

症例報告

## 脾 mucinous epithelial cysts を合併した腹膜偽粘液腫の1例 —原発臓器診断についての臨床的考察—

洛和会音羽病院外科

高橋 裕 山口 哲哉 武田 亮二  
坂田 晋吾 山本 道宏

症例は61歳の男性で、腹腔内嚢胞性腫瘍・腹膜偽粘液腫・早期胃癌の診断で開腹し、巨大脾嚢胞摘出術と偽粘液腫除去手術のみ施行した。免疫染色で腹水粘液はMUC1(-) MUC2(+) MUC5AC(+), 脾臓はmucinous epithelial cystで嚢胞壁細胞はCK-7(-) CK-20(+) CEA(+) Vimentin(-)を示し、下部消化管に原発巣の存在が強く示唆された。7か月後再開腹し、胃局所切除術と虫垂切除術を施行、粘液性腹水と腹腔内粘液腫の消失が確認された。一方、虫垂に粘液嚢胞腺癌が見い出され、病理学的に虫垂原発腹膜偽粘液腫と最終診断された。虫垂は外見上正常で病理学的に悪性度の低い病巣であるのに対し、2次性脾病変が著明に巨大化した本症例の特異な病態の機序につき文献を参考に考察した結果、虫垂の粘液嚢胞腺癌の粘液細胞が腹腔内に散布され、一部が脾門部に集積して脾内に侵入し、過剰生産されたMUC2ムチンが、虫垂とは異なりドレナージ経路のない脾内に多量に貯留したものと考えられた。

### はじめに

腹膜偽粘液腫(Pseudomyxoma peritonei; 以下, PMP)は虫垂原発説に落ち着いてきたが、卵巣など他臓器発生も認められる。我々は脾粘液嚢胞を合併したPMP症例を経験し外見的にほぼ正常な虫垂と巨大な脾粘液嚢胞に注目し、脾原発の可能性も考慮して発生機序を検討した。

### 症 例

症例: 61歳, 男性

主訴: 腹部膨隆, 緊満

既往歴: 平成8年クモ膜下出血, VPシャント術

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成16年4月頃から、腹部膨満と体重増加に気づいていたが放置していた。5月下旬に当院受診し腹部超音波検査と腹部単純CTで大量の腹水貯留および腹部腫瘤を指摘されて入院した(Fig. 1a, b)。

入院時現症: 身長163.5cm, 体重74kg。1か月半で10kg体重増加していた。腹部は著明に膨隆して緊満状態のため、左腹部に腫瘤を触知する以外は触診上詳細不明であった。

入院時血液検査所見: 軽度貧血(Hb 9g/dl)と低蛋白血症(T-Pro 4.8g/dl, Alb 2.2g/dl)を認めた。CEA (5.8ng/ml), CA19-9 (29.7U/ml)はほぼ正常であった。

腹部造影CT: 大量の腹水が貯留し、左側腹部には多房性で隔壁に一部石灰化を伴う25×20×15cmの嚢胞性腫瘤を認めた。脾尾部と一部脾体部の脾静脈は同定不能で、嚢胞壁と実質部分は淡く描出された(Fig. 2a, b)。

腹水穿刺細胞診: 粘稠なゼリー状腹水, Class III, atypical cells with pseudomyxoma peritoneiと診断された。

胃内視鏡検査: 胃角上部前壁にIIc病変, 生検でadenocarcinoma, Group Vと診断された。

大腸内視鏡検査: 疼痛のためS状結腸で中止した。この範囲に異常所見を認めなかった。

その他の検査は本人の同意が得られず、平成16

Fig. 1 Abdominal sonography (a) and plain CT (b)



Fig. 2 Enhanced CT shows massive ascites and large multicystic mass with calcification in septa. Pathognomonic “scalloping” of the liver is not seen (a). The tumor occupied almost all the left abdominal cavity (b).



年6月中旬に手術を施行した。

初回手術所見：上腹部正中切開で開腹し、ゼリー状腹水10lを吸引除去した。左横隔膜下の胃の側方に巨大な嚢胞性腫瘍を認め、一部嚢胞が破裂し粘稠な内容液が漏出していた。脾腫瘍と診断し、後腹膜臓器と剥離困難なため臍尾部と左副腎を合併切除する方針で腫瘍摘出を行った。摘出後腹腔内に散在する粘液腫を極力除去し10lの生食で洗浄した。胃・腸管壁の浮腫が高度なため、胃癌と虫垂の切除および抗癌剤腹腔内投与も中止した。

切除標本：脾腫瘍は25×20×15cm，3,420gで脾門側は多房性嚢胞に占められ、剖面で嚢胞周囲に圧排され薄層となった脾組織を認めた (Fig. 3 a, b)。

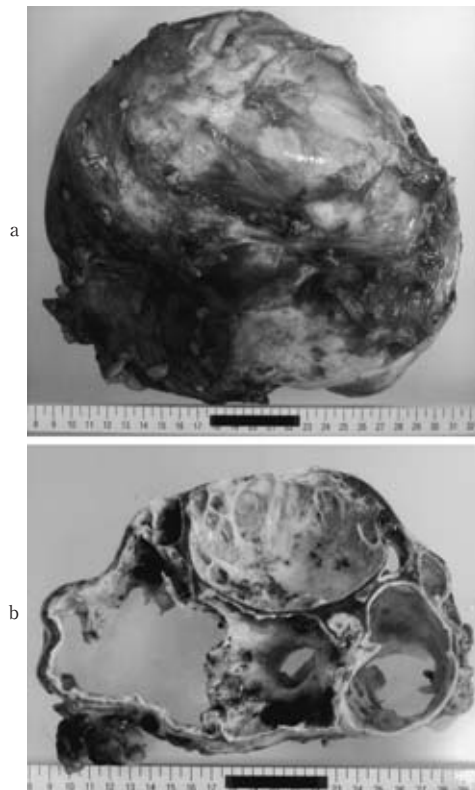
病理所見：mucinous epithelial cysts of the spleen，隔壁には胞体に粘液を貯留した円柱上皮細胞 (Goblet cells) を認めた。部分的に核腫大や核小体が見られ、異形性があると診断された (Fig. 4a, b)。切除標本に副腎組織は認められ腫瘍とは

離れていたが臍組織は認められず、臍尾部と思われた部分は炎症性癒痕組織であり、腫瘍と臍臓とは連続性がなかったことが判明した。

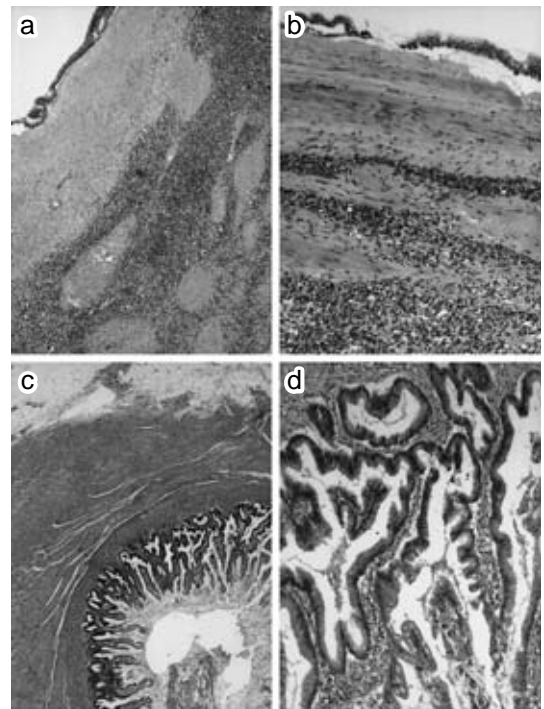
免疫染色結果：CK (cytokeratin)-7は胃・臍臓・卵巣では陽性で大腸・虫垂で陰性，CK-20陽性率は虫垂で100%，胃・臍臓で約30%，MUC2陽性率は虫垂100%，胃30%，臍臓9.3%，MUC6陽性率は胃・臍臓は30%，虫垂は0%とされる<sup>1)</sup>。CEAは通常の検査法では臍疾患で陰性とされる<sup>2)</sup>。CK-7(-)，CK-20(+)，CEA(+)，MUC2(+ )の染色結果から、胃および臍臓原発は否定的で下部消化管原発巣が強く疑われた (Table 1)。

初回手術から4週間後、その後の治療を一切拒否して退院した。術後7か月後、胃癌の治療と虫垂切除術によりようやく同意して平成17年1月上旬

**Fig. 3** Resected splenic tumor (a). The cut surface shows the multilocular cysts of variable sizes displacing the parenchyma of the spleen (b).



**Fig. 4** Microscopic figures of the spleen (a, b) and the appendix (c, d). H.E. stains original magnification a -  $\times 100$ , b -  $\times 200$ , c -  $\times 40$ , d -  $\times 200$



再手術となった。

再開腹所見：上腹部正中切開。ダグラス窩に約10–20ml程度の漿液性腹水を認めたが、ゼリー状粘性腹水と偽粘液腫の残存はなかった。虫垂は軽度腫張のみでほぼ正常，周囲との癒着や表面の裂隙は認めなかった。胃の病理所見は Adenocarcinoma (tub1), m, ly0, v0, Stage Iであり，漿液性腹水の細胞診で Class III b Atypical cells が認められた。虫垂の病理所見は異型性が低く良性の可能性もあったが最終的に mucinous cystadenocarcinoma, m, ly0, v0 と診断された (Fig. 4 c, d)。

### 考 察

腹膜偽粘液腫は1884年 Werth<sup>3)</sup>が卵巣の mucinous carcinoma に伴った病態を pseudomyxoma

**Table 1** Immunohistochemical findings

Ascites		Splenic cysts	
MUC1	(-)	CK-7	(-)
MUC2	(+)	CK-20	(+)
MUC5AC	(+)	CEA	(+)
MUC6	(-)	Vimentin	(-)

MUC-mucin core protein

CK-cytokeratin

peritonei と呼んだのが最初とされる。1901年 Frankel<sup>4)</sup>が虫垂の cystadenoma に合併した PMP 例を報告し，原発巣や良悪性の論争が始まった。PMP は独立の疾患名ではなく臨床的にゼリー状腹水が多量に貯留した病態を示し，良性と悪性の複数の疾患を含みその定義にまだ議論も多く，Ronnet ら<sup>5)</sup>のように虫垂の mucinous cystadenoma に伴った adenomucinosis のみを PMP とするとの意見もある。開腹術1万例に2例，平均年齢53歳，男女比1：3で女性に多く<sup>6)</sup>，女性例では

Table 2 Reported cases of mucinous cystic tumors of spleen associated with pseudomyxoma peritonei

No.	Author	Year	Age	Sex	Origin	Pathogenesis	Lesion of spleen	Pathology of spleen	Appendectomy	Pathology of appendix	Pathology of ovary
1	Mets <sup>22)</sup>	1977	47	m	appendix	metastasis	several cysts	well differentiated mucinous cell	not done	unknown	
2	Hagiwara	1986	73	f	ovary	metastasis	multicystic tumor	MCAC	×	×	cancer
3	Tano	1987	71	f	appendix	metastasis	cyst	×	done	MCAC	×
4	Sugiyama	1987	77	f	unknown	invasion	3-5cm, some cysts	×	×	×	×
5	Higuchi	1989	69	m	appendix	metastasis	intra-splenic cyst	×	done	MCAC	
6	Muramatsu	1989	77	m	appendix	metastasis	multicystic tumor	×	done	pseudomyxoma	
7	Holder <sup>23)</sup>	1989	38	f	appendix	metastasis	multicystic, 15cm, 1.302g	MCAC	done	MCAC	×
8	Karak.	1991	40	f	ovary	invasion	intra-splenic cyst	s/o cancer	×	×	s/o cancer
9	Ogasawara	1993	46	m	appendix	metastasis	cyst, 14×11×9cm	×	7 years before	pseudomyxoma	
10	Ii	1997	69	m	appendix	metastasis	splenomegaly, 990g	pseudomyxoma	done	MCAC	
11	Miyamoto	1997	71	f	appendix	metastasis	8cm, extra-splenic tumor (+)	×	done	MCA	×
12	Du Plessis <sup>13)</sup> case 1	1999	52	f	ovary	invasion	cyst, 20×11×8cm, 960g	border-line malignancy	done	normal appendix	s/o cancer
13	Du Plessis <sup>13)</sup> case 2	1999	61	m	unknown	unknown	cyst at splenic hilum	well differentiated mucinous cancer	already done	unknown	
14	Kaneko	2000	68	m	spleen	primary	multicystic tumor, 18×11×11cm	border-line MCAC	not done	unknown	
15	Shibata	2000	63	f	appendix or ovary	metastasis	cyst, 2cm	MA	7 months before	MA	adeno-carcinoma
16	Shimoyama <sup>15)</sup>	2001	59	f	ovary	metastasis	multinodular tumor	MCAC	done	×	MCA
17	Tatsumi	2001	42	m	appendix	metastasis	multicystic, 27×22×8cm, 2,800g	mucinous secreting columnar epithelium	6 years before	MCA	
18	Touyama	2003	77	m	spleen	primary	×	MCA	not done	unknown	
19	Miyamoto	2004	61	m	appendix	metastasis	cyst, child head gross	MCAC	done	MCAC	
20	Our case	2005	61	m	appendix	invasion?	multicystic tumor 25×20×15cm, 3,420g	MCAC	done	MCAC	

MCA : mucinous cystadenoma MA : mucinous adenocarcinoma MCAC : mucinous cystadenocarcinoma × : not described

卵巣が原発と考えられてきた。近年、虫垂・卵巣同時腫瘍を伴う PMP 女性例で、遺伝子の異型接合性消失 (LOH) や c-Ki-ras mutation の相違の解析から、遺伝子学的に虫垂原発説が支持されるようになってきた<sup>7,8)</sup>。免疫組織化学染色法も取り入

られ、Guerrieri ら<sup>9)</sup>は卵巣腫瘍では陽性となる CK-7 が、PMP 10 例中 6 例に陰性で PMP の 2/3 は虫垂原発であるとした。O'Connell ら<sup>10)</sup>は粘液のムチンコアタンパク質を分析し、PMP と虫垂粘液腫では MUC2 と MUC5AC が、卵巣腫瘍では

**Table 3** Reported 6 cases of splenic mucinous epithelial cysts not associated with pseudomyxoma peritonei

No.	Author	Year	Age	Sex	Size of cysts	Pathology	Pathogenesis
1	Shuman <sup>18)</sup>	1976	42	f	12×8×5cm, 248g	low-grade MCAC	heterotopia
2	Issa <sup>12)</sup>	1984	74	f	1,650g	MCAC	heterotopia
3	Issa <sup>22)</sup>	1984	80	f	23×19×7cm, 1,540g	MCAC	heterotopia
4	Miracco <sup>20)</sup>	1986	72	m	12×12×13cm	MCA	heterotopia
5	Morinaga <sup>16)</sup>	1992	69	m	20×13×9.5cm, 1,935g	low-grade MCAC	metaplasia
6	Zanetti <sup>19)</sup>	1998	21	f	15×9×9cm, 540g	MCAC	heterotopia

MCA : mucinous cystadenoma, MCAC : mucinous cystadenocarcinoma

MUC5ACのみ陽性であったとして虫垂原発説を支持した。さらに、PMPとは、1) MUC2 goblet cellsの細胞数増加によるMUC2の過剰生産と、2) 多量分泌されたMUC2をドレナージュできない病態であるとした注目すべき病因論を報告した。一方、Sugarbaker<sup>11)</sup>はPMPが虫垂から卵巣へ波及しやすい原因は、虫垂から漏出した粘液細胞が骨盤腔・右横隔膜下腔・左結腸窩およびトライツ靭帯周囲に特別に集積しやすいためであるとしたredistribution説を提唱した。このように、最近では虫垂に粘液性病変が存在すれば虫垂原発と診断される状況となっていると考えられるが、Moran<sup>12)</sup>は虫垂原発説ではPMPの性差や巨大卵巣腫瘍を説明困難で一部は卵巣原発であろうとし、Sherer<sup>9)</sup>は5%程度実際にみられるPMPの他臓器原発例(結腸・直腸、胃、胆嚢・胆管、小腸、膀胱、肺、乳腺、卵管、膵臓など)を詳述し、Du Plessis<sup>13)</sup>の報告を引用して脾原発例や脾嚢胞が主症状や前駆症状となる症例があるとした。

PMPに脾病変を合併した症例は自験例も含めて20例が確認できた(Table 2)(医中誌:腹膜偽粘液腫+脾・1983-2005, PubMed: PMP+spleen)。男女比11:9で性差なく、平均60.3歳でPMPの53歳よりやや高齢であった。20例中12例は虫垂からの転移とされ、報告者の多くがPMPを虫垂原発と認識していることがうかがわれたが、女性9例中4例は卵巣原発としていた。脾臓は、1) 流入リンパ管が少ない、2) 律動的収縮がある、3) 網内系組織で免疫学的抵抗性がある、ことなどから血行性やリンパ行性転移は生じがたい<sup>14)</sup>とされるが、転移とした12例に明確な診断根拠は不明で

あった。浸潤とした報告は3例(Table 2)(No. 4, 8, 12)あり、Du Plessis<sup>13)</sup>は脾周囲の粘液腫と脾内腫瘍とが脾門部で連続していた(No. 12)ことから、粘液細胞が脾門部から直接浸潤したと考えることが妥当であるとした。逆に、Shimoyama<sup>15)</sup>(No. 16)は脾周囲に粘液腫を認めず浸潤を否定している。脾原発とした例は2例(No. 14, 18)認めたが、ともに虫垂切除が未施行であった。Du Plessis<sup>13)</sup>は脾粘液性腫瘍は文献上大部分がPMP合併例であったとする一方、PMPを伴わないMorinaga<sup>16)</sup>の脾病変が彼らの原発巣不明例(No. 13)とほぼ同一なことから脾原発の可能性を示唆した。その傍証にLauder<sup>17)</sup>が脾粘液嚢腫を胃切除術中に破裂させて術後にPMPを発症したとする例を引用していたが、未発表例のため虫垂切除の有無など詳細は不明であった。

脾粘液性腫瘍でPMPを伴わない症例は文献上6例を認めた(Table 3)(医中誌・脾+粘液嚢腫・1983-2005, PubMed・spleen+mucinous cyst)。上皮性腫瘍が脾臓に発生する機序として、1) 内胚葉性上皮組織の脾内異所性迷入説と、2) 脾被膜中皮の嵌入により形成された嚢腫壁内皮の化生説、とが提唱されている。Shuman<sup>18)</sup>は脾内迷入腔から発生したlow grade malignant mucinous cystadenocarcinomaの第1例目を報告し、PMP様変化を伴っていたと記載した。Zanetti<sup>19)</sup>も脾組織を確認し、迷入腔からの発生とし、Miracco<sup>20)</sup>は、1) 嚢腫壁内皮は非絨毛性円柱状粘液細胞のみ、2) CEA陽性、3) 脾摘後2年間再発病変がない、ことからIssa<sup>21)</sup>と同様に脾内迷入腸管組織からの発生としたが、ともにPMPに関する考

察はなかった。Morinagaら<sup>16)</sup>は脾粘液嚢胞にPMP病変とも考えられる脾外粘液貯留を認めたため、Metsら<sup>22)</sup>(No.1)やHolderら<sup>23)</sup>(No.7)のPMP合併例と比較して、1)虫垂切除は36年前に施行済みで、2)異所性組織遺残はなく、3)嚢腫壁線維組織が脾被膜に類似し、4)嚢腫内皮に脾被膜中皮細胞類似の立方上皮が存在する、ことから中皮細胞の化生による脾原発粘液腫の可能性が高いとしながらも脾原発と断言せず、虫垂腫瘍からの遅発性2次性脾病変も否定できないとしていた。

以上の文献的考察から、自験例につき検討すると、1)CK-7(-)CK-20(+)MUC2(+)CEA(+)の結果は腸管由来を示して胃や膵起源を除外し<sup>1)2)</sup>、2)病理学的に迷入や化性を示す所見がない、ことから脾原発の可能性は否定的と考えられた。虫垂に嚢胞性腫瘍が形成されなかった機序は、1)病理所見やMUC1(-)<sup>24)</sup>の結果から虫垂腫瘍の悪性度は低く、2)虫垂は破裂しやすいが裂隙は容易に修復され<sup>12)</sup>、3)粘液が過剰に分泌されても虫垂内腔を通して盲腸内にドレナージされるため、と考えられた。脾病変については、1)虫垂から漏出した粘液細胞がトライツ靱帯周囲に多量に集積し<sup>11)</sup>、2)脾門部から脾内へ浸潤し<sup>13)</sup>、3)過剰生産されたMUC2ムチンが脾外へドレナージされる経路がないため<sup>10)</sup>、脾内に貯留して巨大な嚢胞性腫瘍を形成した可能性が高いものと思われた。

## 文 献

- Lee MJ, Lee HS, Kim WH et al : Expression of mucins and cytokeratins in primary carcinomas of the digestive system. *Mod Pathol* **16** : 403—410, 2003
- Tsutsumi Y, Nagura H, Watanabe K : Immunohistochemical observations of carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA-related substances in normal and neoplastic pancreas. *Am J Clin Pathol* **82** : 535—542, 1984
- Werth R : Klinische und anatomische untersuchungen zur lehre von den bauchgeschwulsten und der laparatomie. II. Pseudomyxoma peritonei. *Arch Gynecol Obstet* **24** : 100—118, 1884
- Frankel E : Uber das sogenannte pseudomyxoma peritonei. *Med Wochenschr* **48** : 965—970, 1901
- Ronnet BM, Yan H, Kurman RJ et al : Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* **92** : 85—91, 2001
- Sherer DM, Abulafia O, Eliakim R : Pseudomyxoma peritonei : a review of current literature. *Gynecol Obstet Invest* **51** : 73—80, 2001
- Cuatrecasas M, Matias-Guiu X, Prat J : Synchronous mucinous tumors of the appendix and the ovary associated with pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of six cases with comparative analysis of c-Ki-ras mutations. *Am J Surg Pathol* **20** : 739—746, 1996
- Szych C, Staebler A, Connolly DC et al : Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Am J Pathol* **154** : 1849—1855, 1999
- Guerrieri C, Franlund B, Fristedt S et al : Mucinous tumors of the vermiform appendix and ovary, and pseudomyxoma peritonei. *Hum Pathol* **28** : 1039—1045, 1997
- O'Connell JT, Tomlinson JS, Roberts AA et al : Pseudomyxoma peritonei is a disease of MUC2-expressing Goblet cells. *Am J Pathol* **161** : 551—564, 2002
- Sugarbaker PH : Pseudomyxoma peritonei : a cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg* **219** : 109—111, 1994
- Moran BJ, Thomas DC : The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am* **12** : 585—603, 2003
- Du Plessis DG, Louw JA, Wranz PA : Mucinous epithelial cysts of the spleen associated with pseudomyxoma peritonei. *Histopathology* **35** : 551—557, 1999
- Marymount JH, Gross S : Pattern of metastatic cancer in the spleen. *Am J Clin Pathol* **40** : 58—66, 1963
- Shimoyama S, Kuramoto S, Kawahara M et al : A rare case of pseudomyxoma peritonei presenting an unusual inguinal hernia and splenic metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* **16** : 825—829, 2001
- Morinaga S, Ohyama R, Koizumi J : Low-grade mucinous cystadenocarcinoma in the spleen. *Am J Surg Pathol* **16** : 903—908, 1992
- Lauder I, Henry K, Symmers WSC : Thymus, lymph nodes, spleen and lymphatics. *Systemic Pathology*. Third edition. Churchill Livingstone, London, 1992, p596
- Shuman RL, Bouterie RL : Cystadenocarcinoma of the pancreas presenting as a splenic cyst. *Sur-*

- gery **80** : 652—654, 1976
- 19) Zanetti G, Riccioni L, Gallo C et al : Splenic mucinous cystadenocarcinoma arising in heterotopic pancreatic tissue. *Tumori* **84** : 606—610, 1998
- 20) Miracco C, Martino AD, Lio R et al : Splenic cyst lined with mucous-secreting epithelium. Evidence of an intestinal origin. *Arch Anat Cytol Pathol* **34** : 304—306, 1986
- 21) Issa M, Buemi A, Holderbach LJ et al : Enteroid cyst of the spleen : a new entity? Apropos of 2 cases. *J Chir* **121** : 425—429, 1984
- 22) Mets T, Van Hove W, Louis H : Pseudomyxoma peritonei. Report of a case with extraperitoneal metastasis and invasion of the spleen. *Chest* **72** : 792—794, 1977
- 23) Holder PD, Fehir KM, Schwartz MR et al : Primary mucinous cystadenocarcinoma of the appendix with pseudomyxoma peritonei manifested as a splenic mass. *South Med J* **82** : 1029—1031, 1989
- 24) Yonezawa S, Sato E : Expression of mucin antigens in human cancers and its relationship with malignancy potential. *Pathol Int* **47** : 813—830, 1997

### A Case of Mucinous Epithelial Cysts of the Spleen Associated with Pseudomyxoma Peritonei — A Clinical Study on the Diagnosis of the Primary Organ —

Hiroshi Takahashi, Tetsuya Yamaguchi, Ryoji Takeda,  
Shingo Sakata and Michihiro Yamamoto  
Department of Surgery, Rakuwakai Otowa Hospital

A 61-year-old man was preoperatively diagnosed with early gastric cancer and pseudomyxoma peritonei associated with an idiopathic intraperitoneal giant cyst was found at the first laparotomy to have a cyst of splenic origin. Splenectomy and debulking of pseudomyxoma implants was done. The mucin-core-protein expression of ascites was MUC1 (–), MUC2 (+), MUC5AC (+), and epithelial cells of the mucinous cyst of the spleen expressed CK-7 (–), CK-20 (+), CEA (+), Vimentin (–). These results strongly suggested the existence of lower primary intestinal tumor. Partial gastrectomy and appendectomy done 7 months later confirmed that both mucinous ascites and pseudomyxoma implants disappeared and the presence of mucinous cystadenocarcinoma of the appendix, diagnosed as pseudomyxoma peritonei of primary appendiceal. Considering the peculiar clinicopathological features of this case, the huge splenic cyst versus the almost normal appendix, we assumed from the literature that mucin-secreting cells of the appendix, which spilled out into the abdominal cavity, redistributed around the splenic hilum, and invaded the spleen, then excessively secreting MUC2 mucin massively accumulated in the spleen, which had no way to drain, unlike the appendix.

**Key words** : cysts, pseudomyxoma peritonei, spleen

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1828—1834, 2005]

**Reprint requests** : Hiroshi Takahashi Department of Surgery, Rakuwakai Otowa Hospital  
2 Chinji-cho, Yamashina-ku, Kyoto, 607-8062 JAPAN

**Accepted** : June 22, 2005