

Fig. 5a,b. A case of intraductal papillary-mucinous carcinoma (IPMC) of the pancreatic head. B-mode US showed nodules (arrowheads) in the cyst (a), and CE-US revealed heterogeneous hypervascular nodules (arrowheads) on the vascular image (b)

bubbles with a loss-of-correlation (LOC) effect. Furthermore, as the ADI also displays an overlying B-mode image obtained with the fundamental low-MI pulse, it is possible to display, separately, the background gray-scale tissue image and the color-encoded ADI image of the microbubbles.¹⁷ The background gray-scale image therefore helps us to recognize the relationship between the signals from the microbubbles and the tissue.

With the ADI technique, more accurate diagnosis of pancreatic tumors than that achieved with the conventional methods can be expected, because both vascular and perfusion images are investigated with this technique.

The patterns of enhancement of the pancreatic tumors in this study were classified into three types, of which the hypovascular pattern (hypovascular and hypoperfusion) was most frequently seen in the carcinomas. Notably, all cases showing hypovascular

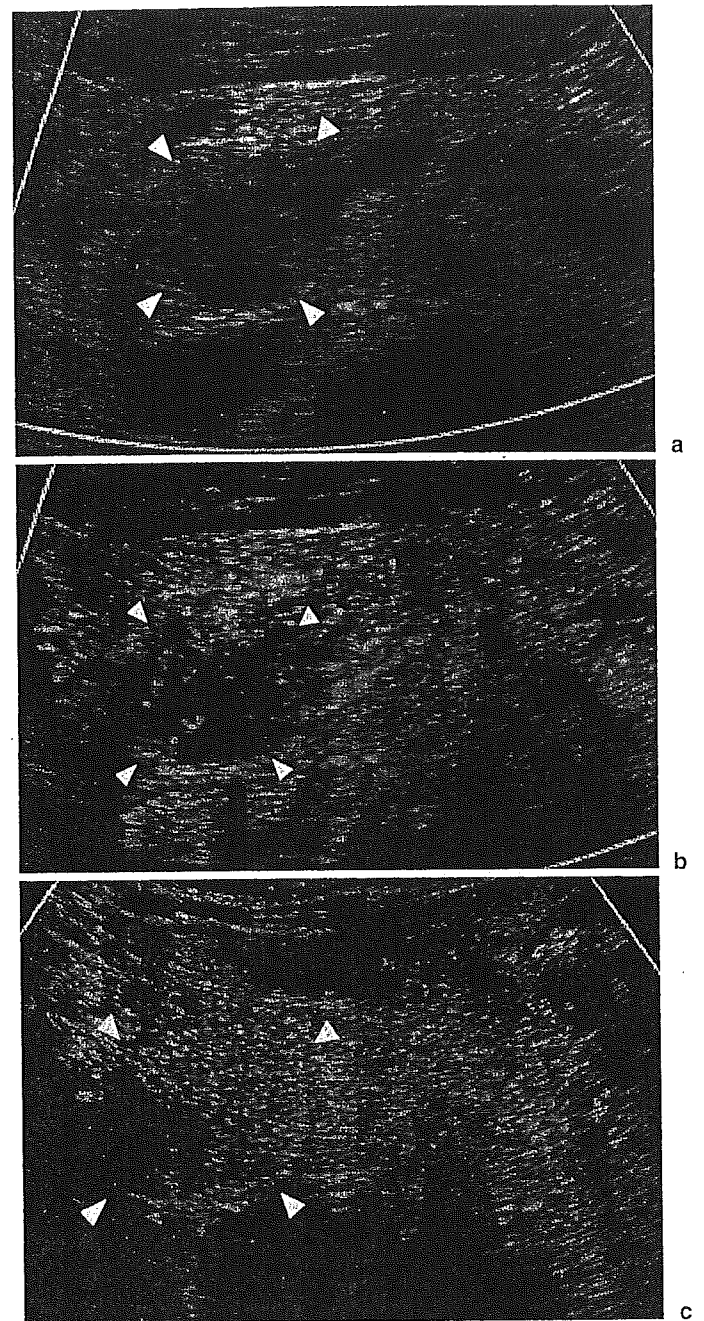


Fig. 6a-c. A case of tumor-forming pancreatitis (TFP) of the pancreatic head. B-mode US showed a hypoechoic area (a), and CE-US revealed an isovascular pattern on the vascular image (b), and a diffuse homogeneous isoperfusion pattern on the perfusion image (c). Arrowheads in a to c show the outline of the tumorous area

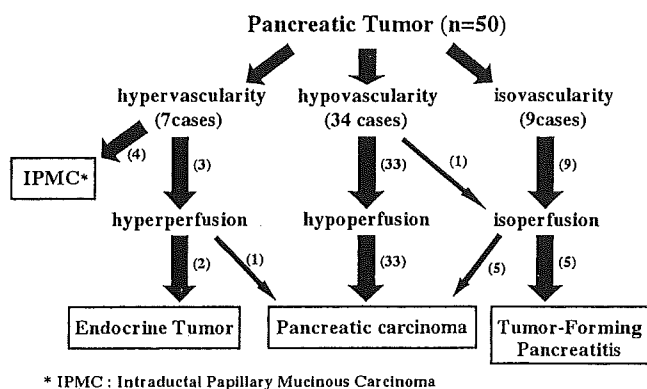
and hypoperfusion patterns exhibited punctate or fine branching flow signals inside the tumor. These findings indicated that pancreatic carcinomas have a fair amount of blood flow at the capillary level, even though these tumors have been considered to be avascular on X-ray angiography.

Table 2. Comparison of vascularity shown on CT and CE-US in 50 pancreatic tumors

| Diagnosis | CT (early/late) | No. of cases (n = 50) | CE-US (vascular/perfusion) | | | |
|----------------------|--------------------|--------------------------|----------------------------|----------|----------|-------------|
| | | | Hypo/Hypo | Iso/Iso | Hypo/Iso | Hyper/Hyper |
| Pancreatic carcinoma | Hypo/Hypo | 31 | 30 | | | <i>1</i> |
| | Iso/Iso | 3 | | <i>3</i> | | |
| | Hypo/Iso | 1 | | <i>1</i> | | |
| | Hyper/Hyper | 0 | | | | |
| | ND | 4 | 4 | | | |
| Endocrine tumor | Hyper/Hyper | 2 | | | | 2 |
| IPMC | Iso-Hyper/Iso | 4 | | | | 4 |
| TFP | Iso/Iso | 5 | | 4 | <i>1</i> | |

ND, not detected

Numbers of italic characters indicate the different enhancement patterns on CE-US and CT

**Fig. 7.** Flow chart for diagnosing pancreatic tumors on CE-US

When cases showing hypovascular and hypoperfusion patterns were diagnosed as pancreatic carcinoma, the sensitivity was 87.2% for both vascular and perfusion images; the specificity was 85.7% and 100%; the PPV, 97.1% and 100%; the NPV, 54.5% and 58.3%; and the accuracy, 87.0% and 89.1%, for the vascular and perfusion images, respectively.

On the other hand, it has been reported that the sensitivity and accuracy of other modalities for the diagnosis of pancreatic carcinoma were as follows: B-mode US, 75% and 72%, respectively;¹ helical CT, 80%–90% and 70%, respectively;^{1,2,12} and EUS-FNA, 85%–90% and 85%–100%, respectively.⁶ The detection rate of pancreatic carcinoma with helical CT in our study was 89.7%. In our study, when cases showing hypovascularity on CT were diagnosed as pancreatic carcinoma, the sensitivity was 79.5%; the specificity was 100%; the PPV was 100%; the NPV was 57.9%; and the accuracy was 84.0%. CE-US was thus superior to CT in sensitivity and accuracy. We therefore considered the current CE-US technique to be superior or equal to B-mode US, CT, and EUS-FNA in the diagnosis of pancreatic carcinoma, and it could be thought that CE-US may be more useful than these modalities in the initial diagnosis of pancreatic carcinoma.

Four of our cases (10.3%) of pancreatic carcinoma, however, showed an isovascular and isoperfusion pattern, and 1 case (2.6%) showed a hypervascular and hyperperfusion pattern. The existence of these cases showing atypical enhancement patterns was the reason why the NPV in this study remained low (54.5%–58.3%).

One of the reasons why these cases did not show a hypovascular and hypoperfusion pattern may have been related to differences in histology. Differences in histology, such as the grade of histological differentiation, the amount of fibrosis and connective tissue, and the extent of patency, obliteration, density, or diameter of blood vessels in the tumor²⁸ may be associated with differences in enhancement behavior. All 32 of our cases of pancreatic carcinoma showing the hypovascular and hypoperfusion pattern were well or moderately differentiated adenocarcinoma, whereas 1 carcinoma showing a hypervascular and hyperperfusion pattern was histologically proven to be papillary adenocarcinoma. All 4 cases of carcinoma showing an isovascular and isoperfusion pattern were poorly differentiated adenocarcinoma of the medullary type; however, cases 2 of the poorly differentiated adenocarcinomas, showing a hypovascular and hypoperfusion pattern, were of the scirrhous type.⁸ This suggests that poorly differentiated adenocarcinoma of the medullary type, as well as papillary adenocarcinoma, could have different vascularity from that of well or moderately differentiated adenocarcinoma.

As differences in vascularity are associated with the growth of a tumor i.e., stromal fibrosis and the amount of connective tissue inside the tumor, and as the extent of patency, obliteration, density, or diameter of blood vessels is changed by tumor invasion, we might expect to make a diagnosis of pancreatic carcinoma or even predict histological differentiation using a CE-US study.

We found that the pancreatic endocrine tumors and papillary adenocarcinoma had a similar heterogeneous hypervascular and hyperperfusion pattern. Therefore,

for these tumors, other diagnostic modalities, such as CT, angiography, or EUS, might also be necessary.^{12,29}

Tumor-forming pancreatitis, which is known to be hypervascular or isovascular on CT,^{1,12} exhibited an isovascular pattern in 80% of these tumors and isoperfusion in 100% in the present CE-US study. Also, the poorly differentiated adenocarcinoma of medullary type showed an isovascular pattern, as did tumor-forming pancreatitis. The perfusion of the tumor-forming pancreatitis tended to be more diffuse and homogeneous as opposed to the heterogeneous pattern of the pancreatic carcinomas. Differences of homogeneity in the enhancement patterns may help to differentiate tumor-forming pancreatitis from poorly differentiated adenocarcinoma. The cases of IPMC in our study showed hypervascularity of the nodules inside the tumor. Histologically, these nodules showed a carcinoma in adenoma.

In conclusion, CE-US with ADI and Levovist is less invasive compared to the conventional modalities, and it may be more useful than conventional modalities in the diagnosis of pancreatic tumors.

References

1. DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, Castrucci M, Mellone R, Staudacher C, et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine-needle biopsy. *Radiology* 1991;178:95-9.
2. Lu DSK, Vedantham S, Krasny RM, Kadell B, Berger WL, Reber HA. Two-phase helical CT for pancreatic tumors: pancreatic versus hepatic phase enhancement of tumor, pancreas, and vascular structures. *Radiology* 1996;199:697-701.
3. Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, Lachmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998;206:373-8.
4. Boudghene FP, Deslandes PM, LeBlanche AF, Bigot JM. US and CT imaging features of intrapancreatic metastases. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:905-10.
5. Bhutani MS, Hawes RH, Baron PL, Sanders-Cliette A, van Velse A, Osborne JF, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy* 1997;29:854-8.
6. Becker D, Strobel D, Bernatik T, Hahn EG. Echo-enhanced color- and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;53:784-9.
7. Bhutani MS, Hoffman BJ, Velse AV, Hawes RH. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography with galactose micro-particles: SHU508 A (Levovist). *Endoscopy* 1997;29:635-9.
8. Hirooka Y, Naitoh Y, Goto H, Ito A, Taki T, Hayakawa T. Usefulness of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography with intravenous injection of sonicated serum albumin. *Gastrointest Endosc* 1997;46:166-9.
9. Matsuda Y, Yabuuchi I. Hepatic tumors: US contrast enhancement with carbon dioxide microbubbles. *Radiology* 1986;161:701-5.
10. Kudo M, Tomita S, Tochio H, Mimura J, Okabe Y, Kashida H, et al. Small hepatocellular carcinoma: diagnosis with US angiography with intraarterial carbon dioxide microbubbles. *Radiology* 1992;182:155-60.
11. Kato T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, Mitake M, Hirooka Y, Furukawa T, et al. Ultrasonographic angiography in gallbladder diseases. *Acta Radiol* 1994;35:606-13.
12. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Morita K. Inflammatory pancreatic masses: differentiation from ductal carcinomas with contrast-enhanced sonography using carbon dioxide microbubbles. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1263-7.
13. Shapiro RS, Wagreich J, Persons RB, Stancato-Pasik A, Yeh HC, Lao R. Tissue harmonic imaging sonography: evaluation of image quality compared with conventional sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1203-6.
14. Burns PN. Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clin Radiol* 1996;51:50-5.
15. Albrecht T, Urbank A, Mahler M, Bauer A, Dore CJ, Blomley MJ, et al. Prolongation and optimization of Doppler enhancement with a microbubble US contrast agent by using continuous infusion: preliminary experience. *Radiology* 1998;207:339-47.
16. Forsberg F, Shi WT, Goldberg BB. Subharmonic imaging of contrast agents. *Ultrasonics* 2000;38:93-8.
17. Cosgrove DO, Blomley MJK, Harvey CJ. Defining agent detection imaging. *Innovations In Ultrasound* 2000;8-10.
18. Blomley M. Imaging the postvascular phase. *Bubbles In Radiology* 2000;1:35-40.
19. Kamiyama N, Moriyasu F, Mine Y, Goto Y. Analysis of flash echo from contrast agent for designing optimal ultrasound diagnostic systems. *Ultrasound Med Biol* 1998;25:411-20.
20. Blomley M, Albrecht T, Cosgrove DO, Eckersley RJ, Butler-Barnes J, Jayaram V, et al. Stimulated acoustic emission to image a late liver and spleen-specific phase of Levovist in normal volunteers and patients with and without liver disease. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:1341-52.
21. Blomley MJK, Albrecht T, Cosgrove DO, Patel N, Jayaram V, Butler-Barnes J, et al. Improved imaging of liver metastasis with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement with the US contrast agent SHU 508A: early experience. *Radiology* 1999;210:409-16.
22. Blomley MJK, Albrecht T, Cosgrove DO, Jayaram V, Eckersley RJ, Patel N, et al. Liver vascular transit time analyzed with dynamic hepatic venography with bolus injections of an US contrast agent: early experience in seven patients with metastases. *Radiology* 1998;209:862-6.
23. Albrecht T, Blomley MJK, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579-83.
24. Kudo M. Contrast harmonic imaging in the diagnosis and treatment of hepatic tumors. Tokyo New York Berlin Heidelberg: Springer; 2003.
25. Ueno N, Tomiyama T, Tano S, Miyata T, Miyata T, Kimura K. Contrast enhanced color Doppler ultrasonography in diagnosis of pancreatic tumor: two case reports. *J Ultrasound Med* 1996;15:527-30.
26. Oshikawa O, Tanaka S, Ioka T, Nakaizumi A, Hamada Y, Mitani T. Dynamic sonography of pancreatic tumors: comparison with dynamic CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1133-7.
27. Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamoto H, Fukuta N, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004;53:854-9.
28. Rickes S, Unkrodt K, Ocran K, Neye H, Lochs H, Wermke W. Evaluation of Doppler ultrasonography criteria for the differential diagnosis of pancreatic tumors. *Ultraschall Med* 2000;21:253-8.
29. Mizuno N, Naruse S, Kitagawa M, Ishiguro H, Nakae Y, Ieda H, et al. Islet cell tumor in Von-Hippel-Lindau disease. *Intern Med* 1998;37:295-9.

膵臓癌と外来化学療法

大阪府立成人病センター 検診部消化器検診科 兼 臨床腫瘍部

井岡 達也

はじめに

膵臓癌は特異的症候に乏しく、身体所見を伴う時には進行癌に進展していることが少なくない。また、肝細胞癌のように疫学的に確立されたハイリスクグループも存在せず、一般的に有効なスクリーニング検査はないといえる。1年に1回程度の間ドック受診で、進行の早い膵臓癌を切除可能な早期に発見されることは、余程の強運を味方につけない限り不可能なように思える。したがって、多くの膵臓癌は切除不能の進行癌として発見される。

膵臓癌にとって、外科手術は唯一治療可能な治療法であり、他の内科的治療は全て延命を主目的にしているにすぎない。しかし、だからといって手術の適応をむやみに拡大することは、患者にとってデメリットが大きい。遠隔転移を認めたり、腹腔動脈などの主要な動脈に浸潤を認める場合には、治療切除は望めない。その場合には、患者にとって侵襲が大きい非治療切除手術を避け、内科的治療について検討することが、真に患者の利益を守り、今後益々厳しくなっていく医療資源を有効に使うことだと考える。

1. 進行膵臓癌の治療方針

切除不能の進行膵臓癌は、大きく分けて2つに大別される。1つは、肝臓や肺などへの遠隔転移を認める症例で、その生命予後はきわめて厳しく、4カ月前後である。もう1つは、動脈浸潤や門脈浸潤を有する局所進行膵臓癌で、その生命予後は9カ月前後である。一般的に、前

者に残された余命は非常に少なく、家族と相談の上、患者本人に病名を告知せずにベストサポートケアが行われることも多いと聞かすが、私たちは十分なインフォームドコンセントの後に患者本人に治療方針の決断を聞くことが重要だと考えている。

より良い生命予後を期待するためにも、確定診断、病名告知を経て治療を開始するまでの期間は、早ければ早い方が良いと考えている。腹部血管造影検査は特殊な場合を除いて行わず、造影CT検査で主要な血管への浸潤の有無を診断している。必要な検査を可及的速やかに行い、患者および家族に真摯に接して検査の結果について十分な説明を行い、患者にとって最良の選択を導き出せるように助力している。

一方で、主治医の診断を客観的に判断するために、内科・外科・放射線科の合同検討会を定期的で開催し、切除手術の是非を含めて集学的に治療方針を合議している。

2. 外来化学療法

切除不能の固形癌が、化学療法により治療することはきわめて稀であるが、一方で生活の質(QOL)を重視し、患者の生活スタイルに合った治療により、有意義な延命が可能になることがわかってきた。また、近年基準を満たした施設において外来化学療法加算点数が得られるようになり、日本中で外来化学療法を行う施設が急激に増加してきている。

私たちは、10年以上前から患者の要望を確認しながら、消化器癌を中心に積極的に外来化学

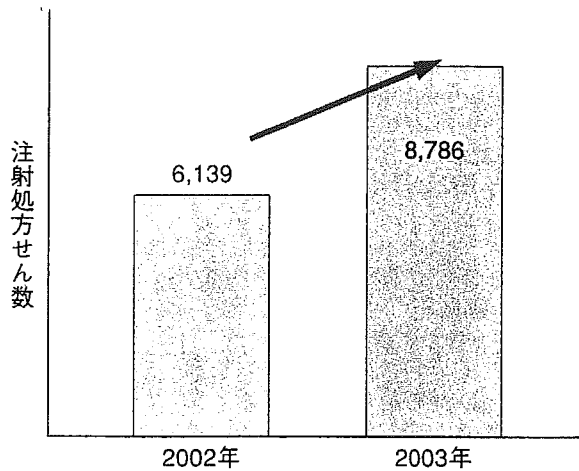


図1 大阪府立成人病センターにおける外来化学療法患者の推移

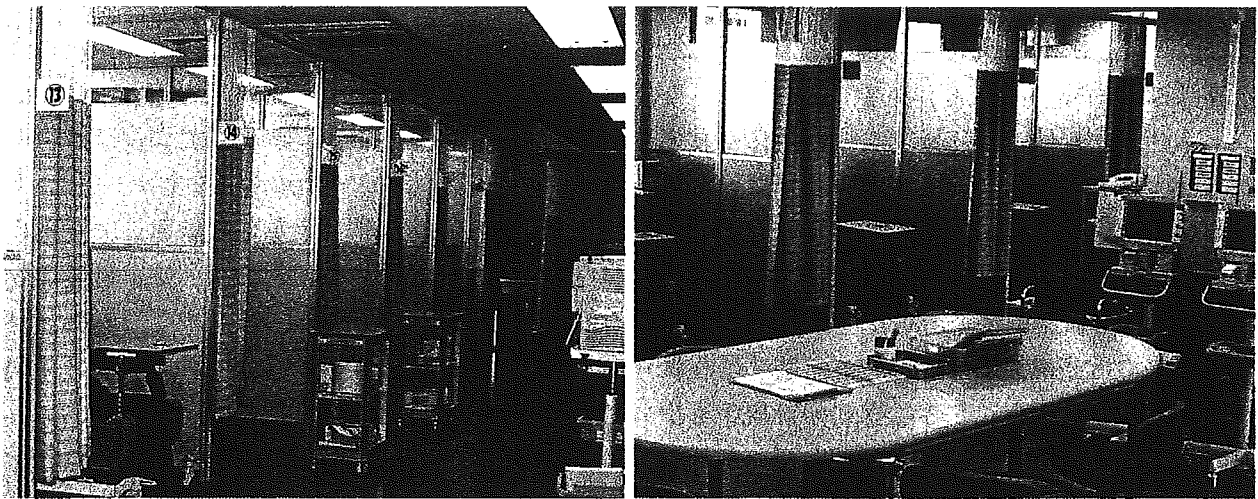


写真1 外来化学療法室

療法を導入してきた。昨今の患者ニーズの増大から、当センターでも2002年1月から外来化学療法室が本格的に整備されスタートした。当初、外来化学療法を受ける患者数は、10床2クール（計20人前後）を予定していたが、実際には1日平均40人前後、最大で80人の患者が外来化学療法を受けるようになった（図1）。

これらの現象は、外来化学療法加算といった制度的な理由より、むしろ患者のQOLを重視

し、治療と日常生活の両立を目指した我々の姿勢が患者に受け入れられた結果であると自負している。これらの患者の要望は、益々増加傾向となっており、2005年4月から患者の便宜をより考慮した場所に外来化学療法室を移転し、現在の10床から20床に増床すると同時に、有資格の専門看護師や専門薬剤師などのコメディカルの配置も含めて拡大して再スタートしている（写真1）。

表1 塩酸ゲムシタピン単独療法の代表的レジメン

1) 前投薬

- ・塩酸グラニセトロン (カイトリル) 3mg^{*i)}
- ・リン酸デキサメサゾンNa (デカドロン) 4mg~8mg
- ・生理食塩水 50mL
(上記を20~30分間かけて点滴静注)

2) 抗癌剤

- ・塩酸ゲムシタピン (ジェムザール) 1000mg/m²
- ・生理食塩水 100mL
(上記を30分間かけて点滴静注)

上記を週1回投与し、3週1休の頻度で投与する。
ただし、投与当日の骨髄抑制を検査しながら、投与のスキップを検討する。

*i) 国内での承認用量は、「通常、成人にはグラニセトロンとして40 µg/kgを1日1回静注又は点滴静注する。追加投与は40 µg/kgを1回可能。」です。

3. 塩酸ゲムシタピンの登場

本邦において、塩酸ゲムシタピン (商品名; ジェムザール) は、1999年にまず肺癌に対して適応が認可され、次に2001年に膵臓癌に認可された。本薬剤は、優れた抗腫瘍効果と症状緩和効果を併せもつ抗癌剤であり、予後不良の進行膵臓癌にとって、まさに救世主となる薬剤である。従来の抗癌剤でよく認められる消化器症状が少なく、患者が気にすることの多い脱毛も少ない。主な副作用は骨髄抑制であるが、多くの症例で軽度から中等度であり、生命を脅かす重篤な症例はきわめて少ない。したがって、現在、多くの膵臓癌患者にとって安心して外来化学療法を受けられるキードラッグとなっている (表1)。

しかし、残念なことに発売当初から、塩酸ゲムシタピンの優れた症状緩和効果があまりに強調されたために、一般の臨床医の中には、同薬剤には抗腫瘍効果や生命予後を改善する効果が乏しいと勘違いされている場合もある。

もちろん、全員の患者に対してではないが、塩酸ゲムシタピンは、進行膵臓癌患者の生命予後の改善に大きく寄与していることはいうまでもない。

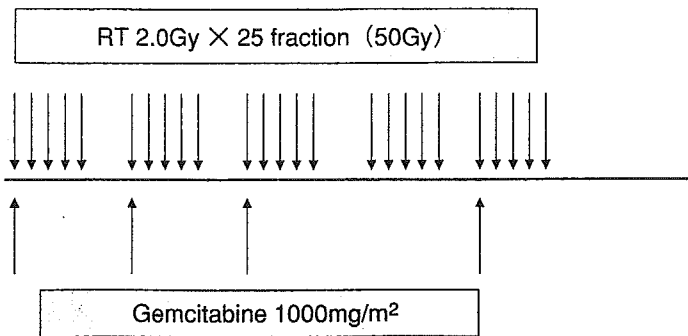
消化器症状の副作用は少ないとして知られる塩酸ゲムシタピンではあるが、一部の患者には吐き気や食欲不振などの副作用が起こることがある。私は、そういった患者には塩酸グラニセトロン (商品名; カイトリル) などの5-HT₃受容体拮抗剤を積極的に投与している。5-HT₃受容体拮抗剤を投与することによって、吐き気が起こる患者が得られるメリットは経済的に計算可能なもの以上に大きく、逆に投与によって発生するデメリットは極端に少ないと考えている。

癌患者にとって、疼痛緩和や栄養支持療法とともに、抗癌剤の副作用に対する強力で確実な支持療法の存在が必要不可欠であり、それらを主治医だけではなく、他診療科の医師や様々なコメディカルを含めた医療チームを組織して行っていくことが外来化学療法の安全な維持に不可欠である。

4. 化学放射線療法

進行膵臓癌の標準療法の一つとして、塩酸ゲムシタピンが大きな役割を占めていることは先に述べたが、より確実な抗腫瘍効果や生命予後を期待するために、私たちは2001年から切除不能の局所進行膵臓癌に対する塩酸ゲムシタピ

表2 塩酸ゲムシタピン併用の化学放射線療法レジメン(2相試験)



- ・欧米では、上腹部に対する放射線照射の副作用予防のため、塩酸グラニセトロン(カイトリル)の予防投与が推奨されている。(本邦では適応外である)
- ・化学放射線療法の終了後の維持療法は、塩酸ゲムシタピン単独療法を採用している。

ンを併用した化学放射線療法の研究を行ってきた(表2)。従来、膵臓癌に対する化学放射線療法はフルオロウラシル(商品名;5-FU)を放射線増感剤として投与して行っており、局所進行膵臓癌に対する標準治療の一つと考えられている。

しかし、フルオロウラシルは、塩酸ゲムシタピンと単剤で比較した研究において、症状緩和効果で有意に劣っており、有意ではないが抗腫瘍効果も劣っている。また、フルオロウラシルは、吐き気など消化器系の副作用が多く、放射線療法との両立は困難なことがあることから、私たちは、現在標準量の塩酸ゲムシタピンを併用した化学放射線療法の1相試験および無作為割付2相試験を実施している¹⁾。

5. 新規抗癌剤

遠隔転移を有する進行膵臓癌の生命予後がきわめて厳しいことは、先に述べた。残念ながら塩酸ゲムシタピンが効果不十分であると判断された患者にとって残された選択肢と時間はあま

りに少ない。

より高い抗腫瘍効果によって、生命予後の改善を期待する研究が、世界中で実施されている。多くの研究がキードラッグである塩酸ゲムシタピンに新規抗癌剤を併用した多剤併用化学療法について検討されている。

私たちは、大腸癌のキードラッグであるイリノテカン(商品名;カンプト)^{*ii)}と塩酸ゲムシタピンを同時投与する併用療法の1相試験および2相試験を行っている²⁾(表3)。本療法は、外来通院で十分投与可能であり、遠隔転移が認められた膵臓癌患者のうち数名の患者が2年以上生存している。

本邦では、他にTS-1(商品名;ティーエスワン)^{*iii)}との併用療法についての研究が散見されるが、いずれも臨床試験の段階であり、塩酸ゲムシタピン単独療法を上回る生命予後を約束したものではない。

* ii), iii) 国内での承認効果とは異なります。

表3 塩酸ゲムシタビン+イリノテカン併用療法レジメン(2相試験)

1) 前投薬

- ・塩酸グラニセトロン(カイトリル) 3mg~6mg^{*iv)}
 - ・リン酸デキサメサゾンNa(デカドロン) 4mg~8mg
 - ・生理食塩水 50mL
- (上記を20~30分間かけて点滴静注)

2) 抗癌剤(1)

- ・イリノテカン(カンプト) 100mg/m²
 - ・5%ブドウ糖 500mL
- (上記を90分間かけて点滴静注)

3) 抗癌剤(2)

- ・塩酸ゲムシタビン(ジェムザール) 1000mg/m²
 - ・生理食塩水 100mL
- (上記を30分間かけて点滴静注)

上記を隔週投与する。ただし、投与当日の骨髄抑制を検査しながら、投与のスキップを検討する。

翌日から塩酸グラニセトロン(カイトリル1mg錠)1日1~2錠(最大5日間)

*iv) 国内での承認用量は、「通常、成人にはグラニセトロンとして40μg/kgを1日1回静注又は点滴静注する。追加投与は40μg/kgを1回可能。」です。

6. 臨床腫瘍部

益々ニーズが高まる癌化学療法に精通し、専門家集団として安全な化学療法を実施するため、そしてチーム医療の中心を担う次世代のMedical Oncologist(臨床腫瘍医)の教育・育成を行うために、2005年2月に当センター内に臨床腫瘍部が創設された。初代部長に血液化学療法部の烏野隆博先生を迎え、GCP治験や質の高い自主研究などの治療を入院患者に対して行っていく予定である。

最後に

不幸にして癌であると告知され、さらに切除できない段階で診断され、治療困難と告知されることは、患者にとって二重の苦しみである。しかし、家族のため、自分のために苦しい癌化

学療法を選択した患者に、私たちは十分に敬意を表する義務がある。そして十分なインフォームドコンセントにより、患者自身に正確な情報を与え、病状の変化に応じて最良の選択が導き出せるように、私たちは最高のアドバイスをしなければならないと考えている。

文献

- 1) Ioka T, et al: A phase I trial of radiation dose escalation with concurrent full dose gemcitabine for unresectable locally advanced pancreatic cancer. ASCO, 2003 (Abstract #1512)
- 2) Ioka T, et al: Phase I trial of bi-weekly administration with gemcitabine and CPT-11 for metastatic pancreatic adenocarcinoma. ASCO GI Cancer Symposium, 2005 (Abstract #149)