5

脳腫瘍患者と
回復期リハビリテーション病棟The Management of Brain Tumor Patients in Kaifukuki
(Convalescent) Rehabilitation Ward長谷川雄紀^{*1,2} 岡本隆嗣^{*1,2} 安東誠一^{*1} 前城朝英^{*1} 安保雅博^{*2}

Yuki Hasegawa

Takatsugu Okamoto

Seiichi Ando

Tomohide Maeshiro

Masahiro Abo

Key words: 脳腫瘍/回復期リハビリテーション病棟/合併症管理/病院間連携/退院後支援

要旨

脳腫瘍はさまざまな機能障害を引き起こし日常の活動や参加を制限する。脳血管疾患などと同様にリハビリテーション医療の役割の重要性は認識されているが、回復期リハビリテーションにおける入院管理の検討は不十分である。過去の報告や当院に入院した脳腫瘍患者に関するデータをもとに回復期リハビリテーション病棟における留意点や対応の検討を行った。良性の髄膜腫が多く、全体として入院リハビリテーション治療での有意な機能的改善を認めたが、合併症の治療や検査で急性期病院への転院を要することがあった。機能や生命の予後を考慮した入院リハビリテーション治療だけでなく、検査や合併症、後療法日数の管理などで急性期病院との連携や退院後支援を含めた包括的リハビリテーション医療体制の構築が望まれる。

はじめに

脳腫瘍は腫瘍自体や摘出術後の神経学的後遺症に加え、放射線治療、化学療法などの影響により、患者の身体や認知機能障害、心理社会的および行動的な障害を引き起こし、日常の活動や参加を制限するため、脳血管疾患や脳外傷と同様にリハビリテーション治療が重要であることは認知されている^{1,2)}。

国内では年間の発生頻度は人口 10 万人あたり 14.1 人³⁾で、脳血管疾患の 165.5 人⁴⁾と比べると頻度は 1/10 以下と少ないが、起算日が明確である場

合、回復期リハビリテーション病棟の入院対象となる。当院脳損傷者の割合でみると、脳血管疾患 88.1%、脳外傷 8.8%、脳腫瘍 1.3%、その他 1.8%であった⁵⁾。

本稿では回復期リハビリテーション病棟における留意点と対応について、過去の報告や当院のデータをもとに概要を述べる。

ガイドライン

1. 海外のガイドライン

脳腫瘍の診療ガイドラインは多くあるが、リハビリテーション診療の実施方法が示されたガイドラインは現状 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) と Clinical Oncological Society of Australia Australian Cancer Council (ACN) から出版されたものしかない。NICE のガイドラインは脳腫瘍以外の中枢神経腫瘍患者も対

*1 西広島リハビリテーション病院
(〒731-5143 広島県広島市佐伯区三宅 6-265)

E-mail: hasegawa-yuki@jikei.ac.jp

*2 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座
DOI: 10.2490/jjrmc.56.623

表1 臨床ガイドラインに示された具体的なリハビリテーション内容（文献6より改変）

リハビリテーション診療の実施方法	NICE	ACN
個別にゴールを設定した集学的リハビリテーション	エビデンス提示のない推奨	Level III
理学療法	エビデンス提示のない推奨	Level III
作業療法	エビデンス提示のない推奨	Level III
有酸素運動訓練（患者ごとのゴールや状態に従った具体的な推奨、タイミングや強度はない）	報告なし	エビデンス提示のない推奨
筋力訓練（患者ごとのゴールや状態に従った具体的な推奨、タイミングや強度はない）	報告なし	エビデンス提示のない推奨
神経心理学的評価	エビデンス提示のない推奨	Level IV
心理療法、心理学的サポート	エビデンス提示のない推奨	Level I
認知行動療法	報告なし	Level I
ストレスと不安軽減のためのリラクゼーション療法	報告なし	Level II
言語聴覚療法（嚥下機能障害に対する）	エビデンス提示のない推奨	Level III
言語聴覚療法（コミュニケーション課題に対する）	エビデンス提示のない推奨	Level III
代償手段の使用（移動や家庭環境での装具や杖、歩行器、車椅子などの補助具）	エビデンス提示のない推奨	エビデンス提示のない推奨
患者や家族、介護者へ疾患や治療に関する明確な情報の教育的提供	エビデンス提示のない推奨	Level I

象としており、ACN ガイドラインは神経膠腫患者を対象としている。このうち、ACN のガイドラインは実施方法のエビデンスレベルについて The National Health and Medical Research Council (NHMRC) の基準に沿って提供している。各ガイドラインの提唱する方法については表1に示す⁶⁻⁸⁾。

2. 日本のガイドライン

本邦のガイドラインでは、脳腫瘍患者に対するリハビリテーション治療について、日常生活動作（activities of daily living：ADL）や一部の quality of life (QOL) の改善を認め、また有害事象の増加が認められないことから、リハビリテーション治療が運動障害に提案され、また高次脳機能障害に推奨されている⁹⁾。

本邦の報告

わが国の脳腫瘍リハビリテーションに関する報告は少ないが、過去に急性期大学病院と回復期リ

ハビリテーション病棟からそれぞれ、入院リハビリテーションの ADL 改善効果について報告されている。

百瀬ら¹⁰⁾は急性期大学病院の脳神経外科病棟に入院した成人脳腫瘍患者 133 症例の機能的帰結、腫瘍病型別の比較、リハビリテーション効果に影響する因子について検討を行っている。リハビリテーション終了時には全例で有意な Barthel Index (BI) 値の改善を認め、神経膠腫群と比べ髄膜腫群の有意な利得や BI 効率の改善、また右片麻痺群や病側左側群、追加療法未施行群で BI 効率が有意に高値であったこと、意識障害を有した群において開始時と終了時の BI や自宅復帰率が有意に低値であったことなどが報告されている。

上久保ら¹¹⁾は回復期リハビリテーション病棟に入院した原発性脳腫瘍患者 40 人について退院時の Functional Independence Measure (FIM) の総得点の向上と、神経膠腫群と髄膜腫群の入退院時の比較において、髄膜腫群の FIM 認知項目のほうが高値であったことを報告している。各群の

FIM 合計や FIM 効率に差はなかった。

当院回復期の脳腫瘍患者に対するリハビリテーション診療

今回、2011 年 1 月～2018 年 12 月までに、脳腫瘍の診断で急性期病院での治療が行われ、当院回復期病棟へ転入院した 34 例（髄膜腫 1 例・転移性脳腫瘍 1 例は、初回手術とは別部位の腫瘍に対して摘出術が行われ、2 度入院している）を対象としてカルテの後方視的調査を行い、各問題点について考察した。

1. 入院判定の問題点

同期間に入院申し込みがあった症例のうち、4 例（3 例は転移性脳腫瘍：原発巣はそれぞれ胃がん、顎下腺がん、肺がん、1 例は脳出血後の聴神経腫瘍術後）はいずれも全身状態が不良のため、回復期のリハビリテーション治療実施は困難と判断され、入院に至らなかった。また、2 例は生命予後の関係から早期自宅退院を希望され、急性期病院より直接自宅退院となり、申し込みはあったが入院に至らなかった。

回復期リハビリテーション病棟では、集中してリハビリテーション治療を行える患者が対象となり、また急性期病院のような医学的治療・管理体制が整っていない。そのため、放射線・薬物療法などの治療継続や、造影検査やけいれん重積発作などの医学的管理が問題となり、急性期病院との密な連携が欠かせない。また、内服での維持化学療法は可能であるが、薬剤費は入院料に包括されるため、テモゾロミドの内服などを除いて、高額な抗がん薬を用いた化学療法を実施することは通常困難と判断され、急性期病院へ再度転院して実施する場合もある。

本 34 例で前医入院中から抗がん薬を使用したのは 3 例（退形成性星細胞腫、膠芽腫、中枢神経

系原発悪性リンパ腫）であり、2 例はテモゾロミドの内服を継続し、1 例は急性期病院と相談のうえ、回復期リハビリテーション病棟入院中は抗がん薬治療を一時中止していた。

2. 腫瘍病型と入院までの日数

表 2 の通り、当院への入院で最多であったのは病型でみると髄膜腫が 22 例で全体の 64.7% を占めていた。前述の報告での 14%¹⁰⁾、30%¹¹⁾ より多い結果となった。そもそも髄膜腫は原発性脳腫瘍全体のうち 36% を占め¹²⁾、頻度が高いことも要因として考えられるが、生命予後や身体・認知機能の予後が他と比較し良好¹³⁾であるため、回復期リハビリテーション診療の対象となりやすいことが考えられる。その他の要因として、急性期病院での治療日数の短さが挙げられる。回復期リハビリテーション病棟へは、発症後または術後 60 日以内に入院しなければならないため、摘出ができれば基本的に放射線治療や化学療法を必要としない髄膜腫の入院患者が多いと考えられる。

近年、分子生物学的検査の重要性が高まっているが、それにより急性期病院での治療期間が延長すると、今後回復期病院への転院が減少する可能性も考えられる。

3. 入院中の合併症管理

本 34 例中、14 例（41.2%）が回復期リハビリテーション病棟の入院を中断し、一時的に急性期病院へ転院していた。理由としては、腫瘍再発のため検査・治療目的の転院が 3 例、水頭症治療が 2 例、脳卒中の併発 2 例、放射線治療が 1 例、けいれん重積が 1 例、術後創部再縫合が 1 例、原発巣である肺がんの化学療法治療が 1 例、その他（転倒による大腿骨頸部骨折、胃瘻造設、悪性症候群検査）が各 1 例ずつであった。2018 年の当院入院患者全疾患の急性期病院への転院（予定検査・治療を含

表2 入院患者の内訳と良性腫瘍と悪性腫瘍の FIM の比較

総数 (人)	良性腫瘍 WHO Grade I 23 平均±SD	悪性腫瘍 WHO Grade II～IV 11 平均±SD	全例 34 平均±SD
病型ごとの内訳 (人)	髄膜腫 19 (82.6%) 神経膠腫 3 (13.0%) その他 1 (4.3%)	髄膜腫 3 (27.3%) 神経膠腫 4 (36.4%) 転移性脳腫瘍 3 (27.3%) その他 1 (9.1%)	髄膜腫 22 (64.7%) 神経膠腫 7 (20.1%) 転移性脳腫瘍 3 (8.8%) その他 2 (5.9%)
年齢 (歳)	61.3±12.4	66.4±12.5	62.9±12.7
起算日から入院日までの日数 (日)	34.3±12.9	40.1±16.5	36.2±14.4
入院期間 (日)	89.0±47.1	67.8±24.4	82.1±42.3
入院時 FIM 合計 (点)	80.2±19.6	69.8±21.1	76.9±20.7
運動項目 (点)	53.3±15.0	47.6±14.7	51.5±15.1
認知項目 (点)	26.9±8.5	22.2±7.6	25.4±8.5
退院時 FIM 合計 (点)	105.9±21.5	91.0±29.1	101.1±25.2
運動項目 (点)	76.0±15.8	64.7±22.3	72.3±18.9
認知項目 (点)	29.9±6.8	26.3±8.3	28.7±7.5
FIM 利得 (点)	25.7±12.2	21.2±13.0	24.2±12.6
運動項目 (点)	22.6±12.5	17.1±9.9	20.8±12.0
認知項目 (点)	3.0±3.0	4.1±4.1	3.4±3.4
FIM 効率 (点/日)	0.43±0.43	0.39±0.34	0.42±0.40
自宅復帰率 (%)	69.6	54.5	64.7

む) 率が 13.1%であることを考えても、脳腫瘍患者の転院率はかなり高率といえる。

特に、合併症として、けいれん発作は患者の意欲や訓練の進行や転倒リスクにも悪影響を与える。髄膜腫でけいれんを伴うことは多く⁹⁾、傍矢状洞髄膜腫では 43%に合併するという報告もある¹⁴⁾。

重積例で急性期病院へ転院すると、リハビリテーション治療が一時中断してしまう。

4. 脳腫瘍の進行と画像検査

悪性度の高い病型であれば、再発や急速な進行により予後に重要な影響を及ぼす危険があるが、それらを予測する優れた方法はない。神経症状の悪化や ADL の変化を見逃さないことがもちろん重要ではあるが、症状の変化が現れたときには、すでに病巣が拡大している、もしくは症状が現れても通常の CT 検査では転移巣が確認できない可能性が

ある。

転移性脳腫瘍の診断においては、造影 MRI が優れた感度を示す¹⁵⁾とされるが、造影 CT や MRI 検査ができない回復期リハビリテーション病棟のほうに現実には多い。これらの点からも、画像検査を急性期病院と定期的に計画するなどの密な連携が必要となる。

5. 腫瘍病型や治療経過から

リハビリテーション治療の goal をどう予測するか

本調査の術後から入院までの日数は 36.2±14.4 日、入院日数は 82.1±42.3 日、FIM の入院時総点は 76.9±20.7 点、退院時総点は 101.1±25.2、FIM 効率は 0.42±0.40 と有意な FIM の向上を認め (p < 0.0001)、自宅復帰率は 64.7 %であった。前述の回復期リハビリテーション病棟の報告¹¹⁾の同項

目では、それぞれ報告なし、 75.2 ± 38.4 日、 85.9 ± 26.6 点、 93.1 ± 26.6 点、 0.1 ± 0.1 、自宅復帰率 67.5%であったが、患者背景や、全国的に発症後期間や入院期間が年々短縮している時代背景の相違を考えると、単純な比較は困難である。いずれにせよ、入院リハビリテーション診療は脳血管疾患と同等に有効といえ、麻痺、嚥下障害、言語障害、高次脳機能障害など症状に合わせて行っていくのがよい。

また、良性腫瘍群 (WHO grade I) 23 例と悪性腫瘍群 (WHO grade II～IV) 11 例の比較では、入院時 FIM、退院時 FIM、FIM 利得とも悪性腫瘍群はより低い値であったが、全体として統計学的な有意差は認めなかった。本調査から、腫瘍病型や悪性度を考慮して goal の予測をする必要があるといえるが、良性・悪性の両者とも機能はそれぞれ改善しているため、脳血管疾患と同様、まずは入院時の状態で予後を予測するのが適切だと思われる。

一方、化学療法や放射線治療を実施すべき時期によっては回復期の入院リハビリテーション治療期間が限定されてしまい、この点では腫瘍病型や悪性度を考慮する必要がある。脳腫瘍は進行性の病態であり、追加の化学・放射線療法が必要となることで入院期間も長く、ストレスや不安の増悪が起きやすく、心理的な介入が強く推奨されている。しかし、当院のデータをみると、入院期間は必ずしも長くない。転移性脳腫瘍など、悪性度の高い進行性の脳腫瘍も含まれているため、リハビリテーション診療計画の立案にあたり、機能的予後や生命予後を十分に考慮して、退院後の支援も早期に整え、早期の退院をめざした目標設定が行われた例が多いと推測される。

6. 退院後のサービス

—介護保険対象外の人は？

回復期リハビリテーション診療が終了した後の

支援体制についても課題が残る。当院では、34 例中 15 例 (44.1%) が 65 歳未満であった。65 歳未満で介護保険が使用できる特定疾病の選定基準の考え方として、がんにおいては「医師が一般に認められている医学的知見に基づき回復の見込みがない状態に至ったと判断したものに限る」とされており¹⁶⁾、末期がんが対象となるため回復期の対象となる ADL の改善が期待できる脳腫瘍患者に適応されることはほとんどない。

退院時期によっては身体障害者手帳、精神障害者保険福祉手帳の申請や、その後の金銭的負担の軽減のため傷病手当金から症状固定後の障害年金への移行や雇用保険の延長、通院が必要なてんかんや高次脳機能障害などで自立支援医療の利用の案内など、適切な支援の案内も必要と考えられる。

7. 悪性腫瘍の退院後の問題点

—放射線治療と高次脳機能障害

今回、退院後の機能・生命予後などの追跡調査はしていないが、WHO grade II では 5 年生存率が 76.9～91.9%¹⁷⁾、20 年生存率は 20%程度¹⁸⁾と報告されている。

また、放射線治療後の高次脳機能障害が、近年問題視されている。Klein ら¹⁹⁾は放射線治療を受けた low-grade glioma 195 例のうち、平均 6 年の経過観察期間で 66 例 (34%) に認知機能の低下を認め、再発を認めなかった 65 例について放射線治療の有無で比較すると、施行群では注意機能、遂行機能、情報処理速度において有意な低下が認められたことを報告した。この 65 例の ADL は保たれており、このうち 62 例は自立した生活を送っていた¹⁹⁾。この結果から放射線治療を行った長期経過後に高次脳機能障害が生じた可能性が示唆されている²⁰⁾。

症例提示

69歳男性。X-14年に傍矢状静脈洞の髄膜腫（WHO grade I）に対して開頭摘出術が行われた。X-1年に両下肢の脱力が出現し、頭部MRI検査で両半球にまたがる傍矢状静脈洞に6cm大、また左前頭葉外側に2cm大の髄膜腫の再発を認めた。左側の傍矢状静脈洞髄膜腫の開頭摘出術後21日目に当院へ転院となった。入院時、左下肢優位の両側麻痺（Brunnstrom recovery stage [BRS]：左上肢Ⅵ-左手指Ⅵ-左下肢Ⅳ，右下肢Ⅳ）が残存し、FIM合計74点（身体43点・認知31点）で屋内歩行とADLの自立と自宅退院を目標にリハビリテーション治療を開始した。入院30日目（以下、初回入院からの日数）から連日左下肢の焦点性運動発作が出現し、抗てんかん薬の増量により軽快したが、脳浮腫の増悪などもあり精査目的に34日目に急性期病院に転院した（FIM合計94点：身体63点・認知31点）。43日目に再入院したが、61日目に再度部分発作が出現し、頭部CTで残存腫瘍増大や浮腫増強を認め67日目に急性期病院へ転院した（FIM合計96点：身体63点・認知33点）。73日目に今度は右側の傍矢状静脈洞髄膜腫腫瘍に対する開頭摘出術が行われ、95日目に当院へ転院した。病理検査ではatypical meningioma（WHO grade II）のため術後の創状態の安定後に放射線治療実施の方針となり、それまで当院で入院リハビリテーション治療を行った。再々入院時には左下肢麻痺は増悪（BRS：左上肢Ⅵ-左手指Ⅵ-左下肢Ⅱ，右下肢Ⅳ）し、ADLは低下していた（FIM合計71点：身体42点・認知29点）。140日目に急性期病院へ転院し残存腫瘍に対する放射線治療を行い、193日目に再入院した（FIM合計66点：身体37点・認知29点）。その後も散発的にけいれん発作に対して抗てんかん薬の増量や負荷量の調整などで対応したが、発作への恐怖や疲労感

で訓練にも消極的になり、残存腫瘍のフォローのために238日目に紹介病院へ転院し（FIM合計72点：身体41点・認知31点）、その後、介護老人保健施設に入所となった。

初回入院時のFIM利得は22、FIM効率0.43と当院の脳腫瘍患者の平均と同等レベルの成績であったが、再入院後のFIM利得は6、FIM効率0.07と著明に増悪した。多発する髄膜腫に対して2度の開頭摘出術と追加の放射線治療を行ったことに加え、コントロール不良の下肢のけいれん発作が頻発した。脳腫瘍の増悪や再発、合併症は身体・認知機能低下をもたらすことに加え心理的な落ち込みは大きく、心理療法や心理学的サポートは重要である。特に、悪性度の高い症例では緩和的リハビリテーションを見据えた維持的リハビリテーションへ修正する必要がある。

また、本症例では合併症（けいれん）の出現により腫瘍の増悪や再発が疑われたが、転移性脳腫瘍を含め、造影CTやMRI検査でなければ確認できない可能性がある。さらに、放射線治療で時間を要しても起算は手術日であるためリハビリテーション治療日数が十分に確保できない場合もある。追加治療や合併症管理、適切な画像検査のために急性期病院との密な連携を要した。

まとめ

脳腫瘍患者に対するリハビリテーション診療の役割や効果は重要であると認識されているが、医学的管理に限界がある回復期リハビリテーション診療における入院管理の検討は不十分である。機能的予後や生命予後を考慮した入院リハビリテーション診療だけでなく、検査や合併症管理、後療法を行う場合の日数マネジメント、さらには退院後に利用できるサービスの検討など、急性期病院と退院後支援を含めた包括的なリハビリテーション診療体制の構築が望まれる。

文 献

- 1) 太田富雄 総編集, 川原信隆, 野崎和彦, 吉峰俊樹, 若林俊彦 編: 脳神経外科学改訂 12 版. 金芳堂, 京都, 2016
- 2) Khan F, Amatya B, Drummond K, Galea M: Effectiveness of integrated multidisciplinary rehabilitation in primary brain cancer survivors in an Australian community cohort: a controlled clinical trial. *J Rehabil Med* 2014; **46**: 754-760
- 3) Nakamura H, Makino K, Yano S, Kuratsu J: Kumamoto Brain Tumor Research Group: Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan—20-year study. *Int J Clin Oncol* 2011; **16**: 314-321
- 4) Takashima N, Arima H, Kita Y, Fujii T, Miyamatsu N, Komori M, Sugimoto Y, Nagata S, Miura K, Nozaki K: Incidence, Management and short-term outcome of stroke in a general population of 1.4 million Japanese - Shiga Stroke Registry. *Circ J* 2017; **81**: 1636-1646
- 5) 岡本隆嗣: 回復期リハビリテーション病棟で対応が必要な高次脳機能障害の理解とアプローチ. *Monthly Book Medical Rehabilitation* 2016; **192**: 1-10
- 6) Kim WJ, Novotna K, Amatya B, Khan F: Clinical practice guidelines for the management of brain tumours: A rehabilitation perspective. *J Rehabil Med* 2019; **51**: 89-96
- 7) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Improving outcomes for people with brain and other CNS tumours: the manual. National Collaborating Centre for Cancer, London, 2006
- 8) Australian Cancer Network - Adult Brain Tumour Guidelines Working Party: Clinical Practice Guidelines for the management of adult gliomas: astrocytomas and oligodendrogliomas. Sydney Cancer Council Australia, Australian Cancer Network and Clinical Oncological Society of Australia Inc., Sydney, 2009
- 9) 日本リハビリテーション医学会 がんのリハビリテーション診療ガイドライン改訂委員会 編: がんのリハビリテーション診療ガイドライン第 2 版. 金原出版, 東京, 2019
- 10) 百瀬由佳, 小林一成: 脳腫瘍入院患者に対する早期リハビリテーションの効果. *Jpn J Rehabil Med* 2007; **44**: 745-750
- 11) 上久保 毅, 本田哲三, 宮野佐人: 原発性脳腫瘍入院患者の機能的帰結について. *リハビリテーション医学* 2005; **42**: 721-725
- 12) International Agency for Research on Cancer (WHO): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. World Health Organization, Geneva, 2016
- 13) O'Dell MW, Barr K, Spanier D, Warnick RE: Functional outcome of inpatient rehabilitation in persons with brain tumors. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; **79**: 1530-1534
- 14) Colli BO, Carlotti CG Jr, Assirati JA Jr, Dos Santos MB, Neder L, Dos Santos AC: Parasagittal meningiomas: follow-up review. *Surg Neurol* 2006; **66**: S20-27
- 15) Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K, Tominaga K: Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 1999; **115**: 714-719
- 16) 介護保険法施行令 平成 30 年 3 月 22 日公布 (平成 30 年政令第 57 号) 改正
- 17) Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008) 14th Edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2017; **57**: 9-102
- 18) Bauman G, Fisher B, Watling C, Cairncross JG, Macdonald D: Adult supratentorial low-grade glioma: long-term experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **75**: 1401-1407
- 19) Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, van der Ploeg HM, Grit J, Muller M, Postma TJ, Mooij JJ, Boerman RH, Beute GN, Ossenkoppele GJ, van Imhoff GW, Dekker AW, Jolles J, Slotman BJ, Struikmans H, Taphoorn MJ: Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002; **360**: 1361-1368
- 20) 大野 誠, 成田善孝: グレード 2・3 神経膠腫の治療のエビデンスと展望. *脳神経外科ジャーナル* 2018; **27**: 82-90