

# 폐이식술의 병리학적 측면 Pathology of Lung Transplantation

서울대학교 의과대학 병리학교실

## 서 정 욱

### 1. 폐 이식에서 병리의 역할

말기 폐 질환의 궁극적인 치료를 위하여 한쪽 폐 또는 양쪽 폐를 이식하고 때로는 심장과 폐를 함께 이식하는 방법이다. 폐는 심장과 더불어 생명을 유지하는데 필수적인 장기이고 사망의 직접적인 원인이 되는 질환이 매우 흔하며, 이들 환자에서는 폐 이식술만이 생명을 연장시킬 수 있다.

1992년 1년간 시술된 심장이식은 2709 예이며 같은 기간중 심장-폐이식 및 폐 이식은 528 예가 기록되었다. 폐이식이 심장과 폐이식 전체에서 차지하는 비율을 보면 4.1%(1984), 5.1%(1986), 8.0%(1988), 13.2%(1990), 16.3%(1992)으로 폐이식의 증가가 뚜렷하며, 특히 단측 폐이식은 필요성과 발전가능성을 볼 때 좀더 중요한 수술이 될 전망이다.

폐 이식의 발전이 심장이식보다 늦은 이유는 폐장의 이식거부 반응이 심장이식보다 일찍 나타나며, 여러가지 감염증이 흔히 동반되어서 그만큼 면역억제가 어렵기 때문이다. 이식거부 반응과 감염증은 치료방법이 정반대이어서 정확히 감별되어야 한다. 이식거부의 기전과 형태에 대한 정확한 이해와 감별진단이 매우 중요하다. 증상, 증후, 폐기능 검사소견, 흉부 방사선 촬영소견등에서 이상을 나타내나, 이들 소견들은 이식 거부반응과 감염을 감별하는데는 큰 도움을 주지 못한다. 기관지 세척액(bronchoalveolar lavage: BAL)검사등도 시도되고 있으나, 폐 생검이 가장 중요한 판정 방법이다.

장기 이식의 거부 반응은 혈관주변의 림프구 침윤으로 나타나고 이러한 현미경적 소견은 기능적 장애보다 앞

서 나타난다. 폐 이식 거부 반응도 이러한 형태학적 소견을 관찰함으로써 조기에 진단할 수 있다. 그러나 개흉술에 의한 폐 생검과는 달리 경기관지 폐생검술로 떼어낸 조직에서 폐 이식 거부반응을 판정하는 것은 매우 어렵다. 스폰지와 같은 폐 조직을 기관지경을 통하여 떼어내고 폐 조직이 collapse된 상태로 현미경 절편이 만들어지게 되면, 폐의 혈관, 폐포벽등의 구조를 판별하기가 쉽지 않기 때문이다. 고형 장기인 심, 간이나 신 조직의 생검과는 달리 폐 조직을 관찰하여 폐 전체의 상태를 파악하는 것은 많은 어려움과 함께 제한점이 있다.

### 2. 폐 이식 거부 반응의 임상적 감별진단

폐 이식술후 폐 기능저하의 원인은 시기에 따라 그 빈도가 다르다. 수술 직후의 폐기능 이상은 ARDS(adult respiratory distress syndrome), 용적과 부하, 좌심실 부전에 의한 경우가 많다. 체액조절, 심장기능 및 폐동맥압 측정등이 중요한 검사가 된다. 수술 후 2-5일째의 폐기능 이상은 세균성 폐염과 ARDS가 중요한 원인이고 속과 폐혈증이 동반되는 경우가 있다. 수술 후 6-16일에 나타나는 폐기능 이상은 급성 이식거부반응, 세균 및 진균 감염이 주요 원인이다. 수술 후 16일 이후에는 급성 이식거부반응과 CMV 감염이 주요 원인이고 세균, 진균, Herpes simplex 감염도 이때 나타난다.

BAL을 이용한 세균 및 진균배양 결과는 폐 감염증 진단에 매우 중요하다. BAL을 통하여 얻은 세포의 분석을 통하여 폐 이식 거부반응을 판정하려는 노력이

있으나 도움되는 결과는 나오지 않고있다. 이식거부반응때 CD8+T cell이 증가한다고 하나 특이한 소견은 되지 못한다.

폐 이식거부판정을 위한 경기관지 폐 생검술은 수술 후 제 2 주부터 정기적으로 그리고 이식거부가 의심될 때 시행된다. 기관지 내시경을 통하여 관찰하고 기관지 세척액을 채취하며, 매회 6-10개의 조직을 떼어낸다. 이러한 검사를 2주 간격 또는 3-6 개월 간격으로, 총 10-20회 실시한다. 세균 배양검사와 현미경 소견을 종합하여 판정하는데, 폐 생검조직 소견상 mild rejection (ISHLT grade A2: 다음 항에 설명됨) 이상이면 치료를 한다. Popworth 병원의 경험에 의하면, 폐 생검의 75% 정도에서 분명한 판정을 내릴수 있고, 25% 정도에서는 판정이 곤란하여 임상적인 판정에 맡긴다고 한다.

### 3. 급성 폐 이식거부반응의 소견 및 단계

장기이식에서 급성 거부반응의 대상이되는 세포는 림프망내계 세포와 혈관 내피 세포이다. 공여자의 장기에 있는 이들 세포들을 서서히 수혜자의 것으로 대체 시키는 것이 이식거부반응의 치료 원리이다. 급성 세포성 이식거부반응은 소정맥 주변에 림프구가 모이는 것으로 나타난다. 이식거부반응이 심할수록 림프구의 수가 많아지고 더욱 심해지면 주변의 폐포간질과 폐포까지 림프구 침윤이 파급된다. 폐포상피의 변화, 출혈, 괴사등은 이식이 가장 심한 상태에서 나타나게 된다. 이러한 일련의 과정에서 가장 중요한 소견은 혈관주변의 림프구 침윤이며 있고 그 과정이 국제 심장-폐이식 학회(International Society for Heart and Lung Transplantation: ISHLT)의 lung rejection group의 분류법의 기초가 된다(Table 1).

이식거부반응이 경미한 경우에 소정맥 주변으로 2-3층의 림프구가 관찰되어 이 단계가 minimal acute rejection (A1)이다. 보통 림프구보다 크고 모양도 불규칙하여 활성화된 림프구라고(activated lymphocytes 또는 immunoblast-like lymphocyte) 표현한다. Mild acute rejection (A2)에서는 소정맥 주변의 림프구 침윤이 흔히 나타나고 이러한 소견이 저배율에서도 관찰되는 정도가 된다. 소정맥 주변에서 소정맥벽을 통하여 정맥 내피세포 밑으로 침윤하는 소견(endothelialitis)이 나타난다. Moderate acute rejection (A3)은 소정맥 주변의 림프구 침윤이 더욱 심하여 분명하게 들어나고 혈관 내피

**Table 1. Grading of Lung Allograft Rejection (ISHLT, Lung Rejection Study Group)**

---

<b>A. Acute rejection</b>	
0. No significant abnormality	
1. Minimal acute rejection	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. with evidence of bronchiolar inflammation</li> <li>b. without evidence of bronchiolar inflammation</li> <li>c. with large airway inflammation</li> <li>d. no bronchioles present</li> </ul>
2. Mild acute rejection	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. b. c. d.</li> </ul>
3. Moderate acute rejection	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. b. c. d.</li> </ul>
4. Severe acute rejection	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. b. c. d.</li> </ul>
<b>B. Active airway damage without scarring</b>	
1. Lymphocytic bronchitis	
2. Lymphocytic bronchiolitis	
<b>C. Chronic airway rejection</b>	
1. Bronchiolitis obliterans - subtotal	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. active</li> <li>b. inactive</li> </ul>
2. Bronchiolitis obliterans - total	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. b.</li> </ul>
<b>D. Chronic vascular rejection</b>	
<b>E. Vasculitis</b>	

---

세포 쪽으로 침윤할 뿐 아니라 폐포벽 및 폐포내로 파급된다. Severe acute rejection (A4)은 림프구의 미만성 침윤이 관찰되고 폐포세포의 변화를 동반한다. 혈관주변, 폐포벽 및 폐포강에 림프구가 관찰되고 유리막(hyaline membrane), 괴사, 출혈, 경색이 나타나며 중성구 침윤 및 혈관염이 동반된다.

급성거부반응(A1-4)에서는 기관지 및 세기관지 변화를 함께 관찰하여 판정한다. 세기관지의 염증이 있으면 "a", 기관지의 염증이 있으면 "c". 기관지 및 세기관지의 염증이 없으면 "b", 관찰이 불가능한 조직검사일 경우 "d" 로 판정하여 A2b, A3a등으로 표시한다. "a"와 "c"는 세기관지 및 기관지의 염증으로 림프구 침윤 및 육아조직 형성을 보이거나 섬유화의 소견은 없어야 한다.

혈관변화가 동반되지 않고 세기관지 및 기관지의 염증만 있으면 각각 "B2" (lymphocytic bronchiolitis), "B1" (lymphocytic bronchitis)으로 표시한다.

#### 4. 만성 폐 이식거부 반응의 소견 및 단계

만성 폐 이식거부 반응은 세기관지를 중심으로한 폐쇄성 병변과 혈관변화로 나눌수 있다. 폐쇄성 세기관지염 (bronchiolitis obliterans)은 내강을 막는 정도에 따라 subtotal (C1), total (C2)로 나누고 각각 active (a), inactive (b)로 분류하며 "C1a"등으로 표시한다. 만성거부반응으로서의 혈관 변화는 동맥 경화증으로 나타나고 "D"로 표시한다. 혈관염은 "E"로 표시한다.

세기관지의 폐쇄성 병변은 급성 이식거부단계에서의 증식성 육아조직 병변과 세기관지 주변 염증 소견이 섬유성 병변으로 바뀌고 세기관지 폐쇄로 나타나는 것이다. Membranous bronchiole 또는 respiratory bronchiole의 점막하 섬유화로 인하여 완전 또는 불완전 폐쇄가 일어나고 foam cell이 주변에 나타난다.

세기관지의 폐쇄와 더불어 기관지의 섬유화가 나타난다. 이 변화는 폐 이식술에서 기관지 동맥을 별도로 연결하지 않기 때문에 기관지의 허혈이 나타나고 이에 의해서 섬유화가 진행되는 것으로 해석하기도 한다.

#### 5. ISHLT (lung rejection study group)에서 제시된 분류법의 평가

1980년대에 심장이식 환자의 장기생존은 cyclosporine A의 면역억제 효과에 힘입은 바 크지만, 이와 함께 환자의 이식거부 결정기술의 발달이 중요한 역할을 하였다. 1974, 1982년 및 1988년에 발표된 Billingham의 심내막 생검 판정기준은 1990년에는 ISHLT에서 표준화되어 심장이식의 급성거부반응 판정에 절대적인 공헌을 하였다.

현재 통용되는 ISHLT의 폐이식 거부반응 분류 (1990)는 폐이식에 대한 여러기관의 경험을 종합하여 만들어진 것이다. Samuel A Yousem (Pittsburgh)이 책임자가 되어 Stanford, St. Louise, Toronto, Johns Hopkins, Popworth Hospital, Mayo Clinic의 병리의사가 참여하였다. 급성거부반응을 "A", "B"로 분류하고, 만성 거부반응 및 혈관염을 "C", "D", "E"로 분류한다. 지난번 생검결과와 비교하여 표현하고자 할 경우 ongoing, resolving, resolved rejection으로 기록한다.

**Table 2. Modified Grading of Lung Allograft Rejection**  
(Day, Hutchins & Hruban, 1994)

A. Airways (acute rejection)	
0.	No significant abnormality
1.	Mild bronchial/bronchiolar inflammation
2.	Moderate bronchial/bronchiolar inflammation
3.	Severe bronchial/bronchiolar inflammation
B. Blood vessels (acute rejection)	
0.	No significant abnormality
1.	Mild vascular inflammation
2.	Moderate vascular inflammation
3.	Severe vascular inflammation
C. Chronic lung rejection (clinical and biopsy findings)	
0.	No significant abnormality (FEV <sub>1</sub> >80%)
a.	No pathologic evidence of obliterative bronchiolitis
b.	Pathologic evidence of obliterative bronchiolitis
1.	Mild obliterative bronchiolitis syndrome (FEV <sub>1</sub> 66-80%)
a.	b.
2.	Moderate obliterative bronchiolitis syndrome (FEV <sub>1</sub> 51-65%)
a.	b.
3.	Severe obliterative bronchiolitis syndrome (FEV <sub>1</sub> <50%)
a.	b.

ISHLT의 분류(1990)가 급성 이식 거부반응 중심으로 되어있어 만성 이식거부 반응의 표시에는 부적합하였다. ISHLT에서는 임상 소견을 가미한 만성 이식거부 반응 분류법이 1993년 제시되었다. 폐기능 검사상 FEV<sub>1</sub>이 80% 이상인 경우를 정상으로 하여 66-80%는 mild obliterative bronchiolitis syndrome, 51-65%를 moderate, 50% 이하를 severe로 분류하고 이에 부합하는 병리 소견이 있는 경우를 "a", 없는 경우를 "b"로 하였다.

1994년 Hruban등은 혈관병변과 기관지 병변을 조합한 ISHLT(1990)의 분류를 수정하고 1993년의 만성 이식 거부 분류법을 적용하여 좀더 체계적인 분류법을 제시하였다. Hruban등이 제시한 새로운 분류에서는 급성 이식거부반응의 airway (A), blood vessel (B) 병변

을 각각 0-3으로 분류하였고, 만성이식 거부반응도 0-3으로 분류하며 각각 병리소견상 폐쇄성 기관지 병변이 있는경우(a)와 없는경우(b)로 나누고 있다(Table 2).

만성 폐이식거부반응에서 혈관변화는 폐동맥 경화증이 빨리 나타나는 것으로 이해된다. 만성 심장이식 거부반응과 같이 이해되는 소견이나 실제 경기관지 생검술로 진단하기가 어렵고 ISHLT 1993년 분류 및 Hruban의 분류에서는 제외되었다. 혈관염의 소견이 1990년의 분류에서 "E"로 별도로 표현되었으나 A4의 소견으로 해석할수도 있어 별도로 나누는데 큰 의미가 없어 보인다.

현상태에서 병리 진단으로는 1990년의 ISHLT의 분류를 적용하려하고 만성이식 거부의 경우는 1993년의 ISHLT 분류법을 쓰는 것이 좋겠다.

## 6. 경기관지 생검조직의 채취 및 처리

생체조직의 채취를 통한 병리진단이 여러 측면에서 환자의 진료에 도움을 주는것은 틀림없는 사실이다. 폐이식 환자에서도 이식 거부 판정및 감염의 진단에 중요하고 경제적인(?) 검사이다. 이러한 사실은 임상 의사 및 병리의사로 하여금 두가지 커다란 오류를 범하게 하고 있다.

첫번째 오류는 조직채취가 곧 병리진단 획득이라는 착각이다. 조직을 채취와 처리가 적절해야만 정확한 진단을 신속히 받을수 있다는 것은 당연한 이치이나 이를 실천하는 임상의사는 거의 찾아보기 힘들다. 임상적으로 진단이 어려운 경우는 병리적 진단도 어려운 증례로 생각하면 틀림없다. 부적절하게 처리된 작은 조직편으로 무리한 진단을 던지기 보다는 임상 의사와 함께 현미경을 보는 협조 체제가 필수적이다.

두번째 오류는 "조직을 다시 얻지"하는 생각이다. 임상 의사보다는 병리의사가 갖게되는 오류로서 하나 하나의 조직을 소중히 다루려 하는 노력이 적음을 의미한다. 경기관지 생검조직이 안전하다고는 하나, 환자의 입장에서는 여전히 큰 부담이 되는 검사이다. 주어진 조직으로 최선을 다하는 것이 중요하다.

폐조직검사는 조직 처리에 특히 신경을 써야한다. 스폰지와 같은 폐조직이 퍼질수 있도록 임상 의사가 생검할 당시부터 최선의 노력을 다해야 한다. 장경 2mm 정도의 큰 조직을 6-10개 떼어야한다. 즉시 고정액에 넣고 열심히 흔들어 폐조직에 붙은 피가 씻기고 조금이라도 폐포가 퍼지도록 해야한다. 병리기사가 조직을

처리하는 과정에서 forceps를 쓰지않고 pipette을 쓰는 것이 중요하다.

파라핀 블록을 만든 후의 슬라이드 제작에는 비교적 어려움이 없다. 8 장을 깎아 3 장의 hematoxylin-eosin (HE), 교원섬유 염색(Masson's trichrome) 1 장 그리고 진균및 원충류 발견을 위한 은염색(Gomori's methenamine silver: GMS) 1 장이 기본이고, 나머지 3 장으로 필요시 Gram, AFB염색을 하며, CMV, Herpes simplex virus 등에 대한 조직면역화학검사를 하게 된다.

슬라이드 제작후에 표본을 보면 많은 변형을 관찰할수 있다. 6-10 개의 조직을 떼었을 때 1/2 이상은 기관지벽을 채취한 것이고 나머지에서 좋은 폐조직은 2-3 개정도밖에 안된다. 2-3 개의 폐실질에서 작은 혈관과 세기관지를 찾아내게 된다. 임상 의사와 병리 의사의 혼련과 경험, 그리고 노력이 필수적이다.

## 7. 감염증과 이식거부반응의 판별

경기관지 폐생검의 가장 중요한 목적은 이식거부 반응을 진단하는 것이다. 그러나 조직에서 이식거부반응의 정도를 파악하는 것에 앞서 우선 감염증을 제외하여야 한다. 감염과 이식거부가 같이 일어나는 것은 흔하므로 두가지 상황을 동시에 고려하여야 한다. 그런데 감염이 있으면 염증세포 침윤이 동반되어 이식거부 여부를 판단하기가 힘들다. 따라서 감염증이 있을 때는 치료후 다시 생검하여 이식거부반응을 다시 조사하도록 권한다. 치료의 측면에서도 이식거부의 치료보다 급한것이 감염증의 치료이기 때문에 감염에대한 판정이 우선된다.

Toronto group에서 40명의 폐이식 환자를 대상으로 한 감염빈도를 보면 세균성 감염 80%, 바이러스성 감염 30%, 진균감염 13%, mycobacterium 및 protozoa 감염 각 3%라고 한다. 그러나 다른 조사에서는 pneumocystis carinii가 80%에서 발견된다고 한다.

감염의 진단에는 배양검사 결과가 중요하지만 배양에서 균이 자라지 않는다고 감염이 배제되는 것은 절대 아니다. 또한 소정맥주변의 단핵염증세포 침윤이 급성 이식거부반응에 특이한 소견도 아니다. 실제로 CMV, pneumocystis 감염증의 20-40%에서 급성 이식거부와 비슷한 소견이 나오고(Tazelaar HP 1991), Epstein-Barr 바이러스 감염 초기나 진균감염증에서도 비슷한 소견이 나온다(Randhawa et al, 1989). 따라서 세

균배양검사를 철저히하고 원인균을 찾는 노력을 해야 한다. 혈관과 무관한 염증이 있고, 염증세포가 다양한 점등이 감염을 시사하는 소견이나 정확한 원인균의 확인은 미생물학적인 방법에 의할수 밖에 없다. 따라서 감염의 가능성에 관련한 병리의사는 방어적일수 밖에 없다. 임상 의사는 병리의사가 감염이 없다고 하더라도 국소적인 폐염의 가능성을 항시 감안하여야 한다.

## 8. 특정 감염증의 진단

세균성 폐감염증은 *S. aureus*, *Pseudomonas*, *E. coli* 등이 흔하다. 호중구의 증가가 특징이며 폐포내의 삼출을 주로 동반한다. Gram 염색을 통하여 감염균을 확인할 수 있으나 BAL 배양이 훨씬 정확하다. 진균감염 또한 원인균을 GMS 염색에서 찾으면 되고 기타 육아종성 병변이 있을 경우등에서 진단이 가능하다. 이러한 병변이 폐에서 전체에 걸쳐 나타나기 보다는 국소적인 병변인 경우가 많아 여러 부위에서 조직을 얻는 것이 필수적이다.

바이러스성 폐염은 Cytomegalovirus, Herpes simplex virus가 대표적인 기회감염원이다. 이들 질환은 현미경적인 소견이 특이하여 배양 검사보다 생검조직 소견이 더욱 유용하다. 바이러스성 폐염 또는 경미한 세균성 감염이 있을 때 폐의 간질에 림프구가 침윤한다. 저배율에서 세포가 증가하여 이식거부반응과 비슷한 소견을 보인다. 그러나 감염증에서는 간질의 부종과 함께 폐포세포가 커지고 침윤한 염증세포가 여러가지 섞여 나타난다. 바이러스 특유의 봉입체를 찾는것이 진단에 중요한 근거가 된다. 조직을 살살이 뒤져서 1-2개의 봉입체를 찾는 경우도 많아 3 장의 다른 level에서 얻은 슬라이드를 고배율로 찾는 작업을 하게된다.

Cytomegalovirus(CMV)는 매우 흔하여 후진국에서는 거의 모두가 감염되어 있고 미국의 성인의 경우 50-90%가 항체반응을 보인다. CMV 감염된 사람의 극히 일부만이 CMV 폐염의 소견을 보인다. 면역억제 환자에서 CMV 폐염이 나타날 확률이 높다. 3 가지 현미경적 양상으로 나타난다. 거대세포가 나타날 뿐 염증소견이 없는 경우, 폐포내 삼출이 심하면서 많은 거대세포가 흩어져서 나타나고 괴사 출혈이 동반되는 경우, 그리고 만성 간질성폐염의 양상으로 나타나는 경우이다. 현미경적인 소견은 핵및 세포질에서 관찰되는 봉입체와 거대세포가 특징이다. 핵내 봉입체는 20um 정도이며 세포내 봉입체는 1-3um 정도이다.

Herpes simplex virus 감염은 기관 및 기관지의 감염으로 시작되며 폐 병변은 괴사성 폐염으로 나타난다. 핵내 봉입체가 관찰된다. 감염된 세포는 괴사 주변에서 관찰되고 다핵거대세포도 동반된다. 감염된 세포는 정상보다 약간 큰 정도이고 핵내 봉입체는 Cowdry A형이다. Herpes simplex 뿐 아니라 varicella zoster 등 Herpesviridae에서는 같은 모양의 봉입체를 보이기 때문에 Herpes simplex 라고 단정할 수는 없다. BAL 배양은 도움을 주지 못한다. Herpes simplex가 상기도에 흔히 발견되기 때문에 배양에서 나왔다고 감염의 증거는 되지 않는다.

기타 *Pneumocystis carinii*와 진균증이 경기관지 폐생검으로 진단할 수 있다. *Pneumocystis* 감염의 경우 폐 이식환자의 88%에서 균이 발견되나 그중 30%만이 침윤을 동반한 폐염증세포가 보인다고 한다. HE 염색에서도 관찰되나 GMS 염색으로 컵 모양의 원충이 쉽게 발견된다. 진균감염은 *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcosis*의 순으로 나타난다.

## 9. 기타 감별해야할 소견

Fibromyxoid granulation tissue가 말초 기관지및 폐포에 나오는 것은 급성 폐병변이 진행중이거나 기질화되고 있음을 의미한다. 폐이식 직후의 변화(harvest injury)에 보이는 미만성 폐포손상(diffuse alveolar damage, DAD)이 대표적인 경우이다. 모든 환자에서 일시적으로 나타나나 ischemic time이 길때 더 심하다. 수술후 3-5일에 가장 심하고 3 주가량 지속된다. 대체로 폐하염의 늑막 직하부에 심하게 나타난다. 폐이식 직후 변화가 일상적인 경우보다 심하거나 지속될때는 급성 폐염과 간질성 폐염을 생각해야 한다. 중등도 이상의 이식거부 반응에서도 나타나는데 이경우 혈관주변 염증의 유무로 판단한다.

BALT(bronchus associated lymphoid tissue)가 경기관지 폐생검에 나오면 이식거부 반응으로 오인될수 있다. BALT는 점막하층이나 intralobular septa에 있고 경계가 분명하며 germinal center를 보이는 경우가 대부분이다. 주변 폐조직에 혈관주변 침윤이 있는지가 중요한 감별기준이 된다.

Epstein-Barr virus 감염에 동반되는 post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)는 드물지만 중요한 합병증이다. 중등도 이상의 이식거부의 소견과 유사한데 steroid 치료에 효과가 없고 시간이 경과하면 폐실질

침윤, 괴사 및 림프절 종대를 일으킨다. 현미경적으로 B cell의 증식이 혈관주변에 나타나는 것으로부터 종양을 형성하는 등 다양하다. 이들 림프구는 immunoblasts로만 되어 있고 호산구침윤은 동반하지 않는다. 이들 병변의 림프구는 이식 수혜자에서 기원한 세포이며 이식 4개월경에 나타나지만 늦게 나타날 수도 있다. 임상적으로 림프절 종대, 소화관 종양, 폐종양 등으로 나타날 수 있다. EBV의 감염 또는 활성화가 원인이어서 면역억제를 줄여야 한다.

그밖에 지난번 경기관지 폐 생검을 했던 부위가 이번 생검에 포함되는 경우와, 폐 이식 수혜자에서 원래의 질병이 재발하는 경우 등을 고려해야 한다. 재발성 병변으로 sarcoidosis, lymphangiomyomatosis 등이 보고되어 있다.

## 10. 그밖의 실제적인 문제들

호산구가 생검 조직에서 관찰되는 것은 세가지 경우를 생각한다. 중등도 이상의 이식거부에서 T-cell activation의 증거가 된다. 즉 T-cell에서 IL-5가 나와 eosinophil이 모이고 eosinophil에서 나오는 과립은 chronic rejection을 일으킨다. 둘째로 폐 공여자가 이미 경미한 천식이 있었다고 생각하는 경우이다. Hyperreactive lung에서 eosinophil이 나온다. 때로는 Aspergillus를 비롯한 감염에서도 동반된다. 이 세가지 모두 나쁜 징조이다.

그밖에 만성 이식거부때 plasma cell이 많이 나오는 소견은 만성 염증시 어떤 국소적 humoral immunity가 작용할 것이라는 추측이 되며 mast cell이 나오는 것도 연구대상이 된다.

폐이식 거부 반응에 대한 판정의 정확도, 정밀도 및 재현성은 논란이 있다. 폐병변은 국소적인 경우가 많기 때문에 여러곳에서 충분한 크기의 조직을 얻었을 때만 판정이 가능하다. 또한 임상소견 특히 기관지 세척액 배양결과와 함께 검토하여야 한다.

만성 이식거부 반응은 폐기능 검사 소견이 조직검사 소견보다 정확하다고 생각된다. 경기관지 폐생검에서 폐쇄성 소기관지염(bronchiolitis obliterans)을 예측할 수 있는 소견을 찾고자 연구중이다. 급성이식거부가 여러차례 그리고 오래 지속될수록 만성 이식거부가 심하고 감염이 만성 이식거부를 유발한다는 결과가 발표되어 있다.

## 참 고 문 헌

1. Barberis M, Harari S, Tironi A, Lampertico P. *Recurrence of primary disease in a single lung transplant recipient.* Transplant Proc 1992;24:2660-2.
2. Billingham ME. *The pathologic changes in long-term heart and lung transplant survivors.* J Heart Lung Transplant 1992;11:S252-7.
3. Clelland C, Higenbottam T, Otulana B, Stewart S, Igboaka G, Scott J, Smyth R, Wallwork J. *Histologic prognostic indicators for the lung allografts of heart-lung transplants.* J Heart Transplant 1990;9:177-85, discussion 185-6.
4. Cooper JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, Mauer J, Paradis I, Patterson A, Smith C, Trulock EP, Vreim C, Yousem S. *A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts.* J Heart Lung Transplant 1993;12:713-6.
5. Day JD, Hutchins GM, Hruban RH. *Grading pulmonary rejection. A proposal for a simplified system.* J Heart Lung Transplant (In press).
6. Hayden AM, Robert RC, Kriett JM, Smith CM, Nicholson K, Jamieson SW. *Primary diagnosis predicts prognosis of lung transplant candidates.* Transplantation 1993;55:1048-50.
7. Kramer MR, Stoehr C, Whang JL, Berry GJ, Sibley R, Marshall SE, Patterson GM, Starnes VA, Theodore J. *The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy.* J Heart Lung Transplant 1993;12:675-81.
8. Paradis IL, Duncan SR, Dauber JH, Yousem S, Hardesty R, Griffith B. *Distinguishing between infection, rejection and the adult respiratory distress syndrome after human lung transplantation.* J Heart Lung Transpl 1992;11:S232-6.
9. Stewart S, Cary N. *The pathology of heart and heart and lung transplantation--an update.* J Clin Pathol 1991;44:803-11.
10. Tazelaar HD. *Perivascular inflammation in pulmonary infections: Implications for the diagnosis of lung rejection.* J Heart Lung Transpl 1991;10:437-41.

11. Yousem SA. *Graft eosinophilia in lung transplantation.* Hum Pathol 1992;23:1172-7.
12. Yousem SA, Berry GI, Brunt EM, Chamberlain D, Hruban RH, Sibley RK, Stewart S, Tazelaar HD. *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.
13. Yousem SA, Paradis IL, Dauber JA, Zeevi A, Rabinowich H, Duquesnoy R, Hardesty R, Griffith BP. *Large airway inflammation in heart-lung transplant recipients--its significance and prognostic implications.* Transplantation 1990;49:654-6.
14. Yousem SA, Suncan SR, Ohori NP, Sonmez-Alpan E. *Architectural remodeling of lung allografts in acute and chronic rejection.* Arch Pathol Lab Med 1992;116:1175-80.