

특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP)의 복강경 비장절제술

이병욱 · 안승익 · 이건영 · 김세중 · 허윤석

최선근 · 홍기천 · 우제홍 · 신석환

인하대학교 의과대학 외과학교실

〈Abstract〉

Laparoscopic Splenectomy in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Byoung Wook Lee, Seung Ik Ahn, Keon Young Lee, Sei Joong Kim,
Yoon Seok Hur, Sun Keun Choi, Kee Chun Hong, Ze Hong Woo
Seok Hwan Shin

Department of Surgery, College of Medicine, Inha University, Inchon, Korea

Purpose: To evaluate the usefulness of laparoscopic splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP).

Patients and Methods: The authors reviewed 15 cases of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura between September 1998 and May 2001. There were 3 males and 12 females, and the mean age was 30.8 years. We used 4 ports(two 5mm ports, two 12mm ports) for all cases with modified right lateral kidney position under carbon dioxide pneumoperitoneum. The vascular control was achieved using Harmonic Scalpel, endovascular clips and EndoGIA in a few case. For the removal of the dissected spleen, an Endopouch was introduced into the peritoneal cavity and the spleen was placed in the bag. Piecemeal removal of splenic tissue from the bag was accomplished through the umbilical port. There was no case of conversion to open laparotomy.

Results: The mean operation time was 225.3 min; 258min in first half and 209min in second half. The mean estimated bleeding amount was 145.5cc. Median postoperative hospital stay was 7 days. In only one case, second operation of recurrent ITP was done because accessory spleen was found by postoperative spleen scan. 12 patients(80%) of complete response had been off steroids with platelet counts greater than 100,000/mm³.

Conclusion: Laparoscopic splenectomy is a relative safe and reasonable operative procedure for the patients with ITP.

Key words: ITP, Laparoscopy, Splenectomy

중심 단어: 특발성 혈소판 감소성 자반증, 복강경, 비장절제술

* 책임 저자 : 안승익, 인천광역시 중구 신홍동3가 7-206(400-711) 인하대 병원 일반외과의국

Tel) 032)890-3436 Fax) 032)890-3097 E-mail) siahn@inha.ac.kr

본 연구의 주요 내용은 2001년 대한내시경복강경외과학회 추계 학술대회에서 구연되었음.

서 론

복강경 수술은 1989년 이후 담낭절제술에 보편적으로 적용이 되어 적은 흉터, 수술 후 통증의 경감, 빠른 회복, 짧은 입원기간 등으로 그 우수성이 증명되면서 복강 내 다른 장기에 대한 복강경 수술들도 보편화 되어가고 있는 추세이다. 그 중에서도 각종 혈액질환에서의 비장절제술은 1991년 Delaitre와 Maignien에 의해 복강경에서의 비장절제술이 처음 시행된 이후 조금씩 시행되어지고 있다.(1) 특발성 혈소판 감소성 자반증 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; 이하 ITP)은 항혈소판 항체가 생겨 혈소판이 파괴되는 자가면역이상 질환으로 짧은 여성에서 비교적 흔한 질환이다. 치료는 혈소판 수혈, 면역 글로불린 투여, 부신피질호르몬 투여, plasmapheresis등의 내과적 치료를 우선적으로 하며, 내과적 치료가 실패한 경우 비장절제술을 시행하게 된다. 비장절제술 후 ITP에서의 임상 호전율은 약 60~80%로 보고되고 있으며, 특히 ITP에서는 비장의 크기가 적어 복강경을 이용한 비장절제술이 바람직한 적응증으로 생각되며, 이에 저자들은 1998년 8월부터 2001년 5월까지 총 15예의 ITP환자에서 복강경 비장절제술을 시행하였기에 이 결과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1) 대상

본 연구는 인하대학교 의과대학 외과학교실에서 1998년 8월부터 2001년 5월까지 특발성 혈소판 감소성 자반증으로 진단받고 복강경 비장절제술을 시행받은 총 15명의 환자를 대상으로 하였다. 대상환자는 인하대학교 의과대학 내과학 교실에 입원, 내과적 치료 후 치료에 반응이 없어 수술적 치료를 위하여 의뢰되어 수술적 치료를 받은 환자들로 이를 환자의 임상적 고찰을 위해 입원기록, 수술기록 및 외래기록에 대해 후향적 조사를 시행하였다. ITP의 진단기준은 1) 말초혈액에서 혈소판 감소증(혈소판수 $50,000/mm^3$ 이하)을 보이고, 2) 골수천자 상 거핵구수가 정상이거나 증가되어 있으며, 3) 혈소판감소의 원인이 되는 약제의 복용이나 패혈증, DIC 등의 원인질환이 없는 경우로 하였다.

2) 수술 전 준비

수술 전 약물치료에 효과가 있던 반응군은 부신피질호르몬을 투여하였고, 효과가 없던 반응군은 면역글로불린, 혹은 혈소판 투여 등을 하여 혈소판 수가 $50,000/mm^3$ 이상의 상태에서 수술함을 원칙으로 하였다. 수술 전 및 수술 후 경구복용이 가능할 때까지 정맥을 통한 부신피질호르몬제(solu-cortef)를 투여하였다. 모든 환자에게 수술 전에 항폐렴구균 예방접종(anti-pneumococcal vaccination)을 시행하였다.

3) 수술방법

모든 예에서 기관지 삽관을 이용한 전신마취 후 위배액관과 배뇨관을 삽입하였고 환자의 위치는 우측와위(right lateral position)로, 이산화탄소 기복 하에서 4공식-제대원쪽에 복강경 삽입을 위한 12mm trocar, 좌측늑골하연을 따라 명치부위, 쇄골정중선, 엑 와정중선을 따라 각각 12mm와 5mm trocar 2개를 사용-하에서 시술하였으며 혈관결찰은 Harmonic Sacalpel®과 Endoclip®을 사용하여 각각의 혈관을 결찰, 절단하였으며, 간혹 Endoclip®으로 결찰이 안되는 비장동맥이나 정맥의 결찰을 위해 EndoGIA®를 사용하였다. 비장의 절제가 끝난 후 제대부위의 투관구멍을 통하여 Endopouch®를 복강 내에 넣어 절제된 비장을 주머니에 담은 후 비장을 조각내어 적출하였다. 수술 후 모든 환자에 있어서 폐쇄흡인 배액관(Jackson-Pratt drain 200cc)을 삽입하였다.

4) 수술결과 판정

수술결과는 수술 후 3개 월 경과 후 혈소판수가 $100,000/mm^3$ 이상을 완전호전, $50,000/mm^3$ 이상을 부분호전으로 보았으며, $50,000/mm^3$ 이하를 무호전으로 보았다.

결 과

1) 환자군 및 진단방법

15명의 환자 중 남자는 3명, 여자는 12명으로 남녀 비는 1:4이었으며, 나이는 16세부터 69세까지 평균 30.8세였다. 임상적 증상을 보면 4명은 지혈이 안되는 비출혈로 내원하였으며, 5명에서 빈번한 전신 혹은 부분적인

타박에 의한 점상출혈 및 자반증을 주소로 내원하였고, 5명에서는 임신, 골절 등의 다른 질환 혹은 건강검진 상 혈소판 감소증이 발견되어 내원하였고, 1명에서는 빈혈에 의한 현운을 주소로 내원하였다. 모든 예에서 진단 시 혈소판 수는 $20000/mm^3$ 이 하였으며, 골수 천자상 모든 예에서 거핵구수가 충분히 증가된 상태였다. 이소성 비장 (accessory spleen) 검사를 위해 10예에서 Tc-99을 이용한 비장스캔을 시행하였으며, 이소성 비장이 발견된 경우는 없었다. ITP 진단 후 모든 예에서 부신피질호르몬제를 경구 복용하였으며, 3예에서 vincristin과 alkylostan으로 약물치료를 받았다. 수술 전 11예에서 면역글로불린을 투여 받았으며, 5예에서 수술 전 혈소판 수치가 $50,000/mm^3$ 이하로 감소되어 있어 혈소판 수혈을 하며 수술을 시행하였다. 수술전일 측정한 혈소판 수는 $28,000/mm^3$ - $176,000/mm^3$ 로 평균 $93,800/mm^3$ 이었다. 15예 모두 정규수술로 시행되었고, 응급수술은 없었다.

(Table 1.)

2) 수술결과

수술시간은 125분부터 330분까지로 평균 225.3분이 소요되었으나, 2000년 1월 이전의 수술 5예에서의 수술 시간은 평균 258분이었고, 2000년 1월 이후의 10예에서의 수술시간은 평균 209분으로 상당한 수술시간의 감소를 보였다. 추정출혈량은 평균 145.5cc 이었고, 적출된 비장의 무게는 52gm에서 148gm 까지로 평균 95.6gm 이었다. 수술 후 평균재원기간은 7.9일이었고 중앙값은 7일 이었다. 이소성 비장은 총 3예로 수술 중 2예, 수술 후 1예에서 발견이 되어 절제하였다. 수술도중 개복술로 전환한 예는 없었다.

3) 합병증

수술 후 수술과 관련된 사망은 없었고, 무기폐, 출혈, 횡경막하 농양 등의 수술과 관련된 특이한 합병증은 없었다. 1예에서 수술 후 혈소판수치가 계속 낮게 측정되어 1차 수술 후 비장스캔을 시행하였는데 이소성 비장이 발견되어 복강경하 이소성 비장적출술을 시행하였다.

(Table 2.)

Table 1. Clinical manifestations

Number of patients(No.)	15
Age(years)	16 - 69
Mean age(years)	30.8
Sex ratio(M:F)	1:4(3:12)
Chief complaints	
multiple ecchymosis	5(33.3%)
recurrent epistaxis	4(26.7%)
vertigo	1(6.7%)
accidentally	5(33.3%)
Accessory spleen in preoperative spleen scan	0/10
Preoperative treatments	
steroid	15(100%)
IV gamma globulin	11(73.3%)
vincristin + alkylostan	3(20%)
preoperative Anti-pneumococcal vaccination	15(100%)
Preoperative platelet transfusion	5(33.3%)
Platelet count at diagnosis(/mm ³)	17.4K ± 15.3K
Preoperative Platelet count(/mm ³)	93.8K ± 65.9K

Table 2. Postoperative results

Spleen weight(mg)/Mean(mg)	52-148/95.6
Operating time(min)/Mean(min)	160-330/225.3
Intraoperative bleeding amount(cc)	145.5
Hospital length(days)/Mean(days)	5-25/7.9
Accessory splenectomy	3/15(20%)

4) 추적검사 결과

수술 후 1, 3, 7일 째 혈소판 수치를 검사하였으며 1개월 간격으로 3개월 동안 혈소판 수치를 측정하여 수술 후 3개월 후의 혈소판 수치로 수술에 따른 반응을 분류하였다. 12예에서 완전호전을 보였으며, 부분호전을 보인 1명은 수술 후 소량의 경구 스테로이드제제의 투여로 혈소판 수를 유지하고 있으며, 무호전을 보인 2명은 현재 계속적으로 수술전과 같은 내과적 치료를 받으며 추적 관찰중이다. 이소성 비장에 의한 재발성 ITP로 재수술을 받은 환자는 2차 수술 후 완전호전을 보였다.(Table 3, 4)

Table 3. Postoperative platelet count

Platelet count($/\text{mm}^3$)	at postoperative 1 week	at postoperative 3 months
<50,000	3(20%)	1
50,000 - 100,000	4(26.7%)	1
100,000 - 200,000	1(6.7%)	2
<200,000	7(46.7%)	11

Table 4. Response after laparoscopic splenectomy

Response(platelet count/ mm^3)	Number of cases(n=15)
Complete response($\geq 100,000$)	12(80%)
Partial response(50,000 - 100,000)	1(6.7%)
No response(<50,000)	2(13.3%)

고 찰

특발성 혈소판 감소성 자반증은 자가면역질환으로 망내계에서 혈소판 파괴를 일으키는 항혈소판항체(IgG)에 혈소판이 노출되어 파괴되는 질환으로 면역성 혈소판 감소성 자반증(Immune Thrombocytopenic Purpura)이라고도 한다. 다발성 점상출혈, 자반증, 비출혈이나 월경과다 등의 점막출혈과 관련된 증상이 나타나며, 진단을 위해서는 약제사용, 결체조직질환, 갑상선질환, 바이러스감염, 기타 림프세포증식성 장애 등에 배제하여야 한다. 이 질환에 있어 비장은 항체를 생성할 뿐만 아니라 혈소판 파괴가 이루어지는 중요한 장소가 된다. 이 질환은 일반적으로 여성이 남성보다 약 3배정도 흔한 질환으로 알려져 있으며 저자들의 경우에는 1:4의 남녀 비를 보였다. 본질환의 주증상은 혈소판 수의 감소로 인한 지혈기능장애로 나타나는데 혈소판 수가 $50,000/\text{mm}^3$ 이하인 경우는 경미한 외상이나 수술 등에 의해 출혈이 유발될 수 있으며 $20,000/\text{mm}^3$ 이하인 경우, 특히 $5,000/\text{mm}^3$ 이하의 경우에는 자연출혈 위험도 있다.(2) 저자들의 경우에는 점상출혈 및 자반증이 4례, 비출혈이 4례에서 나타났으며 1례에서 빈혈에 의한 현훈 등이 있었다. 치료로는 크게 경구 부신피질호르몬과 면역 글로불린 등을 사용하는 내과적 치료와 비장을 절제하는 외과적 치료로 구분되어진다. 일반적으로 ITP로 진단 후 6주에서 8주정도의 기간동안 경구 부신피질호르몬의 투여하여 반응이 없거나, 부신피질호르몬의

투여를 끊은 후 혈소판 감소가 다시 나타나면 비장절제술을 권한다. 비장절제술은 혈소판의 격리, 파괴장소이며 항혈소판 항체의 생산장소인 비장을 제거하는 것으로 1916년 Kazanelson 등이 용혈성 빈혈환자에서 처음 시행한 것이 시초로 알려져 있고,(3) ITP 환자에 있어서 가장 효과적인 치료방법으로 인정되고 있으며 75-85%의 치료율을 보이는 것으로 보고되고 있다.(8-25)

최근에는 복강경 담낭절제술의 보편적 사용으로 복강경 술기와 수술도구의 발전 등과 수술후의 여러 가지 장점들이 인정되면서 복강내 다른 장기의 수술에도 많은 시도가 이루어지고 있다.(4-7) 특히 복강경 비장절제술은 1991년 Delaitre와 Maignien에 의해 처음 성공한 후에 널리 시행되고 있으며,(1) 특히 ITP 환자에 있어서는 대부분의 환자에서 비장비대증이 없어 복강경 비장절제술이 절대적 적용증으로 알려지고 있다. 초기의 복강경 비장절제술은 양와위에서 시행하였으나,(8-10) James 등에 의한 우측와위(right lateral position)의 자세에서의 수술보고 후에 이에 대한 이점들이 알려진 후 우측와위의 기복 하에서 시행하는 것이 더 보편적으로 이용되고 있다.(11)

본 연구에서는 수술 후 추적조사 상 2예에서 무호전을 보여 현재 내과적 치료를 계속하고 있으며 부분호전을 보인 1예에서는 저용량 경구 스테로이드 복용으로 혈소판 수치를 유지하고 있는데, 이렇게 수술에 의한 호전이 없는 경우는 혈소판 격리장소가 비장뿐 아니라 간에서도 이루어지며 이런 간격리가 있는 경우 혈소판 감소증의 정도도 심하고 비장절제 후에도 혈소판수가 증가하지 않는다고 한다. 수술 후 재발의 또 다른 중요한 원인은 부비장이 있는 경우이다. 다른 저자의 연구 결과에서는 부비장의 빈도를 7-12% 정도로 보고하고 있으며,(12-18) 그 호발 위치는 비장문부, 췌장미부, 비장-대장인대와 위-비장인대, 대腸등에 호발하는 것으로 알려져 있다.(19) 따라서 복강경 비장절제술에서 부비장을 발견하기 위해서는 상기 위치에 대한 보다 세밀한 관찰이 필요하다. 본 연구에서는 이소성 비장을 3예(20%)에서 경험하였는데, 2예(13.3%)에서는 복강경 하에서 이소성 비장을 발견하여 절제하였으나 1예에서는 재발성 ITP로 수술 후 비장스캔을 시행하여 이소성 비장을 발견, 복강경 하에서 2차 수술을 하여 절제하였다. 본 연구에서는 10예에서 수술 전 이소성 비장에 대한 검사로 Tc99m을 이용한 spleen scan을 하여 10예 모두

에서 이소성 비장이 발견되지 않았으나 이중 2예에서 수술시야에서 이소성 비장을 발견하여 이소성 비장절제술을 시행하였다. 이는 Tc99m를 이용한 비장스캔검사가 한정된 결과를 보이며 많은 위양성과 위음성의 결과를 보인다는 Steers등의 보고와 일치하고 있다.(20) 환자의 평균 재원기간은 7.9일로 재수술을 했던 1예와 수술 후 호전을 보이지 않다가 내과 외래로 추적진료 하기로 한 1예에서 각각 재원기간이 25일과 18일로 이 두 예로 인해 재원일수가 길어진 것으로 나타났으나 대부분의 예에서 5-7일 정도의 재원 기간을 보였다. 이는 Watson등의 2.1일,(21) Lanrenece 등의 평균 5.1일(22) 보다는 다소 길지만 이는 배액관의 제거시기 및 입원비와 사회, 문화적 배경의 차이에 의한 것으로 보여지며, 입원 기간은 향후 좀더 단축될 수 있을 것으로 여겨진다. 추정출혈량도 평균 145.5cc로 한상문 등의 300cc,(23) Flowers등의 475cc,(19) Phillips, Morgenstein 등의 1500cc 출혈량에 비해 적은 출혈량을 보였다.(8,24) 위 저자들의 보고에 의하면 개복 시에 더 많은 출혈이 있었다고 보고하고 있다.(8,18,19,21,23) 수술시간은 평균 225분으로 Watson등의 88분,(21) Steven등의 165분,(25)과는 다소 차이를 보이고 있으나, 이는 수술시간의 설정하는 기준이 다른 점과 기술적인 부분에서의 차이를 보였다고 보여지며, 1998년 수술 시작 초기에 비하여 최근의 수술은 60분 이상 일찍 마칠 수 있어 앞으로 시술자의 경험 축적 및 장비의 발달에 따라 수술시간은 좀더 단축이 가능할 것으로 보여진다.

결 론

인하대학교 의과대학 일반외과학 교실에서 1998년 8월부터 2001년 5월까지 내과적 치료에 반응이 없는 15명의 ITP환자에서 복강경 비장절제술을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 환자의 평균연령은 30.8세였으며 남녀 성비는 1:4를 보였고, 개복수술로 전환된 경우는 한 예도 없었다.

2) 평균 수술시간은 225분이었으며, 수술 초기에 258분, 최근의 수술에서는 209분으로 상당한 수술시간의 감소가 있었다.

3) 수술 중 평균 출혈량은 145.5cc였고, 수술 후 평균

입원기간은 7일 이었다.

4) 수술 후 사망은 한 경우는 한 예도 없었으며, 수술 후 합병증은 1예로 수술 후 이소성 비장에 의한 재발성 ITP로 복강경 하에서 이소성 비장절제술로 호전되었다.

5) 수술 후 완전호전은 12예로 80%를 보였으며 부분호전 1예는 소량의 스테로이드를 복용 중이며 2예에서 무호전으로 현재 내과적 치료를 받고 있는 중이다. 장기적인 치료효과를 판정하기 위해 지속적인 혈소판수의 추적검사가 필요할 것으로 사료된다.

6) 결론적으로 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자에 있어서 복강경 비장절제술은 비장의 크기가 크지 않아 절제가 용이하며, 출혈량, 술후 통증, 재원기간, 수술상 혼 등과 특발성 혈소판 감소성 자반증의 치료효과에 있어서 수술후의 만족스러운 결과를 나타내어 우수한 치료방법으로 권장할 만하며, 앞으로 시술자의 경험 축적, 장비의 발달 및 저가화가 이루어지면 보다 좋은 결과가 있을 것으로 여겨지므로 ITP 환자의 치료에 있어서 바람직한 수술적 방법으로 자리잡을 것으로 판단된다.

REFERENCES

- 1) Delaitre B, Maignien B. Splenectomy par voie coelioscopique: 1 observation. Presse Med 1991;20:2263.
- 2) Kinsella TG, Glatstein E. Staging laparotomy and splenectomy for Hodgkin's disease: Current status. Cancer Invest 1993;1:87-8.
- 3) Jung Ku Kang, Woo Jung Lee et al. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. J Korean Surg Soc 1996;50:846-51.
- 4) Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic esophagectomy through a right thoracoscopic approach. J R Coll Surg Edinb 1992;37:7-11.
- 5) Katkhouda N, Mouiel J. A new technique for the surgical treatment of chronic duodenal ulcer without laparotomy by videocoelioscopy. Am J Surg 1991;161:361-4.
- 6) Monson JR, Darzi A, Carey PD, et al. Prospective evaluation of laparoscopic-assisted colectomy in an

- unselected group of patients. Lancet 1992;340:831-3
- 7) Nyhus LM: Laparoscopic hernia repair. A point of view. Arch Surg 1992;127:137.
 - 8) EH, Carroll BJ, Fallas MJ. Laparoscopic splenectomy. Surg Endosc 1994;8:931-3.
 - 9) Lefor AT, Melvin WS, Bailey RW, et al. Laparoscopic splenectomy in the management of immune thrombocytopenic purpura. Surgery 1993;114:613-8.
 - 10) Sardi A. Laparoscopic splenectomy for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Surg Laparosc Endosc 1994;4:316-9.
 - 11) Kollias J, Watson DI, Corentry BJ, Malycha P. Laparoscopic splenectomy using the lateral position: An improved technique. Aus N Z J Surg 1995;65:746-8.
 - 12) Akwari OE, Itani KM, Coleman RE, Rosse WF. Splenectomy for primary and recurrent immune thrombocytopenic purpura: current criteria for patient selection and results. Ann Surg 1987;206:529-41.
 - 13) Rudowski WJ. Accessory spleen: Clinical significance with particular reference to the recurrence of idiopathic thrombocytopenic purpura. World J Surg 1985;9:422-30.
 - 14) Amaral JF, Meltzer RC, Crowley JP. Laparoscopic accessory splenectomy for recurrent idiopathic thrombocytopenic purpura. Surg Laparosc Endosc 1997;7:340-4.
 - 15) Hashizume M, Ohta M, Kishihara G, et al. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura: comparison of laparoscopic surgery and conventional open surgery. Surg Laparosc Endosc 1996;6:129-35.
 - 16) Diaz J, Einstat M, Chung R. A case-controlled study of laparoscopic splenectomy Am J Surg. 1997;173:348-50
 - 17) Watson D, Conventry GJ, Chin T, et al. Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. Surgery 1997;121:18-22.
 - 18) Tanoue K, Hashizume N, Morita M, et al. Results of laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. Am J surg 1999;177:222-226.
 - 19) Flowers JL, Lefor AT, et al. Laparoscopic splenectomy in patients with hematologic diseases. Ann Surg 1996;224:19-28.
 - 20) Yee LF, Carvajal SH, de Lorimier AA, Mulvihill SJ. Laparoscopic accessory splenectomy for recurrent thrombocytopenia Surg Rounds 1994;17:477-79.
 - 21) Watson DI, Brendon J, Conventry et al. Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. Surg 1997;121:18-22.
 - 22) Laurence FY, Samuel HC, et al. Laparoscopic splenectomy Arch Surg 1995;130: 874-7.
 - 23) Sang Moon Han, Won Woo Kim, Eung Kook Kim. Open versus Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. J Kor Surg Soc 1999;57:114-118.
 - 24) Morgenstern L, Carroll BJ, Phillips EH, Semel CJ, Fallas M. Laparoscopic splenectomy. Surg Endosc 1992;6:183-5.
 - 25) Steven CC, Liew, David W Stovey. Laparoscopic splenectomy. Aust N Z J Surg 1995;65:743-6.