

# 中国急性缺血性脑卒中 静脉溶栓指导规范

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会

2016年5月

# 中国急性缺血性脑卒中 静脉溶栓指导规范

组长：刘鸣

成员：崔丽英 贺茂林 徐运

增进胜 刘峻峰 畅雪丽

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会

急性缺血性脑卒中的发病率、致残率和病死率均高，严重影响人类健康和生活。目前超早期采用重组组织型纤溶酶原激活剂（recombinant tissue plasmmogen activator, rt-PA）静脉溶栓是改善急性缺血性脑卒中结局最有效的药物治疗手段，已被我国和许多国家指南推荐，但目前急性缺血性脑卒中溶栓治疗的比例仍然很低。

近期研究显示，约 20% 的患者于发病 3 小时之内到达急诊室，12.6% 的患者适合溶栓治疗，只有 2.4% 的患者进行了溶栓治疗，其中使用 rt-PA 静脉溶栓治疗为 1.6%。开展急性缺血性脑卒中超早期溶栓治疗的一个主要难点是，大多数患者没有及时送达医院或各种原因的院内延迟。

为使更多急性缺血性脑卒中患者获得溶栓治疗并从中受益，美国等西方发达国家已普遍进行相应的医疗救治体系改革，包括完善院外医疗急救转运网络，组建院内卒中快速抢救小组，开通急诊“绿色通道”，建立卒中中心和卒中中心的认证体系等措施，其核心就是要让公众都知道卒中是急症，卒中发生后应尽快送达有能力进行卒中溶栓治疗的医院，并获得规范性溶栓治疗。

为使溶栓这一有效疗法能更好、更广泛地在我国使用，提高缺血性脑卒中急性期的救治率，脑防委特组织全国脑血管病权威专家制定静脉溶栓指导规范如下，其中的推荐强度和证据等级采用《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》的标准。

## 一、溶栓相关公众教育

为使急性缺血性脑卒中患者获得及时救治，首先应能够识别脑卒中的发生。研究显示公众对脑卒中临床表现的相关知识仍然十分匮乏。根据加利福尼亚州急性卒中登记（California Acute Stroke Pilot Registry, CASPR）报告若所有患者能在发病后早期就诊，则 3 h 内溶栓治疗的总体比例可由 4.3% 上升至 28.6%，因此开展更多的以教育卒中患者更早寻求治疗的宣传活动是必要的。

有效的社区教育工具包括印刷材料、视听节目、网络在线宣传、社区宣讲、板报以及电视广告。卒中教育不应仅针对潜在的患者，也应包括他们的亲属、公共服务部门比如警察以及医护人员，使他们能够在必要时启动急救医疗

服务系统。公众教育的关键是当可疑卒中发生时应立即拨打 120 等急救电话。

推荐：应积极开展针对大众的科普宣传和对医生进行脑卒中规范化诊治的相关培训，加强全社会脑卒中应尽早救治的意识，减少脑卒中就医的时间延误，尽可能提高急性缺血性脑卒中患者的静脉溶栓使用率。

## 二、院前处理

院前处理范围包括 120 等急救电话系统的启动与派遣、急救医疗应答、现场分诊，安置以及转运。

院前处理的关键是迅速识别疑似脑卒中患者并尽快送到医院，目的是避免脑卒中患者在到达医院前不必要的时间延误，从而尽快对适合溶栓的急性缺血性脑卒中患者进行溶栓治疗。

### （一）院前脑卒中的识别

若患者突然出现以下任一症状时应考虑脑卒中的可能：①一侧肢体（伴或不伴面部）无力或麻木；②一侧面部麻木或口角歪斜；③说话不清或理解语言困难；④双眼向一侧凝视；⑤一侧或双眼视力丧失或模糊；⑥眩晕伴呕吐；⑦既往少见的严重头痛、呕吐；⑧意识障碍或抽搐。

### （二）现场处理及运送

现场急救人员应尽快进行简要评估和必要的急救处理，主要包括：①处理气道、呼吸和循环问题；②心脏监护；③建立静脉通道；④吸氧；⑤评估有无低血糖；⑥有条件时可进行院前卒中评分，比如辛辛那提院前卒中评分或洛杉矶院前卒中评估。

应避免：①非低血糖患者输含糖液体；②过度降低血压；③大量静脉输液。

应迅速获取简要病史，包括：①症状开始时间，若于睡眠中起病，应以最后表现正常的时间作为起病时间；②近期患病史；③既往病史；④近期用药史。

应尽快将患者送至附近有条件的医院（应包括能在 24 h 内行头颅 CT 检查和具备溶栓条件）。

### 三、急诊室诊断及处理

由于急性缺血性脑卒中治疗时间窗窄，及时评估病情和做出诊断至关重要，医院应建立脑卒中诊治快速通道，尽可能优先处理和收治脑卒中患者。表1 是美国指南关于急诊室处理时间期望达到的目标国内可作为今后努力方向的参考。

表1 美国指南急诊室处理时间目标

行动	时间
到院至急诊医师接诊	≤10 min
到院至卒中团队接诊	≤15 min
到院至初始CT检查	≤25 min
到院至CT判读	≤45 min
到院至应用静脉溶栓药物	≤60 min
到院至入住卒中单元	≤3 h

#### （一） 诊断

急性缺血性脑卒中的诊断可根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》的诊断标准：①急性起病；②局灶神经功能缺损（一侧面部或肢体无力或麻木，语言障碍等），少数为全面神经功能缺损；③症状或体征持续时间不限（当影像学显示有责任缺血性病灶时），或持续 24 h 以上（当缺乏影像学责任病灶时）；④排除非血管性病因；⑤脑 CT/MRI 排除脑出血。溶栓患者的选择应参考后面（静脉溶栓部分）适应证和禁忌证。

##### 1、 尽快进行病史采集和体格检查

（1） 病史采集：询问症状出现的时间最为重要。特别注意睡眠中起病的患者，应以最后表现正常的时间作为起病时间。其他病史包括神经症状发生及进展特征，血管及心脏病危险因素，用药史、药物滥用、痫性发作、感染、创伤及妊娠史等。

（2） 一般体格检查与神经系统体检：评估气道、呼吸和循环功能后，立即进行一般体格检查和神经系统体检。

（3） 用卒中量表评估病情严重程度。常用量表有：中国 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表（1995）；美国国立卫生院卒中量表（National

Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), 是目前国际上最常用量表 (见附表); 斯堪的那维亚卒中量表 (Scandinavian Stroke Scale, SSS)。

## 2、诊断和评估步骤

### (1) 是否为脑卒中?

根据起病形式、发病时间, 辅助检查等排除脑外伤、中毒、瘤卒中、高血压脑病、血糖异常、脑炎及躯体重要脏器功能严重障碍等引起的脑部病变。对疑似脑卒中患者应进行常规实验室检查, 以便排除类脑卒中或其他病因。

所有患者都应做的检查: ①平扫头颅 CT(尽可能在到达急诊室后 30~60 min 内完成) 或 MRI; ②血糖、血脂、肝肾功能和电解质; ③心电图和心肌缺血标志物; ④全血计数; ⑤凝血酶原时间 (PT)、国际标准化比率 (INR) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT); ⑥动脉血气分析。

部分患者必要时可选择的检查: 毒理学筛查; 血液酒精水平; 妊娠试验; 胸部 X 线检查 (若怀疑肺部疾病); 腰椎穿刺 (怀疑蛛网膜下腔出血, 颅内感染性疾病); 脑电图 (怀疑痫性发作)。

### (2) 是缺血性还是出血性脑卒中?

所有疑为脑卒中者都应尽快进行头颅影像学 (CT /MRI) 检查, 以明确是出血性脑卒中还是缺血性脑卒中。

### (3) 是否适合溶栓治疗?

发病时间是否在 3 h、4.5 h 或 6 h 内, 有无溶栓适应证 (见下静脉溶栓部分)。

## (二) 溶栓相关处理

应密切监护基本生命功能 (包括 T、P、R、BP 和意识状态), 需紧急处理的情况有颅内压增高, 严重血压异常, 血糖异常和体温异常, 癫痫等。

### 1、呼吸与吸氧

(1) 必要时吸氧, 应维持氧饱和度 >94%。气道功能严重障碍者应给予气道支持 (气管插管或切开) 及辅助呼吸。

(2) 无低氧血症的患者不需常规吸氧。

### 2、心电监测与心脏病变处理

脑梗死后 24 h 内应常规进行心电图检查，根据病情，有条件时进行持续心电监护 24 h 或以上，以便早期发现阵发性心房颤动 或严重心律失常等心脏病变；避免或慎用增加心脏负担的药物。

### 3、体温控制

(1) 对体温升高的患者应寻找和处理发热原因，如存在感染 应给予抗生素治疗。

(2) 对体温  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$  的患者应给予退热措施。

### 4、 血压控制

高血压：准备溶栓者，血压应控制在收缩压  $<180\text{ mmHg}$ 、舒张压  $<100\text{ mmHg}$ 。约 70% 的缺血性脑卒中患者急性期血压升高，多数患者在脑卒中后 24 h 内血压自发降低。

### 5、血糖控制

(1) 高血糖：约 40% 的患者存在脑卒中后高血糖，对预后不利。血糖超过  $10\text{ mmol/L}$  时给予胰岛素治疗。应加强血糖监测，血糖值可控制在  $7.7\sim 10\text{ mmol/L}$ 。

(2) 低血糖：血糖低于  $3.3\text{ mmol/L}$  时，可给予 10%~20% 葡萄糖口服或注射治疗。目标是达到正常血糖。

## 四、静脉溶栓

溶栓治疗是目前最重要的恢复血流措施之一，重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 和尿激酶 (UK) 是我国目前使用的主要溶栓药，目前认为有效抢救半暗带组织的时间窗为 4.5 h 内或 6 h 内。本指导规范主要涉及静脉溶栓。

### (一) 现有证据

目前国内外关于使用 rt-PA 和尿激酶静脉溶栓的研究证据较多，以下仅简单介绍，详细内容可参见《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》。

1、rt-PA：已有多个临床试验对急性缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓疗效和安全性进行了评价。研究的治疗时间窗包括发病后 3 h 内、3~4.5 h 及 6 h 内。NINDS 试验提示 3 h 内 rt-PA 静脉溶栓组 3 个月完全或接近完全神经功能恢

复者显著高于安慰剂组，两组病死率相似，症状性颅内出血发生率治疗组高于对照组；ECASS III试验提示发病后 3~4.5 h 静脉使用 rt-PA 仍然有效。

2012 年发表的 IST-3 试验提示发病 6 h 内静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中可能是安全有效的，80 岁以上患者发病 3 h 内溶栓的疗效和安全性与 80 岁以下患者相似，但 80 岁以上患者发病 3~6 h 溶栓的疗效欠佳。最新发表的包括 IST-3 试验的荟萃分析表明，发病 6 h 内静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中是安全有效的，其中发病 3 h 内 rt-PA 治疗的患者获益最大。

2、尿激酶：我国九五攻关课题「急性缺血性脑卒中 6 h 内的尿激酶静脉溶栓治疗」试验显示 6 h 内采用尿激酶溶栓相对安全、有效。

## （二）推荐意见

根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》提出静脉溶栓推荐意见如下：

1、对缺血性脑卒中发病 3 h 内（I 级推荐，A 级证据）和 3~4.5 h（I 级推荐，B 级证据）的患者，应按照适应证和禁忌证（见表 2、3）严格筛选患者，尽快静脉给予 rt-PA 溶栓治疗。用药期间及用药 24 h 内应严密监护患者（见表 5）（I 级推荐，A 级证据）。

2、如没有条件使用 rt-PA，且发病在 6 h 内，可参照表 4 适应证和禁忌证严格选择患者考虑静脉给予尿激酶。用药期间应如表 5 严密监护患者（II 级推荐，B 级证据）。

3、不推荐在临床试验以外使用其他溶栓药物（I 级推荐，C 级证据）。

4、溶栓患者的抗血小板或特殊情况下溶栓后还需抗凝治疗者，应推迟到溶栓 24 h 后复查头 CT 或 MRI 后再开始（I 级推荐，B 级证据）。

## （三）rt-PA 的使用方法

1. 3 h 内静脉溶栓的适应证禁忌证、相对禁忌证见表 2。3~4.5 h 内静脉溶栓的适应证、禁忌证、相对禁忌证及补充内容见表 3。

表2 3小时内rt-PA静脉溶栓的适应证、禁忌证及相对禁忌证

### 适应证

1. 有缺血性卒中导致的神经功能缺损症状
2. 症状出现 $<3\text{h}$
3. 年龄 $\geq 18$ 岁
4. 患者或家属签署知情同意书

### 禁忌证

1. 近3个月有重大头颅外伤史或卒中史
2. 可疑蛛网膜下腔出血
3. 近1周内有不压迫止血部位的动脉穿刺
4. 既往有颅内出血
5. 颅内肿瘤，动静脉畸形，动脉瘤
6. 近期有颅内或椎管内手术
7. 血压升高：收缩压 $\geq 180\text{mmHg}$ ，或舒张压 $\geq 100\text{mmHg}$
8. 活动性内出血
9. 急性出血倾向，包括血小板计数低于 $100 \times 10^9/\text{L}$ 或其他情况
10. 48 h内接受过肝素治疗(APTT 超出正常范围上限)
11. 已口服抗凝药者INR $>1.7$ 或PT $>15\text{s}$
12. 目前正在使用凝血酶抑制剂或Xa因子抑制剂，各种敏感的实验室检查异常(如APTT，INR，血小板计数、ECT;TT或恰当的Xa因子活性测定等)
13. 血糖 $<2.7 \text{ mmol/L}$
14. CT提示多脑叶梗死(低密度影 $>1/3$ 大脑半球)

### 相对禁忌证

下列情况需谨慎考虑和权衡溶栓的风险与获益(即虽然存在一项或多项相对禁忌证，但并非绝对不能溶栓)：

1. 轻型卒中或症状快速改善的卒中
2. 妊娠
3. 痫性发作后出现的神经功能损害症状
4. 近2周内有大手术或严重外伤
5. 近3周内胃肠或泌尿系统出血
6. 近3个月内有心肌梗死史

注：rt-PA：重组组织型纤溶酶原激活剂，表3同；INR：国际标准化比值；APTT：活化部分凝血酶时间；ECT：蛇静脉酶凝结时间；TT：凝血酶时间

表3 3~4.5 h内rt-PA静脉溶栓的适应证、禁忌证和相对禁忌证

适应证

1. 缺血性卒中导致的神经功能缺损
2. 症状持续3~4.5 h
3. 年龄 $\geq$ 18岁
4. 患者或家属签署知情同意书。

禁忌证

同表2

相对禁忌证(在表2基础上另行补充如下)

1. 年龄 $>$ 80岁
2. 严重卒中(NIHSS评分 $>$ 25分)
3. 口服抗凝药(不考虑INR水平)
4. 有糖尿病和缺血性卒中病史

注：NIHSS：美国国立卫生研究院卒中量表；INR：国际标准化比率

2、剂量与给药方法：rt-PA0.9 mg/kg(最大剂量为 90 mg) 静脉滴注，其中10% 在最初 1 min 内静脉推注，其余 90% 药物溶于 100 ml 的生理盐水，持续静脉滴注 1 h，用药期间及用药 24 h 内应严密监护患者（见表 5）。

#### （四）尿激酶的使用方法

- 1、6 h 内尿激酶静脉溶栓的适应证、禁忌证见表 4

表4 6 h内尿激酶静脉溶栓的适应证及禁忌证

适应证

1. 有缺血性卒中导致的神经功能缺损症状
2. 症状出现 $<$ 6 h
3. 年龄18~80岁
4. 意识清楚或嗜睡
5. 脑CT无明显早期脑梗死低密度改变
6. 患者或家属签署知情同意书。

禁忌证

同表2

2、给药方法：尿激酶 100 万~150 万 IU，溶于生理盐水 100~200 ml，持续静脉滴注 30 min，用药期间应如表 5 严密监护患者。

## （五）静脉溶栓的监护及处理

表5 静脉溶栓的监护及处理

1. 患者收入重症监护病房或卒中单元进行监护
2. 定期进行血压和神经功能检查，静脉溶栓治疗中及结束后2 h内，每15 min进行一次血压测量和神经功能评估；然后每30 min一次，持续6 h；以后每小时一次直至治疗后24 h
3. 如出现严重头痛、高血压、恶心或呕吐，或神经症状体征恶化，应立即停用溶栓药物并行脑CT检查
4. 如收缩压 $\geq 180$  mmHg或舒张压 $\geq 100$ mmHg，应增加血压监测次数，并给予降压药物
5. 鼻饲管、导尿管及动脉内测压管在病情许可的情况下应延迟安置
6. 溶栓24 h后，给予抗凝药或抗血小板药物前应复查颅脑CT/MRI

### 参考资料：关于怎样更精准选择溶栓患者研究的新动向

此部分是美国共识仅供参考。根据有关静脉溶栓后出血及其他问题的当前研究现状，美国 AHA/ASA 近期发布了静脉溶栓专家共识性声明现介绍如下，因研究证据尚不充分仅供参考，临床应根据我国国情个体化处理，建议关注和使用今后中华医学会神经病学分会及其脑血管病学组的指南更新和修订文件。

### 以下为美国共识对静脉溶栓的特殊问题提出的参考意见：

1、儿童卒中对儿童（新生儿、儿童、和小于 18 岁的青春期人群）卒中患者静脉使用 rt-PA 的效果和风险尚不明确（II b 级推荐，B 级证据）。

#### 2、轻型卒中

（1）对发病 3 小时内轻型卒中，伴有致残性症状的患者，静脉使用 rt-PA 可能获益，故不应排除这些患者（I 级推荐，A 级证据）。

（2）对发病 3 小时内的轻型卒中，不伴致残性症状的患者，静脉使用 rt-PA 治疗必须权衡收益和风险。目前尚需要更多的研究 来确定风险收益比（II b 级推荐，C 级证据）。

#### 3、妊娠和产后卒中

(1) 妊娠期中重度卒中患者，若患者静脉溶栓获益大于子宫出血风险，可以考虑静脉使用 rt-PA(IIb 级推荐，C 级证据)。

(2) 产后早期(分娩后 <14 天)的卒中患者，其静脉使用 rt-PA 的安全性及有效性尚不明确 (IIb 级推荐，C 级证据)；推荐联系妇产科医生会诊，并协助母亲及胎儿的长期管理 (I 级推荐，C 级证据)。

#### 4、月经期卒中

(1) 月经期卒中患者，若既往无月经过多史，静脉使用 rt-PA 可能获益，同时告知患者静脉溶栓治疗期间月经量可能增加 (IIa 级推荐，C 级证据)。

(2) 对于既往有月经过多史，但无贫血和低血压的月经期卒中患者，静脉使用 rt-PA 收益大于严重出血的风险 (IIb 级推荐，C 级证据)。

(3) 若患者有近期或活动性阴道流血，且致严重贫血，在静脉使用 rt-PA 之前需联系妇产科医师会诊 (IIa 级推荐，C 级证据)。

(4) 对于月经期或阴道流血的卒中患者，静脉使用 rt-PA 后，至少应该监测阴道的流血程度 24 小时以上 (I 级推荐，C 级证据)。

#### 5、伴急性心肌梗死或近期 (3 月内) 有心肌梗死病史的卒中

(1) 对于并发卒中和急性心肌梗死的患者，静脉使用 rt-PA 溶栓后，行经皮冠状动脉血管成形术，若有适应症，可植入支架 (IIa 级推荐，C 级证据)。

(2) 对近 3 月内发生心肌梗死的卒中患者，若既往为非 ST 段抬高心肌梗死或 ST 段抬高心肌梗死且累及右壁或下壁，静脉使用 rt-PA 治疗卒中是合理的 (IIa 级推荐，C 级证据)；若既往 ST 段抬高心肌梗死累及左前壁时静脉使用 rt-PA 治疗卒中可能合理 (IIb 级推荐，C 级证据)。

#### 6、伴心包炎的卒中

(1) 对伴急性心包炎的重度卒中患者，需与心血管医师进行磋商，静脉使用 rt-PA 治疗卒中可能合理 (IIb 级推荐，C 级证据)

(2) 对伴急性心包炎的中度卒中可能轻度残疾的患者，静脉使用 rt-PA 治疗卒中获益尚不明确 (IIb 级推荐，C 级证据)。

#### 7、左室血栓的卒中

(1) 对伴左心室 / 左心房血栓的致残性重度卒中患者，静脉使用 rt-PA 治疗卒中可能合理（IIb 级推荐，C 级证据）。

(2) 对伴左心室 / 左心房血栓的中度卒中可能轻度残疾的患者，若，静脉使用 rt-PA 治疗卒中获益尚不明确（IIb 级推荐，C 级证据）。

## 8、心内膜炎的卒中

心内膜炎引起的卒中，静脉使用 rt-PA 会增加颅内出血风险，因此不推荐使用（III级推荐，C 级证据）。

## 9、伴心内占位的卒中

伴心脏粘液瘤或者乳头状弹力纤维瘤的重度卒中患者，若可能致严重残疾，静脉使用 rt-PA 治疗卒中可能是合理的（IIb 级推荐，C 级证据）。

## 10、伴颅内微出血的卒中

伴颅内微出血的卒中患者，静脉使用 rt-PA 不增加症状性脑出血的发生率，静脉使用 rt-PA 是合理的（IIa 级推荐，B 级证据）。

## 11、伴未破颅内动脉瘤和颅内血管畸形的卒中

(1) 体内存在小或者中等程度大小 (<10mm) 的未破裂颅内动脉瘤的卒中患者，静脉使用 rt-PA 是合理的，可以推荐使用（IIa 级推荐，C 级证据）。

(2) 体内存在巨大的未破裂颅内动脉瘤的卒中患者，静脉使用 rt-PA 的获益和风险尚不确定（IIa 级推荐，C 级证据）。

(3) 体内存在未破裂和未干预的颅内血管畸形的卒中患者，静脉使用 rt-PA 的获益和风险尚不确定（IIb 级推荐，C 级证据）。

(4) 伴有颅内血管畸形的卒中患者，若其存在严重神经功能缺损或其死亡风险超过其继发性脑出血的风险，可以考虑静脉使用 rt-PA 治疗卒中（IIb 级推荐，C 级证据）。

## 12、伴颅内肿瘤或者系统性恶性肿瘤的卒中

(1) 伴轴外颅内肿瘤的卒中患者，静脉使用 rt-PA 治疗卒中可能获益（IIa 级推荐，C 级证据）。

(2) 伴轴内颅内肿瘤的卒中患者，静脉使用 rt-PA 可能是有害（III级推荐，C 级证据）。

(3) 患系统性恶性肿瘤的卒中患者，静脉使用 rt-PA 治疗卒中安全性和有效性尚不确定（IIb 级推荐，C 级证据）；若患者预期寿命大于 6 个月，且无如凝血功能异常，近期手术，系统性出血等禁忌证并存的情况，静脉使用 rt-PA 可能会获益。

### 13、确诊或怀疑主动脉弓夹层或头颈部动脉夹层的卒中

(1) 若确诊或怀疑主动脉弓夹层的卒中患者，不推荐静脉使用 rt-PA，且可能是有害的（III级推荐，C 级证据）。

(2) 若确诊或怀疑颅外颈部动脉夹层的卒中患者，静脉使用 rt-PA 治疗卒中是安全的，可以推荐使用（IIa 级推荐，C 级证据）。

(3) 若确诊或怀疑颅内动脉夹层的卒中患者，静脉使用 rt-PA 治疗卒中获益和出血风险尚不清楚（IIb 级推荐，C 级证据）。

### 14、正在服用抗血小板药物的卒中

(1) 除非是临床试验，不推荐同时使用静脉 rt-PA 溶栓和静脉注射抑制糖蛋白 IIb/ IIIa 受体的抗血小板药物（III级推荐，B 级证据）。

(2) 正在服用单一抗血小板药物的卒中患者，静脉使用 rt-PA 治疗卒中的获益大于症状性脑出血的风险，可以推荐使用（I 级 推荐，A 级证据）。

(3) 正在服用双联抗血小板药物的卒中患者，静脉使用 rt-PA 治疗卒中的获益大于症状性脑出血的风险，可以推荐使用（I 级 推荐，B 级证据）。

参考文献（略）