

폐이식 거부반응의 병리학적 양상과 분류

계명대학교 의과대학 병리학교실 및 의과학연구소

권 건 영

서 론

폐이식은 현재 말기 폐혈관 또는 폐실질 질환을 가진 환자에게 활발히 시도되는 치료방법으로서^{1,2)}, 공여폐의 유효성에 따라 이식후 성공율이 달라져 공여폐의 선택이 중요하고 여러가지의 엄격한 조건이 따른다³⁾. 또한 이식후 야기될 수 있는 폐쇄성 세기관지염에 의해서 공여폐의 장기간 생존에 결정적 제한이 따라오므로 이식후 일련의 경기관지 생검을 통해 거부반응의 여부와 그 정도를 초기에 알아내는 일이 중요하다⁴⁾.

임상적으로 폐이식후 나타나는 거부반응이나 실험적 폐이식을 시행한 후 초래되는 거부반응의 병리학적 소견은 매우 특징적이면서 유사하여 현재 폐이식을 활발히 시도하는 기관에서는 각종 실험동물을 이용해서 폐이식을 시행하여 얻은 연구결과를 임상적으로 적용시키고 있다⁵⁻⁸⁾. 실험적 폐이식후 거부반응이 나타나는 경우, 광학현미경적으로는 이식후 4-5일째에 혈관주위로 단핵 염증세포들의 침윤이 나타나고 점차 폐포부위로 염증세포의 침윤이 확대되며 8-10일째에는 괴사와 함께 다형핵 염증세포들의 침윤을 볼 수 있다. 기도에서는 점액과 염증세포 침윤을 포함한 세기관지염이 출현하고 이런 병변은 거부반응이 진행되면서 점차 폐쇄성 세기관지염으로 악화된다⁹⁾.

폐이식후 야기되는 거부반응에 대한 형태학적 소견은 매우 다양하나 이식후 시간경과에 따라 병변은 크게 급성 및 만성 이식거부반응에 해당하는 소견을 보여주며, 최근 본 대학에서 실시한 성견을 이용한 폐이식실험 결과와 문현상에 보고된 연구결과를 종합하여 폐이식후 초래되는 거부반응에 관한 형태학적 양상 및 최신 분류법을 소개하고자 한다.

급성 거부반응의 병리학적 소견

급성 폐이식 거부반응의 형태학적 소견은 주로 경기관지생검, 개흉생검 및 부검조직 검색에서 얻어지며, 흔히 cyclosporine, azathioprine 및 스테로이드 요법으로 그 병변이 변형될 수 있다. 가장 초기의 병리조직학적 소견으로는 단핵세포들이 혈관주위를 침윤하며 이를 염증세포는 주로 세정맥 주위로 침윤하나 시간이 경과하면서 세동맥 주위로 침윤한다^{10,11)}(Fig 1). 염증세포들은 주로 소림프구와 크기가 보다 큰 전환 림프구 (transformed lymphocytes)로 구성되며 처음에는 2-3층의 두께를 보이고 혈관외막 주위에 국한한다. 병변이 진행하면서 내피세포 증식과 함께 혈관내막에도 림프구 침윤을 동반한다. 이때 호산구, 다형핵세포 및 형질세포의 침윤은 관찰되지 않는다.

이식거부반응이 진전함에 따라 염증세포의 침윤 범위가 확대되면서 저배울에서도 이식거부 병변이 잘 관찰된다. 세정맥과 세동맥 모두 염증세포로 둘러쌓이며 소기도 주위로 림프구 침윤을 볼 수 있다(Fig 2). 소림프구 수는 감소하면서 보다 활성화된 림프구, 호산구 및 다형핵 세포들이 출현한다. 내피염을 흔히 볼 수 있고 세기관지벽에 림프구 침윤을 가지며 세기관지 세포내로도 관찰된다(Fig 3). 연골을 가진 큰 기관지에도 림프구성 기관지염을 보여준다¹²⁾. 혈관 및 기도주위로 침윤한 염증세포들은 거부반응의 정도가 증가함에 따라 폐포벽과 폐포강내로 확장되며, 폐포강내의 탐식세포의 수도 증가한다. 폐실질내로 염증세포의 침윤은 국소적이거나 진전하여 광범위한 병변을 보여주고 이때 출혈, 괴사 또는 더불어는 유리질막 형성도 동반할 수 있다(Fig 4,5). 기도주위로 염증세포의 현저한 침윤이 없는 경우에도 기도손상의 병변을 보는데 이 경우 기도상피세포의 궤양, 다형핵세포의 침윤 및 괴사를 관찰 할 수 있다. 임상에서 폐이식후 나타

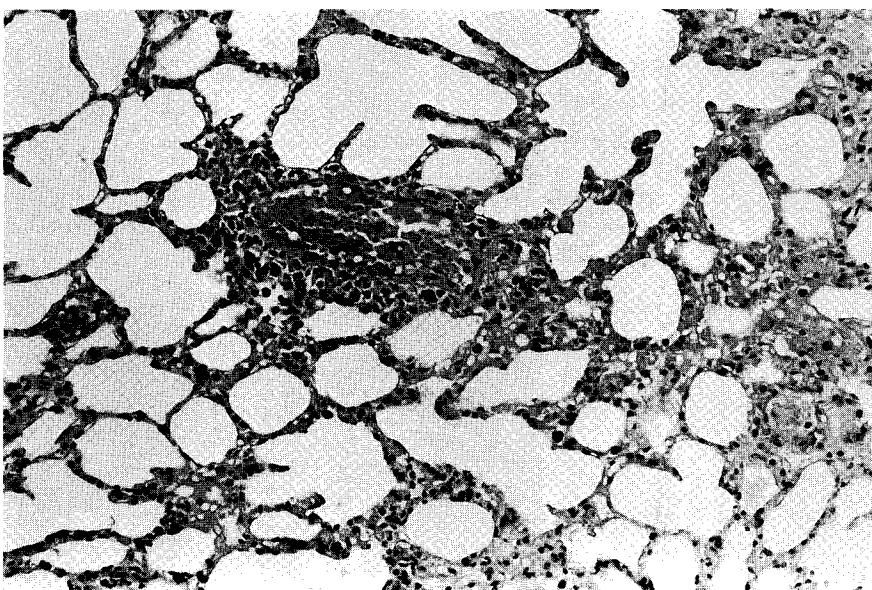


Fig 1. Acute pulmonary rejection (minimal), showing perivenular infiltration of some mononuclear cells. The adjacent parenchyma is relatively unremarkable. Grade A1 (H&E, $\times 100$).

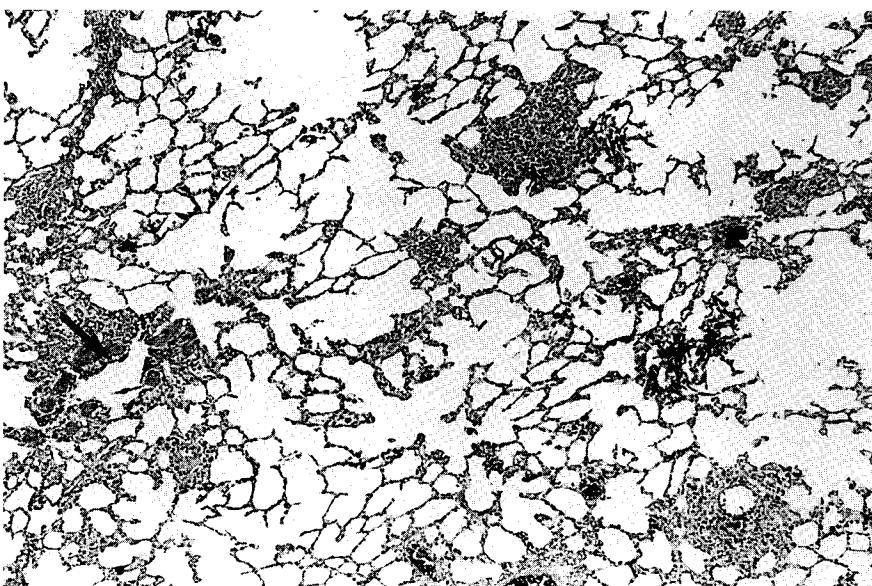


Fig 2. Acute pulmonary rejection (mild), showing patchy perivascular and bronchiolar infiltration (arrow) of mononuclear cells, mainly lymphocytes and occasional polymorphos. The adjacent parenchyma is unaffected. Grade A2 (H&E, $\times 40$).

나는 급성 거부반응의 병리조직학적 소견들은 동물실험을 통한 거부반응 소견과 비슷하며 형태학적으로 특징적 소견을 보여주나 이를 소견은 비특이적으로 해석되며 감염인자에 의한 손상의 가능성도 배제할 필요가 있다^{10,11)}. 혈관 주위로 염증세포 침윤이 없이 소기도 주위로 염증세포의 침윤이나

림프구성 세기관지염 또는 기관지염을 가지는 경우 병리학적 의의는 아직 확실치 않으나 급성 거부반응의 한 형태로서 기도에 직접 작용된 것으로 해석된다¹⁰⁾ (Fig 6). 림프구성 세기관지염은 폐쇄성 세기관지염의 전구병변이 될 수 있으므로 조기에 발견하여 적절한 치료가 필요하다¹³⁾.

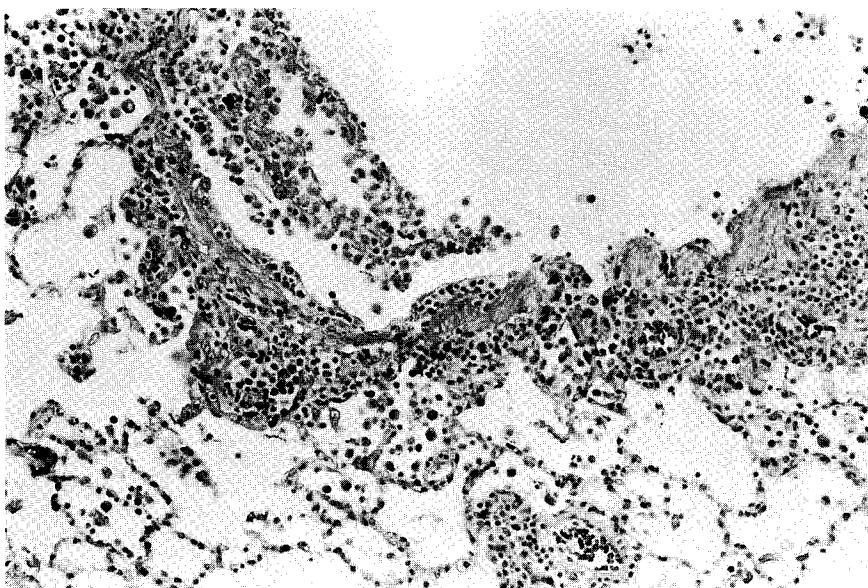


Fig 3. Acute pulmonary rejection (mild), showing bronchiolar infiltration of mainly activated lymphocytes and associated intraluminal inflammatory exudate. Grade A2a (H&E, $\times 100$).

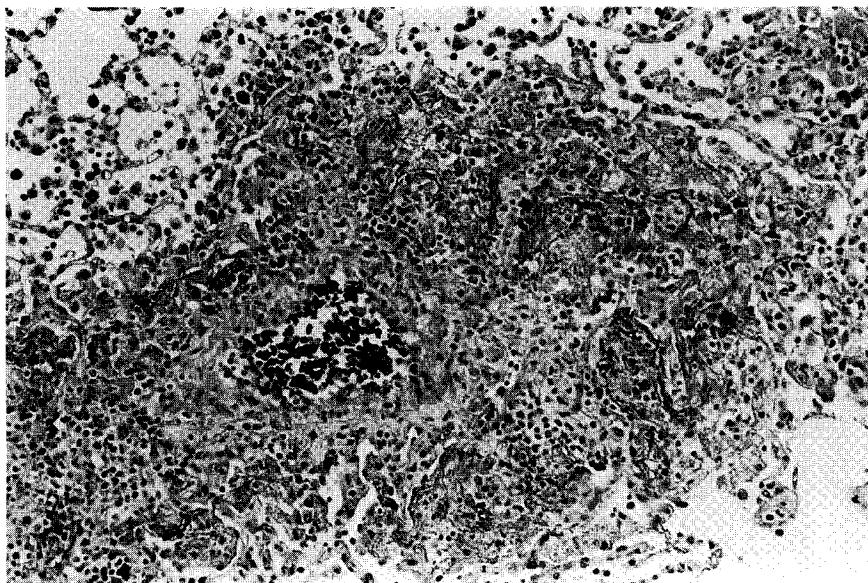


Fig 4. Acute pulmonary rejection (moderate), showing extension of perivascular infiltrate into adjacent alveolar parenchyma. Peripheral areas of pulmonary parenchyma are not affected. Grade A3 (H&E, $\times 100$).

만성 거부반응의 병리학적 소견

실질장기의 이식 후 만성 거부반응으로는 일반적으로 만성혈관성 변화가 초래되지만, 폐이식후 만성 거부반응으로는 세기관지의 진행성 폐쇄가 특

징적으로 야기되며 임상적으로 중요한 의미를 가진다^{1,14-18}. 폐쇄성 세기관지염은 세기관지 상피세포의 손상후 점막하 반흔이 초래되고 마지막에는 세기관지의 완전한 폐쇄로 진행된다(Fig 7.8). 섬유성 반흔은 막성세기관지 및 호흡세기관지 모두에서 일어나고 세기관지강의 중심 또는 한쪽으로

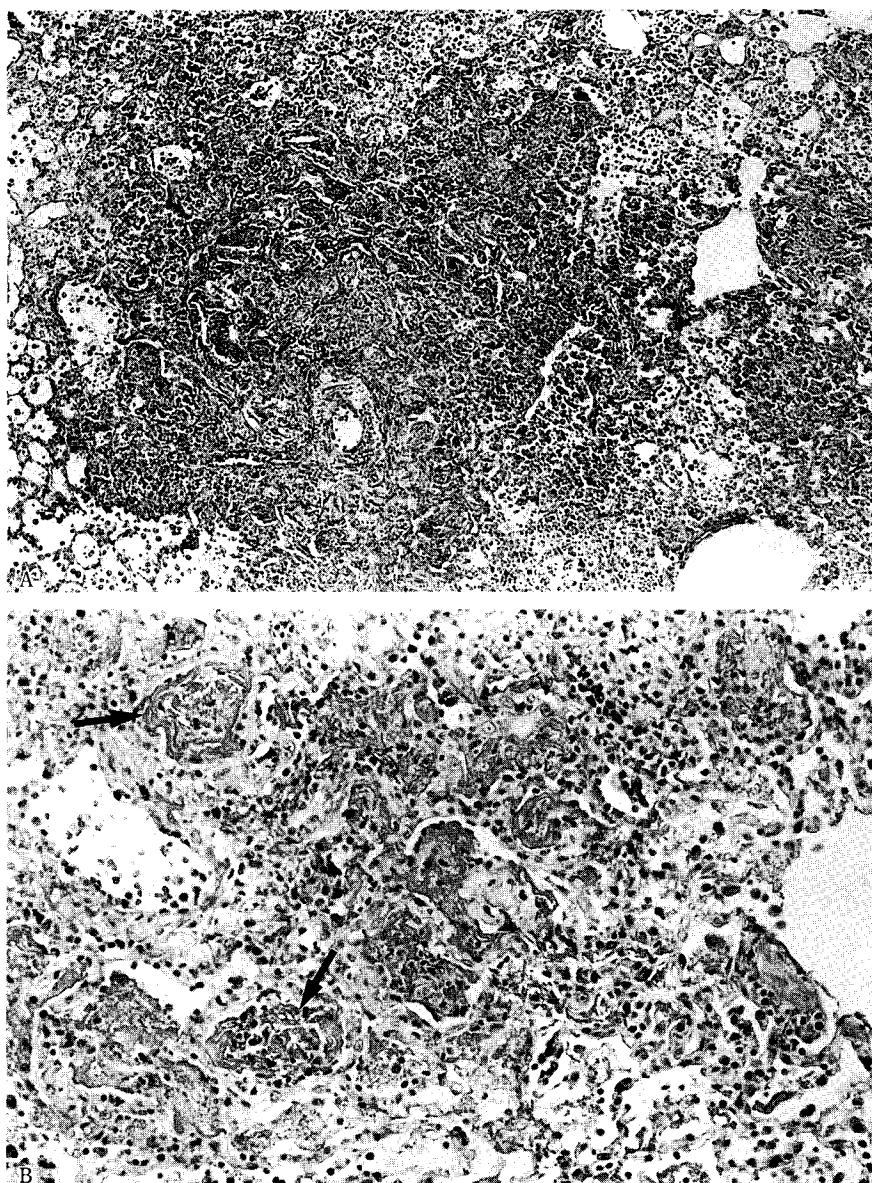


Fig 5. A-Acute pulmonary rejection (severe), showing confluent perivascular and peribronchiolar infiltrates with extension into broad areas of alveolar septa and spaces. Grade A4 (H&E, $\times 40$). B-Other focus of Grade A4, showing inflammatory infiltrates filling in air spaces and associated hyaline membranes(arrows) (H&E, $\times 100$).

치우쳐 시작하며 폐쇄성 세기관지염의 초기에는 세기관지강의 일부가 보존된다¹¹⁾. 세기관지의 평활근 층은 섬유성조직의 증식으로 인해 파괴되며, 활동기에는 세기관지벽에 림프구를 포함한 단핵 염증세포의 침윤을 볼 수 있다. 세기관지 상피세포 내에도 림프구 침윤을 가지며 흔히 궤양을 동반하거나 파괴된 상피세포하에 육아조직이 형성되면서 폴립

양으로 세기관지강내로 진행되며 반흔을 만들기도 한다¹³⁾.

폐쇄성 세기관지염의 활동기 동안 혈관주위로 염증세포 침윤이 주변 실질조직으로 확장될 수 있다. 거부반응에 의해 세기관지 손상이 일어날때 손상의 정도와 지속시간은 폐쇄성 세기관지염을 야기시키는데 매우 중요하다. 염증세포의 침윤이 현저하며

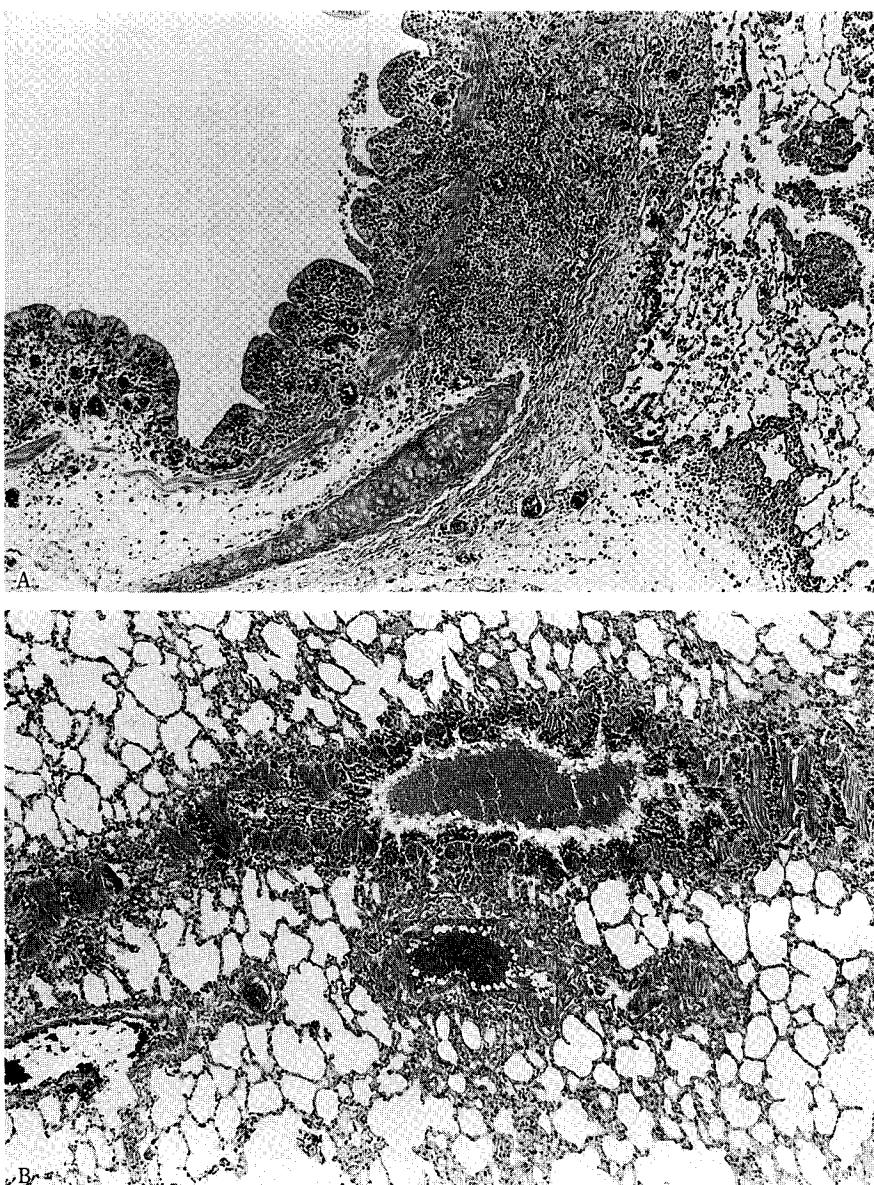


Fig 6. A-Acute lymphocytic bronchitis showing peribronchial and bronchial epithelial infiltration of mononuclear cells. Grade B1. B-Acute lymphocytic bronchiolitis with peribronchiolar mononuclear cell infiltration. Perivascular infiltrate is not present. Grade B2 (A&B=H&E, $\times 40$).

불완전한 형태의 폐쇄성 세기관지염이 있을 경우 적절한 면역억제요법에 의하여 병변이 완화될 수 있으나, 비활동성 완전폐쇄가 일어난 경우에는 비가역적 병변을 보인다^{15,19,20}. 광범위한 세기관지 주위의 섬유화와 평활근조직의 파괴가 일어나면 세기관지강으로 압박이 일어나 폐쇄성 세기관지염으로 진전된다^{10,21}. 폐쇄성 세기관지염은 초기에는 국

소적으로 초래되나 거부반응이 만성적으로 진행되면서 양쪽폐 전반에 걸쳐 미만성으로 나타난다^{16,22}. 따라서 초기에는 임상적으로 폐쇄성 세기관지염이 의심되나 조직검사에서 진단할 수 없는 경우가 있다²³. 폐이식후 급성거부반응의 지속은 폐쇄성 세기관지염을 야기시키는 중요한 원인이 될 수 있다²⁴.

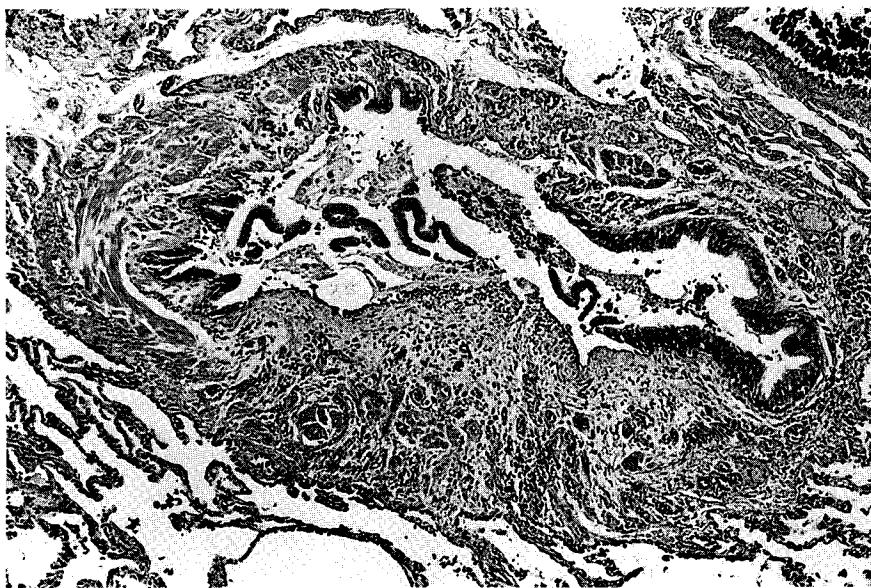


Fig 7. Subtotal obliterative bronchiolitis, showing reduction in bronchiolar lumen by destroyed bronchial epithelial cells and subepithelial fibrous tissue. Many lymphoid cells are infiltrated in the fibrotic peribronchial areas. Grade C1a (H&E, $\times 40$).

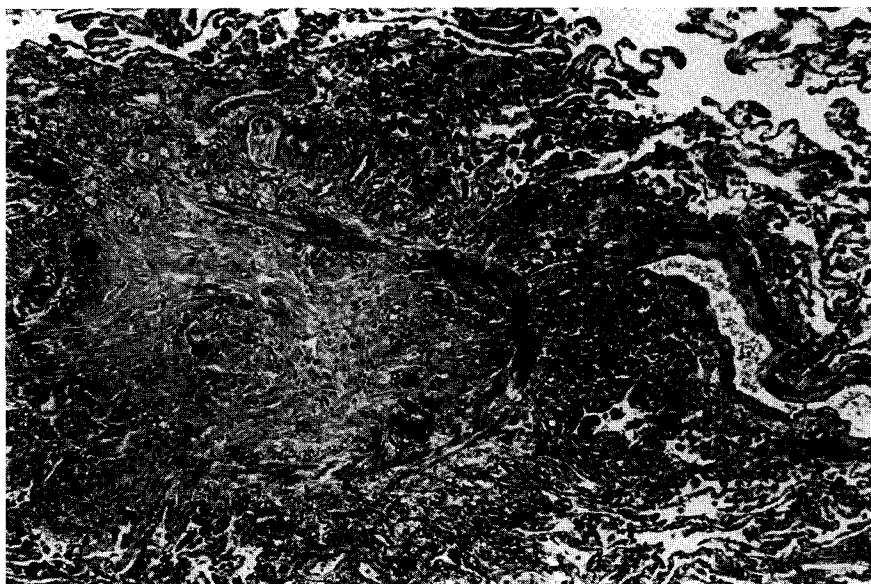


Fig 8. Total obliterative bronchiolitis, showing complete fibrous obliteration of bronchiole in left portion. A small muscular artery is seen in right portion. Grade C2b (Elastic stain, $\times 40$).

급성 거부반응때의 조직병변의 등급은 다양하며, 고등급에서만 폐쇄성 세기관지염으로 진행되는 것은 아니다^{9,24)}. 급성 거부반응이 있을 때 조직검사상 호흡기도의 손상이 동반될 경우 폐쇄성 세기관지염으로 진전될 가능성은 높아진다¹⁷⁾. 즉 세기관지에

지속적이며 강한 조직손상이 일어나면 상피세포의 손상이 야기되면서 나중에 호흡기도의 섬유화가 야기된다.

폐이식술을 받지 않은 경우 감염인자에 의해 폐쇄성 세기관지염이 발생될 수 있는데 그 감염인자

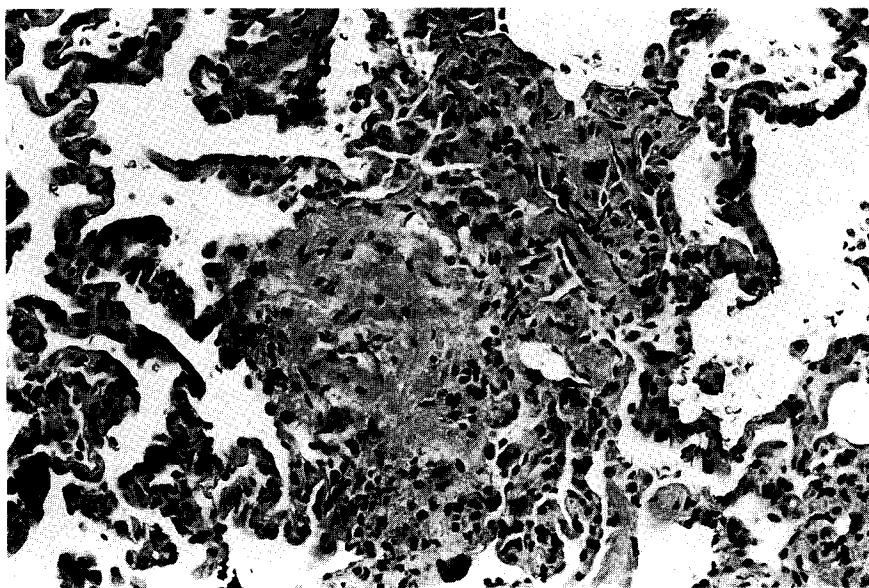


Fig 9. Chronic pulmonary vascular rejection, showing nearly luminar obliteration by prominent fibrointimal thickening with acellular sclerotic pattern. Grade D (H&E, $\times 100$).

로는 respiratory syncytial virus, adenovirus, mycoplasma 및 chlamydia 등을 들 수 있다²⁵⁾. 일반적으로 페이식을 받은 환자에서는 일반 병원체에 의한 감염과 기회균에 의한 감염을 받을 가능성이 높으며 이들 감염인자에 의한 폐쇄성 세기관지염의 발생 가능성도 커진다^{26,27)}. 특히 거대세포 바이러스(CMV) 감염에 의해 폐쇄성 세기관지염이 잘 야기될 수 있으며 CMV 폐렴이 있을 경우에는 폐쇄성 세기관지염의 발생빈도가 높아진다^{28,31)}. 활동성 CMV 폐렴을 동반한 급성폐손상에는 폐장내에 대식세포와 세포독성 세포의 작용과 관련있다³²⁾. 폐쇄성 세기관지염은 교원-혈관 질환에서도 동반되며 골수 이식을 받은 환자에서 이식편 대숙주 질환을 가지는 경우에도 보고되어 있다^{25,33)}.

페이식후 야기되는 폐쇄성 세기관지염은 형태학적으로 무세포성 섬유성 병변을 보여준다. 동반되는 단핵세포의 침윤은 주로 기관지 및 혈관주위에 국한한다¹¹⁾. 면역억제요법을 받지 않는 환자에서는 염증세포 침윤이 보다 현저하며 만성 간질성 폐렴의 소견을 보여준다. 감염을 받을 경우에는 만성 기질성 폐렴과 중복되어 나타난다^{34,35)}. 이 경우 육아조직은 원위 기도강내에서 볼 수 있고 세포성이면서 폴립형태를 가진다.

연골조직을 가지는 기도의 변화로는 기관지염과 기관지확장증의 소견을 보인다. 기도의 급성 및 만성

염증은 상피세포의 편평화생, 점막 및 점막하의 림프구 침윤, 반흔형성 및 점막하선의 소실을 동반한다^{16,22,36,37)}. 평활근이 섬유성 조직으로 대체되면서 기도의 확장이 초래될 수 있으며 섬유성 폐쇄는 세기관지로부터 연골을 포함한 기관지로 진전되어 폐쇄성 기관지염을 초래한다³⁶⁻³⁸⁾.

만성거부반응의 다른 조직학적 특징으로 혈관의 섬유성 내막증식과 경화를 들 수 있다^{10,14)}. 형태학적으로 이들 혈관의 변화는 다른 이식기관의 증식성 혈관경화증과 유사하다. 혈관의 섬유성 폐쇄는 폐쇄성 세기관지염에서와 같이 활동적이며 내피화 및 근육전총에 염증세포 침윤을 가지거나 무세포성의 섬유성 경화를 보일 수 있다(Fig 9). 초기의 활동기에는 내피염과 함께 내피세포의 증식을 가지며 섬유성내막 비후가 종종 정맥에서 야기되고 이들 혈관은 더욱 경화성이며 무세포성을 나타낸다. 이러한 혈관의 형태학적 변화는 폐쇄성 세기관지염과 함께 나타날 수 있으나 일반적으로 기도의 섬유화가 보다 현저하게 초래된다²⁴⁾. 혈관의 변화가 있는 병변에서는 내탄력층이 흔히 단열되고 중막은 가늘어지거나 없어진다. 림프구, 대식세포 및 형질세포의 침윤을 보이는 반(plaque)내에 지방과 콜레스테롤의 침착이 일어난다. 만성 혈관성 거부반응의 의미는 확실히 밝혀져 있지 않다¹⁷⁾. 임상적으로 이식후 3개월 이상 생존한 환자에서 폐조직의

현저한 혈관 병변은 나타나지 않았고 정상적인 폐 혈압을 보여준 보고가 있다^{17,24)}. 현재로는 혈관의 변화 보다는 만성기도 변화가 이식후 환자의 생존에 보다 중요한 인자로 인식되고 있다.

거부반응의 분류 및 등급

급성 폐이식 거부반응의 조직학적 병변은 폐조직에 염증세포의 침윤양상 및 정도에 따라 등급을 정할 수 있으며 현재 국제심폐이식학회(International Society for Heart and Lung Transplantation)의 폐거부반응 연구회(Lung Rejection Study Group)에서 만들어진 분류법을 널리 사용하고 있다¹⁰⁾. 폐이식거부 병변의 각 등급은 경기판지 생검재료를 검색하여 정하였으며 조직학적 분류는 임상적 정보와 상관없이 이루어져 있고 감염예는 배제되어 있다(Table 1). 급성거부 반응때 등급은 혈관주위로 단핵염증세포의 침윤양상과 침윤정도를 기준으로 최소, 경도, 중등도 및 고도 급성거부로 구분하며 세기관지염증이 있는 예 (a), 세기관지염증이 없는 예 (b), 대기도 염증이 있는 예 (c), 및 검색조직내에 세기관지가 포함되어 있지 않는 예 (d)로 세분한다.

등급 A1 (minimal acute rejection) : 혈관주위로 단핵세포 침윤이 산재되어 있거나 가끔 볼 수 있을 경우로 저배율에서는 잘 관찰되지 않는다. 침윤세포들은 주로 세정맥 주위에서 관찰되고 전환립프구를 포함한 소립프구로 구성된다. 이를 침윤세포는 혈관외막에 3층 이상을 넘지 않는다. 호산구 침윤은 있을 수 있으나 많지 않다.

등급 A2 (mild acute rejection) : 저배율상 침윤세포들을 쉽게 관찰할 수 있으며, 보다 활성화된 립프구가 대식세포 및 호산구와 함께 흔히 내피세포하에 침윤하며 내피염을 보여준다. 혈관주위의 간질부위는 넓어지나 부근 폐포증격 또는 폐포강내로 이들 단핵세포의 침윤은 없다. 립프구성 세기관지염이 종종 관찰된다.

등급 A3 (moderate acute rejection) : 단핵세포들이 혈관 및 세기관지 주위의 폐포증격과 폐포강내로 침윤하며, 간혹 호중구 침윤을 볼 수 있고, 대부분 내피염을 관찰할 수 있다. 혈관내피세포는 증식성 또는 변성 소견을 가진다.

등급 A4 (severe acute rejection) : 혈관주위의 폐간질 및 폐포강내로 미만성 단핵세포 침윤을 보인다. 폐포상피세포의 손상이 동반되며, 출혈, 호중구

Table 1. Working formulation for grading of pulmonary rejection¹⁰⁾

A. Acute Rejection

0. Grade 0—No significant abnormality

1. Grade 1—Minimal acute rejection

- a. With evidence of bronchiolar inflammation
- b. Without evidence of bronchiolar inflammation
- c. With large airway inflammation
- d. No bronchioles to evaluate

2. Grade 2—Mild acute rejection

- a. With evidence of bronchiolar inflammation
- b. Without evidence of bronchiolar inflammation
- c. With large airway inflammation
- d. No bronchioles to evaluate

3. Grade 3—Moderate acute rejection

- a. With evidence of bronchiolar inflammation
- b. Without evidence of bronchiolar inflammation
- c. With large airway inflammation
- d. No bronchioles to evaluate

4. Grade 4—Severe acute rejection

- a. With evidence of bronchiolar inflammation
- b. Without evidence of bronchiolar inflammation
- c. With large airway inflammation
- d. No bronchioles to evaluate

B. Active Airway Damage Without Scarring

- 1. Lymphocytic bronchitis
- 2. Lymphocytic bronchiolitis

C. Chronic Airway Rejection

- 1. Bronchiolitis obliterans-subtotal
 - a. Active
 - b. Inactive
- 2. Bronchiolitis obliterans-total
 - a. Active
 - b. Inactive

D. Chronic vascular rejection

E. Vasculitis

침윤 및 유리질막 형성을 볼 수 있다. 폐실질괴사, 경색 또는 괴사성 혈관염도 동반될 수 있다.

등급 B (active airway damage without fibrous scarring) – 세포성 거부반응의 한 형태로서 기도에 직접 손상으로 인한 병변을 보여준다. 혈관주위의 단핵세포 침윤은 없다. 섬유성 반흔 또는 혈관주위 침윤이 없이 대 또는 소기도의 염증으로 만성기도 거부반응의 전구병변이 될 수 있으며, 폐쇄성 세기관지염으로 진전될 가능성을 예견할 수 있다. 립프구성 기관지염 (B1)에서는 연골을 포함하는 기도의 점막 및 점막하 조직에 단핵세포의 침윤을 보이고

점막하선 및 상피세포의 손상을 보여준다. 림프구성 세기관지염 (B2)에서는 종말세기관지와 호흡세기관지 점막 및 점막하조직에 단핵세포의 침윤을 볼 수 있다.

등급 C (chronic airway rejection) – 폐쇄성 세기관지염은 페이식후 야기되는 기도의 만성거부반응으로 인식되며, 기도의 폐쇄정도와 염증세포 침윤의 유무에 따라 세분할 수 있다. 부분적 폐쇄성 세기관지염 (C1)은 폐쇄가 부분적으로 세기관지강의 중심 또는 한쪽으로 치우쳐 나타나며, 활동기 (C1a)에서는 세기관지내 또는 주위에 단핵세포의 침윤과 세기관지 상피세포의 손상이 일어나고 비활동기 (C1b)에서는 이들 변화가 현저하지 않다. 완전 폐쇄성 세기관지염 (C2)에서도 활동기 (C2a)와 비활동기 (C2b)로 세분할 수 있고 단핵세포침윤 및 세기관지 상피세포의 손상유무는 부분적 폐쇄성 세기관지염의 경우와 유사하다.

등급 D (chronic vascular rejection) – 만성 혈관성 거부반응에서는 특징적으로 동맥 및 정맥에서 섬유내막의 비후를 가진다.

등급 E (vasculitis) – 혈관염은 경기관지 생검조직에서는 볼 수 없으며 주로 개흉생검에서 관찰된다. 혈관벽에 괴사와 염증세포침윤을 가지며, 급성거부반응때의 혈관병변을 보이기도 하나 세동맥 및 세정맥에 병변을 보이는 급성 거부반응과 달리 대부분 혈관에서 병변을 나타낸다.

경기관지 생검의 병리학적 판정

상기한 분류법을 페이식 거부반응을 가진예에 적용하여 등급을 판정하는데 있어서 몇가지 유의할 점이 있다. 첫째, 추적생검을 통하여 전생검과 비교하여 병변이 진행성 (ongoing)인지, 회복되는 (resolving or resolved) 병변 인지를 판정할 필요가 있다. 둘째, 거부반응의 등급을 판정하는데 있어서 적절한 경기관지 생검조직편은 5개가 필요하다⁴⁾. 세째, 생검조직을 포매한 후 3군데의 높이를 달리 해서 세걸편을 얹어 H&E 염색을 한 후 검색한다. 만성혈관 및 기도손상을 평가하는데 있어서는 trichrome과 탄력염색이 유용하다. *Pneumocystis*와 기타 진균감염을 배제하는 데는 은염색이 요구된다⁴⁰⁾. 결핵균 감염을 배제하는데는 Ziehl-Neelsen 염색이 사용되며, 면역조직화학적 염색 및 In situ hybridization법을 이용하여 각종 바이러스, cytokines

및 Class II 항원을 발현 할 수 있다. 네째, 생검검색에서 거부반응과 감염의 혼합병변이 있을 가능성을 고려해야 한다. 이런 예에서는 병리학적으로 세밀하게 검색하여 거부반응의 정도를 평가해야 되며 그 평가가 어려운 경우에는 재생검이 요구된다.

경기관지 생검을 실시하여 페이식 거부반응에 대한 병리학적 등급의 최종 판정을 하기전에 모든 미생물학적 검사결과와 혈청학적 결과를 참고하는 것이 필요하다. 특히 이식폐의 조직학적 평가에서 감염은 대단히 중요한 소견으로 분류전에 반드시 고려되어야 할 점이다⁴¹⁾. 기관지폐포세정액 또는 경기관지 폐생검조직을 CMV 및 herpes simplex 바이러스 배양을 위해 검사실로 보내며, CMV 검출을 위해 직접면역형광법을 이용하기도 한다. 또한 배양 또는 혈청학적 검사를 통해 toxoplasma, adenovirus, 인플루엔자 바이러스, mycoplasma, Legionella 및 EBV의 감염 여부를 배제할 수 있다.

결 론

페이식후 야기되는 이식폐의 거부반응은 병리조직학적으로 초기에는 주로 세정맥 주위에 단핵염증세포의 침윤이 일어나면서 세동맥 침윤을 보이며, 거부반응이 진행되면서 세기관지 주위의 염증세포 침윤이 출현하고 폐포 및 폐포증격으로 점차 염증성 병변이 확대된다. 한편 만성 거부반응으로는 특징적으로 폐쇄성 세기관지염을 볼 수 있으며 그 병변이 심할 경우 세기관지강의 완전한 폐쇄가 일어난다.

이식폐에 나타나는 각종 거부반응의 형태학적 소견은 다양하며 현재 대부분의 페이식을 시행하는 기관에서는 국제 심폐이식학회의 폐거부반응 연구회에서 만든 분류법을 사용하고 있다. 이 분류법은 경기관지 생검조직을 검색하여 폐조직의 형태학적 변화를 분석하여 만든 것으로, 실제 임상에서 거부반응의 정확한 등급을 판정하는데 있어서는 적절한 경기관지 생검조직편을 얻는 것이 중요하다. 또한 일련의 추적 경기관지 생검을 실시하여 먼저 실시했던 생검조직상과 비교하여 진행되는지 혹은 회복되는지를 평가해야 한다. 거부반응에 의한 병변과 감염에 의한 병변을 감별하는 것도 중요하며 이를 위해선 통상적으로 사용하는 H&E 염색 이외에 은염색, Ziehl-Neelsen염색, 면역형광법, 면역조직화학적 염색 및 In situ hybridization법 등을 이용하고,

혈청학적 검사결과와 기관지폐포세정액을 배양하여 얻은 성적도 감염 인자를 알아내는데 매우 유용하게 적용된다.

참 고 문 헌

1. Dark J, Corris PA: The current state of lung transplantation. *Thorax* 1989; 44: 689-692.
2. Theodore J, Lewiston N: Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990; 332: 772-774.
3. Kriett JM, Kaye MP: The Registrar of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighth Official Report-1991. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 491-498.
4. Higenbottam T, Stewart S, Penketh AR, et al: Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of rejection in heart-lung transplant patients. *Transplantation* 1988; 46: 532-539.
5. Grinnan GL, Graham WH, Childs JW, et al: Cardiopulmonary homotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 60: 609-615.
6. Veith FJ, Koerner SK, Siegelman SS, et al: Diagnosis and reversal of rejection in experimental and clinical lung allografts. *Ann Thorac Surg* 1973; 16: 172-183.
7. Castaneda AR, Arnar O, Schmidt-Habelman P, et al: Cardiopulmonary autotransplantation in primates. *J Cardiovasc Surg* 1972; 13: 523-531.
8. Prop J, Nieuwenhuis P, Wildevuur CR: Lung allograft rejection in the rat. I. Accelerated rejection caused by graft lymphocytes. *Transplantation* 1985; 40: 25-30.
9. Konodo Y, Cockrell JV, Kuwahara O, et al: Histopathology of one-stage bilateral lung allograft. *Ann Surg* 1974; 180: 753-759.
10. Yousem SA, Berry GJ, Brunt EM, et al: A Working Formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Transplant* 1990; 9: 593-601.
11. Stewart S: Pathology of lung transplantation. *Semin Diagn Pathol* 1992; 9: 210-219.
12. Allen MD, Burke CM, McGregor CG, et al: Steroid-responsive bronchiolitis after human heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 912: 449-451.
13. Hammond EH: *Solid Organ Transplantation Pathology*. Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 133-155.
14. Yousem SA, Paradis IL, Dauber JH, et al: Pulmonary arteriosclerosis in long-term human heart-lung transplant recipients. *Transplantation* 1989; 47: 564-569.
15. Scott JP, Higenbottam TW, Clelland CA, et al: Natural history of chronic rejection in heart-lung transplant recipients. *J Heart Transplant* 1990; 9: 510-515.
16. Burke CM, Theodore J, Dawkins KD, et al: Post transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest* 1984; 86: 824-829.
17. Yousem SA, Dauber JA, Keenan R, et al: Does histologic acute rejection in lung allografts predict the development of bronchiolitis obliterans? *Transplantation* 1991; 52: 306-309.
18. Burke CM, Glanville AR, Theodore J, et al: Lung immunogenicity, rejection and obliterative bronchiolitis. *Chest* 1987; 92: 547-549.
19. Hutter JA, Despins P, Higenbottam T, et al: Heart-lung transplantation: Better use of resources. *Am J Med* 1988; 85: 4-11.
20. Granville AR, Baldwin JC, Burke CM, et al: Obliterative bronchiolitis after heart-lung transplantation: Apparent arrest by augmented immunosuppression. *Ann Intern Med* 1987; 107: 300-304.
21. Higenbottam T, Stewart S, Penketh A, et al: The diagnosis of lung rejection and opportunistic lung infection of heart-lung transplant patients using transbronchial lung biopsy. *Transplantation* 1988; 46: 532-539.
22. Tazelaar HD, Yousem SA: The pathology of combined heart-lung transplantation. An autopsy study. *Hum Pathol* 1988; 19: 1403-1416.
23. Yousem SA, Paradis IL, Dauber JH, et al: Efficacy of transbronchial lung biopsy in the diagnosis of bronchiolitis obliterans. *Transplantation* 1989; 47: 893-895.
24. Scott JP, Higenbottam TW, Sharples L, et al: Risk factors of obliterative bronchiolitis in heart-lung transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 813-817.
25. Epler GR, Colby TV: The spectrum of bronchiolitis obliterans. *Chest* 1983; 83: 161-162.
26. Dummer JS, Montero CG, Griffith BP, et al: Infections in heart-lung transplant recipients. *Transplantation* 1986; 41: 725-729.

- Maurer JR, Tullis DE, Grossman RF, et al: Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 1992; 101: 1056-1059.
28. Katzenstein AL, Askin FB: *Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1982, pp. 324-325.
29. Smyth RL, Scott JP, Borysiewicz LK, et al: Cytomegalovirus infection in heart-lung transplant recipients: Risk factors, clinical associations and response to treatment. *J Infect Dis* 1991; 164: 1045-1050.
30. Keenan RJ, Lega ME, Dummer JS, et al: Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 433-438.
31. Duncan AJ, Dummer JS, Paradis IL, et al: Cytomegalovirus infection and survival in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 638-644.
32. Humbert M, Devergne O, Cerrina J, et al: Activation of macrophages and cytotoxic cells during cytomegalovirus pneumonia complicating lung transplants. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1178-1184.
33. Wyatt SE, Nunn P, Yin J, et al: Airways obstruction associated with graft versus host disease after bone marrow transplantation. *Thorax* 1984; 39: 887-894.
34. Abernathy EC, Hruban RH, Baumgartner WA, et al: The two forms of bronchiolitis obliterans in heart-lung transplant recipients. *Hum Pathol* 1991; 22: 1102-1110.
35. Yousem SA, Duncan SR, Griffith BP: Interstitial and airspace granulation tissue reactions in lung transplant recipients. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(9): 877-884.
36. Yousem SA, Burke CM, Billingham ME: Pathologic pulmonary alterations in long-term human heart-lung transplantation. *Hum Pathol* 1985; 16: 911-923.
37. Griffith BP, Hardesty RL, Trento A, et al: Heart-lung transplantation: Lessons learned and future hopes. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 6-16.
38. Hruban RH, Beschorner WE, Baumgartner WA, et al: Diagnosis of lung allograft rejection by bronchial intraepithelial Leu-7 positive lymphocytes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 939-946.
39. Clelland C, Higenbottam T, Otulana B, et al: Histologic prognostic indicators for the lung allografts of heart-lung transplants. *J Heart Transplant* 1990; 9: 177-185.
40. Tazelaar HD: Perivascular inflammation in pulmonary infections: Implications for the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 437-441.
41. Hunt JB, Stewart S, Cary N, et al: Evaluation of the International Society for Heart Transplantation grading of pulmonary rejection in 100 consecutive biopsies. *Transplant Int* 1992; 5(Suppl 1): S249.