

소아 신이식

경희대학교 의과대학 소아과학교실

조 병 수

서 론

최근 면역 억제제의 개발과 투석 및 신장이식술 기법의 발달로 인하여 말기신 특히 소아 말기신의 치료에 많은 진전이 있었다. 특히 recombinant human erythropoetin, 활성형 비타민 D 제제, recombinant human growth hormone, 복막투석 등에서의 상당한 발전으로 말기신부전 소아들의 생존율이 많이 향상되었다. 그렇지만 소아 말기신의 치료방법 중 삶의 질적인 면이나 성장이나 발달을 해야 한다는 측면을 고려하면 신장이식술이 가장 이상적인 치료법이라고 할 수 있다. 우리나라에서도 전국민 의료보험시대를 맞아 많은 수의 만성신부전 환자가 발견되고 있으며 특히 1998년 부터는 초중고생에 대한 집단뇨검사가 법제화되어 향후 성인뿐만 아니라 소아에서도 많은 수의 만성신장염 및 만성신부전 환자가 발견될 것으로 예측된다. 소아는 성인과 달리 성장과 발달을 한다는 특성 때문에 신장이식술을 시행할 때도 성인과는 여러 가지 다른 점이 있기 때문에 이에 대하여 살펴보기로 한다.

소아말기신의 발생빈도 및 원인

우리나라는 아직까지 정확한 통계는 없지만 미국 United States Renal data System(USRDS)의 통계에 의하면 0세부터 19세까지의 소아에서의 발병율은 백만명당 11명으로 보고하고 있으며, 가장 흔한 원인은 신장의 선천적기형(17%), 폐쇄성 요로장애(16.8%), 국소성 사구체경화증(11.5%) 및 역류성신증(5.7%) 등으로 보고되고 있다.

1. 소아 신이식에서 고려해야 할 사항

1) 수혜자의 연령

북미 소아신이식연구회(North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, NAPRTCS)의 보고에 의하면 연령은 신이식의 성공여부를 결정하는데 제일 중요한 인자로 보고하고 있다. 근친생자이식(Living Related Donor, LRD)의 경우 1세 미만 소아의 생존율은 77%이지만 2세에서 5세 사이인 경우는 83%, 6세 이후는 86%로 보고하고 있으며, 사체이식(Cadaveric Donor, CD)의 경우는 각각 49, 65 및 70%로 보고하고 있다. 특히 6세 미만 소아의 경우에 예후가 좋지 않다. 소아의 경우는 성인에 비해 면역반응성이 항진되어 있고, 약물대사 과정이 성인과 차이가 있어서 면역억제가 제대로 되지 않거나, 크기가 작기 때문에 수술 수기상의 문제가 있을 수 있으며, 혈전증이 생기기 쉽고 특히 공여자가 소아신장인 경우가 많은점 등 때문에 결과가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.

2) 원인 신질환

소아 말기신의 원인 질환 중 국소성 사구체경화증(FSGS), MPGN, IgAN, Henoch-Shönlein Purpura, 용혈요독증후군, 전신성 홍반성낭창, 선천성신증후군, Oxalosis 등이 문제가 되며, 국소성 사구체경화증의 재발 예견인자로서는 발병연령이 낮은 경우, 말기신으로의 진행이 빠른 경우(3년 이내), 메산지움의 증식이 있는 경우에 FSGS의 재발예견 표지자로 알려져 있다. 재발을 한 경우에도 혈장교환술과 고용량의 Cyclosporin-A(CsA) 요법으로 상당수에서 반응이 오며, FSGS가 신이식의 금기는 아니다. MPGN의 경우는 70%까지 재발하며 이 중 1/3은 이식신 실패(graft loss)로 보고되고 있다. IgA 신병증의 경우는 재발이나 이식신 실패가 드물다. Henoch-Schönlein Purpura의 경우도 재발은 드물며, 피부소

건이 소실되고 6개월 이상 경과 후에 이식술을 하는 것이 좋다. 용혈요독증후군은 1-25%에서 재발한다. 전신성 홍반성낭창이나 선천성신증후군의 경우에도 재발이 아주 드물다.

3) 면역반응성

소아의 경우 면역반응성이 항진되어 있으므로 더욱 강력한 면역억제제가 필요하다. 따라서 거부반응으로 인한 신이식 실패율도 성인보다 높다. 특히 6세 미만 소아는 그 이상의 소아나 성인에 비해 비특이성 세포 면역반응이 높다. 표지자로서 CD4⁺ to CD8(helper to suppressor) T cell ratio 상승, CD⁺ helper T cells, B cells, immature activated T cells의 증가를 들 수 있으며, OKT3 치료를 하면 소아의 경우는 CD3⁺ 세포의 조기출현 및 anti-OKT3 항체 생성율이 높다. 따라서 나이가 어릴수록 거부반응이 잘 일어나므로 보다 집중적인 면역억제요법을 실시하여야 한다.

4) PET(Preemptive Transplantation)

최근 소아에서 많이 시행하고 있으며, NAPRTCS의 보고에 의하면 1987년부터 1994년 사이에 시행된 소아 신이식의 28%가 PET이다. 그리고 이식전에 투석을 한 경우와 비교해서 이식신의 성공률, 생존률 등에서 차이가 없다. 그러나 조절되지 않는 고혈압, 중증단백뇨, 치료되지 않는 요로감염 등의 경우는 원래신장을 제거해야 하는 경우가 많으므로 이때는 투석이 필요하다.

5) 이식전 수혈의 효과

CsA가 사용되기 이전에는 많은 장점이 보고되었다. 원인은 잘 모르지만 수혈이 T-suppressor 세포, blocking 항체나 anti-idiopathic 항체를 유발시켜서 작용한다고 추정된다. 본 요법의 문제점은 10-30%에서 공여자에 대한 감각이 일어난다는 점이며, 최근에는 거의 시행하고 있지 않지만, 15세 미만의 소아에서는 약간의 효과가 있다는 보고가 있다.

6) 공여자의 연령

6세 미만의 소아공여자나 55세 이상의 공여자의 경우 예후가 좋지 않다. 나이와 관련된 공여자 신장의 변화, 허혈에 대한 예민도의 상승, CsA의 영향 때문으로 설명하고 있다. 특히 소아 CD 공여자의 경우는 공여신의 비후 빈도가 높고, 단백뇨 출현비율이 높고, 수술 시기상의 어려움 등이 문제점으로 제기되고 있다. 특히 무뇌증환아의 신장은 윤리적인 문제,

높은 요로기형의 빈도, 혈관 혈전증의 문제로 공여자로 적당치 않다.

7) CsA 대사

기존의 CsA제제는 소아에 있어서 대사가 빠르고 흡수력이 떨어진다. 그래서 목표치를 맞추기가 어렵다. 그러나 최근에 개발된 microemulsion 형태의 CsA는 흡수력이 향상되었다.

8) 기술적 문제

소아의 경우는 수술시간이 길어서 이식신의 기능장애나 급성세뇨관괴사같은 합병증이 오기 쉽다. 20kg 이하의 소아는 복강 내에다 이식신을 심고 대동맥과 하대정맥을 연결하는 경우가 많다.

2. 면역억제요법

면역억제요법의 원칙은 성인과 대동소이하다.

1) 스테로이드제와 Azathioprine

소아의 경우 성장장애가 큰 문제이다. 격일요법이 성장장애, 고혈압, 비만, 여드름 등의 부작용을 줄이는데는 더 좋지만 급성거부반응의 빈도가 더 높아서 매일요법으로 투여하는 것이 좋다. CsA과 마찬가지로 P450 효소계에 의해 대사되므로 항경련제 등과 병용시에는 고용량을 짧은 시간간격으로 투여한다. 호중구의 감소나 간효소의 증가시에는 감량하여야 한다.

2) CsA

소아는 성인보다 대사가 빠르고 pharmacokinetic의 변화가 심하다. 따라서 약물 농도를 수시로 체크하여야 하며, 비교적 많은 양과 약물투여 간격을 좁혀야 한다. 특히 나이가 어리거나 성장장애가 있는 소아의 경우 장에서의 CsA 흡수가 상대적으로 감소되어 있다. 그리고 CsA의 흡수는 소장의 길이와 비례하기 때문에 치료시 고려하여야 한다. 소아의 경우는 microemulsion 형태의 CsA 덕분에 흡수력이 많이 향상되었다. 부작용은 성인과 마찬가지로 신독성이 가장 문제가 된다. 소아에서는 성형외과적인 문제 즉 얼굴형태가 거칠어짐과 prognathism은 정서장애를 일으켜 약물의 compliance에도 영향을 미칠수 있다. 또한 소아의 경우 잇몸의 비후가 문제가 되며 이는 nifedipine 같은 고혈압약제와 병용시 더 심하다. 기타 다모증 등도 문제가 될 수 있고 경련도 문제가 될 수 있는데 이는 약제의 직접적인 신경독성으로 온다는 견해도 있지만 고혈압으로 인한 이차적인 현상으로 보는 견해가 많으며 저마그네슘 혈증으로 경련의

역치가 낮아 저서 생길수도 있다고 보고있다.

3) Mycophenolate Mofetil

소아에서의 경험은 적으나, 예비결과에 의하면 급성거부반응의 빈도가 반으로 줄었다는 보고가 있다. 용량은 20mg/kg이다.

4) Antilymphocyte Antibodies

Polyclonal 제제는 림프구나, thymocyte 또는 lymphoblast에 존재하는 규명되지 않은 항원들을 목표로한 것이고, Monoclonal 제제 특히 mice에서 제조한 OKT3는 CD3 T-cell 수용체를 목표로 한 것이다. 소아에서도 스테로이드 저항성 급성거부반응의 치료시에 좋은 효과를 보인다. OKT3을 쓰고난후 CsA유지용량을 쓰면 rebound rejection을 예방할 수 있다. 처음 쓸때는 부작용이 문제가 되며 이는 T 림프구로부터 cytokines을 분비함으로써 발생되는데 폐부종(noncardiogenic), 발열, 오한, 기관지수축, 설사, 두통, 오심, 구토, 무균성 뇌막염, 다발성활막염같은 증상이 나타난다. 이때는 고용량의 스테로이드, 항히스타민제, 해열제가 도움이 된다. 최근에는 "humanized" monoclonal antibody 제제가 개발되어 부작용이 적고 안정성과 효과면에서 입증되어 실용화되고 있다. 개발된 제제로는 HAT(Humanized anti-Tac), CHI 621, CTLA41g fusion protein 등이 있다.

3. 소아 신이식 면역억제제 프로토콜

근본적으로 성인과 큰 차이는 없으나 소아의 경우 CsA신독성이 더 문제가 될 수 있다. 그래서 CsA를 끊거나 저용량을 쓰면서, 이식신의 기능이 돌아올 때 까지 Antilymphocyte Antibody를 쓰기도 한다 (Table 1). 참고로 CsA의 치료용량과 적정 혈중농도를 소개한다(Table 2, 3). NAPRTCS의 보고에 의하면 사체이식신의 경우는 triple therapy를 권장하지만 근친생자이식의 경우는 CsA-PD에 비해 장점이 없다고 보고하였다. 최근 많은 센터에서 CsA의 신독성을 줄이기 위하여 induction therapy를 시행한다. 즉 신이식 후 azathioprine, prednisone과 함께 처음 7-10일간 antilymphocyte antibody를 쓰고, 끊기 2일 전부터 CsA를 추가하는 방법이다. 또한 CsA의 신독성을 더 줄이기 위하여 sequential therapy를 하기도 한다. 즉 혈청 크레아티닌치가 2.0mg/dl 이하가 된 후에 CsA를 사용하는 방법인데

Table 1. Sequential Immunosuppressive Protocol for Pediatric Kidney Transplantation at UCLA

Pretransplant(6-12hr)

Cyclosporine: 10mg/kg PO if ATG is to be used^a; 4mg/kg PO if OKT3 is to be used, or if donor procurement history suggests an increased likelihood of acute tubular necrosis

Induction therapy

1. ATG at 15mg/kg/day or OKT3 1mg for 2 days then 2.5mg for body weight <30kg and 5mg for >30kg

Continue until serum creatinine \leq 2mg/dl or 10 days

2. Azathioprine 1-2mg/kg/day

3. Methylprednisolone 10mg/kg IV intraoperatively and 1-3 hours prior to OKT3 dose for days 1-3: then prednisone 0.5mg/kg/day (minimum dose: 20mg)

4. If OKT3 is to be used, give cyclosporine 6mg/kg PO divided bid to reduce the formation of anti-OKT3 antibodies: dose increased when serum creatinine \leq 2mg/dl, cyclosporine unnecessary with ATG

Maintenance therapy

1. Cyclosporine 12mg/kg/day divided bid or tid for children \leq 6yrs: give 500mg/m²day divided bid or tid

2. Cyclosporine dosage is adjusted to achieve target levels(see Table 2) using the lower range if the child has not achieved a serum creatinine of less than 2mg/dl by the 10 days that the anti-T cell preparation must be concluded

3. Azathioprine: 1-2mg/kg/day

4. Prednisone: Taper to approximately 0.15mg/kg/day at 6 mos

ATG=antithymocyte globulin, aATG and OKT3 are described in detail in Chap. 4, bThe cyclosporine and monoclonal or polyclonal antibody preparations should be overlapped for 1-3 days until therapeutic levels of cyclosporine are achieved

특히 6세 미만의 소아에서 장점이 있다고 보고되고 있다.

4. 신이식 전후의 수액요법

신이식 직전에는 전해질 등이 어느 정도 잘 유지되면 투석을 할 필요는 없다. 특히 CAPD환자는 복강내 복막액이 없어야 한다. 이식 직전에는 투석을 할 때 지나친 수분제거는 피해야 한다. 수술 중에

Table 2. Therapeutic Targets for Sequential Immunosuppressive Regimen at UCLA Pediatric Transplant Program

| Weeks after Transplantation | 12-hr cyclosporine whole blood trough levels* | | | |
|-----------------------------|---|-------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | Polyclonal TDx(ng/ml) | HPLC(ng/ml) | Prednisone dosage (mg/kg/day) | Azathioprine dosage (mg/kg/day) |
| 0- 4 | 500-750 | 150-200 | 0.5(minimum 20kg) | 2 |
| 4- 8 | 350-500 | 125-175 | 0.33 | 2 |
| 8-12 | 300-450 | 100-150 | 0.25 | 2 |
| 12-16 | 250-350 | 80-125 | 0.18-0.20 | 2 |
| 16-26 | 200-300 | 75-100 | 0.13-0.18 | 2 |

* See Chap. 4 for discussion of cyclosporine monitoring techniques

Table 3. Mean Total Daily Cyclosporine Dose* at UCLA in Relation to Patient Age

| Age(yr) | Months after transplantation | | | | |
|---------|------------------------------|----------|----------|---------|---------|
| | 1 | 3 | 6 | 12 | 24 |
| 2-12 | 16.6±7.1 | 12.2±7.3 | 10.6±6.7 | 9.2±6.6 | 6.2±2.4 |
| 13-21 | 10.8±4.2 | 7.5±2.7 | 6.3±2.5 | 6.0±2.1 | 5.1±2.0 |

* mg/kg body weight ± standard deviation.

vascular volume을 적당하게 유지시켜 주는 것은 이식신의 기능저하를 최소화시키는데 매우 중요하다. 특히 성인의 신장을 이식하는 경우 150-250ml의 혈액이 sequester 되므로 신장혈관들을 unclamp 하기 전에 isotonic crystalloid와 colloid solution으로 수액요법을 실시하여 저혈압을 예방하여야 한다. vascular clamp를 풀기전에 CVP는 10-14cm H₂O로, mean arterial pressure는 70mmHg 이상으로 유지시켜야만 한다. 그러나 소아의 경우 심근기능이 좋지 않은 경우는 아무리 수액요법을 하더라도 혈압이 유지되지 않는 경우가 있다. 이때는 소량의 dopamine을 사용한다. 수술 시작부터 dopamine을 2-4mg/kg/min로 정주하고 최대로 9mg/kg/min까지 올리기도 한다. vascular anastomosis 후에 소변을 나오게하기 위하여 Furosemide(2-4mg/kg)와 mannitol (0.5-1.0g/kg)를 주기도 하지만 이 경우에도 소변양만큼 보충을 하여 hypovolemia를 예방하여야 한다. 이식 후에는 CVP를 6-10cm H₂O, mean arterial pressure는 70mmHg 이상 유지시켜야 한다. 이식신의 기능이 좋지 않거나, 울혈성 심부전, 전해질장애 등이 있을때는 조기투석을 실시한다.

5. 이식신의 급성기능장애

원인은 성인과 유사하다. 즉 급성거부반응, ATN, CsA 신독성, 감염 등이다. 특히 성인의 신장을 이식한 경우는 소아의 muscle mass가 적으므로 혈청 크레아티닌치의 적은 변화 즉 0.2-0.3mg/dl의 변화가 심각할 수도 있다. 특히 소아에서 거부반응의 가장 예민한 지표는 고혈압이며 발열은 동반될 수도 있고 안될 수도 있다.

6. 급성거부반응의 치료

일반적으로 고용량의 정주 또는 경구 스테로이드 충격요법을 실시하며, 이 경우 수분의 저류나 고혈압을 예방하기 위하여 이노제를 쓰기도 한다. 약 20-30%의 거부반응은 스테로이드에 반응하지 않으며 이 경우는 OKT3로 90%까지 치료 될 수 있다(Table 4). OKT3를 사용할 때는 CD3+ T 세포를 체크하면서 효과를 모니터한다. 상기 두가지 방법으로도 치료되지 않으면 Tacrolimus와 Mycophenolate Mofetil을 사용한다. 그러나 소아는 일차성 EB-virus에 걸리기 쉬우므로 lymphoproliferative disorder가 걸릴 수도 있다는 점을 유념하여야 한다.

Table 4. Treatment Protocol for Children Receiving OKT3*

| |
|--|
| Before initiating therapy |
| Chest x-ray to show no evidence of fluid overload |
| If weight is more than 3% above dry weight, start dialysis or vigorous diuresis to attain dry weight |
| Prior to first and second doses of OKT3 |
| Acetaminophen, 250mg/PO |
| Diphenhydramine hydrochloride(Benadryl), 0.5-1.0 mg/kg IV |
| Methylprednisolone, 10 mg/kg IV 1-3 hours before OKT3 |
| Dose of OKT3 |
| Body weight <30kg=5mg OKT3 |
| Body weight >30kg=5mg OKT3 |
| Cyclosporine to be continued at half previous dose during course |
| Prednisone at maintenance dose levels after second dose of OKT3 |

7. 신이식 후 합병증

1) 고혈압

NAPRTCS에서는 신이식 1개월 후에 고혈압이 나타날 확률은 CD의 경우는 80%, LRD의 경우는 61%라고 보고하고 있다. 고혈압의 원인으로서는 fluid overload와 급성 거부반응 등이 있고, 고혈압이 지속되는 경우는 만성거부반응, 신동맥협착, native kidney, 일차성 신질환의 재발, nonviable transplant kidney 등이 원인이 된다.

2) De Novo 종양

임파종이 가장 흔하며 기타 피부암, 외음부암, 간암 등이 올 수 있다. 특히 소아는 일차성 Epstein Barr virus 감염이 흔하기 때문에 B 세포의 증식을 유발하여 발병되는 것으로 추측하고 있다. 특히 ALG, OKT3, 많은 면역억제약물의 병용등이 de novo 종양과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

3) 감염

이식 직후에는 포도상구균, 대장균, CMV, Herpes, varicella zoster 등이 문제가 되며 특히 CMV는 거부반응과의 감별이 중요하다. 소아에서도 Ganciclovir는 효과적이다. 대부분 수술 후 48시간 동안 세파계의 항생제를 사용하며 처음 3-6개월간 Pneumocystis carinii나 요로감염을 예방하기 위하여 tri-

methoprim-sulfamethoxazole을, 진균류 감염 예방을 위하여 경구로 nystatin을 사용한다. 기타 비장적 출혈 받은 환자는 페렴구균 예방접종을 실시한다.

4) 무균성 골괴사

소아 신이식의 6-21%에서 보고되고 있다. 특히 femoral head, femoral condyle을 흔하게 침범한다. 이유는 명확하지 않지만 스테로이드제나 부갑상선기능 항진증과 연관이 있을 것으로 추정하고 있다.

8. 이식후의 성장과 발달

만성신부전 소아는 성장과 발달에 큰 지장을 받는다. 사춘기 여아의 경우 보통 무월경이다가 이식 후 6-12개월 후에는 정상 월경을 시작한다. 상당수에서 이식후에 성장속도가 좋아지지만 동년배들과 같은 정도로 크지는 않는다. 특히 이식신의 기능과 스테로이드제의 사용이 가장 큰 요인이다. 스테로이드제는 GH-IGF 축의 장애를 일으켜서 성장호르몬의 분비를 감소시키고, IGF-1의 활성을 저하시키고, IGF/IGF-BP비를 감소시키고, GHBP를 감소시킨다. 또한 콜라겐의 합성을 방해하고, bone mineralization을 감소시킨다. 최근에 성장호르몬을 투여하여 많은 효과를 보고 있으며, 특히 성장호르몬제가 hyperfiltration을 일으켜 GFR을 증가시켜 사구체경화증이나 이식신에 손상을 줄것으로 생각했었지만 별 영향이 없는 것으로 보고되고 있다.

9. 장기간의 예후

이식 후 10년째의 이식신 생존율은 CsA의 사용이후에 많이 좋아졌다. 즉 CsA 이전과 이후를 비교할 때 LRD의 경우 41%에서 72%, CD의 경우 29%에서 45%로 좋아졌다. 성인보다 소아에서 장기간의 예후는 더 좋으며, 특히 ALG의 사용 이후 크게 좋아졌다. 급만성 거부반응, 전신성 고혈압, 사구체 hyperfiltration, 고지질혈증, 신간질 섬유화 등이 예후와 관련이 있다.

결 론

소아는 성장과 발달을 한다는 점을 고려하면 말기 신의 가장 이상적인 치료방법은 신장이식술이다. 신장이식 환자의 예후 특히 소아 신이식 환자에서 최근 부작용이 적은 면역억제제의 개발, ALG의 개발, 수

술기법의 향상, 성장호르몬요법 등의 사용으로 장기간의 예후는 물론 삶의 질적인 면에서 크게 좋아지고 있다. 지금까지 최근에 시도되고 있는 소아 신이식의 경향과 성인과의 차이점에 대하여 간단히 고찰하여 보았다.

참 고 문 헌

- 1) Anver ED, Chavers B, Sulliva EK, et al.: Renal transplantation and chronic dialysis in children: The 1993 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 9:61, 1995
- 2) Brodehl J: Consensus statement of the optimal use of cyclosporine in pediatric patient. *Transplant Proc* 26:2759, 1994
- 3) Conley SB, Al-Uzri A, So S, et al.: Long term results with cyclosporine immunosuppression in pediatric cadaver renal transplantation. *Transplant Proc* 23:1011, 1991
- 4) Ettenger RB, Rosenthal JT, Marik J, et al.: Long term results with cyclosporine immunosuppression in pediatric cadaver renal transplantation. *Transplant Proc* 23:1011, 1991
- 5) Ettenger RB: Improving the utilization of cadaver kidneys in children. *Kidney Int* 44:99, 1993
- 6) Harmon WE: Treatment of children with chronic renal failure. *Kidney Int* 47:951, 1995
- 7) Hokken-Koelega AC, Stijnen T, DeJong RC, et al.: A placebo-controlled, double-blind trial of growth hormone treatment in prepubertal children after renal transplant. *Kidney Int* 49:128, 1996
- 8) Jabs K, Sullivan K, Avner ED, et al.: Alternate-day steroid dosing improves growth without adversely affecting graft survival or longterm graft function. *Transplantation* 61:31, 1996
- 9) Johnson RW, Webb JA, Lewis MA, et al.: Outcome of pediatric cadaveric renal transplantation: A 10-year study. *Kidney Int* 49:S72, 1996
- 10) Morel P, Almond PS, Matas AJ, et al.: Long-term quality of life after kidney transplantation in children. *Transplantation* 52:47, 1991
- 11) Matas AJ, Chavers BM, Nevins TE, et al.: Recipient evaluation, preparation, and care in pediatric transplantation: The University of Minnesota protocols. *Kidney Int* 49:S99, 1996
- 12) Penn I: De novo malignancy in pediatric organ transplant recipients. *J Pediatr Surg* 29:221, 1994
- 13) Rosenthal JT, Ettenger RB, Ehrlich RM, et al.: Technical factors contributing to successful kidney transplantation in small children. *J Urol* 144:116, 1990
- 14) Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al.: Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 334:878, 1996
- 15) Tejani A, Costes L, Sullivan EK: A longitudinal study of the natural history of growth post-transplantation. *Kidney Int* 49:103, 1996
- 16) Tejani A, Sullivan EK, Fine RN, et al.: Tedy improvement in renal allograft survival among North American children: A five year appraisal by the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Kidney Int* 48:551, 1995