

質問項目とその回答

1. 研究用放射性同位元素（患者への投与を目的としないもの）と臨床用放射性同位元素（患者検査を目的とするもの）は貴国の法律上区別がありますか？（Yes or No）

No イタリア、スイス、韓国（ただし、分離される方向にある）

Yes ドイツ、デンマーク、オランダ、オーストラリア、アメリカ

なお、Yes と回答した国では、すべての国において、両者は別々の法律で管理されている。なお、アメリカでは RI としての区別は無いが、人に使用するにはさらに許可が必要との回答が得られた。

2. 上記の放射性同位元素の管理を規定する法律の名前を教えてください。

ドイツ施設 1

Institute for Radiation and Environmental Research
（研究用）

Federal Office for Pharma and Medicine Products
(BfArM)（臨床用）

ドイツ施設 2

German Act regulating the handling of RI（研究用）

German Drug Act（臨床用）

デンマーク

No special name. Regulations in accordance to guidelines by the ethical committees（研究用）

The rules governing medicinal products in the european community, Volume I-IV"（臨床用）

ただし、この回答の内、研究用のものに関しては、ヒトでのボランティアスタディと解釈されたものと思われた。

オーストラリア

臨床用は Therapeutic Goods Administration (TGA)の許可必要、癌患者等の special access scheme (SAS) 目的には TGA の許可無くとも、施設の倫理委員会で Clinical Trial Notification (CTN)を取って使用可能。ただし、Federal Department of Health に届出必要。

研究用の RI に関する法律は不明。

アメリカ

United States Code of Federal Regulations (NRC (Nuclear Regulatory Commission) regulations. (RI としての許可) Food and Drug Act and associated regulations (21 CFR)（臨床用）それ以外に各州の法律。Radioactive Drug Research Committee (RDRC) regulations に基づく使用

アメリカでは、上記 1. の回答にあるように、RI としての区別は無いが、人に使用するにはさらに許可が必要とのことから、このような回答になると思われた。

3. 上記 1. の回答が Yes である場合、ボランティアへ投与する放射性同位元素は研究用と臨床用、どちらに分類されますか？

研究用 デンマーク、アメリカ

臨床用 ドイツ、オランダ

4. 研究用放射性同位元素は貴国の場合、他施設間で譲受譲渡が可能ですか？（Yes or No）

すべての国で Yes の回答、すなわち、研究用 RI の他施設間譲受譲渡が可能であった。

5. 臨床用放射性同位元素（FDG に限らず一般的に）は貴国の場合、他病院間で譲受譲渡が可能ですか？（Yes or No）

Yes ドイツ（ただし、譲渡側が

radiopharmaceutical manufacturer であればという回答もあった)、デンマーク、韓国、オーストラリア(ただし、薬剤師が譲渡し、州内に限る)、アメリカ(ただし、適当な許可があれば)

No イタリア、オランダ

6. 上記5. において、譲受譲渡が可能であるなら、どのような条件が整えば可能ですか?

ドイツ施設1

BfArM からの Application Permit が必要

ドイツ施設2

license for handling RI

デンマーク

Existing delivery permits issued by the Danish Health Ministry, Department "Pharmaceutical Regulations". Additional: Delivery instruction issued by the Danish Isotope Pharmacy.

韓国

radioisotope-selling approval from KINS (Korea Institute of Nuclear Safety: similar to NRC in US.)

prior to sell isotope.

オーストラリア

施設間で相談

アメリカ

Approvals from FDA for manufacture/distribution of radiopharmaceuticals, OR

State approval for the same, AND/OR State approval for distribution of the material as a pharmacy.

これらに加えて、各国とも、RI の運送に関する許可が必要とのことであった。

7. どれぐらいの頻度で FDG を他施設に配布していますか?

毎日 ドイツ
週4日 ドイツ
年間40回 デンマーク
毎日 スイス
Confidential オランダ
週2日 韓国
週3-4日 オーストラリア
毎日 アメリカ
週4日 アメリカ

8. 一回につき、どれぐらいの量ですか?

5GBq ドイツ
20-200 mCi ドイツ
2 GBq デンマーク
色々 スイス
Confidential オランダ
50mCi 韓国
25-150mCi オーストラリア
20-200mCi アメリカ
75-110mCi アメリカ

9. FDG を配布するために、貴施設は国あるいは民間団体の何か特別な許可を得ていますか? (Yes or No)

すべての国で Yes、すなわち、何らかの許可を得ているとの回答であった。

10. どのような機関の何の許可ですか?

ドイツ施設1

Handling Permit by local authority and application permit by BfArM of the receiver

ドイツ施設2

license for manufacturing from local authorities
registration of FDG as a drug from the Governmental Institute of Drug Registration

デンマーク

Existing delivery permits issued by the Danish Health Ministry, Department "Pharmaceutical Regulations". Additional: Delivery instruction issued by the Danish Isotope Pharmacy. (a separate delivery permit for each customer is mandatory)

スイス

radiation protection and pharmaceutical permissions. The laboratory needs to obtain the official status of a "Pharmaceutical Production Unit"

オランダ

GMP license, approval by GMP authorities

韓国

KINS approved us to sell F-18, not FDG. We sell F-18. Actually, F-18 is the same with FDG which we use to our patients

オーストラリア

TGA の認可必要

アメリカ施設 1

一般の RI と同じ。ただし、使用の許可と配布の許可は別物

アメリカ施設 2

国および州の法律に従う。合成は薬局方および physician IND に従う

国は現在 PET 放射性薬品の取り扱いに関して、2 年以内に FDA が法律作成するように命令中

また、これ以外に、多くの国で、輸送に関する許可を得ている。

1 1. FDG を配布する場合、製品の QC は何処が責任を持って行うのですか？譲渡側施設ですか、譲受側施設ですか、あるいは両者ですか。

韓国を除き、すべての国で、譲渡側が QC の責任を負うとの回答であった。

なお、韓国は F-18 としての譲渡なので、QC

は譲受側が行うとのことである。同様に、オーストラリア、アメリカにおいても、F-18 を譲受して FDG を合成する場合は譲受側とのことである。また、スイスでは、the corresponding authorized persons needs to have a governmental certificate. と回答が寄せられた。

1 2. FDG の譲渡は運送代を除いて無償ですか、有償ですか？

無償 ドイツ

有償 デンマーク、スイス、韓国、オーストラリア、アメリカ

Confidential オランダ

1 3. もし、有償である場合、差し支えなければ値段を教えてください。

3000 DKr (approx.:430\$) デンマーク

施設ごとに異なる スイス

Confidential オランダ

US\$21/mCi. 韓国 Transfer company charge US\$25/mCi to consumer hospital.

A\$500/10mCi オーストラリア

平均 US\$500/dose アメリカ

1 4. その他

スイス

譲渡できるにしても、現在のヨーロッパの法律は煩雑だ。会社がやってくれればいい。

なお、スイスからは以下の回答も得られた。

The European Pharma Law says: Radiopharmaceutical needs to be handled in the same way as Pharmaceuticals. This concerns all steps:

Production

Quality control and Quality assurance and

distribution

Production: requires GMP conditions, requires competent personnel (competence is defined by law)

QC and Q-Assurance needs to be separate responsibility from the production, needs authorized person (governmental authorization)

Distribution: needs governmental authorization, usually after approval of production and QC

オーストラリア

州を越えて販売するのは法律の制約が多く、非常に大変

D. 考察

アンケート回収率は25%と良くないが、これは面識もない施設にアンケート調査を直接依頼したためと考えられ、致し方ないものと思われる。その割に、8カ国、しかもアメリカ、ヨーロッパ、アジアオセアニアと各大陸から偏り無く、回答が得られたことは有意義であった。

ヨーロッパはEUでの規定をベースに各国が足並みを合わせている可能性を考えると、今回回答が得られなかったフランス、ベルギー、イギリス、スウェーデン、スペイン等でもほぼ同様の結果になるものと予想される。各国とも、何らかの施設基準、およびそれに伴う放射性医薬品の譲受譲渡基準に適合すれば他施設への放射性医薬品の譲渡が可能であることが伺える。問題は、どの程度の基準を満足すれば、その許可が得られるかにあるが、これに関しては、今回の調査では不十分であり、さらに調査する必要がある。しかしながら、オランダの例に見るように、グローバルスタンダードという観点からしても、GMP準拠が一つの方向性と考えられた。GMP準拠ということと、放射性医薬品メーカーを設立するということとは同一とは考えられないので、こ

の当たりを目処に我が国の法律整備を行い、院内製剤として得られるFDGを他施設に譲渡できるよう検討することが必要と考えられた。今回の結果とこれまでの検討を併せて考えると、1. 医療法施行規則中で放射性物質の譲受譲渡を可能とすること、2. 院内製剤の譲受譲渡を可能とすること、3. 国立機関で製造調製されたものであっても、施設外への譲渡を可能とすることが懸案事項と考えられた。

E. 結論

各国とも、許可を得るためにそれぞれ制限はあるものの、FDGの他施設への譲受譲渡への方策が整備されており、資源の有効利用という観点からしても、我が国においても、早急なる関係法整備が急務と考えられた。

平成 10 年度厚生省医薬安全総合研究事業

「医療機関における放射線利用の合理化と国際動向に関する研究」

分担研究報告書

分担研究課題：新しい機器の法制面への取り入れのための基礎的情報の収集

分担研究者：棚田修二（放射線医学総合研究所高度診断機能研究ステーション）

研究協力者：渡辺直行（同上）

要旨

新規に開発される診療用放射線装置・器具が円滑かつ迅速に臨床利用ができるようになるための基礎的情報の収集を行った。特に癌治療の分野で注目されつつある陽子線治療、重粒子線（重イオン線）治療等の粒子線治療が、保険診療の第一歩とも言うべき高度先進医療として認められるための必要な諸条件、あるいは克服すべき問題点等を明らかにするための調査と情報収集を行った。我国では、炭素イオン線による重粒子治療は放医研において既に開始されており、兵庫県立粒子線治療センター（仮称）においても計画中である。一方、陽子線治療は放医研、筑波大学陽子線医学利用研究センターで既に数百例の治療症例があり、その有効性が認められている。さらに、国立がんセンター東病院で将に陽子線治療が開始されようとしており、若狭湾エネルギー研究センター、兵庫県立粒子線治療センター（仮称）や静岡県がんセンターでも計画中である。高度先進医療への取り組みとして、各施設に方針の違いが認められるものの、診療用放射線装置として薬事法の承認を得る努力がなされている。

I. 我国における各研究施設等の現状について

1. 放射線医学総合研究所

陽子線治療：放医研の医用大型サイクロトロンの出力は 70MeV であり、陽子線の水中での飛程は 38mm 弱であるため、

治療対象疾患は当初より表在性腫瘍に限定されていた。1979 年～1988 年までに 40 例の表在性腫瘍の治療を行い、その後は眼球腫瘍に対象を移行し、現在は成人の脈絡膜メラノーマに対象を限定している。対象患者が我国では少ないこともあって、1996 年までに 52 例の治療例数で

あるが、治療成績は累積5年生存率95%、10年生存率89%、5年累積眼球保存率70%、0.1以上の視力温存率45%である。なお、マシンタイムとしては、1サイクルを2週間とし、3~5人/サイクル、年間4サイクルのスケジュールで治療を行っている。ただし、将来的には、この陽子線治療も重粒子線（炭素イオン線）治療に移行することが検討されている。

重粒子線（重イオン線）治療：1994年から重粒子線加速器（HIMAC）を用いて炭素イオン線治療の臨床試行が行われている。1998年8月までに、473名480病巣の治療が行われた。その詳細については年2回開催される重粒子線治療ネットワーク会議を始めとして、各種委員会等で報告されているが、進行癌が多いにもかかわらず、局所制御率は極めて良好と考えられる。

2. 筑波大学陽子線医学利用研究センター

我国では陽子線治療の経験が最も豊富であり、1983年から開始され既に500例を超える治療症例があり、肝癌や食道癌に好成績を挙げている。平成9年度には、陽子線治療専用の研究用陽子線照射設備の内、陽子加速器の整備が行われた。また、物理工学的研究や生物学的研究も行っており、国内外の陽子線治療への貢献が期待されている。

3. 国立がんセンター東病院

既に加速器（エネルギー：230MeV、住友重工製サイクロトロン）は設置されており、1999年より臨床利用が開始されようとしている。肺癌、肝癌等の深部癌に対する陽子線治療の開発に積極的に取り組んで行く予定を立てている。また、

後述するように高度先進医療への取り組みも積極的である。

4. 若狭湾エネルギー研究センター（福井県）

既に加速器（エネルギー：200MeV、日立製作所製シンクロトロン）は設置されているが、陽子線治療は2001年から開始する予定である。但し、研究施設であるため、研究的な側面が強い。従って、治療に使われるマシンタイムには自ずと制約がある。また治療に係わる費用をどのように獲得して行くかが重要な点でもある。

5. 兵庫県立粒子線治療センター（仮称）

照射治療棟を建設中であり、加速器はシンクロトロン（三菱電機製）であるが、陽子線治療および重粒子線（炭素イオン線）治療の両者を実施することを計画している。陽子線治療については、先行他施設において実用段階にあるため供用開始後直ちに臨床治療を開始する予定であるが、重粒子線治療については、放医研の臨床試行の成果を踏まえ、臨床研究から臨床治療へ移行する予定である。

6. 静岡県がんセンター

新たながんセンターを建設中であり、加速器はシンクロトロン（三菱電機製）で、エネルギーは230MeVであり、陽子線専用である。治療開始時期、治療費用の調達等、細部については不明である。

従って、我国における粒子線治療は、陽子線治療が主体であり（現時点で放医研も含めると6施設が実施または計画中）、重粒子線（炭素イオン線）治療は2施設が実施または計画中ということになる。

II. 高度先進医療への取り組みについて

診療用放射線装置としての扱い：

現行では「診療用高エネルギー放射線発生装置」として扱っているが、医療法上は診療用放射線とは位置付けられていない。今後、装置を診療用放射線装置として承認申請を行う場合、装置全体を対象とするか、治療に関わる部分即ち照射ポートのみを対象とするか、の議論が重要と思われる。また、治療行為そのものも診療行為としての承認が必要である。

以下に各研究施設等での取り組みについて記述する。

1. 放射線医学総合研究所

重粒子線（炭素イオン線）治療を高度先進医療の承認を得るべく装置の薬事法承認申請を準備中であるが、物理工学研究装置でもあることを考慮して、照射ポートのみを承認申請したい意向である。ただし、薬事法の承認を得るために、装置全体を含めた形で申請する必要がある場合、医療用器具として承認された場合、物理工学生物学研究のためにどこまで装置の変更が可能かどうか見極める必要があると考えられる。

2. 筑波大学陽子線医学利用研究センター

放医研と似た状況であり、陽子線治療のみでなく、物理工学的研究や生物学的研究に利用しているため、照射ポートのみを医療器具として薬事法の承認申請を目指しているが、迅速な陽子線治療の高度先進医療化という面からは装置全体の承

認も視野に入れて検討している。

3. 国立がんセンター東病院

高度先進医療への取り組みは最も積極的であり、装置全体を医療器具として薬事法の承認申請を行っている。我国では最も早く医療器具として承認され、高度先進医療への進展も速やかに行われる可能性が高いものと思われる。

4. 若狭湾エネルギー研究センター（福井県）

現時点では、病院を併設していないため陽子線治療を高度先進医療へ進めることは困難である。今後、もし医療器具として薬事法による承認申請の可能性が生じた場合は、装置全体よりも照射ポートのみを対象とすることが考慮される状況にある。

5. 兵庫県立粒子線治療センター（仮称）と静岡県がんセンター

両県とも建設中あるいは計画中であり、やや具体性に乏しいが医療器具として薬事法に承認申請を行い、高度先進医療へと進展する計画を立てている。その場合、迅速な進展を考慮すると前例が大きく影響するものと思われる。

以上、高度先進医療への取り組みは個々の研究施設等の事情により、薬事法への医療器具としての承認申請の違いが見られるが、粒子線治療の役割を考慮すると、薬事法や医療法との整合性を図りつつ、各研究施設が密接な連携を保って取り組むことが重要と考えられる。

平成10年度 厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）遠藤班
「医療機関における放射線利用の合理化と国際動向に関する研究」
分担研究報告

分担課題 歯科診療におけるX線利用と管理基準の研究
分担者 佐々木武仁
所属 東京医科歯科大学 歯学部 歯科放射線学講座
研究協力者 日本歯科放射線学会放射線防護委員会（岩井一男、岡野友宏、加藤二久、
小林馨、佐藤健児、島野達也、速水昭宗、和田真一）、寿藤紀道（千代田
テクノル）

研究要旨

一般歯科医療機関における簡便な標準的線量測定法としてガラス線量計を用いる方法の精度、信頼性を精度の高い電離箱測定法を基準測定法として比較した。その結果、空中空気カーマ測定においては両者は極めて良い一致を示し、この方法が実用的に充分信頼性の高い測定法であることが確かめられた。実効エネルギーの測定に関しては、ガラス線量計による測定値は、電離箱による半価層測定値からの推定値より大きい値を示す傾向が認められたが、この違いも感度補正などを行えば実用的に許容出来るものと考えられた。

A. 研究目的及び必要性

この研究では、ICRP 1990年勧告とIAEAのBSSの国内医療現場への導入にあたり、歯科医療現場に適用する合理的な放射線管理基準案の作成を最終目的とする。そのためには、歯科医療現場における患者および術者の被曝線量の実態を全国レベルで調べる必要がある。従来から歯科領域では数年毎に全国規模の歯科医療機関におけるX線撮影枚数や被曝線量に関する調査が行われ、その報告がなされてきた。1-4) これらのデータは直接測定されたものではなく、曝射条件を調査し、その条件における被曝線量を実験的に推定する方法がとられてきた。この様な方法は、他に変わるべき推定方法が無いのでやむを得ないが、どの程度真の被曝状況を再現しているか明らかではない。この研究では、全国の歯科医療施設における放射線被曝線量の直接測定を可能にするため、まず本年度は、実用的で簡便な線量測定法の標準化を確立することを目的とした。

B. 研究方法

研究計画

歯科医療現場における被ばく線量推定のための実用的で簡便な線量測定法の標準化を確立するために、トレーサビリティのある方法と簡便法との両方による線量測定を行い、簡便法の精度、再現性を検討する。前者では、電離箱を用いる標準的な方法で高い精度によって実施し、後者ではガラス線量計を用いる方法を採用した。後者は郵送法による測定が可能であるからである。この方法の信頼性が許容出来れば、ICRP 1990年勧告とBSSの導入に際し、医療被曝におけるガイダンスレベルをどの程度に設定するか基礎データを全国的に直接測定によって調査することが可能となる。

研究方法

1) 日本歯科放射線学会の放射線防護委員会が中心になって、測定法の詳細なマニュアルを作成した。

2) マニュアルに従い、研究目的や方法を良く理解している放射線防護委員会委員の所属する施設の歯科口内法X線装置について、次のような測定を行った。

(1) 照射筒先端における空中照射線量を基準点の電離箱による線量測定値から計算し、それを空中空気カーマKに変換する。

(2) BSSのガイダンスレベルと比較するために、Kに後方散乱係数Bを乗じて、入射部位皮膚表面空気カーマ K_s とする。

(3) 後方散乱係数Bを評価するために、ピーク管電圧kVp、半価層HVLと照射野半径rを測定する。

(4) Bはシミュレーションで求めたB(r, kVp, HVL)の図を参照する。

(5) ガラス線量計素子を基準点の空气中で曝射し、その線量計測値と電離箱による測定値との相関性を調べる。

(6) ガラス線量計素子により使用X線の実効エネルギーを推定し、測定した半価層から推定した実効エネルギーと比較する。用いる電離槽は、実効エネルギー20-35 keVでの感度変化が $\pm 3\%$ 以下のもので、出来るだけ国家標準へのトレーサビリティのあるものとした。ガラス線量計は、銀活性リン酸塩ガラスを用いる東芝ガラス線量計(東芝硝子株式会社製)(GD-403型)を使用した。

C. 研究結果

測定対象にした歯科口内法撮影装置は、管電圧59.8kVpから70kVcp、管電圧波形は自己整流からインバーター方式の定管電圧のものまで含まれる。焦点・照射筒断端距離は15 cm から31 cmまでである。これらを表1に示す。

電離槽で測定したのは、焦点・電離槽間距離50 cmにおける空中空気カーマ、半価層、それから計算した照射筒断端(撮影時の患者皮膚の位置に相当)における表面空気カーマ(入射部位の皮膚表面の空気カーマ)である。これらの結果を表2に示す。

更にガラス線量計により、焦点・線量計間距離50 cmにおける空中空気カーマ

と実効エネルギーを測定した。これらを表2にまとめた。電離槽による測定値(Y)とガラス線量計による測定値(X)は良く一致し、相関係数は0.992で、回帰直線は $Y = 0.002 + 1.007 X$ で表された。回帰係数の95%信頼区間は0.829~1.186である。

(図1)

ガラス線量計から推定した実効エネルギー(X)は半価層から求めた実効エネルギー(Y)と有意に相関し、相関係数は0.596で、回帰直線は $Y = 17.662 + 0.326 X$ で表された。(図2) このうち、ガラス線量計による測定値が明らかに偏位している1点を除き、強制的に原点を通過するように直線回帰を行うと、相関係数は0.999で、回帰直線は $Y = 0.865 X$ で表され、回帰係数の95%信頼区間は0.846~0.884を示した。(図3)

D. 考察

診断領域で用いるX線は治療領域にくらべて実効エネルギーが低く、そのため線量測定には注意が必要である。現在国際的に最も信頼性の高いのは国家標準へのトレーサビリティがある電離箱線量計を用いる方法で、本研究ではこの方法を基準測定法とした。しかし、信頼性の高い電離箱線量計は高価で、通常的一般歯科診療施設には備わっていない。そのため、もっと簡便なしかも実効エネルギーの低いX線に対して信頼性のある測定方法が必要である。本研究ではこの候補としてガラス線量計を選択した。

用いた東芝ガラス線量計は① Ag^+ の電子および正孔の捕獲力が極めて強いいため、ガラス素子内部に生じた蛍光中心の安定性が高く、フェーディングが無視できる、② 読み取り操作によって蛍光中心が消滅しないので、繰り返し読みとることが可能、③ 蛍光中心は再生処理(400°C, 1時間)によって消滅する、④ ガラス素子は均一性に優れ、線量計間の感度ばらつきは1 mSv以上の線量では変動係数2%以下である、⑤ ^{60}Co ガンマ線に対する線量直線性については、0.1 mSvから1 Svまでの範囲で $\pm 5\%$ 以内の直線性を示す

⑥ X,γ線の1cm線量当量に対するエネルギー特性は、24 keV-1.25 MeVの範囲で±15%以内である、などの特徴を示し、この研究への利用に適すと考えられた。ガラス線量計の方向依存性に関して、¹³⁷Csガンマ線に対する正面方向の感度を1とすると、真上および左右方向では0.9、真下方向では0.6にまで減少するので注意が必要であるが、本研究では全て直交する正面からの曝射であるので問題は無い。

空気カーマ測定値では、ガラス線量計による測定値は電離箱による測定値と良く一致し、回帰直線は原点を通り、回帰係数も1であった。実効エネルギーの測定では、ガラス線量計による測定値は電離箱による半価層測定値からの値と有意な相関を示したが、後者の値は電離箱からの値より明らかに大きい傾向を示し、回帰係数は1より小さかった。この中には大きな偏位を示したガラス線量計測定値が1点含まれたので、それを除いて原点を通過する直線回帰を行うと、高い相関関係を持つ直線が得られた。今後、感度補正などによってガラス線量計の測定値から許容出来る精度で実効エネルギーが推定できると考えられた。

E. 結論

一般歯科医療機関における簡便な標準的線量測定法としてガラス線量計を用いる方法の精度、信頼性を精度の高い電離箱測定法を基準測定法として比較した。その結果、空中空気カーマ測定においては両者は極めて良い一致を示し、この方法が実用的に充分信頼性の高い測定法であることが確かめられた。実効エネルギーの測定に関しては、ガラス線量計による測定値は、電離箱による半価層測定値からの推定値より約15%大きい値を示す傾向が認められた。

F. 参考文献

- 1) 佐々木武仁、島野辰也 編：日本歯科放射線学会放射線防護委員会編「歯科診療における放射線の管理と防護」、医歯薬出版、1997.
- 2) 佐々木武仁 他：平成8年度厚生省科

学研究費補助金報告書「医療現場に適用する合理的放射線管理基準の研究」主任研究者 佐々木康人、p. 37-41、1997.

- 3) 佐々木武仁、岩井一男、島野辰也：平成9年度厚生省科学研究費補助金報告書「医療現場に適用する合理的放射線管理基準の研究」主任研究者 佐々木康人、p. 51-55、1998.

- 4) 岩井一男、江島堅一郎、新井嘉則 他：歯科X線撮影に関する実態調査1994. 歯科放射線 38:164-173、1998.

G. 研究発表

論文発表

- 1) Ohbayashi N, Yamada I, Yoshino N, Sasaki T: Sjogren syndrome: Comparison of assessments with MR sialography and conventional sialography. Radiology 209: 683-688, 1998
- 2) Domon M., Honda E., Sasaki T: Two dimensional images of fractal sets and their usefulness in analysis of the methods of dimension measurement. In "CAR '98 Computer Assisted Radiology and Surgery" HU.Lemke et al eds., Elsevier, pp. 972,1998.
- 3) Kurabayashi T., Ida M., Fukuyama H., Ohbayashi N., Yoshino N., Sasaki T. : Adverse reactions to nonionic iodine in contrast-enhanced computed tomography: usefulness of monitoring vital signs. Dentomaxillofacial Radiology 27: 199-202,1998.
- 4) Kurabayashi T., Ida M., Yoshimasu H., Yoshino N., Sasaki T. : Computed tomography in the diagnosis of maxillofacial mass lesions in younger children. Dentomaxillofacial Radiology 27: 334-340, 1998.
- 5) Ida M., Kurabayashi T., Tanaka A., Sasaki T., Kishi T., Hoshi K., Okada N. : Thrombosed varix in the submandibular space. Dentomaxillofacial Radiology 27: 367-

370, 1998.

6) Shimura M., Okuma E., Yuo A., Sasaki T., Mukai C., Takaku F., Ishizaka Y. : Room temperature-induced apoptosis of Jurkat cells sensitive to both caspase-1 and caspase-3 inhibitors. *Cancer Letters* 132: 7-16, 1998.

7) Miura M., Takeda M., Sasaki T., Inoue T., Nakayama T., Fukuda H., Hoshi A., Hoshina M., Shibuya H. : Factors affecting mandibular complications in low dose rate brachytherapy for oral tongue carcinoma with special reference to spacer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41: 763-770, 1998.

8) 佐々木武仁, 池田恢, 大川智彦, 他 : 放射線治療におけるQOL評価法の確立に関する研究. *日放腫会誌* 10: 177-180, 1998.

9) 佐々木武仁 : 化学療法併用放射線療法の生物学的基礎. *日放腫会誌* 10: 195-204, 1998.

10) 菅田栄一, 吉野教夫, 佐々木武仁 : 郵送方式を用いた歯科医院におけるデンタルX線写真処理に関する質的保証. *歯科放射線* 38 (4) : 242-249, 1998

表1 測定対象の口内法撮影用X線装置と使用フィルム

表2 線量測定結果

図1 ガラス線量計と電離箱による空中空気カーマ測定値の関係 (N=13)

図2 ガラス線量計と電離箱による半価層測定からの実効エネルギー測定値の関係 (N=13)

図3 ガラス線量計と電離箱による半価層測定からの実効エネルギー測定値の関係 (N=12)

測定対象 口内法撮影用 X 線装置と使用フィルム

| 施設コード | X 線装置 | | | | | | | | フィルム | | |
|-------|----------|---------|----------|--------|----------|------------|--------------|------------|------------|-------|------|
| | 装置名 | 製造社名 | 管電圧 (kV) | 波型 | 管電流 (mA) | 総濾過 (mmAl) | 焦点・筒端距離 (cm) | 照射野直径 (cm) | フィルム名 | 製造社名 | 感度分類 |
| U-1 | ハリゲンMD | シーメンス | 70 | インバーター | 7 | 2.0 | 20 | 6 | Ektaspeed | Kodak | E |
| U-2 | オリックス65 | フィリップス | 65 | 自己整流 | 7.5 | 2.0 | 20 | 6 | Ultraspeed | Kodak | D |
| U-3 | MaxF1 | モリタ | 59.8 | 自己整流 | 10 | 1.5 | 15 | 5 | Ektaspeed | Kodak | E |
| U-4 | ハリゲンMD | シーメンス | 70 | インバーター | 7 | 2.0 | 20 | 5.7 | Ektaspeed | Kodak | E |
| U-5 | HI-EMIX | 東京エミックス | 60 | インバーター | 8 | 2.2 | 30.7 | 5.9 | Ektaspeed | Kodak | E |
| " | オリックス65S | フィリップス | 65 | 自己整流 | 7.5 | 2.0 | 20.4 | 6.9 | Ultraspeed | Kodak | D |
| " | ペガサスGX | 朝日レントゲン | 60 | 自己整流 | 10 | 1.5 | 21 | 5.7 | Ultraspeed | Kodak | D |
| " | MaxF | モリタ | 59.8 | 自己整流 | 10 | 1.5 | 20.1 | 5.8 | Ultraspeed | Kodak | D |
| " | HD-1 | 東京エミックス | 70 | 自己整流 | 8 | 2.5 | 20.1 | 6.2 | Ultraspeed | Kodak | D |
| U-6 | ハリゲンMD | シーメンス | 70 | インバーター | 7 | 2.0 | 20 | 5.7 | Ektaspeed | Kodak | E |
| U-7 | ハリゲンMD | シーメンス | 70 | インバーター | 7 | 2.0 | 21 | 4.3x3.4 | Ultraspeed | Kodak | D |

表1

線量測定結果

| 施設コード | 装置名 | 電離槽測定 | | | | | | | ガラス線量計測定 | | | |
|-------|----------|------------------|------------------|-------------|--------------|-------------|--------------------|--------|--------------|-------------|--------------|--------------------|
| | | 空中空気カーマ | | 表面空気カーマ | | 半価層 mmAl | 実効 エネルギー keV | 後方散乱係数 | 電離槽社名 型式 | 空中空気カーマ* | | 実効 エネルギー keV |
| | | 下顎前歯 mGy | 上顎大臼歯 mGy | 下顎前歯 mGy | 上顎大臼歯 mGy | | | | | 下顎前歯 mGy | 上顎大臼歯 mGy | |
| U-1 | アリゲントMD | 0.856 (0.137) | 2.170 (0.348) | 1.087 | 2.756 | 2.3 | 30.0 | 1.27 | ラドカル | (0.127) | (0.322) | 33.3, 34.2 |
| U-2 | アリゲント65 | 2.190 (0.350) | 4.460 (0.714) | 2.753 | 5.606 | 1.71 | 26.8 | 1.257 | CAPINTEC | (0.319) | (0.692) | 31.7, 30.5 |
| U-3 | MaxF1 | 1.230 (0.111) | 3.320 (0.299) | 1.518 | 4.097 | 1.54 | 25.8 | 1.234 | CAPINTEC | (0.113) | (0.292) | 29.6, 28.4 |
| U-4 | アリゲントMD | 0.748 (0.120) | 1.518 (0.243) | 0.95 | 1.928 | 2.26 | 29.7 | 1.27 | PTW | (0.120) | (0.245) | 35.5, 34.9 |
| U-5 | HI-EMIX | 0.884 (0.333) | 1.710 (0.645) | 1.123 | 2.172 | 2.0 | 28.4 | 1.27 | Pitman Instr | (0.340) | (0.519) | 41.8, 35.1 |
| | アリゲント65S | 2.020 (0.336) | 4.130 (0.687) | 2.545 | 5.204 | 1.6 | 26.1 | 1.26 | Pitman Instr | (—) | (—) | |
| | アリゲントGX | 2.610 (0.460) | 4.860 (0.857) | 3.184 | 5.929 | 1.4 | 24.9 | 1.22 | Pitman Instr | (—) | (—) | |
| | MaxF | 1.990 (0.322) | 4.050 (0.654) | 2.488 | 5.063 | 1.6 | 26.1 | 1.25 | Pitman Instr | (—) | (—) | |
| | HD-I | 1.640 (0.265) | 2.730 (0.441) | 2.099 | 3.494 | 2.3 | 30.0 | 1.28 | Pitman Instr | (—) | (—) | |
| U-6 | アリゲントMD | — | 1.510 (0.242) | — | 1.918 | 2.33 | 30.1 | 1.27 | ビクトリーン | (—) | (0.250) | 35.6, — |
| U-7 | アリゲントMD | 1.200 (0.212) | 3.010 (0.531) | 1.488 | 3.732 | 2.50 | 30.9 | 1.24 | Pitman Instr | (0.252) | (0.632) | 34.7, 34.9 |

空中空気カーマ：照射筒先端での値

()内はFCD50cmでの値

* Cs-137 γ線を基準とした空気カーマ

表2

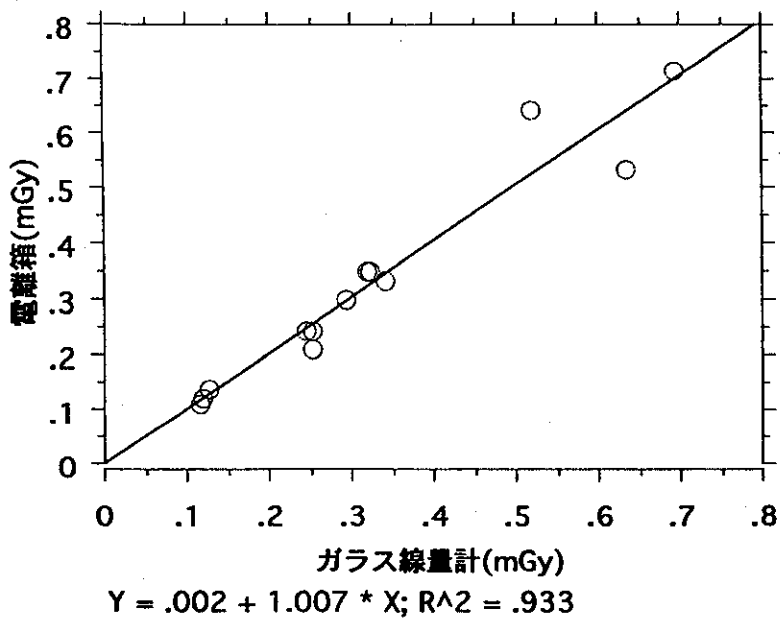


図1 ガラス線量計と電離箱による空中空気
カーマ測定値の関係 (N=13)

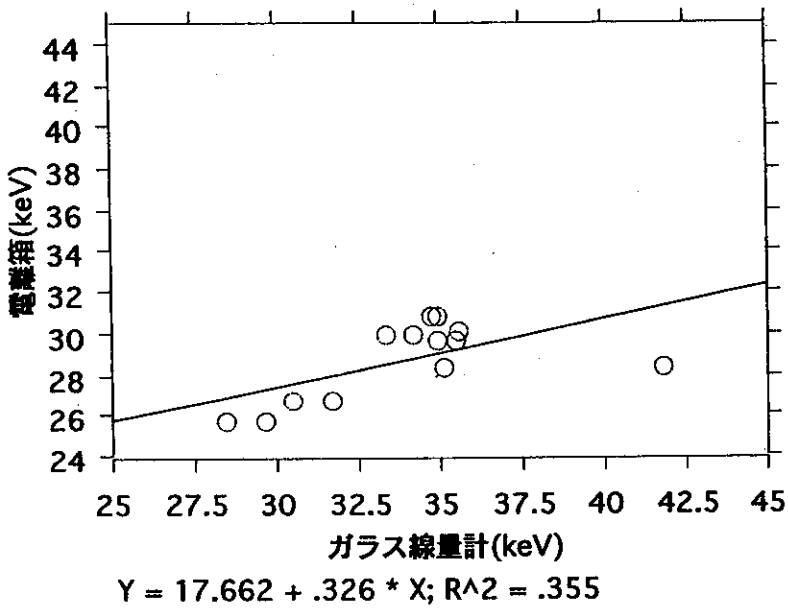


図2 ガラス線量計と電離箱による半価層測
定からの実効エネルギー測定値の関係 (N=13)

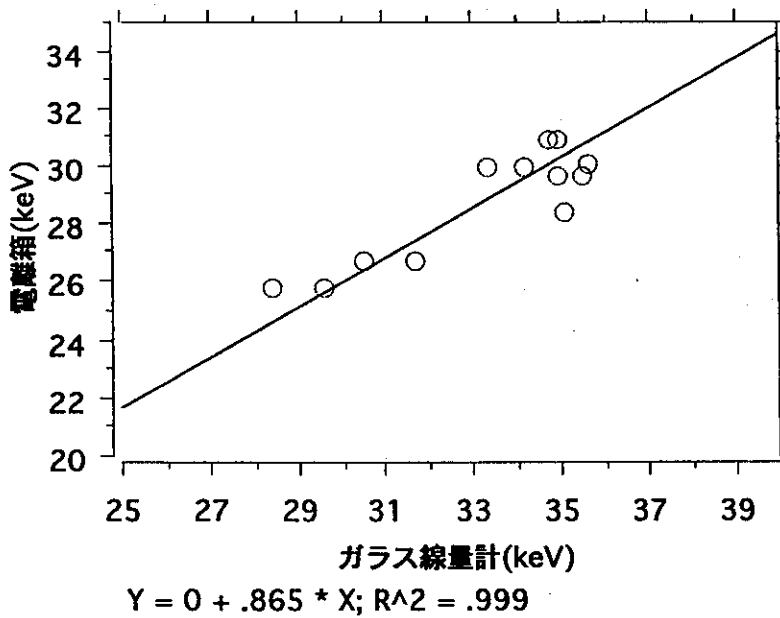


図3 ガラス線量計と電離箱による半価層測
定からの実効エネルギー測定値の関係 (N=12)

厚生省医薬安全総合研究事業
分担研究報告書

放射線治療における精度管理と新しい治療用放射線機器の研究

分担研究者 青木幸昌 東大病院放射線医学教室助教授

研究要旨 移動型術中照射専用放射線照射装置に関する安全対策、漏洩線量評価を行った。
また、法令改正に必要な情報収集を行った。

A.研究目的

術中照射の施行では、手術場での開創、遠隔もしくは隣接する照射室への移送、照射、照射室での閉創もしくは手術場へ移送後閉創、の順序をとる。これは本法の機動性を相殺するばかりか、多大なマンパワーを要求するため、その普及を大きく阻害している。従って、これまでも、ポータブル撮影装置と同様の、手術室内に設置可能な小型の医療用加速器の開発が、強く望まれてきたが、技術的に不可能であった。しかし、最近米国で、従来の加速器とは異なる周波数帯を用いた小型加速管が開発され、これを応用した、移動式の放射線治療装置が商品化されている。これは、術中照射専用で、電子のみを発生し、自己遮蔽機能によって、漏洩線量が極めて少ない。

本装置は、従来の術中照射の問題点をほぼ完全に解消しているが、本邦では、医療法において、診療用高エネルギー放射線発生装置は、同使用室で使用するとされており、発生装置の移動は認められない。従って、現状では、本装置の利用は不可能である。本研究では、漏洩線量の評価と法定限度との比較、インターロック等の安全基準の確立など、法令改正に必要な条件の設定を目的とする。

B.研究方法

装置の概要は、以下の通りである。

- 1) 電子線エネルギー:4,6,9,12MeV
- 2) 出力:最大10Gy/min(at isocenter)
- 3) SSD:40cm
- 4) 照射野:直径3-10cm,15種類のアプリケータ
- 5) 平坦度:±5%以内
- 6) 照射部回転:±45度(本体ガントリー回転), ±30度(Cアーム)
- 7) 照射部上下移動:±25cm(中心127cm)
- 8) 本体(輸送時):190cm(高さ) x109cm(幅)x255cm(長さ), 1140Kg
本体(治療時):250cm(高さ)x109cm(幅)x290cm(長さ)

装置の安全性について、インターロック、装置側の自己シールド、建屋の防護条件、その他の安全性に

関する事項を検討した。米国での病院内での実施例から実測値からしゃへい計算を行った。東京大学での運用を検討し、手術室配置案、放射線障害予防規定の内容改訂案を作成した。

C.研究結果

1) インターロック

インターロックについては、以下の処置が必要十分と分かった。

- ①電源プラグは電源ソケットは当該装置専用とする。
- ②手術室の接続回路は、ドア・スイッチ（2箇所）の他、アイソセンター固定のための検出スイッチが必要である。
- ③エラー検出回路として、上記②の2種がスイッチが切れた時に動作するスイッチが必要である。
- ④遠隔操作卓のキースイッチは、放射線業務従事者（責任者）が責任保管する必要がある。

2) 装置の自己シールド

装置側の自己シールドに関して、以下の仕様とすることで、装置周辺の漏洩線量を法規内にすることが可能となることが分かった。

1)加速管周囲

電子銃に近い部分（電子銃より約43cm）は、厚さ5cmの鉛で覆われており、その他の部分（約144cm）は、厚さ10cmの鉛で覆う。

2)放射口周囲

電子線が放射する部分を除き、すべて鉛で覆う。

3)Beam Stopper（対向板）

これにより、主線錐の1/1000以下となる機能を有している。

3) 建屋の防護条件

USA（UCSF：カリフォルニア州立大学サンフランシスコ校）での実測値より以下の防護を施せば、本邦での法の規制値をクリアできる。

①使用施設周囲に対する防護

使用施設中心がアイソセンターとすれば、平面上で

の室が6m×6m以上であれば、特に隔壁を必要としない。

②使用施設下階に対する防護

階高を4m、使用施設真下のコンクリート厚さを15cmとすれば、

・160Gy/週の場合_鉄板の厚さ6cmの防護が必要。

(大きさ:1.3m×0.9m/約550kg)

・80Gy/週の場合_鉄板の厚さ3cmの防護が必要。

(大きさ:1.3m×0.9m/約280kg)

・40Gy/週の場合_防護は特に必要としない。

③使用施設上階に対する防護

階高を4m、使用施設真上のコンクリート厚さを15cmとすれば、防護は特に必要としない。

4)その他の安全性に関する事項

①「照射中」表示灯

使用施設外側の出入口上部に取り付け、放射線(電子線)を照射すると、「照射中」ランプが点灯し、照射中にドアを開くと照射が停止し、「照射中」ランプが消灯する。

②装置の滅菌

装置本体、患者と接触する電子線ツープスなどを以下の方法によって滅菌する。

a.電子線ツープスは使用前に必ずEOG(エチレンオキシドガス)にて滅菌する。

b.装置本体は1回/週割合で、本体をビニールカバーで覆った中にホルマリンガスを充填させ、数時間放置して滅菌を行う。

c.その他、装置を部分的に滅菌カバーで覆った状態で術中照射を行う。

③装置移動の際の運用方法

当該装置は移動できることが長所であるが、装置の安全性(装置の揺すられることによる故障等)を鑑み、移動する床面を滑らかにする。また、使用施設が複数のため、移動時の距離をなるべく短くする。

④被ばく・健康診断の記録

当該施設(管理区域)に立ち入る従業員(医師・技師・看護婦など)は、照射の際には管理区域内に立ち入らぬようにすると共に、法に定められた方法に沿って、被ばく及び健康診断の記録を残す。(従業員に対するフィルムバッジの装着など)

⑤標識

「放射線発生装置使用室」の標識を管理区域の境界となる出入口扉に貼付する。

「管理区域(使用施設)」の標識を管理区域の境界となる出入口扉に貼付する。

その他、患者に対する注意事項掲示板を管理区域境界の壁に貼付する。

また、業務従事者に対する注意事項掲示板を使用施

設内側の壁に貼付する。

D.考察

現行の医療法では、医療用加速器を移動させることは認められていない。「診療用高エネルギー放射線発生装置」は「診療用高エネルギー放射線発生装置使用室」で使用するとある。また、加速器については、放射線線障害防止法によっても規制されている。

本研究結果によって、放射線照射装置を、手術場内に設置して、手術室に移動させて、術中照射を行う方法は、放射線障害防止法および、医療法の使用場所制限以外に抵触しないことが明らかになった。

今後、監督当局と折衝しながら、法規改正を目指したい。

E.結論

移動型術中照射専用照射装置の使用に向けて、漏洩線量の評価とインタロック等の安全基準の確立など、法令改正に必要な条件の設定を行った。

F.研究発表

中川恵一、青木幸昌、他
神経膠芽腫の高線量原体照射による治療成績とその解析
日本医学放射線学会誌 57:330-335,1997

中川恵一、青木幸昌、他
原体照射とノンコプラナ照射法
Innervation12(10):86-88, 1997

Nakagawa, K., Aoki, Y., Sasaki, Y
Improvement Of Image Quality In Megavoltage Computed Tomography With Second Generation Scanning Mode
Radiation Oncology Investigation, 5:257-263, 1997

中川恵一、青木幸昌、他
小焦点X線拡大撮影システムを用いたラット骨粗鬆症モデルの量的解析
先端医療4:52-54, 1997

青木幸昌、中川恵一、他
Webブラウザを用いた線量分布画像の観察と管理
日本医学放射線学会誌58:34-37, 1998

Nakagawa Keiichi, Aoki Yukimasa
High dose conformal radiotherapy influenced

pattern of failure, but did not improve survival
of glioblastoma multiforme
International Journal of Radiation Oncology,
Biology,
Physics40:1141-1149, 1998.

中川恵一、青木幸昌、他
C-MOS型リアルタイムデジタルX線画像検出装置
の開発
日本医学放射線学会誌 58:81-85, 1998.

Nakagawa Keiichi, Aoki Yukimasa, et al
Clinical Usefulness of the Management and
Delivery of Radiation Dose-Distribution
Images Using the Internet
Radiation Medicine 16: 283-287,1998

Nakagawa Keiichi, Aoki Yukimasa, et al
A single institutional outcome analysis of
Gamma Knife radiosurgery for single or
multiple brain metastases
Radiation Medicine in print

青木幸昌、中川恵一
緩和医療のすすめ
最新医学社 1999.2

G.知的所有権の取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

分担課題: 放射線治療における精度管理と新しい治療用放射線機器の研究
-術中照射専用可動型電子線加速装置と法規制-

分担研究者
研究協力者

東大病院放射線科
同

青木幸昌
中川恵一

はじめに

放射線治療の原則は、癌病巣に放射線を集中させて、周囲の正常臓器の被曝を抑えることである。これにより、放射線障害を低減させながら、投与線量を高めることができ、結果的に、局所制御率と生存率の向上が得られる。

しかしながら、超高圧X線治療が広く普及した今日でも、(1)癌よりも放射線感受性が高い重要臓器が、病巣を取り囲んでいる場合、(2)癌が放射線抵抗性である場合、には通常の外部照射では、効果は見込めない。また、これまで癌治療法の中心と目されてきた外科手術において、切除の根治性に問題が多いことも指摘されてきた。これらの問題を解決するために、手術中に患部を露出させ、1回に大線量を照射する術中照射がわが国を中心に開発された。

この方法では、照射野内から用手的に重要臓器を隔離することにより、通常の放射線治療で問題となる周囲の臓器への被曝がほとんど問題とならないため、癌病巣に大量の放射線を照射することが可能となる。本法は、膀胱癌、肺癌、直腸癌、悪性脳腫瘍、胆道癌、膵臓癌、胃癌、悪性肉腫、子宮癌、小児癌などほとんどすべての領域の悪性腫瘍においてその有効性が認められている。1990年の米国内での調査では、1321施設のうち、9%にあたる119施設で術中照射を運用している。本邦での調査でも、81施設において、年間合計1267件の治療がなされている。そのうち51%は難治性の膵癌であり、ついで直腸癌と脳腫瘍が多かった。診療報酬においては、患者一人につき一日に限り、3000点を加算が認められている。

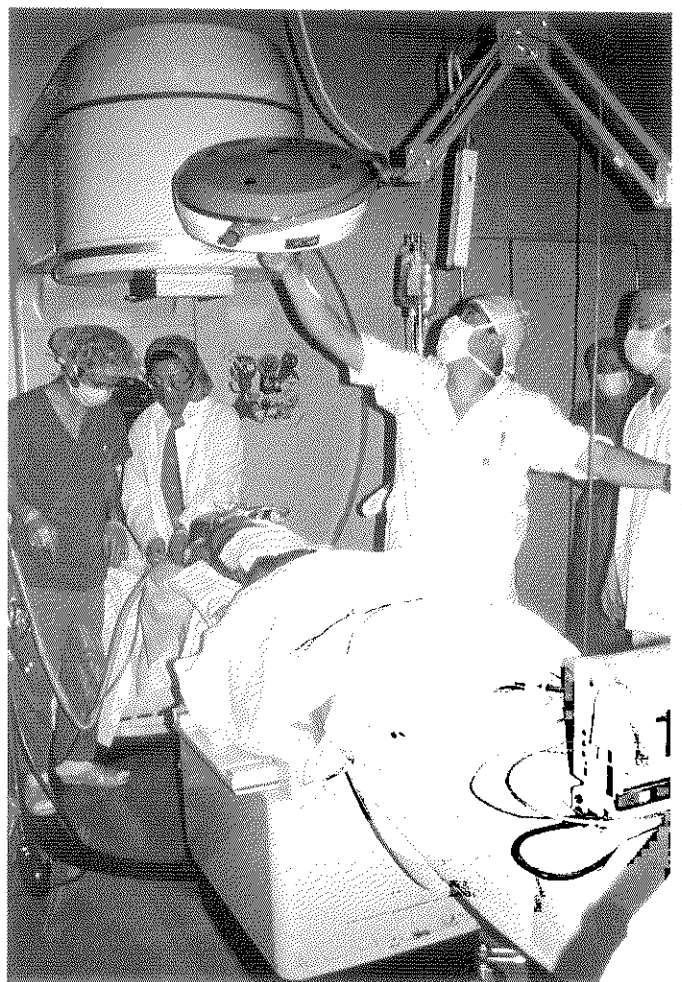
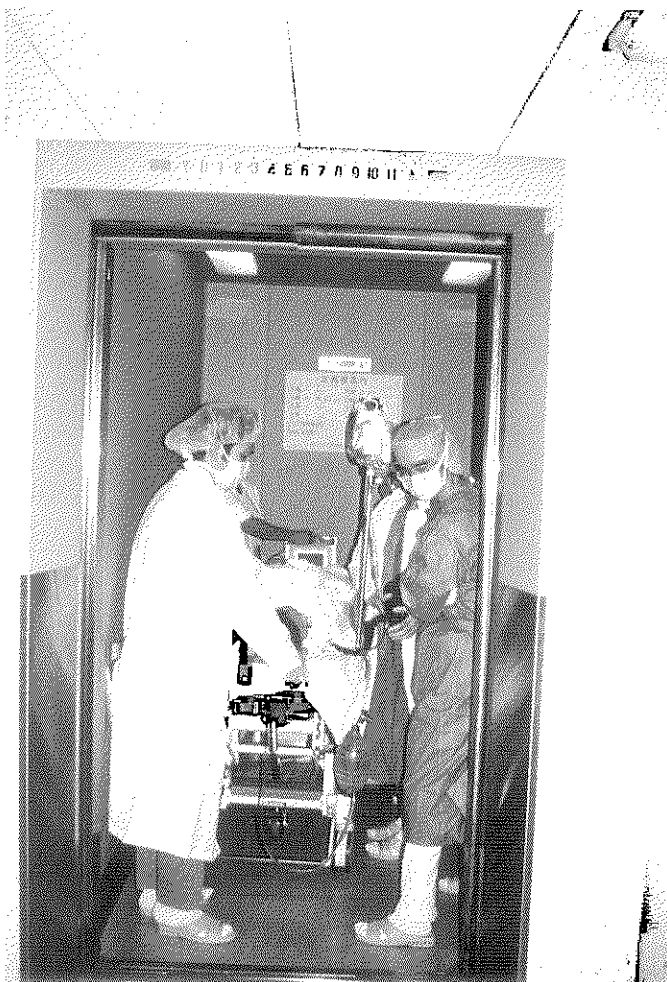
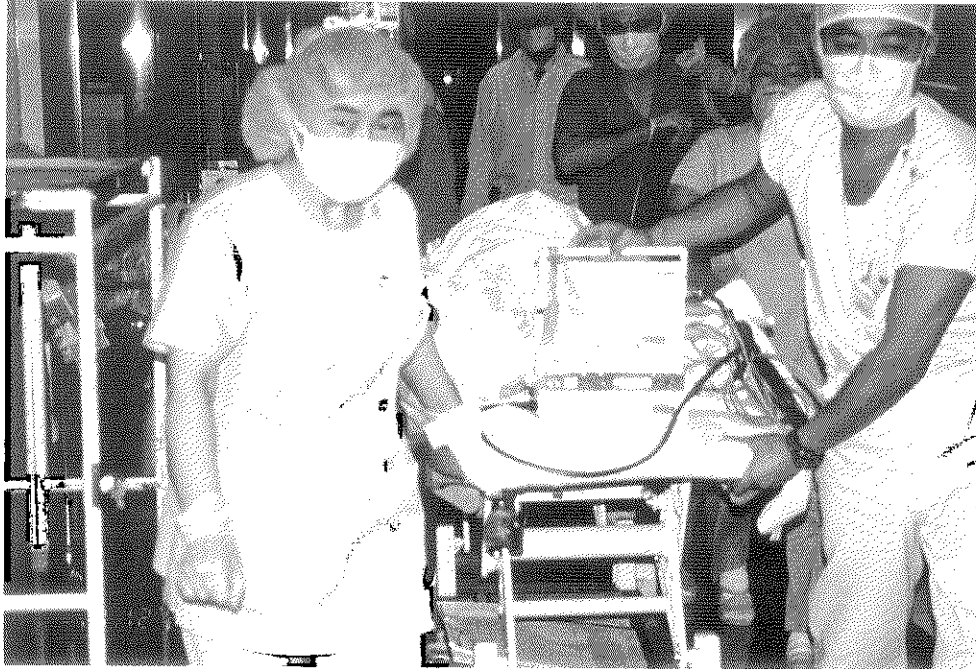
一方、本法の施行では、これまで、手術場での開創、照射室への移送、実際の照射、手術場へ再移送、手術の継続と閉創、の順序をとる。とくに、照射室と手術室との移送には多大なマンパワーを要し、多くの制約がある。こうした問題点は、本法の普及を大きく阻害するだけでなく、手術所見に応じた機動的適応の決定を阻むものである。次頁に当院での、術中照射における患者移動等の写真を掲げる。

従って、これまでも、ポータブル撮影装置と同様の、手術室内に設置可能な小型の医療用加速器の開発が、強く望まれてきたが、技術的に不可能であった。しかし、最近米国で、従来の加速器とは異なる周波数帯を用いた小型加速管が開発され、これを応用した、移動式の放射線治療装置が商品化されている。これは、術中照射専用で、電子のみ

を発生し、自己遮蔽機能によって、漏洩線量が極めて少ない。

本装置は、従来の術中照射の問題点をほぼ完全に解消しているが、本邦では、医療法において、診療用高エネルギー放射線発生装置は、同使用室で使用するとされており、発生装置の移動は認められない。従って、現状では、本装置の利用は不可能である。

法令改正により、術中照射が効率的かつ適切に施行され、癌治療の成績向上が図られることを期待する。



● *Clinical Investigation*

EXTERNAL AND INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR RESECTABLE AND UNRESECTABLE PANCREATIC CANCER: ANALYSIS OF SURVIVAL RATES AND COMPLICATIONS

YASUMASA NISHIMURA, M.D.,* RYO HOSOTANI, M.D.,† YUTA SHIBAMOTO, M.D.,‡
MASAKI KOKUBO, M.D.,* SHUICHI KANAMORI, M.D.,* KEISUKE SASAI, M.D.,*
MASAHIRO HIRAOKA, M.D.,* GAKUJI OHSHIO, M.D.,† MASAYUKI IMAMURA, M.D.,†
MASAJI TAKAHASHI, M.D.‡ AND MITSUYUKI ABE, M.D.§

*Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-01, Japan, †First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, ‡Department of Oncology, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, and §Director, National Kyoto Hospital

Purpose: Clinical results of intraoperative radiotherapy (IORT) and/or external beam radiotherapy (EBRT) for both resectable and unresectable pancreatic cancer were analyzed.

Methods and Materials: Between 1980 and 1995, 332 patients with pancreatic cancer were treated with surgery and/or radiation therapy (RT). Of the 332 patients, 157 patients were treated with surgical resection of pancreatic tumor, and the remaining 175 patients had unresectable pancreatic tumors. Among the 157 patients with resected pancreatic cancer, 62 patients were not treated with RT, while 40 patients were treated with EBRT alone (mean RT dose; 46.3 Gy) and 55 patients with IORT (25.2 Gy) ± EBRT (44.0 Gy). On the other hand, among the 175 patients with unresectable pancreatic cancer, 58 patients were not treated with RT, 46 patients were treated with EBRT alone (39.2 Gy), and the remaining 71 patients with IORT (29.3 Gy) ± EBRT (41.2 Gy).

Results: For 87 patients with curative resection, the median survival times (MSTs) of the no-RT, the EBRT, and the IORT ± EBRT groups were 10.4, 13.0, and 15.5 months, respectively, without significant difference. For 70 patients with noncurative resection, the MSTs of the no-RT, the EBRT, and the IORT ± EBRT groups were 5.3, 8.7, and 6.5 months, respectively. When the EBRT and the IORT ± EBRT groups were combined, the survival rate was significantly higher than that of the no RT group for noncuratively resected pancreatic cancers (log rank test; $p = 0.028$). The 2-year survival probability of the IORT ± EBRT group (16%) was higher than that of the EBRT group (0%). For unresectable pancreatic cancer, the MSTs of 52 patients without distant metastases were 6.7 months for palliative surgery alone, 7.6 months for EBRT alone, and 8.2 months for IORT ± EBRT. The survival curve of the IORT ± EBRT group was significantly better than that of the no-RT group ($p < 0.05$), and the difference between the IORT ± EBRT and the EBRT alone groups was marginally significant ($p = 0.056$). In addition, the 2-year survival probability for the IORT ± EBRT group was 14%, while no 2-year survival was observed in the no RT or the EBRT groups. Multivariate analysis using the Cox proportional hazards model revealed that tumor size, stage (Stages 1, 2 vs. Stages 3, 4), and curability of resection were significant variables for resectable pancreatic cancer, while distant metastases and performance of IORT were significant variables for unresectable pancreatic cancer. The dose of EBRT was a marginally significant factor for both resectable and unresectable tumors (both $p = 0.06$). In terms of complications, ulcers of gastrointestinal tract were noted in 14% of the 126 patients treated with IORT.

Conclusion: Although prolongation of the MST by IORT was not remarkable, long survivals (>2 years) were obtained by IORT ± EBRT for noncuratively resected and unresectable pancreatic cancer. IORT combined with EBRT is indicated for noncurative resected or unresectable pancreatic cancer without distant metastases. © 1997 Elsevier Science Inc.

Unresectable pancreatic cancer, Resectable pancreatic cancer, Radiation therapy, Intraoperative radiotherapy.

INTRODUCTION

Pancreatic cancer is increasing in incidence, and the annual number of deaths from pancreatic cancer exceeds

13,000 in Japan. During the last 20 years, the mortality rate of the disease showed a marked increase of 2.4- to 2.7-fold (23). Despite recent advances in diagnostic and

Presented at the 6th International Intraoperative Radiation Therapy Symposium, San Francisco, CA, September, 1996, and at the 38th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Los Angeles, CA, October, 1996.

Reprint requests to: Yasumasa Nishimura, M.D., Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, 54-Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-01, Japan.

Accepted for publication 28 March 1997.