

V 歯周病と糖尿病

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

病態制御科学専攻病態機構学講座 歯周病態学分野 助教授 西村 英紀

はじめに

歯周病は、糖尿病の第6番目の合併症であると考えられてきた¹⁾。ところが、近年こうして発症・重症化した歯周病が逆に軽微な慢性炎症として2型糖尿病の血糖コントロールに、あるいは糖尿病患者における虚血性心疾患の発症に密接に関与すると考えられるようになった。ここでは、歯周病が糖尿病の合併症と捉えられるようになった疫学研究をまとめた後に、こうして発症した歯周病がどのような機序で糖尿病の病態を修飾するのかについて最新の知見を概説する。

1. 糖尿病の合併症としての歯周病

歯周病と糖尿病の関連性を論じた報告は、歯科の分野に限っても数多く存在する。多くは、糖尿病患者は同年代の非糖尿病患者に比べ歯周炎がより重度である、というものであるが、中には必ずしもそうではないとの報告も散見される。しかしながら最も信頼性のある研究は、米国アリゾナ州に居住するピマ・インディアンを対象とした疫学調査であろう²⁾。と言うのもピマ・インディアン族は世界で最も高頻度に2型糖尿病を発症（成人の約50%が発症）することから、性と年齢をそろえ糖尿病群と非糖尿病群における歯周炎の罹患度あるいは重症度を比較することが可能であるからである。1990年に発表されたその報告によれば、糖尿病群は非糖尿病群に比べ歯周炎はより重症であり、しかも歯周炎の新規発症率は同年代の非糖尿病患者におけるそれに比較し約2.6倍高いという結果が得られた。また、1型糖尿病患者についても類似の報告がなされている。1型糖尿病患者は北欧に多いことから、同地域における被験者を対象に調査した結果、1型糖尿病患者も同年代の非糖尿病患者に比較し、歯周病がより重症であったとの結果が得られた³⁾。この解析では若年者の1型糖尿病患者と同年代の健常者が対照として調査された。この年代の健常者における歯周炎の発症頻度は通常極めて低いことから、この解析結果も信頼性の高い結果であると考えられる。後年、日本においても若年の1型糖尿病患者を対象とした類似の調査結果が報告され同様の結果が得られている³⁾。すなわち、我が国では若年者の歯周炎発症頻度は通常1%以下であるが、1型糖尿病患者ではおよそ10%程度に歯周炎が観察されたことが報告されている。このように1型、2型にかかわらず糖尿病患者は歯周病の罹患率が高いことから、歯周病が糖尿病の第6番目の合併症であると捉えられるようになった。ところがその後、グリコヘモグロビン値と独立して、肥満とりわけ内臓脂肪蓄積型の肥満が歯周病の重症度と密接に関連するという研究成果が発表された(VI章を参照)⁴⁾。前述のピマ・インディアンにおける疫学調査では、性と年齢のみをそろえ糖尿病群と非糖尿病群の歯周病罹患度を比較検討していたため、肥満

という要因を考慮に入れていなかったことになる。事実ピマ・インディアン族における糖尿病患者は高度の肥満を呈することが知られている。ただし、通常肥満者がほとんどいない1型糖尿病患者でも歯周病は多いことから、糖尿病に伴う慢性高血糖が歯周病の危険因子となる可能性は否定できないが、糖尿病に加え高血糖とは独立して肥満そのものが歯周炎のリスク因子となることは充分考えられる。我が国で増加しつつある糖尿病はライフスタイルの急激な欧米化によってもたらされたいわゆる肥満を基盤とした型の糖尿病であることを考慮にいと、今後新規に発症する日本人の糖尿病患者の多くは歯周炎に対するリスクが極めて高いものと考えなければならない。近年、肥満が危険因子となって発症する2型糖尿病、高脂血症、高血圧や動脈硬化等のいわゆる一連の生活習慣病は仮に個々の疾患の程度が軽度であっても複数合併することで、虚血性心疾患によって命を落とす危険性が極めて高くなることから、メタボリック症候群として一括されるようになった。これらのことから、歯周病は糖尿病単独の合併症というよりも、むしろ肥満が密接に関連したいわゆるメタボリック症候群の合併症として捉えることが重要である。むろん、前述したように高血糖が糖尿病患者において歯周病罹患が高いことを説明する主な要因であると考えられるが、その他に肥満に密接に関連した高アディポサイトカイン血症やインスリン抵抗性の問題、そして後述するが肥満そのものが慢性炎症であると捉えられるようになったことから、これらが密接に関連してメタボリック症候群患者の歯周病の病態形成に与かるものと考えられる。

2. 歯周病とインスリン抵抗性

1997年、2型糖尿病患者の歯周病を治療することでグリコヘモグロビン（ヘモグロビンA1c：HbA1c）値が改善したとの報告がなされた⁵⁾。それまで症例報告レベルで歯周治療が糖尿病の血糖コントロール改善に寄与したとの報告は存在したものの、本格的な介入研究によって歯周治療の効果を示した研究としては最初のものとなった。その中では113人のピマ・インディアンの糖尿病患者が治療方法によって5群に群分けされ歯周治療の効果が比較された。すなわち、超音波スケーリングと歯周ポケット搔爬に加え、1) 2週間にわたる1日100mgのドキシサイクリン全身投与と水によるポケット洗浄を行った群、2) ドキシサイクリン全身投与と0.12%クロルヘキシジンによるポケット洗浄を行った群、3) ドキシサイクリン全身投与とポピドンヨードによるポケット洗浄を行った群、4) プラセボ投与に加え0.12%クロルヘキシジンによるポケット洗浄を行った群、および5) プラセボ投与と水によるポケット洗浄を行った群を設定し、3ヵ月後のグリコヘモグロビン値の変化が比較された。その結果、ドキシサイクリンの全身投与を併用した3群のみで3ヶ月後のグリコヘモグロビン値が有意に改善した。改善群におけるHbA1c値の平均改善度は0.51%から0.94%の間であった。すなわち、最大で1%近く改善したことになる。

前述のようにピマ・インディアン族の糖尿病患者は高度の肥満を呈することが知られている。肥満はインスリン抵抗性を誘導する最も重要な危険状態である。また当時、我が国で糖尿病患者が激増している背景には、ライフスタイルの急激な欧米化（脂肪摂取量の増加と交通手段の発達）に伴って肥満が増加した結果、肥満によって惹起されるインスリン抵抗性が

関与するものと考えられるようになっていた。肥満患者の内臓脂肪組織には腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- α : TNF- α) が高発現しており、TNF- α を実験動物に接種することでインスリン抵抗性が惹起されることから、TNF- α がインスリン抵抗性を誘導する本態ではないかと推察されていた。そして、インスリン抵抗性に果たす TNF- α の役割が決定的になったと言われる TNF- α ノックアウトマウスを用いた研究が、くしくも糖尿病患者の歯周病を治療することで HbA1c が改善したとの報告がなされた1997年に発表された。すなわち、TNF- α ノックアウトマウスに高脂肪食を与え肥満にしても、あるいは肥満マウス (ob/ob) と TNF 受容体欠損マウスを掛け合わせ、肥満で TNF 受容体を欠損したマウスを作製してもインスリン抵抗性が著明に惹起されなかったことから、TNF- α はその受容体を介してインスリン抵抗性を誘導すること、つまり TNF- α 自体が肥満患者におけるインスリン抵抗性の原因分子であることが明らかにされた⁶⁾。さらに機序の面からの解析も進み、通常インスリンがインスリン受容体に結合すると細胞内ドメインのチロシン残基がリン酸化を受け、さらに下流のインスリン受容体基質-1 (insulin receptor substrate-1: IRS-1) のチロシン残基もリン酸化されることでインスリンシグナルが細胞内へと伝達され、最終的に GLUT-4 と呼ばれるぶどう糖の輸送体蛋白が細胞膜上に移動し細胞外のぶどう糖を細胞内に取り込むとともに血糖を調節するが、TNF- α はその受容体を介して IRS-1 のセリン残基をリン酸化することで結果的にインスリン受容体のチロシン残基のリン酸化を阻害し、シグナル伝達を抑制するとしたモデルが確立された⁷⁾。TNF- α は脂肪細胞からも産生されるが、一般的には単球・マクロファージから産生され炎症反応において重要な役割を担ういわゆる炎症性サイトカインと捉えられている。そこで、糖尿病患者に歯周治療を施すことで、歯周炎症に起因する TNF- α の血中濃度が低下し、結果的にインスリン抵抗性が改善し、グリコヘモグロビン値が改善するとの仮説が設定され介入試験が行われた (図1)。すなわち、実際に2型糖尿病患者の歯周治療に伴って血中 TNF- α 濃度が低下するかどうか、またそれに伴ってインスリン抵抗性が改善するかどうか調べられた。その結果、重度歯周炎を合併した多くの2型糖尿病患者で歯周治療によって血中 TNF- α 濃度が低下すること、さらにそれに伴ってグリコヘモグロビンの値が改善することが報告された⁸⁾。また、同時にインスリン未使用の患者では内因性のインスリン分泌量が低下し、イ

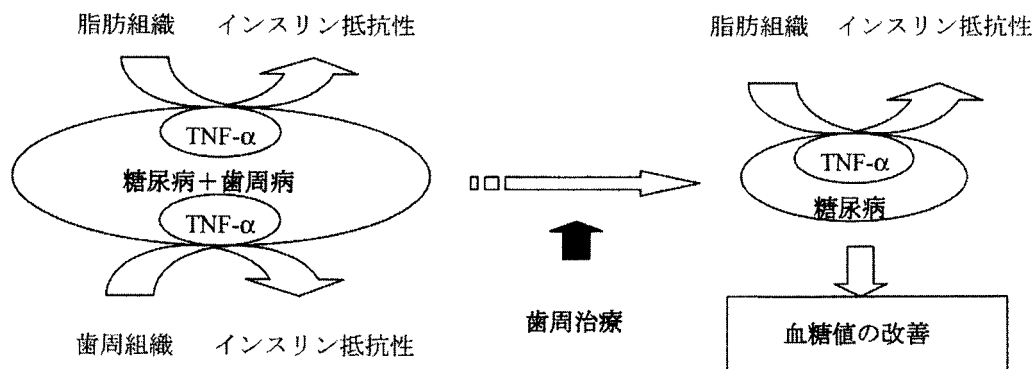


図1 歯周治療によって血糖コントロールが改善する仮説

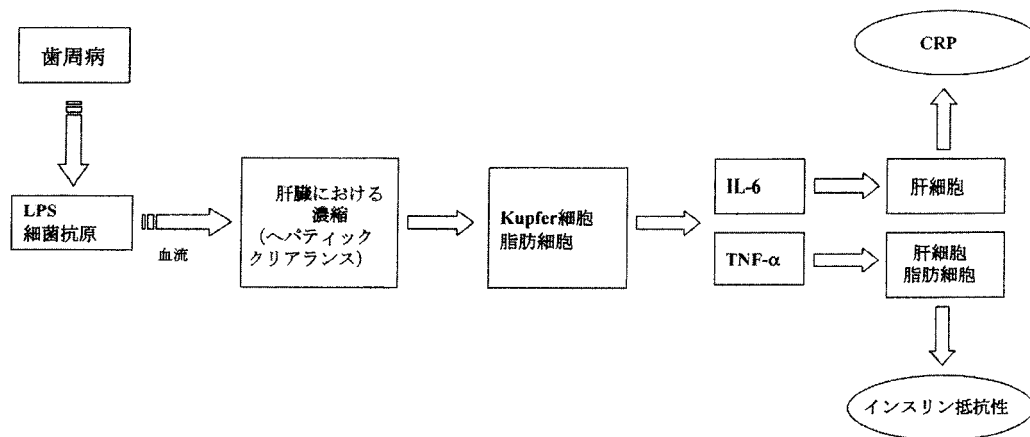


図2 歯周感染がCRPの上昇やインスリン抵抗性に関する想定機序

インスリン抵抗性の指標であるHOMA-R指数も改善することから、グリコヘモグロビン値の改善はインスリン抵抗性の改善を介したものであることが明らかにされた。この研究におけるHbA1c値の平均改善度は0.55%であり、最大で約1%の改善が観察されていることから、この結果は前述のピマ・インディアンを対象とした米国における介入研究の結果と類似した成績であると言える。では、歯周治療によって血中濃度が低下するTNF- α の供給源は何であろうか。最もリーズナブルな考え方は歯周炎症組織に集積した単球系細胞がその供給源であるとする考えである。しかしながら実際のところ、歯周治療によって低下する血中TNF- α 量はごく微量であり、この低下度をもって末梢のインスリン抵抗性が改善したとは考えづらい。というのもインスリン感受性細胞は骨格筋細胞、脂肪細胞および肝細胞であり、これらは歯周組織からかなり遠隔に位置する細胞集団であるからである。むしろ、グリコヘモグロビン改善例では高感度c-反応性蛋白(CRP)値も低下することから、肝臓におけるクッパー細胞や周囲の脂肪細胞がその供給源ではないかと推察される。すなわち、重症の歯周炎患者では歯周病細菌抗原が絶えず血中に流入し、それらが体内循環を介して肝臓に集積する。その結果、肝臓での抗原濃度が上昇し、クッパー細胞や脂肪細胞からのTNF- α 産生が亢進するとともに、インターロイキン-6(IL-6)が産生される。TNF- α は肝細胞や脂肪細胞におけるインスリン抵抗性に、IL-6は肝細胞からのCRP産生を誘導するのではないかと考えられる(図2)。実際、歯周病菌の多くはグラム陰性偏性嫌気性菌であり同菌由来内毒素(lipopolysaccharide:LPS)は、非常に強力な抗原性を有することが知られている。

いずれにせよ、効果的な歯周治療によって重度の歯周炎を発症した2型糖尿病患者ではHbA1c値が0.5%から最大で1%程度改善する。また、この改善はインスリン抵抗性の改善によってもたらされるものと考えられる。ではHbA1cが1%改善することでどのようなメリットが生じるのであろうか。この問題を検討する上で特に参考になるのが英国における大規模な疫学研究であるUKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)から得られた成績である⁹⁾。UKPDSの一つであるUKPDS35の結果によれば、HbA1cを1%低下させることで細小血管障害の発症を約37%、末梢血管の障害による四肢の切断や死亡を43%

それぞれ低下させることが可能であるとされている。すなわち、細小血管障害に起因する合併症は極めて効率的に予防できることを意味する。一方、大血管の障害も心筋梗塞で14%、脳卒中も12%低下させることが可能であることになり、細小血管障害ほどではないにしろある程度の予防効果があることになる。また、これらを総合的に解析した結果、HbA1cを1%低下させることで糖尿病に関連した全死亡も21%予防できるとしており1%の低下の意義は極めて大きいことになる。

3. 糖尿病患者における虚血性心疾患と歯周病

糖尿病患者は非糖尿病患者に比べ極めて高率に虚血性心疾患を発症し、本疾患は糖尿病患者における死因の第一位を占める¹⁰⁾。糖尿病患者では、高血糖に加え、インスリン抵抗性に伴って代償性に惹起される高インスリン血症や高血圧、高脂血症等のいわゆる虚血性心疾患に対する古典的危険因子を併せ持つ可能性が高いのでこれにより虚血性心疾患が好発するものと考えられた。しかしながら一方で、これら虚血性心疾患に対する古典的危険因子をすべて加味し考察しても糖尿病患者が非糖尿病患者に比べ高頻度に虚血性心疾患を発症する要因のうちわずか25%程度しか説明できないとの解析もある¹⁰⁾。また前述のUKPDS35の結果によってもHbA1cを1%低下させることで、細小血管障害は極めて効率的に予防することが可能であることが示されているが、大血管の障害は低下こそすれその効果は細小血管障害に対するものほどではないことも明らかにされている。また、UKPDS33では糖尿病患者を非常に厳格にコントロールする群をもうけ（強化療法群）、その群と通常療法群の間で15年後の糖尿病性合併症の発症頻度が比較されている¹¹⁾。強化療法群は通常療法群に比べHbA1cではほぼ1%良好な値を15年間にわたって維持しており、その結果細小血管障害は極めて有意に（ $p=0.0099$ ）予防できることが示された。しかしここでも残念ながら大血管の障害は統計学的に有意な予防効果があることは示されず、両群間における大血管合併症の発症頻度の違いは心筋梗塞で危険率0.052、脳卒中にいたっては0.52という結果であった。すなわち、血糖を厳格にコントロールすることは細小血管病変を予防する上では非常に有効であるものの、心筋梗塞や脳卒中の発症は減少こそすれ期待したほど有意に抑えられないこと、すなわち高血糖以外の因子がその発症に少なからず関与する可能性が大きいと考えられるようになった。近年、動脈硬化や虚血性心疾患の発症に軽微な慢性炎症が関与するとの概念が導入され注目されている。とくに、全身的に何ら問題を有さない明らかな健康者では、従来健康域と考えられてきたCRPの値であっても、高めの値を示す者ほど将来的に心筋梗塞を発症する危険性が高いこと、したがって高感度CRPを測定することは心筋梗塞の発症を予測する上で極めて有用なマーカーとなり得ることが指摘されている¹²⁾。CRPを上昇させる最も一般的な慢性炎症状態は肥満である。事実、体格指数とCRP値は有意に相関し、体重減少によってCRP値は低下する。これは、脂肪細胞由来IL-6が肝細胞からのCRP産生を誘導するためと考えられている。すなわち肥満があると他の炎症性疾患によるCRPの上昇をマスクしてしまう可能性が生じる。そこで肥満の影響を排除して考察できるよう、非肥満2型糖尿病患者（ $20 < \text{体格指数} < 27$ ）において歯周病細菌 *Porphyromonas gingivalis* に対する血

清抗体価と高感度 CRP 値との関連性が検討された。その結果 *P. gingivalis* 菌に対する抗体価と CRP 値との間に有意な正の相関があることが明らかにされた¹³⁾。またその相関は虚血性心疾患に対する一般的危険因子とされる高血糖、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、高血圧などと CRP との関連性よりもより強いものであった。すなわち、歯周病菌に感染することで CRP 値が上昇することが明らかにされた。歯周炎による CRP の上昇は非糖尿病患者においても観察され複数の報告がなされている。一方、先ほどの糖尿病患者群を *P. gingivalis* に対して高い抗体価を示す群（高抗体価群）と健常者と同程度の抗体価を示す群（正常抗体価群）に群別し、群間で頸動脈の肥厚度も比較検討された。その結果、狭窄のない血管壁における平均内膜中膜複合体に有意な差はないものの、最大狭窄部位の狭窄の程度は高抗体価群で2倍以上強いことも報告されている¹⁴⁾。ただし、この際の頸動脈肥厚の程度は高抗体価群で12%程度、正常抗体価群で5.5%程度であることから歯周病感染は初期の頸動脈肥厚に関与する可能性が示唆されている。次に問題となるのは、こういった患者群に歯周治療を施すことで実際に CRP 値が低下するかどうかといった介入試験が必要になる点である。この問題を明らかにするために前述のメタボリック症候群の定義を2つ以上満たす重度の歯周炎を併発した患者群を対象に介入研究が実施された。その結果、歯周治療は CRP 値を有意に低下させることも明らかにされた¹⁵⁾。しかしながら、実際にはこの CRP の低下が臨床的にどの程度の意味合いを持つかが重要となる。そこで、歯周治療によって CRP が低下するとしたデータを、前述の高感度 CRP 値が上昇するほど心筋梗塞に対する相対危険度が増すとした報告¹²⁾に照らし合わせて考察してみた。すると、多くの歯周病患者で歯周治療によって心筋梗塞に対する危険率を1/3~1/2に改善できる可能性があることが判明した（図3）。

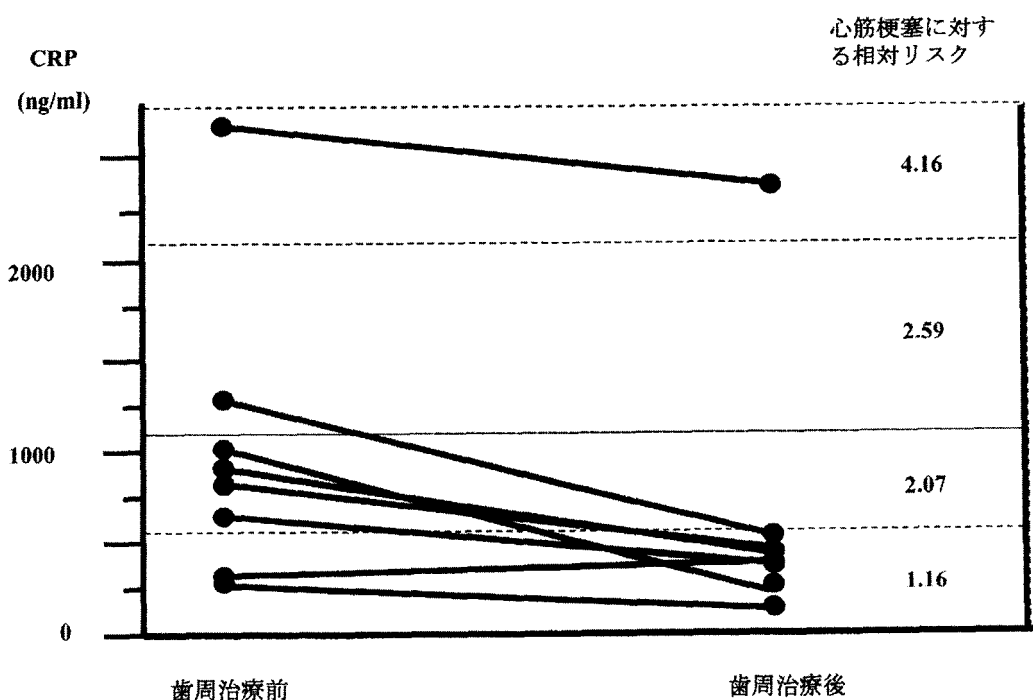


図3 歯周治療が心筋梗塞に対する相対危険度に及ぼす影響（Ridkerらの報告¹²⁾を基に試算）

一方、CRPは単純に炎症マーカーとしてのみでなくむしろ機序の面から積極的に動脈硬化の進行促進因子となることが報告されている¹⁶⁾。すなわち、CRPは血管内皮細胞に対して細胞膜上への細胞接着因子 (intercellular adhesion molecule-1 [ICAM-1] や vascular cell adhesion molecule-1 [VCAM-1]) の発現を促進させることで炎症性細胞の血管内皮への接着を促進すること、平滑筋細胞に対してはその増殖と血管内腔への遊走を促進すること、また酸化LDL-コレステロールと結合することで複合体を形成し、マクロファージによるコレステロールの貪食を促進し泡沫細胞の形成に関与すること等が報告されている (図4)。

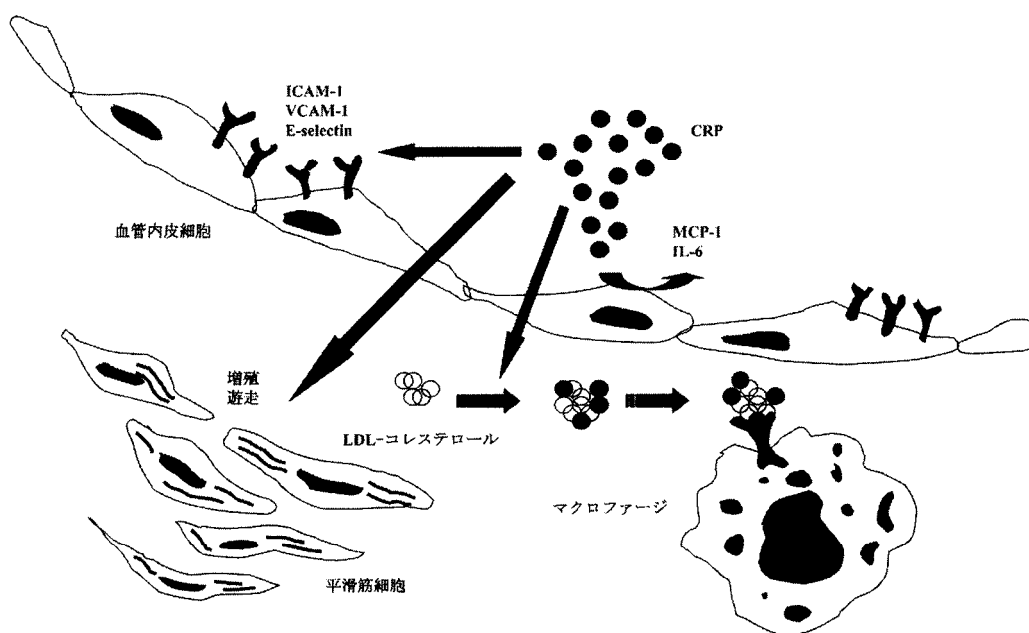


図4 CRPは機序の面から動脈硬化の進展に関与する

おわりに

最近、ピマ・インディアン族の糖尿病患者では、加齢、糖尿病罹病期間、血糖コントロール状態、アルブミン尿、肥満、高コレステロール血症、高血圧、心電図異常や喫煙等の古典的危険因子とは独立して、重度の歯周病が虚血性心疾患ならびに糖尿病性腎症による死亡の予知因子となることが報告された¹⁷⁾。糖尿病性腎症の発症と進展には高血糖に伴う細小血管障害が直接の原因と考えられていることから、本疾患を予防する上で血糖をコントロールすることは重要である。さらに、腎症の成因には炎症も少なからず関与することが示唆されている¹⁸⁾。事実、歯周感染の程度と腎症の初期疾患マーカーである微小アルブミン尿の程度が相関するとの報告もある¹⁹⁾。肥満や糖尿病患者において高頻度に発症・重症化する歯周病が逆にインスリン抵抗性や炎症反応を介して2型糖尿病や虚血性心疾患の進行促進因子となり得る可能性について概説した。これらの意味からすると歯周病もまた虚血性心疾患に対する危険因子すなわち、メタボリック症候群の一つとして捉えることが重要である。

虚血性心疾患や腎症は数十年という時間を経て発症する生活習慣病である。歯周炎症がその発症と進行に少なからず関与するとするならば、今後数十年単位での壮大な介入試験がより重要になる。

参考文献

- 1) Loe H: Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 16(Supplement) : 329 - 334, 1993.
- 2) Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC: Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care*, 13 : 836 - 840, 1990.
- 3) Nishimura F, Kono T, Fujimoto C, Iwamoto Y, Murayama Y: Negative effects of chronic inflammatory periodontal disease on diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol*, 2 : 49 - 55, 2000.
- 4) Saito T, Shimazaki Y, Sakamoto M: Obesity and periodontitis. *N Engl J Med*, 339 : 482 - 483, 1998.
- 5) Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ: Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol* 68 : 713 - 719, 1997.
- 6) Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS: Protection from obesity - induced insulin resistance in mice lacking TNF - alpha function. *Nature*, 389 : 610 - 614, 1997.
- 7) Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM: IRS - 1 - mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF - alpha - and obesity - induced insulin resistance. *Science*, 271 : 665 - 668, 1996.
- 8) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y: The effect of anti - microbial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor - alpha and glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*, 72 : 774 - 778, 2001.
- 9) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ*, 321 : 405 - 412, 2000.
- 10) Bierman EL: George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb*, 12 : 647 - 656, 1992.
- 11) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood - glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352 : 837 - 853, 1998.
- 12) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 336 : 973 - 979, 1997.
- 13) Nishimura F, Taniguchi A, Iwamoto Y, Soga Y, Fukushima M, Nagasaka S, Nakai Y, Murayama Y: Porphyromonas gingivalis infection is associated with elevated c - reactive protein in non-obese Japanese type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 25 : 1888, 2002.
- 14) Taniguchi A, Nishimura F, Murayama Y, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Yoshii S, Kuroe A, Suzuki H, Iwamoto Y, Soga Y, Okumura T, Ogura M, Yamada Y, Seino Y, Nakai Y: Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non - obese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 52 : 142 - 145, 2003.
- 15) Iwamoto Y, Nishimura F, Soga Y, Takeuchi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y: Anti-microbial periodontal treatment decreases serum C - reactive protein, tumor necrosis factor - alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*, 74 : 1231 - 1236, 2003.
- 16) Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Zambon A, Pauletto P: C - reactive protein and interleukin - 6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens*, 21 : 1787 - 1803, 2003.

- 17) Saremi A, Nelson RG, Tulloch – Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett P, Genco R, Knowler WC : Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28 : 27 – 32, 2005.
- 18) Sugimoto H, Shikata K, Hirata K, Akiyama K, Matsuda M, Kushiro M, Shikata Y, Miyatake N, Miyasaka M, Makino H. Increased expression of intercellular adhesion molecule – 1 (ICAM – 1) in diabetic rat glomeruli : glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICAM – 1 upregulation. *Diabetes*, 46 : 2075 – 2081, 1997.
- 19) Kuroe A, Taniguchi A, Sekiguchi A, Ogura M, Murayama Y, Nishimura F, Iwamoto Y, Seino Y, Nagasaka S, Fukushima M, Soga Y, Nakai Y : Prevalence of periodontal bacterial infection in non – obese Japanese type 2 diabetic patients : relationship with C – reactive protein and albuminuria. *Horm Metab Res*, 36 : 116 – 118, 2004.