

## 特 集

## 在宅人工呼吸の問題点

## 神経筋疾患の問題点

石川悠加<sup>1)</sup>・竹内伸太郎<sup>2)</sup>

キーワード：神経筋疾患、在宅人工呼吸、非侵襲的陽圧換気、気道クリアランス、機械による咳介助

## I. はじめに

神経筋疾患の呼吸ケアのモデルはデュシェンヌ型筋ジストロフィー (duchenne muscular dystrophy : DMD) とされる<sup>1)</sup>。神経筋疾患の在宅人工呼吸において、咽頭喉頭機能障害が進行した筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) 以外では、非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) が第一選択であり、気管切開を回避できる<sup>2)</sup>。小児の長期 NPPV において、最も重要な疾患は神経筋疾患とされるが、人工呼吸器の導入やその後の定期的または必要時の調節は熟練した専門多機能のセンターで行なうことが推奨されている<sup>3)</sup>。

生命予後の延長により、原疾患が進行した神経筋疾患患者の麻酔や鎮静の必要が増え、コンセンサス<sup>4)</sup>が示され 10 年になるが、現場での普及は進んでいない。本邦の各地で、在宅人工呼吸を行う神経筋疾患の専門医療システムを小児から成人まで育成する必要がある。

## II. 神経筋疾患の呼吸管理のスタンダード

## 1. 在宅人工呼吸ガイドライン

神経筋疾患も対象となる在宅人工呼吸ガイドラインは、欧米において、各国や学会から公表されてきた<sup>5~7)</sup>。また、英国呼吸器学会 (British thoracic society : BTS) から、「筋力低下のある小児の呼吸マネジメント」ガイドラインが公表され、NPPV と咳介助を中心に記載さ

れている<sup>8)</sup>。また、重症心身障害児（者）が、急性期病棟からの退院を余儀なくされているが、先を見越した呼吸ケア、専門機関へのアクセスの改善、習熟したスタッフによって、準急性期および慢性期の呼吸不全に対して、適切な退院をし、再入院を防ぐ治療ができる<sup>9)</sup>。増加している脆弱な重症心身障害児（者）が、公正なケアを受け、それが安全で効果的で、子どもと家族の生活の質 (quality of life : QOL) を高めるものであるためには、神経筋疾患のエビデンスにもとづいたアプローチが求められる<sup>9)</sup>。

本邦でも、「神経筋疾患・脊髄損傷の呼吸リハビリテーションガイドライン」<sup>10)</sup>、2015 年に「NPPV ガイドライン」<sup>11)</sup>、ALS や DMD などの診療ガイドラインが日本神経学会から公表されたが、在宅人工呼吸に特化したガイドラインはなく、経験にもとづいて実施している。

## 2. 非侵襲呼吸管理のウェブサイト

NPPV や機械による咳介助 (mechanical insufflation-exsufflation : MI-E) を活用する非侵襲呼吸管理の情報共有をはかり、環境整備を進めるために、2016 年 1 月より、ラトガース・ニュージャージー医科大学神経科学科兼リハビリテーション科教授で、呼吸器センター長のバッック教授らが、ウェブサイト ([www.breatheNVS.com](http://www.breatheNVS.com)) を公開した。そこには「咽頭喉頭機能障害が進行した ALS 以外の神経筋疾患では気管切開チューブを回避して生きることができる。また、長引く集中治療により筋力が低下した高齢者の抜管困難も非侵襲的マ

1) 国立病院機構八雲病院 小児科

2) 同 看護科

ネジメントにより気管切開をしなくても抜管できる」と記載されている。これを実現する技術とアクセスの向上をはかる必要がある。

### III. 長期 NPPV 効果維持

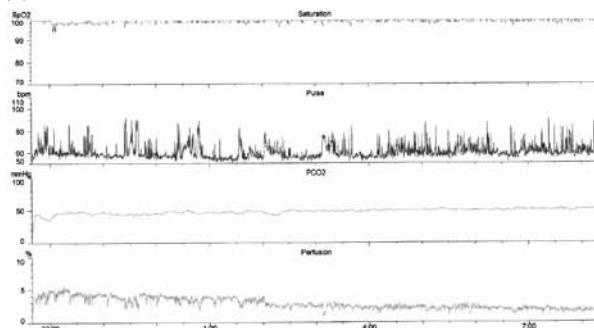
#### 1. エキスパートの医療体制の重要性

DMD は NPPV により生命予後が改善したことが英国や当院の論文を引用して解説された<sup>12, 13)</sup>。ただし、

エキスパートの治療体制かどうかによって違いが大きく、国によって、さらにはセンターごとにも違いがある<sup>14)</sup>。

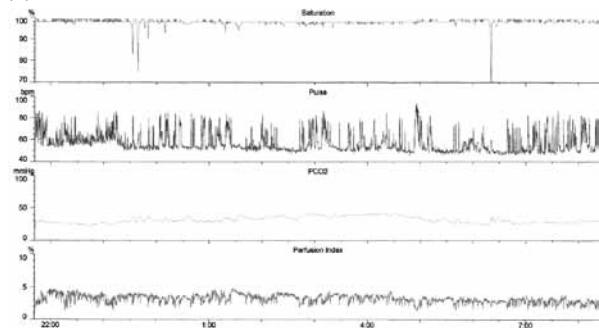
米国の筋ジストロフィーネットワーク調査から、NPPV や MI-E を使用していても気管切開になった DMD 例があることが指摘された<sup>15)</sup>。当院で報告した NPPV と MI-E による生命予後の改善が引用され<sup>13)</sup>、ガイドラインにもとづく DMD の呼吸療法を奨励している。

図 1a



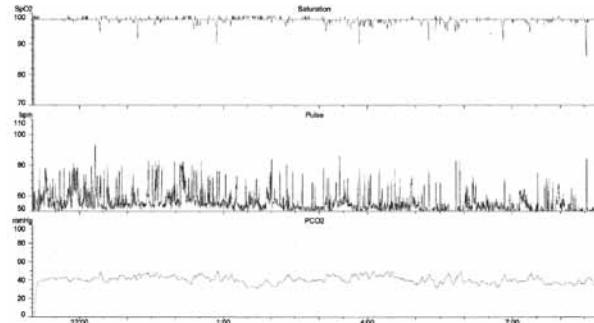
$\text{SpO}_2$  mean 98.71%,  $\text{SpO}_2$  min 94%  
 $\text{PtcCO}_2$  mean 47.60mmHg,  $\text{PtcCO}_2$  max 53mmHg  
 PR mean 58.76bpm

図 1b



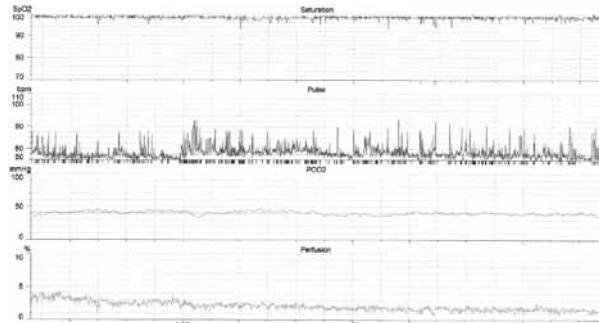
$\text{SpO}_2$  mean 98.12%,  $\text{SpO}_2$  min 75%  
 $\text{PtcCO}_2$  mean 32.28mmHg,  $\text{PtcCO}_2$  max 43mmHg  
 PR mean 53.00bpm

図 1c



$\text{SpO}_2$  mean 97.99%,  $\text{SpO}_2$  min 88%  
 $\text{PtcCO}_2$  mean 40.49mmHg,  $\text{PtcCO}_2$  max 50mmHg  
 PR mean 50.00bpm

図 1d



$\text{SpO}_2$  mean 98.56%,  $\text{SpO}_2$  min 93%  
 $\text{PtcCO}_2$  mean 40.63mmHg,  $\text{PtcCO}_2$  max 47mmHg  
 PR mean 54.97bpm

図 1 睡眠時  $\text{SpO}_2$  &  $\text{PtcCO}_2$  モニター

図 1a DMD23歳男性。VC=1,440mL。定期検査入院時睡眠時呼吸モニターにおいて、1年前の入院時と比較し、 $\text{PtcCO}_2$  は上昇、心拍数は低下。ネーザルマスク周囲からのエアリークが多い。

(人工呼吸器条件: Trilogy100plus、呼気弁付回路、モードT、IPAP 20hPa、PEEP 2hPa、RR 15bpm、吸気時間 1.6、Rise Time 4)

図 1b ネーザルマスクをフィッティングがより良いものに交換した後の睡眠時呼吸モニターにおいて、 $\text{PtcCO}_2$  が正常下限より低下し、それに伴い  $\text{SpO}_2$ -dip が深く2回出現。

(人工呼吸器条件は図 1a と同じ)

図 1c 呼気弁なしのリーケ回路に変更し、人工呼吸器条件を調整後の睡眠時呼吸モニターにおいて、 $\text{SpO}_2$  最低値は 88% で  $\text{SpO}_2$ -dip の深さは減少したが回数は増加。 $\text{PtcCO}_2$  はほぼ正常範囲内で細かな変動あり。

(人工呼吸器条件: Trilogy100plus、呼気弁付回路、モードT、IPAP 18hPa、PEEP 4hPa、RR 15bpm、吸気時間 1.5、Rise Time 4)

図 1d AVAPS (average volume assured pressure support) を付加し、換気量を 380mL に平均化するよう吸気圧を変動させた。問題となる  $\text{SpO}_2$ -dip は消失した。 $\text{PtcCO}_2$  は正常範囲内で変動も少ない。

(人工呼吸器条件: Trilogy100plus、リーケ回路、モードT、AVAPS Rate 3hPa 380mL、IPAP 最大 23hPa、最小 16hPa、EPAP 4hPa、RR 15bpm、吸気時間 1.5、Rise Time 4)

## 2. NPPV により惹起される睡眠呼吸障害

近年、NPPV が神経筋疾患において睡眠呼吸障害を引き起こす可能性が指摘された<sup>16)</sup>。トリガ不良、自動トリガ、中枢性無呼吸、声帯閉鎖により、中途覚醒の増加、アドヒアラנס低下、睡眠深度の不良を引き起こす<sup>16)</sup>。特に、声帯閉鎖は、上気道から下気道へエアが急激に入り、transcutaneous CO<sub>2</sub> gas tension (PtcCO<sub>2</sub>) が低下すると、過換気の防止や下気道の保護のために反射的に声帯が閉まる（図 1a～d）<sup>16)</sup>。そこで、NPPV の条件調整には、睡眠時の呼吸問題の特定とトラブルシューティングに熟達した技術スタッフを要する<sup>16)</sup>。閉鎖系回路を用いた量保障モードの効果も示唆されている<sup>16)</sup>。

## 3. 初回導入から終日 NPPV までのマネジメント

初回の NPPV 適応と条件調整を専門センターで arterial oxygen saturation of pulse oxymetry (SpO<sub>2</sub>) と PtcCO<sub>2</sub> を含む睡眠呼吸モニターを行う。その後、センターおよび近くの医療機関と連携し、年に 1 回以上、または、慢性肺胞低換気症状出現時に呼吸モニターを行う。原疾患の進行、加齢によっても、24 時間の経皮 CO<sub>2</sub> をなるべく正常範囲に維持し、脈が安定化するよう、NPPV 使用時間を覚醒時に徐々に追加する<sup>17)</sup>。覚醒時の使用に際しては、褥瘡や顔面変形予防、食事や会話や電動車いす使用にも適したインターフェイス（マウスピースや鼻ピロー）を複数選定する（図 2・図 3）。NPPV と咳介助によっても酸素飽和度が 95% 以上を保てない場合は、気管挿管または切開人工呼吸を要する。

## M. 在宅 NPPV における急性呼吸不全と術後ケア

### 1. 神経筋疾患の急性呼吸不全増悪の治療

急性上気道炎の際には、SpO<sub>2</sub>、必要に応じて PtcCO<sub>2</sub> を、定期的、持続的に測定する。SpO<sub>2</sub> が 95% 以上になるように、姿勢管理、換気補助（NPPV、救急蘇生バッグ）、徒手や機械による咳介助を行う。睡眠時の NPPV を使用している例では、昼間の使用ができるだけ追加する。普段は使用していない場合でも加湿器を追加する。

酸素を付加した NPPV や MI-E によっても SpO<sub>2</sub> が 95% 以上を維持できない時や、肺炎や無気肺の悪化、全身状態の悪化の時は、気管挿管人工呼吸へ移行する。



図 2 電動車いす上でマウスピースによる NPPV とアシスティブテクノロジー活用



図 3 鼻ピローによる NPPV を電動車いす上で使用し外出

## 2. 気管挿管抜管

神経筋疾患では、あらゆる手術、麻酔や鎮静を必要とする場合、事前に予防的アプローチをする<sup>4)</sup>。呼吸のリスク患者では、術前に咳の評価、睡眠時 SpO<sub>2</sub> 測定を行い、術前に MI-E や NPPV を導入する<sup>4)</sup>。術後は MI-E を積極的に使って無気肺や肺炎を予防し、早期に抜管して NPPV を行うことを考慮する<sup>4, 18)</sup>。

## V. 気道クリアランスの国際会議

### 1. 気道クリアランスの推奨

NPPV を効果的に使用するためには、気道クリアランスが重要である<sup>19)</sup>。神経筋疾患の気道クリアランスに関する国際会議が、2017 年 3 月オランダで行われた。

その内容が、神経筋疾患の医学専門誌と呼吸器の医学専門誌に同時に別々の総説として発表された<sup>20, 21)</sup>。そこでは、気道の中核側の痰や異物の喀出（咳機能）と、気道の末梢側の痰の移動の促進に分けて、以下のように推奨している。

気道の中核側のクリアランスの評価として、咳のピークフロー（cough peak flow : CPF）、最大強制深吸気量（maximum inspiration capacity : MIC）を定期的（年1回など）かつ必要時に評価する。CPFは12歳以上では、360～960L/分が正常値であるが、270L/分以下では、上気道炎時の痰の喀出や食物残渣を喀出できない。160L/分以下では、普段から唾液の喀出もできない。CPFとpeak cough flow (PCF)が同義語で混在しているが、PCFを提唱したBach教授は、2000年にCPFの方が文法的に正しいと指摘を受けた以降、CPFを使用している。

咳の強化のために、CPFが比較的高い患者に対しては、吸気補助として、1回換気補助（NPPV使用）、息ため、舌咽呼吸（glossopharyngeal breathing : GPB）を行う<sup>11, 12)</sup>。呼気補助としては、徒手による呼気時の胸腹部圧迫（manually assisted cough : MAC）を行う。CPFが低い患者（<160L/分）に対しては、MI-Eが推奨される。

一方、気道の末梢側の痰の移動を促す徒手による理学療法および機器は、急性期に必要に応じて使う可能性があるかもしれないという弱い推奨である。

## 2. 嘸下ガイドライン

DMDでは、食事中のNPPVで呼吸筋疲労を軽減し、ムセに対して咳介助を行い、誤嚥や窒息を回避し、経口摂取で栄養を維持するためのガイドラインも公表された<sup>22)</sup>。

また、アクティブ・バランス・シーティング（active balance seating : ABS）により、“頭頸部の良好なコントロールの状態”を作り出すことも、呼吸や嚥下にとって大事である<sup>23)</sup>。特に飲み込む際に行う、頷くような動作を楽に安定してできるようにする。頸部の伸展拘縮を予防することも重要である。

## VII. 小児神経筋疾患や重症心身障害児（者）の移行

### 1. 小児の在宅人工呼吸の原因疾患

小児の在宅人工呼吸において、NPPVが増加している<sup>2)</sup>。2011年のイタリアでも、NPPVが57.2%で、72.2%は小児施設でフォローされ、小児集中治療医か小児呼吸器科医が主治医であった<sup>24)</sup>。78.2%は神経疾患であった。在宅人工呼吸の小児が増加し、PICUのベッドの必要数が増加している。

カナダのトロント小児病院の20年間の在宅人工呼吸379例（平均開始年齢9.6歳、2.9～13.9歳）のうちNPPV（CPAP〈continuous positive airway pressure：持続気道陽圧〉除く）が313例（83%）であった<sup>25)</sup>。1991年2例であったNPPVは、2011年156例に増加していた。疾患は、神経筋34.8%、肺実質32.7%、中枢神経28.8%であった。気管切開が減少しNPPVが増えたことでリスクが3分の1に減少した。

また、同じトロント小児病院から、20年間の1歳未満の在宅人工呼吸51例では、25例（49%）がNPPV、26例（51%）が気管切開であった<sup>26)</sup>。疾患は、神経筋37.2%、肺実質31.4%、中枢神経31.4%であった。

本邦では統計がないが、欧米の小児の代表的な肺実質疾患である肺囊胞線維症はほとんどないため、わずかな気道疾患を除いて、神経筋疾患と中枢神経障害（中枢性肺胞低換気症候群を含む）が約50%ずつと推測される。近年、NICUやPICUを退院した在宅人工呼吸の子ども達が増加する中、神経筋疾患の子どもの在宅人工呼吸のノウハウを活用することが重要である<sup>9)</sup>。

### 2. 小児神経難病と成人との対比

成人神経難病においては、1974年に指定難病に認定されたALSを代表として、看護師、神経内科医、地域自治体などによるケアシステムが長年をかけて作り上げられてきた。特に、本邦の在宅人工呼吸は、1978年に川村佐和子先生がALS症例で開始され、難病看護師を中心に関連的に構築されてきた。

小児神経難病においては、2009年に認定された脊髄性筋萎縮症（spinal muscular atrophy : SMA）に引き続き、2015年にDMDなど種々の筋ジストロフィー、先天性ミオパチーが難病指定となり、近年、対象疾患が急増した。また、これらの病気は、2015年から、小

児慢性特定疾患にもなった。

小児神経難病においては、以前のように長期療養入院することは減り、大学病院、小児病院、療育センター、地域の基幹病院の外来・救急、急性期入院が増えている。レスパイトのベッドは、確保が困難である。

### 3. 成人移行を見すえたケア体制

小児がんにおいて、以前は不可能であった15歳を超えるようになったことに対し、思春期と若年成人(adolescent and young adult : AYA)世代のケアシステム拠点整備が開始された。本邦では、介護保険が40歳まで使えないことを考慮して、15歳から40歳としている。

18歳以上になると、小児ICUや小児加算を算定している病棟への入院はできなくなり、成人のICUや内科系のベッドへの入院を要する。移行には過程を要するため、青年になった神経難病患者が、しばしば行き場を失ってしまう場合がある<sup>27)</sup>。

米国でも、DMDとベッカー型筋ジストロフィーにおいて、15～19歳と20～24歳を比べると、20～24歳の救急受診や入院が著しく増加していた<sup>28)</sup>。また、近医では専門的な医療を実施できず、近年生命予後が改善してきた筋ジストロフィーの在宅ケアシステムは未だ不十分であることが指摘されている<sup>29)</sup>。

本邦でも、神経筋疾患の急性呼吸不全増悪や合併症に対する救急外来や緊急入院の体制を充実することが課題である<sup>30)</sup>。

### 4. 呼吸管理の方針決定

小児のALSとも称されるSMAの重症型であるI型の子どもに対して、医師によるケアに多様性があるとカナダから報告された<sup>31)</sup>。99人の医師(54人小児神経科医/45人小児呼吸器科医)からの回答をもとにしている。

医師によるQOLの評価は、以下の通りであった<sup>30)</sup>：気管切開の快適さが高いと思う=38%、NPPVの快適さが高いと思う=52%、子どもの生きている価値が高いと思う=60%、子どもの幸福度は高いと思う=54%。NPPV適応に賛同するのは、急性期=80%/慢性期=68%/予防的=58%。気管切開適応に賛同=28%(反対42%、不明30%)、NPPVが無効な場合は気管挿管に移行するに賛同=44%(反対31%、不明24%)、SMA I

型は致死的で気管挿管は死を少し遅らせるだけだと思う=46%(反対31%、不明23%)、急性期の気管挿管は抜管困難で気管切開に移行すると考える=55%(反対24%、不明21%)であった。

このように、これまで議論が重ねられてきたALS以外の疾患についても、専門医師間でも統一されていない見解のもとで、家族により意思決定がなされている実態を認識し、今後の対策を講じる必要がある。

## VII. おわりに

神経筋疾患に対して、専門性の高い適切な予防的な呼吸ケアを行うことにより、ケアの負担が軽減し、患者と家族のQOLが向上するとされる。日常生活介助や合併症を含めたケアで大変な家族に、これ以上効果が確認されていない呼吸ケアや専門的でない呼吸ケアで負担を増やすではない。本邦でも、総合医(在宅医)と人工呼吸管理の専門医の連携による在宅ケアモデルの育成が急がれる。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

## 参考文献

- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al : DMD care considerations working group : Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2 : respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol. 2018 ; 17 : 347-61.
- Bach JR : Noninvasive respiratory management of patients with neuromuscular disease. Ann Rehabil Med. 2017 ; 41 : 519-38.
- Amaddeo A, Frapin A, Fauroux B : Long-term non-invasive ventilation in children. Lancet Respir Med. 2016 ; 4 : 999-1008.
- Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, et al : American college of chest physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. Chest. 2007 ; 132 : 1977-86.
- McKim DA, Road J, Avendano M, et al : Home mechanical ventilation : a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. Can Respir J. 2011 ; 18 : 197-215.
- Amin R, MacLusky I, Zielinski D, et al : Pediatric home mechanical ventilation : A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline executive summary. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine. 2017 ; 1 : 7-36.
- Sterni LM, Collaco JM, Baker CD, et al : An official American Thoracic Society clinical practice guideline :

- pediatric chronic home invasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193: e16-35.
- 8) Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al : British Thoracic society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax.* 2012; 67: i1-40.
  - 9) Winfield NR, Barker NJ, Turner ER, et al : Non-pharmaceutical management of respiratory morbidity in children with severe global developmental delay. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 10: CD010382.
  - 10) 日本リハビリテーション医学会神経筋疾患・脊髄損傷の呼吸リハビリテーションガイドライン作成委員会：神経筋疾患・脊髄損傷の呼吸リハビリテーションガイドライン. 東京, 金原出版, 2014, pp24-71.
  - 11) 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会 : NPPV ガイドライン改訂第2版. 東京, 南江堂, 2015, pp136-42.
  - 12) Ricotti V, Muntoni F, Voit T : Challenges of clinical trial design for DMD. *Neuromuscul Disord.* 2015; 25: 932-5.
  - 13) Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, et al : Duchenne muscular dystrophy : survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscul Disord.* 2011; 21: 47-51.
  - 14) Dubowitz V : Unnatural natural history of Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015; 25: 936.
  - 15) Andrews JG, Soim A, Pandya S, et al : Respiratory care received by individuals with Duchenne muscular dystrophy from 2000 to 2011. *Respir Care.* 2016; 61: 1349-59.
  - 16) Aboussouan LS, Miyeles-Cabodevila E : Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease : Diagnostic and therapeutic challenges. *Chest.* 2017; 152: 880-92.
  - 17) Bach JR, Gonçalves MR, Hon A, et al : Changing trends in the management of end-stage neuromuscular respiratory muscle failure : Recommendations of an international consensus. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013; 92: 267-77.
  - 18) Bach JR, Gonçalves MR, Hamidani I, et al : Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest.* 2010; 137: 1033-9.
  - 19) Strickland SL, Rubin BK, Drescher GS, et al : AARC clinical practice guideline : Effectiveness of nonpharmacologic airway clearance therapies in hospitalized patients. *Respir Care.* 2013; 58: 2187-93.
  - 20) Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, et al : Airway clearance techniques in neuromuscular disorders : A state of the art review. *Respir Med.* 2018; 136: 98-110.
  - 21) Toussaint M, Chatwin M, Gonzales J, et al : the ENMC Respiratory Therapy Consortium : 228th ENMC International Workshop : Airway clearance techniques in neuromuscular disorders Naarden, The Netherlands, 3-5 March, 2017. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28: 289-98.
  - 22) Toussaint M, Davidson Z, Bouvoie V, et al : Dysphagia in Duchenne muscular dystrophy : practical recommendations to guide management. *Disabil Rehabil.* 2016; 38: 2052-62.
  - 23) 西村重男：人と車いすの科学－骨盤支持モデルの解説を中心にして。北海道作業療法。2013; 30: 8-20.
  - 24) Racca F, Bonati M, Del Sorbo L, et al : Invasive and non-invasive long-term mechanical ventilation in Italian children. *Minerva Anestesiol.* 2011; 77: 892-901.
  - 25) Amin R, Sayal P, Syed F, et al : Pediatric long-term home mechanical ventilation : Twenty years of follow-up from one Canadian center. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49: 816-24.
  - 26) Kherani T, Sayal A, Al-Saleh S, et al : A comparison of invasive and noninvasive ventilation in children less than 1 year of age : A long-term follow-up study. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51: 189-95.
  - 27) Schrans DGM, Abbott D, Peay HL, et al : Transition in Duchenne muscular dystrophy : An expert meeting report and description of transition needs in an emergent patient population. *Neuromusc Disord.* 2013; 23: 283-6.
  - 28) Mann JR, Royer JA, McDermott S, et al : Hospitalizations and emergency room visitors for adolescents and young adults with muscular dystrophy living in South Carolina. *Muscle Nerve.* 2015; 52: 714-21.
  - 29) Arias R, Andrews J, Pandya S, et al : Palliative care services in families of males with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2011; 44: 93-101.
  - 30) Windisch W, Geiseler J, Simon K, et al : German National Guideline for treating chronic respiratory failure with invasive and non-invasive ventilation : revised edition 2017-part 1. *Respiration.* 2018; 96: 66-97.
  - 31) Oskoui M, Ng P, Liben S, et al : Physician driven variation in the care of children with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatr Pulmonol.* 2017; 52: 662-8.