

신장이식 환자에서 BK 바이러스 감염에 의한 간질성신염: 진단과 치료 및 예후

연세대학교 의과대학 ¹외과학교실, ²병리학교실, ³내과학교실, ⁴진단검사의학교실 및 ⁵서울위생병원

김봉수^{1,5} · 김세훈² · 권기환¹ · 장한정¹ · 정현주² · 최규현³ · 김순일¹ · 김유선¹ · 김현숙⁴ · 박기일¹

BK Virus Induced Interstitial Nephritis In Renal Transplants: Diagnosis, Treatment and Prognosis

Bong Soo Kim, M.D.^{1,5}, Se Hoon Kim, M.D.², Ki Hwan Kwon, M.D.¹, Han Jeong Chang, M.D.¹, Hyeon Joo Jeong, M.D.², Kyu Hun Chol, M.D.³, Soon Il Kim, M.D.¹, Yu Seun Kim, M.D.¹, Hyon-Suk Kim, M.D.⁴ and Kill Park, M.D.¹

Departments of ¹Surgery, ²Pathology, ³Internal Medicine and ⁴Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, and ⁵Seoul Adventist Hospital, Seoul, Korea

Purpose: It is difficult to differentiate BKV nephritis (BKVN) from acute rejection. We diagnosed 8 cases of BKVN in renal transplantation recipients. Herein, we report the clinical nature of BKVN in terms of diagnosis, treatment and prognosis. **Methods:** Between June 1998 and September 2002, 8 cases of BKVN were confirmed by H & E stain, immunohistochemical study against SV40, and electron microscopy in renal allograft biopsy samples. Additionally, between April and September 2002, we obtained urine sample for urine cytology from 49 potential donors, 40 end-stage renal failure patients awaiting renal transplantation, and 140 renal transplant recipients who were hospitalized with variable causes and 32 renal transplants as a routine follow-up. **Results:** In 7 male and 1 female patients, BKVN was diagnosed mean of 20.4 months after transplantation. The kind of immunosuppression they had been on were mycophenolate mofetil (6/8), azathioprine (1/8), cyclosporin (4/8), tacrolimus (4/8). Range of whole blood levels of cyclosporine and tacrolimus

at the time of diagnosis of BKVN were 187.5~252.5 ng/ml and 11~16.5 ng/ml, respectively. Four patients had treated acute rejection episode, and in 6 patients, pathologically proven acute rejection was found concomitantly with BKVN. After reduction of net immunosuppression (discontinuation of MMF and AZA, dose reduction of cyclosporine or tacrolimus, and switch from tacrolimus to cyclosporine), renal function of 3 patients was fully recovered. However, 4 patients with delayed diagnosis lost grafts. In urine cytologic examination, 15 patients (one in end-stage renal failure patient, 10 in renal transplant recipients with elevated serum creatinine, 2 in patients with other infection, and 2 in other situation) were found to secrete decoy cell through urine. **Conclusion:** BKVN should be considered in the differential diagnosis of renal allograft dysfunction. Early diagnosis of BKVN and reduction of net immunosuppression can rescue the grafts. Monitoring of decoy cell in the urine cytology is a simple diagnostic tool both for screening of graft with dysfunction and follow-up of grafts after diagnosis and treatment of BKVN. (J Korean Soc Transplant 2002;16:219-226)

Key Words: Kidney transplantation, BK virus, BK virus interstitial nephritis, Urine cytology

중심 단어: 신장이식, BK 바이러스, BK 바이러스 간질성 신염,뇨세포검사

서 론

BK 바이러스는 Polyomaviridae과 중 사람에게 질병을 일으키는 polyomavirus로 신장이식 환자에서 이식신장의 비면역적 기능손실을 일으키는 주요원인 중 하나로 여러 차례 보고되고 있다.(1-10) BK 바이러스에 의한 간질성신염은 특이증상 없이 혈중 크레아티닌이 서서히 증가하는 경우가 대부분으로 종종 진단이 늦어지거나 급성거부반응으로 잘못 진단되어 거부반응에 대한 치료를 하게 되면 바이러스의 영향이 증폭되어 이식신장의 소실을 초래할 수 있다.(6,11) 또한 거부반응과 함께 동반되는 경우가 50% 이상이어서 그 치료에 어려움이 많으며,(12) 현재로서는 면역억

책임저자 : 김유선, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752

Tel: 02-361-5563, Fax: 02-313-8289

E-mail: yukim@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 요지는 2002년 9월, 제 32차 대한이식학회 학술대회에서 구연되었음.

본 연구는 연세대학교 의과대학 장기이식 연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

제의 감소 방법이 유일한 치료방법이라 하겠다.(5,8) 또한 치료가 되더라도 그 진단과 치료시기에 따라서 다양한 정도의 이식신장 기능의 감소를 초래하여 진단 후 6개월 경과 시 약 45% 이상에서 이식신기능부전을 초래한다고 보고되고 있다.(3,5) 우리나라에서도 1998년과 1999년에 각각 1예씩 보고되었으나,(11,13) 외국의 보고를 보면 BK 바이러스에 의한 간질성신염이 이식신장부전의 약 1~5%를 차지하는 것으로 되어 있고,(10) 이 BK 바이러스와 관련된 연구논문의 보고가 최근 매년 4배 이상씩 증가되고 있어 그 중요성이 더해가고 있다.(1) 이에 본 저자들은 세브란스병원 이식외과에서 경험한 신장이식 후 발생한 BK 바이러스에 의한 간질성신염 환자 8명의 임상양상을 검토하여 그 진단과 치료, 예후를 보고하는 바이다.

방 법

1) 1998년 6월부터 2002년 9월까지 세브란스병원 이식외과에서 진료 중인 신장이식 환자들 중 뇨세포검사와 이식신장생검을 통해 BK 바이러스에 의한 간질성신염으로 진단 받은 8명을 대상으로 그 임상양상을 검토하였다.

BK 바이러스에 의한 간질성신염의 진단방법으로는 초음파유도생검으로 얻은 이식신장의 조직을 광학현미경 상 H&E, PAS, AFOG 및 PAMS염색과, SV40 large T Ag에 대한 면역화학염색검사 그리고 전자현미경을 이용하였으며 특징적인 조직소견과 함께 바이러스를 확인한 경우만을 BK 바이러스에 의한 간질성신염으로 진단하였다.

BK 바이러스에 의한 간질성신염으로 진단된 환자의 치료는 면역억제감소의 방법으로 mycophenolate mofetil (MMF)과 azathioprine (AZA)의 사용을 중단하였고, calcineurin 수용체 억제제인 cyclosporin (CsA)은 투여용량을 감량하였고, tacrolimus (Tac)는 감량하거나 CsA로 변경하였으나, 스테로이드는 그대로 유지하였으며, BK 바이러스에 의한 간질성신염의 치료 여부는 주기적인 뇨세포검사에서 더 이상 decoy 세포가 관찰되지 않고 혈중 크레아티닌의 안정을 보이게 된 경우를 치료된 것으로 하였다.

2) 2002년 4월부터 9월 사이에 혈중 크레아티닌이 증가하거나 단백뇨(>1 gram/24 hr urine)로 이식신장생검을 받은 환자와 전신적인 감염증상으로 이식외과에 입원한 환자나 기타 다른 이유로 입원하여 혈뇨나 혈중 크레아티닌의 변화가 관찰된 환자 140명, 신장이식수술을 위해 입원한 신장공여예정자 49명, 그리고 신장이식 대상 예정자 40명에서 뇨세포검사를 시행하였고, 이 중에서 신장이식 수술을 받은 32명은 수술 후 30일째 다시 뇨세포검사를 시행하였다 (Fig. 1). 뇨세포검사의 판정은 cytospin을 이용하여 검출된 decoy 세포의 수에 따라 3개 이하는 a few, 4~9개는 several, 10개 이상은 many로 분류하였으며 이는 2명의 병리의사가 판독하여 결과에 일치를 보았다.

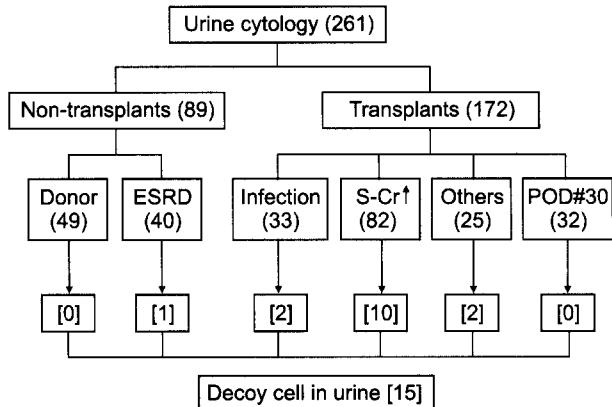


Fig. 1. Admission cause and number of patient who was performed urine cytology with cytospin. We performed needle biopsy of allograft kidney for evaluation of 49 patients among the patients with elevated serum creatinine. In them, two patient was diagnosed as BKVN and their urine had many decoy cells. S-Cr ↑ = serum creatinine elevation; POD#30 = post operative day 30 (transplantation); () = number of patient who was undertaken urine cytologic examination; [] = number of patient who shed decoy cells in urine.

결 과

1) BK바이러스에 의한 간질성신염

이식신장생검을 통해 BK바이러스에 의한 간질성신염 진단을 받은 환자는 남자 7명, 여자 1명으로 모두 8명이었다. 진단 당시 나이는 25세부터 56세로 평균 39.88세였고, 공여자와의 관계는 비혈연간 생체이식이 5명, 혈연간 생체이식이 2명이었으며 사체이식은 1명이었다. 신장이식 후 거부반응의 병력을 보면 수술 후 첫 1개월 내 거부반응이 있어 steroid pulse therapy로 치료받았던 환자가 3명, 수술 한 달 후 급성거부반응이 있던 경우가 1명, 만성거부반응을 경험했던 자가 1명 있었다. BK 바이러스에 의한 간질성신염으로 진단 받고 치료하여 신기능이 회복된 3명 모두에서는 신장이식수술 후 거부반응 병력이 없었다. BK 바이러스에 의한 간질성신염의 진단은 이식일로부터 평균 20.4개월에 진단되었다(Table 1). 진단 당시 사용하고 있던 면역억제제 조합은 CsA + MMF + steroids가 3명, Tac + MMF + steroids가 3명, CsA + AZA + steroids가 1명, Tac + steroids가 1명이었고 그중 주면역억제제인 calcineurin 수용체억제제의 혈중농도를 보면 CsA은 187.5~252.5 ng/ml, Tac는 11~16.5 ng/ml이었다(Table 2). 진단 당시 임상소견으로는 8예 모두 혈중 크레아티닌이 서서히 증가되는 양상을 보였으며, 동반된 징후로는 혈액학적 혈뇨가 3명, 단백뇨와 당뇨가 각각 3명씩 있었다. 진단방법으로는 조직검사만으로 진단된 경우가 3명이었고, 5명은 조직검사와 함께 시행한 cytospin을 이용한

Table 1. Clinical profile of BKVN patients after renal transplantation

Pt	Sex	Age	Previous history of rejection	Associated pathology	Urine cytology with cytopsin*	Interval between transplant and diagnosis (months)
1	Male	47	None	AR	ND	4.9
2	Male	25	None	AR	ND	9.0
3	Male	37	None	AR	ND	3.5
4	Male	35	POD#9 AR	AR, CsA toxicity	Many decoy cells	44.0
5	Female	46	CR	—	Many decoy cells	20.8
6	Male	56	POD#10 AR	AR	Many decoy cells	53.3
7	Male	47	POD#20 AR	AR	Many decoy cells	13.8
8	Male	26	None	—	Many decoy cells	13.6

Pt = patient; ND = not done; POD = postoperative day; AR = acute rejection; CR = chronic rejection; CsA = cyclosporin.

*Urine sample was obtained in the day of biopsy.

Table 2. Change of immunosuppression and outcome

Pt	Pre-diagnosis (serum level: ng/ml)	Post-diagnosis (serum level: ng/ml)	Result of treatment
1	Tac (13~19), steroid	CsA (75~120), steroid	Stable renal function
2	CsA (140~200), MMF, steroid	CsA (85~140), steroid	Stable renal function
3	Tac (12~17), MMF, steroid	Tac (5~12), steroid	Stable renal function
4	CsA (160~260), MMF, steroid	CsA, steroid, HD	GF (tuberculosis)
5	CsA (100~250), AZA, steroid	SPT, HD	GF (delayed diagnosis)
6	CsA (250~300), MMF, steroid	SPT, HD	GF (noncompliance)
7	Tac (10~15), MMF, steroid	Tac (5~10), steroid	On treatment
8	Tac (9~15), MMF, steroid	SPT, ATGAM, HD	GF (delayed diagnosis)

Pt = patient; Tac = tacrolimus; CsA = cyclosporin; MMF = mycophenolate mofetil; AZA = azathioprine; SPT = steroid pulse therapy; HD = hemodialysis; GF = graft failure.

뇨세포검사에서도 'many' decoy 세포가 검출되었다(Fig. 2). 진단 시 동반된 조직소견으로는 급성거부반응이 5명, 급성거부반응과 CsA 신독성이 1명, 다른 동반된 병변 없이 BK 바이러스에 의한 간질성신염 단독으로 있던 경우가 2명 이었다(Table 1).

치료는 calcineurin 수용체 억제제인 CsA은 혈중농도를 100 ng/ml 내외로 유지하기 위해 감량하였고, Tac도 혈중농도 5~10 ng/ml를 유지하게 하거나 CsA로 변경하였고, AZA과 MMF는 투약을 중단시켰으며, 이식 신 병리조직 검사상 급성거부 반응이 동반되었을 경우에는 먼저 steroid pulse therapy를 시행 후 면역억제제를 상기 방법과 동일한 방법으로 조절하였다.

치료 후 결과를 보면 3명은 신장기능이 감염 전의 혈중크레아티닌 수치로 회복을 보였고, 1명은 현재 외래에서 치료 중이며, 4명은 신장기능이 소실되었다. 신장기능이 소실된 4명 중 1명은 BK 바이러스에 의한 간질성신염으로 진단

후 치료를 받던 중 앓고 있던 결핵의 악화로 신장기능 유지가 불가능한 경우였고, 3명은 진단 당시 이미 이식신장이 기능부전 상태였던 환자로 이들 중 1명은 2달 동안 면역억제제의 복용을 자의로 중단하여 생긴 급성거부반응의 결과로 신부전이 초래되었고, 1명은 타 병원에서 거부반응에 대한 치료를 받았으나 이식신장기능의 부전이 초래되어 본원으로 전원되어 치료 중 폐혈증으로 사망하였고, 다른 한 명도 급성거부반응치료에 불응하여 이식신장의 기능소실 후에 비로소 진단이 내려진 경우였다(Table 2).

치료 후 회복을 보인 3명을 따로 검토해 보면 이식 후 평균 4.0개월 지나서부터 혈중 크레아티닌의 증가를 보였고, 혈중 크레아티닌 증가 후 평균 1.9개월(1.5~2.8개월)에 BK 바이러스에 의한 간질성신염으로 진단되었으며, 진단 2.9개월(1.9~3.9개월) 후 혈중 크레아티닌 수치가 안정을 보이면서 뇨세포검사에서 decoy 세포가 더 이상 검출되지 않았다. 이들은 감염진단 후 14.5~48.3개월인 현재까지 모두 신기

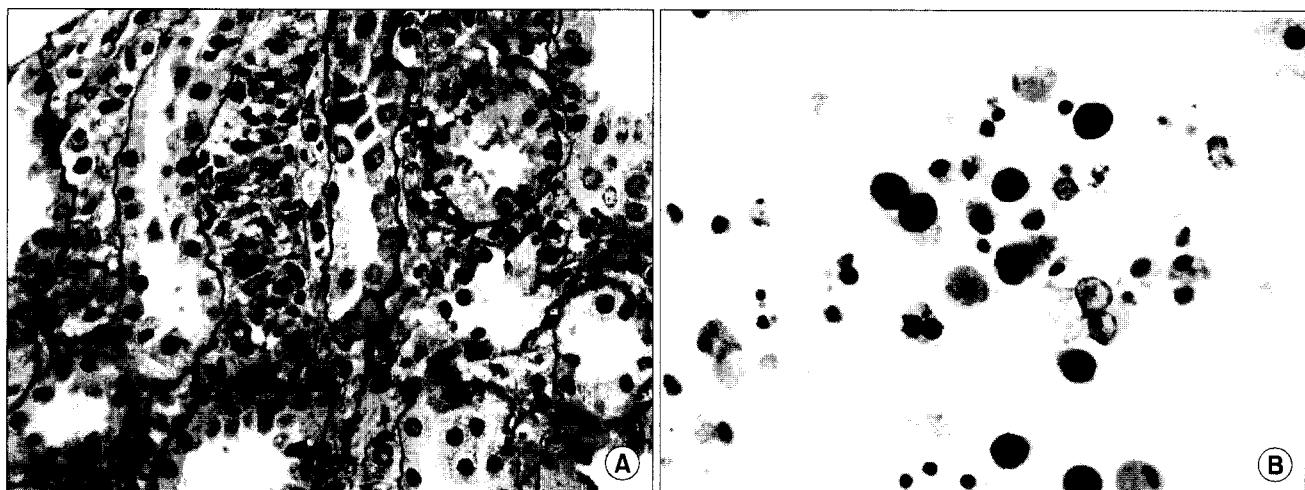


Fig. 2. (A) An interstitial lymphoplasmacytic infiltrate is seen surrounding polyoma virus infected tubules with characteristic enlarged, ground-glass nuclei (H&E, $\times 400$). (B) Several decoy cells with an increased N/C ratio and enlarged ground-glass nucleus are seen in urine cytology (Papanicolaou stain, $\times 400$).

Table 3. Fifteen patients shedding decoy cell in urine

Pt	Cause of admission	Amount of decoy cell*	Diagnosis	Treatment
1	Biopsy d/t S-Cr ↑	Many	Mild TA & IF	Immunosuppression ↓
2	Biopsy d/t S-Cr ↑	Many	BKVN, AR (CCTT II)	SPT, HD
3	Biopsy d/t S-Cr ↑	Many	BKVN AR (CCTT I)	SPT, Immunosuppression ↓
4	Biopsy d/t S-Cr ↑	Many	AR (CCTT II)	SPT, Immunosuppression ↓
5	Biopsy d/t S-Cr ↑	Many	Ig AN, minimal TA & IF	Observation [†]
6	S-Cr ↑	Many	R/O BKVN	Immunosuppression ↓
7	S-Cr ↑	Many	R/O BKVN	Immunosuppression ↓
8	S-Cr ↑	Several	R/O BKVN	Immunosuppression ↓
9	S-Cr ↑	Many	R/O BKVN	Immunosuppression ↓
10	S-Cr ↑	A few	Urinary tract infection	Antibiotics
11	Abdominal pain	Many	Acute gastroenteritis	Conservative management
12	Fever	A few	Pharyngitis with DM	Antibiotics & DM control
13	Cellulitis	A few	Cellulitis with DM	Antibiotics & DM control
14	Breast cancer	A few	Breast carcinoma in situ	Modified radical mastectomy
15	ESRD	A few	ESRD	Transplantation

Pt = patient; d/t = due to; S-Cr ↑ = serum creatinine elevation; ESRD = end stage renal disease; TA & IF = tubular atrophy and interstitial fibrosis; BKVN = BK virus interstitial nephritis; CCTT = Banff schema and the collaborative clinical trials in transplantation; Immunosuppression ↓ = decrease immunosuppression; IgAN = IgA nephropathy; DM = diabetes mellitus; SPT = steroid pulse therapy; HD = hemodialysis.

*interpretation: a few < 4/cytospin < several < 10/cytospin < many; [†]waiting result of follow-up urine cytology and serum-PCR.

능이 안정되게 유지되고 있다.

2) Cytospin을 이용한 뇌세포검사

2002년 4월부터 9월까지 cytospin을 이용한 뇌세포검사를 받은 사람은 모두 242명(261예)으로, 그중 신장이식 전의 말

기신부전증 환자는 40명이었고 신장기증 예정자는 49명이었으며 이들 면역억제제를 사용하지 않는 89명 중 말기신부전증 환자 1명만이 소변에서 3개 이하의 decoy 세포가 검출되었다(Fig. 1). 혈중 크레아티닌의 지속적인 상승을 보인 82명의 신장이식 환자 중 10명이 소변에서 decoy 세포가 발

견되었다. 혈중 크레아티닌 상승을 보인 환자 중 49명에서 이식신장생검이 시행되었는데 이들 49명 중 소변에서 decoy 세포가 검출된 환자는 5명이었다. 이식신장생검에서 BK 바이러스에 의한 간질성신염을 진단 받은 환자는 2명이었으며, 이 두 명의 소변에서는 decoy세포가 10개 이상 검출되었다. 그 외 감염증이 동반되어 혈중 크레아티닌의 변화가 있던 33명 중 2명과 기타 다른 원인으로 입원하여 검사 받은 25명 중 유방암으로 수술을 받은 환자와 당뇨 조절이 안 되는 봉와직염 환자 2명의 소변에서 decoy 세포가 검출되어 신장이식 후 한 달이 지난 환자 32명을 포함한 면역억제제 복용자 172명 중 총 14명(8.1%)의 소변에서 decoy 세포가 검출되었다(Table 3).

고찰

BK 바이러스는 1971년 Gardner 등(14)이 발견한 이후 1995년에 처음으로 신장이식 받은 환자에서 간질성신염과의 관계가 알려져 주목을 받기 시작하였다.(15)

BK 바이러스의 정확한 전파경로는 아직 규명되지 않았으나 사람에서 사람으로 전염되는 것으로 알려져 있으며,(1) 2~5세의 50% 이상 아이들에서 경한 상기도 감염, 발열, 일시적인 방광염 증상을 보이는 첫 감염을 일으킨 후 체내에서 잠복기를 거치게 된다. 대부분의 사람이 BK 바이러스에 노출되므로 9~10세가 되면 거의 100%에서 BK 바이러스 항체가 검출되고 성인에서는 약 60~80%에서 혈청 양성을 보이고 있어 대부분의 신장 이식대상 환자도 역시 BK 바이러스 항체를 갖고 있다고 할 수 있다.(1,16)

첫 감염 후 신장이나 기타 여러 장기에 잠복하고 있던 BK 바이러스는 임신, 장기이식, 항암치료, HIV감염, 선천성 면역결핍증 등 숙주의 면역이 감소되면 복제가 일어나 여러 장기에서 질병을 유발시킬 수 있다.(17) 특히 장기이식 후에 면역억제제를 투여 받고 있는 환자들에게서 BK 바이러스에 의한 출혈성방광염, 요로계 협착, 악성종양 그리고 간질성신염 등의 발생이 보고되고 있다.(2,7,18,19) 이 중 간질성신염은 특이 증상 없이 혈중크레아티닌 상승이 서서히 나타나 급성거부반응으로 잘못 진단하기 쉽고, 실제로 조직소견 상 급성거부반응과 동반되어 나타나거나 급성 거부반응과 비슷하여 감별이 어렵기 때문에 적절한 치료가 늦어진다.(3,7,12) 이러한 이유로 거부반응으로 잘못 진단되어 거부반응 치료를 하게 되면 바이러스의 복제활동이 증가하여 이식신장의 손실을 가져오게 되고, 진단지연으로 치료가 늦어지면 다양한 정도의 신기능의 손실을 초래하게 된다.(20) 이러한 시행착오 속에 BK 바이러스에 의한 간질성신염의 발생기전과 진단방법 그리고 치료방법들이 연구되어 왔고 이 질환이 비면역성 신기능 부전의 주요 원인 중 하나로 확인되어 초기 진단의 중요성이 점차 부각되고 있다. 우리나라에서는 1998년 문 등(13)이 신장이식 후 BK 바

이러스의 감염에 의한 이식신 기능부전 1예를 보고하였고, 1999년에는 신 등(11)이 BK 바이러스에 의한 신기능 손실된 1예를 보고하였다.

신장이식 환자에서 BK 바이러스 감염은 대부분이 재활 성화 된 경우로 10~60%에서 보고되고 있으며 감염의 90%는 증상이 없는 것으로 보고되고 있다.(16) BK 바이러스에 의한 간질성신염은 총 신장 이식환자의 1~5%,(8,10) 이식 신장생검을 시행한 환자의 4.4%에서 진단되고 있으며,(21) 진단시기는 대부분 이식 후 평균 9~19개월에 진단이 되었다고 보고되고 있다.(3,6,7,12,15) 저자들의 경우는 추적검사 중인 신장이식환자 2,195명 중 BK 바이러스 감염 진단을 시작한 1998년 6월 이전에 이식신장 기능소실이 있는 401명을 제외한 1,794명 중 8명에서 진단이 되어 약 0.5%의 BK 바이러스에 의한 간질성신염 환자가 있었고, 2002년 4월부터 9월까지 진행한 이식신장생검 환자의 4%에서 BK 바이러스에 의한 간질성신염을 진단하였다. 진단시기는 이식 후 3.5개월에서 53.3개월로 평균 20.4개월을 보였으며, 그 중 3명이 1년 안에 진단되었으며, 3명이 1년에서 2년 사이, 그리고 2명이 2년 이후로 정규분포의 경향 없이 다양한 시기에 고루 분포되어 진단되었다.

BK 바이러스에 의한 간질성신염의 위험인자로는 아직 논란이 많지만 면역억제제의 종류와 약제의 병용 정도 등 강력한 면역억제 정도와 면역반응이나 허혈성손상 등으로 인한 신 세뇨관 세포의 손상 그리고 공여자와 수여자의 BK 바이러스의 항체 상태, 성별, 나이, 당뇨 등의 전신적인 상태 등이 거론되고 있다.(3,5-7,12,16,18,21-23) 저자들의 경우는 남자가 8명 중 1명이었으나, 나이는 25세에서 56세까지 고르게 분포되어 있었고, 당뇨는 2명이었다.

면역억제제와의 관계는 아직 결론을 내리기 어렵지만 지금까지 보고된 것으로는 면역억제제 수와 감염 정도의 비교는 4제 병용요법 시 30%이고 2제의 조합 시 발생하지 않았다고 보고되고 있으며,(3) 면역억제제 종류에 따른 비교로는 MMF사용 시 증가한다고 보고되고 있으며,(3,5) calcineurine 수용체 억제제에서는 Tac 사용 시 CsA보다 많이 발생하고, Tac를 CsA으로 바꾼 후 치료가 되었다는 보고가 있다.(5,22,23) 저자들의 경험에서는 BK 바이러스에 의한 간질성신염이 진단된 환자 중 CsA를 사용한 군에서는 본원의 일반적인 신장이식 환자의 혈중 유지농도인 100~150 ng/ml보다 높은 경우 발생하였으나 Tac 사용 군에서는 일반적인 신장이식 환자의 혈중농도보다 높지 않은 경우에도 발생한 것을 볼 때, 이는 CsA은 고농도 혈중농도가 유지되는 경우 잘 발생하고 Tac는 일반적인 유지농도에서도 발생하는 것으로 생각된다. CsA을 사용하는 경우, 과도한 면역억제 시 BK 바이러스에 의한 간질성신염이 잘 발생하므로 가능한 한 저농도의 혈중 수준을 유지하여야 하며 MMF와 Tac를 사용 중 BK 바이러스에 의한 간질성신염이 의심될 경우 좀 더 적극적인 진단을 해야 할 것으로 사료된다. 하지

만 면역억제제를 간헐적으로 복용하여 급성거부반응이 초래된 1명의 환자에서 함께 진단된 BK 바이러스에 의한 간질성신염의 경우를 보면 면역억제제의 영향 외의 다른 원인인 신장손상도 중요한 요인이 되리라 생각된다.

BK 바이러스에 의한 간질성신염의 발생 원인으로는 세뇨관손상의 원인과 관련 있는 공여신장의 상태 즉 사체신장과 생체신장의 차이, 공여자와 수여자의 HLA matching 수, 신장이식 후 급성거부반응 병력의 유무, 신장이식 당시의 허혈 시간 등이 관련이 있다고 보고되고 있다.(3,4,6,8, 12,15,22,24)

급성거부반응과의 관계는 감염 전 급성거부반응이 있었던 경우는 64%로 보고되고 있으며,(6) 감염과 함께 동반된 경우도 54%로 보고되고 있다.(12) 본 연구에서는 진단 당시 급성거부반응 동반자가 6명(75%)이었다. 감염 전 거부반응 병력을 가진 환자는 4명(50%)이었으며 만성거부반응도 한 명이 있었다. BK 바이러스 감염과 거부반응의 관계는 급성거부반응 시 생긴 조직손상이 바이러스의 증식을 증가시키는 것으로 알려져 있으나 다른 일반 바이러스 감염 시 거부반응이 유도되는 것과는 다르게 BK 바이러스 감염이 거부반응을 유도하는 것은 아니라고 보고되고 있다.(3,6)

진단은 이식신장생검 결과 주위와 구분되는 국소적인 세뇨관염과 함께 바이러스에 의한 세포병리 작용으로 나타나는 봉입체를 또는 바이러스 자체를 발견하는 경우 내릴 수 있으나, 급성거부반응과의 감별진단과 거부반응 동반 여부를 확인하는 데 어려움이 있다.(8,17) 그 외 도움을 받을 수 있는 다른 방법으로 뇌세포검사에서 decoy 세포를 관찰하는 방법이 있으나 면역억제상태가 아닌 사람의 0.3%에서도 증상 없이 소변에서 decoy 세포가 관찰되며 신장이식 후 BK 바이러스에 의한 간질성신염이 없는 환자에서도 약 10~45%에서 관찰된 것으로 보고되고 있어 확진하는 데에는 조직소견이 반드시 필요하다.(8) 하지만 발견되는 세포의 수가 많을수록 BK 바이러스에 의한 간질성신염 동반 가능성성이 많은 것으로 되어 있으며,(4,9) Dranchenberg 등(9)은 뇌세포검사의 특이도와 민감도를 각각 97%, 96.7%로 보고하고 있어 BK 바이러스에 의한 간질성신염의 위험성 인자를 가진 환자들에게 이를 선발검사로 사용하면 BK 바이러스에 의한 간질성신염의 조기 진단에 도움을 받을 수 있고, 치료 시에도 소변 내의 decoy 세포의 수를 비교하여 치료와 완치 판정에 이용할 수 있겠다.(25) 저자들도 BK 바이러스에 의한 간질성신염으로 조직 진단된 8명 중 뇌세포검사를 시행하지 않은 3명을 제외한 5명에서 cytospin을 이용한 뇌세포검사에서 'many'로 decoy 세포가 10개 이상 관찰됨을 확인할 수 있었다.

2002년 4월부터 9월까지 시행한 cytospin을 이용한 뇌세포검사의 결과를 보면 이식 전 만성신부전 환자와 이식신장 공여예정자 89명에서는 단 한 명(1%)만 관찰되었는데, 이 환자의 경우 decoy 세포 수는 3개 이하인 'a few' 상태였

으며, 또한 신기능의 이상이 없는 3명의 경우 발견된 decoy 세포의 수는 역시 3개 이하였다.

10개 이상의 decoy 세포가 검출된 환자는 급성위장관염으로 입원한 환자 1명과 혈중 크레아티닌의 변화를 보인 환자 8명으로 모두 9명이었다. 혈중 크레아티닌의 증가를 보인 8명 중 2명만 조직학적으로 BK 바이러스에 의한 간질성신염 진단을 받았고, 3명은 조직학적 진단을 시행하지 못했지만 임상양상이 BK 바이러스에 의한 간질성신염이 의심되는 환자들이었다. 이에 본 저자들은 조직학적 진단을 시행하지 못한 3명과 감염이 동반된 1명에게 면역억제제의 용량을 감소시킨 결과 혈중 크레아티닌이 상승한 3명 중 2명에서 혈중 크레아티닌이 다시 감소하거나 이전 수준으로 회복되고, 급성위장관염 환자의 소변에서는 decoy 세포가 발견되지 않게 되는 것을 관찰하게 되었다. 현재 이들은 뇌세포검사 시 함께 시행한 혈청과 소변의 BKV-PCR 검사의 결과를 기다리는 중이다. 나머지 2명은 이식신장생검상 BK 바이러스가 없었지만 BK 바이러스감염이 주로 발생하는 부위가 신수질의 세뇨관인 것을 고려해 볼 때 이식신장생검 시 주로 얻는 신피질의 조직만으로는 BK 바이러스가 없다고 하여 BK 바이러스에 의한 간질성신염을 제외시킬 수는 없을 것으로 생각된다.(9) 실제로 이 두 환자도 면역억제 감소시킨 후 추적검사에서 혈중 크레아티닌이 정상으로 감소하면서 뇌세포검사에서 decoy 세포 수도 함께 감소하고 있다. 앞으로 더 많은 연구가 있어야 하겠지만 이러한 조직검사에서 BK 바이러스가 관찰되지 않고 cytospin을 이용한 뇌세포검사에서 지속적으로 'many' decoy 세포가 검출되면서 서서히 혈중 크레아티닌이 증가되는 환자에서는 다시 이식신장생검을 시행해야 하나, 그렇지 못할 경우 거부반응을 일으키지 않는 저농도의 면역억제제 유지를 하면서 그 추이를 관찰하는 것이 자연된 BK 바이러스에 의한 간질성신염 진단으로 인한 이식신장의 손실을 줄이는 한 방법이 될 것으로 생각된다.

치료로는 면역억제의 감소와 보존적인 치료를 바이러스가 제거될 때까지 해야 하는 것 외에 다른 확실한 치료제는 아직 없는 상태이나,(26) 최근에 BK 바이러스에 의한 출혈성방광염이 있는 골수이식 환자에서 cystine nucleoside analogue인 cidofovir를 저용량 투여하여 신독성 없이 효과를 보았다는 보고가 있고,(2,16,10) 이를 신장이식 후 발병한 BK 바이러스에 의한 간질성신염 환자에 적용하여 좋은 결과를 얻었다고 보고되고 있다.(27)

치료 결과로는 BK 바이러스에 의한 간질성신염이 진단된 평균 6개월 이내에 약 16.4%에서 70%까지 이식신의 기능손실이 보고되고 있다.(3,6,21) 과거 BK 바이러스에 의한 간질성신염의 진단이 늦고 급성거부반응으로 치료를 많이 하였던 초기에는 높은 신기능손실을 보고하였지만 최근 진단방법의 발달과 치료자들의 BK 바이러스에 의한 간질성신염에 대한 관심증가로 진단이 빨라지고 치료가 적극적

으로 되어 신기능 손실 정도가 많이 감소하는 경향을 보이고 있다. 초기 치료가 중요한 이유로는 BK 바이러스에 의한 간질성신염 초기의 기능악화와 세뇨관 괴사는 바이러스의 복제가 끝나면 재생능력이 뛰어난 세뇨관 세포에 의해 완전히 복구될 수 있으나 감염이 오래 지속되면 광범위한 세뇨관 손상이 비가역적인 간질성 섬유화와 세뇨관 위축을 초래하여 신기능의 장애가 생기게 되기 때문이다.(12,22) 본 저자들의 경우에도 신기능부전이 초래된 4명 중 2명은 혈중 크레아티닌 상승 후 각각 4.3개월과 12.8개월 후에 진단이 되어 치료시기를 놓친 경우로 이식신장의 기능손실이 초래되었으나, 혈중 크레아티닌 상승을 보인 후 평균 1.9개월 안에 진단하여 치료한 3명은 치료 시작 후 평균 2.9개월 후부터 혈중 크레아티닌의 안정과 뇨세포검사에서 음성을 보였으며, 현재 평균 33개월의 추적진료 중인 현재 감염전의 혈중크레아티닌 수치와 차이 없는 신기능을 보이고 있다.

결 론

혈중크레아티닌의 상승 시 조직검사와 함께 소변 세포검사를 함께 실시하여 BK 바이러스에 의한 간질성신염으로 진단된 8명의 환자에게 면역억제제의 감소와 변경 등의 치료로 얻은 결과를 볼 때 조기에 급성거부반응과 BK 바이러스 감염을 구별하여 치료방법을 정하는 것이 이식신의 기능을 유지시키는 중요한 관건이 될 것이라 생각하며, BK 바이러스 감염 위험 군에 속하는 경우의 조기진단과 BK 바이러스감염이 진단된 환자의 추적 검사 시 뇨세포검사가 유용할 것이라 생각한다.

REFERENCES

- Eugene OM. Human polyomavirus. In: Knipe DM, Howley PM editors. *Fields Virology* 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.2175-96.
- Priksaitis JK, Cockfield SM, Trpkov K. Polyomavirus infection and disease in renal transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2001;6:151-8.
- Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, et al. BK-virus nephropathy in renal transplantstubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:324-32.
- Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro CB, Bourquin PM, Simsir A, Fink J, et al. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: morphologic findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathol* 1999;30:970-7.
- Bitner I, Nickeleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999;67:918-22.
- Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, et al. Human polyoma virus-associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* 1999;67:103-9.
- Howell DN, Smith SR, Butterly DW, Klassen PS, Krigman HR, Burchette Jr. JL, et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:1279-88.
- Randhawa PS, Demetris AJ: Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med* 2000;342:1361-3.
- Drachenberg RC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Ramos E, Fink JC, Wali R, et al. Morphological spectrum of polyoma virus disease in renal allograft: diagnostic accuracy of urine cytology. *Am J Transplant* 2001;1:373-81.
- Hirsch HH. Polyomavirus BK nephropathy: A (Re-)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant* 2002;2: 25-30.
- 신용훈, 박민, 윤대현, 박용기, 허동, 장의득, 김미선, 김중경, 이시래, 정숙금, 정현주. 이식신에서 발생한 polyoma virus 간질성 신염 1예. *대한신장학회지* 1999;18:1017-21.
- Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF, Gudat F, Prince O, Dalquen P, et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1080-9.
- 문장일, 정현주, 홍춘원, 조남선, 김순일, 김유선, 박기일. 신이식 후 polyomavirus 감염에 의한 이식신 기능부전. *대한이식학회지* 1998;12:313-8.
- Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971;19:1253-7.
- Pappo O, Demetris AJ, Raikow RB, Randhawa PS. Human polyoma virus infection of renal allografts: histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Mod Pathol* 1996;2:105-9.
- Lin PL, Vast AN, Green M. BK virus infection in renal transplant recipients. *Ped Transplant* 2001;5:398-405.
- Mylonakis E, Goes N, Rubin RH, Cosimi AB, Colvin RB, Fishman JA. BK virus in solid organ transplant recipients: an emerging syndrome. *Transplantation* 2001;72:1587-92.
- Shah KV. Human polyomavirus BKV and renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:754-5.
- Geetha D, Tong BC, Racusen L, Markowitz JS, Westra WH. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplantation* 2002;73:1933-6.
- Trofe J, Cavallo T, First MR, Weiskittel P, Peddi VR, Roy-Chaudhury P, et al. Polyomavirus in kidney and kidney-pancreas transplantation: a defined protocol for immunosuppression reduction and histologic monitoring. *Transplant Proc* 2002;34:1788-9.
- Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, et al. Clinical course of polyoma virus

- nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2145-51.
- 22) Mathur VS, Olson JL, Darragh TM, Benedict Yen TS. Polyomavirus induced interstitial nephritis in two renal transplant recipients: case reports and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1997;29:754-8.
- 23) Fink JC, Wiland AM, Rochussen JR, Drachenberg CB, Papadimitriou JP. The increased incidence of BK polyoma virus in renal transplant recipients treated with prograft. *Transplantation* 2000;69(suppl.):S385(abstract #1049).
- 24) Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488-96.
- 25) Mayr M, Nickeleit V, Hirsch HH, Dickenmann M, Mihatsch MJ, Steiger J, Polyomavirus BK nephropathy in a kidney transplant recipient: critical issues of diagnosis and management. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1-5.
- 26) Binet I, Nickeleit V, Hirsch HH. Polyomavirus infections in transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2000;5: 210-6.
- 27) Vats AN, Randhawa P, Scantelbury V, Pattison J, Manna P, Mathias R, et al. BK virus associated nephropathy and antiviral therapy with cidofovir. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 381A(SA-P0576).