

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 消化器外科学教育研究分野 佐藤 健太郎
<p>(論文題目)</p> <p>Widespread anorectal lymphovascular networks and tissue drainage: analyses from submucosal India ink injection and indocyanine green fluorescence imaging</p> <p>(下部直腸肛門管におけるリンパ管・血管ネットワークと組織灌流：粘膜下層墨汁注入法およびインドシアニンググリーン蛍光法による検討)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【緒言】</b></p> <p>進行下部直腸癌において、腹会陰式直腸切断術 (abdominoperineal resection, APR) は肛門温存術式に比べて切除範囲が広いにもかかわらず、APR 施行症例は予後不良であるといわれている。この原因は現在でも不明であり、長期予後改善のために集学的治療や切除範囲の検討などがなされている。外科治療に関しては、従来の APR よりも切除範囲を拡大した extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) を導入した報告もみられるが、予後延長効果に関する見解は議論が分かれている。</p> <p>これまで微細解剖学的視点から下部直腸癌の治療戦略に関して考察した報告はない。本研究では下部直腸肛門管周囲におけるリンパ管および血管ネットワークに関し、粘膜下層墨汁注入法および術中インドシアニンググリーン (ICG) 蛍光法を用いて検討した。</p> <p><b>【対象と方法】</b></p> <p>粘膜下層墨汁注入法は弘前大学医学科に献体頂いた死後早期解剖体 1 体および弘前大学</p>	

医学部附属病院にて 2019 年 2 月から 8 月の間に直腸切断術を施行した 6 例の切除標本に対し施行した。脈管トレーサーとして墨汁を歯状線の高さで前壁、後壁、左右側壁の粘膜下層に各 1ml ずつ注入した後固定し切片を作成し、肛門管周囲の微細解剖学的構造およびリンパ管、微小血管の分布について、墨汁の分布と免疫染色を基に機能的脈管ネットワークを解析した。

術中 ICG 蛍光法は弘前大学医学部附属病院にて 2019 年 1 月から 3 月の間に腹腔鏡下もしくはロボット支援下下部直腸癌根治手術を施行した 4 例に対し施行した。手術開始直前に ICG 溶解液を歯状線の高さで前壁、後壁、左右側壁の粘膜下層に各 0.25mg ずつ注入し、直腸間膜全切除が完了した後直腸縦走筋および肛門挙筋周囲のリンパ流を近赤外光カメラシステムで観察した。

#### 【結果】

粘膜下層墨汁注入法において、肛門挙筋表面に筋膜(後壁:Hialal ligament、側壁:Endopelvic fascia)を認め、これらの筋膜内には直腸縦走筋から分枝した平滑筋線維を認めた。免疫染色で観察すると Hialal ligament および Endopelvic fascia 内に毛細リンパ管および墨汁を取り込んだ静脈を認めた。また静脈に沿った perivascular space にも墨汁取り込みを認めた。術中 ICG 蛍光法では、直腸縦走筋から肛門挙筋表面の Hialal ligament、Endopelvic fascia に連続するリンパ流と考えられる索状の蛍光を認めた。

#### 【考察】

本研究では肛門管粘膜下層から肛門挙筋表面の筋膜(Hialal ligament、Endopelvic fascia)にかけて広範な脈管ネットワークが示唆された。本研究は同部のリンパ管および血管ネットワークを検討した初めての報告である。

粘膜下層墨汁注入法では同筋膜内の静脈内への墨汁取り込みを認め、静脈系のネットワークが証明された。また、直接的なリンパ管への墨汁取り込みは確認できなかったが、リンパ管への腫瘍浸潤経路といわれる perivascular space への墨汁取り込みを認め、リ

ンパ管ネットワークも示唆された。リンパ管への直接的な墨汁取り込みがみられなかった原因としては墨汁注入法を死後早期解剖体および切除後標本に対して施行しており、生体とは異なりリンパ流の停滞やリンパ管の内腔虚脱が生じたためと考えられる。この limitation を補完するため生体に対し施行した術中 ICG 蛍光法では直腸縦走筋から Hiatal ligament、Endopelvic fascia に連続するリンパ流が示唆された。

ELAPE は従来の APR では切除範囲に含まれない Hiatal ligament や Endopelvic fascia を切除範囲に含む術式であり、本研究から得られた解剖学的特徴を考えると進行下部直腸癌において再発率の減少に寄与する可能性がある。また、肛門管近傍の腫瘍の進展形式として、本研究で示された広範な脈管ネットワークに沿った進展が示唆され、術前放射線および化学療法などの集学的治療の必要性も改めて強調される。

また、近年早期下部直腸癌に対する局所切除術の腫瘍学的妥当性が議論されており、特に定型手術と比較し局所再発率が増加する可能性が懸念されている。本研究の結果から考察すると、深達度が粘膜下層に及ぶ肛門管に進展した下部直腸癌では経脈管的に Hiatal ligament や Endopelvic fascia への腫瘍進展を来す可能性があるため、放射線照射などの術後療法を検討する価値があると考えられる。

#### 【結語】

下部直腸肛門管において、粘膜下層から肛門挙筋表面の筋膜である Hiatal ligament、Endopelvic fascia にかけて広範囲の脈管ネットワークを有することが示唆された。