

進行性上部尿路移行上皮癌術後の単腎症例に 対する化学療法 of 臨床的検討

国立大阪病院泌尿器科 (医長: 高羽 津)

辻村 晃, 高山 仁志*, 月川 真
今津 哲央**, 菅尾 英木, 高羽 津

CLINICAL STUDIES OF CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH A SOLITARY KIDNEY AFTER NEPHROURETERECTOMY FOR ADVANCED UPPER UROTHELIAL TRANSITIONAL CELL CARCINOMA

Akira Tsujimura, Hitoshi Takayama, Makoto Tsukikawa,
Tetsuo Imazu, Hideki Sugao and Minato Takaha
From the Department of Urology, Osaka National Hospital

Between June, 1987 and December, 1993, ten patients with solitary kidney after total nephroureterectomy for advanced upper urothelial transitional cell carcinoma were treated with chemotherapy (M-VAC or modified M-VAC). This series comprised 6 males and 4 females between 27 and 81 years of age (mean age: 58.5 years). The site of primary lesions was the renal pelvis in one case, ureter in 5 and renal pelvis and ureter in 4. Histologically, these extirpated tumors were all identified as transitional cell carcinoma, the stage being pT3 and pT4 in 9 and grade being G3 in 8 of the 10 patients. Among the 13 cases including the 3 cases of recurrence after first line chemotherapy, 7 had lesions suitable for the evaluation. Two of the 7 cases achieved complete response and four achieved partial response, resulting in an 86% response rate. Of the 10 patients, 4 died of metastasis of carcinoma and the others are still alive. The average period after operation among 10 patients was 25 months. Side effects related to this chemotherapy were as follows: general fatigue, nausea or vomiting and alopecia 100%, leucocytopenia ($\leq 1,000/\text{mm}^3$) 23%, anemia ($\text{RBC} \leq 250 \times 10^4/\text{mm}^3$) 62%, thrombocytopenia ($\leq 5 \times 10^4/\text{mm}^3$) 46%. However, nephrotoxicity in spite of solitary kidney was not noticed in any patients.

From our experience, we suggest that M-VAC or modified M-VAC chemotherapy are safe against patients with a solitary kidney after nephroureterectomy for advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract.

(Acta Urol. Jpn. 41: 183-189, 1995)

Key words: Solitary kidney, Advanced urothelial cancer, Chemotherapy

緒 言

進行性移行上皮癌に対する化学療法は、薬剤の相乗効果や副作用の軽減を目的とする多剤併用療法が主流となっている。特に1985年 Sternberg¹⁾により methotrexate (以下 MTX), vinblastine (以下 VLB), adriamycin (以下 ADM), cisplatin (以下 CDDP) の4剤併用療法 (以下 M-VAC 療法) が

報告されて以来、その高い奏効率、特に50%のCRが注目を浴び、本邦でも移行上皮癌に対する補助療法の主流となってきた。しかしその一方で M-VAC 療法のような platinum 製剤を用いた化学療法では、腎機能障害を中心とした重篤な副作用も報告されてきた。今回われわれは進行性上部尿路移行上皮癌に対し腎尿管全摘除術を施行後の単腎10症例に、術後の化学療法として M-VAC 療法もしくはその変法を施行したので、近接効果、長期予後および副作用を中心に臨床的検討を加えて報告する。

*現: 大阪府立病院泌尿器科

**現: 東大阪市立中央病院泌尿器科

Table 1. 症 例

症例番号	患者	年齢	性別	患側	部位	手術時 Stage Grade
1	S.T.	52	M	R	P U	pT4 N3 M1 G3
2	T.Y.	73	M	L	U	pT4 N3 M0 G2=G3
3	K.T.	27	F	L	U	pT3 N0 M0 G2
4	Y.Y.	46	F	R	P	pT3 N0 M0 G3
5	I.T.	74	F	L	P U	pT4 N2 M0 G2=G3
6	H.R.	66	M	R	P U	pT4 N3 M0 G3>G2
7	N.K.	76	M	R	U	pT2 N0 M0 G2
8	F.R.	57	M	L	U	pT3 N0 M0 G3
9	T.Y.	53	M	R	P U	pT4 N3 M0 G2>G3
10	Y.Y.	81	F	R	U	pT4 N2 M0 G3

(P: 腎盂 U: 尿管)

Table 2. 化学療法薬剤投与量

症例番号	コース数	MTX (×3)	VLB (×3)	ADM	CDDP
1	6	50	5	50	100
2	1	50	5	THP 65	120
3	2	45	5	THP 45	110
4	3	45*	4.5	EPI 70	75*
	3	35	4.5	EPI 70	CBDCA 300
5	2	35	3	THP 60	80
	2	30	3	EPI 60	70
6	3	50	5	EPI 90	90
7	1	35	3.5	EPI 60	CBDCA250
8	3	50	4	EPI 80	CBDCA450
	3	50	5	EPI 80	CBDCA450
9	3	47	4.7	EPI 80	110
10	3	30	4	EPI 50	CBDCA300**

*) 2 コース以降は MTX を 30 mg CDDP を 50 mg へ減量

**) 3 コース目は CBDCA を 250 mg へ減量

対 象 と 方 法

対象は1987年6月1日から1993年12月31日までの6年7カ月間に上部尿路移行上皮癌に対し腎尿管全摘除術を施行後、high stage, high grade であったため当科で術後化学療法を施行した10例である。10例の年齢は27歳から81歳、平均58.5歳で、男性6例、女性4例であった。患側は右が6例、左が4例で、発生部位では腎盂のみが1例、尿管のみが5例、腎盂尿管が4例であった。stage では10例中9例が pT3 以上で、Nにおいては N2 以上が6例認められた。この6例のうち症例1と症例2を除いた残り4例には手術時リンパ節郭清術が追加されており、転移リンパ節は完全に除去できたものと判断した。Mについては症例1のみが M1 で残りは全例 M0 であった。症例1は激しい側腹部痛のため患者と家族の強い希望のもと手術に

至ったものである。grade では10例中8例が G3 であった (Table 1)。10例のうち症例4、症例5、症例8の3例は化学療法施行後の再発に対し、再度化学療法を施行したため、化学療法件数は合計13件であった。それぞれ4週を1コースとした M-VAC 療法を目指したが、心毒性を考慮し ADM を epirubicin (以下 EPI) あるいは pirarubicin (以下 THP) に変更したり、1993年以降ではクレアチニンクリアランス (CCr) が 50 ml/min を下回る症例には CDDP を carboplatin (以下 CBDCA) に変更した M-VAC 変法が多かった (Table 2)。単腎の腎機能障害予防のため全例ホスミシン® を使用し、十分補液を行ったが、単腎であるがために薬剤投与量を大幅に減量した症例はなかった。施行コース数については1コースのみ施行した2例以外は、通常は最低2コース以上を施行した。最多は症例1の6コースで、症例4および

Table 3. 術後予防的に化学療法を施行した症例 (6 件)

症例番号	Stage	Grade	コース数	化学療法終了後
3	pT3 N0 M0 G2		2	2 年後 TUR-Bt 施行, その後再発認めず
5	pT4 N2 M0 G2=G3		2	10カ月後鼠径・頸部リンパ節転移で再化学療法
6	pT4 N3 M0 G3>G2		3	2年後後腹膜腔リンパ節転移から癌死
8	pT3 N0 M0 G3		3	6カ月後後腹膜腔リンパ節転移で再化学療法
9	pT4 N3 M0 G2>G3		3	3カ月後後腹膜腔・頸部リンパ節転移から癌死
10	pT4 N2 M0 G3		3	再発なく4カ月経過中

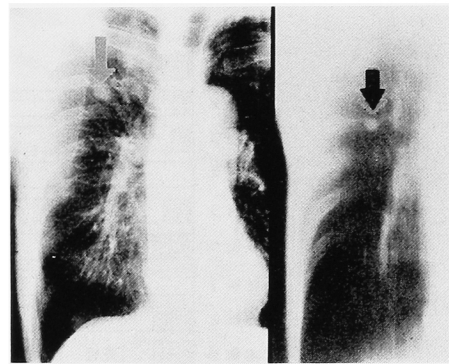
症例 8 も初回施行後再発を認めたため, 2 回に分けて合計 6 コース施行し, 13 件全体で合計 35 コース施行した. 抗腫瘍効果として 13 件のうち術後予防的に施行した 6 件については評価可能病変がなかったため, 再発の有無・予後等につき検討した. 残り 7 件は評価可能病変を有していたため, 化学療法の近接効果についても検討した.

また化学療法の副作用としては消化器症状, 肝機能, 骨髄機能および腎機能について検討した. 特に腎機能については化学療法前後における BUN, クレアチニン (Cr), CCr に関して, それぞれ対のある 1 検定にて有意差の有無を検討した.

結 果

予防効果から検討すれば術後予防的に化学療法を施行した症例のうち症例 6 と症例 9 はそれぞれ化学療法終了後 2 年および 3 カ月後に癌死した. 特に症例 9 は化学療法中は再発兆候を認めなかったものの, 3 コース終了後比較的早期に急激に後腹膜腔・頸部リンパ節転移を生じ, 癌死したものである. 症例 5 および症例 8 は化学療法終了後, それぞれ 10 カ月および 6 カ月目にリンパ節転移を認め, 再化学療法を必要とした. 化学療法終了後に再度化学療法を必要とすることなく経

治療前



治療後

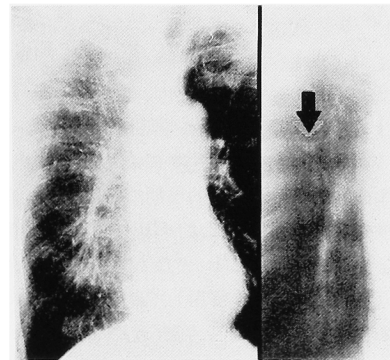
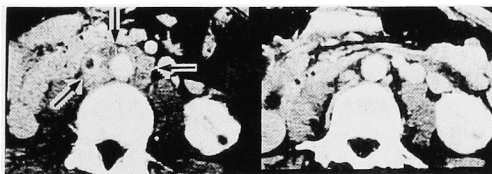


Fig. 2. PR 症例 (症例 7)

初回治療前

初回治療後



2 回目治療前

2 回目治療後

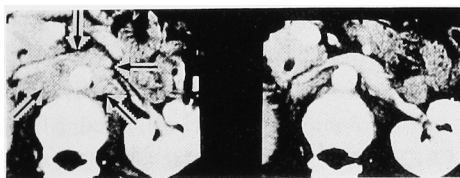


Fig. 1. CR 症例 (症例 4)

過しているのは症例 3 と症例 10 の 2 件のみであるが, 症例 3 は化学療法終了 2 年後に TUR-Bt で対処できた膀胱再発を認めた (Table 3). 手術時 N2 以上の 4 件 (症例 5, 6, 9, 10) については手術時リンパ節郭清術を施行したが, うち 3 件が再発 (うち 1 件は癌死) しており, リンパ節郭清術を施行し引き続き化学療法を予防的に追加しても手術時すでにリンパ節転移を認める症例の再発率は高いと思われる.

一方, 評価可能病変を有する 7 件における化学療法終了時の近接効果を小山・斉藤班の癌化学療法の臨床効果判定基準に基づき, それぞれを単純に判定すると CR (Fig. 1) が 2 件 (29%), PR (Fig. 2) が 4 件,

Table 4. 化学療法を施行した評価可能病変を有する症例 (7件)

症例番号	評価可能病変	コース数	効果	化学療法終了後
1	全身骨	6	PR	3ヵ月後癌死
2	骨盤腔リンパ節	1	NC	1年5ヵ月後癌死
4*	後腹膜腔リンパ節	3	CR	6ヵ月後同部再発に対し再化学療法施行
4*	後腹膜腔リンパ節**	3	CR	2ヵ月後同部再発に対し放射線治療後生存中
5	鼠径・頸部リンパ節**	2	PR	10ヵ月後同部再発に対し他院で治療中
7	肺	1	PR	肺転移次第に増大しつつ生存中
8	後腹膜腔リンパ節**	3	PR	引き続き放射線治療後生存中

*) 同一症例 **) 化学療法施行後再発例

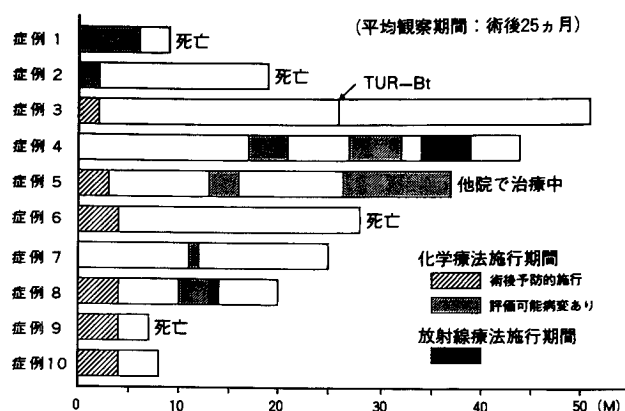


Fig. 3. 10症例の術後経過

NC が1件で奏効率は86%と非常に高かった。しかし PR を呈した症例1はすでに癌死しており、PR の残る3件も転移巣が比較的早期に再び増大傾向を示し再治療を必要とした。また CR を呈した症例4ですら化学療法にて一旦 CR となるもののその後再発を繰り返し放射線療法を併用しており、臨床的に有効な期間はわずかであったと判断された (Table 4)。そこで1994年4月末までの10例の長期的な術後経過を再検討してみると、すでに死亡している症例1, 症例2, 症例6, 症例9の合計4例の平均術後生存期間は15ヵ月であった。一方現在生存している6例の平均術後観察期間は31ヵ月、最長生存期間は症例3の術後51ヵ月で、10例全例での平均術後観察期間は25ヵ月であった (Fig. 3)。

13例の化学療法における副作用については脱毛、悪心嘔吐、全身倦怠感是全例 (100%) に認められた。口内炎は5件 (38%) に認められ、高度の口内炎症例については MTX 投与時に calcium leucovorin を併用した。肝機能障害は4件 (31%) に認められたが、いずれも化学療法終了後にはほぼ正常化した。また骨髓機能障害では白血球減少症 ($\leq 1,000/\text{mm}^3$) を

Table 5. 副作用

脱毛, 悪心嘔吐, 全身倦怠感	13 (100%)
骨髓機能障害	13 (100%)
WBC	
$\leq 3000/\text{mm}^3$	13 (100%)
$\leq 1000/\text{mm}^3$	3 (23%)
G-CSF 併用	9 (69%)
RBC	
$\leq 250 \times 10^4/\text{mm}^3$	8 (62%)
濃厚赤血球輸血	8 (62%)
PLT	
$\leq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$	12 (92%)
$\leq 5 \times 10^4/\text{mm}^3$	6 (46%)
血小板輸血	4 (31%)
口内炎	5 (38%)
肝機能障害	4 (31%)
腎機能障害	0 (0%)

3件 (23%), 貧血 ($\leq 250 \times 10^4/\text{mm}^3$) を8件 (62%), 血小板減少症 ($\leq 5 \times 10^4/\text{mm}^3$) を6件 (46%) に認めた。しかし granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) (9件), 濃厚赤血球輸血 (8件), 血小板輸血 (4件) などに対処し重篤な合併症には至らなかった。

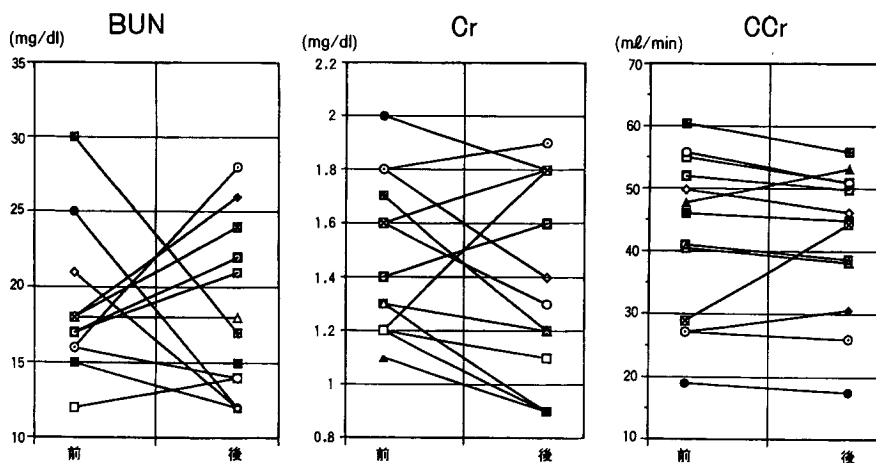


Fig. 4. 化学療法前後での腎機能の推移

た (Table 5). 化学療法前の BUN, Cr, CCr の平均値および標準偏差はそれぞれ 18.3 ± 4.7 mg/dl, 1.5 ± 0.3 mg/dl, 42.3 ± 13.1 ml/min で, 化学療法後の値は同様に 18.1 ± 5.6 mg/dl, 1.4 ± 0.4 mg/dl, 42.1 ± 11.5 ml/min であり総て統計学的には有意差は認めなかった (Fig. 4).

考 察

腎盂尿管腫瘍は尿路上皮腫瘍の約 5% を占め, 組織学的には膀胱腫瘍と同様, 移行上皮癌がおもである. しかし筋層が薄く, 周囲リンパのドレナージが豊富であるという腎盂尿管の解剖学的特性のため, 膀胱癌と比較して早期より広範囲に浸潤転移を認める場合が多く, 発見時すでに high stage である症例が増加している²⁾. 加えて予後に関しては一般に腫瘍の stage と相関することが知られており, 発見時すでに high stage 症例が多い腎盂尿管腫瘍の予後はきわめて不良とされている³⁻⁵⁾.

さて1985年と1988年に Sternberg ら^{1,6)}が報告した M-VAC 療法は PR 以上の奏効率がよく注目され, 以後本邦においても尿路上皮腫瘍の補助化学療法の standard regimen として広く受け入れられてきた. 過去に本邦で報告された尿路上皮腫瘍に対する M-VAC 療法の治療成績は, Sternberg の報告より若干劣るもののそれでも奏効率は 40% ~ 60% 程度^{7,9)}であった. 奏効率は対象症例の評価対象部位や組織型とその stage, grade などにより異なる. すなわち M-VAC 療法は転移巣より原発巣に, また転移巣の中ではリンパ節, 肺の順に有効とされ^{6,10-12)}, 組織型では移行上皮癌には有効だが, それでも high grade 症例

では奏効率がやや落ちると報告されている^{6,13)}. また一般に M-VAC 療法は以前から近接効果は優れているものの, 近接効果の割には有意な生存期間の延長が認められないと指摘され¹⁴⁻¹⁵⁾, 長期的な CR をえることが重要とされてきた⁶⁾. 今回のわれわれの検討では評価可能病変を有するのが 6 例 7 件と少ないものの評価可能病変にリンパ節が多かったためか, CR が 29%, PR 以上の奏効率は 86% と結果として近接効果は高かった. また長期的な予後からみても手術時, すでに high stage, high grade 症例が多かったにもかかわらず, 10 例の平均術後観察期間が 25 カ月と 2 年を越えている点から考えると, 今回の術後 M-VAC 療法およびその変法は近接効果ならびに延命効果を中心とした治療成績の向上には有用だったのではないかと推測している.

次に副作用についてであるが, 本邦報告例では代表的な副作用である骨髓機能障害の予防から薬剤投与量を Sternberg の原法の 80% 程度で用いている例が多い^{7,16)}. しかし full dose 投与と 80% 投与との間で副作用出現頻度に差はないとしている報告もあり⁸⁾, われわれは症例 4 と症例 10 については患者の全身状態を考慮し, それぞれ 2 コース目, 3 コース目から減量を試みたものの当初は全例原法どおり体表面積から計算した投与量を用いることを原則とした. また CBDCA に関しては体表面積あたりの投与量よりも, 薬剤の毒性とより密接に関連していると Collins ら¹⁷⁾が提唱した AUC (area under the curve) をおおむね多剤併用療法に適した $5 \text{ mg/ml} \times \text{min}$ に設定して用いることとした. 骨髓機能障害の中でその出現頻度が最も多く問題となることが多いのが白血球減少症と

されている。しかしこれについては最近 G-CSF が開発され、われわれも G-CSF が市販された後の9件全例に使用した。G-CSF が開発される以前と比較すると治療を中断することなく regimen 通り施行できる症例が増加しており、われわれも特に15日目、22日目の MTX と VLB 投与については延期もしくは中止したりする症例が減少した印象を持った。また M-VAC 療法で骨髄機能障害と並んで重要な副作用として挙げられるのが腎機能障害である。さらに今回のわれわれの症例は全例術後の単腎症例であるため、特に腎機能障害について注意が必要であったが、化学療法後に腎機能の悪化を認めたものはなかった。同様に植村ら¹⁸⁾、穴戸ら¹⁹⁾も術後単腎症例に対し M-VAC 療法を施行しているが腎機能障害は認めなかったと報告している。骨髄機能障害や腎機能障害をはじめ他の副作用の出現頻度を過去に報告された両腎症例における M-VAC 療法での出現頻度と比較しても、単腎であるために高率に認められたものはなく、単腎症例でも十分安全に M-VAC 療法およびその変法を施行できるものと思われた。

予後の改善にはつながらないとしても、現在のところ M-VAC 療法が移行上皮癌に対する最も優れた化学療法 regimen の一つであることには違いない。また最近、副作用を軽減しつつ奏効率を高めるための工夫として動注療法が試みられたりしている^{20,21)}。今回われわれは腎盂尿管腫瘍に対し術後にも M-VAC 変法を施行したが、今後は膀胱癌に対し有用性を論じられている neoadjuvant 療法^{22,23)}も考慮した上でさらに症例を重ねていく予定である。

結 語

- 1) 1987年6月1日から1993年12月31日までの6年7ヵ月間に上部尿路移行上皮癌に対して腎尿管全摘除術を施行後、当科で化学療法を施行した10例(13件)に検討を加えた。
- 2) 評価可能病変を有したのは7件で化学療法終了後の近接効果判定では CR 2件(29%), PR 4件, NC 1件で、奏効率は86%であった。
- 3) 10例のうちすでに癌死したのが4例でその平均術後生存期間は15ヵ月、現在生存中は6例でその平均術後観察期間は31ヵ月、10例全例での平均術後観察期間は25ヵ月であった。
- 4) 副作用としては脱毛、悪心嘔吐および全身倦怠感 は13件(100%)、口内炎は5件(38%)、肝機能障害は4件(31%)に認められた。骨髄機能障害として白血球減少症を3件(23%)、貧血を8件(62%)、血小

板減少症を6件(46%)に認めたが、腎機能障害を認めたものはなく、単腎症例でも化学療法を十分安全に施行できたものと思われた。

なお、本論の要旨は、第82回日本泌尿器科学会総会で報告した。

文 献

- 1) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 133: 403-407, 1985
- 2) 栗山 学, 小幡浩司, 林 秀治, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討: 一東海地方会腫瘍登録611例の解析と治療成績の変遷に関して一. *日泌尿会誌* 84: 1839-1844, 1993
- 3) 阿曾佳郎, 牛山知己, 田島 惇, ほか: 腎盂尿管腫瘍46例の治療成績. *日泌尿会誌* 80: 69-73, 1989
- 4) 多田安温, 中野悦次, 藤岡秀樹, ほか: 腎盂尿管腫瘍102例の臨床的検討. *日泌尿会誌* 77: 507-516, 1986
- 5) 小野佳成, 大島伸一, 藤田民夫, ほか: 腎盂尿管腫瘍に対する治療の検討. *日泌尿会誌* 84: 686-693, 1993
- 6) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 139: 461-469, 1988
- 7) 郷司和男, 武中 篤, 後藤章暢, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin および Cisplatin) 療法の臨床的検討. *日泌尿会誌* 80: 321-328, 1989
- 8) 武中 篤, 後藤章暢, 原 勲, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin および Cisplatin 併用療法(M-VAC 療法)の効果. *癌と化療* 17: 1909-1915, 1990
- 9) 畑地康助, 繁田正信, 荅原 修, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の経験. *日泌尿会誌* 81: 433-438, 1990
- 10) 中川修一, 中尾昌宏, 豊田和明, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法. *日泌尿会誌* 79: 1510-1515, 1988
- 11) 井川幹夫, 植木哲裕, 上田光孝, ほか: シンポジウムⅡ: 主要臓器転移を有する尿路上皮癌の治療. 膀胱癌遠隔臓器転移症例に対する M-VAC 療法の治療成績. *西泌尿* 51: 411-414, 1989
- 12) 山下修史, 坂口 幹, 谷口啓輔, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の臨床的検討. *西泌尿* 52: 1184-1187, 1990
- 13) 小谷典之, 熊本悦明, 塚本泰司, ほか: 進行性尿路上皮癌に対する M-VAC 療法に準じた多剤併

- 用化学療法の臨床効果および血中 SCC 関連抗原値との関連性について. 日泌尿会誌 **82**: 786-791, 1991
- 14) 山下修史, 谷口啓輔, 森光 浩, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術後補助化学療法としての M-VAC 療法. 泌尿紀要 **38**: 519-524, 1992
 - 15) Connor JP, Rapoport F, Olsson CA, et al.: Long-term follow-up in patients treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) for transitional cell carcinoma of urinary bladder: Cause for concern. *Urology* **34**: 353-356, 1989
 - 16) 浅野晃司, 増田富士男, 鈴木博雄, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する M-VAC 併用療法の検討. 泌尿紀要 **37**: 1645-1650, 1991
 - 17) Collins JM, Zaharko DS, Dedrick RL, et al.: Potential roles for preclinical pharmacology in phase I clinical trials. *Cancer Treat Rep* **70**: 73-80, 1986
 - 18) 植村天受, 大園誠一郎, 林 美樹, ほか: 上部尿路移行上皮癌に対する術後補助化学療法の検討. 日泌尿会誌 **82**: 1273-1280, 1991
 - 19) 宍戸清一郎, 早川正道, 比嘉 功, ほか: 進行性腎盂尿管移行上皮癌に対する M-VAC 変法療法の効果. 泌尿紀要 **36**: 401-405, 1990
 - 20) 井川幹夫, 大口泰助, 植木哲裕, ほか: 進行性膀胱癌に対する M-VAC 動注療法の副作用. 西日泌尿 **52**: 439-441, 1990
 - 21) 田辺徹行, 田中 学, 奥谷卓也, ほか: 膀胱癌に対する Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Cis-platinum 併用動脈内注入療法の臨床成績. 癌と化療 **19**: 2207-2211, 1992
 - 22) Sternberg CN, Arena MG, Calabresi F, et al.: Neoadjuvant M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin) for infiltrating transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* **72**: 1975-1982, 1993
 - 23) Dreicer R, Messing ED, Loehrer PJ, et al.: Perioperative methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (M-VAC) for poor risk transitional cell carcinoma of the bladder: An eastern cooperative oncology group pilot study. *J Urol* **144**: 1123-1126, 1990
- (Received on September 6, 1994)
(Accepted on December 19, 1994)