

## 폐이식 거부반응

계명대학교 의과대학 내과학교실 및 의과학연구소

### 전 영 준

1983년 Cooper 등(1986)에 의해서 폐이식이 성공한 이래 폐섬유증, 만성 폐쇄성 기도질환, 낭종성 섬유화증, 항트립신결핍성 폐기종 환자 등에서 성공적으로 시행되어 오고 있다. 폐이식의 성공은 수기의 발전도 중요하지만 무엇보다도 조직 거부반응을 효과적으로 억제할 수 있게 된 데에 더 크게 기인한다고 할 수 있다. 심장-폐이식을 시행하는 경우에 폐장 거부반응이 더 흔히 일어나고 더 큰 문제가 되는데 이는 폐장이 수많은 혈관을 가지고 있고 방대한 면역체계를 가지고 있어서 항원제시 세포와 면역주효세포가 흡입항원과 항상 접촉하기 때문이라고 생각되고 있다(Burke CM et al, 1987).

장기이식을 받은 환자는 평생 면역억제요법이 필요하지만 적절한 면역억제 상태를 유지하는 것은 쉬운 일이 아니다. 면역억제가 부족하면 장기 거부반응이 나타나고 면역억제가 과다하면 감염의 위험성과 약제독성에 의한 장기 손상의 위험성이 높아지므로 적절한 면역억제는 실제로 까다로운 문제이다. Toronto Lung Transplant Program의 보고(de Hoyos AL et al, 1992)에 의하면 폐이식 환자의 가장 중요한 사인이 만성 거부반응과 감염이라고 한다.

폐이식은 그 동안 많은 발전을 이룩하였지만 아직도 해결되지 못한 많은 문제를 가지고 있는데 그 중 거부반응이 가장 문제가 되며, 특히 만성 거부반응은 환자의 사망과 직결되어 있는 심각한 문제로 남아있다. 본 중설에서는 면역억제제와 거부반응의 임상에 대해서 기술하고자 한다.

#### 면역억제제

##### A. CYCLOSPORINE

가장 주된 약제로서 다른 장기이식도 마찬가지로이지만 cyclosporine이 면역억제제로 도입되면서 특히 폐이식에 가장 큰 발전을 보이게 되었다. Cy-

closporine이 이용되면서 수술 초기에 스테로이드를 감량할 수 있게 되어 기관지 문합부 창상치유에 획기적인 발전을 가져 왔다(Kamholz SL et al, 1983). 작용기전은 장기 거부반응에 관여하는 T림프구와 여러가지 세포의 활성화를 억제하는데 이 약제의 장점은 지나친 면역억제로 인한 감염과 2차 종양의 위험이 적다는 점이다(Maurer JR, 1990). 또 cyclosporine이 사용되면서 조직적합 이식항원 형별검사가 잘 맞지 않는 이식자에서도 이식 성공율이 높아지게 되었다. 약제 사용방법은 수술 후 즉시 사용하는데 먼저 10-20mg/kg/day를 투여하고 첫 1년에 3-8mg/kg/day까지 감량하는데 이 때 혈중농도를 측정하여 첫 1년에 혈중농도가 30%가 감소하게 조절한다. 만일 면역억제가 충분하지 않으면 첫 수일에 graft-directed T-effector cell이 활성화되어 이식 실패를 초래할 수 있다(Maurer JR, 1990). Cyclosporine의 부작용으로는 신독성, 고혈압, 정신신경학적 증상 등의 부작용이 있다(표 1).

Table 1. Potential side effects of cyclosporine

Nephrotoxicity
Hypertension
Neuropsychiatric
Tremor
Seizures
Coma
Psychiatric disturbances
Hypertrichosis
Gingival hyperplasia
Electrolyte disturbance
Hypomagnesemia
Hyperkalemia
Photosensitivity/Skin Cancer

폐이식 환자는 amphotericin B, aminoglycoside, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)과 같은 약제를 많이 사용하게 되는데 이 또한 신독성을 일으켜 신기능 부전에 의한 이환률과 사망율이 높

아질 수 있다. 신독성이 문제가 될 때는 cyclosporine 용량은 낮추고 대신 azathioprine을 증량시키며 모든 이식환자에서 *Pneumocystis carinii* 감염을 예방하기 위하여 사용하는 TMP-SMX의 용량도 감소시키는 것도 또 하나의 방법이 될 수 있다(Maurer JR, 1990). Cyclosporine은 P-450 효소체계를 통하여 대사되므로 이 효소체계에 영향을 주는 약제들과 상호작용을 일으킬 수 있으므로 유념하여야 한다.

## B. AZATHIOPRINE

이 약제도 수술 1월에 사용하며 용량은 0.5-2 mg/kg가 표준용량이고 장기간 사용한다. 혈중농도는 반드시 지속적으로 측정할 필요는 없다. 골수억제가 가장 중요한 부작용인데 백혈구수가 3,000/mm<sup>3</sup>이하로 저하되면 약제를 감량하여야 한다(Judson MA, 1993).

## C. CORTICOSTEROIDS

부신피질 호르몬제는 창상치유를 느리게 하므로 기관지 문합부 치유에 심각한 악영향을 줄 수 있다(Kamholz SL et al, 1983). 전에는 이식 후 첫 3주간은 급성 거부반응이 없는 한 이 약제의 사용을 회피하였으나 telescoping bronchial anastomosis 방법(Calhoon JH et al, 1991)이 도입되면서 수술 초기에 이 약제의 사용이 가능하게 되었다(de Hoyos AL et al, 1992). 용량은 methylprednisolone을 수술실에서 500mg을 정맥투여하고 3-4일 동안 0.5-4mg/kg/day를 투여하며 그 뒤 수개월에 걸쳐 서서히 감량한다(de Hoyos AL et al, 1992).

## D. ANTILYMPHOCYTE AGENTS

Antilymphocyte globulin (ALG)과 OKT3 antibody가 있으며 cyclosporine의 혈중농도가 적절한 수준으로 증가될 때까지 1주일간 사용한다(de Hoyos AL et al, 1992; Todd TRJ, 1990). ALG는 10-25mg/kg를 24시간에 걸쳐서 주입하고 림프구수를 매일 추적하면서 절대 림프구수가 0.075-0.110 /ml이 되도록 투여한다(Todd TRJ, 1990).

## E. 그외의 면역억제제

새로운 면역억제제로서 FK 506이 소개되어 거부반응을 현저히 감소시켰으며 cyclosporine 용량도 반감시킬 수 있다는 보고들이 나오고 있다(Fukuse T et al, 1992).

## 조기 합병증 (Early Complications)

수술 첫 주에 여러가지 위험한 합병증이 나타날 수 있는데 이들은 모두 흉부사진상 침윤과 저산소혈증을 보일 수 있다. 그 원인들로는 폐부종, 거부반응, 감염, 기관지문합부의 허혈성괴사 등이 있다(Todd TRJ, 1990).

### 1. 폐부종/폐재이식 반응(Pulmonary Reimplantation Response)

폐이식술 후 초기에 흔히 나타나는 합병증의 하나로 이식폐에 생기는 비심장성 폐부종 (noncardiogenic pulmonary edema)의 한 형태이다(Seigelman SS et al, 1973; Todd TRJ, 1990). 이 반응은 수술 직후에 나타나는데 보통 첫 48시간내에 시작되며(Montefusco CM, 1986) 허혈과 재관류에 의해서 모세관 손상이 심하여 생기는 것으로 생각되며(Todd TRJ, 1990) 보통 허혈시간이 긴 경우에 잘 생긴다(Sleiman C et al, 1991). 그러나 허혈시간이 짧은 경우에도 생길 수 있는데 수술에 의한 조직상해, 신경절단(denervation)과 림프관 절단에 의한 것으로 생각되고 있다.

가장 흔히 볼 수 있는 방사선학적 소견은 폐문부와 폐기저부에 경화성 침윤이 나타나는데 대부분 첫 48시간에 걸쳐 악화되고 첫 2일과 4일 사이에 가장 심하며 4일부터 침윤이 없어지기 시작하여 11일에서 6개월 사이에 완전히 소실된다(Judson MA, 1993). 이 합병증은 수술 첫 4일까지 가장 심하게 나타나기 때문에 첫 5일째 이후에 나타나는 소견은 다른 원인에 의한 것으로 생각하여야 한다(Herman SJ, 1990).

이 합병증의 진단은 배제진단(diagnosis of exclusion)으로 진단하는데 과다 수액치료, 좌심실부전, 거부반응, 감염, 무기폐 등의 가능성을 배제하여야 진단이 가능하다(Judson MA, 1993). 이를 위해서는 폐동맥쇄기압 측정과 기관지경 검사 등이 필요하다(Todd TRJ, 1990).

### 2. 급성 거부반응(Acute Rejection)

급성 거부반응은 수술 첫 4일 이내에도 나타날 수 있지만 보통 첫 2주 중에 발생하며(Lawrence EC, 1990) 모든 단일 폐이식술 환자에서 적어도 한 번은 겪게 된다고 한다(The Toronto Lung Trans-

plant Group, 1988). 그리고 60% 환자에서 첫 3개월내에 급성 거부반응을 겪게 된다(Hutter JA et al, 1988). 급성거부반응의 임상적 기준은 발열, 환기장애, 흉부사진상 침윤, 폐기능저하, 감염의 가능성 배제와 면역억제를 증가시키면 즉시 호전되는 소견 등이 있다(Todd TRJ, 1990; Trulock EP, 1993) (표 2).

Table 2. Clinical criteria for the diagnosis of rejection

Temperature: Rise >0.5°C above stable baseline
Oxygenation: Fall >10 mm Hg below stable baseline
Radiograph: New or changing infiltrates
Spirometry: Fall in FEV <sub>1</sub> >10% below stable baseline
Infection excluded
Response to treatment with methylprednisolone

그러나 때로는 감염의 가능성을 배제하기 위해서 기관지경 검사와 기관지폐포세척검사가 필요할 때도 있으며 스테로이드에 반응이 좋지 않을 때는 기회감염의 가능성이 있으므로 경기관지폐생검이나 개흉폐생검을 시행하여야 한다(Todd TRJ, 1990).

급성거부반응의 조직학적 분류는 전형적 거부반응(classical rejection), 폐포성 거부반응(alveolar rejection) 및 혈관성 거부반응(vascular rejection) 3가지 형태로 분류한다(Montefusco CM et al, 1986; Yousem SA et al 1990). 전형적 거부반응은 혈관주위와 기관지 주위에 단핵구가 침윤되고 박리된 뉴모사이트와 염증세포들의 침윤을 보이는 경우이며, 폐포성 거부반응은 섬유소성의 삼출액이 폐포내에 채워지고 단핵구 침윤은 거의 없으며 혈관주위에 세포침윤은 보이지 않는다. 혈관성 거부반응의 조직소견은 소·중형 혈관주위에 단핵구의 침윤을 보이며 폐포삼출은 거의 없다.

방사선학적 소견은 매우 다양하며 전혀 정상적인 흉부사진을 보이는 경우도 흔히 있다. 일반적으로 간질성 또는 폐포성 침윤이 국소적 또는 미만성으로 폐기저부와 폐문부에 나타난다(Millet B et al, 1989; Bergin CJ et al, 1990; Herman SJ, 1990). 흉부사진의 감수성은 40% 정도 밖에 되지 않으며(Heigenbottom T et al, 1988) 환기 및 관류폐주사를 하면 환기, 관류 모두 다 감소한 소견을 보이나 특이적인 소견은 아니다(Kramer MR, 1991).

진단에 있어서 가장 중요한 기준은 (gold standard) methylprednisolone 500-1000mg을 정맥주사하여 현저한 호전을 보이면 진단이 된다(Herman

SJ, 1990; de Hoyos AL et al, 1992; American Thoracic Society, 1993). 즉 저산소혈증과 폐침윤이 12시간내에 호전되기 시작하고 체온이 즉시 정상으로 회복된다. 스테로이드는 동량의 고용량을 2일간 계속 사용하며 스테로이드에 반응이 좋지 않으면 기관지내시경과 경기관지 폐생검을 실시하여 감염과 같은 다른 원인이 있는 지를 밝혀야 한다(Judson MA, 1993).

### 3. 초기 수술 후 감염(Early Postoperative Infection)

이 시기에는 세균감염이 가장 흔한데 Enterobacteriaceae와 녹농균과 같은 그람음성간균 감염과 헤모필루스 인플루엔자와 S. aureus 감염이 흔하지만 캔디다 폐렴도 볼 수 있다(Dauber JH et al, 1990). 세균감염을 예방하기 위해서 녹농균과 S. aureus에 대한 항생제를 예방목적으로 사용하며 공여자 폐를 수확할 때 반드시 공여자 기관지에서 가검물을 채취하여 배양하고 배양음성이면 수술 후 3-4일간 항생제를 사용한다(Dauber JH et al, 1990).

초기 세균성 폐렴의 발생은 예방 목적의 항생제를 사용한 경우는 13%인데 반해서 항생제 사용하지 않은 경우는 35%로서 유의한 차이를 보인다고 한다(Dauber JH et al, 1990).

### 4. 기도 합병증(Airway Complications)

이식후 초기 사망의 원인 중 상당 부분이 기도폐사 때문이며(de Hoyos AL et al, 1992) 그외에 기관지 협착이 일어나는데 이것은 문합부의 허혈성 손상 때문에 나타나며 수술 첫 주에 기관지내시경으로 관찰할 수가 있다(Parquin F et al, 1992). 즉 공여자 기관지점막의 혈액순환이 좋으면 혈관의 문합이 좋은 상태에 있음을 나타내고 창백하면 그 반대이다(Todd TJ, 1990). 또 기관내 삽관된 튜브를 발관하기 전에 (보통 수술 후 3-7주) 기관지내시경 검사를 반복하여 문합부를 관찰한다. 이 때 기관지 내강의 개통성과 색깔을 관찰하는데 일부의 점막 색깔이 검은 경우는 정상인 경우가 많으나 회색의 점막 파괴가 있거나 상당한 부위의 점막 색깔이 검은 경우 문합부가 열개되거나 협착이 올 가능성이 높으므로 기관지내시경 검사를 반복하여 기관지협착에 대해서 주의깊게 관찰해야 하고 기관지협착이 기관지내시경의 50% 이상이면 기관지 스텐트를 삽입하여야 한다(Maurer JR, 1990).

**만성 거부반응 : 폐색성 세기관지염  
(Obliterative Bronchiolitis)**

만성거부반응의 형태로 나타나는 폐색성 세기관지염은 폐이식한 한 경우는 드물고 심장-폐이식을 시행한 경우에 흔하며 후기 이환 및 사망의 주된 원인이 된다(de Hoyos AL et al, 1992). 빈도는 cyclosporine과 프리드니솔론을 같이 사용한 경우 50% 이상에서 나타나며 cyclosporine, 프리드니솔론, azathioprine 3자를 사용한 경우는 20% 정도에서 관찰된다(Kirby TJ et al, 1992).

특징은 생리학적으로는 기류폐색이 일어나고 조직학적으로는 폐색성 세기관지염(bronchiolitis obliterans)으로 나타난다(Trulock EP, 1993; Kramer MR, 1994).

정의 : 세기관지에 염증성 변화로 인하여 세기관지가 파괴되어 세기관지의 변형, 폐색, 반흔 등이 뒤따르게 되어 심한 폐색성 기도질환이 일어나는 것을 말한다(Theodore J et al, 1990). 이 병변은 더 큰 기도쪽으로 급격히 진행되어 상태가 급격히 나빠질 수도 있다.

원인 : 거부반응, 감염, 수술로 인한 탈신경 (denervation), 기관지허혈성 손상, 약제독성, 기관지점막용모 청소기능 저하, 하기도 방어기능의 저하 등이 원인이 될 수 있다(Theodore J et al, 1990). 그러나 폐색성 세기관지염은 만성 동종이식 거부반응에 의한 것으로 생각되고 있는데 그 이유는 이 세기관지염의 초기에 기도점막하에 림프구의 침윤을 볼 수 있으며 면역억제를 강화시키면 흔히 침윤이 없어지는 것이 관찰되기 때문이다. 그리고 또 다른 가능성은 급성 거부반응에 뒤따라 오거나 거대세포바이러스 감염 등이 원인이 될 수 있는 것으로 생각되고 있다(Glanville AR et al, 1987; Theodore J et al, 1990).

임상적소견 : 이식수술 후 3개월이 지나서 시작되며 만성적인 경과를 취하고 증상으로는 마른 기침 내지는 적은 양의 객담을 동반한 기침, 호흡곤란, 하기도 감염 등이 있다. 그래서 상기도 감염이나 기관지염과 구별이 안되는 경우가 있으나 폐기능검사를 시행하면 노력성 호기중간기류량 (FEF<sub>25-75</sub>) 노력성 호기량 초치 (FEV<sub>i</sub>), FEV<sub>i</sub>/FVC, 노력성 폐활량(FVC)의 감소를 관찰할 수 있기 때문에 진단에 큰 도움이 된다(Theodore J et al, 1990;

Kirby TJ et al, 1992).

방사선학적 소견 : 흉부사진상 완전히 정상소견일 수도 있고 기관지주위와 폐간질에 침윤과 늑막 비후를 관찰할 수 있으며 폐장의 과팽창, 기관지확장을 동반한 폐혈관음영의 감소도 나타날 수 있다. 또 다발성의 거친 결절성 음영을 보이거나 폐 주변부에 반상(班狀)의 경화가 관찰되기도 한다(Herrman SJ, 1990; Lentz D et al, 1992). 특기할 것은 기관지확장증이 있는 환자가 단일 폐이식을 받은 경우 기관지확장증이 없는 경우 보다 폐색성 세기관지염이 생길 위험성이 15배나 높다(Granton et al, 1992).

진단 : 일단 폐색성 세기관지염이 생기면 계속 악화될 가능성이 높으므로 될 수 있으면 조기 진단을 얻는 것이 매우 중요하다. 진단에 있어서 가장 중요한 기준(gold standard)은 조직학적 진단이다(Theodore J et al, 1990). 그러나 병변이 반상으로 나타나는 경우는 경기관지 폐색검(transbronchial lung biopsy)으로 충분하지 못한 경우가 많고 조직소견이 정상이라고 하여 폐색성 세기관지염을 배제할 수 없다. 그러므로 매일 가정에서 폐활량을 측정하고 FEV<sub>i</sub>이 떨어지면 기관지폐포세척검사를 포함한 기관지내시경 검사를 시행하도록 한다(Judson MA, 1993; Kramer MR, 1994).

치료 : 예방이 가장 좋기 때문에 적절한 면역억제 상태를 유지하는 것이 무엇보다 중요하다(Trulock EP, 1993). Stanford 그룹은 azathioprine을 추가하는 것을 권하고 있고 (Glanville AR et al, 1987) 치료로는 스테로이드 pulse 치료로서 수일간 정맥으로 투여한 후 경구용 스테로이드로 바꾸어 감량하는 것이다(Trulock. EP, 1993). 급성거부반응은 이 치료를 하여도 호전을 보이지만 만성 거부반응은 이 치료를 하여도 상당한 이환 및 사망율이 뒤따르게 된다.

치료에 대한 반응은 폐기능 검사로서 평가하며 또 다른 치료로는 항림프구 글로블린을 사용하는 데 스테로이드보다 효과가 낫다고 하나 이것도 50% 이상의 재발율을 보이는 것이 아직 문제로 남아 있다. 또 이런 환자에서는 기회감염의 위험성이 매우 높으며 스테로이드에 대한 반응은 대체로 65%, 항림프구 글로블린에 대해서는 81%에서 반응을 보인다(Trulock EP, 1993).

### 장기 추적(Long-term Follow-up)

#### 1. 폐기능 검사

술후 첫 3개월간에는 매주 시행하고 그 뒤 첫 1년간은 매월, 그 후에는 매 2-3개월마다 폐기능 검사를 실시한다(Williams TJ et al, 1990; Trulock EP, 1993).

#### 2. 감시 경기관지폐생검 (Surveillance transbronchial lung biopsy)

먼저 술후 2-3주에 시행하며 8-12주에 다시 시행한다. 양성율은 15-57% 정도된다(Trulock EP, 1993).

#### 3. Thromboxane A<sub>2</sub>, Interleukin-2 receptor

현재로는 유용성이 증명되어 있지 않다(Kirvy TJ et al, 1992).

### 생존(Survival)

최근 폐이식 환자의 생존율이 많이 개선되어서 1년 생존율이 65-80%, 2년 생존율이 73% 정도이며 폐기종 환자에서 조금 더 좋은 성적을 보이고 있다(Cooper JD et al, 1994; Dark JH, 1994).

조기사망은 주로 감염, 기관지문합부의 괴사때문이며 후기사망은 감염과 만성 거부반응때문에 일어난다.

폐기능 검사상의 호전은 술후 3개월에 가장 뚜렷하며 첫 1년간은 지속적인 호전을 보인다(Williams TJ et al, 1990). 양측 폐이식을 한 경우에 폐기능의 호전이 뚜렷하지만 운동능력은 일측 폐이식이나 양측 폐이식이나 별로 차이가 없다고 한다(Williams TJ et al, 1992). 폐동맥 저항도 첫 1개월에 가장 많이 감소하고 일측 폐이식에서도 우심실 기능이 뚜렷이 개선된다. 대부분의 환자는 삶의 질이 현저히 개선됨을 느낄수 있으며 80% 이상이 직장에 복귀할 수 있고 육체적 정서적 개선도도 80% 이상에서 아주 좋다고 느끼며 삶의 만족도는 70% 이상에서 아주 만족하는 것으로 보고 되고 있다(Craven JL et al, 1990; Judson MA, 1993).

### 참 고 문 헌

Bergin CJ, Castellino RA, Blank N, Berry GJ, Sibley RK, Starnes VA: Acute lung rejection after heart-lung transplantation: correlation of findings on chest radiographs with lung biopsy results. *AJR* 1990; 155: 23-27.

Burke CM, Glanville AR, Theodore J, Robin ED: Lung immunogenicity, rejection, and obliterative bronchiolitis. *Chest* 1987; 92: 547-549.

Calhoun JH, Grover FL, Gibbons WJ, et al: Single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 816-825.

Cooper JD: Current status of lung transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23: 2107-2114.

Cooper JD, Patterson GA, Trulock EP and the Washington University Lung Transplant Group, St. Louis: Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 460-471.

Craven JL, Bright J, Dear CL: Psychiatric, psychosocial, and rehabilitative aspects of lung transplantation. *Clin Chest Med* 1990; 11: 247-257.

Dark JH: Lung Transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 1708-1709.

Dauber JH, Paradis IL, Dummer JS: Infectious Complications in pulmonary allograft recipients. *Clin Chest Med* 1990; 11: 291-308.

de Hoyos AL, Patterson GA, Maurer JR, et al: Pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 295-306.

Fukuse T, Hasegawa S, Hirai T, et al: Combined effect and side effects of FK506 and cyclosporine on canine lung allotransplants. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A302.

Glanville 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.

Granton J, DeHoyos A, Chamberlain D, et al: Bronchiectasis is related to the presence of obliterative bronchiolitis in lung transplant recipients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A700.

Heigenbottom T, Stewart S, Penketh a, et al: Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of rejection in heart-lung transplantation patients. *Transplantation* 1988; 44: 532-539.

- Herman SJ: Radiologic assessment after lung transplantation. *Clin Chest Med* 1990; 11: 333-346.
- Hutter JA, Despins P, Higenbottam T, et al: Heart-lung transplantation: better use of resources. *Am J Med* 1988; 85: 4-11.
- Judson MA; Clinical aspects of lung transplantation. *Clin Chest Med* 1993; 14: 335-357.
- Kamholz SL, Veith FJ, Mollenkopf FP, et al: Single lung transplantation with cyclosporine immunosuppression. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 537-542.
- Kirby TJ, Mehta A, Rice TW, Gephardt GN: Diagnosis and Management of Acute and Chronic Lung Rejection. *Semin Thora Cardiovasc Surg* 1992; 14: 126-131.
- Kramer MR, Marshall SE, McDougall IR, et al: The distribution of ventilation after single-lung transplantation in patients with pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1991; 23: 1215-1216.
- Kramer MR: Bronchiolitis obliterans following heart-lung and lung transplantation. *Resp Med* 1994; 88: 9-15.
- Lawrence EC: Diagnosis and management of lung allograft rejection. *Clin Chest Med* 1990; 11: 269-278.
- Lentz D, Bergin CJ, Berry GJ, Stochr C, Theodore J: Diagnosis of bronchiolitis obliterans in heart-lung transplantation patients: importance of bronchial dilatation on CT. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 463-467.
- Lung Transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 772-776.
- Maurer JR: Therapeutic challenges following lung transplantation. *Clin Chest Med* 1990; 11: 279-290.
- Millet B, Higenbottam TW, Flower CDR, Stewart S, Wallwork J: The radiographic appearances of infection and acute rejection of the lung after heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 62-67.
- Montefusco CM, Veith FJ: Lung transplantation. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 503-515.
- Parquin F, Cerrina J, Ladurie L, et al: Risk factors for bronchial stenosis following double lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A303.
- Seigelman SS, Sinha SB, Veith FJ: Pulmonary reimplantation response. *Ann Surg* 1973; 177: 30-36.
- Sleiman C, Mal H, Dubois F, et al: Pulmonary reimplantation response in single lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A305.
- Theodore J, Starnes VA, Lewiston NJ: Obliterative bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1990; 11: 309-321.
- Todd TR, Goldberg M, Koshal A, et al: Separate extraction of cardiac and pulmonary grafts from a single organ donor. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 356-359.
- Todd TRJ: Early postoperative management following lung transplantation. *Clin Chest Med* 1990; 11: 259-267.
- Trulock EP: Management of Lung Transplant Rejection. *Chest* 1993; 103: 1566-76.
- The Toronto Lung Transplant Group: Experience with single-lung transplantation for pulmonary fibrosis. *JAMA* 1988; 259: 2258-2262.
- Williams TJ, Grossman RF, Maurer JR: Long-term functional follow-up of lung transplant recipients. *Clin Chest Med* 1990; 11: 347-358.
- Williams TJ, Patterson GA, McClean PA, et al: Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 101-105.
- Yousem SA, Berry GJ, Brunt EM, Chamberlain D, Hruban RH, Sibley RK, 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.