

## 신 이식 후 감염성 합병증

계명대학교 의과대학 내과학교실

박 성 배

신 이식 환자에서 발생하는 감염성 합병증은 매우 중대한 문제이다. 신 이식 후 첫 해에 약 2/3 이상의 신 이식 환자에서 감염에 관련된 합병증의 발생을 경험하며, 또한 이로 말미암아 의미 있는 이병율, 이식 신의 실패 및 치명율 등을 초래한다<sup>1,2)</sup>. 장기 이식에서 첫 번째 목표는 장기간 면역억제 치료의 가장 흔한 치명적인 합병증인 감염증의 예방 혹은 효과적인 치료에 있다. 신 이식 후 감염증의 선행요소들로는 요독증에 의한 면역감소, 면역억제 치료 및 혈관과 비뇨기과적 처치에 관련된 외과적 수술 등이 있다. 여기에 더하여 노인환자, 당뇨병 혹은 이식 신 기능장애가 동반된 경우에 감염의 위험성이 커진다. 이들 환자들은 신 이식을 받기 전부터 이미 면역억제가 시작되고 있다. 만성신부전과 말기신부전에 동반된 영양장애, 요독증, 및 투석치료 과정 등이 면역억제적이다. 또한 여러 신장질환들이 이미 신 이식 이전에 면역억제제로 치료를 시행한다.

Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) 혹은 C형 간염바이러스 (HCV) 등은 신 제공자로부터 전파되어 신 이식 환자의 일차적인 감염성 질환을 일으킬 수 있다. 또한 중요한 사실은 잠재성 바이러스에 의한 만성감염은 이들 환자에서 면역체계를 변화시켜서 진단과 치료에 많은 어려움을 초래한다. 이들 감염성 질환은 면역조절 효과를 발휘 할 수 있으며, 면역억제 치료에 영향을 주어서 다른 기회성 감염, 이식 신 거부 반응 혹은 이식 후 임파종식성 질환 등을 초래 할 수 있다. 감염과 거부반응은 면역억제 치료로 인하여 서로 밀접한 연관성을 지니고 있다<sup>3)</sup>. 면역억제제들은 이식 신 거부반응 예방을 위해서 사용되지만, 이식 환자의 전체 면역억제 상태로 만든다. 모든 신 이식 환자들이 사회와 환경에서 감염성 인자에 노출하게 되므로 이들의 감염에 관련된 합병증은 전체 면역억제 상태에 달려 있고 적절한 경험적, 예방적 치료전략이 필요하게 된다<sup>4)</sup>.

### 신 이식 전 평가

신 이식 전 감염성 질환에 대한 평가는 완전한 병력 조사와 이학적 검사에서부터 시작한다. 특히 관심을 두어야 할 것이 소아 질환의 과거 병력, 여행경력 및 특정질환 유행지역에 노출 등이 있다. 광범위한 전신적 상태를 검토를 통하여 어떤 활동성 감염증 혹은 위험요소들을 파악해야 한다. 물론 투석치료 형태와 관련된 합병증 존재 여부도 확인해야 된다.

이식 수술 시행 전에 반드시 파상풍, 디프테리아, 인플루엔자, B형 간염 및 인플루엔자균 (*Hemophilus influenzae* type b) 등의 예방접종 병력을 확인해야 된다. 최근 혹은 과거에 홍역과 수두에 대한 예방접종이 없었으면 이식 수술 수개월 전에 생백신을 투여해야 된다. 제공자에게는 사람면역결핍바이러스 (HIV 1, 2), 사람티세포백혈병바이러스 (HTLV-1), A, B 및 C형 간염, CMV, EBV, 단소헤르페스바이러스 (HSV), 수두포진바이러스 (VZV), 매독 및 톡소포자충 (*Toxoplasmosis gondii*) 등을 사전 검사해야 한다. 최근에는 HIV 감염은 제공과 수혜 모두 제한하고 있다. 또한 B형간염표면항체 (HBsAg)에 의한 B형간염 혈청 양성자의 신 제공은 절대금기로 되어 있다. 하지만 HBV에 대한 핵심과 표면항체 (HBcAb, HBsAb)를 지닌 경우와 HBsAg 음성은 HBV 전파의 가능성이 낮으므로 신이식의 상대적 금기로 되어 있다. 다른 바이러스 감염에 대한 혈청학적 증거는 상황에 따라서 판단을 고려해야 한다. 일반적으로 HSV, VZV, EBV, 혹은 CMV 등에 대한 제공자의 혈청양성은 수혜자가 혈청음성이더라도 장기제공의 금기로 고려하지는 않는다. HCV 양성의 제공자 신장을 HCV 양성의 수혜자에게 이식했을 때 이식신과 환자의 중 단기 생존율은 HCV 음성의 제공자 신장을 HCV 음성의 수혜자에게 이식했을 때와 별반 차이가 없다<sup>5)</sup>.

제공자의 소변검사와 소변배양검사는 사전에 해야 하고, 사체신 제공자의 경우 입원시간이 72시간 이상 되면 혈액배양 검사를 사전에 실시해야 된다. 사체신의 박테리아 오염율이 25% 이상으로 매우 높다. 그러나 신 이식의 금기 사항은 아니다<sup>6)</sup>. 사체신 제공자는 대개 장기 획득하는 과정에서 cefazolin을 투여 받으며, 수혜자는 수술과정 동안 항생제를 예방적 투여를 받는다.

## 신 이식 후 감염증의 시간대별 상황

### 1. 신 이식 후 처음 1개월

처음 입원 후 감염은 일차적으로 외과적 처치, 정맥 주사, 배액튜브 및 도관 등에 관련 된 병원 내 감염에 의해서 발생한다. 대부분의 이식 프로그램에는 이들 감염 방지를 위해서 수혜자에게 첫 24시간 동안 수술 전후로 항생제를 투여한다. 신 이식 수술 후 무기폐로 인한 세균성 폐렴의 위험성이 높다. 활발한 객담 배출과 조기 보행이 폐렴의 위험성을 줄인다. 세균과 진균성 상처 감염은 지방괴사, 혈종, 혈장종, 소변중 혹은 림프종에 동반되어서 흔히 발생한다. 요로감염이 도뇨관 유치로 인해서 흔히 발생한다. Trimethoprim-sulfamethoxazole을 예방적으로 투여하여서 요로 감염을 10% 이하로 줄이고 균혈증 발생 위험성을 10배 줄일 수 있다<sup>7)</sup>. 그러나 이 예방적 조치의 적정 기간은 알지 못하며, 대개 특별한 부작용이 없으면 기회감염에 대한 예방으로 장기간 사용한다.

이전에 감염되었던 HSV 1, 2와 사람헤르페스 바이러스 6, 7 등은 신 이식 후 첫 1개월 동안에 재활성화가 잘 일어난다. 그러나 CMV, VZV, EBV 등의 재활성화는 첫 1개월 동안은 덜 흔하다. 마찬가지로 제공자로부터 온 일차성 바이러스 감염은 첫 1개월간은 증상이 없다. 경구 acyclovir 200-400 mg 매일 2회 투여는 HSV 1, 2의 재활성화 예방에 효과적이다. CMV 위험성이 높은 환자에서는 경구 ganciclovir 1,000 mg 매일 3회 투여가 CMV 예방에 효과적이며 마찬가지로 HSV 1, 2, VZV, EBV 등을 포함한 사람헤르페스 바이러스 예방에 효과적이다<sup>8-10)</sup>.

### 2. 신 이식 후 2개월에서 6개월

신 이식 후 첫 1개월이 지난 이후에는 신 이식 환자에서 감염성 질환 형태가 변화한다. 초기의 변화에

이어서 새로운 형태의 감염이 일어난다. 특히 CMV, EBV, 사람헤르페스 바이러스 (HHV-6, HHV-7), HBV, HCV HIV 같은 면역조정 관련 바이러스들이 임상적으로 의미 있는 역할을 시작한다. 이들 바이러스 감염은 면역조정으로 인해서 면역억제 치료와 함께 기회성 감염을 유발한다. 폐포자충 (*Pneumocystis carinii*), 아스페르길루스 종 (*Aspergillus species*), *Nocardia*종, 톡소포자충 (*Toxoplasmosis gondii*), *Listeria monocytogens* 및 *Legionella pneumophila* 등이 이 시기에 흔히 나타나는 기회성 감염증이다. 또한 미코박테륨 (mycobacterium), 히스토플라즈마 (histoplasma), 분아균증 (blastomycoses), 콕시디오이데스진균증 (coccidiomycoses) 등이 일차성 감염 혹은 재활성화로 나타난다. HBV와 HCV 같은 바이러스의 재활성화가 저등급의 발열의 원인이 된다. 아데노바이러스 (adenovirus)와 호흡기세포융합바이러스 (respiratory syncytial virus) 같은 흔한 호흡기 바이러스가 정상인보다 더 쉽게 신 이식 환자에게 감염되어 심한 증상을 나타내게 된다.

### 3. 6개월 이후

6개월 이후 대부분의 신 이식 프로그램은 점차적으로 면역억제제를 감량하여서 상대적으로 낮은 기초상태를 유지한다. 6개월 이후의 대부분의 이식 환자들은 장상 인구에서의와 같은 감염성 질환에 영향을 받게 된다. 폐렴구균성 폐렴, 요로감염, 인플루엔자 등이 이 시기에 흔히 보는 사회원인성 감염증들이다. 이와 같이 약 80%의 이식 환자에서 신 이식 후 좋은 상태를 유지하면서 장기간 동안 최소량의 면역억제제로 유지되고 기회성 감염은 특수한 환경에 노출되는 경우를 제외하고는 거의 없다.

그러나 약 10%의 신 이식 환자는 HBV, HCV, CMV, EBV, 유두종바이러스 (papillomavirus)에 의해서 만성적 혹은 진행성 감염증을 지니게 된다. 이들 바이러스 감염은 감염된 장기에 손상 (간염, 망막염) 혹은 종양성 질환 (간암, 임파종, 상피세포암) 등을 초래한다.

그 외 5-10%의 신 이식 환자는 재활성 혹은 만성 거부반응으로 인하여 더 많은 면역억제제를 해야 되고 그 결과 만성 바이러스 감염증을 초래하고 되고, 이들 환자들이 대부분이 폐포자충 (*Pneumocystis carinii*), 아스페르길루스 종 (*Aspergillus species*),

*Nocardia*종, *Listeria monocytogens* 및 크립토크쿠스네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*) 등의 기회성 감염증이 이 시기에 흔히 발생 할 수 있다. 이들 환자들에서는 장기간에 걸친 trimethoprim-sulfamethoxazole의 예방적 투여와 환경적 노출, 항진균제의 투여등을 신중히 고려해야 한다<sup>7)</sup>.

이들 이식 신 기능의 장애가 있는 환자에서 구조(rescue) 면역억제치료법 혹은 면역억제제 증량 투여할 때에 기회성 감염증의 위험이 증가된다. CMV 망막염은 후기에 나타나며 다른 헤르페스 바이러스의 재활성화와 동반된다. 헤르페스 혹은 포진성 병변이 나타날 때는 CMV의 전초적 표지일 수도 있다<sup>11)</sup>. 최근 tacrolimus (FK506)과 mycophenolate mofetil (MMF)의 병합 사용이 증가하면서 지속적이고 연장된 면역억제가 상태가 유지되어 과거와 달리 신 이식 6개월 이후에 기회성 감염증의 위험성이 증가되고 있다.

### 신 이식 환자에서 발열의 평가

신 이식 환자에서는 면역억제제에 의해서 증세와 증상이 부족한 상태여서 발열에 대한 평가가 복잡하다. 또한 모든 발열이 모두 감염성 원인을 의미하지는 않는다. 그래서 흔히 감염성 원인에 대한 조사결과를 기다리는 동안 경험적 항생제 치료를 시작하기도 한다. 외래 환자 치료에서는 ciprofloxacin 500 mg을 매일 경구투여 하는데, 이는 신 이식 환자들은 대개 사구체여과율이 50 mL/min을 넘지 않기 때문이다. 다른 대안으로 경구 azithromycin을 첫날 500 mg 투여 후 5일간 250 mg 투여한다. Ciprofloxacin은 cyclosporine과 tacrolimus 대사에 경한 작용을 하므로 혈중농도를 측정해야 한다. 반면 다른 macrolide 계열 항생제인 erythromycin, clarithromycin, azithromycin 등은 시토크롬 (cytochrome) CYP3A4계를 억제하지 않으므로 cyclosporine과 tacrolimus 혈중치를 증가 시키지 않는다<sup>12)</sup>. 입원을 요하는 환자들은 결정적인 특이적 원인 균주가 확인 될 때까지 대개 vancomycin과 cefepime 혹은 ceftazidime을 사용한다. 한번 원인 균주가 확인 되면 항생제 사용을 다시 평가하고 적합한 항생제를 추천한다. 그러나 치료에 잘 반응하지 않거나 원인 균주 확인에 실패하면 보다 더 적극적인 평가적 조치가 필요하다.

## 신 이식 환자의 중요 감염증

### 1. CMV

중상성 CMV 감염증은 모든 신 이식 환자의 20%에서 60%까지 발생하며 의미 있는 이병율과 치명율의 원인이 된다<sup>13,14)</sup>. CMV 감염증의 가장 흔한 발현 증상은 백혈구감소증에 동반된 발열이다. CMV는 폐렴, 대장염, 식도염, 간염, 췌장염, 망막염 및 뇌병증을 일으킨다. 물론 신 이식 후 CMV 감염을 피하기 위해서는 혈청학적으로 CMV 양성 제공자와 CMV 음성 수혜자 군에 대한 의료진의 관심이 가장 많다. 이상하게도 최근 UNOS와 USRDS 자료에서 3년 동안 CMV 양성제공자와 CMV 양성 수혜자 군에서 이유는 불분명하지만 가장 나쁜 이식 신과 이식 환자 생존율을 나타내었다<sup>15)</sup>.

CMV 감염증은 흔히 기존하는 후기 급성 거부반응과 구분이 어렵거나 혹은 이식 신 상실의 원인이 된다<sup>16)</sup>. CMV 감염증은 흔히 만성거부반응, 동맥경화증, 관상동맥 재협착의 중요한 관련이 있다<sup>17-19)</sup>.

CMV 진단은 CMV 항원 혹은 CMV DNA를 증명하므로 이루어진다. 활동성 CMV 감염의 혈청학적 확정은 급성기와 회복기 사이의 IgM, IgG의 역가를 측정하여 알 수 있는데 혈청변환까지 약 16주에서 18주 가량 소요된다<sup>20)</sup>.

때로는 이식환자가 바이러스혈증 상태임에도 불구하고 항체 생성에 실패하는 수가 있다<sup>21)</sup>. 최근 여러 연구에서 PCR 방법이 CMV 진단에 매우 효과적임을 나타내고 있다. DNA의 안정성 때문에 저장된 혈액, formalin 고정된 조직, Bouin 고정된 조직, paraffin 물음 조직, 혈장, 뇌척수액 등에서 실시 할 수 있으며, CMV DNA은 진행의 지연이나 저장 온도에 영향을 받지 않는다<sup>22)</sup>.

CMV 질환은 항바이러스제인 ganciclovir로 일차적인 치료가 확립되어 있다. 망막증과 폐혈증은 ganciclovir 5 mg/kg 매 12시간마다 21일간 정맥주사 하여서 효과적으로 치료가 가능하나, 폐렴, 위장관 침범 등 같은 보다 심한 침범성 CMV 증후군은 치료 효과가 적다. 심한 CMV 질환은 hyperimmune CMV immunoglobulin 100 mg/kg 격일로 5회 정맥투여가 효과적이다<sup>23)</sup>. Ganciclovir 저항성 CMV 감염증은 forscarnet로 치료하거나, 심한 독성이 있지만 항바이

러스제를 병합 투여하기도 한다<sup>24)</sup>. CMV 감염의 예방이 대단히 중요하다. CMV 감염의 예방적 조치에 대한 최적의 방법은 확립된 것이 없으나, 경구 acyclovir, ganciclovir 정맥주사, hyperimmune CMV immunoglobulin (Cytogam) 같은 정맥주사용 면역글로불린제 등이 사용되어 왔으나 효과와 의의에 대해서는 논란이 많다.

## 2. Polyoma virus

Polyoma virus (BK, JC, SV40)는 이중 가닥의 외피비보유의 45 nm 정이십면체 DNA이다. Polyomavirus의 일차적 감염은 임상증세 없이 일어나며 건강한 사람에서는 신장과 요로에 잠복 상태로 있으나, 면역장애가 있는 사람은 심각한 임상적인 감염성 질환을 일으킬 위험성이 증가된다. 인체 감염성 질환은 BK와 JC 바이러스 주에 의해서 일어나고, JC 바이러스는 진행성 다초점성 뇌백질병증을 일으킨다. BK 바이러스는 출혈성 방광염과 요로 협착과 함께 신장변화가 동반되어진다.

최근 BK 바이러스 신병증은 새로운 강력한 면역억제제의 도입과 함께 발생보고가 증가하면서 심한 이식 신 기능 장애와 이식 신 상실을 초래하고 있다<sup>25-27)</sup>. 1996년 이전에는 고용량의 cyclosporine 투여에도 불구하고 BK 바이러스 신병증의 보고는 없었다. 그러나 최근 수년 동안에 여러 이식 센터에서 상당수의 예를 보고하고 있다. 일부 센터의 보고에서 이식 신 생검조직에서 3.1%, 신 이식 환자에서 4.5-5.1%의 발생율을 보고하고 있다. BK 바이러스 신병증의 최근 발생, 예상치 못한 높은 발생빈도, 및 심한 이식 신 기능 장애와 이식 신 상실로 신 이식 분야의 새로운 위협요소로 대두하고 있다.

진단은 일차적으로 전자현미경상에서 40에서 50 nm 크기의 특징적인 paracrystalline 배열을 증명하는데 있다<sup>28)</sup>. 소변의 세포진 검사를 통해서 세포내 바이러스 봉입체를 함유한 decoy 세포를 발견하는 것이 간편한 검사방법이나, 위 양성율이 높아서 진단에 결정적이지는 못하다. 혈장과 소변에서 PCR 방법으로 BK 바이러스 신병증 환자에서 BK 바이러스 검출이 가능하다. 그러나 PCR 방법이 너무 예민하며, 바이러스 DNA가 혈장 내에 존재하여도 무증상적인 경우가 있다.

BK 바이러스 신병증에서 신기능 장애는 세뇨관 세

포의 괴사와 기저막의 노출이 중요한 소견이며, 세뇨관 손상은 지속적으로 세뇨관의 간질조직내로 누출을 초래하여 간질의 섬유화와 세뇨관 위축을 일으켜서 신 기능장애로 연결된다. 대부분의 신 이식 환자에서 거부반응과 동반되어 심한 신 기능 장애와 이식 신 상실을 초래한다.

현재는 BK 바이러스 신병증에 특이한 치료방법이 없다. BK 바이러스 신병증은 이식 신 기능 상실을 초래하는 중요한 합병증으로서, 면역억제제 감량만으로는 이식 신 기능 상실을 방지 할 수 없다. 향후에 적극적인 항 바이러스 제제 개발이 절실한 형편이며, BK 바이러스 신병증 발생에 여러 인자가 복합적으로 작용하더라도, 면역억제제의 신중한 투여만이 BK 바이러스 신병증의 발생을 줄일 수 있다.

## 3. 아스페르길루스증

아스페르길루스증의 가장 흔한 원인은 *Aspergillus fumigatus*이다. 감염의 원인이 되는 다른 *Aspergillus*종은 *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* 등이 있다. 물론 *Aspergillus*종은 지구상에 광범위하게 존재하며, 주로 토양에 있다. 감염증은 진균포자의 흡입으로 바이러스 혹은 박테리아 폐렴에 중복감염 되어 발생한다. 특히 신 이식 환자에서 신 이식 후 첫 3개월 이내에 2%에서 발생한다<sup>29)</sup>. *Aspergillus* 종은 병원 내에서 공기배관내 표본, 먼지, 화분, 식품 등에서 발견되어진다. 병원 내 집단발생은 흔히 병원 건설과 재건축 과정에 동반되어 발생하기도 한다.

일반적인 임상적 양상은 발열, 기침, 호흡곤란, 흉막성 통증 등이다. 괴사성 기관지폐렴과 흉부 혈관 침범은 혈행성 파종을 일으켜서 특히 중추 신경계를 침범하여 뇌막염, 뇌병증, 뇌농양, 뇌육아종 등을 초래한다. 중추신경계 증상은 비특이적이며 두통, 의식변화, 경련, 졸중 등을 나타낸다. 그 외에도 위장관, 신장, 간장, 갑상선, 심장, 심막, 비장, 골, 관절 등에도 침범한다. 침범성 아스페르길루스증의 위험요소는 신부전, 대량의 스테로이드와 항 입과구 항체 투여에 의한 면역억제, 백혈구 감소증, CMV 감염 등이다<sup>30, 31)</sup>.

진단은 주로 조직생검 시료, 체액, 인후두 면봉 채취물 등에서 *Aspergillus*를 확인한다. 그러나 *Aspergillus*의 염색과 배양은 민감하지 못하다. 만일 침범성 질환이 의심되면 조직 생검 시료를 확보하여 조직

병리학적 검사, 진균 염색과 배양을 시행한다. 파종성 아스페르길루스증은 예후가 대단히 불량하여 치명율이 100%이다. Amphotericin B가 중요한 선택 치료제이다. 조기 치료와 대량의 amphotericin B (1.0-1.5 mg/kg) 정맥투여가 예후를 호전시킬 수 있다. Amphotericin B 치료에 반응하지 않거나, 견디지 못하는 환자에게 매일 itraconazole (400-800 mg) 정맥주사로 투여한다.

#### 4. 결핵

신 이식 환자에서 *Mycobacterium tuberculosis*에 의한 감염은 약 1%에서 4% 정도이며 신 이식 후 언제라도 발생 할 수 있다<sup>32, 33</sup>. 우리나라에서는 신 이식 환자에서 결핵성 감염증이 서구에 비해서 현저히 높을 것으로 예상되며, 실제로 국내에서 일부 보고된 신 이식 환자의 결핵 이병율은 4.4%에서 6.2%로 보고되고 있다. 결핵은 주로 세포매개성 면역이 관여하므로 신 이식 환자에서 결핵 이병율이 증가하는 원인은 지속적인 면역억제제의 투여로 세포 매개성 면역 기전이 억제되기 때문이다<sup>34</sup>. 신 이식 환자에서 결핵은 일차성 감염, 재활동성 및 파종성 질환 등 모두의 위험성이 증가된다.

임상적 양상은 공동성 폐질환, 피부병변, 위장관 및 골근육 침범 등이다. 면역억제 상태 이외에 추가적인 위험요소는 노인, 영양장애, 당뇨병, 신부전 상부위장관 수술, 과거 결핵성 질환의 불충분한 치료 등이다. 만일 환자가 활동성 결핵이 의심되면 먼저 질환의 전파를 막기 위해서 격리를 해야 되고, 이른 아침 객담을 3회 배출하여 AFB 염색을 보낸다. 튜버크린 (PPD) 피부 검사는 양성율이 25-30% 정도 밖에 되지 않는다. 기관지폐포 세척액 (BAL)과 기관지경 후 객담을 AFB 염색과 배양을 보낸다. 폐외 결핵질환의 경우는 늑막액 복수, 뇌척수액, 관절강액 소변 등의 AFB 염색 검사를 할 때는 농축해서 시행한다. 만일 결핵이 의심되나 체액 검사에서 음성일 때는 생검 조직에서 병리조직학적으로 AFB 혹은 육아종성병변을 찾도록 노력한다. AFB는 매우 느리게 성장하여 긴 세대시간을 가지므로 고전적인 진단방법으로는 어려움이 많다. 각종 체액 및 생검 조직에서 PCR 분석 방법이 많은 도움을 주고 있으며 단순 흉부방사선 사진상에서 모호한 병변의 감별진단과 연속적인 병변의 진행여부를 평가하기 위해서 고해상 전산화 단층 촬

영 등의 비침습적인 방법이 많은 도움을 주고 있다.

활동성 *M. tuberculosis* 감염증은 최소한 두개의 살균제 (isoniazide (INH), rifampin, 혹은 pyrazinamide)로 적어도 12개월 이상 치료해야 된다. 약제 감수성이 확인 될 때까지 (대개 처음 2개월 동안) 항결핵제를 네 개 (INH, rifampin, pyrazinamide 및 ethambutol 혹은 streptomycin)를 사용해야 된다. 예방적 INH 투여는 간 독성 때문에 논란이 많다. 하지만 대부분의 이식센터에서는 최근에 PPD 전환, 영양장애, 과거 불충분한 치료병력, 이상 흉부방사선 소견 등의 위험요소가 있는 신 이식 환자에서 6개월에서 12개월까지 예방적 INH 투여를 시행하고 있다. 결핵 약제의 부작용은 잘 알려져 있으며, 특히 신 이식 환자에서는 INH와 rifampin은 간성 시토크롬 CYP3A4 효소를 유도하여 스테로이드, cyclosporine, tacrolimus 등의 대사를 증가시킨다. 그 결과 면역억제를 저하시켜서 약물농도를 밀접하게 조사하지 않으면 거부 반응을 초래할 수 있다.

#### 5. 이종인수공통감염증 (xenozoonoses)

장기 이식 분야가 많은 발전을 이룩했지만, 인간 이식용 장기의 제공 부족현상이 지속되어서 신대체 요법으로 신 이식 방법은 한계성을 지니게 되었다. 이종이식은 이런 문제의 한 해결책으로 제시되었다. 이종이식은 초기에 침팬지를 제공자로 시도되었다<sup>35</sup>. 비인간 영장류는 계통발생학적으로 인간과 가깝지만, 영장류의 많은 종들은 숫자가 적고, 인간들에게 simian 바이러스를 옮겨다 줄 위험성이 있다<sup>36</sup>.

최근 신장제공의 원천으로 돼지 같은 비영장류 제공자를 사용하는 연구노력이 집중되고 있다. 서로 부정합 되는 종의 장기를 이식하는 데는 면역학적 장벽을 극복하는 것 가장 어려운 일이며, 또한 이종이식의 다른 중요한 장애물로서는 이식하는 동안 한 종에서 다른 종으로 병원체가 전파되는 이종인수공통감염증이다<sup>37</sup>. 세균, 기생충, 진균 감염증 등이 이미 면역장애 환자에서 돼지에서부터 인간에게로 전파된 것이 기술되어 있다. 더욱이 이런 감염들의 예방, 오염된 후 진단 확립, 지속적인 감염의 관리 등의 어려움으로 인하여 이종이식의 성공이 심각한 어려움에 처해 있다<sup>38</sup>.

바이러스 중에서 porcine herpes viruses, porcine adenovirus, porcine rotavirus는 인간 바이러스의 대응편이며, 이들이 아직도 인간에게 감염되지는 않았

다. 반면에 일본 뇌염 바이러스, porcine rhabdoviruses, picornaviruses, swine influenza는 돼지와 마찬가지로 인간에게도 감염되어졌다. 아직 연구가 완전히 확립되지는 않았지만 porcine retroviruses, swine prions 등은 이종이식에 대한 심각한 위협으로 대두될 가능성이 있다. Retrovirus와 prion은 한번 감염되면 인간에게 광범위하게 번질 가능성도 있다. 피할 수 없는 동종이식의 대체로 이종이식을 하게 될 때에 이종이식을 하기 전에 감염에 대한 위험성을 최소화시킬 수 있는 감염을 확인할 수 있는 편리하고 신뢰성 있는 방법과 전략에 대한 연구를 확립하는 하는 것이 대단히 중요한 일이다.

### 결론과 미래지향

감염성 합병증은 신 이식 환자를 관리하는 의료진에게는 중대한 도전으로 남아 있다. 신 이식 전후로 전체 면역 상태에 관여하는 요소를 충분히 이해하는 것이 매우 중요하며, 한편 감염성 질환의 시기, 다양한 병원성 인자, 진단 방법 및 치료적 전략에 대한 숙지가 필요하다. 더욱이 의료진은 특히 CMV처럼 면역조절 가능성이 있는 바이러스들의 감염과 치료가 신 이식 환자의 전체 면역상태에 미치는 잠재적 영향과 항생제 치료와 면역억제제 사이의 상호작용에 대해서 충분히 알아야 된다.

감염성 합병증은 아직도 변화가 진행되고 있는 문제이다. 새로운 면역억제제는 새로운 항생프로그램을 필요로 한다. 새롭고 강력한 새로운 면역억제제 혹은 이종이식 같은 새로운 방법들의 도입 등은 변화하는 감염성 합병증의 새로운 국면과 함께 이에 해당하는 새로운 치료적 전략들을 의료진들에게 요구하게 된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Scroggs MW, Wolfe JE, Bollinger R, et al.: Causes of death in renal transplant recipients. *Arch Pathol Lab Med* 111:983-987, 1987
- 2) Peterson PK, Balfour HHJ, Fryd DS, et al.: Fever in renal transplant recipients: Causes, prognostic significance and changing patterns at the University of Minnesota Hospital. *Am J Med* 71: 345-351, 1981
- 3) Rubin RH: Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 44:221-236, 1993
- 4) Brennan DC, Storch GA, Lippmann BJ: Preemptive ganciclovir therapy in renal transplantation. *Ann Intern Med* 124:693, 1996
- 5) Pereira BJ, Levey AS: Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 51:981-999, 1987
- 6) Wyner LM: The evaluation and management of urinary tract infections in recipients of solid-organ transplant recipients. *Semin Urol* 12:134-139, 1995
- 7) Maki DG, Fox BC, Kuntz J, et al.: A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation. Side effects of trimethoprim-sulfamethoxazole, interaction with cyclosporine. *J Lab Clin Med* 119:11-24, 1992
- 8) Brennan DC, Garlock KA, Lippmann BA, et al.: Control of cytomegalovirus-associated morbidity in renal transplant patients using intensive monitoring and either preemptive or deferred therapy. *J Am Soc Nephrol* 8:118-125, 1997
- 9) Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, et al.: Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 64: 1843-1846, 1997
- 10) Brennan DC: Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 12:848-855, 2001
- 11) Lippmann BJ, Brennan DC, Wong J, et al.: Are varicella zoster and herpes simplex sentinel lesions for cytomegalovirus in renal transplant recipients? *Lancet* 346:914-915, 1995
- 12) Bottorff MB, Marien ML, Clendening C: Macrolide antibiotics and inhibition of CYP3A isoenzymes. Differences in cyclosporine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 61:224, 1997
- 13) Farrugia E, Schwab TR: Management and prevention of cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Mayo Clin Proc* 67:879, 1992
- 14) Rubin RH: Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 12(Suppl 7):S754-S766, 1990
- 15) Schnitzler MA, Woodward RS, Brennan DC, et al.: The effects of cytomegalovirus serology on graft and recipient survival in cadaveric renal transplantation: Implications for organ allocation. *Am J Kidney Dis* 29:428-434, 1997
- 16) Kern F, Ode-Hakim S, Nugel H, et al.: Peripheral T cell activation in long-term renal transplant patients: Concordant upregulation of adhesion molecules and cytokine gene transcription. *J*

- Am Soc Nephrol* 11:2476-2478, 1996
- 17) Speir E, Modali R, Huang E, et al.: Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science* 265:391-394, 1994
  - 18) Yilmaz S, Koskinen PK, Kallio E, et al.: Cytomegalovirus infection-enhanced chronic kidney allograft rejection is linked with intracellular adhesion molecule-1 expression. *Kidney Int* 50: 526-537, 1996
  - 19) Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al.: Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 335:624-630, 1996
  - 20) Marsano L, Perrillo RP, Flye MW, et al.: Comparison of culture and serology for diagnosis of cytomegalovirus infection in kidney and liver transplant recipients. *J Infect Dis* 161:454-461, 1990
  - 21) Paya CV, Smith TF, Ludwig J, et al.: Rapid shell vial culture and tissue histology compared with serology for rapid diagnosis of cytomegalovirus infection in liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 64:670-675, 1989
  - 22) Roberts TC, Buller RS, Gaudreault-Keener M, et al.: Effects of storage temperature and time on qualitative and quantitative detection of cytomegalovirus in blood specimens by shell vial culture and PCR. *J Clin Microbiol* 35:2224-2228, 1997
  - 23) Snyderman DR, Werner BG, Dougherty NN, et al.: Cytomegalovirus immune globulin prophylaxis in liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 119:984-991, 1993
  - 24) Manion DJ, Vibhagool A, Chou TC, et al.: Susceptibility of human cytomegalovirus to two-drug combinations in vitro. *Antiviral Ther* 1: 237-245, 1996
  - 25) Binet I, Nিকেleit V, Hirsch HH, et al.: Polyoma virus disease under new immunosuppressive drugs: A cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 67:918-922, 1999
  - 26) Nিকেleit V, Hirsch HH, Zeiler M, et al.: BK virus nephropathy in renal transplants - tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 15: 324-332, 2000
  - 27) Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, et al.: Clinical course of Polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 13:2145-2151, 2002
  - 28) Pappo O, Demetris AD, Raikow RB, et al.: Human polyoma virus infection of renal allografts: Histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Mod Pathol* 9:105-109, 1996
  - 29) Weiland D, Ferguson RM, Peterson PK, et al.: Aspergillosis in 25 renal transplant patients. *Ann Surg* 189:622-629, 1983
  - 30) Guillemain R, Lavarde V, Amrein C, et al.: Invasive aspergillosis after transplantation. *Transplantation Proc* 27:1307-1309, 1995
  - 31) Gustafson TL, Schaffer W, Lavaerly GB, et al.: Invasive aspergillosis in renal transplantation recipients: Correlation with corticosteroid therapy. *J Infect Dis* 148:230-238, 1983
  - 32) Lichtenstein IH, MacGregor RR: Mycobacterial infection in renal transplant recipients: Report of five cases and review literature. *Rev Infect Dis* 5:216-226, 1983
  - 33) Sinnott JT, Emmanuel PJ: Mycobacterial infections in the transplant patient. *Semin Respir Infect* 5:65-73, 1990
  - 34) Dannenberg AM Jr: Immune mechanism in the pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 2:S369-S378, 1989
  - 35) Reemtsma K, McCracken BH, Schlegel JU, et al.: Renal heterotransplantation in man. *Ann Surg* 160:384-410, 1964
  - 36) Platt JL: The prospects for xenotransplantation of the kidney. *Curr Opin Nephrol Hyperten* 6: 284-291, 1997
  - 37) Fishman JA: Xenosis and xenotransplantation: Addressing the infectious risks posed by an emerging technology. *Kidney Int* 51:S41-S45, 1997
  - 38) Borie DC, Cramer DV, Phan-Thanh L, et al.: Microbiological hazards related to xenotransplantation of porcine organs into man. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:355-365, 1998