

고지혈증과 고혈압이 이식신의 장기 생존에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 외과학교실

이민로 · 김민영 · 하종원 · 김상준

The Effect of Hypercholesterolemia and Hypertension on Long-term Renal Allograft Survival

Min Ro Lee, M.D., Min Young Kim, M.D., Jongwon Ha, M.D. and Sang Joon Kim, M.D.

Purpose: In kidney transplant recipients, chronic transplant nephropathy is the major cause of graft failure after the first posttransplant year. Because histological features of chronic transplant nephropathy closely resemble those of early atherosclerosis, the importance of hypercholesterolemia and hypertension, which are the risk factors of atherosclerosis, have recently been emphasized. In this study, we investigated the effects of hypercholesterolemia and hypertension on long-term renal allograft survival.

Methods: A retrospective analysis was performed on 218 renal transplants from the 261 renal transplants between 1992 and 1997, excluding 14 with early graft loss (<1 years) and 29 whose data were unavailable. The serum cholesterol level and systolic and diastolic blood pressures were recorded at the time of transplantation, and 1 and 2 year after.

Results: The recipients with hypercholesterolemia (≥ 240 mg/dl) at the time of transplantation (n=12) showed lower 5 year graft survival rate (83% vs. 99%; $P < 0.01$) compared with that of the normal cholesterol level recipients (n=97). A multivariate analysis confirmed that hypercholesterolemia at the time of transplantation was an independent risk factor for long-term graft loss ($P=0.04$). But hypertension did not show a statistically significant relationship with long-term graft survival.

Conclusion: Hypercholesterolemia at the time of transplantation is an independent risk factor for long-term graft loss. Correction of hypercholesterolemia from the pretransplantation period may improve long-term graft survival. (*J Korean Surg Soc* 2002;63:493-497)

Key Words: Kidney transplantation, Hypercholesterolemia, Hypertension

중심 단어: 신이식, 고지혈증, 고혈압

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

만성 이식신병증은 진행성 염증반응으로 인하여 이식신의 손상과 기능부전이 초래되며, 이식 후 1년 이후의 이식신 소실의 중요한 원인이다.(1) 그 병리기전에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않으나 면역학적 요인과 비면역학적 요인이 동시에 관여할 것으로 생각되고 있다. 반복적인 급성 거부반응을 경험한 군에서 만성 이식신병증의 빈도가 증가하기 때문에(2) 면역학적 요인이 주요한 만성 이식신병증의 원인으로 생각되고 있지만 면역억제제 증량에 반응하지 않는 점은 비면역학적 요인이 관여함을 시사해 준다.(3) 최근 비면역학적 요인이 이식신의 장기 생존에 미치는 영향의 중요성이 차츰 대두되고 있다. 특히 만성 이식신병증의 특징적인 병리소견인 이식신 혈관내막의 섬유성 증식 및 비대화 과정이 일반적인 동맥경화증의 초기 혈관내 변화와 병리학적으로 유사하여 동맥경화증의 위험인자인 고지혈증과 고혈압이 신이식 환자에서 차츰 주목을 받고 있다.(4,5) 신이식 환자에서 고지혈증과 고혈압은 흔하게 관찰되고, 고지혈증의 원인으로는 cyclosporin, prednisone 등의 면역억제제, 신기능 이상, 당뇨, 단백뇨, 비만, 나이와 성별, 항고혈압제로 사용되는 propranolol, 이노제 등이 관여한다고 알려지고 있다.(6) 신이식 환자에서의 고혈압의 원인으로는 이식 신동맥 협착, 환자 자신의 신장, 거부반응, cyclosporin, corticosteroid 등의 면역억제제가 거론되고 있다.(7) 또 심혈관계 질환이 신이식 환자의 유병률과 사망률을 증가시키는 흔한 원인이고 고지혈증과 고혈압은 신이식 환자에서 혈관질환 발생과 진행의 중요 위험인자이다. 신이식 환자에서 고지혈증 및 고혈압과 이식신의 장기 생존간의 상관관계에 대해서는 일관되지 않은 결과들이 보고되고 있다. Hamar 등(8)은 이식 전 고지

책임저자 : 김상준, 서울특별시 종로구 연건동 28
☎ 110-744, 서울대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 760-3308, Fax: 766-3975
E-mail: sjkings@plaza.snu.ac.kr

접수일 : 2002년 9월 6일, 게재승인일 : 2002년 10월 10일

혈증이 이식신 소실과 관련이 있다고 보고하였고, Opelz 등(9)은 이식 후 고혈압이 이식신 소실의 독립적인 위험인자라고 보고하였다. 반면 Markell 등(10)은 고지혈증과 장기 이식신 소실사이에 상관관계가 없다고 보고하였다. 이에 저자들은 이식 당시 및 이식 후의 고지혈증 및 고혈압이 이식신의 장기 생존에 어떠한 영향을 미치는지 알아보려고 본 연구를 시작하였다.

방 법

1992년 1월부터 1997년 12월까지 서울대학교병원에서 신이식을 시행받았던 261예의 의무기록을 후향적으로 검토하여 이식 당시 및 이식 후 1년 및 2년의 혈중 콜레스테롤치와 혈압에 대한 정보를 얻었다. 이들 중 이식신의 장기 생존율에 미치는 영향을 보기 위해 수술 시기 및 수술 후 합병증, 급성 거부반응 등과 관련성이 더 큰 것으로 판단되는 1년 이내에 이식신 소실을 경험한 14예와 기록검토가 불가능한 29예를 제외한 218예를 본 연구의 대상으로 삼았다. 고지혈증과 고혈압의 기준은 각각 혈중 콜레스테롤치 240 mg/dl 이상과 수축기 혈압 140 mmHg, 확장기 혈압 90 mmHg 이상을 기준으로 하였고, 고혈압은 수축기 고혈압과 이완기 고혈압을 나누어 분석하였다. 콜레스테롤치 정보는 외래 및 입원 시 한 시점에서 1회 측정된 것을 근거로 하여 그 시점의 정상군과 고지혈증군으로 분류하였다. 본원에서는 1996년 이후에 신 이식환자에서 고지혈증의 중요성을 인식해 정기적인 검사 및 치료가 이루어졌다. 혈압에 대한 정보는 외래방문 시 안정된 상태에서 1회 측정된 것을 근거로 하여 그 시점의 정상군과 고혈압군으로 분류하였다. 신 이식환자에서 고혈압에 대한 치료는 연구기간 이전부터 시행되었고, 투약의 원칙은 한 계열의 약물을 사용하고 혈압조절이 잘되지 않으면 용량을 증가시키거나 다른 계열의 약물로 바꾸어 사용하였다. 이상의 치료에도 고혈압이 지속 시에는 2가지 이상의 계열의 약물을 동시에 투여하였다. 항고혈압제의 중단은 1년 이상 혈압이 잘 조절될 때 약물용량을 먼저 줄이고 그 다음 투약을 중단하였다. 고지혈증의 치료가 본격적으로 시작된 시점이 1996년 이후이고, 항고혈압제의 종류가 환자마다 다르고 한 환자에서도 시기에 따라 약의 증감이 있어 본 연구에서는 항고지혈증제 및 항고혈압제의 사용을 반영하지 않았다. 이식신 소실의 시점은 다시 투석을 시작한 날을 기준으로 하였다. 콜레스테롤치와 혈압에 대해 신 이식의 영향이 없는 이식 당시와 신 이식 후의 시기로 나누고 이식 후의 시기는 다시 이식 후 1년, 2년으로 나누어 조사하였다. 그리고 이식 당시, 이식 후 1년, 이식 후 2년 측정값의 평균치를 조사하여 앞서 기술한 고지혈증 및 고혈압의 기준에 근거하여 정상군과 평균치의 고지혈증군, 평균치의 고혈압군으로 나누었다. 각각의 시점에서 고지

혈증과 고혈압이 이식신 5년 장기 생존율에 미치는 영향을 분석하였다.

통계학적 방법으로 생존율 계산에는 Kaplan-Meier법을 이용하였고, 두 군간의 생존 분포 비교는 Log rank test로 검정하였다. 그리고 다변량 분석에는 Cox-Regression model을 사용하였다. 통계학적 유의성은 P-value가 0.05 미만으로 하였으며, 모든 통계는 SPSS (ver 10.0) 프로그램을 사용하였다.

결 과

1) 전체 환자군의 특성(Table 1)

이식 당시의 수여자의 평균 연령은 30세였고, 공여자의 평균 연령은 38세였다. 수여자의 성별은 남자 148명, 여자 70명이었고, 공여자의 성별은 남자 110명, 여자 108명이었다. 공여자는 각각 생체혈연간 이식 163명, 생체비혈연간 이식 16명, 사체 이식 39명이었다. 이식 후 면역억제제는 cyclosporin, azathioprine, prednisolone 3자 요법을 사용한 경우가 163예였으며, cyclosporin, prednisolone 2자 요법을 사용한 경우가 55예였다. 본 연구 대상 218예의 이식 후 평균 추적기간은 7.1±1.9년이었고, 이식신의 5년 평균 생존율은 94%였다.

2) 위험인자 분석

이식신의 장기 생존에 미치는 일반적인 위험인자를 단변량 분석해 보았을 때 수여자의 연령(55세 이하와 55세 초과) 및 성별, 공여자의 연령(50세 이하와 50세 초과) 및 성별은 이식신의 5년 생존율에 영향을 미치지 않았다. 면역억제 방법 및 HLA 적합성의 개수(3개 미만과 3개 이상) 등도 이식신의 5년 생존율에 영향을 미치지 않았다. 생체 이식이 사체 이식보다, 급성 거부반응이 없던

Table 1. Patient characteristics

		Number	%
Recipient	Male	148	67.9
	Female	70	32.1
Donor	Male	110	50.5
	Female	108	49.5
Donor source	Living	179	82.1
	Cadaver	39	17.9
Immunosuppression	Double*	56	34.6
	Triple†	162	65.4

*Double = cyclosporin + prednisolone; †Triple = cyclosporin + azathioprine + prednisolone.

군이 급성 거부반응을 경험한 군보다 이식신의 5년 생존율이 높았으나 통계적인 유의성은 없었다(각각 P=0.06, P=0.26)(Table 2).

이번 연구의 목적인 고지혈증과 고혈압에 대해서는 이식 당시 및 이식 후 1년, 2년, 이식 당시에서 2년까지의 평균값을 나누어서 분석하고 고혈압에 대해서는 수축기 고혈압과 이완기 고혈압을 나누어서 분석하였다. 상기 위험인자를 단변량 분석하였을 때 이식 당시의 고지혈증군에서 이식신의 5년 생존율이 유의하게 감소하였다(P<0.01). 이식 후의 고지혈증(1년, 2년)군 및 이식 당시부터 이식 후 2년까지의 평균값이 고지혈증의 기준에 해당하는 군은 정상군과 비교하여 이식신의 5년 생존율에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 수축기 및 이완기 고혈압은

이식 당시, 이식 후(1년, 2년), 이식 당시부터 이식 후 2년까지의 평균값 모두에서 이식신의 5년 생존율에 영향을 미치지 않았다(Table 3).

위 단변량 분석결과 중 P-value가 0.25 이하인 수여자의 성별(여자), 공여자의 성별(여자), 공여자의 나이(50세 초과), 면역억제 방법(3자 요법), HLA 적합성의 개수(3개 미만), 공여자의 종류(사체 이식), 이식 당시의 고지혈증군, 이식 후 2년의 고지혈증군, 이식 당시부터 이식 후 2년까지 평균값이 고지혈증의 기준에 해당하는 군과 혈압에 대한 영향을 보기 위해 이식 당시의 수축기 고혈압군을 다변량 분석한 결과 이식 당시의 고지혈증 유무만이 5년 이식신 소실의 위험인자로 나왔다(P=0.04)(Table 4)(Fig. 1).

Table 2. Univariate analysis of general risk factors for 5 yr graft survival

Risk factors	No. of patients		5 yr graft survival (%)		P-value
Recipient age (≤ 55 vs. > 55)	209	9	94	89	0.30
Recipient sex (M vs. F)	148	70	96	91	0.20
Donor age (≤ 50 vs. > 50)	167	51	95	90	0.24
Donor sex (M vs. F)	110	108	96	93	0.25
Immunosuppression (double* vs. triple [†])	56	162	96	93	0.11
Donor source (living vs. cadaver)	179	39	96	86	0.06
HLA [‡] (< 3 loci vs. \geq)	78	140	94	94	0.19
Acute rejection (- vs. +)	177	41	95	91	0.26

*Double = cyclosporin + prednisolone; [†]Triple = cyclosporin + azathioprine + prednisolone; [‡]HLA = human leukocyte antigen.

Table 3. Univariate analysis of the effects of hypercholesterolemia and hypertension on the 5 yr graft survival

Risk factors	No. of patients		5 yr graft survival (%)		P-value
	-	+			
Hypercholesterolemia at the time of Tplx*	97	12	99	83	<0.01
At 1 yr	91	33	97	94	0.69
At 2 yr	119	28	96	93	0.14
Average (0~2 yr)	84	13	97	92	0.16
Systolic hypertension at the time of Tplx	113	102	95	94	0.57
At 1 yr	144	69	96	94	0.29
At 2 yr	152	59	95	97	0.70
Average (0~2 yr)	153	55	96	94	0.51
Diastolic hypertension at the time of Tplx	94	121	95	94	0.71
At 1 yr	90	123	94	96	0.41
At 2 yr	86	125	95	96	0.53
Average (0~2 yr)	105	104	94	98	0.59

*Tplx = transplantation.

Table 4. Multivariate analysis of risk factors for 5 yr graft survival

Risk factors	OR [†]	95%CI [†]	P-value
Recipient sex (female)	1.2	0.14~6.2	0.82
Donor age (>50)	1.9	0.17~21.4	0.72
Donor sex (female)	11.8	0.61~229.4	0.09
Immunosuppression (triple)	2.3	0.20~27.1	0.46
Donor source (cadaver)	6.7	0.46~96.9	0.13
HLA matching (<3)	0.8	0.12~5.5	0.99
Hypercholesterolemia at the time of Tplx*	39.1	1.73~887.7	0.04
Hypercholesterolemia at 1yr	0.8	0.01~68.4	0.95
Average hypercholesterolemia (0~2 yr)	0.3	0.01~87.3	0.96
Systolic hypertension at the time of Tplx	1.5	0.18~13.4	0.67

*Tplx = transplantation; [†]OR = odds ratio; [†]CI = confidence interval.

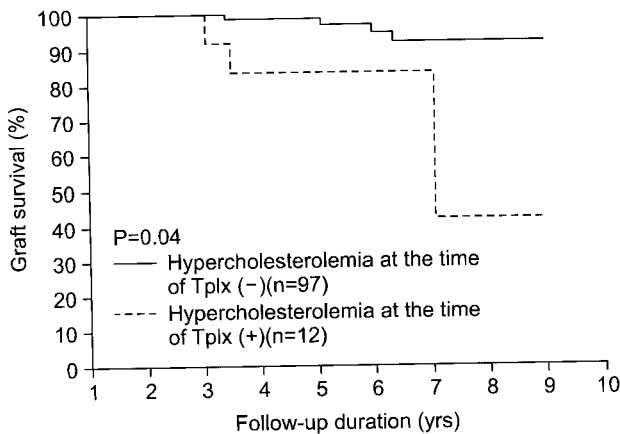


Fig. 1. Hypercholesterolemia at the time of transplantation and graft survival.

고 찰

1980년대 이후 새로운 면역억제제의 개발과 이식 후 환자관리의 개선으로 환자와 이식신의 장기 생존이 획기적으로 좋아지고 있다. 이에 따라 이식 후 1년 이후의 중요한 이식신 소실의 원인인 만성 이식신병증의(1) 비면역학적인 원인으로 생각되는 고지혈증 및 고혈압의 중요성은 차츰 강조되고 있다.(8,9,11) 또한 신이식 환자에서 동맥경화성 심혈관 질환이 대략 50~60%의 주요한 사망원인을 차지하고 있다.(12) 고지혈증과 고혈압은 당뇨, 흡연 등과 함께 잘 알려진 동맥경화의 위험인자이다. 신이식 환자에서 고지혈증이 생기는 기전에는 cyclosporine, prednisone 등의 면역억

제제, 신기능 이상, 당뇨, 단백뇨, 비만, 나이와 성별, 항 고혈압제로 사용되는 propranolol 및 이뇨제 등이 관여한다고 알려지고 있다.(6) 신이식 후 고지혈증의 비율은 azathioprine과 prednisone으로 치료하던 시기에 27~70%에 달했다.(13) cyclosporin의 개발과 스테로이드 용량을 줄이면서 고지혈증의 비율이 줄어들기를 기대하고 있지만 여전히 50% 정도의 유병률을 보이고 있고 이는 cyclosporin이 고지혈증을 유발하기 때문이라고 설명된다.(13) 그리고 이식 전 고지혈증이 있던 환자에서 이식 6개월 후 신 조직검사를 시행하여보니 이식 전 고지혈증이 없던 군에 비하여 현저한 혈관 내막의 증식성 변화가 있어 고지혈증이 만성 이식신병증의 주요한 위험인자라는 주장도 있다.(14) 신이식 환자에서의 고혈압은 흔한 합병증이고 그 발생기전으로는 여러가지 요인들이 거론되고 있다. 신이식 후 초기에는 수분과 염분의 저류, 급성 신세뇨관 괴사, 급성 요관 폐쇄, 급성 거부반응, 고용량의 스테로이드 사용, 신동맥 협착 등이 고혈압의 원인으로 생각된다.(15) 신이식 후 3개월 이상이 경과되면 고혈압의 원인으로 다른 요인들이 거론되고 있다. 스테로이드와 cyclosporin 등의 면역억제제, 이식신의 무게 및 공여자와 수혜자의 체표면적의 차이, 신동맥 협착, 신장 질환의 재발 등이 지적되고 있다. 이식환자에서 고혈압은 유병률과 사망률을 현저히 높이고,(16) 이식신 소실의 독립적인 위험인자라는 보고도 있다.(9) 이식 후 고혈압의 원인에 관계없이 정상혈압의 유지가 이식신 기능 유지의 좋은 지표이고 효과적인 고혈압의 치료가 신기능 소실을 막는다고 알려지고 있다.(17) 또 신이식 후 고혈압이 이식신 손상의 원인이 아니라 결과일지라도 심혈관계 질환에 의한 유병률과 사망률을 감소시키기 위해 고혈압에 대한 철저한 치료가 필요하겠다.(15) 이상에서와 같이 고지혈증과 고혈압은 신이식 환자 관리에 있어서 매우 중요한 항목이다.

이번 연구의 주요관찰 사항은 이식 당시의 고지혈증이 이식신의 5년 생존율에 부정적인 영향을 미친다는 점이다 (Table 4)(Fig. 1). 이는 Hamar 등(8)의 연구 결과와도 일치한다. 하지만 이식 후의 고지혈증(1년, 2년) 및 이식 당시부터 2년까지의 평균적인 고지혈증은 이식신의 5년 생존율에 영향을 미치지 않았다. 이는 이식 당시에 고지혈증이 있다는 것은 환자가 장기간 고지혈증에 노출되었을 가능성이 높아 이식신의 장기생존에 부정적으로 작용했을 것이라고 생각할 수 있겠다. 또 신이식 후 신기능의 정상화가 지질이상을 개선하지 못하기 때문에 이식 당시의 고지혈증 환자가 여전히 만성 이식신병증의 고위험군이라고 추정할 수 있겠다. 그리고 신이식 후 HDL의 정상화가 동맥경화성 변화를 막지 못한다고 주장되고 있는데 이는 HDL 분자 성상의 변화와 항동맥경화성 성분의 감소가 원인이라고 설명된다.(18) 그리고 이식후의 고지혈증이 이식신의 5년 생존율에 영향을 미치지 않았다는 점은 이식 후 추적 기간동안 고지혈증에 대한 치료효과를 본 연구가 반영하지 못하고

있고 상대적으로 단기간 고지혈증에 노출되었기 때문이라고 생각할 수 있겠다. 이번 연구에서는 고지혈증의 지표로 총콜레스테롤 수치만을 분석하였는데 이는 본 병원에서 신이식 환자의 추적검사 시에 1990년대 말부터 TG, LDL, HDL로 세분하여 검사하였기에 연구 시작시점에 총콜레스테롤 이외의 자료가 충분하지 않았기 때문이다. 고지혈증에서 동맥경화성 유발인자로 LDL이 더욱 강조되고 있으므로 이후의 연구자들은 TG, LDL, HDL 등으로 나누어 분석해 볼 필요가 있을 것 같다. 또 이 연구의 부족한 점으로는 신이식 후 추적이 안된 환자들이 일반적으로 신기능 소실 및 사망 때문일 것으로 판단되며 이들이 연구에서 누락된 것은 결론상의 오류를 가져올 수 있어 이후 연구에서는 전향적인 무작위 연구가 필요할 것으로 보인다.

그리고 본 연구에서는 신이식 당시 및 이후 1년 및 2년의 수축기, 이완기 고혈압이 이식신의 5년 생존율과 무관하였다. 이는 계절에 따른 혈압의 변화를(19) 고려하지 않았고, 대부분의 고혈압 환자들은 항고혈압제제를 투여 받으면서 혈압조절을 하고있기 때문에 고혈압에 대한 치료효과가 반영되지 않은 점들이 고려되어야 할 것이고, 이와 대비되는 많은 연구들이 보고되고 있어(9) 확실한 결과가 도출되기 이전에는 혈압에 대한 철저한 관리가 필요할 것으로 보인다.

결론적으로 이식 당시의 고지혈증이 후기 이식신 소실의 중요한 위험인자이고, 여러 보고들에서 이식 후 고지혈증과 고혈압이 이식환자의 중요한 사망 원인이고 이식신 소실의 중요 위험인자라고 주장되고 있어 이식환자 추적 검사 시 고지혈증과 고혈압에 대한 검사가 필요하며, 향후 TG, LDL 등의 영향에 관해서는 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Paul LC. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 1995;47:1491-9.
- 2) Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1994;55:857-9.
- 3) Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 1995;59:313-7.
- 4) Alonso DR, Starek PK, Minick CR. Studies on the pathogenesis of arterioarteriosclerosis induced in rabbit cardiac allografts by the synergy of graft rejection and hypercholesterolemia. *Am J Pathol* 1977;87:415-9.
- 5) Vollmer E, Bosse A, Bogeholz J. Apolipoproteins and immunohistological differentiation of cells in the arterial wall of kidneys in transplant arteriopathy. *Pathol Res Pract* 1991;187:957-63.
- 6) Bumgardner GL, Wilson GA, Tso PL. Impact of serum lipids on long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplantation* 1995;60:1418-27.
- 7) Luke RG. Pathophysiology and treatment of posttransplant hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:37-44.
- 8) Hamar P, Muller V, Kohnle M, Witzke O, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Metabolic factors have a major impact on kidney allograft survival. *Transplantation* 1997;64:1135-9.
- 9) Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 1998;53:217-22.
- 10) Markell MS, Sumrani N, DiBenedetto A, Friedman EA. Effect of early hyperlipidemia on graft and patient survival in cyclosporin-treated renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1993;22:233-7.
- 11) Midtvedt K, Hartmann A, Foss A, Fauchald P, Nordal K.P. Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. *Transplantation* 2001;72:1787-92.
- 12) Curtis JJ. Hypertension following kidney transplantation. *Am J kidney Dis* 1994;23:471-5.
- 13) Markell MS, Armenti V, Danovitch G, Sumrani N. Hyperlipidemia and glucose intolerance in the post-renal transplant patient. *Nephrology* 1994;4:37-47.
- 14) Tilly-Kiesi M, Raisanen-Sokolowski A, Ustinov J, Myllarniemi M, Tikkanen MJ, Hayry P. Hyperlipidemia enhances chronic rejection in experimental rat model. *Transplant Proc* 1995;582-6.
- 15) Curtis JJ. Treatment of hypertension in renal allograft patients: Does drug selection make a difference? *Kidney Int* 1997;75-7.
- 16) Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:158-65.
- 17) First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:29-34.
- 18) Ettinger WH, Bender WL, Goldberg AP, Hazzard WR. Lipoprotein lipid abnormalities in healthy renal transplant recipients: persistence of low HDL2 cholesterol. *Nephron* 1987;47:17-21.
- 19) Prasad, GV, Nash MM, Zaltzman JS. Seasonal variation in outpatient blood pressure in stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2001;72:1792-4.