

特集：ネフローゼ症候群

# ネフローゼ症候群治療ガイドライン

Guidelines for the treatment of nephrotic syndrome

西 慎一

Shinichi NISHI

## はじめに

小児あるいは成人の一次性ネフローゼ症候群に関するガイドラインは、本邦あるいは世界からすでにいくつか発表されている。本邦のガイドラインと世界のガイドラインである KDIGO ガイドラインを比較すると、多くの点で治療方針に差異がみられる。海外のエビデンス論文を中心に KDIGO ガイドラインは策定されているが、本邦のガイドラインは日本人のエビデンス論文も重要視して策定されている。また、海外と本邦では使用可能な免疫抑制薬の種類が異なる。その他、薬剤耐性に関する人種的差異、伝統的な治療方針に対する考え方など、いくつかの相違点が治療戦略上に差異をもたらしていると考えられる。

本邦と海外のガイドラインに記載されている成人ネフローゼ症候群の治療を比較し、そこにどのような治療方針の差異があるのか、またその差異が生まれた背景について考察した。

## ネフローゼ症候群の治療の歴史

ネフローゼ症候群に関する本邦および国際的ガイドラインの内容の差異を理解するうえで、過去どのように腎炎・ネフローゼ症候群の治療が行われてきたか、世界的な視野から歴史的事実を振り返ることは必要と思われる。

文献的に振り返ってみると、海外では 1950 年代になり、初めて腎炎・ネフローゼ症候群に対する副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)<sup>1)</sup>、代謝拮抗薬<sup>2)</sup>の使用が報告されている。1955 年までの初期治療期では、ACTH の大量の使用は副作用の観点から推奨されておらず、低用量使用が選択されて

いた。治療期間も 2 週間程度に限定されていたため、十分な治療効果、つまり完全寛解効果などは得られてはいなかった。

1956 年、そして 1957 年に、Bertoni<sup>3)</sup>、Lange<sup>4)</sup>らが初めてステロイド薬の大量療法による長期治療を推奨している。Adams らは<sup>5)</sup>、1950 年から 1960 年までのステロイド使用症例を文献的にまとめ、ステロイド短期使用症例では不完全寛解が 10 %程度得られるのみであるが、長期使用症例においては完全寛解が 44.5 %、不完全寛解は 24 %に上ると記載している。ステロイド薬の大量かつ長期使用に有効性があるとしている。

代謝拮抗薬のなかで最も古く腎炎・ネフローゼ症候群に対し用いられた薬剤は、ナイトロゲンマスタードではないかと思われる<sup>2)</sup>。その後、アザチオプリン<sup>6)</sup>、シクロホスファミド<sup>7)</sup>、クロラムブシル<sup>8)</sup>の使用が 1960 年代後半にかけて認められ、これらの薬剤による尿蛋白減少効果が報告されている。

本邦においてステロイド薬や代謝拮抗薬が腎炎・ネフローゼ症候群に使用された報告がみられるのは、海外よりやや遅れて 1960 年代からである。ステロイド薬に関しては、木下ら<sup>9)</sup>が治療法に関する総説を記載しているのが 1963 年、代謝拮抗薬としてアザチオプリンに関して前田ら<sup>10)</sup>が自験例に基づく有効性を報告しているのが 1968 年である。その後、本邦においても海外と同様の代謝拮抗薬が使用されていた経緯がある。1975 年にクロラムブシルがステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に使用された報告もある<sup>11)</sup>。しかし、1990 年代以降、これらの薬剤が元々糸球体腎炎あるいはネフローゼ症候群に保険適用となっていなかったこと、新たにシクロスポリンやミゾリピンが保険適用となったことから、次第にアザチオプリン、シクロホスファミド、クロラムブシルは使用されなくなった。

表 1 成人微小変化型ネフローゼ症候群の治療

	JSN 2011	KDIGO	NFK-KDOQI	CSN
初期治療薬	ステロイド薬	ステロイド薬	ステロイド薬	ステロイド薬
初期治療量	連日 0.8~1 mg/kg/日 (Max 60 mg/日)	連日 1 mg/kg/日 (Max 80 mg/日) 隔日 2 mg/kg/日 (Max 120 mg/日)	連日 1 mg/kg/日 (Max 80 mg/日) 隔日 2 mg/kg/日 (Max 120 mg/日)	高用量 具体的数値なし
初期量治療期間	寛解後 1~2 週間継続	完全寛解例 最低 4 週間 不完全寛解例 最長 16 週間	完全寛解例 最低 4 週間 不完全寛解例 最長 16 週間	完全寛解例 最低 4 週間 不完全寛解例 最長 16 週間
非頻回再発例 ステロイド治療量	初期量と同量 もしくは 20~30 mg/日	初期量と同量	初期量と同量	初期量と同量
頻回再発例または ステロイド依存例	CisA 2~3 mg/kg/日 MZ 150 mg/日 CY 50~100 mg/日	CisA 3~5 mg/kg/日 TAC 0.1~0.2 mg/kg/日 CY 2~2.5 mg/kg/日 MMF 500~1,000 mg/日	CisA 3~5 mg/kg/日 TAC 0.1~0.2 mg/kg/日 CY 2~2.5 mg/kg/日 MMF 500~1,000 mg/日	明確なコメントなし

CisA：シクロスポリン, TAC：タクロリムス, MZ：ミゾリピン, CY：シクロホスファミド, MMF：ミコフェノール酸モフェチル

逆に海外では、1990年代以降、シクロホスファミド、クロラムブシルを積極的に使用したプロトコールがネフローゼ症候群の寛解に対して有効であることが報告されるようになり、本邦と海外を比較すると治療戦略上に大きな差異が生じるようになった。

## 日本および海外のネフローゼ症候群ガイドライン

本邦のネフローゼ症候群に関するガイドラインとしては、2002年に厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班の難治性ネフローゼ症候群分科会によって「難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針」が作成され、これが最初のガイドラインとなった<sup>12)</sup>。続いて、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班の難治性ネフローゼ症候群分科会より、2011年に第二次改訂版が「ネフローゼ症候群診療指針」として発表された<sup>13)</sup>。さらに、2014年3月現在、エビデンスに基づいた診療ガイドライン作成を目的として、clinical questions(CQ)方式を採用した第三次改訂版である「ネフローゼ症候群診療指針」の作成が、難治性ネフローゼ症候群分科会と日本腎臓学会の合同で進められている。

一方、海外のネフローゼ症候群に関するガイドラインとしては、2012年にKDIGO(Kidney Disease Initiative Global Outcome)ガイドラインの一つである「Glomerulonephritis Guideline」<sup>14)</sup>が発表された。その後、KDOQI<sup>15)</sup>とカナダ腎臓学会(CSN)<sup>16)</sup>から、このガイドラインに対する解説論文

(commentary)が発表されている。これらを海外の意見とみて、本邦の2011年版「ネフローゼ症候群診療指針」に記載されている治療方針との差異を各組織型ごとに整理して解説する。

### 1. 成人微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)

表1に各国の考え方をまとめた。ステロイド薬が初期治療薬として選択されることに関しては意見として一致している。しかし、ステロイド使用量に関しては多少の差異がある。本邦の場合は海外よりやや少なめのステロイド量(20%減量)でも治療可能としている。CSNは、具体的なステロイド量には言及していない。初期治療期間に関しては、完全寛解後1~2週間が初期量維持期間とする本邦の考え方に対して、海外は寛解しても4週間は初期治療量を継続するように求めている。

微小変化型ネフローゼ症候群に関しては、ステロイド治療は尿蛋白の寛解に対して有効であることは広く認識されているが、有効なだけに、ステロイド量やステロイド使用期間を検証した前向き比較試験(RCT)がない。そのため、各国の初期治療法に微妙な差異が出ていると考えられる。本邦の場合は、ステロイド副作用を懸念して若干少なめの初期使用量と短めの使用期間が推奨されているのではないかと考えられる。具体的なステロイド量をあえて記載していないCSNは、この点に関してKDIGOと同じ見解ではないのかもしれない。CSNは副作用のモニタリングには十分な注意が必要であるとコメントとして強調している。

非頻回再発型症例に対するステロイド治療量に関しても意見は本邦と海外では異なる。初期量あるいは初期量より減量して使用することを勧める本邦に対して、KDIGO はじめ海外の考え方は、初期量と同量で治療すべきとしている。ここにも海外の積極的治療方針の姿勢がうかがわれる。また、頻回再発例あるいはステロイド依存例に対する治療薬選択に関しては、海外の免疫抑制選択薬のほうが幅広い。これは保険適用に絡む問題であり、抗癌薬ほどの問題ではないかもしれないが、一種のドラッグラグであるとも捉えられる。本邦においても、ステロイド抵抗例などに遭遇した場合、もう少し多量の免疫抑制選択薬が可能となることが望ましい。この点は、本邦の腎臓専門医が社会的に努力すべき目標と考えられる。頻回再発型あるいはステロイド依存例に対しては、海外ではミコフェノール酸モフェチル使用が推奨されているが、本邦においては、この薬剤の選択はエビデンスが乏しいことと保険適用外の薬剤であることから推奨されていない。

また、補助療法に関する項目であるが、本邦では合併する脂質異常症に対しては、スタチンは必要に応じて使用することを推奨している。ところがKDIGOではその必要性はないとしている。ここにも考え方の差異がみられる。

## 2. 成人巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)

この組織型においても本邦と海外において、治療戦略に差異がみられる(表2)。初期治療薬としてステロイド薬を選択することは同じであるが、ステロイド使用量は本邦のほうが少ない。また、海外ではステロイドパルス療法を推奨していないが、本邦では、重症例あるいは経口ステロイド薬で反応が不十分な例では、ステロイドパルス療法を推奨している。ステロイドパルス療法が本邦のガイドラインで推奨されている理由は明確には記載されていないが、ステロイドパルス療法に関する説明において、消化管浮腫がある場合は考慮してもよいことが記載されている。FSGS症例では全身性浮腫や消化管浮腫が高度な症例が多い、あるいはMCNSと比較するとステロイド抵抗例が多いことから推奨されているのではないかと考える。

海外のガイドラインには、FSGSの再発例の治療方針が記載されているが、本邦のガイドラインにはこの点に関して触れた記述がない。KDIGOあるいはKDOQI、CSNもMCNSの再発例に準じた治療を推奨している。ステロイド抵抗例に関する治療方針も異なる。本邦では、ステロイド薬に加えてシクロスポリン、ミゾリピン、シクロホスファミドの3剤から1剤を選択して治療することが推奨されている。一方KDIGOでは、シクロスポリンあるいはミコ

表2 成人巣状分節性糸球体硬化症の治療

	JSN 2011	KDIGO	NFK-KDOQI	CSN
初期治療薬	ステロイド薬	ステロイド薬	ステロイド薬	ステロイド薬
初期治療量	連日 1 mg/kg/日 (Max 60 mg/日) 重症例 ステロイドパルス療法	連日 1 mg/kg/日 (Max 80 mg/日) 隔日 2 mg/kg/日 (Max 120 mg/日)	連日 1 mg/kg/日 (Max 80 mg/日) 隔日 2 mg/kg/日 (Max 120 mg/日)	高用量 具体的数値なし
初期量治療期間	4週間	最低 4週間 最長 16週間	最低 4週間 最長 16週間	最低 4週間 最長 16週間
再発例	ステロイド治療量 免疫抑制薬	初期治療と同等 CisA 3~5 mg/kg/日 TAC 0.1~0.2 mg/kg/日 CY 2~2.5 mg/kg/日 MMF 500~1,000 mg/日	初期治療と同等 CisA 3~5 mg/kg/日 TAC 0.1~0.2 mg/kg/日 CY 2~2.5 mg/kg/日 MMF 500~1,000 mg/日	初期治療と同等 CisA 3~5 mg/kg/日 TAC 0.1~0.2 mg/kg/日 CY 2~2.5 mg/kg/日 MMF 500~1,000 mg/日
ステロイド抵抗例	CisA 2~3 mg/kg/日 MZ 150 mg/日 CY 50~100 mg/日	CisA MMF+高用量デキサメタゾン	CisA MMF+高用量デキサメタゾン	CisA MMF+高用量デキサメタゾン リツキシマブ

CisA：シクロスポリン, TAC：タクロリムス, MZ：ミゾリピン, CY：シクロホスファミド, MMF：ミコフェノール酸モフェチル

表 3 成人膜性腎症の治療

	JSN 2011	KDIGO	NFK-KDOQI	CSN
初期観察期間と治療対象	ネフローゼ症候群であれば治療開始	6 カ月観察する 尿蛋白 > 4 g/日 or 基礎値より 50 % を超える 尿蛋白があれば治療開始	6 カ月観察する 基礎値より 50 % を超える 尿蛋白があれば治療開始	6 カ月観察する 尿蛋白 > 4 g/日 or 基礎値より 50 % を超える 尿蛋白があれば治療開始
初期治療薬	ステロイド薬	ステロイド薬とアルキル化薬の 1 カ月毎のサイクリック療法 CisA または TAC	ステロイド薬とアルキル化薬の 1 カ月毎のサイクリック療法 CisA または TAC	ステロイド薬とアルキル化薬の 1 カ月毎のサイクリック療法 CisA または TAC
初期治療薬が適応不可能(サイクリック療法不可能例)海外				
初期治療量	0.6~0.8 mg/kg/日 第 1 月 mPSL 静注 1 g/日 3 日間 mPSL 経口 0.5 mg/kg/日 27 日間 第 2 月 CB 経口 0.15~0.2 mg/kg/日 または CY 経口 2.0 mg/kg/日 30 日間	第 1 月 mPSL 静注 1 g/日 3 日間 mPSL 経口 0.5 mg/kg/日 27 日間 第 2 月 CB 経口 0.15~0.2 mg/kg/日 または CY 経口 2.0 mg/kg/日 30 日間	第 1 月 mPSL 静注 1 g/日 3 日間 mPSL 経口 0.5 mg/kg/日 27 日間 第 2 月 CB 経口 0.15~0.2 mg/kg/日 または CY 経口 2.0 mg/kg/日 30 日間	第 1 月 mPSL 静注 1 g/日 3 日間 mPSL 経口 0.5 mg/kg/日 27 日間 第 2 月 CB 経口 0.15~0.2 mg/kg/日 または CY 経口 2.0 mg/kg/日 30 日間
初期量治療期間	4 週間	第 1 月と第 2 月の治療を交互に 6 カ月間 CisA 3.5~5.0 mg/kg+PSL 0.15 mg/kg 連日 TAC 0.05~0.075 mg/kg/日連日 CNI は 6 カ月で中止する	第 1 月と第 2 月の治療を交互に 6 カ月間 CisA 3.5~5.0 mg/kg+PSL 0.15 mg/kg 連日 TAC 0.05~0.075 mg/kg/日連日 CNI を 6 カ月で全例中止することには反対	第 1 月と第 2 月の治療を交互に 6 カ月間 CisA 3.5~5.0 mg/kg+PSL 0.15 mg/kg 連日 TAC 0.05~0.075 mg/kg/日連日
初期治療が無効	1 カ月目で 1 g/gCr 未満にならない場合 PSL+免疫抑制薬 CisA 2~3 mg/kg/日 MZ 150 mg/日 CY 50~100 mg/日			

CisA : シクロスポリン, TAC : タクロリムス, MZ : ミゾリピン, CB : クロラムブシル, CY : シクロホスファミド, MMF : ミコフエノール酸モフェチル

フェノール酸モフェチルと高用量デキサメタゾンを使用することを推奨している。KDOQI と CSN もこれを一応容認している。CSN では、さらにリツキシマブの使用も考慮すべきではないかと記載している。KDIGO の立場としては、ステロイド抵抗例においては、タクロリム、シクロホスファミドに関しては十分なエビデンス論文がないことから、これらの薬剤を推奨していない。一方、ミコフェノール酸モフェチルと高用量デキサメタゾンの有効性に関しては RCT が近年発表されており<sup>17)</sup>、この試験では 33% の症例に完解あるいは不完全寛解がみられたことから、推奨している。しかし KDOQI の立場としては、寛解効果は必ずしも高いものではないと評価している。

### 3. 成人膜性腎症

表 3 に本邦と海外のガイドラインに記載されている膜性腎症の治療内容の比較を提示した。本邦では、初期治療としてステロイド薬を使用することが推奨されている。初期ステロイド量は 0.6~0.8 mg/kg/日<sup>18)</sup>が推奨されている。ただし、ステロイド治療開始から 4 週を超えても治療反応性がみられない場合に免疫抑制薬の追加を考慮するとしている。ここでいう治療反応性とは、尿蛋白量が 1 g/gCr 未満(不完全寛解 I 型)になることをいう。一方海外では、KDIGO, KDOQI, CSN も初期治療としてステロイド単独治療は推奨しないとしている。少数例であるが、ステロイド治療と保存的治療を比較した RCT があるが、いずれも寛解に対するステロイド治療の有効性が証明されていない。しかし、本邦ではステロイド単独治療は、寛解までの時間が必要ではあるが有効性が高いと認識しており、ここに大きな差異が生まれたと考えられる。

もう一つ大きな海外との考え方の違いは、6 カ月間の観察期間の後に薬剤治療に入ることが推奨されている点である。この KDIGO の考え方に、KDOQI も CSN も異論はないようである。膜性腎症には自然寛解があることからこのような推奨が記載されていると思われる。本邦では、ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症では 6 カ月を待ってから治療に入ることではない。この点の相違に関して、どちらの考え方が正しいか否か判断する根拠は十分にはない。

KDIGO が推奨する薬剤初期治療法は、ステロイド薬+アルキル化薬のサイクリック療法である。ステロイド薬単独で治療を開始する本邦とは大きな考え方の差異がある。初期にはクロラムブシルを使用したサイクリック療法が報告されたが<sup>18)</sup>、副作用の点からは、現在ではむしろシクロホスファミドをアルキル化薬として推奨している<sup>19)</sup>。

ステロイド薬+クロラムブシルあるいはシクロホスファミド

を使用した治療成績はいくつかの論文で報告され、最終的にはこれらの治療を含むシステマティックレビューも発表されているが<sup>20)</sup>、蛋白尿に関する寛解効果は認めているものの、副作用から治療中止あるいは入院加療する例も少なくないことが指摘されている。本邦において、海外と同様な薬剤治療が推奨されない理由は、代謝拮抗薬であるクロラムブシルとシクロホスファミド(近年公知申請により保険適用)が保険適用外の薬剤であること、そして日本人は代謝拮抗薬に対する耐性が低いのではないかと懸念があるからである。

代謝拮抗薬の使用期間に関する考え方にも本邦と海外では大きな差異がある。例えば、KDIGO では経口アルキル化薬は 46 カ月を超えて投与すると重篤な毒性がみられる可能性があるとしており、長期使用もある程度容認する考え方である。一方、本邦のガイドラインでは、シクロホスファミドの使用は 2~3 カ月間までとしている。やはり薬剤副作用に対する認識の差異が治療戦略の差異に結びついていると考えられる。

## おわりに

本邦と世界のネフローゼ症候群に関するガイドライン、そしてその海外の解説論文などの内容を紹介した。各国で治療法に関する考え方には相違がある。しかし、それぞれの考え方が否定されるわけではなく、背景にある事情により異なる治療法があることは容認されるべきことである。ただし、国際的に認められる論文エビデンスに基づいて議論することが必要である。

## 謝 辞

本総説の執筆には厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」の支援を受けた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Lange K, Slobody L, Craig F, Ogur G, Oberman J, Locasto F. The influence of ACTH and nitrogen mustard therapy on serum complement of patients in the nephrotic stage. *Bulletin NY Med Coll* 1951; 14: 90-95.
2. Taylor RD, Ccorcoran AC, Page IH. Treatment of the nephrotic syndrome with nitrogen mustard. *J Lab Clin Med* 1950; 36: 996-997.
3. Bertoni L. Use of prednisone in acute glomerulonephritis; preliminary note. *Riforma Med* 1956; 70: 1091-1095.

4. Lange K, Strang R, Slobody LB, Wenk EJ. The treatment of the nephrotic syndrome with steroids in children and adults. *AMA Arch Intern Med* 1957 ; 99 : 760-770.
5. Adams DA, Maxwell MH, Bernstein D. Corticosteroid therapy of glomerulonephritis and the nephrotic syndrome : a review. *J Chronic Dis* 1962 ; 15 : 29-50.
6. Campanacci L, Castellani A, Gambari PF, Fagiolo U, Romagnoli GF. Immunosuppressive therapy (azathioprine and chlorambucil) in some nephrosic syndromes and in chronic active glomerulonephritis. *Minerva Nefrol* 1969 ; 16 : 130-156.
7. White RH. Cytotoxic drug therapy in steroid-resistant glomerulonephritis. *Proc R Soc Med* 1967 ; 60 : 1164-1168.
8. No authors listed. Immunosuppressive therapy in persistent glomerulonephritis. *Br Med J* 1966 ; 2 : 842-843.
9. 木下康民, 香曾我辺謙志. ネフローゼ症候群のステロイド療法の実際と予後. *内科* 1963 ; 12 : 260-268.
10. 前田貞亮, 三条貞三, 黒沢 斌. ネフローゼ症候群における免疫抑制剤の効果. *日本臨牀* 1968 ; 26 : 1173-1185.
11. 霜鳥 孝. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群とその治療. *日腎会誌* 1975 ; 5 : 363.
12. 堺 秀人, 他. 難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 751-761.
13. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会 : ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 78-122.
14. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 ; Suppl 2 : 139-274.
15. Beck LJ, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, Somers MJ, Trachtman H, Waldman M. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62 : 403-441.
16. Cybulsky AV, Walsh M, Knoll G, Hladunewich M, Bargman J, Reich H, Humar A, Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, Dart A, Mammen C, Pinsk M, Muirhead N. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis : Management of Glomerulonephritis in Adults. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 363-377.
17. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D'Agati VD, Friedman AL. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 868-878.
18. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, Grassi C, Limido D, Pasquali S, Volpini T, Sasdelli M, Locatelli F. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 946-950.
19. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, Melis P, Valzorio B, Sasdelli M, Pasquali S, Pozzi C, Piccoli G, Lupo A, Segagni S, Antonucci F, Dugo M, Minari M, Scalia A, Pedrini L, Pisano G, Grassi C, Farina M, Bellazzi R. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 444-450.
20. Chen Y, Schieppati A, Cai G, Chen X, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Perna A. Immunosuppression for membranous nephropathy : a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 787-796.