대한소아소화기영양학회지 : 제 9 권 제 1 호 2006

◇ 증 례 ◇

주기성 구토증으로 추적 관찰 중 진단된 PFAPA 증후군 1예

계명대학교 의과대학 소아과학교실, *효성아동병원, † 동국대학교 의과대학 소아과학교실

홍석표 · 신현정 · 김여향 · 최병규 · 최원정* · 김애숙† · 황진복

A Case of PFAPA Syndrome Mimicking Cyclic Vomiting Syndrome

Seok Pyo Hong, M.D., **Hyun Jung Shin,** M.D., **Yeo Hyang Kim,** M.D., **Byung Kyu Choe,** M.D., **Won Jung Choi,** M.D.*, **Ae Suk Kim,** M.D.† and **Jin-Bok Hwang,** M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine,
*Hyosung Children's Hospital, Daegu,
† Department of Pediatrics, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

PFAPA syndrome is characterized by periodic fevers associated with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis and is unusual in infants and children. We report on a case of PFAPA syndrome mimicking cyclic vomiting syndrome in a 42-month-old girl. She had experienced multiple episodes of cyclic vomiting with abdominal pain from age 20 to 30 months. When she was 30 months old, periodic fever with pharyngitis was combined with cyclic vomiting, and when 40 months old, aphthous stomatitis and cervical adenitis were added. These periodic symptoms and signs were not treated with prokinetics or antibiotics. Symptom duration of an episode was 3 days. After cimetidine therapy (150 mg three times daily for 6 months), her febrile and cyclic vomiting episodes ceased. At the time of writing she had not received therapy for 10 months and has remained well without periodic attack. **(Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 9: 85～91)**

Key Words: PFAPA syndrome, Cyclic vomiting syndrome, Periodic fever, Cimetidine

서 론

'PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and cervical Adenitis)' 증후군은 주기성 발열 증후군(periodic fever syndrome)의 하나로 국내에서는 생후 4세경에 발현하여 18세경에 진단된 1예가 보고되어 있다[1]. 5세 이전의 소아에서 첫 증상이 나타나며 대개 5일 이내의 증상 기간을 가진 후 특별한 치료 없이 소실되고, 2～12주의 뚜렷한 무증상기를 가지면서, 고열과 함께 상기도 감염의 소견 없이 아프타성 구내염, 인두염, 경부 림프절염 중 한 가지 이상의 증상이 주기적으로 나타난다. 주기성 호중구 감소증(cyclic neutropenia)이 배제되고, 성장과 발달이 정상이어야 하며, 잦은 재발에 비해 별다른 후

접수 : 2006년 1월 31일, 승인 : 2006년 2월 22일
책임저자 : 황진복, 700-712, 대구시 중구 동산동 194번지
계명대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 053-250-7331, Fax: 053-250-7783
E-mail: pedgi@korea.com

유증과 합병증은 남기지 않는다. 또한, PFAPA 환아에서 복통, 구토, 설사 등의 위장관 증상이 동반될 수 있음이 보고되었다[2]. 저자들은 생후 20개월경부터 주기적인 복통과 구토로 주기성 구토증(cyclic vomiting syndrome)으로 추적 관찰 중인 환아에서 경과 관찰로 진단된 PFAPA 증후군 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 최○○, 42개월, 여아

주 소: 2일간의 고열과 구토를 동반한 복통

현병력: 생후 30개월경부터 2주 무증상 간격으로 만 3일의 증상 기간을 보이면서, 복통과 구토의 발현시 발열과 백태가 끼는 인두편도선염이 동반되었고, 생후 36개월경부터는 아프타성 구내염과 경부 림프절염이 추가 증상으로 관찰되었으며, 증상 발현과 함께 출현하였고, 만 3일 후 증상 소실과 함께 사라지는 소견을 보였다. 인두편도선염에 대한 도말검사상 배양되는 세균은 없었다. 이후 12주간의 무증상기 동안 정상적인 성장과 발달을 보였고, 생후 40개월경부터 4주 무증상 간격으로 만 3일의 증상 기간을 보이며 주기적인 발열과 구토를 동반한 복통, 구토, 백태가 끼는 인두편도선염, 아프타성 구내염, 경부 림프절염이 주기적으로 관찰되었다.

과거력: 환아는 생후 20개월경부터 발열을 동반

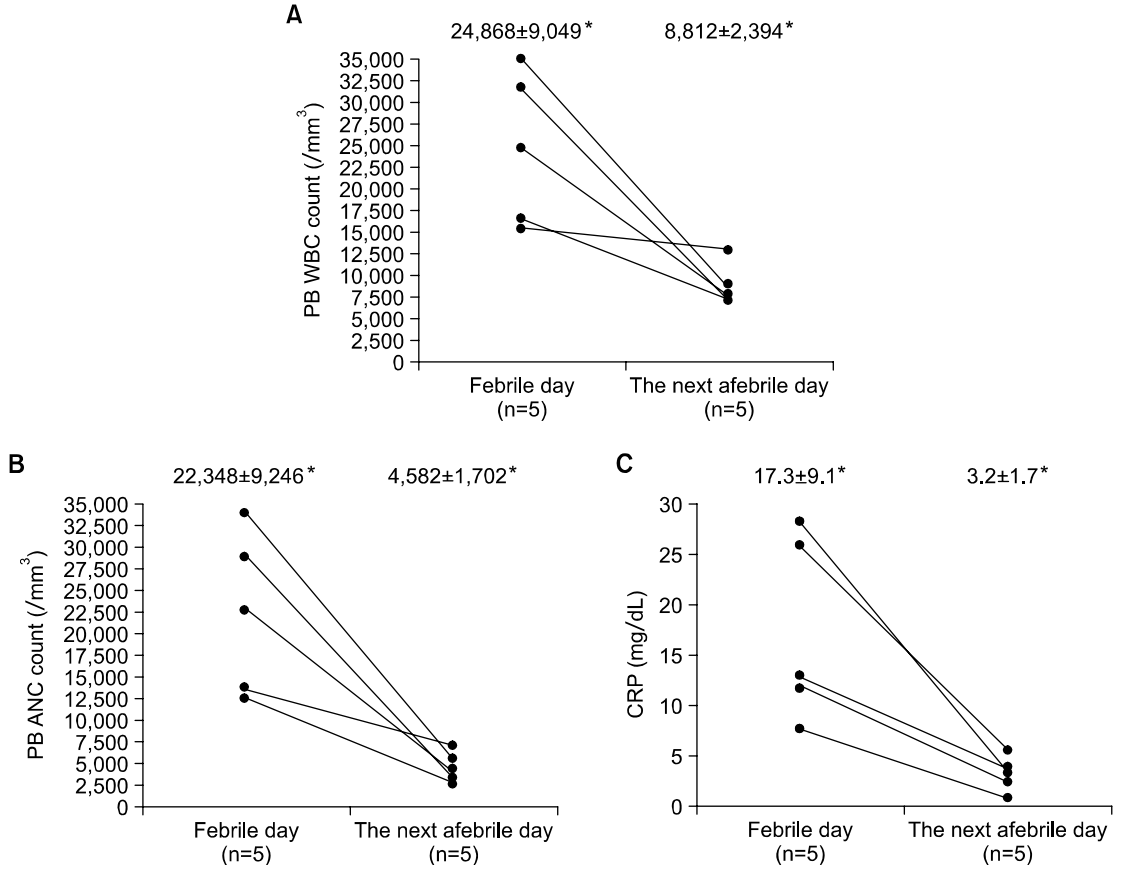

Fig. 1. Comparison of peripheral blood (A) WBC count, (B) ANC count, and (C) CRP between febrile day and the next afebrile day. PB: peripheral blood, WBC: white blood cell, ANC: absolute neutrophil count, CRP: C-reactive protein. * was expressed as mean±standard deviation.

Table 1. Laboratory Findings of the Patient with PFAPA Syndrome

TG	108.6 mg/dL	(32～99)	C3	105.8 mg/dL (77～195)
LDH	611.3 U/L	(105～500)	C4	36.6 mg/dL (7～40)
Ferritin	83.92 ng/mL	(7～140)	ANA	Weakly positive
RF	10.8 IU/mL	(0～15)	Anti-ds DNA Ab.	Negative
ASLO	61.6 IU/mL	(120～160)	Anti-smooth m. Ab.	Negative
Ig G	1380 mg/dL	(345～1236)	Widal test	Negative
Ig A	97.2 mg/dL	(14～159)	Herpes Ig M/EB viral marker	Negative/Negative
Ig M	224.9 mg/dL	(43～207)	Lead	0.3μg/dL (＜10)
Ig D	＜0.7 mg/dL	(0～8)	24U-Coproporphyrin	83μg/day (34～234)
Ig E	53.2 IU/mL	(0～170)	CD3, CD45, CD4, CD8, CD19, CD16/56	Within normal limit

(normal range). TG: triglycerides, LDH: lactate dehydrogenase, RF: rhematic factor, ASLO: antistreptolysin-O antibodies, Ig: immunoglobulin, ANA: antinuclear antibodies, EB: epstein-barr.

하지 않는 복통과 구토가 만 3일의 증상 기간과 약 4주의 무증상 기간으로 주기적으로 반복되어 타병원과 본원에서 10여회 입원한 병력이 있었다. 당시 시행한 단순 흉부, 복부 엑스선 검사, 전해질 검사, 복부 초음파 검사, 두부와 복부의 컴퓨터 단층 촬영, 두부 자기 공명 영상, 상부 위장관 조영술, 상부 위장관 내시경 검사, 뇌파, 포르피린 검사, 혈중 납 검사 등에서 모두 정상 소견을 보여 주기성 구토증 추정 하에 추적 관찰 중이었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

이학적 소견: 입원당시 측정한 체온은 39.1°C였으며, 맥박은 116회/분, 호흡수는 32회/분이었다. 환아는 고열에 비해 그다지 아파 보이지는 않았으며, 인두 발적과 아프타성 구내염, 압통을 동반하지 않은 경부 림프절이 관찰되었다. 복부는 압통 없이 부드러웠으며 정상 장음이 청진되었다. 기타 부위의 진찰소견은 정상이었다.

검사 소견: 발열시 시행한 말초혈액검사상 백혈구수는 35,970/mm^3 (호중구, 94%)였으며, 혈침속도는 23 mm/hr로 증가되어 있었고, C-반응단백(CRP)은 28.2 mg/dL로 호중구수와 CRP의 심한 증가가 관찰되었으나, 항생제 사용없이 제 4병일에 증상이 호전되었으며, 이때 측정된 백혈구수 8,740/mm^3, CRP 3.35 mg/dL로 급속한 호전을 보였다. 발열이 추가 증상으로 동반되기 시작한 생후 30개월 이후 발열 전, 후 백혈구수와 CRP를 확인한 5회의 검사상에서 복통, 구토, 고열이 소실됨에 따라 백혈구수와 호중구수, CRP의 급속한 감소가 관찰되었다(Fig. 1). T4, T8 림프구수, 면역글로불린 D, A는 정상범위였다. 류마티스 인자(rheumatic factor)는 음성이었고, 항핵항체(anti-nuclear antibody)는 약양성 소견이었으나, 항이중쇄 DNA 항체(anti-double stranded DNA antibody)와 항평활근 항체(anti-smooth muscle antibody)는 모두 음성이었다(Table 1).

치료 및 경과: 입원 후 항생제 사용없이 제반 증상은 제 4병일에 모두 호전되었으며, 체온은 36.5°C로 정상화되었다. 환아는 과거력상 주기적인 발열, 인두염, 아프타성 구내염, 경부 림프절염 증상을 종합하여 PFAPA 증후군으로 진단하였다. 퇴원 후 환아는 6개월간 시메티딘(10 mg/kg t.i.d)을 복용하였으며, 이후 2차례의 경미한 구토와 복통의 증상이 있었으나 현재 생후 56개월까지 주기적인 증상 발현이 중지된 상태로 정기 추적 관찰 중이다.

고 찰

주기성 구토증(cyclic vomiting syndrome)은 수시간에서 수일간 지속되는 반복적 구토 증상이 발병하고, 각 발병 사이에 일정기간 무증상 시기가 있으며, 이러한 구토의 원인이 밝혀지지 않는 경우를 말한다[3,4]. 이 질환의 원인과 병인은 아직 뚜렷이 알려져 있지 않으나 위 배출 기능의 저하에 따른 위장관

Table 2. Diagnostic Criteria* for PFAPA Syndrome

I	Regularly recurring fevers with an early age of onset (<5 yrs of age)
II	Constitutional symptoms in the absence of URI with at least 1 of the following clinical signs: a) Aphthous stomatitis b) Cervical lymphadenitis c) Pharyngitis
III	Exclusion of cyclic neutropenia
IV	Completely asymptomatic interval between episodes
V	Normal growth and development

*Criteria from Thomas et al[2].

운동 장애[5,6], 두통의 동반과 뇌파의 이상 소견을 근거로 이형 편두통(migraine variant)에 대한 추정 등을 중심으로 유발 원인과 병인에 대한 다양한 해석과 치료 약물들이 보고되고 있다[7,8]. 최근에는 주기성 구토증 환아에서 편두통과 다양한 자율 신경계 이상이 흔히 동반되며, 특히 모계에서 가족력이 있는 경우가 많아 모성 유전에 의한 미토콘드리아 DNA 돌연변이 같은 유전적 요인이 병인에 관여한다는 보고도 있다[9,10].

PFAPA 증후군은 소아에서 드물게 나타나는 주기성 발열 증후군의 하나로 특이 검사 소견보다는 독특한 질병 경과와 감별 진단을 통하여 임상적으로 진단하는 질환이다. 1987년 Marshall 등[11]이 원인을 알 수 없는 주기적인 발열을 가진 12명의 소아들을 보고한 것이 PFAPA 증후군에 대한 첫 보고이다. 이들은 대부분 5세 이하였으며, 평균 4.5주의 간격으로 40°C 이상의 고열이 평균 5일간 발현하였다. 대상 환아 12예 중 9예(75%)에서 인두염과 아프타성 구내염이 있었으며, 12예 중 8예(66.6%)에서 경부 림프절염이 있었다. 특히, 이 질환의 큰 특징으로 정확한 주기성을 보인다는 점과 무증상기에 정상적인 성장 및 발달을 보이는 점을 강조하였으며, 발열기에 현저한 백혈구수의 증가와 혈침속도의 상승이 나타남을 보고하였다. 본 증례에서도 발열기에 현저한 백혈구수와 혈침속도, CRP의 상승을 확인할 수 있었으며, 증상 기간이 끝나면서 해열 이후 이들은 급격히 정상화 되는 소견을 보였다. Feder 등[12]은 일련의 증상을 기초로 FAPA (Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis)로 명명하였다. 이후 주기적인 발열이 있다는 것을 강조하기 위해 명칭을 PFAPA 증후군으로 개정하였으며[13], 1999년 Thomas 등[2]은 PFAPA 증후군의 진단적 기준을 제시하였다(Table 2).

PFAPA 증후군은 임상적으로 진단하는 질환이기에 잦은 발열을 나타내는 다른 질환과의 감별이 매우 중요하며, 가족성 지중해열(familial Mediterranean fever), 종양 괴사 인자 수용체 관련 주기성 증후군(tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome), 고면역글로불린 D 혈증(hyper-immunoglobulin D syndrome), 주기성 호중구 감소증, 연소성 류마티스성 관절염(juvenile rheumatoid arthritis), 베체트병(Behcet disease) 등이 이에 속한다[14]. 가족성 지중해열의 경우 상염색체 열성 유전 질환이므로 가족력에서 PFAPA 증후군과는 차이가 있으며, 아랍인이나 유대인 등 특정 민족에 국한되어 있고, 재발하는 발열과 함께 장막염(serositis) 혹은 관절염, 발진 등이 동반되는 특징이 있다. 본 증례에서는 가족력상 특기할만한 사항이 없었으며, 장막염이나 관절염, 발진 등은 동반되지 않았다. 종양 괴사 인자 수용체 관련 주기성 증후군은 종양 괴사 인자 수용체 1 유전자의 돌연변이에 의해 야기되는 상염색체 우성 유전 질환으로, 대개 발열이 주기적이 않으며 1주 이상 지속된다. 또한, 근육통과 강직, 발진이 흔히 동반되며 통증을 동반한 결막염과 안와주위 부종이 관찰되어 PFAPA 증후군과 감별이 가능하다[14,15]. 고면역글로불린 D 혈증은 면역글로불린 D의 과도한

증가와 함께 종종 면역글로불린 A의 증가가 보이며, 발열기간 동안 소변에서 메발론산(mevalonic acid)의 증가가 보이는 점이 특징이며, 이는 PFAPA 증후군에서는 보고된 바가 없는 감별점이다. 본 증례의 경우 면역글로불린 D와 면역글로불린 A는 정상 범위에 속하여 배제가 가능하였다. 주기성 호중구 감소증의 경우 매 3주마다 호중구 감소가 보이는 점으로 감별할 수 있으며, 베체트병의 경우 아프타성 구내염과 함께 생식기 궤양과 홍채섬모체염(iridocyclitis)과 윤활막염(synovitis), 발진이 흔히 동반되고 발열 또한 1주 이상 지속을 보이며 주기적이지 않다. 연소성 류마티스성 관절염의 경우 관절증상이 흔히 동반되고 예측 가능한 주기적인 발열은 없는 점이 감별점이다. 본 증례의 경우 호중구 감소증 소견이나 생식기 궤양, 홍채섬모체염과 윤활막염, 관절 증상이 동반되지 않았다.

Thomas 등[2]은 PFAPA 환아에서 복통(59.7%), 오심(39.0%), 설사(19.5%) 등의 위장관 증상이 동반될 수 있음을 보고하였다. 본 증례의 경우 초기에는 발열이 없이 주기적인 복통과 구토로 주기성 구토증 의심하에 추적 관찰 중 주기적인 발열과 함께 인두염, 아프타성 구내염, 경부 림프절염 등의 추가 증상이 관찰되어 Thomas 등[2]의 진단기준을 이용하여 확진되었다. 일반적으로 주기성 구토증에서 열 증상은 동반되지 않으나, 드물기는 하나 발열과 함께 주기적인 복통, 구토 등의 증상이 동반될 경우 PFAPA 증후군을 한번 의심해 보아야 하겠다.

PFAPA 증후군은 증상 기간 후 자연 회복되며, 질병 경과 중 성장과 발달이 정상이고, 별다른 합병증이 없는 것이 일반적이어서 치료에 있어 논란의 여지가 많다. 항생제나 비 스테로이드성 소염제, 아시클로비어, 아스피린, 콜히친 등은 항염증작용에 의해 유도되는 해열 작용을 제외하고는 특별한 효과가 없는 것으로 알려져 있다[2]. 부신피질 스테로이드의 경우 24～36시간 이내에 극적인 증상의 관해를 유도할 수 있으며, Padeh 등[16]은 이러한 극적효과는 PFAPA 증후군의 진단 기준의 하나로 사용될 수 있을 만한 특징적인 것이라고 보고하였다. 그러나 Thomas 등[2]이 보고한 자료에 따르면 부신피질 스테로이드를 사용한 49예의 대상 환아 중 37예(75.5%)에서 해열에 극적인 효과가 있었지만 질환의 재발을 막을 수는 없었으며, 특히 9예에서는 성공적인 치료 후에 오히려 무증상기가 더욱 짧아졌다고 보고하였다.

면역조절 작용이 있는 것으로 알려진 시메티딘이 PFAPA 증후군의 치료에 효과적이라는 보고가 있다[17]. 시메티딘은 히스타민 H_2 수용체 차단에 의한 억제성 T-세포의 억제, 인터페론 생산의 증가, 호산구와 호중구의 화학 주성, 중성구 용해소체 효소(neutrophil lysosomal enzyme) 방출, 포식세포 이동저해인자(migratory inhibitory factor)의 생산 증가 작용이 있는 것으로 알려져 있다. Feder[17]는 PFAPA 증후군의 치료에 있어 시메티딘이 예방 효과가 있음을 보고하였으며, 이들은 면역계의 영구적 변화를 위해서는 6～8개월간의 시메티딘 치료기간이 필요함을 제안하였다. 그러나 Thomas 등[2]이 보고한 자료에서는 시메티딘 투약 환아 중 29%에서만 예방 효과가 있었으며 일부는 투약 중단 후 재발이 있었음을 보고하였다. 본 증례는 시메티딘 치료 이후 발열없이 복통과 구토가 2차례 발현하였으나, 6개월 사용 후 재발없이 정기 추적 관찰 중이다.

수술적 치료로 편도 적출술이 효과가 있었다는 보고가 있다. Abramson 등[18]은 PFAPA 증후군을 가진 4예에서 편도 적출술의 효과를 처음으로 보고하였고, 이후 유사한 보고가 이어졌다[19,20]. 특히, Berlucchi 등[20]은 PFAPA 증후군 환아 5명에서 시행한 편도 적출술 후 7～14개월의 술 후 관찰기간 동안 재발없이 관해를 이루었음을 보고하면서, 편도에서 시작되는 면역반응의 증가와 PFAPA 증후군과의 관계를 가정함으로써 향후 편도 면역에 대한 연구가 이 질환의 병리학적 특성규명에 도움이 될 것임을 강조하였다.

PFAPA 증후군은 별다른 장기합병증과 후유증이 없으며 예후 또한 양호한 것으로 알려져 있다. 수년간 증상 발현과 함께 주기성이 지속되다가 점차 횟수가 줄어들면서 자연 관해 되는 경과를 보인다. Thomas 등[2]은 추적 관찰한 83명 중 34명(40.9%)에서 평균 4.5년의 유병기간 후에 자연관해가 이루어

짐을 보고하였다. 그러나 국내에 처음 보고된 환아의 경우처럼 증상의 장기화로 인해 잦은 입원의 고통과 그에 따른 경제적 부담이 올 수 있음도 간과해서는 안 된다.

본 증례는 생후 20~30개월까지는 주기성 구토증 추정 하에 관찰 중이었다가, 생후 30개월 이후 발열과 인두염이, 생후 36개월부터는 아프타성 구내염과 경부림프절염이 추가 증상으로 관찰되어 이러한 증상을 종합하여 PFAPA 증후군으로 진단되었다. 검사실 소견상 발열기에 현저한 백혈구수와 혈침속도, CRP의 상승을 확인할 수 있었으며, 또한 해열 이후 이들의 급격한 정상화는 PFAPA 증후군에서 특이 진단검사 도구가 없는 점을 감안할 때 보조적인 진단 도구로 이용될 수 있을 것으로 판단된다. 본 증례의 경우 시메티딘의 사용 후 증상의 소실과 함께 재발이 관찰되지 않았으나, 질병의 자연 경과로 자연 관해가 이루어졌을 가능성도 배제할 수는 없다. 결론적으로 주기적인 복통과 구토 등의 위장관 증세가 동반될 경우 주기성 구토증을 우선 의심하여야 하고, 발열이 동반된다면 PFAPA 증후군의 가능성을 염두에 두고 면밀한 병력 조사와 신체 검진, 감별 진단에 필요한 적절한 검사를 병행함으로써 불필요한 검사와 치료를 막을 수 있을 것으로 생각된다. 시메티딘의 사용이 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 보이며, 향후 이 질환에 대한 많은 임상적 관심이 필요할 것으로 판단된다.

요 약

주기성 구토증 의심 하에 추적 관찰 중 주기적인 발열, 아프타성 구내염, 인두염 및 경부 림프절염 등의 특징적인 임상 증상을 보여 소아에서 주기적 발열을 일으키는 원인들을 증상과 검사실 소견을 통해 배제함으로써 PFAPA 증후군으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) 강혜련, 김신우, 배기범, 박지현, 강영모, 이종명 등. PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis) 증후군 1예. 감염 2001; 33:219-22.
2) Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr 1999; 135:15-21.
3) Li BUK. Cyclic vomiting syndrome: proceedings of the international scientific symphosium on cyclic vomiting syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21:S1-62.
4) 황진복, 오희종, 최광해. 주기성 구토증(cyclic vomiting syndrome)의 장기 추적 관찰 -이형 편두통(migraine variant)으로의 이행 과정인가?- 대한소아소화기영양학회지 2000;3:75-83.
5) Abell TL, Kim CH, Malagelada JR. Idiopathic cyclic nausea and vomiting-a disorder of gastrointestinal motility? Mayo Clin Proc 1988;63:1169-75.
6) Chong SK. Electrogastrography in cyclic vomiting syndrome. Dig Dis Sci 1999;44:S64-73.
7) Jernigan SA, Ware LM. Reversible quantitative EEG changes in a case of cyclic vomiting: evidence for migraine equivalent. Dev Med Child Neurol 1991;33: 80-5.
8) Benson JM, Zorn SL, Book LS. Sumatriptan in the treatment of cyclic vomiting. Ann pharmacother 1995; 29:997-9.
9) Boles RG, Williams JC. Mitochondrial disease and cyclic vomiting syndrome. Dig Dis Sci 1999;44: S103-7.
10) Boles RG, Adams K, Li Bu. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome. Am J Med Genet A 2005; 133:71-7.
11) Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr 1987;110:43-6.
12) Feder HM Jr, Bialecki CA. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J 1989;8:186-7.
13) Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome [Letter]. Pediatr Infect Dis J 1989;8:658-9.
14) Frenkel J, Kuis W. Overt and occult rheumatic disease: the child with chronic fever. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:443-69.
15) Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. Expert Rev Mol Med 2005;7:1-18.

16) Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. J Pediatr 1999;135:98-101.
17) Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J 1992;11:318-21.
18) Abramson JS, Givner LB, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J 1989;8:119-20.
19) Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. Arch Dis Child 2002;86:434-5.
20) Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lonbardi D, Nicolai P. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. Ann Otol Rhinol Laryngol 2003;112:365-9.