

Title	非がん性疼痛に対するインターネット支援型認知行動療法の開発と脳科学的機序の検討
Sub Title	Development of internet-based cognitive behavioral therapy for non-cancer pain and investigation of its brain mechanism
Author	小杉, 志都子(Kosugi, Shizuko) 若泉, 謙太(Wakaizumi, Kenta) 中川, 敦夫(Nakagawa, Atsuo)
Publisher	
Publication year	2024
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究は、慢性痛版インターネット支援型認知行動療法(iCBT)を開発し、その有効性を自記式質問票と機能的MRI (f MRI) を用いて調べることを目的としている。標準的な慢性痛治療に反応しない慢性痛患者40人を被検者とした。被験者はセラピストと共に全7回のiCBTセッションを受け、iCBT実施2週間前、実施直後、6か月後および12か月後の疼痛関連自記式質問票スコアとfMRIを評価する。研究期間内に予定された登録患者数(N=40)は達成し、すでに全被検者のiCBT実施前の評価とMRIの撮影を終了している。今後、被験者のiCBT実施12か月後までフォローアップし、治療アウトカムを解析する予定である。 We developed internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) for chronic pain and investigated its effectiveness in patients with chronic pain using self-report questionnaires relating pain and functional brain MRI (fMRI). Subjects received a total of seven sessions with a therapist. Self-report questionnaires and fMRI imaging were conducted two weeks before and immediately after iCBT, and six and twelve months after iCBT. The planned number of subjects (N=40) was recruited during the study period, and pre-iCBT assessment and MRI imaging were completed. We plan to follow up the progress of these subjects until the evaluation items 12 months after iCBT and analyze the efficacy of iCBT for chronic pain and the association of treatment outcome with brain function.
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2021～2023 課題番号：21H00953 研究分野：麻酔学・疼痛学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_21H00953seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H00953

研究課題名（和文）非がん性疼痛に対するインターネット支援型認知行動療法の開発と脳科学的機序の検討

研究課題名（英文）Development of internet-based cognitive behavioral therapy for non-cancer pain and investigation of its brain mechanism

研究代表者

小杉 志都子（Kosugi, Shizuko）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授

研究者番号：00317249

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は、慢性痛版インターネット支援型認知行動療法（iCBT）を開発し、その有効性を自記式質問票と機能的MRI（fMRI）を用いて調べることを目的としている。標準的な慢性痛治療に反応しない慢性痛患者40人を被検者とした。被験者はセラピストと共に全7回のiCBTセッションを受け、iCBT実施2週間前、実施直後、6か月後および12か月後の疼痛関連自記式質問票スコアとfMRIを評価する。研究期間内に予定された登録患者数（N=40）は達成し、すでに全被検者のiCBT実施前の評価とMRIの撮影を終了している。今後、被験者のiCBT実施12か月後までフォローアップし、治療アウトカムを解析する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性痛に対する認知行動療法（CBT）の医学的效果は高いエビデンスがあるが、日本では慢性痛に対するCBTには保険適応がなく、CBTを慢性痛患者に提供できる医療者や医療機関の数は限られている。iCBTは、患者自身がウェブ上でCBTを遂行できるというアクセス性の高さと、セラピストによる支援を受けることで脱落率を低下させる点で優れている。iCBTは、地理的制約や医療リソースの不足を克服し、より多くの慢性痛患者に対して効果的な治療を提供できる可能性を有する。本研究はiCBTの有効性を検証するパイロット研究であり、今後の無作為化試験の足がかり的位置づけである。将来的に慢性痛治療としての保険収載を目指す。

研究成果の概要（英文）：We developed internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) for chronic pain and investigated its effectiveness in patients with chronic pain using self-report questionnaires relating pain and functional brain MRI (fMRI). Subjects received a total of seven sessions with a therapist. Self-report questionnaires and fMRI imaging were conducted two weeks before and immediately after iCBT, and six and twelve months after iCBT. The planned number of subjects (N=40) was recruited during the study period, and pre-iCBT assessment and MRI imaging were completed. We plan to follow up the progress of these subjects until the evaluation items 12 months after iCBT and analyze the efficacy of iCBT for chronic pain and the association of treatment outcome with brain function.

研究分野：麻酔学・疼痛学

キーワード：慢性痛 認知行動療法 インターネット支援型

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1)、痛みと慢性痛による経済的損失

腰痛や肩こり、関節痛などの痛みはわが国の国民生活基礎調査で常に上位 5 位以内に入る症状であり、多くの国民の健康が痛みにより損なわれている。慢性に続く痛みは医療費を増加させるだけでなく、日常生活の活動度や質を低下させ、生産年齢人口世代にとっては仕事の生産性を低下させる要因にもなる。米国の研究では慢性痛の社会的損失は約 60 兆円にものぼり、高血圧や糖尿病、悪性新生物などの損失よりも大きいと試算されている (Gaskin, et al. 2012. J Pain)。このように、健康で持続可能な社会のため、痛みのケアや医療の拡充は取り組むべき喫緊の課題である。

(2)、痛みの生物心理社会モデル

痛みの強さは生物学的機序だけでなく、心理社会的な要因により変動することが知られている。これまでに痛みの生物心理社会モデルに基づいたコホート研究は数多く行われており、痛みの増悪や慢性化が、組織の炎症や損傷などの生物学的要因だけでなく、不安や恐怖などの心理的要因、ストレスや経済状況などの社会的要因に関連して起こることがわかっている (Turk, et al. 2016. J Pain; Edwards, et al. 2016. J Pain)。そのような背景から、欧米では心理療法の学際的痛み医療の一環として取り入れられ、その効果が認識されている (Williams, et al. 2012. Cochrane Database Syst Rev)。

(3)、慢性痛に対する CBT の有効性

認知行動療法 (cognitive behavioral treatment: CBT) は慢性痛に対する心理療法の中でも特に有効性を示すエビデンスが十分にあり、日本疼痛学会やペインクリニック学会などわが国の 7 つの疼痛関連学会が共同で作成した「慢性疼痛治療ガイドライン」においてもエビデンスレベル A で強く推奨されている治療法である。慢性痛患者に対する対面式の心理的介入法の Cochrane レビューにおいて、CBT は痛みおよび QOL の改善だけでなく、痛みの難治化および遷延化の原因となるような痛みの破局化や陰性感情なども改善することが示されている (Williams, et al. 2012. Cochrane Database Syst Rev)。

(4)、CBT の脳科学的機序

痛みと関連する心理状態の改善に伴って、CBT により脳機能が変化することが報告されている。近年の脳画像研究の発展に伴って、慢性痛患者の脳には構造的および機能的な異常があることが指摘されており、そのような変化が下行性疼痛調節系を介して痛みの難治化および遷延化に関わっている (Bosma, et al. 2016. Hum Brain Mapp; Cheng, et al. 2015. J Neurosci)。慢性痛患者で異常が見られる脳部位には、視床や体性感覚野といった感覚系回路だけでなく、前帯状回や島皮質、内側前頭前野、扁桃体や海馬といった情動系回路、および側坐核や背外側前頭前野などの意思決定に関わる報酬系回路が含まれる。それに対して、CBT に関連する 9 つのランダム化比較試験をまとめたシステマティックレビューによると、治療後に前頭前野、扁桃体、海馬および視床の脳活動が上昇しており、それらは痛みの強さ、破局的思考、陰性感情の改善などに関連していた (Nascimento, et al. 2018. Complement Ther Med)。このように、CBT は脳に働きかけ、慢性痛に関わる脳機能を改善させる作用がある。

(5)、インターネット支援型 CBT (iCBT) の開発経緯

わが国ではうつ病患者に対して習熟した医師がマニュアルに基づいて行う CBT が、2010 年度に診療報酬の対象になった。その後、2016 年度には対象疾患が不安症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害に拡張された。さらに、2018 年度には神経性過食症が適応になった。しかしながら、治療者の習熟には時間を要し、CBT を実施できる施設が限られることから、治療の需要に対して供給が追いつかない現状があった。

そこで、この問題を解決するためにコンピュータ上で行う CBT やインターネットを用いてウェブサイト上で行う CBT が開発された。これらの患者自身が医療者の支援無しで行うタイプの CBT

は、高い匿名性とアクセスの良さから、CBT の需給バランスを改善すると思われた。ところが、このような非対面式の CBT は、高い脱落率が問題になり、治療効果が得られない可能性がわかってきた(Littlewood, et al. 2015. Health Technol Assess)。そこで、研究分担者の中川らは、ウェブサイトを利用した CBT に対象者と支援者の接触を取り入れたインターネット支援型 CBT (internet based cognitive behavioral treatment: iCBT) を開発し、ランダム化比較試験を実施した結果、CBT 群で有意なうつ症状の改善があり、脱落者は一人も発生しなかった (Nakao, et al. 2018. J Internet Res)。また、治療効果は3か月後も持続して認められた。

(6), CBT の慢性痛への適応

慢性痛に対する CBT の医学的効果は、上記(3), のように明らかである。またその効果はインターネット CBT であっても同等ある(Eccleston, et al. 2014. Cochrane Database Syst Rev; Fisher, et al. 2015. Cochrane Database Syst Rev)。しかしながら、わが国では慢性痛に対する CBT には保険適応がなく、CBT を慢性痛患者に提供できる医療機関はほとんどない。

2 . 研究の目的

本研究では、慢性痛患者を対象に研究分担者の中川らが開発した慢性痛版 iCBT を実施し、その有効性を従来の痛みの評価法に加えて MRI を用いて治療効果および予後が脳機能の変化と関連するかどうか調べることを目的としている。また本研究は効果量測定のためのパイロット研究であり、本研究の結果をもとにして、ランダム化比較試験を実施することを念頭に置いている。最終的な目標は、慢性痛を対象とした CBT の保険収載のための医学的エビデンスを作ることである。

3 . 研究の方法

< 研究対象者 >

慶應義塾大学病院の痛み診療センターに通院し、標準的な薬物療法および神経ブロック療法に2か月以上反応しない慢性痛有症者40人を対象とした。

< 実施手順・データ取得方法 >

(1), iCBT 実施前 (Pre)

被験者には iCBT 開始前2週間以内に慶應義塾大学病院痛み診療センターを受診してもらい、1回目の基本評価

(「基本評価項目」参照)を実施した。評価と同じ日にMRIを用いた一連の脳画像撮影(T1強調画像、安静時機能的MRI (resting state-functional MRI: rs-fMRI)、および拡散テンソル画像による)を行った。

(2), iCBT の実施

1回目の基本評価の後に慢性痛版の iCBT を実施した。被験者は毎週あるいは隔週おきに痛み診療センターへ来院し、センター内の個室でセラピストと共に全7回のセッションを受けた(図1)。

(3), iCBT 実施直後 (Post)、iCBT 実施6か月後および12か月後

iCBT 実施直後、6か月後および12か月後に再び痛み診療センターを受診してもらい、それぞれ2回目、3回目、4回目の基本評価を実施した。評価日と同日にMRIを用いた一連の脳画像撮影も行った。

< 基本評価項目 >

背景因子として、年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、最終学歴、収入、痛みの有症期間、通院期間について調査した。また痛みとこれに関連する心理状態・随伴症状の評価のため、以下の質問表への回答を依頼した。Visual Analog Scale (VAS)、神経障害性疼痛評価尺度

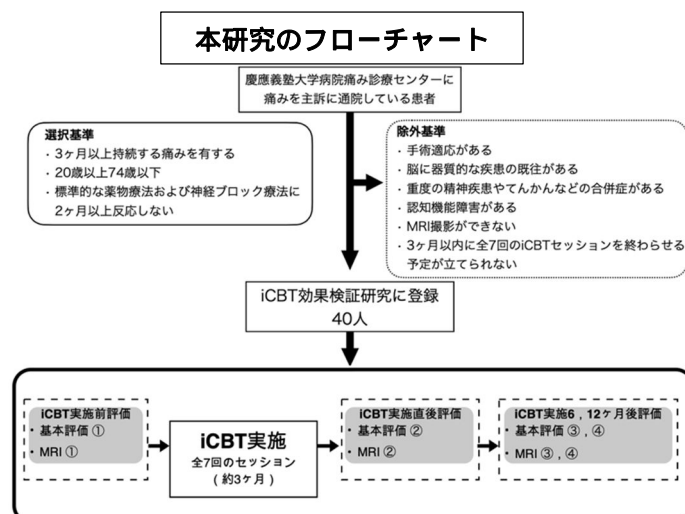
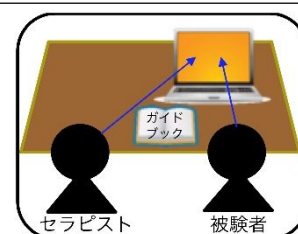


図1. iCBT の実施イメージ



(PainDETECT: PD)、自己効力感の尺度 (Pain Self-Efficacy Questionnaire : PSEQ)、疼痛障害指標 (Pain Disability Index: PDI)、日本語訳版患者心象変化の多面的評価尺度 (Multidimensional evaluation scale of Patient Impression Change: MPIC)、アテネ不眠尺度 (Athens Insomnia Scale: AIS)、不公平感質問票 (Injustice Experience Questionnaire: IEQ)、症状の破局的思考尺度 (Symptom Catastrophizing Scale: SCS)、心理的ストレス評価尺度 (Hospital Anxiety and Depression Scale: HADS)、レジリエンス評価尺度 (Connor-Davidson Resilience Scale: CD-RISC)、心理社会的要因評価尺度 (Multidimensional Pain Inventory: MPI)、内受容感覚評価尺度 (Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness: MAIA)。

4 . 研究成果

(1), 現在までの研究経過

2024 年 3 月 31 日まで順調に患者のリクルートが行われ、2024 年 5 月 7 日に ICBT 被験者 40 人目の iCBT 実施前の評価と MRI の撮影を終了している。今後この被験者の iCBT 実施 12 か月後の評価項目まで経過をフォローし、評価項目を取得する予定である。他の被験者についても未取得の評価項目について同様に経過フォローし評価を取得する。今回得られた、ICBT 実施前(Pre) 評価を終了した全 40 人の ICBT pre のデータと、ICBT 実施後 (Post) まで終了した 33 人の被験者のデータを用いて報告する。

(2), Baseline behavioral data

iCBT 実施前 (iCBT Pre) における baseline behavioral data を示す。
今回研究に参加した慢性疼痛被験者において VAS は平均 62.79、平均年齢は 57.2 歳であった。また男性は 33%であり、女性の比率が 67%であった。

SCS は症状の破局的思考を測るもので最大 14 点のスコアであり、平均 8.45 であり中等度の破局的思考がある。PSEQ は最大 60 点で、自己効力感を示す指標であるが、21.31 は低から中等度の自己効力感を示す。

HADS は不安:Anxiety (最高 21 点) と抑うつ:Depression(最高 21 点)に分けられる、それぞれ HADS-A が 10.95、HADS-D が 9.72 でありともに軽度の不安・抑うつ傾向を示した。

IEQ は最高 10 点で個人が経験する不公平感を図る指標だが、中等度の不公平感であった。MAIA は内受容感覚の評価を行う指標であり、MAIA の中でも Noticing が他のドメインよりも高い傾向にある。AIS は不眠の評価に使用される指標である。6 点以上で不眠症を示唆されるとされており、9.79 は不眠症の可能性が高いことが示された。

Table 1. iCBT Pre における
baseline behavioral data N=40

ICBT Pre. Male (33.3%)		
	mean (SEM)	95% CI (LL, UL)
Age (year)	57.2 (2.1)	(48.9, 57.5)
VAS	62.79 (3.52)	(55.65, 69.92)
PD	19.49 (1.10)	(17.25, 21.72)
PDI5	28.21 (2.00)	(24.16, 32.25)
MPIC_1	3.95 (0.22)	(3.51, 4.38)
MPIC_2	3.97 (0.21)	(3.55, 4.39)
MPIC_3	4.03 (0.18)	(3.65, 4.40)
MPIC_4	4.35 (0.25)	(3.85, 4.86)
MPIC_5	4.30 (0.23)	(3.84, 4.75)
MPIC_6	3.57 (0.20)	(3.17, 3.96)
MPIC_7	3.76 (0.15)	(3.46, 4.06)
MPIC_8	3.65 (0.15)	(3.35, 3.94)
SCS	8.45 (0.54)	(7.34, 9.55)
PSEQ	21.31 (2.05)	(17.16, 25.45)
HADS_A	10.95 (0.88)	(9.17, 12.73)
HADS_D	9.72 (0.80)	(8.10, 11.34)
IEQ	5.79 (0.47)	(4.84, 6.75)
MAIA		
noticing	3.23 (0.14)	(2.94, 3.52)
not_distracting	2.52 (0.19)	(2.13, 2.91)
not_worrying	2.00 (0.17)	(1.66, 2.35)
attention_regulation	2.66 (0.18)	(2.29, 3.03)
emotional_awareness	2.87 (0.20)	(2.47, 3.27)
self_regulation	2.19 (0.20)	(1.77, 2.60)
body_listening	2.14 (0.23)	(1.67, 2.62)
trusting	1.97 (0.19)	(1.58, 2.36)
CD-RISC	18.02 (1.58)	(14.82, 21.22)
AIS	9.79 (0.77)	(8.24, 11.35)

Table 2.iCBT pre-post の behavioral data (n=33)

n=33 t (64)	VAS	PD	PDIS	HADS_A	HADS_D	SCS	PSEQ	CD-RISC	AIS	IEQ
Pre	62.01 (3.52)	19.48 (1.24)	29.09 (1.91)	10.55 (0.85)	9.36 (0.75)	8.18 (0.56)	20.85 (1.79)	17.42 (1.49)	9.39 (0.79)	5.64 (0.48)
Post	64.16 (3.52)	18.91 (1.24)	26.79 (1.91)	8.06 (0.85)	8.64 (0.75)	6.52 (0.56)	27.52 (1.79)	19.39 (1.49)	8.18 (0.79)	4.79 (0.48)
p value	0.67	0.74	0.40	0.04	0.50	0.04	0.01	0.36	0.28	0.22
	MPIC_1	MPIC_2	MPIC_3	MPIC_4	MPIC_5	MPIC_6	MPIC_7	MPIC_8		
Pre	3.94 (0.24)	3.97 (0.22)	3.94 (0.18)	4.15 (0.24)	4.21 (0.20)	3.45 (0.18)	3.64 (0.16)	3.61 (0.14)		
Post	3.52 (0.24)	3.94 (0.22)	3.85 (0.18)	3.33 (0.24)	4.15 (0.20)	3.03 (0.18)	3.39 (0.16)	3.91 (0.14)		
p value	0.21	0.92	0.73	0.02	0.83	0.11	0.28	0.14		
	MAIA noticing	MAIA not distracting	MAIA not worrying	MAIA attention regulation	MAIA emotional awareness	MAIA self regulation	MAIA body listening	MAIA trusting		
Pre	3.16 (0.16)	2.38 (0.19)	2.05 (0.18)	2.58 (0.17)	2.83 (0.20)	2.26 (0.20)	2.06 (0.22)	1.93 (0.19)		
Post	2.86 (0.16)	2.35 (0.19)	2.14 (0.18)	2.66 (0.17)	2.68 (0.20)	2.51 (0.20)	2.42 (0.22)	2.21 (0.19)		
p value	0.19	0.91	0.73	0.70	0.59	0.39	0.25	0.30		

(3), iCBT pre-post の比較

Table 2. は iCBT 実施前(Pre)と実施後 (Post) での評価項目の平均値 (標準誤差) を示している。また前後において有意な変化があったものは HADS-A、SCS、PSEQ、MPIC-4 である。各項目、不安、破局的思考、自己効力感が改善した。そして MPIC-4 の質問は「わたしの気分は全体的に」【1. かなりよくなった】から【7. かなり悪くなった】までのリッカート尺度で評価しており、iCBT post で有意に気分が改善していることが示された。

(4), 国内外における位置づけとインパクト

本研究は、非がん性慢性痛に対するインターネット支援型認知行動療法 (iCBT) の有効性を検証するものであり、国内外における慢性痛治療の新たな選択肢として注目される。本研究の成果は、以下の点で重要である。

エビデンスの創出: これまでの研究で示されている対面式 CBT の有効性を支持する結果が得られており、iCBT においても同様の効果が確認された。長期的な経過は不明だが HADS-A、SCS、PSEQ、MPIC-4 の有意な改善が継続することが確認できれば、心理的要因の改善に伴い iCBT が慢性痛患者の QOL 向上に寄与することを示している。

治療アクセスの向上: インターネットを活用することで、地理的制約や医療リソースの不足を克服し、より多くの慢性痛患者に対して効果的な治療を提供できる可能性を示した。特に、日本国内においては、CBT を提供できる医療機関が限られている現状に対して有効な解決策となり得る。

持続可能な医療提供モデルの提案: iCBT の実施により、医療従事者の負担を軽減しつつ、患者の治療継続率を高めることが期待される。これにより、医療費の削減や慢性痛による社会的損失の低減にも貢献する。

(5), 今後の展望

今後は、以下の点に注力して研究を進める予定である。

長期的な効果の評価: 現在のデータは、iCBT 実施直後の評価に基づくものであり、6 か月後および 12 か月後の追跡調査を通じて、長期的な効果を評価することが重要である。これにより、iCBT の持続的な有効性と安定性を確認する。

さらなるデータ解析: 得られたデータを用いて、個々の被験者の特性 (例: 年齢、性別、痛みの部位・強度など) と治療効果の関連を解析し、個別化医療の実現に向けた知見を深める。

国際的な発表と論文執筆: 国内外の学会会議での発表や査読付き論文の執筆を通じて、本研究の成果を広く共有し、慢性痛治療のグローバルスタンダードの確立に寄与する。

実施者の訓練と普及活動: iCBT の実施方法を標準化し、医療従事者の訓練プログラムを開発することで、実際の臨床現場での普及を促進する。また、患者や一般市民への啓発活動を通じて、治療への理解と協力を得る。

以上の取り組みにより、慢性痛患者の QOL 向上と医療提供体制の改善を目指し、持続可能な医療の発展に貢献することが期待される。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 4件／うち国際学会 0件）

1．発表者名 小杉志都子
2．発表標題 痛みの画像研究の新知見と日常診療への応用
3．学会等名 第56回日本ペインクリニック学会（招待講演）（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 若泉謙太
2．発表標題 痛みと脳機能ネットワーク
3．学会等名 第51回日本脊椎脊髄病学会学術集会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 小杉志都子
2．発表標題 集学的痛みセンターにおける難治性疼痛・神経障害性疼痛の治療戦略
3．学会等名 第56回日本ペインクリニック学会（招待講演）（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 小杉志都子
2．発表標題 運動器疼痛に対する本邦の診療研究体制整備
3．学会等名 日本学術会議公開シンポジウム
4．発表年 2022年

1. 発表者名 小杉志都子
2. 発表標題 痛みの画像研究の新知見と日常診療への応用
3. 学会等名 第55回日本ペインクリニック学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 篠原佑太, 石川愛子, 星野麗子, 若泉謙太 小杉志都子
2. 発表標題 慢性腰痛患者に対する運動療法は自己効力感の向上とともに機能障害を改善する
3. 学会等名 第55回日本ペインクリニック学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 若泉謙太
2. 発表標題 痛みセンターにおける神経障害性疼痛の考え方
3. 学会等名 第55回日本ペインクリニック学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	若泉 謙太 (Wakaizumi Kenta) (00528862)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	

6．研究組織（つづき）

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究 分 担 者	中川 敦夫 (Nakagawa Atsuo) (30338149)	聖マリアンナ医科大学・医学部・教授 (32713)	

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------