

신이식 후 감염증 : 장기추적성적

계명대학교 의과대학 내과학교실 및 외과학교실*, 동산 신장연구소

황은아 · 이기태 · 박경대 · 박성배 · 김현철 · 조원현* · 김형태*

〈요약〉

1982년 11월부터 1999년 3월까지 16년 4개월에 걸쳐 계명의대 동산의료원 신이식팀이 시행한 전 453예의 신이식환자들을 대상으로 신이식 후 평균 51개월의 추적 관찰기간중 발생된 감염증에 대하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

감염은 전 453예 가운데 41.7%에서 발생되었다. 한 환자에서 감염의 발생은 1회가 68.8%, 2회가 22.7%로 2회 이내 감염이 대다수를 차지하였다.

감염의 원인별 분포는 세균감염이 125예(45.6%)로 가장 많았고 바이러스 감염이 112예(40.9%), 진균감염이 34예(12.4%), 원충감염이 3예(1.1%)순이였다.

감염의 부위별 발생 빈도는 피부 점막이 112예(40.9%)로 가장 많았고 요로계 47예(17.2%), 호흡기계 40예(14.5%), 간 및 소화기계가 각각 15예(5.5%), 8예(2.9%), 균혈증 7예(2.6%)순이였다.

세균성 감염 가운데는 요로감염이 41예(32.8%)로 가장 많았고 그 다음이 호흡기계 및 피부연조직감염이 각각 25.6%였으며 그 외 균혈증이 5.6%, 창상부위 감염, 위장관계 감염이 각각 2.4%순이였다.

바이러스 감염증에는 CMV 감염이 36예(32.2%)로 가장 많았고 herpes simplex 및 varicella zoster 감염이 각각 26예(23.2%), B형 및 C형 간염이 각각 9예(8.0%)였으며 그 외 급성 바이러스 증후군이 6예(5.4%) 있었다.

CMV 감염 36예중에 혈청학적으로 진단된 예가 26예(72.2%), CMV 병증으로 진단된 예가 10예(27.8%)였으며 CMV 병증으로 진단된 10예중 2예가 사망하여 사망률이 20%였다.

세균성 감염 중 요로감염이 41예(32.8%)에서 있었고 원인균으로는 녹농균이 29.3%, 대장균이 26.9%였으며 그람음성균에 의한 감염이 73.2%를 차지하였다.

폐렴은 17예에서 있었으며 12예(70.6%)가 기회감염으로 스테로이드 충격요법을 받은 기왕력이 있었다. 6예가 사망하여 폐렴환자의 전체 사망률은 35.3%였다.

결핵은 17예에서 있었으며 4명이 사망하여 사망률은 25.3%였다. 폐외 결핵이 9예에서 있었고 17예중 9예에서 급성거부반응으로 인해 스테로이드 충격요법을 시행받았다.

원인균에 따른 신이식 후 감염의 발생시기의 양태는 CMV 감염, 결핵과 같은 기회감염은 면역체효과가 최고에 달하는 1개월 이후에 발생하였고, CMV 땅막염 등은 신이식 6개월이 지난 후기에 발생하였다. 신이식 후 기회감염은 신이식 후 일정 시간보다도 스테로이드 충격요법 이후에 주로 발생되었다.

추적기간중에 31예가 사망하였고 감염에 의한 사망이 10예(32.2%)로 가장 많았으며 그 다음이 심혈관계 사망이 6예(19.3%), 악성종양 및 교통사고가 각각 3예(9.7%)순이었다.

서 론

최근 새로운 강력한 면역억제제들이 신장이식에 속속 사용되면서 이식신 생착을 및 환자 생존율이 뚜렷하게 향상되었으나 신이식후 감염증은 아직도 이들 환자의 이병 및 사망의 가장 중요한 원인이 되고 있다^{1,2)}.

저자들은 신이식 후 감염증에 관한 임상성적³⁾을 보고한 바 있으나 본 연구는 첫 신장이식을 한 1982년 11월부터 1999년 3월까지 약 16년간에 걸쳐 본원 신이식팀에 의해 시행된 신이식 환자 453예 전예를 대상으로 장기 추적하여 신이식 후 감염의 발생 빈도, 원인균에 따른 빈도, 원인균에 따른 신이식 후 감염의 발생시기에 관한 양상의 성격을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1982년 11월부터 1999년 3월말까지 계명의대 동산의료원 신이식팀이 시행한 전 453예의 신이식 환자들을 대상으로 하였다.

환자들의 역학적인 특징은 Table 1과 같다. 환자들의 평균 연령은 33.5 ± 10.8 세(최소 4세, 최장 67세)였으며 남녀비는 2.35:1이였다. 사체신이식을 받은 환자

는 38예(8.4%), 재이식은 13예(2.6%)였으며 당뇨병 환자는 전체 환자의 1% 미만이었다. 이들의 임상경과의 추적기간은 평균 50.8 ± 37.2 개월(최저 6일, 최장 161개월)이었다.

신이식 환자들의 면역억제요법의 형태는 Table 2와 같다. 대다수(96.5%)의 환자가 cyclosporine을 기초한 면역억제요법을 받았으며 이 가운데 260예(57.3%)에서 cyclosporine A와 저용량 스테로이드를, 142예(31.4%)에서는 cyclosporine A, azathioprine, 스테로이드의 3자요법을 사용하였다. 본원에서 사용한 면역억제요법은 다음과 같다. Cyclosporine은 수술 2일 전부터 6mg/kg을 경구투여하였으며 수술당일부터 술후 2일째까지는 3mg/kg을 정맥주사하였고, 술후 3일째부터 경구투여로 전환하여 10mg/kg부터 시작하여 단계적으로 감량하여 5mg/kg로 유지하였다. 이식 후 첫 3개월에는 cyclosporine의 혈중농도가 200~400ng/mL, 3개월 이후는 100~200ng/mL 정도로 유지되도록 하였다.

감염의 예방적 조치로서 모든 환자는 수술 하루 전부터 수술 후 5일까지 cefazoline 2.0g을 예방적으로 투여하였다. 수술중 요관방광 조루술시에 방광은 1% neomycin으로 세척하였으며 이식 후 이식신 주위의 출혈의 배액을 위해 필요에 따라 폐쇄식 배농(Hemovac®)을 하였으며 배농관의 제거는 배액량에 따라 결정하였다. 특별한 일이 없는 한 중심정맥 카테테르는 수술 3일 후에 제거하였으며 Foley 카테테르는 수술 5일 후 제거하였다. 구내감염을 방지하기 위해 수술후 1개월간 mycostatin 100,000unit을 하루 4번 복용시켰고, 1987년 8월 이후부터 모든 이식 환자에게 trimethoprim 80mg/sulfamethoxazole 400mg (Septrin®)을 매일 1알씩 6개월간 관행적으로 투여하였다.

요로 감염은 요배양검사에서 균집락수가 1mL당 10^5 이상인 경우로 하였다. Cytomegalovirus(CMV) 감염의 진단은 ELISA(Enzygost-Cytomegalie, Behring®) 법으로 CMV 항원에 특이하게 반응하는 IgM CMV 항체가 양성이거나, IgG 항체의 경우 4배 이상 증가시, 또는 조직 검체에서 CMV 특이 항원에 대한 중합연쇄효소반응이 양성인 경우 CMV 감염을 진단^{4,5)}하였다.

이식신 거부반응은 신이식 직후 외에는 모두 이식신 생검으로 진단하였으며 급성거부반응의 치료로는 methylprednisolone 500mg을 3일간 정맥주사한 후

Table 1. Demographics of Transplant Recipients

Age(yrs)	33.5 ± 10.8 (4-67)
Sex distribution	M : F=318 : 135
Cadaveric transplantation	38 cases(8.4%)
Regraft	13 cases(2.9%)
Diabetic Patients	4 cases(0.88%)
Mean follow-up(mo)	50.8 ± 3.2 (0.2-161)

Table 2. Types of Immunosuppression

Drugs	No. of patients	Percentage
Cyclosporine based	437	96.5
CsA + Steroid	260	57.3
CsA + Steroid + Azathioprine	142	31.4
CsA + Steroid + MMF	35	7.8
FK506 + Steroid	9	2.0
Azathioprine + steroid	7	1.5
Total	453	100.0

경구로 바꾸어 prednisolone 100mg부터 서서히 감량하였다. 스테로이드 치료에 반응이 없는 경우 OKT3 (Orthoclone OKT3®, Orth) 5mg을 10일간 정맥주사하였다.

결 과

총 453명의 환자의 평균 51개월(최저 6일, 최장 161개월)의 추적기간중 189명의 환자에서 총 274예의 감염이 발생하여 감염의 발생 빈도는 41.7%였다.

환자당 감염의 발생 빈도는 Table 3과 같다. 1회 감염이 68.8%, 2회 감염이 22.7%로 2회 이내 감염이 91.5%를 차지하였다.

감염의 원인별 분포는 Table 4와 같다. 세균에 의한 감염이 125예(45.6%)로 가장 많았고 바이러스에 의한 감염이 112예(40.9%)로 두번째로 많았다. 그 외 진균에 의한 감염이 34예(12.4%)였으며 pneumocystis carinii 1예 및 amebiasis 2예를 포함한 원충감염이 3예(1.1%)였다.

감염의 부위별 발생 빈도는 Table 5와 같다. 피부를 포함한 피부점막이 112예(40.9%)로 가장 많았고 그 다음은 요로계가 47예(17.2%), 호흡기계 40예(14.5%)였다. 그 외 간이 15예(5.5%), 위장관계가 8예(2.9%),

Table 3. Frequency of Infection

Frequency	No. of patients	Percentage
1	131	68.8
2	42	22.7
3	8	4.2
4	5	2.6
5	3	1.7
Total	189	100.0

Table 4. Infectious Organism in Kidney Transplant Recipients

Kinds of infection	No. of infections	Percentage
Bacteria	125	45.6
Virus	112	40.9
Fungus	34	12.4
Ameba	2	0.7
Pneumocystis carinii	1	0.4
Total	274	100.0

균혈증이 7예(2.6%)였고, 부위를 정할 수 없는 감염이 39예(14.2%) 있었다.

세균성 감염 125예의 부위별 감염 양태는 Table 6과 같다. 세균성 감염 가운데서는 요로감염이 32.8%로 가장 많았고 그 다음이 호흡기계 및 피부연조직감염이 각각 25.6%였으며 그 외 창상부위 감염, 위장관계 감염이 각각 2.4%였다. 균혈증은 7예(5.6%)에서 있었으

Table 5. Sites of Infection

Site	No. of Infections	Percentage
Mucocutaneous	112	40.9
Urinary tract	47	17.2
Respiratory	40	14.5
Liver	15	5.5
Gastrointestinal	8	2.9
Bactremia	7	2.6
Surgical wound	3	1.1
Meninges	3	1.1
Other	39	14.2
Total	274	100.0

Table 6. Bacterial Infections

Infections	No. of infections	Percentage
Urinary tract	41	32.8
Pulmonary	32	25.6
Skin, soft tissue	32	25.6
Bactremia	7	5.6
Wound	3	2.4
Gastrointestinal	3	2.4
Central line	2	1.6
Thrombophlebitis	2	1.6
Meninges	2	1.6
Tonsil	1	0.8
Total	125	100.0

Table 7. Viral Infections

Infections	No. of cases	Percentage
Cytomegalovirus	36	32.2
Herpes simplex	26	23.2
Herpes zoster	26	23.2
Hepatitis B	9	8.0
Hepatitis C	9	8.0
Acute viral syndrome	6	5.4
Total	112	100.0

며 *Listeria monocytogenes*에 의한 뇌막염, 세균성 심내막염, 포도상구균 폐렴, 유치정맥 카테테르에 동반된 것이 각각 1예였고, 원인미상이 3예였다.

바이러스 감염 112예의 종류는 Table 7에서 보는 바와 같다. CMV 감염이 36예(32.2%)로 가장 많았고 herpes simplex와 varicellar zoster 감염이 각각 26예(23.2%)를 차지하였다. B형 및 C형 간염이 각각 9예(8.0%)를 차지하였으며 그 외 급성 바이러스 증후군이 6예(5.4%) 있었다.

CMV 감염은 Table 8에서 보는 바와 같다. CMV

감염 36예 가운데 26예(72.2%)는 혈청학적으로 진단된 경우였으며 CMV 병증으로 진단된 예는 10예(27.8%)였다. 9예(25.0%) 모두 감염전에 스테로이드 충격요법을 받았으며 CMV 병증으로 진단된 10예중 2예(20.0%)가 사망하였다.

Table 9. Microbiological Spectrum in 37 Patients with Urinary Tract Infections(4 mixed Infections)

Table 8. CMV Infections in Transplant Patients

	No. of cases	Percentage
Diagnosis		
Only serologic	26	72.2
Symptomatic and serologic	10	27.8
Previous pulse therapy		
Yes	9	25.0
No	27	75.0
Result		
Improved	33	91.7
Sustained	1	2.8
Expired	2	5.5
Total	41	100.0

Table 10. Clinical Characteristics of 17 Patients with Pneumonia

Patients	Time interval (month)	Organism	WBC count (/cu mm)	Screat (mg/dL)	Prior Hx of pulse therapy	Outcome
1. C.H.Y	0.1	G(+) cocci	6,900	1.8	No	Recovered
2. J.S.	0.4	Not identified	5,000	0.9	No	Recovered
3. K.Y.D	3	Staph. aureus	13,000	1.6	No	Recovered
4. C.H.K	27	Varicella zoster	5,750	1.6	No	Recovered
5. J.J.Y	70	Not identified	16,940	1.5	No	Recovered
6. N.G.S	1	Not identified	13,700	2.6	Yes	Recovered
7. P.D.Y	2.5	Not identified	3,000	3.0	Yes	Expired
8. P.J.S	4	Candida albicans	11,090	1.6	Yes	Recovered
9. J.Y.H	4	Pseudomonas/Strepto	15,100	1.5	Yes	Expired
10. J.J.H	4	Pneumocystis carinii	10,600	4.1	Yes	Expired
11. K.J.W	8	Streptococcus	27,100	3.7	Yes	Recovered
12. J.H.H	12	G(+) cocci	8,090	1.1	Yes	Expired
13. L.C.B	26	Staph. aureus	—	10.5	Yes	Expired
14. S.B.S	29	Nocardia	27,100	3.7	Yes	Improved
15. K.J.K	33	CMV*	8,500	2.4	Yes	Expired
16. K.H.C	84	Not identified	16,060	8.5	Yes	Recovered
17. S.J.Y	9	CMV/Tuberculosis	6,100	1.7	Yes	Improved

*CMV: cytomegalovirus

Table 11. Clinical Characteristics of 17 Patients with Tuberculosis

Patients	Time interval (month)	Diagnosis	Prior Hx of pulse therapy	Treatment	Outcome
1. B.K.J	33	Pleurisy(Rt)	No	IRE/12Mo	Improved
2. L.K.Y	6	Pul. Tbc(both upper)	No	IRE/12Mo	Improved
3. K.Y.H	3	Miliary Tbc	No	IREP/12Mo	Improved
4. K.O.S	18	Pul. Tbc(Rt. middle)	Yes	IRE/12Mo	Improved
5. J.Y.D	36	Endobronchial Tbc	Yes	IRE/12Mo	Improved
6. J.C.H	8	Pleurisy(Lt)	No	IREP/4Mo	Improved
7. P.Y.O	42	Pul. Tbc(Rt. upper)	No	IRE	Expired
8. L.S.J	36	Pul. Tbc(Rt. upper)	No	IRE/12Mo	Improved
9. P.S.H	10	Miliary Tbc, disseminated	No	IREP	Expired
10. P.J.S	26	Pul. Tbc(Rt. upper, lower)	Yes	IRE/12Mo	Improved
11. H.S.K	2	Tbc meningitis	Yes	IRE/12Mo	Improved
12. P.H.C	12	Pul. Tbc(Lt. upper)	Yes	REP/12Mo	Improved
13. K.H.Y	58	Tbc peritonitis	No	IREP/12Mo	Improved
14. P.B.H	26	Pleurisy(Rt.) pul. Tbc(Rt.)	Yes	IREP/12Mo	Improved
15. P.M.I	37	Disseminated	Yes	IREP	Expired
16. J.H.H	19	Pul. Tbc(Rt, upper, lower)	Yes	IREP	Expired
17 S.J.Y	7	Pul. Tbc(Rt. upper)	Yes	IREP/24Mo	Improved

I : Isoniazid, R : Rifampin, E : Etambutol, P : Pyrazinamide

요로감염은 41예(32.8%)에서 있었으며 이들의 세균학적 분포는 Table 9와 같다. 녹동균과 대장균이 29.3% 및 26.9%로 가장 많았으며, 그람음성균에 의한 요로감염이 전체의 73.2%를 차지하였다.

신이식 후 폐렴이 발생하였던 17예의 임상양상을 요약하면 Table 10과 같다. 신이식 후 폐렴의 발생시기는 이식 후 수일에서부터 84개월까지 다양하였고 원인균으로는 그람양성균이 6예, CMV 감염이 2예, norcardia, varicella, candida, pneumocystis carinii 감염이 각각 1예씩, 원인미상이 5예였다.

폐렴의 진단시 세균에 의한 폐렴 6예중 4예에서는 백혈구 증다증이 있었으나, varicella와 CMV에 의한 폐렴의 경우에는 백혈구 증다증이 없었다.

폐렴 진단시 환자의 신기능은 13예에서 신기능의 저하를 보였고 폐렴 환자 17명중 6명이 사망하여 사망률이 35.3%로 높았다. 폐렴환자 가운데 거부반응으로 인해 스테로이드 충격요법을 받았던 12예 가운데 6예(50.0%)가 사망한 반면 스테로이드 충격요법을 받지 않았던 경우 사망한 예는 1예도 없었다.

신이식 후 결핵이 발생하였던 17예의 임상상을 요약하면 Table 11과 같다. 결핵의 발생시기는 신이식 후 2개월에서부터 58개월까지 다양했으며 신이식 후 평균 22.3 ± 16.1 개월이었다. 임상적 양태는 폐결핵이 8

Table 12. Timing of Infections after Transplantation

Organisms	No. of infections at each time interval post transplant			Total
	<1 Mo	1-6 Mo	>6 Mo	
Bacteria	21	34	53	108
Tuberculosis	--	2	15	17
CMV	--	15	21	36
Non-CMV	12	20	44	76
Fungus	3	6	25	34
Ameba	--	1	1	2
PCN*	--	1	--	1
Total	36	79	159	274

*PCN : *Pneumocystis carinii*

예, 폐외 결핵이 8예 및 양측 모두 발생한 경우가 1예였다. 폐외 결핵으로는 속립성 결핵이 3예, 흥막 결핵 2예, 기관지내관 결핵 1예, 결핵성 뇌막염 및 결핵성 복막염이 각각 1예 있었다. 17예의 결핵 가운데 9예(52%)에서 급성거부반응으로 인하여 스테로이드 충격요법을 시행받았다. 결핵 환자 17명중 4명이 사망하여 결핵에 의한 사망률은 25.3%였다.

원인균에 따른 신이식 후 감염의 발생 시기의 양태는 Table 12와 같다. 세균 감염은 모든 기간에 고르게

발생된 반면, CMV, 결핵, pneumocystis carinii, 진균 등의 기회감염은 모두 면역억제효과가 최고에 달하는 1개월 이후에 발생되었다. 특히 결핵은 거의 대부분이 6개월 이후에 발생되었고 CMV 망막염이나 대장염 등도 신이식 6개월이 지난 후기에 발생하였다.

추적기간중에 총 31명이 각종 원인으로 사망하였는데 그 원인은 Table 13과 같다. 감염에 의한 사망이 10예(32.2%)로 가장 많은 원인을 차지하였고 뇌졸중 및 심장마비에 의한 심혈관계 사망이 6예(19.3%)로 그 다음을 차지하였다. 그 외 악성종양 및 교통사고가 각각 9.7%, 간기능부전이 6.5%, 기타 12.9%를 차지하였다.

감염으로 사망한 10예의 임상상을 요약하면 Table 14와 같다. 폐렴과 패혈증으로 인해 각각 5예가 사망하였으며 10예 모두에서 이전에 스테로이드 충격요법을 받았다. 1예를 제외한 9예 모두 감염당시에 신기능부전을 보였고 사망시기는 이식 후 2.5개월에서 48개월로 다양하였다.

Table 13. Cause of Death

Cause	No. of cases	Percentage
Infection	10	32.2
CVA*/cardiac arrest	6	19.3
Malignancy	3	9.7
Traffic accident	3	9.7
Hepatic failure	2	6.5
Others	4	12.9
Total	31	100.0

*CVA : cerebrovascular accident

고찰

최근 새로운 강력한 면역억제제의 개발로 인해 신이식의 성공률이 현저히 향상되면서 이제는 신이식수술 자체보다는 신이식 후 발생되는 심맥관계 합병증과 함께 감염은 이식 환자의 생명을 위협하는 가장 중요한 문제로 대두되고 있다⁵⁾. 1960년대초 신이식의 초기 면역억제요법으로 비장 절제, 흉선 절제와 함께 스테로이드, azathioprine 등을 대량 사용할 당시 70% 환자에서 신이식 후 감염증이 발생하였으며, 26%의 환자가 감염에 의해 수술 후 10주 이내 사망했다는 실망적인 보고가 있었다⁶⁾. 그 후 면역억제요법의 발달로 신이식 후 감염증의 빈도는 다소 감소하였으나 1970년대 이후 CMV와 같은 기회감염(opportunistic infection) 및 원내감염과 같은 중독한 감염증이 특히 다량의 스테로이드 충격요법을 받은 환자, 신부전 환자, 당뇨병 환자, 생체신보다는 사체신이식에서 호발됨이 알려졌다. 이러한 기회감염은 이들 환자들의 사망의 가장 중요한 원인이 되고 있다⁸⁻¹⁷⁾.

신이식 후 감염의 유형, 빈도 등은 감염의 정의, 진단 방법, 예방적 항생제의 사용여부에 따라 보고자마다 크게 다르기 때문에 그 결과를 바로 비교하기에는 많은 어려움이 있다. Rubin 등⁵⁾은 첫 1년 이내 50% 이상의 환자에서 1회 또는 그 이상의 감염이 발생됨을 보고하였다. 신이식 후 감염은 저자들의 경우 453예 신이식 환자들의 평균 51개월간의 관찰기간중 41.7%에서 발생하였으며 이 가운데 31%에서는 2회 이상의 감염이 있었다.

Table 14. Clinical Characteristics of 10 Patients who Expired due to Infection

Patients	Time interval (month)	Cause	Organism	S. creat(mg/dL)	Prior Hx of pulse therapy
1. J.Y.H	4	Pneumonia	Pseudomonas	1.5	Yes
2. J.J.H	4	Pneumonia	P. carinii	4.1	Yes
3. K.J.K	33	Pneumonia	CMV	2.4	Yes
4. P.D.Y	2.5	Pneumonia	Unknown	3.0	Yes
5. L.C.B	26	Pneumonia	Staph aureus	10.5	Yes
6. P.Y.H	6	Sepsis	Unknown	3.8	Yes
7. L.M.H	7	Sepsis	Listeria	7.4	Yes
8. S.J.L	48	Sepsis	Unknown	3.7	Yes
9. L.K	22	Sepsis	Pseudomonas	7.5	Yes
10. J.H.H	21	Sepsis	Unknown	7.2	Yes

감염부위에 따른 빈도는 1960년대초부터 1970년대 말 사이의 보고들에 의하면 요로계가 27-42%로 가장 높았고, 그 다음이 폐렴이 5-42%, 창상부위 9-32%, 균혈증 10-25%, 중추신경계 0-12%의 순으로 높았다^{7, 13, 15, 22-24)}. 그러나 면역억제제로 cyclosporine A가 사용된 1980년대 말의 Takahashi 등²⁵⁾은 구순포진 및 대상포진에 의한 피부연조직 감염이 33%로 가장 많았으며 그 다음이 요로계 25%, 폐감염 24%, 균혈증 6% 순으로 보고하였다. Peterson 등²⁶⁾은 비균혈증성 세균 감염 가운데 피부연조직 감염이 26%로 가장 많았고 그 다음이 요로감염 21%, 호흡기계 감염 11%, 복부 및 신주위 감염 8.1%, 창상부위감염 6%순이었으며 비균혈증감염에 의한 사망은 7%에 불과하였다고 하였다. 저자들의 경우 피부점막부위가 40.9%로 가장 많았고 그 다음이 요로계 17.2%, 호흡기계 14.5%, 간 및 소화기계가 5.5, 2.9% 순으로 Takahashi 등²⁵⁾ 및 Peterson 등²⁶⁾의 성적과 비슷하였다.

신이식 후 감염의 유형별 빈도는 1960년대초부터 1970년대 말 사이의 대부분의 보고들은 세균에 의한 감염이 전체 감염의 62-98%로 대다수를 차지한 반면 바이러스에 의한 감염은 2-26%, 진균 0-21%, 원충에 의한 것이 0-5%로 낮았다^{7, 13, 15, 22-24)}. 그러나 1980년 대초 보고된 Peterson 등²⁶⁾은 205예의 감염중 바이러스에 의한 감염이 50%로 가장 많았고 세균에 의한 감염은 30%, 진균에 의한 것이 3%, 중복감염이 16%로 보고하였다. 면역억제제로 cyclosporine A를 사용하였던 Takahashi 등²⁵⁾도 바이러스에 의한 감염이 44%로 가장 많았고 세균에 의한 감염이 38%, pneumocystis carinii에 의한 것이 5%, 진균이 3%로 보고하였다. 저자들의 경우는 세균에 의한 것이 45.6%, 바이러스에 의한 것이 40.9%로 세균에 의한 것이 다소 높았는데 이는 Peterson 등²⁶⁾ 및 Takahashi 등²⁵⁾의 보고에 비해 세균에 의한 감염이 바이러스에 의한 감염과 비슷하였다. 그러나 본 연구에서 pneumocystis carinii 감염은 1예(0.4%)로 매우 낮았는데 이는 예방목적으로 trimethoprime 80mg/sulfamethoxazole 400mg을 신이식 후 관행적으로 투여하였기 때문으로 생각된다.

신이식 후 균혈증은 1960년초부터 1970년 말 사이의 성적에 의하면 10-41% 환자에서 발생되었으며 대부분 요로감염에 의하며 드물게는 창상부위, 폐, 신주위 감염에 의해 발생된다고 하였다^{7, 13, 15, 22-24)}. Peterson 등²⁶⁾은 세균에 의한 감염 62예 가운데 균혈증이 14예

(22.6%)에서 있었는데 이중 50%가 요로감염에 의했으며 사망률은 22%였다고 하였다. 1980년대초에 보고된 Masur 등²⁴⁾은 균혈증의 빈도를 12%로 비교적 낮게 보고하였으며 이로 인한 사망은 한 예도 없었다고 하였다. 저자들의 경우 세균성 감염 125예 가운데 균혈증이 2.6%로 다른 어떤 성적들보다 그 빈도가 낮았다. 이 가운데 Listeria monocytogenes에 의한 뇌막염이 동반되었던 균혈증 환자와 포도상구균 폐렴이 동반되었던 균혈증 환자는 사망하였으며 세균성 심내막염 환자는 항생제 사용으로 호전되었다.

바이러스 감염은 최근 이식 환자의 감염으로 인한 이병과 사망의 가장 중요한 원인이 되고 있으며 특히 CMV 감염은 이식 환자의 이병과 사망의 중대한 영향을 미치며 그 발생 빈도도 38-67%로 보고되어 있다¹⁶⁻²¹⁾. CMV 감염의 위험인자로는 면역억제요법의 강도에 따라 다르나 항림프구 항체의 사용, 스테로이드, 쟁격요법 횟수, 그 외 거부반응의 횟수와 조직적합정도, 사체신 이식 등이 알려지고 있다^{27, 28)}. CMV 감염은 다른 균혈증과 폐 기회감염과 혼히 동반되어 중복감염을 일으킴이 알려져 있다²⁹⁾. Peterson 등²⁶⁾은 103 예의 바이러스 감염중 CMV 감염이 83%로 바이러스 감염의 대부분을 차지하였으며 이 가운데 68%는 발열 등의 경한 증상을, 28%는 폐렴이 동반된 중등도 내지는 심한 CMV 감염에 의해 사망했다고 하였다. 그 다음은 varicella-zoster 감염이 11%였고 CMV 감염과 다른 바이러스 감염과 중복감염이 3%에서 있었다고 하였다. 저자들의 경우 바이러스 감염 가운데 CMV 감염이 32.2%로 가장 많았고 그 다음이 herpes virus, varicella zoster virus 감염이 각각 23.2%였다. 36예의 CMV 감염중에서 임상적 증상을 동반하여 치료를 필요로 하였던 CMV 병증은 10예(27.8%)에서 발생하였으며 항바이러스제의 치료에도 불구하고 2예에서 사망하여 CMV 병증의 사망률은 20%로 Peterson 등²⁶⁾의 사망률 28%와 비슷하였다.

신이식 후 요로감염은 항생제 예방요법을 시행하지 않았던 신이식의 초기에는 발생 빈도가 35-79%로³⁰⁻³²⁾ 가장 흔한 세균성 감염이었을 뿐만 아니라 신이식 후 균혈증의 60%가 요로감염에 기인하였다^{6, 33-37)}. 그러나 최근 첫째, 수술 수기의 개선으로 요루나 요로폐쇄와 같은 기계적 합병증이 감소되었고, 둘째, 카테테르의 관리 개선, 셋째, 수술 후 발생되는 기계적 합병증의 진단법의 발전 등에 의해 요로감염 및 이로 인한 균혈

증의 빈도는 최근 급격히 감소되었다¹⁸⁻²⁴⁾.

Tolkoff-Rubin 등³⁵⁾은 160mg trimethoprim/800mg sulfamethoxazole을 4개월간의 예방적 투여로 요로감염이 대조군의 38%에 비해 8%로 낮게 유지할 수 있음을 보고하였으며 pneumocystis carinii, norcardia asteroides, Listeria monocytogenes 등의 예방에도 매우 효과적이라 하였다³⁵⁻³⁷⁾. 저자들의 경우 요로감염의 발생 빈도는 17.2%로써 비교적 낮았으며 이로 인해 균혈증을 일으킨 경우는 한 예도 없었는데 이는 80mg trimethoprim/400mg sulfamethoxazole을 신이식 초기부터 예방적으로 투여했기 때문으로 생각된다.

신이식 환자에서 폐렴은 아직도 이들 환자의 사망의 가장 큰 원인으로 지목되고 있다. 미국 Massachusetts General Hospital에서 1966-1978년 사이에 시행된 227예의 신이식 환자 가운데 23.8%에서 폐렴이 발생되었으며 이중 50%가 사망하였으며 이 기간 동안 사망한 전 환자의 50%가 폐렴이 이들의 직접 사인이었음을 보고한 바 있다³⁸⁾. 1980년대 초의 Moore 등³⁹⁾은 신이식 후 폐렴의 빈도가 10% 이하로 감소됨과 동시에 이로 인한 사망률도 크게 감소됨을 보고하였다. Rubin 등²¹⁾은 폐렴의 발생 시기에 따라 신이식 1개월 이내 발생되는 폐렴은 대부분 세균에 의한 폐렴으로 일반적인 항생제 치료에 잘 반응하며 신이식 후 1-4개월 사이의 폐렴은 pneumocystis carinii, norcardia, 진균에 의한 기회감염이 대부분으로 사망률이 매우 높으며 그 이후는 기회감염 또는 통상적인 폐렴이 모두 일어날 수 있다고 하였다. 저자들의 경우 폐렴의 발생빈도는 9.0%로써 비교적 낮았으며 그 중 70.6%가 스테로이드 충격요법을 받았으며 스테로이드 충격요법을 받은 12예중 6예가 사망하여 50.0%란 높은 사망률을 나타내었다.

신이식 후 폐결핵의 발생 빈도에 대해 Lichtenstein 등⁴⁰⁾은 일반 인구에 비해 이식 환자에서 발생 빈도가 37배 정도로 더 높다고 하였고, 국내에서도 일반 인구의 결핵 유병률보다 현저히 높은 4.4%-6.2%로 보고되고 있다^{41, 42)}. 또한 신이식 환자에서 발생되는 결핵은 폐외 결핵이나 파종성결핵과 같이 비전형적인 임상형태를 취하는 경우가 많은데^{43, 44)} Qunibi 등⁴⁵⁾은 폐외 결핵이 59.8%로 높게 발생됨을 보고하였다. 저자들의 경우 폐외 결핵이 50%를 차지하였고 4명이 사망하여 25.3%의 높은 사망률을 나타내었다.

원인균에 따른 신이식 후 감염의 발생 시기의 양상

에 관해 Rubin 등²¹⁾은 신이식 후 1개월 이내는 진균, 원충 및 nocardia에 의한 기회감염은 거의 없으며 이 시기에는 항생제 치료에 반응을 잘하는 세균에 의한 창상부위, 폐, 요로계 및 정맥주사와 관련되는 감염이 대부분이었으며 면역억제효과가 최고에 달하는 수술 후 1개월에서 6개월 사이는 CMV 감염 및 기회감염과 같은 생명을 위협하는 중독한 감염이 호발하는 시기라 하였다. 그리고 신이식 후 6개월 이후는 최소한의 유지용량의 면역억제제가 투여되므로 만성 간염, CMV 맥락막염과 같은 만성 바이러스 감염, 산발적인 기회감염, 이식 환자가 아닌 일반인에게 나타날 수 있는 감염이 흔히 발생된다. 따라서 신이식 후 시기에 따른 감염의 양상은 감염질환의 발생시 임상가에게 감별진단에 좋은 길잡이가 될 수 있다. 뿐만 아니라 기회감염이 이러한 시기와 무관하게 발생될 때 그럴만한 위험요인이 있는지 조사하여 그 원인을 교정하는 데 도움이 된다. 저자들의 경우 이식 후 첫 1개월 이내에는 창상감염이나 유치도관과 연관되는 감염이 많았고 이식 후 1개월 이후부터 CMV, 결핵, pneumocystis carinii, candida 등 기회감염이 발생하기 시작하였다. 저자들의 경우 CMV 망막염이 1예 있었는데 이식 후 7개월에 발생되어 역시 이식 후기에 발생하는 감염 질환임을 알 수 있었다. 또한 Kim 등⁴⁶⁾의 보고에 의하면 신이식 후 급성거부반응의 발생 빈도가 감염이 발생하였던 군에서는 40%였으나 비감염군에서는 28.4%로 유의한 차이를 보였는데, 이는 급성거부반응의 치료를 위해 보다 강력한 면역억제제를 사용하여 이로 인한 면역력의 약화로 감염의 빈도가 증가한 것이라고 하였다. 저자의 경우에서도 기회 감염은 신이식 후 고정된 일정 시기보다는 거부반응으로 인해 스테로이드 충격요법 또는 OKT3 사용 후에 발생되었다. 따라서 이러한 치료 후에는 중독한 기회감염이 흔히 발생되므로 이러한 치료 후에는 예방적 조치나 세심한 관찰이 있어야 될 것 같다.

이전의 면역억제제에 비해 보다 선택적으로 작용하는 면역억제요법의 개발과 항균요법의 발전으로 신이식 후 감염에 의한 사망이 현저히 감소되었으나 감염은 여전히 이들 환자의 중요한 사인이 되고 있다. 새로운 면역억제제의 개발 이후 중독한 감염의 빈도가 감소하면서 심폐관계 합병증 및 악성종양이 신이식 후 사망의 주요원인으로 보고되어왔다^{47, 48)}. Mahony⁴⁹⁾의 보고에 의하면 신이식 후 사망 원인으로 심폐관계 합병증

o) 14-50%, 악성종양이 9-28%, 감염이 7-28% 순이었다. 저자들의 경우 전체 사망한 31예 가운데 감염에 의한 사망이 32.2%였으며 심맥관계 사망 19.3%보다 약간 높았다.

이상의 성적으로 신이식 후 감염은 아직도 이들 환자의 이병 및 사망의 중요한 원인이 되고 있으며 기회 감염의 위험인자가 있을 경우 예방적 조치를 철저히 시행함으로써 감염을 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

= Abstract =

Infections Following Renal Transplantation : Long Term Follow-Up Study in Single Center

Eun Ah Hwang, M.D., Ki Tae Lee, M.D.
Kyung Dae Park, M.D., Sung Bae Park, M.D.
Hyun Chul Kim, M.D., Won Hyun Cho, M.D.*
and Hyung Tae Kim, M.D.*

Department of Internal Medicine and General Surgery, Dongsan Kidney Institute, Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

The spectrum of infectious complications in 453 consecutive renal transplant recipients was examined retrospectively at Keimyung University Hospital from November, 1982 to March, 1999.

Most patients(96.5%) received cyclosporine based immunosuppression therapy. The most common causative organisms were bacteria(45.6%), virus(40.9%), and fungus(12.4%), and the most common sites of infection were the mucocutaneous(40.9%), urinary tract(17.2%), and respiratory tract(14.5%) in decreasing order of frequency.

Among the bacterial infections, the urinary tract(32.8%), respiratory tract(25.6%), skin and soft tissue(25.1%), bactremia(5.6%) were the most common sites of infection. In viral infections, cytomegalovirus(32.2%), herpes simplex(23.2%), varicellar zoster(23.2%) were the most frequent organisms. 36 cases of CMV infection, ten(27.8%) were CMV diseases and two of 10 patients died of CMV disease.

Forty one patients had episodes of urinary tract infections and the most common causative organisms were Gram negative bacilli(73.2%).

Pneumonia occurred in 17 patients and 12 of 17 patients had prior history of steroid pulse therapy for rejection. Six of 12 patients were expired and all of them had prior history of steroid pulse therapy. On the contrary, all five patients who did not receive

prior steroid pulse therapy were recovered.

Tuberculosis occurred in seventeen patients and four(23.5%) of 17 patients died of tuberculosis. Nine of them had prior history of steroid pulse therapy for rejection.

No opportunistic infections, for example cytomegalovirus, mycobacterium, pneumocystis carinii, fungus, occurred within 1 month after transplantation.

There was a temporal relationship between the timing of infection and causative organism after renal transplantation. However, opportunistic infections were frequently followed by the prior use of steroid pulse therapy.

We conclude that infection still remains the leading cause of morbidity and mortality among the transplant recipients, and the prevention, early diagnosis and aggressive treatment are mandatory to reduce the infectious complications in these patients.

Key Words : Transplantation, Infection, Cytomegalovirus, Pneumonia, Tuberculosis

참 고 문 헌

- Calne RY, White DIG, Thiru S, et al.: Cyclosporin A in patients receiving renal allograft from cadaveric donor. *Lancet* **II**:1323-7, 1978
- Flechner SM, Payne WD, Van Buren CT, et al.: The effect of cyclosporine on early graft function in human renal transplantation. *Transplantation* **36**:268, 1983
- 김현철, 박성배, 조원현, 박철희, 김재룡, 전동석: 신이식후 감염증. *대한신장학회지* **11**:62-9, 1992
- Humar A, Grescon D, Caliendo AM, McGeer A, Malkani G, Krajden M, Corey P, Greig P, Walmsley S, Levy G, Mazzulli T: Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation* **68**:1305-11.
- Evans PC, Gray JJ, Wreggitt TG, Marcus RE, Alexander GJ: Comparison of three PCR techniques for detecting cytomegalovirus DNA in serum, detection of early antigen fluorescent foci and culture for the diagnosis of CMV infection. *Journal of medical microbiology* **48**:1029-35,
- Rubin RH: Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* **44**:221-36, 1993
- Rifkind D, Marchioro TL, Waddell WR, Starzl TE: Infectious diseases associated with renal homotransplantation. *JAMA* **189**:397-402, 1964
- McDonald JC, Ritchey RJ, Fuselier PE, Lindsey ES, McCracken BH: Sepsis in human renal transplants. *Transplant Proc* **21**:221-36, 1989

- ansplantation. *Surgery* 69:189-93, 1971
- 9) Burgos-Calderon R, Pankey GA, Figueroa JE : Infection kidney trans-plantation. *Surgery* 70:334-40, 1971
- 10) Eickhoff TC, Olin DB, Anderson RJ, Schafer LA : Current problems and approaches to diagnosis of infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 4:693-7, 1972
- 11) Turcotte JG : Infection and renal transplantation. *Surg Clin North Am* 52:1501-12, 1972
- 12) Eickhoff TC : Infectious complications in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 5:1233-8, 1973
- 13) Aderson RJ, Schafer LA, Olin DB, Eickhoff TC : Infectious risk factors in the immunosuppressed host. *Am J Med* 54:453-60, 1973
- 14) Tapia HR, Holley KE, Woods JE, Johnson WJ : Causes of death after renal transplantation. *Arch Int Med* 131:204-10, 1973
- 15) Murphy JF, McDonald FD, Dawson M, Reit A, Turcotte J, Fekety FR : Factors affecting the frequency infection in renal transplant recipients. *Arch Int Med* 136:670-7, 1976
- 16) Tilney NL, Strom TB, Vineyard GC, Merrill JP : Factors contributing to the declining mortality rate in renal transplantation. *N Engl J Med* 299: 1321-5, 1978
- 17) Tilney NL : Transplantation of the kidney : Thoughts on decreasing patient hazard and improving graft survival. *Dial Transplant* 8:1184-90, 1979
- 18) Ramos E, Karmi S, Alongi SV, Dagher FJ : Infectious complications in renal transplant recipients. *South Med J* 73:751-4, 1980
- 19) Rubin RH, Russell PS, Levin M, Cohen C : Summary of a workshop on cytomegalovirus infections during organ transplantation. *J Infect Dis* 139:728-34, 1979
- 20) Peterson PK, Balfour HH Jr, Fryd DS, Ferguson RM, Simmons RL : Fever in renal transplant recipients : Causes, prognostic significance and changing pattern at University of Minnesota Hospital. *Am J Med* 71:345-51, 1981
- 21) Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkaoff-Rubin NE : Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 70:405-11, 1981
- 22) Hoy WE, May AG, Freeman RB : Primary renal transplant wound infections. *NY state J Med* 81: 1469-73, 1981
- 23) Vincent F, Amend W, Feduska NJ, Duca RM, Salvatierra O Jr : Improved outcome following renal transplantation with reduction in the immunosuppression therapy for rejection episodes. *Am J Med* 69:107-12, 1980
- 24) Masur H, Cheigh JS, Stubenbord WT : Infection following renal transplantation. *Rev Infect Dis* 4:1208-19, 1982
- 25) Takahashi K, Yagisawa T, Teraoka S, et al. : Infectious disease in 450 kidney transplant recipients treated with cyclosporine in a single center. *Transplant Proc* 21:1563-6, 1989
- 26) Peterson PK, Ferguson R, Fryd DS, et al. : Infectious disease in hospitalized renal transplants : A prospective study of a complex and evolving problem. *Medicine* 61:360-72, 1982
- 27) Pass RF, Whitley RJ, Diethelm AG, et al. : Cytomegalovirus infection in patients with renal transplants : Potentiation by antithymocyte globulin and an incompatible graft. *J Infect Dis* 142: 9-17, 1988
- 28) Rubin RH, Cosimi AB, Hirsch MS, Herrin JT, Russell PS, Tolkaoff-Rubin NE : Effects of anti-thymocyte globuline on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplantation* 31: 143-5, 1981
- 29) Braun WE, Nankervis G : Cytomegalovirus viremia and bacteremia in renal allograft recipients(letter). *N Engl J Med* 299:1318-9, 1971
- 30) Hinman F Jr, Schmaelzle JF, Belzer FO : Urinary tract infection and renal transplantation : II. Post-transplantation bacterial invasion. *J Urol* 101: 673-9, 1969
- 31) Leigh DA : The outcome of urinary tract infections in patients after human cadaveric renal transplantation. *Br J Urol* 41:406-13, 1969
- 32) Ramsey DE, Finch WT, Birch AG : Urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 114:1022-5, 1979
- 33) Myerowitz RL, Medeiros AA, O'Brien TF : Bacterial infection in renal homotransplant recipients : A study of fifty-three bacteremic episodes. *Am J Med* 53:308-14, 1972
- 34) Nielsen HE, Korsager B : Bacteremia after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 9:111-7, 1977
- 35) Tolkaoff-Rubin NE, Cosimi AB, Russell PS, Rubin RH : A controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis of urinary tract infection in renal transplant recipients. *Rev Infect Dis* 4:614, 1982
- 36) Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG : A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation : clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the mucoflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 89:255-74, 1990

- 37) Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Doran M, et al. : Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. *Online J Curr Clin Trials* August 11, 1992(Doc. No. 15)
- 38) Ramsey PG, Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, et al. : The renal transplant patients with fever and pulmonary infiltrates : Etiology, clinical manifestations, and management. *Medicine* 59:206-22, 1980
- 39) Moore FD Jr, Kohler TR, Strom TB, Tileny NL : The declining mortality from pneumonia in renal transplant patients. *Infections in Surgery* 2:13-9, 1983
- 40) Lichtenstein IH, MacGregor RR : Mycobacterial infections in renal transplant recipients : Report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 5:216, 1983
- 41) 심강섭, 김유선, 박기일, 장준, 김성규, 이원영 : 신장이식 후에 발생한 결핵. *대한의학협회지* 32:1189, 1989
- 42) 안석주, 한상국, 임용훈, 우제영, 윤영석, 방병기, 고용복 : 신이식 후 발생한 결핵의 임상적 특징. *대한이식학회지* 5:69, 1991
- 43) 박성배, 석준, 주일, 김현철, 조원현, 박칠희 : 신이식 후 발생한 결핵에 대한 고찰. *대한이식학회지* 9:95-102, 1995
- 44) Wong KK, Levin BS, Collins GM, Bry WI : Unusual manifestations of tuberculosis in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Clin Transplant* 7:18, 1993
- 45) Qunbi WY, Al-Sibai B, Taher S, Harder EJ, De Vol E, Al-Furayh O, Ginn HE : Mycobacterial infection after renal transplantation - Report of 14 cases and review of the literature. *Q J Med* 71: 1039, 1990
- 46) 김성훈, 민승기, 안문상, 허승, 하종원, 정중기, 오명돈, 최강원, 김상준 : 사이클로스포린을 사용한 신이식 환자에서의 감염증. *대한이식학회지* 13:269-75, 1999
- 47) Hong JH, Sumrani N, Delaney V, Davis R, Dibenedetto A, Butt KHM : Causes of late renal allograft failure in the cyclosporine era. *Nephron* 62: 272, 1992.
- 48) Rao KV, Anderson RC : Long-term results and complications in renal transplant recipients : Observations in the second decade. *Transplantation* 45:45-52, 1988.
- 49) Mahony JF : Long-term results and complications of transplantation : The kidney. *Transplant Proc* 21:1433-4, 1989