

放射線治療を受けた咽頭がん患者の有害事象評価

——放射線性皮膚炎を中心に——

How to approach adverse events (mainly radiation dermatitis) in patients with pharyngeal cancer undergoing radiotherapy

吉田 浩二^{1,2}

Kouji YOSHIDA

宮地 麻美³

Mami MIYAJI

鍛治 朋子³

Tomoko KAJI

朝長 さつき³

Satsuki TOMONAGA

伊藤 陽子³

Yuko ITOU

川久保 真弓³

Mayumi KAWAKUBO

中島 香菜美^{1,3}

Kanami NAKASHIMA

佐藤 良信⁴

Yoshinobu SATOU

キーワード：放射線治療、放射線性皮膚炎、CTCAEv4.0

Key words : radiotherapy, radiation dermatitis, CTCAEv4.0

要旨：咽頭がんの多くは、解剖学的特性から手術では大きな機能障害と形態欠損を伴うため、しばしば放射線治療の対象となり、その治療成績は良好である。しかし、その治療の過程には有害事象の局所反応がみられ、そこに生じる苦痛は、治療を受ける患者にとって大きな悩みとなる。本研究は、放射線治療を受けた咽頭がん患者 37 名（男性 35 名、女性 2 名）を対象に、有害事象（放射線性皮膚炎、嚥下障害、咽頭痛）の発生状況と、CTCAEv4.0 を用いた放射線性皮膚炎の経時的な変化、症状に対するステロイド軟膏の使用時期について調査した。多くの症例で有害事象は観察された。放射線性皮膚炎に関して、有害事象の重症度の進行は個人により異なったが、発生時期や進行状況には類似した傾向がみられた。また、その症状に対するステロイド軟膏の使用時期は、総線量で 25.2Gy～63.0Gy（中央値：45.0Gy）の範囲であった。定期的な患者面接による有害事象の評価は、有害事象の程度の把握や個別の対応に有効であったと考えられる。今後、患者の有害事象の評価をより効果的に行うために、患者面接時期や評価法の見直しが必要であると示唆された。

Pharyngeal cancer is often accompanied by serious functional disorders due to patients' anatomical characteristics. Nonetheless, most pharyngeal cancer patients undergo radiotherapy with good treatment results. However, their reactions to adverse event are commonly seen in the treatment process, and the resulting pain that occurs is extremely uncomfortable for them. This study investigated the outbreak situation of the adverse events (radiation dermatitis, dysphagia, throat) of 37 pharyngeal cancer patients (35 men, 2 women) who received radiotherapy. It also looked at their changes in radiation dermatitis using CTCAEv4.0 and the use time of the steroid ointment that helped treat their symptoms. The adverse events mentioned above appeared in most cases. For radiation dermatitis, the progression of the disease severity of the adverse event varied among individuals, but a similar tendency was seen in outbreak time and progress. In addition, there was the use time of the steroid ointment for the symptom in the range of 25.2Gy–63.0Gy (median; 45.0Gy) with a total dose of radioactivity. We think that the evaluation of

1 長崎大学原爆後障害医療研究所国際保健医療福祉学研究分野 Department of Global Health, Medical and Welfare, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University

2 福島県立医科大学災害医療総合学習センター Education Center for Disaster Medicine, Fukushima Medical University
(吉田浩二 連絡先: kouji@fmu.ac.jp)

3 長崎大学病院 Nagasaki University Hospital

4 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻 Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Health Sciences

投稿受付日 2013 年 10 月 21 日
投稿受理日 2014 年 1 月 27 日

the adverse event using a periodical patient interview was effective in grasping individual correspondence and the degree of the adverse event. For future studies, it is suggested that patient interviews and a review of the rating system will help effectively evaluate the adverse events of patient undergoing radiotherapy.

I. はじめに

咽頭がんの多くは、解剖学的特性から手術では大きな機能障害と形態欠損を伴うため、しばしば放射線治療の対象となり、その治療成績は良好である。しかし、放射線治療の過程には放射線性皮膚炎や粘膜炎など有害事象の局所反応がみられ、この局所反応から生じる苦痛は、治療を完遂する患者にとって最も大きな悩みとなる¹⁾。放射線性皮膚炎の歴史は、1895年のレントゲンによるX線の発見後の人工的に放射線が利用されるようになって最初に発生した放射線障害であり²⁾、主な症状として紅斑と色素沈着が認められる。症状の程度には個人差があり、放射線総線量、皮膚の強さなどが影響するが、重度の放射線性皮膚炎では、治療を中断するほどの影響を及ぼす³⁾。放射線性皮膚炎に対するケアとして保清・保湿・保護、治療としてステロイド軟膏の使用^{3~5)}などが広く知られている。また、咽頭がんにおける放射線性皮膚炎の発生要因として、有用な固定具であるシェルが表面線量の増大をもたらすといったことも多く報告^{6~11)}されている。さらには、咽頭がんや食道がんに対する化学放射線療法では治療効果により腫瘍が縮小する一方で、粘膜組織や筋組織にさまざまな変化を及ぼし、照射による放射線食道炎が起るため¹²⁾、嚥下障害^{12,13)}や嚥下時痛などの症状が増強し、それらの有害事象の悪化によって摂食・嚥下障害をもたらすことも知られている¹⁴⁾。以上のように放射線治療を受ける患者は有害事象を気にしながら放射線治療を受けることになる。施設ごとに有害事象に対するケアや治療として、ケアセルフケア支援¹⁵⁾やステロイド軟膏、粘膜保護剤や鎮痛剤の使用などの介入は行っているが、介入に至るまでの評価や介入後の評価が的確に行われているかは不明確である。

II. 目的

1. 咽頭がん患者の放射線治療による放射線性皮膚炎、嚥下障害、咽頭痛の症状発現状況を明らかにする。
2. 総線量による放射線性皮膚炎の経時的な変化とステロイド軟膏使用状況を明らかにする。

III. 研究方法

1. 対象

放射線治療を受け、かつ放射線治療室看護師が設定した患者面接を受けた咽頭がん患者

※ 3-3) の患者面接の詳細に示す患者面接日の設定をもとに定期的な面接を考慮し、面接回数が3回以下の患者は除外した。

2. 調査期間

2010年6月～2013年3月

3. データ収集方法

1) 対象者の選定に関する手続き

本研究は過去の診療録より情報収集を行うため、院内の放射線科医師に研究計画を説明し、研究協力の内諾を得た。その後医師の許可を得て、対象者を抽出し、診療録より患者情報を収集した。

2) 有害事象の評価方法

患者面接の際の有害事象の評価には、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (National Cancer Institute. 2009) の日本語訳 JCOG 版¹⁶⁾ (以下 CTCAEv4.0) を使用した。

3) 患者面接の詳細

患者面接の内容は、CTCAEv4.0による有害事象の評価、患者の思いの傾聴、治療内容説明、セルフケア指導などである。面接時期は患者面接導入当初より定期的な介入が必要であると考えられ、治療計画 CT 日、治療開始日、治療中 (20Gy 前後、40Gy 前後)、治療終了日の5回を設定していた、治療計画 CT 日と治療開始日の面接は同一日に行われる場合もある。なお、20Gy 前後は有害事象発生時期相当、40Gy 前後は有害事象の重篤化時期相当・治療計画の変更時期として設定している (図 1)。患者面接については、面接への協力同意のもとで、プライバシーの保護が可能な部屋で行った。

4) データ収集法と調査項目

(1) 基本情報の収集

診療録より年齢、性別、診断名、ステロイド軟膏処方の有無と時期、などの情報を収集した。

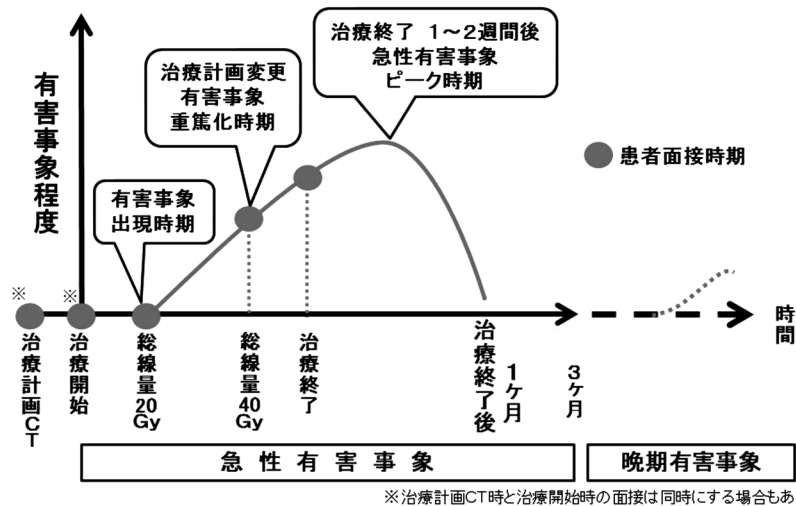


図1. 患者面接時期の設定

(2) 放射線治療情報の収集

放射線治療の内容、放射線治療室看護師の患者面接時のCTCAEv4.0による評価や有害事象に関連する記事内容を収集した。後に評価に関する記事内容については複数のスタッフで数値化した。

(3) データ分析方法

評価した放射線性皮膚炎、嚥下障害、咽頭痛の発生状況を表にまとめた。次に、放射線性皮膚炎について、Excel 回帰分析を使用し、患者ごとの線形近似直線をSLOPE関数、INTERCEPT関数を用いて、図式化した。また、ステロイド軟膏の使用時期についても、図に示した。

4. 倫理的配慮

本研究は、長崎大学病院看護研究倫理委員会の承認を得て実施した。後ろ向き研究であり、院内のホームページに研究について掲載した。患者情報は本研究のみで使用し、研究期間中の資料などの取り扱い、収集したデータを、研究用データとする際にID化し、名前は削除し、個人とID番号の対応表を作成した。対応表は研究代表者が施錠できる場所に保管し、研究終了後にすべてのデータは速やかに処分した。また研究期間中、情報を記録したコンピュータのパスワード保護、ファイル交換プログラム導入禁止など情報漏洩の危険性を可及的に排除し、情報を適切に管理した。

表1. 対象者の属性

(n = 37)

項目	人数	%	
性別	男性	35	94.6
	女性	2	5.4
年齢	20代	1	2.7
	50代	10	27.0
	60代	18	48.7
	70代	8	21.6
腫瘍部位	上咽頭	6	16.2
	中咽頭	11	29.7
	下咽頭	20	54.1
腫瘍 Stage	I	0	0
	II	7	18.9
	III	5	13.5
	IV	25	67.6
面接回数	4	5	13.5
	5	12	32.5
	6	7	18.9
	7	8	21.6
	8	3	8.1
	9	1	2.7
	11	1	2.7

IV. 結果

1. 対象者の概要

対象者は、37名（男性35名、女性2名）で、年齢は21歳から78歳で、20代1名、50代10名、60代18名、70代8名であった。診断名は上咽頭がん6名、中咽頭がん11名、下咽頭がん20名で、がんのStage分類は、Stage IIが7名、Stage IIIが5名、Stage IVが25名であった。今回、放射線治療に用いられた機器は、直線加速器（Novalis Tx, VARIAN社製）で、用いたX線のエネルギーは6MVであった。

総線量はすべての対象者が63Gy/35Frであり、その期間の放射線治療室看護師が実施した患者面接は4~11回であった(表1)。また、すべての対象者に化学療法が併用されていた。

2. 有害事象の発生状況(放射線性皮膚炎・嚥下障害・咽頭痛)

放射線性皮膚炎の発生状況は36名(97.3%)が症状を呈しており、残りの1名(2.7%)のみが症状を認めなかった。症状が発生した患者のGrade分類の内訳は、Grade1が8名、Grade2が20名、Grade3が8名であった。嚥下障害の発生状況は29名(78.4%)が症状を呈しており、8名(21.6%)で症状を認めなかった。症状が発生した患者のGrade分類の内訳は、Grade1が9名、Grade2が11名、Grade3が9名であった。咽頭痛の発生状況は32名(86.5%)が症状を呈しており、5名(13.5%)で症状を認めなかった。症状が発生した患者のGrade分類の内訳は、Grade1が14名、Grade2が15名、Grade3が3名であった(図2)。

3. 放射線性皮膚炎の経時的変化と介入状況(ステロイド軟膏使用について)

総線量による個別の経時的な変化をみると、Grade1に関しては、最初に観察されたのは、18Gyの2名で、次いで19.8Gy、25.2Gy、と線量を重ねる

ごとに人数は増え、63Gyの終了時点でもGrade1が観察される状況がみられた。また、Grade2に関しては、初めて観察されたのは34.2Gyで、41.4Gyより観察される人数が増えている状況であった。Grade3に関しては、48.6Gyで2名、52.2Gyで1名、54Gyで1名、照射終了日の63Gyで4名が観察された。図3に示すように、発生状況と進行状況は確認することができ、個人によってその進行の程度にはばらつきがあることが観察された(線形近似直線 $y = a + bx$, $0.0085 \leq b \leq 0.0558$)。一方で、今回Grade1の頻度が増え始めた時点(25.2Gy)とGrade2の頻度が増え始めた時点(41.4Gy)に注目し、線形近似直線 $y = bx$ (切片を0とする)を用いて計算すると、 $0.0240 \leq b \leq 0.0397$ (図3のグレーゾーンに示す)が算出され、その傾きの範囲の中に対象者の19名(51.4%)が含まれた。

ステロイド軟膏に関して、使用者数は28名(75.7%)で、その症状による内訳は、Grade1 6名、Grade2 15名、Grade3 7名であった。軟膏使用開始時期の総線量による内訳は、25.2Gy 2名、27Gy 1名、28.8Gy 1名、30.6Gy 1名、32.4Gy 1名、34.2Gy 2名、37.8Gy 1名、39.6Gy 1名、41.4Gy 1名、43.2Gy 2名、45Gy 2名、46.8Gy 3名、52.2Gy 2名、55.8Gy 1名、59.4Gy 1名、61.2Gy 2名、63Gy 4名と、使用開始時期(25.2Gy~63Gy)に幅がみられた(図4)。開始時期の程度としては、Grade1の発生時期やGrade2

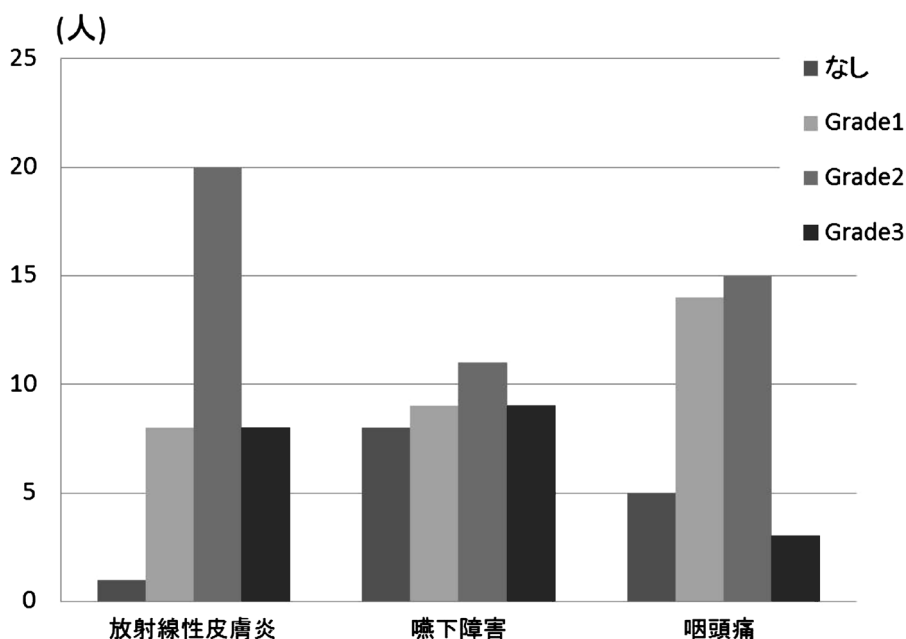


図2. 有害事象の発生状況

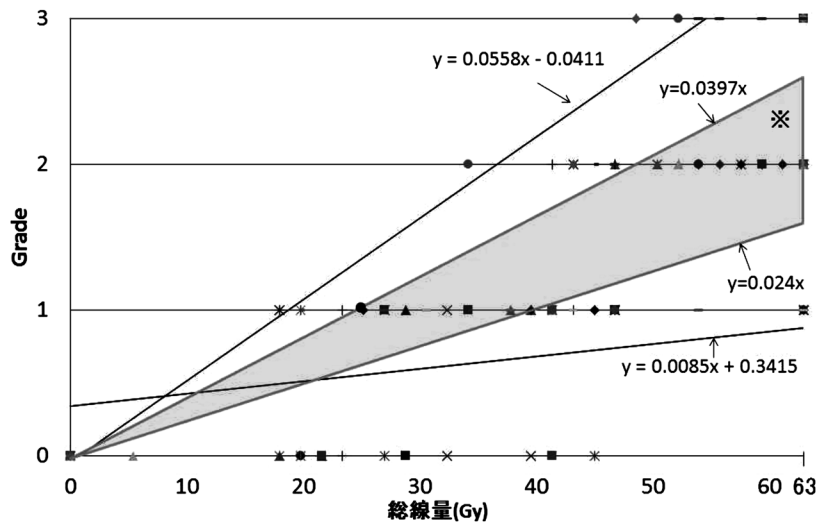


図 3. 放射線性皮膚炎の経時的変化

線形近似直線 $y = a + bx$, ($0.0085 \leq b \leq 0.0558$)

Grade1 の頻度が増え始めた時点 (25.2Gy) と Grade2 の頻度が増え始めた時点 (41.4Gy) を線形近似直線 $y = bx$ (切片を 0 とする) を用いて計算すると、 $0.0240 \leq b \leq 0.0397$ となる (※グレーゾーンに示す)。

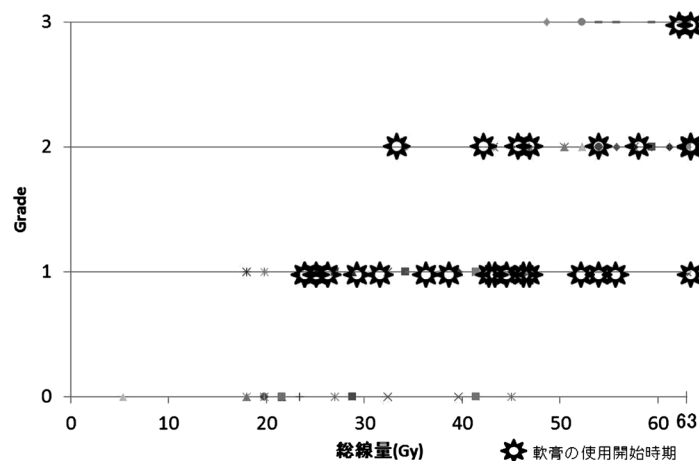


図 4. 放射線性皮膚炎に対するステロイド軟膏使用開始時期

への進行時期に使用がみられた。また皮膚科への紹介は Grade3 の 3 名に対して行われていた。一方で、Grade2 の症状が観察された 5 名に対して、本人の使用の拒否や医師判断で軟膏を使用していないケースもみられた。

V. 考察

照射部位や総線量から放射線性皮膚炎、放射線粘膜炎や口腔内障害に伴う嚥下障害、咽頭痛が生じる。また放射線治療を受ける咽頭がん患者の治療として、化学療法を併用した化学放射線療法があり、抗がん剤の種類によっては、放射線の効果を増強する作用^{17,18)}を有しており、有害事象悪化の原因となるとされている。本研究ではすべての対象者に化学

療法が併用されており、その点から有害事象の発生や重症化への影響があったと考えられる。しかし、有害事象の重症化による治療の中断も考えられるなか¹⁹⁾で、多くの症例で有害事象が好発していたにも関わらず、すべての患者が治療を完遂することができていた。治療の完遂には、他の要因も考えられるが、CTCAEv4.0 を用いた定期的な客観的評価が、適切な介入につながっていたことも要因であったと考えられる。

放射線性皮膚炎については一般的に照射後、2~3週で紅斑などが出現し、3~4週では皮膚の細胞が減少し、角質層の落屑が起り乾燥性皮膚炎となるとされている²⁰⁾。頸部領域における放射線治療において、宮城らの研究²¹⁾では、総線量が 50Gy を超え

るとほとんどの症例で放射線性皮膚炎 Grade3 の症状が観察されたとあるが、本研究では Grade3 を来した患者は 8 名 (22%) であり、症状の重症化を防ぐことができたこの結果にも面接やそれによる介入の影響があったと考えられる。また、余田ら²²⁾は、Grade2 の症状出現は照射開始から 27~48 日後 (総線量 40Gy 以降) であったと報告しており、本研究でも、Grade2 の症状が 34.2Gy で初めて観察され、41.6Gy 以降で増加してきたことから先行研究と同様の結果であった。Grade1 が 18Gy で初めて観察されたことや、34.2Gy 頃から Grade2 が観察されたことなどで、発生時期や進行が確認されたことから線量における症状の推測が可能となる。結果 ($0.0085 \leq b \leq 0.0558$) より、症状が最も抑えられているケースを $y = 0.0085x + 0.3415$ とすると Grade1 が現れる総線量は 77Gy と推測でき、また最も症状が出現するケースを $y = 0.0558x - 0.0411$ とすると Grade1 が現れる総線量は 18.7Gy で、Grade2 は 36.6Gy、Grade3 は 54.5Gy と推測できる。しかし、今回の結果では 48.6Gy で Grade3 が 2 名観察されており、計算との乖離がみられたため、個別の対応が重要となってくることも示唆された。一方で、図 3 に示した線形近似直線 $y = 0.0240x$ と $y = 0.0397x$ から Grade2 の症状に進行する総線量は、 $50.4\text{Gy} \leq \text{総線量} \leq 83.3\text{Gy}$ と推測でき、一部での進行の程度には違いがみられたが、類似するケースも多くみられたため、今後は発生時期や症状の進行する時期を予測し、予防的な介入を展開することも可能であると考えられる。放射線治療による有害事象の発生状況は、個人や臓器によって放射線感受性や耐容線量が異なり、症状の出現状況や経過は異なってくるため放射線治療室看護師の患者面接による個別の客観的評価は重要であり、今後も重要な任務を担うと考えられる。また、放射線治療室看護師による CTCAEv4.0 を用いた患者面接は有害事象の早期発見、早期治療への重要な役割を担うが、今後は放射線治療室看護師と病棟看護師とがより密な連携を図ることで、有害事象の予防や早期発見、早期治療、フォローアップなどの効果的な介入につながると考えられる。

放射線性皮膚炎に対するステロイド軟膏の使用開始時期が 25.2Gy~63Gy と幅がみられたことに関して、医師や本人の意向も考えられるが、個人によって患者の面接時期に多少の誤差があり、Grade1 の発症時期、Grade2 への進行時期、Grade3 への進行

時期での面接といった面接時期による要因もあったと考えられる。余田ら²²⁾の乳房照射後の放射線性皮膚炎に対しステロイド軟膏の外用で治癒したとの報告や他のステロイド軟膏使用の研究^{4,5)}では、照射開始時からステロイド軟膏を使用することで放射線性皮膚炎を予防できるとの報告もあり、ステロイド軟膏が放射線性皮膚炎に対する予防や治療に関連することは知られている。本研究でもステロイド軟膏の使用が 28 名 (75.7%) であったことが放射線性皮膚炎の重症化による治療中断を防ぐ要因になっていたと考えられる。Grade1~2 の症状が出現しているにも関わらず、ステロイド軟膏を使用しなかったのは、軟膏使用の効果を十分に指導できなかった可能性や他の介入で対応できていた可能性が考えられる。したがって、今後も今まで以上に効果的な介入を念頭に置いた患者面接を実施していく必要がある。

今回の結果から患者面接について考えると、面接時期の設定として、Grade1 の症状が 25.2Gy~41.4Gy で多く観察されたため (17 名 46%)、現在行っている 20Gy 頃の患者面接の時期を 25.2Gy 頃に設定し、また再評価を類似した進行がみられたケース ($y = 0.0240x$) の Grade2 への進行が最も少ない線量である 50.4Gy 頃に設定していくことでより効果的な評価や介入が行えると考えられる。または、患者面接の時期を変更するのではなく、今回の結果を基にした症状発生時期や症状の進行過程を症状発生前に再度行うことで、より効果的なセルフケア支援につながると考えられる。

VI. 本研究の限界と今後の課題

2010年から放射線治療室看護師による CTCAEv4.0 を用いた患者面接は開始されているが、各看護師によって評価が異なる場合が考えられる。そのため、過小評価や過大評価も考えられる。今後は、CTCAEv4.0 を用いた評価の勉強会などを実施し、評価の基準を統一させていきたい。また、本研究では有害事象の現状把握と放射線性皮膚炎に対するステロイドの使用についての調査であり、従来看護師が行っている有害事象へのケアや指導といった看護介入の調査は行っていないため、看護介入による評価は行えない。今後は看護介入状況の調査をすすめていきたい。

Ⅶ. 結論

放射線治療室看護師の実施する定期的な患者面接によって、放射線治療を受ける咽頭がん患者の有害事象の発生状況や放射線性皮膚炎の経時的変化を把握することができた。またステロイド軟膏の使用時期もみることができた。CTCAEv4.0による有害事象の客観的評価は、個別の対応に有効で、有害事象の早期発見、早期治療への重要な役割も担っているため、今後、患者の有害事象の評価をより効果的に行うために、患者面接時期や評価法の見直しが必要であると考えられた。

謝辞

本研究を実施するにあたり、ご協力いただきました長崎大学病院放射線科・林靖之先生、および山崎拓也先生に深く感謝申し上げます。

文献

- 1) 茅原幸子, 飯田たけ, 東原直美, 他. 放射線治療に伴う局所反応に関する研究: 局所反応に影響を及ぼす因子の分析. 日本看護学会集録第20回成人看護Ⅱ(福島). 1989, 195-197.
- 2) 草間朋子. 放射線被曝と皮膚障害. *Innervation*. 1995, 10(4), 76-78.
- 3) 向井悦子, 長尾香織, 佐々木美保, 他. 頸部急性放射線皮膚炎を予防するために: ステロイド軟膏塗布の効果. *看護学雑誌*. 2005, 69(5), 943-947.
- 4) Boström A, Lindman H, Swartling C, et al. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: Results from a double-blind, randomized study. *Radiotherapy and Oncology*. 2001, 59(3), 257-265.
- 5) 為末美和子, 前田律子, 檜原つじ子, 他. 放射線治療における皮膚炎予防への試み. *看護学雑誌*. 1987, 51(6), 580-583.
- 6) 入川富夫, 田中捨雄, 磯見正美, 他. 頭頸部の放射線治療におけるシエル使用法の検討. *日本放射線技術学会雑誌*. 1999, 55(8), 789-795.
- 7) 坂口 薫, 安藤富士夫, 瀬尾 誠, 他. 新しい固定シエル (ORFIT) について. *日本放射線技術学会誌*. 1988, 44(8), 1226.
- 8) 北川五十雄, 砂岡正良, 五味直人, 他. 頭頸部領域における照射野の再現性に関する定量評価. *日本放射線技術学会誌*. 1991, 47(8), 1289.
- 9) 武政 洋, 清川文秋, 加戸秀輝, 他. 高エネルギー X線治療における皮膚線量の測定. *倉敷中央病院年報*. 2000, 63(平成6年~11年合併号), 80.
- 10) 岩崎孝信, 笹川泰弘, 正木 修, 他. 患者固定具 (シエル) の表面線量への影響. *日本放射線技術学会中国・四国部会誌*. 1996, 6, 96.
- 11) 藪谷俊峰, 澤田武司, 鈴木昇一, 他. シエル材料の比較検討. *日本放射線技術学会誌*. 1996, 52(10), 1456.
- 12) 谷山菜保子, 中島陽子, 石川 仁, 他. 放射線治療を受けた食道癌・肺癌患者における放射線食道炎の実態と看護介入の検討. *The KITAKANTO Medical Journal*. 2010, 60(2), 105-110.
- 13) 常行美貴, 前田達慶, 米澤宏一郎, 他. 頭頸部癌患者における同時併用化学放射線療法後の口内炎と嚥下障害についての検討. *耳鼻と臨床*. 2010, 56(補2), S240-S245.
- 14) Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology*. 2004, 15(3), 383-388.
- 15) 杉野周子, 磯部美紀, 小林美代子, 他. 放射線治療を受ける外来患者に治療経過表を用いたセルフケア支援の効果. *日本看護学会論文集 看護総合*. 2011, 41, 399-402.
- 16) 日本臨床腫瘍グループ. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (検索日2013.7.30). http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
- 17) 佃 守. 頭頸部癌. *癌と化学療法*. 1997, 24(14), 2049-2057.
- 18) 川崎 克, 渡辺一道, 渡邊 順. 頭頸部癌に対するTS-1併用放射線化学療法. *癌と化学療法*. 2006, 33(8), 1077-1080.
- 19) 鈴木友宜, 三浦昭順, 加藤 剛, 他. 進行頸部食道癌における先行化学療法 (Induction Chemotherapy)+化学放射線療法の有効性. *癌と化学療法*. 2010, 37(1), 71-75.
- 20) 古瀬 信. *臨床放射線医学 別巻7*. 医学書院, 東京, 2002. p.186.
- 21) 宮城智江, 真栄城 恵, 垣本 香, 他. 頸部領域における放射線皮膚炎に対するスキンケアの検討: スキンケアの現状と皮膚炎悪化の要因. *沖縄県看護研究学会集録*. 2010, 26, 103-106.
- 22) 余田栄作, 平塚純一, 今城吉成. 乳房温存療法後の放射線皮膚炎・放射線肺炎の検討. *日本放射線腫瘍学会誌*. 2000, 12, 237-246.