

<原 著> 第40回 日本赤十字社医学会総会 優秀演題

遠心ポンプを使用した小児補助循環

名古屋第二赤十字病院 臨床工学部

園田 誠 山田悌士 東 和美 江向光希子

杉浦裕之 大坪克浩 宗方 夕 新居優貴

倉地寛美 五藤輝彦 石川 清

Assisted circulation in pediatric case with centrifugal pump circuit

Makoto SONODA, Teiji YAMADA, Kazumi HIGASHI, Mikiko EMUKAI,
 Hiroyuki SUGIURA, Katsuhiro OTSUBO, Yu MUNEKATA, Yuki NII,
 Hiromi KURACHI, Teruhiko GOTOU, Kiyoshi ISHIKAWA

Department of Clinical Enginner, Nagoya Daini Red Cross Hospital

Key words: 遠心ポンプ, 小児, 補助循環

I. はじめに

循環補助や呼吸補助を目的に機械的補助循環法の一つとして ECMO (Extracorporeal membrane oxygenator) や PCPS (Percutaneous Cardiopulmonary Support) が広く臨床使用されている。ECMO は、1975年に Bartlett らによって初めての成功が報告¹⁾されて以来、新生児の胎便吸引症候群、先天性横隔膜ヘルニア等に対して呼吸補助目的に使用されている。PCPS は、膜型人工肺と遠心ポンプを用いて大腿動静脈経由で行う補助循環であり、1983年に Phillips らによって経皮的カニューレを用いた症例が報告されている²⁾。また、カニューレの挿入に関しては、経皮的に行う場合とカットダウン法にて行う場合があり、どちらでも良いとされている。

近年、成人症例では、緊急時の救命的手段や心臓手術の一時的バイパスとして、多数の施設で遠心ポンプシステムが使用されているが、新生児や小児症例では、低流量時の確実な流量制御の問題があり、少數の施設で施行されているだけである。以前、当院では脱血側のチャンバーの圧力によりローラーポンプを自動制御する

ポンプコントローラを使用したローラーポンプシステムを使用していたが、回路の組み立て及びプライミングの空気の除去に時間を要する問題や搬送することが不可能であった。今回、これらの問題点を改善するため遠心ポンプシステムを使用することにより、迅速に導入することができ、安全に管理できる、小児補助循環を経験したので報告する。

II. 対 象

2001年3月から2003年5月までに施行した16例である。年齢は、生後1日～3歳6ヶ月、体重は、2.1kg～14.2kgである。疾患は、大血管転移症+三尖弁閉鎖症が4例、心筋炎が3例、大血管転移症が2例、三尖弁閉鎖症が2例、ファロー四徴症、左心低形成症候群、総動脈管症、単心室症、胎便吸引症候群がそれぞれ1例である（表1）。

今回経験した16例では、補助循環導入目的や施行時の管理方法の違いにより手術時の一時的バイパス（V-Vバイパス）、V-Aバイパス、ECMO の3つに分類できると思われた。手術時の一時的バイパスとしては、グレン手術やセントラルシャント手術、TCPC 法時に施行し

表1 対象

(2001.3~2003.5)

| No. | 年齢 | 体重 | 疾患及び手術名 | 導入部所 |
|-----|--------|--------|------------------------|------|
| 1 | 1歳6カ月 | 10.5kg | 大血管転移症, 三尖弁閉鎖症(グレン手術) | 手術室 |
| 2 | 2歳6カ月 | 13.0kg | 大血管転移症, 三尖弁閉鎖症(グレン手術) | 手術室 |
| 3 | 2歳6カ月 | 13.0kg | 大血管転移症(フォンタン手術) | 手術室 |
| 4 | 2カ月 | 3.3kg | ファロー四徴症(セントラルシャント手術) | 手術室 |
| 5 | 8カ月 | 6.1kg | 大血管転移症(ラステリー手術) | ICU |
| 6 | 5カ月 | 7.4kg | 三尖弁閉鎖症ブロック術後(グレン手術) | 手術室 |
| 7 | 10カ月 | 6.7kg | 三尖弁閉鎖症(グレン手術) | 手術室 |
| 8 | 3歳6カ月 | 14.2kg | 大血管転移症, 三尖弁閉鎖症(TCPC手術) | 手術室 |
| 9 | 1歳2カ月 | 8.5kg | 大血管転移症, 三尖弁閉鎖症(グレン手術) | 手術室 |
| 10 | 9日 | 2.1kg | 左心低形成症候群(ノーウッド手術) | 手術室 |
| 11 | 2歳2カ月 | 7.0kg | 総動脈幹症(肺動脈形成, B-Tシャント術) | 手術室 |
| 12 | 1歳11カ月 | 12.0kg | 心筋炎 | ICU |
| 13 | 11カ月 | 5.1kg | 心筋炎 | ICU |
| 14 | 1日 | 3.8kg | 胎便吸引症候群 | NICU |
| 15 | 18日 | 2.9kg | 単心室(B-Tシャント手術) | ICU |
| 16 | 1歳11カ月 | 11.0kg | 心筋炎 | 手術室 |

た7例、V-Aバイパスとしては、人工心肺離脱困難3例、術後低心拍出量症候群1例、重症心筋炎による心原性ショック3例の合計7例、ECMOとしては、術後呼吸不全1例、胎便吸引症候群による重症呼吸不全1例の合計2例であり、導入場所は、手術室11例、集中治療室4例、新生児集中治療室が1例である。

III. 方 法

遠心ポンプシステムは、プレコネクトされており、すべてヘパリンコーティングされているテルモ社製小児用エマセブ名古屋第二赤十字病院仕様を使用した。回路構成は、遠心ポンプにSP-45、人工肺にSX-10R熱交換器付を使用し、送脱血回路に6mmチューブ、遠心ポンプと人工肺の接続に10mmチューブを使用した。血液サンプルポート付きシャント回路は、人工肺サンプリングポートとプライミングポートとは別の脱血側の側枝に接続している。フローセンサは、シャント回路の影響を受けず正確な血液流量を計測するために人工肺送血ポートから50mmの部分にある。これらすべての充填量は、約280mLである。送脱血カニューレに関しては、回路同様すべてヘパリンコーティ

ングされていることが望ましいが、手術時の一時的バイパスでの手術視野の確保や人工心肺離脱困難での手術時のカニューレを補助循環で使用した症例においてはノンコーティングカニューレを使用した。

ACT (activated clotting time) のコントロールは、手術手技に伴うヘパリン化を行う手術時の一時的バイパス症例を除いて、抗凝固剤としてフサン®(メシリ酸ナファモスタット)及びヘパリンにより150~200秒を目標に行い、両剤の使い分けに関しては、ヘパリン投与により頭蓋内出血、術創部、カニューレ挿入部からの出血が危惧される場合や血液透析、持続的血液濾過を行う場合にはフサン®を中心に投与し、ACTが目標値となるよう少量のヘパリンによりコントロールを行った。

駆動装置は、全例で流量が小数点以下2桁まで表示できるように改良したテルモ社製SP-101を使用した。

プライミング(表2)は、手術室で導入した症例については、人工心肺離脱困難の3例(症例3, 10, 11)と導入前にヘマトクリット値が減少していた症例7を除いた症例に、乳酸リンゲル液によるクリアプライミングとした。ICU

表2 プライミング

| No | 体重 | 適応 | 導入部所 | プライミング |
|----|--------|----------|------|-----------|
| 1 | 10.5kg | 一時的バイパス | 手術室 | クリアプライミング |
| 2 | 13.0kg | 一時的バイパス | 手術室 | クリアプライミング |
| 3 | 13.0kg | 人工心肺離脱困難 | 手術室 | 人工心肺血 |
| 4 | 3.3kg | 一時的バイパス | 手術室 | クリアプライミング |
| 5 | 6.1kg | 術後 LOS | ICU | クリアプライミング |
| 6 | 7.4kg | 一時的バイパス | 手術室 | クリアプライミング |
| 7 | 6.7kg | 一時的バイパス | 手術室 | MAP 血 |
| 8 | 14.2kg | 一時的バイパス | 手術室 | クリアプライミング |
| 9 | 8.5kg | 一時的バイパス | 手術室 | クリアプライミング |
| 10 | 2.1kg | 人工心肺離脱困難 | 手術室 | 人工心肺血 |
| 11 | 7.0kg | 人工心肺離脱困難 | 手術室 | 人工心肺血 |
| 12 | 12.0kg | 心原性ショック | ICU | クリアプライミング |
| 13 | 5.1kg | 心原性ショック | ICU | MAP 血 |
| 14 | 3.8kg | 重症呼吸不全 | NICU | MAP 血 |
| 15 | 2.9kg | 術後 LOS | ICU | MAP 血 |
| 16 | 11.0kg | 心原性ショック | 手術室 | クリアプライミング |

で導入した症例では、体重が12kgと比較的大きかった症例12と心臓マッサージを行いつつ緊急性を要した症例5についてはクリアプライミングとした。人工心肺離脱困難に対しては、あらかじめ人工心肺装置にMAP血2単位輸血し、温度、電解質の調整、サイトカインなど有害物質除去した血液を採血バックに採取しておき、乳酸リングル液と置換した。その他の症例では、体重が小さく高度血液希釈が予想されるため、クリアプライミング後にMAP血を置換しヘモコンセントレーションにより回路内充填血液の洗浄および補正を行った。

クリアプライミング方法は、プライミングポートに乳酸リングル液を接続し、チューブ柑子でプライミングポートとシャント回路接続側枝の間をクランプし送脱血回路を落差にて人工肺出口ポートまで充填し、フローセンサ出口部分をチューブ柑子にてクランプした後、はじめのクランプを開放しポンプヘッドを充填した。人工肺は、熱交換器が上部にあり空気が抜けづらいため、人工肺を逆さにして充填を行った。その後、クランプを外し、遠心ポンプを回転数1000から1200RPMで作動させ、すべての空気を人工肺微小孔より除去した。また、血液充填を行う方法(図1)は、ヘモコンセントレーション

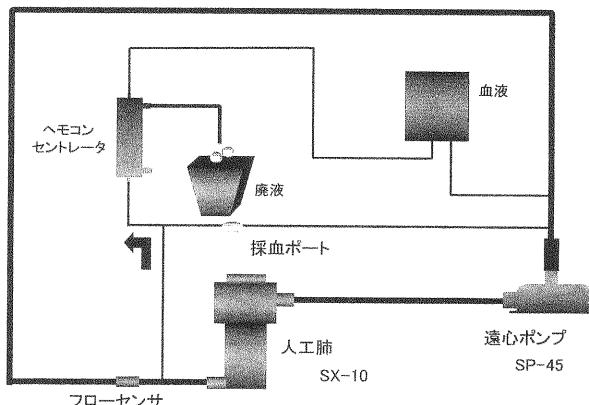


図1 血液による置換及び洗浄方法

回路の一方を人工肺サンプリングポートに接続しもう一方を開放のままにして遠心ポンプの圧力で充填およびリーンスを行い、その後開放していたポートをMAP血の2つある接続口の一方に接続し、もう一方にプライミングポートを接続して、除水しながらMAP血の充填を行い、すべての血液が充填された後、血液バックをサブラットBDに交換して血液を洗浄した。また、プライミング終了までの時間は、クリアプライミングで約6分、血液充填で約20分であった。

表3 手術時の一時的バイパス

| No. | 補助時間 | 回転数(RPM) | 流量(ml/kg/min) | 抗凝固剤 | ACT(sec) |
|-----|--------|-----------|---------------|------|----------|
| 1 | 49min | 1446~1742 | 50~57 | ヘパリン | 358 |
| 2 | 64min | 1902~2012 | 85~92 | ヘパリン | 200~306 |
| 4 | 28min | 834~887 | 95~123 | ヘパリン | 220 |
| 6 | 66min | 1400~1500 | 42~61 | ヘパリン | 320 |
| 7 | 46min | 1000~1100 | 36~39 | ヘパリン | 366~471 |
| 8 | 108min | 1200~1900 | 63~77 | ヘパリン | 400~471 |
| 9 | 130min | 1000~1100 | 82~129 | ヘパリン | 262~400 |

| No. | 送血部位 | 送血カニューレ | 脱血部位 | 脱血カニューレ | 回路交換 |
|-----|------|---------------|---------------|------------------|------|
| 1 | 右心房 | CBAS A8 Fr | 上大静脈 | Stockert 12 Fr | 0 |
| 2 | 右心房 | CBAS A10 Fr | 上大静脈 | CBAS V12 Fr | 0 |
| 4 | 右心房 | CBAS A8 Fr | 上大静脈 | CBAS V12 Fr | 0 |
| 6 | 右心房 | CBAS A8 Fr | 上大静脈 | Stockert 10 Fr | 0 |
| 7 | 右心房 | シンフレックス 12 Fr | 上大静脈 | シンフレックス 14 Fr | 0 |
| 8 | 右心房 | シンフレックス 14 Fr | 上大静脈, 下大静脈 | Stockert 14 Fr×2 | 0 |
| 9 | 右心房 | CBAS A12 Fr | 上大静脈, 左上大静脈遺残 | Stockert 12 Fr×2 | 0 |

IV. 結 果

手術時の一時的バイパス（表3）では、補助時間28~130分、流量36~129ml/kg/min、回転数834~2012RPMであった。ACTは、手術操作に対する全身ヘパリン化の影響で200~471秒と比較的延長していた。送脱血カニューレ部位は、グレン手術、セントラルシャント手術では上大静脈脱血、右心房送血を行い、症例8のTCPC法では、上大静脈および下大静脈で脱血を行い右心房送血とした。小児では、静脈の血管が柔らかく薄いため、過剰に脱血した場合カニューレが血管壁に密着し脱血量が確保できない可能性があり、上大静脈圧および下大静脈圧を2~4 mmHgになるよう、血液流量をコントロールした。また、送血側は、中心静脈圧を指標とし、5~15mmHgであった。人工肺へのガス流量は、FiO₂45~100%，V/Q比0.3~0.45で行えた。回路交換を行った症例はなく、離脱に関しても手術操作終了後すぐに補助循環を終了した。

V-Aバイパスの症例（表4）では、補助時間17時間56分~203時間15分、流量38~182ml/kg/min、回転数1000~2400RPMであった。ACTは、ヘパリン及びフサン®併用により

140~293秒であった。離脱は、7例中2例で離脱することができ、2例とも心筋炎の症例であった。補助循環離脱不可能であった症例の断念した原因については、心機能の回復が不良であり腎不全、肺機能低下、全身性浮腫など多臓器不全により補助循環を断念した。また、人工心肺離脱困難や術後LOSでは、出血により補助流量の維持に難済した。血液浄化に関しては、症例3, 5, 12, 13, 16で持続的血液濾過(CHF)を行った。小児のV-Aバイパスでは、開胸した状態でカニューレが挿入されていることが多く、感染対策および過剰陰圧による脱血管からのエアーの混入などに注意をしながら管理を行った。人工心肺離脱困難症例の症例3, 症例10, 症例15での人工心肺装置から補助循環装置への切り替え時間は、それぞれ1分23秒、1分44秒、1分12秒であった。回路交換は、5例で1回ずつ行い、カニューレを除いた遠心ポンプシステムをすべて交換する方法で行い、交換理由はすべて人工肺からの血漿リークが原因であり、交換までの人工肺使用時間は、最低23時間で平均65時間であった。また、回路交換に要した時間は、56秒から1分46秒であった。

ECMO症例（表5）では、ヨストラ社製の

表4 人工心肺離脱困難、心筋炎、術後 LOS での V-A バイパス

| No. | 補助時間 | 回転数(RPM) | 流量(ml/kg/min) | 抗凝固剤 | ACT(sec) |
|-----|------------|-----------|---------------|-----------------------------|----------|
| 3 | 114hr12min | 1825~2400 | 85~116 | ヘパリン20~30IU/hr | 158~218 |
| 5 | 71hr9min | 1314~1360 | 131~182 | ヘパリン140~180IU/hr | 155~180 |
| 10 | 17hr56min | 1000~1150 | 100~119 | フサン1.2~1.6mg/hr | 144~162 |
| 12 | 163hr35min | 1100~1300 | 38~57 | フサン10mg/hr, ヘパリン50~70IU/hr | 150~200 |
| 13 | 203hr15min | 1300~1700 | 59~89 | フサン15mg/hr, ヘパリン75~100IU/hr | 150~230 |
| 15 | 141hr55min | 1000~1400 | 89~159 | フサン15mg/hr, ヘパリン70~90IU/hr | 140~180 |
| 16 | 135hr25min | 1450~1650 | 82~112 | ヘパリン100~500IU/hr | 150~293 |

| No. | 送血部位 | 送血カニューレ | 脱血部位 | 脱血カニューレ | 回路交換 | 離脱 |
|-----|-------|-------------|-----------|-------------------------------|------|----|
| 3 | 上行大動脈 | CBAS A12 Fr | 上大静脈, 左心房 | Stockert 14 Fr, シンフレックス 18 Fr | 1 | 不可 |
| 5 | 上行大動脈 | CBAS A12 Fr | 右心房 | シンフレックス 22 Fr | 1 | 不可 |
| 10 | 上行大動脈 | CBAS A8 Fr | 右心房 | Stockert 14 Fr | 0 | 不可 |
| 12 | 上行大動脈 | CBAS A12 Fr | 右心房 | シンフレックス 18 Fr | 1 | 可 |
| 13 | 内頸動脈 | CBAS A8 Fr | 内頸靜脈 | CBAS V12 Fr | 1 | 可 |
| 15 | 上行大動脈 | CBAS V8 Fr | 右心房 | シンフレックス 18 Fr | 1 | 不可 |
| 16 | 上行大動脈 | CBAS A12 Fr | 右心房 | シンフレックス 24 Fr | 0 | 不可 |

表5 重症呼吸不全に対する ECMO

| No. | 補助時間 | 回転数(RPM) | 流量(ml/kg/min) | 抗凝固剤 | ACT(sec) |
|-----|------------|------------------------|---------------|-----------------------------------|----------|
| 11 | 19hr30min | 2000~2200 | 110~121 | フサン 8~10mg/hr | 130~170 |
| 14 | 378hr21min | 1800~2100 (V-A も含む) | 86~155 | フサン2.1~4.2mg/hr ヘパリン20~40IU/hr | 130~230 |

| No. | 送血部位 | 送血カニューレ | 脱血部位 | 脱血カニューレ | 回路交換 |
|-----|-------------------------|------------------------|----------------|----------------------------|------|
| 11 | 右心房 | Jostra 15 Fr | 右心房 | Jostra 15 Fr | 0 |
| 14 | 内頸靜脈 ↓ V-V から V-A | Jostra 12 Fr 内頸靜脈頭側 | 内頸靜脈 内頸靜脈頭側 | Jostra 12 Fr CBAS V8 Fr | 2 |
| | 内頸動脈 CBAS A8Fr | | | | |

ダブルルーメンカニューレを使用した。症例11では、術後呼吸不全に対して流量110~121ml/kg/minと良好な流量を得られた全身状態を維持することができたが、肺機能回復が得られないと断念した。症例14では、脱血をヨストラカニューレ脱血側と内頸静脈頭側に挿入したカニューレの2本とした。当初V-Vバイパスにて流量120~150ml/kg/minと良好な流量を得ることができたが、胎児循環依存の右左シャントによりアシドーシスを呈し、次第に尿量も減少したためV-Aバイパスに変更して378時間まで肺機能の回復を待っていたが、回復が得られないため断念した。また、浮腫および腎機能

の悪化に伴い持続的血液濾過透析(CHDF)を行った。回路交換は、2回行い2回目の回路交換の際には長期補助循環が予想されたため、人工肺を大日本インキ社製αキューブ2000を用いた回路を使用した。合併症に関しては、一度目の回路交換の際に遠心ポンプ軸シール部と人工肺熱交換器部に血栓を認めた。

V. 考 察

新生児、小児補助循環では、緊急症例に対し迅速に導入することができ、生体適合性が高く低流量時でも確実な制御ができることが重要である。緊急時迅速に補助循環を行うには、遠心

ポンプと人工肺が回路によりプレコネクトされおり、補助循環開始時の initial drop 軽減のためにも充填量をできる限り少なくする必要がある^{3)~4)}。今回作成のシステムは、オートプライミング機能があるが、人工肺の形状によりこの機能だけでは熱交換器内に空気が残存し、すべての充填ができないため、今後これらの機能が使用できるようなシステムに改良することにより緊急症例での更なる迅速化が可能であると考えられる。

ヘパリンコーティング回路は、血漿蛋白質の回路表面吸着を阻害することにより、ノンコーティング回路に比べ生体適合性が向上しており、凝固線溶系、補体系、白血球、サイトカイン系の亢進あるいは活性化を軽減するといわれている⁵⁾⁶⁾。内分泌攪乱物質であり、発癌性や精巣毒性があるとされるポリ塩化ビニル製回路の可塑剤として使用されているフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) の溶出を低減することができる⁷⁾。ヘパリンコーティングの抗血栓性によりヘパリンやフサン[®]などの抗凝固剤の使用量を削減することができるようになり⁸⁾、ノンコーティング回路で180～230秒程度にコントロールしていた ACT を150～180秒程度でコントロールすることが可能であるが、今回も症例14で血栓形成を認めたことから低い ACT のコントロールには問題がある。しかし、開心術後症例で出血のコントロールができない場合には、出血量が減少するまで低用量の抗凝固剤にてコントロールするしかないと考える。

遠心ポンプを使用した小児補助循環では低流量時の安定した確実な流量制御が重要である。遠心ポンプの特性として回転数が低く低流量時には、後負荷の変動により流量が変化しやすい。流量を安定させるには、遠心ポンプの回転数を上げポンプの揚程を高める必要がある。それらの方法として補助循環回路の送血側から脱血側にシャント回路を設ける方法と送血側を単純に閉塞させる方法がある⁹⁾。シャント回路は、人工肺への流入血液量が増加し人工肺での不均衡な流れを是正し安定したガス交換能を維持することが可能であり、脱血不良時の過剰陰

圧による溶血および空気発生を軽減できると考えられた。また、単純閉塞させる方法は、簡便に行なうことが可能であるが閉塞部分での乱流による溶血が増加する。今回シャント回路のみではコントロールできなかった症例14でチューブ栓子による閉塞を行ったが補助循環開始 6 時間後から溶血が認められた。

補助循環システム交換理由はすべて人工肺からの血漿の漏出であった。今回使用した人工肺は、多孔性ポリプロピレン中空糸でできており早期に血漿漏出や中空糸内の結露によりガス交換性能が低下する恐れがある。今回、補助循環開始23時間後に血漿漏出を認め交換した症例もあり今後、長期補助循環が想定される場合にはあらかじめ血漿リークが比較的少ない特殊ポリオレフィン膜やシリコンコーティング膜を考慮すべきであり、結露に関しては吹送ガスを加温する必要があると考える。

小児補助循環中の管理として、体温維持は重要な項目であり熱交換器付き人工肺を用いることにより長時間補助循環症例や手術症例での体温管理をすることが可能である。また、長期補助循環を行う場合、遠心ポンプや人工肺を Y 字回路によって循環を停止することなく、交換できるように工夫した回路も考慮するべきである¹⁰⁾。

新生児症例では、体循環血液量と補助循環プライミング量がほとんど同一であり高度血液希釈による循環変動が大きいため、更なる小型化が必要であると考える。

VI. 結語

遠心ポンプシステムを使用した16例の小児補助循環を経験した。今回使用したシステムは、プレコネクト回路であるため、短時間にセットアップが完了し、救命的使用も可能であった。また、低流量時でも工夫をすることにより安定した流量を維持することができたが、ポンプ回転数の上昇による溶血の問題が示唆された。新生児、低体重児では、回路交換による循環変動が大きく長期間使用可能なシステムのさらなる改良が必要である。

参考文献

- 1) Bartlett RH, Gazzaniga AB, et al: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) Cardiopulmonary support in infancy. *Trans A.S.A.I.O.* 22: 80-93, 1976.
- 2) Phillips SJ, Ballantine B, et al: Percutaneous initiation of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 36: 223-225, 1983.
- 3) 古川博史, 西田 博, 他: 緊急補助循環に対するCAPIOX EBS (EMERSAVE) の使用経験. *人工臓器* 29(2): 328-331, 2000.
- 4) 松田 晉 監修: 経皮的心肺補助法—PCPS の基礎から臨床まで—. 秀潤社, 1998, pp 27-34.
- 5) Kawahito K, Ino T, et al: Heparin coated percutaneous cardiopulmonary support for the treatment of circulatory collapse after cardiac surgery. *ASAIO J* 40: 972-976, 1994.
- 6) Bjertnaes L, Vaage J, et al: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as lung or heart assist. *Acta Anaesthesiol Scand* 40: 293-301, 1996.
- 7) 柿原未和, 石川隆志, 他: 体外循環用軟質シリコン化ビニルチューブからの可塑剤溶出の基礎検討. *体外循環技術* 31(2): 139-142, 2004.
- 8) 村田聖一郎, 井野隆史, 他: 新しいヘパリン化経皮的心肺補助システムの開発と長期補助循環の可能性. *人工臓器* 25: 566-570, 1996.
- 9) 赤松伸郎, 佐谷 誠, 他: 遠心ポンプを用いた小児 ECMO 回路の試作—その制御とシャント回路の意味. *体外循環技術* 23: 87-92, 1996.
- 10) 後藤 瓦, 笹子佳門, 他: ポンプ・人工肺交換時循環停止を伴わない ECMO 回路の試作. *人工臓器* 23: 918-920, 1994.