
原 著

骨髓細胞移植を行った難治性 Buerger 病の一症例 ～当科における TACT trial 第一例目の経験～

土田 圭一・加藤 公則・小澤 拓也・真木山八城
池主 裕子・渡辺 律雄・西川 尚・宗田 聡
樋口 渉・古川 達雄・鳥羽 健・小玉 誠
相澤 義房

新潟大学大学院医歯学総合研究科
循環器学・血液学・内分泌代謝学分野

橋本 剛・藤原 浩
同 皮膚科学分野

名村 理・林 純一
同 呼吸循環外科学分野

吉村 宣彦
同 放射線医学分野

Bone-Marrow Cells Implantation for Therapeutic Angiogenesis In a Patient with Buerger's Disease ～ Our First Case of TACT Trial ～

Keiichi TSUCHIDA, Kiminori KATO, Takuya OZAWA,
Yashiro MAKIYAMA, Yuko CHINUSHI, Ritsuo WATANABE,
Takashi SAIGAWA, Satoshi SODA, Wataru HIGUCHI,
Tatsuo FURUKAWA, Ken TOBA,
Makoto KODAMA and Yoshifusa AIZAWA

*Divisions of Cardiology,
Hematology, & Endocrinology/Metabolism,
Niigata University Graduate School of Medical & Dental Sciences*

Reprint requests to: Keiichi TSUCHIDA
Division of Cardiology
Graduate School of Medical & Dental Sciences
Niigata University
1-754 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-754
新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器学分野
土田 圭一

Tsuyoshi HASHIMOTO and Hiroshi FUJIWARA

*Division of Dermatology, Niigata University
Graduate School of Medical & Dental Sciences*

Osamu NAMURA and Jun-ichi HAYASHI

*Division of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Niigata University
Graduate School of Medical & Dental Sciences*

Nobuhiko YOSHIMURA

*Divisions of Radiation Oncology, Department of Molecular Genetics,
Course for Molecular & Cellular Medicine, Niigata University
Graduate School of Medical & Dental Sciences*

Abstract

Buerger's disease (or thromboangitis obliterans; TAO) is defined as a nonatherosclerotic segmental inflammatory disease that most commonly affects the small and medium-sized arteries, veins and nerves of the arms and legs. Recently, the global proportion of this disease has declined, but in eastern Asia (Japan and Korea), the prevalence of the disease is higher than that in Western Europe. Complete surgical revascularization is usually impossible because of the involvement of diffuse and distal arteries, so palliative care by prostanoïd is still the main treatment. Especially, in patients with limb ulceration (Fontaine grade IV), their quality of life (QOL) is very impaired. In 1998, Isner JM et al. reported the impact of treatment for the disease with the intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor (VEGF). Later, Asahara et al. disclosed that bone marrow-derived endothelial progenitor cells (EPCs) contribute to postnatal vasculogenesis. Preclinical studies have established that implantation of bone marrow mononuclear cells (BM-MNCs) including EPCs into ischemic limbs augments collateral vessel formation. Here, our first experience of autologous implantation of BM-MNCs is reported in patients with critical limb ischemia (CLI) due to Buerger's disease.

Key words: Angiogenesis, Bone-marrow Cells Implantation (BMI), Endothelial Progenitor Cells (EPCs), Buerger's Disease, Critical Limb Ischemia (CLI)

はじめに

Buerger病(または閉塞性血栓性血管炎 Thromboangitis Obliterans)は非動脈硬化性の分節性、炎症性疾患で、四肢の末梢血管に限局して血栓形成が認められ、血流障害を引き起こす疾患である¹⁾。今日、閉塞性動脈硬化症(Arteriosclerosis Obliterans; ASO)も含めて、Fontaine grade III~IVの場合は、慢性重症下肢虚血(CLI; Critical

Limb Ischemia)と包括されて定義されており、適切な治療を受けなければ6ヶ月から1年以内に下肢切断術の施行が予想される病態を意味している。Buerger病が喫煙と深い因果関係にあることは周知のことであるが、明確な病因は特定されていない。臨床症状は動脈閉塞の部位に対応した四肢末梢の疼痛、潰瘍、壊疽である。治療は主に薬物、バイパス術、大網移植術による血行再建術あるいは交感神経切除術である。疾病率には人種差、

表 1 自己骨髓単核球移植における末梢性血管疾患の治療 (TACT study)

1. 対象
末梢性血管疾患患者：従来の治療法では回復がみられない Fontain III～IV の重症末梢性血管疾患 (ASO, Buerger 病) の患者。
性別：男性および女性 (妊娠中および妊娠の可能性のある女性は除く)。
年齢：80 歳以下
適応除外事項：他の合併症により余命が 1 年以内と考えられる患者，悪性新生物を有する患者および 5 年以内にその既往がある患者，諸検査により悪性腫瘍の可能性があると判断された患者，虚血性心疾患を有し未治療の患者，重症糖尿病性網膜症を有し未治療の患者，その他インフォームドコンセントの得られない患者。
2. 方法
①すべての薬物治療は試験期間中変更することなく継続する。
②骨髓液採取および骨髓単核球の分離：全身麻酔下に仰臥位患者の腸骨から通常の骨髓穿刺法で骨髓液を 600～800ml 採取する。骨髓単核球は，比重遠心法で分離濃縮する。
③下肢骨格筋への骨髓単核球移植：全身麻酔下に骨髓液採取後，得られた骨髓単核球を 23～26G 針を用いて虚血下肢骨格筋へ移植する。
3. 治療効果判定
下肢骨格筋での血管新生・機能回復を以下の評価法で行う。
①身体所見：視診可能な虚血性潰瘍やチアノーゼの記録。
②ABI (ankle-brachial pressure index) の計測。
③laser Doppler 法による皮下血流測定。
④血管造影 (DSA) による血管新生および側副血行の評価。
⑤歩行可能距離：疼痛出現までの歩行距離の測定。
⑥QOL (quality of life) による判定。

地域差があり，欧米と比較し，東アジアに多いとされているが，近年本邦を含めて世界的に罹患率は減少傾向である²⁾。しかし，本疾患における病変の主座は末梢の小～中血管であることから，難治性潰瘍・壊疽を合併した症例では，完全血行再建術は困難であることが多く，いまだに prostaglandin 静注などによる保存的治療が中心であり，多くは患肢の切断術を免れず，著しい quality of life (QOL) の低下を余儀なくされている。最近こういった重症 Buerger 病の症例に対し，Isner らが血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) 遺伝子を虚血肢筋肉内に直接植え込むことにより血管新生を促し，潰瘍の治癒や安静時疼痛の改善を認めたことを報告し³⁾，いわゆる治療的血管新生 (therapeutic angiogenesis) の先駆けとなった。また，Asahara らが成体においても血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor

cells; EPCs) が存在し，今まで胎生期のみにもみられると考えられていた脈管形成 (vasculogenesis) が成体内でも認められる (postnatal vasculogenesis) ことを示して以来⁴⁾⁵⁾，遺伝子治療とは異なり，自己の骨髓由来の EPCs を用いた血管新生療法，すなわち骨髓細胞移植療法 (bone marrow cells implantation; BMI) の有効性も数多く報告されている⁶⁾。2000 年 6 月より，世界に先駆けて関西医科大学と久留米大学などが合同で骨髓細胞移植による末梢性血管疾患の臨床治験として，TACT (Japan trial of Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation of marrow-derived cells for patients with ischemic heart disease and peripheral artery disease) trial を開始した (表 1 に TACT の概要を示す)。今回我々も同 trial に参加し，本院での BMI 第一例目となる Buerger 病の症例を経験したので報告する。

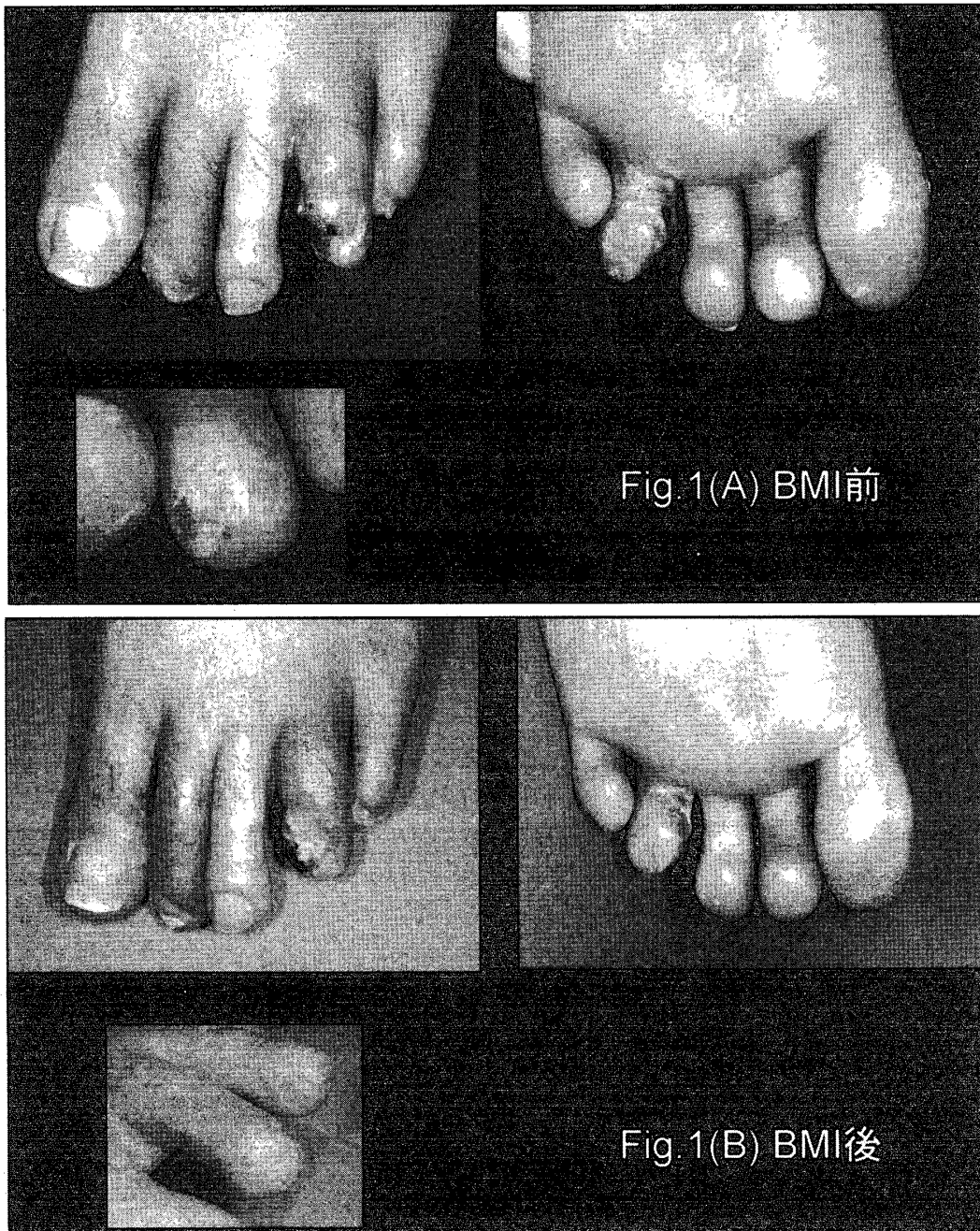


図1 足趾潰瘍写真

(A) 骨髄細胞移植術前, (B) 移植術後

左第2趾潰瘍は完全に治癒したが, 第4趾は改善が認められたのみであった.

症 例

症例：43歳, 男性

主訴：安静時左下肢疼痛, 左足趾潰瘍

家族歴：特記事項なし

既往歴：21歳時に虫垂切除術. 喫煙歴は20歳

から42歳まで10～20本/日

現病歴：1989年より左足の疼痛と冷感を自覚するようになり, 同年5月他病院にてBuerger病の診断を受け, 入院し保存的な加療を受けた. 1998年6月より左足趾に潰瘍が出現し, 増悪傾向を認めたため, 9月28日当院第2外科へ入院.

表2 Laboratory findings in admission

WBC	7670/ μ l	Na	140mEq/l	CRP	< 0.1mg/dl
RBC	422 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.1mEq/l	RF	9.4IU/ml
Hb	13.9g/dl	Cl	102mEq/l	ASO	109.1IU/ml
Hct	40.9%	GOT	13IU/l	IgG	1231mg/dl
Plt	22.0 \times 10 ⁴ / μ l	GPT	14IU/l	IgA	215mg/dl
APTT	35.1 (control 31.4) s	LDH	179IU/l	IgM	135mg/dl
PT	10.9s (92%)	ALP	201IU/l	CEA	3.7ng/ml
Fbg	306mg/dl	γ GTP	19IU/l	CA19-9	12U/ml
AT-III	89%	ChE	229IU/l	AFP	4ng/ml
TT	103%	Amylase	86IU/l	C3	94.2mg/dl
FDP	2.2 μ g/ml	CPK	60IU/l	C4	27.3mg/dl
D-dimer	0.9 μ g/ml	T-Bil	0.7mg/dl	CH50	55U/ml
ESR (1h)	4mm	TC	188mg/dl	ANA	\times 18.7
TP	6.7g/dl	TG	68mg/dl	anti-Scl-70	8.2U/ml
A/G	1.68	HDL-C	73mg/dl	anti-CL β ₂ CPI	< 3.5U/ml
BUN	8mg/dl	LDL-C	99mg/dl	anti-Centromere	< 10.0
Cre	0.6mg/dl	Lp (a)	13mg/dl	Urinalysis:	protein (—)
UA	5.1mg/dl	FPG	80mg/dl		glucose (—)
		HbA _{1c}	4.7%		occult blood (—)
				Feces:	orthotoridine (—)
					guaiac (—)
					latex (—)

FPG; fasting plasma glucose

lipo PGE1 (alprostadi), 抗 thrombin 薬 (argatroban) の静注および PGE1 軟膏による加療にて軽快し, 11月1日退院となった。2001年9月12日より足趾潰瘍の再発を認め, 当院第2外科へ入院。ポビドンヨード, 強酸性水による消毒および PGE1 軟膏, ゲーベンクリームなどを用い, 前回入院時と同じ静注薬2剤を連日3週間使用し, 潰瘍の縮小傾向と, チアノーゼの軽減をある程度認めたが, 安静時疼痛を除くことはできなかった。この時麻酔科にて腰部交感神経節ブロックも行われ, 疼痛は半分程度まで軽減したが, 効果は一時的であった。入院中に第2外科主治医より当科へ紹介があり, 当科より骨髄単核球細胞移植による血管新生療法を患者へ説明を行ったところ同治療を希望されたため, 11月2日に当科へ入院となった。

入院時現症: 身長: 173.1cm, 体重: 52.3kg, 血圧: 116/70mmHg, ankle-brachial pressure

index (ABI): 右 1.25 / 左 0.66, 結膜: 貧血・黄疸なし, 頸部: 血管雑音聴取せず, 甲状腺腫触知せず。胸郭: 軽度の漏斗胸, 心・肺: 異常なし, 腹部: 平坦で軟, 虫垂切除術の癒痕あり。四肢: 両母指掌側の皮膚色調不良および潰瘍の治癒後と思われる癒痕あり, Allen's test: 両側陽性, 左第2, 4足趾に壊疽性病変を認め, 特に第4足趾に深い潰瘍を認めた (図 1-A)。神経学的異常所見なし。Visual analogue scale 30 ~ 40/100。

入院時検査所見 (表 2): 血液生化学所見に異常所見を認めなかった。本治療を行うにあたり, 悪性新生物や網膜症などの増殖性疾患, および虚血性心疾患のスクリーニングを以下の通りに行った。腹部超音波検査, 腹部及び胸部 CT による画像診断にて腫瘍性病変は指摘されず, また, 各種腫瘍マーカーの上昇の所見も認めなかった。負荷心筋シンチグラフィにて集積低下などの所見も認めず, 虚血性心疾患の合併は否定的であった。

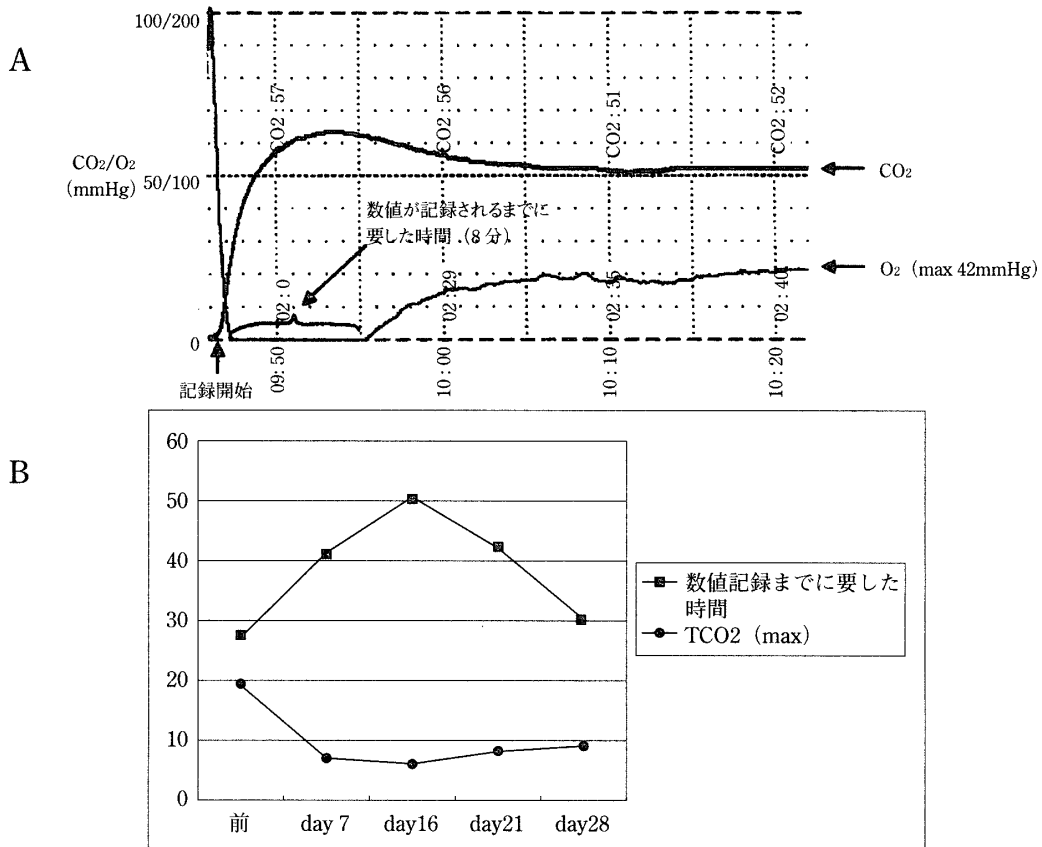


図2 左第4趾組織酸素分圧 (TCO₂) と数値記録までに要した時間 (A) 実記録 (day 21) (B) 治療前後の推移

TCO₂は第16病日で50mmHgまで上昇を示した。その後第21病日以降は右肩がりの上昇を示さなかった。プローブ装着後にゼロ以上の数値を記録するまでに要する時間は有意に短縮した。

鑑別診断として、抗リン脂質抗体、抗セントロメア抗体などの測定も行ったが、ともに基準値以下であった。下腿MRIでは骨溶解像などの虚血性変化の所見はなく、緊急下肢切断術の必要性はないと判断した。

入院後経過：ご本人およびご家族より書面でインフォームド・コンセントを得たのち、先に述べたように種々の検査を施行し、本治療を行うことに対する禁忌は認められなかった。さらに、当大学の「骨髄移植と血管新生に関する委員会」にて本症例に関する適応につき承認を得た後、2001年12月6日全身麻酔下で腸骨より自家骨髄採取(700ml)を行い、即刻遠心分離にて48mlへ濃縮した。濃縮後のEPCsが含まれている細胞分画と考えられるCD34⁺単核球(mononuclear cells;

MNCs)は198cells/ μ l (8.91×10^6 cells, 1.70×10^5 /kg)であった。同日硬膜外麻酔下に、上記MNCs分画を左下腿へ1回注入量0.3~0.5mlとして計97ヶ所に筋注した。術中、術後を通して合併症は皆無であった。骨髄採取術の際にあらかじめ確保しておいた自己血800mlを輸血した。

治療後の自覚症状は、visual analogue scale (VAS)で術前40~50/100、物理的刺激が加わった際には90~100/100を示していたが、術後は30/100程度に軽減し、第10病日以降はNSAIDの服用をしなくても睡眠が可能となった。

治療効果判定として1週ごとに組織酸素分圧(TCO₂)を測定し、隔週でABI, thermographyの測定をそれぞれ行った。図2に示す通り、左第4趾近傍でのTCO₂は第16病日で50mmHgまで上

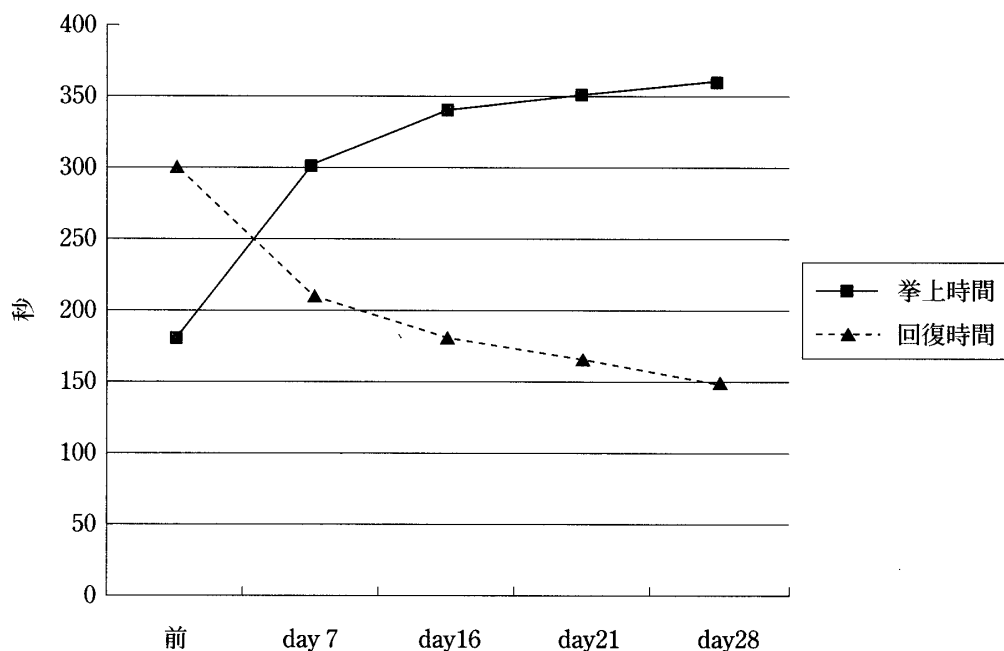


図3 左下肢挙上負荷における疼痛耐用時間，および疼痛回復時間の治療前後での変化

患側肢挙上後に Visual Analogue Scale (VAS) が90～100へ上昇する時間が有意に延長し，挙上終了後の疼痛の回復時間は有意に短縮した。

昇を示した。その後第21病日以降は右肩上がりの上昇を示さなかったが，第40病日で再び上昇に転じた。プローブ装着後にゼロ以上の数値を記録するまでに要する時間（立ち上がり時間）は有意に短縮した。また本例では，仰臥位で下肢を挙上した際に虚血の悪化により疼痛の増悪がみられるため，患側肢を20cm挙上後の反応性充血についても検討を行った。TCO₂値に有意な変化は示さなかったが，挙上後にVASが90～100/100へ上昇する時間が有意に延長し，逆に疼痛の回復時間が有意に短縮した（図3）。thermographyではday28で術前とくらべ約1℃以上の皮膚温の上昇が認められた（図4）。ABIはday28にて0.1の上昇を認めた（図5）。plethysmographyではデータ上の改善の所見は認めなかった。また，術前および術後約3ヶ月目に下肢動脈造影（DSA）を施行した。図6に術前後の左下肢DSAの所見を示す。術前所見では，下腿3分枝はすべて側副血行路により描出され，前脛骨動脈は足関節付近で途絶し，後脛骨動脈は描出されず，足底動脈や第2・4趾への分枝の描出も不良であった（右下腿3分枝も

びまん性の狭窄を認め，こちらも足底動脈の描出は不良だが，左に比べれば良く，足趾の血管も左より良好であった）。治療後のDSAでは，後脛骨動脈が明瞭に造影され，膝下部でも血管の増生が確認されるなど，改善傾向を示していた。

最も重要な皮膚所見としては（図1-B），第28病日以降の時点で第2趾はほぼ完全な上皮化を認めるまでに回復したが，第4趾に関してはいまだ潰瘍が深く，完全な上皮化を期待するにしても今後数カ月を要するであろう，と予想された。

考 察

1994年Isnerらが，血管内皮の増殖因子であるVEGFの遺伝子療法をASOの患者に施し，有効な結果を報告したことは³⁾，従来の治療に抵抗性を示すCLI症例に対する次世代の治療法（治療的血管新生）への糸口を開いたと言える。Isnerらによると，VEGFをコードしているDNAを下肢の筋肉に直接筋注することにより，骨格筋細胞にVEGF遺伝子を導入し，この骨格筋細胞は

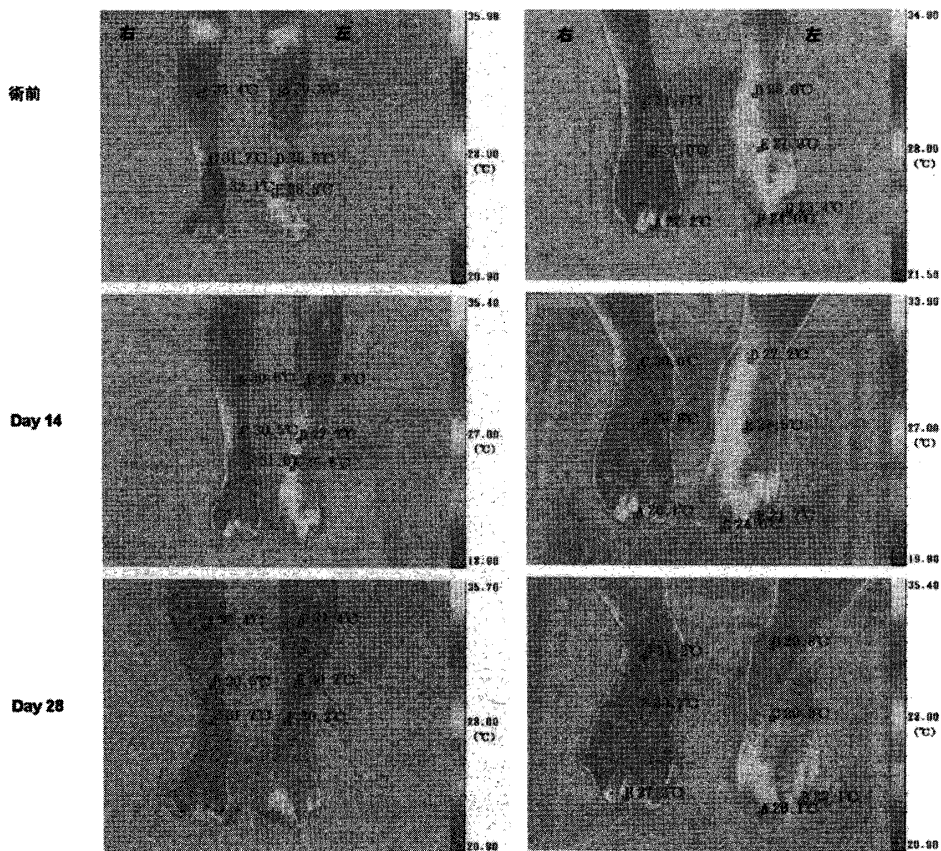


図4 Thermography

day 28で術前とくらべ約1℃以上の皮膚温の上昇が認められ、右(健常)側との温度差が縮小した。

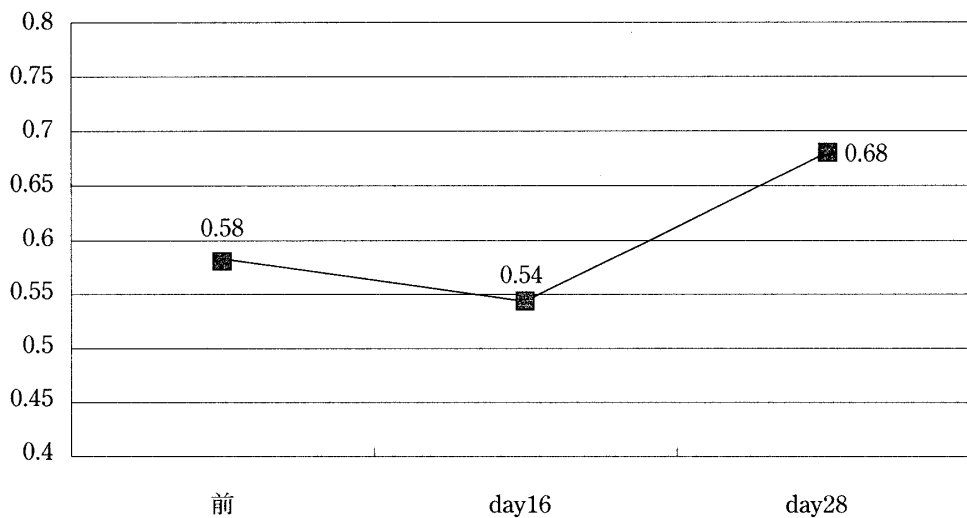


図5 Ankle-brachial Pressure Index (ABI)

day 28にて術前と比較し0.1の上昇を認めた。

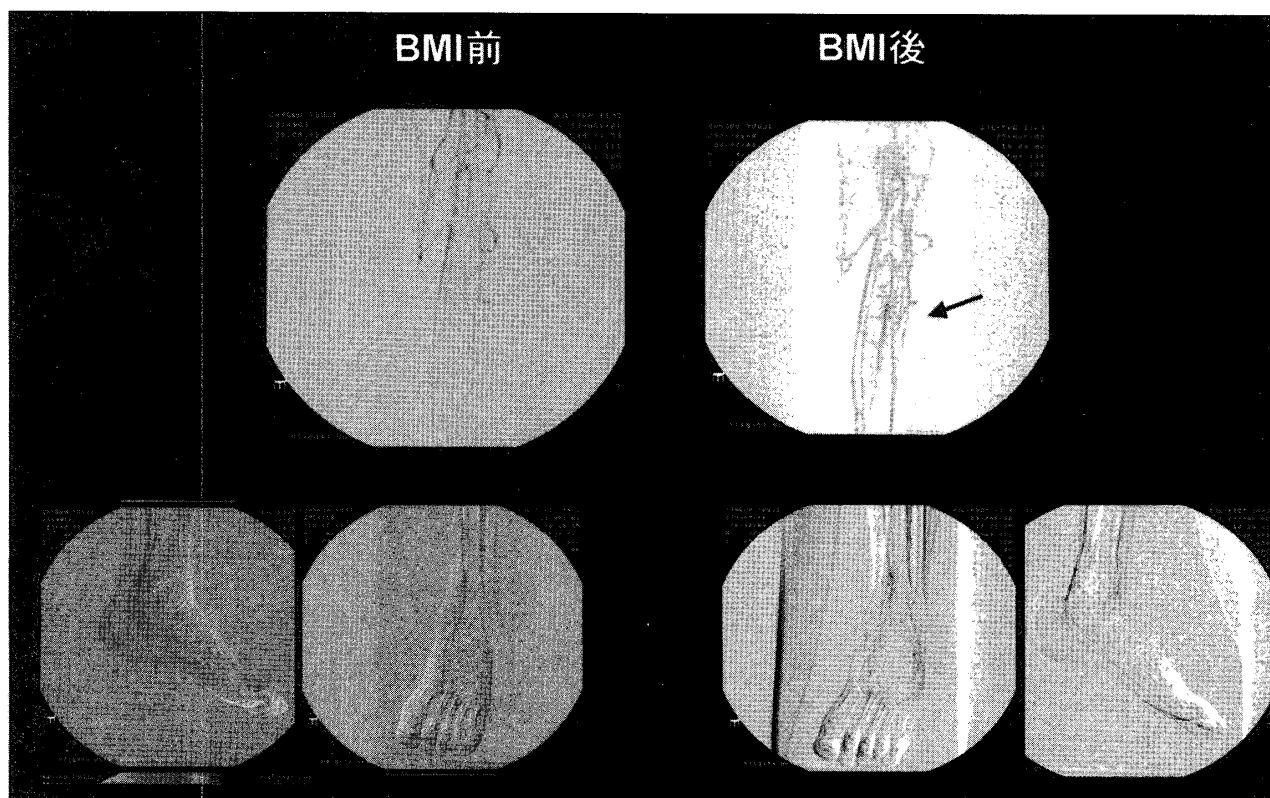


図 6 左下肢膝下部血管造影 (DSA)

術前所見では、下腿3分枝はすべて側副血行路により描出され、前脛骨動脈は足関節付近で途絶し、後脛骨動脈は描出されず、足底動脈や第2・4趾への分枝の描出も不良であった。治療後、後脛骨動脈が明瞭に造影され、膝下部でも血管の増生が確認される(矢印)など、改善傾向を示していた。

BMI; bone marrow cells implantation

VEGF という蛋白をつくり、下肢の局所の VEGF 濃度が高まる。この VEGF の作用は血管内皮細胞の増殖、遊走を促すもので、この作用により側副血行路が増加し、下肢の潰瘍も改善するというものである³⁾。しかし遺伝子治療に関しては、VEGF が冠動脈硬化病変において、その動脈硬化の増殖性病変に対して促進的に働くといった可能性を示唆する報告もあり⁷⁾⁸⁾、局所の VEGF 過剰発現といった治療法に対しては慎重を期すべきであるという意見もある。

最近の目覚ましい molecular biology の進歩によって、血管内皮細胞の前駆細胞 (endothelial progenitor cells; EPCs) が成体の末梢血中にも存在し、出生後の成体にあっても、de novo の血管の発生が生理的にも起きていることが明らかになった⁴⁾⁵⁾。この血管内皮前駆細胞を用いた治療、つまり細胞移植療法は治療的血管新生における遺伝

子治療の次世代の治療とすることができる。こういった背景から、末梢血管疾患患者への自家骨髓細胞の虚血骨格筋内移植が有望な血管新生療法として臨床応用が可能かどうかを検証するため、TACT trial が開始された。

本県における Buerger 病患者の現状に関しては、2001 年の統計で特定疾患受給者数にして 257 人と、罹患数の推移としてはここ数年間で横ばいといえる (図 7) が、皮膚潰瘍を合併したいわゆる CLI 例は 36% (93/257) にのぼる (図 8)。当施設としても、重症例が予想以上に多く存在する本県の現状をふまえ、本 trial に参画する必要性を強く感じている。

当科としての BMI 第 1 例目の治療を終えた現時点で、解決すべき問題点もまたいくつか明らかになった。

1) 血管新生において中心的に働いている細胞

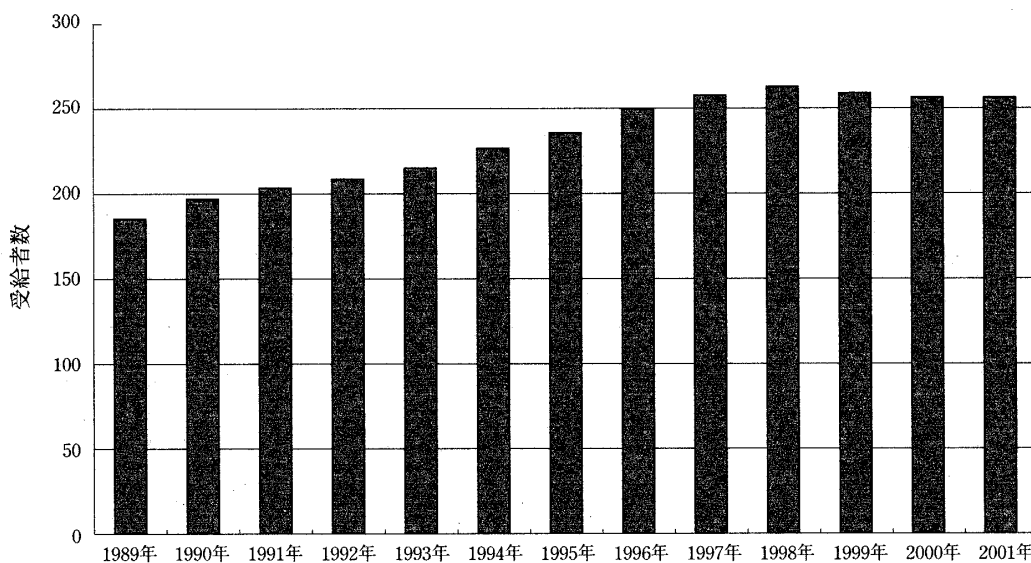


図7 新潟県のBuerger病受給者数の推移
罹患者数は1998年をピークにその後はわずかながら漸減傾向にある。

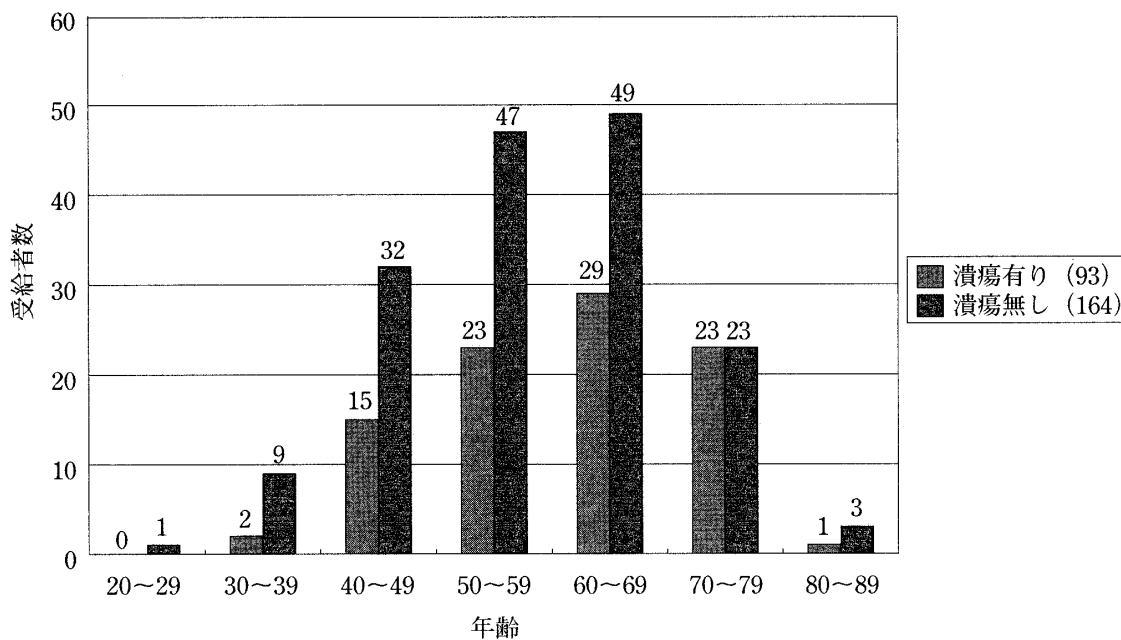


図8 新潟県の2001年度Buerger病年齢階級別受給者数(257名)
皮膚潰瘍合併例は全体の36%(93名)におよぶ。

は何か(本当にCD34陽性細胞だけが内皮前駆細胞として機能するものなのか)。

2) CD34陰性細胞の果たす役割は何か。VEGF, hepatocyte growth factor (HGF), basic fibroblast growth factor (bFGF)等を分泌するだけの役割なのか、もしくは血管内皮前駆細胞を養

うような効果が期待されるのか。

3) 血管新生の動向とパラレルに変化するより鋭敏なパラメータはないか、などである。

上記問題点をふまえて、本症例に認められた所見として特徴的な点を考察すると以下の通りである。

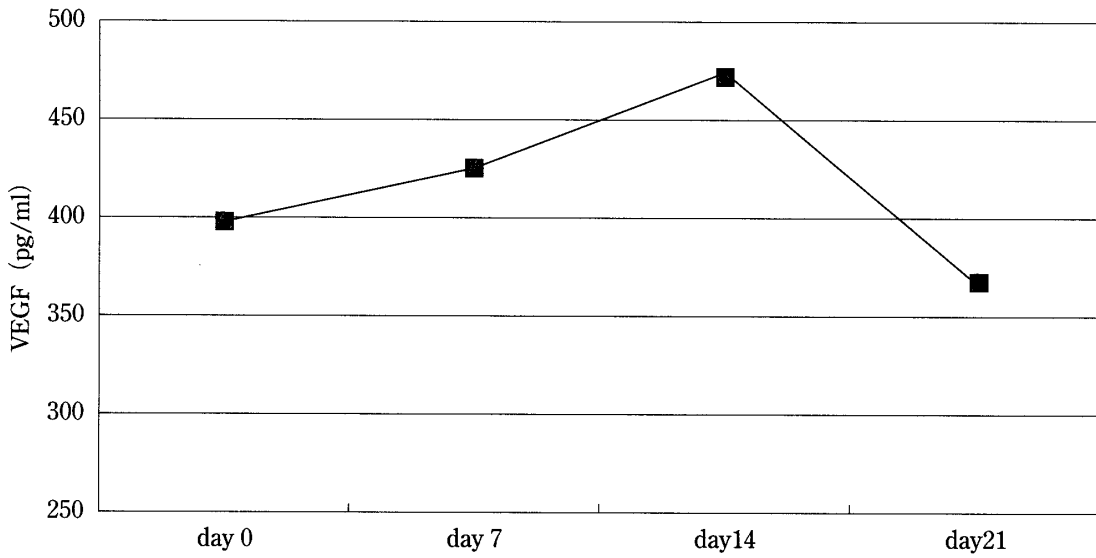


図 9 血管内皮増殖因子 (VEGF; vascular endothelial growth factor) の推移 (末梢血)
血清 VEGF 値は術前から正常上限よりやや高値を示しており, day 14 まで上昇し, その後は減少傾向となった.

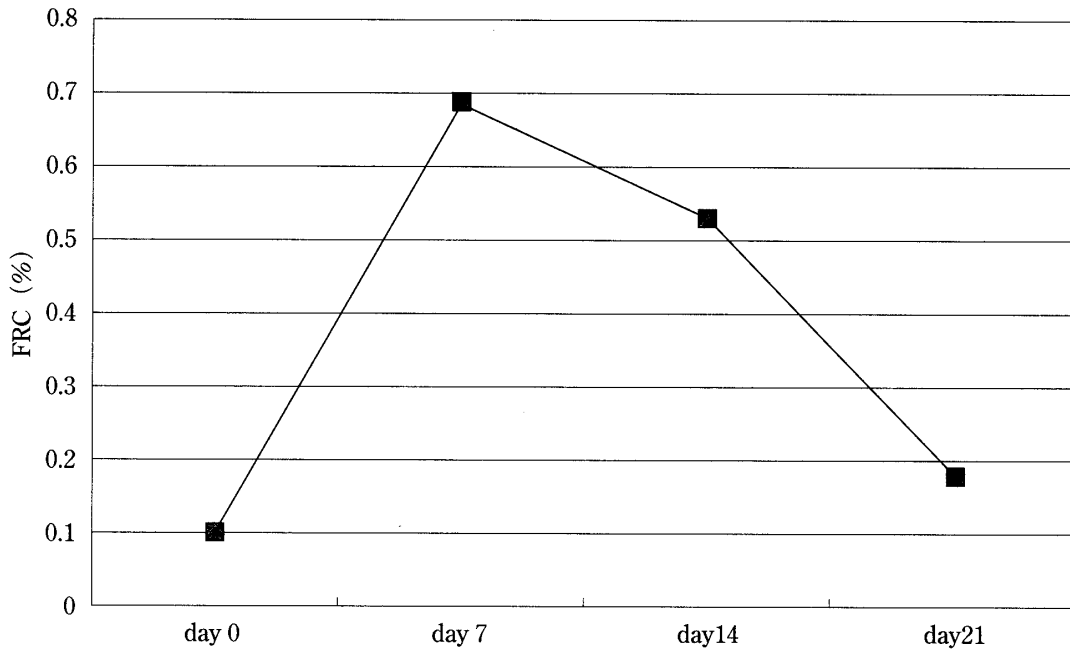


図 10 破碎赤血球数 (FRC; fragmented red cells) の推移
術後 day 6 にかけて有意な上昇を認めたが, それ以降は減少に転じた (基準値 \leq 0.3 %).

1, 2) 骨髄中の CD34⁺ MNCs 数が正常の約 1/10 とやや低値であったが, このことが今回の治療にどの程度影響するかは今のところ不明である.

3) 現時点で改善を示したといえるパラメータ

としては, a) 自覚症状, b) thermography での皮膚温, c) ABI, および d) 血管造影の所見, を挙げることができる. もともとこの症例の場合, 末梢足趾の改善の有無が問題であり, そういった意味で ABPI や plethysmography といった足関節よ

り近位の血流の指標では変化を推し量りにくいのではないかと言えるかもしれない。

また、術前から術後にかけて、末梢血の VEGF や破碎赤血球数の変化についても検討を行った(図9, 10)。当初 VEGF は血管新生に比例して発現が亢進し、破碎赤血球数も幼弱な血管が形成される時期に一致して増加することが予想された。実際、ともに術後1~2週目まで増加するものの、それ以後減少傾向を示していた。これらパラメータが、実際に血管新生は移植後どの時期までにみられるのか、といったことに関する指標になり得るのか、あるいは、他に有用な指標が存在するのか、といったことに関しても、更に症例を重ね、検討していきたいと考えている。

結 語

成体内にも EPCs が存在し、成体においても vasculogenesis が認められることが明らかにされて以来、骨髄細胞移植による治療的血管新生(therapeutic angiogenesis)の可能性に期待は高まっている。この治療法に考えられる副作用として、当初移植部位での奇形腫発生の可能性なども懸念されていたが、今のところ悪性新生物の発生はもちろん、重篤な心血管イベントの惹起なども認めておらず、安全性の面でも問題は生じていない。手術療法を含めた現行の治療に対して抵抗性であり、残る治療は下肢切断術しかないといった患者に対して、骨髄細胞移植術は大きな希望と成り得る治療であると考えている。しかし、同時に不明な点も多く、今後とも検討を深めていきたいと考えている。

文 献

- 1) Olin JW: Thromboangitis obliterans (Buerger's disease). *New England Journal of Medicine* 343: 864-869 2000.
- 2) Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T and Nimura Y: Decrease in prevalence of Buerger's disease in Japan. *Surgery* 124: 498-502 1998.
- 3) Isner JM, Baumgartner I, Rauh G, Schainfeld R, Blair R, Manor O, Razvi S and Symes JF: Treatment of thromboangitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *Journal of Vascular Surgery* 28: 964-975 1998.
- 4) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzgenbichler B, Schatteman G and Isner JM: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275: 964-967 1997.
- 5) Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M and Isner JM: Bone-marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circulation Research* 85: 221-228 1999.
- 6) Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Sasaki K, Duan J and Imaizumi T: Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation* 103: 897-903 2001.
- 7) Inoue M, Itoh H, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R, Doi K, Ogawa Y, Tamura N, Takaya K, Igaki T, Yamashita J, Chun TH, Masatsugu K, Becker AE and Nakao K: Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation* 98: 2108-2116 1998.
- 8) Celletti FL, Waugh JM, Amabile PG, Brendolan A, Hilfiker PR and Dake MD: Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nature Medicine* 7: 425-429 2001.

(平成14年7月25日受付)