

이식신의 급성 거부반응에서 도플러 초음파검사의 유용성

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실¹, 진단방사선과학교실², 외과학교실³ 및 내과학교실⁴

강홍원¹ · 서원교¹ · 박철희¹ · 손철호²
조원현³ · 박성배⁴ · 김현철⁴

= Abstract =

Usefulness of Duplex Doppler Sonography on the Diagnosis of Acute Renal Allograft Rejection

Heung Won Kang, M.D.¹, Won Kyo Seo, M.D.¹, Choal Hee Park, M.D.¹
Chul Ho Sohn, M.D.¹, Won Hyun Cho, M.D.³
Sung Bae Park, M.D.⁴ and Hyun Chul Kim, M.D.⁴

From the Department of Urology¹, Diagnostic Radiology², Surgery³, and Internal Medicine⁴,
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

After renal transplantation, early and accurate detection of acute renal allograft rejection and the differentiation of this abnormality from other forms of allograft dysfunction are important so that appropriate therapy can be instituted promptly. The study group consisted of 76 examinations in 51 patients with clinically suspected acute rejection episode who had undergone percutaneous renal biopsy between October 1989 and March 1996. The results of 76 duplex studies were compared with each patient's clinical course and histological findings. Two methods were used to evaluate the Doppler velocity waveform from arcuate arteries of allograft: (1)the resistive index(RI), (2)the end diastolic to peak systolic velocity ratio(D/S). RI and D/S in patients with acute rejection(N=55, 72%) averaged 0.78 and 0.22, respectively ; in patients with cyclosporin-A nephrotoxicity(N=10, 13%), 0.71 and 0.32.; in patients with acute tubular necrosis(N=11, 15%), 0.64 and 0.35. RI>0.55 was 73.3% predictive of acute rejection, with 100% sensitivity and 0.05% specificity. Using RI>0.85, predictive value,sensitivity and specificity for acute rejection were 100%, 27.3%, and 100%, respectively. D/S<0.45 was 73.3% predictive of acute rejection, with 100% sensitivity and 0.05% specificity. Using D/S< 0.15, predictive value, sensitivity and specificity for acute rejection were 100%, 27.3%, and 100%, respectively. Our results show that renal transplant dysfunction with RI>0.85 and/or D/S<0.15 are highly predictive of acute rejection. But sensitivity is very low (27.3%, respectively). Although duplex sonography cannot yet discriminate between acute rejection and cyclosporin nephrotoxicity or acute tubular necrosis accurately enough to avoid the renal biopsy, this is a noninvasive test which can be repeatedly performed and can help in the interpretation of clinically confusing situations of allograft dysfunction.

Key Words: Acute renal rejection, Duplex doppler sonography, Renal transplantation

서 론

신장이식은 말기 신질환에 매우 널리 사용되며 매

우 효과적인 치료방법이다. 그러나 신이식후의 신기능저하는 흔히 일어날 수 있다. 현재로서는 신이식후의 신기능부전 파악에 있어 가장 좋은 수단으로는 신생검으로 알려져있다. 그러나, 신생검은 침습적인

방법이고 여러 부작용을 가지며 수행하기도 어렵다. 최근 신이식이 보편화되고 신이식후의 생존기간의 증가로 신이식후의 신기능부전을 비침습적으로 파악할 수 있는 수단에 대한 요구가 절실히 대두되게 되었다. 근래 신동맥 혈류양상의 변화에 기초하여 이신기능저하 원인을 파악하는 도플러 초음파 검사가 발달되면서 이식신의 혈류상태를 비침습적으로 파악할 수 있게 되었다. 도플러 초음파 검사는 비침습적일 뿐 아니라 이식신의 형태학적인 정보를 제공하며 신속하며 자주 이용 할 수 있는 장점이 있다. 도플러 초음파검사가 이식신의 기능부전을 파악하는데 유용한 수단이 되기 위해서는 신생검을 대체 할 수 있어야 할 것이다.

급성 거부반응을 판斷하는데 있어서의 도플러 초음파검사의 효과에 대해서는 상당한 논란이 있다. 이에 대해 여러 연구가 수행되어졌고 그 결과들이 비교 분석되어졌다. 여러 연구자들이 급성 거부반응 진단에 있어서의 도플러 초음파검사의 높은 특이성과 민감성에 대해 보고하였으며^{1~10)}, diastolic to systolic ratio(D/S)¹¹⁾, pulsatility index(PI)¹²⁾, area under the curve for 1/2 the cardiac cycle(AUC1/2)⁸⁾, and resistive index(RI)^{1~6)}와 같은 신혈류의 수축기와 확장기파동의 여러 양적인 분석을 사용하여 급성거부반응을 진단하려고 시도하였다.

신이식후의 급성 신기능 저하의 가장 혼란 원인들로는 급성 거부반응, cyclosporine-A 신독성, 그리고 급성신세뇨관 괴사가 있다. 이같은 질환들을 임상적으로 감별하는 것은 매우 어렵다⁹⁾. 저자들은 급성 신기능부전시, 급성 거부반응을 다른 원인과 감별하는데 있어서의 도플러 초음파검사의 유용성에 대해 고찰해 보았다.

대상 및 방법

1989년 10월부터 1996년 3월까지 혈연간 혹은 비혈연간 심장이식을 받은 환자중 51명의 환자에서 신이식후 76차례의 급성 신기능부전 현상을 보였으며 이 경우 즉시 초음파검사를 시행하였고 또한 확진을 위하여 경피적 신생검도 시행하였다. 이들 환자들은 남자가 42명, 여자가 9명(4.7:1)이었고 나이는 10세부터 57세까지 분포하였으며 평균나이는 31.7세였다.

모든 초음파검사는 ATL Ultramark 4 or Ultramark 8 duplex scanner(Advanced Technology Laboratories, Bothell, Washington)를 사용하였다. 모든 검사는 이식신의 궁상동맥의 파동형태에 대한 이차원적인 영상에 기초하였는데, RI와 D/S를 구하는데는 이영상 중 가장 명확한 파동형태를 사용하였다. RI와 D/S는 이식신의 상극부위, 중간부위 그리고 하극부위에서 구해서 이들의 평균값으로 하여 이를 그 환자의 대표 값으로 사용하였다. RI와 D/S를 구하는 공식은 다음과 같다.

$$RI = \frac{\text{peak systolic blood flow velocity} - \text{minimum end diastolic blood flow velocity}}{\text{peak systolic blood flow velocity}}$$

$$D/S = \frac{\text{minimum end diastolic blood flow velocity}}{\text{peak systolic blood flow velocity}}$$

신생검은 엑스선 투시 하에서 16케이지의 Tru-Cut 생검침(Travenol, Deerfield, IL)을 사용하여 56환자에서 76차례 시행하였으며 32명은 한차례, 14명은 두 차례, 4명은 세차례, 그리고 1명은 네차례의 신생검을 받았다. 신생검 조직은 조직학적, 전자현미경학적 그리고 면역형광적검사를 시행하였으며 그 결과는 도플러 초음파검사, 신이식후의 매일의 소변량, 혈청 BUN, creatine 치, 그리고 혈청cyclosporine 치와 비교되어졌다. 이에 의해 신생검결과는 급성거부반응, cyclosporine-A신독성 그리고 급성 신세뇨관 괴사로 보고 되어졌다.

급성거부반응은 임상적인 증상과 징후(이식신의 압박통, 고열), 지속적인 혈청 크레아티닌치의 상승, 생검상의 결과에 의해 진단되어졌고, cyclosporine-A 신독성은 높은 수치의 혈청 cyclosporine-A치하에서 혈청 크레아티닌치의 증가가 있으나 신생검상에서는 거부반응의 증거가 없으며 cyclosporine-A용량의 감량에 의해 이식신의 기능의 호전을 보이는 경우, 급성 신세뇨관 괴사는 술후 즉각적인 신기능의 부전이 있으면서 이것이 계속 지속되거나 점차 악화현상을 보이나, 생검상에는 거부반응의 증거가 보이지 않는 경우 진단되어졌다.

결 과

51명의 환자에서 76차례의 신생검이 시행되었으며 이중 55명이 병리학적 소견상 거부반응을 보였다. 나머지 21명은 거부반응 소견을 보이지 않았으며 이 중 10명은 cyclosporine-A신독성으로, 11명은 급성 신세뇨관 피사로 진단 내려졌다.

각 질환에서의 RI값의 광범위한 분포 때문에 RI값의 분포는 상호간에 상당히 중첩되는 경향을 보여준다(Table 1). D/S치의 분포도 역시 상호간에 상당히 중첩되는 경향을 보여준다(Table 2). 각 질환에서의 RI와 D/S치의 평균치는 급성 거부반응에서는 각각 0.78과 0.22, cyclosporine-A신독성에서는 각각 0.71과 0.32, 급성 신세뇨관 피사에서는 각각 0.64와 0.35를

나타내었다(Fig. 1).

RI치에 있어서 0.81 이상은 22경우가 있었으며 이 중 급성 거부반응이 21예 cyclosporine-A신독성이 1예였다. 0.86 이상은 15예였으며 모두 급성 거부반응이었다. D/S값의 경우 0.19 이하가 22경우 있었으며 이 중 급성 거부반응이 21예 cyclosporine-A신독성이 1예였다. 0.14 이하는 15예였으며 모두 급성 거부반응이었다.

신이식 후의 급성 신기능부전이 있을 때 급성 거부반응을 다른 질병상태 즉, cyclosporine-A신독성이나 급성 신세뇨관 피사와 감별하는데 있어서의 RI값의 민감도, 특이도, 양성 예측치, 음성 예측치 그리고 정확도를 여러 역치값에 따라 구할 수 있다 (Table 4). RI값을 낮춰서 0.55초과로 잡을 경우 급성 거부반응을 73.3% 예측할 수 있으며 민감도가 100%이나 특이도가 0.05%로 매우 낮은 수치를 보였다. RI값을 높여서 0.85초과로 잡을 경우 급성 거부반응을 100% 예측할 수 있으며 특이도가 100%이나 민감도가 27.3%로 낮은 수치를 보여주었다. D/S치 또한 여러역치값에 따라 민감도, 특이도, 양성 예측치, 음성 예측치 그리고 정확도를 나타낼 수 있으며

Table 1. Resistive index and pathologic diagnosis in 76 duplex studies

Resistive index	Acute rejection	Cyclosporine-A nephrotoxicity	Acute tubular necrosis
0.55-0.60	2	0	5
0.61-0.65	4	1	3
0.66-0.70	9	4	0
0.71-0.75	6	2	1
0.76-0.80	13	2	2
0.81-0.85	6	1	0
≥0.86	15	0	0

Table 2. Diastolic to systolic ratio and pathologic diagnosis in 76 duplex studies

D/S ratio	Acute rejection	Cyclosporine-A nephrotoxicity	Acute tubular necrosis
0.45-0.49	0	1	0
0.40-0.44	2	1	6
0.35-0.39	3	0	1
0.30-0.34	8	4	1
0.25-0.29	3	2	0
0.20-0.24	18	2	2
0.15-0.19	6	0	1
≤0.14	15	0	0

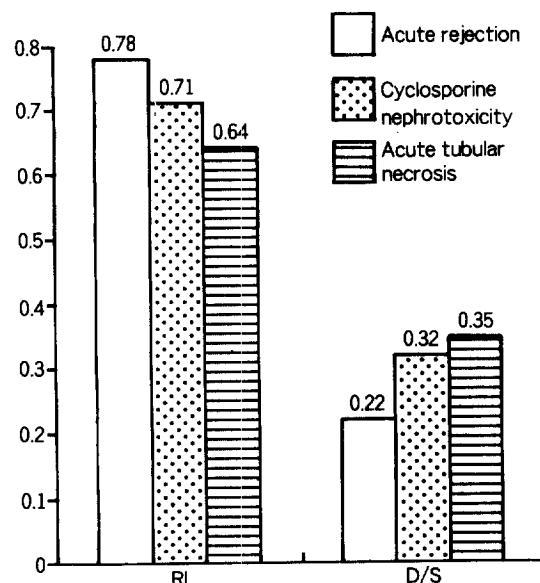


Fig. 1. Averaged RI and D/S according to different pathologic diagnosis.

Table 3. Doppler detection at acute rejection at different thresholds of resistive index

Threshold of resistive index	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Overall accuracy (%)
>0.55	100	0.05	73.3	100	73.7
>0.60	96.4	23.8	76.8	71.4	76.3
>0.65	89.1	42.5	80.3	60.0	76.3
>0.70	72.7	61.9	83.3	46.4	69.7
>0.75	61.8	76.2	87.2	43.2	65.8
>0.80	38.2	95.2	95.5	37.0	53.9
>0.85	27.3	100	100	34.4	47.4

Table 4. Doppler detection at acute rejection at different thresholds of D/S ratio

Threshold of D/S ratio	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Overall accuracy (%)
<0.45	100	0.05	73.3	100	73.7
<0.40	96.4	38.1	80.3	80.0	80.3
<0.35	90.9	42.9	80.6	64.3	77.6
<0.30	76.4	66.7	85.7	51.9	73.7
<0.25	70.9	76.2	88.6	50.0	72.4
<0.20	38.2	95.2	95.5	58.8	53.9
<0.15	27.3	100	100	34.4	47.4

(Table 4), 역치값을 0.45미만으로 높일 경우 급성 거부반응을 73.3% 예측할 수 있으며 민감도가 100%이나 특이도가 0.05%로 그리고 D/S치를 낮춰서 0.15미만으로 잡을 경우 양성 예측치, 민감도, 특이도가 각각 100, 27.3, 100%로 RI치와 같은 결과를 보여주었다.

고 칠

도플러 초음파검사는 혈관내의 혈류를 분석하는데 사용되어지는데 이것은 도플러 효과에 기초한다. 즉, 음파가 움직이는 물체에 부딪치면 그 물체의 속도에 비례하여 음파의 빈도는 증가하게 된다. 정상 이식 신에서 동맥의 도플러 신호는 지속적인 이완기혈류를 보여준다^{2,5,13,14)}. 그러나 급성 거부반응에서는 이완기 혈류속도의 감소를 보이면서 도플러 신호 박동의 증가가 있게된다^{2,5,13,15,16)}. 이와 같은 증가된 혈류의 저항에 의한 혈류속도에 있어서의 변화는 혈관성

급성거부 반응에서는 혈관내막염에 의한 직접적인 혈관 변화 때문으로 여겨지며⁵⁾, 간질성 급성거부반응에서는 세포간질의 부종에 의해서 혈류의 변화가 생기는 것으로 여겨진다^{2,15)}. 그러나 이식신의 급성거부반응동안에 여러 기전이 말초저항과 혈관운동에 관여할 것이며 이때 나타나는 혈류의 변화는 그 외의 다른 여러 요소들이 관여하게 될 것이다.

이전에 여러 연구자들이 RI치를 높이거나 D/S치를 낮추는 이식신의 여러 병리학적상태에 대해 조사하였는데 여기에는 급성 신세뇨관 괴사^{18,19)}, 신정맥 폐쇄¹⁹⁾, 신우신염¹⁹⁾, 이식신에 대한 외부의 압박¹⁹⁾ 그리고 수신증¹⁹⁾등이 포함된다. 높은RI치나 낮은D/S치는 감소된 이완기혈류를 반영하기 때문에, 정맥폐쇄나 신장에 대한 외부의 압박 또는 부종에 의한 신조직 압박의 경우 높은RI치나 낮은D/S치가 나타나게될 것이다. Cyclosporine은 신장의 혈관 수축을 유발할 수 있기 때문에 RI치와 D/S치에 영향을 끼칠 수 있다^{20,21)}. 그러나 Buckley등은 9명의 Cyclosporine신

Table 5. Previously published reports of duplex ultrasound diagnosis of acute renal allograft rejection, by using mathematically-derived indices

	Number patients	Number studies	Biopsies correlated episodes	Duplex criteria for diagnosis	Sensitivity	Specificity	Overall accuracy
Germain,1992	10	35	10(29%)	Resistive index	20%	N.S.	N.S.
Saarinen,1992	45	45	45(100%)	Resistive index	81%	53%	73%
Townsend,1990	71	71	71(45%)	Resistive index	26%	100%	40%
Drake,1990	17	22	22(100%)	Resistive index	7%	75%	32%
Pirella,1990	49	157	46(29%)	Resistive index	33%	43%	53%
Grigat,1989	60	233	68(30%)	Pulsatility index	93%	86%	89%
Rigsby,1987	81	297	60(20%)	Pulsatility index	79%	90%	N.S.

독성 환자에서 RI치의 증가나 D/S치의 감소를 발견 치 못하였다고 한다^[17].

이식신의 기능부전시에 급성 거부반응을 다른 원인으로부터 감별하는데 있어서, 도플러 초음파검사가 신생검을 대체할 수 있기 위해서는 이 검사의 양성예측률과 특이도, 민감도를 결정하여야만 할 것이다. 양성예측률이라는 것은 예를 들어 어떤수치이상의 RI치 또는 D/S치를 양성반응으로 잡을 때 이양성 반응중의 얼마가 실제로 급성 거부반응을 일으켰는가를 나타내는 것이다. 따라서 양성예측률은 급성 신기능부전을 일으키는 다른 원인의 유병률도 포함이 되는 변수이다. 반면에 민감도는 신생검상에서 실제로 급성 신기능부전을 일으킨 사람중의 얼마가 양성반응을 나타냈는가를 나타내는 것으로 급성 신기능부전을 일으키는 다른 원인의 유병률과는 상관관계가 없는 것이다. 특이도는 신생검상에서 급성 신기능부전을 보이지 않았던 사람중의 얼마가 음성반응을 나타냈는가를 나타내는 것이며 이것 역시 급성 신기능부전을 일으키는 다른 원인의 유병률과는 상관관계가 없는 것이다.

이전에 급성거부반응을 가려내는데 있어서의 도플러 초음파검사의 유용성에 대한 여러 보고가 있었지만 가장 최적의 도플러 진단기준을 정립하는데는 실패하였다(Table 5). RI치를 사용한 여섯 문헌상에서 민감도는 7%에서 93% 사이, 특이도는 43%에서 100% 사이, 그리고 정확도는 32%에서 73% 사이로 다양한 수치를 보여준다^[22~27]. PI치(pulsatility index)를 사용한 두 문헌상에서는 민감도는 79%~93%, 특이도는 86%~90%, 정확도는 89%를 보여준다^[4,28].

RI치와 D/S치에 있어 양성반응을 나타내는 역치를 다양하게 둘 수 있으며 이에 따라 양성 예측치, 민감도와 특이도에 있어 차이를 보이게 된다. RI치에 있어서 0.85초과로 D/S치에 있어 0.15만으로 잡을 경우 급성 거부반응을 100% 예측할 수 있지만, 이것은 실제 급성 거부반응을 일으킨 사람중의 27.3%에 해당하는 것이다. 즉, 민감도가 27.3%에 불과하다. 그렇지만 이같은 높은 RI치나 낮은 D/S치에서는 아마도 신생검을 회피할 수 있을 것이다. RI치를 0.70 초과로 낮출 경우 급성 거부반응을 찾아내는 민감도는 72.7%로 증가하나 양성 예측치는 급성 신세뇨관과 3명, cyclosporine-A신독성이 5명이 포함되어 83.3%로 낮아지게 된다. D/S치의 경우 0.30 미만으로 잡을 때 급성 거부반응을 찾아내는 민감도는 76.4%로 증가하나 양성 예측치는 급성 신세뇨관과 3명, cyclosporine-A신독성이 45명 포함되어 85.7%로 낮아지게 된다.

결 론

급성 신기능부전에 있어 원인질환들의 RI치와 D/S 치에 있어서의 다양한 분포 때문에 RI치와 D/S치에 기초한 도플러 초음파검사는 신이식후의 신기능부전의 유형을 파악하는 데 있어 아직 신생검을 대체하지는 못하며 신생검에서 얻지못하는 추가적인 정보도 얻을 수 없었다.

저자들의 연구결과에서 급성 신기능부전이 의심되는 상태에서 도플러 초음파검사상 RI치가 0.85초과 이거나 D/S치가 0.15 미만일 경우, 급성 거부반응을

100% 예측할 수 있었지만 이 경우 민감도가 27.3%로 매우 낮았다. 그러나 도플러 초음파검사는 반복하여 시행할 수 있는 비침습적인 검사 방법이며 임상적으로 구별하기 어려운 신이식후의 신기능부전이 있을 때 이를 구별하는데 도움을 줄 수 있다.

향후에 급성 거부반응을 진단하는데 있어 RI치나 D/S치 보다나은 민감도와 특이도를 가진 도플러 초음파 신호분석방법이 연구되어야 할 것이며 급성 거부반응의 진단기준을 마련하여야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Arima M, Ogino T, Hosokawa S, Ihara H, et al: Functional image diagnosis of kidney transplants using ultrasonic Doppler flowmetry and MRI. *Transplant Proc* 21: 1907, 1987
2. Arima M, Takahara S, Ihara H, et al: Predictability of renal allograft prognosis during rejection crisis by ultrasonic Doppler flow technique. *Urology* 19: 389, 1982
3. Murphy AM, Robertson RJ, Dubbins PA.: Duplex ultrasound in the assessment of renal transplant complications. *Clin Radiol* 38: 229, 1987
4. Rigsby CM, Burns PN, Weltin GG, et al: Doppler signal quantitation in renal allografts: comparison in normal and rejecting transplant, with pathologic correlation. *Radiology* 162: 39, 1987
5. Rigsby CM, Taylor KJW, Weltin GG, et al: Renal allograft in acute rejection : evaluation using duplex sonography. *Radiology* 158: 375, 1986
6. Evans C, Cochlin DL, Ferguson C, et al: Duplex Doppler studies in acute renal transplant rejection. *Transplant Proc* 21: 1897, 1989
7. Soper WD, Bergman T, Harward T, et al: Use of duplex ultrasound scanning in renal transplantation. *Transplant Proc* 21: 1903, 1989
8. Ubhi CS, Irving HC, Norwood HM, et al: Monitoring of renal allografts by Doppler ultrasound: Ann R Coll Surg Engl 69: 229, 1987
9. Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, et al: Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: Value of the resistive index. *AJR* 148: 759-763, 1987.
10. Needleman L, Kurtz AB: Doppler evaluation of the renal transplant. *J Clin Ultrasound* 15: 661, 1987
11. Buckley AR, Cooperberg PL, Reeve CE, et al: The distinction between acute renal transplant rejection and cyclosporine nephrotoxicity: value of duplex sonography. *AJR* 149: 521, 1987
12. Oh HK, Kupin W, Madrazo B: Evaluation the renal allograft by quantitative duplex sonography and radioisotope renogram. *Transplant Proc* 21: 1917, 1989
13. Berland LL, Lawson TL, Adams MB, et al: Evaluation of renal transplants with pulsed Doppler duplex sonography. *J ultrasound Med* 1: 215, 1982
14. Arima M, Ishibashi M, Ussami SS, et al: Analysis of the arterial blood flow patterns of normal and allografted kidneys by the directional ultrasonic Doppler technique 122: 587, 1979
15. Norris CS, Barnes RW: Renal artery flow velocity analysisaaa: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance. *J Surg Res* 36: 230, 1984
16. Talor KJW, Burns PN: Duple Doppler scanning in the pelvis and abdomen. *Ultrasound Med Biol* 11: 643, 1985
17. Buckley AR, Cooperberg PL, Reeve CE: The distinction between acute renal transplant rejection and cyclosporine nephrotoxicity;Value of duplex sonography. *AJR* 149: 521, 1987
18. Allen KS, Jorkasky DK, Arger PH: Renal allografts: Prospective analysis of Doppler sonorraphy. *Radiology* 169: 371, 1988
19. Warshauer DM, Talor KJW, Bia MJ: Unusual causes of increased vascular impedance in renal transplants:Duplex Doppler evaluation. *Radiology* 169: 367, 1988
20. Shulman H, Striker G, Deeg HJ, et al: Nephrotoxicity of cyclosporine A after allogenic marrow transplantation. *N Engl J Med* 305: 1392, 1981
21. Sommer BG, Innes JT, Whitehurst RM, et al: Cyclosporine associated renal arteriopathy resulting in loss of allograft function. *Am J Surg* 149: 756, 1985
22. Germain MJ, Lipkowitz GS, Patel J: Predictive value of Doppler ultrasonography in renal transplantation. *Clin Transplantation* 6: 62, 1992
23. Saarinen O, Ahonen J, Isoniemi H, et al: Acute rejection in kidney grafts with delayed onset of graft function. A duplex Doppler study. *Transplant Int* 5: 159, 1992
24. Meyer M, Paushter D, Steinmuller DR: The use of duplex ultrasonography to evaluate renal allograft dysfunction. *Transplantation* 6: 974, 1990
25. Townsend RR, Tomlanovich SJ, Goldstein RB, et al:

- Combined Doppler and morphologic sonographic evaluation of renal transplant rejection. J Ultrasound Med 9: 199, 1990
26. Drake DG, Day DL, Letourneau JG: Doppler evaluation of renal transplants in children: A prospective analysis with histologic correlation. AJR 154: 785, 1990
27. Pirella RJ, Duerinckx AJ, Tessler FN: Evaluation of renal transplant dysfunction by duplex Doppler ultrasonography;A prospective study and review of the literature. AM J Kidney Dis 6: 544, 1990
28. Grigat KP, Leimenstoll G, Engemann R, et al: Monitoring of renal allografts by duplex ultrasound. Transplant Int 2: 102, 1989
-

