

당뇨병 환자에서의 결핵

중앙대학교 의과대학 내과학교실, 호흡기알레르기내과

최 재 철

Tuberculosis in diabetic patient

Jae Chol Choi, M.D.

Division of Pulmonary Disease, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University School of Medicine, Seoul, Korea

Tuberculosis (TB) and diabetes mellitus (DM) are major global health problem. The link between DM and TB has been recognized for centuries. And, there are growing evidences that diabetes is a risk factor for tuberculosis. However, the risk varies according to races and regional prevalence, but limited data is available in South Korea. The report of Park et al. showed that the relative odds ratio was 2.220 (95% CI 1.090~4.523) in diabetic group, compared with hypertensive group. Although this study has some limitations, it is a meaningful data. A large-scale multi-center prospective study is needed in Korean population. (Korean J Med 79:643-645, 2010)

Key Words: Diabetes; Tuberculosis; Risk

2009년 세계보건기구의 보고를 살펴보면 결핵 환자는 전 세계적으로 960만 명에서 1,360만 명으로 추정되고 있으며, 매년 100만 명 정도의 환자가 결핵으로 사망하는 것으로 알려져 있다. 동시에 현재 전 세계적으로 1억 7천 명 정도의 당뇨병환자가 존재하며 2030년에는 그 수가 약 2배정도가 될 것이라고 예측되고 있다. 2008년 질병관리본부의 보고에 따르면 우리나라에서도 아직 10만 명당 76.8명의 폐결핵 환자가 발생하고 있으며, 또한 노인 인구 증가로 인하여 당뇨병환자가 증가되고 있는 상태에서 이 두 질환의 관계를 살펴보는 것은 매우 중요한 일이다. 과거의 연구들을 살펴 보면 당뇨병은 결핵의 발생을 증가시키며, 또한 임상양상과 치료 예후에도 영향을 미친다고 알려져 있다. 당뇨병이 이러한 영향을 미치는 것은 당뇨병 환자에서 면역기능에 변화를 보이기 때문이다.

결핵의 면역반응에서 중요한 세포 중 하나는 대식세포이다. 당뇨병 환자에서는 고혈당이 지속되면 최종 당화 종산물(advanced

glycation end products; AGE)이 생성되는데 대식세포는 이러한 최종 당화 종산물을 포식하게 되고, 세포 내에 축적된 최종 당화 종산물이 대식세포의 기능에 장애를 주게 된다¹⁾. 따라서 당뇨병이 있는 경우 대식세포의 활성화, 주화성 그리고 식균작용 등에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다²⁾. 또한 결핵의 면역반응에 있어서 중요한 것은 세포 매개 면역반응으로 CD4+ T 림프구가 중요한 역할을 한다. CD 4+ T 림프구에서 생성된 인터페론 감마는 산화질소(nitric oxide) 매개 살균작용을 통하여 결핵균을 죽이게 된다. 하지만 당뇨를 유발시킨 쥐를 통한 실험을 살펴보면, 당뇨가 유발된 쥐에서 PPD 자극을 주었을 때 인터페론 감마의 생성이 당뇨가 없는 군에 비하여 감소됨을 보고하였다³⁾. 그 외에도 인터루킨-12(IL-12), 산화질소의 생성이 당뇨병 환자에서 감소됨을 보고하고 있어⁴⁾, CD 4+ T 림프구와 연관된 싸이토카인의 이상이 면역저하의 또 하나의 중요한 원인으로 생각된다. 따라서, 당뇨병 환자에서는 결핵 환자와 접촉 시에 감염의 위험이 증가될

뿐만 아니라 잠복결핵 상태에서 활동성 결핵으로 진행도 증가하는 것으로 생각된다.

당뇨 환자에서 결핵의 위험도에 대한 연구는 1930년도부터 진행되어 왔다. 하지만 당뇨병환자에서 결핵의 위험이 증가하는지에 대해서는 논란이 있었다. 그 이유는 결핵에 감염되는 자체가 혈당을 올릴 수 있기 때문이다⁵⁾. Jawad 등의 보고를 살펴보면 106명의 결핵 환자에서 당 부하검사를 시행하였을 때 52명이 당 불내성(glucose intolerance)을 나타내지만, 적절한 항 결핵제 치료 후에 23명에게 당 부하 검사를 다시 시행하였을 때 13명에서 당 불내성이 정상화되는 소견을 보여 결핵 자체가 당을 올릴 수 있다고 보고하였다⁶⁾. 하지만 최근에 13개의 연구들을 분석한 메타분석을 살펴보면, 비록 연구마다 상대 위험도가 다양하나, 비 당뇨 군에 비하여 당뇨 환자에서 활동성 결핵이 생길 상대 위험도가 3.11 (95% CI 2.27-4.26)이고 상대 위험도는 그 지역의 결핵 빈도가 높은 곳에서 더 높게 나타났다⁷⁾. 이번 호에 실린 박 등의 논문에서도 비록 대조군을 고혈압 군으로 하였으나, 당뇨 군에서 상대위험도는 나이를 보정한 후 2.220 ($p=0.028$, 95% CI 1.090~4.523)으로 당뇨 환자에서 결핵의 위험이 증가됨을 확인하였다. 우리나라는 OECD 국가 중에서 결핵의 발생률이 가장 높은 수준이며, 또한 당뇨병 환자가 늘어나는 상태에서 결핵과 당뇨의 관련성을 살펴 본 이번 호에 실린 박 등의 논문은 의미 있는 자료라고 판단된다. 하지만 저자들이 언급한 바와 같이 이 연구는 후향적인 연구이고, 대조 군으로 고혈압 환자군을 선택했으며 당뇨 환자에서 발생한 폐결핵의 임상 양상 및 치료 경과에 대한 분석이 부족한 점은 제한점이라고 생각된다.

이번 호에 실린 박 등의 논문에서는 살펴보지 않았지만 당뇨가 있는 경우에 폐결핵의 임상양상이나 치료 반응에 미치는 영향에 대한 연구도 많이 진행되고 있다. 당뇨 환자는 면역작용에 이상을 나타내므로 결핵에 감염된 환자에서 결핵균의 증식에 악영향을 끼칠 수 있고, 또한 리팜핀과 당뇨 약제 사이의 약리학적인 상호작용과 당뇨 환자에서의 리팜핀 흡수 감소로 인하여 치료반응에도 영향을 미칠 수 있다⁸⁾. 하지만, 그 결과에 대해서는 아직 논란이 많이 있다. 방사선 학적인 소견에서도 하엽 침범과 같은 비 전형적인 소견을 보이거나, 공동의 빈도가 더 많음이 보고되기도 하였으나⁹⁾ 그와 상충되는 결과들도 보고되고 있으며¹⁰⁾, 도말 양성률에 있어서도 당뇨 환자에서 도말 양성률이 더 높다는 보고가 있으나¹¹⁾, 그와 상반된 결과도 보고되고 있다¹²⁾. 치료 반응에 대해서도 다양한 결과들이 보고되고 있다. 몇몇 연구에서는 당뇨

환자 군이 배양음전이 되는 데 걸리는 시간이 길어지거나 치료 실패율이 높다고 발표하였으나, 또 다른 연구들에서는 결핵 환자에서 당뇨 군과 비 당뇨 군 간의 치료결과에 차이가 없다고 보고하였다²⁾. 이러한 차이를 보이는 이유는 그 지역의 결핵의 유병률, 의료시설의 접근성 및 당뇨의 조절 정도가 영향을 미칠 것으로 보여진다. 따라서 이에 대한 추가적인 연구는 필요할 것으로 보인다.

결론적으로 당뇨 환자에서 결핵의 발생 위험이 증가하므로 주의 깊은 관찰을 요하며 다기관 전향적인 연구를 통하여 당뇨가 결핵의 임상양상이나 치료 경과에 미치는 영향에 대해서도 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

중심 단어: 당뇨; 결핵; 위험도

REFERENCES

- 1) Zykova SN, Jenssen TG, Berdal M, Olsen R, Myklebust R, Seljelid R. *Altered cytokine and nitric oxide secretion in vitro by macrophages from diabetic type II-like db/db mice. Diabetes* 49:1451-1458, 2000
- 2) Dooley KE, Chaisson RE. *Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. Lancet Infect Dis* 9:737-746, 2009
- 3) Yamashiro S, Kawakami K, Uezu K, Kinjo T, Miyagi K, Nakamura K, Saito A. *Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with mycobacterium tuberculosis. Clin Exp Immunol* 139:57-64, 2005
- 4) Sugawara I, Yamada H, Mizuno S. *Pulmonary tuberculosis in spontaneously diabetic goto kakizaki rats. Tohoku J Exp Med* 204:135-145, 2004
- 5) Oluboyo PO, Erasmus RT. *The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. Tubercle* 71:135-138, 1990
- 6) Jawad F, Shera AS, Memon R, Ansari G. *Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. J Park Med Assoc* 45:237-238, 1995
- 7) Jeon CY, Murray MB. *Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med* 5:e152, 2008
- 8) Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivisto KT. *Effects of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide and glipizide. Clin Pharmacol Ther* 69:400-406, 2001
- 9) Tatar D, Senol G, Alptekin S, Karakurum C, Aydin M, Coskunol I. *Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area. Jpn J Infect Dis* 62:423-427, 2009
- 10) Bacakoglu F, Basoglu OK, Cok G, Sayiner A, Ates M. *Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. Respiration* 68:595-600, 2001

- 11) Wang CS, Yang CJ, Chen HC, Chuang SH, Chong IW, Hwang JJ, Huang MS. *Impact of type 2 diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary tuberculosis. Epidemiol Infect* 137:203-210, 2009
- 12) Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, Nelwan RH, Parwati I, van der Meer JW, van Crevel R. *The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis* 45:428-435, 2007