マンニトールによる mechanical bowel preparation の試み

聖路加国際病院外科

館 正弘	棚瀬信太郎	中村 清吾	木村 一郎
庭野 元考	大多和考博	山名 哲郎	窪田 徹
三枝 弘志	長島 英子	西尾 剛毅	

大腸手術の術前腸管処置を103人の患者を対象として7.5%マンニトール溶液1.2Lを用いて行いその有用性を検討した。

(結果) 1. 8時間で完了し、94%が良好な受容を示した。2. 施行前後のデータの変動から1.5Lの電解質輸液が必要である。3. 腸内容の排除は69%が良好であるが、ガスの発生が46%に認められた。4. 術後感染症は1%のみであった。5. 経口抗生物質を併用しない場合には、大腸菌の増加が推測された。

以上よりマンニトール溶液の経口による術前腸管処置はガスの発生という問題点はあるものの、きわめて有効かつ、便な方法であることが確認された。

Key words: oral mannitol, mechanical bowel preparation, colonic microflora, postoperative wound infection

はじめに

大腸手術後におこる術後感染症、縫合不全を防止するためには、よい bowel preparation は必須であるとされ^{1)~3)}、それには経口抗生物質の投与と mechanical preparation が基本となっている^{1)4)~6)}。

欧米では、経口抗生物質を投与するか否かは大きな論争的になっており、術前からの非経口抗生物質投与の有効性が広く認識された現在、経口抗生物質を用いない施設もみられるようになった²⁾⁷⁾⁸⁾。

一方の mechanical preparation に関しては何らかの方法で必ず施行されているようである。

当院では Nichols らの bowel preparation¹⁾を1978年より採用してきた。これは3日間の低残渣食と手術2日前に生理食塩水による浣腸を行い、手術1日前には浣腸をせず経口抗生物質により腸管内を殺菌しようというものである。われわれはさらに非経口抗生物質を術前から投与し、術後感染症発生率3.1%という非常に良好な成績を得ている⁹⁾。この成績自体、非常に満足すべきものであるが、患者にとって3日間におよぶ機械的腸管処置は非常に苦痛であり、しかも全例に collapse した大腸が得られるわけではなく、決して理想

的な bowel preparation といえるものではないと考える。

欧米でも患者の受容が良く、より短時間で確実な mechanical preparation が長い間模索されていたが、1970年代からいくつかの新しい方法が開発された。われわれはこれらのうち、マンニトールの経口投与による方法に着目し1986年より103例に施行した。

臨床データ、患者の受容、腸管の状態、腸内容物の培養、合併症などの結果をまとめ、他の mechanical preparation との比較や変わりつつある mechanical preparation の意義についても検討を加えたので報告する。

対象および方法

1. 対象疾患

1986年2月から、1988年2月までに待期的手術を行った103例を対象とした。

その内訳は、大腸悪性腫瘍77例、大腸良性疾患6例、他臓器悪性腫瘍16例、他臓器良性疾患4例である。なお、臨床症状から腸閉塞が疑われるものは除外した (Table 1)。

2. マンニトールの投与方法

手術前日の午前中に、7.5%マンニトール1,200mlを2時間以内に服用させる。同時に制吐および腸管蠕動促進の目的で、メトクロプラミドを点滴静注し、カリ

Table 1 Diagnosis in 103 patients

Disease	Number of patients
Rt.colon carcinoma	12
Descending colon carcinoma	5
Sigmoid colon carcinoma	31
Rectal carcinoma	29
Stoma complication	3
Colo-cutaneous fistula	1
Colon stenosis	1
Diverticulosis	1
Gastric carcinoma	9
Hepato-biliary carcinoma	5
Miscellaneous	6
Total	103

ウムを含んだ電解質輸液を行う。食事は流動食とする。なお強度の狭窄が疑われるような症例では手術前々日にマンニトール600mlによるテスト投与を行い、嘔吐や腹部膨満がなくスムーズに排便が認められれば、翌日に通常の1,200mlを用いた (Table 2)。

3. 抗生物質の投与および手術方法

経口抗生物質はゲンタマイシン540mg, メトロニダゾール750mgを手術前日の午後投与した。非経口抗生物質は原則的に、第2世代のセファロスポリンを用い、麻酔導入直前から始め、術後平均7日間投与した。

大腸手術は84例に対して行われ、直腸切断手術17例、大腸切除・吻合手術67例、そのうち低位前方切除手術は9例で機械吻合器を用いた。手術は通常の無菌的操作で行い、腸管吻合は機械吻合を除いて2層吻合で行い、閉腹時生理食塩水による腹腔内洗浄を行ったが、開腹創の抗生物質洗浄などは施行していない。

4. データの集積

腹痛、嘔吐の有無を記録し、第1回排便の時間、排便回数、排便終了時間、最終便の性状を記録した。患者の受容はアンケートにより調査。腸管の内容物およびガスの評価は術者により行った。

開始当初の30例に対しては施行前後の血清総タンパ

ク、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、ナトリウム、カリウム、クロール、の変化を調べ、体重の変化は47例で検討した。

14例に対して切除標本の腸内容物の培養を行い、マンニトール投与前後の腸内細菌数の変化を以下の方法で調べた。さらに5例に対しては経口抗生物質の投与をせずにマンニトール単独の便の細菌数の変化を調べた。

培養方法は腸内容物1グラムを採取直後にケンキポーターに入れ、チオグリコレート溶媒で10倍に稀釈し、1,000回転1分間遠心し、上清を10倍稀釈し、血液寒天培地、トリガルスキー培地、GAM寒天培地を用いて好気および嫌気培養を10日間行い菌種を確認した。

また術後合併症の有無、下痢の日数等を記録した。臨床データ、細菌数の差の検定はt検定を用いた。

結 果

1. Tolerance

101例(98%)が時間内に服用できた。胃管を必要としたものが1例、ひどい嘔吐により中止したものが1例あった。服用できた患者のうち、一過性の嘔吐を生じた例が12例(11%)、腹痛が4例(4%)に認められたが1例を除いて軽いものであった。

2. 排便に関して

マンニトール服用開始後平均76分で排便が始まり、排便回数は平均8回、8時間後に終了した。最終便は水様となった。

3. 患者の受容

楽である63人、まあまあ楽33人、かなり辛い5人、二度とやりたくない2人、と94%の患者が良好な受容を示した (Fig. 1)。

4. 腸管の評価

術者による腸内容物の排除の判定は99例についてなされ、良好(腸内容物なし)68例、液状20例、固形便11例という結果であったが、腸管内ガスの量は大量12例、中等量34例、少量53例と、ガスが多いのが欠点といえるが、腺管吻合の妨げとなったものはなかった (Fig.

Table 2 Oral mannitol mechanical preparation regimen

Preoperative day 2	full diet
day 1	clear liquid diet 7.5% mannitol 1200 ml gentamycin 540 mg and metronidazol 750 mg by mouse intravenous fluid; lactated ringer 100 ml, KCl 20 mEq, Metocloplamide 40 mg
Day of surgerv	intravenous antibiotics

Fig. 1 Patient assessment

Fig. 2 Adequacy of colonic cleansing

Fig. 3 Effect of oral mannitol mechanical preparation on change in hematologic and biochemical values

2).

5. 検査データ, 体重の変化

前後で有意な差があったのは平均0.6kgの体重の減少であった。有意差は認めなかったが、血清カリウム値の減少を認めた (Fig. 3)。

6. 腸内細菌数の変化

培養の結果検出率の高かった大腸菌、ガンマ連鎖球菌、肺炎桿菌、バクテロイデスフラジリスについて比較すると一様に減少が認められ、中でも大腸菌、バクテロイデスフラジリスについては有意な差があった。経口抗生物質を投与せず、マンニトール単独の場合の便培養を行っても、大腸菌の爆発的増加は認められな

Fig. 4 Changes in colonic microflora following oral mannitol mechanical bowel preparation combined with oral gentamycin and metronidazol (n=14)

Fig. 5 Changes in colonic microflora following oral mannitol mechanical bowel preparation without oral antimicrobial prophylaxis (n=5)

かった (Fig. 4, 5).

7. 合併症

マンニトールそのものによる合併症としては1例に嘔吐によるマロリーワイス症候群が認められた (ただし軽度なもので、保存的治療にて軽快した)。

術後の合併症としては腸閉塞5例、創離開3例、創部漿液腫2例、創感染症1例であった。いわゆる術後感染症としては創感染症1例 (1%) のみであった。

また術後5日間以上の下痢が続いたのは9人 (7%) であった。そのうち便培養で病原菌が検出されたものは1例もなかった。

考 察

1. Mechanical preparation は本当に必要か?

大腸手術に伴う高率の術後感染症、縫合不全は、便の存在に原因があることは明らかである²⁾¹⁰⁾。便には2つの問題があるとされており、1つは、便中の腸内細菌が感染性を持つこと、他の1つは、便塊のために圧力がかかり縫合不全を招くということである。

以前は腸内細菌数を減少させるために、徹底した mechanical preparation と経口抗生物質の両者が欠くべからざるものとされたが³⁾¹¹⁾、mechanical preparation 単独ではどのような方法をとっても、便1グラム中の細菌数は減少しないことが確認されている¹⁾⁶⁾¹²⁾。さらに非経口抗生物質を手術直前から投与し組織内抗生物質濃度を上げておけば、腸管内の殺菌をする必要はないというのが近年の欧米の考え方となっている²⁾⁸⁾¹²⁾。このように腸内細菌に関しては mechanical preparation は大きな意義を持たなくなっているようである。

次に、吻合部の保護のために便塊を除去することはきわめて当然のようにも思われるが、実際はこのことを厳密に証明した文献はない。Goligher らは1970年代初めに、preparation の良、悪で縫合不全に有意の差があったと発表しているが³⁾¹¹⁾、preparation が悪いと判断された群のなかに腸閉塞のあるものが含まれており完全な controlled study とはいえ難く、また使用されている抗生物質や縫合糸も現在のものよりかなり劣っている点を考慮に入れなければならない。

近年、外傷時に全身状態が良く、副損傷のない場合には、大腸を1期的に切除、縫合しても成績が変わらないとする報告がみられるようになった¹³⁾。もちろんこのことを悪性腫瘍の場合にあてはめるわけにはいかないが、便の存在そのものが縫合部に悪影響を与えないことを表わしているようにも思われる。

さらには、一切の bowel preparation をせずに非経口抗生物質の投与のみで大腸切除手術を行ったという初めての試みが最近報告され¹⁴⁾、術後縫合不全0、術後感染症8.3%という優秀な成績であり大きな反響を呼んでいる。今後多くの追試がなされることと思われる。

なかば伝統的に行われ、その意義についてはあまり顧みられなかった mechanical preparation であるが、優秀な非経口抗生物質や強度に優れた吸収糸が登場し、また手術前後の管理が発達した現在、その意義は急速に薄れつつあるかもしれない。

2. 新しい mechanical preparation

伝統的な mechanical preparation では3日から5日かかるうえ、患者の疲労度の割に満足できる preparation は得られない。ある報告によると empty colon は全体の20~30%にしか得られないという¹⁵⁾¹⁶⁾。

そこでより短時間で、容易に、確実な preparation を得るための方法が模索され、elementary diet や whole bowel irrigation や、oral bowel irrigation などが開発された。これらにより、外来ベースでの大腸内視鏡検査や、質の高いバリウム注腸像がえられるようになったほか、手術前の入院期間の短縮につながり (手術前の入院期間と術後合併症とは、有意な相関があるとされている¹⁰⁾)、欧米では急速に広まった。

(1) マンニトールによる mechanical preparation

今回、われわれが取り上げたマンニトールによる mechanical preparation は oral irrigation に属するものである。

マンニトールは六水素基アルコールで、その経口投与により下痢が生じることは古くから知られていた¹⁷⁾。1960年代には肝硬変による腹水や、腎不全時の浮腫の治療にマンニトールの経口投与が試みられた。同時に体内での代謝経路が研究され、経口投与されたマンニトールは8割近くが吸収されずに排出されることが明らかにされた¹⁷⁾¹⁸⁾。

マンニトールは5.5%溶液が等張である¹⁸⁾。10%から20%の高張マンニトール溶液は胃、十二指腸で水・電解質を引き込み、ほぼ倍量の等張液となり、腸内容物を押し流すのである¹⁷⁾。10%マンニトール溶液1L で便中にマンニトール62mg、ナトリウム78mEq、カリウム37mEq が排泄され、全体として2L の排液になるという¹⁷⁾。

Mechanical preparation としては、1970年代後半からバリウム浣腸や大腸内視鏡の前処置として用いられた¹⁹⁾。大腸手術に用いられたのは1980年前後からであ

る²⁰⁾。

5%溶液から、20%溶液までさまざまな濃度が試みられたが、クリーブランドクリニックなどでの試行の結果、10%溶液1Lがほぼ最適であるといわれている²¹⁾。

体液を動員してirrigationを行うので、輸液はmechanical preparationのセットと考えるべきである。われわれは80mEqのナトリウム、20mEqのカリウムを含む輸液を行ったが、0.6kgの体重減少、0.2mEqのカリウムの減少を認めており、ナトリウム80mEq、カリウム40mEq程度を含む1.5~2Lの輸液が必要である。

マンニトールの最大の利点は、その甘みのある味のため飲みやすく胃管などは必要としないことである。時として嘔気を訴えることがあり、今回も11%に認められたが、メトロプラミドの投与が有効であった。

患者の受容は良好で²¹⁾、われわれの施行でも90%以上が楽であったとしている。

文献的にはpreparationは半日ででき、腸管のpreparationも60~80%に満足できる状態が得られるという¹⁵⁾。今回も良好なpreparationは69%に得られている。術前の注腸検査でかなり狭窄の強い例でも、臨床的に排便、排ガスのある場合には手術前々日に半量での試験投与を行っているが、preparationできる例が多く、これは生理的な下痢にメカニズムが近いためではないかと考えている。

欠点は腸管内のガスが多くなることである²²⁾。今回も46%に中等度以上のガスを認めている。この腸管内ガスに関してはKeighlyらが詳細に研究しており、彼らは大腸菌によってマンニトールが代謝され、水素ガス・メタンガスが発生するためであると推測している²³⁾。また、ガスの濃度によっては可燃性が高くなるとされ、事実、1979年にはポリペクトミー時²⁴⁾、1982年には電気メスを使用して腸切開したとき²²⁾に爆発が起きたという報告がある。

Keighleyらは大腸菌の数も1gあたり1,000倍以上増え、術後感染症も41%に上ったと報告している²⁵⁾。そこで今回、腸内容物の培養を行ってみたが、マンニトール単独でも大腸菌を含めて増加は認められず、ゲンタマイシン、メトロニダゾールを経口投与すれば細菌数は著名に抑制されている。

ただしマンニトール単独の場合、肺炎桿菌・ガンマ連鎖球菌は、おそらく稀釈によると思われる減少が生じているのに対し、大腸菌数は不変であることから、実際の大腸菌数は増加している可能性がある。

われわれの術後感染症は1例しか認めていない。クリーブランドクリニックの報告でも10%（経口抗生物質を使用した時は0%）と良好な成績が得られている²¹⁾。

このようにマンニトールと大腸菌との関係はまだ検討の余地があるように思われるものの、われわれは一応安全のために必ず経口抗生物質を用い、万一の爆発を考え、内視鏡的ポリペクトミーは行わず、腸切開には電気メスを用いないようにしている。なお腸閉塞例では絶対的禁忌である。

(2) エレメンタリーダイエット

1970年にWinitzがエレメンタリーダイエットにより便の量が減少し腸内細菌数も減少することを発表しmechanical preparationとして用いる可能性を示した²⁶⁾。しかしその後の追試では腸内細菌数は減少せず¹²⁾¹⁵⁾（好気性菌は減少する）またpreparationの状態も期待されたほどではなく、ある報告では80%にgross residueが認められたという¹⁵⁾。なによりもmechanical preparationに5~7日かかること、味も改良されたとはいえ、おいしいとはいえないところが欠点である。

現在、栄養支援の悪い患者にのみ適応があるように思われる。

(3) Whole gut irrigation

これは1973年、Hewittらによって、コレラ患者のナトリウムイオン輸送の研究に基づき始められた²⁷⁾。胃管を挿入し5~13Lの水を毎分30~50mlの速さで注入しirrigationを行う。6時間ほどで可能であり、ほぼ60%以上にempty colonが得られるという、新しいmechanical preparationの先駆けとなる画期的な方法であり、1970年代後半にはさかんに施行された¹⁶⁾。

ただし胃管の不満がほぼ100%の患者から出るのに加え、水分吸収による体重増加が2.7kg平均おこるとされ、年長者や心不全、腎不全の患者では禁忌となる点が問題である¹⁵⁾。また速度調節や嘔吐の監視の必要があり、いまではマンニトールなどのoral irrigation法が好まれるようになっていく。

(4) ポリエチレングリコール溶液を用いたmechanical preparation

1980年にDavisがwhole gut irrigationの欠点を補うべく開発したものである²⁸⁾。灌流溶液中のナトリウムを Na_2SO_4 、 NaHCO_3 の形で入れ、滲透圧を保つものとしてポリエチレングリコール4000を使用・体液との水分移動を0に近くした。

preparation は半日ででき、70～80%が良好な preparation が得られるという²⁹⁾。平均3～4Lの溶液をのむことになるが体重や電解質の変動は少ないといわれている²⁹⁾。味には好みもあろうが、クリーブランドクリニックの controlled study ではマンニトールより少し飲みにくいようであるが、90%以上の患者が飲めるようである³⁰⁾。

マンニトール溶液で認められるようなガスの発生は少なく²⁹⁾³⁰⁾、ポリペクトミーにも使用できる点が最大の利点といえるようである。本邦でも試行が始められており³¹⁾³²⁾、製剤としての発売が待たれるところである。

文 献

- 1) Nicholes RL, Broid P, Condon RE et al: Effect of preoperative Neomycin-Erythromycin intestinal preparation on the incidence of infections complications following colon surgery. *Ann Surg* 178 : 453-462, 1973
- 2) Hares MM, Williams JA: The effect of bowel preparation on colonic surgery. *World J Surg* 6 : 175-181, 1982
- 3) Rosenburg IL, Graham NG, Dombal FT et al: Preparation of the intestine in patients undergoing major large bowel surgery, Mainly for neoplasms of the colon and rectum. *Br J Surg* 58 : 266-269, 1971
- 4) Condon RE: Preparation of the bowel for colon and rectal operation. *J Surg Practice* 8 : 10-28, 1979
- 5) Nicholes RL, Condon RE: Preoperative preparation of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 131 : 323-337, 1971
- 6) Bornside GH, Cohn I: Intestinal antisepsis. *Gastroenterology* 57 : 569-573, 1979
- 7) The Norwegian Study Group for Colorectal Surgery: Should antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery include agents effective against both anaerobic and aerobic microorganisms? A double-blinded, multicenter study. *Surgery* 97 : 402-407, 1985
- 8) Goligher JC: *Surgery of the Anus Rectum and Colon*. 5th Ed. Bailliere Tindall, London, 1984, p519-525
- 9) 柵瀬信太郎, 牧野永城: 結腸手術に予防的抗生物質は必要か, *外科* 48 : 464-470, 1986
- 10) Altemeier WA, Hummel RP, Hill EO: Prevention of infection in colon surgery. *Arch Surg* 93 : 226-253, 1966
- 11) Irvin TT, Goligher JC: Aetiology of disruption of intestinal anastomosis. *Br J Surg* 60 : 461-464, 1973
- 12) Arabi Y, Dimock F, Burdon DW et al: Influence of bowel preparation and antimicrobials on colonic microflora. *Br J Surg* 65 : 555-559, 1978
- 13) Nallathambi MN, Ivatury RR, Shah PM et al: Penetrating right colon trauma. *Am Surg* 53 : 209-214, 1987
- 14) Irving AD, Scrimgeour D: Mechanical bowel preparation for colonic resection and anastomosis. *Br J Surg* 74 : 580-581, 1987
- 15) Keighley MRB: A clinical and physiological evaluation of bowel preparation for elective colorectal surgery. *World J Surg* 6 : 464-470, 1982
- 16) Panton ONM, Atkinson KG, Crichton EP et al: Mechanical preparation of the large bowel for elective surgery. *Am J Surg* 149 : 615-619, 1985
- 17) Gertman PM, Gagnon O, Iber FL: Controlled diarrhea in the treatment of cirrhosis. *JAMA* 197 : 257-260, 1966
- 18) James JW, Evans RA: Use of oral mannitol in the oedematous patient. *Br Med J* 21 : 463-465, 1970
- 19) Palmer KR, Khan AN: Oral mannitol; a simple and effective bowel preparation for barium enema. *Br Med J* 27 : 1038, 1979
- 20) Newstead GL, Morgan BP: Bowel preparation with mannitol. *Med J Aust* 2 : 582, 1979
- 21) Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC et al: A prospective, randomized, double-blinded study of 10% mannitol mechanical bowel preparation combined with oral neomycin and short-term, perioperative, intravenous fragyl as prophylaxis in elective colorectal resection. *Surgery* 98 : 861-865, 1985
- 22) Zaroni CE, Bergamini C, Bertoncini M et al: Whole-gut lavage for surgery: A case of intraoperative colonic explosion after administration of mannitol. *Dis Colon Rectum* 25 : 580-581, 1982
- 23) Keighley MRB, Taylor EW, Hares MM et al: Influence of oral mannitol bowel preparation on colonic microflora and risk of explosion during endoscopic diathermy. *Br J Surg* 68 : 554-556, 1981
- 24) Bicard MA, Gaucher P, Lassalle C: Fatal colonic explosion during colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 77 : 1307-1310, 1979
- 25) Hares MM, Greca F, Youngs D et al: Failure

- of antimicrobial prophylaxis with cefoxitin, or metronidazole and gentamicin in colorectal surgery. Is mannitol to blame? *J Hosp Infec* 2 : 127—133, 1981
- 26) Winitz M, Adams RF, Seedman DA et al: Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diets. *Am J Clin Nutr* 23 : 546—559, 1970
- 27) Hewitt J, Rigby J, Reeve J et al: Whole-gut irrigation for largebowel surgery. *Lancet* 2 : 337—340, 1973
- 28) Davis GR, Santaana CA, Morawski SG et al: Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 78 : 991—995, 1980
- 29) Adler M, Quenon M, Adin DA et al: Whole gut lavage for colonoscopy: A comparison between two solutions. *Gastrointest Endosc* 30 : 65—67, 1984
- 30) Fazio BD, Dagelman DG: Comparison of oral lavage methods for preoperative colonic cleansing. *Dis Colon Rectum* 29 : 699—703, 1986
- 31) 上野文昭, 荒川正一, 岩村健一郎ほか: 非吸収性, 非分泌性経口腸管洗浄液を用いた大腸内視鏡検査前処置法の検討. *Prog Dig Endosc* 27 : 197—201, 1985
- 32) 安田聖栄, 野登 隆, 池田正見ほか: Polyethylene Glycol 電解質液を用いた全腸管洗浄法による術前大腸処置の検討. *日消外会誌* 21 : 1299—2405, 1988

Bowel Preparation with Oral Mannitol

Masahiro Tachi, Sintaro Sakurai, Seigo Nakamura, Ichiro Kimura, Mototaka Niwano,
Takahiro Ohtawa, Tetsuo Yamana, Toru Kubota, Hideko Nagashima,
Masashi Saegusa and Takeki Nisio

Department of Surgery, St. Luke's International Hospital

Between 2/86—2/88, 103 pts were evaluated. The pt drank 1.2 L of a 7.5% solution of mannitol during the morning of the day before surgery, combined with oral antibiotics and perioperative intravenous antibiotics. The mean time to complete the preparation was 8 hours. 96 pts thought this type of preparation was good. 12 pts vomited and 4 pts complained abdominal pain. No significant changes occurred in the serum level of electrolytes, however, pts lost an average of 0.6 kilograms during preparation. The adequacy of bowel preparation was assessed at each operation, 68 pts had satisfactory results, however, 46 pts had moderate and large amount of intestinal gass. Samples of colonic contents were compared in pts prepared by oral mannitol alone, oral mannitol with oral antibiotics and in pts who didnot undergo any preparation. In the pts without reciving oral antibiotics, the mean number of microflora except E-coli was significantly lower than that of controles and oral antibiotics reduced all colonic microflora including E-coli. The postoperative infection developed in only one case (perineal wound infection). We conclude the 1-day mechanical preparation with 7.5% mannitol combined with oral antibiotics is a safe, effective and simple method for reducing the septic complications.

Reprint requests: Masahiro Tachi Department of Surgery, St. Luke's International Hospital
10-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo, 104 JAPAN