内分泌異常に起因した唾液腺症の3例

松田曙美・福田 博*・有末 真・水野吉広
河村正昭・富山喜内*・雨宮 璋**・阿部 智**

Hormonal Sialosis: Report of three cases

Akemi MATSUDA・Hiroschi FUKUDA*・Makoto ARISUE・Yoshihiro MIZUNO
Masaaki KAWAMURA・Kinai TOMITA*・Akira AMEMIYA**・Satoshi ABE**

緒 言

唾液腺症は内分泌異常, 栄養障害, 慢性肝疾患, 薬物の副作用等の全身状態と関連して, 両側の唾液腺が慢性, 再発性に腫脹する非炎症性, 非腫瘍性の疾患である。本症は, Rauch (1956)¹⁾, Seifert (1960)²⁾により, Sialose, Sialadenose として報告され, W.H.O. では Sialosis として分類されている。わが国では全身疾患と関連する唾液腺の腫脹^{3,4)}についての報告はあるが, 唾液腺症 (Sialose, Sialadenose, Sialosis) という名称での報告は見当たらない。

症 例

症例 1

患 者: [黒塗り] 25歳 男性 インテリアデザイナー。

初 診: 昭和52年2月[黒塗り]日。

主 訴: 口腔乾燥。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 特記事項なし。

図 1

現病歴: 昭和51年11月頃から食欲不振, 多飲多尿, 口腔乾燥を自覚し, 12月中旬某内科医を受診したところ, 急性胃炎と診断されて薬物療法を受けたが症状は改善せず, 昭和52年1月[黒塗り]日自意で北海道大学医学部附属病院第1内科を受診した。第1内科では血液検査, 尿検査, ホルモン検査, CT scan 等の検査の結果, 松果体腫瘍, 尿崩症と診断された。その際, 両側の耳下腺部および顎下腺部の腫脹を指摘され, 昭和52年2月[黒塗り]日唾液腺精査の目的で当科を紹介され来院した。なお, 腫脹を指摘してから当科来院までの間, 腫脹の増減等の変化はなかった。

現 症: 体格はやせ型 (身長173 cm, 体重51 kg) で, 皮膚の乾燥感が認められ, 倦怠感を訴えた。顔色は青白く, 両側の耳下腺部および顎下腺部にびまん性の無痛性, 弾性軟の腫脹を認めた (図1)。口腔内所見では口腔乾燥を認め, また舌乳頭の萎縮がみられ, 2%酢酸嗅覚刺激による唾液の流出はほとんど認められなかった。

北海道大学歯学部第2口腔外科学教室 (主任: 河村正昭教授)

* 北海道大学歯学部第1口腔外科学教室 (主任: 富山喜内教授)

** 北海道大学歯学部口腔病理学教室 (主任: 雨宮璋教授)
The Second Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Hokkaido University (Chief: Prof. Masaaki Kawamura)

* The First Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Hokkaido University (Chief: Prof. Kinai Tomita)

** Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Hokkaido University (Chief: Prof. Akira Amemiya)

受付日: 昭和55年9月24日

表 1 血 液 検 査

血 液 一 般				血 液 生 化 学			
	症例 1	症例 2	症例 3		症例 1	症例 2	症例 3
Hb g/dl	15.6	10.5	13.0	AM u	340	205	131
Ht %	46.1	30.8	40.4	TP g/dl	6.7	5.8	6.3
RBC 万/mm ³	512	320	455	Al %	66.9	63.0	
WBC /mm ³	8,200	3,300	6,100	α_1 -gl %	2.5	3.4	
St %	7	12	6	α_2 -gl %	13.1	6.6	
Seg %	67	53	52	β -gl %	6.1	11.4	
Baso %	1	0	1	γ -gl %	11.2	15.2	
Mono %	1	3	4	Na mEq/l	146	146	142
Eos %	0	0	3	Cl mEq/l	109	110	106
Lym %	24	32	34	K mEq/l	3.8	3.6	4.6
Plat 万	16.6	25.4	10.8	Ca mEq/dl	9.1	8.0	9.5
				P mEq/dl	4.1	2.9	4.3

血清免疫 各症例とも異常なし
腎機能 各症例とも異常なし

その他 異常なし

表 2 尿 検 査

	症例 1	症例 2	症例 3
尿 量 ml/day	4,000~7,500		
比 重	1.004	1.023	1.015
タンパク	(-)	(-)	(-)
糖	(-)	(-)	(-)
浸透圧 osm/l	52~192		

図 2 76%ウログラフィン 2.0 cc 注入時

主 訴：両側の耳下腺部および顎下腺部の腫脹。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：初潮は13歳であったが、20歳頃から無月経になった。また28歳頃子宮發育不全、子宮後屈と診断された。

現病歴：昭和52年春頃、他人に両側の耳下腺部および顎下腺部の腫脹を指摘された。その頃、倦怠感、不眠を覚え、某内科医を受診し、入院検査を受けたが異常はないといわれ、まもなく倦怠感、不眠は自然に改善されたが、両側の耳下腺部および顎下腺部の腫脹は軽減しなかった。その後同年夏頃より再び不眠、いらいら、肩こり等を自覚し、他の某内科医を受診したところ、異常はないといわれた。しかし、その後も症状は改善されず、また両側の耳下腺部および顎下腺部の腫脹にも変化が認められないため、昭和53年4月■日自意で北海道大学医学部附属病院第1内科を受診した。第1内科では血液検査、ホルモン検査、CT scan 等の検査の結果、神経性

臨床検査所見：表 1～3 に示すように、血液検査ではアミラーゼの上昇（340 単位）がみられ、尿検査では尿量の増加（正常値の2～5 倍）と尿比重の低下を認めた。ホルモン検査では LH-RH test に反応の低下がみられた。さらに CT scan 所見で第3 脳室に腫瘍像が認められた。

嚢影像所見：耳下腺、顎下腺ともに主導管の軽度拡張、および第3、第4分枝の微細化がみられ、腺系像の斑紋化が認められた。また嚢影像の稀薄化が遅延していた(図2)。

唾液の生化学的検査：2%酢酸嗅覚刺激により採取した混合唾液検査では、K⁺:25.2 mEq/l、Na⁺:38.5 mEq/l ではば正常範囲内であった(表4)。

診 断：松果体腫瘍に起因するホルモン異常による唾液腺症。

処置および経過：北海道大学医学部放射線科にて松果体腫瘍に対して放射線療法を行ったが、その後患者の協力が得られず経過観察ができなかった。

症例 2

患 者：■ 32歳 女性 無職。

初 診：昭和53年4月■日。

表 3 ホ ル モ ン 検 査 値

	症 例 1	症 例 2	症 例 3
GH ng/ml	2.2	16.7	
LH MIU/ml	15.3	6.7	5.2
FSH MIU/ml	6.0	3.3	4.9
T.S.H μ U/ml	2.6	4.1	5.6
ACTH pg/ml	2.9	11.6	
T ₃ %	27.0	31.5	26.4
T ₄ μ g/dl	9.8	7.1	4.23
17 OHCS mg/day	7.3		4.9
11 OHCS μ g/dl	7.6	11.6	
17 K.S. mg/day			10.2
Rapid ACTH	basal level 低い反応不十分	basal level 低い反応あり	
Arginin Test (GH 放出)	反応, 放出不十分	だらだらと放出	
G.T.T.	過分泌	空腹時血糖低い(51 mg/dl) だらだら上昇	頂値低い (69 mg/dl/120分)
I.T.T.	正常反応	正常反応	
TRH 負荷 Test	正常反応	頂値低い (4.3 μ g/dl/30分) だらだら上昇	
LH-RH Test	反応あるが level 低い	basal level 低い反応あり	

表 4 2%酢酸嗅覚刺激により採取した混合唾液の生化学的検査

	症 例 1	症 例 2
Na mEq/l	38.3	11.0
K mEq/l	25.2	25.5

食欲不振, 二次性下垂体不全と診断された。その際両側の耳下腺部, 顎下腺部の腫脹について精査を依頼され, 昭和53年4月■日当科を受診した。

現 症：体格はやせ型(身長156 cm, 体重30 kg)で, 食欲不振と全身の倦怠感を訴えた。顔色は青白く, 顔貌は両側の耳下腺部および顎下腺部にびまん性の無痛性, 弾性硬の腫脹を認めた(図3)。口腔内では萎縮性舌炎, 頬粘膜の萎縮がみられたが, 安静時唾液の流出は軽度ながら認められた。

臨床検査所見：表1, 2に示すように, 血液検査では総タンパクの軽度低下(5.8), アミラーゼの軽度上昇(205単位)を認めた。ホルモン検査ではG.H.は正常に分泌されていたが, その他の下垂体前葉ホルモンの分泌低下, およびLH-RH testで反応の低下を認めた。CT scanではcortical sultiの広範な拡大を認めた。

嚢影像所見：耳下腺, 顎下腺ともに主導管の軽度拡大, および第3, 第4分枝の微細化がみられ, 腺系像の斑紋化が認められた。また嚢影像の稀薄化が遅延していた(図4)。

唾液の生化学的検査：2%酢酸嗅覚刺激により採取し

図 3

た混合唾液では, K⁺: 25.5 mEq/l, Na⁺: 11.0 mEq/lではほぼ正常範囲内であった(表4)。

診 断：二次性下垂体不全, 性ホルモンの異常による唾液腺症。

処置および経過：内科入院中自意で退院し, 患者の協力が得られず, 処置, 経過観察ができなかった。

図 4 76%ウログラフィン 2.0 cc 注入時

図 5

症例 3

患者：[redacted] 29歳 女性 ウェイトレス。

初診：昭和53年7月[redacted]日。

主訴：両側の耳下腺部および顎下腺部の腫脹。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：初潮は16歳であったが、20歳頃から無月経になった。

図 6 76%ウログラフィン 1.2 cc 注入時

図 7 耳下腺生検標本 (H-E 染色, $\times 105$)
腺房細胞は全体に腫大している。

現病歴：昭和53年3月頃、他人に両側の耳下腺部および顎下腺部の腫脹を指摘された。以後同部の緊張感が徐々に増大してきたため、同年7月[redacted]日某病院耳鼻科を受診したところ、特に異常はなく、腫脹の原因は歯性のものであるといわれ、同年7月[redacted]日某歯科医院を受診し当科を紹介され、昭和53年7月[redacted]日来院した。

現 症：体格は中程度（身長 158 cm, 体重 49 kg）で顔色は青白く、顔貌は両側の耳下腺部および顎下腺部にびまん性の無痛性、弾性硬の腫脹が認められた（図5）。口腔内では特に異常所見は認められず、安静時唾液の流出が認められた。

臨床検査所見：表 1, 2 に示すように、血液検査では異常は認められなかったが、ホルモン検査により視床-下垂体系の反応の低下が推測された。

嚢影像所見：耳下腺、顎下腺ともに主導管の軽度拡張、および第3、第4分枝の微細化がみられ、腺系像の斑紋化が認められた。また嚢影像の稀薄化が遅延していた（図6）。

病理組織検査：耳下腺および口唇腺より生検を行った。耳下腺の生検標本は部位により多少異なった像を示していた。一般的に腺房細胞は腫大しており、このよう

図 8 耳下腺生検標本 (PAS 染色, ×210)
PAS 陽性顆粒に富む暗調な細胞と PAS 陽性顆粒に乏しい明るい細胞が混在している。

図 10 耳下腺生検標本 (PAS 染色, ×210)
多数の小空胞を含む腺房細胞
細胞質は泡沫状を呈し, PAS 陽性顆粒はほとんどみられない。

図 9 耳下腺生検標本 (H-E 染色, ×105)
腺房細胞には多数の小空胞がみられ、間質は軽度水腫性である。

な部位では比較的多量の酵素顆粒を有する細胞もみられるが、酵素顆粒に乏しく明るい細胞質を有するものや、一部には細胞質内に小空胞のみられる細胞等が認められる。所々に脂肪細胞と思われる空隙がみられるが、炎症性遊走細胞、あるいは線維化等はみられない(図7)。PAS 染色では PAS 陽性の顆粒に富む暗調な細胞と、顆粒に乏しい明るい細胞が認められる(図8)。部位により細胞の空胞化が著しい腺房もみられる。このようなところでは腺房細胞は多数の空胞のために泡沫状を呈し、PAS 陽性顆粒もほとんどみられず、腺房も若干縮小している。このような部位でも炎症性遊走細胞や線維化は認められない(図9, 10)。口唇腺の生検標本では腺房の軽度の萎縮と粘液の貯留がみられたが、炎症性細胞浸潤や線維化等はほとんど認められなかった。

診 断：内分泌異常による唾液腺症。

処置および経過：北海道大学医学部第1内科へ精査を依頼し検査の結果、性ホルモンの異常が疑われた。この

ため産科婦人科に紹介され黄体ホルモンの投与を受けたところ、月経の誘発をみ、また両側の耳下腺、顎下腺の腫脹も軽減した。ホルモン治療を中止したところ、約2か月後再度無月経となり、両側の耳下腺、顎下腺の腫脹を生じた。

考 察

唾液腺症は実質細胞の代謝障害、分泌障害に基づく腺房細胞の肥大、および二次的な間質の変化により、両側の唾液腺が無痛性に腫脹、縮小を繰り返しながら緩やかに増大する非炎症性、非腫瘍性の疾患である。全身的には内分泌異常、栄養障害、慢性肝疾患等を合併するものが多く、また薬物の副作用との関連についても報告されているが、その病因、発生機序等についてはいまだ不明である^{3-6, 12)}。

本症は1956年 Rauch により Sialose^{1, 6, 12)}, 1960年 Seifert により Sialadenose^{2, 6, 12)}という名称で発表され、W.H.O. (1972年)では Sialosis と分類されている。しかしわれわれが渉猟し得た範囲では、糖尿病^{3, 12-15)}、栄養障害^{6, 12, 16-18)}、性ホルモンの変調^{3, 5, 9, 10)}、下垂体疾患^{11, 12)}等の全身的疾患と関連した両側唾液腺の腫脹についての報告はみられるが、Sialose, Sialadenose, Sialosis, 唾液腺症等の名称での報告は少ない。

本症の発生部位は耳下腺に多いといわれているが、両側性に耳下腺および顎下腺が罹患することが報告されている^{3, 4, 6)}。年齢、性別については40～50代の性ホルモン変調期の女性に多いといわれている³⁾。われわれの経験した3例はいずれも両側の耳下腺、顎下腺に腫脹を認め、女性はいずれも性ホルモンの異常がみられたが、32歳、29歳で比較的若く、男性は25歳であった。

唾液腺症の発生機序、病因等については明らかでない

が、内分泌異常、栄養障害、慢性肝疾患、種々の薬物の副作用等の全身的疾患を合併している場合が多く、全身的疾患との関連がみられるのが本症の特徴である。内分泌異常としては性ホルモンの変調によるものが一番多く^{3,5,9,10)}、閉経時、卵巣摘出後、女性乳腺乳房、さらに妊娠中のような短期間にも出現する。そのほかには末端肥大症、Cushing 症、尿崩症等の下垂体疾患^{11,12)}、甲状腺機能低下症^{3,12)}、糖尿病^{3,7,12-13)}等が報告されている。なお糖尿病では二次的感染を起こし、耳下腺部の膿瘍形成等もみられるので^{3,13)}、唾液腺炎との鑑別がむずかしい。栄養障害としては熱帯、亜熱帯地方の蛋白欠乏症^{14,15)}、長期の炭水化物摂取^{13,17,18)}、戦時の飢餓性栄養症^{8,12,16)}等がある場合に、両側性、無痛性の耳下腺腫脹が出現したことが報告されている。慢性肝疾患ではアルコール性肝硬変^{3,9)}にしばしばみられ、また他の原因による肝硬変²⁰⁾、アルコール中毒の場合にも発症する。アルコール性肝硬変の患者の場合には、その30~80%に耳下腺の肥大がみられたと報告されている^{12,19)}。腎障害³⁾、脾障害^{3,5,21)}等においてもきわめてまれであるが、唾液腺症が発症するとの報告がある。薬物の副作用としては気管支喘息等で Noradrenalin 剤 (Isopreterenol 等) を長期使用した場合^{6,12,22)}や、Phenylbutazone 投与によって耳下腺の肥大が出現したことが報告されている²³⁻²⁶⁾。またヨード製剤の長期服用による唾液腺の肥大も報告されている^{3,6,27)}。Seifert (1963年)によると、Noradrenalin を投与した実験的唾液腺症では、腺の腫大は腺房細胞の肥大と過形成によるもので、ラットでは耳下腺の大きさが正常の5倍に増大し、組織学的には腺房細胞が正常の2倍に腫大したことを報告している^{2,6)}。今回われわれが経験した3例はいずれも内分泌系に異常を認め、症例1では松果体腫瘍、症例2では二次性下垂体不全、症例3では性ホルモンの異常が認められた。

唾液腺症の病理組織学的所見では漿液性細胞の肥大、間質支持組織の水腫、導管線条部の萎縮等がみられる^{2-4,12)}。しかし病変は経過により変動し、Seifert は次の4期に分類している^{2,12)}。

初期：唾液の分泌は亢進し、腺房細胞は酵素顆粒に富み肥大性である。

第2期：腺細胞質は水症化し、酵素顆粒は消失する。また唾液は粘稠性で分泌量も減少する。

第3期：退行性変性著しく、実質の消失と脂肪組織による置換、線維症、導管の部分的増殖がみられ、唾液の分泌量も少ない。

第4期：腺組織の再生期で、実質の障害が強くない場合に生じる。

今回われわれは病理組織学的検索は症例3にのみ行った。耳下腺では腺房細胞の腫大がみられ、腺房細胞の腫大とともに酵素顆粒に富む細胞、酵素顆粒に乏しい細胞等がみられた。また細胞質内に多数の小空胞がみられ、

このためほとんど泡沫状を呈する細胞や、所々に脂肪細胞と思われる空隙がみられた。これらの所見は Seifert のいう初期、および第2期に相当する像が混在しており、初期から第2期への移行期を示すものである。

唾液腺造影像は Rauch 等によれば、正常に近い像か、導管が毛髪像を呈し、また腺房細胞の肥大が著しい時は導管の末端は圧迫されて、tree-in-bloom を呈すると報告されている³⁾。われわれが経験した症例では耳下腺、顎下腺ともに導管の軽度拡大、第3、第4分枝の微細化、腺系像の斑紋化がみられた。第3、第4分枝の微細化は導管の毛髪像に一致するものと思われる。しかし tree-in-bloom の像は認められなかった。3症例のこのような唾影像所見は、腺房細胞の肥大により導管が細くなったり、あるいは腺房細胞の空胞化、脂肪化等によるものと思われる。また造影像の稀薄化の遅延が認められたが、これは唾液腺機能の低下を示唆していると思われる。

唾液腺症では一般に安静時唾液中の K^+ の上昇、 Na^+ の低下がみられ^{3,6)}、また唾液中の蛋白質、酵素活性等は一定でなく、併発している全身疾患によって異なるといわれている⁶⁾。われわれは症例1、2について当科で一般的に行っている2%酢酸嗅覚刺激での混合唾液検査では、2例とも Na^+ 、 K^+ は、ほぼ正常範囲内にあった。一般に唾液の性状は採取条件の違いにより大きく変化するといわれているので、このような結果になったと思われる。

血液検査では症例1、2においてアミラーゼの上昇がみられたが、ミクリッツ病、シェーグレン症候群等にもみられるような γ -globulin の上昇は認められなかった。

処置としては基礎疾患の治療を行うことが第1である。局所的には本症の病変は経過により変化するので、口腔内に口腔乾燥症等の症状が発生した場合には対症的処置を行う。症例1、2では患者の協力が得られず、処置および経過観察は思うようにできなかった。症例3では基礎疾患である性ホルモンの変調に対してホルモン療法を行った結果、月経の誘発をみ、また両側の耳下腺、顎下腺の腫脹も軽減した。

今回われわれが経験した3例では病理組織学的検索によって診断できたのは症例3のみであったが、他の2例も全身の状態、症状の経過、臨床検査所見等より、内分泌異常に起因する唾液腺症と診断した。

本症の病因、発生機序はいまだ明らかでなく、本疾患のおかれている位置については確定的なことはいえないが、今後さらに症例を重ねて検討していきたい。

結 語

今回われわれは内分泌異常に起因した25歳男性、32歳女性、29歳女性の唾液腺症3例を報告した。

稿を終るにあたり、ご協力をいただいた北海道大学第1内科学教室に感謝致します。

本論文の要旨は第24回日本口腔外科学会総会（昭和54年10月、名古屋）において発表した。

引用文献

- 1) Rauch, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen. Georg Thieme, Stuttgart, 1959, p 275.
- 2) Seifert, G.: Zur Pathogenese der Speicheldrüsenschwellung (Sialadenose). Verh Dtsch Ges Pathol 46: 250 1962.
- 3) Rauch, S., Gorlin, R. J., Seifert, G.: Diseases of the salivary gland. In Toma's Oral Pathology II. ed 6, Mosby Co, St Louis, 1970, p 962.
- 4) Tackray, A.C.: Histological Typing of Salivary Gland Tumors. W.H.O., Geneva, 1972, p 26.
- 5) Trautmann, F., Kanther, R.: Über Parotidenschwellung, Pankreatitis, Gynakomastie. Z Gesamte Inn Med 2: 582 1947.
- 6) Mason, D.K., Chisholm, D.M.: Salivary Gland in Health and Disease. W.B. Saunders Co, London, 1975, p 213.
- 7) 高岡善人: 唾液腺の内分泌に就て. 総合医 5: 1042 1948.
- 8) 村田謙輔: 栄養失調症剖検例における内分泌臓器殊に脾臓及び唾液腺の病理解剖, 組織学所見に就て. 千葉医誌 27: 163 1952.
- 9) Korp, W.: Über die sogenannte parotishypertrophie. Med Klin 48: 1325 1953.
- 10) Udsen, J., Thompson, K.A.: Hormonal sialosis during two consecutive pregnancies. Acta Otolaryngol (Stockh) 263: 195 1970.
- 11) Thomson, J.a., McCrossan, J., Mason, D.K.: Salivary gland enlargement in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 3: 1 1974.
- 12) 石川梧朗, 秋吉正豊: 口腔病理学Ⅱ. 増補3刷, 永末書店, 京都, 1975, p 887.
- 13) Davidson, D., Leibel, B.S., Berris, B.: Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. Ann Intern Med 70: 31 1969.
- 14) Conner, S., Iranpour, B., Mills, J.: Alteration in parotid salivary flow in diabetes mellitus. Oral Surg 30: 55 1970.
- 15) Rothstein, D., Yudis, M., Shaw, A.S., et al.: Massive neck swelling secondary to uremic submaxillary gland involvement. Oral Surg 27: 333 1969.
- 16) Gillman, J., Gillbert, C., Gillman, T.: The bantu salivary glands in chronic malnutrition. S Afr J Med Sci 12: 99 1947.
- 17) Merkatz, I.R.: Parotid enlargement resulting from excessive ingestion of starch. New Engl J Med 265: 1304 1961.
- 18) Silverman, M., Perkins, R.L.: Bilateral parotid enlargement and starch ingestion. Ann Intern Med 64: 843 1966.
- 19) Wolfe, S.J., Summerskill, W.H., Davidson, C.S.: Parotid swelling, alcoholism and cirrhosis. New Engl J Med 256: 491 1957.
- 20) Sandstead, H.R., Kohen, C.J., Sessions, S.M.: Enlargement of the parotid gland in malnutrition. Am J Clin Nutr 3: 198 1955.
- 21) Alappatt, J.L., Aranthachari, M.D.: A preliminary study of the structure and function of enlargement parotid glands in chronic relapsing pancreatitis by sialography and biopsy methods. Gut 8: 42 1967.
- 22) Borsanyi, S.J., Blanchard, C.L.: Asymptomatic enlargement of the parotid glands due to the use of isoproterenol. Md State Med J 10: 572 1961.
- 23) Garfunkel, A.A., Roller, N.W., Nichols, C.: Phenylbutazone-induced sialadenitis. Oral Surg 38: 223 1974.
- 24) Banks, P.: Non neoplastic parotid swellings: A review. Oral Surg 25: 732 1968.
- 25) Savin, Y.A.: Current causes of fixed drug eruptions. Br J Dermatol 83: 546 1970.
- 26) Goodman, L.S., Gilman, A.: The pharmacological basis of Therapeutics. ed 4, MacMillan, New York, 1960, p 336.
- 27) Harden, R. McG.: Submandibular adenitis due to iodide administration. Br Med J 1: 160 1968.