

原 著

食道早期癌に対する内視鏡的粘膜切除術の検討

大阪大学医学部第2外科

丸山憲太郎 塩崎 均 田村 茂行 井上 雅智
門脇 隆敏 岩沢 卓 嶋谷 薫 松井 成生
五福 淳二 高山 卓也 森 武貞

当教室ではこれまでに早期食道癌が疑われた症例10例 (12病変) に対し内視鏡的粘膜切除術 (以下、EMR と略記) を施行してきたが、これらのうちで術後に癌と診断された7例 (8病変) を対象に、食道早期癌に対する EMR の適応について、特に深達度の面から検討した。

8病変の切除後の深達度診断は、ep が4病変、mm1およびmm3がそれぞれ2病変であった。mm3癌のうちの1病変ではリンパ管侵襲が疑われ、追加治療として切除後2週目より縦隔に対する放射線照射を行った。最長で2年9か月経過を見ているが、全症例無再発生存中である。

現在のところ、深達度 mm2までの早期癌が EMR の絶対的適応であると考えられ、mm3では ly (+) の可能性が高く相対的適応と思われるが、ly (+) 症例でも追加治療により十分根治が可能な症例も含まれており、今後 mm3癌に対しても EMR の適応拡大が期待できると考えられた。

Key words: early esophageal cancer, superficial esophageal cancer, endoscopic esophageal mucosal resection

緒 言

近年、内視鏡観察力の向上、特に食道色素法の導入によって食道表在癌が発見される可能性が多くなるにつれ、その根治療法として内視鏡的粘膜切除術 (以下、EMR と略記) が盛んに行われるようになってきた。手術よりはるかに少ない侵襲で根治の可能性が十分期待できることや、他の局所療法 (放射線治療や、レーザー治療など) と異なり病理組織学的確定診断を行うための切除標本が得られるといった利点があり、また手技的にもさまざまな工夫がなされてきており^{1)~6)}その安全性、あるいは技術的な容易さも向上してきた。適応に関しては現在のところ、①深達度が ep~mm2の早期癌、②大きき2cm 程度で非全周性、③病巣数が数個以内、などが挙げられている^{7)~10)}が、いまだ議論の余地のあるところである。当教室でも1990年より1993年5月までに、食道早期癌と診断あるいは疑われた10症例12病変に対して EMR を施行してきた。今回自験例を対象に EMR の内視鏡型、深達度からみた適応と、追加治療、予後について検討したので報告する。

対象と方法

1990年7月より1993年5月までに当教室において、食道色素内視鏡法と生検組織診断にて食道早期癌あるいは異型上皮と診断され、EMR が実施された10例 (12病変) を対象にした (Table 1)。食道早期癌に対する EMR の適応基準は、原則的に長径2cm 以内で深達度 mm2までと予測される病変としたが、ハイリスク症例に対しては根治の期待があればこれらの基準をある程度越えたものにも実施した。また、術前生検にて中等度以上の異型上皮と診断された病変も病理組織学的確定診断を得る意味で適応に加えた。症例のうちわけは、男性8例、女性2例、年齢は51歳から76歳まで (平均63.3歳) で、術前生検で扁平上皮癌と診断されたものが7例 (9病変)、異型上皮3例 (3病変) であった。既往歴として高度の肝硬変をとまない手術困難と思われた症例や、舌癌、胃癌あるいは盲腸癌の他臓器重複癌の既往のある症例がそれぞれ1例ずつ認められた。病変の内視鏡診断では O-IIb、O-IIa、O-IIc の基本型がそれぞれ5病変、3病変、2病変で、その他の2例は、O-IIa+O-IIb、O-IIa+IIc の混合型であった。病変部の最大径は最小7mm から最大25mm までであり、いずれの病変もヨード染色にて境界明瞭な不染帯を呈した。

Table 1 Cases treated with endoscopic esophageal mucosal resection

Case	Age	Sex	Risk	No. of lesions	Location	Endoscopic classification	Size(cm)	Diagnosis of biopsy specimen	Histological diagnosis of resected lesion	Complication
1	55	M	(-)	1	Iu	0-IIb	0.7×0.7	SCC	Dysplasia	(-)
2	53	M	Tongue ca. LC	2	Im Iu	0-IIa 0-IIb	2.0×2.0 1.5×1.5	SCC SCC	mm3 Dysplasia	(-)
3	71	M	LC, DM	2	Iu Iu	0-IIa+IIb 0-IIb	2.0×2.0 2.0×1.3	SCC SCC	mm1 ep	(-)
4	76	M	Cecal ca. Liver meta	1	Im	0-IIa+IIc	2.5×2.5	SCC	mm1	perforation
5	61	F	(-)	1	Im	0-IIb	1.0×0.4	SCC	ep	(-)
6	60	M	(-)	1	Iu	0-IIa	0.7×0.7	SCC	ep	(-)
7	78	M	Gastric ca.	1	Ei	0-IIb	2.0×0.5	Dysplasia	Esophagitis	(-)
8	51	M	(-)	1	Iu	0-IIc	1.5×1.5	Dysplasia	ep	(-)
9	60	M	(-)	1	Iu	0-IIc	2.0×2.0	SCC	mm3	(-)
10	68	F	(-)	1	Iu	0-IIa	0.7×0.7	Dysplasia	Dysplasia	(-)

ca.: cancer LC: Liver cirrhosis DM: Diabetes mellitus SCC: Squamous cell carcinoma

切除法はいずれの症例も、オーバーチューブを用いた吸引法で施行した。初期の4例はEMRTチューブ³⁾を使用していたが、最近は幕内らが考案したEEMRチューブ¹¹⁾¹⁰⁾¹¹⁾を用いて行っている。

切除標本の深達度細分類法は以下のように行った。すなわちep癌は比較的基底膜がまっすぐ保たれているもの、mm1はdownward growth様増殖は認めないが、基底膜が一部不明瞭になっているもの、あるいは基底膜は認められるが癌性脚釘のdownward growthを認めるもの、あるいは粘膜固有層表層にとどまる滴下浸潤を示すものとした。またmm3癌は粘膜固有層深部に浸潤し、粘膜筋板に接するか、あるいは粘膜筋板内に癌浸潤が認められるものとし、mm2はmm1とmm3の中間のものとした¹²⁾。

結 果

1) 切除標本の組織学的診断

切除後の病理学的組織診断¹³⁾でep癌と診断されたのが4病変、mm1癌と診断されたのが2病変、mm3癌と診断されたのが2病変であった。残りは3病変が異型上皮で、1病変は炎症所見を呈しているのみであった(**Table 1**)。術前生検の組織診断で異型上皮と診断されていたにもかかわらず、切除後の標本から癌病変が検出されたものが1病変見られたが、その反面術前扁平上皮癌と診断されておりながら、切除後の標本から癌が検出されなかったものが2病変あった。

2) 病変の大きさと切除回数

病変の大きさと分割切除回数の関係を表に示した(**Table 2**)。EMRTチューブを用いていた初期の頃

Table 2 Size of lesions and time of piece meal resection

Case	Size of lesions (cm)	Method	Time of piece meal resection	Average
1	0.7×0.7	EMRT	2	2.83
2	2.0×2.0	EMRT	3	
	1.5×1.5	EMRT	4	
3	2.0×2.0	EMRT	2	
	2.0×1.3	EMRT	1	1.83
4	2.5×2.5	EMRT	5	
5	1.0×0.4	EEMR	1	
6	0.7×0.7	EEMR	1	
7	2.0×0.5	EEMR	2	
8	1.5×1.5	EEMR	3	
9	2.0×2.0	EEMR	3	
10	0.7×0.7	EEMR	1	

EMRT: endoscopic esophageal mucosal resection using a transparent tube

EEMR: using an endoscopic esophageal mucosal resection-tube

は、小さい病変に対しても分割回数が多く、10~15mm程度の病変に対しても2、3回の分割切除を必要とした。最大径が一番大きかった径25mmの病変では5切片に分けて切除を行ったが、5回目切除時に穿孔を起こした(症例4)。一方、EEMRチューブでは1回で大きな病変が切除可能であり、切除回数は6病変で平均1.8回であった。

3) 内視鏡型と深達度

病変の内視鏡型と切除後の組織学的診断を比較した(**Table 3**)。O-IIb型5例では3例が非癌病変で、2例

Table 3 Relationship between endoscopic findings and histological diagnosis

Endoscopic findings	No. of lesions	Esophagitis	Dysplasia	Carcinoma			
				ep	mm1	mm2	mm3
0-IIa	3	0	1	1	0	0	1
0-IIb	5	1	2	2	0	0	0
0-IIc	2	0	0	1	0	0	1
0-IIa+IIb	1	0	0	0	1	0	0
0-IIa+IIc	1	0	0	0	1	0	0
Total	12	1	3	4	2	0	2

Table 4 Histological findings and prognosis of the cases of early esophageal cancer treated with EMR

Case	Depth of invasion	ly	v	Marginal invasion	Additional treatments	Recurrence	Follow up period (month)
2	mm3	+	-	unclear	RT*	(-)	33
3	mm1	-	-	suspect	EMR	(-)	30
	ep	-	-	(-)	(-)	(-)	30
4	ep	-	-	(-)	(-)	(-)	17
5	mm1	-	-	(-)	(-)	(-)	15
6	ep	-	-	unclear	(-)	(-)	10
8	ep	-	-	(-)	(-)	(-)	9
9	mm3	-	-	unclear	(-)	(-)	7

* : Radiotherapy

が ep 癌であり、O-IIb 型は EMR の絶対適応と考えられた。また非癌病変の残りの 1 例は、O-IIa 型の低い隆起性病変であったが、この病変は切除標本の検索にて異型上皮下に平滑筋腫が合併していたことが判明し、内視鏡観察時には隆起性のヨード不染病変と診断されたもので、この症例を除けば非癌病変はすべて O-IIb 型であった。EMR を実施した症例はすべて O-II 型であったが、O-IIa や O-IIc 型では mm3 の症例が含まれていた。

4) 病理学的所見と追加治療、予後

つぎに術後病理学的組織診断にて癌と診断された 7 例 8 病変について病理学的な検索と追加治療の有無、および予後などをまとめた (Table 4)。深達度 mm3 の症例 2 においてはリンパ管侵襲がみられた。断端浸潤に関しては熱変性によって判定が困難な場合が多いが、熱変性を受けている部分に癌組織がみられない場合は断端浸潤陰性とした。症例 3 において断端浸潤が疑われた。追加治療としては、リンパ管侵襲の見られた症例 2 に縦隔に対する放射線照射 (計 66Gy) を切除後 2 週間目より行った。また断端への浸潤が疑われた症例 3 の病変に対しては癌遺残が疑われる部分を 1 週

間後に内視鏡的に追加切除したが、追加切除部よりの癌の検出はみられなかった。最長で 2 年 9 か月経過を見ているが、全症例において局所、遠隔臓器、リンパ節のいずれにも再発は見られず生存中である。続いて症例 2 を提示する。

症 例

症例は 53 歳の男性。舌癌にて当院耳鼻科で放射線および化学療法を受けていたが、スクリーニング目的の上部消化管 X 線造影検査において胸部食道に異常陰影を指摘され (Fig. 1)、当科を紹介された。当科で施行した内視鏡検査では通常観察で、33cm の位置に径約 2.0cm の O-IIa 病変が見られ、ヨード散布にて明瞭な不染帯となった (Fig. 2A, B)。通常観察時は分からなかったが (Fig. 3a)、ヨード散布後の観察で門歯より 26cm の位置にも径約 1.5cm の不染帯が見られた (Fig. 3b)。生検診断はどちらも扁平上皮癌であった。O-IIa 病変は深達度 mm3 と予想されたが、高度肝硬変のリスクがあったため手術は行わず、EMR を施行した。切除標本の病理学的組織診断は、O-IIb 型のほうは癌病変は見られず中等度異型上皮であった (Fig. 4)。一方、O-IIa 病変は癌浸潤が一部粘膜筋板に達してお

Fig. 1 Esophagograph shows a elevated lesion (arrowheads) in the area of the middle intra-thoracic esophagus.

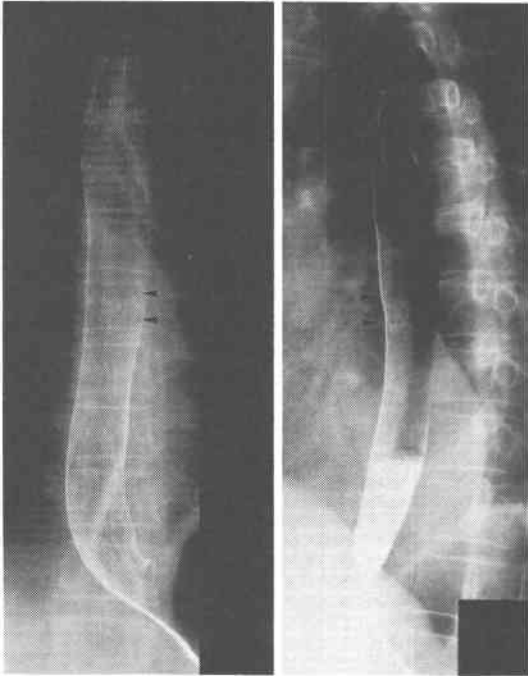
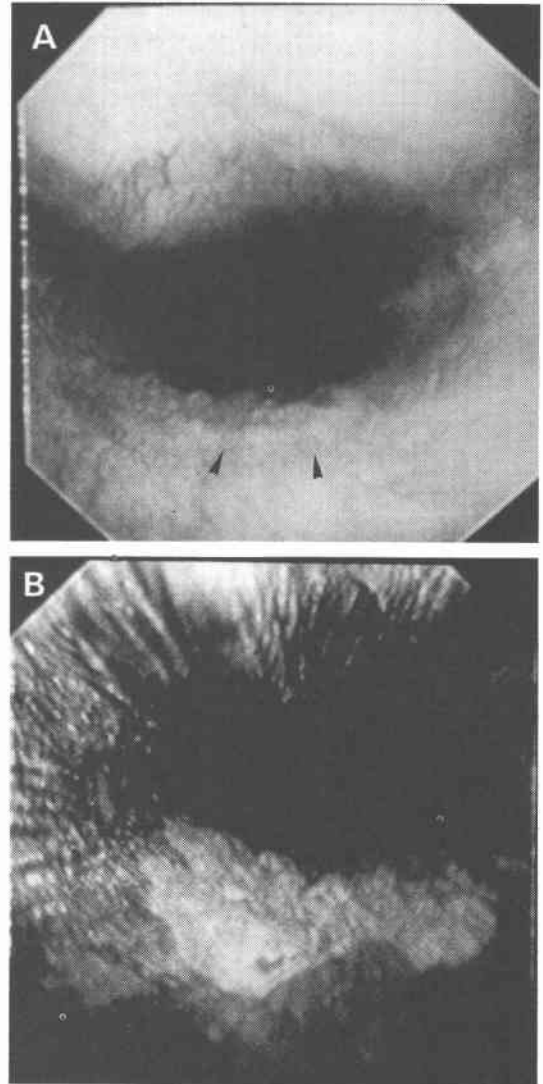


Fig. 2 Endoscopic picture shows a superficial elevated lesion (A, arrowheads) which was unstained by Luol's staining (B) at 33 cm from the incisor level.



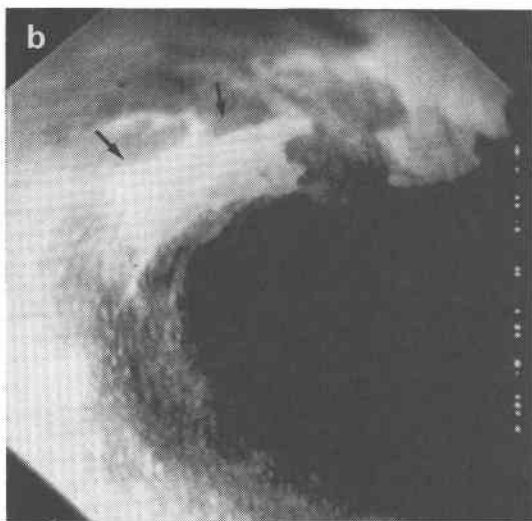
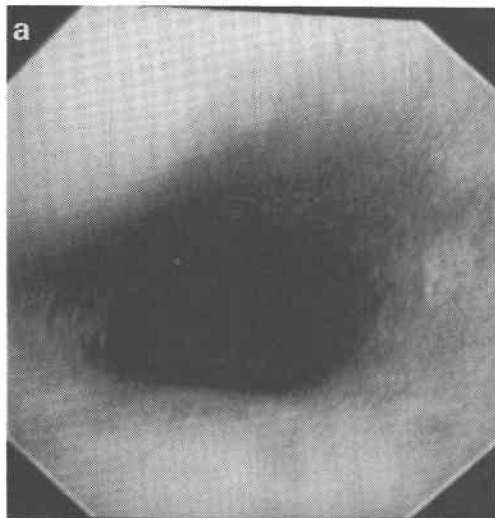
り (Fig. 5a), mm3癌と診断された。別の切片にてリンパ管侵襲が疑われ (Fig. 5b), EMR 施行後2週間目より縦隔に対し放射線照射を計66Gy行った。施行直後は切除部に大きな潰瘍を形成したが、その後消失した。2年以上経過したが、最近の内視鏡検査では切除部には瘢痕が見られるのみで再発は認められない。

考 察

近年、色素内視鏡法の普及により食道表在癌の発見率が飛躍的に向上してきている。我々の施設においても、1987年より頭頸部癌症例に対して、ヨード染色法を併用した内視鏡によるスクリーニング検査を実施したことにより、食道表在癌症例、特に粘膜癌症例が数多く発見されるようになってきた¹⁴⁾。粘膜癌症例に対してはEMRで根治が期待でき、いままでの開胸による食道切除術や非開胸的食道抜去術にかわり、EMRが第1選択の治療法となりつつある。EMRはさまざまな手技や器具の開発によって、大きな病変も少ない分割回数で切除可能となり、安全かつ確実な治療法として進歩を遂げてきた。しかし、EMRの適応決定に際しては正確な深達度診断が不可欠で、内視鏡や超音波

内視鏡などによる深達度診断が試みられている^{15)~17)}。それにつれ深達度分類も細分化し、mm癌およびsm癌はそれぞれをさらに3段階に分類して詳しく検討されるようになってきた。特に、mm癌に関しては各施設の予後調査により、mm2とmm3とではその治療方針の決定に際し、大きく異なった取り扱いをすべきだと考えられ、細分化診断は非常に重要となっている。すなわち、食道癌の手術症例の予後を大きく

Fig. 3 (a) : Endoscopic picture shows no abnormal lesion by ordinary observation at 26 cm from the incisor level. (b) : Unstained lesion appears by Lugol's staining examination at the same area (arrows).



左右する因子であるリンパ節転移に関していえば、mm3癌では諸家の報告で10~20%に見られる⁷⁾¹⁰⁾のに対し、mm2癌ではほとんど見られず局所療法のみで根治できる可能性があることがわかった。よって現在のところ深達度に限っていうと、深達度 mm2までの表在癌の第1選択の治療法はEMRが適応であると考えられるようになった^{8)~10)}。我々も食道癌切除症例の自験例を検討した結果、mm1癌ではly(+)は0%で、mm2

Fig. 4 Microscopic picture shows moderate dysplasia. (H & E, ×25)

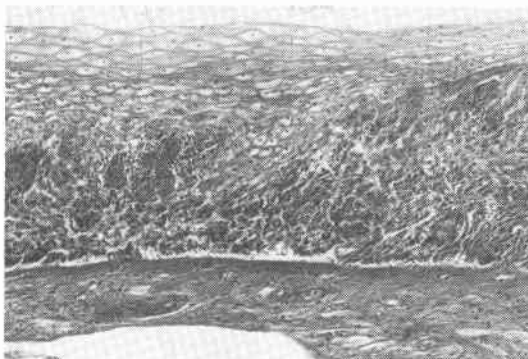
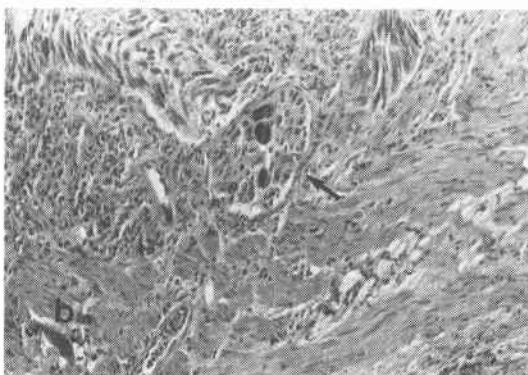
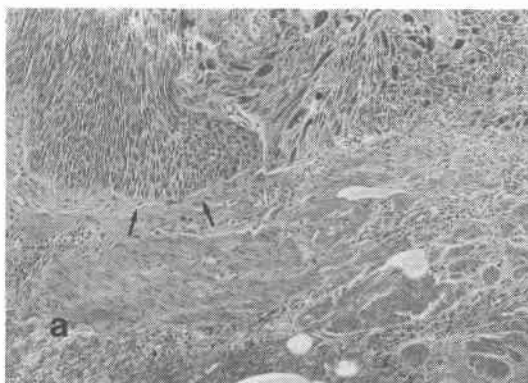


Fig. 5 (a) : Microscopic picture shows mucosal cancer adjacent to the lamina muscularis mucosae (arrows). (H & E, ×25) (b) : Microscopic picture shows invasion of the lymph channel (arrow). (H & E, ×50)



癌ではly(+)は10%と少なかったのに対し、mm3癌ではリンパ節転移はないものの、ly(+)が28.6%に認められるようになり、mm2以下の早期癌に対して

EMR が第 1 選択の適応と考えるのが妥当だとしている¹⁸⁾。一方、mm3癌に対しては今のところ、EMR は相対的適応として捉える考えが一般的であり、高齢者や高リスクによる手術不能症例に対してのみ行われているのが現状である。しかし我々の深達度細分類別のリンパ節転移の状況では、mm3までの癌に転移は認められなかったことや、種々の施設において mm3癌におけるリンパ節転移陽性率が sm 癌に比較して低いこと、また食道癌根治手術は侵襲が大きく、術後の quality of life を損なうことを考えると、できるだけ侵襲の少ない治療法で根治治療を施したいという考えから mm3以上の深達度でも根治が得られる症例に対しては、EMR 適応の拡大が考えられるようになってきた。無論そのためには術前の正確な深達度診断とリンパ節転移の評価が必要であるとともに、EMR で切除した標本の詳細な検索、追加治療の方法などの十分な検討が必要である。術前深達度診断に関しては超音波内視鏡を用いての深達度診断も試みられているが、従来の 7.5MHz の超音波プローブでは粘膜筋板の描出が困難であり、現時点では色素法を併用した内視鏡所見による深達度診断が一般的で、さまざまな施設で行われている¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾。当教室においても内視鏡所見に基づいた食道表在癌の深達度診断を検討してきた。その中で特に EMR の適応を考える上で重要になってくる mm3癌と sm 癌の鑑別点としては、内視鏡所見で隆起病変であれば O-I 型、あるいは O-IIa 型ならば長径 2 cm 以上の病変、陥凹病変ならば O-III 型の病変であると sm 癌の可能性が高くなるなどといったことが挙げられる¹⁸⁾。今回検討した 10 例はいずれも術前の内視鏡診断では O-II 型を示し、mm 癌までの深達度と診断され EMR を施行した。しかし、mm3癌でもその腫瘍径が大きくなるにつれ、リンパ管あるいは脈管侵襲の確率が高くなるという傾向があり、EMR 適応の境界領域である mm3癌においてはなお一層の検討が必要と思われる。今回我々が EMR で切除した mm3癌 2 例はいずれも最大径 2.0cm 以上であり、1 例ではリンパ管侵襲が認められた。この症例に対しては追加療法として放射線療法を行い現在無再発生存中で、EMR と放射線治療で根治できたものと考えている。このように、mm3癌においては脈管やリンパ管への侵襲の可能性が増えてくるため、EMR にて根治を目指す場合には、リンパ節や遠隔転移の可能性に対して、局所の切除に加え放射線や化学療法などの追加治療が必要で、今後切除標本の検討による深達度や ly の程度により、根治

のためにはどのような追加治療を行うべきかを決定しておかなければならない。

いずれにせよ食道早期癌に対する EMR 療法は歴史も浅く、大部分の症例の予後調査がまだ短期間しかなされていないのが現状で、適応に関してはまだまだ討論の余地を残している。この問題はさらなる症例を検討し、また生物学的悪性度や遺伝子の解析がすすみ、腫瘍自体の性質と遠隔転移など予後決定因子との関係が明らかにされるにつれ、明確な適応というものが確立されて来るものと考えている。我々の施設においては従来から増殖因子受容体 epidermal growth factor receptor とそのリガンドの 1 つである transforming growth factor- α ^{20)~22)}、およびカルシウム依存性細胞間接着因子 E 型カドヘリンの発現性を評価し^{23)~25)}、リンパ節転移陽性率や予後との相関を調べ、食道早期癌の術前評価に加えて治療方針決定に役立てられるよう検討を進めている。また、頭頸部癌合併症例でよく見られるような、食道多発病変発生症例の high risk 因子の検索も行い、EMR では対応困難な、多発癌発生の母地を持っていると考えられる食道粘膜の指標を探索している。

今後さらに症例を重ね、長期的な予後を追跡し、またさまざまな因子を検索することにより食道早期癌に対する EMR の適応を検討して行きたい。

文 献

- 1) 幕内博康, 町村貴郎, 杉原 隆ほか: 食道粘膜癌の内視鏡診断と治療. 消内視鏡 2: 447-452, 1990
- 2) 門馬久美子, 楠 信広, 吉田 操: 早期癌の内視鏡的治療—内視鏡粘膜切除術 (mucosectomy) を中心に. 消内視鏡 2: 501-506, 1990
- 3) 井上晴洋, 遠藤光夫, 竹下公矢ほか: 透明チューブを用いた内視鏡粘膜切除術 (EMRT). Gastroenterol Endosc 32: 37-47, 1990
- 4) 井上晴洋, 竹下公矢, 長浜雄志ほか: 早期癌に対する内視鏡的粘膜切除の実際 EMRT と EMRC. 胃と腸 28: 161-169, 1993
- 5) 井上晴洋, 遠藤光夫, 竹下公矢ほか: 透明プラスチックキャップを用いた内視鏡的粘膜切除術 (EMRC). Gastroenterol Endosc 34: 2387-2390, 1992
- 6) Inoue H, Endo M, Takeshita K et al: A new simplified technique of endoscopic esophageal mucosal resection using a cap-fitted panendoscope (EMRC). Surg Endosc 6: 264-265, 1992
- 7) 岩崎善毅, 滝澤登一郎, 門馬久美子ほか: 食道癌に対する粘膜切除の適応—その病理学的基盤. 胃と腸 28: 125-132, 1993
- 8) 井手博子, 江口礼紀, 中村 努ほか: 手術成績から

- みた食道粘膜切除術の評価. 胃と腸 28 : 133-139, 1993
- 9) 門馬久美子, 吉田 操, 山田義也ほか: 早期食道癌に対する内視鏡的粘膜切除の実際. 2チャンネル法. 胃と腸 28 : 141-151, 1993
- 10) 幕内博康, 町村貴郎, 水谷郷一ほか: 早期食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術 EEMR-tube 法の実際. 胃と腸 28 : 153-159, 1993
- 11) 幕内博康, 町村貴郎, 水谷郷一ほか: 表在食道癌に対する Endoscopic surgerty. 手術 46 : 603-609, 1992
- 12) 細井薫三, 西沢 護, 大村俊彦ほか: 早期食道癌の X 線学的深達度診断. 胃と腸 25 : 1039-1050, 1990
- 13) 食道疾患研究会編: 臨床・病理・食道癌取扱い規約. 第8版. 金原出版, 東京, 1992
- 14) Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K et al: Endoscopic screening of early esophageal cancer with the lugol dye method in patients with head and neck cancers. Cancer 66 : 2068-2071, 1990
- 15) 神津照雄, 有馬美和子, 菱川悦男ほか: 超音波内視鏡で食道表在癌がどこまで読めるか. 胃と腸 27 : 213-221, 1992
- 16) 幕内博康, 町村貴郎, 水谷郷一ほか: 内視鏡による食道表在癌の深達度診断の精度. 胃と腸 27 : 175-184, 1992
- 17) 門馬久美子, 吉田 操, 榊 信広ほか: 内視鏡による食道表在癌の深達度診断の精度. 胃と腸 27 : 157-173, 1992
- 18) 田村茂行, 塩崎 均, 井上雅智ほか: 食道癌の診断と治療方針. 日消外会誌 17 : 1007-1014, 1994
- 19) 神津照雄: 食道癌の内視鏡診断. 消化器癌 2 : 39-42, 1992
- 20) Yano H, Shiozaki H, Kobayashi K et al: Immunohistologic detection of the epidermal growth factor receptor in human esophageal squamous cell carcinoma. Cancer 67 : 91-98, 1991
- 21) Iihara K, Shiozaki H, Tahara H et al: Prognostic significance of transforming growth factor- α in human esophageal carcinoma. Cancer 71 : 2902-2909, 1993
- 22) 塩崎 均, 飯原啓介, 矢野浩司ほか: 食道癌の生物学的特性. 外科治療 67 : 396-400, 1992
- 23) Shiozaki H, Tahara HM Oka H et al: Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancer. Am J Pathol 139 : 17-23, 1991
- 24) 宮田幹世, 塩崎 均, 小林研二ほか: ヒト食道癌における E 型カドヘリンの発現性と転移. 日外会誌 91 : 1761-1761, 1990
- 25) 塩崎 均, 宮田幹世, 小林研二ほか: 細胞間接着因子 (E-カドヘリン) の発現からみた食道癌リンパ節転移のメカニズム. 日消外会誌 24 : 1117-1120, 1991

Investigation of Endoscopic Mucosal Resection for Early Esophagel Cancer

Kentarou Maruyama, Hitoshi Shiozaki, Shigeyuki Tamura, Masatomo Inoue, Takatoshi Kadowaki, Takashi Iwazawa, Kaoru Shimaya, Shigeo Matsui, Junji Gofuku, Takuya Takayama and Takesada Mori
Second Department of Surgery II, Osaka University Medical School

We have carried out endoscopic mucosal resection (EMR) for 10 patients with 12 lesions diagnosed as early esophageal squamous cell carcinomas or esophageal dysplasias by histological findings of their biopsy sections prior to surgery. In seven of the patients with eight cancer lesions, we investigated the indication for EMR of early esophageal cancer, particularly in the level of invasion. The number of lesions classified by depth of invasion was as follows: ep, 4; mm1, 2 and mm3, 2. Since one of the mm3 lesions was suspected to have invaded the lymph channels, we performed radiotherapy to the mediastinum from two weeks after EMR. While we have been following the patients for less than 33 months, we have seen no recurrence and all of the patients are alive. Presently, it is thought that early cancers, not deeper than mm2, are an absolute indication for EMR. But, it may be possible to completely treat mm3 lesions with invasion to the lymph therapy. We hope that the indication for EMR can be extended to mm3 early cancers.

Reprint requests: Kentarou Maruyama Second Department of Surgery II, Osaka University Medical School
2-2 Yamadaoka, Suita City, 565 JAPAN