

## 小児感染症の動向に関する疫学 (2010)

### Epidemiology on the Movement of Childhood Infectious Disease(2010)

薦田 博也	多田 芽生	有塚 真弓	関 和美
Hiroya KOMODA	Megumi TADA	Mayumi ARIZUKA	Kazumi SEKI
宮本 孝子	内田 順子	池本 龍一	三木 一男*
Takako MIYAMOTO	Junko UCHIDA	Ryuichi IKEMOTO	Kazuo MIKI

#### 要 旨

香川県域で発生する細菌並びにウイルス感染症は、種々の要因に影響され複雑な流行像を呈する。特に、風邪症候群ウイルスの範疇に含まれ、多彩な臨床像を呈するウイルスの中には、その動向が不明なものも少なくない。香川県では旧伝染病予防法、感染症法に基づく香川県感染症発生動向調査事業に加え、1989年より県域で大規模な動向を示す神経系ウイルス感染症の動向解明調査を実施してきた。本調査成績に疫学的手法を加え、Adeno 血清群、CoxsackieB 群、Echo 群の動向が徐々に解明され、解析結果で得られた様々な知見を報告してきた。本報では2010年の起因病原体として検出された *Salmonella* Enteritidis 11株、*Haemophilus influenzae* 1株等細菌19株、Norovirus GII型52株、InfluenzaA(H1)pdm25株、Enterovirus71型16株、Norovirus GI型10株、Sapovirus8株等ウイルス156株を過去の解析結果に基づき感染症の動向を疫学解析した。

キーワード：*Salmonella* Enteritidis InfluenzaA(H1)pdm Enterovirus71 Norovirus  
Sapovirus Adenovirus37 RSV Polio1 香川県

#### I はじめに

香川県における小児感染症対策は、旧伝染病予防法、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)に基づき策定した香川県感染症発生動向調査事業により実施してきた。また、1989年から小児ウイルス感染症では香川県感染症流行予測調査として、多彩な病態を呈し、動向を正確に把握することが困難な神経系ウイルスの流行像解明を目的とした調査を実施してきた。

本報では、2010年の病原体検索成績等より県域の感染症の動向を疫学解析し、動向の制圧に関する情報を提供したので、その概要を報告する。

#### II 材料及び方法

病原体の検索は、香川県感染症発生動向調査事業並びに、香川県感染症流行予測調査より各医療機関から送付を受けた細菌35件、ウイルス584件を材料とした。

細菌の分離、同定は常法<sup>1)</sup>に従い行い、ウイルスの分離は、細胞培養(RD-18S, FL, MDCK, Vero等)を用い、同定

は、国立感染症研究所、自家製マウス免疫腹水、市販抗血清等を用い既報<sup>2)</sup>のとおり実施した。

RotaA群、Adeno40/41型はELISA法による抗原検出、NorovirusについてはLAMP法、Sapovirusについては岡らの方法<sup>3)</sup>、Poliovirus及びEchovirusについては、VP4-VP2領域を増幅するEVP4/OL68-1<sup>4)</sup>プライマー、RSV及びAdeno40/41型以外のAdenovirusについては、国立感染症研究所病原体検出マニュアルに記載されたプライマーを用い、RT-PCR実施後、ダイレクトシークエンスにより型別を決定した。

#### III 結 果

##### 1 疾患別送付状況

検索材料は細菌35件、ウイルス584件、計619件が送付された。疾患別送付状況は、細菌関係では細菌性胃腸炎が30件85.7%と高率に占め、次いで細菌性髄膜炎5件14.3%であった。ウイルス関係はウイルス性胃腸炎127件21.7%、次いで呼吸器系疾患103件17.6%、無菌性髄

\* (財) 香川県食鳥衛生検査センター

膜炎 98 件 16.8%の順に多く送付された。

月別送付状況は、細菌性胃腸炎の流行期である8月に  
検体数の増加が見られ、ウイルス関係では手足口病及び

ヘルパンギーナの流行により7、8月に検体数が増加した。

表1 疾患別検体送付状況(細菌)

疾患名	月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合計
細菌性胃腸炎		2	1	2	1	2	2	1	8	4	1	5	1	30
細菌性髄膜炎		3		1		1								5
不明熱														0
心筋炎														0
気管支炎														0
合計		5	1	3	1	3	2	1	8	4	1	5	1	35

表2 疾患別検体送付状況(ウイルス)

疾患名	月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合計
インフルエンザ疾患		19	5	1	4	1	1	4	2		2		2	41
上部呼吸器系疾患					3	3		2	5	8		3	4	28
下部呼吸器系疾患			4	2	1		5	4	3		7	3	3	32
上・下部呼吸器系疾患								1			1			2
嘔吐下痢症		9	2	6	3	6	5				4	3	4	42
その他の胃腸炎		11	13	4	11	7	3	5	6	4	5	6	10	85
無菌性髄膜炎		4	2	4	2	8	14	13	17	13	8	7	6	98
手足口病						1	4	7	7			2		21
ヘルパンギーナ							1	3	1					5
眼疾患			2		3				1	4	3		1	14
発疹						2	1	1		2			1	7
不明熱		3	7	5	6	4	7	14	12	9	4	4	2	77
その他・不詳の疾患		10	4	6	6	13	14	19	8	6	14	17	15	132
合計		56	39	28	39	45	55	73	62	46	48	45	48	584

## 2 検査材料別送付状況

細菌関係の検査材料別の送付状況は、糞便 29 件 82.9%、  
髄液 6 件 17.1%であった。

ウイルス関係は、髄液 214 件 36.6%、咽頭拭い液 172  
件 29.5%、糞便 170 件 29.1%、結膜拭い液 15 件 2.6%、尿  
4 件 0.7%、その他 9 件 1.5%と髄液が最も多く送付され、

8月をピークとする無菌性髄膜炎による検体数の増加が  
みられた。咽頭拭い液は冬季の Influenza の流行が小規  
模であったため例年に比べ検体数は減少し、夏季は手足  
口病及びヘルパンギーナが流行したため検体数が増加し  
た。糞便材料は Norovirus GII, RotaA の流行が例年より  
2ヶ月程度長く、1～6月に増加した。

表3 検査材料別検体数(細菌)

採取部位	月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合計
糞便		2	1	2	1	2	2	1	8	4		5	1	29
髄液		3		1		1					1			6
咽頭拭い液														0
合計		5	1	3	1	3	2	1	8	4	1	5	1	35

表4 検査材料別検体数(ウイルス)

採取部位	月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合計
髄液		14	8	10	12	23	20	24	27	22	18	20	16	214
咽頭拭い液		19	10	5	7	8	21	28	21	12	16	11	14	172
糞便		23	18	13	17	14	12	17	11	8	9	12	16	170
尿								2	2					4
結膜拭い液			2		3			1	1	4	3		1	15
その他			1				2	1			2	2	1	9
合計		56	39	28	39	45	55	73	62	46	48	45	48	584

### 3 主要細菌検出状況

細菌検索材料 35 件から感染症発生動向監視対象細菌 19 株が検出され、年間分離率は 54.3%であった。細菌性胃腸炎起因菌の動向は次のとおりであった。

#### (1) *Salmonella* 属の動向

血清型別依頼 18 株の血清型は *S. Enteritidis* 11 株 61.1%, *S. Thompson* 2 株 11.1%, *S. enterica subsp. enterica*

*I* 2 株 11.1%, *S. Newport*, *S. Hadar*, *S. Braenderup* 各々 1 株 5.6%であった。2009 年同様 *S. Enteritidis* が半数を占めた。

#### (2) *Haemophilus influenzae* の動向

1 月に無菌性髄膜炎で送付された検体より *Haemophilus influenzae* 1 株が分離された。

表5 月別分離状況

菌種・群	月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合計
<i>Salmonella</i> O4									1	1				2
<i>Salmonella</i> O6,8							1	1						2
<i>Salmonella</i> O7							1		2					3
<i>Salmonella</i> O9			1	1					5	2		2		11
<i>Haemophilus influenzae</i>		1												1
合計		1	1	1	0	0	2	1	8	3	0	2	0	19

表6 サルモネラの血清型別

血清型	月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合計
<i>Salmonella</i> Enteritidis			1	1					5	2		2		11
<i>Salmonella</i> Thompson							1		1					2
<i>Salmonella</i> Newport							1							1
<i>Salmonella</i> Hadar								1						1
<i>Salmonella</i> Braenderup									1					1
<i>S. enterica subsp. enterica</i> I									1	1				2
合計		0	1	1	0	0	2	1	8	3	0	2	0	18

#### 4 主要ウイルス検出状況

ウイルス検索材料 584 件より感染症発生動向監視対象ウイルス 156 株が検出され、年間分離率は 26.7%であった。なお、主要ウイルスによる感染症の動向は次のとおりであった。

##### (1) Influenzavirus の動向

香川県感染症発生動向調査事業においてインフルエンザ疾患を対象疾患とした。

2009/2010 流行年 Influenzavirus の動向は、2009 年 7 月に A(H1) pdm 検出以降 2010 年 8 月まで流行が続き、157 株が検出された。他の Influenzavirus については、全国と同様に A(H1) pdm に制圧され検出されず、2010 年 7 月に A(H3) 型が 2 株検出されたのみであった。

##### (2) Norovirus の動向

香川県感染症発生動向調査事業において感染性胃腸炎等を対象疾患とした。県域では、例年 10 月下旬頃に初発検出以降より 12 月をピークとし、4 月頃まで流行が確認される。2009/2010 流行年は、12 月 28 日に初発検出と例年より 2 ヶ月ほど遅く、例年どおり 12 月をピークとしたものの、終息時期は例年より 2 ヶ月遅れ 6 月に終息した。検出数は、62 株と前季流行期が小規模流行だったことより 248%と増加した。2010 年に検出された Norovirus GII 52 株の病態は、嘔吐下痢症 24 株 46.2%、胃腸炎 27 株 51.9%、その他の疾病 1 株 1.9%と胃腸炎が半数を占めた。

##### (3) Adenovirus の動向

香川県感染症発生動向調査事業では、Adenovirus の動向監視は流行性角結膜炎及び小児科領域では感染性胃腸炎、無菌性髄膜炎及び主に 3 型により惹起される咽頭結膜熱を対象疾患とした。また、香川県感染症流行予測調査では動向の全容解明を目的とし、Adenovirus により引き起こされる可能性のある疾患を対象とした。

Adenovirus は 5 血清型 16 株が検出され、Adeno37 型が 7 株 43.8%と最も多く、Adeno40/41 型 3 株 18.8%、Adeno 2 型、3 型各々 2 株 12.5%であった。検出された Adeno37 型 7 株のうち 6 株は、流行性角結膜炎と診断された結膜拭い液より検出されており、9、10 月をピークとする流行がみられた。

##### (4) Rotavirus A 群の動向

香川県感染症発生動向調査事業において感染性胃腸炎等を対象疾患とした。県域では例年 1 月頃に初発検

出以降、2～3 月をピークとした流行が確認される。

RotaA 群は、16 株検出され、前年 12 株に比べ 33.3%増加した。初発検出は 2 月 22 日と、例年に比べ遅く 4 月 8 株 50%をピークとし、6 月に終息した。病態は、胃腸炎 11 株 68.8%、嘔吐下痢症 5 株 27.8%と胃腸炎が半数以上を占めた。

##### (5) Enterovirus 属の動向

香川県感染症発生動向調査事業において手足口病等を対象疾患とした。検出数は 16 株で、初発検出は、5 月 19 日で 7 月をピークとし、11 月に終息した。2010 年は全国規模で Enterovirus71 型が流行し、その流行像は県内における流行と同様であった。

12 月に咽頭気管支炎の検体から Poliovirus 1 型を 1 株検出した。野外株とワクチン株の識別判定のため、ダイレクトシーケンスを行い、ワクチン株であることを確認した。

##### (6) Sapovirus の動向

香川県感染症発生動向調査事業において感染性胃腸炎等を対象疾患とした。検出数は 8 株で、初発検出は、1 月 7 日で 5 月をピークとして 6 月以降は検出されなかった。病態は胃腸炎 4 株 50%、嘔吐下痢症 1 株 12.5%、その他 3 株 37.5%と胃腸炎が半数を占めた。

##### (7) 疾患別検出状況

疾患別検出状況は、手足口病からの検出が 21 株中 16 株 76.2%と最も多く、次いで感染性胃腸炎 127 株中 85 株 66.9%、眼疾患 14 株中 8 株 57.1%、呼吸器系疾患 103 株中 40 株 38.8%、の順に多い検出状況となった。

本年は、2009 年から継続流行していた A(H1) pdm の流行が終息し、他の呼吸器系疾患は散発程度であったことから、検出数は減少傾向を示した。

全国規模での手足口病の流行により本県においても検体送付数が前年 1 件から 21 件と急増し、Enterovirus71 型が 16 株 76.2%と高率に検出され、本県での Enterovirus71 型の流行が確認された。

感染性胃腸炎では、Norovirus GI、GII 及び RotaA 群の中規模流行があり、検出数は前年 23 株から 78 株と増加した。

眼疾患の主な病態は流行性角結膜炎であり、病原体として Adenovirus 8、19、37 型が知られている。本年は流行性角結膜炎の診断名で送付された 14 検体のうち、Adenovirus37 型が 6 株 42.9%、Adenovirus 3 型が 2 株 14.3%検出され、9、10 月を中心に流行が確認された。

無菌性髄膜炎は、CoxB 3型 1株であった。不明熱は Adeno 2型及びCo x B 5型各々 1株が分離された。

表7 月別病原体検出状況

月	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	合計
検出病原体													
InfluenzaA(H1)pdm	13	5	1	1	1		2	2					25
InfluenzaA(H1)													0
InfluenzaA(H3)							2			2		2	6
InfluenzaB													0
NoroG I	1	1	2	3					1	2			10
NoroG II	15	10	2	2	1	4				3	6	9	52
RotaA		1	2	8	4	1							16
Andeno1													0
Andeno2									1			1	2
Andeno3									1			1	2
Andeno5							1						1
Andeno37		1					1		2	3			7
Andeno40/41			1	1		1							3
Andeno NT											1		1
Echo-25								1		1			2
Entero 71					1	4	5	5			1		16
RSV A						1							1
RSV B										1		2	3
Sapo	2	1		1	4								8
Polio 1										1			1
合計	31	19	8	16	11	11	11	8	5	13	8	15	156

表8 疾患別検出状況

ウイルス名・血清型	Influenza				Adeno							Noro		Rota	Sapo	RSV		Echo	Polio	Entero	計	
	A(H1)pdm	A(H1)	A(H3)	B	1	2	3	5	37	40/41	NT	G I	G II	A		A	B	25	1	71		
インフルエンザ疾患	咽頭	25		6																	31	
上部呼吸器系疾患	咽頭					2						1									3	
	糞便																				0	
下部呼吸器系疾患	咽頭																1	3	1		5	
	糞便																				0	
上・下部呼吸器系疾患	咽頭																			1	1	
	糞便																				0	
嘔吐下痢症	糞便								3			3	24	5	1						36	
	糞便											7	27	11	4						49	
無菌性髄膜炎	髄液																	1			1	
	咽頭																				13	
手足口病	髄液																				1	
	糞便																				1	
	糞便																				1	
	尿																				1	
眼疾患	結膜				2			6													8	
	糞便						1														1	
不明熱	糞便												1		3						4	
	結膜							1													1	
その他	結膜																				1	
合計		25	0	6	0	0	2	2	1	7	3	1	10	52	16	8	1	3	2	1	16	156

IV 考察

香川県感染症発生動向調査事業より送付された細菌検索材料 35 件から発生動向監視対象病原細菌 19 株を分離し、年間分離率は 54.3%であった。

細菌性胃腸炎の動向は、S. Enteritidis が 8 月に集中して分離されたが、他の検出細菌はほぼ年間を通して分離され、季節性は確認されなかった。本年の検出

細菌中で最も多く占めるのは、S. Enteritidis 11 株 61.1%、S. Thompson 2 株 11.1%、S. enterica subsp. enterica I 2 株 11.1%、S. Newport, S. Hadar, S. Braenderup 各々 1 株 5.6%であった。

香川県感染症発生動向調査事業並びに、香川県感染症流行予測調査より送付されたウイルス検索材料 584 件より 156 株の発生動向監視対象ウイルスが検出され、

年間分離率は26.7%であった。

分離材料別状況は、検体584件中、髄液214件36.6%、咽頭拭い液172件29.5%、糞便170件29.1%、結膜拭い液15件2.6%、尿4件0.7%、その他9件1.5%であった。咽頭拭い液では手足口病の夏季流行により7、8月に送付検体が増加した。糞便材料は1月から4月に増加し、1、2月はNorovirus GⅡ、4月はRotaA群の流行に由来した。送付材料は、流行するウイルスの季節特異性により増減し、発生動向監視対象ウイルスが送付材料中に多く含まれる可能性が示唆された。

月別分離状況を表7に示す。1月56件中31株55.4%、2月39件中19株48.7%、3月28件中8株28.6%、4月39件中16株41.0%、5月45件中11株24.4%、6月55件中11株20.0%、7月73件中11株15.1%、8月62件中8株12.9%、9月46件中5株10.9%、10月48件中13株27.1%、11月45件中8株17.8%、12月48件中15株31.3%であった。分離率はInfluenzaA(H1)pdmとNorovirus流行のピークである1月に55.4%と高率となった。発生動向監視対象ウイルスの流行期以外の6～11月は低率であるが、今期は手足口病の流行により、6、7月の検出率が増加した。

疾患別検出率を表2、表8に示す。嘔吐下痢症42件中36株85.7%、手足口病21件中16株76.2%、インフルエンザ疾患41件中31株75.6%、その他の胃腸炎85件中49株57.6%、眼疾患14件中8株57.1%、上・下気道系疾患2件中1株50.0%、下部呼吸器系疾患32件中5株15.6%、上部呼吸器系疾患28件中3株10.7%、その他・不詳の疾患132件中3株3.8%、不明熱77件中1株1.3%、無菌性髄膜炎98件中1株1.0%の順に高い検出率となり、嘔吐下痢症、手足口病、インフルエンザ疾患等の特定のウイルス及び血清型・遺伝子型等に起因する疾患は高い検出率を示した。

県域で発生したウイルス感染症の病因ウイルスとして156株が検出された。(表7) 検出ウイルス中で最も多く占めるのはNorovirus GⅡ52株33.3%、InfluenzaA(H1)pdm型25株16.0%、Enterovirus71型16株10.3%、Norovirus GⅠ10株6.4%、Sapovirus8株6.4%、Adenovirus37型7株4.5%、InfluenzaA(H3)型6株3.8%、Adenovirus40/41型、RSVB型各々3株1.9%、Adenovirus2型、同3型、Echovirus25型各々2株1.3%、Adenovirus5型、同NT、RSVA、Poliovirus1型各々1株0.6%の順に多く検出された。

県域の主要ウイルスの動向を病原微生物検出情報ウイルス集計<sup>5)</sup>より比較検討すると、Influenzavirusの全国の動向は、A(H1)pdm型は1月1989株、2月1023株、3月252株と1月をピークとした動向を示しており、本県とほぼ一致した流行状況であった。

A(H3)型については、2009/2010シーズンにおいては、A(H1)pdmの制圧を受け、他のInfluenzavirusの流行は見られなかったが、本県においても同様の傾向が認められた。2010/2011シーズンにおいては、全国の動向でもA(H3)型の報告数が増加しており、本県でも7、10、12月に各々2株検出されており、ほぼ同様の流行状況がみられた。InfluenzaB型については、2010年は全国の動向でもその報告数は少なく、流行は確認されなかった。本県においても同様に検出されなかった。

Enterovirus71型については、全国の動向は5月146株、6月209株、7月233株、8月88株と7月をピークとした動向であったが、本県では7、8月各々5株をピークとした流行状況であり、若干の流行の遅れが確認された。

Adenovirus37型については、全国の動向は小規模であったが、本県では9月2株、10月3株を検出し、特異的なピークを確認した。

感染性胃腸炎起因ウイルスでは、RotaA群の全国の動向は、3月99株、4月258株、5月144株と4月をピークとした動向を示しており、本県と一致した流行状況であった。Norovirus GⅡについては、2009/2010、2010/2011シーズンにおいて典型的な冬季流行のパターンを示しており、本県においても同様の流行状況であった。

Norovirus GⅠについては、2009/2010シーズンは、全国では2月をピークとする流行だが、本県では4月をピークとする流行であり、2ヶ月程度の流行の遅れが確認された。

## V まとめ

2010年の感染症法に基づく香川県感染症発生動向調査事業並びに、神経系ウイルス感染症の動向の制圧を目的とした香川県感染症流行予測調査における病原体検索材料は、細菌35件、ウイルス584件であった。細菌関係では19株の監視対象病原細菌を分離・同定し、ウイルス関係では156株を検出した。県域における主

要病原体の動向は次のとおりである。

1. 細菌性胃腸炎は、検出細菌中で最も多く占めたのは *S. Enteritidis* 19 株中 11 株 57.9%で、8月に集中して分離された。
2. 2007/2008 流行年インフルエンザ疾患は、A(H1)型が流行し、全国の流行とほぼ同様な傾向を示した。流行株の抗原性は、ワクチン株とほぼ一致した。
3. Adenovirus 感染症では、Adeno37 型が流行性角結膜炎から 6 株検出され、地域流行が確認された。他の Adenovirus については散発的に検出された。
4. 無菌性髄膜炎起因ウイルスの動向は、Echovirus25 型 1 株が分離された。
5. ウイルス性胃腸炎は RotaA 群 50 株、Norovirus G II 52 株、Norovirus G I 10 株、Sapovirus 8 株が検出され、Norovirus G II は全国の状況と同様に冬季流行の形態をとったが、Norovirus G I については、全国流行のピークである 2 月から 2 ヶ月程度流行の遅れが確認された。RotaA 群は、全国と同様に 4 月をピークとする流行状況を呈した。

県域における小児感染症の動向は、全国状況とほぼ一致した傾向を示し推移する。しかし、その動向は、

自然環境の変化、社会的要因、各病原体間の感染力の相違及び、感受性側の要因等に影響を受け複雑な流行様式を呈する。

今後も各感染症起因病原体に対する監視体制を強化し、流行予測情報等により動向を最小限に制圧する必要性が示唆された。

## 文 献

- 1) 久保由美子, 多田千鶴子, 砂原千寿子, 多田芽生, 津村秀信: 小児細菌感染症の動向に関する疫学 (2004), 香川県環境保健研究センター所報, 3, 202-206, (2005)
- 2) 三木一男, 山西重機, 山本忠雄: 香川県におけるウイルス分離からみた感染症の動向について, 四国公衆衛生学会誌, 34, 240-244, (1989)
- 3) Oka, T et al., Detection of Human Sapovirus by Real-Time Reverse transcription-Polymerase Chain Reaction. J Med Virol., 78, 1347-1353, 2006
- 4) Ishiko H, et al., J Infect Dis 185:744-754, 2002
- 5) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課: 病原微生物検出情報, 375, 150, (2011)

## Abstract

Our research shows that outbreaks of bacterial and viral diseases in Kagawa Prefecture are influenced by various factors and that they spread in complicated patterns. Especially of note is the lack of clarity in the trends of a great number of viruses, including viruses of the common cold variety, which exhibit many different clinical symptoms. In addition to the Kagawa Prefectural Infectious Disease Outbreak Trend Analysis Project, which was created based upon the former Communicable Disease Control Law and the current Infectious Disease Law, an explanatory analysis has been carried out regarding trends in nervous system viral infections that have spread on a large scale through Kagawa since 1989. By adding an epidemiological technique to this analysis, the trends of the Adenovirus serum group, the CoxsackieB group, and the Echo group were gradually made clear and the various findings obtained from the results of the analysis were reported. In our Annual Report (Vol. 10), we have carried out, based on the results of past analyses, an epidemiological analysis of the trends of the causal pathogens discovered during 2010 according to the following breakdown.

Bacterial stocks (19 total): *Salmonella* Enteritidis (11 stocks), *Haemophilus influenzae* (1 stock), etc.

Viral stocks (156 total): Norovirus Group II (52 stocks, Type-A(H1)pdm Influenza (25 stocks), Type-71 Enterovirus (16 stocks), Norovirus Group I (10 stocks), Sapovirus (8 stocks), etc.

Also, in addition to this Outbreak Trend Analysis, a comprehensive inspection, a cluster surveillance.