

嗜中性血球低下病人感染防治措施介紹

吳綺容^{1,2} 齊嘉鈺^{1,3} 李南瑤^{2,4}

¹國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所
²成大醫院 ³內科部感染科 ⁴小兒部 ⁵感染管制中心

簡 介

腫瘤科病人，特別是血液腫瘤病人或造血幹細胞移植病人，在接受化學治療或造血幹細胞移植後會有一段嗜中性白血球低下時期。嗜中性血球低下的定義為血液中的嗜中性白血球的數目低於 $500/\text{mm}^3$ 。少了第一線的白血球與病菌對抗，加上病人身上常有血流導管相關的皮膚缺口或化學治療導致的口腔、腸胃道黏膜發炎，此段時間容易受到內生性及外生性的細菌或黴菌的感染，而加重病情嚴重度。根據文獻報告，嗜中性球低下病人敗血症的死亡率在高危險群病人高達 36%[1]。此外，嗜中性白血球低下合併發燒的病人和沒有發生發燒的病人相比，死亡率增加 15%[2]。因此，醫療照顧者及病人本身，若能在嗜中性血球低下時期，做好適當的感染防護措施，盡量減少發生感染的機會，則能使病人較平順地度過此段生死交

關的時期。

美國感染症學會 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) 於西元 2010 年底提出新一版的「嗜中性血球低下癌症病人抗生素使用臨床指引」[3]。相較於 2002 年版本，新版本增加了在特殊病人族群抗黴菌藥物的預防性使用，以及針對環境防護措施 (environmental precautions) 的建議。目前在國內外可搜尋的相關議題中，此指引也是最完整的文獻之一。國內的感染管制臨床指引，也較少提及照顧此類病人的注意事項。因此，本文將依「非藥物感染防治通則」、「接種疫苗」、及「預防性抗生素使用」三部分，逐一介紹並說明 2010 年指引中的感染防制措施，以供相關醫療照顧人員參考。

在閱讀此指引時，需了解這些建議適用的病人族群，亦即病人為何種疾病，以及接受何種治療。同樣是嗜中性血球低下的病人，因不同的化療

藥物對骨髓造血系統抑制程度不同，其免疫力受抑制的程度仍有差異。白血病 (leukemia)，可分急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) 及急性淋巴性白血病 (acute lymphoblastic leukemia; ALL)。一般而言，接受化學治療後，白血病病人相較於實質腫瘤 (solid tumor) 及淋巴癌 (lymphoma) 病人，免疫功能更受抑制；以造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) 而言，接受異體造血幹細胞移植 (allogenic HSCT) 病人相較於自體造血幹細胞移植 (autologous HSCT) 病人更容易到感染；白血病病人接受的化學治療 (chemotherapy) 分為 induction chemotherapy 及 consolidation chemotherapy，以前者的感染風險較大。預防性抗生素的建議都是基於特殊族群之臨床觀察或研究結果而得，所以研讀此部分時，需特別注意適用的病人族群。文末附上指引建議強度及證據品質的分類 (表一)，以供讀者

參考。

本文三部份均先列出譯為中文的指引內容，之後進行內容的討論。

非藥物感染防護通則

- 1. 手部衛生：**為最有效預防院內致病菌傳播的方式 (A-II)。所有人員，包括醫療照顧者，在進入病室前與離開病室後均應洗手。
- 2. 標準隔離防護措施 (standard barrier precaution)：**執行嗜中性血球低下的病人例行性的照護時，並不需常規穿戴隔離衣及手套。但若有可能接觸到病人的體液時，則需採取標準防護措施。
- 3. 病室：**大部分的嗜中性血球低下病人並不需要住單人病室，但造血幹細胞移植病人必需住單人病室 (B-III)。所有接受異體造血幹細胞移植病人的病室應有高效過濾網 (high efficiency particulate air; HEPA) 設置，其換氣量需大於每小時 12 次

表一 建議強度及證據品質的分類 (strength of recommendation and quality of evidence)

建議強度級別	定義
A	好的 (good) 證據以支持或反對建議
B	普通的 (moderate) 證據以支持或反對建議
C	不充足的 (poor) 證據以支持或反對建議
證據品質	
I	證據來自一個以上的隨機對照研究
II	證據來自一個以上之良好設計之無隨機對照之臨床試驗；或是來自多中心病例對照 (case-controlled) 研究；或是來自多重時間數列設計 (multiple time-series) 研究；或是來自引人注目 (dramatic) 無對照實驗的實驗結果
III	證據來自專家意見

(A-III)，且病室內的壓力需高於鄰近區域，例如走廊、前室或廁所等。植物盆栽、鮮花或乾燥花均不能帶進病室 (B-III)，因為觀景植物盆栽 (例如仙人掌盆栽等) 的土壤中或乾燥花與鮮花的表面，經常存在有菌絲型黴菌 (molds)，例如麴菌 (*Aspergillus* spp.) 及鐮孢菌 (*Fusarium* spp.) 等。貓狗等寵物也不能帶進此類病人的病室區。

4. **飲食：**食物通常需煮熟才能食用。從家裡或餐館帶來的熟食，若可確認其食材的新鮮度及烹煮過程的衛生及確實，亦可食用。
5. **皮膚及口腔照顧：**為維持良好的皮膚狀態，病人住院期間應該每天洗澡。嗜中性血球低下期間，需每天檢查其皮膚是否有傷口，特別是容易成為感染源的部位，如會陰部 (perineum) 或導管置放處。病人需維持良好的會陰部衛生，如排便後應溫和但徹底地清潔會陰部，在解尿後保持會陰部的乾燥等。女性病人排便後清潔會陰部時，應由前往後擦拭，以避免肛門口排泄物或細菌汙染尿道口。免疫功能低下女性病人於生理期間不建議使用內置式的衛生棉條 (tampons)，因其可能導致黏膜的破損。此外，不建議測量肛溫、灌腸或肛門檢查等易造成肛門黏膜破損的醫療行為。
6. **口腔照顧：**應教導病人及其看護人員於病人嗜中性血球低下期間如何維持良好的口腔及牙齒衛生。若病人持續有口腔黏膜發炎 (mucositis)，可使用無菌水 (sterile water)、生理食鹽水或碳酸氫鈉 (sodium bicarbonate solutions) 漱口，一天四至六次。病人應使用軟毛牙刷 (soft regular toothbrush)，一天刷牙兩次以上。若尚無法以軟毛牙刷刷牙，則可改用超軟毛牙刷 (ultrasoft toothbrush) 或海綿棒 (toothette) 清潔牙齒。不過相對於牙刷，海綿棒清除牙齒間碎屑 (dental debris) 的能力較差。牙膏的使用並非必要，可選擇性使用。只要不造成傷口，也可每天使用牙線潔牙。此外，為避免機械性外傷或口腔黏膜的感染，固定式的牙齒矯正器 (fixed orthodontic appliances) 及空間保持器 (space maintainers) 不應在嗜中性血球低下的期間置入，必需等到血球數恢復且口腔黏膜發炎改善後，才可以放置。
7. **傳染病隔離：**健康照顧者或訪客若正罹患水痘-帶狀疱疹病毒 (varicella-zoster virus; VZV) 感染、感染性腹瀉、唇或手指單純疱疹病毒感染或上呼吸道感染等，可藉由空氣、飛沫或直接接觸傳播的疾病時，除非有帶口罩及手套等的完整防護，否則應避免照顧或訪視病人。
8. **監測：**接受造血幹細胞移植的病人及血癌病人，均為易受菌絲型黴菌侵襲性感染的族群。照顧這類病人的癌症中心，應定期監測麴菌感染

的病例數。六個月期間內若麴菌感染發生率增加為兩倍或以上，應立即進行環境的檢測、檢視通氣系統並觀察工作人員是否落實感控措施。若無群突發事件，感染控制人員並不需例行性進行環境或儀器設備的細菌培養監測。至於是否定期篩檢特定致病菌，如抗萬古黴素腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci) 或抗甲氧西林金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 等，則沒有定論，有些專家建議可在高危險性族群中施行此類篩檢。此外，醫院政策應鼓勵醫療照護人員主動通報自身的疾病或可能的感染暴觸 (A-II)。

說明及討論：目前國內照顧嗜中性血球低下病人的感染防護措施，大致均遵照以上原則。洗手仍是最有效預防致病菌傳播的方式，除指引中提到在進入病室前與離開病室後均應洗手外，也應落實接觸病人前後、接觸病人的血液、體液、黏膜後、接觸病人週遭環境後及執行侵入性治療前時的手部衛生。此外，指引中較特別的建議是，針對具高併發症及高死亡率的麴菌感染進行定期監測，以利早期偵測並得以介入改善環境感染源。在台灣，病患接受化療後亦可見侵襲性麴菌感染，此項監測值得納入國內癌症中心及感染管制小組針對高危險群病人監測的院內感染指標。接受異體

造血幹細胞移植病人的病室應有高效過濾網，主要是預防菌絲型黴菌的感染。層流室 (laminar air flow) 的角色，在此篇指引中並沒有被提到。在國內雖常被使用於照顧嗜中性血球低下病人，但 National Comprehensive Cancer Network 於 2007 年的「預防及治療癌症相關感染」[4]文末指出，層流室在預防感染的角色並不清楚，所以未被建議例行使用。另飲食部分指引中建議食物通常需煮熟才能食用，但也提及針對一般可生食的水果或蔬菜雖未煮熟但經徹底洗淨亦可食用，此建議乃基於針對兩組接受化療的急性骨髓性白血病人飲食研究的結果[5]。此研究將病人分為兩組：一組病人全部食用煮熟食物，另一組可食用洗淨生鮮蔬果，之後比較兩組病人的感染發生率及死亡率。結果顯示，完全避免食用洗淨生鮮蔬果，並不能預防感染或死亡。此外「造血幹細胞移植病人預防感染性併發症指引」[6]中提到水果及蔬菜可以提供必要的營養，但是要避免因食用生鮮蔬果而得到感染。一個通用的原則是「若不能剝皮或清洗，則不要吃它」(If you can't peel or wash it, don't eat it.)；即使蔬果有外皮，也要充分清洗後再去除外皮食用。然而雖清洗蔬果可避免許多生食污染蔬果導致的感染，但並非可完全避免[6]。加上偶有因生食蔬果而得到感染的病例，因此若不能確定蔬果的清潔，仍宜避免生食。另外，此指引未述及的洗澡方式亦應注意。「造血

幹細胞移植病人預防感染性併發症指引」[6]建議病人以擦澡的方式 (sponge bath) 取代淋浴 (shower)，以避免淋浴過程吸入由管路噴出含退伍軍人症病菌的水蒸氣而得病。癌症病人嗜中性血球低下期間免疫力低下，亦可考慮以擦澡取代淋浴，以降低罹患退伍軍人症的機會。

疫苗接種

1. 所有接受腫瘤治療的病人都建議接受每年的去活性流感疫苗 (inactivated influenza vaccine) 注射 (A-II)。最適當疫苗注射的時間並不清楚。但通常在兩次化療之間 (治療後的七天以上) 或下次化療之前兩個星期施打疫苗 (B-III)，可得良好的疫苗抗體反應。
2. 建議病人之健康照顧者及訪客接受疫苗注射，以避免疫苗可預防的疾病傳播給病人。建議注射的疫苗項目包括麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘疫苗，以及每年的流感疫苗。

說明及討論：流感疫苗可分經鼻吸入的減毒性活性疫苗 (live attenuated influenza vaccine) 及肌肉注射的去活性 (inactivated) 流感疫苗；國內目前使用的流感疫苗為後者。因癌症病人屬於免疫力低下族群，也為了避免減毒活性疫苗病毒株造成疾病或散播，癌症病人、病人照顧者及醫護人員，均建議使用去活性流感疫苗[6]。另外，指引也提到，造血幹細胞移植病人通常

在移植後六個月以上對流感疫苗的反應最好。在社區爆發流感疫情時，若病人移植已超過四個月，可馬上接種流感疫苗；但若流感疫苗接種的時間是在移植後六個月內，建議在移植滿六個月後，應再施打第二劑流感疫苗，以達有效的保護力[6]。

預防性抗生素使用

預防性使用抗病毒藥物 (antiviral prophylaxis)

1. 單純疱疹病毒 (Herpes simplex virus; HSV) 血清陽性病人，在接受異體造血幹細胞移植時，或 HSV 血清陽性白血病人接受 induction chemotherapy 時，應該預防性使用 acyclovir (A-I)，直到血球數恢復，或口腔粘膜炎改善為止。
2. 有臨床症狀或檢驗報告顯示 HSV 或 VZV 感染正進行中 (active viral disease) 時，才需要使用抗 HSV 或 VZV 藥物治療 (C-III)。
3. 當病人有上呼吸道症狀，如流鼻水或咳嗽時，建議進行呼吸道病毒 (包括 influenza、parainfluenza、adenovirus、respiratory syncytial virus 及 human metapneumovirus) 的檢驗及胸部影像學檢查 (B-III)。
4. 病人若得到流感病毒感染，均應接受 neuraminidase inhibitors 治療 (若為具感受性病毒株)。若病人周遭有流感的群突發或病人曾接觸流感病人，只要病人有流感的症狀，均

應立即投與抗流感藥物 (C-III)。

說明及討論：嗜中性血球低下病人若感染上述呼吸道病毒，不一定會發燒，也可能不會表現如肌肉痠痛或疲倦的典型症狀。所以指引中強調，只要一有懷疑感染的可能性，即使尚未有檢驗結果，也要開始接受 neuraminidase inhibitors (即 oseltamivir 或 zanamivir) 的治療。人類間質肺炎病毒 (human metapneumovirus) 為 2001 年剛被發現可造成人類呼吸道感染的新型病毒，臨床上的表現類似呼吸道融合病毒 (respiratory syncytial virus; RSV)，會導致上呼吸道及下呼吸道的感染，並會在嬰幼兒、免疫功能低下、及慢性疾病的病人造成較嚴重的感染[7]。然而目前國內並非所有的醫院都可以檢驗此病毒，也因此此病毒在國內腫瘤科病人感染的相關文獻也較少，有待未來國內醫界的關注與研究。

預防性使用抗細菌抗生素 (antibacterial prophylaxis)

1. 高危險群病人預期面臨長時間及嚴重的嗜中性血球低下 (prolonged and profound neutropenia, 即嗜中性血球低於 $100/\text{mm}^3$ 且超過 7 天) 者，可考慮預防性使用 fluoroquinolone (B-I)，如 ciprofloxacin 或 levofloxacin，兩種藥物預防療效相當。但若病人有口腔黏膜炎，因而草綠色鏈球菌感染風險增加時，則以可治療鏈球菌的 levofloxacin 為優

先考慮 (BII)。預防性使用 fluoroquinolone 的同時，要定期地監測格蘭氏陰性桿菌是否有 fluoroquinolone 抗藥性增加的情形 (A-II)。此外，通常不需增加抗革蘭氏陽性菌抗生素的預防性使用 (A-I)。

2. 低危險群病人 (預期嗜中性血球低下期間小於七天者) 不建議常規使用預防性抗生素 (A-III)。

說明及討論：IDSA 2002 年版本，並未將預防性使用抗細菌抗生素列入建議。然而近年來的研究顯示，在高危險族群使用預防性抗生素是有幫助的。其中最主要是 2005 年發表於新英格蘭醫學雜誌 (New England Journal of Medicine) 之一隨機雙盲及有安慰劑對照組的前瞻性研究[8]，針對接受化療後嗜中性血球低下癌症病人給予預防性抗生素 levofloxacin。結果顯示，與安慰劑對照組比較，使用預防性抗生素 levofloxacin 可減少 17% 之微生物確診感染病例及 16% 之菌血症。不過，兩組的死亡率沒有差別。進一步分析 levofloxacin 的預防效果，在白血病、淋巴癌及實質腫瘤病人各族群間均相同。此外，另一整合 17 個研究的分析顯示[9]，預防性使用 fluoroquinolone 可降低 48%-62% 粗死亡率 (all-cause mortality) 及感染相關死亡率。此整合性研究納入的病人族群，大多是血液腫瘤病人及接受造血幹細胞移植病人，均屬於嗜中性血球低下大於 7 天的易感染族群。此指引

根據這些研究結果，而有條例 1. 的建議。然而，哪些才是屬於真正受益於使用預防性抗生素的族群，還是有爭議。接受自體造血幹細胞移植病人，血球低下期間也常超過 7 天，但其受細菌感染的風險較異體移植病人低 [10]。因此指引中提及，不建議在此族群使用預防性抗生素；同樣的，指引中也不建議低感染風險的實質腫瘤及淋巴癌病人使用預防性抗生素。預防性抗細菌抗生素的過度使用，恐導致細菌抗藥性之增加、黴菌的增生、或抗生素副作用之風險，例如困難梭狀桿菌導致之抗生素相關性腹瀉等，是反對例行性使用預防性抗生素最主要的考量。將這些傷害降到最低的方式，即是將預防性抗生素使用限制在真正可受益的高危險病人族群，例如如此指引中所提到之嗜中性血球低於 $100/\text{mm}^3$ 且超過 7 天的病人，以避免不適當的廣泛例行性使用。若預防性使用 fluoroquinolone 時，也必須密切監測病人及所在醫院的 fluoroquinolone 抗藥性菌株是否有增加的情形，以隨時調整預防性用藥的政策。

預防性使用抗黴菌藥物

1. 病人若為罹患侵襲性念珠菌感染的高危險群，如接受異體造血幹細胞移植病人或接受密集 remission-induction 或 salvage induction chemotherapy 的白血病病人，建議預防性使用抗念珠菌抗黴菌藥物 (A-I)。Fluconazole、itraconazole、voriconazole、posaconazole、micafungin 或 caspofungin 等，都是可使用的預防性用藥。
2. 正積極接受化學治療的急性骨髓性白血病或骨髓再生不良症候群 (myelodysplastic syndrome) 之大於 13 歲的病人，若在不使用預防性抗黴菌藥狀況下，其罹患侵襲性黴菌感染的機會頗高時，應考慮預防性使用 posaconazole，以降低侵襲性黴菌感染發生的機會 (B-I)。
3. 目前並沒有證據建議自體或異體造血幹細胞移植病人，於接受移植前預防性使用抗黴菌藥物。但若接受移植病人之前曾罹患侵襲性黴菌感染 (A-III)、或移植後預期有兩星期以上的嗜中性血球低下時期 (C-III)、或在造血幹細胞移植前有長時間的嗜中性血球低下 (C-III)，建議預防性使用抗菌絲型黴菌藥物 (mold-active agent)。
4. 低危險群病人 (嗜中性血球低下期間小於七天者) 不建議預防性使用抗黴菌藥物。

說明及討論：預防性使用抗黴菌用藥的閾值，通常訂在感染發生率 6%。舉例而言，若不使用預防性抗念珠菌藥物，機構內接受異體造血幹細胞移植病人或接受 induction chemotherapy 的白血病病人，發生念珠菌感染的發生率超過 6%-10% 時，則建議使用條例 1. 所列的藥物。但因為部分條例 1. 所列的藥物價錢昂貴，

各機構或醫師仍需考量當地醫療背景，選擇合適的預防性抗念珠菌藥物。同樣的，若急性骨髓性白血病人接受 induction chemotherapy 後發生侵襲性麴菌感染的發生率為 6% 以上，則建議給予預防性抗菌絲型黴菌藥物，例如 posaconazole。一多中心隨機對照研究，將大於 13 歲之急性骨髓性白血病或骨髓再生不良之病人，分為化療後接受預防性使用 fluconazole/itraconazole 及 posaconazole 兩組，並比較其預後[11]。結果顯示，使用 posaconazole 的病人組，有較低的黴菌感染發生率 (2% 比上 8%) 及侵襲性麴菌感染發生率 (1% 比上 7%)，因而有上述條例 2. 的建議。雖然有些中心以 voriconazole 為急性骨髓性白血病或骨髓再生不良病人化療時的預防性用藥，但目前並沒有大型隨機的研究，以檢視此用法的效果。再者，針對接受造血幹細胞移植病人植入前是否使用抗麴菌用藥並沒有定論。目前一隨機雙盲研究結果顯示，預防性使用 voriconazole 和 fluconazole 之兩組接受異體造血幹細胞移植病人有相似的黴菌感染率及無黴菌感染存活率 (fungal free survival)，而接受 voriconazole 病人組有較少麴菌感染的趨勢[12]。Fluconazole 在接受異體造血幹細胞移植病人預防黴菌感染的效果早已被證實[13]，但是，這些病人使用預防性抗麴菌用藥是否能帶來比 fluconazole 更多的保護效果，有待更多臨床研究來解答。在國內，癌症病

人化療後菌絲型黴菌感染的流行病學並不清楚，加上抗麴菌用藥價格不菲，在現今健保資源有限的狀況下，是否參照 IDSA 指引全面給高危險群病人預防性使用，有待國內的流行病學調查及各界的討論來解答。

總 結

化療後嗜中血球低下的時期發生感染，常帶給病人身心的煎熬及家屬醫護人員沉重的壓力。過去，許多醫療團體致力於找出可以減少感染的措施或藥物，以幫助病人安然度過危險期。2010 年 IDSA 整合了各地的臨床研究及觀察，寫成實證醫學指引，以供醫護人員照顧此類病人時參考。然而指引中，仍有些議題沒有答案，需要更多的臨床研究來解答。在參考指引時，也要考慮在地的醫療生態。非藥物的措施大致可適用於各地；然而預防性抗生素的使用，特別是抗黴菌用藥，仍要依所在醫療環境的背景、所在地區病人的感染發生率、致病菌株抗藥性流行病學資料綜合考量。目前在台灣，較少研究探討癌症病人菌絲型分枝型黴菌感染，有賴未來更多的關注與研究，以供制訂我們自己的準則參考。

參考文獻

1. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al: Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21

- Suppl 5:v252-6.
2. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, et al: Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010; 116:5555-63.
 3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:E56-93.
 4. Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, et al: Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:122-74.
 5. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al: Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:5684-8.
 6. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-238.
 7. Sloots TP, Whiley DM, Lambert SB, Nissen MD: Emerging respiratory agents: new viruses for old diseases? *J Clin Virol* 2008;42:233-43.
 8. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-87.
 9. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al: Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:979-95.
 10. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW: Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:257-72.
 11. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
 12. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al: Results of a randomized, double-blind trial of fluconazole (FLU) vs. voriconazole (VORI) for the prevention of invasive fungal infections (IFI) in 600 allogeneic blood and marrow transplant (BMT) patients. *Blood* 2007;110:55a-56a.
 13. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al: Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055-61.