

조혈모세포이식 환자에서 거대세포바이러스 감염 양상

연세대학교 의과대학 내과학교실

김성철 · 한지숙 · 정소영 · 이 석 · 유내춘 · 민유홍 · 고윤웅

= Abstract =

Cytomegalovirus Infection in Stem Cell Transplantation

Seong Cheol Kim, M.D., Jee Sook Hahn, M.D., So Young Chong, M.D.
Seok Lee, M.D., Nae Choon Yoo, M.D., Yoo Hong Min, M.D.
and Yun Woong Ko, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Cytomegalovirus(CMV) infection causes the greatest morbidity and mortality after stem cell transplantation(SCT), and in many western studies, CMV infection develops in approximately 70 to 80% of patients treated with allogeneic bone marrow transplantation(BMT). There have been no reports regarding the prevalence and clinical features of CMV infection and disease in patients receiving SCT in Korea. Therefore, we investigated the frequency and clinical characteristics of CMV infection in 53 cases of SCT.

Methods : Underlying diseases were acute myelocytic leukemia(n=21), acute lymphocytic leukemia(n=14), chronic myelocytic leukemia(n=4), severe aplastic anemia(n=13) and non-Hodgkin lymphoma(n=1). Pre-transplant serostatus of donors and recipients was all positive for CMV infection. For screening test of CMV detection, CMV antigen assay or shell vial culture was done. CMV infection was defined as CMV antigenemia or recovery of CMV in culture or positive CMV PCR, and CMV disease was diagnosed when patients had symptoms and signs of specific organs with CMV infection.

Results :

1) The incidence of CMV infection was 18.9%(10/53) in all transplant recipients. No significant difference of rate of infection and disease between allogeneic BMT and autologous peripheral blood stem cell transplantation was observed.

2) Five of 10 patients with CMV infection had asymptomatic CMV infection, and the other 5 patients developed overt CMV disease.

3) There was no difference of incidence of CMV infection according to age, type of SCT and use of total body irradiation. But, patients with acute graft-versus-host disease(GVHD) had

김성철 : 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134 연세의대 내과학교실
Tel : (02)361-7740 Fax : (02)363-7690

significantly higher incidence of CMV infection than those without acute GVHD in allogeneic BMT(33.3 vs. 7.4%; $P=0.04$).

4) CMV antigen assay was evaluated as the most sensitive method for the detection of CMV(83.3%), whereas CMV culture showed the lowest sensitivity(37.5%).

Conclusions : The lower incidence of CMV infection of patients with SCT in our study than that of other western countries may be associated with low incidence of acute GVHD.

Key Words : Cytomegalovirus, Stem cell transplantation, Acute GVHD

서 론

최근 이식편대숙주반응의 예방 및 치료, 그리고 이식후 원인질환의 재발 방지를 위한 치료법의 발달 등으로 조혈모세포이식을 시행받는 환자의 생존율이 향상되고 있다. 그러나, 감염은 이식후 중요한 이환 및 사망의 원인으로, 거대세포바이러스(cytomegalovirus; 이하 CMV) 감염은 동종 골수이식환자의 70~80%에서 나타난다고 보고되고 있다¹⁻⁵⁾. 조혈모세포이식에서 CMV 감염 및 질환의 병인은 전처치 및 면역억제요법 등의 이식과 관련된 처치, 이식편대숙주반응과 관련된 면역학적 반응 그리고 CMV의 세포독성효과 등이 관여하는 것으로 알려져 있으며, CMV 감염에 의한 질환은 최근 항바이러스치료의 발달에도 불구하고 CMV 폐렴의 사망률은 30~55%에 이른다고 보고되고 있다^{6,7)}. 국내에서는 조혈모세포이식 환자의 CMV 감염 및 질환의 유행률 그리고 임상양상 등에 대한 체계적인 보고가 없는 바, 이에 저자들은 조혈모세포이식 환자를 대상으로 CMV 감염의 빈도 및 임상양상을 조사하였기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상환자는 1991년 12월부터 1997년 1월까지 세브란스병원 혈액종양내과에서 조혈모세포이식을 시행받은 53례를 대상으로 하였다(동종 골수이식

42례, 자가 말초조혈모세포이식 10례, 동계 골수이식 1례). 남녀비는 29:24였으며, 중앙연령은 26(15~52)세였다. 기저질환으로 급성 골수성 백혈병 21례, 급성 림프구성 백혈병 14례, 만성 골수성 백혈병 4례, 중증 재생불량성 빈혈 13례, 그리고 악성 림프종이 1례였으며, 환자 및 공여자의 이식전 CMV 항체는 모두 양성이었다.

2. 전처치 및 이식

이식전 전처치로 33례에서는 전신 방사선조사(TBI: 총용량 1,320cGy)와 고용량 항암제(2일간 cyclophosphamide 60mg/kg, and/or 3일간 VP-16 500mg/m²)를 같이 사용하였으며(TBI+cyclophosphamide 24례, TBI+cyclophosphamide+VP-16 9례), 20례에서는 고용량 약물요법(busulphan/CY or BEAC or BVAC, 10례) 혹은 면역억제제(ATG+CY, 10례)만 투여되었다. 모든 이식 환자는 HEPA filter가 갖춰진 LAF 방에서 격리되어 치료되었으며, 혈액제제는 백혈구제거 및 방사선조사(3,000 cGy)를 시행하였다. 바이러스 감염의 예방으로 acyclovir를 전처치 시작부터 이식후 30일까지는 정주하였고(5mg/kg, 매 8시간), 그후 180일까지 경구 투여(800mg/일)하였으며, 면역글로부린을 500 mg/kg/일 용량으로 전처치 시작부터 이식후 56일까지는 매주 간격으로, 이식후 180일까지는 격주 간격으로, 이식후 1년까지는 매달 투여하였다. 이식편대숙주반응의 예방은 단기간 methotrexate와 cyclosporin A를 사용하였다.

3. CMV 감염의 진단방법 및 정의

CMV 감염의 선별검사로 모든 예에서 IgM 및 IgG 항체검사를, 1991년 12월부터 1995년 7월까지 는 검체를 섬유아세포에 점적후 early antigen에 대한 단세포항체로 반응시키는 shell vial 배양검사(혈액, 인두, 소변)를, 1995년 8월이후부터는 말초혈액 내 과립구를 원침후 pp65 항원에 대한 단세포항체로 검출하는 pp65 항원검사[CMV early antigen immunoperoxidase assay(CMV EA-IPA); Biotest, Germany)를 선별검사로 시행하였다. 검사시기는 전처치 시작전부터 이식후 56일까지는 매주 간격으로, 이식후 100일까지는 격주 간격으로, 이식후 1년까지는 매달 시행하였다. CMV 감염이 의심이 되는 경우 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction; 이하 PCR)을 시행하였다. CMV 감염은 항원혈증(CMV EA-IPA 양성) 혹은 shell vial 배양 검사(혈액, 인두, 소변)상 양성, 혹은 PCR 양성으로 정의하였으며, CMV 감염에 의한 질환은 CMV 감염소견이 있으면서 특정 장기의 증상 및 징후(간질성 폐렴, 대장염, 식도염, 간염, 망막염, 혈구감소증, 발열 등)가 동반된 경우로 정의하였다.

4. 통계 분석

CMV 감염에 영향을 미치는 인자 및 급성 이식편대반응 중증도에 따른 CMV 감염률의 차이에 대한 통계적 처리는 Fisher's exact test를 이용하였다. 질환에 대한 각 검사방법의 예측도는 검사결과가 양성(혹은 음성)일 때 질환의 유무를 계산하여 나타내었다.

결 과

1. CMV 감염률 및 임상양상

CMV 감염의 발생빈도는 18.9%(10/53)로, 동종 골수이식[7/42(16.7%)]과 자가 말초조혈모세포이식[2/10(20.0%)]간의 차이는 없었으며, 발병시기는 이식후 58(1~449)일째였다. 10례의 CMV 감염 중 무증상 CMV 감염은 5례, 특정 장기의 침범 및 증상을 동반한 CMV 질환은 5례였다. 5례의 무증상 CMV 감염은 항원혈증을 보인 예가 3례, 바이러스 혈증을 동반하지 않고 소변에서 바이러스가 검출된 경우가 2예였다. 5례의 CMV 질환은 간질성 폐렴 1례, 대장염 1례, 혈소판감소증 2례, 발열 1례였으

Table 1. Risk Factors for CMV Infection

	CMV infection		P-value
	Yes	No	
Age(%)			
≤25 yr	4/25(16.0)	21/25(84.0)	0.73
>25 yr	6/28(21.4)	22/28(78.6)	
Type of SCT(%)			
Allogeneic BMT	7/42(16.7)	35/42(83.3)	0.95
Autologous PBSCT	2/10(20.0)	8/10(80.0)	
Conditioning regimen(%)			
TBI-containing regimen	6/33(18.2)	27/33(81.8)	0.95
Non-TBI regimen	4/20(20.0)	16/20(80.0)	
aGVHD(%)			
Yes	5/15(33.3)	10/15(66.7)	0.04
No	2/27(7.4)	25/27(92.6)	

Abbreviations; CMV : cytomegalovirus, SCT : stem cell transplantation BMT : bone marrow transplantation, PBSCT : peripheral blood stem cell transplantation, aGVHD : acute graft-versus-host disease

며, 동종 골수이식[3/42(7.1%)]과 자가 말초조혈모세포이식[1/10(10.0%)]간의 CMV 질환 발생률의 차이는 없었다.

2. CMV 감염의 위험인자

CMV 감염유발에 영향을 미치는 인자로 연령(≤ 25 세 대 >25 세), 조혈모세포이식의 종류(동종 골수이식 대 자가 조혈모세포이식), 전신 방사선조사 유무간의 감염률의 차이는 없었다. 그러나 동종 골수이식 환자에서 급성 이식편대숙주반응이 동반된 환자에서 CMV 감염률은 33.3%(5/15)로 이식편대숙주반응이 동반되지 않은 환자[2/27(7.4%)]

에 비해 유의하게 높은 감염률을 나타내었다 ($P=0.04$)(Table 1).

3. 이식편대숙주반응과 CMV 감염

본 연구의 동종 골수이식 환자에서 급성 이식편대반응의 유발률은 35.7%(15/42)였고, CMV 감염을 보인 7례의 동종 골수이식 환자 중 5례에서 급성 이식편대숙주반응이 동반되었다(71.4%). 급성 이식편대숙주반응과 CMV 감염의 발병일의 중앙치는 각각 23(12~30)일, 60(23~84)일로 대부분의 증례에서 이식편대숙주반응이 CMV 감염을 선행하였으며(Table 2), 급성 이식편대숙주반응의 중증도(grade I/II 대 III/IV)에 따른 CMV 감염률의 차이는 없었다[4/13(30.8) 대 1/2(50.0%); $P=0.57$].

4. CMV 진단방법의 비교

10례의 CMV 감염 환자에서 최소 두가지 이상의 검사를 시행하였는데, 이 중 pp65 항원검사의 양성률은 100%(5/5)로 가장 높은 민감도를 보였으며, 그 다음으로 PCR[6/7(85.7%)], IgM항체검사[5/10 (50.0%)]순이었다. 상대적으로 shell vial 배양검사는 가장 낮은 민감도를 보였다[3/7(42.9%)]. pp65 항원검사의 양성예측도는 40%(2/5)였으며,

Table 2. Interaction of aGVHD and CMV

UPN	Grade	Onset of aGVHD	Onset of CMV
7	I	30	60
50	I	12	29
30	II	17	84
49	II	27	23
4	IV	23	78
Median(range)		23(12~30)	60(23~84)

Abbreviations; UPN; unique patient number

Table 3. Comparison of Results for Different CMV Detection Methods in 10 Patients with Infection or Disease

UPN	Type	IgM Ab	pp65 Ag	Culture EA	PCR	Ganciclovir
4	Infection	(-)	ND	(+)*	ND	No
7	Infection	(+)	ND	(+)*	ND	No
49	Infection	(-)	(+)	ND	(+)	Pre-emptive
50	Infection	(-)	(+)	ND	(-)	No
52	Infection	(-)	(+)	(-)	(+)	No
21	Disease	(+)	ND	(-)	(+)	Treatment
30	Disease	(+)	ND	(+) [†]	(+)	Treatment
32	Disease	(+)	(+)	(-)	(+)	Treatment
33	Disease	(+)	(-) [‡]	(-) [‡]	(+)	Treatment
53	Disease	(-)	(+)	(-)	(-) [‡]	Treatment
Rate(%)		5/10(50.0)	6/6(100.0)	3/7(42/9)	67(85.7)	

Abbreviations; EA : early antigen, ND : not done, * : viruria, [†] : viremia
[‡] : examined after ganciclovir administration

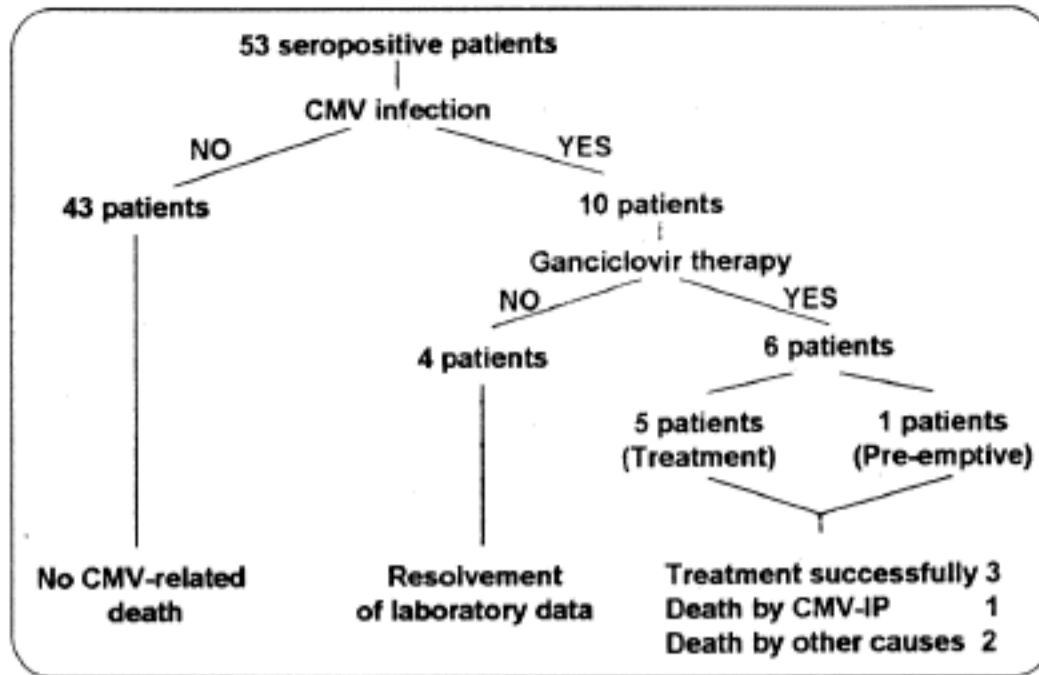


Fig. 1. Schematic overview of virologic and clinical follow-up of 53 patients.

PCR법의 양성예측도는 66.7%(4/6), 음성예측도는 100% (1/1)였다(Table 3).

5. 임상경과 및 치료

무증상 CMV 감염을 보인 4례에서는 특별한 치료없이 CMV 감염소견이 호전되었는데, 이 중 2례(증례 4, 7)는 바이러스혈증없이 소변에서만 바이러스가 배양된 경우이고, 2례(UPN50, 52)는 바이러스혈증없이 항원혈증 혹은 PCR만 양성이었다. 6례에서 ganciclovir와 면역글로부린이 투여되었는데, 이 중 5례는 CMV 질환의 치료목적으로, 나머지 1례(증례 49)는 급성 이식편대숙주반응을 동반한 무증상 CMV 감염증에서 pre-emptive 목적으로 투여되었다. 이 중 CMV 감염을 포함한 3례에서는 CMV 감염 및 질환이 호전되었고, 1례는 간질성 폐렴으로, 2례는 기저질환의 재발 및 만성 이식편대숙주반응으로 각각 사망하였다(Table 3, Fig. 1).

고 찰

조혈모세포이식후 시기별로 나타나는 특정 감염은 잘 알려져 있으며, 이식후 치료전략에 중요한 정보를 제공한다. 이러한 감염 중 CMV 감염은 가장 특징적이며, 무증상 감염부터 치명적 합병증인 간질성 폐렴까지 다양한 임상경과를 나타낸다⁸⁾. 서

양의 여러 연구결과에 의하면 동종 골수이식할 때 이식전 항체 양성인 환자의 70%에서 CMV 감염이 나타나고, CMV 질환은 21~43%에서 야기된다고 한다^{4, 5, 8, 9)}, 자가 골수이식 환자에서 CMV 감염률은 동종 골수이식과 비슷하나, CMV 질환은 10% 미만으로 드물게 나타난다고 보고하고 있다^{8, 10, 11)}. 본 연구에서는 18.9%의 감염률을 보였으며, 특히 동종 골수이식에서 감염률이 16.7%로 서양의 보고보다 더 낮았다.

CMV 감염에 가장 중요한 위험인자는 이식전 환자 및 공여자의 항체양성 여부이다¹²⁾. 그러나 국내에서는 대부분의 성인이 CMV 항체 양성¹²⁾이므로 우리 실정에서는 고려치 않아도 된다. 항체 양성 환자만을 대상으로 하였을 때, Meyers 등¹³⁾의 연구에 의하면 급성 이식편대숙주반응이 가장 유익한 인자이며, 실제로 대부분의 경우에서 급성 이식편대숙주반응 발병시기가 CMV 감염을 선행한다고 보고하고 있다. 본 연구에서도 동종 골수이식후 CMV 감염에 있어서 급성 이식편대숙주반응만이 유의하게 영향을 미치는 것으로 나타났으며, 대부분 급성 이식편대숙주반응이 CMV 감염을 선행하였다. 본 연구에서는 급성 이식편대숙주반응의 발생률은 35.7%(15/42)로, Meyers 등¹³⁾의 연구 및 기타 서양의^{14, 15)} 발생률(50~70%)보다 낮은 발생률을 보였는데 본 연구의 낮은 CMV 감염률은 상대

적으로 서양에 비해 낮은 급성 이식편대숙주반응 발생률과 관련됨이 시사된다.

Wingard 등¹⁰⁾에 의하면 자가 골수이식에서 CMV 감염은 동종골수이식과 차이가 없으나(45% 대 47%), CMV 폐렴은 자가 골수이식에서 상대적으로 드물다고 보고되고 있다(2% 대 12%). 159례의 자가 골수이식 환자를 대상으로 관찰한 Reusser 등¹¹⁾의 연구에 의하면 이식전 항체 양성여부가 CMV 감염의 유일한 위험요소(상대위험도 1.4, $P < 0.0001$)였으며, CMV 폐렴을 보인 11례의 환자 중 9례가 사망하여 대부분이 동종 골수이식과 마찬가지로 치명적인 경과를 야기하였고, CMV 폐렴이 이식후 100일 이내 사망의 가장 유의한 인자(사망의 상대위험도 16.7, $P < 0.0001$)라고 보고하였다. 자가 골수이식에서 CMV 질환은 동종 골수이식보다 적은 빈도를 보이나, 우리나라의 대부분의 성인이 CMV 항체가 양성이며, 치명적인 CMV 폐렴의 임상경과를 고려할 때 자가 조혈모세포이식 환자에서도 동종 골수이식과 마찬가지로 CMV 감염에 대한 예방적 조치가 필요하다.

CMV 감염의 선별검사는 전통적으로 고식적 배양검사 및 shell vial 배양법이 사용되어 왔으나, 이 방법을 선별검사로 이용하였을 때, 12~23%의 환자에서 CMV 배양이 음성인데도 CMV 질환을 보여 선별검사로 신뢰도의 문제가 있다^{16, 17)}. 본 연구에서 배양검사의 민감도는 42.9%로 외국의 보고보다 낮은 민감도(70~94%)를 보였는데, 이는 다른 검사에서 양성인 후에 배양검사를 시행한 예가 포함되어 상대적으로 활동성 바이러스 감염시기가 지난 후에 배양검사가 시행되어 낮은 민감도를 나타낸 것으로 생각된다.

최근 배양방법으로 검출되지 않는 고위험군의 환자를 선별할 방법으로, PCR과 CMV 항원검사가 주목을 받고 있다. Einsele 등¹⁸⁾에 의하면 PCR법은 민감도에 있어서 shell vial 배양법보다 우수하며(83% 대 67%), 조기에 CMV 감염을 검출하며(1~2주 대 5~6주), Schmidt 등¹⁹⁾의 연구에서는 PCR법의 민감도가 100%, 특이도가 96%이었다. 본 연구에서는 85.7%(6/7)의 민감도를 나타내었다. 그러나 PCR법

은 민감도가 너무 높아, 심지어 활동성 CMV 감염이 없는 환자에서도 양성으로 판독되어, CMV 질환의 고위험군을 구분치 못하는 단점이 있는데, Schmidt 등¹⁹⁾의 연구에서 CMV 질환에 대한 PCR법의 음성예측도는 100%이나, 양성예측도는 66.7%로 질환 발생을 예측하는데는 문제점이 있다. 본 연구에서도 음성예측도는 100%(1/1)이나 양성예측도는 66.7%(4/6)였다. 하지만 본 연구에서 PCR법은 선별검사로 이용치 않고 보조적 진단방법으로 시행하였으므로 검체 채취시기가 다양하여 민감도 및 예측도를 정확히 비교해석하는데는 무리가 있을 것으로 사료된다.

CMV 항원검사는 과립구 핵내에 존재하는 CMV 기질단백인 pp65를 검출하는 방법으로, Boeckh 등²⁰⁾은 항원검사가 shell vial 배양법보다 민감도가 높으며(95% 대 70%), 검사의 양성시기는 각각 47일, 55일로 유의하게 항원검사가 조기에 CMV 감염을 진단하며, shell vial 양성소견없이 CMV 질환이 야기된 9례의 환자 중 8례에서 항원혈증이 양성이었다고 보고하고 있다. 또한 CMV 질환이 야기된 환자에서 항원 양성인 세포수가 유의하게 높은 소견을 보여, CMV 감염의 활성도의 표지인자로서 중요한 역할을 한다. 본 연구에서도 CMV 항원검사가 가장 높은 민감도(100%)를 보였으며, 항원혈증이 양성이면서 shell vial 배양검사 음성인 2례의 환자(증례 21, 32)에서 CMV 질환이 발생하였다. Vlioger 등²¹⁾은 ganciclovir 투여시 CMV 감염의 치료효과 판정으로 항원혈증을 검토한 바, 치료기간 중 항원혈증의 기간과 CMV 감염의 재발간에는 유의한 상관관계가 있다고 하였다. Ganciclovir 치료개시 1주일 이내에 항원혈증이 소실된 환자에서는 재발없이 CMV 감염이 호전되었으나, 1주일이후에도 항원혈증이 양성인 환자의 대부분이 치료종료후 항원혈증이 재발되는데 이러한 환자에서는 재발의 방지를 위해서 장기간 ganciclovir의 투여가 필요하다고 하였다. CMV 항원검사도 PCR법과 마찬가지로 높은 음성예측도를 보이나(>96%), 양성예측도는 43~68%로 알려져 있으며²⁰⁾, 본 연구에서도 40%(2/5)의 양성예측도를 보였다. PCR법과 항원검

사는 CMV 질환에 대한 양성예측도는 낮으나, 높은 민감도 및 음성예측도를 보여 CMV 감염의 조기진단을 위한 검사법으로 생각되며, 이러한 검사법에 양성을 보일 경우 정기적인 배양검사를 통하여 활동성 감염여부를 확인하는 진단방법이 추천된다.

CMV 감염 및 질환의 예방으로 이식전 CMV 항체 양성, 전신방사선 조사 그리고 동종 및 비혈연간의 이식 등의 CMV 질환 발생의 고위험군에서는 CMV 바이러스가 검출되기 전에 항바이러스제를 투여함이 좋겠다. Vidarabin, 저용량 acyclovir를 투여한 연구가 시행되었으나 예방적 효과가 없다고 하였으며²²⁻²⁴, 면역글로부린도 CMV 질환을 감소시키는데는 효과적이나, CMV 감염률에는 차이가 없는 것으로 보고되고 있다²⁵. Meyers 등²⁶은 고용량 acyclovir(500mg/m², 매 8시간)를 투여하여 CMV 감염, 질환의 감소 및 이식후 사망률의 감소를 보인 연구를 처음 보고하였는데, 대조군에 비해 CMV 감염률(75 대 59%) 및 질환(38 대 11%)의 감소, 그리고 이식후 100일째 생존율(46 대 71%)의 향상을 보고하였으며, acyclovir 투여량에 따른 혈액학적 부작용의 차이도 관찰되지 않았다고 한다. 예방적 항바이러스 투여로 가장 괄목할만한 CMV 감염 및 질환의 감소를 보인 연구는 ganciclovir를 투여한 Goodrich 등²⁷의 연구로서 생착 후부터 이식후 100일까지 ganciclovir를 투여한 군에서 대조군에 비하여 유의한 CMV 감염의 감소를 보였으며(45 대 3%), ganciclovir 투여군에서는 CMV 질환이 발생한 예가 없다고 보고하였다. 그러나 투여군과 대조군간의 생존율의 차이는 없었으며, ganciclovir 투여군에서 대조군에 비하여 유의하게 높은 과립구감소증(30 대 0%)을 보였다고 한다. 고용량 acyclovir의 우수한 예방효과, ganciclovir의 치료에 따른 합병증, 그리고 국내의 낮은 CMV 감염률 등을 고려해 볼 때, 국내의 조혈모세포이식 환자들에 있어서 예방적 항바이러스제제는 ganciclovir보다 acyclovir가 안전하며 효율적인 방법으로 생각된다.

CMV 질환의 고위험군의 환자에서 CMV 질환

이 일어나기 전에 ganciclovir를 투여하는 pre-emptive therapy가 있다. 소변 및 인두 등의 말초부위에서 바이러스의 검출은 CMV 질환과 연계성이 적으나, 혈액 및 폐포세척액에서 CMV의 검출은 CMV 질환, 특히 CMV 폐렴 발병의 좋은 예측인자로서, Schmidt 등¹⁶은 이식후 35일째 폐포세척액에서 CMV가 검출된 환자에서 pre-emptive 목적으로 ganciclovir를 투여하여 CMV 폐렴을 유의하게 감소시켰다고 보고하고 있다. 그러나 이식환자의 12~23%에서는 CMV가 검출되기도 전에 CMV 질환이 야기되므로 pre-emptive therapy가 전적으로 CMV 질환을 예방하는데 효과적이지는 못하다¹⁶. 그러므로 CMV 질환의 예방목적으로 pre-emptive therapy가 타당한 치료전략으로서 우수한 성적을 나타내기 위해서는 항원검사 및 PCR 등과 같은 민감한 검사방법을 이용한 비교연구가 필요할 것으로 생각된다.

CMV 질환의 치료는 효과적인 항바이러스제제에도 불구하고 치료성적의 향상을 나타내지 못하고 있었으나, ganciclovir와 면역글로부린의 병용요법이 사용된 이후로 항바이러스제제 단독투여보다 30% 정도의 생존율의 향상을 보이고 있다^{6, 7, 28-30}. 이는 CMV 감염과 관련된 폐렴은 감염된 폐세포표면에 표현된 CMV 항원에 대한 T 림프구의 면역학적 반응이 주요기전으로, 면역글로부린을 투여하였을 때 T 림프구의 면역학적 반응을 억제하여 CMV 폐렴의 사망률을 감소시킨다고 한다⁴. 그러나 이러한 치료법을 시행하여도 아직까지 CMV 폐렴의 사망률은 30~55%나 되며, 아직까지 만족할 만한 성과를 보이지 않고 있다. 최근 ganciclovir에 저항성을 보이거나 부작용으로 혈구감소증을 보인 환자에서 foscarnet가 이용되고 있으나 효과는 불확실하며⁸, 후천성면역결핍증환자에서 CMV 망막염의 치료로 cidofovir가 효과적인 것으로 보고되고 있다³¹.

결론적으로 본 연구에서 조혈모세포 이식환자의 CMV 감염 및 질환은 외국의 보고보다 유병률이 낮았는데, 이는 본 연구의 낮은 급성 이식편대숙주 반응의 빈도가 원인으로 생각되며, 향후 CMV감염

의 이환을 감소시키기 위해서는 특이도가 높은 진단법이 개발되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 : 조혈모세포이식을 시행받는 환자의 치료성적은 최근 보존적 치료의 발달로 생존율의 향상을 보이고 있으나, 감염증은 이식후 중요한 이환 및 사망의 원인이며, 그 중 거대세포바이러스(CMV) 감염은 동종 골수이식 환자의 70~80%에서 나타난다고 보고되고 있다. 그러나 아직까지 국내에서는 조혈모세포이식 환자의 CMV 감염 및 질환의 유병률 그리고 임상양상 등에 대한 체계적인 보고가 없는 바, 이에 저자들은 53례의 조혈모세포이식 환자를 대상으로 CMV 감염의 빈도 및 임상양상을 조사하였기에 보고하는 바이다.

방 법 : 기저질환으로 급성 골수성 백혈병 21례, 급성 림프구성 백혈병 14례, 만성 골수성 백혈병 4례, 중증 재생불량성 빈혈 13례, 그리고 악성 림프종이 1례였으며, 환자 및 공여자의 이식전 CMV 항체는 모두 양성이었다. CMV 감염의 선별검사로서 항원검사 혹은 shell vial 배양검사를 시행하였다. CMV 감염은 CMV 항원혈증 혹은 shell vial 배양 검사상 양성 혹은 PCR 양성으로 정의하였으며, CMV 감염에 의한 질환은 CMV 감염소견이 있으면서 특정 장기의 증상 및 징후가 동반된 경우로 정의하였다.

결 과 :

1) CMV 감염증의 발생빈도는 18.9%(10/53)였으며, 동종 골수이식[7/42(16.7%)]과 자가 말초조혈모세포이식[2/10(20.0%)]간의 차이는 없었다.

2) 10례의 CMV 감염 중 무증상 CMV 감염은 5례, 특정 장기의 침범 및 증상을 동반한 CMV 질환은 5례였다. 동종 골수이식[3/42(7.1%)]과 자가 말초조혈모세포이식[1/10(10.0%)]간의 CMV 질환 발생률의 차이는 없었다.

3) CMV 감염유발에 영향을 미치는 인자로 연령(≤ 25 세 대 > 25 세), 조혈모세포이식의 종류(동종 골수이식 대 자가 조혈모세포이식), 전신 방사선조사

유무간의 감염률의 차이는 없었다. 그러나 동종골수이식 환자에서 급성 이식편대숙주반응이 동반된 환자에서 CMV 감염률은 33.3%(5/15)로 이식편대숙주반응이 동반되지 않은 환자[2/27(7.4%)]에 비해 유의하게 높은 감염률을 나타내었다($P=0.04$).

4) 10례의 CMV 감염의 진단방법으로 항원검사의 양성률은 83.3%(5/6)로 가장 높은 민감도를 보였으며, 상대적으로 shell vial 배양검사는 가장 낮은 민감도를 보였다[3/8(37.5%)].

결 론 : 본 연구에서 조혈모세포이식 환자의 CMV 감염 및 질환은 외국의 보고보다 낮은 유병률을 보였으며, 이는 본 연구의 낮은 급성 이식편대숙주반응의 빈도가 원인으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Meyers JD, Fluorey N, Thomas ED : *Non-bacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation. Rev Infect Dis 4:1119-1132, 1982*
- 2) Wingard JR, Mellitis ED, Sostrin MB, Chen DY, Burns WH, Santos GW, Beschoner WE, Saral R : *Interstitial pneumonitis after allogeneic bone marrow transplantation. Nine-year experience at a single institution. Medicine 67:175-186, 1988*
- 3) Wingard JR, Piantadosi S, Burns WH, Zahurak ML, Santos GW, Saral R : *Cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients given intensive cytoreductive therapy. Rev Infect Dis 12(suppl 7):S793-S804, 1990*
- 4) Winston DJ, Ho WG, Champlin RE : *Cytomegalovirus infection in marrow transplantation. Rev Infect Dis 12(suppl 7):S776-792, 1990*
- 5) Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH, Goldman A, Haake R, McGlave P, Kersey J : *Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: An associated with acute graft-versus-host disease. Blood 67:*

- 1162-1167, 1986
- 6) Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD : *Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients of bone marrow transplants. Ann Intern Med 109:783-788, 1988*
 - 7) Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, Brochstein JA, Kernan NA, Laver J, Stover A : *Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. Ann Intern Med 109:777-782, 1988*
 - 8) Forman SJ, Blume KG, Thomas ED : *Bone Marrow Transplantation. Boston. MA, Blackwell Scientific, 1995, pp376-403*
 - 9) Quan CM, Raleigh AB : *Clinical aspect of cytomegalovirus infection in marrow transplantation. Marrow Trans Rev 3:17-21, 1994*
 - 10) Wingard JR, Chen DY, Burns WH : *Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation with comparison to infection after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 71:1432-1437, 1988*
 - 11) Reusser P, Fisher LD, Buckner CD, Thomas ED, Meyers JD : *Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation: occurrence of cytomegalovirus disease and effect on engraftment. Blood 75:1888-1894, 1990*
 - 12) 한지숙, 이선주, 박왕견, 고윤웅, 김현옥, 이삼열 : *건강헌혈자 및 질환군에서 cytomegalovirus 항체에 대한 연구. 대한수혈학회지 1:21-34, 1990*
 - 13) Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED : *Risk factor for cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. J Infec Dis 153:477-478, 1986.*
 - 14) Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, Lerner KG, Gluck-sberg H, Buckner CD : *Bone marrow transplantation. N Engl J Med 292:832-843, 1975*
 - 15) Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V, Hansen J, Hill R, Lum L, Martin P, McGuffin R, Sanders J, Stewart P, Sullivan K, Witherspoon R, Yee G, Thomas ED : *Methotrexate and cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med 314:729-735, 1986*
 - 16) Schmidt GM, Horak DA, Nilland JC : *A randomized controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 324:1005-1011, 1991*
 - 17) Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA : *Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 325:1601-1607, 1991*
 - 18) Einsele H, Steidle M, Valloracht A, Saal JG, Ehninger G, Muler CA : *Early occurrence of human cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation as demonstrated by the polymerase chain reaction technique. Blood 77:1104-1110, 1991*
 - 19) Schmidt CA, Oettle H, Wilborn F, Jessen J, Timm H, Schwerdtfeger R, Oertel J, Siegert W : *Demonstration of cytomegalovirus after bone marrow transplantation by polymerase chain reaction, virus culture and antigen detection in buffy coat leukocytes. Bone Marrow Transplant 13:71-75, 1994*
 - 20) Boeckh M, Bowden RA, Goodrich JM, Pettinger M, Meyers JD : *Cytomegalovirus antigen detection in peripheral blood leukocyte after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 80:1358-1364, 1992*

- 21) Vlieger AM, Boland GJ, Jiwa NM, de Weger RA, Willemze R, de Gast GC, Falkenburg JHF : *Cytomegalovirus antigenemia assay or PCR can be monitor ganciclovir treatment in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 9:247-253, 1992*
- 22) Kraemer KG, Neiman PE, Reeves WC, Thomas ED : *Prophylactic adenine arabinoside following marrow transplantation. Transplant Proc 10:237-240, 1978*
- 23) Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS : *Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex virus infections: a randomized, double-blind, controlled trial in bone marrow-transplant recipients. N Engl J Med 305:63-67, 1981*
- 24) Wade JC, Newton B, Flournoy N, Meyers JD : *Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. Ann Intern Med 100:823-828, 1984*
- 25) Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J : *Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. N Engl J Med 323:705-712, 1990.*
- 26) Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, Keller C, Schoch G : *Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. N Engl J Med 318:70-75, 1988*
- 27) Goodrich JM, Bowden RA, Fisher LD : *Ganciclovir prophylaxis to prevent allogeneic bone marrow transplantation. Ann Intern Med 118:173-178, 1993*
- 28) Bratanow N, Ash RC, Turner P, Smith R, Chitambar C, Hansen R, Casper J : *The use of 9-guanine and intravenous immunoglobulin (IVIG) in treatment of serious cytomegalovirus infection in thirty-one allogeneic bone marrow transplant(BMT) patients. Blood 70(suppl 1):302a, 1987*
- 29) Schmidt GM, Kovasc A, Zaia JA : *Ganciclovir/immunoglobulin combination therapy for the treatment of human cytomegalovirus-associated interstitial pneumonia in bone marrow allograft recipients. Transplantation 46:905-907, 1988*
- 30) Ljungman P, Englehard D, Link H, Biron P, Brandt L, Brunet S, Cordonnier C : *Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. Clin Infect Dis 14:831-835, 1992*
- 31) Lalezari JP, Stagg RJ, Kupperman BD, Holland GN, Kramer F, Ives DV, Youle M, Robinson MR, Lawrence Drew W, Jaffe HS : *Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Ann Intern Med 126:257-263, 1997*