

【研究報告】

感覚距離等分法、SF-36、唾液コルチゾール値を用いた 産褥早期の母親の疲労感の評価

Evaluation of postpartum fatigue in the early puerperium using Method of equal sense distance, SF-36, and Salivary cortisol level

山崎 圭子¹⁾ 東 園子¹⁾ 増田 知実²⁾ 永嶋 輝子²⁾

Keiko YAMAZAKI¹⁾, Sonoko AZUMA¹⁾, Tomomi MASUDA²⁾, Teruko NAGASHIMA²⁾

要 旨

本研究の目的は、感覚距離等分法、SF-36、唾液コルチゾール値の3つの評価指標を用いて疲労感を測定し、産褥早期の「産後の疲労感」を測定できる評価指標を検討することである。2012年6月から12月に出産し、母児同室を行った母親を対象に調査した。分析対象者は、初産婦55名で、平均年齢30.4±4.7歳であった。感覚距離等分法は、SF-36の活力、日常役割機能(身体)、心の健康と負の相関がみられた。唾液コルチゾール値は、SF-36の身体機能との間に負の相関が認められた。感覚距離等分法では、母親が自覚する疲労感のレベルを測定できる可能性が示唆された。しかし、感覚距離等分法ではストレス状態が反映されていなかったため、産褥早期の「産後の疲労感」を単独で測定するのは難しいと考える。また、SF-36の尺度全体で、産褥早期の心身の変化が激しい時期の産後の疲労感を測定することは難しいと考える。唾液コルチゾール値は、SF-36の身体機能で負の相関がみられたが、SF-36の活力や感覚距離等分法といった主観的な疲労感の評価指標とは相関がみられなかった。

キーワード：疲労感 産後 感覚距離等分法 SF-36 唾液コルチゾール

I. 緒 言

産褥早期は、出産による体力の消耗や、エストロゲンの急激な減少に伴い疲労しやすい時期である。特に、出産直後から始まる授乳は、昼夜を問わず頻繁に行われるため、非妊時のような6～8時間の睡眠をとることが出来ず、睡眠で疲労回復をはかることが難しい。産褥期の疲労感を軽減するための介入研究は多いが、先行文献では「産後の疲労感」が明確にされないまま、労働者の疲労感を測定するために開発された質問紙や視覚アナログ尺度(VAS; visual analogue scale)、日本語版POMS(Profile of Mood States)などの既存の尺度を使用して実施されているのが現状である¹⁾。そこで、筆者は、「産後

の疲労感」の概念分析を行い、「産後の疲労感とは、育児に伴う睡眠不足、身体的・精神的ストレスが持続した状態で、その状態が蓄積し増強すると産後の回復や母親役割の遅延を引き起こし、育児へ悪影響を及ぼす可能性があるもの」と定義した²⁾。産褥早期の母親の疲労感は、児と24時間ともに過ごす環境の中で生じる特有の現象であり、程度の違いはあるがすべての母親に生じているものである。また、妊娠・出産は、正常を逸脱しなければ生理的な範囲の身体的な変化であり、特に、非妊時の状態への回復過程である産褥期は、より健康な状態に戻る過程として捉えることができる。よって、産褥早期の母親に生じている疲労感は、「健康状態」のレベルで評価することも可能であると考えられる。

¹⁾ 東邦大学看護学部

²⁾ 東邦大学医療センター大森病院

¹⁾ Faculty of Nursing, Toho University

²⁾ Omori Hospital, Toho University Medical Center

そこで、本研究は、(1) 感覚距離等分法、(2) SF-36、(3) 唾液コルチゾール値の3つの評価指標を用いて疲労感を測定し、産褥早期の「産後の疲労感」を測定できる評価指標を検討することを目的としている。

II. 研究方法

1. 調査時期および調査対象者

2012年6月から2012年12月まで、都内の2施設において妊娠経過に異常がなく経陰分娩後に母児同室を行った母親を対象に、質問紙調査、唾液コルチゾールおよび睡眠時間の調査を実施した。合併症や育児経験等による影響を除くため、分析対象者を初産婦とした。

2. 調査の内容

1) 主観的な疲労感の評価指標: 感覚距離等分法 (Method of equal sense distance)

主観的な疲労感を量的に測定する方法として、感覚距離等分法³⁾を選択した。主観的な疲労感を表現するバリエーションが大きくなるように10段階評定とし、一本の直線の左端に「まったく疲れていない」、右端に「とても疲れている」と表示し、対象者の疲労感の感覚に応じて、直線上の数値(1つ)に○印を付けてもらった(図1)。

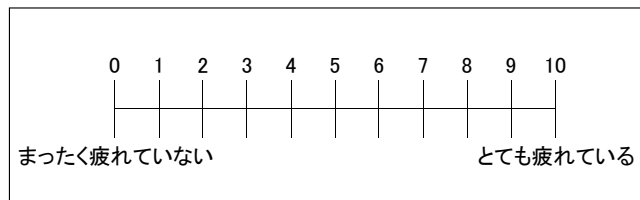


図1 感覚距離等分法で作成した尺度

なお、類似した評価指標である視覚アナログ尺度は、一本の直線上に感覚に応じて付けてもらった印を計測する間隔尺度の一種である。本調査は、産後の母親を対象としているため、設問がよりわかりやすいことを優先し、感覚距離等分法を選択した。

2) 健康状態の評価指標: SF-36

健康状態を測定する尺度には、SF-36を選択した。SF-36は、健康関連QOL(HRQOL: Health Related Quality of Life)を測定する尺度の一つで、8つの健康概念; ①身体機能、②日常役割機能(身体)、③体の痛み、④全体的健康感、⑤活力、⑥社会生活機能、⑦日常役割機能(精神)、⑧心の健康で構成されており⁴⁾、得点が高いほど健康度が高いと評価される。本尺度の得点の解釈は表1の通りである⁵⁾。本調査では、出産前後の変化を把握するた

めに、過去1週間の状態を尋ねるアキュート版を使用した。なお、SF-36の使用にあたっては、著作権の使用許諾を受け実施した。

表1 SF-36の得点の解釈

下位尺度	得点の解釈	
	低い	高い
身体機能	入浴または着替えなどの活動を自力で行うことが、とてもむずかしい	激しい活動を含むあらゆるタイプの活動を行うことが可能である
日常役割機能(身体)	過去1週間に仕事やふだんの活動をした時に身体的な理由で問題があった	過去1週間に仕事やふだんの活動をした時に身体的な理由で問題がなかった
体の痛み	過去1週間に非常に激しい体の痛みのためにいつもの仕事やふだんの活動が非常にさまたげられた	過去1週間に体の痛みはほとんどなく、体の痛みのためにいつもの仕事やふだんの活動がさまたげられることはほとんどなかった
全体的健康感	健康状態が良くなく、徐々に悪くなっていく	健康状態は非常に良い
活力	過去1週間、いつでも疲れを感じ、疲れはてていた	過去1週間、いつでも活力にあふれていた
社会生活機能	過去1週間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で非常にさまたげられた	過去1週間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由でさまたげられることはほとんどなかった
日常役割機能(精神)	過去1週間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題があった	過去1週間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題がなかった
心の健康	過去1週間、いつも神経質でゆううつな気分であった	過去1週間、おちついていて、楽しく、おだやかな気分であった

健康関連 QOL 尺度 SF-36 <http://www.sf-36.jp/qol/sf36.html> より引用(一部改変)

3) ストレス状態の評価指標

本研究では、ストレス状態の評価指標として唾液コルチゾールを使用した。コルチゾールは、副腎皮質から放出されるステロイドホルモンであり、ストレスとの関連で最もよく研究されている物質である⁶⁾。唾液中のコルチゾールは血中のコルチゾールと相関が非常に高く⁷⁾、採血に比べて非侵襲的であることから選択した。コルチゾールは日内変動があるため、その影響を最小とするために、採取の時間は11時から15時に設定し⁸⁾、ゆったり過ごしている時に採取をするよう説明した。また、採取する1時間前からの飲食、歯みがき、激しい運動、喫煙を避けるよう説明した。

4) 産科的関連情報

産後の疲労感に影響すると考えられる産科的な情報を診療録および助産録から収集した。項目は以下の通りである。

年齢、分娩様式、分娩所要時間、分娩時出血量、遷延分娩の有無、吸引分娩の有無、産後のヘモグロビン値、新生児の生理的体重減少率、母乳栄養の状態。

3. 調査の手順

経陰分娩後、産後3日目に唾液の自己採取(唾液コルチゾール)と、質問紙(感覚距離等分法、SF-36)の回答を求めた。

4. 分析方法

統計学的解析は、SPSS Ver.22.0 を用い各変数間の相関は、Pearson の相関係数を用い、2 群間の差の検定は、正規分布の場合は t 検定、正規分布に従わない場合には Mann-Whitney U 検定を行った。有意水準は 5% で解析した。

5. 倫理的配慮

本研究は、研究者が所属する施設の倫理審査委員会（承認番号:23036）および調査実施施設の倫理審査委員会（承認番号：24-15、12-14）の承認を得て実施した。

Ⅲ. 結 果

1. 対象者の属性

研究協力に同意が得られた妊婦で、経陰分娩後に母児同室を行いすべての調査を終了した初産婦は 74 名であった。この内、分娩時出血量および分娩所要時間で異常値を有する対象者、唾液コルチゾール値の箱ひげ図で外れ値を示した対象者を除いた 55 名の分析を行った。対象者の主な概要は、平均年齢 30.4 ± 4.7 歳、自然分娩 45 名 (81.8%)、吸引分娩 10 名 (18.2%)、分娩所要時間 11 時間 08 分 (中央値)、平均分娩時出血量 307.5 ± 85.8ml、産後 2 日目の平均ヘモグロビン値は 11.0 ± 1.0g/dl であった。産後 3 日目で母乳栄養が確立していたのは 5 名 (9.1%) であった (表 2)。

表 2 対象者の概要

対象者 (n=55)	
年齢	30.4 ± 4.7 歳
分娩様式	自然分娩 45 名 (81.8%) 吸引分娩 10 名 (18.2%)
分娩所要時間	11 時間 08 分
分娩時出血量	307.5 ± 85.8 ml
産後 2 日目 Hb 値	11.0 ± 1.0 g / dl
母乳栄養 (産後 3 日目)	5 名 (9.1%)

2. 各評価指標の測定結果

1) 感覚距離等分法

感覚距離等分法の中央値は 6.0 (5.0 - 7.0) で「6」以上の回答が 31 名 (56.3%) で半数を超えた。最頻値は「5」と「7」が 12 名ずつで、「0」と回答した対象者は 1 名だった (図 2)。近似曲線の傾きは正を示し、疲労感を強く感じる対象者が多い傾向がわかった。感覚距離等分法は、産科的関連情報の内、産後 2 日目のヘモグロビン値と弱い負の相関が認められた (r = -0.36, P < 0.01)。

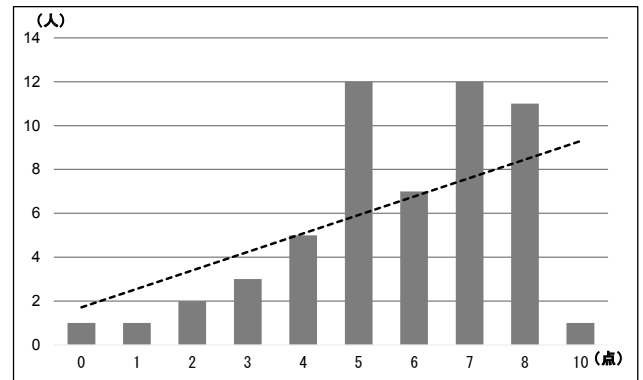


図 2 感覚距離等分法の分布

2) SF-36

SF-36 の 8 つの下位尺度の信頼性係数は、0.763 ~ 0.938 であった (表 3)。下位尺度の中で最も得点が高かったのは、*身体機能* 78.1 ± 25.5 (以下、下位尺度は斜体で記す。) で、次いで*全体的健康感* 73.9 ± 16.4、*心の健康* 73.3 ± 19.2 の順であった (表 4)。最も得点が低かったのは*体の痛み* 46.9 ± 30.6 であった。

表 3 SF-36 の信頼性係数

下位尺度	α 係数
<i>身体機能</i>	0.934
<i>日常役割機能(身体)</i>	0.938
<i>体の痛み</i>	0.844
<i>全体的健康感</i>	0.763
<i>活力</i>	0.814
<i>社会生活機能</i>	0.886
<i>日常役割機能(精神)</i>	0.924
<i>心の健康</i>	0.875

表 4 SF-36 の得点

下位尺度	平均得点	標準偏差
<i>身体機能</i>	78.1	25.5
<i>日常役割機能(身体)</i>	58.1	29.0
<i>体の痛み</i>	46.9	30.6
<i>全体的健康感</i>	73.9	16.4
<i>活力</i>	60.1	21.8
<i>社会生活機能</i>	64.3	28.7
<i>日常役割機能(精神)</i>	72.1	28.9
<i>心の健康</i>	73.3	19.2

SF-36 の下位尺度の中で産科的関連情報と相関がみられた項目は、産後2日目のヘモグロビン値と年齢の2項目であった。産後2日目のヘモグロビン値は、身体機能 ($r=0.30, P<0.05$) と活力 ($r=0.31, P<0.05$) で弱い正の相関が認められた。年齢は、心理的な健康状態を評価する心の健康との間で弱い正の相関が認められ ($r= -0.34, P<0.05$)、年齢が高くなるほど落ち込んだり憂うつな気分が少なく穏やかに過ごしているという結果が得られた。

また、母乳栄養が確立している対象者は、混合栄養の対象者に比べて体の痛みと全体的健康感の2つの下位尺度で得点が高く、有意差が認められた ($t(53)= 4.14, P<0.01$)。

3) 唾液コルチゾール値

産後3日目の唾液コルチゾール値の平均は、 $0.275 \pm 0.115 \mu\text{g/dl}$ であった(図3)。唾液コルチゾール値は、産後2日目のヘモグロビン値と負の弱い相関が認められた ($r= -0.316, P<0.05$)。

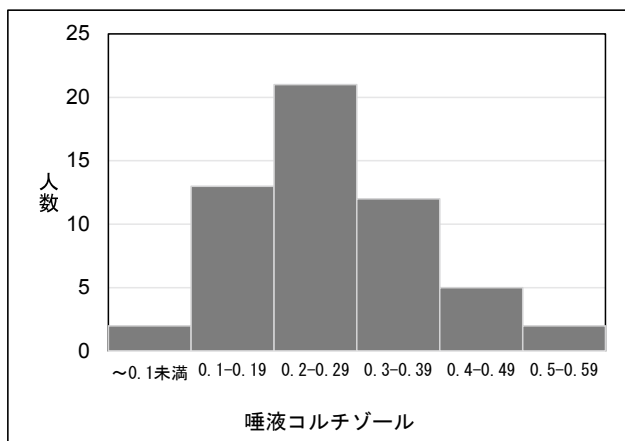


図3 唾液コルチゾール値の分布

3. 各指標の関連

各指標の関連を表5に示す。感覚距離等分法は、SF-36の活力、日常役割機能(身体)、心の健康と弱い負の相関が認められた。しかし、感覚距離等分法と唾液コルチゾール値との間には相関がみられなかった。

唾液コルチゾール値は、SF-36の身体機能、日常役割機能(身体)との間に弱い負の相関が認められた。

IV. 考 察

1. 産後の疲労感の測定に適する指標の検討

本研究では、主観的な疲労感の評価指標として「感覚距離等分法」「SF-36」を用いたが、いずれも「産後の疲労感」を測定するために開発された評価指標ではない。そのため、身体的・精神的なストレス状態を測定できているかどうかを確認するために「唾液コルチゾール値」を加え、これらの指標について検討した。

1) 感覚距離等分法

感覚尺度構成法の一つである感覚距離等分法は、簡便に対象者の主観的な疲労感をとらえられるため、先行研究でも使用される頻度が多い。

今回の調査では、感覚距離等分法は、対象者が自覚する産後の疲労感のレベルを把握することはできたが、感覚距離等分法と唾液コルチゾール値との間には相関がみられなかった。ストレス状態の指標である唾液コルチゾール値が感覚距離等分法に反映されなかった背景には、唾液コルチゾール値の分布は、図3の様に正規分布なのに対し、感覚距離等分法は図2の様に右肩上がりで近似曲線は正を示していることから、初産婦は全体的に疲労感を強く感じる傾向があることが影響していると考えられる。産後1週間は急激に夜間の睡眠効率が低下することや^{9) 10)}、母児同室をしている母親は、夜間睡眠中に安静覚醒状態あるいはレム睡眠が長く、ノンレム睡眠が短いことが報告されている¹¹⁾。この様に、睡眠の量および質が低下している状況下で、はじめての育児で常に緊

表5 評価指標間の相関

	身体機能	日常役割機能(身体)	体の痛み	全体的健康感	活力	社会生活機能	日常役割機能(精神)	心の健康
感覚距離等分法	$r = -.137$	$-.327^*$	$-.051$	$-.232$	$-.387^{**}$	$-.120$	$-.103$	$-.277^*$
	$p = .318$	$.015$	$.039$	$.089$	$.004$	$.381$	$.454$	$.041$
唾液コルチゾール値	$r = -.284^*$	$-.145$	$-.044$	$-.111$	$-.214$	$.004$	$-.239$	$-.079$
	$p = .036$	$.292$	$.750$	$.419$	$.117$	$.975$	$.079$	$.564$

** P<0.01 * P<0.05

張した状態が続いている初産婦に対して感覚距離等分法を使用した場合、時期によっては特定の傾向を示す結果となり、「産後の疲労感」の概念を踏まえた測定とならない側面も持っている。

本研究では、産後の疲労感を、「育児に伴う睡眠不足、身体的・精神的ストレスが持続した状態で、その状態が蓄積し増強すると産後の回復や母親役割の遅延を引き起こし、育児へ悪影響を及ぼす可能性があるもの」と定義している。今回、感覚距離等分法ではストレス状態が反映されていなかったため、産褥早期の「産後の疲労感」を単独で測定するのは難しいと考える。しかし、感覚距離等分法は、簡便で対象者に負荷がかからない方法であることから、「産後の疲労感」を定義し使用する等の検討も必要であると考えられる。

なお、産後の疲労感は児の特性や環境に影響を受けやすいため、今回の調査では再テスト法は実施しなかった。感覚距離等分法による「産後の疲労感」尺度の信頼性の検討については、今後の課題であると考えられる。

2) SF-36

本調査のSF-36の8つの下位尺度の α 係数は高く、健康状態を測定する尺度としての信頼性が確認された。主観的な産後の疲労感を測定した感覚距離等分法とSF-36の日常役割機能(身体)、活力、心の健康との間には負の相関が認められ、客観的なストレス反応の指標である唾液コルチゾールと身体機能との間には負の相関がみられた。これらのことから、SF-36の身体機能、日常役割機能(身体)、活力、心の健康は産後の疲労感の評価指標として使用することの可能性が示唆された。

しかし、身体機能や日常役割機能(身体)の設問は、買い物や激しいスポーツ、階段昇降、仕事等について過去の状態と現在の状態を比較するものであり、今回の調査対象者のような産褥早期の母親の生活とは合致していない設問である。産後は、生活リズムが大きく変化するため、特に、身体的な状態については、具体的な設問でないと実態を把握することが難しいことも考えられる。また、産後3日目の初産婦は、分娩時に生じた会陰の創部痛が持続していたり、乳房緊満が急激に強くなる時期であるため、身体的な苦痛を感じながら授乳しているのが実態である。体の痛みの設問は、「体の痛みをどれくらい感じましたか」「いつもの仕事(家事も含みます)が痛みのために、どのくらいさまたげられましたか」の2項目であり、日々変化する創痛や授乳に関連した苦痛を評価する指標としては、適していないことが考えられる。

産後の疲労感は、創痛や授乳に関連した苦痛を抱えながら育児を行わなければならないことによる身体的・精神的ストレス状態も影響すると考えられるため、痛みや苦痛を的確に評価することが求められる。

以上のことから、SF-36の尺度全体で、産褥早期の心身の変化が激しい時期の産後の疲労感を測定することは難しいと考える。しかし、出産は生理的なものであるため、産褥期が過ぎた時期であれば、「産後の疲労感」を「健康状態」のレベルで評価できる可能性があるため、今後、引き続き検討していきたい。

本調査では、過去1週間を振り返るアキュート版の方が、出産前後の変化を回答しやすいと考え選択したが、産褥期(産後6~8週)以降にSF-36を用いて産後の疲労感を測定する場合には、国民標準値や先行文献とも比較できるスタンダード版を用いることが望ましいと考える。

3) 唾液コルチゾール値

育児期の母親の生理的および心理・社会的ストレス指標に関する研究で、最も多く使用されている評価指標はコルチゾールである¹²⁾。本調査では、唾液コルチゾール値は、SF-36の身体機能で負の相関があり、身体的なストレス状態を反映していると考えられる。しかし、SF-36の活力や感覚距離等分法といった主観的な疲労感の評価指標とは相関がみられなかった。この様に、唾液コルチゾール値は、必ずしも心身のストレス状態を評価しているとは限らず、日内変動があることや、睡眠が一定していない対象者の測定方法が困難であることから、産褥早期の対象者の産後の疲労感を測定する評価指標として単独で使用するのには難しいと考える。

しかしながら、岡野ら¹³⁾は、妊娠初期から産後1か月までの内分泌を経時的に測定した結果、マタニティー・ブルーズの産後3~4日にコルチゾールが有意に高かったと報告している。マタニティー・ブルーズと産後うつ病には関連があり^{14) 15)}、マタニティー・ブルーズを経験した母親は、産後うつ病を発症するリスクが高いといわれているため、疲労感の蓄積から抑うつ状態に移行することが懸念される事例を評価する場合には、有効な指標かもしれない。

4) 各指標の産科関連要因との関連

産後2日目のヘモグロビン値は、感覚距離等分法および唾液コルチゾール値とは負の相関があり、SF-36の身体機能、活力とは正の相関がみられた。鉄欠乏性貧血は、母親が自覚する疲労感およびストレス状態の客観的な指標にも反映されており、今後、産後の疲労感の評価指標

の検討をする上で、産後のヘモグロビン値は重要な指標であると考えられる。

2. 産褥早期の「産後の疲労感」尺度の必要性

産後の疲労感は、頻繁な授乳による睡眠パターンの変化による身体的なストレス状態に加え、育児に伴う精神的なストレスが伴っていることが特徴としてあげられる。また、児の睡眠・覚醒リズムに合わせ、児の欲求を読み取りながら24時間共に過ごすことで生じる特有の疲労感でもある。特に、初産婦は、次々出現する育児に関する不安に翻弄され、自分の疲労感に気づかずに過ごしていることもあるため、母親が自覚している疲労感を心身両面から具体的かつ簡便に測定できる「産後の疲労感」尺度の開発が必要である。

V. 結 論

1. 感覚距離等分法では、母親が自覚する疲労感のレベルを測定できる可能性が示唆された。しかし、感覚距離等分法ではストレス状態が反映されていなかったため、産褥早期の「産後の疲労感」を単独で測定するのは難しいと考える。
2. SF-36の尺度全体で、産褥早期の心身の変化が激しい時期の産後の疲労感を測定することは難しいと考える。
3. 唾液コルチゾール値は、SF-36の身体機能で負の相関がみられたが、SF-36の活力や感覚距離等分法といった主観的な疲労感の評価指標とは相関がみられなかった。

謝 辞

調査にご協力いただいた妊産婦の皆様、調査施設の皆様に深く感謝いたします。なお、本研究は、平成24年度東邦看護学会研究奨励金を受けて実施した。

引用文献

- 1) 山崎圭子, 齋藤益子: わが国における産後の疲労感に関する文献検討. 日本母子看護学会誌, 6 (2): 31-39, 2012.
- 2) 山崎圭子, 齋藤益子: 「産後の疲労感」の概念分析. 日本母子看護学会誌, 7 (2): 1-10, 2012.
- 3) 下中直也: 新版 心理学事典. 113-116, 平凡社, 東京, 1988.
- 4) 福原俊一, 鈴鴨よしみ: 健康関連 QOL 尺度 SF-36v2™ 日本語版マニュアル. 5-9, 認定 NPO 法人健康医療評価研究機構, 京都, 2011.
- 5) iHope International 株式会社: 健康関連 QOL SF-36 <http://www.sf-36.jp/qol/sf36.html> [2014/10/10]
- 6) 井澤修平, 小川奈美子, 原谷隆史: 唾液中コルチゾールによるストレス評価と唾液採取手順. 労働安全衛生研究, 3 (2): 119-124, 2010.

- 7) 井澤修平, 鈴木克彦: 唾液中コルチゾールの測定キットの比較—唾液中・結晶中コルチゾールの相関ならびに測定法間の比較—. 日本補完代替医療学会誌, 4: 113-118, 2007.
- 8) 宮内文久, 木村慶子, 平野真理他: 夜間労働時の血液中 cortisol 濃度および cortisone 濃度の変化と男女の性差. 産業ストレス研究, 19 (3): 249-254, 2012.
- 9) 新小田春美, 松本一弥, 三島みどり: 妊産婦の睡眠・覚醒行動の変化—妊娠末期から産後 15 週までの初産婦と経産婦の比較—. 日本看護科学会誌, 21 (2): 1-11, 2001.
- 10) Bei Bei, Coo Calcagni Soledad, Milgrom Jeannette., Day-to-day alteration of 24-hour sleep pattern immediately before and after giving birth. Sleep and Biological Rhythms, 10 (3), 212-221, 2012.
- 11) 森恵美, 土屋雅子, 佐伯章子他: 高年初産婦の産後入院中の睡眠期と覚醒期における身体活動量分析 夜間母子同室の有無による影響の検討. 看護研究, 47 (2): 136-148, 2014.
- 12) 西海ひとみ, 奥村ゆかり, 渡邊香織: 育児期にある母親のストレス反応における生理的評価指標及び心理・社会的評価指標との関連についての文献検討. 女性心身医学, 16 (1): 79-88, 2011.
- 13) 岡野慎治, 野村純一, 越川法子他: Maternity blues と産後うつ病の比較文化的研究. 精神医学, 33 (10): 1051-1058, 1991.
- 14) 菊池信正, 久保祐子, 戸松邦也: 母乳育児の疲労より発症した産褥精神病の 1 例. The Kitakanto Medical Journal, 54 (1): 13-15, 2004.
- 15) 服部律子, 中嶋律子: 産褥早期から産後 13 ヶ月の母親の疲労に関する研究 (第 2 報) マタニティブルーと産後の抑うつ症状. 小児保健研究, 59 (6): 669-673, 2000.