

平成 21 年 2 月

夜陣真司 学位論文審査要旨

主 査 井 上 貴 央
副主査 林 一 彦
同 北 野 博 也

主論文

The normal configuration and interindividual differences in intramural lymphatic vessels of the esophagus

(食道壁内リンパ管の正常構造と個体差)

(著者：夜陣真司、村上弦、竹内裕美、長谷川匡、北野博也)

平成21年 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

The normal configuration and interindividual differences in intramural lymphatic vessels of the esophagus

(食道壁内リンパ管の正常構造と個体差)

食道扁平上皮癌症例において、リンパ管侵襲は予後と相関があると言われている。近年、D2-40抗体などを用いた免疫染色により、正確なリンパ管の同定が可能となってきた。これに関連して、食道扁平上皮癌におけるリンパ管密度の個体差が注目されるようになってきた。これまでの研究によって、リンパ管密度は癌のリンパ管侵襲と大きく相関しており、ひいては予後とも関わるようになってきた。しかしながら、癌の罹患前の状態、つまり正常人におけるリンパ管の形態や密度に個体差があるかどうかを調べた研究はなされていない。本研究では、D2-40抗体による免疫染色を用いて、悪性腫瘍や炎症のない個体における食道内リンパ管の正常構造と、リンパ管密度の個体差について検討した。

材 料 と 方 法

札幌医科大学に解剖実習又は研究のために供された30体の献体（男性12体、女性18体）から悪性腫瘍、血液疾患および局所炎症の無い16体を選び、頸胸部食道を材料として用いた。それぞれの個体から、頸部、上部胸部、中部胸部レベルの食道全層の連続切片を作製し、HE染色とD2-40抗体を用いた免疫染色を行った。粘膜内リンパ管の組織学的観察とともに、①断面当たりの粘膜内リンパ管数、②ランダムに選出した領域の粘膜内リンパ管数、③リンパ管密度の高い部位の粘膜内リンパ管密度（hot spot method）、④横断面のリンパ管周径の和、⑤横断面の食道扁平上皮基底膜の周囲径を計測し、分析を行った。

結 果

すべての個体の全領域において、粘膜固有層に豊富なリンパ管を認めたが、粘膜固有層ではほとんどのリンパ管は縦走していた。また、食道内腔に粘膜が突出している部分でリンパ管密度が高く、凹んだ部位や粘膜ひだの底部ではリンパ管密度が低い傾向が認められた。粘膜下組織の粘膜下輸出リンパ管が、粘膜下組織の外側辺縁に沿って存在し、周辺のリンパ管へ連続している例も認められた。粘膜下組織の外側辺縁では、通常、リンパ管は動脈、静脈、神経を伴って輸出リンパ管を供給するが、独立して動脈、静脈を伴わずに固

有筋層の内輪筋を貫いているものも認められた。固有筋層間のリンパ管叢の輸入リンパ管は、通常は動脈、静脈に沿って走行し、時に独立して外縦筋を貫いていた。

断面当たりの粘膜内リンパ管総数には大きな個体差が認められた。断面当たりのすべてのリンパ管周径の和にも、大きな個体差が認められた。中部胸部、上部胸部、頸部の3領域のリンパ管密度の平均は同程度であった。Hot spot methodによる計測においても同様の個体差が認められた。食道壁の厚さ、食道内腔の周長に大きな個体差が認められたため、食道扁平上皮基底膜1 mm当たりの粘膜内リンパ管周径の和、食道扁平上皮基底膜1 mm当たりの粘膜内リンパ管密度を求めたところ、一部の個体では非常に大きなリンパ管周径総和、リンパ管密度を示した。

考 察

D2-40抗体による免疫染色を用いて正確なリンパ管の同定が可能となり、粘膜内リンパ管の走行についても明らかとなった。本研究の所見に基づき、食道粘膜内リンパ管の走行を示す新しいシェーマを作成した。従来、Riceらによって提唱されていた模式図と比較して、食道壁周辺に横走するリンパ管が優位であったものが、粘膜固有層において縦走するリンパ管が優位であるように変更された。

リンパ管密度の個体差を求める研究材料として、無担癌の個体で検討された報告はこれまでにない。外科的切除標本の癌非浸潤部位による検討はなされているが、Hot spot methodを用いた計測のみの検討しかなされていなかった。本研究で明らかになったように、無担癌の正常個体でも断面の部位によってリンパ管密度の違いがあり、また個体差も大きかった。扁平上皮基底膜は癌のリンパ管侵襲の第一段階の場であるが、その単位長当たりで補正した後も大きなリンパ管密度を有する個体が存在した。以上の結果より、Vascular Endothelial Growth Factor-C (VEGF-C)によるリンパ管新生が起こる前、すなわち癌による組織の改変が起こる前においても、リンパ管密度の個体差が大きいことが明らかになった。一方、食道扁平上皮癌患者においてVEGF-CのmRNA陽性率は50%以下であるという報告もある。これらのことから考えると、癌によるリンパ管侵襲は、リンパ管新生によるリンパ管密度の増加も一因であるが、個体の解剖学的要因にも影響される可能性があることが推測された。

結 論

16体の正常個体において、D2-40抗体による免疫染色を用いて、食道粘膜内リンパ管の正常構造を明らかにするとともに、リンパ管密度を計測した。癌による組織構築の変化が起

こる前においても、リンパ管密度に個体差があることが明らかになり、癌のリンパ管侵襲には解剖学的なリンパ管構造の要因も大きく関わっていることが推測された。