



신장이식 환자에서 타크로리무스에 의한 발열

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김성규 · 이인희 · 강건우

Tacrolimus-Induced Fever in a Patient Undergoing Kidney Transplantation

Seong Gyu Kim, In Hee Lee, and Gun Woo Kang

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Tacrolimus is widely used with other immunosuppressive agents to prevent rejection of a kidney transplant (KT). However, tacrolimus-induced fever is very rarely diagnosed. We report a case of tacrolimus-induced fever after KT. A 53-year-old female was diagnosed with cytomegalovirus (CMV) viremia. She had received a KT 2 months previously. Ganciclovir was started immediately at that time. A fever developed on day 12 of admission. Because of dysuria and a residual urine sensation with pyuria, we started intravenous antibiotics to treat urinary tract infection. Although other infectious reasons were ruled out and CMV viremia and the urinary tract infection improved, the fever spike did not improve. Thus, we suspected drug-induced fever. First, the ganciclovir and antibiotics were discontinued. However, the fever continued. To exclude tacrolimus-induced fever, tacrolimus was discontinued and cyclosporine was used with other immunosuppressive agents. Tacrolimus was discontinued after 1 day and the fever was no longer confirmed. (Korean J Med 2019;94:299-302)

Keywords: Tacrolimus; Fever; Kidney transplantation

서 론

신장이식은 유지투석과 비교하여 장기 생존율이 우수하고 삶의 질 향상과 치료비 절감 효과를 얻을 수 있는 이상적인 신대체 요법이다. 이런 우월한 생존율은 60세 이상의 고령을 포함한 모든 연령층에서 성별 및 인종과 상관없이 나타났다며 말기 신부전의 가장 흔한 원인인 당뇨를 가진 환자에서도 동일한 결과가 나타났다[1]. 초기 스테로이드와 아자티오

프린(azathioprine)만으로 실시하였던 면역억제요법은 1980년대 사이클로스포린(cyclosporine)의 등장 이후 타크로리무스(tacrolimus), 마이코페놀레이트(mycophenolate mofetil, MMF) 등 다양한 면역억제제가 나오면서 급성거부반응을 줄이면서 이식 환자 및 이식신의 생존율을 크게 향상시켰다[2]. Tacrolimus는 항원전달세포와 결합하는 T 림프구의 칼시뉴린 경로(calcineurin pathway)를 억제하는 약제로 MMF와 스테로이드 조합으로 신장이식 후 거부반응을 예방하기 위한 면역

Received: 2018. 7. 5

Revised: 2018. 8. 3

Accepted: 2018. 10. 23

Correspondence to Gun Woo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea

Tel: +82-53-650-4775, Fax: +82-53-653-4776, E-mail: gwkang4540@hanmail.net

Copyright © 2019 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

억제제 유지 요법에 널리 사용되고 있다. 현재까지 tacrolimus를 다른 약제로 변경하여 사용하기는 힘든 실정이다. 하지만 tacrolimus는 다양한 부작용이 나타날 수 있는데 약제에 의한 발열은 전세계적으로 매우 드물게 보고되고 있다[3]. 국내에서는 아직 보고된 문헌을 확인할 수 없었다.

이에 저자들은 신장이식 후 불명열이 발생한 환자에서 tacrolimus를 중단하고 cyclosporine으로 변경한 뒤 발열이 호전된 증례를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

53세 여자가 고혈압에 의한 말기 신부전으로 7년간 혈액 투석을 받던 중 뇌사자 공여자에 의한 신장이식을 받았다. 인간백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA) 조직적합성은 A, B, DR에서 완전 불일치를 보였다. 면역억제제 유도 요법으로 바실릭시맙(basiliximab)과 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 정주를 하였다. 면역억제제 유지 요법으로 tacrolimus, MMF, 저용량 스테로이드를 사용하였다. Tacrolimus의 치료 약물 농도는 6-10 ng/mL로 유지되었다. 이식 전 검사에서 수혜자는 거대 세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) immunoglobulin M (IgM) 양성, immunoglobulin G (IgG) 음성이었고 공여자는 CMV IgM, IgG 모두 음성이었다.

이식 2개월째 외래에서 주기적으로 CMV DNA polymerase chain reaction (PCR) 추적 검사 중 양성 소견을 보여 거대세포 바이러스혈증(CMV viremia)으로 진단하여 입원하였다. 입원

당시 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 20회/분이었다. 선제치료로 갠시클로비르(ganciclovir) 정주를 5 mg/kg, 12시간 간격으로 시작하였다. 입원 11일째 39.8°C의 고열이 발생하였다. 고열 당시 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 98회/분, 호흡수 20회/분이었다. 배뇨통, 빈뇨, 잔뇨감을 호소하였다. 말초혈액 검사에서 백혈구 3,100/mm³ (중성구 65.8%), 혈색소 11.0 g/dL, 혈소판 141,000/mm³, C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP) 12.7 mg/dL였다. 혈청 생화학 검사에서 혈청요소질소(blood urea nitrogen, BUN) 8.3 mg/dL, 크레아티닌(creatinine, Cr) 0.7 mg/dL, 아스파라테이트 아미노 전달효소/알라닌 아미노 전달효소(AST/ALT) 12/15 IU/L, 나트륨/칼륨/클로라이드(Na/K/Cl) 139/4.3/104 mEq/L였다. 단순 요 검사에서 산도 7.0, 비중 1.019, 알부민 소량(trace), 잠혈 음성, 백혈구 > 10-29/HPF, 적혈구 < 1/HPF 소견을 보였다. 복부 전산화단층촬영에서 발열의 원인이 될 만한 특별한 병변은 발견하지 못하였다. 요로 감염을 진단하고 항생제 주사 치료를 시작하였다. 요 배양 검사에서 *Enterococcus faecalis*가 동정되었고 사용 중인 항생제에 감수성을 보였다. 입원 20일째 말초혈액 검사에서 백혈구 2,200/mm³ (중성구 71.2%), 혈색소 9.5 g/dL, 혈소판 218,000/mm³, 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 47 mm/h, CRP 43.9 mg/dL였다. 혈청 생화학 검사에서 BUN 7.5 mg/dL, 크레아티닌(creatinine, Cr) 0.7 mg/dL, 프로칼시토닌 0.12 ng/mL였다. CMV DNA PCR 음성, CMV real time PCR < 0.18 copies/μL (정상 범위: < 0.18 copies/μL)로 호전되었다. 단순 요 검사에서 산도 6.5, 비중 1.014, 알부민 소량, 잠혈 음성, 백혈구 < 1/HPF,

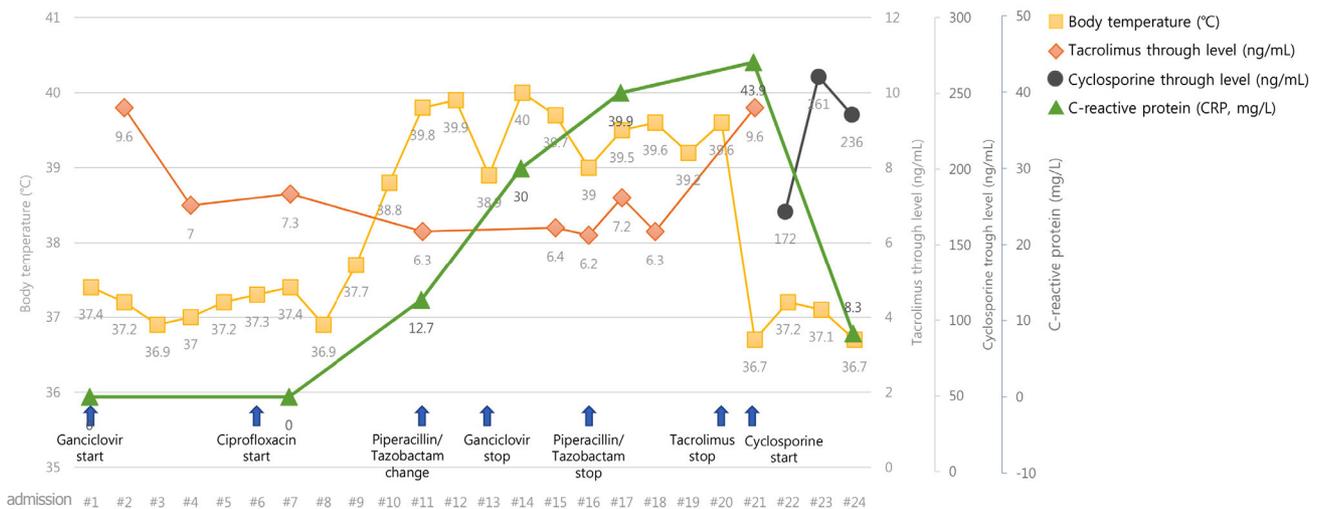


Figure 1. Serial changes in body temperature and C-reactive protein with medication during the follow-up period after hospitalization.

적혈구 3-9/HPF 소견을 보였고 요 배양 검사에서 더 이상 균이 동정되지 않았다. 요로 증상 또한 더 이상 호소하지 않았다. 그러나 39.6°C 고열이 지속되었다. 호흡기, 소화기 등의 다른 증상은 없었고 신체 검진에서도 특별한 소견은 없었다. Herpes simplex virus (HSV), BK virus, aspergillus 등의 다른 감염과 자가면역 질환을 배제하기 위하여 HSV IgM/IgG, BK virus PCR, aspergillus Ag 등의 검사와 rheumatoid factor, anti-nuclear Ab, anti-dsDNA Ab 등의 검사를 실시하였으나 모두 음성 소견을 보여 약제에 의한 발열을 의심하였다. 환자는 면역억제제와 항바이러스제, 항생제 이외에 다른 약제는 사용하지 않고 있었다. 먼저 ganciclovir를 입원 13일째(ganciclovir 투여 13일째) 중단하였지만 발열은 지속되었다. 이후 항생제를 입원 16일째(ciprofloxacin 5일 사용 후 piperacillin/tazobactam으로 변경하여 투여 6일째) 중지하였지만 발열은 지속되었다. Tacrolimus에 의한 발열을 배제하기 위하여 tacrolimus를 중단하였고 다른 칼시뉴린억제제인 cyclosporine을 사용하였다. Tacrolimus 중단 1일 후 발열은 더 이상 없었다(Fig. 1). 저자들은 본 증례를 tacrolimus에 의한 발열로 진단하였다. 3일간 발열이 없는 상태로 유지되어 환자는 퇴원하였다. 이후 2차례 요로 감염에 의한 발열로 입원하였으나 항생제 치료 후 호전되었고 cyclosporine, MMF, 저용량 스테로이드로 면역억제제 유지 요법을 시행하면서 15개월째 추적 관찰 중이다.

고 찰

칼시뉴린억제제인 cyclosporine과 tacrolimus는 신장이식의 성공률을 현저히 개선시켰다[2]. 미국의 Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR)의 2016년 보고서에 따르면 6개월 경과 이식 실패율이 2005년 7.5%에서 2015년 4.8%로, 사망을 제외한 이식 실패율도 2005년 4.3%에서 2015년 2.6%로 감소하였다. 10년 경과 이식 실패율도 1998년 51.6%에서 2006년 57.2%로, 사망을 제외한 10년 경과 이식 실패율도 1998년 33.7%에서 2006년 26.2%로 개선되었다[4]. 그러나 약제 자체가 신독성을 보여 기질의 섬유화에 관여하며 만성 이식신병증의 중요한 원인이 된다[5]. 또한 고지혈증과 고혈압, 당뇨를 야기시키고 이런 합병증은 이식 환자에게 있어 심혈관계 질환의 유병률과 사망률을 크게 증가시킨다[6]. 임상에서는 작용 기전이 서로 다른 면역억제제를 병합하여 면역억제 효과를 향상시키고 약제 관련 부작용을 최소화하기 위하여 칼시뉴린억제제를 퓨린

합성 억제제(MMF)와 스테로이드를 병합하는 3제 요법을 면역억제 유지 요법으로 주로 사용하고 있다.

Tacrolimus는 cyclosporine와 비교하여 이식 후 새롭게 발생한 당뇨병의 유병률이 높고 신경계 및 소화기계 부작용이 빈번히 발생하지만 급성 거부반응을 감소시키는데 더욱 효과적이다[6]. Tacrolimus는 높은 효능을 바탕으로 cyclosporine을 대체하기 시작하여 미국의 경우 2016년 신장이식 수혜자 중 98.3%가 칼시뉴린억제제로 tacrolimus를 사용하고 있다[4]. 국내에서도 질병관리본부에서 발간한 유형별 만성 질환자 코호트 10년 추적 조사 연구 7차연도 요약 연례보고서에 따르면 유지 요법으로 대부분 steroid, tacrolimus, MMF를 사용하고 있었다[7]. 본 환자에서도 tacrolimus를 포함한 3제 유지 요법으로 치료를 하였다.

면역억제제는 급성거부반응의 유병률을 감소시키고 이식 환자와 이식신의 생존율을 향상시키지만 신장이식 후 감염의 발생을 증가시킨다. 이식 후 감염은 신장이식 수혜자에서 신장이식 후의 심혈관계 질환에 이어 두 번째로 많은 사망의 원인이다. 이식 후 감염은 시기에 따라 이식 후 1개월까지는 대부분 원내 감염이며 세균과 진균에 의하여 발생하고 바이러스 감염은 드물다. 이식 후 1개월에서 6개월 사이에는 면역억제제로 인한 기회 감염이 대부분이고 바이러스 감염도 외인성 혹은 잠복 감염의 재활성화로 발생한다. 이식 6개월 이후로는 상대적으로 적은 양의 면역억제제를 사용하고 바이러스 감염의 과거력이 없는 경우에 일반적인 인구와 감염 위험도가 비슷하다[8]. 본 환자는 이식 후 2개월째로 거대세포 바이러스 감염 및 세균성 요로 감염을 의심하여 항바이러스제 및 항생제를 사용하면서 경과 관찰 중 감염 관련 검사 소견은 호전을 보였으나 열이 지속되었다.

약제 관련 발열의 호발 시기는 원인 약제의 사용 후 7-10일 사이로 알려져 있으나 약제의 종류에 따라서 다양하게 나타날 수 있고 치료 중 어느 시기에서도 발생할 수 있다. 약제 관련 발열의 진단은 감염을 비롯하여 종양, 혈전 색전증, 뇌혈관 질환, 교원성 질환, 급성 통풍, 수술, 외상 등의 원인을 배제해야 한다. 다른 원인을 배제한 후 약제의 중단 이후 발열이 호전되고 재투여시 발열이 다시 발생하면 약제 관련 발열로 진단을 내릴 수 있지만 재투여의 경우 위험성이 있어 일반적으로 기피하는 경우가 많다. 약제를 중단하면 일반적으로 48-72시간 이내에 발열이 호전되지만 과민반응과 연관된 경우 수일에서 수주까지 발열이 지속될 수 있다[9].

Hohegger 등[3]은 신장이식 후 불명열이 발생하여 자가

면역 질환, 바이러스 감염 등의 다른 원인을 감별한 뒤 tacrolimus 관련 발열로 진단한 3명의 환자를 보고하였다. 3명의 환자는 tacrolimus를 사용한지 각각 3주, 2개월, 5개월이 경과 하였을 때 발열이 발생하였고 모두 tacrolimus를 중단하고 cyclosporine으로 약제를 변경한 뒤 24시간 이내 발열이 호전 되었다. 본 증례에서도 감염 원인 배제 후에도 고열이 지속 되어 약제에 의한 발열 가능성을 고려하여 항생제 및 항바이러스제부터 중지하였다. 이후에도 고열이 지속되어 tacrolimus에 의한 발열을 의심하였다. Tacrolimus는 면역억제제 유지 요법에 매우 중요한 약제지만 발열이 지속되어 같은 칼시뉴린 억제제인 cyclosporine으로 변경하였다. 변경 후 24시간 이내에 발열이 호전되었다. 다만 발견하지 못한 감염 등에 의한 발열이 tacrolimus와 cyclosporine의 면역억제 효과의 차이에 의하여 약제 변경 후 호전되었을 가능성도 완전히 배제하기 어렵다. 약에 의한 발열의 기전은 과민 반응, 변형된 체온 조절 기전, 약물 투약 과정의 오염 및 직접적인 영향, 약물의 약리작용 등 매우 다양하게 보고되고 있지만 완벽하게 밝혀지지 않았다[9]. Tacrolimus에 의한 발열 또한 아직 명확한 기전이 밝혀져 있지 않다.

요 약

Tacrolimus는 신장이식 후 발생한 불명열에서 발열의 원인이 될 수 있음을 고려해야 한다. 그러나 tacrolimus 유발 발열을 진단하기에 앞서 감염성, 자가면역성 및 항생제와 같은 다른 약제 원인에 대해서 배제해야만 한다. 저자들은 신장이식 후 발생한 발열에서 tacrolimus를 중단하고 cyclosporine으로 변경 후 24시간 이내 발열이 호전된 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

중심 단어: 타크로리무스; 발열; 신장이식

REFERENCES

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-1730.
2. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006;6:1111-1131.
3. Hohegger K, Rudnicki M, Auinger M, et al. Fever of unknown origin in renal transplant patients with tacrolimus. *Clin Transplant* 2009;23:575-579.
4. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: kidney. *Am J Transplant* 2018;18:18-113.
5. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.
6. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63:977-983.
7. ESRD Registry Committee, Korean Society of Nephrology. Current renal replacement therapy in Korea: Insan memorial dialysis registry [Internet]. Seoul (KR): Korean Society of Nephrology, c2015 [cited 2018 Jul 4]. Available from: http://www.kns.or.kr/file/sinchart/982988834_eddaa4e5_2016_EC9B90EAB3A0.pdf.
8. Knechtle SJ, Morris PJ. Infection in renal transplant recipient. In: Fishman JA, ed. *Kidney transplantation: principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2008:492-507.
9. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010; 30:57-69.