

腎盂尿管癌の臨床病理学的検討

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

橋本 博, 佐賀 祐司, 徳光 正行

山口 聡, 森川 満, 八竹 直

A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY ON CARCINOMA OF THE RENAL PELVIS AND URETER

Hiroshi HASHIMOTO, Yuji SAGA, Masayuki TOKUMITSU, Satoshi YAMAGUCHI,
Mitsuru MORIKAWA and Sunao YACHIKU*From the Department of Urology, Asahikawa Medical College*

We investigated the clinicopathological features of 62 patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. Four patients had been treated for bladder cancer. Among 58 patients without precedent bladder cancer, 6 had coexistent bladder cancer and bladder cancer subsequently developed in 13. The 5-year cause-specific survival rate was 33% in cases with coexistent bladder cancer, 75% in those with subsequent bladder cancer and 62% in patients without association of bladder cancer. Distant metastases were found in 23 of 62 (37%) cases, the most frequent site being lymph nodes. The site of the primary tumor (renal pelvis and/or ureter) and the pathological findings such as grade, stage, type of infiltration, venous and lymphatic invasion, were significantly correlated to cause-specific survival. Multivariate analysis showed the most influential factors to be the type of infiltration and the site of the primary tumor. Therefore, patients with INF β or γ tumors both in the renal pelvis and ureter had a poor prognosis. However, association of bladder cancer was not related to survival.

(Acta Urol. Jpn. 43: 707-712, 1997)

Key words: Renal pelvic carcinoma, Ureteral carcinoma, Clinicopathology, Prognostic factor

緒 言

腎盂尿管癌は比較的稀な疾患であるが、膀胱再発、対側上部尿路再発、遠隔転移など多彩な進展様式を示し、膀胱癌に比し予後不良とされている^{1,2)}。今回われわれは旭川医大および関連施設で経験した腎盂尿管癌症例について臨床的、病理学的に解析し、再発危険因子に関する検討を行ったので報告する。

対象と方法

1977年から1995年までに旭川医大および関連施設で手術を施行し、病理所見と術後経過の判明した腎盂尿管移行上皮癌 62例を対象とした。性別は男45例、女17例 (男女比2.6:1)、年齢は30~84歳 (平均66.7歳, 中央69歳)、患側は左28例、右33例、両側1例であった。4例に膀胱癌の既往があった (TUR: 2例, 膀胱全摘: 2例)。これら既往を有する4例の膀胱癌の病理所見は、3例が低異型度・低深達度癌であり、またG3であった1例も膀胱全摘から6年を経過していた。このことから、既往の膀胱癌が予後に影響している可能性は乏しいと判断され、他の原発性腎盂尿管癌とともに今回の検討に加えた。

術式は59例に腎尿管全摘除術を施行し、内7例には膀胱癌合併のためTUR (4例)あるいは膀胱全摘除 (3例)を併施した。他に単腎症例で腫瘍部分を含む腎部分切除を、術前低異型度・低深達度の予想された症例に尿管部分切除を、両側例に腎盂と尿管の部分切除を、各1例ずつ施行した。

これら症例の手術材料について、腎盂尿管癌取扱い規約 (第1版, 1990年)に従い、異型度 (G)、深達度 (pT)、浸潤増殖様式 (INF)、脈管侵襲 (pV, pL)を評価した。リンパ節転移については生検程度しか行われていない症例が多かったため、検討から除外した。また肉眼的および病理学的検索により、腫瘍発生部位を腎盂のみ、尿管のみ、腎盂尿管の両方の3群に分類した。

以上示した各腫瘍因子と術後経過 (膀胱再発、遠隔転移、最終予後)との関連について解析を行った。観察期間は手術日から起算し、最短2カ月、最長164カ月 (平均55.3カ月, 中央40カ月)であった。各因子別の膀胱癌併発率の有意差検定にはカイ2乗検定を用いた。生命予後はKaplan-Meier法で算出した疾患特異的生存率 (非癌死亡率、以下「生存率」とのみ記す)にて検討し、有意差の検定はLog-rank testにより行

Table 1. Patients' characteristics

No. of pts.	62
Sex (M/F)	45/17
Age (mean)	30~84 (66.7)
Tumors sites	
Renal pelvis	28
Ureter	26
Both	8
Pathological grade	
G1	8
G2	28
G3	26
Pathological stage	
pTa	9
pT1	18
pT2	11
pT3	24
Type of infiltration	
INF α	27
INF β	21
INF γ	14
Venous invasion	
pV0	39
pV1	23
Lymphatic invasion	
pL0	42
pL1	20

った。また各因子の予後に対する影響の強さを、Cox 比例ハザードモデルを用い解析した。いずれの解析にも Macintosh[®] 用統計解析ソフト Stat View[®] J-4.5—を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結 果

1. 各腫瘍因子の検討

腫瘍部位は、片側例では腎盂のみ28例、尿管のみ26例、腎盂尿管の両方7例で、両側の1例では右腎盂と左尿管に腫瘍が見られていた。以上の内膀胱腫瘍を合併するものは7例であった。各病理学的所見は Table 1 にまとめて示した。複数の病変を有する症例では、最も悪性度の高い所見で評価した。

2. 膀胱癌併発と各腫瘍因子および予後との関連について

膀胱癌の既往のある4例を除く58例で検討した。58例中同時性膀胱癌を6例に、続発性膀胱癌を13例に認め、全体の膀胱癌併発率は19/58 (33%) であった。19例中1例は対側腎盂にも再発を見ていた。またこの19例以外に、対側尿管に再発したものが1例、部分切除後に同側腎盂尿管に再発したものが1例あった。これら2例については「膀胱癌併発なし」として扱い、少数例のためそれ以上の検討は加えなかった。

1) 腫瘍部位との関連

腫瘍発生部位が腎盂のみ、尿管のみ、腎盂尿管の

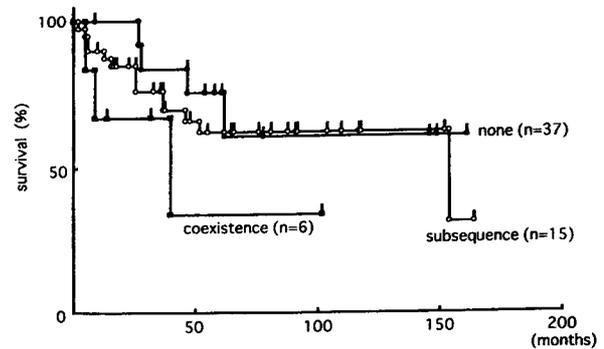


Fig. 1. Survival according to the status of associated bladder tumor.

両方 (両側例を含む) の場合の膀胱癌併発率はそれぞれ、7/27 (26%)、9/24 (38%)、3/7 (43%) と、腎盂尿管の両方に腫瘍が見られた場合に高い傾向を認めたが有意差はなかった。

2) 異型度との関連

G1, G2, G3 症例における膀胱癌併発率はそれぞれ、3/8 (38%)、8/25 (32%)、8/25 (32%) で、ほとんど差のない結果であった。

3) 深達度との関連

pTa, pT1, pT2, pT3 症例における膀胱癌併発率はそれぞれ、2/9 (22%)、3/15 (20%)、5/10 (50%)、9/24 (38%) で、一定の傾向を認めなかった。

4) 浸潤増殖様式との関連

INF α , INF β , INF γ 症例における膀胱癌併発率はそれぞれ、6/25 (24%)、9/19 (47%)、4/14 (29%) で、一定の傾向を認めなかった。

5) 脈管侵襲との関連

pV0, pV1 においてはそれぞれ9/36 (25%)、10/22 (45%)、pL0, pL1 においてはそれぞれ14/38 (37%)、5/20 (25%) で、脈管侵襲と膀胱癌併発率との関連も明らかではなかった。

以上のように、いずれの腫瘍因子についても膀胱癌併発率との明らかな関連は認められなかった。

6) 膀胱癌併発と予後との関連

膀胱癌の併発が生命予後に影響しているか否かを検討したところ、併発なし (39例) と続発性 (13例) の5年生存率はそれぞれ62%、75%で、同時性 (6例) の33%に比し良好な傾向が認められたが、有意差は見られなかった (Fig. 1)。

3. 遠隔転移および予後について

62例中23例 (37%) に経過中何らかの転移を生じていた。傍大動脈や骨盤内の所属リンパ節についても、手術中あるいは経過中の画像で認められた明らかな (径 2 cm 程度以上の) 腫瘍性病変については検討に含めた。これら23例の中で、腎盂尿管癌の診断時に同時性に見られたものが8例、経過中続発したものが15例であった。転移部位は、リンパ節16例、肺7例、肝

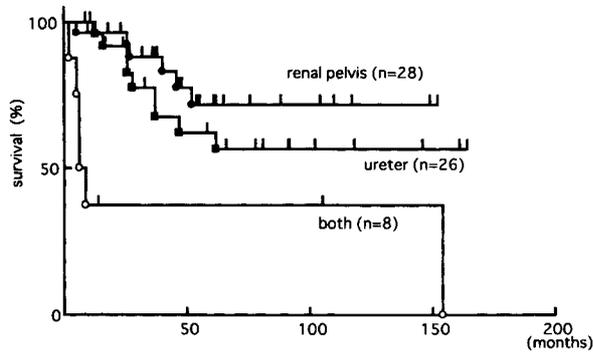


Fig. 2. Survival according to the tumor site (renal pelvis vs both: $p < 0.05$, ureter vs both: $p < 0.01$).

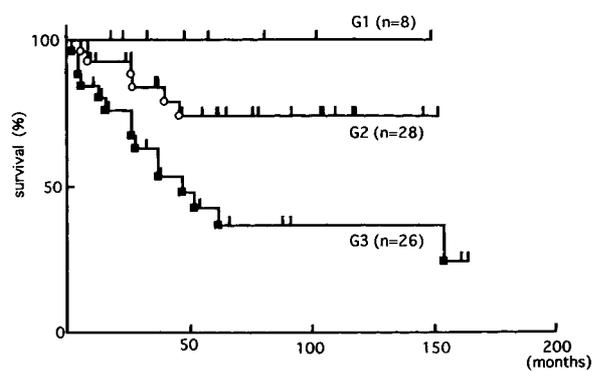


Fig. 3. Survival according to the pathological grade (G1 vs G2: $p < 0.05$, G2 vs G3: $p < 0.05$, G1 vs G3: $p < 0.005$).

6例, 骨4例, 腹腔内3例, 皮膚1例(計23例37部位)であり, 内2例では局所再発も伴っていた。リンパ節の転移部位は, 傍大動脈が11例, 骨盤内と頸部がそれぞれ2例, 鼠径が1例であった。これら転移を生じたものの内19例が癌死していた。他に転移の確認されていない癌死が2例に見られた。これらはいずれも膀胱再発があり血尿や水腎症などを生じていたが, 高齢であることや入院を拒否したことなどにより十分な治療の追加ができなかったものである。

21例の癌死は術後2カ月から154カ月(平均31.9カ月, 中央26カ月)で起きており, 全体(62例)の生存率(非癌死亡率)は, 5年64%, 10年61%で, 4年目以降の癌死は少なかった。他因死は8例に見られ, その時期は術後24カ月から104カ月(平均54.8カ月, 中央47.5カ月)であった。他は癌なし生存30例, 癌あり生存3例であった。

1) 各腫瘍因子と予後との関連

(Kaplan-Meier法とLog-rank testによる解析)

腫瘍部位別には, 腎盂と尿管の両方に病変を有したものが, 腎盂あるいは尿管のみのものに比し有意に予後不良であった(Fig. 2)。異型度別にはG1よりもG2が, G2よりもG3が有意に予後不良であった(Fig. 3)。深達度別にも浸潤が高度なほど予後が悪

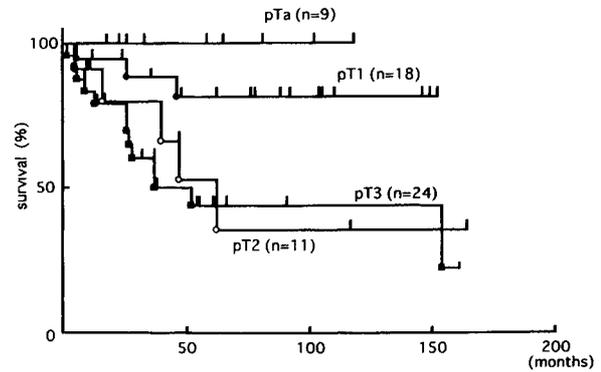


Fig. 4. Survival according to the pathological stage (pTa vs pT3: $p < 0.05$, pT1 vs pT3: $p < 0.05$).

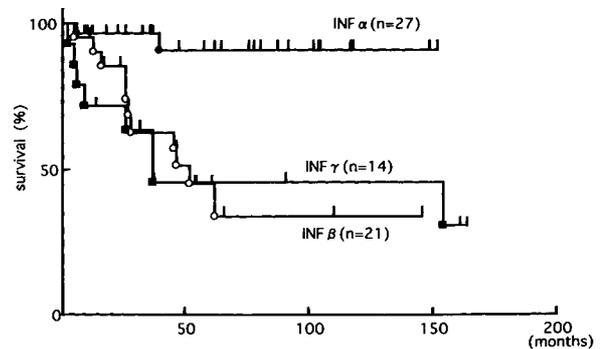


Fig. 5. Survival according to the type of infiltration (α vs β : $p < 0.001$, α vs γ : $p < 0.005$).

く, pTa pT1 と pT3 との間にそれぞれ有意差を認めた(Fig. 4)。INFについては β や γ が α に比し(Fig. 5), pV, pLについても侵襲陽性のものでは陰性のものに比し(Fig. 6, 7), それぞれ有意に予後不良であった。

さらに, 3つ以上の群で構成される腫瘍部位 異型度 深達度・浸潤増殖様式については, それぞれ生存に有利な群と不利な群の2群に分ける検討も追加したが, 静脈侵襲 リンパ管侵襲も含めいずれも有意差を認めた(Table 2)。

2) Cox 比例ハザードモデルによる解析

Table 2 に示したと同様に各腫瘍因子をそれぞれ2群に分けた状態で, Cox 比例ハザードモデルによる解析を行った。まず単変量解析でそれぞれのハザード比を求めると, 浸潤増殖様式, 深達度, 腫瘍部位, リンパ管侵襲, 異型度, 静脈侵襲の順に高いハザード比がえられた(Table 3)。さらに予後への関与度の高さを多変量解析(ステップワイズ変量選択法)により検討したところ(Table 4)。浸潤増殖様式と腫瘍部位とが有意な変量として採用され, この2つから成るモデルにおけるハザード比はそれぞれ8.20, 4.33であった。これら2因子につぐものはリンパ管侵襲であったが, 浸潤増殖様式と腫瘍部位の影響を補正した場合に

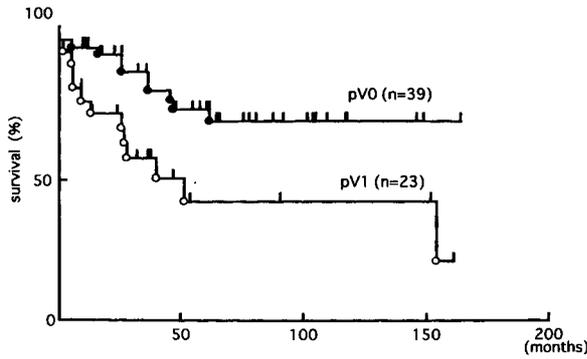


Fig. 6. Survival according to the venous invasion (pV0 vs pV1 : $p < 0.05$).

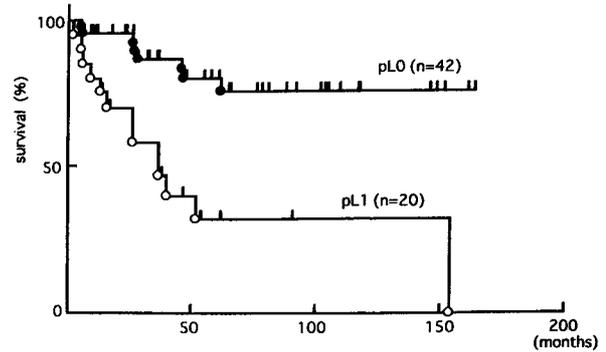


Fig. 7. Survival according to the lymphatic invasion (pL0 vs pL1 : $p < 0.0005$).

Table 2. Statistical analyses of prognostic factors by Kaplan-Meier method and Log-rank test

Prognostic factor	Category	5 year survival (%)	p value
	Advantage/Disadvantage		
Tumor site	renal pelvis, ureter	68	<0.001
	both	38	
Grade	G1, G2	80	<0.005
	G3	43	
Stage	pTa, 1	87	<0.005
	pT2, 3	45	
Type of infiltration	α	91	<0.001
	β, γ	45	
Venous invasion	pV0	75	<0.05
	pV1	42	
Lymphatic invasion	pL0	80	<0.0005
	pL1	32	

Table 3. Analyses by Cox's proportional hazard model (simple variable)

Prognostic factor	Category		p value	Hazard ratio
	Advantage	Disadvantage		
Type of infiltration	α	β, γ	0.0038	8.70
Stage	pTa, 1	pT2, 3	0.0047	5.95
Tumor site	renal pelvis, ureter	both	0.0017	4.81
Lymphatic invasion	pL0	pL1	0.0007	4.63
Grade	G1, G2	G3	0.0046	4.00
Venous invasion	pV0	pV1	0.0143	2.99

Table 4. Analyses by Cox's proportional hazard model (multiple variables)

Prognostic factor	p value	Hazard ratio
(Model of 2 variables)		
Type of infiltration	0.0048	8.20
Tumor site	0.0037	4.33
(Model of 3 variables)		
Type of infiltration	0.0222	6.06
Tumor site	0.0434	3.07
Lymphatic invasion	0.1773	2.02

は有意差は見られなかった。以上の3因子から成るモデルにおけるハザード比はそれぞれ6.06, 3.07, 2.02であった。

考 察

腎盂尿管癌は比較的稀な疾患であり、その予後因子の検討は十分には行われておらず、意見の一致を見ない部分も少なくない。

まず膀胱癌の併発に関してであるが、われわれの検討では膀胱癌の既往のある症例を除く58例の中で19例(33%)に同時性あるいは続発性膀胱癌の発生を見ていた。これら膀胱癌併発と種々の腫瘍因子との関連を検討すると、いずれの因子においても併発率への有意の影響は見られなかった。その中で一定の傾向が認められたのは腫瘍部位別の併発率であり、腎盂尿管、尿管、腎盂の順に高い併発率を示していた。上部尿路腫

瘍の多発性が膀胱腫瘍の併発に影響していることについては否定的な見解もあるが³⁾, われわれと同様の傾向を認めている報告が多く^{4,5)}, 尿路上皮腫瘍のいわゆる多中心性発生に基づく現象と予想される。しかし, 腎盂尿管癌に伴う hyperplasia や dysplasia を検討した報告では, これらの存在と膀胱腫瘍併発とは関連がないと述べている^{6,7)}

Hyperplasia や dysplasia の検討においては, sampling error の可能性も考慮に入れなければならないと思われ, その検討の有用性を必ずしも否定はできないが, 後述するような何らかの新しい組織マーカーの検討も必要と考えられる。

腫瘍多発性以外の異型度, 深達度などの因子についても種々の意見があるが, われわれと同様に膀胱癌の併発にはさほど関連していないとの報告が多いようである^{4,8)} われわれの検討で生命予後に最も影響していた因子である浸潤増殖様式についても, α における併発率は24%, β/γ におけるそれは39%と, β/γ の方が高い傾向を認めたが有意差は見られなかった。以上のように癌の悪性度から膀胱癌続発を予測することは困難であると考えられる。

最近 Saikawa らは, 一側の腎摘出が膀胱癌発生の promotor となっていることを動物モデルを用いて示しており, 膀胱癌併発の病理を考える上で興味深い現象と思われる⁹⁾ この機序としては, 腎摘出により誘導される種々の増殖因子が関連している可能性が考えられており, このような視点での臨床検討も今後行われるべきと思われる。

膀胱癌併発と生命予後との関連については特に有意のものは見られなかったが, 菅野らの報告⁵⁾と同様に, 同時性のもの予後が最も不良であり注意を要すると思われた。

つぎに腫瘍因子と生命予後との関連についてであるが, われわれの検討では腫瘍部位 異型度・深達度 浸潤増殖様式 静脈侵襲・リンパ管侵襲のいずれも重要な予後因子と思われた。またこれら6因子をそれぞれ2群に分けてハザード比を求めると, 単変量解析では浸潤増殖様式, 深達度, 腫瘍部位, リンパ管侵襲, 異型度, 静脈侵襲の順に予後への関与度が高いと考えられたが, 多変量解析では浸潤増殖様式と腫瘍部位とが有意な変量として採用され, これにつぐものはリンパ管侵襲であった。すなわち異型度や深達度などの因子は, 浸潤増殖様式と腫瘍部位, あるいはリンパ管侵襲の影響を補正すると有意な変量ではないとの結果であり, 組織破壊的浸潤, 多部位への着床能, あるいはリンパ管への浸潤能というような腫瘍細胞の性質が, 最も予後に影響していることを示唆しているものと考えられた。

一方これまでの報告を見ると, 腎盂尿管癌の予後因

子として異型度, 深達度, あるいは腫瘍形態の重要性を述べているものが多く¹⁰⁻¹³⁾, 浸潤増殖様式やリンパ管侵襲についてはその検討自体があまりなされていない。腫瘍部位についても否定的な見解が少なくないが¹⁰⁻¹²⁾, 多数の症例(460例)を検討し, 腫瘍部位に関するABC分類を提唱しているAkazaらは, 腎盂尿管の両方に腫瘍が見られるもの, あるいは膀胱腫瘍を合併するものでは, 一臓器病変のものに比し予後不良であると述べている¹⁴⁾ このような結果の相違は, おのおの解析症例数や背景因子の違いなどに基づくものである可能性や, あるいは, 特に多変量解析においては, 用いる変量の種類や数によって生じていることも考えられ, 今後の検討課題であると思われる。

この変量の数や種類の問題に関しては, われわれの用いたステップワイズ変量選択法が比較的優れた方法であると思われる。この手法は与えられた共変量をひとつひとつ比較しながら, 統計的に意味のあるものを逐次選択するものであり¹⁵⁾, 多数の因子から生存期間に大きな影響を与える因子を同定するような研究には最も適切な方法であると考えられる。しかし腎盂尿管癌においてわれわれと同様の解析を行っている長井らは, リンパ管侵襲と発育様式を最も重要な予後因子として上げており¹⁶⁾, われわれの結論とは必ずしも一致していない。その理由としては彼らも指摘しているように, 変数のカテゴリー化の問題や症例数の問題などがあると思われる。たとえば浸潤増殖様式について, 長井らはわれわれと異なり α と β を有利状態とし, γ のみを不利状態として解析を行っている。しかし β の5年生存率が33.5%であることを考えると, β と γ を不利状態として扱うのが適切とも考えられ, そのようにカテゴリー化を変えた場合には異なる結果となった可能性が考えられる。今後より多くの症例で, このような統計手法の問題も含めた検討が必要と思われる。

腎盂尿管癌の治療成績を向上させるためには, 予後不良と思われる症例にはより積極的に補助療法を行う必要があると思われるが, われわれの検討からは浸潤増殖様式や腫瘍部位, リンパ管侵襲が重要な判断材料になると考えられる。また補助療法そのものの改良も急務であり, われわれの報告しているシスプラチンの少量長期投与方法など¹⁷⁾, 新しい試みが必要と考えられる。

一方以上のような病理学的因子以外に, 近年新しい組織マーカーの検討も行われている。尿路上皮癌においては細胞増殖マーカーであるKi-67や癌抑制遺伝子p53が予後因子として有望と思われ^{18,19)}, またapoptosisやこれと関連したbcl-2遺伝子も注目されている²⁰⁾ われわれは腎盂尿管癌において, Ki-67

labelling index と p53 の変異が相関すること、これが特に低異型度癌で明らかであることを報告し、新しい予後因子として有望である可能性を示した²¹⁾ 今後このような試みが腎盂尿管癌の予後改善に寄与することが期待される。

結 語

腎盂尿管癌62例について検討し、以下の結果を得た。

1. 膀胱癌併発率と種々の腫瘍因子との関連は、明らかには認められなかったが、腎盂・尿管の両方に腫瘍が見られたものでは他のものに比し併発率が高い傾向があった。
2. 膀胱癌の併発と生命予後との関連も有意ではなかったが、同時にそれが見られたものでは予後不良の傾向にあった。
3. 癌死の多くは遠隔転移に起因しており、転移再発部位としてはリンパ節が最も多かった。
4. 腫瘍部位 (多発性) 異型度 深達度 浸潤増殖様式・静脈侵襲 リンパ管侵襲のいずれも有意な予後因子と考えられたが、多変量解析では浸潤増殖様式と腫瘍部位の2因子のみが有意な変量として採用され、これらにつぐものはリンパ管侵襲であった。
5. 今後は新しい補助療法や新しい組織マーカーの検討をさらに積極的に進める必要がある。

文 献

- 1) 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
- 2) 上田公介, 小幡浩司, 磯貝和俊, ほか: 腎盂尿管腫瘍の治療成績—東海地方会泌尿器腫瘍登録384例における検討—. 日泌尿会誌 **81**: 110-115, 1990
- 3) 大矢 晃, 高橋徳男, 網野洋一郎, ほか: 腎盂尿管腫瘍に伴った膀胱腫瘍の臨床的検討. 西日泌尿 **50**: 1175-1177, 1988
- 4) 田代和也, 古田 希, 岩室紳也, ほか: 腎盂尿管癌に併発する膀胱癌の臨床的意義. 日泌尿会誌 **82**: 1771-1775, 1991
- 5) 菅野 理, 庄司則文, 堀米 亨, ほか: 腎盂尿管腫瘍に併発する膀胱腫瘍の臨床的検討. 日泌尿会誌 **86**: 1383-1387, 1995
- 6) 米田文男, 菅 政治, 辻村玄弘, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床病理学的検討. 泌尿紀要 **35**: 1665-1671, 1989
- 7) Heney NM, Nochs BN, Daly JJ, et al.: Prognostic factors in carcinoma of the ureter. J Urol **125**: 632-636, 1981
- 8) 坂上和弘, 垣本健一, 小田昌良, ほか: 膀胱腫瘍を併発した腎盂尿管腫瘍の臨床的検討. 泌尿紀要 **42**: 91-94, 1996
- 9) Saikawa S, Kanamaru H, Li B, et al.: Promoting effect of unilateral nephrectomy on urinary bladder carcinogenesis on rats. Jpn J Cancer Res **87**: 1121-1124, 1996
- 10) 田代和也, 鳥居伸一郎, 岩室紳也, ほか: 腎盂尿管癌の臨床的病態と予後の検討. 日泌尿会誌 **81**: 439-446, 1990
- 11) 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
- 12) 篠原 充, 岡沢敦彦, 鈴木 誠, ほか: 腎盂尿管腫瘍の臨床的検討—特に補助化学療法の意義について—. 日泌尿会誌 **86**: 1375-1382, 1995
- 13) 岡野達弥, 井坂茂夫, 島崎 淳, ほか: 腎盂尿管癌の術後再発様式および予後. 日泌尿会誌 **80**: 1141-1147, 1989
- 14) Akaza H, Koiso K and Nijima T: Clinical evaluation of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter based on a new classification system. Cancer **59**: 1369-1375, 1987
- 15) 味木和喜子: 生存分析回帰モデル. Stat View 4.5 オフィシャルガイドブック 尾崎 真編. pp. 300-313, 南江堂, 東京, 1996
- 16) 長井辰哉, 高士宗久, 坂田孝雄, ほか: 腎盂尿管腫瘍における予後因子の検討. 泌尿紀要 **37**: 475-480, 1991
- 17) 橋本 博, 徳光正行, 森川 満, ほか: 進行尿路上皮癌に対する Cisplatin・Etoposide 少量連日投与の経験. 癌と化療 **27**: 941-944, 1996
- 18) 小島圭二, 鳴尾精一, 金山博臣, ほか: 腎盂尿管癌における MIB-1 抗体を用いた Ki-67 抗原発現の検討. 日泌尿会誌 **87**: 822-830, 1996
- 19) Watanabe R, Tomita Y, Nishiyama T, et al.: Correlation of p53 protein expression in human urothelial transitional cell cancers with malignant potential and patient survival. Int J Urol **1**: 43-48, 1994
- 20) King ED, Matteson J, Jacobs SC, et al.: Incidence of apoptosis, cell proliferation and bcl-2 expression in transitional cell carcinoma of the bladder: association with tumor progression. J Urol **155**: 316-320, 1996
- 21) 橋本 博, 須江洋一, 徳光正行, ほか: 腎盂尿管癌における c-erbB-2, p53 遺伝子産物の過剰発現と Ki-67 による細胞増殖動態の検討. 日泌尿会誌 **88**: 605-611, 1997

(Received on February 5, 1997)
(Accepted on July 10, 1997)