

Baclofen과 Gabapentin 투여에 의한 난치성 딸꾹질의 치료경험

- 증례보고 -

연세대학교 의과대학 *마취통증의학교실, † 통증의학연구소

김원옥[†] · 윤경봉[†] · 길혜금[†] · 윤덕미[†] · 조관상* · 조민정*

Successful Treatment of Persistent Hiccups with Baclofen and Gabapentin - A case report -

Won Oak Kim, M.D.[†], Kyung Bong Yoon, M.D.[†], Hae Keum Kil, M.D.[†], Duck Me Yoon, M.D.[†], Kwan Sang Cho, M.D.* and Min Jeong Cho, M.D.*

Departments of *Anesthesiology and Pain Medicine and † Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Persistent hiccups are described as a recurring troublesome series of involuntary inspirations accompanied by glottic closure, lasting longer than a month. Recently, baclofen, the most effective treatment for intractable hiccups was found to be a useful drug for the management of chronic hiccups, and that substituting gabapentin for baclofen can be effective. Moreover, gabapentin was used successfully in combination with baclofen. We report here on three patients with persistent hiccups, where gabapentin was used successfully as an "add-on" with baclofen. (Korean J Anesthesiol 2004; 47: 142~145)

Key Words: baclofen, gabapentin, hiccups.

흔히 일상생활에서 경험하는 딸꾹질은 순간적이거나 일시적이기 때문에 민간요법 또는 별다른 의학적인 처치 없이도 곧잘 멈추게 된다. 그렇지만 식사나 수면, 등과 같은 일상생활을 방해할 정도의 딸꾹질은 비록 그 자체로 생명을 위협하지 않는다고 해도, 잠재하고 있는 심각한 질환을 나타내는 임상증상일 수도 있다.¹⁾ 또한 상당기간 딸꾹질을 하게 되면 생활의 불편을 비롯하여 탈수, 우울증, 영양실조, 체중감소, 불면증, 탈진, 위식도역류, 부정맥 등의 합병증이 생길 수도 있다.²⁾

딸꾹질은 태아에서 노인에 이르기까지 누구나 일생동안 경험하지만 그 원인은 실로 다양하고, 때에 따라서는 그 원인을 알지 못하는 경우도 많다. 갖가지 치료법이 있지만 모든 딸꾹질에 대하여 유효한 방법은 없다. 그러므로 난치성 딸꾹질의 경우에는 좀 더 적극적인 대처법이 필요하게 되고, 이에 따라 신경차단법과 약물치료를 비롯한 여러 가지 치료법이 보고되어 있다.³⁻⁵⁾

저자들은 난치성 딸꾹질로 통증치료실을 방문한 환자들 중에서 신경차단에 반응하지 않는 경우에 baclofen과 gabapentin으로 만족스러운 치료결과를 얻을 수 있었기에 보고하는 바이다.

증례

증례 1

64세 된 남자 환자가 2년 전부터 간헐적으로 딸꾹질을 시작하여 내원 1년 반 전부터는 더욱 심하여졌다고 하였다. 과거력상에 2년 전에 왼쪽 무릎 뼈 손상으로 수술을 한 적이 있었으며, B형 간염 보균자라고 하였다.

딸꾹질 때문에 한의원을 다니기도 하고 원인을 규명하기 위하여 집 부근의 대학병원에서 정상신경절차단을 하면서 뇌 MRI, 흉부 방사선사진 촬영, 위내시경 검사, 혈액검사, 등을 하였지만 모두 정상이었다고 하였다. 딸꾹질은 낮에 가만히 있을 때는 조금 가라앉는 듯하다가 움직이거나 밤에는 더 심해진다고 하였다.

외래를 방문하였을 때 딸꾹질은 양측성으로 6-7초에 한번 정도로 하였고, 환자는 딸꾹질 증상을 나타내는 심대한 질환여부에 대한 두려움으로 불안한 상태였다. 그러나 혈압

논문접수일 : 2004년 2월 27일
책임저자 : 김원옥, 서울시 서대문구 신촌동 134
우편번호 : 120-752
Tel: 02-361-5853/6424, Fax: 02-312-7185
E-mail: wokim@yumc.yonsei.ac.kr/drwokim@hanmail.net

과 맥박은 정상범위에 있었다. 먼저 1% lidocaine 5 ml와 triamcinolone 50 mg을 섞은 후에 혼합액 7 ml를 좌측 설인 신경에 주사하여 신경차단을 시도하여 보았다. 1시간 동안 관찰한 결과 딸꾹질의 빈도와 강도에 별다른 변화가 없었기 때문에 심전도, 혈압 및 산소포화도 감시를 하면서 ketamine 1 mg/kg과 midazolam 2 mg을 100 ml 생리식염수액에 혼합하여 정맥으로 점적주사하였다. 그 결과 딸꾹질이 좀 줄어드는 듯하다고 하였지만 멈추지는 않았다. 환자가 완전히 각성이 되고 난 후 귀가조처하면서 복용약물로 baclofen을 첫째날 20 mg, 둘째날 이후 30 mg, omeprazole 60 mg, gabapentin은 첫째날 600 mg, 둘째날 900 mg, 셋째날 이후 1,200 mg을 하루에 3회로 하여 일주일 동안 복용하도록 하였다. 그 결과 다시 외래를 방문했을 때 문의를 해 보니 처음 외래를 방문한 날 정맥주사 후부터 딸꾹질이 감소하기 시작하여 약물을 복용하고 난 그 날 밤부터 딸꾹질이 중단되었다고 하였다. 일단 딸꾹질이 중단 된 이후로 더 이상 딸꾹질을 하지 않았다고 하였다. 처방한 약물을 일주일동안 같은 용량을 더 복용하고, 그 후 감량하여 하루에 두 번 복용(baclofen 20 mg, omeprazole 40 mg, gabapentin 600 mg)으로 바꾸고 마지막 일주일간은 하루에 한번(하루 복용량 - baclofen 10 mg, omeprazole 20 mg, gabapentin 300 mg)으로 줄인 후에 약물투여를 중단하였다. 약물투여를 중단하고 나서 한 달이 지난 지금까지 딸꾹질이 재발하지 않고 있는 상태이다.

증례 2

70세된 남자 환자는 1년 전에 고혈압으로 진단을 받고 약물치료를 받고 있는 중에 좌측 팔의 통증으로 한방대학 병원을 방문하여 심장이 늦게 뛰는 말을 듣고 본원에서 심전도 검사를 한 결과 심장 부정맥(complete AV block)이 있다는 것을 알았다고 하였다. 고혈압과 부정맥을 치료받기 위해 통원치료를 하는 중에 환자는 30일 전에 음주를 하고 나서 딸꾹질이 시작되어 저절로 멈춘 후 다시 10일 전에 음주를 한 후부터 딸꾹질이 계속되었다고 하였다. 환자는 계속되는 딸꾹질로 불편하고 지친 상태에 있었기에 딸꾹질을 멈추기 위한 치료를 위하여 통증치료실로 의뢰되었다. 혈압은 175/90로 고혈압 상태였다. 먼저 호흡을 최대한 흡입하여 멈추고 건디는 방법(Valsalva 방법)으로 딸꾹질의 중단효과를 알아보았지만 전혀 성과가 없었다. 그래서 다음으로 심전도, 혈압 및 산소포화도 감시를 하면서 1% lidocaine 5 ml와 triamcinolone 50 mg을 섞어서 혼합액 8 ml를 좌측 설인신경에 주사하여 신경차단을 시도하여 보았다. 1시간 동안 관찰한 결과 별다른 변화가 없었기에 ketamine 1 mg/kg과 midazolam 2 mg을 100 ml 생리식염수액에 혼합하여 정맥으로 점적주사하였다. 그 결과 딸꾹질의 강도가 약화되는 효과가 있었다. 환자가 완전히 각성되도록 한 후에 귀가

시키면서 baclofen 20 mg, omeprazole 40 mg, gabapentin 600 mg을 하루에 2회에 나누어 3일 동안 복용하도록 하였다. 그 결과 외래방문 다음날부터 딸꾹질이 중단되었다고 하였기에 일주일 더 약물을 복용하도록 하였다. 그 후 다시 일주일 동안 다른 약물은 모두 중단하고 gabapentin 600 mg만 일주일 더 복용하도록 하고 모든 약물복용을 중단하도록 하였다. 그 후 20여일 동안 더 이상의 딸꾹질 증상은 없다고 하였다.

증례 3

75세 남자 환자로 3년 전부터 딸꾹질이 있어 약물치료 및 민간요법(녹두즙)으로 치료하였으나, 2-3개월 간격으로 2-3주간 지속되는 딸꾹질이 반복되었다. 과거력상 1년 전 급성심근경색 있었고, 관상동맥 3군데가 폐쇄된 것으로 진단을 받아 경피적관상동맥혈관조영술로 스텐트(stent)를 삽입하였다. 그 후 항고혈압 약제를 경구복용하고 있으며, 8개월 전 흉부에 대상포진후 신경통으로 통증치료실을 통하여 입원하고 지속적 경막외신경차단, 흉부교감신경절차단을 시행 한 적이 있었으며, 협의진료 의뢰 당시에도 gabapentin 600 mg을 복용하고 있었다.

3개월 전 폐렴성 늑막삼출액 때문에 입원하여 치료하고 있는 중에 딸꾹질 증상이 지속되어 통증치료실에 협진을 의뢰하였다. 입원 2달째인 환자는 흉관 삽입 상태였고, 수술에 한차례 씩 흉막유착(pleurodesis)을 시행하고 있었으며, 입원 기간 중 딸꾹질이 심하여 경미한 호흡장애와 수면 중에도 딸꾹질 지속되어 만성 수면부족 및 피로 증상을 보였다. 이에 따라 딸꾹질을 통제하기 위하여 chlorpromazine 25 mg을 근주 한 적이 있었고, 이전에 행하던 민간요법(녹두즙)으로 수일간 일시적으로 딸꾹질의 횡수가 줄었지만 다시 재발하였다.

딸꾹질을 멈추기 위해 지속적 경막외신경차단을 시행하기로 하고, 경추 제 6, 7 극간을 통하여 경막외 도관(상방 4cm)을 한 후에 2% lidocaine 6 ml를 주입하였다. 주입 후 활력징후에는 변화가 없었으며 시술 후 딸꾹질의 강도는 감소하였으나 여전히 지속되었다. 이에 따라 경막외신경차단을 더 이상 하지 않기로 하고, 시술당일 저녁부터 baclofen을 한번에 10 mg씩 두 번 투여(하루 총량 20 mg)하고 gabapentin을 하루 600 mg에서 900 mg으로 증량하였다. 다음날 아침 방문 시 딸꾹질 증상은 보이지 않았지만 심하게 무기력한 소견을 보여 시술 후 3일째 gabapentin을 원래 용량(600 mg)으로 감량하고, 시술 4일째 baclofen마저 투여를 중단하였다. 시술 4일째까지 딸꾹질 증상을 보이지 않아 저녁에 경막외 카테터를 제거하였는데, 그 다음 날 아침 방문 시 딸꾹질이 재발하였다.

이후 전신상태가 좋아질 때까지 딸꾹질 치료를 중단하기

로 하였다. 일주일 후 전신상태가 전반적으로 약간 개선되었으며 gabapentin만 투여하고 있는 상태에서 딸꾹질은 저절로 멈춘 채 퇴원하였다. 추적 결과 딸꾹질은 이전 양상으로 다시 반복되는 소견을 보이고 있으며 전신상태의 호전여부에 따라 딸꾹질 치료의 지속을 결정하기로 하였다.

고 찰

먼저 딸꾹질을 분류해 보면 지속 시간상으로 나누어 2일 이내 중단되는 경우를 급성(일과성), 2일 이상 1달 이내를 만성 그리고 1개월 이상 지속되면 난치성으로 나누기도 하지만, 편의에 따라 인위적으로 분류한 것이며 의학적인 의미가 있는 것은 아니다.^{3,6)} 본 세 증례는 딸꾹질의 지속기간에 따른 분류에 의하면 모두 한 달 이상이 되어 난치성이라고 할 수 있다. 그렇지만 딸꾹질이 지속되는 동안 적절한 치료를 받지 못하고 시간이 경과되었기 때문에 난치성으로 분류가 된다. 그러므로 용어상으로 난치성이라 말이 적절한 조치에도 치료가 되지 않는다는 뜻과는 차이가 있다고 할 수 있어 지속시간에 따른 딸꾹질의 분류에는 비판의 여지가 있다고 할 수 있다.

딸꾹질의 신체적인 기능은 아직 불명확하다. 원시반사의 지속, 출생 후 호흡을 대비한 근육준비, 양수의 흡입을 방지하기 위한 소화반사, 식도역류에 대한 호흡기의 보호, 등 몇 가지 가설이 있지만 생태학적으로 양서류(개구리)와 같이 두 가지 양식의 호흡을 하는 호흡패턴 중에서 아가미호흡 양식이 남아 있는 원시적인 운동패턴 때문이라는 가설도 있다.^{6,7)} 딸꾹질의 일반적인 성격을 살펴보면 발생빈도는 남녀간에 비슷한 정도로 나타나지만, 젊은이들에서는 여자가 많다. 그리고 하루 중에는 저녁에 생기는 경우가 더 많으며 여성의 경우에는 월경이 시작하기 전에 시작하는 경우가 많은데 임신하면 딸꾹질을 하는 사람이 훨씬 줄어든다. 또 딸꾹질은 1분에 4회에서 60회까지 다양한 빈도로 하지만 6회에서 12회가 가장 흔하다. 대부분의 경우에 딸꾹질의 간격이 일정하지만 빈도가 개인에 따라 차이가 있고 지속되는 시간은 몇 분에서 몇 시간 이내에 멎는 것이 대부분이다. 그렇지만 난치성 딸꾹질은 드물게 나타나며 다양한 질환의 한 가지 증상 또는 이유가 없이 나타나기도 한다. 또한 난치성 딸꾹질은 나이가 들수록 흔하게 나타나며, 남자가 82%를 차지한다.⁶⁾

본 증례들에서도 모두 남성들이었으며, 양측성으로 빈도나 강도에 있어서 서로간에 별다른 차이가 없었고 딸꾹질에 따른 일상생활의 불편과 그에 따른 수면부족, 피로감, 우울증, 등으로 현저한 삶의 질적인 저하가 있었다. 또 증례 1에서는 환자의 우려에도 불구하고 별다른 동반 질환을 찾을 수 없었고, 증례 2와 3에서는 동반된 질환이 중대하였

다. 그리고 증례 1에서는 딸꾹질의 원인이 명확하지 않았지만 증례 2는 음주, 증례 3은 흉부내 감염이 원인으로 추정되었다. 지금까지 보고 된 딸꾹질의 추정 원인과 동반된 질환은 아주 다양하지만, 해부학적으로 보면 1) 중추신경계, 2) 정신적 원인, 3) 대사, 감염 및 독성물질 원인, 4) 귀, 코 및 후두, 5) 흉곽, 6) 복부로 나눌 수 있다.⁸⁾ 구심성신경의 자극요인으로는 흉곽, 복부, 귀, 코, 및 후두가 될 수 있고, 딸꾹질 반사중추에 작용하는 요인으로는 중추신경계, 대사, 정신적인 이상이 될 수 있을 것이다. 그러나 이러한 모든 동반 질환과 요인들이 모두 직접적으로 딸꾹질의 원인이 된다고 말하기도 어렵다. 따라서 증례 1은 자극요인을 설명하기 어렵고, 증례 2와 3은 비교적 쉽게 추정이 가능하였지만 입증할 수는 없었다.

딸꾹질의 발생 원인을 다시 크게 보면 중추성으로는 알코올, 심인반응, 노독증, 등이 있을 수 있고, 말초성으로는 소화관자극, 횡격막자극, 흉막 및 기관자극, 등으로 나누는 것도 가능하다. 그리고 딸꾹질 반사의 구심로는 미주신경(vagus nerve), 횡경막신경(phrenic nerve), 흉추 6-12의 교감신경이 관여하고, 반사중추는 경추 4번이지만 3, 5번도 관여한다. 원심로는 횡경막신경이지만 미주신경, 늑간신경도 관계한다. 이러한 관점에 따라서 딸꾹질의 치료는 고식적인 방법(미주신경 자극), 약물요법(중추 및 말초수용체에 작용), 신경차단(구심로와 원심로 차단), 수술(횡경막신경절단) 등이 있다. 본 증례들에서는 수술은 전혀 고려하지 않았고 고식적인 방법으로 Valsava 방법을 한번만 시도해 보았지만 효과가 없어 더 이상 다른 미주신경 자극법은 시도하지 않았다. 그래서 신경차단법과 약물치료만으로 치료하기로 하였다.

일부 보고들에서^{3,4)} 신경차단법이 효과적이라고 하지만 본 증례들에서는 별로 효과적이지 못했다. 신경차단에는 설인신경차단과⁹⁾ 경부 경막외신경차단,^{3,4,10)} 흉부 경막외신경차단^{10,11)} 및 횡경막신경차단이^{11,12)} 있다. 흉부 경막외신경차단은 구심로를 차단하고자 하는 것이고, 경부 경막외신경차단은 딸꾹질 반사중추를 억제하고자 하는 것이다. 또한 횡경막신경차단은 원심로의 차단에 목적이 있으며, 설인신경차단은 인두가지신경을 억제해 보고자 하는 것이다. 본 증례들에서는 설인신경차단과 흉부 경막외신경차단을 시도해 보았지만 효과를 얻지 못했다. 경부 경막외신경차단과 설인신경차단에서 시술의 부정확성을 배제할 수 없었지만 일단 신경차단으로는 효과를 볼 수 없다고 생각하였다. 일부 임상가들은 횡경막신경차단을 난치성 딸꾹질에 시도하지만 이는 마지막 수단으로 생각하며 상당한 위험성을 동반하게 되어 시도하지 않았다.^{12,13)}

약물요법에는 지금까지 중추신경계와 소화기계에 작용하는 모든 약물이 시도되었지만, 전통적으로 진정목적인 약물인 chlorpromazine, droperidol, metoclopramide와 같은 dopa-

mine 수용체 길항제와 benzodiazepine, valporic acid와 같은 항경련제도 사용되었다. 그 외에도 ketamine, 전신마취제도 딸꾹질을 억제하는 수단으로 이용되기도 하였다.^{4,14)} 본 증례에서 ketamine을 점적투여하고 이로 인한 환각과 같은 부작용을 줄이기 위하여 midazolam을 같이 투여하였다. 그러나 두가지 약물을 혼합한 약물의 투여는 별로 억제효과가 없었다. Midazolam과 같은 benzodiazepine계 약물은 GABA_A-수용체에 작용하여 딸꾹질을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있지만 항경련 및 진정효과로 난치성 딸꾹질에 효과적이라는 보고도 있다.^{5,15)}

일부 임상가들은 난치성 딸꾹질은 위장관에 있는 수용체로부터 딸꾹질 증추에 자극이 계속되기 때문으로 생각하였다. 이에 따라 난치성 딸꾹질을 위산 산도의 감소(omeprazole), 위 내용물을 비우는 시간의 촉진(cisapride) 또는 GABA_B-수용체를 통한 딸꾹질 증추의 억제(baclofen 또는 gabapentin)에 의한 치료의 가능성이 제시되어 실제 임상에 적용해 본 결과 적어도 60%에서 효과가 있었다고 한다. 만약 baclofen에 반응이 적으면 gabapentin으로 대체하거나 또는 추가하여 치료하면 상당한 치료효과를 얻을 수 있었다.¹⁶⁻¹⁸⁾ Baclofen은 신경전달 억제 물질인 GABA의 유사체로 세포의 흥분 역치를 높여서 척추내에서 시냅스에서 신경전달을 억제하여 항경직성 효과를 나타낸다고 한다. 그래서 baclofen 단독 또는 cisapride, omeprazole과 조합하여 치료하기도 한다.^{6,19,20)} 본 증례들에서는 신경차단 보다는 신경차단 후에 약물투여(baclofen과 gabapentin)에 의해 딸꾹질이 모두 억제되었다. 이러한 결과는 본 증례에서 모두 말초 수용체와 상위 증추 쪽 수용체에 동시에 작용이 가능한 약물치료에 의해 딸꾹질이 억제되었다고 할 수 있었다.

난치성 딸꾹질의 치료에서 있어서 모두 딸꾹질에 유효한 치료법은 아직 알려져 있지 않다. 그러므로 알려진 원인이 있는 경우에는 원인제거가 가장 우선적인 선결과제이고, 그 다음에는 비약물적요법, 신경차단법, 약물치료법, 등이 가능하다. 일부 난치성 딸꾹질에서는 신경차단법이 효과적일 수 있지만, 다른 경우에는 약물치료법이 더 효과적일 수도 있다. 약물치료법은 근래에 baclofen이 소개되어 상당한 성과를 얻고 있으며 또한 gabapentin도 다른 대안 혹은 추가로 첨가 할 수 있는 약물로 소개되고 있다. 본 증례들에서 신경차단법으로 효과를 보지 못하고 baclofen과 gabapentin으로 난치성 딸꾹질을 억제할 수 있는 경험을 하였다. 앞으로 신경차단법과 더불어 이러한 약물의 효능을 임상경험하고 추적하여 유효성을 더욱 알아 볼 필요가 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Pollack MJ: Intractable hiccups: a serious sign of underlying

systemic disease. Clin Gastroenterol 2003; 37: 272-3.
 2. Rousseau P: Hiccups. South Med J 1995; 88: 175-81.
 3. Lee KJ, Park WS, Chun TW, Kim C, Nam YT: Cervical epidural block can relieve persistent hiccups -care report-. Kor Pain Soc 1995; 8: 131-4.
 4. Lee JH, Kim JI, Min BW: Persistent hiccups treatment with cervical epidural block -case reports-. Kor Pain Soc 1997; 10: 241-5.
 5. Yang NY, Moon DE, Shim JY, Park CJ, Kwon OK, Park CM, et al: Treatment of intractable hiccup with midazolam and baclofen -A case report-. Kor Pain Soc 1997; 10: 246-9.
 6. Walker P, Watanabe S, Bruera E: Baclofen, a treatment for chronic hiccup. J Pain Symptom Manage 1998; 16: 125-32.
 7. Straus C, Vasilakos K, Wilson RJ, Oshima T, Zelter M, Derenne JP, et al: A phylogenetic hypothesis fro the origin of hiccough. Bioassays 2003; 25: 182-8.
 8. Launois S, Bizec JL, Whitelaw WA, Cabane J, Derennet JP: Hiccup in adults: an overview. Eur Respir J 1993; 6: 563-75.
 9. Gallacher BP, Martin L: Treatment of refractory hiccups with glossopharyngeal nerve block. Anesth Analg 1997; 84: 229.
 10. Shigehitto S, Nobuaki A: Cervical epidural block can relieve postoperative intractable hiccups. Anesthesiology 1993; 78: 1184-6.
 11. Yoon DM: Pain clinic. 2nd ed. Seoul, Koonja Publishing Inc. p 327.
 12. Okuda Y, Kitajima T, Asai T: Use of a nerve stimulator for phrenic nerve block in treatment of hiccups. Anesthesiology 1998; 88: 525-7.
 13. Petroianu G: Idiopathic chronic hiccups (ICH): phrenic nerve block is not the way to go. Anesthesiology 1998; 89: 1284-5.
 14. Oshima T, Dohi S: Isoflurane facilitates hiccup-like reflex through gamma aminobutyric acid (GABA)_A- and suppresses through GABAB-receptors in pentobarbital-anesthetized cats. Anesth Analg 2004; 98: 346-52.
 15. Wilcock A, Twycross R: Midazolam for intractable hiccup. J Pain Symptom Manage 1996; 12: 59-61.
 16. Porzio G, Aielli F, Narducci F, Varrassi G, Ricevuto E, Ficorella C, et al: Hiccup in patients with advanced cancer successfully treated with gabapentin: report of three cases. N J Med J 2003; 26: 116.
 17. Petroianu G, Hein G, Stegmeier-Petroianu A, Bergler W, Rufer R: Gabapentin "add-on therapy" for idiopathic chronic hiccup (ICH). J Clin Gastroenterol 2000; 30: 321-4.
 18. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Nasuelli D, Cazzato G: Treatment of chronic hiccups: new perspectives. Eur J Neurol 1999; 6: 617-20.
 19. Guelaud C, Similowski T, Bizec JL, Cabane J, Whitelaw WA, Derennet JP: Baclofen therapy for chronic hiccup. Eur Respir J 1995; 8: 235-7.
 20. Petroianu G, Hein G, Petroianu A, Bergler W, Rufer R: Idiopathic chronic hiccup: combination therapy with cisapride, omeprazole and baclofen. Clin Ther 1997; 19: 1031-8.