

糖尿病網膜症に対する網膜光凝固療法の適正化に 関する研究 第2報

上原 勝, 田村 憲平, 金城美恵子, 新里 研二, 福田 雅俊

琉球大学医学部眼科学教室

要 約

糖尿病網膜症に対する網膜光凝固療法の適正化を図る目的で、左右眼に同程度の軽症悪性網膜症(BI, BII)をもつ17例の成人糖尿病患者(全例NIDDM, 女性8例, 男性9例)を対象に、無作為に一眼に多数凝固(平均 1142 ± 179)、他眼に少数凝固(平均 405 ± 166)を施行し、凝固直前と6か月後の眼底所見(カラー写真)、視力、および後部硝子体螢光値の三者を指標に、その治療効果を比較検討した。眼底写真判定と後部硝子体螢光値判定との結果はよく一致し、症例別の左右眼比較では、少数凝固の優れたもの8例(47%)、多数凝固の優れたもの2例(12%)、左右差のないもの7例(41%)で、少数凝固と多数凝固との間には統計学的な有意差はなかった。(日眼会誌 97: 83—89, 1993)

キーワード: 多数凝固, 少数凝固, 軽症悪性網膜症(福田分類), 後部硝子体螢光値

A Prospective Study on Necessary and Sufficient Retinal Photocoagulation for Diabetic Retinopathy

Masaru Uehara, Narihira Tamura, Mieko Kinjo,
Kenji Shinzato and Masatoshi Fukuda

Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of the Ryukyus

Abstract

The present studies were performed to determine whether slight photocoagulation was better than heavy photocoagulation for the early stage of progressive proliferative diabetic retinopathy (PDR). The authors selected 17 patients who had bilateral PDR of equal severity (BI or BII stage according to Fukuda's classification). In every case, we randomly performed heavy photocoagulation (laser burns were 1142 ± 179) to one eye and slight photocoagulation (405 ± 166) to the other eye. More than 6 months after the last photocoagulation, the effects of these treatments were compared in both eyes by fundus pictures, visual acuity and posterior vitreous fluorophotometric values. The results of judgement by fundus pictures and by vitreous fluorophotometric values were in perfect agreement. Eight cases (47%) in whom eyes received slight photocoagulation showed result better than the other eye. Two cases (12%) which received heavy photocoagulation were better than the other eye. Seven cases (41%) showed the same level of severity. No significant differences were found between slight and heavy photocoagulation. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 83—89, 1993)

Key words: Heavy photocoagulation, Slight photocoagulation, Early stage of malignant retinopathy (Fukuda's classification), Posterior vitreous fluorophotometric values

別刷請求先: 903-01 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 琉球大学医学部眼科学教室 福田 雅俊
(平成2年11月30日受付, 平成4年6月5日改訂受理)

Reprint requests to: Masatoshi Fukuda, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine,
University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-01, Japan
(Received November 30, 1990 and accepted in revised form June 5, 1992)

I 緒 言

悪性糖尿病網膜症（以下悪性網膜症と略す）¹⁾²⁾の治療には、網膜光凝固療法（以下光凝固と略す）が最も有効であり、これを網膜全面に均一に撒布する汎網膜光凝固を病期の別なく実施するのが最も正しい適応であると現在一般には考えられている^{3)~5)}。しかし、多数の凝固瘢痕を作ることは、その障害部が広汎であるため、視野の異常や暗順応機能の低下などの随伴障害を生ずることもよく知られ、この障害を懸念する病理学者（桑原：NIH）⁶⁾のあることも事実である。福田ら⁶⁾は糖尿病網膜症に対する光凝固の適正化を意図した研究に着手し、第I報として約400眼の治療成績と凝固斑数との関係を適切的に検討した結果を発表したが、その後少数例ながら同一症例の左右眼を対象に、一側汎網膜光凝固（以下多数凝固と略す）、他側病巣凝固（以下少数凝固と略す）を実施した成績をprospectiveに検討した結果、少数凝固と多数凝固との間には優劣なしという結果を得たので報告する。

II 実験方法

1. 対象（表1）

1986年4月1日より1988年3月31日までに琉球大学医学部附属病院眼科外来を受診した糖尿病網膜症患者のうち左右眼の病変・病期がほぼ等しい悪性網膜症(BI, BII)をもつもの25例(女性11例, 男性14例, 全例NIDDM)を選び、本人の了承を得たのち、次の定義に従い、左右無作為に一眼に多数凝固、他眼には少数凝固を実施し、最終凝固日より6か月間以上経過を追跡し、左右眼の経過を統計学的に比較した。この追跡期間中に本人の都合により通院が不能になったものが8例あり、最終的に検討対象となったのは17例(女性7例, 男性10例)であった。脱落症例は、いずれも住居が当院より遠隔の地にあったもので、4か月以内に独断で通院を中止したものであった。

凝固時の年齢は41~70歳（平均56歳）であった。

2. 凝固方法（図1~4）

全例アルゴンレーザー（青緑色）光による凝固（出力：200 μm では0.2~0.3 W, 500 μm では0.3~0.5 W, 照射時間：0.2~0.5秒）を実施したが、その凝固数により次の二群に分けた。

1) 多数凝固：アーケード内は凝固径200 μm , その他は凝固径500 μm の凝固斑を図1, 2の如く、ほぼ均一な間隔で周辺赤道部まで凝固した。アーケード内に

表1 実験条件

症例	性	年齢 (歳)	凝 固 数			
			多数凝固	左右別	少数凝固	左右別
1	男	54	1,252	左	570	右
2	男	46	911	左	237	右
3	男	61	1,470	右	164	左
4	男	52	1,100	右	442	左
5	女	68	1,000	左	330	右
6	男	41	1,367	左	758	右
7	女	69	1,250	右	355	左
8	女	50	1,140	右	570	左
9	男	51	1,432	右	502	左
10	男	70	882	左	136	右
11	女	60	1,051	右	350	左
12	男	41	882	右	365	左
13	男	64	1,044	左	505	右
14	男	48	1,180	左	547	右
15	女	51	1,180	右	409	左
16	女	65	1,222	左	460	右
17	女	61	1,057	右	186	左
平均 値			1,142		405	
標準偏差			179		166	

病巣の無い時は、図1のように凝固はしなかった。凝固数は1,000発以上を目標としたが、今回の症例では平均 $1,142 \pm 179$ (平均値±標準偏差, 以下同じ)であった(最少882, 最多1,470, 1,000以下は3眼)。

2) 少数凝固：凝固径は多数凝固と同じであるが、図3, 4のように後極部の網膜病変（網膜浮腫, 血管閉塞, 網膜内細小血管異常, 新生血管）を認める部位お

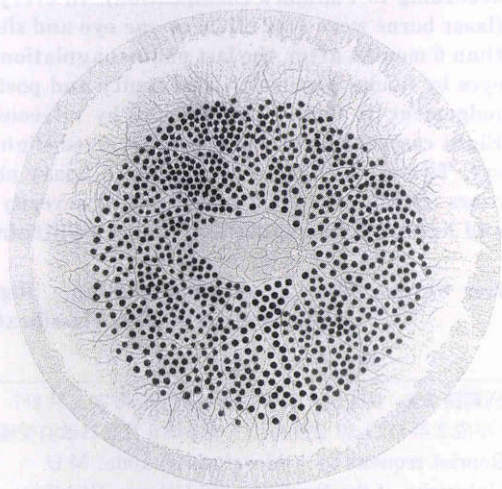


図1 多数凝固図。

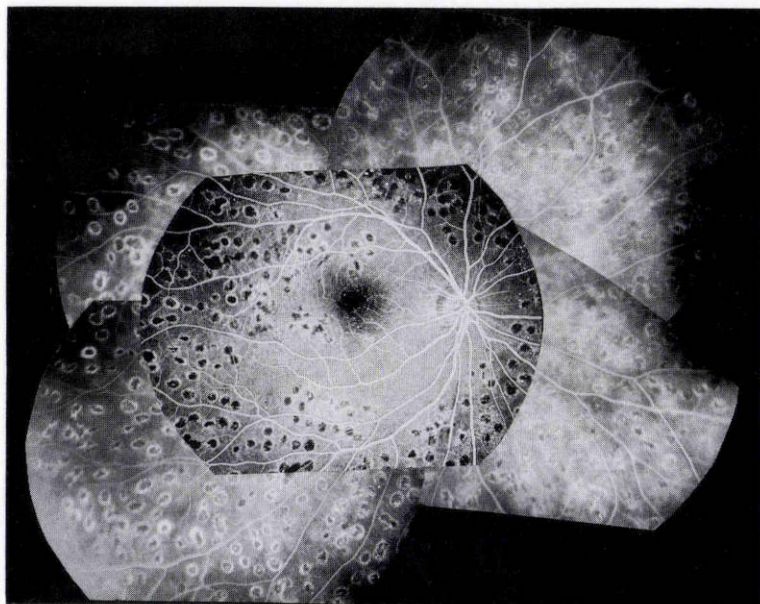


図2 多数凝固の実例（症例8の右眼）。

よびその周辺に限局して凝固した。凝固数は600以下を目標としたが、平均 405 ± 166 であった（最少136、最多758で、600発以上は1眼のみで、この症例の他側眼は1,367の凝固を受けた、300発以下は4眼）。アーケード内（乳頭黄斑東部を除く）に病巣がある時は図3、4のようにことごとく凝固したが、中間周辺部の病巣には、その中心側を少数凝固するに止めた、血管

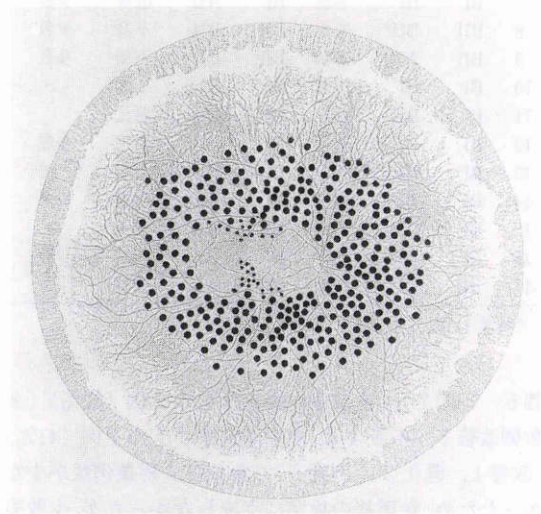


図3 少数凝固図。

閉塞部への凝固は乳頭側に集中し、周辺部は凝固しなかった。図4では黄斑耳側に凝固斑がないが、偶然そこに病変がなかったもので、意図したものではない。

3. 判定方法

光凝固の前後における後極部のカラー眼底写真の所見（画角45度、10枚、周辺赤道部の一部も含む）、視力および後部硝子体蛍光値（VFP）の比較により、網膜症の経過を改善、不変、悪化の三者に判別した。比較は凝固直前と最終凝固6か月後の2時点で行った。

1) 眼底所見：網膜のびまん性浮腫の消失と新生血管を含む網膜細小血管異常の減少、静脈拡張の軽減を改善の指標とし、6か月後これらの指標のいずれかが認められたものを改善、改善指標は明らかではないが、網膜出血・軟性白斑・新生血管などの増加という悪化の指標も無いものを不変、これらの悪化指標が認められたものを悪化とした。改善・悪化両指標の混在するものは不変に加えたが、新生血管の出現・増加は他の所見の如何に拘わらず悪化とした。

2) 視力：6か月後に2段階以上矯正視力の上昇したものを改善、2段階以上低下したものを悪化、その他を不変とした。

3) VFP：VFP値は後極部網膜表面から0.5～6.0 mmの平均値⁷⁾を採用した。その他の測定条件は宮里ら⁸⁾に準じた。測定時期は、凝固直前時と最終凝固の6

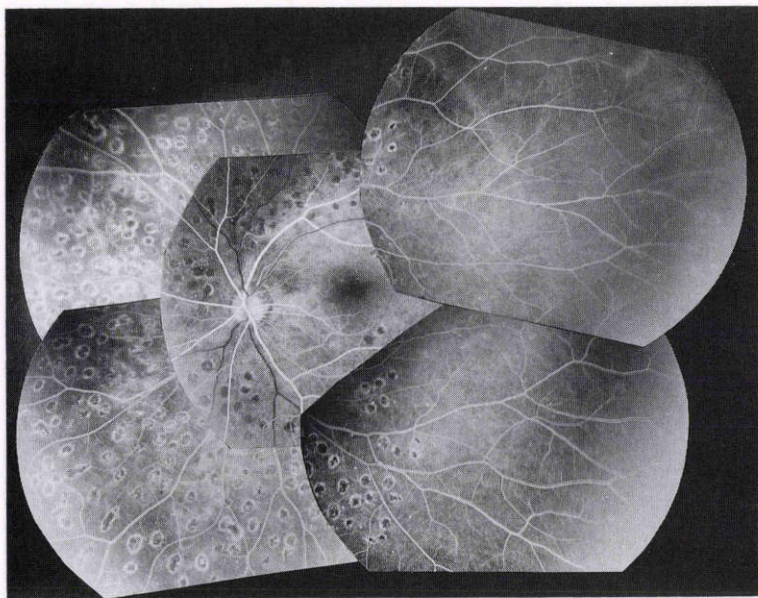


図4 少数凝固の実例（症例8の左眼）。

か月後の2時点とした。凝固直前の VFP 値が 20 ng/ml 以下の眼では 4 ng/ml 以上、凝固直前値が 20 ng/ml 以上の眼ではその 25% 以上の変動が 6 か月後にあったときは、改善（減少の時）または悪化（増加の時）と判定し、それ以下のときは不変と判定した。

III 結 果

1. 実験条件の検定（表1～3）

1) 重症度の左右差：眼底所見、視力共に有意差なく（表2, 3），凝固直前の VFP 値も、多数凝固と少数凝固との各平均値の間に、t 検定で有意差は認められなかった（表1）。また症例別でも、多数凝固眼の方が高いもの（15.2～110.8）8 例、少数凝固眼の方が高いもの（13.7～44.7）7 例、他は左右差 1.0 ng/ml とほぼ等しく、偏りはなかった。

2) 凝固数の左右差：多数凝固眼 1,142+179 と少数凝固眼 405+166 との間には t 検定で有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。症例別の比較でも最少 517 最大 1,307 の差があった。

2. 治療成績（表2～4）

1) 眼底所見：多数凝固眼の成績は改善 2（12%），悪化 5（29%），不変 10 眼（59%）であったのに対し、少数凝固眼の成績は改善 7（41%），悪化 4（24%），不変 6 眼（35%）であった。各症例別の左右眼の比較結果では、少数側が優れたもの 8 例（47%）（少数側改

表2 眼底所見よりみた治療成績

症例	多 数 凝 固			少 数 凝 固			結果良好側
	眼	底	所 見	眼	底	所 見	
	凝固前	6 か月	判定	凝固前	6 か月	判定	
1	BII	BII	不変	BII	AIII	改善	少数
2	BI	BI	不変	BI	AII	改善	少数
3	BI	BI	不変	BI	AI	改善	少数
4	BI	BII	悪化	BI	BII	悪化	
5	BI	BI	不変	BI	BI	不変	
6	BII	AIII	改善	BII	AIII	改善	
7	BI	BI	不変	BI	AII	改善	少数
8	BII	BII*	悪化	BII	BII	不変	少数
9	BII	AIII	改善	BII	BII	不変	多数
10	BI	BI	不変	BI	BI	不変	
11	BI	BII	悪化	BI	BII	悪化	
12	BI	BI	不変	BI	BII	悪化	多数
13	BI	BI	不変	BI	BI	不変	
14	BI	BI	不変	BI	AII	改善	少数
15	BI	BII	悪化	BI	BII	悪化	
16	BI	BII	悪化	BI	BI	不変	少数
17	BII	BII	不変	BII	AII	改善	少数

*病期は同じでも病巣の増加をみたもの

善 6，不変 2），多数側が優れたもの 2 例（12%）（多数側改善 1，不変 1），左右同成績のもの 7 例（41%）（改善 1，悪化 3，不変 3）であった。対象例数が少なかったため、有意差の検定は実施しなかったが、少数凝固側の成績が多数凝固側のそれに比して優れている傾

表 3 視力よりみた治療成績

症例	多 数 凝 固			少 数 凝 固			結果良好側
	眼 底 所 見 凝固前	6 か月 判定	眼 底 所 見 凝固前	6 か月 判定			
1	0.8	0.7	不変	0.8	1.2	改善	少数
2	1.2	1.2	不変	1.0	1.2	不変	
3	1.2	1.2	不変	1.2	1.2	不変	
4	0.8	0.5	悪化	0.9	0.5	悪化	
5	BI	BI	不変	BI	BI	不変	
6	0.3	0.6	改善	0.4	0.8	改善	多数
7	1.2	1.2	不変	1.0	1.2	不変	
8	0.8	0.4	悪化	0.9	0.7	悪化	
9	0.6	0.7	不変	0.7	0.8	不変	
10	1.0	1.2	不変	1.0	1.2	不変	
11	0.9	0.7	悪化	0.9	0.7	悪化	少数
12	0.8	0.8	不変	0.8	0.6	悪化	
13	0.7	0.6	不変	0.7	0.8	不変	
14	0.9	0.8	不変	0.9	1.2	改善	
15	1.0	0.7	悪化	1.0	0.8	悪化	
16	1.0	0.8	悪化	1.0	0.9	不変	少数
17	0.6	0.6	不変	0.7	1.0	改善	少数

表 4 VFP よりみた治療成績

症例	多 数 凝 固			少 数 凝 固			結果良好側
	VFP 値 凝固前 (mg/dl)	6 か月後 (ng/ml)	判定	VFP 値 凝固前 (mg/dl)	6 か月後 (ng/ml)	判定	
1	28.7	27.0	不変	28.1	20.0	改善	少数
2	6.7	7.6	不変	22.8	13.6	改善	少数
3	9.5	9.5	不変	7.2	1.5	改善	少数
4	21.9	38.1	悪化	19.9	43.1	悪化	少数
5	15.7	13.5	不変	12.7	15.5	不変	
6	110.8	72.8	改善	97.2	50.8	改善	
7	9.5	12.1	不変	44.7	9.7	改善	
8	29.0	40.9	悪化	26.7	29.2	不変	
9	37.3	20.4	改善	19.5	15.9	不変	少数
10	9.3	7.5	不変	13.7	13.5	不変	少数
11	8.9	27.5	悪化	8.8	29.1	悪化	多数
12	5.7	7.9	不変	9.7	14.1	悪化	
13	15.2	12.2	不変	9.3	7.2	不変	
14	12.5	10.5	不変	15.2	11.2	改善	
15	13.6	31.6	悪化	15.4	22.7	悪化	
16	10.8	16.7	悪化	14.6	14.0	不変	少数
17	32.3	31.9	不変	26.2	14.1	改善	少数
平均値	22.2	22.8		23.04	19.1		
標準偏差	24.05	17.01		21.28	12.64		

向が認められた。その詳細は表 2 の如くであった（所見は福田分類¹²⁾で表示した）。

2) 視力：多数凝固眼の成績は改善 1（6%），悪化 5（29%），不変 11 眼（65%）であったのに対し，少

数凝固眼の成績は改善 4（24%），悪化 5（29%），不変 8（47%）であった。症例別の左右比較結果は，少数側が優れたもの 4 例（24%）（少数側改善 3，不変 1），多数側が優れたもの 1 例（6%）（多数側不変），左右同成績のもの 12 例（71%）（改善 1，悪化 4，不変 7）であった。少数凝固眼の成績が，多数凝固眼のそれに比してやや優れるとは言え僅少差でしかなかった。その詳細は表 3 の如くであった。

3) VFP：多数凝固眼の成績は改善 2（12%），悪化 5（29%），不変 10 眼（59%）であったのに対し，少数凝固眼の成績は改善 7（41%），悪化 4（24%），不変 6 眼（35%）であった。症例別の左右比較結果は，少数側が優れたもの 8 例（47%）（少数側改善 6，不変 2），多数側が優れたもの 2 例（12%）（多数側改善 1，不変 1），左右同成績のもの 7 例（41%）（改善 1，不変 3，悪化 3）であった。結果は眼底写真による判定と一致しており，少数凝固の成績が多数凝固のそれに比して優れている傾向は認められたが，有意差があるとは判定できなかった（表 4）。

多数凝固眼の VFP 平均値と少数凝固眼のそれとの間には，凝固直前，6 か月後共に t 検定で有意差は認められなかった。

IV 考 按

1. 実験方法の検討

糖尿病網膜症の予後に影響を与える全身的な危険因子については様々なものがあるが，その条件を均一化して経過を比較検討するには，同一個体の左右眼を対象とするのが最良の研究方法で，かつて本症に対する光凝固の効果も類似の実験方法で検討された⁹⁾。本報の対象には左右眼に同程度の悪性網膜症を持つという条件があるため，厳密には無作為の症例選択とはならなかったが，左右いずれを多数凝固にするかは全く無作為に決定し，その他側眼を自動的に少数凝固とした。VFP 値の左右差が大きいものも 2 例あったが，結果的に VFP 値の高い側に多数凝固を施行した症例は 1 例も無かった。

8 例の脱落症例の中には，作為的な除外例はなく，最終受診時（平均 2.9 か月後）に両眼共に改善と判定されたもの 7 例，不変と判定されたもの 1 例で，その後 1 年以上経過してから来院した 2 例のいずれも両眼共に改善しており，悪化のために来院を中止したと推定される症例は 1 例も無かった。

凝固方法のうち多数凝固は汎網膜光凝固を意図した

ものであるが、凝固数が一般に行われているものより、少ない傾向があった。しかし、対象がBI, BIIという比較的早期のものであったことと、少数凝固との間には凝固数に有意差があったことで、正しい対象として採用した。赤道部より周辺に凝固を加えた症例はなかった。少数凝固は、病巣凝固というよりは選択凝固と言うべきもので、病巣の全てよりも、その乳頭側に集中して、凝固数を意識的に制限した。病変の無い象限には全く凝固を行わなかった。BIIIの様な重症悪性網膜症には直ちに汎網膜光凝固を行うべきであることには、異論はないので、本研究の対象はBI, BIIに限った。

凝固数は多数凝固側と少数凝固側との間に有意差があった。多数凝固側の平均凝固数は1,142とやや少ないが、最多1,470、最少882で14例で1,000以上の凝固が施行されていた。少数凝固側でも平均405と少ないが、最多758(他側眼は1,367)、最少136(他側眼は882)で12例で350以上の凝固が施行されていた。少数凝固は、その絶対数よりも病巣の凝固に最少で十分な数と考えて実施したため、このような結果となった。黄斑症のみの対象は無い。

効果の判定には、眼底所見、視力、VFPの三者を指標に選んだが、眼底所見の評価の表示には、福田病期分類¹²⁾を使用した。しかし、これは本来眼科と内科との連絡用に考案したもので、区分は大まかなので詳細な変化の記載には不向きで、例えば症例8の多数凝固眼の場合、6か月後には網膜浮腫が拡大・増強しても乳頭に直結する新生血管は認められぬため、表示は凝固直前と同じBIIとなったが、判定は悪化した。

視力の経過は、必ずしも網膜症の経過と並行するものではなく、他の指標に比して不変例の増加と、左右同成績例の増加があったが、眼底所見の判定結果と逆転したもの(改善が悪化、またはその逆と判定されたもの)は1例も無かった。

網膜症の重症度をVFPで表現することの妥当性については、既に金城ら¹⁰⁾の報告があるが、標準偏差が大きく、特に低値の症例が直ちに軽症とは断定し難いことが判ってきた。これは本報でも使用しているFluorotron Master (Coherent)の特性⁹⁾でもあるが、水晶体の蛍光値が高い症例眼では、実際よりもかなり低値に表示されることによるのではないかと考えられる。本報の対象眼も20 ng/ml以下のものが多いのは、このためで、眼底所見から選出した対象ばかりである。しかし、同一対象眼の水晶体蛍光値の変動は、6か月間

では僅少なことが経験上判ったため、その変動値を判定指標の一つに加えた。有意の変動値の如何は、今後更に検討、追試の必要があるが、20 ng/ml以下のBI網膜症の平均値(20.08)以下を凝固直前に示したものでは網膜症なしの眼の平均値(3.97)に近似した4 ng/ml以上とし、20 ng/ml以上の対象眼について25%(5/20)以上とした。結果は眼底所見の比較結果と完全に一致し、この数値の選択が妥当であったかと推定された。今後も検討を続けたい。なおVFP値は3か月後も測定したが、6か月後の測定値よりも高値を示すものが多く、眼底所見とは一致しないものが多かった。これは光凝固の色素上皮、脈絡膜などに対する直接侵襲が未だ残存しているためと考えられた。光凝固の効果判定を6か月後に行うことの妥当性も、本報で裏付けられた。

2. 結果の評価

判定指標のいずれにおいても、少数凝固の効果と多数凝固のそれとの間には統計学的な有意差は認められなかった。しかし、網膜症の進行防止効果の点では、少数凝固と多数凝固とが同等の効果を持つという結果は重要で、治療に伴う侵襲は極力減ずるという医療の原則にてらし、軽症悪性網膜症にはまず少数凝固を実施するのが正しい選択であり、画一的に汎網膜光凝固のみを実施することは、今後慎むべきであることが立証されたと考える。

以上の結果は、retrospectiveな前報⁹⁾の結果とも矛盾するものではない。悪性網膜症の光凝固療法に関して、これに類似した研究は、国内、海外共にほとんど無く、Diabetic Retinopathy Study Research Groupの発表が如何に権威あるものとして定着しているかを窺い知ることができた。僅かにBlankenship¹¹⁾が、後極部を中心とした汎網膜光凝固と、周辺部を中心とした汎網膜光凝固との効果を比較し、後者の方が優れていると結論している。周辺部のみの汎網膜光凝固は、しばしば黄斑症を誘発することを経験している著者らは、この結論には賛同できないが、このような臨床研究があるという事実は、海外でも画一的汎網膜光凝固の害を懸念する臨床研究者があることを物語っている。

本報の結果は、網膜光凝固が全て少なければよいと結論しているのではない。全ての悪性糖尿病網膜症に画一的に汎網膜光凝固と呼ばれる多数凝固をする必要はないと指摘しているのである。BIIIは勿論、BIIの重症例にも最初から汎網膜光凝固を計画すべきである。

糖尿病網膜症の悪性化をいち早く検出して、少数凝固で沈静化させるのが、優れた眼科臨床医と評価されるべきである。

VFP 測定法の臨床応用も、今後更に検討されるべきであるが、光凝固後に VFP 値の減少不足や再上昇などが認められたときには、光凝固の追加が必要となる。

この研究は「糖尿病網膜症に対する網膜光凝固療法の適正化に関する研究」の研究課題による文部省科学研究費補助金（一般研究 C、研究課題番号 61570845）と、平成元年度厚生省科学研究費補助金「糖尿病調査研究合併症班（網膜症）」との交付を受けたもので、内容の一部は厚生省糖尿病調査研究会議（平成2年3月2日、於東京）で発表した。

文 献

- 1) Fukuda M: Clinical arrangement of classification of diabetic retinopathy. Tohoku J Exp Med Suppl 141: 331—335, 1983.
- 2) 福田雅俊: 糖尿病網膜症診療ガイドブック. 南江堂, 東京, 27—40, 1990.
- 3) Diabetic Retinopathy Study Research Group: Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. Am J Ophthalmol 81: 383—396, 1976.
- 4) Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings. Ophthalmology 85: 82—102, 1978.
- 5) Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings, DRS report number 8. Ophthalmology 88: 583—600, 1981.
- 6) 福田雅俊, 上原 勝, 金城美恵子, 寒河江豊: 糖尿病性網膜症に対する網膜光凝固療法の適正化に関する研究. 日眼会誌 92: 1255—1259, 1988.
- 7) 福田雅俊: 糖尿病性網膜症の臨床管理法に関する研究. 日眼会誌 93: 873—882, 1989.
- 8) 宮里 章, 上原 勝, 金城美恵子, 寒河江豊, 新里研二: 糖尿病性網膜症における vitreous fluorophotometry の臨床応用に関する研究. 第1報. 病期および病変の局在別による測定値の変動について. 臨眼 41: 779—783, 1987.
- 9) Diabetic Retinopathy Study Research Group: Report 6. Design, method, and baseline results. Invest Ophthalmol Vis Sci 21(Part 2): 1—109, 1981.
- 10) 金城美恵子, 宮里 章, 宮里 稔, 福田雅俊: 糖尿病性網膜症における硝子体螢光測定 of 臨床応用に関する研究. 第3報. 硝子体螢光値よりみた糖尿病性網膜症の病期分類. 臨眼 42: 93—96, 1988.
- 11) Blankenship GW: A clinical comparison of central and peripheral argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 95: 170—177, 1988.