

[平成29年度前期学術集会一般演題]

原 著

ラミナリア桿による頸管拡張とゲメプロスト腔坐剤を用いた 妊娠中期流産処置の実践と成績

深谷赤十字病院産婦人科¹⁾, 松本産婦人科医院²⁾

長田まり絵¹⁾ 松本 直樹²⁾ 森 祐介¹⁾ 新井 未央¹⁾
鈴木 永純¹⁾ 松本智恵子¹⁾ 高橋 幸男¹⁾

Key words

second trimester abortion
termination of pregnancy
dilation and curettage
gemeprost
laminaria

概要：妊娠中期の人工妊娠中絶と子宮内胎児死亡からなる妊娠中期流産例に対して、ラミナリア桿による頸管拡張とゲメプロスト腔坐剤を用いた分娩誘発および胎児・胎盤娩出直後の子宮内搔爬という一連の方法で流産処置を行ってきた。このような処置を振り返ること、また因子と短期的予後との関連について検証することを目的として本研究を行った。

対象は過去7年間に頸管拡張を含む流産処置を行った妊娠12～21週の妊娠中期流産46例（中期中絶34例（中絶群）、妊娠中期子宮内胎児死亡12例（IUFD群））とした。また中絶群における各因子と予後評価転帰との関連について単変量解析を用いて検証した。

中絶群におけるラミナリア桿の最終挿入本数と分娩時週数との間に正の相関を認め、平均的な最終挿入本数は、（妊娠週数-5.9）本と算出された。IUFD群ではゲメプロスト使用数が少なく早期に分娩が完了していた。中絶群では計画内完了（誘発日の17時までには分娩完了）が85%であった。中絶群では20代後半以上と20代前半以下の二峰性の年齢分布を認めた。頸管拡張不十分では計画内完了できずが多かった。分娩直後に搔爬実施せずは2例であったが、どちらも退院後に搔爬要であった。分娩時出血多量では退院後に搔爬要が多かった。

十分な頸管拡張はスムーズな分娩完了につながり、分娩直後の搔爬実施は子宮内遺残を予防し得る。

緒 言

妊娠中期の流産処置は、手術による方法と薬剤による方法の2つに大きく分けられる。米国では

頸管拡張および子宮内容除去(dilation and evacuation, D&E)という手法が主流であり95%を占める¹⁾。一方日本においては、頸管拡張とそれに引き続くゲメプロスト腔坐剤を用いた分娩誘発による方法が主である。ゲメプロストは1981年に日本で開発されたプロスタグランジンE₁誘導体であり、妊娠子宮に対する頸管の開大作用と強力な筋収縮

別刷請求先：〒366-0052 埼玉県深谷市上柴町西
5-8-1

深谷赤十字病院産婦人科

長田まり絵

作用を有する²⁾。妊娠中期の流産処置におけるゲメプロストの有用性は日本では広く認められている。母体保護法指定医師でなければ同薬剤を使用できないという制約はあるが、おそらく妊娠中期の流産処置を扱うほとんどの施設で使用されていると思われる。

当院では、ラミナリア桿による頸管拡張とゲメプロスト腔坐剤による分娩誘発という方法で妊娠中期の流産処置を行ってきた。また子宮内遺残を予防するために原則として胎児・胎盤娩出直後に子宮内搔爬も行ってきた。結果的に一連の処置に起因する重大な有害事象は起きていない。しかしながら、スムーズに処置が進まない症例や、処置後の経過で子宮内遺残や悪露の長期持続など管理に苦慮することとときに経験する。今回、妊娠中期人工妊娠中絶（中期中絶）および妊娠中期子宮内胎児死亡からなる妊娠中期流産例に対する当院における流産処置を振り返ること、また因子と処置後の短期的予後との関連について検証することを目的として本研究を行った。

方 法

対象および検証方法

対象は2010年1月から2016年12月までの7年間に、ラミナリア桿等による頸管拡張を含む流産処置を行った妊娠中期流産46例（妊娠12～21週）とした。その内訳は妊娠中期人工妊娠中絶34例（中絶群）、妊娠中期子宮内胎児死亡12例（IUFD群）であった。頸管拡張を必要としなかった自然流産は含まない。

検証する因子・転帰として、基本的なプロフィール、頸管拡張処置の回数、ラミナリア桿の最終挿入本数、ゲメプロスト腔坐剤の使用数、分娩時刻、分娩時出血量、分娩直後の搔爬実施の有無、退院後の搔爬の有無、悪露持続日数などを調べた。また中絶群におけるラミナリア桿の最終挿入本数と分娩時週数の相関を調べ（図1）、最終挿入本数とその相関直線よりも2本以上少ない場合を頸管拡張不十分とした。具体的には当院での臨床経験を加味し、最終挿入本数が12週2本、13週4本、14週6本、15週7本、16週8本、17週9本、18

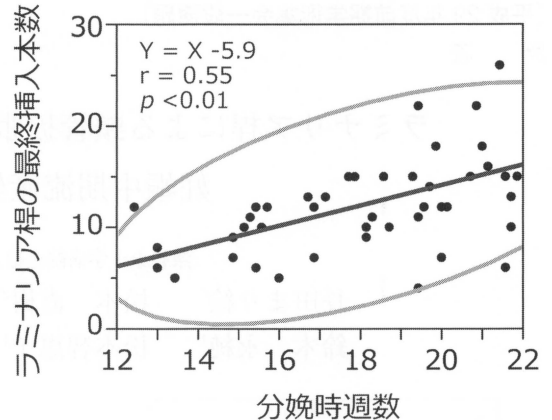


図1 中絶群における分娩時週数とラミナリア桿の最終挿入本数の相関図

有意かつ正の相関を認め、平均的な最終挿入本数は、（妊娠週数-5.9）本と算出された。

週10本、19週11本、20週12本、21週13本以下の場合を頸管拡張不十分とした。

流産処置後の短期的予後を評価するための転帰として、次の4項目を定義した。ゲメプロスト腔坐剤使用日の17時までに分娩完了できたものを計画内完了、分娩時出血量500ml以上を分娩時出血多量、退院後に搔爬処置を要した場合を退院後に搔爬要、悪露が28日以上持続したものを悪露長期持続と定義した。ゲメプロスト腔坐剤使用日の17時までに分娩完了できたものを計画内完了とした理由は、当院の日勤業務が17時までであり実臨床においてそこが時間的な目標となっているからである。

IUFD群は症例数が少なく、また結果として同群では全例がスムーズに分娩完了に至っていたので、各因子と予後評価転帰との関連については中絶群に限定し検証した。

統計手法は単変量解析（フィッシャー正確検定、マン・ホイットニーU検定）を用い、 $p < 0.05$ をもって有意と判断した。

妊娠中期の流産処置

当院における妊娠中期の流産処置の標準的のプロトコルを示す。まず入院させ、Day 1～2にかけ

通常ラミナリア桿による子宮頸管拡張を2~4回行う。同処置において当院で主に用いているラミナリア桿は80mm長・4mm径および80mm長・5mm径である。頸管拡張の初回は4mm径を1~2本用いることが多く、以降は4mm径・5mm径を複数本組み合わせて妊娠週数等に鑑み十分な拡張を試みる。

その翌日を誘発日として、朝ラミナリア桿抜去後にゲメプロスト腔坐薬を使用し、必要に応じて適宜追加する。ゲメプロスト腔坐薬の初回投与はAM8:00~8:30ごろが多く、以降原則3時間おきに投与するが、陣痛が十分であれば追加投与を遅らせる。一方、陣痛が不十分な場合や減弱が著しい場合には少し早目に投与する場合もある。

胎児・胎盤が娩出された直後に原則として静脈麻酔下で子宮内搔爬(胎盤鉗子とキュレットによる)を行う。

予防的抗生剤として通常ピペラシリン点滴静注を用いており、各頸管拡張処置時、子宮内搔爬時に投与する。搔爬直後にメチルエルゴメトリンを点滴静注し、処置後はジクロフェナク、セフェム系抗生剤を3日間程度内服させる。

結 果

方法でも示したが、中絶群におけるラミナリア桿の最終挿入本数と分娩時週数の相関を図1に示す。有意かつ正の相関を認め、平均的な最終挿入本数は、(妊娠週数-5.9)本と算出された。

対象症例における因子および転帰を、中絶群とIUFD群とに分け表1(カテゴリ変数)、図2(連続変数)に示す。年齢に関して、中絶群の中央値31歳、IUFD群の中央値35歳で有意差はなかったが、中絶群では20代後半以上と20代前半以下の二峰性の分布を認めた。分娩時週数は中絶群とIUFD群で差はなかった。中絶群の分娩時週数に関して、19週以降が比較的多く、特に羊水検査で染色体異常が判明していた7例のうち6例が19週以降であった。IUFD群の方が児体重は小さかった。IUFD群の方が頸管拡張処置の回数が少ない傾向を認め、ゲメプロストの使用数は少なかった。IUFD群ではゲメプロスト使用数1個が66.7%、2

表1 対象症例における中絶群・IUFD群別の因子および転帰(カテゴリ変数)

	因子および転帰 n (%)	中絶群 34 (100)	IUFD群 12 (100)	p値
分娩時週数	12~14週	5 (14.7)	2 (16.7)	1.0
	15~18週	13 (38.2)	5 (41.7)	
	19~21週	16 (47.1)	5 (41.7)	
年齢	17~19歳	5 (14.7)	0 (0.0)	0.15
	20~24歳	7 (20.6)	0 (0.0)	
	25~34歳	11 (32.4)	6 (50.0)	
	35~42歳	11 (32.4)	6 (50.0)	
母体合併症あり		13 (38.2)	4 (33.3)	1.0
分娩歴	未経産	15 (44.1)	5 (41.7)	1.0
	1経産	13 (38.2)	5 (41.7)	
	2経産	4 (11.8)	1 (8.3)	
	3経産	2 (5.9)	1 (8.3)	
既往帝切		5 (14.7)	2 (16.7)	1.0
双胎妊娠		2 (5.9)	0 (0.0)	1.0
頸管拡張処置4回以上		17 (50.0)	2 (16.7)	0.085
頸管拡張不十分		11 (32.4)	4 (33.3)	1.0
メトロイリントルを使用		2 (5.9)	0 (0.0)	1.0
ゲメプロスト腔坐薬を使用		34 (100.0)	11 (91.7)	0.26
ゲメプロストを4個以上使用		8 (23.5)	0 (0.0)	0.089
分娩直後に搔爬実施		32 (94.1)	11 (91.7)	1.0
誘発日に分娩完了できず		1 (2.9)	0 (0.0)	1.0
計画内完了できず		5 (14.7)	0 (0.0)	0.30
分娩時出血多量(500ml以上)		3 (9.7)	4 (40.0)	0.047*
退院後に搔爬要		3 (9.1)	1 (8.3)	1.0
悪露長期持続(28日以上)		4 (13.3)	0 (0.0)	0.55

IUFD: 子宮内胎児死亡

*有意差あり ($p < 0.05$).

個が16.7%で、4個以上使用した例はなかった。一方中絶群ではゲメプロスト使用数1個が38.2%、2個が29.4%で、4個以上使用した例は23.5%であった。誘発日に分娩完了できなかった中絶群の1例を除いた分娩時刻は、中絶群の中央値11:35(午前)、IUFD群の中央値10:24であり、IUFD群の方が早かった。またIUFD群では全例が12:00(正午)までに分娩が完了していた。分娩時出血多量はIUFD群で多かったが、中絶群も含めて輸血を必要とした例はなかった。

中絶群における母体保護法上の中絶適応を表2、および同群における胎児異常の有無について表3にまとめる。身体的適応の中の重症疾患の内訳は、悪性リンパ腫(抗がん剤治療)、うつ病(自殺企図)、IgA腎症(免疫抑制剤治療)であった。中

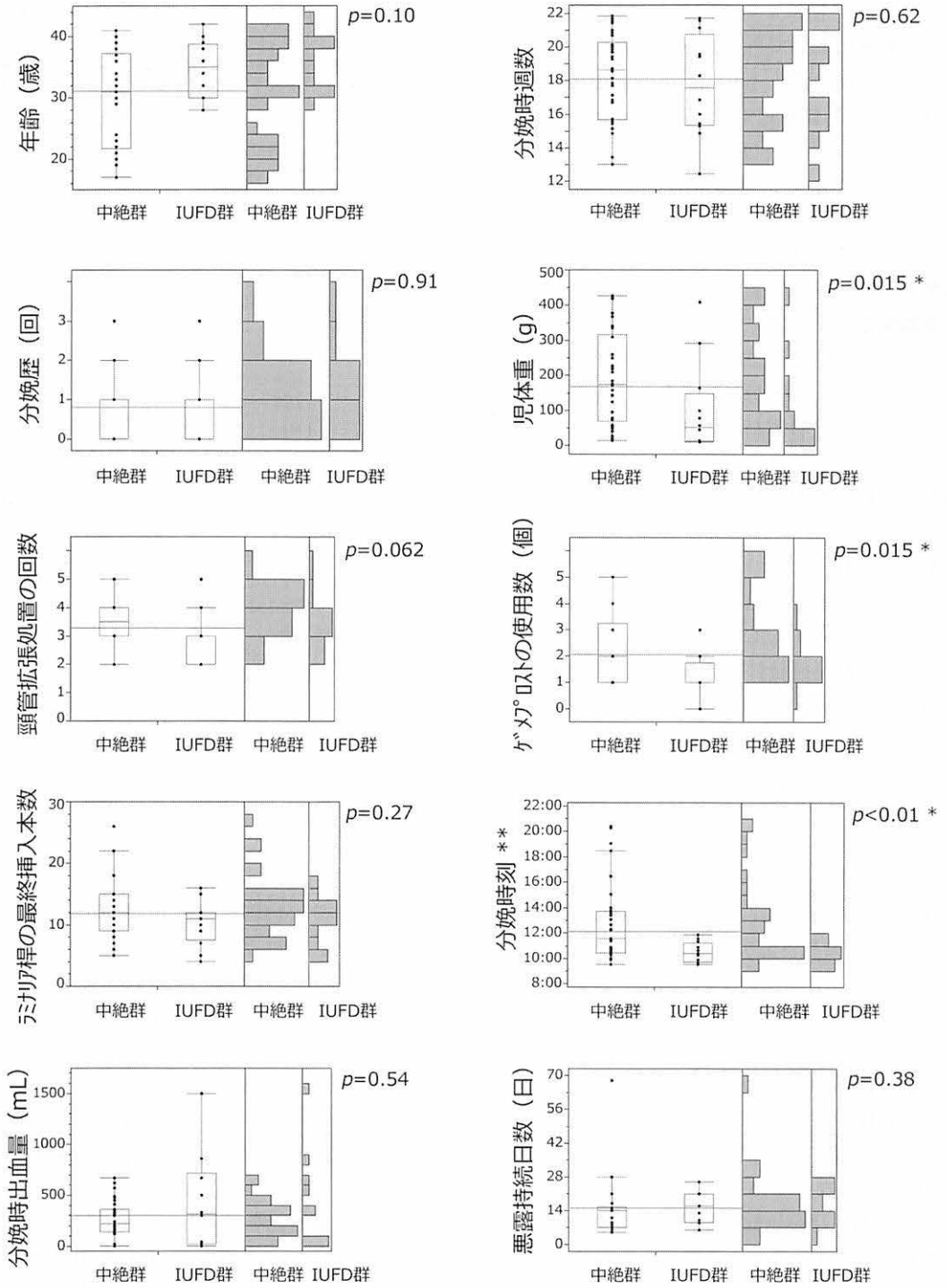


図2 対象症例における中絶群・IUFD群別の因子および転帰（連続変数）

年齢に関して中絶群では20代後半以上と20代前半以下の二峰性の分布を認めた。IUFD群の方が児体重は小さかった。IUFD群の方が頸管拡張処置の回数が少ない傾向を認め、ゲメプロストの使用数は少なかった。分娩時刻はIUFD群の方が早く、その全例が12:00（正午）までに分娩完了していた。分娩時出血多量はIUFD群で多かった。

表2 中絶群34例における母体保護法上の中絶適応

母体保護法上の適応	n (%)
経済的適応	16 (47.1)
身体的適応	18 (52.9)
高年妊娠 (35歳以上)	10 (29.4)
若年妊娠 (19歳以下)	4 (11.8)
重症疾患	3 (8.8)
多産婦 (3経産以上)	1 (2.9)

表3 中絶群34例における胎児異常の有無

胎児異常	n (%)
胎児異常なし	19 (55.9)
胎児異常あり	15 (44.1)
羊水検査非実施	8 (23.5)
多発奇形	4 (11.8)
無脳症等	3 (8.8)
胎児発育不全	1 (2.9)
羊水検査で染色体異常あり	7 (20.6)
ダウン症候群	3 (8.8)
18トリソミー	2 (5.9)
クラインフェルター症候群	1 (2.9)
トリプルX症候群	1 (2.9)

絶群の中で胎児異常を認めたのは15例であり、そのうち羊水検査で染色体異常が判明していたのは約半数の7例であった。前述の通り中絶群の年齢分布は二峰性であったが、胎児異常の割合は、25歳未満の低年齢群で8.3% (1/12)であったのに対し、25歳以上の高年齢群では63.6% (14/22)であり、明らかに後者に胎児異常が多かった ($p < 0.01$)。また染色体異常が判明していた7例はすべて25歳以上であった。

中絶群34例における各因子と予後評価転帰との関連を表4に示す。頸管拡張不十分では計画内完了できずが多かった。ゲメプロスト使用数1~3個では計画内完了できずはなかった。ゲメプロスト使用数4~5個では悪露長期持続が多かった。分娩直後に搔爬実施せずは2例であったが、どちらも退院後に搔爬要であった。分娩時出血多量では退院後に搔爬要が多かった。

少数事例、外れ値を示した事例について以下に記す。双胎妊娠が2例あった。1例は31歳、1回経産婦、妊娠14週の2絨毛膜2羊膜性双胎、経済的適応による中絶である。もう1例は33歳、1回経産婦、妊娠19週の1絨毛膜2羊膜性双胎、経済的適応による中絶、胎児異常あり(ダウン症候群)。どちらも処置の経過は順調であった。メトロイリントルを使用した症例が2例あった。1例は29歳、1回経産婦(帝王切開)、妊娠21週、経済的適応による中絶、胎児異常あり(多発奇形)。頸管拡張十分でゲメプロストを5個使用したが分娩に至らず、同日さらにミニメトロを挿入した後、分娩となった。1例は39歳、1回経産婦、妊娠20週、身体的適応(高年妊娠)による中絶、胎児異

常あり(18トリソミー)。頸管拡張が不十分であったため、誘発日の朝ミニメトロを頸管内に挿入。その後ゲメプロストを1個使用し分娩に至った。誘発日に分娩完了できなかった症例が1例あった。22歳、未産婦、妊娠14週、経済的適応による中絶、胎児異常あり(無頭蓋症)。頸管拡張が不十分でゲメプロストを3個使用したが分娩に至らず、改めてラミナリア桿7本挿入し、その翌日ゲメプロストを1個使用後に分娩に至った。分娩時出血量が1,500mlの症例が1例あった。30歳、3回経産婦、妊娠15週のIUF Dであり、頸管拡張十分でゲメプロスト1個使用後に分娩に至った。しかしトイレで胎児娩出となってしまう、一連の処置に難渋した。推定出血量1,500mlと多かったが輸血せず補液等で対処した。悪露持続期間68日の症例が1例あった。37歳、1回経産婦、妊娠20週、身体的適応(高年妊娠)による中絶、胎児異常あり(無脳症)。頸管拡張は十分でゲメプロスト1個使用後に分娩に至った。出血量330mlでその他にも異常を認めず、担当医の判断で分娩直後の子宮内搔爬は行わなかった。その後の通院経過で子宮内遺残を認めたため簡易的な子宮内搔爬を3回実施した。絨毛性疾患はなかった。それでも出血が持続したためにエストロゲン・プロゲステロン配合剤を処方し消退出血を起こすことで最終的な止血を得た。

表4 中絶群34例における各因子と予後評価転帰との関連

因子	n	計画内完了できず	p 値	分娩時出血多量	p 値	悪露長期持続	p 値	退院後に掻爬要	p 値
分娩時週数									
12~14 週	5	20%	1.0	0%	1.0	0%	0.63	0%	1.0
15~18 週	13	15%		8%		9%		8%	
19~21 週	16	13%		13%		21%		13%	
年齢									
17~19 歳	5	20%	1.0	0%	0.75	0%	0.81	0%	0.85
20~24 歳	7	14%		0%		17%		0%	
25~34 歳	11	18%		20%		10%		18%	
35~42 歳	11	9%		10%		22%		10%	
分娩歴									
未産婦	15	20%	0.63	0%	0.23	7%	0.60	0%	0.23
経産婦	19	11%		18%		19%		17%	
母体合併症									
なし	21	19%	0.62	11%	1.0	16%	1.0	10%	1.0
あり	13	8%		8%		9%		8%	
母体保護法上の適応									
経済的適応	16	19%	0.64	14%	0.57	13%	1.0	13%	0.60
身体的適応	18	11%		6%		13%		6%	
頸管拡張処置									
1~3 回	17	6%	0.33	0%	0.23	13%	1.0	6%	1.0
4~5 回	17	24%		18%		13%		12%	
頸管拡張不十分									
拡張十分	23	4%	0.028*	5%	0.28	10%	0.61	5%	0.25
拡張不十分	11	36%		18%		18%		18%	
ゲメプロスト使用数									
1~3 個	26	0%	<0.01*	8%	0.55	5%	0.047*	8%	1.0
4~5 個	8	63%		14%		38%		13%	
分娩直後に掻爬実施									
実施あり	32	19%	1.0	9%	0.19	11%	0.25	3%	<0.01*
実施せず	2	0%		50%		50%		100%	
計画内完了できず									
完了した	29	NA		7%	0.34	16%	1.0	11%	1.0
完了できず	5			25%		0%		0%	
分娩時出血多量									
なし	28	NA		NA		17%	1.0	4%	0.020*
あり	3					0%		67%	

NA : not available

*有意差あり ($p < 0.05$).

考 察

当院におけるラミナリア桿による頸管拡張とゲメプロスト腔坐剤を用いた妊娠中期流産処置の実践と成績を示した。中絶群におけるラミナリア桿の最終挿入本数と分娩時週数の間に正の相関を認めた。IUD群ではゲメプロスト使用数が少なく早期に分娩が完了していた。一方中絶群では計画

内完了が85.3%で、誘発日に分娩完了できなかった例も1例あった。また中期中絶例において因子と処置後の短期的予後との関連を示した。分娩直後に掻爬実施せず、および分娩時出血多量では退院後に掻爬要が多かった。

中絶群におけるラミナリア桿の平均的な最終挿入本数は、(妊娠週数-5.9)本と算出された。大まかに表現すれば、(妊娠週数-6)本である。当

院を含め似たような管理法を行っている施設において、ラミナリア桿の最終挿入本数はある程度各担当医の判断にゆだねられているであろう。本研究結果で頸管拡張不十分であると計画内完了せずが多いことが示されている。本研究から厳密な根拠に基づく至適な最終挿入本数まではわからないが、これぐらい挿入できればよいだろうという大まかな目安は示せたのかもしれない。

IUFD群では中絶群に比べゲメプロスト使用数が少なく、12例全例がスムーズに分娩完了に至り計画内完了は100%であった。ラミナリア桿による頸管拡張だけで分娩に至った症例も1例あった。IUFD群では、死亡から娩出までの時間差に伴ってまた何らかの異常に起因する発育不全に伴って児体重が小さいこと、陣痛発来に至らなくても流産を促す生体反応が始まっていることなどの状況があり得る。これらがIUFD群でのスムーズな分娩完了に関与していると推定する。しかしながらIUFD群の方が出血多量例が多く、IUFD群の4例が分娩時出血500ml以上であった。1例は結果の項に示した出血1,500mlの症例である。他の3例は、妊娠12週で絨毛膜下血腫を伴っていた例、妊娠16週でラミナリア桿による頸管拡張のみで分娩に至ったためゲメプロストを使用しなかった例、妊娠21週で双頸双角子宮・腔中隔合併例であった。このように妊娠中期のIUFD例は何らかの産科的異常を伴っていることも少なくないので、それに関連した出血多量のリスクを念頭に置いて管理すべきなのかもしれない。

一方、中絶群では計画内完了が85.3%で、誘発日に分娩完了できなかった例も1例あった。出口は多数の中期中絶の経験と成績に関して著書にまとめている³⁾。彼の推奨する方法は、ラミナリア桿による頸管拡張を2日間行い、その翌日にゲメプロスト腔坐剤を使用し分娩誘発を行うという方法である。出口はその方法による成功率(誘発日の17時までには分娩完了した割合)は71%であったとしている。またKaiら⁴⁾は、ラミナリア桿を用いた頸管拡張を1日行いその翌日にゲメプロスト腔坐剤を使用する方法で中期中絶を行いその成績を報告

している。その結果として、ゲメプロスト使用開始から8時間以内に8割弱が分娩完了に至っている。今回得られた当院における成績は、これらの報告とおよそ同等の成績であると評価できた。また今回の結果では、頸管拡張不十分であると計画内完了せずが多かった。十分に頸管拡張を行うことがスムーズな胎児娩出につながるものと考え³⁾。

中期中絶の方法は、国や地域ごとに、社会的、宗教的、法律的な背景の違いからさまざまな方法が用いられている。大別して手術による方法と薬剤による方法があり、米国ではD&Eが主な方法として用いられている。しかしその方法では原則的に胎児の形態的破壊を伴うため、胎児形態の温存が望まれる日本においてはその方法はあまり用いられていない。さらに日本では中期中絶に用いられる薬剤が限られるため、多くの施設でラミナリアなどの吸湿性頸管拡張材を用いた頸管拡張とゲメプロスト腔坐剤を組み合わせた方法が用いられている。このような方法においては、陣痛によって胎盤まで娩出されてしまえば子宮内搔爬の処置は必ずしも必要ではない。Limら⁵⁾はゲメプロスト腔坐剤を用いた中期中絶60例の成績を報告している。その結果の中で、胎盤が完全に排出されたため48%で子宮内搔爬が不要だったとしている。Rasmussenら⁶⁾は薬剤による中期中絶186例を行い、その中で子宮内搔爬を行わなかったのは45%であったとしている。その一方で、出口³⁾はルーチンの子宮内搔爬を推奨しており、Kaiら⁴⁾の報告でも全例で胎児娩出後に子宮内搔爬が行われている。当院では原則的に胎児・胎盤娩出直後に子宮内搔爬を行っている。胎盤等の遺残がほとんどないと判断された場合や子宮内搔爬が困難な状況などでは担当医の判断で搔爬処置は省略され得るが、実際はほとんどの症例で行っている。今回の結果では、中絶群34例中2例のみで実施されていなかったが、その2例とも退院後に遺残を認め外来で搔爬処置を要した。子宮内遺残はD&Eによる方法では少ないが、薬剤による妊娠中期流産処置では多く8%でみられるとされている¹⁾。このように中期中絶を含む妊娠中期流産処置において

胎児・胎盤娩出後にルーチンに子宮内搔爬を行うべきかどうかは議論が分かれる。しかしながら、今回の結果では子宮内搔爬を行わないことは支持されなかった。当院において今まで重大な有害事象は起きていないが、子宮内搔爬を含めた一連の妊娠中期流産処置において、出血多量、子宮穿孔などの危険性は常にある。子宮穿孔のリスクを軽減するために著者が留意しているポイントは、ゾンデ等の器械や超音波などで子宮底を常に確認しながら操作を行うこと、また子宮壁は脆いため強い搔爬を避け愛護的に鉗子・キュレットを用いることである³⁷⁾。

今回の研究で得られた中絶例における因子と処置後の短期的予後との関連は多変量解析の結果ではないのでどの因子が強く影響しているのかはわからないが、子宮頸管拡張が不十分であるとゲメプロストの使用数が増えやすく分娩までの時間が長くなりやすいこと、分娩直後に搔爬せずや分娩時出血多量であると悪露長期持続と関連していることなどのポイントを認識し、今後の臨床を行っていきたい。

(本論文の要旨は第91回埼玉産科婦人科学会・埼玉県産婦人科医会平成29年度前期学術集会にて発表した。)

文 献

- 1) ACOG Practice Bulletin No.135. Second-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 1394—1406
- 2) 出口奎示. 計画流産法による妊娠中期中絶. *産と婦* 2011; 6: 751—758
- 3) 出口奎示. 妊娠中期中絶—安全な新手術法と管理 第2版増補版 東京: 医学書院, 2012
- 4) Kai K, Karakida S, Kono M, et al. Effects of parity and gestational age on second-trimester induction-abortion interval in combination with osmotic dilators and gemeprost. *Contraception* 2012; 86: 147—152
- 5) Lim BH, Mahmood TA, Lees DA, et al. The experience of termination of second trimester pregnancies using gemeprost vaginal pessaries in a district general hospital. *Asia Oceania Obstet Gynaecol* 1990; 16: 21—25
- 6) Rasmussen AL, Frostholm GT, Lauszus FF, et al. Curettage after medical induced abortions in second trimester. *Sex Reprod Healthc* 2014; 5: 156—157
- 7) 田中宏幸, 香山浩二. 子宮穿孔. *日本臨床* 2009; 67: 494—496