

조혈모세포이식 환자에서 발생한 Cytomegalovirus 질환의 특징 : 일개 대학병원에서 최근 10년간의 경험

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

최수미 · 이동건 · 박선희 · 김시현 · 김유진 · 민창기 · 김희제

이 석 · 최정현 · 유진홍 · 김동욱 · 이종욱 · 민우성 · 신완식 · 김춘추

Characteristics of Cytomegalovirus Diseases among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients : A 10-year Experience at an University Hospital in Korea

Su-Mi Choi, M.D., Dong-Gun Lee, M.D., Sun Hee Park, M.D., Si-Hyun Kim, M.D., Yoo-Jin Kim, M.D., Chang-Ki Min, M.D., Hee-Je Kim, M.D., Seok Lee, M.D., Jung-Hyun Choi, M.D., Jin-Hong Yoo, M.D., Dong-Wook Kim, M.D., Jong-Wook Lee, M.D., Woo-Sung Min, M.D., Wan-Shik Shin, M.D. and Chun-Choo Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background : Studies on cytomegalovirus (CMV) diseases in Korean hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients are lacking and do not reflect the recent trends of advances and changes. Therefore, we tried to analyze the clinical features of CMV diseases in HSCT recipients over the past 10 years at a tertiary university hospital in Korea.

Methods : Retrospective review of medical records was done for all adult HSCT patients who received transplant at the Catholic HSCT Center from January 1998 to January 2008.

Results : Forty-four cases (2.2%) of CMV diseases were identified. CMV pneumonia was diagnosed in 17 patients, retinitis in 16 patients, enterocolitis in 7 patients, esophagitis 1 patient, gastritis in 1 patient, duodenitis in 1 patient, and hepatitis in 1 patient. The median onset of symptom was 90 days after transplantation. Late CMV diseases accounted for 47.7%. CMV related death varied from 0 to 58.8% according to the involved organ. CMV retinitis was diagnosed relatively later in the course of transplantation mostly in patients who had chronic graft versus host disease (GVHD). On the contrary, CMV enterocolitis mainly occurred in patients who suffered from acute GVHD. The overall concurrent CMV reactivation was documented to be 63.6%; the concurrent CMV reactivation was observed only in 37.5% of patients with retinitis.

Conclusions : We observed some differences in the pattern of CMV disease manifestation according to the involved organ and reconfirmed the fact that CMV pneumonia is the most common and fatal disease in HSCT recipients. Additionally, CMV retinitis was not uncommon in HSCT recipients. Since specific marker does not exist in predicting retinitis, regular ocular examination should be done thoroughly, especially in patients with chronic GVHD.

Key Words : Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Cytomegalovirus, Pneumonia, Retinitis, Enterocolitis

서 론

최근 새로운 항암제와 면역억제제의 개발, 이식 기술의 발전에 힘입어 조혈모세포이식 후 생존율이 향상되고 있음에도 불구하고 감염 합병증은 아직도 가장 중요한 사망 원인 중 하나이다. 특히 사람 거대세포바이러스(Human cytomegalovirus, 이하 CMV)는 조혈모세포이식 후 재활성화 또

Submitted : 17 October 2008, Accepted : 30 December 2008

Correspondence : Wan-Shik Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, #62 Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Tel : +82-2-3779-1158, Fax : +82-2-780-3132

E-mail : fire@catholic.ac.kr

이 논문은 2006년도 과학기술부의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. R01-2006-000-10602-0).

는 재감염되어 발열, 호중구 감소, 간염, 폐렴, 식도염, 위염, 장염, 망막염 등의 CMV 질환(disease)을 일으키며, 일단 질환이 발생한 경우에는 적극적인 항바이러스제 치료에도 불구하고 치명적이다(1, 2). 따라서 지난 수십년간 적극적인 예방과 질환의 조기진단을 위한 모니터링 방법들이 다각적으로 연구되어왔고, CMV pp65 항원혈증 검사, 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR), 실시간 정량적 PCR, nucleic acid sequence based amplification (NASBA) 등이 그것이다(3). 그러나 CMV 부하(load)와 CMV 질환 발생 사이에 비교적 좋은 상관관계를 보이는 고형장기이식과는 달리 조혈모세포이식의 경우 중등도의 상관(correlation)만을 보이므로 막상 CMV 질환이 발생할 때는 CMV 항원혈증이나 DNA 혈증이 동반되지 않아 이런 표지자들이 질환을 예측하지 못한다는 보고도 있다(3-5). 따라서 CMV 질환의 진단과 치료가 지연되는 것을 막기 위해서는 위험군에 대한 철저한 파악과 각 침범 장기별 CMV 질환의 임상양상을 잘 파악하고 있는 것이 중요하다.

그런데, 현재까지 국내 조혈모세포이식 환자에서 보고된 CMV 질환에 대한 연구들은 대개 산발적인 증례 보고이거나 CMV 감염의 재활성화를 모니터링하는 것에 관한 내용이 대부분이었다(6-14). 선제치료를 대한 논문에서는 CMV 질환이 아예 발생하지 않았거나 간혹 CMV 질환에 대한 언급이 있더라도 그 환자 수가 적어 각 질환별 특징을 면밀히 분석할 수 없었다(7, 10, 11, 13, 14). 또 CMV 질환으로 보고된 예 중 일부는 CMV가 동시에 도처에 존재하는(ubiquitous) 미생물이라는 특징 때문에 검출된 것으로 보이는 경우도 있었다(6, 9, 12). 더욱이 대부분 2000년 이전 자료에 국한되어 있어 조혈모세포이식술의 발전과 변화에 따른 최근의 추세를 반영하지 못하고 있다.

본 연구자들은 현재 국내에서 가장 많은 조혈모세포이식을 시행하고 있는 일개 대학병원에서 최근 10년간 조혈모세포이식 후 발생한 CMV 질환의 침범 장기별 임상 양상, 치료 및 예후 등에 대해 분석해보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상 환자

1998년 1월부터 2008년 1월까지 가톨릭 조혈모세포이식 센터에서 자가 또는 동종 조혈모세포이식을 시행 받았던 성인 환자를 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하여 이식 후 CMV 질환이 발생한 환자를 분석하였다. 이식 전 이미 CMV 질환을 진단받은 예는 제외하였다. CMV 질환은 발생 장기별로 분류하였고, 2곳 이상의 장기를 침범한 경우 먼저

발생한 CMV 질환을 기준으로 정리하였다.

2. CMV 질환 예방과 선제치료

CMV에 대한 예방요법은 모든 이식 환자에게 항바이러스제를 투여하는 전체예방(universal prophylaxis)과 항원혈증이나 PCR 등의 검사에서 바이러스 재활성화가 증명된 환자에게만 항바이러스제를 투여하는 선제치료(preemptive therapy)로 구분할 수 있다. 본원에서는 CMV 질환에 대한 위험 정도-일차적으로 이식 종류-에 따라 예방요법 전략을 다르게 적용해왔다. 먼저 자가 이식 환자는 예방요법을 시행하지 않고, CMV에 의한 증상이 의심되는 경우 검사를 진행하였다. 형제간 이식 환자는 CMV에 대한 선제치료만 시행하였고, 타인간 이식 환자는 이식 일주 전부터 생착까지 일차예방(primary prophylaxis)을 시행하고, 생착 후 CMV 재활성화를 모니터링하여 선제치료를 병행하였다. 타인간 이식에서 예방요법은 시대별로 조금씩 변화가 있었다. 구체적으로 살펴보면, 1998년부터 2000년까지는 이식 7일 전부터 이식전날까지 ganciclovir를, 이식일부터 생착까지 고용량(10 mg/kg, 하루 세 번) acyclovir를 투여하였고, 2001년부터 2007년 2월까지 ganciclovir는 투여하지 않고, 이식 7일 전부터 생착까지 고용량 acyclovir만을 투여하였다. 2007년 3월 이후는 CMV에 대한 일차예방은 시행하지 않고, 선제치료만 하였다. 일부 고위험 이식-형제간 불일치 이식 또는 홀배수체 일치(haploidentical) 이식, alemtuzumab (Campath-1H)을 전치치료 사용하는 경우 등-에서만 ganciclovir 또는 고용량 acyclovir의 일차예방과 선제치료를 병행하였다.

선제치료는 본 센터의 조혈모세포이식 후 CMV 감염 및 질환에 대한 예방지침에 따라 2005년 4월까지 CMV pp65 항원혈증에 근거하여, 2005년 5월부터는 실시간 정량적 PCR로 측정된 CMV viral load에 근거하여 위험군에 따라 시행하였다(14, 15). 간략히 요약하면, 타인간 조혈모세포이식 환자 모두와 형제간 조혈모세포이식 환자이면서 급성 이식편대숙주병(graft versus host disease, 이하 GVHD)이 grade II 이상인 환자는 고위험군으로 CMV pp65 항원혈증이 1/200,000 leukocytes 또는 CMV viral load가 1,000 copies/mL 이상 검출되면 선제치료를 시행하고, 형제간 이식 환자이면서 급성 GVHD가 없거나 grade I 이하인 환자들은 저위험군으로 항원혈증이 5/200,000 leukocytes 또는 viral load가 10,000 copies/mL 이상인 경우 선제치료를 시행하였다.

3. CMV 질환의 정의와 치료

CMV 질환의 진단은 Ljungman 등이 제시한 이식환자에

서 CMV 질환의 정의에 명확히 부합되는 확진 예만을 포함하였다(16). 간략히 요약하면 CMV 폐렴, 위장관염은 각 침범 장기별로 CMV 질환에 합당한 임상 증상, 징후, 방사선학적 또는 내시경적 소견과 함께 기관지-폐포 세척액 또는 조직 배양검사에서 CMV가 분리되거나 생검조직 면역조직화학염색 또는 *in situ* hybridization에서 CMV가 확인된 경우로 하였고, 기관지-폐포 세척액이나 흉수에서 CMV에 대한 PCR만 양성인 경우는 제외하였다. CMV 중추신경계 질환은 임상증상과 함께 뇌척수액에서 배양검사 또는 PCR에서 CMV가 양성이거나 뇌조직 검사에서 배양이나 위에 언급한 특수 염색에서 CMV가 증명된 경우로 하였다. CMV 망막염은 이에 합당한 전형적인 망막 병변이 관찰되어 안과 전문의에 의해 진단된 경우로 하였다. 한편, CMV가 발열과 골수 억제제를 일으킬 수 있지만, 조혈모세포이식 환자에서는 다른 여러 원인들-예를 들면 바이러스 중에서 HHV-6, HHV-7, adenovirus 감염-에 의해서도 이런 현상이 나타날 수 있고 또 항바이러스 약제에 의해 이들 바이러스 질환이 어느 정도 효과를 보이므로 원인에 대한 감별이 무척 어렵다. 따라서 본 분석에서는 CMV 증후군은 제외하였다.

CMV 질환이 진단된 경우 치료를 위한 항바이러스제는 일차적으로 ganciclovir를 투여하되 이에 대한 부작용이 발생하거나 임상적으로 내성이 의심되거나 실험실 검사에서 ganciclovir 내성이 규명될 경우 foscarnet으로 교체 투여하였고, foscarnet에도 반응이 없는 경우는 ganciclovir와 foscarnet의 병용 요법을 시행하였다(17). CMV 폐렴에서는 면역글로불린을 항바이러스제와 병용투여하는 것을 원칙으로 하였고, 그 외 장기를 침범한 경우는 환자의 동반 질환의

상태에 따라 면역글로불린이 투여되었다. 즉, 조혈모세포이식 환자의 경우 이식 후 6개월까지 이식편대숙주병 예방 또는 치료를 위해 주기적으로 면역글로불린을 투여받으므로 CMV 질환이 진단된 일부 환자에서는 이런 목적이나 동반된 패혈증에 대한 치료의 일부분으로 면역글로불린이 투여되었다. 그 외 자세한 약제 용량이나 치료기간은 교과서에서 제시한 바에 따랐다(18).

4. 자료분석 및 통계

통계 분석은 SPSS 13.0 (SPSS Korea (주) 데이터솔루션, 서울, 한국)을 사용하였다. 각 침범 장기별 임상특징을 비교 분석하기 위해 Fisher's exact test와 Mann-Whitney test를 시행하였고, *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 조혈모세포이식 환자에서 CMV 질환의 발생 역학

연구기간 동안 성인에서 총 2,000건의 조혈모세포이식이 이루어졌고, 그 중 44명(2.2%)에서 CMV 질환이 확진되었다. 이는 동종 조혈모세포이식에서 2.9% (41/1425), 자가 조혈모세포이식에서 0.5% (3/575)의 빈도였다. CMV 질환이 발생한 환자의 평균 연령은 33세(범위, 17-63세)였고, 남자가 32명(72.7%)으로 여자보다 많았다. 기저질환은 급성 백혈병이 26명으로 가장 많았고, 만성 골수성 백혈병이 9명, 중증 재생불량빈혈이 4명 순이었다. 42건은 CMV에 대한 항체 양성자에서 항체 양성자로의 이식이었고, 2건만이 항체

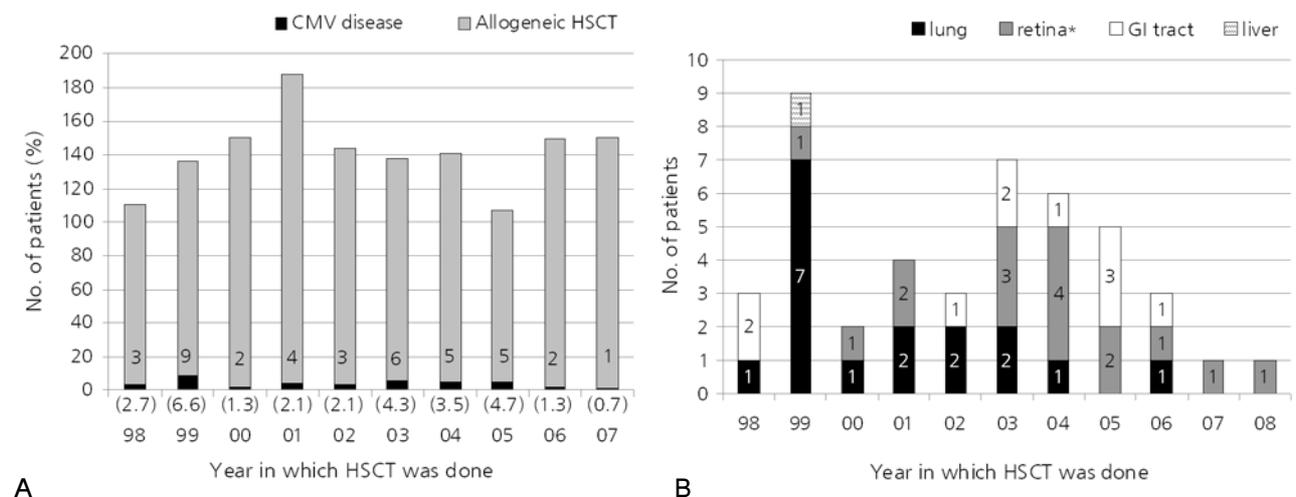


Figure 1. Prevalence of CMV diseases in allogeneic stem cell transplant recipients according to transplant year (A). Trend of occurrence of CMV disease according to involved organ in stem cell transplant recipients including autologous transplantation (B). *Two patients who had CMV diseases involving more than two sites, were classified into the retinitis.

음성 공여자에서 항체 양성 수여자로의 이식이었다. 이식 종류는 형제간 이식이 20건, 타인간 이식이 18건, 제대혈 이식, 가족간 불일치 이식, 흉배수체 일치 이식이 각각 1건이었다. 동종 조혈모세포이식 환자 중 CMV 질환의 발생 빈도와 이식 연도별 발생 추이는 Fig. 1(A)에, 자가 이식을 포함한 전체 CMV 질환의 침범 장기별 발생 추이는 Fig. 1(B)에 표시하였다. 침범 장기별로 보면 CMV 폐렴이 17명(38.6%)으로 가장 많았고, 망막염이 16명(36.4%), 장관염(enterocolitis)이 7명(15.9%), 식도염, 위염, 십이지장염, 간염이 각각 1명(2.3%)에서 발생하였다. 이 중 2명에서는 망막염이 먼저 진단된 후 각각 폐렴과 뇌실-뇌염(ventriculo-encephalitis)이 진단되어 2곳 이상의 장기 침범이 있었다.

전체 CMV 질환의 증상 발현 시기는 이식 후 90일(중앙값, 범위; 12-936일)이었다. CMV 폐렴은 이식 후 74일(중앙값, 범위; 29-244일), 망막염은 124일(중앙값, 범위; 12-936일), 위장관염은 44일(중앙값, 범위; 18-222일)이었고, 침범 장기별 증상 발현 시기에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 21예(47.7%)는 이식 100일 이후 발생한 후기(late) CMV 질

환이었다. 44명의 추적 관찰 기간은 250일(중앙값, 범위; 56-3,460일)이었고, 추적 기간 동안 전체 조사망률(crude mortality rate)은 59.1% (26/44)였다. 이 중 CMV 질환에 의한 사망은 29.5% (13/44)로 전체 이식 환자 중 CMV 질환으로 인한 사망률은 0.7% (13/2,000)였다. CMV 폐렴 환자의 사망률은 58.8% (10/17)로 이들은 모두 CMV 폐렴에 동반된 폐출혈이나 급성호흡부전증후군으로 사망하여 가장 높은 치명률을 보였다. 특히 진단부터 사망까지의 기간이 CMV 폐렴의 경우 36일(중앙값, 범위; 16-84일)로, 타 장기를 침범한 경우 76일(범위; 11-1636일)보다 짧은 경향을 보였다($P=0.061$). CMV 망막염만 발생한 환자의 사망률은 50% (7/14)였으나, 모두 망막염 이외의 합병증으로 사망하였다. 망막염이 진단된 환자 중 타 장기에 CMV 질환이 추가적으로 발생했던 2명은 모두 CMV 질환과 관련하여 사망하였다. CMV 위장관염에서 사망률은 60% (6/10)였고, 이 중 한 명(10%, 1/10)만이 CMV 질환에 의한 사망이었다.

Table 1. Clinical Features of Patients with Cytomegalovirus Pneumonia after Stem Cell Transplantation

Pt	Age/ Sex	Under- lying disease	Type of TP/HLA match	Risk group	Onset of symptom, day after TP	Accompanied by Ag or CMV DNAemia	Previous preemptive Tx (no.)	Co-pathogen	Tx	Outcome (cause of death)
P1	31/M	CML	Related/m	Low	244	Yes	No	<i>P. jiroveci</i>	GCV	Survival
P2	43/M	AML	Related/m	Low	154	No	Yes (1)	<i>P. jiroveci</i>	GCV, IVIG	Death (ARDS)
P3	30/M	CML	Related/m	Low	64	No	No	<i>S. pneumoniae</i>	GCV, IVIG	Survival
P4	24/M	ALL	Related/m	Low	29	Yes	No	-	FOS, IVIG	Survival
P5	30/M	AML	Related/m	Low	74	Yes	Yes (1)	-	IVIG	Survival
P6	63/F	ALL	Autologous	Low	32	Yes	No	-	FOS, IVIG	Death (ARDS)
P7	17/F	SAA	Related/m	Low	32	Yes	No	-	FOS, IVIG	Death (ARDS)
P8	31/F	AML	Syngeneic/m	High	173	Yes	Yes (1)	-	GCV, IVIG	Survival
P9	38/F	CML	Related/m	High	61	Yes	No	-	GCV, IVIG	Death (pul hemorrhage, ARDS)
P10	28/M	CML	Unrelated/m	High	151	No	No	<i>P. jiroveci</i>	GCV, IVIG	Survival
P11	21/F	ABL	Unrelated/m	High	192	No	Yes (2)	<i>P. jiroveci</i>	GCV	Survival
P12	36/F	CML	Unrelated/m	High	62	Yes	Yes (1)	<i>P. jiroveci</i>	GCV, FOS, IVIG	Death (ARDS)
P13	20/M	CML	Unrelated/m	High	150	No	Yes (1)	<i>P. jiroveci</i>	GCV, IVIG	Death (ARDS)
P14	20/M	ALL	Familial mis	High	87	Yes	Yes (1)	-	GCV, FOS, IVIG	Death (ARDS)
P15	37/M	ALL	Unrelated/m	High	135	Yes	Yes (1)	-	GCV, FOS, IVIG	Death (pul hemorrhage, ARDS)
P16	33/M	MDS	Unrelated/m	High	67	Yes	No	HHV-6	GCV, FOS, IVIG	Death (ARDS)
P17	36/F	CML	Unrelated/m	High	68	Yes	Yes (1)	-	GCV, FOS, IVIG	Death (pul hemorrhage, ARDS)

Abbreviations: ABL, acute biphenotypic leukemia; Ag, antigenemia; AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; ARDS, acute respiratory distress syndrome; CML, chronic myelogenous leukemia; FOS, foscarnet; GCV, ganciclovir; IVIG, intravenous immunoglobulins; M, male; m, HLA-matched; mis, HLA-mismatched; MDS, myelodysplastic syndrome; no., the number of preemptive therapy; Pt, patient; SAA, severe aplastic anemia; TP, transplantation; Tx, treatment

2. 침범 장기별 임상 특징

1) CMV 폐렴의 임상 특징

CMV 폐렴이 확진된 17명의 임상 양상은 Table 1에 정리하였다. 초기 증상은 주로 마른 기침(58.8%), 운동 호흡곤란(23.5%), 발열(47.1%) 등이었다. 증상 발현 초기에 뚜렷한 호흡기 증상이 없는 경우가 7명이었고, 발열이 동반된 8명 중 호흡기 증상없이 원인을 알 수 없는 발열만으로 내원한 경우가 3명(P5, P12, P13)이었다. 아예 호흡기 증상이나 발열없이 CMV 항원혈증이나 GVHD 치료를 위해 입원했다가 흉부 방사선 사진에서 간질성 폐침윤이 발견되고, 이후 병변이 진행하면서 주관적 증상이 나타난 경우도 4명에서 관찰되었다(P4, P9, P14, P16). CMV 폐렴의 경우 초기 증상과 함께 말초혈액에서 CMV 재활성화가 동반된 경우가 70.6% (12/17)였다. 발열이나 호흡기 증상이 있었음에도 초기 흉부 단순 방사선 사진에서 정상인 경우가 29.4% (5/17)였다. 흉부 단순 방사선 사진과 전산화 단층촬영에서는 젓빛유리음영(ground glass opacity)를 동반한 centrilobular micronodule, 격막 비후, 가슴막 삼출과 일부 경화성 병변 등이 관찰되었다. C-reactive protein (CRP) 결과를 확인할 수 있었던 16예 중 9예(56.3%)에서 CRP가 정상이었고, co-pathogen이 동반된 경우가 17예 중 8예(47.1%)에서 있었다. Co-pathogen으로 *Pneumocystis jiroveci* 6예, *Streptococcus pneumoniae*와 HHV-6가 각각 1예에서 있었다. *Pneumocystis* 폐렴은 기관지-폐포 세척액 세포검사서 현미경적 관찰로 진단된 예들로 모두 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 예방요법을 엄격히 시행하지 못했던 2000년 이전에 발생하였다. 기관지-폐포 세척액에서 *S. pneumoniae*가 배양되었던 환자(P3)는 발열 없이 운동 호흡곤란과 마른 기침을 주소로 내원하여 전형적인 세균성 폐렴의 임상 양상이 아니었고, 젓빛유리음영을 동반한 방사선학적 소견과 함께 항생제 치료 외에도 ganciclovir와 면역글로불린 치료에 반응했던 경우였다. CMV 폐렴의 치료는 ganciclovir 또는 foscarnet과 함께 면역글로불린 치료를 병행하였고, 항바이러스제 투여기간은 평균 27일(범위; 8-50일)이었다. 한 명에서 치료를 하지 않았는데, 이 환자(P5)는 발열을 주소로 입원하여 흉부 방사선 사진에서 우하엽에 기관지주위로 반점형(patchy) 침윤이 관찰되어 시행한 전산화 단층촬영에서 경계가 불분명한 경화 소견과 젓빛유리음영이 우중엽과 우하엽에서 관찰되었다. 기관지 내시경 검사를 시행했고, 경험적 항생제 치료(ceftriaxone과 roxithromycin)를 한뒤 증상이 호전되어 퇴원하였는데, 이후 조직검

사 결과에서 거대세포와 함께 세포질과 핵내에 봉입체가 확인되었고, 배양검사서 CMV가 동정되었다. 이 환자는 2달 후에도 호흡기 감염 증상으로 재입원하였고, 흉부 방사선 사진에서 동일 부위에 폐침윤이 관찰되어 기관지 내시경을 다시 시행하였으며, 이때는 CMV PCR은 양성이었으나 배양 검사는 음성이었고 역시 항바이러스제를 투여하지 않았지만 증상이 호전되었다. 이 환자에서는 세균 배양검사를 비롯하여 일반적인 호흡기 감염의 원인에 대한 검사를 모두 시행하였으나 특별히 동정된 균이 없었고, respiratory syncytial virus, influenza virus, parainfluenza virus, adenovirus, metapneumovirus에 대한 PCR도 모두 음성으로 나와 CMV 폐렴으로 분류하였다.

2) CMV 망막염의 임상 특징

CMV 망막염은 모두 16명에서 진단되었고, 이중 한 명(R15)에서 동일 입원기간 동안 CMV 폐렴이 추가로 진단되었고, 또 한 명(R16)은 CMV 뇌실-뇌염(ventriculo-encephalitis)이 2달 후 진단되었다. 그 외에도 망막염 환자 중 6명에서 망막염 진단 후 추적기간 동안 CMV 폐렴(R9, R10, R11, R12)이나 대장염(R13, R14)이 의심되었으나 환자의 상태가 위중하여 확인을 위한 검사가 시행되지 못하였고, 이들에서는 망막염 관련 사항만 검토하였다. 망막염의 초기 증상은 주로 흐려 보임(62.5%), 시야결손(18.8%), 부유물(12.5%) 등 시력저하를 호소하는 경우가 많았고, 시력저하 없이 양안의 건조한 느낌 외에는 특별한 증상이 없어 그냥 지내던 중안과 정기 검진에서 진단된 예도 있었다(R7). 임상증상이 발생한 시점부터 진단까지 기간이 평균 17일이었다고, 길게는 한 달에서 두달까지 진단이 늦어진 경우도 있었다(R2, R8, R14, R16). 망막염 진단시 CMV 항원혈증이나 DNA 혈증이 동반된 경우는 37.5% (6/16)에 불과했다. 망막염 환자의 56.3% (9/16)에서 후기 CMV 질환이었고, 이들 중 한 명을 제외하고 8명에서 만성 GVHD가 동반되었다. R14 환자는 장 GVHD와 녹농균에 의한 패혈증으로 상태가 악화되어 망막염에 대한 치료를 받지 못하고 사망하였다. 이 환자를 제외한 15명에서 ganciclovir 주사 또는 foscarnet 치료 기간은 평균 30일이었다고, 이후 경구 ganciclovir나 valganciclovir 유지요법을 시행하였으나, 10명에서 시력저하 또는 실명 등 영구적인 후유증이 남았다. R9, R15, R16 환자에서는 이식 전 처치 약제로 alemtuzumab을 사용한 경우였고 장기간의 선제치료에도 불구하고 CMV 감염이 조절되지 않고 질환으로 진행했고, 결국 모두 사망하였다. 이상 CMV 망막염의 임상 특징은 Table 2에 정리하였다.

Table 2. Clinical Features of Patients with Cytomegalovirus Retinitis after Stem Cell Transplantation

Pt	Age/ Sex	Under- lying disease	Type of TP/ HLA match	Risk group	Onset of symptom Day of diagnosis		Accompanied by Ag or CMV DNAemia	Previous preemptive Tx (no.)	Tx	Outcome (cause of death)
					Day after TP					
R1	43/M	AML	Unrelated/m	High	94	97	No	Yes (1)	GCV, FOS, IVIG	Death (aGVHD, IPA)
R2	37/M	NHL	Autologous	Low	67	97	No	No	GCV → VGCV	Survival
R3	35/M	AML	Syngeneic/m	Low	26	47	No	Yes (1)	FOS, GCV	Survival
R4	23/M	SAA	Unrelated/m	High	721	723	No	Yes (1)	FOS → GCV po	Survival
R5	20/F	ALL	Autologous	Low	12	15	No	No	GCV, FOS, IVIG	Survival
R6	40/M	CML	Related/m	Low	936	945	No	No	GCV	Survival
R7	34/M	ALL	Unrelated/mis	High	83	83	Yes	No	GCV, IVIG → VGCV	Survival
R8	32/F	SAA	Unrelated/m	High	160	220	No	Yes (2)	GCV	Survival
R9	30/M	ALL	Unrelated/mis	High	112	120	Yes	Yes (1)	FOS, IVIG → VGCV	Death (pneumonia, ARDS)
R10	36/M	NHL	Related/m	Low	137	138	No	No	GCV, FOS, IVIG	Death (PP, ARDS)
R11	24/M	AML	Haploidentical	High	145	145	Yes	Yes (1)	FOS	Death (pneumonia, ARDS)
R12	35/M	AML	Related/m	Low	49	62	No	No	GCV	Death (pneumonia, TTP)
R13	20/M	VSAA	Unrelated/m	High	182	189	No	Yes (2)	GCV → GCV po	Death (gut GVHD, sepsis)
R14	24/M	AML	Syngeneic/m	High	147	203	Yes	Yes (1)	no	Death (gut GVHD, sepsis)
R15*	57/F	MDS	Related/m	High	140	154	Yes	Yes (3)	GCV, FOS, IVIG → VGCV	Death (sepsis)
R16†	20/M	ABL	Cord/mis	High	86	126	Yes	Yes (2)	FOS, GCV, IVIG	Death (CMV ventriculo- encephalitis)

*CMV pneumonia combined with retinitis was additionally diagnosed at post transplantation day 157.

†CMV ventriculo-encephalitis were additionally diagnosed at post transplantation day 184.

Abbreviations: ABL, acute biphenotypic leukemia; Ag, antigenemia; aGVHD, acute graft-versus-host disease; AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; ARDS, acute respiratory distress syndrome; CML, chronic myelogenous leukemia; FOS, foscarnet; GCV, ganciclovir; IPA, invasive pulmonary aspergillosis; IVIG, intravenous immunoglobulins; M, male; m, HLA-matched; mis, HLA-mismatched; MDS, myelodysplastic syndrome; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; no., the number of preemptive therapy; PP, pneumocystis pneumonia; Pt, patient; SAA, severe aplastic anemia; TP, transplantation; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; Tx, treatment; VGCV, valganciclovir; VSAA, very severe aplastic anemia

3) CMV 위장관염과 그 외 질환의 임상 특징

위장관을 침범한 CMV 질환 10예와 CMV 간염 1예의 임상 조건은 Table 3에 정리하였다. 식도염(G1), 위염(G7), 십이지장염(G8), 간염(H1) 각각 1예를 제외한 7명(enterocolitis)은 모두 설사와 복통이 초기 증상이었고, 2명에서는 혈변이 동반되었다. 처음 시행한 대장내시경에서 육안조건만으로 CMV 질환을 의심한 경우는 1예에 불과했고, 초기에는 급성 장 GVHD를 의심하여 고용량 스테로이드 등 면역억제 치료를 시행하였다. 3명에서 초기 조직검사 조건은 급성 GVHD에 해당하였으나, 면역억제 치료에도 증상이 지속되거나 악화되어 다시 시행한 조직검사에서 CMV 장관염이 진단되었다(G2, G8, G10). 식도염 환자(G1)를 제외하고 CMV 위장관염 환자 9명 모두에서 피부나 장에 급성 GVHD가 동반되었고, 고용량 스테로이드나 면역억제제 증량으로 인한 CMV 재활성화 때문인지 항원혈증이나 CMV

DNA 혈증이 동반되어 진단 당시에는 이미 선제치료를 위한 항바이러스제를 시작한 상태였다. G1 환자는 *P. jiroveci* 폐렴을 치료하면서 스테로이드를 투여하던 중 목에 이물감과 통증이 발생하여 위내시경을 시행하였고, CMV 식도염이 진단되었다. G7 환자는 이식 후 피부와 간에 급성 GVHD가 발생하여 스테로이드 치료를 시행하였으나 구토가 지속되었고 구토 역시 상부위장관 GVHD 증상으로 생각했었으나 위내시경 조직검사에서 CMV 위염으로 진단된 예였다. G8, G9 환자는 이식 전처치 약제로 alemtuzumab을 사용했던 경우로 G8 환자는 설사와 발열을 주소로 입원하여 임상적으로 장 GVHD에 대한 치료를 바로 시작하였고, 대장내시경 조직검사에서 GVHD로 진단되었으나, 위내시경 및 조직검사서 CMV 십이지장염이 진단되었다. G9 환자는 CMV 대장염에 대해 ganciclovir, foscarnet과 면역글로블린 치료 후 증상 호전되어 퇴원하였으나, 외래에서 CMV DNA

Table 3. Clinical Features of Patients with Cytomegalovirus Enteritis and Hepatitis after Stem Cell Transplantation

Pt	Age/ Sex	Under- lying disease	Type of TP/ HLA match	Risk group	Onset of symptom, day after TP	Accompanied by Ag or CMV DNAemia	Previous preemptive Tx (no.)	Combined condition	Tx	Outcome (cause of death)
G1	31/M	AML	Related/m	Low	199	No	No	-	GCV, IVIG	Survival
G2	43/M	CML	Related/m	Low	222	Yes	No	Gut GVHD	GCV, IVIG	Survival
G3	36/M	AML	Unrelated/mis	High	23	Yes	No	Gut GVHD	GCV, IVIG	Survival
G4	45/F	MM	Related/m	High	18	Yes	No	Gut GVHD	GCV, IVIG	Death (relapse)
G5	33/M	AML	Unrelated/m	High	103	Yes	Yes (1)	Gut, skin GVHD	FOS, IVIG	Death (gut GVHD, TTP)
G6	26/M	AML	Related/m	High	37	Yes	No	Gut GVHD	GCV, IVIG	Survival
G7	50/M	AML	Related/m	High	23	Yes	No	Heaptic, skin GVHD	GCV, IVIG	Death (relapse)
G8	60/F	ALL	Unrelated/m	High	120	Yes	No	Gut, skin GVHD	GCV, FOS, IVIG	Death (relapse)
G9	46/M	ABL	Unrelated/mis	High	49	Yes	No	Gut GVHD	GCV, FOS, IVIG	Death (TTP, PMC)
G10	29/M	ALL	Unrelated/m	High	39	Yes	No	Gut GVHD	GCV, FOS, IVIG	Death (sepsis)
H1	33/M	AML	Related/m	High	254	Yes	No	CHB	GCV, IVIG	Death (relapse)

Abbreviations: ABL, acute biphenotypic leukemia; Ag, antigenemia; GVHD, graft-versus-host disease; AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; CHB, chronic hepatitis B; CML, chronic myelogenous leukemia; FOS, foscarnet; GCV, ganciclovir; IVIG, intravenous immunoglobulins; M, male; m, HLA-matched; mis, HLA-mismatched; MM, multiple myeloma; no., the number of preemptive therapy; PMC, pseudomembranous colitis; Pt, patient; TP, transplantation; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; Tx, Treatment

혈증이 지속되었고, 퇴원한지 5주 뒤 다시 발열과 설사 증상으로 입원하였다. 재입원하여 시행한 대장내시경에서 거짓막결장염(pseudomembranous colitis)을 진단받았고, 조직검사에서 거대세포와 함께 핵내 봉입체가 관찰되었고, CMV에 대한 면역조직화학염색에서 양성으로 CMV 감염이 거짓막결장염 양성으로 나타난 예였다. 이 환자는 다시 2달 동안 foscarnet 치료를 받았으나 결국 사망하였다. 10명의 위장관염 환자에서 치료기간은 평균 25일(범위, 3-38일)이었고, 항바이러스제 치료 후 한 명(G9)을 제외하고 모든 환자에서 증상 호전과 함께 항원혈증이나 CMV DNA 혈증이 소실되어 퇴원하였다. CMV 감염 환자는 원래 만성 B형 간염으로 lamivudine을 복용하면서 이식을 시행받고 계속 유지 중에 황달이 발생하여 내원하였다. 이 당시 말초혈액에서 B형 간염 DNA는 음성이었고, 복강경하 간 조직검사에서 전형적인 거대세포와 핵내 봉입체 소견과 함께 CMV에 대한 *in situ* hybridization에서 양성으로 CMV 감염을 진단 받았다. 이 환자는 ganciclovir 3주 치료 후 호전되어 퇴원하였으나 이후 기저질환의 재발로 사망하였다.

고 찰

새로운 진단 방법이 개발되어 임상에 적용되고, 다각도에서 여러 치료 방법이 시도되면서 1993년 처음 정립되었던 이식 환자에서의 CMV 감염과 질환에 대한 정의가 2번의 개정을 거쳐 현재에 이르렀다(16). 그러나 침습적 검사를 시행

하기 어려운 조혈모세포이식 환자나 혈액질환 환자에서는 CMV 질환을 확진하는 것이 쉬운 일이 아니다. 침습적 검사를 시행하여 조직검사나 배양검사서 CMV가 증명되더라도 CMV가 동시에 도처에 존재하는(ubiquitous) 미생물이라는 특성 때문에 CMV 질환으로 단정짓는 것이 결코 단순하지 않다. 그래서 2002년 Ljungman 등의 정의에서도 co-pathogen으로 아스페르길루스가 CMV와 같이 동정된 경우 방사선학적 소견이 진균성 폐렴에 합당하다면 CMV 폐렴이 아니라 아스페르길루스 폐렴이라고 언급하였다(16). 즉, bystander로 보이는 CMV 감염을 제외시키라는 의미일 것이다. 본 연구에서도 후향적 차트 분석과 방사선학적 소견을 검토하여 이러한 예들은 모두 제외하려고 하였다. 그럼에도 불구하고 co-pathogen으로 작용했을 것으로 보이는 원인균들은 같이 언급을 하였다.

우리나라처럼 대부분의 성인이 CMV 항체 양성이고, 대부분의 이식이 항체 양성자에서 항체 양성자로 이루어지는 환경에서는 이식 후 증상을 동반한 CMV 감염의 빈도가 10-50%에 이른다고 한다(19, 20). 물론 대부분이 이식 후 재활성화나 유전형이 다른 CMV에 의한 재감염으로 인하기 때문에 이식 후 사용되는 면역억제제의 종류에 따라 빈도가 달라질 수 있고, 또 현재 여러 가지 예방요법과 선제치료 요법이 다양하게 시행되고 있으므로 국가별, 지역별로 그 빈도가 다를 수밖에 없다. 이미 잘 알려진 바와 같이 조혈모세포 이식 환자의 경우 CMV 폐렴이 가장 흔하고 치명적이라는 사실은 본 연구에서도 확인되었다. CMV 폐렴은 동종 조혈

모세포이식 환자에서 적절한 예방요법을 시행하는 경우 약 5%에서, 예방요법을 시행하지 않는 경우 20%까지의 빈도를 보인다고 한다(19, 20). 본 연구에서 CMV 폐렴은 18명에서 -망막염과 같이 발생한 환자 포함- 확진되었고, 1명이 자가 이식 환자였으므로, 동종 조혈모세포이식 환자에서 발생 빈도는 1.2% (17/1425)로 매우 낮았다. 그러나 상대적으로 망막염의 빈도가 상당히 높은 것을 알 수 있었다. 이는 CMV 폐렴의 경우 배양검사서서 CMV가 동정될 확률이 30% 미만으로 비교적 낮은데(21) 침습적 검사를 시행하기 어려운 혈액질환 환자에서 조직검사를 통해 확진하는 것이 어려운 과정인 반면, CMV 망막염은 안과전문의의 소견만으로 진단이 가능하므로 상대적으로 빈도가 높았던 것이 아닌가 생각된다. 그러나 진단 과정의 문제를 감안하더라도 CMV 망막염의 빈도가 높는데, Fred Hutchinson 암 연구 센터에서 1983년부터 1996년까지 14년간 자가 및 동종 조혈모세포이식을 시행받은 5,721명 중 단 10명(0.17%)에서 CMV 망막염이 발생했다는 보고와 비교하면 본 연구에서는 0.8% (16/2,000)로 더 높은 빈도를 보였다(22). 이는 CMV 망막염이 증가하고 있다는 최근의 보고와 일치하는 결과인지도 모른다(23, 24). 하지만 CMV 질환의 위험인자로 알려진 alemtuzumab의 사용 증가, 타인간 이식과 기타 고위험 이식의 증가, 이식 후 생존율 증가로 장기 생존하는 환자 증가 등 여러 요인과 함께 CMV 망막염만 증가하는 것이 아니라, 전반적인 CMV 질환 자체가 증가할 요인들이 많기 때문에 아직 단정지을 수는 없겠다.

CMV 폐렴의 초기 증상은 마른기침을 동반한 호흡곤란, 발열 등의 비정형 폐렴 양상으로 나타나며, 증상 발현 초기에 CRP가 정상인 경우가 절반이 넘고, 초기 흉부 방사선 소견도 정상인 경우가 30%나 되므로 점차적으로 진행되는 임상 양상을 잘 감지하고 전산화 단층촬영과 기관지내시경 검사 등을 조기에 시행해야 원인균을 증명할 수 있을 것이다. 특히 흉부 단순 방사선 소견이 양측 하엽에서 시작하는 간질성 또는 폐포성 침윤이 상엽으로 진행되는 양상이거나 전산화 단층촬영에서 경계가 명확하지 않은 젓빛유리음영이 동반된 centrilobular micronodules, 경화성 병변 등과 같이 전형적인 경우는 처음부터 의심할 수 있겠지만, 이들 방사선학적 소견은 pneumocystis 폐렴이나 CMV 외 바이러스에 의한 비정형 폐렴과 감별하기 어렵고, 이식 후 비감염성 합병증-폐쇄세기관지염(bronchiolitis obliterans), 폐쇄세기관지기질화 폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia), 간질성폐질환 등-과도 감별이 쉽지 않기 때문에 시기를 놓치지 않고 침습적 검사를 시행하는 것이 중요하겠다(25-29). CMV 폐렴 진단 당시 혹은 진단 후 폐에 동반 감염

이 발생하는 경우가 10-20%에 이른다고 한다(22). 반대로 pneumocystis 폐렴에 CMV가 동반되는 경우도 보고에 따라 70%에 이른다(30). Pneumocystis 폐렴과는 특히 감별이 어려우며 본 연구에서도 CMV 감염과 동반된 6예를 pneumocystis 폐렴이라고 해야하지 않느냐는 의문이 들 수 있으나, 대부분에서 pneumocystis 폐렴에 대한 치료를 먼저 하였으나 임상경과가 호전되지 않고 악화되는 과정에서 CMV 배양검사가 양성으로 나오거나 조직소견에서 확진되었고, CMV에 대한 치료를 한 경우들이었기에 CMV의 역할을 단순히 bystander로 보기는 무리가 있겠다. 마찬가지로 *S. pneumoniae*가 동정되었던 환자도 임상 증상과 방사선학적 소견이 비정형 폐렴에 더 합당하여 CMV 폐렴에 *S. pneumoniae* 감염이 동반된 것으로 간주하였다. 본 센터에서 HHV-6에 대한 검사는 2004년부터 본격적으로 시행했기 때문에 그 이전 환자들은 HHV-6 감염 동반여부는 알 수 없었다. 조혈모세포이식 환자에서 HHV-6의 역할에 대해서는 아직 확실히 정립된 바가 없으나, 최근 HHV-6 감염이 동반될 경우 CMV, EBV 같은 바이러스 감염이나 GVHD가 더 흔하고, 조혈모세포이식 후 예후도 더 좋지 않다는 보고가 있어 앞으로 전향적인 연구가 필요하겠다(31, 32). 또, TMP-SMX 예방요법을 강화한 2000년 이후 CMV 질환에 대한 고위험 이식이 증가함에도 불구하고 pneumocystis 폐렴의 감소와 함께 CMV 폐렴이 감소한 것을 보면 유발인자를 제거하는 것이 CMV 폐렴 발생을 억제하는 것인지도 모르겠다. 한편 CMV 폐렴은 스테로이드 등 면역억제제 투여로 발열이 없거나, 원인이 명확치 않은 불명열과 같은 양상으로 나타나므로 주의를 요하며, 발열만 있는 이식 환자에서 세균 감염이 배제되었다면 CMV 재활성화나 질환을 의심해야한다. CMV 폐렴의 경우 CMV 항원혈중이나 DNA 혈증이 동반되는 경우가 비교적 흔하므로 침습적 검사를 시행하지 못하는 상황이라면 이들 검사가 조금은 도움이 될 것이나 이들 검사는 질환을 진단하기 위한 검사가 아님을 명심해야 한다. 본원에서는 CMV 폐렴에 대한 치료로 항바이러스제와 면역글로블린을 병용투여하도록 하고 있으나, 면역글로블린 병용투여의 효과에 대해서는 잘 디자인된 전향적 무작위 환자-대조군 연구가 아직 없는 상태이다(21). CMV 폐렴 환자 중 2명(P1, P11)에서 면역글로블린을 투여하지 않았는데, 모두 1999년에 진단된 예로 의무기록에서는 특별한 이유를 찾을 수가 없었고, 위중한 임상경과를 보이지 않았던 경우로 판단된다.

망막염은 치명적이지는 않으나 실명이나 시력저하의 후유증으로 인한 삶의 질 저하를 초래하므로 초기에 진단하여 질환의 진행을 막는 것이 중요하다. 이식 후 많은 환자들이

안구건조를 호소하여 안과 검진을 받는다. 하지만 시력저하나 당뇨병의 과거력이 없으면 안저검사를 일반적으로 시행하지 않는다는 문제점이 있다. CMV 망막염은 증상 발현시 말초혈액에서 CMV 재활성화가 동반되지 않는 경우가 대부분이어서 조기 진단을 위해서는 안과 전문의에 의한 주기적 검진이 꼭 필요하다. 본 센터에서도 이식 환자에서 안과 검진을 정기적으로 시행하고 있으나, 본 연구에서 진단이 늦어졌던 환자들의 경우 환자 본인이 망막염의 발생 가능성이나 그 중요성을 인지하고 있지 않았기에 안과 진료를 바로 받지 않고, 예약된 진료일까지 기다렸다고 했다. 따라서 시력저하 증상이 없더라도 이식 후 안과 진찰을 주기적으로 받을 수 있도록 해야하며, 시력저하가 발생할 경우 곧바로 안과를 방문할 수 있도록 환자를 교육하고, 숙련된 안과 전문의가 안저 검사를 시행하도록 해야한다. 통계적으로 유의하지는 않았으나 CMV 망막염의 증상 발현 시기가 124일(중앙값)로 다른 장기를 침범한 CMV 질환보다 비교적 이식 후 반기에 발생하였다. 심지어 이식 후 2년이 지나서 발생한 예도 있었는데, 이들 대부분이 만성 GVHD가 동반된 환자들이었다. 따라서 만성 GVHD가 동반된 이식 환자에서는 안과 검진을 더 철저히 해야할 것이다.

소화기계를 침범한 CMV 질환은 구강에서 항문까지 장관에 걸쳐 나타날 수 있다(19). 위염이 가장 흔한 것으로 되어있으나 본 연구에서는 장관염이 가장 흔하였고 동종 조혈모세포이식 환자 중 0.7%의 빈도로 진단되었다. 임상증상이나 내시경 소견만으로는 사실상 다른 원인에 의한 위장관 질환과 감별이 어렵고, 조직검사만이 유일한 진단 방법이므로 실제 빈도는 이보다 높을 것으로 생각된다. 또 조직검사서 장 GVHD를 진단받았다 하더라도 면역억제제 치료에 반응하지 않는 경우 내시경 검사를 재시행하여 CMV 위장관염이나 장 혈전 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy, TMA) 등의 동반여부를 확인하는 것이 중요하다(33-36). 왜냐하면 장 GVHD의 치료는 면역억제제를 강화해야하나 장 TMA나 CMV 위장관염에서는 반대로 면역억제제를 감량해야하므로 치료를 위해서는 이들 질환의 감별이 필요하기 때문이다. 실제로 본 연구결과 CMV 위장관염 환자의 대부분에서 GVHD가 동반되었고, 이번 연구에서는 TMA 환자가 없었으나 TMA와 CMV 감염과의 관련성도 일부 제기되고 있기 때문에 앞으로 이에 대한 주의깊은 관찰이 필요할 것이다. CMV 위장관염 진단시 CMV 항원혈증이나 DNA 혈증이 동반된 경우가 90%로 CMV 폐렴에서보다 더 높았던 것은 좀 특이한 점이다. 이는 결론에 언급한 바와 같이 CMV 위장관염 환자 9명 모두에서 급성 GVHD가 동반되었고, 고용량 스테로이드나 면역억제제 증량으로

인한 CMV 재활성화 때문에 진단 당시 이미 선제치료를 받고 있었는데, 소화기 증상 발현시부터 CMV 질환이 있었는지, GVHD 치료 도중 CMV 재활성화가 선제치료에 조절되지 않고 침습성 질환으로 진행한 것인지는 감별이 어렵겠다.

본원에서 2004년 말부터 이식 전처치로 alemtuzumab을 사용한 환자 12명 중 11명에서 지속적인 CMV 재활성화로 반복적인 선제치료와 일부 환자에서는 CMV 특이 세포독성 T 세포 주입 치료까지 시행하였으나 5명(41.7%)에서 CMV 질환이 발생하였다(R9, R15, R16, G8, G9). 여러 연구를 통해 alemtuzumab이 CMV 감염과 질환에 대한 위험인자라는 사실은 이미 잘 알려져 있으나 적극적인 예방과 치료에도 불구하고, 두 장기를 침범하는 파종성 감염, 특히 폐렴이나 뇌실-뇌염과 같은 치명적인 CMV 질환으로 진행된 예들을 경험하였다(15, 37, 38). 현재 alemtuzumab 용량 조절, 예방요법 강화와 함께 2005년 이후부터 실시간 정량적 PCR을 도입하여 CMV viral load를 모니터링하여 선제치료를 하면서 CMV 질환 발생이 주춤하는 추세이다. 이것이 실시간 정량적 PCR을 도입하여 위험군에 따른 선제치료를 보다 엄격한 cutoff에 따라 수행한 효과인지는 아직 분명치 않으나 앞으로의 추이를 계속 살펴볼 계획이다.

출산율이 지속적으로 낮아지면서 2000년 이후 형제간 이식보다 타인간 이식이 더 많이 시행되고 있고, 전처치 요법의 다양화와 지지 요법의 발전으로 조혈모세포이식 대상 연령이 고령화되고, 고위험 이식이 증가하는 추세이다(39). 또 새로운 항암제, 면역억제제의 개발과 최근 alemtuzumab 외에도 여러 가지 단클론 항체가 임상에 도입되어 사용되고 있고, 이들은 각각 작용하는 기전에 따라 호발하는 감염질환에 서로 차이가 있으므로 그 특성을 잘 파악하고 있어야 하겠다.

이번 연구를 통해 일개 대학병원에서 최근 10년간 경험한 조혈모세포이식 환자에서 이식 후 발생한 CMV 질환의 역학적 특성과 침범 장기별 임상 양상을 분석해 보았다. 환자-대조군 연구가 아니기 때문에 특정 위험인자에 대한 분석이 불가능하고 후향적 연구라는 제한점이 있으나 최근 조혈모세포이식술의 변화와 발전, 분자생물학적인 모니터링 방법에 의한 선제치료의 적용 등 최근 상황에서 현재까지 가장 많은 수의 조혈모세포이식 환자에서 CMV 질환에 대한 전반적인 분석이라는 점에서 의미가 있을 것으로 보인다.

참 고 문 헌

- 1) Mocarski ES, Shenk T, Pass RF. Cytomegaloviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 5th ed.

pp2701, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2007

- 2) Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant* 9:543-58, 2003
- 3) Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 11:533-54, 1998
- 4) Halaburda K, Nasiłowska-Adamska B, Grabarczyk P, Szczepiński A, Szpila T, Warzocha K, Mariańska B. Limited predictive value of real-time quantitative PCR cytomegalovirus monitoring in the blood. Fatal CMV pneumonia in an autologous stem cell transplant recipient previously treated with alemtuzumab. *Ann Transplant* 12:37-40, 2007
- 5) Ruell J, Barnes C, Mutton K, Foulkes B, Chang J, Cavet J, Guiver M, Menasce L, Dougal M, Chopra R. Active CMV disease does not always correlate with viral load detection. *Bone Marrow Transplant* 40:55-61, 2007
- 6) Yoo JH, Choi JY, Kim YR, Choi YJ, Shim SI, Kim HK, Yang CW, Kim YS, Hahn CW, Shin WS, Park CW, Kang MW, Kim CC, Bang BK, Kim DJ. Five cases of cytomegalovirus infection detected by in situ hybridization and antigenemia assay. *J Korean Med Sci* 9: 507-12, 1994
- 7) Kim SC, Hahn JS, Chong SY, Lee S, Yoo NC, Min YH, Ko YW. Cytomegalovirus infection in stem cell transplantation. *Korean J Hematol* 32:388-97, 1997
- 8) Yoo JH, Shin WS, Choi JH, Kim DW, Lee JW, Hahn CW, Min WS, Kim CC, Kim DJ. Clinical analysis of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic bone marrow transplantation and a suggestion of a guideline to initiation of therapy. *Korean J Hemato Stem Cell Trans* 2:43-50, 1997
- 9) Kim JW, Shin DH, Oh MD, Jung HC, Kim WH, Song IS, Choe KW. Analysis of twenty-three cases of cytomegalovirus disease. *Korean J Infect Dis* 30:251-8, 1998
- 10) Park SH, Lee HG, Choi SC, Lee HR, Kim KH, Nam EM, Kim WS, Yoon SS, Kang WK, Park CH, Kim SW, Park KC. Cytomegalovirus infection and disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; analysis of risk factors. *Korean J Hemato Stem Cell Trans* 5:23-31, 2000
- 11) Kim JG, Sung WJ, Che YS, Seo KW, Park SW, Jung JT, Sohn SK, Suh KS, Lee KB. The effect of preemptive therapy with intravenous ganciclovir followed by oral ganciclovir against cytomegalovirus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Korean J Hematol* 37:31-7, 2002
- 12) Yoo JH, Lee DG, Choi SM, Choi JH, Park YH, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Kim DW, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC. Infectious complications and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Korea. *Bone Marrow Transplant* 34:497-504, 2004
- 13) Oh SJ, Lee KH, Lee JH, Choi SJ, Kim WK, Lee JS, Kim MN. The risk of cytomegalovirus infection in non-myeloablative peripheral stem cell transplantation compared with conventional bone marrow transplantation. *J Korean Med Sci* 19:172-6, 2004
- 14) Choi SM, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Kim YJ, Park SH, Park SN, Min CK, Lee S, Kim HJ, Kim DW, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC. Risk-adapted preemptive therapy for cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation: a single-center experience in Korea. *Int J Hematol* 81:69-74, 2005
- 15) Choi SM, Kee SY, Kim SH, Park SH, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Shin WS. Real-time PCR guided risk-adapted preemptive therapy for prevention of cytomegalovirus diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Chemother* 39 Suppl 2:S267, 2007
- 16) Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 34:1094-7, 2002
- 17) Lee GC, Lee DG, Choi SM, Yoo JH, Park SH, Choi JH, Min WS, Cho OH, Lee CH, Shin WS. Use of time-saving flow cytometry for rapid determination of resistance of human cytomegalovirus to ganciclovir. *J Clin Microbiol* 43:5003-8, 2005
- 18) Rubin RH. Infection in the organ transplant recipient. In: Rubin RH, Young LS, editors. *Infection in the organ transplant recipient*. 4th ed. pp. 573, New York, Kluwer/Plenum, 2002.
- 19) Rubin RH. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the 'silo hypothesis'. *Curr Opin Infect Dis* 20:399-407, 2007
- 20) Nguyen Q, Champlin R, Giral S, Rolston K, Raad I, Jacobson K, Ippoliti C, Hecht D, Tarrand J, Luna M, Whimbey E. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 28:618-23, 1999
- 21) de Maar EF, Verschuuren EA, Harmsen MC, The TH, van Son WJ. Pulmonary involvement during cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients. *Transpl Infect Dis* 5:112-20, 2003
- 22) Crippa F, Corey L, Chuang EL, Sale G, Boeckh M. Virological, clinical, and ophthalmologic features of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 32:214-9, 2001
- 23) Xhaard A, Robin M, Scieux C, de Latour RP, Deplus S, Mazon MC, Devergie A, Espérou H, Rocha V, Gluckman E, Ribaud P, Socié G. Increased incidence of cytomegalovirus retinitis after allogeneic hematopoietic

- stem cell transplantation. *Transplantation* 83:80-3, 2007
- 24) Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayarit S, Razonable RR. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis* 10:13-8, 2008
 - 25) Moon JH, Kim EA, Lee KS, Kim TS, Jung KJ, Song JH. Cytomegalovirus Pneumonia: High - Resolution CT findings in ten non-AIDS immunocompromised patients. *Korean J Radiol* 1:73-8, 2000
 - 26) Franquet T, Lee KS, Muller NL. Thin-section CT findings in 32 immunocompromised patients with cytomegalovirus pneumonia who do not have AIDS. *AJR Am J Roentgenol* 181:1059-63, 2003
 - 27) Gasparetto EL, Ono SE, Escuissato D, Marchiori E, Roldan L, Marques HL, Frare e Silva RL. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: high resolution CT findings. *Br J Radiol* 77:724-7, 2004
 - 28) Horger MS, Pfannenbergl C, Einsele H, Beck R, Hebart H, Lengerke C, Vonthein R, Wehrmann M, Faul C, Claussen C. Cytomegalovirus pneumonia after stem cell transplantation: correlation of CT findings with clinical outcome in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol* 187:W636-43, 2006
 - 29) Vogel MN, Brodoefel H, Hierl T, Beck R, Bethge WA, Claussen CD, Horger MS. Differences and similarities of cytomegalovirus and pneumocystis pneumonia in HIV-negative immunocompromised patients thin section CT morphology in the early phase of the disease. *Br J Radiol* 80:516-23, 2007
 - 30) Ju JH, Choi JH, Lee DG, Baek JY, Koh YH, Lee HJ, Kim SH, Shin HJ, Kim YJ, Park YH, Park CY, Shin WS, Kim CC. *Pneumocystis carinii* Pneumonia Following Stem Cell Transplantation. *Korean J Infect Dis* 33:273-9, 2001
 - 31) de Pagter PJ, Schuurman R, Visscher H, de Vos M, Bierings M, van Loon AM, Uiterwaal CS, van Baarle D, Sanders EA, Boelens J. Human herpes virus 6 plasma DNA positivity after hematopoietic stem cell transplantation in children: an important risk factor for clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:831-9, 2008
 - 32) Hentrich M, Oruzio D, Jäger G, Schlemmer M, Schleuning M, Schiel X, Hiddemann W, Kolb HJ. Impact of human herpesvirus-6 after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 128:66-72, 2005
 - 33) Schulenburg A, Turetschek K, Wrba F, Vogelsang H, Greinix HT, Keil F, Mitterbauer M, Kalhs P. Early and late gastrointestinal complications after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 83:101-6, 2004
 - 34) Fujishima N, Hirokawa M, Fujishima M, Saitoh H, Odashima M, Nanjo H, Sawada K. Cytomegalovirus-associated granulomatous gastritis after cord blood transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 85:362-3, 2007
 - 35) Cruz-Correa M, Poonawala A, Abraham SC, Wu TT, Zahurak M, Vogelsang G, Kalloo AN, Lee LA. Endoscopic findings predict the histologic diagnosis in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Endoscopy* 34:808-13, 2002
 - 36) He JD, Liu YL, Wang ZF, Liu DH, Chen H, Chen YH. Colonoscopy in the diagnosis of intestinal graft versus host disease and cytomegalovirus enteritis following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Chin Med J (Engl)* 121:1285-9, 2008
 - 37) Miller GG, Boivin G, Dummer JS, McConnell T, Becher MW, Kassim A, Tang YW. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient. *Clin Infect Dis* 42:e26-9, 2006
 - 38) Chae YS, Sohn SK, Kim JG, Cho YY, Moon JH, Yang DH, Lee JJ, Kim YK, Kim HJ, Shin HJ, Chung JS, Cho GJ. Impact of alemtuzumab as conditioning regimen component on transplantation outcomes in case of CMV-seropositive recipients and donors. *Am J Hematol* 83:649-53, 2008
 - 39) Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Rocha V, Apperley J, Niederwieser D. Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT); European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT (JACIE). The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant* 41:687-705, 2008

