

혈관질환 환자의 예방치료에 있어 메소글리칸의 안전성 및 유효성에 관한 시판 후 조사에 대한 연구

김윤희^{1,3} · 정영혜³ · 이화정^{1,2} · 곽혜선^{1,2}

¹이화여자대학교 임상보건과학대학원, ²이화여자대학교 약학대학

³초당약품공업(주)

Post-Marketing Surveillance Study of the Safety and Efficacy of Mesoglycan Prescribed in Primary and Secondary Care of Patients with Vascular Disease

Yoon-Hee Kim^{1,3}, Young-Hye Jung³, Hwajeong Lee^{1,2} and Hye-Sun Gwak^{1,2}

¹Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

²College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

³Cho Dang Pharm. Co., Ltd., Seoul 152-838, Korea

The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of treatment of mesoglycan. This study was conducted between September 2003 and May 2004. A total of 292 patients with vascular disorders including cerebral infarction were enrolled. The patients were administered with 50-100mg of mesoglycan by an oral route everyday for eight weeks. Subjective physicians' assessments of efficacy had ratings of "improvement", "invariability", "exacerbation" and "not being able to assess". An improvement was observed in 241 patients out of 274; 18 patients were rules out. The efficacy rate was influenced statistically significantly by the duration of therapy ($p=0.0392$) and daily mean drug dose ($p<0.0001$). The adverse events were reported in 8 patients (9 cases) out of 292 patients: skin/appendages disorders (0.7%), liver/biliary system disorders (0.7%), cardiovascular system disorders (0.7%), neurologic disorders (0.3%), respiratory disorders (0.3%) and gastrointestinal system disorders (0.3%). There showed no serious adverse events. These results indicate that mesoglycan was well tolerated and effective for the prevention of vascular disorders.

□ **Key words** – Mesoglycan, Post-marketing surveillance, efficacy rate, adverse events

메소글리칸(Mesoglycan)은 황화 다당체 화합물로서 현재 경구, 비경구적 형태로 유럽의 여러 국가에서 혈전의 위험성이 있는 혈관 질환의 치료에 사용되고 있다. 메소글리칸은 소의 대동맥으로부터 추출한 것으로 heparan sulfate 52%, dermatan sulphate 35%, electrophoretically slow moving heparin 8%, chondroitin sulphate 5%의 조성으로 이루어져 있는 천연 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)이다. 주성분인 heparan sulphate와 dermatan sulphate는 anti-thrombin III와 heparin cofactor II의 활성을 증가시켜 factor Xa 및 IIa를 억제하여 항응고 작용을 나타낸다.^{1,2} 또한, 혈관내피세포에서 조직 플라스미노겐 활성인자의 방출을 증가시킴으로써 혈전

용해에 대한 중재작용을 나타낸다. 최근 실시된 연구에 따르면 메소글리칸이 지질단백 분해효소 활성을 증가시킴으로써 순환중성지방, 저밀도지질단백질(LDL, Low Density Lipoprotein) 수치를 감소시키고, 고밀도지질단백질(HDL, High Density Lipoprotein) 수치를 증가시키는 지질 강하효과가 있는 것으로 보고 되었다.³ 그리고 주성분 중 하나인 heparan sulfate는 LDL의 혈관벽 내부침착을 감소시키고 평활근 세포의 확산 및 이동을 억제하는 효과를 가지고 있으며, 적혈구 막의 유동성을 증가시킴으로써 혈류개선효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다.⁴

메소글리칸은 혈액응고만 억제하는 항혈소판제와 달리 이러한 다면적인 효과에 의해 뇌경색 등의 혈관질환의 1차 및 2차 예방치료제로서 매우 효과적인 것으로 보고되고 있다. 뇌경색 2차 예방 효과에 관한 연구에서 뇌경색, 심근경색 등의 재발율이 기존의 항혈소판제와 효과가 비슷하면서, 출혈 유해반응은 매우 적게 나타났으며, 인지능력과 행동능력이

Correspondence to : 곽혜선

이화여자대학교 약학대학임상보건과학대학원
서울특별시 서대문구 대현동 11-1
Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-2851
E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

매우 효과적으로 개선되어진 것으로 보고 되었다.⁵⁾ 메소글리칸은 하지의 허혈로 인해 발생된 치명적이지 않은 간헐성 파행의 일차적 치료 약제로 이용되어지는데, 치료는 근본적으로 죽상경화로 인한 허혈성 합병증의 예방과 보행 능력 향상을 목표로 하며, 실제로 메소글리칸의 투약이 말초동맥 폐쇄증(Peripheral Obstructive Artery Disease)인 환자의 보행 능력을 매우 향상시킨 것으로 보고 되었다.^{6,7)} 이러한 결과는 메소글리칸의 항혈전효과, 혈전용해중재작용, 동맥경화예방효과(지질강화효과, 혈류개선효과, 벽탄력성증가 효과)에 기인하는 것으로 판단된다.

본 연구에서는 이러한 연구결과에 기초해서 혈전질환의 치료를 위하여 메소글리칸을 투여 받은 환자를 대상으로 중대한 유해사례의 발현여부와 발현상황, 유해사례 발생빈도와 그 변동을 파악하고 안전성 및 유효성을 평가하고자 하였다.

연구방법

본 연구는 2003년 9월부터 2004년 5월까지의 조사기간 동안 메소글리칸을 투여 받은 혈관질환 환자를 대상으로 총 14개 의료기관에서 회수된 302명에 대한 사용성적조사표 중 10명(계약체결전 투약 1명, 추적 실패 9명)이 안전성 평가 대상에서 제외되어 292명을 안전성 평가 대상으로 하였으며 유효성 평가대상은 안전성 평가 대상 292명 중 18명(유효성 평가불능 18명)이 유효성 평가대상에서 제외되어 총 274명을 유효성 평가대상으로 하였다.

안전성 조사를 위해 투여 시작일 이후 발견된 모든 유해사례를 메소글리칸 캡슐과의 인과관계에 상관없이 조사하였다. 안전성 평가에는 진료시 발견된 모든 바람직하지 않은 의학적 소견의 변화와 메소글리칸 캡슐 적용과 관련한 유해사례를 포함하도록 하였다. 투여가 종료된 경우 약물의 지연 유해사례에 대한 안전성 평가를 위해 투여 종료일로부터 4일 (반감기 28시간 × 3배)까지 유해사례를 기록하였다.

유효성 평가는 투여 전·후 Fibrinogen, Total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, Triglyceride의 검사치와 환자의 증상, 증후 등을 비교 한 후 이를 의료인들이 종합적으로 판단하여 개선/불변/악화/평가불능의 4단계로 나누어 실시되었다.

안전성 평가예수는 메소글리칸 캡슐을 1회 이상 투여 받고, 안전성에 대해 추적(전화, 추가방문 요청 등) 조사가 완료된 증례를 포함시키는 것을 산정원칙으로 삼으며, 유효성 평가예수 산정원칙은 메소글리칸 캡슐을 최소 8주 이상 투여 받고, 연구자의 판단에 따른 임상적 유효성이 평가된 경우, 단 메소글리칸 체제를 8주 미만으로 투여 받았다 하더라도 연구자에 의한 유효성 평가가 가능한 경우(즉, 개선으로 인한 투여종료, 효과부족으로 인한 투여중단 포함)는 유효성 평가예수에 포함하였다.

안전성 분석은 안전성에 영향을 미친다고 생각되는 요인을

고찰하기 위해 필요에 따라 피험자의 배경인자별, 투여상황별, 병용약물 유무에 따른 유해사례 발현율의 차이에 대한 유의성 검정을 실시하였다. 통계분석방법으로는 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test 등을 이용하며, 자료의 내용과 조사상황 및 유의성 여부에 따라 분석항목을 조정하였다.

유효성 분석항목은 메소글리칸 캡슐 투여 후 연구자의 판단에 따라 평가된 4단계의 유효성 평가항목 중 개선은 유효로, 불변, 악화는 무효로 판정하여 유효율을 구하고(평가불능은 유효성 평가대상에서 제외), 유효율에 영향을 미친다고 생각되는 요인을 범주형 자료분석방법(Chi-square test 또는 Fisher's Exact test) 등을 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

연구결과 및 고찰

조사대상자의 특성

전체 292명의 분석대상자 중 남녀 분포 비율은 남자 48.0%, 여자 52.0%로 조사되었다(Table 1). 피험자의 평균 연령은 61.1 ± 12.6세였으며, 최소 21세부터 최고 88세까지의 환자가 포함되었다. 연령별 분포를 살펴본 결과 50대가 26.7%로 가장 많았고, 60대가 26.0%, 70대 21.2%, 40대 15.4% 순으로 나타났다. 성별에 따른 연령 분포에서 남자는 50대가 33.6%(47/140명), 여자는 60대가 30.9%(47/152명)로 가장 많았고, 피험자의 대부분이 중장년 및 고령층에 분포하였다. 15세를 기준으로 소아군을 분류하여 분석한 결과, 피험자 중 소아는 없었다. 65세를 기준으로 노인군을 분류하여 분석한 결과, 피험자 중 43.8%(128/292명)가 노인군으로 분류되었다. 남자에서 노인군은 30.0%(42/140명), 여자의 경우 56.6%(86/152명)로 여자 노인군 비율이 남자에 비해 더 높게 나타났다. 사용 성적 조사 대상자 중 입산부는 없었다.

피험자의 평균 체중은 62.7 ± 10.4 kg 이었고 피험자의 흡연력은 비흡연자가 62.5%를 차지하였으며, 식이요법을 실시한 대상자는 16.8%정도였다. 피험자의 평균 수축기 혈압은 139.6 ± 19.0 mmHg, 평균 이완기 혈압은 86.2 ± 11.9 mmHg로 조사되었다. 또한 전체 피험자 292명 중 6개월 이상 메소글리칸 캡슐을 복용한 장기사용자는 없었다.

전체 피험자 가운데 기초질환 및 합병증이 있는 피험자수는 66.8%(195/292명)로 종류별로는 순환기계의 질환(161/195명)이 가장 많았고 다음으로 내분비, 영양 및 대사질환과 소화기계의 질환 순으로 나타났다. 전체 피험자 가운데 신장장애를 가진 대상자는 없었으나 간장애를 가진 대상자는 총 대상자 292명중 11명으로 조사되었다. 성별에 따른 분석결과, 간장애를 가진 대상자는 남자에서는 5.7%(8/140명), 여자에서는 2.0%(3/152명)이었다.

메소글리칸 캡슐의 투여기간 동안 병용약물 사용 여부에 대한 조사결과, 전체 조사 대상자 중 병용약물을 투여 받은 피험자는 90.1%로 조사되었으며, 그 중 남자에서의 병용약

Table 1. Patient characteristics

Variable	No	%	Variable	No	%
Gender			Concomitant medication		
Male	140	48.0	Yes	263	90.1
Female	152	52.0	No	29	9.9
Age (year)			Renal dysfunction		
20 - 29	2	0.7	Yes	0	0
30 - 39	10	3.4	No	292	100
40 - 49	45	15.4	Liver dysfunction		
50 - 59	78	26.7	Yes	11	3.8
60 - 69	76	26.0	No	281	96.2
70 - 79	62	21.2	Duration of therapy (day)		
≥80	19	6.5	< 30	7	2.4
Smoking			30-60	45	15.4
Smoker	61	21.0	60-90	163	55.8
Nonsmoker	48	16.5	90-120	65	22.3
Ex-smoker	182	62.5	≥ 120	12	4.1
Diet			Daily mean dose (mg)		
Yes	48	16.8	50	99	33.9
No	238	83.2	50-100	12	4.1
Underlying disease			100	181	62.0
Cardiovascular	161	82.6			
Endocrine, nutrient and metabolic	43	22.1			
Neurologic	4	2.1			
Gastrointestinal	11	5.6			
Respiratory	3	1.5			
Musculoskeletal	1	0.5			
Oculus and ocular appendix	2	1.0			
Neoplastic	1	0.5			
Psychiatric and behavioral	1	0.5			
Hematologic	1	0.5			

물 투여율은 91.4%, 여자에서의 병용약물 투여율은 88.8%이었다.

병용약물을 약효군별로 분류하여 중복집계한 결과, 병용투여군 가운데 칼슘길항제, 항응혈제, 항혈전제, 섬유소 용해제 등이 포함된 심혈관계 및 조혈기계 용제를 병용한 피험자가 78.0%(205/263명)로 병용 투여 피험자 대부분이 이 약효군의 약물을 병용한 것으로 나타났다.

메소글리칸 캡슐 총 투여기간에 대한 분석 결과, 평균 총 투여기간은 73.3±22.7일이었으며, 최소 4일에서 최대 151일까지 투여 받은 것으로 조사되었다. 남자의 평균 총 투여기간은 72.6±23.1일, 여자는 74.0±22.3일로 나타났다. 투여기간별 분포는 60일~90일 미만 투여군이 55.8%로 가장 높았다.

메소글리칸 캡슐 1일 평균 투여량 분석 결과, 피험자의 1일 평균 투여량은 82.1±23.6 mg이었으며, 최소 50.0 mg에서 최대 100.0 mg/일까지 투여받은 것으로 조사되었다. 1일 평균 투여량군별 분포는 100 mg 투여군이 62.0%로 상당부분을 차지하였다.

유해사례 발현상황

본 사용성적조사기간의 안전성 평가대상 292명 중, 유해사례는 8명에서 9건이 보고되어 유해사례 발현율은 2.7%를 나타내었다. 본 사용성적 조사기간 중 발생한 모든 중대한 유해사례(serious adverse events)는 메소글리칸 제제와의 인과관계에 상관 없이 보고하도록 하였으며, 본 사용성적조사기간 동안 보고된 중대한 유해사례는 없었다.

본 연구에서 보고된 유해사례는 총 9건으로 보고된 유해사례를 세부 증상별로 살펴보면, 발진이 2건, aspartate transaminase 상승, alanine transaminase 상승, 심계항진, 부종, 말초성, 소화불량증, 두통, 객혈이 각 1건이었다(Table 2).

Table 3에 제시된 것처럼 성별에 따른 유해사례 발현율을 검토한 결과, 남자가 3.6%, 여자가 2.0%로 남자가 여자보다 유해사례 발현율이 높은 것으로 나타났고 연령대별로는 40대, 50대, 60대, 70대의 순으로 나타났으나 성별이나 연령군별 유해사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다.

흡연력 및 식이요법 유무에 따른 유해사례 발현현황에서는

Table 2. Adverse events reported by 292 patients treated with mesoglycan

Adverse event	No	%
Rash	2	0.7
ALT elevation	1	0.3
AST elevation	1	0.3
Palpitation	1	0.3
Peripheral edema	1	0.3
Dyspepsia	1	0.3
Headache	1	0.3
Hemoptysis	1	0.3

ALT: alanine transaminase, AST: aspartate transaminase

담배를 피우다 금연한 피험자군과 식이요법을 실시하지 않은 군에서 그렇지 않은 대상자군보다 유해사례 발현율이 각각 높게 조사되었으나, 모두 통계학적으로 유의하지 않았다.

한편, 기초질환 및 합병증이 있는 군에서 유해사례 발현율은 그렇지 않은 군에 비해 높았으나 통계학적으로 유의하지 않았고 병용약물 유무에 따른 유해사례 발현현황을 분석한

결과, 병용약물 투여 대상자군(3.0%)에서만 유해사례가 발현되었다.

메소글리칸 캡슐 총 투여기간에 따른 유해사례 발현율에서는 30일 미만 투여군에서만 57.1%(4/7명)로 높은 유해사례 발현율을 나타내었고 나머지군에서는 10% 미만의 낮은 발현율을 나타내어 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.0001$). 이처럼 투여기간이 30일 미만인 투여군에서 유해사례 발현율이 다른 군에 비해 높게 나타난 것은 투여 초기 유해사례의 발현으로 투여를 중단하는 예가 포함된 것으로 사료되나, 전반적인 유해사례 발현 내용을 검토한 결과 유의할 만한 사항은 발견되지 않았다. 한편 메소글리칸 캡슐 1일 평균 투여량에 따른 유해사례 발현율에서는 군간에 통계학적으로 유의성있는 차이를 나타내지 않았다.

조사결과를 검토해본 결과, 전반적으로 유해사례 발현율에 영향을 미치는 특이한 요인은 발견되지 않았으나, 메소글리칸 총 투여기간($p < 0.0001$)만이 통계학적으로 유의한 차이를 나타내었다.

Table 3. Factors associated with the adverse drug events of mesoglycan

Variable	%	p	Variable	%	p
Gender		0.4867	Concomitant medication		1.0000
Male	3.6		Yes	3.0	
Female	2.0		No	0	
Age (year)		0.9195	Liver dysfunction		1.0000
20 - 29	0		Yes	0	
30 - 39	0		No	2.9	
40 - 49	4.4		Duration of therapy (day)		<0.0001
50 - 59	3.9		< 30	57.1	
60 - 69	2.6		30 - 60	4.4	
70 - 79	1.6		60 - 90	0.6	
≥ 80	0		90 - 120	0	
Smoking		0.7630	≥ 120	8.3	
Smoker	1.6		Daily mean dose (mg)		1.0000
Nonsmoker	4.2		50	3.0	
Ex-smoker	2.8		50 - 100	0	
Diet		1.0000	100	2.8	
Yes	2.1				
No	2.5				
Underlying disease		1.0000			
Cardiovascular	2.5				
Endocrine, nutrient and metabolic	7.0				
Neurologic	0				
Gastrointestinal	0				
Respiratory	33.3				
Musculoskeletal	0				
Oculus and ocular appendix	0				
Neoplastic	0				
Psychiatric and behavioral	0				
Hematologic	0				

Table 4. Factors associated with the efficacy of mesoglycan

Variable	%	p	Variable	%	p
Gender		0.4617	Concomitant medication		0.7539
Male	86.5		Yes	87.5	
Female	89.4		No	92.6	
Age (year)		0.4231	Liver dysfunction		0.6148
20 - 29	50.0		Yes	100.0	
30 - 39	90.0		No	87.5	
40 - 49	85.7		Duration of therapy (day)		0.0392
50 - 59	86.7		< 30		
60 - 69	90.1		30 - 60	84.6	
70 - 79	86.2		60 - 90	91.4	
≥ 80	100.0		90 - 120	78.7	
Smoking		0.1224	≥ 120	100.0	
Smoker	82.5		Daily mean dose (mg)		<0.0001
Nonsmoker	95.7		50	90.4	
Ex-smoker	87.7		50 - 100	36.4	
Diet		0.4173	100	89.9	
Yes	91.3				
No	87.0				
Underlying disease		0.0532			
Cardiovascular	89.3				
Endocrine, nutrient and metabolic	92.1				
Neurologic	75.0				
Gastrointestinal	100.0				
Respiratory	0				
Musculoskeletal	100.0				
Oculus and ocular appendix	50.0				
Neoplastic	100.0				
Psychiatric and behavioral	100.0				
Hematologic	100.0				

유효성에 관한 자료

안전성 평가 대상 292명 중 유효성 평가가 평가불능인 18명을 제외하고 274명을 대상으로 유효성 분석을 실시하였다.

본 연구에서는 메소글리칸 캡슐의 유효성 평가를 위해, 의료인들로 하여금 투여 후의 전반적인 유효성 평가를 개선, 불변, 악화로 나누어 평가하도록 하였으며, 그 중 개선은 유효로, 불변, 악화는 무효로 해석하여 분석하였다.

유효성 평가 결과, 전체 유효성 평가 대상자 중 유효로 평가된 피험자는 88.0%(241/274명), 무효로 평가된 연구대상자는 12.0%(33/274명)로, 전체 연구대상자의 대부분이 유효로 평가되었다.

Table 4에 나타난 것처럼 성별에 따른 유효성 분석결과, 남자의 유효율은 86.5%, 여자의 유효율은 89.4%로 조사되었고 연령대별로는 피험자 수가 10명 미만인 소수 대상자군을 제외하고 대부분의 연령대에서 약 86~100%의 유효율을 나타내었다.

흡연력 및 식이요법 유무에 따른 유효율에서는 모든 군에서 82% 이상의 높은 유효율을 나타내었다. 또한 기초질환

및 합병증을 보유한 대상자군의 유효율은 90.7%, 그렇지 않은 대상자군의 유효율은 82.6%로 조사되어 군간 유효율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다. 병용약물에 따른 유효율에서는 병용약물 복용군에서 87.5%, 병용약물 비복용군에서 92.6%의 유효율을 나타냈으며, 통계학적으로 유의하지 않았다.

총 투여기간에 따른 유효율 분석 결과, 120일 이상 100.0%, 60일~90일 미만 91.4%, 30일~60일 미만 84.6%, 90일~120일 미만 78.7% 순으로 조사되었으며, 이러한 투여군별 유효율의 차이는 통계학적으로 유의하였다($p=0.0392$). 1일 평균 투여량에 따른 유효율 분석에서, 50 mg 초과 ~100 mg 미만군에서는 40%(36.4%) 미만의 유효율을 보인 반면 나머지 군에서는 약 90% 이상의 높은 유효율을 보였으며, 이러한 차이는 통계학적으로 유의하였다($p<0.0001$).

조사결과를 검토해본 결과, 전반적으로 유효성에 영향을 미치는 특별한 요인은 발견되지 않았으나, 총 투여기간($p=0.0392$), 1일 평균 투여량($p<0.0001$)의 2가지 요인이 통계

학적으로 유의한 차이를 나타내었다.

결 론

본 연구기간 동안 14개 병원 14명의 의사로부터 총 302명에 대한 조사표가 회수되었다. 회수된 피험자 중 10명이 안전성 평가에서 제외되어 292명을 안전성 평가대상으로 분석하였고, 그 중 18명은 유효성 평가에서 제외되어 274명을 유효성 평가대상으로 분석하였다.

안전성 평가대상 292명 중 유해사례는 8명에서 9건이 보고되어 유해사례 발현율은 2.7%를 나타내었다. 유효성 평가 결과에서는 전체 유효성 평가 대상자 중 유효로 평가된 피험자는 88.0%(241/274명), 무효로 평가된 피험자는 12.0%(33/274명)로 분석되어 메소칸 캡슐이 혈전 위험이 있는 혈관질환 치료에 있어 좋은 효과를 나타내는 것으로 평가할 수 있었다. 결론적으로, 이번 연구에서 안전성 및 유효성에 미치는 특별한 사항이 발견되지 않았다. 그러므로 혈전 위험이 있는 혈관질환 대상자의 치료목적으로 메소글리칸 제제를 투여하는 것은 안전하고 유효한 것으로 사료되었다.

참고문헌

1. Tollefsen DM, Pestka CM, Monafu WJ. The Glycosaminoglycans of the human artery and their changes in atherosclerosis. *J Bio Chem* 1982; 258: 6713-6716.
2. Ofosu FA, Modi GJ, Smith LM, Cerskus AL, Hirsh J, Blajcheman MA. Heparan sulfate and dermatan sulfate inhibit the generation of thrombin activity in plasma by complementary pathways. *Blood* 1984; 64: 742-746.
3. Postiglione A, De Simone B, Rubba P, Lamenza F, Montefusco S, Mastranzo P. Effect of oral mesoglycan on plasma lipoprotein concentration and on lipoprotein lipase activity in primary hyperlipoproteinemia. *Pharmacol Res Commun* 1984; 16: 1-8.
4. Gallagher JT, Lyon M, Steward WP. Structure and function of heparan sulphate proteoglycans. *Biochem J* 1986; 236: 313-325.
5. Forconi S, Battistini N, Guerrini M, Passero S. A randomized, ASA-controlled trial of mesoglycan in secondary prevention after cerebral ischemic events. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 334-341.
6. Nenci GG, Gresele P, Ferrari G, Santoro L, Gianese F. Treatment of intermittent claudication with mesoglycan a placebo-controlled, double-blind study. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1181-1187.
7. Mangoni N, Righi D, Lucente E, Tonarelli AP, Lucarelli F, Borgioli F, Nuzzaci G. Results of our experience in the use of mesoglycan in the therapy of acute and chronic venous diseases of the legs. *Minerva Med* 1986; 77: 1903-8.