

Title	前立腺癌患者における骨代謝, 燐代謝の検討: パラクライン的影響とエンドクライン的影響について
Author(s)	佐谷, 博之; 山川, 謙輔; 川村, 壽一; 森, 脩; 斉藤, 薫; 加藤, 廣海; 栃木, 宏水; 桜井, 正樹; 加藤, 貴裕
Citation	泌尿器科紀要 (1997), 43(12): 849-854
Issue Date	1997-12
URL	http://hdl.handle.net/2433/116093
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

前立腺癌患者における骨代謝, 燐代謝の検討
—パラクライン的影響とエンドクライン的影響について—

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村壽一教授)

佐谷 博之, 山川 謙輔, 川村 壽一

済生会松坂総合病院 (部長: 森 脩)

森 脩

鈴鹿中央総合病院 (部長: 斉藤 薫)

斉 藤 薫

武内病院 (部長: 加藤廣海)

加 藤 廣 海

県立総合医療センター (部長: 栃木宏水)

栃 木 宏 水

松坂市民病院 (部長: 桜井正樹)

桜 井 正 樹

四日市社会保険病院 (部長: 加藤貴裕)

加 藤 貴 裕

BONE METABOLISM AND PHOSPHORUS METABOLISM IN PATIENTS
WITH PROSTATE CANCER: PARACRINE AND ENDOCRINE
EFFECTS PRODUCED BY PROSTATE NEOPLASM

Hiroyuki SATANI, Kensuke YAMAKAWA and Juichi KAWAMURA
From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

Osamu MORI

From the Department of Urology, Matsusaka Saisei-kai Hospital

Kaoru SAITO

From the Department of Urology, Suzuka Central General Hospital

Hiromi KATO

From the Department of Urology, Takeuchi Hospital

Hiromi TOCHIGI

From the Department of Urology, Mie Prefectural General Medical Center

Masaki SAKURAI

From the Department of Urology, Matsusaka City Hospital

Takahiro KATO

From the Department of Urology, Yokkaichi Social Insurance Hospital

We examined whether paracrine factors produced by prostate cancer cells can modulate bone metabolism in proportion to the volume of cancer cells in bone metastasis. Endocrine factors produced by prostate cancer cells affect both phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolisms. Levels of urine pyridinoline (U-Pyr) excretion and serum carboxy-terminal propeptide of type 1 procollagen (PICP) in patients with bone metastasis were significantly higher than those in patients without bone metastasis ($P < 0.05$). In patients with bone metastasis ($n = 17$), serum prostate-specific antigen (PSA) levels were significantly correlated with the levels of U-Pyr and urine deoxypyridinoline (U-dPyr) excretion, serum cross-linked carboxyterminal telopeptide of type 1 collagen (ICTP), and PICP levels ($p < 0.05$). However, serum PSA levels were not correlated with U-Pyr, U-dPyr

excretions, serum ICTP and PICP levels in patients without bone metastasis. Therefore, prostate cancer cells appear to have some paracrine effects on bone cells. In controls (n=15), serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels (1,25-(OH)₂D) were inversely correlated with serum phosphorus levels (P<0.01). In prostate cancer patients with bone metastasis, the ability to regulate the serum 1,25-(OH)₂D levels in response to serum phosphorus levels is lost. These results suggest that endocrine factors produced by prostate cancer cells disturb the regulation of serum 1,25-(OH)₂D in response to serum phosphorus levels.

(Acta Urol. Jpn. 43: 849-854, 1997)

Key words: Prostate cancer, Bone metabolism, Phosphorus metabolism

緒 言

近年、骨代謝マーカーが数々の骨の疾患において骨代謝を鋭敏に反映することが報告されている¹⁾ 悪性腫瘍においてもその骨転移の検索に骨代謝マーカーが有用で、骨代謝マーカーが骨転移マーカーになる可能性が検討されてきている^{2,3)} 前立腺癌の骨転移例では、骨転移のない症例に比べて、骨吸収マーカー、オステオカルシン以外の骨形成マーカーが上昇するとされる²⁾ このことは、骨転移のある症例では腫瘍細胞から分泌される未知の因子がパラクライン的に作用し、骨代謝に影響を与えている可能性が考えられる。また、最近、前立腺癌でも腫瘍から分泌される液性因子により低磷血症をきたす腫瘍性低磷血症が報告されている⁴⁾ この液性因子は腎尿細管の磷輸送を阻害する作用があると考えられ、エンドクライン的に働いている⁵⁾ 本研究では、前立腺癌より分泌される液性因子によりパラクライン的に骨代謝に影響を受け、エンドクライン的に作用する液性因子により磷代謝および1,25-dihydroxyvitamin D代謝が影響を受けるという仮説をたて、この仮説を前立腺癌患者の骨転移の有する症例および骨転移のない症例を用いて検討した。

対象と方法

前立腺癌患者で骨転移のある症例17例、および前立腺癌の骨転移のない症例20例を対象とした。37例中新鮮例が31例で再燃例は6例であった。また、悪性腫瘍、結石患者を除く男性入院患者19例を対照群とした。平均年齢は、前立腺癌患者では73.5±8.4歳、対照群では72.0±8.4歳 (means±SD) であった。

前立腺癌患者について骨形成マーカーである血中

carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (以下 PICP と略す)、骨吸収マーカーである cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (以下 ICTP と略す)、尿中 pyridinoline (以下 U-Pyr と略す)、尿中 deoxypyridinoline (以下 U-dPyr と略す) を測定した。さらに前立腺癌患者では前立腺特異抗原 (以下 PSA と略す)、血清磷、血中 1,25-dihydroxyvitamin D (以下 1,25-(OH)₂D と略す) レベル、尿細管磷再吸収率 (以下 % TRP と略す)、血中高感度 PTH (以下 HS-PTH と略す) を測定した。対照群では血清磷、1,25-(OH)₂D レベル、および % TRP を測定した。血中 ICTP、血中 PICP は RIA 法^{6,7)} を用い、尿中 U-Pyr、尿中 U-dPyr は高速液体クロマトグラフィー⁸⁾ によって測定した。また、PSA は EIA 法⁹⁾ を用い、血中 1,25-(OH)₂D 濃度はラジオレセプター法¹⁰⁾ にて測定し、HS-PTH 濃度は RIA2 抗体法¹¹⁾ で測定した。骨転移の有無は骨

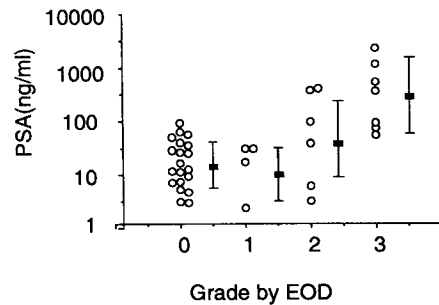


Fig. 1. Relationship between EOD and serum PSA levels. The open symbols represent individual data of serum PSA levels in prostate cancer patients. The closed symbols and lines indicate means and SD in each group, respectively.

Table 1. Bone metabolic markers in prostate cancer patients with or without bone metastasis

Bone metastasis	Positive	Negative
Number of patients	17	20
U-Pyr (μ moles/moles creatinine)	51.3±37.9	28.6±15.2*
U-dPyr (μ moles/moles creatinine)	10.5±13.7	4.85±2.08
ICTP (ng/ml)	9.12±5.61	6.85±8.24
PICP (ng/ml)	227.4±229.4	94.95±36.70*

The data are represented as means±SD.

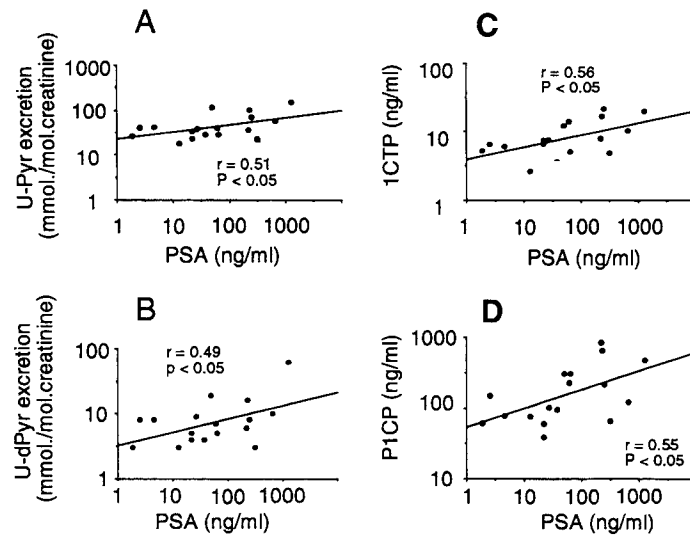


Fig. 2. Correlation between serum PSA levels and bone metabolic markers in patients with prostate cancer with bone metastasis. Panel A: correlation between serum PSA levels and U-Pyr excretion. Panel B: correlation between serum PSA levels and U-dPyr excretion. Panel C: correlation between serum PSA and ICTP levels. Panel D: correlation between serum PSA and PICP levels.

Table 2. Phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolisms in control patients and prostate cancer patients

	Controls	Bone metastasis	
		Positive	Negative
Number of patients	19	17	20
Serum phosphorus (mg/dl)	3.2±0.5	3.2±0.4	3.1±0.6
1,25-dihydroxyvitamin D (pg/ml)	32.1±10.0	29.6±8.1	30.0±15.7
% TRP	83.9±4.6	83.0±6.7	80.7±8.8
HS-PTH (pg/ml)	317±151	265±136	320±142

The data are represented as means-SD. In statistical analyses, no significant difference was recognized between controls and prostate cancer patients with or without bone metastasis.

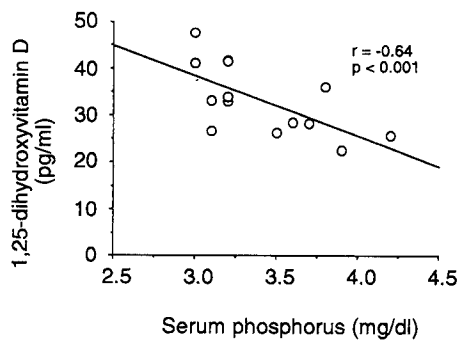


Fig. 3. Correlation between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and phosphorus levels in controls (n=15).

シンチグラムによりスクリーニングし, Magnetic Resonance Imaging (以下 MRI と略す) で確定診断した. 骨転移の程度 (extent of disease; 以下 EOD と略す) は Soloway らによる分類¹²⁾を用いた. 統計学的検討は unpaired t test を用いて行った.

結 果

まず, 前立腺癌患者の骨転移における骨代謝マ-

ーカーの有用性を検討した (Table 1). U-Pyr, 血中 PICP は, 骨転移のない症例に比べて骨転移例で有意に高値を示した (P<0.05). しかし, U-dPyr および血中 ICTP は骨転移例, 骨転移がない症例で有意差を示さなかった.

つぎに, 骨転移における癌細胞量を血清 PSA レベルで推定できるかを検討した. ここで骨転移した癌細胞量は EOD を用いて表わした. Fig. 1 に示したように EOD の grade 0, grade 1 では PSA 値にほとんど差がみられなかった. しかし, EOD の grade 2, grade 3 での PSA は grade 0, grade 1 のそれに比べ高値を示した.

PSA は骨転移をおこした癌細胞量を表わせることが分かったので, 前立腺癌骨転移例の PSA と骨代謝マーカー (U-Pyr, U-dPyr, 血中 ICTP, 血中 PICP) との関係を見た (Fig. 2). PSA といずれのマーカーとの間に正の相関関係がみられた (p<0.05). しかし, データとして示さなかったが, 骨転移のない群では U-Pyr, U-dPyr, 血中 ICTP, および血中 PICP と PSA は相関しなかった.

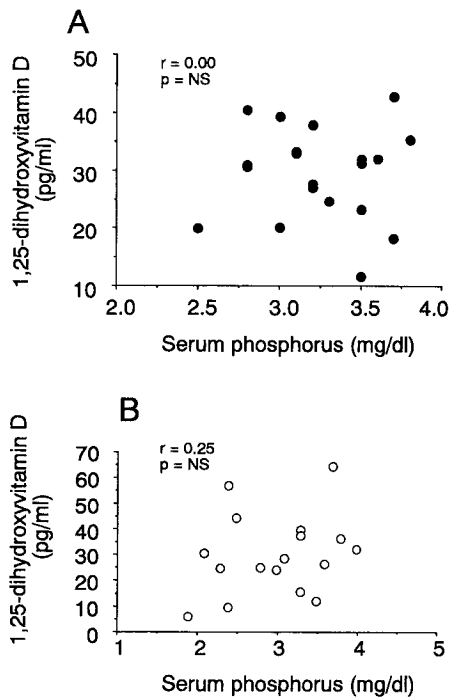


Fig. 4. Relationship between serum phosphorus and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in prostate cancer patients. Panel A: patients without bone metastasis. Panel B: patients without bone metastasis.

さて、2番目の仮説についてであるが、前立腺癌がエンドクライン的に骨代謝に影響し、燐代謝および1,25-(OH)₂D代謝の調節を狂わせるかということを検討した。Table 2に前立腺癌患者群と対照群の血清燐、1,25-(OH)₂Dと% TRP、血中HS-PTHの結果を示した。対照群と前立腺癌患者群の骨転移例と骨転移のない症例では血清燐、1,25-(OH)₂D、% TRP、HS-PTHにいずれも有意差は認められなかった。また、骨転移例と対照群においてもこれらの値に有意差は認められなかった。

1,25-(OH)₂D代謝は骨代謝に影響するので、さらに前立腺癌患者の1,25-(OH)₂D代謝を検討した。血中1,25-(OH)₂Dレベルが正確に測定されているかをまず吟味し、血中1,25-(OH)₂Dレベルのキャリアレーションに対照群を用いた。対照群19例より低燐血症(2.4 mg/dl以下)を除いた15例で血清燐レベルと血中1,25-(OH)₂Dレベルの関係をみた(Fig. 3)。血清燐レベルと血中1,25-(OH)₂Dレベルは対照群では有意に負の相関関係を示した($r = -0.64$, $P < 0.001$)。血中1,25-(OH)₂Dレベルが正確に測定されていると考えられたので¹³⁾、前立腺癌患者の血清燐と血中1,25-(OH)₂Dレベルとの関係をみた(Fig. 4A & B)。骨転移のない症例では血清燐と血中1,25-(OH)₂Dレベルにはまったく相関がみられなかった(Fig. 4A)。さらに、骨転移例では正の相関の傾向がみられたが、有意ではなかった(Fig. 4B)。

考 察

前立腺癌の骨代謝への影響がパラクライン的な機序によるものか、エンドクライン的な機序によるものかを調べるために腫瘍細胞量を表わすPSAと骨代謝マーカーとの関係を調べた。これらの2つの仮説を改めて提示したのは前立腺癌を含めて癌の骨転移を臨床的に評価する場合、癌の骨代謝への影響がパラクライン的な機序によるものか否かという整理された概念的な観点からの研究結果の検討がほとんど行われなかったためである。

まず、本研究では骨転移した腫瘍量を表わす指標としてEODを用いた。日常の臨床では血清PSAであれば程度、骨転移を推測しており、この延長線上の発想でEODと血清PSAの関係をみた。これらの関係は過去に調べられており、骨転移例では血清PSAは上昇することが報告されている¹⁴⁾。本研究から得られた結果では前立腺癌の骨転移のない症例では血清PSA値と骨代謝マーカーに相関がみられなかった。これに対し、前立腺癌の骨転移を認める症例では血清PSA値と骨代謝マーカーとの間に有意な正の相関が認められた。これらの結果は骨転移巢の前立腺癌細胞の量が多くなるほど、骨代謝への影響が大きくなることを示している。これらの結果より前立腺癌の骨代謝への影響はエンドクライン的な機序によるのではなく、パラクライン的な機序によると考えられた。

一般に、癌細胞による骨破壊は破骨細胞により骨吸収が起こると考えられる¹⁵⁾。例を挙げれば、溶骨型骨転移を呈する肺癌では骨吸収マーカーは上昇するが、骨形成マーカーの血中PICPは上昇しない²⁾。造骨と骨破壊の混合型の骨転移を呈することの多い乳癌の骨転移では骨形成マーカーと骨吸収マーカーは同じ程度に上昇する²⁾。これに対して本研究の結果でもみられたように前立腺癌の骨転移では造骨が主であり、骨吸収マーカー以上に血中PICPなどの骨形成マーカーが上昇する²⁾。骨へ転移した細胞のパラクライン的な機序による骨代謝への影響については骨髄腫においてIL-1、IL-6およびTNF- β の関与が報告されている^{16,17)}。骨転移巢に關与する他の生理活性物質ではJacobsら¹⁸⁾が初めて示唆したように、前立腺癌細胞がbasic FGFに類似したosteoblastic factorを産生していると考えられている¹⁹⁾。この研究の主題がbasic FGF類似物質についてではないのでここではこれに触れるにとどめたい。前述のごとく、前立腺癌細胞が生理活性物質を介して骨代謝にパラクライン的に作用することは以前より知られていた。しかし、前立腺癌細胞がエンドクラインの因子を産生して骨代謝に影響を与える可能性もあり、今回の検討で前立腺癌の骨代謝への影響がおもにパラクライン的であるこ

と、そして、骨転移量に比例することが再度確認でき、骨転移巣での骨代謝について少しは概念的に整理できたと考えられる。

一部の前立腺癌患者では Fig. 4 に示したように低燐酸血症の傾向を伴うが、この低燐酸血症の傾向についての報告は決して新しいものではない²⁰⁾ また、腫瘍から分泌される液性因子により低燐血症をきたす腫瘍性低燐血症の存在が以前より確認されている²¹⁾ この腫瘍性低燐血症は前立腺癌にもみられることが報告されており⁴⁾、本研究での検討課題となった。本研究での結果から明らかなように血中 1,25-(OH)₂D、燐レベル、および % TRP では前立腺癌患者群と対照群で統計学的な有意差はなく、前立腺癌骨転移例と骨転移のない症例の間にも有意の差を認めなかった。これらの結果より前立腺癌患者では腫瘍性低燐血症は稀で、燐代謝異常は一般的に存在するのではなく一部の患者に認められると考えられた。しかし、1,25-(OH)₂D レベルは Cai らも述べているように oncogenic osteomalasia では血清燐値が低いにもかかわらず血清 1,25-(OH)₂D レベルは上昇しない⁵⁾ 腫瘍からの液性因子が血清 1,25-(OH)₂D および燐レベルを抑制するため前立腺癌患者、特に腫瘍量の多い骨転移群では血清 1,25-(OH)₂D レベルと血清燐レベルが正の相関を示す傾向になったと考えられる。今後、この液性因子を研究することで oncogenic osteomalasia を改善することができると思われる。

骨代謝と血中 1,25-(OH)₂D レベルは密接に関係しているのはいうまでもない。癌の発生と日光照射量との関係に負の相関関係があるといわれており²²⁾、本研究でも骨転移と血中 1,25-(OH)₂D レベルの関係を検討した。対照群において血清燐と血中 1,25-(OH)₂D レベルの間に負の相関がみられたが、前立腺癌患者では骨転移の有無にかかわらず血清燐と血中 1,25-(OH)₂D レベルとの間に相関が認められなかった。これらの結果より前立腺癌患者では血清燐による血中 1,25-(OH)₂D レベルの調節機構は失われていると考えられた。また骨転移のない前立腺癌患者でも血清燐による血中 1,25-(OH)₂D レベルの調節障害がみられたので、腫瘍から分泌される液性因子がエンドクライン的に働いて血中 1,25-(OH)₂D レベルの調節機構を障害していることが考えられた。

骨代謝マーカーの有用性においては現在のところ必ずしも満足な結果が得られているとはいえない。ここで骨転移のマーカーとして骨代謝マーカーをどのように使うかが問題となってくる。この疑問に対して本研究では血清 PSA 値と骨形成マーカーおよび骨吸収マーカーとの相関を調べた。その結果では前立腺癌骨転移例で血清 PSA 値が骨形成マーカーおよび骨吸収マーカーと正の相関を示した。このことは、骨代謝

マーカーが骨転移マーカーとしての有用であることを示しているが、一方では血清 PSA 値が前立腺癌細胞の骨転移量を見る場合にある程度、有用なマーカーであることも示している。したがって、骨転移のある症例では血清 PSA を測定するだけで骨転移の病勢をみるのに十分かもしれない²³⁾ しかしながら、Intermittent Androgen Suppression では血清 PSA 値は減少しても前立腺癌細胞の量は変化せず、必ずしも前立腺癌細胞の量と血清 PSA 値は相関しないことが示唆された²⁴⁾ Intermittent Androgen Suppression のように血中 androgen 値が極端に変化するような内分泌治療では骨転移巣の評価には骨代謝マーカーの方が適していると考えられる。

現在、骨転移の評価は、骨シンチグラフィーでスクリーニングし、hot spot があれば MRI で確定診断するのが標準的な方法と思われる。しかし、費用、時間などの問題で頻回に行うことが難しい。骨代謝マーカーはこれらの検査を補助する血清マーカーとして有用性があると思われる。ただし、現在の骨代謝マーカーで骨転移の有無を診断することは敏感度、特異度の点でいまひとつと考えられ、より鋭敏な骨転移の血清マーカーの開発が待たれるところである。

結 語

パラクライン的機序により作用する液性因子により骨転移した癌細胞の量に比例して骨代謝が影響を受ける可能性と、エンドクライン的に作用する液性因子により燐代謝および 1,25-dihydroxyvitamin D 代謝が影響を受ける可能性を前立腺癌患者において検討した。

- 1) パラクライン的機序により骨転移の量に比例して前立腺癌細胞により分泌される液性因子が骨代謝に影響を与える可能性が考えられた。
- 2) 前立腺癌細胞より分泌される液性因子が作用して血中 1,25-dihydroxyvitamin D レベルの調節に影響を与えている可能性が考えられた。
- 3) 骨代謝マーカーは骨転移の経過を定量的にみるのに有用であるが、敏感度、特異度の点でいまひとつと考えられ、より鋭敏な骨転移の血清マーカーの開発が待たれる。

なお、本論文の要旨は第46回中部泌尿器科総会（於大阪市）にて発表した。本研究を行うにあたり御助力を頂いた田島和洋先生、木下修隆先生、荒木富雄先生、塚本勝巳先生、山下淳史先生、黒松 功先生、梅田佳樹先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Eriksen EF, Brixen K and Charles P: New markers of bone metabolism: clinical use in metabolic bone

- disease. *Eur J Endocrinol* **132**: 251-263, 1995
- 2) Koizumi M, Yamada Y, Takiguchi T, et al.: Bone metabolic makers in bone metastasis. *J Cancer Res Clin Oncol* **121**: 542-548, 1995
 - 3) Pecherstofer M, Zimmer-Roth I, Schilling T, et al.: The diagnostic value of urinary cross-links of collagen, serum total alkaline phosphatase, and urinary calcium excretion in neoplastic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* **80**: 97-103, 1995
 - 4) Nakahama H, Nakanishi T, Uno H, et al.: Prostate cancer-induced oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Urol Int* **55**: 38-40, 1995
 - 5) Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, et al.: Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* **330**: 1645-1649, 1994
 - 6) Risteli J, Elomaa I, Novamo A, et al.: Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* **39**: 635-640, 1993
 - 7) Melkko J, Niemi S, Risteli L, et al.: Radioimmunoassay of carboxyterminal propeptide of human type I procollagen. *Clin Chem* **36**: 1328-1332, 1990
 - 8) Black D, Dunkan A and Robins SP: Quantitative analysis of the pyridinium crosslinks of collagen in urine using ion-paired reverse-phase high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* **169**: 197-203, 1988
 - 9) 栗山 学, 江崎奈々, 篠田育男, ほか: 新しい EIA による前立腺特異抗原の測定, とくに早期前立腺癌と前立腺肥大症との鑑別診断における有用性について. *日泌尿会誌* **84**: 244-250, 1993
 - 10) Watanabe Y, Kubota T, Suzumura E, et al.: 1, 25-dihydroxyvitamin D radioreceptor assay and non-high performance liquid chromatographic purification. *Clin Chem Acta* **225**: 187-194, 1994
 - 11) Hamada N, Miura T, Suzuki A, et al.: Serum parathyroid hormone concentration measured by highly sensitive assay in post-thyroidectomy hypocalcemia of patients with Graves disease. *Endocrinol Jpn* **36**: 281-288, 1989
 - 12) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
 - 13) Portale AA, Halloran BP and Moris RC Jr: Physiological regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* **83**: 1494-1499, 1989
 - 14) Gleave ME, Hsieh JT, Wu HC, et al.: Serum prostate specific antigen levels in mice bearing human prostate LNCaP tumors are determined by tumor volume and endocrine and growth factors. *Cancer Res* **15**: 1598-1605, 1992
 - 15) Yoneda T: Mechanisms of preferential metastasis of breast cancer to bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **19**: 103-109, 1996
 - 16) Yamamoto I, Kawano M, Sone T, et al.: Production of interleukin-1 β , a potent bone resorbing cytokine, by cultured human myeloma cells. *Cancer Res* **49**: 4242-4246, 1989
 - 17) Garrett IR, Durie BGM, Nedwin GE, et al.: Production of the bone resorbing cytokine lymphotoxin by cultured human myeloma cells. *N Engl J Med* **317**: 526-532, 1987
 - 18) Jacobs SC, Pikuna D and Lawson RK: Prostatic osteoblastic factor. *Investive Urology* **17**: 195-198, 1979
 - 19) Nishi N, Matuo Y, Kunitomi K, et al.: Comparative analysis of growth factors in normal and pathologic human prostates. *Prostate* **13**: 39-48, 1988
 - 20) Charton SA, Chapuy MC, Delvin ED, et al.: Parathyroid function and vitamin D status in patients with bone metastases of prostatic origin. *Mineral Electrolyte Metab* **11**: 117-122, 1985
 - 21) Ryan EA and Reiss E: Oncogenous osteomalacia. *Am J Med* **77**: 501-512, 1984
 - 22) Bikle DD: Clinical counterpoint: vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocr Rev* **13**: 765-784, 1992
 - 23) Vijayakumar V, Vijayakumar S, Quadri SF, et al.: Can prostate-specific antigen levels predict bone scan evidence of metastases in newly diagnosed prostate cancer? *Am J Clin Oncol* **17**: 432-436, 1994
 - 24) Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N, et al.: Intermittent androgen suppression delays progression to androgen independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* **58**: 139-146, 1996

(Received on March 4, 1997)
 (Accepted on September 4, 1997)