

นิพนธ์ฉบับ

ประสิทธิผลของยา Aqueous procain penicillin ในการรักษาโรคซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการ

บดี ธนะมัน*

ภิรมย์ กมลรัตนกุล*

เอมอร จันทรเวทิน***

สดใส เวชชาชีวะ**

นิภา ศาสตร์สาธิต****

Dhanamun B, Kamol-ratanakul P, Vejajiva S, Chantravekin E, Sastarasadhit N. The effectiveness of aqueous procain penicillin for treatment of asymptomatic neurosyphilis. Chula Med J 1985 Apr ; 29 (4) : 463-471

In a before-after experimental study to determine the effectiveness of aqueous procain penicillin G, 1 million units by intramuscular injection daily for 15 days, in the treatment of asymptomatic neurosyphilis, a cure rate of 91.7% was obtained. A valid conclusion, however, can not be made due to the high drop-out rate and to no relevant outcome measures.

- * ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
*** ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูติร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
**** ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในปัจจุบัน มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ได้รับบริการวินิจฉัยว่าเป็นโรคซิฟิลิสระยะแฝง (latent syphilis) จากการที่ตรวจเลือดพบ VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ให้ผลบวกร่วมกับ TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination) หรือ FTA-ABS (Fluorescent Treponema Antibody Absorbed) แต่ตรวจร่างกายแล้วปกติ⁽¹⁾ ซึ่งตามความเป็นจริงแล้วผู้ป่วยเหล่านี้มีอยู่จำนวนหนึ่งโรคได้ลุกลามเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางแล้ว แต่ยังไม่ถึงขั้นที่จะแสดงอาการที่เรียกว่าซิฟิลิสของระบบประสาทไม่มีอาการ (asymptomatic neurosyphilis)⁽²⁾ ดังนั้นถ้าเราสามารถค้นหาผู้ป่วยในระยะนี้ได้แล้วรีบให้การรักษาให้หายขาดเสียแต่เนิ่น ๆ จะสามารถป้องกันหรือหยุดยั้งการดำเนินของโรคไม่ให้ลุกลามไปก่อให้เกิดพยาธิสภาพของระบบประสาทต่อไปได้⁽²⁾

การรักษาโรคซิฟิลิสระยะท้าย (late syphilis) ซึ่งรวมทั้งซิฟิลิสของระบบประสาทนั้น Centers for Disease Control แห่งแอตแลนตา ได้เคยแนะนำให้ใช้ยา benzathine penicillin ขนาด 2.4 ล้านยูนิต อาทิตย์ละครั้ง รวม 7.2 ล้านยูนิต หรือ aqueous procain penicillin วันละ 6 แสนยูนิตเป็นเวลา 15 วัน รวม 9 ล้านยูนิต หรือ procain penicillin in oil (PAM) ฉีดครั้งแรก 2.4 ล้านยูนิต ต่อไปฉีด 1.2 ล้านยูนิตทุก ๆ 3 วัน อีก 8 ครั้ง รวม 12 ล้านยูนิต⁽³⁾

แต่ต่อมาได้มีการศึกษาจากหลายรายงานที่พบว่า ภายหลังจากการรักษาด้วย PAM^(4,5) หรือ benzathine penicillin^(5,6,7,8) แล้ววัดระดับของเพ็นนิซิลินในน้ำไขสันหลังได้ต่ำกว่า 0.08 ยูนิต/มล. ซึ่งเป็นระดับต่ำสุดที่จะมีผลฆ่าเชื้อซิฟิลิส (minimal treponemacidal level)⁽⁹⁾ ดังนั้น WHO Scientific Group on Treponemal infection จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ benzathine penicillin ในผู้ป่วยซิฟิลิสระบบประสาท แต่แนะนำให้ใช้ aqueous procain penicillin ขนาด 6 แสนยูนิต/วัน เป็นเวลา 20 วัน⁽¹⁰⁾

อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพ (effectiveness) ของยา aqueous procain penicillin ขนาดต่าง ๆ ในการรักษา asymptomatic neurosyphilis ยังไม่ได้มีการศึกษากันอย่างจริงจัง ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของยา aqueous procain penicillin (P.P.G) ขนาด 1 ล้านยูนิตต่อวัน เป็นเวลา 15 วัน ในการรักษาคนไข้ซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการที่วัดคลินิค โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี 2524-2525

วัตถุประสงค์และวิธีการ

1. การออกแบบการวิจัย (Design architecture) การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบก่อน-หลัง โดยไม่มีกลุ่มควบคุม (before-after experiment with no control group) โดยสมาชิกของกลุ่มทดลองแต่ละคนเป็น control ของตัวเอง

รูปแบบของการวิจัยได้แสดงไว้ในแผนภูมิที่ 1

2. ประชากร (Population)

ประชากรเป้าหมาย คือคนไข้วที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นซิฟิลิสของระบบประสาทที่ไม่มีอาการ ทั้งหญิงและชาย ส่วนประชากรตัวอย่าง เป็นคนไข้ดังกล่าวจากวีดีคลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงระหว่างปี 2524-2525

3. วิธีการ คนไข้ที่มาตรวจที่วีดีคลินิกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ครั้งแรกทุกรายไม่ว่าจะเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ชนิดใดก็ตาม จะได้รับการเจาะเลือดเพื่อทดสอบ VDRL ถ้าผล VDRL ให้ผลบวก จะทำการทดสอบต่อด้วยวิธี TPHA หรือ FTA-ABS ดังกล่าวมาแล้ว (11) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นซิฟิลิสระยะแฝง ถ้าผลการทดสอบ VDRL ให้ผลบวกพร้อมกับ TPHA หรือ FTA-ABS แต่ตรวจทางร่างกายแล้วปกติ (1) จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยซิฟิลิสระยะแฝงที่นำมาศึกษาทั้งสิ้น 60 ราย เป็นชาย 50 ราย และเป็นหญิง 10 ราย ซึ่งคนไข้เหล่านี้จะได้รับการเจาะหลังเพื่อนำน้ำไขสันหลังมาตรวจเพื่อการค้นหาโรคซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการดังกล่าวมาแล้ว (11,12,13)

คนไข้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการจะได้รับการรักษาด้วย procain penicillin G (P.P.G) วันละ 1 ล้านยูนิต เป็นเวลา 15 วัน รวม 15 ล้านยูนิต สำหรับคนไข้ที่แพ้เพนิซิลินจะพิจารณาให้ tetracyclin หรือ erythromycin วันละ 2 กรัมรวม 30 วัน (60กรัม)

4. การติดตามผล (Follow-up)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแล้วทุกราย จะถูกนัดมาเจาะหลังซ้ำประมาณ 6 เดือนหลังการรักษาได้เสร็จสิ้นลงแล้ว โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการของน้ำไขสันหลังเหมือนก่อนให้การรักษาทุกประการ

ในกรณีที่คนไข้ไม่มาตามนัด จะส่งจดหมายตามรวม 5 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 1 เดือน โดยจะส่งไปที่ทำงานและที่บ้าน ถ้าหลังจากส่งจดหมายตามทั้ง 5 ครั้งแล้ว ยังไม่สามารถติดตามมาได้จะตัดผู้ป่วยรายนี้ออกจากการทดลองตอนวิเคราะห์ข้อมูลขั้นสุดท้าย

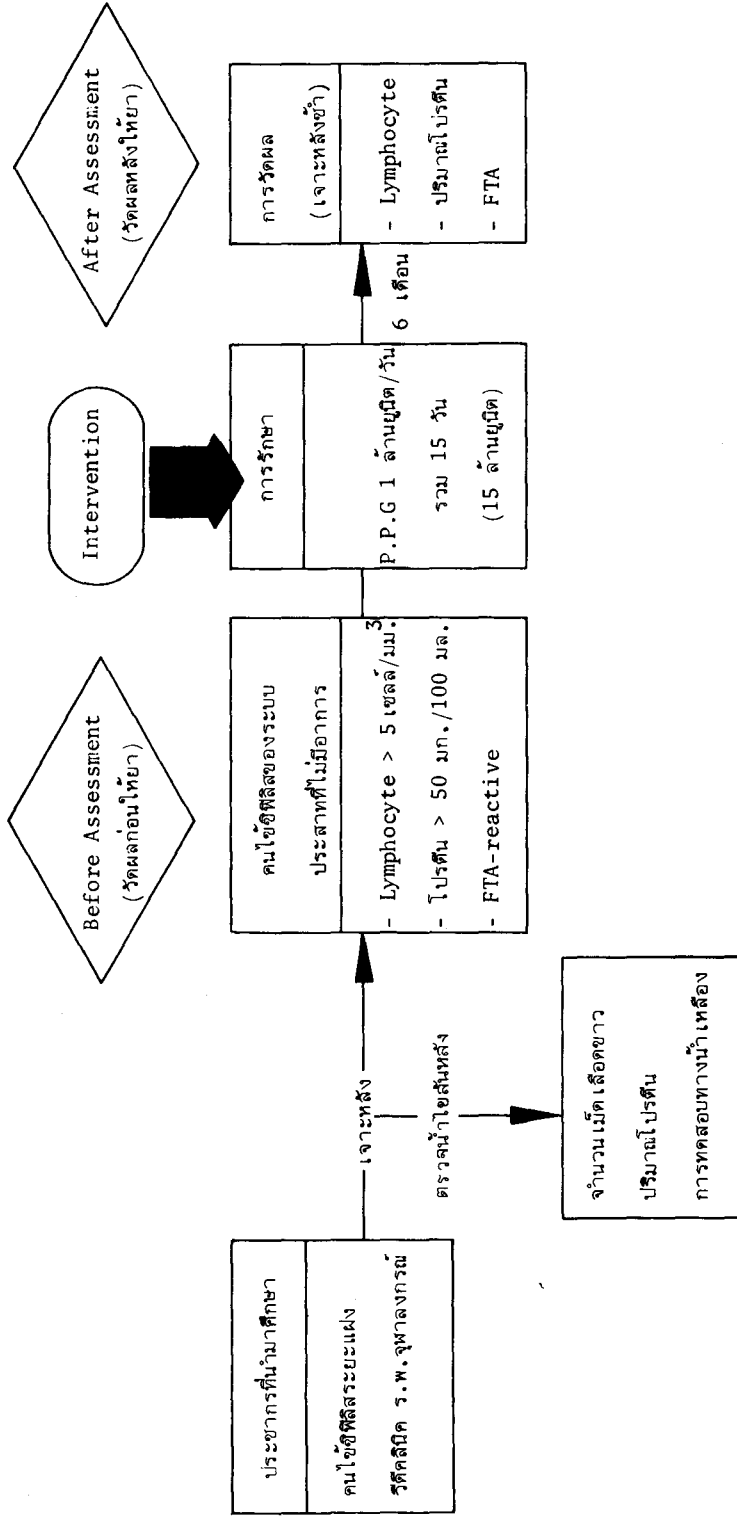
ผล

คนไข้จากวีดีคลินิก ที่ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นซิฟิลิสระยะแฝงจำนวน 60 ราย พบว่ามีความผิดปกติของน้ำไขสันหลังซึ่งบ่งว่าเป็นซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการจำนวน 35 ราย (58.3 %) ซึ่งในจำนวนนี้สามารถติดตามมาทำการเจาะหลังซ้ำหลังการรักษาได้เพียง 13 ราย (37.1 %) โดยในจำนวนนี้มีมารับการตรวจตามนัด (6 เดือนหลังการรักษา) เพียง 7 ราย และมาหลังจากส่งจดหมายตามครั้งแรก 2 ราย ครั้งที่สอง 2 ราย และครั้งที่สามอีก 2 ราย แต่การส่งจดหมายตามในครั้งที่ 4 และ 5 นั้นไม่พบว่า คนไข้มารับการตรวจเพิ่มขึ้นอีกเลย

สาเหตุที่คนไข้ไม่มารับการตรวจตามนัดเท่าที่วิเคราะห์ได้มี 20 ราย (จาก 22 ราย) ซึ่งจากการวิเคราะห์ตามเหตุผลที่บันทึกไว้ที่

แผนภูมิที่ 1

รูปแบบการวิจัย



หน้าของจดหมายที่ส่งกลับ โดยบุรุษไปรษณีย์
ได้แสดงไว้ใน Table 1

ผลการรักษา (ดู Table 2) พบว่า
คนไข้ที่มีความผิดปกติของน้ำไขสันหลังเฉพาะ
โปรตีน 3 ราย และพวกที่มีความผิดปกติของ
FTA ทั้ง 6 ราย หลังการรักษาด้วย P.P.G
แล้วพบว่าปริมาณโปรตีนลดลงสู่ระดับปกติและ
FTA ก็ให้ผลลบ (nonreactive) ทุกราย
ส่วนคนไข้ที่มีความผิดปกติทั้งจำนวนเซลล์และ
ปริมาณโปรตีนมี 2 ราย ซึ่งทั้ง 2 รายนี้
จำนวนเซลล์สามารถคืนสู่ปกติหลังการรักษา
ส่วนปริมาณโปรตีนนั้นสามารถลดลงสู่ระดับ
ปกติ 1 ราย ส่วนอีก 1 ราย นั้น ปริมาณ
โปรตีนยังเท่าเดิม โดยรายนี้ได้รับการรักษา
ด้วย erythromycin เนื่องจากมีประวัติ
แพ้เพนิซิลลิน สำหรับคนไข้ที่พบความผิดปกติ
ทั้งปริมาณโปรตีนและ FTA มี 2 ราย ซึ่ง
สามารถคืนสู่ปกติ 1 ราย ส่วนอีก 1 รายคืน
สู่ปกติเฉพาะปริมาณโปรตีน

ดังนั้นประสิทธิผล (effectiveness)
ของ P.P.G ขนาด 1 ล้านยูนิตต่อวัน รวม
15 วัน ในการรักษาโรคซิฟิลิสระบบประสาท
ที่ไม่มีอาการของคนไข้ที่วัดคลินิก โรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ ในแง่อัตราหาย สิ่งเท่ากับ
91.7% (หาย 11 ราย จาก 12 รายที่
รักษาด้วย P.P.G)

วิจารณ์ผล

การศึกษาในเรื่องนี้ จำเป็นต้องเลือก
ตัววัดที่มีคุณสมบัติ ทั้งนี้เพื่อการวินิจฉัยและติดตาม
ตามผลการรักษาได้ด้วย เพราะในขั้นตอน
แรกจำเป็นต้องวินิจฉัยให้ได้เสียก่อนว่า เป็น

โรคซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการ จากนั้น
เมื่อให้การรักษาครบแล้ว 6 เดือน ก็ต้องมา
ประเมินผลการรักษาอีกครั้งหนึ่ง

การเลือกตัววัดเพื่อการวินิจฉัยว่าเป็น
ซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการขึ้นอยู่กับ
การตรวจคุณสมบัติของน้ำไขสันหลัง 3 ประการ
คือ การดูจำนวนเซลล์ การวัดปริมาณโปรตีน
และการตรวจทาง serology แต่ตัววัดทั้ง
3 นี้ ไม่สามารถส่งตรวจวัดอุปประสงค์ดังกล่าว
ข้างต้นได้ เพราะการที่มีจำนวนเม็ดเลือด
ขาวมากกว่า 5 ตัว/มม.³ หรือปริมาณโปรตีน
มากกว่า 50 มก./100 มล.⁽¹³⁾ เป็นสิ่งที่
แสดงถึงการอักเสบ แต่ไม่ใช่ข้อบ่งชี้ที่แน่นอน
ในการจะบอกถึงการลุกลามของซิฟิลิสไปยัง
ระบบประสาท ดังนั้นจึงเป็นเครื่องมือในการ
วินิจฉัยที่ไม่ดีสำหรับโรคนี้ แต่เป็นข้อบ่งชี้ที่ดี
ในการติดตามผลการรักษา เพราะจำนวน
เม็ดเลือดขาวจะคืนสู่ปกติอย่างรวดเร็วเมื่อ
ขบวนการของโรคสิ้นสุดลง⁽¹⁴⁾

ส่วนการทดสอบทาง serology โดย
ใช้ VDRL นั้น ถือว่าเป็นการทดสอบเพื่อ
การวินิจฉัยที่ไม่ดีสำหรับโรคนี้ เพราะมี false
negative สูง แต่เป็นข้อบ่งชี้ที่ดีสำหรับ
ใช้ติดตามผลการรักษา ส่วน FTA และ
FTA-ABS ไม่เหมาะจะใช้ติดตามผลการรักษา
เพราะจะลดลงช้า ๆ สำหรับ FTA นั้น
^(15,16)
เหมาะในการค้นหาโรคเพราะมีความไวสูง
แต่ก็มี false positive ได้จากการที่มีการ
ซึมผ่าน (transudate) ของ Treponema
pallidum-specific Ig G จาก
เลือดของคนไข้ผ่านเข้ามา⁽¹⁷⁾ ส่วน FTA-
ABS เป็นการทดสอบที่มีความจำเพาะสูง

Table 1 Reason of letters return

Reason No.	Reason of letters return	No.	%
1.	Moved without new address	12	60.0
2.	Wrong address	5	25.0
3.	No receiver	2	10.0
4.	House demolition	1	5.0

Table 2 Results of treatment of patients at V.D. clinic

Type of abnormal C.S.F.	No. of treated patients	Return to normal C.S.F.	
		No.	%
1. Increased protein content alone	3	3	100.0
2. FTA - reactive alone	6	6	100.0
3. Increased cells and protein	2	1*	51.0
4. FTA - reactive with increased protein	2	1**	50.0
	13	11	84.6

* cell count return to normal but protein is still increase

** protein content return to normal but FTA is still reactive

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ในปัจจุบันเรายังขาดข้อบ่งชี้ที่ดีที่สุดที่มีคุณสมบัตินี้ทั้งวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาได้ แต่เนื่องจากเป็นการยากที่จะบอกถึงการดำเนินของโรคนี้ ประกอบกับถ้าหากมีการลุกลามของโรคนี้จากระยะซีฟิไลระบบประสาทที่ไม่มีอาการต่อไปแล้ว จะเกิดความพิการ (morbidity) อย่างใหญ่หลวง⁽²⁾ การศึกษานี้จึงให้การรักษากับคนไข้อย่างไรที่มีความผิดปกติของน้ำไขสันหลังไปจากค่าปกติอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังต่อไปนี้

ก. จำนวนเม็ดเลือดขาว lymphocyte มากกว่า 5 เซลล์/มม³⁽⁹⁾

ข. ปริมาณโปรตีน มากกว่า 50 มก./100 มล.⁽¹³⁾

ค. ผล FTA ให้ผลบวก

จากการศึกษานี้ จะเห็นว่าผู้ป่วยที่สามารถติดตามมา เจาะหลังซ้ำหลังการรักษา อยู่ในเกณฑ์ที่ต่ำมาก (39.2 %) ทั้ง ๆ ที่ได้พยายามส่งจดหมายตามถึง 5 ครั้ง ทำให้การประเมินผลยาที่ใช้ในการรักษาจึงเชื่อถือไม่ค่อยได้⁽¹⁸⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ากลุ่มที่หายไปนั้นเป็นกลุ่มมอดิต เช่น ผลการรักษาไม่ดี แพทย์หรือถึงแก่กรรมจากโรคนี้ ดังนั้นการวิเคราะห์ถึงเหตุผลในการไม่มารับการรักษาจึงเป็นสิ่งจำเป็น และสามารถจะตอบปัญหาข้อนี้ได้ แม้ว่าจากการศึกษานี้จะไม่สามารถหาเหตุผลโดยตรงในเรื่องได้ แต่ก็พยายามหาเหตุผลทางอ้อมโดยวิเคราะห์ถึงเหตุผลที่จดหมายติดตามผู้ป่วยถูกส่งกลับ ซึ่งพบว่า เหตุผลสำคัญก็คือ คนไข้ย้ายที่อยู่และ

ไม่มีเลขบ้านตามที่จำหน้า ดังนั้น จึงพออนุมานได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่น่าจะเป็นกลุ่มมอดิต ดังนั้นการตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกไปในการวิเคราะห์ขั้นสุดท้ายก็พอจะอนุมานได้ เพราะกฎเกณฑ์ในการตัดผู้ป่วยดังกล่าวได้วางไว้ก่อนเริ่มการทดลอง^(19,20)

อย่างไรก็ตาม การวิจัยซึ่งต้องใช้เวลาในการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานาน ๆ จำเป็นต้องมีมาตรการต่าง ๆ เพื่อให้ผู้ป่วยยอมมารับการตรวจอย่างสม่ำเสมอ เช่น การให้คำแนะนำอย่างใกล้ชิด การติดต่อกับคนไข้อย่างสม่ำเสมอและเพิ่มความละดวงต่าง ๆ ให้คนไข้ขณะมารอรับการตรวจ และถ้ามีการสูญหายไปก็อาจมีการเยี่ยมบ้านเป็นต้น⁽²¹⁾

สรุป

ประสิทธิผลของยา P.P.G ขนาด 1 ล้านยูนิตต่อวัน เป็นเวลา 15 วัน ในการรักษาคนไข้ซีฟิไลระบบประสาทที่ไม่มีอาการที่วัดคลื่นผิวดิน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่ากับ 91.7 % อย่างไรก็ดีตาม ผลการศึกษานี้ยังไม่สามารถให้ข้อสรุปที่แน่นอน เนื่องจากขาดตัววัดที่เหมาะสม และปัญหาด้านการติดตามคนไข้ ดังนั้นการพัฒนาตัววัดที่เหมาะสมร่วมกับการวางมาตรการ ในการติดตามคนไข้ อย่างรัดกุม เป็นสิ่งเร่งด่วนที่ควรสนับสนุนให้มีขึ้นเพราะในปัจจุบัน แพทย์ที่ทำงานในตึกนิตยบาลบรรทัดฐานที่เชื่อถือได้ตามหลักการทางวิทยาศาสตร์ที่จะสามารถนำมาปฏิบัติรักษาคนไข้ประเภทนี้ได้ถูกต้อง

อ้างอิง

1. Jefferiss FIG. Tests of cure in treated early and latent syphilis. Br J Vener Dis 1963 Sep; 39(3) : 139-142
2. King A, Nicol C. Syphilis. Venereal Disease. London: Bailliere, 1979 : 1-160
3. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, PHS,CDC,BSS,VDCD,Atlanta, Georgia. Syphilis : CDC recommended treatment schedules 1976. Obstet Gynecol 1976 Dec; 48(6) : 727-729
4. Dunlop EMC, Al-Egaily SS, Houang ET. Penicillin levels in blood and CSF achieved by treatment of syphilis.JAMA 1979 Jun 8; 241(23) : 2538-2540
5. Polnikorn N, Witoonpanich R, Vorachit M, Vejjajiva S, Vejjajiva A. Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid after different treatment regimens for syphilis.Br Vener Dis 1980 Dec; 56(6) : 363-367
6. Ducas J,Robson RG.Cerebrospinal fluid penicillin levels during therapy for latent syphilis.JAMA 1981 Dec ; 246(22) : 2583-2584
7. Green BM,Miller NR, Bynum TE. Failure of penicillin G benzathine in the treatment of neurosyphilis. Arch Intern Med 1980 Aug; 140(8) : 1117-1118
8. Mohr JA, Griffiths W, Jackson R,Saadah H,Bird P, Riddle J.Neurosyphilis and penicillin levels in cerebrospinal fluid. JAMA 1976 Nov ; 236(19) : 2208-2209
9. WHO Scientific Group.Treponemal infections. WHO Tech Rep Ser 1982 Oct ; 674 : 7-74
10. Willcox RR.Treatment of syphilis. Bull WHO 1981;59(5): 655-663
11. ภิรมย์ กมลรัตน์กุล, สัตย์โล เวชชาชีวะ, คำรณมยุรณี อ่วมกุล. อุบัติการณ์ของโรคซิฟิลิสระบบประสาทที่ไม่มีอาการระหว่างปี พ.ศ. 2524-2525 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2528 เมษายน 29(4) : 441-453

12. ภิรมย์ กมลรัตนกุล. Asymptomatic Neurosyphilis: preliminary report. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2524 มีนาคม; 25(2):859-865
13. เอมอร สันทรเวศิน, ภิรมย์ กมลรัตนกุล. ค่าอ้างอิงของโปรตีนในน้ำไขสันหลัง. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2527 มิถุนายน; 28(6) : 611-614
14. Dattner B. Significance of spinal fluid findings in neurosyphilis. Am J Med 1948 Nov ; 5(5) : 709-711
15. Escobar MR, Dalton HP, Allison MJ. Fluorescent antibody tests for syphilis using cerebrospinal fluid. Am J Clin Pathol 1970 Jun ; 53(6) : 886-890
16. Harris A, Bossak HM, Deacon WE, Bunch WL. Comparison of the fluorescent treponema antibody tests with other tests for syphilis on cerebrospinal fluid. Br J Vener Dis 1960 Sep ; 36(3) : 178-180
17. Fiumara NJ. Diagnosis of neurosyphilis. JAMA 1965 Jun 21 ; 192(12) : 1111
18. Friedman LM, Furberg CD, De Mets DL. Fundamentals of Clinical Trials, 2 ed. Boston: John Wright, 1982.
19. Gent M, Sackett DL. The qualification and disqualification of patients and events in long-term cardiovascular clinical trials. Thromb Haemost 1979 Feb ; 41 : 123-134
20. Sackett DL, Gent M. Controversy in counting and attributing events in clinical trials. N Engl J Med 1979 Dec 27 ; 301(26) : 1410-1412
21. Haynes RB. Determinations of compliance : the disease and the mechanics of treatment. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. Compliance in Health Care. Baltimore : Johns Hopkins University Press, 1979.