

mp 大腸癌における遠隔転移の危険因子に関する臨床病理学的検討

弘前大学第2外科

伊藤 卓 森田 隆幸 中村 文彦 今 充

1975年から1991年までの16年間に経験した深達度 mp 大腸癌119例のうち局所再発3例, 同時性腹膜播種1例, 同時性大動脈周囲リンパ節転移例1例を除いた非転移群100例と遠隔転移群14例について遠隔転移をきたす臨床的, 病理組織学的種々の危険因子の検討を行った, 遠隔転移をきたす危険因子として, 1) 肛門管に腫瘍がかかる症例, 2) 中分化型腺癌, 3) 深達度が外縦筋, 4) Budding 高度, 5) 中静脈の腫瘍塞栓, 6) リンパ節転移の6因子があげられた。あてはまる因子数別の5年生存率は0因子のものは100%, 1因子のものは97.6%, 2因子のものは81.9%, 3因子以上をみたすものは53.1%であり, これら比較的早期の症例の予後の推測には多因子による検討が有用と考えられた。今後はこれら遠隔転移を規定する因子をさらに明確にし, それらの悪性度を指標にした効率的な補助化学療法の検討が必要と考えられる。

Key words: colorectal carcinoma invading muscularis propria, distant metastasis of colorectal carcinoma, clinicopathological study

I. はじめに

深達度 mp の大腸癌は早期癌と進行癌双方の中間に位置し比較的良好な予後を呈する¹⁾。そのリンパ節転移に関する検索および予後規定因子の検索に基づいた標準術式も確立されつつあるが遠隔転移に関する危険因子はいまだ明らかではない。そこで mp 癌を対象に腫瘍細胞の悪性度に基づいた血行性再発に関する危険因子を検索し, それらの臨床病理学的特徴および病理組織学的特徴について検討した。

II. 対象および方法

1975年から1991年までの16年間に弘前大学第2外科で経験した原発性大腸癌は769例であり, そのうち病理学的に再検索可能であり, 深達度 mp と診断された症例は119例であった。119例の内訳は観察期間中無再発例100例, 局所再発例3例, 異時性遠隔転移例12例, 同時性遠隔転移症例2例, 手術時腹膜播種, 大動脈周囲リンパ節転移症例が各々1例であった (Table 1)。これらの症例のうち今回の検討では局所再発の3例, 手術時腹膜播種の1例, 大動脈周囲リンパ節転移症例1例の計5例を除外した114例を対象として以下の検討を行った。すなわち無再発例100例を非転移群, 同時性遠隔転移2例と異時性遠隔転移12例の計14例を転移群

と規定し, 転移群と非転移群の2群について臨床病理学的事項, 病理組織学的事項の比較検討を行った (Table 2)。なお, 腫瘍の占居部位は腫瘍の最肛門側が存在する点をその部位とした。深達度は腫瘍の浸潤が内輪筋までのものを mp₁, 外縦筋に達するものを mp₂ と規定した。Budding は腫瘍先進部において組織間隙に低分化の小型腺管が存在するものを陽性とし, その程度により0 (認められないもの), 1 (100倍視野で平均1~2個のもの), 2 (3~5個のもの), 3 (6個以上のもの) の4群に分類した。組織学的多様性は100倍視野で一視野でも異なる組織型を呈するものは陽性と判断した。静脈の腫瘍塞栓の検索には Victoria

Table 1 Patient enrolled

Colorectal cancer	769 cases
mp colorectal cancer	119 cases
No metastatic group no evidence of any recurrence	100 cases
Metastatic group	14 cases
late distant metastasis	12 cases
contemporal distant metastasis	2 cases
Cases excluded	5 cases
local recurrence	3 cases
peritoneal dissemination	1 case
para zortic lymph node metastasis	1 cases

mp colorectal cancer: advanced colorectal cancer that extended into only muscularis propria.

Table 2 Examined clinicopathological and histological factors

Clinicopathological factor	
1.	location of the tumor(Rs, Ra, Rb, P)
2.	size of the tumor(<3cm, 3cm<)
3.	gross appearance(Borr. 1, Borr. 2, Borr 3)
Histological factor	
1.	histological classification(predominant type)
2.	depth of the invasion(mp1, mp2)
3.	lymph node metastasis
4.	ly(0123)
5.	v(0123)
6.	tumor budding(0123)
7.	histological heterogeneity(+, -)
8.	vascular embolization by the tumor cells in the muscularis(+, -)
mp1; cancer extends into only inner circular muscle	
mp2; cancer extends into lateral longitudinal muscle	

blue-HE染色を用い、固有筋層内の血管内腔が腫瘍塊によって置換されているものを陽性と判断した。その他の因子については大腸癌取扱い規約²⁾に従って分類した。統計学的処理には χ^2 検定を用い、生存率の算定はKaplan-Meier法を用い、検定にはgeneralized Wilcoxon testを用いた。

III. 結 果

1. 症例の内訳

男女比は男性61例、女性53例と1:0.83とやや男性に多く、平均年齢は男性58.8歳、女性56.0歳とやや女

性の方が若年者の傾向が認められた。

発生部位は結腸癌20例、直腸癌94例で、その占居部位は結腸癌では盲腸3例、上行結腸3例、横行結腸2例、下行結腸2例、S状結腸9例であった。一方、直腸では腫瘍の下縁がRsのものが10例、Ra₂0例、Rb₄7例、P17例であった。

大腸癌取扱い規約に準じた進行度の分類ではstage Iが86例(75.4%)、stage IIIaが14例(12.2%)、stage IIIbが12例(10.5%)、stage IVが2例(1.8%)に認められた。

組織学的根治度はstage I, IIIa, IIIbの112例は全例根治度Aであった。stage IVの2例は根治度Cの手術であった。

リンパ節転移は結腸癌20例中4例(20.0%)、直腸癌94例中23例(24.4%)の合計27例(全体の23.6%)に認められた。その内訳はn₁(+)が14例、n₂(+)が13例であり、n₃、n₄(+)は認められなかった。また直腸癌における側方転移は4例に認められた。

組織型は高分化腺癌が95例(79.8%)、中分化腺癌が18例(15.1%)、粘液癌が4例(3.4%)、低分化腺癌が1例(0.8%)に認められた(**Table 3**)。

2. 転移群と非転移群の臨床病理学的検索結果

1) 遠隔転移の割合

114例中遠隔転移は14例(12.3%)に認められた。進行度別の遠隔転移の割合はstage Iで86例中6例(7.0%)、stage IIIaで14例中3例(21.4%)、stage IIIb

Table 3 clinical findings

Location	colon	40cases(C:3, A:3, T:3, D:2, S:9)		
	rectum	94cases(Rs:10, Ra:20, Rb:47, P:17)		
Age, Sex	male: female=	61:53	mean age male: 58.8	female: 56.0
Stage, curability*	stage I	86	} curability A 112	
	stage IIIa(n1)	14		
	stage IIIb(n2, 3)	12		
	stage IV	2		curability C 2
Lymph node metastasis	colon	n(-) 16	n(+)	4
	rectum	n(-) 71	n(+)	23
	lateral node metastasis			4 (Ra:1, Rb:2, P:1)
histological classification	well: 90	mod: 18	muc: 5	por: 1

C: cecum, A: ascending colon, T: transvers colon, D: descending colon, S: sigmoid colon, Rs: rectosigmoid, Ra: rectum above the peritoneal reflex, Rb: rectum below the peritoneal reflex, P: proctos

*: according to general rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. 5th edition, April 1994

well: well differentiated adenocarcinoma, mod: moderately differentiated adenocarcinoma, muc: mucinous carcinoma, por: poorly differentiated adenocarcinoma

で12例中3例(25.0%) stage IV で2例中2例(100%)であった (Table 4)。遠隔転移の部位は肝転移8例, 肺転移5例, 骨転移3例, 脳転移1例であり, 再発をきたしつつも5年以上生存した例が3例認められた (Table 5)。

2) 腫瘍の部位

この因子については直腸病変のみについて検索した。非転移群では腫瘍の下縁が肛門管にかかるものが83例中12例(14.5%)であるのに対し転移群では11例中5例(45.6%)と転移群で有意に多かった ($p < 0.05$) (Fig. 1)。

3) 腫瘍径, 環周率

腫瘍の大きさは非転移群では3cm以下42例(42.0%), 3cm以上58例(58.0%)であり, 転移群ではおのおの6例(42.8%), 8例(57.2%)で2群間に差異を認めなかった。(Fig. 1)。

Table 4 Rates of distant metastasis

Rate of distant metastasis	14/114(12.3%)
Rates of distant metastasis broken down by stage	
stage I	6/86(7.0%)
stage IIIa	3/14(21.4%)
stage IIIb	3/12(25.0%)
stage IV	2/2(100%)
Rates of distant metastasis broken down by location	
colon cancer	3/20(15.0%)
rectal cancer	11/94(11.7%)

4) 肉眼型

非転移群で1型は20例(20.0%), 2型72例(72.0%), 3型8例(8.0%)であり, 転移群では1型4例(28.5%), 2型10例(71.5%)で3型は転移群では認められなかった (Fig. 1)。

5) 組織型

非転移群の組織型は高分化腺癌82例(82.0%), 中分化腺癌13例(13.0%), 粘液癌4例(4.0%), 低分化腺癌1例(1.0%)であり, 転移群では高分化腺癌8例(57.1%), 中分化腺癌5例(35.7%)と中分化腺癌, 粘液癌1例(7.1%)と転移群で中分化腺癌の占める割合が高かった ($p < 0.05$) (Fig. 2)。

6) 深達度

非転移群は深達度 mp₁が65例(65.0%), mp₂が35例(35.0%)と mp₁が過半数を占めたのに対して転移群では mp₁が3例(21.4%), mp₂が11例(78.6%)と mp₂が大半を占めた (Fig. 2)。

7) リンパ節転移

リンパ節転移は非転移群で陰性が80例(80%), 陽性例が20例(20%)であるのに対し, 転移群では陰性例7例(50%), 陽性例7例(50%)で, 転移群でリンパ節転移例が多く認められた ($p < 0.05$) (Fig. 2)。

8) ly 因子, v 因子

ly 因子は非転移群で ly₀が11例(11.0%), ly₁が40例(40.0%), ly₂が31例(31.0%), ly₃が18例(18.0%)であり, 転移群では ly₀は認めず, ly₂が7例(50.0%),

Table 5 Patients with distant metastasis

Age	Sex	Location	Stage	Size	Borr.	Histol.	n	ly	v	Bud	Embol.	Hetero.	Depth	recurrent site	Outcome
55	M	T	I	7.0	1	well	0	1	0	0	-	+	mp2	liver, bone	59M dead
58	M	D	I	2.9	2	well	0	1	2	1	+	-	mp1	liver, bone	52M alive
58	M	D	IIIa	2.5	1	muc	1	2	1	1	+	-	mp2	liver	72M alive
49	M	Rs	I	4.4	1	well	0	1	2	1	+	+	mp2	lung	19M dead
47	M	Ra	IIIa	3.5	2	mod	1	3	1	3	-	-	mp2	liver	28M dead
59	F	Ra	IIIb	1.9	1	well	2	1	0	1	-	+	mp2	liver	45M dead
57	F	Ra	IIIb	2.3	2	well	2	3	0	3	-	-	mp1	lung	46M dead
49	F	Rb	IIIb	3.5	2	mod	2	3	1	3	+	+	mp1	liver	138M alive
70	F	Rb	I	3.5	2	well	0	1	0	1	-	-	mp2	bone	70M dead
64	M	RbP	IIIa	2.2	2	well	1	1	0	3	-	-	mp2	lung, brain	28M dead
44	F	RbP	I	2.0	2	well	0	1	1	1	+	-	mp2	liver	21M dead
51	F	RbP	I	4.0	2	mod	0	3	1	2	-	+	mp2	liver	49M dead
43	M	RbP	IV	4.5	2	mod	2	2	2	3	+	+	mp2	lung*	7M dead
61	F	P	IV	4.5	2	mod	0	2	1	3	-	+	mp2	lung*	37M dead

*contemporal distant metastasis

Fig. 1 Relationship between location, size, gross appearance of the tumor and distant metastasis

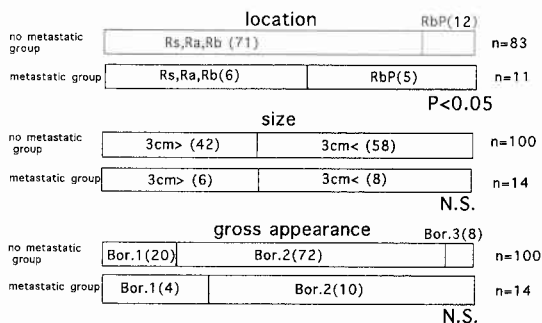


Fig. 2 Relationship between histology, depth of invasion, lymph node metastasis and distant metastasis

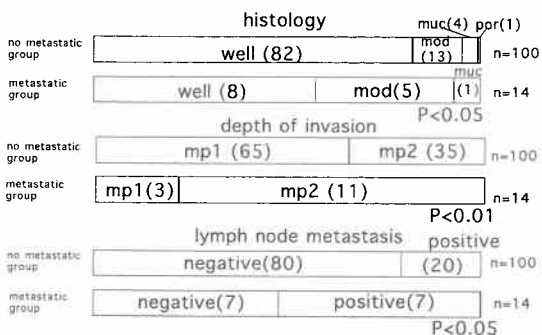


Fig. 3 Relationship between ly, v and distant metastasis

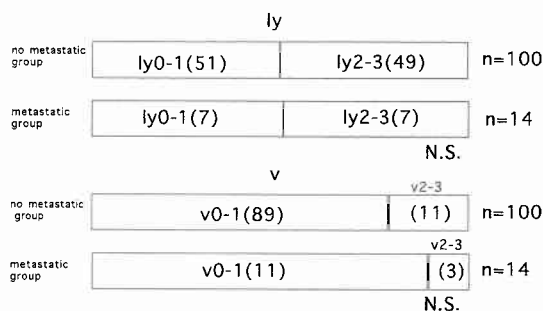
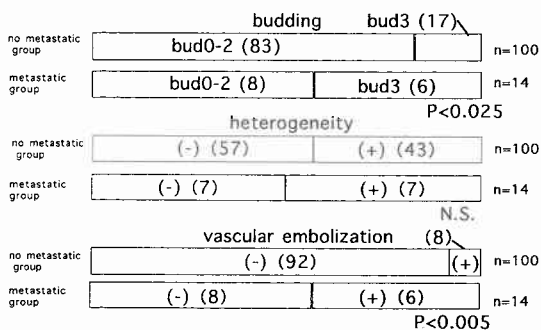


Fig. 4 Relationship between budding, heterogeneity, vascular embolization and distant metastasis



ly₂が3例(21.4%), ly₃が4例(38.5%)であり両群の分布の差に有意差は認められなかった。v因子もly因子と同様分布の差に有意差は認められなかった(Fig. 3)。

9) Budding

Buddingは非転移群でbudding 0が27例(27.0%), budding 1が29例(29.0%), budding 2が27例(27.0%), budding 3が17例(17.0%)であり、転移群ではbudding 0が1例(7.1%), budding 1が6例(42.9%), budding 2が1例(7.1%), budding 3が4例(42.9%)でbudding 3の占める割合が転移群で有意に高いという結果が得られた(p<0.025)(Fig. 4)。

10) 組織学的多様性

組織学的多様性は非転移群で多様性(-)が57例(57.0%), 多様性(+)が43例(43.0%)であり、転移群では多様性(-)が7例(50.0%), 多様性(+)が7例(50.0%)と両群の分布に差異は認められなかった(Fig. 4)。

11) 静脈腫瘍塞栓像

固有筋層の静脈に腫瘍塞栓像が認められた症例は全体で14例認められた。なかには有筋層内を上行する中静脈の内腔に沿ってのみ固有筋層内に腫瘍が進入している例も認められた。非転移群では腫瘍塞栓(+)が8例(8.0%), 腫瘍塞栓(-)が92例(92.0%)であり、転移群では腫瘍塞栓(+)が6例(42.8%), 腫瘍塞栓(-)が8例(57.2%)であり転移群で有意に腫瘍塞栓像が多く認められた。

3. 各因子の重要性

今回検索した11因子のχ²値を検討すると有意差が認められた因子は腫瘍塞栓像, 深達度, リンパ節転移, budding 高度, 占居部位, 組織型の6因子であった。一方, 組織学的多様性, ly, v, 肉眼形態, 大きさは遠隔転移との間に有意な関係は見いだせなかった(Table 6)。

4. 遠隔成績

mp癌全体の累積5年生存率は89.5%であった。stage別の内訳はstage Iが94.7%, stage IIIaが

Table 6 Examined factors and χ^2 value

Factor	χ^2
vascular embolization	13.85
depth of invasion	7.54
lymph node metastasis	6.11
tumor budding	5.09
location of tumor	4.38
histological classification	4.18
v	0.46
histological heterogeneity	0.26
gross appearance	0.039
ly	0.0049
size of the tumor	0.0004

Fig. 5 Cumulative survival curves of colorectal carcinoma invading into muscularis propria broken down by stage.

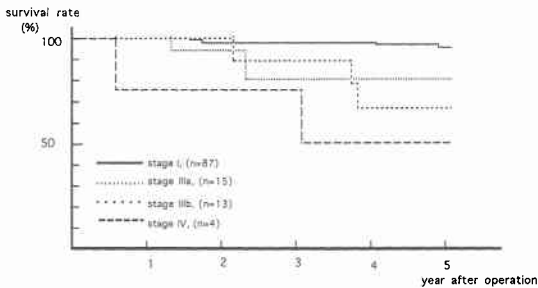
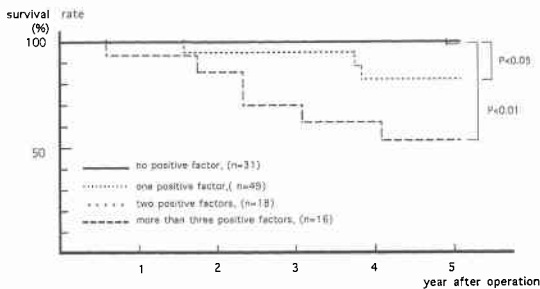


Fig. 6 Cumulative survival curves of the colorectal carcinoma invading into the muscularis propria broken down by number of the positive factors.



80.0%, stage IIIb が66.7%, stage IV が50.0%であり stage が進むにつれ遠隔成績は不良であった (Fig. 5).

検索に用いた各因子のうち有意差が認められた前述の6因子について陽性となる因子の数ごとに累積生存率を計算すると、全く認めないものの5年生存率は

100% (n=31) であり、1因子のみを満たすものは97.6% (n=49)、2因子のみを満たすものは81.9% (n=18)、3因子を満たすものは53.1% (n=16) で陽性となる因子の数が増加するごとにその遠隔成績が不良となった ($p < 0.05$) (Fig. 6).

IV. 考 察

大腸 mp 癌は早期癌と進行癌の中間に位置し、癌の進展形式や転移形成の機序を考える上で多くの示唆を与えてくれるものと考えられる。mp 癌の頻度は諸家の報告により多少のばらつきはあるが約8%から14%の間にあり^{1)3)~5)}、われわれの今回の検索結果と同様であった。そのリンパ節転移の頻度、転移部位に関する検索は種々なされておりリンパ節転移陽性率は17~33.3%といわれ^{1)3)~5)}、その転移の範囲も中間リンパ節 (n_2) にとどまるものが多く、3群より遠隔のリンパ節転移を認める確率は低いとされるが、その郭清範囲は D_2 にとどめるべきとの報告と¹⁾、腫瘍の部位、肉眼型など症例により D_3 郭清を行うべきとの意見がある²⁾³⁾。また、側方郭清は不要とするものから¹⁾、Rb 以下の症例には側方郭清を行うべきとの意見がある¹⁰⁾、われわれの症例の検討では直腸癌全体の約5%、Rb 以下では5.8%の側方転移率であり、mp 癌であっても Rb 以下の症例に対しては側方郭清を行うべきと考えられる。

一方、その遠隔転移に関する詳細な検討は少なく、安井ら¹⁾が mp 結腸癌79例中11例(13.9%)、mp 直腸癌124例中22例(17.7%)の再発を、大木ら⁴⁾が直腸 mp 癌148例中13例の再発を報告しているほかはまとまった数の報告はなく、数例の遠隔転移の報告に留まっている。自験例でもリンパ節転移が認められなかった stage I の症例にも86例中6例(7.0%)の遠隔転移再発を認め、これは再発例の半数を占めた。大木ら⁴⁾の報告をみても mp 癌の遠隔転移再発の半数は n_0 , ly_0 , v_0 であり単一の予後規定因子ではこれら早期症例の遠隔転移の推定には限界があると考えられる。安井らの報告をみても結腸癌再発例11例中8例が、直腸癌再発例23例中14例がリンパ節転移陰性例であり mp 癌の予後を論ずる上でリンパ節転移に加えほかの危険因子の検索が必要と考えられる。

これまで大腸癌の予後規定因子として様々な因子が提唱されてきたが^{8)~9)11)12)} それらの因子の陽性率はおおむね深達度が深くなるにつれて高度になる傾向があり、単一因子で進行度、悪性度を非常によく反映する反面、それらの危険因子陽性例には高進行度のものが

多く含まれることから高度進行例では多くの因子の影響が重なるものと推察される。また荒木ら¹²⁾が述べているように mp 癌の再発形式の主体は血行性転移でありそれらの危険因子の解明は非常に重要な意義を有するものと考えられる。しかしながら血行再発に着目した組織学的検索は少なく、多くの研究では危険因子は遠隔成績の違いを基にして論ぜられている。

そこで比較的早期の症例である深達度 mp 大腸癌に対象を絞り転移群、非転移群の2群に分けその肝、遠隔転移に及ぼす臨床的、病理組織学的因子を retrospective に検討した。その結果われわれの検討では mp 癌の遠隔転移と相関する因子として1) 腫瘍が肛門管にかかわるもの、2) 組織型が中分化腺癌であるもの、3) 深達度が mp₂であるもの、4) リンパ節転移の存在、5) budding が3で高度のもの、6) 中型の静脈に腫瘍塞栓像が認められるものの6因子があげられた。一方、腫瘍の大きさ、肉眼型、ly、v、組織学的多様性と mp 大腸癌の肝、遠隔転移に関しては有意な関係は見いだせなかった。各因子の重みづけは例数が14例と少ないため今回の検討結果のみでは一概に述べることは危険であるが単因子の検討では χ^2 値は大きい順に塞栓像、深達度、リンパ節転移と続いた。遠隔転移をきたす機序として、静脈腫瘍塞栓像の関わりは転移形成に高度な血管侵襲が大きく関わることを示すものと考えられる。占居部位が血行支配が複雑な肛門管にかかる症例で遠隔転移が多いという結果や同部位の遠隔転移は大循環を経路としたと考えられる肺転移例の割合が多いという結果は血管侵襲から経静脈的に遠隔転移が形成されることを示すものと考えられる。しかし、今回の検討では腫瘍塞栓陰性、v 陰性の例が5例に認められ血行性とは考えにくい例も存在しており、それらの転移経路の検討がさらに必要と考えられる。

今回、これら因子を満たすものの因子数別にその予後を検討したところ陽性となる因子の数が0のものは5年生存率100%であり、陽性となる因子の数が増加するごとにその遠隔成績は不良となった。このことは単一の因子では予測しえない遠隔転移症例の拾い上げにはこのような多因子による検討が有効である可能性を示すものと考えられる。

近年、効果が薄いとされていた消化管の癌に対しても chemical modulation を用いた有効な補助化学療法が出現してきた¹³⁾。同時に遠隔転移をきたす危険群に対して集中的に補助化学療法を行うことが今後の

新たな課題と思われるが、現在、このような観点にたった prospective な報告はまだ少ない⁹⁾。深達度 mp の癌は一般的には進行癌と考えられ術後の補助化学療法が行われることが多いと考えられるが多くの症例では再発も少なく不要な化学療法が行われている可能性もある。今後はこれら遠隔転移を規定する因子をさらに明確にし、それら悪性度を考慮に入れた効率的な補助化学療法が検討されるべきと考えられる。

なお、本論文の要旨は第50回日本大腸肛門病学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 安井信隆, 渡邊昌彦, 寺本龍生ほか: 大腸 pm 癌に対するリンパ節郭清範囲に関する検討. 日消外会誌 28: 1995—2001, 1995
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約. 改訂第5版. 金原出版, 東京, 1994
- 3) 布村正夫: 大腸 pm 癌の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病会誌 40: 755—765, 1987
- 4) 大木繁男, 島田 紘: リンパ節転移からみた直腸 pm 癌の治療方針. 胃と腸 27: 1309—1313, 1992
- 5) 猪野 満, 田中隆夫, 竹内 俊ほか: 大腸 pm 癌の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病会誌 45: 341—345, 1992
- 6) 長谷和夫, 望月英隆, 小池聖彦ほか: 直腸癌における腫瘍放出の予後規定因子としての意義に関する検討. 日消外会誌 25: 2765—2772, 1992
- 7) 白水和雄, 磯本浩晴, 諸富立寿ほか: 大腸癌における組織形態学的多様性の意義. 日本大腸肛門病会誌 45: 855—862, 1992
- 8) 白水和雄, 磯本浩晴, 諸富立寿ほか: 大腸癌のリンパ管侵襲 Prospective study による予後因子としての評価について. 日外会誌 92: 1686—1692, 1991
- 9) 久保隆一, 待寺則和, 大塚浩史ほか: 消化器癌切除後の補助療法と follow-up の実際—我々のプロトコール大腸癌. 消外 18: 297—306, 1995
- 10) 上野雅資, 太田博俊, 関 誠ほか: 直腸 pm 癌の検討—リンパ節転移と側方転移に関して—. 日本大腸肛門病会誌 44: 941—944, 1991
- 11) 飯田 明: 大腸癌の組織型と治療成績とくに高分化腺癌と中分化腺癌の生存率の違いについて. 日本大腸肛門病会誌 43: 533—541, 1990
- 12) 荒木靖三, 磯本浩晴, 諸富立寿ほか: 直腸 pm 癌の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病会誌 44: 105—110, 1991
- 13) 小倉徳裕, 平松義文, 荒木 浩ほか: 進行, 再発消化器癌に対する 5-FU+low dose CDDP 併用療法と在宅化学療法への応用. 癌と化療 22: 433—438, 1995

Distant Metastasis of Colorectal Cancer that Extend into Only Muscularis Propria —A Clinico Pathological Study—

Takashi Itoh, Takayuki Morita, Fumihiko Nakamura and Mitsuru Konn
Department of Surgery, School of Medicine, Hiroaki University

To determine the histological predictors of distant metastasis of advanced colorectal cancer that extends into only the muscularis propria, 119 patients were examined clinically and histopathologically. Distant metastasis was found in 14 patients, and in 100 patients, there was no metastasis or local recurrence. Three patients with local recurrence, one patient with peritoneal dissemination and one patient with paraaortic lymph node metastasis were excluded from this study. Six clinicopathological characteristics were identified as risk factors for distant metastasis: 1) tumor in proctos; 2) moderately differentiated adenocarcinoma; 3) invasion of the tumor into the outer longitudinal muscle; 4) prominent tumor budding (small clusters of undifferentiated cancer cells ahead of the invasive front); 5) vascular embolization by tumor cells in medium-sized vessels. 6) lymph node metastasis. In contrast, the cumulative survival rate for patients with no risk factor was 100%, and the survival rates for patients with one, two and more than three positive factors were 97.6%, 81.9%, 53.1% ($p < 0.05$) respectively. To perform appropriate adjuvant chemotherapy in relatively early advanced colorectal cancer, it is useful to predict distant metastasis by histological examination.

Reprint requests: Takashi Itoh: Department of Surgery, School of Medicine, Hirosaki University
5 Zaihucho, Hirosaki, 036 JAPAN
