原 著

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療後の 腫瘍再発と放射線障害の鑑別

— Serial thallium-201 chloride SPECT の有用性 —

芹 澤 徹 小 野 純 一 小 瀧 勝 平 井 伸 治
佐 藤 幹 松 田 信 二* 柳 沢 正 道** 丸 繁 勘**
岩 瀬 勉** 佐 藤 真 人**

Differentiation between Tumor Recurrence and Radiation Injury after Gamma Knife Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors: Value of Serial Thallium-201 Chloride SPECT

by

Toru Serizawa, M.D., Junichi Ono, M.D., Masaru Odaki, M.D., Shinji Hirai, M.D.,
Motoki Sato, M.D., Shinji Matsuda, M.D. *, Masamichi Yanagisawa **,
Shigenori Maru **, Tsutomu Iwase **, and Makoto Sato **

from

Departments of Neurosurgery, * Neurology and ** Radiology, Chiba Cardiovascular Center

The value of serial ²⁰¹thallium (Tl-201) SPECT after gamma knife radiosurgery (GKS) for metastatic brain tumors was reviewed. Among 2,450 metastatic brain tumors treated with GKS at the Chiba Cardiovascular Center between January 1998 and December 2000, 74 lesions were analyzed for this study. For all lesions, Tl indexes were serially measured and enhanced MRI was simultaneously performed at pre GKS, 1, 2 and 3 months later.

The following 3 patterns of Tl index change were classified: 1) 40 lesions showed a continuous decrease to 1, 2 or 3 months later (group A); 2) 9 lesions demonstrated a transient decrease 1 month later and an increase above the pre-GKS index 3 months later (group B); 3) 25 lesions showed a transient decrease 1 month later and a fluctuation between 40% and 60% of the pre-GKS index 2-3 months later (group C). Prognosis of all of the tumors in group A was good. Lesions in group B were proved to have early tumor recurrence by histological examination or clinical course and needed microsurgical removal or re-GKS. Lesions in group C were estimated as radiation injuries and were managed with steroid treatment.

Serial measurement of the Tl index was very effective for differentiating between tumor recurrence and radiation injury in metastatic brain tumors treated with GKS.

(Received March 5, 2001; accepted June 5, 2001)

Key words: gamma knife, radiation injury, tumor recurrence, metastatic brain tumor, thallium SPECT
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 10: 726-732, 2001

千葉県循環器病センター／〒290-0512 市原市鶴舞575〔連絡先: 芹澤 徹〕

Address reprint requests to: Toru Serizawa, M.D., Department of Neurosurgery, Chiba Cardiovascular Center, 575 Tsurumai, Ichihara-shi, Chiba 290-0512, Japan

*同神経内科 **同放射線科

はじめに

直径3cm以下の転移性脳腫瘍に対するgamma knife radiosurgery (GKS)の有効性はすでに確立されている²⁾⁴⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾。しかし、GKS後数カ月経過して造影MRIやCTで一度縮小した腫瘍が再増大し、その周囲に浮腫の出現を認めることがある。この際、腫瘍再発か放射線障害かを早期に確実に鑑別することは、後療法選択のためにもきわめて重要である。今回、thallium-201 (^{201}Tl) chloride single photon emission computed tomography (SPECT)を用いて経時的にTl indexを測定し、その変化のパターンから腫瘍再発と放射線障害との鑑別が可能か否かを検討した。

対象と方法

1998年1月～2000年12月までの3年間に千葉県循環器病センターでGKSを施した転移性脳腫瘍2,450病変のうち、GKS前と治療後1カ月ごとに3カ月間合計4回Tl SPECTを用いてTl indexを測定した74病変である。同時に造影MRIを施行し、造影部分の最大径を測定、T2強調画像にて浮腫の程度を観察した。

Tl indexの測定方法であるが、使用装置は東芝GCA9300A/UI、コリメータは低エネルギー超高分解能ファンビームコリメータを用い、エネルギーウインドウはメインを75keVに、サブは7%に設定した。 ^{201}Tl chloride注射液111 MBq静注20分後から撮影を開始した。収集モードは連続反復回転、マトリックスサイズは128×128、収集時間は4分×6回、ステップ角度は4°、拡大率1.0で施行した。なお、散乱補正はTEW (triple energy window) 法を行い、吸収補正は行わなかった。マトリックスサイズは128から64に、ステップ角度は4°から6°でファンビームパラレル変換を行った。前処理フィルタはbutterworth (cutoff frequency 0.34 cycles/

cm)、再構成フィルタはrampで行った。ROI (region of interest) の設定方法であるが、操作者間の誤差を少なく、かつ再現性を向上させるために、病巣のlower cut-offを80%に設定した。健常部位は反対側あるいは遠隔健常脳に100 pixel程度とした。

なお、腫瘍再発と放射線障害の鑑別は、臨床経過あるいは組織学的検討で行った。

結 果

① 治療サマリー

74病変の原発巣をFig. 1に示した。肺50病変 (68%)、消化器11病変 (15%)、乳房9病変 (12%)、腎2病変 (3%)、その他2病変 (3%)であった。

Table 1にGKSの詳細を示した。平均5.7cm³の腫瘍体積に対し、平均辺縁線量53% 20.5 Gy、平均最大線量38.8 Gyにて照射した。全病変でmulti-isocenter techniqueを用いた。ショット数の平均は6.5であった。

② Tl indexの変化

74病変のTl indexの変化をFig. 2に示した。治療1～2カ月後著明に低下したが、3カ月後にはわずかに上昇した。これら74病変はTl indexの変化のパターンから以下の3群に分類された。

A群 (40病変)：1カ月後から著明に低下し、2～3カ月で1.0に低下する群。

B群 (9病変)：1カ月後に一時3程度に低下するが、2カ月後から再上昇し、3カ月後には治療前値以上となる群。

C群 (25病変)：1カ月後に4.5程度まで低下するが、2～3カ月後も大きな変化がなく、治療前値の40～60%の値で変動する群。

これら各群のTl indexの変化をFig. 3に示した。

③ 腫瘍径の変化

74病変の腫瘍径の変化をFig. 4に示した。GKS後、腫瘍は縮小している。

Fig. 1 Distribution of primary site of 74 tumors

Table 1 ^{201}Tl -GKS data of 74 metastatic brain tumors

	Mean ± SD
Calculated tumor volume (cm ³)	5.65 ± 5.13
Peripheral %	53.2 ± 9.4
Peripheral dose (Gy)	20.5 ± 3.4
Maximum dose (Gy)	38.8 ± 6.9
Shots	6.5 ± 5.0

Fig. 2 Thallium index of 74 lesions

Fig. 4 Maximum tumor diameter of 74 lesions

Fig. 3 Thallium index of each group

Tl index changes were classified into the following 3 patterns.

A group : 40 lesions showing a continuous decrease to 1, 2 or 3 months later.

B group : 9 lesions showing a transient decrease 1 month later and an increase above the pre-GKS index 3 months later.

C group : 25 lesions showing a transient decrease 1 month later and a fluctuation between 40 % and 60 % of the pre-GKS index 2-3 months later.

前述の各群の腫瘍径を Fig. 5 に示した。A 群では、治療後腫瘍は著明に縮小した。B 群では、1 カ月後に一時縮小したが、2-3 カ月後に再増大した。C 群では、1 カ月後には B 群と同程度縮小したが、2-3 カ月後ほぼ不変であった。

④ 各群の治療のまとめと病態

Table 2 に各群の特徴をまとめた。腫瘍体積は A 群 $5.1 \pm 5.3 \text{ cm}^3$ 、B 群 $8.2 \pm 6.2 \text{ cm}^3$ 、C 群 $5.7 \pm 4.4 \text{ cm}^3$ と、B 群で大きい傾向が認められた。辺縁線量および最大線量はそれぞれ、A 群で $20.8 \pm 3.1 \text{ Gy}$ 、 $38.7 \pm 6.1 \text{ Gy}$ 、B 群で $19.4 \pm 3.8 \text{ Gy}$ 、 $37.1 \pm 6.2 \text{ Gy}$ 、C 群で $20.6 \pm 3.6 \text{ Gy}$ 、 $40.9 \pm$

Fig. 5 Maximum tumor diameter of each group

Table 2 Treatment data of each group

	Group A	Group B	Group C
Number	40	9	24
Calculated tumor volume (cm^3)	5.1 ± 5.3	8.2 ± 6.2	5.7 ± 4.4
Peripheral %	54.6 ± 10.6	52.2 ± 4.6	51.4 ± 8.9
Peripheral dose (Gy)	20.8 ± 3.1	19.4 ± 3.8	20.6 ± 3.6
Maximum dose (Gy)	38.7 ± 6.1	37.1 ± 6.2	40.9 ± 8.1
Shots	7.1 ± 6.0	4.8 ± 2.9	6.3 ± 3.8
Primary			
Lung	27	8	15
Breast	9	0	0
Gastrointestinal	2	1	6
Kidney	0	0	2
Others	2	0	1

8.1Gyであった。B 群で腫瘍体積が大きく、辺縁線量は低い傾向にあった。平均ショット数は A 群で 7.1 ± 6.0 、B 群で 4.8 ± 2.9 、C 群で 6.3 ± 3.8 と、B 群で少なかった。各群の組織型では、放射線感受性の高い乳癌 9 病変すべてが A 群に、放射線感受性の低い腎癌は 2 病変とも C 群

AB
CD
EF
GH

Fig. 6 Case 1 : 52-year-old male showing left frontal metastatic brain tumor from esophageal cancer (recurrence after tumor resection)

- A:** Enhanced MR image on admission demonstrated a recurrent tumor of the left frontal lobe.
B: Thallium (Tl) SPECT showed an abnormal accumulation in the left frontal lobe. The Tl index was calculated as 5.31. The tumor was treated with GKS (45% 18Gy).
C: MR image 2 months later revealed tumor shrinkage.
D: Tl SPECT 2 months later demonstrated a decreased Tl index (2.61).
E: MR image demonstrated a slightly increased enhanced lesion with surrounding edema 3 months later.
F: The Tl index increased to 5.16. The lesion was diagnosed as early tumor recurrence and irradiated again with GKS (50% 20Gy).
G: MR image 10 months later demonstrated no increase of the lesion and the surrounding edema was no longer present.
H: Tl SPECT 10 months later showed no abnormal accumulation.

であった (Table 2).

その後の臨床経過あるいは病理所見から、A群はGKS後の典型的変化で予後良好、B群は明らかな早期腫瘍再発であった。C群は反応不良群で、その後造影部分の残存と周囲の浮腫を認め、その後の経過でも6カ月～1年以上の長期間増大は認めず、放射線障害が主体の状態と考えられた。なお病理組織はB群の2例で得られた。

症例呈示

B群、C群の代表例を各1例ずつ呈示する。

【症例 1】

患 者: 52歳, 男性. 左前頭葉への食道癌の脳転移, 開頭術後に再発.

初診時造影MRI T1強調画像およびTl SPECTを示す (Fig. 6A, B). Tl indexは5.31であった. 辺縁線量45% 18Gy, 最大線量40GyでGKSを行った. 造影MRIでは1～2カ月後腫瘍は縮小し, Tl indexは2.41, 2.61へと低下した (Fig. 6C, D). しかし, 3カ月後, 右下肢の痙攣と軽度の麻痺が出現し, MRIで造影部分の増大と周囲浮腫の悪化を認めた (Fig. 6E). Tl indexは5.16と上昇した (Fig. 6F). このパターンはB群で, 腫瘍再発と判

断した. GKSで辺縁線量55% 20Gy最大線量36.4Gyで再照射をした. 照射後早期に浮腫は消失し, その後12カ月間MRIで造影部分は不変であった (Fig. 6G). また, 同部へのTlの異常集積は認めなかった (Fig. 6H).

【症例 2】

患 者: 54歳, 女性. 左後頭葉への肺腺癌の転移.

初診時の造影MRIおよびTl SPECTをFig. 7A, Bに示す. Tl indexは9.05であった. 辺縁線量50% 20Gy, 最

A
B
C
D
E
F

Fig. 7 Case 2 : 54-year-old female showing right occipital metastatic brain tumor from lung cancer (adenocarcinoma)

- A :** Enhanced MR image on admission demonstrated right occipital metastatic lesions. Other metastatic lesions in left frontal lobe and left parietal lobe were also seen.
- B :** Thallium (Tl) SPECT showed abnormal accumulation in the right occipital and left parietal lesions. The Tl index of the right occipital lesions was 9.05. The tumor was treated with GKS (50% 20Gy).
- C :** MR image 3 months later demonstrated an enlarged ring-enhanced lesion with enhancement of the adjacent normal occipital lobe.
- D :** The Tl index 3 months later was 3.55.
- E :** MR image 30 months later exhibited no tumor growth, which suggested that the response was a radiation injury.
- F :** The Tl index 30 months later was calculated as 4.05.

大線量40GyでGKSを行った。1~2カ月後MRI上造影部分の大きさは不変、Tl indexは7.33, 2.90と低下した。しかし、3カ月後には造影部分の拡大と病巣外側の正常脳が一部造影される所見を認めた (Fig. 7C)。Tl indexは3.55と軽度上昇し、C群のパターンであった (Fig. 7D)。その後33カ月間、造影部分および周囲の浮腫は不変で、Tl indexは3~5程度の値で変動した。2年6カ月後の造影MRIでは中心壊死を伴った辺縁が刷毛ではいたような不明瞭に造影される放射線壊死と思われる病変を認めた (Fig. 7E)。Tl indexは4.05であった (Fig. 7F)。

考 察

心筋血流イメージング剤として開発されたTlは、脳腫瘍細胞膜のNa・K-ATPase酵素活性に依存して細胞内に取り込まれ、脳腫瘍の質的診断、悪性度の評価、放射線治療や化学療法後の効果判定、放射線壊死と腫瘍再発の鑑別に有用と報告されている^{1)6)14~17)}。病巣と健常脳あるいは頭皮にROIを設定して、そのROI内の平均カウントから病巣・健常部カウント比すなわちTl indexを求める定量的方法が一般的である。しかし、Tlの集積は脳腫瘍のviability以外に、局所脳血流、脳血液関門の破綻、ステロイド剤の使用にも影響を受け、さらに施設間でデータ収集方法の相違や同じ腫瘍活性でも病巣の大きさにTl indexが影響される欠点がある⁷⁾¹⁵⁾。当センターではこの問題を解決し、検者による差を最小限にするため、病変部のROIを自動的に設定し、かつ同一の条件下でGKS直前と治療後一定間隔で連続してTl index測定を行った。

この結果、3カ月間のTl indexの変化のパターンからA~Cの3群に分類できた。A群は初期治療効果良好群で、3カ月後以降もTl indexが1であるかぎり臨床経過は良好であった。その後MRIやCTで同部位に新たに造影部分が出現する際には再度Tl indexを測定し、治療前値より高い場合は腫瘍再発であった。また治療前値より低い場合は、数カ月間連続してTl indexを測定し、連続的にTl indexが上昇すれば腫瘍再発、Tl indexが変動するもののほぼ一定していれば放射線障害が主体と考えられる状態であり、放射線障害と腫瘍再発の鑑別は可能であった。

一方B群は、GKS 1カ月後にTl indexは一度低下したが、次第に上昇し、3カ月後にはGKS治療前の値まで復したもので、全病変とも早期再発であった。B群での後療法として当センターでは、初回治療線量が低く腫瘍体

積が小さい場合には、症例1のように初回線量より高い線量でGKSによる再照射を行った。一方、初回線量が十分に高いあるいは腫瘍体積が大きい場合は、手術が可能であれば、極力摘出術を施行した。

C群ではTl indexは1カ月後に一度低下したが、2～3カ月後には軽度再上昇し、治療前値の40～60%程度の値で変動した。これらの病変は、MRIで造影部分の残存、あるいは周囲の正常脳が造影されることがあり、周辺浮腫の残存あるいは増悪を認めた。Tl indexの連続的上昇がないかぎり保存的治療で制御が可能であった。神経症状が出現した場合にはステロイド剤の内服治療を行い、神経症状が回復しない場合には摘出が可能であれば摘出術を考慮すべきであると考えられた。

これまで、放射線外科治療後の効果判定にTl indexを用いた報告は、Seo⁸⁾や周郷¹²⁾の報告がある。いずれも治療後超早期の観察で病変数も少ないが、治療後1～2カ月以内にTl indexの著明な減少を認めたと報告している。

今回の検討でもこれまでの報告と同様1～2カ月後にTl indexの低下を認めたが、3カ月というスパンでみると、Tlの集積が残存する例も認められた。症例2のように、放射線障害であっても比較的高いTl indexを示すことがあり、1回のTl indexの測定で、腫瘍再発と放射線障害のcutoff値を設定することは困難であった。また、放射線障害のなかに viable な腫瘍細胞が散在して存在することがあり、両者の鑑別は必ずしも容易でない場合もある。このような病態に対しても、連続的にTl indexを測定すれば、その推移からどちらの病態が主体なのか鑑別が可能であると考えられた。GKSに代表される放射線外科治療後の腫瘍制御率は一般に1年で90%以上と非常に高いが、2cmを超える腫瘍では80%前後に低下する⁴⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾。本法でGKS後の腫瘍再発例の鑑別が早期に可能なことから、GKS後造影MRIにserial Tl SPECTを併用して経過観察を行えば、2cm以上の比較的大きめの転移性脳腫瘍に対するGKSの治療成績の向上が期待できると思われた。

近年、放射線障害と腫瘍再発の鑑別にTlと同様の心筋血流イメージング剤のtechnetium-99m methoxy-isobutylisonitrile (^{99m}Tc-MIBI) SPECT、あるいは¹⁸F-FDGやメチオシンPETの有効性が数多く報告されている³⁾¹¹⁾¹³⁾。これらの製剤はTlに比べ腫瘍に選択的に取り込まれるが、1回だけの測定ではTl同様腫瘍再発と放射線障害の鑑別を行うことは困難との報告も散見される。また、^{99m}Tc-MIBIは脳腫瘍には保険適応外で、PETは頻回に検査可能な施設は数少ない。これに対して、Tl

は保険適応であり、比較的簡便にしかも連続して同一条件下での測定が可能である。当センターでは、外来受診前にMR用造影剤とTl注射液111MBqをRI室にて同時に静注後すみやかにMRIを施行し、その後SPECTを行っており、来院から約2時間で検査および診察が終了し簡便性も高いと考えられた。

結 語

2cm以上の転移性脳腫瘍に対するGKS後、定期的にTl SPECTによりTl indexを測定することは、効果判定、特に腫瘍再発と放射線障害の鑑別に非常に有用であった。

文 献

- 1) 遠藤啓吾, 油井信春, 鈴木謙三, 鳥塚莞爾: 腫瘍の診断における塩化タリウム (²⁰¹Tl) 注射液の有用性 (第1報) - 脳腫瘍における検討. 核医学 31: 53-61, 1994.
- 2) Flickinger JC, Lunsford LD, Somaza S, Kondiolka D: Radiosurgery: Its role in brain metastasis management. *Neurosurg Clin N Am* 7: 497-504, 1996.
- 3) Kahn D, Follett KA, Bushnell DL, Nathan MA, Piper JG, Madsen M, Kirchner PT: Diagnosis of recurrent brain tumor: Value of ²⁰¹Tl SPECT vs ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET. *AJR* 163: 1459-1465, 1994.
- 4) Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T: Radiosurgery of the metastatic brain tumours with gamma-knife. *Acta Neurochir* 63: 89-94, 1995.
- 5) Kihlström L, Karlsson B, Lindquist C: Gamma knife surgery for cerebral metastases: Implications for survival based on 16 years experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 61 (Suppl 1): 45-50, 1993.
- 6) 小須田茂, 塩山靖和, 鎌田憲子, 鈴木謙三, 田中良明, 中村 治, 松谷雅生: ²⁰¹Tl SPECTによる脳腫瘍再発と放射線脳壊死の鑑別診断. 日本医放会誌 51: 415-421, 1991.
- 7) Namba H, Togawa T, Yui N, Yanagisawa M, Kinoshita F, Iwade Y, Ohsato K, Sueyoshi K: The effect of steroid on thallium-201 uptake by malignant gliomas. *Eur J Nucl Med* 23: 991-992, 1996.
- 8) Seo Y, Fukuoka S, Nakagawara J, Takanashi M, Suematsu K, Nakamura J: Early effects of gamma knife radiosurgery on brain metastases: Assessment by ²⁰¹Tl SPECT and ^{99m}Tc-DTPA-human serum albumin SPECT. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 37: 25-31, 1997.
- 9) Serizawa T, Iuchi T, Ono J, Saeki N, Osato K, Odaki M, Ushikubo O, Hirai S, Sato M, Matsuda S: Gamma knife treatment for multiple metastatic brain tumors compared with whole-brain radiation therapy. *J Neurosurg* 93 (Suppl 3): 32-36, 2000.
- 10) 芹澤 徹, 井内俊彦, 小野純一, 松田信二, 大里克信, 牛久保修, 小瀧 勝: ガンマナイフ治療は多発性転移性脳腫瘍の予後を改善したか? - 非小細胞肺癌例の検討. 脳外誌 9: 725-730, 2000.
- 11) 柴田 靖, 吉井与志彦, 山本哲哉, 盛武 敬, 能勢忠男, 佐藤始広, 石川演美: ^{99m}Tc-MIBI SPECTによる脳腫瘍

- の viability, 悪性度診断— ^{201}Tl -SPECT, Gd-MRI との比較. *CI 研究* **18**: 215-221, 1996.
- 12) 周郷延雄: Thallium-201 SPECT を用いた脳腫瘍の radio-surgery 後における代謝変化の検討. *CI 研究* **18**: 5-14, 1996.
 - 13) Stokkel M, Stevens H, Taphoorn M, Rijk PV: Differentiation between recurrent brain tumor and post-radiation necrosis: The value of ^{201}Tl SPET versus ^{18}F -FDG PET using a dual-headed coincidence camera: A pilot study. *Nucl Med Commun* **20**: 411-417, 1999.
 - 14) Taki S, Kakuda K, Kakuma K, Kobayashi K, Ohashi M, Ito S, Yokoyama M, Annen Y, Tonami N: ^{201}Tl SPET in the differential diagnosis of brain tumours. *Nucl Med Commun* **20**: 637-645, 1999.
 - 15) 戸川貴史, 油井信春, 木下富士美, 柳沢正道, 難波宏樹: 肺癌脳転移における ^{201}Tl 脳 SPECT の検討—病巣・健常部カウント比と病巣の大きさについて. *核医学* **32**: 217-225, 1995.
 - 16) 戸村則昭, 小林 満, 清野康夫, 石川博久, 新藤雅章, 渡会二郎, 加藤敏郎, 古和田正悦: 脳腫瘍に対する放射線化学併用療法の効果判定における ^{201}Tl Cl-SPECT の利用. *日本医放会誌* **53**: 484-486, 1993.
 - 17) Yoshii Y, Moritake T, Suzuki K, Fujita K, Nose T, Satou M: Cerebral radiation necrosis with accumulation of Thallium 201 on single-photon emission CT. *AJNR* **17**: 1773-1776, 1996.

要 旨

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療後の腫瘍再発と放射線障害の鑑別 —Serial thallium-201 chloride SPECT の有用性—

芹澤 徹 小野 純一 小瀧 勝 平井 伸治 佐藤 幹
松田 信二 柳沢 正道 丸 繁勘 岩瀬 勉 佐藤 真人

転移性脳腫瘍に対する gamma knife radiosurgery (GKS) 後の効果判定における serial thallium (Tl) SPECT の有用性を検討した。

1998 年 1 月から 3 年間に千葉県循環器病センターで GKS を施した 2,450 病変のうち, GKS 前と 1, 2, 3 カ月後の最低 4 回, Tl SPECT と同時期に造影 MRI を施行した 74 病変を対象とした。

Tl index の推移から 3 群に分類された。2~3 カ月後に 1.0 へ低下した 40 病変 (A 群), 1 カ月後に低下したが 2~3 カ月後に治療前値まで再上昇した 9 病変 (B 群), 1 カ月後に低下したが 2~3 カ月後治療前値の 40~60% で推移した 25 病変 (C 群) である。A 群は全病変経過良好であった。B 群は早期腫瘍再発で, 後療法として開頭腫瘍摘出術が再照射を必要とした。C 群は病理所見または臨床経過から放射線障害と考えられた。

serial Tl SPECT は転移性脳腫瘍に対する GKS 後の腫瘍再発と放射線障害の鑑別に有用であった。

脳外誌 **10**: 726-732, 2001