

香川県の食物アレルギー

食物経口負荷試験のいろいろ

2016年7月作成



1. はじめに
2. 香川県の現状
3. 香川県小児食物アレルギー診療に関する第二回アンケート結果
4. 食物経口負荷試験実施医療機関のうち
 - 他院より紹介受け入れ可能施設
 - 重症受け入れ可能施設
 - 成人受け入れ可能施設
5. 食物経口負荷試験依頼のしかた
6. 新しく食物経口負荷試験を開始したいとお考えの先生へ
7. アレルゲンコンポーネントの紹介
8. 食物経口負荷試験後、耐性獲得を意識した食事指導を行うことがあります
9. 様式
 - a. 一般医療機関用食物経口負荷試験／依頼書
 - b. 実施医療機関用食物経口負荷試験／結果報告書／to Dr.
 - c. 実施医療機関用食物経口負荷試験／結果報告書／to Pt.
 - d. 食物経口負荷試験準備／説明同意書
 - e. 食物経口負荷試験準備／日程&準備物説明書

別ファイルへ

別ファイル

1.はじめに

～☆ 私たちは、一人でも多くの子どもが不要な制限をする事無く、安全に楽しく食べる事ができるよう願っています。そのためにはアレルギー専門医・非専門医に関わらず、小児診療に関わる医師が力を合わせ取り組む必要があります ☆～

食物アレルギー診療では「食物経口負荷試験」が最も確実な診断法であり、確定診断・耐性の獲得・誤食時のリスク評価・安全摂取可能量を定める目的で実施されます。ところがその実施にはリスクが伴うため限られた医療施設でのみ行われているのが現状です。

香川県小児科医会では、H25年度食物アレルギー対策委員会を立ち上げH26年度はじめに「食物アレルギー食物経口負荷試験のいろいろ」を作成し、配布しました。このたび、昨年度皆様にご協力いただきましたアンケートを元に一部改訂しました。

前回同様、**負荷試験実施施設のうち公開可能施設**（12施設に増加）の紹介、リスクの低い負荷を現在**負荷試験検討中施設**でも検討していただきたく、実施を検討している施設のサポート項目を含みます。

香川県は日本一狭い県です。香川県にしかできない事があるはずですが、皆さんも私たちと一緒に“いろいろ頑張る”を是非よろしく願いいたします。

香川県小児科医会食物アレルギー委員会 院長 平場一美

お願い

食物アレルギーの患者さんには
軽い症状の方でもお守りの薬をご処方ください
：抗ヒスタミン剤（第二世代）
内服ステロイド（必要な方）
アレルギー緊急時対応マニュアル家庭版*
を用い薬の使い方をご説明下さい

*香川県小児科医会ホームページトップ右にあります。是非ご活用ください。

2. 香川県の現状

2015年香川県教育委員会：学校生活管理指導表アレルギー疾患用より

小学生 51582名のうち 医師から

食物アレルギーがあると診断されている者 4.5%弱 (2327- α 名*)

アナフィラキシー既往があると診断された者 2.2% (1148名)

うち、エピペンを学校に持参している者 10.4% (120名)

中学生 25358名のうち 医師から

食物アレルギーがあると診断されている者 2.4%弱 (619- α 名*)

アナフィラキシー既往があると診断された者 1.1% (275名)

うち、エピペンを学校に持参している者 16.4% (45名)

高校生 19945名のうち医師から

食物アレルギーがあると診断されている者 1.0%弱 (207- α 名*)

アナフィラキシー既往があると診断された者 0.4% (84名)

うち、エピペンを学校に持参している者 33.3% (28名)

*県教委の統計のうち、食物アレルギーがあると診断されている者の記載が不明確であり、参考値として報告します。

3. 香川県小児食物アレルギー診療に関する第二回アンケート結果

はじめに

2013年のアンケートの目的は、香川県での食物アレルギー診療の現状を把握することでした（香川県小児科医会会誌第35号増刊号参照）。

適切な食物アレルギー管理の基本は、「正しい診断に基づいた必要最小限の食物除去」です。そのためには経口食物負荷試験（以下負荷試験と略します）は欠かせない検査です。2013年調査で負荷試験を実施している施設は県内17施設と決して少なくはありませんでした。しかし負荷試験を実施していない施設のうち「負荷試験目的で紹介する」と回答した施設は20%以下と少なく、この事より2013年の時点では食物アレルギーに対する理解や病院間の連携は十分ではないと考えられました。

2015年のアンケートの目的

これらの問題点の解決のため委員会では、食物アレルギー診療に関する講演会の開催や、紹介のための連携システム立ち上げ等の活動を行ってきました。また、委員会の活動を知って頂くために、地方会やMLを中心に活動報告を積極的に行ってきました。

その成果を評価する目的で、2年後の2015年に再度アンケートを実施しました。

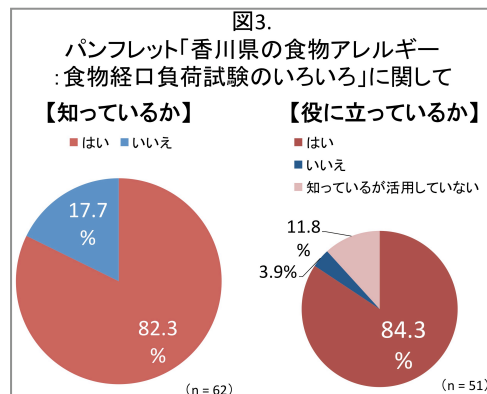
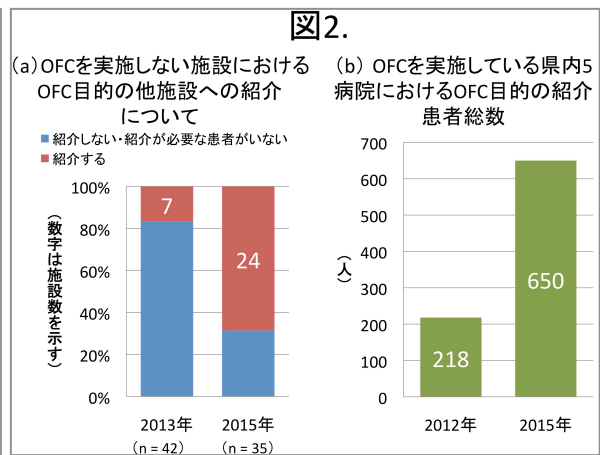
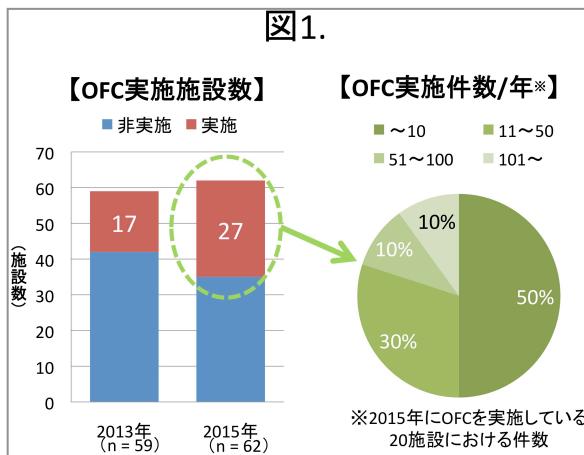
「香川県における食物アレルギー診療に関するアンケート」の結果

小児科を標榜する69施設にアンケートを依頼し、62施設より回答が得られました。負荷試験実施施設は2013年は17施設（28.8%）でしたが、2015年には27施設（43.5%）と、10施設の増加がみられました。現在のところ、実施件数としては年間10件以下の施設が半数ですが、負荷試験実施施設数増加は、食物アレルギー診療レベル向上につながると考えました（図1）。

また、負荷試験を実施しない施設における、負荷試験目的の紹介率も大幅に増加しました。すべての施設で負荷試験を実施することは難しいため、いかにスムーズに紹介できるかは食物アレルギー診療において重要な点です。2015年には、負荷試験を実施しない35施設のうち70%にあたる24施設が「紹介する」と回答していました（図2-a）。実際に、負荷試験を実施している5病院での2015年の紹介患者総数は2012年から約3倍に増加していました（図2-b）。

委員会作成の「香川県の食物アレルギー：食物経口負荷試験のいろいろ」（当パンフレット初版）の認知度は80%以上あり、その大部分の施設で「役に立っている」と回答いただき（図3）、委員会としては大変うれしい結果となりました。

「県内の食物アレルギーに関する病診連携はスムーズですか？」という質問には、約70%の施設から「スムーズである」との回答が得られました。「スムーズではない」（4.8%）と回答した理由には、予約までに時間がかかる、紹介先が遠方である、初診日に負荷試験をしてほしい、軽症で紹介するのは気が引ける等がありました。今後も検討を重ねたいと考えます。



OFC = 食物経口負荷試験

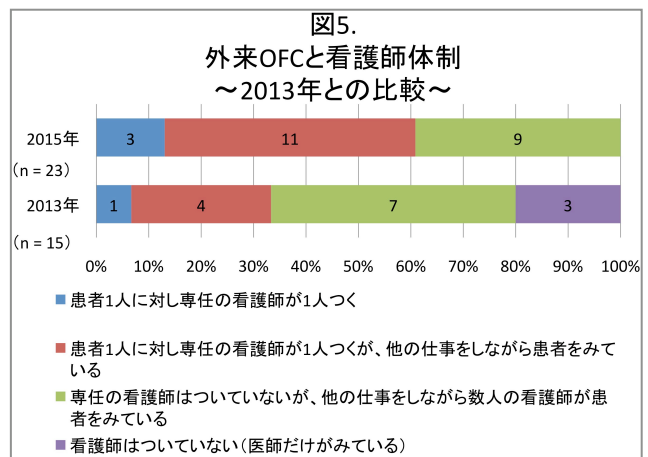
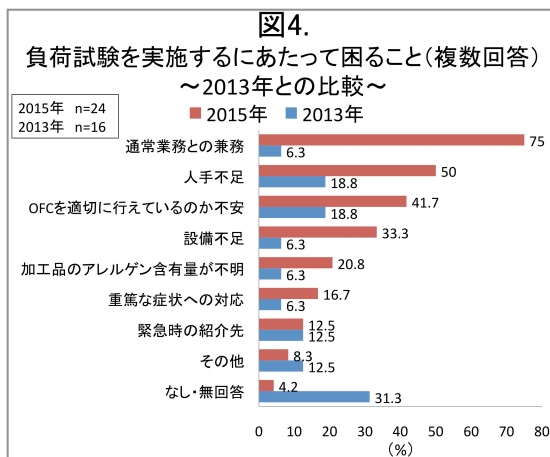


「香川県における経口食物負荷試験に関するアンケート」の結果

食物アレルギー診療に関するアンケートにおいて「負荷試験を実施している」と回答した27施設のうち、施設名が判明している26施設に対して経口食物負荷試験に関するアンケートを依頼し24施設より回答が得られました。

24施設のうち12施設が開業の施設でした。23施設で外来診療において負荷試験が行われており、その大部分で通常業務と並行して実施されていました。特に1人で通常の診療と負荷試験を実施している施設の医師の負担は大きい実状が明らかになりました。

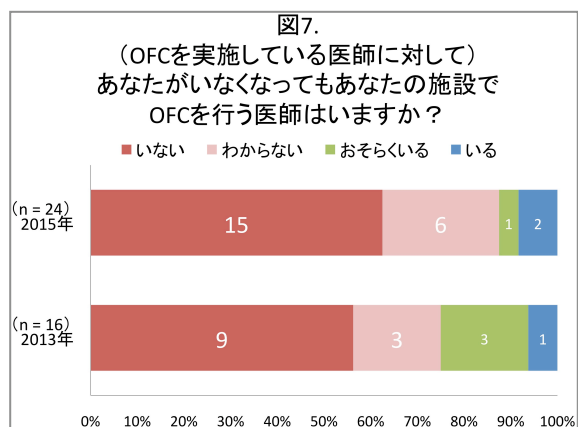
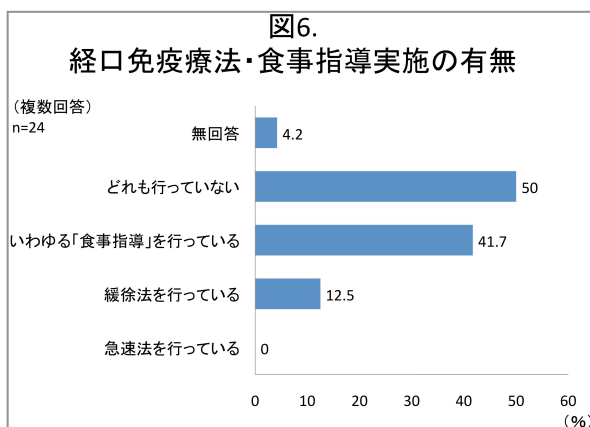
「負荷試験を実施するにあたって困ること」としては「通常業務との兼務」が75%とやはり最多であり、次いで「人手不足」50%、「負荷試験を適切に行えているかどうか不安」41.7%、「設備不足」33.3%でした（図4）。しかしこのような状況の中でも、負荷試験専任の看護師をつけるなど安全面に配慮して検査を行っている施設は増加していました（図5）。また摂取間隔や、最終摂取後観察時間、時間外のアレルギー症状に対する対応などは2013年より適正化しており、大部分の施設でより安全な負荷試験が行われていると考えられました。



近年は「経口免疫療法」が食物アレルギーの治療として注目され、実施施設は全国的に増加しています。香川県でも12.5%の施設で緩徐経口免疫法が行われていました（図6）。一方「食事指導」は、県内の負荷試験実施施設のうちおよそ半数で行われていました。どちらも経口免疫寛容を誘導する目的に基づいて行われており、現時点ではその線引きはあいまいですが、「経口免疫療法」として実施する場合は施設によっては倫理委員会の承認が必要とされることが多く「食べさせる」ことにリスクを伴うため、各施設で安全面に配慮し責任をもって実施する必要があると考えます。

最後に「あなたがいなくなってもあなたの施設で負荷試験を行ってくれる医師はいますか」という質問では、2013年より多い90%の施設が「いない・わからない」と回答していました（図7）。複数の医師がいる病院でも、負荷試験を実施しているのは特定の1人ではないかと思われ、その医師の転勤や辞職により現状が維持できなくなる可能性は非常に高いと思われま

す。そこで若手医師や医療スタッフの育成が重要になり、この問題は2013年より認識されているものの委員会として具体的な対策を講じていないのが現状であり、引き続き今後の課題と言えます。



まとめ

2013年より始まった食物アレルギー対策事業は、小児科医会の皆様のご協力により、負荷試験への理解・紹介率の向上という目標は達成できつつあります。しかし、まだまだ解決すべき課題があることが今回のアンケートから浮き彫りとなりました。

今後も委員会は活動を継続して参ります。

今後も委員会活動にご理解ご協力よろしく申し上げます。



6. 新しく食物経口負荷試験を開始したいとお考えの先生へ

リスクの少ない食物経口負荷試験のお願い

食物経口負荷試験の目的には以下のものがあります（ガイドラインより抜粋）

1. 食物アレルギーの確定診断（原因アレルゲンの同定）
 - ① 複数食品を摂取後に即時型反応が誘発された場合の原因アレルゲンの同定
 - ② 食物アレルギーの関与を疑うアトピー性皮膚炎などで、除去試験に引き続き行う負荷試験
 - ③ 感作は証明されているが未摂取の食品に対する誘発症状の確認
2. 耐性獲得の診断
 - ① 食物アレルギーの確定診断後、一定期間除去を継続してきた食品の解除時期の決定
3. 症状誘発リスクの評価
 - ① 安全摂取可能量を決定する（専門施設で実施する事が望ましい）
 - ② 入園・入学などに際して安全管理の指標とする

ガイドラインにもあるように食物経口負荷試験にはリスクが伴うため、このような症例なら大丈夫という事は言えませんが、除去をしていた症例で、「もう家で食べてみていいよ」という方のうちすこし不安が残る方は、ぜひ施設内で食べさせてみて下さい。

その際、医療機関内で行うのですから、説明書・同意書を準備していただく事をお勧めします。様式 d/e に参考として「食物経口負荷試験準備／説明同意書」「食物経口負荷試験準備／日程&準備物説明書」を載せましたので、よろしければご活用ください。不安な事等あれば、ぜひご相談ください。

食物経口負荷試験についてはネット上で以下の2資料を見る事ができます。
日本小児アレルギー学会が「食物アレルギーガイドライン 2012 ダイジェスト版」（近日新しいガイドラインが出る見込み）また、食物アレルギー研究会が PDF で「食物アレルギーの診療の手引き 2014」（以降手引き 2014）を提示していますぜひご覧下さい。

食物アレルギーガイドライン 2012 ダイジェスト版
<http://www.jspaci.jp/jpgfa2012/chap01.html>

食物アレルギーの診療の手引き 2014

<http://foodallergy.jp/manual2014.pdf>

以下この「食物アレルギーガイドライン 2012 ダイジェスト版」の内容を中心にすこし紹介させていただきます。

プロバビリティーカーブ

第7章：図 7-5&6 に牛乳・卵白・小麦のプロバビリティーカーブがあります。年齢と検査値で食べられるかどうかを推測する1つの資料となります。手引き 2014 には ω -5 グリアジン・Ara h2（ピーナッツ）のものもあります。

食物経口負荷試験の例

第8章：表 8-4 を参考とした卵&牛乳の例を示します。

例)

卵：卵黄固ゆで（20分グツグツ茹でて早めに卵白を除ける）を15～30分間隔で負荷します。手引き 2014 では30分を推奨しています。

不安な場合はほんの微量から開始し、→1/16→1/8→1/4→1/2→残りへと進めます。終了後2時間は経過を見る事をお勧めします。

時間が取れない場合は2回に分けてもよいでしょう。

問題が無ければ次の機会に卵白固ゆでにて実施します。

そのまま同様に茹でて卵白でもよいし、食べたがらない子は、ゆで卵白を裏ごししてハンバーグにして食べるのもよいかと思えます。進め方等は卵黄同様で。

例)

牛乳：牛乳は卵とは違い加熱してもあまりアレルギー性が変わりません。

牛乳 15～30ml 入れたパンケーキを焼いて来てもらい、15～30分間隔で負荷します。手引き 2014 では30分を推奨しています。

不安な場合はほんの微量から開始し、→1/16→1/8→1/4→1/2→残りへと進めます。同様に終了後2時間は経過を見る事をお勧めします。

長期継続薬 について

本来食物経口負荷試験時には抗ヒスタミン薬等は3日間中止で行うのですが、普段から長期内服している児で反応が不安な場合は継続のままの実施もありうると思えます。ただし、内服したまま食べられても内服無しで大丈夫とは言えない事の認識が必要です。

厳格に実施したい場合は、第8章：表 8-3 の通り中止して行います。

不調時の薬 について

症状が出た時に飲む抗ヒスタミン剤(第二世代)や内服ステロイドは必ず処方しましょう。飲むタイミングや、その安全性の高さをきちんと説明し、不安な時は内服してよい事を伝えて下さい。いつ誤食がおこるか分かりませんので普段から必ず持ち歩くように指導して下さい。また、万一救急車を呼ぶような時も飲める状態なら飲ませる説明も必ずしてください。ご指導の際、香川県小児科医会ホームページトップの右にあります、アレルギー緊急時対応マニュアル家庭版を是非ご活用ください。

これら抗ヒスタミン剤や内服ステロイドは負荷試験時にはかならず持参してもらいます。また、以下の薬は施設で必ず準備しておきましょう。

0.1%アドレナリン注射液：001ml/kg 筋肉注射

注射部位：大腿部中央の前外側

最大量：成人 0.5ml・小児 0.3ml

効果不十分で10～15分後再投与

生理食塩水等輸液

ステロイド注射薬

注) ソルメドロール 40mg (だけ) には乳糖が入っている！

吸入薬：呼吸器症状発現時使用

不調時の対応 について

第9章：図-9-1を必ずご確認ください。ここに書かれたグレードとはアナフィラキシーのグレード分類(第6章：表6-3)を指しています。

口腔内違和感や口周囲の発赤などは、まず口や口囲を洗います。治まりが悪ければ持参の抗ヒスタミン剤、場合によれば内服ステロイドを内服させます。あとは、この図9-1にそった対応が必要です。改善傾向が無く重症の場合は救急医療機関への搬送を必ず依頼して下さい。(病院であれば救急対応を行って下さい。)

一旦治まっても二相性に数時間後さらに強い反応が出る場合があるため必ず注意を促し、緊急時の対応及び受診施設を指示して下さい。



7. アレルゲンコンポーネントの紹介

アレルゲン検査は進化しています。アレルゲン中の主要タンパク質の1つ、コンポーネントが実際に計測できるようになっています。

現在実際に検査できるのは、卵アレルギーのオボムコイド／小麦アレルギーの ω -5 グリアジン／ピーナッツの Ara h2 です。それぞれ元の検査と一緒に組む事で診断に有用な情報が得られます。

卵白：オボムコイド

オボムコイドは、卵白の他の成分よりも熱や消化酵素の影響を受けにくく、加工卵や卵加工食品の摂取の可能性の判別に有用。

オボムコイド 1 UA/ml 未満であれば十分に加熱した卵は摂取できる可能性が高い。

小麦： ω -5 グリアジン

ω -5 グリアジンは、小麦タンパクグルテンの一成分。小麦でアレルギーをきたさない場合の多くで低値または陰性になる。

小麦 0.7 UA/ml 以上で ω -5 グリアジン 3.5 UA/ml 以上であれば90%の確立で小麦アレルギーと診断できる。

*詳しくは www.falco.co.jp/business/pdf/n040.pdf をごらん下さい。



8. 食物経口負荷試験後耐獲得を意識した食事指導を行うことがあります

食物経口負荷試験の結果、途中まで食べることができ、次のステップで反応が出た場合、それが命に関わらない反応（例えば数個の蕁麻疹など）であれば、耐性獲得を意識した食事指導を行うことがあります。以下に例を示します。

大丈夫だった量（総計）の半分程度、例えば卵黄 1/2 個食べられたのであれば、その半分の 1/4 程度の量を週 2~3 回食べ、2~3 週継続した後に 3/8 に増量し、また同様に食べたのち 1/2→3/4→1 個とゆっくり増量します。増量の方法や間隔に決まった方法はありません。増量時にどこかで反応が出た場合、その後中止せずにその手前の量をもうしばらく継続し、医師と相談の上で再度増量を試みます。この間、体調が悪い場合は一旦中止し、回復後に再開します。このときは、食べる事ができた量の半分程度から始めます。食べる事で経口免疫寛容が働き耐性獲得が進む事を目的としています。

強い反応が出る場合はこの方法は好ましくありません。この食事指導は経口免疫療法（下

記) とは呼べません。

経口免疫療法（経口減感作療法）

食物アレルギーガイドライン 2012 ダイジェスト版では省略されていますが、食物アレルギーガイドライン 2012 では第9章治療の項目にこうあります。

「経口免疫療法は、現時点では専門医により研究的に行われている段階であり、一般診療の場において行うことは推奨しない・・・耐性獲得が困難な症例に対して経口免疫療法が新たな治療選択肢になり得るのではないかと大きな期待が寄せられているが、安全性の確保が最大の課題である・・・実施時の安全性の確保の問題と、運動時やウイルス感染時にはすでに摂取可能となった量のアレルゲンを含む食品を摂取したときに全身性の反応が起こることがある・・・数日間から数週間の急速法と、数ヶ月から数年にわたる緩徐法、そして両者の組み合わせがあり・・・現時点においては経口免疫療法を専門医が体制の整った環境で研究的に行う段階の治療であると位置づけ、一般診療においては未だ行うべきではないと結論した。」

Up-to-Date Pediatric Practice Vol.1 に海老沢元宏医師が書かれたものと食物アレルギーガイドライン 2012 によると

～経口免疫療法の意義～

- ① 微量で激しい症状が出るためにその食品を避けざるを得なかった患者さんのアナフィラキシー対策の一環として。
- ② ある程度の許容量はあるが増量すると症状が出てしまうような患者さんをより早く寛容に導くため。

経口免疫療法は、食物経口負荷試験を行い「症状の出現」を直近で確認し、さらに誘発量を明らかにした上で行うもので、その「症状の発現」は軽度の口周囲のじんましんといった、軽微な症状などは対象としていない。除去を指導していた患者さんに少しずつ食べさせていく事は、経口免疫療法とはいわない。

「小児食物アレルギー負荷試験」は保険請求を行う事ができます。その場合、施設基準に係る届出が必要となりますご確認ください。

不安な時は是非食物経口負荷試験実施施設にご相談ください。

a. 一般医療機関用食物経口負荷試験／依頼書

医療機関用；食物経口負荷試験／依頼

<各医療機関から食物経口負荷試験実施医療施設への依頼書>

以下の（１）～（４）の内容を下記依頼書に記入又は添付し（５）食物経口負荷試験に対する保護者の希望を確認の上ご希望の食物経口負荷試験実施医療施設に申し込んでください。

食物経口負荷試験依頼書（診療情報提供書）

紹介先医療機関名 _____ 平成 年 月 日

_____先生

紹介元医療機関の所在地及び名称
電話番号
医師氏名

印

患者氏名	性別 男・女
患者住所	
電話番号	
生年月日	H 年 月 日（ 歳）

診断名：食物アレルギー

(1) 現在の除去の現状

(2) 今までのエピソード。 （アナフィラキシーの既往 有 / 無）

(3) 検査データ（コピー同封 有 / 無）

(4) 負荷希望食品（ ）

(5) 保護者の希望を確認しています。診察及び食物経口負荷試験をお願いします。

食物経口負荷試験後は当院にてフォローします。

負荷試験後、食物アレルギーについては貴院でのフォローアップを希望します。

b. 実施医療機関用食物経口負荷試験／結果報告書／to Dr.

医療機関用；食物経口負荷試験／結果報告書

食物経口負荷試験結果報告書（診療情報提供書）

医療機関名 _____ 平成 年 月 日

担当医師名 _____ 先生

負荷試験実施施設所在地及び名称：

電話番号：

担当医師氏名： _____ 印

患者氏名	性別 男・女
患者住所	
電話番号	
生年月日	H 年 月 日（ 歳）

診断：食物アレルギー

食物経口負荷試験結果ご報告いたします。

平成 年 月 日 食物経口負荷試験を実施しました。

負荷食品名： _____

総負荷量： _____

上記 負荷試験にて誘発症状は認めませんでした。

負荷試験にて下記症状が誘発されました。

（時間経過、誘発症状は以下の通りです）

以上ご報告申し上げます。

今後食物アレルギーについては当院にてフォローアップさせていただきます。

今後のフォローアップをよろしくお願いします。

当院でのフォローアップのご依頼でしたが、今後貴院でフォローアップして頂き、必要時再度ご紹介をお願いします。

c. 実施医療機関用食物経口負荷試験／結果報告書／to Pt.

患者様用：食物経口負荷試験／結果のお知らせ

_____様

本日食物アレルギーに対し食物経口負荷試験を実施しました。

負荷食品名： _____

食べた量： _____

検査時間内での結果は

食物経口負荷試験でアレルギー症状は出ませんでした。

食物経口負荷試験で症状が誘発されました。

(症状)

(薬の使用)

まれに、帰宅後、遅くにアレルギー反応が起こる事があります。

不調時は薬 _____ を内服させて下さい。

反応がひどい場合は、上記薬を飲ませた上で、夜間救急対応病院

_____を受診して下さい。

(医療機関ではこの用紙を提示し、不調時の対応をお受け下さい。)

平成 年 月 日

負荷試験実施施設； _____

担当医師名； _____

d. 食物経口負荷試験準備／説明同意書

患者様用；食物経口負荷試験／説明・同意書

食物負荷試験についてのご説明

食物経口負荷試験は食物アレルギーの診断で最も信頼性の高い検査です。
アレルギーを起こすと考えられる食品を実際に食べてみる検査です。

食物アレルギーの診断には血液検査や皮膚テストが行われます。しかしこれらの検査だけでは正確な診断ができないことがあります。この場合「食物経口負荷試験」を行い最終的な診断を行います。また、除去していた食品が食べられるようになったかを確認するために行うこともあります。強い反応が起こると考えられる場合は実施しません。

「食物経口負荷試験」では、下記アレルギー症状が起こる可能性があります。

- 皮膚症状（発赤・腫れ・じんましん など）
 - 消化器症状（腹痛・嘔吐・下痢 など）
 - 呼吸器症状（咳・鼻水・喘鳴・呼吸困難 など）
 - アナフィラキシーショック など
- ※ まれに帰宅後にも起こる事もあります。

これらの症状の出現に十分に注意し、準備&対策をとった上で慎重に負荷試験を行います。また、症状が出現した場合は内服・注射・点滴などの処置を行う必要があり、重い症状の場合は入院による治療を必要とする場合もあります。

医療施設名

担当医 _____

食物経口負荷試験に対する同意書

私は、食物経口負荷試験について説明を受け、十分に理解し、食物経口負荷試験を受ける事に同意します。また、生じた症状に対し必要な処置を受ける事に同意します。

平成 年 月 日

患者氏名： _____

保護者氏名： _____ (続柄 _____)

e. 食物経口負荷試験準備／日程&準備物説明書

患者様用；食物経口負荷試験日程&準備物等説明書

食物経口負荷試験（実際に食べてみる検査）

~~~~準備について~~~~

検査日時 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 ( \_\_\_\_\_ ) 時 \_\_\_\_\_ 分から



\_\_\_\_\_ の食物経口負荷試験を行います

持ってくる物

① 検査する食品( \_\_\_\_\_ )を( \_\_\_\_\_ 量)

② 必要な食器(スプーン・箸・コップ・お皿 など)

③ 飲み物

負荷食品を食べやすくするため、いつも使っている調味料など

④ アレルギー反応(ブツブツなど)が出た時のお薬

⑤ 食物経口負荷試験についての同意書

検査方法

医師指示量を時間をあけて、数回に分けて食べていきます。

検査は( \_\_\_\_\_ )時間ぐらい or ( \_\_\_\_\_ )時まで かかる予定です。

お願い

体調不良時は検査ができませんので、早めに連絡をお願いします。

また、当日の診察の結果で検査を中止する事もあります。

負荷試験についてご質問があれば当院にまでお問い合わせください。

大切な事

まれに、帰宅後、遅くにアレルギー反応が起こる事もあります。

不調時の薬は必ず常備して下さい。反応がひどい場合は

夜間救急対応医療機関 \_\_\_\_\_ を受診して下さい。

医療施設名

担当医 \_\_\_\_\_