

결핵성 흉막염에서 프레드니솔론의 치료효과
— 흉막유착 발생에 대한 전향적 연구 —

중앙대학교 의과대학 내과학교실

이병훈, 지현석, 최재철, 박용범, 안창혁, 김재열, 박인원, 최병휘, 허성호

= Abstract =

Therapeutic Effect of Prednisolone in Tuberculous Pleurisy
— A prospective study for the prevention of the pleural adhesion —

Byoung-Hoon Lee, M.D., Hyun-Suk Jee, M.D., Jae-Chul Choi, M.D.,
Yong-Bum Park, M.D., Chang-Hyeok An, M.D., Jae-Yeol Kim, M.D.,
In-Won Park, M.D., Byung-Whui Choi, M.D., Sung-Ho Hue, M.D.

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : The routine application of the combined regimen of corticosteroid-antituberculosis therapy to the tuberculous pleurisy remains controversial. Steroid therapy to tuberculous pleurisy could be effective on the acceleration of absorption of pleural effusion and symptom improvement, but there has been debate about the effect of prednisolone on the prevention of pleural adhesion. So we studied the efficacy of combined regimen of prednisolone-antituberculosis therapy on the absorption of pleural effusion and prevention of pleural adhesion.

Method : A prospective, randomized study was performed in 82 patients, 50 patients(non-steroid group) were treated with only antituberculosis regimen for 6 months and in 32 patients(steroid group) prednisolone(30mg/day) were administered in addition to antituberculosis regimen for one months and tapered for another month. The amount of pleural effusion was compared at the beginning of treatment, 2nd month, 6th month and final visit with chest X-ray findings which were graded from grade 0(complete absorption) to grade 6(near total haziness).

Results : The amount of pleural effusion of steroid group at 2nd month, 6th month and final visit was lesser than that of non-steroid group($P<0.05$). The incidence of the complete absorption of the pleural effusion was 3/32(9.4%) in steroid group, 1/50(2%) in non-steroid group at 2nd month after treatment ; and 12/32 (37.5%) in steroid group, 6/50(12%) in non-steroid group at 6th month after treatment($P<0.05$). At final

observation, the incidence of residual pleural thickening was 15/32(47%) in steroid group and 37/50(74%) in non-steroid group(P<0.05). No serious side effects were noted during the treatment with prednisolone.

Conclusion : The administration of prednisolone in conjunction with antituberculosis chemotherapy improved the absorption of pleural effusion and decreased the residual pleural thickening. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 481-488)

Key words : Tuberculous pleurisy, Pleural adhesion, Prednisolone.

서 론

결핵성 흉막염은 임파선 결핵 다음으로 많은 빈도를 보이는 폐외 결핵의 한 형태이며, 특히 우리나라에서는 젊은 연령층의 삼출성 흉막염의 주된 원인이 되고 있다^{1,2)}. 결핵성 흉막염은 흉막강에 들어간 결핵균 단백질에 의한 지연성 과민반응이 발생에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다^{3,4)}.

결핵성 흉막염의 치료는 폐결핵에서와 마찬가지로 항결핵제를 사용하게 되나, 흉막삼출액의 흡수를 촉진시키거나 흉막유착을 줄이고자 스테로이드를 병합하여 사용하기도 하는데 이의 유용성에 대하여 논란이 있어왔다. 결핵화학치료중 부신피질 스테로이드의 병합요법이 통상적인 결핵화학치료보다 임상증상의 호전 및 삼출액의 조기 흡수에 도움을 준다는 점에는 어느 정도 일치된 견해를 보이고 있으나, 흉막유착방지의 효과에 대하여는 상반된 연구결과가 보고되고 있다⁵⁻¹⁰⁾. 결핵은 감염성 질환이므로 만일 스테로이드의 치료효과가 입증되지 않는다면 사용하지 말아야 하며, 만일 흉막유착 방지에 효과가 있다면 약간의 위험성을 무릅쓰더라도 사용해 볼 가치가 있다고 할 것이나 현재까지도 여기에 대한 결론은 내리지 않은 상태이다.

이에 저자들을 결핵성 흉막염의 치료에 항결핵제와 prednisolone을 함께 사용하여 흉막삼출액의 흡수를 촉진할 수 있는지, 그리고 흉막유착 방지의 효과가 있는지 알아보기 위하여 결핵성 흉막염 환자를 대상으로 prednisolone을 투여한 군과 투여하지 않은 군간의 시간 경과에 따른 흡수의 흡수량상과 치료종결시의 완

전 흡수율을 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1990년 2월부터 1997년 2월까지 중앙대학교 부속병원에 입원하여 결핵성 흉막염으로 진단 받았던 환자에 대해 전향적, 임의 추출법으로 스테로이드군(32명)과 비스테로이드군(80명)으로 나누고 치료경과 중의 흡수의 변화를 외래에서 추적관찰하였다.

결핵성 흉막염의 진단은 흉막조직검사에서 결핵에 합당한 조직소견이거나, 삼출성 흉막액이 있으면서, 객담, 흉막액, 흉막조직 등에서 항산균 도말 양성이거나 결핵균 배양 양성인 환자로 하였으며, 기타원인에 의한 흉막삼출증 환자 및 prednisolone 투여가 곤란한 당뇨, 고혈압, 소화성 궤양환자, 협조가 곤란한 자는 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

모든 환자는 입원 첫날 혹은 다음날에 흉막조직 생검 및 진단적 천자를 시행하였다. 항결핵화학요법은 6개월간 isoniazid, ethambutol, rifampin, pyrazinamide(HERZ) 또는 첫 2개월간 isoniazid, rifampin, pyrazinamide, streptomycin으로 다음 4개월간은 isoniazid, rifampin, pyrazinamide(2HRZS/4HRZ)를 이용한 6개월 치료를 원칙으로 하였고 스테로이드군에는 prednisolone 30mg을 일회요법으로

Table 1. Clinical characteristics of patients

Characteristic	Steroid group	Non-steroid group
Number	32	50
Sex (M/F)	20/12	33/17
Mean age(year)	35.3 ± 15.9	29.6 ± 11.8
Median follow up period(months)	9	12
Combined with pul. tuberculosis	7	10

The differences between the two groups are not statistically significant.

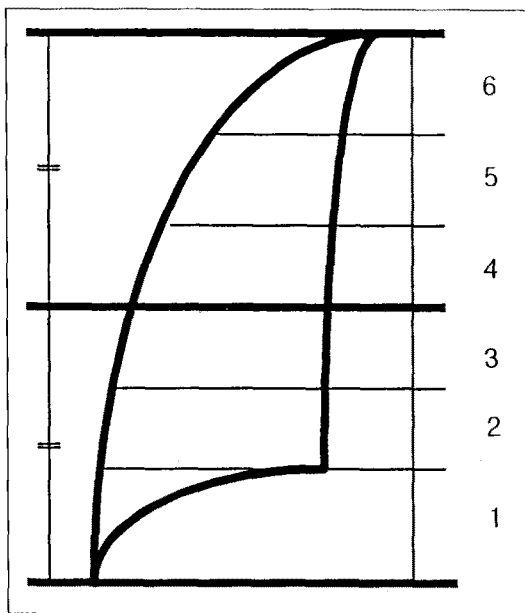


Fig. 1. The grade of the pleural effusion.

First, whole lung field is divided into two area equally from costophrenic angle to lung apex. And then each other areas are divided into three areas. Grade of pleural effusion below the level of cardiophrenic angle is classified as grade 1.

1개월간 투여 후 감량하여 1개월 이내에 중단하였다.

흉막삼출액의 양은 흉부 정면 사진을 기준으로 grade 0에서 grade 6(near total haziness)까지의 7단계로 나누었으며 흉막삼출액 정점부의 위치를 기준으로 구분하였다(Fig. 1). 이중 grade 0은 완전 흡

수된 경우로 잔류 흉막삼출이나 흉막비후(흉부 P-A 촬영상 측하부 흉막의 두께가 2mm이상인 경우)의 소견이 관찰되지 않을 때로, grade 1은 흉수가 cardiophrenic angle level 이하인 경우로 하였다. 단 순흉부 촬영소견을 비교하여 모든 대상환자에서 진단 당시와 항결핵약제 투여 후 2개월째와 6개월째 그리고 최종 외래 방문시의 완전흡수 여부와 흉막삼출액 정도의 변화를 관찰하였으며 최종 관찰 시점(최소 6개월 이상)까지 완전 흡수가 되지 않았던 경우 흉막 유착이 발생한 것으로 추정하였다.

성적의 통계분석은 SAS program(version 6.12)을 이용하여 두 군간의 진단당시 흉막삼출액 저류정도의 차이를 고려한 logistic regression analysis를 이용하였으며, 유의성은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

진단 당시의 양 군의 특성(성별, 연령, 폐결핵의 합병 여부 등)상에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

치료경과에 따른 흉막삼출액 완전흡수의 비율을 치료 2개월, 치료 6개월 그리고 관찰 종결시에 비교하였는데 2개월째에는 스테로이드군에서 32명중 3명(9.4%), 비스테로이드군에서는 50명중 1명(2%)이 완전한 흡수를 보였으며 6개월째에는 스테로이드군에서 32명중 12명(37.5%), 비스테로이드군에서 50명중 6명(12%)이었으며, 최종 관찰시 완전흡수는 스테로이드군에서 32명중 17명(53%) 비스테로이드군에서 50명중 13명(26%)으로 각각의

Table 2. The comparison of the complete absorption of pleural effusion

	2nd month	6th month	Final
Steroid group	3/32(9.4%)	12/32(37.5%)	17/32(53%)
Non-steroid group	1/50(2%)	6/50(12%)	13/50(26%)
Odd ratio	3.4	4.9	4.3
Confidence interval	1.149-10.358	1.367-17.411	1.294-14.337
P value	<0.05	<0.05	<0.05

Table 3. The comparison of the degree of absorption of pleural effusion

	Initial		2nd month		6th month		Final	
	S	NS	S	NS	S	NS	S	NS
Grade 0	-	-	3(9.4)	1(2.0)	12(37.5)	6(12.0)	17(53.1)	13(26.0)
Grade 1	-	-	15(46.9)	15(30)	15(46.9)	26(52.0)	13(40.6)	30(60.0)
Grade 2	4(12.5)	5(10.0)	12(37.5)	19(38.0)	5(15.6)	14(28.0)	2(6.3)	6(12.0)
Grade 3	5(15.6)	17(34.0)	2(6.3)	10(20.0)	-	4(8.0)	-	1(2.0)
Grade 4	11(34.4)	15(30.0)	-	3(6.0)	-	-	-	-
Grade 5	9(28.1)	9(18.0)	-	2(4.0)	-	-	-	-
Grade 6	3(9.4)	4(8.0)	-	-	-	-	-	-
Odd ratio			3.4		3.9		2.8	
P value			<0.05		<0.05		<0.05	

S : steroid group, NS : non-steroid group

시기에 모두 스테로이드군에서 완전 흡수된 경우가 많았으며 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P < 0.05$)(Table 2). 최종 관찰 시점(최소 6개월 이상)까지 완전흡수가 되지 않았던 경우를 흉막유착이 발생한 것으로 보면 스테로이드군에서는 47%, 비스테로이드군에서는 74%에서 흉막유착이 발생하였다.

치료경과에 따른 흉막삼출 흡수 정도의 비교에 있어서도 치료 2개월, 치료 6개월, 그리고 관찰 종결시에 모두 스테로이드군에서 상대적으로 흉막삼출의 흡수 정도가 많았으며 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P < 0.05$)(Table 3)(Fig. 2, 3).

스테로이드군에서 prednisolone의 사용으로 인한 특기할 만한 부작용은 없었다.

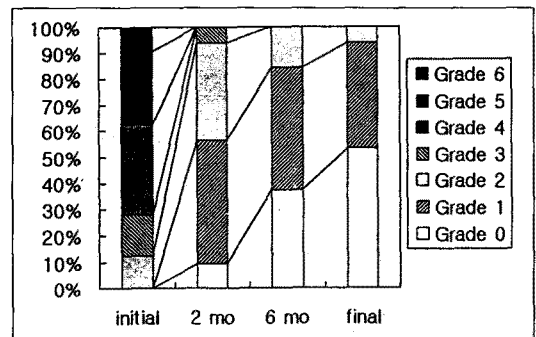


Fig. 2. Relative absorption ratio in steroid group.

Complete absorption in steroid group was 9.4% at 2nd month, 37.5% at 6th month and 53% at final evaluation and pleural change at final evaluation remained in 47% of steroid group.

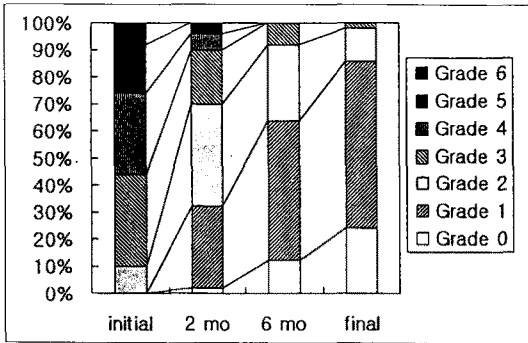


Fig. 3. Relative absorption ratio in non-steroid group.

Complete absorption in non-steroid group was 2% at 2nd month, 12% at 6th month and 26% at final evaluation and pleural change at final evaluation remained in 74% of non-steroid group.

고 찰

방사선학적으로 명백한 결핵성 병변이 존재하지 않는 상태에서 발생한 결핵성 흉막삼출은 6-12주 이전의 원발성 감염에 따른 병변이거나 결핵의 재활성화에 의한 것으로 생각되고 있다⁷⁾. 이러한 결핵성 흉막염은 폐의 결핵중 비교적 흔한 질환으로 흉막강에 결핵균이 침입하여 발생하며, 결핵균 단백질에 의한 지연성 과민반응이 발병에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다^{3,4)}. 폐실질의 흉막하 결핵성 병변이 흉막강 내부로 터지면서 결핵균 단백질이 흉막강내로 들어가게 되면 이는 과민반응을 유발하여 흉막모세혈관의 단백질에 대한 투과성을 증가시키고 결국 흉수내에 단백질이 증가하게 되어 보다 많은 양의 흉막삼출액의 저류를 유발하는 것으로 받아들여지고 있다¹¹⁻¹³⁾.

결핵성 흉막염의 치료 목표는 3가지가 있다. 활동성 폐결핵으로의 진행을 막는 것과 발열, 흉막성 흉통, 마른기침 등과 같은 증세를 호전시키는 것, 그리고 마지막으로 흉막유착(pleural adhesion)의 발생을 방지하는 것이다. 이 중 흉막유착은 혈액액의 노출, 마찰, 이물질, 부분허혈 등에 의하여 중피세포

(mesothelial cell)의 손상이나 장막액(serosal fluid)의 희석에 의해 섬유소 용해능(fibrinolytic activity)이 감소되어 발생하며, 횡격막 및 늑골의 운동성을 저하시키는 결과를 초래한다^{4,14)}. 따라서 흉막액의 신속한 흡수를 유도하여 섬유소, 환기장애 등의 위험성을 감소시키고자 하는 노력이 있어왔으며 이의 일환으로 부신피질 호르몬제제와의 병합요법이 시도되어 왔다.

결핵성 흉막염의 치료에 통상적인 항결핵제 사용과 더불어 부신피질 호르몬을 병행하였을 경우 발열기간과 흉막삼출액 흡수기간을 단축시키는 것으로 알려져 있는 반면, 흉막유착을 감소시키는 효과에 대하여는 이견이 있어왔다. Ebert와 Lurie 등은 결핵에 감염된 토끼의 실험에서 코티손이 모세혈관의 취약성과 튜베르쿨린에 대한 염증반응을 줄여 괴사와 건락화를 감소시켰고, 섬유모세포의 증식과 육아조직과 섬유화의 진행을 방지한다고 보고하였으나^{15,16)}, 실제 임상 적용에서는 부신피질 호르몬의 사용이 흉막유착 발생을 감소시키는지에 대하여는 상반된 결과가 보고되고 있다.

조 등의 연구에서는 치료시작 후 3개월에 거의 완전한 흡수를 보인 경우가 스테로이드 치료군에서는 33.3%, 대조군에서는 12.1% 이었고 9개월 치료 후까지 흉막유착이 있었던 예가 스테로이드 치료군에서 33.3%, 대조군에서 44.4% 이었으며, Lee 등의 연구에서는 흉막삼출액의 완전흡수가 스테로이드 치료군에서 치료시작 후 평균 54.5일, 대조군에서는 평균 123.2일이 소요되었고 흉막유착의 발생은 스테로이드 치료군에서 4.8%, 대조군에서 15.8%에서 발생하여 결핵성 흉막염에 대한 스테로이드의 투여가 흉막삼출액의 조기 흡수촉진에는 효과가 있으나 흉막유착의 방지에는 뚜렷한 효과가 없음을 보고하였다^{8,9)}. 또한 방 등의 연구에서는 결핵성 흉막염에서 스테로이드 투여는 임상증상의 기간을 단축시키지만, 저류액의 흡수촉진 및 흉막유착의 방지에는 뚜렷한 효과가 없음을 보고하였던 반면¹⁰⁾, Moudgil 등은 스테로이드 사용시 잔류 흉막유착의 감소에 효과적이었음을 보고하였다⁷⁾.

본 연구에서는 치료시작 2개월째와 6개월째 그리고 관찰 종결시의 잔류 홍막 삼출액의 양을 비교하였으며 또한 완전 흡수의 정도를 비교하여 홍막유착의 발생여부를 비교하였다. 홍막삼출액의 흡수 정도의 비교에 있어 2개월, 6개월 그리고 관찰 종결시 모두 스테로이드군에서 유의하게 홍막삼출액의 흡수가 많았다. 이는 홍막삼출액의 조기 흡수에 보다 효과적이라는 이전 연구와 일치하는 결과였다^{8,9)}. 또한 장기적으로도 prednisolone의 사용으로 잔류 홍막삼출액의 양을 줄일 수 있었던 것으로 나타났다. 홍막유착의 발생여부를 판단하기 위해 홍막삼출액의 완전 흡수 정도를 비교하였을 때에도 스테로이드군에서 완전흡수 되었던 경우가 유의하게 많아 잔류 홍막삼출(홍막유착)의 감소에 효과가 있음을 나타내었다.

스테로이드 사용군에서 홍막유착 발생의 감소가 관찰되지 않았던 기존의 연구⁸⁻¹⁰⁾와 다른 결과가 나타났던 것은 홍막삼출액의 정도를 좀 더 세분하여 관찰하였던 점과, 결론의 도출에 있어 진단당시의 홍막삼출액 저류 정도의 차이를 반영하였던 점 등에서 차이가 있었기 때문으로 생각된다.

최종 관찰 시점(최소 6개월 이상)까지 완전흡수가 되지 않았던 경우를 홍막유착이 발생한 것으로 보았을 때 본 연구에서는 스테로이드군에서는 47%, 비스테로이드군에서는 74%의 환자에서 홍막유착이 발생하였다. 결핵성 홍막염에 대한 통상적인 결핵화학치료후 홍막유착이 40-60%에서 발생하였던 Barbas 등의 보고와 비교하였을 때¹⁷⁾, 본 연구의 경우 비스테로이드군의 경우 홍막유착 발생의 빈도가 이보다 약간 높았으며 스테로이드군의 경우에는 비슷한 정도의 비율을 보였으나 이는 홍막유착의 기준을 어떻게 정하느냐에 따른 차이일 수 있을 것으로 판단된다.

진단당시 흡수검사상의 소견(산성도, 비중, 단백질, LDH, 세포수 등)이 흡수의 흡수나 홍막유착 발생에 미치는 영향에 대한 조사가 본 연구에서는 시행되지 않았으나, Barbas 등¹⁷⁾의 연구에서 초기 흡수검사소견과 홍막유착 발생률에 유의한 관련이 없었던 것으로 보고한 바 있다.

본 연구의 제한점으로 스테로이드 사용에 있어 정확한 용량 및 사용기간이 지켜지지 못하였던 점과 최종 관찰 시점에 차이가 있었던 점 및 홍막유착이 발생하였던 환자에서 실제 호흡기능의 장애가 어느 정도 초래되었는지에 대한 조사가 이뤄지지 않은 점 등이 있어 향후 이러한 점들을 보완한 연구가 있어야 할 것이다. 또한 흉부 전산화 단층촬영상 홍막비후는 그 두께가 3mm 이상으로 정의되는 바와 같이¹⁹⁾ 홍막유착이나 홍막비후에 대한 평가를 전산화 단층촬영을 이용하여 시행하였을 때 보다 정확할 수 있겠으나 실제 모든 대상환자에서 적용하는 데에는 어려움이 있을 것으로 사료된다.

이상의 결과로 호흡곤란이나 발열 등과 같은 임상증세가 비교적 심하면서 홍막삼출액의 양이 많은 환자로 스테로이드 사용에 문제가 없을 것으로 사료되는 경우 빠른 증세의 호전 및 홍막유착 방지를 위해 적극적으로 스테로이드 사용에 대하여 고려하여야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

결핵성 홍막염의 치료시 홍막삼출액의 흡수를 촉진시키거나 홍막유착을 줄이고자 스테로이드를 병합하여 사용하기도 하는데, 이러한 스테로이드의 사용이 임상증상의 호전 및 삼출액의 조기 흡수에 도움을 준다는 점에는 어느 정도 일치된 견해를 보이고 있으나, 홍막유착 방지의 효과에 대하여는 이견이 있어 왔다. 이에 저자들은 결핵성 홍막염에 대한 스테로이드 병합 결핵화학요법이 홍막삼출액의 흡수와 홍막유착 발생에 어떤 영향을 줄 수 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법 :

1990년 2월부터 1997년 2월까지 중앙대학교 부속병원에 입원하여 결핵성 홍막염으로 진단 받고 치료하여 외래 추적관찰이 가능하였던 환자 82명을 대상으로 전향적, 임의 추출법으로 스테로이드(32명)군과 비스테로이드군(50명)으로 분류한 후 경과 관찰하

였다.

결 과 :

결핵화학요법 시행 이후 2개월, 6개월 및 최종 관찰 시점에서의 흉막삼출액의 양은 스테로이드군의 경우 더 적었으며 통계적인 의미가 있었다($P < 0.105$).

흉막삼출액의 완전 흡수는 2개월 째에는 스테로이드군에서 32명중 3명(9.4%), 비스테로이드군에서는 50명중 1명(2%)이었으며 6개월 째에는 스테로이드군에서 32명중 12명(37.5%), 비스테로이드군에서 50명중 6명(12%)으로 스테로이드군이 비스테로이드군에 비해 통계적으로 유의하게 완전 흡수율이 높았다($P < 0.05$).

Prednisolone 사용에 의한 특기할 만한 부작용은 없었다.

결 론 :

이상의 결과로 흉막염의 치료에 있어 prednisolone 병합요법은 흉막삼출액의 흡수를 촉진시키며 흉막유착 발생을 억제하는 효과가 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 김재완, 정혜영, 조동일, 우재인, 유남수, 김 홍 : 삼출성 늑막염의 임상적 관찰. 결핵 및 호흡기 질환 22 : 25, 1979
2. 윤삼용, 김홍숙, 김수자, 조한영 : 습성늑막염의 임상적 통계관찰. 결핵 및 호흡기 질환 20. 1973
3. Berger HW, Mejia E : Tuberculous pleurisy. Chest 63 : 88, 1973
4. Herbert A : Pathogenesis of pleurisy, pulmonary fibrosis, mesothelial proliferation. Thorax 41 : 176, 1986
5. Mathur KS, Prasad R, Mathur JS : Intrapleural hydrocortisone in tuberculous pleural effusion. Tubercle 41 : 358, 1960
6. Miyamoto J, Koga H, Kohno S : A clinical study of tuberculous pleurisy. Kekkaku 67 : 509, 1992
7. Moudgil H, Sridhar G, Leitch AG : Reactivation

disease : the commonest form of tuberculous pleural effusion in Edinburgh, 1980-1991. Respir Med 88 : 301, 1994

8. 조재연, 심재정, 인광호, 유진목, 안태훈, 강경호, 유세화, 김건, 최영호, 유홍옥, 김동순 : 결핵성 흉막염의 치료에 있어서의 프레드니솔론의 효과. 대한내과학회잡지 38 : 82, 1990
9. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH : Corticosteroid in the Treatment of Tuberculous Pleurisy. Chest 94 : 1256, 1988
10. 방채소, 김명식, 박승민, 조철호 : 결핵성 흉막염에서 스테로이드의 치료효과 -전향적, 임의 추출법에 의한 비교-. 결핵 및 호흡기 질환 44 : 52, 1997
11. Bueno CE, Clemente G, Castro BC, Martin LM, Ramos SR, Panizo AG, Glez-rio JM : Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Arch Inter Med 150 : 1190, 1990
12. Chan CH, Arnold M, Chan CY, Mak TW, Hoheisel GB : Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusion and its long-term consequences. Respiration 58 : 171, 1991
13. Fujiwara H, Tsuyuguchi I : Frequency of tuberculin reactive T-lymphocytes in pleural fluid and blood from patients with tuberculous pleurisy. Chest 89 : 530, 1986
14. Pinner M, Leiner GC, Zavod WA : Bronchspirometry. Ann Int Med 22 : 704, 1945
15. Ebert RH : In-vivo observations on effect of cortisone on experimental tuberculosis using rabbit ear chamber technique. Am Rev Tuberc 65 : 64, 1952
16. Lurie MB, Zappasodie P, Dannenberg AM, Cardona-Lynch E : Effect of cortisone and ACTH on pathogenesis of tuberculosis. Ann New York Acad Sc 56 : 779, 1953

17. Barbas CSV, Cukier A, de Varvalho CRR, Barbas-Fiho JV, Light RW : The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patient with pleural tuberculosis. *Chest* 100:1264, 1991
18. Paley SS, Mihaly JP, Mais EL, Gittens SA, Lupini B : Prednisone in the treatment of tuberculous pleural effusions. *Am Rev Tuberc* 79 : 307, 1959
19. 이경수 : 흉막질환의 영상진단. *결핵 및 호흡기 질환* 46(Suppl 1) : 14, 1999