＜症例報告＞

肉腫様変化を伴った肝細胞癌の2剖検例

中正 恵二* 山口 桂 山元 哲雄
安室 芳樹 東野 一彌**

要 旨：肉腫様細胞 (SC) 成分を伴う肝細胞癌 (HCC) の2剖検例を各種指標で用いた免疫組織化学的染色結果を加えて病理組織学的に検討した。2症例とも HCC 成分と SC 成分間に移行像を伴うとともに症例1では両成分にマロリー体の出現を認めた。免疫組織化学的染色結果では、症例1の両成分に α -フェトプロテインの発現を、症例2では両成分の一部に CEA の発現を認めた。さらに2症例ともに肉腫瘍成分は胆管細胞としての CK 発現像を示した。以上の結果をもとに SC 成分を伴う HCC の組織起源について文献的考察を加えて報告する。

索引用語： 肝細胞癌 肉腫様細胞 肝動脈塞栓療法 Cytokeratin

はじめに

肝細胞癌 (HCC) には肉腫様細胞 (SC) を伴う症例が稀に存在し、この SC 成分出現の要因の一つとして HCC 局所への積極的抗癌療法の関与が指摘されている¹⁻⁴⁾。しかし、無治療例にも肉腫様変化を認める例が存在し^{3,4)}、その組織学的起源が注目される。今回、著者らは2例の肉腫様細胞 (SC) を伴う HCC を経験したので各種指標を用いた免疫組織化学的染色を施行し、とくに Cytokeratin (CK) 発現像に着目して、その組織起源について検討した。

症 例 1

症例：74歳、女性。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

飲酒歴・輸血歴：なし。

現病歴および現症の経過：1984年より肝機能障害のため本学内科にて通院加療を受けていた。1989年4月の腹部超音波検査にてS8/5に径約1cmの結節性病変を指摘され、HCCの診断のもと肝動脈塞栓療法 (TAE) 目的で入院となり、6月に右肝動脈 (RHA) より最初のリポドール-TAE (Lp-TAE) が行われた。以後3年6カ月の間に再発が確認されるごとに計4回の Lp-TAE (Lp: 2~6ml, ファルモルピシン: 10~20 mg, GS powder) が施行された。1992年6月最終の Lp-TAE 終了後、経過観察されていたが、同年12月胸部 X-P にて胸水貯留を認めたため加療目的で入院す

るも肝不全状態が進行し、1993年2月16日死亡した。

血液検査成績：最終入院時の結果を Table 1 に示した。

剖検所見：剖検は死後1時間30分で行った。腹水は約250mlで黄色透明であった。肝重量は1,000gで表面は顆粒状の凹凸を示し、断面では幅の狭い線維結合組織で境された偽小葉をびまん性に認める乙型肝炎変像を呈した。主病巣として肝右葉前区域および後区域にわ

Table 1 Laboratory data on last admission.

WBC	$24 \times 10^2 / \mu l$	T-Bil	0.66 mg/dl
RBC	$271 \times 10^4 / \mu l$	GOT	40 KU
Hb	7.7 g/dl	GPT	7 KU
Ht	24.3 %	LDH	596 WU
PLT	$14.2 \times 10^4 / \mu l$	ALP	3.3 BLU
PT	76 %	LAP	127 GRU
Fib	198 mg/dl	γ -GTP	24 mIU/dl
T.P	7.15 g/dl	ZTT	24.5 U
ALB	3.65 g/dl	TTT	11.2 U
PF-AL	53.5 %	TG	64 mg/dl
α_1	3.2 %	T-Cho	183 mg/dl
α_2	7.5 %	BUN	16.6 mg/dl
β	10.4 %	CRE	1.04 mg/dl
γ	25.6 %		

AFP: 792 ng/ml, PIVKA-II: 1.02 AU/ml

HCV C100-3Ab(+)

HBsAg(-), HBsAb(-), HBeAg(-), HBeAb(-)

Keiji NAKASHO*, Kei YAMAGUCHI, Tetsuo YAMAMOTO, Yoshiki AMURO and Kazuya HIGASHINO**

*兵庫医科大学病理学第2教室, **同 内科学第3教室

＜受付日1995年7月26日＞

Fig. 1 (a) Gross appearance of hepatic tumor of posterior segment of the liver showing nodular growth with tumor emboli in the intrahepatic portal vein. (b) Specimen showing spindle-shaped sarcomatous cells (Hematoxylin eosin staining, $\times 190$). (c) Specimen showing sarcomatous appearance of free-cell type with prominent pleomorphism (Hematoxylin eosin staining, $\times 190$). (d) A transitional form from trabecular hepatocellular carcinoma to spindle-shaped cell sarcomatous lesion (Reticulin silver impregnation, $\times 190$).

たり $8.0 \times 5.5 \times 7.0$ cm 大の黄白色調の多結節癒合状結節を認め、他区域にも散在性に2cm 大までの結節を認めた(Fig. 1a)。また、右肝静脈内および右門脈枝に腫瘍塞栓を認めた。門脈圧亢進を反映して食道下部の静脈瘤および脾腫(200g)をみた。転移病巣としては、肝門部および腹部大動脈周囲リンパ節に著明な転移を認めた。

組織学的所見：肝は薄い線維性隔壁で境された偽小葉結節をびまん性に形成する乙型肝炎変像を呈した。肝右葉に見られた多結節癒合状腫瘍には、索状増殖を示す中分化型 HCC 成分をみるとともに紡錘形細胞の疎な束状増殖、あるいは多核巨細胞を含み核異型が強く遊離性に増殖する SC 成分を認め(Fig. 1b, 1c)、両成分間には移行像も見られた(Fig. 1d)。HCC 成分の一部および遊離性 SC 部の一部にはマロリー体(MBs)も認められた(Fig. 2)。また、腫瘍の発育先端では SC 成分の類洞内浸潤性増殖が顕著であった。他区域にみ

られた小結節も同様に両成分の混在した組織像を呈した。なお、リンパ節転移巣は主として SC 成分で占められていた。

症 例 2

症例：68歳、女性。

既往歴：1979年、ルポイド肝炎。1981年、左大腿骨骨頭壊死に対して人工骨頭置換術。

家族歴：妹；ルポイド肝炎。

飲酒歴：なし。

輸血歴：1981年、人工骨頭置換術時。

現病歴および現症の経過：1979年に本学内科にてルポイド肝炎の診断のもとプレドニン(Prd)漸減療法が施行され、以後 Prd 維持療法が継続された。1992年7月の腹部超音波検査でS6に径約2cm 大の腫瘍性病変を指摘され、HCC の診断のもと8月にRHAよりLp-

Fig. 2 (Top) specimen showing trabecular hepatocellular carcinoma with Mallory body formation (arrow) (Hematoxylin eosin staining, $\times 380$). (Bottom) Specimen showing free-cell type sarcomatous cells with Mallory body formation (arrow) (Hematoxylin eosin staining, $\times 380$).

TAE(Lp: 3ml, アドリアマイシン: 20mg, GS powder) が施行されたが, 1993年11月の腹部超音波で S5, S6, S7および S8に再発が認められたため1994年2月に再度 RHA より Lp-TAE (Lp: 3ml, フェルモルピシン: 20mg, GS powder) が実施された。同年5月より腰背部痛が出現増強するため精査加療を目的に入院するも肝不全状態が進行し, 6月12日に死亡した。

血液検査成績: 最終入院時の成績を Table 2 に示した。

剖検所見: 剖検は死後1時間30分で行った。皮膚および眼球結膜の中等度黄染をみ, 腹腔内に血性腹水を約2,000ml 認めた。肝重量は630gで, 表面は凹凸不整の顆粒状を呈し, 断面では幅の狭い線維性間質で区画された偽小葉をびまん性にみる乙型肝炎変像を示した。腫瘍病巣として後区域に5.0 $\times$ 4.0 $\times$ 6.0cm 大の黄白色調の結節型腫瘍を認め(Fig. 3a), 他区域にも散在性に小結節が存在した。また, 肝静脈枝および末梢門

Table 2 Laboratory data on last admission.

WBC	48 $\times 10^3$ / μ l	T-Bil	2.0 mg/dl
RBC	337 $\times 10^4$ / μ l	GOT	66 KU
Hb	10.7 g/dl	GPT	48 KU
Ht	34.2 %	LDH	456 WU
PLT	6.3 $\times 10^4$ / μ l	ALP	6.3 BLU
PT	72 %	LAP	697 GRU
Fib	162 mg/dl	γ -GTP	553 mIU/dl
T.P	5.0 g/dl	ZTT	9.2 U
Alb	2.79 g/dl	TTT	1.6 U
PF	AL 55.9 %	TG	113 mg/dl
	α_1 3.0 %	T-Cho	127 mg/dl
	α_2 9.6 %	BUN	24.9 mg/dl
	β 10.9 %	CRE	1.09 mg/dl
	γ 20.8 %		

AFP : 19.4 ng/ml, PIVKA-II < 0.06 AU/ml

HCV 2Ab(+), C100-3Ab(+), HCV-RNA(+)

HBsAg(-), HBsAb(-), HBeAg(-), HBeAb(-)

脈枝に腫瘍塞栓を認めた。転移に関しては, 左肺下葉に径2cm 大で黄白色調の結節をみ, 腹腔内には多数播種性病巣を認めたが, リンパ節の腫大は認めなかった。

組織学的所見: 肝は幅の狭い線維性結合組織で区画された偽小葉をみる乙型肝炎変像を示した。後区域に認めた黄白色調の結節型腫瘍には広範囲に凝固壊死巣をみるが, 大部分は核異型の強い紡錘形細胞の疎な束状あるいは遊離性増殖を示す SC 成分よりなり, 一部に明調性の胞体を有し核の大小不同を伴い索状増殖を示す中等分化型の HCC 成分を認め, 両成分の間には移行像を伴っていた (Fig. 3b, 3c)。また腫瘍の発育先端では SC 成分の類洞内浸潤性増殖が顕著であり, 散在性に見られた小結節では SC 成分より構成されていた。遠隔転移巣および播種性病巣は SC 成分の増殖より構成され HCC 成分は認められなかった。

免疫組織化学的検討: 2例の腫瘍組織について間接免疫抗体法により α -fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), CA19-9, epithelial membrane antigen (EMA), vimentin (VMT), および cytokeratin-no. 7, -no. 8, -no. 18, -no. 19 (CK7, 8, 18, 19) の染色を行った。CK に関しては, 2症例ともに HCC および SC の両成分に CK7, 8, 18 および 19 が発現し (Fig. 4, Fig. 5), EMA および VMT に関しては, 症例1では両成分ともに陰性であったが, 症例2では両成分の一部に発現した (Fig. 6)。AFP は症例1の HCC 部および SC の一部に弱陽性ではあるがその発現が認められ, また, CEA は症例2の両成分

Fig. 3 (a) Gross appearance of hepatic tumor of posterior segment of the liver showing nodular growth with tumor emboli in the intrahepatic portal vein. (b) Specimen showing spindle-shaped sarcomatous cells (Hematoxylin eosin staining, $\times 190$). (c) A transitional form from trabecular hepatocellular carcinoma to sarcomatous lesion with appearance of free-cell type (Hematoxylin eosin staining, $\times 190$).

Table 3 Summary of immunohistochemical characteristics of Case 1 and Case 2.

		AFP	CEA	CA19-9	EMA	VMT	CK7	CK8	CK18	CK19
HCC	Case 1	+/-	-	-	-	-	+	+	+	+
	Case 2	-	+/-	-	+/-	+/-	+	+	+	+
SC	Case 1	+/-	-	-	-	-	+	+	+	+
	Case 2	-	+/-	-	+/-	+/-	+	+	+	+

HCC: component of hepatocellular carcinoma.

SC: component of sarcomatous tumor.

EMA: epithelial membrane antigen, VMT: vimentin, CK7, 8, 18 & 19: cytokeratin-no. 7, -no. 8, -no. 18 & -no. 19.

(-): None of tumor cells stained positively.

(+/-): A small number of tumor cells stained positively.

(+): Most of tumor cells stained positively.

の一部に発現していた (Fig. 7). CA19-9は2症例の両成分とも陰性であった。2例の免疫組織化学的染色結果の要点を Table 3 に示した。

考 察

肝腫瘍に HCC と SC の両成分を認めた場合、原発性肝肉腫の偶然の併存による collision tumor であるのか、HCC 成分の SC 変化であるのかの鑑別が必要と

Fig. 4 Immunohistochemical staining for cytokeratin-no. 19 of Case 1.

(Top) Hepatocellular carcinoma components are positively stained ($\times 380$). (Bottom) Sarcomatous cell components with pleomorphism are positively stained ($\times 380$).

Fig. 5 Immunohistochemical staining for cytokeratin-no. 19 of Case 2.

(Top) Hepatocellular carcinoma components are positively stained ($\times 380$). (Bottom) Spindle-shaped sarcomatous cell components are positively stained ($\times 380$).

なる。杉原¹⁾らは HCC の SC 変化の診断に有用な組織所見として、HCC 成分より SC 成分への移行像を指摘したが、最近では、HCC の SC 変化と原発性肝肉腫との鑑別に各種指標を用いた免疫組織化学的染色法の有用性が報告されている²⁻⁴⁾。これらの病理組織学的検討の結果より SC 成分は上皮細胞由来で、何らかの要因による HCC 成分の脱分化により誘導される形態変化と考えられている。SC 成分を有する HCC は近年増加する傾向にあり、その多くが TAE, one shot 動注等の積極的抗癌療法を施行されており、HCC 成分の脱分化に伴う形態変化の要因の一つとして積極的抗癌療法の関与が推測されている³⁾。

しかし、SC 成分を伴う HCC が全例過去に積極的抗癌療法を受けているとは限らず、未治療例にもその出現が認められ¹⁻⁴⁾、SC 成分の発生に関わる他の要因も考慮する必要がある。本 2 報告例も抗癌剤を含む Lp-TAE が施行されており、SC 成分増殖の誘因として積

極的抗癌療法の影響が、また、両例ともに HCC と SC 成分間に移行像を伴った点および SC 成分に上皮細胞形質の発現を認めた点を考慮すれば、両症例の SC 成分は上皮細胞成分に由来したと考えられる。HCC 成分以外の組織成分を有する原発性肝癌の組織発生を考える場合、多方向性分化能を有する未熟肝上皮細胞の関与の有無を検討すべきと考えるが、これまで組織発生上からの検討はあまり成されていない。そこで、著者らは、特に CK 発現像に着目し、SC 成分を伴う HCC の組織起源について検討を試みた。CK は中間径フィラメント (IMF) を構成する蛋白成分で、IMF は異なる CK 蛋白の組み合わせにより構成され、各上皮細胞特有の CK 発現像を示す。この特性を利用して、腫瘍細胞あるいは培養上皮細胞の組織起源の特定が試みられ、腫瘍性、非腫瘍性にかかわらず肝細胞は CK8 および 18 を、胆管細胞ではこれらに加え CK7 および 19 を発現するとされている⁵⁾。本報告の 2 症例はいずれも

Fig. 6 (Top) Immunohistochemical staining for epithelial membrane antigen of Case 2. A few sarcomatous cells are positively stained ($\times 380$). (Bottom) Immunohistochemical staining for vimentin of Case 2. A few sarcomatous cells are positively stained ($\times 380$).

HCC および SC 両成分に胆管細胞系の CK 像を発現し、症例 1 では両成分に MBs 出現および弱陽性ながら AFP の発現を、また、症例 2 では SC 成分に CEA 発現を伴っていた。この CK 発現像から 2 症例の両成分は、いずれも単一の上皮細胞成分に由来することが示唆され、かつこの上皮細胞成分は胆管細胞系に関連し、肝細胞および胆管細胞の両特性を発現し得る未熟肝上皮細胞である可能性が示唆された。HCC 発生過程に関与する特定の細胞として、ラット肝では化学発癌過程の早期に門脈域周囲に一過性に出現する oval cell が知られている。本細胞系は胆管細胞の CK 像を発現するとともに肝細胞の特徴である AFP、アルブミン (ALB) 等を発現し、肝細胞および胆管細胞の両形質を併わせ持ち、潜在的に肝細胞あるいは胆管細胞への移行能を有するのみならず HCC、胆管細胞癌 (CCC) あるいは未分化癌発生への関与も指摘され、多方向性分化能の保有が示唆されている⁶⁻⁸⁾。Tsao ら⁹⁾

は、成熟ラット肝由来の胆管細胞特性を有する株化培養肝上皮細胞の化学発癌実験において肝芽腫、HCC、CCC の発生を認めたことから肝癌発生に関与する未熟肝上皮細胞の存在を推測している。他方、ヒト肝では、胎生 20 週未満の門脈域周囲の ductal plate の肝芽細胞が肝細胞特性である AFP および ALB を発現し、かつ胆管細胞としての CK 像を示し、肝細胞ないしは胆管細胞に分化・成熟することが知られている¹⁰⁾。また、乳幼時期に好発し多彩な組織像を呈する肝芽腫は、種々の分化・成熟段階の腫瘍性肝芽細胞を主体に構成されるが、一部に腺管形成性腫瘍、間葉系腫瘍、あるいは成人型 HCC 成分の併存ないしは移行等を伴うことが知られている。この併存する間葉系要素も未熟肝上皮細胞に起源するとされ、本腫瘍の発生母細胞として胎生期の多方向性分化能を有する未熟肝上皮細胞が想定されている^{11,12)}。肝芽腫の組織像の多様性については、胎生期の発癌の時期、あるいは発癌する細胞の成熟度に依存すると考えられている¹²⁾。この肝芽腫での CK 発現に関する検討では胆管細胞としての CK 像を発現することも報告され¹³⁾、組織起源を考える上で興味ある所見といえる。このような未熟な肝上皮細胞がヒト成人肝にも出現し、かつ肝癌発生にも関与するか否かについては、極めて稀であるが成人肝にも間葉系腫瘍成分を伴う肝芽腫が発生することがあり¹⁴⁾、この事実は成人肝にも多方向性分化能を有する未熟肝上皮細胞が出現する可能性を示唆する現象といえる。

また、一部の HCC 例、特に低分化型 HCC で胆管細胞の CK 発現を示す例があり¹⁵⁾、最近、Hsia ら¹⁶⁾は、HBV 関連性のヒト HCC 例の免疫組織化学的検討において oval cell の特徴である胆管細胞の CK 像を呈するとともに ALB および AFP の発現を示す細胞を認めたことから HCC 発生過程への oval cell 類似細胞の関与を推定している。さらに、HCC および CCC の両成分を有する混合型肝癌が胆管細胞の CK 像を発現することから二方向性分化能を有する未熟肝上皮細胞由来が推測されている¹⁷⁾。また、SC 成分を伴う混合型肝癌例も認められており^{18,19)}、多方向性分化能を有する未熟肝上皮細胞由来を示唆する例とも考えられる。本 2 例の SC 成分の起源として HCC と SC 成分間の移行像を認めたことより、HCC 成分の脱分化による形質変化の結果とも考えられるが、両成分ともに胆管細胞としての CK を発現した点、および前述したこれまでの二方向性ないしは多方向性分化能を有する未熟肝上皮細胞の肝発癌過程への関与を示唆する実験的お

Fig. 7 (a,b) Immunohistochemical staining for α -fetoprotein of Case 1.

よび人体的研究例を考慮すれば、SC成分を伴うHCCが胆管細胞としてのCKを発現する多分化能を有する未熟肝上皮細胞に由来する可能性も示唆され、HCCの発生過程を考える上で本2例は興味ある症例と思われた。今後、同様症例の集積によるCK発現像を中心とした病理組織発生学的検討を行うとともに多数のHCC例の分化度別によるCK発現像との比較検討を加えて行くことが望まれる。

結 語

SC成分を伴うHCCの2剖検例を病理組織学的に検索し、その組織起源について検討した。両例のSC成分は上皮成分に由来することが、さらにSC成分を伴うHCCの発生母細胞として多方向性分化能を有する未熟肝上皮細胞が関与する可能性が示唆された。

文 献

- 1) 杉原茂孝, 柿添二郎, 伊藤裕司, 他: 肉腫様変化を示す肝細胞癌の臨床病理学的研究. 肝臓 29: 71—76, 1988
- 2) Kakizoe S, Kojiro M, Nakajima T: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical

studies of 14 autopsy cases. Cancer 59: 310—316, 1987

- 3) Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S, et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: A special reference to the relationship with cancer therapy. Cancer Chemother Pharmacol 23: S4—S8, 1989
- 4) Oda Y, Katsuda S, Nakanishi I: An autopsy case of hepatic sarcomatoid tumor: Immunohistochemical comparison with a sarcomatous component of hepatocellular carcinoma. Pathology International 44: 230—236, 1994
- 5) Moll R, Franke WW, Shiller DL, et al: Catalog of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. Cell 31: 12—24, 1982
- 6) Sell S, Dunsford SA: Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. Am J Pathol 134: 1347—1363, 1989
- 7) Lenzi R, Liu MH, Tarsetti F, et al: Histogenesis bile duct-like cells proliferating during

- ethionine hepatocarcinogenesis. Evidence for a biliary epithelial nature of oval cells. *Lab Invest* 66 : 390—402, 1992
- 8) Steinberg P, Steinbrecher R, Radaeva S, et al : Oval cell lines OC/CDE6 and OC/CDE22 give rise to cholangiocellular and undifferentiated carcinomas after transformation. *Lab Invest* 71 : 700—709, 1994
 - 9) Tsao MS, Grisham JW : Hepatocarcinomas, cholangiocarcinomas, and hepatoblastomas produced by chemically transformed cultured rat liver epithelial cells. A light- and electron-microscopic analysis. *Am J Pathol* 127 : 168—181, 1987
 - 10) Van Eyken P, Sciort R, Gallea F, et al : The development of intrahepatic bile ducts in man : A keratin-immunohistochemical study. *Hepatology* 8 : 1586—1595, 1988
 - 11) Abenoza P, Manivel JC, Wick MR, et al : Hepatoblastoma : An immunohistochemical and ultrastructural study. *Human Pathol* 18 : 1025—1035, 1987
 - 12) 豊坂昭弘, 岡本英三 : 小児肝癌の病理, 病理と臨床 3 : 380—388, 1985
 - 13) Van Eyken P, Sciort R, Callea F, et al : A cytokeratin-immunohistochemical study of hepatoblastoma. *Human Pathol* 21 : 302—308, 1990
 - 14) Altmann HW : Epithelial and mixed hepatoblastoma in the adult. Histological observations and general conditions. *Path Res Pract* 188 : 16—26, 1992
 - 15) Johnson DE, Herndier GB, Medeiros LJ, et al : The diagnostic utility of the keratin profiles of the hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 12 : 187—197, 1988
 - 16) Hsia CC, Evarts RP, Nakatsukasa H, et al : Occurrence of oval-type cells in hepatitis B virus-associated human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 16 : 1327—1333, 1992
 - 17) 村田哲也, 渡辺省三, 三浦 悟, 他 : 混合型肝細胞癌・胆管細胞癌の1剖検例. *肝臓* 29 : 1649—1653, 1988
 - 18) Nakajima T, Kubosawa H, Kondo Y, et al : Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with variable sarcomatous transformation. *Am J Clin Pathol* 90 : 309—312, 1988
 - 19) Haratake J, Horie A : An immunohistochemical study of sarcomatoid liver carcinoma. *Cancer* 68 : 93—97, 1991

Two autopsy cases of hepatocellular carcinoma with sarcomatous components

Keiji NAKASHO*, Kei YAMAGUCHI, Tetsuo YAMAMOTO,
Yoshiki AMURO and Kazuya HIGASHINO**

Through autopsies, we histopathologically investigated two cases of hepatocellular carcinoma (HCC) associated with a sarcomatous cell (SC) component, and included the results of immunohistochemical staining using various phenotypic markers. A transitional from the HCC component to the SC component was observed in both cases. Mallory bodies were present in both components in Case 1. Immunohistologically, α -fetoprotein was expressed in both components in Case 1 while carcinoembryonic antigen was expressed in both components in Case 2. The tumor components in both cases displayed the cytokeratin patterns of bile duct cells. On the basis of these findings, we reported on the histological origin of HCC associated with a SC component, and added a discussion based on the literature.

* The Second Department of Pathology, Hyogo College of Medicine (Nishinomiya)

** The Third Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine (Nishinomiya)