

개에 있어서 全身性紅斑性루프스 1例와 全身性紅斑性루프스 疑症 1例 및 自家免疫性血小板減少性出血性紫斑病 1例

이창우¹ · 나기정 · 임정식* · 서정욱**
서울대학교 수의과대학, 중계동물병원*, 이태원가족병원**

Systemic Lupus Erythematosus in a Dog, Suspected Systemic Lupus Erythematosus in a Dog, and Autoimmune Thrombocytopenic Purpura Hemorrhagica in a Dog

Chang-Woo Lee¹, Ki-Jeong Na, Jung-Sik Lim*, Jeong-Wook Seo**
College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon, 441-744, Korea¹
Joong-gye Animal Clinic, Seoul, 139-220, Korea*
Itaewon Animal Hospital, Seoul, 140-200, Korea**

ABSTRACT : Systemic lupus erythematosus in a dog, suspected systemic lupus erythematosus in a dog, and autoimmune thrombocytopenic purpura hemorrhagica in a dog are reported. A five-year old, female Chihuahua (Case 1) showed initially hemorrhagic diathesis and purpura hemorrhagica. Afterward, it showed polymyositis and polyarthrititis. LE-cell was demonstrated on LE-cell preparation from blood. Systemic lupus erythematosus was diagnosed. This responded well to the immunosuppressants, but developed iatrogenic Cushing syndrome and steroid hepatopathy. A two-and-half-year old, male toy poodle (Case 2) had chief complaint of red urine. Occult blood test for the urine was positive and erythrocytes and granular casts were observed in the urine sediment. This did not respond at all to antibiotics and carbazochrome, which is one of systemic coagulants. LE-cell was demonstrated on LE-cell preparation from blood. This responded relatively well to immunosuppressants such as prednisolone, azathioprine and cyclophosphamide. systemic lupus erythematosus is suspected. A nine-year-and-three-month old, female Maltese (Case 3), which had history of congestive heart failure and ovariohysterectomy showed purpura hemorrhagica in the skin of chest. This had severe thrombocytopenia and leukocytosis. As prednisolone was administered before immunological examination or demonstration of LE-cell, it was impossible to diagnose whether purpura hemorrhagica developed as a member of systemic lupus erythematosus or independent of systemic lupus erythematosus. This responded well to prednisolone, and so autoimmune thrombocytopenic purpura hemorrhagica was diagnosed.

Key words : systemic lupus erythematosus, dog, autoimmune thrombocytopenic purpura hemorrhagica

서 론

전신성홍반성루프스는 류마치스양 질환의 일종으로써 근육, 건, 신경, 관절 등 결합조직을 주성분으로 하는 다양한 해부학적 구조에 면역매개성 병변과 대사장애를 일으키는 질환이다. 개에서 이 질환은 1965년에 Lewis^{7,8,9}에 의해 처음 보고되었으며, 그 당

시에는 이 질환이 여러 신체계통에 영향을 미치면서 다양한 임상증상을 나타내기 때문에 "the great imitator"라는 명칭이 붙었다². 개에서의 이 질환은 주로 German Shepherd종, 수컷, 평균연령 5세에서 많이 발생하며^{4,14}, 그 이외에 Akita¹, Chespeak Bay Retriever¹² 등의 다양한 품종에서 보고되었다.

이 질환은 원인이 자세히 밝혀지지는 않았으나, 순환혈액 중의 항원-항체결합체 또는 혈액세포에 특이성이 있는 항체의 존재에 의해 발생하는 것으로 알려

¹Corresponding author.

졌다^{2,5}. 이 질환에 걸린 동물의 혈액에서는 항핵항체가 발견되며, 이 항체는 doubled stranded DNA, histone, 기타 핵물질에 대해 특이성이 있다^{10,11,13}.

이 질환에 있어서 순환혈액 중의 항원-항체결합체에 의해 발생하는 조직의 염증 반응은 장기특이성이 없어서 사구체신염, 관절염, 혈관염 등, 다양한 장기에 염증성 병변을 유발한다^{3,5}.

그리고 자가면역성혈소판감소성자반병, 자가면역성 용혈성빈혈, 심장장애 등을 동반하기도 한다.

전신성홍반성루프스에서 발생할 수 있는 여러 가지 질환들은 몇가지가 동시에 발생할 수도 있고, 한가지씩 순차적으로 발생할 수도 있다².

전신성홍반성루프스로 확진되었던 1 예, 전신성홍반성루프스의 의중 1 예 및 전신성홍반성루프스와 관련이 있을 수 있지만 임상병리학적으로 확인할 기회가 없어서 자가면역성혈소판감소성출혈성자반병으로 진단했던 1 예에 대한 보고를 한다.

증 례

증례 1 (全身性紅斑性루프스)

5세의 치와와종 암컷으로써, 사료는 쌀밥, 죽, 과일, 국, 고기 등의 사람 음식을 급여했다고 한다. DHPPL 예방접종과 기생충 구제를 했으며, 1992년 11월에 발치한 후 발열과 1992년 12월부터 간혹 파행을 나타내었고, 표고버섯을 섭취한 후 두드러기가 발생한 병력을 갖고 있다.

현증 병력과 주호소로써 분만 경력이 없는데도 1993년 3월 8일부터 혈액색 유즙이 분비되었고, 1993년 3월 10일부터 혈변을 배설하였다. 그리고 1993년 3월 9일부터 우측의 하복부, 대퇴내측, 사타구니 및 좌측의 하복부, 사타구니에 자반증을 나타내었다(Fig 1).

1993년 3월 11일 초진 신체검사 결과 체온 40.9°C, 심박수 140회/분, 호흡수 35회/분이었고, 비만, 침울, 등에 7×8 cm 크기의 종괴(Fig 2) 등이 발견되었으며, 안·이비인후계, 근·골격계, 심·혈관계, 호흡기계, 신경계 및 체표림프절에는 이상이 없었다. 분변의 잠혈 반응은 양성이었다. 피하 종괴는 흡인표본의 검사로 혈종으로 판단되었다. 혈액 응고시간은 5분으로써 정상이었다. 기본적인 임상병리학적 검사 결과는 Table 1과 같으며, 경도의 재생성빈혈, 호중구의 핵좌방이동, 혈소판감소증, 혈뇨증 등이 특징적이었다.

이상의 최소 database와 기본적인 임상병리학적 검사 결과를 근거로 일단 혈소판감소성자반병으로 임시

Table 1. Screening examination of the case 1 on March 11, 1993

RBC	5.06 × 10 ⁶ /μl	Urine	
PCV	39%	PH	6.0
Hb	15.9 g/dl	protein	30 mg/dl
MCV	77 fl	Glucose	(-)
MCHC	41 g/dl	Ketone	(-)
WBC	12,250/μl	Bilirubin	(-)
Band	1,838/μl	Occult blood	(++)
Seg	9,065/μl	Urobilinogen	(-)
Lymphocyte	1,225/μl	Sediment	
Monocyte	0	Bacteria(-)	
Eosinophil	123/μl	RBC(+)	
Basophil	0	ALT	12 U/L
Total protein	6.6 g/dl	AST	7 U/L
Fibrinogen	200 mg/dl	BUN	4 mg/dl
Platelet	700/μl	Creatinine	0.8 mg/dl
Reticulocyte	increased		

진단을 내렸고, 출혈성 소질도 혈소판감소성자반병에 기인하는 것으로 판단하였다.

1993년 3월 11일부터 9일간 주약으로써 prednisolone 5 mg씩을 1일 2회 경구투여하고, 보조약으로써 danofloxacin 12.5 mg을 근육주사하였다.

1993년 3월 20일 체온은 39.3°C로 하강하였고, 일반 상태는 호전되었으며, 자반증과 출혈성 소질은 완전히 소실되었다(Fig 4). 임상병리학적 검사 결과 적혈구수는 3.45 × 10⁶/μl로써 빈혈은 약간 더 악화되었으나 혈소판수는 496,000/μl로써 정상으로 회복되었다. 총백혈구수는 43,400/μl로 증가했고, 호중구증가증을 나타내었다. 3월 20일부터 15일간 cephacillin 100 mg씩을 1일 3회 경구투여했으며, 페림포라정(철분제)을 7일간 1/2정씩 1일 1회 경구투여했다. prednisolone 투여는 중단하였다.

1993년 4월 27일 고열, 뒷다리 파행, 앞발목관절의 종창, 동통, 파행 등을 호소하였으며, 체온은 40.1°C이었다. 적혈구수는 5.71 × 10⁶/μl로 증가했다. 혈청단백질 전기영동 결과 albumin 2.89 g/dl, α1-globulin 0.67 g/dl, α2-globulin 0.71 g/dl, β-globulin 2.08 g/dl, γ-globulin 1.71 g/dl로써 α1-globulin과 β-globulin의 증가증을 나타내어 아급성염증을 제시하였다. 혈소판수는 다시 감소하기 시작하여 160,000/μl를 나타내었으나 아직 혈소판감소성 자반병은 재발하지 않았다. LE-표본을 제작하여 현미경하에서 검사한 결과 전형적인 LE-세포가 관찰되어서(Fig 3) 전신성홍반성루프스가 발병한 것으로 진단하였다.

1993년 4월 27일부터 prednisolone을 다시 처방하

고, 증상이 호전되면 prednisolone을 감량하고, 완전히 소실되면 투약을 중단하되, 증상이 재발하면 다시 투여하기 시작할 것을 지시하였다.

1993년 12월 13일 번갈증, 다뇨증, 다식증, 울창이 배, 귀와 하복부의 탈모 등의 증상을 호소하면서 다시 내원하였다. 임상병리학적 검사 결과 호중구증가증(26,172/ μ l), 림프구감소증(275/ μ l), 혈청 ALT활성도 증가(190 U/L), 혈청 총ALP활성도 증가(978 U/L), 내열성ALP:총ALP비의 증가(640 U/L:978 U/L), 혈청 cholesterol 증가(445 mg/dl) 등을 나타내어 의인성 Cushing증후군과 steroid hepatopathy가 부작용으로 나타나고 있는 것을 알 수 있었다.

1993년 12월 22일부터 주약으로써 azathioprine 11.4 mg과 prednisolone 5 mg을 1일 2회씩 경구투여하고, 증세가 호전되면 감량을 하도록 지시하였다. 그후 이 환축은 prednisolone을 감량하기 위해 azathioprine을 단독 사용하기도 하고, azathioprine과 prednisolone을 병용하기도 하면서 생명을 유지시켰다. 이 환축은 1995년 2월 3일 마지막 진료를 받은 며칠 후에 폐사하였다. 폐사전 며칠간 진한 노란색의 오줌을 배설하고, 요실금을 나타내었으며, 폐사 2~3일 전부터 심한 구토를 하였고, 폐사 전날부터는 혈액이 섞인 구토를 했다고 한다. 애석하게도 부검할 기회를 얻지 못해서 최종 사인을 확인하지 못했다.

증례 2 (全身性紅斑性루프스 疑症)

2년 6개월령의 푸들종 수컷으로써 체중은 3.5 kg이었으며, 사료는 개를 위한 건조사료를 위주로 급여했다고 한다. DHPPL 예방접종과 기생충 구제를 했으며, 호흡기 감염증의 기왕증 이외에 병력은 없었다. 1995년 1월 16일 중계동물병원에 혈뇨를 주호소로 내원하였으며, 혈뇨 이외에는 전혀 임상증상이 발견되지 않았다. 체온은 39°C이었다. 요분석 결과 적혈구(+++), 백혈구(-), 단백질(+), pH 7.0, 과립성 요원주(++) 등을 나타내었다. 복부 X-ray 촬영결과 비뇨기에 결석은 확인되지 않았다. 혈뇨증을 나타내는데 결석이 발견되지 않았으며, 과립성 요원주가 관찰되었기 때문에 백혈구가 출현하지 않은 것이 미심적기는 하지만, 방광염과 조기 신염을 의심하고 1995년 1월 16일부터 10일간 gentamicin, cefazolin sodium, carbazochrome sodium sulfonate(Adona[®], Hanil), amoxicillin, lysozyme chloride 등을 처방하였다. 그러나 치료 반응을 나타내지 않았으며, 임상병리학적 검사 결과는 Table 2와 같이 미약한 간장애 이외에 이상을 나타내지 않았다. 그래서 1995년 2월 16일 서울대학

Table 2. Screening examination of the case 2 on January 25, 1995

BUN	11 mg/dl	WBC	15,100/ μ l
Creatinine	0.8 mg/dl	Segment	10,419/ μ l
ALT	59 U/L	Band	453/ μ l
ALP	57 U/L	Lymphocyte	4,228/ μ l
Bilirubin, total	0.5 mg/dl	Monocyte	0
Bilirubin, direct	0.3 mg/dl	Eosinophil	0
Hemoglobin	15.2 g/dl	Basophil	0
PCV	43.7%	Total protein	7.3 g/dl
RBC	$6.60 \times 10^6/\mu$ l		

교 수의과대학 부속동물병원에 2차 진료의뢰가 되었다.

1995년 2월 16일 서울대학교 수의과대학 부속동물병원에서의 임상병리학적 검사 결과도 Table 2와 비슷하여 방광염과 신염을 의심하고, 중계동물병원에서 같은 치료를 7일간 계속하도록 하였으나 치료반응이 없이 혈뇨증이 악화하였다. 1995년 2월 28일 전신성 홍반성루프스를 ruleout하기 위해 LE 표본을 제작하여 현미경하에서 관찰한 결과 전형적인 LE세포들이 다수 관찰되어 전신성홍반성루프스를 의심하게 되었다(Fig 6).

1995년 3월 4일부터 3월 15일까지 prednisolone 2 mg/kg과 cephalixin 30 mg/kg씩을 1일 2회씩 경구 투여하였는데 오줌의 육안적인 색깔은 붉은 색이 소실되었으나 잠혈반응(+++)과 단백뇨(+를) 나타내었다.

1995년 3월 20일부터 azathioprine 또는 cyclophosphamide를 단독 투여하던가 prednisolone과 겸용하고 있는데, 육안적으로 오줌의 색은 투명하지만 잠혈반응은 ++++를 나타내어, 비뇨기를 통한 출혈이 완전히 치료된 상태는 아니면서, 그 이외의 일반적인 건강상태는 1996년 2월 17일 마지막 내원할 때까지 정상을 유지하고 있다. 또한 1995년 10월 17일 실시한 마지막 임상병리 검사 결과 혈청ALT활성도가 49U/L로써, steroid hepatopathy는 걱정할 수준이 아니었다.

증례 3 (自家免疫性血小板減少性出血性紫斑病)

9년 3개월령의 말티즈종 암컷으로써 체중은 3.2 kg이었으며, 사료는 개를 위한 건조사료를 위주로 급여했다고 한다. 1994년 4월 7일 이태원가축병원에 흉부, 복부, 거드랑이 등의 피부에 적자색 변색을 주호소로 내원하였다(Fig. 5).

DHPPL 예방접종과 기생충 구제를 했으며, 1993년 5월 17일부터 울혈성심부전을 나타내어 digoxin을 투여하고, 1994년 4월 7일 자궁축농증 때문에 난소·자

Table 3. Screening examination of the case 3 on April 7, 1994

Total Protein	7.2 g/dl	Hemoglobin	12.3 g/dl
Albumin	3.0 g/dl	PCV	36.4%
Globulin	4.2 g/dl	RBC	$4.69 \times 10^6/\mu\text{l}$
A/G Ratio	0.71	WBC	32,700/ μl
BUN	21 mg/dl	Segment	22,563/ μl
Creatinine	0.8 mg/dl	Band	0
Uric acid	4.5 mg/dl	Lymphocyte	9,810/ μl
AST	124 U/L	Monocyte	0
ALT	35 U/L	Eosinophil	327/ μl
Na	148 mEq/L	Basophil	0
K	3.9 mEq/L	Platelet	30,000/ μl
Cl	110 mEq/L		

궁적축술을 실시하였으며, 호흡기 감염증 때문에 항생물질을 투여한 병력이 있다.

1994년 4월 7일 실시한 임상병리학적 검사 결과는 Table 3과 같다. 이 결과에서 특징적인 것은 혈소판감소증과 백혈구증가증이 현저한 것이었다.

이 환축의 피부변색은 prednisolone 투여에 신속한 치료 반응을 나타내었다. 그 후 호흡기 감염증과 빈혈 등이 합병되어 축주의 희망에 의해 안락사를 하였다. 부검할 기회를 얻지 못해 그 이외의 정보는 수집하지 못했다. 이것은 혈소판감소증과 자반증을 나타내고, 면역억제제에 신속한 치료 반응을 나타내었기 때문에 자가면역성혈소판감소성자반병으로 진단하였다. LE-표본의 제작 또는 항핵항체검사를 하기 전에 이미 prednisolone을 투여하기 시작하여 이 질병이 전신성홍반성루프스의 일원으로 발생한 것인지, 독립적으로 발생한 것인지는 확인할 수 없었다.

고 찰

개에 있어서 전신성홍반성루프스는 몇가지의 주증상 중 두가지 이상 또는 한가지의 주증상과 한가지의 부증상이 나타나면서, 항핵항체 양성반응 또는 LE-세포 양성을 나타내면 확진이 가능하다¹. 전신성홍반성루프스에서 나타날 수 있는 주증상은 근·골격계 이상으로써 비미란성의 다발성근염과 다발성관절염, 피부 이상으로써 수포성피부염, 궤양, 홍반, 가피, 삼출, 탈모, 봉와직염, 절창, 백반 및 자가면역성용혈성빈혈, 사구체신염, 혈소판감소성자반병 등이 있다². 부증상으로써는 구강궤양, 심근염, 심낭염, 말초성 림프절병증, 발열, 치매, 발작, 흉막염 등이 있다².

증례 1의 경우 혈소판감소성자반병, 다발성근염, 다

발성관절염을 나타내면서 LE-세포 양성이기 때문에 위의 진단 조건을 만족시켜서 전신성홍반성루프스로 확진하는 것이 가능한 것으로 생각된다. 유증, 분변 및 오줌에 혈액이 섞인 것은 혈소판감소로 인한 출혈성소질인 것으로 판단된다. 또한 출혈성소질과 자반병이 면역억제제의 투여로 소실된 것은 이 증례에서 발생한 혈소판감소증이 자가면역성이라는 사실을 제시하였다. 이 증례는 prednisolone 장기 투여에 의해 의인성Cushing증후군과 steroid hepatopathy가 발생하였는데, prednisolone 장기 투여에 의한 의인성Cushing증후군과 steroid hepatopathy의 발생에 대해서는 잘 알려져있다². 이 환축의 경과를 고찰하면 전형적인 전신성홍반성루프스로써 혈소판감소성자반병을 시초로 발병하여 다발성관절염과 다발성근염의 에피소드가 순차적으로 나타나고 있는 것으로 판단되었다.

증례 2의 경우 LE-세포 양성이었지만, 전신성홍반성루프스로 진단하기 위해 뚜렷한 임상증상이 두가지 이상되어야 하는 조건을 만족시키지 못하기 때문에 현재까지는 전신성홍반성루프스 의증으로 취급하고 있다.

말에서는 혈소판감소증이나 응고결함과 상관 없이 자반증이 나타나는 경우가 많으며, 이것은 모세혈관의 손상에 의한 적혈구의 유수에 기인하는 것으로 추정되고 있다⁶. 그러나 말 이외의 동물에서 자반병은 대부분 혈소판감소증에 의해 발생한다⁶. 혈소판 감소의 원인으로서는 골수에서의 생산 감소, 혈소판의 파괴와 이용율의 증가, 혈소판 분포 이상, 다량의 혈액 유실 등이 있다. 혈소판의 파괴와 이용율의 증가의 원인으로서는 면역매개성, 비면역매개성, 혈소판의 구조적 결함 등이 있다⁵. 증례 3의 경우 면역억제물질 투여에 의해 자반병이 신속한 치료반응을 나타내었기 때문에 자가면역성혈소판감소성출혈성자반병으로 진단하는 것이 합리적일 것으로 생각된다.

결 론

개에 있어서 전신성홍반성루프스 1 예, 전신성홍반성루프스 의증 1 예 및 자가면역성혈소판감소성출혈성자반병 1 예의 발생과 치료 경과에 대해서 보고하였다.

증례 1은 혈소판 감소에 의한 출혈성소질과 자반증이 초기 증상으로 나타났다. 그 후 다발성근염, 다발성관절염이 관찰되고, LE-세포 양성이기 때문에 전신성홍반성루프스로 확진하였다. 이 환축은 면역억제제에 신속한 치료반응을 보였으며, prednisolone의 장기 투



Fig 1. Purpura hemorrhagica (arrow) appeared in the skin of caudoventral abdomen in a dog with thrombocytopenic purpura hemorrhagica (Case 1).

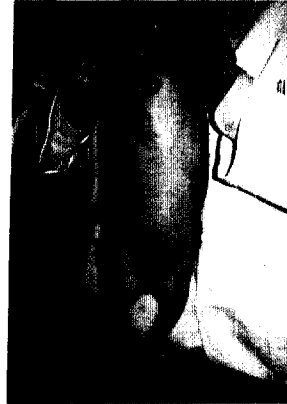


Fig 4. Purpura hemorrhagica disappeared rapidly by administration of prednisolone (Case 1).



Fig 2. Mass indicated between the thumb and the index finger was hematoma (Case 1).



Fig 5. Purpura hemorrhagica (arrow) appeared in the skin of chest (Case 3).



Fig 3. A lupus erythematosus cell (arrow) was demonstrated in a dog with systemic lupus erythematosus (Case 1).



Fig 6. A lupus erythematosus cell (arrow) was demonstrated in a dog which had hematuria and otherwise normal (Case 2). This patient is suspected to have systemic lupus erythematosus.

여에 의한 의인성 Cushing 증후군과 steroid hepatopathy가 합병되었다.

증례 2는 혈뇨증이 주호소이었으며, 요원주가 관찰되었다. 면역억제제의 투여에 의해 증상이 완화되었다. LE-세포 양성이지만 전신성홍반성루프스로 진단하기 위한 조건을 현재까지 충족시키지 못해서 전신성홍반성루프스 의증으로 진단하였다.

증례 3의 경우 울혈성심부전과 자궁축농증으로 인한 난소·자궁적출술을 한 병력을 갖고 있으며, 자반병의 주호소를 나타내었다. 임상병리학적 검사에서 현저한 혈소판감소증을 나타내었다. 면역학적인 검사를 하기 전에 면역억제물질이 투여되었기 때문에 이 자반병이 전신성홍반성루프스의 일원으로 발생했는지, 독립적으로 발생했는지는 진단할 수 없었다. 면역억제제에 의해 자반증이 신속한 치료반응을 나타내었기 때문에 자가면역성혈소판감소성출혈성자반병으로 진단하였다.

참고문헌

1. Dougherty SA, Center SA, Shaw EE, Erb HA. Juvenile-onset polyarthritis syndrome in Akitas. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198: 849-856.
2. Ettinger SJ, Feldman EC: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995: 288, 1549, 2017-2020.
3. Ettinger SJ, Feldman EC: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1989: 2297-2328.
4. Fournel C, Chabanne L, Caux C., et al. Canine systemic lupus erythematosus. K: A study of 75 cases. *Lupus* 1992; 1: 133-139.
5. Jain NC: *Schalm's Veterinary Hematology*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986: 77-79, 472-475, 1027-1029.
6. Jones TC, Hunt RD: *Veterinary Pathology*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983: 1321-1322.
7. Lewis RM. Clinical evaluation of the lupus erythematosus cell phenomenon in dogs. *J Amer Vetr Med Ass* 1965; 147: 939-941.
8. Lewis RM. Autoimmune disease in domestic animals. *Ann NY Acad Sci* 1965; 124: 178-
9. Lewis RM. Canine systemic lupus erythematosus. *Blood* 1965; 25: 143-146.
10. Monestier M, Novick KE, Karam ET, et al. Autoantibodies to histone, DNA and nucleosome antigens in canine systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 37-41.
11. Soulard M, Barque JP, Della VV, Hernandez VD, Masson C, Danon F, Larsen CJ. A novel 43-kDa glycoprotein is detected in the nucleus of mammalian cells by autoantibodies from dogs with autoimmune disorders. *Exp Cell Res* 1991, 193: 59-71.
12. Stone MS, Johnstone IB, Brooks M, et al. Lupus-type "anticoagulant" in a dog with hemolysis and thrombosis. *J Vet Intern Med* 1994; 8: 57-61.
13. Teichner M, Krumbacher K, Doxiadis I, et al. Systemic lupus erythematosus in dogs: association to the major histocompatibility complex class I antigen DLA-A7. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 55: 255-262.
14. Thoren TK, Ryden L. Serum auto antibodies and clinical/pathological features in German shepherd dogs with a lupuslike syndrome. *Acta Vet Scand* 1991, 32: 15-26.