

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09002

研究課題名（和文）食道周囲の密性結合織の組織学的発生学的研究

研究課題名（英文）Embryological and histological study of the thin membranous structure made of dense connective tissue around the esophagus in the mediastinum

研究代表者

東海林 裕（Tokairin, Yutaka）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：50623998

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：Sarrazinが提唱するVisceral sheath(内臓鞘)は頸部では左右対称であるが、上縦隔では同心円状ではなく左側のみ認められ、右側では不明瞭となっていた。気管分岐部付近では内臓鞘は不明瞭となるが、尾側下縦隔に向かうと食道の腹側および背側を覆う形となり、水平方向、胸膜下に進展する構造となっていた。また左右ともに反回神経反回部付近で内臓鞘は不明瞭となっており、右は右鎖骨下動脈、左は大動脈弓の頭側で内臓鞘が明瞭となっていることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は食道周囲の密性結合織構造を上縦隔との連続性の観点から組織学的手法を用いて明らかにすることである。肉眼解剖での検討はSarrazinらによって既に行われているが、上縦隔と頸部および上縦隔と中下縦隔の連続的な組織学的検討は今までなされておらず、この研究結果は急速に普及してきている内視鏡手術による拡大視効果で得られた知見を裏付けることとなり、剥離可能層の理解に極めて有用である。郭清すべき領域を決定しうる組織学的構造が解明されることで食道癌手術での適切な郭清範囲の指標が得られる可能性があり、今後の食道癌外科治療の指標となる極めて有用な課題である。

研究成果の概要（英文）：The visceral sheath, proposed by Sarrazin, was symmetrical in the cervical area, but was not concentric in the superior mediastinum, being present only on the left side and obscured on the right side. At the tracheal bifurcation, the visceral sheath was indistinct, but at the inferior mediastinum, it covered the ventral and dorsal sides of the esophagus and extended horizontally and subpleural region. The visceral sheath was found to be obscured near the curving portion of the bilateral recurrent laryngeal nerves. The visceral sheath was found to be clearly at the cranial side of the subclavian artery on the right side and at the cranial side of the aortic arch on the left side.

研究分野：食道外科

キーワード：食道 密性結合織 縦隔 組織学 縦隔鏡 解剖学 発生学

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者らは cadaver を用いて気縦隔法を用いた新たな縦隔鏡下食道切除術を開発して報告 (Tokairin et al. Int Surg 2015) した後、同手技を臨床試験 (UMIN000016876: 縦隔鏡下食道切除術の根治性に関する研究) として導入しリンパ節郭清においても問題ないことを報告 (Tokairin et al. Esophagus 2019) してきた。その過程で拡大視効果によって肉眼レベルでは確認しえなかった微細構造が明瞭に描出されることを経験した。特に胸腔鏡手術では意識しなかった食道背側の何層にもわたる膜構造を近接画像において確認している。胸管は食道背側を走行しているが、大動脈弓から下行大動脈への移行部付近で食道背側剥離が困難となることを経験し胸管損傷のリスクがある部位と考えられ、組織学的検討への着想を得た。その結果、上縦隔頭側では明瞭に臓器鞘および血管鞘が分かれておりその間に胸管が走行しているが、気管分岐部レベルでは臓器鞘が不明瞭となるために剥離が困難となり胸管損傷のリスクがあることが判明した。今回我々は縦隔鏡での手術操作に必要な頸部側および尾側への密性結合織の連続性の解明が必要であると考えたが、この検討によってさらに精緻な縦隔鏡手術が行えると考えている。この研究では組織学的にはこういった剥離層で手術が行われているのかが判明するものと期待している。

2. 研究の目的

本研究の目的は食道周囲の密性結合織構造を上縦隔との連続性の観点から組織学的手法を用いて明らかにすることである。具体的には、上縦隔と頸部の連続性および上縦隔と中下縦隔の連続性について明らかにする。肉眼解剖での検討は Sarrazin らによって既に行われているが、上縦隔と頸部および上縦隔と中下縦隔の連続的な組織学的検討は今まででなされていなかった。これは急速に普及してきている内視鏡手術による拡大視効果で得られた知見を裏付けることとなり、剥離可能層の理解に極めて有用である。特に胸管周囲を中心とした縦隔の密性結合織構造を明らかにすることで縦隔鏡手術での至適剥離層を明らかにすることが出来ると考えている。郭清すべき領域を決定している組織学的構造が解明されれば食道癌手術での適切な郭清範囲の指標が得られる可能性があり、今後の食道癌外科治療の指標となりえると考えている。

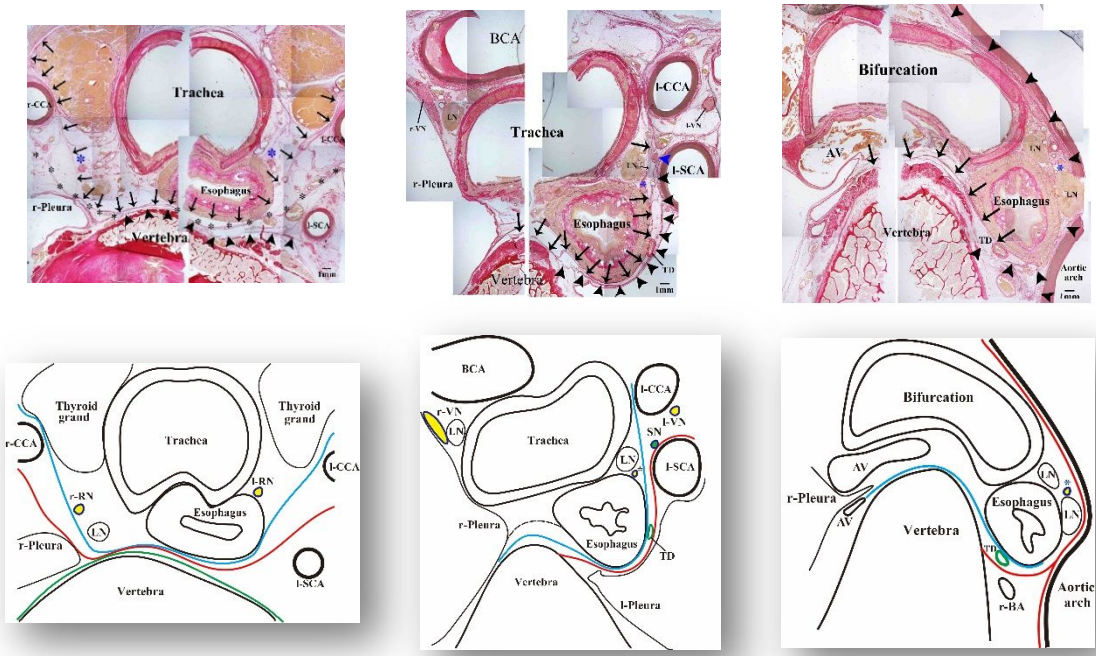
3. 研究の方法

本研究に関しては、本学臨床解剖学教室の屍体を用いた。Nakajima, Tokairin らの報告 (Nakajima, Tokairin et al. Surg Today 2018) に則って 10%ホルマリン固定された屍体を用いて縦隔部分の組織切片を作成した。凍結寒天ブロックとした縦隔部分を水平断にて 5mm 間隔で切り出し、パラフィン包埋後に 10 μ m で薄切し、H&E 及び EVG 染色を行った。5 mm 厚ごとの切片にて観察を行ない、密性結合織の連続性を検討する。申請者が報告した上縦隔での臓器鞘および血管鞘の密性結合織が頸部および中下縦隔ではどのように連続しているのかを詳細に観察した。頸部の翼状筋膜と上縦隔の血管鞘が連続しているのか、中下縦隔では Morosow 間膜と上縦隔の臓器鞘が連続しているのかを評価した。また左右反回神経反回部では連続切片を作成し、内臓鞘がどのように変化するのかを詳細に観察した。

4. 研究成果

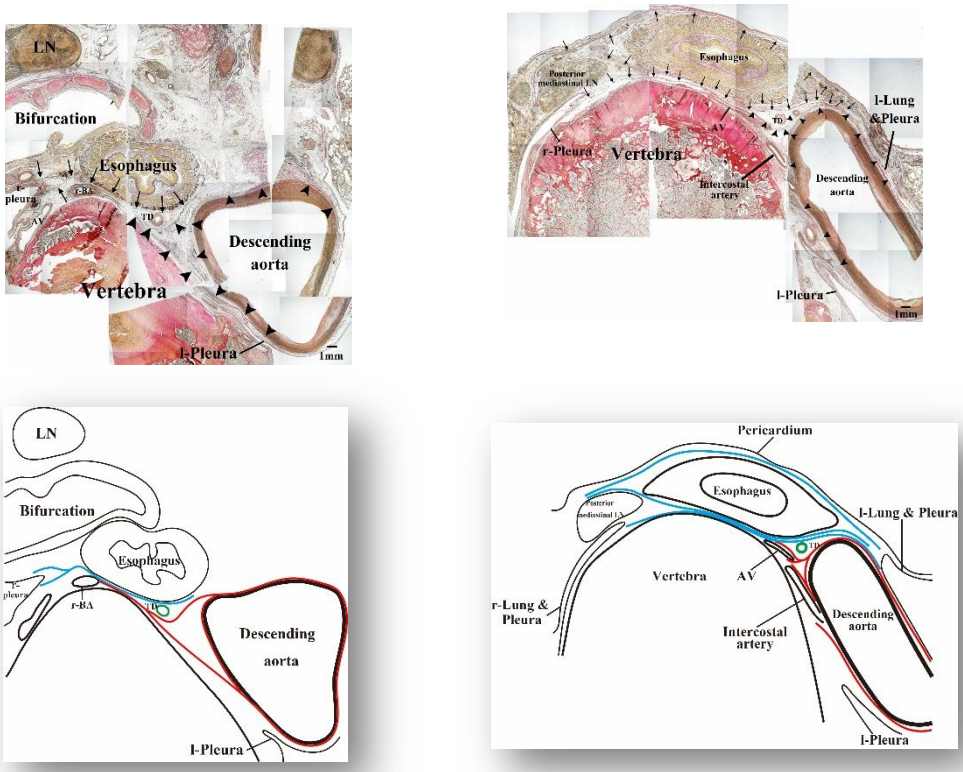
(上縦隔における食道周囲密性結合織について)

頸胸移行部では頸部同様に頸筋膜気管前葉が存在し、Sarrazin が提唱するいわゆる Visceral sheath (臓器鞘) を形成していると考えられた。頸胸移行部から大動脈弓上縁までの上縦隔では右胸膜背側から連なる密性結合織は食道背側を回った後に食道と胸管間を走行し、左側方では食道および気管を取り囲む密性結合織構造を呈していた。一方、椎体正中やや左側から起始する密性結合織が別に存在し、左胸膜のすぐ腹側を走行、胸管外側を回って左鎖骨下動脈周囲へと連なっていくのが確認された。これら 2 枚の密性結合織の走行にはずれがあり、その間を胸管が走行していた。さらに一部の屍体では右胸膜から連なる密性結合織が食道右側壁に停止していた。一方、気管分岐部の高さでは食道周囲の密性結合織が不明瞭となり胸管と食道が結合織を介せず接していることが組織学的に確認された。



(気管分岐部下から横隔膜上までの中下縦隔における食道周囲密性結合織について)

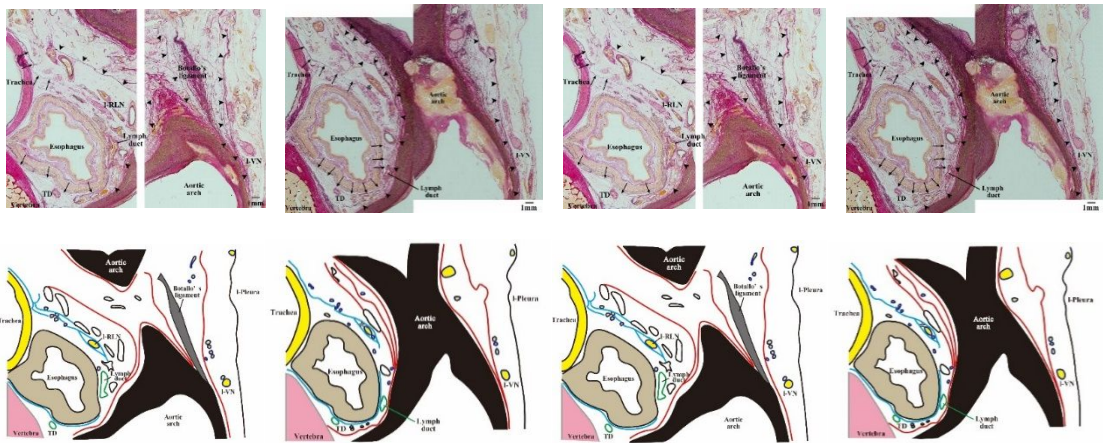
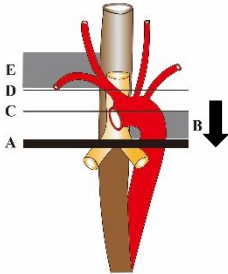
気管分岐部下から横隔膜上までの中下縦隔においては下行大動脈・胸管・奇静脈の3脈管とこれらの腹側にある食道との間に恒常的に密性結合織があり、それは両側の胸膜下から起始していた。また、胸管と大動脈の間にはもう1層の密性結合織を認めた。下行大動脈・胸管・奇静脈の3脈管とこれらの腹側にある食道との間に認められた密性結合織は手術操作での剥離層に一致している可能性が考えられた。



(両側反回神経反回部周囲の食道周囲密性結合織に関する組織学的研究)

左側では、内臓鞘は大動脈弓下縁より尾側で不安定となり、大動脈弓下縁より頭側では気管・食道の背側から左側にかけて認められた。左反回神経は血管鞘内の左迷走神経から分岐し、大動脈弓部の尾側を内側に回って臓器側に走行、内臓鞘の臓器側を頭側に走行していた。大動脈弓下縁より頭側では 106recL リンパ節が左反回神経とともに内臓鞘の臓器側に認められた。

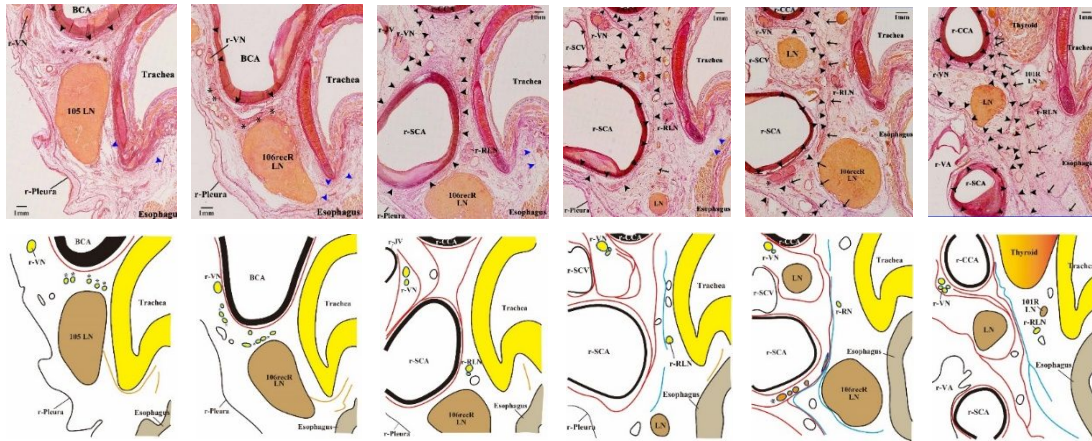
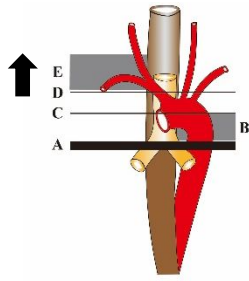
(左側)



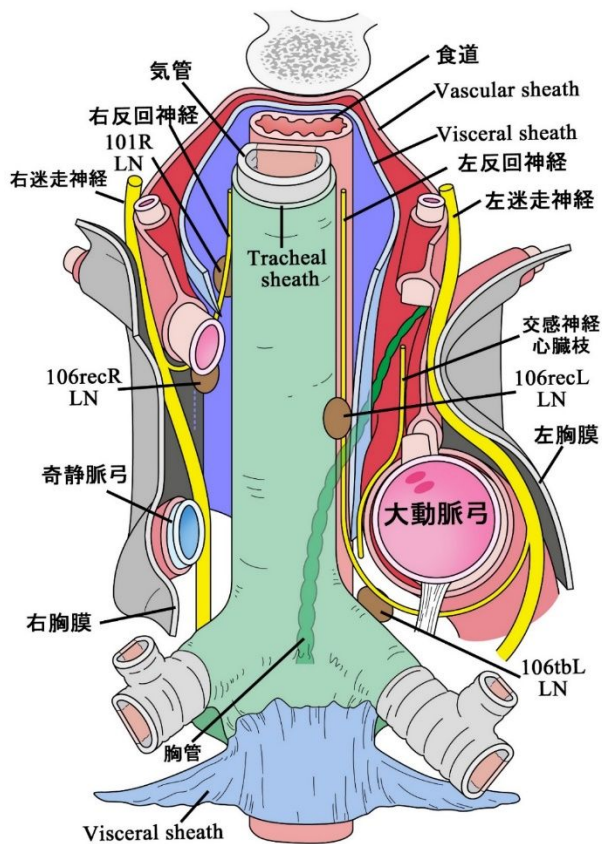
一方、右側では、内臓鞘は右鎖骨下動脈の長軸中心より尾側では不安定な構造となっていたが、その頭側では食道・気管の右側に存在していた。右反回神経は血管鞘内の右迷走神経より分岐し、右鎖骨下動脈の尾側で内背側に回って頭側に向かい、内臓鞘の臓器側を頭側に走行していた。内臓鞘が明瞭に確認された位置は概ね 106recR および 105 と 101R の境界に一致していた。

結論：大動脈弓下縁より尾側と右鎖骨下動脈より尾側では内臓鞘が不安定となっていた。迷走神経は反回神経を分岐するまでは血管鞘に沿って下降し、頸部上縦隔の内臓枝である反回神経を分岐、その反回神経は内臓に近接して上向し、末梢側では周囲リンパ節とともに内臓鞘の臓器側に存在していた。

(右側)



以上の結果、上縦隔および中下縦隔の結果を踏まえて、下記のような頸部から下縦隔までの食道周囲密性結合組織モデルを確立した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Tokairin Yutaka, Kawamura Yudai, Muro Satoru, Nagai Kagami, Kawada Kenro, Okada Takuya, Tharnmanularp Suthasinee, Jiamjunyasiri Areeya, Akita Keiichi, Kinugasa Yusuke | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Histological study of the thin membranous dense connective tissues around the curving portion of the bilateral recurrent laryngeal nerves | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Esophagus | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10388-023-00991-4 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Tokairin Yutaka, Nagai Kagami, Kawada Kenro, Kinugasa Yusuke | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Mediastinoscopic esophagectomy for esophageal cancer: will this procedure achieve radical esophagectomy??a narrative review | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Digestive Medicine Research | 6. 最初と最後の頁 73～73 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/dmr-21-64 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Tokairin Yutaka, Nagai Kagami, Kawamura Yudai, Nakajima Yasuaki, Kawada Kenro, Hoshino Akihiro, Okada Takuya, Muro Satoru, Akita Keiichi, Kinugasa Yusuke | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Histological study of the thin membranous dense connective tissue around the middle and lower thoracic esophagus, caudal to the bifurcation of the trachea | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery | 6. 最初と最後の頁 983～992 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11748-021-01615-3 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 東海林裕, 川村雄大, 永井鑑, 室生暁, 川田研郎, 岡田卓也, 秋田恵一, 安藤昌之 |
| 2. 発表標題 左反回神経反回部周囲の食道周囲密性結合織に関する組織学的研究 |
| 3. 学会等名 第73日本気管食道科学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yutaka Tokairin, Kagami Nagai, Yudai Kawamura, Akira Fukuda, Satoshi Iida, Kenichiro Imai, Kenro Kawada, Akihiro Hoshino, Yusuke Kinugasa, Masayuki Ando |
| 2. 発表標題 The mediastinoscopic radical esophagectomy with a trans-bicervical approach using intraoperative nerve monitoring (IOMN) |
| 3. 学会等名 The 18th ISDE World Congress for Esophageal Diseases (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 東海林裕, 永井鑑, 中島康晃, 川田研郎, 星野明弘, 岡田卓也, 川村雄大, Tharnmanularp Suthasinee, Jiamjunyasiri Areeya, 室生暁, 秋田恵一, 絹笠祐介 |
| 2. 発表標題 気管分岐部下から横隔膜上までの中下縦隔における食道周囲密性結合織についての組織学的研究 |
| 3. 学会等名 第74日本胸部外科学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yutaka Tokairin, Yasuaki Nakajima, Kenro Kawada, Akihiro Hoshino, Takuya Okada, Toshihiro Matsui, Kazuya Yamaguchi, Kagami Nagai, Yusuke Kinugasa |
| 2. 発表標題 The usefulness of a bilateral trans-cervical pneumomediastinal approach for mediastinoscopic radical esophagectomy |
| 3. 学会等名 The 17th ISDE World Congress for Esophageal Diseases (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 東海林 裕、中島 康晃、川田 研郎、星野 明弘、岡田 卓也、松山 貴俊、松井 俊大、山口 和哉、川村 雄大、永井 鑑、徳永 正則、河野 辰幸、絹笠 祐介 |
| 2. 発表標題 中下縦隔での食道周囲密性結合織についての組織学的研究 |
| 3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 秋田 恵一 (Akita Keiichi) (80231819) | 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|