

## 実験および発展

施設の共通プログラムおよび専門医プログラムの要件から逸脱している可能性がある実験または革新的なプロジェクトを要請する場合は、事前に日本臨床腫瘍学会の臨床腫瘍医専門医制度委員会の承認を得なければならない。プログラムディレクターは要請書の作成にあたり、日本臨床腫瘍学会の臨床腫瘍医専門医制度委員会の方針及び手続に関するマニュアルに記載された実験または革新的プロジェクトに関する提案の承認手続に従わなければならない。日本臨床腫瘍学会の臨床腫瘍医専門医制度委員会がプロジェクトを承認したら、かかるプロジェクトの期間、支援病院およびプログラムは腫瘍内科研修医に提供する教育の質に関して共同責任を負うこととする。

### 成績向上活動

プログラムは、臨床能力に関して進められている成績向上活動のうち1つ以上を決めて参加しなければならない。

成績向上活動の計画および実施には、腫瘍内科研修医および指導教員の双方がかかわらなければならない。

成績向上活動が患者診療またはレジデント教育にもたらす向上は、評価可能なものでなければならない。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

がん薬物療法に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者の育成に関する研究

分担研究者 大江裕一郎 国立がんセンター中央病院 医長

研究要旨：わが国で不足しているがん薬物療法専門医を効率よく育成することは重要な課題であるが、育成を急ぐあまり専門医の質が低下することがあってはならない。国立がんセンターなどのがん専門病院のスタッフ医師は、その専門領域に特化した診療・研究・教育に従事している場合が多く、がん薬物療法の専門家ではあるものの日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医の要件は満たしていない。このような医師に対する専門領域外の薬物療法の研修を実施することにより、日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医の育成および質の担保が期待できる。

#### A. 研究目的

2006年4月より日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医の認定が開始されているが、2008年4月現在がん薬物療法専門医は合計205名に留まっており2009年4月認定となる予定者を含めても、わずか306名に過ぎない。2008年2月19日には専門医広告も認められ社会的にも認知されるようになったが、現在の専門医数が不足していることは明らかであり社会的にもさらに多くの専門医を育成することが重要ではある。しかし、専門医の質の低下は避けなければならない。

一方、国立がんセンター中央病院の内科には、がん薬物療法を専門とする医師が多数勤務しているが、臓器別に細分化された診療体制のために、レジデントおよび乳腺腫瘍内科以外では専門医の受験資格（3臓器以上のがん腫に対する薬物療法の経験）を満たさない医師が多い。そこで、国立がんセンター中央病院内科のスタッフ医師に対する現在の専門分野以外の臨床研修を実施するためのカリキュラムを作成し、がん薬物療法専門医への育成を行う。

#### B. 研究方法

日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門

医取得を目指す、スタッフ医師に対して、申請に必要な臨床研修の機会を提供する。ただし、対象症例は申請に必要な専門領域以外の症例、1診療グループあたり5例として2診療グループで研修を実施し合計10例とする。同時期に研修する症例数は、2～3例程度として、所属診療グループの診療およびレジデント・がん専門修練医の研修に影響しない範囲で研修を実施する。

1. 研修を受け入れることが可能な診療グループは、代表的な疾患・病期・病態を有する5症例での研修カリキュラムを作成する。
2. 研修を希望するスタッフ（以下、研修者）は、研修希望先のグループ診療責任者に対して、研修を申し込む。
3. 研修依頼を受けたグループ診療責任者は、研修受入の可否を判断する。
4. 研修受入が可能な場合には、グループ診療責任者が研修担当スタッフを指名する。その際には、研修者・研修担当スタッフが相互に研修の機会を提供する体制も考慮する。
5. 研修担当スタッフは、研修カリキュラムに基づく研修対象症例を選定し、対象患者より同意を取得する。

6. 入院症例の研修期間は、入院から退院までの全期間とする。

7. 研修者は研修対象症例の入院期間中は、研修担当スタッフの指導のもとで当該症例の診療を実施し、研修担当スタッフとの回診を毎日（土日祝は除く）実施する。検査・化学療法のオーダー、診療録の記載、入院中の指示は研修担当スタッフの指導のもとで研修者が実施する。また、病状および治療の説明に研修者は同席する。可能であれば当該診療グループの症例カンファレンスに出席することが望ましい。

8. 外来での研修を実施する場合には、研修者は研修担当スタッフの指導のもと診療を行う。当該症例に対する外来での研修は3ヶ月以上継続して実施する。

#### C. 研究結果

肺内科、消化器内科、肝胆膵内科、血液内科および外来化学療法（乳がん）の各グループで、それぞれ研修カリキュラムを策定した。平成21年2月より、本研修カリキュラムに基づいたスタッフ研修が開始され、現在、消化器内科医師1名、血液内科医師1名、肺内科医師1名が研修中である。

#### D. 考察

わが国で不足しているがん薬物療法専門医を効率よく育成することは重要な課題であるが、育成を急ぐあまり専門医の質が低下することがあってはならない。日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医は一

領域の薬物療法のみならず、多領域の薬物療法に精通していることが求められている。国立がんセンターなどのがん専門病院においては、レジデント研修では多領域の腫瘍に関する薬物療法を研修するカリキュラムを採用していることが多いが、スタッフ医師となった場合には、その専門領域に特化した診療・研究・教育に従事している場合が多い。このような医師は、がん薬物療法の専門家ではあるものの日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医の要件は満たしていない。このような医師に対して、専門領域外のがん薬物療法の研修を実施し日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医に育成することは、がん薬物療法専門医の育成および質の担保の観点から期待される方策である。

#### E. 結論

国立がんセンターなどのがん専門病院におけるスタッフ医師に対する専門領域外の薬物療法の研修を実施することにより、日本臨床腫瘍学会のがん薬物療法専門医の育成および質の担保が期待できる。

#### F. 研究発表

大江裕一郎. NPO 法人日本臨床腫瘍学会による教育. 日本臨床 67 卷 (増刊号 1): 550-554, 2009.

G. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む）。

＊厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

がん医療の均てん化に資するがん医療に携わる専門的な知識および技能を有する  
医療従事者の育成に関する研究

研究分担者 服部 政治 癌研有明病院・医長  
下山 恵美 帝京大学・教授  
細川 豊史 京都府立医科大学・准教授  
有賀 悦子 帝京大学・准教授

研究要旨：

がん医療の中でがん治療に携わる若手医師らが緩和医療を実践するにあたり必要とされている緩和医療の専門的知識を、専門家による講習会を実施し、その講習会の前後で知識の移植が有効に行われているかどうかを調査した。

A. 研究目的

がん臨床における緩和医療の実践は、少数の専門家による診療よりもがん診療を行う大多数の医師によって基本的な部分が担われているのが現状である。がん対策基本法の成立によるがん医療の均てん化推進の中で緩和医療の充実もそのひとつとしてあげられている。本研究は、専門家による講習会を通じて、将来のがん診療を担う若手医師に緩和医療の基本的知識を有効に移植する方法を模索し、今後の医療者育成のための礎を作ることを研究目的とする。

B. 研究方法

緩和医療の現場で医師が必要とされる基礎知識として、疼痛管理、消化器症状管理が重要項目として挙げられる。各々について若手医師（臨床経験 10 年以内、医学部卒業 15 年目以内）を対象として短時間の講習会を実施した。講習会の前後で疼痛管理または消化器症状管理に関する短答式の基本的問題を回答していただき、不足している知識の掌握と講習会によってどの程度知識が改善され移植されたかを調査した。消化器症状およびがん性疼痛に関する問題を各々 8 問ずつ講習前（プレテスト）、講習後（ポストテスト）に実施。1 問 1 ポイント（pt）として採点。途中

参加者、途中退場者は講習会の調査対象から除外した。また、受講者のがん診療で日々臨床を実践している若手医師であり、各々が臨床の中で重要視する症状とはなにかについて、そして講習会に対する満足度についてアンケート調査を行った。

第1回 平成20年11月17日 癌研有明病院

疼痛管理と消化器症状 完全受講者医師14名

第2回 平成21年1月16日 三重中央医療センター

疼痛管理 完全受講者医師7名

第3回 平成21年2月6日 三重中央医療センター

疼痛管理 完全受講者医師7名

第4回 平成21年3月13日 三重中央医療センター

（予定）

（倫理面への配慮）

短答式の問題回答およびアンケート調査を実施するに当たり、個人の能力を判定するものではない点を説明し、年齢・性別・専門分野・臨床経験は自由意思で記入していただいたが、個人の特定ができないように無記名とした。

C. 研究結果

第3回までの受講人数とその内訳

男 18名 女 10名

緩和 ケア 科	外科	内科	整形 外科	放射 線 科	産 婦 人 科	麻 酔 科	泌 尿 器 科
1	7	10	5	1	1	1	2

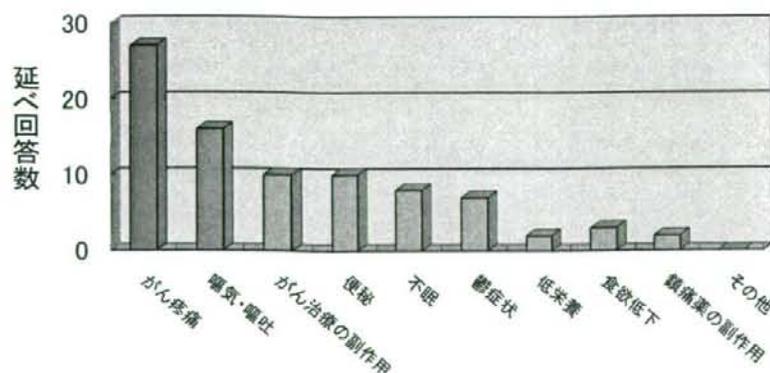
平均年齢 32.5歳

#### <プレテスト・ポストテスト結果>

プレテストの正解率は平均 71.9% に対して  
ポストテストの正解率は 75.9%に上がっていた。  
プレテストで間違え、ポストテストで正解とな  
った問題（改善度）は、①モルヒネの基礎知識  
に関するものが最も多く、②NSAIDsの薬理、③  
消化器症状の臨床、④嘔気・嘔吐の治療がこれに  
続いた。

	回答者数	プレテスト 正答率	ポストテスト 正答率
消化器 症状 管理	14名	平均 77.7%	平均 78.6%
疼痛 管理	28名	平均 66.7%	平均 73.2%

#### <満足度調査>



講習会を受けた上での満足度調査で、「講習を

受けてよかった」としたものが85.7%、「また講習を受けたい」とするものが71.4%と高かった。

#### E. 結論

以上より、臨床の現場で実際のがん診療に携わる  
若手医師では、がん性疼痛管理の基礎知識や嘔  
気・嘔吐に対する知識がまだ不十分であることが  
示唆された。また、若手医師ら自身もこれらの諸  
症状に対する治療法を重要視していることがア  
ンケート調査からわかった。専門家によって行わ  
れる講習会は、高い満足度を得られたものの、そ  
れが臨床に及ぼす好影響については定かではな  
い。今後は、同様の形式で講習会を行う予定（目  
標：5回/平成21年度）である。

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

がん医療の均てん化に資するがん医療に携わる専門的な知識および  
技能を有する医療従事者の育成に関する研究

研究協力者 村越功治 国立がんセンターがん対策情報センター  
研修専門官

研究要旨

がん対策基本法の成立を背景にしてがん医療の均てん化促進の観点から、がんを専門とする医療職種の育成が重要な項目としてあげられ、がん医療に精通する薬剤師の育成が求められている。

国立がんセンターにおいて、長期にわたる系統的な研修により抗がん剤調製やがん薬物療法、緩和医療など高度な技能と知識を持つ専門薬剤師を育成することを目的におこなわれている薬剤師レジデントのカリキュラムおよびスケジュールについて研修年限の延長にともない改定をおこなう。

ールへの改良をおこなう。また、東病

A. 研究目的

国立がんセンターにおいて、病院薬剤業務の基本的技術を修得するとともに、がん薬物療法に関する臨床および基礎の幅広い技術の修得を図り、がん医療に精通した薬剤師の養成を目的として開始された薬剤師レジデント制度が平成20年度より2年から3年研修になったことにより、3年研修のスケジュールを作成することを目的とした。

B. 研究方法

国立がんセンター中央病院において実施されている薬剤師レジデントの2年研修カリキュラムをもとに、平成20年より延長となった3年研修に適したカリキュラムおよびスケジ

院薬剤部と相互の協力体制と情報共有をはかるため、合同報告会を実施する。

C. 研究結果

研修内容は、○業務を通じた研修（注射剤混合調製、病棟業務、外来業務、TDM）、○講義による研修（がんの基礎知識、化学療法、支持療法、緩和医療など）、○研修到達度の評価（指導薬剤師による評価）とする当初からのものを継続した。

年間スケジュール（資料1）の概要としては、1年目：抗がん剤調製や麻薬の薬剤管理等の薬剤業務の基本を習得するとともに、薬剤部勉強会、院内カンファレンスの参加やがん専門

薬剤師研修講義研修等の受講によりがん薬物療法の基礎を学ぶ期間として設定した。

2年目：薬剤部が活動している5診療グループ（肺内科、消化管内科、乳腺・腫瘍内科、血液／移植、緩和／肝胆膵）と薬剤部医薬品情報管理室をローテーションにて研修をおこない、病棟業務や外来業務を通じてがん医療の臨床経験を積むことにより、がん専門薬剤師として必要な知識、技能を修得する期間とする。

3年目：年間を通して1診療グループ専属配置として病棟業務を中心にした薬剤管理指導業務をおこなうことでより知識を深めるとともにチーム医療での役割を修得し、さらに研究テーマの完遂を目標とした期間とする。として各年を設定した。

年間スケジュールの中に中央病院・東病院の薬剤部合同報告会（資料2）を企画し、平成21年3月7日（土）12時30分より国立がんセンター築地キャンパスにおいて「薬剤師レジデント合同報告会」を開催し、中央病院および東病院の薬剤部から73名の参加があり両施設の薬剤師レジデント合計29名が研究課題の報告をおこなった。

#### D. 考察

研修年限の延長により、医療の臨床経験を積む時間を多く設定することが可能となる。2年研修では、2年目に薬剤部で展開している5診療グループをローテーションして研修するため1診療グループにつき3ヶ月弱の経験期間で修了することになるが、3年目に興味をもつ診療グループに年

間配置することで、がん領域についての広い知識とより深い知識および経験をすることが可能となり、より有意義な研修となる。通年配置がおこなえることで、病棟での他職種とのコミュニケーション構築が容易になり、チーム医療参画への方策修得も可能になっていると思われる。また、研修期間が長くなったことで興味をもつ研究テーマに取り組みやすくなり、在籍期間内での完結も可能となることが期待される。

#### E. 結論

3年研修のスケジュール初版に沿った研修を実施しつつ改良点を見極め、レジデントおよび指導者等と協議をおこないながら、がん医療に精通した薬剤師の養成するためのより良いカリキュラム、スケジュールを構築していく必要性が認識された。また、研修到達度の評価方法について整備をすることとした。

中央病院・東病院薬剤部との合同報告会を開催し、活発な討議がおこなわれ相互の現状および研究課題についての情報提供・共有がおこなわれ有意義な結果が得られた。今後も定例として継続していくことが両薬剤部で確認された。

## 資料 1

## 全体スケジュール・3年研修（予定）

1年目レジデント				
	8:30 -	12:30 - 13:15-	17:15 -	
4月	オリエンテーション 調剤・注射調剤	調剤・注射調剤		
5月	調剤・注射調剤 注射混合調製	調剤・注射調剤・注射混合調製	習得試験	がん専門薬剤師講 義研修受講
6月	調剤・注射調剤 注射混合調製	調剤・注射調剤・注射混合調製	当直補助	がん専門薬剤師講 義研修受講
7月	調剤・注射調剤 注射混合調製	調剤・注射調剤・注射混合調製 院内特殊製剤調製 <sup>注1</sup>	当直補助	がん専門薬剤師講 義研修受講
8月	調剤・注射調剤 注射混合調製	調剤・注射調剤・注射混合調製 院内特殊製剤調製 <sup>注1</sup>	当直補助	
9月	調剤・注射調剤 注射混合調製	調剤・注射調剤・注射混合調製	当直補助	がん専門薬剤師講 義研修受講
10月	調剤・注射調剤 注射混合調製	調剤・注射調剤・注射混合調製	当直補助	がん専門薬剤師講 義研修受講
11月	注射調剤 注射混合調製	調剤・注射調剤・注射混合調製	当直補助	がん専門薬剤師講 義研修受講
12月	注射調剤 注射混合調製	調剤・注射調剤・注射混合調製	当直補助	
1月	注射調剤 注射混合調製	注射調剤・注射混合調製	当直補助	がん専門薬剤師講 義研修受講
2月	注射調剤 注射混合調製	注射調剤・注射混合調製	当直補助	がん専門薬剤師講 義研修受講
3月	注射調剤 注射混合調製	注射調剤・注射混合調製	当直補助	がん専門薬剤師講 義研修受講
注1：1名／1週間（15時～）			合同報告会	
2年目レジデント				
	8:30 -	12:30- 13:15-	17:15 -	
4月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、 乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	
5月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、 乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
6月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、 乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
7月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、 乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講

8月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	
9月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
10月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
11月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
12月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	
1月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
2月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
3月	注射混合調製	薬剤管理指導（肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）、医薬品情報管 <sup>注2</sup>	当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
	注2：一診療グループ約2ヵ月毎のローテーション			合同報告会
<b>3年目レジデント</b>				
	8:30 -		17:15 -	
4月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	
5月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化管、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
6月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
7月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
8月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	
9月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
10月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
11月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
12月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	
1月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
2月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講
3月	薬剤管理指導 （肺、血液/移植、消化器、乳腺、肝胆膵/緩和）		当直補助	がん専門薬剤師 講義研修受講

## 資料2

## 平成20年度 国立がんセンター薬剤レジデント合同報告会

日時：平成21年3月7日(土) 午後12時30分～午後5時15分

会場：国立がんセンター 築地キャンパス 管理棟1階 特別会議室

## 会次第

- 薬剤部長挨拶 12:30～12:40
- 第1部 3期レジデント報告 12:40～13:58 (発表5分、質問1分)
- ◇「がん化学療法における悪心・嘔吐のマネージメント」  
小田中 みのり (R3・東)
  - ◇「エルプラット®注の適正規格に関する検討」  
久保 晶子 (R3・中央)
  - ◇「抗がん剤曝露研究を目的とした抗がん剤調製状況調査」  
康 ちはる (R3・中央)
  - ◇「がん治療研修会を通じたがん医療における地域連携への取り組み」  
酒井 隆浩 (R3・東)
  - ◇「持参薬確認業務から導き出した2つの提案」  
坂辻 侑華子 (R3・東)
  - ◇「Febrile Neutropenia Induced by Docetaxel in Outpatient Treatment」  
鈴木 真也 (R3・東)
  - ◇「TACEにおける治療説明書作成と有害事象調査」  
谷口 佳美 (R3・東)
  - ◇「精神科薬剤と抗がん剤の相互作用に関する調査」  
西村 美子 (R3・東)
  - ◇「アドリアシン®の調製方法に関する検討」  
橋本 亜衣子 (R3・中央)
  - ◇「外来化学療法ホットラインの取り組み」  
早坂 大 (R3・東)
  - ◇「調製時に注意が必要な当院採用注射剤一覧の作成および「薬袋印字情報」の検討」  
堀 菜津子 (R3・中央)
  - ◇「がん患者における薬剤管理指導業務を始めるにあたって(食道がんを例に)」  
牧野 麻理 (R3・中央)
  - ◇「2007年における抗がん剤PK/PD研究の動向」  
渡辺 美知子 (R3・中央)
- 《《《 休憩 》》》
- 第2部 2期レジデント報告 14:10～15:49 (発表7分、質問2分)
- ◇「造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス抗原血症および感染症に対するホスカルネットの安全性および有効性評価」  
佐野 智望 (R2・中央)
  - ◇「当院における大腸癌術後補助化学療法の検討」  
板垣 麻衣 (R2・東)
  - ◇「ワルファリン服用患者におけるバクリタキセル、カルボプラチン併用療法施行時のPT-INR

変動 要因の検討」

田瀬 徹 (R2・中央)

- ◇「自家PBSCT 大量化学療法 (MCVC) における副作用調査」  
大塚 真理子 (R2・東)
- ◇「既存レジメンの再評価と「レジメン調査票」の作成の試み」  
萩原 夏子 (R2・中央)
- ◇「非小細胞肺癌術後補助化学療法の完遂率及び規定因子の検討」  
小川 智子 (R2・東)
- ◇「同種造血幹細胞移植におけるタクロリムス持続静注から経口内服への切り替えタイミングが血中濃度におよぼす影響」  
文 靖子 (R2・中央)
- ◇「膵癌患者へのS-1投与による下痢のマネージメント」  
小野田 佳代 (R2・東)
- ◇「消化管間質腫瘍 (GIST) に対するSunitinib投与患者における有害事象発現状況調査」  
宮脇 未来 (R2・中央)
- ◇「シスプラチン外来化学療法の標準化を目指した取り組みについて」  
櫻井 洋臣 (R2・東)
- ◇「妊娠可能年齢患者における治療前後の挙児希望に関する実態調査」  
若江 麻理 (R2・中央)

《《《 休憩 》》》

○第3部 1期レジデント報告 16:00~16:55 (発表9分、質問2分)

- ◇「塩酸アムルピシンの研究を通して」  
安藤 玲子 (R1・中央)
- ◇「免疫抑制剤タクロリムスとアゾール系抗真菌剤の相互作用～幹細胞移植における25例の解析～」  
宇田川 涼子 (R1・中央)
- ◇「Cetuximab投与患者における皮膚障害の発現状況と当院での対策」  
野村 充俊 (R1・中央)
- ◇「アンスラサイクリン系抗がん剤を用いた乳がん術前化学療法と術後化学療法における副作用発現調査」  
矢内 貴子 (R1・中央)
- ◇「造血幹細胞移植後のタクロリムス持続静注クリアランスは経口バイオアベイラビリティの予測因子になるかもしれない」  
渡部 大介 (R1・中央)

○薬剤部長総評 16:55~17:10

○閉会挨拶 17:10~17:15

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nomiya T, Nemoto K, et al.	Long term results of radiotherapy for T1a and T1bNOMO glottic carcinoma	Laryngoscope,	118	1417-1421	2008
Nakamura K, Shikama N, et al.	Accelerated fractionation versus conventional fractionation radiation therapy for glottic cancer of T1-2NOMO phase III study: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0701)	Jpn J Clin Oncol	38	387-389	2008
Toita T, et al.	Patterns of pretreatment diagnostic assessment and staging for patients with cervical cancer (1999-2001): patterns of care study in Japan	Jpn J Clin Oncol	38	26-30	2008
大江裕一郎	NPO 法人に本臨床腫瘍学会による教育	日本臨床	67(増刊号1)	550-554	2009
Ishiguro H, et al.	Prologed neutropenia after dose-dense chemotherapy with pegfilgrastim	Annals of oncology	19	1019-	2008
Kondo M, Ishiguro H, et al.	Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan	Breast Cancer Res Treat	112	175-187	2008
Katsumata N, et al.	Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with Müllerian carcinoma (Epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy: A phase II study of Japanese Gynecologic Oncology Group	Jpn J Clin Oncol	38	777-785	2008
平田泰三、 勝俣範之	放射線治療、外科的治療を依頼する病態とタイミング	medicine	48(8)	1428-1429	2008
西谷 仁、 勝俣範之	アンスラサイクリン系ドキシソルピシン(DXR)/エピルピシン(EPI)ピラルピシン(THP-ADM)	産科と婦人科	3(43)	303-307	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
有賀悦子	オキシコドン、オピオイド・ローテーションの基礎と臨床	ペインクリニック	29(7)	877-888	2008
下山恵美、他.	ペインクリニックに関わる「がん対策基本法」	ペインクリニック	30(1)	83-91	2008
下山恵美、他	がんと統合医療 —緩和医療	Modern Physician	28(11)	1605-1607	2008
Miyazaki T, Shimoyama M, et al.	Efficacy and pharmacokinetic study of a novel fentanyl-containing matrix transdermal patch system in Japanese patients with cancer pain	Clin Drug Invest	28(5)	313-325	2008
Shimoyama M, et al.	Differential analgesic effects of a Mu-opioid peptide, [Dmt1]DAIDA and Morphine	Pharmacology	83	33-37	2009
Kanbayashi Y, Hosokawa T, et al.	Statistical validation of the relationships of cancer pain relief with various factors using ordered logistic regression analysis	Clin J Pain	25(1)	65-72	2009

## 研究成果の刊行物・別刷

# Long-Term Results of Radiotherapy for T1a and T1bN0M0 Glottic Carcinoma

Takuma Nomiya, MD, PhD; Kenji Nemoto, MD, PhD; Hitoshi Wada, MD, PhD; Yoshihiro Takai, MD, PhD; Shogo Yamada, MD, PhD

**Objective/Hypothesis:** The purpose of this study is to determine the prognostic factors for local control and significance of total radiation dose in T1 glottic cancer.

**Study Design:** Retrospective study.

**Methods:** Data from 163 patients with T1 N0 M0 Stage I glottic squamous cell carcinoma (T1a: 115, T1b: 48) who were treated with radiotherapy alone during 1976 to 2002 were analyzed retrospectively. Age, source, total dose, field size, overall treatment time, and average fraction size were set as variables in multivariate analysis.

**Results:** The 5-year local control rates (LCR) were 92.3% and 85.0% for patients with T1a and T1b glottic carcinoma, respectively. Only total radiation dose ( $P = .048$ ) was a significant prognostic factor for local control in multivariate analysis of T1b glottic carcinoma. Local control in the higher total dose group was better than that in the lower total dose group (5 year LCRs were 100% and 76% for the group of  $>66$  Gy and the group of  $\leq 66$  Gy, respectively.  $P = .024$ , logrank test). None of the treatment parameters were shown to be significant prognostic factors in multivariate analysis of T1a glottic carcinoma.

**Conclusions:** Radiotherapy with a total dose of 67 to 70 Gy seemed to be required for local control in T1b glottic carcinoma. No significant benefit of total radiation dose  $>64$  Gy was shown in the analysis of T1a glottic carcinoma.

**Key Words:** Laryngeal cancer, radiotherapy, multivariate analysis, total radiation dose, prognosis.

*Laryngoscope*, 118:•••–•••, 2008

## INTRODUCTION

Early laryngeal cancer is treated successfully usually by radiotherapy. According to past studies, the 5-year and 10-year local control rates (LCR) for T1 (N0 M0) glottic

cancer are 80% to 92% and 78% to 83%, respectively.<sup>1–12</sup> The outcome of early laryngeal cancer treated with radiotherapy has improved with time.<sup>5</sup> However, optimal dose, time, and fractionation regimen have not been established. In the present study, the survival rates and LCR in patients with T1a and T1b N0 M0 glottic carcinomas treated by radiotherapy were examined, and multivariate analysis was used to determine the significant factors that contribute to the LCR.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

The patients who were diagnosed as T1a or T1b N0 M0 Stage I (UICC) glottic carcinoma during December 1976 to July 2002 were analyzed.<sup>13</sup> All patients were histopathologically proved glottic squamous cell carcinoma. Extent of primary tumor and mobility of vocal cord were assessed by fiberoptic laryngoscopy, and presence of lymph node metastasis and distant metastasis were assessed by computed tomography. Patients without histopathological proof, not squamous cell carcinoma, or supraglottic/subglottic carcinomas were excluded. Patients who have synchronous or metachronous malignancy in other primary organ were included. The final follow-up date was on February 11, 2005.

### Radiation Therapy

All patients were irradiated with Cobalt-60, 4 MV (megavolt) photons or 10 MV photons at Tohoku University Hospital. Parallel-opposed lateral fields were used, and almost all patients were irradiated with immobilization by a resinous shell. Wedge filters of 0° to 30° were used according to the position of the lesion. Patients routinely underwent radiation therapy with conventional fractionation [schedules of 2 Gy/fr. (fraction), 1 fr./day and 5 fr./week].

Chemotherapy was not used for patients with both T1a and T1b glottic carcinoma. Adverse events (such as radiation mucositis of the larynx) were diagnosed according to Common Toxicity Criteria version 2.0.

### Statistical Analysis

Overall survival, cause-specific survival, and LCR were analyzed, and survival time was calculated from the first date of treatment. Survival curves and LCR were analyzed by the Kaplan-Meier method and the logrank test. Cox's proportional hazards model and a step-wise method were used for multivariate analysis of prognostic factors. Age, gender, source, total dose,

From the Department of Radiation Oncology (T.N., K.N., H.W.), Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan; and Department of Radiation Oncology, Tohoku University School of Medicine (S.Y.), Sendai, Japan.

Editor's Note: This Manuscript was accepted for publication April 1, 2008.

Send correspondence to Takuma Nomiya, MD, PhD, Department of Radiation Oncology, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2, Iida-nishi, Yamagata City, Yamagata 990-9585, Japan. E-mail: t.nomiya@med.id.yamagata-u.ac.jp

DOI: 10.1097/MLG.0b013e3181781791

field size, overall treatment time (OTT), and average fraction size (dose/fr.) were set as continuous or discrete variables in multivariate analysis.

## RESULTS

Data from 163 patients with T1 N0 M0 Stage I (T1a: 115, T1b: 48) glottic carcinoma were available. The median follow-up time was 88.3 months (1.5–291.5 months). Patients' characteristics are shown in Table I. Twenty-seven patients had metachronous malignancy of another primary organ (other head and neck tumor in three patients, esophagus in one patient, stomach in five patients, colorectum in five patients, lung in eight patients, liver in one patient, prostate in three patients, and breast in one patient) and one patient had synchronous malignancy in the oral cavity. Almost all patients (88% of T1a and 90% of T1b) underwent radiotherapy with Cobalt-60 or 4-MV photon. In the beginning of 1980, a part of patients were treated with 10-MV photon because of reconstruction of linear accelerator. The median ( $\pm$ SD) total radiation dose for the patients with T1a and T1b glottic carcinoma were 64 ( $\pm$ 4.7) Gy and 66 ( $\pm$ 4.0) Gy, respectively. The most frequently used schedules of radiation therapy for the patients with T1a and T1b glottic carcinoma were 64

Gy/32 fr./6.5 weeks and 70 Gy/35 fr./7 weeks, respectively. Other parameters for multivariate analyses were shown in Table II.

The 5- and 10-year overall survival rates of patients with T1 (T1a and T1b) glottic carcinoma were 85.9% and 76.4%, respectively. The 5- and 10-year cause-specific survival rates of patients with T1 (T1a and T1b) glottic carcinoma were 95.9% and 94.9%, respectively. The 5- and 10-year LCR in patients with T1 (overall T1a and T1b:  $n = 163$ ) glottic carcinoma were 90.1% and 82.4%, respectively.

In the analyses of patients divided into groups of T1a and T1b glottic carcinoma, the 5- and 10-year overall survival rates for patients with T1a glottic carcinoma ( $n = 115$ ) were 84.6% and 73.0%, respectively. The 5- and 10-year overall survival rates for patients with T1b glottic carcinoma ( $n = 48$ ) were 89.0% and 84.9%, respectively (Fig. 1). The 5-year cause-specific survival rates for patients with T1a and T1b glottic carcinoma were 97.1% and 93.4%, respectively (Fig. 2). The 5- and 10-year LCR for patients with T1a glottic carcinoma were 92.3% and 85.1%, respectively, and 85.0% and 76.2% for patients with T1b glottic carcinoma, respectively (Fig. 3).

The results of univariate and multivariate analyses are shown in Table II. In the analyses of patients with T1a glottic carcinoma, no significant prognostic factors were found either in the univariate or in the multivariate analyses. In the analyses of patients with T1b glottic carcinomas, only total radiation dose was a significant prognostic factor for local control in multivariate analysis ( $P = .048$ ). The other factors were not statistically significant prognostic factors either in the univariate or in the multivariate analyses.

Figure 4 shows the local control rates (LCR) in patients with T1b glottic carcinoma according to the total dose of radiation therapy. The LCR in the higher-dose group was significantly more favorable than that in the lower-dose group. The 5- and 10-year LCR in the higher dose group ( $>66$  Gy,  $n = 18$ ) were 100% and 100%, respectively, while the 5- and 10-year LCR in the lower dose group ( $\leq 66$  Gy,  $n = 30$ ) were 76.2% and 66.9%, respectively.

Figure 5 shows a graph of total dose according to presence of local recurrence. Mean ( $\pm$ SD) total dose of patients with local recurrence ( $n = 12$ ) and patients without local recurrence ( $n = 103$ ) were 64.8 ( $\pm$ 5.7) Gy and 63.4 ( $\pm$ 4.5) Gy in T1a group, respectively ( $P = .33$ ; N.S., unpaired t-test). In the T1b group, total dose of patients with local recurrence ( $n = 9$ ) and patients without local recurrence ( $n = 39$ ) were 62.8 ( $\pm$ 2.8) Gy and 66.4 ( $\pm$ 4.0) Gy, respectively ( $P = .017$ ). A significant difference in total radiation dose was found between the patients with local recurrence and the patients without local recurrence in T1b glottic carcinoma; however, no significant difference in total radiation dose between the patients with and without local recurrence in T1a glottic carcinoma.

None of the patients showed severe adverse events ( $\geq$  grade 3 radiation mucositis of the larynx and/or  $\geq$  grade 3 radiation dermatitis).

TABLE I.

Characteristics of the Patients with T1a N0 M0 Glottic Carcinoma.

No. Patients	
Total	115
Gender	
Male	109
Female	5
Age, mean ( $\pm$ SD)	64.1 ( $\pm$ 9.5)
Total dose, mean ( $\pm$ SD)	63.6 Gy ( $\pm$ 4.6)
Overall Treatment Time (OTT), mean ( $\pm$ SD)	49.7 days ( $\pm$ 6.2)
Field size, mean ( $\pm$ SD)	33.3 cm <sup>2</sup> ( $\pm$ 14.2)
Source	
Cobalt-60	24
X-4 MV	75
X-10 MV	15
Average dose/fraction, mean ( $\pm$ SD)	2.0 Gy ( $\pm$ 0.1)
Characteristics of the patients with T1b N0 M0 glottic carcinoma	
Number of the patients, total	48
Gender	
Male	46
Female	2
Age, mean ( $\pm$ SD)	65.3 ( $\pm$ 9.9)
Total dose, mean ( $\pm$ SD)	65.7 Gy ( $\pm$ 4.0)
Overall Treatment Time (OTT), mean ( $\pm$ SD)	50.6 days ( $\pm$ 5.9)
Field size, mean ( $\pm$ SD)	31.5 cm <sup>2</sup> ( $\pm$ 4.8)
Source	
Cobalt-60	13
X-4 MV	30
X-10 MV	5
Average dose/fraction, mean ( $\pm$ SD)	2.0 Gy ( $\pm$ 0.4)

SD = standard deviation; OTT = overall treatment time.

TABLE II.  
Results of Multivariate Analysis Using Cox's Proportional Hazards Model.

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Exp( $\beta$ )	$\chi^2$	P	Exp( $\beta$ )	$\chi^2$	P
Analysis of T1a glottic carcinoma						
Gender (D)	3.745	2.859	.091	—	—	NS
Age (C)	1.001	.352	.985	—	—	NS
Total dose (C)	1.091	1.315	.252	—	—	NS
OTT (C)	1.033	.504	.478	—	—	NS
Field size (C)	1.007	.249	.618	—	—	NS
Source (D)	—	3.315	.191	—	—	NS
Ave. dose/fraction (C)	2.052	.075	.784	—	—	NS
Analysis of T1b glottic carcinoma						
Gender (D)	—	—	—	—	—	—
Age (C)	1.000	0.050	.994	—	—	NS
Total dose (C)	0.541	4.626	.032	0.828	3.926	0.048
OTT (C)	0.914	1.492	.222	—	—	NS
Field size (C)	0.971	0.187	.666	—	—	NS
Source (D)	—	1.829	.401	—	—	NS
Ave. dose/fraction (C)	15.88	1.463	.226	—	—	NS

C = continuous variable; D = discrete variable; OTT = overall treatment time; NS = not significant.

## DISCUSSION

Various factors, including invasion of the anterior commissure,<sup>2,4</sup> differentiation of tumor,<sup>11</sup> concentration of hemoglobin,<sup>3,8</sup> and treatment era<sup>5</sup> have been reported as prognostic factors for T1 glottic carcinoma, but a decisive prognostic factor has not been concluded. Many authors reported that no treatment parameters were significant prognostic factors for local control.<sup>2-6,11</sup> In the present study, none of the treatment parameters were significant prognostic factor in T1a glottic carcinoma, and only total radiation dose was significant prognostic factor in T1b glottic carcinoma.

Skladowski and Sakata reported that there was a significant relationship between local controllability and total radiation dose in patients with T1 glottic carcinoma.<sup>6,12</sup> They suggest that a total dose of 50 to 60 Gy is insufficient for local control in T1 glottic carcinoma. In this study, total radiation dose was not a statistically significant prognostic factor for local control in the analysis of T1a glottic carcinoma. The average dose delivered to patients with T1a glottic carcinoma in this study was 63.6 Gy that exceeds the required dose, and high local controllability (5-year LCR: 92%) was achieved in the treatment of T1a N0 M0 glottic carcinoma with radiotherapy alone.

One of the problems is whether or not a total dose more than 64 Gy is required for the treatment of T1a N0 M0 glottic carcinoma. In the analysis of total radiation dose between patients with recurrence and patients

with recurrence and patients with recurrence and patients

### Overall survival curves

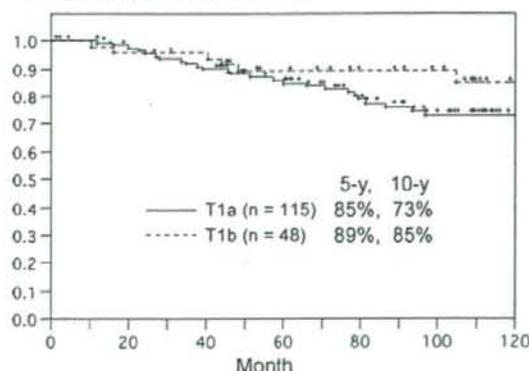


Fig. 1. Overall survival rates of T1a and T1b glottic carcinoma.

### Cause-specific survival curves

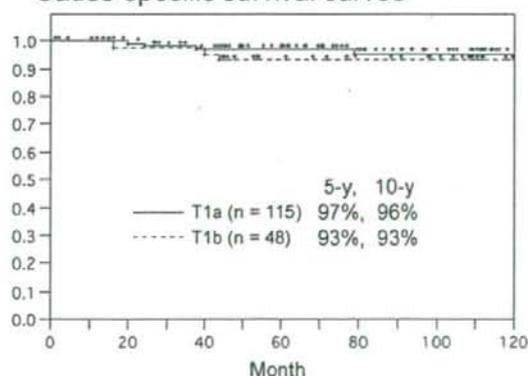


Fig. 2. Cause-specific survival rates of T1a and T1b glottic carcinoma.

## Local control rates

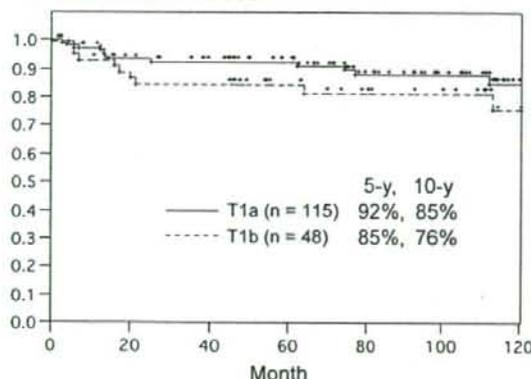


Fig. 3. Local control rates of T1a and T1b glottic carcinoma.

without recurrence in T1a glottic carcinoma, there was no significant difference between the two groups (64.8 Gy vs. 63.4 Gy, N.S., Fig. 5), and the mean dose of patients with recurrence is rather higher than that of patients without recurrence. This result suggests that total radiation dose of 64 Gy is sufficient for the treatment of T1a glottic carcinoma if radiotherapy alone, and suggests that the local controllability of T1a glottic carcinoma does not depend on total radiation dose in more than 64 Gy. It is considered that the reason why total radiation dose was not shown to be a significant prognostic factor in multivariate analysis of T1a glottic carcinoma is that sufficient total dose for T1a glottic carcinoma were irradiated. These results suggest that recurrent T1a glottic carcinoma, despite total radiation dose >64 Gy has some intrinsic radioresistance (e.g., particular genetic alteration, chromosomal aberration).

In the analysis of T1b glottic carcinoma, only total dose was shown to be a significant prognostic factor for

## Local control rates (T1b)

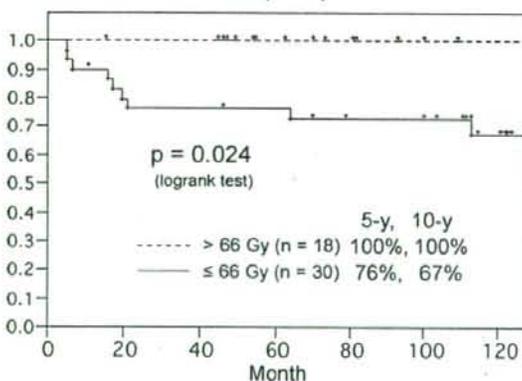


Fig. 4. Local control rates of T1b glottic carcinoma according to total dose.

## Total dose and local recurrence

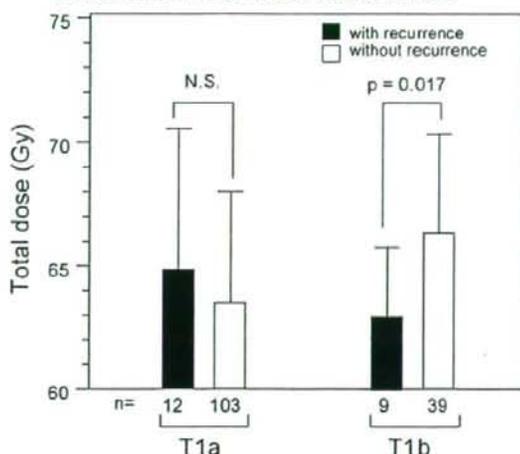


Fig. 5. Comparisons of total radiation dose between the group with/without recurrence.

local control in multivariate analysis. The local control rate in patients who received a radiation dose of more than 66 Gy was significantly more favorable than that in patients who received a radiation dose of ≤66 Gy (Fig. 4). Further, the mean total radiation dose of patients with recurrence was significantly lower than that of patients without recurrence (62.8 Gy vs. 66.4 Gy,  $P = .017$ , Fig. 5). These results indicate that 67 to 70 Gy is required for radical radiotherapy for T1b glottic carcinoma. In the treatment of early glottic carcinoma, the significance of chemotherapy is unknown. However, if higher local control rate than present study were intended, less-intensive chemotherapy may be considered for the treatment of T1b glottic carcinoma.

Several investigators have reported that OTT is a strong prognostic factor in T2 laryngeal carcinoma.<sup>5,14-16</sup> However, few investigators have reported that OTT is a significant prognostic factor in T1 laryngeal carcinoma.<sup>7</sup> In the present study, OTT was not a significant prognostic factor for local control either in T1a or in T1b glottic carcinoma.

In the beginning of 1980s, 10 MV photon was used for the treatment of laryngeal carcinoma in this institution. Although it was not statistically significant, there was a tendency that the local control rate in patients treated by 10 MV photon was more unfavorable than that in patients treated by 4 MV photon (5 year LCR: 78% vs. 95%,  $P = .09$ ; logrank test). Dose reduction in tumor surface due to build-up phenomenon is considered to be one of the reasons for the poor local controllability in the treatment with 10 MV photon. These results suggest that 10 MV photon should not be used for definitive radiation therapy for early laryngeal carcinoma. In fractionation regimen, although conventional fractionation (2 Gy/fraction, 5 fractions/wk) has been used for almost all patients in the present institution, the outcome of 5-year LCR 90% (T1a + T1b) is comparatively good. Because there is less influence of

dose/fraction and OTT on local control, conventional fractionation regimen is enough acceptable for definitive radiation therapy for T1 glottic carcinoma.

In conclusion, a total dose of 67 to 70 Gy is thought to be required for the treatment of T1b glottic carcinoma with radiotherapy alone. Significant benefit of total radiation dose more than 64 Gy was not found in the treatment of T1a glottic carcinoma. Investigation for the treatment of particular radioresistant glottic carcinoma that recurs independent of total radiation dose and OTT is required.

## BIBLIOGRAPHY

- Raitiola H, Wigren T, Pukander J. Radiotherapy outcome and prognostic factors in early glottic carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2000;27:153-159.
- Marshak G, Brenner B, Shvero J, et al. Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin Medical Center retrospective study on 207 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:1009-1013.
- Canaday DJ, Regine WF, Mohiuddin M, et al. Significance of pretreatment hemoglobin level in patients with T1 glottic cancer. *Radiat Oncol Investig* 1999;7:42-48.
- Reddy SP, Mohideen N, Marra S, Marks JE. Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer. *Radiation Oncol* 1998;47:161-166.
- Le QT, Fu KK, Kroll S, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:115-126.
- Burke LS, Greven KM, McGuirt WT, Case D, Hoen HM, Raben M. Definitive radiotherapy for early glottic carcinoma: prognostic factors and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1001-1006.
- Dinshaw KA, Sharma V, Agarwal JP, Ghosh S, Havaladar R. Radiation therapy in T1-T2 glottic carcinoma: influence of various treatment parameters on local control/complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:723-735.
- Skladowski K, Tarnawski R, Maciejewski B, Wygoda A, Slosarek K. Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:101-106.
- Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, et al. Accelerated radiotherapy for T1, 2 glottic carcinoma: analysis of results with KI-67 index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:81-88.
- Hayakawa K, Mitsuhashi N, Akimoto T, et al. The effect of overall treatment time of radiation therapy on local control of T1-stage squamous cell carcinoma of the glottis. *Laryngoscope* 1996;106:1545-1547.
- Carl J, Andersen LJ, Pedersen M, Greisen O. Prognostic factors of local control after radiotherapy in T1 glottic and supraglottic carcinoma of the larynx. *Radiation Oncol* 1996;39:229-233.
- Sakata K, Aoki Y, Karasawa K, et al. Radiation therapy in early glottic carcinoma: uni- and multivariate analysis of prognostic factors affecting local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1059-1064.
- Sobin LH, Wittekind CH, eds. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997.
- Kitano M, Nishiguchi I, Aoki Y, et al. Relation between overall treatment time and local control of early glottic laryngeal cancer: comparison of six versus five times per week. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2002;62:366-369.
- Nomiya T, Nemoto K, Wada H, Takai Y, Yamada S. Advantage of accelerated fractionation regimens in definitive radiotherapy for stage II glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:727-732.
- Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, Ridge JA, Curran WJ, Coia LR. Do overall treatment time, field size and treatment energy influence local control of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:823-831.
- Krawczyk J, Svoboda V, Foster L. The influence of some factors on local control of early glottic cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991;3:330-334.

AQ: 2

## AUTHOR QUERIES

### AUTHOR PLEASE ANSWER ALL QUERIES

1

1—Ref. 14 was a duplicate of ref. 5 and has been deleted. Remaining references have been renumbered.

2—Ref. 17 has not been cited in the text. Please insert the citation in order or delete it from the list.

---