日消外会誌　23（12）：2741～2746，1990年

胃癌の術後遠隔成績に及ぼす因子の検討ー Coxの比例ハザードモデルによるOK-432腹腔内投与の評価

神戸大学医学部第1外科
加藤　道男　河村　史朗　森下　透
多田　康之　船坂　真里　島田　悦司
吉川　恵造　中村　毅　斉藤　洋一

昭和52年から昭和58年の7年間にOK-432の腹腔内大量投与の38例と同期間の非投与159例とを対象に術後生存期間に影響を与える因子を分析するため，性別，年齢，癌の肉眼型，肉眼的肝転移の程度，腹膜播種性転移の程度，組織学的リンパ節転移の程度，組織学的分類，深達度，組織学的進行度，郭清度，根治度，OK-432投与の有無の12項目を検討した．層別化による分析では背景因子に偏りが大きいために，重回帰分析であるCoxの比例ハザードモデルを用いて分析した．その結果，寄与率からみて，癌の肉眼型，腹膜播種性転移の程度，組織学的リンパ節転移の程度，郭清度，根治度などが主要な予後因子であった．しかしながら，OK-432腹腔内投与の影響は検出されなかった．したがって，進行胃癌や腹膜播種性転移を有する症例では，癌巣の完全な摘除と十分なリンパ節郭清による根治手術を行うことが重要と考えられた．

Key words: gastric cancer prognosis, intraperitoneal OK-432 therapy, peritoneal dissemination of gastric cancer, Cox proportional hazard model

I. はじめに

進行胃癌症例の術後遠隔成績は種々の抗腫瘍剤の開発や投与法の工夫などによっても充分満足できる結果は得られておらず，特に腹膜播種性転移例の遠隔成績は著しく不良[1]である．そこで胃癌による癌性腹膜炎の予防あるいは治療に対しての多くの工夫[2)~4)]がなされている．その中でもTorisuら[5]はOK-432を腹腔内投与することによって腹水の減少がみられた症例の生存率が良好であったことを報告した．このOK-432腹腔内投与症例における生存率の改善効果の有無に関しては，片野ら[6]の有効群に良好であったとの報告や藤本ら[7]のMitomycin Cと同時投与により効果がみられたとの報告などが散見されるが，腫瘍進展因子や外科治療因子との関連性について多変量解析を用いて検討した報告はみられい．

そこで今回著者らはretrospective studyではあるが，背景因子を揃えてその遠隔成績に影響を与える因子を分析することが可能[8]とされるCoxの比例ハザードモデル[9]を用いて，教室で施行した胃癌症例に対するOK-432の術中腹腔内投与が遠隔成績に影響を与えたか否かについて検索すると同時に，胃癌切除例の予後因子につき検討を加えた．

II. 対象と方法

対象症例と治療法に関しては，昭和52年から昭和58年までの7年間に教室で初回治療し，症例が5年以上経過して転帰が判定可能で，術中所見から腹膜転移陽性あるいは肉眼的に漿膜露出が高度と判定され腹腔内再発が想定される症例あるいは腫瘍の遺残例の計38例について，閉腹前にOK-432の25KE～100KEを20mlの生食に溶解し，腹腔内に散布注入した症例をOK投与群とした．また対照の非投与群として同期間に初回治療したがOK-432腹腔内投与をしなかった症例159例を用いた．

解析対象の背景要因とその分布に関して，対象症例を性別，年齢，胃癌取扱い規約[10]に従った癌の肉眼型，肝転移の程度，腹膜播種性転移の程度，組織学的リンパ節転移の程度，組織学的分類，深達度，組織学的進行度，郭清度，根治度について分類し，OK-432投与群と対照における比率を分析した．投与後の生存期間に

＜1990年7月10日受理＞別刷請求先：加藤　道男
〒650　神戸市中央区楠町7－5－2　神戸大学医学部第1外科

関与する因子をCoxの比例ハザードモデルにより検討するためにSASシステム[11]を用いて分析した．

III. 成　　績

観察期間にOK-432の25KE～100KEを腹腔内投与された症例(OK投与群と略)は38例で，対照とした症例が159例であった．そして，OK投与群における投与量の平均は60.5KE，標準偏差は30.2KEであった．

OK投与群と非投与群の背景因子を性別，年齢別，癌の肉眼型，肉眼的肝転移の程度，腹膜播種性転移の程度，組織学的リンパ節転移の程度，組織学的分類，腫瘍の組織学的深達度，組織学的進行度，リンパ節郭清度，根治度に分類して検討した．

Table 1　Patients characteristics

	Treatment Group (No. of Patients)			
	OK-432 ip	Control	Total	χ^2
Sex				
Male	23 (60.5)	104 (65.4)	127 (65.4)	$\chi^2=0.1$
Female	15 (39.5)	55 (34.6)	70 (35.5)	N.S.
Age				
−30	3 (7.9)	1 (0.6)	4 (2.0)	
31−40	3 (7.9)	5 (3.1)	8 (4.1)	
41−50	6 (15.8)	22 (13.8)	28 (14.2)	$\chi^2=12.3$
51−60	4 (10.5)	33 (20.8)	37 (18.8)	$P<0.05$
61−70	17 (44.7)	66 (41.5)	83 (42.1)	
71−80	5 (13.2)	32 (20.1)	37 (18.8)	
Resections				
Absolute Curative Resection	8 (21.1)	41 (25.8)	49 (24.9)	
Relative Curative Resection	5 (13.2)	66 (41.5)	71 (36.0)	$\chi^2=28.5$
Relative Non-Curative Resection	21 (55.3)	25 (15.7)	45 (22.8)	$P<0.01$
Absolute Non-Curative Resection	4 (10.5)	27 (17.0)	31 (15.7)	
Depth of Invasion				
s, sm	2 (5.3)	5 (3.1)	7 (3.6)	
pm	1 (2.6)	13 (8.2)	14 (7.1)	
ss α	0	2 (1.3)	2 (1.0)	
ss β	2 (5.3)	12 (7.5)	14 (7.1)	$\chi^2=10.3$
ss γ	1 (2.6)	6 (3.8)	7 (3.6)	N.S.
se	23 (60.5)	109 (68.6)	132 (67.0)	
sei	9 (23.7)	12 (7.5)	21 (10.7)	
Microscopic Node Metastasis (n)				
n_0 (−)	1 (2.6)	13 (8.2)	14 (7.1)	
n_1 (+)	10 (26.3)	52 (32.7)	62 (31.5)	$\chi^2=8.1$
n_2 (+)	15 (39.5)	68 (42.8)	83 (42.1)	N.S.
n_3 (+)	5 (13.2)	17 (10.7)	22 (11.2)	
n_4 (+)	7 (18.4)	9 (5.7)	16 (8.1)	
Liver Metastasis ; Gross Findings (H)				
H_0	31 (81.6)	148 (93.1)	179 (90.9)	
H_1	3 (7.9)	5 (3.1)	8 (4.1)	$\chi^2=5.3$
H_2	2 (5.3)	4 (2.5)	6 (3.0)	N.S.
H_3	2 (5.3)	2 (1.3)	4 (2.0)	
Disseminating Peritoneal Metastasis ; Gross Findings (P)				
P_0	26 (68.4)	136 (85.5)	162 (82.2)	
P_1	4 (10.5)	15 (9.4)	19 (9.6)	$\chi^2=17.2$
P_2	2 (5.3)	6 (3.8)	8 (4.1)	$P<0.01$
P_3	6 (15.8)	2 (1.3)	8 (4.1)	
Classification of Gastric Resection ; Based on LYmph Node Removal (R)				
R_0	7 (18.4)	12 (7.5)	19 (9.6)	
R_1	12 (31.6)	17 (10.7)	29 (14.7)	$\chi^2=17.2$
R_2	13 (34.2)	98 (61.6)	111 (56.3)	$P<0.01$
R_3	6 (15.8)	32 (20.1)	38 (19.3)	
Classification of Gastric Cancer ; Gross Findings				
0型	1 (2.6)	1 (0.6)	2 (1.0)	
1型	3 (7.9)	6 (3.8)	9 (4.6)	
2型	12 (31.6)	50 (31.4)	62 (315)	$\chi^2=6.0$
3型	9 (23.7)	53 (33.3)	62 (31.5)	N.S.
4型	11 (28.9)	30 (18.9)	41 (20.8)	
5型	2 (5.3)	19 (11.9)	21 (10.7)	
Histrogical Clasification				
pap	1 (2.6)	6 (3.8)	7 (3.6)	
tub_1	5 (13.2)	26 (16.4)	31 (15.7)	
tub_2	3 (7.9)	39 (24.5)	42 (21.3)	
por	23 (60.5)	62 (39.0)	85 (43.1)	$\chi^2=15.1$
sig	2 (5.3)	21 (13.2)	23 (11.7)	$P<0.05$
muc	3 (7.9)	5 (3.1)	8 (4.1)	
undiff	1 (2.6)	0	1 (0.5)	
Stage Grouping of Gastric Cancer ; Microscopic				
stage I	0	0	0	
stage II	2 (5.3)	18 (11.3)	20 (10.2)	$\chi^2=27.1$
stage III	6 (15.8)	89 (56.0)	95 (48.2)	$P<0.01$
stage IV	30 (78.9)	52 (32.7)	82 (41.6)	
Total	38(100.0)	159(100.0)	197(100.0)	

その結果，性別，癌の肉眼型，肉眼的肝転移の程度，組織学的リンパ節転移の程度，腫瘍の組織学的深達度では両群間に差はなかった．しかしながら，年齢別ではOK投与群に40歳以下が多く，腹膜播種性転移の程度では腹膜転移高度の症例がOK投与群で多くみられた．また，組織学的分類では，OK投与群に低分化腺癌（por）が多く，組織学的進行度ではstage IVが多くみられた．さらに，リンパ節郭清度ではOK投与群にR_0とR_1が多く，根治度について分類した結果ではOK投与群に非治癒切除が多かった（**Table 1**）．

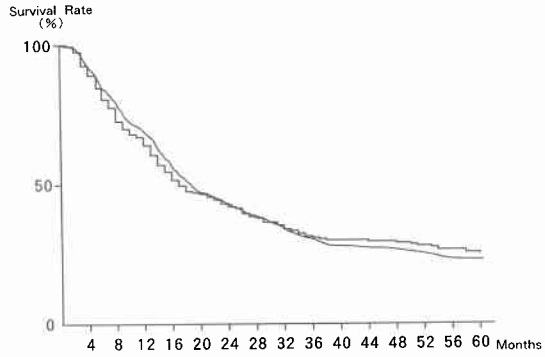
各群の背景因子の比較のなかでも，OK投与群に腹膜播種性転移高度例，stage IV，郭清度のR_0とR_1，根治度の非治癒切除が多かったことから，背景因子の偏りを補正してその術後生存期間に影響を与える因子の分析が可能とされるCoxの比例ハザードモデルを用いて検討した．

すなわち対象症例全例の背景因子11因子とOK投与の有無を加えた12因子については，SASシステムを用いてステップワイズ法[11]により術後生存期間に影響を与える変数の選択を行った．その結果，組織学的リンパ節転移の程度，根治度，癌の肉眼型，郭清度，腹膜播種性転移の程度，腫瘍の深達度の6変数までを選択することができた（**Table 2**）．この中でも傾向があると考えられる有意確率$p<0.1$からみると，腫瘍側の因子として，組織学的リンパ節転移の程度，癌の肉眼型，腹膜播種性転移の程度が選択された．また，治療側の因子として根治度と郭清度が重要な因子と考えることができた．しかしながら，OK-432投与の有無は有意な変数として選択されなかった．表に重相関係数R値と回帰係数β値を示しているが，β値が正の変数は生存率が不良となることを示し，負となる場合は生存率が良好となることを示している．そしてKaplan-Meier法[8]により算出した生存率曲線とCoxの比例ハザードモデルによる推定生存率曲線には大きな乖離はみられず，ステップワイズ方式により選択した因子による比例ハザードモデルの当てはめは妥当であることを示していると考えられた（**Fig. 1**）．

Table 2 Variables selected by step-wise proportional hazards general linear model

Variables	β	Std. Error	Chi-squere	P	R
node metastasis	0.3967	0.0922	18.53	0.0000	0.110
Peritoneal Dissemination	0.1966	0.1149	2.93	0.0871	0.026
Operation (Resection)	0.1774	0.0656	7.31	0.0069	0.062
Gross Type	0.1685	0.0763	4.88	0.0272	0.046
Removal of Lymph Node	−0.1866	0.1084	2.96	0.0854	−0.026
Depth of Invasion	0.0862	0.0581	2.20	0.1381	0.012

Fig. 1 Probability of post-operative survival rate estimated by Cox-proportional hazard model and by Kaplan-Meier method



IV. 考　察

胃癌の遠隔成績に影響を与える因子の分析は臨床的に大変重要である．Iriyamaら[12]は多変量解析を用いて進行胃癌の予後因子を分析し，肉眼的リンパ節転移の程度，治癒切除か否か，肉眼的肝転移の程度，合併切除の有無，腫瘍の局在，性別であることを報告した．またShiuら[13]も治癒切除例を対象としてCoxの比例ハザードモデルを用いて胃癌の遠隔成績に関与する因子を検討した結果，腫瘍側の因子としてはリンパ節転移の個数，腫瘍の占拠部位が重要な因子であり，外科治療側からみた因子としては切除断端の腫瘍の有無，不十分なリンパ節郭清，胃全摘か否かという術式などが重要な因子であると報告した．著者ら[14]も4型胃癌の術後遠隔成績に影響を与える因子を分析した結果，根治度，漿膜面浸潤の程度，性別，術中輸血の有無などが重要な予後因子であったと報告した．しかしながら，このような多変量解析を用いた分析では化学療法や免疫療法の影響は予後因子としてなかなか選択されてこないためか，その意義や有用性に関して意見の一致がみられない．

ところで，免疫療法の中でもいわゆるbiological response modifierに含まれるOK-432の作用機序は一般に非特異的な免疫担当細胞であるnatural killer細胞や活性化マクロファージを介して抗腫瘍効果を発揮する[15]といわれている．しかしながら，OK-432は培養腫瘍細胞に直接作用させても抗腫瘍効果を示すこと[16]が知られている．そして，柳川ら[17]はL1210細胞にin

vitroでOK-432を1KE/mlの濃度で投与したところ直接的細胞障害を生じることを観察し，この機序として腫瘍細胞と菌体との付着接触が最も重要であるとことを報告した．このOK-432の直接的抗腫瘍効果に関しては，そのほかにもOK-432によって生じた腫瘍細胞の変性に基づいて特異的免疫能が増強する機構も推察されている[18]．臨床的には片野ら[19]が癌性腹膜炎患者16例に対して，OK-432を1日5～20KEの量で週1～2回腹腔内投与することによって，12例に腹水の減少あるいは消失をみたと報告した．

以上のことから，OK-432を腹腔内に投与することによって腹腔内の腫瘍細胞に対して直接的抗腫瘍効果が獲得され，それが延命効果をもたらすか否かに興味がもたれる．そこで，今回著者らはOK-432を25KE以上腹腔内に投与した症例を若干例集積することが出来たので分析を試みた．

まず治療効果の判定に関する分析法の問題であるが，悪性腫瘍患者に対して本当に望まれる効果は生存率の改善にある．ところが，ある薬剤の術後生存率に寄与する効果を判定するには，比較する対照との間の症例の数や背景因子の偏り，あるいは治療法の設定などの問題が存在し，必ずしも容易ではない．すなわち今回の同一の観察期間におけるOK投与群と非投与群では，OK投与群に腹膜播種性転移高度例，stage IV，郭清度のR_0とR_1，根治度の非治癒切除が多くみられた．

この治療群間に偏りの出現することがretrospective studyの欠点である[8]ことから，近年ではprospective studyがよく計画されている．しかしながら，治療群間に偏りが存在してもそれはhistoricalな事実であることから，統計学的に補正すれば問題はないともいわれている[8]．今回用いたCoxの比例ハザードモデルは実際の患者の経過に近い状態で予後に及ぼす各要因の寄与を調べることが可能[20]といわれている．したがって，対照群との間で背景因子に偏りをなくせるほどの十分な症例数が得られない今回のような検討には，Kaplan-Meier法で算出した生存率曲線に当てはめてみた結果からみても適した分析法と考えられる．

進行胃癌の特に癌性腹膜炎の予防あるいは治療について，山村ら[21]は腹膜播種性転移を有する胃癌を検討し，可及的胃切除とR_2のリンパ節郭清が必要であると述べ，化学療法もP_1症例では有効であったことと，免疫療法を用いることも有用であろうと報告した．また貝原ら[2]は漿膜浸潤陽性胃癌の治癒切除例を対象としたprospective studyで，持続温熱腹膜潅流法施行例の術後遠隔成績が良好であったと報告した．そして藤村ら[4]は進行胃癌患者を対象として，腹膜播種の予防または治療の目的で抗癌剤を併用して持続温熱腹膜灌流を施行し，P_0やP_1に対する予防的治療では2年生存率が良好であったが，P_2とP_3に対する治療的療法では対照群との間に差はみられなかったと報告している．また近藤ら[3]は漿膜露出胃癌を対象とした活性炭吸着Mitomycin Cの腹腔内投与はP_0やP_{1-2}胃癌で延命効果を認めたが，P_3では無効と報告し，いずれの報告によっても腫瘍量の少ない場合に効果がみられているようである．

今回の検討では，Iriyamaら[12]やShiuら[13]と同様に，まず組織学的リンパ節転移の程度，癌の肉眼型，腹膜播種性転移の程度といった腫瘍側の3因子と，根治度，郭清度という外科的治療の2因子が選択された．したがって，進行胃癌の治療に関しては，癌細胞の遺残のない根治手術をめざし，充分なリンパ節郭清を行うことが最も治療上必要なことと思われる．

ところで，免疫療法が進行胃癌に対してどのような意義を有するかは議論の有るところである．片野ら[22]はretrospective studyではあるが癌性腹膜炎患者にOK-432の腹腔内投与を行った結果，腹水の減少をみた有効群では治療後生存期間の有意な延長をみたと報告している．このOK-432による直接の殺細胞効果は細胞と菌体の接着ということが必要[17]であるといわれており，しかも1KE/mlというかなりの高濃度で有効[17]と報告されていること，さらに腹水の減少がみられるとの効果からみて，浮遊状態の癌細胞に対してにOK-432が直接接触するということが考えられ，これが有効となる一因であろう．

しかしながら，久保[23]によれば宿主抵抗力あるいは免疫力で拮抗できる癌細胞数は$10^{3\sim6}$個程度（1ug～1mg相当）ではないかといわれていることから，肉眼的に明らかな播種性転移を形成した癌性腹膜炎の場合には，すべての腫瘍細胞を致死に至らせることはなかなか困難と考えられる．したがって，癌性腹膜炎の治療には頻回の大量投与を施行すれば，腹水の減少という効果のみでなく，延命効果が得られる可能性があると思われ，今後試みる価値ある一治療法であろう．

ところで飯島ら[24]は動物実験でOK-432の腹腔内投与が腫瘍細胞の腹膜浸潤に予防効果を有し，生存率の向上をみたと報告している．また，馬場ら[25]は術前内視鏡下の腫瘍内投与が有効であったと報告し，さらに峠

ら[26]は腫瘍内大量投与の方が予後を改善させる可能性を示唆している．以上の結果は局所における高濃度のOK-432と腫瘍細胞の直接的接触が治療効果を良好にするものと考えられる．したがって今後更により良い治療効果と生存率向上の判定のためには，投与方法の工夫とともに，予防的投与の効果に関してのprospective randamized studyを行うことが必要と思われる．

文　献

1) 西　満正，中島聰總：胃癌切除例の予後因子．癌と化療　15：2186—2193，1988
2) 貝原信明，前田迪郎，古賀成昌：漿膜浸潤陽性胃癌に対する手術の縮小と積極的な腹膜再発防止対策．日外会誌　89：1521—1523，1988
3) 近藤慎治，沢井清司，山口俊晴ほか：腹膜播種再発防止を目的とした活性炭吸着マイトマイシンC術中腹腔内投与について．日消外会誌　22：989—992，1989
4) 藤村　隆，米村　豊，裏出雅昭ほか：胃癌の腹膜播種に対するcisplatin, mitomycin C併用持続温熱腹膜灌流．日癌治療会誌　24：1415—1424，1989
5) Torisu M, Katano M, Kimura Y et al: New approach to management of malignant ascites with a streptococcal preparation, OK-432. I. Improvement of host immunity and prolongation of survival. Surgery 93：357—364，1983
6) 片野光男：末期癌性腹膜炎患者の治療（第1報）：溶連菌製剤腹腔内投与法の臨床効果．福岡医誌　72：532—542，1981
7) 藤本敏博，磨伊正義，表　和彦ほか：胃癌の腹膜播種に対するMMC，OK432の術中大量腹腔内投与の効果について．Biotherapy 4：95—100，1990
8) 富永祐民：治療効果判定のための実用統計学—生命表の解説と臨床試験の実際—．再改訂版，蟹書房，東京，1985，p1—22，123—134
9) Cox DR: Regression models and life tables. J R Stat Soc **B34**：187—220，1972
10) 胃癌研究改編：外科・病理．胃癌取扱い規約，改訂第11版，金原出版，東京，1985
11) 中山和彦：SASによるデータ解析．基礎編．丸善，東京，1984，p43
12) Iriyama K, Nishiwaki Y, Mori H et al: Prediction of post-operative survival time by multivariate analysis in patients with advanced cancer of the stomach. Int Surg 71：73—75，1986
13) Shiu MH, Moore E, Sanders M et al: Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma: A retrospective multivariate analysis. Arch Surg 122：1347—1351，1987
14) 加藤道男，船坂真里，島田悦司ほか：Borrmann 4型胃癌の臨床病理学的特徴と術後遠隔成績．日消外会誌　21：1946—1952，1988
15) 馬場信年，峠　哲哉，高山孝弘ほか：OK-432による腫瘍細胞修飾と活性化マクロファージの抗腫瘍活性の増強．Karkinos　2：253—258，1989
16) 有藤俊一：Hela細胞の増殖におよぼすPCB45の影響．臨と研　49：2921—2923，1971
17) 柳川　正，小黒昌夫，高木敏之ほか：In vitro薬剤感受性試験によるBRMの直接的抗腫瘍性の検討．癌と化療　11：2155—2162，1984
18) 坂本純一，亀井秀雄，市橋秀仁ほか：消化管悪性腫瘍に対する溶連菌制癌剤OK-432 50KEの局注療法．癌と化療　6：1151—1159，1979
19) 片野光男，溝口哲朗，山本裕士ほか：癌性腹膜炎患者に対するOK432腹腔内投与による主病巣縮小効果．日外会誌　88：1676—1683，1987
20) 浜島信之，佐々木隆一郎，柴田敦子ほか：Coxのproportional hazard modelを用いて自分のデータを解析したい研究者のために．日癌治療会誌　24：579—584，1989
21) 山村義孝，紀藤　毅，坂本純一：腹膜播種性転移を有する胃癌患者の外科的治療．日消外会誌　20：1022—1027，1987
22) 片野光男，鳥巣要道，伊藤英明ほか：癌性腹膜炎を伴う胃癌患者の治療．手術　35：1025—1031，1981
23) 久保完治：乳癌．篠原出版，東京，1981，p234—239
24) 飯島崇史，三輪怒昭，折田薫三：胃癌の腹膜播種について．日臨外医会誌　44：854—861，1983
25) 馬場秀夫，是永大輔，大野真司ほか：胃癌の腹膜再発予防に対するOK432腫瘍内投与の意義．日消外会誌　22：1010—1013，1989
26) 峠　哲哉，中西幸造，世戸芳博：消化器癌の免疫療法—外科の立場から—．日臨免疫会誌　6：390—396，1983

Study of Factors Affecting the Prognosis of Stomach Cancer after Surgical Treatment —Retrospective Evaluation on Intraperitoneal OK-432 Therapy Using the Proportional Hazard Model by Cox—

Michio Kato, Shirou Kawamura, Touru Morishita, Yasuyuki Tada, Masato Funasaka, Etsuji Shimada, Keizou Kikkawa, Takeshi Nakamura and Yoichi Saitoh
First Department of Surgery, Kobe University, School of Medicine

We explored factors affecting longterm results after surgical treatment of stomach cancer in 38 patients who additionally received a high intraperitoneal dose of OK-432 administration and 159 patients without OK-432 therapy during the 7-year period from 1977 to 1983. The following 12 variables were analyzed; sex, age, macroscopic type of cancer, macroscopic extent of liver metastasis, extent of disseminated peritoneal metastasis, histological extent of lymph node metastasis, histological typing of the cancer, depth of the cancer, histologial staging, extent of lymph node excision, extent of radical resection, and presence/absence of OK-432 therapy. Because of the great bias in background variables, stratified analysis was not adopted. Instead we used the proportional hazard model by Cox (a model for multivariate analysis). Analysis of the coefficient of determination disclosed that the major factors affecting the survival period after surgical treatment of stomach cancer are macroscopic type of cancer, histological extent of lymph node metastasis, extent of disseminated peritoneal metastasis, extent of lymph node excision, and extent of radical treatment. Intraperitoneal OK-432 therapy did not affect the postoperative survival. These results indicate that in surgical treatment of advanced stomach cancer or stomach cancer with disseminated peritoneal metastasis, it is essential to select a radical procedure for curative excision allowing complete removal of the tumor and to perform lymph node dissection as widely as possible.

Reprint requests: Michio Kato First Department of Surgery, Kobe University, School of Medicine
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuou-ku, Kobe, 650 JAPAN