

대장 흑색소증의 임상 분석

송도병원 외과 및 ¹방사선과

박원갑 · 조경아 · 황도연 · 김건욱 · 강용원
이광렬 · 윤서구 · 유정준 · 임석원 · 김현식
이종균 · 노희정¹ · 김광연

= Abstract =

Clinical Review of Melanosis Coli

Weon Kap Park, M.D., Kyung A Cho, M.D., Do Yean Hwang, M.D.
Khun Uk Kim, M.D., Yong Weon Kang, M.D., Kwang Real Lee, M.D.
Seo Gue Yoon, M.D., Jung Joon Yoo, M.D., Seok Won Lim, M.D.
Hyun Shig Kim, M.D., Jong Kyun Lee, M.D., Hee Jeong Ro, M.D.¹
and Kwang Yun Kim, M.D.

Departments of Surgery and ¹Radiology, Song-Do Colorectal Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Melanosis coli, which is a relatively common disease encountered during colonoscopy, is a brownish or blackish pigmentation of the colon and is associated with the ingestion of anthraquinone compounds. Its histopathological pathogenesis is recognized as colonic epithelial apoptosis. This study was designed to identify the relation between melanosis coli and the colonic transit time, as well as the relation between melanosis coli and other clinical characteristics. **Methods:** We reviewed the clinical records of 80 patients with melanosis coli who had been diagnosed by colonoscopy between Jan. 1997 and Sep. 1998. The colonic transit time was checked in 26 cases of patients with melanosis coli and in 28 cases of patients with constipation without melanosis coli by using the multiple marker bolus technique. **Results:** 1) The frequency of melanosis coli in patients undergoing a total colonoscopy was 1.25% (80/6422). 2) The age distribution was 20 to 76 years old (mean: 49). The grade of melanosis coli seemed to be related with age. 3) The four causative agents related with melanosis coli were anthraquinone compounds (69.2%), tea (12.3%), herbs (12.3%) and health foods in that order. 4) The duration of medication was from 2 months to 20 years (mean: 48 months). The grade of melanosis coli seemed to be related with the duration of medication. 5) The colonic transit time was normal in 11 cases (42.3%) and delayed in 15 cases (57.5%) of melanosis coli and normal in 10 cases (35.7%) and delayed in 18 cases (64.3%) of patients with constipation without melanosis

책임저자: 박원갑, 서울시 중구 신당 3동 366-144, 송도병원 외과(우편번호: 100-453)

(Tel: 02-2231-0900, Fax: 02-2237-5335)

이 논문의 요지는 1998년도 대한대장항문병학회 추계학술대회에서 포스터 발표하였음.

coli. 6) Colon polyps were detected in 12 cases (15%). However, no relation between the incidence of colon polyps and either the grade of melanosis coli or the duration of medication was noted. **Conclusions:** Melanosis coli is a marker of ingestion of some drugs, such as anthraquinone compounds, and/or some kinds of acidic polysaccharides. Melanosis coli is not an indicator of colonic motility disorder or a danger signal for colon polyps or cancer.

Key Words: Melanosis coli, Anthraquinone compounds, Colonic transit time

서 론

대장 흑색소증은 대장 내시경 검사 중 흔히 발견되는 소견으로, anthraquinone 제제 등을 남용했을 때 발생된다. 대장 흑색소증에 대한 병리학적 소견 및 임상적 소견에 대해 여러 차례 보고가 있어 왔지만, 임상적으로 어떻게 이해하고 대처해야 할지 의문이 생길 때가 많다. 우리나라에서와 같이 의사의 처방 없이도 약품구입이 자유로운 경우 약물남용으로 인한 대장 흑색소증의 빈도는 높다고 할 수 있겠다. 따라서, 저자들은 국내에서 대장 흑색소증을 일으키는 원인 물질과 빈도를 알아보고, 대장 통과시간과의 관계 등의 임상적 특성을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1997년 1월부터 1998년 9월까지 21개월간 송도 병원에서 전 대장 내시경 검사를 받은 환자 중 대장 흑색소증으로 진단받은 80명을 대상으로 하였으며, 대장 흑색소증의 빈도, 성별 및 연령 분포, 대장 흑색소증을 일으키는 원인 물질, 대장 흑색소증과 대장 통과시간과의 관계와 대장 흑색소증과 용종과의 관계 등을 분석하였다. 대장 흑색소증은 육안적으로 밝은 갈색으로 변색된 경우를 경증(mild), 어두운 갈색으로 변색된 경우를 중등도(moderate) 및 흑색으로 변색된 경우를 중증(severe)으로 분류하였다. 대장 통과시간은 대장 흑색소증이 있는 80예 중 26예에서 측정하였으며,

대장 내시경 검사에서 대장 흑색소증의 소견이 없으면서 변비 증상을 호소하는 28예에서 대장 통과시간을 측정하여 대조군으로 삼았다. 대장 통과시간은 Metcalf 등의 표지 수회 복용법(multiple marker bolus technique)¹을 이용하였다. 표지 10개씩 포함된 캡슐 2개를 3일간 연속적으로 복용한 후, 4일째와 7일째에 복부 사진을 촬영하였다. 이때 4일째 찍은 복부사진에서 각 구획내에 존재하는 표지의 개수를 세어 합산한 다음 1.2를 곱하면 각 구획별 통과시간이 된다. 대장의 구획은 골격계의 윤곽과 대장내 가스 윤곽을 참고하여, 제 5 요추로부터 골반출구를 연결하는 가상선의 상부에 위치하면서 척추극돌기 우측에 위치하는 표지를 우측결장, 제 5 요추로부터 상전장골능(anterior superior iliac crest)을 연결하는 가상선 상부로서 척추극돌기의 좌측에 위치하는 표지를 좌측결장, 제 5 요추극돌기로부터 우측 골반상 협부자리(pelvic brim)와 좌측으로 상장골능(superior iliac crest)를 연결하는 가상선의 하부에 위치하는 표지를 직장 및 에스상 결장으로 나누었으며, 만약 장관내 가스음영이 명확하다면 이에 따라 구획을 구분하였다.²

결 과

1) 대장 흑색소증의 빈도

1997년 1월부터 1998년 9월까지 대장 내시경 검사를 받았던 6422명 중 대장 흑색소증은 80명으로 1.25%이었다.

2) 성별 및 연령 분포

남녀비는 0.3 : 1 (18/62)로 여성에 많았다(Table 1). 여성에 비해 남성이 흑색소증의 정도가 더 심해지는 경향을 보였다. 연령은 최소 20세부터 최고 76세까지 분포하였고, 평균 49세이었다. 여성에서는 30, 40 및 50대가 71% (44/62)를 차지하였으며, 남성에서는 40, 50 및 60대가 77.8% (14/18)로 남성이 여성에 비해 고연령층에서 많이 발생하였다. 흑색소증의 정도를 확인할 수 있었던 72예를 살펴보면, 연령이 증가할수록 흑색소증의 정도가 심해지는 경향을 보였다(Table 2).

3) 흑색소증의 원인 물질

원인 물질을 알 수 있었던 65예 중 45예(69%)가 anthraquinone 제재(알로에 23예, 센나 17예, 혼합

5예)에 의한 것이었다. 차 종류(동규자차 7예, 고농도의 결명자차 1예)에 의한 것이 8예(12%), 한약에 의한 것이 8예, 건강보조식품에 의한 것이 4예였다(Table 3).

4) 약물 복용기간과 흑색소증과의 관계

약물 복용기간은 최소 2개월에서 최고 20년까지이었으며, 평균 49개월이었다. 약물 복용기간과 흑색소증의 관계를 동시에 확인할 수 있었던 58예 중 60% 이상(35예)이 2년 이상 복용하였으며, 약물 복용기간이 길수록 흑색소증의 정도가 심해지는 경향을 보였다(Table 4).

5) 대장 통과시간과의 관계

대장 흑색소증이 있는 80명 중 26명에서 대장 통과시간을 측정하였는데, 정상인 11예, 부분 구

Table 1. Sex and age distributions

Age	Male	Female	Total
20~29	0	7	7
30~39	1	11	12
40~49	3	22	25
50~59	8	11	19
60~69	3	5	8
70~	3	6	9
Total	18	62	80

Table 2. Relation between age and grade of melanosis coli

Age \ Grade	Grade			Total
	Mild	Moderate	Severe	
20~29	3	2	2	7
30~39	6	2	2	10
40~49	8	4	11	23
50~59	5	5	6	16
60~69	0	4	4	8
70~	1	4	3	8
Total	23	21	28	72

Table 3. Causes of melanosis coli

Drug	No. (%)
Anthraquinone	45 (69.2)
Aloe	23
Senna	17
Mixed	5
Tea	8 (12.3)
Herbs	8 (12.3)
Health food	4 (6.2)
Total	65 (100)

Table 4. Relation between duration of medication and melanosis coli

Grade	Duration (yrs)					Total
	0~0.5	0.6~2	3~5	5~10	10~20	
Mild	5	7	6	2	1	21
Moderate	4	3	3	1	3	14
Severe	1	3	10	7	2	23
Total	10	13	19	10	6	58

Table 5. Characteristics of patients with and without melanosis in measuring the colonic transit time

	Melanosis	No melanosis
Number of patients	26	28
(Males/Females)	(4/22)	(2/26)
Age (years)*	48 (20~76)	41 (26~70)
Colonic transit time		
Normal	11	10
Slow colonic transit	15	18

*Median (range).

획지연이 11예, 전체 대장 통과지연이 4예로 총 15예(57.7%)에서 통과지연을 보였다. 내시경 검사에서 대장 흑색소증의 소견이 없으면서 변비 증상을 호소하는 28예의 대조군에서는 10예가 정상(35.7%), 부분 구획지연 6예, 전체 대장 통과지연이 12예로 18예(64.3%)에서 통과지연을 보였다 (Table 5).

6) 대장암 및 용종과의 관계

대장 흑색소증이 있는 80예 중 대장암은 없었으며, 용종은 12예로 15%에서 발견되었다. 대장 내시경 검사를 받은 전체 환자 6422명 중 용종은 886예로, 대장 흑색소증이 없는 환자에서의 용종의 빈도는 13.8% (874/6342)였다.

고 찰

대장 흑색소증은 알로에, 센나 등의 anthraquinone 제재를 일정기간 이상 복용했을 때, 대장 점막 고유판(lamina propria)에 지방갈색소(lipofuscin)를 탐식한 대식세포의 축적에 의하며,³ 이는 조직학적으로 대장 점막 상피세포의 파괴에 의한 세포사멸(apoptosis)의 증가와 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.^{4,5} 이러한 anthraquinone 제재 등의 하제를 장기간 복용하면 장관벽의 신경 손상을 초래하여 하제성 대장(cathartic colon)으로 진행하여 심각한 대장기능의 손상을 초래한다고 보고하고 있으며,⁶ 심하면 화학성 장염, 산염기 이

상, 과노산혈증, 과알도스테론증, 전해질 이상 등의 소견을 보일 수 있다고 보고하고 있다.⁷ 최근 Siegers등⁸은 대장 흑색소증이 대장암과 밀접한 관련이 있다는 연구결과를 발표하여 이에 대해 관심을 가져야 할 것으로 생각된다.

대장 내시경 또는 대장 절제표본 중 대장 흑색소증의 발견빈도는 1.2~5.9%로 보고자에 따라 다양하며,^{9,10} 저자들의 경우에는 1.25%이었다. 현미경적인 진단에 의한 경우는 육안적 진단에 의한 경우보다 훨씬 높은 발생빈도를 보여, Koskela 등¹¹은 59.5%라고 보고하였다. 이는 육안적으로는 정상적인 소견을 보일지라도 현미경 검사에서 대장 흑색소증으로 진단되는 경우가 많이 있을 수 있음을 의미한다.

저자들의 경우, 남녀비는 0.3 : 1로 여성에 많이 발생(77.5%)하였으며, Wittosch등¹²(74%)과 신등⁹(72%)과 비슷하였다. 이는 여성이 남성에 비해 대장 흑색소증에 쉽게 이환된다기 보다는 변비로 인해 anthraquinone 제재 등의 하제를 복용할 기회가 보다 많은 것과 관련이 있는 것으로 사료된다. 흑색소증의 정도는 여성에 비해 남성에 있어서 흑색소증의 정도가 다소 심해지는 경향을 볼 수 있었다. 연령분포는 20세부터 76세까지였으며, 30, 40 및 50대에 70%가 분포하였다. 여성에서는 30, 40 및 50대가 71%를 차지하였으며, 남성에서는 40, 50 및 60대가 77.8%를 차지하여, 남성이 여성보다 고연령층에서 발생하였다. Koskela등¹¹은 200예의 부검소견에서 연령이 증가함에 따라 대장 흑색소증의 빈도가 증가한다고 보고하였고, 이는 연령이 증가할수록 대장기능이 저하되기 때문이라고 설명하였다. 저자들의 경우에는 연령 증가에 따라 흑색소증의 빈도가 높아지는 않았으나, 연령이 증가할수록 흑색소증의 정도가 심해지는 경향을 보였다.

대장 흑색소증을 일으키는 원인 인자를 명확하게 규명하기는 상당히 어렵고 앞으로 계속 연구해야 할 과제로 생각된다. Ghadially와 Walley³는 대장 흑색소증을 기본적으로 만성 변비와 같은 대장 기능의 장애로 오는 경우와 센나, 알로에,

대황 등과 같은 anthraquinone 제제의 하제 복용과 관련된 경우로 나누었다. 저자들의 경우 원인 물질을 알 수 있었던 경우는 80예 중 65예로 81%였다. 이중 anthraquinone 제제에 의한 경우가 45예(69.2%)였고, 차 종류 및 한약에 의한 경우가 각각 8예였으며, 건강 보조식품과 관련된 경우가 4예이었다. 한약 및 건강 보조식품의 상당수에서 anthraquinone 제제가 포함되어 있을 가능성이 높아 anthraquinone 제제로 인한 흑색소증의 빈도는 더욱 높아질 것으로 사료된다. 특이할 점은, 다당류로 구성된 *Malva verticillata*¹²의 씨앗의 추출물인 동규자차를 복용한 경우가 7예, 고농도의 결명자차를 복용한 경우가 1예로 anthraquinone 제제 이외에도 대장 흑색소증을 일으킬 수 있다는 것을 알 수 있었으며, 추후 이러한 약물의 성질에 대한 연구가 있어야 할 것으로 사료된다. 이러한 약물을 복용한 이유로는 배변횟수의 감소, 딱딱한 대변, 배변시 통증, 복부 팽만감 등의 변비에 대한 치료 목적이 77%로 가장 많았으며, 다음으로 건강 보조, 체중 조절 및 질병 치료순이었다. 전에 의사 처방없이 복용되고 있었으며, 약국이나 상점에서 쉽게 구입할 수 있어 무분별하게 남용되거나 오용되고 있음을 확인할 수 있었다.

대장 흑색소증은 약물 복용 후 1년 이내에 나타나고 약물 복용을 중단하면 6~11개월 후에 없어진다고 한다.¹⁴⁻¹⁷ 본 연구에서 대상 환자들의 약물 복용기간은 2개월에서 20년까지였으며, 60% 이상이 2년 이상 복용하고 있었다. 약물 복용기간이 길수록 흑색소증의 정도가 심해지는 경향을 보였다.

Smith⁶는 하제 남용환자의 장근신경총(myenteric plexus)을 관찰한 결과, 장근신경세포가 감소하고 평활근이 위축되어 있는 것으로 보아, 하제남용시 장관 운동장애를 초래하여 심각한 하제성 대장에 이룬다고 보고하였다. 그러나 Badiali¹⁸은 대장 흑색소증 환자와 정상 대조군의 위장관 통과시간을 측정할 결과 대장 흑색소증 환자의 54.7%가 위장관 통과지연을 보였지만, 위장관 통과시간과 흑색소증의 발생과의 유의한 상관관계는 없다고

보고하였다. 국내에서는 박등¹⁹이 대장 흑색소증 환자 3명에 대해 대장 통과시간을 측정하여 2예에서 통과지연을 보였다고 보고하였다. 본 연구에서는 대장 흑색소증이 있는 80명 중 배변횟수의 감소 등 장무력증(slow transit)이 의심되는 26명의 환자에서 대장 통과시간을 측정하였는데, 11예(42.3%)는 정상이었고, 15예(57.7%)에서 부분 또는 전체 대장 통과지연을 보였다. 대장내시경 검사에서 흑색소증의 소견이 없으면서 변비 증상을 호소하며 장무력증이 의심되는 28예에서 대장 통과시간을 측정하였는데, 10예(35.7%)가 정상, 18예(64.3%)가 부분 또는 전체 대장 통과지연을 보였다. 그러나 대장 통과지연이 장기적인 하제사용으로 인한 부작용의 소견인지 또는 특발성 장무력증에 의한 것인지를 감별은 할 수 없었다. 본 연구에서 알 수 있었던 것은, 흑색소증의 상당수에서 대장 통과시간의 지연을 보이지만, 흑색소증이 없는 비슷한 증상의 변비 환자와 비교해 보았을 때, 대장 운동기능의 이상이 흑색소증의 독특한 소견은 아니었다. 대장 통과지연을 보였던 환자의 일부분은 하제에 의한 경우도 있었겠지만, 상당수의 장무력증은 하제에 의한 것이라기 보다는 특발성 장무력증에 의한 변비로 하제를 복용하였고, 이로 인해 대장 흑색소증이 발생하였을 가능성을 추측할 수 있게 한다. Dufour와 Gender, Case²⁰⁻²²의 동물 실험 결과를 종합해 보면, 센나와 같은 anthraquinone 제제를 치료 용량 이상으로 다량 복용할 경우 장신경의 형태학적 변화를 가져오는 손상을 일으킬 수 있지만, 흔히 치료 목적으로 소량 사용하였을 경우에는 장근신경총의 구조적 변화를 일으키지 않는다. Balazs²³는 45명의 흑색소증 환자를 대상으로 한 현미경학적 검사에서, 대장 운동기능의 장애를 가져오는 신경조직의 변화는 하제에 의한 특수한 변화는 아니라고 결론을 지었다. 본 연구에서, 장기간 약물을 복용하였거나 흑색소증이 심한 환자에서, 대장 통과시간이 정상으로 나왔던 경우가 상당수 있었던 것으로 미루어 보면, 적당한 배변을 유도할 정도의 양을 소량으로 사용했을 경우, 대장 운동기능에는

거의 영향을 미치지 않는다는 것을 간접적으로 시사한다고 할 수 있겠다. 따라서, 수개월 동안의 연성하제나 섬유질에 반응하지 않고 대장 절제를 고려해야 할 정도의 심한 장무력증에 의한 변비나 고령의 난치성의 변비에 있어서 선택적으로 소량씩 복용시키는 것은 큰 부작용 없이 안전하게 사용할 수 있으리라고 사료된다.

Siegers⁸은 대장 용종과 대장암에 대한 후향적 검사에서 대장용종으로 진단된 경우 다른 질환에 서보다 현미경학적으로 흑색소증의 발생빈도가 더 높았다고 보고하였고, 전향적 연구를 통해서도 대장염과 대장암에서 흑색소증이 동반되는 경우가 유의하게 높게 발생하였다고 보고하였다. 본 연구대상 환자에서 대장암은 없었으며, 대장 흑색소증 환자의 80예 중 용종은 12예로 15%에서 발견되었다. 연구기간 중 실시한 전체 대장내시경 환자 6422명 중 용종의 빈도는 886예로 13.8%를 차지하여 흑색소증의 경우 용종의 빈도가 약간 높게 나타났다. 이는 하제 복용이나 흑색소증으로 인해 용종의 발생이 증가하였다고 보다는, 정상 대장점막은 anthraquinone제제 등의 하제에 갈색이나 흑색으로 변색되나 선종성 용종은 변색되지 않아 육안적으로 쉽게 발견할 수 있었기 때문으로 사료된다. 최근 대장암의 발생기전 및 치료에 있어 세포사멸에 대한 연구가 활발히 진행되어 가고 있다. 흑색소증의 소견이 대장 용종이나 대장암과 어떠한 관계로 어떻게 작용할 것인지에 대해 전향적인 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

결 론

대장 흑색소증을 일으키는 원인물질로 anthraquinone제제를 복용한 경우가 가장 많았고, 그 외에 다당류의 성분을 가진 동규자차와 고농도의 결명자차를 복용한 경우에도 발생하였으며, 대장 흑색소증이 장무력증을 나타내는 지표는 아니었다. Anthraquinone제제 등의 하제를 오용 또는 남용의 방지에도 노력을 기울여야 하겠지만, 장절제를 고려해야 할 정도의 장무력증에 의한 변비나

고령의 심한 변비에 선택적으로 사용하면서 장기적으로 추적 관찰하면 안전하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987;92: 40-7.
2. Araham P, Devroede G, Jehannu B. Segmental colonic transit time. *Dis Colon Rectum* 1981;24:625-9.
3. Ghadially FN, Walley VM. Melanoses of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 1994;25:197-207.
4. Walker N, Bennett RE, Axelsen RA. Melanosis coli. A consequence of anthraquinone-induced apoptosis of colonic epithelial cells. *Am J Pathol* 1988;131:465-76.
5. Byers RJ, Parkinson D, Haboubi. Melanosis coli is associated with an increase in colonic epithelial apoptosis and not with laxative abuse. *Histopathology* 1997;30:160-4.
6. Smith B. Pathologic changes in the colon produced by anthraquinone purgatives. *Dis Colon Rectum* 1973; 16:455-8.
7. Oster JR, Materson BJ, Roggers AI. Laxative abuse syndrome. *Am J Gastroenterol* 1980;74:451-8.
8. Siegers CP, von Hertzberg-Lottin E, Otte M, Schneider B. Anthroid laxative abuse - a risk for colorectal cancer? *Gut* 1993;34:1099-101.
9. 신원혁, 류인열, 윤성준, 이지현, 유종훈, 이정석 등. 대장 흑색소증 50예의 임상적 고찰. *대한소화기학회지* 1997;30:315-22.
10. Morgenstern L, Shemen L, Allen W, Amode P, Michel SL. Melanosis coli. Changes in appearance when associated with colonic neoplasia. *Arch Surg* 1983;118: 62-4.
11. Koskela E, Kulju T, Collan Y. Melanosis coli. Prevalence, distribution, and histologic features in 200 consecutive autopsies at Kupio university central hospital. *Dis Colon Rectum* 1989;32:235-9.
12. Wittoesch JH, Jackman RJ, McDonald JR. Melanosis coli: general review and a study of 887 cases. *Dis Colon Rectum* 1958;1:172.
13. Tomoda M, Asahara H, Gonda R, Takata K. Constituents of the seed of *Malva verticillata*. VIII. Smith degradation of MVS-VI, the major acidic polysaccharide, and anti-complementary activity of products. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1992;40(8):2219-21.

14. Cummings JH. Laxative abuse. *Gut* 1974;15:758-66.
15. Speare GS. Melanosis coli: experimental observations on its production and elimination in twenty-three cases. *Am J Surg* 1951;82:631-7.
16. 김효중, 김병호, 이정일, 장영운, 장 린. 하제복용 중단 후 호전된 대장흑피증 1예. *대한소화기병학회지* 1991; 23:1004-8.
17. 이승, 백종철, 명재일, 김완, 김윤미. 대장흑피증 3예. *대한소화기병학회지* 1995;15:553-9.
18. Badiali D, Marcheggiano A, Pallone F, Paoluzi P, Bausano G, Iannoni C, et al. Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1985;28:241-5.
19. 박효진, 남문석, 정준표, 이관식, 김원호, 정재복 등. 대장 흑색소증의 임상적 고찰. *대한소화기병학회지* 1993; 25:866-76.
20. Dufour P, Gendre P. Ultrastructure of mouse intestinal mucosa and changes observed after long term anthraquinone administration. *Gut* 1984;25:1358-63.
21. Dufour P, Gendre P. Long-term mucosal alterations by sennasoides and related compounds. *Pharmacology* 1988;36(Suppl. 1):194-202.
22. Case MT, Smith JK, Nelson RA. Acute mouse and chronic dog toxicity studies of danthron, dioctyl sodium sulfosuccinate, poloxalkol and combinations. *Drug Chem Toxicol* 1977;1:89-101.
23. Balazs M. Melanosis coli. Ultrastructural study of 45 patients. *Dis Colon Rectum* 1986;29:839-44.