術前に診断し得た両側性機能性腺腫による 原発性アルドステロン症の1例

島根医科大学第一内科

山 本 裕 之, 佐 藤 利 昭, 加 藤 護

A Rare Case of Primary Aldosteronism due to Bilateral Functioning Adrenocortical Adenomas

Hiroyuki YAMAMOTO, Toshiaki SATO and Yuzuru KATO

First Division, Department of Medicine, Shimane Medical University, Izumo 693, Japan

A 43-year-old man was admitted to our hospital in January, 1991 for further examination of polydipsia, polyuria and hypertension. He had had a personal history of hypertension since 1976 and of diabetes mellitus since 1982. Physical examination and routine laboratory studies showed that the patient was characterized by asymptomatic hypertension in the presence of hypokalemia and increased urinary potassium excretion. Plasma aldosterone concentrations (PAC) were elevated and plasma renin activity (PRA) was suppressed, resulting in a considerable increase in the ratio of PAC to PRA. PAC was not normally suppressed by saline infusion (2 l/2h, iv). PRA remained suppressed and PAC did not rise after stimulation with iv injection of furosemide (40mg) in combination with walking for 60min. PAC was increased in response to ACTH injection (0.25mg, iv) but not suppressed by dexamethasone administration (2 and 8mg/day, po). PAC did not rise after iv infusion of angiotensin II (20ng/kg/min for 30min). Venous sampling showed that PAC was considerably elevated in the bilateral adrenal vein. CT and MRI demonstrated tumor mass in the bilateral adrenal gland and the remaining normal portion in the left adrenal gland. Scintigraphic imaging with ^{133}I -adosterol during dexamethasone suppression provided bilateral uptake in the adrenals. Oral administration of spironolactone (375mg/day) suppressed blood pressure and elevated PRA and serum potassium. Elevated PCA and PRA levels as well as hypertension were corrected by right-total and left-subtotal adrenalectomy performed in March, 1991. However, impaired glucose tolerance was not changed after surgery, and plasma glucose levels were well controlled with a small dose of insulin (9U/day). Pathological studies revealed adrenocortical adenoma cells of clear cell type with spironolactone bodies in the bilateral adrenal tumors. These findings indicate that this is a very rare case of primary aldosteronism due to bilateral functioning adrenocortical adenomas, which is accompanied by diabetes mellitus.

Keywords: Primary aldosteronism, Bilateral functioning adrenocortical adenomas, Dynamic CT, NIDDDM

は じ め に

原発性アルドステロン症の80-90%は一側性の副腎腺腫によって生じる¹⁾。残りの10-20%の原発性アルドステロン症の大部分は両側性の副腎過形成を伴った, いわゆる特発性高アルドステロン血症である²⁾。両側の機能性副腎腺腫による原発性アルドステロン症は極めて稀である²⁾³⁾。Conn ら³⁾が集計した145例の副腎腺腫による原発性アルドステロン症のうち, 両側性腺腫はわずか2例 (1.3%) であった。今回, われわれは術前に両側性のアルドステロン産生副腎腺腫と診断し得た貴重な1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 43歳, 男性。

主 訴: 多飲, 多尿, 高血圧。

既往歴: 急性肝炎 (26歳)。

家族歴: 父, 母, 姉—高血圧, 母, 姉—糖尿病。

現病歴: 1976年 (29歳) に初めて高血圧を指摘されたが放置。1982年 (35歳) に降圧剤の投与が開始されたが, 血圧のコントロールは困難であった。同年, 多飲, 多尿を自覚し, 糖尿病の診断の下に経口血糖降下剤の投与が開始された。1987年 (40歳) に, 低 K, 低レニン, 高アルドステロン血症を指摘されたが, 腹部 CT において異常所見は認められなかった。以降の経過観察は不十分であったが, 1991年1月に高血圧の精査目的で当科に入院した。

入院時現症: 身長166.5cm, 体重64.4kg, 脈拍72/整, 血圧208/108mmHg (臥位), 210/120mmHg (立位)。眼底 Scheie H₂So, 糖尿病性変化なし, 心音 (IIA) の亢進を認めた他, 胸腹部に異常なし。浮腫なし。神経学的異常及び筋力低下なし。

Table 1 Laboratory data on the admission

CBC		Biochemistry	
RBC	460x10 ⁴ /μl	T.P.	6.5 g/dl
Hb	14.7 g/dl	Alb	3.8 g/dl
Ht	43.7 %	GOT	17 IU/l
Plt	19.0x10 ⁴ /μl	GPT	14 IU/l
WBC	9500 /μl	ALP	86 IU/l
Urinalysis		T-Chol	183 mg/dl
Glucose (±)		BUN	16 mg/dl
Protein (-)		Cr	0.9 mg/dl
Ketone (-)		Na	142 mEq/l
Blood gas		K	3.0 mEq/l
pH	7.440	Cl	102 mEq/l
PCO ₂	44.0 mmHg	Ca	8.7 mg/dl
PO ₂	66.2 mmHg	P	2.9 mg/dl
HCO ₃	29.5 mEq/l	FBS	156 mg/dl
B.E.	5.7 mmol/l	HbA _{1c}	7.1 %

Table 2 Endocrinological examination(1). Basal hormone levels.

Plasma			
T ₃	83	ng/dl	Testosterone 660.3 ng/ml
T ₄	7.1	μg/dl	Cortisol 9 μg/ml
FT ₄	1.5	ng/dl	PAC 36.3 ng/dl
TSH	0.66	μU/ml	DOC 0.260 ng/ml
			18-OH-DOC 0.130 ng/ml
GH	0.3	ng/ml	PRA 0.1 ng/ml/h
PRL	1.7	ng/ml	ACE 12.3 IU/l/37°C
LH	3.5	mIU/ml	Angiotensin I 25 pg/ml
FSH	5.0	mIU/ml	Angiotensin II 18 pg/ml
PTH	380.0	pg/ml	Adrenaline 16 pg/ml
CT	49	pg/ml	Nordrenaline 139 pg/ml
Urine			
Aldosterone	25.7±1.6*	μg/day	
17-OHCS	11.4±0.2	mg/day	
17-KS	12.1±0.2	mg/day	
Adrenaline	11.6±5.7	μg/day	
Noradrenaline	90.4±13.6	μg/day	
Dopamine	680±21.6	μg/day	
VMA	6.3±1.9	mg/day	
Metanephrine	0.16±0.02	mg/day	
Normetanephrine	0.18±0.03	mg/day	

* Mean±SD.

Table 3 Endocrinological examination(2). PAC responses in a variety of stimulation tests.

1) Physiological saline (2 1/2 h, div)

	0	120 min		
PAC (ng/dl)	31.5	17.3		
PRA (ng/ml/h)	0.2	0.1		

2) Furosemide (40 mg, iv) + ambulation (60 min)

	0	60 min		
PAC (ng/dl)	32.1	43.1		
PRA (ng/ml/h)	0.2	0.5		

3) Rapid ACTH (0.25 mg, iv)

	0	30	60	120 min	
PAC (ng/ml)	31.4	50.1	67.4	70.4	
Cortisol (μg/dl)	10	25	28	32	

4) Angiotensin III (20 ng/kg/min for 30 min, iv)

	0	30 min		
PAC (ng/ml)	27.7	28.9		
PRA (ng/ml/h)	0.1	0.1		

5) Dexamethasone (2 and 8 mg/day. po)

	1	2	3	4	5	6 day
		(2 mg/day)		(8 mg/day)		
Plasma						
PAC (ng/ml)	30.6	37.8	53.2	20.1	33.5	
Cortisol(μg/dl)	10	1	1	1	1	
Urine						
Aldosterone (μg/day)	44.6	25.5	-	29.5	14.2	20.5
17-OHCS (mg/day)	8.4	9.5	6.4	2.8	3.9	
17-KS (mg/day)	6.2	6.9	4.4	4.4	4.4	2.8

入院時検査成績: 入院時の一般検査で得られた主要な所見は, 低 K 血症 (3.0mEq/l), 尿中 K 排泄増加 ($>30\text{mEq/day}$), 代謝性アルカローシス (HCO_3^- 29.5mEq/l), 高血糖 (156mg/dl) であった (Table 1)。内分泌学的検査では, 血漿レニン活性 (PRA) は低値 ($<0.1\text{ng/ml/h}$), 血漿アルドステロン濃度 (PAC) は高値 (36.3ng/dl), 尿中アルドステロン排泄量は高値 ($>20\mu\text{g/day}$) であった (Table 2)。Table 3に示すように生理的食塩水負荷 ($2\text{l}/2\text{h}$, iv) に対し PAC は前値 31.5ng/ml から2時間後に 17.3ng/dl にまで低下したが, 正常域 ($<10\text{ng/dl}$) には達しなかった。フロセミド (40mg , iv) 立位歩行 (60分) 負荷に対し PRA は前値 0.2ng/ml/h , 負荷60分後 0.5ng/ml/h と増加反応を示さなかった。RAC は rapid ACTH 負荷 (0.25mg , iv) に反応して, 前値 31.4ng/dl より120分後に 70.4ng/dl まで増加した。Angiotensin III (AIII) 負荷 (20ng/kg/min , 30分静注) に対する PAC の反応は不良で前値 27.7ng/dl , 30分後 28.9ng/dl であった。副腎静脈血中 PAC は右側 606.9ng/dl , 左側 455.5ng/dl であり, 同時に測定した血漿コルチゾールとの比 (PAC/C) も右側 37.9 , 左側 30.4 といずれも高値を示し左右差をみとめなかった (Table 4)。デキサメサゾン負荷 ($2\text{-}8\text{mg/day}$, po) では血漿コルチゾールは前値 $10\mu\text{g/dl}$ より $1\mu\text{g/dl}$ 以下に抑制されたが, PAC は前値 30.6ng/dl 低値 20.1ng/dl で抑制は不十分であった。

Table 4 PAC and plasma cortisol levels in venous blood samples selectively collected with a catheter from the adrenal and other related veins as shown in a scheme. The number indicates the corresponding vein.

	PAC (ng/ml)	Cortisol ($\mu\text{g/dl}$)	PAC/Cortisol
1. right adrenal vein	606.9	16	37.9
2. right renal vein	14.4	3	4.8
3. v. cava inferior (upper)	15.7	5	3.1
4. v. cava inferior (middle)	12.3	4	3.1
5. v. cava inferior (lower)	12.5	5	2.5
6. left renal vein	11.0	3	3.7
7. left adrenal vein	455.5	15	30.4

Table 5 Glucose tolerance test(75g, po) before and after surgery.

	0	30	60	90	120 min
Before surgery					
BS (mg/dl)	151	281	345	382	366
Plasma IRI (μ U/ml)	5	11	14	15	16
After surgery					
BS (mg/dl)	124	210	306	373	335
Plasma IRI (μ U/ml)	6	14	18	25	20

Fig. 1 Computed tomographic (CT) scan demonstrates 15 mm-diameter nodular mass in right adrenal gland and 17 mm-diameter nodular mass in left adrenal gland. The right adrenal mass is not enhanced by incremental dynamic CT scan, whereas a part of the left adrenal gland is enhanced.

腹部 CT スキャンでは両側副腎に、直径右1.5cm、左2cm の円形低吸収域を認めた。Dynamic CT (Fig. 1) にて左副腎の一部は増強された。腹部 MRI (1.5-T1 Signa, GE) では両側副腎は T1, T2強調像のいずれにおいても低信号を示した。デキサメサゾン (2mg/day) 前投与後の副腎シンチでは両側副腎に¹²⁵I-アルドステロールの明らかな集積を認めた。

臨床経過 (Fig. 2)：以上より両側性のアルドステロン産生副腎腺腫と診断し、血圧のコントロールと血清電解質の改善を目的として、摘出手術の直前までスピロノラクトンの経口投与を4週間試みた。スピロノラクトン (375mg/day) の投与によって、平均血圧は224/130mmHg より182/114mmHg まで低下し、同時に血清 K 値の改善、PRA の増加を認めた。その後、右副腎全摘手術ならびに左副腎の正常部分を除いた左副腎亜全摘手術を施行した。

Fig. 2 Clinical course after admission. Blood pressure was not changed by dexamethasone but significantly reduced by oral administration of spironolactone at the dose of 375mg per day. Spironolactone treatment was also effective to normalize serum K and PRA, but not PAC. Right complete and left subtotal-adrenalectomy was followed by normal K, PRA and PAC. Blood pressure was significantly reduced by the surgery but treatment with a Ca-antagonist was required to keep normal blood pressure for the 6 months after the surgery.

術後の経過は良好で、コルチコステロイドの補充は不要であった。血清Kは4.5mEq/lと正常化し、代謝性アルカローシスも改善された。血中アルドステロン(2.0ng/dl)、尿中アルドステロン(1.1 μ g/day)、PRA(2.0ng/ml/h)はいずれも正常値を示した。ACTHは術直後92pg/mlとやや上昇したが、4週間後には39pg/mlと正常化した。尿中17-OHCS(4.8mg/day)、17-KS(2.5mg/day)も正常であった。血圧は、24h測定で平均148/100mmHgにまで改善した。術前に認められた糖尿病は、血糖のコントロールの為に速効性インスリンの毎食前3回皮下注(5-5-5単位)を必要としたが、術後引き続き速効性インスリンの投与(2-4-2単位)が必要であった。750GTTにおける血糖やインスリンの増加反応は術前に比較して明らかな変化を認めなかった(Table 4)。

病 理 所 見

肉眼所見：両側副腎に各1個、大きさ右15×13×9mm、左20×15×9mmの類円形腫瘍を認めた。周囲との境界は明瞭であった。断面は黄金色を呈した。

組織所見：光顕では両側副腎腫瘍ともclear-type cellの増殖が主体であり、一部に核の異型性が認められた(Fig. 3)。分裂像などは認められなかった。右側副腎では、周囲との境界部に薄い線維性被膜を認めた。電顕では両側副腎腫瘍とも細胞質の大部分は大小の脂肪空胞によって充たされ、ミトコンドリア、滑面小胞体の発達、膜様構造を持つスピロラクトン体を認めた(Fig. 4)。

以上より、病理組織学的には両側の機能性腺腫と診断された。

Fig. 3 Light microscopic findings. Pale adenoma cells are predominantly proliferated in the nodule from the left adrenal gland (left). In the right adrenal gland, an encapsulated adrenal adenoma is exclusively formed by pale cells with eosinophilic cytoplasm and non-tumor part of the right adrenal gland shows atrophy of zona glomerulosa (right).

Fig. 4 Electromicroscopic findings. Adenoma cells with numerous lipid vacuoles are shown in bilateral adrenal tumors (left). Mitochondria are scattered among them. Spironolactone bodies are shown in the bilateral adrenal tumors and characterized by layers of double membrane arranged concentrically around a lipid core (right).

考 察

原発性アルドステロン症は剖検時の高血圧症例の約20%, 全高血圧症例の0.05ないし2%に認められる^{4)~6)}。原発性アルドステロン症における副腎腺腫は通常片側性であり, 両側性腺腫は約1%と極めて稀である³⁾。

両側性に副腎の腫大を認めた場合, アルドステロン産生腺腫と両側副腎過形成を伴う特発性アルドステロン症との鑑別が重要である。治療法の選択が前者は摘出術, 後者では薬剤投与と異なるのみでなく, 予後の点でも異なる⁷⁾。両側副腎を全摘した場合には, 生涯にわたる副腎皮質ステロイドの補充が必要となるため, 慎重かつ確実な術前診断が望まれる。

しかしながら, 一般に原発性アルドステロン症の腺腫は小さく, 画像的に腺腫と過形成を鑑別することは困難である⁸⁾⁹⁾。画像的に両側性副腎腺腫が見出された場合でも, 片側は非機能性腺腫であったという報告もある¹⁰⁾。生化学的機能検査においても明確な所見を欠き, 診断の困難な場合がある¹¹⁾。

今回, 我々の経験した症例において認められた生理的食塩水負荷に対する PAC の不完全な抑制やフロセミド立位歩行後の PAC の増加反応の欠如は腺腫の特徴として報告されている¹²⁾¹³⁾。さらに PAC が ACTH 負荷によく反応して増加したこと, 一方 AIII 負荷に無反応であったことは腺腫のより特異的な所見¹⁴⁾として鑑別診断に有用である。AII 負荷に対する PAC の反応は鑑別診断として有用であると報告¹³⁾¹⁵⁾されているが, 本例のような高血圧例では AIII 負荷が安全であることは Kono ら¹⁴⁾の報告したとおりである。またデキサメサゾン負荷により PAC が明らかに抑制されなかったことも腺腫の存在を示唆した。

画像的には本例の CT, MRI 所見はいずれも両側性副腎腺腫の所見に一致した。デキサメサゾン前投与後の¹³¹-アドステロール副腎シンチによって両側の副腎に明らかな取り込みを認めたこと, venous sampling において両側副腎静脈血中の PAC の高値が得られたことも両側の機能性腺腫の診断に有用であった。Dynamic CT 検査において両側副腎腺腫は enhance されなかったのに対し, 残存する左側の正常副腎部分が enhance を受けたことは手術方式 (右全摘, 左亜全摘) の予見に有用であった。

原発性アルドステロン症の病理診断においても結節を伴う特発性過形成の場合には病理学的鑑別が困難である。原発性アルドステロン症が腺腫によるか両側性過形成によるかの鑑別として, ステロイド合成酵素の局在を免疫組織化学または in situ hybridization を用いる検討法も報告されている¹⁶⁾。

本例の副腎腺腫の病理所見では, 光顕にて両側とも clear-type cell の増殖が主体であったが, 周辺部との境界である線維性被膜は部分的にしか認められなかった。土山¹⁷⁾は, 原発性アルドステロン症には本例のような線維性被膜に完全に被われないものが多いが, 生化学的検査所見などを併せて, アルドステロン産生腺腫と診断し得ることを報告している。

本例は, さらに電顕にて活動性のアルドステロン産生細胞に特徴的なスピノラクトン体を認めた。スピノラクトン体は非機能性副腎腺腫では認められないことが報告されている¹⁸⁾。これらの成績から, 術後の病理組織学的診断は両側性機能性腺腫と考えられた。

本例は手術時に左副腎の一部が温存されたので, 術後に副腎皮質ステロイドの補充は不要であった。術後の経過は良好で, 現在まで再発の兆候は認められていない。腫瘍摘出後に認められた降圧効果は, 術前のスピノラクトン大量投与により得られた降圧効果と同程度であったが, 血圧を正常範囲に維持するために術後6ヶ月間はさらに降圧剤の投与が必要であった。原発性アルドステロ

ン症の手術後の血圧予後に関しては、Biglieri ら¹⁹⁾は40%、Horky²⁰⁾は22.9%の症例で血圧の再上昇を認めたと報告している。血圧予後には術前的高血圧期間や腎組織の高血圧性変化が関与することが推定される²¹⁾。本例の術前的高血圧を示した期間は15年と長く、高血圧の家族歴を有するので今後の注意深い観察が必要と考えられる。

本例の糖尿病は原発性アルドステロン症と診断される9年前より認められ、家族歴を有することからインスリン非依存性糖尿病と考えられた。原発性アルドステロン症に伴う耐糖能異常の頻度は高く、Conn²²⁾は54%に認めたと報告している。アルドステロン過剰分泌によって生じた腎からのK喪失に伴う低K血症が膵インスリンの分泌低下を生じると考えられ、術後は耐糖能の改善を認めることが多い²³⁾。しかしながら、本例のように真性糖尿病にアルドステロン症を合併した症例の報告は少ない²⁴⁾。本例の75g ブドウ糖負荷時の血糖値やインスリン分泌能は手術前後で変化しなかった。

結 語

両側性アルドステロン産生副腎腺腫を術前に診断し得た稀な一例を経験した。本例では真性糖尿病の合併が示唆された。

謝辞

副腎腫瘍の電頭について御協力頂いた狩野健一先生（国立療養所村松病院）に深謝する。本研究の要旨は第64回日本内分泌学会秋期学術大会（前橋市）において報告した。

文 献

- 1) Ferris JB, Beevres DG, Brown JJ: Low renin ("primary") hyperteraldosteronism - differential diagnosis and distribution of sub-groups within the syndrome. *Am Heart J* 1978; 95: 641-58
- 2) Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW, Kem DC, Ganguly A, Kramer NJ, Yune HY, Wellman H, Donohue JP: Primary aldosteronism. Diagnosis, localization and treatment. *Ann Int Med* 1979; 90: 386-95
- 3) Conn JW, Knopf RF, Neebit RM: Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1984; 107: 159-72
- 4) Lund JO, Nielsen MD, Giese J: Prevalence of primary aldosteronism. *Acta Med Scand* 1981; 646 (Suppl): 54-7
- 5) Streeten DHP, Tomycz N, Anderson GH, Jr: Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med* 1979; 67: 403-13
- 6) Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiya T: A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589-93
- 7) Young WF, Jr, Hogan MJ, Klee GG, Grant CS, van Heerden JA: Primary aldosteronism: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 96-110
- 8) Ikeda DM, Francis IR, Glazer GM, Amendola MA, Gross MD, Aisen AM: The detection of adrenal tumors and hyperplasia in patients with primary aldosteronism:

- comparison of scintigraphy, CT and MR imaging. *Am J Rad* 1989; 153: 301-6
- 9) Baker ME, Blinder R, Sprinter C, Leight GS, Herfkens RJ, Dunnick NR: MR evaluation of adrenal masses at 1.5T. *Am J Rad* 1989; 153: 307-12
 - 10) Favre L, Jacot-des-Combes E, Morel P, Hanser H, Rindel A-M, Megevand R, Vallotton MB: Primary aldosteronism with bilateral adrenal adenomas. *Virchows Arch A* 1980; 388: 229-36
 - 11) 木下富美子: 確定診断が困難なアルドステロン過剰を伴う副腎腺腫の1例. *ホと臨床* 1985; 32 (増): 195-198
 - 12) North RH, Biglieri EG: Primary hyperaldosteronism. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1117-31
 - 13) Slaton PE, Sambelan M, Biglieri EG: Stimulation and suppression of aldosterone secretion in patients with an aldosterone producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 239-50
 - 14) Kono T, Ikeda F, Oseko F, Imura H, Tanimura H: Normotensive primary aldosteronism: report of a case. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1009-13
 - 15) 虎谷正三, 野村 馨, 堀場伸夫, 宇治原誠, 出村 博: 原発性アルドステロン症における立位負荷試験とアンジオテンシンII負荷試験の有用性の検討. *日内分泌会誌* 1990; 66: 910
 - 16) 笹野公伸: 副腎皮質及びその疾患に於いてのステロイド合成の局在性の検討. *日内分泌会誌* 1992; 68: 241
 - 17) 土山秀夫: 副腎皮質過形成の形態学—特に結節性過形成について—. *ホと臨床* 1975; 23: 287-92
 - 18) Conn JW, Hinermann DL: Spironolactone-induced inhibition of aldosterone biosynthesis in primary aldosteronism: morphological and functional studies. *Metabolism* 1977; 26: 1293-307
 - 19) Biglieri EG, Schambelan M, Slaton PE, Stockigt JR: The intercurrent hypertension of primary aldosteronism. *Cir Res* 1970; 26/27: 195-202
 - 20) Horky K, Widimsky J, Jr, Hradec E, Gregorova I, Hradec M: Long-term results of surgical and conservative treatment of patients with primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol* 1987; 90: 337-46
 - 21) 伊藤直樹, 熊本悦明, 赤樫圭吾, 高木良雄, 塚本泰司, 丸田 浩: 原発性アルドステロン症の術後血圧予後に関する検討. *日内分泌会誌* 1991; 67: 1211-8
 - 22) Conn JW: Primary aldosteronism: A new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 6-17
 - 23) Auda SP, Brennan MF, Gill JR, Jr: Evolution of the surgical management of primary aldosteronism. *Ann Surg* 1980; 191: 1-7
 - 24) 松岡賢光, 後藤康夫, 稲垣喜代司, 井村裕夫: 糖尿病に原発性アルドステロン症を合併した一例. *プラクティス* 1991; 8: 65-8
- (受付日: '92. 8. 3)
(採択日: '92. 10. 26)