

6) 第XII因子欠乏症の2症例

山梨医科大学輸血部 栗原 淳
 山梨医科大学第二内科 小林 勲・浜岡 里美
 小沢 秀行・中島 淳子
 田村 康二

Two Cases with Congenital Factor XII Deficiency

Atushi KURIHARA

Department of Transfusion Medicine, Yamanashi Medical Collage

Isao KOBAYASHI, Satomi HAMAOKA, Hideyuki OZAWA,
 Atuko NAKAJIMA and Kohji TAMURA

*Second Department of Internal Medicine,
 Yamanashi Medical Collage*

Two cases with congenital F. XII deficiency from two families were reported. A 64-years-old female (case 1) were found to have a markedly prolonged clotting time and aPTT in preoperative coagulation tests. The F. XII clotting activity was 9.2% and F. XII antigen was 2.5% (cross-reacting material negative). This case was thought about heterozygote. And in this case DDAVP was infused 10 μ g/body. The levels of F. VIII was increased and aPTT was reduced markedly after infusion. And F. XII activity was slightly increased. A 49-years-old female (case 2) were found by nasal bleeding and to have markedly prolonged clotting time and aPTT. And the F. XII activity was less than 1%. We also reviewed 23 families of Hageman factor deficiency previously described in Japan.

Key words: F. XII deficiency, DDAVP

はじめに

先天性第XII因子欠乏症は、1955年 Rattnoff ら¹⁾によって報告された常染色体劣性遺伝疾患であり、本疾患は第一症例の名をとり Hageman 因子欠乏症とも呼ばれる。また凝固時間の延長を認めるが通常出血症状を呈

しないため、Hageman 素質とも呼ばれる稀な疾患である。また第一症例である Mr. Hageman が肺梗塞症で死亡して²⁾ように、血栓症の合併が認められる特異な凝固因子欠乏症である。

本邦では1965年柴田ら³⁾の報告以後1989年までに、23家系、軽症の家族内症例を含め48人の報告がみられ

Reprint requests to: Atushi KURIHARA,
 Department of Transfusion Medicine,
 Yamanashi Medical Collage,

表1 検査結果(症例1)

1. 末梢血液検査	4. 凝固学的検査
WBC 4500/ μ l	出血時間 2分30秒
RBC 4.84×10^6 / μ l	凝固時間 25分30秒
Hb 14.8 g/dl	PT 13.5秒
Ht 44.1 %	aPTT 99.3秒
Plat 140×10^3 / μ l	シリコン PTT 420秒
	(正常対照 100秒)
2. 生化学検査	Ca 再加時間 202.4秒
TP 7.8 g/dl	(正常対照 100秒)
alb. 58.2 %	Fibrinogen 169 mg/dl
α_1 -gl. 2.2 %	Prothrombin 70%
α_2 -gl. 9.1 %	第V因子 85%
β -gl. 21.2 %	第VII因子 72%
T. Bili 0.9 mg/dl	第VIII因子 80%
D. Bili 0.3 mg/dl	第IX因子 127%
GOT 37 mlU	第X因子 78%
GPT 29 mlU	第XI因子 104%
ALP 167 mlU	第XII因子 9.2%
LDH 579 mlU	(第XII因子抗原量 2.5%)
γ -GTP 20 mlU	キニノーゲン 88%
T. Chol 125 mg/dl	プレカリクレイン 70%
BUN 12 mg/dl	
Crt. 0.4 mg/dl	ユーグロブリン溶解時間
	患者 正常
3. 血清学的検査	カオリン (-) 36分 210分
CRP (-)	カオリン (+) 37分 36分
ASL (-)	
RA (-)	補正試験 (aPTT)
Wa-R (-)	患者血漿 0.5ml+
HBsAg (-)	正常血漿 0.5ml 49.0秒
	第V因子欠乏血漿 0.5ml 56.8秒
	第VIII因子欠乏血漿 0.5ml 49.7秒
	第IX因子欠乏血漿 0.5ml 59.8秒
	第XII因子欠乏血漿 0.5ml 87.6秒

る⁴⁾-23).

第XII因子は、接触因子として内因性凝固活性化の起点となる他に、線溶系、キニン系さらに補体系の活性化にも重要な役割を果たしており²⁴⁾、1-deamino-8-D-arginine-Vasopressin (DDAVP) の投与で第XII因子活性の上昇を認める報告がある²⁵⁾-27).

我々は、Hageman 因子欠乏症の1例を報告した¹⁶⁾が、最近第2例目を経験した。また第1例目に対して

DDAVP の投与を試み第XII因子の変化を検討した。さらに過去23家系症例の文献的考察を行ったので報告する。

症例1

患者: 64歳, 女性, 主婦。

主訴: 胆石症の術前スクリーニングにて凝固異常を指摘される。

既往歴: 29歳, 絨毛上皮腫にて子宮摘出。49歳, 胃切除(輸血施行)。62歳, 高血圧症を指摘される。異常出血の

既往は認めない。

家族歴：特記すべきことなし。血族結婚，出血傾向を認めない。

現病歴：1983年9月，近医にて胆石症を指摘され，高血圧症，胆石症の精査加療のため当院受診。自覚症状は特に認めない。胆石症の術前スクリーニング検査にて，aPTTの延長を認め当科紹介となる。

現症：体格中等度，栄養中等。血圧160/80 mmHg，脈拍76/分，整。皮膚に出血斑を認めず，貧血，黄疸を認めない。心肺に異常を認めず，肝脾腎を触知しない。腹部に手術瘢痕を認める。浮腫を認めず，神経学的に異常を認めない。

検査所見（表1）：末梢血検査に異常を認めず，生化学検査にてGOT，LDHの軽度の上昇を認めたが，その他には特に異常を認めない。

血液凝固学的検査では，出血時間，プロトロンビン時間は正常であったが凝固時間が25分30秒，aPTT 99.3秒と延長を認め，シリコン PTT，Ca 再加時間も延長

を認めた。補正試験では患者血漿と第Ⅶ因子欠乏血漿との組合せで aPTT の短縮を認めなかった。血液凝固因子活性の測定では，第Ⅶ因子活性が9.2%と低下を示し，抗原量も2.5%と低下を認めた。他の因子活性には異常を認めなかった。HAM 試験（図1）では，凝固因子欠乏の所見を示し，トロンボプラスチン形成試験（TGT）（図2）では，患者吸着血漿と患者血清の組合せのみ異常を示した。また，セライトによる接触活性化試験（図3）では，患者血漿で接触による活性化が認められず，希釈による変動も認められなかった。線溶系に関するユーグロブリン溶解時間，カオリン活性化ユーグロブリン溶解時間を測定したが，正常者ではカオリン添加にて著明

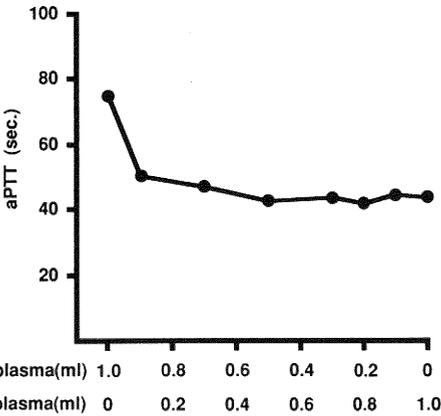


図1 HAM 試験

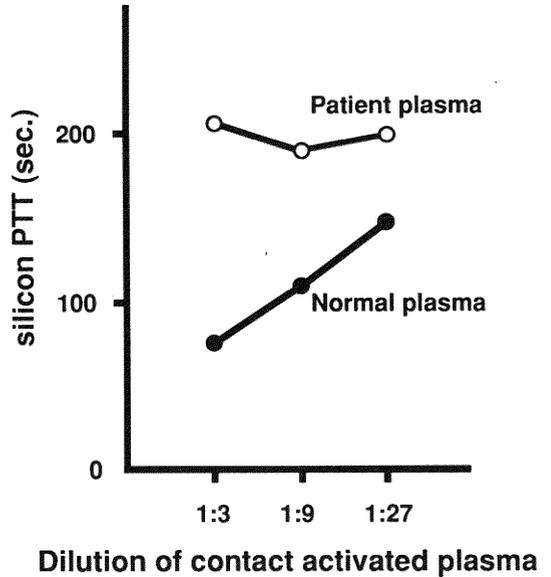


図3 接触活性化試験（セライト）

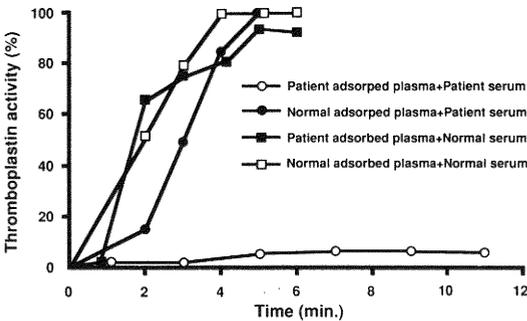


図2 トロンボプラスチン形成試験（TGT）

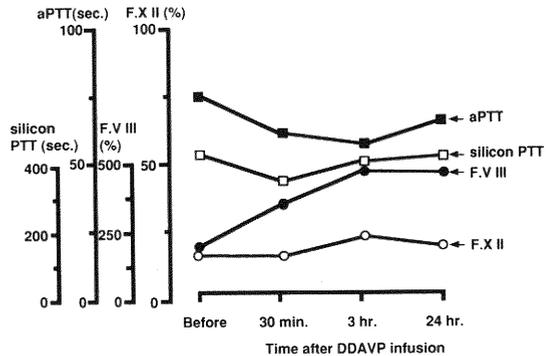


図4 DDAVP 投与による各因子の変化

に溶解時間が短縮したのに対し、患者では両者とも著明に短縮を示し差が認められなかった。

DDAVP 投与による各因子の変化 (図 4): 本症例に対し DDAVP 10 $\mu\text{g}/\text{body}$ を投与し、投与前、投与後30分、3時間、24時間にて経時的に採血を行い、第Ⅷ因子、第Ⅷ因子活性、aPTT、シリコン PTT を測定した。投与後3時間をピークに第Ⅷ因子活性の著明な上昇と、第Ⅷ因子活性の軽度の上昇を認めた。また投与後30分～3時間で aPTT、シリコン PTT の短縮を認めた。

症例2

患者: 49歳, 女性, 主婦。

主訴: 鼻出血。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。血族結婚, 出血傾向を認めない。

現病歴: 1988年11月, 鼻出血を認め近医受診。止血スクリーニングにて内因性凝固障害が疑われ, 当科受診となる。

現症: 貧血, 黄疸, 出血傾向を認めず, 胸腹部に異常を認めない。神経学的に異常を認めない。小児期より特に出血傾向は認めていない。

検査所見 (表 2): 末梢血, 生化学検査に異常なく, 出血時間, プロトロンビン時間は異常ないが, 凝固時間22

分, aPTT 201秒と著明な延長を認めた。凝固因子活性の測定では, 第Ⅷ因子活性が1%以下と著明な低下を示し, 他の内因系凝固因子活性は正常であった。家族の検索では, 測定し得た子供2名では第Ⅷ因子は正常であった。

考 案

凝固第Ⅷ因子は, 第Ⅸ因子, Fletcher 因子, Fitzgerald 因子と共に接触因子群と呼ばれる。活性化第Ⅷ因子は第Ⅸ因子を活性化して, 高分子キニノーゲンと共に第Ⅸ因子を活性化し内因性凝固反応を開始し, プレカリクレインをカリクレインに活性化する。また内因性線溶系にも接触因子の活性化が関連し, さらに補体系にも関与している²⁴⁾。

先天性第Ⅷ因子欠乏症は常染色体劣性遺伝を示し, 凝固時間の延長を認めるが通常は出血症状を呈さず, 凝固スクリーニング検査にて発見されることの多い特異で稀な疾患である。

症例1は, 出血症状を認めず, 術前検査で発見されており, HAM 試験でインヒビターの存在が認められず, TGT, 補正試験, 接触活性化試験でも第Ⅷ因子欠乏の所見を示した。さらに第Ⅷ因子の活性と抗原量の低下を認め Cross Racting Material negative 例と考えられる。両親は死亡しているため検索できなかったが, 検索し得た家族の検査では第Ⅷ因子の低下は認められず, Heterozygote の症例と考えられた。

症例2は, 鼻出血を契機に発見されているが, 既往には特に出血傾向を認めていない。家族検査は十分ではないが, 因子活性は1%以下と著明に低下しており, Homozygote の症例と考えられる。

欧米では Rattnoff の報告以来150例以上の報告¹⁹⁾²⁸⁾がみられるが, 1989年までの本邦における報告例と本症例をまとめ表3に示した。症例は24家系認められ, 発端者の性別は, 男8例, 女16例であり, 血族結婚が8家系に認められた。このうち第Ⅷ因子活性が1%以下で, 家族検索からも Homozygot と考えられる症例は20家系23例認められ, 軽症の家族内症例も含めると49例の欠乏あるいは低下例が認められた。出血傾向を認めた症例は4例で他の例が術前スクリーニング検査にて発見されている。また前胸部痛, 脳血管障害, 脳梗塞症, 多発性血栓症と血栓傾向を示唆する症例が4例認められた。また線溶系の検索がなされた症例では, 線溶活性低下例が6例, 亢進例が2例認められ, 出血時間の延長を認める特異な症例が1例認められた。このように第Ⅷ因子欠乏

表 2 検査結果 (症例2)

1. 生化学検査		2. 末梢血液検査	
TP	7.1 g/dl	WBC	5000/ μl
alb	66.1 %	RBC	$4.15 \times 10^6 / \mu\text{l}$
$\alpha_1\text{-gl.}$	2.4 %	Hb	12.6 g/dl
$\alpha_2\text{-gl.}$	7.4 %	Ht	40.1 %
$\beta\text{-gl.}$	7.9 %	Plat	$171 \times 10^3 / \mu\text{l}$
$\gamma\text{-gl.}$	16.2 %		
T. Bili	0.6 mg/dl	3. 凝固学的検査	
D. Bili	0.1 mg/dl	出血時間	2分
GOT	13 U/l	凝固時間	22分
GPT	8 U/l	PT	14.0秒
ALP	36 U/l		160.6%
$\gamma\text{-GTP}$	8 U/l	aPTT	201.0秒
T. Chol	165 mg/dl	Fibrinogen	232mg/dl
BUN	9 mg/dl	第Ⅷ因子	82%
Crt.	0.5 mg/dl	第Ⅸ因子	104%
		第Ⅹ因子	88%
		第Ⅺ因子	120%
		第Ⅻ因子	< 1%

症は、出血傾向を主訴として発見されるケースは稀でありスクリーニング検査にて凝固時間、aPTTの延長を認め気が付かれることが多い。生体内で出血傾向を示さない理由として第Ⅻ因子を介さない他の pathway の存

在、あるいはごく少量の因子が局所に効率よく集中するためなどが想定されているが²⁰⁾、詳細は不明である。また血栓傾向を認める症例が4例認められ、線溶系の活性低下が原因となっている可能性が考えられるが、報告

表3 本邦における第Ⅻ因子欠乏症家系の報告例

家系数	報告者年代	年齢性別	出血症状	発見の端緒	合併症	F.Ⅻ活性(%)	他の異常検査所見	血族結婚	家族内症例
1	柴田ら ³⁾ 1965	49 女性	(-)	術前スクリーニング	歯根嚢胞	< 1		不明	
2	三輪ら ⁴⁾ 1968	5 女性	(-)	術前スクリーニング	扁桃腺摘出術	< 1		(+)	母方祖父19% 父, 父方祖父低下
3	岡ら ⁵⁾ 1969	22 男性	鼻出血	出血性素因検査	肺動脈弁狭窄症 心室中隔欠損症	3.2	凝固時間正常	不明	母20% 弟20%
4	村山ら ⁶⁾ 1976	34 男性	(-)	術前スクリーニング	前胸部痛	0.5		(-)	姉, 妹 凝固時間延長
5	神谷ら ⁷⁾ 1976	38 女性	(-)	術前スクリーニング	口蓋腫瘍	< 1	内因性線溶活性化障害	(+)	母15%姉22% 弟14%
6	間宮ら ⁸⁾ 1976	17 女性	歯肉出血 鼻出血	出血性素因検査	抜歯	16	出血時間延長	(+)	母25% 弟17%
7	山下ら ⁹⁾ 1976	28 男性	(-)	止血スクリーニング	脳血管障害 失神発作	< 1	内因性線溶活性化障害	不明	弟因子欠乏症
8	下村ら ¹⁰⁾ 1978	17 女性	性器出血	出血性素因検査	切迫流産 性器出血	0.46		(-)	
9	白川ら ¹¹⁾ 1979	26 女性	(-)	術前スクリーニング	痔核, 脱肛	< 0.1		(+)	父20.5%
10	兵頭ら ¹²⁾ 1979	55 女性	(-)	術前スクリーニング	僧帽弁狭窄症	< 1		(-)	2児×Ⅱ因子活性低下
11	巽ら ¹³⁾ 1981	55 男性	(-)	術前スクリーニング	腎膿瘍	< 1	線溶活性亢進	(-)	
12	筒井ら ¹⁴⁾ 1982	14 女性	(-)	止血スクリーニング	消化管出血	0.8	内因性線溶活性化障害	不明	
13	鈴木ら ¹⁵⁾ 1983	49 女性	(-)	術前スクリーニング	子宮筋腫	< 1	内因性線溶活性化障害	(+)	妹< 1%
14	症例1 ¹⁶⁾ 1984	64 女性	(-)	術前スクリーニング	胆石症	9.2	線溶活性亢進	(-)	
15	水野ら ¹⁷⁾ 1985	47 男性	(-)	術前スクリーニング	虫垂炎	1.6	内因性線溶活性化障害	(-)	妹0.9%, 両親弟, 3児軽度低下
16	伊藤ら ¹⁸⁾ 1986	27 女性	(-)	術前スクリーニング	先天性膈欠損症	17	Protein C 46%	(-)	母55%
17	佐野ら ¹⁹⁾ 1986	38 女性	(-)	止血スクリーニング	血尿	< 0.01 U/ml		(+)	母, 兄弟, 2児軽度低下
18	佐野ら ¹⁹⁾ 1986	62 女性	(-)	術前スクリーニング	大腸癌	< 0.01 U/ml		(+)	弟, 2児軽度低下
19	佐野ら ¹⁹⁾ 1986	42 男性	(-)	術前スクリーニング	虫垂炎	< 0.01 U/ml		不明	
20	小林ら ²⁰⁾ 1986	72 女性	(-)	術前スクリーニング	胆石症	< 1	内因性線溶活性化障害	不明	息子15.9%
21	立花ら ²¹⁾ 1988	63 男性	(-)	術前スクリーニング	脳梗塞症	< 3		(-)	
22	藤原ら ²²⁾ 1988	46 女性	(-)	術前スクリーニング	子宮筋腫	< 1		(+)	父36% 35%母
23	遠藤ら ²³⁾ 1989	67 男性	(-)	止血スクリーニング	血栓傾向	20		不明	母55%
24	症例2 1989	49 女性	鼻出血	止血スクリーニング	鼻炎	< 1			

例では必ずしも線溶活性低下を示しておらず、凝固活性、inhibitor の存在などが複雑に作用していると考えられる³⁰⁾³¹⁾。DDAVP が人の第Ⅷ因子活性を上昇させることから血友病A、Von Willebrand 病の止血管理への臨床応用が行われているが³²⁾、第Ⅷ因子活性、plasminogen activator の上昇と第Ⅷ因子活性の関連が検討されている。そこで症例1に対し DDAVP 10 μg/body を投与したところ、第Ⅷ因子活性の著明な上昇と、第Ⅷ因子活性の軽度の上昇を認めた。また aPTT、シリコン PTT の短縮を認めた。しかし第Ⅷ因子の変化は軽度であり、第Ⅷ因子活性、aPTT の変化との関連は明らかではなかった。その後の健康人における検討でも第Ⅷ因子活性、抗原量の変化は軽度であり、plasminogen activator の影響による可能性が考えられた³³⁾。

ま と め

- 1) 先天性第Ⅷ因子欠乏症の2例につき検討した。
- 2) 1例に DDAVP を投与したところ、第Ⅷ因子活性、aPTT の著明な変化と、第Ⅷ因子活性の軽度の上昇を認めた。
- 3) 本邦における第Ⅷ因子欠乏症報告例につきまとめた。

参 考 文 献

- 1) Ratnoff, O.D. and Colopy, J.E.: A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. *J. Clin Invest.*, **34**: 602~613, 1955.
- 2) Ratnoff, O.D., Busse, Jr. R.J. and Sheon, R.P.: The demise of Jhon Hageman. *New Engl. J. Med.*, **279**: 760~761, 1963.
- 3) 柴田義純, 井出 望, 池田洋一, 板倉利達, 松崎舜之, 高野尚之, 藤野 旭, 大島一洋, 今川 仁, 小浜貴良, 山中学, 三好和夫: Hageman factor 欠乏症の1例。本邦における第1例。日血会誌, **28**: 555~556, 1965.
- 4) Miwa, S., Asai, I., Tsukada, T., Shimizu, M., Teramura, K. and Sunaga, Y.: Hageman factor deficiency. *Acta Haemat.*, **39**: 36~41, 1968.
- 5) 岡 武, 井出 望, 池田洋一, 柴田義純, 三好和夫: Hageman 因子欠乏症1家系3症例。日血会誌, **32**: 838, 1969.
- 6) 村山信行, 稲垣 彬, 米田道正: 第Ⅷ因子欠乏症の1例。日血会誌, **39**: 490, 1976.
- 7) 神谷 忠, 高松純樹, 森島泰雄, 緒方完治, 石黒順造, 鯉江捷夫, 浅井紀一, 吉川 敏: 先天性第Ⅷ因子欠乏症の1家系4症例。臨床血液, **18**: 474, 1976.
- 8) 間宮茂夫, 遠藤安行, 高橋恵子, 吉田廣作, 柴田昭: 先天性第Ⅷ因子欠乏症の1例。臨床血液, **18**: 475, 1976.
- 9) 山下 一, 寺田由紀夫, 友野尚美, 星崎東明, 高宮脩, 川原浩二, 吉岡慶一郎: 先天性第Ⅷ因子欠乏症の1例。臨床血液, **18**: 476, 1976.
- 10) 下村和子, 谷中 誠, 山本 勉: 第Ⅷ因子欠乏症の1例。臨床血液, **19**: 1022, 1978.
- 11) 白川 充: 第Ⅷ因子欠乏症 (Hageman trait) の1例。臨床病理, **28**: 49, 1980.
- 12) 兵頭美年子, 刈谷幹雄, 加茂久樹, 大野穂一, 山下一, 高宮 脩, 吉岡慶一郎: 先天性第Ⅷ因子欠乏の一家系3症例について。臨床血液, **21**: 205, 1979.
- 13) 巽 陽一, 巽 典之, 福田 哲夫, 前田宏明, 奥田清, 黒木哲夫, 吉村良之助, 門奈丈之, 山本祐夫, 川村正喜: 術前検査の止血スクリーニングにてみつけられた凝固第Ⅷ因子欠乏症の1例。日内会誌, **70**: 1320, 1981.
- 14) 筒井 孟, 水江日出成, 相馬正幸, 久藤 真, 出口克己, 白川 茂: 先天性第Ⅷ因子欠乏症の1例。臨床血液, 24回総会抄録集: 312, 1982.
- 15) 鈴木美登利, 山田享弘, 長沢 洋, 藤巻道男, 福武勝博: 先天性第Ⅷ因子欠乏症に対する新鮮凍結血漿による補充療法。日本輸血学会雑誌, **29**: 199, 1983.
- 16) 栗原 淳, 小林 勲, 田村康二: Hageman 因子欠乏症の1例: DDAVP 投与による第Ⅷ因子の変動。臨床血液, 26回総会抄録集: 505, 1984.
- 17) 水野祐子, 長野茂雄, 東理俊子, 中川利子: 第Ⅷ因子欠乏症の一家系について。東北臨衛検会, 26回講抄, 1985.
- 18) 伊藤恵子, 朝倉榮策, 松田 保, 橋爪一子, 館野政也: 先天性腔欠損症に伴った先天性Ⅷ因子欠乏症の1例。日血会誌, **49**: 138~139, 1986.
- 19) Sano, M., Saito, H., Sugihara, T., Suzuki, H., Kojima, T., Shirakawa, M., Kamiya, T. and Ohya, I.: Hereditary Hageman factor (Factor Ⅷ) deficiency: Report of three families and review of the literature published in Japan. *Acta Haematol. Jpn.*, **49**: 1275~1281, 1986.

- 20) 小林英子, 榎木千鶴子, 黒沢芳子: 術前検査で発見された第Ⅻ因子欠乏症の1例. 新潟臨衛検技師会誌, **26**: 46~48, 1986.
- 21) 立花 功, 上宮正直, 出口 均, 三木俊治, 中間 慧, 植村泰三, 山本昌弘, 伊山 修, 佐野郁生, 林勝: 脳梗塞を合併した先天性第Ⅻ因子欠乏症の1例. 日生病医誌, **16**: 193~197, 1988.
- 22) 藤原通博, 丸山茂雄, 渡辺博昭, 鈴木信介, 中山健二, 内田昭弘, 帯刀哲夫: 先天性第Ⅻ因子欠乏症の1例. 診断と治療, **76**: 1303~1304, 1988.
- 23) 遠藤安行, 間宮繁夫, 岩本恵子, 新津秀孝, 伊藤俊広, 三浦 亮, 西村茂樹, 高松純樹: 血栓を主訴とした先天性第Ⅻ因子欠乏症日血会誌, **52**: 319, 1989.
- 24) Saitou, H.: Hageman factor (Factor XII) in health and diseases. Acta Haematol. Jpn., **44**: 1460~1465, 1981.
- 25) Gamba, G., Grigani, G., Longoni, P. and Ascari, E.: Response of factor XII to DDAVP in patients with Hageman factor deficiency Brit. J. Haematol, **55**: 713~714, 1983.
- 26) Nenci, G.G., Berrettini, M., De Cunto, M. and Agnelli, G.: Effect of DDAVP on plasma level of factor XII. Brit. J. Haematol, **54**: 489~492, 1983.
- 27) Vicente, V., Alberca, I., Calles, M.I. and Lopez Borrasca, A.: Effect of DDAVP on contact phase of blood coagulation. Brit. J. Haematol, **56**: 679~680, 1984.
- 28) Lucia, J.F., Ercoreca, L., Torres, M., Giral, M. and Raichs, A.: Factor-XII congenital deficiency. A new family study. Thrombos. Haemostas., **42**: 1009~1016, 1979.
- 29) 斉藤英彦: 第Ⅻ因子をめぐる凝固, 線溶, キニン生成系の関係. 臨床血液, **19**: 785~791, 1978.
- 30) Mangal, A.K. and Naiman, S.C.: Hageman factor deficiency and oral contraceptives. Lancet, **5**: 774, 1980.
- 31) Dyerberg, J. and Stoffersen, E.: Recurrent thrombosis in a patient with factor XII deficiency. Acta haemat, **63**: 278~282, 1980.
- 32) Kobayashi, I., Ito, M., Shibata, A. and Tsukada, T.: DDAVP in haemophilia B. Lancet, **i**, 615, 1978.
- 33) 栗原 淳, 小林 勲, 田村康二: DDAVP の臨床応用: 正常者の接触因子系に対する作用. 血液と脈管, **17**: 176~179, 1986.