

황견에서 폐이식 수술 후 이식된 폐의 병리 소견

이두연* · 이영석** · 김해균* · 이교준* · 이기범***

— Abstract —

Histologic Changes of the Transplanted Lung after Allotransplantation in Dogs

Doo Yun Lee, M.D.^{*}, Yong Suk Lee, M.D.^{**}, Hae Kyoon Kim, M.D.^{*}
Kyo Jun Lee, M.D.^{*}, Ki Bum Lee, M.D.^{***}

We have performed left lung transplantations in 15 dogs for one year and six months from June, 1990 to December, 1991 at the Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Yonsei University College of medicine, Seoul, Korea.

These dogs were sacrificed at from operative day to post-operative 15 days when their general conditions were deteriorated.

The gross findings of the transplanted lungs were thrombi in left atrium in three cases, partial occlusion of pulmonary artery or pulmonary veins in three cases, hemorrhage at pulmonary arterial anastomotic site in one case and bronchial anastomotic stenosis in two cases, bronchial anastomotic rupture in one case & no abnormal gross findings in four cases.

The microscopic findings of the transplanted lungs were hemorrhagic infarction in one case, perivascular hemorrhage or pulmonary edema in two cases, peribronchial inflammatory cell infiltration & pneumonia in three cases, and alveolar type rejection with infiltration of type II pneumocytes and septal thickening in 3 cases.

And also there were no abnormal findings including rejection or inflammatory evidences in six cases.

The one among these six dogs survived to 15 days without evidence of rejection or inflammatory reaction & died due to post-operative care accident.

서 론

폐이식 수술은 호흡부전증 환자의 최후의 치료방법

*연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine

**연세대학교 의과대학 마취과학교실

**Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine

***아주대학교 의과대학 병리학 교실

***Department of Pathology, Ajou University College of Medicine

본 논문은 1991년 연세대학교 학술연구기금 연구비에 의해 일부 조성되었음.

으로 소개되었으나 지금까지의 수술성적은 불량한 상태이다.

통상 폐이식 수술후 약 50%에서 합병증이 발생하며 이들 합병증을 해결함으로써 이식수술 성적은 더욱 향상될 것으로 본다.

수술성적을 불량하게 하는 주요 합병증에는 기관지 문합부위 파열, 이식된 폐의 감염 및 거부반응등이 있다.

최근 수술수기의 개발, 항생제 투여, Cyclosporine의 개발투여, Steroid 투여의 감량 등으로 합병증인 감염, 기관지 봉합부위 파열, 거부반응등이 크게 감

소하여 폐이식 수술성적을 양호하게 하고있다.

이에 저자는 1990년 6월부터 1991년 12월까지 1년 6개월간 15예의 황견에서 좌측 폐이식 수술을 하였으며 수일내지 수주후 부검하여 각 황견의 이식폐의 육안소견, 조직소견 등을 관찰하여 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

실험 대상 및 방법

연세대학교 의과대학 흉부외과에서는 1990년 6월부터 1991년 12월까지 1년 6개월간 황견에서 15회에 걸쳐 좌측 폐이식 수술을 시행하였다. 폐공급견과 폐수용견은 크기와 체중이 비슷한 황견으로 하였으며 체중은 18kg에서 22kg 사이였다.

먼저 수용견에서 엔도바 20mg/kg을 정맥주사후 기관삽관 전신마취하에서 양와위 체위에서 우측으로 누인 후 좌전측 개흉 절개하여 5번째 늑간을 통해 개흉하였다. 심낭외에서 좌폐동맥, 좌상부 및 하부 폐정맥 및 좌기관지를 절단하였다.

폐 공급견 역시 엔도바 20mg/kg을 정맥주사 후 기관삽관 전신마취하였으며 우전측 개흉절개하였으며 상공정맥을 침전자하여 헤파린 1000 units이 포함된 500cc의 4°C 냉각된 생리 식염수를 30cmH₂O 압력으로 정맥 주사하면서 상공정맥, 하공정맥, 기도 및 하행 대동맥순으로 결찰하여 심장을 포함한 좌·우 양측 폐를 추출하였다.

이들 심장 및 폐를 4°C 생리식염수에 저류시킨 후 기관지내에 생리식염수 역류를 주의하면서 우측 폐·심장을 제거하여 좌심방 일부가 포함된 좌측 폐를 분리하였다.

수용견에선 좌측 심낭을 횡절개하여 폐정맥부위 좌심방을 노출시킨 후 좌심방 내면이 접합되도록 3-0 prolene으로 연속봉합하였으며 폐동맥은 단면을 넓게 단단문합을 5-0 prolene으로 연속봉합하였고, 좌심방 내의 공기를 제거하면서 혈관감자를 서서히 제거하였다. 좌기관지 단단문합은 이식된 기관지가 수용견 기관지를 덮는 형태로 단속문합하였으며 4-0 vicryl이 사용되었다.

문합후 기관지 문합부위에 생리 식염수를 점적시켜 공기누출이 없음을 확인하였으며 다시 복부 정중 절개하여 대망을 박리한후 흉골하부 횡격막 전방을 통해 대망을 견인하여 기관지 문합부위를 감싸는 형태로 보

강하였다.

수술직후 cyclosporine 1mg/kg을 서서히 정맥주사하였으며 Cephalosporine계 항생제를 투여하였고, 간헐적으로 solucorteff(100mg)을 정맥주사하였으며, 수술 후 1일째부터는 프레드니솔론 0.5mg/kg을 하루 1회 정맥주사, 헤파린 1mg/kg을 하루 4회 정맥주사 및 Azathioprine 1mg/kg을 하루 1회 경구투여하였으며, 수술후 5일부터는 cyclosporine을 10mg/kg을 2분하여 경구투여로 대체하였다. 수술후 경과에 따라 희생시킨 후 이식 폐를 조직 생검하여 육안 및 현미경 소견을 관찰하여 비교하였다.

실험성적

폐이식 수술후 폐수용견의 상태가 불량하여 지거나 사망하는 경우엔 모두 희생시켜 부검하였으며 육안소견 및 현미경소견을 비교관찰하였다.

육안소견상 좌심방 문합부위 및 폐동맥 문합부위에 혈전이 존재하였던 예가 5예 있었으며 이중 좌심방 혈전이 4예, 폐동맥내 혈전이 1예였으며, 폐동맥 문합부위 출혈이 1예 있었다. 폐동맥 문합부위 협착이 1예, 기관지 문합부위 출혈에 의한 혈괴에 의한 기관지 폐쇄가 2예, 기관지 문합부위 파열이 1예 있었다. 폐염과 농흉이 1예 있었고 특이한 이상소견이 없었던 예가 4예 있었다.

이중 전체 15예중 5일이내에 사망하였던 11예가 있었으며 원인불명 1예, 수액과다투여에 의한 폐수종 1예, 폐동맥 문합부위 출혈 1예, 기관지문합부위 출혈 1예, 좌심방 혈전이 3예, 폐동정맥 문합부위 협착이 2예, 폐동맥 혈전 1예, 기관지 문합부위파열 1예, 좌심방 혈전 및 기관지 협착 1예가 있었다(표 3 그림 4).

5일후 10일이내에 사망 시켰던 예는 3예가 있었으며 폐동맥문합부위 협착이 1예, 폐염 및 농흉이 1예가 있었으며, 간호 부주의에 의한 질식 1예에서 술후 9일째 사망되었다.

15일간 생존하였던 1예에선 간호 부주의에 의해 침대에서 추락하여 뇌손상으로 사망하였다(표 1,2).

이들 15예의 이식된 폐의 현미경 소견상 6예에선 이상소견이 없었으며 3예에서 alveolar type의 거부반응 소견이 있었으며 출혈성 경색이나 출혈소견이 2예 있었으며 기관지 주위 염증세포의 침습등으로 폐염소견이 발견되었던 3예와 기관지 주위괴사 및 폐수종 소견

표 1. 수용건의 생존기간

survival time (Day)	No.
≤ 5D	11
5 < ≤ 10D	3
10 <	1
	15

표 2. 이식폐의 육안소견

gross abnormalities	No.
thrombi in LA	3
bronchial anastomotic stenosis or thrombi in PA	2
	3
partial stenosis of PA or PV and bronchial suture site hemorrhage	1
PA anastomotic site hemorrhage	1
pneumonia & empyema, thoracis	1
no abnormal findings	4
	15

표 3. 이식폐의 현미경 소견

microscopic findings	No.	rejection
hemorrhagic infarction	1	-
alveolar type rejection	3	+ -
pulmonary edema	1	-
peribronchial inflammatory cell infiltration & pneumonia	3	-
peribronchial necrosis	1	-
no abnormalities	6	-
	15	

* LA : left atrium

* PA : pulmonary artery

* PV : pulmonary vein

이 1예가 있었다(그림 5,6,7,8,9,10).

거부반응이 발견되었던 3예에선 1예는 술후 1일이었으나 2예에선 7일과 9일이었다. 간호 부주의로 사망하였던 예는 2예가 있었으며 술후 9일, 15일째였으며 거부반응 소견은 없었으나 폐염소견이 동반되어 있었다. 이중 마지막 예에선 이식 수술 후 3일째 폐관류스캔을 시행하였으며 이식폐에서 20%의 관류소견이 확인되었으며(그림 11) 술후 15일을 생존하였다.



그림 4. 폐동맥 협착
이식된 좌측 폐의 부검 소견으로 폐동맥문합 부위가 혈전에 의해 폐쇄되어 있었다.

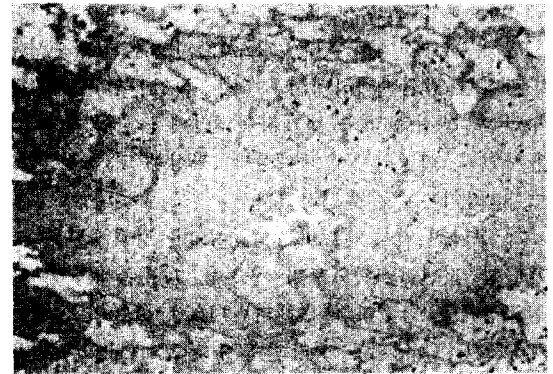


그림 5. 이식된 좌측폐의 부검소견상 출혈성 폐경색 소견을 보여주고 있다(H-E, X100).

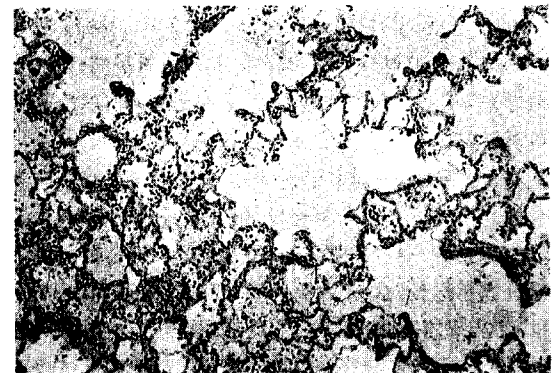


그림 6. 이식된 좌측폐의 부검소견으로 폐포격벽은 이상소견이 없었으며 폐포내에 부종에 의한 액체로 충만되어 있어 폐수종소견을 보여주고 있다(H-E, X100).

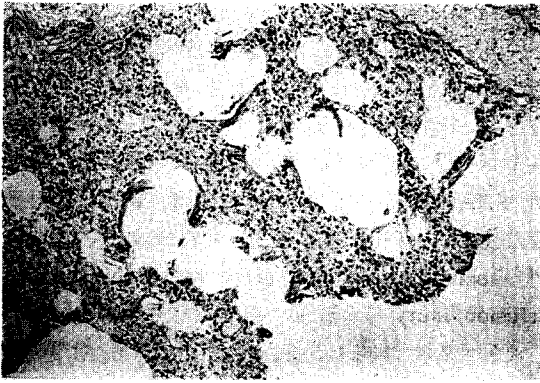


그림 7. 이식된 좌측폐의 부검소견으로 폐포격벽이 비후되어 있으며 폐포는 만성 염증세포 침습이 보여진다(H-E, X200).



그림 10. 경정도 거부반응 소견으로 폐포강내에 부종액과 염증세포가 충만되어 있음을 관찰할 수 있었다(H-E, X200).



그림 8. 이식된 좌측폐의 부검소견으로 폐포내에는 염증에 의한 exudate로 충만되어 있다(H-E, X100).

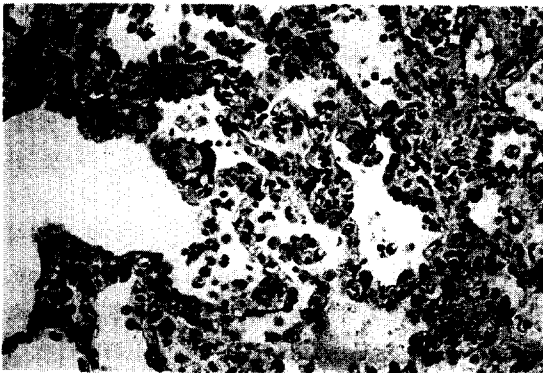


그림 9. 폐포격벽이 비후되어 있으며 만성 염증세포가 침습되어 있다. 폐포세포의 증식으로 경정도 거부반응으로 확인되었다(H-E, X100).

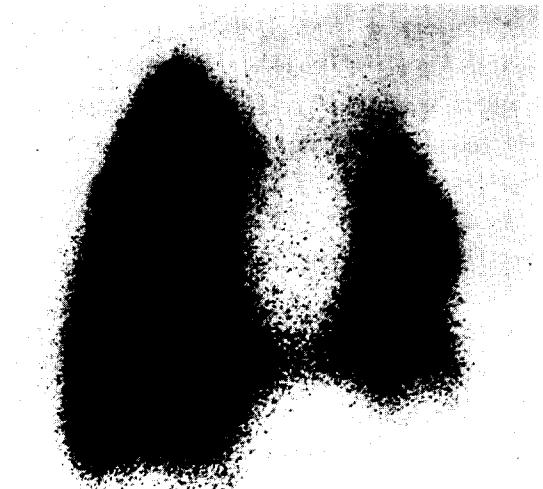


그림 11. 폐이식 수술후 3일째 lung perfusion scan으로 이식된 좌측 폐에서 약 20%의 관류가 확인되었다.

고 안

1950년 Metras¹⁾ 등에 의해 개에서 폐 재식 수술이 1954년 Hardin²⁾과 Kittle 등에 의해 폐이식 수술이 시도되었으며 1963년 Hardy^{3,4)}, 1968년 Derom⁵⁾ 등에 의해 처음으로 사람에서 폐이식 수술이 성공하게 되었다.

1988년 Kamholz⁶⁾, Cooper⁷⁾ 등이 보다 양호한 결과를 보고하여 폐이식 수술의 임상 응용 가능성을 제시하였다.

한국에선 1989년 이⁸⁾, 1990년 박⁹⁾, 1991년 김¹⁰⁾ 등이 황견에서 폐이식 동물실험을 시행하고 있으며 실험

성적은 우수하였다.

Stanford와 Pittsburgh 보고에 의하면 폐이식 수술 후 약 50% 이상에서 합병증이 발생, 치명적인 결과가 유발되며 수술 후 21.2%~29%에서 사망하여 사망율은 높은 편이다. 합병증에는 수술후 출혈이 많았으며 수술전 응고부전 혹은 장시간 심폐관류에 기인된다. 두번째 합병증에는 폐부전과 ARDS이며^{11,12,13)} 부적당한 공급폐의 수술전 관리, 공급폐의 감염에 의한 미만성 폐포손상 소견에 관계한다고 본다. 3번째 합병증에는 기관 혹은 기관지 파열이 있다. Pittsburgh 보고에 의하면 폐이식 수용자의 50%에서 첫 2~3주 이내에 급성 폐거부반응이 나타나며 말단 기관세지 및 호흡기계 상피세포의 괴사와 재생성 변화가 나타나며 정상 섬유모성 점막은 입방세포로 대체된다.

폐이식 수술 후 생존이 예상되는 경우 기관지 봉합부위 파열 합병증이 많으며 이것은 스테로이드의 과다투여에 의한 부작용인 것으로 보이며 cyclosporine 투여로 steroid 투여감소와 기관지 봉합부위의 대망보강수술 등으로 기관지 파열은 현저히 감소하였다.

폐수용자가 수술 후 생존하는 경우 장기 생존의 결정에는 2가지 주요문제가 있으며 감염과 만성 폐 거부반응이다.

심폐이식의 85%에서 감염 발생율이 있었으며 이중 71%에서 세균성 감염이었으며 gram-negative bacilli, serratia, 슈도모나스균, 박테로이드균, Hemophilus sp. 등이 66%를 차지하였다^{14,15)}.

이식 수술후 이식 폐의 세균감염은 극히 치명적이며 통상 공급 폐의 흡입성 폐염에 관계가 있다고 보며 시간이 진행된 경우엔 unregulating & activating host-versus graft diseases로 관여한다고 보며 respiratory syncytial virus, adenovirus, parainfluenza viruses, CMV pneumocystis 등에 의한 폐염이 발견되었다^{14,16,17,18,19)}.

기관지 문합부위의 부적당한 치유는 이식 수술 후 심각한 문제이며 주요 원인에는 기관지 문합부위의 기관지 동맥혈류 감소에서 오는 허혈, 다량의 스테로이드 투여의 부작용, 문합부위손상, 기관지 단단문합시 나타나는 직경 불균형에 의한 기계적 긴장 등이 있으며 이들 문제점을 해결하기 위한 대망 및 늑간근육을 이용한 보강수술이 소개되었으며 생존율이 크게 향상되었다^{20,21,22,23)} 저자의 경우 기관지 문합부위·폐동맥 및 폐정맥 문합부위처리 합병증이 15예중 10예에서 발

생하여 빈도가 많음을 알 수 있었다.

재식수술후 반응에는 수술중 발생하는 혈관결찰, 신경박리, 폐문부 및 종격동 림프절 제거 등에 의한 수술손상, 수액과다투여에 의한 폐수종 소견이 나타나며 흉부 X-선 소견상 전반적 폐포침습이 나타나며 뚜렷한 림프관 확장, 간질 및 격벽의 부종, 혈관내 증성구 증가 등이 나타나며 통상 1주일 이내에 호전된다고 하며 subclinical rejection, preservation injury, reperfusion injury 등으로 불리어진다^{24,25,26,27,28)}.

폐이식후의 병리소견에는 i) 수술직후 합병증에 의한 병리소견 ii) 재식수술후 반응 iii) 급성 조직거부 반응 iv) 장기간 후 병리조직 변화 및 만성 거부반응 v) 그외 합병증에 의한 것으로 감염 및 림프구 증식으로 크게 5가지로 나눌 수 있다. 또한 preservation injury, 폐동맥 혹은 폐정맥의 단단문합부위의 협착 등으로 폐동맥압이 증가되어 폐동맥 고혈압이 나타날 수 있으며 이식폐의 perfusion 정도가 감소될 수도 있다고 본다^{29,30)}. 저자의 예에서도 이식폐의 perfusion은 크게 감소함을 관찰할 수 있었으며 공급폐의 보관, 수술수기의 개발이 더욱 필요하다고 본다 (그림 11).

이 경우엔 범발성 폐포손상에 의한 간질부종 및 출혈이 발생하며 necrosis of alveolar pneumocytes, transudation of blood and protein, 간질조직내로 백혈구의 침투 등이 관찰된다^{31,32,33,34)}.

급성 폐이식 거부반응에는 크게 Classic rejection, atypical or alveolar rejection, vascular rejection으로 분류되며 classic rejection 형태에는 초기엔 intensive perivascular, perivenular lymphoid cell infiltration, plasmacytoid large lymphocytes(immunoblasts)가 침습되며 혈장세포는 산개되어 있다. reactive follicles이나 호산구가 관찰되어 지기도 한다^{35,17,36)}.

폐동정맥은 동맥경화 형태의 변화를 보이며 탄력성 및 근육성 폐동맥에는 internal elastic intima에 myofibroblasts가 집중적인 증식을 보여 폐고혈압 병리소견으로 Heath & Edwards 분류 I, II에 해당된다.

혈관 내피세포는 비후되어 있으며 폐정맥은 심한 intimal sclerosis와 sclerotic thickening 및 폐축축막 섬유화, 간질섬유화 등이 동반되며 진행되는 경우 폐 실질 반흔 및 기관지 확장 등이 나타나게 된다^{37,38,39,40)}.

Atypical or alveolar form은 diffuse alveolar

damage와 동일하며 necrotic alveolar-lining cells이 포함된 hyaline membrane과 대식세포가 도포된 폐포 격벽, 간질부종 소견과 단핵염증세포등이 군데군데 산재되어 있다.

혈관주위 단핵세포 분포는 발견되지 않아 혈류 감소 없이 환기 감소, 이식폐의 감염, 허혈 등에 의해서 나타나는 급성 폐이식 거부반응 형태로 미만성 폐포손상이 나타나게 된다.

만성 폐거부반응의 조직소견에선 proximal bronchiectasis와 말단 폐쇄성 기관세지염 소견을 나타내며 호흡기 상피세포의 squamous & goblet cell metaplasia를 보이며 dense fibrotic & scarred lamina propria와 만성 염증세포가 침윤되어 있다. 기관지내의 평활근은 반흔조직으로 대체되어 있거나 비후되어 있고 기관지선은 퇴화된다.

또한 기관지내에는 각각의 apoptosis, 섬유화 및 괴사된 세포, 림프구, 중성구 등으로 채워져 있으며 점막하에는 섬유아세포, 내피세포, 조직구 등이 증식하여 intraluminal debris, fibrovascular 육아조직 등으로 polypoid mass가 형성되기도 하여 내강을 폐쇄시킨다. 이들 육아조직은 흡수되고 metaplastic respiratory epithelium으로 덮여 normal healed bronchus로 나타나거나 손상이 심한 경우엔 기관지 강내에 dense endobronchiolar eosinophil은 반흔으로 남게 된다.

이들 반흔에는 점막 섬유화가 나타나며 일부 평활근이 소실되어 있다.

기관세지염은 손상의 정도, 염증반응의 존속여부, 영향받는 기관세지의 수에 따라 좌우되며 임상증상 없이도 주기적인 경기관지 폐생검에 의해서 진단되어진다.

폐실질 변화외에도 점진적인 intimal fibroelastosis가 동반되며 림프구와 형질세포가 침윤된다. 이들 혈관 변화는 동맥경화증과 비슷하며 중정도의 혈관저항 외에는 임상증상이 없다. 비특이성 변화로는 기관세지 및 혈관변화가 동반되며 군데군데 녹막, 폐실질 섬유화, atrophic and calcified bronchial arteries, 기관지 문합 부위의 섬유화, infarcted cartilaginous plate가 나타나며 이식된 폐의 림프절에는 reactive germinal center가 회귀하며 T cell zone은 등근 림프구와 형질세포가 나타나며 면역아세포가 군데군데 나타난다.

폐색성 세기관지염은 점막상피의 손상에서 나타나

며 점막은 ulceration, denuding이 나타나며 acute lymphocytic bronchiolitis의 active cellular phase에 의해 시작되며 submucosa에서 별모양의 적은 섬유아세포가 lumen 內로 성장되어 (proliferative phase) polypoid 육아조직괴를 형성하게 된다(Masson body).

만성 폐이식거부 시기엔 lymphocytic bronchiolitis 소견으로 기관세지의 변형 반흔이 나타나는 폐색성 기관세지염이 나타나며 진행되는 경우 세동맥과 정맥에 내면 섬유탄성증이 나타나게 된다.

폐색성 기관지염은 모든 폐수용자에서 기침반사가 없는 이유로 반복된 흡입으로 발생된다고 하며 약물유도 섬유화에 의한 것이거나 기관지 동맥의 차단에 의한 허혈성 변화라고도 하나 폐색성 세기관지염이 나타난 경우 83%에서 폐색성 세기관지염이 나타나지 않은 경우에서 보다 4배이상의 alloreactive lymphocyte proliferation이 발견되어 host-versus graft reaction임을 암시 할 수 있다. 폐색성 세기관지염은 graft-versus-host disease의 새로운 epithelial targets에 거부반응을 나타내는 alloreactive donor cells의 반응으로 보여진다.

폐색성 세기관지염이 바로 사망의 원인은 아니나 감염, 신부전, 패혈증으로 진행하며 말기 호흡부전으로 진행하게 된다^{41,42)}.

Cyclosporine으로 치료를 하는 경우엔 정상 폐포와 정상 간질조직과 혈관주위에 단핵림프구와 침윤이 감소되며 cyclosporine으로 급성 폐이식 거부반응이 약화된 것으로 간주되어진다^{36,11,43,44,45)}.

Cyclosporine의 부작용을 줄이고 면역억제 효과를 극대화하기 위해 cyclosporine 용량을 줄이며 azathioprine, corticosteroids, 그외 antilymphocyte globulin, monoclonal antibodies를 추가 투여하는 경향이다^{46,47,34)}.

저자의 경우 거부반응이 발생한 전예에서 모두 alveolar type의 경한 거부반응의 조직소견을 관찰할 수 있었다.

폐이식의 면역억제치료가 발전되었음에도 불구하고 이식거부반응은 예방과 치료가 어려운 합병증 중 하나이며 계속적인 연구가 필요하다고 본다.

결 론

1. 연세대학교 의과대학 흉부외과에서는 1990년 6월부터 1991년 12월까지 1년 6개월간 15회의 황견에서 좌측 폐이식 수술을 시행하였으며 공급견과 수용견의 체중은 18kg에서 22kg으로 압수 구별없이 시행하였다.

2. 폐수용견의 수술 후 생존 기간은 수술당일에서 최고 15일까지 생존하였으며 육안소견상 좌심방 혈전 발생이 3예, 폐동맥벽 협착, 혹은 출혈이 4예, 기관지 협착, 출혈, 파열 3예 있었고 수술후 농흉이 1예 있었고 4예에선 전혀 이상소견이 없었다.

3. 수용 폐의 부검시 현미경 소견상 alveolar type의 거부반응이 발생하였던 3예가 있었고 출혈성 경색이 1예, 폐염소견이 3예, 폐수종, 혈관주위 출혈등이 2예 있었으며 특이한 소견이 나타나지 않은 예가 6예 있었다.

4. 폐이식 수술시의 수술수기의 개발과 면역억제제의 적절한 투여로써 수술후의 합병증을 줄이고 생존율을 크게 향상 시킬 수 있으리라 본다.

REFERENCES

1. Metras H : Note preiaire usr la greffe totale du poumor chez. *Cr Acad Sci* 231 : 176, 1950
2. Hardin CA, Kittle CF : *Experiences with transplantation of the lung. Science* 119 : 97, 1954
3. Hardy JD, Eraslan S, Dalton ML, Alican F, Alican F, Turner MD : *Implantation and homotransplantation of the lung : Laboratory studies and clinical. Ann Surg* 157 : 707, 1963
4. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR : *Lung homotransplantation in man. MAMA* 186 : 1065, 1963
5. Derom F, Bargier F, Ringoir S : *Ten-month survival after lung homotransplantation in man. J Thorac Cardiovasc Surg* 61 : 835, 1971
6. Kamholz SL : *Current perspectives on clinical and experimental single lung transplantation. Chest* 94 : 390, 1988
7. Toronto lung Transplant Group : *Experience with single lung transplantation for pulmonary fibrosis. JAMA* 259 : 2258, 1988
8. 이두연, 김동관, 김길동, 강면식, 조범구, 홍승록, 박윤관 : 황견에서 우측폐이식 수술수기에 관한 실험적 연구. *대한흉부외과학회지* 22 : 416, 1989
9. 박영식 : 황견에서 좌측 폐의 실험적 이식수술. *이화의대지* 13 : 277, 1990
10. 김주현, 송현, 박계현, 조상록, 이정상, 김기봉, 성숙한, 김종환 : 한국산 잡견에서의 단일 폐이식술에 관한 실험적연구(I). *대한흉부외과학회지* 24 : 533, 1991
11. Burke CM, Theodore J, Baldwin JC, et al : *Twenty-eight cases of human heart-lung transplantation. Lancet* 1 : 517, 1986
12. Veith FJ, Norin AJ, Montefusco CM, et al : *Cyclosporine A in experimental lung transplantation. Transplantation* 32 : 474, 1984
13. Brooks RG, Hofflin JM, Jamieson SW : *Infections complications in heart-lung transplant recipients. Ann J Med* 79 : 412, 1985
14. Dummer JS, White LT, Ho M : *Morbidity of cytomegalovirus infection in recipients of heart or heart-lung transplant who received cyclosporine. J Infect Dis* 152 : 1182, 1985
15. Dummer JS, Bahnson HT, Griffith BP : *Infections in patients on cyclosporine and prednisone following cardiac transplantation. Transplant proc* 15 : 2779-2783, 1985
16. Veith F, Hangstrom J : *Alveolar manifestation of rejection: an important cause of the poor results with human lung transplantation. Ann Surg* 175 : 336, 1972
17. Becroff D : *Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis and other sequelae of adenovirus type 21 infection in younger children. J. Clin. path.* 24 : 72, 1971
18. Griffith BP, Paradis II, Zeevi A : *Immunologically mediated disease of the airways after pulmonary transplantation Ann Surg.* 208 : 371, 1988
19. Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, Maurer J : *Double lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. Ann Rev resp dis* 139 : 303, 1989
20. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR : *Lung homo-transplantation in man. JAMA* 186 : 1065, 1963
21. Fell SC, Mollenkopf FP, Montefusco CM, Mitsudo S, Kamholz SL, Goldsmith J, Veith FJ : *Revascularization of ischemic bronchial anastomoses by an intercostal pedicle flap, J Thorac Cardiovasc Surg.* 90 : 172-, 1985
22. Veith FJ, Montefusco CM, Kamholz SL, Pin-

- sker KL : *Lung transplantation, lung in Ellis FH Jr(ed), Practice of Surgery Philadelphia. Lippincott, pp1-17, 1983*
23. Lima O, Goldberg M, Peters WJ, Ayabe H, Townsend E, Cooper JD : *Bronchial omentopexy in canine lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 83 : 418, 1982*
 24. Kamholz SL : *Current perspectives on clinical and experimental single lung transplantation. Chest 94 : 390, 1988*
 25. Kamholz SL, Veith FJ, Mollenkopf FP, Pinsker Kp, Kaleya R, Norin AJ, Gliedman ML, Emrson EE, Merav AD, Brodman R, Fell SC, Shedon M, Montefusco CM : *Single lung transplantation with cyclosporin immunosuppression. J Thorac Cardiovasc Surg 86 : 537, 1983*
 26. Norin A, Emeson EE, Montefusco CM, Pinsker KL, Kamholz SL, Veith FJ : *Improved survival of transplanted lung in mongrel dogs treated with cyclosporin A. Transplantation 32 : 259 : 1981*
 27. Norin A, Enrsoin EE, Kamholz SL, Pinsker KL, Montefusco CM, Matas AJ, Veith FJ : *Cyclosporin A as the initial immunosuppressive agent for canine lung transplantation : short and long term assessment of rejection phenomena. Transplantation 34 : 372, 1982*
 28. Younsem S, Burke C, Billingham M : *Pathologic pulmonary alterations in long-term human heart-lung transplantation. Hum pathol 16 : 911, 1985*
 29. Veith FJ, Richard SK : *Lung transplantation with Simultaneous Contralateral pulmonary artery ligation SGO 768, 1969*
 30. 홍승록, 이두연, 정경영, 김동관 : *황견에서 좌측 폐재식 수술 및 우측 폐동맥수술후 혈역학적 연구. 대한 흉부외과 학회지 23 : 640, 1990*
 31. Reitz B : *Heart-lung transplantation a review. Heart transplant 1 : 291, 1982*
 32. Prop J, Ehrie MG, Crapo JD, Nieuwenhuis P, Wildevuur CRH : *Reimplantation response in iso-grafted rat lungs : analysis of causal factors. J Thorac Cardiovasc Surg 87 : 702-708, 1984*
 33. Norin A, Kamholz SL, Pinsker KL, Emeson EE, Veith FJ : *Concanavalin A dependent cell mediated cytotoxicity in bronchoalveolar lavage fluid ; Correlation with lung allograft rejection in mongrel dogs during cyclosporine does tapering. Transplantation 42 : 466, 1986*
 34. Norin AJ, Kamholz SL, Pinsker KL, Emeson EE, Veith FJ : *cyclosporine induced tolerance in experimental organ transplantation : evidence of diminished donor-specific cytotoxicity relative to donor-specific proliferative response. J Immunol 139 : 332, 1987*
 35. Prop JM, Kuijpers K, Peterson AH : *Why are lung allografts more vigorously rejected than hearts? Heart transplant 4 : 433, 1985*
 36. Veith F, Kamholzs, Mollenkopf F, Montefusco C : *Lung transplantation 1983. Transplantation 34 : 271, 1983*
 37. Yousem SA, Paradis IL, Dauber J : *Vascular abnormalities in long term heart-lung transplant recipients. Transplantation 47 : 567, 1989*
 38. Heath D, Edwards JE : *The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital septal defects. Circulation, 18 : 533, 1958*
 39. Wagen voort CA, Wagen voort N : *Pathology of pulmonary hypertension. New York : Wiley 1-80, 1977*
 40. Veith F, Koerner S, Siegelman S : *Diagnosis and reversal of rejection in experimental and clinical lung allografts. Ann Thorac Surg 16 : 172, 1973*
 41. Veith F, Sinha S, Blumoke, S : *Nature and evolution of lung allograft rejection with and without immunosuppression. J. Thorac Cardiovasc Surg 63 : 509-520, 1972*
 42. Griffith BP, Hardesty RL, Trento A, Paradis I : *Heart-lung transplantation, Lessons learned and future hopes. Ann. Thor. Surg. 43 : 6, 1987*
 43. Prop JM, Tazelaar HD, Billingham ME : *Rejection of combined heart-lung transplants in rats : function and pathology. Am J pathol 127 : 97, 1987*
 44. Marck DW, Prop JM, Wildevuur CRH, Nieuwenhuis P : *Lung transplantation in the rat. Histopathology of left lung isolated allografts. Heart transplant 4 : 263, 1985*
 45. Burke C, Theodore J, Dawkins K : *Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. Chest 86 : 824-, 1984*