

7세 연골 무형성증 남아에서 진단된 중증 폐쇄성 수면 무호흡증 1례

Severe Obstructive Sleep Apnea in a 7-Year-Boy with Achondroplasia : A Case Report

황정주 · 서주희

Jeongju Hwang, Ju-Hee Seo

■ ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep-related breathing disorder in which narrowing and obstruction of the upper airway lead to frequent arousal and decreased arterial oxygenation during sleep. OSA is more common in children with genetic disorders like achondroplasia compared to children without genetic disorders. Achondroplasia is genetic disorder characterized by hypoplasia of the facial bone and skull base with foramen magnum stenosis, resulting in exceedingly high frequency of OSA. The authors present a case of a patient with achondroplasia diagnosed with severe OSA through polysomnography after adenectomy showed little therapeutic effect and who was treated with continuous positive airway pressure. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2020 ; 27(2) : 77-81**

Key words: Achondroplasia · Continuous positive airway pressure · Obstructive sleep apnea · Polysomnography.

서 론

폐쇄 수면 무호흡증(Obstructive sleep apnea, OSA)은 수면 시 상기도를 통한 공기 흐름의 장애로 인해 잦은 각성과 혈중 산소포화도의 저하가 반복적으로 나타나는 수면호흡 장애로 정상 소아에서 4~11% 정도의 유병률을 보인다(Ahn 등 2020). 소아기 시기의 폐쇄 수면 무호흡증은 구강호흡, 주간졸림, 야뇨증, 두통, 집중력장애 등 일반적인 증상 뿐만 아니라 성장장애 및 사춘기 지연, 학습장애, 과잉행동, 질식, 뇌손상 등 심각한 증상을 초래할 수 있어 조기 발견 및 치료가 중요하다.

정상 소아 뿐만 아니라 상기도 및 얼굴 형태에 영향을 줄 수 있는 유전적 질환(연골 무형성증, 다운증후군, Prader-Willi 증후군, Ehlers-Danlos 증후군, Pierre Robin 증후군, Ellis-van Creveld 증후군, 겸상적혈구질환, Noonan 증후

Received: July 14, 2020 / Revised: October 26, 2020

Accepted: November 5, 2020

단국대학교 의과대학 단국대학교병원 소아청소년과
Department of Pediatrics, Dankook University Hospital, Dankook
University College of Medicine, Cheonan, Korea

Corresponding author: Ju-Hee Seo, Department of Pediatrics,
Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine,
201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: 041) 550-6169, Fax: 041) 550-7059
E-mail: jhseo@dkuh.co.kr

군 등)을 지닌 소아에서는 수면호흡장애에 더 취약할 수 있다(Afsharpaiman 등 2011). 연골 무형성증(Achondroplasia)은 염색체 4번의 단원에 위치하는 섬유아세포 성장인자 수용체 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) 유전자의 이형접합 변이에 의해 발생하는 유전성 근골격계 질환으로 몸통에 비해 더 짧은 사지를 가지는 불균형 왜소증을 보이고 대두증과 튀어나온 이마, 납작한 콧등과 같은 특징적인 모습을 갖는 질환으로 25,000~30,000중 1명의 빈도로 발생한다고 추정되고 있다(Aviezer 등 2003 ; Blechner 등 2016). 미국 소아과학회(The American Academy of Pediatrics)의 가이드라인에 따르면 연골 무형성증과 같은 수면 장애의 고위험군의 어린이들은 조기 관찰 및 치료를 추천한다(Julliard 등 2012).

저자들은 연골 무형성증 환자에서 수면 무호흡 증상에 대해 수면 다원 검사를 시행하여 중증 폐쇄성 수면 무호흡 증 진단 및 치료하였던 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환아는 재태 주수 38주, 2.68 kg 정상 출생하여 1세에 연

골 무형성증으로 진단되었다. 환아는 4세에 수면 중 질식사
고로 타원에서 소생술 시행한 후 수면 다원 검사에서 폐쇄
수면 무호흡 진단 받았다. 이후 본원에서 반복되는 중이염
및 수면 무호흡증으로 이비인후과에서 아데노이드제거술
및 고막 환기관 삽입술 시행 받았다.

이후에도 반복되는 중이염으로 환기관 삽입 수술을 위
해 이비인후과로 입원하였다가 리노바이러스 및 호흡기세
포융합바이러스 폐렴으로 소아청소년과로 전과되었다. 신체
계측에서 키 97.8 cm (< 3백분위수), 체중 21.8 kg (25~50 백
분위수), 두위 54.5 cm, 체질량지수 22.79로 연골 무형성증
으로 인한 키 성장 지연과 정상 체중을 나타냈다. 목 시진 시
편도 비대 좌측 2단계, 우측 3단계(Brodsky grade기준)로
확인되었으며, 1차례 아데노이드 절제술을 시행받았음에도
경부 측면 엑스선 검사에서도 아데노이드 비대 음영 확인
되었다.

환아는 바이러스 폐렴 치료를 시행하였고, 폐렴 호전 후
각성시에는 정상 산소포화도를 보였으나 수면시에는 코골
이와 함께 산소포화도가 74%까지 감소하는 모습 보였고, 구
인두기도기(oropharyngeal airway)를 삽입 후 수면 시 산소
포화도 저하가 좀 더 호전되는 소견을 보였다. 연골 무형성
증에서 보일 수 있는 두개골 및 뇌 이상 여부를 확인하기 위
해 뇌 자기공명영상을 촬영하였고, 대후두공(foramen mag-
num) 및 경관(cervical spinal canal)의 협착 소견과 경증의
뇌실확장증 소견을 보였으나 척수 압박이나 뇌압 상승 소견

은 보이지 않았다(Figure 1). 이후 수면 호흡장애 진단을 위
해 수면 다원 검사를 시행하였다(Table 1, Figure 2). 검사
결과 총 478분의 수면 시간동안 160회의 각성이 확인되었다.
각성 지수(시간 당 각성회수)는 20.4로 확인되며, 이 중 호흡
에 의한 각성(Respiratory arousal)이 18.8로 가장 높았다. 폐
쇄성 무호흡은 검사 중 총 62회였고, 렘(Rapid eye move-
ment, REM) 수면 중 8회, 비렘(Non rapid eye movement,
NREM) 수면 중 54회 발생하여 폐쇄성 무호흡 지수는 7.9로
측정되었다. 저호흡은 총 368회(렘수면 중 92회, 비렘수면
중 276회) 발생하여 저호흡 지수는 46.9로 측정되었다. 수

Table 1. Sleep summary of polysomnography

PSG parameter	Diagnostic	CPAP PSG
	PSG	(pressure : 7 cm H ₂ O)
Total sleep time (min)	478	371.5
Sleep latency (min)	16	43
Sleep efficiency (%)	96	82.8
REM latency (min)	165.5	174
Apnea-Hypopnea index (/h)	55.4	1.1
Apnea index (/h)	8.5	
Hypopnea index (/h)	46.9	
supine AHI	105.7	
lateral AHI	54.4	
Arousal index (/h)	20.4	4.3
Lowest saturation	73	94

AHI : apnea-hypopnea index, CPAP : continuous positive air-
way pressure, EM : rapid eye movement, RPSG : polysomnog-
raphy

78

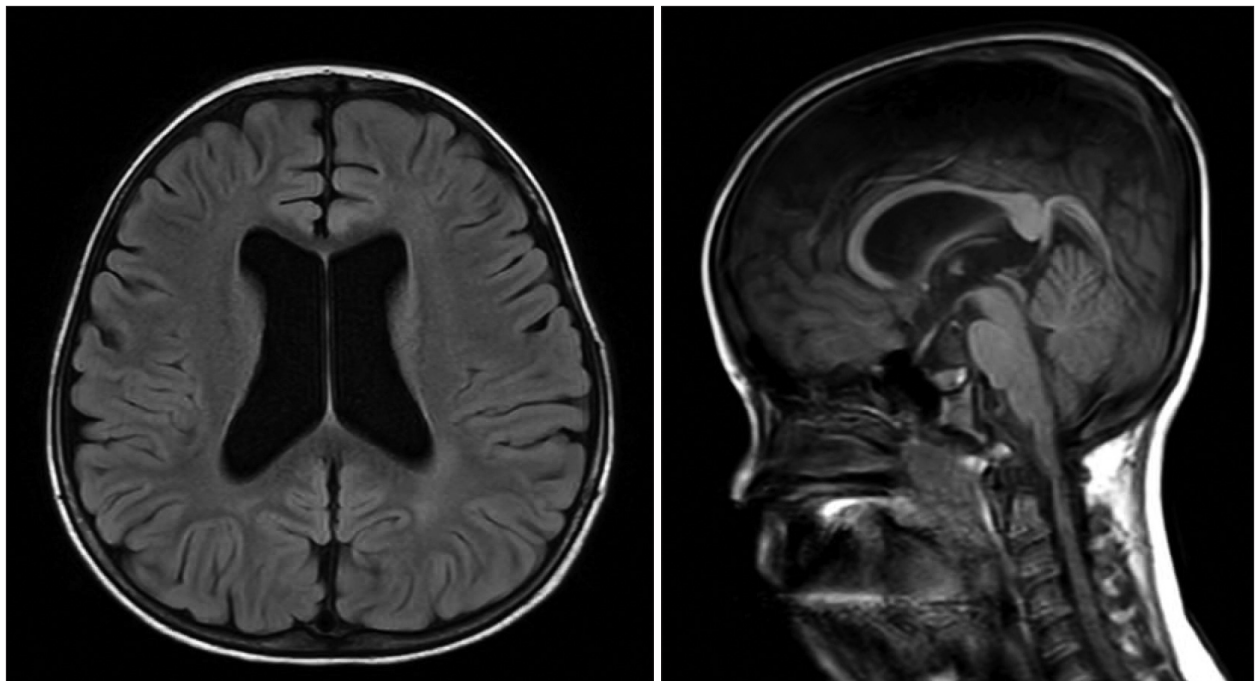


Figure 1. Brain MRI presented features of achondroplasia, which was mild ventriculomegaly and stenosis of cervical spinal canal.

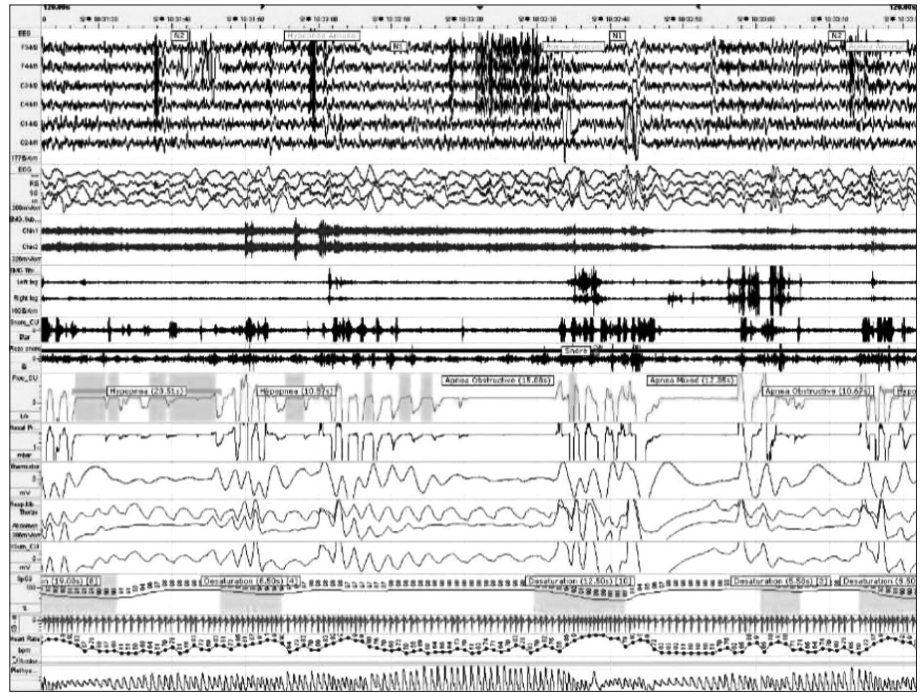


Figure 2. The result of polysomnography before the patient was treated with CPAP. There are frequent sleep apnea and hypopnea events.

면 중 심한 코골이를 보였으며, 총 수면 검사 시간 동안 4차례의 중추성 무호흡이 동반되었고, 호흡에 대한 노력으로 인한 각성(Respiratory effort related arousal, RERA)은 없었다. 이에 무호흡-저호흡지수(Apnea-Hypopnea index, AHI) 및 호흡장애 지수(Respiratory disturbance index, RDI)는 55.4로, 주로 양와위(supine position)에서 증상을 나타냈다. 무호흡 및 저호흡의 최대 지속 시간은 27초였으며, 산소포화도는 최저 73%까지 저하되는 모습을 보였다. 수면 다원 검사 결과에 따라 환아는 폐쇄성 수면 무호흡으로 진단되어 이에 대한 치료 위해 지속적 상기도 양압기를 적용하기로 하였다.

2주 뒤 환아는 입원하여 양압기 착용을 위한 두 번째 수면 다원검사를 시행하였다. 검사 시간동안 양와위 위치로만 수면자세를 유지하였으며, 비강 마스크를 사용하여 양압 호흡기 압력을 4~7 cm H₂O내에서 조절하며 검사를 진행하였다. 검사 중 수면 잠복기(Sleep latency)는 43분이었으며, 렘수면 잠복기는 174분이었다. 수면 효율(Sleep efficiency)은 82.8%로 평가되었으며 수면 구조(Sleep structure)에서 렘수면이 다소 감소된 모습을 보였다. 비강마스크를 통한 양압 호흡기 압력을 7 cm H₂O로 적용하였을 때 환아는 코골이 동반되지 않으며, 호흡장애 지수는 1.1/hr로 감소하여 가정에서 지속적 상기도 양압기 착용하기로 하였다. 이후 환아는 퇴원하여 가정에서 양압 호흡기 압력 7 cm H₂O로 적용하며 외래 추적관찰 하였다. 압력 7 cm H₂O 유지 시, 환아 고압으로 인해 수면 시 힘들어하는 모습을 보여 6 cm H₂O

로 압력을 낮추어 유지하였고, 코골이 및 무호흡이 많이 줄어들어 수면의 질 개선을 보였다.

고 찰

연골 무형성증을 가진 소아는 흔히 보이는 아데노이드 및 편도 비대 뿐만 아니라 하악골의 위치, 하악의 평면각도 증가 및 얼굴 길이의 증가, 튀어나온 이마, 납작한 콧등 등 정상 소아와 다른 얼굴 형태를 보이고, 안면골(facial bone)과 두개저(skull base)의 형성 저하를 동반하여 정상 소아에 비해 해부학적으로 비인두 및 인두 기도의 크기가 작고, 선천적으로 대후두공(foramen magnum) 및 경관 협착이 있어 영유아기부터 일반 소아에 비해 폐쇄성 수면 무호흡증에 더 취약한 구조를 갖는다(Marcus 등 2012 ; Mogayzel 등 1998 ; Onodera 등 2006).

정상 소아에서의 코골이 유병률은 3~12%정도로 알려져 있으며, 이 중 1~10%에서 폐쇄성 수면 무호흡증이 동반된다(Pauli 2019). 그러나 연골 무형성증 환아들에서는 불리한 해부학적 구조로 인해 95%가량의 높은 비율로 코골이의 증상이 동반될 수 있으나 단순히 코골이가 있는 것만으로 폐쇄성 수면 무호흡증이 있다고 진단 할 수는 없다. 특히 소아에서는 폐쇄성 수면 무호흡증의 진단 시 병력이나 신체 검사로부터 얻은 결과가 실제로 수면 다원 검사와 일치하지 않는 경우가 많아 질환이 강력히 의심되는 소아에서 수면호흡장애에 대한 확진, 코골이와 폐쇄성 수면 무호흡증의

감별, 폐쇄성 수면 무호흡증의 중증도에 대한 판단, 다른 수면 질환의 배제를 위하여 수면 다원 검사를 시행하게 된다 (Pauli 등 1984).

이제까지 보고된 연골 무형성증 환자에서 폐쇄성 수면 무호흡증의 유병률은 다양하게 보고 되고 있다. 46명의 연골 무형성증의 소아를 대상으로 한 연구(3개월~14세, 평균 연령 3.9세)에서 54%의 소아가 폐쇄 수면 무호흡증을 보였으며, 43명의 연골 무형성증의 소아(평균연령 3.9 ± 3.5세)를 대상으로 한 다른 연구에서도 59%의 폐쇄 수면 무호흡증을 보였다(Sano 등 2018 ; Schlüter 등 2011). 30명의 연골 무형성증의 소아(4개월~17세, 평균연령 3.0세)를 대상으로 한 연구에서는 28명(93%)의 소아가 비정상적인 수면 문제를 보였고, 이중 87%가 무호흡-저호흡지수(AHI)가 시간당 5이상으로 중등도-중증의 소견을 보였고, 73%의 환아가 산소포화지수(ODI)가 시간당 5 이상을 보였다(Silverberg 등 1997). 이처럼 연골 무형성을 가진 소아에서는 폐쇄 수면 무호흡증은 편도 아데노이드 비대 뿐만 아니라, 얼굴 및 두개골의 구조적 취약성 때문에 정상 보아보다 훨씬 높은 발생 빈도를 보인다.

연골 무형성증 소아들은 일반 소아들에 비해 수면 무호흡증의 유병률이 높으며, 수면 시 저호흡, 무호흡으로 인한 저산소증이 심해질 수 있으며, 이를 잘 인지하지 못할 경우, 사망까지 이를 수 있고 이로 인한 사망률이 정상 소아보다 높다고 보고하였다(Stokes 등 1983). 본 증례에서 소아 또한 유아기 시기에 수면 무호흡증으로 인해 심폐소생술을 시행한 바 있어 심한 수면 무호흡증이 일찍부터 나타날 수 있음을 보였다. 또한 연골 무형성증 소아에서 수면 무호흡증이 지속될 경우, 저산소증으로 인한 신경계에 영향을 주어 인지 발달에 악영향을 미칠 가능성을 제시하였다(Tenconi 등 2017). 연골 무형성증 소아에서 폐쇄 수면 무호흡은 수면 관련 호흡 문제 뿐만 아니라 성장기 소아에서 수면 사고 예방 및 인지 발달에 영향을 미쳐 치료가 꼭 필요하다.

연골 무형성증을 지닌 소아에서 상기도 수술은 수면관련 호흡문제를 개선하는데 효과적이며 심한 수면 무호흡을 보인 경우일수록 수술의 효과는 좋았다(Villa 등 2015). Mogayzel 등이 보고한 논문에서 2명의 연골 무형성증을 가진 소아에서 아데노이드-편도 제거술 이후에 무호흡지수가 각각 11.9/시간, 25.8/시간에서 3.5/시간, 1.9/시간으로 감소하였고, 수면 중 최저 산소포화도 수치도 33%, 53%에서 77%, 86%로 상승하였다고 하였다(Waters 등 1995). 평균 연령 3.9(± 3.5)세의 15명의 연골 무형성증에서 수술적 방법의 차이를 보고한 Tenconi 등의 논문에서는 아데노이드-편도 제거술의 방법이 아데노이드-비갑개 제거술보다 수술 후 폐쇄 수면

무호흡증의 개선에 더 효과적이라고 하였다(Schlüter 등 2011). 본 증례에서의 소아는 반복되는 중이염으로 아데노이드 제거술을 시행받은 바 있었으나 편도절제술은 같이 시행하지 않아서 수술 후 폐쇄 수면 무호흡증의 개선에 덜 효과적이었을 것으로 생각된다.

그러나 수면무호흡증을 보이거나 아데노이드-편도 비대가 없거나 수술 후에도 무호흡-저호흡 지수의 호전이 완전히 되지 않는 연골무형성 소아의 경우에는 지속적 상기도 양압기를 사용 하는 것이 효과적이다. 연골 무형성증 소아에서 유전적 소인으로 인한 얼굴과 두개골의 구조적인 문제 때문에 아데노이드-편도 제거술만으로 수면무호흡증이 완전히 해결되지 않을 수 있기 때문이다(Silverberg 등 1997). 따라서 연골 무형성증 소아는 아데노이드-편도 제거술 이후에도 수면다원검사를 시행하여 폐쇄 수면 무호흡증이 지속 여부를 확인하고, 폐쇄 수면 무호흡증이 지속되는 경우, 지속적 상기도 양압기로 치료하는 것이 권유된다(Zaffanello 등 2018). 앞서 Mogayzel 등의 보고에 의한 경우에도 수술 이후에도 폐쇄 수면무호흡증으로 인한 저산소증 소견을 보여 지속적 상기도 양압기 치료를 병행하였고, 이후 최저 산소포화도가 각각 77%, 70%에서 97%, 91%로 상승하였고, 무호흡지수도 각각 3.5, 18.4에서 0, 0.4로 감소하였다(Waters 등 1995). 본 증례 보고의 경우에서도 뇌 자기공명영상에서 대후두공(foramen magnum) 및 경관의 협착 소견을 보였고 아데노이드 제거술을 받았으나 폐쇄 수면무호흡은 지속되었으며 지속적 상기도 양압기를 시행하였을 때 폐쇄 수면 무호흡이 많이 개선됨을 확인하였다. 따라서 아데노이드-편도 비대 이외의, 연골 무형성증과 같이 유전자적 문제로 인한 수면무호흡증에 영향을 미칠 수 있는 상기도의 구조적인 문제가 동반되는 경우, 상기도 수술 이후에 반드시 지속적인 관찰과 추가적인 수면 다원 검사가 필수적이다. 또한 나이가 너무 어린 경우 상기도 수술을 잘 시행하기 어렵고, 특히 2세 미만의 어린 연골 무형성증 소아에서는 수면 무호흡증이 더 흔하고 저산소증 정도도 더 심할 수 있어 수술적 접근이 어려운 경우 지속적 상기도 양압기 치료를 시행하는 것이 효과적이다. 최근에는 이러한 환자들에게 지속적 상기도 양압기 치료 외에도 상악확장장치(rapid maxillary expansion)와 같은 치과적 치료를 병행하는 것도 치료 효과를 높이는 데 도움이 된다는 보고가 있다(Zucconi 등 1996).

또한 연골 무형성증 환아와 같이 상기도 형태 및 생리예 문제를 일으킬 수 있는 유전적 문제(다운증후군, 닛형세포병, 뮤코다당증 등)가 있거나 얼굴두개골의 기형을 가지고 있는 경우, 신경근육계질환을 지닌 경우에는 아데노이드 편도 제거술 만으로는 수면 중 호흡에 영향을 주는 복합적인

고 구조적인 문제가 해결되지 않아 수면 무호흡이 계속 존재할 가능성이 높다. 따라서, 이와 같은 경우 반드시 아데노이드 편도 제거술을 고려하기 전 수면 다원 검사를 시행하여 평가하여야 하며, 수술을 시행하고 난 후에도 반드시 수면 다원 검사를 시행하여 수면 무호흡이 지속되고 있는지 꼭 확인하여야 한다(Kaditis 등 2016).

결론적으로, 연골 무형성증 환아들에서 선천적으로 폐쇄성 수면 무호흡을 나타내기에 취약한 구조를 가지게 되어 폐쇄 수면 무호흡증 발생의 고위험군이며 중증도가 높을 수 있다. 따라서 모든 연골 무형성증 소아에서 어린 영유아 시기부터 폐쇄 수면 무호흡증의 증상에 대한 병력 청취가 필요하고, 이러한 증상을 보이는 경우 수면 다원 검사를 필수적으로 시행할 필요가 있다. 또한 아데노이드-편도 제거술 만으로는 구조적 취약성을 극복할 수 없어 수술 시행 후 추가적인 수면 다원 검사가 꼭 필요하며, 폐쇄 수면 무호흡증이 지속되는 경우 지속적 상기도 양압기 착용을 시행해야 한다.

요 약

수면 무호흡증은 상기도가 좁아지거나 막히게 되면서 반복적인 수면 중 각성과 동맥내 산소포화도의 저하를 유발하는 수면관련 호흡장애이다. 이 질환은 연골무형성증과 같이 유전 질환을 가진 어린아이들에게서 상대적으로 그렇지 않은 아이들에 비해 더 취약하다. 연골무형성증은 안면골과 두개저의 형성 저하와 함께 선천적으로 대후공의 협착이 동반되는 것을 특징으로 하는 유전 질환으로 높은 빈도의 폐쇄 수면무호흡증을 나타낸다. 저자들은 연골 무형성증 환아에서 편도절제술 이후에도 지속되는 증상에 대해 수면 다원 검사를 시행하여 중증 폐쇄성 수면 무호흡증 진단 및 지속 기도양압 치료를 하였던 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 수면 다원 검사 · 연골무형성증 · 지속기도양압 · 폐쇄 수면무호흡 증후군.

REFERENCES

Afsharpaiman S, Sillence DO, Sheikvatan M, Ault JE, Waters K. Respiratory events and obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: investigation and treatment outcomes. *Sleep and Breath* 2011;15:755-761.

Ahn H, Shin H. *Pediatrics*. Seoul: Mirae N;2020. p.691-692.

Aviezer D, Golembo M, Yayon A. Fibroblast growth factor receptor-3 as a therapeutic target for achondroplasia-Genetic short limbed dwarfism. *Curr Drug Targets* 2003;4:353-365.

Blechner M, Williamson AA. Consequences of obstructive sleep apnea in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016; 46:19-26.

Julliard S, Boulé M, Baujat G, Ramirez A, Couloigner V, Beydon N, et al. Lung function, diagnosis, and treatment of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A* 2012;158:1987-1993.

Kaditis AG, Alvarez MLA, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2-to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:69-94.

Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012;130:e714-e755.

Mogayzel Jr PJ, Carroll JL, Loughlin GM, Hurko O, Francmano CA, Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *J Pediatr* 1998;132:667-671.

Onodera K, Niikuni N, Chigono T, Nakajima I, Sakata H, Motizuki H. Sleep disordered breathing in children with achondroplasia: Part 2. Relationship with craniofacial and airway morphology. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70: 453-461.

Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:1-49.

Pauli RM, Scott CI, Wassman Jr ER, Gilbert EF, Leavitt LA, Ver Hoeve J, et al. Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. *J Pediatr* 1984;104:342-348.

Sano M, Takahashi N, Nagasaki K, Oishi M, Yoshimura J, Fujii Y. Polysomnography as an indicator for cervicomedullary decompression to treat foramen magnum stenosis in achondroplasia. *Childs Nerv Syst* 2018;34:2275-2281.

Schlüter B, De Sousa G, Trowitzsch E, Andler W. Diagnostics and management of sleep-related respiratory disturbances in children with skeletal dysplasia caused by FGFR3 mutations (achondroplasia and hypochondroplasia). *Georgian Med News* 2011; 196:63-72.

Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens* 1997;10:1319-1325.

Stokes DC, Phillips JA, Leonard CO, Dorst JP, Kopits SE, Trojak JE, et al. Respiratory complications of achondroplasia. *J Pediatr* 1983;102:534-541.

Tenconi R, Khirani S, Amadeo A, Michot C, Baujat G, Couloigner V, et al. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *Am J Med Genet A* 2017;173:868-878.

Villa MP, Rizzoli A, Rabasco J, Vitelli O, Pietropaoli N, Cecili M, et al. Rapid maxillary expansion outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med* 2015;16:709-716.

Waters KA, Everett F, Sillence DO, Fagan ER, Sullivan CE. Treatment of obstructive sleep apnea in achondroplasia: Evaluation of sleep, breathing, and somatosensory-evoked potentials. *Am J Med Genet* 1995;59:460-466.

Zaffanello M, Antoniazzi F, Tenero L, Nosetti L, Piazza M, Piacentini G. Sleep-disordered breathing in paediatric setting: existing and upcoming of the genetic disorders. *Ann Transl Med* 2018;6: 343.

Zucconi M, Weber G, Castronovo V, Ferini-Strambi L, Russo F, Chiumello G, et al. Sleep and upper airway obstruction in children with achondroplasia. *J Pediatr* 1996;129:743-749.