腎細胞癌脳転移の臨床的背景と治療

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 村井 勝教授)

住友 誠 丸茂 健 中村 薫

橘 政昭 馬場 志郎 村井 勝

CLINICAL BACKGROUND AND TREATMENT OF BRAIN METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA

Makoto Sumitomo, Ken Marumo, Kaoru Nakamura, Masaaki Tachibana,
Shiro Baba and Masaru Murai

Department of Urology, School of Medicine, Keio University

(Director: Prof. Masaru Murai)

(Objective) The objective of this study is to evaluate the clinicopathological characteristics and the effect of therapy of brain metastasis from renal cell carcinoma.

(Method) Of 306 cases with renal cell carcinoma treated at Keio University Hospital from June, 1976 to May, 1996, 20 (6.5%) developed brain metastasis. Metastasis-free rate and survival rate were evaluated by Kaplan-Meier's method and tested statistically with Long-rank test.

(Result) As for the time of the brain metastasis, it was already at the time of initial diagnosis in 6 cases, and in the other 14, it was after the diagnosis of original disease. The average interval between the diagnosis of original disease and metastasis was 53.9 months. Only 2 cases have no metastasis without brain, and 17 of 20 cases (85.0%) were complicated by pulmonary metastasis and 10 (50.0%) by bone metastasis. It was considered that the brain metastasis was accompanied with other metastases. As for the treatment, cytokine therapy was performed on 18 cases without efficacy. It was supposed that in cases with pulmonary metastasis, IL-2 therapy may have the possibility of increasing the frequency of brain metastasis. 9 of 20 cases were subjected to surgical treatment with significantly better prognosis than the cases without the operation. Two cases were long-term survivors more than 5 years after the diagnosis of brain metastasis and both underwent surgical treatment to brain metastasis.

(Conclusion) Cytokine therapy was not effective to brain metastasis from renal cell carcinoma. On the other hand, however, it was suggested that surgical treatment could improve prognosis if the metastatic lesions could be resected.

Key words: renal cell carcinoma, brain metastasis, surgical treatment

要旨: (目的) 腎細胞癌脳転移症例の臨床病理学的特徴および治療効果の検討を行った。

(方法) 1976年6月より1996年5月までの20年間に慶應義塾大学病院を受診し、長期に経過観察した腎細胞癌306例中、脳転移を認めた20例(6.5%)を対象とした。転移出現率、生存率はKaplan-Meier法を用いて算出し、log-rank法を用いて有意差検定を行った。

(結果) 脳転移が診断された時期に関しては、初診時すでに脳転移が認められたものが6例で、他の14例は原発巣の病理学的診断後に診断されており、脳転移出現までの期間は平均53.9カ月で、転移までに長期間を要する傾向が認められた。脳への単独転移は2例のみで、20例中17例(85.%)が肺転移を、また10例(50.0%)が骨転移を合併しており、腎細胞癌の脳転移は他臓器転移を伴う傾向が認められた。治療法として、免疫療法は18例に施行されたが、単独で転移巣の縮小を認めた例はなかった。また、肺転移症例において、Interleukin-2には脳転移出現を惹起する可能性があることが示唆された。手術療法は

20例中9例に施行されたが、手術群は非手術群より予後良好である傾向がみられ、脳転移後5年以上生存した症例は2例のみであったが、2例とも脳転移巣の外科的切除を施行されていた。

(結論) 腎細胞癌脳転移症例においては、免疫療法による治療効果には限界がある一方、転移巣が摘除可能であれば、外科的治療を施行することにより、予後の改善が得られる可能性があることが示唆された。

キーワード：腎細胞癌、脳転移、外科的切除

結 言

腎細胞癌の脳転移は、臨床的には5～10%の頻度で発見され^{1)~3)}、肺、骨転移の頻度に比べて決して多いとはいえないが、剖検時には約10%の患者に認められ²⁾³⁾、泌尿器科癌では最も頻度が高い。また、その臓器特異性から考えて、嘔気、麻痺などの臨床症状を伴いやすく、患者の生活の質 (Quality of life) を著しく悪化させることになる。一方で、脳転移の他臓器転移との関係や外科的手術、免疫療法などの治療効果についての臨床的な検討の報告は少なく、治療方針の選択についても曖昧な点が多いのが現状である。われわれは、腎細胞癌の脳転移の臨床病理学的特徴について、原発巣および他臓器転移との関係から検討し、また、脳転移巣の外科的手術療法を中心に治療効果の検討を行ったので報告する。

対象および方法

1976年6月より1996年5月までの20年間に慶應義塾大学病院を受診した腎細胞癌306例中、脳転移を認めた20例(6.5%)を対象とした。性別は男性14例、女性6例であった。年齢は37歳から75歳で、平均57.1歳であった。脳転移はCT スキャン、MRI の所見から診断し、脳原発または他の悪性腫瘍の転移の可能性があるものを除外した。脳転移巣の手術適応は原則的に単発性で切除可能なものとし、脳転移巣手術症例は全例腫瘍核出術を施行された。転移出現率、生存率はKaplan-Meier 法を用いて算出し、log-rank 法を用いて有意差検定を行い、危険率5%以下を有意差ありと判定した。また、2群間の比較には χ^2 検定を用いた。病期分類は腎癌取扱い規約(第2版)⁴⁾に従い、PSには小出・斎藤班の5段階分類を用いた。

結 果

1. 原発巣の患側

原発巣の患側に関しては、右腎が13例(全右側症例165例の7.9%)、左腎が6例(全左側症例137例の4.4%)、両側が1例(全両側症例4例)であり、右側が脳転移を生じる頻度が高い傾向が認められたが、有意差を認めなかった。

2. 原発巣に対する手術

20例中16例に対し根治的腎摘除術、1例に両腎部分切除術が施行された。他の3例については、発見時、すでに多臓器転移を合併しており、確定診断のために針生検が施行された。

3. 原発巣の病理学的所見

原発巣の腫瘍径は最小35mm から最大120mm で平均73.3mm であった。組織学的構築型では胞巣型が17例、腺管型が2例、充実型が1例であった。細胞型は通常型の淡明細胞型が17例、顆粒細胞型が1例、紡錘細胞型が1例、混合型が1例であった。病理学的病期についてはpT2が12例、pT3aが5例、pT3bが2例、pT4が1例であり、14例中pT1は1例も認めなかった。異型度ではG1が3例、G2が12例、G3が4例であった。INFに関しては α が4例、 β が12例、 γ が4例であった(表1)。high grade, high stage のものに脳転移が生じやすい傾向が認められたが、脳以外の遠隔転移を生じた群と比較し、有意差は認められなかった。

4. 脳転移の診断時期

脳転移が診断された時期に関しては、初診時すでに脳転移が認められたものが6例で、残りの14例は原発巣の診断後に脳転移が認められており、その期間は最短2カ月から最長169カ月で、平均53.9カ月であった(表2)。

5. 脳転移の部位

脳転移巣の数については、単発性が13例、多発性が7例であり、単発性の占拠部位は、側頭葉が5例、頭頂葉が3例、前頭葉が3例、頭頂葉から側頭葉が1例、側頭葉から後頭葉が1例であり、中大脳動脈支配領域が圧倒的に多く、多発例を含めても、小脳転移は認めなかった(表2)。

6. 脳転移による主症状

脳転移による主症状としては、麻痺が7例、嘔気が5例、痙攣が4例、頭痛が2例、意識障害が1例であり、1例は偶然発見された(表2)。

7. 他臓器転移との関係

遠隔転移を認めた腎細胞癌症例は73例であり、脳転

表 1 症例の背景と原発巣の病理組織学的所見

症例	年齢	性	患側	手術	構築型	細胞型	腫瘍径 (mm)	pT	Gr	INF	pV	pN	M	脳以外の 転移臓器
1	58	男	左	腎摘	腺管	淡明	80	2	2	2	0	0	0	肺, 骨
2	56	男	右	腎摘	胞巣	淡明	45	2	2	3	0	0	0	肺, 骨
3	71	女	左	腎摘	胞巣	淡明	65	3a	3	3	0	2	1	肺, 甲状腺
4	49	女	右	生検	胞巣	淡明	120	4	3	3	0	2	1	肺, 骨, 肝
5	54	男	左	腎摘	胞巣	淡明	35	3b	2	1	0	0	1	肺, 右腎
6	62	男	両側	部切	胞巣	淡明	100	3a	2	2	0	0	1	肺
7	53	女	右	腎摘	胞巣	淡明	45	2	2	2	0	0	1	肺
8	75	男	右	腎摘	胞巣	混合	80	2	3	2	2	2	1	肺, 骨
9	70	男	右	腎摘	胞巣	淡明	60	2	2	2	0	0	1	肺
10	57	女	右	腎摘	胞巣	淡明	60	2	2	2	0	1	0	肺, 骨
11	45	男	左	腎摘	胞巣	淡明	60	2	1	2	0	0	0	肺, 骨, 肝
12	62	男	左	生検	胞巣	淡明	90	3a	1	2	0	0	1	肺, 骨
13	56	男	左	腎摘	充実	紡錘	100	3a	3	3	0	0	1	肺, 骨
14	59	女	右	腎摘	胞巣	淡明	85	3a	2	2	1b	0	1	肺, 骨, 脾
15	58	男	右	生検	胞巣	淡明	55	2	2	2	0	0	1	肺
16	56	男	右	腎摘	胞巣	顆粒	50	2	1	2	0	0	0	肺
17	57	男	右	腎摘	胞巣	淡明	120	3a	2	1	0	0	0	肺, 骨
18	53	女	右	腎摘	腺管	淡明	65	2	2	2	0	1	1	なし
19	53	男	左	腎摘	胞巣	淡明	60	2	2	1	0	0	0	右腎
20	37	男	右	腎摘	胞巣	淡明	90	2	2	1	0	0	0	なし

表 2 脳転移の臨床所見と治療

症例	初診時脳転移	原発巣診断から脳転移 までの期間(月)	脳転移部位	主訴	PS	脳転移巣手術	免疫療法	脳転移から死亡 までの期間(月)
1	無	73	側頭葉	嘔気	2	施行せず	IFN- α	21
2	無	169	頭頂葉	嘔気	3	施行せず	施行せず	2
3	無	110	多発	麻痺	3	施行せず	IFN- α	6
4	有	0	多発	頭痛	4	施行せず	IL2	1
5	無	68	多発	麻痺	3	施行せず	IFN- α	2
6	無	82	側頭葉	麻痺	4	施行(2回)	IL2	22
7	無	7	側頭葉～後頭葉	痙攣	3	施行(2回)	IL2	16
8	有	0	多発	麻痺	4	施行せず	IL2	1
9	有	0	前頭葉	偶発性	1	施行	IL2	16
10	無	3	側頭葉	麻痺	3	施行せず	IFN- α	10
11	無	60	多発	嘔気	3	施行せず	IFN- α	3(生存)
12	有	0	多発	痙攣	3	施行せず	IL2	2
13	有	0	多発	嘔気	3	施行せず	IL2	1
14	無	9	頭頂葉	麻痺	3	施行せず	IFN- α	12
15	無	2	頭頂葉～側頭葉	意識障害	4	施行	施行せず	0
16	無	50	側頭葉	痙攣	3	施行(3回)	IL2	28
17	無	75	頭頂葉	頭痛	4	施行(2回)	IL2	14
18	有	0	前頭葉	嘔気	3	施行	IFN- α	62
19	無	31	前頭葉	麻痺	3	施行	IFN- α	125(生存)
20	無	69	側頭葉	痙攣	4	施行	IFN- α	34

図1 肺転移の有無と脳転移出現率との関係

図2 脳転移の有無による肺転移症例の予後の関係

図3 骨転移の有無と脳転移出現率との関係

移症例はそのうち27.4%の頻度で出現した。脳への単独転移は2例のみで、20例中17例(85.0%)が肺転移を合併し、肺転移症例50例中の34.0%を占めた。遠隔転移を認めた腎細胞癌症例において、肺転移を認めた群と肺転移を認めない群とでは、脳転移出現率に関して有意差が認められた($p < 0.05$) (図1)。また、17例中10例は肺転移の後で脳転移が認められており、腎細胞癌の脳転移は肺転移に引き続いて生じる傾向が認められた。また、脳転移が肺転移に先行した症例は認めなかった。一方、脳転移を合併した肺転移症例群の生存率と、脳転移を合併していない肺転移症例群の生存率とでは、予後に有意な差を認めなかった(図2)。骨転移の合併は脳転移症例中10例(50.0%)であり、骨転移症例24例中の41.7%を占めた。骨転移を認めた群は認めない群と比較し、脳転移を合併しやすい傾向が認められたが、有意差は認められなかった(図3)。

8. 肺転移に対する免疫療法と脳転移との関係

肺転移を生じた腎細胞癌症例50例のうち、肺転移巣の手術または放射線療法を施行せずに、免疫療法を中心とした補助療法を施行した36症例について、その治療効果および脳転移の出現率について検討した。36症例のうち、Interferon- α (IFN- α) 治療群は15例、Interleukin-2 (IL-2) 治療群は10例、他治療群は11例であり、3群において、年齢のばらつきは認めなかったが、PSについては、IFN- α 治療群、IL-2治療群、他治療群の中央値はそれぞれ1.9, 1.8, 2.4であり、有意差は認めなかったが、他治療群のPSが高い傾向が認められた。肺転移巣に対する治療効果については、IFN- α 治療群で著効(CR) 1例、有効(PR) 2例、不変(NC) 7例、進行(PD) 5例、IL-2治療群でCR 1例、PR 1例、NC 5例、PD 3例、他治療群でCR 1例、PR 0

例、NC 5例、PD 4例であり、奏効率はそれぞれ20.0%, 20.0%, 9.1%であった。脳転移はIFN- α 治療群で15例中2例(13.3%), IL-2治療群で10例中4例(40.0%), 他治療群で11例中2例(18.2%)に認められた。IL-2治療群と他治療群の間には、脳転移出現率に関して有意差が認められた($p < 0.05$)。IL-2治療群とIFN- α 治療群との間には、有意差は認められなかったが、IL-2治療群の方が比較的早期に脳転移が出現する傾向が認められた。一方、IFN- α 治療群と他治療群との間には有意差が認められなかった(図4)。

9. 脳転移に対する治療法と予後との関係

全症例の脳転移診断後の1年生存率は48.8%, 5年生存率は16.2%であり、全体としての予後は不良であった。20例中9例に脳転移巣の手術を施行したが、手術群の1年生存率は88.9%, 5年生存率は33.3%と予後の改善が得られた。一方、非手術群の1年生存率は11.4%, 5年生存率は0%であり、両群の生存率には有意差が認められた($p < 0.05$) (図5)。ただし、手

図4 肺転移に対する免疫療法と脳転移出現率との関係

図5 脳転移に対する手術療法と予後との関係

術群と非手術群の年齢、PS には偏りは認められないものの、多発転移例7例がすべて非手術群に属していた。また、脳転移診断後の免疫療法としては、IFN- α 、IL-2ともに9例に施行されたが、脳転移巣の手術を施行せずに免疫療法を施行した症例はそれぞれ6例と4例であり、これらの症例で脳転移巣の縮小を認めた例はなかった。また、脳転移巣術後の再発例4例はいずれも、術後IL-2療法を施行されていた。放射線療法は20例中1例に施行されたのみであった。脳転移後5年以上生存した症例は2例で、うち1例(症例18)は単発性脳転移で脳以外の遠隔転移を認めない症例であり、もう1例(症例19)は、対側腎転移巣核出術後に脳転移を認めたが、2例とも脳転移巣の手術を施行されていた。症例19は脳転移巣手術後約10年再発を認めず、現在も外来通院中である。

考 察

本研究においては、全腎細胞癌患者の6.5%に脳転移を認めたが、これは諸家の報告^{1)~3)}と同様の結果であった。

原発巣の患側の検討では、右側が脳転移を生じやすい傾向が認められたが、左側の方が多いという報告もある³⁾。われわれの検討では、肺転移を生じた50例の原発巣の患側は左24例、右24例、両側2例であり、脳転移が肺転移に引続いて起こる可能性が高いことを考慮すると、患側による頻度の違いはないと考えるほうが妥当ではないかと考える。

病理学的所見では、high grade, high stage の症例が多い傾向があるのみで、脳転移症例に特徴的な所見は見い出せなかったが、諸々の報告¹⁾³⁾でもみられるように、pT2やgrade 1の症例でも脳転移を生じる可能性があるといえる。

脳転移発見の契機としては、他の報告³⁾⁵⁾⁶⁾と同様に麻痺が最も多かった。また、1例を除いて、脳転移による症状の出現により発見されている。肺、骨転移群の脳転移合併率の高さを考慮すると、これらの症例には年に1回位脳のCTスキャン、MRIなどの画像検査を施行すべきではないかと考える。

全国脳腫瘍統計⁷⁾によると、転移性脳腫瘍の63.4%は単発性である。自験例でも20例中13例(65.0%)が単発性転移であった。長谷川ら⁸⁾は、転移性脳腫瘍が新生血管を形成せず、既存の血管を栄養血管として浸潤、増殖し、腫瘍周辺部では、脳血液関門が保たれていることを示しており、これが転移性脳腫瘍に単発性のものが多い原因ではないかと思われる。

脳転移の診断時期については、8例が原発巣の診断から5年以上経過して肺転移が出現しており、肺や骨への転移を生じつつ、長い時間を経て脳転移を生じる傾向が認められた。脳転移が肺転移や骨転移に合併して起こる頻度が高い傾向にあるとの報告は多い^{1)~3)}。自験例においても、20例中肺転移を合併した症例が17例(85.0%)、骨転移を合併した症例が10例(50.0%)であり、肺転移症例50例中の34.0%、骨転移症例24例中の41.7%を占めた。図1、図3からも明らかなように、肺、骨転移を合併した症例は、長期間生存したとしても最終的に脳転移が出現しており、孤立性脳転移が2例のみであることも考慮すると、脳転移が多臓器転移の一環として出現しやすいことが強く示唆される。増田ら⁹⁾はこの点について、脳転移の転移経路の問題を指摘している。脳にはリンパ管組織が存在せず、

転移性脳腫瘍の発生部位が中大脳動脈領域に多いことから、脳転移が大循環系を経て血行性転移することが示唆されるが、腎細胞癌に限らず、悪性腫瘍が脳へ転移するためには、脳血液関門を腫瘍細胞が通過することが必要である。この通過機構については Warren ら⁹⁾の微小損傷仮説が有名だが、詳細は明らかにされていない。脳転移が多臓器転移の一環として出現しやすいことと、肺、骨転移症例群の脳転移合併頻度の高さを考慮すると、進行性腎細胞癌においては、脳転移を引き起こしやすい因子が関与している可能性もあり、これらの究明が今後の課題であると思われる。

肺転移症例の脳転移の有無による予後への影響については、脳転移を合併した肺転移症例群の生存率と脳転移を合併していない肺転移症例群のそれには、有意な差は得られなかった。これに関しては、脳転移切除例の治療成績が良好であることが大きく寄与していると思われる。転移性脳腫瘍の死因の4分の3は脳転移に起因しないとの報告¹⁰⁾もみられるが、自験例では、20例中7例が脳転移出現後6カ月以内に脳ヘルニアや痛性髄膜炎などの脳転移による合併症によって死亡しており、適切な治療が施行されない限り、脳転移症例の予後は不良であると考えられる。

治療法と予後との関係では、脳転移巣に手術を施行した群は非手術群より予後良好である傾向がみられた。この結果の背景には、非手術群に多発性脳転移症例が多く含まれたことが大きく関与していると考えられ、脳転移巣手術施行の有無がすなわち予後を左右する重要な因子と結論できるわけではない。しかし、手術群の1年生存率は88.9%、5年生存率は33.3%と予後の改善傾向が認められたことと、症例18, 19のように比較的PSが悪くても脳転移巣手術後の長期生存例が認められたことから、転移巣が手術可能な部位に存在する場合は、積極的に脳転移巣の外科的切除を施行することも治療法の選択の一つとして考慮すべきと考える。

一方、脳転移巣に対する免疫療法において、脳転移巣の縮小を認めた例はなく、脳転移巣に対する免疫療法の限界を示唆する結果となった。さらに、肺転移巣に対するIL-2治療群は脳転移が出現しやすい傾向が認められ、脳転移再発例はいずれも術後にIL-2を投与されていた。IL-2が脳転移を惹起しやすいことは諸々の報告¹¹⁾¹²⁾にもみられる。Ellison ら¹³⁾はIL-2投与後の細血管透過性の変化による脳血管関門の障害について言及しており、IL-2治療により脳転移が惹起されやす

い可能性を示唆している。また、Fortis ら¹⁴⁾は、進行癌に対するIL-2治療により、血中のintercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)などの接着因子の濃度が上昇することと血管内皮細胞の変化の関係について述べており、このことから、IL-2治療による脳転移に接着因子が関わっている可能性も示唆され、脳転移を含めて、進行腎癌の遠隔転移と接着因子などの関連について基礎的研究の成果に期待がもたれる。

結 語

1. 腎細胞癌脳転移は、全症例の6.5%、肺転移例の34.0%、骨転移例の41.7%に認められ、他臓器転移合併傾向が認められた。
2. 原発巣の病理組織学的所見には特徴が認められなかった。
3. 脳転移巣の外科的切除により、予後の改善が得られる可能性が示唆された。
4. 脳転移巣に対する免疫療法には明らかな治療効果は認めなかった。
5. 肺転移症例において、IL-2には脳転移出現を惹起する可能性があることが示唆された。

文 献

- 1) 米瀬淳二, 川上 理, 上田朋宏, 続 真弘, 影山 進, 吉村耕治, 山内民男, 福井 巖, 河合恒雄: 腎細胞癌脳転移の臨床的検討. 日泌尿会誌, 86, 1287—1293, 1995.
- 2) Saito, H., Shimbo, T., Tasaka, T., Iida, T. and Hara, K.: Brain metastasis of renal adenocarcinoma. Tokai J. Exp. Clin. Med., 7, 337—343, 1988.
- 3) 増田富士男, 荒川由和, 大西哲郎, 仲田浄治郎, 鈴木正泰, 町田豊平: 腎細胞癌の脳転移. 日泌尿会誌, 75, 278—282, 1984.
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 泌尿器科・病理・放射線科. 腎癌取扱規程, 第2版, 金原出版, 東京, 1992.
- 5) Nisce, L.Z., Hilaris, B.S. and Chu, F.C.H.: A review of experience with irradiation of brain metastasis. Am. J. Roentgenol., 111, 329—333, 1971.
- 6) 末山博男, 酒井郁夫, 北村達夫, 斎藤真理, 西原真美子, 鈴木康夫, 稲越英機, 新妻伸二: 転移性脳腫瘍の放射線治療に関する検討. 臨放, 30, 579—586, 1985.
- 7) 脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国集計調査報告, 8, 47, 1993.
- 8) Hasegawa, H., Ushio, Y., Hayakawa, T., Yamada, K. and Mogami, H.: Changes of blood-brain barrier in experimental metastatic

- brain tumors. *J. Neurosurg.*, **59**, 304—310, 1983.
- 9) Warren, B.A.: *Brain metastasis*. p81—89, Martinus Nijhoff Publishers, 1980.
 - 10) 早川 徹, 吉峰俊樹, 有田憲生, 最上平太郎, 中川秀光, 他: 脳転移に対する局所的療法の進歩—特に予後と手術適応に関して—. *癌と化学療法*, **17**, 761—767, 1990.
 - 11) Fujioka, T., Nomura, K., Hasegawa, M., Ishikura, K. and Kubo, T.: Combination of lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 in treating metastatic renal cell carcinoma. *Brit. J. Urol.*, **73**, 23—31, 1994.
 - 12) 中野悦次, 岩崎 明, 瀬口利信, 菅尾英木, 多田安温, 松田 稔, 園田孝夫: 進行性腎癌に対する Lymphokine-activated killer cell および interleukin-2 による併用療法の有用性ならびにその限界. *日泌尿会誌*, **82**, 395—404, 1991.
 - 13) Ellison, M.D., Povishock, J.T. and Merchant, R. E.: Blood brain barrier dysfunction in cats following recombinant interleukin-2 infusion. *Cancer Res.*, **47**, 5765—5770, 1987.
 - 14) Fortis, C., Galli, L., Consogno, G., Citterio, G., Matteucci, P., Scaglietti, U. and Bucci, E.: Serum levels of soluble cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) and of cytokine TNF-alpha increase during interleukin-2 therapy. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **76**, 142—147, 1995.

(1997年9月1日受付, 1998年3月19日受理)