

## 原著論文

肺疾患における<sup>99m</sup>Tc-テクネガス  
<sup>99m</sup>Tc-MAA 肺SPECTを用いた換気/血流比画像の検討

出井 進也・町田喜久雄・本田 憲業・細野 眞・高橋 健夫

埼玉医科大学総合医療センター放射線科学教室

Study of Ventilation/Perfusion Pulmonary SPECT using Tc-99m Tc-Aerosol Gas  
and Tc-99m MAA in Patients with Pulmonary Diseases

Shinya Dei, Kikuo Machida, Norinari Honda, Makoto Hosono, Takeo Takahasi

Department of Radiological Science, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

## 要旨

目的：<sup>99m</sup>Tc-MAAと<sup>99m</sup>Tc-テクネガスの2種の放射性医薬品を連続して用い肺換気および血流SPECT（以下V/Q SPECT）を行った。V/Q SPECTから局所V/Q比画像を作成し、全肺野、上・中・下肺野ごとに、V/Q比の平均値と共に標準偏差値(Standard Deviation、以下SD)、および全肺野のFractal Dimension(以下FD)を計算し、その臨床的意義について検討した。

方法：V/Q SPECTを同日に施行した74例を対象とした。内訳は、正常(Normal)11例、肺塞栓症(PTE)35例、慢性閉塞性肺疾患(COPD)10例、肺癌(CA)18例であった。全肺野、上・中・下肺野それぞれについて、V/Q比ヒストグラム、歪度、尖度、SDを求め、疾患群ごとに比較した。また、累積相対頻度(CPD:Cumulative Probability Distribution)を求め、 $\log_e(V/Q)$ をX軸、 $\log_e(1-CPD)$ をY軸にプロットしたグラフを作成、最小2重法による一次関数あてはめを行って得た直線の傾きからFDを求めた。

結果：全肺野V/Q比SDは、正常群とPTE群( $p=0.016$ )の間に有意差を認めた。 $\log_e(V/Q)$ ヒストグラムの歪度、尖度はそれぞれ、全ての群において、0にならず( $p \leq 0.0271$ )、V/Q比は対数正規分布ではないことが分かった。 $\log_e(V/Q)$ 比のSDは、正常群とPTE群( $p=0.022$ )の間に有意差を認めた。FDの平均 $\pm$ SDは正常群 $3.60 \pm 1.71$ 、PTE群 $2.06 \pm 1.29$ 、COPD群 $2.41 \pm 0.73$ 、CA群 $2.61 \pm 1.16$ であり、FDに、正常群とPTE群( $p=0.008$ )、正常群とCOPD群( $p=0.037$ )、正常群とCA群( $p=0.048$ )間に、それぞれ、有意差を認めた。

結論：V/Q比のSD、FDはPTEの鑑別に有用である。

## Abstract

Objectives: Several investigators have reported that ventilation/perfusion ratio map on SPECT (V/Q map) is useful for analyzing lung diseases. The purpose of this study was to evaluate abilities of distribution markers including V/Qs' fractal dimension (FD) for discriminating normal and abnormal.

Methods: The study population consisted of consecutive 74 subjects in 4 groups; normal (n=11), pulmonary thromboembolism (PTE, n=35), chronic obstructive pulmonary disease (COPD, n=10), and lung cancer (CA, n=18). Planar and SPECT images of ventilation with <sup>99m</sup>Tc-Technegas were obtained, followed by perfusion images with <sup>99m</sup>Tc-MAA on the same day. A V/Q map was constructed by pixel-by-pixel division of ventilation count by perfusion count after normalizing pixel counts by respective total count within lung contours. The histograms of whole, upper, middle, and lower lung zones were made. Standard deviation (SD) of the V/Q ratios was calculated. Cumulative probability distribution (CPD) were obtained from each of the histograms for the whole lungs. FD was calculated as the slope of a plot with  $\log_e(V/Q)$  as abscissa and  $\log_e(1-CPD)$  as ordinate. The markers below were compared between groups of 4 disease categories: Mean and standard deviation (SD) of V/Q, mean, SD, skew and kurtosis of  $\log_e(V/Q)$ , and FD. Results: SD of V/Q of whole lung was significantly larger in PTE than in normal subjects. Skew and kurtosis of  $\log_e(V/Q)$  was significantly different from 0 in any group. There were significant differences between normal and PTE for SD of  $\log_e(V/Q)$ ( $p=0.022$ ), but no significant differences between normal and any disease for skew and kurtosis of  $\log_e(V/Q)$ . FD values were  $3.6 \pm 1.7$ ,  $2.0 \pm 1.7$  ( $p=0.003$ , vs. normal),  $2.4 \pm 0.7$  ( $p=0.058$ , vs. normal), and  $2.6 \pm 1.2$  ( $p=0.076$ , vs. normal) for normal, PTE, COPD, and CA, respectively.

**Key words:** standard deviation, ventilation ,perfusion ratio, histogram, fractal dimension, skew, kurtosis.

## はじめに

肺の換気/血流（以下V/Q）不均衡は低酸素血症の最も多い原因<sup>1)</sup>であり、その画像化は病態の把握、重症度判定などに有用と考えられる。

V/Q比の画像化は、プラナー像<sup>2)</sup>、single photon emission computed tomography（以下SPECT）<sup>3, 4)</sup>により行われてきた。

<sup>81m</sup>Krガスと<sup>99m</sup>Tc-MAA同時使用と2核種同時収集によりV/Q画像を作成する方法の報告<sup>4, 5)</sup>は位置ずれを最小に出来る利点を有するが混信によるV/Q比の誤差が問題となる。<sup>99m</sup>Tc-MAAと<sup>99m</sup>Tc-テクネガスの2種の放射性医薬品を連続して用いV/Q比画像を作成すると位置ずれと混信の誤差を最小に出来ると考えられる。

V/Q比画像を各種の肺疾患に行い検討した報告は少ないが<sup>6)</sup>、V/Q比画像から得られた情報が疾患の鑑別に有用である可能性が示唆されている。

フラクタル解析<sup>7)</sup>は、自己相似性をもつ図形の一般的解析法である。肺は、細葉-小葉-区域-葉のように気管支、肺動脈の2分岐を基本的構造とする自己相似性がある臓器であり、フラクタル次元による分析を適用しうると考えられる。肺換気血流シンチグラフィにフラクタル解析を適用した論文<sup>8, 9)</sup>があり、肺血流にはフラクタル構造が認められている。しかし、V/Q比画像にフラクタル解析を適用した論文はない。

本研究では<sup>99m</sup>Tc-MAAと<sup>99m</sup>Tc-テクネガスの2種の放射性医薬品を連続して用いSPECTを行い、局所V/Q比画像を作成し、全肺野、上・中・下肺野ごとに、V/Q比の平均値と共に標準偏差値（Standard Deviation、以下SD）、および全肺野のFractal Dimension（以下FD）を計算し、その臨床的意義について比較検討した。

## 対象と方法

1998年5月～2001年7月の間に肺換気および血流シンチグラフィ（以下V/Qシンチグラフィ）を同日に施行した連続162例のうち確定診断の得られた74例を対象とした。内訳は、正常（Normal）11例、肺塞栓症（PTE）35例、慢性閉塞性肺疾患（COPD）10例、肺癌（CA）18例である。PTEの診断は、V/Qシンチグラフィのプラナー像の視診にてPIOPED診断基準の、high-probabilityに相当するものとした。うち2例においては血管造影、7例においては造影ヘリカルCTにてもPTEが確認された。COPDは、症状、胸部単純X線、呼吸機能検査により確定した。CAの診断は、喀痰細胞診、気管支鏡、あるいは病理組織診断により確定した。正常は胸部単純X線写真に異常なくV/Qシンチグラフィにおいて欠損や異常集積を認めず、経過観察にて呼吸器症状のないものとした。

撮像装置は、3検出器ガンマカメラ（Prism 3000, Picker社製）で、コリメータは低エネルギー汎用平行多孔型を使用した。データ収集条件は、64×64画素、72方向（24方向/検出器）、20秒/方向とした。仰臥位にて<sup>99m</sup>Tc-テクネガス（仕込量370MBq）を安静呼吸にて吸入後SPECTを上記条件で撮像し、換気画像とした。引き続き、被験者を体動させることなく仰臥位にて<sup>99m</sup>Tc-MAA（111-185MBq）を静注し、上記条件でSPECTを撮像した。収集した画像から換気画像を減算したものを血流画像とした。画像再構成はワークステーションOdyssey（Picker社製）上にて行い、前処理フィルタには、Low pass フィルタ（Butterworth 8.1次、遮断周波数：0.2～0.3cycle/pixelの範囲で、画像の周波数パワースペクトルが最大値の10%に減弱する周波数を遮断周波数の目安として、視覚による最適化で決定）、再構成フィルタにはRampフィルタを、それぞれ使用した。

V/Q比画像作成の処理は専用で作成したマクロプログラムを用いOdyssey上で行なった。はじめに、換気SEPCT画像を左肺画像と右肺画像に分割した。1側肺SPECT画像1組中の最高ボクセルカウントの30%の等高線<sup>11)</sup>により1側肺の輪郭を決定した。同様の手順を他側肺にも適用して他側肺輪郭を決定した。この2回の操作によって両側全肺の輪郭を決定した。換気および血流SPECT、それぞれについてボクセルカウントを肺の総カウント（両側全肺輪郭内に含まれる全ボクセルカウントの総和）で除算して正規化した。正規化後、ボクセル毎に換気を血流で除算して、V/Q比画像を作成した。左・右肺の上下長のうち、より長い方を3等分する水平線で両肺を分割しそれぞれ上肺野、中肺野、下肺野と定義した。全肺野、上肺野、中肺野、下肺野それぞれについて、V/Q比度数分布表（ヒストグラム）、歪度、尖度、平均標準偏差（SD）を求め、疾患群ごとにこれらを比較した。

両肺輪郭に含まれる全画素値のヒストグラムデータをOdysseyからIBM PC（AT）互換パーソナルコンピュータに出力し、Excel（マイクロソフト社）を使用して、累積相対頻度（CPD：Cumulative Probability Distribution）を求めた。 $\log_e(V/Q)$ をX軸、 $\log_e(1-CPD)$ をY軸にプロットしたグラフを作成、最小2重法による一次関数あてはめを行って得た直線の傾き（a）からFDを求めた（Fig. 1）。

## 結果

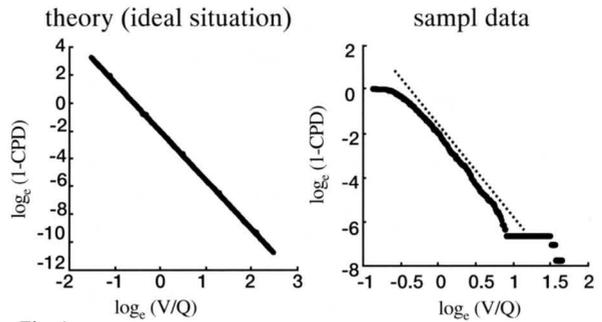
### V/Q比の分布

$\log_e(V/Q)$  ヒストグラムの歪度、尖度はそれぞれ、全ての群において、0にならず（ $P \leq 0.0271$ ）、V/Q比は対数正規分布ではないことが分かった（Table.1）。

### Calculation of FD(Fractal Dimension) $\log_e(1-CPD)=-a*\log_e(V/Q)+b$ a: FD

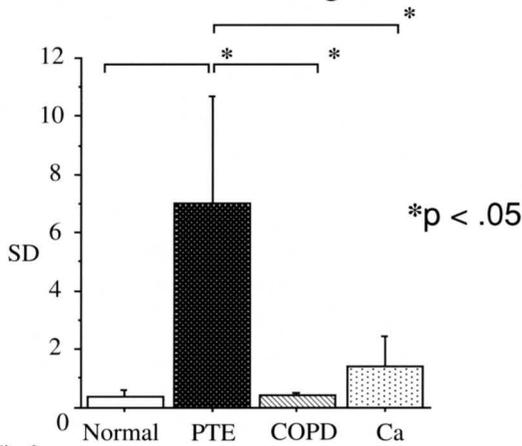
**Table. 1**  
**Skew and Kurtosis of  $\log_e(V/Q)$**

| $\log_e(V/Q)$ | Skew<br>(mean $\pm$ SD) | Kurtosis<br>(mean $\pm$ SD) |
|---------------|-------------------------|-----------------------------|
| Normal (n=11) | 1.15 $\pm$ 0.57         | 2.32 $\pm$ 2.65             |
| PTE (n=35)    | 0.94 $\pm$ 0.76         | 1.61 $\pm$ 3.1              |
| COPD (n=10)   | 0.77 $\pm$ 0.46         | 0.82 $\pm$ 0.93             |
| CA (n=18)     | 1.27 $\pm$ 0.71         | 2.79 $\pm$ 3.64             |



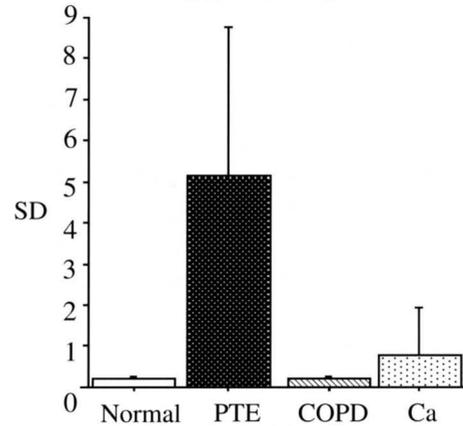
**Fig. 1**  
 Graphical measurement of fractal dimension (FD).  
 FD is defined as slope of the fitted line on  $\log_e(V/Q)$  -  $\log_e(1-CPD)$  plot.  
 V/Q : Ventilation - Perfusion ratio  
 CPD : Cumulative probability distribution

### Disease distinction by SD of V/Q; Whole lung



**Fig. 2**  
 There were significant differences between normal and PET for SD of V/Q(p=.016), PET and COPD for SD of V/Q(p=.021), PET and CA for SD of V/Q(p=.022). Error bars represent 95% confidence limits.

### Disease distinction by SD of V/Q; Upper lung zone



**Fig. 3**  
 There were not significant differences. Error bars represent 95% confidence limits.

### V/Q比SDの疾患群別比較結果

全肺野V/Q比SDの平均 $\pm$ SDは正常群0.36 $\pm$ 0.08、PTE群6.97 $\pm$ 10.77、COPD群0.42 $\pm$ 0.16、CA群1.4 $\pm$ 1.81 (Fig. 2)であった。上肺野V/Q比SDは、同様に正常群0.16 $\pm$ 0.08、PTE群5.13 $\pm$ 10.48、COPD群0.18 $\pm$ 0.09、CA群0.76 $\pm$ 2.14 (Fig. 3)、中肺野V/Q比SDは、正常群0.22 $\pm$ 0.16、PTE群2.06 $\pm$ 5.91、COPD群0.29 $\pm$ 0.15、CA

群0.77 $\pm$ 1.98 (Fig. 4)、下肺野V/Q比SDは、正常群0.50 $\pm$ 0.45、PTE群12.01 $\pm$ 22.03、COPD群0.51 $\pm$ 0.28、CA群2.70 $\pm$ 5.62 (Fig. 5)であった。全肺野V/Q比SDは、正常群と PTE群 (p=0.016)、COPD群とPTE群 (p=0.021)、CA群とPTE群 (p=0.022) の間に有意差を認めた。下肺野では正常群とPTE群、COPD群とPTE群、の間で有意差を認めた。上、中肺野においては、疾

### Disease distinction by SD of V/Q; Middle lung zones

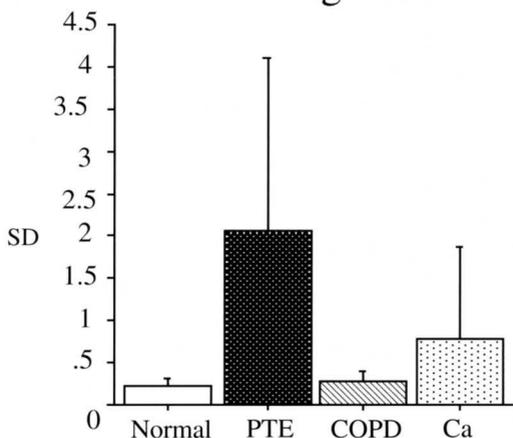


Fig. 4  
There were not significant differences. Error bars represent 95% confidence limits.

### Disease distinction by SD of V/Q; Lower lung zone

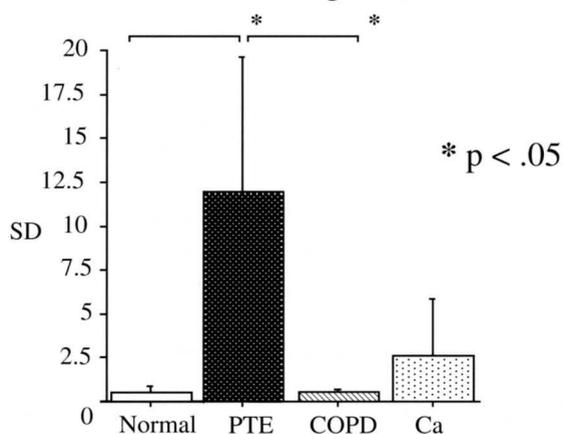


Fig. 5  
There were significant differences between normal and PET for SD of V/Q( $p=.04$ ), PET and COPD for SD V/Q( $p=.048$ ). Error bars represent 95% confidence limits.

### SD of $\log_e(V/Q)$

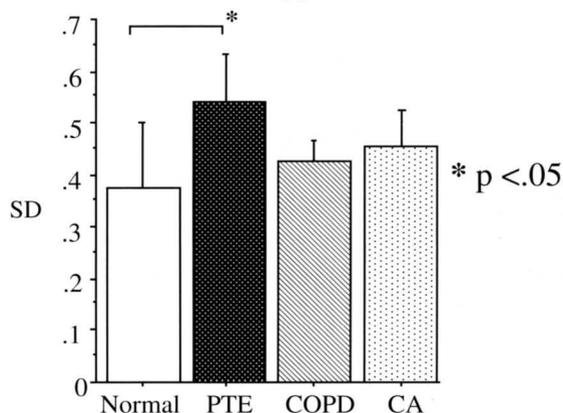


Fig.6  
There were significant differences between normal and PET for SD of  $\log_e(V/Q)$  ( $p=.022$ ). Error bars represent 95% confidence limits.

### FD (Fractal Dimension)

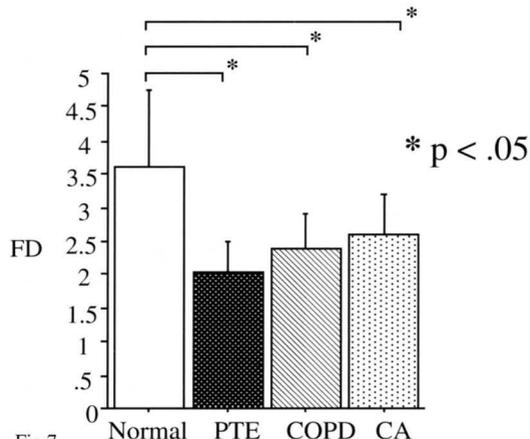


Fig.7  
There were significant differences between normal and PET for SD of V/Q( $p=.008$ ), normal and COPD for SD of V/Q( $p=.037$ ), normal and CA for SD of V/Q( $p=.048$ ). Error bars represent 95% confidence limits.

患群の間に有意差はなかった。

$\log_e V/Q$ の平均 $\pm$ SDは、正常群 $0.38 \pm 0.18$ 、PTE群 $0.54 \pm 0.26$ 、COPD群 $0.43 \pm 0.06$ 、CA群 $0.46 \pm 0.14$  (Fig. 6)であった。 $\log_e V/Q$ 比SDでは、正常群とPTE群 ( $p=0.022$ )の間に有意差を認めた。

### FDの比較結果

正常群、疾患群いずれにおいても、局所換気/血流比の $\log_e V/Q$ - $\log_e(1-CPD)$ プロットに直線部分が認められV/Q比の分布にフラクタル構造が存在することが判明した (Fig. 7)。FDの平均 $\pm$ SDは正常群 $3.60 \pm 1.71$ 、PTE群 $2.06 \pm 1.29$ 、COPD群 $2.41 \pm 0.73$ 、CA群 $2.61 \pm$

1.16であった (Fig. 7)。FDには、正常群と PTE群 ( $p=0.008$ )、正常群とCOPD群 ( $p=0.037$ )、正常群とCA群 ( $p=0.048$ )の間に有意差を認めた。

### 考察

今回の検討で、専用に作成したマクロプログラムを用いワークステーション上で換気画像と血流画像とを演算しV/Q比画像を作成することに成功した。ボクセル毎のV/Q比のヒストグラムからSDが計算された。このプログラムでは全肺野または上肺野、中肺野、下肺野に分けてSDを求めることも可能である。

肺輪郭の決定は事前のファントム実験によってSPECT画像1組中の最高ボクセルカウントの30%の等高線が最も肺輪郭に近いことを確かめた<sup>11)</sup>。また、左右肺のカウント数が極端に異なっても両肺のV/Q比画像が作成出来るよう、左右肺別々に肺輪郭を決定した。

血流SPECTを肺輪郭の決定に用いると、PTEのミスマッチ欠損部のV/Q比が計算できないため、換気SPECTを肺輪郭の決定に用いた。COPDでは一致欠損が主であり、換気SPECTを肺輪郭の決定に用いても特に不都合を生じない利点もある。ミスマッチ欠損部ではV/Q比の計算に際して、0による割り算のエラーが生じる可能性がある。これをさけるため、血流SPECT画素値が0の部位はV/Q比100とした。計算されたV/Q比が100を越える画素もすべてV/Q比100とした。この処理によっても、求められるFDには影響しない。FDの算出には累積頻度曲線を用いるからである。しかし、V/Qおよび $\log(V/Q)$ 比のSDには影響を及ぼすので、今回の結果はこのような処理を前提とすることを明記すべきである。V/Q比上限が100であることはV/Q比を画像化するときにも有用である。一部分の画素のみが極端に大きなV/Q比を持つと、残りの部分は画像表示スケールの最小部にすべて集中してしまい、V/Q比の分布を図示出来なくなる。これを防止するのに上限値の設定が必要である。

各ボクセルカウントを肺の総カウントで除算して標準化してV/Q比を求めているため、本研究のV/Q比は相対値である。定量のためには、心拍出量( $Q_T$ )と肺胞換気量( $V_A$ )をSPECTと同時に測定し、全肺の $V_A/Q_T$ 比値を求める必要がある。求められた、 $V_A/Q_T$ 比を本研究で求めた全肺V/Q比平均で除したものを、V/Q比画像の各ボクセルに乗ずれば理論的にはV/Q比の絶対値が求められるはずである。

換気シンチの放射性医薬品に $^{99m}\text{Tc}$ -テクネガスを使用した。COPDのような全般に気道狭窄を生じる疾患、肺癌や気道異物などの気道の局所的狭窄を生ずる疾患においてhot spotを形成することがありV/Q比

画像作成上、問題となる。hot spot形成点より末梢の肺にはテクネガスの集積が低下するか欠損となり、換気量とテクネガス沈着が比例しなくなると予想される。今回はhot spotを形成したものはV/Q比の誤差が大きくなるため、除外してある。

V/Q比画像の作成にあたっては、閉塞性換気障害や肺癌などで気道閉塞のある患者には、仰臥位のV/Q比分布ではあるが、 $^{81m}\text{Kr}$ ガスを用いることでhot spotによるV/Q比の誤差は回避可能である。

放射性医薬品に $^{81m}\text{Kr}$ ガスを使用すればhot spotを形成しない利点があるが、混信補正が必要となる<sup>5, 10)</sup>。また仰臥位でのV/Q比分布しか事実上撮像出来ない(立位でSPECT出来る機器は殆どない)。 $^{99m}\text{Tc}$ -テクネガスにおいては、立位、または座位にて吸入させた後SPECTを行えば、 $^{99m}\text{Tc}$ -MAA静注時に検査台上で座位にする必要があるとはいえ、立位、座位でのV/Q比分布を画像化できる。 $^{99m}\text{Tc}$ -テクネガスは吸入後は肺内分布が変化しないからである。

Nagao<sup>9)</sup>はFD解析を用いて血流シンチを対象に肺気腫の重症度に比例してFD値が上昇することを報告している。本研究でV/Q比についてFD解析を検討した所、正常と比べてPTEでは有意にFD値が減少した。COPD、CAにおいては有意に減少した。一見、逆の結果であるが、要因としてはNagaoは血流シンチのみであるのに対し本研究ではV/Q比を用いた点が考えられる。

血流シンチグラフィのヒストグラムを用いて血流分布の不均衡<sup>12)</sup>や疾患の重症度の判定<sup>13)</sup>に用いた報告があるが、本研究はV/Q比のヒストグラムから出発してFD値を求めたことに特色がある。PTEの改善、増悪と一致してSDやFD値が変化するか否か、あるいは治療効果の判定に用い得るか否かを検討することは、今後の検討課題である。

### まとめ

- 1、V/Q比のSD、FDはPTEの鑑別に有用である。
- 2、 $\log(V/Q)$ 比の分布は正常肺、疾患肺とも正規分布ではないので $\log(V/Q)$ のSDよりFDを用いる方が理論的にはすぐれている。
- 3、FDの疾患重症度判定、治療効果判定に使用しうるか否かの検討は今後の課題である。

### 謝辞

著者らはフラクタル解析の適応可能性についての助言、フラクタル次元を求める表計算コンピュータソフトウェア用のマクロプログラムの提供、について、Jepseph A. Thie 博士 (University of Tennessee, Knoxville, TN, USA)に深謝します。

## 参考文献

1. West JB: Disturbances of respiratory function, Harison's Textbook of Internal Medicine, 10th ed. Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD, eds, Mc-Graw-Hill, New York, 1983, pp.1500-1507
2. 川上憲司:放射性ガスによる肺換気・血流シンチグラフィ, 最臨床核医学, 2版, 久田欣一, 古館正従, 佐々木康人, 小西淳二編, 金原出版, 東京, 1991, pp.233-250
3. Narabayashi I, Suematsu T, Suematu C: Assessment of ventilation-perfusion imaging inpatients with lung cancer. Eur J Nucl Med 12: 329-332, 1986
4. 本田憲業, 町田喜久雄, 間宮敏雄, 高橋卓, 瀧島輝夫, 釜野剛, 他: 2核種同時収集による肺血流/換気SPECTの方法と、換気/血流ミスマッチの診断について, 核医学 27: 1033, 1990
5. 本田憲業, 町田喜久雄, 間宮敏雄, 高橋卓, 瀧島輝夫, 釜野剛, 他: 2核種同時収集による肺の $^{81m}\text{Kr}$ 換気/ $^{99m}\text{Tc}$ 大凝集アルブミン血流SPECT、および、換気/血流比画像の作成, 核医学 30: 789-793, 1993
6. Sando Y, Inoue T, Nagai R, Endo K: Ventilation/perfusion ratios and simultaneous dual-radionuclide single-photon emission tomography with krypton-81m and technetium-99m macroaggregated albumin. Eur J Nucl Med 24: 1237-1244, 1997
7. Mandelbrot B. B: The Fractal Geometry of Nature (Freeman, San Francisco, 1983). 高安秀樹: フラクタル (朝倉書店, 1986)
8. 三嶋理晃: 胸部CT画像のフラクタル解析理論と臨床応用, 臨床放射線 48: 33-39, 2003
9. Nagao M, Murase K, Ichiki T, S Sakai, Yasuhara Y, and Ikezoe J: The Severity of Pulmonary Emphysema Investigated with Fractal Analysis: Regional Dependence. J Nucl Med 42: 177-178, 2001
10. Nagao M, Murase K, Ichiki T, Sakai S, Yasuhara Y, and Ikezoe J: Quantitative analysis of technegas SPECT: Evaluation of regional severity of emphysema. J Nucl Med 41: 590-595, 2000
11. Osada H, Machida K, Honda N, Hosono M: Quantification of regional pulmonary arterial blood flow using Tc-99m-MAA SPECT and cine phase contrast MR angiography. J Nucl Med 40: 195p, 1999 (abstract)
12. Mitomo O, Aoki S, Tsunoda T, Yamaguchi M and Kuwabara H: Quantitative analysis of nonuniform distributions in lung perfusion scintigraphy. J Nucl Med 39: 1630-1635, 1998
13. Fukuchi K, Hayashida K, Nakanishi N: Quantitative analysis of lung perfusion in patients with primary hypertension. Nucl Med 43: 757-761, 2002

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

### 複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的の複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会  
〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619