

平成 24 年 LCH 研究会学術集会プログラム

日時：平成 24 年 3 月 18 日（日）9:00 □ 12:00

場所：東京ステーションコンファレンス 605

東京都千代田区丸の内一丁目 7 番 12 号 サピアタワー 6 階

日本 LCH 研究会、ヤクルト本社共催

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「乳児ランゲルハンス細胞組織球症の標準治療の確立と新規治療法の開発」班後援

開会の辞：森本 哲（自治医科大学 小児科）

I. JLSG-96/02 の追跡調査報告（9:10 □ 9:40）

座長：工藤 寿子（静岡県立こども病院 血液腫瘍科）

JLSG-02 多臓器型の治療成績について	自治医科大学 小児科	森本 哲
JLSG-02 多発骨型の治療成績について	京都府立医科大学 小児発達医学	今村俊彦
JLSG-96 の長期経過について	成育医療研究センター 固形腫瘍科	塩田 曜子

II. 症例検討（9:40 □ 11:00）（発表 8 分、質疑 3 分）

セッション 1 座長：田内 久道（愛媛大学医学部 小児医学）

1. 治療抵抗性 LCH に対する Cladribine の有効性：4 例の経験から

佐藤 真穂、菊地 広朗、近藤 統、澤田 明久、安井 昌博、井上 雅美
大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科

2. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) が有効と考えられた頭蓋内多発腫瘤を呈した治療抵抗性の若年性黄色肉芽腫の 1 例

増澤 亜紀¹⁾、塩田 曜子¹⁾、宇野 光昭¹⁾、清谷 知賀子¹⁾、中澤 温子²⁾、師田 信人³⁾、堀川 玲子⁴⁾、宮崎 治⁵⁾、正木 英一⁵⁾、熊谷 昌明¹⁾、森 鉄也¹⁾
国立成育医療研究センター 腫瘍科¹⁾、病理診断部²⁾、脳神経外科³⁾、内分泌代謝科⁴⁾、放射線診断部⁵⁾

3. 中枢神経再発に対する 2-CdA 療法 3 年後に MDS を発症した、初期反応不良リスク臓器浸潤陽性 LCH

の 1 例

翁 由紀子、森本 哲、伊東 高峰、増澤 亜紀、柏井 良文、郡司 勇治、桃井 真里子
自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科

セッション 2 座長：神菌 淳司（北九州市立八幡病院 小児救急センター）

4. 硬化性胆管炎を伴った難治性多臓器型 LCH の一男児例

天野 敬史郎¹⁾、岩本 彰太郎¹⁾、櫻井 直人¹⁾、東 英一¹⁾、堀 浩樹¹⁾、駒田 美弘¹⁾、小池 勇樹²⁾、大竹 耕平²⁾、井上 幹人²⁾、内田 恵一²⁾、杉本 寛子³⁾、今井 裕³⁾、白石 泰三³⁾、中澤 温子⁴⁾、

都築 豊徳⁵⁾

三重大学医学部 小児科¹⁾、小児外科²⁾、腫瘍病態解明学³⁾、国立成育医療センター 病理部⁴⁾、
名古屋第二赤十字病院 病理部⁵⁾

5. Lipo-DEX が有効だった LCH の一例

秋山 康介、康 勝好、磯部 清孝、森 麻希子、安井 直子、関 正史、高橋 寛吉、加藤 元博、花田 良二
埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科

6. 急性リンパ性白血病に対する維持療法中にランゲルハンス組織球症を発症した 1 例

横川 裕一、山岡 正慶、横井 健太郎、湯坐 有希、秋山 政晴、井田 博幸
東京慈恵会医科大学 小児科

7. 頸椎病変を伴った肺ランゲルハンス細胞組織球症の 1 例

板橋 寿和^{1,2)}、早川 潤¹⁾、竹下 輝¹⁾、阿部 正徳²⁾、植田 高弘¹⁾、高瀬 真人²⁾、前田 美穂¹⁾
日本医科大学 小児科¹⁾、日本医科大学多摩永山病院 小児科²⁾

III. 特別講演 (11:00 □ 12:00)

座長：石井 榮一 (愛媛大学医学部小児医学)

LCH 晩期障害としての中樞神経変性疾患

今宿晋作

高砂西部病院 顧問

閉会の辞：今村俊彦 (京都府立医科大学 小児発達医学)

一般演題 1

治療抵抗性 LCH に対する Cladribine の有効性：4 例の経験から

佐藤 真穂、菊地 広朗、近藤 統、澤田 明久、安井 昌博、井上 雅美
大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科

【はじめに】LCH 患者の予後は総じて良好とはいえ、臓器浸潤の有無や初期治療に対する反応性により様々である。ハイリスク症例や再発症例に対して、近年 Cladribine (2-CdA) による治療が報告されるようになり、その有効性が期待されている。今回われわれは、2-CdA を投与した治療抵抗性 LCH 症例を 4 例経験したので報告する。【症例】症例 1：1 歳男児、MM type。発症時、多量の胸腹水、肝脾腫による呼吸障害をきたし、全身状態は不良であった。JLSG-02 の寛解導入療法で PR であり、2-CdA 3mg/m²/day x 5days (CdA-3) を 1 コース施行後、5 mg/m²/day x 5days (CdA-5) を 7 コース施行した。2 コース後に肝脾腫が消失し、初診時 2.4x10⁴ U/mL あった sIL2R は計 8 コース終了後に 986 U/mL まで低下し、有効と判断した。副作用として好中球減少と好酸球増多を認めた。治療終了後 3 年が経過し寛解を維持している。症例 2：14 歳男児。3 歳時に SM type (骨病変) を発症。後に CNS 病変もきたし、頻回再発を繰り返していた。CdA-3 を 1 コース施行後、CdA-5 を施行した。投与終了後 10 日目に、突然意識レベルの低下、けいれん、無呼吸発作などの CNS 症状の増悪を認めた。HDIVIG で病状は改善した。2-CdA 投与を契機に CNS 病変が増悪した可能性を否定できない。症例 3：1 歳男児、MM type。JLSG-02 の maintenance A 終了時に再燃し、CdA-5 を計 5 コース施行した。3 コース後から sIL2R が正常化し有効だった。副作用として発疹、好酸球増多を認めた。骨髄抑制が 5 コース目に認められ、血小板減少が遷延した。治療終了後 1 年半が経過し寛解を維持している。症例 4：1 歳男児、MM type。JLSG-02 の寛解導入療法で NR であり、CdA-5 を計 4 コース施行した。画像上病変は縮小したが sIL2R は上昇傾向であり、2-CdA+CA を施行した。この後 sIL2R は低下し、CA の併用が有効と考えられた。さらに HDCA を施行し、治療を終了した。治療終了後 1 年が経過し寛解を維持している。【まとめ】治療抵抗性 LCH 症例に対する 2-CdA の有効性が示唆された。しかしながら、CNS 病変に対して重篤な症状を惹起するとの報告もあり、慎重に投与する必要がある。2-CdA の有効性・副作用を明らかにするために、難治性 LCH を対象とする前向き臨床研究が切に望まれる。

一般演題 2

2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) が有効と考えられた頭蓋内多発腫瘍を呈した治療抵抗性の若年性黄色

肉芽腫の 1 例

増澤 亜紀¹⁾、塩田 曜子¹⁾、宇野 光昭¹⁾、清谷 知賀子¹⁾、中澤 温子²⁾、師田 信人³⁾、
堀川 玲子⁴⁾、宮崎 治⁵⁾、正木 英一⁵⁾、熊谷 昌明¹⁾、森 鉄也¹⁾
国立成育医療研究センター 腫瘍科¹⁾、病理診断部²⁾、脳神経外科³⁾、内分泌代謝科⁴⁾、放射線診断部⁵⁾

【はじめに】若年性黄色肉芽腫 (JXG) は、Histiocytic disorder の一疾患であり、免疫染色で CD68 陽性、CD1a 陰性、また多くは S100 蛋白陰性の特性をもつ。ほとんどが皮膚病変のみで自然退縮するが、約 5% に多臓器浸潤し治療介入を要する全身型がある。我々は、頭蓋内に大小多数の腫瘍を呈する難治性 JXG 症例を経験したので報告する。【症例】4 歳男児。多飲、多尿を主訴に近医で、鞍上部腫瘍に伴う中枢性尿崩症と診断。DDAVP 開始で経過観察されていたが、1 年後に歩行障害、傾眠、嘔吐が出現。頭蓋内および脊髄に多発する結節腫瘍を認めた。前医の生検で JXG と診断。ステロイドパルス療法で神経症状の一時的な回復がみられるも、腫瘍病変は不変であり、類縁疾患である LCH 型の治療 JLSG-02 protocol (VCR、AraC、PSL) に準じ 4 週間施行。しかし、徐々に ADL 低下、ステロイド依存性に意識の変動があり、加療後 74 日目に当院に転院。通常 LCH 型治療に反応不良であり、2CdA と大量 AraC 療法を開始したが、腫瘍による急激な頭蓋内圧亢進症状が増悪し、緊急開頭減圧術を要した。水頭症は認めなかった。頭蓋内圧をモニタリングしながら治療再開し、腫瘍縮小に伴い意識レベルは緩徐に改善。以降は、2CdA の単独療法 (5 mg/m²/d、5 日間) 5 コース繰り返した。最初 2 コースまでは、腫瘍縮小あるいは一部消失したが、以後は腫瘍径や分布に変化が得られなくなり治療中止。最終治療から 5 ヶ月経過し、現在のところ増大はない。【考察】JXG、LCH は、ともに自然軽快例から難治例まで存在する。LCH の経過中に JXG のように CD1a 陰性へ組織像が変化し病勢増悪する例が報告されている。本例のような脳実質内に多発結節の浸潤形式を呈する JXG の報告は稀であるが、中枢神経移行が良いとされる 2CdA が病勢制御に有効であったと考えられた。

一般演題 3

中枢神経再発に対する 2-CdA 療法 3 年後に MDS を発症した、初期反応不良リスク臓器浸潤陽性 LCH の

1 例

翁 由紀子、森本 哲、伊東 岳峰、増澤 亜紀、柏井 良文、郡司 勇治、桃井 真里子
自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科

【はじめに】 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) は、再発および難治性 LCH のサルベージ療法として有効であり、特に、腫瘍性中枢神経病変に奏功した例が報告されている。今回我々は、中枢神経再発に対する 2-CdA 療法 3 年後に MDS を発症した、初期治療反応不良リスク臓器浸潤陽性 LCH を経験したので報告する。【症例】 5 歳女児。1 か月時に、皮疹、血球貪食症候群を発症し、皮膚生検で LCH (多臓器型リスク臓器浸潤陽性：肝・脾・造血器) と診断した。JLSG-02 プロトコールに則り、寛解導入療法 A を行うも反応不良で、導入 B1 に移行し寛解となり、維持療法 B・C を行い、治療を終了した。この間に cyclophosphamide (CPM) が 180 mg/kg 投与された。治療終了 2 か月後 (1 歳 10 か月時)、新たな皮疹、右小脳テント腫瘍、右肺野小結節が出現した。皮疹の生検により LCH 再発と診断し、2-CdA 療法 (5 mg/m² x 5 日間、3 週毎) を開始した。6 コース終了時、右肺野の小結節は消失したが、右小脳テント腫瘍は残存したため、3 コース追加した。2-CdA 治療中は、軽度の骨髄抑制と好酸球増多を認めたが、どちらも速やかに回復した。9 コース終了時 (2 歳 6 か月) に右小脳テント腫瘍は消失し治療を終了し、その後、LCH 再発はなかった。5 歳 3 か月頃 (2-CdA 終了後 2 年 10 か月) より血小板低下が出現し、3 万台まで低下した。白血球数 5000-6000 / μ l、好中球 50-60%、ヘモグロビン 12 g/dl 前後、網状赤血球 7 万/ μ l と、血小板以外は保たれていた。骨髄検査で芽球の増加はなく、染色体は正常核型であったが、2 系統の形態異常 (micromegakaryocytes と pseudo-pelger 核異常) を認め、MDS (RCMD) と診断した。【考察】 2-CdA 関連 MDS は、アルキル化剤併用例に多いが、アルキル化剤による二次性 MDS よりも早期に発症する特徴がある。本例は、CPM と 2-CdA の両者が使用されており、2-CdA 使用後早期に MDS を発症した。LCH の治療において 2-CdA は、一次治療に対し反応不良で CPM を投与された例に用いられることが多い。そのような例では、MDS 発症に特に注意を要すると考えられる。

一般演題 4

硬化性胆管炎を伴った難治性多臓器型 LCH の一男児例

天野 敬史郎¹⁾、岩本 彰太郎¹⁾、櫻井 直人¹⁾、東 英一¹⁾、堀 浩樹¹⁾、駒田 美弘¹⁾、小池 勇樹²⁾、大竹 耕平²⁾、井上 幹人²⁾、内田 恵一²⁾、杉本 寛子³⁾、今井 裕³⁾、白石 泰三³⁾、中澤 温子⁴⁾、都築 豊徳⁵⁾
三重大学医学部 小児科¹⁾、小児外科²⁾、腫瘍病態解明学³⁾、国立成育医療センター 病理部⁴⁾、名古屋第二赤十字病院 病理部⁵⁾

【はじめに】多臓器型ランゲルハンス細胞組織球症 (MS-LCH) には治療抵抗性な症例があることは知られている。今回、我々は硬化性胆管炎にて発症した MS-LCH に対し、生体肝移植を試みるも、その甲斐なく亡くなられた男児例について、剖検所見も含め報告する。

【症例】2歳8カ月の男児。入院10日前から白色便、3日前から眼球黄染を認め近医を受診。腹部CTにて胆嚢、肝内胆管および総胆管の結石を指摘され、当院小児外科へ紹介入院となった。入院時、頭部中心に脂漏性湿疹様の皮膚病変を認めた。同病変は乳児期から認めており脂漏性湿疹として扱われ治療されてきたが軽快しなかったことから皮膚生検を施行し、LCHと診断。また、CTにて上顎洞に腫瘍性病変を認め、周囲の骨融解像も認めた。そこで結石除去術にくわえて肝内胆管にTチューブ留置術を施行。同時に施行した肝および上顎腫瘍生検にてLCHの浸潤を認めた。以上から硬化性胆管炎を伴う多臓器型LCH(皮膚、骨(上顎)、肝臓)の診断からJLSG-02プロトコールにて治療開始。InductionAを開始して1クールを終え、肝内胆管周囲の病変が進行し、Progressive Diseaseの判断からInductionB2(3クール)を施行もStable DiseaseからInduction Failureと判断。次に、Cladribine(5 mg/m²/day 連日5日間を3週間毎、2クール)単剤投与するも皮膚症状の改善は乏しく、腹部MRI上もStable Diseaseと判断。これらの経過から、根治のためには造血幹細胞移植を必要と判断したが、頻回再発性の細菌性胆管炎に加え硬化性胆管炎の増悪から、準緊急的に生体肝移植を施行した。しかし術後肺炎合併のコンパートメント症候群から感染症及びARDSにて逝去した。稀である硬化性胆管炎合併のMS-LCHの死亡症例を経験したので剖検病理所見と合わせ報告する。

一般演題 5

Lipo-DEX が有効だった LCH の一例

秋山 康介、康 勝好、磯部 清孝、森 麻希子、安井 直子、関 正史、高橋 寛吉、加藤 元博、花田 良二
埼玉県立小児医療センター 血液・腫瘍科

症例は3歳6か月の女兒。2歳10か月時に、繰り返す発熱、頸部リンパ節腫脹と、眼球突出を認め、CRPも23 mg/dLと高値であったため、精査加療目的に入院した。既往に1歳時にEBウイルス関連血球貪食症候群で入院加療を要したことがある。今回の入院後、頸部リンパ節生検にてLCHと診断し、精査の結果、多発骨病変（頭蓋骨、肩甲骨、肋骨、腰椎、腸骨）、頸部リンパ節腫脹、黄色腫を認め、多臓器多発型と判断した。また、頭部MRIではT1強調像で下垂体後葉の高信号の消失を認め、尿崩症も合併していた。診断時に貧血を認めたため、骨髓検査では浸潤を確認できなかったが、リスク臓器ありと判断した。JLSG-02レジメンを用いて治療を開始した。寛解導入療法Aの後、速やかに解熱し、骨病変、尿崩症、貧血も改善したが、頸部リンパ節腫脹は僅かに縮小を認めるのみで、治療反応性は不良と判断し、寛解導入療法Bを開始した。頸部リンパ節腫脹は治療に反応し縮小したが、その後も、治療相開始前に発熱およびCRP上昇がみられ、化学療法を開始すると解熱することを繰り返し、病勢のコントロールが困難と考え、PSLを2mg/kgで開始した。PSL開始後は速やかに解熱が得られCRPも低下したが、PSLを漸減し1mg/kgより減量すると発熱・CRP上昇が再燃しPSL依存性となっていった。治療方針として、2-CdA+Ara-C投与や造血幹細胞移植も検討したが、骨病変は改善してきていること、頸部リンパ節腫脹はほぼ消失したこと、尿崩症は改善したことを考慮し、ステロイドが組み込まれている維持療法BにCyA、6-MPを併用し、PSLと炎症巣に強力に作用するLipo-DEXを交互に投与し治療を行った。Lipo-DEX導入後は、更に骨病変は改善し、発熱やCRPの上昇は認めず、現在維持療法Bの3分の2が終了し、依存性になっていたPSLを0.5mg/kgまで漸減することができている。本症例の今後の治療方針につき、同様の症例をご経験されている先生方にご意見を頂きたい。

一般演題 6

急性リンパ性白血病に対する維持療法中にランゲルハンス組織球症を発症した 1 例

横川 裕一、山岡 正慶、横井 健太郎、湯坐 有希、秋山 政晴、井田 博幸
東京慈恵会医科大学 小児科

【はじめに】T細胞型急性リンパ性白血病（T-ALL）にLCHが続発した症例を経験したので報告する。【症例】9才男児。7歳時にT-ALLと診断され、TCCSG ALL07-16-02 HEX/BFM95化学療法を受けて、維持療法を行っていた。入院8週間前から体幹を中心に小丘疹が出現、入院2週間前からみられた咳嗽が増強したため入院となる。血液検査では、CRP 3.52 mg/dl、sIL-2R 1310 IU/ml、*C. pneumoniae* IgM 1.96 と陽性であった。骨髓検査では芽球や貪食像を認めなかった。胸部 Xp で両下肺野に淡い陰影を認めたが、CT では肺炎像はなく、肺血管影増強を認めるのみであった。皮膚生検で、皮疹はLCHによるものと診断。しかし、胸部 Xp と CT で典型的なLCH像を認めなかったこと、*C. pneumoniae* IgM 陽性であったことから、肺病変はLCHによるものか判断に苦慮した。抗生剤とステロイド点滴・吸入を開始。その後、*C. pneumoniae* IgG 陽性化を認めなかったことからクラミジア肺炎の可能性は低いと考えた。CMV肺炎とカリニ肺炎も検査所見から否定的であった。肺病変もLCHの判断の下、入院18日目からJLSG-02 induction Aを開始。しかし、入院30日目に急激に呼吸状態が悪化。胸部CTで肺血管陰影増強と小葉間隔壁肥厚に加えて、スリガラス様陰影が出現。間質性肺炎の悪化と判断し、mPSLとIVIG投与を開始。入院31日目に人工換気を開始。血液ガス分析は、A-aDO₂ 425 Torr、P/F比 156。心エコーで右心系拡大、収縮期肺動脈圧 60~70 mmHgと高値を示し、ARDSと診断、NO投与を開始した。入院34日目に呼吸不全で死亡した。【考察】本症例の死因となったARDSにLCHがどのように関与しているのかは、剖検できなかったため確定できなかった。しかし、画像所見と呼吸器症状から、LCHに伴う肺高血圧症がベースにあると考えられた。さらに、初発時T-ALL細胞とLCH皮膚生検組織において同一TCR γ 鎖遺伝子再構成パターンをサザンブロット法とPCR法で認め、T-ALLとLCHの細胞クローンが共通幹細胞由来の可能性が考えられた。

一般演題 7

頸椎病変を伴った肺ランゲルハンス細胞組織球症の1例

板橋 寿和^{1,2)}、早川 潤¹⁾、竹下 輝¹⁾、阿部 正徳²⁾、植田 高弘¹⁾、高瀬 真人²⁾、前田 美穂¹⁾
日本医科大学 小児科¹⁾、日本医科大学多摩永山病院 小児科²⁾

症例は7歳男児。持続する頸部痛、両肩痛を主訴に日本医大多摩永山病院整形外科を受診した。頸椎単純X線写真でC6に骨融解、胸部単純x線写真で両側肺野にびまん性の網状索状影が認められ、同病院小児科に入院した。体幹部に皮疹を認め、胸部・頸椎CTで両側肺門リンパ節腫大、びまん性の小葉間隔壁肥厚、C6骨融解像を認めた。ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)、結核、悪性腫瘍、サルコイドーシスなどを疑ったが、ツベルクリン反応陰性、胃液塗抹検査陰性、胃液PCR陰性で結核は否定的であった。発熱はなく、血液検査ではACEが38 IU/l、NSEが22 ng/mlと軽度上昇を認めた他には特記すべき所見はなかった。骨シンチでは頸椎に、Gaシンチでは頸椎及び両肺野にびまん性の集積を認めた。頸椎MRIではC4-C7にかけて腫瘤を認めた。胸腔鏡下肺生検を施行し、組織の免疫染色でCD1a、S-100、CD207(Langerin)陽性であったため、LCH(MM型)と診断した。その後日本医大付属病院に転院し、JLSG-02プロトコールで治療を開始した。転院当初は頸部痛が強く、軽度の呼吸困難を認め、酸素投与、鎮痛剤の定期的な投与を行った。Induction A開始後は、疼痛は軽快し、呼吸状態も安定した。しかし治療後ステロイドの減量を開始したところで原疾患が原因と思われる発熱を認めるようになった。胸部では結節影、網状影が若干の改善を認めたものの依然広範囲に残存し、頸部の腫瘤も一部残存を認めPRと判断し、次の治療としてB1を選択した。B1の治療中もステロイド休薬中は発熱を必ず認めたためプロトコール上ステロイド休薬中の期間も1mg/kgのPSLの投与を余儀なく施行している。7歳の患児に発症したMM型LCHはまれであり、今回その治療経過を報告するとともに診療上の問題点を提示する。

特別講演

LCH 晩期障害としての中枢神経変性疾患

今宿晋作

高砂西部病院 顧問

以前はLCHにおいて晩期障害となる中枢神経（CNS）病変といえば視床下部・下垂体系病変による中枢神経尿崩症（CDI）が先ず考えられた、とあってよい。ここ10年余りの間にMRI検査の普及もあり、また疾患の重篤性もあってLCH 晩期障害としての中枢神経変性疾患（neurodegenerative CNS disease; ND-CNS-LCH）に注目が集まっている。

ND-CNS-LCHとはLCH活動性病変あるいはLCHの既往がある症例で、脳MRI所見として左右対称的な病変が小脳あるいは大脳基底核にみられるものを指す。小脳では小脳灰白質がT2強調で高信号、T1強調で低または高信号を示し、時に周辺の小脳白質領域にまで拡がる。基底核はT1強調で高信号、T2強調では種々（低または高信号）を示す。

病変が初期であれば神経症状を伴わずMRI所見のみ陽性を示す例もあるが、通常、時間とともに種々の神経症状が発現する。運動機能低下には失調歩行、構音障害、視機能低下、聴力障害などが含まれる。認知機能（記憶、見当識、計算、など）の障害、情緒障害が出現する。学童期には学力低下が著明になる。日常生活能力が進行性に低下する。

このような病変はLCH症例の数%(1%-3%、最大4%とする報告もある)に発現し、徐々に神経変性・退行性の異常を来し成人期に至る。自験例や報告例ではLCHの発症後、平均して3年くらいで脳MRI上、異常所見が見つかることが多く、7年後頃から神経症状を呈し始める。一旦、神経症状が出始めると徐々に進行する。このような症例のなかにはLCHの既往に注意が払われずに脊髄・小脳変性疾患として取り扱われてきた例もある。

ND-CNS LCHの発症をどのように予防するか、予防は可能なのか、一旦発症したND-CNS-LCHの進行をどのように食い止めることができるのか、私達が手にしている情報はあまりにも少ない。本疾患に対する取り組みについて、世界での動向を述べ、この疾患について一緒に考える機会に出来ればと思う。