

# 칼슘 제제 복용 후 발생한 우유알칼리증후군

이인희, 노신영, 강건우

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

## Milk-alkali syndrome secondary to the intake of calcium supplements

In Hee Lee, Sin Young Noh, Gun Woo Kang

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Milk-alkali syndrome (MAS), a triad of hypercalcemia, metabolic alkalosis, and renal failure, is associated with ingestion of large amounts of calcium and absorbable alkali. MAS is the third most common cause of hypercalcemia in hospital, after primary hyperparathyroidism and malignant neoplasm. MAS is not often reported in the Korean literature. We describe MAS secondary to intake of calcium citrate for the treatment of osteoporosis with thoracic spine compression fracture. A 70-year-old man presented to our hospital with a 1-week history of general weakness and lethargy. He was found with acute kidney injury (serum creatinine, 4.6 mg/dL), hypercalcemia (total calcium, 14.8 mg/dL), and alkalosis. Laboratory evaluation excluded both hyperparathyroidism and malignancy. Mental status and serum calcium level was normalized within a week after proper hydration and intravenous administration of furosemide. However, he developed aspiration pneumonia, pseudomembranous colitis, and sepsis with multi-organ failure. Despite intensive treatment including inotropics, mechanical ventilation, and renal replacement therapy, he expired with no signs of renal recovery on the 28th hospital day.

**Keywords:** Hypercalcemia; Alkalosis; Renal insufficiency

### 서 론

우유알칼리증후군(milk-alkali syndrome)은 칼슘과 흡수성 알칼리의 과다 섭취로 인해 고칼슘혈증, 대사성알칼리증 및 신부전의 세 가지 임상적 특징이 관찰되는 질환이다[1]. 과거 위궤양 환자에서 우유 또는 크림과 함께 Sippy 분말 즉, 탄산 마그네슘, 탄산칼슘 및 bismuth subcarbonate 등을 포함하는 분말을 투여하면서 그 부작용으로 우유알칼리증후군이 알려졌고[2], 1936년 Cope 등은 우유와 Sippy 제산제 복용 후 고칼슘혈증과 급성신부전 발생, 그리고 복용 중지 후 호전을 보

인 우유알칼리증후군을 처음 기술하였다[3]. 이후 소화성 궤양에 대한 새로운 치료제가 개발되면서 우유알칼리증후군의 빈도는 현저히 감소되었으나, 최근 골다공증의 예방과 치료, 만성신질환에 동반되는 고인산혈증의 치료제로서 칼슘 이용이 증가하면서 우유알칼리증후군도 점차 증가하는 추세이다[4]. 그러나 국내에서는 아직 우유알칼리증후군이 보고된 예는 비교적 드물어 2001년 Lee 등[4] 이후 현재까지 총 5예[5-9]가 보고되고 있다. 이에 저자 등은 골다공증 치료 목적으로 칼슘제제를 복용한 후 우유알칼리증후군이 발생한 증례를 경험하고, 문헌고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

Received: January 27, 2015, Revised: March 19, 2015  
Accepted: March 20, 2015

Corresponding Author: In Hee Lee, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugangwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea  
Tel: +82-53-650-4216, Fax: +82-53-650-4570  
E-mail: ihlee@cu.ac.kr

### 증 례

**환 자:** 남자, 70세

**주 소:** 전신쇠약감

**현병력:** 환자는 5년 전 개인의원에서 제7번 흉추 압박골절과 골다공증으로 진단받은 직후 매일 탄산칼슘(healthcal) 3정

(tablet, T)을 복용하였다(1.5 g/day). 내원 6주 전 요추부 동통이 악화되어 개인종합병원을 방문하였고, 이후 진통소염제인 loxoprofen (60 mg/T), acetaminophen (325 mg)-tramadol (37.5 mg) 병합제제(synerjet)와 함께 구연산칼슘-비타민 D 복합제제(calteo, calcium citrate 1,500 mg-cholecalciferol 20 µg) 등을 매일 1정씩 추가로 복용하였다. 내원 6주 전 개인종합병원에서 시행한 혈청생화학검사서 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN) 17.6 mg/dL, 크레아티닌(creatinine, Cr) 0.8 mg/dL, 칼슘 7.8 mg/dL, 인 3.4 mg/dL 소견을 보였다. 그리고 내원 1주 전 식욕부진, 전신쇠약감을 호소하였고, 내원 3일 전부터 근무력증, 수면장애와 의식변화가 관찰되어 본원 응급실로 이송되었다.

**과거력:** 환자는 10년 전 고혈압, 폐기종 진단을 받았으나 치료는 하지 않았으며, 그 외 특이 병력은 없었다.

**가족력:** 특이 사항이 없었다.

**진찰소견:** 응급실 내원 당시 혈압 160/80 mmHg, 맥박 82 회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.1°C였다. 의식은 기면 상태였으며, 만성 병색을 보였다. 경정맥을 보지 않았으며, 심잡음이나 흉부 수포음도 청진되지 않았다. 복부 팽만은 없었으며, 사지 피부 긴장도는 감소되어 있었다. 신경학적 검사서 특이 이상은 없었다.

**검사실소견:** 내원 당시 시행한 말초혈액검사서 백혈구 7,000/mm<sup>3</sup>, 혈색소 11.3 g/dL, 혈소판 118,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구 침강속도 118 mm/h였다. 혈청생화학검사서 BUN/Cr 66.5/4.6 (mg/dL), 아스파르테이트아미노전달효소/알라닌아미노전달효소 21/14 (IU/L), 알칼리인산분해효소/젖산탈수효소 94/689 (IU/L), 총단백/알부민 6.3/3.5 (g/dL), Na/K/Cl/tCO<sub>2</sub> 142/4.4/101/32 (mEq/L), 칼슘/인 14.8/7.2 (mg/dL), 마그네슘 2.4 mg/dL 및 C-반응단백질(C-reactive protein, CRP) 4.1 mg/L였다. 혈청호르몬검사서 1,25(OH)<sub>2</sub>D 3.04 pg/mL (참고치, 19.6-54.3 pg/mL), 25(OH)D 13.8 ng/mL (참고치, 30-100 ng/mL) 및 부갑상샘호르몬(intact parathyroid hormone, iPTH)은 4.7 pg/mL (참고치, 10-65 pg/mL)로 모두 감소되어 있었으나, 갑상샘자극호르몬(thyroid stimulating hormone) 0.883 µIU/mL, T3 0.875 ng/mL 및 유리 T4 0.946 ng/dL 등 갑상샘 기능검사는 모두 정상 범위였다. 동맥혈가스분석에서 pH 7.55, PCO<sub>2</sub> 41.1 mmHg, PaO<sub>2</sub> 79.5 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 30.8 mmol/L였다. 소변검사서 pH 7.0, 비중 1.005, 단백 1+, 백혈구 0-1/high power field (HPF), 적혈구 0-1/HPF였으며, 요나트륨분획배설률(fractional excretion of sodium, FENa)과 요소분획배설률(FEurea)은 각각 3.48%, 38.84%였다. 입원 후 3일째 시행한 24시간 요 검사서 요량 3,000 mL, 단백 615 mg/day, 칼슘 276 mg/day, 인 687 mg/day, Na/K/Cl 237/52.2/183 (mEq/day) 소견을 보였으며,

요 단백 전기영동 검사서 특이 이상은 없었다. 혈청 carcinoembryonic antigen 1.79 ng/mL, α-fetoprotein 2.76 ng/mL, CA19-9 4.61 U/mL (참고치, 0-37.0 U/mL), prostate-specific antigen 0.907 ng/mL (참고치, 0-4.0 ng/mL) 및 PTH-rP (related peptide) 1.1 pmol/L 미만으로 혈청 종양 표지자 검사는 모두 정상이었다. 심전도는 정상 동조율을 보였으나 교정 QT 간격이 0.28초로 감소되어 있었으며, 뇌 컴퓨터단층촬영 및 <sup>99m</sup>Tc-MDP 전신 골(bone) 스캔에서 이상소견은 관찰되지 않았다. 복부 초음파 검사서 양측 신장의 크기는 약간 증가되어 있었으나, 신장 내 석회화 침착이나 폐쇄성 요로병변은 없었다.

**치료 및 경과:** 입원 후 등장성(0.9%) 생리식염수를 정주하였고(150-200 mL/h), 이후 고리 이뇨제(furosemide)를 병행하였다. 입원 후 3일째 시간당 요량이 100 mL 이상 유지되면서 혈청 BUN/Cr 40.4/3.5 (mg/dL), 칼슘 12.5 mg/dL 및 동맥혈 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24.5 mmol/L 등 호전 양상을 보였다. 입원 후 5일째 혈청 BUN/Cr 36.4/2.7 (mg/dL), 칼슘 10.2 mg/dL로 감소하면서 의식은 각성(alert) 상태로 이전에 비해 호전되었고, 식욕부진, 근무력과 전신쇠약감도 감소되었다. 입원 후 7일째 혈청생화학검사서 BUN/Cr 16.8/1.4 (mg/dL), 칼슘 8.5 mg/dL 및 동맥혈 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23.8 mmol/L 소견을 보였다. 그러나 38.5°C의 고열, 오한과 함께 흉부X-선 사진에서 우측 폐야에 침윤성 병변이 발견되어 흡인 폐렴으로 진단하였고, 객담 및 혈액배양 검사 후 항생제(third generation cephalosporin, ciprofloxacin)를 정주하였다. 입원 후 17일째 물 설사와 혈성 대변이 수 회 관찰되면서 대변 *Clostridium difficile* 독소 양성을 보여 구불창자내시경검사(sigmoidoscopy)를 시행하였고, 거짓막장류창자염(pseudomembranous colitis)을 확인하였다. 이후 항생제를 변경하고 수액정주와 metronidazole 경구투여 등 대증요법을 유지하였다. 입원 후 22일째 1일 요량 80 mL의 횡뇨와 함께 혈청 BUN/Cr 62.3/8.4 (mg/dL) 소견을 보이면서 대사성산증, 폐부종 등이 악화되어 혈액투석을 시작하였다. 혈관수축제 투여, 기계호흡과 함께 간헐적 혈액투석, 지속적 정정맥 혈액투석여과(continuous venovenous hemodiafiltration) 등 신대체요법을 병행하면서 집중 치료하였으나 입원 후 28일째 패혈성 쇼크에 의한 다발성장기부전으로 사망하였다.

## 고 찰

과거 우유알칼리증후군은 소화성 궤양 치료 목적의 우유나 중탄산염 투여로 인해 발생하면서 고칼슘혈증의 주요 원인이었으나, 1970년대 이후 비흡수성 제산제, H<sub>2</sub> 차단제 및 sucralfate 등 새로운 궤양 치료제 도입과 함께 그 발생빈도가

1% 미만으로 현저히 감소하였다[10]. 그러나 1990년대 이후 골다공증의 예방 및 치료 목적의 칼슘제제 및 비타민 D 사용이 증가하고, 만성신질환 환자에서 신성 골이영양증을 예방하기 위한 탄산칼슘 투여로 인해 우유알칼리증후군이 점차 증가하는 추세로서, 근래에는 일차성 부갑상샘기능항진증, 악성종양에 이어 원내 고칼슘혈증을 유발하는 세 번째 주요 원인으로 알려져 있다[11,12].

전형적인 우유알칼리증후군은 칼슘 및 알칼리 섭취 기간과 정도에 따라 급성, 아급성 및 만성 등 세 가지 형태로 분류된다[4,13]. 급성형은 칼슘 및 알칼리 섭취 약 1주 후 발생하는 독성형으로 급성 고칼슘혈증의 증상 즉, 오심, 구토, 피로, 식욕감, 정신질환 및 우울증 등을 포함한 의식변화와 함께 중증 대사성 알칼리증, 급성신손상이 동반된다. 그러나 약제 중지 후에는 증상과 신기능이 신속히 호전된다. 아급성형은 수 년 동안 간헐적으로 칼슘과 알칼리를 복용한 경우로서 급, 만성 증상을 나타내지만 약제중단 시 증상이 서서히 호전되며 경한 신기능 장애가 지속될 수 있다. 만성형은 다량의 칼슘과 알칼리를 장기간 복용하면서 다뇨, 다음, 다갈, 근육통 및 소양증 등과 함께 띠모양(band) 각막병증, 신장석회증(nephrocalcinosis) 등 전이성 석회화가 관찰되는 형태이다. 이때 검사실 소견은 급성형과 유사하나 약제중지 후 경과를 매우 다른데, 혈청칼슘이 감소되면서 증상이 점차 회복되지만 신기능이 악화되면서 만성신부전으로 진행할 수 있다[14]. 우유알칼리증후군의 발생 빈도는 제산제, 탄산칼슘 등 관련 약제의 종류, 대상과 조사 시기에 따라 차이가 있다[11]. 또한 구토, 출혈, 위흡인 및 이뇨제 등에 의한 체액량 감소, 고령, 기저신질환, 임신 그리고 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신 II 수용체차단제, 비스테로이드소염제 및 비타민 D 제제 복용 등은 우유알칼리증후군 발생의 위험인자로 보고되고 있다[4].

본 환자는 수 년 동안 칼슘제제를 복용하던 중 최근 수 주 동안 칼슘-비타민 D 복합제제를 추가로 복용하면서 급성

내지 아급성 형태의 우유알칼리증후군 양상을 보인 것으로 사료되지만, 발현 증상과 검사실 소견에 근거하여 그 진행 형태를 확실히 구분하기는 어려운 실정이다. 그리고 구토, 출혈 등의 병력은 없었으나 내원 당시 식욕부진, 의식변화와 동반된 탈수, 고령, 진통소염제와 비타민 D 제제 복용 등은 우유알칼리증후군을 유발시킨 주요 위험인자로 생각된다.

우유알칼리증후군을 유발하는 1일 탄산칼슘 섭취량은 4-60g으로 매우 다양하며[1], 보다 적은 상용량의 일정한 칼슘 섭취 후에도 비정상적인 고칼슘혈증이 발생할 수 있다[4,12,15]. 고칼슘혈증의 주된 발생기전으로 과거에는 칼시트리올 억제 장애가 제시되었으나, 건강한 성인에서 칼슘과다 섭취 시 칼시트리올 억제 정도가 일정하지 않고, 우유알칼리증후군 환자에서 칼시트리올 억제장애가 항상 관찰되지는 않아 아직 확실하지 않은 실정이다[16]. 그러나 고칼슘혈증은 수입(afferent) 세동맥을 수축시켜 사구체여과율을 감소시키고, 수질부 집합관과 헨레 고리 두꺼운 상행각의 칼슘 감지(sensing) 수용체를 자극하여 나트륨 배설을 유발한다[17]. 증가된 요 나트륨 배설은 세포외 액량을 감소시키고, 이후 근위세뇨관에서 중탄산염 재흡수가 증가되면서 알칼리혈증이 초래된다. 또한 고칼슘혈증 자체에 의해 부갑상샘호르몬 분비가 억제되고 이후 근위세뇨관에서 중탄산염 분비가 억제될 수 있다[4]. 그리고 알칼리혈증은 칼슘 감지 수용체를 자극하여 체액량 감소를 유발하며, 원위세뇨관에서 칼슘 재흡수를 촉진시켜 고칼슘혈증을 악화시키는데, 이러한 작용들이 서로 유기적으로 연결되어 결국 칼슘 독성, 신장석회화 및 만성신부전이 초래된다[4]. 이러한 특징적 임상소견과 함께 칼슘제제 복용력이 있으면 우유알칼리증후군으로 진단할 수 있으나, 고칼슘혈증의 다른 원인 특히 일차성 부갑상샘기능항진증, 악성종양 및 다발성 골수종 등을 우선 배제해야 한다[12]. 우유알칼리증후군 진단 후 일차적 치료는 칼슘, 알칼리 등 원인 약제를 중지하고, 등장성 식염수와 고리이뇨제를

**Table 1.** Milk-alkali syndrome cases in Korea

	Sex/age	BUN	Cr	Ca	P	SA	Ca <sub>Alb</sub>	iPTH	pH	pCO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Time to recovery
			(mg/dL)			(g/dL)	(mg/dL)	(pg/mL)		(mmHg)		(day)
Lee, et al [5]	F/39	59	4.3	14.7	NR	4.1	14.6	2.3	7.50	46.0	30.0	14
Kim, et al [6]	F/80	50	4.2	20.3	4.2	3.7	20.5	1.2 <sup>a)</sup>	7.53	39.6	32.6	3
Park, et al [7]	M/62	87	3.9	15.4	2.7	3.5	15.8	0.9 <sup>b)</sup>	7.50	41.8	32.4	8
Jeong, et al [8]	F/80	22.1	1.4	13.2	4.1	4.1	13.1	1.0 <sup>a)</sup>	7.48	42.3	30.7	3
Kim, et al [9]	F/63	55.8	2.6	17.5	3.7	4.1	17.4	2.1 <sup>a)</sup>	NR	NR	33.1	5
Present case	M/70	66.5	4.6	14.8	7.2	3.5	15.2	4.7	7.50	41.1	30.8	7 <sup>c)</sup>

BUN, blood urea nitrogen; Cr, serum creatinine; Ca, total calcium; P, phosphorus; SA, serum albumin; Ca<sub>Alb</sub>, calcium adjusted for serum albumin concentration; iPTH, intact parathyroid hormone; NR, not reported.

<sup>a)</sup>Idiopathic hypoparathyroidism, <sup>b)</sup>primary hypoparathyroidism, and <sup>c)</sup>death on the 28th hospital day.

적절히 투여하여 칼슘과 중탄산염의 배설을 증가시키는 것이다. 그러나 이러한 보존적 치료 후에도 고칼슘혈증이 지속되거나 신기능이 악화되는 경우 pamidronate, hydrocortisone 등을 투여하거나 혈액투석을 고려해야 한다[12].

국내 문헌에서 우유알칼리증후군은 2001년 Lee 등[5]의 증례 이후 현재까지 총 5예[5-9]가 보고되고 있다(Table 1). 발병 성비는 1:4로 여자에서 보다 흔하였으며, 평균 연령은 64.8세(범위, 39-80세), 내원 당시 혈청 BUN, Cr의 평균치는 각각 54.8 mg/dL, 3.3 mg/dL였으나 그 범위는 매우 다양하였다. 칼슘함유식품(ox's bone extract)을 섭취한 Lee 등[5]의 증례를 제외하고, 나머지 4예[6-9] 모두 부갑상샘기능저하증에 대한 치료로서 칼슘제제 및 비타민 D 복용이 우유알칼리증후군의 주된 원인이었다. 내원 시 혈청 총 칼슘, 인의 평균치는 각각 16.2 mg/dL, 3.7 mg/dL로 중증고칼슘혈증, 정상 혹은 낮은 인수치를 보였으며, 혈청 iPTH 농도의 범위는 0.92-2.3 pg/mL로서 모두 정상치(10-65 pg/mL)에 비해 감소되어 있었다. 총 5예 모두 약제 중지와 함께 furosemide 및 등장성 식염수 정주 등 대증요법을 시행하였으며, 수 일에서 2주 이내에 신기능과 임상증상이 회복되어 예후는 비교적 양호한 편이었다(Table 1).

본 증례의 환자는 70세 남자로서 고령이었으며, 내원 당시 혈청 Cr 수치는 4.6 mg/dL로서 이전 증례[5-9]에 비해 높은 편이었으나, 혈청 총 칼슘, 알부민-보정 혈청 칼슘[18] 및 동맥혈 pH 등은 낮거나 유사한 양상을 보였다(Table 1). 그리고 이전 증례와 달리 고인산혈증을 보였으며, 이는 혈청 부갑상샘호르몬의 감소, 복용약제에 포함된 비타민 D, 그리고 신장을 통한 인 배설 감소 등과 관련이 있을 것으로 추정된다. 환자는 내원 후 등장성 식염수, 고리이노제 등을 투여하면서 혈청 칼슘과 신기능, 전신 증상 등이 점차 호전되었고, 7일 후 혈청 Cr 수치가 거의 회복되어 이전 증례와 유사한 임상경과를 보였다(Table 1). 그러나 신기능 회복 중 흡인 폐렴이 발생하고 패혈증이 진행하면서 입원 후 28일째 사망하였다.

요약하면 본 환자는 척추통증과 골다공증 치료를 위해 과량의 칼슘-비타민 D 복합제제, 그리고 진통소염제를 장기간 병용하면서 중증 고칼슘혈증, 급성신손상, 대사성 알칼리증 등 우유알칼리증후군이 발생한 증례이다. 최근 칼슘제제 사용이 증가되면서, 향후 국내에서도 우유알칼리증후군 발생이 점차 증가될 것으로 예상된다. 따라서 특히 고령환자에서 치료 목적의 칼슘 및 비타민 D 제제를 투여 중인 경우 체액상태, 병용약제 및 기저 신질환 등 위험요인을 항상 확인하고 신속히 교정하는 것이 우유알칼리증후군을 예방하고 비가역적 신손상을 차단하는데 매우 중요할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- Orwoll ES. The milk-alkali syndrome: current concepts. *Ann Intern Med* 1982;97:242-8.
- Hardt LL, Rivers AB. Toxic manifestations following the alkaline treatment of peptic ulcer. *Arch Intern Med (Chic)* 1923; 31:171-80.
- Cope CL. Base change in the alkalosis produced by the treatment of gastric ulcer with alkalies. *Clin Sci* 1936;2:287-300.
- Felsenfeld AJ, Levine BS. Milk alkali syndrome and the dynamics of calcium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 641-54.
- Lee YD, Park SK, Kang SK. A case of the milk-alkali syndrome. *Korean J Nephrol* 2001;20:315-8. Korean.
- Kim P, Lee JE, Lee JG, Lee JG, Kim JW, Lee KY. A case of milk-alkali syndrome due to calcium carbonate overdose. *Korean J Nephrol* 2004;23:633-7. Korean.
- Park YW, Kim SR, Lee JM, Kim SH, Han SW, Yoo SJ, et al. A case of the milk-alkali syndrome during management of idiopathic hypoparathyroidism. *J Korean Soc Endocrinol* 2004; 19:439-45. Korean.
- Jeong JH, Bae EH. Hypercalcemia associated with acute kidney injury and metabolic alkalosis. *Electrolyte Blood Press* 2010;8:92-94.
- Kim CS, Kim B, Choi YS, Park YH, Kwon SK. Milk-alkali syndrome in a patient with postoperative hypoparathyroidism during long-term maintenance of calcium supplementation. *Korean J Endocr Surg* 2014;14:85-8. Korean.
- Jamieson MJ. Hypercalcaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6465):378-82.
- Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:89-96.
- Picolos MK, Lavis VR, Orlander PR. Milk-alkali syndrome is a major cause of hypercalcaemia among non-end-stage renal disease (non-ESRD) inpatients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:566-76.
- Punsar S, Somer T. The milk-alkali syndrome. A report of three illustrative cases and a review of the literature. *Acta Med Scand* 1963;173:435-49.
- Burnett CH, Commons RR, Albright F, Howard JE. Hypercalcemia without hypercalcuria or hypophosphatemia, calcinosis and renal insufficiency; a syndrome following prolonged intake of milk and alkali. *N Engl J Med* 1949;240:787-94.
- Medarov BI. Milk-alkali syndrome. *Mayo Clin Proc* 2009;84: 261-7.
- Abreo K, Adlakha A, Kilpatrick S, Flanagan R, Webb R, Shakamuri S. The milk-alkali syndrome. A reversible form of acute renal failure. *Arch Intern Med* 1993;153:1005-10.
- Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med* 1999;106:238-53.
- Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973;4(5893):643-6.