

原著

2012～2017年の小児百日咳79例の臨床的検討

森 俊彦¹⁾ 星野 恵美子¹⁾ 平川 賢史¹⁾ 黒岩 由紀¹⁾

要旨 2012年1月から2017年12月までの期間に79例の百日咳を経験した。百日咳の検査診断は、17例は培養陽性、1例はLAMP法陽性、61例は血清診断（16例はペア血清で抗PT-IgG抗体が2倍以上に上昇、3例は百日咳菌-IgM/IgA抗体陽性、1例はワクチン未接種者で抗PT-IgG抗体陽転、41例は抗PT-IgG抗体 ≥ 100 EU/mL）によった。ワクチン未接種者は16例（20%）であった。1歳未満は全例（15例）が6か月未満であり、2例は4種混合ワクチン1回接種であったが、残りの13例はワクチン未接種で、そのうち11例は3か月未満で、現行のワクチン接種開始年齢に達していなかった。4歳以降は60例中49例がワクチン既接種で、ワクチン未接種者は1例のみであった。乳児百日咳の多くは3か月未満であり、現在我が国では、2種混合として、11～12歳児にDT接種が行われているが、早急に百日咳ワクチンを加えたスケジュールに変更すべきで、さらには、4種混合ワクチンの開始年齢を現行の生後3か月以降を2か月に変更することを考慮すべきである。

はじめに

百日咳は、ワクチン予防可能疾患（vaccine preventable diseases; VPD）の一つに含まれている。しかし、乳児期に接種されたワクチンの免疫効果は4～12年で消失してしまうため^{1,2)}、年長児は百日咳の感受性者となり、百日咳菌を保菌した、青年・成人は重篤化しやすい乳幼児の感染源となる^{3,4)}。

本邦における百日咳は、1982年以降全国約3,000の小児科定点から報告される5類感染症・定点把握疾患となっていた（図1）。そのため、疾病負担全体を評価するための、入院などの重症例や死亡例、成人例などを正確には把握することができなかった。2018年1月から感染症法に基づく届け出基準が改正され、百日咳は全数把握疾患となり、これまでの臨床診断によるものから、適切な検査診断で百日咳と診断された症例は年齢を問わず報告す

ることとなった。また、百日咳の診断基準も2017年に改訂されて、血清診断には百日咳菌-IgM/IgA抗体の測定が加わった⁵⁾。これにより、今後は本邦における百日咳の年齢構成、ワクチン接種の有無、重症度がより明確になっていくものと期待されている。

今回、百日咳が全数把握疾患となる以前の2012年1月から2017年12月までの6年間に当院で経験した小児百日咳79例の臨床的検討を行ったので報告する。

II. 対象および方法

対象は、2012年1月から2017年12月の6年間にNTT東日本札幌病院で連続性の咳嗽発作や長期間続く咳嗽などの症状から、百日咳を疑い、病原体診断を行い百日咳と診断された79例である。百日咳の診断は病原体診断として培養陽性、

Key words : 小児, 百日咳, 血清診断, 抗PT-IgG抗体, 百日咳菌-IgM/IgA抗体

1) NTT東日本札幌病院小児科

連絡先: 森 俊彦 〒060-0061 札幌市中央区南1条西15丁目 NTT東日本札幌病院

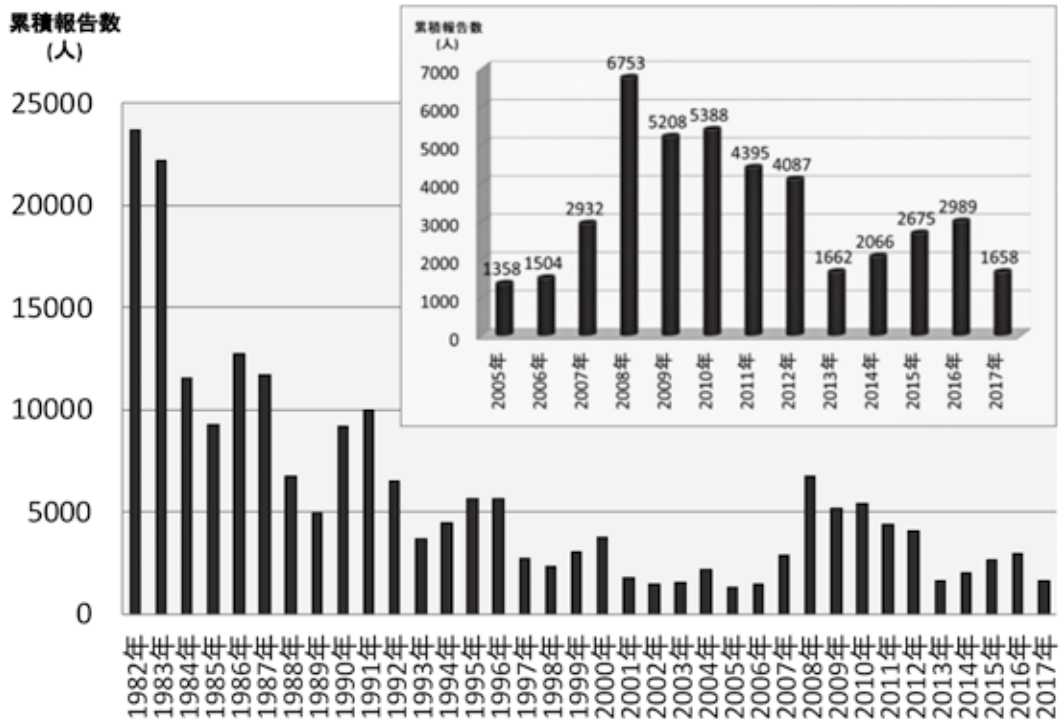


図1 百日咳患者累積報告数の推移

感染症発生動向調査 (IDWR) 速報データ 2017 年 52 週より作成

LAMP 法陽性、血清診断では百日咳菌-IgM/IgA 抗体陽性、EIA 法でワクチン未接種者では抗 PT-IgG 抗体 ≥ 10 EU/mL、ワクチン既接種者及び不明者では抗 PT-IgG 抗体がペア血清で2倍以上の増加を示すか、単独血清で抗 PT-IgG 抗体 ≥ 100 EU/mL を示したものとした。単独血清で抗 PT-IgG 抗体 ≥ 100 EU/mL のみで診断した症例は、2 週間以上続く咳嗽があり、発作性咳嗽、吸気性笛声、咳き込み嘔吐、無呼吸のいずれかの症状を認めた症例とした。79 例のワクチン接種状況、臨床像、血液検査所見、治療等について診療録より後方視的に検討した。

統計学的検討は、年齢、白血球数、リンパ球比率、CRP 値は Mann-Whitney U 検定を、その他は χ^2 乗検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

本研究は疫学研究に関する倫理指針を遵守し、NTT 東日本札幌病院の倫理委員会で審査され承認を受けた (承認番号 18-00044)。本研究は、侵襲及び介入を伴わず、人体から取得された試料を用いない研究であるため、研究対象者から文書または

口頭による同意は得ないこととした。研究についての情報は研究対象者に公開 (病院ホームページへの掲載: オプトアウト) した。

II. 結 果

1. 患者背景 (図 2, 図 3)

百日咳の年齢分布では、平均 7.1 ± 4.6 歳 (中央値 7.8 歳) で、1 歳未満が 15 例 (19%) で、4 歳以上が 60 例 (76%) であった。性別では、男児 31 例 (39%)、女児 48 例 (61%) と女児が多かった (図 2)。6 年間の症例数では、2012 年は 33 例と多かったが、2013 年以降は 10 例以下となっていた。2016 年は 17 例と増加傾向にあり、それは主に 4 歳以上 10 歳未満の症例の増加によっていた。2017 年は 6 例と少なくなっていた (図 3)。

2. 百日咳の診断 (図 4)

百日咳の診断は、17 例は培養陽性によった。うち、12 例は 1 歳未満で、13 例はワクチン未接種であった。培養検査は平均で 12 病日に行われ、28 病日以降は分離されなかった。12 例はペア血清でも

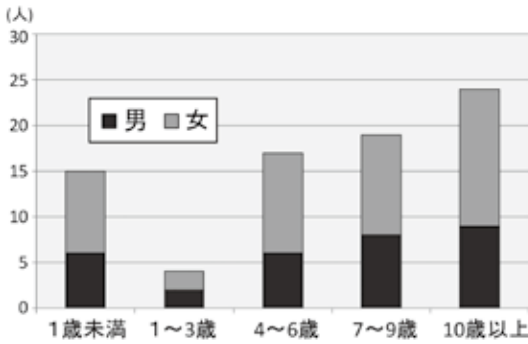


図2 百日咳患者の年齢分布と性別

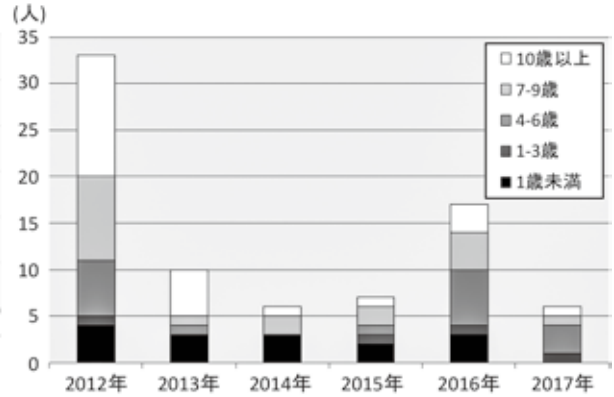


図3 百日咳の年度別・年齢階層別症例数

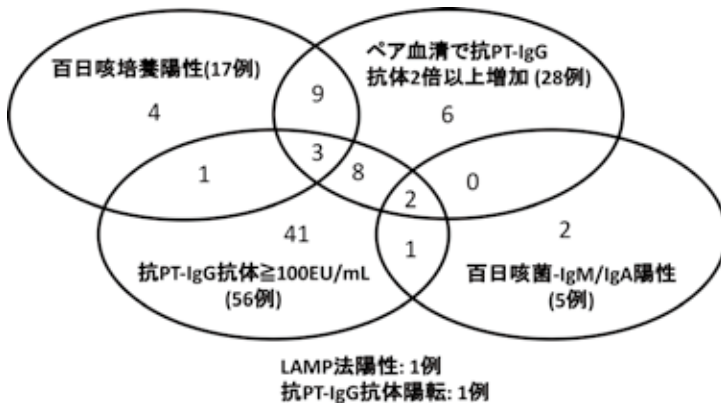


図4 百日咳の診断根拠

抗PT-IgG抗体が2倍以上の上昇あり、1例は抗PT-IgG抗体 \geq 100EU/mLであった。

LAMP法は2016年11月に保険収載となった以降で行っているが、LAMP法で診断されたのは1例のみであった。

血清診断は74例で行っており、28例はペア血清で抗PT-IgG抗体の2倍以上の上昇(12例は培養陽性)、1例はワクチン未接種者で抗PT-IgG抗体 \geq 10EU/mLで、5例は百日咳菌-IgM/IgG抗体陽性(2例はペア血清で抗PT-IgG抗体の2倍以上の上昇もあり)で、41例は単血清で抗PT-IgG抗体 \geq 100EU/mLのみでの診断であった。

尚、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017の百日咳診断基準・百日咳臨床診断例の検査での確定フローチャート⁵⁾による「確定百日咳」は培養もしくはLAMP法陽性の18例とペア血清で2倍以上上昇の16例の34例であった。4例(百日咳菌-IgM/IgA抗体陽性の3例とワクチン未接種で抗

PT-IgG抗体 \geq 10EU/mLの1例)は「百日咳の可能性が高い症例」となり、抗PT-IgG抗体 \geq 100EU/mLの41例は「百日咳の可能性は高いが確定できない症例」となった。

3. 百日咳含有ワクチン接種状況 (図5, 図6)

百日咳含有ワクチンの接種状況では、16例(20%)はワクチン未接種で、53例(67%)はワクチン既接種で、10例(13%)は不明であった(図5)。ワクチン既接種53例中38例は4回接種であり、3例は1回のみで、12例は接種回数不明であった。

年齢別のワクチン接種状況では、1歳未満は、15例中13例はワクチン未接種で、残りの2例も1回のみであった。4歳以降はほとんどが既接種者となっていた(図6)。

4. ワクチン接種の有無による患者背景と臨床症状(表)

患者背景では、性別はワクチン未接種では男児が多く、既接種(不明も含む)では女児が多かつ

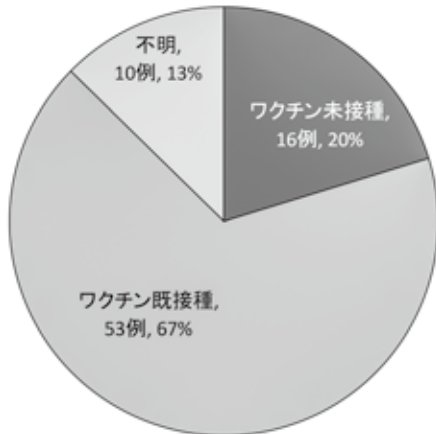


図5 百日咳患者のワクチン接種状況

百日咳含有ワクチン既接種 53 例中 38 例は 4 回接種あり、2 例は 3 回、1 例は 1 回のみで、残りは回数不明

た。ワクチン既接種の百日咳患者は、ワクチン未接種者と比べると年齢は有意に高く、気管支喘息やアレルギー疾患の既往が多く見られた。ワクチン接種の有無による症状では、発作性の咳嗽は、ワクチン未接種者は全例で、ワクチン既接種者(不

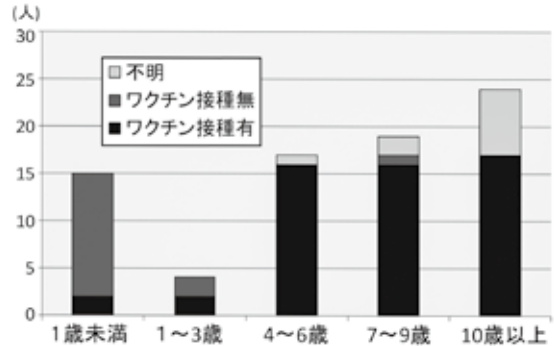


図6 百日咳患者の年齢構成とワクチン接種状況

1歳未満の2例は1回のみ

明も含む)は8割で見られた。吸気性の笛声はワクチン既接種者では少なかった ($p < 0.001$)。ワクチン既接種者で見られた発熱は、他の感染症の合併によった。ワクチン未接種者では白血球、リンパ球増多が見られ(ワクチン未接種者 vs. ワクチン既接種者はそれぞれ $p < 0.001$)、入院率が高く ($p < 0.001$)、家族や周囲の百日咳の罹患や長引く咳の既往が多くみられた (それぞれ $p < 0.05$)。

表 ワクチン接種の有無による患者背景と臨床像の比較

	全体 (n=79)	ワクチン未接種 (n=16)	** ワクチン既接種 (n=63)	***p 値
年齢 (歳)	7.1±4.6	0.8±2.2	8.7±3.6	<0.001
性別 (男/女)	31/48	9/7	22/41	0.2
発作性咳嗽 (%)	66/79 (84)	16/16 (100)	50/63 (79)	0.1
吸気性笛声 (%)	18/79 (23)	13/16 (81)	5/63 (8)	<0.001
咳き込み嘔吐 (%)	27/79 (34)	5/16 (31)	22/63 (35)	0.78
無呼吸 (%)	4/79(5)	2/16(13)	2/63(3)	0.38
喘鳴 (%)	10/79 (13)	5/16 (31)	5/63 (8)	<0.05
発熱 (%)	5/79 (6)	0/16 (0)	5/63 (8)	0.56
白血球数 (/μL)	11,040±8,480	22,400±12,400	8,040±3,240	<0.001
リンパ球 (%)	43.6±16.7	66.4±10.5	37.8±12.5	<0.001
CRP (mg/dL)	0.37±1.10	0.17±0.29	0.42±1.22	0.96
入院率 (%)	20/79 (25)	13/16 (81)	7/63 (11)	<0.001
*周囲の咳 (%)	35/79 (44)	12/16 (75)	23/63 (37)	<0.05
気管支喘息 (%)	23/73 (29)	0/16 (0)	23/63 (37)	<0.05
アレルギー (%)	39/79 (49)	0/16 (0)	39/63 (62)	<0.001

* 家族や周囲の百日咳の既往や長引く咳嗽の既往, ** ワクチン既接種には不明も含めた

*** ワクチン未接種 vs. ワクチン既接種

5. 治療・転帰

79 例中 20 例が入院となった。うち 14 例は 1 歳未満で、13 例はワクチン未接種で、11 例は 3 か月未満であった。入院例では piperacillin (PIPC) 点滴後に clarithromycin (CAM) もしくは erythromycin (EM) を 1 週間内服した。3 例でチアノーゼのために酸素投与を必要としたが、人工呼吸器管理を行った症例はなかった。1 歳以上の 6 例は全例ワクチン既接種で、3 例は気管支喘息 (咳喘息)、2 例はマイコプラズマ感染症、1 例は RS ウイルス感染を伴っており、抗菌薬のほかに 3 例でステロイドを併用した。外来例では、59 例中 56 例で CAM を 1~2 週間投与した。死亡例や後遺症を残した症例はなかった。

III. 考 察

本邦における百日咳の報告は、百日咳が定点把握疾患となった 1982 年以降、ワクチン接種の効果により 2005 年までは 4~5 年ごとの小さな増減を繰り返しながら減少し、2005 年には 1358 例まで減少していた。しかし、2006 年以降増加しはじめ、2008 年には 6749 例と 1992 年のレベルまで増加した (図 1)⁶⁾。その後は増減を繰り返し、2017 年は 1658 例まで減少したが (図 1)⁷⁾、現行のワクチン効果が 4~12 年で減弱すること¹⁾を考えると今後増減を繰り返すことが予想される。

今回の 6 年間の検討では 2012 年が 33 例、2016 年が 17 例と他年に比べ症例数が多かったが、定点報告でも 2012 年が 4,087 例、2016 年が 2,989 例と同様の傾向であった。特に、2016 年は 4 歳以上 10 歳未満の症例が増加しており、10 例中 9 例は百日咳含有ワクチンを 4 回接種しており (1 例は不明)、ワクチン効果の減弱がうかがわれた。

百日咳患者のワクチン接種状況による比較では、ワクチン接種群は年齢層が高く典型的な症状を認める例や入院例は少なかったが、気管支喘息やアレルギー疾患の既往が多かった。成人では遷延性咳嗽や気管支喘息の鑑別診断に百日咳を考慮することの重要性が報告されているが⁸⁾、今回の検討でも、ワクチン既接種者の一部は喘息発作を契機に百日咳と診断されていた。一方、ワクチン未接種群の多くは 1 歳未満で、特徴的な吸気性笛

声は約 8 割で見られ、血液検査でも典型的なリンパ球優位な白血球増多が見られた。また、家族や周囲の百日咳の罹患や長引く咳嗽の既往が多く見られていた。

百日咳の検査診断には、細菌培養検査、遺伝子検査、血清学的検査が有る¹¹⁾。培養検査はゴールドスタンダードであるが、ワクチン未接種の乳幼児でも感度は 60% 以下であり⁹⁾、ワクチン既接種者や成人患者からの菌分離はほとんど期待できない。血清診断は、本邦では、凝集素価が広く利用されていたが、2012 年 12 月より凝集素価の検査委託が中止となったため、現在では、EIA 法による抗 PT-IgG 抗体、抗 FHA-IgG 抗体の測定が用いられている。近年、百日咳菌の IgA と IgM を測定する百日咳抗体測定キットが体外診断薬として健康保険適用となり、2017 年より検査可能となった。遺伝子検査としては、LAMP 法が 2016 年 11 月より保険収載となり、今後は広く使われていくものと考えられる。また、一般臨床現場では、迅速抗原検査の開発が待たれる。

百日咳診断基準は 2012 年版から 2017 年版に改訂され、小児呼吸器感染症診療ガイドライン⁵⁾に掲載されている。主な変更点は、咳の持続期間を従来の基準の 14 日間以上から、1 歳未満は期間を問わず、1 歳以上でも 1 週間以上と改訂したこと、臨床診断のための特徴的な咳に無呼吸発作を加えたことである。また、検査での確定には百日咳菌-IgM/IgA を加えている。抗 PT-IgG 抗体価に関しては、4 種混合ワクチン未接種の 3 か月未満の乳児の抗 PT-IgG 抗体陽性 (10~99 EU/mL) は、母親からの移行抗体の影響を考慮して、確定百日咳とはせず、「百日咳の可能性が高い」としている。また、抗 PT-IgG 抗体が 100 EU/mL 以上でも、成人では長期にわたって高抗体価が持続する症例があることが報告されているため¹⁰⁾、「百日咳の可能性はあるが確定できない」としている。今回の症例では、34 例が「確定百日咳」、4 例が「百日咳の可能性が高い」、残りの 41 例は「百日咳の可能性はあるが確定できない」となったが、いずれも、2018 年 1 月より開始された感染症法第 12 条第 1 項に基づく全数調査の対象例であった。

1 歳未満の百日咳患者 15 例は全例 6 か月未満で

あり、2例は4種混合ワクチン1回接種であった。残りの13例はワクチン未接種で、11例は3か月未満のため、現行のワクチン接種開始年齢に達しておらず、12例で家族内に母親、兄弟姉妹など感染源が見られた。1回の百日咳含有ワクチン接種で乳児の重症化百日咳を50%、2回以上であれば80%予防できるという報告もある¹¹⁾。今回の検討では、1歳未満の百日咳患者は、4種混合1回接種の1例を除いて全例入院となっており、生後2か月児の5例は、ワクチン開始が2か月ならば、発症予防もしくは、軽症化し入院を回避できた可能性があった。

本邦の百日咳含有ワクチンは幼少時（主に2歳まで）の4回接種だが、欧米では就学前、学童期の追加接種を行っている¹²⁾。しかし、抗PT-IgG抗体値の幾何平均は、本邦に比べ低い¹³⁾。すなわち、現行の百日咳ワクチンでは感染防御レベルの抗PT-IgG抗体の持続期間は短く、妊婦の多くは百日咳の感受性者であり、移行抗体も少なく、ワクチン未接種の乳児での罹患が大きな問題となっている¹³⁾。そのため、百日咳罹患によって重症化する最もリスクの高い乳児を守るために乳児周辺の成人への接種を強化し、乳児周辺の百日咳患者を排除することを目的とした対策が海外の一部の国では始まっている。アメリカではその一環として、妊娠ごとに妊婦への青年・成人用破傷風・ジフテリア・百日せき三種混合ワクチン（tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine; Tdap）の接種や乳児の世話をする機会がある成人、医療従事者へのTdap接種が推奨され、実施されている¹⁴⁾。

一方、本邦における百日咳抗体保有状況は、2013年度の感染症流行予測調査によると、抗PT-IgG抗体保有率は、月齢6～11か月は90%に達しているが、年齢が上がるにつれ抗体保有率は低下し、5～6歳が30%以下と最も低く、それ以降は年齢とともに上昇している¹⁵⁾。本邦では90か月（7歳半）以降には百日咳含有ワクチンは定期接種の対象ではなく、百日咳ワクチンの接種が行われていないと考えられることから、その後の自然感染による抗体価上昇が示唆される。すなわち、本邦では、感染防御レベルの抗PT-IgG抗体保有者が多いが、

これは、ワクチンの効果ではなく、本邦が百日咳の蔓延国であるため、軽症例や不顕性感染が多いことを示している¹⁵⁾。今回の検討でも、百日咳の多くはワクチン既接種者で、その多くは軽症であり、連続する咳嗽や発作性の咳嗽は見られたが、吸気性笛声などの典型的な症状は示さなかった。また、血液検査でもリンパ球優位の白血球増多は示さないため、診断が見逃されやすい。しかし、百日咳は軽症例であっても感染力は非常に強いため、年長児・思春期・成人の患者がワクチン未接種の新生児、乳児への感染源となる。

本邦でも11～12歳児に行っている2種混合ワクチン（DTトキソイド）に替わり、一般財団法人阪大微生物研究会が製造する「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」（diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine; DTaP）を接種することが検討され^{16,17)}、現在では接種可能となった。しかし、未だ任意接種のままであるため、普及しておらず、早期の学童期DTaPの定期接種化が望まれる。

また、本邦においても、学童期にDTaP追加接種が行われると、学童や成人の百日咳が減少し、軽症罹患や不顕性が少なくなり、追加免疫が無くなると考えられる。すると、欧米並みに抗PT-IgG抗体価の低下が起り、妊婦の感受性者が増加し、移行抗体が少なくなるため早期乳児の割合が増えることも懸念される。そのため、学童期DTaPの追加接種と同時に、妊婦への百日咳含有ワクチン（Tdap）の接種を考慮する必要がある。

結 語

乳児百日咳の多くは3か月未満であり、現在我が国では、2種混合として、11～12歳児にDT接種が行われているが、早急に百日咳ワクチンを加えたスケジュールに変更すべきで、さらには、4種混合ワクチンの開始年齢を現行の3か月以降を2か月に変更することを考慮すべきである。

百日咳ワクチンの免疫効果が不十分なため、米国では、乳児の重症化を予防する目的で、妊婦へのTdapワクチン接種が行われている。本邦でも、妊婦へのTdapワクチンの接種を考慮すべきである。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

尚、本論文の要旨は、第3回北海道臨床微生物フォーラム(2016年11月 札幌)および第120回日本小児科学会学術集会(2017年4月 東京)で発表した。

文 献

- 1) Wendelboe AM, et al : Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 24 : S58-S61, 2005
- 2) Schwartz KL, et al : Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ* 188 : E399-406, 2016
- 3) Hewlett EL, et al : Clinical practice. Pertussis-not just for kids. *N Engl J Med* 352 : 1215-1222, 2005
- 4) de Greeff SC, et al : Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 50 : 1339-1345, 2010
- 5) 日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会 : 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017, 協和企画, 東京, 2016, 236-240
- 6) 岡田賢司 : 百日咳抗体 IgG 検出 EIA 法による診断補助ならびにワクチン効果判定の有用性. *Schneller* 82 : 8-12, 2012
- 7) 国立感染症研究所 : 感染症発生動向調査週報 (IDWR) 速報データ 2017 年 52 週. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/239-idwr/data/7755-idwr-sokuho-data-j-1752.html>, (参照日時 2018/3/30).
- 8) 宮下修行 : 成人百日咳 Pertussis in adult. *日本臨床内科医会誌* 29 : 704-710, 2015
- 9) 国立感染症研究所 : 特集関連情報 百日咳の検査診断. 病原微生物検出情報 (IASR) 38 : 33-34, 2017
- 10) 山口優子, 他 : 北九州地方における看護学生 (1994~2011 年入学) を対象とした百日咳, ジフテリア, 破傷風の血清疫学調査. *感染症学雑誌* 90: 473-479, 2016
- 11) WHO SAGE pertussis working group Background paper, SAGE April 2014
- 12) Center for Disease Control and Prevention (CDC) : Recommended childhood and adolescent immunization schedule-United States. 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54 : Q1-Q3, 2006
- 13) 泉 信夫 : 乳児百日咳の発生動向と血清疫学の日米比較からの考案. *小児科臨床* 65 : 2399-2406, 2012
- 14) 国立感染症研究所 : 特集関連情報 海外の百日せき含有ワクチンの予防接種スケジュールと百日咳対策. 病原微生物検出情報 (IASR) 38 : 37-38, 2017
- 15) 国立感染症研究所 : 特集関連情報 百日咳の抗体保有状況および乳幼児の百日咳予防接種状況の推移—感染症流行予測調査より. 病原微生物検出情報 (IASR) 38 : 31-33, 2017
- 16) Okada K, et al : Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. *Vaccine* 28 : 7626-7633, 2010
- 17) 岡田伸太郎, 他 : 健康小児を対象とした BK1301(沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン)の有効性および安全性の検討—第Ⅲ相, 多施設共同, 無作為化, 評価者盲検, 実薬対照, 並行群間比較, 非劣性検証試験—. *臨床医薬* 33 : 693-710, 2017

Clinical study of 79 patients of pertussis in children from 2012 to 2017

Toshihiko MORI¹⁾, Emiko HOSHINO¹⁾, Satoshi HIRAKAWA¹⁾, Yuki KUROIWA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, NTT East Sapporo Hospital*

This study evaluated 79 children with pertussis between January 2012 and December 2017. Laboratory diagnosis of pertussis found 17 patients positive by culture, one patient positive by the LAMP method, and 61 patients diagnosed from serological tests. Sixteen patients were diagnosed with an increase of more than two-fold in anti-PT-IgG antibody in acute and convalescent pair sera; 3 were diagnosed with *Bordetella pertussis* IgM/IgA antibody positive; one unvaccinated patient was diagnosed with positive anti-PT-IgG antibody; and 41 patients were diagnosed with anti-PT-IgG \geq 100 EU/mL in single serum. Sixteen patients (20%) were unvaccinated. All 15 patients aged under 1 year were less than 6 months old. Two of them had received single inoculation for diphtheria, tetanus, and acellular pertussis, and an inactivated polio vaccine (DTP-IPV). The remaining 13 patients had not been vaccinated. Eleven of them were less than 3 months old, and had not reached the current vaccination age. Forty nine patients of 60 patients over 4 years old had been vaccinated, and only one patient had not been vaccinated. At present in Japan, diphtheria and tetanus toxoids are inoculated in children aged between 11 and 12 years, but this should be changed to a schedule including acellular pertussis vaccine as soon as possible. In addition, a change in the starting age of DTP-IPV from the current 3 months to 2 months should be considered.

Key words: children, pertussis, serological tests, anti-PT-IgG antibody, *Bordetella pertussis* IgM/IgA antibody

(受付：2018年5月21日，受理：2019年2月14日)

* * *