

審査の結果の要旨

氏名 小林祐太

本研究は、膵頭部悪性腫瘍に対する膵頭十二指腸切除術において、手術手技上、重要な mesopancreas(膵間膜)領域の解剖のうち、これまで知見の少なかった上腸間膜静脈(SMV)と空腸静脈(JV)系の解剖の解明と分類を試み、また、しばし遭遇する太いJV枝を安全に合併切除できるかについて実臨床面からの検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. IPDA と J1a(第一空腸動脈)の分岐形態について CT 画像から分類を行った。最も頻度が高いのは IPDA と J1a のみが共通幹のタイプ I a(56.9%)で、次に頻度が高いのは IPDA と J1a が別分岐になるタイプ II a(23.6%)であった。
2. 続いて JV について CT 画像から分類を行った。SMV から最近位で分岐する複数本の JV 枝を含む共通幹を 1stJVT と定義したところ、1stJVT の 87.8%は複数の JV 分枝を含む共通幹を形成しており、SMA 腹側を走る Ventral type が 36.6%、背側を走る Dorsal type が 63.4%であり、いずれも分枝本数が増えるほど径が大きくなり、分枝数の中央値は 3 本(1-5)であった。1stJVT の径 7mm をカットオフ値として、7mm 以上の場合有意に 4 本以上の分枝を有する頻度が高かった。
3. 実際の手術症例を後方視的に検討し、術中に 1stJVT を切離した群(n=32)と温存した群(n=91)において短期成績を比較した。術時間、出血量は差がなく、門脈/SMV 合併切除の頻度は 1stJVT 切離群に多い傾向がみられたが有意差は認めなかった。また 1-3POD における減圧腸瘻からの排液量は差がなかったが(p=0.991)、4-7POD の排液量は 1stJVT 切離群で有意に少なかった。また、挙上空腸関連合併症の頻度はそれぞれで有意差を認めず、Clavien- dindo 分類でも、各 Grade の有意差は認めなかった。術後在院日数の中央値に有意差は見られなかった。
4. 1stJVT 切離群と温存群で合併症に有意差は認めなかったが、4 本分枝の 1stJVT を切離した 1 例(3.1%)に挙上空腸の高度うっ血がみられ再手術を要した。複数枝を含む 1stJVT を切離する場合、辺縁静脈からその領域が還流されるとは限らず、クランプテストを行って色調変化を見るなどの注意が必要と考えられた。

上記の内容に対し、審査会にて主に以下の指摘があり、修正を加えた。

1. 空腸動脈の type I, II の分類方法について、また静脈の分類方法について、既報との関連はあるか。  
まず空腸動脈の分岐様式の分類(図 8)について、これは 2008 年、2010 年の Horiguchi ら

の研究にも同様の分類方法が記載されており、これに倣って分類した。実際に手術を行ううえで Type1 か 2 で IPDA をテーピングする手順が異なるため、外科的視点からの有用な分類法であると考え。空腸静脈分岐について、1stJVT が SMA の腹側か背側かという分類は既報に散見されるが、本研究のように分枝数と還流域に注目した分類(図 9、図 10)は既報には見られなかった。

2. 1stJVT の径に関して、BMI 以外の要素と関連があるか。性差や、SMV 本幹との比などを追加で検討すべき。

1stJVT の径を男女で比較すると、中央値で 7.67 mm vs 7.79 mm ( $p=0.1949$ ) であり、有意差は見られなかった。また、1stJVT の径と、SMV 本幹(1stJVT 分岐部)の径比を比較すると、1stJVT/SMV 比は中央値 0.85 (0.35-1.77) であり、分枝数と 1stJVT/SMV 比の間に相関関係は見られなかった ( $r=0.103$ )。また、1stJVT の方が SMV 本幹より径が太いものが、26.5%に見られた。また、1stJVT が 4 本以上の分枝を含む頻度は、1stJVT の方が SMV 本幹より太い群 (26.5%) で 38.5%、1stJVT の方が SMV 本幹より細い群 (73.5%) では 33.3% ( $p=0.746$ ) であり有意差は出なかった。本文で、血管径と BMI とは関連が見られなかった点を示したが、男女による体格の差でも関連が見られず、また、4 本以上の多分枝を有する方が、1stJVT/SMV 比が大きい傾向は見られたが、臨床的に有用というためにはさらに症例数の蓄積が必要と考える。

3. 対象群の病理所見 (R0 か R1) について、1stJVT 切離群での癌遺残の頻度は如何か、またそもそも切離した理由について述べるべき。

手術記載を再度 review すると、空腸の切離ラインを決める際に、空腸の最近位ドレナージ静脈である 1stJVT が十二指腸側に近い場合は、oncological な意味で腫瘍からのマージンを十分取るためにやむをえず 1stJVT を切離していた。切離した 1stJVT を再建した例は無かった。脈管浸潤をきたす可能性がある膵癌については、18 例については門脈本幹の血管浸潤を認め、門脈及び 1stJVT の合併切除により R0 切除となっていた。

4. 術後に挙上空腸がうっ血した 1 例について、1stJVT を切離したほかに理由が考察できるか。

実際の手術時には、再建(胆管空腸、膵管空腸吻合)を行っている間に経時的に挙上空腸のうっ血がみられた。肥満体の患者だったので、挙上空腸を後結腸ルートで持ち上げた際に間膜が圧迫されたり、捻じれたりする現象が起きた可能性はあり得る。この点を追記した。

5. Mesopancreas に注目する意義をもう少し深く言及すべき。

膵癌は膵頭部の背側、SMA 周囲神経叢に容易に浸潤し、SMA まで侵して切除不能となってしまう。mesopancreas 領域の郭清イコール、血管解剖の重要性という点を改めて強調し、追記した。

6. MDCT の世代とダイナミック造影のプロトコルについて記載すべき。

以下の記載を「方法」に追加した。術前CT画像は全例、64列のMultidetector-row CT装置を用いて、膵ダイナミックプロトコルによって撮影した。東大病院の膵ダイナミックプロトコルは、まず単純CTを撮影したのち、ヨード造影剤(350-370 mgI/ml, 体重kg×2 ml)を30秒間で急速静注し、ボーラストラッキング法(下行大動脈をリアルタイムに高速撮影しながら、造影剤が到達したら本撮影スタート)で動脈相を撮影する。続いて膵実質相を静注開始から45秒後に撮影、静注開始から120秒後に静脈相を撮影するという手順にて行っている。

7. 空腸動静脈の識別の基準は何か。他の検者との比較がない(Interobserver)ため、再現性の担保について limitation を示すべき。

まず空腸動脈(JA)のカウントは、基本的に SMA 近位から派出する順にラベリングした。しかし、枝が直後に 2 分岐する場合、これに空腸静脈(JV)が伴走して「動静脈セット」を形成している場合は個別にカウントした。しかし、分岐部位までの距離や、間隔といった客観性のある基準を設けることは困難であるため、なるべく分枝カウントの条件を揃えるために冠状断の CT 画像を用いて同一平面上でカウントするようにし、動静脈の枝ぶりが不明瞭なものは検討から除外した。上記を「研究の制限」項目に追記した。

8. 38 頁「分枝本数を数えるのはしばしば困難である」の表現は研究内容と齟齬が生じている。

以下の記載を追記した。

「症例毎に、CT 画像から各造影相において空腸動脈、空腸静脈を追跡して分枝本数を数えることは非常に手間がかかり、実臨床においては現実的ではない。」

9. 研究 2 の各合併症の診断基準、根拠はなにか。

後方視的研究であるため、自験例であるうっ血、再手術症例以外は、ほぼ全ての臨床経過はカルテ記載からの検索であり、個々の症例を Clavien dindo 分類に沿って振り分けた。

膵液漏の排液アミラーゼや、胆汁漏の排液ビリルビンといった基準値がある合併症と、そうでない合併症が混在しているため、より正確な解析を行うためには、前向きの観察研究を行う必要があると考える。

10. 1stJVT の径の測り方について詳細を記載すべき。

以下の記載を研究 1 の「方法」項に追記した。

冠状断画像を用い、SMV-JVT 合流部で 1stJVT の径が最大になるスライスにおいて、CT 画像閲覧システムに導入されている距離測定機能を用いて測定した。

11. 研究 2 において腸瘻の排液量が減るといえるが、挙上空腸の viability についての考察は疑問が残る。

指摘のあった通り、他の要因についても検討すべきと考えられる。腸管壁浮腫による余剰スペースの減少という仮説を追記した。いずれの場合も腸管浮腫自体は再建臓器たる挙上空腸に好影響は与えないので、慎重な姿勢が必要だという考察にまとめた。

12. 4 本以上の分枝を有する場合の、カットオフ値「7 mm」の妥当性について

1stJVT の径による「4 本以上」の予測能について、ロジスティック解析を追加で行った。ROC 曲線は以下の通りで AUC0.72885、カットオフ値は 7.11mm でした。

また、1stJVT 切離群の内でもリオペを要した 1 例は 4 本枝かつ 7.26mm であったので、統計面でも、臨床面でも「4 本以上、7 mm」は妥当と判断した。

以上、本論文は、膵頭十二指腸切除の際に重要な mesopancreas の解剖、特にこれまで既報がほとんど無い空腸静脈の解剖について、その本数と還流領域に着目した新しい分類方法を確立した。これによって実際の手術時の空腸間膜の切離範囲の判断とうっ血の病態理解が進み、手術の安全性の向上に貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。