

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염과 연관된 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴 1예

임민희¹ · 허상택^{1,4} · 김호철^{1,4} · 배인규^{1,4} · 김재희¹ · 김인숙^{2,4} · 김전주^{2,4} · 고경혁^{3,4}
경상대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 진단검사의학과교실², 병리학교실³, 건강과학연구원⁴

A Case of Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Associated with Pandemic Influenza (H1N1 2009)

Several types of influenza-related pneumonia have been reported. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) is a nonspecific lung injury. A 64-year-old man sought care to an emergency room due to breathing difficulties. He was diagnosed with pandemic influenza (H1N1 2009) by the real-time polymerase chain reaction (PCR) and was suspected of concomitant bacterial pneumonia. Therefore he was treated with oseltamivir and broad spectrum antibiotics. The disease progressed rapidly despite treatment, so a corticosteroid was added. The trans-bronchial lung biopsy was consistent with BOOP. Here, we investigated BOOP associated with the pandemic influenza (H1N1 2009) virus that was successfully treated with a combination of antiviral, antibacterial and corticosteroid drugs. Although BOOP associated with influenza is rare, combined disease should be suspected especially when the pneumonia does not response to antiviral agents and antibiotics.

Key Words: Pandemic influenza, Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, Oseltamivir, Corticosteroid

Min Hee Lim¹, Sang Taek Heo^{1,4}, Ho Cheol Kim^{1,4}, In-Gyu Bae^{1,4}, Jae hee Kim¹, In-Suk Kim^{2,4}, Sunjoo Kim^{2,4} and Gyung Hyuck Ko^{3,4}

Departments of Internal Medicine¹, Laboratory Medicine², and Pathology³, Gyeongsang Institute of Health Sciences⁴, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

서론

대유행 인플루엔자(H1N1 2009)는 2009년 4월 중순 미국에서 감염된 소아에서 처음 확인되면서 시작되었고, 이어 멕시코에서 동일한 인플루엔자바이러스에 의한 폐렴과 사망자가 다수 발생되면서 대유행에 이르게 되었다(1). 중증사례에서는 폐렴 등 임상소견이 빠르게 악화되고 다수에서 24시간 이내에 호흡부전이 진행되며 인공호흡기로 호흡보조 치료를 받는 경우가 많았다. 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스에 의하여 바이러스 폐렴이 발생하기도 하고, 세균의 중복감염이 폐렴의 중증도에 영향을 미치기도 한다(2).

폐쇄 세기관지 기질화 폐렴(Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP)은 소기도, 폐포관 및 폐포 내에 육아종성 플러그(plugs)를 형성하고, 세기관지 주위 간질조직의 염증성 변화를 동반하는 병리학적 특징을 나타내는 질환이다(3). 원인은 대부분 알 수 없으나, 감염, 급성 호흡부전 증후군, 골수이식, 심폐이식, 결체조

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 10 2010

Accepted: April 19 2010

Corresponding author: Sang Taek Heo, M.D.

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, 90 Chilam-Dong, Jinju 660-702, Korea

Tel: +82-55-750-8874, Fax: +82-55-758-9122

E-mail: cadevar@paran.com

www.icjournal.org

직 질환, 독성가스흡입 등과 연관되어 발생하는 것으로 알려져 있다 (4). 그러나 2009년 대유행했던 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)와 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴의 연관성에 대해서는 현재까지 알려진 바가 없다.

저자들은 세균성 폐렴 합병의 동반을 의심한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)를 진단받고 치료중인 환자에서 경기관지 폐 조직 생검으로 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴이 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

64세 남자 환자가 발열과 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 5일 전부터 발열, 오한이 있었으며 기침이 동반되어 내원 3일 전 인근 병원에 내원하여 입원치료를 받았다. 당시 폐렴을 의심하여 항생제를 투여받던 중 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) real-time PCR 검사에서 양성 결과가 나와 본원으로 전원되었다. 과거력상 10년 전 고혈압을 진단받았으나 현재 치료를 받지 않고 있으며 그 이외 특이 질환은 없었다. 전원 당시 환자는 경험적 항생제로 ceftriaxone과 roxithromycin을 3일째 투여하고 있었으며, 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염을 의심하여 2일째 oseltamivir도 함께 투여하고 있었다.

응급실 내원 당시 환자는 급성병색을 보였고, 활력징후는 혈압 150/90 mmHg, 맥박수 118회/분, 체온 38.3°C, 호흡수 24회/분이었다. 의식은 명료하였으나 경한 호흡곤란을 호소하고 있었다. 흉부 진찰 소견에서 심음은 규칙적이며 잡음은 들리지 않았으나 빈맥과 빈호흡 상태였고, 우측 폐에서 수포음이 들렸다. 복부 진찰에서 특이 소견은 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 8,410/mm³ (호중구 85.3%, 림프구 10.1%), 혈색소 11.4 g/dL, 혈소판 557,000/mm³이었다. 일반화학 검사에서 BUN 9.6 mg/dL, creatinine 0.45 mg/dL 이었으며 전해질은 Na 136.4 mmol/L, K 3.8 mmol/L, Cl 97.1 mmol/L이었다. 간 기능 검사에

서 AST 41 IU/L, ALT 32 IU/L, alkaline phosphatase 141 IU/L, 총 빌리루빈은 0.68 mg/dL 이었고, 총 단백질과 알부민은 각각 6.3 g/dL, 2.6 g/dL 이었다. 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.52, pO₂ 54 mmHg, pCO₂ 29 mmHg, O₂ 포화도 91.8%, HCO₃ 23 mmol/L를 보였다. 적혈구 침강속도와 C-반응 단백질은 각각 112 mm/hr, 326.1 mg/dL 이었다. 단순 흉부 방사선 검사에서 우 전폐야에 경화 소견이 관찰되었고(Fig. 1A), 흉부 컴퓨터 촬영에서 우 상엽과 우 하엽에 경화 소견 및 간유리혼탁음영이 관찰되었다(Fig. 1B).

환자는 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 세균성 폐렴의 합병을 의심하였고 oseltamivir (75 mg bid)와 zanamivir (10 mg bid)의 병합 요법 및 piperacillin/tazobactam과 levofloxacin 을 투여하였다. 내원 직후 세균성 폐렴의 원인균 동정을 위하여 객담 배양검사와 *Mycoplasma* 항체, 소변에서 *Legionella* 항원, 폐렴구균 항원 등 혈청학적 검사를 시행하였으나 모두 음성소견을 보였다. 기관지 내시경 및 기관지 폐포 세척술은 시행을 계획하였으나 당시 검사실 내 안전장치의 부재로 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 전파를 우려하여 시행하지 못하였다. 본원에 내원하여 시행한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) real-time PCR 검사는 음성이었다. 내원 5일째 oseltamivir와 zanamivir는 각각 7일, 5일 사용으로 항바이러스 치료는 종결하였으나 우측 폐병변의 지속적인 악화로 6일째 imipenem/cilastatin과 vancomycin으로 항생제를 변경하였다. 환자는 산소요구량이 증가되고, 흉부 X-선 소견상 우측 폐병변의 지속적인 악화로 중증 인플루엔자 감염에 준하여 내원 8일째부터 hydrocortisone (100 mg q 6 hr)을 시작하였다. 이후 지속적인 호전반응을 보여 스테로이드를 총 28일 치료 감량 계획을 세우고 내원 17일째 퇴원하였다. 환자는 이후 외래 방문 동안 경한 운동시 호흡곤란 외에는 다른 임상증상은 없었고, 혈액검사, 방사선 검사에서 호전 소견을 보였다.

퇴원 40일 후 환자는 기침 및 미열이 발생하였고 이후 호흡곤란 동반되어 다시 본원 응급실로 내원하였다. 내원 당시 혈압 100/70 mmHg, 맥박수 88회/분, 호흡수 24회/분, 체온은 38.6°C 이었다. 말초혈액검사에서 백혈구 12,090/mm³ (호중구 73.6%), 혈색소 12.9 g/dL, 혈소

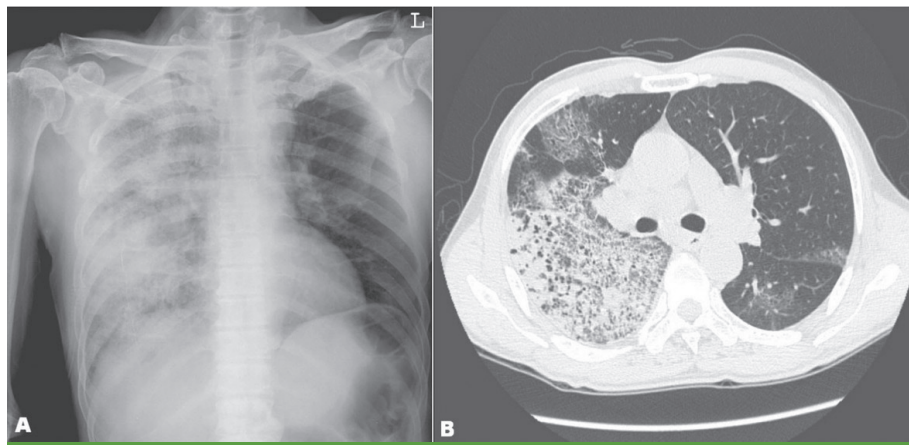


Figure 1. Chest radiograph of patient at admission (A) Simple chest radiography shows patchy consolidation in the right lung. (B) High-resolution computed tomography reveals consolidations and ground glass opacities in the right whole lung field.

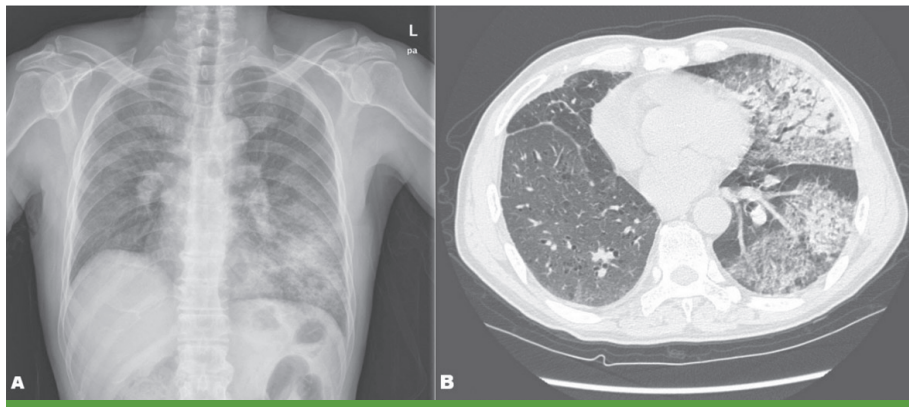


Figure 2. Chest radiograph of patient at readmission (A) Simple chest radiography shows consolidation in the left lung. (B) High-resolution computed tomography reveals consolidations and ground glass opacities in left upper and lower lobes.

판 488,000/mm³이었다. 전해질은 Na 134.8 mmol/L, K 4.8 mmol/L, Cl 99.5 mmol/L 이었다. 동맥혈 가스 검사는 pH 7.52, pO₂ 64 mmHg, pCO₂ 27 mmHg, O₂ 포화도 94.6 %, HCO₃ 22 mmol/L이었고, 적혈구 침강속도 104 mm/hr, C-반응 단백은 299.7 mg/dL, CPK 60U/L, LDH 391U/L 이었다. 흉부 방사선 소견에서 마지막 외래 방문시와 비교하여 우측 폐의 미만성 경화는 호전되었으나 좌하엽의 경화가 새로 발생한 상태였다(Fig. 2A, 2B). 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 재발 및 세균성 폐렴 합병을 고려하여 oseltamivir (150 mg bid) 및 piperacillin/tazobactam, levofloxacin, vancomycin 의 광범위 항생제도 함께 시작하였다. 환자는 호흡곤란 및 저산소증이 점점 악화되었고, 방사선 소견에서도 좌측 폐의 경화 범위가 더욱 증가하였다. 당시 바이러스 및 세균성 폐렴의 가능성 외에 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴(Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia, BOOP)이 의심되어 기관지 내시경 및 경기관지 폐 생검을 시행하였고 이후 전신 스테로이드를 시작하였다. 환자는 호흡곤란이 호전되지 않아 기관삽관을 시행하였고 인공호흡기 치료를 시작하였다. 응급실 내원시 시행한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) real time PCR 은 음성으로 나와 oseltamivir 는 중단하였고 항생제는 imipenem과 vancomycin으로 변경하여 사용하였다. 내원 7일째 폐생검 결과 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴에 합당한 소견이 보였다(Fig. 3). 환자는 중환자실에서 치료를 지속하였고 스테로이드 사용 7일째에도 폐병변의 호전이 보이지 않아 cyclophosphamide (75 mg b.i.d.) 를 추가하였다. 환자의 상태는 점차 안정화되어 내원 14일째 기도발관을 하였다. 이후 호전되어 42일째 스테로이드를 유지하고 퇴원 후 6개월째 외래에서 경과를 관찰 중이다.

고찰

2009년 전 세계적으로 대유행을 일으켰던 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)는 사람-사람 간 전파력이 높으나 대부분 경증질환으로 특별한 치료 없이 발병 1주 이내에 회복된다는 점에서 계절인플루엔자와 유사하다. 그러나 계절인플루엔자는 폐렴 등 중증합병증이 노

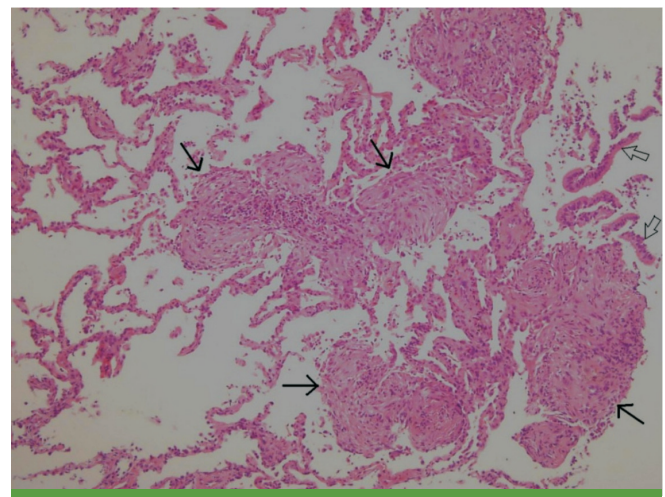


Figure 3. A lung biopsy specimen shows fibroblastic plugs (arrows), the hallmark of the bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. The fibroblastic plugs consist of spindle-shaped fibroblasts embedded in a loose matrix, and obstruct terminal bronchioles. A proximal portion of the bronchiole is seen on the right side (open arrows), and a relatively normal portion of the lung on the left side (H&E stain, x100).

인과 영유아에서 주로 발생하지만 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)는 평소 건강했던 젊은 사람에서 다수의 중증 환자가 발생하였다(1). 환자는 증상 시작 후 3-5일째에 악화되기 시작하여 폐렴 등 임상소견이 빠르게 진행되며, 특히 임신부나 기저 질환을 가진 환자는 집중 환자 치료를 요하는 경우가 흔하다. 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에서 생긴 폐렴은 바이러스 폐렴이 가장 흔하며, 세균성 폐렴의 빈도에 대한 자료는 부족하지만 중증 사망 환자들을 대상으로 조사한 연구에서 55% 가량에서 세균성 폐렴이 동반되는 것으로 나타났다(5). 원인 균으로는 *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*와 *Haemophilus influenzae* 가 많이 나타나 폐렴을 동반한 중증 인플루엔자 감염에서 세균성 폐렴에 대한 적절한 항생제 치료도 함께 시작할 것을 권고하고 있다(6, 7).

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 치료에서 스테로이드의 사용이 병

의 중증도와 사망률에 미치는 영향에 대한 연구는 부족하나 과거 중증 급성 호흡기 증후군(Severe acute respiratory syndrome, SARS)과 H3N2 인플루엔자 감염에서 스테로이드의 조기 사용이 바이러스 증식을 지연시키고, H5N1 인플루엔자 감염에서 사이토카인 과다분비에 의한 조직 손상을 막아주는 면역조절 약제로 도움이 된다는 주장이 있다(8). 그러나 오랜 기간 스테로이드 사용하면 바이러스 분열을 조장할 수 있고 치명적인 파충성 아스페르길루스 감염증, 골괴사 등의 부작용을 일으킬 수 있으며(1, 9), H5N1 인플루엔자 감염에서 사망률을 유의하게 감소시키지 못한다는 후향적 연구가 발표되어 중증 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염증에서도 스테로이드의 적극적인 사용을 권하고 있지는 않다(10). 본 증례의 경우 광범위 항생제와 항바이러스제 사용에도 불구하고 환자의 상태가 급속도로 악화되는 소견을 보여서 중증 급성 호흡기 증후군의 자료를 참고로 하여 증상진행의 속도를 지연시키기 위하여 스테로이드 사용을 병용하였다.

폐쇄 세기관지 기질화 폐렴(BOOP)은 이전에 알려진 간질성 폐질환과 다른 특성을 나타내지만 비슷한 임상적, 방사선학적 특징을 가지는 질환으로 1985년 처음 기술되었다(3). 대부분 원인을 알 수 없이 발생하며, 이러한 경우를 특발성 기질화 폐렴(Cryptogenic organizing pneumonia, COP)이라고 한다. 주로 40-60대에서 호발하며 남녀의 빈도 차이는 없다. 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴은 대부분이 2-3개월 전에 발열, 기침, 무력감 등의 감기 몸살 증상이나 피로감, 체중 감소 등의 증상으로 시작되어 보통 폐렴으로 치료를 받다가 항생제 치료에도 반응 없는 비특이적 폐렴으로 폐 조직 검사를 통해 진단되는 경우가 많다. 방사선학적으로 양 폐야의 주변 부위에 미만성 폐포성 침윤이 대부분 관찰되며 흉부 전산화 단층촬영에서도 폐 주변부, 기관지 중심성으로 경결성 음영이나 간유리 음영이 산발적으로 관찰된다. 말초 폐야의 반상 음영은 삼각형 모양을 하고 있는데, 삼각형의 기저부는 흉막에 접해 있으며 이것이 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴의 특징적인 전산화 단층촬영 소견이다(11). 치료는 부신피질호르몬이 효과적이며 임상적으로 빠르게 호전되고 방사선학적 소견도 호전된다. 그러나 부신피질호르몬을 감량하거나 중단하면 재발하는 경우가 많아 지속적인 치료가 필요하며, 치료 기간에 대해 보통 서서히 감량 하면서 1년 가량 사용할 것을 추천한다(4). 간혹 부신피질호르몬에 반응이 없어 cyclosporin 이나 cyclophosphamide를 사용하여 치료 효과를 보았다는 보고가 있다(12, 13). 본 환자의 경우 두 번째 입원 당시 스테로이드를 7일 사용 후 cyclophosphamide 병합요법을 시행하였는데, 스테로이드의 치료 효과를 보기에 이른감이 없지 않았지만 환자의 상태가 인공호흡기 치료를 받고 있는 중증 상태이었기 때문에 초기에 병합요법을 시행하였고 이후 빠른 임상적, 방사선학적 호전을 관찰할 수 있었다.

이 증례에서는 처음 입원 당시 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴을 의심하지 않았다. 항바이러스제와 광범위 항생제를 사용하는 중에도 폐렴의 호전이 없어 기관지 내시경을 고려하였으나 전파 방지를 위한 검사실 내 음압 시설과 격리 설비의 부족으로 시행하지 못하였고, 비록 상반된 근거들이 있지만 중증 인플루엔자 감염증에 준해 스테로이드를 사용하였다. 스테로이드 사용 이후 임상적, 방사선학적 호전을 보였고 스테로이드 감량하며 외래 방문시까지 지속적으로 호전되고 있는 상태였다. 하

지만 4주간의 스테로이드 사용 종결 후 환자는 다시 증상이 악화되었고 방사선 소견에서 새로운 병변이 다시 발생하여 스테로이드 중단에 따른 재발성 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴을 의심하였고, 기관지 내시경 및 경기관지 폐 조직 생검을 통하여 확진하였다.

처음 환자의 방사선 폐 소견은 경화와 함께 간유리혼탁음영이 관찰되었는데 이는 인플루엔자를 비롯한 일반적인 바이러스성 폐렴에서 볼 수 있는 소견이다. 바이러스성 폐렴은 흉부 전산화 단층촬영에서 경계가 명확하지 않는 소엽중심성 결절, 소엽성 분포를 보이는 간유리 음영, 분절성 경화 또는 미만성 간유리음영 등의 소견을 볼 수 있으며 이러한 방사선학적 소견은 조직병리학적 특징을 뒷받침 해줄 수 있다(14). 폐렴을 동반한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자를 대상으로 한 연구에서도 이와 유사하게 나타났다(15, 16). 그러나 결절성 또는 미만성 경화를 동반한 간유리음영은 바이러스 외에도 *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* 등이 원인이 될 수 있는 비정형 폐렴, 폐혈성 폐색전, 호산구성 폐렴, 특발성 기질화 폐렴(COP)에서도 나타날 수 있는 소견이다(17).

폐쇄 세기관지 기질화 폐렴은 바이러스 감염이 원인이 되어 발생할 수 있는 것으로 보고되어 있으나 인플루엔자 바이러스에 의한 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴 발생은 현재까지 드물게 보고되고 있다. 국내에서도 감염이 원인이 된 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴의 보고는 드물며, Chang 등이 보고한 *Mycoplasma* 감염에 의한 1예와 Na 등이 *Epstein-Barr virus*에 의한 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴 외에는 없다(18, 19). 본 증례처럼 간유리음영 등의 세기관지 폐 질환과 유사한 방사선학적 소견을 보 이면서 항바이러스제와 항생제에 치료 반응이 좋지 않은 경우 폐쇄 세기관지 기질화 폐렴의 동반 여부를 의심하여 가능한 초기에 기관지 내시경 및 폐생검 등의 적극적인 검사를 시행하고 적절한 조기치료가 필요하다고 하겠다. 또한 향후 전염병 발생에 대비하여 각 병원에서 격리 시설이 겸비된 검사실과 의료장비의 설치로 적극적인 검사와 치료가 이루어져야 할 필요가 있다고 하겠다.

References

- Hui DS, Lee N, Chan PK. Clinical management of pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2010;137:916-25.
- Kim WJ. Novel influenza A/H1N1 pandemic: current status and prospects. *J Korean Med Assoc* 2009;52:787-94.
- Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152-8.
- Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:422-46.
- Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, Guinee DG, Beasley MB, Suh J, Deshpande C, Mollura DJ, Morens DM, Bray M, Travis WD, Taubenberger JK. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:235-43.

6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:941-7.
7. Barlow GD; BSAC Council. Swine flu and antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:889-94.
8. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3:e343.
9. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:583-91.
10. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 2006;145:599-609.
11. Costabel U, Teschler H, Schoenfeld B, Hartung W, Nusch A, Guzman J, Greschuchna D, Konietzko N. BOOP in Europe. *Chest* 1992;102 Suppl 1:S14-20.
12. Purcell IF, Bourke SJ, Marshall SM. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med* 1997;91:175-7.
13. Kobayashi I, Yamada M, Takahashi Y, Kawamura N, Okano M, Sakiyama Y, Kobayashi K. Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: clinical features and efficacy of cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:371-4.
14. Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon HK, Byun HS, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, Han J. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002;22 Spec No:S137-49.
15. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1488-93.
16. Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, Müller NL. Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection: radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1494-9.
17. Aviram G, Bar-Shai A, Sosna J, Rogowski O, Rosen G, Weinstein I, Steinvil A, Zimmerman O. H1N1 influenza: initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome. *Radiology* 2010;255:252-9.
18. Chang J, Han J, Kim DW, Lee I, Lee KY, Jung S, Han HS, Chun BK, Cho SJ, Lee K, Lim BJ, Shin DH. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: clinicopathologic review of a series of 45 Korean patients including rapidly progressive form. *J Korean Med Sci* 2002;17:179-86.
19. Na HJ, Kim SU, Kim DH, Nam DH, Lee SM, Kim CJ, Kie JH, Hong YK. A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia from Epstein-Barr virus. *Tuberc Respir Dis* 2007;62:51-5.