二次性大動脈腸管瘻に対するステントグラフト内挿術

衛 藤 弘 城* 吉 鷹 秀 範 都 津 川 敏 範 杭ノ瀬 昌彦
津 島 義 正 石 田 敦 久 近 沢 元 太 平 岡 有 努

症例は76歳男性。18年前に腹部大動脈瘤に対して腹部大動脈人工血管置換術を施行されていた。2008年腹部大動脈中枢側吻合部仮性瘤を原因とする二次性大動脈腸管瘻 (secondary aortoenteric fistula: SAEF) のため当院搬送となり、出血性ショック状態のため緊急でステントグラフト内挿術 (endovascular aneurysmal repair; EVAR) を行った。術翌日に瘻孔部を縫合閉鎖し、空腸瘻も造設した。術後感染徴候なく第34病日に独歩退院となった。その後感染徴候なく経過していたが、術後16カ月目に突然の吐血を認めた。SAEF再発にて脾頭十二指腸切除術を行ったが、術前からの敗血症が原因で第11病日に死亡した。SAEF急性期における出血コントロールにEVARは有用であるが、遠隔期死亡を回避するために、全身状態の安定が得られしだい、開腹手術による根治を目指す必要があると考えられた。日心外会誌41巻5号:270-275 (2012)

キーワード: 二次性大動脈腸管瘻, ステントグラフト内挿術, グラフト感染, 吻合部仮性動脈瘤

Endovascular Aneurysmal Repair for an Aortoenteric Fistula

Koki Eto*, Hidenori Yoshitaka, Toshinori Totsugawa, Masahiko Kuinose, Yoshimasa Tsushima, Atsuhisa Ishida, Genta Chikazawa and Arudo Hiraoka (Department of Cardiovascular Surgery, The Sakakibara Heart Institute of Okayama, Okayama, Japan, Present address: Department of Metabolic Disorder, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine*, Tokyo, Japan)

We report a case of secondary aortoenteric fistula (SAEF). A 76-year-old man who had undergone bifurcated graft replacement for an abdominal aortic aneurysm 18 years previously was admitted to our hospital on 2008. Since the patient was in hemorrhagic shock and had several comorbidities, he first underwent emergency endovascular aneurysmal repair (EVAR). The patient recovered from shock, and then the duodenal fistula was closed and a temporary tube enterostomy was made on the next day. The patient's recovery was uneventful and he was discharged 34 days after EVAR without any sign of infection. However, the patient was admitted for a recurrent SAEF 16 months after the procedure. Although emergency surgery was performed, he died due to sepsis 11 days after surgery. EVAR could be useful to control bleeding associated with SAEF; however, it would be necessary for a long-term results to perform additional radical surgery subsequently to ensure the patients' hemodynamic recovery. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 41:270-275 (2012)

Keywords: secondary aortoenteric fistula, endovascular aneurysmal repair, graft infection, pseudoaneurysm

二次性大動脈腸管瘻 (secondary aortoenteric fistula: SAEF) は、消化管出血や人工血管感染のため重症化する症例が多く、外科的治療でも救命が困難な疾患である。1997年, SAEFに対してステントグラフトを用いた最初の治療例が報告され、以来開腹手術が困難な最重症例を中心に報告が散見されるようになった。今回われわれは、腹部大動脈瘤 (AAA) 術後18年目にSAEFを発症し、SAEFに対してステントグラフト内挿術 (endovascular aneurys-

mal repair; EVAR) にて治療を行った1例を経験した。SAEFに対するEVARを含めた治療戦略について、文献の考察を含めて報告する。

症 例

症例: 76歳, 男性。

主訴: 腹痛, 吐血, 意識障害。

既往歴: 1990年, 腎動脈下腹部大動脈瘤に対して腹部大動脈人工血管置換術 (他院)。1996年, 肺癌にて右肺上葉切除術。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2008年, 突然の腹痛の直後に吐血と意識障害をきたし、近医に救急搬送された。腹部CT検査にてSAEFが疑われ、手術目的に当院転送となった。

2011年11月21日受付, 2012年6月4日採用

Corresponding author: Koki Eto

心臓病センター 榊原病院 心臓血管外科

〒700-0823 岡山市北区丸の内2-1-10

*現 国立国際医療研究センター研究所代謝疾患研究部

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

図1 SAEF 発症時 CT

腹部人工血管置換術後の中枢側吻合部腹側において、十二指腸内腔へ突出する仮性瘤を認める（矢印）。Ao : aorta, D : duodenum.

図2 ステンントグラフト内挿術後 CT
仮性瘤は消失し腸管内への造影剤漏出も認めない。

入院時現症：身長 164 cm, 体重 55 kg. 血圧 70/45 mmHg, 心拍数 92/min. 体温 37.6 度, GCS 3-5-6. 眼瞼結膜には軽度の貧血を認め、全身の冷汗著明で、臍周囲に著明な自発痛を認めた。

血液検査所見：WBC 13,400/mm³, Hb 11.6 g/dl, BUN 28.5 mg/dl, Cr 0.92 mg/dl, T-Bil 0.5 mg/dl, ALB 2.7/dl, CRP 1.7 mg/dl. 軽度の貧血と低アルブミン血症に加え、白血球および炎症反応の上昇を認めた。

腹部造影 CT 検査：腹部人工血管中枢側吻合部において前方に突出する仮性動脈瘤を認め、これが十二指腸水平脚を圧排していた（図1）。回腸終末から上行結腸にかけて腸管内に造影剤の漏出があり、腹部大動脈十二指腸瘻による SAEF と診断した。

入院後経過および手術：当院搬入後、数回にわたり吐血した。出血性ショック状態であり、ICU 収容後に挿管、全身管理を開始した。全身状態からは開腹手術に対する耐術能は乏しいと判断した。出血性ショックからの離脱のため、まず EVAR を行い、その後全身状態が落ち着きしだい、二期的手術を行う方針とした。

入院当日、全身麻酔下に手術を施行した。左大腿動脈よりアクセスし、透視下に両側腎動脈入口部を確認しつつ、

瘻孔部を十分に覆うように Zenith ステンントグラフト（Extension body 26 mm, Cook Inc., Bloomington, IN, USA）を留置した。将来的な migration が懸念されたため、1 ステンント分がオーバーラップするように末梢側に同サイズのステントグラフトを重ねて留置した。術中造影にてエンドリークを認めず、瘻孔部からの oozing もないことを確認して手術を終了した（図2）。

手術翌日、出血性ショックから離脱して循環動態も安定していたので、瘻孔処置を行うことにした。腹部正中小切開下に十二指腸水平脚を同定した。周囲は癒着高度であったが、膿瘍形成は認めなかった。十二指腸水平脚を腹側から長軸方向に切開したところ直下に直径約 1 mm の瘻孔部を確認した。同部位は 2 層に縫合閉鎖し、同時に一時的空腸瘻を造設した。術後も全身状態は安定しており、術後 2 時間で人工呼吸器から離脱できた。

入院時血液培養は陰性であったが、腸管瘻による人工血管感染の存在が疑われたため、入院日より cefmetazole 1g/day + amikacin sulfate 800 mg/day を投与開始した。抗生剤開始後は順調に炎症反応の改善が得られ、第 12 病日の血液検査で WBC 7,100/mm³, CRP 0.3 mg/dl と炎症反応正常化を確認して投与を終了した。術後第 14 病日より

図3 SAEF再発時CTおよび上部消化管内視鏡検査
留置したステントグラフトは腹側へ変移し(矢印)、十二指腸水平脚では腸管内部より人工血管露出を確認した(矢頭)。

経腸栄養を開始し、第21病日ガストログラフィン造影で腸管外漏出のないことを確認した。空腸瘻を抜去して経口摂取を開始し、第34病日独歩退院となった。

退院後も造影CT検査で再発を認めず、血液検査所見でも感染徴候なく経過していたが、術後16カ月目、自宅にて腹痛を自覚、約4時間後に吐血を認め、再度当院に救急搬送された。造影CT検査では、腎動脈直下に留置していたステントグラフトの末梢側が腹側に突出するかたちでmigrationしており、十二指腸水平脚を圧排していた。緊急内視鏡検査では、同部位にて十二指腸内腔に人工血管の露出を確認した(図3)。入院時血液検査ではWBC $21,000/\text{mm}^3$ (Neutr 70.5%), CRP 2.75 mg/dlと炎症反応を認めた。敗血症性ショックによる不安定な全身状態のため、まず損傷した腸管を切除して人工血管周囲へ大網を充填し、状態が安定した時点で人工血管摘除と再置換術を行う方針とした。腹腔内の癒着は高度であり、特に損傷した十二指腸水平脚へのアプローチは困難であった。臍頭部を含む周囲との癒着は非常に強固で、腸管剥離中に複数の損傷を生じたため、臍頭十二指腸切除術が必要となった。人工血管中枢側の出血はおさまっていたが、中枢側吻合部腹側では人工血管に接するかたちで限局性の膿瘍貯留を認めた。入院時血液培養は陰性であったが、術中培養ではグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌が検出された。デブリードメント後、大網を充填して手術を終了したが、術後も敗血症コントロールは困難で、術後第11病日に死亡した。

考 察

腹部大動脈領域におけるSAEFは、腹部大動脈術後0.3~1.6%の割合で発生する¹⁾。SAEFの原因の一つは中枢側吻合部仮性瘤であり、その発症率は0.2~3.0%といわれている^{2,3)}。保存的治療では救命が困難なため、SAEFに対しては外科的治療が必要である。従来のSAEFに対する外科的治療として感染創除去、人工血管再置換術、非解剖学

的バイパス術が行われてきたが、術後死亡率は依然として高かった^{4~6)}。こうした背景から最重症のSAEFは治療介入が困難であったが、1999年にDeshpandeらが初めてSAEFに対するEVAR治療例を報告して以来⁷⁾、開腹手術が困難な重症のSAEFに対するEVARの報告が散見されるようになった。われわれが検索した範囲では、腹部大動脈領域のSAEFに対するEVARの報告は2000年以降46例確認できた(表1)。

自験例では、初回搬入時の出血性ショックと併存症の問題からEVARによる段階的治療の適応と考えた。解剖学的理由によるデバイスサイズの問題、および安全なランディングゾーン確保の観点から、2本のextension bodyを用いてEVARを行う方針とした。出血コントロールにおいてEVARは非常に効果的であり、二期的に施行した空腸瘻造設術後の経過も良好であったため、そのまま外来にて経過観察としていた。しかし最終的な問題点はグラフト感染とSAEF再発であった。SAEF再発時には腹痛、吐血を生じて救急搬送となったが、直前までは再発の予兆となる身体所見の異常は自覚していなかった。SAEF再発時の開腹所見では、膿瘍は人工血管に接していたことから、経過中は表面化しなかった潜在的なグラフト感染の存在が示唆された。膿瘍形成領域は組織が脆弱化したため、同部位に向けてmigrationが生じ、最終的にSAEF再発に繋がったものと考えられた。抗生剤投与期間も重要な問題点であった。自験例ではEVAR後の炎症反応正常化を受けて投与終了、その後も通常の動脈瘤術後経過と大差なく炎症反応の上昇は軽度で留まった。術後抗生剤投与期間に関する一定のconsensusは得られていないが^{4,8,9)}、潜在するグラフト感染のリスクを十分考慮すれば終生投与が妥当であったと考えられる。一方で、炎症後の癒着も再発後の治療を困難にさせた一因であった。EVAR直後には小開腹から十二指腸瘻孔部位を直接確認できたが、再発時には上部腹腔内臓器から後腹膜にかけて広範囲で強固な癒着があり、このため

表 1 腹部大動脈領域の SAEF に対する EVAR 報告例 (2000 年から 2011 年)

報告者 (報告年)	年齢 (歳)	性別	Interval* (年)	手術	観察期間 (月)	感染継続 /再燃	死亡原因
Chuter et al. (2000) ²⁷⁾	76	M	10	SG→初回人工血管摘除	8	—	—
Grabs et al. (2000) ²⁹⁾	67	M	15	SG+drainage	18	—	—
Schlensak et al. (2000) ²⁸⁾	64	M	16	SG→初回人工血管摘除	5	—	—
Burks et al. (2001) ²⁶⁾	92	M	12	SG	34	—	—
	88	M	8	SG+drainage	11	+	敗血症
	73	M	9	SG+腸瘻造設	18	+	CVA
	73	F	5	SG	23	—	—
Dieter et al. (2002) ²⁵⁾	64	M	—	SG→初回人工血管摘除	3	—	—
Tomlinson et al. (2002) ²⁴⁾	90	M	5	SG	14	+	—
González-Fajardo et al. (2005) ¹²⁾	75	M	5	SG+腸管切除術	2	+	大動脈破裂
Suzuki et al. (2005) ³⁾	71	M	5	SG	20	—	—
Shapiro et al. (2006) ²¹⁾	83	F	14	SG	14	—	—
Kotsis et al. (2006) ²²⁾	53	M	—	SG	18	+	—
Biancari et al. (2006) ²⁰⁾	58	M	9	SG+腸管切除術	8	—	—
Danneels et al. (2006) ⁴⁾	49	M	5	SG→初回人工血管摘除	7	+	—
	71	M	12	SG	12	—	肺癌
	76	M	26	SG→初回人工血管摘除	21	+	—
	70	M	5	SG+drainage	5	+	—
	73	M	16	SG→初回人工血管摘除	33	+	敗血症, MOF
	61	M	7	SG+非解剖学的バイパス術	1	—	—
	78	M	4	SG+腸管切除術	44	—	—
	75	M	11	SG→初回人工血管摘除	20	+	—
	81	M	8	SG+非解剖学的バイパス術	1	—	—
	73	F	5	SG→初回人工血管摘除	12	+	AEF 再発, 出血
	43	F	3	SG+drainage	9	+	—
Ascoli Marchetti et al. (2007) ¹¹⁾	76	M	0	SG	6	—	—
	68	M	5	SG→初回人工血管摘除	2	+	—
Brountzos et al. (2007) ¹⁷⁾	85	M	10	SG	12	+	—
Chisci et al. (2007) ¹⁹⁾	56	M	—	SG→初回人工血管摘除	6	—	—
Bianchi et al. (2007) ¹⁸⁾	57	M	5	SG→初回人工血管摘除	0	—	—
	76	M	24	SG→初回人工血管摘除	0	—	—
El Sakka et al. (2008) ¹⁶⁾	69	M	3	SG	0	+	MOF
	73	M	4	SG	6	+	肺炎
	67	M	0	SG	28	+	—
	74	M	6	SG	27	+	—
	78	M	3	SG	32	+	不詳
Lindblad et al. (2008) ⁹⁾	—	M	—	SG	0 (0 日)	—	出血 (術中)
	—	M	—	SG	—	—	敗血症, 出血
	77	F	—	SG	36	—	—
Leonhardt et al. (2008) ⁸⁾	82	M	6	SG→初回人工血管摘除	0 (3 日)	+	MOF
Roche-Nagle et al. (2009) ¹⁴⁾	79	M	—	SG	0	—	—
Antoniadis et al. (2009) ¹⁵⁾	76	M	—	SG+腸瘻造設術	4	—	—
Lee et al. (2010) ¹³⁾	72	M	4	SG→初回人工血管摘除	48	+	—
Batt et al. (2011) ²⁾	—	M	—	SG	6	+	敗血症, グラフト 閉塞
	—	M	—	SG	8	+	AEF 再発
	78	M	—	SG	0 (1 日)	+	心筋梗塞

*初回人工血管置換術から SAEF 発症までの期間。SG, stent-grafting; MOF, multiple organ failure; AEF, aortoenteric fistula; CVA, cerebrovascular accident.

全身状態の悪いなかで侵襲の大きな術式を選択せざるを得なかった。また, EVAR 直後の開腹手術では, 十分な切開の元で大網充填により感染巣拡大を抑える必要性を考慮したが, 術前の全身状態から手術侵襲を最小限に抑えること

を重要視したため小開腹手術を選択した。このため上腹部に癒着した大網の剝離, 充填が困難となり, SAEF 再発の一因になった可能性は否定できない。

SAEF に対して EVAR を施行した自験例を含む 47

例^{2-6, 8-29)}のうち、根治術まで到達したのは13例であった。EVAR単独治療は21例であり、治療の第一段階のまま経過観察される症例が約半数であった。EVAR治療後のグラフト感染に対する懸念はこれまで多く報告されてきた^{2, 5, 7, 11)}。47例中死亡症例は16例認められたが、SAEF関連死は11例であり、グラフト感染死は少なくとも6例に認められた。SAEF再発が直接原因であったものは自験例を含めても3例のみであり、いずれも再発時に敗血症を呈していた。また、SAEF関連死のうち、EVAR施行後1カ月以降の死亡例は7例であったが、5例では根治術が施行されていなかった。遠隔期SAEF関連死を考慮した場合、EVAR単独で治療を完結することの危険性は高いことが示唆される結果であった。感染巣と成り得る既存人工血管を切除しない限りは将来的なグラフト感染のリスクから解放されることはなく^{4, 6, 11)}、遠隔期のSAEF関連死を減らすためには、開腹手術が許容できる症例に対して積極的に根治術を目指す必要があると考えられた。

根治術施行の至適時期については一定の見解はいまだ得られていない^{3, 6)}。EVARの進歩は著しいものの、EVAR単独治療では遠隔期グラフト感染のリスクは依然として払拭できない。自験例においても、感染が成立する前段階で可能な限り早期の根治術を行う必要があったと反省せざるを得ない。EVAR単独治療の限界を認識したうえで根治術の至適時期を積極的に模索することが、今後のEVARの発展には不可欠であると考ええる。SAEF発症後、急性期治療の第一段階としてEVARを導入することで、比較的低侵襲に出血コントロールが期待できる。血行動態が安定したうえで開腹手術が可能になれば、急性期における二期的根治の可能性も広がり、EVAR導入は治療戦略上さらに重要な選択肢と成り得るものと考えられた。

結 語

SAEFに対するEVARは急性期出血コントロールに有効である。しかし、SAEF関連死を予防するためには、可能な限り早期に開腹手術による根治術を行うことが重要である。

文 献

- 1) Kuestner, L.M., Reilly, L.M., Jicha, D.L. et al. : Secondary aortoenteric fistula : Contemporary outcome with use of extraanatomic bypass and infected graft excision. *J. Vasc. Surg.* **21** : 184-196, 1995.
- 2) Batt, M., Jean-Baptiste, E., O'Connor, S. et al. : Early and late results of contemporary management of 37 secondary aortoenteric fistulae. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **41** : 748-757, 2011.
- 3) Suzuki, S., Imoto, K., Uchida, K. et al. : Endovascular repair of a presumed aortoduodenal fistula. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **11** : 424-428, 2005.

- 4) Danneels, M.I., Verhagen, H.J., Teijink, J.A. et al. : Endovascular repair for aorto-enteric fistula : A bridge too far or a bridge to surgery ? *Eur. J. Endovasc. Surg.* **32** : 27-33, 2006.
- 5) Lonn, L., Dias, N., Veith Schroeder, T. et al. : Is EVAR the treatment of choice for aortoenteric fistula ? *J. Cardiovasc. Surg.* **51** : 319-327, 2010.
- 6) Kakkos, S.K., Antoniadis, P.N., Klonaris, C.N. et al. : Open or endovascular repair of aortoenteric fistulas ? A multicentre comparative study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **41** : 625-634, 2011.
- 7) Deshpande, A., Lovelock, M., Mossop, P. et al. : Endovascular repair of an aortoenteric fistula in a high-risk patient. *J. Endovasc. Surg.* **6** : 379-384, 1999.
- 8) Leonhardt, H., Mellander, S., Snygg, J. et al. : Endovascular management of acute bleeding arterioenteric fistulas. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* **31** : 542-549, 2008.
- 9) Lindblad, B., Holst, J., Kölbel, T. et al. : What to do when evidence is lacking-implications on treatment of aortic ulcers, pseudoaneurysms and aorto-enteric fistulae. *Scand. J. Surg.* **97** : 165-173, 2008.
- 10) Antoniou, G.A., Koutsias, S., Antoniou, S.A. et al. : Outcome after endovascular stent graft repair of aortoenteric fistula : A systematic review. *J. Vasc. Surg.* **49** : 782-789, 2009.
- 11) Ascoli Marchetti, A., Gandini, R., Ippoliti, A. et al. : The endovascular management of open aortic surgery complications with emergency stent-graft repair in high-risk patients. *J. Cardiovasc. Surg.* **48** : 315-321, 2007.
- 12) González-Fajardo, J.A., Gutiérrez, V., Martín-Pedrosa, M. et al. : Endovascular repair in the presence of aortic infection. *Ann. Vasc. Surg.* **19** : 94-98, 2005.
- 13) Lee, B. and Gutherz Neschis, D. : Late-term complication of endograft repair for aortoenteric fistula. *Vasc. Endovasc. Surg.* **44** : 395-398, 2010.
- 14) Roche-Nagle, G. and Oreopolous, G. : Endovascular treatment of a bleeding secondary aortoenteric fistula in a high-risk patient. *Am. J. Emerg. Med.* **27** : 374. e3-374. e5, 2009.
- 15) Antoniadis, P., Geropapas, G., Kounougeri, E. et al. : Acutely bleeding aortoduodenal fistula : Staged endovascular and open surgical repair. *Vascular* **17** : 197-200, 2009.
- 16) El Sakka, K., Halawa, M., Kotze, C. et al. : Complication of open abdominal aortic surgery : The endovascular solution. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **7** : 124-125, 2008.
- 17) Bruntzos, E.N., Vasdekis, S., Kostopanafioutou, G. et al. : Endovascular treatment of a bleeding secondary aortoenteric fistula. A case report with 1-year follow-up. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **30** : 1037-1041, 2007.
- 18) Bianchi, P., Dalainas, I., Ramponi, F. et al. : Late gastrointestinal bleeding after infrarenal aortic grafting : A 16-year experience. *Surg. Today* **37** : 1053-1059, 2007.
- 19) Chisci, E., de Donato, G., Setacci, F. et al. : Recurrent aortoenteric fistula : Two different bridge solutions. *Vascular* **15** : 235-237, 2007.
- 20) Biancari, F., Romsis, P., Perälä, J. et al. : Staged endovascular stent-grafting and surgical treatment of a secondary aortoduodenal fistula. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **31** : 42-43, 2006.
- 21) Shapiro, M., Addis, M.D., Ellozy, S.H. et al. : Successful endovascular treatment of bleeding aortoenteric fistula : A case report. *Ann. Vasc. Surg.* **20** : 817-819, 2006.
- 22) Kotsis, T., Lioupis, C., Tzanis, A. et al. : Endovascular repair of a bleeding secondary aortoenteric fistula with acute leg ischemia : A case report and review of the literature. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **17** : 563-567, 2006.
- 23) Dorigo, W., Pulli, R., Azas, L. et al. : Early and long-term

- results of conventional surgical treatment of secondary aorto-enteric fistula. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **26** : 512-518, 2003.
- 24) Tomlinson, M.A., Gold, B., Thomas, M.H. et al. : Endovascular stent graft repair of a recurrent aorto-enteric fistula. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **24** : 459-461, 2002.
- 25) Dieter, R.A. Jr., Blum, A.S., Pozen, T.J. et al. : Endovascular repair of aortojejunal fistula. *Int. Surg.* **87** : 83-86, 2002.
- 26) Burks, J.A. Jr., Faries, P.L., Gravereaux, E.C. et al. : Endovascular repair of bleeding aortoenteric fistula : A 5-year experience. *J. Vasc. Surg.* **34** : 1055-1059, 2001.
- 27) Chuter, T.A., Lukaszewicz, G.C., Reilly, L.M. et al. : Endovascular repair of a presumed aortoenteric fistula : Late failure due to recurrent infection. *J. Endovasc. Ther.* **7** : 240-244, 2000.
- 28) Schlensak, C., Doenst, T., Spillner, G. et al. : Palliative treatment of a secondary aortoduodenal fistula by stent-graft placement. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* **48** : 41-42, 2000.
- 29) Grabs, A.J., Irvine, C.D., Lusby, R.J. et al. : Stent-graft treatment for bleeding from a presumed aortoenteric fistula. *J. Endovasc. Ther.* **7** : 236-239, 2000.