

前立腺肥大症, 偶発前立腺癌における前立腺腫瘍マーカーと 臨床・病理学的所見の関連について

横浜南共済病院泌尿器科 (部長: 福岡 洋)

酒井 直樹, 小川 毅彦, 石橋 克夫, 福岡 洋

小田原市医師会

坂 西 晴 三

CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDY OF TUMOR MARKER IN BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY AND INCIDENTAL PROSTATIC CANCER

Naoki Sakai, Takehiko Ogawa, Yoshio Ishibashi
and Hiroshi Fukuoka

From the Department of Urology, the Yokohama Minami Kyosai Hospital

Seizou Sakanishi

From the Odawara City Medical Association

To determine the value of prostatic markers for prostate cancer, serum prostatic acid phosphatase (PAP), prostate specific antigen (PSA) and γ -Seminoprotein (γ -Sm) were measured in 81 patients with benign prostatic hypertrophy and in 12 patients with incidental prostatic cancer. γ -Sm was the most sensitive but the least specific of the three markers. Large prostate glands, especially hyperglandular type tended to be associated with high γ -Sm levels in our study. Patients with acute urinary retention, acute prostatitis and necrosis also showed positive markers. Out of 12 patients with incidental cancer, 5 patients had more than 2 elevated markers. Four patients with poorly differentiated adenocarcinoma failed to show increased markers.

(Acta Urol. Jpn. 37: 589-594, 1991)

Key words: Prostatic acid phosphatase, Prostate specific antigen, γ -seminoprotein, Benign prostatic hyperplasia, Incidental prostatic cancer

緒 言

前立腺腫瘍マーカーはこれまでも前立腺癌のステージが進行するにつれ増加することや再燃の予知に有用であることがよく知られている。しかし前立腺癌の早期診断に関する報告は比較的少ない。横浜南共済病院泌尿器科では1988年9月より前立腺癌だけでなく、前立腺肥大症の症例についても従来からの前立腺性酸フォスファターゼ、 γ -セミノプロテインにくわえて前立腺特異抗原 (以下それぞれ PAP, γ -Sm, PSA と略す) を測定している。これらマーカーのスクリーニングとしての意義を検討し若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1988年8月より1990年2月までに臨床的すなわち、直腸診、尿道造影、経直腸的前立腺エコーで前立腺肥大症と診断された症例は93例であった。そのうち90例に経尿道的前立腺切除術 (TUR-P), 2例に恥骨上式前立腺摘除術, 1例は前立腺生検のみを施行した。前立腺肥大症と確定診断がつけられたのは81例であり12例 (12.9%) に前立腺癌が発見された。これら93例における PAP, PSA, γ -Sm について検討した。採血の際には直腸診後やカテーテル留置直後は避け、それらの影響が考えられる値は除外した。また急性前立腺炎や尿閉の症例についてもマーカーを測定した。使用した kit は PAP は栄研の RIA kit, PSA は大日本製薬の Markit-F PA, γ -Sm は中外製薬の EIA kit

で、cut off 値は PAP, PSA, γ -Sm, それぞれ 3.0 ng/ml, 3.6 ng/ml, 4.0 ng/ml としそれらを越えるものを陽性と判定した。また前立腺癌の組織は PSA について免疫組織化学染色を行った。使用したキットはストラビジェンの B-SA キット（生化学工業）である。脱パラフィン後、 H_2O_2 で10分反応させ PBS で洗浄を3回、正常血清と5分間反応させ余分な液を拭き取る。1次抗体を室温で2時間反応させた後、PBS で3回洗浄し、架橋抗体を20分反応、PBS で3回洗浄、標識抗体を20分反応させた後 PBS で3回洗浄、DAB で発色しヘマトキシリンで核染した。

結 果

前立腺肥大症とマーカーについて

前立腺肥大症の81例のうち23例（28.4%）がいずれかのマーカーが偽陽性を示した。マーカー別にみると PAP 3例（3.7%）、PSA 6例（7.4%）、 γ -Sm 21例

（26%）であった（Table 1, 2）。高値を示したマーカーの組合せをみると1種類だけ上昇したのは17例であり PAP, PSA, γ -Sm それぞれ1, 1, 15例であった。2種類上昇したものは5例（ γ -Sm と PSA の組合せが4例、 γ -Sm と PAP の組合せが1例）であった。このように γ -Sm の偽陽性例が多かった。 γ -Sm の値は 10 ng/ml を越すものが5例あったが16例は 10 ng/ml 以下であった。マーカーが偽陽性を示した症例は比較的大きな腺腫であることが多く経直腸の超音波で測定した前立腺の最大断面積の平均は $19.6 \pm 3.1 \text{ cm}^2$ であった。前立腺の最大面積と γ -Sm との関係をみると相関係数は0.84であり、統計学的に有意の相関があると示された（ $p < 0.001$ ）（Fig. 1）。しかし前立腺が大きくてもマーカーが正常である症例も当然存在し、前立腺最大面積が 15 cm^2 以上でもマーカーが正常であった症例は12例であった。この12例の群と γ -Sm が偽陽性を示した21例の群とに病理組織学

Table 1

	Number	PAP >3.0 ng/ml	PSA >3.6 ng/ml	γ -Sm >4.0 ng/ml
BPH	81	3 (3.7%)	6 (7.4%)	21 (26 %)
Incidental cancer	12	3 (25.0%)	4 (33.3%)	8 (66.6%)

Table 2

Case	Age	Area cm^2	Resected weight g	PAP ng/ml	PSA ng/ml	γ -Sm ng/ml
1	71	16.8	48.8	2.5	1.5<	6.4
2	71	14.2	9.0	0.9	2.2	7.4
3	83	24.7	41.0	2.9	2.1	16.0
4	72	—	21.4	1.0	1.9	7.2
5	80	21.3	29.9	—	1.5<	7.9
6	64	6.6	4.0	1.0	2.1	4.4
7	77	17.8	22.5	0.4	2.0	5.9
8	86	34.1	119.0	7.3	5.9	15.0
9	84	21.7	—	1.0	4.5	19.0
10	72	22.3	38.9	1.0	4.0	12.0
11	68	13.1	27.5	2.6	8.9	11.0
12	74	13.6	16.8	1.2	2.9	5.6
13	60	20.6	25.8	1.4	1.5<	4.8
14	81	22.3	39.5	1.7	3.3	6.8
15	61	14.8	24.5	3.1	2.1	3.6
16	75	21.9	38.0	1.6	3.5	8.1
17	82	17.6	18.5	1.9	2.6	8.7
18	72	32.2	113.0	4.3	1.6	5.4
19	78	12.3	3.2	0.2	4.8	1.9
20	80	19.4	36.0	1.0	3.5	7.8
21	73	13.1	19.2	0.1	3.9	4.3
22	82	17.6	27.7	0.5	1.6	4.3
23	71	17.2	39.0	1.2	3.2	4.2

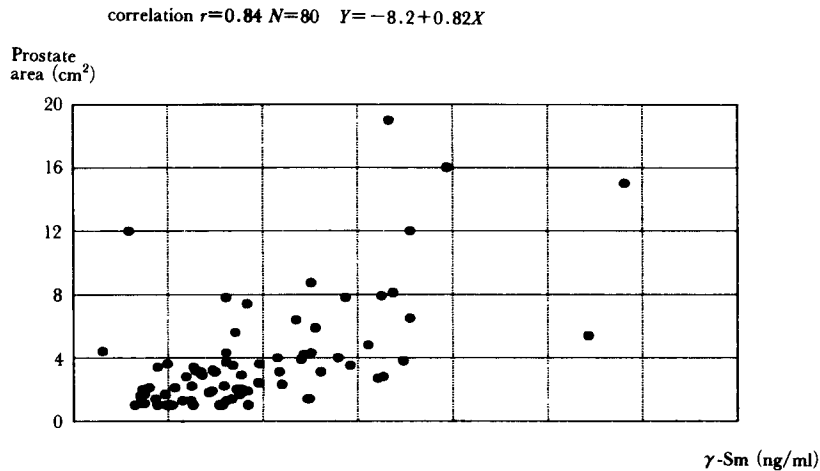


Fig. 1

Table 3

	High γ-Sm	Normal γ-Sm
Number	21	12
Mean maximum area	$19.6 \pm 3.1 \text{ cm}^2$	$18.7 \pm 2.4 \text{ cm}^2$
Hyperglandular	4 (19%)	1 (8%)
Fibromuscular	6 (29%)	6 (50%)
Fibromyoadenomatous	11 (52%)	5 (42%)

的検討を加えた。腺構造と筋、線維構造の割合を光学顕微鏡で観察し、腺構造が優位であるものを hyperglandular type (G型)、筋、線維成分が優位であるものを fibromuscular type (F型)、両者が同程度なものを fibromyoadenomatous type (M型) に分類して比較検討してみた。マーカー正常群では G型、1例、F型 6例、M型 5例、γ-Sm 偽陽性群では G型 4例、F型 6例、M型 11例であった (Table 3)。統計学的には有意差がなかったが γ-Sm 偽陽性群では hyperglandular type が多いのに対してマーカー正常群では fibromuscular type が多い傾向がみられた。またマーカーが高値を示した症例は術後、全例正常値になった。

(2) 偶発前立腺癌とマーカーについて

偶発前立腺癌は 12例存在した。ここでは stage A1 を高分化型腺癌のみ 3 切片以内のもの、それ以外のものを stage A2 とすると stage A1 は 3例であった。stage A2 とした 9例のうち 4例に前立腺全摘術および骨盤リンパ節郭清術を行ったところ病理組織学的に 1例は前立腺被膜を越える浸潤がごく一部にみられ stage C、他の 1例は骨盤リンパ節に転移を 1つ認め stage D1 と判明した。他の 1例は除睾術を施行した結果、副精巣に転移 (中分化型腺癌) が判明し stage

D2 と診断された。その他の 6例は CT、骨シンチで異常をみとめず臨床的に stage A2 と診断した。偶発癌 12例の病期分類は A1、3例、A2、6例、C、1例、D1、1例、D2、1例となった (Table 4)。12例のうち何らかのマーカーが高値であったのは 8例 (66.7%) であり、2例はすべて陽性、PAP と γ-Sm が陽性なものが 1例、PSA と γ-Sm い陽性のものが 2例、γ-Sm だけが陽性を示したものが 3例あった (Fig. 2)。マーカーがすべて陰性であったものは 4例ありすべて低分化腺癌であった。

PSA について免疫組織学的染色を高分化、または中分化腺癌 6例と低分化腺癌 4例を対象に行った。高分化、中分化腺癌では染色されたものが 3例存在したが 4例の低分化腺癌では 1例は染色されたがそこは高分化の部位であり低分化の部位はまったく染色されなかった。

(3) 急性前立腺炎とマーカーの関係

急性前立腺炎の 3例について測定した結果、1例は PAP、PSA、γ-Sm の 3者がすべて上昇、他の 2例は PSA と γ-Sm が上昇していた。

(4) 急性尿閉とマーカーの関係

急性尿閉で受診した患者で、直腸診、カテーテル留置前に測定した症例は 1名だけであったが γ-Sm が 37 ng/ml と高値を示した。11日後に測定した値は 4.0 ng/ml まで低下していた。組織学的診断は前立腺肥大症であり、前立腺癌は存在しなかった。なお導尿した量は 600 ml であった。

考 察

前立腺腫瘍マーカーをスクリーニングに用いる場

Table 4

Case	Stage	Age	Area cm ²	Resected weight g	PAP ng/ml	PSA ng/ml	γ -Sm ng/ml	Histology	
								Primary	Secondary
1	A1	67	10.8	16.5	2.0	14.0	7.7	well	
2	A1	84	8.3	3.7	1.5	3.5	9.4	well	
3	A1	64	19.9	25.1	2.2	9.1	6.2	well	
4	A2	65	11.4	11.2	2.3	1.9	4.3	mod	well
5	A2	69	19.3	13.5	4.2	1.5<	8.4	well	
6	A2	61	5.8	3.6	1.4	1.5<	2.2	poor	mod, well
7	A2	63	11.5	6.0	0.1	2.2	2.2	poor	
8	A2	78	11.1	5.8	0.4	1.5<	2.9	poor	well
9	A2	78	13.5	7.0	0.9	2.2	4.3	well	
10	C	75	23.7	37.2	3.5	6.5	8.8	mod	
11	D1	63	9.1	10.7	0.7	1.5<	1.5<	poor	
12	D2	70	9.9	11.0	3.1	4.8	5.0	well	mod

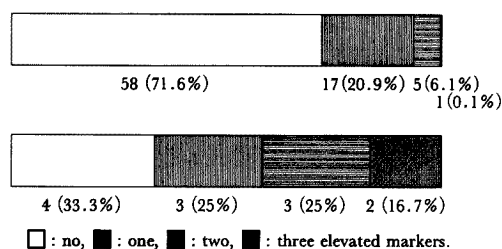


Fig. 2

合、偽陽性および偽陰性になる原因を熟知しておくことが重要である。前立腺肥大症においても前立腺腫瘍マーカーが陽性に示すことはよく知られている。Stamey ら¹⁾は恥骨後式前立腺摘出術を行う程の大きい前立腺肥大症7例について PAP は 1.0~22 ng/ml, PSA は 9.5~44 ng/ml と高値をとることを報告している。Heaney ら²⁾は前立腺肥大症57例について PAP>2 ng/ml のもの12%, PSA>10 ng/ml のもの16%と報告し前立腺肥大症では PSA の値が肥大症のない人より有意に高く, stage A, B とは有意な差がなかったと述べている。Armitage ら³⁾も大きい前立腺肥大症では PSA は高値をとる傾向があるが 10 ng/ml を越えると約1/3に癌が見つかるという。塚本ら⁴⁾は前立腺肥大症で PSA が 3.0 ng/ml 以下であったものは35.7%に過ぎず, 58.6%は 3.0~10.0 ng/ml であったと述べている。吉貴ら⁵⁾は前立腺肥大症で偽陽性を示した割合は PAP, PSA, γ -Sm それぞれ17%, 20%, 26%と報告している。浅川ら⁶⁾は前立腺重量の大きいものは γ -Sm が 4.0 ng/ml を越えることが多いと述べている。今回の集計では83例の前立腺肥大症のうち PAP, PSA が偽陽性を示したのはそれぞれ3例(3.6%), 6例(7.2%)とそれほど多くはなかったが γ -Sm は21例(25.3%)に偽陽性となり, PAP, PSA

と比較すると特異度が低かった。前立腺肥大症は病理組織学的に epithelial cell, smooth muscle cell, fibroblast がさまざまな割合で増殖したもので stromal, fibromuscular, muscular, fibroadenomatous, fibromyoadenomatous type の5つに分類される。

しかし厳密に分類するのは困難なのでここではごく簡単に光学顕微鏡下に腺構造の優位な型, 筋, 線維構造の優位な型および両者が同程度の3者に分類した。

前立腺肥大症では容積の大きくなるほど, γ -Sm が高値をとるということは γ -Sm が前立腺の腺細胞に存在し間質にはない⁷⁾ことより十分推測される。症例11は前立腺エコーでは最大面積が 13 cm² とそれほど大きくはなかったが PSA 8.9 ng/ml, γ -Sm 11 ng/ml と上昇していた。組織学的に筋, 線維成分がきわめて乏しくほとんど腺構造で占められていたためマーカーが上昇したのではないかと考えられた。統計学的には有意差がなかったが Table 3 に示すように腺構造の豊富な型ではマーカーが上昇する傾向があるように考えられた。塚本ら⁸⁾は前立腺肥大症では PAP, PSA, γ -Sm の3種のマーカーがすべて陽性になることはなかったと述べている。一方, 梅原ら⁹⁾は小鶏卵大2例, 鶏卵大1例, 鶯卵大3例の合計6例の前立腺肥大症ですべてのマーカーが陽性を示したと述べている。本集計でもマーカーがすべて上昇した前立腺肥大症が1例存在した。症例8は摘出重量が 124 g におよぶ非常に大きい前立腺肥大症であった。マーカーは PAP 7.3 ng/ml, PSA 5.9 ng/ml, γ -Sm 15 ng/ml と上昇していた。組織学的に腺構造, 筋腺維構造とも十分存在し, 移行上皮化生, 偏平上皮化生もあり, さらに広汎に壊死が見られた。壊死のためマーカーが血中に逸脱し, 上昇したと考えられた。急性前立腺炎でもマーカーが

上昇することがすでに知られている¹⁰⁾。急性前立腺炎は3例存在したが、3例とも γ -Smは10 ng/mlを越える高値をとった。PSAも全例、高値であった。組織学的には3例とも corpora amylacea が豊富で前立腺結石が存在した。

急性尿閉においてもマーカーが上昇することが知られている。Armitage ら³⁾は PSA が上昇すると述べている。Collier ら¹¹⁾は PAP が上昇すると報告しているがその理由は前立腺に壊死が起こるためと説明している。急性尿閉でマーカーを測定したのは1例のみであったが PAP, PSA は上昇しておらず γ -Sm が 37 ng/ml と高値であった。組織学診断は fibromuscular type の前立腺肥大症であった。

偶発前立腺癌ではマーカーの上昇している例が12例中8例(66.7%)と多くしかも3種類すべて上昇しているものが2例(16.7%)2種類上昇しているものが3例(25%)あった。症例1, 2は前立腺は比較的小さくしかも切片の一部に癌が存在するだけであったがマーカーが上昇していた。症例3, 5, 10は前立腺も大きくこのためにマーカーが上昇している可能性もある。偶発前立腺癌では前立腺肥大症に比べてマーカーが複数上昇する症例の割合が高いので臨床的には前立腺肥大症と考えられる症例でマーカーが複数上昇している症例は前立腺癌を合併している可能性も十分念頭におく必要があるといえる。マーカー別にみると γ -Sm は8例とも上昇していた。すなわち γ -Sm は特異度は低いが感度は高い結果となった。大橋ら¹²⁾、石川ら¹³⁾の PSA が最も感度が高いという報告とは異なった結果となった。一方前立腺癌でもマーカーが上昇しない症例もあり注意が必要である。Stamey ら^{14), 15)}は PSA は Gleason スコアが上昇するほど、また癌の容量に相関して上昇すること、また PSA が正常範囲にあったものでは精嚢腺への浸潤、骨盤リンパ節への転移を起こした症例はなかったと述べている。しかし自験例ではマーカーがすべて上昇していない偶発癌の症例が4例あった。組織型はいずれも低分化型腺癌だった。偶発癌の組織学的分化度については増田ら¹⁶⁾は TUR によって得られる腫瘍切片数の増加とともに、また鈴木ら¹⁷⁾は腫瘍の長径が大きくなるほど、低分化傾向があると述べている。4例のうち2例は多数の切片に癌が存在し前記の通りであったが残りの2例は切片のごく一部に癌が存在していた。免疫組織学的染色(PSA)を試みた結果、低分化癌の4例はまったく染色されなかった。一般に低分化腺癌でも PAP, PSA 染色によく染まること、特に原発不明の未分化癌でこれらに染色されるということは前立腺由来である

ことを示すことはよく知られている¹⁸⁾。前立腺癌の分化度と染色性に関しては分化度が低くなる程染色性が低下するという報告¹⁹⁻²¹⁾とまったく関係がないとする報告²²⁾がある。今回の集計では症例数が少ないこと、また stage D2 の低分化腺癌でもマーカーが上昇、PSA 染色によく染まっている症例もあるので分化度と染色性の関連について結論を下すわけにはいかないがここに挙げた偶発癌として見つけられた4例の低分化腺癌ではマーカーが上昇せず染色もされなかった。Feiner ら²³⁾は低分化型前立腺癌を対象に免疫組織学的染色を試みたところ PSA は全例陰性であり、PAP はびまん性に染まるものと一部が染色されるかまったく染色されないものとに分けられ PAP にびまん性に染色されるものは血中の PAP は上昇していたがそうでないものは上昇していなかったと報告している。低分化癌にはこのように PAP, PSA 染色にそまらずマーカーの上昇しないタイプがあるのであろう。このように Gleason スコアの高い低分化癌では必ずしもマーカーが高くなるわけではないこと、また骨盤リンパ節に転移があってもマーカーが上昇しないこともあるということを十分認識する必要がある。また前立腺肥大症でも比較的大きく組織学的に腺構造の豊富なもの、巨大な肥大症で壊死のあるもの、急性前立腺炎、急性尿閉では前立腺腫瘍マーカーが上昇することがあるということも十分認識しなければならない。このようにマーカーのスクリーニングとしての意義は偽陽性となることが多いので十分なものではないがマーカーが2つ、またはすべて上昇しているものは前立腺癌である可能性が高いので複数組み合わせれば有用であるといえよう。

結 語

前立腺肥大症81例、偶発前立腺癌12例について前立腺腫瘍マーカーを測定し検討した。

1. 前立腺肥大症において γ -Sm が偽陽性を示した割合は26%であり PAP 3.7%, PSA 7.4%に比べて高かった。

2. マーカーが偽陽性を示す前立腺肥大症は大きく組織学的に腺構造の成分が多かった。

3. 急性前立腺炎、急性尿閉、壊死のあるものはマーカーが上昇した。

4. 偶発癌ではマーカーが複数上昇する症例の割合が前立腺肥大症に比べて高かった。

5. 前立腺癌ではマーカーが上昇しないものもあるので診断にさいして注意が必要である。

本論文の要旨は1989年10月7日東京都で開催された第79回日本泌尿器科学会東部総会において報告した。

文 献

- 1) Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* **317**: 909-916, 1987
- 2) Heaney JA, Allen MA, Keane T, et al.: Prostate-specific antigen superior serum marker for prostatic carcinoma. *Ir J Med Sci* **156**: 138-141, 1987
- 3) Armitage TG, Cooper EH, Newling DWW, et al.: The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostatic carcinoma. *Br J Urol* **62**: 584-589, 1988
- 4) 塚本泰司, 熊本悦明, 山崎清仁, ほか: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—Prostatic antigen (PA) の臨床的意義. *日泌尿会誌* **78**: 844-852, 1987
- 5) 吉貴達寛, 岡田謙一郎, 大石賢二, ほか: 前立腺癌における各腫瘍マーカーの臨床的意義—前立腺酸性フォスファターゼ (PAP), 前立腺特異高原 (PA), γ -セミノプロテイン (γ -Sm) の比較検討. *泌尿紀要* **33**: 2044-2049, 1987
- 6) 浅川正純, 安本亮二, 上水流雅人, ほか: 前立腺肥大症における γ -seminoprotein の臨床的評価. *日泌尿会誌* **79**: 1524-1528, 1988
- 7) 岡部 勉, 江藤耕作: 前立腺特異抗原 (γ -seminoprotein, β -microseminoprotein) に関する臨床的検討 第1報. 免疫組織学的検討. *日泌尿会誌* **74**: 1313-1319, 1983
- 8) 塚本泰司, 熊本悦明, 山崎清仁, ほか: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—Prostatic acid phosphatase, Prostatic antigen, γ -Seminoprotein の同時測定による検討—. *泌尿紀要* **34**: 987-995, 1988
- 9) 梅原次男, 熊本悦明, 三熊直人, ほか: 北海道後志地区における前立腺検診結果—前立腺肥大症, 前立腺癌の頻度および症状の検討—. *泌尿紀要* **36**: 4415-423, 1990
- 10) 篠田育男, 栗山 学, 竹内敏視, ほか: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—PA (prostate specific antigen) の臨床的検討および PAP $\cdot$ γ -Sm との比較検討—. *日泌尿会誌* **79**: 635-642, 1988
- 11) Collier DSTJ and Pain JA: Acute and chronic retention of urine: Relevance of raised serum prostatic acid phosphatase levels A prospective study. *Urology* **27**: 34-37, 1986
- 12) 大橋輝久, 赤木隆文, 入江 伸, ほか: 前立腺癌マーカーの臨床的研究—PAP, γ -Sm, PA について—. *日泌尿会誌* **78**: 1403-1408, 1987
- 13) 石原八十士, 深貝隆志, 大田桂一, ほか: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討. *泌尿紀要* **36**: 425-431, 1990
- 14) Stamey TA and Kabal JN: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate I. untreated patients. *J Urol* **141**: 1071-1075, 1989
- 15) Stamey TA, Kabal JN, McNeal JE, et al.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of the prostate. II radical prostatectomy treated patients. *J Urol* **141**: 1076-1083, 1989
- 16) Bentz MS, Cohen C, Demers LM, et al.: Immunohistochemical acid phosphatase level and tumor grade in prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* **106**: 476-480, 1982
- 17) 増田光伸, 石橋克夫, 福岡 洋, ほか: TUR-P で発見された偶発前立腺癌. *泌尿紀要* **35**: 403-407, 1989
- 18) 鈴木孝憲, 神保 進, 今井強一, ほか: 前立腺癌の病理組織学的検討. *日泌尿会誌* **79**: 1529-1534
- 19) Bates RJ, Chapman CM, Prout GR, et al.: Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase: correlation of tumor grade with acid phosphatase distribution. *J Urol* **127**: 574-580, 1982
- 20) Shevchuk MM, Romas NA, Ying NG, et al.: Acid phosphatase localization in prostatic carcinoma. *Cancer* **52**: 1642-1646, 1983
- 21) 原 慎: 前立腺癌脈管侵襲と骨転移の相関, 前立腺全摘33例の病理・組織化学的考察. *日泌尿会誌* **80**: 1011-1016, 1989
- 22) Nadji M, Tabei SZ, Castro A, et al.: Prostatic origin of tumors an immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* **73**: 735-739, 1980
- 23) Feiner H and Gonzalez R: Carcinoma of the prostate with atypical immunohistochemical features. *Am J Surg Pathol* **10**: 765-770, 1986

(Received on May 24, 1990)
(Accepted on October 7, 1990)