
原 著

肺気腫患者の除脂肪組織量と
肺機能, 筋力, 運動能との関連の検討

奈良県立医科大学第2内科学教室

竹中英昭

THE RELATION OF FAT FREE MASS TO LUNG FUNCTION,
MUSCLE STRENGTH AND EXERCISE PERFORMANCE
IN PATIENTS WITH EMPHYSEMA

HIDEAKI TAKENAKA

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received May 17, 2000

Abstract: The purpose of this study was to investigate changes of body composition in patients with pulmonary emphysema (PE) and their influence on physiological function. Body composition analysis by means of bioelectrical impedance analysis (BIA) was performed in 36 patients with stable PE and 19 age-matched healthy controls.

I compared fat free mass (FFM) and body fat (BF), as a percentage of ideal body weight (FFM/IBW, BF/IBW), between patients with PE and healthy controls. FFM/IBW and BF/IBW were significantly lower in patients with PE than those in healthy controls.

In patients with PE, both FFM/IBW and BF/IBW were significantly correlated with the indices of anthropometry, arm muscle circumference and triceps skin fold as a percentage of ideal value. FFM was significantly correlated with %VC, %FEV₁, FEV₁/FVC, %DL_{CO} and %DL_{CO}/V_A, but BF/IBW was not related with any measures of lung function. I divided the patients with PE into two subgroups according to their FFM, then investigated the relationship between FFM and skeletal muscle strength, respiratory muscle strength and exercise performance. In patients with reduced FFM (FFM/IBW < 78 %) grip strength as an index for skeletal muscle strength was significantly lower than in patients without reduction of FFM (FFM/IBW ≥ 78 %). Maximal inspiratory pressure as an index for respiratory muscle strength and ten minutes walking distances were also significantly lower than those in patients without reduction of FFM.

In this study I have shown that the reduction of FFM is related with impaired physiological function in patients with PE. From the results of this study I suggest that an increase of FFM should be a goal in its clinical management, and that body composition assessment is important to make a plan of nutritional therapy in patients with PE.

(奈医誌. J. Nara Med. Ass. 51, 199~205, 2000)

Key words : pulmonary emphysema, malnutrition, body composition analysis, bioelectrical impedance analysis (BIA), physiological function

緒 言

肺気腫患者では高頻度に体重減少が存在することが知られ、痩せは特徴的の身体所見の一つとされてきた¹⁾。1980年代以降、肺気腫患者の本格的な栄養評価で体重が肺機能¹⁻⁴⁾、呼吸筋力^{4,5)}、運動能⁵⁾と関連し、独立した予後因子でもある^{1,6)}ことが報告され、臨床病態と栄養状態との関連が注目されてきた。従来、栄養指標には身体計測値やアルブミンなどの血清蛋白レベルが用いられてきたが、近年、より詳細な栄養状態の評価が望まれるようになった。

Bioelectrical impedance analysis(BIA)は体成分分析法の一つで、人体の電気抵抗を測定し測定装置に内蔵されたプログラムで除脂肪組織量(fat free mass; FFM)と脂肪組織量(body fat; BF)とを算出する⁷⁾。BIA測定装置は携帯可能で日常診療の場で簡便に非侵襲的に体成分分析が可能で、様々な疾患患者の臨床栄養評価で有用性が報告されている^{8,9)}。

本研究は肺気腫患者に BIA を行い、体重減少に伴う体成分の変化を観察、さらに除脂肪組織量と肺機能、骨格筋力、呼吸筋力、運動能との関連を検討した。

対 象

対象は外来通院中の安定した男性肺気腫患者群 36 例(平均年齢 68.6±7.0 歳、平均一秒率 44.1±10.1%)と基礎疾患がなく理学的所見と胸部レントゲン検査に異常を認めない男性 19 例(平均年齢 64.0±13.5 歳)の健常対照群である。

方 法

松木の標準体重表¹⁰⁾で実測体重(body weight: BW)と標準体重(ideal body weight: IBW)との比である% ideal body weight(%IBW)を求めた。上腕三頭筋部皮下脂肪厚(triceps skinfold: TSF)は利き腕と反対側の上腕中点背側の三頭筋部で Harpenden skinfold caliper (British Indicators 社製)を用いて測定、上腕囲(arm circumference: AC)は利き腕と反対側の上腕中点で巻尺を用いて測定し、TSF と AC から上腕筋囲(arm muscle circumference: AMC)を $AMC(cm) = AC(cm) - 0.314 \times TSF(mm)$ の式から求め、金ら¹¹⁾の標準値に対する比率(%TSF, %AMC)で表した。

BIA は RJL 社製 BIA-106 を使用、安静仰臥位で右第

3 中手骨遠位端と右第 3 中足骨遠位端との間に 50 kHz, 800 μA の定常流を流し、右手関節伸側と右足関節伸側との間の電位の低下で生体の抵抗を測定⁷⁾、内臓プログラムで FFM と BF とを算出した。肺機能は FUDAC-50(フクダ電子社製)を用いて標準的方法で測定した(Table 1)。

骨格筋力の指標は握力(grasping strength: GS)をスモール握力計(松宮医科精機社製)で、呼吸筋力の指標は最大吸気口腔内圧(P_{max})を Vitalopower KH101(チェスト社製)で測定し、運動能は室内歩行試験を行い、10 分間歩行距離(10MWD)で評価した。

測定値は平均±標準偏差で示し、統計的解析は対応のない t 検定、Pearson 積率法を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 肺気腫患者と健常対照群の除脂肪組織量および脂肪組織量(Table 2)

肺気腫患者では健常対照群に比べ BW と %IBW との有意な減少を認めた($p < 0.001$)。BIA による体成分の比較は体格の影響を考慮し、FFM, BF の IBW に対する比を百分率で表し(FFM/IBW, BF/IBW)比較した。肺気腫患者の体成分では FFM/IBW($p < 0.001$)、BF/IBW($p < 0.05$)とも有意の低下を認めた。

2. 肺気腫患者の BIA による体成分と身体計測との比較

FFM/IBW($r = 0.903$, $p < 0.001$)と BF/IBW($r = 0.756$, $p < 0.001$)はともに %IBW と有意な正の相関を示した(Fig. 1)。上腕の身体計測で除脂肪組織量の指標の %AMC と FFM/IBW($r = 0.775$, $p < 0.001$)、脂肪組織量の指標の %TSF と FAT/IBW($r = 0.743$, $p < 0.001$)とは有意な正の相関を示した(Fig. 2)。

Table 1. Lung function of patients with emphysema

%VC (%)	87.4±23.7
%FEV ₁ (%)	52.8±23.1
FEV ₁ /FVC (%)	44.1±10.1
RV/TLC (%)	55.4±9.4
%DLco (%)	55.5±24.3
%DLco/V _A (%)	49.4±21.7
PaO ₂ (mmHg)	71.3±9.3
PaCO ₂ (mmHg)	43.7±5.0

Table 2. Nutritional status in healthy controls and patients with emphysema

	Controls n=19	patients n=36	
age	64.0±13.5	68.6±7.0	N.S.
height (cm)	161.7±6.7	161.3±5.5	N.S.
weight (kg)	58.8±8.7	50.4±9.6	p<0.001
%IBW (%)	101.2±12.4	86.8±13.7	p<0.001
FFM (kg)	49.4±5.9	43.5±7.1	p<0.005
FFM/IBW (%)	85.2±7.3	75.0±9.8	p<0.001
BF (kg)	9.7±4.4	6.9±3.9	p<0.05
BF/IBW (%)	16.7±7.7	11.8±6.4	p<0.05

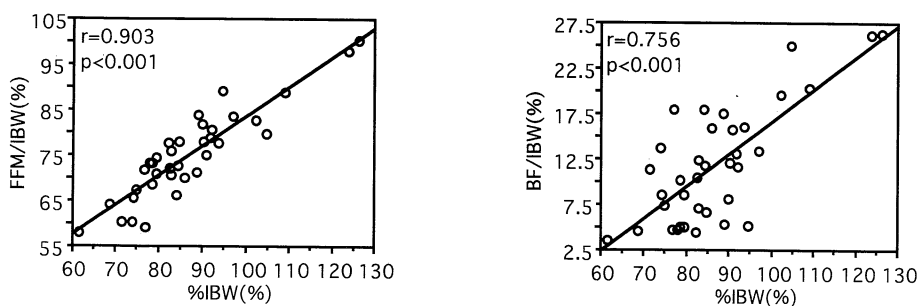


Fig. 1. Relationship between %IBW and body composition.

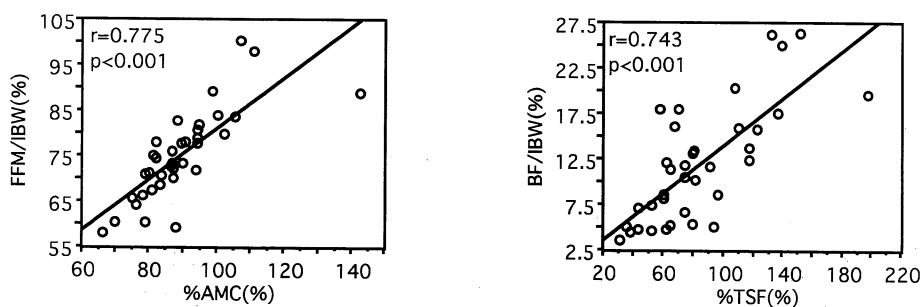


Fig. 2. Relationship between anthropometric measures and body composition.

3. 肺気腫患者の BIA による体成分と肺機能 (Table 3)

BIA による体成分分析と肺機能との関連では FFM/IBW は %VC (r=0.341, p<0.05), %FEV₁ (r=0.345, p<0.05), FEV₁/FVC (r=0.430, p<0.01), %DL_{CO} (r

=0.748, p<0.001), %DL_{CO}/V_A (r=0.634, p<0.001) と有意な正の相関を示したが, BF/IBW は肺機能と関連を認めなかった。

4. 肺気腫患者群における FFM と骨格筋力, 呼吸筋力, 運動能の関係 (Fig. 3)

健常対照群の FFM/IBW と平均値から標準偏差を引いた値 (FFM/IBW = 78 %) で患者群を FFM 減少群 (FFM/IBW < 78 %) と FFM 非減少群 (FFM/IBW ≥ 78 %) との 2 群に分け骨格筋力, 呼吸筋力, 運動能を比較した。

FFM 減少群では FFM 非減少群に比較し骨格筋力の指標の GS (27.4 ± 8.5 kg vs 36.0 ± 7.7 kg : p < 0.01), 呼吸筋力の指標の P_{imax} (34.9 ± 11.8 cmH₂O vs 52.3 ± 20.0 cmH₂O : p < 0.05), 運動能の指標の 10 MWD (498.7 ± 90.0 m vs 766.0 ± 105.3 m : p < 0.001) は有意に低下していた。

Table 3. Correlation coefficients between body composition and lung function

	FFM/IBW	BF/IBW
%VC	0.341#	0.113
%FEV ₁	0.345#	0.073
FEV ₁ /FVC	0.430†	0.046
RV/TLC	-0.129	0.218
%DL _{co}	0.748‡	0.263
%DL _{co} /V _A	0.634‡	0.293

; p < 0.05, † ; p < 0.01, ‡ ; p < 0.001

考 察

肺気腫患者では体重減少が高頻度にみられることが以前から知られている。肺気腫患者の栄養評価には、従来身体計測や血清蛋白の測定が用いられたが、栄養状態と臨床病態との関連を検討するにはより詳細な栄養評価が必要である。本研究では、肺気腫患者に BIA を行い、体重減少に伴う体成分の変化を観察し、FFM が肺機能、骨格筋力、呼吸筋力、運動能と関連することを明らかにしている。

BIA は生体に微弱電流を流して測定した抵抗値から全身の体成分を推定する方法である。生体では BF は水分をほとんど含まない非導電体で、電流は生体の総水分量の大部分を含み導電性に富む FFM を流れると考えられる。BIA は『導体の体積は導体の長さの 2 乗に比例し、抵抗に反比例する』を基本原理としている。人体を円柱導体と仮定し、人体の身長を H, 抵抗値を Z とすると FFM と H²/Z との間には強い相関が成り立つ⁷⁾。以上の原理をもとに、BIA は抵抗値を測定し内蔵小型コンピュータで FFM, BF を算出する。

BIA の信頼性は、重水素や体密度から求めた健常人の体成分測定値と高い相関性を認める⁷⁾ ことから証明されている。BIA の測定原理から体内での水分分布に変化が

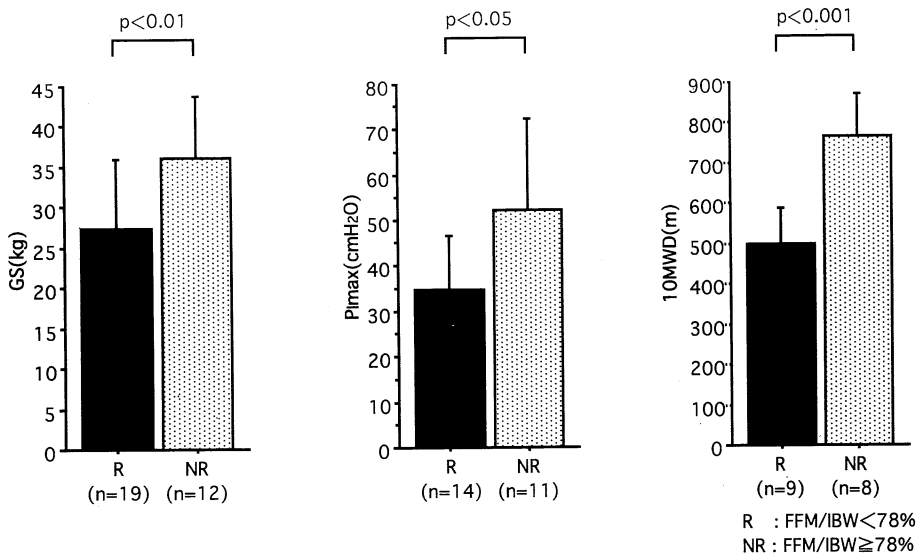


Fig. 3. Difference in skeletal muscle strength, respiratory muscle strength and exercise performance between patients with reduced FFM (group R ; FFM/IBW < 78%) and those without reduced FFM (group NR ; FFM/IBW ≥ 78%).

ある場合は測定に誤差が生じる可能性が懸念されるが、Scholsら¹²⁾はCOPD患者でBIAの測定値と重水素を用いた測定値との間に強い相関を認めている。本研究では体内の水分分布に影響する発熱や浮腫のある症例は除外し、安定期の肺気腫患者を対象としている。またBIAの測定には食直後を避け、測定直前に排尿を行うなどの点に注意している。

従来体成分の評価には身体計測が用いられてきたが、測定者が熟練を要することや測定値の客観性や再現性に問題があるとされてきた。今回の検討で上腕の身体計測による体成分の指標はBIAで求めた指標と有意な相関を示したが、身体計測ではFFMを過大評価する傾向があることが報告されており¹³⁾、詳細な体成分の評価には不十分であると考えた。

これまで、身体計測による検討でCOPD患者ではBFに比してFFMの減少は少ないことが報告された³⁾。しかし、剖検ではThurlbeckら¹⁴⁾が中等度までの肺気腫患者では横隔膜重量が体重に相関し、重症患者では予測値よりもさらに低下していることを報告した。また、AroraとRochester¹⁵⁾とは呼吸器疾患がない栄養障害患者で呼吸筋力と肺活量、最大換気量との低下を報告した。

本研究ではBIAで肺気腫患者の全身の体成分を分析し、体重減少に伴いFFMが減少すること、FFMは肺機能と有意に関連しており、FFMの減少のある患者はFFMの減少のない患者に比べて肺機能、骨格筋力、呼吸筋力、運動能が障害されていることを示した。吉川らは、dual energy x-ray absorptiometry(DXA)を用いて肺気腫患者の除脂肪体重が肺機能¹⁶⁾、自転車エルゴメーター¹⁷⁾で評価した運動能と相関することを報告した。これらの体成分分析の研究から、従来報告されてきた肺気腫患者の体重減少と生理学的指標の悪化との関連がFFMの減少に由来するもので、さらに肺機能、骨格筋力、呼吸筋力の低下とも関連し運動能に影響していると考えられた。

肺気腫患者の栄養障害の原因は未だ明らかではないが、安静時エネルギー消費量(REE)の増大がその一因と考えられている。肺気腫患者ではREEは予測値に対して約20~25%増加していることが報告^{18,19)}されており、当科の検討²⁰⁾でも肺気腫患者のREE/REE予測値比は健常人より約34%高く、さらに体重減少のある患者では体重減少の無い患者より代謝亢進がみられている。米田ら²¹⁾は肺気腫患者でREE/REE予測値がFEV₁%、P_{1max}と負の相関を示すことから、気道閉塞による気道抵抗の増大と呼吸筋の換気効率低下とをREEの増大の一要因としている。さらに、REE/REE予測値が筋蛋白量、血漿

アミノ酸インバランスとも負の相関を示すので、相対的エネルギー不足の補充のために筋蛋白を分解し、換気障害、呼吸筋障害、免疫障害などを悪化させるという悪循環を推測している²²⁾。BIAを用いた本研究の結果はこの仮説を支持し、肺気腫患者の栄養状態と臨床病態との関連を評価するには体成分分析が有用であることが示唆される。

本研究の結果から肺気腫患者の臨床病態を改善するためには、FFMの増加を目標とした治療計画の立案が重要であることがうかがわれる。栄養治療はその一つであるが、現時点では報告により治療効果は一定していない²³⁻²⁶⁾。これは、至適栄養治療法がいまだ確立していないことによると考えられるが、投与カロリー量とエネルギー基質の決定、および窒素源の設定に体成分分析が今後重要な役割を果たすと考えられる。また、FFMの増加を目的として蛋白同化ホルモン²⁷⁾や成長ホルモン²⁸⁻³⁰⁾をCOPD患者に投与する試みも散見される。これらの治療法は最近始まったばかりではあるが、栄養療法や呼吸リハビリテーションと組み合わせ、COPDの臨床病態の改善に効果が期待される。

結 語

男性肺気腫患者36例でBIAを行い、体重減少に伴う体成分の変化を観察し、除脂肪組織量と肺機能、骨格筋力、呼吸筋力、運動能との関連を検討し、以下の結果を得た。

1. 肺気腫患者では健常対照に比べ有意の体重減少がみられ、体成分ではFFM/IBW、BF/IBWとも有意の低下を認めた。

2. 肺気腫患者においてFFM/IBWとBF/IBWとともに%IBWと有意な正の相関を示した。上腕の身体計測における除脂肪組織量の指標の%AMC、脂肪組織量の指標の%TSFはそれぞれFFM/IBW、BF/IBWと有意の正の相関を示した。

3. FFM/IBWは%VC、%FEV₁、FEV₁/FVC、%DL_{CO}、%DL_{CO}/V_Aと有意な正の相関関係にあったが、BF/IBWはこれら肺機能の指標と相関しなかった。

4. 肺気腫患者群をFFM減少群(FFM/IBW < 78%)とFFM非減少群(FFM/IBW ≥ 78%)との2群に分けると、FFM減少群ではFFM非減少群に比較し骨格筋力の指標のGS、呼吸筋力の指標のP_{1max}、運動能の指標の10MWDが有意に低下していた。

以上から、肺気腫患者においてFFMが肺機能、骨格筋力、呼吸筋力、運動能などの生理学的指標と密接に関連することが示唆され、FFMの増加を栄養管理の目標に

おくことが今後重要と考えられた。

本論文の要旨は第36日本胸部疾患学会総会(1996年4月宇都宮), 第19回日本栄養アセスメント研究会(1996年5月久留米), 第21回日本栄養アセスメント研究会(1998年5月大阪)において発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました奈良県立医科大学第2内科学教室成田亘啓教授に心からの感謝の意を表しますとともに, 御校閲, 御助言を賜りました第1内科学教室土肥和紘教授ならびに第3内科学教室福井 博教授に深謝申し上げます。また直接に御指導, 御教示いただきました第2内科学教室米田尚弘助教授に感謝いたします。さらに本研究に御協力いただいた第2内科学教室諸兄に感謝いたします。

文 献

- 1) Wilson, D. O., Rogers, R. M., Wright, E. C. and Anthonisen, N. R. : Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **139** : 1435-1438, 1989.
- 2) Openbrier, D. R., Irwin, M. M., Rogers, R. M., Gottlieb, G. P., Dauber, J. H., VanThiel, D. H. and Pennock, B. E. : Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. *Chest* **83** : 17-22, 1983.
- 3) Brown, S. R., Keim, N. L., Dixon, R. M., Claganaz, P., Andereg, A. and Shrago, E. S. : The prevalence and determinants of nutritional changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* **86** : 558-563, 1984.
- 4) Yoneda T., Yoshikawa M., Egawa S., Tsukaguchi k., Narita N., Enoki Y. and Mikami R. : Nutritional assessment of chronic obstructive pulmonary diseases in Nutritional Support in Organ Failure (Tanaka T. and Okada A., eds.). Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp. 165-174, 1990.
- 5) Gray-Donald, K., Gibbons, L., Shapiro, S. H. and Martin, J. G. : Effect of nutritional status on exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **140** : 1544-1548, 1989.
- 6) 夫 彰啓, 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 徳山 猛, 友田恒一, 長 澄人, 前川純子 : 慢性閉塞性肺疾(COPD)の予後因子としての体重. *呼吸* **19** : 216-220, 1993.
- 7) Lukaski, H. C., Johnson, P. E., Bolonchuk, W. W. and Lykken G. I. : Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am. J. Clin. Nutr.* **41** : 810-817, 1985.
- 8) Kabir, I., Malek, M. A., Rahman M. M., Khaled, M. A. and Mahalanabis, D. : Change in body composition of malnourished children after dietary supplementation as measured by bioelectrical impedance. *Am. J. Clin. Nutr.* **59** : 5-9, 1994.
- 9) Quirk, P. C., Ward, L. C., Thomas, B. J., Holt, T. L., Shepherd, R. W. and Cornish, B. H. : Evaluation of bioelectrical impedance for prospective nutritional assessment in cystic fibrosis. *Nutrition* **13** : 412-416, 1997.
- 10) 松木 駿 : 肥満の判定基準. *日医雑誌*. **68** : 916-919, 1972.
- 11) 金 昌雄, 岡田 正, 井村賢治, 山崎芳郎, 北爪博文, 山本賢司, 福岡正英, 土居信吾, 井上淑雄, 川島康生 : 臨床栄養の進歩. 一身体計測. *医学のあゆみ* **120** : 387-395, 1982.
- 12) Schols, A. M. W. J., Wouters, E. M. F., Soeters, P. B. and Westerterp, K. R. : Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **53** : 421-424, 1991.
- 13) Heymsfield, S. B., McManus, C., Smith, J., Stevens, M. and Nixon, D. W. : Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am. J. Clin. Nutr.* **36** : 680-690, 1982.
- 14) Thurlbeck, W. : Diaphragm and body weight in emphysema. *Thorax* **33** : 483-487, 1978.
- 15) Arora, N. S. and Rochester, D. F. : Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* **126** : 5-8, 1982.
- 16) 吉川雅則, 米田尚弘, 夫 彰啓, 山本智生, 竹中英昭, 仲谷宗裕, 小林 厚, 徳山 猛, 岡本行功, 成

- 田亘啓：DXAによる肺気腫患者の体成分分析および肺機能との関連性の検討。日胸疾会誌。34：953-958, 1996.
- 17) Yoshikawa, M., Yoneda, T., Kobayashi, A., Fu, A., Takenaka, H., Narita, N. and Nezu, K. : Body composition analysis by dual energy X-ray absorptiometry and exercise performance in underweight patients with COPD. *Chest* 115 : 371-375, 1999.
- 18) Goldstein, S. A., Thomashow, B. M., Kvetan, V. A., Askanazi, J., Kinney, J. M. and Elwyn, D. H. : Nitrogen and energy relationships in malnourished patients with emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138 : 636-644, 1988.
- 19) Wilson, D. O., Donahoe, M., Rogers, R. M. and Pennock, B. E. : Metabolic rate and weight loss in chronic obstructive lung disease. *J. Parent. Ent. Nutr.* 14 : 7-11, 1990.
- 20) 夫 彰啓, 米田尚弘, 吉川雅則, 他 : 慢性肺気腫患者のエネルギー代謝。日呼吸会誌。36 : 10, 1998.
- 21) 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 徳山 猛, 夫 彰啓, 友田恒一, 長 澄人, 成田亘啓 : 慢性肺気腫における気道閉塞・呼吸筋力とエネルギー代謝の関連性。日胸疾会誌。30 : 1667-1672, 1992.
- 22) 米田尚弘, 吉川雅則, 夫 彰啓, 成田亘啓 : 慢性閉塞性肺疾患 : 診断と治療の進歩, 栄養管理の意義。日内会誌。84 : 750-755, 1995.
- 23) Wilson, D. O., Rogers, R. M., Sanders, M. H., Pennock, B. E. and Reilly, J. J. : Nutritional intervention in malnourished patients with emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 134 : 672-677, 1986.
- 24) Knowles JB, Fairbarn MS, and Wiggs BJ, et al : Dietary supplementation and respiratory muscle performance in patients with COPD. *Chest* 93 : 977, 1988.
- 25) Efthimiou, J., Fleming, J., Gomes, C. and Spilo, S. G. : The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137 : 1075-1082, 1988.
- 26) 米田尚弘, 吉川雅則, 塚口勝彦, 夫 彰啓, 友田恒一, 江川信一, 古西 満, 徳山 猛, 長 澄人, 濱田 薫, 森川 暁, 春日宏友, 前川純子, 成田亘啓, 榎 泰義 : 栄養の立場から慢性肺気腫患者の臨床栄養評価と経口栄養補給法の有用性。日胸疾会誌。30 : 1483-1487, 1992.
- 27) Schols, A. M. W. J., Soeters, P. B., Moster, R., Pluymer, R. J. and Wouters, E. F. M. : Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152 : 1268-1274, 1995.
- 28) Schnner, U., Rothkoph, M. M., Stanislaus, G., Elwyn, D., Kvetan, Vladimir. and Askanazi, J. : Growth hormone and pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 150 : 1225-1230, 1990.
- 29) Pape, G. S., Friedman, M., Underwood, L. E. and Clemmons, D. R. : The effect of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 99 : 1495-1500, 1991.
- 30) Burdet, L., deMurlet, B., Schutz, Y., Pichard, C. and Fitting, J. W. : Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156 : 1800-1806, 1997.