

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	峠 弘治
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 873 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	正常胆嚢におけるリンパ管の壁在分布
論文審査委員	主査 教授 西條 康夫 副査 教授 土田 正則 副査 教授 若井 俊文

### 博士論文の要旨

**【目的】** 主病巣が漿膜下層または胆嚢床部筋層周囲の結合組織への浸潤に留まる胆嚢癌 (pT2 胆嚢癌) に関して、肝臓側に主病巣の少なくとも一部が存在する胆嚢癌 (pT2b 胆嚢癌) は、腹腔側にのみ主病巣が存在する胆嚢癌 (pT2a 胆嚢癌) よりもリンパ節転移頻度が高いことが知られている。申請者は、この pT2 胆嚢癌の腫瘍局在によるリンパ節転移頻度の差は、正常胆嚢壁において肝臓側の方が腹腔側よりもリンパ管の密度が高いことに起因しているという仮説を立案し、本研究ではこの仮説を検証することを目的とした。

**【対象と方法】** 大腸癌肝転移に対して肝切除術とともに胆嚢摘出術が施行された 10 例から得られた正常胆嚢標本を対象として、リンパ管内皮細胞を特異的に染色することのできる D2-40 モノクローナル抗体を用いて免疫染色を実施した。本研究では、胆嚢壁の肝付着部を肝臓側胆嚢壁、それ以外の腹腔側の胆嚢壁を腹腔側胆嚢壁と定義した。各々の胆嚢標本より、胆嚢底部から胆嚢の肝付着部を通り胆嚢管に至る長軸方向の切片 (肝臓側胆嚢壁切片) と胆嚢の肝付着部を含まない胆嚢底部から頸部に至る長軸方向の切片 (腹腔側胆嚢壁切片) を切り出した。リンパ管密度

(lymphatic vessel density : LVD) を 200 倍率 1 視野あたりのリンパ管の個数 (個/mm<sup>2</sup>) と定義し、各々の標本においてリンパ管の密生度が高い部位 (hot spot) 5 か所で評価した。肝臓側および腹腔側胆嚢壁において、各々 5 か所の hot spot における LVD の平均値を算出し、これを個々の症例の肝臓側および腹腔側胆嚢壁の LVD として統計学的解析を実施した。

**【結果】** 肝臓側、腹腔側いずれの胆嚢壁においても、D2-40 モノクローナル抗体で染色されたリンパ管は、主として漿膜下層で観察された。肝臓側胆嚢壁における LVD (中央値 22.7 個/mm<sup>2</sup>, 範囲 11.1~32.6 個/mm<sup>2</sup>) は、腹腔側胆嚢壁における LVD (中央値 6.2 個/mm<sup>2</sup>, 範囲 3.1~17.4 個/mm<sup>2</sup>) と比較して有意に高かった (P=0.002, Wilcoxon の符号付き順位和検定)。また、LVD の最大値 (32.6 個/mm<sup>2</sup>) は肝臓側胆嚢壁で記録された。

**【考察】** pT2 胆嚢癌において、腫瘍局在は予後因子として次第に認識されるようになってきた。主病巣が肝臓側に局在する pT2 胆嚢癌は、腹腔側に局在する pT2 胆嚢癌よりも予後不良であるという報告を踏まえ、新しい AJCC 第 8 版では、pT2 胆嚢癌は腫瘍局在に応じて pT2a (腹腔側に腫瘍が局在) と T2b (肝臓側に腫瘍が局在) とに亜分類された。最近の 2 編の報告では、pT2b 胆嚢癌は pT2a 胆嚢癌と比較して、リンパ節転移の頻度が高いこと報告されている。しかしながら、pT2 胆嚢癌の主たる壁外への進展様式はリンパ行性であるにもかかわらず、なぜリンパ節転移頻度が

腫瘍局在によって異なるかについては明らかになっていない。本研究では、ヒト正常胆嚢において、LVDは肝臓側胆嚢壁のほうが腹腔側胆嚢壁と比較して統計学的に有意に高いことを明らかにした。この結果は胆嚢壁においてリンパ管が腹腔側よりも肝臓側に多く存在することを意味しており、肝臓側胆嚢壁は腹腔側胆嚢壁よりも癌細胞がリンパ管に浸潤しやすい環境であることを示唆している。このことは、pT2b胆嚢癌がpT2a胆嚢癌と比較して領域リンパ節転移をきたしやすいことを示す明確な根拠の1つであると考えられる。

D2-40モノクローナル抗体は、リンパ管内皮細胞に対して非常に特異性の強い抗体の1つであり、血管内皮細胞とは反応しない。以前、申請者らはヒト正常胆嚢壁において、漿膜下層にはそれよりも浅層（粘膜層、固有筋層）と比較して多くのリンパ管が存在することを、D2-40モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学染色の結果に基づいて報告した。本研究においても、D2-40モノクローナル抗体で染色されたリンパ管は正常胆嚢壁の主として漿膜下層に存在していた。この事実は、pT2以上の進行胆嚢癌における高いリンパ節転移陽性率を説明する明確な根拠の1つであると考えられる。

本研究では、後方視的研究であること、検索した標本数が少ないこと、胆嚢標本が大腸癌肝転移症例より採取されたことなどが本研究の限界としてあげられる。しかしながら、本研究は、われわれが検索した限り、ヒト正常胆嚢においてリンパ管が腹腔側胆嚢壁よりも肝臓側胆嚢壁に多く分布することを明らかにした初めての研究である。

**【結論】**ヒトの正常胆嚢において、肝臓側胆嚢壁には腹腔側胆嚢壁よりも多くのリンパ管が分布する。この事実は、肝臓側に主病巣の少なくとも一部が存在するpT2b胆嚢癌では、腹腔側にのみ主病巣が存在するpT2a胆嚢癌よりもリンパ節転移頻度が高いことを説明する明確な根拠の1つであると考えられる。

#### 審査結果の要旨

肝臓側に存在する胆嚢癌（pT2b胆嚢癌）は、腹腔側に存在する胆嚢癌（pT2a胆嚢癌）よりもリンパ節転移頻度が高い。申請者は、このpT2胆嚢癌の腫瘍局在によるリンパ節転移頻度の差は、肝臓側の方が腹腔側よりもリンパ管の密度が高いことに起因しているという仮説を検証することを目的として解析を行った。大腸癌肝切除術とともに胆嚢摘出術が施行された10例から得られた正常胆嚢標本を、リンパ管内皮細胞に対するD2-40モノクローナル抗体を用いて免疫染色を実施した。リンパ管密度（lymphatic vessel density : LVD）を200倍率1視野あたりのリンパ管の個数（個/mm<sup>2</sup>）と定義し、肝臓側および腹腔側胆嚢壁において、各々5か所のhot spotにおけるLVDの平均値を算出し、統計学的解析を実施した。

肝臓側胆嚢壁におけるLVD（中央値22.7個/mm<sup>2</sup>、範囲11.1～32.6個/mm<sup>2</sup>）は、腹腔側胆嚢壁におけるLVD（中央値6.2個/mm<sup>2</sup>、範囲3.1～17.4個/mm<sup>2</sup>）と比較して有意に高かった（P=0.002）。また、LVDの最大値（32.6個/mm<sup>2</sup>）は肝臓側胆嚢壁で記録された。

胆嚢壁においてリンパ管が腹腔側よりも肝臓側に多く存在することが明らかとなり、肝臓側胆嚢壁は腹腔側胆嚢壁よりも癌細胞がリンパ管に浸潤しやすい環境であることを示唆している。本研究は、肝臓側に主病巣を有数するpT2b胆嚢癌では、腹腔側にのみ主病巣が存在するpT2a胆嚢癌よりもリンパ節転移頻度が高いことを説明する新たな根拠の1つであると考えられ、学位論文としての価値がある。