

국내의 심장 이식 환자에서 발생한 감염 합병증의 임상 양상 및 예후

정미경¹·강철인¹·이정아¹·문수연¹·정두련¹·송재훈¹·전은석²·박표원³·백경란¹
성균관대학교 의과대학 내과학교실 감염내과¹, 순환기내과², 흉부외과학교실³

Clinical Features and Outcome of Infectious Complications in Heart Transplant Recipients in Korea

Mi Kyong Joung¹, Cheol-In Kang¹, Jeong-a Lee¹, Sooyoun Moon¹, Doo Ryeon Chung¹, Jae-Hoon Song¹, Eun-Seok Jeon², Pyo-Won Park³ and Kyong Ran Peck¹

Division of Infectious Diseases¹, Division of Cardiology² and Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery³, Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Although heart transplantation is the only therapeutic modality for patients with end-stage heart disease, immunosuppressive therapy to reduce organ rejection may increase the risk of infection in transplant patients. Little is known regarding infectious complications in heart transplant recipients in Korea. Thus, this study was performed to evaluate the clinical features and outcome of infectious complications in patients receiving heart transplantation.

Materials and Methods: A retrospective cohort study was performed by reviewing medical records of patients who underwent heart transplantation from December 1996 to October 2008 in Samsung Medical Center, Seoul, Korea.

Results: A total of 72 cardiac allograft recipients were included in the analysis. Median follow-up duration was 417 (range, 2-3995) days. During the follow-up period, 75 infectious complications occurred in 39 (54.2%) recipients, of which 31 cases (41.3%) were caused by bacteria, 28 (37.3%) by viruses, 10 (13.3%) by fungi, 4 (5.4%) by *Pneumocystis jirovecii*, and 2 (2.7%) by *Mycobacterium tuberculosis*. Median onset time of bacterial, viral and fungal infection were 153, 106 and 68 days, respectively. The most common site of infection was lung (n=26, 34.7%), followed by gastrointestinal tract (n=11, 14.7%) and oral cavity (n=9, 12%). All patients were sero-positive for cytomegalovirus (CMV)-specific IgG before transplantation and received preemptive therapy of CMV infection. After heart transplantation, 44 (63.8%) patients experienced CMV reactivation identified by CMV antigenemia and 9 (13%) patients had organ-specific CMV diseases. The overall mortality rate was 33.3% (24/72). Infectious complications were the most common cause of death (n=10, 41.7%). The operative risk factors for death were lung infection, fungal infection and bloodstream infection.

Conclusions: In the current study, the lung was the most common site of infection and bacteria were the most frequent etiologic pathogens among heart transplant recipients. Infectious complications, especially fungal infections were the most common causes of death. Prevention strategies against fungal infections should be evaluated in the future studies.

Key Words: Heart transplantation, Infectious complication, Lung

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

Submitted: December 18, 2009

Revised: November 11, 2010

Accepted: November 22, 2010

Correspondence to Kyong Ran Peck, MD

Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Ilwondong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-0329, Fax: +82-2-3410-0041

E-mail: krpeck@skku.edu

서론

새로운 약물 치료의 도입에도 불구하고 다수의 심장 질환 환자들은 결국 울혈성 심부전으로 진행된다. 울혈성 심부전 환자에서 생존 기간의 중앙값은 진단 받은 후로부터 남성은 1.7년, 여성은 3.2년이며, 5년 생존율이 50% 미만이다[1]. 이런 말기 심부전 환자에서 심장 이식 수술은 유일한 치료법으로 수십 년에 걸친 수술 기술 및 면역억제제의 발달로 인해서 1년 생존율이 93%, 5년 생존율이 82%에 육박하고 있다[2].

그러나 급성 거부 반응을 줄이기 위해서 사용하는 면역억제제로 인해서 심장 이식 환자에서 감염 합병증은 흔하게 발생한다. 또 이런 감염 합병증의 예방을 위해 예방약제를 사용하고 있다. 서구에서는 심장 이식 후에 발생한 감염 질환과 예방전략에 대한 보고가 많은 편이나 아시아에서는 드물다. 특히 국내의 경우, 1992년 최초의 심장 이식술이 시행된 이래 현재 여러 병원에서 심장 이식술을 시행하고 있으나 국내 심장 이식 환자에서 발생하는 감염 합병증에 대한 연구는 매우 드물고[3], 감염에 대한 예방요법 및 사망에 기여하는 요인의 분석에 대한 연구는 전무하다.

본 연구에서는 12년간 삼성서울병원에서 시행된 심장 이식 환자를 대상으로 감염 합병증의 임상 양상과 각 예방요법의 효율성 및 예후에 미치는 영향에 대해서 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1996년 12월부터 2008년 10월까지 12년 동안 삼성서울병원에서 심장 이식 수술을 시행한 72명의 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하여 감염 합병증이 발생한 환자를 분석하였다. 본원에서의 심장 이식 수술 기간은 수술을 시행하지 않았던 공백기가 있어서 1996년부터 1999년까지의 1기 수술기간과 2003년부터 2008년까지의 2기 수술기간의 두 기간으로 나눌 수 있다. 이식 전에 감염 질환이 있었던 환자는 분석에서 제외하였다. 의무기록에서 이식 공여자와 수혜자의 임상적 특징, 면역억제제의 종류, 수술 전과 후의 감염 예방제, 추적 검사의 임상 정보, 치료가 필요한 정도의 거부 반응의 빈도와 감염 질환의 종류 및 빈도를 조사하였다. 대상 환자의 기저 질환은 Charlson comorbidity score (CCS)로 평가하였다[4].

2. 면역억제제와 감염증의 예방 전략

모든 환자는 cyclosporine 또는 tacrolimus, azathioprine 또는 mycophenolic acid와 corticosteroid의 세 가지 면역억제제를 투여받았다. 1998년 4월 이후부터는 azathioprine 대신에 mycophenolic acid를 사용하였고 2006년 1월 이후부터는 cyclosporine 대신에 tacrolimus를 투여하였다. 1999년까지의 환자 11명은 수술 후 면역억제 치료의 유도제로 antithyroglobulin (ATG) 2.5 mg/kg를 수술 당일 1회 투여받았고 2003년부터는 interleukin 2 (IL-2) 수용체에 대한 단클론성 항체인 daclizumab 또는 basiliximab을 투여받았다(61명).

Daclizumab은 1 mg/kg을 수술 전에 1회 투여하였고, basiliximab은 20 mg을 수술 전에 투여하고 수술 후 4일째에 다시 20 mg을 투여하였다. 수술시 예방적 항생제로 1999년까지 cefamandole을 사용하였고 2003년부터는 cefotetan을 사용하였으며, 이는 수술 직전에 투여해서 평균 4일을 사용하였다. 수술 후에 진균 감염 예방을 위하여 itraconazole 200 mg을 하루 2회씩 1달간, 폐포자충(*Pneumocystis jirovecii*) 감염 예방 목적으로 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) 400/80 mg을 하루 1회씩 1년간 투여하였다. 비활성성 폐결핵 병변이 있고 결핵 치료력이 없는 경우 결핵 예방약제를 투여할 계획이었으나 이에 해당하는 환자는 없었다.

심장이식 수혜자들은 cytomegalovirus (CMV)에 대한 예방적 투약을 하지 않고 CMV 감시(CMV pp65 항원혈청 검사)를 첫 1개월 내에는 주 1회, 2-3개월에는 2주에 1회, 4-6개월에는 매달 1회씩 시행하였다. CMV pp65 항원혈청이 5/200,000 이상인 경우에 ganciclovir의 선제투여(5 mg/kg IV q 12hr, 신기능에 따라 용량조정)를 하였고 항원혈청이 소실될 때까지 사용하였다. 침습성 CMV 질환이 있는 경우에는 ganciclovir 치료(5 mg/kg IV q 12hr)를 항원혈청이 소실되고 증상이 없어질 때까지 시행하였다.

거부 반응의 정도는 International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)에서 정의한 기준으로 평가하였다[5]. 치료가 필요한 정도의 거부반응(ISHLT grade 2R 이상)시에는 부신피질호르몬 충격요법을 시행하였고 2008년 이후부터는 rituximab이나 daclizumab 치료를 시행하였다.

3. 감염의 진단

세균성 폐렴의 진단은 새로운 혹은 악화되는 폐침윤이 있으면서 호흡기 검체에서 균이 동정되는 경우나 균이 동정되지 않더라도 항생제 치료에 호전이 되는 경우로 정의하였다. 폐 이외의 다른 부위의 세균 감염은 일반적으로 사용하는 진단기준을 적용하였다. 침습성 진균 감염은 European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC)이었고 이 중 정의한 기준으로 확진된(proven) 진균 감염, 추정된(probable) 진균 감염, 가능성이 있는(possible) 진균 감염으로 정의하였다[6]. 결핵의 진단은 세균학적 혹은 조직학적으로 진단된 경우로 하였으나 방사선 검사에서 결핵이 의심되고, 다른 세균성 질환이 배제되며, 항결핵 치료 후 임상적으로 호전된 경우도 포함하였다. 폐포자충 감염은 조직검사에서 조직침입의 조직학적 증거가 있거나 무균 채액의 도말 표본 폐포자충 형광 염색(Calcofluor white fluorescence stain)에 양성인 경우로 정의하였다. CMV 감염은 혈액에서 항원혈청 검사가 5회 이상으로 검사된 경우로 정의하고 그 중에서 CMV 질환은 각 침범 장기에 합당한 임상 증상, 징후가 있으면서 조직 배양검사에서 CMV가 분리되거나 생검조직 면역조직화학염색에서 CMV가 확인된 경우로 정의하였다. CMV 망막염은 이에 합당한 전형적인 망막 병변이 관찰되어 안과 전문의가 진단한 경우로 하였다[7]. CMV를 제외한 바이러스 감염은 임상 증상 또는 Polymerase chain reaction (PCR)검사를 바탕으로 진단하였다.

감염의 분류는 시간에 따라 수술 후 1개월 내 발생한 초기 감염과 1

개월에서 6개월내 발생한 중기 감염, 6개월에서 1년내 발생한 후기 감염, 1년 이후에 발생한 지연감염으로 분류하였다.

4. 자료 분석 및 통계

연속형 변수를 비교하기 위하여 비모수 검정법인 Mann-Whitney U-test, 범주형 변수를 비교하기 위하여 chi-square-test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 단변량 분석에서 *P*값이 0.05 미만으로 의미 있는 차이를 보인 변수로 로지스틱 회귀분석을 통해 다변량 분석을 하였고, 대응 위험도(odds ratio)와 대응 위험도의 95% 신뢰구간(confidence interval)을 구하였다. 양측 검정을 통해 얻은 *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 하였다. 통계분석은 SPSS version of 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

결과

1. 대상 환자의 일반적 특징

연구기간 동안 총 72명의 심장 이식 수혜자가 연구분석에 포함되었고 추적진료 기간의 중앙값은 749.5일(범위, 2-4436일)이었다. 전체 대상 환자의 연령의 중앙값은 48세(범위, 12-78세)이었고 남자가 57명(79.2%)으로 여자보다 많았다. 감염 질환은 39명(54.2%)에서 발생하였고 감염이 있던 환자와 감염이 없던 환자의 두 군으로 나누어서 특징을 비교하였다(Table 1). 두 군 모두에서 수혜자가 60세인 경우가 20% 이상을 차지하였다. 두 군 사이에 수혜자의 나이와 성별, 공여자의 나이, 기저 질환과 수술 전 상태에는 차이가 없었다. 이식 후 1년 이내 감염질환은 31명(43%)에서 발생하였다.

2. 감염성 합병증의 발생 빈도 및 종류

1) 감염 발생 부위 및 그 빈도

추적 기간 동안 39명의 환자에게서 75건의 감염 합병증이 발생하

Table 1. Demographic Characteristics of Study Population

Variable	Patients with infection (n=39)	Patients without infection (n=33)	<i>P</i> value
Recipient age, median years (range)	48 (12-72)	45 (14-78)	0.69
Donor age, median years (range)	49 (12-72)	47 (14-78)	0.44
Sex of recipients, No. of male (%)	28 (71.8)	29 (87.9)	0.08
Charlson comorbidity scores	1.0 (1-3)	1.0 (1-5)	0.56
Baseline measurements			
Serum Creatinine (mg/dL)	1.14 (1-2)	1.13 (1-5)	0.37
BMI (kg/m ²)	21.7 (16-29)	21.8 (16-30)	0.71
Preoperative supportive management, No (%)			
Inotropics	7 (17.9)	10 (30.3)	0.27
ECMO	7 (17.9)	13 (39.4)	0.06
IABP	5 (12.8)	9 (7.3)	0.14
Ventilator	12 (30.8)	11 (33.3)	1.00

BMI, Body mass index; ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation; IABP, Intra-aortic balloon pump.

였다. 가장 흔한 감염 발생 기관은 폐로 25건(33.4%)을 차지하였고 위장관, 구강과 혈류의 순이었다(Table 2). 폐렴의 원인균은 세균이 10건(40%), 아스페르길루스증이 5건(20%), 폐포자충이 4건(16%), 결핵이 2건(8%), 칸디다성 폐렴이 2건(8%), CMV가 1건(4%), 노카디아에 의한 폐렴이 1건(4%)이었다. 노카디아 폐렴은 침습성 폐 아스페르길루스증이 있는 환자에서 중복감염되었다. 위장관 감염은 총 11건으로 CMV 위장관염이 7건, *Pseudomonas aeruginosa*에 의한 감염성 대장염이 1건, 감염성 설사가 2건, *Clostridium difficile*에 의한 장염이 1건이었다. 또 감염을 시간에 따라 분류했을 때, 폐 감염과 위장관 감염은 각각 중기에 9건과 7건으로 가장 많았는데 폐 감염 중에서는 세균성 감염이 4건이고 아스페르길루스증이 3건으로 많았고, 위장관 감염 중에서는 CMV 위장관염이 7건 중에서 6건으로 가장 많았다. Herpes simplex virus (HSV)에 의한 구강내 감염증은 초기에 많이 발생하였고 구강내 칸디다증이 1명에서 발생했으며 그 외의 질환은 매우 적은 빈도로 발생하였다.

2) 원인균의 종류 및 분포 양상

원인균의 분포를 보면, 세균이 30건(40%), 바이러스가 29건(38.7%), 진균이 10건(13.3%), 폐포자충이 4건(5.3%), 결핵이 2건(2.7%)의 순서로 발생하였다(Table 3). 세균, 바이러스, 진균 감염증의 발생 기간의 중앙값은 각각 153일, 106일, 68일이었다. 세균성 감염증에서 8건에서는 원인균을 확인할 수 없었고 그람 음성균과 그람 양성균은 각각 11건의 질환을 일으켰으며, *P. aeruginosa*가 7건, *Staphylococcus aureus*이 4건, *Enterococcus species*가 3건이었다. 바이러스 감염증에서 흔한 원인균은 Varicella zoster virus (VZV)로 10건이 있었고,

Table 2. Infection Sites and Cause of Deaths among 72 Heart Transplant Recipients

	Early (< 1 m)	Intermediate (1-6 m)	Late (6 m-1 yr)	Delayed (>1 yr)	Total
Infection site, No. (%) of infections					
Lung	5 (33.3)	9 (32.2)	3 (21.5)	8 (44.4)	25 (33.4)
Skin and soft tissue	0 (0)	2 (7.1)	1 (7.1)	1 (5.5)	4 (5.3)
Gastrointestinal tract	1 (6.7)	7 (25)	1 (7.1)	2 (11.1)	11 (14.7)
Oral cavity	7 (46.7)	1 (3.6)	1 (7.1)	0 (0)	9 (12)
Bloodstream	2 (13.3)	2 (7.1)	1 (7.1)	3 (16.7)	8 (10.7)
Abdominal cavity	0 (0)	1 (3.6)	1 (7.1)	1 (5.6)	3 (4)
Central nervous system	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (1.3)
Upper respiratory tract	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (1.3)
Others ^a	0 (0)	6 (21.4)	4 (28.8)	3 (16.7)	13 (17.3)
Total	15 (100)	28 (100)	14 (100)	18 (100)	75 (100)
Cause of death, No. (%) of deaths					
Infection	2 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	5 (55.6)	10 (41.7)
Cardiovascular problem	0 (0)	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (22.2)	5 (20.8)
Rejection	2 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	3 (12.5)
Hemorrhage	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)
Unknown	0 (0)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)	4 (16.7)
Total	6 (100)	3 (100)	6 (100)	9 (100)	24 (100)
Proportion in total mortality (%)	25%	12.5%	25%	37.5%	100%

^aothers : Urinary tract infections, herpes keratoconjunctivitis, cytomegalovirus retinitis, herpes zoster

CMV와 HSV는 각각 9건씩 감염증을 일으켰다. 나머지 1건의 바이러스 감염증은 뇌수막염으로 원인은 증명되지 않았으나 대증 치료 후에 호전되었다.

침습성 진균 감염증은 10건이 발생하였고, 8건은 확진된 진균 감염, 2건은 임상적으로 추정된 진균 감염이었다. 5건은 침습성 폐 아스페르길루스증으로 4건은 확진되었고 1건은 추정 진단이었다. 침습성 폐 아스페르길루스증의 발생 기간의 중앙값은 77일(범위, 24일-193일)로 각각 초기에 1명, 중기에 3명, 후기에 2명이 발생했다. 5건은 칸디다에 의한 감염으로 1건은 *C. albicans*에 의한 침습성 폐렴(조직검사로 확진), 1건은 농흉이고 2건은 혈류감염(1건은 *C. albicans*, 1건은 *C. tropicalis*)으로 확진되었고 1건은 구강내 칸디다증으로 임상적으로 추정된 진균 감염이었다. 칸디다 폐렴과 구강내 감염은 수술 1개월 내 발생하였고 2건의 혈류감염은 각각 중기에 1건, 지연기에 1건씩 발생했다. 3건의 폐 아스페르길루스증이 1기 수술기간에 수술한 환자에서 발생하였고 나머지 7건은 2기 수술기간의 환자에서 발생하였다.

폐포자충 폐렴은 4명의 환자에게 폐렴을 일으켰고 감염증은 수술 1년간의 TMP/SMX 예방적 투여가 끝난 후에 발생하여 발병 시기는 1년 3개월에서 4년이었다. 모든 환자는 TMP/SMX 치료로 완치되었다. 결핵은 2명의 환자에서 각각 이식 중기와 지연기에 발생하였고, 한 명은 수술 전에 시행한 흉부 엑스선상에서 양쪽 폐 상엽에 석회화된 결절이 있었던 환자로 결핵 치료력이 있었다. 이 환자는 진단 당시에 객담 항산균 도말검사와 배양검사가 양성되었고, 결핵균 PCR 검사는 시행하지 않았다. 또 다른 한 명은 수술 전에 흉부 엑스선상에 이상이 없었던 환자로 진단 당시에 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 공동 및 흉수가 있었으나 객담, 흉수액의 항산균 도말검사와 배양검사, 결핵균 PCR검사는 모두 음성이었다. 두 명 모두에서 6개월간의 항결핵제를 복용한 후에 완치되었다. 두 환자 모두에서 결핵반응검사는 시행하지 않았다. 이식 환자에서 톡소포자충 감염을 비롯한 원충 감염은 없었다.

감염 시기에 따른 원인균의 분포를 보면 초기에는 세균 감염이 6건,

바이러스 감염이 7건, 진균 감염이 3건으로 바이러스 감염의 빈도가 높았으나 바이러스 감염 중에서 6건은 HSV에 의한 구강내 감염이었다. 중기에는 세균성 감염과 바이러스 감염의 빈도가 비슷하고 후기에는 바이러스 감염의 빈도가 높았으나 지연기에는 세균 감염의 빈도가 높았다(Table 3).

수술 1년 내의 감염 합병증은 57건이 발생하였고 바이러스 감염이 26건으로 가장 많고, 세균이 21건, 진균이 9건, 결핵이 1건의 순으로 발생하였다. 1년 내에 모든 CMV 감염, 8건의 HSV 감염과 대상포진이 발생하였고, 세균성 감염의 70%가 발생하였다. 1건의 칸디다 혈류감염을 제외한 모든 진균 감염도 이 시기에 발생하였고 결핵은 1년 내 2건 중에서 1건이 발생하였다(Table 3). 이식 수술 1년 후에는 18건의 감염 합병증이 발생하였고 세균성 감염이 9건으로 가장 많은 빈도를 차지하였다. 폐포자충 폐렴은 1년간의 TMP/SMX 예방요법으로 인해서 모두 이 시기에 발생하였다.

3) CMV 감염의 빈도

심장 이식 전에 모든 수혜자는 CMV 혈청검사를 시행하였고 모든 환자에서 CMV 특이 IgG 항체가 양성이었다. 수술 직후 사망한 3명의 환자를 제외한 69명의 환자에서 CMV 항원혈청 검사를 주기적으로 시행하였고 CMV 감염은 44명(63.8%)에서, CMV 질환은 9명(13%)에서 발생하였다. CMV 중후군 환자는 없었다. CMV 질환 전 CMV 항원혈청이 선행된 경우 말초림프구 중 CMV pp65 항원염색세포가 5개 이상으로 높았던 경우는 4건(44.4%)이었고 이 중에 선제치료는 3건에서만 시행했었다. CMV 감염의 증상은 없지만 CMV 항원혈청이 5개 이상으로 상승된 경우는 39명(56.5%, CMV 질환만 있었던 5명을 제외할 수)이었고 이중 선제투여를 한 경우는 24명이었다. 선제투여를 시행하지 않은 15명의 항원혈청 중앙값은 11 (범위 6-41)로 이들 모두에서 자연적으로 항원혈청이 소실되었다. 선제투여 당시 항원혈청 수치는 중앙값 18 (범위 5-201)로 ganciclovir를 투여한 환자는 중앙값 14일 후(범위 2-21)에 모두 음전 되었고, 이후 재발한 경우는 24명(2명은 사망하여 호전여부 및 재발 여부를 평가 할 수 없음)중에서 6명(25%)이었고 이 경우에 다시 ganciclovir를 투여한 후에 모두 호전되었다. CMV 감염의 발생 시기의 중앙값은 28일(범위, 9-495일)이고 초기에 20건(46.5%), 중기에 19건(44.2%), 후기에 3건(7.0%), 지연기에 1건(2.3%)이었다. 그 중에서 CMV 질환의 발생 시기의 중앙값은 47일(범위, 27-289일)이었고 발생 건수는 각각 초기에 1건, 중기에 6건, 후기에 2건으로 모든 질환은 1년 이내에 발생했다. 이들은 각각 폐렴이 1명, 위장관 감염이 7명, 망막염이 1명이었다. 위장관염의 초기 증상은 대부분 설사이었고, 모든 환자는 ganciclovir를 치료제로 투여 받았으며 1명만이 조절되지 않는 위장관 출혈로 사망하였고 나머지 8명은 호전되었다. CMV 감염이 있던 44명 중에서 감염 후에 치료가 필요한 거부반응이 발생한 경우는 10명(22.7%)으로 발생기간의 중앙값은 감염 후 91일(범위, 7-401일)이었다.

무증상 CMV 감염 환자 38명 중에서 초기에 사망한 2명의 환자를 제외한 37명의 환자에서 13명은 항원혈청이 5개 이상일 때 CMV 선제투여를 시행하지 않았는데, 이중 1명의 환자에서만 CMV 질환이 발생하

Table 3. Incidence of Infectious Causative Pathogens among 72 Heart Transplant Recipients

No. (%) of infections	Early (< 1m)	Intermediate (1-6 m)	Late (6m-1yr)	Delayed (>1yr)	Total
Bacteria	6 (37.5)	11 (40.7)	4 (28.6)	9 (45)	30 (40)
Usual bacteria	4	11	4	8	29
Nocardia	0	0	0	1	1
Virus	7 (43.8)	11 (40.7)	8 (57.1)	3 (15)	29 (38.7)
CMV ^a	1	6	2	0	9
HSV	6	1	1	1	9
VZV	0	4	4	2	10
Unknown	0	0	1	0	1
Fungus	3 (18.7)	4 (14.9)	2 (14.3)	1 (5)	10 (13.3)
<i>Aspergillus</i> spp.	1	3	2	0	5
<i>Candida</i> spp.	2	1	0	1	5
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (20)	4 (5.3)
<i>M. tuberculosis</i>	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	1 (5)	2 (2.7)
Total	16 (100)	27 (100)	14 (100)	18 (100)	75 (100)

^aCMV disease
CMV, cytomegalovirus; HSV, herpes simplex virus; VZV, varicella zoster virus.

었고 그 외의 환자에서는 자연 치유되었고 CMV 감염의 재발은 없었다. 침습성 CMV 질환이 있는 환자 중에서 4명은 질환 발생 전에 CMV 재활 성화가 있었고, 그 중에 3명의 환자에서 ganciclovir 선제투여를 시행하였다. 4명의 환자 중에서 2명은 CMV 항원혈증 상승으로 치료 중 2주 뒤에 CMV 질환을 진단받았고, 나머지 2명은 CMV 항원혈증 상승에 대해서 치료를 마친 후 각각 172, 249일 후에 CMV 질환으로 진단받았다.

3. 면역 억제제와 거부 반응

가장 흔하게 처방한 면역억제제는 corticosteroid로 70명(97.2%)의 환자에게 처방하였고 mycophenolic acid (67건, 93.1%), tacrolimus (38건, 52.8%), cyclosporine (n=34, 47.2%), azathioprine (n=4, 5.6%)의 순으로 처방하였다. 2명의 환자가 수술 후 수일 내에 사망하여 경구 corticosteroid를 복용하지 못하였다.

심장 이식 수혜자에서 거부반응은 54명에서 나타났다. 수술 후 1년 이내에 치료가 필요할 정도의 거부반응(ISHLT 2R grade 이상)은 25명(34.7%)에서 나타났고 itraconazole을 사용하는 수술 한 달간 거부반응은 13명(18.1%)에서 나타났다. 당시에 기준 이하의 면역 억제제 농도를 보이는 경우는 9명으로 69%를 차지하였고, 거부반응 치료제는 11명에서 스테로이드 충격요법을 시행하였고, 2명에서 daclizumab을 사용하였다. 거부 반응 치료 후 한 달 이내에 발생한 감염질환은 2건의 대상포진과 1건의 HSV 구강내 감염이었고, 심한 감염질환의 발생은 없었다.

4. 사망률

1996년부터 1999년까지 11명의 환자가 심장이식술을 시행하였고 이 기간내의 사망률은 54.5% (6/11)이고 감염률은 54.5% (6/11)이다. 2003년부터 2008년까지 61명의 환자가 심장 이식술을 시행 받았고 사망률과 감염률은 각각 29.5% (18/61), 54.1% (33/61)이다. 두 기간을 비교했을 때 흔한 감염 부위는 폐로 일치하나 1996-1999 기간에 진단된 감염증은 폐렴, HSV 구강내 감염, HSV 각막결막염, 봉와직염, 대상포진, 요로감염이 발생했고, 2003-2009 기간에는 그 외에 다수의 감염 합병증이 진단되었다. 또 1996-1999 기간에는 수술 초기, 중기, 후기, 지연 감염이 각각 26.7%, 46.7%, 13.3%, 13.3%로 초, 중기에 감염 발생의 빈도가 높았고 2003-2009 기간에는 각각 20%, 33.3%, 20%, 26.7%로 중기의 감염 발생 빈도가 가장 높고 그 외에는 비슷하였다. 감염 원인균의 분포는 두 기간 사이에 큰 차이가 없었다.

전체 사망자는 24명으로 사망률은 33.3%이고 사망자의 생존일의 중앙값은 317일(범위, 16-534일)이다. 수술 후 1년내 사망자는 15명으로 1년 생존율은 79.2%이고 2003-2008년 수혜자의 1년 생존율은 82%이다. 가장 흔한 사망의 원인은 감염 합병증(10명, 41.7%)이고 그 뒤로 심장 기능 문제(5명)와 거부 반응(3명)의 순이었다(Table 2). 사망 원인이 된 감염 질환은 세균성 폐렴에 의한 패혈성 쇼크가 4건으로 가장 많았고, 3명은 균혈증 또는 칸디다혈증에 의한 다발성장기부전으로, 1명은 CMV 위장관염으로 인한 조절되지 않는 출혈로, 1명은 침습성 폐 아스페르길루스증의 중추신경계 침범으로 인해 사망하였다. 1996-1999년의 흔한 사망 원인은 감염 합병증과 심장기능 문제로 각

Table 4. Risk Factors Associated with Death in Patients Undergone Heart Transplantation

Variables	No. of Deaths/Patients (n/N)		Univariable analysis	Multivariable analysis	
	Yes	No	P value	OR (95% CI)	P value
ECMO	8/20	16/52	0.03	-	0.80
CCS			0.01	-	0.50
Postoperative CRRT	7/13	17/59	0.02	-	0.31
Preoperative Shock	9/17	15/55	0.02	-	0.84
Preoperative Ventilator use	11/23	13/49	0.01	-	0.47
Fungal infection	7/9	17/63	0.00	7.85 (1.30-47.26)	0.02
Lung infection	10/17	14/55	0.01	-	0.99
Bloodstream infection	4/6	20/66	0.02	-	0.54
Early operation period ^a	6/11	5/11	0.16	3.88 (0.81-18.44)	0.08

^a From 1998 to 2000

ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation; CCS, Charlson comorbidity score; CRRT, Continuous renal replacement therapy.

각 2건이었고 거부반응이 1건을 차지하였다. 2003-2008에는 감염 합병증이 8건으로 가장 많았고 그 뒤로 심장 문제가 3건, 거부 반응이 2건이었다.

5. 사망 위험 요인

감염증이 발생했던 환자에서 수술 중환자실 재원 기간과 총 재원 기간 중앙값은 14.3일(범위, 3-75)과 46.4일(범위, 15-158)이었다. 감염증이 없었던 환자에서의 재원 기간 중앙값은 각각 10.6일(범위, 4-43), 36.3일(범위, 15-108)이었다($P<0.005$).

사망의 위험 인자는 술전에 체외 막형산소섭취의 보조를 받은 경우, CCS가 높은 경우, 술전에 쇼크가 있는 경우, 술전 인공호흡기를 사용한 경우, 지속적 신대체 요법을 받은 경우, 진균 감염, 폐감염, 혈류감염이 있는 경우이다. 이 요인들과 1기 이식 기간에 이식술을 받은 환자요인에 대해서 다변량 분석을 했을 때, 침습성 진균 감염이 있는 경우에 사망에 대한 위험도가 약 7.8배 증가하였다(Table 4).

고찰

심장 이식 수술 후에 감염 질환은 흔하게 발생하였고(54.2%) 전체 사망 원인의 41.7%를 차지하여 사망에 가장 큰 영향을 미쳤다. 가장 흔한 감염부위는 폐이고 가장 흔한 원인균은 세균(41.3%)과 바이러스(37.3%)이다. 이는 전에 발표된 보고와 비슷하다[8-12]. 따라서 이식술 후에 발생하는 감염질환을 예방하기 위해서 다양한 예방 약제를 사용한다. 본원에서는 진균 감염증에 대한 예방약제로 itraconazole, 폐포자충에 대한 예방약제로 TMP/SMX를 사용하였고 CMV 감염에 대해서는 CMV 항원혈증 모니터링을 하면서 선제투여를 시행하였으나 결핵에 대한 예방요법은 시행되지 않았다.

본원에서 발생한 아스페르길루스증은 itraconazole을 수술 한 달간 사용했을 때 1명의 환자에서 투여기간 동안 감염증이 발생했고 항진균제 예방요법이 끝난 후에 4명이 추가적으로 발생해서 전체적으로

는 5명의 환자가 발생하여 6.9%의 발생빈도를 보였다. 이들은 특히, 장기 이식 환자에서 기회감염의 빈도가 증가하는 중기에 3명의 환자가 발생하였고 3명 모두 1기 이식기에 수술을 받은 환자이었다. 심장 이식 환자에서 항진균제의 예방에 대한 자료가 거의 없는 상태로 심장 이식 환자에서 발생한 폐감염에서 아스페르길루스증이 차지하는 비율은 각각 연구에서 4.2-5.8%로 이들 센터에서는 아스페르길루스증에 대한 예방약제를 투약하지 않는 상태였다[13, 14]. 국내의 보고에서는 다기관 연구에서 항진균제 예방요법에 대한 언급이 없는 상태에서 2.9%의 아스페르길루스증의 빈도를 보고하였다[15]. Itraconazole은 여러 약제와 약물 상호작용을 일으켜 면역억제제의 혈중농도를 낮출 수 있어서 급성 거부반응에 영향을 미칠 수 있다. 본원의 경우 술후 일년간 치료가 필요할 정도의 거부반응은 34.7%에서 나타났고, itraconazole을 사용하는 술후 한 달간의 중증 거부반응은 18.1%에서 나타났다. 이는 Taylor 등이 보고한 연구에서 약 30-40%의 수술 후 일 년 내의 치료가 필요한 급성 거부반응의 비율과 비교해서 높지 않은 빈도이다[16, 17]. 본원에서는 항진균 예방요법을 itraconazole로 시행하는 상황에서 6.9% (5/72)의 칸디다증이 발생했다. 본원과 같이 칸디다 감염의 빈도가 낮은 병원에서는 항진균제의 예방적 사용의 임상적 효과는 분명하지 않다.

폐포자충은 장기 이식 환자에서 중요한 감염을 일으키며 특히, 폐 이식자, 침습성 CMV 질환이 있는 경우, 급성 거부반응에 대한 면역억제제 치료시, 호중구 감소증 기간내 흔히 발생한다. 고형 장기 이식 수혜자에서는 이식 후 1년 안에 그 빈도가 증가하여 1년 동안은 예방적 TMP/SMX를 투여하도록 하고 있다[18]. 그러나 Waser 등은 심장 이식 환자에서 TMP/SMX를 사용하는 동안에 폐포자충 폐렴이 4% 정도로 발생한 것을 보고하면서 폐포자충 감염의 빈도가 낮은 국가에서의 TMP/SMX의 예방적 투여에 의문을 제기하였다[19]. Hsu 등은 심장 이식 환자에서 독소포자충 항체가 양성이거나 항체 양성인 공여자에서 이식을 받은 수혜자에게만 TMP/SMX를 예방적 목적으로 투여하였으나 0.5%의 낮은 폐포자충 폐렴이 발생하였다고 보고하였다[9]. 그러나 이에 비해서 Cisneros 등은 폐포자충의 예방적 투여를 시행한 환자에서는 폐렴이 발생하지 않았으나 투여하지 않은 환자에서 3.6%의 발생 빈도를 보고하였다[13]. 또 Montaya 등도 620명의 심장 이식 환자 중에서 1년 안에 폐포자충 폐렴이 발생한 환자가 전체 발생 환자(n=43)의 76.7%를 차지하였고 TMP/SMX 예방적 투여에 대한 순응도가 떨어진 환자에서 발생하였다고 보고하였다[10]. Park 등의 연구에서도 심장 이식 환자에서 수술 후 1년간의 TMP/SMX 예방적 투여를 하였는데, 추적 기간 동안에 단 한 명도 폐포자충에 감염 되지 않았다[3]. 본 연구에서도 폐포자충 폐렴이 TMP/SMX 예방적 투여가 끝난 후에만 소수의 환자에서 발생한 것을 보아 1년 동안의 예방적 투여가 효과가 있었던 것으로 생각된다. 또한, TMP/SMX는 독소포자충 감염이나 노카디아 감염에 효과가 있으며 본 연구에서는 1건의 노카디아 폐렴이 보고되었는데, TMP/SMX 예방적 투여가 종료된 이후에 발생하였다.

본 연구에서 결핵은 72명 중에서 2건이 발생하여 발병률은 2.8%이다. 우리나라는 결핵의 범유행 국가로 결핵 신환자 발생률이 10만 명당 65.4명(2004년)으로 일본의 약 2.6배, 미국의 12.8배에 달하고 있으며

[20] 결핵은 고형장기 이식 환자에서 일반인에 비해 10배 이상의 발생률을 보이는 것으로 알려져 있다[21, 22]. 심장 이식 수술 환자에서 서구의 보고에서는 결핵의 유병률이 0.1-1%로 보고되고 있으나[8, 10, 11, 13] 한국이나 타이완과 같은 아시아에서는 2.7-5.7%로 서구에 비해서 발생률이 높은 편으로[3, 9, 23] 결핵의 발생 빈도는 본 연구 결과와 유사하다.

서구의 경우 결핵반응검사가 양성일 경우 예방적 항결핵제의 투여를 권고하고 있다. 그러나 우리나라는 어릴 때 Bacille Calmette-Guerin (BCG)접종을 받고, 결핵반응검사 양성율이 높은 국가이기 때문에, 항결핵제의 예방적 투여에 대한 효과는 평가되지 않았다. 아직까지 본원에서는 결핵반응검사 양성자에게 예방적 투여를 하지 않고 있으나 향후 연구가 더 필요한 분야이다.

장기이식 환자에서 발생하는 결핵의 양상은 일반 결핵의 양상과는 달라서 폐외 결핵과 파종성 결핵 등 비전형적인 임상상을 보이는 경우가 많아서 진단이 지연될 가능성이 많다[21, 24]. 또 결핵의 치료는 일반인의 치료와 비슷하나 면역억제제와 rifampin과의 약물상호작용으로 인해서 calcinurin 억제제의 농도를 감소시켜서 적절한 약물 농도 유지가 어렵게 되고 이런 경우에 거부반응의 위험을 높일 수 있다[25]. 따라서 결핵의 유병률이 높은 우리나라에서는 장기 이식 환자의 결핵 발병 가능성에 대한 특별한 관심과 주의가 필요하다.

CMV 감염은 심장 이식 수술 후의 이환율과 사망률의 주요 원인이 되고 있다[8-10, 13]. 우리 나라는 대부분의 성인이 CMV 항체 양성이고, 대부분의 이식이 항체 양성자에서 항체 양성자로 이루어지는 환경이다. 본 연구에서도 수혜자 모두가 CMV 항체 양성자로 CMV 감염이 발생할 가능성이 62.3%로 높고 특히 ATG 또는 IL-2 단클론 항체를 투여 받은 경우 질환의 발생 가능성이 더 높아지는데, 모든 환자가 해당 면역억제 치료를 받았다. 서구에 비해서 아시아의 CMV 항체 양성률은 높은 편으로 타이완의 심장 이식 환자의 연구에서도 공여자의 CMV 항체 양성률은 93%, 수혜자의 CMV 항체 양성률은 74%로 보고되었다[9]. 타이완 연구에서 ganciclovir 예방적 투여는 CMV 항체가 공여자에서 양성, 수혜자에서 음성일 경우에만 시행하였으나 CMV 질환이 전체 환자의 4.7%로 본 연구의 13%에 비해서 매우 낮은 빈도를 보이고 있다. 타이완 연구에서는 CMV 항원혈청 검사를 주기적으로 시행하지 않았기 때문에 실제 감염보다 더 낮게 발견된 것으로 추정된다. 국내의 다른 보고를 보면 CMV 질환의 발생률은 2.8% (ganciclovir의 예방적 투여에 대한 언급은 없음), 4.4% (CMV 항체 양성인 수혜자에게 ganciclovir 예방적 투여를 28일 동안 시행함)로[15, 26], 본 연구에서 CMV 질환의 발생률이 높았으나 CMV 위장관염으로 사망한 1예를 제외하고는 모두 완치되었다. 또 CMV에 대해서 수술 후 4주간의 예방적 투여를 한 Lee 등의 연구에서 보면 CMV 감염이 59.3%로 전체 투여를 시행한 본 연구와 큰 차이가 없는 것을 볼 수 있었으나 CMV 질환은 7.9% (7/88)로 본 연구의 13%보다 낮았다[27]. 본 연구에서 국내 및 외국의 보고에 비해 CMV 질환의 발생률이 높은 것은 면역억제 유도제로 IL-2 억제제의 사용 빈도가 높았던 것(84.7%)과 연관되었을 가능성이 있다. 다른 연구에서는 IL-2 억제제를 사용하지 않았거나 30.8-42.9%의 환자에게 사용하였다[3, 26]. ATG 투여에 비해서 IL-2 억제제의 사

용이 CMV 감염의 위험을 증가시키지 않는다고 보고되었으나[28] 폐 이식 환자에서 daclizumab의 투여군에서 CMV 감염이 더 많았다는 보고도 있어[29] 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 심장 이식 환자에서 ganciclovir 예방적 투여를 하는 경우 ATG 사용이나 IL-2 억제제 사용과 무관하게 CMV 감염의 빈도는 낮았다[30].

본 연구에서 사망률은 33.3%로 이식 1기의 사망률이 54.5%로 높아서 총 사망률이 이와 같이 높으나 2003년 이후에도 29.5%로 다른 연구(11-14.3%)에 비해서 높은 사망률을 보이고 있다[3, 26]. 이에 초반기 이식 시기의 변수를 고려한 다변량 분석을 통해 분석했을 때 사망에 기여하는 인자는 침습성 진균 감염으로, 감염의 빈도에 대해서 분석이 가능했던 국내의 다른 연구와 비교했을 때 본 연구 대상자들은 진균 감염(13.3% vs. 4.3%)이 많이 발생하였다[3]. 진균 감염은 심장 이식술 후에 사망에 영향을 미치는 주요 요인으로 알려져 있다[2, 13, 14]. 또 본 연구에서 60세 이상의 수혜자가 15명으로 전체 수혜자의 20.8%를 차지한다. 국내의 연구에서 수혜자의 평균 연령이 39세, 26세로 본 연구의 환자(48세)에 비해서 낮은 것을 알 수 있다[3]. 본 연구에서는 고령이 사망의 위험요인으로 분석되지 않았으나 이미 여러 보고에서 사망의 위험 요인으로 보고된 바 있다[31]. 따라서 본 연구에서 높은 사망률은 수혜자의 고령과도 연관되었을 가능성이 있다.

본 연구는 후향적 연구로 환자의 병력을 바탕으로 분석하여 일부 정보가 포함되지 않았을 가능성이 있다. 또 단일 기관에서 적은 수의 환자만을 대상으로 분석하여 특정 위험 인자에 대한 분석이 정확히 이루어지지 않았을 가능성도 있다. 그러나 한국에서 심장 이식 수술 후에 발생하는 감염의 원인에 대해 전반적으로 분석한 자료로 특히, 각 예방요법의 효율성에 대해서 분석하였다는 데 의미가 있을 것으로 보인다.

결론적으로 감염성 합병증은 심장 이식 수혜자에게 가장 큰 사망의 원인이고 그 중 세균성 감염이 가장 큰 비율을 차지한다. 특히, 이식 후기에 감염으로 인한 사망이 많이 발생하여 후기에도 감염증의 발생에 관심을 가져야 할 것으로 판단된다. Itraconazole 예방요법을 한 달간 시행한 본 연구에서 투여기간 동안 한 예의 아스페르길루스증이 발생하였는데, 이의 예방적 효용성을 평가하기 위해서는 대단위의 대조 연구가 필요하다. 또 CMV에 대한 선제투여 요법은 일률적인 예방적 투여에 비해 전체적인 CMV 감염의 빈도는 유사하지만 CMV 질환의 빈도가 높아서 예방 전략의 평가를 위한 대단위 대조 연구가 필요하겠다.

References

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22 (4 Suppl A):6A-13A.
2. van de Beek D, Kremers WK, Del Pozo JL, Daly RC, Edwards BS, McGregor CG, Patel R. Effect of infectious diseases on outcome after heart transplant. *Mayo Clin Proc* 2008;83:304-8.
3. Park JH, Lee YJ, Kang SJ, Jang JS, Song MG, Kim YS, Lee CW, Hong MK, Song JK, Park SW, Park SJ, Kim JJ. Clinical analysis on infections after cardiac transplantation. *Korean Circ J* 2001;31: 815-23.
4. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
5. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A, Berry GJ, Burke MM, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Marboe CC, McManus B, Reed EF, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose AG, Rose M, Suciuc-Focia N, Zeevi A, Billingham ME. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710-20.
6. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
7. Humar A, Michaels M; AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006;6: 262-74.
8. Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Brozena SC, Jarcho J, Hobbs RE, Mills RM. Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. *Cardiac transplant research database group. J Heart Lung Transplant* 1994;13:381-92.
9. Hsu RB, Fang CT, Chang SC, Chou NK, Ko WJ, Wang SS, Chu SH. Infectious complications after heart transplantation in Chinese recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2011-6.
10. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, Giannetti N, Miller J, Remington JS. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford university Medical Center. *Clin Infect Dis* 2001;33:629-40.
11. Grossi P, De Maria R, Caroli A, Zaina MS, Minoli L. Infections in heart transplant recipients: the experience of the Italian heart transplantation program. Italian study group on infections in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:847-66.
12. Haddad F, Deuse T, Pham M, Khazanie P, Rosso F, Luikart H, Valentine H, Leon S, Vu TA, Hunt SA, Oyer P, Montoya JG. Changing trends in infectious disease in heart transplantation. *J*

- Heart Lung Transplant 2009;29:306-15.
13. Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, Gurgui M, Rodriguez-Hernandez MJ, Aguado JM, Echaniz A. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. Spanish transplantation infection study group. Clin Infect Dis 1998;27:324-31.
 14. Atasever A, Bacakoglu F, Uysal FE, Nalbantgil S, Karyagdi T, Guzelant A, Sayiner A. Pulmonary complications in heart transplant recipients. Transplant Proc 2006;38:1530-4.
 15. Oh SI, Oh BH, Rho JR, Kim KB, Kim JJ, Song MG, Jin DG, Park KY, Hong SK, Jeong YS, Lee SH, Park PW, Ha JW, Chang BC, Cho BK. Results of heart transplantation in Korea. Korean J Med 2001;60:228-33.
 16. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, Dobbels F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007. J Heart Lung Transplant 2007;26:769-81.
 17. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Kucheryavaya AY, Rahmel AO, Hertz MI. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report-2009. J Heart Lung Transplant 2009;28:1007-22.
 18. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, Arroliga AC, Avery RK, Truesdell-LaRosa L, Longworth DL. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? Clin Infect Dis 1999;28:240-6.
 19. Waser M, Maggiorini M, Lüthy A, Laske A, von Segesser L, Mohacsi P, Opravil M, Turina M, Follath F, Gallino A. Infectious complications in 100 consecutive heart transplant recipients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:12-8.
 20. Korea Center for Disease Control and Prevention, Korea institute of Tuberculosis: Annual report on the notified tuberculosis patients in Korea (based on Korean tuberculosis surveillance system: 2004.1. 2004.12. Korea, 2005
 21. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Ruff G, Moreno A, Gurgui M, Hayek M, Lumbreras C, Cantarell C. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. spanish transplantation infection study group, GESITRA. Transplantation 1997;63:1278-86.
 22. Morales P, Briones A, Torres JJ, Solé A, Pérez D, Pastor A. Pulmonary tuberculosis in lung and heart-lung transplantation: fifteen years of experience in a single center in Spain. Transplant Proc 2005;37:4050-5.
 23. Jung H, Oh YM, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Kim JJ, Lee SG, Shim TS. Clinical characteristics of tuberculosis in liver or heart transplant recipients. Tuberc Respir Dis 2006;61:440-6.
 24. Muñoz P, Palomo J, Muñoz R, Rodríguez-Creixéms M, Pelaez T, Bouza E. Tuberculosis in heart transplant recipients. Clin Infect Dis 1995;21:398-402.
 25. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, Doblaz A, Muñoz P. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Clin Infect Dis 2009;48:1276-84.
 26. Choo SJ, Kim JJ, Kim SP, Lee JW, Wan RS, Park NH, Lee SK, Yoo DG, Lee JW, Song H, Chung CH, Kim KS, Song MG. Heart transplantation. A retrospective analysis of the long-term results. Yonsei Med J 2004;45:1173-80.
 27. Lee SO, Rim JH, Sung H, Kim SH, Choi SH, Lee CW, Yun TJ, Lee JW, Woo JH, Kim YS, Kim JJ. Comparison of higher dose and lower dose ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in seropositive heart transplant recipients. Transpl Infect Dis 2010;12:31-7.
 28. Chapman TM, Keating GM. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. Drugs 2003;63:2803-35.
 29. Mullen JC, Oreopoulos A, Lien DC, Bentley MJ, Modry DL, Stewart K, Winton TL, Jackson K, Doucette K, Preiksaitis J, Halloran PF. A randomized, controlled trial of daclizumab vs anti-thymocyte globulin induction for lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2007;26:504-10.
 30. Carlsen J, Johansen M, Boesgaard S, Andersen CB, Arendrup H, Aldershvilet J, Mortensen SA. Induction therapy after cardiac transplantation: a comparison of anti-thymocyte globulin and daclizumab in the prevention of acute rejection. J Heart Lung Transplant 2005;24:296-302.
 31. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, Kirklin JK, Young JB, Kubo SH, Olivari MT, Kasper EK. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. J Heart Lung Transplant 1993;12:549-62.