

第68回日本小児保健協会学術集会 シンポジウム5

神経発達症セミナー

あきらめないチック・トゥレット治療

～様子見ましようと言わない治療～

星野恭子 (瀬川記念小児神経学クリニック)

I. はじめに

チック症・トゥレット症候群の病態は、いまだ明らかではないが、積極的な介入により症状が改善し、日常生活に支障のない例も増えている。一般小児科外来では、単純性の運動・音声チックが多いと思われるが、本人も気にならず、生活に支障がなければ「様子見ましよう」でよい。しかし、運動・音声とも激しい場合、または複雑チックがある、注意欠如・多動性障害、強迫性障害、不安障害、睡眠障害などの合併症がある場合は、適切な積極的な介入が必要と考える。

本稿では、「様子見ましよう」と言わないよう、今までの方針に一石を投じるつもりである。

II. チック, トウレット症候群の定義 (図1) 1,2)

幼児期は単純チックが多く、目・鼻・口・首・肩に多く、瞬き、目を回す、鼻をぴくぴくさせる。音声チックは、鼻を鳴らす、咳払い、んん、ふんふん、など「音」が多くみられ、小学校中～高学年になると、複雑チックが増え、より随意的な運動が混入し、スキップ、屈伸、触る、なめる、蹴る、叩く等、四肢に広がる。音声チックは卑猥な言葉(汚言)、反響言語など、より意味を持つ言葉に変化する。長期休暇明け、行事、不安、緊張、過度なストレス、感染症、睡眠不足、疲労は増悪因子となる^{1,2)}。一方、肘をつくと腕のチックが止まるなど、本人が工夫して止めることもでき、これらを感覚トリックという。また、「嫌なことがあるとチックをする」というサイクルを止めることも治療上重要になる。

クは、鼻を鳴らす、咳払い、んん、ふんふん、など「音」が多くみられ、小学校中～高学年になると、複雑チックが増え、より随意的な運動が混入し、スキップ、屈伸、触る、なめる、蹴る、叩く等、四肢に広がる。音声チックは卑猥な言葉(汚言)、反響言語など、より意味を持つ言葉に変化する。長期休暇明け、行事、不安、緊張、過度なストレス、感染症、睡眠不足、疲労は増悪因子となる^{1,2)}。一方、肘をつくと腕のチックが止まるなど、本人が工夫して止めることもでき、これらを感覚トリックという。また、「嫌なことがあるとチックをする」というサイクルを止めることも治療上重要になる。

III. チックの特徴 (表1)

1. 感覚現象 前駆衝動 (Urge)

「ムズムズする」という感覚を感覚チック、「チックをしたくなる感じ」を前駆衝動 (Urge) ³⁾ といい重症

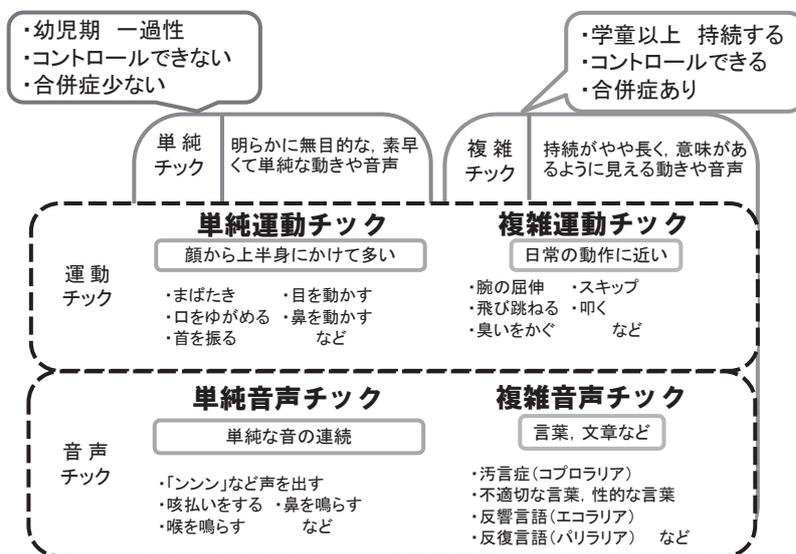


図1 チックの分類

表1 チックの特徴

不随意運動としての特徴
<ul style="list-style-type: none"> • ストレス・不安・緊張・睡眠不足・アレルギー症状（鼻炎等）過剰なゲーム・メディアでも増悪する • 睡眠中は通常消失 • 制御できず勝手に出るが、我慢できることもある
<ul style="list-style-type: none"> • チックの前に「動かしたい (Urge)」がある • チックの後に「すっきりする」こともある • 幼児期は一過性、学童後期より複雑な症状 • 強迫性障害・ADHD・不安障害が高頻度に合併 • 睡眠障害、むずむず脚症候群、発達障害の合併が多い • 家族歴が多い（遺伝的素因）がある

ADHD：注意欠如・多動性障害

度と関連する。患者は「嫌な感じを取り除く」、「体のエネルギーを出す」ためにチックをし、「するとすっきりする」と訴えチックを繰り返す。「just right（まさにぴったり・しっくりする感覚）」を得るまでチックを繰り返す。この前駆衝動を払拭するために、体を動かすことがわかっており、前駆衝動のコントロールを治療に利用しているのが包括的行動的介入 CBIT (Comprehensive Behavioral Intervention for Tics) である⁴⁾。

2. 注意欠如・多動性障害 (ADHD = Attention deficit hyperactivity disorder)⁵⁾

チック症の約50%以上にみられ、重症度に比例し、治療し得る重要な合併症である。激しいチックがあれば集中力、注意力は低下し、衝動性が抑えられなくなる。脳内の神経活動は興奮状態であり、心身ともに落ち着かず、ADHDを合併しやすくなる。

3. 強迫性障害 (OCD = Obsessive Compulsive Disorder)⁶⁾

外から見てわかる「強迫行為」と「考えたくないのに考えてしまう」という強迫観念がある。「やりたくないのに繰り返しやってしまう」行為（強迫行為）は、触る、なめる、嗅ぐ、戸締り確認、手洗い等があり、わかりやすい。一方で、「考えてしまう」という観念は自覚が難しい。強迫性障害の評価法では、強迫行為と強迫観念を分けて聞き取るが、不安と区別がつかないこともあり、当院ではSCAS（スペンス児童用不安尺度）を施行することにより、強迫性障害か不安障害かの鑑別を行っている⁷⁾。

4. 不安障害⁷⁾

分離不安（トイレに一人で行けない、一人で眠れない等）、怖がり（虫が怖い、病院が怖い等）、社交性不安（失敗が怖い、人の目が気になる等）や、全般不安、外傷不安、強迫性障害の6つの項目にて分けて考えることができ、子どもの心理的な状態を客観的に把握することができる。すなわち、強迫性障害のように見えても、分離不安の項目に多く点数が付けば、養育者が優しく接するだけで、チックが改善することもある。

5. 睡眠障害⁸⁾

約20%に睡眠障害の合併が報告されているが、実際にはもっと多い印象を持つ。チック症やトゥレット症では、入眠困難、中途覚醒など、多くの睡眠の問題を抱えている。当院では、神経発達症を合併している入眠困難の患者に、メラトニンを処方しながら治療を行っている。

6. 神経発達症^{1, 2, 9)}

およそ学習障害16%、自閉スペクトラム症20%、睡眠障害20%、学業成績不振者等、さまざまな発達の問題を抱えることもある。一つひとつの問題に向き合っていかなければ、症状の改善は期待できない。

IV. 病 態

チックの病態は黒質線条体ドパミン神経異常と考えられ、非運動系皮質—線条体—視床—皮質ループ—の異常や脱抑制であると示唆¹⁰⁾されている。当院では、黒質線条体ドパミン神経系の発達性変化により、前シナプスのドパミン活性の低下が、後シナプス発達性受容体過感受性をきたし、ドパミン過剰状態による症状、すなわちチック症状、多動、吃音、中途覚醒等が発症すると推測している。治療として、極少量のL-ドパ（ドパストン散0.5mg/kg/日）を投与し、過感受性を改善させ、その結果チック症状が改善すると推測している¹¹⁾。当院ではドパミン神経活性の評価として、衝動性眼球運動検査¹²⁾にて基底核DA系活性を評価し、Gating SEP¹³⁾を施行し sensorimotor integration を評価している。

V. 治 療

薬物治療の前に、保護者に話すことを表2, 3に示す。

表2 初診時に保護者に話すこと

<ul style="list-style-type: none"> • チックは不随意運動の一つで、体質のようなものです • わざとではないので、症状を叱ったりしないでください • ご家族の理解がととても大切です • 症状には波がありますが、成長してから自然に改善することもあります（単純チックで合併症がない場合） • 早寝早起き、規則正しい生活を心がけてください、それだけで改善する場合があります • ゲームを含めたメディアの過剰には注意をしてください • チックや合併症に対する薬物療法があります • 包括的行動的介入など、お薬を使わない治療もあります • 専門医に紹介することもできます
--

表3 生活指導

生活リズム	早寝早起き 小学生は21時目標（高学年でも） ゲームはチックを増悪する傾向あり
家族指導	家族の理解 本人のチックを叱責しないように 両親ともに理解する 兄弟の理解やケアも重要
学校指導	本人・家族と相談したうえで同級生へ説明する 個別学習の導入 無理はさせない（過剰な負担をかけない） 時には登校を強いらぬ 休んでもよいが、生活リズムとメディアは注意

1. 初診時に話すこと

i. 保護者の理解

保護者は不安が強く、症状を悪くすることが多く、患者本人の自尊心を傷つけることも多い。また、残念なことに、保護者がチックを叱る、叩く、怒鳴るなど、極めて不適切な対応をしている場合にも遭遇することもある。患者本人が「チックをやめなければ」と必死に思えば思うほど、不安や緊張が強くなり症状は増悪する。保護者の否定的な対応は、本人を不安にさせるだけで症状が改善することは絶対にない。最も注意をしていただきたい。

保護者が安心することも重要なので、治療者は、症状や治療、見通しについての十分な説明をする必要がある。「様子見ましょう」と言わない理由はここにある。積極的な介入や説明は、保護者も見通しがたてられるので安心できる。軽症で合併症がなければ半数は自然に改善すること、年齢によって変化すること、薬物療法や行動療法があること、合併症があれば早期介入が必要であることを伝えていただきたい。保護者が理解し、適切な対応が指導されれば、患者の苦痛もやわらぐ。

ii. 早寝早起きの指導

チック、ADHD、OCDは、睡眠リズムや睡眠の質に深く関連することから、当院では規則正しい睡眠覚醒リズムの徹底と昼間の活動の指導をしている。不規則な生活では自律神経系も不安定となり、チックは改善しない。当クリニックでは、初診時より睡眠表の記載を指導し、徹底した就寝時刻の改善と昼間の活動を指導管理している。一般小児科外来で一番簡単にできる治療と思われる。睡眠が改善すると、チックも改善することを伝えていただきたい。睡眠は大切である。

iii. ゲームを含めたメディア機器への注意

ネット依存患者では帯状回機能低下、ドパミン受容体の異常などが報告されており、当院の診療でも、ゲームはチックの増悪因子となっている。過剰なドパミン神経興奮状態が症状を増悪する、と考察する。スマホ依存、メディアの長時間暴露により睡眠も不安定となり、チックは悪くなる。

iv. 学校への指導（表4）

子どもたちが長時間過ごす学校の対応は大変重要である。症状をからかわれたり、いじめの対象になることもある。本人と家族の意向を尊重したうえで、「チックの症状は咳やくしゃみと同じで、わざとではなく、我慢しようとしてもできない」ことを伝え、「決して真似をしたり、からかったりしないこと」を伝えてもらうことが望ましい。また、チックが頻発して授業を妨げるときには無理をせずに、保健室など、休める場所を提供する対応が必要である。筆者は、本人がつか

表4 学校に対する症状の説明文（試案）

<p>〇〇さんの症状について</p> <p>〇年〇組の 〇〇さんは、トウレット症候群という病気があり、本人の意思と関係なく、手足が動いたり、大きな声や言葉が出てしまう症状があります。今、専門の病院に通い、お薬の内服など、色々な治療をしています。少しずつ良くなっていますが、まだ完全には抑えられていません。</p> <p>〇〇さんの手足の動きや大きな声の症状は、咳やくしゃみと同じですので、我慢できる時とできない時があります。時々大きな声を出したり、悪い言葉を言うこともあります。皆さんが驚いてしまうこともあります。本人も我慢しようとしています。わざとではありませんので、なるべく知らないふりをしてください。決して、指摘したり、まねをしたりしないでください。</p> <p>もし、どうしても気になってしまう時には、担任の先生に言ってください。</p> <p>担任の先生から、校長先生、保護者の方に伝えていただき、私（お医者さん）にも伝えてもらいます。私も、〇〇さんの治療を頑張りますので、どうぞよろしく願います。</p> <p>トウレット協会理事 瀬川記念小児神経学クリニック 星野恭子</p>
--

い場合は、登校を控えても良い、と伝えている。

2. 薬物療法 (表5)

i. 鉄剤・漢方薬 (一般小児科医が使いやすい)

鉄は、ドパミン活性を安定化することから、血清フェリチンを測定し、低い例には鉄剤を併用する。近年、フェリチンが低下したトゥレット症候群に対する鉄剤の効果が報告された¹⁴⁾。また、トゥレット症には、むずむず脚症候群を合併する場合もあり、まずは鉄剤を開始することもある。

漢方薬は、抑肝散、抑肝散加陳皮半夏などを使うことが多い。一般小児科医には、比較的使用しやすい薬であり、選択肢の一つかもしれない。これらをまず使うことにより、「様子を見ない」で、保護者と本人に安心を与えることができる。

ii. ドパミン拮抗薬

ハロペリドール、リスペリドンなどのドパミン拮抗薬の有効性は古くより確立されている。しかし、眠気、体重増加、錐体外路症状などの副作用があり、容易に使用できない薬でもある。近年、ドパミンスタビライザーであるアリピプラゾールの有効性が多く報告され、当クリニックにおいても良好な成績を認めている¹⁵⁾。

薬物療法時に注意すべきことは、チックの症状は日単位、週単位に変動することから、保護者の訴えのみを手掛かりに治療をすると、際限なく増量する羽目になってしまう。少量から開始し、環境要因による変化などを見極めながら、ゆっくり増量をしたほうが良い。

表5 薬物療法

1	小児科一般外来で使いやすい薬剤
	① 鉄剤
	② 漢方薬 (抑肝散, 抑肝散加陳皮半夏など)
2	ドパミンに関する薬剤
	① ドパミン拮抗薬 リスペリドン, アリピプラゾール, ハロペリドール等の少量投与 (0.5~1mg/日から投与する)
	② 極少量L-ドパ療法 (保険適用外, ドパストン散 0.5mg/kg/日)
3	ADHD に対する治療
	① グアンファシン または アトモキセチン
4	強迫性障害に対する治療
	① フルボキサミンマレイン酸 (25mgから開始)
5	そのほかの薬剤
	① タンドスピロン (5~10mg/日から開始)
	② クロナゼパム, レベチラセタムなど, 抗てんかん薬

筆者は、リスペリドン増量後に体重が増加し、自尊心が低下し、患者が自ら薬を中止した後にチックが消失した例を経験した。患者本人から「この薬は飲みたくなかった」と訴えがあり猛省した。ドパミン拮抗薬にばかり頼るのでなく、生活指導、合併症に留意した治療が必要である。

iii. ADHD に対する治療 グアンファシン¹⁶⁾

グアンファシンは、ADHDの第3の治療薬として昨年5月に発売になった。チックの代表的な治療薬であるクロニジンと同じく、ノルアドレナリン α 作動薬であることから、海外でも有効性の報告が多い。前頭前野に特異的に作用すると考えられており、後シナプスの α_{2A} 受容体を選択的に刺激することで前頭前皮質におけるシグナル伝達が“増強”されると考えられる。動物実験においても前頭前皮質における局所脳血流量が増加する。

当院の44人の検討で、チックの重症度は有意に低下した¹⁶⁾。筆者は、初期のチックへの効果は、交感神経の抑制による鎮静作用で、長期的には前頭前野の機能が改善し、非運動サーキットの機能が改善するのではないかと愚考している。今後期待できる薬剤である。

iv. OCD に対する治療 フルボキサミンマレイン酸

フルボキサミンマレイン酸は、8歳以上の小児強迫性障害に保険適用が通り、副作用も少ない。不安にも有効性を認め、早期に併用できる薬剤であると考えられる。チックの患者は不安も強いことから、併用できる薬剤と思われる。

v. 極少量L-ドパ療法¹¹⁾

当院では、軽症例や幼児や低学年例には、副作用の少ない極少量L-ドパ療法を行っている。具体的には、ドパストン散0.5mg/kg/日を分2にて投与。少数例に、初期に若干症状が増悪する例があるが、長期にても内科的な副作用が少なく、内服しやすい保険適用外治療であり、倫理委員会の承認(NCC16-01)を得ている。

vi. そのほかの薬物療法

そのほか、クロナゼパム、レベチラセタム、バルプロ酸ナトリウムなど、さまざまな薬剤が検討されている。不安症状に対してはタンドスピロンが使いやすい。

3. 非薬物療法

いずれも、患者に負担が少なく、注目すべき治療法である。

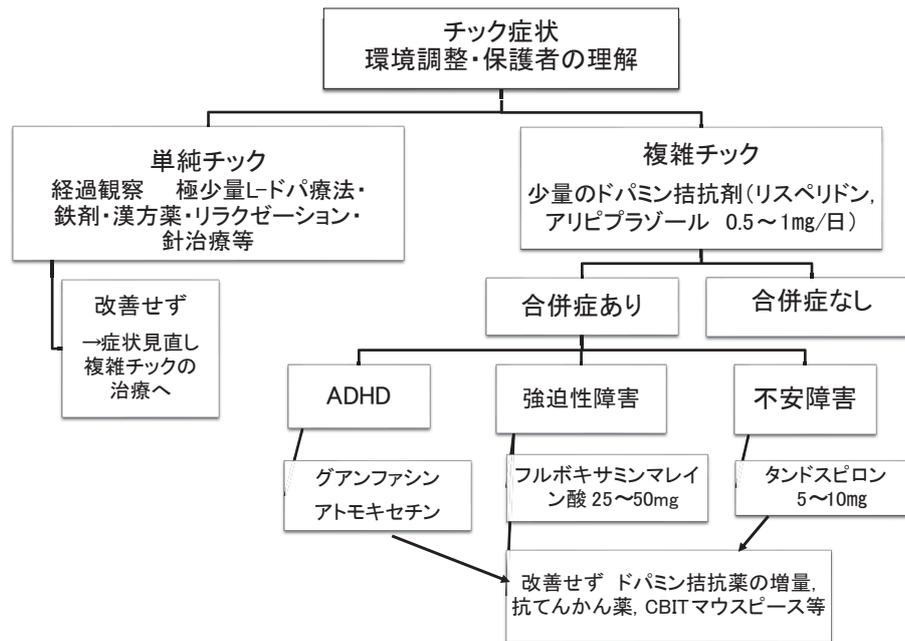


図2 チック, トウレット症の治療フローチャート (私案)

i. 包括的行動的介入 CBIT⁴⁾

チックに対する包括的行動的介入については, 9歳以上の小児への有効性が認められている。前駆衝動が出る直前に拮抗反応と深呼吸(例えば手足のチックは手足に力を入れる)に精神を集中し前駆衝動が下がるのを待つ。当院では, ほぼ完全に消失する症例もみられ, 最も有効な治療法と考えている。包括的行動的介入の翻訳本が出版されたものの, 行っている施設が少なく, 専門的な知識も必要であり難しい。早期に開始したい治療であり, 今後, 日本でも注目すべき治療法である。

ii. 歯科スプリント治療¹⁷⁾

特殊な歯科スプリントを日中も装着することで, 音声・運動チックの軽減が報告されている。機序はさまざまな説があり, 筋紡錘の緊張の神経系への作用が示唆されている。

iii. 鼻呼吸法¹⁸⁾

深い鼻呼吸をするだけでチックが軽減されることが報告されている。副交感神経優位を保つこと, 自律神経系の安定化により, チックが減少すると推測されている。

4. 脳深部刺激療法 (DBS 治療) ¹⁹⁾

機能脳外科治療として, 視床の内側中心-束傍核をターゲットにした脳深部刺激療法は, 難治例に対して有効性が高く, 現在, 世界的に研究・評価が進んでいる。

しかし, 日本ではまだ症例数は少ないが, 今後, 難治例には期待される治療と考える。当院では, 現在, 7例に DBS 治療を行い, 良好な成績を収めている。

VI. 症状別介入と年齢別介入 (図2, 3)

図2に, チックの症状別に使用する薬剤を記載した。また, チック症状や合併症は年齢依存性に出現することから, 図3に年齢別介入を記載した。

1. 幼児期

血清フェリチン値が40 μg/mL 以下には鉄剤開始(鉄がアミン神経の補充)。極少量L-DOPA療法(ドパストン散0.5mg/kg/日2× 保険適用外治療)⁴⁾副作用がほぼないことが利点である。

2. 小学校低学年

複雑チック, 激しい単純音声チック・ADHD, むずむず脚症候群も出現することがある。鉄剤+極少量L-DOPA療法で不十分な例は, アリピプラゾール¹⁴⁾(ARP ドパミンスタビライザー 0.5~1mg/日), ADHD 合併例はグアンファシン(GXR 1mg/日)を併用する。

3. 小学校高学年

四肢に及ぶ複雑チック, 汚言, ムズムズする前駆衝動の自覚が強くなる。OCD, 不安障害, 睡眠障害等を呈することから, ARP, GXRのほか, OCDにフル

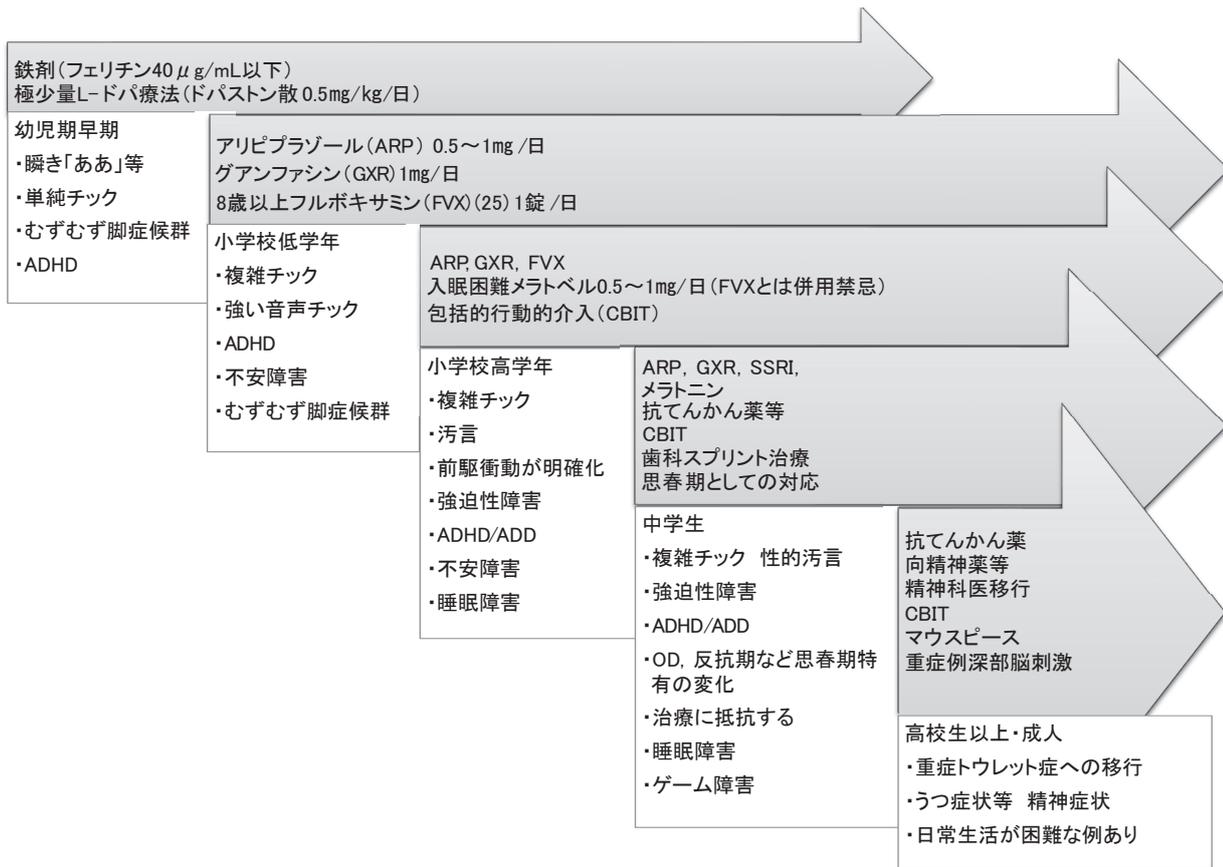


図3 年齢による薬物療法・非薬物療法(私案)

ボキサミン, 入眠困難にメラトベル0.5~1mg/日(フルボキサミンとは併用禁忌)を使用する。CBITの併用も可能である。

4. 中学生

複雑チック, 性的汚言, OCD, 起立性調節障害, 反抗期など思春期特有の心身の変化により治療に抵抗をする時期。睡眠やゲームは制御が難しくなり, 薬も拒否することもある。思春期が過ぎるのを待つしかなく, 本人の気持ちに寄り添いながら少量の薬が飲めれば何とか乗り切れると考えている。CBIT 歯科スプリント治療(奥歯で常に噛み占めるような高さのある特殊なマウスピース)。15歳を過ぎると非運動療法も自ら進んでできるようになり完治が見えてくる。

5. 高校生以上

筋攣縮様のチック, 不安感にクロナゼパム, 抗てんかん薬等。薬物療法の幅が広がるが, 一方で, 精神症状も強く精神科の移行も検討せざるを得ない場合も多い。成人のADHD合併例にはGXRも適応である。重症例では慎重な倫理審査後に深部脳刺激1による外

科治療もある。

VII. まとめ

チックやトウレット症候群の子どもたちは, 才能豊かで明るく優しい性格が多い。創造性, 芸術性に優れており, なかには著名人もいる。早期介入, 早期治療を受けられるようにお願いしたい。そして, 症状の緩和を目指し, できる限りの治療を行っていただきたい。治療困難になった場合は, 速やかに専門施設に紹介していただきたい。子どもたちの才能を豊かに育むために, 第一線の先生方の適切な対応を期待する。

最後に, 日本トウレット協会よりハンドブックが販売されている。初期のガイダンスとしては使いやすい。トウレット協会に直接申し込んでいただくと購入ができる。

NPO法人日本トウレット協会 (<http://tourette-japan.org/>) (mail: info@tourette-japan.org)

文 献

- 1) 星野恭子. チック, Tourette 症候群の診療について(総説). 日本小児科学会雑誌 2019; 123 (6): 957-

- 964.
- 2) 星野恭子. チック, トウレット症候群. チャイルドヘルス 掲載予定.
 - 3) Woods DW, Piacentini J, Himle MB, et al. Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS) : initial psychometric results and examination of the premonitory urge phenomenon in youths with Tic disorders. *J Dev Behav Pediatr* 2005 ; 26 : 397-403.
 - 4) Douglas WW, John CP, Susanna WC, et al. チックのための包括的行動的介入 (CBIT = Comprehensive Behavioral Intervention for Tics) セラピストガイド. 東京 : 丸善, 2018.
 - 5) Pringsheim T. Tic severity and treatment in children : the effect of comorbid attention deficit hyperactivity disorder and obsessive compulsive behaviors. *Child Psychiatry Hum Dev* 2017 ; 48 : 960-966.
 - 6) 松永寿人, 吉田賀一. チック・トウレット症と強迫スペクトラム障害. *こころの科学* 2017 ; 194 : 41-47.
 - 7) 安西有紀, 星野恭子, 長尾ゆり, 他. Tourette 症候群における SCAS を用いた強迫性障害と不安の評価. *脳と発達* 2017 ; 49 : 404.
 - 8) Lee WT, et al. Tourette syndrome as an independent risk factor for subsequent sleep disorders in children : a nationwide population-based case-control study. *SLEEP* 2017 ; 40 (3). doi : 10.1093/sleep/zsw072
 - 9) Novotny M, Valis M, Klimova B. Tourette syndrome : a mini-review. *Front Neurol*. 2018 ; 9 : 139. doi : 10.3389/fneur.2018.00139
 - 10) Albin RL, Mink JW. Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci* 2006 ; 29 : 175-182.
 - 11) Hoshino K, Hayashi M, Ishizaki A, et al. Very-Low-Dose Levodopa Therapy for Pediatric Neurological Disorders : A Preliminary Questionnaire in Japan. *Front Pediatr*. 2021 Mar 4 ; 9 : 569594. doi : 10.3389/fped.2021.569594.eCollection 2021.
 - 12) Nomura Y, Fukuda H, Terao Y, et al. Abnormalities of voluntary saccades in Gilles de la Tourette's syndrome : pathophysiological consideration. *Brain Dev* 2003 ; 25 : 48-54.
 - 13) 木村一恵. トウレット症候群 (TS) における運動準備状態の体性感覚誘発電位 (SEPs). 難治性疾患克服研究事業, トウレット症候群の診断, 治療, 予防に関する臨床的研究 平成22~24年総合研究報告.
 - 14) Ghosh D, Burkman E. Relationship of serum ferritin level and tic severity in children with Tourette syndrome *Childs Nerv Syst* 2017 Aug ; 33 (8) : 1373-1378. doi : 10.1007/s00381-017-3424-z. Epub 2017 May 3.
 - 15) Zheng W, Li XB, Xiang YQ, et al. Aripiprazole for Tourette's syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2016 ; 31 : 11-18.
 - 16) 星野恭子, 長尾ゆり, 木村一恵, 他. Attention deficit hyperkinetic disorder (ADHD) 67名 (Tourette 症合併38名) における Guanfacine (GXR) の臨床経験. 第1報 : 有効性. *脳と発達* 2018 ; 50suppl. : S338.
 - 17) Murakami J, Tachibana Y, Akiyama S, et al. Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with tourette syndrome. *Mov Disord* . 2019 Oct ; 34 (10) : 1577-1578. doi : 10.1002/mds. 27819.
 - 18) Kaido T, Hirabayashi H, Murase N, et al. Deep slow nasal respiration with tight lip closure for immediate attenuation of severe tics. *J Clin Neurosci*. 2020 Jul ; 77 : 67-74. doi : 10.1016/j.jocn.2020.05.037. Epub 2020 May 13.
 - 19) Kimura Y, Iijima K, Takayama Y, et al. Deep brain stimulation for refractory Tourette syndrome : electrode position and clinical outcome. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2021 Jan 15 ; 61 (1) : 33-39. doi : 10.2176/nmc.2020-0202.Epub 2020 Nov 26. PMID : 33239475 PMCID : PMC7812307 DOI : 10.2176/nmc.2020-0202
 - 20) 星野恭子. チック障害. *小児科診療* 2019 ; 82 (10) : 1307-1314.