

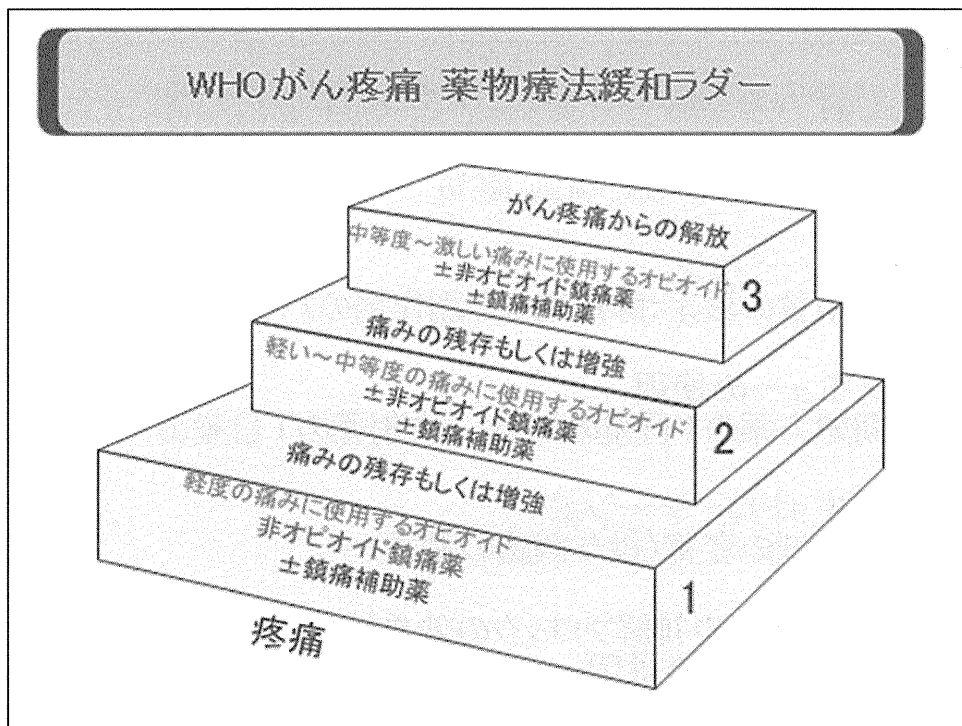
がんの痛みの緩和法には、原疾患の治療を含めて、様々な方法がある。痛みの緩和、という観点からは、大きくは薬物療法（オピオイドを中心とする）と非薬物療法（低侵襲治療：神経ブロック療法などと理学療法／精神療法／その他）がある。薬物療法だけに捕われるのではなく、多角的な治療を行うことが重要である。

WHOがん疼痛の評価

- 痛みについて患者の訴えを信じ、過小評価しない
- 患者の痛みの強さを測定し、把握する
- 患者の心理状態を把握する
- 訴えている痛みの経過を詳しく問診すること
- 身体診察を慎重に行う
- 必要な検査を指示し、自ら検査結果を判定する
- 痛み治療開始にあたっての評価測定時には、薬以外の治療法の適応も検討する
- 治療を開始したら除痛の程度を必ず判定する

日本緩和医療学会 PEACEプロジェクト がん疼痛の評価と治療より

「Cancer Pain Relief」（WHO）の「Evaluation of pain」を翻訳したもので、がん患者の痛みに対応する際に重要な基本的態度を列挙している。痛みは他人と共有できない不快な感覚と情動体験であるため、痛みを評価するためには、身体診察と検査、詳細な問診を施行することが必要である。また、治療効果の判定の際にも、繰り返し痛みの評価を施行して、有効な治療がなされているか、強い副作用が出現していないか、など、検討することが必要である。



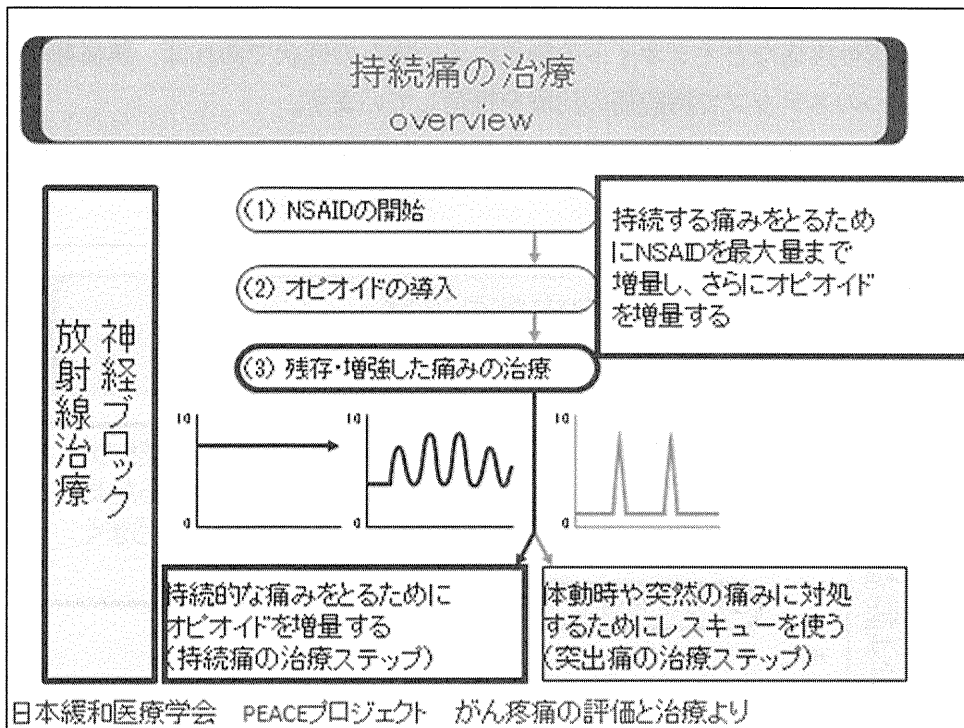
WHO では、がん疼痛の緩和において、3段階のラダーを設定している。これは、痛みの強さに応じて、鎮痛薬を使用していきたいと思いますというラダーである。軽度の痛みには、非ステロイド性消炎鎮痛薬またはアセトアミノフェン、軽度から中等度の痛みには、それに対応するオピオイド（トラマドールやリン酸コデインなど。ここに低用量のオキシコドン製剤を含めることもある）、中等度から激しい痛みには、それに対応するオピオイド（いわゆる強オピオイドに分類されるものをさす）の使用を、3段階にわけて推奨している。ただし、激しい痛みの場合には、最初から激しい痛みに対応するオピオイドを使用してもよい。

がん疼痛におけるオピオイド治療のポイント

- 副作用対策:便秘と嘔気 眠気
- タイトレーション
至適用量の設定:除痛効果と副作用のバランス
- レスキューの使用
定期処方薬の1日量の1/6 注射薬の1日量の1/24
- オピオイドローテーション
投与薬剤の変更(投与経路の変更)
- 鎮痛補助薬や神経ブロックの効果的な併用
非薬物療法との併用

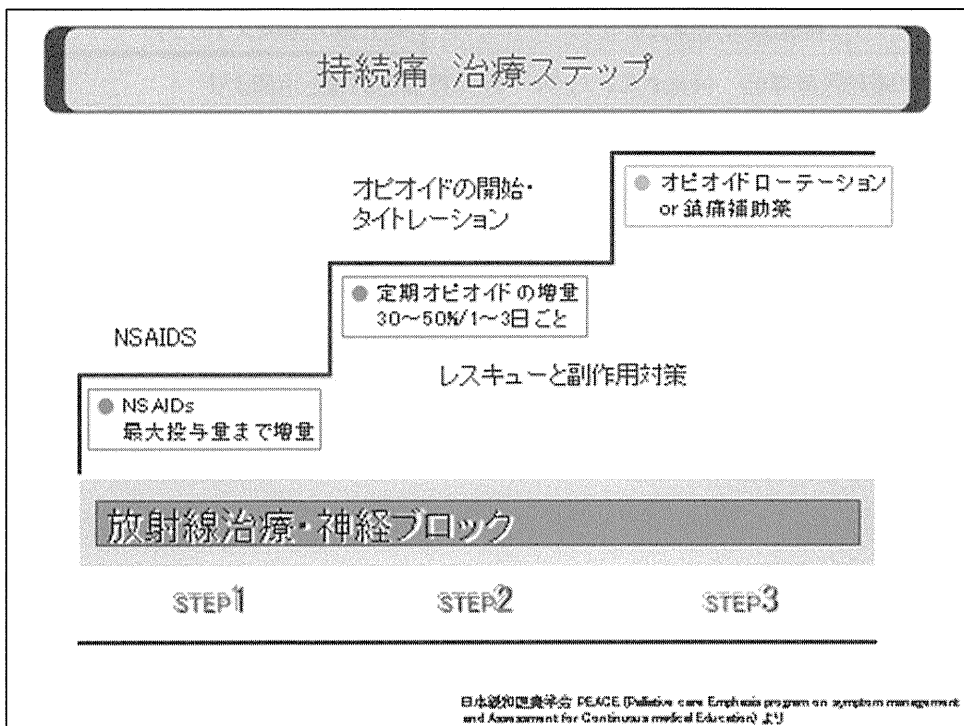
がんのオピオイド治療のポイントとして、4項目があげられる。

- 1) 副作用対策：便秘と嘔気は、痛みが緩和される用量より低量で発現するため、早期から、制吐剤と緩下剤の併用が必要である。また、増量により眠気などが出現することがある。
 - 2) タイトレーション（至適用量の設定）：痛みに応じて、1-3日かけて1.3倍ずつ増量していく。除痛効果と副作用のバランスから、至適用量を患者個々に決定する。
 - 3) レスキューの使用：痛みの増強や突出痛に対して、経口では1日の1/6量を、注射薬では、1/24量をレスキューとして使用する。持続痛では、レスキューの使用状況により、定期処方量の増量も検討する。
 - 4) オピオイドローテーション：1つの薬剤から他の薬剤に変更することで副作用の軽減や効果の増強を期待して実施する方法を指す。
- その他、鎮痛補助薬や神経ブロックなどの非薬物療法との併用を検討し効果の増強と副作用の軽減を図る。



持続痛の治療ステップ

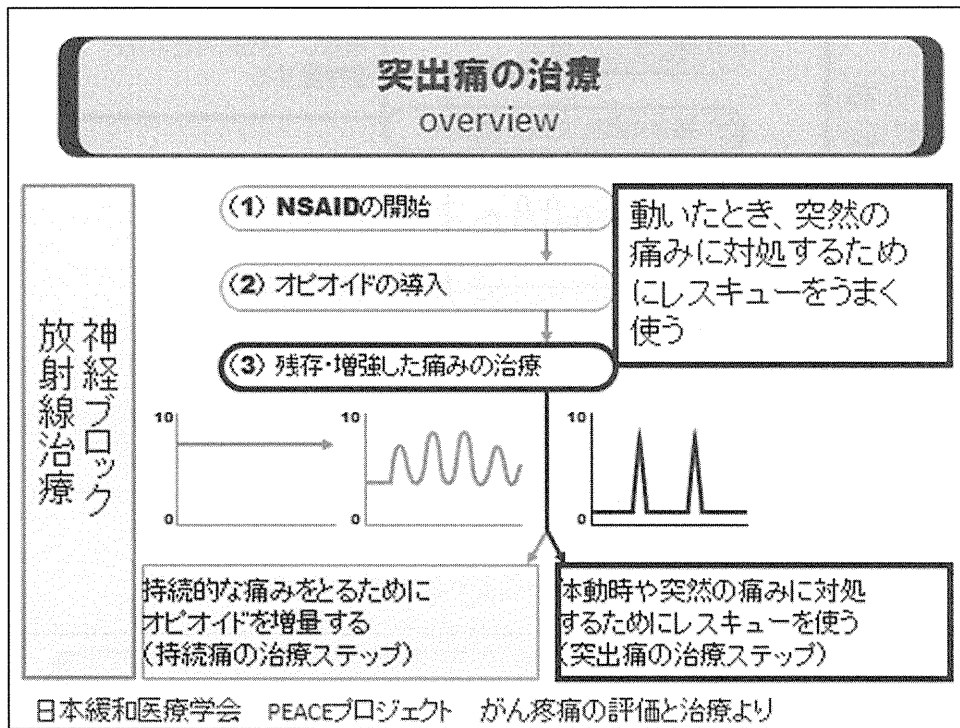
アルゴリズムのどこを話しているのかわかるようにするためのスライド



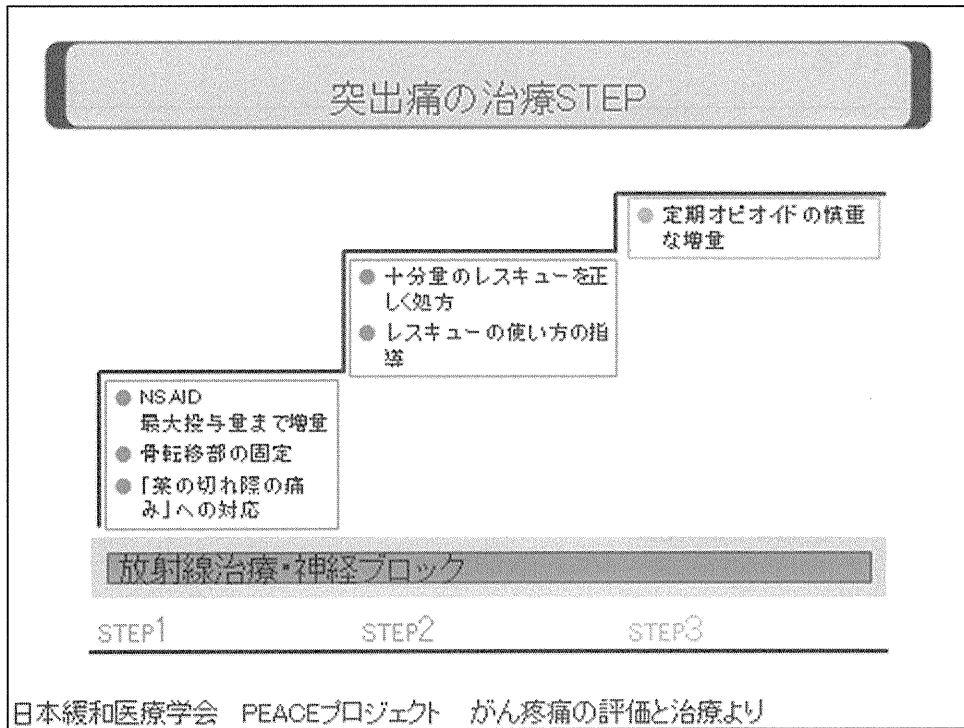
がんの持続痛の治療として、ステップ1ではNSAIDsを最大量まで増量、ステップ2では、オピオイドオピオイドの増量（至適用量を選択）、ステップ3は1つのオピオイドで十分

な治療効果が認められない場合、副作用が強い場合に、オピオイドの種類の変更を考える、または神経障害性疼痛などオピオイドの効きにくい痛みの性状であれば、鎮痛補助薬を検討する、の3つのステップで持続痛の治療を推奨しています。

ただし、ステップに関わらず、必ず適応に応じて、放射線治療と神経ブロックを検討することが重要です。

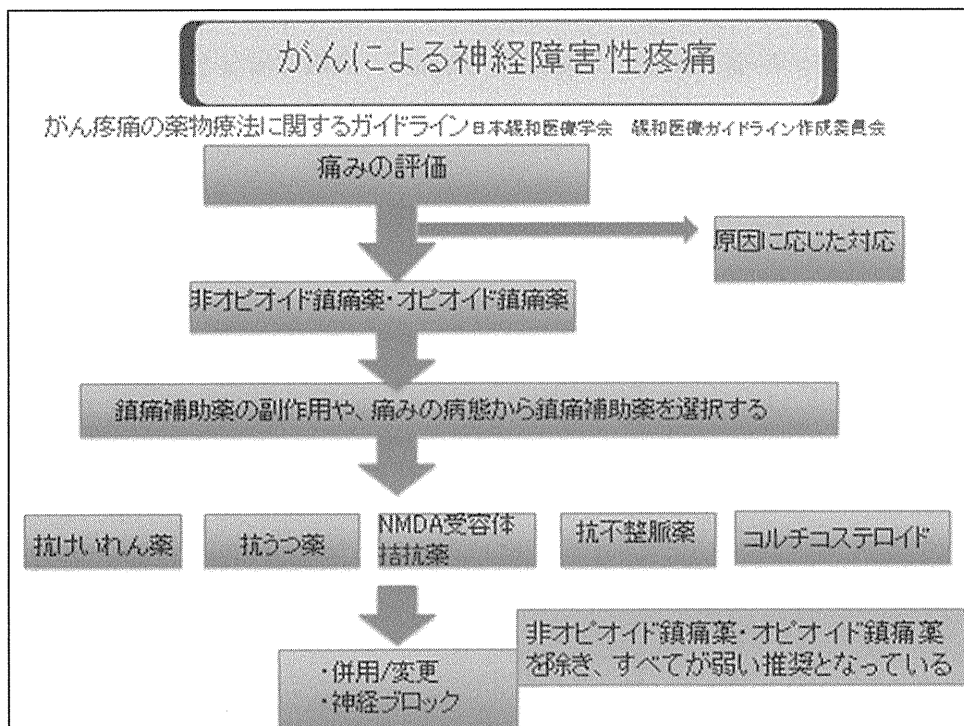


がんの突出痛のアルゴリズムに対する説明。突出痛には、1) 体動時の痛み2) 突然出現する痛み3) 薬のきれ目の痛み、がある。



突出痛の治療ステップを1-3に分けて解説している。

まず、ステップ1から開始する。特に、レスキューを積極的に患者に使用してもらうことの指導が重要である。その上で、定期的なオピオイドの増量を検討する。



がんの神経障害性疼痛に対する薬物療法のアルゴリズム。

現在のところ、がん疼痛に対する鎮痛補助薬の使用は、すべてEBMレベルにおいては、弱い推奨になっている。

がん疼痛に対する神経ブロック治療

がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2010
(日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会)

- 薬物療法以外の疼痛治療法として記載
 - 腹腔・内臓神経ブロック
 - 下腸間膜動脈神経叢ブロック
 - 上下腹神経叢ブロック
 - 硬膜外鎮痛法
 - くも膜下鎮痛法
 - 高周波熱凝固による神経根ブロック 末梢神経ブロック

- 特定の疾患に対する痛みの治療
 - 膵癌などによる上腹部の痛み
 - 胸部の痛み
 - 直腸がんなどによる会陰部の痛み

がんの神経ブロック療法についての紹介が、日本緩和医療学会のがん疼痛薬物療法において、載せられている。

特に、限局した部位の疼痛（膵癌の上腹部痛、胸部痛、会陰部痛など）には、神経破壊薬や高周波熱凝固を用いて、長期間の除痛が得られる可能性がある。

日本ペインクリニック学会:がん疼痛神経ブロック治療		
神経ブロックの名称	適応	破壊薬・熱凝固
三叉神経節・末梢枝ブロック	三叉神経領域:顔面のがん	○
星状神経節ブロック	乳癌による上肢痛・循環障害	×
肋間神経ブロック	胸壁浸潤 肋骨転移	○
腹腔神経叢ブロック	上腹部がん(特に膵がん)	○
下腸間膜動脈神経叢ブロック	下腹部の内臓痛	○
上下腹神経叢ブロック	骨盤内の内臓痛	○
不對神経節ブロック	直腸癌の旧肛門部痛・会陰部痛	○
くも膜下フェノールブロック	胸部・腹部の限局した体性痛	○
サドルフェノールブロック	直腸癌の旧肛門部痛・会陰部痛	○
神経根ブロック	限局した体性痛	△
胸部・腰部交感神経ブロック	入浴で軽快する上肢・下肢痛	○
後枝内側枝ブロック	椎体転移などからの椎間関節痛	○
持続硬膜外注入(局麻 モルヒネ)	他法でコントロールできない	持続注入
持続くも膜下注入(局麻 モルヒネ)	他法でコントロールできない	持続注入
トリガーポイント注射	頸肩・腰背部の筋筋膜性疼痛	×

日本ペインクリニック学会、治療指針で、がん疼痛に対する神経ブロックの種類と適応を提示している。

突出痛の治療
骨転移の痛みの治療 ～放射線治療～

- 骨転移による痛みの緩和と骨折予防に対する放射線治療の有用性は証明されている
 - 3Gy×10frが標準的だが、単回照射などいろいろな治療法の選択がある
 - 原疾患・組織型・病状などに適した治療法の選択を検討することが重要
 - 治療効果が出現するまでの、あるいは除痛の程度に応じた鎮痛薬の使用および他の併用療法についても十分に検討することが重要

日本緩和医療学会 PEACEプロジェクト がん疼痛の評価と治療より

がん疼痛に対する放射線治療

がんの骨転移には、痛みの緩和も含めて放射線治療が有効である。

症例1:オピオイド

【41歳 女性 主婦】

主訴:上腹部・背部の痛み

診断:卵巣がん、リンパ節転移

現病歴:

- X-2年11月 他院で卵巣がんに対し、試験開腹術(右付属器切除)を施行および化学療法を施行。
- X-1年1月 当院に紹介となり、化学療法ならびに子宮全摘術を施行。
4月PET-CTで鎖骨下・大動脈骨盤内リンパ節転移、腹膜播種を確認。
- X-1年12月 腹痛が出現しNSAIDsの内服を開始するも、痛みはコントロール不良。麻薬の導入を検討するが、他院で麻薬を使用したときに吐き気が強く、幻視が出現したこと、最後の手段であるという思いから本人が拒否。
- X年2月 NSAIDsの内服では痛みが治まらず、麻薬の速放製剤から使用開始。その後、麻薬の定期投与を開始し、痛みのコントロールは良好となる。

Rp) オキシコドン(5mg)2T分2、ロキソプロフェン(60mg)3T分3

症例2:神経ブロック

【64歳 男性 会社員】

主訴:上腹部・背部の痛み

診断:膵がん、肝転移

現病歴:

- X-1年3月 腹痛にて受診。膵がん・肝転移の診断。化学療法を施行。
- X年1月 肝転移はCT上消失したが原発巣の増大を認め、麻薬(オキシコドン)で鎮痛可能。
- X年3月 痛みが増強し、経口摂取不可となり、フェンタニル貼付剤(2.5)開始。
その後も痛みは増強し、フェンタニル貼付剤(7.5)に増量、オキシコドン速放薬(10)4回/日使用するも、NRSは5~6。フェンタニル貼付剤の増量時に幻視が出現。
- 麻薬使用量が増加していること、レスキューの頻度が増加し、精神症状も見られたことから、内臓神経ブロックを提案。
- CTガイド下で内臓神経ブロック施行。99%アルコール12mlを注入。
ブロック後、レスキューの使用はなく、定期投与の鎮痛薬で痛みのコントロールが可能となる。

82

症例3:放射線治療

【68歳 男性 技師】

主訴:上胸部から左肩の痛み

診断:肺がん、胸骨転移

現病歴:

- X-1年11月 右手のしびれと胸部の痛みのために受診。
CTで胸骨に溶骨性の変化と右肺野に異常陰影を認めた。
- X年2月 肺がん、胸骨転移と診断され、化学療法目的で入院。
入院時、ベンタジシン(25mg)1~2T/日で痛みは自制内であったが、痛みが増強しオキシコドンに変更。オキシコドンの増量および速放薬レスキューでもNRS5~6で、昼間の眠気、ふらつき、精神症状が出現。
- 放射線療法を導入。放射線治療後、徐々に胸骨・肩の痛みは減少し、1週間後にはフェンタニル貼付剤(フェントス2mg)、2週間後には1mgまで減量可能となる。放射線障害による食道炎の痛みに対してフェントス1mgを継続したが、3ヶ月後にはすべての鎮痛薬は中止となった。

92

症例4:鎮痛補助薬

【33歳 女性 事務員】

主訴:右上肢の痛み・しびれ

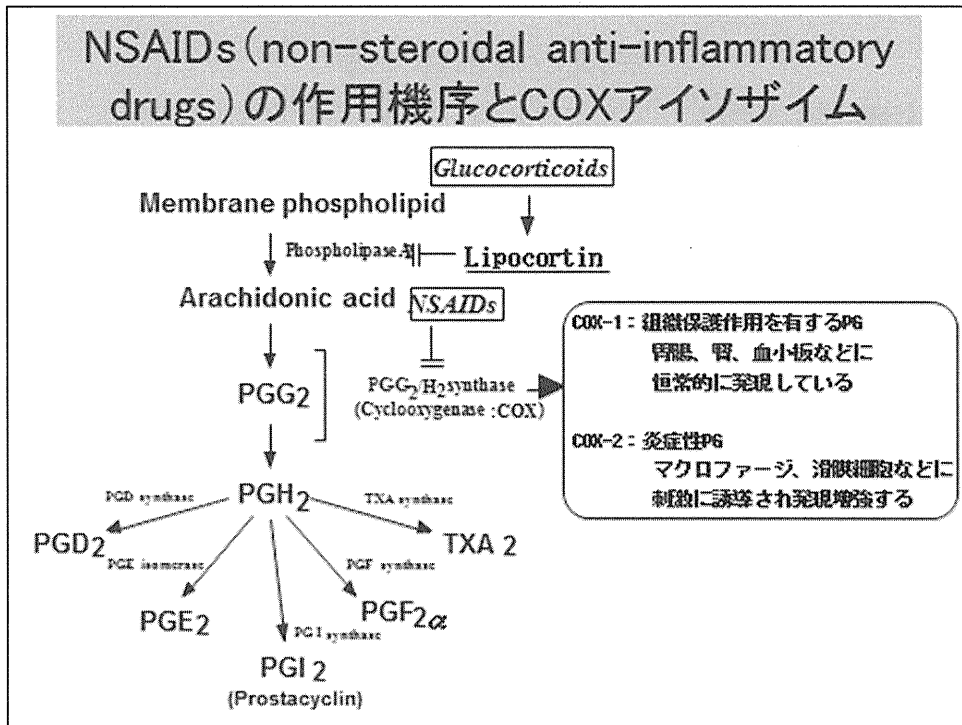
診断:乳がん、骨転移、副腎転移、リンパ節転移

現病歴:

- X-6年9月 乳がんの診断で、他院にて右乳房切除+腋窩リンパ節郭清施行、術後化学療法。
- X年3月 CT上縦隔リンパ節・右鎖骨下リンパ節腫脹を認め、再発と診断。
- X年5月 右鎖骨下に痛みが出現し、NSAIDsの内服を開始するも、痛みが消失しないため、オピオイド(オキシコドン)を追加。強い痛みは軽減したが、しびれを伴う痛みは続く。
- 抗けいれん剤(クロナゼパム(1mg)1T)を開始し、日中の自覚症状は改善しなかったが、朝まで眠れるようになった。
- 痛みとしびれが続くため、オキシコドンを増量するも、眠気が強く症状の改善はなかった。ガバペンチン(400mg)1Tを開始したところ、しびれを伴う痛みが大幅に軽減する。鉛筆が持てるようになりキーボードも叩けるようになる。

93

NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) の作用機序とCOXアイソザイム



非ステロイド抗炎症薬、NSAID の主な作用機序は、細胞膜の脂質からホスホリパーゼ A2 で切り出されるアラキドン酸をプロスタグランジン H₂ に変換する酵素シクロオキシゲナーゼ、COX の活性阻害です。このシクロオキシゲナーゼには、恒常的に発現している COX-1 と炎症などで発現誘導される COX-2 という、少なくとも 2 つのアイソザイムが存在することが知られています。プロスタグランジン H₂ は、例えば血小板では主にトロンボキサン A₂、血管内皮細胞では主にプロスタグランジン I₂ へとさらに酵素変換され、各々の細胞の機能的な相違の一翼を担っています。

NSAIDsの副作用

COX-1

- 消化管障害
- 腎障害、高血圧
- 血小板凝集抑制
(少量アスピリン療法)
- 喘息誘発
- 造血器障害
- 皮疹
- 肝機能障害

従って、NSAIDの副作用として主にCOX-1による恒常的なプロスタグランジン合成を阻害することによる、消化管障害、腎障害、高血圧、血小板凝集抑制などがあります。この血小板凝集抑制は少量アスピリン療法においては逆転の発想で効果となります。その他、喘息や皮疹などにも注意が必要です。

COX-2選択的阻害薬の問題点

- 鎮痛効果がやや不十分
(COX-1とCOX-2の双方を抑制することが必要か?)
- 心血管障害のリスクを高める可能性
(血管内皮細胞からのPGI₂産生を抑制し、抗血栓性が低下することが要因か?)

炎症時に発現誘導される COX-2 を選択的に阻害することが、NSAID の抗炎症効果と副作用を分離する夢の新薬と期待されました。しかし、鎮痛効果が十分に強力とは言えない、製剤によっては心血管障害のリスクを高めることなどが指摘され、COX-1 も阻害する従来型 NSAID の処方が必要なことも少なくありません。なお、その後の調査で心血管障害リスクは従来型 NSAID にもある程度認められることも判っています。

NSAIDsのdrug delivery system (DDS)による特徴の比較 ～ 効果/副作用分離の試み ～		
DDS	商品例	特徴
徐放剤	ボルタレンSR [®]	胃腸障害減少するも、効果の実感低下
坐剤	アンヒバ坐剤 [®]	効果発現は早く、胃腸障害少ない
貼付剤	モーラス [®]	鎮痛効果、副作用(光線過敏など)とも限局性
経皮吸収剤	インテバシムクリーム [®]	部位を問わずに局所作用を発揮
注射剤	ロピオン [®]	効果発現は早い、院内投与のみ
プロドラッグ	ロキソニン [®]	効果良好で胃腸障害は軽度減少

COX-2 選択的阻害以外の手法による効果と副作用分離の試みとして、drug delivery system 上の様々な工夫があります。徐放剤、坐剤、注射剤、腸管からの吸収後に活性型となるプロドラッグでは、全身的な効果を発揮しながらも胃腸障害が減少します。貼付剤やクリーム、ゲルなどは局所の炎症に有用です。

NSAIDsの種類と半減期

作用時間	一般名	半減期(時間)	用法
短時間作用型	ジクロフェナック	1.3	分3
	ロキソプロフェン	1.3	分3
	イブプロフェン	2	分3
	ロルノキシカム	2.5	分3
	インドメタシン	3	分3
中間型	セレコキシブ	5	分2
	エトドラク	6	分2
	ナプロキセン	14	分2
	スリンダク	18	分2
	メロキシカム	20	分2
長時間作用型	アンピロキシカム	36	分1

経口の NSAID を使い分ける上で、最も重要な点は作用時間です。一般に短時間作用型は切れ味がよく、ただし効果が長時間持続しないために持続性の疼痛に対しては頻回の服用を必要とします。

NSAIDs作用時間による薬剤の特徴

短時間作用型

- ・ 急性炎症に有用
- ・ 投与量の調節や副作用発現時の対処容易
- ・ 心理的安心感

長時間作用型

- ・ 慢性炎症に有用
- ・ 服薬コンプライアンスが良好
- ・ 早朝を含めた効果の安定性
- ・ 腎機能低下例では副作用発現しやすい

短時間作用型 NSAID の頻回服用は、調節がしやすく、効き目が早いことで安心感を与えますが、煩わしいと感じられてしまうこともあります。長時間作用型は慢性の炎症や疼痛のコントロールに良好なコンプライアンスを示しますが、薬剤蓄積による副作用への留意が必要です。

アセトアミノフェン

- ・ 作用機序は不明で、少なくともCOX-1は阻害しない。
- ・ 軽症～中等症の変形性関節症における第一選択薬。
- ・ 安全性が高いが、高用量で肝障害に留意。
- ・ 2011年1月より、我が国での承認用量が
1回300-1,000 mg、1日最大4,000 mgに拡大された
(従来は1回300-500 mg、1日900-1,500 mg)。

アセトアミノフェンは未だに作用機序が明らかではありませんが、高用量で稀に重篤な肝障害を認める以外に副作用が少なく、小児領域で頻用されていました。抗炎症効果が弱く、発熱や変形性関節症などの疼痛に対して用いられます。2011年から最大で1回に1000 mgを1日4回まで処方可能となり、処方される機会が増えつつあります。

関節リウマチに対する鎮痛薬の処方例

54歳、女性。

2008年9月、手指関節痛を主訴に受診し、関節リウマチと診断。

ロキソプロフェン 180 mg/日とメトトレキサートを開始。

2009年3月、血圧上昇のため、ロキソプロフェンをメロキシカム 10 mg/日に変更。関節炎残存のため生物学的製剤を併用開始。

2009年6月、関節痛は著明に軽減したため、メロキシカムからアセトアミノフェン 800 mg/日(分2)に変更。

2009年9月以降、関節リウマチは寛解となり、アセトアミノフェンの頓用(400 mgを月に4-5回)のみで経過良好。

処方のポイント

関節リウマチはメトトレキサートや生物学的製剤により多くの患者に寛解導入が可能となった。鎮痛薬は対症療法であるため、漫然投与は避け、リウマチ治療薬の効果発現に合わせて、より安全性の高い製剤への切り替えや中止を常に念頭に置く。

関節リウマチにおける鎮痛薬の処方例を示します。診断時には従来型のNSAIDから開始し、血圧上昇の副作用のためにCOX-2選択阻害薬へ変更、免疫抑制薬であるメトトレキサートにより関節炎がコントロールされてからはアセトアミノフェンに切り替え、さらに頓用としています。関節リウマチはメトトレキサートや生物学的製剤により多くの患者に寛解導入が可能となり、鎮痛薬は対症療法としてあくまで補助的な役割であるため、漫然投与は厳に慎み、リウマチ治療薬の効果発現に合わせて、より安全性の高い製剤への切り替えや中止を常に念頭に置く必要があります。

薬物療法:オピオイド鎮痛薬とは？

◆オピオイド鎮痛薬とは、生体内のオピオイド受容体に結合して鎮痛効果を発揮する薬剤の総称であり、医療用麻薬とその類似物質に分類される。

- 麻薬製剤: μ 受容体に強い親和性があり医療用麻薬に分類
 -アヘン モルヒネ コデイン オキシコドン ペチジン
 フェンタニル
- 非麻薬製剤(麻薬類似物質): μ 受容体に部分的作動または拮抗、他の受容体に作動する薬剤で、向精神薬に分類
 -ペンタゾシン ブプレノルフィン ブトルファンール
- 本邦では一般薬に分類: μ 受容体に弱い親和性がある
 -トラマドール

オピオイド鎮痛薬はオピオイド受容体に結合して鎮痛効果を発揮する薬剤であり、薬理的には、麻薬製剤と非麻薬製剤(麻薬類似物質)に湧かれる。ただし、薬事法的には、医療用麻薬、向精神薬、一般薬にわかれる。

薬物療法:オピオイド鎮痛薬の副作用と依存性

- ◆オピオイドには、固有の副作用があり、依存や耐性が生じる可能性もある。
- 嘔気と便秘への対策が処方開始時に必要
 - 身体依存-退薬症状 精神依存-適切な処方下で0.2%

モルヒネの鎮痛効果のED50を1:副作用発現に必要な用量

鎮痛 (星薬科大学動物実験 鈴木勉提供)	1
便秘	0.02
嘔吐	0.1
行動抑制 (鎮静)	2.6
呼吸抑制	10.4
致死量	357.5

オピオイドの主な副作用として、便秘、嘔吐、が低用量から認められる。その他に、眠気や掻痒、口渇があり、過量により行動抑制や呼吸抑制が認められる。身体依存は退薬症状として、中等度以上のオピオイドを服用していた患者が急に休薬することで生じる。症状として、下痢、気分不快、動悸、不眠、自律神経症状、が認められる。精神依存に関しては、適切な処方下では、0.2%であるが、米国の統計では、慢性疼痛患者の強オピオイド依存は、2-5%に認められる。

薬物療法:オピオイド鎮痛薬の適応

- がん疼痛
 - NSAIDsまたはアセトアミノフェンで効果不十分なら開始する
- 非がん疼痛
 - 検査や麻酔・術後鎮痛
 - 一部の強い急性痛(重度な外傷 心筋梗塞痛など)
 - 慢性痛では、他の治療に抵抗性で、使用の妥当性と安全性が担保されている場合に適応となる

オピオイド治療の適応として、がん疼痛と非がん疼痛では、スタンスが異なる。非がん疼痛では、原因がはっきりとしており、心理社会的な要因が否定され、服薬指導が厳守できる患者を選択すべきである。

薬物療法: オピオイド鎮痛薬の適応症例提示

- 83歳の女性 腰椎圧迫骨折遷延痛
- 既往歴: 5年前から糖尿病で経口薬を服用中. 1年前に不整脈・脳梗塞併発し、抗不整脈薬と抗凝固薬を服用中.
- 現病歴: 第2腰椎圧迫骨折後に3ヶ月以上遷延する腰痛があり、ロキソプロフェンの内服とジクロフェナックの坐剤を1日2回併用により、自宅内の移動は可能となったが、クレアチニン値が0.8から1.3へ上昇した.
- 整形外科的には、骨形成術なども考慮しているが、既往歴から慎重な対応が必要と判断した.
- NSAIDsから、リン酸コデイン80mg 分4へ制吐剤と緩下剤を併用して変更、副作用に留意しながら、120mg→180 mgまで増量し、杖歩行で近隣に散歩が可能となった。

麻薬処方せんについて

- 各都道府県知事から免許を受けた麻薬施用者(医師、歯科医師、獣医師)のみが麻薬施用のための麻薬を記載した「麻薬処方せん」を交付することができる。麻薬施用免許は2年ごとの更新手続きが必要で勤務先変更の際には注意が必要
- 記載内容については不備がないように注意する。
 1. 患者の氏名、年齢(または生年月日)
 2. 患者の住所
 3. 麻薬の品名、分量、用法、用量(投薬日数を含む)
 4. 処方せんの使用期間(有効期間)
 5. 処方せん発行年月日
 6. 麻薬施用者の記名押印または署名、免許番号
 7. 麻薬診療施設の名称、所在地 (院内処方せんの場合は、2、4、7の記載を省略できる)
- 麻薬小売業者(都道府県知事の免許を受けた薬局等)でなければ麻薬を調剤することはできない。(麻薬診療施設の薬局を除く。)

医療用麻薬適正使用ガイドンス: 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課

麻薬処方せんは、麻薬施用の免許を持つ医師が記載、処方することが可能であり、また、麻薬販売の許可を得た薬局で調剤が可能である。

麻薬施用免許は、医師の勤務する医療機関の各都道府県知事から発行され、2年ごとの更新手続きが必要。勤務先変更の際には注意が必要

医療用麻薬服用中の患者の 海外渡航の際の手続き

- 自己の疾病の治療目的で医療用麻薬を使用している者が海外へ渡航する場合など、事前に地方厚生局長の許可を受けることで、当該麻薬を携帯して出国あるいは入国することができる。
- 許可を受けるには、麻薬携帯輸出許可申請書または麻薬携帯輸入許可申請書(携帯して出入国する場合は両方)を作成し、医師の診断書を添えて申請者の住所あるいは入港する港や空港を管轄する地方厚生(支)局麻薬取締部に出国日又は入国日の2週間前までに提出する。(短期的に海外渡航した後帰国する場合など、同時に提出可)
- 申請書様式は地方厚生(支)局にて入手可能であり、申請書の作成などの手続きについては、各地区の地方厚生(支)局麻薬取締部で相談を受けている
- 海外に居住している者が日本に入国する場合は、入国(入港)する地区の地方厚生(支)局麻薬取締部にて相談を受けている。

医療用麻薬適正使用ガイダンス:厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課

海外渡航の際には、麻薬携帯輸出許可申請書または麻薬携帯輸入許可申請書(携帯して出入国する場合は両方)を作成し、医師の診断書が必要である。

