

【総説】

上腹部消化器官の自律神経支配
— 臨床解剖の視点からの解析 —

Innervation of digestive organs in upper abdominal area from the perspective of clinical anatomy

金沢大学大学院医学系研究科神経分布路形態・形成学
(解剖学第二)

易 勤

はじめに

上腹部の消化器官の自律神経支配は迷走神経に由来する副交感神経と、胸部交感神経幹に由来する交感神経からなる。左右の迷走神経は胸郭へ入り、左のものは食道の前を、右のものは食道の後ろを下り、それぞれ迷走神経の前幹と後幹になり、食道とともに横隔膜の食道裂孔を貫いて腹腔へ入る。迷走神経の前幹からは、前胃枝が胃の前壁に、迷走神経肝枝 (欧文ではcommon “hepatic” branch of the vagusと表記する) が肝門に分岐している。迷走神経の後幹は胃の後壁に後胃枝を与えた後、腹腔枝 (celiac branch of the vagus) として腹腔神経叢に加わり、シナプスを介さず交感神経節後線維と共に腹部内臓に分布している。一方交感神経については、胸部交感神経幹から大内臓神経と小内臓神経が分岐し、横隔膜を貫いて腹腔に入り、椎前神経節である腹腔神経節 (腹腔神経叢) と上腸間膜動脈神経節 (同神経叢) に加わる。そこでシナプスを変えて、節後線維となり、前述の迷走神経の枝と共に内臓へ向かう。なお、これらの自律神経の椎前神経節から内臓器官までおよび内臓器官内の走行についての詳細な報告は少ない。近年の医学の急速な進歩は新しい診断や治療方法の開発をもたらし、外科治療においても従来の病巣とその周囲の組織の一括摘出を目指したもののから、QOL (quality of life) を重視した縮小手術を目指すようになった。そのため内臓の自律神経支配について、以前にも増して詳細な理解が必要となった。

我々はヒトにおける膵臓、総胆管・Vater乳頭および胆嚢の神経支配を、解剖実習体を用いた肉眼解剖学手法を用いて調べるとともに、哺乳類の始祖として齧歯目よりもヒトに近縁な食虫目の実験動物であるジャコウネズミにおける内臓の神経支配を、ホールマウント免疫組織化学法を用いて調べ、臨床解剖学的な視点から解析した。本総説では、それらの内容について概説したい。

1. 研究方法

1-1. 解剖実習体での解析

解剖実習体の上腹部臓器を腹部大動脈 (腹腔動脈幹と上腸間膜動脈の枝を含む) と門脈系および神経系 (迷走神経、腹腔神経叢、上腸間膜動脈神経叢を含む) と共に一括して摘出し、教室で独自に開発したアリザリン・レッドS・エタノール染色法を用い、内臓に分布する神経

を染色した。0.001%アリザリン・レッドSエタノール溶液に標本を浸漬した。溶液は、2~3日ごとに3回交換したが、脂肪の除去と染色の進行程度に応じて適宜溶液を追加した。その後、標本を100%エタノールに浸漬したまま実体顕微鏡下で、結合組織やリンパ管、リンパ節を除去し、赤く染まった神経の剖出を行った。膵臓の場合は膵臓周囲の神経のみならず動・静脈の温存にも注意し、膵臓実質を除去して、膵管と神経・脈管の関係を観察したり。

1-2. ホールマウント免疫組織化学法での解析

食虫目 (Insectivora) トガリネズミ科の小型哺乳動物であるジャコウネズミ (和名), *Suncus murinus* (学名, 以下, スンクス) はヒトを含む哺乳類の始祖として哺乳類の原始的な形質を保ってきたと考えられ、一般に用いられるげっ歯類の小実験動物よりヒトの生物的特徴の原形を持ち、1970年代に日本の研究者により実験動物化され、近年は嘔吐や受精機構、消化管ホルモンの研究等様々な分野において実験動物として使われている²⁾。このような特徴を生かし、我々はスンクスの内臓神経分布を解析し、ヒトとの比較研究を行った。

成体のスンクスを腹部大動脈より4%パラホルムアルデヒド含有PBS液で灌流固定した後、ラテックスを注入して血管を標識した。その後、腹部臓器を摘出し、抗neurofilament protein (NFP)抗体を用いて、ホールマウント免疫染色 (whole mount immunohistochemistry) を行い、内臓に分布する神経を標識し実体顕微鏡下に観察、解析した。

2. 膵臓の神経支配と膵癌の神経周囲浸潤

膵癌では、血行性転移、リンパ行性転移、腹膜播種に加えて神経周囲浸潤が高率に認められる^{3,4)}。切除標本の連続切片による観察から、神経浸潤の機序としては、癌巣からの直接的な神経周膜腔 (perineural space) への癌細胞の侵入や、神経周膜を貫通する脈管を介しての癌細胞の侵入が考えられる。また、浸潤様式としては、神経周膜腔に侵入した癌細胞の腔内への連続的浸潤、神経束の分岐点での癌細胞の分岐浸潤、さらに、神経浸潤による癌浸潤の先進部の形成がある。神経周膜には欠損部位が存在し、そのような脆弱な部位を通じて神経周膜腔内の癌細胞が神経周膜外に浸潤し、新たに癌巣を形成した後、リンパ管など介して遠隔転移をきたす可能性も考え

られる^{3,5,9)}。従って、膵癌の神経周囲浸潤の進展様式を正確に把握するため、膵臓の神経支配の詳細を明らかにすることは重要である。

膵臓の神経支配についてはMitchellの教科書¹⁰⁾やGray's Anatomy¹¹⁾でさえも、詳細な記載がみられない。YoshiokaとWakabayashi¹²⁾は膵頭部の神経分布について、膵頭神経叢を第1部と第2部に分けることができると報告していたが、これ以上の報告は見当たらない。我々は前述した解剖実習体における実体顕微鏡下の観察と実験動物スunksにおける抗NFP抗体を用いたホルマウント免疫組織化学法で、膵臓の神経支配の詳細を臨床解剖学的観点から解析した。

ヒト膵頭部に分布する神経は、腹腔神経叢に由来し、総肝動脈に沿って走行する系統と門脈系後方の深層を右へ走行する系統に分かれていた。総肝動脈に沿って走行する系統、いわゆる前肝神経叢は従来からよく解析されているが、腹腔神経叢から、総肝動脈、胃十二指腸動脈、そして前・後上膵十二指腸動脈アーケードに沿い十二指腸および膵頭に分布しているのが本研究でも明瞭に確認された。門脈系後方を横走する神経叢、いわゆる後肝神経叢は4-5本の神経束で構成され、よく発達していた。後肝神経叢は、総肝動脈の起始部後方で腹腔神経叢から分岐し門脈起始部の後方に至り、この付近で2群に分かれ、約8割の線維は総胆管や門脈に沿い、大部分は上方へ向かって肝臓へ向い、一部は下行して膵頭部に枝を与えながら十二指腸下行部の近位側ならびに総胆管下部、さらに乳頭を支配する神経となった。残りの約2割の線維は、膵頭部後面を下方に向かい、放射状に走行する細枝を構成し、これが膵頭部の神経支配としては最も優位なものであった。またこの神経はYoshiokaとWakabayashi¹²⁾の報告した膵頭神経叢第1部に相当すると考えられた。

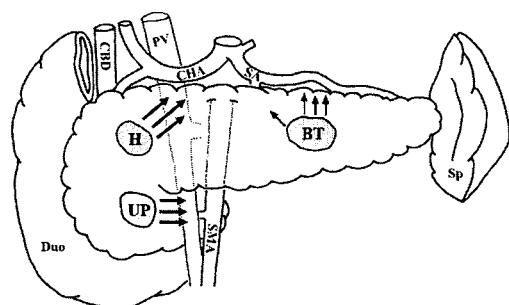


図1. 膵癌の部位別による神経周囲浸潤のパターン。膵頭部(H)癌の場合は主に後肝神経叢を経由し、腹腔神経叢(節)へ浸潤し、膵鉤状突起(UP)の癌の場合は主に下膵十二指腸動脈を伴行する神経を経由し、上腸間膜動脈(SMA)神経叢(節)へ浸潤すると考えられる。膵体尾部(BT)の癌の場合は脾神経叢を経由し、腹腔神経叢(節)へ浸潤するルートのほか、主膵管に伴行する神経を経由し、腹腔神経叢(節)へ浸潤する可能性がある。そのため、膵体尾部の癌は通常より切除範囲を拡大することを検討する必要がある。CBD, common bile duct; CHA, common hepatic artery; Duo, duodenum; PV, portal vein; SA, splenic artery; Sp, spleen (文献13)より改変)

膵鉤状突起部への神経の走行は、主に上腸間膜動脈神経叢に由来し、下膵十二指腸動脈に沿って鉤状突起部の下1/3に進入する。上腸間膜動脈神経叢から直接分岐して鉤状突起の上2/3に進入する神経も見られたが比較的少なく、1-2本であった¹³⁾。

膵体尾部の支配神経については、従来の記載のように、脾神経叢に由来して直接に、あるいは大脾動脈に沿って膵体尾部に分布する経路が確認されたが、それ以外に、腹腔神経叢から由来し、直ちに腹腔動脈直下の膵体部実質に上内方から入り、主膵管に沿って蛇行しながら膵尾部に至り、末梢では脾神経叢からの分枝と交通する経路も観察された。この神経は、線維束が太く血管に伴行していない点で、脾神経叢からの分枝とは明らかに異なっていた¹³⁾。

実験動物スunksの膵臓はヒトの背側膵芽に相当する左葉と、腹側膵芽に相当する右葉に分かれていた¹⁴⁾。左葉右葉それぞれに分布する神経には、膵管に伴行する神経と血管に伴行する神経の二つが観察された。膵管に伴行する神経は腹腔神経叢に由来し、総胆管に沿って走行した後、左右膵管に伴行し左葉右葉に分布していた。血管に伴行する神経は左葉と右葉とは異なり、左葉に分布する神経は腹腔神経叢から起こり、脾動脈に伴行して左葉に到達していた。スunksでは十二指腸から直腸までの消化管は一本の腸間膜動脈で栄養され、上下の腸間膜動脈の区別は無いが、右葉に分布する神経は腸間膜動脈神経叢に由来し、腸間膜動脈の枝に伴行して右葉に到達していた¹⁵⁾。

以上の所見をまとめると、ヒトの膵臓の神経支配は、膵頭部、膵鉤状突起部および膵体尾部の三部でそれぞれ異なり、膵頭部は主に腹腔神経叢に由来し、門脈系後方の後肝神経叢を経由した神経に支配され、膵鉤状突起部は主に上腸間膜動脈神経叢に由来し、下膵十二指腸動脈を伴行した神経に支配されていた。膵体尾部には脾神経叢に由来し、脾動脈の膵体尾部への枝に沿ってくる神経に加えて、腹腔神経叢に由来し、主膵管に伴行してきた神経にも支配されていた。実験動物スunksの右葉膵臓は発生学的にはヒトの腹側膵芽に由来し、ヒトの膵鉤状突起部に相当しており、神経支配も同様に腹腔神経叢ではなく、(上)腸間膜動脈神経叢に由来しており、支配様式はヒトのものと同じであった。

これらの結果を踏まえ、膵癌の神経周囲浸潤の様式は部位別によって異なることが考えられる。膵頭部癌の場合は主に後肝神経叢を経由し、腹腔神経叢への浸潤が考えられ、神経周囲の浸潤や郭清においては、腹腔神経叢に注目すべきと考えられる。一方、膵鉤状突起部癌の場合は主に、上腸間膜動脈神経叢への浸潤が考えられ、神経周囲の浸潤や郭清においては、上腸間膜動脈神経叢に注意すべきと考えられる¹³⁾(図1)。

膵体尾部の神経支配については、脾神経叢に由来するもののほか、腹腔神経叢から独立して分岐し膵体尾部の主膵管周囲に分布する神経も観察された。その神経は神経叢から分岐すると直ちに膵実質に進入し、血管とは

独立して走行していた。それゆえ、膵体尾部の癌の場合、脾神経叢への神経周囲浸潤に加え、主膵管に沿った浸潤経路も注意すべきであり、膵切除範囲はこれまでよりさらに拡大を要する症例があると考えられる¹³⁾(図1)。

3. Vater乳頭の神経支配と器官・機能温存

Vater乳頭 (以下, VP) は総胆管と主膵管の共通開口部であり, Oddi括約筋によって調節されている。Oddi括約筋は胆汁と膵液の十二指腸への流れを調節するとともに, 逆流を防ぐ役割をも果たしている。豊富な神経伝達物質や, 腸内分泌ペプチドなどがVPに分布していることが多くの組織学的研究によって報告されているが, 乳頭部の神経支配に関する詳細な肉眼解剖学的研究は少ない。

長年, 膵十二指腸切除術 (“Whipple procedure”)¹⁶⁾, 幽門温存膵十二指腸切除術 (“pylorus-preserving Whipple”)¹⁷⁾ は慢性膵炎・膵頭部腫瘍の標準手術として広く行われてきた。しかしながら, QOLの観点から術後の臓器・機能温存を重視する外科治療が検討されている。膵頭部の切除を最小限にし, 十二指腸や総胆管を温存する十二指腸温存膵頭部切除術 (duodenum-preserving pancreatic head resection以下, DPPHR, “Beger procedure”)¹⁸⁾ や LR-LPJ (local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy, “Frey procedure”)¹⁹⁾ はその代表である。しかし, 臓器温存=機能温存とは言いきれず, 臓器の支配神経の温存の重要性が注目されている。従って, この区域の神経支配を肉眼解剖学的に把握することは, VP・Oddi括約筋の機能温存を考える上で臨床面からも現実的な課題となっている。我々は解剖実習体と実験動物スunksにおいて, VPの神経支配の詳細を解析し考察した。

ヒトVPの神経支配には, 胆管・膵管系に伴行するものと動脈系に伴行するものの2つがあった。前者腹腔神経叢に由来し, 門脈系後方の深層を走行する後肝神経叢を経由し, さらに3つの経路が認められた。すなわち, 1) 膵外より総胆管に沿って下行し, 総胆管壁に分枝を与えながら乳頭に至る経路; 2) 膵頭神経叢第1部を経由して, 総胆管左側の膵実質を下行し, 総胆管には枝を与えず, 総胆管と主膵管の合流部から乳頭に至る経路; 3) 膵頭神経叢第1部を経由して, 膵頭部の後面を下行して途中から膵臓の実質内へ進入し主膵管の左側に沿って下行し乳頭に至る経路である。一方, 後者は腹腔神経叢に由来する前肝神経叢を経由し, 総肝動脈・胃十二指腸動脈・上膵十二指腸動脈アーケードを伴行し, 乳頭に到達するものと, 上腸間膜動脈神経叢に由来し, 下膵十二指腸動脈アーケードに沿って乳頭への血管に沿って走行し乳頭に到達しているものとがあった。これらの神経は後肝神経叢由来の神経束に比べ細かった²⁰⁾(図2)。

実験動物スunksでの観察結果は, ヒトの所見に一致した。即ち, スunksの十二指腸乳頭の神経支配にも胆管系と動脈系の二つの経路が存在した。胆管系の経路は, 腹腔神経叢に由来する神経線維が総肝動脈に沿って走行した後, 総胆管に沿って十二指腸乳頭に至るのが観察された²⁰⁾。動脈系の経路については二つのルートがあり,

即ち, 腹腔神経叢に由来した神経は総肝動脈・胃十二指腸動脈に伴行し乳頭部に至り, 腸間膜動脈神経叢に由来した神経は腸間膜動脈から分岐してきた十二指腸乳頭の栄養血管に伴行して, 乳頭部を支配していた。

ヒトのVPの神経支配はその分布と走行から, 門脈の後方にある後肝神経叢系と上腸間膜動脈神経叢に由来する膵十二指腸動脈アーケード系の二つに大別することができた。後肝神経叢系に由来するのは膵臓の後面や膵頭部の実質を通るが, 総胆管に伴行しながら, 乳頭に至るルートが最も優位である。なお, 総胆管の下部後方は膵組織 (膵小舌, 腹側膵芽由来) に被われていることが多い。そして, 乳頭へ分布する神経は, いずれの経路も総胆管下部周囲の膵実質を通過していた。このことは, 総胆管下部周囲の膵実質の完全な除去は乳頭を支配する神経を必然的に損傷することを意味している。DPPHR術は胆道・Vater乳頭機能の温存を目指しているが, 膵頭部実質を除去し総胆管下部を完全に剥離するので, 乳頭の機能を損なうリスクを孕む術式であると思われる。従って, DPPHRにおいては十二指腸・総胆管の温存だけではなく, 総胆管の完全剥離を避け²¹⁾, 十二指腸に隣接する一定範囲の膵頭部の辺縁組織を温存する必要があると考えられる²⁰⁾。

一方, VPの神経支配において膵十二指腸動脈アーケード系の経路も無視することができない。下膵十二指腸動脈に沿って走行する神経は, 主に上腸間膜動脈神経叢に由来するが, それ以外に上膵十二指腸動脈から伴行してくる細い神経も観察された。膵十二指腸動脈アーケードの温存は十二指腸の浮腫, 総胆管狭窄および十二指腸

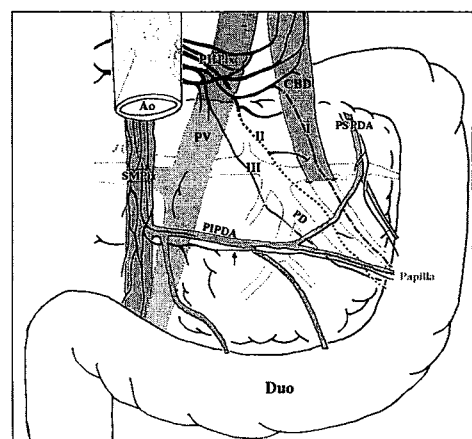


図2. Vater乳頭の支配神経を後方から示したものの。Vater乳頭の支配神経は後肝神経叢 (PHPlx) に由来するものと上腸間膜動脈神経叢 (SMPlx) に由来するものの2つがあった。前者にはさらに, 膵外から総胆管 (CBD) に沿って下行し, 分枝を総胆管壁に与えながら末端が乳頭に至る経路 (I); 膵頭神経叢第1部を経由して, 総胆管左側の膵実質を下行し, 総胆管と主膵管 (PD) の合流部から乳頭に至る経路 (II); 膵頭神経叢第1部を経由して, 膵頭部の後面を下行して途中から膵臓の実質内へ進入し主膵管の左側に沿って乳頭に至る経路 (III) である。Ao, aorta; Duo, duodenum; PIPDA/PSPDA, posterior inferior/superior pancreaticoduodenal artery; PV, portal vein (文献²⁰⁾より改変)

乳頭の機能不全などを回避するが²²⁾、それには乳頭に分布する神経を温存していることも関連していると考えられる。すなわち、DPPHRのような機能温存手術の際には、臍十二指腸動脈アーケードを温存し、乳頭部への支配神経の経路を温存することが重要である²⁰⁾。

4. 胆嚢の神経支配と胃切除術後胆石症の形成

胃切除後胆石症の発生率は10%前後²³⁾²⁴⁾であるが、それは術式によって異なる。胃の切除範囲についてみると、全摘で27.9%、部分切除で7.8%²⁵⁾、リンパ節郭清の程度では、D1、D2で8.5%、D3で16.3%²⁶⁾、また、肝十二指腸間膜の郭清の有無では、有りで28.2%、無しで7.5%と、胃切除後胆石症の発生率は術式によって大きな差があると報告されている²⁵⁾。胃切除後胆石症の成因については、従来より胆嚢運動機能障害と胆汁組成変化が2大要因として指摘されている。胆嚢運動機能障害には迷走神経の切断による胆嚢壁緊張の低下、胆嚢容積の増大、および胆嚢壁内コレシトキニン (CCK) 受容体の感受性低下などが関与していると考えられている²⁷⁾が、この部位の神経支配について詳細な研究は少ない。

解剖実習体における観察では、ヒト胆嚢の神経支配には、主に前肝神経叢と後肝神経叢の二つのルートがあった。前肝神経叢ルートは、“迷走神経肝枝”と“腹腔神経叢から総肝動脈・固有肝動脈に沿って広がる神経叢”が合流し、肝十二指腸間膜内を胆嚢動脈および胆嚢管に沿って分布し、胆嚢頸部・体部・底部にまで至っていた。このルートの神経は胆嚢の体部・底部よりも、胆嚢管や頸部への分布が優位であった。一方、後肝神経叢ルートは、腹腔神経叢に由来する神経線維が門脈の背側を経由し、脾臓の後面、十二指腸、下部胆管および大十二指腸乳頭に向かう枝を出した後、肝十二指腸間膜の背面を上行し、大部分はそのまま肝臓へ進入していたが、一部の

線維は胆嚢管に伴行しながら、胆嚢頸部・体部・底部に至っていた。以上の2つのルートは解剖実習体全例において観察された²⁸⁾。

実験動物スunksにおいては、前・後肝神経叢を分けることはできなかったが、胆嚢の神経支配には、腹腔神経叢に由来し総肝動脈・固有肝動脈・胆嚢動脈に沿って胆嚢に至る経路と、総胆管に沿って上行し、胆嚢管に伴行して胆嚢に至る経路が観察された²⁸⁾(図3)。

機能的に胆嚢は副交感神経と交感神経の二重神経支配を受けている。副交感神経については、迷走神経肝枝は直接肝十二指腸間膜に入り、固有肝動脈、胆嚢動脈に沿って胆嚢に至り、迷走神経腹腔枝は腹腔神経叢を経由した後、肝十二指腸間膜に入り、あとは迷走神経肝枝と同様に、総肝動脈・固有肝動脈・胆嚢動脈に沿って胆嚢に至る。また交感神経は、大・小内臓神経が腹腔神経叢を経由した後、肝十二指腸間膜に入り、総肝動脈・固有肝動脈・胆嚢動脈に伴行して胆嚢に至った。従って、胃切除に伴う肝十二指腸間膜の郭清、特に総肝動脈、固有肝動脈周囲の完全郭清は胆嚢の支配神経の損傷をきたし、胃切除後胆石症の重要な要因となると考えられた。

Kobayashiら²⁸⁾の報告によれば、胆石の発生が肝十二指腸間膜の郭清の有無によりそれぞれ28.2%と7.5%にみられたことから、郭清によって肝十二指腸間膜を経由して胆嚢に至る神経が損傷されたことが要因と推察される。また、胃全摘と部分切除では胆石症の発生率はそれぞれ27.9%、7.8%と差があるが²⁶⁾、胃全摘の場合は噴門部前後の迷走神経の肝枝と腹腔枝の損傷が高い胆石発生率をもたらしたものと考えられる。

胃切除後でも胆嚢結石を併発しない症例も多いが、その理由として、胆嚢の神経支配には複数のルートが存在していることが考えられる。胃切除の際の肝十二指腸間膜の郭清範囲は主に肝十二指腸間膜の腹側が重要とされており、後肝神経叢に由来した総胆管の後面を走行する神経は温存されている可能性が高く、代償的に胆嚢の機能を保っている可能性があると推察される。

おわりに

我々はこれまで、臨床的に重要なヒト内臓に分布する自律神経の支配様式を明らかにするために、実際の神経分布については、解剖実習体を肉眼解剖学的に調べ、その一方で、神経分布の基本パターンについては、系統発生学的に哺乳類の始祖である実験動物スunksを用いた whole mount 標本で解析し、両者の所見を比較検討してきた。この方法は、精巧で一見複雑に見えるヒトの内臓の神経分布の基本原則を明らかにする上で有効な方法である。今後は腹部内臓²⁹⁾に加え、骨盤内臓の神経分布を明らかにし、内臓全体の自律神経分布の基本原則を明らかにしていきたい。また、これまで neurofilament protein をマーカーに用いることで、内臓に分布する神経全体を追跡してきたが、今後は交感神経や副交感神経、さらには知覚神経に特異的な抗体を用いることで、機能に即した神経分布の解析を行えると考えている。

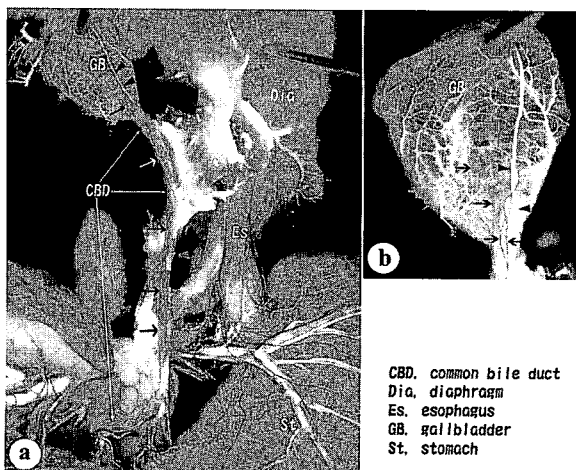


図3. スunksの胆嚢の神経支配の全体像 (a) と拡大像 (b)。スunksの胆嚢の神経支配には、腹腔神経叢に由来し総肝動脈・固有肝動脈・胆嚢動脈に沿って胆嚢に至る経路 (aとb, 矢頭) と、総胆管に沿って上行し、胆嚢管に伴行して胆嚢に至る経路 (aとb, 矢印) があり、特に総胆管に伴行してきた神経 (aとb, 矢印) の発達が顕著であった。(文献28)より改変)

謝 辞

本研究を遂行するあたり御指導を賜りました，田中重徳先生（金沢大学名誉教授，元金沢大学神経分布路形態・形成学教授），三輪見一先生（元金沢大学癌局所制御学教授），太田哲生教授，萱原正都准教授および北川裕久助教（本学医学系研究科，癌局所制御学）に，厚く御礼を申し上げます。稿を終えるにあたり，御指導と御校閲を賜りました尾崎紀之教授（本学医学系研究科，神経分布路形態・形成学），および本研究の遂行にあたり協力いただいた神経分布路形態・形成学分野教室員に深謝いたします。また，今回執筆の機会を与えてくださいました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長井関尚一教授並びに関係者の方々に厚く御礼を申し上げます。

文 献

- 1) Tanaka S, Nakatani T, Mizukami S, Yasui K, Uemura M, Lee HY, Chung IH. Branches of the vagus nerve destined for the heart and the adjoining great vessels in the house shrew, *Suncus murinus*, with reference to the terminology of the vagal cardiac branches. *Kaibogaku Zasshi* 73: 141-156, 1998
- 2) 織田銃一. 【スンクス 実験動物としての食虫目トガリネズミ科動物】 スンクスってどんな動物？ 飼育動物化とその意義. *アニテクス* 19: 3-5, 2007
- 3) Kayahara M, Nagakawa T, Konishi I, Ueno K, Ohta T, Miyazaki I. Clinicopathological study of pancreatic carcinoma with particular reference to the invasion of the extrapancreatic neural plexus. *Int J Pancreatol* 10: 105-111, 1991
- 4) Nagakawa T, Mori K, Nakano T, Kadoya M, Kobayashi H, Akiyama T, Kayahara M, Ohta T, Ueno K, Higashino Y, Konishi I, Miyazaki I. Perineural invasion of carcinoma of the pancreas and biliary tract. *Br J Surg* 80: 619-621, 1993
- 5) Kayahara M, Nagakawa T, Futagami F, Kitagawa H, Ohta T, Miyazaki I. Lymphatic flow and neural plexus invasion associated with carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Cancer* 78: 2485-2491, 1996
- 6) Hirai I, Kimura W, Ozawa K, Kudo S, Suto K, Kuzu H, Fuse A. Perineural invasion in pancreatic cancer. *Pancreas* 24: 15-25, 2002
- 7) Hirano S, Kondo S, Hara T, Ambo Y, Tanaka E, Shichinohe T, Suzuki O, Hazama K. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer - Long-term results. *Ann Surg* 246: 46-51, 2007
- 8) Ceyhan GO, Bergmann F, Kadihasanoglu M, Altintas B, Demir IE, Hinz U, Müller MW, Giese T, Büchler MW, Giese NA, Friess H. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain-A comprehensive pathomorphological study of 546 cases. *Gastroenterology* 136: 177-186, 2009
- 9) 宮崎逸夫. 膵頭部癌の神経周囲浸潤と外科的治療. *日本外科学会雑誌* 98: 646-648, 1997
- 10) Mitchell GAG, 1st ed, Anatomy of the autonomic nervous system. E. & S. Livingstone LTD, Edinburgh and London, pp147-200, 1953
- 11) Standring S, Borley NR, Collins P, Crossman AR, Gatzoulis MA, Healy JC, Johnson D, Mahadevan V, Newell RLM, Wigley CB, 40th ed, Gray's Anatomy. Churchill Livingstone, Elsevier, pp1039-1223, 2008
- 12) Yoshioka H, Wakabayashi T. Therapeutic neurotomy on head of pancreas for relief of pain due to chronic pancreatitis. *A M A Arch Surg* 76: 546-554, 1958
- 13) Yi SQ, Miwa K, Ohta T, Kayahara M, Kitagawa H, Tanaka A, Shimokawa T, Akita K, Tanaka S. Innervation of the pancreas from the perspective perineural invasion of pancreatic cancer.

Pancreas 27: 225-229, 2003

- 14) Yi SQ, Akita K, Ohta T, Shimokawa T, Tanaka A, Ru F, Nakatani T, Isomura G, Tanaka S. Cellular localization of endocrine cells in the adult pancreas of the house musk shrew, *Suncus murinus*: a comparative immunohistochemical study. *Gen Comp Endocrinol* 136: 162-170, 2004
- 15) Yi SQ, Shimokawa T, Akita K, Ohta T, Kayahara M, Miwa K, Tanaka S. Anatomical study of the pancreas in the house musk shrew, *Suncus murinus*, with special reference to the blood supply and innervation. *Anat Rec* 273A: 630-635, 2003
- 16) Whipple AO, Pearson WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 102: 763-769, 1935
- 17) Traverso LW, Longmire Jr WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 146: 959-962, 1978
- 18) Beger HG, Witte C, Krautzberger W, Bittner R. Experiences with duodenum-sparing pancreas head resection in chronic pancreatitis. *Chirurg* 51: 303-307, 1980
- 19) Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas* 2: 701-707, 1987
- 20) Yi SQ, Ohta T, Miwa K, Shimokawa T, Akita K, Itoh M, Miyamoto K, Tanaka S. Surgical anatomy of the innervation of the major duodenal papilla in human and *Suncus murinus*, from the perspective of preserving innervation in organ-saving procedures. *Pancreas* 30: 211-217, 2005
- 21) Pedrazzoli S, Sperti C, Pasquali C. Pancreatic head resection for noninflammatory benign lesions of the head of the pancreas. *Pancreas* 23: 309-315, 2001
- 22) Fry WJ, Child CG. Ninety-five per cent distal pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 162: 543-549, 1965
- 23) Inoue K, Fuchigami A, Higashide S, Sumi S, Kogire M, Suzuki T, Tobe T. Gallbladder sludge and stone formation in relation to contractile function after gastrectomy. A prospective study. *Ann Surg* 215: 19-26, 1992
- 24) Akatsu T, Yoshida M, Kubota T, Shimazu M, Ueda M, Otani Y, Wakabayashi G, Aiura K, Tanabe M, Furukawa T, Saikawa Y, Kawachi S, Akatsu Y, Kumai K, Kitajima M. Gallstone disease after extended (D2) lymph node dissection for gastric cancer. *World J Surg* 29: 182-186, 2005
- 25) Kobayashi T, Hisanaga M, Kanehiro H, Yamada Y, Ko S, Nakajima Y. Analysis of risk factors for the development of gallstones after gastrectomy. *Br J Surg* 92: 1399-1403, 2005
- 26) Kodama I, Yoshida C, Kofuji K, Ohta J, Aoyagi K, Takeda J. Gallstones and gallbladder disorder after gastrectomy for gastric cancer. *Int Surg* 81: 36-39, 1996
- 27) 木下壽文, 青柳成明, 原雅雄. 胃切除後胆石症の検討. *肝胆膵* 45: 39-43, 2002
- 28) Yi SQ, Ohta T, Tsuchida A, Terayama H, Naito M, Li J, Wang HX, Yi N, Tanaka S, Itoh M. Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and *Suncus murinus* with special reference to morphological understanding of gallstone formation after gastrectomy. *World J Gastroenterol* 13: 2066-2071, 2007
- 29) Yi SQ, Ru F, Ohta T, Terayama H, Naito M, Hayashi S, Buhe S, Yi N, Miyaki T, Tanaka S, Itoh M. Surgical anatomy of the innervation of pylorus in human and *Suncus murinus*, in relation to surgical technique for pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 12: 2209-2216, 2006