

방사선 치료후 발생한 대장 및 직장질환의 임상적 고찰

한양대학교 의과대학 외과학교실

이 흥 찬 · 손 태 성 · 전 규 영

=Abstract=

Clinical Analysis of Radiation Colitis

Hong Chan Lee, M.D., Tae Sung Sohon, M.D. and Kyu Young Jun, M.D.

Department of General Surgery, College of Medicine, Han Yang University

Although radiation therapy has proven effective in both cancer control and cure, the incidence of radiation colitis appears to have risen in recent years due to the increasing utilization of radiotherapy for abdominal and pelvic malignancy.

Walsh described the first patient with radiation induced enteropathy in 1897, data varying between 0.5% and 16.9% are reported in the literature.

About 5% of patients who receive radiation therapy for abdominal or pelvic tumors experience late radiation injury requiring surgical intervention.

This is a retrospective clinical analysis of 55 patients of radiation induced colitis who were grossly and histologically diagnosed the result were as follows.

- 1) The durations of disease from onset of radiation therapy diagnosis were 3 month to 3 year
- 2) Total radiation dosage was 5000-6000rad, the male-to-female ratio was 21:34(1:1.6), mean age at radiation was 50 year.
- 3) Underling disease was uterine cervical cancer 18 cases, uterine vaginal cancer 2 cases, colorectal cancer 25 cases.
- 4) Clinical manifestation was rectal bleeding 11 cases, severe abdominal pain 19 cases, constipation 10 cases, diarrhea 7 cases, rectovaginal fistula 1 case, proctitis 19 cases.
- 5) Surgical intervention, required in 5 cases colostomy 1 case, segmental resection 3 cases, primary closure 1 case.
- 6) Predisposing factors were previous abdominal operation 10 cases(20%)diabetes, hypertension, congestive heart failure, cardiovascular disease 12 cases(24%).

Key Word: Radiation colitis

서 론

복부 및 골반내 종양에 대한 방사선 치료는 국소 재

발음의 지하뿐만 아니라 생존율의 향상을 가져왔다¹²⁾. 그러나 치료적 방사선 용량으로 주위 정상조직에 손상을 주게 되는데 특히 대장과 직장은 해부학적인 위치와 골반내 고정된 장기이기 때문에 그 빈도가 높다¹⁰⁾.

이에 저자들은 복부 및 골반내 종양으로 방사선 치료를 받은후 육안과 조직학적 소견으로 방사선으로 인한 대장 및 직장염을 진단받은 환자들 대상으로 분석하였다.

방 법

한양의대 외과학교실에서는 1985년에서 1990년까지 복부 및 골반내 종양으로 방사선 치료를 받은 후 육안과 조직학적 소견으로 방사선으로 인한 대장 및 직장염으로 진단받은 55명의 환자를 대상으로 기존질환 분류, 방사선 치료받을 당시 나이, 방사선 치료용량과 손상정도, 방사선 치료후 장관 손상이 나타나는 기간, 방사선 손상을 악화 시킬 수 있는 조건, 임상증상과 진단 및 내과적 치료 및 외과적 치료 방법에 대해 분석하였다.

결 과

총 방사선 투여량은 5000~6000rad으로 하루 200 rad씩 25일에서 30일간 동안 치료를 받았다. 그리고 남자가 21명 여자가 34명으로 남녀비는 1:1.6이었다. 방사선 치료를 받을 당시 평균 나이는 50세이었으며, 방사선 치료후 장질환의 임상증상이 발생하는 기간은 3개월에서 3년이었다. 방사선 치료를 받은 환자의 기존 질환으로는 대장암이 5예, 직장 및 결장암이 20예, 자궁 경부암이 18예, 자궁 질암이 3예이었고 (Table 1), 자궁 경부암 18예중 StageIb가 2예, IIa가 2예, IIb가 4예, IIIb가 9예, IVa가 1예를 보였으며, 대장과 직장암 25예중 Stage B₂가 7예, C₁이 3예, C₂가 12예, D가 3예이었다. 55명의 환자중 22예

에서 방사선에 의한 장관 손상을 가중시키거나 유발시킬수 있는 질환을 갖고 있었는데, 복부 수술을 받은 기왕력이 있는 환자가 10예, 당뇨가 5예, 울혈성 심부전증이 4예 및 심혈관계 질환을 갖고 있는 환자가 3예이었다. 방사선 치료로인한 장관손상의 임상증상으로는 혈변이 11예, 심한 복부 통증이 19예, 변비가 10예, 설사가 7예, 직장-질 누공이 1예, 직장염이 19예를 보였고(Table 2), 55명의 환자중 14명에서 심한 합병증이 나타났는데 장관 폐쇄가 5예, 궤양이 3예, 협착, 누공 및 복강내 농양이 6예이었다(Table 3). 이 중 5예에서 외과적 수술을 시행하였는데 인공항문 성형술이 1예, 장분절절제술 및 인공항문 성형술이 3예, 1차봉합이 1예이었다.

저자들의 경우 방사선 치료로 인한 대장및 직장염을 받은 환자 55명에서 바륨조영술상 특이적인 소견을 보였으며(Fig. 1), Fig. 2에서 보면 정상적인 장점막의 소실과 괴사 및 반흔 형성을 보이고 있다. 그리고 병리조직 검사상 내피세포의 부종을 보이고 혈관벽이 소실 및 모세혈관 혈전, 소동맥의 초자화, 비특이적인 염

Table 1. Underling carcinomatous disease

Name	Number
Colon ca	5(9.1%)
Rectosigmoid ca	20(36.4%)
Uterine cervical ca	18(32.7%)
Vaginal ca	3(3.6%)
Total	55

Table 2. Clinical manifestation of radiation induced colon and rectal injury

Hematochezia	11(16.4%)
Severe abdominal pain	19(28.3%)
Constipation	10(14.9%)
Diarrhea	7(10.4%)
Rectovaginal fistula	1(1.5%)
Proctitis	19(28.3%)
Total	67

Table 3. Late complication of radiation induced colon and rectum in 55 patients

Intestinal o bsturction	5(9%)
Stricture	1(1.8%)
Intraabdominal abscess	1(1.8%)
Ulcer	3(5.4%)
Stenosis	2(3.6%)
Fistula	2(3.6%)
Total	14



Fig. 1. 바륨조영술상 전체적으로 장관이 좁아져 보이며 특히 결장 이행부위에 좁아진 소견을 보인다.

중세포의 침윤으로 혈관염소견을 보이고 있다(Fig. 3).

고 안

복부 및 골반내 종양에 대한 방사선 치료는 국소 재발율의 저하뿐만 아니라 생존율의 향상을 가져왔다¹²⁾. 그러나 치료적 방사선 용량으로 주위 정상 조직에 손

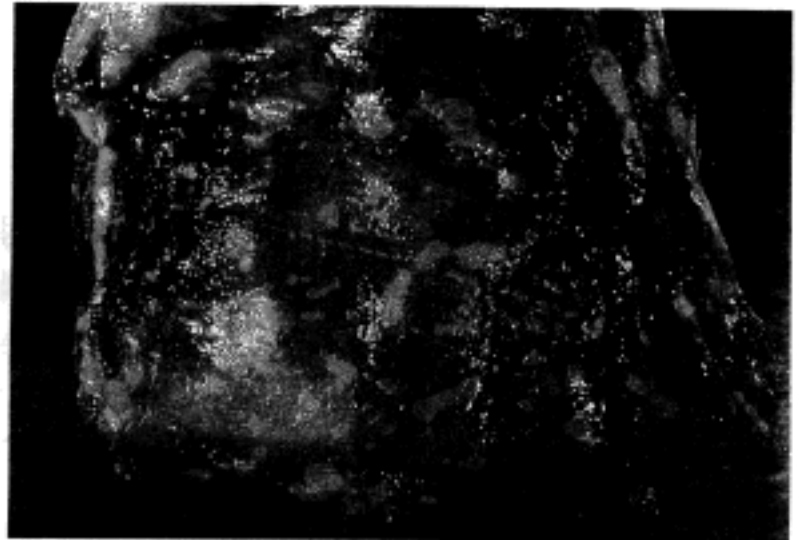


Fig. 2. 정상적인 장점막의 소실과 괴사 및 반흔 형성을 보이고 있다.

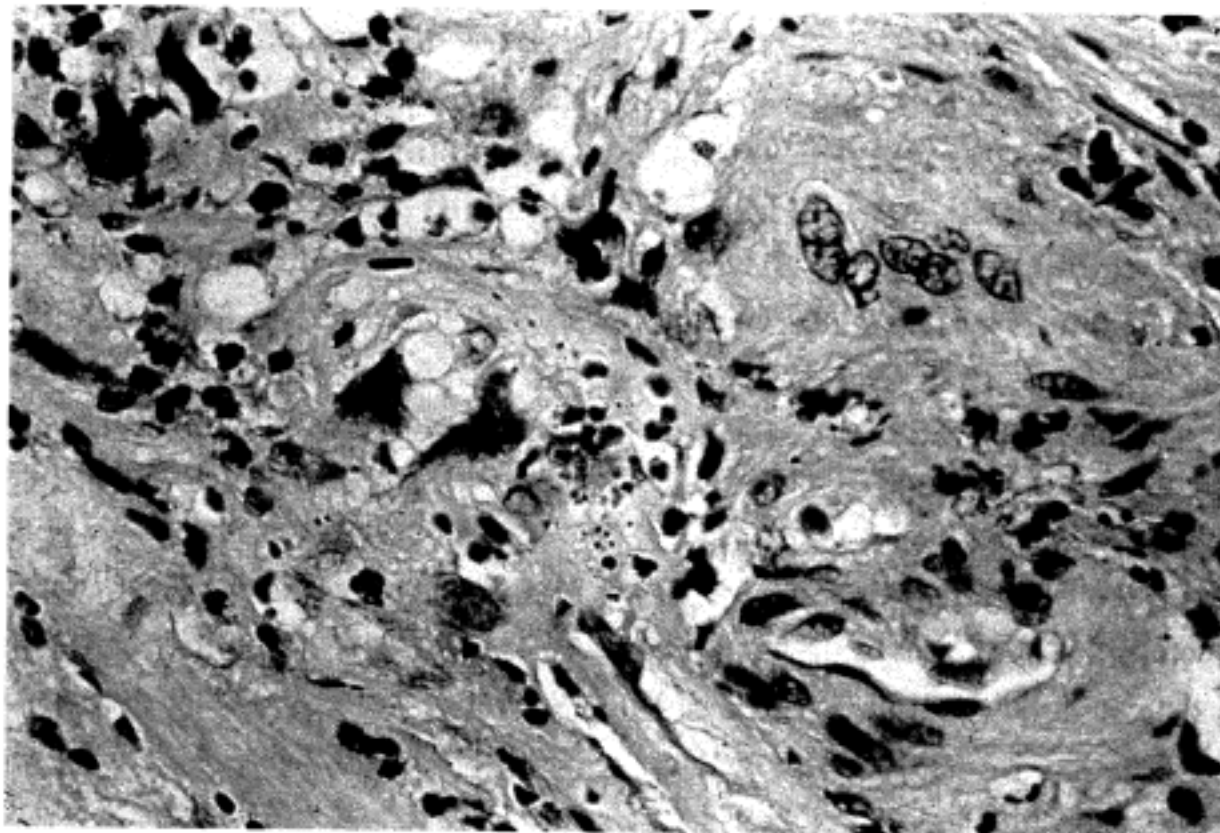


Fig. 3. 내피세포의 부종을 보이며 혈관벽이 소실 및 모세혈관 혈전, 소동맥의 초자화, 비특이적인 염증 세포의 침윤으로 혈관염 소견을 보이고 있다.

상을 주게 되는데 특히 대장과 직장은 해부학적인 위치와 골반내 고정된 장기이기 때문에 그 빈도가 높다¹⁰⁾. Walsh가 1897년 처음으로 발표한 이래, 심한 합병증인 협착, 파열, 누공등을 제외한 경우에는 추적검사가 불가능하여 정확한 빈도를 알기 어렵다고 하나 0.5~16.9%에서 복부 및 골반에 방사선 치료후 장손상에 의한 장질환을 보인다고 하였고, 그중 5%에서 외과적 수술이 필요하다고 하였다²⁰⁾. 장관에 투여된 방사선의 양이 증가할수록 손상이 증가하며 이온화된 방사선에서 나온 에너지가 세포내로 흡수되면서 생화학적 반응을 일으키고 파괴 및 괴사를 일으킨다. 기전은 세포간내에 있는 수분에서 발생한 자유 라디칼이 염색체에 영향을 주어 복제 복사, 단백질 생성을 억제한다. 또한 Muller는 방사선은 염색체 파괴, 재배열로 암성변화를 일으킨다고 하였다. 주로 복제가 빠른 세포에 독성 작용 영향이 크며 소장 crypts of Langerhans과 hematopoietic cell, spermatogonial cell, basal skin cell이 민감하다고 한다. 점진적으로 미세혈관과 장관의 결합조직에 손상을 주어 세포간 교원질 침착, 허혈, 반흔형성, 괴사를 일으킨다. 복부 및 골반에 방사선 치료후 장 손상의 빈도는 0.5~23.9%¹⁸⁾이며, 총 방사선 투여량, 치료기간, 분할수 크기, 방사선의 질과 과거 개복수술 횟수와 수술범위, 고혈압, 당뇨, 심혈관 질환, 나이, 성별, 비만정도, 종양의 stage에 따라 장손상의 합병증이 증가한다고 하였다¹⁸⁾. 저자들의 경우 기존질환으로는 직장 및 결장종양이 36%, 자궁경부암 32%, 그외 대장, 자궁질암 순이었고 (Table 1), 종양의 stage 별로는 cervical cancer 18예중 stage Ib 2예, IIa 1예, IIb 4예, IIIb 9예, IVa 1예를 보였고, colon, rectal cancer중 stage B₂가 7예, C₁이 3예, C₂가 12예, D가 3예이었다. Smith등은 복부에 2500~4000 rad의 방사선을 투여시 부검에서 점막부종, 모세혈관혈전, 소동맥의 초산화, 비특이성 염증세포의 침윤을 보였다¹⁸⁾.

Kieszal등¹⁶⁾은 한번에 1750 rad를 투사후 7일째 심한 체양을 보인다고 하였고, 국내에서는 Choi와 Suh⁵⁾는 쥐에 1800rad 투여후 비슷한 결과를 보였으며 12일 이내에 회복 되었다고 하였다. Jho와 Kim 등⁵⁾은 총 투여량이 5000rad까지는 치료적 방사선 용량으로 직장 및 대장에 안정 용량이라고 하였다.

방사선에 의한 손상을 증가시키거나 위험 요인으로

는 과다 방사선 치료, 항암치료와의 병용이 있고, 복부 수술을 받은 과거력이 있거나 복강 및 골반내 염증은 소장과 대장의 복강내 고정을 유발하여 같은 부위에 계속적인 방사선 노출을 하게 한다. 울혈성 심한 질환이나 혈관 질환은 내장 혈관의 흐름을 낮추어 장관손상을 증가시킨다.

DeCosse등⁶⁾은 고혈압, 당뇨, 심혈관계 질환이 방사선에 의한 장질환에 깊은 관계가 있다고 하였다. 마르고 나이가 든 여자일수록 골반내의 소장의 양이 증가하여 손상을 더 많이 받는다고 하였고, 피하조직의 양이 감소 할수록 이온화된 방사선이 더 깊이 침투되어 손상이 증가한다고 하였다. 저자들의 경우 방사선 치료로 인한 직장 및 대장염환자 55명에서도 총 방사선 투여량은 5000~6000rad으로 비교적 안전용량이라 할수 있으나, 40%에서 과거 복부수술을 받았거나, 당뇨, 고혈압, 울혈성 심장질환을 보여 방사선치료에 있어 이러한 유발요인들이 장관 손상을 증가시킨다고 볼 수 있다. 이온화된 방사선을 장관에 직접 및 간접 손상을 주는데 직접손상은 장관세포의 crypt내에서 재생세포의 손실이고 간접손상은 장관 미세 혈관에 손상으로 혈관염을 일으키어 허혈성 변화를 가져온다²¹⁾.

손상 정도는 1회 투사량과 총 투사 기간에 따르며, 장관 점막의 세포 손실을 유발한다. 결국 용모(villi)는 짧아지고 총 표면적은 감소한다.

다형핵 백혈구와 형질세포가 용모 미세농양을 형성한다.

Shamblin등²⁵⁾은 장관 점막의 부종과 충혈이 급성 염증시기에 보이는 소견이며, 이것은 보통 방사선 치료후 3~4주내에 소실된다고 하였고 설사는 말단 회장 손상시 담즙산염의 흡수가 안되어 일어나며, 오심 심한 복부통증이 가능하다. 이것은 지사제, 항콜린작용약, 진정제, 기본식사, cholestyramine glutase등에 의해 지지 요법으로 치료가 될 수 있다¹⁸⁾.

후기 장관 손상이란 투사된 방사선의 총량과 방사선 치료를 받게되는 장관의 범위와 관계가 있으며, 방사선 치료후 1달에서 20년후에 발생된다²⁴⁾. 저자들의 경우 55명의 환자들도 비교적 안정 용량의 방사선 치료로 급성장관 손상보다는 후기 장관손상으로 방사선 치료후 장질환의 발생기간은 3개월에서 3년 이었다.

이 손상은 간접적이며, 진행성 폐색성 혈관염과 섬유화로 미만성 교원질 축적과 관계 있다. 그래서 혈관

은 소실되고 혈관의 크기가 적어지며 허혈이 된다^{1,29)}. 이런 혈관염이 진행되어, 괴사, 궤양, 파열 누공을 초래한다. 이중 궤양이 가장 흔하며 국소성 복막염과 농양을 형성한다³⁰⁾. 저자들의 경우 55명이 환자중 14명에서 심한 합병증이 나타났는데 장관폐쇄, 궤양, 폐색, 누공, 협착, 복강내농양등 비교적 고른 분포를 보였으며 이중 장관폐쇄가 9%로 제일 많았다(Table 3).

직장과 S-결장은 방사선 치료중 가장 흔한 후기 방사선 장관 손상을 받는 곳으로 골반내에 고정되어 있는 기관이기 때문에 그 영향은 더 크다¹⁾.

울혈성 심기능 부전이나 고혈압, 동맥 경화등으로 혈관이 가늘어진 저혈류 상태인 경우 방사선에 의한 혈관염으로 인해 저산소증이 더욱 조장되며, 세포내 산소화와 영양 공급이 감소된다⁶⁾.

과거력상 복부수술을 받았거나, 복강내 염증이 있었던 경우 유착이 된 소장이나 대장이 방사선을 받게 된다. 이 손상을 줄이기 위해 수술시에 방사선 비투과성 표식자나 재복막화 대망의 전위로 소장을 골반외로 이동시킨후 방사선 치료를 한다고 하였다^{2,15)}.

Dactinomycin doxorubicin, 5-FU같은 항암 치료약제는 방사선 치료의 효과를 증가시킨다. 그러나 이런 화학적 치료도, 특이적으로 세포내 손상을 주며, 방사선에 의한 국소 허혈이 나타난 곳에 crypt stem cell의 결손을 악화시킨다²⁵⁾.

급성 장관 손상의 진단은 주로 임상적 증상으로 하며 환자의 75%에서 오심, 구토, 설사와 심한 복부 통증을 보이며 직장출혈, 이급후중(Tenesmus)도 치료 를 위한 다량의 방사선 조사후 발생된다. 본 연구에 55명 환자중 28%에서 심한 복통과 직장염이 주 증상이었고, 그외 혈변, 변비, 설사등을 보였다(Table 2).

후기 장관 손상의 진단은 어렵고 증상도 몇 년후에 나타나며 재발성암, 유착, 방사선으로 인한 암성 변화와 감별해야 한다. Galland와 Spencer⁹⁾은 방사선 치료후 2~3년뒤에 장 협착이 발견된다고 하였고 Men-delson과 Nolan²⁰⁾은 바륨 조영술로 방사선학적 소견을 설명하였으며, 가장 민감하고 특이적인 방법이라 하였다.

급성 장관 손상은 안정과 고식적인 치료로 교정되며 혹자는 gluten-free diet를 제시하였고⁷⁾, 급성 말단 회장염으로 인한 담즙산 흡수 장애시 cho-lestyramine이 반응 하였다⁴⁾. 그외 buffered acetyl salic-

ylate, azulfidine, prednisone으로 설사 치료에 사용하였고, radioprotective DAS(diallyl sulfide)로 DNA 생성 억제를 막아 준다고 하였다^{11,23)}.

최근 경정맥을 통한 영양 공급을 이용하여 임상적, 면역학적 및 방사선학적인 효과를 보았으며 만성 방사선 장관염의 25%에서 사용하여 효과를 보았다고 한다³⁰⁾. 만성 장관염 local tissue ischemia, poor tissue healing, general malnutrition 등으로 높은 anastomotic dehiscence, operative mortality를 나타내므로 외과적 치료는 어렵다¹⁷⁾. 또한 gross inspection보다 더 많이 침범 되었기 때문에 절단부에 응급 동결 조직검사를 요하고 있다⁶⁾. 특히 소장의 외과적 절제에 있어 광범위한 장 절제를 해야 한다고 한다¹⁴⁾. 기존종양에 재발 증거가 없는 한 방사선으로 인한 대장직장 손상에 외과적 치료로 인공항문루(colostomy)를 첫단계로 하였다³¹⁾. 그 외에 외과적 수술방법에는 절제와 우회술이 있는데 Swan등⁸⁾은 소장 손상을 받은 환자 199명을 조사한 결과, 각각의 병변의 심한 정도에 따른 수술방법을 선택했지만 절제와 우회술에 각각의 mortality rate는 21%와 10% 있었다. Harling와 Balslev¹³⁾는 우회술 보다 광범위한 절제를 해야한다고 하였고 Schofield²⁹⁾는 회장절제에 있어 적어도 50 cm이상 절제를 해야한다고 하였다. 방사선 손상을 받은 장을 문합시 single-layer가 double이나 stapled 문합보다 더 좋다고 되어 있는데 이것은 소혈관의 혈관염으로 인해 장관의 혈액공급이 문제가 되기 때문이라고 한다¹⁴⁾. Morgenstern²³⁾은 방사선으로 인한 손상 받은 장을 수술하는데 있어 다음의 원칙을 두고 있다. 첫째, 광범위한 장절제와 다수의 문합을 피한다. 둘째, 유착이 심한 경우 만한다(minimal serosal trauma는 오히려 파열이나 누공을 형성한다). 셋째, 절제부위의 연변부는 응급동결 조직 검사를 내어 현미경적으로 방사선으로 인한 장관염의 증거가 없어야 한다. 넷째, 분합부 Levin관을 삽입하여 조기 feeding를 피하여 소장의 감압이 되게 한다. 모든 후기 방사선으로 장관염의 30~50%는 소장 손상이라 할 수 있으며 소장 폐색이 가장 많이 나타난다²²⁾. Galland와 Spencer¹¹⁾은 횡행결장의 방사선으로 인한 비교적 적은 손상을 받는다고 하여 가능한 횡행결장이 문합부위 끝이 되게 하며 말단회음부 절제시 회장-횡행결장 문합을 이루게 한다.

결 론

복강 및 골반종양치료에서 방사선 치료는 현재 광범위하게 사용 되며 그에 따라 장관 손상은 증가되고 있고 결국은 막을 수 없는 합병증이 된다. 경하고 일시적인 것도 있지만, 심하고 종양자체보다 강력할 수도 있다. 그러므로 복강 및 골반내 방사성 치료에 앞서 방사선으로 인한 손상을 악화시킬 수 있는 조건뿐만 아니라 방사선 치료 전중후 기간동안 나타나는 임상증상을 잘 파악해야하며 계속적인 내과 및 외과적 치료방법의 개선이 방사선으로 인한 장관염의 예방 및 치료에 도움이 될 것이다.

REFERENCES

- 1) Anseline PF, Lavery IC, Fazio VW, Jagelman DG, Weaklery FL: Radiation injury of the rectum. *Ann Surg* 194; 716-24, 1981
- 2) Bakare SC, Shafir M, McElhinnery AJ: Exclusion of small bowel from pelvis for postoperative radiotherapy for rectal cancer. *J Surg Oncol* 35: 55, 1987
- 3) Beer Wh, Fan A, Halsted CH: Clinical and nutritional implication of radiation enteritis. *Am J Clin Nutr* 78: 481-7, 1985
- 4) Berk RN, Seay DG: Choleraic enteropathy as a cause of diarrhea and death in radiation enteritis and its prevention with cholestyramine. *Theor Radiol* 1972, 153-6
- 5) Choi MS, Suh WS: The pathological changes of stomach in experimental rats following single irradiation of supervoltage. *J Korean Soc Ther Radiol* 2: 25-32, 1984
- 6) DeCorse JJ, m Rhodes RS, Wentz WB, Regan JW, Dworken HJ, Holden WD: The natural history and management of radiationinduced injury of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 170: 369, 1970
- 7) Donaldson SS, Jundt S, Ricour C, et al: Radiation enteritis in children. *Cancer* 35: 1167-78, 1975
- 8) Fenner MN, Sheehan P, Nanavanati PJ, Ross DS: Chronic radiation enteritis: A community hospital experience. *J Surg Oncol* 41: 246, 1989
- 9) Galland RB, Spencer J: The natural history of clinically established radiation enteritis. *Lancet* 1:

- 1257-8, 1985
- 10) Gilbert SG: Symptomatic local tumor failure following abdominoperineal resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4: 801-807, 1987
- 11) Goldstein F, Khoury J, Thorntion JJ: Treatment of chronic radiation enteritis and colitis with salicylazosulfapyridine and systemic corticosteroids A pilot study. *Am J Gastroenterol* 65: 201, 1976
- 12) Gunderson LL, Rich TA, Tepper JE, Dosoretz DE, Russell AH, Hoskins RB: Large bowel cancer: Utility of radiation therapy. In Sherlock P, DeCosse J, eds. *Gastrointestinal malignancy*. Boston, MA Martinus Nyhoff 1984, p89-219
- 13) Harling H, Balslev I: Long-term prognosis of patients with severe radiation enteritis. *Am J Surg* 155: 157-9, 1988
- 14) Hatcher PA, Thomson HJ, Ludgate SN, Small WP, Smith AN: Surgical aspects of intestinal injury due tp pelvic radiotherapy. *Ann Surg* 201: 470-5, 1985
- 15) Kavanah MT, Feldman MI, Devereux DF, Kondi ES: Now surgical approach to minimize radiation-associated small bowel injury in patients with pelvic malignancies requiring surgery and high-dose irradiation. *Cancer* 56: 1300, 1985
- 16) Kieszal Z, Spiethoff A, Trott KR: Large bowel stenosis in rats after fractionated local irradiation *Radiother Oncol* 2: 247-254, 1984
- 17) Kinsclla TJ, Bloomer MD: Tolerence of the intestine to radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet* 151: 2723-844, 1980
- 18) Klimberg VS Souba WW, Kasper M, Salloum RM, Hautamaki RD, Plumley DA, Mendenhall WR, Bova FC, Bland KI, Copeland EM: Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 66: 62, 1990
- 19) Marc E, Sher BA, Joel Bauer MD: Radiation-induced enteropathy. *Am J Surg* 85: 121-12, 1990
- 20) Mendelson RM, Nolan DJ: The radiologic features of chronic radiation enteritis. *Clin Radiol* 36: 141-8, 1985
- 21) Miholic J, Schwarz C, Moeschl P: Surgical therapy of radiation-in-duced lesions of the colon and rectum. *Am J Surg* 155: 761, 1988
- 22) Morgan Berthrong MD: Pathologic Changes Secondary to Radiation *World J Surg* 10: 155-170, 1986
- 23) Morgenstern L, Thompson R, Friedman NB: The modern enigma of radiation enteropathy. *Sequelae*

- and solutions. Am J Surg* 134: 166-72, 1977
- 24) Requatth W, Roberts S: *Intestinal injuries following irradiation of pelvic viscera for malignancy. Arch Surg* 72: 682-8, 1956
- 25) Rubin P: *The Franz Bushke Lecture: Late effects of chemotherapy and radiation therapy: A new hypothesis. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 5, 1984
- 26) Russell JC, Welch JP: *Operative management of radiation injuries to the intestinal tract. Am J Surg* 137: 433, 1979
- 27) Schwartz SI, Shires GT, Spencer PC: *Principles of Surgery, 5th ed, New York McGraw-Hill, 1989, p1250-1*
- 28) Shamblin JR, Symmonds RE, Sauer WG, et al: *Bowel obstruction after Pelvic and abdominal radiation. Ann Surg* 160: 81-9, 1964
- 29) Shofield PF, Carr ND: *Holden Dm Pathogenesis and treatment of radiation bowel disease. J R Soc Med* 79: 30-2, 1986
- 30) Swan RN, Fowler WC, Buronow RC: *Surgical management radiation injury to the small intestine. Surg Obstet Gynecol* 142: 325-7, 1976
- 31) Thomson HJ, Smith AN: *Radiation enteritis. Lancet* 2: 49, 1985
- 32) Yeoh EK, Horowitz M: *Radiation enteritis. Surg Gynecol Obstet* 165: 373-6, 1987
-