

TRAbとTSAbの変動を指標とした重症甲状腺眼症に対するステロイドパルス療法への放射性ヨウ素内用療法の影響について

Effects of radioactive iodine therapy on steroid pulse therapy in patients with severe thyroid eye disease : An evaluation based on changes in TSH receptor antibody and thyroid stimulating antibody levels

小笠原孝祐^{1*}・小野寺 賀¹

Kosuke OGASAWARA^{1*}・Tsuyoshi ONODERA¹

【要約】

目的：重症甲状腺眼症に対するステロイドパルス療法への放射性ヨウ素内用療法（以下；RI）の影響についてTRAb（TSH receptor antibody）とTSAb（thyroid stimulating antibody）の変動を指標として比較、検討を行うこと。

対象：過去13年間に当院を受診した甲状腺眼症患者は802名であり、ステロイドパルス療法を施行された重症例は45例であった。このうち、RI施行群15例、RI未施行群は30例であった。本稿では、ステロイドパルス治療後3ヵ月ごとに1年半以上TRAbとTSAbの測定が可能であった21例について、その経時的変動を比較、検討した。

結果：RI施行群ではRI未施行群に比しステロイドパルス療法開始時のTRAb、TSAbとも高値であり、臨床症状が軽減した場合においても長期にわたりTRAbよりもTSAbが低下しない傾向が示唆された。

結論：甲状腺眼症の経過観察の上では、臨床所見の経過とTRAbのみならず、TSAbについても経時的な測定を行い、その変動を評価することが重要であると考えられる。

【キーワード】 甲状腺眼症、ステロイドパルス療法、放射性ヨウ素内用療法、甲状腺刺激ホルモン受容体抗体、甲状腺刺激性抗体

【Abstract】

Purpose : To examine the effects of radioactive iodine (RI) therapy on steroid pulse therapy in patients with severe thyroid eye disease as indicators of TSH receptor antibody (TRAb) and thyroid stimulating antibody (TSAb) levels.

Methods : Of 802 patients with thyroid eye disease who visited our clinic in the past 13 years, 45 had severe disease and underwent steroid pulse therapy. They were divided into the RI therapy group (15 patients) and the non-RI therapy group (30 patients). Of these 45 patients, 21 whose TRAb and TSAb levels could be measured every 3 months for at least one and half years after steroid pulse therapy were included to evaluate their changes over time.

Results : TRAb and TSAb levels at the start of the steroid pulse therapy in the RI therapy group were higher than those in the non-RI therapy group. The data suggested that the decrease in the TSAb level tended to be smaller than that in the TRAb level for a long period even after clinical symptoms were alleviated.

Conclusions : Changes in TSAb, as well as TRAb over time, are important measures to evaluate along with changes in clinical findings during the follow-up period in patients with thyroid eye disease.

【Keywords】 Dysthyroid ophthalmopathy, Steroid pulse therapy, Radioactive iodine therapy, TSH receptor antibody, Thyroid stimulating antibody

緒言

甲状腺疾患の中で最も代表的な疾患はBasedow病であり、その最大の合併症は甲状腺眼症である。甲状腺眼症は眼のほぼ全ての部位に影響を及ぼす疾患であり、上眼瞼後退、瞼裂開大、眼瞼腫脹、結膜充血・浮腫、眼球突出、眼球運動障害、角膜障害、視神経障害などにより、外見上の問題のみならず視機能低下をきたす。重症例では失明に至ることもあり、quality of life(QOL)に大きく関与する。甲状腺眼症の発現機序としては、甲状腺刺激ホルモン thyroid stimulating hormone (TSH) 受容体に対する自己免疫機序が中心的役割を果たしていることが示唆されている¹⁻³⁾。

甲状腺眼症の症状、病態と治療に対する反応は多彩であり、重症例への対応に苦慮することは少なくない。甲状腺眼症の治療においては眼科医のみならず、内科医、外科医、放射線科医との連携が重要であるが、眼科開業医としての視点から甲状腺眼症の診療経験をまとめた論文は少ないと思われる。我々眼科医の役割は甲状腺眼症の早期発見と重症化の防止、さらには悪化した症例に対する有効な治療をできる限り行っていくことである。

本稿では、当院で経験した甲状腺眼症患者のうち European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) によるコンセンサス⁴⁾に基づく重症例、最重症例計45名について、放射性ヨウ素内用療法を受けた群(RI施行群)と受けなかった群(RI未施行群)に分け、副腎皮質ホルモン(ステロイド)パルス療法へのRI治療の影響について甲状腺自己抗体であるTRAb (TSH receptor antibody)とTSAb (thyroid stimulating antibody)の変動を指標として比較、検討を行ったので報告する。

対象および方法

対象は平成20年1月～令和2年12月31日までの13年間に当院を受診したBasedow病患者男性200名、女性724名、計924名(年齢10～94歳)のうち、NOSPECS分類⁵⁾による所見の判定を行い、甲状腺眼症と診断された802名である。これらの症例を放射性ヨウ素内用療法

(¹³¹I 13.5mci内用療法)を受けた群(RI施行群347名)と受けなかつた群(RI未施行群455名)の2群に分けた。そのうちステロイドパルス療法、放射線外照射療法、眼窩減圧術、甲状腺手術を受けた症例一覧を表1に示す。これらの比較項目のうちRI施行群とRI未施行群間で甲状腺手術以外は年齢的有意差を認めなかつた。なお、RI施行群のうち眼症の悪化を予防目的とするステロイドの内服療法は全例において行われていない。

ステロイドパルス療法の適応症例はEUGOGOによるコンセンサス⁴⁾に基づく重症～最重症の症例(以下；重篤例)である。その内訳はRI施行群15例、RI未施行群30例であり、それぞれの群の甲状腺眼症症例に対する比率は4.3%と6.6%であった。具体的な眼所見を表2にまとめた。ステロイドパルス療法は全身管理面の安全性を考慮し、全例総合病院である岩手県立中央病院または、岩手医科大学附属病院眼科に入院の上、施行された。具体的なステロイド投与量はメチルプレドニゾロン1,000mg/日を3日間点滴・静注し、これを1クールとして4日間休薬し、2クール施行することを原則とした。また、ステロイドパルス療法後、糖質コルチコイド薬内服療法を3～6ヵ月間漸減投与にて行った。1回の入院によるステロイドパルス療法を1セットとした場合、RI施行群では15例で19セット、RI未施行群では30例で34セットのステロイドパルス療法が施行された。ステロイドパルス療法を行った45例のうち、最初のステロイドパルス療法1セットを行った後3ヵ月ごとに1年半以上TRAbとTSAbの採血データが取得可能であったRI施行群6例(男性2名、女性4名、平均年齢48.5歳)、RI未施行群15例(男性5名、女性10名、平均年齢53.5歳)について経時的なTRAbとTSAbの変動を比較した。本研究におけるTRAbは第3世代(ヒトTSH受容体に対するモノクロナール抗体を指標としてTSH受容体への結合を定量測定する方法)の値を採用した。TSAbはcyclic AMP産生量の測定結果であるが、その測定法については第2世代、第3世代の方法に基づいている。統計学的有意差検定は、T検定およびMann-Whitney U検定ならびに一元配置分散分析法(Dunnett法)を用いた。

結果

甲状腺眼症重篤例の診断内容をRI施行群とRI未施行群で比較してみると、RI施行群では高眼圧症、圧迫性視神経症、外眼筋肥大、高度眼球突出症例の比率が高く、またRI未施行群では高眼圧症、外眼筋肥大例が多かつた。

1 医療法人小笠原眼科クリニック Ogasawara Eye Clinic

*別刷請求先：020-0114 岩手県盛岡市高松3-10-12
医療法人小笠原眼科クリニック 小笠原孝祐
(2021年11月16日受理)

表1 対象(計802名)

| | RI施行群 | | | | RI未施行群 | | | | p |
|------------|-------|-----|-----|-------------|--------|-----|-----|-------------|-------|
| | 男性 | 女性 | 計 | 平均年齢 | 男性 | 女性 | 計 | 平均年齢 | |
| 甲状腺眼症症例 | 78 | 269 | 347 | 43.74±14.20 | 92 | 363 | 455 | 44.46±15.04 | 0.49 |
| ステロイドパルス療法 | 5 | 10 | 15 | 51.07±10.61 | 11 | 19 | 30 | 52.13±12.13 | 0.77 |
| 放射線外照射療法 | 2 | 2 | 4 | 45.25±9.31 | 4 | 7 | 11 | 54.91±10.18 | 0.11 |
| 眼窩減圧術 | 0 | 1 | 1 | 36.00±0.00 | 3 | 7 | 10 | 38.70±11.91 | 0.75 |
| 甲状腺手術 | 9 | 23 | 32 | 49.22±12.56 | 10 | 62 | 72 | 37.60±13.13 | <0.01 |

た(表2)。ステロイドパルス療法後、臨床症状は多くの症例で改善傾向がみられたが、MRI検査にて眼窩脂肪や外眼筋肥大の縮小が不十分なことによる高眼圧症ならびに圧迫性視神経症が改善されないため、岩手県立中央病院または、岩手医科大学附属病院放射線科にて放射線外照射療法(4~6メガボルトX線を用い、1回1.5~2.0Gyを10回で計15~20Gy照射)を施行された症例がRI施行群4例、RI未施行群11例、計15例存在した。

また、ステロイドパルス療法と放射線外照射にても眼症がコントロールできずに愛知医科大学病院にて眼窩減圧術を施行された症例はRI施行群1例、RI未施行群3例であった。なお、RI未施行群で眼窩減圧術を受けた残りの7例は当院初診時既に眼症が重篤であり、眼窩減圧術の紹介依頼を目的に来院された患者でステロイドパルス療法は行っていない。

ステロイドパルス療法を施行した症例のTRAbとTSAbの値の経時的变化を図1に示す。

TRAbについては、治療前の値はRI施行群がRI未施行群に比し有意に高値であった。RI未施行群においては、ステロイドパルス療法後3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月の全ての期間で有意に低下していた(Dunnett法、P<0.01)。これに対しRI施行群においては、ステロイドパルス療法施行後3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月の全ての期間で減少傾向を認めるものの有意ではなかった(Dunnett法)。

TSAbの値については、ステロイドパルス療法施行前の値はRI施行群と未施行群の間に有意差はなく(Mann-Whitney U検定)、RI未施行群においてステロイドパルス療法施行後3ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月で減少傾向を示したが、有意ではなかった(Dunnett法)。また、これに対しRI施行群においてはステロイドパルス療法施行後3ヶ月に減少傾向を認めたが、有意ではなく、6ヶ月以降では異常高値が持続している結果となつた。

表2 甲状腺眼症重篤例における眼症状の内容

| | RI施行群 | | RI未施行群 | |
|-----------|-------|---------|-----------|--------|
| | 高眼圧症 | 圧迫性視神経症 | 外眼筋肥大(斜視) | 網膜絡膜皺襞 |
| 高眼圧症 | 13例 | 86.7% | 22例 | 73.3% |
| 圧迫性視神経症 | 8例 | 53.3% | 9例 | 30.0% |
| 外眼筋肥大(斜視) | 13例 | 86.7% | 25例 | 83.3% |
| 網膜絡膜皺襞 | 1例 | 6.7% | 1例 | 3.3% |
| 高度眼球突出 | 6例 | 40.0% | 5例 | 16.7% |

また、RI施行群の症例の中にはTSAbが全く低下せず、3年以上にわたり3,000%を超えていた症例が3例、8年以上にわたり4,000%以下にならない症例が1例存在していたことは特筆すべきことであると考えられる。その症例を図2に提示する。患者は初診時36歳の女性でRI治療3ヶ月後に甲状腺眼症が発症し急速な悪化を認めた。以後、ステロイドパルス療法を1セット行ったものの高眼圧症、眼球突出、圧迫性視神経症が改善されないため、眼窩減圧術を施行された。現在、眼圧下降点眼薬治療にて眼圧は正常にコントロールされており、矯正視力は1.0を保っているが、視神経乳頭には緑内障性変化が認められている。また、両眼とも軽度のステロイド白内障を呈している。

考按

今回、我々は当院で過去13年間に経験した甲状腺眼症症例のうちステロイドパルス療法を施行した甲状腺眼症重篤例45例をRI施行群と未施行群に分けて甲状腺自己抗体であるTRAbとTSAbの変動を指標としてRI治療が甲状腺眼症を有する患者のステロイドパルス療法に与える影響について検討した。ちなみに第2世代TSAbと第3世代TSAbの相関係数は0.9以上であることが報告されており⁶⁾、今回の臨床研究結果の解釈上、第2世代のTSAbと第3世代のTSAbが混在していることについ

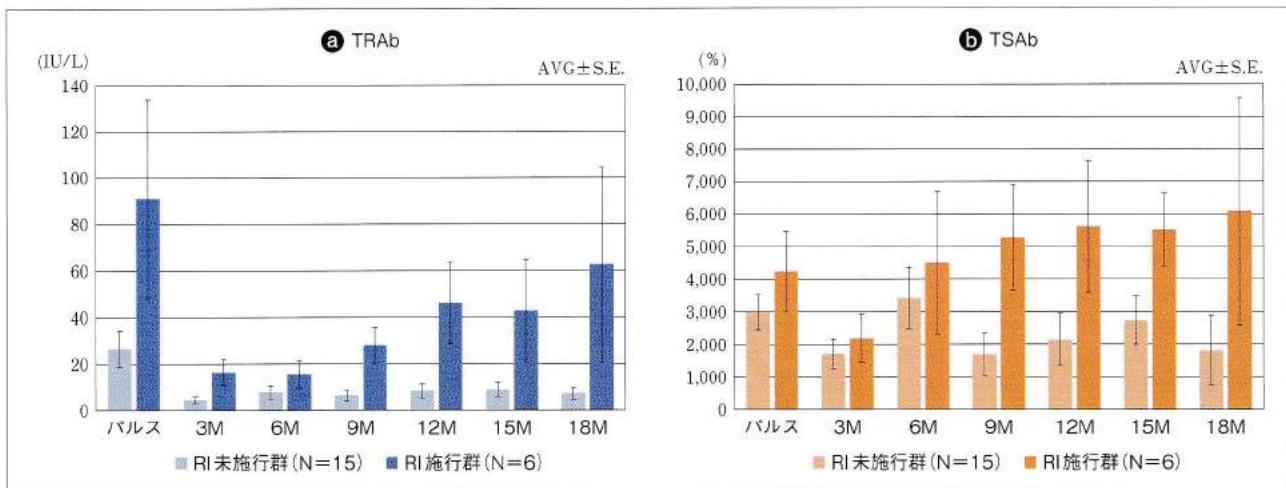


図1 ステロイドパルス療法を施行した症例のTRAb(a)とTSAb(b)の経時的变化
治療前のTRAbは、RI施行群がRI未施行群に比し有意に高値であった(Mann-Whitney U検定)。RI未施行群ではステロイドパルス療法後の全ての時期で有意に低下していた(Dunnett法, P < 0.01)。一方、RI施行群ではいずれの時期でも有意な変化はなかった(Dunnett法)。TSAbはRI未施行群では6ヵ月を除き低下していたが、有意ではなかった(Dunnett法)。RI施行群では3ヵ月目に低下したが有意ではなく、他の時期では有意な変化ではなかったが、増加していた(Dunnett法)。

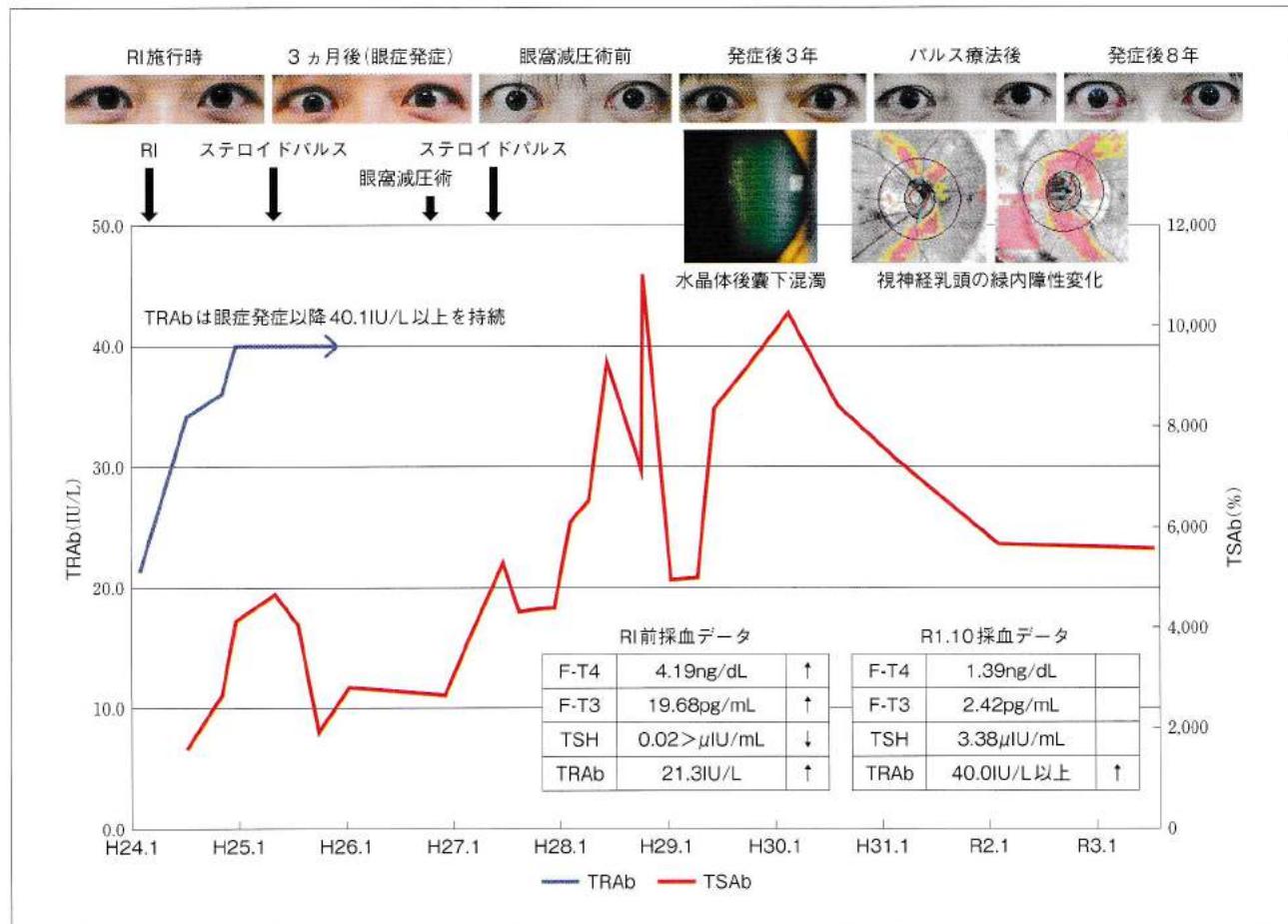
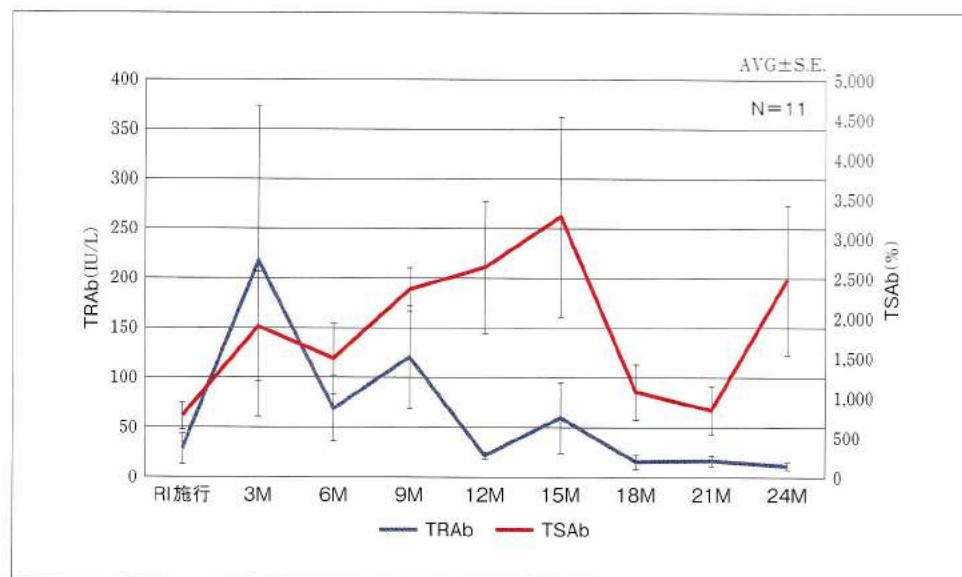


図2 RI治療後、重篤な甲状腺眼症を呈した1症例
初診時年齢36歳女性、RI治療3ヵ月後に甲状腺眼症を発症。ステロイドパルス療法を1セット行ったものの高眼圧症、眼球突出、圧迫性視神経症が改善されないため眼窩減圧術を施行。現在、眼圧は正常で視力も1.0を保っているが、続発性線内障ならびにステロイド白内障を認める。

図3 RI治療後のTRAbとTSAbの2年間にわたる変動。



ては許容される範囲内であると考えている。

その結果、RI施行群においてはTRAb、TSAbとも治療時の値が高値でステロイド投与後、その値が十分に低下せず高値が遷延しやすい傾向にあることが明らかとなった。RI治療は甲状腺眼症のステロイドパルス療法への抵抗性因子となるのではないかと推測される。また、このことは、RI治療はT細胞系を中心とする免疫系を賦活し⁷⁾、TRAb、TSAbの遷延化に関与していることを唆するのではないかと思われる。しかしながら、TRAb、TSAbの値がどの程度であればステロイドパルス療法に抵抗性が大きいかどうかについては、今後さらなる検討が必要と考えられた。

現在、TSAbの測定法は改良が重ねられ、その精度と特異度は格段に向かっている^{6,8)}。甲状腺眼症の診療においてはTRAbだけではなくTSAbの推移に注意を向け、診療にあたっていく必要があることを強調したいと思う。すなわち、Basedow病の内科診療においてはTRAbが病状の把握には一般的に用いられているが、TSAbの測定は日本甲状腺学会の診断ガイドライン上は必須項目にはなっていないからである。甲状腺眼症の治療においてはBasedow病の免疫学的寛解(自己抗体正常化)が目標となるが、TSAbをその指標とする方向は現状において免疫学的にも眼科臨床にも有効的であると考える⁹⁻¹⁴⁾。本研究においてステロイドパルス治療に抵抗した外眼筋肥大ならびに高度眼球突出を伴う重篤例15症例には放射線外照射療法を施行したが、治療前のTRAbは2.0～40.0IU/L(平均22.2IU/L)であったのに対し、TSAbは1,018～10,274%(平均4,543.9%)と異常高値を示した。

このことは甲状腺眼症の経過観察上、TSAbの変動が重要であることを示す結果と思われる。もちろん自己抗体のみでは説明のつかない多彩な臨床像を有する症例も存在するため、総合的な判断が必要であることはBasedow病診療における病診連携の重要性を示している。

RI治療は我が国でも60年以上の歴史があり、米国の治療方針が日本にも浸透し、その患者数は増加しているようである^{15,16)}。RI治療の甲状腺眼症に対する影響については多くの報告が出されているが、その内容は多岐にわたっており、RI治療を受けるBasedow病患者の病状の程度や人種差など多くの因子が関与している¹⁷⁻¹⁹⁾。日本人ではRI治療後の眼症悪化率は比較的低いとされている²⁰⁾。また、RI治療においての予防的なステロイドの内服投与については有効であるという報告²¹⁻²³⁾がある一方で無効との報告^{19,24,25)}もあり、議論が分かれているところである。明らかな点としてはRI治療が甲状腺眼症の新規発症や既存の眼症の悪化につながることであり^{21,26)}、特に喫煙者ではリスクが高いこと^{19,21)}、甲状腺眼症の活動性が高く、中等度以上の眼症を認める場合には眼症悪化の危険性を高めることなどが挙げられる。

RI治療後にTRAbが上昇することはよく知られている^{7,27)}が、TSAbの動きについての報告は少ないようである¹⁴⁾。今回の研究を行っている中でRI治療後のTRAbとTSAbの変化について当院で2年間にわたり経過を追うことができた11名のデータを図3に示す。RI施行時における眼症は全てEUGOGO⁴⁾による重症度評価では軽症以下の症例であり、RI治療前のTRAbの平均値は28.3IU/L、TSAbの平均値は768.1%であった。図から

明らかのようにTRAbはRI施行後3ヵ月をピークに上昇し2年程度で沈静化するが、TSAbは1年以上上昇を続け、異常高値となり2年後にも高値を示す症例がかなり存在することを確認した。今後、放射性ヨウ素内用療法後の甲状腺眼症を経過観察する際の指標としてはTRAbとともにTSAbに注意を向けていくことを提言したい。

当院を受診するBasedow病患者はRI治療前の甲状腺眼症の診察が主目的である比率が高く、母集団の内容に偏りがあることは制約的事実である。また、13年間の症例を後ろ向きに抽出した症例についての検討であり、保険診療上の制約もありTRAb、TSAbを同時に測定することができた症例が限られており、検討が可能であった症例数が少ないと本研究の課題である。今後、症例数を重ねてさらなる検討を行っていく必要がある。また、当院を受診した患者の基礎疾患の有無、罹病年数、内服歴、治療歴とともにその患者が有する潜在的な甲状腺眼症の状態(活動性の有無と程度)が多様に混在した症例の背景を十分に検討しえない研究であることも結果の解釈に限界を与える可能性がある。しかしながら、抗甲状腺自己抗体であるTRAbとTSAb、特にTSAbが眼症の重症化、活動性、予後の判定に有用であること、また、甲状腺機能が正常化してもTSAbが高値のまま推移している症例は眼症に注意を要する点は有用な知見であると考えられる。

稿を終えるにあたり、本研究に際し多数の症例を紹介頂き、貴重なご意見とご指導を賜った栗原英夫博士に深甚なる謝意を表します。また、TSH受容体抗体測定の変遷についてご助言を賜ったロシュ・ダイアグノスティックス株式会社 谷川俊一氏に御礼を申し上げます。

<利益相反公表基準に該当なし>

文献

- 1) Khoo DH, Eng PH, et al : Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels : prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid* 10 : 1093-1100, 2000.
- 2) Douglas RS, Afifiyan NF, et al : Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 430-438, 2010.
- 3) Hiromatsu Y, Eguchi H, et al : Graves' ophthalmopathy : epidemiology and natural history. *Intern Med* 53 : 353-360, 2014.
- 4) Bartalena L, Baldeschi L, et al : The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 5 : 9-26, 2016.
- 5) Van Dyk HJ : Orbital Graves' disease. A modification of the "NO SPECS" classification. *Ophthalmology* 88 : 479-483, 1981.
- 6) 上條桂一、村山 寛、他：ブタ甲状腺細胞を用いたTSAbバイオアッセイ改良法の基礎的・臨床的研究。医と薬 71 : 903-911, 2014.
- 7) Ponto KA, Zang S, et al : The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy. *Thyroid* 20 : 785-793, 2010.
- 8) Kamijo K : Study on cutoff value setting for differential diagnosis between Graves' disease and painless thyroiditis using the TRAb (Elecsys TRAb) measurement via the fully automated electrochemiluminescence immunoassay system. *Endocr J* 57 : 895-902, 2010.
- 9) Jang SY, Shin DY, et al : Relevance of TSH-receptor antibody levels in predicting disease course in Graves' orbitopathy : comparison of the third-generation TBII assay and Mc4-TSI bioassay. *Eye* 27 : 964-971, 2013.
- 10) 保科幸次：甲状腺眼症—210例の検討と新たな診断基準の提案ー。兵大医会誌 35 : 89-95, 2010.
- 11) 井上吐州：甲状腺眼症。神経眼科 31 : 13-21, 2014.
- 12) Lytton SD, Ponto KA, et al : A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 2123-2131, 2010.
- 13) Ponto KA, Kanitz M, et al : Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 118 : 2279-2285, 2011.
- 14) Woo YJ, Jang SY, et al : Clinical Association of Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody Levels with Disease Severity in the Chronic Inactive Stage of Graves' Orbitopathy. *Korean J Ophthalmol* 29 : 213-219, 2015.
- 15) Burch HB, Burman KD, et al : A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 4549-4558, 2012.
- 16) 赤水尚史：バセドウ病治療法選択の国際比較とその変遷。内分泌甲状腺外会誌 30 : 137-141, 2013.
- 17) 渡邊奈津子：放射性ヨウ素内用療法(RI治療)—Basedow病眼症(GO)患者に対するRI治療の是非—。日本甲状腺学会雑誌 7 : 87-91, 2016.
- 18) Tallstedt L, Lundell G, et al : Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 326 : 1733-1738, 1992.
- 19) Traisk F, Tallstedt L, et al : Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with anti-thyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 3700-3707, 2009.
- 20) Watanabe N, Yoshimura Noh J, et al : Radioiodine-Associated Exacerbation of Graves' Orbitopathy in the Japanese Population : Randomized Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 100 : 2700-2708, 2015.
- 21) Acharya SH, Avenell A, et al : Radioiodine therapy(RAI) for Graves' disease(GD) and the effect on ophthalmopathy : a systematic review. *Clin Endocrinol(Oxf)* 69 : 943-950, 2008.
- 22) Shiber S, Stiebel-Kalish H, et al : Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment : systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 24 : 1515-1523, 2014.
- 23) Lai A, Sassi L, et al : Lower dose prednisone prevents

- radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy : a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 1333-1337, 2010.
- 24) Bartalena L, Baldeschi L, et al : Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 18 : 333-346, 2008.
- 25) Bahn RS, Burch HB, et al : Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis : management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 17 : 456-520, 2011.
- 26) Bartalena L, Marcocci C, et al : Relation between Therapy for Hyperthyroidism and the Course of Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 337 : 73-78, 1998.
- 27) 栗原英夫, 佐々木 純, 他 : 当院におけるバセドウ病放射性ヨード治療の経験—とくに巨大甲状腺腫の縮小と治療後 TRAb の推移について—. *ホルモンと臨床* 53 : 1197-1207, 2005.