

小口病を合併した慢性進行性外眼筋麻痺の1例

小林 直樹¹⁾, 清沢 源弘¹⁾, 萩野谷和裕²⁾, 野呂 充¹⁾, 塩野 貴¹⁾, 玉井 信¹⁾¹⁾東北大学医学部眼科学教室, ²⁾東北大学医学部小児科学教室

要 約

小口病を合併した慢性進行性外眼筋麻痺の52歳の症例を報告した。患者は幼少時より夜盲と難聴を、40歳より眼球運動制限を自覚していた。矯正視力は良好で前眼部・中間透光体および色覚に異常を認めない。視野は周辺視野の求心性狭窄を示した。金箔様網膜反射を認め、これは4時間の暗順応にて消失し、いわゆる水尾一中村現象を示した。異常な網膜電図も4時間の暗順応にて回復した。杆体錐体相互作用も小口病に合致する。心電図は心ブロックを示し、下肢の軽度腱反射亢進と難聴を伴っていた。外眼筋生検にてミトコンドリア異常を示唆する所見が得られたが、上腕三頭筋での同検査は正常であった。本症例は小口病を合併した慢性進行性外眼筋麻痺の最初の症例であり、従来の網膜色素変性症を合併した慢性進行性外眼筋麻痺としてのKearns-Sayre症候群との異同が問われた。(日眼会誌 96:1167-1174, 1992)

キーワード：慢性進行性外眼筋麻痺, 小口病, Kearns-Sayre症候群, ミトコンドリア異常, 杆体錐体相互作用

A Case of Chronic Progressive External Ophthalmoplegia with Oguchi's Disease

Naoki Kobayashi¹⁾, Motohiro Kiyosawa¹⁾, Kazuhiro Haginoya²⁾, Michiru Noro¹⁾, Takashi Shiono¹⁾ and Makoto Tamai¹⁾¹⁾Department of Ophthalmology and ²⁾Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine

Abstract

A 52-year-old case of chronic external ophthalmoplegia accompanied by Oguchi's disease was reported. The patient noticed night blindness and deafness since childhood. Later he developed ocular movement limitation to all directions by the age of 40. He had 20/20 corrected visual acuity and normal anterior segment, as well as normal color vision. Goldmann's perimetry showed generalized constriction of the peripheral field. Golden tapetal reflex without dark adaptation disappeared after 4 hours of dark adaptation, i.e. Mizuo-Nakamura's phenomenon was recognized. Recovery of diminished a and b wave electroretinogram to the subnormal range was also observed after 4 hours of dark adaptation. Rod-cone interaction test revealed a monophasic adaptation, and no suppression to the cones from the rods was observed. This finding was also compatible with Oguchi's disease. ECG revealed incomplete atrio-ventricular as well as right bundle branch blocks. Neurological examination findings were entirely normal other than slight enhancement of deep tendon reflexes in the lower extremities and mixed typed difficulty of hearing. Muscle biopsy of the right medial rectus muscle revealed ragged-red fiber, suggesting mitochondrial abnormalities. Never the less the quadriceps

別刷請求先：980 仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学医学部眼科学教室 小林 直樹

(平成3年10月31日受付, 平成4年3月30日改訂受理)

Reprint requests to: Naoki Kobayashi, M.D. Department of Ophthalmology, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

(Received October 31, 1991 and accepted in revised form March 30, 1992)

femoris muscle biopsy specimen showed normal histological findings. This is the first case report of progressive external ophthalmoplegia associated with Oguchi's disease. Mitochondrial abnormality was confirmed only in the external ocular muscle. This case may be a variante of Kearns-Sayre syndrome. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96: 1167-1174, 1992)

Key words: Chronic progressive external ophthalmoplegia, Oguchi's disease, Kearns-Sayre syndrome, Mitochondrial abnormality, Rod-cone interaction

I 緒 言

慢性進行性外眼筋麻痺は、家族性ないし孤発性に発症し外眼筋の進行性麻痺を特徴とする疾患であり、軽度の眼瞼下垂を初発症状として全外眼筋の麻痺に進行する。外眼筋麻痺は様々な神経系の症状を伴う事が知られており、網膜色素変性症、小脳失調症、緊張性四肢麻痺、運動ニューロン病、末梢神経障害、先天性眼筋麻痺等が知られている¹⁾。合併する網膜病変の多く

は非定型的網膜色素変性症として報告されているが、その本質は未だ明らかにされたとは言えない²⁾。KearnsとSayreは慢性進行性外眼筋麻痺に網膜色素変性症、完全房室ブロックを三徴候とした症例を報告して²⁾⁻⁶⁾、以後この三徴候を持つものはKearns-Sayre症候群と呼ばれる様になった。一方小口病は、1907年小口⁷⁾により初めて報告された家族発症を示す網膜変性疾患であり、夜盲と長時間の暗順応にて消退する金箔様の網膜反射を特徴としている。



図1 9方向眼位写真。
全方向に制限がみられた。

今回我々は、筋生検にて外眼筋からのみミトコンドリア異常に伴う筋の変性所見を認めた慢性進行性外眼筋麻痺の症例において、水尾—中村現象、杆体錐体相互作用の異常および網膜電図の異常を伴う典型的な小口病を合併した一症例を経験した。これらの結果をもとに、従来慢性進行性外眼筋麻痺に合併すると言われていた非定型的網膜色素変性症と本症で認められた小口病の異同を含めて若干の考察を加え報告する。

II 症 例

患者は52歳の男性で主訴は側方視時の複視である。40歳頃より家族が側方視時の眼位異常に気付いており、暫く放置したが今回家族の勧めで受診した。既往

歴として幼少時より夜盲と難聴を自覚していたが、この他特記すべきことはない。家族歴に血族結婚はなく聴取出来た範囲で夜盲、筋異常、難聴などを訴える者はいない。

初診時眼科的所見として、視力は右0.7(1.0×-0.5 D cyl-0.25 D Axis 130°)、左0.6(1.0×cyl-1.0 D Axis 20°)。正面眼位は正位で、眼球運動は全方向に制限が認められた(図1)。テンシロンテストは陰性で点眼麻酔下での牽引試験では軽度の伸展障害も伴った。前眼部・中間透光体には両眼に翼状片を認める他異常なし。瞳孔は円形で左右不同を認めず、対光反射は直接、間接とも正常であった。眼底は、暗順応前は金箔様反射を両眼に認め血管は通常より暗紅色を示し

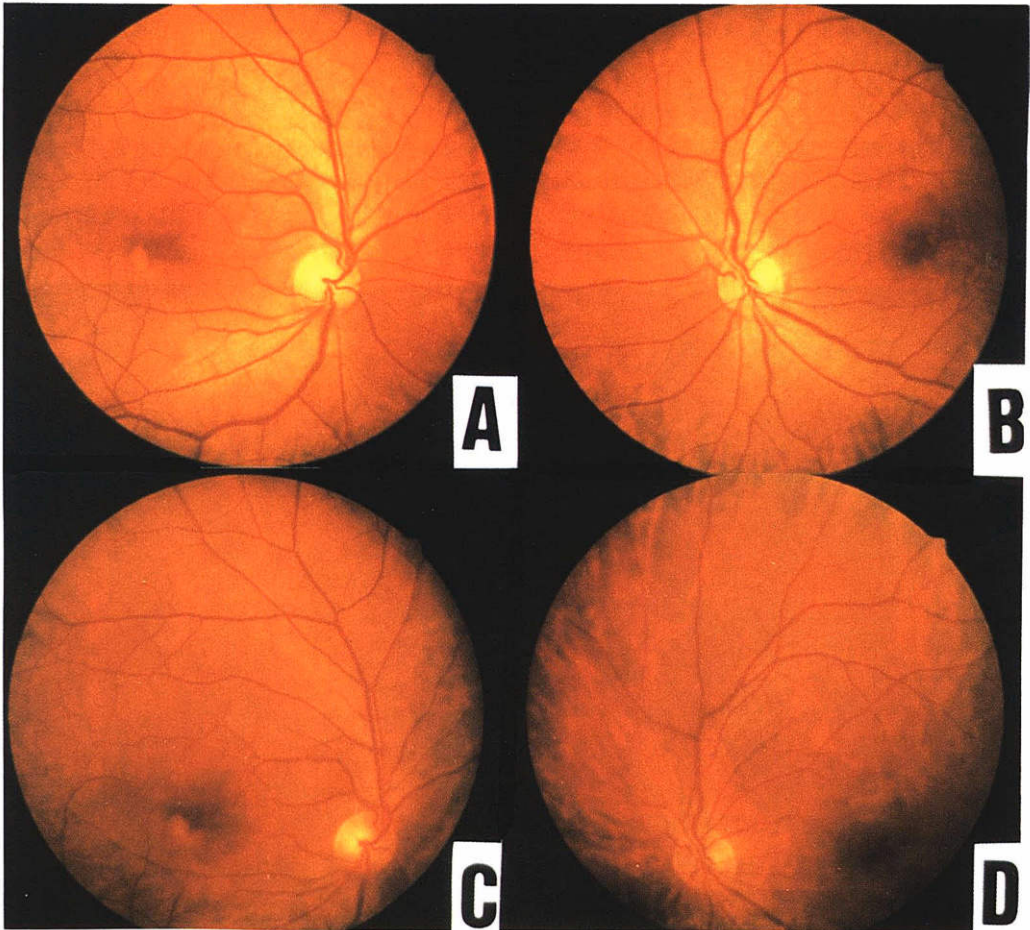


図2 眼底写真。

A: 右眼暗順応前, B: 左眼暗順応前, C: 右眼暗順応後, D: 左眼暗順応後, 暗順応前は金箔様反射を認め、血管は暗紅色を示している。暗順応後これが正常化した。

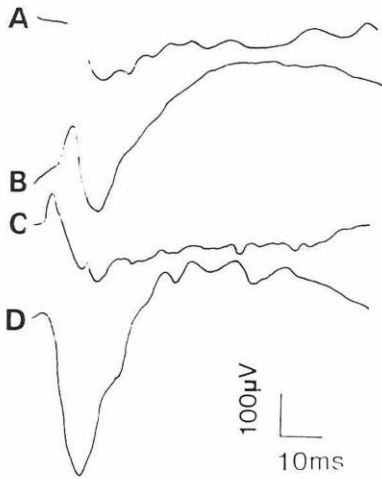


図3 網膜電図 (右眼).

A: 本症例 15 分間暗順応では a 波・b 波とも減弱を認めるが、律動様小波は存在する。B: 本症例 4 時間暗順応後では a 波・b 波の正常域近くへの回復を認めた。C: 同 2 度目以後の刺激では a 波・b 波の再減弱を認める。D: 正常対照者 15 分間暗順応時。

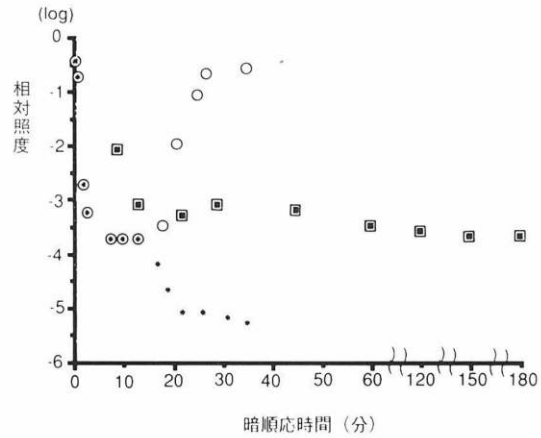


図4 杆体錐体相互作用。

耳側 6°における正常者、○：光覚域、●：色覚域、◎：両耳側 6°における本症例、□：光覚域、■：色覚域、■：両。正常対照者の耳側 6°における杆体錐体相互作用は○：光覚域、●：色覚域の分離を示すが、本患者では□：光覚域と■：色覚域が 3 時間後でも同じであり正常者の錐体のみの暗順応曲線を示した。

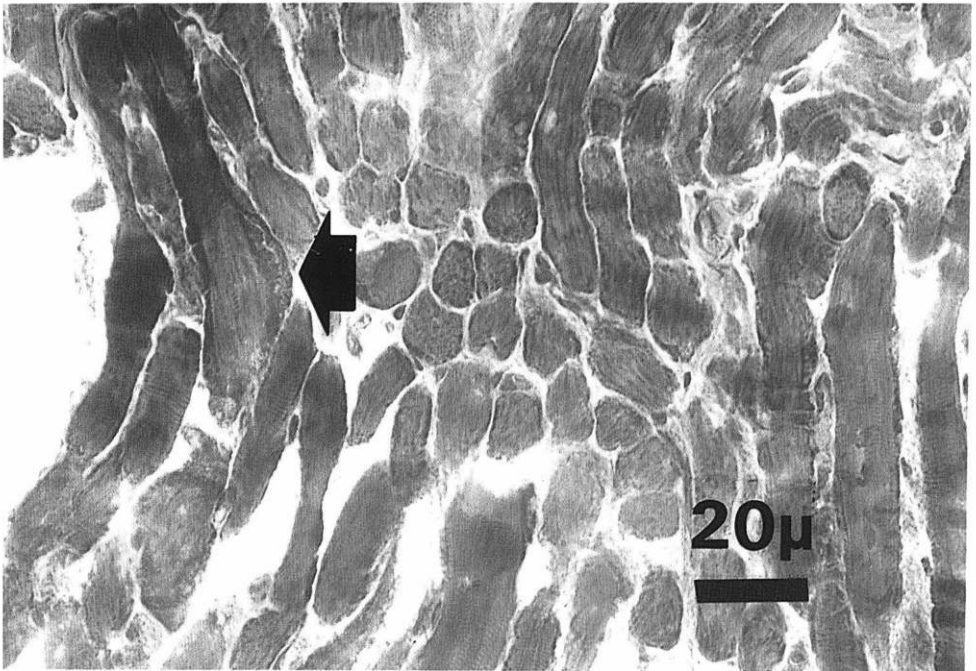


図5 右眼内直筋生検標本。

Gomori-trichrome 染色にて ragged red fiber を認めた (矢印)。(×380)

ていた。乳頭は正常であった。暗順応後の眼底はほぼ正常の色調となった(図2)。蛍光眼底撮影では色素上皮層の変化に伴うパターンジストロフィーに似た窓状の背景蛍光を所々に認めた。Goldmann 視野計にて両眼周辺視野に軽度の求心性狭窄を認めた。石原表・東京医大表・標準色覚検査表(1表)。Panel-D 15にて色覚は正常であった。

眼科的検査所見としては暗順応に伴う眼底の変化を認めた。4時間の暗順応後金箔様の反射は消失し、水尾一中村現象が認められた。網膜電図は、右眼のみ全経過が追えたが、15分間の暗順応ではa波・b波とも減弱し、4時間暗順応ではa波・b波の正常閾値近くへの回復が認められた。各々の暗順応で律動様小波は存在した。しかも2回目以降の刺激ではa波・b波が大幅に減弱した(図3)。杆体錐体相互作用測定では光覚閾および色覚閾は一相性で一致しており、杆体錐体相互作用は認められず、60分迄は正常者の錐体のみ暗順応曲線を示した。これは以前我々が報告した小口病の所見⁸⁾と一致していた(図4)。

全身の検査所見は、身長157cm、体重47kg、発育、栄養は良好で長谷川式簡易知能スケールは20点で軽度の知能低下を示した。耳鼻科での精査により混合性難聴を認めた。心電図に不完全右脚ブロック、第一度房室ブロックを認めた。一般血、生化学、血清検査に異常所見を認めず、甲状腺機能も正常。

神経学的検査にて、多少の下肢での腱反射の亢進の他著変なく、粗大筋力も正常。末梢神経伝達速度において正中神経右:55.3m/sec、左:51.9m/sec、脛骨神経右:47.2m/sec、左:48.6m/secで正常であった。

入院時得られた右眼内直筋生検標本において、hematoxylin-eosin, PAS, NADH-TR, ATP ase, Gomori-trichrome, oil red O, acid phosphatase, cytochrome c oxidase 染色を含めた染色を行った。Gomori-trichrome 染色にて ragged-red fiber を認めた(図5)。これはミトコンドリア異常を示す所見である。筋線維の大小不同がありタイプ2C線維が認められた。特にいくつかの線維の形質膜直下には、PAS陽性物質及び脂肪の蓄積を伴う。酸性フォスファターゼ活性は多くの筋線維で増加しており、強度の自己食過程を示唆している。しかし大腿四頭筋においては同様の各染色によってもミトコンドリア異常を認めなかった。

III 考 按

本症例における眼球運動制限の原因は、臨床所見および外眼筋病理所見より慢性進行性外眼筋麻痺と診断される¹⁾。慢性進行性外眼筋麻痺の眼輪筋の病理学的特徴として筋線維膜下のミトコンドリアの蓄積が報告されていてこれが ragged-red fiber と呼ばれている⁹⁾。慢性進行性外眼筋麻痺の症例に網膜変性が合併する事が1944年 Barnard ら¹⁰⁾により紹介され、Kearnsと Sayre³⁾および Kearns⁴⁾の観察から心筋障害の合併も稀ではないことが判ってきている。これらの報告の後、慢性進行性外眼筋麻痺は網膜変性症と心筋障害を合併した Kearns-Sayre 症候群として報告されることが多くなった。Shy ら⁵⁾は1966年この障害がミトコンドリア異常による事を報告した。1988年 Zeviani ら¹¹⁾はミトコンドリア DNA の欠損を Kearns-Sayre 症候群の7例で報告し、本邦でも丹野ら¹²⁾が同様の1例を報告した。1989年 Moraes ら¹³⁾は44例の進行性外眼筋麻痺症例、14例の Kearns-Sayre 症候群、4例の Kearns-Sayre 症候群疑いの患者で病理組織および、サザンブロット法によるミトコンドリア DNA の欠損を検索した。この結果、進行性外眼筋麻痺の症例では36例(82%)に、Kearns-Sayre 症候群およびその疑いの患者では18例(100%)に ragged-red fiber を認めた。ミトコンドリア DNA の欠損も進行性外眼筋麻痺の17例(39%)と Kearns-Sayre 症候群およびその疑いの患者では15例(77%)に証明されたと言う。同時に調べられたミトコンドリア脳筋症39例やミトコンドリア筋症23例では ragged-red fiber の出現率は各々19例(49%)および23例(100%)であったが、ミトコンドリア DNA の欠損は全く証明されていない¹³⁾。同報告において Moraes ら¹³⁾は1.3から7.6キロベースのミトコンドリア DNA の欠損を報告し、特に4.9キロベース分の欠損が11例で共通であったと述べている。生化学的分析によれば、NADH 脱水素酵素、ロテノン感受性 NADH チトクローム C 還元酵素、サクシネートチトクローム C 還元酵素およびチトクローム C 酸化酵素のミトコンドリア DNA によりコードされる4つのミトコンドリア呼吸鎖に含まれる酵素の活性の低下が示されている。これらの報告は進行性外眼筋麻痺単独症例の多くが Kearns-Sayre 症候群の不全型であることを示唆している。

ミトコンドリアはそれ自身の DNA を持ちこれが蛋白質合成に利用されている。ヒトのミトコンドリア

DNAは16.5キロボースと小さく二重鎖環状であって、13の構造遺伝子の22のトランスファーRNAおよび16Sと12SのミトコンドリアリボソーマルRNAをコードした2つの遺伝子を持つことが知られている¹³⁾。本症での特異な遺伝形式はこのミトコンドリア内の遺伝子の存在により説明される。

進行性外眼筋麻痺ないし Kearns-Sayre 症候群に認められる網膜変性はしばしば網膜色素変性症と表現されるが非定型的なものが多い。当初網膜病変は atypical retinitis pigmentosa と名付けられた⁴⁾¹⁰⁾が、Koerner ら¹⁴⁾は atypical pigmentary retinopathy と表現しており、臨床的にも電気生理学的にも網膜色素変性症とは区別されるものである¹⁴⁾¹⁵⁾。肉眼的にはびまん性の脱色素による salt and pepper 像が典型的であり、視神経乳頭の蒼白、血管狭小等を伴う。進行例では網膜色素上皮の萎縮のため脈絡膜が透見する“choroidal sclerosis”様の所見や、更に進行すれば metallic sheen やぼんやりとした螢光状の眼底を呈すが骨小体様の変化は稀であるとされる¹⁵⁾¹⁶⁾。

病理学的所見としては、広範な色素上皮細胞と光受容細胞の喪失を Kearns と Sayre³⁾が1958年に報告している。一方 Green¹⁷⁾は1973年網膜色素上皮と外顆粒層が後極部まで正常であって、周辺部の光受容細胞の部分的喪失と、細胞内への色素上皮細胞の遊走した症例を報告している。Eagle ら¹⁵⁾は1982年 Kearns-Sayre 症候群の網膜病変所見が原発性網膜色素変性症とは異なることを報告している。彼らは網膜色素上皮層と光受容細胞の後極部を主とした変性を報告した。走査型電子顕微鏡によれば、著明な網膜色素細胞の不整形と腫大を認め、透過型電子顕微鏡所見ではメラニン色素の不整な集簇を認めて病変の主座を網膜色素上皮層にある事を示唆している。McKechnie ら¹⁸⁾は14歳男児の網膜の電顕による検索において正常は色素上皮細胞による外節の貪食が認められないことと、網膜色素上皮の細胞質が腫大した多数のミトコンドリアを持つことを追加している。

小口病の組織学的報告は少ないが、桑原ら¹⁹⁾、飯沼ら²⁰⁾などの報告が知られている。桑原ら¹⁹⁾によれば網膜色素上皮と光受容細胞の間に“異常な一層”を光顕にて認めている。また視細胞外節は正常な層状構造の代わりに異常微小空隙ないし塊状の内部構造を示す。色素上皮の色素顆粒は細胞先端に集まり、細胞基底部はリポフスチンと思われる脂肪顆粒に富むという。これらの所見は病変主座が網膜色素上皮にある事を示唆

しており、進行性外眼筋麻痺ないし Kearns-Sayre 症候群における原発部位としての色素上皮層とも相異は示さない。我々の症例の両眼に螢光眼底撮影で認められた網膜色素上皮の乱れは、従来の Kearns-Sayre 症候群での眼底変化とも小口病の眼底変化とも異なっており今後も経過を見ていきたい。またこの変化は小口病に合併することが報告されたことのある網脈絡膜萎縮²¹⁾とも異なるものである。慢性進行性外眼筋麻痺ないし Kearns-Sayre 症候群の網膜電図所見としては、暗順応のいかに問わず a 波・b 波及び律動様小波の減弱ないし消失が報告されている⁴⁾²²⁾²³⁾。これらは原発性網膜色素変性症に比し軽度で abiotrophic choroidal deterioration に基づく続発性の色素変性症を示唆していると考えられている^{24)~26)}。太田ら²⁷⁾は錐体杆体分離法で網膜電図を記録し、錐体と杆体の障害に非選択性が認められる事から先の abiotrophy 説を支持し、網膜病変進行判定の指標として網膜電図が有効であると述べている。進行性外眼筋麻痺に合併する非定型的網膜色素変性症の暗順応障害に関しては多くの報告があり、錐体および杆体を同時に障害する本疾患の特徴であるとされる²²⁾²⁶⁾²⁷⁾が、軽度の症例では Koerner ら¹⁴⁾の6例など、正常範囲の暗順応を示す報告もある²⁷⁾。

一方小口病の網膜電図の報告は、短時間の暗順応では減弱した a 波と律動様小波を認めるが b 波は欠如している。また長時間の暗順応の後には a 波の増大と b 波の出現を認めると言う^{28)~31)}。小口病では正常人に比して感度の低下した暗順応が多く報告されている。また第二次暗順応は約2時間後に発現し、その後急速に増進してほぼ正常の域に達するとも言われている³²⁾。

我々の症例の網膜電図において、a 波および b 波の消失を認めたが4時間の暗順応にて a 波、b 波がほぼ正常域近くまで回復し、しかも2度目以降の刺激では消失減弱した点は進行性外眼筋麻痺に合併する非定型的網膜色素変性症よりは小口病の網膜電図に相当する。

我々の施設で行っている杆体錐体相互作用試験は、暗順応検査を基礎としている。暗順応の進行に伴いコールラウシュの屈曲点以後で光覚域と色覚域が分離して色覚域値が上昇する事を検出する³³⁾が、先の我々の小口病の症例で報告した一相性の暗順応曲線と、高値の最終光覚域および色覚域上昇現象の消失は本症例に認められたのと同じであった。三国ら³²⁾の暗順応

の結果を参考にすれば、より長時間の暗順応後に屈曲が現れるのかもしれない。この杆体錐体相互作用の消失は小口病による広範な杆体障害の表現である可能性がある。

この様に本症例、小口病、および Kearns-Sayre 症候群に認められる非定型的網膜色素変性症を比較すると、病変は視細胞から色素上皮層に広がっており非定型的で色素変性症様の変化を示す点において類似点も認められる。本症例は進行性外眼筋麻痺と診断されるが、今後 Kearns-Sayre 症候群に伴う非定型的網膜色素変性症とされるものが、小口病と何らかの関係を持つものなのか否かを症例のつみ重ねに合わせて検討してみることが必要と考えられる。

文 献

- 1) **White HH**: Progressive ophthalmoplegia, in Meritt HH (ed): A Textbook of Neurology (5th ed), Philadelphia, Lea and Fibiger, 447, 1973.
- 2) **Bastiaenaen LAK, Notermans SLH, Ramaekers CH**, et al: Kearns syndrome or a genuine entity in a case with uncommon features. *Ophthalmologica* (Basel) 184: 40—50, 1982.
- 3) **Kearns TP, Sayre GP**: Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block; unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol* 60: 280—289, 1958.
- 4) **Kearns TP**: External ophthalmoplegia, pigmentary degeneration of the retina, and cardiomyopathy: A newly recognized syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 63: 559—625, 1965.
- 5) **Shy GM, Gonatas NK, Perez M**: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. I. Megaconial myopathy. II. Pleconial myopathy. *Brain* 89: 133—158, 1966.
- 6) **Karpati G, Carpenter S, Larbrisseau A**, et al: The Kearns-Shy syndrome, multisystem disease with mitochondrial abnormality demonstrated in skeletal muscle and skin. *J Neurol Sci* 19: 133—151, 1973.
- 7) 小口忠太: 夜盲症の一種に就て。日眼会誌 11: 123—134, 1907.
- 8) 野呂 充: 杆体系と錐体系。その5, 狭義先天性停止性夜盲と小口病における検討。臨眼 44: 1104—1105, 1990.
- 9) **Olson W, Engel WK, Walsh GO**, et al: Oculocranosomatic neuromuscular disease with “ragged-red” fibers: Histochemical and ultrastructural changes in limb muscles of a group of patients with idiopathic progressive external ophthalmoplegia. *Arch Neurol* 26: 193—211—1972.
- 10) **Barnard RI, Scholz RO**: Ophthalmoplegia and retinal degeneration. *Am J Ophthalmol* 27: 621—624, 1944.
- 11) **Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S**, et al: Deletions of muscle mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 38: 1339—1346, 1988.
- 12) 丹野芳範, 米田 誠, 大西洋司, 他: ミトコンドリア DNA の欠損を伴った慢性進行性外眼筋麻痺の1例。臨床神経学 29: 1176—1179, 1989.
- 13) **Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M**, et al: Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 320: 1293—1299, 1989.
- 14) **Koerner F, Schlote W**: Chronic progressive external ophthalmoplegia: Association with retinal pigmentary changes and evidence in favor of ocular myopathy. *Arch Ophthalmol* 88: 155—166, 1972.
- 15) **Eagle RC Jr, Hedges TR, Yanoff M**: The atypical pigmentary retinopathy of Kearns-Sayre syndrome. *Ophthalmology* 89: 1433—1440, 1982.
- 16) **Mullie MA, Harding AE, Petty PKH**, et al: The retinal manifestations of mitochondrial myopathy. *Arch Ophthalmol* 103: 1825—1830, 1985.
- 17) **Green WR**: Systemic disease with retinal involvement, in Spencer WH (ed): *Ophthalmic Pathology, An Atlas and Textbook* (3rd ed), Philadelphia, WB Saunders Co, 1034—1209, 1985.
- 18) **McKechnie NM, King M, Lee WR**: Retinal pathology in the Kearns-Sayre syndrome. *Br J Ophthalmol* 69: 63—75, 1985.
- 19) 桑原安治, 石原和子, 秋谷 忍: 小口氏病患者の剖検例に就て。日眼会誌 67: 1323—1351, 1963.
- 20) 飯沼 巖, 山中 守: 小口病剖検例。眼紀 19: 194—199, 1968.
- 21) 元倉智博, 三宅養三, 城山敬康, 他: 小口病と中心性輪紋状脈絡膜萎縮症の合併。臨眼 44: 1102—1103, 1990.
- 22) **Thorson JC, Bell WE**: Progressive dystrophic external ophthalmoplegia with abiotrophic fundus changes. *Arch Ophthalmol* 62: 833—838, 1959.
- 23) **Drachman DA**: Ophthalmoplegia plus. The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. *Arch Neurol* 18: 654—674, 1968.

- 24) 玉井嗣彦, **Holland MG**: Kearns-Sayre syndrome の 1 例の電気生理学的検討. 日眼会誌 80: 71-75, 1976.
 - 25) 根木 昭, 本田孔士: Kearns-Sayre Syndrome 1 症例の眼科的所見. 眼臨 71: 556-560, 1977.
 - 26) 丸尾敏夫: 慢性進行性外眼筋麻痺と網膜変性との合併について. 臨眼 58: 8-13, 1964.
 - 27) 太田一郎, 三宅養三: Kearns-Sayre 症候群における眼底と視機能. 日眼会誌 93: 329-338, 1989.
 - 28) 永田 誠: Photopic ERC の研究. 日眼会誌 66: 1617-1673, 1962.
 - 29) 水口勇臣, 真瀬孝子: 小口氏病の ERG に関する 2, 3 の知見について. 日眼会誌 67: 1854, 1963.
 - 30) 窪田靖夫: 小口氏病の ERG 的研究. 日眼会誌 68: 504, 1964.
 - 31) 森田亨二, 片岡亨子, 三井敏子: 小口病の 1 例. 眼臨 77: 1455-1459, 1983.
 - 32) 三国政吉, 木村重男: 網膜の変性. 臨床眼科全書 4. 東京, 金原出版, 429-499, 1961.
 - 33) **Sugita Y, Tasaki K**: The activation of cones in scotopic and rods in photopic vision. Tohoku J Exp Med 156: 311-317, 1988.
-