

原 著

抗癌化学療法を施行した 転移性尿路上皮癌患者における 3D-CT を用いた Psoas volume index の予後因子としての有用性の検討

鶴 木 勉* 中里 武彦 押野見和彦
前田 佳子 森 田 順 七条 武志
小川 良雄

抄録：サルコペニアは「加齢に伴う骨格筋量と筋力低下」と定義され、さまざまな悪性腫瘍で予後不良因子であると言われている。サルコペニアの評価として今回われわれは、3D-CTを用いて大腰筋体積を測定し、身長(m)の2乗で割った psoas volume index (PVI) (cm^3/m^2)を用いて行った。2010年から2020年に昭和大学病院泌尿器科にて抗癌化学療法を施行した転移性尿路上皮癌患者30名(男性18例, 女性12例, 平均年齢74.5歳, 観察期間中央値10か月)を対象に後方視的に調査し、サルコペニアが抗癌化学療法後の生存期間に与える影響について検討した。PVIの第一四分位数以下をcut off値としサルコペニア群と非サルコペニア群の2群に分類した(非サルコペニア群22例, サルコペニア群8例)。サルコペニア群は無再発生存期間(progression free survival: PFS)では非サルコペニア群と比較し有意差を認めなかった($P=0.68$)。一方で、全生存期間(overall survival: OS)に関しては有意差を認めている($P=0.049$)。またOSに関連する因子としては単変量解析では $\text{CRP}>0.3$ (mg/l) ($P=0.006$)、抗癌化学療法中にGrade 2以上の貧血($P=0.012$)、サルコペニアあり($P=0.049$)を認めた。さらに多変量解析ではOSに関連する因子としてGrade 2以上の貧血を認めた($P=0.030$)。サルコペニアの有無をPsoas volume indexを用いて評価することは、転移性尿路上皮癌患者の抗癌化学療法後の予後予測因子の一つになることが示唆された。

キーワード：サルコペニア, 大腰筋体積, Psoas volume index, 予後因子, 転移性尿路上皮癌

緒 言

サルコペニアは「加齢に伴う骨格筋量と筋力低下」としてRosenbergによって1989年に提唱された概念である¹⁾。その後、欧州サルコペニア・ワーキンググループにより、サルコペニアは「身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを伴うものであり、進行性かつ全身性の骨格筋量および、骨格筋力の低下を特徴とする症候群である」と定義された²⁾。

さまざまな悪性腫瘍でサルコペニアが根治手術の合併症の危険因子や予後不良因子であるという報告

がある³⁻⁷⁾。サルコペニアの指標となる骨格筋量の低下はさまざまな測定方法(身体測定法⁸⁾・DXA法⁹⁾・インピーダンス法¹⁰⁾・CT法¹¹⁻¹⁸⁾)が報告されており、その中でCT法は臨床上行ったCT検査で筋肉量を測定でき、診療録に保存された再現性のあるデータを繰り返し確認できる点が他の方法より優れており、治療成績に関連した報告が多くみられる¹²⁻¹⁶⁾。

近年の多列CT装置の開発により大腰筋の体積を自動抽出することができ、測定者が自身でトレースする必要もなく、より均一性が取れ、短時間で測定が可能となった。

大腰筋面積を用いた論文は消化器領域を始め多く報告されているが、大腰筋体積を用いた報告は肝移植患者と膵臓患者のみであり^{17,18)}、まだ泌尿器科領域での研究はない。そこでわれわれは、先行研究¹⁸⁾を参考として3D-CTを用いて大腰筋体積を測定し身長²で割った Psoas volume index を筋肉量の指標と定義し、それを用いて抗癌化学療法を施行した転移性尿路上皮癌患者において予後因子としての有用性について診療録を用いて、後方視的、探索的に検討した。

研究方法

2010年1月1日から2020年6月1日までに昭和大学病院泌尿器科において転移性尿路上皮癌（腎盂癌、尿管癌、膀胱癌）に対して抗癌化学療法を施行した患者93名うち、初回から用量調整されていない30名を対象とした。抗癌化学療法施行前30日以内に施行されたCT画像を3D医用画像処理ワークステーション Ziostation 2 (Ziosoft, Tokyo, Japan)を用いて大腰筋の体積を測定した。Fig. 1にCTを3Dに変換して立体的に描出された左右の大腰筋を示す。今回の検討では3D-CTを用いて左右の大腰筋体積の和を psoas volume : PV (cm³) として集計した。PVを身長 (m) の2乗で除した数値を psoas volume index : PVI (cm³/m²) と定義し、筋肉量の指標とした。Peng Pら膵臓癌に行った研究を参考とし、PVI基準値を男女別にPVIの第一四分位数 (PVI: 男: 108.11 cm³/m² 女: 87.79 cm³/m²) とした¹⁹⁾。基準値以下をサルコペニアありと定義し、サルコペニア群と非サルコペニア群の2群に分類した。主要評価項目として全生存期間 (overall survival : OS)、無再発生存期間 (progression free survival : PFS) の比較を行った。患者背景として年齢、性別、Body mass index (BMI) (kg/m²)、PV (cm³)、PVI (cm³/m²)、抗癌化学療法直前の白血球数、好中球数、Hemoglobin (Hb)、血小板、C-related protein (CRP)、原発部位 (腎盂癌、尿管癌、膀胱癌)、抗癌化学療法の種類、治療前のリンパ節/他臓器への転移部位、抗癌化学療法中の副作用の有無については Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 (JCOG)²⁰⁾にて Grade 2 以上で「あり」とし、また抗癌化学療法の効果は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1

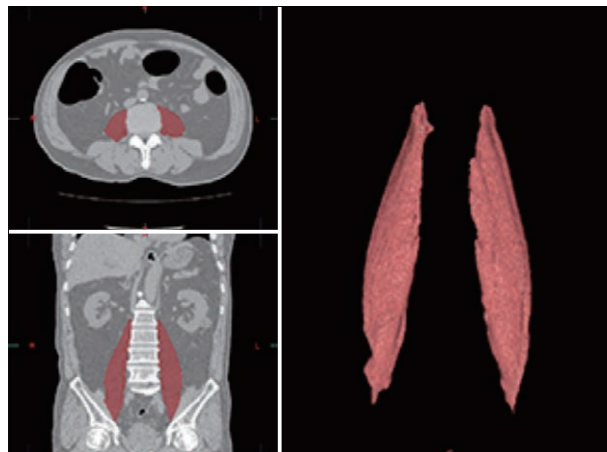


Fig. 1 3D-CTにより立体的に描出された左右の大腰筋

(JCOG)²¹⁾にてそれぞれ評価した。

統計解析は連続変数の代表値には中央値 (範囲)を用い、2群間比較には Mann-Whitney U 検定を行った。名義変数の2群間比較には Fisher's exact testを用いた。相関分析については Spearman の順位相関係数を用いた。また生存曲線は Kaplan-Meier 法で算出し、生存曲線の比は Log-rank 検定、単変量、多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いた。全ての統計解析には EZR²²⁾ (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)を用いた。検定の有意水準は5%とした。

本研究は昭和大学医学部「人を対象とする研究等に関する倫理委員会」の承認を得て行った (承認番号 3222)。

結果

本検討に登録された30例の患者背景を Table 1 に示す。全症例の年齢は中央値 74.5 歳 (57-90 歳)。男性 18 例 (60%)、女性 12 例 (40%) であった。観察期間の中央値は 10 か月 (3 か月-117 か月) であった。PVI (cm³/m²) は男性が中央値 121.93 cm³ (85.46 ~ 165.72 cm³)、女性が中央値 97.55 cm³ (73.25 ~ 148.0 cm³) であった。PVI (cm³/m²) を性別で比較したところ有意差を認めた (P=0.020) (Fig. 2)。非サルコペニア群は 22 例 (73.3%)、サルコペニア群は 8 例 (26.7%) に分類された。2群間の比較では PV (cm³) で男女共にサルコペニアの有無によりそれぞれ有意差を認めた (PV: 男 P=0.003 PV: 女 P=0.018)。しかし年齢、性別、body mass index (BMI)

Table 1 Characteristics of patients with and without sarcopenia

Parameter	total Value	サルコペニアあり (N=8) Value	サルコペニアなし (N=22) Value	P Value
Median Age	74.5 (57-90)	68.0 (63-90)	75.5 (57-90)	0.166
Sex, n (%)				
Male	18 (60%)	5 (62.5%)	13 (59%)	
Female	12 (40%)	3 (37.5%)	9 (41%)	
Median Body Mass Index (kg/m ²)	20.9 (14.6-29.2)	20.4 (14.9-29.2)	21.15 (14.6-27.1)	
Psoas major muscle volume (cm ³)				
Male	321.55 (223.8-468)	271.4 (233.8-287.9)	358.67 (250.4-468)	0.003
Female	229.1 (161.7-408)	171.7 (161.7-201.58)	235.8 (176.4-408)	0.018
Primary Site, n (%)				0.481
Bladder	19 (61.2%)	5 (55.6%)	14 (63.6%)	
Ureter	8 (25.8%)	1 (11.1%)	3 (13.6%)	
Renal pelvis	4 (12.9%)	3 (33.3%)	5 (22.7%)	
Metastasis, n (%)				
Lymph Node Metastasis, n (%)	23 (51.1%)	8 (57.1%)	15 (48.3%)	0.143
Bone Metastasis, n (%)	7 (15.6%)	3 (21.4%)	4 (12.9%)	0.545
Lung Metastasis, n (%)	8 (17.8%)	1 (7.1%)	7 (22.5%)	0.645
Liver Metastasis, n (%)	3 (6.7%)	0	3 (13.6%)	0.267
Adrenal gland Metastasis, n (%)	2 (4.4%)	1 (7.1%)	1 (3.2%)	
Duodenum Metastasis, n (%)	1 (2.2%)	0	1 (3.2%)	0.391
Uterus Metastasis, n (%)	1 (2.2%)	1 (7.1%)	0	0.469
Median laboratory Parameters before chemotherapy				
Leukocyte counts, cell/ μ l	6,750 (3,300-11,800)	8,450 (3,900-11,800)	6,250 (3,300-10,500)	0.107
Neutrophil counts, cell/ μ l	5,425 (2,500-9,320)	5,480 (2,500-9,320)	5,425 (2,540-8,390)	0.67
Hemoglobin, g/dl	11.3 (8.3-14.5)	10.9 (8.3-12.9)	11.45 (8.7-14.5)	0.27
Platelet counts, cell/ μ l	268,500 (110,000-495,000)	269,000 (159,000-439,000)	268,500 (110,000-495,000)	0.831
C-reactive protein, mg/dl	0.47 (0-14.5)	2.55 (0.16-5.7)	0.34 (0-14.5)	0.083
Chemotherapy Regimens, n (%)				
GC	28 (75.6%)	7 (77.8%)	21 (75%)	0.469
Gca	3 (8.1%)	1 (11.1%)	2 (7.1%)	
GP	5 (13.5%)	1 (11.1%)	4 (14.2%)	0.589
MVAC	1 (2.7%)	0	1 (3.5%)	
Side effect of chemotherapy				0.638
Thrombocytopenia, n (%)	13 (38.2%)	4 (36.3%)	9 (39.1%)	0.698
Neutropenia, n (%)	14 (41.1%)	5 (45.4%)	9 (39.1%)	0.417
Anemia, n (%)	5 (14.7%)	2 (18.1%)	3 (13%)	0.589
Nausea, Anorexia, n (%)	2 (5.8%)	0	2 (8.6%)	
RECIST, n (%)				0.68
CR	1 (3.3%)	0	1 (4.5%)	
PR	7 (23.3%)	3 (37.5%)	4 (18.1%)	
SD	3 (10%)	1 (12.5%)	2 (9%)	
PD	19 (63.3%)	4 (50%)	15 (68.1%)	

*変数値は、中央値（最小値 - 最大値）で表されている。

**GC : gemcitabine and cisplatin Gca : gemcitabine and carboplatin GP : gemcitabine and paclitaxel MVAC : methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin

Mann-Whitney U test or Fisher's exact test

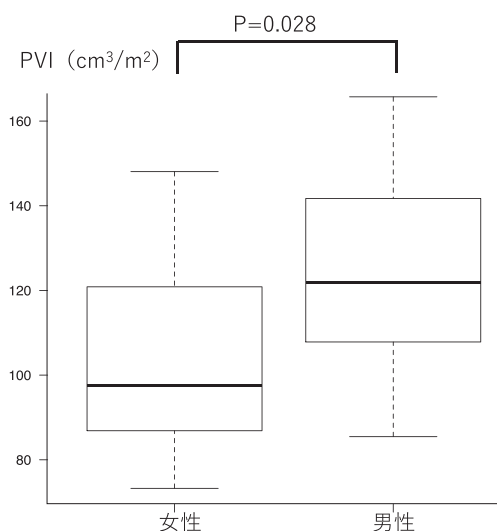


Fig. 2 性別の PVI (cm^3/m^2) の比較
(Mann-Whitney U 検定)
PVI (cm^3/m^2) を性別で比較したところ有意差を認めた ($P=0.020$).

(kg/m^2), 抗癌化学療法直前の白血球数, 好中球数, Hb, 血小板, CRP, 原発部位 (腎盂癌, 尿管癌, 膀胱癌), 抗癌化学療法の種類, 治療前のリンパ節 / 他臓器への転移部位, 治療中の Grade 2 以上の副作用の有無, 抗癌化学療法の効果については両群で有意差を認めなかった. 無再発生存期間 (progression free survival : PFS) は有意差を認めなかった ($P=0.68$). 非サルコペニア群の 1 年癌特異的生存率が 48.6% で, サルコペニア群が 50% であった (Fig. 3A). また全生存期間 (overall survival : OS) は, 両群間で有意差を認めた ($P=0.049$). 非サルコペニア群の 1 年生存率が 51% で, サルコペニア群が 14.3% であった (Fig. 3B).

OS と各因子との関連性について解析したところ, 単変量解析では $\text{CRP} > 0.3$ (mg/l) ($P=0.006$), 化学療法中の副作用として Grade 2 以上の貧血 ($\text{Hb} < 10.0$ (g/dl)) ($P=0.012$), サルコペニアあり ($P=0.049$) が予後不良因子となった. 多変量解析においては,

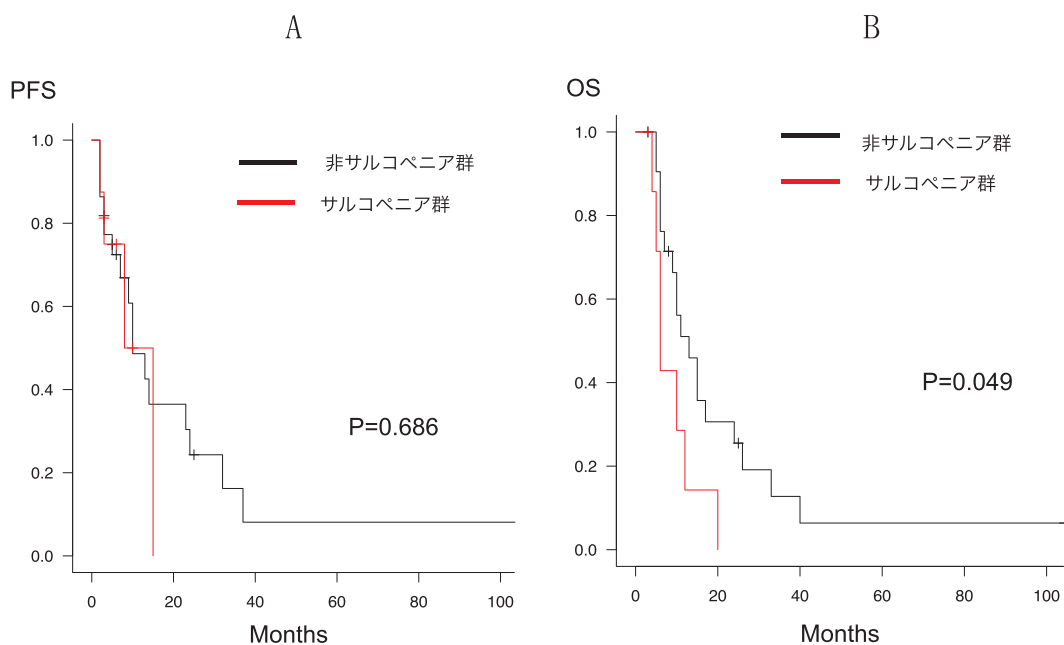


Fig. 3

- A: 非サルコペニア群の 1 年癌特異的生存率が 48.6% で, サルコペニア群が 50%. 両群間で有意差を認めなかった ($P=0.68$).
B: 非サルコペニア群の 1 年生存率 51%, サルコペニア群が 14.3% で OS は, 両群間で有意差を認めた ($P=0.049$).

CRP>0.3 (mg/l) (P=0.537), サルコペニアあり (P=0.130) は共に有意差を認めなかったが, 化学療法中の副作用として Grade 2 以上の貧血 (Hb<10.0 (g/dl)) を認める症例は有意に予後が悪い結果が示された (HR: 3.917, 95%CI: 1.144-13.41, P=0.030) (Table 2).

考 察

今回われわれは抗癌化学療法を施行した転移性尿路上皮癌患者を対象に後方視的に調査し, サルコペニアが化学療法後の生存期間に与える影響について検討した.

サルコペニアの評価方法として用いた CT 法は従来 CT 画像で第3腰椎下縁の高さで大腰筋の輪郭を各測定者が, フリーハンド Region of Interest (ROC) 曲線でトレースし ROC 曲線で囲まれた範囲の面積を大腰筋面積と測定していたが, 最近では第3腰椎下縁の高さが必ずしも大腰筋最大面積ではないこと, 測定者によってトレースする正確さに統一性がないこと, あるいは, 亀背や側弯といった脊椎変形のある場合は測定レベルに誤差が生じることなどの問題点が指摘されている²³⁾. よってわれわれは 3D 医用画像処

理ワークステーション「Ziostation 2」用いて自動抽出にて大腰筋の体積を測定し, それを身長 (m) の2乗で除した数値を PVI (cm³/m²) として筋肉量の指標とし, サルコペニアを定義した. 化学療法後の生存期間に与える影響について検討したところ, サルコペニアの有無で OS に有意差を認めた. 現方法であれば, 自動測定により簡便で, バイアスが少なく, かつ短時間で測定が可能である. 転移性尿路上皮癌患者の抗癌化学療法施行前にサルコペニアの有無を評価することで, 患者にとって不利益な化学療法や死亡リスクを回避することが期待される.

癌領域におけるサルコペニアの研究は今まで胃癌や大腸癌といった消化器領域では多く報告されているが, 最近になって尿路上皮癌を中心に泌尿器科領域でも原著論文が増加の傾向にあり, 研究が盛んになっている²⁴⁻²⁶⁾. しかしサルコペニアの評価方法として用いた CT 法については大腰筋の面積でも今回の測定に用いた体積でも, その評価方法や cut off 値が未だに標準化されていない点が問題である²⁷⁾. 今後患者の高齢化に伴い, サルコペニアを認める患者の増加が予想され, その評価法が各領域間で統一されることが望まれる.

Table 2 Univariate and multivariate analysis of clinical factors of the patients associated with overall survival

Variable	Parameter*	Univariate		Multivariate	
		P value	HR	95% CI	P value
Age, Years	<80 vs ≥80	0.417			
Sex	Male vs Female	0.817			
Median Body Mass Index (kg/m ²)	<23.3 vs ≥23.3	0.647			
Hemoglobin before chemotherapy, g/dl	<11.9 vs ≥11.9	0.31			
Neutrophil counts, cell/μl	<5,400 vs ≥5,400	0.468			
Leukocyte counts, cell/μl	<6,700 vs ≥6,700	0.153			
Platelet counts, cell/μl	<295,000 vs ≥295,000	0.945			
C-reactive protein, mg/dl	<0.3 vs ≥0.3	0.006	1.053	0.895-1.239	0.537
>Grade 2 anemia (after chemotherapy)**	No vs Yes	0.012	3.917	1.144-13.41	0.03
Neutropenia	No vs Yes	0.756			
Thrombocytopenia	No vs Yes	0.712			
Sarcopenia	No vs Yes	0.05	2.289	0.783-6.69	0.13

Cox regression analysis

*Parameter の連続変数の cut off 値は ROC 曲線を描き, 感度 - (1- 特異度) の最も大きい数値となった値とした.

**貧血は化学療法中の副作用として CTCAE version5.0 (JCOG) にて Grade 2 以上の貧血 (Hb<10.0) を認めたもの.

結 語

本検討において転移性尿路上皮癌患者の抗癌化学療法施行前にサルコペニアの有無を Psoas volume index を用いて評価することでサルコペニアを認める患者は認めない患者に比べ OS が短く、また化学療法中の副作用として Grade 2 以上の貧血は予後規定因子であることが示唆された。

利益相反

論文に関連し、利益相反は開示すべき COI はない。

文 献

- 1) Rosenberg IH. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:1231-1233.
- 2) Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, *et al*. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:769-774.
- 3) Harimoto N, Yoshizumi T, Shimokawa M, *et al*. Sarcopenia is a poor prognostic factor following hepatic resection in patients aged 70 years and older with hepatocellular carcinoma. *Hepatology Res*. 2016;46:1247-1255.
- 4) Tan BH, Birdsell LA, Martin L, *et al*. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6973-6979.
- 5) Miyamoto Y, Baba Y, Sakamoto Y, *et al*. Sarcopenia is a negative prognostic factor after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:2663-2668.
- 6) Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, *et al*. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer*. 2012;107:931-936.
- 7) Wang SL, Zhuang CL, Huang DD, *et al*. Sarcopenia adversely impacts postoperative clinical outcomes following gastrectomy in patients with gastric cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:556-564.
- 8) Hosoya N, Okada T, Mutou Y. 日本人の新身体計測基準値 JARD 2001. 栄評治. 2002;19 suppl.
- 9) Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, *et al*. A cross-section study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur J*

Appl Physiol. 2010;110:57-65.

- 10) 谷本芳美, 渡辺美鈴, 河野 令, ほか. 日本人筋肉量の加齢による特徴. 日老医誌. 2010;47:52-57.
- 11) 吉住朋晴, 調 憲, 伊藤心二, ほか. サルコペニアの定義 CT 法を中心に. 栄評治. 2014;31:270-273.
- 12) Jung H-W, Kim JW, Kim J-Y, *et al*. Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2015;23:687-694.
- 13) Lee J S-J, He K, Harbaugh CM, *et al*. Frailty, core muscle size, and mortality in patients undergoing open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2011;53:912-917.
- 14) Sheetz KH, Zhao L, Holcombe SA, *et al*. Decreased core muscle size is associated with worse patient survival following esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus*. 2013;26:716-722.
- 15) Englesbe MJ, Patel SP, He K, *et al*. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2010;211:271-278.
- 16) van Vledder MG, Levolger S, Ayez N, *et al*. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012;99:550-557.
- 17) Valero V III, Amini N, Spolverato G, *et al*. Sarcopenia adversely impact postoperative complications following resection or transplantation in patients with primary liver tumors. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:272-281.
- 18) Amini N, Spolverato G, Gupta R, *et al*. Impact total psoas volume on short- and long-term outcomes in patient undergoing curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a new tool to assess sarcopenia. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:1593-1602.
- 19) Peng P, Hyder O, Firoozmand A, *et al*. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma *J Gastrointest Surg*. 2012;16:1478-1486.
- 20) Japanese translation of common terminology criteria for adverse events (CTCAE), and instructions and guidelines. *Int J Clin Oncol*. 2004;9 Suppl3:1-82.
- 21) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.
- 22) Kanda Y. Investigation of the freely-available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-458.
- 23) 平山一久. 3D-CT を用いた大腰筋体積の計測と

- 栄養状態の検討. 日静脈経腸栄会誌. 2017;32:871-877.
- 24) Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, *et al.* Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer*. 2014;120:2910-2918.
- 25) Abe H, Takei K, Uematsu T, *et al.* Significance of sarcopenia as a prognostic factor for metastatic urothelial carcinoma patients treated with systemic chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2018;23:338-346.
- 26) Stangl-Kremser D, Andrea D, Vartolomei M, *et al.* Prognostic value of nutritional indices and body composition parameters including sarcopenia in patients treated with radiotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Oncol*. 2019;37:372-379.
- 27) Taguchi S, Nakagawa T. Re: Prognostic Significance of Sarcopenia in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma *J Urol*. 2016;195:1951-1952.

Usefulness of Psoas volume index measured by 3D-CT as a prognostic factor for patients with metastatic urothelial carcinoma treated with chemotherapy

Tsutomu Unoki*, Takehiko Nakasato, Kazuhiko Oshinomi,
Yoshiko Maeda, Jun Morita, Takeshi Shichijo
and Yoshio Ogawa

Abstract — Sarcopenia is defined as “age-related loss of skeletal muscle mass and strength”, and has been reported to be a poor prognostic factor in various malignancies. However, the volume of the psoas muscle may be more accurate than the area of the psoas muscle. Thus, the volume of the psoas muscle was measured using 3D-CT and the psoas volume index (PVI) was calculated by the division of the psoas volume by the square of the body height. Thirty patients with metastatic urothelial cancer (18 males and 12 females; mean age, 74.5 years; median follow-up, 10 months) treated with chemotherapy Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan, in 2020, were retrospectively studied to determine the impact of sarcopenia on survival after chemotherapy. The patients were divided into two groups: sarcopenia (n=8) and nonsarcopenia (n=22) groups. No significant difference in progression-free survival exists between the sarcopenia and the nonsarcopenia groups. However, univariate analysis showed that sarcopenia was associated with poor prognostic factors (P=0.049). Moreover, anemia with Hb <10 during chemotherapy (P=0.012) and multivariate analysis showed that anemia with Hb <10 during chemotherapy was only associated with poor prognosis (P=0.029). Furthermore, the Kaplan-Meier analysis revealed a shorter overall survival in patients with sarcopenia compared with those without (P=0.049). The present study suggests that the evaluation of sarcopenia using PVI before chemotherapy may be a useful method to predict the prognosis of patients with metastatic urothelial carcinoma.

Key words: sarcopenia, psoas muscle volume, psoas volume index, prognostic factor, metastatic urothelial carcinoma

[Received August 17, 2020 : Accepted October 6, 2020]

Department of Urology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

* To whom corresponding should be addressed