

症例報告

腫瘤形成性膵炎との鑑別に苦慮した膵原発小細胞癌の1例

水府病院外科, 筑波大学消化器外科¹⁾, 同 病理²⁾

牛嶋 良 小田 竜也¹⁾ 古謝 進 石川 誠
川崎 卓也¹⁾ 柳沢 和彦¹⁾ 飯嶋 達生²⁾ 大河内信弘¹⁾

症例は49歳の男性で、46歳時に膵炎の治療歴がある。心窩部痛を主訴に当院紹介入院。血清アミラーゼ716IU/lと高値を示し腹部CTで膵頭部に3.5cm大の低吸収域を認めた。magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)で主膵管は膵頭部で狭細化していたが途絶はなく、腫瘤形成性膵炎と診断し治療を行った。その後、黄疸が出現した時点における胆管・膵管像は領域性をもった狭細化を示すものの途絶はなく、通常型膵癌は否定的であった。しかし、その後の腹部CTで膵頭部後面から傍大動脈領域にかけてリンパ節腫脹が数個出現し、この段階で初めて特殊型膵腫瘍を考慮する必要があると気づき腫瘍生検を施行、組織学的に小細胞癌を確認した。胸部CTで肺病変は認めず、膵原発の小細胞癌と診断した。小細胞癌を含めた特殊型膵腫瘍は本症例のように膵管や胆管に不整や途絶を示さないことがあり、同様の所見を示す腫瘤形成性膵炎との鑑別を要する。

はじめに

特殊型膵腫瘍の一つである小細胞癌 (small-cell carcinoma; 以下, SCC)は原発性膵腫瘍の中の約1%前後を占めるにすぎないが¹⁾, 通常型の浸潤性膵管癌よりもその予後はさらに悪いことが多く注目される。診断時にすでに転移を伴った進行例であることが多く、たとえ外科的切除を含めた集学的治療を行ったとしても多くの症例は1年以内に死亡する。特殊型膵腫瘍の多くは比較的軟らかいため膵管が腫瘍内を穿通・開存し、鑑別診断として同様の所見を示す腫瘤形成性膵炎 (tumor-forming pancreatitis; 以下, TFP)を考慮する必要がある。今回、我々は膵管の途絶や胆管の閉塞像を示さず診断に苦慮した膵 SCCの1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 49歳, 男性

主訴: 心窩部痛

既往歴: 46歳時, 急性膵炎で入院治療。

飲酒歴: ウイスキー 3杯/日程度

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2003年7月初めより心窩部痛が出現、徐々に増強するため7月末に近医受診。血清アミラーゼは1,058IU/lに上昇しており、急性膵炎の疑いで当院紹介となった。

入院時現症: 心窩部に圧痛を認めるが反跳痛および筋性防御は認めず、腫瘍も触知せず。

入院時血液検査所見: 血清アミラーゼは716IU/lと高値を示したが肝胆道系酵素の上昇は軽度で、T-Bil 0.89mg/dlと黄疸も認めなかった。腫瘍マーカーはCEAが2.3ng/ml, CA19-9が50.2U/ml, DUPAN-2が100U/mlであり、軽度上昇している程度であった。

入院時腹部CT所見: 膵頭部内に限局する境界不明瞭な3.5cm大の低吸収域 (low density area; 以下, LDA)を認め、その末梢の主膵管は平滑な拡張像を示した。明らかなリンパ節腫脹は認めず、膵石や膵実質の石灰化などの慢性膵炎を疑う所見や膵周囲の液体貯留も認めなかった (Fig. 1)。

入院時MRCP所見: CT上の膵頭部のLDAに一致した領域の膵管および総胆管は狭細化してい

<2005年3月30日受理>別刷請求先: 小田 竜也
〒305-8575 つくば市天王台1-1-1 筑波大学臨床
医学系消化器外科

Fig. 1 A : Abdominal enhanced CT on admission showed a LDA on pancreatic head, 3.5 cm in diameter (arrow heads). B : The distal side of MPD was dilated (arrow).

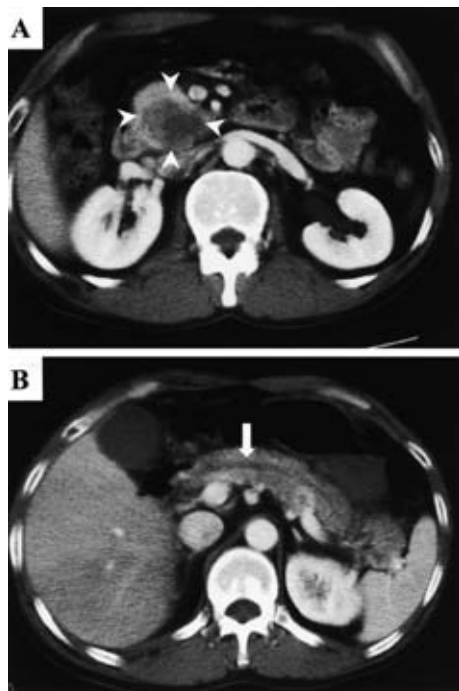
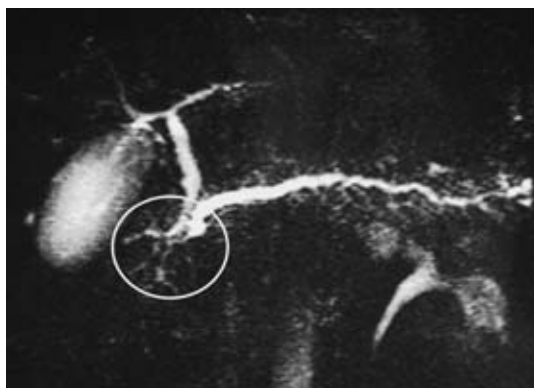
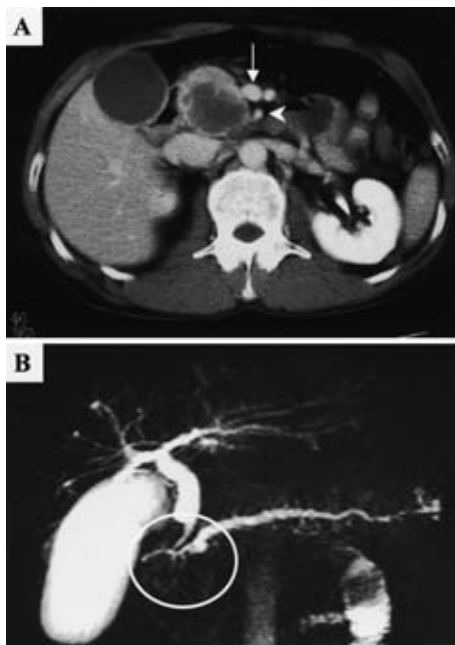


Fig. 2 MRCP on admission showed the patency of MPD and its branches (in circle).



たが粘膜面の不整は認めず、途絶はしていなかった。LDA 内の膵管の分枝も明瞭に追うことができた (Fig. 2)。

Fig. 3 A : CT after treatment for pancreatitis showed a little expansion of LDA, but the LDA involved neither superior mesenteric artery (arrow head) nor vein (arrow). B : MRCP after treatment for pancreatitis showed compressive narrowing of MPD, but no obstruction (in circle).



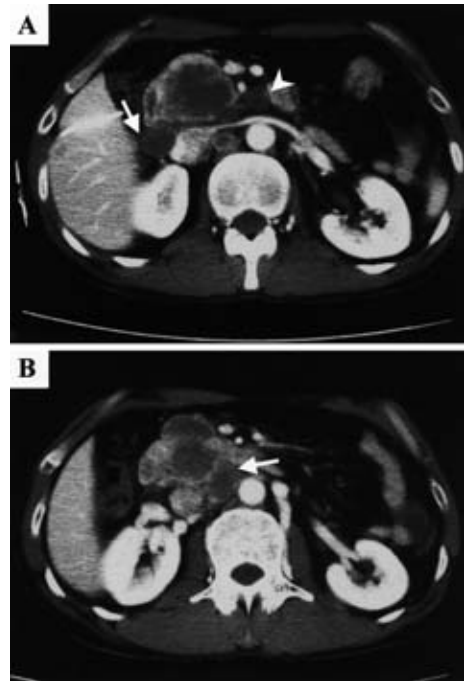
膵頭部に生じた腫瘍性病変の可能性を否定できなかったが、急性膵炎の既往と飲酒歴があり、膵管および胆管の所見が乏しいため TFP を第 1 に考え、蛋白分解酵素阻害剤、H₂ ブロッカー、抗生物質による膵炎に準じた治療を行った。腫瘍マーカーの軽度上昇も非悪性病変に伴う膵・胆管閉塞のためと考えた。

診断過程：3 週間の膵炎治療で血清アミラーゼは 130IU/l まで低下したが心窩部痛は改善しなかった。腹部 CT で LDA はやや拡大していたが、MRCP では膵管の途絶像を認めなかった (Fig. 3)。その後、T-Bil 1.46mg/dl の黄疸と肝胆道系酵素の上昇 (AST 140IU/l, ALT 336 IU/l, ALP 1,971IU/l, γ -GTP 682IU/l) も認めるようになり、8 月末に経皮経肝胆囊ドレナージ (percutaneous transhepatic gallbladder drainage ; 以下, PTGBD) を施行した。また, PTGBD 後の

Fig. 4 Cholangiography from PTGBD tube showed filiform stenosis of lower CBD (arrow heads), but contrast media was flowing out to duodenum.



Fig. 5 CT after PTGBD showed swelling of regional lymph nodes. A: The lymph nodes of #13 (arrow) and #14 (arrow head) were swelling. B: The lymph node of #16 (arrow) was swelling.



9月中旬に腹部CTを再検した。

PTGBDチューブ造影所見：膵頭部全長にわたって外部からの圧排による総胆管の滑らかな糸状の狭細化を認めたが、造影剤は十二指腸まで流出していた (Fig. 4)。

PTGBD後の腹部CT所見：膵頭部のLDAの範囲は4.4cmに拡大した。また、膵頭部後面に#13, 上腸間膜動脈根部に#14, 下大静脈と大動脈の間に#16のリンパ節が最大径2.5cmまでに腫脹していた (Fig. 5)。

この段階で悪性の膵腫瘍である可能性が高いと考え、腫瘍の質的診断のため9月末にUSガイド下に腫瘍の針生検を施行した。

病理組織学的所見：HE染色において細胞質に乏しくクロマチンの増加した楕円形の核を有する細胞が線維性の間質を伴って充実性に増殖していた。免疫組織化学的染色ではsynaptophysin, N-CAM, pankeratinが陽性で、CD3, CD20, CD45が陰性であることから小細胞癌と診断した (Fig. 6)。

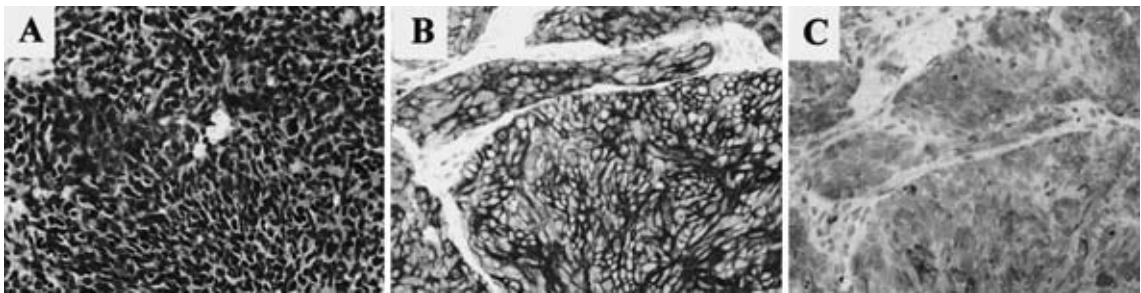
胸部CTでは明らかな病変を認めないことから肺小細胞癌の膵転移ではなく、膵原発小細胞癌と診断した。

治療経過：肺小細胞癌に準じてCDDP+etoposideによる化学療法を2クール施行した後、原発巣に50.4Gyの電子線を照射した。その結果、原発巣およびリンパ節腫脹は縮小傾向を示したが多発性肝転移が出現した。骨髄抑制のために化学療法の継続も困難となり、初発より9か月で肝不全により永眠された。

考 察

浸潤性膵管癌は膵腫瘍の8割以上を占め²⁾、通常型膵癌と表現されるのに対し、それ以外の膵腫瘍は非通常型もしくは特殊型膵腫瘍と呼ばれる。特殊型膵腫瘍に含まれるのは膵管内乳頭粘液性腫瘍や膵粘液性嚢胞腫瘍を含む嚢胞性腫瘍、悪性リンパ腫やカルチノイドなどの非上皮性腫瘍、インス

Fig. 6 The tumor cells with poorly cytoplasm and hyperchromatic oval nuclei showed solid proliferation with fibrous stroma (A : HE stain, $\times 40$). This fibrous stroma showed strong immunohistochemical staining for synaptophysin (B) and CD56 (N-CAM) (C).



リノーマ、ガストリノーマなどの膵島細胞腫瘍(内分泌腫瘍)と多岐にわたる。分化方向不明な上皮性腫瘍である小細胞癌(以下、SCC)もこの特殊型膵腫瘍に含まれるが、膵癌全体の1%前後を占めるに過ぎない非常にまれな腫瘍である¹⁾。1983年から2004年の医学中央雑誌、および1966年から2004年のPubMedで検索しえた30例の報告と自験例の概要をTable 1に示す^{3)~19)}。男性、60歳以上にやや多い傾向があるが、膵頭部・体部・尾部いずれの部位にも発生しうる臨床・疫学的特徴の少ない腫瘍である。多くの症例における治療の中心は肺小細胞癌に準じた化学療法であり、主にDE療法(CDDP, etoposide)が行われている。手術療法や放射線療法と組み合わせた集学的治療を行った症例も散見されるが、治療前診断が困難であることや症例数が少ないことから確立した治療方針がないのが現状である。積極的な治療にも関わらず大半の症例は1年以内に死亡しておりその予後は極めて不良であるが、1年以上の生存期間を得た症例も少数ながら認められる⁶⁾⁷⁾¹¹⁾¹²⁾。それらの多くにDE療法が行われているが⁵⁾⁷⁾¹¹⁾、悪性リンパ腫の治療に準じたCAV療法(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine)やCHOP療法(cyclophosphamide, doxorubicin, vindesine, prednisolone)が奏功した例もあり⁶⁾¹²⁾、今後も適切な化学療法を選択・開発していくことがSCCに対する治療の鍵といえそうである。

SCCの中には化学療法に対する感受性があり長期生存を期待できるものも存在することから、

その治療前診断は重要である。しかし、Table 1に示したようにSCCの症例の半分以上は開腹手術もしくは剖検で初めて診断されており、その治療前診断が困難である実情がうかがえる。SCCを疑う症候として、肺小細胞癌と同様のParaendocrine syndrome (Cushing症候群や高カルシウム血症)が参考になるという報告があるが³⁾⁵⁾、本症例でこれらを疑う所見は認めなかった。また、血液検査としては肺小細胞癌のマーカーであるneuron specific enolase (以下、NSE)が上昇することやNSEが病勢評価に有用であったという報告がなされているが¹⁰⁾¹²⁾¹⁸⁾、本症例でのNSEを含めた腫瘍マーカーはすべて正常範囲であった。Paraendocrine syndromeやNSEの診断的意義については今後の症例の蓄積を待たねばならない。

一方、画像所見のみでSCCと診断することは過去の報告からみても現実的には困難のようである。Ichikawaら¹⁷⁾が報告したSCC3例のうち2例は悪性リンパ腫、1例は肺小細胞癌の膵転移と術前診断し、Namienoら¹⁶⁾は膵島細胞腫瘍と診断している。SCCは発見時に腫瘍が大きくリンパ節腫脹や肝転移を伴った進行癌がほとんどであることから、手術可能例のほとんどが通常型膵癌、もしくはSCC以外の特殊型膵腫瘍だと誤って術前診断されてきたのであろう。ここで膵腫瘍(特に膵頭部)の膵管像および胆管像に着目してみる。通常型膵癌は間質の強い線維化により‘硬い’腫瘍となり、その結果、膵管および胆管は比較的早期から不整や途絶、閉塞像を示すことが多い。それ

Table 1 Reported cases of primary small-cell carcinoma of the pancreas

Reporter	Reference	Age	Gender	Location	Size	Confirmation of Diagnosis	Treatment	Observation Period (month)	Outcome
Corrin B ³⁾ (1973)	3	50	F	PT	4cm	A	P	2weeks	D
Reyes CV ⁴⁾ (1981)	4	42	M	PB	N.S.	A	P	1	D
		67	M	PH	N.S.	A	P	1	D
		62	M	PH	N.S.	A	P	2	D
		54	M	PH	N.S.	A	P	2	D
		73	M	PH	N.S.	A	P	1	D
Hobbs RD ⁵⁾ (1984)	5	66	M	PH	N.S.	A	P	several days	D
Yamamoto H (1988)		51	M	PB-PT	N.S.	A	P	3	D
Duggan DB ⁶⁾ (1989)	6	32	F	PH	1cm	O	O + C (CAV)	21	L
Morant R ⁷⁾ (1989)	7	54	M	N.S.	N.S.	B	C (MACC)	50	L
Niimi M ⁸⁾ (1989)	8	63	M	PH	2 × 2 × 1cm	O	O + C (5FU)	9	D
Motojima K ⁹⁾ (1990)	9	67	M	PB	5cm	B	R + C (CDDP)	4	D
		70	M	PB	5cm	A	C (MMC, 5FU)	2	D
O'Connor TP ¹⁰⁾ (1992)	10	62	M	PH	9cm	O	O + C (DE)	2	D
Ishii T ¹¹⁾ (1992)	11	40	M	PT	N.S.	B	O + R + C (DE)	17	L
Aida T (1992)		68	M	PH-PB	N.S.	B+A	R + C	N.S.	D
Tokuhiro N ¹²⁾ (1993)	12	74	F	PB-PT	N.S.	B+A	C (CHOP)	18	D
Chetty R (1993)		59	M	N.S.	N.S.	A	P	2weeks	D
Morikawa T (1994)		40	M	PT	4.9 × 2.2 × 2.4cm	O	O	N.S.	N.S.
Wahid NA ¹³⁾ (1996)	13	51	M	PH	N.S.	B	C (DE, CAV) + R	9	D
Nakamura Y (1996)		69	F	PH	N.S.	O	O + C (DE)	15	D
Shimada K (1996)		37	M	PB-PT	N.S.	B	C (DE)	17	D
Nobuoka A ¹⁴⁾ (1996)	14	59	F	PH-PB	11 × 8 × 10cm	B	C (DE, CODE)	10	L
Ordóñez NG ¹⁵⁾ (1997)	15	37	F	PH-PB	N.S.	O	O + R	6	D
Namieno T ¹⁶⁾ (1997)	16	71	M	PB-PT	2.5 × 3.2cm	O	O	6	D
Ichikawa T ¹⁷⁾ (2000)	17	66	M	PH	7cm	O	O	N.S.	N.S.
		45	M	PH	5.5cm	O	O	N.S.	N.S.
		75	M	PH	5cm	O	O	N.S.	N.S.
Tanaka K ¹⁸⁾ (2001)	18	50	F	PH	3 × 3cm	B	C (DE, CAV) + R	12	D
Matubayashi H ¹⁹⁾ (2004)	19	68	M	PH-PB, PT	4.5cm, 1.5cm	B	C (DE) + R	4	D
Our case (2005)		49	M	PH	3.5cm	B	C (DE) + R	9	D

PH : pancreatic head, PB : pancreatic body, PT : pancreatic tail, A : autopsy, B : biopsy, O : operation, P : palliative care, R : radiation, C : chemotherapy, D : death, L : living, N.S. : not stated

CAV : cyclophosphamide, adriamycin and vincristine, MACC : methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide and lomustine, 5FU : fluorouracil, CDDP : cisplatin, MMC : mitomycin C, DE : cisplatin and etoposide, CHOP : cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisolone

とは対照的に、SCC(転移性腫瘍も含む)は細胞成分が豊富で軟らかく圧排性の増殖像を示すという性質により、膵管および胆管は途絶、閉塞像を示さないことが多いとされる¹⁷⁾。実際、本症例はリンパ節腫脹が出現した状況でもなお、膵管・胆管は途絶には至らなかった。この膵管および胆管の開存性が比較的保たれる点がSCCの画像における特徴の一つといえそうである。しかし、これは他の比較的軟らかい特殊型膵腫瘍、特に悪性リンパ腫にも当てはまる所見であり、それらとの鑑別を要する¹⁷⁾²⁰⁾。

さらに、本症例の入院初期のようにリンパ節転移や脈管侵襲を認めないような段階では腫瘍性病変のみならず炎症性の良性疾患であるTFPを鑑別する必要があり、本症例の早期診断で最も苦慮したのはこの点である。一般的に、TFPではいわゆるpenetrating duct sign(以下、PD sign)と表現される腫瘍内を膵管が貫通する所見が典型的とされ、膵管の狭窄はあってもなだらかで分枝まで描出されることが多い²¹⁾²²⁾。これは通常型膵癌との鑑別点の一つであり、本症例も当初よりこの点で通常型膵癌は否定的であると考えていた。一方で、PD signは先述したSCC、悪性リンパ腫などの膵管像と類似しており、常に特殊型膵腫瘍はその鑑別診断として残しておかなければならない。本症例は入院時に膵炎を併発していたことは事実であるが、特殊型膵腫瘍を強くその鑑別診断にあげていけば腫瘍に膵炎が随伴した像ととらえることは可能であったはずである。問題は本症例に飲酒歴と急性膵炎の既往があることにとらわれてしまったために、診断に際して一元的にTFPと思い込んでしまった点にある。PD signとはあくまでも画像形態的特徴を表現した言葉であり、決して悪性腫瘍を否定するものではないことを認識しておく必要がある。

以上のように、臨床症候や画像所見のみで小細胞癌と診断することは困難であるのが現状であり、治療前診断に最も有用な手段は生検であると考え、過去の報告をみても、治療前診断がなされたのは生検が可能であったケースがほとんどであった。本症例も腫瘍と腹壁との間に腸管などの

介在がないため安全に超音波ガイド下に経皮腫瘍生検を施行、診断を確定することができた。経皮的膵生検には癌の播種の誘発を危ぐする意見があるが²³⁾、最近では超音波内視鏡下で経十二指腸的に穿刺吸引生検を安全に施行できる例が増加している²⁴⁾。いずれの方法にせよ、本症例の経験が示すように安全に施行可能であると判断できれば積極的に生検を行い、腫瘍の質的診断に努めるべきであると考え、

文 献

- 1) Pour PM, Konishi Y, Klöppel G et al : Atlas of exocrine pancreatic tumors. Springer-Verlag Tokyo, Hong Kong, 1994, p207—209
- 2) 日本膵癌学会膵癌登録委員会 : 日本膵癌学会膵癌登録20年間の総括. 膵臓 **18** : 101—169, 2003
- 3) Corrin B, Path MRC, Gilby ED et al : Oat cell carcinoma of the pancreas with ectopic ACTH secretion. Cancer **31** : 1523—1527, 1973
- 4) Reyes CV, Wang T : Undifferentiated small cell carcinoma of the pancreas. Cancer **47** : 2500—2502, 1981
- 5) Hobbs RD, Stewart AF, Ravin ND et al : Hypercalcemia in small cell carcinoma of the pancreas. Cancer **53** : 1552—1554, 1984
- 6) Duggan DB, Anderson B, Gordon LP : Small cell carcinoma of the pancreas in association with a choledochal cyst : immunohistochemical characterization and complete response to combination chemotherapy. Med Pediatr Oncol Suppl **17** : 506—509, 1989
- 7) Morant R, Bruckner HW : Complete remission of refractory small cell carcinoma of the pancreas with Cisplatin and Etoposide. Cancer **64** : 2007—2009, 1989
- 8) 新見正則, 雨宮 哲, 梅本俊治ほか : 膵原発の小細胞癌と思われる1例. 日消病会誌 **86** : 2265—2268, 1989
- 9) Motojima K, Furui J, Terada M et al : Small cell carcinoma of the pancreas and biliary tract. J Surg Oncol **45** : 164—168, 1990
- 10) O'Connor TP, Wade TP, Sunwoo YC et al : Small cell undifferentiated carcinoma of the pancreas. Cancer **70** : 1514—1519, 1992
- 11) 石井辰明, 小林省二, 原藤和泉ほか : 原発性膵小細胞癌の1例. 胆と膵 **13** : 525—529, 1992
- 12) 徳弘直紀, 鈴木康夫, 深澤 毅ほか : CHOP療法が奏功した膵原発の小細胞癌の1症例. 日消病会誌 **90** : 2162—2167, 1993
- 13) Wahid NA, Neugut AI, Hibshoosh H et al : Response of small cell carcinoma of pancreas to a small cell lung cancer regimen : a case report. Cancer Invest **14** : 335—339, 1996
- 14) 信岡 純, 幸田久平, 松本修二ほか : 全身科学療法により腫瘍の消失をみた膵原発小細胞癌の1

- 例—本邦報告6例の集計を加えて—。旭川赤十字病医誌 10 : 102—106, 1996
- 15) Ordóñez NG, Cleary KR, Mackay B : Small cell undifferentiated carcinoma of the pancreas. *Ultrastruct Pathol* 21 : 467—474, 1997
- 16) Namieno T, Koito K, Nagakawa T et al : Diagnostic features on images in primary small cell carcinoma of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 92 : 319—322, 1997
- 17) Ichikawa T, Federle MP, Ohtomo K et al : Atypical exocrine and endocrine pancreatic tumors (anaplastic, small cell, and giant cell types) : CT and pathologic features in 14 patients. *Abdom Imaging* 25 : 409—419, 2000
- 18) 田中康平, 藤原 緑, 近藤久也ほか : 進行膵小細胞癌の1剖検例. 日消病会誌 98 : 668—674, 2001
- 19) Matsubayashi H, Fujiwara S, Kobayashi Y et al : A small cell carcinoma of the pancreas with a high level of serum proGRP. *J Clin Gastroenterol* 38 : 834—835, 2004
- 20) Merkle EM, Bender GN, Brambs HJ : Imaging findings in pancreatic lymphoma. *Am J Roentgenol* 174 : 671—675, 2000
- 21) 朝倉 徹, 山極哲也, 下瀬川徹 : 腫瘍形成性膵炎。—診断は可能か—。胆と膵 21 : 1005—1011, 2000
- 22) 小林 剛, 藤田直孝, 野田 裕ほか : ERCPとEUSによる腫瘍形成性膵炎の診断. 胆と膵 20 : 285—292, 1999
- 23) Hirooka Y, Goto H, Itoh A et al : Case of intraductal papillary mucinous tumor in which endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy caused dissemination. *J Gastroenterol Hepatol* 18 : 1323—1327, 2003
- 24) 原 和生, 山雄健次, 大久保賢治ほか : 超音波内視鏡下吸引穿刺生検の適応と成績. 胆と膵 24 : 427—431, 2003

A Case of Primary Small Cell Carcinoma of the Pancreas Confused with Tumor-Forming Pancreatitis in Diagnosis

Ryo Ushijima, Tatsuya Oda¹⁾, Susumu Koja, Makoto Ishikawa,

Takuya Kawasaki¹⁾, Kazuhiko Yanagisawa¹⁾, Tatsuo Iijima²⁾ and Nobuhiro Okouchi¹⁾

Department of Surgery, Suifu Hospital

Department of Surgery¹⁾ and Department of Pathology²⁾, Tsukuba University

A 49-year-old man with a history of pancreatitis 3 years previously was referred to our hospital for epigastralgia. Laboratory studies revealed a high serum amylase value of 716IU/l. Abdominal CT showed a low density area (LDA) of 3.5cm in diameter in the pancreatic head. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) revealed segmental narrowing of the main pancreatic duct (MPD) in the pancreatic head, but no obstruction, and the patient was treated for tumor-forming pancreatitis. Subsequently, laboratory studies revealed high hepato-biliary enzyme value and cholangiopancreatogram showed segmental narrowing, but no obstruction. So, it was unlikely that the diagnosis was conventional pancreatic cancer. But abdominal CT afterwards showed enlargement of the LDA and swelling of several lymph nodes from posterior of the pancreatic head to the para-aortic region. Then, intending to make a definitive diagnosis of possible neoplastic disease, percutaneous fine-needle biopsy was performed 2 months after admission, and the pathological findings showed a small-cell carcinoma pattern. Since CT of the chest showed no clear lesions in the lung, a diagnosis of primary small-cell carcinoma of the pancreas was made. Atypical pancreatic tumors, including small-cell carcinomas, sometimes do not obstruct the pancreatic duct or bile duct, as in this case. We realized the importance of differentiation from tumor-forming pancreatitis, which yields similar findings on cholangiopancreatograms.

Key word : primary small-cell carcinoma of the pancreas, atypical pancreatic tumors, tumor-forming pancreatitis

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 38 : 1462—1468, 2005]

Reprint requests : Tatsuya Oda Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine Tsukuba University
1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, 305-8575 JAPAN

Accepted : March 30, 2005