

## 腫瘍 PET/CT 検査の将来展望

中本 裕士

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 画像診断学・核医学

### 抄録

悪性腫瘍の治療方針を考慮する上で、フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた PET/CT 検査は、重要な画像診断法のひとつと認識されている。検査薬 FDG の商用供給が可能となったことで、自施設にサイクロトロンを設置する必要がなくなり、検査可能施設は著しく拡大した。平成 22 年度の診療報酬改訂により、FDG-PET/CT 検査の保険適用における悪性腫瘍の限定が撤廃され、現在では早期胃癌を除くすべての悪性腫瘍に対して PET/CT 検査が行われている。腫瘍巣の検索においては一定のエビデンスが確立されている PET/CT 検査であるが、臨床貢献に向けて今後どのような方向性が予測されるのか考察した。第一に、転移・再発診断としての重要性は変わらないが、今後は治療効果判定や予後予測に対して検査の目的が拡大されるであろう。実際、平成 24 年度の診療報酬改訂では、悪性リンパ腫に対する効果判定に PET/CT を施行することは差し支えないと判断された。次に炎症性疾患への臨床応用である。FDG が炎症巣にも集まるため、腫瘍か炎症かの鑑別に難渋することが多いが、炎症巣の発見や、集積の形状および分布パターンにより炎症性疾患を推測することができる。その先駆けとして同じく平成 24 年度の診療報酬改訂にて心サルコイドーシスへの適用がみとめられることになった。撮像機器の進歩としては一体型 PET/MR 装置や乳房専用 PET 装置など新規装置が開発され、臨床画像が出始めている。どのような状況で臨床の有用性を発揮するのか、さらなる検討を継続する必要がある。さらに核医学検査で使用される放射性薬剤の発展も著しく、特異的な情報を画像化する薬剤の臨床応用が一層進むと期待される。現状をふまえこれからの PET/CT 検査を展望する。

**key words** | PET, CT, PET/CT, FDG, 腫瘍イメージング

### はじめに

生体の機能を定量的に計測する学問であった核医学は、医用工学の進歩によって生体の代謝情報を画像として描出できるようになり、画像診断としての役割が期待されるようになってきた。今世紀に入ると従来の画像診断の中心をなしていた CT や MRI などの形態画像と、核医学によって得られる代謝画像・機能画像とを重ね合わせる手法が導入され、精度の高い融合画像が容易に得ることができる、一体型の

positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) 装置や single photon emission computed tomography (SPECT)/CT 装置が臨床現場に導入され、普及してきた。とりわけこの 10 年間で飛躍的に件数の増加が見られたのが、フルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた PET/CT 検査である。平成 25 年 1 月現在、この FDG-PET 検査は早期胃癌を除くすべての悪性腫瘍に適用が認められており、腫瘍性疾患以外にはてん

連絡先：〒 606-8507

京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 画像診断学・核医学 中本 裕士

TEL : 075-751-3762 FAX : 075-771-9709

【投稿受付：2013 年 1 月 24 日】

がんの焦点検索、虚血性心疾患、心サルコイドーシスが適用を受けている。実際の臨床では悪性腫瘍の治療方針を決定するための検査として多数の検査が行われているが、成熟期に入った PET/CT 検査の今後を展望する。

### I. FDG-PET/CT を用いた治療効果判定および予後予測

悪性腫瘍の治療方針を決定するためには、組織型と病期を考慮する必要がある。病期を決定する上では、画像診断といういわゆる非破壊検査がきわめて重要な役割を担う。このため CT、MRI などを用

いて形態の異常を描出することにより、病変の広がりを評価してきたが、90 年代より腫瘍疾患に対する PET 検査の臨床研究が盛んになり、糖代謝の亢進を画像化する FDG-PET 検査で得られる情報が用いられるようになってきた。これは多くの腫瘍細胞で糖代謝が亢進している原理に基づく。2000 年代に入って代謝情報を獲得する PET 装置と解剖情報を獲得する CT 装置が一体化した複合型 PET/CT 装置が登場し<sup>1)</sup>、現在では地域の中核病院、がん拠点病院を中心に普及している。微細な構造が描出される形態画像の長所と、何らかの特異的な情報を画像化する機能画像の長所をあわせて評価することは、

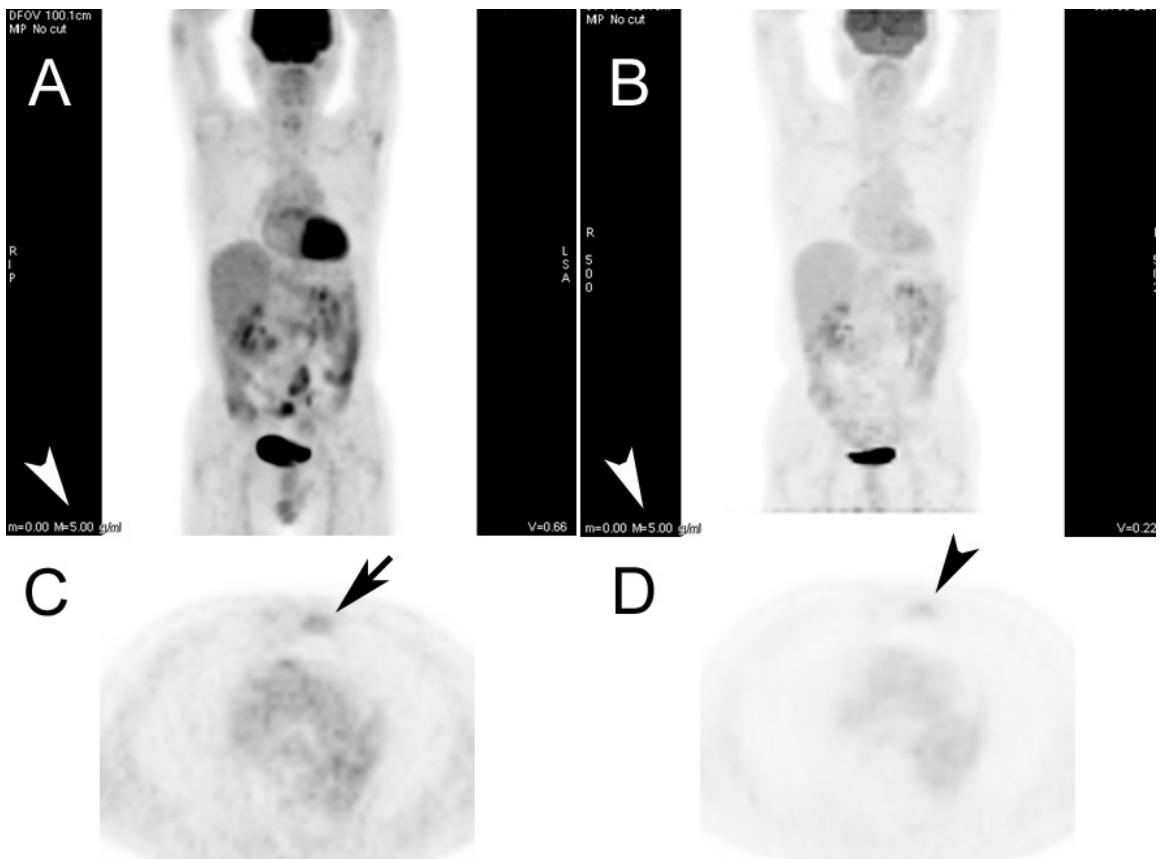


図 1. 胆管癌胸骨転移に対する放射線治療後に 2 回のフォローアップ PET/CT 検査が行われた症例。

MIP 像 (A : 1 回目、B : 2 回目) と胸骨転移レベルの横断像 (C : 1 回目、D : 2 回目) を示す。

胸骨転移に対する SUVmax を計測すると、1 回目 1.7 (C : 矢印)、2 回目 0.9 (D : 矢頭) であった。集積が半減しているとみなしてよいか? 答えは否である。表示条件はいずれも同じにもかかわらず (A,B : 白矢頭)、2 回目の画像は全体的に薄いことに気づく。この場合考えられることは病変への FDG 集積が低減したのではなく、投与量、体重、使用核種の設定など、何らかの人為的なミスにより全体的に値が低くなったことを疑う。調査したところ、投与量 185MBq であるところに 370MBq と入力されていたことが判明した。

個々の診断法のみでは診断できない病変の検出にも役立ち、実際の治療を考慮する上での病変の確信度の向上は臨床にきわめて大きな意味をもつ。

予期せぬ転移巣や再発巣を発見することによって治療方針が変更される可能性があり、肺癌の病期診断をはじめ、様々な悪性腫瘍の治療前精査として用いられている。画像診断で確定に至らないことも多く、100%の正診率を得ることは永遠の課題であるが、少なくとも以前と比較して適切な治療方針の選択につながっていることは確かである。病変の検索に対するエビデンスはある程度確立していると考えてよいが、近年のトレンドは、治療の途中や終了後に行われる PET/CT 検査の結果に基づいて次のステップを考慮したり、予後を予測したりする、いわゆる早期の治療効果判定や予後予測に関心が移行しつつある。これは化学療法や放射線治療が行われた場合には、代謝の変化が形態の変化に先行するという原理に基づくものである。特に悪性リンパ腫においては 2007 年に改訂効果判定規準が発表され、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫やホジキンリンパ腫などの FDG の集積が見られる組織型においては、形状の変化がなくても異常集積が消失すれば CR (complete remission) とみなす、などとする提言が行われた<sup>2)</sup>。このため治療効果判定を目的とした FDG-PET/CT 検査の要望が強まり、平成 24 年度の診療報酬改訂に伴い、悪性リンパ腫の場合には治療効果判定目的であって病期・再病期診断として保険適用がみとめられるという疑義解釈上の見解が得られた。

その他の腫瘍についても術前補助療法 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) を行う機会が増えている。固形癌についての効果判定は RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 規準がしばしば用いられているが<sup>3)</sup>、PET で得られる集積も治療効果の指標に役立てはどうか (PERCIST, PET Response Criteria in Solid Tumors) とする意見もあり<sup>4)</sup>、現時点では臨床研究段階であるが、今後使用経験が増加すると見込まれる。悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍への NAC 後の PET/CT 検査に対して保険適用が得られるのかについては明確な決まりはない。術前であれば NAC 後であっても病期診断と解釈できないこともないが、短期間で複数回の検査をみとめるかは各都道府県

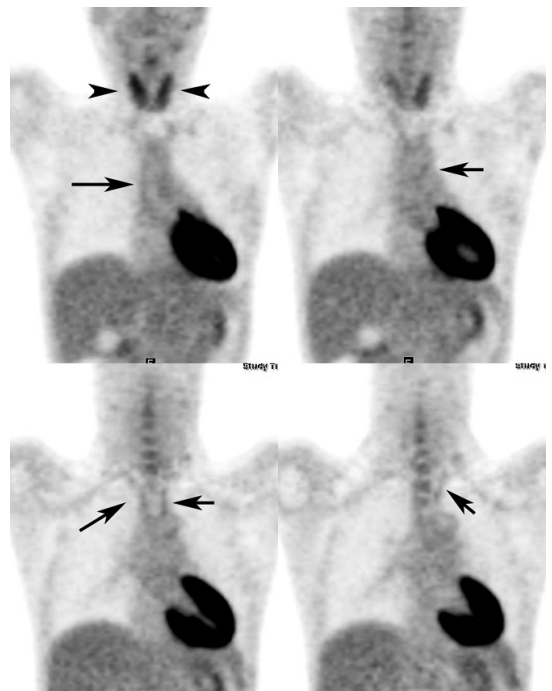


図 2. 30 歳代女性の血管炎症例。  
CTにて動脈壁の肥厚をみとめ、臨床的に血管炎として経過観察されていた患者の PET の冠状断像連続スライスを示す。上行大動脈、両側総頸動脈に沿う軽度の集積亢進をみとめ、血管炎に合致する所見であった (矢印)。甲状腺両葉にはびまん性の集積亢進あり (矢頭)、慢性甲状腺炎の合併もみられる。

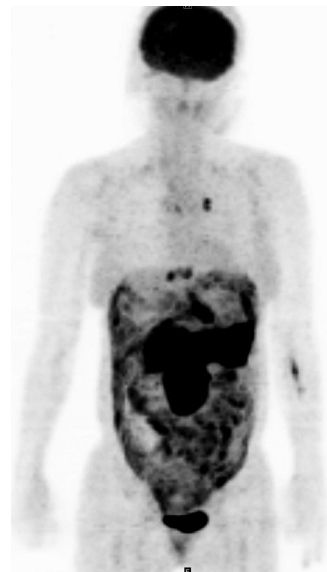


図 3. 30 歳代女性の結核性腹膜炎症例。  
腹膜に沿う高集積あり、生検にて結核性腹膜炎と診断された。

での審査にゆだねられているのが現状である。

PET/CTによるFDGの集積を用いて治療効果判定や予後予測を行う場合、定量値については注意が必要と考えられる。PET/CT検査では画像で得られる放射能濃度を、投与した量と患者の体重とで補正した Standardized uptake value (SUV) を

用いることが一般的であり、さらにその中でも病変の1ピクセルあたりの最大値をSUVmaxとして表示する機会が現状では多いと思われる。この定量値(計測する数値ではあるが、PETではしばしば"半"定量値という言葉方もする)は現時点では臨床研究上の参考値としてとらえるべきものであり、日常診

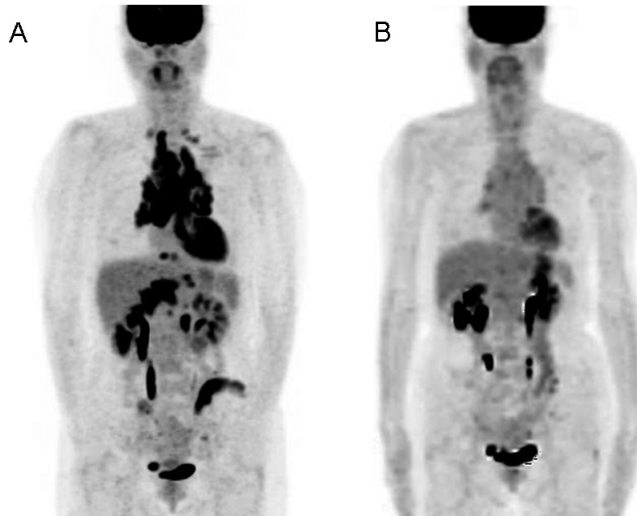


図4. 60歳代女性のサルコイドーシス。  
ステロイド治療前(A)と治療後(B)のFDG-PETのMIP像を示す。両側肺門部、縦隔などに多数認めるリンパ節腫大への高集積は、ステロイド治療後に軽快していることが明らかである。

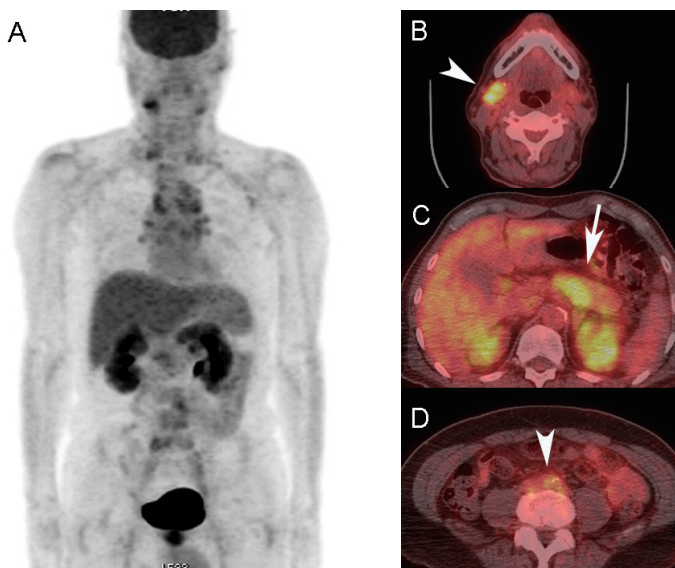


図5. 70歳代男性のIgG4関連疾患症例。  
FDG-PETのMIP像(A)、顎下腺レベル(B)、腓尾部レベル(C)、大動脈分岐部直上レベル(D)の融合画像を示す。顎下腺炎(B:矢頭)、縦隔リンパ節炎、自己免疫性膵炎(C:矢印)、後腹膜線維症(D:矢頭)、前立腺炎を疑わせる集積亢進領域が散在しており、病変の分布パターンからIgG4関連疾患を疑うことができる。IgG4を測定すると196 mg/dlと高値を示していた。

療において治療方針の判断の根拠になるカットオフ値は存在しない。PET 画像で得られる病変の定量値は、様々な要因に左右されるものであり、同じ腫瘍病変を1週間以内に2回 PET を行った PET で計測したとすると、検査時の血糖値やインスリン値に左右されるため、その値は10%程度揺らぎをもつ<sup>5)</sup>。定量値はさらに FDG を投与してから撮像開始までの時間、撮像に用いたカメラ、解析するワークステーションなどによる値の相違もあるため、他施設と自施設の値を単純に比較することは困難である。日常診療では、体重や投与量など、数値の入力ミスの可能性もありうるため、数値の扱いには注意が必要である(図1)。特に画像のプロフェッショナルではない依頼科側では、値が持つ意味を理解せずに議論されることもあり、我々はその意味を適切に伝達することが求められる。

## II. 腫瘍性疾患以外への適用拡大

FDG-PET (/CT) 検査は悪性腫瘍に対して広く適用を受けているが、さらなる適用疾患の拡大についても今後の動向が注目される。早期胃癌を除くす

べての悪性腫瘍に適用拡大が得られている現在、拡大の余地があるのかと言えば、非腫瘍性疾患への臨床応用である。活動性の炎症巣に FDG が集積することはよく知られ、炎症の沈静化とともに集積が低下するため(図2~4)、この特徴は炎症性疾患の診断や今後の治療方針を決定する上で役立つ可能性がある。以前より不明熱の責任病巣検索における臨床研究が行われており、その診断精度は報告によってまちまちであるが、メタアナリシスによれば FDG-PET で感度83%、特異度58%、PET/CT で感度98%、特異度86%とされ、診断精度はおおむね良好である<sup>6)</sup>。特に肉芽腫性疾患の代表であるサルコイドーシスや、最近話題となっている IgG<sub>4</sub> 関連疾患は、局所の炎症に留まらず、全身のあらゆる部位に病変の存在の可能性があり<sup>7)</sup>、全身評価の可能な PET/CT は予期せぬ病変の発見が可能である。またアプローチしやすく、正しい診断に直結する生検部位の同定に役立つ。逆に腫瘍性疾患を疑って PET/CT 検査を施行した場合でも、特徴的な病変の分布に基づいてこの疾患を推測し、正しい診断につながる可能性がある(図5)。

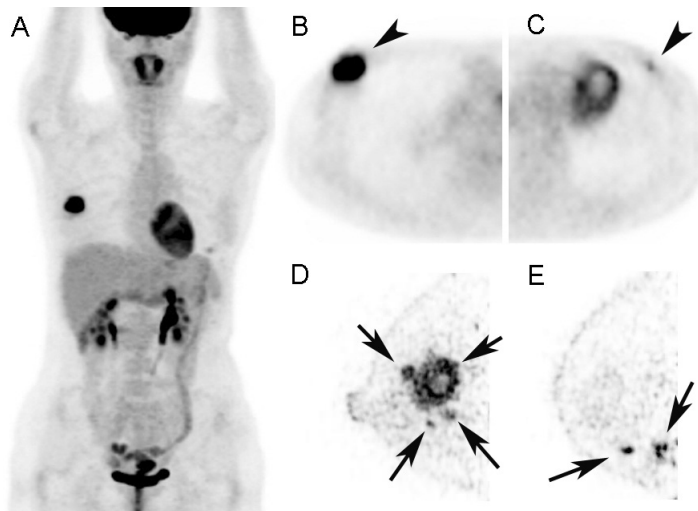


図6. 40歳代女性の乳癌症例。

全身用 PET/CT の PET の MIP 像 (A)、横断像 (B,C)、乳房専用 PET 装置による PET 像 (D: 右側、E: 左側) を示す。両側乳房に乳癌が疑われ、全身用 PET/CT ではそれぞれ1つずつ集積亢進領域が描出されている(矢頭)。乳房専用 PET 装置では右側は多数、左側には少なくとも2箇所の点状集積が描出されており(矢印)、いずれも浸潤性乳管癌であることが病理組織学的に確認された。

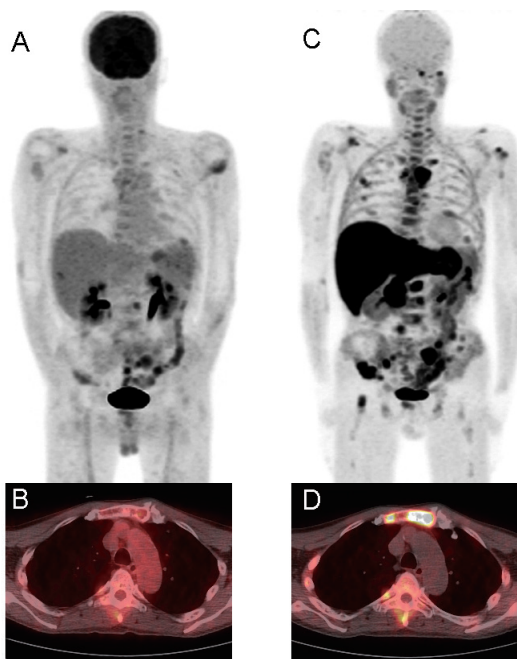


図 7. 60 歳代男性、骨髄腫化学療法後の再燃症例。FDG-PET/CT の PET の MIP 像 (A) とメチオニン-PET/CT の PET の MIP 像 (B)、胸骨レベルの融合画像 (C:FDG、D:メチオニン) を示す。FDG-PET の画像と比較して、メチオニン-PET では頸部や多数の骨髄に活動性病変の存在が明らかである。

こうした流れを受けて、平成 24 年度の診療報酬改訂では、心サルコイドーシスの評価に対する FDG-PET (CT) 検査が保険適用を受けた。ただし心筋は全く異常が無い場合でも、無集積の場合から、高集積まで集積程度は様々であり、不必要な生検につながらないよう、その集積の解釈には注意を要する。まだエビデンスは不十分であるが、最低でも 18 時間程度の絶食のもとに検査を行い、心筋への生理的集積を低減させる努力が必要である。

### Ⅲ. PET 装置の進歩

診断機器の進歩としては、今話題となっているもののひとつに一体型 PET/MR 装置がある。頭部専用が続いて、全身用の PET/MR も登場し、腫瘍性疾患に対する臨床画像も目にするようになってきた<sup>8)</sup>。本邦での薬事承認も得られたところである。これまでの学会発表、論文発表によれば、従来の PET/CT と遜色ない画像が得られることが明らかになりつつある。一体型 PET/MR 装置では、MRI と PET 画像を同時にデータ収集可能であり、これはこれまでにない画像診断装置の特徴のひとつにあ

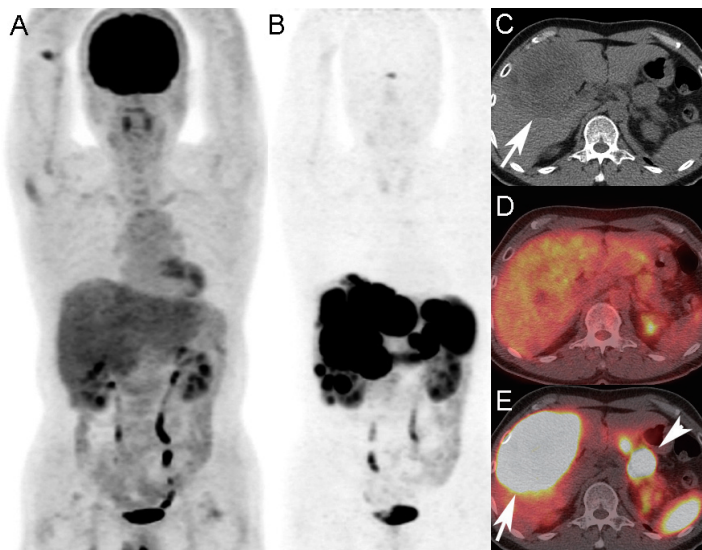


図 8. 80 歳代男性、悪性神経内分泌腫瘍症例。FDG-PET/CT の PET の MIP 像 (A)、DOTATOC-PET/CT の PET の MIP 像 (B)、腎上極レベルの CT、融合画像 (D:FDG-PET、E:DOTATOC-PET) を示す。膵の原発巣 (矢頭)、肝内に多発する転移巣 (矢印) には FDG の集積は弱い、明瞭な DOTATOC の集積をみると、膵原発神経内分泌腫瘍の多発肝転移に合致する像である。

げられる。従来の PET/CT では、同時に画像が得られると言っても実際は CT 撮影と PET 撮像の間に時間差があった。一体型 PET/MR 装置を用いた等時性のデータ収集を利用して、何らかの薬剤の分布と MRI 上のシーケンスを用いた画像の対比における信頼性は向上するものと思われる。

ハード面の進歩としては、検出器に半導体を用いた半導体 PET 装置や<sup>9)</sup>、乳房専用 PET 装置のような臓器特異的な PET 装置の開発があげられる<sup>10)</sup>。後者はターゲットとなる乳房に近接させて PET 画像を得ることにより、空間分解能と感度の両立を図ることができるため、小病変の発見に役立つ可能性があり、当施設には平成 21 年秋に導入され、乳癌の初発症例を対象として、実際の乳癌患者の撮像を行ってきた(図 6)。乳癌が単に FDG の集積亢進領域として描出されるのみならず、内部の性状を反映して明瞭に描出されるため、より病理像に近い情報が予後を含めた何か臨床貢献に結びつく情報となり得ないか、検証を進めているところである。

以前であれば実際の患者には薬事承認前の医療機器を使用することは原則として不可能であった。しかしそれでは薬事承認が得られるまで実際の異常所見を描出することができず、臨床現場で本当に役立つ可能性の高い医療機器の開発が遅れ、ひいて

は国際競争力の低下をまねいていた。乳房専用 PET 装置を用いた臨床研究は、薬事承認前の装置であっても実際の患者に使った臨床研究を進められる「スーパー特区」という規制緩和のひとつである特例措置によって可能となったものである。このような産官学連携の元に行われる臨床研究はますます重要となるであろう。

新たに開発された画像診断装置が臨床現場に受け入れられるためには様々な必要条件がある(表 1)。我々はエンドユーザーとして臨床側の使用感や要望をメーカー側にフィードバックし、連携することによってより良いものを目指していくべきであろう。

表 1. 新規技術が日常診療に受け入れられる条件

- ・臨床的に使える(処理時間やコストを含む)
- ・許容できる診断精度を有する
- ・従来の診断法に追加する情報が得られる
- ・得られた情報が治療方針に影響を与える

表 2. 腫瘍に対して用いられる FDG 以外の様々な PET 製剤

タンパク合成、アミノ酸代謝
<sup>11</sup> C-Methionine, <sup>18</sup> F-FAMT, <sup>18</sup> F-FET, <sup>18</sup> F-FACBC, <sup>11</sup> C-MeAIB, <sup>18</sup> F-DOPA
DNA 合成、核酸代謝
<sup>18</sup> F-FLT, <sup>18</sup> F-FMAU, <sup>76</sup> Br-BFU
細胞膜の脂質代謝
<sup>11</sup> C-Choline, <sup>18</sup> F-Fluorocholine, <sup>11</sup> C-Acetate
骨代謝
<sup>18</sup> F-NaF
低酸素
<sup>18</sup> F-FMISO, <sup>18</sup> F-FAZA, <sup>62</sup> Cu-あるいは <sup>64</sup> Cu-ATSM
アポトーシス
<sup>18</sup> F-Annexin V, <sup>18</sup> F-ML-10
受容体、抗原、血管新生など
ソマトスタチン受容体 ( <sup>18</sup> F-DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE), エストロゲン受容体 ( <sup>18</sup> F-FES), インテグリン受容体 ( <sup>18</sup> F-RGD peptides)

#### IV. FDG 以外の PET 製剤の臨床応用

核医学検査では様々な放射性薬剤を投与して画像を得るため、診断機器の進歩とともに薬剤開発が PET の発展にかかせない両輪のひとつである。受容体イメージング、低酸素イメージングなど、特異的な情報を画像化するための様々な放射性薬剤の開発が進んでいる(表 2)。PET/CT 検査においてもこれからは FDG 以外の薬剤の使用が増加するものと推測される。たとえば腫瘍性疾患への臨床応用ではないが、心筋評価のために平成 24 年度の診療報酬改訂にて、<sup>13</sup>N-アンモニアを用いた PET 検査がみとめられた。

<sup>11</sup>C-メチオニン<sup>11)</sup>は決して新しい薬剤ではないが、当施設では骨髄腫などのタンパク合成の盛んな腫瘍細胞の検出に用いており(図 7)、FDG-PET では得られない活動性病変の同定に関する情報が得られることを経験している<sup>11)</sup>。また <sup>68</sup>Ga 標識オクトレオタイドによるソマトスタチン受容体イメージングはヨーロッパで進んでいるが<sup>12)</sup>、平成 23 年度からは当施設でも施行可能となり、CT、MR、FDG-PET/CT など従来の画像診断法で得られない情報が追加されることをしばしば経験している(図 8)。ヨーロッパでは <sup>68</sup>Ga 製剤で病変の集積を確認した後に <sup>90</sup>Y や <sup>177</sup>Lu 標識製剤を投与し、それぞれの核種から放出される  $\beta$  線<sup>13)</sup>で殺細胞効果を期待する治療が行われ

ており<sup>13)</sup>、さらには <sup>90</sup>Y や <sup>177</sup>Lu 標識製剤による治療に難治性の病変に対して <sup>213</sup>Bi 標識製剤を投与し、 $\alpha$ 線治療の効果を検証するという臨床研究が進んでいる。核医学の長所の一つに診断と治療の融合があり、治療を前提とした診断の重要性も高まるものと推測される。

#### まとめ

成熟期に入った PET/CT 検査の将来展望を総説として簡単にまとめた。腫瘍性疾患、非腫瘍性疾患を問わず、形態情報と代謝情報の組合せによって従来は診断できなかった責任病巣、予期せぬ転移巣を画像化し、適切な治療につなげることが期待される。このような画像診断法を用いることで、根治性が得られるに越したことはないが、たとえ根治が不可能であっても、個々の症例にて Quality of life の向上をもたらす可能性がある。これまで画像化できなかった情報の画像化にむけて、我々は日々努力を続けていく責務を負っている。

本稿の内容は、平成 24 年 10 月 26 日に広島で開催された第 41 回断層映像研究会のイブニングセミナーにて発表した。

#### 参考文献

1. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41:1369-1379.
2. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:579-586.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
4. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 (suppl 1) :122S-150S.
5. Nakamoto Y, Zasadny KR, Minn H, et al. Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose. *Mol Imaging Biol* 2002;4:171-178.
6. Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, et al. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol* 2011;80:834-844.



7. Nakatani K, Nakamoto Y, Togashi K. Utility of FDG PET/CT in IgG4-related systemic disease. *Clin Radiol* 2012;67:297-305.
8. Wiesmüller M, Quick HH, Navalpakkam B, et al. Comparison of lesion detection and quantitation of tracer uptake between PET from a simultaneously acquiring whole-body PET/MR hybrid scanner and PET from PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:12-21.
9. Shiga T, Morimoto Y, Kubo N, et al. A new PET scanner with semiconductor detectors enables better identification of intratumoral inhomogeneity. *J Nucl Med* 2009;50:148-155.
10. Iima M, Nakamoto Y, Kanao S, et al. Clinical performance of 2 dedicated PET scanners for breast imaging: Initial evaluation. *J Nucl Med* 2012;53:1534-1542.
11. Nakamoto Y, Kurihara K, Nishizawa M, et al. Clinical value of  $^{11}\text{C}$ -methionine PET/CT in patients with plasma cell malignancy: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (in press)
12. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39 (Suppl 1) :S52-60.
13. Villard L, Romer A, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [ $^{90}\text{Y}$ -DOTA]-TOC versus [ $^{90}\text{Y}$ -DOTA]-TOC plus [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:1100-1106.

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