

慢性甲状腺炎および自己免疫性肝炎を合併した 高齢発症 1 型糖尿病の 1 例

町立大淀病院内科

山路 國弘, 川野 貴弘, 的場 和枝,
山本 純子, 高見 泰宏, 京田 有輔,
中川 陽子, 丸山 直樹, 西浦 公章

A CASE OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH ELDERLY ONSET ACCOMPANIED BY CHRONIC THYROIDITIS AND AUTOIMMUNE HEPATITIS

KUNIHIRO YAMAJI, TAKAHIRO KAWANO, KAZUE MATOBA,
JUNKO YAMAMOTO, YASUHIRO TAKAMI, YUSUKE KYODA,
YOKO NAKAGAWA, NAOKI MARUYAMA and KIMIYAKI NISHIURA

Department of Internal Medicine, Oyodo Municipal Hospital

Received March 22, 2004

Abstract : A case of type 1 diabetes mellitus with elderly onset accompanied by chronic thyroiditis and autoimmune hepatitis is reported. The patient was a 76-year-old woman, referring to our hospital for hypothyroidism due to chronic thyroiditis and receiving medication made of thyroid hormone since 1994. She was conscious of intense thirst on suffering from influenza-like symptoms in 1998. She was admitted to our hospital because of a high level of plasma glucose (450 mg/dL), diagnosed with type 1 diabetes mellitus by a thorough examination, and treated with insulin therapy. But the control of plasma glucose was very poor after that, so she was admitted to our hospital for the purpose of the control of plasma glucose on May 20, 2002. On the 9th hospital day, blood examination revealed liver dysfunction with an AST level of 281IU/L and an ALT level of 193IU/L. A liver biopsy was not performed because of objections by the patient and her family, but we diagnosed this case as autoimmune hepatitis because the antinuclear antibody was positive (1,280 ×), the level of IgG was high (2,048mg/dL), and the viral markers were negative. On the 40th hospital day, treatment by prednisolone was begun at the dose of 30mg/day. After that the liver dysfunction improved, and she was discharged on the 85th hospital day.

Key words : type 1 diabetes mellitus, chronic thyroiditis, autoimmune hepatitis

はじめに

65歳以上の高齢で発症する1型糖尿病は稀であり、本邦でも二十例程度が報告されているに過ぎない¹⁾²⁾。この

1型糖尿病の発症には、自己免疫機序の関与や特定のHLA抗原との関連が知られている。今回著者らは、慢性甲状腺炎および自己免疫性肝炎を合併した高齢発症1型糖尿病の1例を経験したので、若干の考察を加えて報告

する。

症 例

患 者：76 歳，女性

主 訴：血糖コントロールの不良

既往歴：胆嚢摘出術

家族歴：特記事項なし

現病歴：平成 6 年から慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症に対して甲状腺ホルモン製剤を服用中であったが、平成 10 年に感冒症状を契機に高度の口渇を自覚した。血

糖値が 450mg/dL の高値を示したために入院し、精査の結果 1 型糖尿病と診断されてインスリン療法が導入された。しかし、以後も血糖コントロールが不良であったので平成 14 年 5 月 20 日に血糖コントロールを目的として入院した。

入院時身体所見：身長 144cm，体重 36kg。血圧 108/50mmHg。脈拍 72/分，整。体温 36.4℃。結膜に貧血・黄染を認めない。表在リンパ節を触知しない。心音は純で、心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺胞音で、副雑音を聴取しない。腹部は平坦・軟で、肝・脾を触知しない。下腿に浮腫を認めない。神経学的所見に異常を認め

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Blood biochemistry	
pH	5.5	TP	6.8g/dL
protein	(-)	Alb	3.5g/dL
glucose	(3+)	AST	46IU/L
ketone body	(+/-)	ALT	31IU/L
occult blood	(-)	ALP	574IU/L
urobilinogen	normal range	CHE	160IU/L
		LDH	185IU/L
		γ -GTP	36IU/L
Urinary sediment		T-bil	0.42mg/dL
RBC	1/3-5HPF	CPK	50IU/L
WBC	10-19/HPF	S-AMY	42IU/L
bacteria	(1+)	BUN	11.2mg/dL
ESR	32mm/1h	Scr	0.6mg/dL
		Na	131mEq/L
Hematology		K	4.2mEq/L
WBC	3,700/ μ L	Cl	96mEq/L
RBC	433 $\times 10^4$ / μ L	Ca	8.5mg/dL
Hb	13.8g/dL	FBS	653mg/dL
Ht	42.7%		
Platelet	16.7 $\times 10^4$ / μ L	Urinary biochemistry	
		U-AMY	29IU/L
		C-peptide	<3.6 μ g/day
Serology		Endocrinology	
CRP	0.1mg/dL	HbA1c	16.9%
antinuclear antibody	>1,280 \times		
anti GAD antibody	<1.3U/mL	Thyroid function	
Viral markers		TSH	14.16 μ IU/mL
HBs antigen	negative	free T ₃	1.43pg/mL
HCV-III antibody	negative	free T ₄	0.76ng/mL

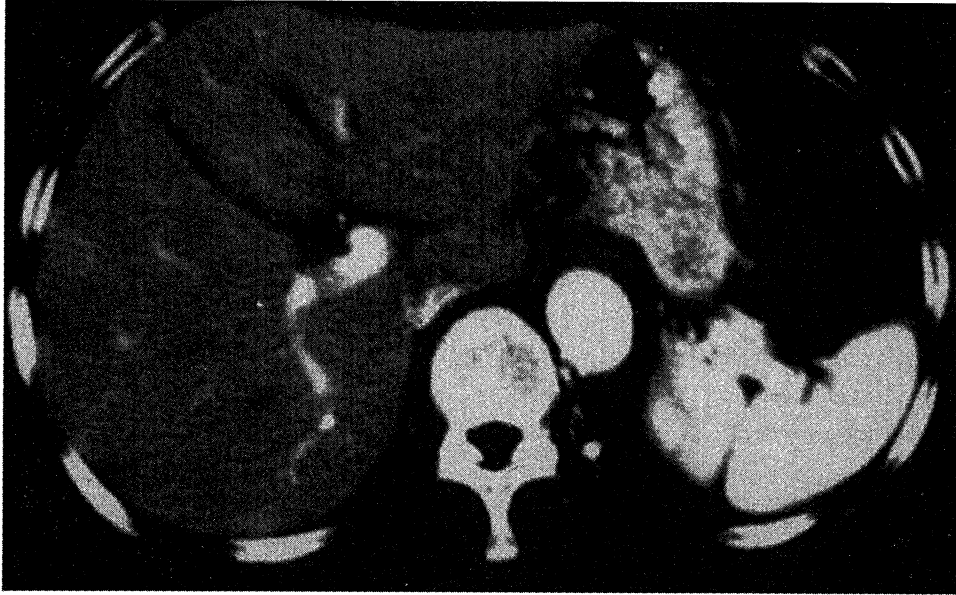


Fig. 1. Enhanced CT performed on the third day after admission shows no abnormal findings except for postcholecystectomy.

ない。

入院時検査成績：検尿では、蛋白(-)、糖(3+)、ケトン(+/-)、潜血(-)、沈渣では、赤血球1/3-5HPF、白血球10-19/HPF、細菌(1+)であった。赤沈は、1時間値が32mmであり、中等度促進していた。血液学検査では、白血球数は3,700/ μ Lと軽度減少していた。血液生化学検査では、ASTが46IU/Lとごく軽度、ALPが574IU/Lと上昇していた。また、空腹時血糖が653mg/dLと高値であった。内分泌学検査では、HbA1cが16.9%と高値であった。また、甲状腺機能では、TSHが14.16 μ IU/mLと中等度上昇していたが、free T₃は1.43pg/mL、free T₄は0.76ng/mLとほぼ正常範囲内であった。免疫血清学検査では、抗核抗体が1,280倍以上の強陽性であったが、抗グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)抗体は陰性であった。また、肝炎ウイルスマーカーは、HBs抗原とHCV-III抗体は陰性であった。一方、尿検査では、C-ペプチドは3.6 μ g/日未満であった(Table 1)。

腹部造影CT(第3病日、平成14年5月22日)：胆嚢摘出後であるが、総胆管および肝内胆管に明らかな拡張や結石は認められない。肝、膵、脾、および腎臓に明らかな異常は認められない。また、腹水やリンパ節の腫脹も認められない(Fig. 1)。

第9病日の検査成績：血液学検査では、白血球数は3,100/ μ Lと軽度に減少していた。血液生化学検査では、

ASTが281IU/L、ALTが193IU/L、ALPが428IU/Lと上昇していた。また、空腹時血糖が269mg/dLと高値であった。免疫血清学検査では、抗平滑筋抗体、抗LKM-1抗体、および抗ミトコンドリア抗体は陰性であった。また、IgGが2,048mg/dLと高値であった。肝炎ウイルスマーカーは、A型肝炎ウイルスIgMとEBウイルスIgMは陰性であった。さらに、甲状腺自己抗体の抗サイログロブリン抗体は47.7U/mL、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体は9.0U/mLと高値であった。HLA抗原については、DR6およびDR9が認められた(Table 2)。

入院後経過(Fig. 2)：第9病日の血液生化学検査で、AST281IU/L、ALT193IU/Lと肝機能障害が認められた。肝生検は本人および家族の同意が得られず施行できなかったが、抗核抗体が陽性(1,280倍)、IgG値の上昇(2,048mg/dL)、および肝炎ウイルスマーカーが陰性であることから自己免疫性肝炎と診断した。第40病日にプレドニゾン30mg/日の投与が開始された。以後、肝機能障害も改善したので、第85病日に退院した。

考 察

1. 高齢発症の1型糖尿病

近年、高齢者人口の増加は著しく、これに伴って高齢者の糖尿病患者も増加している。高齢者糖尿病患者の大半は2型糖尿病であるが、その理由は、加齢と共に2型

Table 2. Laboratory data on the 9th day after admission

Hematology		Blood biochemistry	
WBC	3,100/ μ L	TP	6.3g/dL
RBC	390×10^4 / μ L	Alb	3.0g/dL
Hb	12.6g/dL	AST	281IU/L
Ht	38.4%	ALT	193IU/L
Platelet	18.2×10^4 / μ L	ALP	428IU/L
		CHE	153IU/L
Serology		LDH	250IU/L
antismooth muscle antibody	negative	γ -GTP	59IU/L
anti LKM-1 antibody	negative	FBS	269mg/dL
antimitochondrial antibody	negative		
IgG	2,048mg/dL	Thyroid autoantibody	
Viral markers		anti-thyroglobulin antibody	47.7U/mL
IgM hepatitis A virus antibody	negative	anti-thyroid peroxidase antibody	9.0U/mL
IgM EB virus antibody	negative	HLA typing	DR6 and DR9

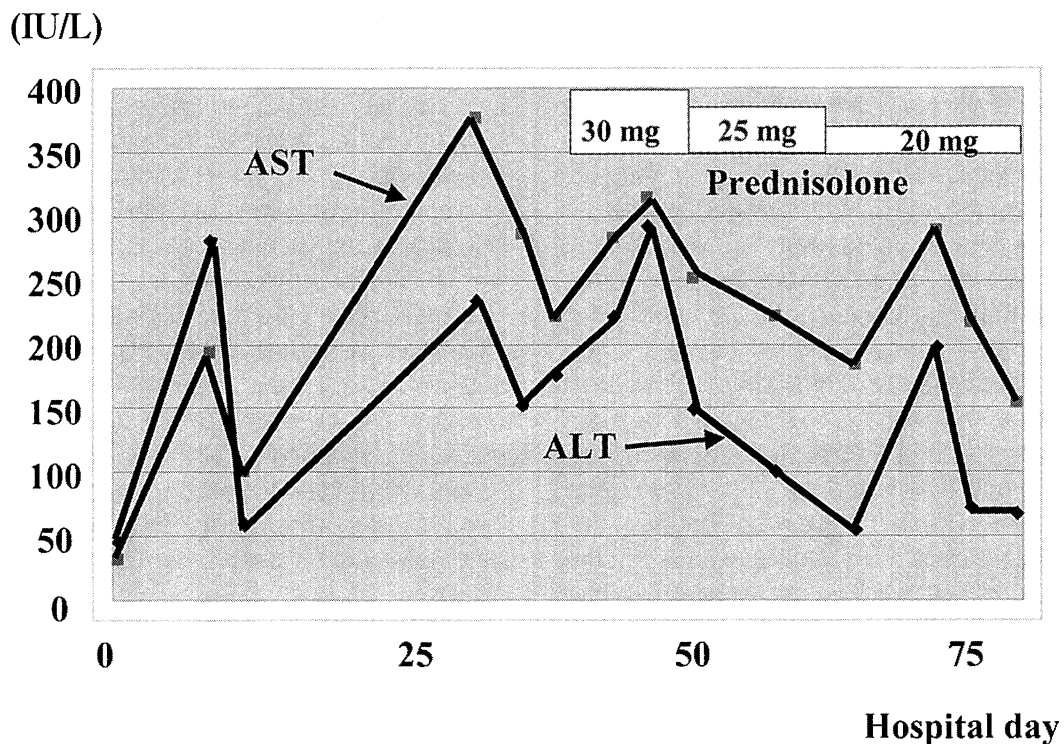


Fig. 2. Clinical course.

糖尿病の発症頻度が増加して1型糖尿病の発症頻度が減少すること、全年齢において1型糖尿病よりも2型糖尿病の発症率が高いこと、および1型糖尿病は比較的若年での発症頻度が高いと同時に死亡年齢も比較的若年であるために高齢者における割合が減少することなどの要因が関与していると考えられる²⁰。

平成11年に日本糖尿病学会より提唱された糖尿病の新分類では²⁵、1型糖尿病は、膵β細胞の破壊性病変でインスリンの欠乏が生じることによって起こる病変と定義されるが、発症早期に glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体や islet cell antibody (ICA) などの膵島に対する自己抗体が認められる自己免疫性と、これらを認めない特発性に細分類される。1型糖尿病において膵β細胞の破壊過程は多種多様であり、その発症過程はインスリン依存状態に数日で至る劇症型²⁶から、数年をかけてインスリン依存状態に至る slowly progressive IDDM (SPIDDM) まで様々である²⁷。GAD 抗体や ICA などの膵島に対する自己抗体は1型糖尿病の診断マーカーであり、新規発症1型糖尿病患者の70～80%に認められる^{28, 29}。本例では、GAD 抗体は陰性であったが、平成10年に当科を受診した際、発症過程が数週間であることと、急激にインスリン分泌能が低下していることから1型糖尿病と診断した。

一方、DR4とDR9は1型糖尿病で高率に認められるHLAの表現型であるということが報告されているが³⁰⁻³³、本例のHLA抗原では、1型糖尿病で高率に検出されるDR9が認められた。よって、本例は、HLAの表現型からも1型糖尿病の特徴を有しているといえる³⁴。

2. 1型糖尿病と自己免疫疾患

1型糖尿病は、自己抗原として膵島β細胞を標的に生じる、臓器特異的な自己免疫疾患であるが、その他の自己免疫疾患との合併が報告されており、Graves病や橋本病などの甲状腺自己免疫疾患 (autoimmune thyroid disease: ATD) も、しばしば合併する。そして、1型糖尿病患者の中でATDのマーカーとして知られる抗甲状腺抗体陽性率は、抗マイクロソーム抗体では18%、抗TPO抗体では30%、両方が陽性の患者は16%であり、健常者の約2%に比して明らかに高い³⁵。さらに、1型糖尿病患者の大部分(97-99%)は、甲状腺ホルモン濃度は正常範囲内であるが、抗甲状腺抗体陽性の1型糖尿病患者では、26-42%が甲状腺機能低下症を示すという³⁶。また、抗甲状腺抗体の抗体価が高い患者や甲状腺腫大があると患者は、甲状腺機能低下症になりやすいといわれている³⁷。本例においても、抗甲状腺抗体が陽性で、甲

腺機能が低下していた。

一方、1型糖尿病と自己免疫性肝炎との合併例も報告されている³⁸。da Silvaら³⁹は、自己免疫性肝炎の小児患者の約60.7%は膵島細胞抗体が、そして約18.5%はインスリン自己抗体が陽性であったと報告している。自己免疫性肝炎診断基準⁴⁰によれば、自己免疫性肝炎の概念は、『女性に好発し、早期に肝硬変への進展傾向を示す慢性活動性肝炎であり、その病因としては自己免疫性機序が関与し、ウイルス、アルコール、薬物などは除外される。コルチコステロイドが著効を奏する。』というものである。本例においては、肝生検が施行できなかったために組織学的所見は不明であるが、診断基準の主要所見において、持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ活性の上昇、抗核抗体が陽性であること、および肝炎ウイルスマーカーが陰性であること、さらに副所見において、膠原病を含む自己免疫性疾患の合併、つまり1型糖尿病および慢性甲状腺炎の合併が認められること、および血沈の促進(30mm/時以上)とCRP陽性が認められることから、自己免疫性肝炎と診断した。そしてプレドニゾロンの投与により肝機能障害は改善した。

しかし、検索した範囲内では、本例のように慢性甲状腺炎および自己免疫性肝炎を合併した高齢発症1型糖尿病の報告例は見当たらなかった。

ま と め

慢性甲状腺炎および自己免疫性肝炎を合併した高齢発症1型糖尿病の1例を経験した。

本論文の要旨は、第39回日本糖尿病学会近畿地方会(2002年11月、和歌山)で発表した。

文 献

- 1) 前田正人・金山正明：各種膵酵素の上昇を伴い糖尿病性ケトアシドーシスで発症した高齢者のIDDM (Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) の1例。糖尿病 28：1253-1258, 1985。
- 2) 高橋きよ子・丸山太郎・武井 泉・丸山 博・石井 寿晴：アレルギー性肉芽腫性血管炎の寛解期に発症し膵島炎を認めたインスリン依存型糖尿病の1例。糖尿病 34：731-737, 1991。
- 3) 野津和巳・岡 暢之・加藤 譲・長坂行博・森山勝利・樋野隆文：粘液水腫を合併した高齢者インスリン依存型糖尿病の1例。Practice 8：542-544, 1991。
- 4) 森 豊・横山淳一・三浦順子・伊藤景樹・田嶋尚子・池田義雄・磯貝行秀：高齢で急性発症したイン

- スリン依存型糖尿病の1剖検例. 糖尿病 35 : 487-493, 1992.
- 5) 高木正人・大江健二・岡田 功・池田善明・大島康男・井口利樹・磯貝 庄：高齢で発症したインスリン依存型糖尿病の1例. 糖尿病 35:919-924, 1992.
 - 6) 堀田一彦・石田芳彦・前田哲男・日下孝明・吉田宗義・鹿住 敏：高齢で急性発症した IDDM—症例報告と文献的考察—。糖尿病 37 : 437-441, 1994.
 - 7) 藤井雅史・住田安弘・伊藤邦展・勝木 顕・土橋健・村田和也・後藤浩之・中谷 中・矢野 裕・嶋照夫：急性発症した高齢者 IDDM の2例. 糖尿病 38 : 791-796, 1995.
 - 8) Takamatsu, K., Yorioka, T., Kurokawa, H., Itahara, T., Sato, K., Hashimoto, K., Numata, Y. and Uga, S. : Abrupt-onset diabetes mellitus in the elderly. Intern. Med. 34 : 224-227, 1995.
 - 9) 穂積俊樹・石田芳彦・島 扶美・吉田玲子・稲葉洋行・能勢義介・山口晃生・天野和彦・横野浩一・鹿住 敏：高齢発症 Slowly progressive IDDM の1例. 糖尿病 39 : 627-633, 1996.
 - 10) 前田 肇・中井継彦：高齢で発症したインスリン依存型糖尿病の3例. 内科 80 : 190-192, 1997.
 - 11) 梅野美一・太田善郎：抗 GAD 抗体陽性で完全寛解を経験し得た高齢発症インスリン依存型糖尿病の1例. 糖尿病 40 : 679-684, 1997.
 - 12) 粟田卓也・金子健蔵・斎藤公司・熊倉 忍・岩本安彦・松田文子・葛谷 健・篠原直宏・斉藤 健：高齢発症 IDDM の1剖検例. Diabetes Journal 16 : 67-70, 1998.
 - 13) 木村文昭・福井道明・沢田 学・藤井光広・河合すみれ・青地 脩・北野司久・尾林 博・繁田浩史・中村直登・近藤元治：後期高齢にて急性発症したインスリン依存型糖尿病の1例. 糖尿病 42:347-351, 1999.
 - 14) 辻 みさ・田中剛史・三崎盛治：慢性甲状腺炎の経過中に発症した高齢者1型糖尿病の1例. 糖尿病 43 : 861-864, 2000.
 - 15) 藤田基寛・高橋健二・村上典彦・横田敏彦：14年間の2型糖尿病の経過後に膵島自己抗体が陽性化し、進行性インスリン分泌低下を認めた高齢糖尿病の1例. 糖尿病 43 : 803-808, 2000.
 - 16) 加藤義郎・田中扶実・三浦義孝：高齢で発症した1型糖尿病の1例. 新薬と臨床 49 : 115-120, 2000.
 - 17) Iwasaki, H., Sato, R., Shichiri, M. and Hirata, Y. : A patient with type 1 diabetes mellitus and cerebellar ataxia associated with high titer of circulating anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. Endocr. J. 48 : 261-268, 2001.
 - 18) 佐山孝一・田所誠司・池田弘和・藤井 宏・飯田さよみ・森脇 要・保田昇平・野上壽二・秋山裕由：肺化膿症を合併した高齢発症1型糖尿病の1症例. 医療 55 : 565-569, 2001.
 - 19) 三崎麻子・清野弘明・山口日吉・坂田芳之・北川昌之・山崎俊朗・武藤 元・菊池宏明・阿部隆三：糖尿病発症9年後に GAD 抗体が陰性から陽性になった Slowly progressive 1型糖尿病の1例. 日内会誌 91. 1028-1030, 2002.
 - 20) 田中剛史・三崎盛治：重篤な糖尿病網膜症を合併した高齢発症1型糖尿病の1例. 糖尿病 46 : 135-138, 2003.
 - 21) 宮崎 康・田中正巳・岡村ゆかり・川越千恵美：85歳で急性発症した1型糖尿病の1例—後期高齢発症1型糖尿病の臨床像—。糖尿病 46 : 757-761, 2003.
 - 22) 筒泉正春・松下達生・鈴木光太郎・船曳あゆみ・大橋 一・松森良信・山口 徹：抗 GAD 抗体を認めた緩徐進行性1型糖尿病と進行性小脳失調症との高齢同時発症の1例. 糖尿病 46 : 791-793, 2003.
 - 23) 郡山暢之・橋口 裕・麻生克己・矢野純子・福重恵利子・八重倉和朗・盛満慎吾・福留美千代・池田優子・加藤 香・中崎満浩・鄭 忠和：バセドウ病経過中に発症しインスリン自己免疫症候群と類似したインスリン抗体の持続的高値を示した高齢1型糖尿病の1例. 糖尿病 46 : 801-806, 2003.
 - 24) 中野博司・大庭健三：新時代の糖尿病学3—病因・診断・治療研究の進歩—。高齢者糖尿病の疫学. 日本臨牀 60 増刊号9 : 731-739, 2002.
 - 25) 葛谷 健・中川昌一・佐藤 讓・金澤康徳・岩本安彦・小林 正・南條輝志男・佐々木 陽・清野裕・伊藤千賀子・島 健二・野中共平・門脇 孝：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 42 : 385-404, 1999.
 - 26) Imagawa, A., Hanafusa, T., Uchigata, Y., Kanatsuka, A., Kawasaki, E., Kobayashi, T., Shimada, A., Shimizu, I., Toyoda, T., Maruyama, T. and Makino, H. : Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. Diabetes Care 26: 2345-2352, 2003.
 - 27) Kobayashi, T., Tamemoto, K., Nakanishi, K., Kato, N., Okubo, M., Kajio, H., Sugimoto, T., Murase, T. and Kosaka, K. : Immunogenetic

- and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* **16** : 780-788, 1993.
- 28) Atkinson, M.A. and Maclaren, N. K. : Islet cell autoantigens in insulin-dependent diabetes. *J. Clin. Invest.* **92** : 1608-1616, 1993.
- 29) Verge, C. F., Gianani, R., Kawasaki, E., Yu, L., Pietropaolo, M., Chase, H. P. and Eisenbarth, G. S. : Number of autoantibodies (against insulin, GAD or ICA512/IA2) rather than particular autoantibody specificities determines risk of type 1 diabetes. *J. Autoimmun.* **9** : 379-383, 1996.
- 30) Kawasaki, E., Sera, Y., Fujita, N., Yamauchi, M., Ozaki, M., Abe, T., Yamakawa, K., Uotani, S., Takino, H., Yamasaki, H., Yamaguchi, Y., Uchigata, Y., Matsuura, N. and Eguchi, K. : Association between IA-2 autoantibody epitope specificities and age of onset in Japanese patients with autoimmune diabetes. *J. Autoimmun.* **17** : 323-331, 2001.
- 31) Sugihara, S., Sakamaki, T., Konda, S., Murata, A., Wataki, K., Kobayashi, Y., Minamitani, K., Miyamoto, S., Sasaki, N. and Niimi, H. : Association of HLA-DR, DQ genotype with different beta-cell functions at IDDM diagnosis in Japanese children. *Diabetes* **46** : 1893-1897, 1997.
- 32) Jenkins, D., Penny, M. A., Uchigata, Y., Jacobs, K. H., Mijovic, C.H., Hirata, Y., Otani, T., Fletcher, J., Bradwell A. R. and Barnett, A. H. : Investigation of the mode of inheritance of insulin-dependent diabetes mellitus in Japanese subjects. *Am. J. Hum. Genet.* **50** : 1018-1021, 1992.
- 33) Ikegami, H., Kawaguchi, Y., Yamato, E., Kuwata, S., Tokunaga, K., Noma, Y., Shima, K. and Ogihara, T. : Analysis by the polymerase chain reaction of histocompatibility leucocyte antigen-DR9-linked susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **75** : 1381-1385, 1992.
- 34) Ohashi, T., Mori, Y., Narimiya, M., Yokoyama, J., Ikeda, Y. and Isogai, Y. : Type 1 (insulin-dependent) diabetic patient with remarkable infiltration of lymphocytes to the islets. *Endocr. J.* **40** : 633-639, 1993.
- 35) Rattarasarn, C., Diosdado, M. A., Ortego, J., Leelawattana, R., Soonthornpun, S., Setasuban, W., Jaruratanasirikul, S. and Patarakijvanich, N. : Thyroid autoantibodies in Thai type 1 diabetic patients: clinical significance and their relationship with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **49** : 107-111, 2000.
- 36) Lorini, R., d'Annunzio, G., Vitali, L. and Scaramuzza, A. : IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **9** Suppl 1: 89-94, 1996.
- 37) Vakeva, A., Kontiainen, S., Miettinen, A., Schlenzka, A. and Maenpaa, J. : Thyroid peroxidase antibodies in children with autoimmune thyroiditis. *J. Clin. Pathol.* **45** : 106-109, 1992.
- 38) De Block, C. E., De Leeuw, I. H., Pelckmans, P. A., Michielsen, P. P., Bogers, J. J., Van Marck, E. A. and Van Gaal, L. F. : Autoimmune hepatitis, autoimmune gastritis, and gastric carcinoid in a type 1 diabetic patient: a case report. *J. Diabetes Complications* **14** : 116-120, 2000.
- 39) da Silva, M. E., Porta, G., Goldberg, A. C., Bittencourt, P. L., Fukui, R. T., Correia, M. R., Miura, I. K., Pugliese, R. S., Baggio, V. L., Cancado, E. L., Kalil, J., Santos, R. F., Rochal, D. M., Wajchenberg, B. L., Ursich, M. J., Rosenbloom, A. L. and Golberg, A. C. : Diabetes mellitus-related autoantibodies in childhood autoimmune hepatitis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **15** : 831-840, 2002.
- 40) 銭谷幹男・戸田剛太郎 : 肝・胆道系症候群 —その他の肝・胆道系疾患も含めて— 肝臓編(下巻). 自己免疫性肝炎. 別冊 日本臨牀 領域別症候群シリーズ No. 8 : 526-533, 1995.