

## 경, 중등도의 인두염 및 인두편도염에서 Cefprozil의 임상효과와 안전성 검토

고려대학교 의과대학 내과학교실, 이비인후과학 교실<sup>1</sup>

박기호 · 정희진 · 박승철 · 김민자 · 김경현<sup>1</sup> · 박 찬<sup>1</sup> · 최종욱<sup>1</sup>

Clinical Study for Efficacy and Safety of Cefprozil in the Treatment of Pharyngitis and Tonsillitis

Ki Ho Park, M.D., Hee Jin Cheong, M.D., Seung Chul Park, M.D., Min Ja Kim, M.D.,  
Kyung Heon Kim, M.D.<sup>1</sup>, Chan Park, M.D.<sup>1</sup>, Jong Ook Choi, M.D.<sup>1</sup>  
Division of Infectious Diseases, and Department of Otolaryngology<sup>1</sup>,  
Korea University, College of Medicine, Seoul, Korea

= Abstract =

**Background and Objective** : Cefprozil is a new second generation oral cephalosporin, which has a longer half-life and efficacy in vitro against major respiratory pathogens, including moderately penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The aim of the study is to investigate clinical efficacy and safety of cefprozil when administered once daily to patients with mild to moderate pharyngotonsillitis. **Materials and Methods** : A randomized, controlled study was conducted in 30 patients who were diagnosed as acute bacterial pharyngitis or pharyngotonsillitis. Cefprozil was given 500mg P.O. once daily for at least 5 consecutive days. Throat swab culture, CBC and blood chemistry were taken before and after the treatment. All patients were evaluated for clinical efficacy on the basis of the clinical, microbiological responses and side effects or toxicities. **Results** : The rate of satisfactory clinical response was 90%. Cefprozil was well tolerated and was associated with few drug-related clinical events. **Conclusion** : Because of its efficacy and once-daily dosing, cefprozil may prove to be an alternative to currently available oral cephalosporins or beta-lactam inhibitors.

KEY WORDS : cefprozil · efficacy · pharyngotonsillitis.

### 서 론

인두염 및 인두편도염을 비롯한 상기도 감염증들은 바이러스가 주 원인으로 대부분의 경우 항생제 치료를 요하지 않으나 세균성 감염이나 이차 합병증이 동

반되는 경우 항생제 치료가 필요하다. 세균에 의한 상기도 감염을 다른 원인에 의한 상기도 감염과 구별하기는 임상적으로 용이하지 않으나, 염증이 있는 점막으로부터 화농성 분비물이 보이거나, 말초혈액에서 호중구의 증가가 관찰되는 경우, 항생제 투여 전에 채취된 환자의 인후부도말 검체에서 주요 병원균이

우세하게 분리되는 경우, 감염부위에 인접한 동통성 림프절 종대가 있는 경우, 유행적 바이러스 감염과 무관하게 발생하였을 경우 등이 유용한 지표로 활용될 수 있다.<sup>1)</sup> 특히 미생물학적으로 세균성 감염을 시사하는 검체에서 *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* 등이 분리되는 경우 항생제 치료가 임상적으로 유의함이 보고된 바 있다.<sup>2)</sup>

세균성 인두염 및 인두편도염의 주 원인균인 *Streptococcus pyogenes*에 대한 세균성 상기도 감염의 경우는 류마치스열의 합병증을 예방하기 위하여 인두에서의 세균 박멸이 필수적이므로 적어도 10일간의 효과적인 항생제 투여가 요구된다. Penicillin이 치료선택제로 오래전부터 널리 사용되어져 왔으나  $\beta$ -lactamase 생성 균주의 출현으로 일부환자들에서 치료 실패가 보고되었으며,<sup>3)</sup> penicillin에 과민한 환자에서 사용되어지고 있는 erythromycin의 경우도 치료 실패, 부작용 혹은 비교적 높은 재발을 등으로 사용이 제한되고 있다. 따라서 cephalosporin제제와 amoxicillin/clavulanate 등의 사용이 점차 증가되고 있으며 기존의 penicillin이나 erythromycin 보다 동등하거나 더 우수한 치료효과를 보이고 있다.<sup>4,5)</sup>

Cefprozil은 최근 개발된 2세대 경구용 cephalosporin제제에 다른 경구용 cephalosporin제제에 비하여 그람 양성균에 대한 항균력이 우수하고 *H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoea*, Enterobacteriaceae 등에서 생성되는  $\beta$ -lactamase에 보다 안정성을 가지고 있으며, 위장관 내에서 흡수가 용이하고 반감기가 길어 1일 1회 요법이 가능하다.<sup>6)</sup> 이미 구미지역에서 cefaclor, cefuroxime 또는 amoxicillin/clavulanate와의 비교임상시험을 거쳐 상, 하기도 감염증에 치료 효과와 안전성이 입증된 바 있다.<sup>7-11)</sup>

이에 저자들은 임상적으로 경, 중등도의 세균성 인두염 및 인두편도염으로 진단된 환자들을 대상으로 cefprozil의 국내 임상 효과를 관찰하여 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 방법

경, 중등도의 상부 호흡기 감염 증세를 보이는 환자들 중 호소하는 증상 및 증후와 이학적 소견을 바탕으로 세균성 인두염, 인두편도염으로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자에서 모두 본 임상 효과 연구의 목적과 방법 및 기타 부작용, 위양성 등을 충분히 설명한 후 희망하는 경우에 서면으로 참여동의를 한 경우에 임상 시험을 시작하였다.

치료 효과의 평가는 임상적 반응과 감염부위에서 추정되는 원인균이 분리된 경우 세균학적 반응도를 함께 평가하였다. 세균학적 반응도의 평가를 위해 대상환자는 치료 전 48시간 이내에 인두 혹은 편도 부위의 점막 분비물을 채취하여 배양하였고, 배양된 병원균에 대해서는 disc diffusion법에 의해 cefprozil에 대한 감수성 시험을 하였으며, 약물투여 완료 10일 이내에 재배양검사를 시행하여 원인균의 박멸 혹은 존속을 평가하였다. 임상적 반응의 평가는 약물 치료 종료 7일 이내에 약물투여 이전에 존재하였던 임상 증상 및 증후를 비교 평가하였으며, 세균학적 반응과 환자의 임상적 반응을 종합하여 전체적 임상효과를 평가하였다.

부작용의 평가는 혈액검사, 생화학검사를 통하여 평가하였고 오심, 구토, 설사 등 소화기계 증상이나 약물 투여중 생긴 피부발진 등의 특이한 증상 등의 유무를 문진하여 약물치료와의 연관성과 부작용의 정도를 평가하였다.

### 2. 대상 환자

1997년 1월부터 10월까지 고려대학교 안암병원 이비인후과 외래를 방문한 환자 중에서 13세이상으로 몸무게가 표준 체중의 75~175% 범위에 있고, 경, 중등도의 인두염, 인두편도염의 증세를 지속적으로 보이는 환자를 대상으로 하였다. 단, 다음과 같은 경우 즉, 1)penicillin이나 cephalosporin계 약물에 과민한 환자, 2)임신 또는 수유부, 3)동독 전 2주내에 비경구의 penicillin을 투여 받은 적이 있는 환자, 4) 시험약물 이외의 다른 항생물질을 투여 받은 자, 5) 중증의 신부전, 또는 심각한 간질환 증세가 계속되는 환자, 6)경구투약을 할 수 없는 흡수불량이나 기타

위장관 장애를 가진 경우, 7)임상의의 판단상 환자에게 위험요소가 있거나 시험목적에 방해가 될 만한 상태이거나 치료중인 환자는 대상에서 제외하였다.

총 30명의 환자가 포함되었고, 성비는 남자 10명, 여자 20명이었다. 환자의 연령 분포는 13세에서 75세까지로 평균 45.5세이었다(Table 1). 대상환자는 급성 인두염 13명, 급성 편도염 17명이었다. 기저질환으로는 고혈압 3명, 당뇨병 2명, B형 간염 1명, 갑상선의 유두상암증으로 수술한 병력이 있는 경우 1명, 만성 중이염 2명 등이었다.

Table 1. Age and sex distribution of 30 patients with pharyngitis or pharyngotonsillitis.

Age(year)	male(n)	female(n)	total(n)
13-20	1	2	3
21-30	1	3	4
31-40	1	3	4
41-50	2	3	5
51-60	3	6	9
61-70	2	2	4
71-80	-	1	1
total	10	20	30

### 3. 감염증의 정의

감염증은 환자의 증세, 증후와 이학적 소견을 바탕으로 인두염, 인두편도염으로 분류하였다. 임상적으로 세균에 의한 감염이 의심되어 항생제 치료를 필요로 하는 경우에만 연구 대상으로 하였고, 다음과 같은 기준으로 환자를 선별하였다. 즉, 1)인두부에 발적 및 화농성 삼출이 있는 경우, 2)편도의 발적 및 비대가 보이는 경우, 3)말초 혈액검사서 과립구의 증가가 있는 경우, 4)감염 부위에서 배양 검사상 원인균으로 생각되는 균이 분리되는 경우 등이다.

### 4. 치료

Cefprozil 500mg을 1일 1회 최소 5일이상 연속하여 투여하는 것을 원칙으로 하였고 S. pyogenes에 의한 감염 환자는 최소한 10일이상 투여하였다. 그러나 다른 항생제와 병용 투여는 하지 않았고 항균제가 아닌 다른 약물을 요하는 경우는 처방된 치료 약물을

투여하였고 이를 기록하였다. 그리고 환자들의 약물의 복용 순응도의 확인을 위해 치료 종료시 환자에게 약병과 미복약 정체를 반납하도록 하였고 다음과 같은 경우에는 약물을 중지하도록 하였다. 즉, 1)투약 도중에 시험약물로 인한 심각한 부작용이 있는 경우, 2)시험도중 다른 병용요법으로 인하여 임상 시험의 진행이 곤란한 경우, 3)환자가 치료중단을 요구할 경우, 4)시험중 임신이 확인된 경우, 5)임상의의 판단상 환자를 위해 임상시험에 계속 참여하는 것이 최상이 아니라고 인정될 경우 등이다.

### 5. 치료 효과의 평가

#### - 세균학적 반응의 평가

대상환자는 치료 전 48시간이내에 인두 및 편도 부위 도말 검체를 채취하여 배양하였고 배양된 병원균에 대해서는 시험약에 대한 감수성 시험을 하였고 약물투여 완료 10일이내에 재배양 검사를 시행하여 원인균이 다시 자라지 않는 경우를 '박멸', 다시 자란 경우를 '지속'으로 평가하였다.

#### - 환자의 임상반응 평가

환자는 약물 치료 종료 7일이내에 약물투여 이전의 임상 증상 및 증후를 비교 평가하여 새로운 증세와 증후의 발생없이 치료 전의 증세와 증후가 거의 없거나 개선되었을 경우를 '호전', 치료 전과 동일한 경우를 '지속', 치료 전과 비교하여 악화되었거나 새로운 증세와 증후가 생긴 경우를 '악화'로 판정하였다.

#### - 전체적인 치료효과 평가

세균학적 반응과 환자 임상 반응을 종합하여 전체 치료효과를 다음과 같이 분류하였다. 1)효과 있음 : 임상 반응이 호전되고 세균이 박멸된 경우, 2)부분적 효과 : 임상반응이 호전되었으나 세균학적 반응은 지속되는 경우나 임상반응은 지속이나 악화이나 세균학적 반응은 박멸된 경우, 3)효과 없음 : 임상 반응은 지속되거나 악화된 경우이며 세균학적 반응 또한 지속되는 것으로 판정된 경우

### 6. 부작용의 평가

약물을 1회용량이상 투여한 모든 환자를 대상으로 하였고 부작용 평가를 위해 혈액검사, 혈청생화학 검사를 실시하고 오심, 구토, 설사나 피부 발진 등 특

이한 증세를 문진하였고 이러한 부작용이 임상치료와 연관성이 있는지(연관 있음, 연관 없음, 연관 모름)를 조사하였으며 부작용의 정도를 평가하였다.

## 결 과

### 1. 치료반응 결과

대상환자 총 30예에서 주된 증세는 다음과 같고 (Table 2), 이학적 소견에서 인두 또는 편도부위에 화농성 삼출이 있거나 편도의 발적 및 비대가 심한 환자들은 편도염으로 분류되었다. 총 30예 중에서 치료과정 중에 어떠한 이유로도 탈락한 예는 없었으며, 시험약물의 평균 투여일 수는 7.7일이었다.

Table 2. Symptoms and signs of 30 patients with pharyngitis or pharyngotonsillitis.

Symptom & sign	No. of patients(%)
fever(>38.3℃)	8(26.6)
sore throat	30(100)
throat injection	30(100)
throat exudates	10(33.3)
tonsillar hypertrophy	9(30)

임상적 반응의 평가에서 인두염 환자의 경우 13예 중 11예에서 체반 증상 및 증후가 소실되거나 개선되어 호전을 보였고 1예에서는 지속되었으며 나머지 1예에서는 시험약물을 5일간 투여한 후에도 발열이 지속되고, 인두부의 화농성 삼출, 말초 혈액소견에서 백혈구의 증가를 보여 다른 계열의 항생제를 병용투여한 경우로 임상적 반응에서 악화로 판정하였다. 이 환자의 경우 원인균이 분리되지 않아 시험 약물이 항균력이 없거나 약한 균주에 의한 것인지는 알 수 없었다. 인두편도염 환자의 경우 17예 중에서 16예에서 체반 증상 및 증후가 소실되거나 개선되어 호전을 보였고 1예에서는 지속되었다. 따라서 총 30예 중 27예에서 임상증상의 호전을 보여 90%의 임상반응율을 보였다(Table 3).

치료 전 원인균 배양 검사에서 균주가 분리된 경우는 7예에서 *Klebsiella pneumoniae* 4주, *S.*

*pyogenes* 1주, *S. pneumoniae* 1주, *Enterobacter* spp. 3주로 총 9주이었다. 그러나 *S. pyogenes*를 제외한 나머지 분리균주들은 세균성 인두, 편도염에서 주요 원인균으로 알려져 있지 않은 것들이다. 이 균주들에서 cefprozil disc(30 µg)를 사용한 감수성 검사 결과는 *Enterobacter* spp.를 제외하고 모두 감수성을 나타내었고 *Enterobacter* spp. 중 1주는 중등도 내성, 나머지 두 주는 내성을 보였다. 그러나 치료 종료 후 10일 이내에 시행한 추적 배양 검사에서 7예 모두에서 원인균은 더 이상 배양되지 않았다.

Table 3. Clinical response rates of cefprozil in 30 patients with pharyngitis or pharyngotonsillitis.

Diagnosis	symptom		
	resolve(n)	continue(n)	aggravate(n)
pharyngitis	11	1	1
pharyngotonsillitis	16	1	0
total(%)	27(90%)	2(6.6%)	1(3.3%)

대상환자 30예에서 임상적 반응을 근거로 치료반응 결과를 평가하였을 때 27예(90%)에서 '호전'을 보였고, 세균학적 반응의 평가는 원인균주를 1주밖에 동정하지 못하였으므로 정확하게 평가할 수 없었고 원인균이 분리된 1례의 경우 치료 후 균은 박멸되었다.

### 2. 부작용의 평가

대상환자 30예 중 약물투여 도중에 오심, 구토, 설사 등 특이한 소화기계 증세나 이상 피부반응을 호소한 경우는 없었으며, 검사실 소견 중에서 혈액검사시 이상을 보인 예는 없었고, 2예에서 간기능 검사상 효소의 상승이 관찰되었으나 경미한 것으로 사료되어 투약을 계속하였다. 1예는 만성 B형 간염으로 진단된 예로 시험약물 투여 전 AST/ALT 87/167 IU/ml이었고 10일간 약물 투여 후 각각 103/164 IU/ml이었다. 나머지 1예의 경우는 HBcAb 양성이면서 복부 초음파 검사상 지방간이 의심되었던 자로 시험약물 투여 전 AST/ALT 42/54 IU/ml이었고 10일간 약물 투여 후 각각 26/101 IU/ml를 보여서

2에에서 모두 투여약물과의 연관성은 알 수 없었다.

## 고 찰

1953년 cephalosporin이 발견된 이래 백여종 이상의 반합성 cephalosporin이 개발되었으며, 대부분이 정맥 주사용이었다. 최초의 경구용 cephalosporin인 cephalixin은 상대적으로 몇몇 호흡기 병원균(*H. influenza*, *M. catarrhalis*)과 요로 병원균(*K. pneumoniae*, *Escherichia coli*)에 상대적으로 낮은 항균력을 보이고, cefaclor와 같은 초기 합성물은 화학적 불안정성 때문에 약물역동학적으로 불리하다. 비교적 최근에 개발된 경구 cephalosporin제제들은 cefuroxime axetil과 같은 pro-drug와 cefixime과 cefprozil 같은 소화와 흡수 후 변화되지 않는 것 두 가지로 나뉘고 있다.

Cefprozil은 새로운 2세대 cephalosporin으로 cis와 trans isomer가 9:1로 구성되어 있고 매우 빨리 흡수되어 0.9~1.2시간이면 최대 혈중농도에 도달하며, 경구용 용량 250mg과 500mg의 최대혈중농도(Cmax)는 각각 6.2 mg/L와 10.0mg/L이다. Cefprozil의 혈중 반감기는 1.2~1.4시간으로 반감기가 0.6~0.9시간인 cefaclor보다 반감기가 길어 하루 세번 복용하는 cefaclor에 비해 하루에 한번 복용이 가능하다. 또한 cefprozil은 다른 cephalosporins과 달리 음식물의 섭취에 따른 약물역동학적 변화가 거의 없다. 단지 신기능 장애로 사구체여과율(GFR)이 30ml/min 이하인 경우는 cefprozil의 용량을 50% 정도 감량하거나 투여 간격을 늘려주어야 한다. 그러나 간질환이 있는 경우나 고령의 환자에는 약물역동학에 거의 영향을 주지 않으므로 용량의 조절이 필요 없다.<sup>12)</sup>

유럽과 북미 등에서는 cefprozil의 항균력에 대한 많은 in vivo 연구가 있었고 대부분의 연구에서 cephalixin에 비해 그람 음성균에 대해 최소 2~4배 이상 높은 항균력을 보였고 그람 양성균의 경우에도 cefaclor나 cephalixin에 비해 최소 2~4배 이상 강하다. 그리고 cefixime이 그람 양성균 특히 staphylococci에 대해 항균력이 저조한 반면 cefprozil은 *S. pneumoniae*에 매우 높은 항균력을

가지며, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis* 등에도 항균력을 보인다.<sup>13)</sup> 그러나 아직까지 국내에서 cefprozil의 임상 효과에 대한 보고가 많지 않은 실정이다.

인두염과 편도염 치료에 있어서 cefaclor와 cefprozil의 임상효능과 안전성을 비교한 외국의 연구에서, 원인균의 박멸율은 cefprozil을 투여한 군에서 83% (346/418)로 cefaclor를 투여한 군의 76%(161/212)에 비해 통계적으로 유의하게 높았고 (p=0.035), 임상적 반응에 대한 만족도도 cefprozil에서 89%로 cefaclor 84%에 비해 좋게 보고되었다 (p=0.069). 또한 전체적인 치료 효과 반응율이 80%과 72%로 cefprozil이 cefaclor에 비해 더 높은 치료 효과 반응을 보였다.<sup>9)</sup>

본 연구에서 조사 대상 환자 수를 30명으로 정한 것은 이미 cefprozil이 최근까지 전세계 5,500명의 환자를 대상으로 충분한 임상시험을 거친 약물로서 그 안전성과 유효성이 충분히 입증된 상태에 있으므로, 보건복지부의 의약품 등의 안전성 및 유효성 심사에 관한 규정(1993년 6월 보건복지부 고시 1993-51호)에 근거하였다.

본 연구에서는 30명의 경, 중등도 인두, 편도염 환자를 대상으로 90%의 임상 치료 효과를 관찰할 수 있었으나 원인균의 분리수가 너무 적어 세균학적인 치료반응을 결정하기 어려웠다. 본연구에서 원인균의 분리수가 적어 바이리스에 의한 감염환자가 포함되었을 가능성을 배제할 수 없는 제한점이기는 하지만 연구 대상 환자들이 임상적 및 검사실 조건 등에 근거하여 세균 감염이 의심되는 환자를 대상으로 선정하였기 때문에 임상적 효과와 안전성을 평가하는데 큰 무리는 없을것으로 사료된다.

McCarty 등의 연구에 따르면, 864명의 환자를 대상으로 cefprozil의 부작용을 분석한 결과, 설사 3.6%, 오심 2.4%, 구토 2.1%, 질염 1.7%, 현기 1.2%, 피부발진 0.9%으로 나타났으나,<sup>9)</sup> 본 연구에서 cefprozil 투여에 따른 특이한 부작용을 보인 환자를 관찰하지 못하였다. 이것은 본 연구에서 조사된 대상 환자의 수가 작고, 외래 환자를 대상으로 했기 때문에 가벼운 소화기 증상 등은 쉽게 간과되었을 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 30명의 경, 중등도 인두, 편도염 환자를 cefprozil로 치료한 결과 90%의 임상적 치료반응 효과를 관찰할 수 있었고, 약물투여와 직접적인 연관을 보이는 심각한 부작용은 관찰할 수 없었다. 따라서 cefprozil은 경, 중등도 인두, 편도염 환자들에서 세균성 감염이 의심되는 경우 치료 효과가 우수하며, 1일 1회 용법으로 사용할 수 있는 장점이 있어 순응도가 높아 부가적인 효과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

References

- 1) Park SC. Empirical antibiotic therapy to respiratory tract infection. 45th Korean Internal Medicine Congress Proceeding 1993;123.
- 2) Kaiser L, Lew D, Hirschel B, et al. Effects of antibiotic treatment in the sunset of common-cold patients who have bacteria in nasopharyngeal secretions. *Lancet* 1996;347 :1507-10.
- 3) Pichichero ME. Controversies in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Fam Physician* 1990;42:1567-76.
- 4) Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial co-pathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:275-81.
- 5) Pichichero ME. Cephalosporins are superior to penicillin for the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis: is the difference worth it? *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:268-74.
- 6) Wise R. Cefprozil: comparative microbiology and pharmacokinetics. Symposium: cefprozil, clinical experience with a new oral

cephalosporin. The 6th international congress for infectious diseases. Prague, Czech republic, 1994.

- 7) Kafetzis D. Multi-investigator evaluation of efficacy and safety of cefprozil, amoxycillin/clavulanate, cefixime and cefaclor in the treatment of acute otitis media. Symposium: cefprozil, clinical experience with a new oral cephalosporin. The 6th international congress for infectious diseases. Prague, Czech republic, 1994.
- 8) Ball P. Oral cefprozil versus cefaclor, cefuroxime axetil and amoxycillin/clavulanate in acute bronchitis, acute exacerbations of chronic bronchitis and bacterial pneumonia. Symposium: cefprozil, clinical experience with a new oral cephalosporin. The 6th international congress for infectious diseases. Prague, Czech republic, 1994.
- 9) McCarty JM, Renteria A, Doyle CA. Cefprozil multicenter study group: cefprozil vs cefaclor in the treatment of pharyngitis and Tonsillitis. *Infections in medicine, suppliment* 1992;9:66-7.
- 10) Aronovitz GH, Doyle CA, Durham SJ. Cefprozil multicenter study group: cefprozil vs amoxycillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media. *Infections in medicine, suppliment* 1992;9:40-7.
- 11) Wilber RB, Hamilton H, Leroy A. Cefprozil multicenter study group: cefprozil vs cefaclor in the treatment of lower respiratory tract infection. *Infections in medicine, suppliment* 1992;9:33-9.
- 12) Barbhaiya RH, Shukla UA, Gleason, Shyu WC, Pittman KA. Comparison of the effects of food on the pharmacokinetics of cefprozil and cefaclor. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1210-3.
- 13) Thornsberry C. Review of the in vitro antibacterial activity of cefprozil, a new oral

cephalosporin. Clin Infect Dis 1992; 14(Suppl  
2): 189-94.