원 저

거대세포바이러스 망막염의 임상 양상 및 치료에 대한 고찰

에이즈 연구소[1], 연세대학교 의과대학 내과학교실[2], 안과학교실[3]
박윤선[1,2] · 김영근[1,2] · 최준용[1,2] · 김명수[1,2] · 신소연[1,2] · 김연아[1,2] · 구남수[2] · 김준형[2] · 송영구[1,2] · 권오웅[3] · 김준명[1,2]

Clinical Features and Treatment of Cytomegalovirus Retinitis in Korea

Yoon Seon Park, M.D.[1,2], Young Keun Kim, M.D.[1,2], Jun Young Choi, M.D.[1,2], Myung Soo Kim, M.D.[1,2]
So Youn Shin, M.D.[1,2], Yeon-a Kim, M.D.[1,2], Nam Soo Ku, M.D.[2], Joon Hyung Kim, M.D.[2], Young Goo Song, M.D.[1,2]
Oh Woong Kwon, M.D.[3] and June Myung Kim, M.D.[1,2]
[1]AIDS Research Institute the Institute of Vision Research and [2]Department of Internal Medicine, [3]Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Cytomegalovirus (CMV) infection is an important cause of opportunistic diseases in HIV infected patients and also, "non-HIVs". This study was focused on the clinical features and efficacies of treatment of patients with CMV retinitis.
Materials and Methods : The medical records of patients diagnosed as CMV retinitis at the Severance hospital, Yonsei University Medical College from January 1992 to February 2006 were reviewed retrospectively.
Results : There were 16 HIV patients and 9 non-HIV patients; total 25 cases. The ratio of male and female was 6.3 : 1. 5 cases were infected with HIV by homosexual contacts, 6 cases were by heterosexual contacts, and 2 cases were by the infection which was pertinent to transfusion and blood products. Infection routes of 3 cases were unable to be determined. At the time of the diagnosis of HIV infection, the average age of patients was 38.2±6.6 years, and afterwards, the interval to the development of CMV retinitis was average 2.2±3.4 years. The number of CD4+ lymphocytes at the time of the diagnosis of HIV infection, and the diagnosis of CMV retinitis was 122.9/mm^3 and 68.9/mm^3, respectively. One of non-HIV patients had undergone kidney-transplantation, and two had malignant lymphoma and four had aplastic anemia as their underlying diseases. The other one had systemic lupus. Their symptoms included visual disturbance, floater and visual field defects, but three of them felt no visual discomfort. In 5 AIDS patients, while administering the induction therapy of ganciclovir, it was terminated due to leukopenia caused by bone marrow suppression. One patient already lost the eyesight at the time of the diagnosis, and thus antiviral drugs were not administered. The other 19 cases were treated by intravenous ganciclovir or foscarnet, and their symptoms were improved. Among 16 HIV patients, 12 patients died an average of 8.0 months after the diagnosis of CMV retinitis. There was no mortality among non-HIV patients within 2 years.
Conclusion : These results suggested that HIV patients with CD4 T lymphocytes lower than 100/mm^3 were susceptible to CMV retinitis. There were clinical improvements in 68.8% prescribed with ganciclovir. In the fatalities' point of view, the awareness and recognition of CMV retinitis on AIDS patients has become increasingly important. In the immunocompromised hosts, it is important to perform aggressive treatment of CMV retinitis to prevent their complications.

Key Words : Cytomegalovirus, Cytomegalovirus retinitis, Immunity, HIV, Immunocompromised host

Submitted 6 April, 2006, accepted 12 June, 2006
Correspondence : June Myung Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine
134 Shinchondong, Seodaemungu, Seoul, 120-752, Korea
Tel : +82-2-2228-1946, Fax : +82-2-393-6884
E-mail : jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

우리나라는 1985년 국외에서의 이성간 성접촉에 의한 내국인 Human Immunodeficiency Virus (HIV) 감염자가

처음으로 보고된 이후 2005년 12월말 현재 내국인 누적 감염인 수는 3,829명이며 이중 721명이 사망하여 3,108명이 생존해 있다(1). 이렇게 HIV 감염자 수는 급격한 증가 추세를 보일 뿐만 아니라 국내 신규 감염자 면역 기능이 점차 저하하고 있다는 연구 결과(2)로부터 HIV 감염자와 에이즈 환자들의 기회 감염에 대한 관심이 높아질 수밖에 없는 현실이다. 이중 거대세포바이러스는 HIV 감염자나 에이즈 환자에게 질병의 이환율과 사망률을 높이는 human herpes virus의 한 종류로 알려져 있다. 이 바이러스는 유년기나 청소년기에 일차 감염된 후 잠복 감염 상태로 존재하다가 장기 이식을 받거나 에이즈에 감염되어 면역이 심하게 저하되면 폐렴, 망막염, 위장관염, 중추신경계 감염 등으로 재발하게 된다. 에이즈 환자의 25-40%가 거대세포바이러스 망막염에 이환되며 치료받지 않은 환자들은 실명하였다는 외국의 보고도 있다(3).

대개의 거대세포바이러스 망막염 환자들은 광시증, 시력저하, 부유물, 변형시증 등을 호소하게 되나 전혀 아무 증상을 경험하지 못하는 경우도 있다(4).

거대세포바이러스 망막염의 치료제로 FDA의 공인을 받은 약제는 주사용 및 경구용 ganciclovir, 경구용 valganciclovir, 주사용 foscarnet, cidofovir와 ganciclovir 임플란트 및 유리체 주입용 fomivirsen 등이다. 통상적인 치료의 유도 요법은 ganciclovir를 2-3주간 계속 투여하거나 망막염이 호전될 때까지 유지하는 것이다. ganciclovir는 5 mg/kg을 하루 2회 투여하며 foscarnet은 중심정맥도관을 통해 90 mg/kg을 주입한다.

저자들은 의무 기록 분석을 통해 HIV 감염자 및 에이즈 환자 436명과 에이즈 이외의 원인으로 면역이 저하된 환자 중 거대세포바이러스에 의한 망막염을 진단받은 각각 16예, 9예를 통하여 임상 양상과 치료 효과 및 예후에 대해서 알아보고자 한다.

재료 및 방법

1992년 1월부터 2006년 2월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 거대세포바이러스 망막염을 진단받은 25명을 대상으로 하였다. 거대세포바이러스 망막염의 진단에 대한 기준은 임상적으로 안저에 나타나는 전형적인 형태의 병변을 기준으로 하였다. 즉, 망막괴사가 망막출혈을 동반하면서 망막의 혈관을 따라 희거나 노란색의 혼탁이 생기고, 삼출물과 주위 혈관염이 동반한 상태가 망막염의 후극부나 주변부에서 나타나서 급속히 진행하는 경우를 말한다. 그리고 혈청학적인 검사로 거대세포바이러스 항체 immunoglobulin (Ig) M과 IgG를 검사하였으며 항거대세포바이러스 치료에 대한 반응도 참고하였다. 환자들의 나이, 성별, 기저 질환, HIV 감염 경로, HIV 진단 당시의 CD4 양성 림프구 수와 HIV RNA copy 수, 항레트로바이러스제(Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) 치료 여부, 복용하는 HAART의 종류, HIV 감염 진단 이후 거대세포바이러스 망막염을 진단하기까지의 경과 시간, HAART 시작 이후 경과 시간, 거대세포바이러스 망막염의 진단 시기와 진단 당시의 CD4 양성 림프구 수, 에이즈 이외의 기저 질환에 따른 면역억제제의 복용이나 항암 치료 여부, 망막염의 치료와 그 반응 및 합병증에 대해 중점적으로 검토하였다.

CD4/CD8 양성 T 림프구수는 단세포군 항체(Becton Dickinson, new jersey, USA)를 이용하여 간접면역형광법으로 단핵구를 염색한 후 CD4 항원양성세포의 백분율을 구하고 이를 자동혈구계산기로 측정한 총림프구수에 곱하여 산출하였다. HIV RNA는 RNA extraction 이후 nucleic acid sequence-based amplication (NASBA) 방법으로 NucliSens® EasyQ Analyzer (Biomerieux, Boxtel, Netherlands)를 이용하여 측정하였다.

통계학적 분석은 SPSS 11.5를 이용하여 수행하였다.

결 과

1. 대 상

총 25명의 환자를 대상으로 하였으며 남녀의 성비는 6.3:1이고 HIV 감염자의 성비는 4.3:1이었다. HIV 감염을 진단 받은 환자의 평균 연령은 38.2±6.6세였고, 거대세포바이러스 망막염을 진단받은 평균 연령은 40.1±5.6세였다. 16명의 HIV 감염자 중 6명이 이성간의 성접촉으로 인한 감염이며, 5명은 동성간 성접촉에 의한 감염이고, 2명은 수혈 및 혈액제제와 연관되었으며 감염 경로를 알 수 없는 3명의 환자가 있었다.

HIV 감염이 없는 면역저하환자는 9명이 거대세포바이러스 감염을 진단받았다. 신장이식 1예, 전신홍반성루푸스 1예, 악성림프암 3예, 재생불량성빈혈 4예의 기저질환을 가지고 있었으며 모두 steroid 제제를 포함한 면역억제제를 복용 중이었다.

2. 임상적 특징

HIV 감염 진단 당시 미국 질병관리본부 기준에 의한 에이즈 진단 환자는 거대세포바이러스 망막염을 진단받은 2명과 폐결핵을 진단받은 6명을 포함하여 CD4 양성

T 림프구가 200/mm^3 미만인 13명으로 전체의 81.3%이었다. HIV 감염의 진단으로부터 망막염을 진단받기까지의 경과 시간은 평균 2.2±3.4년이었으며 1명은 HIV 감염 14.4년 후 망막염을 진단받게 되었다. 이 시기의 CD4 양성 T림프구의 수는 68.9±125.7/mm^{3}이었고, 평균 혈장 HIV RNA는 188,175±98,999 copies/mL이었다. 거대세포바이러스 망막염을 진단받았으나 CD4 양성 T림프구의 수가 100/mm^3 이상인 환자는 3명으로 각각 138, 193, 480/mm^{3}의 결과를 보였다.

대부분의 에이즈 환자(13명, 81.3%)는 시력 저하나 시야 감소 및 부유물 등의 안과적인 증상을 경험하였으나 3명은 어떤 증상도 느끼지 못하고 통상적인 안과 검사에서 거대세포바이러스 망막염을 진단받았다. 양안을 침범한 경우는 2예였으며 대부분이 단안의 증상과 징후를 보였다. 망막염을 진단받은 눈의 시력은 0.2-0.6으로 비교적 다양하였고, 30 centimeter의 거리에서 손가락의 개수를 셀 수 있는 정도의 환자가 1명이었고 진단 당시 실명이었던 환자가 1명이 있었다. 포도막염을 동반한 경우는 1예 뿐이었다.

혈청학적 검사상 CMV IgM 양성 환자는 2명(equivocal, 1명)이었고 IgG 양성은 6명, CMV EA-IPA 양성 환자는 9명이었으나 두 가지 표지자가 모두 양성인 환자는 그 중 1명이었다.

초기에 ganciclovir를 정맥으로 투여하여 치료받은 환자는 15명이며 1명은 진단 당시 이미 시력을 모두 상실하여 치료를 받지 않았다. Ganciclovir 정맥 치료의 평균 기간은 도입 및 유지 요법을 포함하여 33.8일이며, 최소 5일 만에 부작용이 있어 치료를 중단한 환자와 최대 205일(6.8개월)간 치료 후 완치되었던 환자도 있었다. 또한 거대세포바이러스 망막염에 대한 치료를 마무리하였으나 6개월 이내에 재발을 경험한 예는 2명이었고 재발 후 곧 사망하여 망막염의 치료에 대한 평가는 불가능하였다.

Ganciclovir의 정맥 치료 중 혈액 검사상 골수 억제의 부작용 소견이 있어서 치료를 중단한 환자는 5명이었고 1명은 골수 억제가 회복되지 않아 사망하였다. 부작용으로 정맥 주사 치료를 받지 못한 환자는 foscarnet으로 전환하였다. Ganciclovir와 foscarnet의 조합으로 유리체 내 주입을 시도한 환자가 1명이었고 ganciclovir를 단독으로 유리체 내로 주입하여 치료한 환자가 4명이었다(Table 1).

신장이식 환자 1예는 이식 6년 후 시야 감소로 안과적인 검사를 받고 거대세포바이러스 망막염을 진단받았다. 안저검사에서 우안의 망막 출혈이 동반된 망막괴사와 삼출물이 관찰되었으며 혈청학적 검사에서는 CMV IgM (−), CMV IgG (−)이었다. 예방적인 항거대세포바이러스 약제를 투여하였던 바는 없었다. Intravitreal ganciclovir injection을 3회 받았으며 정맥 주사로 동일 약제를 투여하였다. 현재까지 안과적인 추적 검사에서 재발의 소견은 관찰할 수 없었다.

전신홍반성루푸스 환자는 루푸스 진단 3년 후 prednisolone 10 mg을 복용 중에 거대세포바이러스 망막염을

Table 1. Patient Details with HIV Infection

Patient	Sex/age/mode of acquiring HIV infection	Anti-retroviral treatment	Symptoms of CMV retinitis	History of other CMV infection	CD4 lymphocyte (cells/mm^3)	Anti-CMV treatment	CMV IgM/IgG/EA
1	M/36.8/Ho	AZT/ddI	Blurred vision	(+)	69	Ganc	(−/+/−)
2	F/39.8/BI	AZT/ddI	Floating	(+)	480	Ganc	(−/−/−)
3	M/37.7/Hs	AZT	Blurred vision	(−)	11	Ganc	(−/−/+)
4	M/29.7/Hs	AZT/ddI	Visual field defect	(+)	38	Ganc	(−/+/+)
5	M/29.5/Hs	AZT	Blurred vision	(−)	5	Ganc	(−/−/−)
6	M/39.4/Ho	AZT/3TC/Indinavir	Blurred vision	(+)	138	Ganc	(+/+/−)
7	M/40.0/Hs	AZT/3TC/Indinavir	Floating	(−)	1	Ganc	(−/−/−)
8	M/38.8/Ho	AZT/3TC/Indinavir	Blindness	(−)	65	(−)	(+/+/+)
9	M/32.7/?	ddI/3TC/Indinavir	Blurred vision	(−)	8	Ganc	(−/−/+)
10	F/45.5/?	(−)	Asymptomatic	(−)	6	Ganc	(−/+/+)
11	M/48.9/Ho	AZT/3TC/Indinavir	Blurred vision	(−)	10	Ganc/I-vi*	(−/+/+)
12	F/28.2/?	(−)	Asymptomatic	(−)	34	Ganc	(−/−/+)
13	M/34.9/Ho	3TC/d4T/Kaletra	Floating	(−)	5	Ganc/I-vi	(−/−/+)
14	M/41.9/Hs	AZT/3TC/Efavirenz	Blurred vision	(−)	21	Ganc/I-vi	(−/−/−)
15	M/49.9/BI	3TC/d4T/Kaletra	Visual field defect	(+)	193	Ganc/I-vi	(±/−/+)
16	M/33.0/Hs	3TC/ddI/Kaletra	Floating	(−)	17	Ganc/I-vi	(−/−/−)

Ho : homosexual, Hs : heterosexual, BI : blood or blood products transfusion, ? : unknown, AZT : zidovudine, ddI : Didanosine, 3TC : Lamivudine, d4T : Stavudine, Kaletra : Lopinavir/Ritonavir, Ganc : intravenous ganciclovir injection, I-vi : intravitreal ganciclovir injection
*I-vi : Intravitreal ganciclovir and foscarnet injection

진단받았다. 양안의 시력저하 증상이 있었고 양안 시력이 0.1, 0.3이며 CMV IgG 항체가 양성이었다. Intravitreal ganciclovir injection 2회와 정맥 투여 1주일 투여 후 회복되었으며 망막 박리로 인해 유리체절개술과 실리콘 오일을 주입하였다. 추적 관찰시 시력은 0.8, 1.0이었으며, 추적 관찰시 백내장으로 한 차례 수술 받은 이외의 특이 소견은 없었다.

악성림프암 환자 3명은 peripheral T cell lymphoma 환자로 항암 치료 도중 시력 저하의 증상이 있어서 안과 진찰을 하였으며 망막 출혈과 삼출물들이 산재한 거대세포바이러스에 의한 망막염을 진단받았다. CMV IgM, IgG, early antigen의 혈청학적 검사는 모두 음성이었고 ganciclovir를 치료 용량 및 유지 요법 용량으로 정맥 투여하였다. 황반부를 침범하지 않아 치료 후 시력의 호전 소견 보였다.

재생불량성빈혈 환자 4명 중 3명은 ganciclovir를 정맥 주사로 투여받은 후 망막의 삼출성 괴사 부분이 감소한 소견을 관찰하였으나 1명은 황반부가 병변에 속하여 진단 이전과 같은 시력으로 회복되지는 못하였다.

면역저하자 환자 9명은 정맥용 ganciclovir 도입 요법을 7-21일간 투여한 후, 유지 요법을 적용하지 않았으며 재발한 예는 없었고 유리체 내로 항바이러스제제를 주입한 경우에는 7일만에 회복되었다.

3. 기저 질환의 치료 및 생존율

에이즈 환자 16명 중 5명의 환자는 HAART를 도입하기 이전 시기에 HIV 감염을 진단받고 Zidovudine 단독 요법이나 Didanosine을 포함한 2제 요법을 시행 중에 거대세포바이러스 망막염을 진단 받고 최소 1.9개월, 최대 14.6개월만에 사망하였다. HAART의 도입 이후에 HIV 감염을 진단받았으나 HAART의 부작용으로 국내에서 가능한 모든 약제를 투여할 수 없었던 1명의 환자는 망막염 진단 당시 CD4 양성 T림프구의 수가 6/mm^{3}였으며 항레트로바이러스 치료를 받지 못하고 ganciclovir만 정맥으로 투여 받던 중 1년 만에 사망하였다. 1명의 환자는 ganciclovir를 투여하였으나 HIV 감염 진단 19일 후 사망하여 HAART를 시작하지 못하였다. HAART를 시작한 9명 중 8명이 단백분해효소 억제제 기본 요법으로 치료하였고 1명은 비뉴클레오시드 역전사효소억제제 기본 요법으로 치료하였다. 9명의 에이즈 환자는 HAART를 시작한 평균 1.2개월만에 망막염을 진단받았고 4명이 생존하여 현재 추적 관찰 중이며, 5명은 평균 8.0개월(median 7.4개월)만에 사망하였다. Ganciclovir의 골수 억제로 인한 사망 1예 이외의 11예의 원인은 결핵, 크립토코수스 뇌수막염, 톡소플라스마 뇌염 등의 대부분 다른 기회 감염 질환이었고 거대세포바이러스 관련 감염증 의증으로 사망한 환자도 있었다.

재생불량성빈혈 환자 2명은 antithymoglobulin, cyclosporine, prednisolone으로 치료하던 중 망막염을 진단받았으며 동일 치료에도 반응이 없어서 골수이식을 시행한 2명은 이식 후 각각 5개월과 6개월에 망막염을 진단받았다. 악성 림프암 환자 3명과 루푸스 환자는 steroid 유지 기간에 망막염이 발병하였다. HIV 감염이 없는 면역 저하 환자 9명은 거대세포바이러스 망막염을 치료한 2년 후까지 생존을 확인하였다.

고 찰

거대세포바이러스는 1957년 Weller가 cytomegalovirus (CMV)라 명명한 이후 면역 기능이 저하된 환자의 주요한 병원체가 되어 왔다(5). 정상 면역 기능을 갖고 있는 환자에서의 감염은 외부에서 침입한 바이러스에 의해 유발되며 대부분이 무증상이거나 경미한 단핵구 증식양 증후군(mononucleosis-like syndrome)만 나타나는데 이를 일차 감염이라 한다. HIV 감염에서 거대세포바이러스 감염은 가장 중요한 기회감염증의 하나이다.

특히 거대세포바이러스의 재활성화가 흔하고, 망막염 및 관련 위장관 질환이 심각한 질환들로 외국의 보고에서는 에이즈 환자의 약 40% 정도가 병의 경과 중에 한 번은 관련 질환을 가지며 HARRT 이전 시기의 환자들은 21-44%에서 거대세포바이러스에 의한 기회 감염을 가졌었다(6, 7). 95% 이상의 국민이 거대세포바이러스의 1차 감염을 경험한 상태이므로 발생 빈도가 높을 것(8)으로 예상되었지만 보고는 드문 편이며 본 연구에서도 HIV 감염자/에이즈 환자 중 3.7%의 거대세포바이러스 망막염을 경험하였다.

망막의 거대세포바이러스 감염은 대개 처음에는 비교적 시력이 좋은 편이지만 감염된 눈에 부유물이 떠다니는 듯한 증상으로 시작해서, 시력 감퇴나 시야 소실, 그리고 일측성 실명 등으로 진행하는데(9), 눈 앞에 검은 점이 떠 있거나 부옇게 흐려져 시력 저하를 호소하는 환자가 18예였으며 진단 당시 실명의 증상은 1예에서 호소하였다. 외국의 연구에서는 망막염 진단시 양안의 침범을 25.9-37.7%로 보고(10, 11)하였으나 대상자 수가 적어 양안을 침범한 경우는 2예뿐이었다. 거대세포바이러스 망막염의 안저 소견은 병변부의 위치와 성상에 따라 후극부

형과 주변부 형으로 나눈다. 전자는 주로 망막혈관을 따라 두터운 회색의 괴사가 발생하며 망막 출혈이 흔히 동반되고 후자는 주로 망막의 주변부에 발생하며 괴사된 병변의 경계부분이 과립모양을 가지며 출혈 소견은 보기 드물다(12). 그러나 본 연구의 에이즈 환자에서 아무 증상을 느끼지 못하게 되는 것은 주변부 형이어서 황반부를 침범하지 않았거나 시력의 감퇴를 간과하는 경우일 수 있으므로 CD4+ 림프구 수가 100/μL 미만이면서 항레트로바이러스 치료를 하지 않을 때는 의사의 판단으로 안과적인 검사를 의뢰할 필요가 있다.

혈액이나 소변에서의 바이러스 배양 결과는 말단장기(end-organ)의 거대세포바이러스 감염 질환의 발생과 관련이 없고(13), 극히 저하된 면역 상태에서는 면역글로불린을 형성하지 못하므로 거대세포바이러스에 대한 항체를 발견할 수 없어 거대세포바이러스에 대한 혈청학적 검사의 유용성도 크지 않다. 그러나, 대개의 경우 CMV pp65 antigen 은 진단과 연관시킬 수 있으며 거대세포바이러스의 DNA 부하량(viral load)이 진행한 에이즈 환자에서 예측 인자로서의 중요성을 제시한 연구(14)가 있어 임상에서 적용할 만한 사항이다. Jabs 등은 HAART 이후 에이즈 환자의 예후를 분석하여 거대세포바이러스에 의한 망막염의 유무와 혈중 DNA 부하량이 사망률과 연관성이 높은 것으로 보고하였다(15).

망막염 이외의 타 장기에서의 거대세포바이러스 감염증을 경험한 5명은 CD4 양성 림프구 수가 상대적으로 높은 시기에(Table 1) 망막염을 진단 받았음으로 잠복 감염이 영향을 미치는 것으로 볼 수 있다. 또한 이식 전 항체 양성 환자가 항체 음성 환자에 비해 이식 후 거대세포바이러스에 의한 상대적으로 높은 감염률(84% vs 52%)을 보이는 결과에서 거대세포바이러스 감염은 상당 부분 재활성화 기전으로 설명할 수 있다(16). 특히 골수 이식 후에는 수여자가 항체 양성인 경우 감염률이 높고 항바이러스제제와 고용량의 특이면역글로불린의 병용 투여가 치료에 도움이 되므로 이식 첫 3개월 후에는 pp65 항원혈증이나 DNA를 적극적으로 검사하여야 한다.

에이즈 환자에서 망막염 치료와 더불어 HAART를 시작한 후 CD4+ 림프구 수가 증가 및 면역능의 회복에 따라 거대세포바이러스에 대한 치료를 중단할 수 있다. 6.8개월 동안 망막염 치료를 유지하였던 환자는 HAART에 대한 부작용으로 4회나 투여 약제의 조합을 변경하였으며 유리체 내의 출혈 흡수가 늦었었다. 에이즈 환자나 면역저하 환자군 모두에서 유지 요법의 여부가 중요한 것으로 되어있으나 본 연구의 HIV 감염이 없는 면역저하환자군에서는 항바이러스 제제의 유지 요법을 시행하지 않았음에도 재발을 경험하지 못하였다. 1987년 Erice A 등은 거대세포바이러스 감염의 치료에 있어서 고형장기이식 환자가 골수 이식이나 에이즈 환자에서 보다 짧은 기간 안에 거대세포바이러스뇨증이 사라짐을 발표하였다(17). 신이식, 항암 치료 등의 이유로 면역억제제를 투여하고 있는 환자와 에이즈 환자의 면역 상태를 동일한 상태로 보아 치료 유지 기간을 정해야 할 것인지에 대하여 의문을 제기할 수 있다. 거대세포바이러스 망막염은 정맥 투여로 도입 요법 후 일정 기간 정맥 투여나 경구 투여로 유지 요법을 시행한다. 통상적으로 도입 요법은 1일 2회 ganciclovir 5 mg/kg을 2-3주 동안 치료하며 유지 요법은 5 mg/kg을 1일 1회 투여하게 되며 그 유지 기간은 각 상황에 따라 다르다(4). 정맥 투여 용법은 치료 기간이 장기간이거나 평생일 수 있으므로 환자와 의료진에게 부담이 큰 편이다. 경구 복용 ganclovir가 비록 낮은 생체이용률(18)을 보이지만 골수 억제의 이상 반응은 40% 가까이 감소(3)하게 되는 장점을 고려하여 최근에는 val-ganciclovir 투여를 권고하고 있다(19). 그러나, 국내에서 아직 정식으로 수입하고 있지 않아 환자들의 유지 용법 치료에 어려움을 겪고 있다.

망막염의 재발을 경험한 2예는 유지 용량으로 치료받는 중에 진단되었으며 면역능이 저하된 상태로 다른 기회감염에 의해 사망하였다. HAART와 병행 치료로 CD4+ 림프구 수가 750 cells/mm^{3}까지 증가한 군에게 망막염 치료를 중단하고 48주 동안 관찰한 연구에서는 망막염 재발을 2.2%로 보고하였다(20). 또한 ganciclovir 투여 유지 중에 혈중 농도가 0.6mg/L 이하인 환자군에서는 재발률이 높으므로(21) 약물 농도 측정도 고려해야 하겠다.

망막염을 진단한 후 정맥을 통해 ganciclovir를 투여하다가 절대호중구의 수가 500/mm^3 이하로 저하시 약제를 중단하였다. 대부분 백혈구 감소증이었으나 골수 억제가 심하여 범혈구감소증을 보이는 예도 있었다. 본 연구에서 대상자 5명 중 4명은 ganciclovir를 중단한 이후 절대호중구를 포함한 백혈구 수의 증가를 관찰할 수 있었고 1명은 골수 억제의 이상 반응으로 사망하였다. 이러한 부작용 때문에 ganciclovir나 foscarnet을 안구내로 주입할 수도 있으며, Intraocular device를 삽입하면 8-10개월간 약 1.4 μg/hr의 속도로 유리체 내로 ganciclovir가 유리되며 전신적 독성을 피할 수 있고, 하루에도 여러 차례 혈관주사해야 하는 불편함을 피할 수 있다(3). 그러나 망막박리와 안구내염의 합병증이 발생할 수 있으며, 국소 치료는 반대쪽 눈을 감염으로부터 예방하지는 못하는 단점이

있어 널리 이용되지는 못하는 실정이다.

거대세포바이러스 망막염은 증상이 없을 수 있으므로 안과적인 검사가 꼭 필요한 질환이므로 의료진이 환자의 자각 증상을 자세히 문진하여야 한다. 에이즈 환자의 기회감염으로서 진단 후 수개월 이내에 타 기회 감염으로 인해 사망한 것으로 보아 면역능의 저하를 반영한다고 할 수 있다. 또한 항암제와 면역억제제의 발달에 따른 암 환자나 장기 이식환자에서의 거대세포바이러스 감염증에서는 적극적인 치료를 시행하는 경우 실명 등 중대한 합병증 발생을 방지할 수 있을 것으로 보이며 향후 집중적인 관심과 연구가 필요하다.

요 약

목 적: HIV 감염자/에이즈 환자 및 면역저하자에게 거대세포바이러스 감염은 중요한 기회감염질환임에도 불구하고 국내에서의 보고는 미흡한 실정이다. 본 연구는 거대세포바이러스 망막염으로 진단하여 치료받은 환자들을 대상으로 임상 양상과 치료 효과에 대하여 알아보고자 하였다.

재료 및 방법: 1992년 1월부터 2006년 2월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 거대세포바이러스 망막염으로 진단 받은 환자의 의무기록을 후향적으로 검토하였다.

결 과: 총 환자는 25명이었으며 남녀의 비율은 6.3:1이었고, 동성간 성접촉에 의한 HIV 감염이 5예, 이성간의 성접촉 6예, 수혈 및 혈액제제 관련 감염은 2예이며, 3예는 감염 경로를 알 수 없었고, 신장이식환자 1예, 전신홍반성루푸스 1예, 악성림프암 3예, 재생불량성빈혈 4예로 면역억제제를 복용 중인 환자들이었다. HIV 감염 진단시 환자들의 평균 연령은 38.2±6.6세이며 그 후 거대세포바이러스 망막염이 발생하기까지의 기간은 평균 2.2년이었다. 또한 CD4+ 림프구의 개수는 HIV 감염 진단시 및 거대세포바이러스 망막염 진단 시 각각 122.9/mm^3와 68.9/mm^3로 차이가 있었다. 전체 환자 중 22명은 시력 저하나 시야 감소 및 부유물 등의 안과적인 증상을 경험하였으나 3명의 환자는 어떤 증상도 느끼지 못하였다. 거대세포바이러스 망막염의 치료는 24명이 ganciclovir 정맥투여법으로 치료를 시작하였고 5명의 경우 ganciclovir로 유도 요법을 하던 중 골수 억제로 인한 백혈구 감소증으로 중단하였으며, 1명은 진단 당시 이미 실명하여 항바이러스 제제를 투여하지 않았다. 19명은 ganciclovir를 정맥으로 투여하면서 증상 호전이 있어 유지 요법으로 변환하거나 중단하였다. 16명의 에이즈 환자 중 12명은 거대세포바이러스 망막염으로 진단 후 평균 8.0개월만에 사망하였으나 9명의 면역저하자에서는 2년까지 생존을 확인하였다.

결 론: 대부분의 거대세포바이러스 망막염은 CD4양성 림프구가 100개 미만인 HIV 감염 환자에서 발생하였고 ganciclovir를 투여 받은 환자 중 68.8%에서 임상적인 호전을 관찰하였다. 에이즈 환자에서 거대세포바이러스 망막염의 진단 후 수개월 이내에 타 기회 감염으로 인해 사망한 것으로 보아 면역능의 저하를 반영한다고 할 수 있으며 면역저하자에서 적극적인 치료를 시행하는 경우 실명 등 합병증을 예방할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1) Report of KCDC: *2005 epidemiologic data of HIV/AIDS in Korea*
2) Choi BS, Koo BK, Kim SS, Seo SD, Seong BM, Lee JG, Yu BH, Cheon MS, Lee JS: *Immunologic characteristics of newly diagnosed HIV infeced patients in Korea. Korean J Infect Dis 32:115-22, 2000*
3) Drew WL, Ives D, Lalezari JP, Crumpacker C, Follansbee SE, Spector SA, Benson CA, Friedberg DN, Hubbard L, Stempien MJ, Shadman A, Buhles W: *Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. N Engl J Med 333:615-20, 1995*
4) Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, Holland GN, Jabs DA, Dieterich DT, Hardy WD, Polis MA, Deutsch TA, Feinberg J, Spector SA, Walmsley S, Drew WL, Powderly WG, Griffiths PD, Benson CA, Kessler HA: *Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. Arch Intern Med 158:957-69, 1998*
5) Craig JM, Macauley JC, Weller TH, Wirth P: *Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. Proc Soc Exp Biol Med 94:4-12, 1957*
6) Clyde S, Crumpacker SW: *Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. p1780 Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005.*
7) Masur H, Whitcup SM, Cartwright C, Polis M, Nussenblatt R: *Advances in the management of AIDS-related cytomegalovirus retinitis. Ann Intern Med 125:126-36, 1996*
8) Kim HB, Park S, Kim NJ: *Cytomegalovirus infec-*

tion in AIDS patients. Korean J Infect Dis 30:358-64, 1998

9) *Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Ophthalmology 101:1250-61, 1994*

10) Lin DY, Warren JF, Lazzeroni LC, Wolitz RA, Mansour SE : *Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients : natural history and clinical predictors. Retina 22:268-77, 2002*

11) Lopez-Cortes LF, Pastor-Ramos T, Cordero E, Caballero-Granado FJ, Viciana P, Pachon J : *Influence of the response to induction therapy on the rate of progression of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients on intravitreal maintenance therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 20:385-8, 2001*

12) Henderly DE, Freeman WR, Causey DM, Rao NA : *Cytomegalovirus retinitis and response to therapy with ganciclovir. Ophthalmology 94:425-34, 1987*

13) Zurlo JJ, O'Neill D, Polis MA, Manischewitz J, Yarchoan R, Baseler M, Lane HC, Masur H : *Lack of clinical utility of cytomegalovirus blood and urine cultures in patients with HIV infection. Ann Intern Med 118:12-7 1993*

14) Spector SA, Hsia K, Crager M, Pilcher M, Cabral S, Stempien MJ : *Cytomegalovirus (CMV) DNA load is an independent predictor of CMV disease and survival in advanced AIDS. J Virol 73:7027-30, 1999*

15) Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, Clark R, Jacobson MA, Kempen JH, Murphy RL; Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group : *Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. Ophthalmology 112:771-9, 2005*

16) Ho M : *Cytomegalovirus. In : Biology and Infection. 2nd edn. New York : Prenum, 1991:440*

17) Erice A, Jordan MC, Chace BA, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH Jr : *Ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in transplant recipients and other immunocompromised hosts. JAMA 257:3082-7, 1987*

18) Anderson RD, Griffy KG, Jung D, Dorr A, Hulse JD, Smith RB : *Ganciclovir absolute bioavailability and steady-state pharmacokinetics after oral administration of two 3000-mg/d dosing regimens in human immunodeficiency virus- and cytomegalovirus-seropositive patients. Clin Ther 17:425-32, 1995*

19) Freeman RB : *Valganciclovir : oral prevention and treatment of cytomegalovirus in the immunocompromised host. Expert Opin Pharmacother 5:2007-16, 2004*

20) Jouan M, Saves M, Tubiana R, Carcelain G, Cassoux N, Aubron-Olivier C, Fillet AM, Nciri M, Senechal B, Chene G, Tural C, Lasry S, Autran B, Katlama C; RESTIMOP Study Team : *Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. AIDA 15:23-31, 2001*

21) Piketty C, Bardin C, Gilquin J, Gairard A, Kazatchkine MD, Chast F : *Monitoring plasma levels of ganciclovir in AIDS patients receiving oral ganciclovir as maintenance therapy for CMV retinitis. Clin Microbiol Infect 6:117-20, 2000*