

본태성고혈압에서 Tripamide(Normonal®)의 강압효과에 관한 임상적 관찰

전남대학교 의과대학 내과학교실

이창수 · 윤영근 · 조정관 · 강정채 · 박옥규

= Abstract =

A Clinical Study of Hypotensive Effect of Tripamide(Normonal®) in Essential Hypertension

Chang Soo Lee, M.D., Young Gun Yoon, M.D., Jeong Gwan Cho, M.D.

Jung Chae Kang, M.D. and Ock Kyu Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School, Kwang-ju, Korea

The hypotensive effect of tripamide(Normonal®) were evaluated in 31 cases of essential hypertension. Fifteen to thirty mg of tripamide per day were administered continuously for 8 weeks. The results were as follows;

1) The systolic blood pressure was significantly lowered from 175 ± 15 mmHg(Mean \pm SD) before treatment to 144 ± 17 mmHg after treatment($p < 0.01$), and the diastolic blood pressure was significantly lowered from 106 ± 11 mmHg before treatment to 90 ± 12 mmHg after treatment($p < 0.01$).

2) The systolic blood pressure was lowered 20 mmHg or more in 25 out of 31 cases(80.7%), and the diastolic blood pressure was decreased 10 mmHg or more in 25 out of 31 cases(80.7%) at the end of 8 weeks treatment.

3) There was no significant differences in the level of SGOT, serum cholesterol, serum electrolytes(Na^+ , K^+ , Cl^-), BUN, creatinine and uric acid before and after treatment with tripamide.

4) In most cases the subjective symptoms disappeared or became easier after tripamide treatment.

5) Profound weakness was developed in 2 cases during tripamide administration.

서 론

본태성고혈압의 근치방법은 아직 없으나, 장기간 계속해서 혈압하강제를 투여하여 정상 혈압을 유지하여 주면 심맥관계의 부하를 감소시켜 뇌, 심장, 신장 및 타장기의 혈관손상이 진행되는 것을 방지할수 있다^{1,2)}. 혈압하강제는 장기간 사용해야하므로 투여방법이 간편하고 부작용의 발생이 적어야한다. 염분의 섭취량이 많은 한국인 고혈압환자의 초기치료제로 thiazide 제 이

뇨제가 가장 많이 이용되고 있는데 이 약제는 비교적 부작용이 적고 효과가 좋은 약으로 생각되나, 간혹 저가리혈증, 고노산혈증, 과혈당증, 간기능장애, 신기능장애 및 과민성 반응등의 부작용이 발생할 수 있다고 알려져 있다³⁾.

비 thiazide 제 이뇨제인 tripamide(Normonal®)는 sulfamoyl benzamide의 유도체로 부작용의 발생을 감소시킬 목적으로 일본에서 개발되었는데, 점진적인 강압작용을 나타내고, 혈당치와 BUN치를 상승시키지 않으며, Na^+ 의 노배설량은 높은 반면 K^+ 의 배설은 현

저하지 않은 장점이 있다고 하여^{4,6)} 주목을 끌고있다.

저자들은 1983년 1월부터 1983년 6월 사이에 전남의 대 부속병원 외래에서 31예의 본태성고혈압환자에 tri-pamide를 1일 15~30 mg 씩 8주간 투여하여 강압효과, 자각증상개선도 및 부작용 발생여부를 관찰하였기에 보고한다.

관찰대상 및 방법

관찰대상은 1983년 1월부터 1983년 6월 사이에 전남의 대 부속병원 내과 외래환자중에서 수축기혈압이 160 mmHg 이상이고 확장기혈압이 95 mmHg 이상인 본태성고혈압환자 31예로 하였으며, 이중 남자 14예, 여자 17예로 남녀비는 4:5이었으며 나이는 23세에서 74세(평균 51 ± 13 세)이었다. 장기손상정도에 따른 WHO 분류에서 stage I 19예, stage II 11예, stage III 1예 이었으며, 22예에서는 이전에 항고혈압제를 투여하지 않은 예이었고, 8예는 타항고혈압제를 투여한적이 있었으나 tripamide 투여전 2주간은 타항고혈압제를 중단하였고 1예는 악성고혈압으로 prazosin, β -blocker, clonidine 등으로 강압효과가 뚜렷하지 않아 tripamide만 추가하였다.

혈압의 측정은 환자가 외래 방문시 30분간 안정한후 좌위에서 맥박과 동시에 2~3회 측정하여 평균하였고 확장기 혈압은 korotokoff 제 5기로 하였으며 약물투여전 1주, 약물 투여 직전, 투여후 1주, 2주, 4주, 6주 및 8주에 동일인이 측정하였다.

tripamide의 투여는 7예는 15 mg tablet(Normal[®])을 아침 식사후 1일 1회 투여하였고, 10예는 처음 4주간은 1일 1회 15 mg 씩 투여하다가 강압효과가 현저하지 못하여 1일 30mg(Normal[®] 2 tablets)으로 증량하여 아침 저녁 식사후에 2회 분복하였으며, 14예는 처음부터 30 mg을 2회 분복하였다.

혈액화학검사는 약물투여전과 8주간 투여후에 15예에서 CBC, urinalysis, GOT, serum cholesterol, serum electrolytes(Na^+ , K^+ , Cl^-), BUN, creatinine, uric acid치를 측정하였다.

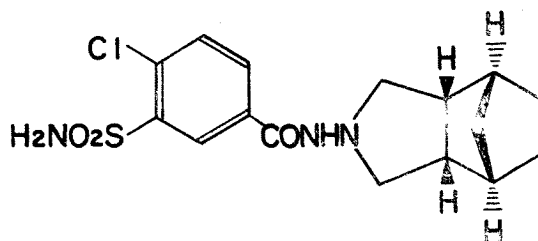
강압효과의 관찰은 약물투여전 1주와 투여 직전의 혈압을 평균하여 투여전 혈압으로 하고, tripamide 투여후 1주, 2주, 4주, 6주 및 8주에 관찰하였으며 최종효과 판정은 마지막 2회의 혈압을 평균하여 투여전 혈압에 비해 수축기혈압이 30 mmHg 이상 하강한 경우를 저효(markedly lowered), 20~29 mmHg 하강한 경우를 유효(lowered), 10~19 mmHg 하강한 경우를 경효

(moderately lowered), ± 9 mmHg 사이에서 변동한 경우를 불변(unchanged), 10 mmHg 이상 증가한 경우를 악화(aggravated)로 판정하였으며, 확장기혈압은 15 mmHg 이상 하강한 경우를 저효, 10~14 mmHg 하강한 경우를 유효, 5~9 mmHg 하강한 경우를 경효, ± 4 mmHg 사이에서 변동한 경우를 불변, 5 mmHg 이상 증가한 경우를 악화로 판정하였다(Table 3).

자각증상 개선도는 외래 방문시에 문답형식으로 두통, 두중감, 전갑부 불쾌감, 기립성 현기, 현기증, 심장동

Table 1. Age and Sex Distribution of the Subjects Observed

Age groups	male	female	Total
20~29	2	1	3
30~39	3	0	3
40~49	1	5	6
50~59	7	5	12
60~	1	6	7
Total	14	17	31



N-(4-Aza-endo-tricyclo [5.2.1.0^{2,6}] decan-4-yl)-4-chloro-3-sulfamoyl benzamide

Fig. 1. Chemical structure of tripamide.

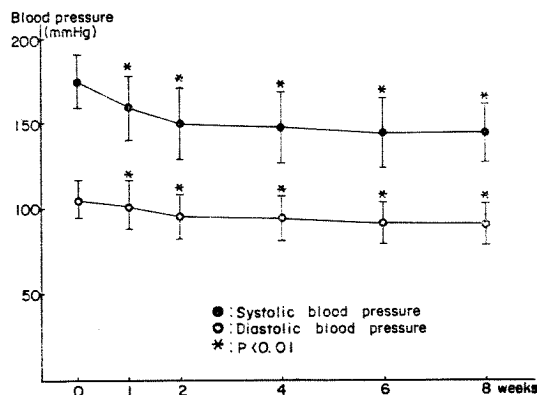


Fig. 2. Changes in Blood Pressure through 8 Weeks(Mean \pm S.D.).

Table 2. Hypotensive Effects of Tripamide(Normonal®)

Case No.	Age	Sex	WHO Cla.	Dosage (mg/day)	Combin. drugs	Before Tx.	After Tx. 1 week	2 week	4 week	6 week	8 week	Heart rate Before Tx.	Heart rate After Tx.
1	58	F	I	30	—	165/110	160/110	150/95	140/90	145/90	140/90	63	84
2	23	M	I	15~30	D	160/95	130/95	130/95	150/90	160/80	160/80	84	75
3	43	M	I	30	B	170/90	160/90	160/100	170/100	150/80	150/80	130	88
4	49	F	I	30	B	180/120	170/120	160/100	140/90	120/80	130/80	81	80
5	69	F	II	30	—	205/100	180/100	150/80	150/80	150/80	160/90	72	58
6	70	F	I	30	B	170/100	170/90	150/90	160/90	140/100	150/60	79	80
7	59	M	II	30	B	210/130	200/130	180/110	145/90	150/100	150/90	69	76
8	52	F	I	30	B	180/100	180/100	120/90	140/100	130/90	130/90	90	82
9	74	F	I	30	B	190/95	160/90	145/90	140/90	120/80	120/70	107	82
10	51	F	I	30	B	170/120	170/120	160/100	130/80	130/80	140/80	69	80
11	37	M	I	15~30	—	160/105	140/90	140/100	140/100	160/100	150/100	72	79
12	60	F	II	15~30	B	190/100	170/100	160/90	170/100	145/100	140/90	72	79
13	55	M	II	15~30	—	170/110	200/120	200/120	205/100	170/100	140/85	51	56
14	23	M	II	15~30	B	165/98	140/85	130/90	140/85	130/80	140/85	75	98
15	50	M	I	15	D	165/100	140/80	130/80	150/100	130/90	135/95	80	64
16	35	M	I	15	B	160/100	140/100	130/80	120/80	120/80	130/85	75	76
17	67	F	II	30	B	160/100	140/90	140/90	130/80	140/80	130/80	75	82
18	60	M	II	30	B	195/105	160/90	160/100	160/100	155/90	160/100	69	84
19	53	M	II	15~30	—	160/100	140/100	130/90	135/100	130/90	130/90	66	92
20	45	M	I	15~30	B	160/120	160/120	130/90	130/90	120/85	130/80	64	75
21	50	F	I	30	—	210/130	170/120	170/120	170/120	180/120	180/120	90	85
22	40	F	I	15	B	170/120	150/120	120/80	130/80	—	—	69	72
23	48	F	I	15	—	160/90	130/80	130/70	130/70	—	—	84	75
24	25	F	I	15	—	180/110	145/100	160/100	160/100	—	—	—	—
25	49	F	I	15	—	170/100	160/100	160/100	150/90	—	—	74	79
26	48	F	I	30	—	160/90	160/90	160/90	110/80	—	—	84	72
27	53	M	III	15	C.Pz., Pp.,	190/120	190/120	180/115	175/115	175/120	170/120	74	56
28	70	F	I	15~30	—	160/110	150/100	140/90	120/90	120/90	120/90	—	—
29	55	M	II	15~30	—	165/110	160/100	170/110	180/120	180/100	170/100	92	79
30	55	F	II	15~30	—	180/95	130/80	120/80	125/90	120/80	120/80	88	84
31	57	M	II	30	B	180/120	180/120	180/120	180/110	170/100	170/100	87	78
Mean	51					175/106	159/102	150/95	148/94	144/91	144/90	79	77
SD	13					15/11	19/14	21/13	21/13	20/12	17/12	15	10

Abbreviations: Cla.; classification, Combin.; combined, Tx.; treatment, M; male, F; female, B; 1.5-benzodiazepine, D; diazepam, C.; clonidine, Pz.; prazosin, Pp.; propranolol. Heart rate in beats/min

Table 3. Criteria of Blood Pressure Lowering Effect

	Markedly lowered	Lowered	Moderately lowered	Unchanged	Aggravated
Systolic pressure	-30 or lower	-29 to -20	-19 to -10	± 9	10 or over
Diastolic pressure	-15 or lower	-14 to -10	- 9 to - 5	± 4	5 or over

* Blood pressure in mmHg

Table 4. Blood Pressure Lowering Effects according to the Criteria Described in Table 3

	Markedly lowered cases(%)	Lowered cases(%)	Moderately lowered cases(%)	Unchanged cases(%)	Aggravated cases(%)
Systolic pressure	19(61.3)	6(19.4)	3(9.7)	2(6.4)	1(3.2)
Diastolic pressure	15(48.4)	10(32.3)	5(16.1)	1(3.2)	0(0)

Table 5. Relief of Subjective Symptoms after Tripamide Administration

	Before admin.	After admin.		
		completely relieved	slightly relieved	not relieved
Headache	17	7	9	1
Heavy sensation in the head	5	3	1	1
Stiff shoulder	4	2	2	—
Orthostatic syncope	1	—	1	—
Palpitations	13	3	9	1
Dizziness	8	4	1	3
Dry mouth	4	1	2	1
Feeling of fatigue	9	2	3	4
Facial flushing	6	2	3	1
Nausea	—	—	—	—
Edema	1	1	—	—
Eruption	—	—	—	—

Abbreviation: admin.; administration

Figures mean number of cases.

제, 갈증, 피로감, 안면 홍조, 오조, 부종 및 발진에 대하여 개선여부를 관찰하였다.

관찰 성적

1) tripamide의 강압효과는 1주후부터 나타나기 시작하여 2주째까지 현저히 하강하였고 그 이후부터는 비교적 안정된 상태를 유지하였으며, 수축기혈압은 치료전 175 ± 15 mmHg에서 8주 투여후에 144 ± 17 mmHg로 평균 31 mmHg 하강하였고($p < 0.01$), 확장기혈압은 치료전 106 ± 11 mmHg에서 8주후에 90 ± 12 mmHg로 평

균 16 mmHg 하강하였다($p < 0.01$). (Table 2, Fig. 2).

2) Table 3의 강압효과 판정 기준에 따른 강압효과는 수축기혈압은 31예중 저효 19예(61.3%), 유효 6예(19.4%), 경효 3예(9.7%), 불변 2예(6.5%), 악화 1예(3.2%)이었으며, 20 mmHg 이상 하강하여 유효 이상의 강압효과를 보인예는 26예로 80.7%의 유효율을 보였고, 확장기혈압은 31예중 저효 15예(48.4%), 유효 10예(32.3%), 경효 5예(16.1%), 불변 1예(3.2%)이었으며, 10 mmHg 이상 하강하여 유효 이상의 강압효과를 보인예는 25예로 80.7%의 유효율을 보였다(Table 4).

3) 혈액화학검사는 15예에서 투여전후를 비교하였는

Table 6. Changes of Laboratory Findings Before and After Tripamide Administration

	SGOT (IU/L)		Cholesterol (mg/dl)		Serum Na ⁺ (mEq/L)		Serum K ⁺ (mEq/L)		Serum Cl ⁻ (mEq/L)		BUN (mg/ml)		Creatinine (mg/ml)		Uric acid (mg/ml)		Urine sugar (mg/ml)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	27	22	157	143	143	140	4.0	4.0	102	101	11	9.6	0.8	0.9	2.9	3.5	—	—
2	36	42	203	220	143	147	3.9	4.0	103	102	13	12	0.8	0.7	3.8	4.0	—	100
3	23	18	218	215	144	147	4.6	4.5	107	104	10	11	1.0	1.0	3.4	4.1	—	—
4	21	19	242	260	142	143	4.3	4.2	103	102	17	12	0.7	0.8	3.4	3.9	—	—
5	30	26	167	170	148	144	3.6	3.5	107	105	13	19	0.7	0.7	3.5	3.0	—	—
6	38	35	130	132	144	142	4.0	3.7	105	104	9.6	10	0.8	0.9	3.4	3.6	—	—
7	48	26	165	172	140	143	4.2	3.8	103	103	12	9	0.6	0.6	3.5	2.5	—	—
8	28	31	223	150	140	139	5.2	4.2	100	102	20	13	1.0	1.0	2.5	2.4	—	—
9	21	26	163	205	140	142	4.4	4.0	132	103	12	14	0.7	0.8	2.8	2.4	—	—
10	22	19	164	200	138	148	4.0	5.2	100	97	17	19	0.9	0.9	1.8	3.0	—	—
11	19	23	162	170	145	142	3.9	3.5	100	102	13	12	0.7	0.8	2.4	3.0	—	—
12	18	17	215	190	144	140	4.2	4.3	99	98	26	20	1.0	0.9	6.6	5.0	—	250
13	23	21	140	185	147	142	5.3	5.0	103	100	9.8	12	0.7	0.7	4.1	4.5	—	—
14	22	25	125	130	144	144	3.7	3.6	102	103	9.5	8.0	0.6	0.7	4.0	4.5	—	—
15	21	19	156	210	140	138	3.9	3.7	105	103	12	11	0.8	0.7	4.0	3.5	—	—
Mean	26	25	175	184	143	143	4.2	4.1	105	102	14	13	0.79	0.82	3.5	3.5		
SD	8.4	6.9	36	36	2.8	2.9	0.5	0.5	7.9	2.2	4.6	3.7	0.13	0.12	0.2	0.8		

Abbreviations: B; before administration, A; after administration

데, SGOT, serum cholesterol, serum electrolytes (Na^+ , K^+ , Cl^-), BUN, creatinine 및 uric acid의 유의한 변화가 없었고, 31예 전예에서 뇨검사를 투여 전후에 시행하였는데, 2예에서 8주 투여 후에 당뇨를 보여 tripamide 투여를 중단하고 당부하검사를 시행한 결과 정상소견을 보였다(Table 6).

4) 자각증상은 두통, 두중감, 건갑부 불쾌감, 기립성 현기, 심장동계, 구갈, 안면 홍조 및 부종등의 증상은 tripamide 투여후에 대부분 호전되었으며, 현기증은 8예 중 3예에서, 피로감은 9예 중 4예에서 호전되지 않았다.

5) 부작용: 대부분의 예에서 특기할 만한 부작용은 없었으나 2예에서 탈력감을 2예에서 위장장애를 다른 2예에서는 경도의 구갈을 호소하였으며 탈력감을 호소한 2예는 투약 중단후 소실되었고 나머지 환자는 투약을 계속하면서 대증치료를 하여 증상이 소실되었다.

고 안

고혈압 치료에 많이 사용되고 있는 thiazide계 이노제는 비교적 부작용이 적은 약으로 알려져 있으나 장기 투여시에 가끔 저가리혈증, 고노산혈증, 과혈당증, 간 및 신기능장애, 과민반응등이 보고되고 있다³⁾.

tripamide(Normonal®)는 thiazide계 이노제에서 발생할 수 있는 부작용을 경감시킬 목적으로 1970년 Hamano 등⁷⁾에 의해 합성된 비치아자이드계 이노제로 sulfamoylbenzamide 유도체이다. 합성된 후 주로 일본에서 동물 및 임상실험이 보고되었는데 Kobayashi 등⁸⁾, Noguchi 등⁹⁾이 쥐에 투여하여 thiazide계 이노제에 비해 혈압 하강작용이 완만하며, Na^+ 의 배설량은 많은데 K^+ 의 배설량은 적고, 고노산혈증의 발생율도 낮다고하여 주목을 끌기 시작하였고, Saito 등¹⁰⁾, Kubo 등⁴⁾, Takahashi 등⁵⁾ 및 Kawasaki 등⁶⁾이 사람에서도 만족할만한 강압효과를 보고하였다.

tripamide의 강압효과에 대한 보고로는 Saito 등¹⁰⁾이 20예의 본태성고혈압환자에 1일 평균 20~60 mg을 투여하여 65~80%에서 강압효과가 있으며 특히 혈장 renin활성치가 낮은 고혈압에서 유효함을 보고하였고, Kubo 등⁴⁾은 87%, Takahashi 등⁵⁾은 76%의 강압효과를 관찰하고 thiazide계 이노제에 비해 부작용이 적으며 강압효과는 1~2주부터 나타난다 하였다. Kawasaki 등⁶⁾은 본태성고혈압에서는 80%, 이차성고혈압에서는 25%의 유효율을 보고하였고, 혈장 renin활성치가 높은 고혈압에서는 효과가 없으며 혈장 renin활

성치가 낮은 예에서는 모두 만족할만한 강압효과가 있다고하였다. 또 Kagoshima 등¹¹⁾은 장기투여시에도 비교적 부작용없이 안전하게 투여할 수 있다하여 고혈압 치료제로 이용되고 있다.

저자들의 관찰에서 tripamide를 1일 15~30 mg씩 8주간 투여하여 확장기 및 수축기혈압이 31예 중 25예(80.7%)에서 유효하게 감소하여 다른 보고들과 비슷한 강압효과를 보였고, 1~2주에 강압효과가 현저하게 나타났으며 그 이후에는 비교적 완만하게 강압효과가 지속되었다.

Kawasaki 등⁶⁾의 보고에서 tripamide는 단기간 투여시에 혈청노산치와 공복시혈당치가 증가되나 장기투여시에는 증가되지 않는다고하였고 타보고들^{4,5)}에서는 혈청화학검사 성적에 이상을 보이지 않는다고 하였는데, 저자들의 관찰에서도 8주 투여후에 SGOT, serum cholesterol, serum electrolytes(Na^+ , K^+ , Cl^-), BUN, creatinine 및 uric acid 등이 유의한 변화를 보이지 않아 다른 보고들과 유사한 소견을 보였으며, 뇨검사에서 일과성 당뇨를 보인 예가 2예 관찰되어 약물중단 후 시행한 당부하검사는 정상소견을 보였지만 추후에 더 많은 예에서 관찰하므로 tripamide의 당대사에 미치는 영향을 알 수 있으리라 사료된다.

tripamide의 부작용으로는 건갑부불쾌감, 안면열감, 발진, 소양감 및 탈력감등이 극소수 보고되었고, 경한 저가리혈증과 고노산혈증등도 보고된 바 있으나 저자들의 관찰에서는 투약을 중단할 정도의 부작용으로는 2예의 탈력감을 호소한 경우이었고, 2예의 위장장애와 2예의 구갈 2예의 일시적 당뇨를 보인예에서는 투약을 중단하지 않고 8주까지 계속투약하였다.

이상과 같이 tripamide는 1일 15~30 mg씩 8주간 투여시에는 비교적 큰 부작용없이 만족할만한 강압효과를 보여 고혈압 치료제의 하나로 이용될 수 있을 것이며 향후 장기간 투여하여 지속적인 강압효과 여부와 부작용 발생 여부를 더욱 자세히 관찰하여야 할 것으로 사료된다.

결 론

sulfamoylbenzamide의 유도체인 tripamide (Normonal®)를 1일 15~30 mg씩 8주간 본태성고혈압 환자 31예에 투여하여 다음과 같은 성적을 관찰하였다.

1) 수축기혈압은 치료전 평균 175 ± 15 mmHg에서 치료후 144 ± 17 mmHg로 31 mmHg 하강하였고($p < 0.01$), 확장기혈압은 치료전 평균 106 ± 11 mmHg에서

치료후 90±12 mmHg 로 16 mmHg 하강하였다(p<0.01).

2) 31예중 수축기혈압이 20 mmHg 이상 하강한 경우는 25예로 80.7%의 유효율을 보였고, 확장기혈압은 10 mmHg 이상 하강한 경우는 25예로 80.7%의 유효율을 보였다.

3) 각종 검사실성적에서 SGOT, serum cholesterol, serum electrolytes(Na⁺, K⁺, Cl⁻), uric acid, BUN, creatinine 등이 치료 전후에 유의한 변동이 없었고 2예에서 일과성의 당뇨를 보였다.

3) 자각증상 개선도는 비교적 우수하였다.

4) 투약을 중단해야될 정도의 부작용으로는 2예의 “탈력감”이 관찰되었다.

REFERENCES

- 1) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: *JAMA*, 202, 1028, 1967.
- 2) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: *JAMA*, 212, 1143, 1970.
- 3) Gilman, A. G., Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*, 6th ed., Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1980.
- 4) Kılıc, H. et al: *Jap. J. Geriat.*, 14:205, 1977.
- 5) Takahashi, E., et al.: *Pharmacol. and Therapy*, 6:2878.
- 6) Kawasaki, K., Hiragiyama, K., Ueno, M. and Teruo, M.: *Clinical Experience with sulfamoyl-chlorobenzoate(E-614), a nonthiazide hypotensor-diuretic agent.*, *Jap. J. Clin. Exp. Med.*, 566, 1979.
- 7) Hamano, H., et al.: *Diuretic-3-sulfamoyl-4-chlorobenzamide derivatives*. *Chem. Abs.*, 78:364, 1973.
- 8) Kobayashi, M., et al.: *Diuretic action of N-(4-Aza-endo-tricyclo[5, 2, 1, 0^{2,6}]decan-4-yl)-4-chloro-3 sulfabenzamide in rat and dog*. *Shindan to Shinyaku*, 16(4):1001, 1979.
- 9) Noguchi, M., et al.: *Diuretic effect on one dose and 25 weeks administration of N-Aza-endo-tricyclo[5, 2, 1, 0^{2,6}] decan-4-chloro-3 sulfamoyl benzamide(TDS) in rat*. *Yakubtsu Ryoho*, 12(4):539, 1979.
- 10) Saito, Z., et al.: *A clinical experience with E-614, a newly developed hypotensor*. *Diag. and Treat.*, 64:2158, 1976.
- 11) Kagoshima, T., et al.: *Clinical study of long term administration of non-thiazide diuretics, Tripanide(E-64)*. *Rinsho to Keukyu*, 58(2):591, 1981.