J Korean Soc Transplant
2006;20:25-34

□ 종 설 □

신장이식 후 Polyomavirus 신병증

계명대학교 의과대학 내과학교실 및 [1]외과학교실, [2]연세대학교 의과대학 외과학교실

박성배 · 안형준[2] · 김유선[2] · 조원현[1] · 김현철

Polyomavirus-associated Nephropathy after Renal Transplantation

Sung Bae Park, M.D., **Hyung Joon Ahn,** M.D.[2], **Yu Seun Kim,** M.D.[2], **Won Hyun Cho,** M.D.[1] and **Hyun Chul Kim,** M.D.

Departments of Internal Medicine and [1]Surgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, [2]Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The first clinical infections with polyomavirus (PV) were demonstrated in 1971, when BK virus was isolated from the urine after a kidney transplant recipient and JC virus from the brain of a patient who died of progressive multifocal leukoencephalopathy. Polyomavirus-associated nephropathy (PVAN) has become an important cause of allograft dysfunction and loss in kidney transplantation since first recognized in kidney transplant recipient with PVAN in 1995. Most cases of PVAN are caused by polyomavirus hominis type 1, known as BK virus and arise while the patient in on triple immunosuppressive combinations, often comprising tacrolimus and/or mycophenolate mofetil plus corticosteroids. Significant progress has been made, particularly in the area of diagnostic methods for PV, facilitating diagnosis, screening and monitoring of PV infection. Definitive diagnosis of PVAN requires allograft kidney biopsy. Immunologic control of PV replication can be achieved by reducing, switching, and discontinuing of the immunusuppressive agents. Cidofovir and leflunomide are used empirically in the treatment of PVAN. However, these antiviral agents are not approved for PVAN. Recently, investigational use at low-dose cidofovir (0.25 ~ 0.33 mg/kg intravenously biweekly) without probenecid should be considered for the treatment of cases refractory to decreased-maintenance immunosuppression. PVAN had a serious consequence of kidney transplantation that increasingly cause for chronic allograft kidney loss. Despite reduction in immuosuppression, allograft kidney loss occurred in 46% of transplant recipients with PVAN. PVAN recurred in 15% of retransplantations compared with 5% of primary kidney transplantations. However, retransplantation is not contraindicated for transplant recipient in whom a first allograft kidney lost due to PVAN. Recently, preemptive retransplantation can be considered in patients with allograft loss due to PVAN. **(J Korean Soc Transplant 2006;20:25-34)**

Key Words: BK virus, Kidney transplantation, Polyomavirus, Retransplantation

중심 단어: BK 바이러스, 신장이식, Polyoma 바이러스 신증, 재이식

책임저자 : 박성배, 대구광역시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 동산의료원 신장내과, 700-712
Tel: 053-250-7399, Fax: 053-254-8168
E-mail: sbpark@dsmc.or.kr

서 론

새로운 강력한 면역억제제가 1995년경부터 도입되면서부터 신이식 환자에서 Polyomavirus (PV)에 의한 이식신 침범성 감염이 보고되기 시작하였다.*(1)* PV와 관련된 신병증(PV-associated nephropathy, PVAN)은 신이식 환자에서 점차적으로 증가하는 이식신 기능장애의 중요한 원인이며 진단방법의 불확실성과 효과적인 치료법이 발견되지 않아서 아직까지도 PVAN에 의한 높은 빈도의 이식신 소실이 발생하고 있다. PV는 자연계에 널리 존재하고 있으며 영장류보다는 일반 포유류에서 주로 기술되어 왔다. 1971년에 요관협착이 있는 39세의 수단인 남자 신이식 환자의 소변에서 BK 바이러스(BKV) 그리고 진행성 다초점성 뇌백질병증 환자의 뇌 조직에서 JC 바이러스(JCV)가 분리됨으로써 PV에 관련된 질환의 첫 임상적 기술이 시작되었다.*(2,3)* JCV와 BKV는 어린 시절에 무증상성으로 감염되어 잠복하고 있다가, 면역억제 혹은 호르몬성 변화 혹은 산발적 원인으로 인하여 재활성화 된다.*(4)* 1970년대와 80년대에는 주로 PV의 특성과 종양발생에 대해서 중점적으로 연구가 진행되었으며 이후 혈청학적 진단검사법이 개발됨에 따라서 많은 역학연구가 진행되고 있다.

본 론

1) 바이러스 구조

Papovaviridae과는 PV와 Papillomavirus의 2종류로 구성되며 이들은 형태학적으로는 서로 유사하나, 면역학적 및 유전학적으로는 전혀 다르며, 유전적 구조는 완전히 다르다. Simian virus 40 (SV40) 혹은 SV40 유사 바이러스, BKV 및 JCV 등 3종류의 PV가 인체에 감염을 일으키는 것으로 보고되고 있다. 1954년과 1961년 사이 SV40에 오염된 원숭이 신장 배양세포를 부주의하게 사용하여 만든 소아마비 백신을 접종한 결과로 수백만 명의 미국주민들이 아시아산 원숭이의 종양원성 PV인 SV40에 노출되게 되었다. 일부국가에서는 계속하여 1961년 이후부터 1978년까지도 SV40에 오염된 소아마비 백신이 생산되었다. 그러나 노출된 인구에서 SV40에 관련된 질병성 영향에 대한 결정적인 증거는 아직까지 없었다.*(5,6)* PV는 직경 45 nm의 20면체 바이러스로, capsid 내의 게놈은 5,300 염기쌍을 가진 원형 이중가닥 DNA 분자이다. 구조소단위는 주 구조단백인 VP1이 5개 모인 pentamer를 기본으로, capsid는 이러한 구조소단위 72개로 구성된 모두 360개의 VP1 단백질을 함유하고 있다.*(7)* BKV, JCV 및 SV40의 게놈은 서로 상동관계를 가져 JCV 게놈은 BKV 게놈과 75%를 공유하며, SV40과는 69%를 공유하고 있다. 인체에 감염을 일으키는 PV의 DNA는 유전적 구조가 SV40 게놈과 거의 유사하다. 이 바이러스 게놈은 기능적으로 ① 초기부분(2.4kb): large와 small T protein, ② 후기부분(2.3kb): 바이러스 capsid 단백질(VP1, VP2, VP3)과 agnoprotein, ③ noncoding regulatory 부분(0.4kb)으로 구분된다. Regulatory 부분은 초기와 후기 부분사이에 위치하며 large T 항원 결합부위, DNA 복제 출발점, 전사 조절연속부위 등을 가진다. 초기부분의 T 항원은 DNA복제의 시작과, 합성, 전사, 전환에 주로 관여한다. 후기 부분의 VP1은 major capsid protein으로 VP2, 3은 minor capsid protein으로 역할을 한다. Agnoprotein의 역할은 잘 알려져 있지 않았으나, 최근에 PV의 복제 생활 주기뿐만 아니라 종양 발생에 영향을 주는 세포주기 조절과 DNA 복구와 같은 일련의 세포성 과정의 조절 이상(dysregulation)에 관여하는 것으로 알려지고 있다.*(8)*

2) 정의

PV 감염(infection)은 현재 진행 중인 바이러스 증식이나 잠복상태에 구별 없이 바이러스에 노출된 혈청학적 혹은 바이러스학적 증거가 있을 때로 정의한다. PV 복제(replication)는 바이러스증식이 진행 중인 증거가 여러 가지 방법으로 검출될 때를 의미한다. PV 복제가 혈청음성 혹은 혈청양성 개체에서 검출될 때를 각각 일차성 혹은 이차성으로 표현한다. PV 질환(disease)은 PV에 의한 세포병증적 손상과 장기침범의 병리조직학 혹은 초구조학적 증거가 있을 때로 정의한다.*(9)*

3) 역학

PV는 전 세계적으로 분포하며, 감염발생도 흔하다. 특히 BKV는 75%의 어린이에서 출생당시에 IgG가 검출되어서 모성항체가 태반을 통해서 전이되는 것으로 추정된다. 일차성 감염은 초기 청소년기에 무증상 혹은 경한 호흡기증상을 가지며 발생한다. BK 특정항체는 나이가 들면서 점차 증가하여 10대 중반에는 70~95%에 도달하게 된다.*(10)* Stolt 등*(11)*은 9~11세 연령군에서, BKV에서 90% 이상, JCV에서 50% 이상의 혈청 항체 양성률을 보고하였다. 일차성 감염 후에 BKV와 JCV는 신장과 요로계에 상재하며 림프구와 뇌조직에도 상존할 가능성이 있다. 노년층에 들어가면 항체 발생 빈도가 감소되는데, 이유는 분명치 않다.

BKV의 잠복성 감염은 청년기에 보편적이고, 추측컨대 성인에서는 일차적 감염보다는 이차적 재활성화에 기인한다고 생각된다. 정상적인 면역능력을 지닌 사람에서는 BKV 재활성화는 거의 없는 반면에 장기이식 혹은 골수 이식환자, 종양환자, 임산부, HIV 감염자와 같은 면역학적상태가 변화된 사람들에서 BKV 재활성화가 주로 관찰된다.*(12,13)* 신이식 환자에서 증상이 없는 PV 감염증은 10~68%로 보고되고 있다.*(14-16)* JCV는 BKV와는 달리 면역억제상태에서도 재활성화 빈도가 증가하지 않는다. Randhawa 등*(17)*은 장기 이식 환자군과 정상군에서 시행한 BKV와 JCV 감염의 비교조사에서, BKV 요증은 간장 이식군과 정상군보다는 신장 이식군에서 주로 관찰되고, JCV 요증은 세 군 모두에서 유사하게 검출되었다. 또한 세 군 모두에서 JCV 혈증은 관찰되지 않았으며 BKV 혈증은 오직 신장이식 환자에서만 관찰되며, 간장이식 환자에서는 보이지 않았다고 보고하였다. 또한 동시에 BKV와 JCV가 재활성화 되는 경우는 매우 드문데 이는 BKV 잠복유지 기전이 JCV와는 매우 다른 것을 시사하고 있다. 즉, 신장이식 이외의 고형장기 이식에서 동일한 면역억제제의 용량 및 혈중농도에서도 정상인 자신의 신장에 발생하는 PV 신병증은 매우 드문 것으로 알려져 있다.

Tacrolimus와 mycophenolate mofetil (MMF)과 같은 강력한 면역억제제가 사용되고 1995년 Purighalla 등*(1)*에 의해 PVAN이 처음으로 보고가 된 이후 점차적으로 PVAN이 증가되기 시작하였다. 미국 Maryland 대학 신이식 프로그램 보고에 의하면 PVAN의 발생은 1995년에 1%에서 점차 증가하여 2001년에는 5.8%으로 발생률이 계단식으로 증가하였다고 한다.*(18)* 최근 2002~2003년의 보고들에서는 1%에서 10% 범위(평균 4.9%)로 발생한다고 한다.*(9)* PVAN은 신이식 후 첫해에 대부분 발생하며, 약 1/4 정도에서는 신이식 후 1년이 지나서 발생한다. PVAN에 의한 이식신 소실률은 10%에서 80% 이상으로 보고되고 있으나, 적극적인 초기검

색과 차단 프로그램을 가진 이식센터에서는 이식신 소실률이 비교적 낮으며, 장기간 이식신 생존율도 점차 향상되고 있다.*(19)* PVAN을 일으키는 바이러스의 분자생물학적 조사에서 대부분이 BKV로 알려진 *polyoma virus hominis type* 1이며, 3% 미만에서 JCV로 알려진 *polyoma virus hominis type* 2이고, 극히 드문 경우에서 SV40으로 밝혀졌다.*(9)*

4) 전파양식

PV의 전파양식에 대한 결정적인 자료는 아직도 부족하다. 태반을 통한 감염 혹은 수직감염,*(20)* 에어로졸, 위장관, 심지어 절지동물에 물림 등 다양한 경로가 제시되고 있다. 일차성 감염 시에 경한 호흡기 질환 증상을 가지므로 호흡기 경로로도 전파되는 것으로 추정된다. 이식에 관련하여서는 장기이식을 통한 전파 혹은 수혈에 의한 가능성이 검토되고 있다. 장기이식에 관련하여 초기연구에서는 혈청음성인 수여자가 혈청양성인 제공자에게서 장기를 받았을 때 혈청음성인 제공자보다도 3.5배 더 BKV를 획득할 가능성이 높다.*(21)* 그러나 이들 결과의 해석은 감염으로써는 의미가 분명치가 않다. 한편 소아 골수이식환자에서 출혈성 방광염 혹은 혈뇨의 발생이 일차성 PV 감염의 증거와 일치하지 않는다는 연구보고도 있다.*(22)* 최근에 한 사람의 뇌사자 신장을 공유한 수여자에서 이식신 생검으로 확인된 BKV 신염 증례 보고가 있어서 제공된 장기에 의한 전파의 증거로 제시되고 있다.*(23)* 그러나 이 또한 현재로서는 자료가 충분치 않다.

5) 병인

바이러스와 숙주 사이의 복잡한 상호 역할에 관련하여 PVAN의 병인에 대해서 아직 완전히 밝혀지지는 않았지만, BKV는 일차적 감염 후에 비뇨생식기계 내에 잠복하고 있는 상태로 유지하다가 면역억제에 의해서 잠복감염이 재활성화되는 것이 비교적 흔하다. 많은 연구에서 성인 신이식 환자의 소변에서 30~40%에서 BKV 감염이 확인되었다.*(16,17)* 신이식 환자에서 PV 재활성화의 높은 빈도에도 불구하고, 단지 소수의 환자에서만이 재활성화 감염에서 조직학적으로 규명된 PVAN으로 진행한다.*(17,24)* BKV의 일차적 잠복처는 비뇨생식기이며, 그 외에 가능한 잠복처로 상기도와 폐, 중추신경계, 눈, 뼈, 간, 생식기 조직 및 정자 그리고 말초혈액의 단핵세포 등이 있다. 정상적인 면역을 지닌 개체에서는 바이러스뇨가 증상 없이 혹은 혈뇨가 동반되었다가 자연소실되지만 면역억제 혹은 면역장애 상태에서는 바이러스 재활성화를 초래하여 바이러스 혈증을 일으킨다. 바이러스 혈증을 일으킨 환자에서 요로협착, 세뇨간질성 신염 및 출혈성방광염 등의 주로 신장과 비뇨기계의 병변을 일으킨다. 그러나 의외로 폐렴, 망막염 및 뇌염 등의 다양한 형태의 임상적 후유증들이 보고되고 있다. Galan 등*(25)*은 치명적인 폐렴이 발생한 화학요법 중인 만성 림프구성 백혈병 환자의 폐조직학적 소견에서 수많은 핵내 호염기성 바이러스봉입체를 지닌 제2형 폐세포를 관찰하였으며, 폐렴 원인인자로 BKV를 증명하였다. Barton 등*(26)*은 신기능장애가 3개월 이상 지속된 34명의 신장이외의 장기이식을 받은 환자 15%에서 BK 바이러스뇨를 관찰하였고, Schwartz 등*(27)*은 폐이식 환자에서 15개월 후에 본래신장에서 PVAN이 발생함을 보고하였다. 최근 뇌사자 신이식 후 파종성 BKV 감염으로 다장기 부전과 사망한 증례가 보고되었다.*(28)* 이 환자의 경우에 신장 상피세포 감염의 증거는 없었지만 신장, 심장, 골격계근육 등에서의 광범위한 내피세포 감염과 파괴가 일어났다. 비록 혈청학적 검사는 신이식 환자 내의 잠복성 감염의 재활성화로 나타났지만, 이 보고는 예외적인 BKV의 조직학적 특성에 따른 반응을 나타내는 것으로 생각된다.

어떻게 BKV가 잠복을 유지하는가? BKV 숙주세포 부착에 무엇이 필요라고? BKV 대한 면역반응? 등은 아직도 의문으로 남아 있다. 신이식 환자에서 PVAN이 발생하는 추가적 요소로는 바이러스 DNA 연속변이이며, PV의 regulatory 부분의 이종성이 관찰되고 있다.*(29)* 많은 연구자들이 강력한 면역억제인 tacrolimus, MMF, sirolimus 등을 사용한 이후 PVAN이 출현했다고 주장하고 있다. 먼저 보고된 대부분 예들이 새로운 면역억제제를 한 개 혹은 그 이상 사용했으며, 새로운 면역억제제를 사용하는 여러 이식센터에서 신이식 받은 환자에서 PVAN의 발생빈도가 증가하였다.*(30,31)* 만일 과도한 면역억제가 단일 원인이라면, 다른 기회성 감염의 빈도도 같이 높아질 것으로 기대가 되나, 그러한 보고는 아직 없다. 그러므로 과도한 면역억제 단독 요소만으로는 PVAN의 병인이 되지 못한다. 새로운 면역억제제와 PVAN과의 명확한 관계를 확인하기 위해서는 다른 면역억제법 사용하는 환자군에서 무작위 추출한 군의 소변에서 재활성화율, 바이러스혈증 및 PVAN 빈도를 매우 철저히 조사해 볼 필요가 있다.

6) 위험요소

PVAN의 병인에는 다발성 위험요소들이 상호작용을 하는 것으로 추정된다.

(1) 면역억제제 관련요소: 소수의 예를 제외하고는 3~4가지 약제로 유지면역억제 치료를 받는 환자에서 대부분 PVAN이 발생하였다. 연대기적으로는 tacrolimus 혹은 MMF를 포함한 병합요법을 시작한 1995년 이후로 광범위하게 발생하기 시작하였다. 특히 tacrolimus-MMF-steroid 병합 치료군에서 전향적인 연구와 후향적 조직병리학적 조사를 통해 발생위험도가 증가한다.*(32,33)* Tacrolimus의 최저 혈중농도(12시간 trough level)가 8 ng/mL 이상이거나 tacrolimus 혹은 MMF의 고용량 사용군에서 PV 감염증 혹은 PVAN이 흔히 동반되며 tacrolimus 약물 최저 혈중농도를 6 ng/mL 이하로, 혹은 MMF 일일 용량을 1 g 이하로 감소시킨 예에서

는 PVAN이 호전되거나 신기능의 안정화를 관찰할 수 있었다.*(34)*

항림프구 제제가 미치는 영향은 사용 제제의 형태와 특수한 임상적 상황에 달려 있다. 유도를 위한 항림프구 제제는 거의 PV 감염증 혹은 PVAN과 관련이 없으나, 반면에 스테로이드 저항성 거부반응 치료를 위한 항림프구 제제의 사용과는 심각한 관련이 있다. 특히 tacrolimus, MMF가 포함된 3제요법을 받는 경우 혹은 이들 제제가 포함된 구조요법으로 전환할 때 PV 증식과 밀접한 관련이 있다.*(16,31,35)* 유지면역억제 치료에서 스테로이드제제 사용을 회피하거나 조기 중단하는 것도 PVAN 빈도를 감소시키는 것으로 알려져 있다.*(36)* 급성거부반응의 기왕력과 항거부반응 치료목적의 스테로이드 충격요법은 PV 감염증과 PVAN 발생의 위험을 증가시킨다.*(16,33)*

(2) 다른 종류의 위험요소: 여러 연구에서 보다 많은 나이, 남성, 백인, 당뇨병과 소아이식환자에서 혈청 BKV 항체음성 등이 PVAN 위험을 증가시키는 환자 결정요소로 알려져 있다.*(9)* PVAN을 지닌 환자의 말초혈액에서 감마 인터페론을 생성하는 BKV 특이 T세포의 빈도가 감소됨이 관찰되고 낮은 인터페론 표현은 유전자 다형성과 관련될 것으로 추정된다.*(37,38)* 이식 장기 결정요소에는 정확한 기전을 알려져 있지 않으나 이식신 손상과 감염된 이식신 세뇨관 상피세포의 면역감시기능 장애가 PV 증식을 위한 미세환경에 관여한다. HLA 불일치 수가 많을수록 BKV 증식 위험이 증가한다.*(16,33,35)* 바이러스 결정요소는 바이러스 capsid 단백질인 VP-1이 일부환자에서 면역회피와 관련이 있고 일부환자에 얻은 신장조직에서 바이러스의 조절영역 배열의 변화를 관찰할 수 있는데, 이는 바이러스 유전자 표현과 증식에 영향을 미친다.*(29,39)* Bohl 등*(40)*은 HLA C7 결여가 적어도 하나의 유전적 요소로 BKV 감염의 위험을 증가시키고 지속적 바이러스혈증과 이식신 신병증으로 진행할 가능성이 있는 선구요소로 제시하였다. 그러나 현재는 제한된 연구 상태에서 이들 요소들이 어떻게 작용하는지는 정확히 알지 못하고 다만 가능성만 추정할 뿐이다.

7) 조직병리학적 진단

PVAN의 최종적인 진단을 위해서는 조직병리학적 조사가 필요하다. 세뇨관상피세포 혹은 사구체벽세포에서 핵내에 PV봉입체(inclusion body)가 발견되고, 흔히 상피세포 괴사와 급성 세뇨관 손상이 동반된다. PVAN은 매우 초점성이고 산재된 신원에 침범되고 다양한 정도의 염증성세포의 침윤, 세뇨관 위축 및 섬유화가 동반된다.*(41,42)* 세포병적 바이러스성 변화는 흔히 상피세포괴사와 동반되어 세뇨관 기저막의 완전 노출을 초래한다. PV에 의해 유도된 세뇨관 손상으로 이식신 기능장애를 초래한다. 염증성 침윤은 다양하며 주로 다형핵 백혈구, 림프구, 형질세포 등으로 이루어진다. 일부의 경우에서는 염증세포 침윤이 감염에 대한 면역반응을 나타내나, 한편으로는 이는 동반된 이식신 거부반응에 의한 지표가 된다.

최근 조직병리학적 소견의 예측적 가치를 위해서 PVAN 조직병리소견의 반정량적 평가를 시행하게 되었다.*(9)* 바이러스성 세포병적변화와 그 위치(피질 혹은 수질)의 반정량적 평가와 Banff schema에 따른 간질의 섬유화, 세뇨관위축, 염증성변화를 구분하여 반정량적 평가를 기초로 하여서 PVAN의 병리조직학적 형태를 PVAN A, B, C로 분류를 한다. 조직병리학적 소견의 반정량적 평가와 분류는 치료효과의 판정 및 이식신 예후의 중요한 지표가 되고 있다.

PVAN의 조직병리학적 진단에서 동반된 급성반응이 존재할 때는 진단이 매우 어려워진다. 내동맥염, 섬유소양 혈관성괴사, 사구체염 및 세뇨관주위 모세혈관을 따라 C4d 침착이 있을 때에는 동반된 거부반응의 증거로 의견일치를 하였다.*(9,43)* 최근 Meehan 등*(44)*은 이식신의 PV 감염에서 세뇨간질성 염증과 섬유화 분포에 대해서 급성 거부반응군과 비교하여 간질성 형질세포(75% vs. 21%)와 중성구(32% vs. 0%)가 PVAN군이 급성거부반응군에 비해서 유의하게 더 흔히 침윤되었으며 간질성 섬유화(51% vs. 21%)가 PVAN군에서 더 심했다. 한편 내막성 동맥염(0% vs. 35.7%), 세뇨관주위 모세혈관 C4d (0% vs. 47.4%), 간질성 출혈(4% vs. 37%) 소견은 급성거부반응군에서 거의 독점적으로 높은 빈도를 차지함을 보고하였다. 그러나 일부 보고에서는 상기의 일치에 대해서 상반되는 소견들이 보고되고 있어서 아직 많은 논란이 예상된다.

Drachenberg 등*(41)*은 연속 이식신 생검을 실시하여 이 질환의 병리조직학적 변화의 단계를 정의하였다. 질환 경과 초기에는 광범위한 염증성 변화가 없이 세뇨관 상피세포들에 국소 침범이 보인다. 후기에는 신장 세뇨관 세포에 보다 광범위한 침범과 염증성침윤이 동반되어서 급성세포성 거부반응과 공존하는지 구분이 어려워진다. 병리조직학적 진행경과에서 간질성 신염 혹은 급성 세뇨관 손상 등의 소견은 이식신 기능장애에 관여를 한다. 진단 후 수개월에서 수년 후의 진행을 보면 간질성 섬유화와 흉터형성을 보이고 핵내 봉입체는 거의 보이지 않는다. PVAN의 후기 병리조직학적 소견은 이식신의 만성거부 반응과 유사한 양상을 보인다.

8) 진단과 감시

PVAN의 결정적인 진단은 이식신 생검조직의 조직학적 조사이다.*(42-45)* PVAN의 특징적인 변화는 상피세포에 핵내 바이러스 봉입체, 급성 세뇨관성 손상과 괴사이다. 이들 변화는 국소적인 분포를 하며 특히 수질부위에서 심하다. 진행되어 보다 더 광범위하게 침범하게 되면 전형적인 혈청 크레아티닌 증가를 보이고, 피질에서도 바이러스에 의한 병변이 보인다. PVAN을 확정하기 위해서는 부가적인 검사를 해서 헤르페스바이러스, 아데노바이러스, CMV와

같은 다른 바이러스 감염을 완전히 배제해야 된다. 그러나 최근 CMV와 BKV 공동감염이 보고되고 있으며, CMV가 PV의 유전자발현과 증식을 유도한다는 실험보고도 있어서 이종 바이러스의 공동감염을 주의해서 관찰하여야 한다.*(46,47)*

PV의 T-항원은 면역조직화학적(Immunohistochemistry, IHC) 방법으로 검출할 수 있다. 대체 접근으로 제자리 부합법(*in situ* hybridization) 혹은 전자현미경적 방법이 있다. IHC 방법은 BKV, JCV, SV40을 구분할 수 없다는 것을 명심해야 된다. 또한 봉입체가 없는 조직에서 IHC 염색이 PVAN 진단의 민감도를 증가시키지 못 한다. 급성거부 반응과의 구분 혹은 공존여부에 대한 감별은 매우 어려운 문제이다. 일부 학자들은 급성거부반응은 피질부위에서 전형적인 소견을 보이고 바이러스성 세포병적 변화가 없다고 한다. 부가적으로 IHC 표지자인 HLA-DR 혹은 보체요소인 C4d를 염색하는 것이 도움이 된다고 하는 주장도 있다.*(42,43)* 그러나 이식신 생검의 실제 민감도가 얼마인지는 아직 잘 모른다. PVAN 고위험성 환자의 확인과 감염경과 중 감시를 위한 비침습성 진단방법들이 개발되고 있다. 이들 비침습적 진단 방법들은 BKV, JCV, SV40과의 구분을 위한 신생검 진단방법과 함께 보조적 진단방법으로 임상적으로 되고 있다. 가장 흔히 사용되는 진단적 방법은 신세뇨관 세포의 바이러스성 세포병적 변화(decoy cells)를 찾는 소변 세포학적 방법과 핵산증식 검사방법이다. Decoy cell은 핵내 봉입체를 지닌 탈락된 세뇨관 상피세포로, 쉽게 파파니콜로 도말검사로 검출할 수 있다. Decoy cell은 신이식 환자 30%에서 관찰되고 신이식 후 약 16주경에 나타난다. Decoy cell의 발견은 바이러스 혈증에 의한 신염에 특이적이지는 않다. 100%의 민감도를 가지나 양성 예측가치는 27%에 불과하다. 소변에서 PCR방식에 의한 BKV 검출은 너무 민감하여 decoy cell이 없어도 양성으로 나올 수 있다.

최근 VP1 mRNA를 소변에서 검출하여 활성적 감염에서부터 잠복을 구분할 수 있는 방법이 제시되고 있다.*(48-50)* 유럽 다기관 연구에서 정례적인 광학현미경 검사에서 진단하지 못한 이식신 생검 조직에서 BKV DNA와 RNA를 검출하였으며, 신장 조직 내 발견된 BKV RNA를 PVAN의 조기 예측인자로서 평가하였다.*(51)* 여러 연구자들이 정량적, real-time PCR법을 개발하였으며 다수의 정량적, 경쟁적 PCR법도 기술되었다. VP1, large T 항원, small T 항원 등의 목표 연속도 방법에 따라 다르다. 물론 검체의 종류에 따라서도 달라진다. 전향적인 연구에 따르면 PCR에 의한 바이러스 혈증 검출은 신병증에 대한 높은 민감도(100%), 특이도(88%), 음성 예측가치(100%)를 지니지만, 양성 예측가치는 단지 50%에 불가하다. BKV 혈증은 신이식 후 평균 23주에 검출되고 신병증 시작에 선행한다. 그러나 주의할 점은 PCR 검사시기, 증폭 효능, 바이러스 변이 등이 관여하므로 평가를 매우 신중하게 하여야 한다.

9) 임상양상

신이식 환자에서 PV 감염증의 가장 흔한 발현은 무증상성 재활성화이다. 면역억제된 사람에서 PV 감염에 관련된 임상증후군은 매우 다양하다. 출혈성 방광염, 요관협착, 중추신경계 감염(뇌염, 뇌수막염), 신장감염(간질성 신염, 신병증), 폐렴, 망막염, 파종성 혈관병증, 간염, 종양성질환 등이 있다. 비록 한 증례 보고에서 '바이러스성 증후군'이 보고 되었지만, 대부분의 신이식 환자는 진단 당시에 어떠한 전신적 증상도 가지지 않는다.*(24)* 신이식 환자에서 발생하는 PVAN의 가장 흔한 임상적 발현 양상은 경험적 거부반응 치료에 회복되지 않는 이식신 기능부전과 신이식 후에 설명되지 않는 신기능 장애이며, 때때로 주기적인 신생검에서 우연히 발견되는 경우가 있다.

임상양상에 관계없이 이식신 생검에서 진단이 되면 예후가 불량하며, 극단적으로 30~50%의 환자에서 점차 신기능 저하가 진행되어서 이식신기능이 소실되게 된다.*(30)* 그러나 아직도 예후 결정요인에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 최근 자료에서 주기적인 정례적 신생검에서 일찍 발견된 경우에는 비교적 좋은 이식신 생존율을 가지게 된다.*(52)*

10) 치료

PVAN는 여러 병리학적 단계를 거쳐서 결국 간질성 섬유화와 세뇨관 위축을 초래하게 된다. 이들 변화는 비가역적인 신병증을 의미하고, 결국 PVAN이 높은 빈도의 이식신 소실의 원인이 된다. 반면에 초기 단계에서는 충분히 가역적이다. 이 가설을 이용한다면 말기양상으로 가기 전에 조기 중재하면 이식신 기능을 구제하는 빈도를 높이고 이식신 소실률도 감소시킬 수 있다. PV의 DNA를 신기능 장애 혹은 조직학적 변화가 나타나기 수주 혹은 수개월 전에 혈액 혹은 소변에서 발견할 수 있다.*(14,16,24)* 또한 정기적인 감시 이식신 생검도 유용한 접근법이다. 여러 보고에서 소변의 세포학적 검사에 의한 PVAN의 조기진단이 이식신의 예후를 향상시킬 수 있다고 제시하고 있다.

(1) 면역억제제의 변경: 가능한 특이적 치료적 접근법은 면역억제제의 감량 투여이다. 여러 센터에서 일차적 치료법으로 유지면역억제의 강도를 감소시키는 방법을 택하고 있다. 그러나 어떤 종류를, 얼마나, 얼마동안 줄여야 되는지에 대해서는 전혀 알려져 있지 않으며, 치료방법과 성공률에 많은 차이가 나며 이식신 소실범위가 10% 미만에서 80% 이상까지 이식 센터에 따라서 매우 다양하다.*(9,19)* 면역억제제 투여를 감소시키는 방법에는 tacrolimus에서 cyclosporine으로 변경시키는 것과 calcineurine 억제제, MMF, azathioprine의 용량을 감소시키는 방법이 있다. 3제요법 치료에서는 대부분 MMF 투여를 중지하고 있다. 일부 전향적인 연구에서 MMF 혹은 azathioprine 투여를 중지하여 BKV 혈증이 소실되었다고 한다.*(32)* 대부분의 경우 prednisone은 10 mg 혹은

이하로 유지하면서 별도로 용량 변경을 하지 않았다. 면역억제제를 감량한 이후에 약 1/4의 환자에서 급성거부 반응을 경험하나 대부분 PVAN의 재발이 없이 스테로이드 치료에 잘 반응한다. 신이식 첫 해에 PVAN이 발생한 환자는 거부반응의 발생 위험이 있으므로 많은 센터에서 유지면역억제를 중지하기보다는 면역억제제를 변경하거나 감량하는 것을 선택하고 있다. 신이식 두 번째 해 혹은 그 이후의 환자들은 거부반응의 위험이 낮으므로 tacrolimus 혹은 MMF를 중지하거나 sirolimus/prednisone 방식으로 변경하거나 하여서 3제요법에서 2제요법으로 치료법을 변경시킨다. 반면에 PVAN과 급성거부반응이 동반된 경우에는 급성거부반응을 스테로이드 제제로 먼저 치료하고 이어서 유지 면역억제제를 감소시키는 것이 추천되고 있다.*(9,16)*

최근 연구에서 tacrolimus, MMF, prednisone을 투여 받는 환자에서 MMF를 leflunomide로 변경한 17예 중 15예에서 BKV 혈증과 조직병리학적 병변이 호전되었다.*(53)* Leflunomide는 강력한 면역억제제이며 최근 시험관 시험자료에서 이물질의 활동성 대사물인 A77 1726이 BKV 억제작용을 나타내고 있어서 효과적인 바이러스 치료와 면역억제작용 동시에 할 수 있는 장점을 지니고 있다.*(54)* Leflunomide는 항염증제로서 원래는 류마티스 관절염 치료제로 개발되었으나 새로이 면역억제작용이 발견되었다. 신이식 환자에서는 tacrolimus 혹은 cyclosporine 같은 신독성 약제의 용량을 줄일 수가 있고, 만성거부반응 발생을 늦추고, CMV BKV 헤르페스바이러스 등의 바이러스 감염에 대해서 이식신에 대한 보호작용을 지니고 있어서 유지 면역억제제로서의 사용 가능성에 대해서 적극적인 연구가 진행되고 있다.

(2) 항바이러스 치료법: 면역억제제의 감소만으로는 PV의 증식을 효과적으로 억제할 수 없다. 헤르페스바이러스와 같이 선택적인 항 PV 바이러스 제제가 현재로서는 없는 실정이며, 또한 현재는 PVAN에 대해서 미국 FDA에서 공식 승인된 치료법이 없는 상태이다. 시험관 실험에서 cidofovir가 쥐 혹은 원숭이 PV에서 의미 있게 바이러스복제를 억제하는 것이 알려져 있다.*(55)* Cidofovir는 현재 FDA에서는 HIV 감염환자에서 CMV망막염에 한하여 치료승인하고 있다. Cidofovir는 신독성을 지니고 있으며, 또한 일차적으로 신장을 통해서 배설된다. 이미 소수의 환자에서 사용된 보고가 있으나 약제의 유효성에 대해서는 많은 임상연구가 필요하다. 유지면역억제 감소에 저항성을 가지거나 치료에 잘 반응하지 않는 경우에 연구목적 치료법으로 저용량 cidofovir 요법이 시행되고 있다. Cidofovir는 매 2～3주마다 0.25～0.33 mg/kg 정맥주사를 probenecid없이 사용하며 이는 CMV 감염증 치료에 사용되는 용량의 대략 10～20%에 해당한다. Kadambi 등*(56)*은 면역억제제 감소에 반응하지 않고 연속적 신생검에서 지속적인 BKV 감염증을 보인 불응성 PVAN에 저용량 cidofovir (0.25 mg/kg)를 정맥주사하여 신기능을 안정화시킨 예를 보고하였다. Kuypers 등*(57)*은 21명의 PVAN 환자에서 8명에게 면역억제 감소와 함께 저용량 cidofovir를 매주 투여하였다. 항바이러스제를 투여한 환자에서는 신기능의 안정화와 함께 평균 24.8개월(8～41)의 관찰기간 동안에 전혀 이식신 소실이 발생하지 않았다. 반면 항바이러스제를 투여하지 않은 13명 중 9명은 평균 8개월(4～40)에 이식신 소실이 발생하였다고 한다.

Leflunomide의 활성화성분인 A77 1726에서 유래한 합성 malononitrilamide인 FK778은 면역억제능력과 항바이러스 증식성 활동성을 모두 가지고 있으며,*(4)* dihydro-orotate-dehydrogenase 효소차단과 tyrosine kinase 활동성을 억제하여서 신생 pyrimidine 합성경로를 차단하므로 T와 B세포 기능을 억제한다. 이 제제는 헤르페스바이러스 계열의 복제억제작용을 가지고 있는데, 특히 CMV와 PV에 대해서 효과적인 억제작용을 가지고 있다. 현재 FK778은 장기이식 환자에게 임상시험 중에 있다.*(58)* 그러나 이들 약제가 PV 혈증과 PVAN 발생 빈도를 충분히 감소시킬 수가 있는지 여부의 판단은 아직 너무 이른 상태이다.

11) 재이식 문제

PVAN으로 인한 이식신 소실 환자에서 재이식에 대한 일관적인 견해는 없으나, 재이식에 대한 경험이 축적되고 있는 상황이어서 매우 고무적이다. 문헌보고에 따르면, 신장과 췌장을 동시에 이식받은 환자 2명에서 PVAN으로 이식신 소실 후 각각 새로운 신장과 췌장을 재이식하여서 각각 22개월과 37개월이 경과하여 PVAN 재발의 징후는 없었다.*(59)* 신이식 후 1년 이내에 PVAN으로 이식신이 소실되어 이식신 제거 후 재이식을 시행하여 3년 6개월이 경과했으나, 소변 및 혈장 PCR에서 BKV 복제의 증거가 없었다는 보고가 있으며,*(60)* 문헌에 따르면, PVAN으로 이식신 소실 후 평균 13.3개월 후에 재이식한 10명을 추적 관찰한 결과, 한 명에서 재이식 8개월 후에 PVAN이 진단되었으나 면역억제제의 감소 및 cidofovir를 사용하여 신기능이 안정화되었으며, 평균 34.6개월 동안 모든 예에서 안정적인 신기능을 유지하였다. 이 중 7명은 이식신 제거 후에 재이식을 시행하였다.*(61)* 그러나 아직도 재이식 후 PV의 재활성화로 이차이식이 실패할 우려성이 제시되고 있다.*(62)* 최근 Womer 등*(63)*은 활동성 PVAN과 BK 바이러스혈증이 있는 상태에서 선제적 재이식을 시행하여 21개월 및 12개월 관찰기간 동안에 안정적인 이식신 기능과 활동성 바이러스복제의 증거가 없음을 보고하여 PVAN으로 이식신을 소실한 환자에서 선제적 재이식을 고려할 수 있다고 보고하였다. 최근까지 축적된 다기관 연구 자료를 종합하여 재이식 후 PVAN이 약 15%에서 재발하였으며, 일차 신이식에서 평균 5% 전후의 PVAN 발생률에 비하면 상대적으로 높은 수치여서 우려가 제기되고 있다. 향후에 이식신의 제거 필요성과 시기, 재이식 전에 바이러스 완전제거를 위한 항바이러스 치료법의 사용, 재이식 시에 감염완전 소멸의 문제 등은

향후 연구해야 될 중요한 과제이다.

12) 예후

PVAN은 신이식 환자에서 이식신 기능장애와 이식신 소실의 중요한 원인이 되고 있다. 최근 2002～2003년의 보고들에서 이식신 소실률은 10%에서 80% 이상이며 평균 46.2%이었다.*(9)* 장기간 이식신 생존율에 대한 자료는 아직 부족한 형편이다. 최근 Vasudev 등*(64)*은 신장/신장-췌장 이식환자 1,001예 중에서 PVAN으로 진단된 41예의 6개월, 1년, 3년 및 5년 이식신 생존율이 각각 97%, 90%, 58% 및 47%였으며, 반면에 PVAN이 없는 환자는 각각 94%, 92%, 83% 및 76%로 장기간의 이식신 생존율에서 현저한 차이가 있음을 보고하였다.

PVAN의 치료는 면역억제 감소가 현재로는 유일한 방법이다. 면역억제제의 감소로 이어서 거부반응이 따라 오거나, 혹은 PVAN과 동시에 거부반응이 존재할 수 있다. Trofe 등*(65)*은 PVAN 후에 거부반응을 경험하는 환자에서 혈청 크레아티닌은 의미 있게 증가되나, 이식신 생존율은 PVAN 후에 거부반응 있었거나 혹은 없었던 환자군 간의 별다른 차이는 없었고 PVAN 치료로 면역억제를 감소한 환자 일부에서 급성거부반응의 빈도가 높았지만 이식신 소실률은 비교적 낮다고 보고하고 있다.

13) 국내의 **PVAN**의 감시 및 치료 현황

국내에서도 1998년 문 등*(66)*에 의해 신이식 후 PVAN의 첫 증례가 보고된 이래로 이식신 기능부전의 원인으로 PVAN에 대해 관심이 높아지고 있다. 세브란스병원에서는 이미 이식수술 후 1년 동안 소변 내에 배출되는 decoy cell의 전향적인 감시를 시행하여 그 결과에 따라서 면역억제제를 조절함으로써 PVAN의 발생률을 낮추었음을 이미 보고한 바 있다.*(67,68)* 최근에는 여기에 더하여 decoy cell이 양성인 경우 혈중 및 소변 내 BKV의 역가를 보조적으로 정량 분석하여 면역억제제의 용량조절을 시행하고 있는 중이다. 현재까지 세브란스병원에서 경험한 정기적인 소변 내 decoy cell 검사 및 BKV 역가의 정량분석 결과는 다음과 같다. 신장이식 후 신수여자를 대상으로 정기적인 소변 decoy cell 검사를 시행하여 그 결과를 반정량적으로 분석하고 있으며 양성인 경우 바이러스 부하검사를 시행하여 그 결과에 따라 추적관찰 및 면역억제제를 조절하는 중이다. 연구대상자 200명 중 54명에서 PV 감염이 진단되었으며, 이는 수술 후 9개월에 가장 높은 검출빈도를 보였다. 소변 내 decoy cell 로 판정한 PV 감염의 신이식 후 1년간 누적 발생률은 31.3%로 조사되었다. 사용약제에 따라서는, tacrolimus 사용군의 1년 누적 발생률은 41.3%로 cyclosporine 사용군의 25.24%에 비해 유의하게 높았다. 수술 후 조기에 급성거부반응의 병력이 있는 경우에 1년 누적 발생률은 48.4%로, 급성거부반응의 병력이 없는 경우 27.4%에 비해 유의한 차이를 보였다. 다변량 분석에서도 tacrolimus를 사용한 경우 (P=.003, Exp (B)=2.437)와 급성거부반응의 기왕력 (P=.025, Exp (B)=2.133)이 있는 경우가 각각 PV 감염의 독립적인 위험인자임이 확인되었다. 면역억제제의 조절은 일차적으로 mycophenolic acid의 용량을 50% 감량하였으며, 혈중농도에 따라 tacrolimus 또는 cyclosporine의 사용량을 감량하였다. 감량 후에도 decoy cell 검출이 계속되면 mycophenolic acid의 사용을 중단하였으며, tacrolimus를 사용하는 경우에서 일부 cyclosporine으로의 약제변경도 고려하였다. 소변 내 바이러스 역가검사에서 양성은 이식 후 평균 244.55±173.80일(40～506일)에 진단되었고(평균 바이러스 부하; 155,955,700±251,880,532 copies/uL), 면역억제제를 조절하여 평균 137±117.43일 경과 후 바이러스 역가의 음성전환을 보였다. 계명대학교 동산병원에서는 1998년 10월부터 2003년 9월까지 5년간 신이식을 시행한 191명 중에서 이식신 생검에서 10명이 PVAN으로 증명되었다. 이들 중 초기에 진단된 3명은 이식신 상실을 하였으며, 6명은 면역억제제 감량 후에 관찰기간동안 신기능이 안정되었으며 나머지 1명은 동반된 파종성 CMV 질환으로 사망하였다.*(69)* 신이식술 후 소변 내에 배출되는 decoy cell의 전향적인 감시와 면역억제제를 조절함으로써, 최근에는 더 이상의 신이식 환자에서 PVAN이 발생하지 않고 있다. 한편 아주대학교병원에서는 면역억제제 감량에도 불구하고 지속적인 혈청 크레아티닌의 상승을 보이는 PVAN 환자에서 cidofovir (1 mg/kg)을 2주 간격으로 2회 사용하여 신장조직에서 바이러스에 의한 병변과 혈청 바이러스가 소실되었으며, 혈청 크레아티닌 증가도 안정화되었다고 보고한 바 있다.*(70)*

요 약

PVAN은 새로운 면역억제제 도입 이후 이식신 소실의 중요한 원인의 하나이다. 최근 관련분야의 전문가들의 국제적 일치 모임을 통해서 새로운 방향 제시와 치료적 권고사항들을 제시하고 있다. 조기진단과 감시를 위한 비침습적 진단 기술이 발전되고 있으며 새로운 조직병리학적 평가와 분류를 통하여 장기예후 예측과 치료방침을 결정할 수 있게 되었고, 이식신장에서 발생하는 거부반응과 구별하여 주의 깊은 관리가 가능하게 되었다. 그러나 여전히 해결되지 못한 문제점들이 아직도 많이 있다. 특히 항바이러스 치료 시기와 기간, 잠재적인 예방적 전략, PV 감염 혹은 PVAN에 관련된 바이러스의 유전적 형태에 대한 연구, 신장이식 환자에서 PV와 관련된 종양원성 질환 발생의 가능성과 다른 장기 조직에 미치는 영향, 장기이식과 골수이식 환자에서 PV 감염증의 차이점 등 규명되어야 할 문제가 산적한 실정이다.

현재로서는 예방이 최선의 방책으로 환자에게 맞는 맞춤형 면역억제용법이 특히 강조된다. 소변 내 decoy cell의 전

향적인 검색과 BKV 의 역가동태검사가 PVAN의 발생을 억제할 것으로 생각된다. 특히 신장이식 후 1년 이내에 발생하는 설명되지 않는 이식신 기능 부전이 보이는 경우에는 반드시 신생검을 하여 PVAN을 포함하는 원인을 규명하여야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Purighalla R, Shapiro R, MaCauley J, Randhawa P. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. Am J Kidney Dis 1995;26:671-3.
2) Gardner SD, Field AN, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. Lancet 1971;1:1253-7.
3) Padgett BL, Walker DL, Zu Rhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalophy. Lancet 1971;1:1257-60.
4) Ahsan N, Shah KV. Polyomavirus: an overview. Graft 2002; 5:S9-S18.
5) Shak K, Nathason N. Human exposure to SV40. Review and comment. Am J Epidemiol 1976;103:1-12.
6) Cutrone R, Lednicky J, Dunn G, Rizzo P, Bocchetta M, Chumakov K, Minor P, Carbone M. Some oral poliovirus vaccines were contaminated infectious SV40 after 1961. Cancer Res 2005;65:10273-9.
7) Strauss JH, Strauss EG. The structure of viruses. In: Strauss JH, Strauss EG, editors. Viruses and human disease. London, UK Academic press; 2002. p.33-56.
8) Khalili K, White MK, Sawa H, Nagashima K, Safak M. The agnoprotein of polyomaviruses: a multifunctional auxiliary protein. J Cellular Physiol 2005;204:1-7.
9) Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, Mihatsch MJ, Nickleit V, Ramos E, Randhawa P, Shapiro R, Steiger J, Suthanthiran M, Trofe J. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. Transplantation 2005;79: 1277-86.
10) Dei R, Marmo F, Corte D, Sanpietro MG, Franceschini E, Urbano P. Age-related changes in the prevalence of precipitating antibodies to BK virus in infants and children. J Med Microbiol 1982;15:285-91.
11) Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, Lehtinen M, Dillner J. Seroepidermiology of the human polyomaviruses. J Gen Viol 2003;84:1499-504.
12) Ling PD, Lednicky JA, Keitel WA, Poston DG, White ZS, Peng R. The dynamics herpesvirus and polyomavirus reactivation and shedding in healthy adults: a 14-month longitudinal study. J Infect Dis 2003;142:1-8.
13) Markowitz RB, Thompson HC, Mueller JF, Cohen JA, Dynan WS. Incidence of BK virus and JC virus viruria in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected subjects. J Infect Dis 1993;167:13-20.
14) Gardner SD, Mackenzie EF, Smith C, Porter AA. Prospective study of the human polyomavirus BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. J Clin Pathol 1984; 37:578-86.
15) Hogan TF, Borden EC, McBain JA, Padgett BL, Walker DL. Human polyomavirus infections with JC virus and BK virus in renal transplant patients. Ann Intern Med 1980;92:373-8.
16) Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. N Engl J Med 2002;347:488-96.
17) Randhawa P, Uhrmacher J, Pasulle W, Vats A, Shapiro R, Eghtsead B, Weck K. A comparative study of BK and JC virus infections in organ transplant recipients. J Med Virol 2005; 77:238-43.
18) Ramos E, Drachenberg CB, Portocarrero M. BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University Maryland Renal Transplant Program. In: Cecka JM, Terasaki PI, editors. Clinical transplantation 2002. Los Angeles, CA, USA, UCLA Immunogenetic Center; 2003. p.143-53.
19) Kadambi P, Baliga R, Javaid B, Robert H, James W, Thistlethwaite J, Josephson M. National survery of polyoma (BK) virus in renal transplant recipients. Am J Transplantation 2004;4: 586.
20) Zhang S, McNees AL, Butel JS. Quantification of vertical transmission of murine polyoma virus by real-time quantification PCR. J Gen Virol 2005;86:2721-9.
21) Andrew C, Shah KV, Rubin R, Hirsch M. BK papovavirus infections in renal transplant recipients: contribution of donor kidneys. J Infect Dis 1982;145:276.
22) Bogdanovic G, Priftakis P, Taemmeraes B, Gustafsson A, Flaegstad T, Winiarski J, Dalianis T. Primary BK virus (BKV) infection due to possible BKV transmission during bone marrow transplantation is not the major cause of hemorrhagic cystitis in transplanted children. Pediatric Transplant 1998;2: 288-93.
23) Riley DJ, Toth CM, Pergola PA. Simultaneous manifestation of polyoma BK virus infection in two patients with kidney transplants from the same cadaveric donor. J Am Soc Nephrol 1999;10:764A.
24) Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G, Mihatsch MJ, Hirsch HH. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. N Eng J Med 2000;342:1309-15.
25) Galan A, Rauch CA, Otis C. Fatal BK polyoma viral pneumonia associated with immunosuppression. Human Pathol 2005;36: 1031-4.
26) Barton TD, Limaye AP, Doyle A, Ahya VN, Ferrenberg JN, Blumberg EA. Prevalence of Bk virus infection in recipients of non-renal solid organ transplants with chronic renal dys-

function. Am J Transplant 2004;4:340.
27) Schwartz A, Mengel M, Haller H, Niedermeyer J. Polyoma virus nephropathy in native kidneys after lung transplantation. Am J Transplant 2005;5:2582-5.
28) Petrogiannis-Haliotis T, Sakoulas G, Kirby J, Koralnik IJ, Dvorak AM, Monahan-Earley R, DE Girolami PC, DE Girolami U, Upton M, Major EO, Pfister LA, Joseph JT. BK-related polyoma virus vasculopathy in a renal-transplant recipient. N Engl J Med 2001;345:1250-5.
29) Randhawa P, Zygmunt D, Shapiro R, Vats A, Weck K, Swalsky P, Finkelstein S. Viral regulatory region sequence variations in kidney tissue obtained from patients with BK virus nephropathy. Kidney Int 2003;64:743-7.
30) Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. Lancet Infect Dis 2003;3:611-23.
31) Binet I, Nickleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, Mihatsch MJ, Thiel G. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. Transplantation 1999;67:918-22.
32) Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, Torrence S, Schuessler R, Roby T, Gaudreault-Keener M, Storch GA. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. Am J Transplant 2005;5:582-94.
33) Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, Kreipe H. Incidence of polyomavirus nephropathy in renal allografts: influence of mordern immunosuppressive drugs. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1190-6.
34) Trofe J, cavallo T, First MR, Weiskittel P, Peddi VR, Roy-Chaudhury P, Alloway RR, Safdar S, Buell JF, Hanaway MJ, Woodle ES. Polyomavirus in kidney and kidney pancreas transplantation: a defined protocol for immunosuppression reduction and histologic monitoring. Transplant Proc 2002;34: 1788-9.
35) Awadalla Y, Radhawa P, Ruppert K, Zeevi A, Duquesnoy RJ. HLA Mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients. Am J Transplant 2004;4:1691-6.
36) Dadhania D, Muthukumar T, Snopkowski C, Ding R, Li B, Aull M, Thomas D, Shakibai N, Sharma V, Serur D, Hartono C, Kapur S, Suthanthiran M. Epidermiology of BK virus replication in renal allograft recipients and identification of corticosteroid maintenance therapy as an independent risk factor. Am J Transplantation 2004;4:198.
37) Comoli P, Azzi A, Maccario R, Basso S, Botti G, Basile G, Fontana I, Labirio M, Cometa A, Poli F, Perfumo F, Locatelli F, Ginevri F. Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation. Transplantation 2004;78:1229-32.
38) Vaz B, Swarup S, Randhawa PS. Cytokine gene polymorphism is associated with BK virus nephropathy in renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2003;13:SA-FC191.
39) Randhawa PS, Khaleel-Ur-Rehman K, Swalsky PA, Vats A, Scantleburry V, Shapiro R, Finkelstein S. DNA sequencing of viral capsid protein VP-1 region in patients with BK virus interstitial nephritis. Transplantation 2002;73:1090-4.
40) Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-keener M, Schnitzer MA, Major EO, Brennan DC. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. Am J Transplant 2005;5: 2213-21.
41) Drachenberg RC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Ramos E, Fink JC, Wali R, Weir MR, Cangro CB, Klassen DK, Khaled A, Cunningham R, Bartlett ST. Morphological spectrum of polyoma virus disease in renal allografts: diagnostic accuracy of urine cytology. Am J Transplant 2001;1:373-81.
42) Nickeleit V, Singh HK, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy: morphology, pathophysiology, and clinical management. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12:599-605.
43) Feucht HE, Mihatsch MJ. Diagnostic value of C4d in renal biopsies. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;14:592-8.
44) Meehan SM, Kadambi PV, Manaligod JR, Williams JW, Josephson MA, Javaid B. Polyoma virus infection of renal allografts: relationships of the distribution of viral infection, tubulointerstitial inflammation, and fibrosis suggesting viral interstitial nephritis in utreated disease. Human Pathol 2005; 36:1256-64.
45) Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, Mihatsch MJ. BK-virus nephropathy in renal transplant-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. Nephrol Dial Transplant 2000;15:324-32.
46) Kristoffersen AK, Johnson JI, Seternes OM, Rollag H, Degre M, Traavik T. The human polyomavirus BK T antigen induces gene expression in human cytomegalovirus. Virus Research 1997;52:61-71.
47) Nada R, Sachdeva MU, Sud K, Jha V, Joshi K. Co-infection by cytomegalovirus and BK polyoma virus in renal allograft, mimicking acute rejection. Nephrol Dial Transplant 2005;20: 994-6.
48) Ding R, Suthanthiran M. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK VP1 virus in urine. Transplantation 2003;76:446.
49) Hirsch HH. VP1 messenger RNA levels in urine for diagnosing BK virus nephropathy? Transplantation 2003;75:2160.
50) Nickleleit V, Steiger J, Mihatsch MJ. Re: noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1. Transplantation 2003;75:2160-1.
51) Schmid H, Nitschko H, Gerth J, Kliem V, Henger A, Cohen CD, Schlondorff D, Grone HD, Kretzler M. Polyomavirus DNA and RNA detection in renal allograft biopsies: results from a European multicenter study Transplantation 2005;80: 600-4.
52) Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, Schwab TR, Velosa JA, Findler ME, Larson TS, Griffin MD. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephrop-

athy. Kidney Int 2003;64:665-73.
53) Williams JW, Javaid B, Kadambi PV, Gillen D, Harland R, Thistlewaite JR, Garfinkel M, Foster P, Atwood W, Millis JM, Meehan SM, Josephson MA. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. N Engl J Med 2005;352:1157-8.
54) Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P. Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. Transplantation 2005;79:116-8.
55) Andrei G, Snoeck R, Vandeputte M, De Clercq E. Activities of various compounds against murine and primate polyomaviruses. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:587-93.
56) Kadambi PV, Josephson MA, Williams J, Corey L, Jerome KR, Meehan SM, Limaye AP. Treatment of refractory BK virus-associated nephrotoxicity with cidofovir. Am J Transplant 2003;3:186-91.
57) Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, Naesens L, Vanrenterghem Y. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. Am J Transplant 2005;5:1997-2004.
58) Fitzsimmons WE, First MR. FK778, a synthetic malononitrilamide. Yonsei Med J 2005;45:1132-5.
59) Al-Jedai AH, Honaker MR, Trofe J, Egidi MF, Gaber LW, Gaber AO, Stratta RJ. Renal allograft loss as the result of polyomavirus interstitial nephritis after simultaneous kidney-pancreas transplantation: results with kidney retransplantation. Transplantation 2003;75:490-4.
60) Poduval RD, Meehan SM, Woodle ES, Thistlethwaite JR, Haas M, Cronin DC, Vats A, Josephson MA. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. Transplantation 2002;73:1166-9.
61) Ramos E, Vincenti F, Lu WX, Shapiro R, Trofe J, Stratta RJ, Jonsson J, Randhawa PS, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Weir MR, Wali RK. Retransplantation in patients with graft loss due to polyoma virus nephropathy. Transplantation 2004;77:131-3.
62) Boucek P, Voska L, Saudek F. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. Transplantation 2002;74:1478.
63) Womer KL, Meier-Kriesche HU, Patton PR, Dibadj K, Bucci CM, Foley D, Fujita S, Croker BP, Howard RJ, Srinivas TR, Kaplan B. Preemptive retransplantation for BK virus nephropathy: successful outcome despite active viremia. Am J Transplant 2006;6:209-13.
64) Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Brensahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. Kidney Int 2005;68:1834-9.
65) Trofe J, Roy-Chaudhury P, Gordon J, Wadih G, Maru D, Cardi MA, Succop P, Alloway RR, Khalili K, Woodle ES. Outcomes of patients with rejection post-polyomavirus nephropathy. Transplant Proc 2005;37:942-4.
66) 문장일, 정현주, 홍순원, 조남선, 김순일, 김유선, 박기일. 신이식 후 polyomavirus 감염에 의한 이식신 기능부전. 대한이식학회지 1998;12:313-8.
67) 김봉수, 김세훈, 권기환, 장한정, 정현주, 최규헌, 김순일, 김유선, 김현숙, 박기일. 신장이식 환자에서 BK 바이러스 감염에 의한 간질성신염: 진단과 치료 및 예후. 대한이식학회지 2002;16:219-26.
68) 안형준, 김유선, 정현주, 김주희, 김현정, 전경옥, 이종훈, 김명수, 김순일. 신장이식 후 Polyomavirus 감염 검색을 위한 소변내 Decoy Cell의 전향적 감시. 대한이식학회지 2005;19:151-6.
69) Kim HC, Hwang EA, Han SY, Park SB, Park KK. Polyomavirus nephropathy after renal transplantation: a single centre exprience. Nephrology 2005;10:198-203.
70) 정희선, 박인휘, 임현이, 김명성, 김달래, 박한정, 신도현, 안상미, 오창권, 김홍수, 신규태. BK 바이러스 이식 신병증에서 바이러스의 정량 측정과 cidofovir 치료. 대한신장학회지 2004;23:942-8.