

前立腺肥大症に対するゲスタノン (17 α -allyl-17 β -hydroxy-ester-4-ene) の使用経験について

市立静岡病院泌尿器科 (科長：山下喬世博士)

山 下 喬 世
伊 藤 坦
西 尾 恭 規

TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY WITH ALLYLESTRENOL

Akiyo YAMASHITA, Hitoshi ITOH and Yasunori NISHIO

From the Department of Urology, Shizuoka City Hospital, Shizuoka

(Chief: A. Yamashita, M. D.)

Fifteen cases of benign prostatic hypertrophy were treated with allylestrenol (Gestanon) daily for 3 months to 4 and half months. Its clinical evaluation was made by means of uroflowmetry, measurement of residual urine, rectal examination, cystourethrogram and observation of subjective symptoms.

- 1) Of 15 cases, 10 responded well, 3 unchanged, 2 none.
- 2) More than 10 cases showed decrease of residual urine and improvement in subjective symptoms.
- 3) Any detectable side-effect was not noted.

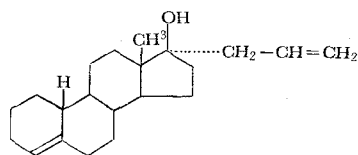
結 言

前立腺肥大症の患者は近年平均寿命が延長するにつれて漸増の傾向をたどり、約15年前のデータと比較すると2倍近く増加を示し、近年泌尿器科における重要な疾患となっていることはいうまでもない。本疾患の治療の主体は膵血的手術によることは異論のないことであるが、高齢者の疾患であるため心循環器系、呼吸器系などの合併症をとまなっていることが少なくない。したがって姑息的な治療を必要とする場合も多く、また比較的症状の軽いものは必ずしも手術適応とはいいがたく、薬剤による治療も当然必要となってくる。従来薬剤療法として、各種ホルモン剤、アミノ酸製剤、植物エキスなどが使用されその有効性について種々検討されているが、これら製剤がわれわれの期待したほどの結果を得ているとはいいがたい現状である。そして前立腺肥大症に性ホルモンが関与していることはGellerら(1965)¹⁾の発表でも明らかで、黄体ホルモンの使用経験例によるその有意性はこの事実を裏づけし

た結果といえよう。今回われわれは黄体ホルモン製剤、allylestrenol (商品名 Gestanon) の前立腺肥大症に対する効果判定を日本オルガノン社より依頼をうけ、同疾患15例について臨床効果を検討したのでここに報告するしだいである。

組 成・性 状

Gestanon の主成分は allylestrenol であり、化学的には 17 α -allyl-17 β -hydroxy-ester-4-ene で白色の結晶で、メタノール、アセトン、ベンゼンまたはクロロホルムに溶解性を示すが水に対しては難溶性である。融点は78~81°C、旋光度は $[\alpha]_D^{20} +37 \sim +40^\circ\text{C}$ で次のような構造式を有する。



C₂₁ H₃₂ O = 300.5

なおゲスタノン錠は、1錠中、allylestrenol 5mg を含有する白色の錠剤である。

症例と投与方法

外来通院患者で、観血的手術不能の症例及び直腸診で比較的腺腫の小さな症例計 15 例に対して allylestrenol (Gestanon) 9 錠を 1 日 3 回に分け投与を試みた。

投与期間は消化剤を除く他剤の併用をなるべくさけ、

尿路感染症を合併したものに抗生剤、消炎剤の併用を試み、投与期間は平均 3 カ月～4.5 カ月であった (Table 1)。

効果判定および副作用について

効果判定の基準については投与前、(A) 自覚症状の問診、(B) 残尿量の測定、(C) 尿道造影 (正面像) による Thumann 法 (1951) の前立腺重量測定 (ただし 10 例)、(D) 尿流量計による尿平均排尿量 (ml/sec),

Table 1. ゲスタノン投与対象

Case	年 令	症 状	グ レード	残 尿 量 (ml)	投 与 期 間
1. K.T.	78	dysuria	Ⅲ	20	3 M
2. T.I.	68	dysuria	Ⅱ	30	4 M
3. M.W.	60	pollakisuria	I	15	3 M
4. Y.K.	60	dysuria	Ⅱ	45	3 M
5. A.G.	56	pollakisuria	I	10	4 M
6. K.I.	67	pollakisuria	Ⅲ	35	3 M
7. N.N.	62	urinary retention	Ⅲ	450	5 M
8. F.A.	69	nocturia	Ⅱ	25	4 M
9. I.O.	70	dysuria	I	15	3 M
10. H.Y.	64	nocturia	Ⅱ	30	4.5 M
11. S.H.	55	urinary retention	Ⅲ	320	3.5 M
12. N.S.	60	dysuria	Ⅱ	20	3 M
13. T.Y.	71	pollakisuria	I	15	3 M
14. I.N.	64	dysuria	I	60	4 M
15. K.A.	78	urinary retention	Ⅱ	620	4.5 M

Table 2. 自覚症状の改善

Case	(排 尿 開 始 迄 の 時 間)		(排 尿 時 間)	(尿 放 出 力)	(夜 間 頻 尿)
	(before)	(after)			
1	5 sec ↑	5 sec ↑	不 変	(-)	不 変
2	5 sec ↑	5 sec ↑	不 変	改 善	減 少
3	5 sec ↑	5 sec ↓	短 縮	"	"
4	5 sec ↑	5 sec ↓	"	"	"
5	5 sec ↑	5 sec ↑	"	"	"
6	5 sec ↑	5 sec ↓	"	"	"
7	5 sec ↑	5 sec ↑	不 変	(-)	不 変
8	5 sec ↑	5 sec ↓	短 縮	改 善	"
9	5 sec ↓	5 sec ↓	不 変	(-)	"
10	5 sec ↓	5 sec ↓	短 縮	(-)	"
11	5 sec ↑	5 sec ↑	不 変	改 善	減 少
12	5 sec ↑	5 sec ↑	"	(-)	不 変
13	5 sec ↑	5 sec ↑	短 縮	改 善	減 少
14	5 sec ↑	5 sec ↓	"	"	"
15	5 sec ↑	5 sec ↑	不 変	(-)	不 変

尿最大排尿量 (ml/sec) (ただし 9 例), (E) 直腸診による前立腺肥大程度および (F) 斜位 45° の尿道撮影による, 尿道の延長, 前立腺膀胱突出像の変化, 後部尿道の偏位, 膀胱の肉柱形成 (炎症性的変化) など (A) ~ (F) を検討して, それぞれの各項目の投与前後の変化

率を判定基準にして, 本剤の有効, 無効を決定することにした。

副作用は胃腸症状を別にして, 肝機能 (GOT, GPT), 腎機能 (BUN, creatinine), 一般血液検査 (赤血球, 白血球, Ht 値) を測定, さらに総蛋白の測定を投与

Table 3. 残尿量の経時的変化

Month Case	before	1M	2M	3M	4M	after
1	20	15	13	10	(-)	10
2	30	10	15	10	(-)	10
3	15	12	10	15	15	15
4	45	45	30	25	(-)	25
5	10	8	10	5	3	3
6	35	37	24	15	(-)	15
7	450	280	200	180	150	150
8	10	8	10	7	(-)	7
9	25	10	7	10	(-)	10
10	30	10	7	10	(-)	10
11	320	250	260	200	140	140
12	20	17	15	10	(-)	10
13	15	10	10	7	(-)	7
14	60	62	60	45	40	40
15	620	400	320	200	150	150

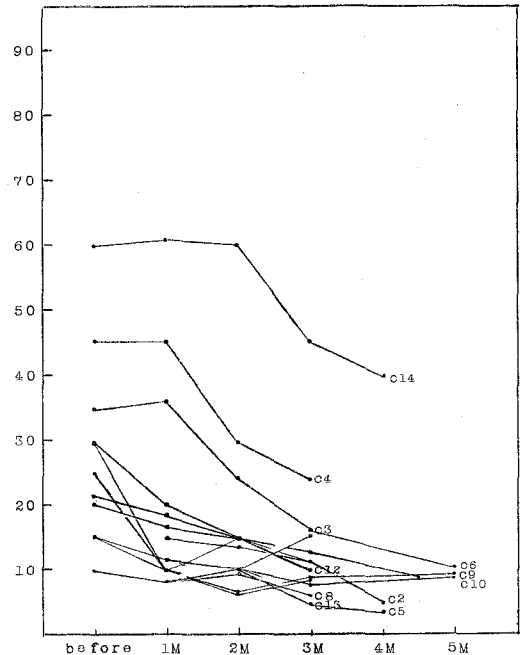
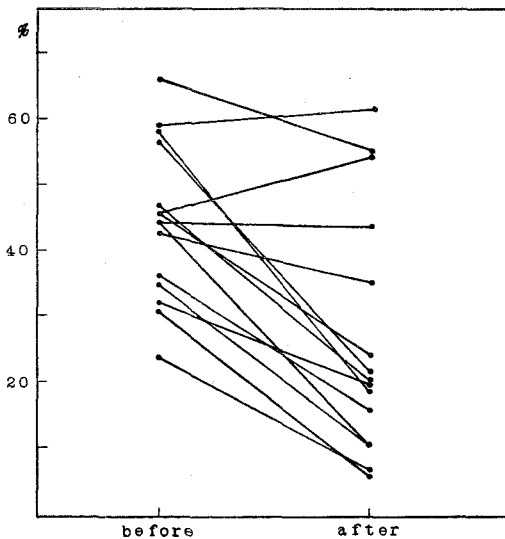


Fig. 1. 残尿量の変化 (100ml以下の症例)



残尿率の変化 (%)

$$\left(\frac{\text{残尿}}{\text{自尿} + \text{残尿}} \right) \times 100\%$$

Fig. 2. 残尿率の変化

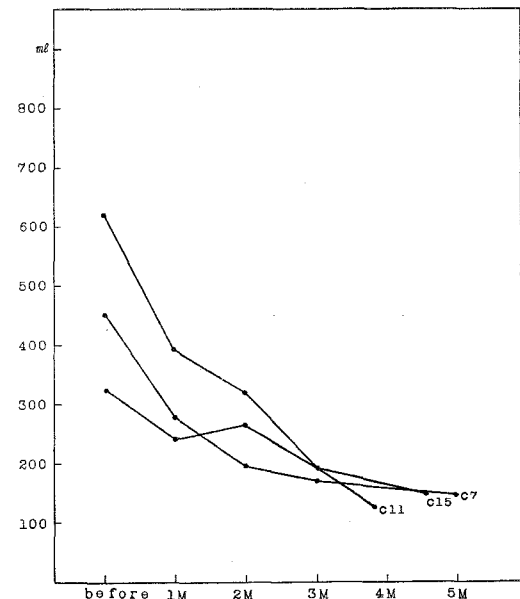


Fig. 3. 残尿率の変化 (100ml以上の症例)

前後におこなった。なお高血圧を合併せるものには ECG などとも参考に検査をおこないその副作用についても検討を加えてみた。

臨床効果

本剤投与例については Table 1 に示した。

投与平均年齢は50代2例、60代9例、70代4例の計15例で平均年齢は65.5歳であった。

直腸診によって grade を分類すると I 度5例、II 度6例、III 度4例の計15例である。

次に本剤投与による効果について前述の項目別に検討を加えてみた。

(A) 自覚症状の改善

排尿開始までの時間を 5 sec 以内のものとそれ以上のものとの投与前後の時間の変化、排尿時間の投与前後における短縮の変化、尿放出力の程度、夜間頻尿についての減少程度の4項目について検討を加えた。

1) 排尿開始までの時間が投与後 5 sec. 以下に短縮したものは5例で33%に短縮傾向を示した。

2) 排尿時間の短縮例は8例で53%に改善傾向を認

めた。

3) 尿放出力については9例に改善傾向を示し60%に有効例を認めた。

4) 夜間頻尿については、減少例8例に回数の減少を認め53%の改善傾向を示した (Table 2)。

(B) 残尿量の変化

各症例投与前と1カ月後、2カ月後、3カ月後、4カ

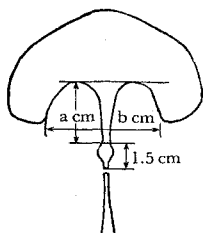
Table 5. 尿流量計の変化

Case	平均排尿量 (ml/sec)		最大排尿量 (ml/sec)	
	(before)	(after)	(before)	(after)
1	2.2	18.3	15.1	2.0
2	7.5	30.0	7.0	17.0
3	21.4	36.2	14.5	13.0
4	22.3	16.7	12.0	12.1
6	3.5	12.5	6.0	5.2
8	22.5	18.9	3.2	8.0
10	29.5	14.0	3.5	7.2
12	6.6	42.0	6.0	16.0
14	62.5	58.3	34.0	17.2

Table 4. 前立腺重量変化

Case	before (gm)	after (gm)
1	9.6	11.6
3	26.1	25.1
4	21.3	19.3
7	54.0	37.2
8	17.9	16.6
9	9.0	8.6
11	30.3	29.4
13	7.4	7.1
14	9.6	10.6
15	37.2	36.2

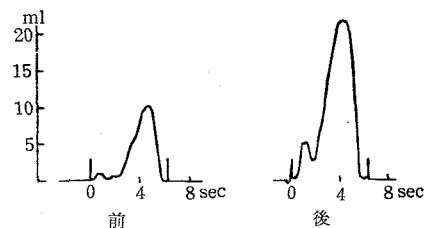
測定は Thumann(1951) の方法に準じた。



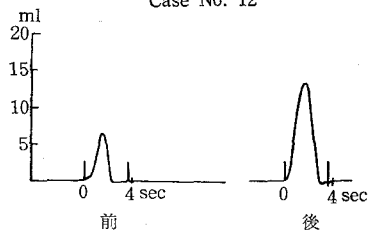
$$\text{平均半径 (R)} = \frac{a+b}{2} \times \frac{1}{2}$$

$$\text{前立腺重量} = R^3 \times 2g$$

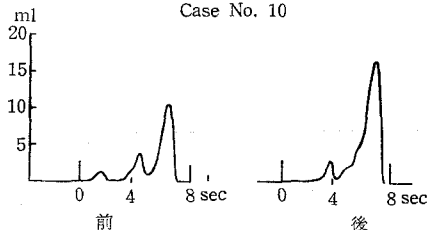
として計算した。



Case No. 12



Case No. 10



Case No. 2

Fig. 4. 代表症例の尿流量計図

月後の順に残尿量の変化を検索し、投与前後における残尿率の変化（ $\frac{\text{残尿}}{\text{残尿} + \text{自尿}} \times 100\%$ ）でその改善傾向を判定した（Table 3, Fig. 1, 2）。その結果20%以下に低下したものは9例で、60%に明らかな残尿率低下を認めた（Fig. 2）。なお Case 7, 11, 15 に 100 ml 以上残尿の減少が認められた（Fig. 3）。

(C) 前立腺重量変化

Thumann (1951) の方法に準じて本剤投与前後の前立腺の重量変化を測定した。

症例は Table 4 の 10 例において施行した。うち重量が減少したのと思われるものは 8 例であったが、計測上の誤差など判定に問題があるので、1 g 以下の重量変化を示したものを腺萎縮と考えたと 5 例で、約 50 % において Thumann 法における重量減少を認めた。

(D) 尿流量計の変化

尿流量計で平均排尿量(ml/sec), 最大排尿量(ml/sec) を本剤投与前後で比較した 9 例の結果は Table 5 で示すごとくであった。

両者において改善傾向を示したものは、Case 4, 10, 12 でいずれも著的な改善傾向を示した（Fig. 4）。また

平均排尿量のみでは 6 例が改善、最大排尿量では 5 例が改善傾向を示した（Table 5）。

(E) 直腸診の変化

15 例中、3 例に少なくとも腺萎縮傾向を認めたが、とくに投与前後腺腫の変化の著明なものはほとんどなかった（Table 6）。

(F) 尿道造影における投与前後の変化

後部尿道の延長、前立腺部尿道の変形、前立腺の膀胱突出像、前立腺の膀胱部挙上、膀胱の肉柱変化などを主体に投与前後で総合的な変化を検討した。15 例中、4 例に前項目のいずれかに改善傾向を認めた。すなわち 26 % において線的な改善傾向を示したことになる（Table 7, Fig. 5）。

(G) 副作用

本剤投与期間が 3 カ月から、5 カ月連日投与であるため、肝機能（GOT, GPT）、腎機能（BUN, creatinine）一般血液検査（赤血球数、白血球数、Ht 値）および総蛋白値についてその変化を追及した。

a) トランスアミナーゼ

Fig. 6, 7 に示したごとく、GOT では前 32 がもっ

Table 6. 直腸診による前立腺の Grade.

Case	before	after
1	Ⅲ	Ⅲ
2	Ⅱ	Ⅱ
3	I	I
4	Ⅱ	I
5	Ⅲ	Ⅲ
6	Ⅱ	Ⅱ
7	I	I
8	Ⅱ	I
9	Ⅱ	Ⅱ
10	Ⅲ	Ⅱ
11	Ⅱ	Ⅱ
12	I	I
13	Ⅱ	I
14	Ⅱ	Ⅱ
15	Ⅲ	Ⅲ

Table 7. 尿道造影の投与前後の変化

Case	投 与 後 の 変 化
1	(-)
2	軽 度 改 善
3	(-)
4	改 善
5	(-)
6	(-)
7	(-)
8	改 善
9	(-)
10	(-)
11	(-)
12	(-)
13	軽 度 改 善
14	(-)
15	(-)

とも高く投与後35でほとんど正常域にあった。GPTは約4例に投与後異常値を認めたが、他の肝機能検査ではほとんど問題なく、とくに肝障害と診断するに至らなかった。したがって本剤の肝機能障害は3~4.5カ月程度なら問題ないと断定しよう (Fig. 6, 7)。

b) BUN と creatinine

BUN は3例に投与後増加を示した。クレアチニンも2例に異常値をみたが、検索の結果は腎障害とは断定しにくく、その後の外来診療でも高窒素血症とは断定しがたい (Fig. 8, 9)。

c) 赤血球数、白血球数およびヘマトクリット

赤血球数は投与前、460万~320万のものを対象としたが、投与後大幅に変化を認めた例はない。白血球数については投与前後いずれも正常域でほとんど変化はない。

患者のヘマトクリットは最高48%、最低34%であったが投与後、34% (前47%)、32% (前41%)、33% (前34%) の3例に若干の低下をみたが治療をおこなう必要に至っていない (Fig. 10, 11, 12)。

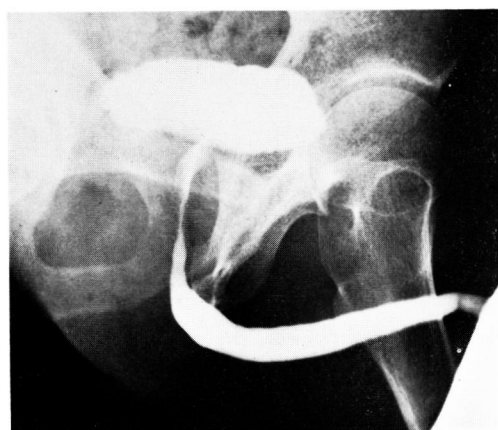
d) 総蛋白量

投与前最高 8.4 mg/dl の症例から、最低 5.6 mg/dl の症例まであったが、1例に投与後 5.9 mg/dl (前8 mg/dl) に低下したものの、2カ月後の再検で7.8 mg/dl に回復していた (Fig. 13)。

e) その他

ときどき胃腸症状を訴える例が多いが、健胃剤との併用でその症状は軽度のため投与中止に至っていない。

f) 循環系の障害については ECG について内科医に診断を依頼しているが、とくに本剤投与例中 ECG



治療前



治療後

Case No. 8



治療前



治療後

Case No. 4

Fig. 5. 尿道膀胱造影像の変化

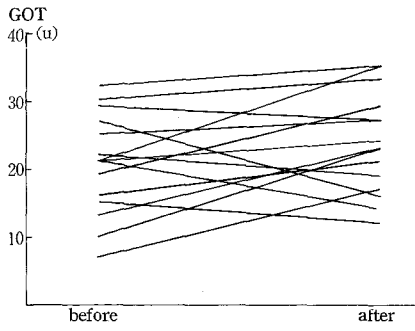


Fig. 6. GOT

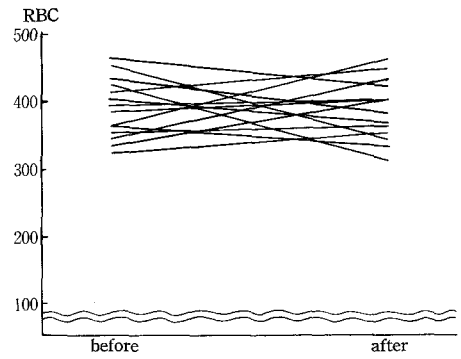


Fig. 10. RBC

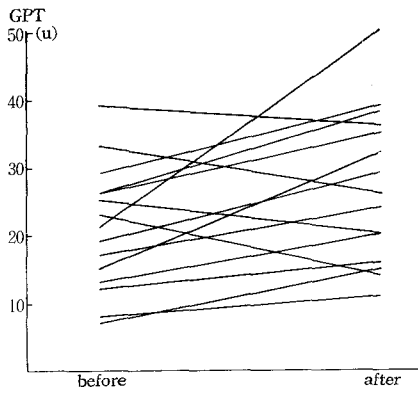


Fig. 7. GPT

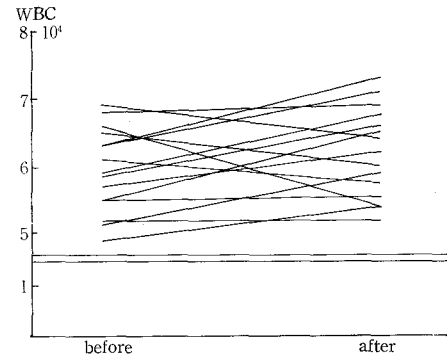


Fig. 11. WBC

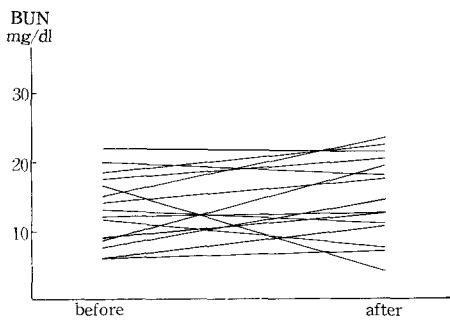


Fig. 8. BUN

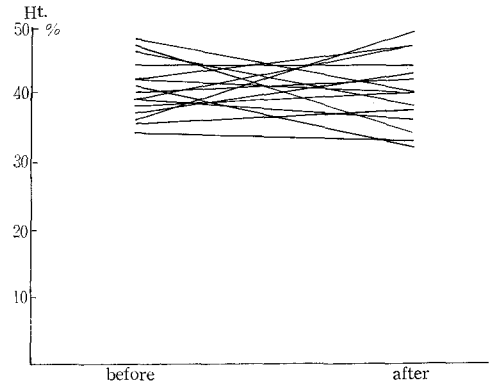


Fig. 12. Ht

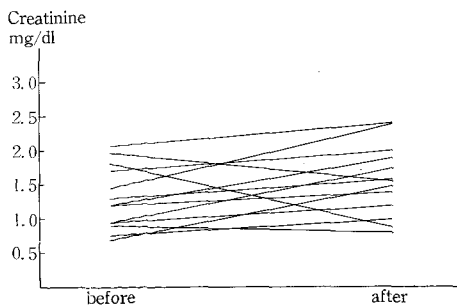


Fig. 9. Creatinine

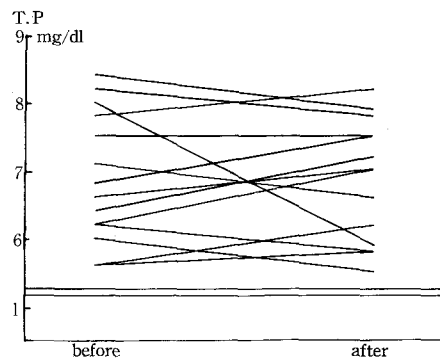


Fig. 13. Total protein

については Case 1 に LVH と心房細動を認めたが投与中止には至らなかった。Case 7 に陳旧性心筋硬塞、Case 9 に LVH と myocardial ischemic pattern、Case 15 に LVH と ischemic pattern を認めたが、投与前後における心電図の変化は著明なものではなかった。

組織学的変化

ゲスタノン投与前後で組織学的に比較的变化のあったものは Case 8 であった。前立腺生検例は 4 例で、標本はホルマリン固定、ヘマトキシリン・エオジン染色で光顕観察をおこなった。腺性増生像を示し乳頭状増殖が著明であったが投与後 atrophic な腺管上皮がみられ、上皮細胞の剝脱もみられ、投与前より改善傾向を示した (Fig. 14)。

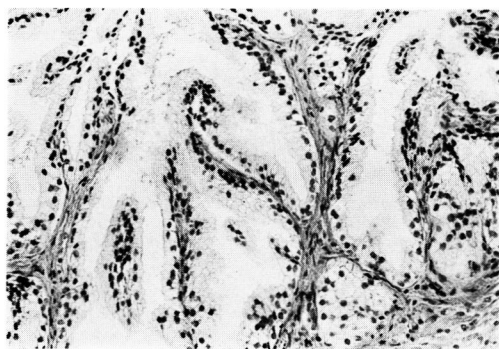
以上を総括すると、次のようになる。

(A) 自覚症状の改善

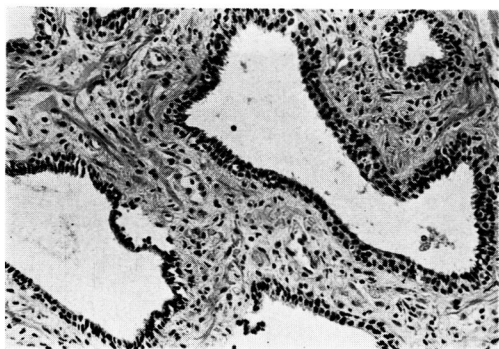
有効 26%
やや有効 41% } 67%

(B) 残尿率の変化

20%以上残尿率改善のもの ⊕
10%~20% 〃 ⊕



Case 8 投与前



Case 8 投与後

Fig. 14

有効 60%
やや有効 13% } 73%

(C) 重量変化 (前立腺)

2g 以下減少 20%
1g 30% } 50%
1g 未満 20%
増加 20%

(D) 尿流量計の変化

平均排尿量 } 投与後改善 有効⊕
最大排尿量 }
上記いずれか一つ 〃 やや有効⊕
不変 無効⊖
有効: 44%
やや有効: 33% } 77%
無効: 23%

(E) 直腸診の変化

縮小: 13%
不変: 87%

(F) 尿道造影の改善

投与前にくらべて何らかの改善傾向を投与後に示したもの

改善: 13%
軽度改善: 13% } 26%
不変 74%

総合判定

以上各項目別に薬剤の効果を検討したが、以上 (A) ~ (F) の項目を中心に本剤の有効率を検討した (Table 8)。

すなわち総合判定をおこなった結果

15例中本剤の有効例と思われた結果を示したもの 4 例: 27%

やや有効と思われるもの 6 例: 40%

不変と思われるもの 3 例: 20%

悪化したと思われるもの 2 例: 13%

であった。

考 察

前立腺肥大症の発生原因については、今なお一致した意見はみられないが老化現象にともなう性ホルモンの不均衡がその成因になっていることは否定できない。もちろん前立腺肥大症に対する根治術が主流をなし、被膜下前立腺摘出術、TURP および凍結手術などが開発されて、比較的高い評価をうけていることは事実だが本症が老人性疾患であることから、循環器系、呼吸器系を中心とする合併症が比較的多く重篤な場合、

Table 8. 総合効果判定

	A.	B.	C.	D.	E.	F.	総合判定		
Case 1	⊖	⊕	⊖	⊖	⊕	⊖	-	無	効
Case 2	⊕	⊕	/	⊕	⊕	⊕	+	有	効
Case 3	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	+	やゝ	有効
Case 4	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊖	+	有	効
Case 5	⊕	⊖	/	/	⊕	⊕	±	不	変
Case 6	⊕	⊕	/	⊕	⊕	⊕	+	有	効
Case 7	⊖	⊕	⊕	/	⊕	⊖	+	やゝ	有効
Case 8	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	+	やゝ	有効
Case 9	⊖	⊕	⊕	/	⊕	⊖	-	無	効
Case 10	⊖	⊕	/	⊕	⊕	⊖	+	やゝ	有効
Case 11	⊕	⊕	/	⊕	⊕	⊕	+	有	効
Case 12	⊖	⊕	/	⊕	⊕	⊖	+	やゝ	有効
Case 13	⊕	⊕	⊕	/	⊕	⊕	+	やゝ	有効
Case 14	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	±	不	変
Case 15	⊖	⊕	⊕	/	⊕	⊖	±	不	変

(註) 無効 ⊖ 不変 ⊕ やゝ有効 ⊕ 有効 ⊕

外科的侵襲は禁忌である。また前立腺肥大症初期においては、これらの手術適応を必ずしも必要とせず、手術不能例においては薬物療法をおこなうこともやむを得ないことである。前立腺肥大症に対するホルモン療法は19世紀 White³⁾の腺組織の変化とくに萎縮をきたした報告にはじまり、Kaufman⁴⁾の estrogen 療法がおこなわれて以来、Mason⁵⁾、Byrnes⁶⁾、Bridge⁷⁾を経て1965年、前立腺肥大症に対する progestational agent による治療効果が Geller⁸⁾により報告され、その後 Wolf⁹⁾らによっても良好な臨床効果の報告がなされている。本邦においても gestonorone caproate による前立腺肥大症投与例が発表され (1974年11月泌尿器科紀要: gestonorone caproate 特集号)、その治療成績はおおむね好成績を治めている報告が多い。今回われわれは、allylestrenol を本症に用いてその治療成績を検討してみた。本剤の前立腺肥大症投与例は、本邦において比較的少なく、その効果についてもほとんどその報告はない。とくに本剤は婦人科領域においては強力な黄体ホルモン作用を発揮し切迫流産、習慣性流産などの効果は強くその効果については定評のあるところである。この gestagen 剤を前立腺肥大症例に適用した結果についてはすでに投与成績の項で述べたが、治療効果については gestonorone caproate のごとく本格的な検索、とくに基礎実験をとまなっていないので、確定的な結論は出したいが、少なくともわれわれの臨床例で有効例67%を認めたことは事実で、わ

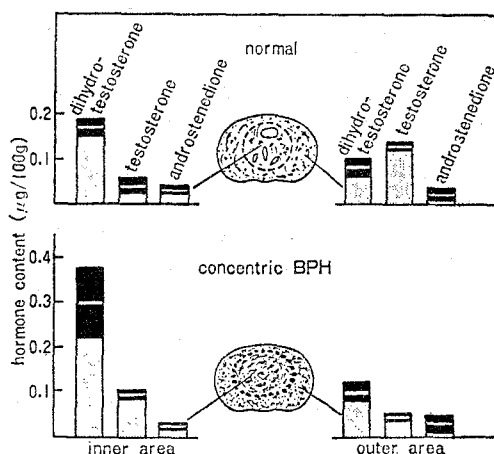


Fig. 15. 正常および前立腺肥大症の前立腺の androgen 含有量 (Siiteri, et al., 1970)

れわれのデータからは前立腺肥大症に対する有効的な薬剤と判断しうるものとする。1970年 Siiteri ら¹⁰⁾は正常前立腺と前立腺肥大症の androgen 含有量を比較し、高齢の前立腺肥大症の場合 dihydrotestosterone が尿道周囲に多く蓄積されていることを証明している (Fig. 15)。したがって抗アンドロゲン製剤で黄体ホルモン製剤である本剤が前述の dihydrotestosterone および testosterone に拮抗的に作用することは容易に想像しうるところである。この意味において本剤と SH-582 (gestonorone caproate) とは作用機序において類似した傾向をたどることは否定できない。われわれの症例、前立腺肥大症15例の比較的軽度のものに対する本剤の効果は、直腸診、尿道造影および前立腺重量については期待しうるとしても、とくに著明な効果を期待することは保存的治療法をおこなう限り不可能に近いものとする。とくに自覚症状、残尿の改善、および尿流量計の変化においては好結果を治めている。したがって本剤は直腸診 I 度～II 度の比較的初期の前立腺肥大症に好成績をもたらすものと推定される。われわれは残尿量も比較的多い尿閉の患者で、III 度の例にも使用したため、総合的にみた有効率は67%であったが、症例を限定するとその有効率は上昇するものとする。

今後、初期前立腺肥大症患者に対する黄体ホルモンの使用傾向は漸増するものと推測される。

結 論

(1) I 度～III 度の前立腺肥大症の患者に本剤を最低3ヵ月から4.5ヵ月投与し、自覚症状、残尿率、前立腺直腸診、前立腺重量、尿道造影の変化などを中心に本剤の効果を検討した有効率は67%であった。しかし、

自覚症状の改善，残尿率の改善については67%以上の効果は期待しうることは言をまたない。

(2) 前立腺肥大症に対する抗アンドロゲン剤としての本剤投与は薬理的機序からみて有効な治療と考える。

(3) 前立腺肥大症患者は高齢者で合併症を起こしやすいが，とくに心・血管系，肝機能に対するホルモンの影響は強く，投与にあたっては，これらの点にじゅうぶん留意する必要があるが，さいわいに本剤投与例については重篤な副作用は認めないと同時に女性乳房化を呈した症例はない。

(4) 以上15例についてゲスタノン錠の使用効果について若干の考察を加えた。

文 献

- 1) Geller, J., R. Bora, Jr., Roberts, H. Newman, A. Lin, and R. Silva: JAMA, **193**: 121, 1965.
- 2) Thumann, R. C., Jr.: Estimation of weight of hypoplastic prostate from cystourethrogram. Amer. J. Roentgenol., **65**: 593, 1961.

- 3) White, J. W.: The results of double castration in hypertrophy of the prostate. Ann. Surg., **22**: 1, 1895.
- 4) Kaufmann, J. J.: Hormonal management of the benign obstructing prostate. J. Urol., **81**: 165, 1959.
- 5) Mason, M. M.: Specialized surgery of canine bladder and prostate gland. J. Amer. Vet. Med. Ass., **139**: 1007, 1961.
- 6) Byrnes, W. W.: Antigonadal hormone activity of 11 α -hydroxyprogesterone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **82**: 243, 1953.
- 7) Bridge, R. W.: A new androgen SH-714. Invest. Urol., **2**: 99, 1964.
- 8) Wolf, H.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with progestational agents. J. Urol., **99**: 780, 1968.
- 9) Siiteri, P. K. & Wilson, J. D.: J. Clin. Invest., **49**: 1737, 1970.

(1978年1月12日受付)

本論文訂正

Table 5 平均排尿量の欄 Case 8 は 2.25, Case 10 は 2.95, Case 12 は 42.0 を 10.5 に訂正

Table 8 A の列 Case 10 を ⊕ に

F の列 Case 2 を ⊕

4 を ⊕

5 を ⊖

6 を ⊖

8 を ⊕

11 を ⊖

14 を ⊖ に訂正します。

Fig 4. Case No. 12 を 4 に訂正, Case No. 2 を 12 に訂正。