

## 肝細胞癌切除症例の術後再発に関する検討

奈良県立医科大学第1外科

松本 宗明	中島 祥介	福岡 敏幸	久永 倫聖
青松 幸雄	木戸 潔	滝 順一郎	吉村 淳
堀川 雅人	中野 博重		

肝細胞癌肝切除49症例のうち絶対的非治癒切除6例と術死3例を除く40例について、再発とその予後について検討を加えた。40例全体の無再発生存率は、1年57%、3年41%、5年26%で、観察期間中に25例(62.5%)の再発を認めた。腫瘍因子の中では、腫瘍径3cm以上、門脈浸潤陽性例に高い再発率がみられた。切除肝切離面への癌浸潤の有無(TW)には再発との関連はみられなかった。肝切除量についての検討では、腫瘍径3cm以下であれば亜区域以下の縮小手術でも良好な予後を期待できるものと考えられた。再発25例のうち22例(88%)が術後2年以内に再発し、再発後の累積生存率は、1年63%、2年26%、3年17%であった。肉眼型では多結節癒合型が、また組織学的には門脈浸潤陽性例では術後早期に再発し、再発後の予後も不良であることから、肝細胞癌治療成績の向上にはこれら症例への対策が重要であると考えられた。

**Key words:** hepatocellular carcinoma, risk factors related to recurrence of hepatocellular carcinoma, disease free survival after hepatectomy, gross type of hepatocellular carcinoma, therapy for resected cases of hepatocellular carcinoma

### はじめに

近年、画像診断の進歩により肝細胞癌が早期に発見されるようになり手術症例も増加してきた。しかしながら、術後高率に残肝再発がみられ外科治療上の大きな問題となっている。残肝再発を防ぎ手術治療成績を向上させるには、系統的な根治切除を行うことが重要と考えられる。しかし、肝細胞癌では肝硬変などの慢性肝疾患を併存する 경우가多く、肝予備能の面から切除範囲が制限される症例も少なくない。そこで、当科で経験した肝細胞癌切除症例の再発に関して、手術術式、腫瘍の形態、進展度との関連性および、再発時期、再発後の治療および予後について検討したので報告する。

### 方法および対象

1983年4月から1989年3月までの6年間に、当科で経験した肝細胞癌切除症例は49例であり、そのうち絶対的非治癒切除6例と術死3例を除く40例を対象とした。これら症例のうち22例に肝硬変、18例に慢性肝炎と、全例に慢性肝疾患を併存していた。手術術式では、

2区域切除が6例、1区域切除が13例、亜区域および部分切除が21例であり、再発を25例に認めた。

病理組織学的には、腫瘍径、門脈浸潤の有無、被膜浸潤の有無、肝内転移の有無により、手術術式では肝切除範囲、切除肝切離面への癌浸潤の有無により無再発生存率を比較するとともに、肝癌取扱い規約<sup>1)</sup>による肉眼分類と再発との関係を検討した。さらに再発後の治療法と生存率についても検討を加えた。

なお、再発日は超音波診断、computed tomography (以下CT)、血管造影など画像的に確認されたものに対する最初の検査日とした。無再発生存率は累積生存率に準じて求め、無再発生存率の比較には generalized wilcoxon test を用いた。

### 結 果

40例全体の無再発生存率は、1年57%、3年41%、5年26%であった。観察期間中に25例(63%)の再発を認め、25例中22例が術後2年以内に再発した (Fig. 1)。

腫瘍径：腫瘍径が3.0cm以下(n=20)の無再発生存率は、1年67%、3年62%、5年44%であった。3.1cm以上(n=20)では、1年46%、3年10%、5年10%と、3.0cm以下に比較してその無再発生存率は有意に不

Fig. 1 Disease free survival rate of resected cases for hepatocellular carcinoma (n=40).

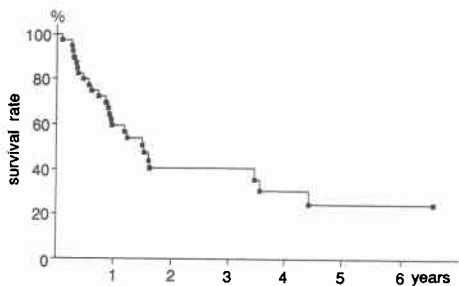


Fig. 2 Disease free survival rate of resected cases for hepatocellular carcinoma according to tumor size.

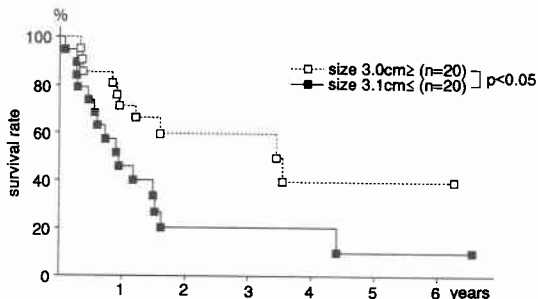
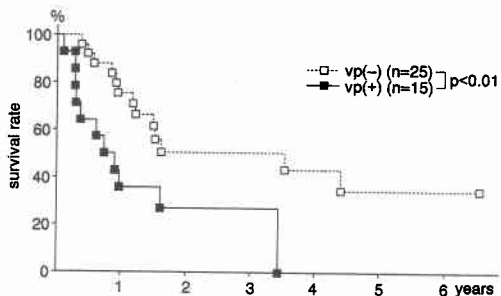


Fig. 3 Disease free survival rate of resected cases for hepatocellular carcinoma according to histological portal vein involvement (vp).



良であった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2).

門脈浸潤(vp) : vp(-) (n=25)の無再発生存率は、1年79%、3年52%、5年36%であった。vp(+) (n=15)では1年29%、3年29%と、vp(-)と比較して無再発生存率は有意に不良であった ( $p < 0.01$ ) (Fig. 3).

肝内転移(im) : im(-) (n=24)の無再発生存率は、1年66%、3年51%、5年33%であった。im(+) (n=

Fig. 4 Disease free survival rate of resected cases for hepatocellular carcinoma according to histological intrahepatic metastasis (im).

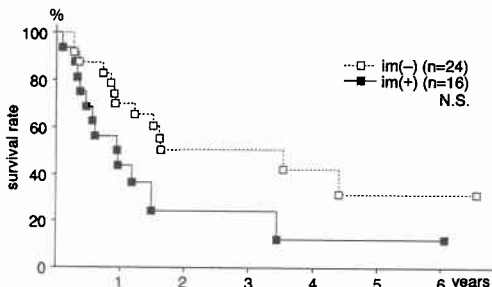
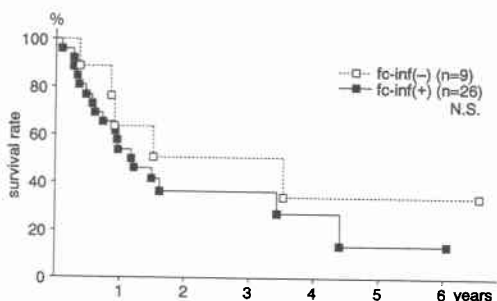


Fig. 5 Disease free survival rate of resected cases for hepatocellular carcinoma according to capsular tumor infiltration (fc-inf).



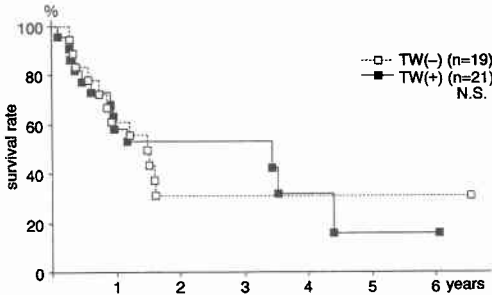
16)では1年44%、3年24%、5年12%と、im(-)で無再発生存率は不良であったが統計学的には有意の差はみられなかった (Fig. 4).

被膜浸潤 (fc-inf) : 40例中35例に被膜形成が見られた。無再発生存期間の平均は、被膜陽性例で642±567日、被膜陰性例で667±654日と差は見られなかった。被膜陽性例について被膜浸潤の有無による無再発生存率をみると、fc-inf(-) (n=9)では、1年73%、3年52%、5年39%であった。fc-inf(+) (n=26)では、1年68%、3年39%、5年16%と、fc-inf(-)で無再発生存率は不良な傾向にあるが、統計学的には有意の差はみられなかった (Fig. 5).

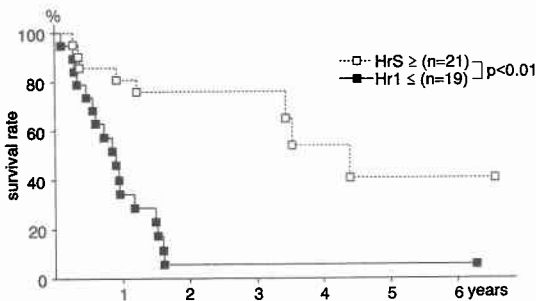
切除肝切離面への癌浸潤の有無 (TW) : TW(-) (n=19)の無再発生存率は、1年61%、3年31%、5年31%であった。TW(+) (n=21)では、1年58%、3年53%、5年16%と、TW(-)との間に有意の差はみられなかった (Fig. 6).

切除範囲 (Hr) : 肝切除量によって、HrS以下の縮小手術 (n=21)を行ったものと、Hr1以上の大量切除

**Fig. 6** Disease free survival rate of resected cases for hepatocellular carcinoma according to macroscopic tumor invasion to the cut stump (TW).



**Fig. 7** Disease free survival rate of resected cases according to procedure of hepatectomy. (HrS ≥ : Subsegmentectomy or partial hepatectomy, Hr1 ≤ : segmentectomy or lobectomy)



(n=19) を行ったものに分けてその無再発生存率をみた。HrS 以下の縮小手術では、1年80%、3年76%、5年41%であった。Hr1以上の大量切除では、1年34%、3年6%であり、縮小手術と比較して無再発生存率は有意に不良であった (p<0.01) (Fig. 7)。

切除範囲別に各腫瘍因子についてみると (Table

**Table 1** Riskfactors related to recurrence in hepatocellular carcinoma and procedure of hepatectomy (HrS ≥ : subsegmentectomy or partial hepatectomy, Hr1 ≤ : segmentectomy or lobectomy)

Procedure of hepatectomy	No.	tumor size 3.1cm≤	vp (+)	im (+)	fc-inf (+)
HrS ≥	21	5 (23.8%)*	6 (28.6%)	6 (28.6%)	14 (66.7%)
Hr1 ≤	19	14 (73.7%)	10 (52.6%)	10 (52.6%)	11 (57.9%)

\*: p<0.01

1), 腫瘍径は、HrS 以下で3.1cm 以上が21例中5例、23.8%であるのに対して、Hr1以上では19例中14例、73.7%とHrS 以下と比較して有意に高値であった。vp, im の陽性率についても HrS 以下ではそれぞれ28.6%, 28.6%であった。これに対して、Hr1以上では52.6%, 52.6%と、有意差はみられないもののHrS 以下と比較して陽性率は高かった。

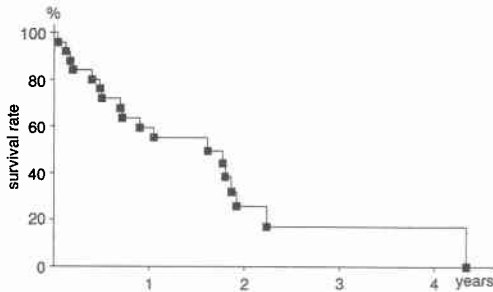
肉眼型による検討：対象40例の肉眼型は、単結節型が17例、単結節周囲増殖型が7例、多結節癒合型が11例、多結節型が2例、塊状型が3例であった (Table 2)。無再発生存期間は単結節型で1,019±762日と最も長く、単結節周囲増殖型が376±128日、多結節癒合型が448±454日であり、単結節型と単結節周囲増殖型および多結節癒合型の間に有意の差を認めた (p<0.05)。腫瘍径は、単結節型が2.7±1.4cm、単結節周囲増殖型が4.0±2.1cm、多結節型が5.5±4.3cmで、単結節型と多結節癒合型の間に有意差を認めた (p<0.05)。vp (+) は、単結節型が24%、単結節周囲増殖型が29%、多結節癒合型が64%で、単結節型と多結節癒合型の間に有意差を認めた (p<0.05)。im (+) および fc-inf (+) はそれぞれ、単結節型が24%、65%、単結節周囲増殖型が29%、57%、多結節癒合型が55%、82%と、単結節型および単結節周囲増殖型に比較して

**Table 2** Risk factors related to recurrence and disease free survival of each gross type in resected cases for hepatocellular carcinoma.

Gross type	No.	Tumor size (cm)	vp (+)	im (+)	fc-inf (+)	Disease free survival (day)
Single nodular	17	2.7 ± 1.4	4 (23.5%)	4 (23.5%)	11 (64.7%)	1019 ± 762
Single nodular with perinodular tumor growth	7	4.0 ± 2.1 *	2 (28.6%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	376 ± 128 *
Confluent multinodular	11	5.5 ± 4.3	7 (63.6%)	6 (54.5%)	9 (81.8%)	448 ± 454
Multinodular	2	3.8 ± 1.8	1 (50.0%)	2 (100%)	1 (50.0%)	234 ± 158
Massive	3	1.9 ± 1.6	2 (66.7%)	2 (66.7%)	0 (0%)	394 ± 253

\*: p<0.05 (meant±SD)

**Fig. 8** Cumulative survival rate of resected cases for hepatocellular carcinoma after recurrence (n=25).



多結節癒合型で陽性率は高値であったが有意差はみられなかった。

再発例の検討：再発25例の再発後の累積生存率は、1年63%、2年26%、3年17%であった(Fig. 8)。再発例を門脈浸潤の有無で分けた場合、再発時期はvp(-)が567±437日であるのに対して、vp(+)では254±313日と早期に再発し有意差を認めた(p<0.05)。また、再発後の生存日数についても、vp(-)が645±360日であるのに対して、vp(+)では322±260日と有意に短かった(p<0.05)。腫瘍径では、再発までの期間に差はみられなかった。再発後生存日数は、3.0cm以下では646±432日であるのに対して、3.1cm以上では364±228日と短い結果となったが、有意差はみられなかった。im, fc-inf, TWについては、再発までの期間および再発後生存日数ともに有意差はみられなかった。また、6か月以内と術後早期に再発した9例と、7か月以後に再発した16例に分けた場合についてみると、再発後生存日数はそれぞれ、247±254日、606±329日で、6か月以内に再発した症例において有意に生存期間が短かった(p<0.05)(Table 3)。

再発後の治療：25例中18例に治療が行われた(Table 4)。治療の内分けは transcatheter arterial embolization (以下 TAE) が16例、再切除+TAEが1例、percutaneous ethanol injection therapy (以下 PEIT) が1例であった。無治療は7例であるが、そのうち5例が6か月以内と術後早期に再発した症例であった。治療が行われなかった理由としては、3例が肺転移で再発したため、2例は腫瘍の進展が急速であったため、1例は残肝機能の悪化によるものであった。再発後無治療例と治療例で再発後生存日数を比較すると、それぞれ190±169日、589±336日であり、治

**Table 3** Disease free survival and survival after recurrence in resected cases for hepatocellular carcinoma.

Risk factors of recurrence	No.	Disease free survival (day)	Survival after hepatectomy (day)
Tumor size			
3.0cm $\leq$	10	450 ± 448	646 ± 432
3.1cm $\leq$	15	373 ± 384	364 ± 228
vp (-)	12	567 ± 437	645 ± 360
vp (+)	13	254 ± 313	322 ± 260
im (-)	12	476 ± 465	489 ± 423
im (+)	13	327 ± 328	465 ± 258
fc-inf (-)	6	408 ± 420	564 ± 274
fc-inf (+)	18	437 ± 417	486 ± 364
tw (-)	13	311 ± 183	551 ± 409
tw (+)	12	490 ± 528	409 ± 276
Recurrence within 6 month (n =9)			247 ± 254
Recurrence after 7 month (n =16)			606 ± 329

\*: p<0.05 (mean±SD)

**Table 4** Therapy for recurred cases of hepatocellular carcinoma after hepatectomy.

Therapy	Number of patient Recurrence within 6 month	Recurrence after 7 month	Total	survival after recurrence (day)
TAE	4	12	18	589 ± 336
Hepatectomy + TAE	0	1		
PEIT	0	1	7	190 ± 168
Nontherapy	5	2		

TAE : transcatheter arterial embolization  
PEIT : percutaneous ethanol injection therapy  
(mean±SD)  
\*: p<0.01

療例で有意に長期生存が得られた(p<0.05)。

### 考 察

肝細胞癌に対する肝切除後の再発は、門脈を介しての肝内転移に始まり、進行するにともない肺、骨などへの遠隔転移をきたすものがほとんどである。当科の症例においても再発を確認した25例のうち22例が肝内転移の形で再発し、残り3例が肺転移であった。したがって、手術治療成績を向上させるには、系統的な根治切除を行うことによって、肝内転移を防ぐことが重要と考えられる。しかし、肝細胞癌では肝硬変や慢性活動性肝炎が併存する 경우가多く、手術を安全に行うためには、肝予備能の面から切除範囲が制限される症例も少なくない。制限された切除範囲で治療効果を上げ、予後を向上させるためには、腫瘍の進展度、手術術式と再発との関連について検討することが重要と考えられる。

再発に関係の深い因子としては、腫瘍径<sup>2)</sup>、門脈浸潤<sup>3)</sup>、肝内転移<sup>4)</sup>、被膜浸潤<sup>5)</sup>などが報告されており、今回の検討でもこれら因子、特に腫瘍径、門脈浸潤が再発にかかわる最も重要な危険因子と考えられた。

慢性肝疾患に対するスクリーニング、画像診断の進歩により、小肝癌が多数診断されるようになった。し

かし、肉眼型別にみた場合腫瘍径は単結節型が2.7cm に対して、単結節周囲増殖型が4.0cm, 多結節癒合型では5.5cm と、手術時すでに腫瘍径に差がみられた。また多結節癒合型は他の肉眼型に比較して、門脈浸潤、肝内転移、被膜浸潤の陽性率も高率であった。さらに無再発生存期間についても、単結節型が単結節周囲増殖型および多結節癒合型と比較して有意に長かった。金井ら<sup>6)</sup>は、腫瘍径3cm 以下の肝細胞癌に対する検討で、単結節型は門脈浸潤、肝内転移の陽性率が低く、その予後も単結節周囲増殖型および多結節癒合型に比較して有意に良好であるとしている。また、清松ら<sup>7)</sup>も同様に、単結節周囲増殖型、多結節癒合型では門脈浸潤が高頻度であり再発率が高いと報告している。このように肉眼型により生物学的悪性度が異なり、膨張性増殖の形態をとる単結節型に比較して、置換性増殖の傾向が強い多結節癒合型では腫瘍の発育速度が速く、早期より肝内転移をきたす悪性度の高い癌であるのかもしれない。

手術術式については肝切除範囲とTW が問題となってくるが、術前肝予備能の悪い症例ほど、その切除範囲は制限され、また腫瘍が肝の深部や脈管と接して存在する場合には、TW 陽性となることが多い。今回の検討においても、40例中21例(53%)がTW 陽性であった。しかしながら、TW と無再発生存率の間に相関は認められなかった。泉ら<sup>5)</sup>は、無再発生存率の検討により、TW を予後規定因子として重視しているが、一方で、岡本ら<sup>8)</sup>は、長期生存を得るためにはTW (-) が望ましいとしながらも、TW (+) でも比較的予後良好であることより、症例によってはTW (+) でも長期生存が期待できるとしている。さらに塚本ら<sup>9)</sup>の、TW について詳細に検討した報告では、TW 3mm 以上と11mm 以上との比較では、生存率に差はなく、断端再発防止のためには、TW を3mm 以上確保する必要があるとしている。以上のごとくTW は肝癌取扱い規約<sup>1)</sup>による根治度を規定する因子に含まれているにもかかわらず、再発との関連については現在のところ一定の見解は得られておらず、TW については再検討が必要と考えられた。

肝切除範囲については、亜区域以下の縮小手術でむしろ、1区域以上の大量切除群より無再発生存率が良好な結果となった。中山ら<sup>10)</sup>は、大量切除群の oveh-all の予後は部分切除群のそれに劣り、一見小範囲手術を評価する結果が得られたが、両群の腫瘍背景を近似させると、生存率は逆転したと報告している。今回の検

討においても、亜区域以下の切除を行った21例のうち16例(76%)までが腫瘍径3cm 以下と小肝癌が大半を占め、門脈浸潤、肝内転移についても、その陽性率は1区域以上の切除例より低かった。山本ら<sup>2)</sup>は、腫瘍径が3cm 以下の場合、門脈浸潤、被膜浸潤、肝内転移、TW による無再発率には有意差を認めないと報告している。このように腫瘍径3cm 以下では、早期肝癌とは言えないまでも癌の進行が、腫瘍周囲に限局されているものが多いため亜区域以下の縮小手術においても良好な結果が得られたのであろう。一般に、大量切除と縮小切除では、その予後に差はみられないとの報告<sup>11)12)</sup>が多く、今回の結果から、高度な肝機能障害を伴い切除範囲が制限される場合においても、症例によっては縮小手術でも根治性が期待できるものと考えられた。

再発時期についてみると、再発は25例にみられ、そのうち22例(88%)が2年以内に再発したが、一般的に術後2~3年以内に再発するとの報告<sup>13)14)</sup>が多い。残り3例は、術後3年6か月、3年7か月、4年5か月後に再発しており、再発というよりはむしろ多中心発生の可能性も考えられる。佐々木ら<sup>14)</sup>は再発時期と腫瘍径、門脈浸潤、被膜浸潤、肝内転移との間に関連はみられなかったと報告している。今回の検討でも、腫瘍径、被膜浸潤、肝内転移については、再発時期との間に有意な関係はみられなかった。しかしながら門脈浸潤陽性例では陰性例に比較して早期に再発しており、門脈浸潤陽性例では、術後早期再発につながる危険性のあることが示唆された。

再発後生存日数についても、門脈浸潤陰性例に比べ陽性例では有意に短かった。また再発時期からみた場合、術後6か月以内とより早期に再発した症例で再発後の生存日数は、7か月以後再発例より有意に短い結果となった。腫瘍の発育速度について田中ら<sup>15)</sup>は、術前と比較して、術後再発時には腫瘍倍増時間が早くなるとしているが、6か月以内と術後早期に再発する症例ではその傾向が特に強いものと考えられた。以上のごとく、門脈浸潤陽性例では早期に再発し、再発後も急速に進展する傾向があることが示唆された。

残肝再発の治療は、TAE が16例、再切除+TAE が1例、PEIT が1例と再発25例中18例(72%)に行われ、再発後生存期間は治療例で無治療例に比較して有意に長かった。無治療例7例のうち、5例は6か月以内と早期に再発した症例であった。2例は腫瘍の進展が急速であったため、1例は肝機能の悪化により、また、

3例は肺転移により再発したため治療が行われなかった。このように、再発後の生存率の差は両群の背景因子が異なるため単純に治療の有無によるものとは判定できないと考えられた。術後残肝再発に対しては、TAE<sup>16)</sup>、PEIT<sup>17)</sup>などの保存的療法が主に行われており、有効であったとの報告もみられる。また、近年再発に対して積極的に再切除を行う施設が増えてきているが、再切除後の再発率も高く、再切除に対する評価はいまだ定まっていない<sup>18)</sup>。牧ら<sup>19)</sup>は、肺転移や骨転移に対しても積極的な外科的アプローチを試み、良好な結果を得たと報告し、生命予後に対する評価はいまだ定まっていないが、quality of lifeの維持向上が期待できる場合には積極的に取り組むべきであろう。

再発に対する治療は、その再発様式、残肝機能、さらには患者の全身状態に応じて、最適な治療を集学的に行う必要がある。今後も症例を重ねて検討していきたい。しかし、これら治療をより効果的に行うためには再発の早期発見が第1であり、術後、残肝のみならず骨、肺など他臓器に対しても厳重な管理が必要と考えられる。特に、門脈浸潤陽性例や多結節癒合型では、術後早期に再発する可能性があることを念頭において、再発に対する厳重な管理を行い、さらに、術後早期に再発した症例では、腫瘍の発育速度が早いことを考えて時期を逸さないように早急に適切な治療を行う必要があると考えられた。

#### 文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：臨床・病理。原発性肝癌取扱い規約。第2版。金原出版、東京、1987
- 2) 山本 宏、山本義一、竜 崇正ほか：肝細胞癌切除例の残肝再発に関する検討。日消外会誌 22：72—78、1989
- 3) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第8報—。肝臓 29：1619—1626、1988
- 4) 瀬川 徹、井沢邦英、松元定次ほか：原発性肝癌切除例における予後規定因子。日消外会誌 23：1071—1077、1990
- 5) 泉 良平、清水康一、渡辺俊雄ほか：肝細胞癌切除

- 例の予後と術後局所療法の有効性。日消外会誌 23：18—22、1990
- 6) 金井歳雄、広橋説雄、野口雅之ほか：小さい肝細胞癌の病理像。病理と臨 4：396—405、1986
- 7) 清松和光、中島 収、杉原茂孝ほか：肝細胞癌の病理学的検討—径3cm以下の切除小肝癌の形態と再発に関する検討—。肝臓 30：332—336、1989
- 8) 岡本英三、山中若樹：肝細胞癌の手術適応と術式。消外 11：573—581、1988
- 9) 塚本賢治、広中 武、鴻巣 寛ほか：肝細胞癌切除後の断再発に関する臨床的検討。日消外会誌 22：1093—1097、1989
- 10) 山中若樹、岡本英三、豊坂昭弘ほか：原発性肝癌に対する切除療法の選択について。日消外会誌 20：1701—1709、1987
- 11) Kanematsu T, Takenaka K, Matsumata T et al: Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patient with priary liver cancer. Ann Surg 199：51—56、1984
- 12) 幕内雅俊、高山忠利、山崎 晋ほか：肝硬変合併肝癌治療のStrategy。外科診療 29：1530—1536、1987
- 13) 黒田雄志、岡崎正敏、小野広幸ほか：肝細胞癌の術後残肝再発に関する臨床病理学的検討。日消外会誌 22：2256—2264、1989
- 14) 佐々木誠、井沢邦英、土屋涼一：肝細胞癌手術後のfollow up。外科治療 60：418—425、1989
- 15) 田中純次、戸部隆吉、森野高晴ほか：肝細胞癌の悪性度の臨床的検討とその評価。日外会誌 88：1093—1096、1987
- 16) 高安賢一、村松幸男、森山紀之ほか：小型肝細胞癌97例の術後残肝再発に関する臨床放射線の検討。日消病会誌 84：1424—1432、1987
- 17) 山本雅一、高崎 健：肝細胞癌再発例の治療。消外 11：613—618、1988
- 18) 鴻巣 寛、弘中 武、塚本賢治ほか：肝細胞癌術後再発に対する治療成績。日消外会誌 23：2343—2349、1990
- 19) 牧 淳彦、高安 隆、森敬一郎ほか：肝細胞癌切除後再発症例に対する集学的治療法の検討。日消外会誌 22：779—783、1989

### A Study on Recurrence of Resected Cases for Hepatocellular Carcinoma

Muneaki Matsumoto, Yoshiyuki Nakajima, Toshiyuki Fukuoka, Michiyoshi Hisanaga, Yukio Aomatsu, Kiyoshi Kido, Jyunichiro Taki, Atsushi Yoshimura, Masato Horikawa and Hiroshige Nakano  
First Department of Surgery, Nara Medical University

Forty of 49 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) underwent hepatectomy, excluding 6 with noncurative resection and 3 with operative deaths, were reviewed. Overall one-, three- and five-year disease-free

survival rates were 57, 42 and 26%, respectively. The factors significantly associated with recurrence were tumor size over 3 cm in diameter and positive portal vein involvement, but not macroscopic tumor invasion to the cut stump. In cases of tumors under 3 cm in diameter, a good outcome could be expected even if the treatment was limited hepatectomy. There were 25 recurrences in this series, and 22 of them were within 2 years after hepatectomy. One-, two- and three-year cumulative survival rates after recurrence were 63, 26 and 17%, respectively. It was suggested that therapy for the patients with confluent multinodular type and positive portal vein involvement should be developed, since in such cases early recurrence after hepatectomy and short survival after recurrence were observed.

**Reprint requests:** Muneaki Matsumoto First Department of Surgery, Nara Medical University  
840 Shijyo-cho, Kashihara, 634 JAPAN

---