

inflammatory bowel disease, and a relatively frequent association with chronic pancreatitis, compared with those in Western countries^[7,8]. Establishment of the concept of IgG4-related sclerosing cholangitis accompanying autoimmune pancreatitis has resulted in solutions for the different clinical characters of PSC between Western countries and Japan, except for the higher incidence of eosinophilia in Japan^[9,10].

We present a patient with sclerosing cholangitis and eosinophilic cholecystitis mimicking lower bile duct carcinoma, who underwent pancreatoduodenectomy and liver biopsy. To the best of our knowledge, this is the first reported case of eosinophilic cholangiopathy in which all layers of the bile duct wall and liver were histopathologically examined. This case was suggestive of an etiology of bile duct obstruction of eosinophilic cholangitis and PSC with eosinophilia.

CASE REPORT

A 46-year-old Japanese man with jaundice was admitted to our hospital. Ten months earlier, he had developed liver dysfunction with jaundice, which improved by conservative therapy. He had repeated episodes of urticaria from the age of 40 years. Physical examination disclosed no abnormalities except for scleral icterus and mild tenderness in the right upper quadrant of the abdomen. Liver function test results at admission were as follows: aspartate aminotransferase (AST), 37 U/L; alanine aminotransferase (ALT), 36 U/L; alkaline phosphatase (ALP), 695 U/L; γ -glutamyl transferase (GGT), 179 U/L; total bilirubin, 12.3 mg/mL. Total white blood cell count was 3900, with a differential cell count of 59% neutrophils (normal range, 40%-69%), 3% eosinophils (1%-8%), and 31% lymphocytes (21%-49%). Hepatitis virus screening was negative and no tumor markers were elevated. Computed tomography (CT) revealed dilatation of both the intrahepatic and extrahepatic bile ducts. Diffuse thickening of the extrahepatic bile duct wall and thickening of the gallbladder wall were identified on CT (Figure 1). Endoscopic retrograde cholangiography (ERC) showed an obstruction of the lower bile duct (Figure 2). Endoscopic naso-biliary drainage was performed. Upper gastrointestinal endoscopy showed no abnormal findings other than atrophic gastritis. Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and wedge liver biopsy were performed under the diagnosis of lower bile duct carcinoma. After the operation, minor leakage of pancreatojejunostomy developed, and conservative treatment was successful. The patient is alive without any symptoms 6 years and 6 mo after the operation at the time of writing.

In the resected specimen, the bile duct was slightly thickened and there was a narrow stenotic segment at the lower edge of the common bile duct. There was neither elevated lesion nor ulceration in the epithelium of the bile duct. The gallbladder was 11 × 6 cm with thickened wall, but had neither elevated lesion nor ulceration in the epithelium.

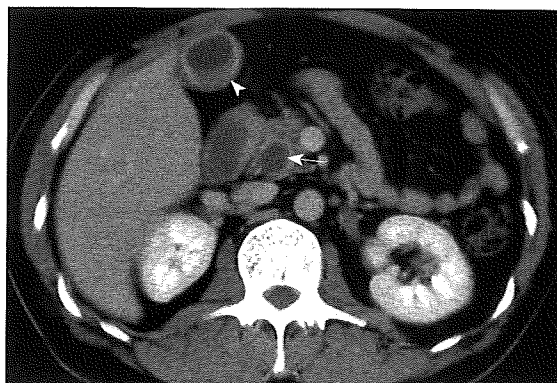


Figure 1 CT demonstrating dilatation of both the intrahepatic and extrahepatic bile ducts, diffuse thickening of the wall of the extrahepatic bile duct (arrow), and thickening of the gallbladder wall (arrowhead).

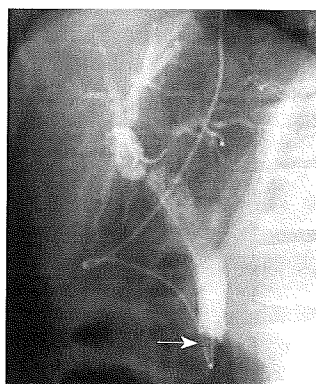


Figure 2 ERC showing an obstruction of the lower bile duct (arrow).

On histopathological examination, conspicuous fibrosis was seen diffusely in the bile duct wall (Figure 3A). Mild inflammatory cell infiltration, mainly composed of lymphocytes and plasma cells, was seen. Eosinophilic infiltration was very mild, and in some areas eosinophilic leukocytes were not detected (Figure 3B). Accordingly, this case was not diagnosed as definite eosinophilic cholangitis. However, careful observation revealed some areas with scattered eosinophilic leukocytes (Figure 3C). In the gallbladder wall, marked eosinophilic infiltration was seen (Figure 4), as well as scattered lymphocytes and plasma cell infiltration. Thickened fibromuscular layer and slight fibrosis in the subserosal layer were present. Hyperplastic change without atypia was identified in the gallbladder epithelium. There was no evidence of malignancy in either the bile duct or gallbladder. IgG4 immunostaining revealed hardly any positive plasma cells in the bile duct and gallbladder wall. Liver biopsy revealed mild portal fibrosis and concentric layers of fibrotic tissue surrounding the bile duct (Figure 5). This case was then definitively diagnosed as eosinophilic cholecystitis with sclerosing cholangitis of unknown etiology. However, focal infiltration of eosinophilic leukocytes in the bile duct wall suggested the possibility of eosinophilic cholangitis with very mild eosinophilic infiltration.

DISCUSSION

Sclerosing cholangitis is classified into two entities: PSC

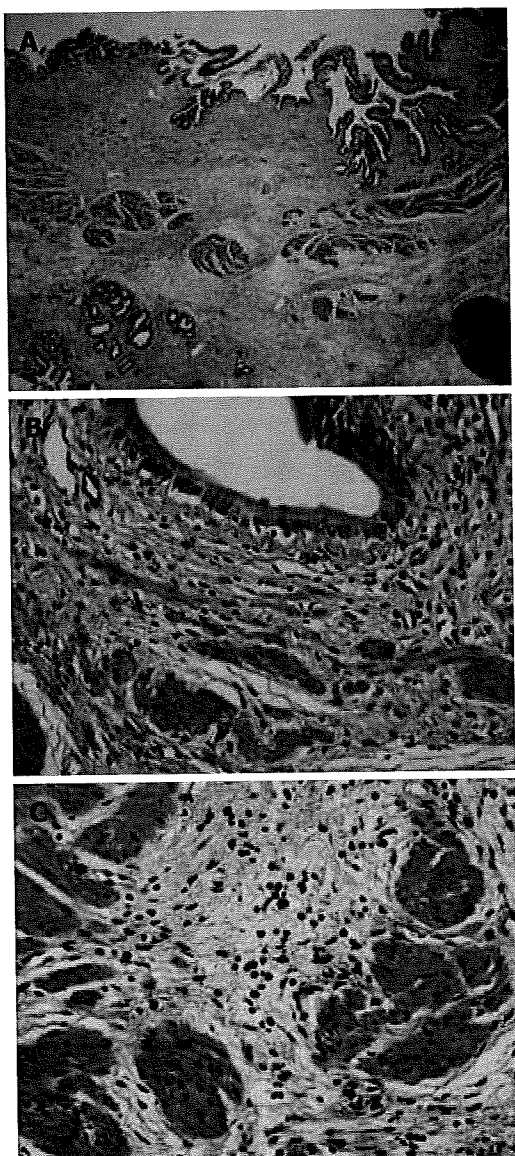


Figure 3 Histological examination of the bile duct wall. A: Conspicuous fibrosis was seen diffusely in the bile duct wall; B: Eosinophilic infiltration was very mild, and in some areas eosinophilic leukocytes were not seen; C: There were some areas with scattered eosinophilic leukocytes.

and secondary sclerosing cholangitis (SSC)^[2,11]. SCC is morphologically similar to PSC but it originates from a known pathological process. SSC includes IgG4-related autoimmune pancreatitis, eosinophilic cholangitis, intraductal stone disease, surgical or blunt abdominal trauma, intra-arterial chemotherapy, portal biliopathy, hepatic inflammatory pseudotumor, and AIDS-related cholangiopathy^[2,11].

In the present case, a certain diagnosis of eosinophilic cholecystitis or cholangiopathy could be made. Eosinophilic cholangiopathy is a rare benign cause of biliary obstruction^[1,3-6]. It is characterized by dense transmural eosinophilic infiltration of the biliary tract. When eosinophilic infiltration is localized in the bile duct, it is termed eosinophilic cholangitis. When it involves the gallbladder, it is called eosinophilic cholecystitis. Eosinophilic cholangiopathy is the term used to describe changes in either or both of them^[5,12].

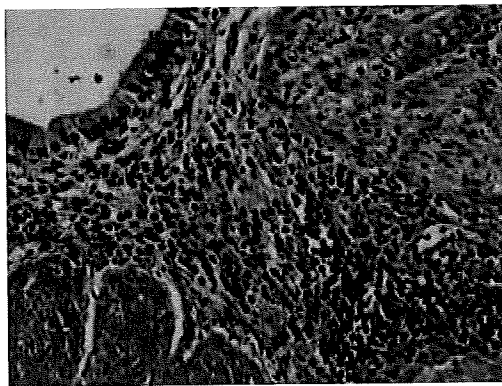


Figure 4 Histological examination showing marked eosinophilic infiltration in the gallbladder wall.

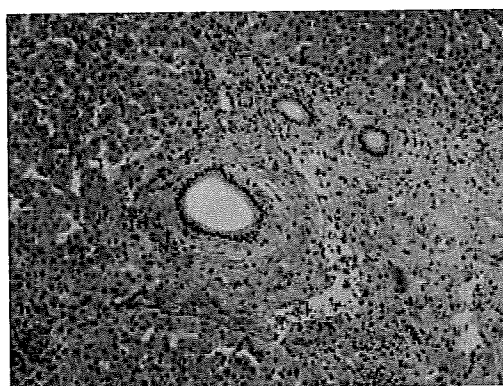


Figure 5 Liver biopsy showing mild portal fibrosis and concentric layers of fibrotic tissue surrounding the bile duct.

The cause of this disease is unknown. In more than half of the reported cases, eosinophilic infiltration is seen not only in the biliary tract but also in other organs, including the stomach, colon, pancreas, liver, and kidney^[4-6,13]. Eosinophilic cholangiopathy is thought to be part of a spectrum of diseases caused by eosinophilic infiltration of tissues and organs with or without peripheral eosinophilia. The recognition of peripheral eosinophilia (especially in the absence of leukocytosis) is important. However, peripheral eosinophilia was present in only about half of the reported cases^[6]. Some authors reported that patients with eosinophilic cholangitis had been treated successfully with oral corticosteroids^[4-6]. In fact, a few cases of eosinophilic cholangitis have been resolved within 3 wk, even without steroids^[1,3].

Bile duct wall thickening is a characteristic finding of eosinophilic cholangitis on imaging modalities^[4,6,14]. Thickening of the wall of the biliary tree usually, but not always, leads to biliary obstruction^[6]. In most cases, bile duct stricture is located diffusely from the hepatic hilum to the intrahepatic biliary tree, but there is a report describing lower bile duct stricture in a patient with eosinophilic cholangitis^[5]. The cause of thickening and obstruction of the biliary tract in patients with eosinophilic cholangitis is unclear because no resected case has been reported. Ours is believed to be the first reported case of eosinophilic cholangiopathy in which all layers of the biliary tract wall were histopathologically

examined. The most plausible cause of sclerosing cholangitis in our case was eosinophilic cholangiopathy, based on the fact that there was marked eosinophilic infiltration in the gallbladder wall and scattered eosinophilic infiltration in the bile duct wall. Close examination of all layers of the bile duct wall enabled us to find focal infiltration of eosinophilic leukocytes.

Experimental studies have demonstrated the close relationship between eosinophilic infiltration and fibrosis. It is considered that eosinophils play an important role in the fibrotic conditions of different etiopathology, including endomyocardial fibrosis, scleroderma and scleroderma like-conditions, idiopathic pulmonary and retroperitoneal fibrosis, asbestos-induced lung fibrosis, wound repair, and tissue remodeling^[15,16]. It has been demonstrated that transforming growth factor- β , a cytokine known for its ability to promote fibrosis, is produced by human eosinophils from patients with blood eosinophilia^[16,17]. Ten months before admission, our case had developed liver dysfunction with jaundice, which was diagnosed by observation only. This means that eosinophilic cholangitis might have existed 10 months earlier. This led to speculation that the etiology of our sclerosing cholangitis case was consequent fibrosis from previous eosinophilic infiltration in the bile duct wall. In this regard, bile duct thickening in patients with eosinophilic cholangitis might correspond to fibrosis.

Peripheral eosinophilia was observed in 27% of PSC in Japan, although reports of eosinophilia in PSC in other countries are rare^[8,18]. Based on the liver biopsy findings and cholangiography, the present case was not diagnosed as PSC. However, in some cases, eosinophilic cholangiopathy causes sclerosing cholangitis, which closely resembles PSC. In patients with eosinophilic cholangitis without peripheral eosinophilia, a differential diagnosis from PSC is difficult without bile duct biopsy. Eosinophilic cholangiopathy might also be confused with PSC with eosinophilia. There is a case report of PSC associated with increased peripheral eosinophilia and serum IgE^[19]. In that report, a 20-year-old Japanese man received oral corticosteroid therapy and improved in a few days. The possibility that he had eosinophilic cholangitis is high from the viewpoint of his clinical course, although a definite diagnosis could not be made because histopathological material was unavailable.

In summary, we have reported a case of SSC with eosinophilic cholecystitis. Close examination of the biliary tract of the resected specimen and a literature review suggested that bile duct wall thickening in patients with eosinophilic cholangitis may be due to fibrosis of the bile duct wall and that eosinophilic cholangiopathy might be confused with PSC with eosinophilia. Confirmation will depend on further investigations.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank professor Yasuni Nakanuma (Department of Pathology, Kanazawa University, Japan) for his valuable opinion and concurrent diagnosis.

REFERENCES

- Butler TW, Feintuch TA, Caine WP Jr. Eosinophilic cholangitis, lymphadenopathy, and peripheral eosinophilia: a case report. *Am J Gastroenterol* 1985; **80**: 572-574
- Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006; **44**: 1063-1074
- Rosengart TK, Rotterdam H, Ranson JH. Eosinophilic cholangitis: a self-limited cause of extrahepatic biliary obstruction. *Am J Gastroenterol* 1990; **85**: 582-585
- Matsumoto N, Yokoyama K, Nakai K, Yamamoto T, Otani T, Ogawa M, Tanaka N, Iwasaki A, Arakawa Y, Sugitani M. A case of eosinophilic cholangitis: imaging findings of contrast-enhanced ultrasonography, cholangioscopy, and intraductal ultrasonography. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 1995-1997
- Duseja A, Nada R, Dhiman RK, Chawla YK, Kalra N, Prashad S, Karwasra RK. Eosinophilic cholangiopathy--a case report. *Dig Dis Sci* 2005; **50**: 1422-1425
- Vauthey JN, Loyer E, Chokshi P, Lahoti S. Case 57: eosinophilic cholangiopathy. *Radiology* 2003; **227**: 107-112
- Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Tsuneyama K, Haratake J, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Morimoto H, Miwa A, Uchiyama A, Portmann BC, Nakanuma Y. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004; **28**: 1193-1203
- Takikawa H. Recent status of primary sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; **6**: 352-355
- Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Funata N. Primary sclerosing cholangitis may be overestimated in Japan. *J Gastroenterol* 2005; **40**: 318-319
- Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, Toki F, Oi I, Kobayashi M, Shiratori K. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007; **42**: 550-559
- Gossard AA, Angulo P, Lindor KD. Secondary sclerosing cholangitis: a comparison to primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 1330-1333
- Tenner S, Roston A, Lichtenstein D, Brooks D, Herlihy E, Carr-Locke D. Eosinophilic cholangiopathy. *Gastrointest Endosc* 1997; **45**: 307-309
- Sussman DA, Bejarano PA, Regev A. Eosinophilic cholangiopathy with concurrent eosinophilic colitis in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; **20**: 574-577
- Song HH, Byun JY, Jung SE, Choi KH, Shinn KS, Kim BK. Eosinophilic cholangitis: US, CT, and cholangiography findings. *J Comput Assist Tomogr* 1997; **21**: 251-253
- Noguchi H, Kephart GM, Colby TV, Gleich GJ. Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in syndromes associated with fibrosis. *Am J Pathol* 1992; **140**: 521-528
- Levi-Schaffer F, Garbuzenko E, Rubin A, Reich R, Pickholz D, Gillery P, Emonard H, Nagler A, Maquart FA. Human eosinophils regulate human lung- and skin-derived fibroblast properties in vitro: a role for transforming growth factor beta (TGF-beta). *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**: 9660-9665
- Wong DT, Elovic A, Matossian K, Nagura N, McBride J, Chou MY, Gordon JR, Rand TH, Galli SJ, Weller PF. Eosinophils from patients with blood eosinophilia express transforming growth factor beta 1. *Blood* 1991; **78**: 2702-2707
- Watanabe H, Ohira H, Kuroda M, Takagi T, Ishikawa H, Nishimaki T, Kasukawa R, Takahashi K. Primary sclerosing cholangitis with marked eosinophilic infiltration in the liver. *J Gastroenterol* 1995; **30**: 524-528
- Shimomura I, Takase Y, Matsumoto S, Kuyama J, Nakajima T, Maeda H, Sugase T, Hata A, Hanada M, Okuno M. Primary sclerosing cholangitis associated with increased peripheral eosinophils and serum IgE. *J Gastroenterol* 1996; **31**: 737-741

Eleven Cases of Postoperative Hepatic Infarction Following Pancreato-Biliary Surgery

Fumihiko Miura · Takehide Asano · Hodaka Amano · Masahiro Yoshida · Naoyuki Toyota · Keita Wada · Kenichoro Kato · Koichi Hayano · Susumu Kadowaki · Makoto Shibuya · Sawako Maeno · Tadahiro Takada · Tomoaki Eguchi

Received: 4 September 2009 / Accepted: 26 October 2009 / Published online: 24 November 2009
© 2009 The Society for Surgery of the Alimentary Tract

Abstract

Background Postoperative hepatic infarction is rare; therefore, clinical characteristics and outcomes of postoperative hepatic infarction after pancreatobiliary surgery have not been obvious.

Methods Eleven patients encountered hepatic infarction after pancreato-biliary surgery. Management, clinical course, and outcome of these 11 patients were retrospectively analyzed.

Results Possible causes of the hepatic infarction were inadvertent injury of the hepatic artery during lymph node dissection in five patients, right hepatic artery ligation in two patients, long-term clamp of the hepatic artery during hepatic arterial reconstruction in two patients, suturing for bleeding from the right hepatic artery in one patient, and celiac axis compression syndrome in one patient. Five of the 17 infarcts extended for one whole section of the liver, and distribution of the other 12 was less than one section. Ten patients discharged from hospital; however, one patient died of sepsis of unknown origin.

Conclusions Attention should be paid to inadvertent injury of hepatic artery to prevent hepatic infarction. Hepatic infarctions after pancreato-biliary surgery seldom extend to the entire liver and most of them are able to be treated without intervention.

Keywords Hepatic infarction · Postoperative complication · Pancreato-biliary surgery

CHDF Continuous hemodiafiltration
ARDS Acute respiratory distress syndrome
RCT Randomized controlled trial

Abbreviations

TACE Transcatheter arterial chemoembolization
RFA Radiofrequency ablation
TIPS Transjugular intrahepatic portosystemic shunt
AST Aspartate aminotransferase
ALT Alanine aminotransferase
PE Plasma exchange

Introduction

Liver infarction is relatively rare, as it is commonly believed that the liver's dual blood supply and extensive collateral pathways serve to protect this organ from ischemic insult. Once hepatic infarction occurs, however, it is sure to be life-threatening, so appropriate management is paramount. With recent advances in nonsurgical intervention for hepatic tumors including TACE, RFA, and TIPS, reports describing hepatic infarction have been gradually increasing.^{1–4} However, to our knowledge, there are hardly any detailed reports on post-surgery hepatic infarction. In this article, we retrospectively analyzed our experience with 11 patients in order to clarify clinical characteristics and outcomes of patients encountered hepatic infarction following pancreato-biliary surgery.

F. Miura · T. Asano (✉) · H. Amano · M. Yoshida · N. Toyota · K. Wada · K. Kato · K. Hayano · S. Kadowaki · M. Shibuya · S. Maeno · T. Takada
Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine,
2-11-1, Kaga, Itabashi-ku,
Tokyo 173-8605, Japan
e-mail: asn@med.teikyo-u.ac.jp

T. Eguchi
Department Plastic Surgery,
Teikyo University School of Medicine,
Tokyo, Japan

Material and Methods

Between August 1981 and June 2008, 812 patients underwent major pancreato-biliary surgery including total pancreatectomy, pancreatoduodenectomy, and extrahepatic bile duct resection with lymph node dissection in the hepatoduodenal ligament at the Department of Surgery, Teikyo University Hospital. Fourteen of these 812 patients developed postoperative hepatic infarction. Three patients in whom hepatic infarction developed after coil embolization to the common hepatic artery for postoperative hemorrhage from the stump of the gastroduodenal artery was excluded from this study. Therefore, 11 patients were identified in the study. The medical records of these 11 patients were retrospectively reviewed.

Diagnosis of hepatic infarction was based on the coexistence of contrast enhanced CT findings (wedge-shaped and clearly demarcated regions of non-perfusion within the liver parenchyma that extend to the liver capsule) (Fig. 1) seen in association with an acute increase in serum amino transaminase more than 500 IU/L. All arterial reconstructions were done under microvascular techniques by an experienced plastic surgeon. One patient undergoing combined resection of common hepatic artery originating from the superior mesenteric artery and the superior mesenteric artery, the superior mesenteric artery, and the proper hepatic artery were anastomosed to the splenic artery in an end-to-end and side-to-end fashion, respectively. The superior mesenteric artery in one patient was anastomosed to the splenic artery in end-to-end fashion. The right hepatic artery in one patient was reconstructed using right gastroepiploic artery graft interposition. Systematic administration of heparin was not performed routinely.

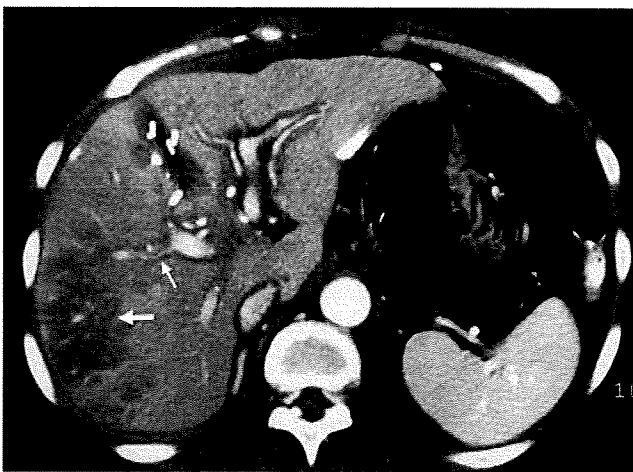


Figure 1 CT revealed wedge-shaped low-attenuation area without mass effect in S6 and S7 (*thick arrow*). The right hepatic artery (*thin arrow*) was demonstrated at the hepatic hilum on CT performed on postoperative day 1.

The terms of the hepatic anatomy were based on Couinaud's numbering system⁵ and the Brisbane 2000 system.⁶ Postoperative hepatic failure was defined as appearance of hepatic encephalopathy, hyperbilirubinemia to more than 10 mg/dl total bilirubin without hemolytic or obstructive mechanism, and a decreasing activity of blood coagulation assessed by a prothrombin time. Leakage of pancreatojejunostomy was defined as amylase-rich exudate (amylase more than three times normal serum concentration) from the drainage tube placed at the pancreatojejunostomy. Leakage of hepaticojejunostomy was diagnosed when drainage of >50 mL of bilious fluid after postoperative day 4 was recorded or a leak was shown by contrast radiology. Hospital mortality was defined as death from any cause during the hospital stay.

Results

Characteristics of 11 patients who encountered hepatic infarction after pancreato-biliary surgery are listed in Table 1. They consisted of four men and seven women with a mean age of 63.6 ± 8.5 years (range 49 to 82 years). None of the patients had a history of chronic liver disease.

For preoperative workup, conventional angiography and three-dimensional CT angiography were performed in two and nine patients, respectively. Preoperative biliary drainage was performed in five of the patients for obstructive jaundice: endoscopic tube stent in two, endoscopic nasobiliary drainage in two, and expandable metallic stent in one. In two patients, the minimum serum total bilirubin level before surgery was above 3.0 mg/dl. Extrahepatic bile duct resection was performed in all patients. Incisions of the proximal hepatic duct were performed at the right and left hepatic ducts in three patients with gallbladder carcinoma. In the other eight patients, bile duct was cut in the common hepatic duct, that is to say, Glissonian sheath around the hepatic duct confluence was preserved. Hepatic resection was performed in three patients: wedge resection of the liver bed in two, S4b+S5 in one.

Clinical Presentation

The results are shown in Table 2. Serum AST and ALT levels were maximally elevated to mean $4,162.5 \pm 3606.0$ IU/L (range 422 to 11,810 IU/L) and mean $3,026.4 \pm 1991.0$ IU/L (range 504 to 6,620 IU/L), respectively, 1 or 2 days after causal surgery. In all patients, the levels of serum aminotransferase decreased to within normal limits after several days.

Eight of the 11 patients had concomitant complications in relation to initial surgery. Acute respiratory distress syndrome in two, leakage of pancreatojejunostomy in two,

Table 1 Profiles of Eight Patients Encountering Hepatic Infarction After Surgical and Interventional Treatments

Pt. No.	Age (year)/gender	Diagnosis	Initial operation	Combined vascular resection
1	55/F	Gallbladder carcinoma	Hepatectomy (S4b+S5)+PPPD	SM-PV
2	69/F	IPMN	TP	SM-PV
3	64/F	Pancreatic adenocarcinoma	TP	SM-PV, SMA, CHA
4	62/F	Gallbladder carcinoma	Hepatectomy (Liver bed)+PPPD	SM-PV
5	66/F	Pancreatic adenocarcinoma	TP	SM-PV, SMA
6	59/F	Gallbladder carcinoma	Hepatectomy (Liver bed)+BDR	RHA
7	49/F	Pancreatic adenocarcinoma	PD	SM-PV
8	82/M	Pancreatic adenocarcinoma	TP	SM-PV
9	72/M	Chronic pancreatitis	PPPD	None
10	57/M	Chronic pancreatitis	PPPD	SM-PV
11	65/M	Bile duct carcinoma	PPPD	None

IPMN intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas, *PPPD* pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, *TP* total pancreatectomy, *SMA* superior mesenteric artery, *BDR* extrahepatic bile duct resection, *SM-PV* superior mesenteric-portal vein, *CHA* common hepatic artery, *RHA* right hepatic artery

leakage of hepaticojejunostomy in one, pleural effusion in one, and stricture of hepaticojejunostomy in one were noted. Three patients encountered no complications other than hepatic infarction.

CT Evaluation

Initial CT was performed after the rapid increase of serum aminotransferase was identified. Seventeen infarcts were found in the 11 patients. One patient had three infarcts, four patients had two infarcts, and six patients had single infarcts. The maximum axial diameters of infarct on CT were mean 8.6 ± 3.0 cm (5–15 cm). In five of the 17 infarcts, distribution of the low-attenuation area extended for one section of the liver: left lateral section in three and right anterior section in two. Distribution of the other 12 infarcts was less than one section. These 12 infarcts occurred within S8 ($n=3$) and S7 ($n=3$), between S6 and S7 ($n=2$), S5 ($n=2$), S2 ($n=1$), and S8 ($n=1$). No infarcts contained gas during the entire clinical course.

Possible Cause of Hepatic Infarction

Obvious blockage of hepatic arterial inflow was documented in two of the 11 patients. In two patients, the right hepatic artery was ligated during the initial operation. In a patient, the replaced right hepatic artery from superior mesenteric artery was ligated for curability. Reconstruction was not performed since it was thought the interlobar hepatic artery running into the Glissonian sheath around the hepatic duct confluence could be preserved. In another patient, an inadvertent ligation of the right hepatic artery was performed and not identified during the initial surgery. In two patients with hepatic artery resection, long-term

clamp of the proper hepatic artery (64 and 55 min) could have caused the hepatic infarction. In these two patients, patency of the hepatic artery was confirmed on CT. In one patient, right hepatic artery was injured, and bleeding was stopped by suturing during the operation. In the other six patients, no episode of obvious ligation or embolization of the hepatic artery was noted. In one of these six patients, who underwent pancreatoduodenectomy with combined resection of portal vein, celiac axis compression syndrome, which was present on the CT performed preoperatively, could not be released because of dense inflammatory adhesions. Inadvertent injury of the hepatic artery might have occurred during lymph node dissection in other five patients. In four of these five patients, the hepatic artery was demonstrated at least at the hepatic hilum on the initial and follow-up CT (Fig. 1). In one patient, the hepatic artery was not demonstrated on CT, and the proper hepatic artery was obstructed on celiac angiography performed 7 months after the initial surgery. Portal vein thrombus was not recognized in any of the patients on CT.

Management and Outcome

For the treatment of hepatic infarction, intravenous administration of prostaglandin E1 (PGE1) was performed in three patients, in addition to basic treatment including intravenous fluid resuscitation, antimicrobial agent, and transfusion of fresh frozen plasma. In one patient, plasma exchange (PE) and continuous hemodiafiltration (CHDF) were performed for the treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome (ARDS) and the prevention of hepatic failure. Hepatic failure occurred in one patient, and he recovered without specific treatment. In other two patients, total bilirubin increased beyond 10 mg/dl due to

Table 2 Results of Eight Patients Encountering Hepatic Infarction After Surgical and Interventional Treatments

Pt. No.	Possible cause of hepatic infarction	Maximal level			Number	Distribution	Site	Size (cm)	Concomitant complication	Specific treatment	Outcomes	Duration of Stay (days)
		AST (U/L)	ALT (U/L)	T-Bil (mg/dL)								
1	Inadvertent hepatic artery injury during lymph node dissection	8560	6620	4.6	2	Section Less than section	L S67	11 7.5	None	PGE1	Discharged	47
2	Ligation of RHA	422	504	12.2	1	Less than section	S58	13	HJ stricture, ARDS	None	Discharged	75
3	Long-term clamp of PHA	1289	2075	2.6	1	Less than section	S8	9	Wound sepsis, pleural effusion	PGE1	Discharged	64
4	Inadvertent hepatic artery injury during lymph node dissection	5310	3900	12.4	1	Less than section	S67	7.5	PJ leakage	None	Discharged	36
5	Inadvertent hepatic artery injury during lymph node dissection	5125	4565	2.1	2	Section Less than section	L S8	7.5 7.5	ARDS, sepsis of unknown origin	CHDF and PE	Died of sepsis of unknown origin after 2 months	57
6	Long-term clamp of PHA	1988	1616	8.2	1	Less than section	S7	6.5	HJ leakage	PGE1	Discharged	45
7	Inadvertent hepatic artery injury during lymph node dissection	5490	5265	1.1	2	Section Section	A L	15 10	None	None	Discharged	33
8	Inadvertent ligation of RHA	3920	3000	2	2	Less than section Less than section	S7 S8	7.5 6	None	None	Discharged	111
9	Inadvertent hepatic artery injury during lymph node dissection	1354	1223	4.8	3	Less than section Less than section Less than section	S2 S4 S5	10 5 5	Pneumonitis, intraabdominal hematoma	None	Discharged	40
10	Celiac axis compression syndrome	11810	3825	14.7	1	Section	A	12.5	Hepatic failure	None	Discharged	39
11	Injury of RHA	519	697		1	Less than section	S7	5	PJ leakage	None	Discharged	40

AST aspartate amino transferase, ALT alanine amino transferase, T-Bil total bilirubin, CHA common hepatic artery, RHA right hepatic artery, PHA proper hepatic artery, PJ pancreaticojejunostomy, HJ hepaticojejunostomy, ARDS acute respiratory distress syndrome, PGE1 prostaglandin E1, CHDF continuous hemodiafiltration, PE plasma exchange

persistent obstructive jaundice or stricture of hepaticojejunostomy. The hepaticojejunostomic stricture, which was identified 7 days after the operation, was successfully treated by percutaneous transhepatic biliary drainage. In no patient was surgical or percutaneous drainage for hepatic infarction required during entire clinical course.

The overall hospital mortality rate was 9.1%. One patient died of sepsis of unknown origin, 2 months after occurrence of hepatic infarction during hospitalization. Sepsis of unknown origin of which the infecting primary causative organisms were *acinetobacter baumannii* was not definitively correlated with hepatic infarction.

All these 17 infarcts showed diminishment with hepatic parenchymal atrophy or scarring. Six of 10 discharged patients died of cancer recurrence after a mean survival of 11.2 months (range 4 to 20 months). Other four patients have survived uneventfully during a mean follow-up of 35.5 months (range 18 to 59 months).

Discussion

The common causes of hepatic infarction include hepatic artery occlusion due to arteriosclerosis, thrombosis, embolism, hepatic artery aneurysm, and polyarteritis nodosa. It was also reported that infarction occurred without vascular occlusion in the setting of shock, biliary disease, or anesthesia, presumably secondary to diminished hepatic blood flow.^{7,8} We speculate that possible causes of the hepatic infarction were inadvertent injury of the hepatic artery during lymph node dissection in five patients. However, there is also a possibility that microthromboemboli from atherosclerotic lesion induced diminished hepatic arterial flow. Miyazaki et al.⁹ advocated that one major lobar branch of the hepatic artery could be safely resected without reconstruction when the interlobar hepatic artery running into the Glissonian sheath around the hepatic duct confluence is preserved. In the present study, three patients with ligation or suturing of right hepatic artery encountered hepatic infarction in spite of the fact that the Glissonian sheath around the hepatic duct confluence had been preserved. This result argues against the resection of a major lobar branch of the hepatic artery, without careful consideration, even when the interlobar hepatic artery running into the Glissonian sheath around the hepatic duct confluence is preserved. In the present series, five of the 17 infarcts extended for one whole section of the liver and of the other 12 infarcts were less than one section. The reported frequencies of hepatic infarction extending to two sections are 0%,¹⁰ 0%,¹¹ 20%,⁸ and 35.7%.¹² There are no reports of hepatic infarction being distributed through the entire liver, which must be attributable to the recruitment of other collateral pathways including inferior phrenic arteries,

intercostals arteries, and gastric arteries that were presumably not ligated at the initial surgery.¹³

A few clinicians have reported that portal thrombosis was an important cause of liver infarction.^{14,15} Saegusa et al.,¹⁴ in a postmortem study, reported that 15 of 20 patients with liver infarction had portal thrombosis, four had hepatic arterial obstruction (three of these four also had portal thrombosis), and 17 had septic, hypovolemic, or cardiogenic shock. In the present study, eight of 11 patients underwent superior mesenteric-portal vein reconstruction. In these eight patients, there is a possibility that a decrease in portal flow or microthrombus of the portal vein as well as a decrease in hepatic arterial flow was responsible for the hepatic infarctions.

Definitive clinical diagnostic criteria of hepatic infarction have not been established. In imaging studies of hepatic infarction, diagnosis was based on a wedge-shaped, low-attenuation area extending to the liver surface on CT.^{8,11,12,16} Differential diagnosis based on CT findings includes hepatic abscess, laceration, and rarely tumor such as lymphoma.⁸ Laceration and tumor can be distinguished from infarction on the grounds of clinical history. Differentiating hepatic infarction from abscess is more difficult, and we diagnosed hepatic infarction based on the coexistence of contrast-enhanced CT findings and an acute increase in serum aminotransaminase, as Smith et al.¹² previously reported. CT should be performed as soon as possible after the rapid increase of serum aminotransferase was identified for early and definite diagnosis of hepatic infarction.

The therapeutic strategy of hepatic infarction has not been established. In the present series, three patients underwent intravenous administration of PGE1. The intravenous administration of PGE1 has been used for the treatment of fulminant hepatic failure.¹⁷ Prostaglandins have been shown to have a beneficial effect in a variety of animal models of hepatic failure due to toxins, hypoxia, ischemia, and immune mediation.^{18,19} PGE1 is known to increase hepatic blood flow and has been shown to improve clinical outcome in various settings like liver dysfunction or ischemia/reperfusion injury.^{20,21} Intravenous PGE1 might be considered for hepatic infarction patients with stable blood pressure.

In our series, no patient with hepatic infarction required percutaneous or surgical drainage. Stewart et al.¹⁶ reported that 11 of 12 patients (92%) with infected hepatic infarctions responded to percutaneous drainage such that they survived to discharge from the hospital. However, they did not mention of an acute increase in serum aminotransaminase and frequency of infection of hepatic infarction; infected infarction may be confused with hepatic abscess. However, once hepatic infarction becomes infected, percutaneous or surgical drainage would be necessary.¹³

We performed PE and CHDF in one patient for treatment of septic ARDS and prevention of hepatic failure. In Japan, the first-line treatment for fulminant hepatic failure is PE and CHDF, which are covered by medical insurance.²² However, to our knowledge, there has been no randomized study to indicate that the use of PE and CHDF is effective in treating acute liver failure. Partial portal arterialization with an arteriportal shunt should theoretically increase portal flow and portal PO₂, which would contribute to preventing massive hepatic necrosis.^{23,24} Iseki et al.²⁴ reported that two of three cases of postoperative hepatic arterial occlusion after hemihepatectomy were successfully treated by mesenteric arteriportal shunt. Partial portal arterialization with an arteriportal shunt would be potentially effective for diffuse hepatic infarction and hepatic infarction after major hepatectomy.

In several reported case series of hepatic infarction of various causes, the mortalities were 0% (none of four cases),¹⁰ 7.7% (one of 13 cases),¹⁶ 25% (one of four cases),²⁵ 30% (three of 10 cases),¹² 40% (two of five cases),⁸ and 50% (four of eight cases).¹¹ In these reports, the mortalities of hepatic infarction after pancreato-biliary surgery were specifically 0% (none of one case, none of six cases),^{16,25} 16.7% (one of six cases),¹² 100% (one of one case),⁸ and 50% (one of two cases).¹¹ The causes of death of these three mortalities after pancreato-biliary surgery were complicated a 3-month course of hepatic failure and sepsis,¹² acute renal failure,⁸ and hepatic infarction beyond two sections with infection,¹¹ respectively. These results indicate the mortalities of hepatic infarction after pancreato-biliary surgery might not be so high without the presence of concomitant complications.

Conclusion

Surgeons should pay attention to inadvertent injury of hepatic artery during lymph node dissection to prevent hepatic infarction. Hepatic infarctions after pancreato-biliary surgery do not frequently extend to the entire liver and are able to be treated with medical treatment unless infection or hepatic failure develops.

References

1. Takakuwa T, Yokota J, Sugimoto T. Liver infarction produced by dual vessels occlusion due to trauma and TAE: long follow up using CT, US, and MRI. *Med J Osaka Univ* 1993;41–42:23–27.
2. Kim YS, Rhim H, Lim HK, Choi D, Lee WJ, Kim SH. Hepatic infarction after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with an internally cooled electrode. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:1126–1133.

3. Sawhney R, Wall SD, Yee J, Hayward I. Hepatic infarction: unusual complication of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:129–132.
4. Miura F, Asano T, Amano H, Yoshida M, Toyota N, Wada K, Kato K, Yamazaki E, Kadowaki S, Shibuya M, Maeno S, Furui S, Takeshita K, Kotake Y, Takada T. Management of postoperative arterial hemorrhage after pancreato-biliary surgery according to the site of bleeding: re-laparotomy or interventional radiology. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:56–63.
5. Couinaud C. *Le Foie. Etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson & Cie, 1957.
6. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:351–355.
7. Seeley TT, Blumenfeld CM, Ikeda R, Knapp W, Ruebner BH. Hepatic infarction. *Hum Pathol* 1972;3:265–276.
8. Adler DD, Glazer GM, Silver TM. Computed tomography of liver infarction. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:315–318.
9. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Yoshidome H, Shimizu Y, Okaya T, Mitsuhashi N, Wakabayashi Y, Nakajima N. Unilateral hepatic artery reconstruction is unnecessary in biliary tract carcinomas involving lobar hepatic artery: implications of interlobar hepatic artery and its preservation. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1526–1530.
10. Kitagawa T, Iriyama K. Hepatic infarction as a complication of gastric cancer surgery: report of four cases. *Surg Today* 1998;28:542–546.
11. Fujiwara H, Kanazawa S, Hiraki T, Mimura H, Yasui K, Akaki S, Yagi T, Naomoto Y, Tanaka N, Hiraki Y. Hepatic infarction following abdominal interventional procedures. *Acta Med Okayama* 2004;58:97–106.
12. Smith GS, Birnbaum BA, Jacobs JE. Hepatic infarction secondary to arterial insufficiency in native livers: CT findings in 10 patients. *Radiology* 1998;208:223–229.
13. Holbert BL, Baron RL, Dodd GD 3rd. Hepatic infarction caused by arterial insufficiency: spectrum and evolution of CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:815–820.
14. Saegusa M, Takano Y, Okudaira M. Human hepatic infarction: histopathological and postmortem angiological studies. *Liver* 1993;13:239–245.
15. Yamashita K, Tsukuda H, Mizukami Y, Ito J, Ikuta S, Kondo Y, Kinoshita H, Fujisawa Y, Imai K. Hepatic infarction with portal thrombosis. *J Gastroenterol* 1997;32:684–688.
16. Stewart BG, Gervais DA, O'Neill MJ, Boland GW, Hahn PF, Mueller PR. Imaging and percutaneous treatment of secondarily infected hepatic infarctions. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:601–607.
17. Sinclair SB, Levy GA. Treatment of fulminant viral hepatic failure with prostaglandin E. A preliminary report. *Dig Dis Sci* 1991;36:791–800.
18. Ogawa M, Mori T, Mori Y, Ueda S, Yoshida H, Kato I, Iesato K, Wakashin Y, Wakashin M, Okuda K. Inhibitory effects of prostaglandin E1 on T-cell mediated cytotoxicity against isolated mouse liver cells. *Gastroenterology* 1988;94:1024–1030.
19. Mizoguchi Y, Tsutsui H, Miyajima K, Sakagami Y, Seki S, Kobayashi K, Yamamoto S, Morisawa S. The protective effects of prostaglandin E1 in an experimental massive hepatic cell necrosis model. *Hepatology* 1987;7:1184–1188.
20. Hossain MA, Hamamoto I, Wakabayashi H, Goda F, Kobayashi S, Maeba T, Maeta H. Experimental study of the effect of intraportal prostaglandin E1 on hepatic blood flow during reperfusion after ischaemia and hepatectomy. *Br J Surg* 1999;86:776–783.
21. Sato T, Kato T, Kurokawa T, Yasui O, Hiroshi N, Miyazawa H, Asanuma Y, Koyama K. Continuous infusion of prostaglandin E1 via the superior mesenteric artery can prevent hepatic injury in hepatic artery interruption through passive portal oxygenation. *Liver* 2000;20:179–183.

22. Onodera K, Sakata H, Yonekawa M, Kawamura A. Artificial liver support at present and in the future. *J Artif Organs* 2006;9:17–28.
23. Kondo S, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Kubota T, Katoh H. Arteriportal shunting as an alternative to microvascular reconstruction after hepatic artery resection. *Br J Surg* 2004;91:248–251.
24. Iseki J, Noie T, Touyama K, Nakagami K, Takagi M, Ori T, Ooba N, Ito K. Mesenteric arteriportal shunt after hepatic artery interruption. *Surgery* 1998;123:58–66.
25. Lev-Toaff AS, Friedman AC, Cohen LM, Radecki PD, Caroline DF. Hepatic infarcts: new observations by CT and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:87–90.

日本における診療ガイドライン作成の現況と課題

化学療法研究所附属病院 人工透析・一般外科

吉田 雅博

Now and future aspects of Clinical Practice Guidelines in Japan

Masahiro YOSHIDA

Department of Hemodialysis and Surgery, Chemotherapy Research Institute, Kaken Hospital

化学療法研究所紀要 第39巻 平成20年 別刷

日本における診療ガイドライン作成の現況と課題

化学療法研究所付属病院 人工透析・一般外科

吉田 雅博

Now and future aspects of Clinical Practice Guidelines in Japan

Masahiro YOSHIDA

Department of Hemodialysis and Surgery, Chemotherapy Research Institute, Kaken Hospital

要旨 診療ガイドラインは、特定の臨床状況において、適切な判断を行なうために、医療者と患者を支援する目的で系統的に作成された文書とされています。近年、ガイドライン作成が盛んに行われており、臨床における効果が期待されていますが、作成および改訂方法、利用方法、評価方法等今後の課題も少なくありません。本来、根拠に基づく医療は、① Evidence：根拠（Meta-analysis, RCT）のみでなく、② Expertise：医師の技量、専門性や、③ Patient's preference：患者の意見・嗜好（患者の経済的、性格的価値観、既往歴、年齢、他）を統合して用いることを推奨しており、診療ガイドラインでは、これらをコンセンサスで総合して、臨床医療に役立つように、エビデンスのレベルや推奨度（臨床でのお勧め具合）が提示されています。本論文では、日本における診療ガイドライン作成普及の現況と課題について検討し、さらに未来への方向性について報告いたしました。

Abstract Clinical practice guidelines are systematically developed statements to assist practitioners and patients to make appropriate decisions about health care for specific clinical circumstances. In recent years, it is very popular to develop the guidelines and it is expected to be useful in clinical medicine in Japan. There are still many problems to be solved such as how to use and assess the guidelines. EBM recommends to integrate 1) Evidence (Meta-analysis, RCT), 2) Expertise, 3) Patient's preference. Clinical practice guidelines are developed to use these three components under consensus formation and reveal recommendation grades. This paper will examine the current status and issues of clinical practice guidelines in Japan and will explain the future directions.

1. はじめに

診療ガイドラインは、最近の学術集会において話題として取り上げられる場合が多く、シンポジウム、討論会などの企画が開催され、日本全体として大きな潮流となっています。また、臨床においてもガイドラインを紹介する機会が多くなってまいりました¹⁻³⁾。

国家的な背景としては、厚生労働省の研究班会議として1999年の高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、喘息、前立腺肥大症の診療ガイドライン作成班が

組織され、現在までに30疾患を越える診療ガイドライン作成に研究費が補助されてきました。さらに、厚生労働省から2003年8月に公示された「医療提供体制の改革のビジョン」に明記されているように、現在も患者の視点の尊重、医療情報提供の推進、Evidence Based Medicine (EBM) 推進事業の継承発展、主要な疾患について、科学的根拠に基づいた最新の診療ガイドライン整備が、国家的な政策として進められています。

2. 診療ガイドラインとは何か？

1990年の発刊のM.J. Fieldらの編集によるClinical Practice Guidelines⁴⁾によれば、Clinical practice guidelines are systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances. 「特定の臨床状況において、適切な判断を行なうために、医療者と患者を支援する目的で系統的に作成された文書」との記載があります。つまり診療ガイドラインは、臨床で参考とされる資料を提供するものであり、そして医療者のみでなく患者に対しても情報提供を行うべきものされています。

一方、日本においては、診療ガイドラインは医療者を利用対象者として作成されている場合が多いが、患者側へのメリットは少なくないと思われまます。なぜなら、典型的な根拠に基づく診療ガイドラインは、基本的に利用可能な全てのエビデンス情報を記載した上でそのエビデンスレベルや推奨度を提示する形式をとっているため、臨床医に幅広い道筋を提示することが可能となり、臨床医から説明を受ける患者側にも有益な情報が提供されるものと期待されるからあります。

診療ガイドラインや臨床研究論文は、医療者がEBM（根拠に基づく医療）を実践するために用いられる資料の一つ、という関係になります。

3. 診療ガイドライン作成の経緯と現況

日本では1990年台後期からガイドライン作成が開始されました。ただし、この頃はまだ臨床医療に「診療ガイドライン」という言葉はほとんど浸透しておらず、多くの領域は厚生労働省が科学研究を推し進めるという形で作成され始めました。

ガイドライン作成に対して数年にわたり積極的に厚生労働科学研究費補助金が交付され、多くのガイドライン作成が開始されたのです。

その後、現在まで約10年しか経過していないにもかかわらず、ガイドライン作成の流れは急速に大きなものとなりました。現在日本で利用可能な診療ガイドラインを調査するために、製本発売されているものについて調査すると以下の如くであります。インターネット書籍購入サイト (<http://www.amazon.co.jp>)

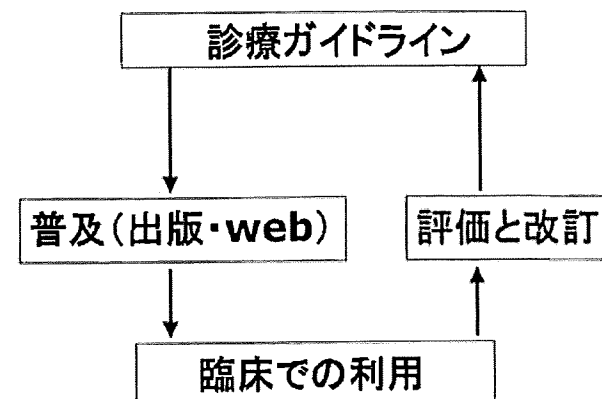


図1 診療ガイドラインの普及と改訂

//www.amazon.co.jp) で検索 (Key word : 医学薬学, ガイドライン) すると、608件がヒットします (2009.7.5現在)。一方、学術論文として刊行されているものを考慮し、日本医学中央雑誌刊行会の文献検索システムを用いて検索すると、診療ガイドラインという区分がつけられている学術論文が610件ヒットします (2009.7.5現在)。両者の重複と論文の新旧版の重複を除いても、現在の日本には600以上のガイドラインが利用可能であることがわかります。この膨大な数のガイドラインの中で、どれが有用かを判別することは容易ではありません。そこで、根拠に基づいた上で、十分なコンセンサスによって作成されているか否かが重要なポイントとなります。

4. 診療ガイドラインの課題

診療ガイドラインまず、エビデンスに基づいた、信頼性の高いガイドラインであることが基本となりますが、常に完成されたガイドラインといえるものは、実際にありえません。臨床医療は進化し続けるため、これに合わせてガイドラインも進化しなければ、臨床と懸け離れた内容になってしまうからです。診療ガイドラインには「作成」、「普及」、「利用」、「評価」の4相が考えられます (図1)。

1) 作成方法⁵⁾に関する課題

(1) 作成団体と作成委員

エビデンスは診療ガイドラインの重要な要素となりますが、単にエビデンスだけをまとめた文章は、いわゆるエビデンス集と呼ぶべきものです。これに対し、診療ガイドラインはエビデンスに基

づいている上に、今の日本の臨床を加味し、当該領域に関係したあらゆる専門家の十分なコンセンサスによって作成されることが望ましいとされています。この点でコンセンサス形成は重要であり、その結果が日本のほとんどの臨床医が納得する内容になるように、作成団体が当該領域の診療に関して日本の中心的な学会・研究会のような組織であることが重要となります。さらに関係各領域の専門家の参加が望ましいと考えられています。たとえば、意見の偏りを防ぐために、内科系、外科系、救急、疫学、放射線（診断、治療）、理学療法、化学療法、ケアマネージャー、ソーシャルワーカー、ガイドライン作成方法論の専門家、さらに可能であれば患者の代表の参加などが奨められています²⁾。

(2) エビデンス（根拠）と推奨診療

- a. 高いレベルのエビデンスがない治療方法は、行ってはいけないのか？

臨床の現場では、エビデンスの有無にかかわらず、医療者はその時点で用い得るあらゆる情報を統合して、目の前の患者に最良の医療を提供する努力を続けています。エビデンスはこの資料のひとつにすぎません。日本では、診療ガイドラインは多くのエビデンスをコンセンサスでまとめあげたものであり、臨床の医療者に提供されるひとつの資料という位置づけになります。

- b. エビデンスが少ない場合、ガイドライン作成はどうすればいいか？

お勧めの診断、治療の度合い（推奨度）を決定する場合の問題点は、エビデンスのレベルにこだわりすぎると、適正な推奨が難しくなる可能性があるという点です。特に、外科的な内容が多いガイドラインの場合には、高いレベルのエビデンスが少ない、またはエビデンスがないという場合があります。例えば癌の患者に対して手術治療を行う群と行わない群というランダム化比較試験（RCT）は施行が難しいと考えられ、効くことがすでにわかっている治療方法について、その治療をやらないという選択肢

を持ったRCTを施行することはかなり難しいと考えられます。この問題点に対し、現在の日本の作成委員会では、①推奨度はエビデンスだけに頼らないということ、②委員会によるコンセンサスを重視すること、③コンセンサスの結果によってはエビデンスは低くても推奨度は高いという可能性もあることなどがある程度浸透しています。このような理由により、コンセンサスを形成するガイドライン作成委員会が、いかに日本の臨床を代表しているグループかが重要になります。具体的には、前述の如く、日本の臨床における中心的なあらゆる組織のメンバーが揃っていることが理想です。言い換えれば、そのグループのコンセンサスであれば、日本全体のコンセンサスであると考えて良いと思いたいという集団であるべきです。

また、日本ではもう定着した治療方法で、作成委員のだれもが認めるような場合は、推奨度を上げることは問題ないとされています。

- c. 欧米のエビデンスと、日本のエビデンスがある場合、推奨度はどうすべきか？

欧米の高いレベルのエビデンスを基に高い推奨レベルを設定するか、あるいは、日本の低いレベルのエビデンスを重視するかについては、未だにさまざまな意見があります。日本のエビデンスを可能な限り重視する方針を原則にする作成委員会が多い傾向がありますが、実際には、世界と日本の垣根を作らず、可能な限りのエビデンスを提示した上で日本の実臨床を勘案して委員会や学会でコンセンサスの得られた推奨度を設定する場合があります。また、海外のエビデンスが非常に高く、それを今後、日本に導入する必要性が高いと作成班が考える場合には、あえて推奨度を高くして日本での普及を促すことも考えられます。場合によっては保険が適応されていない、あるいは日本ではその薬が使えないこともあるの

The screenshot shows the Minds website interface. At the top, there is a navigation bar with 'Minds' logo and '医療情報サービス Minds(マインズ)'. Below this, there are tabs for 'Mindsスタンダード' and 'Mindsプロフェッショナル版'. The 'Mindsスタンダード' section has a sub-tab for '医療提供者向け' and '一般向け'. There are search fields for 'Minds ID' and 'パスワード', and a 'ログイン' button. Below the search fields, there is a list of medical conditions categorized by rows (ア行, カ行, サ行, タ行, ナ行, ハ行, マ行, ヤ行, ラ行). Each row lists several conditions, such as 'アキレス腱断裂', 'アルツハイマー型痴呆', '胃潰瘍', etc.

掲載疾患一覧	脳神経	眼・耳鼻咽喉	呼吸器	循環器	女性・子どもの健康	消化器	腎・泌尿器	その他
	内分庫・代謝	運動器	皮膚	がん	予防・検診	ケア・介護	歯科	すべて
ア行	アキレス腱断裂	アルツハイマー型痴呆	胃潰瘍	胃がん検診	インプラント画像診断			
カ行	潰瘍性大腸炎	肝臓	急性心筋梗塞	急性肺炎	急性胆管炎・胆嚢炎	虚血性心疾患	クモ膜下出血	頸椎後縦靱帯骨化症
サ行	頸椎症性脊髄症	健康診査の健診項目	高血圧	骨・関節術後感染	骨粗鬆症			
タ行	子宮頸癌	子宮体癌	围産期ドブスティックバイオリンス	小児急性中耳炎	上腕骨外側上顆炎	褥瘡	食道癌	腎癌
ナ行	膀胱癌	膵臓がん検診	膵臓がん検診	膵臓肥大症				
ハ行	大腸骨頸部/種子部骨折	大腸癌	大腸がん検診	胆道癌	糖尿病	特発性正常圧水頭症		
マ行	軟部腫瘍	乳癌	尿失禁	尿路結石症	妊娠出産ケア	脳梗塞	脳出血	
ヤ行	肺癌	肺がん検診	白内障	鼻アレルギー	皮膚悪性腫瘍	不整脈		
ラ行	慢性心不全	慢性頭痛						
	腰椎椎間板ヘルニア	腰痛						
	卵巣がん							

・プライバシーポリシー、サイトのご利用条件、Mindsについて、Mindsの使い方、よくある質問、リンク集

財団法人日本医療機能評価機構
copyright 2006 Japan Council for Quality Health Care. All Rights Reserved

図2 Minds掲載中の診療ガイドライン57領域(2009年8月現在: <http://minds.jcqh.or.jp/>)

で、推奨度決定に関しては、やはり適正なグループで検討して行われるべきです。このような意味で、ガイドライン作成委員会は、かなり重い責任を負う作業を進めていることとなります。

2) 普及に関する課題

作成された診療ガイドラインが臨床医療に貢献し、医療の質向上に役立つためには、ただ単にガイドラインを作るだけでは不十分であり、それをいかにして臨床に普及させるかという点が重要になります。

無料、あるいは安価な資料(あるいは書籍)を作って配布する事や、インターネットで広く公開するなど、いろいろな工夫が必要となります。診療ガイドラインは、エビデンスとコンセンサスでまとめられた、その時点で最良と考えられる診療方法を提示した資料であり、あらゆる方法を使って日本に普及するような努力をすべきでありま

す。

なお、ガイドラインの作成団体は学会・研究会が主たるものですが、それをインターネットで広報する一つの手段として、厚生労働省の補助金事業として始めたものが日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部のデータベース配信事業 Minds (マインズ = Medical Information Network Distribution Service) です。2009年9月現在で58疾患の診療ガイドラインを中心に一般向け情報を含め、多くの医療情報が無料で公開されており、是非利用していただきたい (Minds ホームページ: minds@jcqh.or.jp)⁶⁾ (図2)。

3) 利用に関する課題

もちろん診療ガイドライン利用者にとっては「どう使うか?」は重要な点ですが、逆にガイドラインを作る側からは「どう使われるか」という点が問題になります。そこで、ガイドラインを作成する場合に、その想定利用者を検討する

ことで、本文内容がより鮮明になると期待されます。利用対象者として専門医か、あるいは一般の臨床医（又は非専門領域の医療者）を考えると、現在の日本においては、まず一般臨床医への普及が急務と考えられています。もちろん、その疾患の専門医・研究者への広報も有効と思われませんが、現時点では、まず、もっと幅広く一般の臨床医にガイドラインが普及して、一般の臨床医がすべきこと、専門医がすべきことを十分理解できるようになれば、ガイドラインの役割としては非常に大きなものになると考えられます。

4) 評価・改訂に関する課題

臨床医療が日々進歩してゆく一方、診療ガイドラインは、ひとたび出版された瞬間に時間が止まり、取り残されていく宿命を持っています。これは作成者の課題であると同時に、利用者としての注意点でもあります。このため、ガイドラインは利用、評価されて、定期的に改訂されなければ、臨床適応性が低下することになります。例えば、癌治療における分子標的治療薬などの新しい治療法が次々と報告された場合、これまでの治療法が一変する場合があります。診断に関しても診断基準や判定基準、取り扱い規約が変わればガイドラインの内容も更新される必要があります。診療ガイドラインは、賞味期限付きの「生もの」といわれるのは、このような理由からです。では、いつ、どんなタイミングで、だれが改訂すれば良いのか、どのように評価すれば良いのか、という点も重要です。

新しいエビデンスを加えるのみで淡々と作成を繰り返すのでは十分とはいえません。その時点の実臨床において何が問題点かを探し出す努力も同時に行う必要があります。

5) 医療訴訟

言うまでもなく、診療ガイドラインは法律ではなく、必ず従わなければならない規律でもありません。さらに現在の診療ガイドラインの本文には「医療訴訟において、診療ガイドラインは法的根拠にならない（法的根拠に用いられることは本意ではない）」と記載されているものが多い。しかし、このような記載とは関係なく、実際の裁判では存

在する資料はすべて利用されると思うべきです。これまでの医療訴訟では薬品の使用説明書等が裁判の根拠にされることが多かったのですが、多くの疾患でガイドラインが作成されるようになり、今後は裁判の参考資料として用いられる頻度が多くなると予想されます。利用され方として、ガイドライン内容が医療者を訴える資料にされる場合のみでなく、ガイドラインによって臨床医が守られる場合も想定されます。

ガイドラインの内容と医療訴訟のかかわりとしては、以下の二つがあります。

- ①ガイドラインに書いてある内容が、医師として実行できてしかるべきとされる内容と考えられる可能性が高いこと。
- ②標準的な治療に関して説明する義務、説明範囲としての内容がガイドラインの内容とされる可能性が高いこと。

一方、診療ガイドラインや各エビデンス、その他適応可能ないろいろな治療方法をきちんと患者さんに説明した上での十分な相談の結果、ガイドラインに従わない治療が選択される事も可能です。この場合、その経緯がカルテに記載されていることが重要となります。

5. 診療ガイドラインの今後の課題

1) どのような疾患にガイドライン作成が必要か？

ガイドラインはこれまで疾患の背景、つまり死亡率が高い、あるいは有病率が高い、外来受診率が高いという、影響すると予想される患者さんが多い疾患から作成されてきました。これからも、この面からのガイドラインの作成は必要ですが、それに加えて「もしガイドラインが出ていたらこの治療法が広まって、これだけの患者さんが重症にならずに済んだのに」というような、患者さんの数が少なくても、診断・治療に関する啓発が重要な内容についてもガイドラインを作るべきと考えています。

これまでのガイドラインはどちらかというと研究会、もしくは学会側から作られてきたものですが、今後はどのようなガイドラインが必要で、作成されるべきかという議論を、日本全体である必要があると思います。例えば、鳥インフルエンザ・

豚インフルエンザについて、結核の話題、トピックスは数多くあると思います。それらについても進んでガイドラインを作るような、国家的な体制が作られるべきではないかと考えます。

2) ガイドライン普及・検証の仕組みづくり

作成された診療ガイドラインが臨床に早く普及する工夫や、効果を上げるためのさらなる工夫がこれからも必要です。そして次に診療ガイドラインが臨床でどれほど役に立っているか、そしてガイドラインの出版前と後で、どれだけ臨床に良い影響が出ているかを検証する仕組みを作っていくかなければならないと思います。その一つに臨床指標 (Clinical indicator) という方法があります。わかりやすい数字、わかりやすい項目を提示して、それがいかに浸透しているかを検証し、さらにそれを全体に推し進めるような仕組み作りです。例としては、下記のようなものがあります

例1) 外来を受診して sepsis と判断された場合には3時間以内に抗菌薬を投与する：Sepsis surviving キャンペーン：Sepsis Bundle⁹⁾

例2) 急性膵炎と診断されたら、診断から24時間以内、および、24-48時間の各々の時間帯で、厚生労働省重症度判定基準を用いて重症度を繰り返し評価する：急性膵炎診療ガイドライン2010：Pancreatitis Bundle⁹⁾

3) 費用対効果

医療資源は無限ではありません。いかに効率的に、適正な治療を行うか。そのような検討はこれまで、日本ではあまり行われていませんでしたが、今後はこの点についても十分な検討が期待されます。

6. 診療ガイドラインに関する基本原則

Sackett DL⁹⁾によれば、EBMの3要素は、① Expertise：医師の技量、専門性、② Evidence：根拠 (Meta-analysis, RCT)、③ Patient's preference：患者の意見・嗜好 (患者の経済的、性格的価値観、既往歴、年齢、他) であり、診療ガイドラインでは、これらをコンセンサスで総合して、臨床医療に役立つように、エビデンスのレベルや推奨度 (臨床

でのお勧め具合) が提示されています。これは、現在の臨床医療を拘束するものではなく、広く情報・資料を提示しているものであります。具体的には、過去の臨床経験のみに頼ることはよくないが、論文の内容のみを振りかざすこともよくない、患者の意見に振り回されるのも良くない。この三者を総合して、実際の治療方針決定は主治医と患者でよく相談して決めるべきことであります。

1) ガイドラインは、現在の臨床医療を否定するものではない

ガイドライン作成初期や公聴会での質問において、ガイドラインの利用法に関する説明および理解不足のために、ガイドラインを指導書・戒律のように誤解する場合が少なくなかった。つまり、「目の前の患者さんはそれぞれ個性があるのにガイドラインで治療法が指定されるのはおかしい」、「ガイドラインにはこう書いてありますが、実際の患者にはこの方法では無効なことがあります。」、「ガイドラインどおりに治療すれば、患者が治るんですか?」のような誤った意見であります。ガイドラインを盾に治療方法を強要するような方法も誤った使用であり、注意すべきであります。

2) 臨床医は、さらに腕を磨く必要がある

診療ガイドラインがあると、若い医師は「頭でっかち」になり、地道な努力を怠る可能性がある、あるいは型にはまって、新しい発想が出にくいのではないかという誤解もある。

そもそも EBM では、臨床医の経験を重要視し、前述の如く三要素の一つとしている。

担当医の技量、専門性— expertise という言葉で表現されていますが、臨床医は自分の腕を磨き、経験を積み、知識を蓄え、ガイドライン等を利用しながら、患者さんの意向をなるべく反映するような治療の施行を可能にすることが本来の形であると考えられます。

終わりに

診療ガイドラインは医療を行うときの資料となるものですが、完成したものではなく常に更新されるべきものです。我々は、臨床研究者として、ありったけのエビデンスを収集分析し、エビデン

ス発信のための臨床研究を企画し、実行あるいは参加すべきでありましょう。診療ガイドラインは、その結果の集積によって内容が加筆修正され、臨床医療にとって有用な資料として成熟してゆくものと期待したい。

本研究の一部は、平成20、21年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤総合研究事業）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）（吉田班）によって行われた。

参考文献

- 1) 吉田雅博, 急性胆道炎の診断と治療 (診療ガイドラインを踏まえて), 日本医事新報2008; 4407: 57-63.
- 2) 吉田雅博, 他, 急性胆道炎診療ガイドラインをめぐって, 日本消化器病学会雑誌 2006; 103: 1113-1118
- 3) 吉田雅博, 高田忠敬, 真弓俊彦, 他, ガイドライ

- ン作成を考える—胆嚢炎・胆管炎—, 胆と膵2004; 25: 107 - 112.
- 4) Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program, M.J. Field and K.N. Lohr (eds.) Washington, DC: National Academy Press. 1990; 38
- 5) 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人. Minds診療ガイドラインの手引き. 医学書院2007. 東京
- 6) Minds (Medical Information Network Distribution Service)[homepage on Internet]. Tokyo: Japan Council for Quality Health Care; c2004-2009[updated 2009 Aug 6; cited 2009 Aug 6]. Available from: <http://minds.jcqhcc.or.jp/>.
- 7) Dellinger RP. Survival Sepsis Campaign: International guidelines for management severe sepsis and septic shock : 2008. Crit Care Med 2008, 36: 296-327.
- 8) 急性膵炎の診療ガイドライン作成委員会編. 急性膵炎診療ガイドライン2010 (第三版): 金原出版, 東京, 2009
- 9) Sackett DL. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM, Churchill Livingstone: 1, 1998

特集：改訂された「急性膵炎の診療ガイドライン」

ガイドライン再版に際して浮かび上がった問題点

名古屋大学大学院医学研究科救急・集中治療医学*, 厚生労働省研究班(高田班)**
 真弓俊彦***, 渡邊 出*, 有嶋拓郎*, 小野寺陸雄*, 高橋英夫*, 武澤 純*,
 高田忠敬**, 平田公一**, 吉田雅博**, ガイドライン作成ワーキンググループ**

要旨：2003年に本邦で始めて Evidence based Medicine の手法に準じて作成された診療ガイドラインとして「エビデンスに基づいた急性膵炎診療ガイドライン」が発刊された。ここではガイドライン再版に際して、アンケート、公開シンポジウム feedback などを参考に委員会にて改訂を重ねた経過で明らかになった、検討課題について報告する。関連学会会員にアンケートを行ってみると、学会員でもガイドラインをみたことがない方が18%いることが判明した。一方、軽症膵炎でも予防的抗菌薬を使用する方が42.9%いて、33.6%の方が第3～4世代セフェムやカルバペネムを選択していた。重症例での死亡率は10.2%から7.6%へと低下していた。改訂では、推奨度や搬送基準を改めたが、エビデンスと保険診療、海外でのエビデンスの採用度など、推奨度の決定には慎重を要した。今後のガイドラインの普及と日本からの質の高いエビデンスの発信が期待される。

【索引用語】 急性膵炎, 診療ガイドライン, ガイドラインの改訂

はじめに

2003年に本邦で始めて Evidence based Medicine の手法に準じて作成された診療ガイドラインとして「エビデンスに基づいた急性膵炎診療ガイドライン」が発刊され¹⁾、本邦でのその後のガイドライン作成に大きな影響を与えた。しかしながら、急性膵炎に関して初めて作成された診療ガイドラインでもあり、実際の診療状況との齟齬を検討し、改訂に反映させる必要がある。その点を再三にわたって検討し、2007年3月に第2版が発刊されたが²⁾、ここではガイドライン再版に際して浮かび上がった問題点について解説を行う。

I. 方 法

エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン再版に際して、2005年11月～2006年1月に日本腹

部救急医学会、日本膵臓学会、日本肝胆膵外科学会のおのおの評議員および会員、計約1,000名に返信用封筒を同封した郵送法による表1の内容に関する無記名の記述式アンケートを行った。アンケート結果は日本腹部救急医学会急性膵炎診療ガイドライン再評価委員会で検討した。

このアンケート結果および改訂案を提示し日本腹部救急医学会(2006年3月)や日本肝胆膵外科学会(2006年6月)で行った公開シンポジウムでの feedback から、委員会にて改訂を重ねた経過で、再版に際して検討や評価が必要と考えられた事項について報告する。

II. アンケート結果³⁾

アンケート結果はすでに別紙に報告しており、ここでは問題点を中心に結果を示す³⁾。

表1 アンケートの内容

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● ガイドライン利用者の背景 ● どれくらい臨床に用いられているか?
 ◇ 特によく用いられている項目、用いられていない項目は? ● ガイドラインによって診療行為がどれくらい変わったか?
 ◇ 用いられる診断, 治療方法
 ◇ 搬送される患者群の変化 ● 患者の予後の変化
 ◇ 2002年と2004年の死亡率の比較 ● 今回、改訂すべきと考えられる項目は?
 ◇ 内容が古い, 現状に合わないという領域は? ● その他のご意見 |
|---|

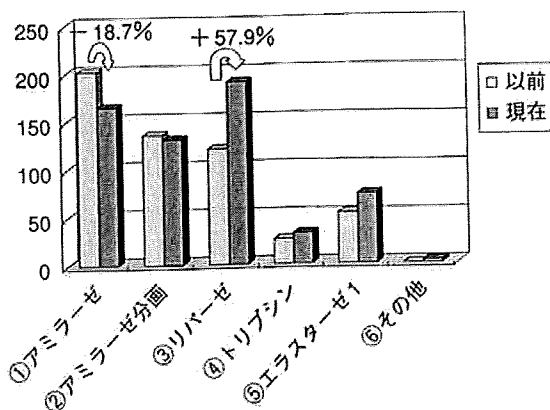


図1 アンケート結果：急性膵炎が疑われる場合に、診断の確定に最も信頼性が高いと考えるものはどれか？

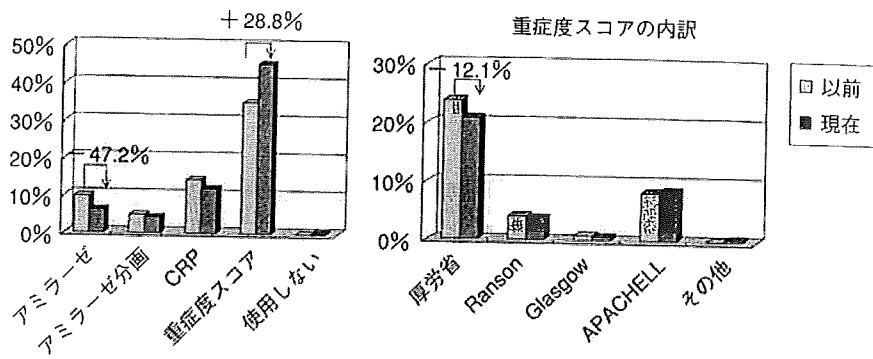


図2 アンケート結果：重症度判定に何を使用方法？
(ガイドラインの本文を読んだ方のみでの結果)

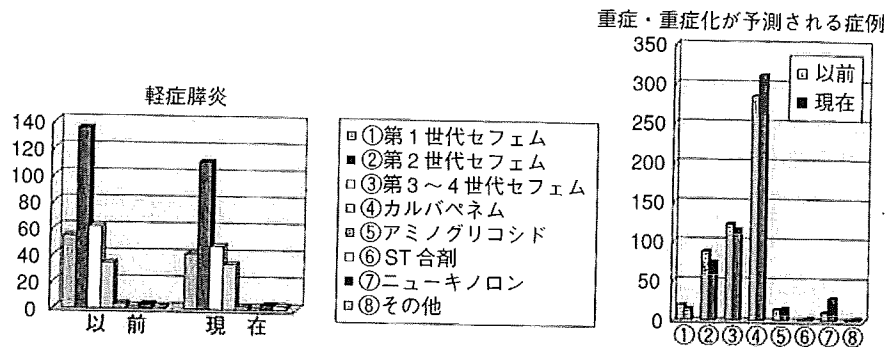


図3 アンケート結果：使用される抗菌薬の種類は？

表2 アンケート調査による急性膵炎重症例の死亡数と死亡率

	2002年 (人)		2004年 (人)	
	死亡例	症例数	死亡例	症例数
重症Ⅰ：重症度スコア 2～8点	8 (3.4%)	235	7 (2.2%)	315
重症Ⅱ：重症度スコア 9～14点	12 (14.8%)	81	10 (7.0%)	143
重症Ⅲ：重症度スコア 15点以上	17 (36.2%)	47	23 (34.8%)	66
計	37 (10.2%)	363	40 (7.6%)	524

アンケート回答数は590名で回答率約59%であった。学会員であっても18%の方がガイドラインをみたことがなかった。

1. 診断，重症度判定基準

急性膵炎の診断の確定にはアミラーゼよりもリパーゼに信頼を置くものが多くなり、その頻度は逆転し、ガイドラインの内容を反映していた(図1)。

重症度判定に有用ではないアミラーゼを用いる頻度は23.6%減少し、ガイドラインを読んだ方のみでは47.2%減少していた。一方、重症度スコアを用いる頻度が増加していた(図2)。

2. 治療

予防的抗菌薬投与では、抗菌薬が不要な軽症膵炎では投与しない頻度(57.1%)が投与する頻度(42.9%)を上回ったが、まだ、軽症膵炎でも4割以上の方が抗菌薬を予防的に投与していた。また、軽症膵炎に対して第3～4世代セフェム系やカルバペネムを使用している頻度は以前に比し若干低下した程度でまだ33.6%の方が使用していた(図3)。

3. 重症例での死亡率の推移(表2)

アンケートを行った施設で経験した急性膵炎重症症例数とその死亡率を、ガイドライン発刊前の2002年