

## 뇌하수체 거대종양에 동반된 부신피질자극호르몬 유리호르몬 결핍증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

남유정 · 김진수 · 조근종 · 길욱현 · 우성용 · 김성래 · 유순집 · 강성구 · 손호영

### A Case of Pituitary Macroadenoma Accompanied with CRH Deficiency

Yoo Jung Nahm, Jin Soo Kim, Keun Jong Cho, Uk Hyun Kil, Sung Yong Woo,  
Sung Rae Kim, Soon Jib Yoo, Sung Koo Kang, Ho Young Son

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea*

#### ABSTRACT

Pituitary tumor can be accompanied with various pituitary hormone abnormalities. Pituitary tumors can be divided into functioning or nonfunctioning tumors. A functioning pituitary tumor, via the oversecretion of pituitary hormones, causes diverse clinical features. A nonfunctioning pituitary tumor can be accompanied with pituitary dysfunction and this may be due to compression or destruction of normal pituitary tissue, suppression of the pituitary portal system or direct damage to the hypothalamus. Corticotropin-releasing hormone (CRH) deficiency, which is caused by defects in the synthesis or release of CRH, is a cause of secondary adrenocortical insufficiency. The clinical presentations are hypoglycemia, weight loss, anemia, weakness, nausea, vomiting and hyponatremia. Acquired CRH deficiency has also been suggested to occur based on a lack of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) response to insulin-induced hypoglycemia, but there is a normal ACTH response to exogenous CRH. We experienced a case of a woman with pituitary macroadenoma accompanied with CRH deficiency. We report here on this case with the review of the literature. (J Kor Soc Endocrinol 21:153~157, 2006)

**Key Words:** CRH deficiency, Pituitary macroadenoma, Secondary adrenal insufficiency

#### 서 론

뇌하수체 종양은 각종 뇌하수체 호르몬 분비 이상과 동반될 수 있다. 뇌하수체 종양은 기능성 및 비기능성으로 구분할 수 있으며, 그 중 기능성 뇌하수체 종양은 다양한 뇌하수체 호르몬을 과다하게 분비하여 여러 임상양상을 유발한다. 반면 비기능성 뇌하수체 종양은 자체적인 호르몬 분비로 인한 증상은 없으나 뇌하수체 거대종양인 경우에는 거대종양이 정

상 뇌하수체를 압박 및 파괴하거나 시상하부-뇌하수체 문맥 혈류(portal circulation)를 억제하거나 혹은 시상하부에 직접적인 손상을 주어 호르몬 분비 이상을 초래할 수 있다.

부신피질자극호르몬 유리호르몬 결핍증은 매우 드문 질환으로, 부신피질자극호르몬 유리호르몬의 생성 및 분비 장애에 의해 이차적으로 부신기능저하증을 유발한다. 임상양상은 부신기능저하증과 유사하게 저혈당, 체중감소, 빈혈, 쇠약감, 체모감소, 오심, 구토, 수분배설장애 및 저나트륨혈증 등이 발생할 수 있다[1~5]. 이 질환의 진단을 위해서는 부신피질자극호르몬 결핍증과의 감별진단이 필요하며, 인슐린에 의한 저혈당 자극검사 및 부신피질자극호르몬 유리호

접수일자: 2005년 10월 12일

통과일자: 2005년 10월 31일

책임저자: 유순집, 가톨릭대학교 성가병원 내분비내과

르몬 자극검사 등이 감별진단에 유용하게 이용될 수 있다. 저자들은 오심, 구토 및 현기증을 주소로 내원한 환자에서 뇌하수체 거대종양에 동반된 부신피질자극호르몬 유리호르몬 결핍증 1예를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 67세 여자

**주 소:** 내원 5일 전부터 시작된 오심, 구토 및 현기증

**현병력:** 내원 수년전부터 만성적인 피로감이 있었으나 별다른 치료 없이 지내던 환자로 내원 5일전부터 시작된 현기증, 오심 및 구토를 주소로 응급실에 내원하였다. 응급실에서 시행한 뇌 자기공명영상에서 뇌하수체 전엽에 1 cm 이상의 종괴가 발견되어서 입원함.

**과거력:** 20년 전 조기위암으로 진단받고 위부분절제술을 시행함.

**산과력 및 월경력:** 출산력은 6-0-12-5였으며, 모두 자연분만으로 출산하였고 과다출혈의 기왕력은 없었다. 40대 중반에 폐경되었다.

**가족력:** 특이 소견 없었음.

**사회력:** 음주력 및 흡연력 없었음.

**이학적 소견:** 입원시 신장 158 cm, 몸무게 50.5 kg이었으며, 활력증후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박수 112회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.2℃이었다. 환자는 급성 병색소견을 보였으나 의식은 명료했으며 지남력 장애는 없었고 결막에 경도의 빈혈소견이 관찰되었으나 공막에 황달소견은 없었으며 호흡음은 깨끗하였고 심음은 규칙적이며 심잡음은 들리지

않았다. 복부 청진에서 장음은 다소 항진되어 있었으나 간이나 비장은 만져지지 않았으며 상복부에 약 10 cm 가량의 수술펙흔이 관찰되었다. 양 하지 및 신경학적 검사에서 특이 소견은 없었다.

**검사실 소견:** 내원 당시의 말초 혈액검사상 혈색소 9.7 g/dL, 헤마토크리트 29.7%, 백혈구수 6,600/mm<sup>3</sup> (호중구 52.5%, 호산구 3.1%, 림프구 13.5%), 혈소판 350,000/mm<sup>3</sup> 이었다. 혈청 생화학검사상 무작위 혈당 88 mg/dL, 총단백 7.1 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, AST 8 IU/L, ALT 28 IU/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 143 U/L, 총 콜레스테롤 295 mg/dL, 중성지방 131 mg/dL, BUN 8.4 mg/dL, creatinine 0.8 mg/dL이었다. 혈장 전해질검사에서 나트륨 120 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L, 염소 77 mEq/L이었고, 혈장 삼투압 241 mOsm/kg, 요 삼투압 235 mOsm/kg이었다. 갑상선 기능검사상 T<sub>3</sub> 77.4 ng/dL (80-200), free T<sub>4</sub> 8.06 pg/mL (8.9-17.8), TSH 0.78 mIU/L (0.17-4.05)이었다. 항갑상선글로불린항체 0.3 IU/mL이하, 항미세소체항체 0.3 U/mL이하로 음성이었다. 기저 호르몬 검사에서 혈중 프롤락틴 농도는 120 ng/mL 이상으로 증가되었고, 혈중 코르티솔 및 부신피질자극호르몬은 각각 2.39 µg/dL, 6.37 pg/mL로 감소되었다. 급속 부신피질자극호르몬 자극검사에서 부신피질자극호르몬 자극에 대한 코르티솔 반응은 없었다 (Table 1). 복합 뇌하수체자극검사에서 부신피질자극 호르몬, 프롤락틴은 반응을 보이지 않았으며, 황체형성호르몬 및 난포자극호르몬은 폐경 상태임을 고려하여 보면 기저치는 다소 감소되었지만, 성선자극호르몬 유리호르몬 자극에 대해서는 2배 이상 증가되었으며, 갑상선자극호르몬은 90분에 최대치를 보이는 지연반응을 보였다 (Table 2).

**Table 1.** The result of rapid adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test

	Basal	30 min	60 min	90 min
Cortisol (µg/dL)	4.98	8.61	7.79	7.69
ACTH (pg/mL)	7.24			

**Table 2.** The result of combined pituitary stimulation test

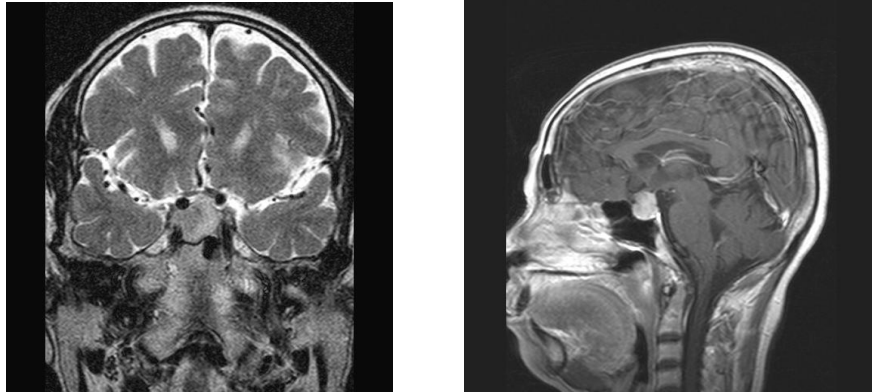
	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose (mg/dL)	89	40	70	90	98
GH (ng/mL)	0.27	8.67	6.38	3.22	4.63
Prolactin (ng/mL)	189	210	233	189	173
ACTH (pg/mL)	7.43	4.61	6.87	6.10	7.54
Cortisol (µg/dL)	8.00	7.49	7.61	6.81	7.68
LH (IU/L)	4.54	6.89	9.14	10.04	10.09
FSH (IU/L)	16.73	26.91	30.52	32.73	36.65
TSH (mIU/L)	1.18	6.36	9.63	11.01	9.38

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; GH, growth hormone; FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid stimulating hormone.

**Table 3.** The result of corticotropin releasing hormone stimulation test

	Basal	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Cortisol (μg/dL)	1.21	1.46	2.07	3.21	3.34	3.47
ACTH (pg/mL)	6.03	6.11	17.36	15.68	12.60	17.04

ACTH, adrenocorticotrophic hormone.



**Fig. 1.** About 1.6×2×1.8 cm sized pituitary macroadenoma without invasion of cavernous sinus.

부신피질자극호르몬 유리호르몬 자극에 혈중 부신피질자극호르몬은 2배 이상 증가하였으나 혈중 코르티솔은 반응이 없었다(Table 3).

**방사선학적 소견:** 뇌자기공명영상에서 뇌하수체 안장 윗부분에 1.6×2×1.8 cm 크기의 불균질하게 조영되는 종양이 발견되었다(Fig. 1).

**임상경과 및 치료:** 뇌하수체 거대선종에 동반된 부신피질자극호르몬 유리호르몬 결핍에 의한 이차성 부신기능저하증이 동반된 증례로 추정하고 부신피질호르몬을 투여하였다. 부신피질호르몬 투여 후 저나트륨혈증 및 환자의 증상은 바로 교정되었다. 고프롤락틴혈증에 대해서는 브로모크립틴을 투여하였다. 하지만 브로모크립틴 소량 투여에도 위장관계 부작용을 호소하여 브로모크립틴을 지속적으로 투여할 수 없었다. 전신쇠약이 심하였으며, 환자 및 보호자가 수술을 거부하여 경첩형 결 뇌하수체 수술은 실시하지 못하였다. 환자 상태가 호전되면 수술적 치료를 시행할 계획이며, 현재 외래에서 추적관찰 중이다.

## 고 찰

뇌하수체 종양에서 동반된 뇌하수체호르몬 이상을 진단하고 치료하기 위하여 뇌하수체 호르몬 검사를 통한 뇌하수체 기능평가는 매우 중요하다. 뇌하수체 종양에 동반되어 가장 널리 알려진 뇌하수체 기능저하증으로는 프롤락틴 분비 선종에 동반된 성선기능저하증이다. 이는 프롤락틴 증가가 성선자극호르몬을 억제하여 발생하는 이차적인 기능저하상태로, 고프롤락틴혈증 치료로 프롤락틴이 정상 범위로 회복되면 성선자극호르몬은 정상으로 회복될 수 있기 때문에 엄

밀한 의미에서의 호르몬 결핍은 아니다[6]. 반면 뇌하수체 종양의 크기가 증가되면서 정상 뇌하수체를 압박하고 파괴하거나 혹은 뇌하수체 종양이 시상하부-뇌하수체 문맥혈류를 압박하여 호르몬 결핍이 유발될 수 있다. 뇌하수체 종양 진단 당시에는 뇌하수체 기능이 부분적 혹은 전반적으로 저하되어 있다가, 종양을 수술적으로 제거한 후 뇌하수체 기능의 일부 혹은 기능 전체가 회복된 경우도 보고된 바 있다[7].

본 증례에서는 기저 호르몬 검사상 혈중 프롤락틴 농도가 180 ng/mL 이상으로 증가되었다. 고프롤락틴혈증을 유발할 수 있는 생리적 원인 혹은 약물과의 관련성 등은 발견되지 않았다. 이상에서 자기공명영상에서 발견된 뇌하수체 부위의 거대종양이 뇌하수체경을 압박하여 이차적으로 프롤락틴의 상승이 유발되었거나 혹은 종양 자체가 프롤락틴 분비하는 뇌하수체 선종일 것으로 추정될 수 있다. 하지만 수술 및 조직의 면역세포화학적 검사를 통해 확진은 할 수 없었다.

부신피질자극호르몬 유리호르몬 결핍과 부신피질자극호르몬 결핍은 이차성 부신기능저하증을 공통적으로 유발할 수 있는 질환이다. 부신피질자극호르몬 단독결핍은 혈중 코르티솔 농도가 감소되어 있고 혈장 부신피질자극호르몬 농도가 정상내지 저하된 상태이면서, 다른 뇌하수체 전엽 호르몬은 정상적인 분비를 보이는 것을 특징으로 한다. Stacpoole 등 [8]의 보고에 따르면, 저혈당이 가장 흔한 검사 소견(56%)이며, 체중감소(32%), 빈혈(26%), 쇠약감 및 피로감(26%), 체모감소(16%), 오심이나 구토(16%), 수분배설장애(14%) 및 저나트륨혈증(9%) 등을 동반한다. 부신피질자극호르몬 유리호르몬 결핍에 대한 증례는 1973년 독일에서 처음 발표되었으며, 이후 보고된 증례들의 임상 양상은 저혈당, 쇠약감 및 저혈압 등으로 부신피질기능저하증과 동일하였다[9].

부신피질자극호르몬 단독결핍은 국내에서 13예가 보고된 바 있지만, 부신피질자극호르몬 유리호르몬 결핍은 국내에서 보고된 바 없다[10].

부신피질자극호르몬 유리호르몬 결핍의 발생원인은 정확히 알려져 있지 않지만, 부신피질자극호르몬 결핍에 대해서는 여성에서 산후 출혈 후 발생하는 쉬한 증후군의 일부에서 비특이적으로 발생되거나, 또는 자가면역기전에 의하여 발생할 수 있다고 알려져 있다. 본 증례의 경우 다산이었으며 정상적으로 자연분만 하였고 과다 출혈의 기왕력은 없었다. 시상하부성 원인에 의한 부신피질자극호르몬 유리호르몬의 생성 및 분비 장애가 있는 경우에도 이차적으로 뇌하수체의 부신피질자극호르몬이 결핍될 수 있다. 이와 유사한 임상 예로서는 시상하부 이상에 의한 성장호르몬 단독결핍 예가 보고된 바 있다[11,12]. 일부 부신피질자극호르몬 단독결핍 예에서는 바소프레신 혹은 부신피질자극호르몬 유리호르몬 투여로 혈중 부신피질자극호르몬 및 코르티솔의 분비 증가가 관찰되었다[13,14]. 부신피질자극호르몬 유리호르몬을 직접 측정하기 어려운 경우에는 부신피질자극호르몬 유리호르몬 자극검사가 이들 질환의 감별진단에 도움이 된다. 부신피질자극호르몬 유리호르몬 자극검사는 시상하부성과 뇌하수체성 원인을 완벽하게 감별하는 검사로 사용하기는 어려우나, 다른 검사들과 같이 사용하여 감별진단에 유용하게 사용될 수 있다. 부신피질자극호르몬 단독결핍은 때로 고프로락틴혈증과 동반되어 발생할 수 있는데, 이는 글루코코르티코이드 투여 후 정상으로 회복되는 양상을 보이기도 한다. 이때 관찰되는 프로락틴 기저치의 상승 및 갑상선자극호르몬 유리호르몬에 대한 프로락틴 과잉반응은 글루코코르티코이드 결핍이 원인으로 추정되고 있다. 프로락틴 증가 이외에도 코르티솔 결핍시 성장호르몬이 흔히 부적절한 반응을 보일 수 있어 결과 해석에 주의를 필요로 한다. 부신피질자극호르몬 단독결핍에 동반된 고프로락틴혈증은 치료 후 회복될 수 있는 것으로 알려져 있으나, 부신피질자극호르몬 유리호르몬 결핍의 경우에는 알려진 바 없다[1,15].

본 증례에서는 인슐린에 의한 저혈당 자극에 혈중 코르티솔과 부신피질자극호르몬의 반응이 없었다. 반면 부신피질자극호르몬 유리호르몬 자극에 대해서 코르티솔 반응은 없었지만, 부신피질자극호르몬은 2배 이상 상승하여 인슐린에 의한 저혈당 자극 검사와는 상반된 결과를 보였다. 이는 저혈당으로 유발된 스트레스에 대한 음성 되먹임 조절에 반응하지 않던 뇌하수체의 부신피질자극호르몬 분비세포가 부신피질자극호르몬 유리호르몬 자극에는 반응한 것으로 시상하부 손상으로 인한 부신피질자극호르몬 유리호르몬의 분비 이상이 동반되었을 가능성을 시사한다[16,17]. 반면 부신피질자극호르몬의 장기간 결핍은 부신피질의 위축을 유발하여 부신피질자극호르몬 유리호르몬 자극에 대해 반응하지 않았을 것으로 추정된다. 즉 본 증례의 경우에는 직접적으로 부

신피질자극호르몬 유리호르몬을 측정하여 확인할 수는 없었지만, 거대선종에 의한 시상하부 손상으로 부신피질자극호르몬 유리호르몬이 결핍되어 이차적으로 부신피질기능저하증이 유발되었을 것으로 추정된다. 또한 황체형성호르몬과 난포자극호르몬의 기저치는 폐경된 상태임을 고려할 때 다소 저하되어 있었으나 성선자극호르몬 유리호르몬에 반응을 보이는데, 이는 증가된 프로락틴에 이차적으로 황체형성호르몬과 난포자극호르몬이 억제되었으나 성선자극호르몬 유리호르몬에 대해서는 반응한 것으로 추정되며, 이는 절대적인 결핍보다는 이차적인 분비억제로 추정된다[18]. 복합뇌하수체 자극검사에서 갑상선자극호르몬이 90분에 최대치를 보이는 지연반응을 보여 삼차성 갑상선기능저하증과 유사한 양상을 보인 점은 시상하부 손상이 유발되었을 것으로 추정되는 추가적인 증거로 생각된다. 그러나 갑상선호르몬은 정상범위 내 있었으며, 복합뇌하수체 검사에서 갑상선자극호르몬은 기저치의 9배 이상으로 증가된 반응을 보여 명백한 갑상선호르몬 기능저하 소견은 관찰되지 않았다. 일반적으로 뇌하수체 호르몬결핍은 성장호르몬, 성선자극호르몬, 갑상선자극호르몬, 부신피질자극호르몬의 순서로 분비기능 장애를 일으키는 것으로 알려져 있다. 이들의 소견을 종합하여 볼 때 본 증례의 경우에는 성선자극호르몬, 갑상선자극호르몬은 이차적으로 억제되거나 분비 반응 양상의 변화를 보였으나 결핍된 소견을 보이지 않았으며, 뇌하수체 거대종양이 시상하부에 직접적인 영향을 주어 부신피질자극호르몬 유리호르몬의 분비 이상이 유발되어 이차성 부신피기능저하증의 임상 양상이 발현된 것으로 추정할 수 있다.

본 환자의 경우 브로모크립틴 투여에 대한 위장관계 부작용으로 브로모크립틴을 투여할 수 없었으나, 드물게 브로모크립틴 같은 도파민 작용제 사용으로 종양의 크기가 감소한 경우에서 뇌하수체기능저하증이 회복된 경우도 보고된 바 있다[19,20]. 향후 뇌하수체 수술로 뇌하수체 선종을 제거한 후 정상 프로락틴 농도로 회복되었을 때 부신피질자극호르몬 유리호르몬이 정상으로 회복되어 부신피기능저하증이 회복될 수 있을 지에 대하여 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

저자들은 오십, 구토 및 어지러움증을 주소로 내원한 환자에서 복합뇌하수체 자극검사와 부신피질자극호르몬 유리호르몬 자극검사를 시행하여 뇌하수체 거대종양에 동반된 부신피질자극호르몬 유리호르몬 결핍증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. 김영승, 김광일, 김대수, 안전옥, 윤상정, 장희철, 박강서:

- 고프롤락틴혈증과 동반된 부신피질자극 호르몬 단독 결핍 1예. *대한내분비학회지* 12:462-467, 1997
2. 김상진, 최경목, 백세현, 최동섭: 부신피질자극호르몬 단독 결핍 1예. *대한내분비학회지* 10:451-455, 1995
3. 홍성관, 양원석, 김용성, 이문규, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창순, 민헌기: 자가면역성 갑상선염과 동반된 부신피질호르몬 단독결핍 1예. *대한내분비학회지* 4:153-157, 1989
4. 이경혜, 안석주, 윤건호, 강무일, 홍관수, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구: 원발성 갑상선기능저하증을 동반한 부신피질자극호르몬 결핍증 1예. *대한내분비학회지* 5:206-212, 1990
5. 손태영, 이명식, 이진호, 강태웅: 부신피질자극호르몬 단독결핍 1예. *대한내분비학회지* 6:367-370, 1991
6. Verhelst J, Abs R: *Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. Treat Endocrinol* 2:23-32, 2003
7. Arafah BM: *Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenoma. J Clin Endocrinol Metab* 62:1173-1179, 1986
8. Stacpoole PW, Interlandi JW, Nicholson WE, Ravin D: *Isolated ACTH deficiency: a heterogeneous disorder. Critical review and report of four new cases. Medicine* 61:13-24, 1982
9. Fehm HL, Voigt KH, Pfeiffer EF: *Adrenocortical insufficiency as a result of isolated corticotropin-releasing hormone (CRH) deficiency. Dtsch Med Wochensh* 98:2066-2068, 1973
10. 오은영, 김병준, 정윤재, 김동준, 함종렬, 정재훈, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원: 부신피질자극호르몬 단독결핍의 임상 및 호르몬 분비 양상에 대한 분석. 새로운 증례 5예와 보고된 8예의 종합. *대한내분비학회지* 14:568-577, 1999
11. Laron Z, Keret R, Bauman B, Pertzalan A, Ben-Zeev Z, Olsen DB, Comaru-Schally AM, Schally AV: *Differential diagnosis between hypothalamic and pituitary hGH deficiency with the aid of synthetic GHRH* 1-44. *Clin Endocrinol* 21:9-12, 1984
12. Woolf PD, Schalch DS: *Hypopituitarism secondary to hypothalamic insufficiency. Ann Intern Med* 78:88-90, 1973
13. Hermus AR, Pieters GF, Pesman GJ, Smals AG, Benraad TJ, Kloppenbong PW: *ACTH and cortisol response to ovine corticotrophin-releasing factor in patients with primary and secondary adrenal failure. Clin Endocrinol* 22:761-769, 1985
14. Schulte HM, Chrousos GP, Avgerinos P, Oldfield EH, Gold PW, Cutler GB Jr, Loriaux DL: *The corticotropin-releasing hormone stimulation test: a possible aid in the evaluation of patients with adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab* 58:1064-1067, 1984
15. Shibutani Y: *Prolactin dynamics in a patient with isolated ACTH deficiency accompanied by hyperprolactinemia. Am J Med Sci* 295:140-143, 1988
16. Nishihara E, Kimura H, Ishimaru T, Kiriya T, Yokoyama N, Yamashita S, Nagataki S: *A case of adrenal insufficiency due to acquired hypothalamic CRH deficiency. Endocr J* 44:121-126, 1997
17. Schulte HM, Chrousos GP, Avgerinos P, Oldfield EH, Gold PW, Cutler GB Jr, Loriaux DL: *The corticotropin releasing hormone test: a possible aid in the evaluation of patients with adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab* 58:1064-1067, 1984
18. Bohnet HG, Dahlen HG, Wuttke W, Schneider HPG: *Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. J Clin endocrinol Metab* 42:132-143, 1975
19. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, Joplin G, Robbins RJ, Tyson J, Thorner MO: *Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Endocrinol Metab* 60:698-705, 1985
20. Vance ML, Cragun JR, Reimnitz C, Chang RJ, Rashef E, Blackwell RE, Miller MM, Molitch ME: *CV 205-502 treatment of hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab* 68:336-339, 1989