이차항결핵제의 효과에 대한 임상적 관찰

전남대학교 의과대학 내과학교실

<지도 박 종 갑 부교수>

서 기 초

— Abstract —

Clinical Observation on the Effect of Secondary Antituberculosis Drugs

Ki -Cho Suh, M. D.

Department of Internal Medicine College of Medicine,

Chun Nam National University Kwang, Ju. Korea.

(Direct; Prof. Chong Kap Park, M. D.)

The author has made a study on the clinical effectiveness of secondary antituberculosis chemotherapy with various regimens of ethambutol(EB), pyrazinamide(PZA), cycloserine(CS) and ethionamide(TH) on seventy-two patients of adult pulmonary tuberculosis who were bacteriologically and clinically resistant to primary antituberculous therapy.

Ninty percent of patients were used on the secondary antituberculous agents for ten months or more, but ten percent of patients were ceased treatment because of toxic effects and also for failure of sputum conversion after six months therapy.

The results were summarized as follows.

1) Sixty-nine percent of patients became negative on culture for four consecutive months or more and thirty-one percent were still positive at four months or more.

The onset of sputum conversion began at one month after treatment in twenty-four percent of the cases, at two months in thirty-seven percent, at three months in thirty-one percent and none after five months.

2) The roentgenological improvement occurred in seventy-two percent as a whole and became worse in nine percent.

3) In general, regimen-IV (INH+TH+EB) appeared to be the most effective one in the treatment of resistant tuberculosis cases against the primary drugs after one years of treatment.

4) The toxic effects of the secondary antituberculous agents were observed in sixteen percent of pyrazinamide containing group, twelve percent of the group with cycloserine and gastrointestinal troubles with ethionamide occurred in thirty percent of the groups.

서 론

결핵치료에 있어서 내성문제가 차지하는 위치는 대단히 중요하며 내성균의 출현이 점차 증가일로에 있어 새로운 항결핵제의 출현이 절실히 요구되고 있다.

1952년 INH의 출현은 난치의 결핵치료에 서광을 가져왔고 1952년 Kushner¹⁾에 의해서 Pyrazinamide(PZA)가 합성된 것을 비롯하여 1954년 Harned²⁾는 Cyclose-

rine(CS)을 분리하였고 1956년 Libermann³⁾ 등은 1314 th를 합성하였으며 1957년 일본의 梅澤⁴⁾은 Kanamycin(KM)을 분리해 냈고 1959년 Wilkinson⁵⁾ 등은 Ethambutol(EB)을 합성함으로써 많은 새로운 항결핵제의 출현을 보게 되었다. 이들의 2차약에 대한 효과는 여러 나라에서 연구되어 보고된 바도 있으나 병합 혹은 단독치료 효과에 대한 차이는 밝혀졌으나 어떠한 병합요법이 우수한가에 대한 여러 주장과 함께 막연한 병합요법이

추진되어 왔다. 본원에서는 1962년부터 INH, PAS 혹은 SM을 사용해도 치료효과를 거두지 못한 패결핵환자에서 Ethionamide(TH), Pyrazinamide(PZA), Cycloserine(CS), Ethambutol(EB) 등의 2차약을 단독 혹은 병합치료한 바 그 효과를 비교 관찰하였기에 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

대상환자는 도합 72명인데 이들은 모두 청장년층의 남녀로써 1년 이상 1차약(INH, PAS, SM)의 양자 혹은 삼자병용치료를 계속하였으나 결핵균검사와 흉부 X-선 검사로 효과가 인정되지 않은 자들이었다. 즉 1차약제에 감수성이 있다 해도 계속적으로 X-선 소견이 악화된 경우와 X-선 소견이 향상된다 해도 내성균의 출현이 확인된 환자 그리고 수술을 병용한 환자도 포함시켰다.

2차약투여전 결핵병변의 분류

미국의 NTA의 분류에 따라 Minimal(Min), Moderate(MA) Far advanced(FA)로 구분한 바 MA가 49명(68%)으로 가장 많고 FA, Min의 순위였다(Table 1).

Table 1. Extent of Tuberculosis and the Treatment Regimen

Extent	Regimen				Total
	I	II	III	IV	
Minimal	3	0	3	0	8%
Moderately advanced	18(12)	10 (7)	17(13)	4(3)	68%
Far advanced	4 (4)	3 (3)	6 (6)	4(3)	24%
Total	25(16)	13(10)	26(19)	8(6)	100%

The numbers in () mean the numbers of the cases with cavity

2차약투여전 결핵균의 내성검사

결핵균의 1차약제에 대한 내성은 삼자(INH, PAS, SM)에 내성을 획득한 예가 21명(29%)으로 제일 많았고 다음은 INH, PAS에 내성을 획득한 예였으며, SM이나 PAS의 단독내성은 볼 수 없었고 이들에 내성을 보인 자는 INH에도 내성을 획득하고 있었다. 그런데 16명(22%)는 내성검사결과 SM, PAS, INH 삼자에 대해서 모두 감수성이 있었으나 1년후에도 균이 양성이고 X-선 소견은 오히려 악화되어서 임상적 저항성이 있다고 할 수 있는 예이다(Table 2).

1차약 투여기간

대부분의 환자는 來院前 불규칙적인 치료를 하였고 來院하여 1년 이상의 규칙적인 재치료를 하였으며, 이

Table 2. Drugs Resistance of Tubercle Bacilli and Treatment Regimen

Drugs	Regimen				Total (%)
	I	II	III	IV	
SM, INH, PAS,	4	3	10	4	21(29)
SM, INH,	2	1	3	1	7(1)
SM, PAS,	1	1	1	0	3(4)
INH, PAS,	5	4	7	2	18(25)
SM,	0	0	0	0	0(0)
INH,	4	1	1	1	7(10)
PAS,	0	0	0	0	0(0)
Sensitive	9	3	4	0	16(22)
Total	25	13	26	8	72(100)

것을 통산하면 INH를 1년 이상 사용자가 71명(99%)이었고 PAS도 역시 동일하였으며 1년 반 이상 사용자는 INH가 48명(67%), PAS 역시 동일이었다. SM은 6개월 이상 사용자가 40명(55%)으로 비교적 사용율이 낮았으며 9명(13%)에서는 전혀 사용한 일이 없어 2차약제와 같이 사용할 수 있었다(table 3).

Tcble 3. Duration of Previous Chemotherapy (Primary)

Drugs	Duration(month)					
	0	1~6	7~12	13~18	19~24	25~more
INH	0(0)	0(0)	1(1)	23(32)	26(36)	22(31)
PAS	0(0)	0(0)	1(1)	23(32)	27(38)	21(29)
SM	9(13)	23(32)	36(50)	4(5)		

()=%

2차약의 병용방법별 치료환자군

INH는 내성유무에 관계없이 전부 10mg/kg. B. W.를 병용하였으며 SM은 과거에 사용하지 않았거나 내성이 없는 경우에만 1gm씩 주 3회 근육주사하였다.

병용방법별 치료환자군을 표시하면 다음과 같다.

- 1) INH+TH(750mg)+SMRegimen I, 25명
- 2) INH+TH+PZA(1,500mg).....Regimen II, 13명
- 3) INH+TH+CS(750mg)Regimen III, 26명
- 4) INH+TH+EB(1,000mg)Regimen IV, 8명

2차약투여기간은 53명(74%)에선 1년 이상, 10명에서는 10개월간 투여하였다. 그런데 4명(6%)에선 4개월 이내에 중지하였는데 1명은 PZA 사용자로서 심한 關節痛으로 중단하였고 3명은 CS 사용자로서 심한 두통 때문에 중지하였다. 또 3명은 6개월간 치료에도 균이 음

전되지 않으므로 중단하였다(table 4).

Table 4. Duration of Therapy with Secondary Drugs

Duration(Ms)	Regimen				Total (%)
	I	II	III	IV	
0~4		1	3		4(5.5)
5~7		1	2		3(4)
8~10	3	3	5	1	12(17)
11~13	20	8	14	7	49(68)
14~16	2		2		4(5.5)
Total	25	13	26	8	72(100)

결핵균검사와 내성검사

2차약 투여전에는 3개월 간격으로 직접도말검사와 Löwenstein-Jensen 배지를 이용한 배양검사를 했는데 내성검사에 있어서는 INH는 1mcg/ml, PAS와 SM은 각각 10mcg/ml을 기준으로 하였다.

2차약 투여후에는 매월 1회씩 균검사를 했으며 X-선검사는 매 3개월 간격으로 실시하였다.

약물투여는 매회 14일분씩 투여하고 약물투여시 약물로 인한 신체적 이상유무를 問診으로 감별하고 간기능검사는 매월 실시하여 이상유무를 판단하였다.

관찰 결과

4개월 이상 투약자의 X-선변화

Regimen-I에서는 18명(75%)이 호전을 보였고 1명(5%)은 악화를 보였으며 5명(20%)은 변화가 없었다. Regimen II에서는 8명(80%)이 호전되고 악화는 없었으며 Regimen III에서는 7명(50%)이 호전되고 4명(28%)은 악화되었으며 3명(22%)은 변화가 없었다. 끝으로

Table 5. Roentgenographic change after four Months or more of Treatment

Changes	Regimen				Total
	I	II	III	IV	
No Change	5(20)	2(20)	3(22)	0	10(18)
Sl. Improvement	5	4	3	2	
Mod. Improvement	8	3	3	4	
Cavity Close	5	1	1	1	
Surgery	1	2	9	1	
Worse	1(5)	0	4(28)	0	5(9)
Total Improvement by only drugs	18(75)	8(80)	7(50)	7(100)	40(72)

() = %

Regimen IV에서는 수술한 1예를 제외하고 全例에서 호전을 볼 수 있었다(Table 5).

4개월 이상 투약자의 객담검사

2차약투여후 객담검사 성적은 Regimen-I에서 14명(58%)이 음전되고 10명(42%)은 계속 양성이었으며 음전된 자 중에서 4명(29%)은 4개월 이후에 재양전되었다.

Regimen II에서는 9명(90%)이 음전되었고 이 중 2명(22%)은 재양전되었으며 1명(10%)만이 양성을 지속하였다.

Regimen III에서는 8명(57%)만이 음전, 이 중 2명(25%)은 재양전되었고 6명(43%)은 계속 양성이었다.

Regimen IV에서는 7명(100%)이 전부 음전되었으며 재양전된 예는 볼 수 없었다. 또한 수술과 함께 2차약 투여군은 全例가 음전을 지속하였다(Table 6).

Table 6. Tubercle Bacilli in Sputum after four Months or more Treatment

Regimen	Sputum Culture for Tubercle Bacilli			
	Persistent (+) No(%)	Neg. 4 Consecutive Ms. or more No(%)	Surgical Cases Neg. Sputum No(%)	Neg. to Pos. No(%)
I	10(42)	14(58)	1(100)	4(29)
II	1(10)	9(90)	2(100)	2(22)
III	6(43)	8(57)	9(100)	2(25)
IV	0 (0)	7(100)	1(100)	0(0)
Total	17(31)	38(69)	13(100)	8(22)

2차약투여 후 균음전시기

균음전시기는 제 2개월에 14명(37%)으로 제일 많았고 다음은 제 3개월로 12명(31%), 제 1개월 9명(24%)의 순위였으며 결국 90% 이상이 3개월내 음전되었다.

Table 7. Onset of Sputum Conversion

Months	Regimen				Total	%
	I	II	III	IV		
1	4(1)	2(1)	3(7)	0(1)	9(10)	24(77)
2	5	4(1)	2	3	14(1)	37(8)
3	4	3	2(2)	3	12(2)	31(15)
4	0	0	1	0	1	3
5	1	0	0	1	2	5
Total					38(13)	

() : Surgical Cases.

또한 약물투여 후 5개월 이후에 음전된 예는 볼 수 없었고 수술한 예는 수술 직후 10명(77%)이 음전된 것을 볼 수 있었다(Table 7).

2차약의 부작용

2차약의 부작용으로 약물투여를 중지한 예는 Regimen III에서 심한 두통으로 3명(12%), Regimen II에서 심한 관절통으로 1명과 황달로 1명, 도합 2명(16%)이 중지했다. 또한 1명(8%)은 일시적으로 TTT와 GOT의 상승을 보였으나 약을 중지함이 없이 자연 회복하였다. 그의 소화기 이상은 각군에서 약 3분지 1 가량 있었으나 약을 중단할 정도로 심한 경우는 TH를 Prothionamide(1321Th)로 교환 사용하므로써 계속 치료할 수 있었다(Table 8).

Table 8. Toxic Effect of Secondary Drugs

Symptoms	Regimen			
	I	II	III	IV
Jaundice		1*(8)		
TTT, GOT, Increase		1 (8)		
Headache			3*(12)	
Arthralgia		1*(8)		
G-I Trouble	8 (36)	4 (30)	6 (24)	2 (25)

*: Stop of CS or PZA.

(): %

고 찰

결핵균의 내성문제에 대한 연구는 오래전부터 여러 학자들에 의하여 검토되어 왔다. 1958년 金⁶⁾은 약 사용기간중 대개 6개월부터 내성이 출현하고 점차 증가하여 1년반까지 거의 전례에서 내성이 출현하였다고 보고한 바 있으며 1960년 韓⁷⁾은 내성균출현은 병력기간이 오래일 수록 공동이 많이 있을 수록 많다고 하였다. 또한 金⁸⁾도 투약기간이 오래일 수록 내성균 출현이 많고 불규칙적인 치료자는 규칙적으로 치료한 자보다 내성균 출현이 더욱 많다고 했으며 내성이 생긴 자라 할지라도 소수에서는 X-선의 호전을 볼 수 있다 하였다. 1961년 Papovic⁹⁾는 내성균 출현환자라 할지라도 같은 약물로 X-선상 29%에서 호전을 볼 수 있었고 22%에서는 악화되었으며 감수성이 있는 경우는 90%에서 호전되고 1%에서 악화되었다고 보고하였다.

본 조사에서는 56명(78%)이 1개 약제 이상에서 내성을 보였고 16명(22%)에서는 균은 감수성이 있었으나 점차 악화되어 2차약을 사용해야 했는데 이는 전결핵동

록환자의 약 1%에 해당된다.

1962년 Rivera¹⁰⁾ 등은 PZA+CS 병합요법이 가장 우수한 병합요법이라 했고 1969년 李¹¹⁾는 난치결핵의 화학요법의 목적은 X-선 호전보다 오직 균음성화에 있다고 했으며 TH+PZA의 병용은 식욕감퇴 및 간장염의 발생빈도가 배가 되므로 될 수 있는대로 피하는 것이 좋다고 보고하였다. 1966년 U. S. A. Committee on Therapy¹²⁾는 2차약으로 치료하여 탁월한 효과를 얻기 위해서는 적어도 감수성이 있는 약을 두가지 이상 병용해야 한다고 하였으며 이로 인해서 얻어지는 균음전률은 75%라고 하였다. 그러나 1965년 多¹³⁾는 mice 실험에서 초치료시의 TH를 포함한 2차약의 병합치료효과는 상당하다고 인정하나 INH를 포함한 1차약의 효과에는 미치지 못하고 TH 단독효과는 TH와 다른 2차약의 병합효과와 같았으며 加増효과는 발견할 수 없었다고 보고한 바 있다. 또한 1965년 多¹⁴⁾는 INH의 내성결핵균의 감염실험에서 TH와 INH의 병합치료는 TH의 단독치료보다 효과가 증강된다고 보고하였다.

그의 野崎¹⁵⁾도 多¹⁴⁾와 같은 보고를 하였고 Brook G.¹⁶⁾, Loeb¹⁷⁾, Haapanen²²⁾, Petty¹⁹⁾ 등도 2차약의 병합치료에 있어서는 INH를 내성유무에 관계없이 계속 투여할 것을 권유하였다. 1963년 鄭¹⁸⁾은 2차약 치료효과로 X-선상 20%가 호전되었다고 보고하였는데 본 조사에서는 전반적으로 70%에서 호전을 볼 수 있었는데 그중에서 Regimen IV(INH+TH+EB)는 가장 좋았고 Regimen-I에서는 가장 저조하였다. 金⁸⁾은 감수성 환자의 치료에 있어서 중등증은 25%, 중증은 47%가 균음전이 되지 못했고 내성이 있는 환자에서는 50%가 지속적인 양성으로 계속되었다고 하였으며 鄭¹⁸⁾은 2차약 치료결과 16%에서 균음전을 보았다고 보고하였고 1962년 Petty¹⁹⁾ 등은 INH+TH+PZA로 53.4%에서 균음전을 보았다 하였다. 본조사에서는 전반적으로 약 90%에서 균음전을 볼 수 있었으나 이중 22%에서 再陽轉하였으므로 결국 균음전은 69%라고 하겠다.

병합요법군별로 보면 Regimen IV(INH+TH+EB)가 가장 우수하였고 再陽轉도 없었다.

본 관찰결과는 다른 보고보다 대체로 좋은 결과를 보여주고 있으나 1965년 吉田²⁰⁾ 등이 KM+TH+CS에서 76.3%, TH+KM나 TH+CS나 KM+CS에서는 60%의 균음전률을 볼 수 있다고 보고한 것과 비교하면 사용약제는 다소 차이가 있으나 비슷한 성적이라고 생각된다. 그러나 吉田²⁰⁾ 등은 균음전시기에 있어서 3개월 내 75%, 3~6개월에 6~10%이었다고 하였는데 본 조사에서는 3개월내 92%, 4~5개월에 8%가 음전되었으

므로 훨씬 빨리 음전되었다고 할 수가 있다.

1965년 松木²¹⁾은 KM+TH+CS 치료에서 균음성화는 5개월내에 95%가 음전되고 6개월이 넘어서는 거의 볼 수가 없다고 하였으며 3개월동안 음성지속후 재양전률은 6개월 동안에 31.8%였고, 1년간 음성지속자는 재양전을 볼 수 없다 하였고 1965년 Facher²⁴⁾는 20.5%가 1년내 재양전되었다고 보고하였는데 본조사에서는 18.5%가 6개월내 재양전되었고 2.5%에선 1년후에도 재양전됨을 관찰할 수 있었다.

2차약의 부작용에 대해서 1960년 Haapanen²²⁾은 PZA 사용후 3~6개월에 7명(10.7%)에서 이상을 관찰하였는데 5명은 관절통이고 1명은 황달이었고, 1명은 안색이 검어졌다고 보고하였으며 1968년 威²³⁾은 TH+PZA를 사용한 198명의 환자에서 54명(27%)의 부작용이 나타났는데 이중 81.5%가 관절통으로 수위였고 황달은 1명에서 나타났으나 투약중지로 회복되었다고 보고하였다.

또한 1963년 R. C. B. T. A.²⁵⁾의 보고에 의하면 117명의 환자중 22%가 TH에 의한 구토증이 있었고 PZA에 의한 간기능저하가 8%에서 나타났고 CS를 투여한 예에서 4%의 顛癇, 4%의 정신이상이가 나타났다고 보고하였는데 본조사에서는 PZA 군에서 1명(8%)에서 관절통 다른 1명(8%)에서 황달이 나타나 중지하였고 1명(8%)에서는 간기능저하가 발견되었으나 자연 회복되었으며 CS 군에서는 3명(12%)이 심한 두통으로 치료초에 중단하였다. 1967년 Bobrowitz²⁶⁾는 INH+EB의 치료환자에서 1명이 Retrobulbar Neuritis을 일으켰다고 보고하였는데 본조사에서는 시신경장애가 1예도 없었다.

TH에 의한 소화기 이상은 28%에서 관찰되었으며 이들의 대부분은 Prothionamide(1321th)로 교환사용함으로써 치료를 계속할 수 있었다.

결 론

INH, PAS 혹은 INH, PAS, SM으로 계속치료를 1년 이상 해도 개선이 없이 악화되거나 내성을 획득한 결핵환자 72명에 대해서 각종 2차약(TH, PZA, CS, EB)들을 INH 혹은 INH, SM과 더불어서 한가지 혹은 두 가지 이상 병합해서 치료한 결과 아래와 같은 성적을 얻었다.

1) X-선 사진상의 효과는 대체로 72%에서 호전을 보였으며 Regimen IV(INH+TH+EB)가 가장 우수해서 1예의 악화도 없이 다소라도 다 호전되었다.

2) 객담검사결과는 대체로 4개월동안 지속적인 균음성을 보인 예가 69%이며 음전되지 않고 양성으로 계속된 예가 31%이었는데 여기서도 역시 Regimen IV(INH+

TH+EB)가 가장 우수하였다.

3) 2차약투여 후 균음전시기는 음전자의 92%가 3개월내였고 8%가 4~5개월이었으며 5개월내에 음전되지 않은 예는 10개월 내지 1년이 되여도 계속 양성이었다.

4) 2차약의 부작용은 PZA 병용군에서 16%가 관절통과 황달로 중단하였고 CS 병용군에서는 12%가 심한 두통으로 약물투여를 중지하였고 TH에 의한 소화기장애는 약 30%에서 관찰할 수 있었는데 이들의 대부분은 TH 대신에 1321th를 사용해서 치료를 계속할 수 있었다.

References:

- 1) Kushner et al: *J. Amer. Chem. Soc.* 74: 3617, 1952.
- 2) Harned et al: *Antibio. and Chemo.* 5:40, 1955.
- 3) Libermann D. et al: *C.R. and Sci.* 242:24, 1956.
- 4) Umezawa, H. et al: *J. Antibio. Jap. Ser. A.* 10:18, 1960.
- 5) Wilkinson, R. G. et al: *J. Amer. Chemo. Soc.* 83:2212-2213, 1961.
- 6) 金起鎬外: 肺結核治療와 耐性檢査成績. 結核: 5, 1958.
- 7) 韓膺洙外: 結核菌의 化學治療劑에 對한 自然耐性出現에 關한 觀察. 結核: 8, 1960.
- 8) 金炳基外: 耐性檢査와 臨床結果. 結核 및 呼吸器疾患. 17, 1964.
- 9) Julka Popovic: *Clinical significance of bacterial resistance to Tuberculostatics. Disease of Chest.* 34:6, 1961.
- 10) Erivera and R. H. Browning: *Retreatment with CS + PZA. Amer. Rev. of Res. Disease.* 86:937, 1962.
- 11) 李燦世: 難治結核의 化學療法. 大韓醫學協會誌. 114, 1969.
- 12) Treatment of drug resistant tuberculosis: *A statement by the committee on therapy U. S. A. Amer. Rev. of Res. Dis.* 94:125, 1966.
- 13) 多賀誠: *Experimental study on the effect of so-called secondary antituberculosis drugs (No 2). Tuberculosis.* 40:2, 1965.
- 14) 多賀誠: *Experimental studies on the effect of so-called secondary antituberculosis drugs (No. 3). Tuberculosis.* 40:2, 1965.
- 15) 野崎昭雄: *Experimental studies on the effect of*

- combined use of 1314th and INH to INH-resistant tubercle bacilli (No 1.2). *Tuberculosis*. 39:6, 1964.
- 16) Middle Brook G. et al: *Microbiologic procedures of value in tuberculosis*. *Acta. Tubercle Scand*. 38:66, 1960.
- 17) Cecil-Loeb: *Text book of Internal Medicine*. 12th, 1967.
- 18) 鄭鍾華外: 長期化學療法을 施行해 오던 重症結核患者에 對한 PZA, CS, 1314th, KM의 臨床效果. 結核과 呼吸器疾患. 15, 1963.
- 19) Thomas L. Petty and Roger S. Mitchell: *Successful treatment of advance isoniazid and streptomycin resistant pulmonary tuberculosis with ethionamide, pyrazinamide and isoniazid*. *Amer. Rev. of Res. Dis.* 86:503—512, 1962.
- 20) 吉田文香外: 二次抗結核劑의 選定. *Tuberculosis*. 40:9, 1965.
- 21) 松木光雄: 二次抗結核劑의 效果. *Tuberculosis*. 40:9, 1965.
- 22) Jaakko Haapanen, Riaz Gill, William F. Ressel J. R. and Irving Kass: *Re-treatment of pulmonary tuberculosis*. *Amer. Rev. of Res. Dis.* 82: 852, 1960.
- 23) 威聖淑外: Pyrazinamide의 副作用에 關한 臨床的考察. 結核 및 呼吸器疾患. 32, 1968.
- 24) D. A. Facher, William Laster, William E. Dye, and Thomas S. Moulding: *Re-treatment of patients with isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis*. *Amer. Rev. of Res. Dis.* 97:3, 1968.
- 25) Ethionamide, pyrazinamide and cycloserine in treatment of pulmonary tuberculosis: *Report from research Committee of the British Tuberculosis Association*. *Tubercle* 44:195—214, 1963.
- 26) I. D. Bobrowitz and Donald E. Robine: *Ethambutol-isoniazid versus (PAS-isoniazid) in original treatment of pulmonary tuberculosis*. *Amer. Rev. of Res. Dis.* 96:3, 1967.