

폐이식 후 발생한 소화기계 합병증

함석진* · 백효채* · 김지현** · 이두연* · 김창완* · 김정환*

Gastrointestinal Complications after Lung Transplantation

Seok-Jin Haam, M.D.*, Hyo-Chae Paik, M.D.*, Ji-Hyun Kim, M.D.**,
Doo-Yun Lee, M.D.*, Chang-Wan Kim, M.D.*, Jung-Hwan Kim, M.D.*

Background: The postoperative management following lung transplantation has dramatically improved in the recent decade. However, some complications still remain as troublesome problems. We retrospectively reviewed the gastrointestinal complications and their management after lung transplantation. **Material and Method:** We performed a retrospective review of the medical records of 25 cases in 23 patients who underwent lung and heart-lung transplantations from July 1996 to March 2009. The definition of gastrointestinal complication was the gastrointestinal tract-related disease that occurred after lung transplantation. There were eight postoperative deaths (within postoperative 30 days) that were excluded from the analysis. **Result:** Twenty three gastrointestinal complications occurred in 11 (64.7%) of the 17 cases. The median follow-up period was 6.9 months (range: 2 months to 111 months), and chronic gastritis (23.5%, 4 of 17 cases) was the most common complication. Severe, prolonged (more than 2 weeks) diarrhea occurred in 3 cases. Three patients had gastric ulcer with one case requiring gastric primary closure for gastric ulcer perforation. This patient had gastric bleeding due to recurrent gastric ulcer 2 months after laparotomy. Cytomegalovirus gastritis and esophagitis occurred in 2 cases and 1 case, respectively, and esophageal ulcer occurred in 2 cases. There were esophageal strictures in 2 patients who underwent esophageal stent insertion. Other complications were one case each of ileus, early gastric cancer requiring endoscopic mucosal resection, gall bladder stone accompanied with jaundice, and pseudomembranous colitis. **Conclusion:** The incidence of gastrointestinal complication is relatively high in patients after they undergo lung transplantation. Since gastrointestinal complications can induce malnutrition, which might be related to considerable morbidity and mortality, close follow-up is necessary for the early detection and proper management of gastrointestinal complications.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2010;43:280-284)

Key words: 1. Lung transplantation
2. Complication
3. Gastrointestinal disease

서 론

폐이식은 말기폐질환의 효과적인 치료법으로 확립되었으며 수술 기법과 면역억제제의 발달, 수술 후 관리의 경

험이 증가하면서 환자의 생존율도 점차 증가하고 있다. 그러나, 환자의 생존이 증가함에 따라 수술 후 전신적인 합병증 또한 크게 늘어나는 추세이다.

폐이식 환자에 있어 소화기계 합병증은 수술 후 발생하

*연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

**연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과학교실

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

논문접수일 : 2009년 11월 10일, 논문수정일 : 2010년 2월 5일, 심사통과일 : 2010년 2월 9일

책임저자 : 백효채 (135-720) 서울시 강남구 도곡동 언주로 712, 강남세브란스병원 흉부외과

(Tel) 02-2019-3380, (Fax) 02-3461-8282, E-mail: hcpaik@yuhs.ac

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

는 합병증의 많은 부분을 차지하고 있으며 대부분의 폐이식 환자들이 이식 후 조기 혹은 만기 합병증의 형태로 소화기계 질환을 경험한다고 한다[1]. 또한 이러한 소화기계 합병증은 환자의 생존에 독립된 위험인자로 작용한다는 연구도 있다[1,2]. 그러나 높은 발생률과 위험성에도 불구하고 소화기계 합병증의 종류나 원인, 분포에 대해서는 여전히 연구가 미흡한 상태이며 후향적으로 볼 때, 상당수 합병증은 미리 예방할 수 있거나 일부 합병증은 기저 폐질환이나 특정 면역억제제와의 연관성도 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 단일 병원의 경험을 바탕으로 폐이식 후 발생한 소화기계 합병증의 임상 양상 분석 및 그 치료에 대해 살펴보고 취약한 환자군에서 소화기계 합병증을 예방할 수 있는 방법에 대해 알아보하고자 한다.

대상 및 방법

1996년 7월부터 2009년 3월까지 본 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원에서 폐 또는 심폐이식을 시행한 23명의 환자, 25건의 이식 수술을 대상으로 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 23명의 환자 중 2명은 재이식을 시행 받았다. 수술 후 30일 이내에 사망한 8명의 환자는 연구에서 제외하여 15명, 17예의 수술을 대상으로 하였고, 제외된 환자들 중 소화기계 합병증 발생이나 그로 인한 사망자는 없었다.

공여폐의 구득과 이식수술은 일반적인 방법으로 시행하였고, 면역억제제는 초기에 수술을 시행한 환자는 cyclosporine, azathioprine, prednisolone을 투여 받았고 2007년부터는 tacrolimus, mycophenolate mofetil, prednisolone을 사용하였다.

소화기계 합병증은 이식 후 발생한 위장관 또는 담도계와 연관된 모든 질환으로 정의하였고, 수술일을 기준으로 30일 이내에 생긴 합병증을 조기 합병증, 30일 이후에 발생한 경우를 만기 합병증으로 정의하였으며 모든 합병증은 소화기 내과 의사에 의해 진단되었고, 그에 따른 치료는 내과와 흉부외과의 협의 하에 진행되었다.

추적 관찰은 입원 및 외래에서 시행하였고 추적 기간은 중간값 6.9개월(범위; 2~111개월)이었다.

결 과

대상 17예 중 11예(64.7%)의 수술에서 23건의 소화기

Table 1. Characteristics of the patients

	Number	%
Sex		
Male	7 (1)	41.2
Female	10 (1)	58.8
Disease		
Idiopathic pulmonary fibrosis	5	29.4
Lymphangiomyomatosis	5 (1)	29.4
COPD/Emphysema	3	17.6
Eisenmenger syndrome	2	11.8
Bronchiectasis	2 (1)	11.8
Type of transplantation		
Single lung	7 (1)	41.2
Double lung	9 (1)	52.9
Heart-lung	1	5.9

() re-transplantation; COPD=Chronic obstructive pulmonary disease.

합병증이 발생하였다. 합병증이 있었던 환자의 나이는 중간값 51세(범위; 33~63세)였고, 남자가 7예, 여자가 10예로 여자가 많았다. 이식 대상이 된 질환으로는 특발성 폐섬유증과 림프관평활근종증이 각각 5예로 가장 많았고 그 밖에 만성폐쇄성폐질환/폐기종 3예, 아이젠멩거 증후군과 기관지확장증이 각각 2예 있었다. 수술은 단측과 양측 폐이식이 각각 7예, 9예 있었으며 이중 각각 1예는 재이식이었다. 심폐이식은 1예에서 있었다(Table 1).

소화기 합병증이 있었던 환자 11예를 질환별로 보면, 특발성 폐섬유증과 림프관평활근종증이 각각 4예로 가장 많았고 만성폐쇄성폐질환/폐기종 2예, 아이젠멩거 증후군이 1예 있었다. 기관지확장증 2예에서는 특별한 소화기계 합병증이 발생하지 않았다.

소화기계 합병증을 종류별로 살펴보면, 만성 위염이 4예로 가장 많았고 2주 이상의 심한 설사와 위궤양이 각각 3예, cytomegalovirus (CMV)에 의한 위염, 식도궤양, 식도협착이 각 2예, 위천공, 위 출혈, CMV에 의한 식도염, 장폐색, 조기 위암, 황달을 동반한 담낭 결석, 위막성 대장염 등이 1예씩 있었다(Table 2).

초기에 발생한 합병증은 전체 23건의 합병증 중 4건으로 17.4%였고 이는 위궤양천공과 장폐색, 식도궤양, 만성 위염이 각각 1예씩이었다. 합병증의 대부분은 수술 후 30일 이후에 진단된 만기 합병증이었다.

소화기계 합병증에 대한 내과적 치료를 살펴보면 CMV에 의한 위염이나 식도염의 경우, 2주 동안의 Ganciclovir 정맥 주사 후, 이어 Ganciclovir 또는 Valganciclovir를 내복

Table 2. Gastrointestinal complications after lung transplantation

	N	%
Chronic gastritis	4	17.4
Diarrhea (>2 weeks)	3	13.0
Gastric ulcer	3	13.0
CMV gastritis	2	8.7
Esophageal ulcer	2	8.7
Esophageal stricture	2	8.7
Gastric ulcer perforation	1	4.3
Gastric bleeding	1	4.3
CMV esophagitis	1	4.3
Ileus	1	4.3
Early gastric cancer	1	4.3
GB stone with jaundice	1	4.3
Pseudomembranous colitis	1	4.3

CMV=Cytomegalovirus; GB=Gall bladder.

하였고 위염, 위궤양, 식도염의 경우는 4주 이상의 proton 펌프 억제제 복용과 H2 차단제, 마그네슘 복합제등의 보존적 치료를 병행하였다. 위막성 대장염의 경우 2주간의 메트로니다졸을 복용하였다.

소화기계 합병증 중 수술이나 시술 등의 물리적인 치료를 필요로 했던 경우는 4예로 위궤양 천공과 조기 위암이 각각 1예, 식도 협착이 2예였다. 위궤양 천공은 개복을 통한 부분 위절제술을 시행하였고, 조기 위암에 대해서는 내시경적 점막 절제를 시행하였다. 식도 협착은 stent를 삽입하였다.

소화기 합병증과 직접 관련된 사망은 1예였으며 CMV에 의한 식도염의 치료과정 중 식도협착이 발생하여 stent를 시술 받은 환자로 반복된 위장관 내시경 및 스텐트 시술로 인한 흡인성 폐렴으로 수술 후 8개월에 사망하였다.

고 찰

현재 폐이식은 내과적 치료에 반응하지 않은 말기 폐질환에 널리 시행되는 유용한 치료법으로 점차 수술 기법과 수술 후 환자 관리 체계, 면역억제제가 발달하면서 그 성적 또한 크게 개선되었다. 그러나, 이러한 치료 효과의 향상으로 인해 환자의 생존 기간이 길어지는 만큼 전신적인 합병증이 더욱 많이 발생하게 되었으며 특히 소화기계 관련 합병증은 발생률이 높고 수술 후 이환율에 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[1,2]. 폐이식 후 발생한 소화기계 장애는 환자의 영양 부족을 가져올 뿐만 아니라 면역억제제 등의 약물 흡수를 방해하고 불안정한 흡수를 유도

하여 혈중 농도 조절을 어렵게 만들 수 있다. 또한, 위식도역류병과 같은 위장관 장애는 이식 후 장기 생존을 악화 시키는 폐쇄성 세기관지염 증후군(bronchiolitis obliterans syndrome)을 유발하는 강력한 위험인자로 알려져 있다[3].

아직 폐이식 후 발생한 소화기계 합병증에 대한 많은 연구는 이루어지지 않았으나, 주로 발표된 연구의 내용은 폐이식 후에 담낭염, 게실염, 충수염, 대장염, 소화궤양 질환 등 여러 종류의 소화기 관련 합병증이 발생할 수 있으며 그 발생률도 이식환자의 약 50% 정도에서 발생할 정도로 높다고 한다[1,2,4,5]. 본 연구에서도 수술 후 64%의 예에서 소화기계 합병증이 발생하여 높은 발생률을 보였다.

Paul 등은 폐이식 후 소화기계 합병증으로 담석과 담낭염 등의 담도계 질환이 가장 많이 발생한다고 하였고[6], Smith 등은 수술 후 30일 이내에 발생한 조기 합병증의 경우 마비성 장폐쇄가, 30일 이후에 발생한 만기 합병증의 경우 대장 천공이 가장 많다고 하였다[4]. 본 연구에서는 만성 위염이 전체 소화기계 합병증의 17.4%로 가장 많았는데 이는 우리나라 성인 인구의 60% 정도로 높은 감염률을 보이는 *Helicobacter pylori*와 연관이 있을 것으로 추측된다.

환자의 폐질환에 따라라도 소화기계 합병증의 발생에 영향을 줄 수 있다. 낭성 섬유증은 염소 통로(chloride channel)의 돌연변이로 발생한다고 알려져 있는데 이는 위마비와 태변장폐색증(meconium ileus), 이자부족 등의 소화기 관련 질환과도 연관이 있다. 만성폐쇄성폐질환도 소화기계 합병증을 많이 일으키는 것으로 알려져 있는데 그 원인은 아직 정확히 알려진 바는 없으나 장기간의 스테로이드 사용과 만성 감염증으로 인한 영양 부족 등이 그 원인으로 제시되고 있다[7,8]. 이러한 기저 폐질환의 발생 기전들이 폐이식 후 조기 소화기계 합병증의 발생을 증가시킬 가능성이 제시되고 있으나 실제로 직접적인 원인이 되는지는 아직 밝혀지지 않았다[6].

발생 시기에 대해서는 이식 후 30일 이내에 발생하는 조기 합병증이 23~50% 정도를 차지하는 것으로 발표되고 있는데[4,6], 이는 장기간의 추적 관찰 기간을 고려할 때 비교적 높은 수치이며 합병증의 발생 원인이 이식 후 새로운 소화기계 합병증이 발생했다기 보다는 이식 수술 전 이미 환자에게 발병하였거나, 또는 발병 요인이 있다 가 이식 후 전신상태의 변화로 인해 악화 되었을 가능성을 보여 준다. 본 연구에서 조기 합병증은 17.4%를 차지

하였으나 실제로는 이식 후 환자가 소화기계 증상을 호소 하더라도 환자 상태를 고려하여 식도위내시경 등의 검사가 지연되는 경향이 있어 이러한 검사가 빨리 진행된다면 조기 발생률은 더욱 증가할 것으로 추측된다. 그러므로, 식도위내시경, 특히 우리나라의 경우 *Helicobacter pylori*에 대한 검사, 복부 초음파 등을 페이식 전에 미리 시행하여 소화기계 질환을 페이식 수술 전에 적극적으로 진단하고 적절한 치료가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

물리적인 치료가 필요했던 환자는 모두 4명으로 아이젠 멩거 증후군으로 심폐이식 수술 후 22일째 위궤양 천공이 발생하여 개복술을 통한 부분 위절제를 시행한 예가 있었고 특발성 폐섬유증으로 양측페이식을 시행받은 63세 남자 환자는 이식 후 33개월에 위장에 선암이 발견되어 내시경적 점막 절제를 시행하였다. 이 환자는 이식 당시 절제한 자신의 폐 좌하엽에서 1 cm 크기의 편평상피세포암이 발견 되었고 허파문림프절(hilar lymph node)의 전이를 동반하여 병리학적 병기는 IIa기였다. 이 환자에서 페이식과 위암의 발생을 명확히 관련시키기는 어려운 면이 있으나 이식 수술 후 사용하는 면역 억제제가 페이식 환자의 3.8~13% 정도에서 암을 일으키며 대부분 림프 증식성 질환이 많으나 후두암이나 대장암, 위암 등을 유발할 수도 있다[9,10].

식도 협착으로 스텐트를 삽입한 환자는 2명으로 각각 특발성 폐섬유증과 림프관평활근증증으로 양측 페이식 수술을 시행 받았다. 림프관평활근증증으로 이식한 58세 여자 환자는 수술 후 3개월째 오심 증상으로 식도위내시경을 시행하였고 식도염 및 궤양이 진단되었다. 당시 시행한 조직 검사에서 CMV 감염이 확진 되었으며, 궤양이 치료되면서 식도 협착을 유발하였다. 협착 발생 후 수차례 확장법 및 스텐트 삽입 및 제거를 하였으며 이 과정에서 흡인성 폐렴이 발생하여 사망하였다. 특발성 폐섬유증으로 이식한 55세 여자 환자는 수술 후 9개월부터 진행되는 연하곤란 및 구토가 있었으나 특별한 검사 또는 처치 없이 지내다가 수술 후 1년째 내원, 내시경상 식도 협착을 진단 받았다. 내시경하에 조직 검사를 시행하였으나 점막의 섬유화 이외에는 특이 소견이 없어 정확한 원인은 알기 어려웠다. 그러나, 임상 증상이나 협착의 양상으로 보아 앞서 설명한 환자와 같이 식도 궤양이 발생하고 치유되어 협착이 발생한 것으로 생각된다.

내과적 치료가 필요했던 질환으로는 만성 위염이 가장 많았는데 보존적 약제 투여로 대부분 호전되었으나 호전되기까지 환자들의 식이 섭취에 큰 장애를 유발하였다.

이식 후 발생하는 CMV 감염에 대한 예방 및 치료에 대해서는 아직 논란이 있으나[11] 본원의 경우 이식 후 CMV의 감염이 확인되면 2주간의 Ganciclovir를 정맥 주사하고 이 후 Ganciclovir 혹은 Valganciclovir를 경구 투여하였다. CMV의 소화기계 감염은 특히 궤양이나 출혈 및 장 천공을 일으킬 수 있고, 폐 흡인시 폐쇄성 세기관지염 증후군의 위험인자로 알려진 CMV 폐렴을 유발할 수 있기 때문에 빠른 진단이 필수적이라고 생각된다.

결 론

페이식 이후에는 여러가지 요인들로 인하여 소화기계 합병증이 흔히 발생하며 이는 식이 섭취 장애를 유발하여 영양 부족 등의 심각한 이차 합병증을 유발할 수 있다. 그러므로, 수술 후 소화기계 증상 발생시 식도위내시경 등을 통한 빠른 진단과 적절한 치료가 필요하며 아울러 우리나라의 특성상 만성 위염, *Helicobacter pylori* 감염에 대해서는 수술 전 검사를 통해 병의 발생 여부 확인 및 치료 가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Lubetkin EI, Lipson DA, Palevsky HI, et al. *GI complications after orthotopic lung transplantation*. Am J Gastroenterol 1996;91:2382-90.
2. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, Chan C, Keshavjee S, Hutcheon M. *GI complications after lung transplantation in patients with cystic fibrosis*. Chest 2003;123:37-41.
3. King BJ, Iyer H, Leidi AA, Carby MR. *Gastroesophageal reflux in bronchiolitis obliterans syndrome: a new perspective*. J Heart Lung Transplant 2009;28:870-5.
4. Smith PC, Slaughter MS, Petty MG, Shumway SJ, Kshetry VR, Bolman RM 3rd. *Abdominal complications after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant 1995;14:44-51.
5. Hoekstra HJ, Hawkins K, de Boer WJ, Rottier K, van der Bij W. *Gastrointestinal complications in lung transplant survivors that require surgical intervention*. Br J Surg 2001;88:433-8.
6. Paul S, Escareno CE, Clancy K, Jaklitsch MT, Bueno R, Lautz DB. *Gastrointestinal complications after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant 2009;28:475-9.
7. Niklasson A, Strid H, Simren M, Engstrom CP, Bjornsson E. *Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008;20:335-41.
8. Cholongitas E, Pipili C, Dasenaki M, Goudras S. *Are upper*

- gastrointestinal symptoms associated with exacerbations of COPD?* Int J Clin Pract 2008;62:967.
9. Anile M, Venuta F, Diso D, et al. *Malignancies following lung transplantation.* Transplant Proc 2007;39:1983-4.
10. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. *The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report--2004.* J Heart Lung Transplant 2004;23:804-15.
11. Jaksch P, Zweytick B, Kerschner H, et al. *Cytomegalovirus prevention in high-risk lung transplant recipients: comparison of 3- vs 12-month valganciclovir therapy.* J Heart Lung Transplant 2009;28:670-5.

=국문 초록=

배경: 폐 이식 수술 후 관리가 급속하게 발전함에도 불구하고 이식 후 소화기계 합병증은 여전히 중요한 문제점으로 남아있다. 저자들은 폐 이식 후 발생한 소화기계 합병증과 그의 치료법에 대해 후향적으로 연구하였다. 대상 및 방법: 1996년 7월부터 2009년 3월까지 23명의 환자에서 시행한 25예의 폐 또는 심폐이식에 대한 의무 기록을 검토하였다. 소화기계 합병증은 폐 이식 후 발생한 소화기계 질환으로 정의 하였다. 30일내 사망한 8명의 환자는 연구에서 제외하였다. 결과: 추적 관찰 기간은 중앙값 6.9개월(범위: 2개월 부터 111개월)로 수술 사망을 제외한 17예 중 11예(64.7%)에서 23회의 소화기계 합병증이 발생하였다. 만성 위염이 17예 중 4예(23.5%)에서 발생하여 가장 많았고, 2주 이상의 심한 설사가 3예에서 발생하였다. 3예에서 위궤양이 있었고 이중 1명의 환자는 궤양으로 인한 위천공으로 위 봉합술을 시행 받았다. 또한, 이 환자는 복부 수술 후 2개월 만에 궤양이 재발하여 위 출혈이 발생하였다. Cytomegalovirus에 의한 위염과 식도염이 각각 2예와 1예 있으며 식도 궤양은 2예 있었다. 식도 협착은 2예가 있었는데 스텐트를 삽입하여 치료하였다. 그밖에 장폐쇄, 황달을 동반한 담석, 위막성 대장염(pseudomembranous colitis), 내시경하 점막 절제술로 치료한 조기 위암이 각각 1예씩 있었다. 결론: 폐 이식 후 발생하는 소화기계 합병증은 발병률이 비교적 높은 편이며 폐 이식 후 환자의 영양 상태를 악화시켜 이환율과 사망률을 높이는 결과를 가져올 수 있기 때문에 적극적인 검사를 통한 조기 진단과 치료가 필요하다.

- 중심 단어 : 1. 폐이식
2. 합병증
3. 소화기계질환