

加齢黄斑変性の分類と診断基準

高橋 寛二¹⁾, 石橋 達朗²⁾, 小椋祐一郎³⁾, 湯澤美都子⁴⁾

；厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループ

¹⁾関西医科大学眼科学教室, ²⁾九州大学大学院医学研究院眼科

³⁾名古屋市立大学大学院医学研究科視覚科学, ⁴⁾日本大学医学部眼科学教室

要 約

我が国の実情に即した加齢黄斑変性の新しい分類と診断基準を作成した。前駆病変として、1) 軟性ドルーゼン、2) 網膜色素上皮異常、加齢黄斑変性として、1) 滲出型加齢黄斑変性、2) 萎縮型加齢黄斑変性に分類し、滲出型加齢黄斑変性の特殊型として、①ポリープ状脈絡膜血管症、②網膜血管腫状増殖に分類した。診断基準には、1. 前駆病変、2. 滲出型加齢黄斑変性、3. 萎縮型加齢黄斑変性、4. 除外規定の4項目を設

け、滲出型加齢黄斑変性の主要所見として、①脈絡膜新生血管、②漿液性網膜色素上皮剝離、③出血性網膜色素上皮剝離、④線維性癍痕のいずれか1つを満たすものを確診例とした。(日眼会誌 112: 1076—1084, 2008)

キーワード：加齢黄斑変性、分類、診断基準、滲出型加齢黄斑変性、萎縮型加齢黄斑変性

Classification and Diagnostic Criteria of Age-related Macular Degeneration

Kanji Takahashi¹⁾, Tatsuro Ishibashi²⁾, Yuichiro Ogura³⁾ and Mitsuko Yuzawa⁴⁾

；Working group for establishing diagnostic criteria for age-related macular degeneration

¹⁾Department of Ophthalmology, Kansai Medical University

²⁾Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

³⁾Department of Ophthalmology and Visual Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

⁴⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, Nihon University

Abstract

New classification and diagnosis criteria of age-related macular degeneration in Japan are described. The prodromal stage is classified into 1) soft drusen and 2) retinal pigment epithelial abnormalities. Age-related macular degeneration is classified into 1) exudative age-related macular degeneration and 2) atrophic macular degeneration. As specific types of exudative age-related macular degeneration, ① polypoidal choroidal vasculopathy and ② retinal angiomatous proliferation are also included. Diagnostic criteria include 1) prodromal stage, 2) exudative age-related macular degeneration, 3) atrophic age-related macular degeneration, and 4) exclusion criteria. The diagnosis of exudative age-

related macular degeneration is certain when one of the following conditions is present: ① choroidal neovascularization, ② serous retinal pigment epithelial detachment, ③ hemorrhagic retinal pigment epithelial detachment, or ④ fibrotic scar in the macula.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 112: 1076—1084, 2008)

Key words: Age-related macular degeneration, Classification, Diagnostic criteria, Exudative age-related macular degeneration, Atrophic age-related macular degeneration

I 緒 言

近年、我が国では加齢黄斑変性の症例が増加し、疫学

調査が多く行われるとともに治療の選択肢も広がりつつある。しかし、疾患自体や所見についての解明が進み、類似所見を示す新しい疾患概念が出現してきたにもか

別刷請求先：573-1191 枚方市新町 2-3-1 関西医科大学眼科学教室 高橋 寛二

(平成 20 年 4 月 1 日受付, 平成 20 年 7 月 10 日改訂受理)

Reprint requests to: Kanji Takahashi, M.D. Department of Ophthalmology, Kansai Medical University, 2-3-1 Shinmachi, Hirakata-shi, Osaka 573-1191, Japan

(Received April 1, 2008 and accepted in revised form July 10, 2008)

ならず、その診断には、我が国では 1990 年に発表された暫定診断基準案があるのみで、現在の診療の実情に沿った分類と診断基準は確定されていない。そこで、我が国において一般眼科診療にも有用で、疫学調査や治療の選択の際にも広く用いられる普遍的な加齢黄斑変性の分類と診断基準の確立を目的として、厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班のワーキンググループにおいて加齢黄斑変性の分類と診断基準を作成した。

II 方 法

厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班内で加齢黄斑変性の専門家 4 名からなる加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループを結成し、2005 年 3 月 25 日以降、計 4 回の検討会を持ち、加齢黄斑変性の新しい分類と診断基準を作成した。分類および診断基準の策定にあたっては、国際的に最も広く用いられている The in-

ternational ARM epidemiological study group による international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration¹⁾を基盤として、我が国の加齢黄斑変性診療の実情に即した分類と診断基準を考案した。特に滲出型加齢黄斑変性の診断には確診例の基準を設けた。

III 結 果

1. 加齢黄斑変性の分類

策定された加齢黄斑変性の分類を表 1 に示す。加齢黄斑変性を前駆病変と加齢黄斑変性に大別し、前駆病変として 1) 軟性ドルーゼン、2) 網膜色素上皮異常の 2 項目をあげた。さらに、加齢黄斑変性を 1) 滲出型加齢黄斑変性、2) 萎縮型加齢黄斑変性に分類した。滲出型加齢黄斑変性の特殊型として、①ポリリーブ状脈絡膜血管症 (polypoidal choroidal vasculopathy : PCV) と ②網膜血管腫状増殖 (retinal angiomatous proliferation : RAP) を含むものとした。

2. 加齢黄斑変性の診断基準

加齢黄斑変性の診断基準と付記を表 2 に示す。診断基準では、年齢は 50 歳以上、中心窩を中心とする直径 6,000 μm 以内の領域に病変がみられると規定した (図 1)。診断基準の大項目として、1. 前駆病変、2. 滲出型加齢黄斑変性、3. 萎縮型加齢黄斑変性、4. 除外規定の 4 項目を設けた。

表 1 加齢黄斑変性の分類

1. 前駆病変	1) 軟性ドルーゼン 2) 網膜色素上皮異常
2. 加齢黄斑変性	1) 滲出型加齢黄斑変性* 2) 萎縮型加齢黄斑変性
* 滲出型加齢黄斑変性の特殊型	
① ポリリーブ状脈絡膜血管症	
② 網膜血管腫状増殖	

表 2 加齢黄斑変性の診断基準

年齢 50 歳以上の症例において、中心窩を中心とする直径 6,000 μm 以内の領域に以下の病変がみられる。	
1. 前駆病変	軟性ドルーゼン ^{*1} 、網膜色素上皮異常 ^{*2} が前駆病変として重要である。
2. 滲出型加齢黄斑変性	主要所見：以下の主要所見の少なくとも 1 つを満たすものを確診例とする。 ① 脈絡膜新生血管 ^{*3} ② 漿液性網膜色素上皮剝離 ^{*4} ③ 出血性網膜色素上皮剝離 ^{*5} ④ 線維性瘢痕 随伴所見：以下の所見を伴うことが多い。 ① 滲出性変化：網膜下灰白色斑 (網膜下フィブリン)、硬性白斑、網膜浮腫、漿液性網膜剝離 ② 網膜または網膜下出血
3. 萎縮型加齢黄斑変性	脈絡膜血管が透視できる網膜色素上皮の境界鮮明な地図状萎縮 ^{*6} を伴う。
4. 除外規定	近視、炎症性疾患、変性疾患、外傷などによる病変を除外する。
*1：軟性ドルーゼンは直径 63 μm 以上のものが 1 個以上みられれば有意とする。	
*2：網膜色素上皮異常とは網膜色素上皮の色素脱失、色素沈着、色素むら、小型の漿液性網膜色素上皮剝離 (直径 1 乳頭径未満) を指す。	
*3：脈絡膜新生血管は、検眼鏡所見または蛍光眼底造影によって診断する。 検眼鏡所見として、網膜下に灰白色または橙赤色隆起病巣を認める。 蛍光眼底造影はフルオレセイン蛍光眼底造影またはインドシアニングリーン蛍光眼底造影所見に基づく。	
*4：漿液性網膜色素上皮剝離は、直径 1 乳頭径以上のもので、脈絡膜新生血管を伴わないものも含める。	
*5：出血性網膜色素上皮剝離は大きさを問わない。	
*6：網膜色素上皮の地図状萎縮は大きさを問わない。	

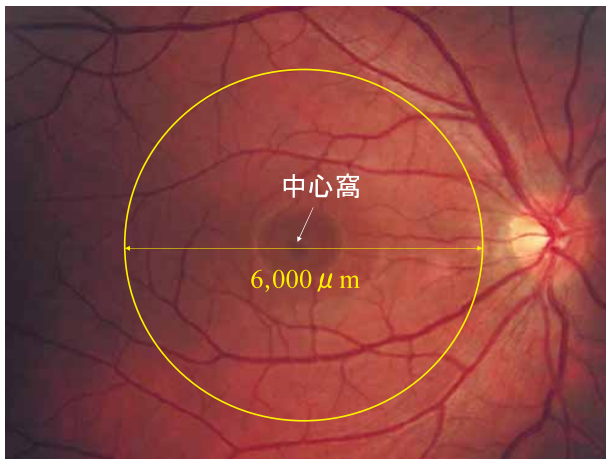


図 1 病変の存在範囲.

中心窩を中心として直径 6,000 μm の領域に病変がみられるものと規定した.

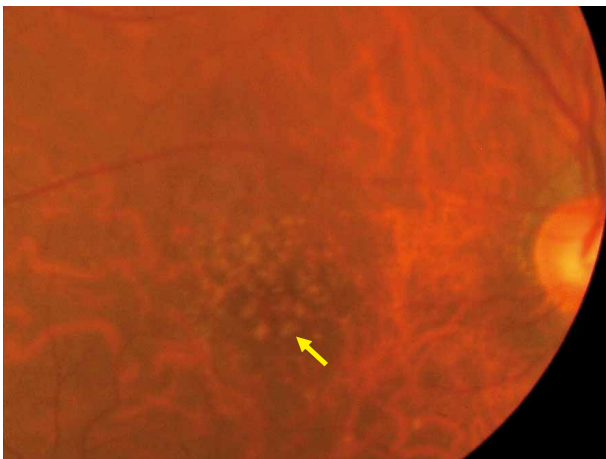


図 2 前駆病変としての軟性ドレーゼン.

直径 63 μm 以上のもの (矢印) が 1 個以上みられれば有意とする.

1) 前駆病変

軟性ドレーゼンについては、直径 63 μm 以上のものが 1 個以上みられれば有意とするとした(図 2). また、網膜色素上皮異常については、網膜色素上皮の色素脱失(図 3a)、色素沈着(図 3b)、色素むら、小型の漿液性網膜色素上皮剝離(直径 1 乳頭径未満、図 3c, d)を指すものとした.

2) 滲出型加齢黄斑変性

滲出型加齢黄斑変性の主要所見として、① 脈絡膜新生血管(図 4, 5, 6)、② 漿液性網膜色素上皮剝離(図 7)、③ 出血性網膜色素上皮剝離(図 8)、④ 線維性瘢痕(図 9)の 4 項目をあげ、この中から少なくとも 1 項目を満たすものを確診例とした. なお、脈絡膜新生血管は検眼鏡所見または蛍光眼底造影によって診断し、検眼鏡所見として、網膜下に灰白色または橙赤色隆起病巣を認めるもの(図 4)、蛍光眼底造影はフルオレセイン蛍光眼底造影(FA)またはインドシアニングリーン蛍光眼底造影

(IA)に基づくものとした(図 5, 6). さらに漿液性網膜色素上皮剝離は、直径 1 乳頭径以上のもので、脈絡膜新生血管を伴わないものも含めると規定した(図 7). 一方、出血性網膜色素上皮剝離は大きさを問わないとした(図 8). また、随伴所見として、網膜下灰白色斑(網膜下フィブリン)、硬性白斑、網膜浮腫、漿液性網膜剝離をまとめて滲出性変化とし(図 10)、網膜または網膜下出血(図 11)を新生血管に伴う二次的な所見として随伴所見の 1 項目とした.

3) 萎縮型加齢黄斑変性

萎縮型加齢黄斑変性として脈絡膜血管が透見できる網膜色素上皮の境界鮮明な地図状萎縮がみられるものとし、萎縮巣の大きさは問わないこととした(図 12).

4) 除外規定

除外規定として、脈絡膜新生血管が発生する可能性がある他の疾患、すなわち強度近視、炎症性疾患、変性疾患、外傷などによる病変を除外するものとした(図 13).

IV 考 按

加齢黄斑変性は高齢者の社会的失明を来す疾患であり、人口の高齢化に伴って我が国でも増加傾向にある. このため、疫学研究、正確な診断と治療がますます重要となってきた. 加齢黄斑変性の診断については、近年、新しい疾患概念が加わり、それらを含んだ分類が定着しつつある. しかし、我が国では診療にあたって慣用的に用いている診断名は存在するが、明文化された診断基準はない. 特に、黄斑部に脈絡膜新生血管を来す滲出型加齢黄斑変性は、古くは老人性円板状黄斑変性症と呼ばれ、難治性疾患として 20 年以上にわたって厚生省(現・厚生労働省)特定疾患網膜脈絡膜(・視神経)萎縮症調査研究班の主な研究対象疾患となっている. その診断基準については、1992 年に松井、宇山、湯沢²⁾によって診断の手引きが作成され、眼底での主所見をもとに病型を分類する暫定基準案が示された. しかし、この暫定診断基準は現状に即しておらず、一般に用いられなくなった. 一方、欧米では、1995 年、The international ARM epidemiological study group の Bird ら¹⁾によって加齢黄斑症と加齢黄斑変性に関する国際分類が発表され、この分類は我が国にも和文化的に、主として疫学研究において導入されてきた. しかし、この報告後にも、ポリープ状脈絡膜血管症(PCV)³⁾や網膜血管腫状増殖(RAP)⁴⁾といった新しい疾患概念が出現し、これらの疾患をどのように位置づけて診断するかが難しくなった. 一方、PCV、RAP の疾患概念を生み出した Yannuzzi ら⁵⁾は、これらの疾患を加齢黄斑変性の疾患概念の中にも含むものとしている. 今回の診断基準は、このような加齢黄斑変性の診断の現状を考慮したうえで、一般眼科医にも広く使用可能であり、また専門的な疫学研究、診断、治療法の検討にも使用できるものとして策定した.

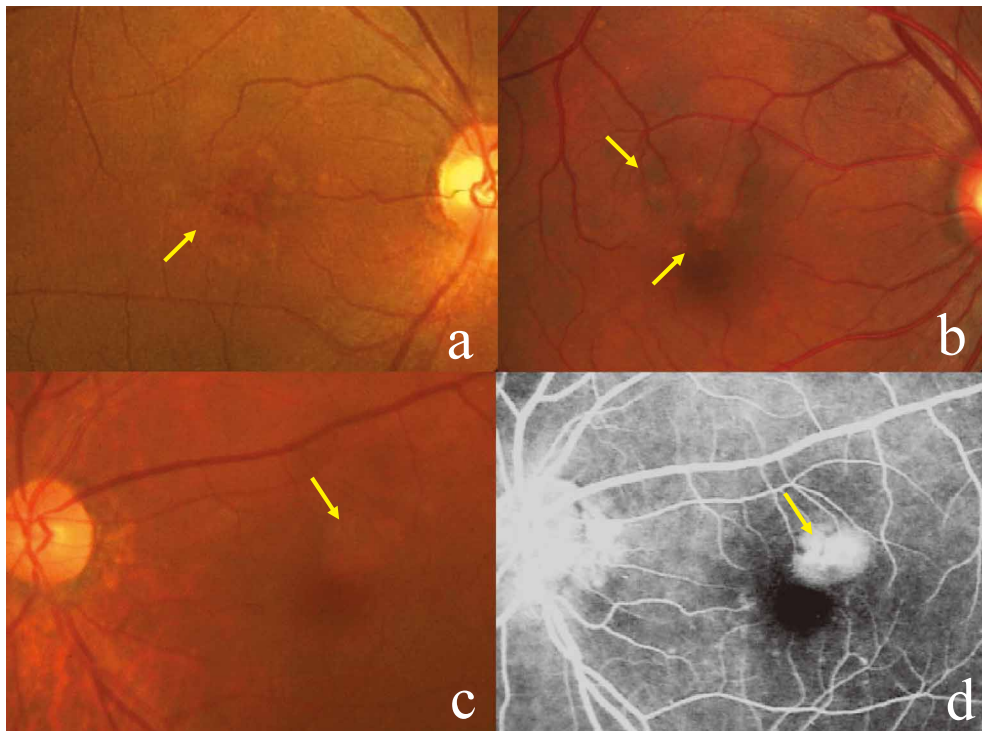


図 3 網膜色素上皮異常.

- a : 色素脱失：脈絡膜大血管が透見できない境界不鮮明な色素脱失を指す(矢印).
- b : 色素沈着：網膜下で色素が局所的に増加した状態を指す(矢印).
- c : 小型の漿液性網膜色素上皮剝離：大きさ直径 1 乳頭径未満のものを指す(矢印).
- d : c と同一眼のフルオレセイン蛍光眼底造影(FA)：境界鮮明で均一な過蛍光を示す.

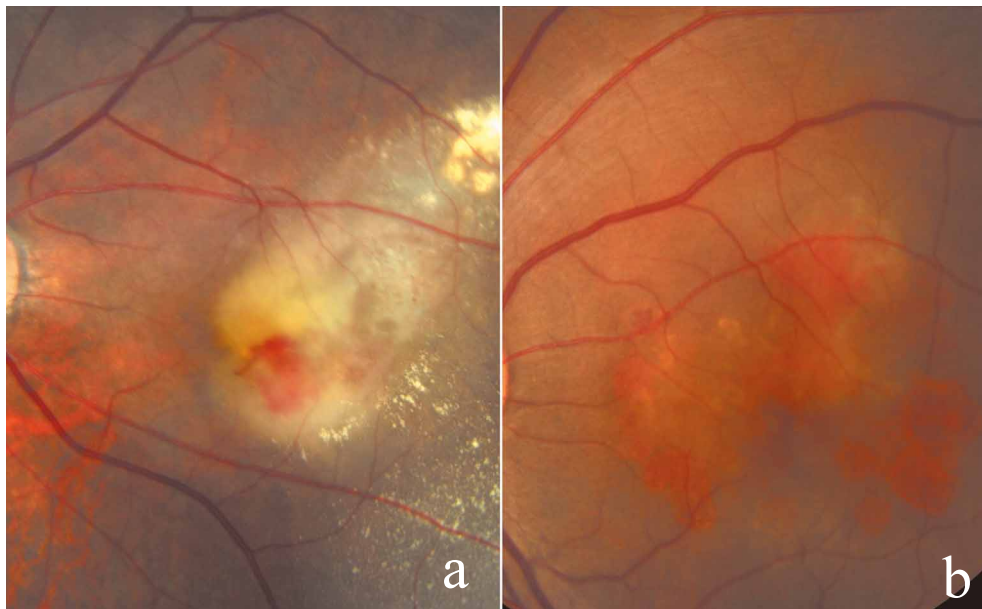


図 4 脈絡膜新生血管の検眼鏡所見.

a は網膜下の灰白色隆起病巣, b は橙赤色隆起病巣を示す.

方法の項で述べたように、本診断基準の基盤をなしているのは、The international ARM epidemiological study group による international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration¹⁾である。この分類では、ドルー

ゼン、網膜色素上皮異常の前駆状態を early age-related maculopathy (早期加齢黄斑症)、滲出型加齢黄斑変性と萎縮型加齢黄斑変性を late age-related maculopathy (後期加齢黄斑症)と呼んでいるが、age-related maculopathy の名称は加齢黄斑変性と紛らわしく、用語上の混乱

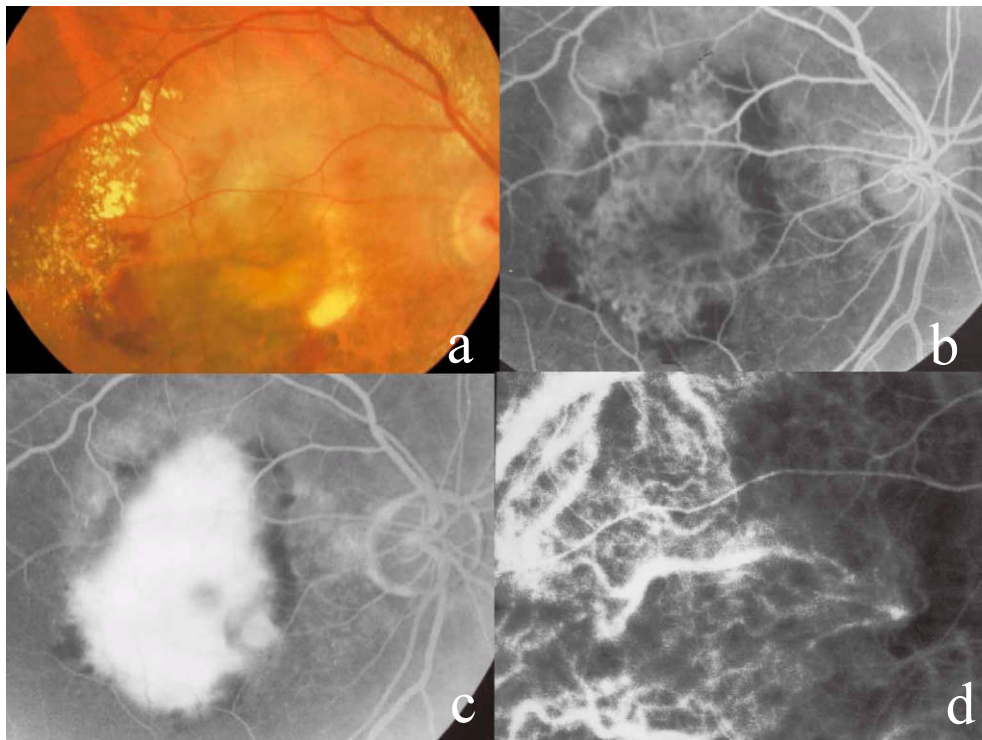


図 5 脈絡膜新生血管.

a : カラー眼底, b : FA 早期, c : FA 後期, d : インドシアニングリーン蛍光眼底造影(IA).
Classic 型脈絡膜新生血管が FA, IA で検出されている.

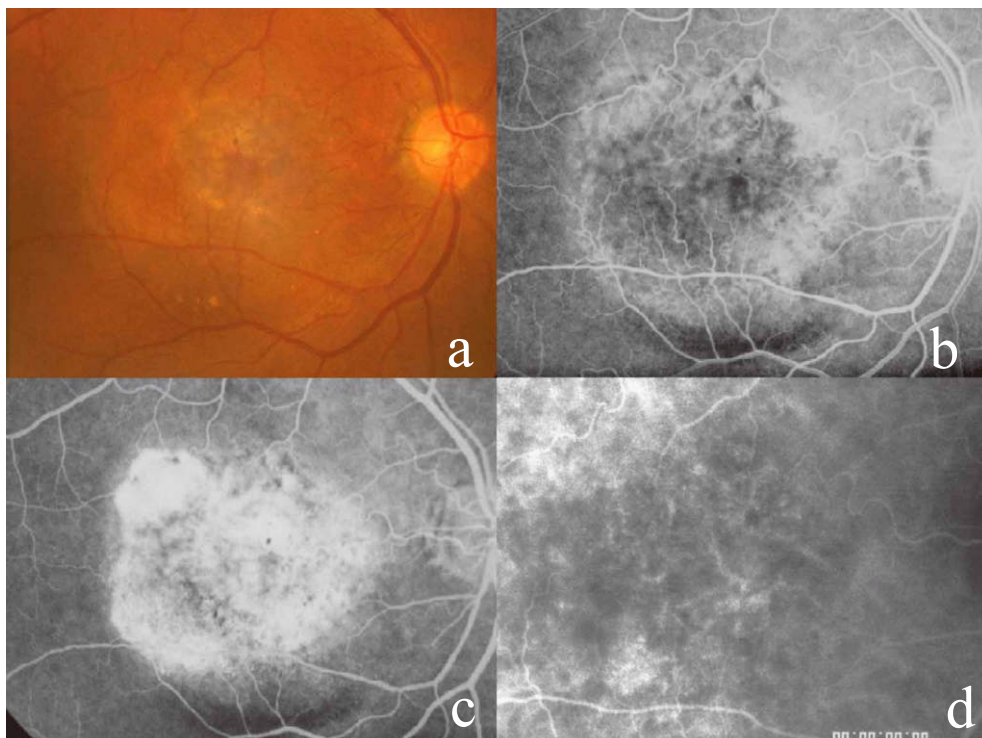


図 6 脈絡膜新生血管.

a : カラー眼底, b : FA 早期, c : FA 後期, d : IA.
Occult 型脈絡膜新生血管が FA と IA で検出されている.

を来すので本分類においては使用せず, 滲出型, 萎縮型を含めて加齢黄斑変性という名称で総括し, ドルーゼン, 網膜色素上皮異常は加齢黄斑変性の前駆病変とした.

本診断基準では, 加齢黄斑変性の年齢規定を 50 歳以上, 病変の存在領域を中心窩を中心とする直径 6,000 μm 以内の領域と規定した. 年齢については, 近年の加

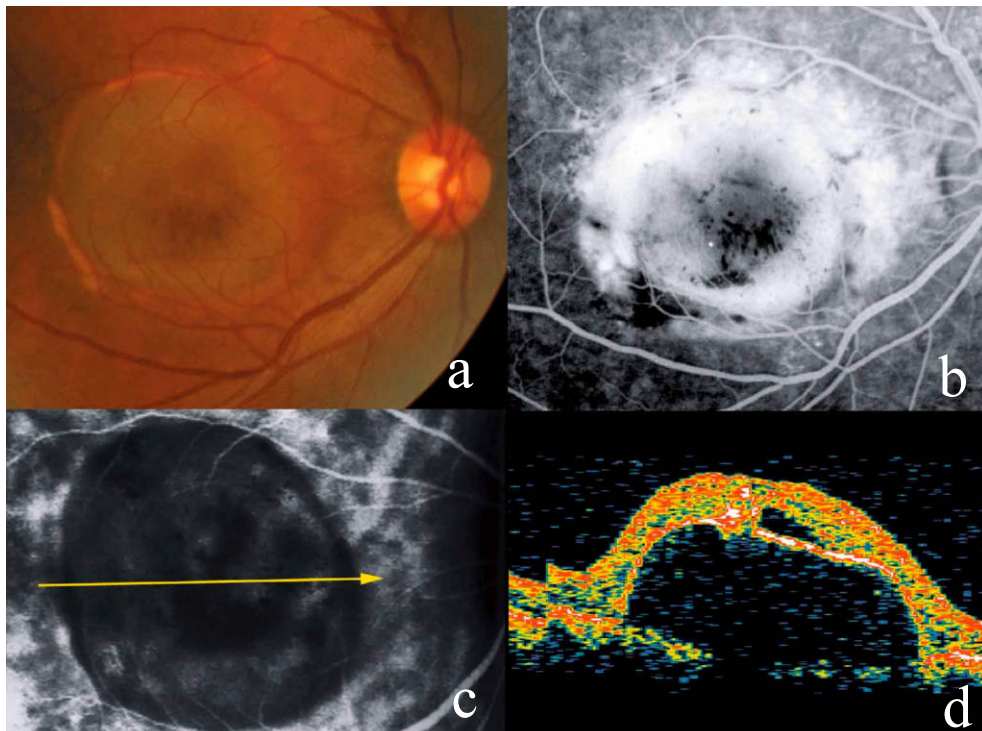


図 7 漿液性網膜色素上皮剥離.

a: カラー眼底, b: FA, c: IA, d: 光干渉断層計.

大きさ直径 1 乳頭径以上で脈絡膜新生血管を伴わないものは滲出型加齢黄斑変性の主要所見としてよい.

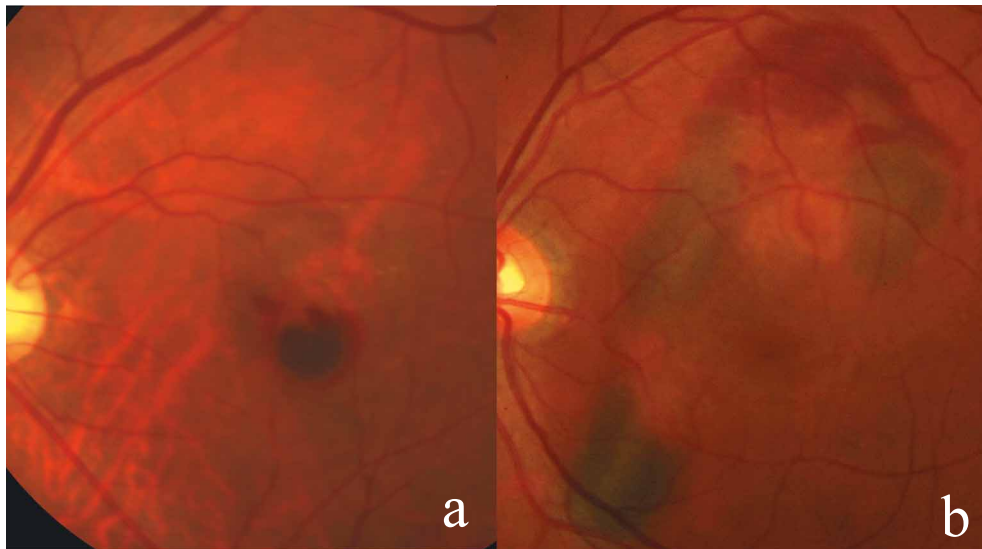


図 8 出血性網膜色素上皮剥離.

a: 小さいもの, b: 広範囲のもの.

大きさを問わず滲出型加齢黄斑変性の主要所見としてよい.

加齢黄斑変性の疫学研究では、55 歳以上、60 歳以上などさまざまな基準があるが、先に述べた国際分類が 50 歳以上を基準としており、我が国において最も先駆的な疫学研究である久山町スタディにおいても 50 歳以上を基準としている⁶⁾ので 50 歳以上と規定した。また、黄斑部の解剖学的名称として、国際分類¹⁾では直径 3,000 μm の部位を inner macula, 直径 6,000 μm の部位を outer

macula と呼んでいる。直径 3,000 μm では視神経乳頭近傍の領域に生じた病変を持つ症例が加齢黄斑変性に含まれなくなるため、直径 6,000 μm (4 乳頭径大) の領域内に病変があるものと規定した。

前駆病変としての軟性ドルーゼンの診断については、乳頭縁での網膜静脈の根幹部の直径は 125 μm であり、その 1/2 を超える 63 μm 以上の大きさの軟性ドルーゼ

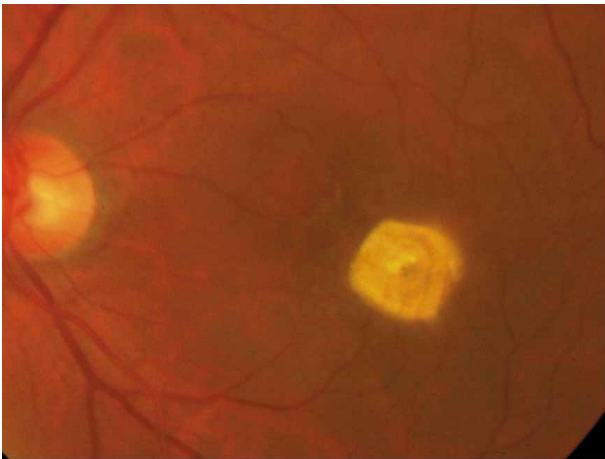


図 9 線維性瘢痕.

黄斑部線維性瘢痕は滲出型加齢黄斑変性の主要所見の一つである.

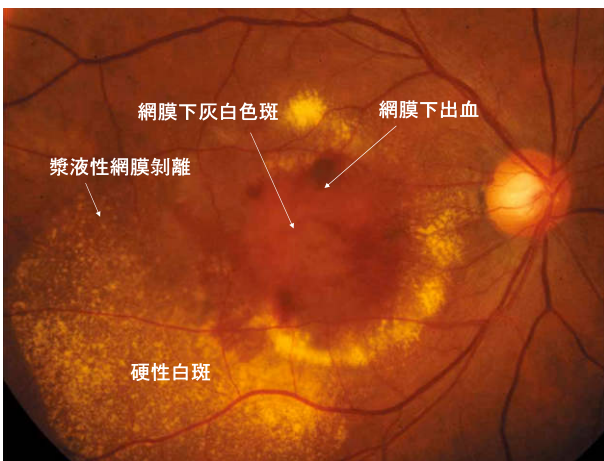


図 10 滲出性変化.

滲出型加齢黄斑変性には、随伴所見として網膜下灰白色斑、硬性白斑、漿液性網膜剝離などを伴うことが多い.

ンが1個以上みられれば前駆病変と診断するという規定を採用した. なお、軟性ドルーゼンはFAにおいて早期から後期まで拡大しない淡い過蛍光を示し、光干渉断層計(OCT)では、内部反射を伴う網膜色素上皮の扁平な隆起を示す.

一方、前駆病変である網膜色素上皮異常において、色素脱失は境界不鮮明であり、脈絡膜血管が透見できない比較的軽度な網膜色素上皮萎縮を指すとした. 色素沈着は網膜下に色素塊を伴わない網膜色素上皮の色素増加とした. 小型の漿液性網膜色素上皮剝離は、脈絡膜新生血管を伴わないもので、FAによって1乳頭径未満の均一な類円形過蛍光を示し、OCTでは色素上皮のドーム状隆起内に内部反射のみられない漿液成分を含むものである.

滲出型加齢黄斑変性の診断には、確診例の基準として脈絡膜新生血管、1乳頭径以上の漿液性網膜色素上皮剝離、出血性色素上皮剝離、線維性瘢痕の4項目を挙げ、このうち1つ以上がある場合を確診例とした. この4項目は、滲出型加齢黄斑変性の所見としていずれも特異度の高いものである⁷⁾.

脈絡膜新生血管は、黄斑部の滲出性変化の最も重要な原因となる所見であり、確診例の項目としては最も基本的な項目であるが、検眼鏡的または蛍光眼底造影のいずれでも診断を行えるようにした. すなわち、検眼鏡的には脈絡膜新生血管から析出したフィブリンを示す灰白色隆起病巣、あるいは網膜色素上皮下新生血管やポリープ状病巣を表す橙赤色隆起病巣⁸⁾を基準とした. 一方、蛍光眼底造影では、FAをもとにした分類として、脈絡膜新生血管は、造影早期から境界鮮明で旺盛な蛍光漏出を来す classic 型と造影早期には不鮮明で緩慢な蛍光漏出を来す occult 型がある⁹⁾が、今回の診断基準では、日常診療に有用な、なるべく簡単なものとするため、付記に

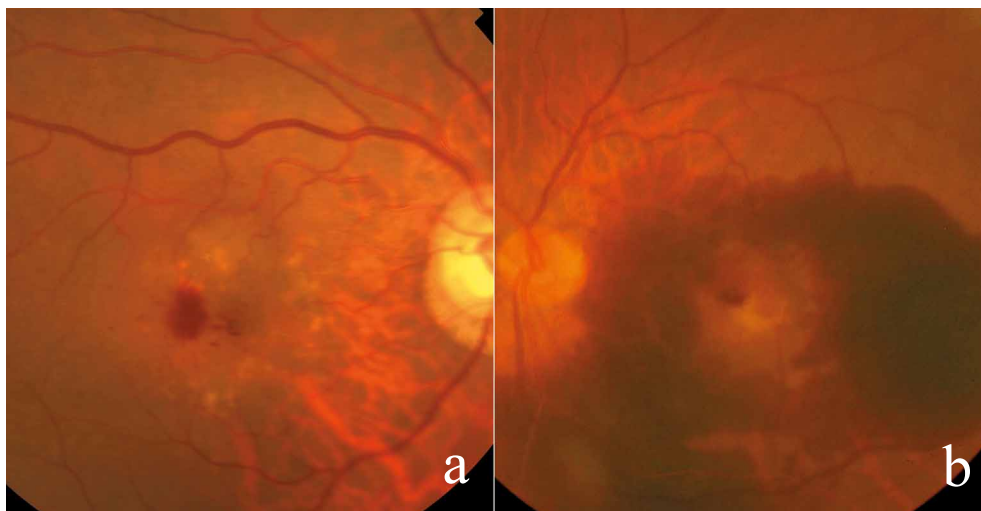


図 11 網膜または網膜下出血.

a: 網膜血管腫状増殖における網膜出血, b: 網膜下出血.

網膜または網膜下出血は滲出型加齢黄斑変性の随伴所見として扱う.

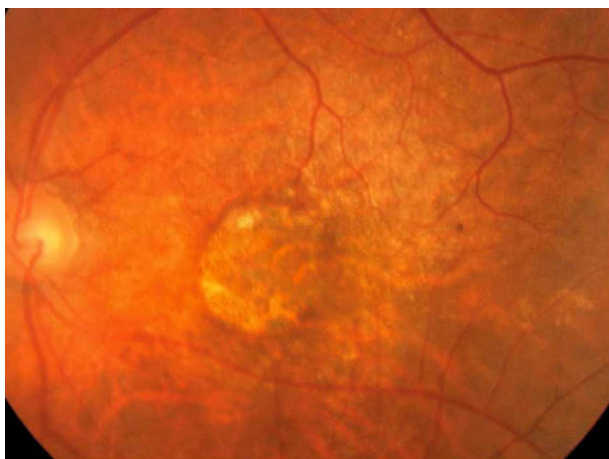


図 12 萎縮型加齢黄斑変性。

脈絡膜血管が透見できる網膜色素上皮の境界鮮明な萎縮を指す。その大きさは問わない。

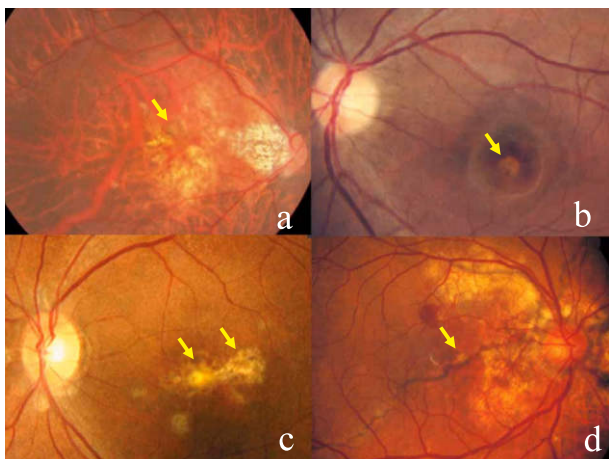


図 13 除外規定。

a：強度近視による血管新生黄斑症，b：特発性脈絡膜新生血管，c：点状脈絡膜内層症による血管新生黄斑症，d：網膜色素線条症による血管新生黄斑症。

近視，炎症性疾患，変性疾患，外傷などによる病変を除外する。矢印は脈絡膜新生血管。

その鑑別までは含めなかった。1 乳頭径以上の漿液性網膜色素上皮剝離については、脈絡膜新生血管を含まないものも滲出型加齢黄斑変性に含めた。この概念は、従来の脈絡膜新生血管を有する滲出型加齢黄斑変性の概念とは異なるので注意を要するが、脈絡膜新生血管がみられず網膜色素上皮への大量の液体貯留(滲出)を認める症例については、国際分類をはじめ、他の欧米の分類¹⁰⁾においても滲出型に含まれているので、滲出型に含めた。さらに、出血性網膜色素上皮剝離については、網膜色素上皮への出血として網膜色素上皮新生血管が生ずる加齢黄斑変性に特異的な所見であるので確診例の 1 項目とした。また、黄斑部の線維性瘢痕は、線維化を伴って瘢痕化した脈絡膜新生血管の特徴的所見として特異度が高く確診例の 1 項目とした。

他方、滲出性変化および網膜または網膜下出血は脈絡膜新生血管に伴って高頻度に見られる所見であるが、網膜静脈閉塞症や網膜細動脈瘤などの網膜血管疾患でもみられ、滲出型加齢黄斑変性でのみみられる所見ではない。そのため、特異度は高くないものとして随伴所見として取り扱った。

以上のような滲出型加齢黄斑変性に関する診断基準は、当グループ独自で考案したものである。すなわち、国際分類では neovascular AMD を現す特徴的所見として 1) 硬性白斑，2) 漿液性網膜剝離，3) 漿液性網膜色素上皮剝離，4) 出血性網膜色素上皮剝離，5) 網膜出血(網膜下，網膜内，硝子体下，硝子体内)，6) 瘢痕/グリア/線維組織を挙げている¹⁾が、この所見をそのまま用いたものではなく、当グループによる検討によって、より特異度の高い所見⁷⁾を取り上げて確診例の 4 項目とした。

なお、滲出型加齢黄斑変性の特殊型として分類した PCV に関しては、2005 年に作成されたポリープ状脈絡膜血管症の診断基準⁸⁾に準ずるものとした。RAP については、網膜内に新生血管を生じ、網膜血管との吻合、網膜下への進展、漿液性網膜色素上皮剝離の発生、脈絡膜新生血管との吻合を生ずる疾患であるが、その詳細については、Yannuzzi ら⁴⁾の原著にゆずる。

萎縮型加齢黄斑変性については、黄斑部の網膜色素上皮—脈絡膜毛細血管の萎縮が進み、その深層の太い脈絡膜血管が透見できる境界鮮明な地図状萎縮病巣を示すものとした。

さらに、鑑別診断として重要な、続発性に脈絡膜新生血管を生ずる疾患を除外する除外基準を設け、加齢以外の原因、すなわち強度近視，炎症(特発性脈絡膜新生血管，点状脈絡膜内層症など)，変性(網膜色素線条症，卵黄状黄斑変性など)，外傷などから続発性に脈絡膜新生血管を生ずる状態を除外する必要があることを規定した。

以上、一般眼科診療にも有用で普遍的な加齢黄斑変性の分類と診断基準を作成した。今後、本分類と診断基準が我が国で広く使用されることが期待される。

文 献

- 1) **The international ARM epidemiological study group** : An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 39 : 367—374, 1995.
- 2) 松井瑞夫，宇山昌延，湯沢美都子：老人性円板状黄斑変性症診断の手引き，厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班，平成 4 年，1992.
- 3) **Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B** : Idiopathic polypoidal choroidal neovascularization (PCV). *Retina* 10 : 1—8, 1990.

- 4) **Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al** : Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 21 : 416—434, 2001.
 - 5) **Yannuzzi LA** : 滲出型加齢黄斑変性の疾患概念の拡大. *臨眼* 59 : 312—325, 2005.
 - 6) **Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara T, Kubota T** : Prevalence of age-related maculopathy in a representative Japanese population : the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 85 : 1153—1157, 2001.
 - 7) 風戸陽子, 石原奈々恵, 湯沢美都子 : 加齢黄斑変性の診断基準に有用な黄斑所見, 厚生労働省難治性疾患克服事業, 網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班, 平成 17 年度研究報告書, 259—262, 2006.
 - 8) 日本ポリープ状脈絡膜血管症研究会 : ポリープ状脈絡膜血管症の診断基準. *日眼会誌* 109 : 417—427, 2005.
 - 9) **Macular Photocoagulation Study group** : subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 109 : 1242—1257, 1991.
 - 10) **Seddon JM, Sharma S, Adelman RA** : Evaluation of the clinical age-related maculopathy staging system. *Ophthalmology* 113 : 260—266, 2006.
-