

신장 이식 후 발생한 결핵에 관한 고찰

연세대학교 의과대학 ¹외과학교실 및 ²내과학교실, 연세대학교 ³장기이식연구소, ⁴연세대학교 원주의과대학 외과학교실

박준성¹ · 김명수^{3,4} · 이종훈¹ · 장 준² · 김세규² · 전경옥³ · 김현정³ · 김순일^{1,3} · 김유선^{1,3} · 박기일^{1,3}

Mycobacterial Infection after Kidney Transplantation; Single Center Experience

Jun Sung Park, M.D.¹, Myoung Soo Kim, M.D.^{3,4}, Jong Hoon Lee, M.D.¹, Joon Chang, M.D.², Sei Kyu Kim, M.D.², Kyung Ock Jeon³, Hyun Jung Kim³, Soon Il Kim, M.D.^{1,3}, Yu Seun Kim, M.D.^{1,3} and Kihl Park, M.D.^{1,3}

Departments of ¹Surgery and ²Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, ³Institute for Transplantation Research, Yonsei University, and ⁴Department of Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Purpose: Transplant recipients under maintenance immunosuppression are likely to be exposed to mycobacterial infection that is associated with increased morbidity and mortality. **Methods:** This review is based on the clinical data of 103 post-transplant tuberculosis recipients from the 1863 renal allograft recipients database between 1984 and 1999. Kinds of immunosuppression, history of acute rejection, use of anti-lymphocyte antibody, age and sex of recipient, presence of diabetes, presence of hepatitis B antigen pre-transplant, and history of pre-transplant tuberculosis were considered as potential risk factors for the development of post-transplant method and Cox proportional hazard model were used for the analyses. **Results:** During 80 months of mean follow-up period, a total of 103 recipients were found to have tuberculosis (80 males and 23 females, mean age was 39.95 ± 11.85 years old). Mean time interval from transplant to diagnosis of tuberculosis was 46 ± 34.3 months. Cumulative incidence of tuberculosis post-transplant 5 and 10 year was 4.73 and 11 culture for AFB, AFB-PCR, adenosine deaminase test, bronchoalveolar 7.76%, respectively, which were higher than that of the overall Korean population (0.8% in 1995). We a lavage and tissue biopsy (closed or bron-

choscopic), and pleural tapping with biopsy. The treatment protocol was not different with regimens for general population. Duration of treatment differed from the clinical improvement (mean duration was 10.5 months). The pulmonary infection (including pleural effusion) was most common form of infection (n=71, 68.9%). Extra-pulmonary infection (including miliary tuberculosis) was 31.1% (n=32), which was higher than that of tuberculosis in Korean population (25% in 1998). In Cox regression analysis, previous history of tuberculosis was the strongest risk factor affecting the development of tuberculosis. Use of azathioprine-steroids or use of anti-lymphocyte antibody was also found to be a significant risk factor, respectively. Ten-year patient/grant survival rate in recipients with extra-pulmonary infection was 60.4/48.9, which was significantly inferior compared with those among the tuberculosis-free recipients (84.7/69.4%), or patients with tuberculosis limited to lung and pleura (81.1% and 56.6%). These differences were statistically significant ($P < 0.05$, respectively). **Conclusion:** Taking considering that the pre-transplant tuberculosis history was strongest risk factor of post-transplant tuberculosis, strategy on the prophylaxis for tuberculosis should be planned. (J Korean Soc Transplant 2001;15: 39-46)

Key Words: Tuberculosis, Post-transplant, Mycobacterium
중심 단어: 결핵, 신장 이식

책임저자 : 김명수, 강원도 원주시 일산동 162번지
연세대학교 원주의과대학 외과학교실, 220-701
Tel: 033-741-1306, Fax: 033-742-1815
E-mail: ysms91@wonju.yonsei.ac.kr

률은 1.03%로 아직은 높은 수준으로 장기이식 환자가 점차로 늘어남에 따라 장기이식 환자에서의 결핵 감염이 많아질 것으로 예상할 수 있다. 그러나 그간의 임상 보고(4,5)에서는 이식 환자에서의 결핵 발병률과 임상적 양상에 대한 분석을 위주로 하였다. 이에 저자들은 단일 기관에서 신장이식 시행하고 처치를 받은 환자를 대상으로 이식 후 결핵의 발생 여부를 조사하여, 결핵 발생의 위험 인자, 치료 효과 및 환자와 이식신 생존율에 미치는 영향을 확인하고자 본 연구를 계획하였다.

방 법

1979년부터 1999년 12월까지 연세대학교 부속 세브란스 병원에서 신장 이식수술을 받은 후 12개월 이상 추적 조사가 된 1,863예를 대상으로 결핵의 발생 여부를 후향적으로 조사하였다. 대상 환자의 이식 전 병력과 이식 후 임상적 경과와 처치를 기본적으로 조사하였으며, 이식 후 결핵이 발생한 환자에 대하여서는 발병 시기, 진단 방법, 침범 장기, 진단 당시의 이식신 상태, 항결핵요법의 종류와 기간, 결과 및 합병증의 병발여부 등을 조사하였다.

대상 환자들의 면역억제요법은 1984년 이전에는 아자시 오프린(azathioprine)과 부신피질호르몬(prednisone)을 사용하였으며, 이후에는 사이크로스포린(cyclosporine A)과 부신피질호르몬으로 이중요법 혹은 아자시오프린이나 mycophenolic acid (Cellcept[®])을 추가한 삼중요법을 사용하였다. 항급성거부반응 치료로는 스테로이드 강타요법(steroid pulse therapy, methyprednisolone 500 mg/day × 4 times for 5 days)을 기본적으로 시행하였으며 이에 반응하지 않는 경우 항 림프구항체(anti-lymphocyte antibody)인 OKT3, anti-lymphocyte antibody (ALG) 혹은 anti-thymocyte antibody (ATG, Atgam[®])을 사용하였다. 환자의 사망, 이식신의 제거 및 투석으로의 전환 등을 이식신 소실로 간주하였다.

결핵의 진단은 객담 항산성균(AFB) 도말검사, 객담 배양검사 또는 객담 중합효소연쇄반응(DNA-PCR) 검사에서 양성이거나 방사선 소견상 결핵에 합당한 소견이 있으면서 항결핵제 투여로 병적 소견이 소실된 경우를 폐결핵으로 진단하였고, 폐외결핵은 조직학적인 소견상 결핵에 합당한 병리 소견이 보이거나 생화학 분석에서 결핵이 의심된 경우 결핵으로 진단하였다. 결핵의 치료 원칙은 일반 환자의 약제와 치료 기간에 차이를 두지 않았으며 항결핵제 투여하는 경우에는 부신피질호르몬의 용량을 2배로 증량함과 동시에 혈중 사이크로스포린농도를 측정하면서 사이크로스포린의 용량을 증량하였다. 항결핵요법은 투여되는 항결핵제 중 rifampin (RFP)과 streptomycin (SM)의 포함 여부에 따라 (1) RFP 포함군, (2) SM 포함군, (3) RFP과 SM 동시 포함군, (4) RFP과 SM 비포함군으로 구분하여 결핵의 임상적 양상, 치료 기간, 치료 결과 및 합병증의

발생 정도를 비교하였다.

이식 후 결핵의 누적 발병률(accumulative incidence)은 Life-table방법으로 구하였고 환자의 성별, 연령, 결핵의 과거력, B형 간염 보균 여부, 당뇨병(이식 후 발생한 당뇨병 포함), 급성 거부반응의 경력, 주 면역억제제의 종류 및 항 림프구항체의 사용 경력 등을 결핵 발생의 위험 인자로 가정하였다. 위험 인자에 따른 누적 발병률의 차이는 Wilcoxon방법으로 유의 수준 0.05 이하로 검정하였다(단인자분석). 다인자분석은 Cox hazard proportional regression을 이용하여 유의 수준이 0.05 이하인 인자를 유의한 위험 인자로 간주하였으며 95% 신뢰구간을 포함한 odd ratio로 표시하였다. 환자 및 이식신의 생존율은 Life-table방법으로 구하였고 2개 이상 군간의 생존율의 차이는 Wilcoxon방법으로 유의 수준 0.05 이하로 검정하였다. 각기 다른 군간의 측정치, 빈도 및 분포의 차이는 Student's t-test나 Chi-square test를 이용하여 유의 수준 0.05 이하로 검정하였다.

결 과

대상 환자 1,863예에 대하여 평균 79.8개월간(최고 258 개월)의 추적 조사 결과, 227예의 사망환자를 포함한 460 예의 이식신 소실과 103예의 이식 후 결핵의 발병을 확인하였다.

1) 결핵의 누적 발병률과 이에 영향을 미치는 위험 인자들

결핵이 발생한 환자의 성별은 남자 80예, 여자 23예이었으며, 진단 당시의 평균 연령은 40 ± 11.9 세이었다. 평균 발병 시기는 이식 후 46.1 ± 34.3 개월로 이식 후 5년 및 10년의 결핵 누적 발병률은 각각 4.73%와 7.76%였다(Fig. 1).

이식 후 결핵의 발병에 영향을 미치는 위험 인자에 대한

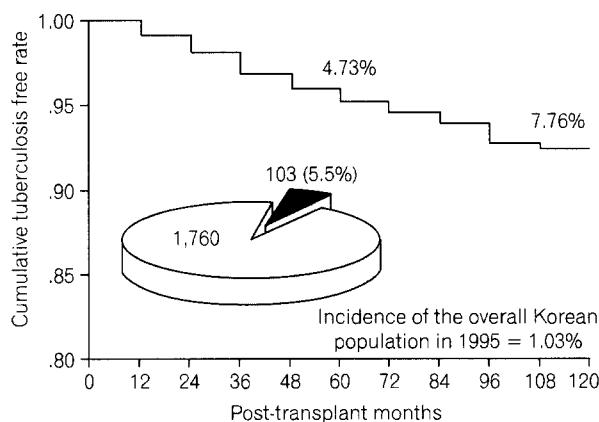
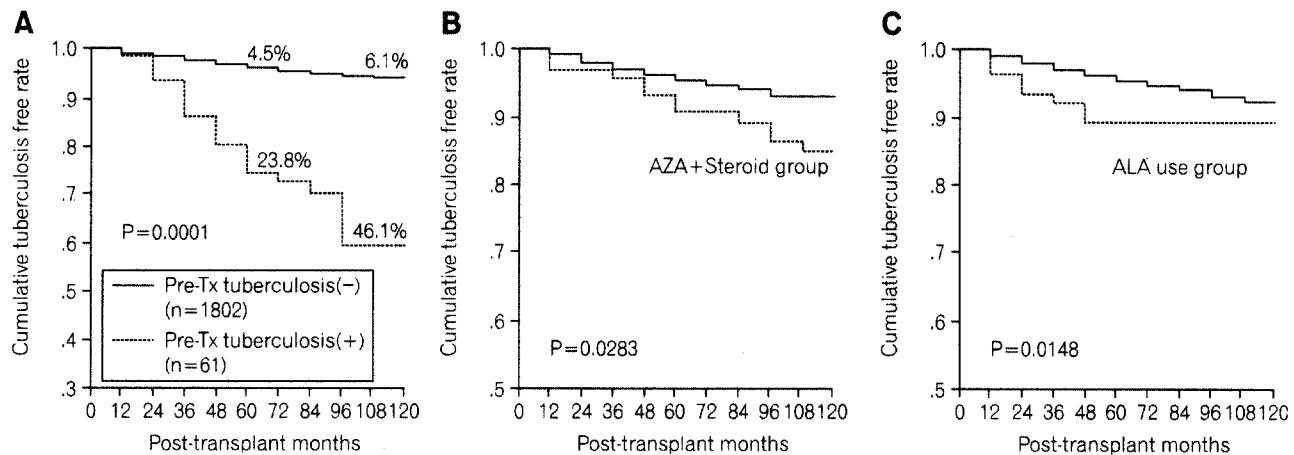


Fig. 1. Cumulative incidence of post-transplant tuberculosis

Table 1. Risk factors affecting the development of post-transplant tuberculosis; multivariate analyses

Variables	p-value	Odd ratio	Confidence interval (95%)	
			Upper	Lower
Sex of recipient	0.0761	0.6514	0.4057	1.0460
Age of recipient	0.5001	0.9933	0.9741	1.0129
Acute rejection history	0.0593	1.3360	0.9887	1.8053
Pre-transplant tuberculosis history	<0.0001	8.1841	4.9344	13.5739
Hepatitis B viremia	0.0957	1.8814	0.8944	3.9573
Diabetes	0.0626	1.5486	0.9773	2.4537
Use of ALA	0.0496	2.1467	1.0015	4.6014
AZA based immunosuppression	0.0022	2.6141	1.4136	4.8339

ALA = anti-lymphocyte antibody; AZA = azathioprine.

**Fig. 2.** Risk factors affecting the development of post-transplant tuberculosis; univariate analyses.

다인자분석 결과 결핵의 과거력이 있는 경우, 주 면역억제제가 아자시오프린인 경우 및 항 림프구항체의 사용 경력이 있는 환자에서 이식 후 결핵의 발병이 통계학적으로 유의하게 증가하였다. 특히 결핵의 과거력이 있는 경우에는 과거력이 없는 군에 비하여 odd ratio가 8.2로 이식 후 결핵의 발병 위험성이 현저하게 증가하였다(Table 1). 반면 환자의 성별, 연령, B형 간염 보균여부, 당뇨병(이식 후 발생한 당뇨병 포함), 급성 거부반응의 경력 등은 이식 후 결핵의 발병에 의미있는 영향을 미치지는 않았다. 다인자분석과 마찬가지로 단인자분석에서도 결핵의 과거력, 아자시오프린군과 항 림프구항체 사용군의 결핵 누적 발병률은 대조군과 비교하여 의미 있는 차이를 보여, 결핵의 과거력이 있는 환자의 5년 및 10년 누적 발병률은 각각 23.8%와 46.1%로 대조군의 4.5%와 6.1%와 비교하여 의미 있는 차이를 보였다(Fig. 2).

2) 결핵의 진단 및 침범 장기의 분포

이식 후 발병한 결핵 환자 중 발열이나 침범된 장기와 관련된 증상이 있었던 예는 83예(80.6%)이었으나 특별한 증상 없이 정기 검진 혹은 다른 질환에 대한 진단 과정 중 우연히 발견된 경우도 20예(19.4%)에 이르렀다. 단순흉부촬영 소견과 임상적인 경과로 결핵으로 진단한 경우는 34 예(33.0%)이었으며 나머지는 객담 항산성균 도말검사(32 예, 31.1%), 객담 항상성균 DNA 중합효소연쇄반응(AFB-PCR)검사(6예, 5.8%), 균 배양검사(3예, 2.9%), 조직병리소견(19예, 18.4%) 및 기타검사(9예, 8.7%)에서 양성을 보인 경우이었다.

103예를 결핵의 침범 장기와 침범 정도에 따라서 폐결핵과 폐외결핵으로 나누었는데, 단독 폐결핵과 결핵성 늑막삼출은 폐결핵군으로, 폐외 장기에 단독 혹은 복합 감염된 경우와 속립성 결핵(miliary tuberculosis)은 폐외결핵

근으로 분류하였다. 단독 폐결핵이 52예(50.5%), 결핵성 늑막삼출이 19예(18.4%)로 전체 결핵 환자 중 폐결핵군이 68.9% (71예/103예)를 차지하였다. 폐외결핵 군 중 13예(12.6%)는 속립성 결핵, 7예(6.8%)는 위장관에, 5예(4.8%)는 척추에, 3예(2.9%)는 뇌척수막 내에, 2예(1.9%)는 결체 조직에, 2예(1.9%)는 기타 장기에 침범하였다. 이식 후 발생한 결핵 중 폐외결핵의 비율은 31.1% (32예/103예)로 1998년 우리나라 전체 결핵 환자 중 폐외결핵이 차지하는 비율(25%)보다 높음을 알 수 있다(Fig. 3).

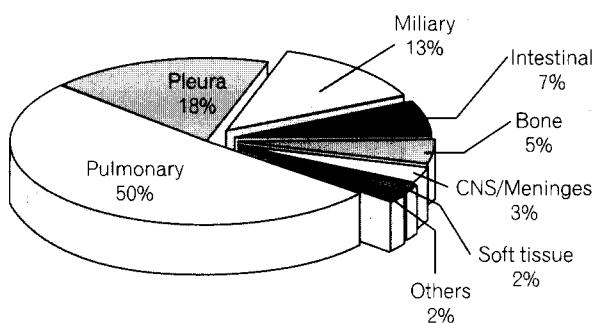


Fig. 3. Anatomical variations of post-transplant tuberculosis.

3) 항결핵요법

Isoniazide (INH)를 기본으로 하여 RFP포함군 49예(47.6%), SM포함군 23예(22.3%) RFP과 SM 동시 포함군 4 예(3.9%) 및 RFP과 SM 비포함군 27예(26.2%)로 나누어 항결핵요법을 시행하였으며 현재 투약중인 5예의 환자를 제외한 평균 항결핵요법 시행 기간은 11.3 ± 5.6 개월이었다. 각 항결핵요법 군간의 환자의 성별, 진단 당시의 연령, 발병 시기, 침범된 장기의 종류 및 치료 기간의 차이는 없었다(Table 2). 항결핵요법 중 26.5% (26예/98예)에서 결핵약 혹은 결핵과 관련된 합병증이 발생하였는데, 간기능 저하 즉 alanine aminotransferase (ALT)나 aspartate aminotransferase (AST)가 기저치의 3배 이상 증가한 경우가 11예(11.2%)로 가장 많았으며 말초 신경염, 고요산증(hyperuricemia) 등이 발생하였다. 그러나 항결핵요법의 합병증으로 치료를 중단하거나 약제의 변경을 시행한 예는 없었다. 특히 항결핵요법의 종류에 따른 합병증의 발생 정도는 25%부터 30.4%로 각 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 발견할 수 없었다(Table 2).

4) 치료 결과

결핵이 발생한 103예의 환자 중에서 치료가 진행중인 5

Table 2. Clinical manifestations and therapeutic results of post-transplant tuberculosis according to the anti-tuberculosis regimens

N=	RFP + 49	SM + 23	RFP + SM + 4	RFP - SM - 27	p-value
Clinical manifestations					
Sex (Male : Female)	38 : 11	16 : 7	2 : 2	24 : 3	0.204
Age at diagnosis	39.7 ± 11.2	35.7 ± 11.5	41.8 ± 12.6	43.7 ± 12.5	0.122
Interval between transplant to diagnosis (months)	40.8 ± 31.1	55.1 ± 39.0	49.3 ± 28.3	47.4 ± 36.3	0.426
Types of tuberculosis					
Pulmonary	67.3%	65.2%	50.0%	77.8%	0.602
Extrapulmonary	32.7%	34.8%	50.0%	22.2%	
Duration of therapy (months)*	11.5 ± 5.1	12.8 ± 6.6	9.3 ± 4.9	9.8 ± 5.5	0.276
Incidence of complication by anti-tuberculosis regimens*	25.0%	26.1%	25.0%	30.4%	0.97
Therapeutic results*					
Cured	75.0%	78.3%	75.0%	78.3%	
Graft failure	16.7%	13.0%	—	4.3%	0.62
Patient death	8.3%	8.7%	25.0%	17.4%	
Tuberculosis-related graft failure or patient death	14.6%	13.0%	—	13.0%	0.88

P-value calculated by Chi-square test or Student T-test. RFP = Rifampicin; SM = Streptomycin. *on medication group (n=5) excluding data

Table 3. Overall therapeutic results of post-transplant tuberculosis

Therapeutic results	No.	%
Cured without graft failure	75	76.5%
Graft failure	12	12.2%
Biopsy proven chronic rejection status at diagnosis	8	
Failure of immunosuppressive agent modulation*	2	
Acute deterioration of graft function, unknown cause*	2	
Patient death	11	11.2%
Sepsis due to primary tuberculosis infection site*	7	
CNS tuberculosis*	2	
Pneumonia in intestinal tuberculosis	1	
Gastrointestinal bleeding in pulmonary tuberculosis	1	
Tuberculosis-related graft failure or patient death*	13/23	56.5%
On medication	5	
Total	103	

*tuberculosis-related graft failure or patient death

Table 4. Clinical manifestations and therapeutic results of post-transplant tuberculosis according to the type of post-transplant tuberculosis

N=	Pulmonary 71	Extra-pulmonary 32	P-value
Clinical manifestations			
Sex (Male : Female)	62 : 9	18 : 14	0.001
Age at diagnosis	39.7 ± 12.4	40.6 ± 10.7	0.714
Interval between transplant to diagnosis (months)	47.8 ± 38.3	42.1 ± 23.3	0.436
Anti-tuberculosis regimens			
RFP +	33 46.5%	16 50.0%	
SM +	15 21.1%	8 25.0%	0.602
RFP + SM +	2 2.8%	2 6.3%	
RFP - SM -	21 29.6%	6 18.8%	
Duration of therapy (months)*	11.9 ± 5.3	9.8 ± 6.0	0.088
Incidence of complication by anti-tuberculosis regimens*	22 32.4%	4 13.3%	0.086
Therapeutic results*			
Cured	56 82.4%	19 63.3%	
Graft failure	10 14.7%	2 6.7%	0.001
Patient death	2 2.9%	9 30.0%	
Tuberculosis-related graft failure or patient death	4/12 33.3%	9/11 81.8%	0.002

P-value calculated by Chi-square test or Student T-test. RFP = Rifampicin; SM = Streptomycin, *on medication group (n=5) excluding data.

예를 제외한 98예에 대한 치료가 완료되어, 이중 75예 (76.5%)에서 이식신의 소실 없이 완치가 되었다. 완치된 75예 중 3예(4.0%)에서는 재발되어 추가 치료가 필요하였

으나 추가 치료에 실패한 예는 없었다. 치료 중 12예 (12.2%)의 이식신 소실이 발생되었는데 이식신 소실의 원인을 살펴보면 8예는 결핵 진단 이전에 이미 이식신 생검

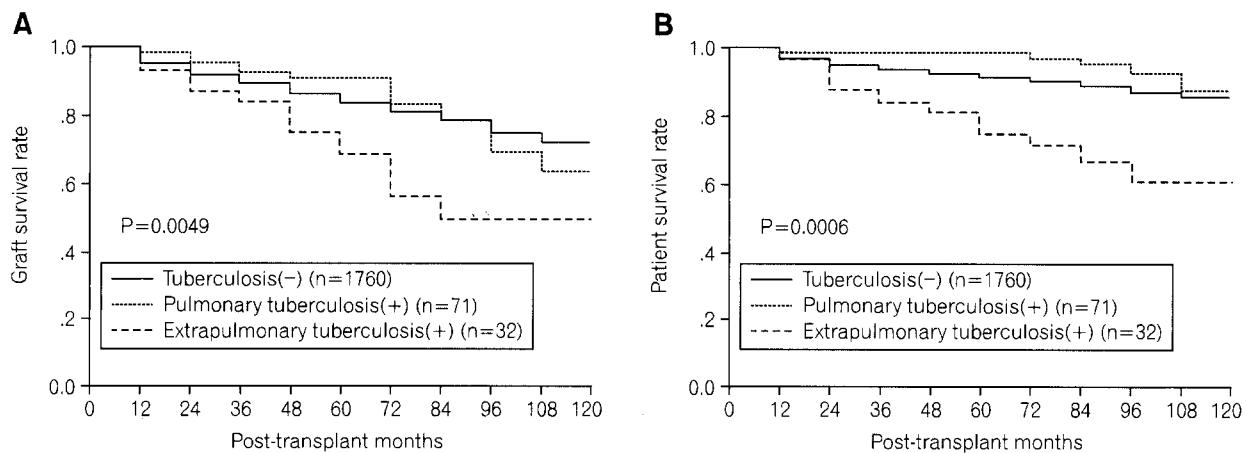


Fig. 4. Graft (A) and patient (B) survival rate according to the pre-transplant tuberculosis history.

에 의해 만성 이식신 기능부전(만성거부반응)으로 진단된 경우였으며 2예는 면역억제제의 조절 실패로, 2예는 특별한 원인이 확인되지 않은 상태로 치료 중 이식신이 소실된 경우였다. 항결핵요법 중 11예의 환자가 사망하여 전체 사망률은 11.2%이었다. 사망 원인을 살펴보면 일차 결핵감염의 악화로 인한 패혈증(sepsis)이 7예, 중추신경계 결핵에 의한 사망이 2예가 있었으며 2예는 결핵의 일차 감염과 관계없는 질환으로 사망한 예이었다. 따라서 이식신 소실이나 환자 사망 중 결핵의 발병과 직접적인 관련이 있는 경우는 13예(56.5%)로 나머지 10예의 이식신 소실과 환자 사망은 결핵의 발병과는 상관 관계가 없었다(Table 3).

항결핵요법의 종류에 따른 완치율을 살펴보면 RFP포함군이 75.0%, SM 포함군이 78.3%, RFP과 SM 동시 포함군이 75.0%, RFP과 SM 비포함군이 78.3%로 각 군간의 완치율의 차이를 발견할 수 없었다(Table 2). 그러나 결핵의 침범 장기와 침범 정도에 따라서는 성별을 제외한 치료 전 임상적 양상에는 유의한 차이가 없음에도 불구하고 치료 성적에는 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 즉 속립성 결핵을 포함한 폐외결핵군(n=30)의 완치율은 63.3%에 불과하여 폐결핵군의 완치율인 82.4%와 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 더구나 폐외결핵군에서 발생한 이식신 소실이나 환자 사망 예의 81.8% (13예/23예)가 결핵의 발병과 관련이 있는 반면 폐결핵군에서는 33.3% (4예/12예)에 불과하여, 결핵에 의한 이식신 소실이나 환자 사망의 대부분이 폐외결핵에 기인함을 알 수 있었다(Table 4).

5) 이식 후 발생한 결핵이 이식신 생존율과 환자 생존율에 미치는 영향

전체 1,863예의 환자에 대한 평균 79.8개월(최장 258개월)간의 추적 조사 결과 5년 및 10년 이식신 생존율은 각

각 83.7%와 68.1%이었으며 같은 기간의 환자 생존율은 91.0%와 83.9%이었다. 이식 후 결핵이 발병한 환자의 5년 및 10년 이식신 생존율은 84.2%와 52.36%로 비감염군의 83.7%와 69.4%와 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 발견할 수는 없었다($p=0.0709$). 그러나 결핵 환자를 폐결핵군과 폐외결핵군으로 나누어 이식신 생존율을 살펴보면, 폐외결핵군의 5년 및 10년 이식신 생존율은 각각 68.8%와 49.0%로 폐결핵군의 91.4%와 56.6%는 물론 비감염군과도 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.0049$) (Fig. 4-A). 반면 폐결핵군의 이식신 생존율은 비감염군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.9569$). 이러한 이식 후 발생한 결핵에 의한 이식신 생존율의 차이는 환자 생존율에서도 같은 양상을 보여 비감염군의 5년 및 10년 환자 생존율은 각각 91.1%와 84.7%, 폐결핵군은 각각 98.6%와 81.2%, 그리고 폐외결핵군은 각각 74.4%와 60.4%로 폐외결핵군은 비감염군은 물론 폐결핵군에 비해서도 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.0006$) (Fig. 4-B).

고찰

우리 나라의 결핵 발병률 및 유병률은 체계적인 국가 결핵 관리사업과 경제적 여건의 호전으로 인하여 점차 감소하였으나 아직도 외국에 비하면 높은 수준으로 1998년 WHO자료에 의하면 결핵의 발병률은 10만 명당 년간 65.1명인 것으로 보고되고 있다. 따라서 우리나라에서 보고된 이식 후 발생하는 결핵의 발병률은 4~5%(4-6)로 우리나라와 결핵의 유병률이 비슷한 나라에서의 보고(2,7,8)와는 비슷한 수준이나 북미나 유럽 등 결핵의 유병률이 낮은 나라의 1%(3,9) 이내와 비교하여서는 매우 높다. 본 연구에서는 이식 후 결핵의 5년 및 10년 누적 발병률이 각각 4.73%와 7.76%로 나타났는데 이는 우리나라 전체 결핵 발병률이나

외국의 보고와도 비교하여 매우 높은 수치이다. 더구나 본 연구에서는 감염증의 증상이 없이 정기 검사나 다른 검사에서 우연히 발견된 결핵의 경우도 전체의 19.4%나 달하였는데, 이는 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 감염증이 의심되는 경우는 물론 정기적으로도 결핵의 발병 여부를 주기적으로 확인하여야 하는 근거로 제시될 수 있을 것이다.

이식 후 결핵의 또 다른 특징은 폐외결핵이나 진행된 결핵의 빈도가 높다는 점이다. 이식 후 면역억제제를 이용하는 환자에서 일반인보다 폐외 장기를 포함한 다장기를 침범하거나 침범 정도가 심하다는 것은 이미 보고된 바가 많으며(2,7-9) 본 연구에서도 속립성 결핵을 포함한 폐결핵군이 전체 결핵 환자의 31.1%를 차지하였다. 이는 미국에서는 일반 집단에서의 결핵성 늑막삼출을 포함한 폐결핵의 비율이 82.5%이고(10) 우리나라의 일반인 폐외 결핵의 비율이 25%라는 사실과 비교했을 때 상대적으로 높은 수치라 할 수 있다.

일차 감염결핵은 물론 재감염결핵이 결핵의 많은 부분을 차지한다는 사실을 감안한다면 결핵의 과거력은 이식 후 결핵의 위험 인자가 될 수 있다. 본 연구에서는 환자의 면역 능력을 약화시킬 수 있는 환자의 성별, 연령, B형 간염 보균 여부, 당뇨병(이식 후 발생한 당뇨병 포함), 급성 거부반응의 경력, 주 면역억제제의 종류 및 항 림프구항체의 사용경력 뿐만 아니라 결핵의 과거력도 결핵 발병의 위험 인자로 가정하여 이러한 인자들이 이식 후 결핵의 발생에 미치는 영향을 조사하였다. 다인자 분석 결과 결핵의 과거력이 있는 경우, 아자시오피린을 주 면역억제제로 사용한 경우 및 항 림프구항체의 사용경력이 있는 경우에서 이식 후 결핵감염이 각각 8.2배, 2.6배 및 2.1배로 증가하였다. 특히 결핵의 과거력을 가진 환자의 경우 10년 누적 발병률이 46.1%로 거의 절반의 환자가 결핵에 감염됨을 알 수 있었다. 결핵의 유병률이 낮은 지역에서는 일반적으로 투베르클린반응(tuberculin test) 양성자와 같은 고위험군에 대하여서만 항결핵제를 예방적인 목적으로 투여하는 것을 권유하고 있다(11). 그러나 이런 지역에서는 결핵 발병률이 낮은 관계로 예방요법의 효과가 낮고(3), INH 단독 예방요법만으로도 10% 내외의 간독성이 나타난다는 점(12,13)에서 결핵 예방요법의 효율에 대하여서는 일관적인 평가를 내리기는 어려운 실정이다. 그럼에도 불구하고 INH단독요법은 이식 후 결핵의 발병을 일부 낮출 수 있으며(14,15) 특히 우리 나라와 같이 결핵의 유병률이 높은 인도에서 시행된 예방요법에서는 통계학적으로 유의하지는 않으나 어느 정도의 예방 효과가 있는 것으로 보고되고 있다(16). 따라서 본 연구 결과는 결핵의 과거력이 다른 어느 인자보다도 매우 강력한 위험 인자이며, 어떠한 방법으로든 결핵의 과거력이 있는 환자에 대하여서는 예방적 처치가 필요하다는 당위성을 제시하고 있다.

아자시오피린을 주 면역억제제로 사용한 군의 이식 후 결핵 발병률이 사이크로스포린을 주 면역억제제를 사용한 군에 비하여 높다는 것은 아자시오피린의 비선택적 면역 억제효과를 감안한다면 충분히 예상할 수 있는 일이며 저자들의 과거의 보고(6)에서도 이를 확인한 바가 있었다. 스테로이드 불응성 급성 거부반응의 치료로 사용하기 시작한 항 림프구항체는 많은 연구에서 합병증으로 동반 감염증이 증가하는 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서도 비록 항 림프구항체의 사용군이 대상 환자의 일부(99예/1,863예, 5.8%)에 불과하였지만 이는 분명히 이식 후 결핵을 유발시키는 위험 인자였다($odd\ ratio=2.1467$, $p-value=0.0498$). B형 간염환원의 보균 상태와 당뇨병 등도 이식 후 결핵과 연관이 있음이 보고(4,17)된 바가 있었으며, 본 연구에서도 이를 위험 인자로 간주하여 단인자 및 다인자 분석을 시행하여 보았으나 발병률이 증가하는 추세는 보였으나 통계학적으로 유의한 결과는 얻을 수는 없었다. 이는 당뇨병이나 B형 간염 보균자에 대하여 집중적인 치료를 시행하여 혈당조절이나 간기능 유지에 많은 노력을 기울인 결과라 추정되며, 이와 비슷한 결과는 이미 보고된 바가 있다(18,19).

RFP을 포함한 항결핵요법의 경우, 스테로이드와 사이크로스포린의 대사를 촉진시켜 사이크로스포린의 혈중 농도의 하락을 초래하며 이에 따라서 치료중 이식신의 소실이나 급성 거부반응의 위험성이 증가하는 것으로 보고되고 있다(20,21). 본 연구에서도 1980년대 초반 시행된 2예에서 면역억제제의 조절이 실패하여 이식신 소실을 경험한 바가 있었다. 그러나 이후에 시행된 항결핵요법 과정중에는 사이크로스포린의 농도를 자주 측정하여 적정 혈중농도를 유지하도록 노력하였으며 이에 따라서 면역억제제의 조절실패에 의한 이식신 소실은 더 이상 발생되지는 않았다. 따라서 RFP을 항결핵요법으로 사용하는 경우에도 엄격한 관리가 이루어진다면 다른 약제에 비교하여 치료 성적에 큰 차이는 없을 것으로 생각되며 실제로 본 연구에서는 항결핵요법의 종류에 따른 치료 효과에 통계학적으로 유의한 차이를 발견할 수가 없었으며 이와 비슷한 결과는 다른 논문에서도 보고된 바가 있었다(22,23).

많은 연구에서 이식 후 결핵은 이식신 생존율과 환자 생존율에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(2,9). 본 연구에서도 결핵 감염군의 10.7%의 환자가 사망하였으며 12.2%의 이식신이 소실된 반면 72.8%의 환자에서 결핵이 완치되었다. 1998년 WHO에 보고된 우리나라의 전체 결핵 환자의 완치율이 81.9%인 점을 감안한다면 본 연구 대상환자의 결핵 완치율은 그리 낮은 수준은 아니었다. 그러나 결핵의 침범 정도나 침범 장기의 종류에 따라서 완치율에 큰 차이가 있어 속립성 결핵을 포함한 폐외 결핵군의 완치율은 63.3%에 불과하여 폐결핵군의 82.4%와 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다.

이러한 차이는 이식신 생존율과 환자 생존율의 추이를 살펴본 경우에도 그대로 유지되었다. 즉 비감염군과 결핵 감염군간에는 이식신 생존율과 환자 생존율에는 통계학적으로 유의한 차이가 없었던 반면 폐외결핵군은 비감염군은 물론 폐결핵군과도 통계학적으로 유의하게 낮은 생존율을 보였다. 본 연구의 결과는 폐외결핵이 이식신 생존율이나 환자 생존율에 의미있는 영향을 미친다는 사실뿐만 아니라 폐결핵이 이식신이나 환자 생존율에 미치는 영향이 적거나 없음을 의미하고 있다. 실제로 폐결핵으로 이식신 소실이나 환자가 사망한 경우 중 결핵과 직접적인 연관관계가 있는 경우는 전체 이식신 소실이나 사망예의 33.3%에 불과하였다.

결 롬

우리 나라와 같이 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 이식 후 전체 결핵 발병률은 물론 폐외결핵이 차지하는 비율이 매우 높다. 이러한 폐외결핵은 폐결핵과 달리 치료성적이 좋지 않으며 궁극적으로는 이식신 및 환자 생존율에도 부정적인 영향을 미친다. 따라서 과거의 결핵 경력이 이식 후 결핵 발병의 매우 강력한 위험 인자로 확인된 본 연구 결과는 결핵 과거력군에 대하여서는 이식 후 어떤 형식으로든 예방적 처치가 반드시 필요하다는 당위성을 제시하여 주고 있다. 향후 구체적인 예방요법의 대상, 방법 및 치료기간에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Schweitzer EJ, Matas AJ, Gillingham KJ, et al: Causes of renal allograft loss. Ann Surg 214: 679-88, 1991
- 2) Sakhuja V, Jha V, Varma PP, et al: The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. Transplantation 61: 211-5, 1996
- 3) Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al: Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 11: S1-S86, 2000
- 4) 안석주, 한상국, 임응훈, 우제명, 윤영석, 방병기, 고영복: 신이식 후 발생한 결핵의 임상적 특징. 대한이식학회지 5(1): 69-74, 1991
- 5) Park SB, Joo I, Park YI, et al: Clinical manifestations of tuberculosis in renal transplant patients. Transplant Proc 28: 1520-2, 1996
- 6) 김명수, 변창규, 이강영, 김순일, 김세규, 장준, 김유선, 박기일: 신장이식 후 발생한 결핵. 대한이식학회지 9(1): 103-9, 1995
- 7) Sayiner A, Ece T, Duman S, et al: Tuberculosis in renal transplant recipients. Transplantation 68: 1268-71, 1999
- 8) Lattes R, Radisic M, Rial M, et al: Tuberculosis in renal transplant recipients. Transplant Infectious Disease 1: 98-104, 1999
- 9) Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al: Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Transplantation 63: 1278-86, 1997
- 10) Rider HL, Snider DE Jr, Cauthen GM, et al: Extrapulmonary tuberculosis in the United States. Am Rev Respir Dis 141: 347-51, 1991
- 11) American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 49[RR-6]: 1-54, 2000
- 12) Thomas PA, Manko MA: Chemoprophylaxis for prevention the tuberculosis in the immunosuppressed renal allograft recipients. Transplantation 20: 75-7, 1975
- 13) Thomas PA, Mozes MF, Jonasson O: Hepatic dysfunction during isoniazid chemoprophylaxis in renal allograft recipients. Arch Surg 114: 597-9, 1979
- 14) Spence RK, Dafoe DC, Rabin G, et al: Mycobacterial infection in renal allograft recipients. Arch Surg 118: 356-9, 1983
- 15) Higgins RM, Chan AP, Porter D, et al: Mycobacterial infections after renal transplantation. Q J Med 78: 145-53, 1991
- 16) John GT, Thomas PP, Thomas M, et al: A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazide prophylaxis in dialysis and transplant patients. Transplantation 57: 1683-4, 1994
- 17) McGlynn KA, Lustbader ED, London WT: Immune response to hepatitis B virus and tuberculosis infections in Southeast Asia Refugees. Am J Epidemiol 122: 1032-6, 1985
- 18) Rose DN, Silver AL, Schechter CB: Tuberculosis chemoprophylaxis for diabetics: Are the benefits of isoniazide worth the risk? Mt. Sinai J Med 52: 253-8, 1985
- 19) Hendy M, Stableforth D: The effect of established diabetes mellitus on the presentation of infiltrative tuberculosis in the immigrant Asian community of an inner city area of the United Kingdom. Br J Dis Chest 77: 87-90, 1983
- 20) Offermann G, Keller F, Molzahn M: Low cyclosporin a block level and acute rejection in a renal transplant recipients during rifampin treatment. Am J Nephrol 5: 385, 1985
- 21) Buffington GA, Dominguez JH, Piering WF, et al: Interaction of rifampin and glucocorticoids; adverse effect on renal allograft function. JAMA 236: 1958-60, 1976
- 22) 심강섭, 김유선, 박기일, 장준, 김성규, 이원영: 신장 이식 후에 발생한 결핵. 대한의학회지 32(11): 1189-96, 1989
- 23) Riska H, Gronhagen-Riska C, Ahonen J: Tuberculosis and renal allograft transplantation. Transplant Proc 19: 4096-7, 1989