

증례

한방비만치료 후 초음파 영상에서 비알코올성 지방간의 호전을 보인 환자 치험 1례

박경선 · 황덕상 · 조정훈 · 이창훈 · 이경섭

경희대학교 한의과대학 한방부인과

A Case Study on A Patient with Non-alcoholic Fatty Liver Disease(NAFLD) Improved on Sonography by Oriental Obesity Therapy

Kyoung-Sun Park, O.M.D., Deok-Sang Hwang, O.M.D., Jung-Hoon Cho, O.M.D., Chang-Hoon Lee, O.M.D., Kyung-Sub Lee, O.M.D.

Dept. of Oriental Gynecology, College of Oriental Medicine, KyungHee University

Objectives

The purpose of this study was to investigate the clinical effect of oriental obesity therapy on obese patient with non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD).

Methods

The patient was treated from November 17, 2008 to May 15, 2009 for obesity treatment. And the patient had intensive care through admission treatment from November 17, 2008 to November 29, 2008. Electrolipolysis, auricular acupuncture, herbal medicine, low calorie diet and aerobic exercise were done during the treatment period.

Results

His body weight decreased from 102.8kg to 82.7kg. The BMI decreased from 35.2kg/m² to 28.9kg/m². NAFLD effectively improved on sonography from grade II~III to grade I~II after oriental obesity therapy. AST decreased from 65 to 19. ALT decreased from 152 to 18. Oriental obesity therapy could be effective to treat obese patient with NAFLD.

Conclusions

The obese patient with NAFLD improved on sonography by oriental obesity therapy.

Key Words : Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD, Sonography, Obesity, Electrolipolysis

- 교신저자 : 황덕상, 서울시 강남구 대치2동 994-5번지 강남경희한방병원 체형관리센터
(02) 3457-9017, soulhus@dreamwiz.com
- 접수: 09. 03. 20일 수정: 03월 30일 채택: 04월 09일

I. 서 론

지방간은 지방, 특히 중성지방이 간 무게의 5% 이상인 경우로 정의한다. 지방간은 음주유무에 따라 크게 알코올성 지방간질환(alcoholic fatty liver disease, AFLD)과 비알코올성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, 이하 NAFLD)으로 구분한다. 이의 구분은 임상적, 생화학적 및 간조직 생검으로는 감별을 할 수 없고 오직 음주량으로만 가능하다. 우리나라의 유병률은 최근 보고에 따르면 성인 남자에서 21.6%, 성인 여자에서 11.2%로 총 16.1%로 확인되었다¹⁾.

비만은 고혈압, 당뇨병, 관상동맥질환과 다른 만성 질환의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이중 NAFLD도 비만과 밀접한 관련이 있는 것으로 밝혀지고 있는데 Strauss 등²⁾은 청소년에서 ALT 증가의 가장 흔한 원인이 과체중 혹은 비만이라고 하였고 국내의 연구에서도 NAFLD의 독립적인 요인이 비만을 밝힌 바 있다³⁾. NAFLD의 가장 흔한 생화학적 검사 소견은 AST와 ALT의 증가로 알려져 있으나 Lee 등⁴⁾은 AST, ALT, 중성지방, HDL-C, 공복혈당 및 비만(BMI \geq 25)의 인자 중에서 비만이 NAFLD의 유일한 관련인자라고 보고하였고 최근 국내의 한 연구에서는 초음파로 진단된 NAFLD가 과음, 흡연, 비활동, 비만(BMI \geq 25) 및 복부비만(남 \geq 90cm, 여 \geq 85cm)과 관련이 있으며 혈압, 혈당, 중성지방, HDL-C, AST, ALT, γ -GT는 초음파로 진단된 NAFLD와 직접적인 관련이 없다고 밝혔다⁵⁾. 이와 같은 연구 결과로 보았을 때 간기능 수치로 NAFLD의 정도를 평가하는 것은 한계가 있으며 초음파 영상을 통해 직접적으로 NAFLD를 평가하는 것이 중요하다. NAFLD의 진단에 있어 초음파의 민감도는 82~89%, 특이도는 93%로⁶⁾ CT와 MRI도 초음파보다 우월하다고 할 수 없다⁷⁾.

한방비만치료의 유효성을 밝힌 기존의 증례를 살펴보면 차⁸⁾는 한방비만치료 후 혈당량과 부종의 정도에

호전을 보인 치험례를 보고하였고 이⁹⁾는 다낭성난소 소견을 동반한 불임 환자의 한방비만치료를 통해 임신과 출산에 성공한 증례를 보고하였다. 허 등¹⁰⁾의 연구에서 한방비만치료 후 간기능의 개선을 보인 NAFLD 환자에 대한 보고가 있었지만 입원당시 초음파로 정도의 NAFLD를 진단하였을 뿐 치료 후 NAFLD의 호전을 초음파로 확인하지는 못했다. 이에 NAFLD를 동반한 고도비만 환자에서 한방비만치료 시행 후 체중감량 뿐 아니라 간기능 수치의 개선과 초음파 영상에서 NAFLD의 호전을 보인 환자 1례가 있어 보고하는 바이다.

II. 증 례

1. 환자상태

- 1) 성 명 : 양○○
- 2) 성별/연령 : M/18
- 3) 주소증 : 肥滿
- 4) 발병일 : 2006년경
- 5) 과거력 : 중이염, 부비동염
- 6) 가족력 : 母-폐결핵
- 7) 흡연력, 음주력 : 없음
- 8) 현병력: 18세의 비만한 체격, 보통 성격의 남환으로 상기 과거력 외 별무대병 중 상기 발병일에 고등학교 진학 후 갑작스런 운동량 감소로 상기 증상 심해져 본격적 한방치료 원하여 2008년 11월 14일 본원에 내원하였다.
- 9) 초진소견
 - ① 식욕 : 왕성
 - ② 소화 : 양호
 - ③ 대변 : 2~3회/일, 정상변
 - ④ 소변 : 4-5회/일
 - ⑤ 수면 : 양호

10) 검사소견

- ① 임상병리검사
 - CBC: Normal
 - 생화학검사: TG 49 ↓, D-bili 0.47 ↑, AST 65 ↑, ALT 152 ↑
 - HBsAg (-), HBsAb (+), HCV (-)
 - U/A: Protein ±
- ② EKG: Within normal limits
- ③ Chest X-ray: Normal
- ④ 체성분분석(Inbody 720, Biospace, Korea): BMI 35.2kg/m², PBF 41.4%, WHR 0.95
- ⑤ 복부초음파: Fatty liver(Grade II~III)

2) 이침

스티커 형태의 피내침으로 매일 좌우 번갈아가며 비위, 기점, 내분비점에 시술하였다.

3) 한약

2008년 11월 17일부터 11월 29일까지의 입원기간과 퇴원 후 10일동안 추가적으로 太陰調胃湯 加減方을 투여하였다. 1일 2침을 3회로 나누어 130ml씩 복용하도록 하였다(Table I).

4) 식이요법

하루 1300kcal의 저열량 저콜레스테롤 식단을 제공하였다.

5) 운동요법

체형관리센터에 있는 운동요법실에서 저주파 전침 시술 후에 운동치료사의 지도하에서 바디마스터, Aqua-Pt, 온열반신욕사이클과 트레드밀 등을 이용한 유산소 운동과 전신 스트레칭을 매일 오전과 오후에 각각 1시간동안 실시하였다. 퇴원 후에는 자가 운동을 권장하여 매일 1시간 정도의 운동을 하도록 하였으나 정확한 운동시간의 측정은 어려웠다.

6) 발관리와 기공치료

입원기간동안 일주일에 3회 30분씩 운동치료 후

2. 치료방법

1) 저주파 전침

저주파 전침(Lipodren, Sormedic, Spain)을 이용하여 복부, 대퇴부, 상완부를 중심으로 시행하였다. 13일의 입원치료 기간동안 매일 1회 시행하고 일주일에 2일은 추가적으로 1회를 더 시행하였으며 외래치료 기간동안에는 18회로 총 35회 시행하였다. 외래치료는 12월과 1월은 주 2회씩 총 15회 내원하였고 2월에 2회, 5월에 1회 내원하였다. 8cm 장침(동방침구, 한국)으로 복부, 대퇴부, 상완부의 피하지방층에 약 3cm 간격으로 자침한 후 저주파 전침을 연결하여 1단계로 25Hz의 주파수로 25분간 적절한 자극을 준 후 2단계로 50Hz로 7분간 자극을 주었다.

Table I. Herbal Medicine

11/17-12/9	
太陰調胃湯 加減*	

* 薏苡仁 20g 乾栗 麻黃 12g 蘿菔子 海松子 8g 麥門冬 五味子 石菖蒲 桔梗 4g

근육의 피로를 풀어주기 위해 발판리를 실시하였고 일주일에 2회 30분씩 기공치료를 통하여 전신 근육 이완요법을 실시하였다.

7) 치료 프로그램

2주간의 입원기간 동안에 저주파 전침 시술과 더불어 운동요법을 병행 실시하였다. 그 내용은 다음과 같다 (Table II). 외래 치료에서는 이침, 저주파 전침치료 시술 후에 1시간 가량 운동처방사 지도 하에 운동요법을 실시하였다.

3. 임상경과

1) 체중의 변화

2008년 11월 17일 입원시 102.8kg이던 체중이 12월 1일 퇴원 직후 97.1kg으로 감소하였고 퇴원 후 외래 치료를 지속하면서 2009년 2월 2일 외래 f/u 시 89.1kg으로 측정되었고 5월15일에는 82.7kg으로 감소하였다(Fig. 1).

2) 체성분분석의 변화

2008년 11월 17일 입원시 35.2kg/m²이던 BMI

Table II. The Admission Schedule for Obesity Treatment

	월	화	수	목	금	토
6시	기상 및 스트레칭	기상 및 스트레칭	기상 및 스트레칭	기상 및 스트레칭	기상 및 스트레칭	기상 및 스트레칭
7시	아침식사	아침식사	아침식사	아침식사	아침식사	아침식사
8시 30분	저주파 전침	저주파 전침	저주파 전침	저주파 전침	저주파 전침	저주파 전침
9시 30분	운동	운동	운동	운동	운동	운동
12시	점심	점심	점심	점심	점심	점심
14시	저주파 전침	기공	기공	저주파 전침	운동	
15시	운동	운동	개인운동	운동	발판리	
16시	발판리		발판리			
17시30분	저녁식사	저녁식사	저녁식사	저녁식사	저녁식사	저녁식사
19시	산책	산책	산책	산책	산책	산책
22시	스트레칭 및 취침	스트레칭 및 취침	스트레칭 및 취침	스트레칭 및 취침	스트레칭 및 취침	스트레칭 및 취침

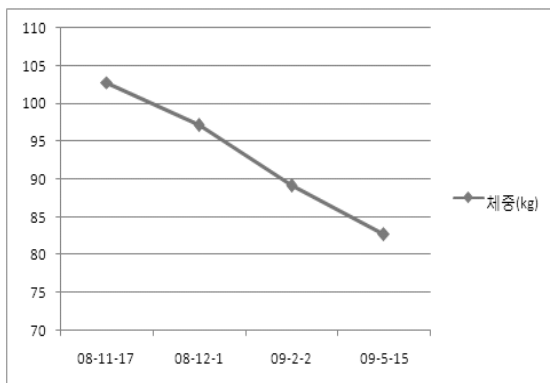


Fig. 1. The Changes of Body Weight

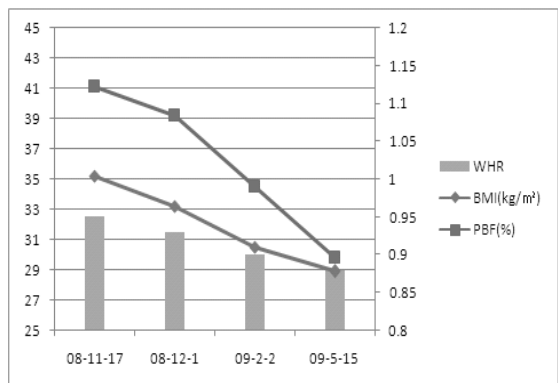


Fig. 2. The Changes of BMI, PBF and WHR

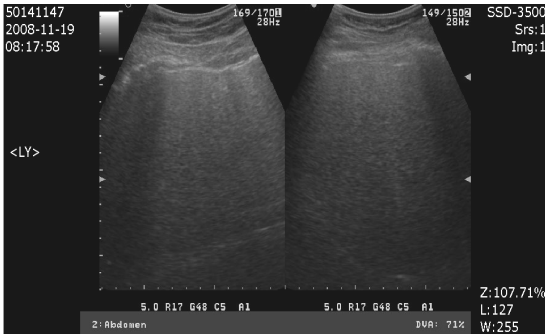


Fig. 3. The Sonography of NAFLD at 2008.11.19

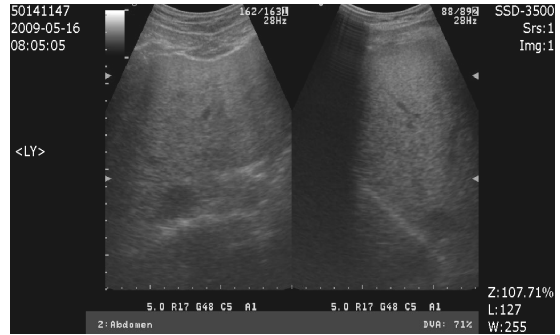


Fig. 4. The Sonography of NAFLD at 2009.5.16

(Body Mass Index)가 12월 1일 퇴원 직후 33.2 kg/m²으로 감소하였고 퇴원 후 외래치료를 지속하면서 2009년 2월 2일 f/u 시 30.5kg/m²으로 측정되었고 5월 15일에는 28.9kg/m²으로 감소하였다. PBF (Percent Body Fat)는 2008년 11월 17일 41.4%로 측정되었고 12월 1일에는 39.2%로 감소하였으며 2009년 2월 2일에는 34.5%, 5월 15일에는 29.8%로 감소하였다. WHR(Waist-Hip Ratio)은 2008년 11월 17일 0.95로 측정되었고 12월 1일에는 0.93으로 감소하였고 2009년 2월 2일에는 0.90, 5월 15일에는 0.88로 감소하였다(Fig. 2).

3) NAFLD의 호전

초음파는 숙련된 영상의학과 전문의가 같은 기기 (prosound SSD-3500, ALOKA, Japan)를 이용하여 시행하였다. 2008년 11월 19일 시행한 초음파 상에서는 미세 반대파(fine echo)가 심하게 증가되어 있고 혈관과 횡격막의 경계가 거의 보이지 않는 Grade II~III의 상태였으나(Fig. 3) 2009년 5월 16일 시행한 초음파 상에서는 미세 반대파(fine echo)가 미만성 혹은 증등도로 증가되어 있고 혈관과 횡격막의 경계가 비교적 뚜렷해져 Grade I~II의 상태로 호전되었다¹¹⁾(Fig. 4).

AST는 2008년 11월 17일 입원시 65에서 퇴원시

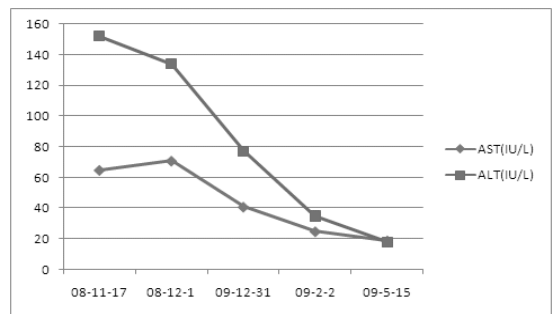


Fig. 5. The Changes of AST, ALT

71로 오히려 증가하다가 이후 외래치료를 지속하면서 12월 31일에는 41로 감소하였고 2009년 2월 2일에는 25, 5월 15일에는 19로 지속적으로 감소하였다. ALT는 11월 17일 입원시 152에서 퇴원시 134로 감소하였고 이후 외래치료를 지속하면서 12월 31일에는 77, 2009년 2월 2일에는 35, 5월 15일에는 18로 지속적으로 감소하였다(Fig.5).

Ⅲ. 고 찰

NAFLD는 간 손상을 일으킬 만한 음주력이 없는 환자에서 알코올성 지방간과 유사한 병리학적 소견을 보이는 질환으로 염증 소견이 없는 단순 지방증부터 지방간염, 진행성 섬유화 및 간경변증에 이르는 다양한

조직 소견을 포함하는 하나의 군이다¹²⁾. 1980년 Ludwig 등¹³⁾이 처음으로 이 용어를 사용하였는데 간손상을 일으킬 수 있을 정도의 음주력이 없는 환자 20명의 임상적, 병리학적 소견상의 특성을 정리하여 NAFLD라 하였으며, 이후 이 질환은 질병으로 인식되기 시작하였다. 최근에는 NAFLD가 점차 진행을 하여 각종 간 질환을 일으킬 수 있다는 사실이 밝혀졌으며 아무런 증상이 없는 성인에서만 아니라 소아에서도 유병률이 증가하고 있다.

비만은 비정상적인 체지방의 증가로 인해 대사장애가 유발된 임상상태이다. 최근 우리나라에서도 급속한 경제발전 및 생활수준의 향상과 더불어 유병률이 증가하고 있는 추세이며 이는 고혈압, 당뇨병, 관상동맥 질환 등 비만과 관련된 심혈관 질환의 위험도가 증가될 뿐 아니라 심리적, 정신적 문제까지도 유발하는 것으로 보고되고 있다¹⁴⁾. 최근의 여러 연구를 통해 비만이 NAFLD의 중요한 원인이 되는 것으로 밝혀져 NAFLD의 치료방법으로 체중 감량 및 운동요법이 중요시되고 있다. 체중감량은 서서히 이루어져야 하며 (소아; 0.5kg/주, 성인; 0.45~1.6kg/주 미만) 급격한 체중감량은 많은 수의 환자에서 염증 및 섬유화의 악화를 가져온다. 일차적으로 현 체중의 10% 정도를 서서히 감량하는 것이 바람직하며 체중 감량으로 인한 효과는 인슐린 감수성 및 생산능의 회복을 가져오는데 있다¹⁵⁾. Park 등¹⁶⁾은 25명의 비만 환자에서 체중감량을 시도하였을 때 체중감량이 이루어진 13명에서는 1년 후 간기능 수치가 개선되었지만 체중감량이 없었던 12명에서는 오히려 간기능 수치가 증가되는 것을 보고한 바 있고 이 등¹⁷⁾의 연구에서도 50세 전후의 과체중 환자에서 2년동안 3% 이상 적극적인 체중 감량이 이루어지지 않을 경우 간기능 수치는 처음보다 증가하였다.

상기 환자는 2008년 11월 17일부터 11월 29일까지 입원하여 강남경희한방병원 체형관리센터에서 한방비만치료를 받고 이후 외래를 통해 지속적으로 치료를 받은 18세의 남환으로 입원 당시 BMI가 35.2kg/m²

으로 고도비만 상태였다. 입원 당시 임상병리검사에서 AST가 65, ALT가 152로 상승되어 있었고 복부초음파 검사 결과 Fatty liver(Grade II~III)의 소견을 보였다. 음주력과 흡연력이 없고 약물복용에 관한 특이사항은 없었으며 바이러스 감염 검사 상 HBsAg (-), HBsAb (+), HCV (-)로 확인된 사항과 관련하여 상기 환자를 NAFLD로 진단할 수 있다. 신장 169.1cm에 체중 102.8kg으로 전체적으로 비만하고 살집이 많으며 사지에 비해 체간이 발달한 체형이었다. 기욕이 두텁고 주리가 서근 편이었으며 피부색은 어두운 편이었다. 평소 땀을 적게 흘리고 음수량이 적으면서 냉수를 즐겨 마시는 편이라고 하였다. 식욕은 왕성한 편이고 소화도 양호하며 대변은 1일 2~3회로 자주 보는 편이나 정상변 양상이었고 소변은 1일 4~5회 가량 보았다. 위와 같은 望診과 問診 결과를 토대로 상기 환자를 太陰人 胃脘受寒表寒病으로 변증하였다. 사상체질 중 태음인은 소음인과 소양인에 비해 BMI, 체중, 체지방량, 체지방률에서 통계적으로 유의하게 높게 관찰되고 다른 체질에 비해 동일한 비만치료에 대한 감량 효과가 적은 것으로 밝혀진 바 있다¹⁸⁾. 이는 태음인이 肝大肺小하므로 肝의 吸聚之氣가 肺의 呼散之氣에 비해 過旺되어 있기 때문인데 이중 太陰人 胃脘受寒表寒病은 胃脘의 상승하는 힘이 부족하고 肺의 呼散之氣가 부족하여 出表하는 기운이 적으므로 생기는 병증이다. 太陰調胃湯은 胃脘寒證에 食滯肥滿, 腿脚無力, 黃疸, 咳嗽 등의 증후에 發汗시키는 동시에 潤燥시켜 呼散之氣를 도와주는 처방이다¹⁹⁾. 윤 등²⁰⁾은 太陰調胃湯과 운동의 처방이 간기능에 부정적 영향을 주지 않고 간내 지방 축적을 감소시켜 비만치료에 효과가 있다고 하였다.

상기 환자는 본원 체형관리센터에서 13일의 입원 치료기간과 18일의 외래치료기간동안 저주와 전침, 이침, 한약, 식이요법, 운동요법, 발관리, 기공치료를 포함한 한방 비만 치료를 시행하였다. 그 결과 입원시 102.8kg이던 체중이 퇴원 직후 97.1kg으로 감소하였고

2009년 5월 15일 외래 f/u에서는 82.7kg으로 측정되었다. BMI, PBF, WHR도 지속적인 감소를 보였는데 특히 BMI는 입원시 35.2kg/m²에서 퇴원 직후 33.2kg/m², 2009년 5월 15일 외래 f/u에서는 28.9kg/m²로 감소하였다. 초음파로 평가한 NAFLD의 상태는 2008년 11월 19일에 비해 2009년 5월 16일에는 미세반대파(fine echo)의 증가된 정도가 감소되고 혈관과 횡격막의 경계가 비교적 뚜렷해져 Grade II~III에서 Grade I~II로 호전되었음을 확인할 수 있다. 간기능 수치에서도 뚜렷한 감소를 나타냈는데 AST는 입원시 65에서 퇴원시 71로 오히려 증가하다가 이후 지속적인 외래치료 후 2009년 5월 15일에는 19로 감소하였고 ALT는 입원시 152에서 퇴원시 134로 감소하였고 2009년 5월 15일에는 18로 감소하였다.

최근 비만과 관련된 만성 질환에 관심이 집중되는 가운데 NAFLD의 중요한 원인이 비만임이 밝혀짐에 따라 NAFLD의 치료방법으로 체중 감량 및 운동요법이 중요시되고 있다. 이 연구는 한방비만치료를 통해 체중과 BMI의 감소 뿐만이 아니라 간기능 수치와 실제 초음파 영상에서도 NAFLD의 호전을 보인 환자 1례에 관한 보고로 이를 통해 NAFLD를 동반한 비만 환자에게 한방비만치료가 효과적인 치료법이 될 수 있음을 알 수 있다. 앞으로 더 많은 증례 보고를 통하여 NAFLD에 있어 한방 비만 치료의 효과를 밝히는 연구가 필요할 것이다.

IV. 결 론

NAFLD를 동반한 고도비만 환자에게 한방비만치료 후 체중과 BMI의 감소, 간기능 수치의 개선과 함께 초음파 영상에서 NAFLD의 호전을 보인 환자 1례가 있어 보고하는 바이다. 더 많은 증례보고를 통하여 한방 비만 치료가 NAFLD의 치료에 미치는 효과를 밝히는 연구가 필요하다.

V. 참고문헌

1. Park SH, Jeon WK, Kim HJ, Park DI, Cho YK, Sung IK, Sohn CI, Keum DK, Kim BI. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jan;21(1 Pt 1):138-43.
2. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000;136:727-33.
3. 이상엽, 최상한, 김영주, 김윤진. 초음파로 진단된 비알코올성 중증 지방간의 임상적 의의. *대한임상건강증진학회지.* 2002;2:46-57.
4. Lee S, Kim YJ, Jeon TY, Kim HH, Oh SW, Park Y, Soo Kim S. Obesity is the only independent factor associated with ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional case-control study. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(5):566-72.
5. 임철순, 김성수. 초음파로 진단된 지방간 환자에서 대사증후군과 관련된 위험인자. *대한비만학회지.* 2008;17(3):124-31.
6. Hultcrantz R, Gabrielsson N. Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *J Intern Med.* 1993; 233(1):7-12.
7. Fishbein MH, Gardner KG, Potter CJ, Schmalbrock P, Smith MA. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. *Magn Reson Imaging.* 1997;15:287-93.
8. 차운엽. 당뇨병을 동반한 비만환자의 치험 1례. *한방비만학회지.* 2004;4(1):193-9.

9. 이재성. 다낭성난소 소견을 동반한 비만여성 불임 치험 1례: 증례보고. 한방비만학회지. 2005;5(1): 157-63.
10. 허자경, 황덕상, 이창훈, 이경섭. 한방 비만 치료 후 간기능 개선을 보인 비알코올성 지방간 환자 1례 보고. 한방비만학회지. 2007;7(2):85-94.
11. Carol A Mittelstaedt. General ultrasound. USA:Churchill Livingstone. 1992:185.
12. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin Liver Dis. 2001;21(1):17-26.
13. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55(7):434-8.
14. 유인상, 강동호, 박노원, 오정열, 이원근. 체중증가가 심혈관계 위험요인에 미치는 영향. 가정의학 회지. 1997;18(7):722-3.
15. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. Gut. 2004;53:413-9.
16. Park HS, Kim MW, Shin ES. Effect of weight control on hepatic abnormalities in obese patients with fatty liver. J Korean Med Sci. 1995;10:414-21.
17. 이상엽, 최상한, 김윤진. 중년의 과체중 환자에서 체중 변화가 간기능에 미치는 영향. 대한비만학회지. 2002;11(4):362-8.
18. 류수민, 신승우, 김길수, 문진석, 윤유식. 사상체질별 비만도 분석과 체지방 감량효과의 차이에 관한 연구. 한방비만학회지. 2005;5(1):21-9.
19. 전국 한의과대학 사상의학교실. 사상의학. 서울: 집문당. 2006:201.
20. 윤진환, 류성환, 정경훈, 최덕구, 정일규, 이희혁, 김종오, 정진욱. 운동과 태음조위탕 처방이 환위의 간기능 효소와 간내 지방축적에 미치는 영향. 운동 과학. 2002;11(2):345-57.