

신장이식 환자에서 병원획득 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 인한 호흡곤란 증후군 2예

김정현 · 권순효 · 이은정 · 김은정 · 김태형 · 전진석 · 노현진 · 한동철
순천향대학교 의과대학 병원 내과학교실

Two Cases of Respiratory Distress Syndrome Caused by Hospital-Acquired Pandemic Influenza (H1N1 2009) in Kidney Transplant Recipients

Jung Hyun Kim, Soon Hyo Kwon, Eun Jung Lee,
Eun Jung Kim, Tae Hyong Kim, Jin Seok Jeon,
Hyunjin Noh and Dong Cheol Han

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang
University School of Medicine, Seoul, Korea

Since pandemic influenza was declared by WHO at June 2009, severe pandemic influenza cases were reported among pregnant, obese, immuno-compromised patients including transplant candidates and recipients were reported. Here we report two cases of pandemic influenza (H1N1 2009) with respiratory distress syndrome in adult patients with kidney transplantation. They were successfully treated with combination of antiviral therapy including high dose oseltamivir. Although clinical symptoms and signs were improved immediately when anti-viral therapy was started, radiologic finding resolved after several weeks.

Key Words : Pandemic influenza/Respiratory distress syndrome, Adult/ Kidney transplantation

서론

2009년 4월 멕시코에서 새로운 인플루엔자 감염자가 발견된 후 세계적인 대유행이 발생하였다. 대유행 인플루엔자 (H1N1 2009) 환자의 대부분은 합병증 없이 완치되는 것으로 알려지고 있으나 당뇨병, 비만, 임신부, 이식환자, 면역억제제 사용자와 만성질환자에서는 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, adult)이나 다발성 장기부전(multiple organ dysfunction)으로 진행되는 심각한 폐렴이 병발할 수 있음이 보고되었다(1, 2). 현재까지는 장기이식을 받은 환자에서 대유행 인플루엔자 (H1N1 2009)감염 경과에 대해서 자세히 알려진 바가 없다. 저자들은 신장이식을 받은 후 면역억제제를 복용해 오던 환자에서 인플루엔자 감염후 호흡곤란 증후군으로 발진한 중증 인플루엔자 감염 2례를 경험하고 치료하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

증례 1

38세 남자 환자는 내원 4일 전부터 4kg의 체중 증가를 호소하여 입원하였다. 9년 전

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 10 2010

Accepted: April 22 2010

Corresponding author: Soon Hyo Kwon, M.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang
University School of Medicine, 657 Hannam-Dong,
Yongsan-Ku, Seoul 140-743, Korea

Tel: +82-2-709-9029, Fax: +82-2-709-9554

E-mail: ksoonhyo@hosp.sch.ac.kr

www.icjournal.org

원인을 알 수 없는 말기 신부전을 진단받고 혈액 투석을 시행하다가 4년 전 남동생으로부터 신장이식을 받았다. 면역억제제로 prednisolone 10 mg, tacrolimus 4 mg, mycophenolate mofetil 144 mg을 복용 중이었고, 3개월 전 심부정맥 혈전증을 동반한 폐색전증 진단받고 warfarin 2 mg을 복용하고 있었다. 2009년 계절 인플루엔자 예방접종은 받지 않았고, 호흡기 증상으로 치료 받은 가족은 없었으며 최근 입원한 병력도 없었다. 활력징후는 혈압 135/90 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 17회/min, 체온 36.5°C였고, 의식은 명료하였다. 심박동은 규칙적이었고 심잡음은 없었다. 호흡음은 깨끗하였고 수포음이나 천명은 들리지 않았다. 복부에 압통이나 반발압통은 없었으며 양쪽 다리의 함요부종은 관찰되지 않았다. 혈액학적 검사에서 백혈구 7,400/mm³, 혈색소 12.5 g/dL, 적혈구 용적율 35.7%, 혈소판 245,000/ μ L, C-반응단백 6.33 mg/dL, 적혈구침강속도 60 mm/h, INR 2.26 였다. 1개월 전 외래에서 시행한 혈액 화학 검사에서 혈액요소질소 12 mg/dL, 크레아티닌 1.4 mg/dL였으나 입원 당시에는 각각 34 mg/dL, 4.7 mg/dL로 증가하였다. 측정된 사구체 여과율은 14.9 mL/min/1.73m² 였다. 소변 검사에서는 단백질 3+, 적혈구 10-29/HPF, 백혈구 5-9/HPF 였다. 흉부 단순 영상사진에서 경도의 폐울혈과 흉수가 관찰되었다. 복부 초음파상 이식신장의 크기는 13.7×6.2 cm 였고 신실질에는 이상소견이 관찰되지 않았으며 도플러 혈류 검사에서 혈류저항 수치(resistive index)는 0.74로 측정되었다. 임상적으로 급성 거부반응을 의심하여 3일 동안 고용량 부신피질 호르몬(methylprednisolone 1 g/d)을 정주하였다. 항 혈전 치료로 인한 출혈 경향 때문에 신장 조직 검사는 고려하지 않았다. 입원 5일째 39도의 발열, 기침이 생겼고 같은 날 연속으로 촬영한 흉부 단순 영상사진에서 폐렴이 빠르게 진행되는 것을 확인할 수 있었다. 고형 장기 이식환자의 병원 획득 폐렴에 대한 경험적 항균제로 폐포자충과 그람 음성막대균, MRSA를 겨냥하여 trimethoprim/sulfamethoxazole 투약하였고 meropenem, vancomycin을 정주하였다. 그리고 수 시간 후 저산소증이 동반되면서 호흡곤란 증후군으로 진행하여 중환자실에서 기관삽관 후 기계호흡 치료를 시작하였다. 흉부 컴퓨터 단층 촬영사진

에서 세균성 폐렴이 의심되었지만 인플루엔자 감염도 배제하지 못하여 인플루엔자 A, B 신속 항원검사 및 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) real time reverse transcription polymerase chain reaction (real-time RT-PCR)를 시행하고 즉시(증상시작당일) oseltamivir 75 mg/2일, amantadine 100 mg/2일을 투여하기 시작하였다. 인플루엔자 A, B 신속 항원검사 검사는 음성이었으나, real-time RT-PCR 검사는 양성으로 확인되어 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)로 확진하였다. 객담 배양검사서 분리된 세균은 없었다. 항바이러스제 투여 24시간 후 열이 떨어지고 산소 요구도가 줄어들었으나 흉부 단순 영상사진에서 폐경화 소견은 여러 날 동안 악화되었다. real-time RT-PCR 추적검사는 시행하지 않았으나 호흡기 증상과 징후가 좋아지고 백혈구, 급성 반응 단백 등의 염증표지자 검사가 감소되어 항 바이러스 약제는 10일까지 유지하고 중단하였고, meropenem은 14일간 유지하였다(Fig. 1). 환자는 입원 26일째 퇴원하였고, 항 바이러스 약제를 중단하고 4주 후 외래에서 촬영한 흉부 단순 영상사진은 정상이었다. 환자의 신기능은 퇴원시점에서 혈액요소질소 45 mg/dL, 크레아티닌 3.1 mg/dL로 유지되었고, 이식 신장의 거부반응으로 생각되어 외래에서 관찰 중이다.

증례 2

51세 여자는 내원 1개월 전부터 왼쪽 발의 열감, 홍조 증상과 함께 부종이 발생하여 다른 병원에 입원한 후 항균제 치료를 받았으나 증상이 악화되어 전원되었다. 10년 전 고혈압에 의한 말기 콩팥병을 진단받고 6년 전부터 혈액 투석을 시행하다가 3년 전 남동생으로부터 신장을 이식 받았고 면역억제제로 deflazacort 12 mg, tacrolimus 4 mg을 복용 중이었다. 2009년 계절 인플루엔자 예방 접종력은 없었다. 활력징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 76회/분, 호흡수 22회/min, 체온 38.6°C 였고, 의식은 명료하였다. 다른 신체진찰상 이상소견은 없었으나 왼쪽 발목의 내측 복사뼈 부분에 빠른 노출되지 않았으나 5×5 cm 크기로 피부괴사 소견과 함께 주위의 발적과 함께 고름 같은 모양의 분비물이 다량 관찰되었다. 병변부 자기공명 영상검사 결과 왼쪽 경골의 원위부 골단과 내측 복사뼈에 골수염이 의심되어 당뇨병 발 궤양의 감염으로 비롯된 골수염으로 진단하고 항균제로 piperacilline/tazobactam, vancomycin을 투여하던 중 입원 6일째 열이 지속되면서 심한 호흡곤란이 발생하였다. 흉부 단순 영상사진에서 폐렴이 관찰되어 중환자실로 전실하여 치료하던중 입원 10일째 시행한 혈액과 소변 배양검사서 모두 *Candida albicans*가 배양되어 요로감염이 칸디다 혈증 및 폐병변의 원인병소로 생각하였다. 칸디다 혈증과 관련된 패혈성 폐렴으로 의심하여 fluconazole 주사를 추가하였지만 저산소증이 심해지고 호흡곤란 증후군으로 진행되어 기관삽관 후 기계호흡을 시행하였다. 입원 11일째 왼쪽 다리 무릎 위 절단 수술을 시행하였으나, 수술 후에도 발열이 지속되고 급성 반응 단백질 등의 염증 표지자가 상승하였다. 수술실에서 시행한 수술부위의 세균 배양검사 결과는 음성이었다. 수술 당일(입원 11일째), 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) real-time RT-PCR 검사가 양성으로 판명되어 즉시 oseltamivir 150 mg 2회/일, amantadine 100 mg 2회/일, rivabirin 300 mg 3회/일을 추가하였다. 항 바이러스 약제 치료 48시간 후 발열과 호흡 곤란은 사라졌고 급성 반응 단백질 등의 염증

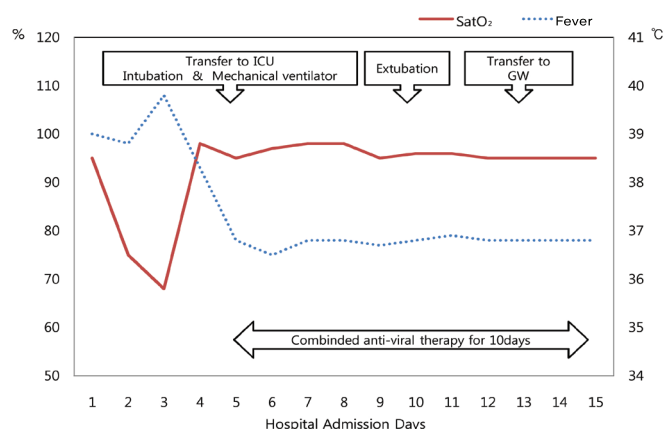


Figure 1. This figure shows the clinical course of the case 1. On day 5 of admission, high body temperature, worsening hypoxia, and dyspnea developed. He was given invasive ventilator care in ICU. Clinical symptoms and signs improved immediately when anti-viral therapy started. ICU, intensive care unit; GW, General ward.

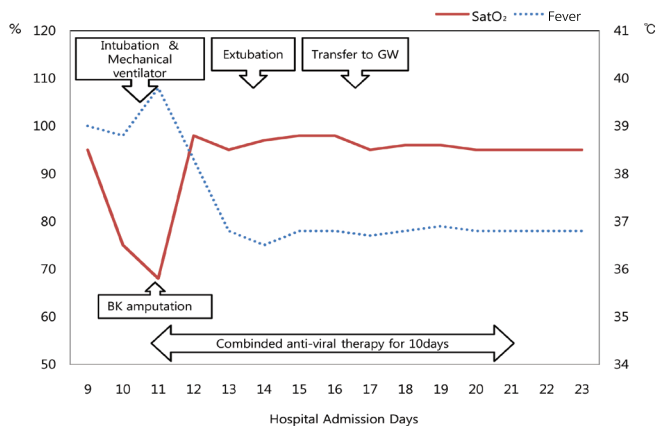


Figure 2. This figure shows the clinical course of the case 2. She was transferred to the ICU because clinical condition deteriorated on day 6 of admission. On day 11 of admission, worsening hypoxia developed, the use of mechanical ventilator care required. Although BK amputation was done, her clinical status continued to deteriorated, with persistent fever and hypoxia. Pandemic influenza (H1N1 2009) was identified by real time PCR from nasal swab on operation day. Clinical symptoms and signs were resolved when anti-viral therapy was started. ICU, intensive care unit; GW, General ward; BK, below-knee.

표지자도 감소하였으나, 흉부 단순 영상사진 및 흉부 컴퓨터 단층 촬영 사진소견은 오히려 악화되었다. 항 바이러스 3제 요법은 10일, 캔디다 혈 증 치료는 혈액 분리균 음전 후 2주 까지, 총 4주간 유지하였다(Fig. 2). 면역 억제제는 치료기간 동안 계속 유지하였다. Real-time RT-PCR 추적검사는 시행하지 않았으나 그 이후 계속 호전소견을 보여 입원 35일째 퇴원하였다. 외래에서 시행한 혈액요소질소 31 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL로 이식 신장 기능의 변화는 관찰되지 않았다.

고찰

신장 이식을 받은 고위험군 환자가 다른 원인으로 입원 치료 중 획득한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염을 경험하였다. 최근 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염으로 사망한 환자들의 50% 이상이 기저질환이 있는 것으로 보고되고 있고, 임신부, 비만, 만성 호흡기 질환, 이식 또는 면역 억제제 복용 등이 알려진 위험인자이다(3, 4). 그러나 고령 장기이식을 받은 면역 저하 환자의 경과와 합병증, 이식신의 예후 등에 대한 보고는 부족하다.

우리가 경험한 증례는 신장이식을 받은 환자에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)가 짧은 시간 동안 매우 심각한 합병증을 일으킬 수 있음을 알 수 있었다. 두 환자 모두 다른 질병 치료를 위해 입원 중 발열과 호흡기 증상이 나타났고 심한 저산소증이 동반되는 등 빠른 속도로 임상 증상이 악화된 것이 공통된 특징이었다. 흉부 단순 영상사진과 흉부 컴퓨터 단층사진에서도 24시간 내에 양측 폐로 병변이 확산되고, 호흡곤란 증후군으로 발전하여 중환자실에서 기관삽관 후 기계호흡이 필요하였다. 두 환자 모두 항 바이러스 약제 투여 후 48시간 이내에 열이 내리고 산소 요구량이 감소하는 등의 임상양상은 빠르게 좋아졌다. 그러나 흉부 X-선 소견은 임상경과 호전에도 불구하고 수 일 이상 악화되었

고 수주가 지난 후에야 회복되었다. Watcharananan 등이 보고한 사례에서도 신장 이식을 받은 환자들에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염으로 인한 폐렴 발생 후 방사선학적으로 호전된 것은 여러 주가 지난 후였다(5). 최근 동물 실험에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)는 계절 인플루엔자보다 병독성이 더 강하고, 폐실질을 포함해 상기도와 하기도 모두에서 바이러스 증식이 좀 더 활발한 것으로 밝혀졌다(6, 7). 이러한 특징이 임상과 영상의학 결과의 격차(clinico-radiologic dissociation)를 나타내는 요인이라고 추정하고 있다.

우리가 경험한 두 증례 모두 기계호흡치료가 필요한 중증의 인플루엔자 감염이었기 때문에 항 바이러스 약제 치료로 병합 요법을 시행하였다. 중증 인플루엔자 감염일 경우 하기도에서 바이러스 증식이 더 활발하고, oseltamivir 내성균 출현의 우려, 경구 이용률 저하 등의 문제를 고려하여 고용량 oseltamivir 치료가 권장되기도 한다(1, 8, 9). 또한 Nguyen 등은 in vitro 연구에서 oseltamivir, amantadine, ribavirin의 3제 요법 치료가 계절 인플루엔자와 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스에 대해 모두 서로 상승효과가 있고, 2제 병합요법보다 2-13배 까지 효과가 증가함을 보고하였다(10). 따라서 3제 병합요법은 표준치료로 인정되고 있는 것은 아니지만 중증 감염일 때 시도해 볼 수 있는 치료로 알려져 있다(11). 이 증례 보고의 첫 번째 증례는 측정된 사구체 여과율이 14.2 mL/min/1.72cm²로서 ribavirin을 제외한 2제 요법을 시행하였으며, 두 번째 증례는 고용량 oseltamivir와 함께 amantadine, ribavirin을 병합한 3제 요법을 시행하였다. 치료기간 역시 경증 인플루엔자 감염일 경우에는 5일간 투여를 추천하지만, 중증 감염일 때에는 장기간에 걸쳐 바이러스의 배출이 일어나기 때문에 10일 이상을 추천하기도 한다(1, 9). 림프구 결핍뿐 아니라 고용량 스테로이드 치료 등으로 면역 억제가 심한 경우에도 바이러스 증식이 지속적으로 일어나므로 장기 이식을 받은 환자들에서도 오랜 기간 동안 바이러스 배출이 될 것을 예상할 수 있다(12). 따라서 우리는 두 증례 모두 10일 동안 항 바이러스 치료를 시행하였다. 또한 이들 환자에서 일차적으로 세균성 폐렴을 의심했기 때문에 경험적으로 항균제를 사용하였고, 객담과 혈액 배양검사가 음성이었음에도 면역억제제 투여중이던 환자들임을 고려하여 항균제 치료를 유지하였다. 항 바이러스 치료 시작 후 임상증상과 징후가 좋아진 후에도 이차적인 세균성 폐렴이 같이 발생하였을 가능성을 배제할 수 없었기 때문이다. 계절 인플루엔자 환자에서 세균의 중복 감염으로 인한 폐렴은 4-29%에 이르며 *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus* 등이 흔한 원인균임이 보고되었다(13-15). 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에서도 마찬가지로 *S. pneumoniae*의 중복감염이 높은 사망률과 관련이 있다는 것도 이미 알려졌다(16). 인플루엔자 폐렴환자에서의 이차적인 세균성 폐렴은 환자의 예후에 나쁜 영향을 미치기 때문에 중증 인플루엔자 폐렴환자에서는 항바이러스제와 함께 경험적 항균제 사용을 추천하기도 한다(17, 18).

건강한 사람들에 있어서 인플루엔자 감염 시 증상발현 후 48시간 이상이 경과한 경우 항 바이러스 치료를 시행하는 것은 별 이득이 없다고 알려져 있다. 그러나 장기 이식을 받은 환자들에서는 지속적인 바이러스 증식의 증거가 있다면 48시간이 경과된 이후에도 항바이러스를 투

여하는 것이 타당하다고 밝혀졌다(19). 첫 번째 증례의 경우에는 증상이 발생한 지 24시간 안에 항 바이러스 치료가 시행되었지만, 두 번째 증례 경우는 정확한 인플루엔자 폐렴의 발병 시기는 모르는 상태로 증상이 나타난지 수 일 후에 항 바이러스 치료를 시작하였다. 따라서 신장이식을 받은 환자에서는 인플루엔자 감염이 의심되면 증상의 발현 시간과 관계없이 진단적 검사와 동시에 경험적 항 바이러스 치료를 시행하는 것을 고려해야 할 것이다.

앞에서 보고한 환자 두 명 모두 수 년 전 신장이식을 받은 환자로서, 폐렴이 발생하였을 때 저자들은 일차적으로 세균, 바이러스, 진균 등의 고전적인 원인을 염두해 두고 경험적 치료를 시행하였다. 그러나 면역억제제를 사용하고 있는 신장이식 환자에서 인플루엔자 유행시기에 지역 사회 또는 병원 획득 폐렴이 발생한 경우에는 인플루엔자 폐렴의 가능성을 반드시 생각하고, 진단적 검사를 시행함과 동시에 적극적으로 경험적 항 바이러스 치료를 시행해야 할 것이다. 인플루엔자에 걸린 장기이식환자들을 효과적으로 치료하기 위하여 향후 이들을 대상으로 한 항 바이러스제 투여용량과 기간, 병합요법 등 치료법에 대한 연구가 더 필요하다.

References

- Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:749-52.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009;361:680-9
- Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P; epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. Euro Surveill 2009;14 pii:19309.
- Turner B, Murch L. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy--49th annual meeting. Part 1. 11-15 September 2009, San Francisco, CA, USA. IDrugs 2009;12:667-9.
- Watcharananan SP, Suwatanapongched T, Wacharawanichkul P, Chantratitaya W, Mavichak V, Mossad SB. Influenza A/H1N1 2009 pneumonia in kidney transplant recipients: characteristics and outcomes following high-dose oseltamivir exposure. Transpl Infect Dis 2010. [Epub ahead of print]
- Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, Herfst S, Schrauwen EJ, Bestebroer TM, van de Vijver D, Boucher CA, Koopmans M, Rimmelzwaan GF, Kuiken T, Osterhaus AD, Fouchier RA. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus in ferrets. Science 2009;325:481-3
- Maines TR, Jayaraman A, Belser JA, Wadford DA, Pappas C, Zeng H, Gustin KM, Pearce MB, Viswanathan K, Shriver ZH, Raman R, Cox NJ, Sasisekharan R, Katz JM, Tumpey TM. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. Science 2009;325:484-7.
- Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus, Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, Hayden FG, Nguyen DH, de Jong MD, Naghdaliyev A, Peiris JS, Shindo N, Soerose S, Uyeki TM. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med 2008;358:261-73.
- Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, Lui GC, Wong BC, Wong RY, Lam WY, Chu IM, Lai RW, Cockram CS, Sung JJ. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. J Infect Dis 2009;200:492-500.
- Nguyen JT, Hoopes JD, Smee DF, Prichard MN, Driebe EM, Engelthaler DM, Le MH, Keim PS, Spence RP, Went GT. Triple combination of oseltamivir, amantadine, and ribavirin displays synergistic activity against multiple influenza virus strains in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4115-26.
- Kim SH. Treatment of severe pandemic influenza A/H1N1 infection. Infect Chemother 2009;41:265-71
- Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. Clin Infect Dis 2004;39:1300-6
- Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. JAMA 2009;302:1896-902.
- Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:1071-4
- ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, Cretikos M, Davies AR, Finfer S, Harrigan PW, Hart GK, Howe B, Iredell JR, McArthur C, Mitchell I, Morrison S, Nichol AD, Paterson DL, Peake S,

- Richards B, Stephens D, Turner A, Yung M. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009;361:1925-34.
16. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, Kapoor V, Hui J, Tokarz R, Briesse T, Baumeister E, Lipkin WI. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One* 2009;4:e8540.
17. Barlow GD; BSAC Council. Swine flu and antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:889-94.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection-United States, April-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:941-7.
19. Kumar D, Morris MI, Kotton CN, Fischer SA, Michaels MG, Allen U, Blumberg EA, Green M, Humar A, Ison MG; AST Infectious Diseases Community of Practice and Transplant Infectious Diseases Section of TTS. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:18-25.