

재발성 호흡기 증상을 동반한 병적 위식도 역류 질환에서 이중 채널 식도내 pH 검사의 의의

조선대학교 의과대학 소아과학교실

최 윤 창 · 문 경 래

Clinical Significance of Dual-probe Esophageal pH Monitoring in Pathological Gastroesophageal Reflux Disease with Recurrent Respiratory Symptoms

Yun Chang Choi, M.D. and Kyung Rye Moon, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Purpose: The aim of this study was to determine clinical significance of dual-probe esophageal pH monitoring and to compare four pH monitoring parameters between proximal and distal esophagus in pathological gastroesophageal reflux disease with recurrent respiratory symptoms.

Methods: Among the thirty-four patients who were performed 24 hr pH monitoring, seventeen patients with pathological distal reflux were classified into two groups: Group I (n : 12) had recurrent respiratory symptoms and Group II (n : 5) hadn't recurrent respiratory symptoms. The ambulatory dual-probe esophageal pH monitoring was performed for 18~24 hr. A pathologic GER was defined when reflux index (percent of the investigation time a pH<4) exceeded the 95th percentile of normal value.

Results: Among the sixteen patients with recurrent respiratory symptoms, twelve patients (75%) have pathological distal reflux. Whereas among the eighteen patients without recurrent respiratory symptom, five patients (28%) have pathological distal reflux. In the Group I, the significant differences between proximal and distal esophageal pH recordings persisted for all parameters, but didn't persist in group II except for longest episode. Comparing esophageal pH four parameters between group I and group II at the proximal esophageal site, all parameters didn't show statistically significant differences.

Conclusion: Regardless of respiratory symptoms, patients with pathological distal reflux didn't show statistically significant differences in the all parameters at the proximal esophageal site. Therefore we may reconsider usefulness of dual probe pH meter in patients with recurrent respiratory symptoms. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 6: 17~23)

Key Words: GERD, Recurrent respiratory symptoms, Dual-probe pH monitoring

접수 : 2003년 3월 8일, 승인 : 2003년 3월 16일

책임저자 : 문경래, 501-717 광주광역시 동구 서석동 588번지, 조선대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 062-220-3052, Fax: 062-227-2904, E-mail: krmoon@mail.chosun.ac.kr

이 논문의 요지는 2002년 제52차 대한소아과학회 추계 학술대회에서 구연됨.

이 연구는 2003학년도 조선대학교 부속병원 선택진료 연구비지원에 의해 연구되었음.

서 론

위식도 역류성 질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)은 위산과 담즙이 식도로 역류되어 다양한 병적인 증상을 동반하는 경우를 말한다. 위식도 역류의 증상으로 우연한 트림에서부터 속 쓰림, 지속적인 구토에 이르기까지 다양하며 만성 기침, 폐렴, 크루프, 천식 등 재발성 호흡기 질환의 원인이 된다¹⁻³. 반면에 만성적으로 기침을 하면 복압이 증가되고 흉곽 내 음압이 증가되며, 식도 하단의 괄약근압이 감소되고 위산의 분비가 증가되어 위식도 역류가 발생할 수 있다.

위식도 역류가 호흡기 증상의 원인이 되는지 만성 호흡기 질환에 의해 위식도 역류가 발생하는지 이들의 원인과 결과관계를 규명하기는 어렵다. 1980년대 초부터 위식도 역류와 재발성 호흡기 증상과의 관련성을 밝히려는 대대적인 연구가 진행되어 왔으며, 그 원인과 결과를 규명하기 위하여 이중 채널 식도 pH 검사를 이용한 많은 연구가 시행되고 있다. Contencin 등⁴은 역류물은 중력, 식도 체부의 운동능력에 영향을 받기 때문에 특히 재발성 호흡기 증상이 있는 위식도 역류 질환 환자에서 식도의 근위부와 원위부에서 동시에 식도 pH 측정검사를 하는 것이 의의가 있다고 주장하였다. 그러나 Orenstein 등⁵은 근위부 식도 pH의 측정은 식도는 하부식도 괄약근과 상부 식도 괄약근 사이에 위치하는 기능적으로 단일기관(single unit)이기 때문에 의의가 없다고 했다. 따라서 저자들은 호흡기 증상이 있는 위식도 역류 환자에서 재발성 호흡기 증상과 위 식도역류와 상호 관계를 알아보고자 24시간 이중 채널 식도 pH 검사를 연구하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1998년 8월부터 2002년 8월까지 조선대학교부속 병원 소아과에 위식도 역류의 증상이 있거나 3주 이상 이상의 만성 기침 등 잦은 호흡기 증상이 있어

식도 pH 검사를 실시한 34명 중 원위부 식도에서 병적인 역류를 보인 17명을 대상으로 하였다.

2. 방법

모든 환자에서 18시간에서 24시간 동안 지속적인 식도 pH검사를 시행하였다. 최소한 검사하기 3일 전에는 검사 결과에 지장을 줄 수 있는 약제(theophylline, cisapride 등)는 투여하지 않았으며 검사기구는 Esophago-gram™ Analysis Module Version 2.0 (synetics)을 사용하여 식도의 두 부위에서 동시에 pH를 측정하였다. 식도 pH 검사 시 환자의 활동을 제한하지 않았으며 보호자에게 기록지를 주어 음식 먹은 시간, 누운 시간, 증상이 발행한 시간, 각 증상의 정도, 취침시간, 구토 등을 기록하도록 했다. 카테타는 two-channel 카테타를 사용하였으며, 두 pH 전극 간격은 신장이 114 cm 이하인 경우는 5 cm, 신장이 114 cm 이상인 경우는 10 cm 인 안티모니 전극을 사용하였다. 정확한 검사를 위하여 모든 전극은 검사 전에 pH 7과 1의 완충용액에서 보정하였다. 환자의 머리가 움직이지 않도록 잘 잡고 pH 전극을 환자의 비인두로 삽입하였다. 원위부 전극의 위치는 Strobel's method⁶ ($5 \text{ cm} + 0.252 \times \text{height in centimeter}$)로 하부식도 괄약근의 위치를 계산한 후 0.87를 곱하여 나온 수치만큼 삽입하였다. 삽입 후에는 즉시 투시검사나 흉부방사선 촬영하여 전극의 위치를 조정하였다⁷. 기준전극은 전 흉골벽에 음영이 생기지 않도록 밀착시켜 부착하였다. 원위부 식도에서 병적 역류를 보인 17명 중에서 호흡기 증상을 동반한 12명을 I군이라고 하고 호흡기 증상을 동반하지 않은 5명을 II군(대조군)라고 분류하였다. 식도 pH 검사 결과는 전체 검사시간 중에서 pH가 4 이하인 기간의 백분율, 총 역류의 횟수, 5분 이상 지속된 역류횟수, 최장 역류시간 등의 항목을 분석하였다^{8,9}. 식도 원위부의 병적 역류 기준은 Vandenplas 등의 연구에서 얻어진 95백분위수 이상의 역류지표(reflux index)를 병적 역류로 정의하였다^{8,9}.

3. 통계 방법

통계방법으로 모든 변수에 대한 평균치와 범위를 계산하였고 분석은 Mann-Whitney u-test와 Wilcoxon 순위검증을 이용하였다.

결 과

1. 대상아의 특성

대상아 34명에서 호흡기 증상이 있는 16명 중 12명(75%), 호흡기 증상이 없는 18명 중 5명(28%)에서 원위부 식도에서 병적 역류를 보였고, 원위부 병적 위 식도역류를 보인 17명에서 잦은 호흡기

증상을 동반한 환자군은 12명(I군)으로 평균 연령은 2.7±4.2세이었고, 호흡기 증상을 동반하지 않은 대조군은 5명(II군)으로 평균 연령은 1.8±3.7이었다. 동반된 호흡기 증상으로는 만성 기침 4명, 반복적인 폐렴 4명, 반복적 크루프 1명, 후두 연하증 2명, 천식 1명 순 이었으며 동반기형으로 선천성 식도 폐쇄 및 식도 기관루와 미끄럼 틈새탈장(sliding hiatal hernia)이 각각 1명씩 있었다(Table 1, 2).

2. I 군에서 원위부와 근위부 식도 pH 검사 결과 비교

pH 4.0 이하인 시간의 백분율, 총 역류횟수, 5분 이상 지속된 역류횟수, 최장 역류시간 등 모든 항목에서 유의한 차이를 보였다(P<0.05)(Table 3). 또한 pH 4.0 이하인 시간의 백분율, 총 역류횟수, 최장 역류시간, 5분 이상 지속된 역류횟수 순으로 높은 상관계수를 보였다(P<0.05)(Table 4).

Table 1. Characteristics of Pathologic Patients Undergoing Dual-probe Esophageal pH Monitoring

| | Group I* (n=12) | Group II* (n=5) |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| Age (yr) | 2.7±4.2 | 1.8±3.7 |
| Presenting symptom | | |
| Chronic cough | 4 | |
| Recurrent pneumonia | 4 | |
| Croup | 1 | |
| Laryngomalasia | 2 | |
| Asthma | 1 | |
| Combined anomaly | 2* | |

*TEF (1), Sliding hernia (1). † Group I: with respiratory Sx, ‡ Group II: without respiratory Sx.

Table 2. Characteristics of the Subjects

| Variable | Pathologic reflux (%) | Pathologic reflux (%) | Total |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Respiratory symptom (+) | 12 (75) | 4 (25) | 16 |
| Respiratory symptom (-) | 5 (28) | 13 (72) | 18 |
| Total | 17 | 17 | 34 |

Table 3. 24 Hour pH-Monitoring at Distal & Proximal Esophageal Sites in Group I Patients (Median & Range)

| | Group I* (n=12) | | p value |
|-----------------------|-----------------|---------------|---------|
| | Distal | Proximal | |
| % Time at pH<4 | 31.8 (10~86) | 21.2 (2.2~95) | 0.000 |
| Episodes (24 hour) | 329.4 (51~712) | 238.3 (5~611) | 0.005 |
| Longer than 5 min | 14.0 (6~24) | 7.5 (0~20) | 0.005 |
| Longest episode (min) | 50.2 (16~149) | 39.2 (3~147) | 0.024 |

*Group I: with respiratory Sx.

Table 4. Correlation Coefficient between Distal & Proximal Esophageal Sites Group I Patients

| | Correlation coefficient* | <i>p</i> value |
|-----------------------|--------------------------|----------------|
| % Time at pH<4 | 0.893 | 0.000 |
| Episodes (24 hour) | 0.825 | 0.000 |
| Longer than 5 min | 0.641 | 0.006 |
| Longest episode (min) | 0.741 | 0.001 |

*Pearson's correlation coefficient.

3. II 군에서 원위부와 근위부 식도 pH 검사 결과 비교

최장 역류시간을 제외하고 pH 4.0 이하인 시간의 백분율, 총 역류횟수, 5분 이상 지속된 역류횟수 등의 항목에서 유의한 차이가 없었다($P>0.1$)(Table 5).

Table 5. 24 Hour pH-Monitoring at Distal & Proximal Esophageal Sites in Group II Patients (Median & Range)

| | Group II* (n=5) | | <i>p</i> value |
|-----------------------|-----------------|---------------|----------------|
| | Distal | Proximal | |
| % Time at pH<4 | 35.0 (10~72) | 19.5 (0.1~60) | 0.112 |
| Episodes (24 hour) | 274.4 (130~460) | 222.2 (3~515) | 0.693 |
| Longer than 5 min | 15.4 (3~37) | 9.4 (0~31) | 0.769 |
| Longest episode (min) | 54.8 (16~160) | 35.6 (1~117) | 0.014 |

*Group II: without respiratory Sx

Table 6. 24 Hour pH-Monitoring at Distal Esophageal Site in Group I and II Patients (Median & Range)

| | Distal | | <i>p</i> value |
|-----------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | Group I* (n=12) | Group II† (n=5) | |
| % Time at pH<4 | 31.8 (10~86) | 35.0 (10~72) | 0.815 |
| Episodes (24 hour) | 329.4 (51~712) | 274.4 (130~460) | 0.566 |
| Longer than 5 min | 14.0 (6~24) | 15.4 (3~37) | 0.795 |
| Longest episode (min) | 50.2 (16~149) | 54.8 (16~160) | 0.847 |

*Group I: with respiratory Sx, † Group II: without respiratory Sx.

Table 7. 24 Hour pH-Monitoring at Proximal Esophageal Site in Group I and Group II Patients (Median & Range)

| | Proximal | | <i>p</i> value |
|-----------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | Group I* (n=12) | Group II† (n=5) | |
| % Time at pH<4 | 21.2 (2.2~95) | 19.5 (0.1~60) | 0.901 |
| Episodes (24 hour) | 238.3 (5~611) | 222.2 (3~515) | 0.889 |
| Longer than 5 min | 7.5 (0~20) | 9.4 (0~31) | 0.682 |
| Longest episode (min) | 39.2 (3~147) | 35.6 (1~117) | 0.886 |

*Group II: with respiratory Sx, † Group II: without respiratory Sx.

4. 원위부 식도에서 I 군과 II 군의 식도 pH 검사 결과 비교

모든 항목에서 유의한 차이가 없었다($P>0.5$) (Table 6).

5. 근위부 식도에서 I 군과 II 군의 식도 pH 검사 결과 비교

모든 항목에서 유의한 차이가 없었다($P>0.5$) (Table 7).

고 찰

위식도 역류 환자에서 근위부 식도 위산 역류가 상 하기도 호흡기 증상에 영향을 주는지는 아직 논란이 많다¹⁰⁾. 만성 호흡기 질환, 천식, 쉼 목소리 등 비전형적인 위식도 역류증상의 병태 생리적 기전으로 역류물의 미세 흡입이 거론되어 왔다¹¹⁾. 재발성 천식, 천명, 쉼 목소리, 흡인성 폐렴 등과 같은 만성 호흡기 증상과 위식도 역류의 원인과 결과(cause and effect)의 관계를 규명하기 위하여 이중 채널 pH meter를 이용한 많은 연구가 시행되고 있다¹²⁾. 위식도 역류의 진단은 자세한 병력 청취 그리고 위식도 조영술, 위식도 신티그래피, 식도 내압검사, 식도내시경검사 및 생검, 초음파검사, 기관지 폐포 세척술, 식도 pH 측정 검사 등 다양한 데^{13~16)}, 그 중 보행성 식도 pH 측정 검사가 가장 예민도와 특이도가 가장 높은 진단 방법이다⁴⁾. 최근 원위부 식도와 인두 하부 혹은 근위부 식도 부위에서 이중 채널 pH 검사를 실시하여 만성 기침 등 식도 외 증상을 더 엄밀히 밝혀내는데 사용되고 있다. 상부 식도 괄약근 바로 하부에 위치하는 근위부 전극을 가진 이중 채널 식도 pH 검사는 후두 증상을 가진 환자들에서 상당한 근위부 식도의 산 노출을 증명하였다^{17~19)}. Dupont 등²⁰⁾은 만성적인 쉼 목소리로 고생하는 17명의 후두경 소견으로 13명(76.4%)에서 성대 결절을 동반한 피열간의 발적 그리고 부종이나 육아종 보였고, 3명(17.6%)에서는 단지 성대결절만 보였고, 1명(5.8%)에서는 정상 소

견 등을 보였으며 비정상소견을 보인 16명 중 13명이 위식도 역류를 보여 만성적인 쉼 목소리는 위식도 역류와 관계 있다고 하였다. Contencin 등²¹⁾은 반복적인 후두기관지염을 앓은 환자에 있어 위인두 역류(Gastropharyngeal reflux)를 검사하여 인두 부에서 pH가 6 이하로 감소하는 시간을 측정하는 것이 의미 있다고 하였다. 보행성 식도 pH 측정 검사에서 역류정도를 정확히 측정하기 위해서는 식도 내 전극의 위치 설정이 아주 중요하다. Clark 등²²⁾은 출생시 식도의 길이는 11 cm 정도이며 매년 0.65 cm씩 늘어나 성인에서는 24~30 cm 정도 된다고 하였다. 어린 소아에서는 식도 내압 검사를 실시하기 어렵기 때문에 대부분 Strobel's method⁶⁾ ($5\text{ cm}+0.252\times\text{height in centimeter}$)를 이용하여 식도에서부터 하부식도 괄약근까지의 길이를 계산한 후에 0.87를 곱하여 나온 수치만큼 삽입하여 원위부 전극의 위치를 설정한다. 본 연구에서도 Clark 등의 측정치와 Strobel's method⁶⁾를 이용하여 식도 길이를 계산 한 후에 pH 전극을 삽입하였다. 보행성 식도 pH 측정 검사에서 얻을 수 있는 지표의 분석과 병적 역류 기준에 대해서는 많은 논란이 있으나 소아에서는 대체로 Vandenplas 등^{8,9)}의 연구결과를 진단기준으로 사용하고 있다. 국내에는 많은 소아를 대상으로 실시한 결과가 아직 없기 때문에 저자들도 Vandenplas 등^{8,9)}의 연구에서 얻어진 95 백분위수 이상의 역류지표(reflux index)를 병적 역류의 기준으로 하였다. 보고자에 따라 위식도 역류의 빈도에 차이가 심하므로 국내의 생리적 위식도 역류의 기준과 병적 위식도 역류기준 설정이 필요 하리라 생각된다. Contencin 등⁴⁾은 역류물은 중력, 식도 체부의 운동능력에 영향을 받기 때문에 특히 재발성 호흡기 증상이 있는 위식도 역류 질환 환자에서 식도의 근위부와 원위부에서 동시에 식도 pH 측정 검사를 하는 것이 의의가 있다고 주장하였다. 그러나 Orenstein 등⁵⁾은 근위부 식도 pH의 측정 은 식도는 하부식도 괄약근과 상부 식도 괄약근 사이에 위치하는 기능적으로 단일기관(single unit)이기 때문에 의의가 없다고 했다.

본 연구에서는 I군에서 원위부 식도는 근위부

식도보다 모든 항목에서 유의 높았지만 II군에서는 최장 역류시간을 제외한 모든 항목들이 유의한 차이가 없었고, 근위부 식도에서 I군과 II군의 모든 항목들이 유의한 차이가 없었다. 결론적으로 재발성 호흡기 증상을 보이는 환자에서 이중채널 식도 pH 검사의 유용성에 대해 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 24시간 이중 채널 식도 pH 검사를 하여 위식도 역류와 호흡기 증상과의 상호 관계를 알아보고 호흡기 증상이 있는 역류 환자에서 원위부와 근위부 식도 pH 측정치를 비교하고자 연구하였다.

방법: 1998년 8월부터 2002년 8월까지 조선대학교병원 소아과에 위식도 역류의 증상이 있거나 3주 이상 이상의 만성 기침 등 잦은 호흡기 증상이 있어 식도 pH 검사를 실시한 34명 중 원위부 식도에서 병적인 역류를 보인 17명을 대상으로 하였다. 병적 역류의 기준은 95백분위수 이상의 역류지표(reflux index)를 병적 역류로 정의하였다.

결과:

1) 대상 34명에서 호흡기 증상이 있는 16명 중 12명(75%), 호흡기 증상이 없는 18명 중 5명(28%)에서 원위부 식도에서 병적 역류를 보였다.

2) I군에서 근위부와 원위부의 역류 지수, 총 역류횟수, 5분 이상 지속된 역류의 횟수, 최장 역류 시간 등 모든 항목들이 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$).

3) II군에서 근위부와 원위부의 최장 역류 시간을 제외한 모든 항목들이 유의한 차이가 없었다($P > 0.1$).

4) 근위부 식도에서 I군과 II군의 모든 항목들이 유의한 차이가 없었다($P > 0.5$).

결론: 원위부 위식도 역류를 보이는 환자에서 호흡기 증상의 유무에 따라 근위부 식도 pH 검사 결과의 모든 항목에서 차이를 보이지 않아 재발성 호흡기 증상을 보이는 환자에서 이중채널 식도 pH 검사의 유용성에 대해 재고가 필요할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma; A possible reflux mechanism. *Ann Allergy* 1978;41:224-6.
- 2) Spaulding HS, Mansfield LE, Stein MR. Further investigation of the association between gastroesophageal reflux and bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:516-21.
- 3) Chernow B, Johnson LF, Janowitz WR. Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1979;24:839-44.
- 4) Contencin P, Narcy P. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:1028-30.
- 5) Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. In: Hyman PE editors. *Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders*. 1st ed. Philadelphia: Academy Professional Information Services Inc. 1994:55-88.
- 6) Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height; Application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979;94:81-4.
- 7) Klauser A, Schindlbeck N, Muller-Lissner S. Esophageal 24-hr pH monitoring; Is prior manometry necessary for correct positioning of the electrodes? *Am J Gastroenterol* 1990;85:1463-7.
- 8) Vandenplas Y, Sacre L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0~15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:220-4.
- 9) Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for SIDS-risk. *Pediatrics* 1991;88:834-40.
- 10) Vijayaratnam V, Lin CH, Simpson P, Tolia V. Lack of significant proximal esophageal acid reflux in infants presenting with respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:231-5.
- 11) Baguck B, Badriul H, Vdemaele K, Troch E, Vandenplas Y. Normal ranges of continuous pH monitoring in the proximal esophagus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:244-247.
- 12) 문경래. 위식도 역류의 최신진전. *소아과* 1988;41:43-9.
- 13) Christie D, Rudd TG. Radionuclide test for gastr-

- esophageal reflux in children. *Pediatr Res* 1978;12:432.
- 14) Mc Clauley RG, Darling DB, Leonidas JC. Gastroesophageal reflux in infants and children: A useful classification and reliable physiologic technique for its demonstration. *Am J Roentgenol* 1979;130:47-50.
- 15) Naik DR, Bolia A, Moore DJ. Comparison of barium swallow and ultrasound in diagnosis of gastroesophageal reflux in children. *Br Med J* 1985;290:1943-5.
- 16) Orenstein SR. An overview of reflux-associated disorders in infants: apnea, laryngospasm, and aspiration. *Am J Med* 2001;111 Suppl 1:60-3.
- 17) Antonio RDL, Concepcion SM, Julio PDL, Carlos T, Manuel DAR. Simultaneous two-level esophageal 24-hour pH monitoring in patients with mild and severe esophagitis does probe position influence results of esophageal monitoring? *Dig Dis Sci* 1995;40:1423-7.
- 18) Richard D, Donald OC. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure; Results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J of Gastroenterol* 1993;88:25-9.
- 19) Judith M, Sondheimer, Gerald MH. Simultaneous pH recordings from multiple esophageal sites in children with and without distal gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:46-51.
- 20) Kalach N, Gumpert L, Contencin P, Dupont C. Dual-probe pH monitoring for the assessment of gastroesophageal reflux in the course of chronic hoarseness in children. *Turk J Pediatr* 2000;42:186-91.
- 21) Contencin P, Narcy P. Gastropharyngeal reflux in infants and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:1028-30.
- 22) Clark JH. Anatomy and physiology of the esophagus. In Wyllie R. and Hyams (eds) *Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis and Management*: Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1988;313-7.
-