

공여자의 종류에 따른 간이식 후 감염성 합병증의 비교

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과¹, 진단검사의학과², 이식외과³, 충북대학교병원 감염내과⁴

기현균¹ · 손준성⁴ · 오원섭¹ · 백경란¹ · 이남용² · 김성주³ · 조재원³ · 이석구³ · 송재훈¹

Infectious Complications after Liver Transplantation according to Donor :

Comparison between Orthotopic and Living Donor Transplantation

Hyun Kyun Ki, M.D.¹, Jun Seong Son, M.D.⁴, Won Sup Oh, M.D.¹, Kyong Ran Peck, M.D.¹, Nam Yong Lee, M.D.², Sung Joo Kim, M.D.³, Jae-Won Cho, M.D.³, Suk-Koo Lee, M.D.³, and Jae-Hoon Song, M.D.¹

Division of Infectious Diseases¹, Department of Medicine, Laboratory Medicine², and Department of Surgery³, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea
Division of Infectious Diseases⁴, Choongbuk University Hospital, Choongbuk, Korea

Background : Living donor liver transplantation (LDLT) has been performed more frequently to circumvent the shortage of donor organs. However, infectious complications after LDLT compared with orthotopic liver transplantation (OLT) have not been well investigated to date.

Methods : We have retrospectively reviewed the medical records of all consecutive cases of liver transplantation, which had been performed at the Samsung Medical Center, Seoul, Korea, from May 1996 to August 2003.

Results : Of the 284 patients enrolled, 188 (66.2%) underwent LDLT. Overall incidence of infectious complications after liver transplantation was 67.0% (191/284). Incidence of infections was not different between OLT group (67.7%) and LDLT group (67.0%) ($P=0.9$). Bacterial infections were the most common infectious complications (146 cases) followed by viral infections (32 cases), fungal infections (26 cases), and tuberculosis (4 cases). *Enterococcus* spp. (16.2%) were the leading pathogens followed by *Staphylococcus aureus* (15.1%) and coagulase-negative staphylococci (13.4%). However, the distribution of etiologic agents was not different between OLT and LDLT group. Intra-abdominal infections (83 cases) were the most common type of infectious complications, which were more frequent in LDLT group (34.0%) than in OLT group (19.8%) ($P=0.01$).

Conclusion : LDLT resulted in intra-abdominal infections more frequently than OLT. *Enterococcus* spp., especially vancomycin-resistant enterococci, are emerging pathogens in patients with liver transplantation.

Key Words : Infectious complications, Living donor liver transplantation, Orthotopic liver transplantation

서 론

간이식은 1963년 Starzl에 의하여 최초로 사체 전 간이식(Orthotopic liver transplantation, 이하 OLT)이 시행된 이후 말기 간질환 및 전격성 간질환의 완치를 위한 유일한 방법으로 확립되었다. 간이식의 수요가 급격히 증가함

에 따라 사체 공여 간의 부족에 대한 하나의 해결방안으로 점차 생체 부분 간이식(Living donor liver transplantation, 이하 LDLT)이 적용되고 있다. LDLT는 1989년 Brazil의 Raia에 의하여 최초로 시행된 이래(1) 뇌사가 사회적, 법적으로 용인되지 않는 나라들을 중심으로 행해지고 있다. 일본의 경우 1997년까지 500례 이상의 LDLT가 시행되었으며(2) 국내의 경우 2000년도에 국립장기이식관리센터(Korean Network for Organ Sharing : KONOS)가 도입된 이래 간이식 시행례의 80%가 LDLT일 정도로 급격히 시행례가 증가하고 있다(3). LDLT의 장점으로는 수술을 준비하는데 충분한 시간적인 여유가 있으며 이식

접수 : 2004년 2월 25일, 승인 : 2004년 4월 20일
교신저자 : 백경란, 서울시 강남구 일원동 50번지
삼성서울병원 감염내과
Tel : 02)3410-0329, Fax : 02)3410-0041
E-mail : krpeck@smc.samsung.co.kr

편의 허혈시간이 짧아 이식편의 상태가 좋다는 장점이 있다. 그러나 이에 비하여 수술 기술이 정교하며 복잡하다는 점이 중요한 제약이다(4).

간이식의 경우 다른 고품 장기기식에 비하여 감염성 합병증이 높은 빈도로 발생한다. 감염증은 50-83%에서 발생하는 것으로 알려져 있으며(5-10) 이로 인한 사망률은 10% 정도이다(11). 그러나 감염성 합병증과 관련된 자료들은 대부분이 OLT와 관련된 자료로 LDLT 후 감염성 합병증에 대한 보고는 상대적으로 적다. 일본의 경우 LDLT를 시행받은 50명의 소아환자 중 7례가 사망하였는데 2례가 감염성 합병증과 관련이 있었음을 보고한 바 있다(12). 국내의 일개 대학병원의 연구에 의하면 LDLT 후 감염성 합병증의 발생률은 63.1%로 보고된 바 있다(13). 간이식 후 OLT와 LDLT 간의 감염성 합병증의 발생빈도 및 임상양상에 차이가 있을 수 있으나 이에 대한 구체적인 비교 연구는 없었다. 저자 등은 OLT와 LDLT 간의 감염성 합병증의 발생빈도 및 임상양상에 대하여 비교하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

삼성서울병원 이식외과에서 1996년 5월부터 2003년 8월까지 간이식을 시행 받은 환자들을 대상으로 후향적인 연구를 시행하였다.

이식 후 발생한 감염증은 이식수술 시행 전에 발생한 감염증은 제외하였으며 이식수술을 마친 후 38℃ 이상의 발열이 발생한 환자에서 발열의 원인병소에 대한 임상적, 실험실적, 방사선학적인 평가를 통하여 1) 감염증을 유발하는 원인 병원체가 통상적인 배양검사나 혈청검사를 통하여 확인된 경우, 2) 발열의 원인 병원체가 발견되지 않았으나 병력, 신체검사상 감염증을 의심하게 하는 소견이 있으면서 방사선학적 검사나 병리학적인 검사결과 감염증의 증거가 발견된 경우로 정의하였다.

균혈증이 발생한 경우에는 균혈증이 발생한 원인 병소를 병력 및 신체검사, 방사선학적 검사 및 배양 검사결과 균혈증의 원인이 될 수 있는 국소 감염증을 추정할 수 있는 이차적인 균혈증과 혈액 배양이외의 다른 미생물학적, 방사선학적, 병리학적인 검사결과 다른 감염증의 병소를 찾지 못한 일차적인 균혈증으로 분류하였다. 특히 이차적인 균혈증은 1) 말초혈액 배양 검사 이외의 중심 정맥관에서 시행한 혈액 배양 검사, 객담 배양 검사, 뇨 배양 검사에서 같은 병원체가 분리된 경우, 2) 복막액, 담도 배액 등의 배양 검사에서 병원체가 확인되고 방사선학적

검사에서 감염증으로 추정할 수 있는 병소가 발견되는 경우, 3) 원인 병원체가 발견되지 않았더라도 방사선학적 검사나 병리학적인 검사결과 국소 감염증으로 추정할 수 있는 소견이 발견된 경우에 이차적인 균혈증으로 정의하였다.

환자의 이식 후 임상양상 및 감염증에 대한 평가를 위하여 이식을 시행받은 환자 및 공여자의 의무기록지를 검토하여 이식의 종류 및 수술 방법, 수술 시간 및 수술 기록, 수술 후 인공호흡기 장착기간, 중환자실 재실기간, 수술 후 감염증 및 비감염성 합병증, 거부 반응, 생존여부 및 사망과 관련된 감염성 및 비감염성 요인 등에 대한 자료를 조사하였다. 대상환자들을 OLT 군과 LDLT 군으로 나누어서 두 집단 간의 자료를 비교 분석하였다.

1. 통계적 분석

SPSS 9.0 for Windows 2000 program (SPSS Inc., Chicago, Illinois)을 이용하여 통계적인 분석을 시행하였으며 통계적인 유의수준은 P value<0.05를 기준으로 설정하였다.

감염성 합병증의 발생빈도 및 임상양상을 비교하기 위하여 연속형 변수와 범주형 변수들에 대하여 각각 student t-test와 chi-square test를 시행하였다. 생존율 분석을 위하여 Kaplan-Meier 생존분석을 시행하였으며 Log-rank test로 생존율에 대한 통계적인 검정을 실시하였다.

환자의 사망과 관련된 요인은 이식을 시행받은 환자들을 감염증으로 인한 사망여부와 무관하게 이식 후 생존한 경우와 이식 후 사망한 경우의 두 가지 범주로 나누어 환자의 사망여부와 관련된 요인들을 추정하였다. 이를 위하여 각각의 이식과 관련된 요인들 중 범주형 변수들에 대하여 Mantel-Haenszel chi-square test를 시행하였으며 연속형 변수들에 대해서는 student t-test를 시행하여 환자의 생존여부와 관련이 있을 것으로 추정되는 요인에 대하여 단변량 분석을 실시하였다. 단변량 분석결과 유의한 인자들을 대상으로 Cox-proportional hazard model을 이용한 다변량 분석을 시행하여 환자의 생존여부와 관련된 요인을 분석하였다.

결 과

1. 환자들의 일반적인 특성

총 284례의 간이식이 시행되었으며(Table 1) 이중

OLT가 96례(33.8%), LDLT가 188례였다(66.2%). 이식 후 평균 추적기간은 22.5개월이었고(2-77개월) OLT가 31.8개월(표준편차 26.8개월), LDLT가 17.8개월(표준편차 15.9개월)로 OLT의 추적기간이 통계적으로 유의하게 길었다($P=0.001$). 남자가 198례(69.7%), 여자가 86례(30.3%)로 양 군간의 성별구성은 통계학적으로 차이가 없었다($P=0.985$). 환자의 평균 연령은 37.3세 였으며(4개월-68세) OLT 환자의 경우 43.6세(2-62세)로, LDLT 환자에서의 34.0세(4개월-68세)보다 통계적으로 유의하게 높았다($P<0.001$). 이식 당시 18세 이상의 성인 환자(230명)들을 대상으로 분석하는 경우 양 군간에 성별($P=0.295$) 및 연령의 분포($P=0.848$)는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

기저 간질환은 만성 간경화가 207명으로 가장 많았고(72.9%) 만성 간염의 원인 병원체로는 B형 간염 195례(68.7%), C형 간염 87례(30.6%), B형 및 C형 혼합 간염 75례가 있었다. 다른 기저 간질환으로 간암 97례(34.2%), 선천성 담도폐색 34례(12.0%), 원인 불명의 급성 간질환 26례, 약제에 의한 급성 간질환 9례의 순이었다. OLT 환자의 87.5% (84/96), LDLT 환자의 59.4% (123/188)에서 기저 질환으로 만성 간경화가 있어 통계적으로 유의한

차이를 보였다($P<0.001$). 선천성 담도폐색증의 경우 OLT 환자의 1.0%를 차지하였고(1/96) LDLT 환자의 17.6%를 차지하였다($P<0.001$). 18세 이상 환자의 기저질환의 분포는 간경화, 전격성 간부전 등의 질환은 유의한 차이가 없었으나 간암의 경우 LDLT군에서(46.4%) OLT군(31.5%)에 비하여 빈도가 높았다($P=0.025$).

2. 수술과 관련된 요인

수술시간은 OLT 군은 평균 10.3시간(표준편차 4.2시간)으로 LDLT군의 5.6시간(표준편차 5.3시간)에 비하여 통계적으로 유의하게 길었다($P=0.001$, Table 1). 담도 연결방법으로 OLT의 경우 90.6% (87/96), LDLT의 경우 67.0% (126/188)에서 담도-담도 문합(choledochocholedochostomy)을 시행 받았다($P=0.001$). 수술시의 수혈량은 OLT를 시행 받은 경우에 많았는데 적혈구, 신선동결혈장(Fresh Frozen Plasma, FFP), 혈소판 수혈량이 모두 유의하게 많았다($P<0.001$). 수술 후 중환자실 재실기간은 통계적으로 유의한 차이가 없었으나($P=0.084$) 인공 호흡기 장착기간은 OLT군에서 통계적으로 유의하게 길었다($P=0.005$).

Table 1. General Characteristics of the Liver Transplant Recipients

Characteristics	Total (N=284)	OLT* (N=96)	LDLT† (N=188)	P-value
Age (years), mean SD	37.3±18.8	43.6±11.6	34.0±20.8	0.000
Gender (male:female)	198:86	67:29	131:57	0.985
Underlying liver diseases				
Liver cirrhosis	207 (72.9%)	84 (87.5%)	123 (59.4%)	0.000
Hepatoma	97 (34.2%)	30 (31.3%)	67 (35.6%)	0.461
Biliary atresia	34 (12.0%)	1 (1.0%)	33 (17.6%)	0.000
Fulminant hepatitis	26 (9.2%)	6 (6.3%)	20 (10.6%)	0.225
Complications				
Infectious	191 (67.3%)	65 (67.7%)	126 (67.0%)	0.907
Non-infectious	216 (76.1%)	78 (81.3%)	138 (73.4%)	0.143
Mortality	65 (22.9%)	33 (34.4%)	32 (17.0%)	0.001
Infectious cause	38 (13.4%)	18 (18.7%)	20 (10.6%)	
Non-infectious cause	52 (18.3%)	26 (27.1%)	26 (13.8%)	
Duration of operation (hours)	7.2±5.4	10.3±4.2	5.6±5.3	0.001
Type of biliary anastomosis				<0.001
Choledochojejunostomy	71 (25.0%)	9 (9.4%)	62 (33.0%)	
Choledochocholedochostomy	213 (75.0%)	87 (90.6%)	126 (67.0%)	
Transfusion requirement				
RBC (pint)	11.4±13.4	21.7±17.5	6.1±5.9	<0.001
FFP (pint)	19.5±23.7	35.9±31.3	11.1±11.9	<0.001
Platelet (pint)	6.8±9.1	12.1±11.7	4.1±5.8	<0.001
Cryoprecipitate (pint)	4.7±12.2	7.0±18.8	3.5±6.5	0.075
Duration				
ICU stay (day)	12.8±10.8	14.5±13.8	11.9±8.8	0.084
Mechanical ventilator (day)	4.4±6.4	6.1±8.3	3.5±6.5	0.005

*OLT: Orthotopic liver transplantation, †LDLT: Living donor liver transplantation

Table 2. Infectious Complications after Liver Transplantation

Characteristics	Total (N=284)	OLT [†] (N=96)	LDLT [†] (N=188)	P-value
Etiologic organisms	191 (67.0%)	65 (67.7%)	126 (67.0%)	0.907
G(+) bacteria	109 (38.4%)	34 (35.4%)	75 (39.9%)	0.463
G(-) bacteria	96 (33.8%)	32 (33.3%)	64 (34.0%)	0.905
Virus [‡]	32 (11.3%)	14 (14.6%)	18 (9.6%)	0.207
Fungus	26 (9.2%)	12 (12.5%)	14 (7.4%)	0.162
Type of infections				
Intra-abdominal infections	83 (29.2%)	19 (19.8%)	64 (34.0%)	0.012
CRI	54 (19.0%)	20 (20.8%)	34 (18.1%)	0.577
Pneumonia	38 (13.4%)	18 (18.8%)	20 (10.6%)	0.058
CMV infection	29 (10.2%)	12 (12.5%)	17 (9.0%)	0.363
UTI ^{**}	19 (6.7%)	11 (11.5%)	8 (4.3%)	0.022
Primary bacteremia	11 (3.9%)	2 (2.1%)	9 (4.8%)	0.344
Wound infections	11 (3.9%)	6 (6.3%)	5 (2.7%)	0.138
Invasive aspergillosis	10 (3.5%)	7 (7.3%)	3 (1.6%)	0.034

[†]OLT: Orthotopic liver transplantation, [‡]LDLT: Living donor liver transplantation, [‡]excluded CMV infection not associated with CMV diseases

[§]Catheter related infection, ^{||}Symptomatic CMV infections, confirmed by PCR or CMV antigenemia, and CMV diseases, ^{**}Urinary tract infection

3. 감염성 합병증 및 원인 병원체

간이식 후 감염증은 191명(67.0%)에서 발생하였는데 총 426회의 감염증이 발생하여 1인 당 평균 1.50회의 감염증이 발생하였다(Table 2). OLT 군에서 65명(67.7%), LDLT 군에서 126명(67.0%)에서 감염증이 발생하였고 양 군 간에 발생 빈도는 유의한 차이가 없었다($P=0.905$). 감염증의 발생시기는 이식 후 1개월 이내가 53.5% (228/426)로 가장 많았으며 이식 후 1개월부터 6개월 사이에 감염증이 발생한 경우가 130회였다(30.5%). 이식 후 6개월 이후에 발생한 감염증은 68회로 16.0%를 차지하였으며 발생시기는 양 집단간에 통계적으로 차이가 없었다.

감염증 중에서는 복강 내 감염증이 83례로 가장 많이 발생하였으며 다음으로 중심 정맥관 관련 감염증 54례(19.0%), 폐렴 38례(13.3%) 등의 순이었다. 이중 복강 내 감염증은 LDLT 군에서 64례(34.0%)로 OLT 군에 비하여(19/188, 19.8%) 유의하게 높게 발생하였다($P=0.012$). 복강 내 감염증 중 복막염이 44례(LDLT 35례, OLT 9례), 담관염이 20례(LDLT 15례, OLT 5례), 복강 내 농양이 23례(LDLT 22례, OLT 1례)였으며 7례는 두 가지 이상의 감염증이 있었다. 이중 복막염(LDLT 18.6%, OLT 9.4%; $P=0.042$)과 복강 내 농양(LDLT 11.7%, OLT 1.0%; $P=0.002$)의 발생빈도는 LDLT 환자에서 유의하게 높았다. 특히, 담관의 협착이나 누출 등의 합병증이 있었던 68.8%에서 복강 내 감염증이 발생하였는데 비하여(33/48) 담도의 합병증이 없었던 환자 중에서는 21.2%에서 복강 내 감염증이 발생하였다(50/236, $P<0.001$). 문합 방법에 따른 감염증은 복강 내 감염증(담도-공장 43.7%,

Table 3. Major Etiologic agents of the Infectious Complications after Liver Transplantation

Etiologic organisms	No. of cases
G(+) organism	
Enterococcus (<i>E. faecium</i> and <i>E. faecalis</i>)	48
<i>S. aureus</i>	43
Coagulase negative staphylococci	38
G(-) organism	
<i>P.aeruginosa</i>	28
<i>E.coli</i>	24
<i>E.cloacae</i>	24
<i>K.pneumoniae</i>	21
<i>A.baumannii</i>	18
<i>C.freundii</i>	15
Virus	
VZV	13
CMV diseases [*]	13
EBV	10
Fungus	
<i>Candida</i> species	14
<i>Aspergillus</i> species	10
<i>Fusarium</i> species	1
<i>Cryptococcus</i> species	1

^{*}CMV disease: target organ diseases confirmed by biopsy, excluding symptomatic CMV infections not confirmed by biopsy

담도-담도 24.4%; $P=0.002$), 복막염(각각 26.8%, 11.1%; $P=0.002$) 및 복강 내 농양(각각 15.5%, 5.6%; $P=0.008$) 등이 담도-공장 문합을 시행받은 경우에 통계적으로 유의하게 높은 빈도로 발생하였다.

이에 비하여 요로 감염증(OLT 11.5%, LDLT 4.3%; $P=0.022$)과 침습성 아스페르길루스증(OLT 7.3%, LDLT 1.6%; $P=0.034$)은 OLT 환자에서 유의하게 많았다. 그러나 균혈증, 폐렴, 카테터 관련 감염증, 창상 감염증 등의

발생빈도는 양 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

세균 감염증은 284례 중 146례(51.4%)에서 발생하였다 (Table 2, 3). 그람 양성균에 의한 감염증은 총 109례에서 발생하였으며(38.4%) 총 138균주가 분리되었는데 *Staphylococcus aureus*가 43례로 가장 많았으며 coagulase negative staphylococci 38례, *Enterococcus faecium* 31례, *Enterococcus faecalis* 17례의 순이었다. 분리된 Enterococcus 48례 중 vancomycin에 내성인 Enterococcus (Vancomycin resistant enterococci, 이하 VRE)은 9례가 분리되었는데 모두 *E. faecium*이었으며 이중 van B 표현형이 5균주, van A 표현형이 4균주였다. VRE에 의한 감염증은 복막염 및 담관염이 4례, 요로감염 3례, 담관염에 의한 이차적인 균혈증 2례의 순이었다. VRE가 분리된 검체는 복수 및 복강액(4균주), 소변(3균주), 혈액(2균주), 담즙(2균주) 이었고 9례 중 2례는 두 가지의 검체에서 VRE가 분리되었다.

그람 음성균은 총 96례에서(33.8%) 총 177균주가 분리되었다. 이 중 녹농균이 28례로 가장 많았으며, *Enterobacter cloacae* 24례, 대장균 24례, *Klebsiella pneumoniae* 21례, *Acinetobacter baumannii* 18례, *Citrobacter freundii*가 15례에서 분리되었다.

바이러스 감염은 32명에서(11.3%) 진단되었는데 이중 Cytomegalovirus (CMV) 간염 및 폐렴이 13례, Varicella zoster virus (VZV) 감염증이 13례, Epstein-Barr virus (EBV) 감염증 및 이로 인한 림프계 증식질환이 10례가 발생하였다. 증상은 없었으나 CMV antigenemia 또는 PCR로 확인되어 ganciclovir로 선제치료를 받은 경우가 58례였다. 증상을 동반한 CMV 감염증은 19례(21.8%) 있었고, CMV에 의한 간염이나 폐렴 등의 표적장기의 질환은 10명의 환자에서(11.5%) 13례가 확인되었으며 이중 3명은 2가지 이상의 CMV 질환이 있었다. CMV 질환이 발생한 환자들 중 3례는 LDLT 환자였으며 7례는 OLT 환자였다. 10례의 환자 중 수술 전 시행한 CMV 혈청 검사상 Ig G에 음성을 보인 경우는 없었으며 공여자도 모두 CMV Ig M은 음성이었다. Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD)는 10례에서 발생하였는데 이 중 6례는 수술 전 시행한 EBV 항체가 음성이었으며 10명 중 7명이 1세 이하의 소아였다.

진균 감염증은 26례에서 발생하였는데(9.1%) candida 감염증이 14례였고(4.9%) 이중 *Candida albicans*가 5례, non-albicans *Candida* 감염증이 9례였다. 이외에도 침습성 아스페르길루스 감염증은 10례(3.5%), *Cryptotococcus*

neoformans 감염증과 *Fusarium* 감염증이 각각 1례씩 발생하였다(0.3%). 그리고 결핵이 4례에서 발생하였다(1.4%). 양 집단간에 원인 병원체의 빈도는 차이가 없었다(Table 2).

4. 간 이식 후 발생한 비감염성 합병증

비감염성 합병증(Table 4)은 OLT의 경우 78례(81.3%), LDLT의 경우 138례(73.8%)로 양 군간에 발생빈도는 차이를 보이지 않았다($P=0.143$). 이중 급성 거부반응은 OLT 환자의 36례(37.5%)에서 발생하여 LDLT 환자(43/188, 22.9%)에 비하여 유의하게 발생빈도가 높았다($P=0.009$). 또한 간질환의 재발 역시 OLT 환자군(10.4%)에서 LDLT군(2.1%)에 비하여 유의하게 높았다($P=0.002$). 조절되지 않는 복수(LDLT 4.8%, OLT 0.0%; $P=0.032$) 및 담도부위의 합병증(LDLT 22.8%, OLT 11.4%; $P=0.020$)은 LDLT 군에서 OLT군에 비하여 유의하게 발생빈도가 높았다.

그러나 수술 후 출혈, 수술 후 간혈관 폐색, 창상 관련 합병증 등의 수술과 관련된 합병증의 발생빈도는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며($P=0.850$) 만성거부반응, 수술 후 일차적인 간기능 부전, 수술 후 당뇨병 발생과 급성 신부전 등의 합병증도 양 집단간에 통계적인 차이를 보이지 않았다.

5. 간이식 후 생존율 및 사망과 관련된 요인 분석

간이식 후 사망과 관련된 요인을 분석하기 위하여 단변량 분석을 실시하여 유의한 요인으로 확인된 변수들에

Table 4. Non-infectious Complications after Liver Transplantation

Complications	OLT* (N=96)	LDLT† (N=188)	P-value
Biliary tree leakage or stenosis	11 (11.4%)	43 (22.8%)	0.020
Postoperative bleeding	22 (22.9%)	29 (15.4%)	0.120
Vascular thrombosis	7 (7.3%)	19 (10.1%)	0.437
Wound complication	9 (9.4%)	17 (9.0%)	0.927
Acute rejection	36 (37.5%)	43 (22.9%)	0.009
Chronic rejection	3 (3.1%)	1 (0.5%)	0.114
Primary graft non-function	3 (3.1%)	10 (5.3%)	0.403
Primary diseases recur	10 (10.4%)	4 (2.1%)	0.002
Post-transplantation DM	3 (3.1%)	9 (4.8%)	0.510
Acute renal failure	9 (9.4%)	10 (5.3%)	0.196
Intractable ascites	0 (0.0%)	9 (4.8%)	0.032
Total	78 (81.3%)	138 (73.4%)	0.143

*OLT: Orthotopic liver transplantation, †LDLT: Living donor liver transplantation

Table 5. Risk Factors for Mortality within Categorical Variables

Risk factors	OR (95% CI)
Cadaveric donor	2.55 (1.44-4.50)
Reoperation	2.99 (1.65-5.64)
Cyclosporin use	1.90 (1.01-3.60)
Severe rejection	1.45 (1.38-13.24)
<i>S.aureus</i> infection	2.32 (1.16-4.64)
Bacteremia	2.86 (1.62-5.07)
Aspergillosis	3.42 (3.75-249.65)
Pneumonia	2.92 (1.43-5.98)
Catheter related infection	2.69 (1.42-5.09)
Fungemia	Not calculable
Postop. Bleeding	4.64 (2.33-8.85)
Vascular thrombosis	3.96 (1.73-9.06)
Acute renal failure	8.87 (3.22-24.4)

Table 6. Risk Factors for Mortality within Continuous Variables

Risk factors	Alive (N=219)	Dead (N=65)	P-value
RBC transfusion (pint)	9.0±10.0	19.3±19.0	0.000
FFP transfusion (pint)	15.6±17.8	32.8±34.2	0.000
Platelet transfusion (pint)	5.7±7.6	10.4±12.3	0.004
Duration of operation (hours)	6.1±4.9	10.8±5.5	0.001
ICU stay (days)	11.0±9.4	18.8±13.0	0.000
Mechanical ventilator (days)	2.8±4.1	9.6±9.3	0.000
Bilirubin (POD2) (mg/dL)	5.4±4.1	8.8±9.1	0.005
Prothrombin time (POD2) (INR)	1.9±0.5	2.3±1.2	0.011
WBC (POD2) (/mm ³)	7667±4585	6226±3446	0.007
Platelet (POD2) (/mm ³)	57000±50929	42140±21510	0.001
Creatinine (POD2) (mg/dL)	1.0±0.8	1.82±1.56	0.000
AST (POD2) (IU/mL)	558±951	1436±2024	0.001
ALT (POD2) (IU/mL)	534±711	997±1380	0.012
Bilirubin (POD7) (mg/dL)	4.0±3.5	9.6±8.9	0.000
Prothrombin time (POD7) (INR)	1.5±0.3	2.1±1.6	0.003

*POD2: postoperation 2nd day, POD7: postoperation 7th day

대하여(Table 5, 6) 다변량 분석을 실시한 결과 수술시간 (OR 1.06, 95% CI 1.01-1.11), 중증 거부반응(OR 2.56, 95% CI 1.12-5.88), 인공 호흡기 장착기간(OR 1.06, 95% CI 1.04-1.09), 수술 7일째의 prothrombin time (OR 1.39, 95% CI 1.18-1.64), 수술 후 2일째의 creatinine 수치(OR 1.52, 95% CI 1.26-1.82), 침습성 아스페르길루스증 (OR 2.47, 95% CI 1.13-5.43), 균혈증(OR 1.94, 95% CI 1.14-3.28)이 유의한 요인이었다(Table 7).

간이식 후 생존환자 중 추적기간이 1년 이내인 환자 56명(OLT 7명, LDLT 49명)을 제외한 228명의 간이식

Table 7. Risk Factors for Mortality by Multivariate Analysis

Risk factors	OR (95% CI)	P-value
Duration of operation	1.06 (1.01-1.11)	0.029
Severe rejection	2.56 (1.12-5.88)	0.027
Period of mechanical ventilation	1.06 (1.04-1.09)	<0.001
Prothrombin time (POD 7)	1.39 (1.18-1.64)	<0.001
Creatinine (POD 2)	1.52 (1.26-1.82)	<0.001
Invasive aspergillosis	2.47 (1.13-5.43)	0.023
Bacteremia	1.94 (1.14-3.28)	0.014

*POD2: postoperation 2nd day, POD7: postoperation 7th day

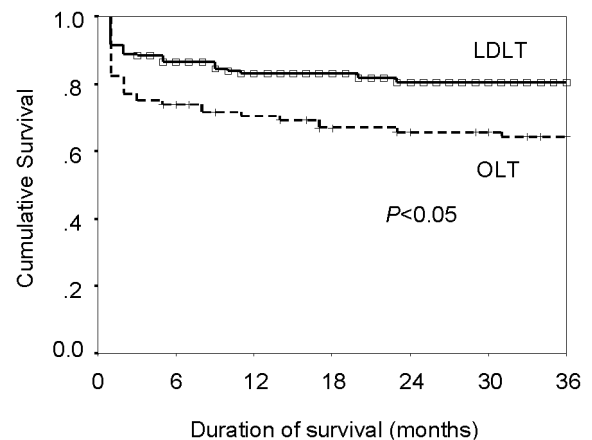


Figure 1. Kaplan-Meier survival plotting after liver transplantation. OLT: Orthotopic liver transplantation, LDLT: Living donor liver transplantation

후 1년 생존률은 71.5%였고 OLT군에서 62.9% (56/89), LDLT군에서 76.9% (107/139)이었다($P=0.02$). 또한 양 집단의 이식 후 3년간의 누적 사망률은 OLT군에서(34.4%) LDLT군에(17.0%) 비하여 통계적으로 유의하게 높았다($P=0.001$, Figure 1). 단변량 분석에서 OLT가 사망과 관련된 위험요인이었으나 다변량 분석결과 이식편의 종류가 사망과 관련 있는 요인은 되지 않았다.

고 찰

간이식 후 감염증은 중요한 합병증 중의 하나로 감염성 합병증으로 인한 사망률은 10% 내외이다. 본 연구에서도 감염성 합병증의 발생률과 사망률은 각각 67%, 13.4%로 기존의 보고와 유사하였으며(5-11) 발생빈도도 평균 1.5회로 기존의 연구와 유사하였다(13).

수술 후 감염성 합병증의 발생에 관여하는 인자로는 면역억제 정도와 함께 병원체에 대한 노출정도가 중요한 요인이 된다(14). 기존의 보고에 의하면 수술 전 요인의

로는 당뇨병, B형 및 C형 간염, 만성 폐질환 등의 기저 질환과 수술 전 그람 음성균 및 candida 감염증 여부와 Herpes simplex virus (HSV), VZV, CMV, EBV 및 결핵 등의 잠복 감염이 중요한 요인이 된다. 수술과 관련된 요인으로는 장시간의 수술 및 출혈, 문합부위의 협착 및 누출, 이식편의 부전 등의 문제와 공여자의 CMV, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV)의 감염 여부가 중요한 요인이 된다. 또한 수술 후의 요인으로는 수술 전 후의 수혈량, cyclosporine, azathioprine, 다량의 corticosteroid 정주, OKT3 등의 면역억제 정도가 중요한 요인임을 보고하였다(5, 8, 9, 11). 본 연구에서 감염증 발생과 관련이 있는 요인들도 유사한 결과를 보여 재수술, 수술 시간, 수술 후 담도의 협착여부 및 문합부위의 누출여부, 수술 후 출혈성 합병증, 이식편의 부전 등이 중요한 요인이었으며 수술 후 혈전증, 중등도 이상의 거부반응 및 methylprednisolone 정주, 수술 후 신부전 발생 등이 감염성 합병증과 관련이 있었다. 그렇지만 기존의 연구에서 제시된 요인들 중 HBV, HCV 감염증 여부와 수술 전 그람 음성균 감염증 및 복막염, 당뇨병 병발여부 등은 감염성 합병증 발생의 위험요인이 되지 않았다. 이러한 차이는 외국의 경우 HBV 및 HCV에 의한 만성 간질환의 빈도가 상대적으로 낮는데 비하여 본 연구에 포함된 환자들은 HBV와 HCV 감염증이 대부분을 차지하여(72.9%) 이러한 차이점을 보인 것으로 생각된다.

기존의 보고에 의하면 복강 내 감염증, 원발성 패혈증 및 폐렴 등이 간이식 후 발병하는 감염증 중 가장 흔하다(6, 9, 10, 14). 국내외의 연구결과들과 비교하면(6, 7, 9, 13) 본 연구에서 원발성 균혈증이 차지하는 비율은 상대적으로 낮아 혈액 배양 검사결과 균혈증이 증명된 환자의 12.1%였다(11/91). 이에 비하여 이차적인 균혈증은 80례에서 발생하여 균혈증이 동반된 증례의 87.9%가 균혈증의 원발 감염증이 있었다. 80례 중 54례는 중심 정맥관 감염증을 동반하였으며 23례는 복강 내 감염증, 5례는 폐렴을 동반하였다. 외국의 한 연구에 의하면 이차적인 균혈증의 가장 흔한 원인으로 복강 내 감염증이 가장 많았고 다음으로 중심정맥관, 창상 감염, 요로감염, 폐렴 등이 중요한 원인 병소이었지만(11) 본 연구에서는 이차적인 균혈증의 요인으로 중심 정맥관 감염증이 가장 많았으며 중심정맥관 감염이 발생한 총 54례 중 38례가 coagulase negative staphylococci에 의한 감염이었고, *S. aureus* 감염증이 15례로 그람 양성균에 의한 중심 정맥관 감염증의 빈도가 높았다.

본 연구에서 OLT와 LDLT를 시행한 환자군 간의 감

염성 합병증의 발생률은 차이가 없었다. 그러나 감염성 합병증 중 복강 내 감염증은 LDLT를 시행한 환자군에서 많았는데 원인으로서는 LDLT의 경우 담도 문합방법이 미세수술이 필요하며 수술 후 담즙의 누출 및 담관의 협착이 잘 발생하는데 기인하는 것으로 생각된다(4, 13, 15). 국내에서의 보고에 의하면 복강 내 감염증은 수술 후 초기에는 담즙의 누출과 관련된 감염증이 가장 흔한 이환 요인이었으며 수술 후 수 개월 이상 경과하는 경우에는 담도의 협착과 관련된 감염증이 주로 발생하였다(13). 또한 담도계 원인으로 인한 감염성 합병증의 발생빈도가 전체 감염의 27.2% (28/104)에 이르는 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서도 초기에는 담즙의 누출과 관련된 감염증은 수술 후 1개월 이내에 주로 발생하였으며 수술 후 6개월 이상 경과한 경우에는 담도의 협착으로 인한 감염증이 주로 발생하였다. 또한 담관의 합병증이 있었던 경우에 복강 내 감염증의 발생빈도(68.8%)가 합병증이 없었던 경우에 비하여(21.2%) 발생빈도가 높았다. 이러한 결과에서 담도재건이 LDLT의 수술에 있어서 가장 감염에 취약한 부분이라고 생각할 수 있다(15). 일부 보고에 의하면 담도-담도 문합(duct to duct anastomosis)에 비하여 담도-공장 문합(roux-en Y choledochojejunostomy)이 더 감염증에 취약하며 담도재건 방법이 감염증에 중요한 영향을 미친다고 한다(6, 16, 17). 본 연구에서도 유사한 결과를 보여 담도재건 방법 및 담도계의 합병증은 감염증의 중요한 원인으로 작용하였다.

세균은 간이식 후 감염증의 가장 흔한 원인체로 주로 간이식 후 2개월 이내에 발생하며 세균 감염증의 발생빈도는 보고자 마다 차이가 있으나 35-70% 정도로 보고되었다(5-7, 9, 11, 18-20). 그람 양성균과 그람 음성균의 상대적인 빈도는 그람 음성균이 많은 것으로 보고되었으나 이는 예방적 항균제의 종류, 특히 경구로 투여하는 예방적 항균제의 종류에 영향을 받는 것으로 알려져 있다(11). 본 연구결과 그람 음성균의 빈도가 177 균주로, 그람 양성균(138 균주)에 비하여 높았다. 본 연구에서는 그람 양성균 중 enterococcus의 분리빈도가 높고 coagulase negative staphylococcus에 의한 중심정맥관 감염증의 발생 빈도가 높다는 점, 그람 음성균 중 *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*와 *Citrobacter* 등의 비발효형(non-fermenter) 그람 음성균 분리빈도가 기존의 보고에 비하여 상대적으로 높다는 점이 특징적이다.

본 연구결과 enterococcus에 의한 감염은 복강 내 감염증이 주로 발생하였고 분리된 enterococcus 중 VRE는 18.8% (9/48)를 차지하였다. 이중 2명이 사망하였는데 1

명은 침습성 아스페르길루스증으로 다른 1명은 Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 균혈증으로 인하여 사망하였다. 간이식 환자에서 VRE에 의한 감염증은 다른 병원체와의 중복감염, 진균감염, 재개복, 신부전, 담도계 합병증과 관련이 있으며 1년 사망률이 82%에 이르는 것으로 보고되고 있다(21).

간이식 후 진균 감염의 빈도는 20-42%로 대부분 이식 후 2개월 이내에 발생한다(11, 22-24). 본 연구에서는 9.1%의 환자에서 진균 감염증이 발생하였으며 서구의 보고에 비해서는 낮으나 기존의 국내 보고와는 비교적 유사한 결과를 보인다(13). 진균 감염증의 빈도가 낮은 원인은 명확하지 않으나 fluconazole을 예방적 항균제로 사용하여 candida에 의한 감염증의 빈도가 낮은 것도 요인이 될 수 있으리라 생각된다.

바이러스 감염증 중 증상을 동반하는 CMV 감염증은 간이식 후 20-30% 정도의 빈도로 발생하는 것으로 보고되고 있다(11, 20). CMV 감염증과 가장 관련이 있는 인자는 CMV에 대한 혈청학적 상태이지만 우리나라의 경우 CMV에 대한 항체 보유율이 95% 이상이며(25) 본 연구에서도 비슷한 항체 양성율을 보여(96.4%) 항체 음성군의 위험도는 평가하기 어렵다. 또한 이식과 관련한 요인으로 수혈량 및 OKT3, ATG 등의 T림프구의 기능을 억제하는 면역억제제를 사용한 경우에 감염증에 취약한 것으로 제시되었다(11). 본 연구결과 수혈과 관련된 요인 중 특히 적혈구($P=0.024$) 및 신선 동결혈장 수혈량($P=0.039$)이 감염증이 없었던 경우에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 면역억제제 중 급성 거부반응으로 methylprednisolone을 사용한 경우 CMV 활성화(reactivation)의 빈도는 통계적으로 유의한 차이를 보였으며(47/194, 40/90; $P<0.001$) 증상을 동반한 CMV 감염증 및 CMV 질환의 발생도 통계적으로 유의한 차이를 보였다(12/194, 17/90; $P=0.001$). CMV 감염증의 중요한 위험요인인 Anti-thymocyte globulin (ATG)와 OKT3는 5명의 환자에서 사용하였는데 ganciclovir를 예방적으로 투여하였고 CMV 감염증은 발생하지 않았다.

기존의 보고에 의하면 PTLD의 위험요인으로 혈청학적으로 항체 음성인 경우가 가장 중요하고(26), 특히 혈청검사상 50% 이상이 음성인 소아가 감염증에 취약하다고 알려져 있다(27). 본 연구에서도 10례의 PTLD중 6례는 수술 전 시행한 EBV 항체가 음성이었으며 7명이 1세 이하의 소아였다.

본 연구결과 감염성 요인 중에서 사망과 직접적인 연관성이 있는 요인으로 침습성 아스페르길루스증과 이

식 후 균혈증 발생 여부였다. 본 연구에서는 침습성 아스페르길루스증이 총 10례 발생하였으며 이 중 9례가 사망하였다. 장기이식 후 발생하는 침습성 아스페르길루스증은 간이식 후 1.5-10%의 빈도로 보고되고 있으며 다른 고형 장기이식에 비하여 간이식 후 발생하는 경우에 중증도가 심하다는 특징이 있다(28, 29). 균혈증의 경우 본 연구에서 균혈증이 발생한 91례 중 35례에서 사망하였는데 감염증 환자 중 균혈증이 동반된 경우가 균혈증이 없는 경우에 비하여 2주 이내의 사망률이 각각 28%와 4% 정도로 차이가 있음이 보고된 바 있다(30). 본 연구에서는 사망률이 OLT의 경우 LDLT에 비하여 유의하게 높았는데, 거부 반응의 발생 빈도(OLT 37.5%, LDLT 22.9%)와 원발질환의 재발빈도(OLT 10.4%, LDLT 2.1%)가 높았던 점이 높은 사망률과 연관되었을 가능성이 있다.

본 연구의 제한점으로는 양 군간에 간이식을 시행한 시기에 차이가 있다는 점이다. 2000년도 이전에는 주로 OLT를 시행하였으나 2000년도 이후에는 LDLT 시행례가 월등히 많았다. 따라서 사용하는 약제 및 수술 기법 등의 차이가 있을 수 있는데 특히 면역억제제의 경우 초기에는 azathioprine을 포함하는 약제를 주로 투여하였으나 최근에는 mycophenolate 등의 약제로 대체하였다. Azathioprine을 사용한 경우에 거부반응은 51.6%의 환자에서 발생하는데 비하여(16/31) mycophenolate를 사용한 환자에서는 26.1%에서 거부반응이 발생하였다(53/203).

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구가 가지는 의의로는 첫째로, LDLT 이후 나타나는 감염증의 임상양상을 분석하고 OLT 후 감염증의 양상과 비교분석을 시행하였다는 점이다. 두 번째로 복강 내 감염증이 OLT에 비하여 LDLT에서 호발한다는 것과 enterococcus, 특히 VRE가 간이식 후 발생하는 감염증의 중요한 원인 병원체라는 것을 확인하였다는 점이다. 마지막으로 간이식 후 LDLT와 OLT를 받은 집단 간의 사망률의 차이는 수술 기법보다는 이식과 관련된 감염성 및 비감염성 합병증의 발생에 기인함을 확인하였다.

향후 간이식 특히 LDLT의 증례가 많아지고 항균제 내성 양상 및 역학적인 양상의 변화가 있을 수 있음을 감안한다면 향후에도 LDLT 후 감염증의 발생양상 및 중증 감염증의 발생양상에 대한 연구가 지속되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 최근 간이식 수요가 증가함에 따라 이에 대한 하나의 대안으로 생체 부분 간이식(LDLT) 시행례가 증가하고 있다. 이에 뇌사자 사체 전 간이식(OLT)과의 감염 양상을 비교하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 1996년 5월부터 2003년 8월까지 삼성서울병원에서 간이식을 시행 받은 284명의 환자들을 대상으로 후향적으로 분석하였다.

결 과 : 188명은 LDLT를, 96명은 OLT를 시행 받았다. 간이식 후 감염증은 총 191명에서 발생하였고(67.0%) OLT 환자군과 LDLT 환자군 사이에 감염증의 발생 빈도와 원인 병원체의 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 병원체 별로는 *Enterococcus* 균종(16.2%) *S. aureus* (15.1%), coagulase negative staphylococci (13.4%)의 순서였다. 감염증의 종류는 복강 내 감염이 총 83례로 가장 많았는데, LDLT에서 OLT에 비하여 유의하게 높게 발생하였다(34.0% vs 19.8%, $P=0.012$). 요로 감염증(11.5% vs 4.3%, $P=0.022$)과 침습성 아스페르길루스증(7.3% vs 1.6%, $P=0.034$)은 OLT을 시행한 경우에 많았다. 기타 감염증은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

결 론 : 간이식 환자에서 공여자의 종류에 따른 감염의 발생빈도는 차이가 없었으나 감염증 중 복강 내 감염은 LDLT에서 더 많이 발생하였다. 장구균 감염, 특히 반코마이신 내성 장구균이 간이식 후 발생하는 감염증의 중요한 원인 병원체임을 확인하였다.

참 고 문 헌

- 1) Raia S, Nery JR, Mies S: *Liver transplantation from live donors*. *Lancet* 2:497, 1989
- 2) Tanaka K, Inomata Y: *Present status and prospects of living-related liver transplantation*. *J Hep Bil Pancr Surg* 4:51-70, 1997
- 3) 이석구: *참여학회 심포지엄(대한이식학회): 국내 간이식 현황*. 제 30차 종합학술대회 초록집. P364, 2002
- 4) 박용현, 김선희, 이진욱, 서경석: *간담체 외과학 제 1 판*. P469-476, 서울, 의학문화사, 1998
- 5) Colonna JO 2nd, Winston DJ, Brill JE, Goldstein LI, Hoff MP, Hiatt JR, Quinones-Baldrich W, Ramming KP, Busuttil RW: *Infectious complications in liver transplantation*. *Arch Surg* 123:360-364, 1988
- 6) Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, Tzakis AG, Starzl TE, Ho M: *Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases*. *Medicine (Baltimore)* 67: 132-143, 1988
- 7) Paya CV, Hermans PE, Washington JA 2nd, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH, Krom RA: *Incidence, distribution, and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantations*. *Mayo Clin Proc* 64:555-564, 1989
- 8) Martin M, Kusne S, Alessiani M, Simmons R, Starzl TE: *Infections after liver transplantation: risk factors and prevention*. *Transplant Proc* 23: 1929-1930, 1991
- 9) George DL, Arnow PM, Fox AS, Baker AL, Thistlethwaite JR, Emond JC, Whittington PF, Broelsch CE: *Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors*. *Rev Infect Dis* 13:387-396, 1991
- 10) Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R: *Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients*. *Hepatology* 21:1328-1336, 1995
- 11) Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW: *Infections in liver transplant recipients*. *Clin Infect Dis* 21:1077-1091, 1995
- 12) Uemoto S, Tanaka K, Fujita S, Sano K, Shirahase I, Kato H, Yamamoto E, Inomata Y, Ozawa K: *Infectious complications in living related liver transplantation*. *J Pediatr Surg* 29:514-517, 1994
- 13) 나양원, 이승규, 이영주, 박광민, 황신, 최동락, 안철수, 박동은, 주선행, 전장용, 민병철: *성인대 성인간 생체 LDLT 후 감염*. *대한이식학회지* 15:93-105, 2001
- 14) Fishman JA, Rubin RH: *Infections in organ-transplant recipients*. *New Engl J Med* 338:1741-1751, 1998
- 15) Porayto MK, Kondo M, Steers JL: *Liver transplantation: late complications of the biliary tract and their management*. *Semin Liver Dis* 15:139-155, 1995
- 16) Buback ME, Porayko MK, Krom RAF, Wiesner RH: *Complications of liver biopsy in liver transplant patients: increased sepsis associated with cholecholejunostomy*. *Hepatology* 14:1063-1065, 1991
- 17) Korvick JA, Marsh JW, Starzl TE, Yu VL: *Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients undergoing liver transplantation: an emerging problem*. *Surgery* 109: 62-68, 1991
- 18) George DL, Arnow PM, Fox A, Thistlethwaite JR, Emond JC, Broelsch CE, Whittington PF: *Patterns of infection after pediatric liver transplantation*. *Am J Dis Child* 146:924-929, 1992
- 19) Lumbreras C, Lizasoain M, Moreno E, Aguado JM, Gomez R, Garcia I, Gonzalez I, Loinaz C, Cisneros C, Noriega AR: *Major bacterial infections following liver transplantation: a prospective study*. *Hepato-gastroenterology* 39:362-365, 1992
- 20) Snyderman DR: *Epidemiology of infections after solid-organ transplantation*. *Clin Infect Dis* 33 (Suppl 1):S5-S8, 2001

- 21) Orloff SL, Busch AMH, Olyaei AJ, Corless CL, Benner KG, Flora KD, Rosen HR, Rabkin JM : *Vancomycin-resistant enterococcus in liver transplant patients. Am J Surg* 177:418-422, 1999
- 22) Schroter GP, Hoelscher M, Putnam CW, Porter KA, Starzl TE : *Fungus infections after liver transplantation. Ann Surg* 186:115-122, 1977
- 23) Wajszychuk CP, Dummer JS, Ho M, Van Thiel DH, Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw B Jr : *Fungal infections in liver transplant recipients. Transplantation* 40:347-353, 1985
- 24) Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, Karchmer AW : *Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. J Infect Dis* 170: 644-652, 1994
- 25) 한지숙, 이선주, 박왕건, 고윤웅, 김현옥, 이삼열 : 건강 한 헌혈자 및 질환군에서의 cytomegalovirus 항체에 대한 연구. *대한수혈학회지* 1:21-34, 1990
- 26) Ellis D, Jaffe R, Green M, Janosky JJ, Lombardozi-Lane S, Shapiro R, Scantlebury V, Vivas C, Jordan ML : *Epstein-Barr virus-related disorders in children undergoing renal transplantation with tacrolimus-based immunosuppression. Transplantation* 68:997-1003, 1999
- 27) Breinig MK, Zitelli B, Starzl TE, Ho M : *Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and other viral infections in children after liver transplantation. J Infect Dis* 156:273-279, 1987
- 28) Denning DW : *Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis* 26:781-803, 1998
- 29) Denning DW : *Invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis* 23: 608-615, 1996
- 30) Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR : *Predicting bacteremia and bacteremic mortality in liver transplant recipients. Liver Transpl* 6:54-61, 2000