

図 6 肝内結石症に対する CT 検査データを用いた multi-phase fusion reconstruction (MPFR) 法
 a : 肝実質と胆管。
 b : 肝実質, 胆管および動脈。



図 7 肝内結石症の ERC 所見
 肝左葉内側区域の胆管拡張と充満する肝内結石。



図 8 肝内結石症の PTC 所見
 肝左葉外側区域の胆管拡張と充満する肝内結石。

近年普及しつつある新たな画像診断 modality である FDG-PET, diffusion MRI, perfusion CT などについて, 肝内結石症および合併する肝内胆管癌の診断能について検討していくことが, 今後の画像診断能向上には重要である。

III. 肝内結石症の 3 次検査法

3 次検査法は, 2 次検査法で治療が必要と診断された肝内結石症に対して, 治療を前提として行う侵襲的検査法である。具体的には ERC (図 7), PTC (図 8),

IDUS などが診断 modality としてあげられ, 肝切除術, PTCS などの治療が行える基幹病院で実施されることが想定されている。その具体的な手技については他稿に譲るが, 肝内胆管 1 次分枝すべてを精査し, 結石の存在部位, 肝内胆管の拡張・狭窄, 腫瘍性病変の有無を診断したうえで, 治療法を決定することを目的として行なわれる。

おわりに

肝内結石症, 特に合併する肝内胆管癌の診断は困難な場合が多く, 切除検体で初めて癌の併存を指摘されることもまれではない。2008~2009 年難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」肝内結石症分科会発癌予知ワーキング・グループで行った「肝内結石に合併する肝内胆管癌のプロファイル調査」でも, 合併する肝内胆管癌の診断に有用で

あった modality は従来行われている CT, ERC, PTC などが過半数で、近年他疾患で診断に用いられつつある FDG-PET, diffusion MRI, perfusion CT などの施行例はごく少数にとどまっていた¹¹⁾。今後肝内結石症に合併する肝内胆管癌の予後を改善するためにも、新たな modality を含む画像診断能の向上が望まれる。

参考文献

- 1) 佐田尚宏, 小泉 大, 安田是和, ほか: 肝内結石症の新しい画像診断指針. 胆と膵 28: 501-504, 2007.
- 2) 厚生労働省難治性肝・胆道疾患に関する調査研究班編. 肝内結石症の診療ガイド. 文光堂, 2011.
- 3) 日本消化器病学会編: 胆石症治療ガイドライン. 南江堂, 2009.
- 4) 佐田尚宏, 小泉 大, 笹沼英紀: 胆道癌のリスクファクター-肝内胆管癌合併肝内結石症の Profile 調査. 胆道 26: 67, 2012.
- 5) 谷村 弘, 内山和久, 石本喜和男: 肝内結石の全国疫学調査(II)-最近の動向と 10 年後の QOL について-. 厚生省特定疾患 肝内結石症調査研究班 平成 7 年度研究報告書. 11-19, 1997.
- 6) 森 俊幸: 疫学予後ワーキング・グループ報告. 厚生労働省難治性疾患難治性疾患克服事業肝内結石症に関する調査研究班平成 18 年度研究報告書. 22-26, 2007.
- 7) 森 俊幸, 鈴木 裕, 阿部展次, ほか: わが国における肝内結石症の変遷. 胆と膵 28: 479-482, 2007.
- 8) 永井秀雄, 遠藤和洋, 佐田尚宏, ほか: multi detector row CT を用いた肝内結石症の画像診断-新しい post-processing 法による診断 algorithm の確立-. 厚生労働省難治性疾患難治性疾患克服事業肝内結石症に関する調査研究班平成 17 年度研究報告書. 32-35, 2006.
- 9) 佐田尚宏, 遠藤和洋, 小泉 大, ほか: 肝内結石症の全国調査からみた肝内胆管癌のリスク. 胆と膵 34: 465-468, 2013.
- 10) 佐田尚宏, 小泉 大, 安田是和, ほか: 【消化器の炎症からの腫瘍】胆嚢・胆管 肝内結石症と肝内胆管癌における慢性炎症の関与. 臨消内科 22: 983-989, 2007.
- 11) 佐田尚宏: 肝内結石分科会画像ワーキング・グループ報告-肝内結石症に合併する肝内胆管癌の診断-. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)肝内結石分科会 平成 21 年度分担研究報告書. 145-147, 2010.

* * *

肝胆膵外科手術におけるシミュレーションとナビゲーション

Virtual 3D model, real 3D model による胆膵手術
シミュレーションならびにナビゲーションの試み

遠藤 和洋¹⁾・佐田 尚宏¹⁾・田口 昌延¹⁾・兼田 裕司¹⁾・小泉 大¹⁾
笹沼 英紀¹⁾・佐久間康成¹⁾・清水 敦¹⁾・俵藤 正信¹⁾・安田 是和¹⁾

要約：胆膵領域の診断に用いられる画像診断装置の進歩は著しい。これら画像診断装置から得られる高精細の情報を、系統的に活用する手法の開発が必要である。われわれは、画像情報を処理することによる virtual 3D model (仮想三次元モデル) を作成した。さらに、産業界で用いられる 3次元プリンタの rapid prototyping 法により real 3D model (実体 3次元モデル) を作成する手法を開発した。本手法により患者の個人情報や直接反映した臓器モデルが作成可能である。Virtual 3D model は、コンピューター上での加工、処理が容易である。Real 3D model は直接の大きさの把握や曲面の理解などに寄与する。デジタルとアナログの組み合わせにより、より詳細な理解や情報共有が得られる。今後は臨床のみならず、教育や患者コミュニケーションツールとしての活用も期待される。

Key words : rapid prototyping, simulation, navigation, virtual reality

はじめに

胆膵領域の診断と治療において、詳細な画像診断は必須であり、近年の画像診断機器と画像処理技術の進歩により新たな画像活用が模索されている。診断精度の向上に加え、治療支援への活用が期待されている。

従来、画像活用は 2次元画像が主体であった。しかし今日、コンピューターグラフィックス (CG) 技術を利用した 3次元画像も活用されている。3次元画像は、2次元画像と比較してさまざまなメリットがある。しかし、CG 技術による 3次元画像をディスプレイ上で閲覧するだけではどうしても限界がある。

工業領域で、CG 技術により設計した製品を 3次元プリンタにより立体化する rapid prototyping (RP) 技術が広く用いられている。2次元の設計図のみならず、

実際の 3次元立体モデルとして評価することの利点は非常に大きい。医療領域でも、この手法は骨や大血管の領域で活用され始めている¹⁻⁵⁾。しかし胆膵領域など腹部領域での活用は、いまだ進んでいない。

現在、われわれは腹部領域での医療画像の 3次元活用をすすめている。胆膵領域は解剖の複雑さや病変の多彩さから 3次元情報がとくに有用な分野と考えられる。CT や MRI など得られた術前画像データを用いて、CG 技術による virtual 3D model と 3次元プリンタによる real 3D model を組み合わせた活用手法の臨床的有用性を検討している。この手法の現状と今後の展望、課題について文献的な検討を含めて報告する。

I. 方 法

当科で実施しているプロトコールは以下の通りである⁶⁻⁸⁾。

1. 画像取得

われわれは、MDCT (Somatom definition AS, Siemens 社製) で得られた画像を元データとして用いている。MDCT は高い空間分解能を持つが、CT の特性

Surgical Simulation and Navigation Using a Virtual 3D Model and a Real 3D Model

Kazuhiro Endo et al

1) 自治医科大学消化器一般外科 (〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1)

として組織分解能は充分ではない。そこで造影剤を用いた多時相撮影により対象物の抽出にもっとも適した時相を組み合わせている。

当科では、それぞれヨード系造影剤を 3 ml/sec で注入し、以下のようなタイミングで撮影している。肝臓症例の場合は、動脈相（ボーストラッキング法使用）、門脈相（50 秒後）および平衡相（肝静脈相）（80 秒後）を撮影している。膵臓症例の場合は、早期動脈相（25 秒後）、後期動脈相（45 秒後）、平衡相（80 秒後）を撮影している。

上記の撮影プロトコルは当院で行われているルチーンの精密検査手順をそのまま用いている。本手法のために特殊な撮影を行う必要はない。

得られた画像を 1 mm 厚スライスで、DICOM データとして保存する。

2. 対象物の抽出 (segmentation)

取得したボリュームデータから、対象臓器を抜き出す作業を segmentation という。

Segmentation には、シナプスピンセント[®]（富士フイルムメディカル社製）を用いた。対象臓器は肝臓および膵臓とし、肝臓症例では肝実質、門脈、肝静脈、腫瘍を segmentation した。Glisson 鞘を表示するものとして門脈を用いた。膵臓症例では、膵実質、腹腔動脈、上腸間膜動脈、門脈、腫瘍、ステントなどを segmentation した。

現在の画像ワークステーションには対象臓器の自動抽出機能が備わっているものが多いが、その機能はまだ満足できるものではない。自動抽出機能は用いるが、手動抽出機能を付加して segmentation を行った。対象となる臓器が、最も良好に周辺臓器とのコントラストがつく時相データを用いることが重要である。

抽出した対象臓器をそれぞれ別に 3 次元立体ファイル形式である STL 形式で保存した。

3. 抽出臓器の処理、統合から virtual 3D model の完成

抽出臓器の segmentation データを、画像処理ソフト FreeForm[®]（Sensable 社製）を用いて、コンピューター内で再構築した。対象物の表面を平滑化処理した後に、再び組み合わせて仮想 3 次元臓器（virtual 3D model）を作成した。

認識性を高めるために、対象物にはそれぞれ色づけを行った。Segmentation を行った対象臓器は、それぞれ位置情報を保持しており、ほぼ自動で位置あわせが可能である。しかし、各スキャン間で呼吸などの影響によりずれが生じることがあり、これは手動で調整している。

4. 3 次元プリンタによる real 3D model の作成

前ステップで作成した、virtual 3D model はそれ自体が 3 次元立体情報である。そのデータを 3 次元プリンタに入力することで、実体 3 次元模型（real 3D model）を作成する。Real 3D model は、3 次元プリンタで使用される基剤、素材により異なった特徴を有している。

当科では肝臓の造形には、CONNEX[®]（Objet 社製）を用いている。本プリンタの特徴は、透明な樹脂や柔らかい樹脂を用いることが可能な点で、肝臓のような内部構造が重要な臓器に適している。加えて柔らかな樹脂を用いて軽度の変形が可能である。膵臓には Zprinter[®]（Z corporation 社製）を用いている。このプリンタは、石膏をベースとした素材を用いて造形するもので、さまざまな色づけが可能で、表面に複雑な血管網を持つ膵臓に適している。

II. 実際の活用事例

1. 術前検討 (図 1)

手術の術前 simulation として virtual 3D model を操作し、real 3D model で全体像を確認しながら検討を進める。FreeForm[®] 上で virtual 3D model を直接操作して、手術操作を再現する。このソフトは 3 次元マウスを用いて操作することで、きわめて直感的な操作が可能である。3 次元マウスのカーソルを手術器具に見立てて切開や離断、圧排などの操作を行える。対象物の透明度を変化させることによりその背後にある脈管や構造を直接視認でき、より高い学習効果が期待できる。

Real 3D model は、実際の大きさやディスプレイ上では把握しにくい曲面や奥行き感覚をつかむのに有用である。

2. 術中活用 (図 2)

術前に作成した virtual 3D model を手術室に備え付けたモニタに出力して参照画像として活用している。また術野外に real 3D model をおき、適宜確認しながら手術をすすめている。

当科では肝胆膵手術において術中超音を多用している。超音波は細部の診断には有用であるが、術野全体を把握することはできない。その欠点を補うため virtual 3D model および real 3D model を術中超音波と組み合わせて利用することで、より理解が高まると考えている。

3. 若手外科医、医学生への教育 (図 3)

術前シミュレーションは、手術に参加する若手外科

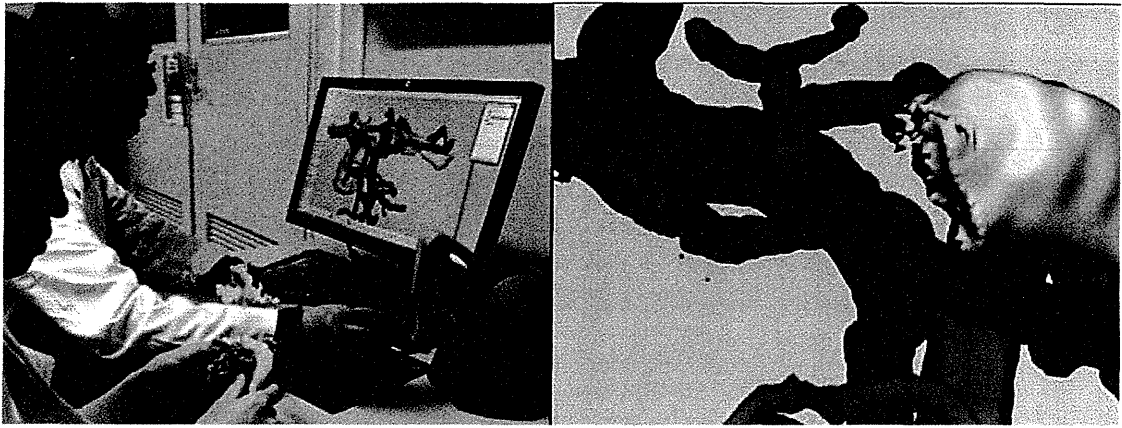


図 1 術前シミュレーション

左：Virtual 3D model を、コンピューター上で操作。一方で real 3D model で確認しながらすすめている。
 右：Virtual 3D model での膵頭十二指腸切除後。本症例は右肝動脈が上腸間膜動脈から分岐していた。

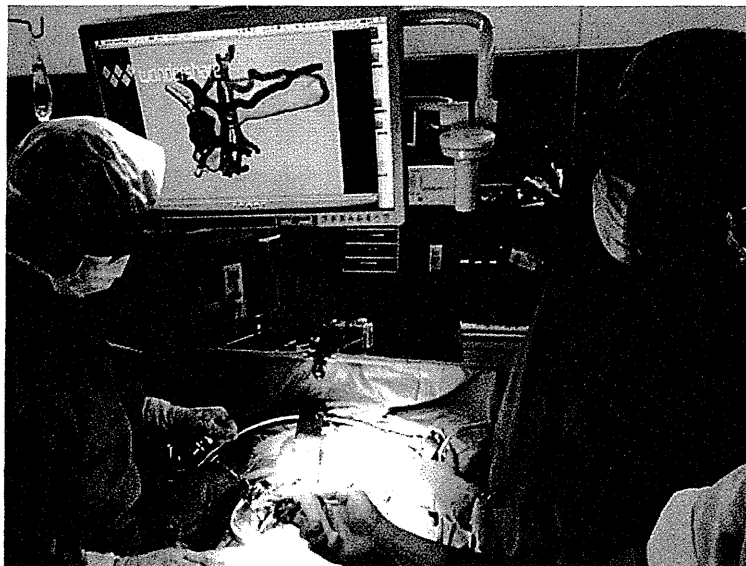


図 2 術中ナビゲーション

手術室内のモニタに virtual 3D model を投影している。適宜、real 3D model での確認を行う。

医や研修医の教育用にも活用している。手術進行過程の理解や注意すべき構造物などをディスプレイ上で手術を進行しながら説明している。モニタでは把握しがたい曲面の形状や大きさの感覚などは、real 3D model を用いて理解を深める。さらに肝切除症例では予想される切離線や demarcation line を real 3D model 上に書き込むことが可能であり、手術見学の学生教育にも活用している。

Ⅲ. 考 察

近年の医療画像装置の進歩により、MDCT では 1 mm ボクセル以下を最小単位とする非常に詳細な画像

が提供されるようになった。しかし一方で、その膨大な情報量の読影には多大な労力を必要とする。とくに経験の少ない医師にとって全体の情報を理解することは困難であり、医療者間での情報認識の相違を生むことにもつながる。

このような膨大な情報量の処理には、コンピューター支援が有用である。さらに処理した情報を活用する手法として、3次元可視化が注目されている。3次元可視化には virtual と real、二つのアプローチがある。

1. Virtual 3D model

Virtual に関しては腹部領域でもさまざまな描出法の工夫が報告されており、臨床に欠かせない手法となりつつある。とくに肝切除症例に対して volume ren-

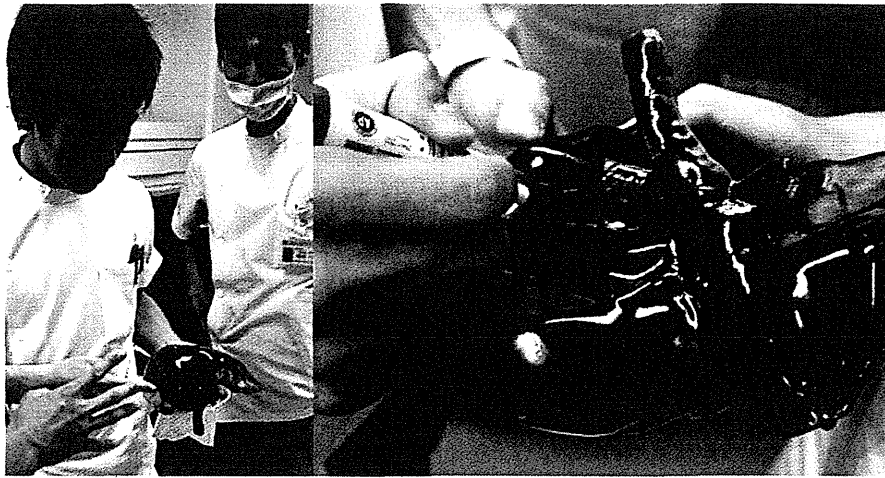


図 3 教育的活用

当大学臨床実習において学生への教育に活用。

左：腫瘍の位置，脈管の説明確認。

右：切離線の予想。

dering による仮想臓器を作成して，血管の支配領域計算は一般的に用いられている^{9,10}。しかし，この手法はあくまで計算結果を提示するだけであり，インタラクティブな simulation は不可能であった。これは経験豊富な医師にとっては，自身が経験により体感的に処理している事項で，大きな問題ではないが，経験の少ない若手医師や研修医・医学生にとっては大きな課題となる。今回われわれの示した virtual 3D model は，segmentation した臓器それぞれが立体データで，部分的に切開や圧排を加える，個別に透明度の変化をつけるなどの処理が可能で，ひいては実際の手術進行手順に併せた simulation が可能である。

2. Real 3D model

RP 技術による 3 次元プリンタを用いた立体モデル作成は，骨や大血管領域で行われている¹⁻⁵。しかし現在まで他領域での活用事例は少ない。活用されない大きな理由は，腹部臓器のような軟部組織や，内部構造を持つ臓器，周辺構造物との相互関係が重要な臓器では，それぞれの対象を segmentation して再構築することが困難なためである。当科ではその問題を解決するために MDCT による多時相撮影を利用している。

骨を対象とした場合と比較して，腹部臓器は複数の構成要素を認識可能な形で出力する必要があり，適切なプリンタを選択することが重要である。当科では，認識性を重視してプリンタを選択している。内部構造が重要な肝臓では透明樹脂と不透明樹脂が組み合わせて利用可能な機種を使用し，周辺の血管網の描出が重要と考えられる膵臓では自由に色づけ可能な機種を使用している。

今後の課題として，以下の点があげられる。

①作業手技の効率化，時間の短縮

当科の手法では，segmentation と 3 次元プリンタ出力に時間を要している（segmentation に 2 時間から 3 時間，3 次元プリンタ出力に 11 時間から 30 時間）。今後は画像処理ソフトによる自動抽出精度の向上が期待される。また，3 次元プリンタによる出力にも時間を要する。これは，機器の開発や，高速化が必要である。また，必要に応じて 2 分の 1 サイズなどの縮小モデルの利用も解決策の一つである。

②必要機器ならびに real 3D model のコスト

当科の手法では，画像ワークステーション（シナプスビンセント[®]）ならびに 3 次元モデリングソフト（FreeForm[®]）と，2 種類の 3 次元プリンタを使用している。これらは，それぞれ数百万円から一千万円超と高価であり，単施設での購入は難しい。当科では real 3D model 作成はデータを転送して外注をしている。

③ real 3D model 素材の改良

現在用いている real 3D model の素材は，樹脂もしくは石膏である。前述のごとくそれぞれの利点がある。しかし，今後これらの model を実際に離断するなどの simulation やトレーニングに用いるためにはさらなる素材の改良が必要である。また，複数の異なる特徴を持つ素材を組み合わせることができる手法の開発も重要である。

IV. 今後の展望

今日までのわれわれの開発した手法について概略を述べた。患者それぞれの画像情報からの virtual 3D model と real 3D model にはさまざまな活用方法がある。

- ①臨床での困難症例の治療支援ツール。
- ②経験症例の少ない若手外科医への教育的活用 (learning curve の改善)。
- ③研修医や医学生への教育ツール。
- ④患者、家族へのコミュニケーションツール。

参考文献

- 1) Mankovich NJ, Samson D, Pratt W, et al. : Surgical planning using three-dimensional imaging and computer modeling. *Otolaryngol Clin North Am* **27** : 875-889, 1994.
- 2) Lermusiaux P, Leroux C, Tasse JC, et al. : Aortic aneurysm : construction of a life-size model by rapid prototyping. *Ann Vasc Surg* **15** : 131-135, 2001.
- 3) Muller A, Krishnan KG, Uhl E, et al. : The application of rapid prototyping techniques in cranial reconstruction and preoperative planning in neurosurgery. *J Craniofac Surg* **14** : 899-914, 2003.
- 4) Robiony M, Salvo I, Costa F, et al. : Virtual reality surgical planning for maxillofacial distraction osteogenesis : the role of reverse engineering rapid prototyping and cooperative work. *J Oral Maxillofac Surg* **65** : 1198-1208, 2007.
- 5) Jacobs S, Grunert R, Mohr FW, et al. : 3D-Imaging of cardiac structures using 3D heart models for planning in heart surgery : a preliminary study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **7** : 6-9, 2008.
- 6) 遠藤和洋, 佐田尚宏, 小泉 大, ほか : Rapid Prototyping 法を用いた, 術前 MD-CT 画像からの臓器立体モデル作成と手術支援システム. *日本消化器外科学会総会 66 回* : 482, 2011.
- 7) 遠藤和洋, 佐田尚宏, 田口昌延, ほか : 肝胆膵領域における手術シミュレーション 3D-virtual および 3D-real model による肝胆膵手術 simulation および navigation の試み. *日臨外会誌* **72** : 327, 2011.
- 8) 遠藤和洋, 佐田尚宏, 田口昌延, ほか : 腹部臓器における術前 Simulation から術中 Navigation へ～患者個人画像情報から Virtual 3D model の作成と活用～. *日外会誌* **113** : 350, 2012.
- 9) Marescaux J, Clement JM, Tasseti V, et al. : Virtual reality applied to hepatic surgery simulation : the next revolution. *Ann Surg* **228** : 627-634, 1998.
- 10) Lang H, Radtke A, Hindennach M, et al. : Impact of virtual tumor resection and computer-assisted risk analysis on operation planning and intraoperative strategy in major hepatic resection. *Arch Surg* **140** : 629-638 : 629-638, discussion 638, 2005.

* * *

胆石症，胆嚢炎，Lemmel症候群

●胆石症
●胆嚢炎
●Lemmel症候群

Author 小泉 大^{こいづみ ひとし}*, 佐田尚宏^{さた なおひろ}*, 安田是和^{やすだ しわかつ}*

*自治医科大学外科学講座消化器外科学部門

Headline

1. 胆石症の治療方針は，2009年発刊された胆石症診療ガイドラインに準拠して，無症状胆石と有症状胆石とに大別して考える必要がある。
2. 無症状胆石の多くは経過観察する。治療対象者に対する溶解療法，手術等の治療オプション提示とともに，胆嚢がん合併症例の診断が重要である。
3. 急性胆嚢炎は2005年発刊された「急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン（第1版）」に準拠し，重症度で分類し，治療方針を決定する。
4. 無石胆嚢炎，黄色肉芽腫性胆嚢炎など特殊な胆嚢炎は症例ごとの治療方針の決定が必要である。
5. 肝・胆道・膵のいずれかに合併症を呈する傍乳頭憩室症例がLemmel症候群と通称されている。保存的治療での軽快例もみられ，手術適応は慎重に考えるべきである。

はじめに

胆石症は食生活習慣の欧米化に伴い，日常臨床で最もよく遭遇する胆道疾患である。腹部エコー検査（ultrasonography;US）が，人間ドックや集団検診などでのスクリーニング検査として導入されて以来，無症状胆石が発見される機会が増加している¹⁾。

胆嚢炎は，胆嚢が血行障害，結石，化学的刺激，アレルギー反応，寄生虫などにより炎症を起こした病態であるが，その多くに胆石症を伴っている。胆嚢炎には“急性”と“慢性”があるが，“慢性”胆嚢炎という病態は，あまり明確ではなく，長期にわたって炎症が遷延した状態の胆嚢を漠然と指している。そのほとんどに胆石症を併存しており，臨床的には胆石症と同様に考えられており，治療も胆石症に準じて行う。

Lemmel症候群は比較的まれな病態で，従来は傍乳頭憩室が胆汁うっ滞の原因となり閉塞性黄疸を発症した病態と定義されていた

が，現在では肝・胆道・膵のいずれか一つの合併症を有する傍乳頭憩室症例をLemmel症候群としていることが多い²⁾。今日なお明確な診断基準はないが，胆道造影などにより診断されれば，外科的治療が行われることが多い。

胆石症

2009年に日本消化器病学会より「胆石症診療ガイドライン」が発刊された³⁾。

1. リスクファクター

胆嚢収縮能低下，腸管機能低下，脂質異常症，ダイエットなどによる急激な体重減少，食生活習慣，5F（Forty, Female, Fatty, Fair（白人），Fecund（多産））があげられている。これらの因子の病歴聴取が重要であるが，特に上部消化管手術，肝硬変，急激な体重減少，原発性副甲状腺機能亢進症，溶血性貧血，心臓弁膜症弁置換手術後などが高リスクである。

2. 診断

身体診察時には肥満，やせといった栄養状

態の評価，妊娠の有無などに注意が必要である。腹痛は胆石症に必発ではないが，胆道痛を考える腹痛では，胆石の存在を念頭におく必要がある。一方，無症状胆石は集団検診や剖検例では47～83%，臨床例では10～36%と報告されている¹⁾。

胆石症の診断は，腹部エコー，経静脈性胆道造影 (drip-infusion-cholangiography; DIC)，DIC-CT，腹部CT，magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)，内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP)，超音波内視鏡検査 (endoscopic ultrasonography; EUS)，管腔内超

音波検査 (intraductal ultrasonography; IDUS) などの各種モダリティを組み合わせで行われる (図1)。各検査法には利点・欠点があるので，それぞれの特徴を把握したうえで検査計画を立てる。

3. 治療

胆石症は無症状胆石と有症状胆石とに分けて治療方針を立てる (図2)。

無症状胆石の多くは，良好な自然経過をとることが多いため，経過観察となる。無症状胆石において急性胆嚢炎など有症状化の頻度は年率2～4%と報告されている⁴⁾。胆石所有者が治療を希望する場合で，X線陰性の15 mm未満の浮遊結石を認めるときには溶解療法，20 mm以下の単発結石を認めるときには体外衝撃波結石破碎療法 (extracorporeal shock wave lithotripsy; ESWL) が選択される。結石多数例，胆嚢造影陰性例，胆嚢壁肥厚例，胆嚢壁評価困難例などでは，無症状であっても手術適応と考えられる例があり，その際は胆嚢摘出術 (腹腔鏡下が第一選択) が選択される。無症状胆石に対する溶解療法は，胆道発作の

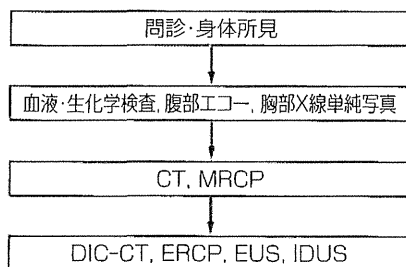
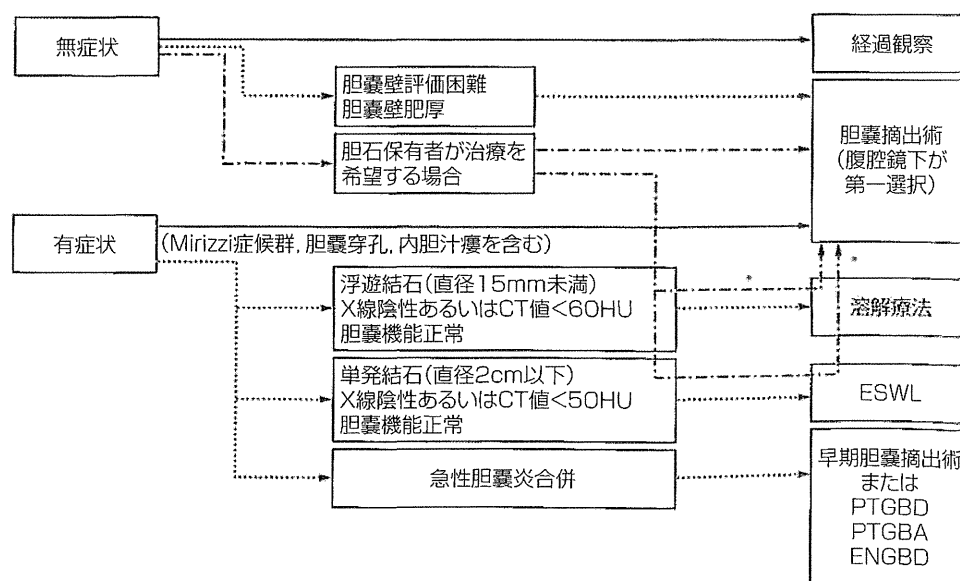


図1 胆石症診断のフローチャート (文献3)より改変)



→ 原則治療 ····· 適応基準を順守した選択 - - - - 胆石保持者の希望を考慮 (*不成功の場合)

図2 胆石症治療のフローチャート (文献3)より改変)

減少も報告されているが, 完全溶解率が約20%にすぎず, 長期投与でも溶解率が改善しないため, 1年を超える長期投与については検討が必要である。ESWLはコレステロール結石に対して有用な治療法であるが, 治療効果に限界があり, 費用対効果, 患者満足度の観点から選択されるべきとされている。

有症状胆石は原則的に手術適応となる。一部の症例は, 溶解療法やESWLの適応となる。急性胆嚢炎合併時には, 早期の胆嚢摘出術(開腹下, 腹腔鏡下いずれでも可)または胆嚢ドレナージ(経皮経肝胆嚢ドレナージ術(percutaneous transhepatic gallbladder drainage; PTGBD), 経皮経肝胆嚢穿刺術(percutaneous transhepatic gallbladder aspiration; PTGBA), 内視鏡的経乳頭的胆嚢ドレナージ術(endoscopic nasogallbladder drainage; ENGBD))が必要となる。腹腔鏡下手術に十分な経験をもつ施設では, 腹腔鏡下胆嚢摘出術が第一選択の術式となるが, 胆嚢がん疑診例や妊娠合併例, 高度炎症症例などでは腹腔鏡下ではなく, 開腹手術を選択することもある。ドレナージ法も, 施設としての手技の習熟度も加味されて選択されることになる。

胆嚢炎

2005年に「急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン(第1版)」(以下, 胆嚢炎ガイドライン)が, その後, その英語版である「Tokyo

guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis (TG07)」が出版された。その後, 改訂作業が進められ, 2013年1月に英語版である「Tokyo guidelines 2013 (TG13)」が, 3月には日本語版である「急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2013(第2版)」が出版されたばかりである。

胆嚢炎は, 胆嚢の生じた炎症性疾患で, その多くは胆石に起因するが, 血行障害, 化学的な障害, 細菌, 原虫, 寄生虫, 膠原病, アレルギー反応などその要因は多彩である。

急性胆嚢炎の診断は, 急性胆嚢炎診断基準によってなされるが, 腹部エコー, CT, MRIなどでの特徴的な画像所見は, その診断に有用である(表1)⁴⁾。胆嚢炎ガイドラインでは, 急性胆嚢炎診療のフローチャートを提示している(図3)⁴⁾。また重症度によるリスク分類を行っており, 重症度によって診療方針が異なる(表2)⁴⁾。手術適応がなければ保存的治療を行い, 手術適応を認めるときには, さらに全身のリスク評価が必要であり, 低リスク症例では, 緊急または早期の手術が推奨されている。高リスク症例では, 胆道ドレナージ術が治療のオプションであり, ドレナージを行ったうえで, 待機手術を行うか, 経過観察するかの検討が必要となる。

慢性胆嚢炎は, 急性胆嚢炎に引き続いてその炎症が遷延したり, 繰り返したりすることによって起こる二次的な慢性胆嚢炎と, 原因

表1 急性胆嚢炎診断基準

- A 右季肋部痛(心窩部痛), 圧痛, 筋性防御, Murphy sign
 B 発熱, 白血球数またはCRPの上昇
 C 急性胆嚢炎の特徴的画像検査所見*
- 疑診: AのいずれかならびにBのいずれかを認めるもの
 確診: 上記疑診に加え, Cを確認したもの

(文献4)より改変)

*急性胆嚢炎の特徴的画像検査所見

- ・エコー検査: sonographic Murphy sign (超音波プローブによる胆嚢圧迫による疼痛), 胆嚢壁肥厚(4 mm以上), 胆嚢腫大(長軸径8 cm以上, 短軸径4 cm以上), 嵌頓した胆嚢結石, デブリエコー, 胆嚢周囲液体貯溜, 胆嚢壁(sonolucent layer), 不整な多層構造を呈する低エコー帯, ドブラシングナル
- ・CT: 胆嚢壁肥厚, 胆嚢周囲液体貯溜, 胆嚢腫大, 胆嚢周囲脂肪織内の線状高吸収域
- ・MRI: 胆嚢結石, pericholecystic high signal, 胆嚢腫大, 胆嚢壁肥厚

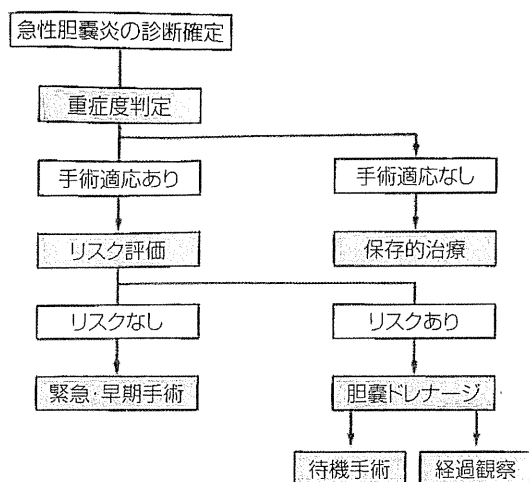


図3 急性胆嚢炎の診療フローチャート
(文献4)より改変)

の明確でない原発性と判断される当初から慢性に経過する胆嚢炎があると考えられる。組織学的には炎症性細胞浸潤が全層性に認められ、粘膜固有層や漿膜下層に結合織の増生が認められる。粘膜面にはしばしばびらんや潰瘍を伴う。胆嚢は一般的に腫大し、壁肥厚が著明となるが、進行すると萎縮する。ほとんどは胆石を併存しており、臨床的には胆石症の病態とほぼ同様であり、治療も胆石症に準じる。しかし、慢性胆嚢炎では、胆嚢がんとの鑑別がより困難となるため、胆嚢がん疑診例では胆嚢摘出術が強く推奨される。

急性・慢性胆嚢炎のほかにも、結石を伴わない無石胆嚢炎、がんとの鑑別が常に問題となる黄色肉芽腫性胆嚢炎、壊疽性胆嚢炎に移行しやすい気腫性胆嚢炎、緊急手術が必要な胆嚢捻転症などもあり、症例に応じた治療方針の決定が必要である。

Lemmel症候群

1. 定義・診断

Lemmel症候群は、1934年にLemmelが⁵papillensyndromとして報告したもので、傍乳頭憩室が、胆汁うっ滞の原因となり閉塞性黄疸を発症した病態である⁶⁾。その機序として、

表2 急性胆嚢炎の重症度判定基準

重症急性胆嚢炎

急性胆嚢炎のうち、以下のいずれかを伴う場合は“重症”である。

- ①黄疸
- ②重篤な局所合併症：胆汁性腹膜炎、胆嚢周囲膿瘍、肝膿瘍
- ③胆嚢捻転症、気腫性胆嚢炎、壊疽性胆嚢炎、化膿性胆嚢炎

中等症急性胆嚢炎

急性胆嚢炎のうち、以下のいずれかを伴う場合は“中等症”である。

- ①高度の炎症反応 (WBC>14,000/mm³ またはCRP>10 mg/dL)
- ②胆嚢周囲液体貯溜
- ③胆嚢壁の高度炎症性変化：胆嚢壁不整像、高度の胆嚢壁肥厚

軽症急性胆嚢炎

急性胆嚢炎のうち、“中等症”、“重症”の基準を満たさないものを“軽症”とする。

(文献4)より改変)

①憩室内に胆管が開口している場合は、憩室の炎症がファーター乳頭に慢性的炎症を与え、乳頭炎を起こして線維化をきたし、開口部の狭窄を引き起こす、②憩室が膨張して下部胆管を圧迫する、③憩室のため乳頭部機能不全に陥る、などが考えられている。現在、肝・胆道・膵のいずれか一つの合併症を有する傍乳頭憩室症例をLemmel症候群としていくことが多い。今日でも明確な診断基準はないが、①傍乳頭憩室を有し、②胆管炎、膵炎など胆道・膵疾患を認め、③胆道系結石を認めない、という条件を満たすものをLemmel症候群と解釈することが一般的である。①～③を全て認めるものを狭義のLemmel症候群、①②を認め、胆道系結石を有するものを広義のLemmel症候群とする考えもある。また、“Lemmel症候群”はおもにわが国で用いられている概念であり、欧米ではJuxtapapillary duodenal diverticulum (傍乳頭憩室)に伴う病態と一般的に表現されている。

2. 十二指腸憩室症

十二指腸憩室は、消化管憩室のなかで大腸

に次いで多いとされ, その頻度は0.5~10.8%と言われる。剖検例では約20%に認められ, 約80%は十二指腸第2部に存在するとされ, また加齢とともに発生頻度が高くなる。傍乳頭領域では, 乳頭から2cm以内に十二指腸憩室の約70%が存在するとされる。十二指腸憩室症のほとんどは無症状で, 約10%で症状があり, このうち治療が必要とされるのは約1%といわれている。

3. Lemmel症候群の治療

保存的治療として経過観察のみで改善, または憩室内食物残渣除去や内視鏡的乳頭切開術 (endoscopic sphincterotomy; EST) などの内視鏡的治療で軽快した報告がみられる²⁾。外科的治療として, 憩室に直接手を加え, 膵管・胆管の減圧をする方法として, 憩室切除術, 憩室内翻埋没術, 乳頭形成術などが行われている。一方, 憩室に手を加えずに腸管バイパスによって食物などの膵胆道系への影響

を取り除く方法として, 胃切除術 (Billroth-II法), 胆管十二指腸吻合術, 胆管空腸吻合術, 十二指腸切離と Roux-en-Yによる十二指腸空腸吻合術, Roux-en-Yの総胆管空腸吻合術・十二指腸空腸吻合術なども報告されているが, これらの方法はあまり一般的とは言えない²⁾。いずれの方法にせよ, 安易に手術を実施することは慎むべきである。

おわりに

本稿では, 胆石症, 胆嚢炎, Lemmel症候群について概説した。「胆石症診療ガイドライン」「科学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン」を熟知したうえで, 個々の症例について, きめ細かいテーラーメイドなマネジメントが必要である。特に壁の肥厚した胆嚢がん疑診例では見落としのないように細心の注意が必要である。

- 文献 1) 上辻章二, 他: 臨床病理学的にみた無症状胆石手術症例の検討. 日消外会誌 26: 2009-2012, 1993
 2) 小泉 大, 他: 臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス. 文光堂, 209-211, 2007
 3) 日本消化器病学会: 胆石症診療ガイドライン. 南江堂, 2009
 4) 正田純一: 臨床に直結する肝・胆・膵疾患治療のエビデンス. 文光堂, 174-176, 2007
 5) 急性胆道炎の診療ガイドライン作成出版委員会: 化学的根拠に基づく急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン. 医学図書出版, 2005
 6) Lemmel G: Die klinische Bedeutung der Duodenaldivertikel. Arch fur Verd-krht 46:59-70, 1934

著者連絡先 (〒329-0498) 栃木県下野市薬師寺3311-1
 自治医科大学外科学講座消化器外科学部門 小泉 大

Clinical Usefulness of Endo Intestinal Clips During Pringle's Maneuver in Laparoscopic Liver Resection: A Technical Report

Koji Komeda, MD, PhD, Michihiro Hayashi, MD, PhD, Yoshihiro Inoue, MD, PhD, Tetsunosuke Shimizu, MD, PhD, Mitsuhiro Asakuma, MD, PhD, Fumitoshi Hirokawa, MD, PhD, Yoshiharu Miyamoto, MD, PhD, and Kazuhisa Uchiyama, MD, PhD

Background: Control of bleeding is important in parenchymal transection during laparoscopic liver resection. We suggest a new technique using Endo intestinal clips for the intestinal tract to achieve easy, safe hepatoduodenal ligament clamping during laparoscopic liver resection.

Methods: In this study, 10 consecutive patients underwent pure laparoscopic liver resection. Pringle's maneuver was performed using Endo intestinal clips directly on the hepatoduodenal ligament.

Results: Laparoscopic Pringle's maneuver using Endo intestinal clips is very easy and safe. In this series, Pringle's maneuver was used a mean of 3.4 times (range, 1 to 5) in each case. Mean operative time was 271.0 minutes (range, 105 to 415 min) and mean volume of intraoperative blood loss was 119.5 mL (range, 10 to 320 mL). No intraoperative or postoperative morbidity or mortality was encountered.

Conclusions: Pringle's maneuver using Endo intestinal clips can be performed easily and safely during laparoscopic liver resection.

Key Words: laparoscopic liver resection, Pringle's maneuver, parenchymal transection

(*Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23:e103–e105)

Laparoscopic hepatectomy is a complex procedure requiring expertise in both laparoscopic techniques and liver surgery. However, reports of laparoscopic liver resections are increasing. Vigano et al¹ reported that good candidates for laparoscopic liver resection are those patients with peripheral lesions requiring limited hepatectomy or left lateral sectionectomy. Many factors have contributed to the development of minimally invasive surgery, such as advances in laparoscopic skills, better understanding of liver anatomy, and development of sophisticated instruments for transecting the liver. However, the most feared complication and the main reason for conversion from laparoscopic liver resection to open surgery is hemorrhage during parenchymal transection. We sometimes experience substantial reductions in visibility even with only slight

bleeding, or have trouble arresting hemorrhage compared with the situation in laparotomy. We therefore decided to actively introduce Pringle's maneuver in the early stages of laparoscopic liver resection. A laparoscopic Pringle's maneuver is performed using vessel tape to encircle the hepatoduodenal ligament. A Nelaton catheter (Terumo, Tokyo, Japan) through which both ends of the vessel tape are passed, is inserted and pushed through trocar and using forceps to tighten the hepatoduodenal ligament down around the pedicle, as performed during laparotomy.² The problems associated with Pringle's maneuver using a tourniquet are that when 1 port is occupied, the forceps and the catheter can interfere with each other and gripping force may vary because the catheter is slightly too long for Pringle's maneuver when used in a laparoscopic setting.

Herein, we present a simple, effective method for performing Pringle's maneuver using Endo intestinal clips for the intestinal tract.

PATIENTS AND METHODS

In 1998, we started pure laparoscopic liver resection in the Department of General and Gastroenterological Surgery at Osaka Medical College Hospital, Osaka, Japan.

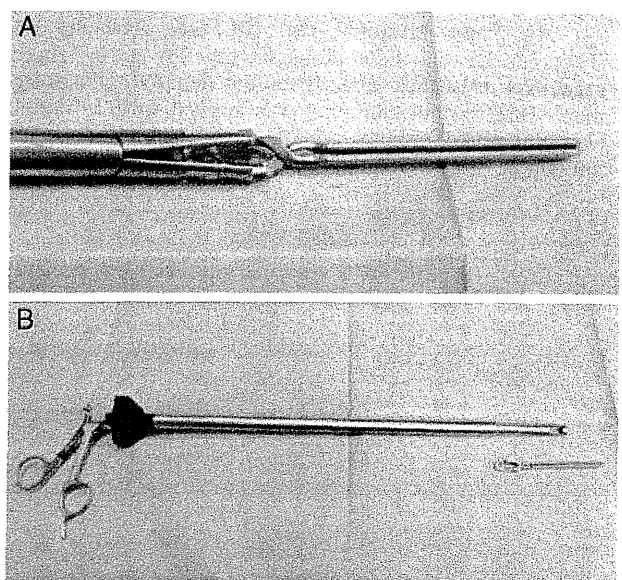


FIGURE 1. A and B, The length of an Endo intestinal clip is 70 mm, and the gripping force is 400 g. Clip application and removal can be achieved easily and safely.

Received for publication July 12, 2012; accepted September 27, 2012.
From the Department of General and Gastroenterological Surgery,
Osaka Medical College Hospital, Osaka, Japan.

The authors declare no conflicts of interest.

Reprints: Koji Komeda, MD, PhD, Department of General and Gastroenterological Surgery, Osaka Medical College Hospital, 2-7 Daigaku-machi, Takatsuki City, Osaka 569-8686, Japan (e-mail: sur115@poh.osaka-med.ac.jp).

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins

TABLE 1. Characteristics of the 10 Consecutive Patients Who Underwent Laparoscopic Liver Resection

Case	Age (y)	Sex	Disease	Tumors	Blood Loss (mL)	Operative Time (min)	Maximum Tumor Size (cm)	Tumor Site	Pringle's Maneuver (Times)	Total Ischemic Time (min)	Weight of Resected Tissue (g)	Hospital Stay (d)
1	71	M	LM	1	10	285	4.8	S8	3	45	60	5
2	72	F	HCC	1	250	415	2.5	S7	4	60	330	19
3	66	M	LM	2	250	220	2.9	S8, S6	3	45	100	6
4	86	M	HCC	1	50	215	3.0	S5	3	45	100	10
5	62	F	LM	1	50	370	3.7	S4	4	60	170	11
6	60	M	HCC	1	320	390	8.0	S5	5	75	530	8
7	79	M	HCC	1	65	185	3.0	S5	4	60	85	15
8	72	F	LM	2	130	300	2.0	S4, S7	5	69	50	9
9	29	F	LM	2	60	225	3.0	S6, S7	2	30	50	6
10	60	F	LM	1	10	105	1.4	S7	1	15	10	5
Mean	65.7	—	—	—	119.5	271	3.4	—	3.4	50.4	148.5	9.4

F indicates female; HCC, hepatocellular carcinoma; LM, liver metastasis; M, male.

A total of 50 patients have since undergone pure laparoscopic liver resection. From July 2011 to February 2012, 10 consecutive patients (mean age, 65.7 y; SD, 15.4 y; range, 29 to 86 y; 5 men, 5 women) were scheduled to undergo laparoscopic liver resection due to liver hepatocellular carcinoma or metastatic tumors with use of Endo intestinal clips (PL541S; Aesculap AG, Tuttlingen, Germany) (Figs. 1A, B). All patients were informed of the study design in accordance with the guidelines of the Ethical Committee on Clinical Investigation at Osaka Medical College Hospital and consented in writing to participate in this study. Patients were placed supine in the French position and access was achieved by transumbilical open laparoscopy. For resections of liver segments 6, 7, or 8, a moderate left semilateral decubitus position was obtained by raising the right hemithorax with a small sand bag. Pneumoperitoneum was maintained at 10 mm Hg, and 3 to 4 additional 12 mm trocars were added in good triangulation depending on tumor position and type of resection. A flexible laparoscope (LTF TYPE VP; Olympus, Tokyo, Japan) was routinely used.

An Endo intestinal clip (PL541S; Aesculap AG) (Figs. 1A, B) was added along the tape for use in Pringle's maneuver to attach directly to the hepatoduodenal ligament. Intermittent clamping was applied with 15 minutes clamping and 5 minutes release periods. The Endo intestinal clip is 70 mm long, with a gripping force of 400 g.

RESULTS

In all 10 patients, a laparoscopic Pringle's maneuver using an Endo intestinal clip was easily and safely

performed without any complications, even by surgeons with minimal laparoscopic experience (Table 1; Figs. 2A, B). In each patient, Pringle's maneuver was applied a mean of 3.4 times (range, 1 to 5), with a mean operative time of 271.0 minutes (range, 105 to 415 min), a mean weight of resected tissue of 148.5 g (range, 10 to 530 g), and a mean volume of intraoperative blood loss with Pringle's maneuver of 119.5 mL (range, 10 to 320 mL). Mean duration of hospitalization was 8 days (range, 6 to 11 d).

DISCUSSION

Pringle's maneuver has been widely used to reduce intraoperative blood loss, because this technique is easily performed in conventional open surgery. Many prospective clinical studies have confirmed the utility of the maneuver. The intermittent Pringle's maneuver involves periods of inflow clamping that last 15 to 20 minutes, followed by periods of unclamping for 5 minutes.³ Laparoscopic liver resection is a challenging procedure, even for experts. However, many factors have contributed to the development of minimally invasive liver surgery, such as advances in laparoscopic skills, better understanding of liver anatomy, and improvements in equipment. Some authors have reported that laparoscopic liver resection has been shown to improve intraoperative and immediately postoperative outcomes.⁴ Blood loss has appeared significantly greater in open groups than in laparoscopic groups and Pringle's maneuver is required less often in laparoscopic groups.^{4,5} Morino et al⁵ speculated that the hemostatic effects of pneumoperitoneum and the use of an ultrasonic scalpel were responsible for the reduced rate of Pringle's

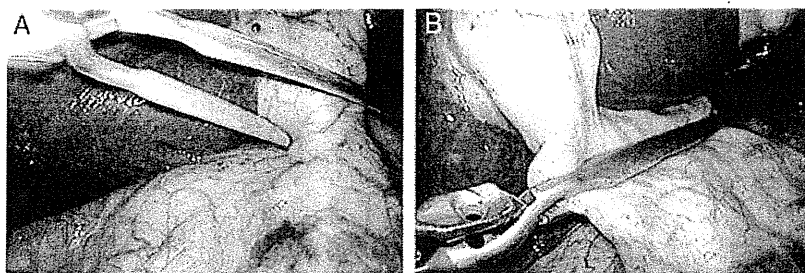


FIGURE 2. A and B, Pringle's maneuver using the Endo intestinal clip with application directly to the hepatoduodenal ligament.

maneuvers in the laparoscopic group. Vigano et al⁶ reported that pedicle clamping significantly decreased along their series. In laparoscopic liver surgery, the need to perform Pringle's maneuver seems to be decreasing with progress in instruments and technology, because pneumoperitoneum generates some degree of counter pressure, which may reduce bleeding.⁷ However, our experience has been that even with a little bleeding, arrest of hemorrhage takes time.

During laparoscopic liver surgery, the hepatoduodenal ligament is isolated and a vessel tape passed around it, then both ends are passed into a catheter to enable the performance of Pringle's maneuver.^{2,5} Problems associated with the alternative technique of using a tourniquet are that when 1 port is occupied, the forceps and catheter can interfere with each other and gripping force can vary because the catheter is slightly too long for Pringle's maneuver in the setting of laparoscopic hepatectomy.

The benefits of using an Endo intestinal clip are that 1 port does not need to be occupied, and gripping force can be maintained at a steady level without any conflict with forceps. Application and removal of the clip with 15 minutes on and 5 minutes off is very easy and safe. No complications were encountered during the procedures in our series.

In conclusion, Pringle's maneuver using Endo intestinal clips seems useful and safe for laparoscopic liver surgeons as an additional technique to control blood flow.

REFERENCES

1. Vigano L, Tayar C, Laurent A, et al. Laparoscopic liver resection: a systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16:410-421.
2. Cho A, Yamamoto H, Nagata M, et al. Safe and feasible inflow occlusion in laparoscopic liver resection. *Surg Endosc.* 2009;23:906-908.
3. Man K, Fan ST, Ng IO, et al. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg.* 1997;226:704-711; discussion 711-703.
4. Gustafson JD, Fox JP, Ouellette JR, et al. Open versus laparoscopic liver resection: looking beyond the immediate postoperative period. *Surg Endosc.* 2012;26:468-472.
5. Morino M, Morra I, Rosso E, et al. Laparoscopic vs. open hepatic resection: a comparative study. *Surg Endosc.* 2003;17:1914-1918.
6. Vigano L, Laurent A, Tayar C, et al. The learning curve in laparoscopic liver resection: improved feasibility and reproducibility. *Ann Surg.* 2009;250:772-782.
7. Vibert E, Perniceni T, Levard H, et al. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg.* 2006;93:67-72.

Clinical Science

Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial

Fumitoshi Hirokawa, M.D.^{a,*}, Michihiro Hayashi, M.D.^a, Yoshiharu Miyamoto, M.D.^a, Mitsuhiro Asakuma, M.D.^a, Tetsunosuke Shimizu, M.D.^a, Koji Komeda, M.D.^a, Yoshihiro Inoue, M.D.^a, Kazuhisa Uchiyama, M.D.^a, Yasuichiro Nishimura, Ph.D.^b

^aDepartment of General and Gastroenterological Surgery, Osaka Medical College, Osaka, Japan; ^bDepartment of Mathematics, Osaka Medical College, Osaka, Japan

KEYWORDS:

Liver resection;
Postoperative
antibiotic therapy;
Postoperative
infections

Abstract

BACKGROUND: Antibiotic prophylaxis is frequently administered after liver resection to prevent postoperative infections. However, very few studies have examined the usefulness of antibiotic prophylaxis after liver resection. A randomized controlled trial was conducted to evaluate the postoperative antibiotic prophylaxis in patients after liver resection.

METHODS: A total of 241 patients scheduled to undergo liver resection were randomly assigned to the non-postoperative antibiotic group (n = 95) or the antibiotic group (n = 95). The antibiotic group was given flomoxef sodium every 12 hours for 3 days after the operation. The end point was signs of infection, surgical site infection, or infectious complications.

RESULTS: There were no significant differences between the 2 groups in signs of infection (21.3% vs 25.5%, $P = .606$), the incidence of systemic inflammatory response syndrome (11.7% vs 17.0%, $P = .406$), infectious complications (7.5% vs 17.0%, $P = .073$), surgical site infection (10.6% vs 13.8%, $P = .657$), and remote site infection (2.1% vs 8.5%, $P = .100$).

CONCLUSIONS: Postoperative antibiotic prophylaxis cannot prevent postoperative infections after liver resection, and it is thought that antibiotic prophylaxis is unnecessary and costly.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

In the past few years, surgical techniques and perioperative management for liver resection have improved, and mortality rates have decreased to 0% to 4% at high-volume centers.¹⁻³ However, one must be concerned about postoperative infections because they occasionally cause severe complications.⁴ Postoperative antibiotic prophylaxis is conventionally believed to be effective in preventing postoperative complications, but its inappropriate use has resulted in

the appearance of resistant strains, and its method of use is now being reconsidered.

Postoperative antibiotic prophylaxis is unnecessary in clean surgery unless a prosthesis is used or the patient has a preoperative infection. On the other hand, postoperative antibiotic prophylaxis has been reported as useful after gastroenterologic surgery that is classified as clean-contaminated surgery.^{5,6} Liver resection is classified as clean-contaminated surgery at the time of dissecting the bile duct, but it seems unlikely that cholecystectomy and liver resection, which are accompanied by little noninfectious bile leakage, except for hepatolithiasis with infectious bile juice, involve the same contamination as gastroenterologic surgery with reconstruction of the digestive tract. In

The authors declare no conflicts of interest.

* Corresponding author. Tel.: +81-72-683-1221; fax: +81-72-685-2057.

E-mail address: sur122@poh.osaka-med.ac.jp

Manuscript received May 1, 2012; revised manuscript August 9, 2012

fact, several studies have found that postoperative antibiotic prophylaxis is unnecessary for laparoscopic cholecystectomy.^{7,8} However, very few randomized controlled trials (RCTs) on the optimal duration of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection have been reported.^{9,10} In this study, an RCT was performed to evaluate the necessity of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection without reconstruction of the intestine or biliary tract.

Methods

Inclusion and exclusion criteria

All patients scheduled to undergo liver resection at Osaka Medical College Hospital were enrolled in this trial from April 2008 to June 2011. The inclusion criteria were age 18 to 90 years and adequate organ functional reserve of important organ systems (heart, lungs, kidneys, and liver [Child-Pugh class A or B]). Exclusion criteria were (1) severe comorbidities, such as preoperative infection, hemodialysis, myocardial infarction, or respiratory disorders requiring oxygen inhalation; (2) concomitant operations on other organs, including biliary or digestive tract anastomosis; (3) proven mental illness; and (4) absence of informed consent. An English-language summary was posted at <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm> at the Clinical Trials Registry managed by the University Hospital Medical Information Network in Japan (registration ID UMIN000002187).

Definitions of infections

Infectious complications were defined as combined surgical site infection (SSI) and remote site infection. SSI was defined as a condition in which purulent discharge was observed from any incision or space that was manipulated during operation <30 days after surgery with or without microbiologic evidence, per the guidelines issued by the Centers for Disease Control and Prevention.¹¹ Remote site infection was defined as a condition in which fever and leukocytosis were present with bacteria in sputum, urine, catheter tip, blood, or bile juice or according to the physician's judgment regardless of microbiologic evidence.

Signs of infection were defined as postoperative status with ≥ 1 of the following inflammatory findings after postoperative day (POD) 4: (1) body temperature $\geq 38^\circ\text{C}$; (2) white blood cell count $\geq 12,000/\text{mm}^3$; and (3) additional increase ($>20\%$ increase from the previous value) in white blood cell count and/or C-reactive protein.

Randomization and determination of sample size

In our department, antibiotics were routinely administered for prophylaxis for 3 days after liver resection, and a retrospective analysis of 2 recent years (2006 and 2007)

revealed that signs of infections were present in 20% of patients, and the following risk factors were identified: (1) American Society of Anesthesiologists (ASA) classification ≥ 2 ; (2) intraoperative blood transfusion; and (3) operative time ≥ 6 hours.

Patients were randomly assigned to the non-postoperative antibiotic group (group I) or the antibiotic group (group II) after liver resection using minimization methods and software. Randomization was done by a single investigator who was not involved in the treatment. Patients were stratified immediately after surgery according to 3 factors: ASA classification (1 or ≥ 2), intraoperative blood transfusion (yes or no), and operative time (<6 or ≥ 6 hours), using minimization methods. All patients provided informed consent before enrollment. The protocol was approved by the ethics committee of Osaka Medical College Hospital. As mentioned above, signs of infection occur at a rate of 20% after liver resection in our department. This study was a noninferiority study to demonstrate equivalence between the 2 groups with or without 3-day postoperative prophylactic antibiotic use. When the incidence was predicted to be 10% in consideration of a decrease in the incidence of signs of infection because of various countermeasures in place during the study, the number of cases required to analyze noninferiority was 94 per group, as calculated by a statistician, with α error, statistical power, and tolerance difference set at 10%, 80%, and 10%, respectively. The significance of differences was analyzed for every 20 patients to decide on discontinuation of the study from an ethical viewpoint if the incidence of infections was significantly higher in 1 of the 2 groups.

Protocol for antibiotic administration

On the operation day, flomoxef sodium (FMOX) 1.0 g was given 30 minutes before the operation and 1.0 g every 3 hours during the operation. Group II was given intravenous FMOX 1.0 g every 12 hours for 3 days after the operation, whereas group I was not given FMOX after surgery.

End points

The primary end point of this study was signs of infection. Secondary end points were infectious complications, including SSIs and remote infections, and postoperative hospital stay.

Surgical procedure and postoperative management

Liver resection was performed according to standard techniques. An ultrasonic dissector (SonoSurg; Olympus, Inc, Tokyo, Japan) was used for parenchymal transection, and small vessels were coagulated using the VIO soft-coagulation system (VIO 300D; ERBE Elektromedizin,

Tübingen, Germany).¹² Vascular channels were ligated using a synthetic absorption string or clips. Liver inflow was occluded before liver resection in major hepatectomy, but the methods of occlusion varied (Pringle maneuver, selective hemihepatic vascular occlusion, or none) in minor hepatectomy. Biologic glue was applied to the cut liver surface as needed, and a bile leakage test (injection of 7 to 10 mL of indigo carmine into the bile duct through a cystic duct cannula) was done whenever possible. When bile leakage was detected, it was repaired mainly by Z-suture using 5-0 or 6-0 PDS*II sutures (Johnson & Johnson Medical, Tokyo, Japan). The abdominal cavity was irrigated with 4 L of warm saline. A drain was not inserted. Nonabsorbable suture materials were not used.

Regarding anesthetic management during liver resection, central venous pressure was generally maintained at <8 cm H₂O. Blood transfusion was carried out by the anesthesiologist when surgical bleeding was $>1,000$ mL and the hemoglobin level decreased to <8.0 g/dL.

Major hepatectomy was defined as resection greater than or equal to hemihepatectomy according to Couinaud's definition. Minor hepatectomy was defined as resection less than hemihepatectomy. Surgical time was defined as starting from skin incision to the end of wound closure.

Patients were allowed to drink and take food orally on POD 1. Diuretics were administered for ascitic fluid retention or leakage. The management of central lines and urinary catheters were the same in both groups (eg, the urinary catheter was routinely removed on POD 1 or 2, and the central line was also usually removed on POD 3 or 4). Hematology and biochemical tests were performed immediately after the operation and 1, 2, 4, 7, and 14 days after

the operation, with additional tests performed as needed. When patients showed signs of infection after POD 4, the central venous catheter was first removed, and then imaging examinations, plain chest radiography, abdominal ultrasonography, and abdominal computed tomography were performed while additional antibiotic was administered. When fluid collections on the cut surface or ascites were suspected to be infected, the fluid collections were removed by percutaneous drainage. Even in patients with body mass indexes >25 kg/m², postoperative management followed the same methods.

Statistical analysis

Continuous variables were compared using Student's *t* tests or Mann-Whitney *U* tests, and categorical variables were compared using chi-square tests or Fisher's exact tests as appropriate. Multiple comparisons were made using repeated-measures analysis of variance. Statistical significance was defined as $P < .05$. The significance of differences was analyzed every 20 cases to decide on discontinuation of the study from an ethical viewpoint if the incidence of infections was significantly higher in 1 of the 2 groups. All analyses were performed using JMP version 7.0.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC) under Mac OS X (Apple Computer, Cupertino, CA).

Results

Between April 2008 and June 2011 at Osaka Medical College Hospital, 241 patients were scheduled to

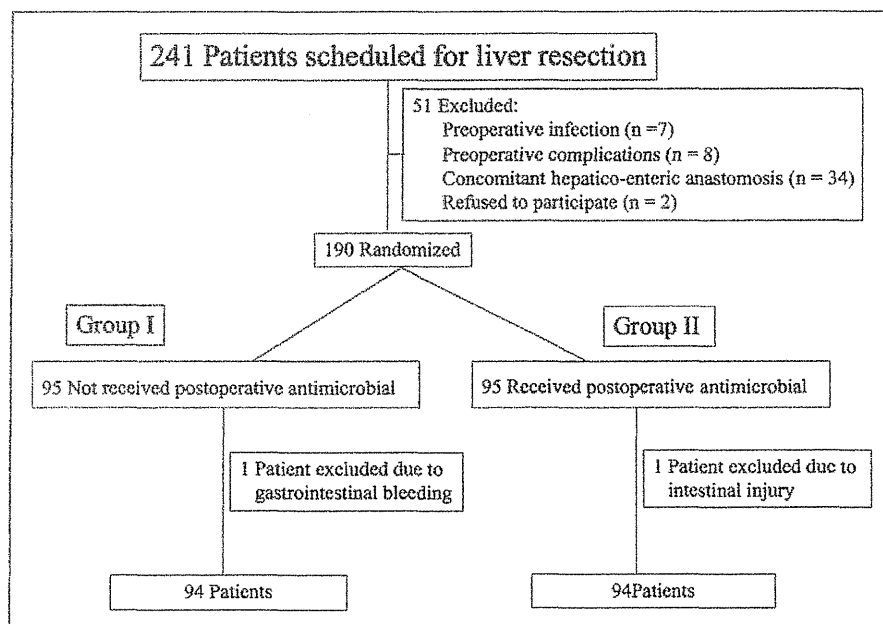


Figure 1 Two hundred forty-one patients were scheduled to undergo liver resection. Before randomization, 51 patients were excluded because of preoperative infections, preoperative complications, concomitant hepaticenteric anastomosis, and refusal to participate in the study. The remaining 190 patients were randomly assigned to either the non-postoperative antibiotic group (group I; $n = 95$) or the antibiotic group (group II; $n = 95$). Two patients (1 in each group) were excluded after randomization, leaving 94 patients in each group.

Table 1 Patient characteristics

Variable	Group I (n = 94)	Group II (n = 94)	P
Men/women	64/30	60/34	.644
Age (y)	68 (35–82)	68 (22–88)	.952
ASA class (1/≥2)	45/49	46/48	1.000
Virus infection (yes/no)	42/44	29/58	.071
HCV	25	24	
HBs Ag positive	17	5	
Primary hepatectomy (yes/no)	85/9	77/17	.138
Diagnosis			
Hepatocellular carcinoma	44	44	
Cholangiocellular carcinoma	3	4	
Colorectal metastasis	42	37	
Living-donor liver transplantation	1	4	
Others	4	5	
Preoperative data			
Child-Pugh class (A/B)	87/7	89/5	.767
Diabetes mellitus (yes/no)	22/72	14/80	.194
Body mass index (kg/m ²)	22.4 (16–32)	21.7 (17–32)	.146
Total bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.2–2.2)	0.6 (0.2–2.0)	.746
Albumin (g/dL)	4.2 (2.7–4.8)	4.1 (2.9–4.9)	.680
Prothrombin time (%)	100 (72–134)	98 (68–126)	.537
Aspartate aminotransferase (IU/L)	28 (13–191)	29 (13–174)	.845
Alanine aminotransferase (IU/L)	22 (6–192)	24 (9–209)	.486
Platelet (×10 ⁶ /μL)	19.9 (6.8–46)	19.8 (3.7–51.1)	1.000
ICG R15 (%)	10.5 (2.2–34.1)	14.2 (2.3–28.5)	.096
HA (ng/mL)	88 (9–415)	116 (19–706)	.137
Preoperative TACE (yes/no)	22/72	16/78	.364
Preoperative surveillance culture of MRSA (positive/negative)	6/88	6/88	1.000
Pathologic cirrhosis (yes/no)	20/74	15/79	.454

Data are expressed as median (range) or as numbers.

ASA = American Society of Anesthesiologists; HA = hyaluronic acid; HBs Ag = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; ICG R15 = indocyanine green retention rate at 15 minutes; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; TACE = transcatheter arterial chemoembolization.

undergo liver resection (Fig. 1). Before randomization, 51 patients were excluded because 7 had preoperative infections, 8 had preoperative complications, 34 patients required concomitant hepaticoenteric anastomosis, and 2 refused to participate in the study. The remaining 190 patients were randomly assigned to either group I (n = 95) or group II (n = 95). Two patients (1 in each group) were excluded after randomization because of intestinal injury and gastrointestinal bleeding in the immediate postoperative period. Thus, data from 94 patients in group I and 94 patients in group II were analyzed.

Patient characteristics

The 2 groups were matched for characteristics including age, viral infection rate, ASA classification, diagnosis, hepatic function, surveillance culture of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and other preoperative laboratory data (Table 1).

Surgical procedure and intraoperative data

There were no significant differences in surgical procedure, thoracotomy rate, blood loss, operation time, blood transfusion, intraoperative bile leakage, and resected liver volume between the 2 groups (Table 2).

Postoperative course

Table 3 shows the postoperative complications and outcomes. One patient in group I died of cerebral hemorrhage, and 1 patient in group II died of hemorrhage and perforation of the digestive tract. There were no significant differences between the 2 groups in liver failure (1.1% vs 2.1%, $P = 1.00$) and bile leakage (1.1% vs 5.3%, $P = .211$). There were no significant differences between the 2 groups in signs of infections (21.3% vs 25.5%, $P = .606$), the incidence of systemic inflammatory response syndrome from POD 4 (161.7% vs 17.0%, $P = .406$), infectious complications (8.5% vs 17.0%, $P = .125$), SSI (7.5% vs 13.8%,

Table 2 Surgical procedures and intraoperative data

Variable	Group I (n = 94)	Group II (n = 94)	P
Hepatectomy procedure			
Hemihepatectomy	28 (29.8%)	24 (25.5%)	.625
Segmentectomy	27 (28.7%)	22 (23.4%)	.507
Limited resection	39 (41.5%)	48 (51.1%)	.242
Concomitant resection			
Gallbladder	69	61	
Spleen	2	7	
Diaphragm	4	3	
Adrenal gland	0	1	
Skin	1	0	
Thoracotomy	3 (3.2%)	8 (8.5%)	.213
Blood loss (mL)	320 (10–2,710)	340 (20–3,460)	.610
Operation time (minutes)	300 (60–545)	293 (90–860)	.382
Blood transfusion	14 (14.9%)	15 (16.0%)	1.000
Use of coating agent	14 (14.9%)	13 (13.8%)	1.000
Intraoperative bile leakage	12 (12.8%)	7 (7.5%)	.333
Resected liver volume (g)	220 (15–1,600)	180 (10–1,560)	.276

Data are expressed as number (percentage) or as median (range).

$P = .235$), and remote site infection (2.1% vs 8.5%, $P = .10$). The bacterial strains isolated from SSI patients in group I were methicillin-resistant *S aureus* (n = 3), methicillin-sensitive *S aureus* (n = 1), and *Enterococcus*

spp (n = 2), gram-positive cocci entirely, and in group II were methicillin-resistant *S aureus* (n = 5), methicillin-sensitive *S aureus* (n = 2), *Staphylococcus epidermidis* (n = 3), *Enterococcus* (n = 3), *Pseudomonas aeruginosa*

Table 3 Postoperative complications and outcomes

Variable	Group I (n = 94)	Group II (n = 94)	P
Complications			
Death	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1.000
Liver failure	1 (1.1%)	2 (2.1%)	1.000
Bile leakage	1 (1.1%)	5 (5.3%)	.211
Infectious related			
Signs of infection*	20 (21.3%)	24 (25.5%)	.606
Incidence of SIRS	11 (11.7%)	16 (17.0%)	.406
Infectious complications	8 (8.5%)	16 (17.0%)	.125
SSIs	7 (7.5%)	13 (13.8%)	.235
Superficial/deep incisional	3 (3.2%)	3 (3.2%)	1.000
Organ/space	4 (4.3%)	11 (11.7%)	.104
Remote site infections	2 (2.1%)	8 (8.5%)	.100
Biliary infections	2 (2.1%)	3 (3.2%)	1.000
Respiratory infections	2 (2.1%)	2 (2.1%)	1.000
Urinary tract infections	0	2 (2.1%)	.497
Catheter-related infections	1 (1.1%)	4 (4.3%)	.368
Outcomes			
Administration of additional antibiotics	17 (18.1%)	24 (25.5%)	.289
Clavien grade $\geq 3a$	14 (14.9%)	19 (20.2%)	.444
Reinsertion of drain	10 (10.6%)	16 (17.0%)	.291
Postoperative hospital stay (days)	12 (4–91)	14 (5–265)	.034

Data are expressed as number (percentage) or as median (range).

SIRS = systemic inflammatory response syndrome; SSI = surgical site infection.

*One or more of the following inflammatory findings after postoperative day 4: (1) body temperature $\geq 38^\circ\text{C}$; (2) white blood cell count $\geq 12,000/\text{mm}^3$; and (3) additional increase ($>20\%$ increase from the previous value) in white blood cell count or C-reactive protein.