原発性アルドステロン症におけるアルドステロン分泌調節 ならびにEpisodic Secretionを伴う血漿アルドステロン の日内リズムについて

札幌医科大学第二内科

(指導: 宮原 光夫 教授)

大 淵 早知子 村 上 匡

Secretory Regulation and Episodic Secretion of Aldosterone in Patients with Primary Aldosteronism

Sachiko OHBUCHI and Tadashi MURAKAMI

The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College,
Sapporo, Japan (Director: Professor MITSUO MIYAHARA)

In nine patients with primary aldosteronism (PA), plasma aldosterone was measured in order to evaluate a role of the renin-angiotensin system, ACTH and potassium in the secretion of aldosterone. The circadian rhythm and the episodic secretion were also studied in three patients.

The results were as follows.

- 1) In seven out of nine patients, plasma aldosterone levels (PAL) decreased after the two-hours standing, and it run parallel with plasma cortisol levels (PCL), but not with plasma renin activity (PRA).
- 2) An intravenous infusion of saline of 2000 ml during four hours failed to suppress PAL in all of five patients and the change of PAL was parallel with that of PCL.
- 3) PAL decreased markedly after the oral administration of 1 mg of dexamethasone (Dexa), and there was a significantly positive correlation ($r=0.898$, $p<0.01$) between basal PAL and the its decrement.
- 4) Following an intravenous infusion of angiotensin-II at a rate of $0.015 \mu\text{g/Kg/min}$ after the pretreatment with Dexa, no significant increase of PAL was observed in any of the five patients.
- 5) Following a single injection of 0.25 mg of ACTH after the pretreatment with Dexa, PAL rose rapidly, and its peak level was found 60 minutes after the injection. In four out of eight patients this rise was greater than that in the normal subjects.
- 6) An intravenous infusion of 20 mEq of KCl after the pretreatment with Dexa, produced normal response i.e., an increase of PAL in all seven of the patients.
- 7) The circadian rhythm and the episodic secretion of PAL in the patients were synchronous with those of PCL throughout twenty four hours.

原発性アルドステロン症において、立位歩行、生理的食塩水、Angiotensin-II、Dexamethasone、ACTH、KCl 負荷時の血漿 Aldosterone 値の変動ならびに episodic secretion を伴う日内リズムの検討を行い、腺腫の Aldosterone 分泌は Renin-Angiotensin 系には反応せず、ACTH あるいは K イオンの影響を受ける事を明らかにした。これは原発性アルドステロン症の Aldosterone 分泌には、腺腫の自律性の他に、ACTH、K イオンも重要な役割を演じていることを示唆する。

I 緒 言

Aldosterone (Ald) 分泌調節は、正常者においては、Renin-Angiotensin (R-AT) 系が主たる役割を演じ、その他に ACTH、K イオン (K⁺) も関与している。

一方原発性アルドステロン症(PA)は、Ald の尿中排泄率あるいは分泌率の検討から、立位歩行等の体位変換⁽¹⁾、Na 制限食の摂取⁽²⁾で上昇せず、また高 Na 食の摂取⁽²⁾、生食負荷⁽³⁾、鉱質コルチコイド投与⁽²⁾⁽⁴⁾にても有意に抑制されず、腺腫の自律性が考えられる。しかし本症では、ACTH、K⁺により Ald の上昇を認めたとする報告⁽²⁾や、Ald 分泌の日内リズムが存在するとの報告⁽⁵⁾もみられ、腺腫が完全な自律性を有するものでないことが推定される。しかしこれら刺激、抑制試験を行なった報告は、同一症例で、かつほとんどが尿中排泄率、もしくは分泌率をみたものである。そして PAL を経時的変動を含めて総合的に検討した報告はみられていない。

そこで本研究では、立位歩行、AT-II 投与、生食負荷による R-AT 系の刺激ならびに抑制、Dexamethasone、ACTH、KCl 負荷試験、更に episodic secretion を含む日内リズムの検討を行い、血漿 Ald 値 (PAL) の変動を同一症例で総合的に観察して、PA での Ald 分泌調節について検索した。ここにその成績を報告する。

II 対象ならびに方法

1. 対象

対象とした PA の症例は、男子 4、女子 5 例で、年齢は 24~54 才である。いずれも高血圧、低 K 血症、血漿レニン活性 (PRA) の抑制、高 Ald 血症を示し、¹³¹I-adrenosterol による副腎スキャン、選択的副腎静脈血中の PAL 等から腺腫の局在を確認し、内 8 例は後に手術により腺腫を摘出した。

2. 方法

A) 各種負荷試験方法

1) 立位歩行および生食負荷試験; 早朝起床後より臥位、安静を保たせ、朝食前午前 7 時に採血、直ちに 2 時間立位歩行後採血、その後臥位にて生食 2000ml を 1 時間 500ml の割合で 4 時間点滴静注し終了時採血した。

2) Dexamethasone (Dexa) 投与試験; 8 時間以上の安静臥位で午前 8 時空腹時採血、午後 11 時 Dexa (メルク万有) 1mg を経口投与、その後臥位を保ち、翌朝午前 8 時に採血した。

3) Angiotensin-II (AT-II) 負荷試験; Dexa 1mg を午後 11 時経口投与し、翌朝 8 時に採血後、valine-5 AT (CIBA, Hypertensin) を 5% ブドウ糖液に溶解、0.015 μ g/Kg/min の割合で点滴静注し、その間 30、60 分で採血した。

4) ACTH 負荷試験; 3) と同様に Dexa 1mg を経口投与し、その後安静臥位を保ち、翌朝午前 8 時に採血、合成 β -ACTH (コートロシン, 第一製薬) 0.25mg を一回静注し、30、60、90 分後にそれぞれ採血した。

5) KCl 負荷試験; 3) と同様に Dexa を前投与し、翌朝採血後、KCl 20mEq を 5% ブドウ糖液で稀釈し、約 2 時間で点滴静注し終了直後採血した。

6) Episodic Secretion および日内リズムの検討; 患者は臥位を保ち、肘静脈から 40cm のカテーテルを挿

入留置し、少量のヘパリンを加えた5%ブドウ糖液を緩徐に点滴しつつ血管を確保すると共に、採血により睡眠が防げられないようにした。なお Weitzman ら⁽⁶⁾の血漿 Cortisol (PCL) の episodic secretion を伴った日内リズムの報告に従い、(1) minimal secretory activity, (2) preliminary nocturnal episode, (3) main secretory, (4) intermittent waking activity の4 phaseを含み、かつ採血量を或程度制限する為に午前3時から同10時、午後1時から同4時、午後9時から同12時の間で30分毎に各5ml 宛採血した。

なお以上の試験前、降圧剤は2週間以上投与中止し、食事は病院普通食 (Na 230~340mEq, K 77~130 mEq/day) とした。

B) 測定方法

血漿 Ald 値 (PAL) の測定は Nugent らの好意により提供を受けた抗 Ald 抗血清を用い、彼らの方法に準じた radioimmunoassay (RIA)⁽⁷⁾によった。ただし遊離型と結合型の分離を確実にする為、すでに報告した⁽⁸⁾如く、水溶性であるペプシン処理ガンマグロブリンを添加蛋白として用いた。PCL は corticosteroids binding globulin (CBG) を用いた competitive protein binding assay⁽⁹⁾, PRA は CIS 製 レニン 活性測定用 RIA キットを用いた教室在来の方法⁽¹⁰⁾によった。

Fig. 1. Changes of PAL after upright position and saline infusion. The area of the oblique lines showed the response observed in normal subjects.

III 成 績

1. 立位歩行、生食負荷時の PAL の変動 (Fig. 1):

立位歩行による PAL の変動は、正常者で上昇するのに対し、PA では軽度上昇を示した2例を除き7例で低下した。生食負荷後の PAL は、正常者は 8 ng/100ml 以下に抑制されるのに対し、PA 8例では同程度の抑制は見られず、内4例は逆に上昇した。

Fig. 2. Changes of PAL, PCL and PRA after upright position and saline infusion. PAL run parallel with PCL, but not with PRA.

●—● RAL ●—● PCL ●—● PRA

Fig. 3. Changes of PAL after an oral administration of dexamethasone. The area of the oblique lines showed the response observed in normal subjects.

Fig. 4. Correlation between the basal PAL and its decrement by dexamethasone (Δ PAL).

Fig. 5. Changes of PAL during intravenous infusion of AT-II.
The area of the oblique lines showed the response observed in normal subjects.

Fig. 6. Changes of PAL after the single injection of ACTH.
The area of the oblique lines showed the response observed in normal subjects.

Fig. 7. Change in PAL after the intravenous infusion of KCL.
—— PA —— normal subjects

Fig. 8. (a), (b), (c). Circadian rhythms and episodic secretions of PAL and PCL in patients with primary aldosteronism.

1198 原発性アルドステロン症におけるアルドステロン分泌調節ならびにEpisodic Secretionを伴う血漿アルドステロンの日内リズムについて(大淵, 他1名)

2例で立位歩行, 生食負荷時にPALと同時にPCL, PRAを測定したが, PRAはこの条件下では低値のまま明らかな変動をみず, PALの変化はPCLのそれとほぼ一致した(Fig. 2).

2. Dexamethasone投与によるPALの変動:

Dexamethasone 1mg 経口投与し, PCL $5\mu\text{g}/100\text{ml}$ 以下に抑制した状態ではPA 9例全例でPALは低下を示し(Fig. 3), かつ前値の高値を示す例程低下が強い傾向にあった(Fig. 4).

3. AT-II負荷時のPALの変動(Fig. 5):

Dexamethasone 前投与で内因性ACTHを抑制し, AT-IIを投与した時, 正常者においては, 30, 60分とPALは上昇するが, 検討した5例のPAでは, 30分でいずれも逆に低下, 60分で, 1例は更に低下, 他の4例では軽度上昇傾向をみるが, たかだか前値に復する程度であった.

4. ACTH負荷時のPALの変動(Fig. 6):

Dexamethasone 投与後, ACTHを投与すると, PA 8例全例でPALは30, 60分と漸次上昇, 60分にピークを示し, 90分ではむしろ低下した. ピーク値までの増加量は8例中4例で明らかに正常者のそれより大きかった.

5. KCl負荷によるPALの変動(Fig. 7):

Dexamethasone 前投与後, KCl投与により正常者2例, PA 7例いずれもPALは上昇をみ, PAの増加量は正常者より大きい傾向がみられた.

6. Episodic Secretionを伴ったPALの日内リズム(Fig. 8):

PAの3例ともにPCLは午前3時よりも4時には上昇, 覚醒前後の午前6時前後に最高値を示し, その後午前中は比較的高値を保ち, 幾つかのepisodic secretionを伴いつつ漸次低下した. このPCLのepisodic secretionならびに日内リズムは在来報告されている正常者のそれ⁽⁶⁾と同様と考えられる. PALもPCLと同様午前6時前後でピークを示し, 以後漸次低下した. ただし深夜はPCLが午後より低値であったのに対して, PALは午後とほぼ同値を示した. またPALのepisodic secretionはPCLのそれと早朝, 日中, 夕方とも比較的良好一致した.

IV 考 按

Aldの分泌調節因子として, R-AT系, ACTH, K⁺が知られ, 正常者ではR-AT系が主で, ACTH K⁺はその一部を担っていることも周知である.

一方PAでは, 序文でも述べた如く各種の刺激, 抑制時のAld尿中排泄率, 分泌率等の検討から, 腺腫は自律性を有し, 正常者と異った分泌調節を受けるが, その自律性は完全なものではないことが推察される. 本研究では, PA患者において, これらの各調節因子のPALに与える影響を総合的に検討したものである.

1. Renin-Angiotensin (R-AT) 系:

立位歩行で正常者ではPALは有意に増加する. この機序は有効循環血流量の低下, あるいは交感神経系の緊張によりrenin分泌亢進を来し, AT-IIを介してAldが上昇する⁽¹¹⁾ことと, 立位により肝血流量が低下し, Aldのmetabolic clearance rateが減少する⁽¹²⁾ためとされている. 他方PAでは, 立位歩行4時間後のPALは, 9例中6例で低下することがGangulyら⁽¹³⁾により初めて報告された. 我々の検討でもPA 9例中7例が早朝2時間の立位歩行で低下し彼等の報告と一致する.

また我々は, 2例について同時に測定したPRAが, 低値のまま立位歩行でも有意の変動を示さぬことより, PAではPRAの抑制で内因性AT-II産生が充分でなく, Ald分泌刺激となりえない可能性も考えられる. しかしPRAの上昇がたとえみられたとしても, AT-IIに対する腫瘍のPAL分泌反応性の低下が存在することは, Hortonら⁽¹⁴⁾がPA患者にAT-IIを投与してもPALに有意の変動を示さないことを報告し, 我々のAT-II投与実験成績でも, 30分で全例ともに低下, 60分でも前値以下であることより明らかと思われる. すなわち, 腺腫例でのAT-IIによるAld生合成ないしは分泌の反応は, 低下もしくは少なくとも著しく遅延しているとみるべきであろう.

一方立位歩行で、PAL, PCLを同時に測定した2例では、PALの低下はPCLのそれと一致しており、おそらくいずれもACTH分泌の日内リズムに沿った変化であると考えられる。またPA 9例中2例で立位歩行後、PALが上昇した例も同様に episodic secretion に帰すべきであろう。

そして先述の如く、正常者の立位歩行時の検討でみられる metabolic clearance rate の関与は、本研究で示した如くPAではPALの低下をみることから、ACTH系の影響が強い為に、表面化しないと考えられる。

次に生食負荷で、正常人では、Ald分泌は著明に抑制される。その機序は循環血流量の増加、および Macula densa での Na load を介する内因性 R-AT 系の抑制によることは周知である。一方PAでは生食負荷でも、PALは正常者程抑制されないことが Kemら⁽¹⁵⁾により報告され、高 Na 食摂取⁽²⁾、鉱質コルチコイド投与でも Ald 分泌率⁽¹⁴⁾、排泄率⁽²⁾⁽⁴⁾は抑制されにくいとされる。我々の成績でもPALの抑制は2例でみられたが軽度であり、6例では逆に上昇を示した。そして上昇例では1例の検討であるが、PRAは有意の変動を見ず、R-AT系が関与するものではない。

生食負荷時にPAL, PCLを測定した2例中、PALは1例で上昇、1例で低下したが、いずれもその変動はPCLのそれと一致した。したがってPALの上昇はおそらく日内リズムによるものと考えられる。

2. ACTH:

Dexa 投与で内因性 ACTH を抑制すると、検討した9例のPA全例でPALの低下を認めた。Newtonら⁽¹⁶⁾はDexa 5日間投与して正常者ではAld排泄率は軽度上昇するも、PA 5例中4例は低下したと報告、Ganglyら⁽¹³⁾、Kemら⁽⁵⁾もDexaでPALの低下を認め、我々の成績と一致する。更に我々は、この低下が前値のPALの高い例程強い成績を得た。この事実は、高Ald血漿の維持にACTH系の関与を強く示唆するものである。

内因性ACTHを抑制した条件で合成ACTH一回投与によるPALの変動は、正常人においてAld分泌上昇を来すことは多くの報告をみ、PAにてもSlatonら⁽²⁾は13例中12例で、Biglieriら⁽¹⁷⁾は10例全例でAld排泄率の上昇を報告している。しかしPAでACTHに対するPALを経時的にみた報告はない。そこで我々の検討では、30, 60分と上昇、90分では低下傾向を示し、ピークは60分に認められた。これは正常者のそれと同様のturn over rateと考えられる。しかもピークまでのAldの増加量は、半数の例で正常者より大であった。このことはPAではPCLが正常であることから、ACTH過剰は考えられず、腺腫のACTHに対するAld分泌反応性の亢進を示す。ただしDexa投与時に、PALが正常者の値までは抑制されないことは腺腫の自律性をも示していると思われる。

これらに加えて、先述の如く、Dexa投与時のPALの低下が前値の高いもの程強い成績を総合すると、PAにおける高Ald血症には、腺腫のAld分泌増加に加えて、ACTHに対する反応亢進が一部関与すると思われる。

3. K⁺:

K摂取量および血清K値はAld分泌に重要な影響があり、血清K値の上昇は腎に直接作用してrenin分泌を抑制するにもかかわらず、Ald分泌は亢進する⁽¹⁸⁾。これはK⁺の副腎での直接効果であることがin vitroでも証明され、かつ血清K値のAld分泌促進作用は予想以上に大きく、0.3mEq/Lの変化でも影響を及ぼすことが示されている⁽¹⁹⁾。又PAでも高K摂取⁽²⁾でAld排泄が亢進することが報告されている。しかしKCl負荷時のPALの変動についての報告はなく、我々のKCl点滴投与によるPALの変動では、全例で上昇し、かつ7例中4例では正常者に比し強い反応を示した。

4. Episodic Secretionを伴ったPALの日内リズム:

PAでPALの日内リズムが存在することはKemら⁽⁵⁾により示され、PALは午前3時から正午にかけてピークを示し、午後6時から深夜で最も低く、PCLと同様のリズムを呈したと報告している。そしてこのP-

1200 原発性アルドステロン症におけるアルドステロン分泌調節ならびにEpisodic Secretionを伴う血漿アルドステロンの日内リズムについて(大淵, 他1名)

AL と PCL の二者は良く相関し, PAL と PRA とは相関せず, Dexa で内因性 ACTH を抑制すると PAL の日内リズムは平坦になることから, PAL 分泌は ACTH を介しているとした. Katz ら²⁰⁾は 30 分毎に採血し, PA の episodic secretion を伴った日内リズムを報告, その中で 4 例中 2 例は PCL と良く一致した PAL の episodic secretion ならびに日内リズムを呈したとしている.

我々の PA の 3 例における episodic secretion を伴った日内リズムの検討でも, 午前 4 時頃より上昇し, 覚醒前後にピークを示し, 幾つかの episodic secretion を伴いつつ漸次低下し, 午後から深夜にかけて最低値を呈した. 3 例とも PAL と PCL とはその episodic secretion はほぼ一致し, 日内リズムならびに episodic secretion 共に ACTH を介することを示した.

結 語

原発性アルドステロン症において各種刺激, 抑制試験, episodic secretion を伴った日内リズムの検討を行ない以下の結論を得た.

1. 早朝 2 時間の立位歩行で, 血漿 Ald 値 (PAL) は 9 例中 7 例で低下, この低下は血漿レニン活性 (P-RA) とは相関せず, 血漿 cortisol 値 (PCL) の変動と一致した.
 2. 生食負荷で, PAL は抑制されず, 生食負荷後の PAL も PCL の変動と一致した.
 3. Dexamethasone (Dexa) 投与にて PAL は低下し, 前値の高い症例程その低下は強かった. しかし Dexa で正常者のそれまで抑制されず, この部分は腺腫の自律性を意味すると思われる.
 4. Dexa 前投与後, Angiotensin-II (AT-II) 投与で, PAL は 30 分では正常者にみられる上昇はなく逆に低下し, AT-II 反応性が腺腫では異常なることを示唆する.
 5. Dexa 前投与後, ACTH 投与で, 正常者よりも増加量の大なるものが 8 例中半数にみられ, 腺腫は ACTH に対し Ald 分泌反応が強いことが示唆された.
 6. Dexa 前投与後, KCl 投与で, PA 患者では, PAL は上昇し, 腺腫は K⁺ に反応することを示した. なおその上昇は, 正常者より強いものがみられた.
 7. PAL の episodic secretion を伴った日内リズムを認め cortisol の変動と一致した.
- 以上より PA では完全な自律性を有するものではなく, その高 Ald 血漿の維持には ACTH あるいは K⁺ が関与していると考えられ, これは腺腫の receptor site での Ald 分泌反応性が R-AT 系は欠如し, ACTH, K⁺ が主となっており, 腺腫の receptor site の異常を示唆すると思われる.

稿を終るにあたり, 御指導, 御高聞を賜った宮原光夫教授に深謝するとともに, 御協力を頂いた本学泌尿器科教室員各位, 実験助手の中野睦子嬢に感謝する.

なお, 本研究の要旨は才11回日本臨床代謝学会(昭和49年), 才47回日本内分泌学会(昭和49年)において発表した.

文 献

- 1) Balikian, H.M., Brodie, A.H., Dale, S.L., Melby, J.C. and Tait, J.F.: Effect of posture on the metabolic clearance rate, plasma concentration and blood production rate of aldosterone in man, J. Clin. Endocrinol. Metab., 28: 1630-1640, 1968.
- 2) Slaton, P.E., Schambelan, M. and Biglieri, E.G.: Stimulation and Suppression of aldosterone secretion in patients with an aldosterone-producing adenoma, J. Clin. Endocrinol. Metab., 29: 239-250, 1969.
- 3) Espiner, E.A., Tucci, J.R., Tagger, P.I. and Lauler, D.P.:

Effect of saline infusions on aldosterone secretion and electrolyte excretion in normal subjects and patients with primary aldosteronism, *New Engl. J. Med.*, 277: 1-7, 1967.

4) Biglieri, E.G., Slaton, F.E., Kronfield, S.J. and Schambelan, M.: Diagnosis of an aldosterone-producing adenoma in primary aldosteronism, *JAMA*, 201: 510-514, 1967.

5) Kem, D.C., Welnberger, M.H., Gomez-Sanchez, C., Kramer, N.J., Lerman, R., Furuyama, S. and Nugent, C.: Circadian rhythm of plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism, *J. Clin. Invest.*, 52: 2272-2277, 1973.

6) Weitzman, E.D., Fukushima, D., Nogueira, C., Roffwarg, H., Gallagher, T.F. and Hellman, L.: Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33: 14-22, 1971.

7) Mayes, D., Furuyama, S., Kem, D.C. and Nugent, C.A.: A radioimmunoassay for plasma aldosterone, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27: 682-685, 1970.

8) 村上 匡: ステロイドホルモンの Radioimmunoassay — 硫酸塩析法による Free と Bound 分離への 低酸度ペプシン処理ガンマグロブリンの応用 —, ホと臨, 23: 501-506, 1975.

9) Murphy, B.P., Engelberg, W. and Pattee, C.J.: Simple method for the determination of plasma corticoids, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 23: 239-300, 1963.

10) 宮原光夫, 森口修身: 血漿 Renin 活性の測定について, 最新医学, 31: 524-526, 1976.

11) Gordon, R.D., Kuchel, O., Liddle, G.W. and Island, D.P.: Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man, *J. Clin. Invest.*, 46: 599-605, 1967.

12) Bougas, J., Flood, C. Little, B., Tait, J.F., Tait, S.A.S. and Underwood, R.: Dynamic aspects of aldosterone metabolism, In *Aldosterone*, Davis CO. P 25-50, Baulien, E.E. and Robel, P. Edt. by Blackwell, Oxford, 1964.

13) Ganguly, A., Melada, G.A., Luetscher, J.A. and Dowdy, A.J.: Control of plasma aldosterone in primary aldosteronism: Distinction between adenoma and hyperplasia, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 765-775, 1973.

14) Horton, R.: Stimulation and suppression of aldosterone in plasma of normal man and in primary aldosteronism, *J. Clin. Invest.*, 48: 1230-1236, 1969.

15) Kem, D.C., Weinberger, M.H., Mayes, D.M. and Nugent, C.A.: Saline suppression of plasma aldosterone in hypertension, *Arch. Intern. Med.*, 128: 380-386, 1971.

16) Newton, M.A. and Laragh, J.H.: Effects of glucocorticoid administration on aldosterone excretion and plasma renin in normal subjects, in essential hypertension and in primary aldosteronism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 28: 1014-1021, 1968.

17) Biglieri, E.G., Shambelan, M. and Slaton, P.E.: Effect of adrenocorticotropin on desoxycorticosterone, corticosterone and aldosterone excretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29: 1090-1101, 1969.

18) Laragh, J.H., Sealey, J. and Brunner, H.R.: The control of aldosterone secretion in normal and hypertensive man: abnormal renin-aldosterone patterns in low renin hypertension, *Amer. J. Med.*, 53: 649-663, 1972.

19) Kaplan, N.M.: The biosynthesis of adrenal steroids: Effects of angiotensin-II, adrenocorticotropin, and potassium, *J. Clin. Invest.*, 44: 2029-2039, 1965.

20) Katz, F.H., Romfh, P. and Smith, J.A.: Diurnal variation of plasma aldosterone, cortisol and renin activity in supine man, *J. Clin. Endocrinol. metab.*, 40: 125-134, 1975.