

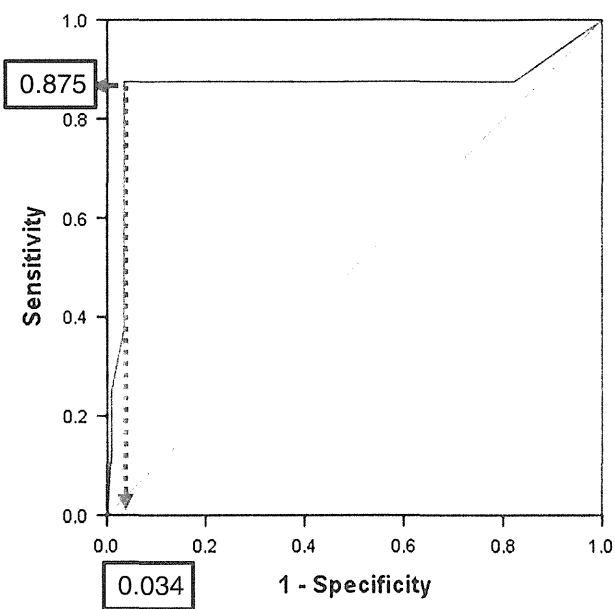


FIGURE 4. ROC analysis of prediction of IPMC during follow-up for IPMN. Area under the ROC curve, 0.865. The optimal cutoff level for nomogram point to differentiate the low-risk group from the high-risk group of developing cancer was 35 points. It was determined by the point, which showed equal sensitivity and specificity on the ROC curve. When a score of 35 points was taken as the cutoff, the sensitivity and specificity of the nomogram to assess malignancy risk were 87.5% and 96.6%, respectively.

n = 1; invasive, n = 1). Only 7 (5.5%) of 126 patients developed a malignant disease, assuming that the entire follow-up group had only benign lesions at the start of the study. Figure 2 summarizes these results.

Prediction of Malignant Transformation During Follow-Up

Figure 3 shows the details of all patients (including sex, lesion type, MN height, and pancreatic juice cytology) that were incorporated into our nomogram at the time of the initial presentation. The nomogram predicted IPMCs with an AUC of 0.865 (Fig. 4). The optimal cutoff point based on the ROC curve was at point 35, which was the most appropriate, and the nomogram estimated the cancer risk as 5% with a sensitivity of 87.5% (7/8), a specificity of 96.6% (114/118), a positive predictive value of 63.6% (7/11), a negative predictive value (NPV) of 99.1% (114/115), and an accuracy of 96% (Table 2). One patient with cancer who scored less than 35 points on the nomogram had carcinoma in situ without MNs.

Change of the Nomogram Point

The average score of the initial nomogram was 19.8 (range, 0–55), and the average final follow-up nomogram score was 23.8 (range, 0–109). Figure 5 shows the changing rate of the nomogram of 18 operated cases. The changing rate of 12 adenoma cases was 37.6% ± 41.2% (0%–98%), whereas the changing rate of 6 carcinoma cases were 36.2% ± 32.7% (0%–92.3%), without significant difference (*P* = 0.939) between the 2 groups.

DISCUSSION

Intraductal papillary mucinous neoplasms are proliferative and mucin-producing epithelial lesions that gradually progress from adenoma to carcinoma in situ and eventually to an invasive carcinoma.¹ Protocols for scheduling resection and follow-up have not been established because the progression profiles of these lesions are unclear. The 2010 consensus agreement recommended developing follow-up strategies based on cyst size,^{2,3} but this recommendation remains debatable. Many studies have suggested MN height as the most suitable morphological parameter for assessing malignancy,^{4,7,15} whereas others have demonstrated that a large cyst diameter is a sign of malignancy in BD-IPMN.^{16–18} In contrast, Sadakari et al¹⁹ reported that 8.2% of IPMNs progress to malignancy despite the absence of MNs. Basing management strategies on a single parameter might be inappropriate, whereas nomograms that take multiple factors into consideration should predict malignant progression more reliably and lead to the development of strategies that are more precisely tailored to the needs of individual patients.

We created a cancer prediction nomogram for patients who have undergone an IPMN resection. This nomogram based on the significant predictive factors of sex, lesion type, nodule height, and pancreatic juice cytology data provided an excellent cancer prediction capability with an AUC of 0.903.¹³ Here, we validated this nomogram in a cohort of patients with IPMN who underwent follow-up during a relatively long period (≥3 years) at our institute. The outcome of this study was also excellent (positive predictive value, 63.6%; NPV, 99.1%; accuracy, 96% for development of malignancy) at a cutoff score of 35 that was equivalent to a 5% probability of developing cancer. When we define a score of 35 or higher as high risk and a score of less than 35 as low risk, the low-risk group (scores of <35) indicated an extremely low risk of developing IPMN-derived cancer during the follow-up period of 5 years (NPV, 99.1%) and the high-risk group (scores of >35) indicated a high risk of developing an IPMN-associated carcinoma, with 87.5% of patients having an IPMC at a follow-up of more than 3 years. Based on these results, we recommend a follow-up assessment every 6 months for scores of 35 or higher and annually for those with less than 35, depending on the patient's status. Patients with IPMN are at increased risk not only for cancer derived from these lesions, but also for ductal adenocarcinoma (1.9%–8.0%).^{5,6,20–22} Hence, even with low-risk scores of less than 35, we recommend at least an annual follow-up. Notably, one of our patients with a score of 0 at initial testing developed carcinoma in situ without detectable MNs 6 years after the first follow-up. In the present study, ERP cytology was the only method that could detect malignancy for these cases with no MNs. It has also been reported that ERP juice cytology examination alone might be ineffective because of its low sensitivity.^{23,24} Therefore, ERP cytology should be augmented with other risk assessment tools such as

TABLE 2. Diagnostic Yield of Nomogram: Benign Versus Malignant

Final			
Nomogram	Malignant	Benign	Total
Positive (n = 11)	7 (TP)	4 (FP)	11
Negative (n = 115)	1 (FN)	114 (TN)	115
Total	8	118	126

FN indicates false negative; FP, false positive; TN, True negative; TP, true positive.

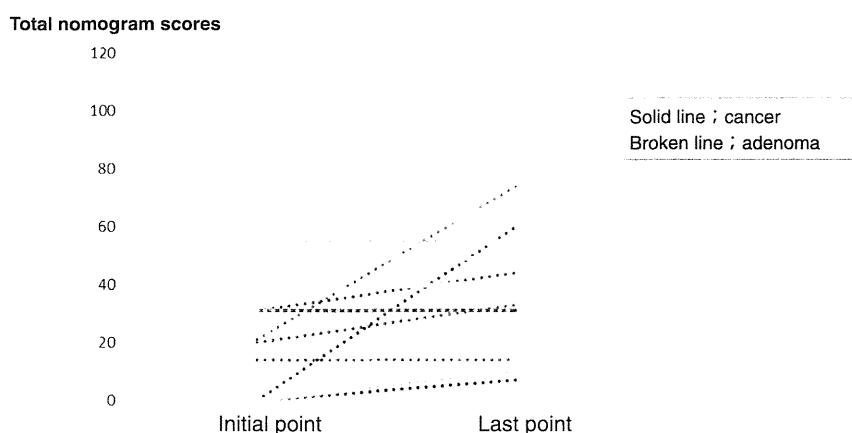


FIGURE 5. Change of the nomogram point. The changing rate of nomogram of 18 operated cases. It shows the initial nomogram point in the left, and the final follow-up nomogram point is shown in the right side. The solid line in the patients indicates cancer, a broken line indicates adenoma. The changing rate of the 12 adenoma cases was $37.6\% \pm 41.2\%$ (0%–98%), whereas the changing rate of the 6 carcinoma cases were $36.2\% \pm 32.7\%$ (0%–92.3%). There was no significant difference ($P = 0.939$) between the 2 groups.

nomograms to improve the probability of accurate cancer prediction and develop more appropriate management strategies. Thus, we recommend the use of both ERP cytology and our nomogram for the follow-up of IPMNs when the sizes of cysts or MPDs increase in the absence of detectable MNs.

Here, we described the ability of our nomogram to predict IPMN malignancy and showed that it can play a significant role in developing follow-up strategies. Our results indicated that an annual follow-up would be appropriate for scores of less than 35, indicating an extremely low risk of cancer developing within at least 3 years (NPV, 99.1%). Meanwhile, a 3- to 6-month close follow-up would be recommended for scores of 35 or higher, indicating a high potential for malignant transformation (87.5% from our data). The main strength of this nomogram used for follow-up is identifying patients who are at a very low risk of developing cancer and who would benefit from less frequent surveillance rather than trying to identify patients who are at intermediate or high risk of developing cancer.

Because of the retrospective nature of our study design, we plan to prospectively validate the applicability of our model to designing management strategies for IPMN lesions.

In conclusion, we can consider our nomogram as a valid model to predict malignancy in patients with IPMN and our findings can suggest that the follow-up schedule for patients at high and low risk for cancer progression should be every 3 to 6 months and 12 months, respectively.

REFERENCES

- Ohashi K, Murakami Y, Maruyama M. Four cases of mucous secreting pancreatic cancer. *Prog Diag Endosc.* 1982;20:348–351.
- Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol.* 2006;6:17–32.
- Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol.* 2012;12:183–197.
- Akita H, Takeda Y, Hoshino H, et al. Mural nodule in branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a marker of malignant transformation and indication for surgery. *Am J Surg.* 2011;202:214–219.
- Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, et al. Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS. *J Gastroenterol.* 2005;40:744–751.
- Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas.* 2011;40:364–370.
- Uehara H, Ishikawa O, Katayama K, et al. Size of mural nodule as an indicator of surgery for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas during follow-up. *J Gastroenterol.* 2011;46:657–663.
- Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2005;173:1930–1934.
- Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, et al. A nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 2008;247:282–287.
- Kattan MW, Marasco J. What is a real nomogram? *Semin Oncol.* 2010;37:23–26.
- Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005;23:7005–7012.
- Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol.* 2008;26:380–385.
- Shimizu Y, Kanemitsu Y, Sano T, et al. A nomogram for predicting the probability of carcinoma in patients with intraductal papillary-mucinous neoplasm. *World J Surg.* 2010;34:2932–2938.
- Longnecker DS, Adler G, Hruban RH. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System.* Lyon, France: IARC Press; 2000:237–241.
- Genevay M, Mino-Kenudson M, Yaeger K, et al. Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. *Ann Surg.* 2011;254:977–983.
- Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1429–1434.
- Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, et al. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2003;90:1244–1249.

18. Uehara H, Nakaizumi A, Lishi H, et al. Cytologic examination of pancreatic juice for differential diagnosis of benign and malignant mucin-producing tumors of the pancreas. *Cancer*. 1994;74:826–833.
19. Sadakari Y, Ienaga J, Kobayashi K, et al. Cyst size indicates malignant transformation in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas without mural nodules. *Pancreas*. 2010;39:232–236.
20. Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut*. 2008;57:339–343.
21. Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut*. 2008;57:1561–1565.
22. Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas*. 2011;40:571–580.
23. Michaels PJ, Brachtel EF, Bounds BC, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: cytologic features predict histologic grade. *Cancer*. 2006;108:163–173.
24. Yamaguchi K, Nakamura M, Shirahane K, et al. Pancreatic juice cytology in IPMN of the pancreas. *Pancreatol*. 2005;5:416–421.

膵臓癌手術の周術期管理と大建中湯

岡田健一, 山上裕機

特集

周術期における漢方薬の応用

膵臓癌手術の周術期管理と大建中湯

岡田健一, 山上裕機

Key words pancreaticoduodenectomy, Japanese herbal medicine (TJ-100), postoperative paralytic ileus

はじめに

TJ-100 ツムラ大建中湯エキス顆粒（医療用）（Daikenchuto: DKT）は3種類の生薬（カンキョウ、サンショウ、ニンジン）と粉末飴を含有する漢方製剤であり、効能・効果は「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの」で、臨床的には術後癒着性・麻痺性イレウス、過敏性腸症候群便秘型、便秘症などの患者の腹部膨満感に幅広く用いられている¹⁾。その作用機序は、消化管運動促進作用^{2,3)}、CGRPを介した腸管血流増加作用⁴⁾であり、ヒトでの作用としても消化管運動促進作用⁵⁾、消化管ホルモンに対する作用⁶⁾、門脈血流増加作用⁷⁾が報告されている。消化管運動機能の改善効果をもつ薬剤として外科領域で広く活用されている大建中湯は、その効能・効果から、様々な臨床応用が進められている。特に国際的にも周術期の治療薬としての位置づけを獲得するためには、患者の病態、手術後ゆえに、より安全性と有用性に関し高いエビデンスが必要であり、大建中湯に対しより精度を増した検証が要求されている。本稿では、

周術期と術後患者に対する大建中湯使用の有効性を検討する臨床試験について紹介し、現況と今後の課題について述べる。

1. 膵臓外科と大建中湯

膵臓癌に対する手術には、膵頭十二指腸切除術や膵体尾部切除術が最も多く施行される。膵臓癌は手術可能でも、局所において進行癌として発見される症例がほとんどで、門脈系静脈や動脈なども合併切除される症例が少なくない。膵頭十二指腸切除術は膵頭部領域疾患（膵頭部癌、胆管癌、Vater乳頭部癌など）に適応され、標準的な手技では、膵頭部、十二指腸の全長、空腸の一部、胆管、胆嚢を切除する侵襲の大きな手術である。膵体尾部切除は膵体部癌、膵尾部癌などに適応されるが、腹腔動脈周囲や肝動脈周囲の神経叢に浸潤が疑われる症例では根治切除のために、腹腔動脈合併膵体尾部切除術が施行される⁸⁾。特に膵頭十二指腸切除術は、複数の腹部消化管や臓器に手術操作がおよび、術直後に機能低下や欠損を招く。近年の手術手技の向上により死亡率が5%以下へ

2013年4月10日受理

OKADA Ken-Ichi YAMAUE Hiroki : Perioperative administration of Daikenchuto in pancreatic surgery
和歌山県立医科大学外科学第2講座：〒641-8510 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

と低下してきたが、術後胃内容排泄遅延や術後麻痺性イレウスなどの機能性合併症や腹腔内膿瘍、胆管炎、腸炎、創感染などの局所感染、敗血症などの全身性感染症による感染性合併症は未だに多く、その頻度は 40-60% にものぼると報告されている⁹⁾。特に臍切除術後の消化管運動機能の低下や肝血流量の低下は、経口摂取開始やその後の摂食状況に直接影響するばかりでなく、嘔吐、誤嚥を伴えば呼吸器合併症や栄養障害、消化管鬱血をも引き起こしうる重視すべき合併症である。ともすれば軽視されがちな、周術期の消化管機能の保持あるいは、術後早期回復に寄与する科学的根拠のある治療の確立が期待されている。近年、周術期治療において fast-track プログラムあるいは ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) と呼ばれる新しい概念が注目されている。これらは、手術患者の回復力を早めるために行われる集学的リハビリテーションプログラムであり、安全性向上、術後合併症減少、回復力強化、入院期間短縮、および医療経費節減を目指したものである。栄養管理、疼痛管理、消化管機能維持、および離床促進の各側面からの様々な介入を実施することでプログラムが成立している。臍臓外科手術においても fast-track プログラムが術後合併症の減少や術後在院日数の短縮、胃排出遅延の減少に有用であるとの報告がされている^{10,11)}。Fast-track プログラムの中でも消化管機能維持は、臍臓外科手術後の術後麻痺性イレウスの改善や肝血流量の維持、術後在院日数の短縮に寄与しうる重要な要素であるといえる。よって大建中湯は臍臓外科手術後の fast-track プログラムにおいても消化管機能維持における有用性が期待される薬剤である。

2. 周術期・術後患者への臨床応用

1) まず消化管運動亢進作用を健常人で検討した臨床試験では、Manabe ら⁵⁾が大建中湯投与群とプラセボ投与群で消化管の内容物通過状態をシ

ンチグラフィー所見から比較した。結果、両群で胃内容排出能に群間差を認めなかったが、大建中湯群ではプラセボ群に比して、内容物の結腸充填率の向上および上行結腸排出時間の有意な短縮を報告した。本研究は健常人を対象に大建中湯が下部消化管のクリアランスを改善する効果を有するか否かをみた Phase II の検討であり、研究デザイン、評価、分析ともに適切な手法が用いられており信頼性が高い。

2) Endo ら¹²⁾は、胃全摘、空腸パウチ間置再建術後患者の消化管排出機能・運動能に対する大建中湯の影響を検討し、この術式を施行した患者では、空腸パウチ内に食物残渣の鬱滞が高い確率で生じるが、大建中湯投与によって上腹部膨満感や不快感、腹痛などの食後停滞感が有意に改善したと報告している。検討症例数が少ないものの空腸パウチからの排出能は固形食・液体食ともに促進され、さらに 6 名に施行された消化管内圧測定で大建中湯の投与後に空腸パウチの運動能が促進されており、患者の QOL の改善も確認している。

3) Itoh ら¹³⁾は大建中湯の術後イレウスに対する効果と術後状態の改善に対する有用性について検討し大建中湯群はプラセボ群に比し、術後イレウスの手術を回避できたという結果を報告した。

4) 高垣らは、開腹法により手術を行った非破裂型腹部大動脈瘤 21 例に対し、大建中湯投与群 7 例、コントロール群 (微温湯投与) 7 例、パンテノール投与群 7 例に分け、術翌日からの投与が腸蠕動の回復に効果があるかを検討し、術後排ガスの出現時期は大建中湯投与群とパンテノール投与群がコントロール群に比較して有意に早く、術後連日撮影された腹部 X 線写真による小腸ガスの消失時期は、大建中湯投与群がコントロール群やパンテノール群に比較して有意に早いことを報告している¹⁴⁾。

以上のような過去の試験は大建中湯投与を周術期に使用する有用性や安全性を検討したものとし

て貴重な報告であるが、単独施設による臨床研究であること、効果を証明できる十分な症例数の第 II あるいは III 相臨床試験が少ないこと、事前にプロトコルがと登録・公表されていないこと、臨床試験の公正な外部評価やコントロールにより臨床試験の質の確保がなされていないこと、臨床試験の専門家や統計学者とともに明確なエンドポイントに対して試験デザインがなされていないことなどが、一流のエビデンスとして認められていない原因と考えられる。近年では適切にデザインされた臨床試験が進行中、あるいは試験終了している。

JFMC40-1001 の臨床研究は肝臓切除施行後に認められる腸管運動低下に伴う腹部症状（腹部膨満感など）、高アンモニア血症などに対する大建中湯の効果について探索的に検討することを目的とし、主要評価項目は抜管から初回排ガスまでの時間で、副次評価項目は術後腸閉塞発症の有無、術後合併症の有無、術後入院期間である。登録期間は 2010 年 2 月から開始され、2011 年 5 月に終了し、26 施設から 231 例が登録され、大建中湯群 108 例、プラセボ群 101 例で比較検討を実施している。結果は大建中湯群がプラセボ群に比し抜管から初回排便までの時間を有意に短縮し ($p=0.0467$)、服薬コンプライアンスの良い（薬剤を多く服用している）症例の再解析では 2 群間の有意差は大きくなった ($p=0.0065$) (JDDW 2012 KOBE, 大建中湯の肝臓術後における消化管機能異常に対するランダム化二重盲検比較試験の検討：投稿中より)。

3. 膵臓外科における大建中湯投与の有効性に関する臨床研究と進行中の臨床試験

1) 膵頭十二指腸切除術周術期管理における Pilot Study

我々は、大建中湯投与が膵頭十二指腸切除術後の早期消化管運動正常化に寄与するかを、まず Pilot study として前向き試験を施行した

(UMIN00000-5056)。2010 年 8 月から 2011 年 8 月の間に膵頭部領域疾患に対し膵頭十二指腸切除術を施行した連続 45 例（前期非投与群 15 例、後期投与群 30 例）を対象とした。プロトコルはツムラ大建中湯（15g/日）を手術 3 日前からと手術当日（帰室直後 5g のみ）から術後 7 日目まで投与する。投与経路は術直後と術後 1 日目は経鼻的栄養チューブから注入し、術後 2-7 日目は経口内服（1 日 3 回）。Primary endpoint を術後麻痺性イレウス発生率（術後 72 時間までの排ガスの有無）、Secondary endpoints を周術期投与の実行可能性と安全性、初回排ガスまでの日数、その他の術後合併症発生率とした。結果は、術後麻痺性イレウス発生率は有意に非投与群で高率に認め（非投与群 11 例、投与例 6 例； $p=0.001$ ）、術後平均初回排ガス確認日は投与群で有意に早期に確認された（非投与群 4.7 日、投与群 2.6 日； $p=0.014$ ）（投稿中）。術前・術直後からの投与による大建中湯の有害事象は認めなかった。

2) JAPAN-PD Study

現在、日本全国の膵臓外科手術の high volume center による、多施設共同による二重盲検無作為化比較第 II 相臨床試験、「膵頭十二指腸切除術後の麻痺性イレウスに対するツムラ大建中湯の有効性に関する検討」が進行中である（UMIN00000-7975, NCT01607307）¹⁵⁾（図 1）。

本試験において、膵臓外科周術期の大建中湯の有効性が、新しいエビデンスとして確認されるとともに、漢方薬の臨床応用が西欧諸国においても認められる突破口となることが期待される。また、この第 II 相試験において大建中湯投与の有用性が証明されたならば、米国 FDA で臨床治験薬（TU-100）として承認された大建中湯とプラセボ薬を使用した第 III 相臨床試験を日米の多施設間において施行する予定である。

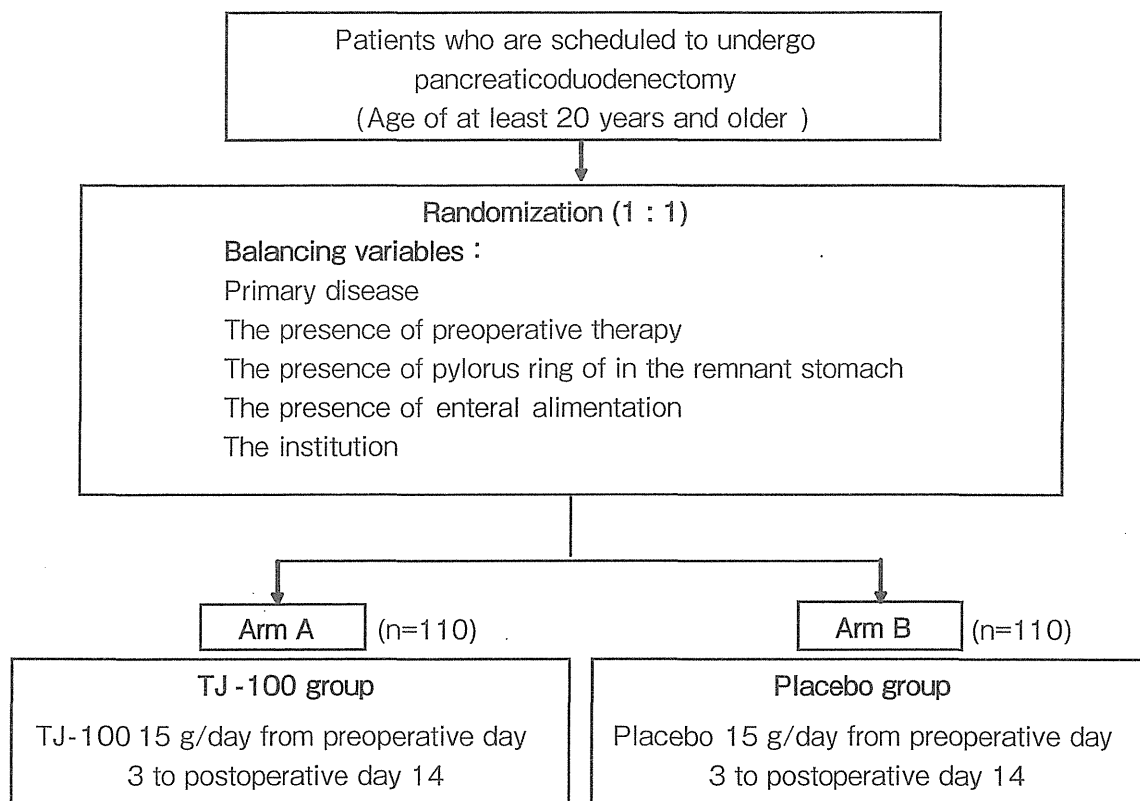


図1 JAPAN-PD Study 試験デザイン

おわりに

漢方薬は、生薬であることや症状改善効果からひろく支持を集め、もはや日本の伝統的治療として確固たる分野として確立している。しかしながら依然として国際的なエビデンスとして評価されていない事実は、西欧の臨床医や研究者に少なからず漢方薬に対する偏見や無知があると考えられる。一流のエビデンスにするためには、臨床試験のデザインや解析に関する諸問題を解決することは当然のことながら、まずその漢方薬がどのように患者の苦痛・訴えを改善し、医療者の立場と患者の立場の”新しい価値観”に基づいた漢方薬独自の治療目標と臨床応用の意義を適切に訴える必要がある。

文献

- 1) Kono T, Kanematsu T, Kitajima M: Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines: is it time yet? *Surgery* 146: 837-40, 2009.
- 2) Satoh K, Hashimoto K, Hayakawa T, et al: Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. *Jpn J Pharmacol.* 86: 32-7, 2001.
- 3) Nakamura T, Sakai A, Isogami I, et al: Abatement of morphine-induced slowing in gastrointestinal transit by Dai-kenchu-to, a traditional Japanese herbal medicine. *Jpn J Pharmacol.* 88: 217-21, 2002.
- 4) Kono T, Koseki T, Chiba S, et al: Colonic vascular conductance increased by Daikenchuto via calcitonin gene-related peptide and receptor-activity modifying protein 1. *J Surg Res.* 150: 78-84, 2008.
- 5) Manabe N, Camilleri M, Rao A, et al: Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 298: G970-5, 2010.
- 6) Sato Y, Katagiri F, Inoue S, et al: Dai-kenchu-to raises levels of calcitonin gene-related peptide and substance P in human plasma. *Biol Pharm Bull.* 27: 1875-7, 2004.

- 7) Ogasawara T, Morine Y, Ikemoto T, et al: Influence of Dai-kenchu-to (DKT) on human portal blood flow. *Hepatogastroenterology*. 55: 574-7, 2008.
 - 8) Okada K, Kawai M, Tani M, et al: Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: Who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery*. 153: 365-72, 2013.
 - 9) van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al: Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 362: 129-37, 2010.
 - 10) Balzano G, Zerbi A, Braga M, et al: Fast-track recovery programme after pancreatico- duodeno-ctomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg*. 95: 1387-93, 2008.
 - 11) Berberat PO, Ingold H, Gulbinas A, et al : Fast track-different implications in pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg*. 11: 880-7, 2007.
 - 12) Endo S, Nishida T, Nishikawa K, et al: Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *Am J Surg*. 192: 9-13, 2006.
 - 13) Itoh T, Yamakawa J, Mai M, et al: The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J Int Med Res*. 30: 428-32, 2002.
 - 14) 高垣有作, 川崎貞男, 駒井宏好ほか: 腹部大動脈瘤術後腸管麻痺における大建中湯の腸管蠕動改善効果, 日臨外会誌, 61: 325-328, 2000.
 - 15) Okada K, Kawai M, Uesaka K, et al: The JAPAN-PD Investigators. Effect of Daikenchuto (TJ-100) on Postoperative Bowel Motility and on Prevention of Paralytic Ileus after Pancreaticoduodenectomy: A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Phase II Trial (The JAPAN-PD Study). *Jpn J Clin Oncol*. 43: 436-8, 2013.
-

3 膵頭十二指腸切除術

川井 学* 山上 裕機*²

はじめに

膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy; PD) は幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (pylorus-ring preserved pancreaticoduodenectomy; PpPD) とともに膵頭部領域の腫瘍に対して施行される術式であり、腹部手術の中でもっとも難易度が高い手術の1つである。PDの適応は①幽門上・下リンパ節転移に転移を認める場合や、②十二指腸球部および幽門部に癌浸潤がある症例が適応である。この術式は手術手技および周術期管理の発達により手術関連死亡は5%未満となってきたが、術後合併症の発生率は30~65%といまだ高率である^{1)~5)}。このため、術後合併症を減らすエビデンスに基づいた術式に習熟しなければならない。

本稿では、膵頭部領域の腫瘍に対する標準手術である膵頭十二指腸切除術について解説する。

I. 手術手技

1. 術野の展開

剣状突起から臍尾側5cmまでの大きな上腹部

* Manabu KAWAI 和歌山県立医科大学第二外科 講師

*² Hiroki YAMAUE 同外科 教授

Keywords

膵頭十二指腸切除, 胃排泄遅延, 拡大郭清

正中切開で開腹する。症例によっては剣状突起を切除して良好な視野を得る。肝円索と肝鎌状間膜を切離し、Kent式吊り上げ開腹鉤で術野を大きく展開する。開腹後、生理食塩水で腹腔内を洗浄し、洗浄細胞診を行う。

まず、Kocher 十二指腸授動術から開始する。膵癌の場合、大動脈周囲のNo.16リンパ節は臨床病期決定のためのサンプリングにとどめている。「拡大リンパ節郭清は膵癌の術後生存率向上に寄与するのか」という命題に関する4つのRCTがアメリカ (Johns Hopkins, Mayo Clinic) 2編、イタリア1編、日本1編が報告されている^{2)~5)}。これらの4つのRCTでは拡大郭清は生存率に寄与しないだけでなく、術後合併症発生率を増加させる傾向にあると結論づけている。

Kocher 授動術を頭側に進め、肝十二指腸間膜右縁まで切り込むと、左腎静脈の頭側に膵頭神経叢に覆われた上腸間膜動脈 (SMA) 根が容易に確認できる。

2. 門脈剝離とトンネリング

ついで門脈周囲剝離と膵頭部後面のトンネリングに移る。横行結腸間膜と十二指腸間膜前葉の間、すなわち右側 Toldt 癒合筋膜の延長線上で横行結腸と十二指腸を剝離すると、上腸間膜静脈 (SMV) 本幹が容易に同定できる。そして胃結腸静脈幹 (GCT) を根部で結紮切離する。GCT 根部の視野展開のコツとして、まず右副結腸静脈を

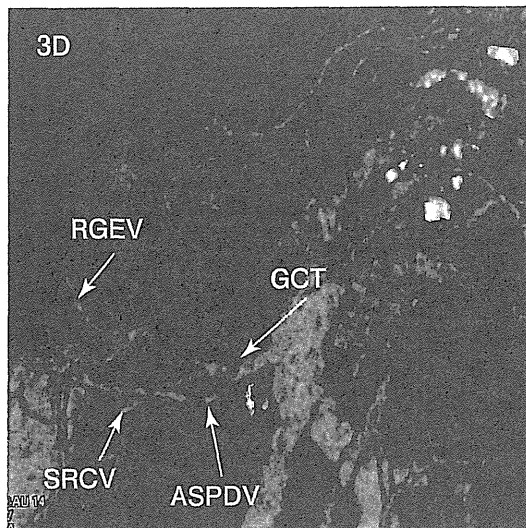


図1 胃結腸状脈幹の露出

胃結腸静脈幹の視野展開のコツとして、まず右副結腸静脈を結紮切離し、胃結腸静脈幹下縁を剥離。つぎに、前上脾十二指腸静脈を結紮切離し、胃結腸静脈幹右縁を剥離すると、胃結腸静脈根部が容易に同定。

ASPDV : anterior superior pancreaticoduodenal vein

RGEV : right gastroepiploic vein

SRCV : superior right colic vein

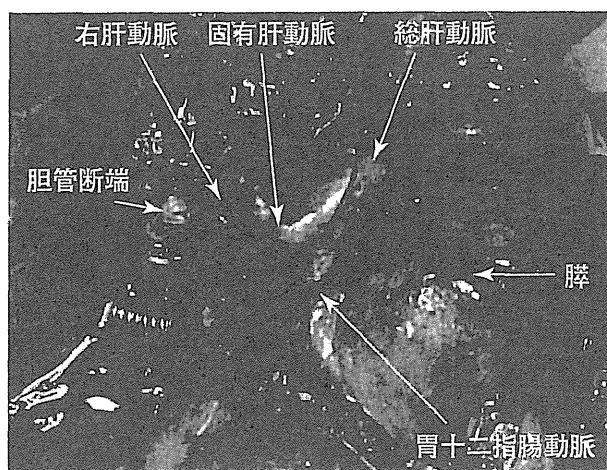


図2 総肝動脈から肝十二指腸間膜郭清

総肝動脈にテーピングを行い、No.8a, 8p リンパ節の郭清。剥離層としては総肝動脈神経叢を可及的に温存する層で行う。ついで、胃十二指腸動脈および固有肝動脈を同定。

結紮切離し、GCT 下縁を剥離する。ついで、前上脾十二指腸静脈を結紮切離し、GCT 右縁を剥離すると、GCT 根部が容易に同定できる (図1)⁶⁾。

SMV 周囲剥離の際に思わぬ出血をみることがあるが、以下の処置で対処できる。①出血点の肝側で把持している場合は、門脈圧が上がらないように出血点の腸管側の把持に変更する。②出血は線状に裂けているのではなく点状に穴が開いているだけのことが多く、指1本で必ず圧迫止血でき

る。あわてて止血鉗子でクランプしたり、やみくもに針糸をかけると、出血点が裂けて点状から線状になり、止血は困難となる。③出血点を血管用セッシで把持し少し牽引すると出血量は減少するので、その部を5-0 プロリン糸などの血管縫合糸を的確にかけて止血する。

3. 胃切離

SMV と脾後面の剥離がほぼ終了した時点で、大網の切離に入る。左・右胃大網動静脈の分岐部付近まで大網を切離する。右胃大網動脈根部を結紮切離し、No.6 リンパ節を一塊として郭清する。引き続いてこの部位に対応する小彎の血管処理を行う。右胃動脈は根部で結紮切離し No.5 リンパ節郭清を行う。PD では胃を約 1/3 残して胃体部を自動縫合器で切離する。

4. 総肝動脈から肝十二指腸間膜郭清

脾癌の場合、2 群リンパ節郭清を基本術式としているので No.7, No.9 リンパ節はサンプリング程度とし、総肝動脈にテーピングを行い、No.8a, 8p リンパ節の郭清を行う。剥離層としては総肝動脈神経叢を可及的に温存する層で行っている。ついで、胃十二指腸動脈および固有肝動脈を同定する (図2)。通常、この時点で右肝動脈を同定

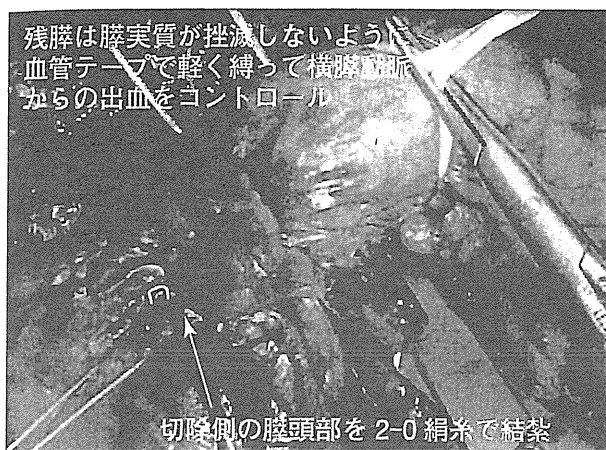


図3 膵の切離

尖刃刀で膵を鋭的に切離。膵切離面からの動脈性出血は5-0プロリンで刺通結紮で止血。

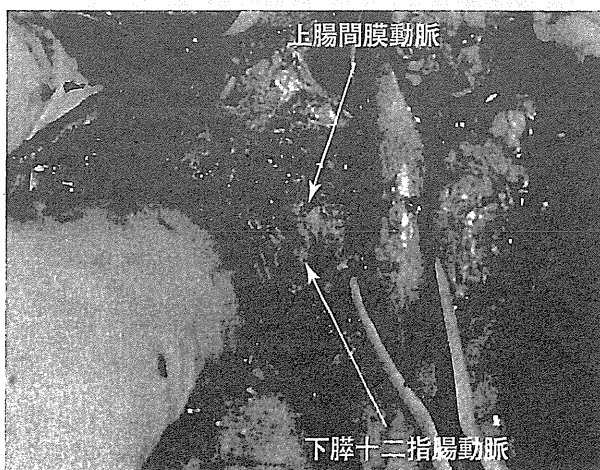
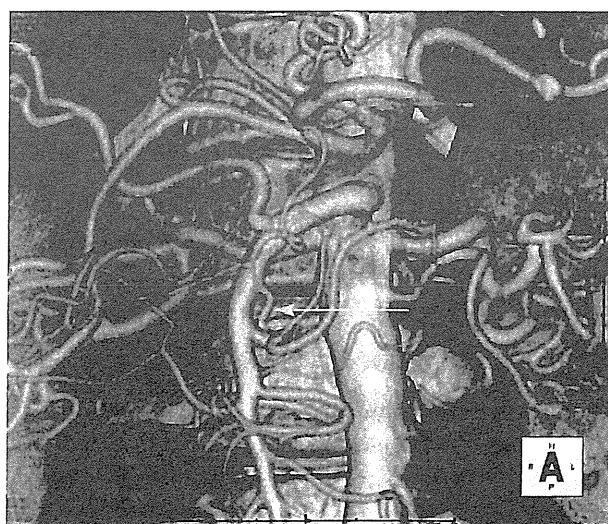


図4 術前 CT 画像による下膵十二指腸動脈の同定

術前 CT 画像による下膵十二指腸動脈の同定上腸間膜動脈の直上で神経叢を切除し、右半周郭清する。

⇒: 下膵十二指腸動脈

しテーピングすることが肝要で、この操作なしにさきに総胆管を剝離すると背面を走行する右肝動脈を損傷する危険性がある。

型どおり胆嚢摘出術を行い、総肝管の高さで胆管を切離し、断端は術中迅速病理診断に提出したのち、肝側胆管にブルドック型血管鉗子をかけて胆汁の流出を予防する。総胆管背面に門脈本幹が見えてくるので、No.12a・12b・12p リンパ節郭清を行い、さきほどの No.8a, 8p リンパ節郭清領域につなげて一塊としてリンパ節郭清をする。胃十二指腸動脈を二重結紮すると門脈本幹がさらによく見えるようになる。

5. 膵切離 (図3)

門脈浸潤がない症例では、トンネリングは SMV 直上で行う。切除側の膵頭部を 2-0 絹糸で結紮し、残る膵尾側は膵実質が挫滅しないように血管テープで軽く縛って横膵動脈からの出血をコントロールする。膵実質切離方法は種々の報告があるが、尖刃刀で膵を鋭的に切離するほうが細い膵管の確認は容易である¹⁰⁾。切除側の膵断端を術中病理診断に提出する。主膵管を確認し、5号の節付き膵管チューブを膵管に挿入し、膵切離面からの動脈性出血は5-0プロリンで刺通結紮で止血する。Oozing 程度の出血は電気凝固するが、できるだけ膵は愛護的に操作する。

6. 上腸間膜動脈周囲神経叢郭清 (図 5)

脾切除を終えると、門脈本幹と SMV 本幹が直下に見えるようになる。脾頭部を門脈本幹から剝離するが、脾頭部と門脈の間には小血管が数本あるためていねいに結紮切離する。脾癌の場合、剝離を終えた門脈本幹と SMV 本幹を左側に牽引すると SMA の拍動がその直下で触知できるので SMA の直上の神経叢を Kelly 鉗子でていねいに



図 5 上腸間膜動脈神経叢の郭清

上腸間膜動脈の直上で神経叢を切除し、右半周郭清。

剝離し、右半周郭清を SMA 根部に向かって行っていく⁶⁾。SMA は SMV に対してやや左側から右側に向けて走行し、空腸第 1 枝が分枝した末梢では SMV の右側を SMA が走行する。このため、SMA の剝離の際には拍動を触知しながら、その方向に注意しなければならない。また、出血量を減少させるコツは、可及的すみやかに下脾十二指腸動脈 (IPDA) を根部で結紮切離することである。最近には簡単に MD-CT から 3D-angiography 像を得ることが可能であり、術前に SMA 根部から IPDA 分枝までの距離を測定しておくことが、SMA を剝離する際に安全に手術を進行させることができる (図 4)⁷⁾。術中の目安として IPDA の分枝位置は脾静脈流入部のやや尾側で分枝する症例が多い。

つぎに門脈浸潤がある場合の手順を解説する (図 6)。門脈合併切除の意義に関しては、R0 は脾癌における長期生存の重要因子であるため、現時点では門脈合併切除によって R0 が得られるならば施行すべきであると考えられる。門脈浸潤があ

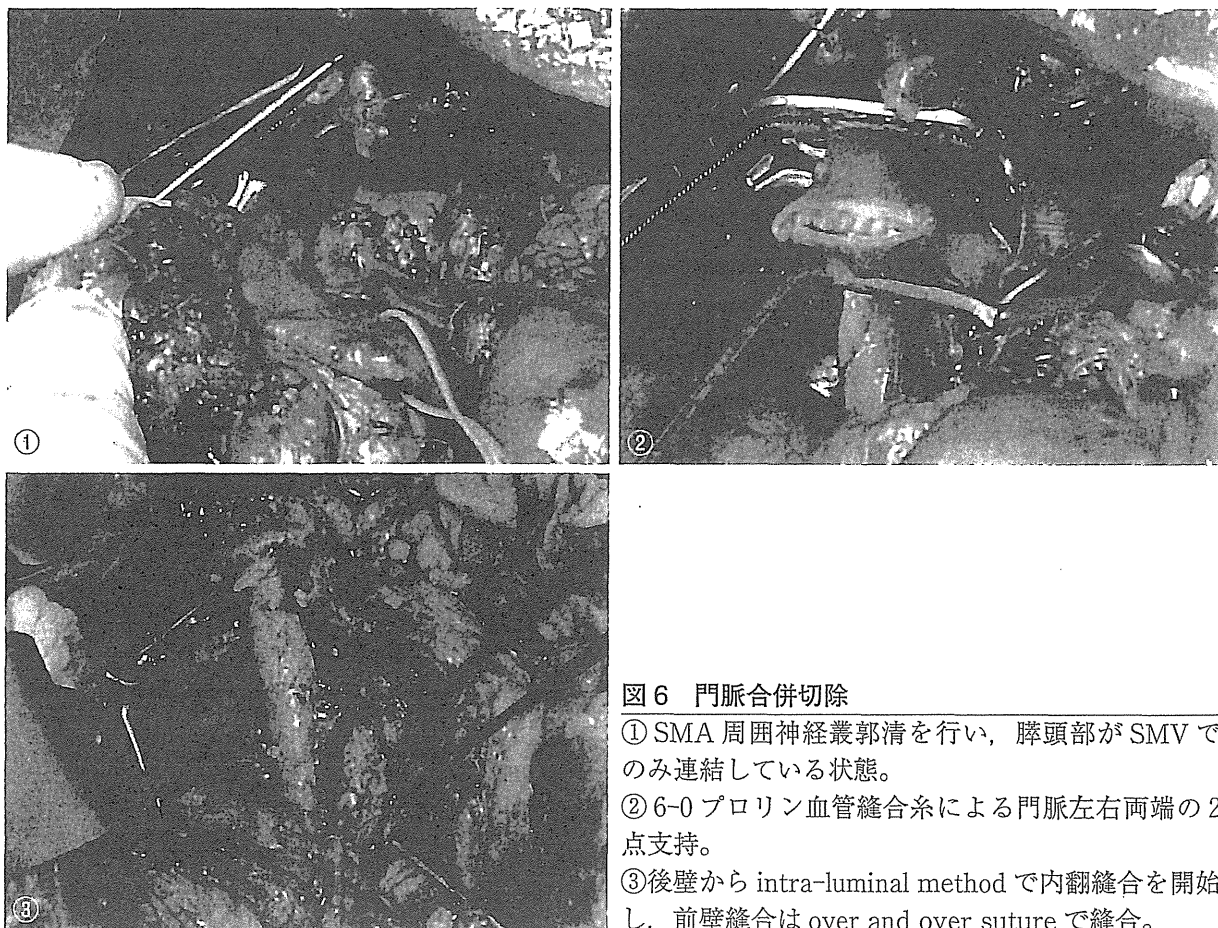


図 6 門脈合併切除

- ① SMA 周囲神経叢郭清を行い、脾頭部が SMV でのみ連結している状態。
- ② 6-0 プロリン血管縫合糸による門脈左右両端の 2 点支持。
- ③ 後壁から intra-luminal method で内翻縫合を開始し、前壁縫合は over and over suture で縫合。



図7 膵空腸吻合

膵実質空腸漿膜筋層：4-0 バスクフィルで結紮縫合。
膵管粘膜空腸粘膜吻合：5-0PDS-II で結紮縫合。
膵管粘膜空腸粘膜吻合は8針で吻合し、膵実質空腸漿膜筋層は基本的には後列と前列の2列吻合を行っている。正常膵で膵に厚みのない軟らかい膵では1列密着吻合を行っている。

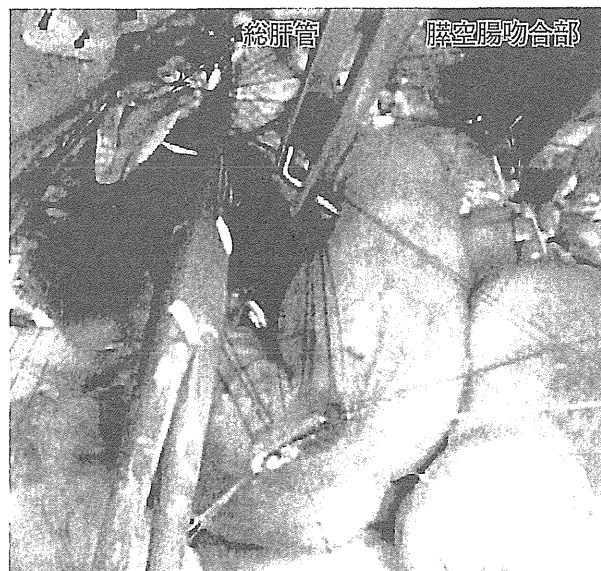


図8 胆管空腸吻合

胆管空腸吻合：5-0PDS-II の結紮縫合で、全層1層縫合で行う。胆管ステントは留置しないが、とくに問題とならない。

る症例では、SMA 周囲神経叢郭清をまず行い、膵頭部が SMV でのみ連結している状態にする。5～7 cm までの門脈切除なら端々吻合が可能である。しかし少しでも緊張がかかるようなら門脈内腔が狭小化するので、術後血栓のリスクが高くなる。そのときは内頸静脈、外腸骨静脈や腎静脈などからグラフトを採取して再建するようにする。門脈再建には 6-0 プロリン血管縫合糸を用いる。まず、中枢側と末梢側の門脈断端の左右両端に支持糸を置き 2 点支持で行う。後壁から intra-luminal method で内翻縫合を開始し、前壁縫合は over and over suture で縫合する。縫合が終了すれば、縫合糸を軽く牽引しながら血管鉗子を順に外していく。クランプ解除は中枢側、末梢側のどちらからでも構わない。再建門脈が血流再開で十分ふくらんだところで growth factor をおいて結紮する。このとき、けっしてきつく縫合糸を締めすぎないことが、再建後の狭窄を来さないコツである。

7. 膵空腸吻合を含めた消化管再建

教室では PpPD-II (Traverso 法：膵・胆管・胃の順で空腸と吻合) と PpPD-III (Billroth I 法：胃・膵・胆管の順で空腸と吻合) を比較した retrospective study において PpPD-II のほうが膵液瘻や DGE の発生頻度が少ないことを報告⁸⁾

しており、再建は PpPD-II で行っている。膵腸吻合は end-to-side に膵管上皮と空腸粘膜が層々吻合になるように行う (図 7)。まず、膵後壁と空腸漿膜筋層を 4-0 バスクフィルで結紮縫合し、ついで膵管上皮と空腸粘膜の吻合を 5-0PDS-II で結紮縫合する。その際、膵管上皮のみと空腸粘膜のみを運針すると裂けて膵液瘻の原因となることがあるので、膵実質と空腸全層を含めてしっかり運針することが肝要である。膵管上皮と空腸粘膜との吻合はお互いの 12 時に 5-0PDS-II をかけて支持糸とすることによって運針の際、良好な視野を得ることができる。9 時から運針を始め、3 時→6 時をかけて、ついでその間にも針糸をかけて後壁の縫合とする。膵管チューブはロストチューブとし、糸による膵管への固定は行わない。教室ではロストステント群と外瘻ステント群における術後合併症を比較する RCT を行った。その結果、ロストステント群と外瘻ステント群における Grade B+C 膵液瘻の頻度は 6% vs. 6% と同等であり、さらにロストステント群で有意に在院日数が短いことを証明した⁹⁾。前壁も同様に、9 時と 12 時および 3 時と 12 時の間にそれぞれ 1 針ずつ糸針をかけて合計 8 針で膵管上皮と空腸粘膜の吻合を行う。

最後に胆管空腸吻合 (図 8) は 5-0PDS-II の

結紮縫合で、全層1層縫合で行う。教室では胆管ステントは挿入しない。最後に胃空腸吻合を行うが、教室で行ったRCTの結果¹⁰⁾により、胃空腸吻合は antecolic route で行っている。

また、ドレーンは臍腸吻合部付近にドレーンを1本のみ挿入し、臍液瘻がなければドレーン自身による感染を防止するため術後4日目で抜去している¹¹⁾。



おわりに

臍頭十二指腸切除術は高難度の手術であり、術後合併症および mortality 減少のためエビデンスに基づいた手術手技を習熟しなければならない。拡大郭清の意義は否定されているが、R0 のための門脈合併切除は意義があると言える。さらなる予後改善に向けて術前放射線化学療法や術後補助化学療法を組み合わせた治療戦略を今後、検討していかなければならない。



文献

- 1) Kawai M et al : Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreaticoduodenectomy : a prospective randomized controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 253 : 495-501, 2011
- 2) Yeo CJ et al : Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, Part 2. Randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 236 : 355-368, 2002
- 3) Farnell MB et al : Pancreas Cancer Working Group. A prospective randomized trial comparing standard pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy in respectable pancreatic head adenocarcinoma. Surgery 138 : 618-630, 2005
- 4) Pedrazzoli S et al : Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas. A multicenter, prospective, randomized study. Ann Surg 228 : 508-517, 1998
- 5) Nimura Y et al : Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas : long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. J Hepatobiliary Pancreat Sci.19 : 230-241, 2012
- 6) 山上裕機. 幽門輪温存臍頭十二指腸切除術. 消化器外科 29 : 1817-1825, 2006
- 7) Kawai M et al : CLIP method (preoperative CT image-assessed ligation of inferior pancreaticoduodenal artery) reduces intraoperative bleeding during pancreaticoduodenectomy. World J Surg 32 : 82-87, 2008
- 8) Tani M et al : Complications with reconstruction procedures in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. World J Surg 29 : 881-884, 2005
- 9) Tani M et al : A prospective randomized controlled trial of internal versus external drainage with pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy. Am J Surg 199 : 759-764, 2010
- 10) Tani M et al : Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy : results of a prospective, randomized, controlled trial. Ann Surg 243 : 316-320, 2006
- 11) Kawai M et al : Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection : Prospective study for consecutive 104 patients. Ann Surg 244 : 1-7, 2006

術後膵液瘻に対する対処

岡田 健一* 山上 裕機*²

はじめに

術後膵液瘻の発生率は膵頭十二指腸切除術では5~20%, 膵体尾部切除術では15~40%と報告されているが, 他の術式においても膵切除術に伴うもっとも厄介な合併症である。その対策として, 術前の減黄方法の工夫, 術中の膵臓の愛護的操作, 膵消化管吻合の選択¹⁾や, 術後適切な術後ドレーン管理などの予防は言うまでもなく, 膵液瘻発症時の対処としては, 近年外科的治療よりも, 内視鏡的治療, 放射線学的治療, 薬物的治療などの非手術的治療技術が発達し, その有効性が認識されつつある。2005年にinternational study group of postoperative pancreatic fistula (ISGPF)によって定義され, 国際的に使用されている膵液瘻定義の重症度分類は治療経過のなかで, 診断して対応するものではなく治療完了後に定義されるものであり, 臨床現場において重要なことは重症化予測因子²⁾の早期発見と迅速な対応である。よって本稿では, 膵液瘻に随伴するさまざまな状態と問題点に応じた対処法について述べる。

* Ken-ichi OKADA 和歌山県立医科大学第2外科

*² Hiroki YAMAUE 同外科 教授

key words

膵液瘻, 再手術, 非手術的治療

I. 吻合そのものに問題があるもの

膵管消化管(空腸・胃)粘膜吻合部狭窄が原因で術後早期に残膵主膵管の拡張を認めるものや晩期合併症として膵管消化管吻合部狭窄を認めるものに対しては, 超音波内視鏡(EUS)ガイド下の治療内視鏡技術が発達し, 経胃的膵管穿刺による膵管消化管吻合部バルーン拡張術や膵管ステント挿入術が可能になっている(図1)³⁾。術後早期になんらかの原因で膵消化管吻合部の膵管の開存が障害されている場合には, 再吻合術を施行したほうが結果的に術後経過は短期間で済む場合もある。その場合の再吻合は新しく膵切離を施行後に再吻合することが望ましい(図2)。

II. ドレナージ不良な有症状性膵液瘻

術後挿入したドレーン位置の移動によりドレナージ不良となったものは, 経皮的に超音波ガイド下, レントゲン透視下, CTガイド下に8Fr.程度のピクテールチューブを挿入する。ドレナージルートは最短距離で膵液貯留部位に達し, 消化管を避けたルートが望ましい。症例により, 経皮経肝的ルートで穿刺ドレナージしなければならない場合もあるが, 肝内血管・胆管損傷に注意を要する。経皮的ドレナージが困難な場合でもEUSガイド下の経消化管的ドレナージにより膵液瘻による貯留腔の穿刺ドレナージが可能で侵襲

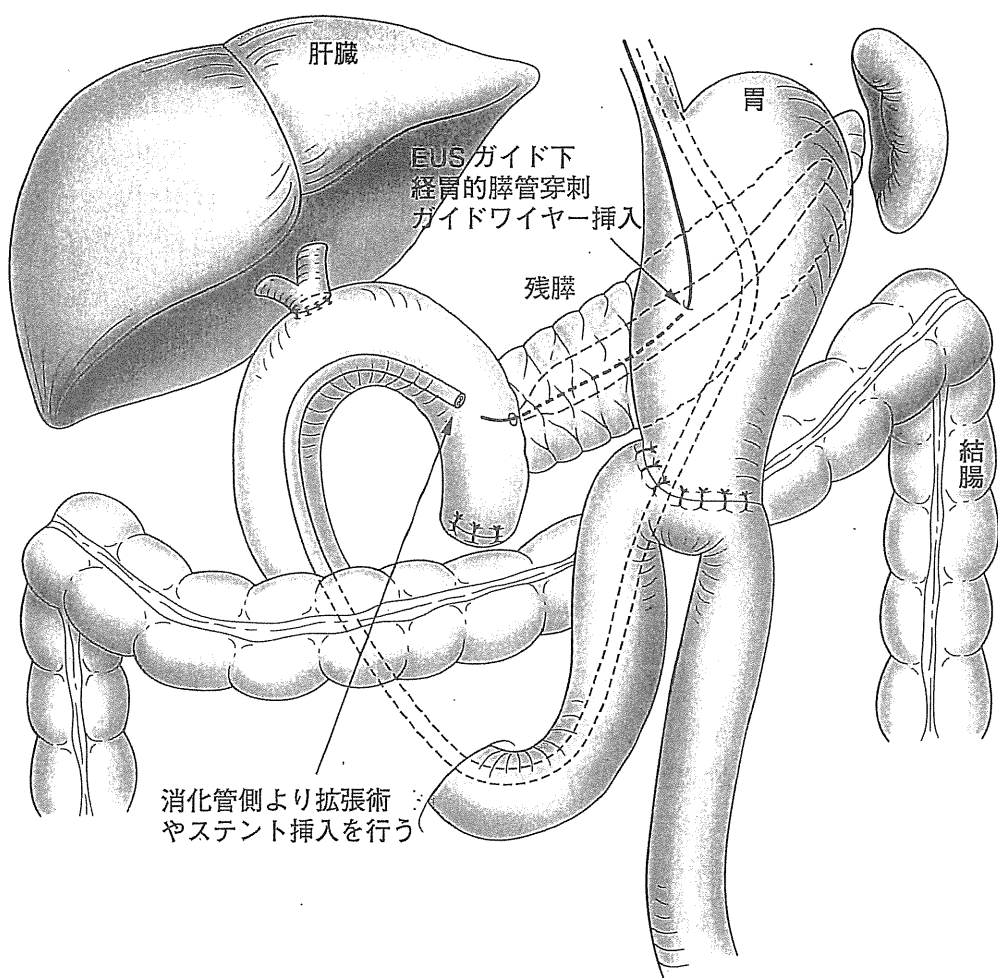


図1 膵頭十二指腸切除 (Child 変法再建) 後の膵管空腸吻合部狭窄に対する治療内視鏡
EUS ガイド下に経胃的膵管穿刺後ガイドワイヤーが挿入される。バルーン拡張術や膵管ステント挿入は消化管側から施行される。

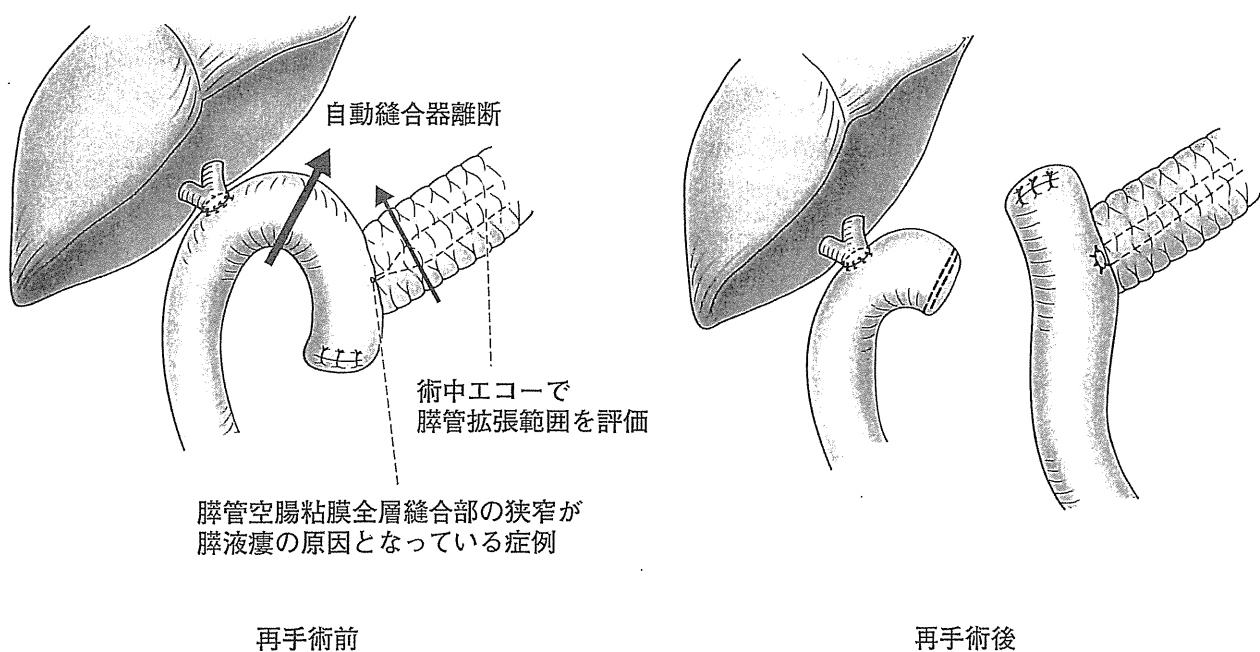


図2 膵頭十二指腸切除術 (Child 変法再建) 後再吻合が必要な場合
尾側膵を授動し膵切除後、再吻合 (Roux-Y 再建) を施行する。

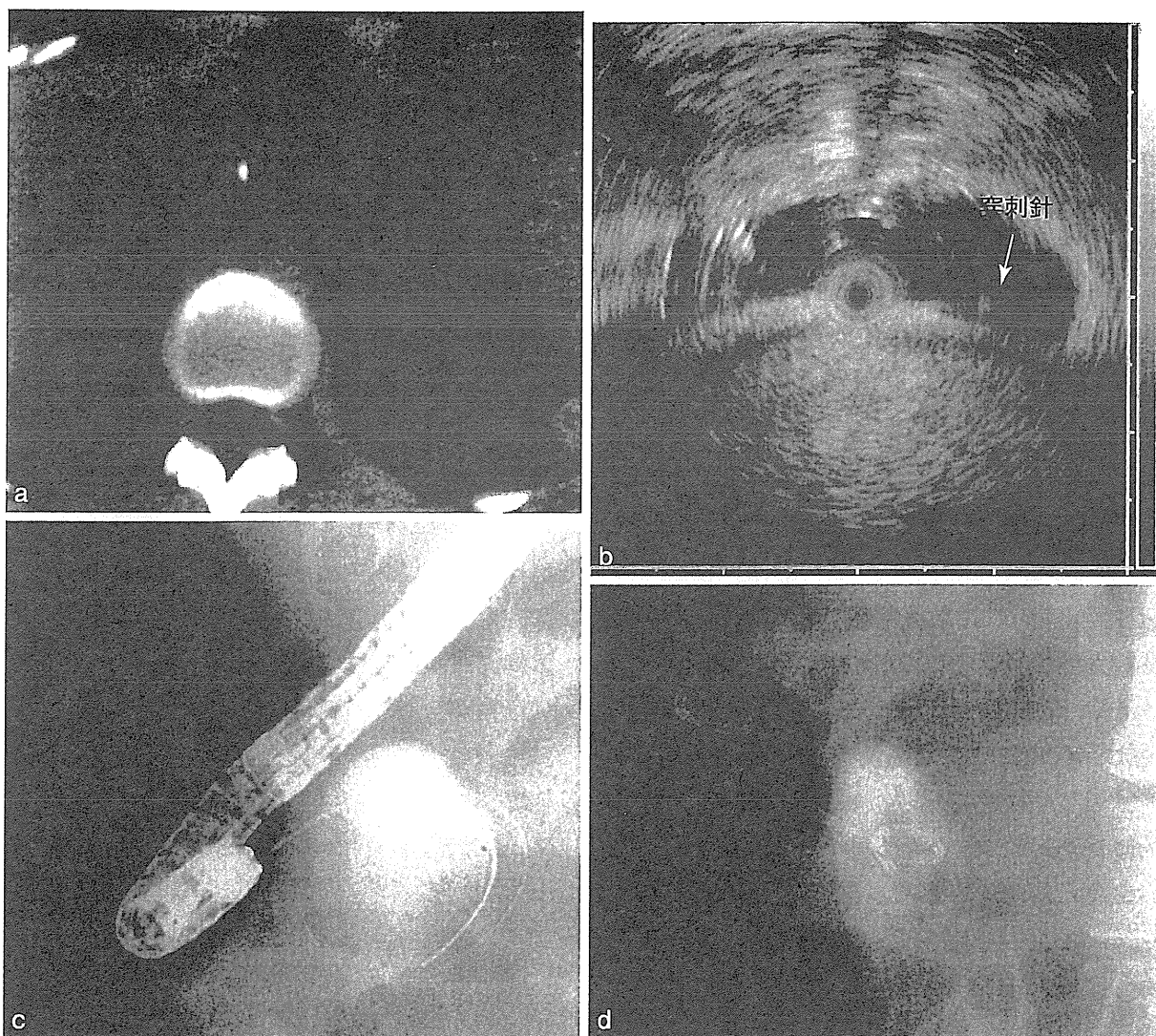


図3 膵体尾部切除術施行後、膵液瘻による有症状性の仮性膵嚢胞に対し経胃的内瘻化チューブが挿入された

- 治療前の仮性膵嚢胞 CT 検査所見。
- 穿刺時の経胃的超音波内視鏡検査所見。
- 穿刺後ガイドワイヤーを挿入。
- レントゲン透視下・内視鏡下に内瘻化チューブ挿入完了。

も比較的少ない(図3a~d)⁴⁾。内視鏡的あるいはCTガイド下に穿刺不可能な腹腔内膿瘍はまずないが、なんらかの理由で、そのアプローチルートに危惧するものがあり穿刺不能な場合は、開腹洗浄ドレナージも検討する。開腹洗浄ドレナージを施行する場合に注意すべきコツは、膵液瘻による貯留液が閉鎖腔に留まっている場合に不必要に大きく閉鎖腔を解放しないことである。開腹ドレナージにより閉鎖腔の解放するその行為自体が、貯留膵液への感染や、膵腸吻合部以外の部位からの消化液との混和を招き、腔の解放は炎症が波及する空間の拡大を意味し、膵液瘻の臨床的重症度

を高めてしまう可能性がある。

Ⅲ. 出血徴候を認める膵液瘻

ドレーン排液に出血徴候を認める場合や、出血を認めなくても、主要血管近傍に感染性膵液瘻を認める場合には間欠的に膵液貯留部と血管に交通が存在する可能性があり、ドレーン排液色の変化にもとづき早急に3相の造影MD-CT検査や血管造影検査を施行する。相当量の出血を疑う場合には、造影CT検査を施行している時間的余裕はなく、最高緊急度で止血治療の準備にかかる。術

後 24 時間以内の早期出血は術中の止血操作が不完全なことによるものであり再開腹止血を行うべきである。晩期出血の原因としては消化管吻合部出血と仮性動脈瘤の破裂による出血がある。これらは、膵液瘻や縫合不全を合併し膵液と腸液、胆汁が混じり膵液が活性化されることによって吻合部周辺の血管が破綻するため出血する場合や、腹腔内膿瘍合併による炎症の波及による出血の場合などがある。晩期出血に対する再開腹は、癒着や線維化、組織の脆弱化のため剝離や止血が困難であると考えられ、膵切除後の腹腔内出血に対しては、血管造影による出血部位の確認と interventional radiology (IVR) が第一選択となることが一般的である。膵頭十二指腸切除術後の仮性動脈瘤の発生部位としては、胃十二指腸動脈や下後膵十二指腸動脈の切離断端があげられるが、その出血部位やその前後の動脈の状態に応じて、コイリングや wall-stent を選択する。IVR で止血不十分であれば躊躇なく開腹止血を行うべきである。また、IVR で止血できた症例においても、大量腹腔内出血を認めた場合は、腹部コンパートメント症候群 (ACS abdominal compartment syndrome) による消化管虚血・壊死への移行に注意し、膀胱内圧の測定を頻回に行う⁵⁾。動脈血ガス分析でアシドーシスが出現してからの対応では消化管の虚血・壊死性変化は不可逆の状態に移行し、多臓器不全に陥ることがほとんどであり、致死率も高い。膀胱内圧の持続的上昇を認め、腹腔内圧上昇 (IAH Intraabdominal hypertension) を疑えば躊躇なく開腹血腫除去を行って腹腔内圧を解放し、数日間の腹部創解放管理 (Open abdominal management) 中に、全身、消化管・腸管膜浮腫を集中治療して改善し、二期的腹部創閉鎖を行う。

■ おわりに

内視鏡的治療、放射線学的治療の発達により術後膵液瘻に対する外科的手術の必要性はほとんどなくなったと言っても過言ではなく、むしろ膵液瘻によって生じた腹腔内組織の脆弱性や易出血性を考慮すると再手術にもっとも向かない術後合併症であろう。しかしながら、内視鏡や IVH の技術には、まだ施設間格差が存在するのも現状であり、膵切除を伴う手術や術後管理はハイボリュームセンターで行われることが望ましい。非手術的方法で問題解決できない場合は、躊躇なく再手術が行われなければならないが、術後膵液瘻においては止血、再吻合、ドレナージなど、その行為自体が傷口を拡げないように注意してダメージコントロールが行われねばならない。

文献

- 1) Okada K et al : Isolated Roux-en-Y Anastomosis of the Pancreatic Stump in a Duct-to-Mucosa Fashion in Patients with Distal Pancreatectomy with En-bloc Celiac Axis Resection Manuscript submitted.
- 2) Kawai M et al : Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy : multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci 18 : 601-608, 2011
- 3) Itoi T et al : EUS-guided rendezvous with single-balloon enteroscopy for treatment of stenotic pancreaticojejunal anastomosis in post-Whipple patients (with video). Gastrointest Endosc 73 : 398-401, 2011
- 4) Piraka C et al : EUS-guided transesophageal, transgastric, and transcolonic drainage of intra-abdominal fluid collections and abscesses. Gastrointest Endosc. 70 : 786-792, 2009
- 5) 織田 順 : 腹腔内圧測定法と Abdominal Compartment Syndrome の診断基準 特集 : Abdominal Compartment Syndrome, ICU と CCU 集中治療医学 34-37 (505-512) 医学図書出版, 2010

現場の今!リアル!がわかる

最新 消化器看護

会員制 隔月刊誌

日総研グループ／日総研出版 2013年6月15日発行



www.nissoken.com

TEL ☎ 0120-054977

FAX ☎ 0120-052690

E-mail cs@nissoken.com