

特集 小児画像診断の正常変異, 偽病変, 境界病変, アーチファクト

骨シンチグラフィ, 腎シンチグラフィおよび
 ^{123}I -MIBG シンチグラフィの生理的発達とピットホール

内山眞幸

東京慈恵会医科大学 放射線医学講座

Physiological development and pitfalls on bone scan,
renal scintigraphy and ^{123}I -MIBG scintigraphy

Mayuki Uchiyama

Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine

Abstract

A worldwide survey performed by the Nuclear Medicine Global Initiative showed that the 3 most common procedures were bone scans using $^{99\text{m}}\text{Tc}$, radionuclide renogram using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and renal scarring and differential function imaging using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DMSA, followed by ^{123}I -MIBG scintigraphy. Pitfalls and pseudodiseases are presented on bone scan, renal scintigraphy and ^{123}I -MIBG scintigraphy. On bone scan, physiological development has to be recognized. Physiological increased accumulation is seen in the growth lines, especially hot spot in the ischiopubic synchondrosis is recognized in children about 10 years of age and disappears after 1~2 years. Steroid has an effect on the finding of the growth lines. On radionuclide renogram, water loading must be performed before the examination, and emulgent challenge has to be considered to estimate obstruction of urinary tract. Setting the region of interest is considered with attention to evaluate renal function and obstruction of urinary tract in patients with duplication of renal collecting system or ectopic kidney. On ^{123}I -MIBG scintigraphy, physiological accumulation in lachrymal gland, salivary gland and brown adipose tissue has to be distinguished from tumor accumulation. Generally inflammatory tissue does not take up MIBG, although MIBG accumulates in radiation hepatitis.

Keywords : Bone scan, Renal scintigraphy, ^{123}I -MIBG, physiological development

はじめに

Nuclear Medicine Global Initiativeが、「核医学分子イメージングの分野が前進することで健康増進に寄与する」「教育・ガイドラインや他の方策の制定において世界的一致を振興する」「質と安全を改善する」目的で結成された¹⁾。世界各国の核医学会に加え、International Atomic Energy

Association (IAEA) も参加し構成している。はじめの活動として「小児至適投与量協調委員会」が2012年に立ち上げられ、本邦より筆者が参加した。この活動の一環として、世界的規模の実態調査を行うこととなり、2014年7月21日から8月19日までWebにてアンケートが施行された。この集計を筆者は行った。アンケート参加は29

か国313施設となり、この中で日本からの参加は98施設に及んだ。アンケートの問いの中に「小児領域とは何歳までを指すか」があった。この回答は、16歳と18歳に大きなピークがあったが、最年長では29歳との回答もあった。日本での14もしくは15歳までとの考えは、他国に比し低年齢帯に属した。

世界的には、小児領域でどのような核医学検査が施行されているのであろうか。全体として検査数上位5位以内に挙げられた検査のうち最も多かった検査が、骨シンチグラフィ、腎動態シンチグラフィ、 ^{99m}Tc -DMSA腎静態シンチグラフィであり、次いで ^{123}I -MIBGシンチグラフィ、甲状腺シンチグラフィであった。 ^{123}I -MIBGシンチグラフィの占める割合は、北米、イスラエルに多かった。検査種に関しては日本の独自性が見られ、最も多い検査種に脳血流シンチグラフィ、 ^{123}I -IMZ中枢性ベンゾジアゼピンレセプターイメージを挙げたのは日本だけであり各7施設、3施設であった。また、各々1施設であったが ^{67}Ga シンチグラフィ、 ^{99m}Tc -GSA肝アシアロシンチグラフィを挙げた施設が日本にはあった。 ^{99m}Tc -GSA肝アシアロシンチグラフィとの回答施設は、肝移植を多く手がける施設であった。また ^{99m}Tc -MAA肺血流シンチグラフィを最も多い検査に挙げたのは、日本7施設の他に米国、オーストラリアで1施設ずつあった。これらの米国およびオーストラリアの施設は年間検査数が3000件またはそれ以上の小児専門病院であり、先天性心疾患にかなり特化した施設であることが予想された。心筋血流シンチグラフィを挙げたのは日本3施設の他に中国で1施設あった。日本では保険未承認であるため検査数の少ない、胃食道シンチグラフィが他の地域では挙げられた。この検査は胃食道逆流の有無を見たり、胃及び腸での食餌の通過速度を測定したりする検査である。実際患児が摂取するミルク、栄養補助飲料、治療乳、固形食に0.1ccほどの ^{99m}Tc 製剤を混ぜて検査ができるため、食餌そのものの動きを観察できる。 ^{123}I -MIBGシンチグラフィが未だ使用できない南米及び中東の一部では ^{131}I -MIBGの使用が余儀なくされていた。

このような背景のなか、今回は世界的にも検

査数の多い骨シンチグラフィ、腎動態シンチグラフィ、 ^{123}I -MIBGシンチグラフィに注目する。

筆者は埼玉県立小児医療センターにて長年非常勤勤務を行っている。本稿における症例は、埼玉県立小児医療センター放射線部長小熊栄二先生のご厚意により提示させて頂いていることを初めに明示したい。

骨シンチグラフィ

本検査は、全身の骨が検索できる特徴を持つ。 ^{99m}Tc -MDP (methylene diphosphonate)または ^{99m}Tc -HMDP (hydroxy methylene diphosphonate)を用いる。骨代謝の亢進、骨吸収や骨破壊に伴う骨新生、生理的・非生理的石灰化などが起こっている部位で集積がみられるため、骨腫瘍や炎症を検索するのに用いる。ミネラルの骨への沈着がおこっていると陽性像として描出され、溶骨性変化や血流がないと陰性となる。対象疾患は神経芽腫をはじめとする腫瘍性疾患の骨転移検索に加え、ランゲルハンス細胞組織球症 Langerhans cell histiocytosis (LCH) の広がり診断、治療効果判定、ペルテス病 Legg-Calve-Perthes diseaseの早期診断は小児に特徴的である。局所高集積のみが所見ではなく、欠損、集積低下、びまん性集積低下及び亢進も重要な所見である。特にLCHでは部位により所見が異なり、頭蓋骨は打ち抜き像やボタン状腐骨像、大きなものは地図状骨吸収像を呈し、下顎では歯牙の浮遊像を示す。胸骨でも打ち抜き像を認める。椎体は扁平化することが多い。骨盤骨、肩甲骨では膨隆と骨皮質の硬化像、長管骨では虫食い像が見られ、周囲に骨硬化と骨膜反応を伴う。骨シンチグラフィではLCHの打ち抜き像は内部が完全欠損となり周囲は軽度集積亢進を示すのみである。椎体の潰れは集積亢進の程度が低い。骨盤骨、肩甲骨では膨隆と集積亢進がある。長管骨では著しい高集積を呈し、膨隆を伴う。よって椎体の潰れが軽度な場合、骨シンチグラフィで病変を検出できないことがある可能性をよく認識し、他の画像を積極的に参照する必要がある。ペルテス病では、大腿骨頭は発症時集積欠損となる。これに接する骨端線および大腿骨頸部の集積程度に注目する必要がある。再灌流が起こり始め

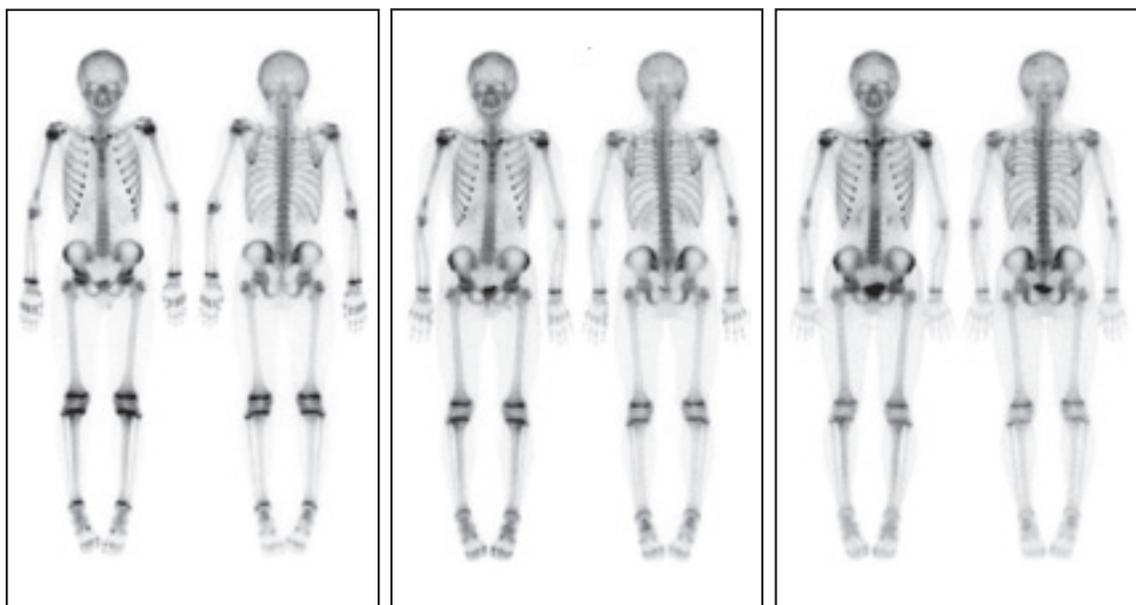


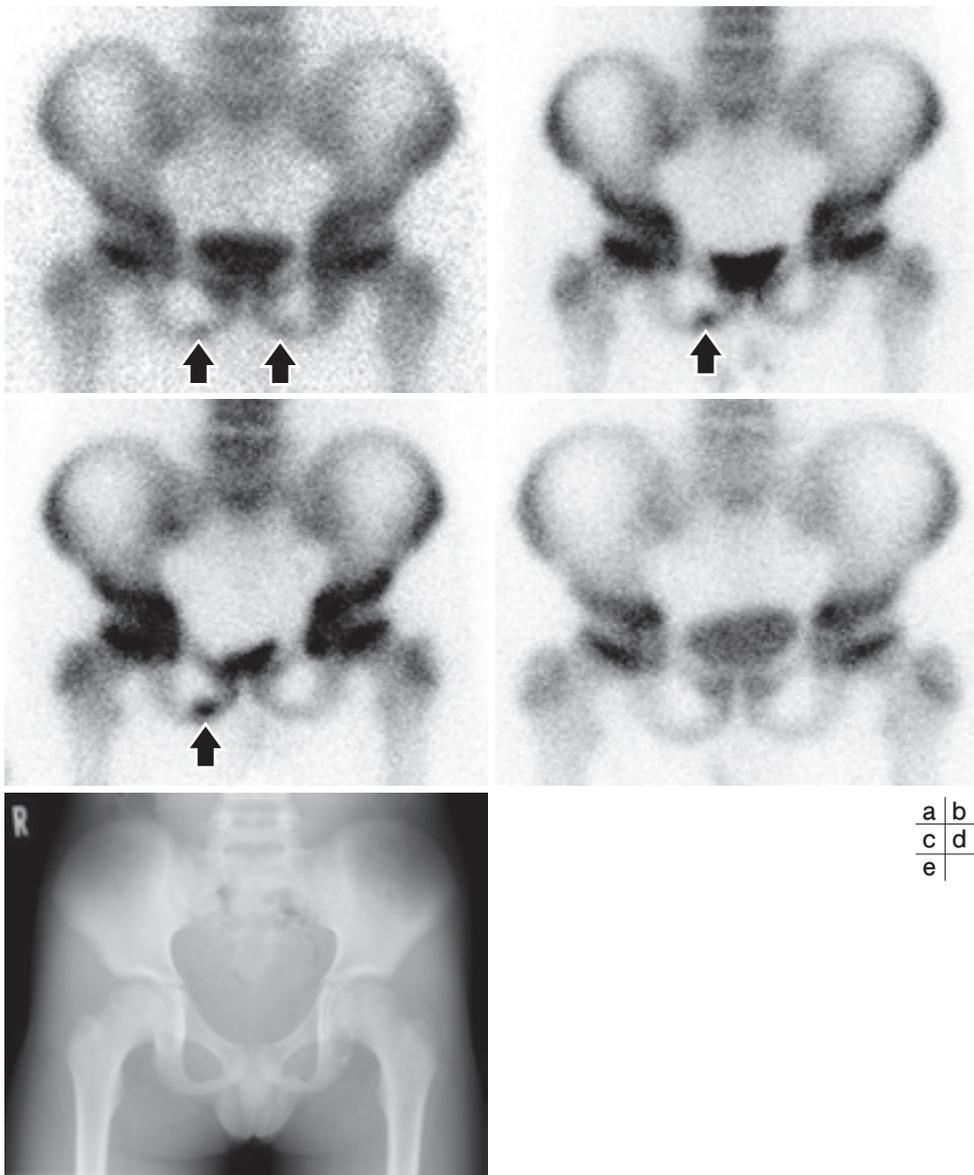
Fig.1 Follow-up bone scans for a boy with LCH at 15 years old (a) , 16 years and 6 months old (b) , 17 years and 6 months old (c) . Until 16 years old, high accumulation is seen at growth lines. At 17 years old, physiological accumulation of growth lines decreases.

ると骨端線の集積がまず亢進し、健側より高集積となる。

小児の生理的発達で注目すべきは骨端線集積の変化である。長管骨では骨端線に沿って線状に高集積を呈す。肘関節周囲では、集積亢進が不明瞭であり、亢進の程度が低い。思春期以降集積は低下し、成人では高集積は消失する。骨端線早期閉鎖の診断にも寄与する。女兒では13～15歳より集積が低下し始め、男児では16歳より集積低下が起こり始める例もあれば、20歳でまだ高集積を維持する症例もあり、集積低下が起こる年齢帯の幅が男児では大きい。Fig.1にLCH経過観察中に17歳6か月時の検査で骨端線集積が低下した症例を示す。16歳6か月までは骨端線集積は高集積を示していた。下肢は全体的に集積が低下するが、上腕骨近位は集積低下が遅れる。骨病変は骨幹端に多いため、骨端線に接しかつ集積程度の低い異常を見逃さないように

する必要がある。また小児固形腫瘍で最も多い神経芽腫の骨多発転移は左右対称に見られることが多く、上腕骨近位、大腿骨転子間近傍の集積異常は慎重に観察する必要がある。坐骨恥骨軟骨結合の生理的高集積は9歳より11歳くらいまでの間に1～2年継続して見られる。10歳で高集積を観察する症例が最も多い。5歳で高集積を呈し始める症例もまれにあるため、注意が必要である。また左右非対称に集積する場合があります。左右のどちらかの高集積がより長く残存することはよく経験する。

骨集積に影響を及ぼす薬剤ではステロイドが挙げられる。特に骨端線集積の変化は顕著で、骨端線の集積低下を示し、線状の明瞭な集積亢進が消失することがある。また集積低下と不明瞭化が見られ、通常明瞭である骨端線の境にぼけが見られ、骨幹に向けて集積が段階的に低下してくることもある。



a	b
c	d
e	

Fig.2 LCH in a boy 10 years of age.

- a : Bone scan at 10 years and 5 months old shows abnormal increased accumulation in left ischium indicated LCH finding and mild increased accumulation in bilateral ischiopubic synchondroses (IS) distinguished physiological finding.
- b : At 11 years and 7 months old, right IS accumulates more and increased accumulation in left IS disappears.
- c : At 11 years and 9 months old, accumulation of right IS increases more.
- d : At 13 years and 10 months, increased accumulation in right IS disappears.
- e : The pelvic radiograph shows osteolytic lesion with expansion in left ischium considered LCH finding, no abnormality in bilateral ischiopubic synchondroses.

坐骨恥骨軟骨結合生理的集積変化 (Fig.2)

10歳5か月発症, LCH男児症例の骨盤部骨シンチグラフィを示す. 10歳5か月では坐骨恥骨軟骨結合は左右対称に高集積を示し, 軽度膨隆を伴う. 左坐骨高集積はLCH病変所見である. 11歳7か月では右の集積がさらに亢進し膨隆の程度も強くなっているが, 左の高集積は消失している. 11歳9か月では右はさらに集積亢進となり, 左は引き続き集積亢進は見られない. 13歳10か月では右の集積亢進は消失し, 形態の膨隆も見られない. 10歳5か月時の骨盤単純写真を示すが, 坐骨恥骨軟骨結合は正常所見が見られるのみである. 左坐骨には軽度膨隆と内部に透亮像があり, この辺縁に軽度硬化像を伴っているLCH所見が見られる.

ステロイド投与による骨端線集積低下 (Fig.3)

2歳発症神経芽腫男児, 8歳児に多発骨転移が再燃し, 急速に増悪を呈している. 再燃時撮像より1か月後の骨シンチグラフィにて, 長管骨の骨端線の生理的高集積が全て消失し, 骨端線が不明瞭となっている. この間にステロイドの大量投与が施行された. ^{123}I -MIBGシンチグラフィより, 大腿骨遠位, 脛骨近位などには腫瘍浸潤所見はなく, 骨端線集積不明瞭化の原因は腫瘍浸潤でないことを示している. 神経芽腫は最初の治療レジメンにステロイドがないため, 骨シンチグラフィを病期分類に用いた時点で, すでに治療が開始されていても, 骨端線の集積に異常は起こらないが, 悪性リンパ腫の場合は検査時にすでにステロイドが開始されている場合がある. このときに, 骨端線の集積不明瞭があると, 腫瘍浸潤を疑う所見となり, 誤診する恐れがあるため, 治療経過の確認と骨端線集積不明瞭の範囲が局所であるのか全体に及ぶかをよく観察する必要がある.

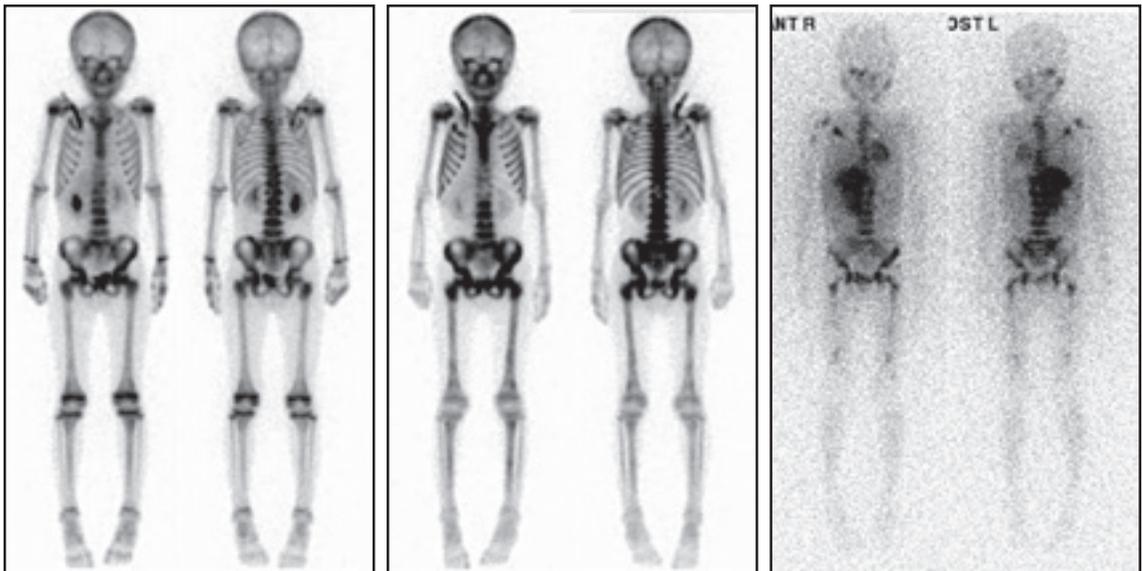


Fig.3 Recurrent multiple bone metastases of neuroblastoma in a boy 8 years of age
 a : Bone scan shows abnormal accumulation in multiple regions of skeletal systems.
 b : After steroid therapy, physiological accumulation of growth lines decreases.
 c : ^{123}I -MIBG scan does not show metastases around of knee joints.

a | b | c

腎動態シンチグラフィ

糸球体から濾過され再吸収されない^{99m}Tc-DTPA (diethylene-triamine-pentaacetic acid), 近位尿細管から能動的に尿中に分泌され再吸収されない^{99m}Tc-MAG₃ (mercaptoacetyl-triglycine) を用い、腎血流、機能、尿路の流れを評価する。小児では生後4週までは腎機能が未熟であり、その後1歳に向け速い速度で腎機能が発達する。よって0歳児では腎機能が低下した所見となるが、生理的発達であることを認識する必要がある。これは近位尿細管沈着物質を使用する^{99m}Tc-DMSA腎静態シンチグラフィでも同様である。本検査を小児領域で施行する場合、水腎症の原因検索、尿路の開存性評価が主な検査目的となる。尿路の開存性を評価するに当たり、利尿薬負荷も行う。検査30分前に飲水もしくは点滴にて水利尿をつける必要がある。水負荷が未施行もしくは不十分であると、核種が腎杯腎盂に貯留する傾向が強くなる。検査前水分摂取は必須である。また小児は腎周囲腔の脂肪織が少ないため、腎周囲腔脂肪織の多い成人と比較し、腎杯腎盂と尿管の位置関係において、尿管に対して腎杯腎盂がより背側となる。よって、仰臥位にて検査施行するため小児では腎杯腎盂に核種が貯留する傾向が強い。このため特に尿路の開存性を評価する場合は検査前の水分摂取、利尿薬負荷を行わないと、尿路の開存性が不良となる所見が出る傾向が強くなる。全ての核医学検査は使用する放射性医薬品の量が著しく少ないため、検査薬の薬理作用を無視できる。よって腎不全、肝不全、移植直後の症例でも検査が可能である。しかし負荷薬に関してはその薬理効果を期待して使用することとなる。利尿薬負荷時に通常使用しているフロセマイドに関しては、高度腎機能低下、尿量低下などがあれば使用できないが、腎機能が保たれ、尿量が維持出来ていれば、使用可能である。検査前に腎の位置、水腎症があればその程度、腎機能障害の有無など観察しておく必要があるため、血液検査、超音波検査が施行されていることが望ましく、フロセマイド負荷が可能かを確認する必要がある。

両側腎に関心領域を置いて、各腎の時間放射

能曲線を示したものがrenogramである。乳児では相対的に膀胱が大きく、腎下極と膀胱が重なることがある。Renogramを用いて糸球体濾過量、尿細管分泌量を算出するため、腎全体に関心領域に設定しないと、これらの値が過小評価される。しかし膀胱へ移行した核種が腎の関心領域に入ると、時間放射能曲線は再上昇を示すこととなり、正確なRenogramを評価できなくなる。よって腎下極と膀胱が重なった場合は、腎全体に関心領域とした評価と膀胱を除いた領域での関心領域と双方を提示するのが望ましい。腎関心領域設定に注意が必要な疾患に、重複腎盂尿管がある。特に膀胱尿管逆流、上腎由来尿管の異所性開口に伴う水尿管などにより、上腎下腎の水腎症の程度、腎実質菲薄化の程度が異なることは多い。上腎下腎双方に別々の関心領域を設定し、各々の機能、尿路の開存性を評価することは必須である。

腎動態シンチグラフィのみならずむしろ腎静態シンチグラフィで問題となることであるが、低形成腎の場合、低形成ながらもわずかに機能があり、その低形成腎のため遺尿、尿路感染などの臨床症状があり、腹腔鏡下に摘出対象となる場合がある。多くは異所性であり、ごく軽微な集積のため、集積箇所の同定、機能評価は必要であるが、困難な場合がある。しかも対側腎に代償性機能があるため、通常より集積程度が高く、さらに画像処理に工夫が必要となる。このように左右腎の集積が大きく異なる場合は、画像処理の段階で、低集積腎の形態が認識できるように別に調整した画像を加えて作像する必要がある。また異所性低形成腎は背側からは認識できなくても、腹側からは観察できる場合があるため、撮像を腹側からも行う必要がある。

腎瘻挿入若しくは膀胱内カテーテル留置が行われている症例に関しては、これらをクランプするか否かも検査前に検討しておく必要がある。腎盂尿管移行部狭窄が高度で、腎瘻挿入例では、単に腎の血流機能を観察する目的の場合はクランプの必要がないが、尿路の疎通性を見る目的の場合はクランプする必要がある。その際対側腎の機能および尿路の開存性が保たれていることを確認すべきである。膀胱カテーテルに関し

でも、膀胱の伸展性を観察する目的があれば、クランプするが、両側腎から尿管までの観察で十分な場合はクランプの必要はない。クランプしない場合は尿バックを撮像範囲内に置いておくと核種膀胱移行量を確認できる。

両側水腎症があり尿管膀胱の描出がなかった例 (Fig.4)

両側水腎症があり、腎機能および尿路の開存性診断目的にて^{99m}Tc-MAG₃腎動態シンチグラフィが施行された3か月男児。検査前飲水負荷およびフロセמיד負荷はされていない。観察開始より30分後に膀胱にごくわずかに核種

が移行しているのみで、尿管の描出もない。Renogramは両側とも閉塞型を示している。本症例は両側水腎症があるが、腎に腫大がなく、腎実質の厚みも保たれ、明らかな腎機能障害を生化学上認めず、フロセמיד負荷は可能と考える。尿管への核種移行がほとんどなく、本検査の結果をそのまま評価すると腎盂尿管移行部は高度狭窄となり、臨床的所見と不一致を示す開存性の過小評価となる。このような画像となった場合は、ダイナミック撮像後、一端座位にして、再度撮像すると尿管への流れが本当に不良であるか否かを観察することが可能なため、撮像時の工夫も必要である。

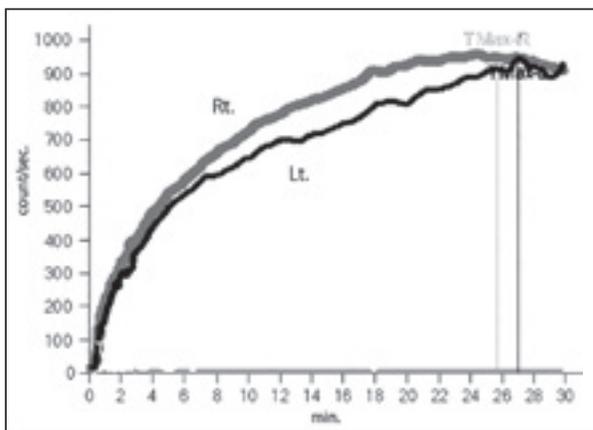
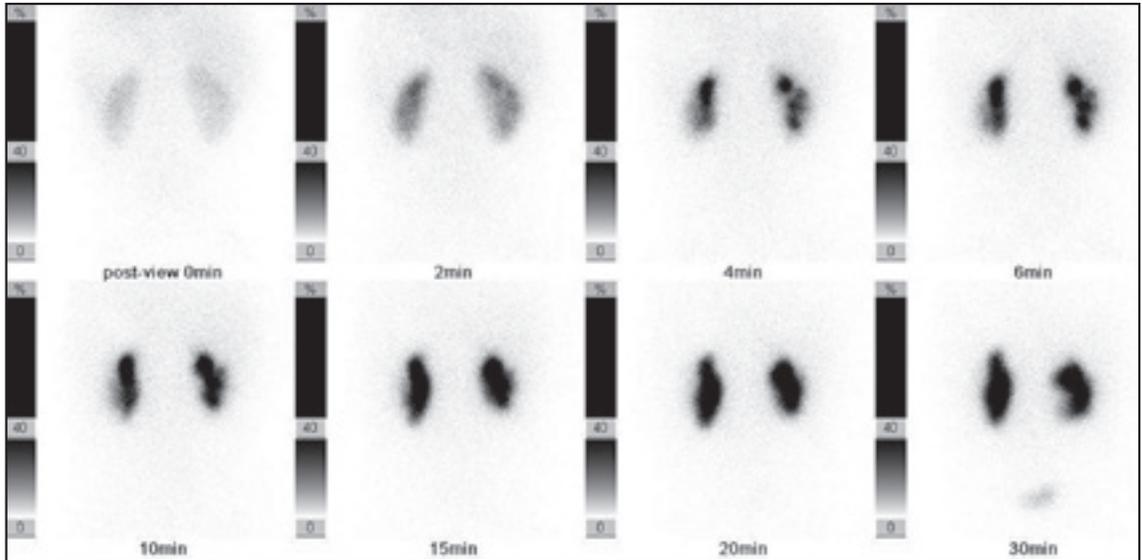


Fig.4 Bilateral hydronephrosis in a boy 3 months of age

- a: ^{99m}Tc MAG₃ renal scintigraphy shows retention of tracer in bilateral renal pelvis, undetectable bilateral ureters and bladder.
- b: Renogram shows obstructive pattern.

a
b

¹²³I-MIBG
(meta-iodobenzylguanidine)
シンチグラフィ

神経堤腫瘍すなわち Amine Precursor Uptake and Decarboxylation のメカニズムを有し神経分泌顆粒があると考えられる APUDoma と呼ばれる腫瘍への特異的集積を示す MIBG は、小児領域では神経芽腫の広がり診断、治療効果判定に用いる。他に褐色細胞腫、甲状腺髄様癌、神経内分泌腫瘍、paraganglioma に集積する。腫瘍に特異的に集積し炎症や術後性変化による影響を受けないため、特に骨転移の治療効果判定に有用である。生理的集積部位として心筋を主とした横紋筋、涙腺、唾液腺、甲状腺、肝臓に加え褐色脂肪細胞²⁾がある。¹²³I-MIBG にて腫瘍を評価する場合、24 時間後撮像は必須である。3 時間像などの早期撮像に比較し、24 時間像では生理的集積は相対的に低下し、腫瘍集積が高くなる。生理的集積が低下すると、集積形態が不明瞭となるため、観察に注意する必要がある。大きな神経芽腫や多発転移があり、腫瘍に移行する核種量が多いと生理的集積は相対的にかなり低下し、無集積となることがある。しかし治療後には腫瘍への核種移行量が減少するため、生

理的集積が相対的に増加してくる。よって効果判定での経過観察では生理的集積に変化が起こる。神経芽腫骨転移部位において眼窩縁は好発部位である。治療効果判定時に腫瘍への集積が消失か否かを評価しなくてはならないが、涙腺の生理的集積および下顎骨転移があった場合の唾液腺生理的集積は判定を慎重に行う必要がある。褐色脂肪細胞は若年者の僧帽筋、広背筋に沿って集積があり、冬季での描出率が高く、同一症例を経過観察する場合でも描出されたり、されなかったりする。左右対称に集積することが多いが、非対称のこともある。通常は炎症巣には集積しないが、放射性肝臓炎には集積するため、読影に際しては注意が必要である。これまで放射性腎臓炎への高集積は経験していない。

褐色脂肪細胞への生理的集積 (Fig.5)

5 か月にて治療開始された神経芽腫女児。7 か月時の経過観察¹²³I-MIBG にて両側肩に集積亢進が出現した。集積部位より褐色脂肪細胞への生理的集積と判断される。同時期に撮影された CT でも同部位には異常は見られていない。左腹部の集積は後腹膜原発神経芽腫の描出である。

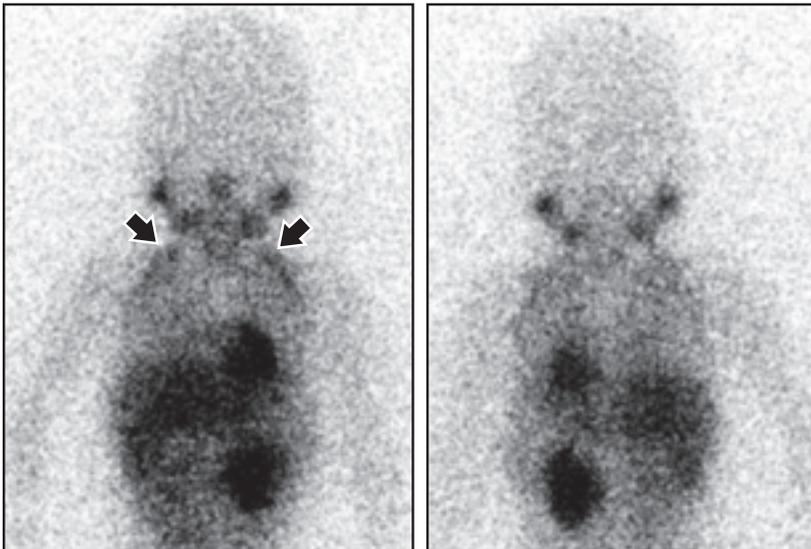


Fig.5
Neuroblastoma in a girl 7 months of age. ¹²³I-MIBG scan shows increased accumulation in bilateral shoulders considered physiological finding.

a : ANT
b : POST

a | b

放射性肝臓炎への ^{123}I -MIBG集積 (Fig.6)

5歳時発症神経芽腫女児。後腹膜原発の神経芽腫で、広範な多発骨転移を認めた。化学療法、腫瘍摘出術、腫瘍床への放射線治療、骨髄移植が施行された。放射線治療2年後の経過観察 ^{123}I -MIBGにて肝内に矩形の集積亢進領域を認めた。SPECT撮像でも明瞭な腹背方向へ矩形の肝内集積亢進を示す。集積亢進領域は照射野に一致した。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PMT肝胆道シンチグラフィが施行され、同部位の局所肝機能が評価された。 ^{123}I -MIBG集積亢進領域に一致して、集積低下が見られ、局所肝機能低下が示された。放射線治

療1年6か月後のCTでは肝内 ^{123}I -MIBG高集積領域に一致し、肝は低吸収を呈し、肝内に転移の再発が見られた。放射線治療2年6か月後のCTでは、放射線治療1年6か月後のCTでの肝内低吸収領域は明らかに萎縮し、右葉に見られた肝転移が多発となり、この領域が腫大している。

通常このような範囲での外照射は施行されないが、腫瘍床への照射野に肝辺縁のごく狭い領域が含まれることがある。その場合 ^{123}I -MIBG高集積が肝辺縁のごく一部に見られることになり、再発病変との鑑別が問題となる。放射線治療施行の有無及び照射野の確認が必要となる。

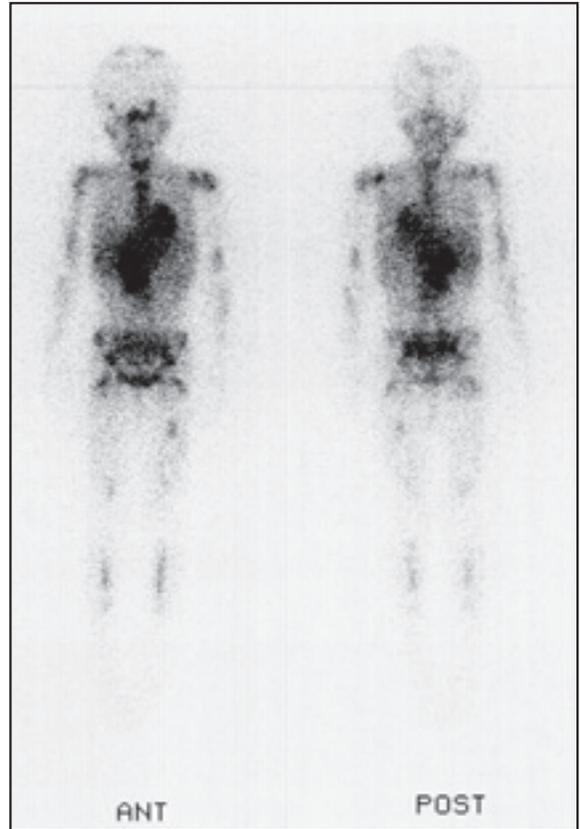
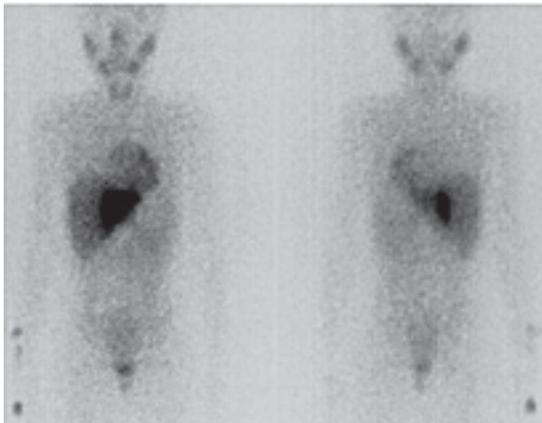
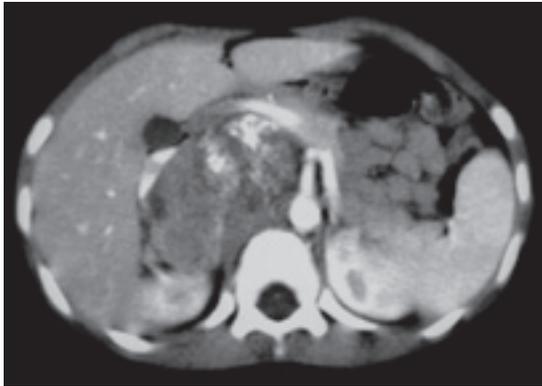


Fig.6 Neuroblastoma in a girl 5years of age

a : CT shows a huge mass in retroperitoneum.

b : ^{123}I -MIBG scan shows abnormal accumulation in abdomen and wide spread skeletal system.

c : Follow-up ^{123}I -MIBG scan 2 years after radiation therapy shows increased accumulation in liver with triangular shape.

a | b
c |

(次ページへ続く)

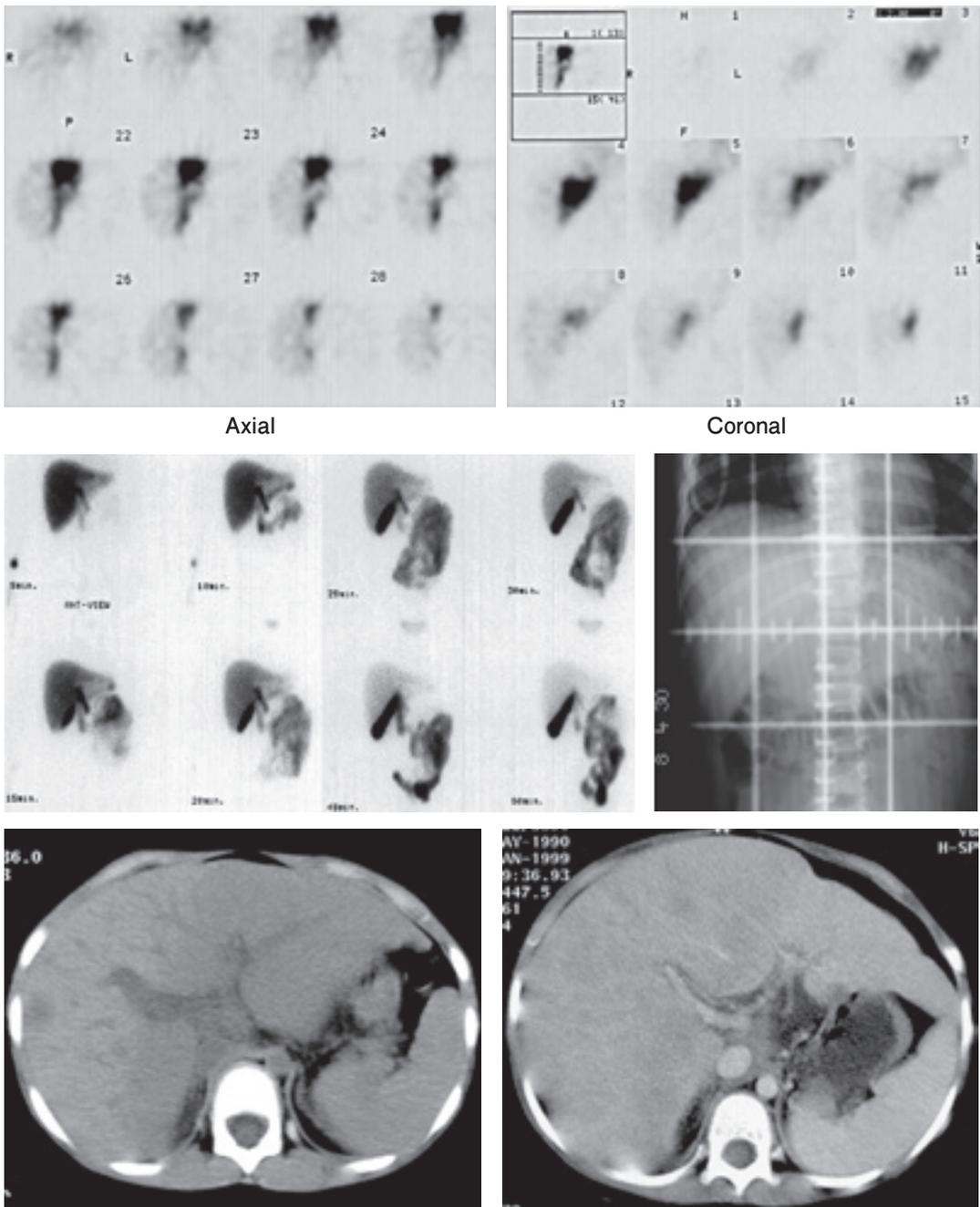


Fig.6

- d : SPECT shows rectangle shaped accumulation in liver.
- e : ^{99m}Tc -PMT hepatobiliary scintigraphy shows decreased accumulation in liver with abnormal avidity on ^{123}I -MIBG.
- f : Exposure field includes liver with abnormal avidity on ^{123}I -MIBG.
- g : One year and 6 months after radiation therapy, CT shows low density area in liver with abnormal avidity on ^{123}I -MIBG and metastasis in right lobe.
- h : Two year and 6 months after radiation therapy CT shows atrophy in low density area in liver on the previous CT and multiple metastases.

d
e f
g h

おわりに

核医学検査は体内に投与した医薬品の動態を可視化し、定量する分野である。生理的集積部位、生理的発達による集積変化、排泄経路を理解し、腫瘍シンチグラフィの場合は炎症巣への集積の有無など、他病変へ集積するか否かを知っておく必要がある。 ^{67}Ga 、 ^{18}F -FDGの炎症巣への集積は周知であり、炎症巣検出目的で検査が施行されることが多い。その他に ^{131}I は甲状腺分化癌内照射治療に用いるが、炎症巣に集積する。よって自己免疫性皮膚炎など難治な炎症性疾患があると、炎症部位の吸収線量を鑑み、治療続行が困難となる場合がある。 $^{111}\text{InCl}$ 骨髄シンチグラフィも炎症巣に集積するため、滑膜炎がある造血能の低下した症例では、骨よりむしろ関節周囲集積が高くなる。今回は触れていないが、生理的発達で最もダイナミックな変化が起こるのは脳血流シンチグラフィ、 ^{123}I -IMZ中枢性ベンゾジアゼピンレセプターイメージである。

●文献

- 1) Fahey FH, Bom H, Chiti A, et al : Standardization of administered activities in pediatric nuclear medicine: a report of the first nuclear medicine global initiative project, part 1-statement of the issue and a review of available resources. J Nucl Med 2015 ; 56 : 646-651.
- 2) Okuyama C, Ushijima Y, Kubota T, et al : ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine uptake in the nape of the neck of children: likely visualization of brown adipose tissue. J Nucl Med 2003 ; 44 : 1421-1425.