

Japan, no covered stent for visceral arteries is commercially available; thus we do not perform this procedure.

Re-laparotomy is sometimes required for control of bleeding that was technically impossible to stop by angiography, or for recurrent bleeding after coil embolization [20]. Some authors claimed that surgical intervention was the first-line treatment for postoperative massive hemorrhage following pancreato-biliary surgery [34–36]. There are two major advantages of surgical intervention over TAE. Hemostasis by suturing could stop arterial bleeding without blocking blood flow. Control of infection could be achieved by completion pancreatectomy, tube pancreatectomy, or appropriate drainage tube placement [34, 35]. However, a surgical approach to bleeding pseudoaneurysm is sometimes unsuccessful because of dense adhesion and a poor operative view filled with blood. In such situations the aortic occlusion balloon catheter method is helpful for controlling oligemic shock and obtaining a good view of the operative field [34].

Randomized controlled trials (RCTs) are needed to elucidate the appropriate management for massive bleeding after pancreato-biliary surgery. However, it is difficult to plan RCTs in an ethically acceptable manner, and besides that, the number of patients encountering postoperative hemorrhage is fortunately quite limited. A drawback of the present study, of course, is this very fact, the limited number of patients.

In any event, we think that postoperative arterial hemorrhage after pancreato-biliary surgery should be managed according to the site of bleeding and the initial operative procedure. The first-line treatment for bleeding from major branches of the celiac artery after pancreatectomy is TAE, in spite of the fact that the possibility of hepatic infarction does exist. Careful consideration is required for the indication of IVR for bleeding from SMA after pancreatectomy and hepatic artery after major hepatectomy with bilioenteric anastomosis. Treatment options including partial arterialization of the portal vein and re-laparotomy should be considered for the prevention of hepatic failure and re-bleeding. Angiographic stenting with preservation of superior mesenteric and hepatic arterial flow, if technically possible, might represent the best treatment option.

References

- Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreatoduodenectomies without mortality. *Ann Surg.* 1993;217:430–5. Discussion 5–8.
- Pellegrini CA, Heck CF, Raper S, Way LW. An analysis of the reduced morbidity and mortality rates after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg.* 1989;124:778–81.
- Grace PA, Pitt HA, Tompkins RK, DenBesten L, Longmire WP Jr. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg.* 1986;151:141–9.
- Yokoyama Y, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Igami T, Nimura Y. Recent advances in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: portal vein embolization. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14:447–54.
- Watanabe M, Usui S, Kajiwara H, Nakamura M, Sumiyama Y, Takada T, et al. Current pancreatogastrintestinal anastomotic methods: results of a Japanese survey of 3109 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11:25–33.
- Brodsky JT, Turnbull AD. Arterial hemorrhage after pancreatoduodenectomy. The 'sentinel bleed'. *Arch Surg.* 1991;126:1037–40.
- Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D. Complications following pancreatoduodenectomy. Current management. *Arch Surg.* 1992;127:945–9. Discussion 9–50.
- Yamaguchi K, Tanaka M, Chijiwa K, Nagakawa T, Imamura M, Takada T. Early and late complications of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in Japan 1998. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6:303–11.
- Lerut JP, Gianello PR, Otte JB, Kestens PJ. Pancreaticoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk factors in 103 patients. *Ann Surg.* 1984;199:432–7.
- van Berge Henegouwen MI, Allema JH, van Gulik TM, Verbeek PC, Obertop H, Gouma DJ. Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Br J Surg.* 1995;82:1527–31.
- Sato N, Yamaguchi K, Shimizu S, Morisaki T, Yokohata K, Chijiwa K, et al. Coil embolization of bleeding visceral pseudoaneurysms following pancreatectomy: the importance of early angiography. *Arch Surg.* 1998;133:1099–102.
- Shibata T, Sagoh T, Ametani F, Maetani Y, Itoh K, Konishi J. Transcatheter microcoil embolotherapy for ruptured pseudoaneurysm following pancreatic and biliary surgery. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002;25:180–5.
- Reber PU, Baer HU, Patel AG, Wildi S, Triller J, Buchler MW. Superselective microcoil embolization: treatment of choice in high-risk patients with extrahepatic pseudoaneurysms of the hepatic arteries. *J Am Coll Surg.* 1998;186:325–30.
- Tien YW, Lee PH, Yang CY, Ho MC, Chiu YF. Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2005;201:554–9.
- Okuno A, Miyazaki M, Ito H, Ambiru S, Yoshidome H, Shimizu H, et al. Nonsurgical management of ruptured pseudoaneurysm in patients with hepatobiliary pancreatic diseases. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1067–71.
- Tan BS, Reidy JF. Case report: transcatheter embolization of a superior mesenteric artery pseudoaneurysm with interlocking detachable coils. *Clin Radiol.* 1998;53:455–7.
- Hama Y, Kaji T, Iwasaki Y, Kyoto Y, Kawarabayashi N, Hatsuse K, et al. Transcatheter embolization of a superior mesenteric artery pseudoaneurysm. A case report. *Acta Radiol.* 1999;40:649–51.
- Hama Y, Iwasaki Y, Kaji T, Hatsuse K, Kusano S. Coil compaction after embolization of the superior mesenteric artery pseudoaneurysm. *Eur Radiol.* 2002;12(Suppl 3):S189–91.
- Redekop GJ, Durity FA, Woodhurst WB. Management-related morbidity in unselected aneurysms of the upper basilar artery. *J Neurosurg.* 1997;87:836–42.
- Makowiec F, Riediger H, Euringer W, Uhl M, Hopt UT, Adam U. Management of delayed visceral arterial bleeding after pancreatic head resection. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:1293–9.
- Yoon YS, Kim SW, Her KH, Park YC, Ahn YJ, Jang JY, et al. Management of postoperative hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:2208–12.

22. Kim W, Clark TW, Baum RA, Soulen MC. Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12:965–8.
23. Redman HC, Reuter SR. Arterial collaterals in the liver hilus. *Radiology*. 1970;94:575–9.
24. Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, et al. Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2001;25:1277–83.
25. Shimizu Y, Miyazaki M, Shimizu H, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, et al. Beneficial effects of arterialization of the portal vein on extended hepatectomy. *Br J Surg*. 2000;87:784–9.
26. Iseki J, Takagi M, Touyama K, Sano K, Nakagami K, Ori T, et al. Editorial comment: feasibility of central gastrectomy for gastric cancer. *Surgery*. 2003;133:68–73.
27. Iseki J, Noie T, Touyama K, Nakagami K, Takagi M, Ori T, et al. Mesenteric arterioportal shunt after hepatic artery interruption. *Surgery*. 1998;123:58–66.
28. Cragg AH, Dake MD. Treatment of peripheral vascular disease with stent-grafts. *Radiology*. 1997;205:307–14.
29. McGraw JK, Patzik SB, Gale SS, Dodd JT, Boorstein JM. Autogenous vein-covered stent for the endovascular management of a superior mesenteric artery pseudoaneurysm. *J Vasc Interv Radiol*. 1998;9:779–82.
30. Burger T, Halloul Z, Meyer F, Grote R, Lippert H. Emergency stent-graft repair of a ruptured hepatic artery secondary to local postoperative peritonitis. *J Endovasc Ther*. 2000;7:324–7.
31. Nyman U, Svendsen P, Jivegard L, Klingenstierna H, Risberg B. Multiple pancreaticoduodenal aneurysms: treatment with superior mesenteric artery stent-graft placement and distal embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11:1201–5.
32. Rami P, Williams D, Forauer A, Cwikiel W. Stent-graft treatment of patients with acute bleeding from hepatic artery branches. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28:153–8.
33. Mansueto G, D'Onofrio M, Iacono C, Rozzanigo U, Serio G, Procacci C. Gastroduodenal artery stump haemorrhage following pylorus-sparing Whipple procedure: treatment with covered stents. *Dig Surg*. 2002;19:237–40.
34. Miura F, Takada T, Ochiai T, Asano T, Kenmochi T, Amano H, et al. Aortic occlusion balloon catheter technique is useful for uncontrollable massive intraabdominal bleeding after hepato-pancreato-biliary surgery. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:519–22.
35. Farley DR, Schwall G, Trede M. Completion pancreatectomy for surgical complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 1996;83:176–9.
36. de Castro SM, Kuhlmann KF, Busch OR, van Delden OM, Lameris JS, van Gulik TM, et al. Delayed massive hemorrhage after pancreatic and biliary surgery: embolization or surgery? *Ann Surg*. 2005;241:85–91.

Usefulness of computed tomography during cholangiography for the diagnosis of multiple hepatic peribiliary cysts: a report of three cases with chronic liver disease

Takayuki Tohma · Fumihiko Miura ·
Akihiro Cho · Shinichi Okazumi · Takehide Asano

Received: 2 November 2007 / Accepted: 28 January 2008
© Springer 2009

Abstract Hepatic peribiliary cysts are composed of multiple tiny cysts along the larger portal tracts and have been reported to be harmless. On clinical images, peribiliary cysts resemble other diseases such as biliary dilatations, cholangitis, or periportal edema. Therefore, it is important to distinguish peribiliary cysts from these diseases using a combination of several imaging modalities. Herein, we report three cases of peribiliary cysts. The first case underwent laparotomy for the presumptive diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. In the remaining two cases, hepatic peribiliary cysts were diagnosed and laparotomy was avoided. Magnetic resonance cholangiography contributed to the diagnosis, owing to their characteristic distribution. In addition, computed tomography during cholangiography (cholangio-CT) demonstrated that the cysts had no communication with the intrahepatic biliary system. Therefore, cholangio-CT is considered to be the most useful modality for the diagnosis of peribiliary cysts.

Keywords Hepatic peribiliary cysts ·
Chronic liver disease · Cholangio-CT

Introduction

Hepatic peribiliary cysts are multiple tiny cysts along the Glissonian sheath. There have been several reports since Nakanuma et al. [1] reported multiple cysts in the hepatic hilum for the first time in 1984. According to these reports, peribiliary cysts are often associated with cholangitis, severe liver diseases, portal venous thrombosis, idiopathic portal hypertension, sepsis, and autosomal dominant polycystic kidney disease.

Hepatic peribiliary cysts have ever been poorly recognized diseases, as most of these cysts are usually asymptomatic and often found incidentally at surgery or autopsy. However, recent progress in abdominal imaging techniques has made it possible to diagnose these cysts accurately [2, 3]. The cysts can be differentiated from other diseases such as dilatation of bile ducts or periportal edema using a combination of several imaging modalities [4].

Herein, we report three cases of multiple hepatic peribiliary cysts. One case was difficult to differentiate from intrahepatic cholangiocarcinoma and the remaining two were diagnosed by clinical imaging.

Case report

Case 1

A 69-year-old Japanese man had been followed for dilatation of the intrahepatic bile ducts at a private hospital for 4 years. The patient was referred to the Chiba University Hospital, Japan, for further examination in November 2001. He had consumed approximately 180 mL/day of Japanese rice wine for the past 50 years. Physical examination at admission revealed no fever or jaundice.

T. Tohma (✉) · S. Okazumi
Department of Frontier Surgery, Chiba University Graduate
School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku,
Chiba, Chiba 260-8670, Japan
e-mail: takatohma@yahoo.co.jp

F. Miura · T. Asano
Department of Surgery, Teikyo University Graduate School
of Medicine, Tokyo, Japan

A. Cho
Division of Gastroenterological Surgery,
Chiba Cancer Center Hospital, Chiba, Japan

Laboratory data revealed moderate elevation of serum alkaline phosphatase and γ -glutamyl transpeptidase levels. The indocyanine green test was 13.9%, while the results of other liver function tests were within normal limits. Serum hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis C virus (HCV-Ab) were negative. None of the tumor markers was elevated.

Ultrasonography (US) revealed anechoic lesions in the hepatic hilum and along the larger portal tracts. Computed tomography (CT) with intravenous contrast medium demonstrated low attenuation areas that extended to the third-order branches of the portal vein in the left lobe and to the anterior branch in the right lobe (Fig. 1a). There were no findings of space occupying lesions or portal venous thrombosis. Magnetic resonance cholangiography (MRC) showed a string of multiple tiny cystic lesions (Fig. 1b).

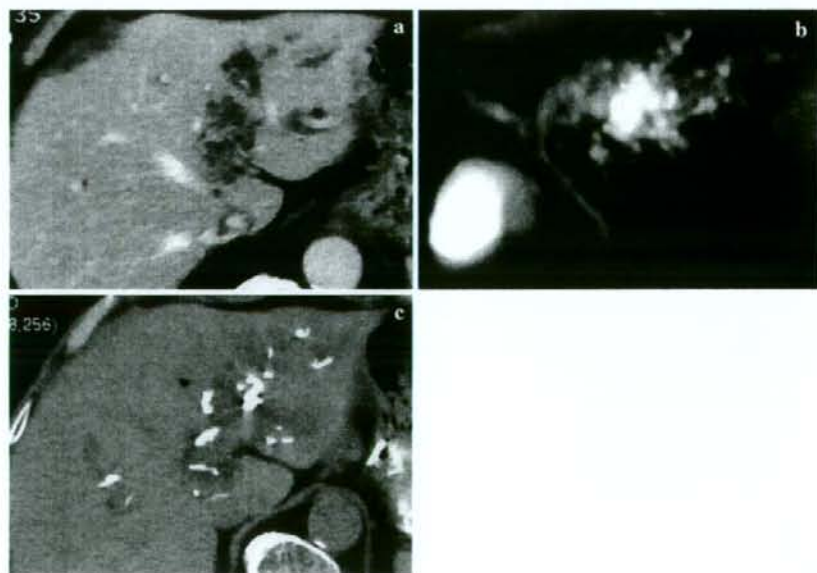
Endoscopic retrograde cholangiography (ERC) revealed many strictures in the left intrahepatic ducts and the right anterior branch. Peroral cholangioscopy (POCS) was then performed and hyperplasia of blood vessels was detected in the mucosa of the left lateral branch. A biopsy was taken of this area on strong suspicion of cholangiocarcinoma; however, malignant cells were not demonstrated. The stricture in the right anterior branch showed scar tissue, suggesting primary sclerosing cholangitis (PSC). CT during cholangiography (cholangio-CT) showed that the contrast medium did not flow into the low attenuation areas (Fig. 1c). On the basis of findings of ERC, POCS, and cholangio-CT, we considered the low attenuation areas to be dilated bile ducts filled with a large amount of mucin produced by a cholangiocarcinoma.

Finally, mucin-producing intrahepatic cholangiocarcinoma combined with PSC was the most likely pre-operative diagnosis. Left lobectomy of the liver was then performed in February 2002. Macroscopically, multiple tiny cysts were located within the Glissonian capsules along the major portal tracts. The cysts contained clear, serous fluid and did not communicate with the bile ducts. Neither bile duct dilatation nor inflammatory change was observed. Although a small stone was found in the left lateral branch, neither portal venous obstruction nor tumor tissue was detected. On microscopic examination, the cysts were lined with a layer of cuboidal epithelium. Because cystic dilatation of peribiliary glands and transition to cysts were observed, the cysts were diagnosed as peribiliary cysts. The post-operative course was uneventful and the patient was discharged in March 2002.

Case 2

A 70-year-old Japanese man underwent subtotal gastrectomy for advanced gastric cancer at a private hospital in April 1996, when he was 64 years old. US revealed one hypoechoic nodule in the posterior segment of the liver in February 2003. The patient was referred to the Chiba University Hospital for further examination in March 2003. HCV-Ab was positive and laboratory data revealed mild liver dysfunction. MRC showed a string of multiple tiny cystic lesions. CT during drip infusion cholangiography (DIC-CT) revealed that the cysts were disconnected with the bile duct, and they were finally diagnosed as peribiliary cysts (Fig. 2). Partial hepatectomy was performed for the

Fig. 1 **a** Computed tomography scan with intravenous contrast medium (case 1). There are tubular low attenuation areas between the hepatic hilum and third-order branch of the left bile duct. **b** MRC of case 1. MRC shows beaded areas of hyperintensity along the larger portal tracts. **c** Computed tomography scan during endoscopic retrograde cholangiography (case 1). The cystic lesions are not visualized by contrast medium



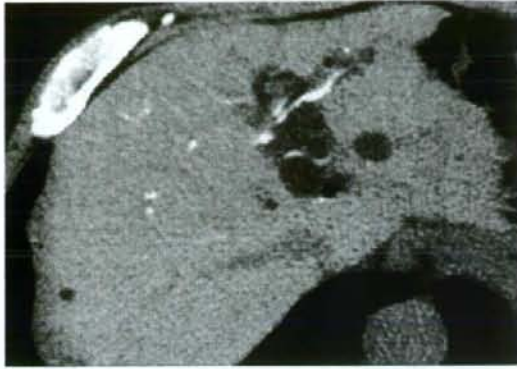


Fig. 2 DIC-CT of case 2. DIC-CT shows that the cysts are not visualized by contrast medium, which suggests that the cysts are peribiliary cysts



Fig. 3 DIC-CT of case 3. Contrast medium does not flow into the low attenuation areas along the larger portal tracts. The cysts are diagnosed as peribiliary cysts

hepatic tumor in April 2003. Intraoperative US revealed that the cystic lesions were peribiliary cysts and no treatment was performed for them. The post-operative course was uneventful and the patient was discharged in May 2003. The hepatic peribiliary cysts have changed little in the 4 years since.

Case 3

A 69-year-old Japanese man had been followed for HCV infection at a private hospital. US revealed one hypoechoic nodule in the liver, and the patient was referred to the Chiba University Hospital for further examination in October 2003. US revealed one hypoechoic nodule in the medial segment of the liver. HCV-Ab was positive and laboratory data revealed severe liver dysfunction. MRC and US showed multiple tiny cystic lesions along the larger portal tracts. DIC-CT revealed that they did not communicate with the bile ducts and we diagnosed them as peribiliary cysts (Fig. 3). The hepatic tumor was treated with radiofrequency ablation therapy. Although the peribiliary cysts were not treated then, they have changed little in the four years since.

Discussion

Nakanuma et al. [1] reported eight autopsy cases of hepatic peribiliary cysts in 1984. Histopathologically, peribiliary cysts are considered to originate from peribiliary glands. There are two types of peribiliary glands that open into the lumen; intramural glands, which are simple tubular mucous glands scattered in the bile duct wall and extramural glands, which are ramified tubuloalveolar seromucous glands in the connective tissue around the bile duct. Cystic

dilatation of extramural glands and a gradual transition to cysts were found in one study in 20.2% of autopsied livers [5]. Therefore, hepatic peribiliary cysts may arise from preexisting peribiliary glands.

Two etiologic mechanisms are considered to participate in the formation of peribiliary cysts. One is a hereditary factor. It is well known that peribiliary cysts frequently occur in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. The gene expression of this disease may lead to the formation of the cysts. The other one is disturbances of the intrahepatic circulation. Colina et al. [6] reported that peribiliary cysts were found in 2.6% of liver grafts after orthotopic hepatic transplantation related to surgical injury of the hepatic hilum. In systemic infection, formation of retention cysts may occur as a result of inflammatory obstruction of glandular conduits. Accordingly, clinicians should be suspicious of the presence of some liver damage in the patient's background, if the cysts are diagnosed as peribiliary cysts.

Peribiliary cysts often increase in size and number, sometimes resulting in obstructive jaundice. In concomitant cholangitis, some cases may need aggressive treatment using drainage [4]. However, peribiliary cysts are commonly considered to be harmless because a few reports have documented their malignant transformation. Once peribiliary cysts are diagnosed accurately, hepatectomy is unnecessary and follow-up without invasive treatment is recommended. Therefore, it is important to distinguish these cysts from other diseases which resemble peribiliary cysts on clinical images. Simple cysts, cholangitis, periportal lymphedema, cavernous transformation, von Meyenburg complexes, and biliary dilatations can imitate the form of peribiliary cysts.

Simple cysts are commonly present in liver parenchyma. Cavernous transformation is easily diagnosed by contrast-enhanced CT or color Doppler US. Cholangitis and

periportal lymphedema are not usually localized, and are thin tubular structures with smooth tapering to the periphery. Von Meyenburg complexes are clusters of small bile ducts in the hepatic parenchyma located away from the portal areas.

Biliary dilatations may show similar findings on diagnostic images. They are demonstrated as tubular structures on one side along the portal tract. On the other hand, peribiliary cysts usually exist on both sides along the portal tract, which is diagnostic. MRI and MRC contribute greatly to clinical diagnosis owing to the characteristic distribution of the cysts [2]. MRC is harmless and very useful to demonstrate tiny cystic lesions [7], nonetheless in some cases, distinguishing these cysts from biliary dilatations is difficult. In diagnosing peribiliary cysts, the most important factor is to demonstrate that the cysts have no communication with the biliary tract. Cholangio-CT is considered to be useful for demonstrating biliary communication. On cholangio-CT, it is necessary to perform ERC, percutaneous transhepatic cholangiography or DIC. Because DIC is not only easier to perform, but also less invasive than the others [8, 9], we believe that CT during DIC is the most useful modality for diagnosing peribiliary cysts.

In the present report, we had one case in which it was difficult to differentiate the cysts from intrahepatic cholangiocarcinoma. In that patient, MRC and MRI showed multiple cystic lesions along the portal tract. Although we considered these lesions as dilated bile ducts, cholangio-CT revealed that the contrast medium did not flow into these lesions. If it was analyzed more carefully, the hepatectomy might be avoided. On the other hand, the other two cases were accurately diagnosed as peribiliary cysts because cholangio-CT revealed that the cyst had no communication with the biliary tracts. Thus, the use of cholangio-CT means more invasive treatments can be avoided for these patients.

References

1. Nakanuma Y, Kurumaya H, Ohta G. Multiple cysts in the hepatic hilum and pathogenesis. A suggestion of periductal gland origin. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1984;404:341-50.
2. Terayama N, Matsui O, Hoshiba K, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, et al. Peribiliary cysts in liver cirrhosis: US, CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1995;19:419-23.
3. Miura F, Takada T, Amano H, Yoshida M, Isaka T, Toyoda N, et al. A case of peribiliary cysts accompanying bile duct carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4596-8.
4. Otani K, Ueki T, Kawamoto K, Noma E, Shimizu A, Sakaguchi S, et al. Clinical course of 4 cases of hepatic peribiliary cysts and a summary of the 38 clinical cases reported in Japan. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi (Jpn J Gastroenterol).* 2006;108:961-8. (in Japanese).
5. Terada T, Nakanuma Y. Pathological observations of intrahepatic peribiliary glands in 1000 consecutive autopsy livers III. Survey of necroinflammation and cystic dilatation. *Hepatology.* 1990;12:1229-33.
6. Colina F, Castellano VM, Gonzalez-Pinto I, Garcia I, Novo O, Garcia-Hidalgo E, et al. Hilar biliary cysts in hepatic transplantation. Report of three symptomatic cases and occurrence in resected liver grafts. *Transpl Int.* 1998;11:110-6.
7. Shinchi H, Takao S, Maemura K, Fukukura Y, Noma H, Matsuo Y, et al. Value of magnetic resonance cholangiopancreatography with secretin stimulation in the evaluation of pancreatic exocrine function after pancreaticogastrostomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11:50-5.
8. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:10-24.
9. Ochiai T, Yamazaki S, Ohta K, Takahashi M, Iwai T, Irie T, et al. Is drip infusion cholecystocholangiography (DIC) an acceptable modality at cholecystectomy for cholecystolithiasis, considering the frequency of bile duct maljunction and intraoperative bile duct injury? *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004;11:135-9.

参考

総括研究第1回班会議議事録

総括研究第2回班会議議事録

総括研究第3回班会議議事録

分担研究第1回会議議事録

厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業
国内版、国際版急性胆道炎診療ガイドラインの普及と、検証に関する研究班
第1回 研究班 統括会議 議事録

日 時：平成20年10月4日（土）14：00 -17：00
会 場：東京八重洲ホール A 会議室（JR東京駅八重洲中央口より徒歩約3分）
〒103-0027 東京都中央区日本橋 3-4-13 TEL:03-3201-3631、FAX:03-3274-5111
出席者：炭山嘉伸、高田忠敬、露口利夫、平田公一、真弓俊彦、三浦文彦、
矢野晴美、吉田雅博、竜 崇正（以上、班員）
秋山祐治（厚生労働省 医政局研究開発振興課）
欠席者：関本美穂、二村雄二（以上、50音順、敬称略）

議 題： 1) 研究の説明
2) 研究者の紹介と専門研究分野
3) 各研究テーマと進行予定
4) 研究発表会開催予定
5) 検証研究を踏まえた診療ガイドライン改訂の委員会について
6) 事務局連絡、その他

資 料： 1) 研究費補助金申請書 p. 1
2) 班員名簿、研究テーマ表 p. 11
3) アンケート調査資料 p. 13
4) 千葉県前向き登録研究資料 p. 20
5) 急性胆道炎診療に関する医療経済学的評価研究資料 p. 34
6) 利益相反に関する資料 p. 36
7) 研究費使用上の留意事項 p. 41

議 事：

1) 研究の説明

秋山祐治先生（厚生労働省 医政局研究開発振興課）

- ・ 臨床側からガイドラインを評価する今回の研究が、他のガイドライン研究のモデルとなることが厚生労働省から期待されている。

吉田雅博（主任研究者）

- ・これまでのガイドライン作成出版の流れと本研究の意義説明。
- ・ 9月から4学会でアンケート調査を開始した。

2) 研究者の紹介と専門研究分野

露口先生

- ・ 千葉県でのガイドラインの検証についての前向き観察研究を着手した。
- ・ 本格的に開始するのは来年となる。
- ・ 胆管炎のみを対象とする。
- ・ 同意取得を得ることを原則とした。
- ・ 診断基準の感度、特異度を評価する。
- ・ 軽症、中等症の臓器不全合併率、救命率、治療期間を primary endpoint とする。
- ・ Secondary endpoint として重症度因子について検証を行う。
- ・ 疑い症例も対象とする。
- ・ ネットでの症例登録を行いたい。

<質疑応答>

- ・ 診断基準から外れた症例の胆管炎であることの実証をどうするか？（高田先生）
- ・ 初期に診断基準を満たしていなくても retrospective に診断できる症例はある（露口）
- ・ エントリー後に胆管炎でないと診断される症例も出てくるだろう（竜先生）。
- ・ 上記のような症例を評価することも重要（露口）。
- ・ 疑診例にもならない症例がどれだけあるかの評価も重要（露口）。
- ・ 千葉県だけではなく、ネットを使って全国的に行ったらどうか（高田先生）？
- ・ 胆道学会では、問題点をアンサーパッドを用いて議論したい。最終的な結論は必要ではない（竜先生）。
- ・ 全国で同じ適格性基準とするべき（高田先生）。
- ・ 腹部救急医学会で胆道炎データベースを作成したい。（平田先生）。
- ・ 全国に声をかけて反応をみて参加施設を決めればよい（高田先生）。
- ・ いくつかの地域で始めて、段階的に全国に拡げていけばよいのではないかと（竜先生）。
- ・ まず千葉グループでフォーマットを作成してからが良いと思う（竜先生）。

- ・ クリックするだけでよいような簡略なシステムとしたい（露口先生）。
- ・ UMIN でシステムを構築してくれるサービスがある（真弓先生）。
- ・ 中国では診断ができない。Tokyo guidelines をさらにシンプルにしたものでないと難しいだろう（竜先生）。
- ・ 専門家と相談してやって下さい（高田先生）。
- ・ UMIN の担当者に相談してみます（真弓先生）①。
- ・ UMIN の臨床試験登録を行うべき（高田先生）②。
- ・ このまま継続して下さい。①は真弓先生が、②は三浦先生が担当となり、露口先生に連絡して下さい（吉田先生）。
- ・ 細菌培養も項目に加えてほしい（矢野先生）→露口先生お願いします（吉田先生）。
- ・ ドレナージの時期、抗菌薬の選択、投与法は各施設に任せることになる（露口先生）。
- ・ 緩和ケアにおける胆管炎というのも今後フォーカスとなるだろう（竜先生）。

関本先生の研究について

- ・ ガイドラインの医療経済学的検証についての研究を行いたい。
- ・ ガイドライン前後の医療経済学的変化について検討する。
- ・ 露口先生の研究の参加施設で協力してもらったらどうか（矢野先生）？
- ・ DPC の病名の縛りがあるので難しいのではないかと（竜先生）。
- ・ まず胆管炎でデータを集めて検証したらどうか（竜先生）？
- ・ まずは結果を出してもらってから、次の課題を考えましょう（吉田先生）。
- ・ 腹部救急医学会の事業としてはできませんか？（吉田先生）→支援できるようにします（平田先生）。

竜先生

- ・ 千葉県でのスタディを進めて、それを全国的規模に展開
- ・ 国際調査用データベースの作成

二村先生

- ・ すべて竜先生に一任。

炭山先生

- ・ CIS-E、CIS-NA とのコンセンサスミーティングを企画。
- ・ 来年5月に global meeting が開催される。

- ・ 日本からの代表者に Tokyo guidelines について発表してもらいたい。→真弓先生お願いします。
- ・ CIS-E、CIS-NA のメンバーが Tokyo guidelines に則った研究ができるのかどうかをまず検証したい。
- ・ 3学会がコミュニケーションを取れる体制は整った。
- ・ 外科感染症学会で本ガイドラインの検証についてのシンポジウムを企画したい。

平田先生

- ・ 国内外のガイドラインの評価。
- ・ 腹部救急医学会で胆嚢炎のデータベース作りを進める。
- ・ 関本先生の研究の支援

真弓先生

- ・ ガイドラインの評価として、形式的なものではなく、臨床的アウトカムを含めた評価法の方法論を検討する。

矢野先生

- ・ 露口先生の研究で抗菌薬について解析を行う。
- ・ 独自の研究を企画して下さい。

3) 各研究テーマと進行予定

4) 研究発表会開催予定

5) 検証研究を踏まえた診療ガイドライン改訂の委員会について

- ・ ガイドラインの改訂委員会をどのように組織すればよいか（吉田先生）？
→高田先生に委員長になっていただくことに決定。

6) 事務局連絡、その他

- ・ 実務を行う研究協力者を推薦して欲しい。
- ・ ガイドラインの改訂作業は、来年の胆道学会が終了してから開始して、再来年の夏までに終了する（高田先生）。
- ・ 重症度基準の評価として死亡率は適さないなので、何かよい指標を考えてもらいたい（高田先生）。

- ・ 軽症、中等症の臓器不全合併率は一つの指標になるかもしれない(露口先生)。
- ・ ガイドライン改訂には今回の検証だけではなく、新たなエビデンスも加味する。
- ・ 具体的な数字を出すことが望ましい(吉田先生)。
- ・ どのようなRCTが実施可能かの検討も重要で、議論が必要(吉田先生)。
- ・ データベース(国際用含む)についての討議が必要。統計の専門家(大津先生)にも加わってもらう。抗菌薬についての項目も加える(矢野先生) →11月1日14時からに決定。

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業
国内版、国際版急性胆道炎診療ガイドラインの普及と、日本と世界の実地診療・
健康アウトカム等に与える影響の検証に関する研究班

第 2 回 研究班会議 議事録

日 時：平成 20 年 11 月 1 日（土）14：00 -17：00

会 場：東京八重洲ホール 101 会議室（JR 東京駅八重洲中央口より徒歩約 3 分）
〒103-0027 東京都中央区日本橋 3-4-13 TEL:03-3201-3631、FAX:03-3274-5111

出席者：炭山嘉伸、関本美穂、高田忠敬、露口利夫、真弓俊彦、三浦文彦、
矢野晴美、吉田雅博（以上、班員）

欠席者：平田公一、二村雄二、竜 崇正（以上、50 音順、敬称略）

議 題：

- 1) 検証研究の各研究テーマ別進捗報告
- 2) 今後の会開催予定（研究発表会を含めて）
- 3) 事務局連絡、その他

資 料：1) 研究費補助金申請書

- 2) 露口先生資料
- 3) 炭山先生資料
- 5) 矢野先生資料
- 6) 関本先生資料
- 7) 竜先生資料
- 8) N E J M 資料

議 事

1) 検証研究の各研究テーマ別進捗報告

炭山先生

- ・ SIS で真弓先生と吉田先生に発表していただきたい。
- ・ 真弓先生の論文が best paper に選ばれる予定。
- ・ SIS でアンケートを実施する予定→吉田先生が原案を作成する。

- ・ 真弓先生に外科感染症学会で学会評議員向けのアンケート調査結果を発表していただく予定。
- ・ 感染症にターゲットを絞ったほうがよいだろう（高田先生）。
- ・ 米国では、訴訟対策、コスト優先で治療法が決定され、感染症の治療は感染症内科医に委ねられる（矢野先生）。

高田先生

- ・ Prospective study なのかアンケートなのか？

露口先生

- ・ UMIN データセンターに登録を行った。
- ・ データセンターに各施設担当者のアドレス、ID、パスワードを登録する必要がある（真弓先生）。→露口先生。
- ・ 2009年3月からの開始を目指す。
- ・ Prospective registration の英語表記については露口先生が作成後年内に最終決定する。
- ・ 各施設の IRB の承認を得たほうが無難であろう（関本先生）。→千葉大 IRB 申請書類を吉田先生に送っていただく。
- ・ 全国の施設のリストアップを行う（11月中）。→三浦
- ・ 参加施設は協力的で一定のレベルに達している病院とする。
- ・ 大垣市民病院、熊本医師会病院、虎の門病院にも参加していただく。
- ・ 入院患者で初診時に担当医が胆管炎を疑った症例を対象とする。
- ・ すべての項目は医師が記入し、未記入の場合に催促する人を雇う。
- ・ 帝京で試験的に入力して、時間的手間、問題点等を検討する。
- ・ 腹部救急医学会の時に説明会を行う。

2) 今後の会開催予定（研究発表会を含めて）

次回会議予定

11月下旬に、吉田、露口、三浦で行う。

3) 事務局連絡、その他

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業
国内版、国際版急性胆道炎診療ガイドラインの普及と、日本と世界の実地診療・健康アウトカム等に
与える影響の検証に関する研究(H20-医療-一般-028) (主任研究者：吉田雅博)

第 3 回班会議議事録

日 時：平成 21 年 2 月 28 日 (土) 14:00~17:00

会 場：八重洲ホール 101 会議室

出席者 (五十音順、敬称略)：酒井裕司 (露口先生の代理)、関本美穂、
二村雄次、平田公一、真弓俊彦、三浦文彦、
矢野晴美、横江正道、吉田雅博、竜 崇正

欠席者 (五十音順、敬称略)：炭山嘉伸、高田忠敬

議事

1. 吉田主任研究者の挨拶がなされた
2. 今年度の研究報告と来年度の予定 (各研究者)

1) 学会報告 (吉田主任研究者)

08.11. 5-6 日本外科感染症学会で真弓先生がガイドラインアンケート報告を行った。

09.3. 12 日本腹部救急医学会で特別企画 急性胆管炎胆嚢炎の診療ガイドラインが行われ、真弓先生、高田先生、関本先生、横江先生が参加予定。

09.5 月 第 3 回北米外科感染症学会、ヨーロッパ外科感染症学会合同会議で吉田先生と真弓先生が発表およびアンケート調査を行う予定。

09.9 月第 54 回日本胆道学会 (竜会長) で胆道炎ガイドラインについての企画が行われる予定。

2) UMIN 登録について (吉田主任研究者、酒井研究協力者)

現在登録フォームを作成中。

3月末にデモ版が完成する予定。

協力者の名前、所属を UMIN に伝えるとパスワードが発行される。

感染症に関するデータの打ち込みは必須とはしない。

日本語用と英語用両方同時にスタートする。内容は一部異なる。

Study の英語略称

Clinical Assessment Study of the validity of Tokyo GL (CLASS Study)とする。

→酒井先生が UMIN に知らせる。

正式名称

急性胆管炎の診断基準・重症度判定についての前向き観察研究(日本語略称も同じ)

A prospective observational study of acute cholangitis concerning the diagnostic criteria and severity assessment

→酒井先生が UMIN に知らせる。

研究協力者をどう募るか？

学会(腹部救急、胆道学会、肝胆膵外科学会、外科感染症学会)評議員にはがきで通知する。

学会員にメールで通知する。

各学会のホームページから本研究のホームページへのリンクを張る。

各学会誌と関係専門誌(海外も含む)に募集の掲載を依頼する。

施設単位で依頼し、評議員・認定施設の更新条件としたらどうか？

登録フォームは施設名がわかるようにする。

Feedback の条件をあらかじめ提示したほうが良い。

施設単位としたほうがよいだろう。

研究成果の Feedback の方法

論文の Authorship ,Acknowledgement などに協力施設、協力者の名前を入れる。

研究参加者になんらかのメリットを与えたらどうか？

研究協力者のメリット

データを自由に利用できるようにする。

他施設のデータも利用できるようにして、施設間の比較などができるようにする。

研究方法

最終診断が胆管炎でないものを除外しないようにする。

病院の規模、症例数を予め設定しておいたほうが良いのではないか。

病院の規模、種別の比率を一定にしたほうが良いか？

期間を決めて、その間の入院時に胆管炎と診断された全症例を登録するようにすべき。

海外へは説明に行かなければならないだろう。

各施設では、症例が誰かわかるようにしておく。

施設間の診療レベルの差があると解析の際に問題にならないか？

施設は症例の I.D でわかるようにする。

Clinical indicator については今後の検討項目とする。

ホームページについて

UMIN 上のホームページを作成する。

一般の人も閲覧できるようにし、参加施設がわかるようにする。

患者の同意を得る方法

病院の広報・掲示などで一括に得る方法もある。

各患者の同意は必要でないような形にすべき。

IRB の承認は必要。

個人の同意が必要でない除外項目に該当する。

3) 分担研究の進捗状況(今後の展望)

外科感染症学会での発表内容について(真弓分担研究者)

ガイドラインを評価するガイドラインの検討に関する研究の分担研究について(真弓分担研究者)

ガイドラインを評価するガイドラインへの提言になるようにする。

あと1年で結果を出さなければいけない。

研究成果を IHPBA in Argentine(2010 年4月)で発表する。

この研究(日本版、海外版とも)での感染症部分を担当し、文献 review も行う(矢野分担研究者)。

自験例 160 例について、日本語版ガイドラインと TG を比較検討し、腹部救急医学会で発表する(横江研究協力者)。一胆道学会で発表して下さい。論文にまとめて下さい。

厚生労働省科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業
国内版、国際版急性胆道炎診療ガイドラインの普及と検証に関する研究班（主
任研究者：吉田雅博）

分担研究「診療ガイドラインを評価のためのガイドラインの検討に関する研究」

平成 20 年度 第 1 回委員会 議事録

日 時：平成 21 年 2 月 19 日（木） 15：00～17：00

会 場：八重洲ホール 地下 1 階 A 会議室

出席者（五十音順、敬称略）：岡本好司、小野寺睦雄、新保卓郎、福井次矢、
松田晋哉、真弓俊彦、吉田雅博

欠席者（敬称略）：中山健夫

議事

1. 吉田主任研究者から挨拶とこの分担研究の目的についての説明があった。

2. この分担研究の目的について

この研究班は以前に作成された胆道炎に関するガイドラインの有効性の評価であり、この分担研究ではガイドラインの有効性を評価する場合にどのような観点から行うべきかを検討することを目的としている。上記ガイドラインに限らず、他のガイドラインにも一般化できるようなものとしたい。ガイドラインの作成法を評価するのみではなく、ガイドラインを普及、遵守させる方策や、ガイドラインによる予後の改善など臨床効果までも評価する努力が行われているか、また、これらを実証するための効率的なデータの入手法などを提案しながら、これらの努力がガイドライン作成者によってされているかを検討する指標も示すこととなった

3. 交通費等の事務種類について説明があった。

4. 各委員の自己紹介が行われた。

5. 次いでガイドライン評価のための評価項目に関する討議が行われ、下記のような検討がなされた。

ガイドラインにおける問題点

- ・ わが国においても多くのガイドラインが発表されているが、発表後の有効性や実際にガイドラインが活用されているか否かについてはあまり関心が払われていないのが実情である。また改訂に際しても新しいevidenceは取り入れられるものの、それ以外の意見についてはあまり反映されていない。
- ・ これまでに発表されているガイドラインを評価する AGREE などのツールでも、implementation や dissemination、evaluation についての評価軸を含んでいるものは少ない。

- ・ガイドラインを評価する場合、ガイドラインの作成方法の評価とガイドラインの有効性の評価とは時間軸が異なり、両者は分けて考える必要がある。
- ・ガイドラインの作成方法の評価については、従来行われているように作成プロセスで評価せざるを得ない。

ガイドラインの有効性を評価する方法

- ・経済性による評価は、ガイドライン作成の本来の趣旨からも外れており、適当でないだろう。
- ・アンケートによる評価は、その対象（専門家集団？患者？）などによって結果が異なる可能性がある。
- ・ガイドライン適用の有無による **outcome** の比較（前後比較、適用施設と不適用施設の比較）は、これまでも検討されており、福井先生が **systematic review** を行っている。
- ・一方、ガイドラインはその時点における **best practice** を推奨しているので、当然それを行えば **outcome** は改善するはずである。したがって議論の分かれる推奨内容について研究として行うのは別として、**outcome** の改善効果をガイドラインの有効性を評価する指標として用いるのはなじまないかもしれない。むしろ **process** に関する評価の方が適当ではないか。
- ・そのためには、ガイドラインを実際に遵守しているかが重要である。実際には **AGREE** の項目 21 に示されているように、ガイドラインの作成者が推奨項目の中で最も重要と考えられる項目を示すよう推奨した上、その項目の遵守率により評価することが妥当と思われる。つまり、臨床指標（**clinical indicator/quality indicator : CI**）を各ガイドラインで提示してもらい、**DPC** を用いて評価したり、事後に再度入力してもらうことによって評価できる、この項目 21 はこれまでにわが国で作成されたほとんどのガイドラインにおいて満足しておらず、重要である。
- ・またこれまでの経験（某病院における糖尿病診療のバラツキの改善、合併症のない胆嚢摘出術の在院日数の比較など）から、その様な臨床指標の提示と評価は、ガイドラインの遵守率を向上させるためのインセンティブとしても機能すると期待される。

実際の遵守率の評価方法

- ・**Surviving sepsis campaign**では、ガイドライン作成者がインターネット上で症例登録システムを構築し、ガイドラインの普及や遵守率の向上に関する活動を行っている。わが国においてもこのような **registry** は存在するが、登録が十分に行われていないものも見受けられる。
- ・これは、わが国においては医療秘書の制度が未発達であり、登録その他の作業を臨床医が行わなければいけないということも要因である。したがって遵守率を評価するには、それらの労力をできるだけ軽減して、登録率を上げる必要がある。
- ・遵守率を評価するシンプルな方法としては、ガイドラインが病棟や診察室においてあるか、電子カルテでガイドラインが参照できるか、といった方法でも良いかもしれない。

- ・ 遵守率を評価するための指標が DPC のデータに含まれる項目であれば、解析は比較的容易である。ただし DPC データは入院患者でしか得られない点に注意する必要がある。また DPC データに含まれない項目については、研究班や学会などと協力してデータを追加して収集する枠組みを作成する必要がある。
- ・ ガイドラインの普及やその効果に関する評価としては、
 - ガイドラインの普及に関する努力を行っているか
 - ガイドラインの普及の程度などを作成者が評価しているか
 - ガイドライン内容の診療を実施している遵守率
 - ガイドラインによる入院期間の短縮、生存率の向上、ADLの向上などの臨床上の指標などがある。DPCによってこれらの多くを評価できる。これらの数値を個々にfeedbackするのみならず、施設名を匿名化した公開によっても効果を発揮する。ただし、DPCのみで重症度を評価することは難しく、臨床効果は公開せず、遵守率などのみとすることがよい。将来的にはこれらのCIを組み込むことによって評価が容易に実施できる可能性がある。

ガイドラインの普及の努力としては、HPでのガイドライン公表（医療従事者向け、患者向けともに）、小冊子やカードの作成普及、前述の臨床指標の公開などがある。ただし、先進医療を行う専門集団では、ガイドラインに従わないことがより質の高い医療である場合もあり得ることを銘記する必要がある。

ガイドラインの普及の程度の評価に関しては、アンケートがある。対象として、使用者を対象とするものと、病院に行くものがある。前者は実際の使用度を評価し、後者はガイドラインの使用度を評価するとともに使用できる体制整備状況の評価できる。使用者にはガイドラインを持っているか、HPなどでアクセスできるか、また、病院へのアンケートでは後者では、病棟にガイドラインが置かれているか、HPなどでガイドラインにアクセスできる環境であるかなどもガイドライン遵守率の指標となる。

6. 今後の予定について説明があり、今回の成果を報告書だけではなく、レポートなどとして学会誌などに掲載し、さらに別刷りを配布するなどして、これらの知見を広め各ガイドラインに反映させてもらう努力をすることとなった。