

Find AF —心房細動患者を発見する取り組み—

岡部 慎一¹⁾ 佐藤 明善¹⁾ 田村 康夫¹⁾ 藤山 陽子¹⁾
 杉山 耕一¹⁾ 布施 仁智¹⁾ 鎌田 健一¹⁾

要旨：【目的】心原性脳塞栓症(CE)の主因である心房細動(AF)を，一般外来で積極的に発見する取り組みを行った．【方法】不規則脈波(irregular heart beat; IHB)検出機能付き自動血圧計(IHB 検出血圧計)を，外来患者の脈不整スクリーニングに使用した．2011年12月から2年間を調査期間とし，脈不整検出患者に対して心電図検査を行った．【結果】AF新規診断またはAF再確認により新規に抗凝固療法が検討・導入された患者は56人であった．外来患者の約0.2%にあたる．再来患者に多くAFが見逃されていたことが判明した．IHB 検出血圧計でも，25.7%でAFの脈不整を検知できなかった．【結論】一般外来において無症候性AFを発見し，抗凝固療法を開始できた．しかし，IHB 検出血圧計のみでは見逃しの可能性があるため，AF検知精度の高い機器開発も今後必要である．

Key words: asymptomatic atrial fibrillation, cardioembolic stroke, anticoagulant therapy, Find AF

はじめに

心房細動(AF)あるいは発作性心房細動(PAF)を有する患者は人口の高齢化とともに近年増加傾向にある．そのほとんどは非弁膜症性心房細動(NVAF)であり，転帰不良例が多い心原性脳塞栓症(CE)の主たる発症原因となっている．そのため，AFに起因するCEの発症を抑制することが望まれている¹⁾．したがって，AFを適切に管理するとともに，AFを発症早期に発見し，適切な治療を開始することが大切である．しかしながら，一般外来において，無症候性AFを発見できる体制にはなっていない．そこで，外来患者を対象に，既存の無症候性AFあるいは新規発症AFを積極的に発見する取り組みを行ったので，その意義と今後の課題について報告する．

対象と方法

当院外来および入院患者においてAFを早期発見する体制を「Find AF project」と称して，医師をはじめ，看護師や検査科スタッフへも周知し，種々の取り組みを行っている．今回は外来患者につき，外来看護師と協力し

て，AFの検知精度を高める方策を試行したものを報告する．調査期間は2011年12月から2013年11月までの2年間とした．当院は脳卒中急性期の疾患を扱うとともに，近隣住民の生活習慣病治療にあたるかかりつけ医としての役割も担っている．頭痛，めまいなどの訴えで初診となる患者のほか，外来通院患者の多くは脳卒中一次，二次予防投薬目的が多いが，MRIによる脳病変定期経過観察受診や生活習慣病の継続投薬治療患者も少なくない．今回の調査対象期間内外来受診実数25601人の平均年齢(mean±SD)は58.4±21.4歳，女性が53.4%であった．外来患者が診察前に必ず測定する自動血圧計を，不規則脈波(irregular heart beat; IHB)検出機能付きの機器(Heart Station MPV-5400 日本光電，以下，IHB 検出血圧計)に変更した．血圧測定中の脈間隔に，平均の脈間隔から±25%以上差のある脈があった場合にIHBとして検出される．それを外来に2機設置した．この機器で脈不整を検出した患者あるいは医師・看護師の触診で脈不整と判断された患者に対して積極的に心電図検査を行った．これとは別に機器の精度を調べるために，2011年12月から2012年5月までの半年間で，AFあるいはPAFの診断ですでに抗凝固薬内服中の患者につき，IHB 検出血圧計と触診での脈不整の有無を調べた．新規発症AFが確認された患者および既知AFが再確認された抗凝固療法未施行患者については，循環器科へ紹介すると

¹⁾聖麗メモリアル病院

(2014年2月6日受付，2014年3月17日受理)

Table 1 心房細動が新規診断・再認識された患者 56 人の内訳

診療実人数に占める割合	0.2% (56 人 / 25601 人)
平均年齢(mean±SD, 歳)	75.8±8.2 (48~90)
男性 : 女性	36 : 20
新患 : 再患	10 : 46
過去に不整脈指摘	24 人 (43%)
CHADS ₂ スコア ≥2	84%
抗凝固療法開始	48 人 (86%)
NOAC : Warfarin	38 : 10

NOAC: Novel Oral Anticoagulant

Table 2 心房細動が新規診断・再認識された患者 56 人のリスク因子

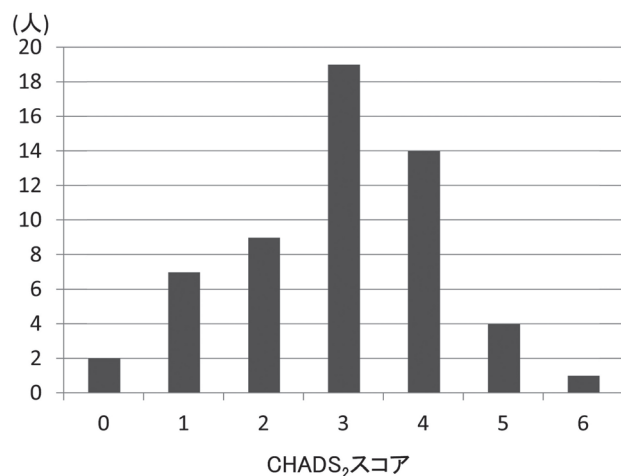
リスク	人数
心不全	10 (18%)
高血圧症	39 (70%)
年齢 (≥75)	37 (66%)
糖尿病	8 (14%)
TIA・脳梗塞	35 (63%)

Table 3 心房細動あるいは発作性心房細動で抗凝固薬内服中の患者 276 人の脈不整の検知状況

	IHB (+)	IHB (-)
触診不整 (+)	153 (55.4%)	71 (25.7%)
触診不整 (-)	12 (4.3%)	26 (9.4%)

IHB: irregular heart beat (脈不整検知機能付き自動血圧計による判定)

IHB(-)で触診不整(+)の25.7%は、IHB 検出血圧計で心房細動を検知できない例である。

**Fig. 1** CHADS₂ スコアの分布CHADS₂ スコア 3 点が最も多く、2 点以上が 84% をしめる。

ともに、原則的に CHADS₂ スコア 2 点以上で抗凝固療法を開始した。CE 発症で外来受診した患者は除外した。

結 果

調査期間 2 年間に AF 新規診断あるいは AF 再確認により新規に抗凝固療法が検討・導入された AF 患者は 56 人であった (Table 1)。このうち IHB 検出血圧計および触診で脈不整であったものが 50 人、触診で不整と判断されたが、IHB 検出血圧計では検出されなかったものが 6 人であった。この期間における外来診療実人数は、25601 人なので、その約 0.2% に AF が発見・再認識されたことになる。56 人の平均年齢は 75.8±8.2 歳 (48~90 歳) で高齢者が多い。男性 : 女性は 36 : 20 であり、男性に多く発見された。新規受診患者 (新患) : 再来患者 (再患) では、10 : 46 と再患が極めて多い。過去に不整脈を指摘されたことがある患者が 24 人 (43%) であった。56 人中抗凝固療法が開始されたのは 48 人 (86%) であっ

た。このうち、新規経口抗凝固薬 (NOAC: Novel Oral Anticoagulant) が処方されたのは、48 人中 38 人 (79%) であった。56 人の CHADS₂ スコア分布は Fig. 1 に示す。CHADS₂ スコアの 2 点以上が 84% を占める。リスク因子の内訳をみると、高齢者が多く、脳梗塞・TIA 既往患者は 63% に及び、高血圧症は 70% に認めた (Table 2)。IHB 検出血圧計の精度調査を行った半年間では、この機器において、抗凝固薬内服中の慢性 AF 患者の 25.7% で AF の脈不整を検知できなかった。抗凝固療法中の 9.4% においては、IHB 検出血圧計、触診いずれも不整なしと判定され、PAF 患者と考えられた (Table 3)。

この取り組みにより新たに抗凝固療法が開始された AF 患者を 3 例提示する。

1) 78 歳、女性、左頭頂葉の散在性梗塞。入院時に AF ないため、アテローム性脳梗塞として、抗血小板剤が処方されていた。今回、調査開始後、IHB 検出血圧計で脈不整が検知され、心電図で AF が記録された。梗塞は左頭頂葉に散在性に認められており画像所見からは心原性も疑われる所見であった。CHADS₂ スコアは 4 点であった。

2) 73 歳、男性、くも膜下出血の開頭手術既往あり、外来で血圧管理中の患者。9 年前のくも膜下出血入院時、AF は記録されておらず、外来でも脈不整の訴えは

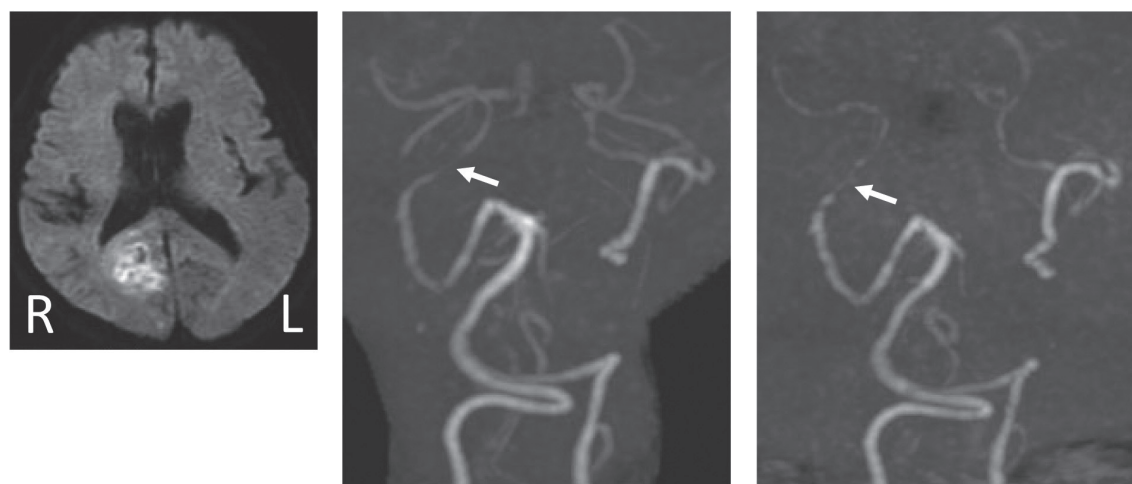


Fig. 2 血栓性脳梗塞の症例

A : 頭痛発症 4 日目の拡散強調 MRI. 右後頭葉に一部低信号域を混ざる高信号域を認める. 出血性梗塞と考えられた.

B : MRA では右後大脳動脈に狭窄を認める (矢印). 同部の血栓性閉塞が梗塞原因と考えられた.

C : 1 年後の MRA でも同部の狭窄は継続している (矢印). アテローム血栓性脳梗塞と診断を変更した.

A | B | C

なかった. 今回の調査中, IHB 検出血压計で脈不整あり, 心電図で AF が記録された. 循環器科を紹介し, 心機能を評価した後, 抗凝固療法を開始したが, アブレーション治療の予定となった. CHADS₂ スコアは 1 点であった.

3) 75 歳, 女性. 13 年前より高血圧で当院外来通院中の患者. IHB 検出血压計, 触診いずれも脈不整と判断されたため, 心電図を施行し AF 確定. それまで, 降圧剤は処方されていたが, 心電図検査はされていなかった. 循環器科へ紹介し抗凝固療法が開始された. CHADS₂ スコアは 2 点であった.

この取り組みに付随して, AF が記録されていないにもかかわらず, 抗凝固薬を内服している患者を 13 人発見することができた. 複数回にわたる外来受診の際に脈不整が検知されず, またホルター心電図でも AF は記録されなかった. 以下そのうちの 2 例を示す.

1) 69 歳, 男性. 右後頭葉梗塞で入院歴あり, この際 PAF が疑われ, ワルファリンが処方されていた. この調査期間に IHB 検出血压計では, 毎回脈不整がないため, 以前のカルテと画像を参照すると, 右後頭葉に出血性梗塞を認め (Fig. 2A), 再開通後の右後大脳動脈に狭窄所見あり (Fig. 2B), その狭窄は慢性期でも継続していた (Fig. 2C). アテローム血栓性梗塞として矛盾しない所見であった. ワルファリン開始から 2 年 10 カ月後にアスピリンへ変更した.

2) 63 歳, 男性. 右不全麻痺の一過性脳虚血発作 (TIA)

で入院となり, 心電図で AF の記録はないものの, 本人から発症前に脈不整の訴えがあり, 心原性 TIA と判断され, ワルファリンが処方されていた. 今回の調査により IHB 検出血压計で脈不整はなく, 3 回にわたるホルター心電図でも AF を認めず, ワルファリン内服から 4 年 3 カ月後, クロピドグレルに変更した.

これらの患者は, 抗凝固薬内服による食事制限や定期的な採血と薬剤用量調整の煩雑さから開放された.

考 察

生活習慣病を基礎疾患として加齢とともに発症してくる NVAf 患者の増加とともに, CE 患者は男女とも増加傾向にある²⁾. 近年 AF を有する患者は PAF も含めると 100 万人に達するといわれていることから, 決して少ない疾患ではなく, 将来的にも増加する予測がされている¹⁾. AF および PAF は CE の主な原因となることが問題である. その CE は脳梗塞の中でも最も重篤な病型であり, 1 年で約半数が死亡するといわれている³⁾. したがって, 予防が極めて重要な疾患であることは間違いない.

AF 患者は一般に動悸, 息切れ, 胸部苦悶, 倦怠感, めまいや失神などの症状を呈するが, 少なくとも 3 分の 1 では, 無症候性といわれている⁴⁾. 有症状患者は, 比較的容易に診断は可能であるが, 無症候の場合は, 定期健診での心電図検査で発見される以外, それを検知する機会は乏しいといわざるを得ない. 脳卒中の一次, 二次

予防を行っている当院外来においては、一般の発症頻度より多く AF が発症する可能性が高いにも関わらず、不整脈については関心が低かったといわざるを得ない。過去に当院外来通院患者が CE を発症し自院へ入院となることもあったため、その反省も込めて、今回の取り組みを開始した。

脳卒中データバンク 2009 では、NVAf を伴う脳梗塞発症前の治療状況をみると、ワルファリン服用率は 19.1% であり、半数で抗血栓療法がされていないと報告している⁵⁾。その他の報告でも、脳塞栓を発症している患者において、発症前の抗凝固療法が適切にされていないことが極めて多いとの指摘がある⁶⁻⁸⁾。AF がすでに指摘され、加療されている患者については、抗凝固薬内服での適正な脳塞栓予防が重要である。つまり、Care AF としての視点が問題となる。一方、AF が指摘されることなく、突然 CE を発症する患者の中には、不整脈が診断されずに見逃されている場合と AF 新規発症後早期に CE を突然起こす場合がある。つまり、このような患者達に対しては、AF を医療者側から積極的に発見していく Find AF という視点が必要なのではないかと考えている。ペースメーカー記録から無症候性 AF の存在を調べた報告でも、いくら問診や、心電図を熱心に記録しても、AF 発作の多くは見逃されているといわれている⁹⁾。さらに AF 発作は無症状であることが多いだけでなく、たとえ症状があってもそれが AF の発症に一致している保証はない¹⁰⁾。したがって、無症候 AF を検知するためには、スクリーニングに工夫を要することを意味している。

2012 年の欧州心臓病学会において発表された AF マネジメントのガイドライン¹¹⁾では、AF スクリーニングにつき「65 歳以上では、触診で脈をとり、不整があれば心電図をとる。これが脳卒中に先行する AF の発見に重要である」と述べ、スクリーニングの重要性について触れている。今回、AF 検知精度は高くはないが、簡易的な方法として、不整脈波を検知する血圧計を導入してスクリーニングを試みたところ、多くの無症候性 AF 患者を発見できた。一方、AF 不整があってもこの機器で不整と判断されない例が約 4 分の 1 あること、そして AF 以外の不整脈も多数検知されていることがわかった。実際、新たに AF が確認された 56 例中 6 例においては触診でのみ脈不整が確認されており、機器の偽陰性を示すものである。仕様上、脈間隔にあまり差のない AF の場合、IHB として検出されないことと、一つでも脈間隔が大きくずれる場合(心室性期外収縮など)でも不整と判断されるためである。AF スクリーニングに関する報告は

最近増えてきており、その方法については、触診をするもの¹²⁾、簡易心電計を使用するもの^{13,14)}、血圧計を使用するもの¹⁵⁾、あるいは、スマートフォンを応用する場合¹⁶⁾などさまざまである。それをまとめたレビュー¹⁷⁾によると、健診や一般の外来で 65 歳以上において、一回だけ脈を取るか心電図を取るだけで 1.4% に AF が新たに見つかる。しかもこうして見つかった AF 患者の 67% が高リスクである、と報告されている。血圧計を使用した報告では、当院での IHB 検出血圧計とは、不整判定のアルゴリズムが異なり、AF に関して感度、特異度ともに高くなっている¹⁵⁾。いずれの方法でも良いと思われるが、AF を発見する取り組みを多くの施設で施行されることが望まれる。さらに、効率よく、そして簡易的に AF を検知するシステムの開発が今後必要であろう。

2 年間で外来受診患者に発見された無症候性 AF 患者は約 0.2% であった。これは病院・クリニックにおいて、AF 検知の機会がなければ、少なくとも 0.2% は未治療の AF 患者がいると解釈するべきであろう。今回のような AF 探索の試みがなければ、これらの不整脈患者は抗凝固療法が適用されることなく、その発症リスクに応じて CE を発症していたのではないと思われる。該当患者の CHADS₂ スコア 2 点以上は 84% であり、CE 発症リスクは高いといえる。また、新患よりも再患で多く AF が発見されていた。つまり、当院では定期通院の再来患者で多くの AF を見逃していたことになるが、そればかりではなく、過去に記録された心電図に AF はなく、明らかに加齢により、新たに発症してきたと思われる患者も存在した。AF の新規発症率は 9.3 人/1000 人・年であり、男女とも加齢により新規発症率は上昇すると報告されているが¹⁸⁾、これは通院治療中の患者でも例外ではない。過去に AF 診断がなくても、頻回に外来でチェックしていくことは無症候性 AF 発見に有用である。心電図で多発性上室性期外収縮が記録された場合は AF に移行する不整脈として重要であり、定期的にホルター心電図など経過を追うことも、AF 早期発見に必要である¹⁹⁾。

脳梗塞病型分類のうち約 3 割を占める CE における治療ターゲットは他の病型の脳梗塞に比較して、絞りを狭く思われる。もちろんラクナ梗塞やアテローム血栓性梗塞の発症基盤となる生活習慣病は、CE においても重要な危険因子ではあるが、それに加えて AF の存在が決定的となる。しかしながら、AF が早期に診断され適切に治療されている患者は、それほど多くはなく、むしろ氷山の一角ではないかと考えられる。CE 患者増加はそれを裏付けている。今後、水面下に沈んだ無症候性

AF 患者、あるいは新規 AF 発症患者をいかに水面上へ引き上げ (Find AF)、適切な治療 (Care AF) につなげていくかが重要な点であると考えている。

2011 年 3 月よりトロンビンの直接阻害薬のダビガトランが使えるようになり、ワルファリンのみであった抗凝固療法の選択肢が増えた。その後、第 Xa 因子阻害薬であるリバーロキサバン、アピキサバンが相次いで発売された。これら NOAC の登場により、AF 患者における塞栓予防を目的とする抗凝固療法は、新しい時代に入ったといえる。一般にワルファリンよりも頭蓋内出血が軽減される利点がある。今回の取り組みで新規に抗凝固療法を開始した患者の 79% は NOAC 処方であった。このような状況下、抗凝固療法適応患者を塞栓症発症前に積極的に見つけていくことが必要となる。

今回の取り組みで、本来、抗凝固療法の適応と思われる患者が発見されたことは予想外であった。一旦抗凝固療法が開始されると、その適否を再考する機会は極めて乏しいといわざるを得ない。とくに内服開始から長年を経過して、診断当初の状況が不明確であるときには、抗血小板療法への変更はしがたい。よって、抗凝固療法開始は慎重にすべきであると同時に CE の病型診断が暫定である場合は、抗凝固療法中であっても、病型が確定するまで密に経過を追う必要がある。医療機関が変わるときには、その情報伝達も脳卒中地域連携による継続医療のために重要である。症例にあげた 2 例のように再検討により発症当初は CE の可能性が低いと判断されても、PAF が完全に否定された訳ではないので、引き続き脈不整の有無については定期的に経過をみていく必要があると思われる。

結 語

一般外来において無症候性 AF を発見し、抗凝固療法を開始できた。しかしながら、IHB 検出血压計のみでは不整なしと判定される場合も多く、見逃しの可能性がある。PAF については、さらに発見が難しいため、多くの機会に脈不整を検出できる体制が必要である。心音の聴診、脈の触診は有用ではあるが、外来で短時間に不整判定するには正確性に欠ける。簡易的に頻回測定が可能であり、AF 検知精度の高い機器開発が今後必要である。Find AF という言葉のもと、通院患者には未治療の無症候性 AF 患者がまぎれている可能性がある、あるいは、外来通院患者でも新規に AF を発症しているのだという意識づけを診療スタッフに行っていくことは重要である。これは、病院、クリニックレベルであるが、一般住民への啓蒙活動を、どのような体制で行っていくかも今

後検討されるべき課題である。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al: Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 137: 102–107, 2009
- 2) 荒木信夫, 大櫛陽一, 小林祥泰: 病型別・年代別頻度—欧米・アジアとの比較。小林祥泰編集: 脳卒中データバンク 2009。東京, 中山書店, 2009, pp 22–23
- 3) Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, et al: Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology* 66: 1539–1544, 2006
- 4) Savellieva I, Camm AJ: Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 4: 369–382, 2000
- 5) 福田 準, 大櫛陽一, 小林祥泰: 心房細動の年代別・性別頻度および発症前抗血栓薬服用頻度。小林祥泰編集: 脳卒中データバンク 2009。東京, 中山書店, 2009, pp 64–65
- 6) 田口芳治, 高嶋修太郎, 道具伸浩ら: 非弁膜症性心房細動に起因した心原性脳塞栓症発症時の抗血栓療法の状況に関する検討。脳卒中 33: 551–558, 2011
- 7) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, et al: Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 75: 1328–1333, 2011
- 8) Inoue H, Nozawa T, Okumura K, et al: Attitudes of Japanese cardiologists toward anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation and reasons for its underuse. *Circ J* 68: 417–421, 2004
- 9) Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, et al: Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 43: 47–52, 2004
- 10) Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, et al: Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 96: 1537–1541, 1997
- 11) Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33: 2719–2747, 2012
- 12) Sanmartín M, Fraguera Fraga F, Martín-Santos A, et al: A campaign for information and diagnosis of atrial fibrillation: “Pulse Week”. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 66: 34–38, 2013
- 13) Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, et al: Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 127: 930–937, 2013
- 14) Samol A, Masin M, Gellner R, et al: Prevalence of unknown atrial fibrillation in patients with risk factors. *Europace* 15: 657–662, 2013
- 15) Wiesel J, Fitzig L, Herschman Y, et al: Detection of atrial fibrillation using a modified microlife blood pressure monitor.

- Am J Hypertens 22: 848–852, 2009
- 16) Lau JK, Lowres N, Neubeck L, et al: iPhone ECG application for community screening to detect silent atrial fibrillation: a novel technology to prevent stroke. *Int J Cardiol* 165: 193–194, 2013
- 17) Lowres N, Neubeck L, Redfern J, et al: Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 110: 213–222, 2013
- 18) Iguchi Y, Kimura K, Shibasaki K, et al: Annual incidence of atrial fibrillation and related factors in adults. *Am J Cardiol* 106: 1129–1133, 2010
- 19) Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, et al: Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 121: 1904–1911, 2010

Abstract

Find AF —Efforts to find patients with atrial fibrillation—

Shinichi Okabe, M.D., Ph.D.,¹⁾ Akiyoshi Sato, M.D., Ph.D.,¹⁾ Yasuo Tamura, M.D.,¹⁾ Yoko Fujiyama, M.D.,¹⁾ Koichi Sugiyama, M.D., Ph.D.,¹⁾ Kiminori Fuse, M.D.,¹⁾ and Kenichi Kamata, M.D.¹⁾

¹⁾Seirei Memorial Hospital

Background and Purpose: Recently, the number of the patients having atrial fibrillation (AF) is increasing with aging of the population. We screened patients who come to the outpatient department of our hospital and tried to detect proactively patients with asymptomatic AF, which is the main cause of cardiogenic embolism (CE) in brain.

Methods: We build the system for early detection of asymptomatic AF. We called it “Find AF” project and publicized it to all the staffs in our hospital. To screen irregular pulse of outpatients before medical examination of the doctor, an automated sphygmomanometer with irregular heart beat (IHB) detection function (hereafter, IHB detection sphygmomanometer) was used. The investigation period spanned for 2 years, from December 2011 to November 2013. We performed electrocardiography on patients who had been detected as having irregular pulse.

Results: During these 2 years, the number of AF patients for whom anticoagulation treatment was considered/introduced was 56, including those who were newly diagnosed as AF and those who were having AF untreated. This figure amounts to 0.2% of all outpatients. AF was tended to overlook among patients who were visiting our hospital regularly. Irregular pulse of chronic AF was not detected in 25.7% of patients even with an IHB detection sphygmomanometer.

Conclusion: Through this effort, we could detect asymptomatic AF among outpatients and could start anticoagulation treatment to prevent CE. However, there are still possibilities of overlooking AF patients by simply using IHB detection sphygmomanometer. It will be necessary to develop an AF detection device with a higher precision.

Key words: asymptomatic atrial fibrillation, cardioembolic stroke, anticoagulant therapy, Find AF

(Jpn J Stroke 36: 403–408, 2014)