



Title	成人型T細胞白血病に対するX線全身照射療法
Author(s)	古賀, 健治; 西川, 清; 浅田, 敬子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(4), p. 622-629
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20086
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

成人型 T 細胞白血病に対する X 線全身照射療法

宮崎医科大学放射線医学教室

古賀 健治 西川 清 浅田 敬子
村井 伸子 月野 治明 渡辺 克司

（昭和59年8月3日受付）

（昭和59年10月22日最終原稿受付）

Total Body Irradiation by X-ray for Adult T-cell Leukemia

Kenji Koga, Kiyoshi Nishikawa, Keiko Asada, Nobuko Murai,

Haruaki Tsukino and Katsushi Watanabe

Department of Radiology, Miyazaki Medical College Hospital

Research Code No. : 612

Key Words : Total body irradiation, Leukemia

Fractionated total body irradiation was given to 12 patients with adult T-cell leukemia as a primary treatment. A total dose of 1 to 1.5 Gy was given using 10 MV X-ray with a fraction dose of 0.1 Gy, 5 times per week. The second irradiation was added with a dose of 0.8 to 1 Gy 2 months after the first course when relapse occurred.

Our results are as follows: complete response in one case, partial response in 6 cases, no response in 3 cases and early death in 2 cases. The mean survival was 7.4 months. There were no serious complications.

These results suggest that the effect of the total body irradiation for adult T-cell leukemia is comparable to chemotherapy. Some discussions on the method of the total body irradiation were made.

I. 緒 言

白血病に対する全身照射療法は、1930年代には行われていたが¹⁾²⁾、制癌剤の進歩に伴い治療法の主流からは姿を消してしまっている。しかし、制癌剤により効果の得られない難治性白血病に対し、骨髓移植と制癌剤を併用した1回全身照射が1970年代になって始められるようになった³⁾⁴⁾。この際の線量は1回10Gy前後であり、骨髓に対する致死線量であるため、その治療効果もさることながら正常組織に対する障害も大きかった⁵⁾。その障害のためにGooldenら⁶⁾は10~12Gyを1回2Gyで分割照射する方法を採用し、治療効果を減らさず、副作用は減少し得たことを報告している。

一方、骨髓移植は行わず、分割した全身照射法（以下 Total Body Irradiation=TBI）が1960年代

後半よりJohnsonら⁷⁾⁸⁾により進行非ホジキンリンパ腫や慢性リンパ性白血病に対して、初回治療として試みられ、その治療効果が評価されてきている。

成人型 T 細胞白血病（以下 ATL と云う）は日本において発見された疾患であるが、制癌剤による制御が困難で、その平均寿命は約3カ月と極めて予後の悪い疾患である⁹⁾。われわれは内科医血液グループと協力して、ATL に対して TBI を行い、その治療効果を先に報告したが¹⁰⁾、その後も経験を重ねて症例も増えてきたので、その治療効果および TBI の照射手技について検討したので報告する。

II. 対象と方法

症例

Table 1 Pretreatment symptoms & signs and hematologic values of 12 patients with adult T-cell leukemia

Case	Sex	Age	Lymph node enlargement	Hepato-megaly	Spleno-megaly	Skin lesion	WBC ($\times 10^3$)	Leukemic cell (%)	LDH (IU/ml)
1	F	71	+	+	-	Molluscum contagiosum	15.7	53	533
2	M	55	+	+	+	Toxic dermatitis	118.4	25	2100
3	M	50	+	+	+	Generalized trichophytosis	177.0	90	1157
4	M	42	+	+	+	Generalized trichophytosis	57.6	74	1215
5	M	69	+	-	-	Leukemic infiltration	33.7	58	537
6	M	74	+	+	-	Generalized nodules	35.2	57	1850
7	F	59	+	+	-	-	38.1	35	604
8	M	55	+	+	+	macular	116.6	83	1550
9	F	56	+	+	+	maculopapular	90.0	76	5055
10	F	69	+	-	+	maculopapular	37.4	33	406
11	F	62	+	+	+	maculopapular	293.0	41	7020
12	M	58	+	+	-	-	13.3	44	478

1981年8月から1983年12月までにATL 12症例にTBIをおこなった。治療前の現症及び血液所見をTable 1に示した。TBI開始前に他の治療をうけていた症例はなく、対象症例はいずれも新鮮症例である。年齢は42歳から74歳にわたり、平均年齢は60歳、男女比は8対4であった。リンパ節腫大は全例に認められ、肝脾腫大、皮疹は大多数に存在している。

血液所見として白血球数とその中に占める白血病細胞の割合を表示した。白血球数は $13.3 \times 10^3 \sim 293.0 \times 10^3$ の範囲に見られ、白血病細胞数は25%~90%に認められた。LDHは406~7,020の範囲であった。

照射手技

照射装置は三菱製ライナック(ML-15MIII)で、線源は10MV-X線を使用した。線源より患者の体中心までの距離(SMD)は400cmであり、患者の左右より交互に照射した(Fig. 1)。このときコンクリート壁から体軸までの距離は47cmとなる。最大照射野がSTD 100cmのとき $30 \times 30 \text{ cm}^2$ なので、SMD 400cmの場合の照射野は $120 \times 120 \text{ cm}^2$ となり、患者を半胎児位にして照射すれば患者の全身が照射野に含まれる。照射は1回0.1Gyで週5回おこない、計1.0~1.5Gyを目標とした。初回

治療で効果が得られたがその後に再燃傾向のある時には、2ヵ月間の休止期間を置いて2回目のTBIを行った。1回目または2回目の総線量は疾患の反応と血液所見によって決定した。この照射線量はJohnson¹⁰⁾の方法を参考にして決めたものである。

1回0.1Gyの線量は乳首の高さの左右側面の皮膚面より体中心までの深さを計算して照射した。この際、5個のTLDを症例1の患者の肛門内に挿入して初回照射時に深部線量を測定したが、その平均線量は0.0924Gyであった。線量率は200R/分(STD:100cm)に設定した。

照射野内の平坦度を調べるために、Mix-DPファントムを用い測定器ラドコンIIIにて測定した。Fig. 2に示す如く、照射野中心部より10cm間隔でGun側とTarget側を測定し、ほぼ均等な測定値がえられた。しかし60cmより減少傾向が見られ、80cmからは急激な減少傾向が見られる。

Fig. 3はコンクリート壁からの後方散乱による影響を調べたものである。距離の逆自乗則で算出した値と測定器ラドコンIII(3φビルドアップキャップ使用)の測定値を比較し、その増加分を後方散乱付加とした。測定は各距離で各々5回行い、その平均値と標準誤差を図示した。壁より80

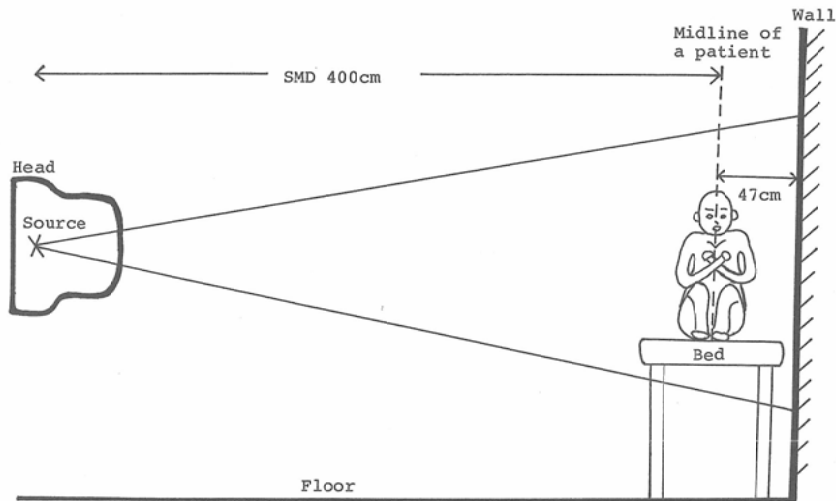


Fig. 1 Diagram of the position of a patient in relation to the radiation beam during TBI.

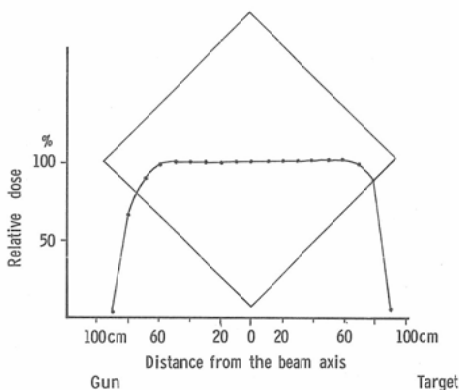


Fig. 2 Beam flatness along the diagonal of the field at 400cm from the source

cm ぐらいから, その影響が見られてくるが, 40 cm で 1% 弱, 20cm で約 1.5% の後方散乱付加が測定された。

効果判定

1984年 5 月 31 日現在にて患者の予後を追跡した。予後判明率は 100% である。TBI に対する効果判定を次の如く分類した。

CR (Complete Response) : 白血病細胞と病巣の消失および骨髓と末梢血の正常化。

PR (Partial Response) : 白血病細胞と病巣の減少が 50% 以上で 1 ヶ月以上持続し, 新しい病巣を生じない。

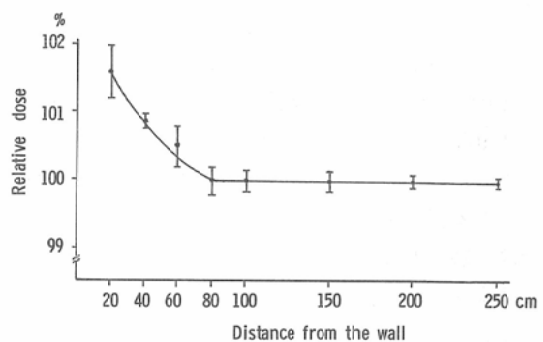


Fig. 3 Contribution of back-scattered radiation from the wall

NR (No Response) : 白血病細胞と病巣の減少が 25% から 50% の場合。

ED (Early Death) : 予定線量に達する以前に死亡し, TBI に対する効果が不明な場合。

III. 結 果

Fig. 4, 5 に全症例の総線量と照射による血液所見の変化を示した。TBI 前～中～後の白血球数, Hb 値, 血小板数を図示したものである。照射中に病状が悪化した症例 11, 12 の 2 例は, 各々 0.5Gy, 0.6Gy で照射を中止した。初回の TBI で予定線量を照射し得た残り 10 症例は 1Gy～1.5Gy が照射され, いずれもリンパ節腫大は減少し, 白血球数, Hb 値, 血小板数は急激に減少した。しかし, いず

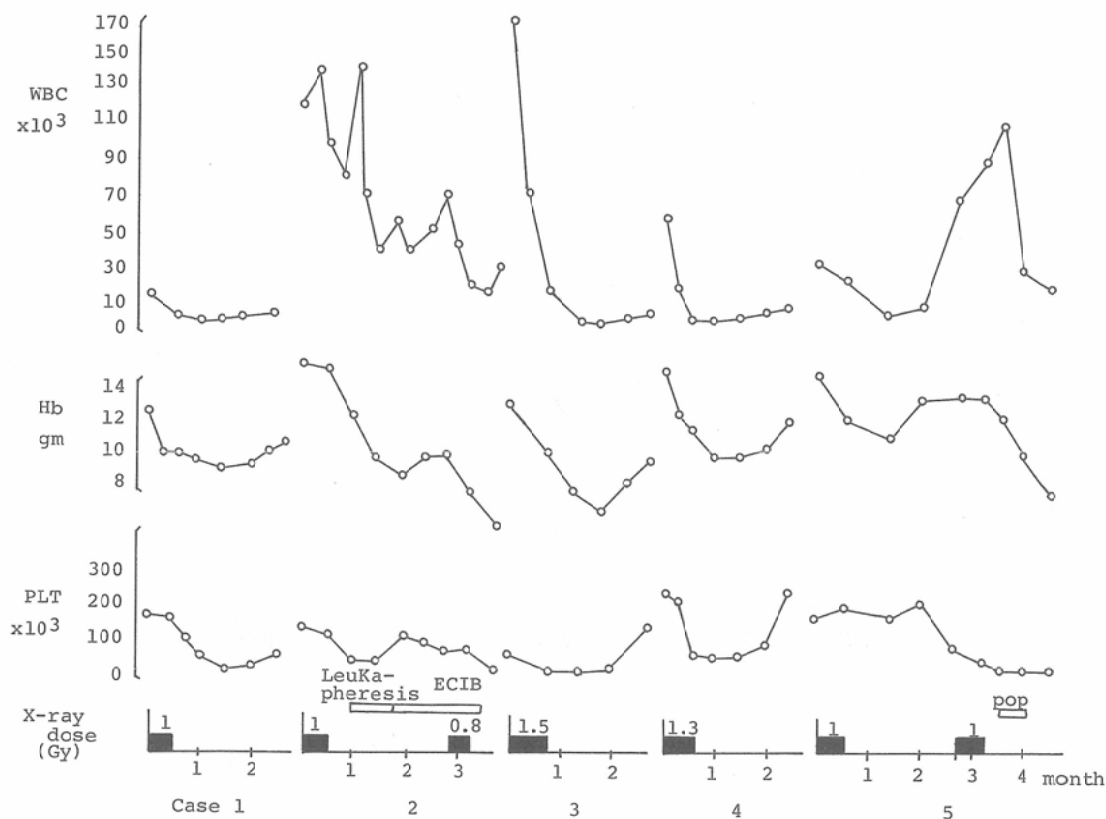


Fig. 4 Hematologic response to TBI in cases 1 to 5.

れも TBI 終了 1 カ月後より皮疹、リンパ節の増大傾向が認められ、症例 2, 5 は 2 回目の TBI をおこなった。しかし、2 回目の TBI あるいは初回の TBI に続く制癌剤の投与は、造血機能障害をさらに悪化させる傾向を示した。

照射中の患者の自覚症は食欲不振、全身倦怠感を軽度で認める程度で、照射を途中で中止する必要はなく、全身状態の良い患者は外来通院にても照射可能であった。

全症例の治療経過と予後を Fig. 6 に図示した。効果判定は CR 1 例, PR 6 例, NR 3 例, ED 2 例であった。各症例の予後を調べると、照射中病状の悪化した症例 11, 12 は照射中止後、各々 7 日目, 11 日目に死亡した。症例 6, 8, 9, 10 はいずれも予定線量を照射し得たが、病状の改善が得られぬまま 1 ~ 2 カ月で死亡した。症例 6, 8 には TBI 後に制癌剤オンコビン 0.5mg × 2 回、ビンクリスチン 2mg × 2 回を各々投与したが、その効果は認

められなかった。2回のTBIを施行した2症例(症例2, 5)のうち、症例2は初回のTBI後1ヵ月目にLeukapheresis (9.4×10^{11} cells)を1ヵ月間投与したが、血小板数とHb値の低下のためExtracorporeal irradiation of the blood (ECIB)に変更し、6,205rad/血液74.1Lを照射した。しかし、その効果なく、初回のTBI後4ヵ月目に死亡した。症例5は初回のTBIで白血球数が約3分の1に減少したが、2ヵ月半目に再び増加し、同時に皮疹も生じ2回目のTBIを行った。しかしその効果は無く、多剤化学療法POP(ペブレオマイシン、オンコビン、プレドニン)を試み、抗白血病効果は得られたが、肺炎を合併し、肺機能不全にて初回のTBI後4ヵ月半目に死亡した。症例1は23ヵ月後免疫機能低下を生じ肺炎で死亡し、症例7は10ヵ月後に再燃して現在再びTBI中である。症例3は3年後の現在再燃は認められず健在である。全症例の平均寿命は7.4ヵ月であり、現在12例

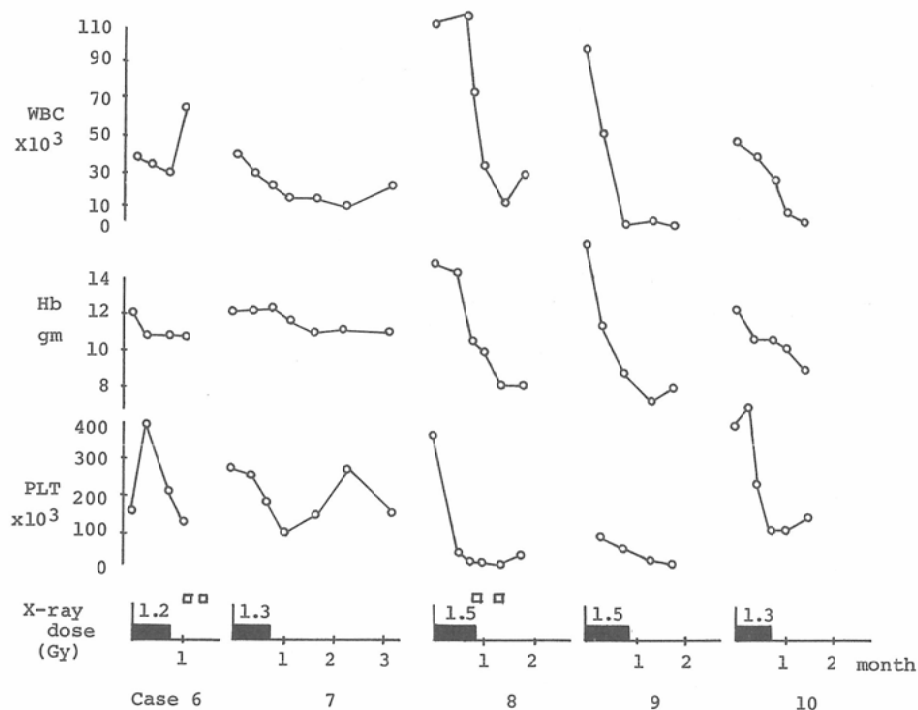


Fig. 5 Hematologic response to TBI in case 6 to 10.

□ : chemotherapy

Case	Response	Survival time (mo)	Cause of death
1	†	23	Pneumonia
2	NR	4	Pneumonia
3	CR	36+	—
4	PR	6	Lung abscess
5	PR	3	Pneumonia
6	NR	1	GI bleeding
7	PR	10+	—
8	NR	1.5	Renal failure
9	PR	2	Tumor death
10	PR	2	Sepsis
11	ED	0.3	Pneumonia
12	ED	0.3	Sepsis

Fig. 6 Follow-up of 12 patients

ECIB: Extracorporeal irradiation of the blood

中2例が生存中である。

皮疹に対するTBIの効果は症例5と症例6に一時的な消失が得られたが、その他の症例は殆ど変化は認められなかった。

肝腫および脾腫に対するTBIの効果はCRとPRの症例に認められNRの症例には認められなかった。

IV. 考 察

われわれは Johnson¹¹⁾の照射法を参考にして 1 回照射線量及び照射回数を決めたのであるが、Choi ら¹²⁾は 1 回 0.1Gy (3 回/W) または 0.15Gy (2 回/W) で計 1.5Gy/5Ws を照射しており、両者に治療効果及び副作用の点では差はなかったと報告している。Thar ら¹³⁾は最初 1 回 0.1Gy (5 回/W) で計 1.5Gy を照射し、4~6Ws の休止期間を置いて骨髄の回復を待ち、1.5Gy を追加している。しかし、この場合は骨髄機能抑制が強く、その後は計 1Gy で中止して 4~6Ws の休止期間を置き、1Gy を追加する方法に変えている。Dobbs ら¹⁴⁾は計 1.5Gy を 10 分割し、5 回/W または 2 回/W で照射し、後者に Response 期間の延長を認めたと報告している。また、Qasim¹⁵⁾は 1 回 0.1Gy (3 回/W) で計 1.8~2.2Gy を照射している。Dijk-Milatz¹⁶⁾は 1 回 0.1Gy (3 回/W) で最大 3.0Gy を照射し、Loeffler¹⁷⁾は 1 回 0.1Gy (5 回/W) で計 1.0Gy を照射し、2 カ月後に 2 回目の TBI をおこない、平均計 2.6Gy を照射している。このように各報告者による 1 回線量は 0.1 から 0.15Gy であり、1 週間当たりの回数が多い場合は、その分 1 回の照射線量は少なく、総線量も少ない。

TBI 時の患者の体位は、その施設の照射装置および治療室の広さによって規制されるが、多くは立位¹²⁾¹⁶⁾、座位¹³⁾、臥位⁵⁾のいずれかで行われている。すなわち、SMD を長くともれば立位、臥位で良く、短かくしかとれない場合は座位で行われる。われわれの施設は SMD が 400cm しかとれないために、TBI は立位や臥位では不可能で、座位にて照射し、Johnson¹¹⁾の体位と同じ半胎児位とした。一般に患者への照射は座位、臥位であれば左右より、立位であれば前後¹²⁾から照射されている。

1 回線量の 0.1Gy の計算は乳首の高さで計算したが、肛門内での測定値は 0.0924Gy となり、股部が座位の幅が幾分広がるのであろう。

頭頸部と下肢に対し遮蔽を行う施設⁶⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁸⁾もあるが、我々は今回の照射では、この頭頸部及び下肢に対する減衰体の使用はしなかったため、頭頸部及び下肢の中心軸部での線量は躯幹中心部での線量より多くなり、その計算値は組織/ピーク線

量比より $0.915 (\text{深さ} 8\text{cm}) - 0.775 (\text{深さ} 15\text{cm}) = 0.140$ となり、14% の線量増加となる。井上ら¹⁹⁾はファントムを用いて TLD で測定し、SMD 350cm の場合には頭頸部は 13~15% 増の線量が照射されるとしているが、中心軸までの深さが 8cm の時よく一致しているといえる。

患者の後方に位置するコンクリート壁からの後方散乱に関し、井上らは SMD 350cm の場合、壁からの距離が 40cm と 50cm で各々 3.6%、3.2% の付加が生じるとしている。われわれは SMD 400cm で、コンクリート壁からの距離が 20cm と 40cm で各々 1.5%、1.0% の付加となり、井上らに比べ 3.6 分の 1 となり低い付加であった。

照射野の平坦度測定に関し、われわれはほぼ均等な測定値が得られたが、井上らは中心部のみ少し低い値となっている。しかし、両側方は急激な低下がみられ、井上らと同じである。

線量率に関しては、われわれの装置は 200R/分の線量率 (STD: 100cm) に設定しているので、SMD 400cm のときは 1 分で $200\text{R}/4^2 = 12.5\text{R}$ の線量率で照射されることになる。Choi ら¹²⁾は 4.5~5R/分、Johnson ら⁷⁾は 6.1R/分、Loeffler¹⁷⁾は 3~19R/分で照射しており、線量率に関してはわれわれは Johnson らの約 2 倍であった。

TBI 中の血液所見は、全症例において、白血球数、Hb 値、血小板数の減少を認めたが、TBI 終了 1 カ月後にはいずれも増加傾向が認められた。Dobbs ら¹⁴⁾もわれわれとほぼ同じ総線量を照射しているが、TBI 終了後 4~5 週が血球数は最低であったとしている。一方、Qasim¹⁵⁾は 1 回 0.1Gy を週 3 回で計 1.8~2.2Gy を照射し、TBI 終了後 4 週目までには血球数は正常に戻っていたとしている。このように週 3 回では約 2Gy、週 5 回では 1Gy から 1.5Gy の総線量で血球数の回復は可能である。

再燃時の再 TBI や制癌剤の効果はいずれも期待できず、却って血小板数の低下が目立った。これは再治療による骨髄機能の低下および病状の悪化によるものと考えられる。諸家の報告¹³⁾¹⁶⁾でも再燃時の再 TBI や制癌剤の効果はあまり良くないようである。

TBIによる副作用に関して検討すると, 全身倦怠感, 食欲不振などで照射を途中で断念せざるをえない症例はなかった. 照射を中止した2例は, いずれもATLの悪化によるものであった.

TBIと制癌剤の効果の優劣に関し, 進行非ホジキンリンパ腫では, ほぼ同じ効果であるとされ²⁰⁾²¹⁾, 慢性リンパ白血病については, TBIの方が優位との報告²²⁾がなされている. ATLは制癌剤で治療した場合の平均寿命は3カ月前後(0.5カ月~21カ月)⁹⁾といわれているが症例により可成りバラツキが見られるようである. TBIで治療した今回の平均寿命は7.4カ月(0.3カ月~36カ月)で, やはり症例により可成りのバラツキが見られる. 長期生存例の症例1, 3を除いた平均寿命は3カ月となり, 制癌剤による平均寿命と大差ないようである.

Dobbsら¹⁴⁾は進行非ホジキンリンパ腫に対し, Hemibody irradiation (HBI) を制癌剤投与後に施行し, TBIよりも良い生存期間を報告している. 一方, Haefligerら²³⁾も進行リンパ腫に対しHBIがTBIよりもリンパ節のgrowth delayを示したと述べており, それが生存期間の延長につながるのではないかと報告している. しかし, Johnson¹¹⁾は進行リンパ肉腫に関しHBIの効果はTBI以上には認めていない.

今回, TBIのためのATL症例の選択にあたっては, いずれも新鮮例のみを選び, 既治療例は除外したが, 進行非ホジキンリンパ腫に関する諸家¹²⁾¹³⁾の報告では新鮮例にくらべて既治療例の効果が悪いとされている. われわれの例でもTBI後の再TBIや制癌剤療法は, いずれも初回TBIほどの効果が得られておらず, 既治療例に対するTBIの効果は今回の新鮮例以上には期待されないものと考えられる. しかし非ホジキンリンパ腫とは異なるATLに関しては既治療例に対してもその効果を検討してみる予定である.

V. 結 語

ATL 12例にTBIを施行し, ED 2例, NR 3例, PR 6例, CR 1例が得られた. その平均寿命は7.4カ月(0.3カ月~36カ月)となり, 制癌剤とほぼ同等な治療法と考えられた. 照射法の簡便さ

および副作用が少ない点で, TBIは試みに値する治療法と思われる.

TBIにてATLの治療をする機会を与えてくださった当医科大第2内科田村和夫博士(現在: 県立宮崎病院内科)を始め, 同医局の諸先生に感謝いたします. また, 線量測定に際して御協力を頂いた放射線技師, 高田卓雄, 広瀬哲雄, 山田正喜の諸氏に感謝します.

本論文の要旨の一部は第99回日本医学放射線学会九州地方会(57年2月7日)において発表した.

文 献

- 1) Paterson, R.: The treatment of malignant disease by radiotherapy, 2nd Ed., p. 441, 1963. Edward Arnold Ltd., London
- 2) Heublein, A.C.: A preliminary report on continuous irradiation of the entire body. Radiology, 18: 1051-1062, 1932
- 3) Thomas, E.D., Storb, R., Clift, R.A., Fefer, A., Johnson, F.L., Neiman, P.E., Lerna, K.G., Glucksberg, H. and Buckner, C.D.: Bone marrow transplantation (First of two parts). N. Engl. J. Med., 292: 832-843, 1975
- 4) Gale, R.P., Feig, S., Opelz, G., Territo, M., Young, L., Sarna, G., Fahey, M.J. and Cline, M. J.: Bone marrow transplantation in acute leukemia using intensive chemoradiotherapy (SCARI-UCLA). Transplantation Proceedings, 8: 611-616, 1976
- 5) Whitwam, J.G., Morgan, M., Pwen, J.R., Goolden, A.W.G., Spier, A.S.D., Goldman, J.M. and Gordon-Smith, E.C.: General anaesthesia for high-dose total body irradiation. Lancet, 128-129, 1978
- 6) Goolden, A.W.G., Goldman, J.M., Kam, K.C., Dunn, P.A., Baughan, A.S.J., McCarthy, D.M., Wprley, A.M., Gordonsmith, E.C., Samson, D., Catorisky, D. and Galton, D.A.G.: Fractionation of whole body irradiation before bone marrow transplantation for patients with leukemia. Brit. J. Radiol., 56: 245-250, 1983
- 7) Johnson, R.E., Foley, H.I., Swin, R.W. and O'Conor, G.T.: Treatment of lymphosarcoma with fractionated total body irradiation. Cancer, 20: 482-485, 1967
- 8) Johnson, R.E., Zelen, M. and Freireich, E.J.: Evaluation of human acute leukemia data using a muring leukemia model system. Cancer, 19: 481-484, 1966
- 9) 長嶺伸彦, 田村和夫, 荒木康彦, 清田正司, 岡山昭彦, 河野清秀, 橘 宜祥, 黒木 康, 成田博実: 宮崎地方の成人T細胞白血病31症例の臨床的側

- 面, 第16回日本血液学会抄録集, 468, 1984
- 10) Tamura, K., Okayama, A., Koga, K., Sagawa, K., Seita, M., Tachibana, N. and Tsuda, K.: Total body irradiation as a primary treatment for adult T-cell leukemia. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 14: 301—306, 1984
 - 11) Johnson, R.F.: Total body irradiation (TBI) as primary therapy for advanced lymphosarcoma. *Cancer*, 35: 242—246, 1975
 - 12) Choi, N.C., Timothy, A.R., Kaufman, S.D., Carey, R.W. and Aisenberg, A.C.: Low dose fractionated whole body irradiation in the treatment of advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*, 43: 1636—1642, 1979
 - 13) Thar, T.L. and Million, R.R.: Total body irradiation in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*, 42: 926—931, 1978
 - 14) Dobbs, H.J., Barrett, A., Rostom, A.Y. and Peckman, M.J.: Total-body irradiation in advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Brit. J. Radiol.*, 54: 878—881, 1981
 - 15) Qasim, M.M.: Total body irradiation in non-Hodgkin's lymphoma and its effect on bone marrow and peripheral blood. *Strahlentherapie*, 153: 232—235, 1977
 - 16) Van Dijk-Milatz, A.: Total-body irradiation in advanced lymphosarcoma. *Brit. J. Radiol.*, 52: 568—570, 1979
 - 17) Loeffler, R.K.: Therapeutic use of fractionated total body and subtotal body irradiation. *Cancer*, 47: 2253—2258, 1981
 - 18) Brix, F., Dühmke, E., Grommel, H., Hebhinghaus, D. and Jensen, M.: Optimierung der Dosisverteilung bei der Ganzkörperbestrahlung durch Kompensatoren. *Strahlentherapie*, 160: 108—113, 1984
 - 19) 井上俊彦, 堀 信一, 井上武宏: ライナック10 MVX 線を用いた全身照射法の線量分布について. *日本医放会誌*, 39: 277—282, 1979
 - 20) Young, R.C., Johnson, R.F., Canellos, G.F., Chabner, B.A., Brereton, H.D., Berard, C.W. and De Vita, V.T.: Advanced lymphocytic lymphoma: Randomized comparisons of chemotherapy and radiotherapy, alone or in combination. *Cancer Treat. Rep.*, 61: 1153—1159, 1977
 - 21) Skarin, A., Pinkus, G.S., Mysrowitz, R.L., Bishop, Y.M. and Moloney, W.C.: Combination chemotherapy of advanced lymphocytic lymphoma. *Cancer*, 34: 1023—1029, 1974
 - 22) Johnson, R.F. and U. Rühl: Treatment of chronic lymphocytic leukemia with emphasis on total body irradiation. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1: 387—397, 1976
 - 23) Haefliger, J.M., Peckham, M.J. and Steel, G.G.: Change in lymph node size following systemic irradiation for malignant lymphoma. *Clin. Radiol.*, 30: 5—10, 1979
 - 24) del Regato, J.A.: Total body irradiation in the treatment of chronic lymphogenous leukemia. *Amer. J. Roentgenol.*, 120: 504—520, 1974
 - 25) Chaffey, J.T., Rosenthal, D.S., Moloney, W.C. and Hellman, S.: Total body irradiation as treatment for lymphosarcoma. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1: 399—405, 1976