

결핵성 중이염에 대한 임상적 고찰

전주예수병원 이비인후과

조준호 · 서민호 · 한정호 · 장진용 · 천경두

A Clinical Study of the Tuberculous Otitis Media

Jun Ho Cho, MD, Min Ho Seo, MD, Jung Ho Han, MD, Jin Young Jang, MD and Kyung Du Chun, MD

Department of Otolaryngology, Presbytreian Medical Center, Jeonju, Korea

—ABSTRACT—

Background and Objectives : The diagnosis of tuberculous otitis media (TOM) is often delayed because of its rarity, the variable presentation, and the lack of highly sensitive and specific diagnostic methods. This delay may result in permanent morbidities such as hearing loss and other complications. This study was performed to evaluate clinical manifestation of TOM and methods of early diagnosis and treatment. **Material and Methods** : We reviewed the medical records of 26 patients with TOM treated at Presbytreian Medical Center. The diagnosis of TOM was made by AFB smear, culture, histologic analysis and PCR. **Results** : The results showed the average age of patients is 30.2 years and male outnumbers female. Most patients showed painless intractable otorrhea, mild to moderate hearing loss and perforated drum with granulation. But multiple perforations, facial palsy, and other complications were not observed. Most of the cases were confirmed pathologically by operative specimen. In only medication group, duration of time for diagnosis was relatively shorter and TM closure rate is 50% without surgical intervention. **Conclusion** : A high index of suspicion for TOM is required patients who do not respond to standard therapy for non tuberculous infections. Appropriate evaluation for TOM includes AFB smear, culture, PCR of otorrhea and operative biopsy. Early diagnosis and treatment of TOM are important to avoid irreversible complications, surgical intervention, and propagation of the disease. (J Clinical Otolaryngol 2007;18:184-189)

KEY WORDS : Tuberculous · Otitis media.

서 론

결핵은 과거 20세기 초반까지 선진국들에서 사망순위 1위를 차지할 정도로 매우 위협적인 존재였으나 점차 생활수준이 향상되고, 항결핵약제 등이 발견되면서 유병률이 줄어들고 있는 추세이다. 통계에 따르면 우리나라의

논문접수일 : 2007년 9월 28일

심사완료일 : 2007년 11월 4일

교신저자 : 천경두, 560-750 전북 전주시 완산구 중화산동 1가 300 전주예수병원 이비인후과

전화 : (063) 230-8154 · 전송 : (063) 230-8157

E-mail : getup0112@daum.net

경우 결핵의 신환자수는 폐외결핵 7.4명을 포함하여 10만 명당 65.4명으로, 소위 선진국의 신환자수 10만 명당 20명에 비하면 유병률이 높다.¹⁾ 그중 결핵성 중이염은 폐외결핵 중 드문 질환으로, 만성 귀질환 환자에서 결핵성 중이염을 의심하여 진단 및 치료를 시도하는 경우는 드물다. 그 이유로는 낮은 유병률과 병의 임상적 증상, 증후, 이학적 소견 등이 다양하여 특징적이지 않음을 들 수 있다. 또한 증상의 전신적 발현이 흔하지 않고, 균배양 검사에서 종종 위음성을 나타내기 때문이다.²⁾ 이와 같은 이유로 조기 진단에 어려움이 있으며, 진단의 지연으로 인한 합병증이 일어날 수 있다.

결핵성 중이염은 조기 진단을 통한 약물요법으로 충분

한 치료 효과를 거둘 수 있으며 합병증을 예방할 수 있다고 알려져 있다.³⁾ 이에 저자들은 1990년 1월부터 2005년 1월까지 결핵성 중이염으로 진단된 26예에 대한 후향적 분석을 통한 임상적 관찰의 결과와 문헌 고찰을 통해 우리나라에서 결핵성 중이염의 임상적 특징과 조기 진단 및 치료를 위한 방안들에 대해 모색해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1990년 1월부터 2005년 1월까지 전주예수병원 이비인후과에서 치료한 중이염 환자 중 결핵성 중이염으로 진단된 26예에 대한 의무기록 열람을 통해 후향적으로 조사하였다. 이중에 남자는 14명, 여자는 12명이었다. 환자의 평균연령은 30.2세였고, 평균 추적 관찰기간은 29.8개월 이었다. 진단의 기준은 항산염색, 검체배양, 조직학적 검사, 중합효소연쇄반응 검사에서 양성인 경우로 하였고, 투베르쿨린 검사는 특이도와 민감도가 낮기 때문에 사용하지 않았다. 치료는 수술 적 치료와 항결핵제 투여를 병용하였으며 8예에서 수술 적 치료 없이 항결핵제만 복용하였다. 항결핵제 투여는 폐결핵 치료에 준하여 isoniazid, rifampicin, pyrazinamide 3가지 필수 약제에 ethambutol이나 streptomycin을 4번째 약제로 추가하는 복합요법으로 하였다. 천공의 크기의 분류는 Griffin의 분류에 따라 Grade I은 고막 긴장부의 25%미만의 천공인 경우, Grade II는 천공의 크기가 25~50%인 경우, Grade III는 천공의 크기가 50~75%인 경우, Grade IV는 그 이상인 경우로 하였다.

결 과

성별 및 연령

성별 및 연령은 Table 1과 같다. 남녀 비는 1.1 : 1을 보이며, 연령별 발생빈도는 10대 7예(26.9%), 30대 6예(23.1%)의 순으로 많았고, 15세 이하의 소아환자는 9예(34.6%)였다.

과거력

4예에서 과거 결핵으로 치료받은 적이 있었고, 다른 3예에서 흉부방사선 소견 상 결핵감염의 흔적인 섬유화, 석

Table 1. Age and sex distribution at presentation

Age	Male (%)	Female (%)	No. of case (%)
0- 9	2	2	4 (15.4)
10-19	3	4	7 (26.9)
20-29	2	3	5 (19.2)
30-39	4	2	6 (23.1)
40-49	0	0	0 (0.0)
50-59	1	1	2 (7.7)
60-69	2	0	2 (7.7)
Total	14(53.8)	12(46.2)	26 (100.0)

Table 2. Duration of symptom before diagnosis

Duration (months)	No. of case (%)
0- 6	4 (15.4%)
6-12	6 (23.1%)
12-18	3 (11.5%)
18-24	3 (11.5%)
24-	10 (38.4%)
Total	26 (100.0%)

회화 소견을 보였다. 활동성 결핵환자와 접촉한 과거력이 있는 경우가 5예, 현재 활동성 결핵으로 치료받고 있는 환자가 4예 있었다.

전 예에서 진단 전 3주 이상 항생제 투여가 시행되었고, 14예의 환자에서는 항생제를 함유한 점액액을 점적하였다.

대상자중 진단이전 환측 귀의 삼출성 중이염으로 고막 절개술을 시행 받은 경우가 3예, 만성 중이염으로 고실성 형술을 시행 받은 경우가 2예, 외상성 고막천공을 경험한 경우가 2예 있었다.

이환기간

이환기간은 Table 2와 같다. 24개월 이상이 10예(38.4%)로 가장 많았고 6개월 이상 12개월 미만, 6개월 미만의 순으로 분포하였다.

증상 및 증후

이루는 전예에서 보였으며 이통을 호소한 경우는 5예(19.2%)였다. 이경 검사 상 천공의 크기는 Griffin 분류로 Grade I이 6예(23.1%), Grade II가 3예(11.5%), Grade III가 4예(15.4%), Grade IV가 13예(50%)였다. 중이점막은 전예에서 육아조직의 형성을 보였고, 추

골병이 노출된 경우는 8예(30.8%)였다.

난청은 전예에서 호소하였고, 이명은 8예(38.5%)에서 보였다. 순음 청력검사 소견상 경도난청은 11예(42.3%), 중등도 난청이 8예(30.7%), 중등고도 난청이 4예(15.4%), 고도 난청이 1예(3.8%)로 놓은 없었다. 난청의 형태는 전음성이 11예(42.3%), 감각 신경성 4예(15.4%), 혼합성이 11예(42.3%)로 전음성과 혼합성 난청이 같은 빈도로 많았다.

현훈을 호소한 경우는 6예이나 누공 검사 상 음성을 보였고, 급성 미로염 소견이나 안면신경 마비 등의 합병증 소견은 보이지 않았다.

검사소견

활동성 결핵으로 치료받고 있거나, 활동성 결핵환자와 접촉한 과거력이 있는 환자인 9예를 포함하여 11예에서 항산염색 및 검체 배양을 시행하였으나 항산염색에서 확인된 경우는 4예, 검체 배양에서 검출된 경우는 2예였다. 이루에 대한 일반 균배양 검사에서 검사 결과를 확인할 수 있었던 14예에서 다양한 세균과 진균류가 발견되었고 그중에서 Staphylococcus aureus가 가장 많이 배양되었고, 3예에서 감수성 검사 상 Methicillin에 저항을 보였다.

총 23예에서 조직학적 검사를 시행하였는데 전례에서 육아종이 존재하면서 건락괴사나 랑그한스 거대세포와 임파구의 침윤이 관찰되었다(Table 3).

방사선학적 소견

흉부 방사선 사진 상 7예에서 섬유화 및 석회화 소견 등 비 활동성 결핵으로 보이는 병변을 보였고, 진단 당시 4예에서 활동성 결핵으로 치료 받고 있었다. 측두골 방사선 사진은 유양동의 경화소견 등 다른 중이염과의 차이는 없었다. 8예에서 실시한 측두골 전산화 단층촬영 소견에서 중이강과 유양동내에 연조직음영이 있었으나, 이

소골의 침윤이나, 안면신경관 결손, 골미로 결손 등의 소견은 관찰되지 않았다.

지 료

총 26예 중 18예에서 수술 적 치료와 항결핵제 투여를 병용하였으며 나머지 8예에서는 수술 적 치료 없이 항결핵제만 복용하였다. 수술 적 치료로는 개방동 유양돌기 절제술이 12예, 폐쇄형 유양돌기 절제술이 4예, 근치 유양돌기 절제술이 2예에서 시행되었다. 술 후 청력상태에 따라 9예에서 2차 수술로 이소골 성형술이 시행되었다. 전예에서 진단 전 3주 이상 항생제 투여가 시행되었고, 일반 균배양 검사 후 감수성 결과에 따라 적절한 항생제 투여가 병용되었다. 항결핵제 투여는 내과에 의뢰하여 폐결핵 치료에 준하여 isoniazid, rifampicin, pyrazinamide 3가지 필수약제에 ethambutol이나 streptomycin을 4번째 약제로 추가하는 복합요법을 사용하였다. 항결핵제만 복용한 8예에서 치료결과 투약 후 평균 3.2주부터 이루는 소실되었고, 그 중 4예에서 고막천공은 소실되었다. 전예에서 치료 후 이루나 수술창의 염증소견은 보이지 않았다.

고 찰

결핵은 결핵균에 의한 만성 감염증으로, 감염되었다고 모두 발병하는 것은 아니다. 보통 감염된 사람의 10% 정도가 결핵 환자가 되고 나머지 90%의 감염자는 평생 건강하게 지내게 된다고 알려져 있다. 결핵 감염 후 발병 기간을 보면 50%는 1~2년 안에, 나머지 50%는 그 후 평생에 아무 때나 특히 면역력이 감소하는 때에 발병한다고 알려져 있다. 결핵성 중이염의 발병률은 대개 전체 만성 중이염의 1~3%로 보고된 바 있으며, 흔히 소아기에 발생빈도가 높은 것으로 알려져 있는데, 본 조사에 의하면 15세 이하에서 9예(34.6%)의 분포를 보이고 있다. 성별 분포 상 다른 보고에 따르면 1.4~2.1 : 1로 남성에서 많이 발생하였는데 본 조사에서는 1.1 : 1로 남성에서 약간 우위 한 소견을 보였다.⁴⁻⁶⁾

결핵성 중이염에서 폐결핵이 약 40%에서 동반되게 되며, 속립성 폐결핵이나 뇌합병증은 약 5%정도 보고되고 있다. 본 조사에서는 현재 활동성 결핵으로 치료받고 있는 환자가 4예(15.4%)였고, 다른 예에서 결핵성 중

Table 3. Summary of lab findings

	AFB smear	Culture	Histologic analysis	PCR
Positive	4	2	23	6
Negative	7	9	0	3
Not tested	15	15	3	17

AFB : acid fast bacilli, PCR : polymerase chain reaction

이염 진단 후 추가로 타 장기의 결핵이 확인된 경우는 없었다. 중이에 결핵이 감염되는 경로는 폐 및 타 장기에 결핵에서 혈행 및 이관을 통해 감염 될 수도 있지만, 고막천공이 있으면 천공을 통해서 접촉될 수도 있고, 환기관 삽입 후 발생한 예도 있다.⁷⁾⁸⁾ 본 조사에서 환측 귀에 환기관 삽입술을 포함한 고막절개술을 시행 받은 경우가 3예, 만성 중이염으로 고실성형술을 시행 받은 경우가 2예, 외상성 고막천공을 경험한 경우가 2예로 감염 경로로서 고막결손부위도 적지 않은 비중을 차지할 것으로 생각된다. 원발성으로 발생하는 경우는 40~50%로 보고되고 있는데, 본 조사에서는 폐결핵을 포함한 기타 장기의 이상 소견이 관찰되지 않는 15예(58%)로 약간 우위 한 소견을 보였다.⁹⁾

특징적인 임상소견으로 무통성 이루는 초기에 장액성 또는 수양성이고, 혼합감염시 화농성 이루를 보이게 된다. 청력에 있어서 초기에는 전음성이나 나중에 미로를 침범하게 되면 감각 신경성 난청이 되는데 대개 발병 초기에 나타나게 된다. 이학적 소견상 고막의 다발성 천공 혹은 전 결손, 중이강 내 창백한 육아 조직 등을 들 수 있다.³⁾¹⁰⁾¹¹⁾ 또한 안면신경 마비가 올 수 있고, 드물게 외이도 폴립이나 이통, 전이개 림프절 종대로 나타날 수 있다. 본 조사에서도 이루는 전예에서 보였지만, 이통을 동반한 경우도 5예에서 보였다. 순음 청력검사상 기도 청력상 경도 및 중등도 난청이 19예(73%)였고 전음성과 혼합성 난청이 각각 11예(84.6%)로 Lucente 등의 보고와는 차이가 있었다. Yaniv의 보고에 의하면 24예 중 10예에서 이통을 호소했다고 하고, Plester 등에 의하면 유양동내의 육아조직에 의해 압력이 생기면 중등도의 동통을 유발할 수 있다고 하는 보고로 보아 이통의 유무로 결핵성 중이염 진단에 도움을 주지는 않을 것으로 보인다.⁴⁾¹²⁾ 전예에서 천공과 육아 조직의 형성을 보였지만 다발성 천공의 소견을 보인 예는 없었다. 그 외 안면신경 마비나, 림프절 종대 등의 소견은 보이지 않았다.

추골병의 노출은 Yaniv는 31%, Park 등은 24%에서 보고되고 있고, 만성 중이염에서도 관찰될 수는 있지만 흔하지 않으며 결핵성 중이염을 의심할 수 있는 소견 중의 하나라고 하였다.⁴⁾¹³⁾ 본 조사에서는 8예(30.8%)에서 추골병의 노출을 관찰할 수 있었다.

결핵성 중이염에서는 조기진단이 중요하지만 어려움이

있는 원인으로는 전체 만성 화농성 중이염의 0.04%만이 결핵성이므로 진단 시 이 질환에 대한 의심이 적어지게 되는 것, 최근에 이 질환에 의한 임상적인 징후들이 변해서 인식이 더욱더 어려워진 점, 결핵균의 까다로운 성질과 다른 균의 이차 감염 등에 의해 검체배양 검사에서 종종 위음성을 나타내게 된다는 점 등이 있다.⁴⁾

결핵의 진단은 결핵균에 의한 질환을 밝혀내는 것이므로 가장 확실한 진단은 임상 검체로부터 결핵균을 검출하는 것이다. 세균학적 방법으로는 항산염색, 배양검사, 중합효소연쇄반응 검사 등이 있고, 이 방법들은 각각 장단점이 있기 때문에 정확한 진단을 위해서는 반복적인 검사가 필요하다.⁵⁾ Lucente 등은 이루 배양검사서 결핵균이 증명된 경우는 대략 40% 정도라고 보고하고 있고, Nishiike 등은 27%에서 도말검사 상 양성, Yaniv 등은 33예 중 5예에서만 배양검사 양성이었다고 보고하는데 이는 결핵균 자체가 배양기간이 길고 내성이 있어 배양하기 힘들고 대부분의 경우에서 다른 균에 의해 혼합 감염이 있어 다른 균 때문에 결핵균의 성장이 영향을 받기 때문이라고 하였다.³⁻⁵⁾ 또한 흔히 사용하는 점액도 검사에 영향을 미칠 수 있다고 한다.⁵⁾¹⁴⁾ 그래서 Ma 등은 질병 발현 초기에 다른 균에 의한 2차 감염이 생기기 전에 배양검사를 시행하면 보다 높은 양성률을 얻을 수 있을 것이라고 하였다.¹⁵⁾ 본 조사에서는 이루에 대한 항산염색 양성인 예가 4예, 배양검사서 양성인 경우는 2예로 비교적 낮은 양성률을 보였다. 이는 정확한 진단을 위해서는 검체의 채취를 최소 2회, 최대 3회로 권장하고 있으나 1회에 그쳤고, 대부분의 예에서 혼합감염에 따른 결핵균의 성장에의 영향 및 점액의 사용, 부적절한 검체의 채취나 관리의 문제 등 때문이라 사료된다.⁴⁾ 중합효소연쇄반응 검사를 이용한 진단에 대해서는 Nishiike 등은 중합효소연쇄반응 검사를 통해 12예 중 7예에서 양성소견을 보였다고 보고하고, Pallen 등은 이런 분자 생물학적 기술을 이용함으로써 정확한 진단에 도움을 줄 수 있다고 하였다.⁵⁾¹⁶⁾ 본 조사에서는 6예에서 양성소견을 보였다.

이와 같은 원인으로 환자 대부분이 원인 진단이 안 된 상태에서 수술을 받게 되고, 수술 중 생검에 의한 조직병리학적 소견에 의해 확진되는 경우가 많다.¹⁷⁾ 조직검사 상 전형적으로 건락괴사나 랑그한스 제 1형의 거대세포와 임파구의 침윤 등이 관찰되는데, 근래에는 후천성

면역결핍증의 유병률 증가와 함께 Mycobacterium other than tuberculosis 균주가 증가하여 전형적인 병리소견이 안타나날 수도 있다고 한다.¹⁸⁾ 본 조사에서도 23예에서 생검을 통해 확진할 수 있었다. 만성 귀질환에서 중이수술시 반드시 점막에 대한 조직검사를 시행하여 타 질환과 감별해야 할 것으로 사료된다.

결핵성 중이염의 치료는 화학요법이 우선이며 Isoniazid, Ripampicin을 포함한 4가지 약제의 복합요법이 권장되고 있다. 폐외결핵에서는 혈류가 폐보다 적으므로 치료기간이 폐결핵보다 길어서 12개월에서 18개월 동안의 치료를 권장하고 있다.³⁾¹⁹⁾ 안면신경마비, 골막하 농양, 미로누공, 중추신경계 침범, 이개 전부나 후부의 농양과 누공 등의 합병증이 있을 때는 외과적 치료가 선행된 후 항결핵제를 투여하는 것이 원칙이나, 급성뇌막염이나 속립성 결핵일 때에는 수술을 하지 않는 것이 좋다고 한다.³⁾¹⁷⁾

합병증이 없는 경우는 수 주일의 약물 투여만으로 이루와 육아 조직의 성장을 저지할 수 있고, 조기 진단과 치료를 통해 합병증의 예방과 함께, 수술 없이 고막의 치유가 가능할 것으로 보인다고 한다.³⁾ 본 저자들의 경우 수술적 치료 없이 항결핵제 투여만으로 호전된 경우 8예 중 5예(63%)에서 결핵의 과거력 및 활동성 결핵으로 치료받거나, 환자와 접촉한 과거력이 있었다. 이환기간은 1~36개월(평균 8.7개월)으로 대부분 6개월 이내에 진단되었다. 전예에서 고막 천공을 동반한 이루와 육아종성 중이점막 소견을 보였다. 천공의 크기는 Grade I이 6예(75%), Grade II이 2예(25%)로 모든 예에서 천공의 크기가 50%미만이었다. 진단방법으로는 항산염색이 3예(37.5%), 외래 생검을 통한 조직학적 검사가 3예(37.5%), 중합효소연쇄반응 검사에 의한 경우가 2예(25%)였다. 치료결과 4예에서 고막천공의 치유를 보였다. 이런 결과로 환자의 과거력 및 임상증상에 따른 결핵성 중이염의 가능성을 염두 해두고, 적극적인 검사를 통한 진단을 통해 이환기간을 줄임으로써 수술적 치료를 피할 수 있을 것으로 보인다.

결 론

결핵의 유병률이 높은 국내에서는 항생제 투여에도 계

속 이루가 있거나, 중이 점막내 육아조직이 관찰될 때, 추골병이 노출되었을 때, 결핵의 과거력이나 타 장기에 결핵이 동반되었을 때는 결핵성 중이염을 염두해 두고 접근하여야 한다. 또한 적극적인 세균학적 검사 및 분자생물학 검사를 반복 시행하여, 가능하다면 중이점막이나 육아조직의 조직학적 검사를 통해 조기진단 및 적절한 치료를 통해 합병증을 예방하고, 수술 없이 병의 호전 및 합병증을 예방할 수 있음을 기대해 볼 수 있다.

중심 단어 : 결핵성 · 중이염.

REFERENCES

- 1) Korea Center For Disease Control and Prevention, Korean Institute of Tuberculosis. *Annual Report on the Notified Tuberculosis Patients in Korea (2004.1 -2004.12)*;2005.
- 2) Mjoen S, Grontved A, Holth V, Mair IW. *Tuberculous otomastoiditis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*1992;54(1):57-9.
- 3) Lucente FE, Tobias GW, Parisier SC, Som PM. *Tuberculous otitis media. Laryngoscope* 1978;88:1107-16
- 4) Yaniv E. *Tuberculous otitis: an underdiagnosed disease. Am J Otolaryngol* 1987;8(6):356-60.
- 5) Nishiike S, Irifune M, Doi K, Osaki Y, Kiuchi N. *Tuberculous otitis media: clinical aspects of 12 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(11):935-8.
- 6) Windle-Taylor PC, Bailey CM. *Tuberculous otitis media: a series of 22 patients. Laryngoscope* 1980;90:1039-44.
- 7) Kim CW, Jin JW, Rho YS. *Tuberculous otitis media developing as a complication of tympanostomy tube insertion. Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264(3):227-30.
- 8) Goh EK. *Tuberculosis otitis media: review of the cases. Korean J otolaryngol* 1999;42:709-13.
- 9) Skolnik PR, Nadol JB Jr, Baker AS. *Tuberculosis of the middle ear: review of the literature with an instructive case report. Rev Infect Dis* 1986;8:403-10.
- 10) Kwak CH, Kim YD, Wye JY. *A clinical study on primary tuberculous otitis media. Korean J Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;36:593-600.
- 11) Mjoen S, Grontved A, Holth V, Mair IW. *Tuberculous otomastoiditis. J Oto-Rhino-Laryngol* 1992;54:57-9.
- 12) Plester D, Pusalkar A, Steinbach E. *Middle ear tuberculosis. J Laryngol Otol* 1980;94(12):1415-21.
- 13) Park BW, Cho WR, Seok SR, Kim SG, Kim MG, Kwon OJ, et al. *A Clinical, Radiologic Study of Tuberculous Otitis Media. Korean J Otolaryngol* 1999;42(8):973-80.
- 14) Lee PY, Drysdale AJ. *Tuberculous otitis media: a difficult diagnosis. J Laryngol Otol* 1993;107(4):339-41.
- 15) Ma KH, Tang PS, Chan KW. *Aural tuberculosis. Am J Otol* 1990;11(3):174-7.
- 16) Pallen MJ, Butcher PD. *New strategies in microbiological diagnosis. J Hosp Infect* 1991;18:147-58.
- 17) Greenfield BJ, Selesnick SH, Fisher L, Ward RF, Kimmel-

- man CP, Harrison WG. *Aural tuberculosis. Am J Otol* 1995; 16(2):175-82.
- 18) Starke JR. *Nontuberculous mycobacterial infections in children. Adv Pediatr Infect Dis* 1992;7:123-59.
- 19) Rodriguez L, Weinberg B, Benaroya A, Gertner M. *Multi-drug-resistant tuberculous osteomyelitis. Pediatr Infect Dis J* 1997;16(11):1096.