

原 著

慢性炎症性脱髄性根神経炎における
血液浄化療法の有用性について

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科

コソドウ ヒロミ タケウチ メグミ タケミヤ トシコ イワタ マコト
近藤 裕美・竹内 恵・竹宮 敏子・岩田 誠

(受付 平成12年9月9日)

**Efficacy of Apheresis in Chronic Inflammatory
Demyelinating Polyradiculoneuropathy****Hiromi KONDO, Megumi TAKEUCHI, Toshiko TAKEMIYA and Makoto IWATA**Department of Neurology, Neurological Institute,
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is chronic progressive or relapsing type of neuropathy. It's clinical features are variable and its etiology is still not completely known. Corticosteroids, immunosuppressants, apheresis and high-dose intra-venous immunoglobulin are used as treatment.

In the present study, we compared the short- and long-term clinical efficacy of steroids and apheresis in 17 patients with CIDP. Five cases were treated with steroids alone and 12 cases were treated with apheresis with or without other treatment.

Clinical symptoms were evaluated and peripheral nerve conduction studies conducted before treatment, and 1, 6 and 12 months after the treatment. Clinical symptoms and the functional stage were evaluated by the Neurological Disability Score (NDS) and the Rankin scale (RS), respectively.

After 1 month, statistically significant improvement of NDS and RS was noted in the apheresis group. After 3 months, significant improvement was noted in the steroid group. There were no significant differences between two groups at 6 months and 1 year after the treatment. In both groups withdrawal of the steroids resulted in clinical relapse in patients who were followed up for more than 4 years, continued administration of small amount of steroids were needed to prevent relapses. Clinical worsening caused by steroid reduction rapidly and dramatically improved when combined with apheresis.

はじめに

慢性炎症性脱髄性根神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: CIDP) は慢性の発症様式で進行性または再発性の臨床経過をとるニューロパチーである。臨床像も

多彩であり、病因は免疫系を介するものとされているが、充分には明らかとなっていない。治療法として、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、血液浄化療法、免疫グロブリン療法などが行われている。

表1 対象症例の臨床的特徴

症例 No	年 性	治療までの罹病期間	経過	感覚障害	MMT		筋萎縮		腱反射		脳神経麻痺	運動神経伝導検査		治療	Rankin scale	
					上肢	下肢	上肢	下肢	上肢	下肢		振幅	速度		入院時	退院時
1	40 F	3カ月	P	手袋靴下型	3	3	-	-	-	-	顔面神経麻痺	低下	NE	CS	4	2
2	14 M	8カ月	P	-	5-	4+	+	-	-	-	顔面神経麻痺	低下	低下	CS	2	1
3	14 M	10カ月	P	下肢	5	4+	-	±	-	-	顔面神経麻痺	低下	NE	CS	2	1
4	26 M	1年	P	手袋靴下型	4	3+	+	±	-	-	顔面神経麻痺	低下	低下	CS	3	2
5	69 F	4カ月	P	手袋靴下型	5	5	-	±	-	-	顔面神経麻痺	NE	NE	CS	3	1
6	33 M	12年	R	左下肢	5	4+	-	+	-	-	III, IV, VI麻痺	NE	NE	CS, IA	2	1
7	37 M	2カ月	P	-	4	4	+	±	+	-	顔面神経麻痺	低下	正常	PE, CS	2	0
8	36 F	1年	R	手袋靴下型	5	5	-	-	-	-	顔面神経麻痺	低下	低下	IA, CS	3	1
9	21 F	6年	R	手袋靴下型	4-	5-	-	-	-	-	顔面神経麻痺 外転障害	低下	NE	IA, CS	3	2
10	39 M	10カ月	R	上下肢	4-	5-	+	+	-	-	顔面神経麻痺	低下	正常	CS, IA	2	1
11	44 M	2年8カ月	P	手袋靴下型	5	4	-	-	±	-	顔面神経麻痺	低下	NE	IA, CS	3	1
12	46 F	2カ月	P	靴下型	4-	3	+	+	-	-	顔面神経麻痺 内転障害	NE	NE	IA, CS	5	3
13	48 M	3カ月	P	手袋靴下型	3	3	-	-	-	-	顔面神経麻痺	低下	NE	IA, CS	4	2
14	62 M	10年	R	手袋靴下型	4+	4+	-	-	-	-	顔面神経麻痺	低下	NE	DFPP	2	1
15	37 F	6カ月	P	左指先	4	4	-	-	±	-	顔面神経麻痺	低下	低下	IA, CS	2	0
16	56 M	5カ月	R	四肢体幹	3	3	-	-	-	-	顔面神経麻痺	低下	NE	IA, CS, AZA, IVIG	4	3
17	37 M	2年	R	両上肢	3	5	+	+	-	±	顔面神経麻痺	低下	低下	IA, CS, IVIG	3	2

R: relapsing, P: progressive, PE: plasma exchange, IA: immunoadsorption, DFPP: double filtration plasmapheresis, CS: corticosteroids, IVIG: intravenous gamma immunoglobulin, NE: not evoked, MMT: 徒手筋力テスト.

表2 症例背景

	ステロイド単独 (n=5)	血液浄化療法 (n=12)	
年齢(歳)	37.6±20.5	43.9±3.8	NS
治療前			
Rankin scale	2.8±0.8	3.0±1.0	NS
NDS	94.8±30.1	73.2±39.8	NS
髄液蛋白(mg/dl)	141.6±97	116.1±62	NS
治療開始までの期間(月)	7.8±4.0	23.5±36.4	NS

NS: not significant, mean ± SD.

今回我々は、CIDP に対する治療として、ステロイド単独療法および血液浄化療法併用との短期・長期経過の治療効果について検討した。

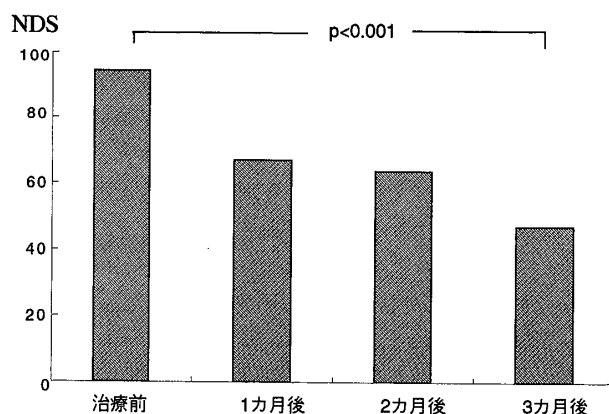
対象および方法

米国神経アカデミーの CIDP 基準に準じて、CIDP と診断した 17 例を対象とした(表 1)。治療方法としてステロイド単独療法を施行した 5 例(単独群)と、血液浄化療法を施行した 12 例(血液浄化群)とに分け比較検討した。血液浄化療法の内訳は、免疫吸着療法 10 例、血漿交換療法 1 例、二重膜濾過法 1 例であった。11 例で他の治療法を併用しており、ステロイド療法併用が 9 例、ステロイド・ γ グロブリン療法併用 1 例、ステロイド・免疫抑制剤・ γ グロブリン療法併用 1 例であった。

血液浄化療法は、血漿交換療法は新鮮凍結血漿を置換液とし、二重膜濾過法では、一次フィルターに OP-05W、二次フィルターに EVAL2A を用いアルブミンの補充を必要とした。免疫吸着療法では、イムソーバ TR 350 を用い、それぞれ 1 回 2,000~3,000 ml の処理量で、3 回を 1 クールとし、1~2 クール施行した。免疫吸着後のステロイドはプレドニゾン 50~60 mg/day を併用した。2 例で γ グロブリン 2.5g を 5 日間、1 例でアザチオプリン 100mg を使用したが効果を認めず短期間で中止している。

治療効果は、治療前・治療後 1 カ月・6 カ月・1 年の臨床症状、神経伝導検査を検討した。臨床症状として neurological disability score¹⁾ (NDS, 脳神経系 6 項目、筋力 16 項目、反射 5 項目、感覚は触覚・痛覚・振動覚・位置覚を上下肢に分け、正

ステロイド単独



血液浄化療法

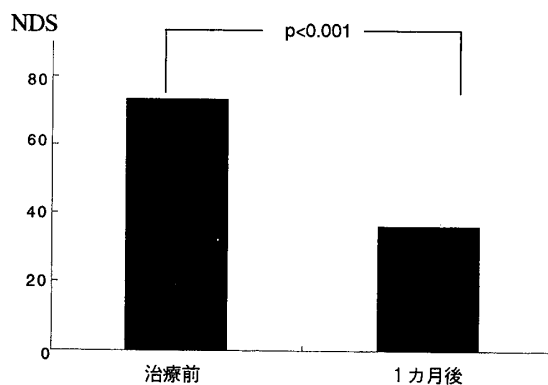


図1 NDSを指標とした短期治療効果
血液浄化療法群では1カ月で有意な治療効果を認めた
が、ステロイド単独療法群では3カ月を要した。
NDS: neurological disability score

常を 0、機能消失を 4 で表し、合計を評価点とする。最重症は 280 点)、機能評価として Rankin スケール²⁾ (RS, 0: 症状なし, 1: 症状は軽度あるが、日常生活または就労に支障なし, 2: 症状は軽度あり、日常生活または就労に支障なく介助なしにできるが、発病前までの活動はできない, 3: 症状は中等度あり、日常生活または就労に支障をきたし、いくらか介助が必要となるが歩行は介助なくできる, 4: 他者の介助を必要とし介助なしで歩行できない, 5: 床上)で評価した。神経伝導検査は正中神経、尺骨神経、総腓骨神経、腓腹神経を測定し、遠位潜時、伝導速度を比較した。Fisher's PLSD 法を用い有意差を検討した。

治療前のステロイド単独療法群と血液浄化療法

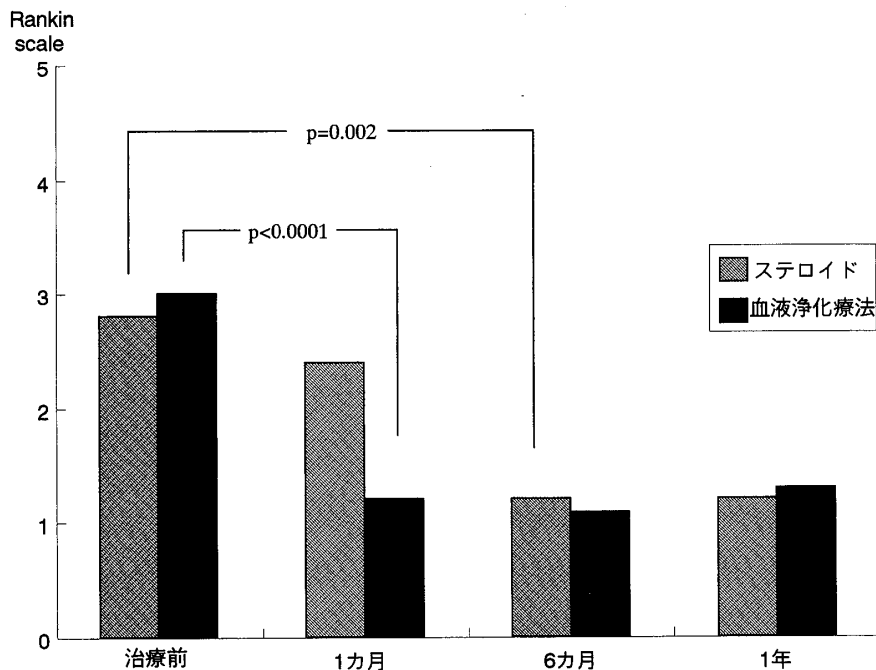


図2 Rankin scale を指標とした治療効果
血液浄化療法併用群では1カ月で有意な治療効果が得られた。

群での年齢, RS, NDS, 髄液蛋白, 治療までの期間に有意差は認めなかった(表2)。

結 果

1. 短期治療効果

NDSを用いた短期間の治療効果を示す(図1)。血液浄化療法群は, 治療開始後1カ月で, NDSの有意な改善を認めた($p<0.001$)。ステロイド単独群では, 有意な治療効果を得るのに3カ月を要した。同様にRSで1年までの治療効果を評価すると, 両群とも1年後で治療効果は得られているが, 特に, 血液浄化療法群においては, 治療1カ月で有意なスケールの低下($p<0.001$)を認めた(図2)。血液浄化療法群では, 治療早期に有効な治療効果が得られた。神経伝導検査の経過では, 両群とも治療経過とともに改善を認め, ステロイド単独群は, 総腓骨神経の遠位潜時と, 正中神経・尺骨神経の速度, 血液浄化療法群では尺骨神経の遠位潜時が有意に改善した(表3)。しかし, 両群間に有意差は見られなかった。

2. 長期治療効果

長期経過観察が可能であった3例を示す(図3)。

1) 症例1

40歳 女性, ステロイド単独療法 観察期間6年。主訴は四肢のしびれ感と歩行困難である。1992年2月に感冒様症状があり, 同年3月上旬より四肢のしびれと筋力低下を自覚し, 4月には歩行困難となり入院した。神経学的所見では, 顔面筋の筋力低下, 四肢遠位の筋力低下と全感覚低下, 腱反射消失を認めた。髄液蛋白は245 mg/dlと上昇し, 神経伝導検査では, 運動神経は下肢で伝導速度の高度低下と潜時延長を認め, 感覚神経, H・F波は測定不能であった。腓腹神経生検で, onion bulb 形成, 脱髄線維を認め, CIDPと診断した。経口プレドニゾン100 mg 隔日投与を開始し, 自覚症状の改善とともに, 髄液蛋白の低下と伝導速度の改善を認めたため, ステロイドは約1年で漸減中止した。半年後, 再びしびれ感と筋力の低下が出現し, 神経伝導検査所見の悪化を認めたため, CIDPの再燃と考え, 再度経口プレドニゾン60 mg 隔日投与を開始した。その後は, 症状の改善が認められ, 約2年半をかけ漸減中止した。しかし, 中止後, 再び軽度の筋力低下が出現してきたため, 経口プレドニゾン10 mg 隔日投与を再開した。

表3 各治療群における治療前後の治療効果

	治療前	1 カ月	6 カ月	1 年
ステロイド単独				
重症度評価				
NDS	94.8±30.1	67.0±40.3		
Rankin scale	2.8±0.8	2.4±0.9	1.2±0.8*	1.2±0.8*
神経伝導検査				
Median N				
DL	6.9±4.1	6.3±2.9	4.6±4.1	4.5±1.3
distal CMAP	5.3±1.8	7.2±1.8	9.4±3.9*	9.8±3.3*
MCV	31.9±4.8	35.7±5.6*	34.1±16.1	38.3±9.0
Ulnar N				
DL	3.8±1.3	3.8±1.4	3.2±1.0	3.0±1.1
distal CMAP	6.6±3.3	5.9±2.8	9.4±10.4	7.3±2.8
MCV	39.3±6.2	39.3±6.8	44.0±7.7*	40.9±8.6
Common P.N				
DL	8.5±6.3	9.4±4.8	3.0±3.7*	5.3±4.6
distal CMAP	0.4±0.6	1.0±1.5	3.8±4.4*	5.6±5.4*
MCV	25.6±17.7	26.8±11.2	25.3±15.4	23.4±15.9
血液浄化療法				
重症度評価				
NDS	73.2±39.8	36.0±26.8*		
Rankin scale	3.0±1.0	1.2±0.7*	1.1±0.9*	1.3±0.9*
神経伝導検査				
Median N				
DL	4.9±1.9	5.0±2.3	4.3±1.6	3.8±1.0
distal CMAP	8.3±4.7	8.4±3.8	11.5±4.7	12.1±4.4
MCV	32.0±12.1	33.8±11.8	34.7±10.7	38.3±14.1
Ulnar N				
DL	3.7±1.5	3.5±1.3	2.9±0.9	2.5±0.3*
distal CMAP	5.5±3.6	7.1±3.8	10.8±3.6*	10.0±3.7*
MCV	35.2±11.0	35.7±12.8	37.5±10.1	40.6±14.1
Common P.N				
DL	7.4±5.9	6.2±4.6	8.4±5.6	3.8±2.1
distal CMAP	1.7±2.2	1.9±1.8	2.9±2.2	4.0±3.9
MCV	25.1±16.5	23.6±15.3	34.9±7.2	31.1±19.3

DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, mean ± SD, *: p<0.05.

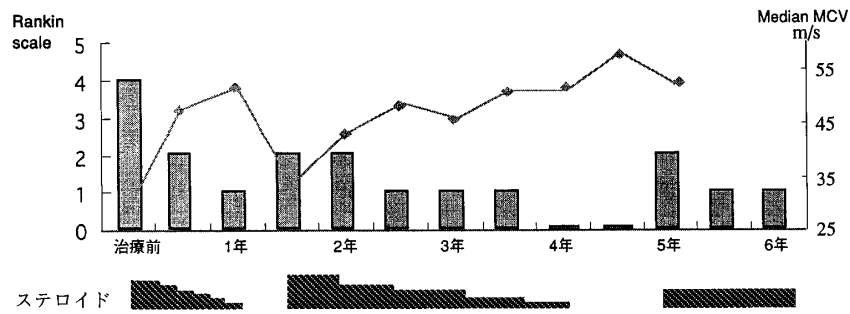
ステロイドを中止すると再燃を繰り返し、伝導速度も低下したため、ステロイドの少量投与の継続を必要とした。

2) 症例 8

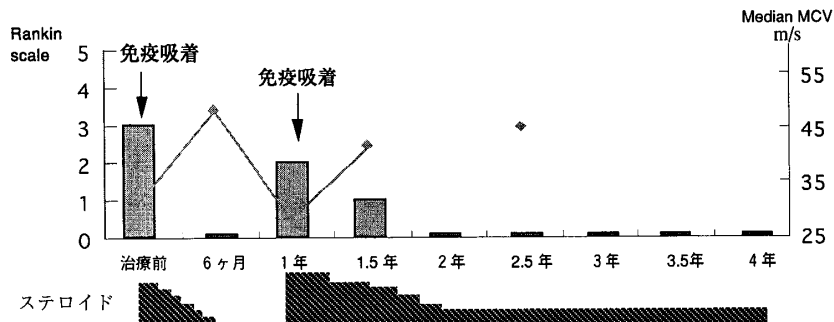
35 歳 女性, 免疫吸着併用療法, 観察期間 4 年. 主訴は, 四肢のしびれ感と歩行障害である. 1993 年 4 月, 左下肢に異常感覚と筋力低下を自覚した. 同年 11 月上旬より, 上肢にも異常感覚が出現するようになった. 徐々に増悪傾向となり, 下肢の筋力低下のため, つまづくことが多くなった. 1994

年 4 月に精査のため入院した. 神経学的所見では, 四肢遠位の筋力低下と全感覚低下, 腱反射消失を認めた. 髄液蛋白は 188 mg/dl と上昇し, 神経伝導検査では, 運動神経で上下肢で伝導速度の低下と潜時延長を認め, 感覚神経は正常であったが, H 波は消失し, F 波の速度は低下していた. CIDP と診断し, 免疫吸着療法を 2 クール施行し, その後, 経口プレドニゾロン 50 mg 連日投与を開始した. 治療 1 カ月後, 感覚障害の消失, 軽度の筋力低下を認めるのみとなった. 髄液蛋白の低下と伝

症例1 ステロイド単独投与



症例8 免疫吸着併用療法



症例10 免疫吸着療法併用

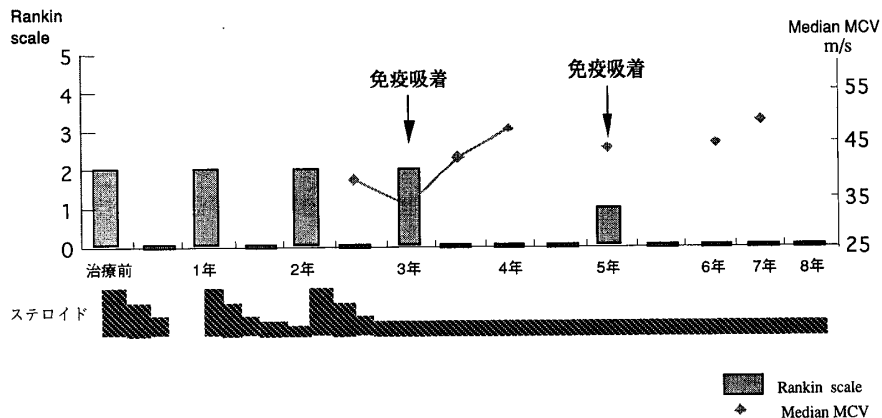


図3 長期治療経過

症例1：ステロイド単独で治療開始し，RS・伝導速度とも軽快したがステロイド中止後再燃。ステロイド再開し徐々に減量，自覚症状は消失し，伝導速度も改善したため中止したが，再び再燃しステロイド少量投与を継続した。

症例8：免疫吸着とステロイドを併用し治療開始，ステロイド中止後に再発した。ステロイド再開し，免疫吸着を併用，ステロイド少量投与を継続し，症状消失，伝導速度も改善している。

症例10：ステロイド単独療法で治療を開始したが，減量により再燃を繰り返す。免疫吸着療法を併用し，症状は軽快した。ステロイド少量投与を継続し，伝導速度も症状に伴い改善している。

導速度の改善を認めたため，ステロイドは約6カ月で漸減中止した。半年後，再び筋力低下が出現し，階段昇降が困難となり，四肢末梢の感覚低下

を認めた。神経伝導検査も増悪を認めたため，CIDPの再燃と考え，免疫吸着療法を1クール，経口プレドニゾロン50mg隔日投与を開始した。そ

の後は症状の改善が認められ、再燃約1年後には自覚症状は消失した。プレドニゾロンは10mg隔日投与を継続し、以後再燃をみない。

3) 症例10

39歳 男性、観察期間8年。主訴は、上下肢の筋力低下である。1989年9月、上肢の感覚障害と筋力低下を自覚し、徐々に増強し、1990年1月にはつまづきやすくなり、上肢の筋力低下のため重い物が持てなくなった。同年2月精査のため入院した。神経学的所見では、上肢優位の筋力低下と筋萎縮、四肢の全感覚低下、腱反射は低下～消失していた。髄液蛋白は79mg/dlと上昇し、神経伝導検査は、運動神経では上下肢で伝導速度の低下と潜時延長を認め、H波は消失し、F波の伝導速度は低下していた。経口プレドニゾロン60mg投与を開始し、臨床症状および神経伝導速度の改善を認めた。自覚症状は消失したためステロイドは約6カ月で漸減中止した。しかし、半年後、再び軽度の筋力低下が出現し、伝導検査の悪化を認めたため、CIDPの再燃と考え、再度経口プレドニゾロン60mg隔日投与を開始した。その後は、症状の改善が認められたためステロイドを漸減した。ステロイドの漸減に伴い、感覚障害、筋力低下が出現するため、増量、減量を繰り返した。ステロイドのみではコントロール困難であったため、発症後3年目の増悪時に免疫吸着療法を1クール併用した。その後症状はしばらく軽快していたが、発症後5年目に再びしびれ感が増悪したため免疫吸着療法を1クール施行し症状は消失した。経口プレドニゾロン10mg隔日投与を持続し、現在、発症より8年を経過しているが、再燃していない。

症例1はステロイド単独療法、症例8は初期より免疫吸着・ステロイド併用療法例、症例10はステロイド単独で治療開始し、再燃後免疫吸着療法を併用した例である。症例8, 10では、ステロイド減量中再燃し、免疫吸着療法を併用することにより改善を認めた。これらの3例とも、ステロイドを中止すると再燃を認め、維持療法としてステロイドの少量持続投与が必要であった。

考 察

CIDPは慢性進行性または再発性の経過をとる

ニューロパチーで、病因は免疫的機序によるものと推測されているが不明な点も多く明らかとなっていない。従来、本症には、治療として副腎皮質ステロイドホルモンが第一選択として用いられてきた。

CIDPにおける血液浄化療法は、Serverら³⁾の血漿交換療法の報告に始まり、Dyckら⁴⁾による、血漿交換群と非血漿交換群との二重盲検法で、血漿交換群で有意な改善を認めたことから有効性が確立した。血漿交換療法は、血漿を分離後、血漿を廃棄し置換液として新鮮凍結血漿やアルブミン製剤などの補充液を必要とする。そのため、置換液によるウイルス性肝炎などの感染症やアレルギー、心不全、呼吸不全などの合併や、免疫グロブリン除去による免疫不全を引き起こす危険もある。

近年、本邦ではアルブミンの喪失が少なく、蛋白製剤の補充を必要としない免疫吸着療法が普及し、免疫性疾患に対して施行され有効な結果を得ている。免疫吸着療法は、血液浄化用アフィニティ吸着剤を用いて、自己抗体などの免疫グロブリンを比較的選択的に吸着除去するとされる。CIDPにおける免疫吸着療法の有効性の機序は明らかではないが、高ら⁵⁾は免疫吸着前後での患者末梢血リンパ球のヘルパーT細胞の機能を比較し、吸着によりTh1細胞の機能が低下しTh2細胞を優位にすることにより、免疫系を是正しているのではないかと推察している。CIDPに対して免疫吸着を施行した報告^{6)~9)}は散見されるが、多数例での検討はまだ少なく、その治療効果については確立されていない。

本検討では、ステロイド単独群とステロイドならびに血液浄化療法の併用群とでその治療効果を比較した。血液浄化療法群では、治療開始後1カ月にNDS, RSの改善を認め、治療早期に有意な治療効果を認めた。6カ月後、1年後では両群に有意差は認めなかったが、ステロイド減量中の再発例に免疫吸着療法を併用し著効を認めたことより、慢性の経過をとる場合、増悪時に血液浄化療法の併用が推奨される。しかし、両群ともステロイドを中止すると再燃し、維持療法としてステロイド

少量投与を必要とした。

長期ステロイド治療では、副作用として、感染、糖尿病、骨粗鬆症などが併発し、十分な治療の継続が困難となることが起こりうる。今回の検討では、血液浄化療法を併用することにより、早期に治療効果が得られるため、ステロイドを大量に使用する期間を短縮することが可能であり、ステロイド単独で治療するより早期に少量の維持量への移行が可能となる。血液浄化療法は、ステロイド単独で治療開始し、有効な治療効果が得られなかった場合や、ステロイドの副作用のため減量をせざるをえない場合などにも、試みるべき治療法と思われた。

一方、血液浄化療法の中でも、二重濾過血漿交換法 (DFPP) と免疫吸着療法の治療効果の差異は明らかにされていない。桑原ら¹⁰⁾は、ギラン・バレー症候群において、DFPP 群 23 例と免疫吸着療法群 10 例、プラズマフェレーシス非施行群 37 例に分け、機能改善度を軽症例と、重症例とで比較検討し、重症例における DFPP が有効であったと報告している。

CIDP においては、症例数も少なく十分な検討はなされていない。我々の施設では、アルブミンの損失が少なく、置換液を必要としないことから、血清病の危険がなく、より副作用の少ないとされる免疫吸着療法を主に行っているが、その血液浄化療法の差異による有効性の違いについては今後とも比較検討を要する。

血液浄化療法は、有効な早期治療効果を得られ、また、長期ステロイド使用による副作用の軽減に有効である。CIDP は慢性の経過をとり、臨床像も多彩で、再燃緩解を繰り返すため、再燃時に血液浄化療法を併用することは有効な治療法であり、さらに、再発を繰り返す例では維持療法としてステロイド療法との併用が有用であった。しかし、血液浄化療法の無効例も報告され、免疫グロブリン療法¹¹⁾¹²⁾、インターフェロン療法¹³⁾も試みられている。個々の症例において、臨床像から有効な治療法を事前に予測することは困難であり、今後の症例の蓄積が必要と考えられる。

結 論

CIDP の治療として、ステロイドと血液浄化療法を併用することにより、ステロイド単独療法より、早期に治療効果を認めた。4 年以上の長期観察例では、両群ともステロイドを中止すると再燃し、ステロイド少量持続投与を必要とした。

文 献

- 1) Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM et al: Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann Neurol* 8: 590-596, 1980
- 2) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC et al: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19: 604-607, 1988
- 3) Server AC, Lefkowitz J, Braine H et al: Treatment of chronic relapsing inflammatory polyradiculoneuropathy by plasma exchange. *Ann Neurol* 6: 258-260, 1979
- 4) Dyck PJ, Daube J, Brien PO et al: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med*. 314: 461-465, 1986
- 5) 高 昌星, 井上 敦, 酒井寿明ほか: 体外免疫調節としてのアフエレーシスの役割. *薬理と臨* 6: 1389-1392, 1996
- 6) 山脇健盛: CIDP における免疫吸着療法単独治療. *日アフエレーシス会誌* 16: 414, 1997
- 7) 伏見智久, 井上 敦, 高 昌星ほか: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) における免疫吸着療法の有用性の検討. *臨神経* 36: 1399, 1996
- 8) 渋谷祐子, 小川成章, 桜井 淳ほか: 血漿交換, 血漿吸着療法が奏功した慢性再発性多発性神経炎 (CIDP) の 2 症例. *日透析医会誌* 29 (Suppl): 1001, 1996
- 9) 高 昌星, 井上 敦, 伏見智久ほか: 慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー (CIDP) の発症機序とアフエレーシスの有効性に関する検討. *日アフエレーシス会誌* 16: 48, 1997
- 10) 桑原 聡, 中島雅士, 師尾 郁ほか: ギランバレー症候群における二重膜濾過法, 免疫吸着法によるプラズマフェレーシスの有効性. *臨神経* 36: 289-292, 1996
- 11) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM et al: A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic relapsing inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 36: 838-845, 1994
- 12) Choudhary PP, Hughes RAC: Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating

polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *Q J Med* **88**: 493-502, 1995

13) **Gorson KC, Ropper AH, Clark BD et al:** Treat-

ment of chronic relapsing inflammatory polyradiculoneuropathy with interferon- α 2a. *Neurology* **50**: 84-87, 1998
