日消外会誌　28 (11)：2131～2138，1995年

原　著

胃癌再発因子としての転移リンパ節個数の重要性に関する検討

福岡大学筑紫病院外科

西田　哲朗　有馬　純孝　二見喜太郎　山崎　宏一
古藤　　剛　立石　訓己　立石　修三　稲田　繁充
原　　文昭　大河原建也　長谷川修三　喜多村邦弘

胃癌治癒切除および相対的非治癒切除393例を対象として，術後の健存期間に関して転移リンパ節個数と他の予後規定因子の比較を試み，以下の知見を得た．①再発例は393例中60例，15.3%で，再発部位は，腹膜25例（41.7%），リンパ節15例（25%），肝臓12例（20%），残胃4例（6.7%），骨2例，肺1例，大腸1例であった．②健存期間との相関係数の絶対値が0.2以上の因子は肉眼型，組織学的stage，深達度，組織学的リンパ節転移，転移リンパ節個数の5因子であった．③転移個数別の3年健存率は，0～3個；93%，4～11個；72%，11～26個；32%，27～；22%で，各群間に有意差がみられた．④0～3個の群では，n因子，stageおよび深達度の程度にかかわらず，健存率はいずれも高率であった．11～26個の群ではこれらの因子の程度による有意差はなく，いずれも低率であった．⑤転移個数は他の因子との相関が弱く，比較的独立した予後規定因子であった．⑥Cox modelを用いた多変量解析で，転移個数が最重要因子であった．

Key words: number of metastatic lymph nodes of gastric cancer, prognostic factor, multivariate analysis, Cox proportional hazard model

はじめに

胃癌取扱い規約[1]上の深達度やリンパ節転移程度（以下，n因子）が胃癌の予後をよく反映していることは周知の事実である．一方，n因子の程度が同じ症例であっても，転移個数が多い症例のほうが予後不良であることはしばしば経験するところであり，転移陽性リンパ節個数やリンパ節転移度が，深達度，n因子に匹敵する予後因子であるとする報告や[2]，リンパ節転移個数が規約n分類より優れていると結論づけた報告もみられる[3]．また，転移リンパ節個数による定量的検討方法が他の予後因子ともよく相関し，胃癌の生物学的特性をよく表現するとするものもある[4]．今回我々は，胃癌取扱い規約に記載のないリンパ節転移個数を，1次回帰式や多変量解析を用いて他の予後因子と比較し，その臨床的意義の検討を試みた．

対象と方法

1985年7月から1992年末までの7年6か月に経験した胃癌498例中，重複癌を除く治癒切除および相対的非治癒切除393例を対象とした．再発日は理学所見，画像診断にて腫瘤触知，腹水，転移巣が確認された日とした．再発形式は最初に発見された部位で表現し，同時に複数の部位に認められた場合は，予後に影響が大きいと考えられた部位を選択した．つぎに，健存期間に大きく影響を及ぼすと考えられる因子をscreeningする目的で，健存期間を縦軸に，胃癌取扱い規約[1]に準じた種々の病理学的因子，性，年齢，肉眼型，腫瘍最大径，組織学的stage，深達度，組織学的リンパ節転移，リンパ管侵襲，静脈侵襲，INF，転移リンパ節個数，組織学的治癒度，リンパ節郭清程度，切除範囲，摘出リンパ節個数の15因子を横軸に1次回帰式を計算した．これらの中で相関係数の絶対値が0.2以上（有意水準5%以下）の因子を選択した．上記の方法で選択された各予後因子別の健存率曲線を求めた．転移個数では，各個数別の健存率から，0～3個（a群），4～10個（b群），11～26個（c群），27個以上（d群）の4群に分けて健存率を求めた．さらに，転移個数以外の選択された因子と，a群およびc群との組み合わせにおける健存率曲線を示した．一方，転移個数を含む予後因子相互の相関係数を求め，おのおのの因子がどの程度他の

＜1995年7月5日受理＞別刷請求先：西田　哲朗
〒818　筑紫野市大字俗明院377－1　福岡大学筑紫病院外科

Fig. 1　Patients and type of recurrence

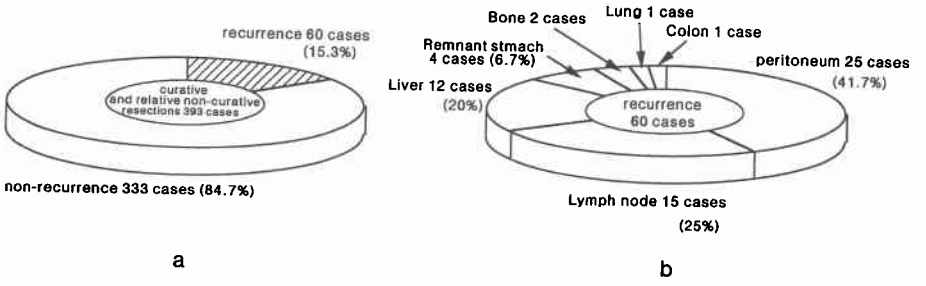


Table 1　Numbers in parenthesis are scores given for the Cox proportional hazard model

Variable	Strata and scores
Depth	m(1), sm(2), pm(3), ss(4), se(5) si(5), sei(5)
Lymph node metastasis	n_0(1), n_1(2), n_2(3), n_3(4), n_4(5)
Gross type (Borrmann)	0(1), 1(2), 2(2), 3(2), 4(4), 5(2)
stage	I (1), II (2), III(3), IV(4)

因子に影響を受けずに独立しているかを検討した．

最後に，目的変数として術後の健存期間を，説明変数として，上記の方法で選択された5つの因子と，相関が強い2つの因子のうち一方を除いた場合をとり，Coxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った．変数の数値化は各予後因子別の健存率曲線から，階層が4の場合は予後の良好な1から4まで，階層が5の場合は5までの数値を割り当てた（**Table 1, Fig. 3**）．有意差検定はStudent t-test, χ^2-testを用い，健存率の計算はKaplan-Meier法，検定はgeneralized Wilcoxon法にて行った．また有意水準5％未満を有意差ありとした．

結　果

1．再発例は393例中60例，15.3％であった（**Fig. 1a**）．組織学的進行度別には，stage Iは225例中3例，1.3％，stage IIは66例中10例，15.2％，stage IIIは74例中29例，39.2％，stage IVが28例中18例64.3％に再発がみられた．再発形式は，腹膜25例(41.7％)，リンパ節15例(25％)，肝臓12例(20％)，残胃4例(6.7％)，骨2例，肺1例，大腸1例であった（**Fig. 1b**）．

全393例の平均観察期間は36.3か月で，手術後再発発見までの期間を見てみると，平均健存期間は17.2±14.3か月であった．また，再発例の累積再発率曲線によれば，3年目までに90％以上が再発していることが分かった（**Fig. 2**）．

Fig. 2　Cumulative recurrence curve in recurrent cases. (n=60)

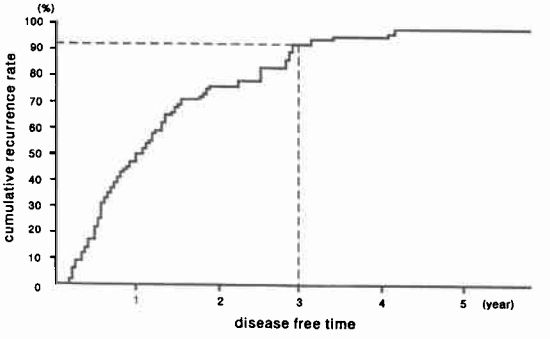


Table 2　Coefficient of correlation between clinicopathological variables and disease free time

Variable	Coefficient of correlation	P (%)
Sex	0.0195	69.9626
Age	−0.171	0.1417
Gross type	−0.2505*	0.00376
Size	−0.139	0.6600
Histological stage	−0.205*	0.0040
Depth	−0.221*	0.00198
Lymph node metastasis	−0.241*	0.000131
Lymphatic permeation	−0.139	0.604
Vascular permeation	−0.104	4.06
INF	0.07	14.6
Number of positive node	−0.290*	0.02
Curability	−0.158	0.166
Lymph node dissection	−0.1552	0.205
Operation	0.148	0.319
Number of dissected node	−0.165	0.098

2．各予後因子と健存期間の相関

Fig. 3a Disease free curves according to gross type

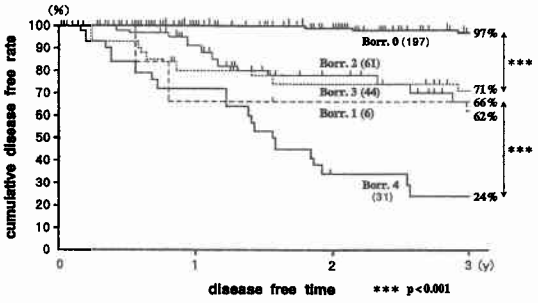


Fig. 3b Disease free curves according to depth of invasion

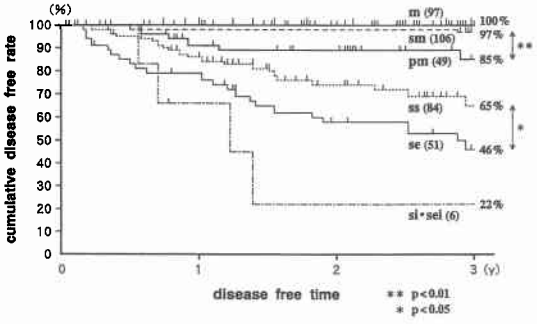
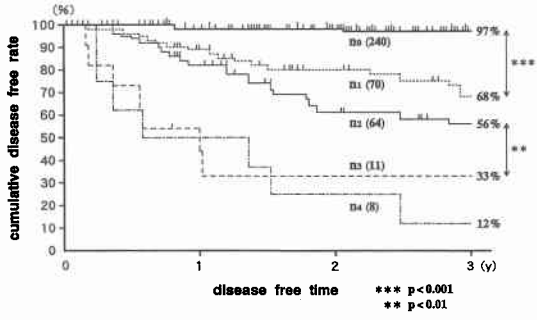


Fig. 3c Disease free curves according to nodal stage



Entry した15の病理学的因子の中で，相関係数の絶対値が0.2以上（有意水準5％以下）の因子は肉眼型，組織学的 stage，深達度，組織学的リンパ節転移，転移リンパ節個数の5因子であった（**Table 2**）．

3．各予後因子別の健存率

Screening によって選択された5つの因子について健存率をみてみた．肉眼型では，3年健存率が0型が97%，1型66%，2型71%，3型62%，4型24%，となり，0％と1，2，3型の間および1，2，3型と4型の間に有意差がみられ，1．2，3型間には差はなく，4型の健存率が低率であった（**Fig. 3a**）．深達度では，m が100%，sm 97%，pm 85%，ss 75%，se 46%，si または sei が22%で，sm と pm，pm と ss，ss と se の間におのおの有意差がみられた（**Fig. 3b**）．組織学的リンパ節転移の程度別では，n_0 97%，n_1 68%，n_2 56%，n_3 33%，n_4 12%となったが，n_1 と n_2 の間に有意差はみられなかった（**Fig. 3c**）．組織学的 stage 別には各 stage 間に有意差がみられた（**Fig. 3d**）．

Fig. 3d Disease free curves according to microscopical stage

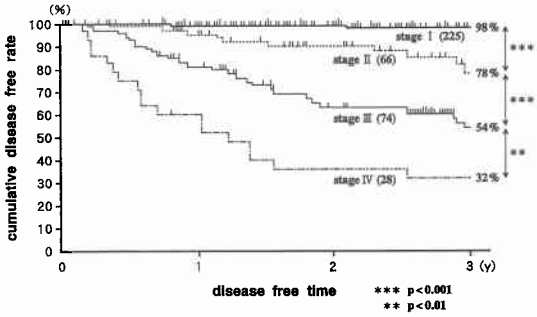
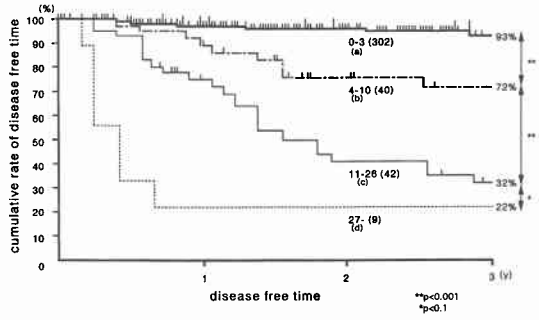


Fig. 3e Disease free curves according to number of positive lymph nodes



4．リンパ節転移の概要と転移個数別の健存率

転移率（転移陽性症例の比率）は再発群が60例中55例，91.7%，非再発群が333例中98例，29.4%であり，平均転移個数は再発群が13.8個，非再発群が1.9個であった．平均転移度（各症例ごとの，転移個数/摘出数，の合計/症例数×100%）は，再発群が，14.66/60×100＝24.4%で，非再発群が，12.77/333×100＝3.8%であり，いずれの因子においても両群間に危険率0.1%以下で有意差がみられた（**Table 3**）．転移個数別の3年健存

Table 3 Comparison of lymph node metastasis between patients with recurrence and those with non-recurrence

	recurrence (n=60)	non-recurrence (n=333)
Rate of lymph node metastasis	91.7%(55/60)	29.4%(98/333)*
Number of positive nodes	13.8 (830/60)	1.9 (644/333)*
Frequency of positive node	24.4%(14.66/60)	3.8%(12.77/333)*

*p<0.001

Fig. 4a Difference in disease free rate due to the nodal stage in patients with 3 or fewer positive nodes (a), and those with 11 or more (c).

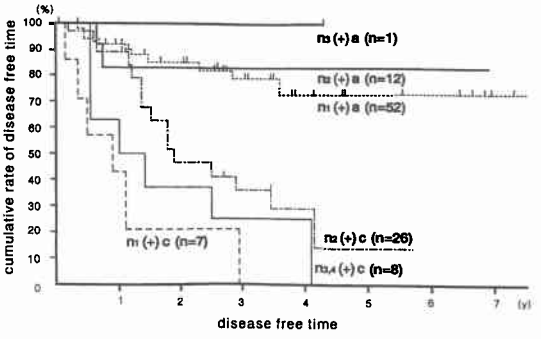


Fig. 4b Difference in disease free rate due to the depth of invasion in patients with 3 or fewer positive nodes (a), and those with 11 or more (c)

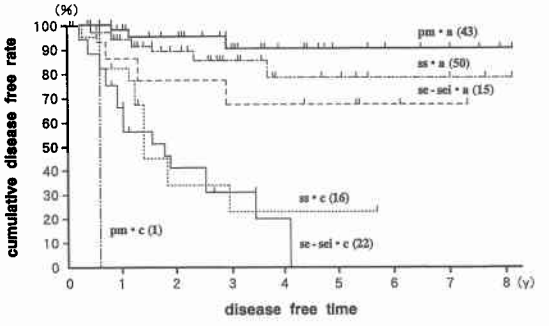


Fig. 4c Difference in disease free rate due to the microscopical stage in patients with 3 or fewer positive nodes (a), and those with 11 or more (c)

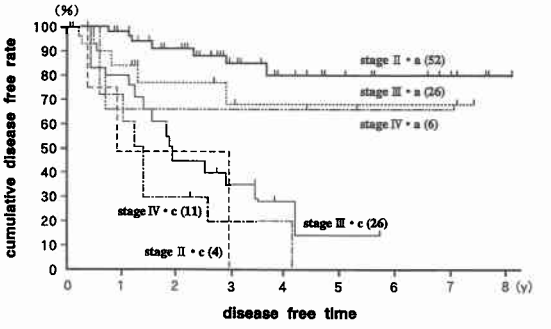
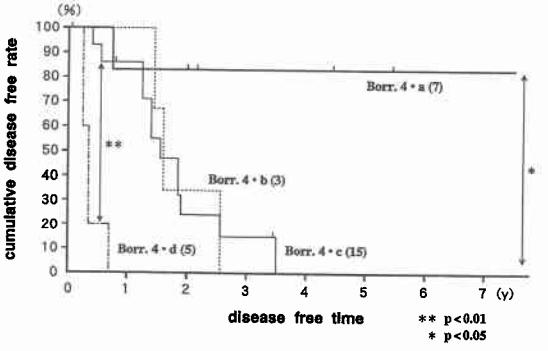


Fig. 4d Difference in disease free rate in Borrmann 4 patients due to positive nodes, a (0～3), b (9～10), c (11～26), d (27～)



率は，a群（302例）93%，b群（40例）72%，c群（42例）32%，d群（9例）22%で，各群間に有意差がみられた（**Fig. 3e**）.

5. リンパ節転移程度と転移個数別の健存率

a群においてはn_1（52例），n_2（12例），n_3（1例）の間にまったく累積健存率に差はなく，3年健存率はいずれも80%以上であった．c群ではn_2(26例)のほうが$n_{3,4}$（8例）およびn_1（7例）より，健存率が高い傾向にあったが，有意差はなく，いずれも40%未満であった（**Fig. 4a**）.

6. 他の予後因子と転移個数別の健存率

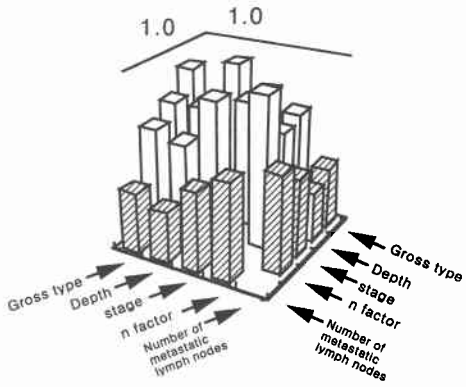
pm以下の深達度と転移個数別の健存率は，a群では深達度pm（43例）とse-sei（15例）の間に有意差がみられたが，他の深達度間には有意差はみられず，5年健存率はいずれも67%以上と高かった．c群では深達度に差はなく，低い健存率であった（**Fig. 4b**）．組織学的stage II以上では，a群では各stage間に有意差はなく，3年健存率が67%と高く，c群では各stage間

に差はなく，健存率はいずれも低率であった．stage II（4例）の3年健存率は0％であった（**Fig. 4c**）．b群でも各予後因子の程度によって，健存率に差はみられなかった．肉眼型では，3年健存率が24％と最も低い4型で，a群（7例）の3年健存率は83％と高率で，c群（15例）が17％であった．b群（3例）およびd群（5例）に3年健存率はなかった．a群c群間，およびc群d群間には有意差がみられた（**Fig. 4d**）．1，2および3型でも同様の傾向がみられた．

7．予後因子の相関―独立性の検討

健存期間に影響の強い5つの因子相互の関連をみてみた．各因子の組み合わせと相関係数は相関係数の大きい順に，①n因子とstage：0.909，②肉眼型と深達度：0.889，③深達度とstage：0.756，④肉眼型とstage：0.748，⑤肉眼型とn因子：0.657，⑥深達度とn因子：0.616，⑦転移個数とn因子：0.586，⑧転移個数とstage：0.477，⑨転移個数と肉眼型：0.366，⑩転移個数別と深達度：0.302となった．xおよびy軸に5つの予後因子を順に並べ，各因子の組み合わせに対応する相関係数をz軸に表した（**Fig. 5**）．

Fig. 5 Coefficients of correlations between 2 prognostic factors



8．多変量解析による検討

Coxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を

Table 4 Multivariate analysis of patients with curative or relative non-curative resections. Variables selected by Cox proportional hazard model

a

Variable	Beta	Standard error	χ^2	P
Depth	−0.2403	0.2151	1.24	0.2641
Lymph node metastasis	0.1235	0.2077	0.35	0.5522
Stage	0.6234	0.3123	3.98	0.0459
Gross type	0.6970	0.2338	8.88	0.0028
No. of positive nodes	0.0525	0.0110	22.48	2.101×10^{-6}

b

Variable	Beta	Standard error	χ^2	P
Depth	0.2555	0.1529	2.78	0.0948
Lymph node metastasis	0.5574	0.1424	15.32	8.967×10^{-5}
Gross type	0.1696	0.0957	3.14	0.0762
No. of positive nodes	0.0533	0.0109	23.63	1.157×10^{-6}

c

Variable	Beta	Standard error	χ^2	P
Depth	0.2143	0.1597	1.79	0.1797
Lymph node metastasis	0.2491	0.2099	1.40	0.2352
Stage	0.5349	0.3270	2.67	0.1018
No. of positive nodes	0.0558	0.0108	26.50	2.654×10^{-7}

d

Variable	Beta	Standard error	χ^2	P
Depth	0.3490	0.1426	5.98	0.01438
Lymph node metastasis	0.5372	0.1398	14.76	0.0001
No. of positive nodes	0.0561	0.0108	26.75	2.328×10^{-7}

行い，術後の健存期間に影響を与える因子について，その重みの順位の解析を試みた．説明変数が5因子の場合，重要因子は重みの順に，転移リンパ節個数($p=2.10\times10^{-6}$)＞肉眼型（$p=0.00286$)＞組織学的stage（$p=0.0460$）であった．組織学的stageをのぞいた4因子では，転移リンパ節個数($p=1.16\times10^{-6}$)＞組織学的リンパ節転移（$p=8.97\times10^{-5}$）が選択され，肉眼型を除く4因子では，転移個数（$p=2.65\times10^{-7}$）のみが選択された．組織学的stageと肉眼型を除く3因子では，転移リンパ節個数($p=2.33\times10^{-7}$)＞組織学的リンパ節転移（$p=0.00012$)＞深達度（$p=0.014$）の順位であった（**Table 4**）．

考　察

胃癌の予後を規定する因子として，我が国の多くの胃癌研究者がその膨大なデータを集積し，胃癌研究会のもとにまとめられた取扱い規約の中の深達度やn因子が胃癌の予後をよく反映していることは広く認められている．Maruyama[5]は腹膜播種，肝転移および遠隔転移のない3,994例の胃癌切除症例の多変量解析から，予後規定因子で重要なのは，深達度，n因子，肉眼型の順であると述べている．今回の検討では，相対非治癒以上の393例に対し，健存期間と各因子の相関係数が0.2以上のscreeningされた因子は上記の3つに加えて，組織学的にstageとリンパ節転移個数であった．相関係数の絶対値を0.2以上とした理由は，いずれも重要と考えられる予後因子がこの中に含まれており，あえて優劣をつけることを目的としたためである．さらに，転移リンパ節個数に注目し，予後規定因子としての有用性につき他の因子との比較を試みた．各因子の健存率は，深達度，n因子，stageに関しては，それぞれの進行程度の間に差がみられ，予後をよく反映していた．肉眼型は0％と1，2，3型，1，2，3型と4型の間に大きな差がみられた．一方，転移リンパ節個数を0～3個（a群），4～10個（b群），11～26個（c群），27個以上（d群）の4群に分けると各群間に有意差がみられ，転移個数も有用な予後因子と考えられた．転移個数以外の他の因子の健存率を転移個数別に検討した結果，0～3個の群では，n因子の程度，stage II以上のstageおよびpm以上の深達度によらず，健存率はいずれも高率であった．11～26個の群ではこれらの因子の程度による有意差はなく，いずれも低率であった．しかも，n因子においてはn_1の健存率が最も低い逆転現象もみられた．このような現象は，術後の健存期間が他の3因子よりも転移個数によって強く影響を受けていることを示唆しているものと考えられた．市倉ら[3]は転移個数が0～4個，5～12個，13個以上の各群において規約n分類による明らかな差はみられず，リンパ節転移個数のほうが規約n分類より予後に与える影響が大きいと述べている．著者はさらにn因子以外の深達度，stage，肉眼型とも比較して転移個数の予後因子としての優位性を見いだした．

朴ら[2]はリンパ節転移の量的指標は，他の病理学的予後規定因子と密接な関係があるとし，加辺ら[3]も転移個数の増加にともない，n番号，深達度，肉眼型の3，4型，stageなどは上昇し，転移個数とこれらの予後因子はよく相関するとしているが，予後因子としての独立性には言及していない．予後因子として有用と考えられる5つの間の相関係数についての著者らの検討で，転移個数との組み合わせにおける係数はいずれも低かったことから，転移個数は他の因子から比較的独立した予後規定因子として価値あるものと考えられた．浦ら[6]も第2群リンパ節転移個数および転移度と深達度との相関係数が極めて低いことから，これらの因子が深達度とは独立した因子として評価しており，著者らの検討で，転移個数と深達度の相関係数が0.302とすべての組み合わせの中で最も低値であった結果と近似していることは興味深い．

多変量解析を用いた胃癌の予後因子の検討には，胃癌切除例[7]，進行胃癌[8)9]，Borrmann 4型胃癌[10]，P_0，H_0，M_0の胃切除例[5]，治癒切除例[11)12]などを対象とした報告がみられ，臨床的にもほぼ納得のいく様々の予後因子が選択されている．坂東ら[13]は，Cox modelで解析された予後因子には共通の因子も多いが，独立変数（説明変数）の選定方法の違い，階層法の差，症例数の差，施設により生存率が異なっているために，施設によって異なった因子も選定されていると述べている．しかし，説明変数に関して，転移個数もしくは転移度を組み込んだ，検索しえたすべての報告[7)11)12]と同様に，今回の著者らの検討でも，独立した重要な予後因子として転移個数が選択された．

胃癌の予後規定因子はどれをとっても相互に関連し合わないものはなく，今回検討された5つの因子はいずれも重要な胃癌の予後規定因子として認知されているものであるが，深達度が深くなればリンパ節転移程度が進むというように，因子間の相関も強い．浜島[14]は多変量解析では，相関が強い変数同士の打ち消し合いが生ずる問題があり，その対策として，相関の強い変数を同時にモデルの中には入れず，別々に解析するこ

とが重要であると述べている．今回この方法を取り入れ，相関係数の大きい組み合わせの中から，組織学的stageまたは肉眼型および両者を除いた解析も行い，あえてそれぞれの重みの順位を検討してみたところ，つぎのようないくつかのことが推察できた．stageはn因子から最も強く規定されている．肉眼型と深達度は強い相関がある．いずれの場合も転移個数が最重要因子である．

一方，癌の予後を検討するにあたり生存期間を対象とする場合が一般的であるが，今回は再発までの期間について健存率の解析を行い，多変量解析も，目的変数は健存期間とした．その理由は，年齢などの宿主要因と術後に判明する病理学的諸因子と初期治療の成否によって推定されることは再発のリスクと，再発までの期間であり，胃癌死亡のリスクと全生存期間ではないと考えられるためである．すなわち，再発後の生存期間は再発時の全身状態，転移巣の病理学的因子および再発後の治療効果に影響されるのであって，初回手術時の諸因子との関係は少ないと思われるからである．

しかし，近年急速に増加しつつある大腸癌では肝転移巣の切除や動注化学療法などによって再発後の長期生存例の比率が比較的高くなっているが，胃癌では再発後の治療によって長期生存例の報告が極めてまれに散見されるとはいえ，いったん再発を来したら大多数の症例は死亡している．徳田ら[15]の検討によれば，再発形式別の再発後死亡までの生存期間は肝再発が動注療法などによって中央値が1年強と比較的長期であった以外は約6～8か月であり，著者ら[16]の検討でも再発形式別に差はなく，平均6.9か月とほぼ一定であったため，生存期間を対象にしても問題ないと考えられるが，今回は健存期間について検討した．

文　献

1) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約．第11版，金原出版，東京，1985
2) 朴　常秀，中根恭司，大草世雄ほか：胃癌におけるリンパ節転移度，転移リンパ節個数の検討．日消外会誌　23：841—850，1990
3) 市倉　隆，富松聡一，上藤和彦ほか：胃癌予後因子としてのリンパ節転移個数と胃癌取扱い規約．リンパ節転移程度分類との比較．日消外会誌　26：1963—1968，1993．
4) 加辺純雄，大森幸夫，本田一郎ほか：胃癌リンパ節転移個数の臨床病理学的検討—とくに他の予後規定因子との関連について—．日消外会誌　16：1766—1771，1983
5) Maruyama K: The most important prognostic factors for gastric cancer patients: A study using univariate and multivariate analyses. Scand J Gastroenterol 22：63—68，1987
6) 浦　英樹，伝野隆一，平田公一：胃癌における転移リンパ節の量的検討．日消外会誌　26：1969—1976，1993．
7) Roder JD, Bottcher K, Siewert R et al: Prognostic factors in gastric carcinoma-results of the German gastric carcinoma study 1992. Cancer 72：2089—2097，1993
8) Iriyama K, Nishiwaki H, Mori H et al: Prediction of postoperative survival time by multivariate analysis in patients with advanced cancer of the stomach. Int Surg 71：73—75，1986
9) Haraguchi M, Watanabe A, Moriguchi S et al: DNA ploidy is a major prognostic factor in advanced gastric carcinoma-univariate and multivariate analysis. Surgery 110：814—819，1991
10) 加藤道男，船坂真里，島田悦司ほか：Borrmann 4型胃癌の臨床病理学的特徴と術後遠隔成績に影響を与える因子についての検討．日消外会誌　21：1946—-1952，1988
11) Shiu MH, Moore E, Sanders M et al: Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. Arch Surg 122：1347—1351，1987
12) Jaehne J, Meyer HJ, Mascheck H et al: Lymphadenectomy in gastric carcinoma. Arch Surg 127：290—294，1992
13) 坂東隆文，豊島　宏，磯山　徹：Coxの比例hazard modelによる胃癌の予後因子の検討．日消外会誌　26：2567—2571，1993
14) 浜島信之：多変量解析による臨床研究—比例ハザードモデルとロジスチックモデルの解説とSASプログラム．名古屋大学出版会，名古屋，1990，p118—129
15) 徳田　一，高橋　滋，竹中　温：再発胃癌の病態と治療—再発時期と予後—．外科　52：994—998，1990
16) 西田哲朗，有馬純孝，二見喜太郎ほか：胃癌再発因子の検討と拡大郭清の効果．日消外会誌　27：962—967，1994

Significance of Number of Metastatic Lymph Nodes for the Prognostic Indicator in Gastric Cancer Recurrence —Evaluation by Multivariate Analysis—

Tetsuro Nishida, Sumitaka Arima, Kitaro Futami, Kouichi Yamasaki,
Tsuyoshi Kotoh, Satoshi Tateishi, Shuzo Tateishi,
Shigemitsu Inada, Fumiaki Hara, Kenya Ookawara,
Suzuo Hasegawa and Kunihiro Kitamura
Department of Surgery, Chikushi Hospital, Fukuoka University

We evaluated 393 gastric cancer patients who underwent curative or relatively non-curative resection and compared the number of metastatic lymph nodes with other clinico-pathologic variables as to postoperative disease free interval. Recurrent cases were 60 of 393 (15.3%), and sites of recurrence were peritoneum (25 cases, 41.7%), lymph nodes (15 cases, 25%), liver (12 cases, 20%), remnant stomach (4 casee, 6.7%) and others (4 cases, 6.7%). Relatively more correlative clinico-pathologic variables between postoperative disease free interval were gross type, stage, depth of invasion, extent of lymph node metastasis and number of metastatic lymph nodes. Disease free rates according to number of metastatic lymph nodes 93% (0-3; group a), 72% (4-10; group b), 32% (11-26; group c), 22% (27-; group d), with significant differences between each 2 groups. In group a and c, there were no significant differences according to the extent of lymph node metastasis (from n_1 to $n_{3,4}$), stage (from stage II to stage IV) and depth of invasion (from pm to se. sei). The number of metastatic lymph nodes proved to be a relatively independent prognostic factor by comparing the coefficient of correlation between the 2 factors. Multivariate analysis using Cox's proportional hazard model revealed that the number of lymph node metastases was the most important prognostic indicator for recurrence in patients with curative or relatively non-curative stomach resection.

Reprint requests: Tetsuro Nishida Department of Surgery, Chikushi Hospital, Fukuoka University
377-1 Zokumyouin, Chikushino-shi, Fukuoka, 818 JAPAN