

유육종증의 ⁶⁷Gallium 스캔 유형 분석

¹을지대학교 의과대학 핵의학교실, 전북대학교 의학전문대학원 ²핵의학교실, ³사이클로트론연구소, ⁴임상의학연구소

강윤희¹, 임석태^{2,3,4}, 문은하², 김동욱^{2,3,4}, 정환정^{2,3,4}, 손명희^{2,3,4}

Pattern Analysis of ⁶⁷Gallium Scintigraphy in Sarcoidosis

Yun-Hee Kang, M.D.¹, Seok Tae Lim, M.D.^{2,3,4}, Eun-Ha Moon, M.D.², Dong Wook Kim, Ph.D.^{2,3,4}, Hwan-Jeong Jeong, M.D.^{2,3,4}, Myung-Hee Sohn, M.D.^{2,3,4}

¹Department of Nuclear Medicine, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Departments of ²Nuclear Medicine, ³Cyclotron Research Center, and ⁴Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Background: ⁶⁷Ga scintigraphy has been used for years in sarcoidosis for diagnosis and to determine the extent of the disease. The present report is a study of various findings of ⁶⁷Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. **Methods:** Between 1998 and 2007, 16 patients (male : female, 6 : 10; age, 35.9±15.3 years) with histologically proven sarcoidosis underwent clinical evaluation and ⁶⁷Ga scintigraphy. According to the site of involvement, they were divided into subtypes and analyzed.

Results: Sixteen patients with sarcoidosis had involvement of various organs, including lymph nodes (13/16, 81.3%), lung (3/16, 18.8%), muscle (1/16, 6.3%), subcutaneous tissue (1/16, 6.3%), glands (1/16, 6.3%), and bone (1/16, 6.3%). Sites of involved lymph nodes were thorax (12/13, 92.3%), supraclavicular area (5/13, 38.5%), inguinal area (2/13, 15.4%), abdomen (2/13, 15.4%), and pelvis (1/13, 7.7%).

Conclusion: Because sarcoidosis frequently involves multiple organs, ⁶⁷Ga scintigraphy is a useful method in for evaluating the whole body. Nuclear medicine physicians should be familiar with the various findings of gallium uptake in sarcoidosis.

Key Words: Sarcoidosis; Gallium Radioisotopes; Scintigraphy

서 론

유육종증(sarcoidosis)은 원인 불명의 만성 육아종성 면역질환으로 그 발생 빈도는 지역 및 인종에 따라 차이가 있는데 주로 아프리카 미국인과 스웨덴, 덴마크 지역에서 나타난다. 2001년 대한 결핵 및 호흡기학회 주관으로 실시한 전국 실태 조사에 따르면 우리나라의 유육종증의 발생 빈도는 1993년부터 점차 증가하는 추세이다. 임상 증상은 대체로 비특이적이고 피로, 체중 저하, 근육통과 드

물게 발열이 나타날 수 있는데 환자의 반 가량에서 증상이 나타나지 않는다. 유육종증의 진단은 주로 임상적, 방사선학적 소견을 토대로 조직병리학적 검사로 진단하게 되는데 병리학적으로 특징적인 비건락성 유사피 육아종(noncaseating granulomas with epithelioid cells)이 관찰되고 결핵이나 히스토플라스마증(histoplasmosis), 진균 감염과 같은 육아종을 발생시키는 다른 염증성 반응들과의 감별이 필요하다. 혈청 ACE (angiotensin converting enzyme)치가 주로 상승된 소견을 보이고, Kveim test는 이전에 사용되었으나 현재는 더 이상 유육종증에 특이한 검사로 생각되지 않는다. 양측 폐문부 림프절 종대가 가장 흔한 방사선학적 소견이며, 우측 기관 옆 림프절(right paratracheal nodes), 좌측 대동맥 폐동맥 개창 림프절(left aortic-pulmonary window), 기관분지부 림프절(subcarinal nodes)에서도 림프절 종대를 나타낼 수 있고 종종 폐 침윤도 보인다. 그러나 증상을 보이는 환자의 절반 가량

Address for correspondence: Seok Tae Lim, M.D.
Department of Nuclear Medicine, Chonbuk National University Medical School, 634-18, Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-712, Korea
Phone: 82-63-250-1172, Fax: 82-63-255-1172
E-mail: stlim@chonbuk.ac.kr

Received: Feb. 14, 2011

Accepted: May 20, 2011

은 흉부 이외의 병변이 초기 증상으로 나타나는데, 흉부 이외의 병변으로는 피부와 눈이 흔하며 그 외에도 간, 비장, 림프절, 이하선, 중추신경계, 비뇨생식계, 근육과 뼈에도 침범할 수 있다. 이러한 유육종증의 이환된 부위를 나타내는 검사로 컴퓨터 전산화 단층촬영(computed tomography, CT), 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 등이 사용되고 있고, 핵의학적 검사로서 갈륨 스캔(⁶⁷Ga scintigraphy)이 진단 및 경과관찰에 유용한 검사로 보고되고 있다^{1,9}. 이에 저자들은 유육종증을 평가하기 위해 실시한 갈륨 스캔의 여러 증례들을 통해 갈륨이 섭취된 병변을 분석하고 일부 다양한 증례들을 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대상

1998년부터 2008년 11월까지 전북대학교병원에서 유육종증을 검사하기 위해 갈륨 스캔을 시행한 환자 중 조직 검사상 유육종증을 진단받은 환자(남 : 녀, 6 : 10; 나이, 35.9±15.3세)를 대상으로 하여 후향적으로 조사하였다.

2. 갈륨 스캔 촬영

185 MBq (5 mCi)의 gallium-67을 정맥주사한 후 48시간에 중에너지 조준기를 장착한 이중 헤드 감마카메라 (multiSPECT2, Siemens, Forchheim, Germany)를 사용하여 전면과 후면의 전신 평면 영상과 흉부를 중심으로 한 단일 광자방출 전산화 단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT) 영상을 얻었다. 추가적 병변이 관찰될 경우 해당 부위의 SPECT 영상을 추가적으로 시행하였다.

3. 영상 분석

갈륨 스캔 영상의 판독과 분석은 2명의 숙련된 핵의학 의사가 각각 개별적으로 판독한 후 합의된 결과를 최종 분석하였으며, 각각의 영상에서 갈륨 섭취 증가를 보이는 병소를 장기별로 분류하였다. 또한, 국소 CT 영상을 시행한 경우 이를 갈륨 스캔에서의 섭취 증가 병변과 비교하였다.

결 과

림프절(13명)과 폐(3명)에서 채취한 조직을 통한 조직

병리학적 검사에서 유육종증으로 확진된 총 16명의 환자에서 18번의 갈륨 스캔이 시행되었다. 13명의 환자는 진단 목적으로 갈륨 스캔을 1회 실시하였고, 1명의 환자는 진단과 치료 후 추적관찰을 위해 3회 시행하였으며, 2명의 환자는 치료 후 추적관찰을 위해 1회 시행하였다. 갈륨 섭취 증가를 보이는 장기로는 림프절(13/16, 81.3%), 폐(3/16, 18.8%), 근육(1/16, 6.3%), 피하 조직(1/16, 6.3%), 이하선 및 누선(1/16, 6.3%), 뼈(1/16, 6.3%)로 림프절 침범이 가장 많았다. 림프절에서 이상 섭취를 보이는 경우에는 흉부 림프절(12/13, 92.3%), 쇄골상부 림프절(5/13, 38.5%), 서혜부 림프절(2/13, 15.4%), 복부 림프절(2/13, 15.4%), 골반 림프절(1/13, 7.7%)로 흉부 림프절 침범이 가장 많았다(Tables 1, 2). 폐와 흉부 림프절을 포함한 흉곽 부분의 침범은 16명 중에서 13명(81.3%)이었으며, 램

Table 1. ⁶⁷Ga scintigraphy findings in 16 patients with sarcoidosis

No.	Age, yr	Sex	⁶⁷ Ga scintigraphy		
			Purpose	Lesion	LN location
1	67	F	D	LN	Mediastinal
2	31	M	D	LN	Mediastinal
3	47	F	D	LN	Mediastinal
4	53	F	D	LN	Mediastinal
5	66	F	D	LN	Mediastinal
6	27	M	D	LN, gland	Mediastinal
7	33	M	D	LN	Mediastinal, supraclavicular
8	25	M	D	LN	Mediastinal, supraclavicular
9	25	F	D	LN	Mediastinal, supraclavicular
10	43	F	D	LN	Mediastinal, abdominal
11	49	F	D	Lung	
12	27	M	D	LN, lung, subcutaneous tissue	Mediastinal, supraclavicular, inguinal
13	37	F	D	LN	Mediastinal, supraclavicular, inguinal, iliac
14	53	F	F/U	No lesion	
15	25	M	F/U	No lesion	
16	63	F	D	LN	Mediastinal
			F/U	LN, lung, bone, muscle	Mediastinal
			F/U	LN, lung, bone	Mediastinal

LN: lymph node; D: diagnosis; F/U: follow-up.

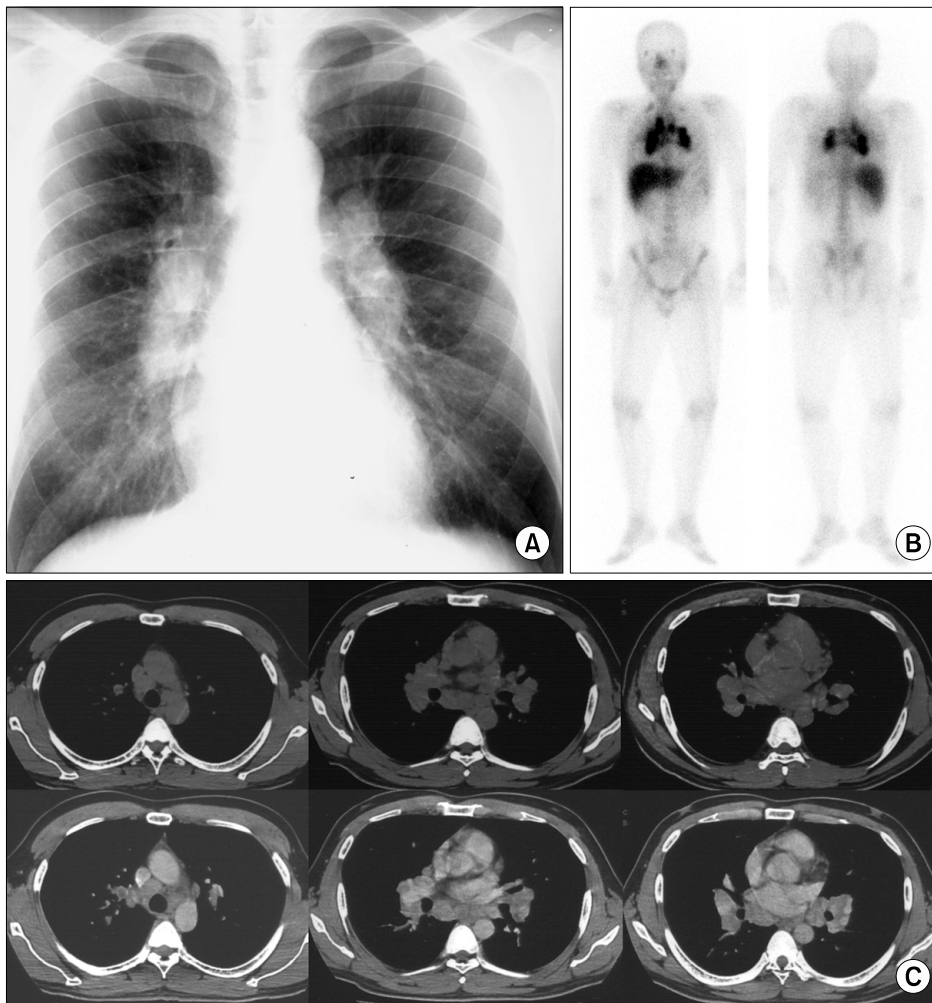


Figure 1. Sarcoidosis in a 32-year-old man with the lambda sign at ⁶⁷Ga imaging. (A) A Chest radiograph shows both hilar enlargement. (B) Whole body ⁶⁷Ga imaging shows increased tracer uptake in bilateral hilar and right paratracheal (lambda sign) and bilateral supraclavicular lymph nodes. (C) CT images (upper, pre-enhancement; lower, post-enhancement) show multiple mediastinal lymphadenopathies with lower attenuation and mild enhancement. CT: computed tomography.

Table 2. Prevalence and distributions of involving site in patients with sarcoidosis on ⁶⁷Ga scintigraphy

Organ	No.	%	Site
Lymph node	13	81.3	Mediastinal; 12 Supraclavicular (B; 1, R; 3, L; 1) Paraortic; 1 Porta hepatis; 1 Inguinal; 2 Iliac; 1
Lung	3	18.8	B; 3
Muscle and subcutaneous tissue	1	6.3	Muscle; 1, Subcutaneous tissue; 1
Gland	1	6.3	Parotid and lacrimal gland
Bone	1	6.3	Skull; 1

B: both; R: right; L: left.

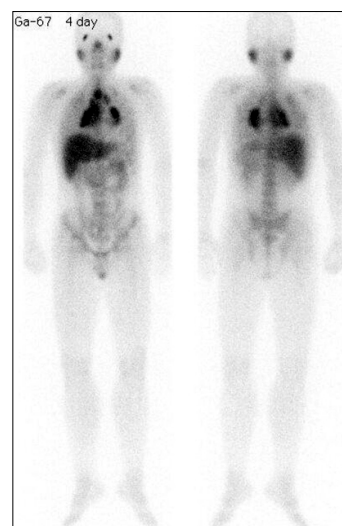


Figure 2. Sarcoidosis in a 27-year-old man with acute uveitis. Whole body ⁶⁷Ga imaging shows lambda sign and focal uptake of tracer in the nasopharynx, parotid gland and lacrimal gland (panda sign).

다 징후(lamda sign)를 보인 경우는 6명(37.5%), 판다 징후(panda sign)를 보인 경우는 1명(6.3%)이었다.

유육종증 환자의 갈륨 스캔에서 특징적인 양상은 우측 기관 옆 림프절과 양측 폐문부 림프절에 갈륨 섭취를 보이는 람다 징후와 양측 눈물샘, 이하선과 코 인두에 갈륨 섭취를 보이는 판다 징후이다. 하지만 그 외 다른 여러 장기를 침범하기도 하며 이 중 흉부 이외의 림프절, 근육, 뼈, 피하조직으로의 침범을 보인 비특이적인 유형들을 다

음과 같이 보고하는 바이다.

1. 유형 1: 람다 징후를 보인 경우

환자는 32세 남자로 흉부 불쾌감으로 타 병원에서 진료 받던 중 흉부 X-선 검사에서 이상소견을 보여 정밀검사를 위해 내원하였다. 내원 당시 흉부 X-선과 CT 검사에서 양측 폐문부 림프절 종대를 보였다. 기관지 폐포 세척 검사에서는 림프구 42%, 호산구 1% 대식세포 57%였다. CT를

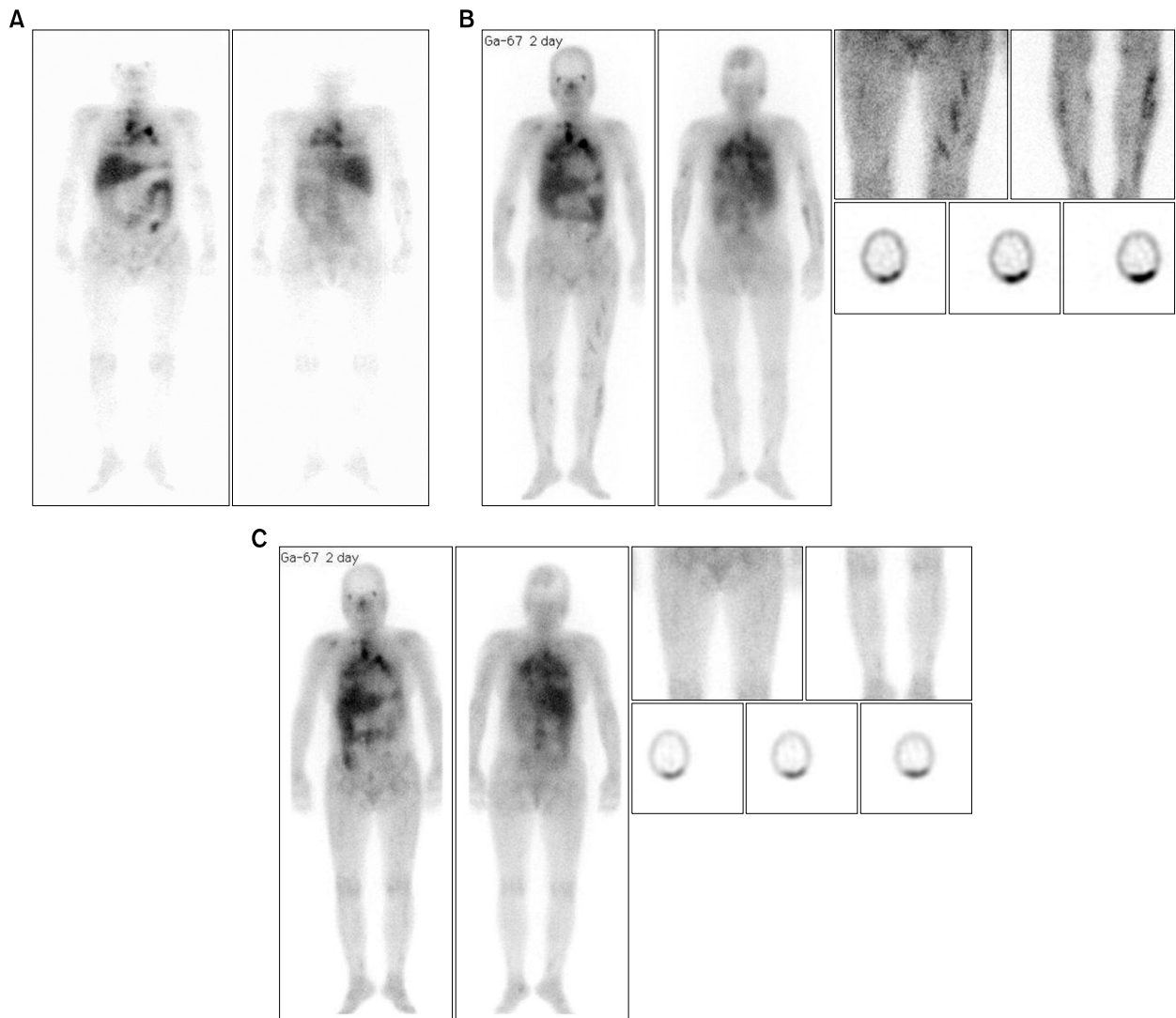


Figure 3. Sarcoidosis in a 59-year-old woman with involving lung, muscle and bones. (A) Whole body ⁶⁷Ga imaging showed increased tracer uptake in multiple mediastinal lymph nodes. (B) Two years later, repeat ⁶⁷Ga imaging (planar whole body and lower extremities imaging, SPECT scan for head) showed decreased uptake in multiple mediastinal lymph nodes compared with previous scan. However, new lesions were shown at both lung, lower extremities and skull. (C) The patient was treated with low-dose oral glucocorticoid. Six months later, repeat ⁶⁷Ga imaging showed improvement.

이용한 폐문부 림프절 조직 검사와 종격 내시경술을 통한 우측 기관 옆 림프절 조직 검사에서 만성 육아종성 염증을 보이는 유육종증을 진단할 수 있었다. 유육종증의 침범 부위를 평가하기 위한 갈륨 스캔에서 우측 기관 옆 림프절과 양측 폐문부 림프절에 갈륨 섭취를 보였고 이는 람다 기호(λ)의 모양과 비슷하여 '람다 징후'라고 한다. 그 외에도 양측 쇄골상부 림프절 침범으로 인한 갈륨 섭취도 관찰할 수 있었다(Figure 1).

2. 유형 2: 판다 징후를 보인 경우

환자는 27세 남자로 급성 포도막염으로 안과 치료 중 흉부 X선 검사에서 양측 폐문부 림프절 종대를 보여 정밀 검사를 위해 본원 내과에 내원하였다. 종격 내시경술을 통해 기관 옆 림프절 조직 검사를 시행하였고 유육종증으로 진단되었다. 갈륨 스캔에서 양측 눈물샘, 이하선과 코 인두에 갈륨 섭취를 보였고 이는 판다 곰의 얼굴과 비슷한 형태를 보여 '판다 징후'라고 한다. 그 외에도 종격동 림프절 종대를 보이고 있었다(Figure 2).

3. 유형 3: 폐, 근육, 뼈에서 섭취 증가를 보이는 경우

기침을 주소로 타 병원에서 흉부 CT를 실시한 59세 여자환자에서 종격동에 다발성 림프절 종대가 관찰되었다. 종격동 림프절에서 종격 내시경술을 이용한 조직 검사를 시행하였고 유육종증으로 진단받았다. 당시에 시행한 갈륨 스캔에서 CT상 보였던 동일 부위의 림프절들에 갈륨 섭취 증가 소견을 보였고 그 외 부위에서는 비정상적인 섭취 병소는 나타나지 않았다(Figure 3A). 2년 후 시행한 고해상 전산화 단층촬영(high resolution computed tomography, HRCT)에서 양측 폐에 유육종증에 의한 결절

성 병변들이 산재되어 있었고, 갈륨 스캔에서도 이전에 비해 종격동 림프절들에 섭취 정도는 감소되었으나 양측 폐와 두개골, 팔, 다리의 근육으로 생각되는 부위에 새로운 섭취 증가 병소가 나타났다(Figure 3B). 다시 6개월 후 실시한 갈륨 스캔에서 전반적인 섭취강도는 호전되어 있는 양상이었다(Figure 3C).

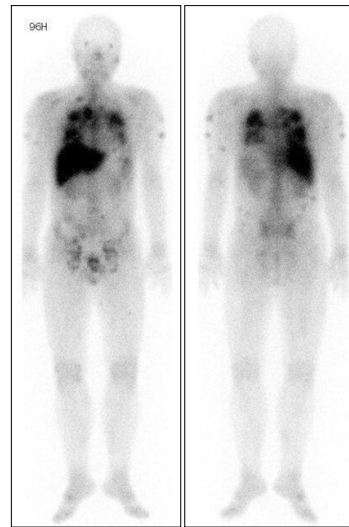


Figure 4. Sarcoidosis in a 28-year-old man with involving lung, subcutaneous tissue, and pelvic lymph nodes. Whole body ⁶⁷Ga imaging shows increased tracer uptake in both lung and both inguinal lymph nodes. Multiple subcutaneous activities are also identified in upper extremities, abdomen and back.

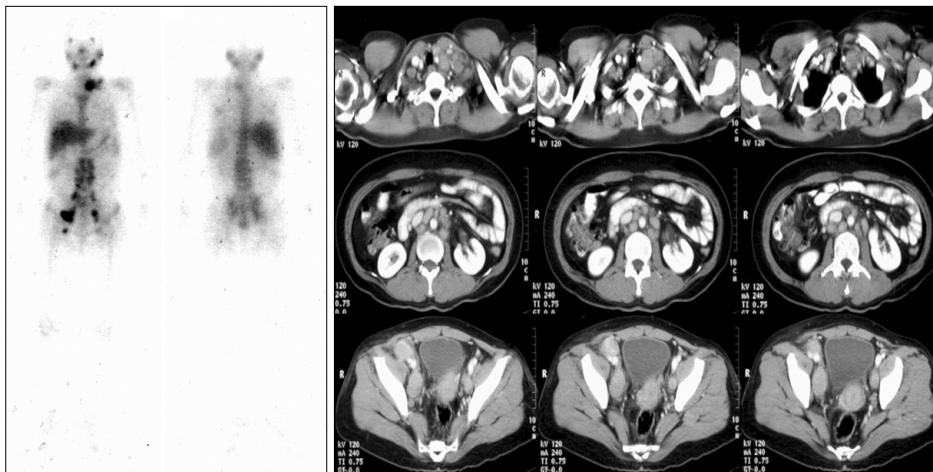


Figure 5. Sarcoidosis in a 37-year-old woman with involving multiple lymph nodes. Whole body ⁶⁷Ga imaging shows increased tracer uptake in left supraclavicular, paraaortic, iliac, and inguinal areas corresponding to enlarge lymph nodes on enhanced CT images. CT: computed tomography.

4. 유형 4: 폐, 피하 조직, 골반부 림프절에서 이상 섭취를 보이는 경우

28세 남자 환자로 기침과 가래를 주소로 시행한 HRCT에서 양측 폐에 결절과 경화성 병변들이 산재되어 있는 소견을 보였다. CT를 이용한 폐조직 검사에서 유육종증이 진단되었고 갈륨 스캔에서 같은 부위로 생각되는 폐에 섭취 증가 병소를 확인할 수 있었다, 뿐만 아니라 이 환자에서 팔, 복부, 등의 피하조직과 양측 서혜부 림프절(inguinal nodes)들에도 섭취 증가 병소들이 보여 다발성 유육종증의 침범을 발견할 수 있었다(Figure 4).

5. 유형 5: 경부, 복부와 골반부 림프절에서 섭취 증가를 보이는 경우

37세 여자 환자로 하복부 통증을 주소로 시행한 복부 CT에서 복부 대동맥을 따라 주변으로 대동맥주위 림프절(paraaortic nodes), 장골 림프절(iliac nodes), 서혜부 림프절들의 종대 소견을 보였고, 서혜부 림프절의 조직 검사에서 유육종증을 진단받았다. 이어서 시행한 흉부 CT에서 좌측 쇄골상부 림프절의 종대를 보였다. 이후 갈륨 스캔에서도 이전 CT에서 보였던 림프절들의 위치에 갈륨 섭취 증가 소견이 나타났다(Figure 5).

고 찰

대한결핵 및 호흡기학회의 2001년 유육종증 전국 실태 조사보고에 따르면, 1993년부터 1999년까지 총 361명의 환자를 수집하고 이들의 장기별 침범 빈도를 분석한 결과 흉곽 병변이 87.9%로 가장 높았고, 눈이 14.4%, 말초 림프절 종대가 13.0%, 골관절이 11예, 신경계 및 간이 각 4예, 심장 2예, 신장이 1예였다. 본원에서 확진된 환자의 경우와 비교 시 흉곽 병변(81.3%)은 비슷한 빈도를 보였으나 흉곽 외 병변에 있어서는 신경계, 간, 심장, 신장 등에서 전국 조사가 더 높은 빈도를 나타내었다.

유육종증의 원인은 분명치 않으나 이처럼 다양한 장기를 침범하여 임상적 형태, 자연경과, 예후에 있어서 매우 다양한 범위를 보인다. 급성형의 결절성 홍반(erythema nodosum)이나 증상이 없는 양측 폐문부 림프절 종대 환자의 경우 보통 자연치유되는 경과를 보이나, 만성형으로 서서히 발생하면서 특히 폐나 흉부 이외의 병변이 다발성으로 나타날 경우에는 진행성의 섬유화로 발전할 수 있다¹. 이처럼 유육종증의 발병기간과 침범 정도가 경과와 예후

에 연관이 있을 것으로 생각되고 따라서 여러 검사를 통해 이환된 장기와 범위의 적절한 평가가 병의 진단 뿐 아니라 치료계획에도 중요한 역할을 한다.

갈륨 스캔에서 갈륨의 섭취기전은 확실치 않지만 밝혀지지 않았지만 병변으로의 혈류, 혈액 관류 및 증가된 모세혈관의 투과성, lactoferrin, ferritin과 같은 갈륨 결합 단백질, 병변에 침윤되어 있는 염증세포 같은 여러 가지 요인에 의해 좌우된다고 한다^{10,11}. 유육종증 같은 염증성 병소나 종양에 갈륨 섭취 증가를 보이는데 유육종증에서 갈륨 스캔의 진단 예민도는 73~97%로 비교적 높고 전신을 촬영하기 때문에 병변의 침범부위를 찾는 데 유용하다. 또한 치료에 대한 평가와 활동성 여부의 평가에도 유용한 검사로 보고되고 있다^{2,5,7,12}. Gupfa 등⁶은 갈륨 스캔상 양성을 보인 경우 모두 활동성이라고 평가하긴 어렵지만 정상 소견을 보인 경우 87%에서 비활동성을 확인하였다고 하였고, Johnson 등⁵도 갈륨 스캔이 폐 유육종증의 활동성을 평가하는데 유용하다고 보고하였다. 폐 유육종증의 경우 갈륨 스캔이 정상인 경우 2년 후 병의 활동성이 나빠질 가능성이 적다는 Baughman 등¹²의 보고도 있었다.

저자들의 경우도 유형 3의 환자를 통해 진단 당시 갈륨 스캔에서 종격동 림프절에서만 보였던 병변이 2년 후 촬영한 갈륨 스캔에서 두개골과 폐로 악화되었음을 확인하였고 이는 다른 장기로의 침범과 병의 경과를 관찰하는데 전신을 촬영하면서 활동성을 평가할 수 있는 갈륨 스캔이 유용하게 사용된 경우라고 할 수 있겠다.

최근에는 Fluoro-2-deoxyglucose (FDG)를 이용한 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 또는 PET/CT가 유육종증을 진단하는데 이용되고 있으나 유용성에 대한 보고는 거의 없는 실정이다. Braun 등¹³의 보고에 의하면 조직 검사에서 확진된 유육종증 병변에 대해 PET/CT가 78%의 민감도를 보였으며 이는 일부 환자에서 같이 시행된 갈륨 스캔의 민감도보다 높았다고 보고하였다. 또한 Nishiyama 등¹⁴에 의하면 폐병변에 있어서 갈륨 스캔과 비슷한 정도로 진단할 수 있으며 폐 이외의 병변에서는 FDG PET이 더 높은 정확성을 가지고 유육종증을 평가할 수 있다고 보고하고 있다. 따라서 유육종증에 대한 PET 또는 PET/CT의 성과는 앞으로 더 많은 연구들을 통해 임상적 유용성이 평가될 것으로 기대된다.

결론적으로 비특이적인 증상을 보이는 유육종증을 진단하는데 있어서 갈륨 스캔은 전신을 평가하여 이환된 부위를 찾고 치료에 대한 반응이나 활동성 여부를 평가하는데 있어서 유용한 검사로 생각된다. 하지만 갈륨 스캔에

서 특징적인 양상인 람다 징후와 판다 징후를 포함해 근육, 뼈, 피하 조직 같은 다양한 장기들에도 침범하여 갈륨 섭취 증가 소견을 보일 수 있으므로 판독의들은 갈륨 스캔에서 다양한 유형의 섭취에 대하여 숙지해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004;24:87-104.
2. Yi GW, Koh EM, Chung JK, Lee MC, Shim YS, Koh CS. Three cases of sarcoidosis evaluated by ⁶⁷Ga scintigraphy. *Korean J Nucl Med* 1988;22:93-6.
3. Sulavik SB, Spencer RP, Weed DA, Shapiro HR, Shiue ST, Castriotta RJ. Recognition of distinctive patterns of gallium-67 distribution in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1990;31:1909-14.
4. Britt AR, Francis IR, Glazer GM, Ellis JH. Sarcoidosis: abdominal manifestations at CT. *Radiology* 1991;178:91-4.
5. Johnson DG, Johnson SM, Harris CC, Piantadosi CA, Blinder RA, Coleman RE. Ga-67 uptake in the lung in sarcoidosis. *Radiology* 1984;150:551-5.
6. Gupta RG, Bekerman C, Sicilian L, Oparil S, Pinsky SM, Szidon JP. Gallium 67 citrate scanning and serum angiotensin converting enzyme levels in sarcoidosis. *Radiology* 1982;144:895-9.
7. Sohn HS, Kim EN. A case of muscular sarcoidosis diagnosed by Gallium-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Korean J Nucl Med* 1999;33:543-8.
8. Moore SL, Teirstein AE. Musculoskeletal sarcoidosis: spectrum of appearances at MR imaging. *Radiographics* 2003;23:1389-99.
9. Henry DA, Kiser PE, Scheer CE, Cho SR, Tisnado J. Multiple imaging evaluation of sarcoidosis. *Radiographics* 1986;6:75-95.
10. Kim MJ, Yoo HS, Lee JT, Suh JH, Park CY, Lee DY. ⁶⁷Ga of primary hepatocellular carcinoma: correlation with angiography. *Korean J Nucl Med* 1989;23:27-34.
11. Tsan MF, Scheffel U. Mechanism of gallium-67 accumulation in tumors. *J Nucl Med* 1986;27:1215-9.
12. Baughman RP, Shipley R, Eisentrout CE. Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis. *Lung* 1987;165:371-7.
13. Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A. ¹⁸F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1537-43.
14. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Takinami H, Iwado Y, Satoh K, et al. Comparative evaluation of ¹⁸F-FDG PET and ⁶⁷Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med* 2006;47:1571-6.