

대장암

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

홍 성 노

서구에서 흔한 암으로 알려졌던 대장암은 우리나라에서도 발병이 증가하여 2009년에는 인구 10만 명 당 남자에서는 60.6명, 여자에서는 40.0명이 발생하여 남녀에서 각각 두 번째와 세 번째로 흔히 발생하는 암종이 되었다[1]. 대장암은 80%이상이 샘종-암 경과(adenoma-carcinoma sequence)를 통해서 암으로 진행되기 때문에 전암성 병변인 샘종을 제거하는 것으로 많은 대장암을 예방 할 수 있다. 또한, 진행암이라고 하더라도 임파선의 전이가 없이 장의 한 부분에 국한된 대장암의 경우 5년 생존율이 90%에 이를 정도로 양호한 반면, 임파선에 전이가 있는 대장암의 5년 생존율은 약 69%로 감소하고, 원격 전이가 있을 경우에는 5년 생존율이 단지 12% 밖에 되지 않을 정도로 낮다[2]. 대장암의 진단 시점이 환자의 예후를 결정하기 때문에 선별검사를 통한 조기진단은 매우 중요하다. 이러한 대장암 예방과 조기진단을 위한 선별검사의 유용성은 National polyp study 등 여러 연구에서 대장암의 발생과 대장암 연관 사망을 감소시킬 수 있다는 결과를 통해 잘 뒷받침되고 있다[3].

대장암 선별검사는 무증상 평균 위험군에서 대장암의 전구 병변인 진행샘종을 발견하여 제거함으로써 대장암의 발생을 예방하고 임파선과 원격 전이가 일어나기 전에 대장암을 조기에 발견하기 위해 시행하는 검사를 일컫는다. 효과적인 대장암 선별검사를 위해서는 대장암의 예방과 조기진단이라는 효용성과 더불어 환자의 순응도, 의료 자원의 분배, 의료비, 검사 연관 합병증 발생 위험성등이 함께 고려되어야 한다. 최근 국내에서는 효과적인 대장암 선별과 대장폴립 진단 검사를 위해 대한소화기학회, 대한소화기내시경학회, 대한장연구학회, 대한영상의학학회 공동으로 가이드라인을 발표하였고, 실제 임상에서 유용하게 사용될 수 있겠다. 본고에서는 최근 발표된 국내 가이드라인을 중심으로 일차의료기관에서 대장암 선별검사에 대해 살펴 보고자 한다.

대장암 선별과 대장폴립 진단검사의 대상

대장암의 발생 위험은 개인마다 다르기 때문에 선별검사를 언제부터, 어떤 방법으로, 얼마나 자주 시행해야 하는지를 결정하기 위해선 다음의 같은 사항이 고려해야 한다. 첫째, 이전에 대장샘종이나 대장암이 있었는지, 둘째, 대장암의 가족력이 있는지, 셋째, 염증성 장질환과 같은 대장암이 발생할 가능성이 높은 질환을 앓고 있는지 등이다. 이 세가지 위험 요소를 통해 대장암 선별검사의 대상군이 결정되는데 대장샘종이나 대장암의 병력이 없고 일차직계 중에도 가족력이 없으며 대장암의 발생 위험을 높이는 동반질환이 없는 경우 대장암의 평균 위험군(average risk)으로 분류하고 선별검사의 대상이 된다[4]. 복통, 혈변, 체중감소, 배변습관의 변화, 철결핍성 빈혈 등과 같이 증상이 있는 경우에는 원인을 찾기 위한 진단검사로 선별검사보다 먼저 시행되어야 하며, 대장샘종과 대장암의 병력, 직계 가족에 대장암의 가족력, 염증성장질환 환자와 같이 대장암 발생 위험이 증가되는 환자에서 시행되는 검사는 선별 검사라고 하기 보다는 감시(surveillance)라는 용어가 더 적당하다[5].

대장암 선별과 대장샘종 진단검사의 시행시기

한국중앙암등록사업의 2007년 통계에 의하면 대장암의 연령군별 발생률은 인구 10만 명당 40-49세에서 28.8명, 50-59세에서 82.5명, 60-69세에서 174.5명, 70세 이상에서 245.7명으로 50세 이상에서 대장암의 발생은 급격히 증가한다[1]. 대장샘종의 경우에도 연령에 따라 50세 이하의 무증상 평균위험군에서 전체 샘종 및 진행샘종의 유병률이 14.3-22.6%, 1.1-1.6%인데 비하여 50세 이상에서는 29.8-40.5%, 2.5-3.7%로 더 높으며[6,7], 40-49세 연령군에 비교하여 50-59세 연령

군에서 진행샘종의 위험은 1.77배(95% CI, 1.03-3.04) 증가함이 보고되었다[8]. 따라서, 무증상 평균위험군에서 대장암 선별과 대장샘종 진단검사는 대장암과 진행샘종의 위험이 증가하는 50세부터 시작하는 것이 권고된다[4]. 단, 대장암과 연관될 수 있는 증상이나 징후가 있는 경우에는 반드시 연령에 상관없이 적절한 진단검사가 우선적으로 진행되어야 한다. 또한, 대장암 발생 위험이 증가된 경우에도 50세 이전부터 대장내시경검사를 받아야 한다. 최근 국내에서도 대장암과 대장샘종의 유병률의 증가로 대장암과 대장샘종의 가족력이 있는 경우가 증가하고 있다. 이 경우에 대해서는 국내 지침은 아직 없으나 서구의 지침을 참고하면 일차직계가족 2명 이상에서 대장암이 있거나 60세 이전에 대장암이나 대장샘종이 발생한 일차직계가족이 한 명 이상 있는 경우에는 40세 혹은 가장 어린 나이에 발병한 직계가족의 나이보다 10년 먼저 대장내시경검사를 받을 것을 권고되고 있으며, 60세 이후에 대장암이나 대장샘종이 발생한 일차직계가족이 한 명 이상 혹은 이차직계가족이 두 명 이상 있는 경우 40세부터 대장내시경검사를 받는 것이 권고된다[9].

대장암 선별과 대장샘종 진단검사의 방법

대변잠혈검사(fecal occult blood test)

대변잠혈검사는 대장 종양으로부터의 발생한 출혈을 대변 내에서 감지하는 검사법이다. 대변잠혈검사는 비교적 간단하고 저렴하여 대규모 집단에서 효과적으로 사용될 수 있다. 과거에는 주로 guaiac 검사법을 사용하였으나, 최근에는 민감도와 특이도를 높인 면역화학검사법(immunochemical fecal occult blood test)이 사용되고 있다. 대변잠혈검사가 대장암 사망률을 낮출 수 있는 지는 코호트 연구를 통해 증명되었다. 8-13년간 추적 관찰한 연구에서 guaiac 검사로 대장암 사망률이 15-30% 감소되었고[10-12], 18년간 진행된 코호트 연구에서도 guaiac 검사로 인해 대장내시경검사의 검사 빈도가 증가하여 대장암 전구병변인 샘종을 제거함으로써 대장암의 발생률이 20%까지 감소되었다[13]. 면역화학검사를 이용한 13년 간의 코호트 연구에서는 대상자가 42,150명으로 비교적 적었지만 대장암 사망률이 70% 감소되었음을 보고하기도 하였다[14]. 중요한 것은 이 연구들 모두 대변잠혈검사 양성인 경우 대장내시경검사를 실시했다는 전제조건을 가지고 있었다는 점이다. 즉, 대변잠혈검사 양성일 경우 대

장내시경검사가 뒤이어 시행되어 대장샘종과 대장암에 대한 조기 진단과 치료가 실시됨으로 대장암 사망률을 감소시킨 것이다.

하지만, 대변잠혈검사를 선별검사로 시행할 때는 몇 가지 고려해야 할 것이 있다. 먼저 대변잠혈검사의 민감도는 검사법에 따라 차이가 있다. Guaiac 검사는 대장암에 대한 진단 민감도가 12.9-79.4%로 다양하게 보고되고 있는 반면[4, 15-18], 대변 면역화학검사에 대한 메타분석은 대장암 진단의 통합민감도 73.0% (63.4-80.8%), 특이도 94.8% (94.6-95.1%)로 보고되어 guaiac 검사법보다 면역화학검사가 대장암 진단에 효과적인 것으로 보인다[4, 19, 20]. 따라서, 50세 이상의 평균위험군에서 대장암의 선별검사로 대변잠혈검사를 실시할 때는 기존의 guaiac 검사에 비해 면역화학검사를 우선적으로 시행하는 것이 좋다[4]. 하지만, 면역화학검사법도 대장 진행샘종에 진단 민감도는 대장내시경검사와 비교하였을 때 24% (21.6-27.5%) 밖에 되지 않을 정도로 매우 낮다[15, 18-20]. 따라서, 대변잠혈검사는 대장샘종의 진단검사법으로는 적합하지 않아 대장암의 예방 목적으로는 적합하지 않다. 또한, 대변잠혈검사는 검사 횟수에 따라 진단 민감도에 차이가 있다. 면역화학검사에 대한 3개의 관찰 연구를 메타 분석한 결과, 검사를 1회 시행한 경우에 비해 연속적으로 2회 반복한 경우 대장암과 진행샘종의 진단 정확도를 1.46배(95% CI 1.34-1.60) 높일 수 있는 것으로 나타났다[4, 20]. 따라서, 면역화학검사를 대장암 선별검사로 실시하는 경우 가능하면 2회 이상 실시하는 것이 바람직하다.

대장내시경검사(colonoscopy)

선별검사로 대장내시경검사는 전체 대장을 검사할 수 있고 검사를 통해 발견되는 폴립을 제거하여 대장암을 예방하고, 대장암에 대한 조직검사를 실시하여 확진할 수 있는 장점이 있다. 하지만, 장 정결이 필요하고, 검사 중 통증과 불편감이 수반되어 진정 유도가 필요하며, 천공과 출혈과 같은 합병증이 적지만 약 0.09%에서 발생할 수 있다[4].

미국에서 시행된 National Polyp Study에 따르면 선별대장내시경검사를 통해 폴립을 제거한 환자군은 참조인구에 비해 대장암 발생률이 76-90% 정도 감소되었고[21], 이들을 23년간 추적 관찰한 결과 대장암으로 인한 사망률을 53%가량 낮출 수 있었다[3]. 이 밖에도 여러 환자-대조군 연구와 코호트 연구에서 선별대장내시경검사와 폴립절제술이 대장암으

로 인한 사망률을 낮추는 것이 일관되게 보고 되고 있다 [22,23]. 또한 대변잠혈검사나 구불창자내시경검사와 같은 다른 선별검사가 양성인 경우 결국 대장내시경검사로 그 결과를 확인하고 폴립절제술 등을 통해 대장샘종과 대장암을 절제하기 때문에 대변잠혈검사, 이중조영바륨관장술, 구불창자내시경검사와 같은 다른 선별검사도 결국 대장내시경검사를 통해 대장암으로 인한 사망률을 낮추는 것이다[4]. 따라서, 대장암과 샘종의 위험이 증가하는 50세 이상의 평균위험군에서는 대장암 선별과 대장샘종 진단검사로 대장내시경검사를 우선적으로 고려해야 한다[4]. 특히 고위험군에서는 대장내시경을 이용한 검사가 적절하다.

하지만, 대장내시경검사는 대장정결 및 검사자의 능력에 따라 검사의 질이 좌우되므로 대장암 예방 및 진단 효과에 차이가 있다[24]. 대장내시경검사가 대장 폴립 진단의 ‘gold standard’로 인식되고 있지만, 메타분석에서 대장내시경검사의 폴립 간과율은 22% (95% CI: 19-26%) 정도로 보고되고 있으며, 1 cm 이상 샘종도 2.1% (95% CI: 0.3-7.3)는 간과 될 수 있다[25]. 따라서, 선별대장내시경검사서 대장폴립의 간과율을 낮추고 양질의 대장내시경검사를 시행하기 위해서는 대장내시경검사의 질을 향상시키는 것이 중요하며, 대장암 검진 질 지침에 따라 일정한 자격을 갖춘 대장내시경의사가 양호한 대장정결 상태에서 평균 관찰시간을 6분 이상을 유지하는 것이 중요하다[14,24]. 또한, 발견된 폴립은 완전 절제 되어 한다.

양질의 대장내시경검사가 실시된 경우에는 추적대장내시경검사는 시기는 기준 대장내시경검사 소견에 따라 다르다. 기준 대장내시경 검사에서 대장암이나 샘종이 발견되지 않았을 때 대장암과 진행샘종의 발생 위험은 5년 이상 낮게 유지된다는 연구 결과가 있어[26] 50세 이상 평균위험군에서 첫 선별대장내시경검사가 일정 수준 이상으로 이루어졌다면 대장암이나 대장샘종이 발견되지 않은 경우 5년 이후 추적 대장내시경검사가 권고된다[4,9]. 하지만, 폴립이 발견된 경우는 추적검사에서 진행신생물 발생 위험이 증가되는 고위험 소견, 즉 샘종의 개수가 3개 이상, 가장 큰 샘종의 크기가 10 mm 이상, 관용모 또는 용모샘종, 고도이형성을 동반한 샘종, 크기 10 mm 이상의 톱니모양폴립(serrated polyp) 등이 한 개 이상 존재하는 경우 폴립절제 후 3년에 존재하지 않는 경우 폴립절제 후 5년에 추적대장내시경 검사를 시행하는 것이 권고된다[4,9]. 단, 대장암 의심 증상이 발생하거나 추

적기간 내 중간암의 우려가 있다고 의사가 판단하는 경우 추적 기간 이전에 추적검사를 시행할 수 있다.

구불창자내시경검사(sigmoidoscopy)

내시경을 이용하여 직장과 구불창자를 검사하는 방법으로 대장내시경검사 비해 장정결 과정이 간단하고, 진정 내시경을 시행하지 않지 않아도 되는 장점이 있다. 현재까지 연구결과에 의하면 선별구불창자내시경검사를 통해 대장암의 발생률과 그로 인한 사망률을 감소시킬 수 있기에[27,28], 50세 이상의 평균위험군에서 대장암 및 대장샘종의 선별검사 방법 중 하나로 고려 될 수 있다.

구불창자내시경검사서 생검을 통해 샘종이 확인된 경우에는 크기에 관계없이 대장내시경검사를 실시하는 것이 바람직한데, 이는 원위부에 샘종이 있는 경우 근위부 진행 샘종 혹은 대장암과 같은 진행신생물이 함께 존재 할 가능성이 높기 때문이다[29]. 그러나 약 2-5% 정도의 환자는 원위부 샘종 없이도 근위부에 진행샘종 혹은 대장암이 있기 때문에 구불창자내시경검사 후 검사 양성소견이 있는 경우에만 대장내시경검사를 시행하는 것은 일부 환자에서 근위부 대장의 병변을 놓칠 가능성을 염두에 두어야 한다[30]. 선별 구불창자내시경검사는 효과적인 대장암 선별검사이지만, 근위부 대장암의 예방효과가 없고, 검사 소견이 양성인 경우 다시 대장내시경검사를 받아야 한다는 점, 내시경 의사와 피검자의 선호도가 낮은 점, 국내에서 상대적으로 저렴한 대장내시경검사 수가 등의 이유로 인해 국내에서는 일차적인 대장암 선별검사 및 대장폴립 진단검사로는 잘 사용되고 있지 않다[4].

이중조영바륨관장술(Double-contrast Barium Enema)

이중조영바륨관장술은 직장에 가는 관을 넣고 공기와 고밀도 바륨을 주입하여 대장 벽을 바륨으로 코팅하여 관찰하는 영상기법이다. 대부분의 연구에서 이중조영바륨관장술의 대장암 진단 민감도는 85-97%로 높게 보고되고 있지만[4,9], 최근의 한 연구결과에서는 대장암의 간과율이 22.4%로 높게 보고되기도 한다[31]. 이러한 차이는 이중조영바륨관장술의 결과가 질 관리나 인력 관리 등과 같은 여러 요소에 의해 좌우될 수 있음을 보여준다. 또한, 이중조영바륨관장술은 6 mm 이상의 대장샘종에 대한 진단율도 48-53%로 낮게 보고되기 때문에 전체 대장을 모두 검사한다고 해도 대장샘종

의 선별검사법으로는 적합하지 않다[32]. 이중조영바륨관장술은 1997년에 ACS에서 대규모 인구집단의 대장암집단선별검사법으로 채택된 이후[33], 여러 가이드라인에서 여전히 대장암 집단선별검사법 중 하나로 채택되고 있지만, 대장암의 발생률과 사망률을 낮춘다는 직접적인 증거가 없고, 대장샘종에 대한 낮은 진단률로 인해 선별검사로 사용하기 위해서는 엄격한 질관리가 요구되며, 이상 소견이 발견되면 대장내시경검사를 실시하여야 하기 때문에 국내에서는 일차적인 대장암 선별검사 및 대장폴립 진단검사로 잘 사용되고 있지 않다[4].

결 론

선별검사 시행 시기

평균위험군에서 대장암 선별과 대장샘종 진단검사는 50세부터 시작하는 것을 권고한다. 단, 대장암 증상이나 징후가 있거나 대장암의 발생 위험이 증가하는 경우 50세 이전에 시행 할 수 있다.

대변잠혈검사

- 50세 이상의 평균위험군에서 대변잠혈검사는 대장암으로 인한 사망률을 유의하게 감소시키므로 대규모 인구집단에서 대장암의 선별검사로 권고한다. 이는 검사 양성일 때 대장내시경검사가 수행되어야 함을 전제로 한다.
- 50세 이상의 평균위험군에서 대장암의 선별 검사로 기존의 guaiac 대변잠혈검사에 비해 대변 면역화학검사를 우선적으로 권고한다.

대장내시경검사

- 50세 이상 평균위험군에서 대장암 선별과 대장샘종 진단검사로 대장내시경검사를 우선적으로 권고한다.
- 50세 이상 평균위험군에서 첫 선별대장내시경검사가 일정 질 수준 이상으로 이루어졌다면 대장암이나 대장샘종이 발견되지 않은 경우 5년 이후 추적대장내시경검사를 권고한다. 단, 대장암 의심 증상이 새롭게 발생한 환자를 포함하여 추적기간 내 중간암의 우려가 있다고 의사가 판단하는 경우 5년 이내라도 추적검사를 시행할 수 있다.

REFERENCES

1. Jung KW, Park S, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009. *Cancer Res Treat* 2012;44:11-24.
2. Ries L, Melbert D, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute;2007.
3. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687-96.
4. Lee BI, Hong SP, Kim SE, et al. Korean guidelines for colorectal cancer screening and polyp detection. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:65-84.
5. Park DI. Colonoscopic Screening for Colorectal Neoplasia. *Korean J Gastrointest Endosc* 2005;33:339-345.
6. Choe JW, Chang HS, Yang SK, et al. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk Koreans: analysis in relation to age and sex. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1003-8.
7. Park HW, Byeon JS, Yang SK, et al. Colorectal Neoplasm in Asymptomatic Average-risk Koreans: The KASID Prospective Multicenter Colonoscopy Survey. *Gut Liver* 2009;3:35-40.
8. Hong SN, Kim JH, Choe WH, et al. Prevalence and risk of colorectal neoplasms in asymptomatic, average-risk screenees 40 to 49 years of age. *Gastrointest Endosc* 2010;72:480-9.
9. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-95.
10. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
11. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
12. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-7.
13. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
14. Lee KJ, Inoue M, Otani T. Colorectal cancer screening using fecal occult blood test and subsequent risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in Japan. *Cancer Detect Prev* 2007;31:3-11.
15. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1462-70.

16. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-9.
17. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, et al. *N Engl J Med* 2004;351:2704-14.
18. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006;107:2152-9.
19. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005;129:422-8.
20. Park DI, Ryu S, Kim YH, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2017-25.
21. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. the National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
22. Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA. Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1627-32.
23. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:770-5; quiz 711.
24. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1795-803.
25. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-50.
26. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008;359:1218-24.
27. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009;338:b1846.
28. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1624-33.
29. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169-74.
30. Lewis JD, Ng K, Hung KE, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163:413-20.
31. Toma J, Paszat LF, Gunraj N, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancer after barium enema and their risk factors: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3142-8.
32. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;342:1766-72.
33. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.