

이식신에 발생한 결핵의 성공적인 치료 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹, 외과학교실²

장미현·박성배·김예림·백진혁·황은아·한승엽·최미선¹·김형태²·조원현²

Successful Treatment of Allograft Kidney Tuberculosis Infection in a Renal Transplant Recipient

Mi Hyun Jang, M.D., Sung Bae Park, M.D., Yae Rim Kim, M.D., Jin Hyuk Paek, M.D.,
Eun Ah Hwang, M.D., Seung Yeup Han, M.D., Mi Sun Choi¹, M.D.,
Hyoung Tae Kim², M.D., Won Hyun Cho², M.D.

*Department of Internal Medicine, Pathology¹ and Surgery²,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract

Tuberculosis is a significant opportunistic infection in transplant recipient and the incidence of tuberculosis in this population is much higher compared with the general population. Pulmonary tuberculosis is the most common site of tuberculosis, but renal allograft tuberculosis is very rare. Tuberculosis involving the renal allograft is a potential cause for graft dysfunction or loss, so early diagnosis and treatment is important. We report a case of the allograft kidney tuberculosis, treated by anti-tuberculosis medication. A 46-year-old man had undergone his first kidney transplantation from living-related donor 17 years earlier. At two years post-transplantation, he diagnosed pulmonary tuberculosis and treated by anti-tuberculosis medication for six months. This allograft kidney was lost due to chronic rejection. He underwent a second transplantation from deceased donor at ten years earlier and received prophylaxis isoniazid for at a year. He diagnosed miliary tuberculosis with allograft kidney tuberculosis. He was treated by anti-tuberculosis medication successfully and maintained his allograft kidney function.

Key Words : Renal allograft tuberculosis, Miliary tuberculosis, Granuloma

교신저자: 박성배, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 내과학교실

Sung Bae Park, M.D., Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel : +82-53-250-7399 E-mail : sbpark@dsmc.or.kr

서론

신장이식 후 결핵은 일반 인구에 비해 그 발생비율이 높고 폐 외 결핵으로 발병하는 등 비전형적인 발병양상을 많이 보이는 것으로 알려져 있다[1-4]. 신장이식 후 결핵 발병률은 국내의 경우 2.9%에서 7.8%까지 보고되고 있으며[1-4] 폐 외 결핵으로 발병하는 빈도는 30%에서 50%까지도 보고하고 있다[2,3,5,6]. 폐 외 결핵 중에서는 속립성 결핵의 빈도가 가장 높으며 그 외 장결핵, 결핵성 늑막염의 형태로 나타나며 드물게 근골격계 결핵, 중추신경계 결핵의 경우도 보고되고 있다[7]. 그러나 이식신에 발생한 결핵은 매우 드물 뿐만 아니라 이식신 자체에 발생한 결핵은 이식신 소실의 중요한 원인이 되고 있어 국내에는 기능이 유지되고 있는 이식신에 발생한 결핵의 보고는 아직 없다. 이에 저자들은 속립성 결핵과 병발하여 이식신에 발생한 결핵을 성공적으로 치료하여 이식신 기능을 유지한 1례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례

환자: 46세, 남자

주소: 발열 및 기침

현병력: 환자는 IgA 신증에 의한 만성신부전으로 17년 전 어머니로부터 첫번째 신장이식을 받았다. 이식 2년째 폐결핵으로 6개월간 항결핵약제(HERZ)를 투여 받았으며 이식 5년째 만성거부반응에 의한 이식신 실패로 혈액투석치료로 전환하였다. 입원 10년 전 뇌사자로부터 신장을 기증받아 두 번째 신장이식을 시행하였다. 이식 후 면역억제제로 타크로리무스, mycophenolate mofetil 및 스테로이드를 사용하였으며 예방적 항생제로 trimethoprim/sulfamethoxazole 80/160 mg 및 Isoniazid 300 mg을 1년간 투여 받았다. 이식 8년 6개월째 거대세포바이러스 폐렴으로 치료받은 병력이 있으며 최근 혈청 크레아티닌치는 2.3 mg/dL로 유지되어 왔다. 환자는 입원 2주 전부터 마른기침이 발생하였으며, 3일 전부터는 가래가 동반되는 기침, 발열 및 전신통증이 동반되어 입원 하였다. 입원 당시 면역억제제로는 타크로리무스 2mg, 스테로이드 5mg를

투여 받고 있었으며 타크로 리무스 바닥농도는 5-6 ng/mL로 유지되고 있었다.

사회력 및 가족력: 특이 사항이 없었다.

신체 검사: 입원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 92회/분, 호흡수 23회/분 이었으며 체온은 38.8°C였다. 환자는 급성 병색을 보였으며 결막은 다소 창백하고 혀는 말라 있었다. 심음은 정상이었으나 폐 청진상 미세한 수포음이 들렸다. 이식신 부위의 압통이나 반발통은 관찰되지 않았으며 그 외 복부 및 사지에는 이상소견은 없었다.

실험실 검사: 혈액 검사상 백혈구 8250/ μ L, 혈색소 10.0 g/dL, 혈소판 158,000/ μ L 이었다. 단순 요 검사에서 요단백 25 mg, 적혈구 2-4/HFP, 백혈구 0-1/HFP 이었다. 생화학검사서 BUN 46 mg/dL, 혈청 크레아티닌 2.3 mg/dL, 나트륨 131 mEq/L, 칼륨 5.1 mEq/L, 염소 101 mEq/L, 혈청 칼슘 9.1 mg/dL, 인 2.6 mg/dL, AST/ALT 27/29 IU/L, 총 콜레스테롤 141 mg/dL, 총 단백질 6.4 g/dL, 혈청 알부민치 3.5 g/dL 이었다. CRP 7.21 mg/dL 이었으며 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.363, pCO₂ 24.3, pO₂ 155.9, HCO₃ 13.5, 산소포화도 99.0% 소견을 보였고 타크로리무스 바닥농도 6.2 ng/mL 였다. 가래 항산균 염색검사서 AFB (++)였고 TB-PCR 검사 또한 양성 소견을 보였다. 구강에서 채취한 인후 면봉검사서 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 PCR 양성, 입원 5일째 가래에서 시행한 거대세포 바이러스 PCR도 양성 소견을 보였다.

방사선 검사: 단순흉부촬영에서 양측 폐에 다수의 미세결절이 관찰되었으며(Fig. 1). 흉부전산화단층 촬영에서도 양측 폐에 이전에 없던 다수의 미세결절들이 새로이 보였다(Fig. 2). 이식신 초음파 검사상 이식신의 크기는 정상범위였으나(11.7 cm) 피질의 에코는 증가되어 있고, 피질과 속질의 구분이 불분명한 소견을 보였다.

임상 경과: 입원 당시 시행한 검사에서 폐결핵이 진단되어 입원 1일째부터 항결핵요법(4제, HERZ)을 시작하였으며 동시에 구강에서 채취한 인플루엔자 A (H1N1) 바이러스 양성으로 항바이러스 약제를 함께 투여하였다(Oseltamivir 150 mg/day 7일 동안). 입원 5일째 가래에서 시행한 거대세포 바이러스 PCR도



Fig. 1. Newly developed multiple tiny nodules, both lungs.

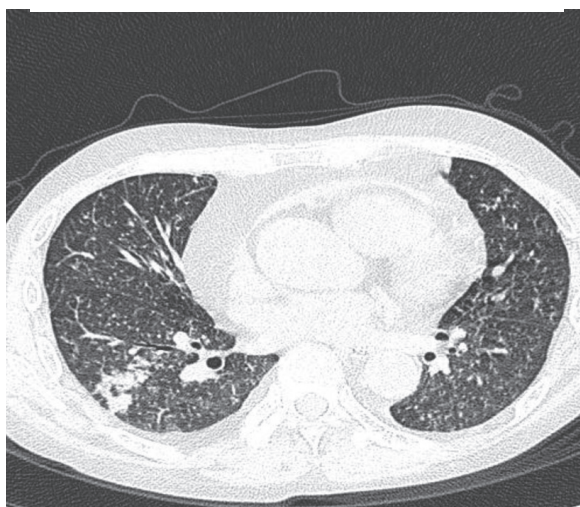


Fig. 2. Chest CT scan shows multiple tiny nodules with random distribution in both lungs.

양성으로 나와 입원 7일째부터 ganciclovir 120 mg/day를 정맥주사 하였다. 입원 16일째부터 체온은 정상으로 회복되었으며, 기침, 전신통증등의 임상증상 또한 소실되었다. 그러나 입원 25일째부터 혈청 크레아티닌치가 서서히 상승하는 소견을 보였으며 입원 28일째 혈청 크레아티닌치가 5.1 mg/dL까지 상승되어 이식신 생검을 시행하였다. 조직검사에서 간질의 섬유화와 세동맥 유리질화 소견 및 몇 군데의 육아종성 염증소견과 조직 MTB PCR 양성 소견을 보여

(Fig. 3) calcineurin 억제제 신독성 및 콩팥 결핵을 진단하였다. 입원 31일째 혈액검사에서 혈소판수치가 41,000/uL까지 감소하였으며, 항결핵약제 중 rifampin 독성이 의심되어 해당약제를 중단하였다. 입원 40일째 혈청 크레아티닌치는 2.5 mg/dL까지 호전되었으며 혈소판수 또한 81,000/uL까지 호전되어 입원 44일째, rifampin을 제외한 3제요법을 투여받으면서 퇴원하였다. 이후 3제요법을 12개월간 투여한 후 항결핵치료는 완료하였으며, 현재 혈청 크레아티닌치는 2.0 mg/dL로 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

신장 이식후 결핵 감염은 비전형적인 양상의 결핵이 많아 속립성 결핵이나 폐외 결핵의 비중이 높다고 알려져 있다[1-4]. 국내외 연구들에서는 폐외결핵의 비중이 30~50% 까지 높게 보고되고 있고[1-3,7,8] 그 부위는 림프절, 흉막, 위장관, 수막, 근육의 경우 등이 있다. 이식신 자체에 병발한 결핵의 경우는 매우 드물어 국내에서는 임 등[9] 최 등[10] 이 한례씩 보고하였으나 이는 모두 기능이 소실된 이식신에서 이식신절제술 후 진단된 경우이다. 국내에는 기능이 유지되고 있는 이식신에 발생한 결핵의 보고는 아직 없으며 본 증례는 기능이 유지되고 있는 이식신에서 신생검을 통하여 이식신의 결핵감염을 진단하여 결핵치료 후 현재까지 양호한 신기능을 유지하고 있다.

신이식후 결핵 감염은 폐결핵의 경우 대부분에서 흉부 방사선사진 및 객담검사에서 양상 소견을 나타내어 진단이 비교적 용이하나 폐외결핵이나 속립성 결핵의 경우는 그 임상양상이 비특이적이고 속립성 결핵 형태의 경우 흉부 방사선상에서 인지되기 전에 진단하기가 어려워 진단이 지연되거나 환자상태가 위중해 지기도 한다. 또한 객담 도말 검사에서도 음성으로 나오는 경우가 있고 일부 기회감염이나 바이러스성 감염인 경우에는 흉부방사선 소견상에서 속립성 결핵과 감별진단이 어려운 경우가 드물지 않다. 따라서 기관지경과 같은 보다 적극적이고 침습적인 진단방법이 필요한 경우가 많다. 이식신의 결핵감염의

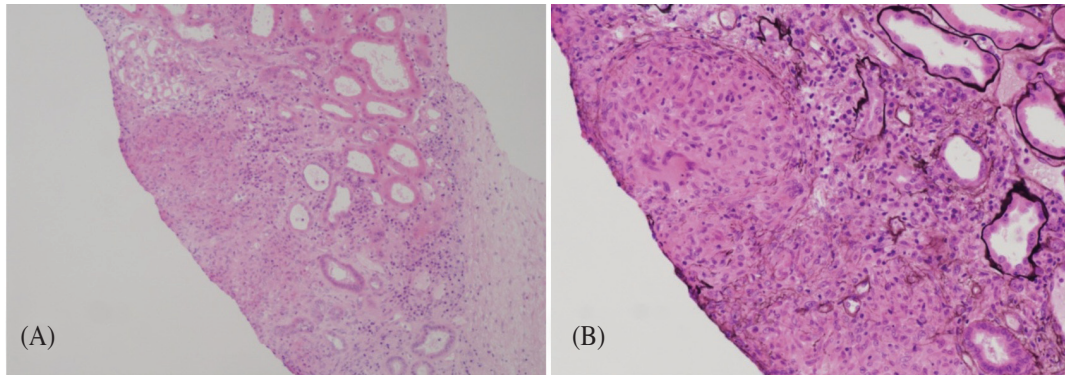


Fig. 3. Allograft kidney biopsy specimen shows caseous necrosis and giant cells along with lymphocytes (H&E stain A $\times 100$, B $\times 200$).

경우 진단하는 방법은 더욱 쉽지 않다. 초음파로 병변이 확인되는 경우는 매우 드물어 Khaira 등[11]이 불명열로 내원한 신장이식 환자에서 초음파 검사상 이식신에 종괴가 보여 조직검사를 시행하여 결핵으로 진단한 1례가 있을 뿐이다. 국내에서 보고된 증례는 임 등[9]이 거부반응으로 생각되어 이식신절제술을 시행하였던 환자에서 절제신 조직검사상 결핵을 진단한 경우와 최 등[10]이 만성 거부반응 후 기능이 상실된 이식신에 화농성 염증이 발생하여 신절제술 시행 후 조직검사상 이식신의 결핵을 진단했던 증례가 있다. 마찬가지로 Lorimer 등[12]은 4례의 이식신의 결핵감염을 보고하였는데 이 중 3례는 이식신 기능상실 상태에서 투석을 받고 있던 중에 불명열에 대한 검사로 이식신 절제술을 시행하여 절제신에서 결핵을 진단받은 경우였고, 1례가 이식신 기능이상으로 내원하여 거부반응 등의 진단을 위해 신생검을 시행하여 결핵이 발견된 경우였다. 본 증례도 이와 비슷한 경우로 이식신 기능부전으로 조직검사를 하여 결핵이 진단된 경우이며 속립성 결핵이 이식신까지 침범하여 병발한 예로 생각된다.

신장이식 후 결핵감염의 위험인자로는 이전 결핵 감염의 병력, 당뇨병, 바이러스 감염, 거대세포바이러스 감염증의 동반 및 항림프구성 항체치료 등이 보고되었다[2,3,7,8]. 성 등[1]은 거부반응의 횟수와 이전 결핵 감염의 병력이 가장 중요한 위험 인자라고 보고하였고 John 등[13]은 신장이식을 받은 1,414명의 인도환자를 대상으로 한 연구에서 신장이식 후 결핵 발생의

위험인자로는 당뇨병, 만성 간질환, 거대세포 바이러스 감염이나 pneumocystis carinii 감염 등 동반된 감염이 있을 때 그 위험도가 증가한다고 보고하였다. 본 증례의 경우 첫 번째 이식 때 폐결핵의 병력이 있었기 때문에 이전 결핵감염이라는 위험요소가 있었을 뿐만 아니라 입원 당시 거대세포 바이러스 감염의 동반 감염이 있었기 때문에 결핵의 위험도는 높았다고 생각된다.

신이식 환자에서 항결핵제 치료는 일반화된 치료지침은 없다. 유일한 유럽의 치료지침에서는 일반인구와 다르지 않게 표준 4제 요법으로 6개월간의 치료를 권장하고 있다[14]. 그러나 Sakhuja 등[15]이 보고한 바와 같이 결핵의 유병률이 높은 지역에서는 12개월 이상의 장기적인 치료를 권고하고 있고 또한 대부분의 국내 보고에서도 추천되는 기간보다 더 오래 사용하는 경향이 있다. 성 등[1]은 평균 12.4개월의 치료기간을 보고하였고 박 등[3]도 12례에서 12개월 동안 사용하여 성공적으로 치료한 성적을 보고하였다. 본 증례에서도 결핵약제의 투여기간은 12개월로 성공적으로 치료가 되었다. 또한 결핵약제 중에 Rifampin 이 간 내 cytochrome p450 3A4 효소를 증가시켜 면역억제제의 혈중농도를 감소시켜 거부반응을 일으킬 위험이 있다고 알려져 있어 면밀한 약물농도의 감시가 필요한데[16,17] 상기 증례의 경우는 결핵 치료 후 혈소판감소증이 발생하여 Rifampin을 제외하고 투여하였으며 약물농도의 모니터링에는 큰 문제가 없이 치료할 수 있었다.

결론적으로 이식환자에서는 일반인구에 비해 결핵과 같은 기회감염의 발생빈도가 높고 이는 한 장기에 국한되는 것이 아니라 여러 장기에 다발성으로 발생할 위험이 높다. 대개 속립성 결핵, 폐 외 결핵의 발병이 흔하며 이식신의 결핵감염의 경우는 거부반응과 혼동되기 쉽고 신생검을 하지 않으면 그 진단이 힘든 경우가 많다. 따라서 이식환자에서 결핵이 진단되는 경우 다른 장기로의 병발 여부를 면밀히 감시하는 것이 필요하며 또한 강력한 면역억제치료를 한 병력이 있는 환자이거나 과거 결핵감염의 병력이 있었던 경우는 면밀한 추적과 의심 시 적극적인 진단의 노력이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Sung JY, Kim CW, Lee HH, Chung WK, Park YH, Ha JW, *et al.* Clinical manifestations of mycobacterium tuberculosis infection after renal transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2008;**22**:58-65.
2. Park JS, Kim MS, Lee JH, Chang J, Kim SK, Jeon KO, *et al.* Mycobacterial infection after kidney transplantation; Single center experience. *J Korean Soc Transplant* 2001;**15**:39-45.
3. Park SB, Suk J, Joo I, Kim HC, Cho WH, Park CH. Tuberculosis complicating kidney transplantation. *J Korean Soc Transplant* 1995;**9**:95-102.
4. Kim MS, Byun CG, Lee KY, Kim SI, Kim SK, Chang J, *et al.* Tuberculosis complicating kidney transplantation. *J Korean Soc Transplant* 1995;**9**:103-9.
5. Lee KT, Hwang EA, Park KD, Park SB, Kim HC, Cho WH, *et al.* Miliary Tuberculosis following renal transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2000;**14**:93-9.
6. Ahn SJ, Han SK, Im EH, Woo JY, Yoon YS, Bang BK, *et al.* The clinical characteristics of tuberculosis in renal transplant recipients. *J Korean Soc Transplant* 1991;**5**:69-74.
7. Sohn MJ, Ro H, Lee JH, Heo NJ, Oh KW, Ahn Curie, *et al.* Tuberculosis pyomyositis in a renal transplant patient. *Korean J Nephrol* 2005;**24**(6):1027-31.
8. Canet E, Dantal J, Blanche G, Hourmant M, Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. *Nephrol Dial Transplant* 2011;**26**(11):3773-8.
9. Im EU, Han SK, Jung IG, Ahn SJ, Yoon YS, Bang BK, *et al.* A case of tuberculosis occurred on the graft kidney. *J Korean Soc Transplant* 1991;**5**:129-33.
10. Choi IS, Park JB, Kim SJ, Joh JW, Lee SK, Huh WS, *et al.* Tuberculosis abscess of the graft in a renal transplant recipient after chronic rejection. *J Korean Soc Transplant* 1999;**13**:345-7.
11. Khaira A, Bagchi S, Sharma A, Mukund A, Mahajan S, Bhowmik D, *et al.* Renal allograft tuberculosis: report of three cases and review of literature. *Clin Exp Nephrol* 2009;**13**(4):392-6.
12. Lorimer I, Botha J, Pontin AR, Pascoe MD, Kahn D. Tuberculosis isolated to the renal allograft. *Transpl Infect Dis* 1999;**1**(1):83-6.
13. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2001;**60**(3):1148-53.
14. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;**17**(s4):39-43.
15. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in india. *Transplantation* 1996;**61**(2):211-5.
16. Cassidy MJ VA-SR, Pascoe MD, Swanepoel CR, Jacobson JE. Effect of rifampicin on cyclosporine A blood levels in a renal transplant recipient. *Nephron* 1985;**41**:207-8.
17. Offermann G, Keller F, Molzahn M. Low cyclosporine A blood levels and acute graft rejection in a renal transplant recipient during rifampin treatment. *Am J Nephrol* 1985;**5**:385-7.