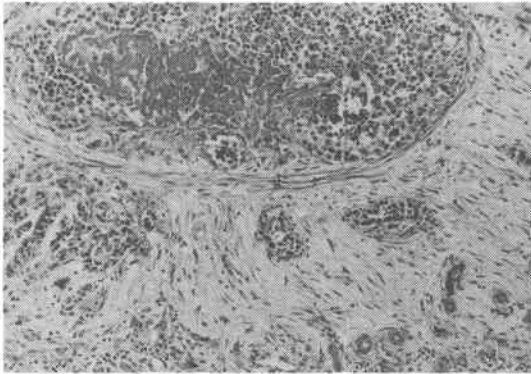
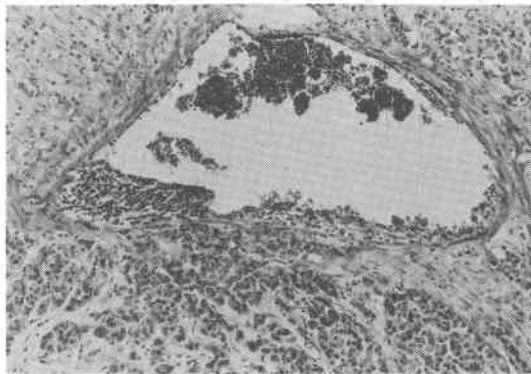


図9 肝浸潤巣内辺縁部グ鞘の脈管侵襲. リンパ管および静脈内侵襲像.



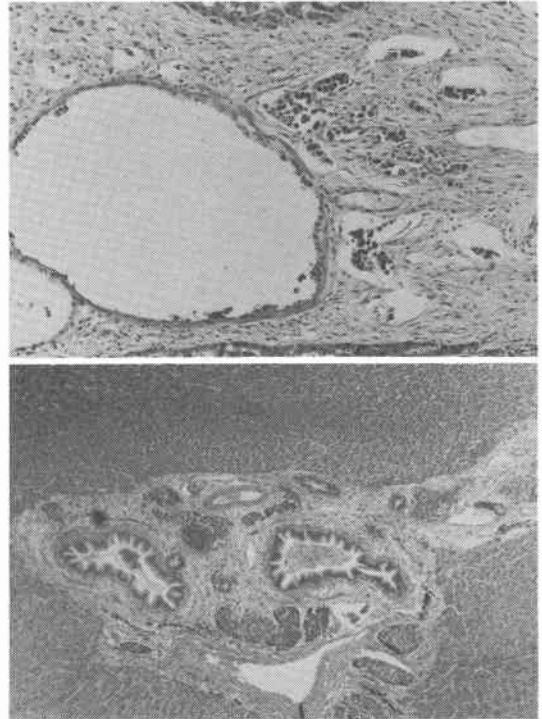
図10 肝浸潤巣内辺縁部グ鞘の脈管侵襲. 間質の腫瘍細胞が静脈壁に接し圧迫している.



は少なく, リンパ管侵襲のみの像 (図11) が殆んどであった.

3) 肝転移巣における増殖像, および肝転移巣と胆嚢

図11 浸潤巣からはなれた肝内グ鞘の脈管侵襲. リンパ管侵襲のみを認め静脈侵襲は認めない.



隣接肝浸潤巣との関連

肝転移巣は大小の結節状をなし, いずれも肝浸潤巣の周辺で, 胆嚢の付着する肝右前葉および方形葉に存在していた. 転移の数は1個のもの4羽, 2個2羽, 3個3羽, 4個2羽で, 最大径2mm から7mm までであった. 殆んどの転移結節は肝被膜ないし被膜下に存在し (図3 A, B), 組織像ではグ鞘内侵入, 肝細胞を圧排しての膨脹性の増殖, あるいは類洞への侵入性増殖を呈しており (図12), 腫瘍境界部には好中球, リンパ球, 形質細胞などの浸潤がみられた. 時には肝被膜内の転移が被膜の膠原線維で包まれたまま増殖をしていく腫瘍結節も認められた (図13). 前記のごとく, 胆嚢隣接肝への腫瘍浸潤巣および肝被膜ないし被膜下転移巣において, それぞれ被膜内腫瘍発育を認めたが, この両者の間にある肝被膜もまた肥厚して, 腫瘍細胞を入れた拡張したリンパ管が飛石状に認められた. すなわち肝被膜内リンパ管侵襲像を呈するものが11羽中9羽に認められた (図14). 浸潤巣と転移巣の間の肝内グ鞘のリンパ管侵襲像 (図15) は11羽中5羽に認めた. このうち3羽は同時に被膜内リンパ管侵襲像をも呈していた.

図12 肝転移巣における増殖像

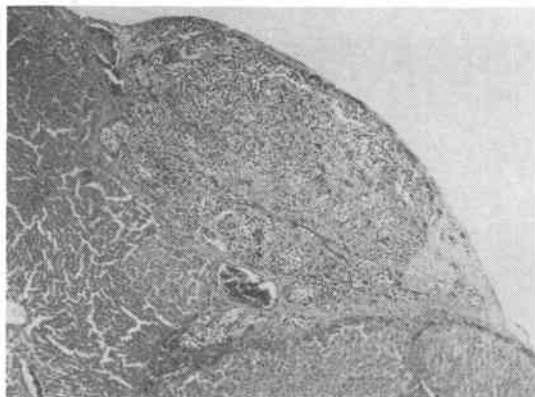


図13 肝被膜の膠原線維で包まれたままの増殖を示す転移結節

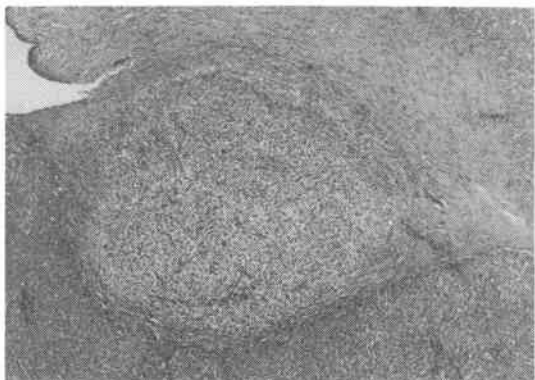


図14 浸潤巣と転移巣間の肝被膜内リンパ管侵襲像

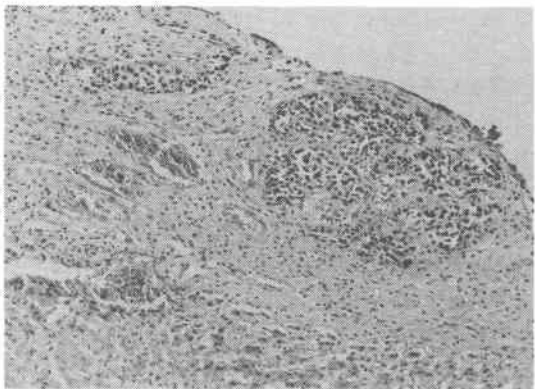


図15 浸潤巣と転移巣間の肝内グダ。リンパ管侵襲のみで静脈侵襲は認めない。

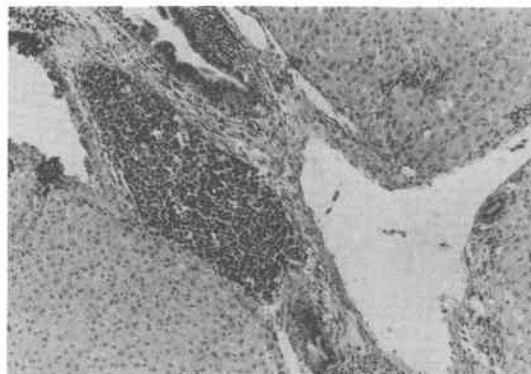


表1 VX₂ 癌移植胆嚢からの腫瘍のリンパ節転移 1) 胆嚢限局群(10羽)

実験 番号	観察までの 日数	リンパ節番号と転移の有無															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
37	14								●								○
38	14		○						●	○							○
39	14				○				○	○							
40	14							○	○								○
42	14								○	○							○
28	16	○							●								○
34	16								○								
35	16								○								○
45	16								●								○
54	21								○	○							○

注：黒丸はリンパ節的、黒点黒丸はリンパ節的でないリンパ節番号
●：転移陽性
○：転移陰性

2) 肝浸潤群18羽と肝浸潤+転移群11羽の合計29羽におけるリンパ節転移は、1羽を除く28羽、96.6%にみられた。転移部位と頻度は(表2)、総肝動脈幹リンパ節に28羽(96.6%)でもっとも多く、ついで肝十二指腸間膜内リンパ節11羽(37.9%)、脾後部リンパ節5羽(17.2%)、小弯リンパ節と結腸間膜リンパ節に各4羽(13.8%)、脾門リンパ節3羽(10.3%)の順であった。さらに幽門下リンパ節、腹腔動脈周囲リンパ節、腸間膜根部リンパ節に各2羽(6.9%)、左、右噴門リンパ節、大弯リンパ節、左胃動脈幹リンパ節、脾動脈幹リンパ節に各1羽(3.4%)であった。リンパ節転移の組織像は移植部病巣のそれと同じ所見を示した。

B. 経門脈性 VX₂ 癌移植肝における腫瘍増殖の組織学的所見

経門脈的に VX₂ 癌細胞の注入、移植により肉眼的には肝全葉にわたり播種状に多数の粟粒大~米粒大の VX₂ 腫瘍結節を形成し(図16A, B)、組織学的には無数の腫瘍増殖が認められた。すなわち組織学的に VX₂ 腫瘍が

3. 所属リンパ節への転移

1) 胆嚢限局群10羽におけるリンパ節転移は4羽、40%に認められた。転移部位としてはすべて総肝動脈幹リンパ節で、その他の部位には認めなかった(表1)。

表2 VX₂ 癌移植胆嚢からの腫瘍のリンパ節転移
2) 肝浸潤群 (18羽), 肝浸潤+転移群 (11羽)

実験 番号	屠殺までの 日数	隣接肝病変 の内訳	リンパ節番号 ^{a)} と転移の有無														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	14	浸潤															
43	14	浸潤	○														
28	16	浸潤															
27	16	浸潤+転移	○	●													
12	16	浸潤+転移		●													
33	16	浸潤															
21	21	浸潤		●													
22	21	浸潤+転移															
23	21	浸潤															
29	21	浸潤															
31	21	浸潤															
32	21	浸潤+転移	○														
49	21	浸潤+転移															
62	21	浸潤															
55	21	浸潤															
57	21	浸潤+転移															
66	21	浸潤															
2	22	浸潤															
18	22	浸潤+転移															
19	22	浸潤+転移															
20	22	浸潤															
13	23	浸潤+転移		○													
14	23	浸潤															
15	23	浸潤															
16	23	浸潤															
24	23	浸潤															
25	23	浸潤+転移	●														
60	25	浸潤															
61	25	浸潤+転移	●	●													

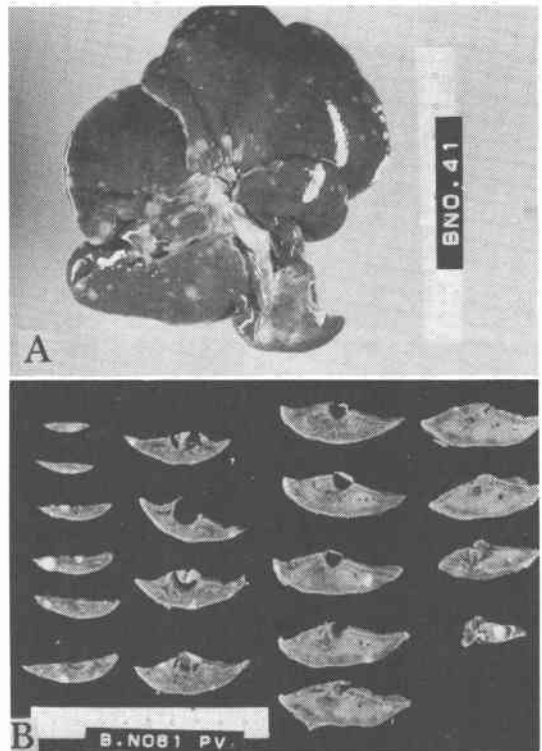
^{a)}：隣接肝病変の内訳，肝浸潤群は肝臓に準じたリンパ節番号
●：転移陽性
○：転移陰性

比較的グ鞘内に局限しているもの，グ鞘から小葉内へ連続性に増殖しているもの，および小葉内に細胞集団ないし胞巣を形成しているものなどがあつた。グ鞘内では門脈腔内に VX₂ 癌細胞が塞栓に近い状態で存在し，さらに門脈から類洞へ侵入している像を呈していた(図17A)。比較的大きな腫瘍巢の内部には，胆管などの小葉間間質成分を含み，腫瘍増殖の範囲は小葉間から小葉内にわたる結節状をなしていた(図17B)。小葉内に局限した腫瘍増殖が多数認められ，直接肝細胞索に接してこれを圧排しながら膨脹性に發育するとともに，類洞内に侵入進展していく像を呈した(図17C)。肝表面に近い腫瘍巢では，腫瘍は被膜との直接接触はなく，被膜下には一層ないし数層の肝細胞層が介在して腫瘍と境されていた(図18)。肝被膜内での腫瘍増殖はみられず，また被膜の肥厚あるいは被膜内のリンパ管侵襲像なども認めなかつた。グ鞘内リンパ管の拡張や侵襲像も認めなかつた。

IV 考 察

胆嚢癌においては，胆嚢の解剖学的位置や機能から想像されるとおり，早期にはなんら特有な症状がないために診断は極めて困難である。さらに胆嚢壁は菲薄で，粘膜筋板が欠如しているために漿膜浸潤をきたしやすく，

図16 経門脈性 VX₂ 癌移植肝腫瘍。肝全葉にわたる播種状の腫瘍結節 (A) とその剖面 (B)



診断可能になった時期には，リンパ節転移や肝臓をはじめとする隣接臓器に浸潤や転移をきたし，切除不能，もしくは切除し得ても治癒切除不能の状態になっていることが多い。さらに，たとえ肉眼的に治癒切除がなされたとしても，術後の再発をきたして長期間の生存例は少ない。

胆嚢癌の根治手術にさいして特に重要なことは，所属リンパ節の郭清範囲と，解剖学的に直接胆嚢に接している，もっとも侵襲を受けやすい位置にある肝臓の切除範囲を適切に決定することであるが，現状においては未だ十分に術式が定まっていない。この主な理由は，胆嚢に発生した癌がその増大とともに，いかなる様式で肝臓およびリンパ節へ進展していくかが明確でないためであると思われる。そこで著者は，胆嚢癌の外科治療成績の向上をはかる立場から，胆嚢癌の進展様式に関する基礎的知見を得る目的で本実験を行った。すなわち胆嚢癌類似の病変として，実験的に VX₂ 癌移植胆嚢を作成してその進展様式を検討した。さらに別に血行性転移巣として，経門脈性 VX₂ 癌移植肝を作成し，これと VX₂ 癌

図17 経門脈性 VX₂ 癌移植肝腫瘍の増殖像、グ鞘内門脈から類洞への侵入像 (A)、小葉間から小葉内にわたる増殖像 (B) および小葉内に限局した増殖像 (C)

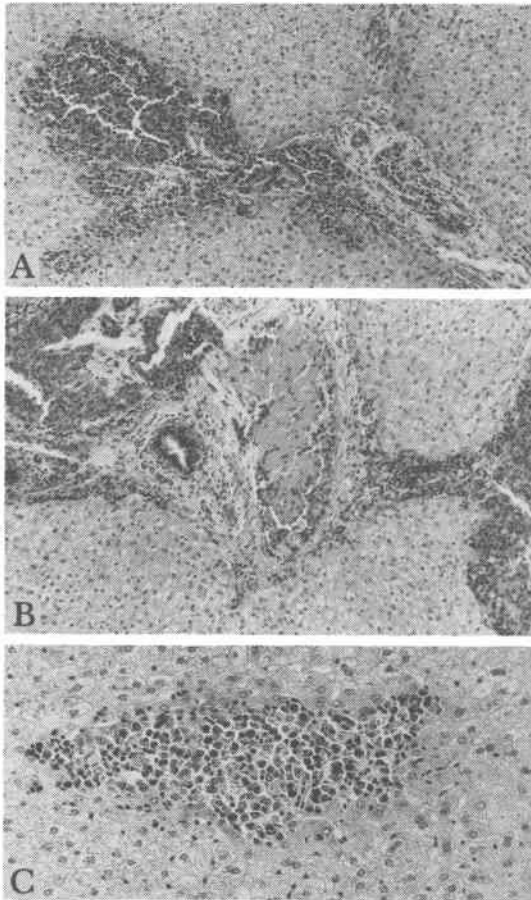
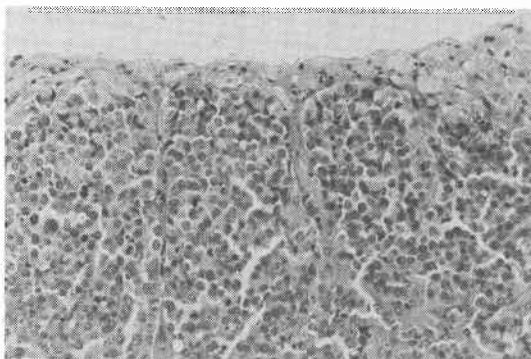


図18 経門脈性 VX₂ 癌移植肝腫瘍と肝被膜の間には数層の肝細胞がみられる。



移植胆嚢からの肝への転移巣との比較検討を行った。本研究の実験腫瘍として VX₂ 癌をとりあげたのは、VX₂ 癌には本来リンパ行性転移傾向の強い性格が知られており、一方臨床的には胆嚢癌は各種の進展様式が言われているが、自験例¹⁴⁾や Fahim¹⁸⁾、Cooper¹⁹⁾らの症例でリンパ行性優位の所見が得られているので、臨床的胆嚢癌のリンパ行性進展の様相を解明するには適した実験腫瘍と考えたことによる。

VX₂ 癌移植胆嚢における腫瘍の胆嚢壁での発育は、主として粘膜固有層、筋層、および線維層で増殖して、粘膜を押しあげた像や粘膜破壊像を呈した。胆嚢壁における脈管侵襲は殆んどがリンパ管侵襲像を示し、静脈侵襲像は極めて少なかった。

VX₂ 癌移植胆嚢からの腫瘍の肝への進展像としての胆嚢隣接肝浸潤巣では、主としてグ鞘内進展像を呈し、これに周囲の肝細胞を圧排しながらの膨脹性増殖や類洞への侵入性増殖の像が加わっていた。とくにグ鞘内進展に関しての脈管侵襲の観察で、まず浸潤巣内辺縁部ではグ鞘内の静脈、リンパ管および間質が侵襲されている像、静脈とリンパ管の両方の侵襲像、および静脈侵襲なくリンパ管のみの侵襲像などがみられた。これに対して、浸潤巣から少しはなれたグ鞘では、静脈とリンパ管の両方が侵襲された像は少なく、リンパ管侵襲のみを示す像が多くみられた。このことから、VX₂ 癌が家兎胆嚢から肝に向って浸潤巣を形成した後は、その巣内でリンパ管、静脈および間質のすべてが侵襲されるとしても、浸潤巣を越えさらに周囲肝内へ進展するには、まず始めにリンパ管侵襲を優位として行われるものと思われる。

つぎに VX₂ 癌移植胆嚢からの肝への VX₂ 癌の転移経路に関しての検討では、転移巣はいずれも浸潤巣近くの肝右前葉ないし方形葉に形成され、殆んど転移腫瘍は肝被膜と接していた。肝浸潤巣と転移巣の間の肝被膜は肥厚を示し、被膜内の拡張したリンパ管に飛石状に腫瘍の侵襲を肝転移のあった11羽中9羽に認めた。転移巣の増殖は、多くはグ鞘内侵入像や、肝実質、類洞への膨脹性あるいは侵入性増殖像を呈していた。森田⁴²⁾はイヌを用いた実験で、肝に直接固着した胆嚢リンパ管に朱ゲラチンリング液を注入して、胆嚢リンパ管は肝表層のリンパ管と直接に連絡があることを明らかにし、また木原、Weiss、森田³⁶⁾、⁴²⁾、⁴³⁾、⁴⁴⁾らによって、肝被膜内には豊富なリンパ管網が存在してこれらは肝内部の小葉間リンパ管と互いに交通があることが知られている。これらの

解剖学的事実と著者の観察結果とから、本実験での転移形成の経路としては、腫瘍部の胆嚢壁あるいは肝浸潤部から肝被膜内リンパ管を經由してのリンパ行性転移が考えられた。また、肝内浸潤巣周囲のグ鞘内リンパ管侵襲の優位なこと、および肝浸潤巣と転移巣の間のグ鞘にリンパ管侵襲像を11羽中5羽にみたことから、グ鞘内リンパ管を經てのリンパ行性転移の成立も可能と考えられた。

一方経門脈性 VX₂ 癌移植肝群では、VX₂ 腫瘍巣は肝内に播種状に多数形成され、肝表面に近い腫瘍でも被膜との直接接触はなく、被膜下には一層ないし数層の肝細胞層が介在して境されていた。腫瘍の増殖は、グ鞘内門脈から類洞への侵入像を呈していたり、小葉内に限局した多数の腫瘍増殖が認められ、これらの所見は VX₂ 癌移植胆嚢からの転移巣ではみられないものであった。比較的大きな腫瘍巣では、増殖の範囲が小葉間から小葉内にわたる結節状をなしていた。VX₂ 癌移植胆嚢でみられたグ鞘内のリンパ管拡張像や侵襲像はみられなかった。

以上の所見から、経門脈性 VX₂ 癌移植肝ではグ鞘内門脈を經ての腫瘍の増殖の形や、肝小葉内での類洞内増殖の形をとっており、明らかに VX₂ 癌移植胆嚢からの転移巣における所見とは異なる、血行性転移様式の特徴を示していた。

VX₂ 癌移植胆嚢における隣接肝浸潤巣の増殖、進展にさいしての血行性経路の関与については、胆嚢隣接部肝浸潤巣内外のグ鞘内門脈や、浸潤巣に連続する類洞の一部に腫瘍の進展をみるのみで、経門脈性肝腫瘍の場合に常に観察されたような肝小葉内での限局した増殖巣はなかった。また転移巣内外の所見でも、血行性に転移が始まった証拠になるグ鞘内門脈血栓像、グ鞘内門脈から類洞への侵入像、小葉内限局増殖像などの積極的所見は得られなかった。すなわち、VX₂ 癌移植胆嚢における転移経路としての血管の関与は少ないものと思われた。

臨床例で Fahim¹⁸⁾ らは、肝への転移経路を検索可能であった9例について組織学的に検討した結果、胆嚢癌の肝への進展は、直接浸潤によるものとリンパ管を經て起こるものであろうとしている。自験例でも横山¹⁾、田代⁹⁾ らは、肝部分切除がなされ、組織学的検索の可能であった2例と、剖検例7例についての転移巣周囲のグ鞘内脈管侵襲像の検索で、リンパ行性進展優位の成績を得ている。また Cooper¹⁹⁾ は、肝への進展様式として直接浸潤と、胆嚢漿膜下リンパ管と肝リンパ管の交通によるリンパ行性経路による転移を支持している。彼の48症例のうち66%が直接浸潤で、36%はリンパ行性経路での、

多発性で、小さく、胆嚢領域の肝右葉表面に接するかあるいは肝表面近くに形成された、肝浸潤を伴う転移であったとしている。以上の臨床成績と著者の行った本実験の成績から、人における胆嚢癌と VX₂ 癌移植胆嚢とにおける癌の進展様式は極めて類似しており、したがって、本実験の詳細な進展様式に関する成績は、臨床における胆嚢癌手術時の肝切除の範囲決定や術後療法に1つの示唆を与えるものとする。

つぎに VX₂ 癌移植胆嚢のリンパ節転移に関する検索では、前述の表1、2に示すごとく、臨床例における胆嚢癌¹³⁾⁵⁾¹⁸⁾と同様、胆嚢リンパの流れに沿った進展を示していることが判明した。また肝への波及とリンパ節への転移の時期はずれがあり、リンパ節転移の方が若干早く起こると思われた。このことは臨床例での胆嚢癌手術にさいしては、癌が肝へ波及していない場合でも、所属リンパ節の郭清が必要であることを示唆している。

V 結 語

本研究では胆嚢癌の進展様式に関する基礎的知見を得る目的で、実験的に胆嚢癌類似の病変として、VX₂ 癌細胞を移植した家兎胆嚢を作成し、肝臓およびリンパ節への VX₂ 癌の進展様式について検討した。さらに、血行性転移巣として VX₂ 癌を経門脈的に注入した肝腫瘍を作成して、これと上述の VX₂ 癌移植胆嚢からの転移巣との比較検討により、転移経路を異にする場合の転移病巣の組織学的特徴を検索した。

1) VX₂ 癌移植家兎胆嚢における腫瘍の胆嚢壁での増殖は、主として粘膜固有層、筋層および線維層で発育して、粘膜上皮を押しあげるような像や粘膜破壊像を呈した。

2) 胆嚢壁における腫瘍の脈管侵襲は、観察例の殆んどにおいてリンパ管侵襲が優勢で、静脈侵襲像は極めて少なかった。

3) VX₂ 癌移植胆嚢からの腫瘍の進展像としての隣接肝浸潤巣では、グ鞘内進展による増殖が主体で、これに周囲肝細胞を圧排しての膨脹性増殖や、類洞への侵入性増殖などの像が加わっていた。さらに、浸潤巣から少しはなれたグ鞘では、リンパ管侵襲が優位に認められ、グ鞘内進展としてはまず始めにリンパ管侵襲が起こるものと思われた。

4) VX₂ 癌移植家兎胆嚢からの肝転移巣の殆んどは肝被膜下で被膜に直接接しており、この増殖は大部分がグ鞘内進展や、膨脹性あるいは類洞への侵入性の増殖像を示したが、時には肝被膜内で膠原線維に包まれたまま

増殖していく転移結節も認められた。

5) VX₂ 癌移植胆嚢からの肝への転移経路としてはリンパ行性経路、とくに肝被膜内およびグ鞘内リンパ行性経路によるものが考えられた。

6) 血行性転移巣として作成した経門脈性 VX₂ 癌移植肝群では、腫瘍は肝内に播種状に多数形成され、肝表面に近い腫瘍でも被膜との直接接触はなく、被膜下には一層ないし数層の肝細胞が介在して腫瘍と境されていた。

7) 経門脈性 VX₂ 癌移植肝群での腫瘍増殖像の特徴は、グ鞘内門脈の腫瘍による塞栓像、グ鞘内門脈から類洞への侵入像、小葉内に限局した多数の増殖像であった。

8) VX₂ 癌移植胆嚢からのリンパ節への転移は、胆嚢のリンパ流に沿った進展をとり、転移部位としては総肝動脈幹リンパ節と肝十二指腸間膜内リンパ節に高頻度であった。また VX₂ 癌の肝への波及とリンパ節転移の起こる時期を比較すると、若干リンパ節転移の方が早く起こると思われた。

稿を終るに臨み、終始ご指導とご校閲を賜った恩師横山育三教授、田代征記助教授に深甚なる謝意を表するとともに、病理学的なご助言、ご指導を賜った岩手医科大学矢川寛一教授、高山和夫助教授に深謝し、併せて本研究にご協力をいただいた教室員一同に深く感謝の意を表する。

文 献

- 1) 横山育三、田代征記：胆嚢癌の診断と治療、木本誠二監修、現代外科学大系、年刊追補、1978：183—219、中山書店、1978、東京。
- 2) 横山育三、田代征記、今野俊光ほか：本邦における胆嚢癌の外科療法の趨勢、日消外会誌、13：1362—1368、1980。
- 3) 横山育三、持永瑞恵、田代征記ほか：胆嚢癌外科治療の現況と将来、外科治療、44：75—84、1981。
- 4) 田代征記、持永瑞恵、横山育三：胆嚢癌の治療とくに実験的胆嚢癌からみた胆嚢癌の治療方針、日消外会誌、9：186—192、1976。
- 5) 佐藤寿雄：胆嚢癌の治療をめぐる2、3の問題点、外科、38：373—380、1976。
- 6) Pihler, J.M., et al.: Collective review: Primary carcinoma of the gallbladder. S.G.O., 147: 929—942, 1978.
- 7) Weiskopf, J., et al.: Carcinoma of the gallbladder, A twenty-five year review. Am. J. Gastroenterology, 65: 522—527, 1976.
- 8) Ram, M.D., et al.: Carcinoma of the gal-

- lbladder. S.G.O., 132: 1044—1048, 1971.
- 9) Gradisar, I.A., et al.: Primary carcinoma of the gallbladder. Arch. Surg., 100: 232—235, 1970.
- 10) Beltz, W.R., et al.: Primary carcinoma of the gallbladder. Ann. Surg., 180: 180—184, 1974.
- 11) Ohlsson, E.G., et al.: Carcinoma of the gallbladder. A study of 181 cases. Acta Chir. Scand., 140: 475—480, 1974.
- 12) Pemberton, L.B., et al.: The surgical significance of carcinoma of the gallbladder. Amer. J. Surg., 122: 381—383, 1971.
- 13) Klein, J.B., et al.: Primary carcinoma of the gallbladder, Review of 28 cases. Arch. Surg., 104: 769—772, 1972.
- 14) Strauch, G.O.: Primary carcinoma of the gallbladder. Surg., 47: 368—383, 1960.
- 15) Wolma, F.J., et al.: Papillary carcinoma of the gallbladder. Arch. Surg., 83: 657—660, 1961.
- 16) McLaughlin, C.W. Jr.: Carcinoma of the gallbladder, An added hazard in untreated calculous cholecystitis in older patients. Surg., 56: 757—759, 1964.
- 17) Fahim, R.B., et al.: Carcinoma of the gallbladder, An appraisal of its surgical treatment. Arch. Surg., 86: 334—341, 1963.
- 18) Fahim, R.B., et al.: Carcinoma of the gallbladder: A study of its modes of spread. Ann. Surg., 156: 114—124, 1962.
- 19) Cooper, W.A.: Carcinoma of the gallbladder. Arch. Surg., 35: 431—448, 1937.
- 20) Pack, G.T., et al.: Total right hepatic lobectomy for cancer of the gallbladder, Report of three cases. Ann. Surg., 142: 6—16, 1955.
- 21) Pack, G.T., et al.: Total right hepatic lobectomy, Report of a case. Ann. Surg., 138: 253—258, 1953.
- 22) Burdette, W.J., et al.: Carcinoma of the gallbladder. Ann. Surg., 145: 832—847, 1957.
- 23) Jones, C.J.: Carcinoma of the gallbladder, A clinical and pathologic analysis of fifty cases. Ann. Surg., 132: 110—120, 1950.
- 24) Arminski, T.C.: Primary carcinoma of the gallbladder, A collective review with the addition of twenty-five cases, Cancer, : 379—398, 1949.
- 25) Booher, R.J., et al.: Cancer of the gallbladder. Amer. J. Surg., 78: 175—180, 1949.
- 26) Rous, P., et al.: The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papilloma (Shope). J. exp. Med., 62: 523—548, 1935.

- 27) 森 堅志：リンパ管の構造. 日本臨床, 28:2—12, 1970.
- 28) 藤川和生, 鈎スミ子：肝小葉間結合組織における毛細リンパ管の電子顕微鏡的研究. 解剖誌, 50: 129—137, 1975.
- 29) 森 堅志：リンパ管の研究方法. 脈管学, 14: 481—484, 1974.
- 30) 鈎スミ子：肝リンパ系. 脈管学, 14: 489—502, 1974.
- 31) 藤川和生, 鈎スミ子：イヌウサギ肝リンパ管の微細構造. 解剖誌, 48: 304, 1973.
- 32) 鈎スミ子, 藤川和生, 西 厚生：肝リンパ管系の形態, 分布, 微細構造と機能. 日本医師会誌, 83: 1229—1236, 1980.
- 33) 森 堅志：リンパ管の構造と機能. 解剖誌, 47: 97—98, 1972.
- 34) Maximow, A.A. and Bloom, W.: A textbook of histology, seventh edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1957.
- 35) Rhodin, J.A.G.: Histology, A text and atlas, 372—375, 580—595, New York Oxford University Press, London Toronto, 1974.
- 36) Weiss, L. and Greep, R.O.: The liver and gallbladder, Histology, fourth edition, 701—721, McGraw-Hill book company, New York.
- 37) 忽那将愛：日本人のリンパ系解剖学, 金原出版, 東京, 1968.
- 38) 津崎孝道：実験用動物解剖学第一巻兎, 金原出版, 東京, 1954.
- 39) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約, 1979, 改訂10版, 金原出版, 東京, 1979.
- 40) 野間口民男：人胎児並びに哺乳動物に於ける肝臓（並に胆嚢）リンパ管系の比較解剖学的研究. 熊本医会誌, 29: 118—131, 1955.
- 41) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約案, 1980.
- 42) 森田 聡：胆嚢リンパ液並びにリンパ管について, 肝臓リンパ管について. 広島医学, 別刊号 9: 1—4, 1956.
- 43) 木原卓三郎：血管系リンパ管系組織系脈管外通路系論文および業績題目集, 165—169, 1967.
- 44) Ruzsnyak, I., et al.: Lymphatics and Lymph Circulation, 113—118, Pergamon Press, Oxford.