감 염 : 제 29 권 제 1 호 1997
Vol. 29, No. 1, 21~27

□원 저□

장기 이식 환자에서 인형 거대세포바이러스 (Human Cytomegalovirus) 감염에 관한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실*, 외과학교실**

오명돈 · 최희정 · 신형식 · 김의종* · 박선양 · 김상준** · 김병국 · 최강원

= Abstracts =

Human Cytomegalovirus(HCMV) Infection in Organ Transplant Recipients

Myoung Don Oh, M.D., **Hee Jung Choi,** M.D., **Hyoung Shik Shin,** M.D.
Eui Chong Kim, M.D.*, **Seon Yang Park,** M.D., **Sang Joon Kim,** M.D.**
Byoung Kook Kim, M.D. and **Kang Won Choe,** M.D.

Department of Internal Medicine, Clinical Pathology and General Surgery**,*
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Human cytomegalovirus(HCMV) is not eradicated from a host after a primary infection and persists in a latent form. When the immunological condition of the host is compromised, the virus can be reactivated and cause serious disease. Given that the prevalence of anti-HCMV IgG antibody positivity is over 95% in Korean adult population, the transplant recipients in Korea are likely to be a high risk of developing HCMV infection and diseases.

Methods : Fourteen bone marrow recipients, 44 kidney transplant recipients and 4 liver transplant recipients were evaluated for excretion of HCMV. Urine and blood were cultured by conventional method at the time of transplantation and at regular intervals thereafter. To evaluate sensitivity and specificity of shell vial assay for detecting HCMV, the specimens from 41 transplant recipients were cultured by using both shell vial assay and conventional virus culture.

Results : The frequency of HCMV infection was 50%(7/14) in allogeneic bone marrow(BM) recipients, 36%(16/44) in kidney recipients and 25%(1/4) in liver transplant recipients. HCMV diseases were observed in only 3 cases; 3 BM recipients developed interstitial pneumonitis. Sensitivity and specificity of shell vial assay for the detection of HCMV was 50%(3/6) and 91%(32/35), respectively.

Conclusion : HCMV infections in organ transplant recipients were relatively common in Korea. HCMV started to be excreted in urine about 1 month after transplantation and were found in 33-50% of all recipients later on. Sensitivity of shell vial assay was so low that it need to be complemented with other diagnostic methods.

Key Words : Human cytomegalovirus, Transplantation, Shell vial assay, Interstitial pneumonitis

이 연구는 서울대학병원 지정 진료연구비(02-93-034)의 지원에 의한 결과임.
교신저자 : 서울시 종로구 연건동 28 서울대학교병원 내과 오명돈
Tel: (02)760-2945 Fax: (02)762-9662

서 론

인형 거대세포바이러스(human cytomegalovirus, 이하 HCMV로 줄여 씀)는 1차 감염 후 잠복 감염 상태로 있다가 숙주의 면역능이 떨어지면 재발 감염을 일으킨다[1]. 혈청 역학적 연구 결과에 의하면 우리나라 국민의 HCMV에 의한 1차 감염률은 95% 이상으로[2-6], 거의 모든 성인이 이 바이러스에 잠복 감염된 상태이다. 그러므로, 국내의 장기이식 환자, 에이즈 환자, 기타 면역저하 환자들에서 이 바이러스에 의한 재발 감염의 빈도가 높을 것으로 예상된다.

특히, 면역저하 환자들에서 HCMV는 폐렴, 망막염, 위장관염 등 치명적인 질환을 일으키므로 이들 환자에서 HCMV 질환의 진단 및 치료는 매우 중요하다[1]. HCMV 감염을 진단하는 전통적인 방법은 바이러스를 배양, 분리하는 것이나, 이는 세포배양이 필요하고 진단을 하기까지 1-4주가 걸린다는 단점이 있다[7]. 그러므로, 최근에는 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction)에 의한 핵산 검출법[8-9], 단세포군 항체를 이용한 특이 항원 검출법[10-11], shell vial assay법 등[12-14] 신속 진단법들이 이용되고 있다.

저자 등은 국내의 장기 이식환자에서 HCMV 감염의 빈도를 알기 위하여 전통적인 바이러스 배양법을 이용하여 HCMV를 분리하였다. 또한, shell vial assay법의 진단적 유용성을 평가하기 위하여, 이 방법을 이용하여 HCMV를 분리하고 그 성적을 전통적인 바이러스 배양법에 의한 성적과 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

서울대학교 병원에 입원하여 골수 이식, 신 이식 또는 간 이식을 받은 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자수는 골수 이식 14명, 신 이식 44명, 간이식 4명이었으며, 골수 이식환자는 1992년 7월 이후에, 신 이식 환자는 1993년 3월 이후에 이식을 받은 환자가 연구에 포함되었다. 이식편대숙주병을 예방하기 위한 표준 면역억제제로는 골수 이식 환자의 경우 methotrexate와 cyclosporin A를 사용하였고, 신 이식 환자의 경우 cyclosporin A와 prednisolone을 사용하였다. 골수 이식의 경우 모든 대상 환자가 동종 골수 이식을 받았다. 대상 환자들은 모두 예방적 항바이러스제를 투여받지 않았다. 대상 환자의 나이, 성별, 이식전HCMV에 대한 IgG항체 검사 결과는 Table 1과 같았다.

2. HCMV의 분리

1) 전통적인 바이러스 배양법에 의한 분리

MRC-5 세포 단층 (monolayer)의 준비: MRC-5 세포주 (American Type Culture Collection CCL 171)를 screw cap 튜브내에서 37℃, 5% 이산화탄소 조건에서 배양하였다. 성장 배지로는 10% 우태아혈청(Hyclone, Logan, Utah, USA)이 포함된 Eagle's minimum essential media(EMEM, Gibco, Grand Island, NY, USA)를, 유지 배지로는 2% 우태아 혈청이 포함된 EMEM을 사용하였다. MRC-5 세포가 단층을 이룰때까지 2-3일마다 성장 배지를 갈아 주었고, 단층이 형성되면 그 다음부터는 유지 배지를 1주일마다 새 것으로 갈아주었다.

검체의 처리 및 접종: 소변 검체의 경우에는 중간 소변을 멸균된 배양용 시험관에 받은 다음, 이를 500×g로 15분간 원심 침전한 후, 상청액을 0.45 μm주사기 필터로 여과하였다. MRC-5세포가 단층을 형성한 시험관에서 유지 배지를 제거하고, 이 시험관에 여과한 소변 검체 0.2ml을 심고 37℃에서 1시간 동안 흡착시킨 후 소변 검체를 버리고, 다시 유지 배지를 넣고 37℃, 5% 이산화탄소 조건에 배양하였다.

말초 혈액의 경우에는 헤파린으로 처리한 주사기로 정맥혈 10ml을 뽑고, 세포 배양용 배지 10ml로 희석하였다. 희석한 혈액으로부터 Ficoll-Hypaque 법을 이용하여 단핵구층을 채취한 다음, 세포 배양액으로 3회 세척하고 단핵구 1×10^6을 소변 검체의 경우와 마찬가지로 MRC-5 단층에 흡착시켰다.

바이러스의 동정: 접종 후 첫 1 주일 동안은 날마다, 제 2주째부터는 일주일에 2번씩 도립현미경으로 관찰하였다. HCMV에 특이한 세포병변 효과(cytopathic effect)가 관찰되면 HCMV가 분리되었다고 판단하였으며, 제 4주까지 세포병변 효과가 관찰되지 않으면 바이러스가 분리되지 않은 것으로 판독하였다[7].

2) Shell vial assay

단층세포의 준비: 크기가 15×45mm인 shell vial (Fisher Scientific, Pittsburgh, USA)에 지름 13mm의 cover slip을 넣고 멸균하여 shell vial을 준비하였다. 25ml 플라스크에 단층을 이룬 MRC-5세포를 트립신

으로 처리하여 플라스크 바닥에서 떨어뜨린 후, 성장 배지 20ml을 넣어 세포가 덩어리지지 않게 파이펫팅 한 다음, 준비한 shell vial에 세포 부유액을 2ml씩 분주하였다. 분주한 shell vial은 뚜껑을 닫은 다음 5% 이산화탄소, 37℃ 조건에서 배양하였다. MRC-5 세포가 단층을 형성하면 성장 배지를 제거하고 유지 배지로 갈아 주었다.

검체의 접종: 단층이 형성된 shell vial로부터 유지 배지를 버리고, 접종할 검체 0.2ml을 넣고 뚜껑을 닫은 후 shell vial을 실온에서 700×g로 40분 동안 원심 침전하였다. 원심 침전이 끝난 후 shell vial로부터 검체를 제거하고, 유지 배지 2ml을 넣은 다음 뚜껑을 닫고 5% 이산화탄소, 37℃ 조건에서 16-48시간 배양하였다.

고정 및 염색: 배양이 끝난 shell vial은 유지 배지를 제거하고, 인산염 완충액 1ml로 씻은 후 아세톤 2ml을 넣고, 실온에서 20분간 고정시켰다. 고정이 끝나면 아세톤을 제거하고, 인산염 완충액 1ml로 cover slip을 헹군 다음, 인산염 완충액을 제거한 후 염색하였다. 염색에는 Syva 회사(Palo Alto, USA)의 단세포군 항체 및 FITC-conjugated anti-human Ig을 사용하였다.

판 독: 형광 현미경으로 200-400배 시야에서 판독하였다. 붉은 색 배경의 시야에 apple-green 색의 형광을 내는 핵을 가진 세포가 있으면 양성으로 판독하였다. 슬라이드 구멍안에 적어도 세포가 100개 이상 있어야 판정에 충분한 것으로 간주하였으며, 이보다 세포수가 적은 경우에는 반복 시험하였다[12-14].

결 과

1. 이식 환자에서 HCMV의 분리 빈도

이식 환자를 대상으로 이식 전후에 전통적인 배양법으로 혈액 및 소변에서 HCMV를 분리한 성적은 Table 2 와 같았다.

1) 골수 이식 환자

동종 골수 이식을 받은 환자중 50%(7/14)에서 소변으로부터 HCMV가 분리되었다. 분리 시기는 이식 전에 0%(0/8), 이식후 제 1주에 0%(0/7), 제 2주에 0%(0/7), 제 3주에 0%(0/9), 제 4주에 0%(0/6), 제

Table 1. Characteristics of Transplant Recipients

	Bone marrow	Kidney	Liver
Number of patients	14	44	4
Age, median(range), year	27 (17-45)	36 (13-52)	31 (0.1-56)
male : female	12:2	35:9	3:1
HCMV IgG antibody(+), % before transplantation	93	97	—

Table 2. Results of HCMV Cultures in Organ Transplant Recipients

	Number of patients with HCMV(+)/Number of patients tested					
	Bone marrow		Kidney		Liver	
	urine	blood	urine	blood	urine	blood
before TPL	0/9	0/9	0/7	0/3		
after TPL						
1 week	0/8	0/8	1/15	0/1	0/1	
2 week	0/7	0/7	0/14	0/1	0/2	0/1
3 week	0/9	0/9	2/ 9	0/0	0/1	
4 week	0/6	0/6	0/12	0/3		
2 month	1/2	0/2	3/10	0/2	1/2	0/1
3 month	2/5	0/5	1/ 9	0/1		
4 month	1/2	0/3	2/ 6	0/1	0/1	
5 month	0/2	0/2	1/ 2	0/1		
6 month	0/4	0/4	0/ 1	0/1		
12 month	2/2	0/2	7/15	0/5	0/1	
Total	7/14	0/14	16/44	0/11	1/4	0/2
(%)	(50%)	(0%)	(36%)	(0%)	(25%)	(0%)

TPL: transplantation

Table 3. Sensitivity and Specificity of Shell Vialassay

		Shell vial assay +	Shell vial assay −	Total
Virus culture	+	3	3	6
	−	3	32	35
Total		6	35	41

2개월에 50%(1/2), 제 3개월에 40%(2/5), 제 4개월에 50%(1/2), 제 5개월에 0%(0/2), 6개월 이후에서 1년까지는 0%(0/4), 1년 이후에는 100%(2/2)였다. 배양 검사를 실시한 시기를 이식 후 1개월 이전, 1-5개월, 6개월 이후로 나누면 각각의 시기에 소변 검체에서 바이러스가 분리된 환자는 0%(0/9), 43%(3/7), 33%(2/6)였다. 대상 환자중 혈액에서 HCMV가 분리된 예는 없었다.

대상 환자 중 3명은 이식 후 3개월째 시행한 혈액 배양 검사에서, 1명은 소변 배양 검사에서 검체가 MRC-5세포에 세포독성 효과를 보여서 바이러스 배양이 불가능하였다.

2) 신 이식 환자

대상 환자 44명중 16명(35%)의 소변에서 HCMV가 분리되었다. HCMV가 분리된 시기는 이식전에 0%(0/15), 이식 후 제 1주에 0%(0/14), 제 2주에 0%(0/13), 제 3주에 22%(2/9), 제 4주에 0%(0/12), 제 2개월에 30%(3/10), 제 3개월에 11%(1/9), 제 4개월에 33%(2/6), 5개월 이후부터 1년까지는 50%(1/2), 1년 이후에는 47%(7/15)였다. 이를 다시 이식 후 첫 1개월 이전, 그 이후부터 5개월까지, 그리고 6개월 이후로 나누면 분리율은 각각 20%(3/15), 33%(4/12), 50%(8/16)였다. 대상 환자중 혈액에서 HCMV가 분리된 예는 없었다.

소변 검체가 세포독성 효과를 나타낸 환자는 모두 7명이였으며, 세포독성 효과가 나타난 시기별로는 이식전에 1명, 이식 후 3주에 1명, 4주에 2명, 3개월에 1명, 4개월에 1명, 6개월 이후에 1명이었다.

3) 간 이식 환자

대상 환자 4명중 1명의 소변에서 HCMV가 분리되었다.

4) 장기 제공자에서 HCMV의 분리 빈도

신장 제공자 10명을 대상으로 바이러스 배양 검사를 하였으나, 소변에서 HCMV가 분리된 예는 없었다.

2. Shell vial assay법을 이용한 HCMV 검출의 민감도 및 특이도

41 검체를 대상으로 전통적인 배양법과 shell vial assay법을 동시에 이용하여 HCMV를 분리한 성적은 Table 3과 같았다. 전통적인 바이러스 배양법을 표준 진단법으로 비교하였을 때 shell vial assay법의 민감도와 특이도는 각각 50%, 91%였다.

3. HCMV에 의한 질환

대상 환자중 골수 이식 환자 3명에서 양측성 간질성 폐렴이 발생하였다. 이들의 이식전 HCMV IgG는 모두 양성이였으며, 폐렴이 발생한 시점은 골수 이식 후 각각 3개월, 5개월, 9개월이었고, 이들 모두에서 기관지 폐포 세척액(brochoalveolar lavage fluid)을 배양한 결과 HCMV가 분리되었다. 동시에 시행한 소변 배양 결과는 1명에서 양성, 1명은 음성이었고, 나머지 1명은 세포독성 효과로 배양이 불가능하였다. 이들 중 한 환자에서는 기관지 폐포 세척액의 세포학적 검사에서 핵내 봉입체(intranuclear inclusion body)를 가진 거대세포가 발견되었다. 이들은 모두 기관지 폐포 세척액에서 주폐포자충(Pneumocystis carinii)도 함께 발견되어 중복 감염(superinfection)으로 진단되었다. 세 환자 모두에게 주폐포자충에 대한 치료를 하였으며, 환자중 1명은 항바이러스제를 투여받지 못한 채 사망하였고, 다른 한명은 항바이러스제를 투여받았으나 간질성 폐렴으로 사망하였고, 나머지 한명은 회복되었다[15].

신장 이식 환자 및 간 이식 환자에서 HCMV 질환은 관찰되지 않았다.

고 찰

이 연구에서 이식 환자로부터 HCMV가 분리된 빈도는 골수 이식 환자 50%(7/14), 신 이식 환자 36%(16/44), 간 이식 환자 25%(1/4)였다. 특히, 이식 1개월 이후에는 HCMV의 분리 빈도가 33-50%로 높아 이들 환자에서 HCMV에 의한 감염이 흔히 발생함을 알 수 있었다. 이는 HCMV에 의한 1차 감염률이 95% 이상으로 높은 우리나라의 경우, 면역능이 저하된 환자에서 이 바이러스에 의한 감염의 발생 빈도가 높을 것이라는 가설을 입증하는 성적이다.

HCMV에 의한 질환으로 전체 대상 환자중 3명에서 간질성 폐렴이 관찰되었으며, 이들은 모두 골수 이식을 받은 환자들이었다. 이 연구의 대상 환자에서 HCMV에 의한 감염의 빈도가 높음에도 불구하고 HCMV 질환이 적게 관찰된 까닭은 대상 환자의 수, 특히 HCMV 질환의 발생 위험이 높은 시기인 이식 후 3-12개월에 있는 환자의 수가 적었기 때문이라고 생각된다. 또한 위장관염, 간염, HCMV 증후군 등 간질성 폐렴이외의 HCMV에 의한 질환은 그 진단을 놓쳤을 가능성도 있다. 그러나, 이 연구에서 혈액으로부터 HCMV가 분리된 예가 하나도 없었다는 결과는 HCMV 질환의 발생 빈도가 실제로 낮을 가능성을 시사한다고 해석할 수 있다. 우리 나라 골수 이식 환자 170명을 대상으로 한 이식 후 합병증에 관한 연구 결과에 의하면 간질성 폐렴의 발생율은 5.3%(9/170)로, Wingard 등이 보고한 43%나 Meyer 등의 16.7%에 비해 낮았다[16-18]. HCMV 질환의 진단 능력이 진료기관에 따라 다를 수 있다는 것을 인정하더라도, 간질성 폐렴은 흉부 X-선 촬영에 의해 쉽게 진단할 수 있다는 점을 생각하면, 간질성 폐렴의 발생률이 낮다는 사실은 우리나라의 골수 이식 환자에서 이 질환이 실제로 적게 발생할 가능성을 뒷받침한다고 하겠다.

이 연구중 신 이식 환자에서는 HCMV 질환이 관찰되지 않았다. 우리나라 신 이식 환자에게 발생한 합병증으로 HCMV 질환이 얼마나 발생하는가에 관한 체계적인 연구 성적은 발표되지 않았으나, 1980년대 말까지 몇몇 대학병원에서 발표한 신 이식후 합병증에 관한 성적을 참고로 추정하면 이식후 폐렴은 10-15%에서, 간질성 폐렴은 10% 미만에서 발생한 것으로 생각된다. 저자 등의 경험에 의하면 서울대학교 병원에서 신 이식을 받은 환자의 HCMV에 의한 간질성 폐렴은 5% 미만으로 추정된다. Metselaar 등은 1981-1988년까지 azathioprine을 사용한 신 이식 환자들을 대상으로 시행된 9개의 연구를 종합 분석하여 996명의 대상 환자중 HCMV에 의한 감염의 빈도는 48-89%, 질환의 빈도는 17-25%로 보고하였다[19]. 면역 억제제로 cyclosporin이 도입된 이후로 이 바이러스 질환의 발생 빈도와 치명률이 낮아지긴 하였으나 아직도 전체 환자의 1-3%가 이 바이러스 질환에 의해 사망한다고 하였다.

이 연구에서 소변 배양의 HCMV 질환에 대한 양성 예측도 (positive predictive value)는 골수 이식의 경우 14%(1/7), 신 이식의 경우 0%(0/16)로 매우 낮았다. 이는 Pillay 등이 신이식 환자 132명을 대상으로 HCMV 배양을 실시하여 보고한 소변 및 혈액 배양의 양성 예측도 0.20 및 0.46, 음성 예측도 0.92 및 0.91과 비슷한 성적이다[20]. 이는 바이러스가 혈액이나 소변에서 분리되지 않은 경우에 이 바이러스에 의한 질환이 없을 확률은 90% 이상으로 높지만, 바이러스가 분리되었다는 사실만으로 HCMV 질환을 진단할 수 없음을 의미한다. 이러한 문제점을 개선하기 위하여 최근에는 혈청의 바이러스 배양, 과립구에서 HCMV 항원 염색, 정량적 PCR 등을 이용한 방법들이 시도되고 있다[21-23].

이 연구에서 전통적인 배양법에 의해 분리된 바이러스는 세포병변 효과의 양상에 의존하여 동정하였다. MRC-5세포에서 세포병변 효과를 보일 수 있는 바이러스는 포진바이러스과에 속하는 HCMV, 단순포진 바이러스, 대상포진 바이러스는 물론 enterovirus, adenovirus, respiratory syncytial virus들이다. 그러나, 포진 바이러스과에 속하는 바이러스에 의한 세포병변 효과는 다른 바이러스에 의한 세포병변 효과와는 사뭇 달라 쉽게 구분이 가능하고, 포진 바이러스과에 속하는 바이러스들도 세포병변 효과의 양상 및 그 진행 속도가 서로 달라 쉽게 구별이 가능하다. 소변에 많은 양의 HCMV(10^3-10^6 TCID50/ml)가 배출되는 선천성 HCMV 질환의 경우, 접종 후 1-2일만에 광범위한 세포병변 효과가 나타나서 단순포진 바이러스에 의한 세포병변 효과와 비슷한 경우도 있으나, 단순포진 바이러스와 대상포진 바이러스는 소변으로 배출되는 경우가 드물어 구분이 가능하다. 그러므로, 대다수의 임상 바이러스 검사실에서는 세포병변 효과에 의존하여 HCMV를 동정한다[7, 23, 24]. 이 연구에서 HCMV로 동정된 바이러스 15주를 HCMV에 특이한 primer인 primer MIE와 IE를 이용하여 중합효소 연쇄반응을 한 결과, 93-100%에서 증폭 산물을 관찰할 수 있었다[25]. 이는 특징적인 세포병변 효과에 의존한 HCMV의 동정이 비교적 정확하다는 사실을 뒷받침하는 소견이다.

검체내에 세포독성 효과를 일으키는 물질이 있는 경우에는 세포의 생존기간을 2주 이상 유지하기 어려워서 HCMV의 감염 여부를 진단 할 수 없었다. 검체가 세포에 독성 효과를 나타내는 것을 방지하기 위하여 이 연구에서는 검체를 1시간 동안 섬유아세포에

흡착시킨 다음에는 검체를 모두 제거하고 새로운 배지로 갈아 주었다. 그러나, 신 이식환자 중 9%(4/11), 골수 이식환자중 7%(1/14)에서 소변 검체가 세포 독성 효과를 보였으며, 혈액 검체가 세포독성 효과를 보인 경우는 골수 이식환자의 21%(3/14)였다. 세포 독성 효과의 원인은 이들 환자에게 투여한 여러가지 약제, 혈액내의 cytotoxic cell들로 생각된다.

Shell vial assay법은 세포 배양에 의한 바이러스 분리법의 민감도와 특이도를 그대로 유지하면서 결과를 빨리 알 수 있도록 고안된 검사법이다. HCMV를 섬유아세포에 감염 시킨후 4시간이 지나면 α(immediate-early)-protein이, 7시간이 지나면 β(early)-rotein이 발현되는데 반해 virion이 생산되기 까지는 96시간이 걸린다[26-27]. Shell vial assay법은 바이러스가 자라는 지를 세포 병변효과에 의존하여 판독하는 대신, α-protein과 β-protein에 대응하는 단세포군 항체를 이용하여 이들 단백의 발현 유무를 검사하기 때문에 결과를 하루만에 알 수 있다는 장점이 있다[13]. 그러나, 이 연구에서 shell vial assay 법에 의한 바이러스 검출의 민감도는 50%로 낮았으며, 이는 Marsano 등의 43%와 비슷한 성적이다[28].

Shell vial assay법이 전통적인 바이러스 배양법에 비해 민감도가 낮은 까닭은 우선 α-protein과 β-protein이 발현되지 않은 경우를 생각할 수 있다. 그러나, shell vial assay법은 원심 분리 과정을 제외하면 전통적인 배양법과 같은 방법으로 바이러스를 배양하므로 이 가능성은 희박하다. 두번째는 α-protein과 β-protein이 발현되었으나 이 연구에서 사용한 단세포군 항체와 반응하지 않았을 가능성이다. 한국인에서 분리된 HCMV 18주를 대상으로 중화항체 유발 주요 항원 결정기(gB)의 대응 유전자 서열 변이를 분석한 임동균들의 연구에 의하면, 국내 유행 HCMV의 외피 당단백 gB의 염기 서열이 표준 바이러스주인 AD169주와 동일한 것은 4주뿐이였고, 나머지 14주의 염기서열 유사성은 61-82%였다[30]. 그러므로 이 연구에서 사용한 단세포군 항체가 다양한 국내 유행주 HCMV를 모두 검출할 수 없었을 가능성이 있다. Stirk들은 7개의 서로 다른 epitope와 반응할 수 있도록 단세포군 항체들을 혼주(pooling)하더라도 shell vial assay법의 민감도는 78%에 불과하다고 보고하였다[29]. Shell vial assay법은 그 민감도가 낮기 때문에, HCMV 감염의 신속한 진단을 위해서 shell vial assay를 단독으로 사용하는 것은 바람직하지 않다고 생각된다.

요 약

배 경: HCMV는 일차 감염후 잠복 감염 상태로 있으면서 숙주의 면역능이 떨어지면 재발 감염을 일으킨다. 우리나라 성인 인구의 HCMV에 의한 일차 감염률은 95% 이상으로 높아, 이식 환자에서 HCMV에 의한 감염의 빈도가 높을 것으로 예상된다.

방 법: 골수 이식환자 14명, 신 이식환자 44명 그리고 간 이식환자 4명을 대상으로 이식전과 이식후에 전통적인 바이러스 배양법으로 소변과 혈액에서 HCMV를 분리하였다. 또한 이식 환자 41명에서 shell vial assay를 이용하여 HCMV를 검출하고, 그 성적을 전통적인 배양법에 의한 성적과 비교하여 민감도와 특이도를 평가하였다.

성 적: HCMV 감염의 빈도는 골수 이식 환자의 경우 50%(7/14), 신이식 환자 36%(16/44), 간이식 환자 25%(1/4)였다. HCMV 질환으로 골수 이식 환자 3명에서 간질성 폐렴이 관찰되었다. Shell vial assay 법을 이용한 HCMV 검출의 민감도는 50% (3/6), 특이도는 91% (32/35)였다.

결 론: 국내 이식 환자에서 HCMV에 의한 감염은 비교적 흔히 발생하며, 이식 1개월이후에는 그 발생 빈도가 33-50%로 높다. Shell vial assay법은 민감도가 낮아 다른 진단법과 상호 보완해서 시행하는 것이 바람직하다고 생각된다.

REFERENCES

1) Ho M: *Cytomegalovirus. In : Mandell, Douglas, Bennett, eds. Principles and Practice of Infectious Disease. 4th ed. p 1351-64 Churchill Livingstone, 1995*
2) 심염경: 서울지역 헌혈자를 대상으로 실시한 *cytomegalovirus*의 보체 결합항체 보유율에 관한 조사. 대한역학회지 *3:99-104, 1981*
3) 박혜경: 한국인 임산부의 *cytomegalovirus*와 *Herpes simplex virus*의 보체결합항체 보유에 관한 연구. 이화의대지 *4:191-197, 1984*
4) 오영철, 최범열, 김종암: 헌혈자에서의 *cytomegalovirus*의 *IgG, IgM*항체 검출률에 관한 연구. 대한 혈액학회지 *24:75-79, 1989*
5) 한지숙, 이선주, 박왕견: 건강한 헌혈자및 질환군에

서의 *cytomegalovirus* 항체에 대한 연구. 대한 수혈학회지 *1:21-34, 1990*

6) 김유겸, 김대원: *Anticomplement Immunofluorescence* 검사법을 이용한 건강한 성인의 *Human Cytomegalovirus*에 대한 항체가의 조사 연구. 감염 *24:87-92, 1992*

7) Raynolds DW, Stagno S, Alford CA: Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infections. In: *Lennette EH, Schmidt NJ, eds. Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. 5th ed. p 399-439, Washington DC, American Public Health Association, 1979*

8) Demmler GJ, Buffone GJ, Schmbor CM, et al: *Detection of cytomegalovirus in urine from newborns using polymerase chain reaction DNA amplification. J Infect Dis 158:1177-1184, 1988*

.9) Zaia JA Ghislaine GH, Churchill MA, et al: *Comparative analysis of human cytomegalovirus a-sequences in multiple clinical isolates by using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism assays. J Clin Microbiol 28:2602-2607, 1990*

10) 황응수, 황도영, 박정규: 과산화효소 결합 단세포군 항체를 이용한 세포배양에서의 거대세포바이러스 *(HCMV, AD-169)*항원의 신속한 탐지. 대한미생물학회지 *25:423-432, 1990*

11) van der Bij W, Torensma R, van Son WJ, et al: *Rapid immunodiagnosis of active cytomegalovirus infection by monoclonal antibody staining of blood leukocytes. J Med Virol 25:179-188, 1988*

12) Swenson PD, Kaplan MH: *Rapid detection of cytomegalovirus in cell culture by indirect immunoperoxidase staining with monoclonal antibody to early nuclear antigen. J Clin Microbiol 21:669-673, 1985*

13) Griffiths PD, Panjwani DD, Stirk PR, et al: *Rapid diagnosis of cytomegalovirus infection in immunocompromised patients by detection of early antigen fluorescent foci. Lancet ii:1242-1245, 1984*

14) Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, et al: *Rapid detection of cytomegalovirus in MRC-5 cells inoculated with urine specimens by using low-speed centrifugation and monoclonal antibody to an early antigen. J Clin Microbiol 19: 917-919, 1984*

15) 이원섭, 정철원, 이근석 등: 동종 골수 이식후 발생한 거대세포 바이러스 폐렴 *2*예. 대한내과학회잡지 *51:805-812, 1996*

16) D.J. Kim, C.C. Kim, B.K. Kim, et al: *Allogenic bone marrow transplantation in Korea: 1983-92. Bone Marrow Transplantation 13:717-719, 1994*

17) Wingard JR, Mellitis Ed, Sostrin MB, et al: *Interstitial pneumonitis after allogenic bone marrow transplantation. Medicine 67:175-186, 1988*

18) Meyer JD, Flournoy N, Thomas ED: *Risk factors for cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. J Infect Dis 153:478-488, 1986*

19) Metselaar HJ, Weimar W: *Cytomegalovirus infection and renal transplantation. J Antimicrob Chemother 23(Suppl E):37-47, 1989*

20) Pillay D, Ali AA, Liu SF, et al: *The prognostic significance of positive CMV culture during surveillance of renal transplant recipients. Transplantation 56:103-108, 1993*

21) 위성헌, 김양리, 최정현 등: 신장 이식환자에서 거대세포바이러스 감염의 조기 검색을 위한 반정량적 중합효소 연쇄반응 및 면역세포화학적 방법의 이용. 감염 *28:105-112, 1996*

22) Chou S: *Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection. Rev. Infect Dis 12:S727-736, 1990*

23) Griffiths PD: *Cytomegalovirus. In: Zuckerman AJ, eds. Principles and practice of clinical virology. 2nd ed. p 69-102 England, John Wiley & sons, West Sussex 1990*

24) Ho M: *cytomegalovirus. In: Biology and infection, 2nd ed. New York, Plenum Press 1991*

25) 오명돈, 박기호, 김남중 등: 중합효소 연쇄 반응을 이용한 인형 거대세포바이러스*(human cytomegalovirus)*의 신속한 검출. 감염 *28:319-327, 1996*

26) Skinski MF, Thomsen DR, Stenberg RM, et al: *Organization and expression of the immediate early genes of human cytomegalovirus. J virol 46:1-14, 1983*

27) Chee MS, Bankier AT, Beck S, Bohni R: *Analysis of the protein-coding of the sequence of human cytomegalovirus strain AD 619. Curr. Top. Microbiol Immunol 154:125-169, 1990*

28) Marsano L, Perrillo MW, Flye DW, et al: *Comparision of culture and serology for the diagnosis of cytomegalovirus infection in kidney and liver transplant recipients. J Infect Dis. 61:454-461, 1990.*

29) Lim DG, Park CG, Hwang ES, Chung HS, Park JW, Cha CY: *Genomic variation of the major antigenic determinants evoking neutralizing antibodies in HCMV isolated in Korea. J Korean Soc Microbiol 30:683-693, 1995*

30) Stirk PR, Griffiths PD: *Use of monoclonal antibodies for diagnosis of cytomegalovirus infection by the detection of early antigen fluorescent foci (DEAFF) in cell culture. J Med Virol 21:329-37, 1987*