

今週の話題：

＜母子破傷風の掃滅：ラオス人民民主共和国における検証調査、2013年12月＞

* 背景：

破傷風は急性の致命的となりうる病気で、破傷風菌 *Clostridium tetani* が産生した神経毒によって引き起る。母子破傷風 (MNT) は不衛生な中絶または分娩により、妊娠中の母親、新生児に影響を与える全身破傷風の一つである。新生児破傷風 (NT) 感染は、分娩や伝統的な臍帯の処置を行っている間に、*Clostridium tetani* の孢子が臍帯組織に取り込まれ、臍帯断端部に神経毒を産生し、新生児の血流や中枢神経系に入り込むことで起こる。これは運動ニューロンの亢進、筋緊張亢進、筋攣縮をもたらす。呼吸筋の麻痺や食思不良の結果として死に至る。

MNT は、特に発展途上国や後発開発途上国において、重要である回避可能な母子の死亡原因である。ほとんどの事例が健康事業を利用しにくい不利な地域社会で起こるので、この病気は市場経済や社会的不公正である。不衛生な産科や出産後の処置が広がっており、破傷風トキソイド含有ワクチン (TTCV) の予防接種の利用が制限される遠隔地域に、MNT の事例は主に群がっている。高品質のヘルスケアサービスが不足しているため、この事例での NT による死亡率は、約 80% である。多くの新生児及び母親は家で死亡し、さらに誕生でもなければ死亡でもないものを報告しているので、破傷風による死者数の真の範囲は不明である。MNT による死亡は実際より少なく報告されている。WHO の推定によると、2010 年、NT は全世界で 58,000 人が死亡した原因であり、1980 年代後半の状態から 93% 削減された。これは破傷風によって新生児が 9 分に 1 人の割合で死亡することと同等である。毎年数千人の母親が、母親の破傷風による死亡として推定されている。破傷風の孢子はとても抵抗性があり、極端な気温の環境において長期間にわたって生存する。それゆえ、技術的には NT を含む破傷風を根絶させることは可能でない。しかしながら、公衆衛生問題としてかなり低いレベルで病気の原因を減らすことによって、MNT は掃滅することができる。その病気は簡単に予防できるのは以下の通りである。

- 妊娠前に破傷風予防のために、出産年齢の女性に TTCV の予防接種をすること—破傷風に対して予防した女性が出産した子どもも最も感染リスクの高い最初の数週間の生命がその病気から保護されている。
- 出産過程における母親もしくは新生児によって感染症にかからないように守る衛生的な分娩管理
- 臍帯の汚染が新生児を危険にさらすことから守る出生後の臍帯の適切なケア

* 世界的な母子破傷風 (MNTE) の掃滅状況：

1989 年、NT による世界的な死者は年間 787,000 人と推定された。病気の負担が大きいことに応じて、第 42 回世界保健総会 (WHA) は破傷風トキソイド (TT) ワクチンの供給量増加や分娩のための衛生状態の向上、調査の改善を通して、1995 年までの世界的な推定される NT の目標を設定した。公衆衛生問題としての NT の掃滅は、各地域における年間の生児出生 (LB) 1,000 人あたり NT の割合が 1 未満として定義した。1991 年、第 44 回 WHA によって NT の掃滅目標は再び承認された。母親の破傷風 (MA) は NT と同様のリスク因子と回避戦略を有している (TT 予防接種と清潔分娩処置) ので母親の破傷風の掃滅は 1999 年に世界規模の目標に加えられた。それゆえ、そのプログラムの表題は母子破傷風掃滅イニシアチブに変更された。

1980 年代後半より前進してきたにもかかわらず、33 の国とインドの 36 州のうち 18 州、インドネシアの 34 州のうち 30 州、安全保障ソマリア地域を除くすべてのエチオピア国内では 2000 年から 2013 年 11 月の間に MNT が掃滅された。その時点まで、ラオス人民民主共和国 (ラオス PDR) を含む 26 の発展途上国では MNT は主要な公衆衛生問題として続いており、それは新生児死亡の相当な大きさによって説明された。これらの国では目標を達成するための活動が継続され、近い将来、掃滅を達成できる高い可能性がある。カンボジアやラオス PDR、パプアニューギニア、フィリピンの 4 か国だけが 2013 年 11 月までに MNT を掃滅していない西太平洋地域の国々である。

* ラオス人民民主共和国における MNTE：

ラオス PDR は掃滅を達成するために WHO 推奨戦略を土台にした MNTE 活動を実施した。その実施した活動は以下の通りである。

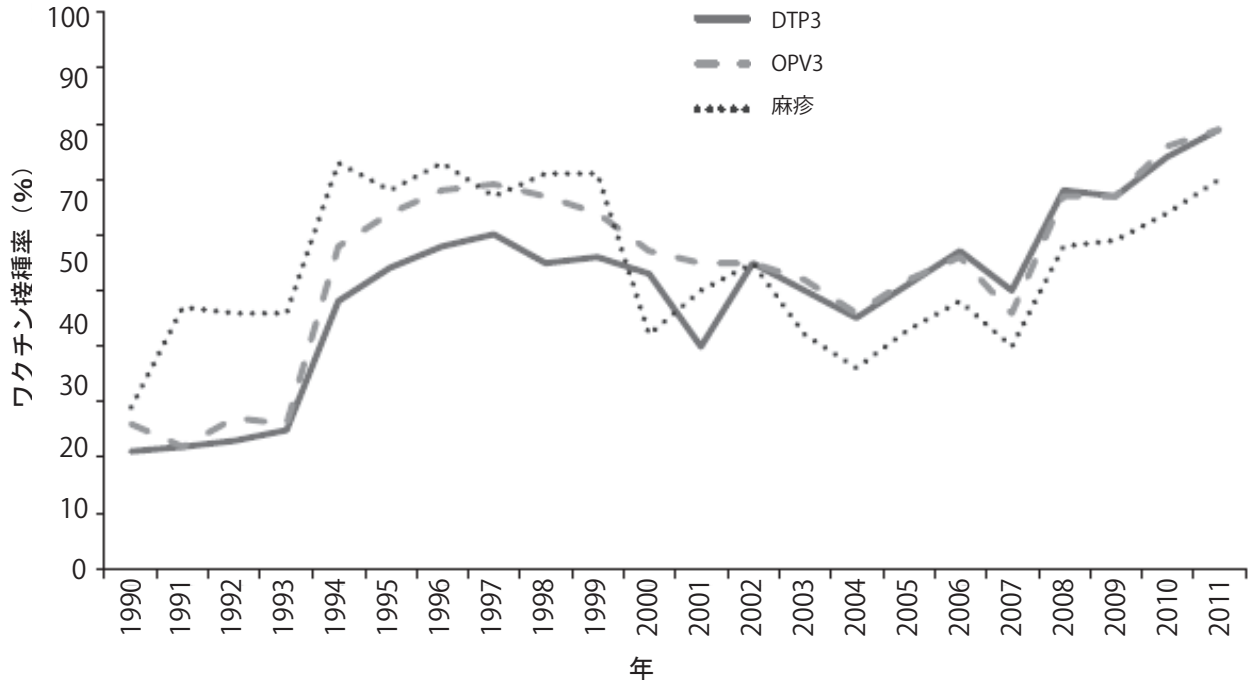
・ 予防接種

一般住民のための予防接種事業は 1979 年に初めて実施された。当初は、2 歳未満の子どもが対象であり、カルメット・グラン桿菌 (BCG)、ポリオワクチン (OPV)、ジフテリア・破傷風・百日咳 (DPT)、麻疹ワクチンを含む抗原が与えられた。出産年齢の女性の TT ワクチン接種は 1984 年に導入された。

所定の予防接種事業は緩徐ではあったが、1998 年までに徐々に安定して進行していた (図 1)。これは、低迷期間まで手の届く人々を網羅できる範囲に広がったプログラムとして続いていった。遠隔の村まで行き届かせる努力を行っていたが、資源不足やヘルスケア基盤の不充実、熟練したヘルススタッフ数の不足、活動以上の運営資金の不足によってこれは阻まれた。2000 年代中盤よりラオス PDR 起こった経済成長によって政府はより多くの資源を母子の健康に充てることできるようになった。以前の遠隔

地域にある健康施設の数は大きく拡充し、それと同時に熟練したヘルススタッフの数も増加した。運営費用と医療器具のための資源や供給も増加してきた。

図1：DTP3、OPV3及び麻疹ワクチンの接種率：ラオス人民民主共和国、1990-2011



DTP3:ジフテリア - 破傷風 - 百日咳ワクチン3回投与
OPV3:ポリオワクチン3回投与

道路や電話事業を含む基盤の整備によって、以前は行き届かなかった遠隔地の住民に健康事業を提供するのを手助けした。しかしながら、資源の有用性は企画の拡大と改善にとっては制限されたままであった。

2005年、選ばれたルアンパバーン郡とヴィエンチャン府、ヴィエンチャン郡へのTT予防接種の拡大を増大させた。2009年、ミレニアム開発目標(MDG)4(小児死亡の削減)とMDG5(母親の健康向上)に向けた進展を強めるために、母親、新生児、子どもの統合された健康戦略と構想を、政府とそのパートナーは発展させた。統合された分娩包括事業の一つの構成要素は、産前ケアを含めるために、より事業の枠を拡大したものであった。

2009年から2010年の間、TTの補足的ワクチン接種活動(SIAs)の3ラウンドは、MNTリスクの最も高いとされている144の区域中の99の区域に実施された。2011年、TTのSIAsの修正ラウンドはこの99区域中19区域に実施された。加えて、TT予防接種の2ラウンドでは、さらに5地域で実施された。SIAsの間900,000人の出産年齢の女性が標的にされた。SIAsの結果として、標的とされた女性のうち、TT1を受けたのは96%、TT2を受けたのは81%、TT3を受けたのは73%であったと推定されている(第1回、2回、3回はそれぞれ単独に実施された)。

・衛生状態の整った分娩

2011~2012年のラオス社会指標調査(LSIS)子どもの37%が健康施設で誕生し、41.5%が熟練した助産師によって分娩した。これは2005年から50%増加した。

政府は様々な寄贈者の支援を受けて、2013年に自由出産計画を開始し、5歳以下の子どものためのヘルスクエアが無料であったのと同様に、出産前ケア(ANC)サービス、輸送、分娩を無料で提供した。

・MNTE先行検証評価

MNTEの先行バリデーション評価は2013年2月にWHO、UNICEF、保健省の代表者が実施した。この評価の目的は、国が述べているようにMNTEが達成されてきたかどうかを決定することである。この目的は、徹底したデータのレビューや地域訪問を通して達せられた。評価は5県の中のMNTEにリスクが高い9地域に焦点が当てられた。

2つの調査地域を除くすべての調査区域において、出産年齢の女性の中で TT 予防接種の高い割合で、最近2年以上2区域において改善（7～25%点）が認められた。さらに、抽出された女性の65%が正確に最低5以上の間隔をあけて TT 投与をすでに受けていたことが分かった。調査区域の高い割合の女性（77%）が家を出産し、この出産のうち低い割合（29%）で熟練した助産師が担当したことも分かった。とても重要な肯定的な発見は、一つの区域を除くすべての地域において、臍帯の切断後、臍帯断端の上に伝統的な物質が置かれることはまれであるということである。調査された女性の7%だけが有害な物質を臍帯断端の上に添えるということが分かった。

9調査地域は MNT リスクが適切（2地域）か低い（7地域）のどちらかであり、それゆえ国が MNT の掃滅が達成されたのだが、この結論は地区品質保証—クラスターサンプリング調査（LQA-CS）調査によって定量的に確認される必要があると、調査チームは結論付けた。

* 地区品質保証—クラスターサンプリング調査の遂行：

・ LQA-CS 調査デザイン

標準的な LQA-CS 調査デザインは、NT の割合が調査開始の最低1か月前までの12か月の間の生児出生1,000あたりの NT の割合よりも低い削減閾値を下回っているかどうかを評価することである。WHO による NT の定義に従って、その調査で同定された新生児死が破傷風によるものかどうかを決定するために有効な口頭での検視質問を用いた。デザインは NT 死亡率が100%に達し、それゆえ NT の発生を代替として示しうるという仮定をもとにした。LQA-CS 調査はこれまでに MNTE を評価するために38か国で用いられてきた。

MNTE の LQA-CS 調査は、12か月以内の LB10,000人の最小数における MNT の最も高いリスクの地域にいつも実施している。ラオス PDR では、調査は MNT のリスクが最も高い7地域、つまり May、Nyot Ou、Phonxay、Samphan、Saravane、Thaphanthong、Viengkham に実施された。それは、適格な LB（2012年11月1日～2013年10月31日に誕生）推定総計9,930人である。その調査では、7つの選択された区域での NT 死亡率が2012年11月1日から2013年10月31日までの12か月間の LB1,000人当たり1以下であるかどうかを評価した。

選出された地域の中に到達しにくい村の割合が高いので、シングルサンプルデザインが選ばれた。遠隔通信範囲が狭いので、容易にダブルサンプル手法を支持することも難しくなった。必要とされる適格な LB1,730人のサンプルサイズは、選択された7地域での年間推定9,930LBに基づいた WHO による推薦されるサンプルサイズの表から決定した。その結果は、発生率を算出することを意図していないが、単に NT 掃滅が達せられたか否か（「合格」か「失敗」の状態か）どうかを検証することを意図していた。調査結果は以下のように解釈される：もし選択された実施が少ない地域において>2の NT に起因する死亡見つけた場合、ラオス PDR における NT が掃滅されたとする。もし2以上の死亡率が見つかった場合、「失敗」状態であるという決定がされるであろう。

調査では、それぞれの集団において適格な LB の母親の副標本から得られた情報を基に、衛生状態の整った分娩の範囲や新生児の臍帯断端のケアにおける民間療法についても評価した。

・ 集落の規模と数

新生児破傷風（NT）による死亡率を調べるための集落の規模の調査は、調査員が一日当たり平均80世帯の家庭を訪問できるとの仮定のもとに行われた。住民1000人当たり25人である推定粗出生率と、1世帯につき平均5.2人の住民であることを考慮して集落の規模は以下のように計算された： $0.025 \times 80 \times 5.2 = 10.4$ 、すなわち1つの集落につき約11人の生児出産児（LB）が存在する。

必要な1730人のLBのサンプルを得るために、その地域中で計158（ $1730/11$ ）の集落を調査することにした。

・ 集落の選択

調査する集落の存在する地域は、WHO が推薦する人口規模に応じた系統的選択の手順に則って行った。人口単位とそれに応じた推定人口を網羅したリストを用いて、ランダムに調査を開始する地域を選択した。ラオス統計局は、すべての村とその人口のリストを提供していた。

・ データの収集とその手段

データの収集のための手段と指示は、WHO によって推奨されている方法で、ラオス語に翻訳されているものを用いた。

形式1（世帯水準のデータ）は訪問した世帯の数、各世帯中の居住者の数、13～49歳の生殖可能年齢にある女性の数、2012～2013年において妊娠していた女性の数（流産や中絶、調査時まで妊娠が続いていた場合、死産、LBを含む）、該当するLB（2012年11月1日から2013年10月31日までに生まれた新生児）の数の情報をもとに調査を行った。

形式2（該当するLBの記録）は、LBについての詳細な情報（生年月日、性別、生存状況）を記録するために調査された。この形式についてはサブサンプリングとして1集落につき3人の母親から、出産場所（施設ないし家）、出産には医学的な教育を受けた介助者（医師、公認助産師、公認看護師、ただ

し伝統的な産婆を除く)が立ち会ったかどうか、臍帯切断において伝統的な民間療法を行ったかどうか、母親の破傷風トキソイドワクチン接種状況の情報を聞き出し、記録調査した。

形式3(新生児死亡についての調査)はスーパーバイザーである医師が、新生児の死が新生児破傷風トキソイドによるものであったかどうか検証するために口頭剖検を行い、それぞれの新生児死亡についての情報を記録するために用いられた。新生児の破傷風の診断には、WHOにおける新生児破傷風の症例定義を用いた。すなわち、新生児において、生後2日目までは通常通りの授乳が可能で泣くこともできるが、生後3日から28日の期間に普通の授乳が出来なくなり、筋肉の硬直や、もしくはそれに加えて、けいれんを起こすものを新生児破傷風と定義した。追加で新生児破傷風のリスク因子の情報も収集された。

形式4(管理/監視チェックリスト)は、スーパーバイザーや調査員が調査期間中、調査の質を高め、管理の進展をはかどらせるために用いた。

・調査スタッフ

調査員は拡大予防接種計画(Expanded Program on Immunization: EPI)や母子保健サービスに所属する技術員や助産師、看護師によって構成され、自分が普段働いたり、居住したりしていない地域における調査を割り当てられた。37人の調査員のうち27人は女性で、スーパーバイザーの大半は医師であった。

WHOやUNICEFからは7人の国際監督者が、また、国内における監督者として厚生省より1人の監督者が任命された。各集落について、村長や村の健康ボランティアなどの地元ガイドを調査に随行させた。

・研修

ビエンチャンにおいて、2つのステージの研修を行った。

ステージ1: 監督者とスーパーバイザーの研修は2013年11月26日と27日に行われた。この研修は英語で行われた。参加者は新生児破傷風による病態とその掃滅についての基本原理を学び、調査方法とその実施について紹介された。研修員はディスカッションやロールプレイを用いた練習によってデータの収集手段と上記に述べた形式の使用法を習得した。管理監督のための実際の手段は、新生児破傷風の医学的徴候と診断と同様に議論された。この2日間にわたるビエンチャンでの研修において、模擬調査による練習も行われた。

ステージ2: 続く2日間の研修は37人の調査員を対象としたもので、スーパーバイザーがラオス語で行った。1日目は調査手順(どのように最初の世帯やその後の世帯を見つけていくか)や形式の使用法に特に重点を置いた調査実施について研修を行った。ディスカッションはロールプレイング形式で行われた。2日目には、チームを5つのグループに分けてビエンチャンにおいて模擬調査の練習をさせ、この体験についてのディスカッションを行わせた。

・調査実施

チームはビエンチャンにおいて分けられ、振り分けられた地域の訪問調査を開始した。詳細な計画については2013年12月1日または2日に各地域の地域の保健スタッフを交えての最終調整が行われた。

各集落において最初に訪問する世帯は、無作為性を保証するために標準手順を踏んで決定された。世帯のリストが使用できる場合は、調査員が紙幣のシリアル番号を使ってリストから無作為に最初に訪問する世帯を選びんだ。世帯のリストが使用できない場合は、村の中心地においてペンを投げて向かう方向を決定し、ペンの指す方向に従って、中心地から村の端まで全ての世帯を訪問した。このようにして最初に訪問する世帯を決定したのち、その集落において11人の該当するLB(2012年11月1日から2013年10月31日までに生まれた新生児)のサンプルの収集が完了するまで、訪問した世帯からもっとも近い位置にある世帯を次に訪問するというルールで村の調査を行った。もし、選択した村において11人のLBのサンプルが集まらなかった場合、すぐ隣接する村で同様に訪問調査を行い、必要数のLBのサンプルを収集した。かなり小さな村の場合、集落は隣接する村と合併されている場合があった。

スーパーバイザーは調査員が調査手順に則っていることを保証する責任と、新生児死亡についての調査を行う責任を任された。監督者はスーパーバイザーに次ぐ監督業務と、技術的な補佐業務を行った。

ある地域では道路の状態が劣悪であった。行くのがかなり困難である集落へはモーターバイクを借りたり、またイカダやボートで川を渡ったりして向かい、孤立したような集落に行くのは数時間かかることもあった。ある場合は通信手段が限定されており、チーム同士で通常通りのコンタクトを取ることが出来ないこともあった。

英語を話すことが出来ない多くの調査員と、現地語を話せない国際監督者との間で、言語の壁は頻繁に生じた。加えて、調査を受ける村民と調査員との間で言葉の通じないような村もある時には存在した。これらのケースでは、現地のボランティアが対応して、言葉の障壁を解決した。

チームは6日間で158の集落の訪問を完了した。チームミーティングは毎日行われ、気づいたことについて話し合い、進展状況を報告し、次の日の調査に向けて準備が行われた。この調査においては地元保健スタッフと村長、村民の快い協力があった。村長には前もって評価を報告して協力を仰ぎ、計画実

施についての手厚い支持を得ることが出来た。

データは MS エクセルの集計表に入力しコンピューターによる統計推定値によって分析を行い、それぞれの 95%信頼区間を、集落ごとのサンプル結果として集計した。

・ LQA-CS 調査結果

調査では 1 集落につき平均 40 集落が存在し、訪問調査したのは合計で 7,772 の世帯、世帯員の数は 46,257 人にもなった。世帯の居住者の平均は 6 人で、該当する LB の数は、粗出生率 37%となる 1772 人であった。サブサンプリングとして該当する LB の中から 474 人の母親には、出産時と臍帯切断の詳細について聞きだした (表 1, 2)。

表 1 : 調査結果、表 2 : 調査による生児出生 (LB) と関連データ (WER 参照)

粗出生率は、予想を上回る結果となった。これは都市部に比べ、家族の人数が一般的に多い田園部において調査を行ったことによると考えられる。

新生児死亡数は 31 人であったが、これは予測した数の 56%の人数であった。他のいくつかの新生児死亡率に関する値はそのまま使用できたが、1000 人の LB につき 32 人の新生児死亡率という最高値は参考値として用いた。

生後 28 日以内に死亡した 31 人の新生児を介護した経験がある介護士とともに調査指揮を行ったスーパーバイザーに対して、徹底したインタビューを行ったが、その結果 12 人 (39%) は生後 2 日以内に死亡していることが分かった。これらの死因として考えられているのはうち 8 人が呼吸停止、6 人が早産によるもの、11 人が感染症、2 人が新生児黄疸、とその他 (3 人) であり、死因が新生児破傷風によるケースは一つもなかった。

死亡した新生児の母親 30 人 (2 人の双生児含む) のうち、半数は出生前ケアに一切通っておらず、残りの母親のうち 2 回通った者は 3 人、3 回通った者は 3 人、4 人の者は 5 回以上通院していた。

LB を子に持つ母親で、追加情報について詳細に調査した 474 人の母親の中で、37%の者は施設において出産しており、39%の者は医療知識を持つ専門家の立会いの下で出産を行っていた。また、22%の母親は臍帯切切断時において、灰・すす・木炭 (47%) や蜘蛛の巣や死んだ蜘蛛 (37%)、葉や木 (14%) や、お湯 (2%) によって処置を行う民間療法を受けていた。

地域ごとにインタビューした女性の数はかなり少ないため、典型例を述べることは困難であるが、それらの違いに注目するとかなり興味深い結果が得られた。施設において出産を行った女性の割合が最も少ないのは Samphan で 14%、そこから順に Viengkham (24%)、Thapanthong (32%)、Nyot Ou (38%)、May (39%)、Phonxay (40%) と続き、最も割合が高かったのは Saravane で 47%であった。伝統的な民間療法を受けた女性の割合は May で最も高く 44%、順に Thapanthong (32%)、Saravane (30%)、Nyot Ou (7%)、Phonxay (6%)、Samphan (3%)、そして Vinekham では 0%であった。

474 人の母親のうち、予防接種を受けたことを証明するカードを所有しているか、もしくは調査員が予防接種を受けたことを確認できるような情報を登録台帳の中に有していた者の割合は 45%であった。カードや記録によると、破傷風トキソイドの予防接種を少なくとも 2 回受けた者は 82%、5 回の予防接種によって完全に予防が完了しているものについては 54%であった (表 3)。

表 3 母親の破傷風トキソイドワクチン接種状況 (WER 参照)

今回の調査の質の指標は、粗出生率と新生児死亡率を考慮に入れると、推定された質の水準 (留守で訪問できなかった世帯は全体の 10%以下で、全体の生児出産数が本調査で該当する生児出産数の 1.5 倍であったこと) を満たしていた。

* 結論 :

本調査において選択した地域 (May, Nyot ou, Phonxay, Samphan, Saravane, Thapanthong, Viengkham を含む) における該当する生児出産児の中で、新生児破傷風の感染による死亡のケースは認められなかった。このことにより本調査を行った期間において、これらの地域における新生児破傷風の感染源が除去されていたことが分かった。なぜなら、これら 7 つの地域を選択したのは、ラオスにおいて新生児破傷風の感染リスクが極めて高いとされていたからであり、他の低リスクの地域でも同様に、新生児破傷風の感染の脅威は除去されつつあると推測できる。以上のことから本調査期間中、母子破傷風掃滅運動 (MNTE) はラオス全体において有効であったと考えられる。

本調査において調査対象となった女性のうち、破傷風トキソイド 2 (TT2) 陽性であった割合が 82%と高かったことも、この結論を支持する一つの要因である。

* 勧告 :

ラオスにおいて母子破傷風 (MNT) の掃滅運動は主に、補助予防接種活動 (SIA) や日常的なサービスを通じて、生殖可能年齢にある女性への予防接種を進めてきた。破傷風菌の芽胞はあらゆるところに偏在し根絶は不可能であるが、MNT 掃滅がこのまま維持されることを保証するためにも、努力を続ける必要がある。妊婦の出産前ケアや一連の予防接種といったような、妊婦や生殖適齢期の女性、もしくは少年や少女のための、破傷風感染を防ぐための現存するサービスは最大限活用していかねばならない。す

なわち、今ある機会に加えて、“すべての地域に通じる活動”や出産前ケアの質を高めること、出産後の女性に対し破傷風トキソイド（TT）ワクチンを子供に接種させるような働きかけを行い、破傷風トキソイド／破傷風ジフテリア（TT／Td）ワクチンを必要回数接種すること、学校が主体となって TT／Td ワクチンの接種を行うこと、母子健康日の設定や、各コミュニティにおいて TT ワクチンの重要性を再認識させる機会を設けることなどが必要とされてくるだろう。WHO が推奨する TT／Td 接種スケジュールは幼年期にジフテリア・破傷風・百日咳（DTP）三種混合ワクチンを 3 回接種し、4～7 歳のうちに追加接種を行い、学童期には学校でさらに追加接種を行う（学校に通えない者も予防を保証する）ものであることを考慮に入れる必要がある。このスケジュールでは、妊娠期間において追加接種は 1 度しか要さない。

衛生状態の整った分娩や臍帯処理の練習は、家での出産や医療知識を持った介助者が立ち会わない出産が 60%にも及び、さらに 22%において伝統的な臍帯処理を今なお行っているラオスにおいて、医療支援を行う上で特に注意すべき事柄である。これらの破傷風リスクファクターを対処するにあたり、母子破傷風掃滅運動（MNTE）の維持のみならず、今回調査を行った地域もしくは国全体で新生児破傷風の感染の予防をしていくことは必要不可欠である。すでにラオス政府によって紹介されている自由出産計画は、ラオス国内のいくつかの地域によって推進されているが、これは出生前ケアや TT ワクチン接種を取り込んだ計画で、妊婦や子供を持つ母親と情報交換を行うようなありとあらゆる手段が使われている。

新生児破傷風の調査効率を向上するために、母子破傷風に関連したデータをまとめた 1 年毎の報告を、拡大予防接種計画（EPI）や母子保健サービスとの活発な関与を通して広く開催すべきである。このような機会を設けることによって、EPI のプログラムの推進に絶大な影響を与え、集中的な介入が必要とされてくる可能性が生まれる。集落を基とした新生児破傷風の調査は、ある部分においては生命活動の観察となる。それによって、将来の罹患や死亡を予防する目的で死因の特定を行うために、定期的に新生児死亡が調査されるようになるかもしれない。

（渡部大地、田中里和、西岡笑子、林祥剛）