胸部食道癌術後の誤嚥に関する検討

防衛医科大学校第2外科

 米川
 甫
 島
 伸吾
 後藤
 正幸

 杉浦
 芳章
 吉住
 豊
 田中
 勧

1987年までの5年間に右開胸・開腹により一期的切除再建術を施行した胸部食道癌54例を対象として、術後の誤嚥につき検討した。

- 1) 術後の誤嚥発生率は38.9%であった。
- 2) 患者の年齢・性別・癌の進行度は誤嚥の発生率に関係しなかった。しかし癌の主占拠部位が胸部上部・中部の症例では下部食道の症例より誤嚥が有意に多かった。
- 3) 年度別にみると,誤嚥発生率は83・84年の11.5%から85~87年には64.3%に有意に増加した。上 縦隔のリンパ節郭清個数 (#105+106) は83年には平均2.0個であったが毎年増加し,87年には6.4個であった。またその郭清個数は誤嚥例では誤嚥(-)例より多い傾向で,上縦隔郭清と誤嚥の関係が示唆された。
 - 4) 消化管再建経路別には、胸壁前、胸骨後、胸腔内の順に誤嚥の発生率が高かった。
- 5) 反回神経麻痺と誤嚥とにも密接な関係が認められたが、一部には麻痺があっても誤嚥しない症例・その逆の症例もみられた。

Key words: carcinoma of the esophagus, postoperative bronchial aspiration, recurrent nerve palsy

はじめに

食道癌手術において近年,頸部・上縦隔郭清の必要性が強調され¹⁾²⁾,広く行われるようになった結果,術後の反回神経麻痺の増加は大きな問題になりつつある³⁾⁴⁾.反回神経麻痺に伴う諸症状のうち誤嚥は,術後早期の肺合併症の原因となるばかりでなく⁵⁾,長期的にみても術後の経口摂取の妨げとなるので臨床的に重要な問題の1つである。しかし食道癌術後の誤嚥を統計的に検討した報告は少なく⁶⁾,また誤嚥と反回神経麻痺との因果関係もいまだ不明な部分が残されている。著者らは食道癌患者において術後の誤嚥を検討しその予防につき考察した。

対象と方法

1983年から87年までの5年間に当科において,右開胸で1期的に食道切除再建術をうけた胸部食道癌は79例あり,今回の対象例は術後経口摂取開始時に食道透視を行った54例である。対象例の内訳は男44例,女10例でその平均年齢は63.0±10.9歳であった。癌の主占拠部位は71mが41例でもっとも多く,癌の進行度は

<1990年2月14日受理>別刷請求先:米川 甫 〒177 所沢市並木3−2 防衛医科大学校第2外科 Ⅲ・IV期が48例(88.9%)であった(Table 1).除外した25例には、気管・肺の合併切除例7例のほ

Table 1 Clinical features of the patients*

Gender	; n	(case)	
Age	;	63.0 ± 10.9	(years-old)
Location of			
the tumor**	;		
Iu		1	(case)
Im		41	
Ei		12	
Cancer			
stage	;		
I		4	(case)
II		2	
Ш		22	
IV		26	

- *All patients underwent resection of the intrathoracic esophagus through right thoracotomy, immediately followed by esophagogastrostomy or esophagojejunostomy.
- **Location of the main tumor; 7)

Iu -upper thoracic esophagus (above carina)

Im-middle thoracic esophagus Ei -lowec thoracic esophagus か, 術後透視を行わず経口摂取を開始したもの7例, 縫合不全のため術後1か月以内に透視ができなかった もの5例, 術前から反回神経麻痺が認められたもの1 例などが含まれていた.

誤嚥の有無、その程度については術後食道透視の所見を検討し、まったく誤嚥しないものを誤嚥0度、誤嚥があるが気管分岐部に達しない少量のものをI度とした。誤嚥がやや多く一側の気管支に流入したものをIII度、両側気管支に流入したものをIII度、両側気管支に流入したものをIII度とした。

術後の反回神経麻痺の診断は気管チューブ抜去後に 施行した気管支鏡所見により行った

以上をもとに次の項目につき検討した。

- 1) 術後透視の時期と誤嚥の頻度
- 2) 患者の年齢・性別と誤嚥
- 3) 癌の主占拠部位・手術術式・進行度・消化管再建 経路などと誤嚥について
 - 4) 反回神経麻痺の有無と誤嚥

頻度の差の有無の確認はすべて Yates の補正 8 を用いた χ^2 検定でおこなった。 クラス(階級 $^\circ$ 分類)が 3 以上となるときは分割表を用い χ^2 検定を行った。平均値の差の有無は $^$ 検定(non-paired $^+$ test)により検討し、 $^\circ$ p<0.05のとき有意差ありとした。

結果

1) 術後诱視の時期と誤嚥の頻度

1983年から1987年までを通算すると、術後初回の食 道透視で誤嚥が認められた症例は全体の38.9% (21/ 54) であった。

手術から初回の術後透視までの日数は10日以内のものが13例、 $10\sim20$ 日のものが21例、 $20\sim30$ 日が20例であった。術後10日以内に術後透視を行った症例では誤嚥は6例(46.1%)にみられ、 $10\sim20$ 日では10例(47.6%)であり、それ以後の症例では5例(25%)であった。術後食道透視の時期とX線上の誤嚥の発生率とには有意な関係は認められなかった。

初回の透視で誤嚥した21例中,10例では2回目の透視はその後1か月以内に行われなかった。その理由を検討すると、誤嚥が明らかに軽快したもの5例、肺炎の悪化で再度の透視が行われなかったもの5例であった。2回目の透視が行われた11例を検討すると多くの症例で誤嚥の程度は軽減しつつあったが、8例(72.7%)では誤嚥が持続していた。

2) 患者の年齢・性別と誤嚥

男性患者の誤嚥発生率は40.9% (18/44), 女性の誤 嚥発生率は30.0% (3/10) であったが, この差は有意 でなかった

患者を40歳代から80歳代までの10歳ごとにくぎって検討したところ、もっとも誤嚥の発生が多かったのは60歳代(45.0%)であったが、年齢と誤嚥の発生率との間には有意な関係は認められなかった(Fig. 1)。また、年齢と誤嚥の程度とに有意な関係は認められなかった

3) 癌の主占拠部位・手術術式・進行度・消化管再建 経路などと誤嚥について

a) 癌の主占拠部位

癌の主占拠部位ⁿと誤嚥の発生率との関係をみた。 対象例中に Iu は 1 例のみであったのでこれを Iu+Im とまとめると, Iu+Im 症例の誤嚥発生率は47.6%(20/ 42)で, Ei 症例の8.3%(1/12)より有意に高かった(p<0.05)(Fig. 2).

Fig. 1 The frequency of postoperative bronchial aspiration in relation to the age of the patients.

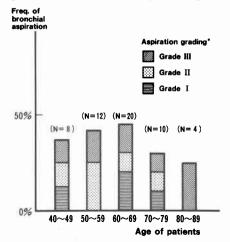
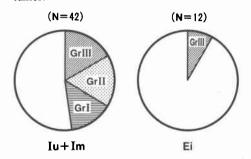


Fig. 2 The frequency and grading of bronchial aspiration in relation of the location of the main tumor.



b) 年度別のリンパ節郭清と誤嚥

今回対象とした期間は全国的に上縦隔のリンパ節郭清の意義が強調され¹⁾²⁾, retrospective にみると当科でも#105, 106⁷⁾の上縦隔リンパ節郭清個数の合計(以下,上縦隔リンパ節郭清個数)は1983年の平均2.0個から87年の6.4個と約3倍に増加していた

そこで対象例の上縦隔リンパ節郭清個数と誤嚥発生率を年度別にみると、昭和50年代の1983・84年度では上縦隔リンパ節郭清個数は2.7±0.7個(M±SEM)で、誤嚥の発生率は11.5%(3/26)であったが、昭和60年代の1985・86・87年になると上縦隔リンパ節郭清個数は4.8±0.9個、誤嚥は64.3%(18/28)であり、誤嚥は後期で有意に多かった(p<0.01)(Fig. 3)。

c) 頸部郭清の有無と誤嚥

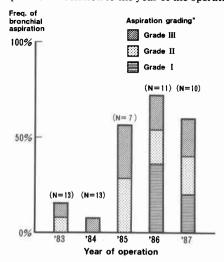
54例中,頸部郭清は 5 例に行われていたが,誤嚥は 80.0%(4/5)に認められた。一方,頸部を郭清しなかった症例の誤嚥発生率は34.7%(17/49)であり,頸部郭清により誤嚥が増加する傾向がみられた(p<0.1).頸部郭清施行例において誤嚥した 4 例をみると,その程度はIII度が 1 例,II度 2 例,I度 1 例であり,II・III度が誤嚥例の75%を占めていた.

d) 上縦隔郭清と誤嚥

頸部郭清例 5 例を除外して49例をみると,上縦隔郭清を行わなかった 6 例 (すべて Ei 症例) には誤嚥は認められず,いわゆる 2 領域郭清を施行した43例では 39.5% (17/43) に誤嚥が見られた。

この43例の上縦隔リンパ節郭清個数をみると、誤嚥

Fig. 3 The frequency of postoperative bronchial aspiration in relation to the year of the operation.



例では平均 5.8 ± 1.3 個($M\pm SEM$)であり、誤嚥しなかった症例の 3.3 ± 0.7 個より多い傾向であった(p<0.1)

次にこの43例の同部位のリンパ節の転移の有無と誤 嚥の発生率との関係ををると、転移陽性例14例では誤 嚥は50.0% (7/14)、転移陰性例では34.5% (10/29) であり、転移の有無と誤嚥とには有意な関係は認めら れなかった。また転移の有無は誤嚥の程度とも相関し なかった。

e) 癌の准行度

術中に肉眼で判定した癌の進行度別に誤嚥の発生率をみると、ステージ n I・II よりもIII・IVの症例で術後の誤嚥が多い傾向が認められた(**Table 2**)。しかし癌の進行度を規定するリンパ節転移 n (N-number)や外膜因子 n (A-number)などは単独の要因としては誤嚥との間に有意な関係は認められなかった。

f) 消化管の再建経路

消化管の再建経路を胸壁前・胸骨後・胸腔内にわけて, 誤嚥の発生率を検討した。なお再建臓器は54例中

Table 2
Cancer stage and postoperative aspiration

Stage of the tumor	Bronchial aspiration (grading*)			
	0	I	II	III
I	3	1	0	0
II	2	0	0	0
III	14	0	2	6
ľV	14	5	5	2
total	33	6	7	8

Lymphnode metastases and postoperative aspiration

Lymphnode metastases	Bronchial aspiration (grading*)			
	0	I	II	III
N_0	5	1	0	2
N_1	3	0	0	1
N_2	19	3	3	4
N_3	2	1	3	1
N_4	4	1	1	0
total	33	6	7	8

*Aspiration Grading

- 0 -no sign of bronchial aspiration.
- I -minimal aspiration (on barium swallow, only trachea was dimly shadowed)
- II-moderate aspiration
- III-massive aspiration (barium was aspirated into bilateral main bronchus)

48例(88.9%)が胃管であり、空腸・結腸が用いられていたものは一部であった。再建経路と誤嚥の発生率とには有意な関係があり、胸壁前再建では誤嚥が最も多く、胸骨後がこれにつぎ、下部食道切除・胸腔内吻合例では誤嚥を認めなかった(3×2分割表;p<0.01)(Table 3). 再建経路と誤嚥を起こした症例の誤嚥の程度との関係を検討すると、胸壁前での誤嚥はIII度3例、II度4例、I度3例で、胸骨後の誤嚥のそれぞれ、5例、3例、3例と比較して有意な差異は認められなかった。

4) 反回神経麻痺の有無と誤嚥

54例の対象例中には術前から反回神経麻痺が認められたものは除外されているが、術後の反回神経麻痺は気管チューブ抜去後の気管支鏡による観察では25.9% (14/54) に認められた。上縦隔を郭清しなかった6例には反回神経麻痺はみられなかったが (0/6)、標準的な2領域郭清例では27.9% (12/43)、頸部郭清例では

Table 3 Route of reconstruction and postoperative bronchial aspiration

Route of reconstruction	Bronchial aspiration (grading*)			
	0	I	II	Ш
intra- thoracic	8	0	0	0
retrosternal	18	3	3	5
subcutaneous	7	3	4	3

- *Aspiration Grading
 - 0 -no sign of bronchial aspiration.
 - I -minimal aspiration (on barium swallow, only trachea was dimly shadowed)
 - II-moderate aspiration
 - III-massive aspiration (barium was aspirated into bilateral main bronchus)

Table 4 Recurrent nerve palsy and aspiration

Recurrent nerve	Bronchial aspiration (grading*)			
	0	I	II	III
intact	30	2	5	4
paralyzed	3	3	3	4

- *Aspiration Grading
 - 0 -no sign of bronchial aspiration.
 - I -minimal aspiration (on barium swallow, only trachea was dimly shadowed)
 - II-moderate aspiration
 - III massive aspiration (barium was aspirated into bilateral main bronchus)

40.0%(2/5)に反回神経麻痺が発生した。

反回神経麻痺が認められた14例では術後誤嚥の発生率は78.5% (11/14) であり,反回神経麻痺が認められなかった症例の誤嚥の発生率25.0% (10/40) より有意に高かった(p<0.01)。また反回神経麻痺例ではII,III</code>度の中程度以上の誤嚥が多かった(<math>Table 4)。

考 察

近年, 食道癌の治療成績を向上させる目的で上縦隔, さらには頸部のリンパ節郭清がひろく行われている¹⁾²⁾. その結果, 反回神経麻痺や術後の誤嚥の多発が報告され³⁾⁴⁾, 著者らの施設でもかつては見られなかったような術後の遷延性の重症の肺炎がしばしば見られるようになった。そこで著者らは, どのような因子が誤嚥の発生に関与するかにつき検討した。

まず誤嚥を検討する方法であるが、現在までの諸家⁶⁾⁹⁾の報告にならい、著者らも術後食道透視の X 線像を使用した。軽度な誤嚥は正面像では検出できないとされているので術後透視は正面のほか、第1・2 斜位も撮影した。

術前から経口摂取の制限されることの多い食道癌では術前から嚥下運道が下手になっている可能性もあるが、癌の進行度が術後の誤嚥の発生率とは有意に相関しなかったことからこの点は否定的である。また術後の日数が経ち全身状態が改善されると誤嚥は減少する可能性と、逆に術後透視が遅れるような患者は全身状態が悪く誤嚥しやすいことも考えられたが、著者らの検討では手術から術後透視を施行するまでの日数も回、、機力では手術がら術後透視を施行するまでの日数も回の術後透視で誤嚥した症例が必ずしも誤嚥を続ける証拠はないが、初回透視で誤嚥し、2回目を施行した症例では再度の誤嚥が70%を占めたことから、X線上の誤嚥はやはり嚥下が下手な1つの証拠であり、気づかぬうちに気管内への誤嚥が起こりやすい状態の反映であると考えたり、

まず患者の年齢・性別などと誤嚥の発生率との関係 につき検討したが両者には有意な関係は認められな かった。一方、癌の主占拠部位や頸部・上縦隔郭清の 有無、消化管の再建経路など手術操作に直接関係する 要因は誤嚥の発生率と有意な関係が認められた。

その点よりみて、手術の年度と誤嚥の発生率とに有意な関係がみられたことは興味深い所見と思われた。 すなわち著者らの誤嚥の発生率を諸家と比較したところ、吉田ら100は2.4%、高木ら110は9.5%と報告したのに 比べ、著者の症例では1983・4年の前期では11.5%、 1985~7年の後期では64.3%と,後期でとくに両者に比べてきわめて高率であった.吉田,高木らの報告には上縦隔郭清があまり行われなかった1970年代の症例が含まれていること,そして著者らの施設でも上縦隔のリンパ節郭清個数が近年急に増加していたことを考えると,最近とくに積極的に行われる上縦隔の郭清操作が誤嚥の増加に密接な関係を有する可能性を示唆している.上縦隔のリンパ節郭清個数が多いことは同部位を熱心に郭清している結果であると思われ,誤嚥例での同部の郭清個数が誤嚥しなかった症例より多い傾向であったことも上の推定を補強する所見と思われた。

癌の主占拠部位が Einであった12例では上縦隔郭清は6例に行われたが、誤嚥は1例のみであった。ちなみに Ei 症例の上縦隔郭清例における平均リンパ節郭清個数は、誤嚥が認められなかった症例の3.3個よりさらに少ない2.5個であり、このことも上縦隔郭清と誤嚥との密接な関係を示している。

食道切除に引き続く再建術式と誤嚥にも有意な関係が認められたが、これは高木ら¹¹⁾の報告に近いものであった。高木は胸腔内吻合、後縦隔経路、胸骨後の3つの経路を比較して胸骨後経路での誤嚥が最も多いと述べたが、著者らの結果では、胸壁前再建例ではさらに術後の誤嚥が多かった。平野ら¹²⁾は嚥下第II相の筋電図において嚥下時にはきわめて精緻な共同運動が必要なことを示しているが、高木らも述べているように食道の位置異常は嚥下の共同運動に時間的な遅れをもたらし誤嚥の原因になりうると思われた。したがって再建経路の決定には癌の根治性・患者の全身状態、術後の治療計画などに加え、誤嚥の可能性も考慮することが望ましいと思われた。

術後に抜管してからでないと判定しにくいが,反回神経麻痺と誤嚥とにはきわめて密接な関係が認められた。 すなわち反回神経麻痺例では麻痺のない症例にくらべ約3倍の誤嚥が発生した。

しかし,反回神経麻痺と誤嚥は同一のものではない. 牛尾ら¹³⁾は甲状腺癌が一側の反回神経に浸潤していた ためこれを合併切除した19例を検討して9例では最初 から誤嚥はまったく無く,誤嚥を生じた症例でも半数 では短時間に回復したことを報告している。また進 ら¹⁴⁾は反回神経麻痺357例中の誤嚥はわずかに32例 (9%)と報告した。

著者らの症例でも反回神経麻痺症例では明らかに術 後の誤嚥が多かったが、声帯が完全に閉じないような 症例でも誤嚥の発生率は100%でなく,また気管支鏡での観察で声帯が閉じる症例でも4例に1例は誤嚥を起こした。したがって反回神経麻痺以外に誤嚥の発生・助長に関与する因子も無視できないと思われた。

著者らの施設では頸部郭清を施行した症例は少数例であるが、反回神経麻痺の発生率は頸部非郭清例に比べて大差ないにもかかわらずその誤嚥の発生は約2倍(80%)の頻度であった。また頸部郭清例での誤嚥は II・III度のものが大部分であり、頸部郭清を行わなかったにもかかわらず反回神経麻痺を起こした症例の誤嚥より重症の印象であった。

誤嚥の発生に関与する要因として、進ら14)平野ら15は反回神経麻痺に加えて舌咽、副、舌下神経麻痺が合併する混合性喉頭障害をあげ、広戸ら16は嚥下時に喉頭の挙上が妨げられることを述べた。現在の食道癌の頸部郭清では郭清が舌骨のレベルまで行われることもあるが17,そのような場合は混合性の喉頭機能障害がさらに多発すると予測される。また進ら14)高木ら111は、下時に喉頭が1cm以上挙上しないと誤嚥がおこると報告したが、頸部の手術操作は癒着の原因となり、嚥下のII相12)における喉頭挙上を妨げると思われる。平野ら15)は悪性腫瘍術後の喉頭障害は良性疾患の術後にくらべて回復しにくいことを報告しているが、頸部清は混合性喉頭障害と癒着による運動障害の両面から嚥下に不利な作用をもたらすと思われる。

たとえ反回神経麻痺が生じても誤嚥を最小にとどめるためには混合性の喉頭障害を防止し、喉頭の運動を可能な限り保存することが重要と思われた。嚥下II 相¹²⁾の反射を妨げず、喉頭の挙上を十分に行わせるためには頸部郭清の高さをより低い位置にとどめることが有効な可能性も考えられる。

また広瀬ら18)、上出ら19)は長期間の挿管が声帯の機械的障害や萎縮を起こし誤嚥の原因となる可能性を示唆している。著者らの施設でも1983年には術直後に手術室で抜管するのがルーチンであったものが、最近は術後の挿管日数は平均5.7日とかなり長くなっている。これは掛川ら20)も述べているように近年の拡大手術の標準的なプロトコールであるが、このことも近年になって増加している術後誤嚥の1つの要因であるかもしれない。

以上,著者らの症例にもとづき食道癌術後の誤嚥を 検討してきたが,はじめに述べたように頸部・上縦隔 の郭清は食道癌根治術に不可欠とされている。著者ら は誤嚥を減らすための対策として,(1)上縦隔郭清を 丁寧に行い,反回神経を愛護的にあつかう,(2) 反回神経麻痺例でも誤嚥しない症例があるので,混合性の喉頭障害を起こさないよう舌咽神経などにも注意をはらう,(3) 消化管再建経路の決定にあたり誤嚥についても考慮する,(4) 術後の挿管期間を短くするように努力する,などが重要と考えている。

女 献

- 1) 掛川暉夫, 山名秀明, 藤田博正: 胸部食道癌根治手 術におけるリンパ節郭清の意義。外科診療 28: 523-528, 1986
- 3) 鶴丸昌彦,秋山 洋,小野由雅ほか:胸部食道癌のリンパ節郭清,日胸外会誌 34:735-737,1986
- 3) 藤田真知子, 光増高夫, 大久保洋ほか:食道癌手術 後の反回神経麻痺, 日気管食道会報 39:444 -449, 1988
- 4) 富田正雄,綾部公懿,川原克信ほか:術後嗄声。日 気管食道会報 36:455-459, 1985
- 5) 川崎勝弘, 小川嘉誉, 原 孝彦ほか: 食道癌術後肺 合併症の X 線学的検討―発症および増悪因子としての誤嚥の重要性について。日消外会誌 13: 172-177, 1980
- 6) 高木 厳, 佐藤文彦:食道癌切除後の反回神経麻痺。耳鼻 33:488-493, 1987
- 7) 食道疾患研究会編:臨床・病理食道癌取扱い規約 (6版)金原出版,東京,1984
- 8) 淡中忠郎,石川栄助:実務家のための新統計学.槇 書店,1982,p201-221
- 9) 木内宗甫: 誤嚥の X 線診断のこつ。 日気管食道会

- 報 31:135-137, 1980
- 10) 吉田 操:胸部食道癌の手術と誤嚥。日気管食道 会報 31:116-120, 1980
- 11) 高木 巌, 棚橋汀路: 食道癌術後嚥下第二期運動 機能: X線検査による再建術式別検討。耳鼻 34:95-97, 1988
- 12) 平野 実: 嚥下第二期の生理と病態。 日気管食道 会報 31:1-9, 1980
- 13) 牛尾浩樹:反回神経麻痺の臨床的並びに実験的研究, 第1編(その2)誤嚥と反回神経麻痺, 日外会誌 82:1307-1313, 1981
- 14) 進 武幹,前山忠嗣,森川郁郎ほか:反回神経麻痺における誤嚥一臨床例の検討。耳鼻 31:416 -420, 1985
- 15) 平野 実, 進 武幹, 吉田義一ほか: 誤嚥の臨床的 分類とその意義。日気食会報 31:285-290, 1980
- 16) 広戸幾一郎, 小宮山荘太郎, 渡辺 宏ほか: 誤嚥の 手術的治療、耳鼻 27:365-371, 1981
- 17) 森 昌造,石田 薫,村上弘治ほか:食道癌における CUSA 使用による頸部上縦隔拡大リンパ節郭 清. 日胸外会誌 34:725-726, 1986
- 18) 広瀬 肇: 反回神経麻痺, 日気管食道会報 26: 415-423, 1985
- 19) 上出洋介, 森山 寛, 佐野典子ほか: 当教室における 反回神経麻痺症例の検討。日気管食道会報 36:442-449, 1985
- 20) 掛川暉夫, 山名秀明,藤田博正:食道癌の術前・術後、外科 48:1267-1275, 1986

Bronchial Aspiration after Resection of Intrathoracic Esophageal Cencer

Hajime Yonekawa, Shingo Shima, Masayuki Gotoh, Yoshiaki Sugiura, Yutaka Yoshizumi and Susumu Tanaka Department of Surgery II, National Defense Medical College

Between 1983 and 1987, postoperative bronchial aspiration was studied in 54 patients with intrathoracic esophageal cancer who underwent tumor resection by right thoracotomy. 1) Postoperative bronchial aspiration occurred in 38.9%. 2) The age, gender of the patients, and the stage of the cancer were not significantly correlated with postoperative aspiration. 3) The frequency of postoperative aspiration increased from 11.5% in 1983 and 84 to 64.3% in 1985 through 87. During the same period, lymphnode dissection in the upper mediastinum became more aggressive; the average number of the resected nodes in the upper mediastinum per each patinet tripled. 4) Aspiration occurred most frequently in patients who received esophago-gastrostomy via the subcutaneous route followed by those via the retrosternal and posterior mediastinal routes. 5) There was a close correlation among lymphnode dissection in the upper mediastinum, recurrent nerve palsy, and postoperative aspiration, however postoperative adhesion and sensory disturbance of the pharynx may also promote the aspiration.

Reprint requests: Hajime Yonekawa Department of Surgery II, National Defense Medical Collge 3-2 Namiki, Tokorozawa, 359 JAPAN