

ICG 検査からみた閉塞性黄疸患者に対する肝機能の評価

—とくに大量負荷試験の有用性について—

東京女子医科大学附属第二病院外科

熊沢 健一 大石 俊典 大東 誠司 窪田 公一
浅海 良昭 大谷 洋一 芳賀 駿介 梶原 哲郎

閉塞性黄疸患者における indocyanine green (以下 ICG) 検査値の特徴を明らかにする目的で過去 9 年間に ICG 検査を行った入院患者 183 例を肝硬変群 105 例と肝硬変を伴わない胆道疾患群 78 例に分け、さらに胆道疾患群を黄疸群 35 例と無黄疸群 43 例に分け比較検討した。検索項目は 0.5 および 3.0 mg/kg 負荷時の消失率 ($K_{0.5}$, $K_{3.0}$) と最大除去率 (R_{max}) とし、それぞれの消失率と R_{max} の相関をみた。肝硬変群は $K_{0.5}$ が相関係数 0.724, $K_{3.0}$ が 0.869 とともに強い相関を示した。これに対し黄疸群は $K_{0.5}$ が 0.525, $K_{3.0}$ が 0.832, 無黄疸群は $K_{0.5}$ が 0.524, $K_{3.0}$ が 0.791 と $K_{3.0}$ では強く相関したが、 $K_{0.5}$ ではバラつきを認めた。また、肝硬変群では $K_{0.5}$ との相関の回帰直線の傾きが 0.799 を示したのに対し、黄疸群は 0.392 と傾きが緩やかであった。さらに肝 2 区域以上切除 26 例中術後総ビリルビンが 10 mg/dl 以上を示した 11 例の術前 R_{max} と $K_{3.0}$ は低値を示したが、 $K_{0.5}$ はバラつきがあった。したがって、閉塞性黄疸患者の術前 ICG 検査としては R_{max} が優れており、消失率でみるならば負荷量を多くした $K_{3.0}$ の方が肝予備能を反映していた。

Key words: preoperative evaluation of hepatic function in obstructive jaundice, tolerance test of indocyanine green

はじめに

近年、胆道系疾患に対して積極的に肝切除が行われている¹⁾。しかしながらこれらの疾患は癌による胆管狭窄や結石充満により胆汁うっ滞、さらには閉塞性黄疸や化膿性胆管炎を引き起こしていることが多く少なからず肝障害を起している。一方、胆道系疾患のなかには肝葉切除以上の大量切除ならびにリンパ節郭清や胆道再建を要することがあり、肝臓への手術侵襲はかなり大きいものと思われる。したがって、術前の肝機能の評価を的確かつ慎重に行う必要がある。

従来より indocyanine green (以下 ICG) を使った排泄能検査は肝機能の評価法のひとつとして各施設で行われてきている²⁾³⁾。その指標としては 15 分停滞率 (以下 R_{15})、消失率 (以下 $K \cdot ICG$)、最大除去率 (以下 R_{max}) があるが、肝臓外科ではおもに肝臓に対する切除術式の決定に使われてきた⁴⁾⁵⁾。これらの多くは肝硬変を合併しており、このため門脈圧が亢進し、肝外シャ

ント量が増大して ICG 検査に影響を与えることになる。したがって、肝硬変を合併した症例と胆汁うっ滞を合併した胆道疾患症例とは ICG 検査による肝機能の評価は違ってくるものと思われる。そこでわれわれは肝硬変を伴わない胆道疾患症例を肝硬変症例と比較し、とくに閉塞性黄疸合併例の ICG 検査の評価について検討を行った。

対象および方法

過去 9 年間で当科に入院し、0.5, 1.0, 3.0 mg/kg の 3 回の負荷により R_{max} まで求めた胆道疾患例は 78 例、肝硬変例は 105 例であり、この計 183 例を対象とした。さらに胆道疾患のうち入院時総ビリルビンが 2.0 mg/dl 未満の 43 例を無黄疸群、2.0 mg/dl 以上の 35 例を黄疸群とし、肝硬変群 105 例と合わせ比較検討した。各群の原疾患をみるとそれぞれ無黄疸群は肝内結石症 19 例、胆嚢癌 15 例、肝内胆管癌 3 例、乳頭部癌 3 例、慢性膵炎 3 例、黄疸群は胆嚢癌 11 例、胆管癌 8 例、膵頭部癌 6 例、乳頭部癌 4 例、肝内胆管癌 4 例、肝内結石症 2 例、肝硬変群は原発性肝細胞癌 60 例、食道静脈瘤 45 例であった。なお、胆道疾患 78 例は全例肝硬変を

合併していなかった。

ICG 検査は早朝空腹時に仰臥位にて0.5, 1.0, 3.0 mg/kg の3回の負荷を3日連続で行い、血液は2分間隔で16分までの計8回採取、血清分離後光电比色計を用い805nmで濃度測定を行った。閉塞性黄疸例は全例 percutaneous transhepatic cholangiography and drainage (以下PTCD)を行い、血中総ビリルビンが2mg/dl以下になってから検査を行った。あらかじめプログラムされたコンピューターを用い片対数グラフにプロットした濃度の回帰直線を求めその傾きをK・ICGとした。また、筆者らが提案している補正を行ったRmaxを算出した⁶⁾⁷⁾。このうち0.5および3.0mg/kg負荷のK・ICGをK_{0.5}、K_{3.0}としRmaxを含め3項目について各群間で比較検討を行った。

さらに、K_{0.5}の臨床的意義を検索するため全症例についてK_{0.5}の値をK_{0.5}<0.1/min, 0.1≤K_{0.5}<0.15, 0.15≤K_{0.5}の3群に分けK_{0.5}とRmax, K_{3.0}とRmaxの相関についても比較検討した。

成 績

1. 疾患別 ICG 検査成績

① K_{0.5}の平均値

全183例のK_{0.5}の平均値は0.121±0.053/min (mean±S.D.)であった (Table 1)。これを疾患別で見るとまず肝硬変群は0.091±0.041/min, 黄疸群は0.141±0.037/min, 無黄疸群は0.177±0.031/minとなり、黄疸群は肝硬変群と無黄疸群の中間の値を示した。なお、各群ともに分布に有意差を認めた (p<0.01)。

② K_{3.0}の平均値

全症例のK_{3.0}の平均値は0.088±0.043/minで、疾患別では肝硬変群0.064±0.030/min, 黄疸群0.100±0.029/min, 無黄疸群0.139±0.027/minとなりK_{0.5}と同じ分布を示し、各群間で有意差を認めた (p<0.01)。

③ Rmaxの平均値

全症例のRmaxの平均値は0.932±0.641mg/kg・minであった。これを疾患別にみると肝硬変群は0.597±0.371mg/kg・min, 黄疸群0.986±0.501mg/kg・min, 無黄疸群1.704±0.587mg/kg・minとそれぞれ有意差のある分布を示したが (p<0.01), 黄疸群は肝硬変群と無黄疸群の中間よりやや低い値を示した。

2. 疾患別 K・ICG と Rmax の相関

① 肝硬変群

まず肝硬変群105例のK_{0.5}とRmaxの相関をみると相関係数は0.724と強い相関を示し (p<0.001), その回帰直線はy=0.799x+0.043であった (Fig. 1)。またK_{3.0}とRmaxをみると相関係数は0.869とさらに強く相関しており (p<0.001), その回帰直線はy=0.0709x+0.021であった。

② 黄疸群

黄疸群35例の相関をみるとK_{0.5}とRmaxでは相関係数0.525と相関したが (p<0.01), かなりバラつきが目立った分布を示した (Fig. 2)。回帰直線はy=0.0392x+0.102を示し、肝硬変群とは違い傾きがかなり緩やかであった。これに対しK_{3.0}とRmaxでは相関係数0.832と肝硬変群と同様強い相関を示した (p<0.001)。その回帰直線はy=0.488x+0.052であり、肝

Fig. 1 Correlation between Rmax and K・ICG in the cirrhosis group

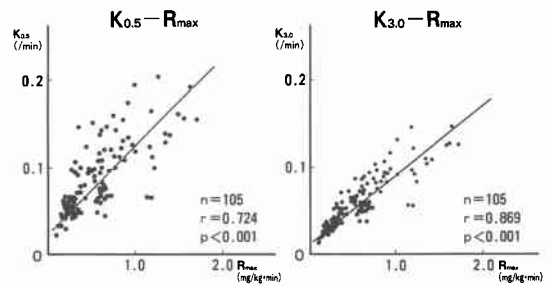


Fig. 2 Correlation between Rmax and K・ICG in the jaundice group

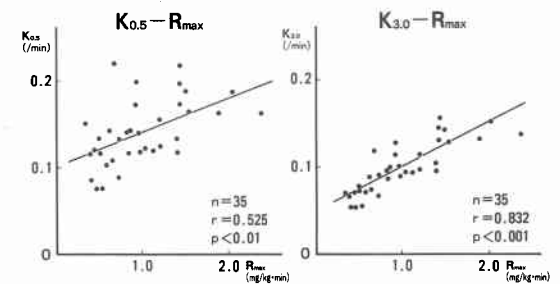


Table 1 Mean values of ICG test parameters in each patient group (K_{0.5}, K_{3.0}, Rmax)

groups	K _{0.5} (/min)	K _{3.0} (/min)	Rmax (mg/kg·min)
cirrhosis (n=105)	0.091±0.041	0.064±0.030	0.597±0.371
jaundice (n=35)	0.141±0.037	0.100±0.029	0.986±0.501
non-jaundice (n=43)	0.177±0.031	0.139±0.027	1.704±0.587
total (n=183)	0.121±0.053	0.088±0.043	0.932±0.641

mean ± S.D.

硬変群よりかなり傾きが緩やかであった。

③ 無黄疸群

無黄疸群43例の相関についてみると $K_{0.5}$ と R_{max} では相関係数0.524を示したが ($p < 0.01$)、バラつきは顕著であった。その回帰直線は $y = 0.0277x + 0.130$ となり黄疸群よりさらに緩やかな傾きを示した (Fig. 3)。一方、 $K_{3.0}$ と R_{max} では相関係数0.791と肝硬変群、黄疸群とほぼ同様な強い相関を示した ($p < 0.001$)。その回帰直線は $y = 0.0364x + 0.077$ と黄疸群よりさらに傾きは緩やかであった。

3. $K_{0.5}$ の分布別 $K \cdot ICG$ と R_{max} の相関

① 疾患別 $K_{0.5}$ の分布

全183例を $K_{0.5}$ の値より3群に分類した。その結果、 $K_{0.5} < 0.1$ には72例、 $0.1 \leq K_{0.5} < 0.15$ には56例、 $0.15 \leq$

$K_{0.5}$ には55例が分布していた (Table 2)。疾患別にみると、肝硬変群105例中68例 (64.8%) が $K_{0.5} < 0.1$ に分布しており、黄疸群35例では19例 (54.3%) が $0.1 \leq K_{0.5} < 0.15$ 、無黄疸群43例では33例 (76.7%) が $0.15 \leq K_{0.5}$ に分布していた。

② $K \cdot ICG$ の R_{max} の相関

まず、 $K_{0.5}$ と R_{max} の相関をみると、全体では相関係数0.786と強い相関を示した ($p < 0.001$) (Table 3)。これを $K_{0.5}$ の値により分けると、それぞれの相関係数は $K_{0.5} < 0.1$ では0.503、 $0.1 \leq K_{0.5} < 0.15$ では0.216、 $0.15 \leq K_{0.5}$ では0.283を示し、 $K_{0.5} < 0.1$ では相関を示したのに対し ($p < 0.001$)、 $0.1 \leq K_{0.5} < 0.15$ と $0.15 \leq K_{0.5}$ ではまったく相関を示さなかった。これに対して、 $K_{3.0}$ と R_{max} の相関をみると、全体では相関係数0.905を示し ($p < 0.001$)、 $K_{0.5}$ の分布別にみてもそれぞれ $K_{0.5} < 0.1$ では0.774、 $0.1 \leq K_{0.5} < 0.15$ では0.830、 $0.15 \leq K_{0.5}$ では0.780とすべて相関を示した ($p < 0.001$)。

4. 肝2区域以上切除例の術後黄疸

対象183例中、肝2区域以上切除した症例は26例あった。このうち、術後総ビリルビンの値が10mg/dl以上となった高度黄疸症例は11例 (42.3%) で、5例が肝不全死亡した。疾患群別にみると、肝硬変群が4例中2例、黄疸群が11例中8例、無黄疸群が11例中1例と術後高度黄疸例は黄疸群に圧倒的に多かった。これらの症例の術前 ICG 検査値を検討した (Fig. 4)。まず $K_{0.5}$ をみると、肝硬変群では術後高度黄疸となった2

Fig. 3 Correlation between R_{max} and $K \cdot ICG$ in the non-jaundice group

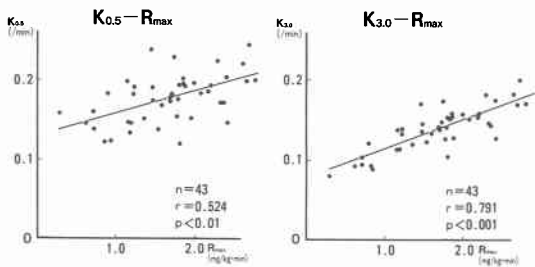


Table 2 Number of patients in relation to the $K_{0.5}$ value in each patient group

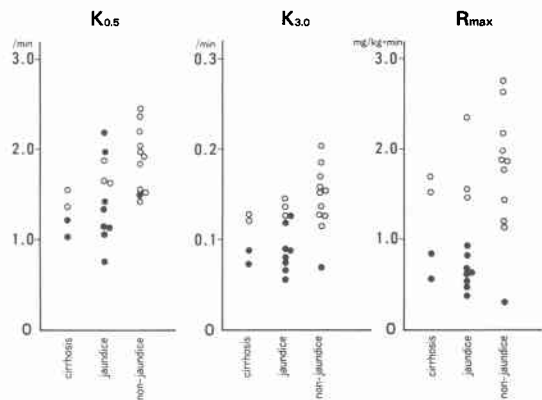
	No. of cirrhosis (n=105)	No. of jaundice (n=35)	No. of non-jaundice (n=43)
$K_{0.5} < 0.1$ (n=72)	68	4	0
$0.1 \leq K_{0.5} < 0.15$ (n=56)	27	19	10
$0.15 \leq K_{0.5}$ (n=55)	10	12	33

Table 3 Correlation or coefficients between R_{max} and $K \cdot ICG$ in relation to the $K_{0.5}$ value

	Correction coefficient between	
	$K_{0.5} - R_{max}$	$K_{3.0} - R_{max}$
$K_{0.5} < 0.1$ (n=72)	0.503*	0.774*
$0.1 \leq K_{0.5} < 0.15$ (n=56)	0.216	0.830*
$0.15 \leq K_{0.5}$ (n=55)	0.283	0.780*
total (n=183)	0.786*	0.905*

* $p < 0.001$

Fig. 4 Relation between postoperative jaundice and preoperative ICG test data in patients who underwent resection of two or more hepatic segments



○ T. Bil < 10mg/dl
● T. Bil ≥ 10mg/dl

例は他の2例より低値を示していた。また、無黄疸群で術後黄疸を示した1例も無黄疸群11例中2番目の低値を示した。しかし、黄疸群では術後黄疸を示した8例と他の3例とは全く差を示さず、 $K_{0.5}$ は術後黄疸の評価判定として有用とはいえなかった。 $K_{3.0}$ をみると、術後黄疸を示さなかった15例はすべて0.1/min以上、黄疸を示した11例中9例までが0.1/min以下と黄疸群を除きはほぼ両者を分けることができ、 $K_{0.5}$ よりかなり術後黄疸の予測に意義を認めた。つぎに、 R_{max} をみるとどの疾患群でも1.0mg/kg・minで術後黄疸を示した症例を分けることができもっとも有意義な指標といえた。

考 察

近年、胆道疾患とくに胆道悪性腫瘍に対する手術は切除率の向上および根治性を求めて拡大傾向にある¹⁾。しかし、その多くは閉塞性黄疸を合併しており手術侵襲による術後の合併症が問題となっている。閉塞性黄疸は古くから血液凝固異常⁸⁾、消化性潰瘍⁹⁾、急性腎不全¹⁰⁾、循環動態の異常¹¹⁾など多くの病態異常が指摘されてきた。しかし、臨床上もっとも問題となるのは術後の肝機能障害である。閉塞性黄疸は肝硬変とは違い理学的所見では黄疸以外特徴的なものはなく、血液検査においても著者の検索¹²⁾では黄疸例はアルブミン、A/G比、lecithin cholesterol acyltransferase(以下LCAT)のみが無黄疸例より低値を示していた。したがって、閉塞性黄疸では肝障害が強くても過小評価してしまう可能性が強く、大量肝切除を行った場合術後の肝不全で苦慮することが多い。当科においても今回の対象例のうち2区域以上の肝切除を行い、術後総ビリルビンが10mg/dlを越えた高度黄疸11例中8例までが閉塞性黄疸合併例であった。わが国では閉塞性黄疸に対し、経皮的胆道ドレナージなどの非観血的減黄術を行い肝機能を良くしてから根治術を行っているにも関わらず、術後肝不全の発生が多いことは術前の肝機能の評価を再検討する必要がある。現在まで閉塞性黄疸特有の肝機能の評価として減黄率b値¹³⁾、ICG Bmax¹⁴⁾をはじめとして、Galactose 負荷試験¹⁵⁾、ICG plasma transferrates¹⁶⁾などの有用性が報告されている。今回われわれはもっとも広く普及しているICG検査のなかでも一般的なK・ICGと R_{max} について検討し、閉塞性黄疸の特徴を明らかにした。

今回の検討方法で特記すべきことは従来のK・ICGである0.5mg/kg 負荷の値($K_{0.5}$)だけではなく、その6倍の負荷にあたる3.0mg/kg 負荷時のK・ICG($K_{3.0}$)

を検索項目に加えた点である。これはK・ICGとして一般化されている $K_{0.5}$ が術前の肝機能検査とくに閉塞性黄疸患者に対して妥当な負荷量であるかを再評価する目的があった。そしてさらには $K_{0.5}$ や $K_{3.0}$ を使って求められる R_{max} の意義および必要性についても検討してみた。

まず、対象183例のうち肝を2区以上切除した26例の術後黄疸について検討してみた(Fig. 4)。 R_{max} をみると、原疾患に関わらず術後総ビリルビンが10mg/dl以上になった高度黄疸例はすべて1.0mg/kg・min以下であり、逆に高度黄疸を示さなかった症例はすべて1.0mg/kg・min以上で、術後の高度黄疸を予測するのに非常に優れていた。これに対し、 $K_{0.5}$ は肝硬変群では4例ながら術後黄疸の有無で分けることができたが、胆道疾患例とくに黄疸群では術後管理を予測することはまったくできず有意義な検査であったとはいえない。すなわち R_{max} を求めず $K_{0.5}$ のみで術前肝機能の評価を行うと思わぬ肝不全例を招く恐れがある。一方、 $K_{3.0}$ についてみると黄疸群で2例0.1/min以上で術後高度黄疸を起こしたものの0.1/minで高度黄疸の有無を分けることができ、 R_{max} ほどではないものの $K_{0.5}$ よりかなり術後黄疸の予測には有意義な検査法であるといえた。

それではなぜ各検査により違いを認めたのであろうか。K・ICGとはある負荷量における血中濃度の減少速度をみたものである。したがって、肝細胞でのICGの排泄障害があれば低値を示すが、特発性門脈圧亢進症や臍頭部領域癌により門脈が圧迫、閉塞すれば肝への血流が減少し、たとえ肝障害がなくとも低値を示してしまう。これに対して R_{max} は負荷量を無限大にして肝血流量の影響を除き肝細胞の排泄能力のみをみた指標であり、肝切除後の肝予備能をみるにはK・ICGより理論的には優れているといえる。したがって、K・ICGでも負荷量を増やせば血流量には左右されず肝細胞機能を表すことになり R_{max} との相関は強くなるはずである。事実、今回の検索でも183例全例の R_{max} との相関をみると $K_{0.5}$ では相関係数0.786に対して $K_{3.0}$ では0.905と $K_{3.0}$ の方が高い値を示し、 $K_{0.5}$ より肝細胞の排泄能力を表しているといえた。

さて、 $K_{0.5}$ と R_{max} の相関をみると、黄疸群、無黄疸群では弱かったものの肝硬変群ではある程度の相関を示し、疾患による違いを認めた。この理由を探るために対象例を $K_{0.5}$ の値により3群に分けてみた。すると $K_{0.5}$ が0.1/min未満では相関したものの0.1/min以

上では全く相関を認めなかった。したがって、 $K_{0.5}$ が0.1/min以下の症例が多かった肝硬変群では相関したのに対し、 $K_{0.5}$ が0.1/min以上の多い黄疸群や無黄疸群では相関を示さなかったといえる。このことは $K_{0.5}$ が0.1/min以下となる症例は0.5mg/kg負荷であってもかなりの大量負荷になっているため無限大の負荷を加えたときの R_{max} と相関したと推測できる。逆に $K_{0.5}$ が0.1/minを越える症例では0.5mg/kg負荷が十分な大量負荷にはなっていないため R_{max} とは相関しなかったものと思われる。換言すれば肝硬変では0.5mg/kgでも肝予備力がある程度表せるが、その他の疾患では0.5mg/kgでは負荷量が少なすぎて肝の最大排泄能力としてとらえるには危険であり、負荷量を増やす必要がある。また、同じ $K_{0.5}$ の値をとっても $K_{3.0}$ は大きく異なる場合がある。例えば $K_{0.5}$ が0.153/minの肝硬変合併肝癌の症例と0.151/minの無黄疸胆嚢癌の症例の $K_{3.0}$ を比較してみると前者は0.125/min、後者は0.070/minと大きく差を認め、術後前者は全く黄疸をみなかったが、後者は肝不全死亡した。このように $K_{0.5}$ が良い値なのに $K_{3.0}$ になると急に低値を示す症例があり肝切除例においてとくに閉塞性黄疸に目立っていた。したがって、閉塞性黄疸では術前肝予備力の評価として $K_{0.5}$ は不適當であり $K_{3.0}$ さらには R_{max} を選択すべきである。

文 献

- 1) 水本龍二, 小倉嘉文, 松田信介ほか: 胆道癌の治療成績—進行癌に対する拡大手術を中心として(アンケート集計結果から). 胆と膵 11: 869—882, 1990
- 2) 水本龍二, 野口 孝, 中川 毅: 肝機能予備力と手術危険度の判定. 特に肝切除後残存肝機能予備力の術前評価法. 外科治療 39: 71—78, 1978
- 3) 熊沢健一, 菊池友允, 中島久元ほか: 補正 ICG R_{max} の臨床的意義—特に肝切除症例に対する術

- 前肝機能の評価の検討より一. 肝・胆・膵 20: 331—337, 1990
- 4) 山中若樹, 岡本英三: 重回帰分析を用いた肝切除の適応決定. 日外会誌 84: 126—133, 1983
 - 5) 内野純一, 中島保明, 長淵英介ほか: 肝予備力からみた肝細胞癌の治療方針. 消外 14: 1355—1361, 1991
 - 6) Kumazawa K, Kikuchi T, Oishi T et al: Variations in the disappearance rate of indocyanine green. Jpn J Surg 18: 1—6, 1988
 - 7) 熊沢健一, 菊池友允, 大石俊典ほか: ICG R_{max} の信頼度の評価とその補正法. 日消外会誌 21: 2716—2723, 1988
 - 8) Rapaport SI, Ames SB, Mikkelsen S et al: Plasma clotting factors in chronic hepatocellular disease. N Engl J Med 263: 278—282, 1960
 - 9) Silen W, Skillman JJ, Hin M et al: The effect of biliary obstruction upon canine gastric secretory activity. J Surg Res 2: 197—200, 1962
 - 10) Dawson JL: Acute postoperative renal failure in obstructive jaundice. Ann R Coll Surg 42: 163—181, 1968
 - 11) 熊沢健一: 肝外性閉塞性黄疸時の循環動態に関する実験的研究. 日消外会誌 19: 2365—2373, 1986
 - 12) 熊沢健一, 菊池友允, 中島久元ほか: 疾患別にみた ICG 最大除去率と消失率との相関に関する検討. 日外会誌 91: 987—993, 1990
 - 13) 清水武昭, 吉田奎介: 高度閉塞性黄疸患者の減黄術後の血清ビリルビン濃度減少の法則について. 肝臓 19: 479—485, 1978
 - 14) 岡 進: 閉塞性黄疸における減黄効果判定指標としての胆汁中 ICG 濃度測定について. 日外会誌 83: 1307—1320, 1982
 - 15) 海保 隆, 宮崎 勝, 宇田川郁夫ほか: Galactose 負荷試験よりみた肝切除前後の肝機能の変動. 日消外会誌 23: 2064—2073, 1990
 - 16) 浅野栄一, 永川宅和, 宮崎逸夫: 閉塞性黄疸と ICG plasma transfer rates. 日消病会誌 78: 2351—2356, 1981

Evaluation of Liver Function by Indocyanine Green in Patients with Obstructive Jaundice —Usefulness of Heavy ICG Load Test—

Ken-ichi Kumazawa, Toshinori Oishi, Seiji Ohigashi, Koichi Kubota, Yoshiaki Asami,
Yoichi Otani, Shunsuke Haga and Tetsuro Kajiwara
Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital

In order to evaluate the indocyanine green (ICG) test for patients with obstructive jaundice, 183 inpatients who had undergone an ICG test during the past 9 years were divided into 105 individuals with liver cirrhosis, 35 with jaundice and 43 without jaundice, and their data were compared. The disappearance rates ($K_{0.5}$, $K_{3.0}$) at ICG doses of 0.5 and 3.0 mg/kg and the maximum removal rate (R_{max}) were obtained, and the correlation between R_{max} and

each disappearance rate was examined. In the cirrhosis group, R_{max} was strongly correlated with both $K_{0.5}$ and $K_{3.0}$, showing correlation co-efficients of 0.724 and 0.869, respectively. In contrast, in the jaundice and non-jaundice groups, R_{max} was strongly correlated with $K_{3.0}$ (0.832, 0.791), but there was a wide variance in the values of $K_{0.5}$ (0.525, 0.524). In addition, the gradient of the regression line for the correlation with $K_{0.5}$ was moderate, 0.392, in the jaundice group, whereas it was 0.799 in the cirrhosis group. Of 26 patients who underwent resection of two or more hepatic segments, 11 had a total bilirubin level of 10 mg/dl or higher during surgery. In these 11 patients, R_{max} and $K_{3.0}$ were low before surgery, but the preoperative $K_{0.5}$ varied widely. Thus, R_{max} proved to be a superior parameter of the preoperative ICG test for patients with obstructive jaundice. With regard to the disappearance rate, $K_{3.0}$ under a greater load was found to reflect the degree of hepatic reserve more faithfully.

Reprint requests: Ken-ichi Kumazawa Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital
2-1-10 Nishi-Oku, Arakawa, Tokyo, 116 JAPAN
