

特 集

PETを用いた先端医療

獨協医科大学 PETセンター

村上 康二

はじめに

PET/CTが獨協医大に導入されたのは2004年4月のことである。今年で5年あまりが経過したことになるが、これは国内の私立医科大学の中では東京女子医科大学に次ぐ2番目の早さであり、また栃木県内でPET/CTを導入した最初の施設である。このように本学が早期にPET導入に踏み切れたのは、PETが先端医療として今後の診療に不可欠であると早くから認識された寺野学長以下上層部の英断であろう。その後相次いで全国の大学病院・基幹病院でPETあるいはPET/CTが導入され、県内では自治医科大学、済生会宇都宮病院にも設置された。最近ではPET施設の増加はピークが過ぎたものの、依然として導入施設数は増加を続けている。

以上のごとく、腫瘍診断を目的としたFDG-PETは現在かなり普及が進み、先端医療から日常検査に移行しつつある段階であるが、腫瘍以外の診断、すなわち脳機能や心機能の診断としては最先端の研究が行われている。また腫瘍分野でも現在保険採用されているFDG以外の薬剤の研究が精力的に行われており、PETが最先端の画像診断であることは確かである。

本稿では現在最も広く施行されている腫瘍診断における¹⁸F-FDG-PETの現状を中心に、脳や心臓分野、そしてPETの将来展望について述べることにする。

1. PETの歴史

PETは最先端医療と考えられているが、その歴史は意外に古く、本邦に初めて導入されたのは1976年、つまり今から30年以上前のことである。当時は脳の血流を非侵襲的に測定可能な画像診断法として最先端の医療であったが、2、3枚の断面を画像化するのに患者には1時間以上、場合によっては2時間程度の安静を強いる検査であり、日常臨床に使えるものではなかった。また高コストということもあり、PET検査はあくまで一部の研究機関で行われている「研究目的」の画像診断であった。この状況は10年ほど続くが、1990年代に入り糖代謝のトレーサーである¹⁸F-FDG（¹⁸F-Fluorodeoxy

glucose）が腫瘍の検出に有用性が高いことが報告されるようになり、徐々にPETが研究から臨床に近づくことになった。すなわち腫瘍診断は圧倒的に適用となる患者数が多く、臨床診断における必要性が高いからである。さらにこの頃にはPETカメラの改良も進み、全身がスキャン可能な機種が登場した。これにより患者の許容可能な時間内で検査が終了する臨床検査としての条件が整ったことになる。

本邦でPET検査が注目されるようになったのは癌の精密検査としてではなく、90年後半に始まったPET検診の影響が大きい。このため、90年終盤から2000年はじめにかけては、主としてPET検診を目的とした民間病院に導入された。つまりPETは保険診療に採用される前に自由診療として普及が始まるという、他国にみられない独特の発展を遂げたことになる。その後、やや遅れて臨床検査としてのPETの有用性が認知され、2002年に10種類の悪性腫瘍と脳腫瘍・虚血性心疾患に保険採用になった。これをきっかけとしていわば「PETブーム」がおき、全国の大学病院や基幹病院、そして画像診断センターに次々とPETが導入されることになる。その後、2006年3月には某大手新聞にあたかもPET検診には有効性がないような誤解を招く記事が掲載され、物議を醸し出したこともあったが、同年にはPET/CTの保険適用と2疾患の保険適用拡大もあり、検査件数は全国的に見ても順調に伸びている。登場直後の有効性が過剰宣伝されたこともあり、毀誉褒貶が激しかったPETであるが、現在では概ね正しい評価が定着したものである。

2. 腫瘍診断におけるPETの有用性

従来の画像診断、つまりCTやMRI、超音波検査、内視鏡などはすべて「腫瘍の形」を捉える検査であり、これらは「形態画像」と呼ばれることがある。それに対してPET（を含めた核医学画像）は腫瘍のブドウ糖やアミノ酸などの代謝を診断する検査、いわば「腫瘍の性質（もしくは機能）」を診断する検査と行うことができ、「機能画像」と呼ばれる。たとえば形は小さくて形態は良性

表 1 FDG-PETの保険適用

・てんかん	・脳腫瘍
・虚血性心疾患	・睪がん
・肺癌	・悪性リンパ腫
・乳がん	・転移性肝がん
・大腸がん	・原発不明がん
・頭頸部がん	・悪性黒色腫
・食道がん	・婦人科がん



図 1a

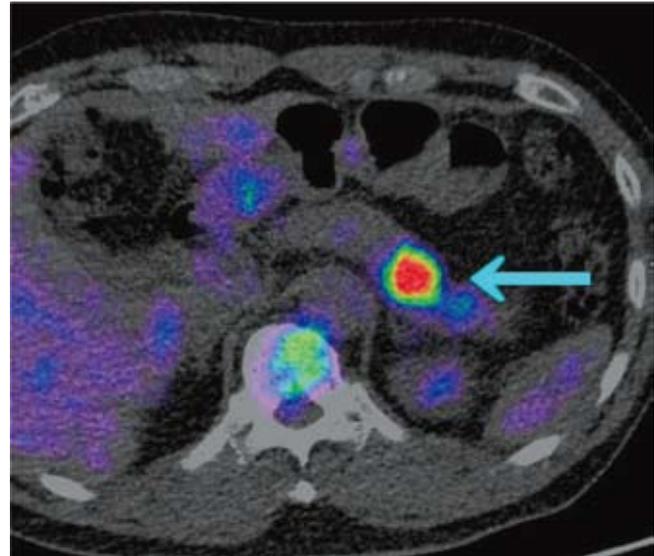


図 1b

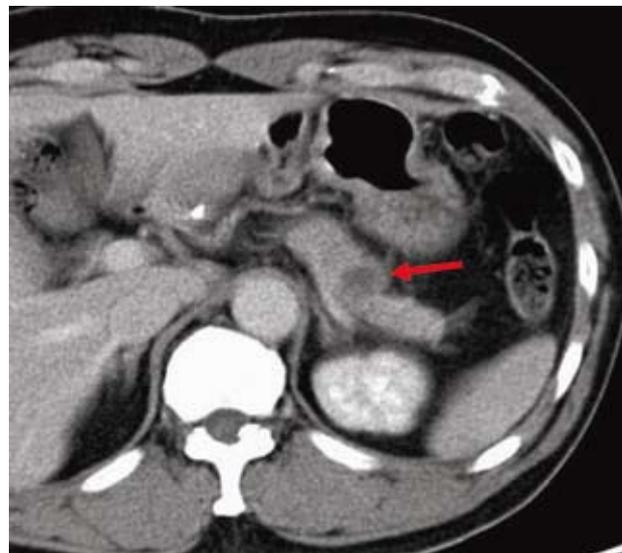


図 1c

症例1 検診発見膵癌

図 1a：検診（人間ドック）でPET/CTを施行したところ、上腹部に一致した異常集積が発見された（矢印）。

図 1b：PET/CTの融合画像では膵体部腫瘍であることが明瞭である（矢印）。なお、検診なのでCTの線量を減らしており、CTの画質は不十分なものとなっている。

図 1c：改めて施行された造影CT。膵体部癌と診断された（矢印）。

に見えるのに、実際は悪性度の高い腫瘍が存在する一方、形は大きくても緩徐に発育する悪性度の低い腫瘍も存在する。これらの腫瘍の差は「性質の違い」と考えられており、その診断にはこのPET検査が有効である。つまり一般的に悪性度が高い腫瘍は早く発育するために代謝

が亢進しており、形態にかかわらずPETでは強い薬剤集積性を示すからである。

また、PETは全身の検査が簡便にできる点も大きな長所である。転移や再発はがん診断において予後を決定する重要な要因であるが、体のどの部分に発生するかが

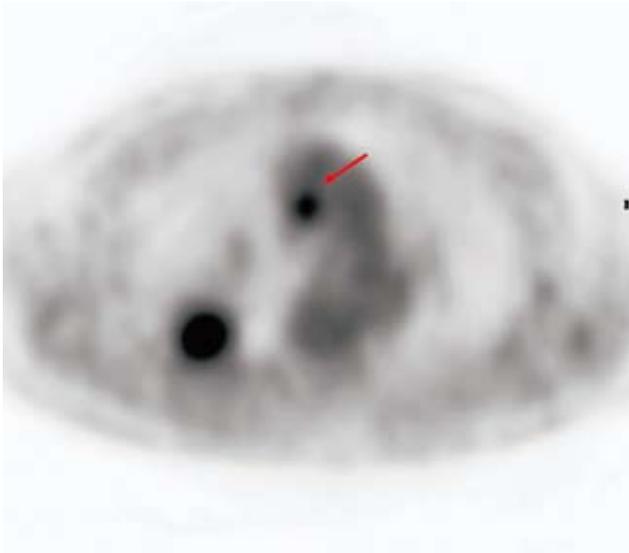


図 2a

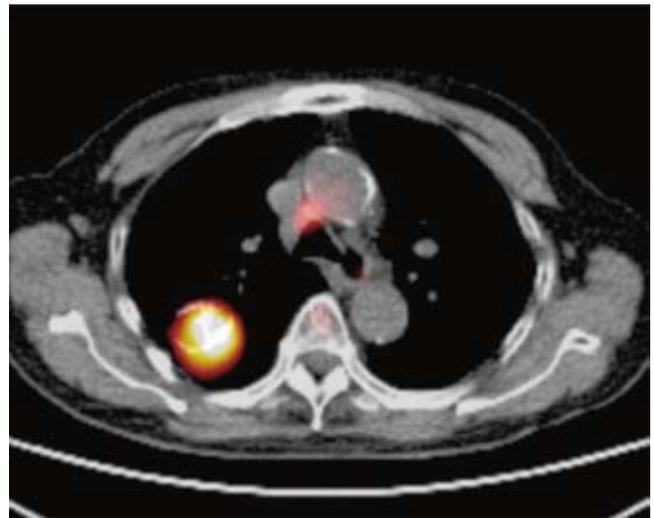


図 2b

症例2：肺がん，縦隔リンパ節転移

図 2a：右上肺野の末梢性肺癌。原発巣への強い集積のほか，縦隔リンパ節へも集積がある（矢印）。

図 2b：PET/CTでは転移リンパ節の位置が同定できるが，CT単独での指摘は困難であった。

予測できない。一方，PET以外の検査で全身を調べようとすると，頸部・胸部・腹部・骨盤のCTやMRI，内視鏡，超音波検査など多くの検査数になり負担が大きい。したがって全身（頭部を除く）のがん病巣を一回の検査で調べることができるPETは非常に有用性が高い検査法といえる。

さらに，がんに対する治療効果の早期判定にもPETの有用性が期待されている。通常はがんに対して化学療法や放射線治療を行った場合，どのぐらい治療が効いたかを調べるためには腫瘍の大きさで判断するが，腫瘍が小さくなるよりも早い時期に腫瘍の性質が変わる，つまりブドウ糖代謝やアミノ酸代謝に変化が起きることが知られている。治療効果の判定がPETにより早く行えれば，次の治療計画も早く対策を立てることができ臨床的な有用性が高い^{1,2)}。

FDG-PETは現在表1のごとく，疾患ごとに保険採用されているが，悪性腫瘍でもまだ保険採用されていないものが少なくない事がわかる。一方，既述のごとくPETは多くの利点を備えた画像診断法であるが，その特性を一言で表すと，「臓器や癌腫に依らず全身を検索できる」点であり，その有効性を論じるには肺腫瘍，肝腫瘍というような部位別・疾患別よりも，早期診断（症例1），病期診断（症例2），再発診断，治療効果判定，といった目的別の方が合理的である。PETの目的別の有効性を表2に示す。腫瘍により多少の違いはあるものの，多くの悪性腫瘍で当てはまるものと思われる。現在

表 2 FDG-PETが有用な検査目的

- ・全身の転移巣検索
- ・腫瘍の良悪性の鑑別診断
- ・腫瘍の悪性度の評価
- ・放射線治療や化学療法などの効果判定
- ・臨床的に再発が疑われる患者の全身検索
- ・原発不明がんの病巣検索
- ・健常者の腫瘍スクリーニング（ドック）

の制度上は保険適用が発生臓器の腫瘍によって分類されることはやむを得ないことであるが，前述のようにPETの有用性は腫瘍の種類よりも検査目的で考えた方が良い。保険適用の腫瘍でも目的によってはPETが役に立たないことがあり，逆に保険適用外の腫瘍であっても目的によってはきわめてPETが役に立つ場合がある。この点のがん診療に携わる臨床医にとっては必ず知っておいた方がよい知識である。「PETはがんの早期発見に役立つ」と喧伝されるが，この場合の「早期」とは無症状の段階という意味であり，決して形態的に小さい腫瘍を発見できるわけではない。むしろPET検査の本質は腫瘍の良悪性（活動性）の評価や転移巣・再発巣の診断，そして治療効果判定と考えて良いだろう。

以上のように多くの利点を持つPETであるが，万能の検査法ではない。たとえば脳・腎臓・膀胱・前立腺の腫瘍は，元々正常臓器（或いは近接した臓器）にFDGが生理的集積を示すため，腫瘍への集積があっても検出

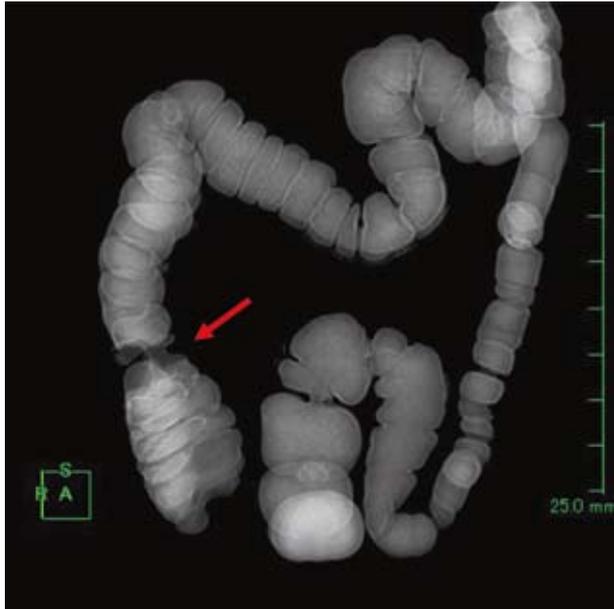


図 3a

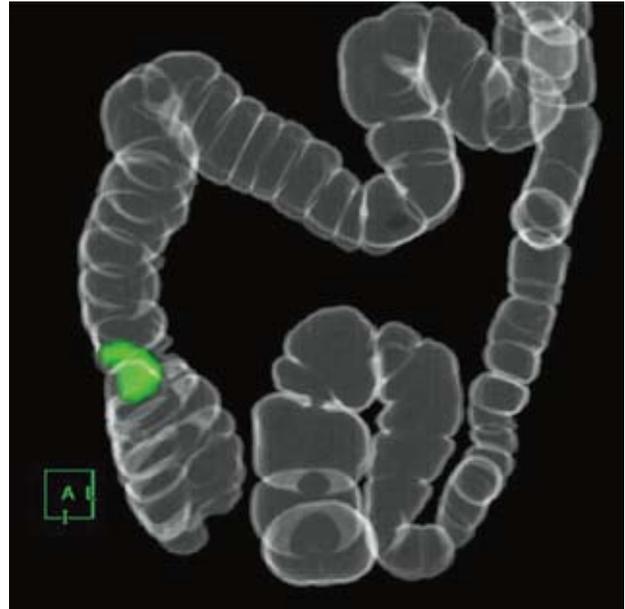


図 3b



図 3c



図 3d

症例3：上行結腸癌。

図 3a：仮想注腸造影像。空気を入れて大腸を拡張させ、CTを撮影する。大腸の部分を半透過性にして3次元画像を作ると、あたかも注腸二重造影のような画像ができる。病変部のアップルコア像が明瞭である（矢印）。

図 3b：上記の画像にFDGの集積を融合させた画像。アップルコア像が偽像ではなく、がんである事が確認できる。

図 3c：上記画像にさらにダイナミックCTから得られた血管情報を重ねた。動脈・門脈を分けてカラー化し、術前のマッピング画像とすることが出来る。

図 3d：CT画像から仮想大腸鏡画像を作成し、それにFDGの集積を重ねたvirtual PET/CT colonography。

が難しい。また粘液を産生するタイプのがんはFDGの集積が低いことが知られている。さらにFDGは炎症へも集積するため、活動期の炎症性腫瘍、肉芽腫にも集積し³⁾、肺腫瘍やリンパ節の良悪性の鑑別で迷うことがある。咽頭や消化管にもしばしば生理的集積が強くみられ

る場合があり、個人差が大きい。したがってこれらの悪性腫瘍以外の集積を鑑別するには、患者の履歴や生理生化学的検査、そして他の画像診断などを総合して診断する必要がある。また最近ではPET/CTとなり、CTの形態情報が加味されたため、CTの読影力が必須である。

当院ではさらに診断能を高めるため、日本では（世界でも）最も早くから「造影PET/CT」を導入している。これにより造影CTを改めて実施する必要がなくなり、1回の検査で精査と全身のスクリーニングが可能になる。従来は造影CTとPETのために2回来院する必要があった患者にとっては、来院する手間が1回省けるメリットは大きいものと思われる。

3. PET/CTの新しい応用

CTと一体型になることにより、PET単体では考えられなかった様々な応用が可能になる。たとえば3次元画像への応用、放射線治療計画への応用、さらにはIVRへの応用などである。これらはすべて基本的にはCT画像の応用であるが、CTだけでは不足していた「腫瘍コントラスト」の情報をPETで補った画像といえる。

1) 3次元画像への応用

3次元画像は空間分解能に優れたCTが最も適したモダリティである。特に最近のMDCT（多検出器型CT）を使えば、体軸方向にも横断面と同じ空間分解能をもつ画像（isotropic imaging）が広範囲で撮像可能となる。しかしながらCTだけでは腫瘍コントラストが不足している場合が多く、たとえ造影剤を使用しても一部の富血管性腫瘍しか3次元画像では描出できない場合が多い。その点、PET/CTでは従来の3次元CTにコントラスト良く腫瘍の画像を融合させることが可能である。本画像の応用範囲は非常に広く、現在CTのみで作成されている3次元画像であればほぼすべての領域でPET/CTによる3次元画像が応用できる。当院では頭頸部・胸部・腹部・骨盤部の各領域において応用を試みているが、特に乳腺、大腸の症例が多い。

さらに我々は単に単純CTとPETの画像を融合するのではなく、積極的に造影CTを実施し、PET+仮想内視鏡（PET-virtual endoscopy；PET-VE）やPET+CT Angiography（PET-CT Angiography；PET-CTA）として血管情報を加味した3D画像を作成している（症例3）^{4,5)}。このようなPETと融合した3次元画像は診断と言うよりも術前画像として、外科医からの需要が多い。現在はPET/CTとして造影CTをしても診療報酬で造影加算が認められており、経済的にも何ら問題はない。

2) 放射線治療計画への応用

従来の放射線治療計画はCTを基に行われてきたが、CTと別に施行されたPETの情報を付加するだけでも照射野が変更され、より適した目標が設定できるといわれ



図 4

ている^{6,7)}。PET/CTであれば得られた融合画像をそのまま治療計画に使用することが可能であり、さらに有用性が高くなる⁸⁾。日本では治療計画装置と一体になったPET/CTはまだ稼働していないが、既に欧米では治療用の平坦な寝台、位置合わせ用のレーザーポインターが整備されたシステムが稼働している（図4）。コスト的に本邦では治療計画専用のPET/CTは導入が難しいが、寝台を交換可能なものにすれば良い。本邦でも近日中に同様なシステムが稼働するものと思われる。

4. 脳機能診断におけるPETの有用性

現在当PETセンターでは、脳領域のPET研究として脳神経外科学教室と共同で11C-methionineによる腫瘍イメージングを、そして精神生物学講座や小児科学講座と共同で11C-flumazenilによる機能イメージングを行っている。

FDGは生理的な正常脳実質の集積が強いために、脳腫瘍のイメージングにおいては有用性が低い。一方11C-methionineはアミノ酸代謝を反映する薬剤であり、正常脳への生理的集積が低い。従って蛋白合成能が亢進した脳腫瘍をコントラスト良く画像化することが可能である。脳腫瘍における11C-methionineの有用性に関してはすでに多くの報告があり^{9~11)}、MRIでは判断が難しい脳腫瘍の同定、悪性度診断、治療効果判定、再発診断などに有用である。現在は本学の11C-methionine PETは完全に研究目的で実施しているが、国内では数施設が先進医療として申請中である。他の施設の状況を勘案しながら、本学でも将来的には先進医療の申請を考えている。

当院で研究目的として使用しているもう一つの薬剤が11C-flumazenil（FMZ）であり、これは中枢性ベンゾジ

アゼピン受容体標識薬である。FDGもてんかん焦点の検出において保険採用されているが、FMZの方が焦点診断における精度が高いといわれている¹²⁾。FDGは実際の焦点よりも広い範囲で代謝低下領域として描出されることが多いので、特に焦点の絞り込みが必要な側頭葉外起源の難治性部分てんかんにおいてFMZの有用性が期待される。

今後当センターでも試みたいのが認知症診断へのPETの応用である。認知症の早期診断は社会的関心の高い領域であり、現在のMRI診断だけでは限界があることがわかっている。すでにFDGでもAlzheimer病の早期診断や前頭側頭型認知症との鑑別診断において有用性の高いことが報告されているが¹³⁾、現時点では本邦で保険採用されておらず、研究目的か自由診療で実施するしかない。また糖代謝ではなく、直接 β -アミロイド蛋白を画像化するPET製剤も開発され¹⁴⁾、Alzheimer病の診断において特異度の高い検査法として期待されている。また β -アミロイドの蓄積は実際に機能障害が始まる数年前から既に起こっているといわれており、アミロイドイメージングは発症前診断も可能となる優れた診断法となる可能性を秘めている。

5. 心機能診断におけるPETの有用性

心筋のエネルギー産生には、グルコース代謝と脂肪酸代謝の相補的な調節が中心的な役割を果たしている。健康人では、空腹時には血糖値が低下して脂肪組織から脂肪酸や中性脂肪が動員され、心筋のエネルギー代謝は脂肪酸代謝が優位となる。一方、食事後は血糖値が上昇し、インスリンの分泌が促進され、心筋のエネルギー代謝はグルコース代謝が優位となる。以上のように正常心筋は十分なブドウ糖の存在とインスリン刺激によってFDGの摂取が促進される。

現在FDG-PETは虚血性心疾患において保険採用されており、その主な目的は冠動脈疾患における心筋バイアピリティの評価である。ただし「通常的心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合に限る」という制限項目があり、現状ではかなり適用が限られている。

検査はFDGの心筋摂取が促進されるように、糖負荷とインスリン投与による前処置が行われる¹⁵⁾。正常心筋はFDGが良好に取り込まれるが、虚血心筋も好気性代謝が抑制され嫌氣的解糖系が作動し、グルコース代謝が亢進する。一方、完全に壊死状態に陥った心筋にはFDGが集積しない。

画像評価は血流トレーサーに集積と比較しながら行う。血流が正常でFDGの集積が正常であれば、もちろん正常心筋である。血流が低下しているにも拘わらず、

FDGの集積があれば虚血心筋でバイアピリティありと判断する。評価の対象セグメントにこのような所見があれば、壁運動異常は冠血行再建術によって機能回復が期待できる。

FDGが炎症細胞にも入ることから、循環器疾患における炎症イメージングが先端医療として期待されている。その第一がサルコイドーシスの活動性心病変への応用である¹⁶⁾。心サルコイドーシスは重篤な不整脈の原因となり、心不全を発生させることから予後不良な疾患とされている。ステロイド治療が奏功し、早期診断や治療効果判定が重要である。従来の核医学検査では⁶⁷Gaシンチグラフィや^{99m}Tc-PYPシンチグラフィが使用されていたが、診断感度は十分でなかった。しかし脂肪酸投与下でFDG-PETを施行すると、正常心筋へのFDG取り込みが抑制され、サルコイドーシスによる炎症巣の集積が亢進する。

FDGの取り込みは活動性を反映するので、ステロイド治療の効果がでるとFDGの取り込みが低下する。非保険適用ではあるものの、今後有望な使用方法と思われる。

FDG-PETの炎症への集積が注目されるもう一つの分野が、動脈硬化性プラークの評価である。以前から高安動脈炎など血管炎への集積は報告されていたが、最近の動物実験から、血管の動脈硬化性変化へのFDG集積は、硬化巣のマクロファージ浸潤の程度を反映することが示された¹⁷⁾。マクロファージ浸潤は動脈硬化プラークの脆弱性を表し、破裂による血栓形成から心筋梗塞・脳梗塞へ至るハイリスク群であることを意味する。内頸動脈のFDG集積は、無集積群に比較して有意に脳梗塞の発症率が高かったという報告がある。今後は血管壁へのFDG集積も注目する必要があるかもしれない。

6. PET/CTの将来展望

PET/CTの将来を考える場合、撮影機器の進歩と放射性医薬品の進歩に大別できる。

まず機器の進歩であるが、PET部分に関しては様々な基礎的研究が行われており、将来的にさらなる発展が期待できる。直近ではTOF (time-of-flight) 法が実用段階になり、空間分解能が向上した機種が昨年に発売された。現在は検出器を数層に重ねたDOI (Depth of interaction) 検出器や半導体検出器の研究も進行中である¹⁸⁾。DOI検出器は深さ方向の信号も識別するため、従来の検出器に比べて感度・空間分解能ともに飛躍的に向上する。放射性医薬品の少ない投与で、短時間・高画質の画像が得られる画期的な技術であるが、実用化にはもう少し時間がかかであろう。さらに実用化まで時間を要する技術が半導体検出器である。ガンマ線を直接電気信

号に変換するために信号雑音比に非常に優れ、エネルギー分解能6%以下、空間分解能2mm以下の数字を実現した。半導体の性能が不安定な点、コストの点などまだまだ克服すべき難題は多いが、既に北海道大学では実験機が導入され動物実験の段階にある。

一方CT部分に関してはある程度技術的限界に来ており、128列、256列のCT以上の多列化はあまり意味がないと言われている。最も高速撮影が必要とされる心臓CTでさえも256列で十分である。現時点でPETと組み合わせることが可能なCTは64列までであるが、将来的に256列のPET/CTが登場した段階でそれ以上のCTの進歩は限定的である。むしろ将来的に興味を持たれるのはPET/MRIの登場である。CTをMRIに置き換えたものであり、頭部領域ではCT以上の有用性が期待される。米国で既に開発が進んでおり、脳研究の領域で応用が期待される機種である。

放射性医薬品では、残念ながら腫瘍領域でFDGを凌駕する有用性を示す薬剤は開発されていない。アミノ酸製剤や核酸製剤の中には、FDGよりも炎症への取り込みが少なく、良悪性の鑑別や治療効果判定に役立つという報告もあるが、一般にFDGほど腫瘍への集積が強くなく、腫瘍コントラストに劣る場合が多い。

おわりに

PETは未だに大学病院でも導入出来ない施設が多く、特にPET/CTは獨協医大が先鞭を付けた最先端の医療機器である。機能画像であるPETと形態画像であるCTの長所を組み合わせ合わせた検査法は従来にない診断法であり、別々に施行された場合の有用性を大きく上回る。当院の日々のがん診療のみならず、栃木県の広い範囲にわたり貢献しているものと思われる。

一方、現在の18F-FDGだけに依存したPET/CTでは必ずしも将来は明るくない。FDGは現状では腫瘍診断において最も優れた薬剤であるが、特異度が十分でない。今後のPETの発展において重要なことは新しい放射性薬剤の開発であり、しかも特異度の高い診断薬が望まれる。PET/CTは機器開発における新たな前進といえるが、更なるPETの発展のためにも、次は新しい放射性医薬品の出現に期待したい。

文 献

- 1) Nahmias C, Hanna WT, Wahl LM, Long MJ, Hubner KF, Townsend DW : Time course of early response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* **48** : 744-751, 2007.
- 2) Sunaga N, Oriuchi N, Kaira K, Yanagitani N, Tomizawa Y, Hisada T, et al : Usefulness of FDG-PET for early prediction of the response to gefitinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **59** : 203-210, 2008.
- 3) Goo JM, Im JG, Do KH, et al : Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET : findings in 10 cases. *Radiology* **216** : 117-121, 2000.
- 4) 萩原信悟, 村上康二, 砂川正勝, 他 : 大腸癌診療と放射線診療—FDG-PET. *臨床放射線* **51** : 1709-1717, 2006.
- 5) Murakami K, Nawano S, Sato T, et al : A new usage of PET/CT : Usefulness of PET-CTA (CT Angiography) for preoperative mapping on gastrointestinal tumor. *JNM* **46**(S2) 419P 2005.
- 6) Scarfone C, et al : Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging. *J Nucl Med* Apr ; **45**(4) : 543-552, 2004.
- 7) Nishioka T, et al : Image fusion between 18FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharyngeal and nasopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Jul 15 ; **53**(4) : 1051-1057, 2002.
- 8) Ashamalla H, Rafla S, Parikh K : The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005.
- 9) Herholz K, Holzer T, Bauer B, et al : 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* **50** : 1316-1322, 1998.
- 10) Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, et al : Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxy-glucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med* **39** : 778-785, 1998.
- 11) Nariai T, et al : Usefulness of 11C-methionine imaging with positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg* **103** : 498-507.
- 12) Hammers A, et al : Gray and white matter flumazenil binding in neocortical epilepsy with normal MRI. A PET study of 44 patients. *Brain* **126**(6) : 1300-1318, 2003.
- 13) Silverman DH, et al : Positron emission tomography in evaluation of dementia. *JAMA* **286** : 2120-2127, 2001.
- 14) Klunk WE, et al : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol* **55** : 306-319, 2004.
- 15) Bacharach SL, et al : PET myocardial glucose metabo-

- lism and perfusion imaging : Part 1-Guidelines for patient preparation and data acquisition. *J Nucl Cardiol* **10** : 543-554, 2003.
- 16) Ishimaru S, et al : Focal uptake on F-18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* **26** : 1538-1543, 2005.
- 17) Ogawa M, et al : F-18 FDG accumulation in atherosclerotic plaques : Immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med* **45** : 1245-1250, 2004.
- 18) Inadama N, et al : Performance of a PET detector with a 256ch flat panel PS-PMT. *IEEE Trans Nucl Sci*, **NS-51** : 58-62, 2004.