

## 거대세포바이러스 질환(Cytomegalovirus disease) 23예의 분석

서울대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실\*

김진욱 · 신동현 · 오명돈 · 정현채 · 김우호\* · 송인성 · 최강원

### Analysis of Twenty-Three Cases of Cytomegalovirus Disease

Jin Wook Kim, M.D., Dong Hyun Shin, M.D., Myoung Don Oh, M.D.  
Hyun Chae Jung, M.D., Woo Ho Kim, M.D.\*, In Sung Song, M.D.  
and Kang Won Choe, M.D.

Department of Internal Medicine and Pathology\*, Seoul National University College of Medicine

**Background :** Cytomegalovirus(CMV) disease is an important opportunistic infection and contributes to significant morbidity and mortality in immunocompromised hosts. To determine predisposing conditions to CMV disease and its prognosis, the authors reviewed the clinical courses of patients with CMV disease.

**Methods :** We reviewed medical records of 23 patients with CMV disease diagnosed at Seoul National University Hospital from 1987 to 1997.

**Results :** CMV pneumonia was diagnosed in 8 patients. Underlying conditions of the patients were allogeneic bone marrow transplant(BMT) in 4 patients, lupus nephritis in 1, dermatomyositis in 1, and renal transplantation recipient in 1. The cumulative dose of corticosteroid given to the BMT recipients before the development of CMV pneumonia ranged between 1,000 and 4,700 mg, whereas that to the non-BMT patients ranged between 2,100 and 6,000 mg. Of the 8

patients with CMV pneumonia, five patients(75%) died. Of the 15 CMV gastroenteritis, two had CMV gastric ulcers. The gastric ulcers showed clinical and endoscopic improvement with systemic ganciclovir therapy. Among 13 patients with CMV enterocolitis, nine had preceding GI diseases, and nine had received systemic corticosteroids. Five patients died. The mortality was lower in patients with underlying bowel diseases than in those without ones(22% vs. 75%, respectively).

**Conclusion :** The mortality of CMV disease was 62.5%, 0%, and 38% in patients with CMV pneumonia, gastric ulcer, and enterocolitis, respectively. GVHD, systemic corticosteroid and/or immunosuppressive therapy were major risk factors of CMV diseases.

**Key Words :** Cytomegalovirus, CMV pneumonia, Gastrointestinal CMV disease, Bone marrow transplant, Opportunistic infection

### 서론

거대세포바이러스는 일차 감염후 잠복 감염 상태로 존재하다가 숙주의 면역능이 떨어지면 재발 감염을 일으킨다. 장기 이식이나 에이즈처럼 면역능이 심하게 떨어진 환자에게 거대세포바이러스에 의한 재발 감염은 폐렴, 망막염, 위장관염 등을 일으킬 수 있다. 이러한 거대세포바이러스 질환은 면역능

저하 환자에게 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 혈청역학적 연구에 의하면 우리 나라 성인의 IgG 항체 양성율은 95% 이상이다<sup>1, 2)</sup>. 이것은 우리 나라 성인의 거의 모두가 거대세포바이러스에 감염되어 있음을 뜻한다. 그러므로 우리 나라의 면역능 저하 환자들은 거대세포바이러스에 의한 재발 감염을 경험할 위험성이 높다. 특히, 국내의 장기이식 환자와 에이즈 환자가 늘어나고 있다는 현실을 감안하면 앞으로 거대세포바이러스 질환도 점차 늘어날 것으로 예상된다. 그러므로 거대세포바이러스 질환의 임상상을 파악하는 것이 중요하다고 생각한다. 이에 저자들은 서울대학교병원에서 경험한 환자를

접수 : 1998년 4월 20일, 승인 : 1998년 5월 30일  
교신저자 : 오명돈, 서울대학교병원 내과학교실  
Tel : 02)760-2238 Fax : 02)762-9662

대상으로 거대세포바이러스 질환의 임상 경과, 위험 인자, 그리고 예후를 후향적으로 분석하였다.

### 대상 및 방법

1987년 1월부터 1997년 12월까지 서울대학교병원에 입원하여 거대세포바이러스 질환으로 확진된 환자 23명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 거대세포바이러스 질환의 정의는 1) 침범된 장기의 생검 조직에서 특징적인 조직 소견 및 면역 염색 소견을 보이거나, 2) 생검 조직이나 기관지 폐포 세척액의 배양(conventional tube culture)에서 거대세포바이러스가 검출된 경우로 제한하였다. 단, HIV 감염자에게 발생한 거대세포바이러스 질환은 이 연구에서 제외하였다.

**Table 2. CMV Antibody and Culture Results in Patients with CMV Disease**

	Pneumonia	Colitis/ Gastric ulcer	Overall
Serum IgM antibody positivity	2/5 (40%)	5/12 (42%)	7/17 (41%)
Tissue/BAL fluid culture positivity	7/7 (100%)	—	—

### 결 과

#### 1. 환자의 특성 및 기저 질환(Table 1)

거대세포바이러스 질환은 모두 23명이었으며, 폐렴 8명, 위장관 질환 15명이었다. 위장관의 침범 부위는 대장 12예, 위 2예, 소장 1예였다.

거대세포바이러스 폐렴 환자들의 기저 질환은 동종 골수이식이 4예(50%)로 가장 많았고, 루푸스 신염, 피부근염, 신이식이 각각 1예(12.5%)씩 이었다. 나머지 1예는 기저 질환을 찾을 수 없었다.

거대세포바이러스 위장관 질환 환자 15명중 9예는 위장관에 선행 질환이 있다가 거대세포바이러스 위장관 질환이 진단되었다. 선행 위장관 질환 9예는 만성 염증성 장 질환 6예, 기타 장 질환이 3예(허혈성 장염, radiation colitis, 장결핵 각 1예) 이었다. 6예는 선행하는 위장관 질환이 없었는데, 이들 중 2예에서는 거대세포바이러스 질환과 관련된 특별한 위험인자를 찾을 수 없었다. 나머지 4예는 급성 골수성 백혈병 1예, 다발성 골수종 1예, 전신성 루푸스 1예, 사구체신염(RPGN) 1예이었다. 이들 4명은 모두 거대세포바이러스 질환으로 진단된 시점에서 스테로이드, 면역억제제 또는 항암화학요법을 받던 중이었다.

혈청 거대세포바이러스 항체(IgM) 양성율은 거대세포바이

**Table 1. Characteristics of 23 Patients with CMV Disease**

Variable	CMV pneumonia	CMV colitis and other gastrointestinal CMV disease	Overall
Number of patients	8	15	23
Median age in year (range)	30(16~54)	44(28~75)	42(16~75)
Gender (M/F)	3/5	11/4	14 / 9
Underlying disease			
Leukemia, allogenic BMT	4	1	5
Systemic lupus erythematosus	1	1*	2
Kidney transplantation	1	1 <sup>†</sup>	2
Polymyositis	1	0	1
RPGN	0	1*	1
Multiple myeloma	0	1	1
Diabetes	0	1	1
Ulcerative colitis	0	5	5
Other bowel diseases <sup>‡</sup>	0	3	3
None	1	1 <sup>§</sup>	2

\* CMV gastric ulcer disease

<sup>†</sup> tbc enteritis, CMV enteritis

<sup>‡</sup> ischemic colitis, Crohn's disease, colon cancer with radiation therapy

<sup>§</sup> disseminated CMV disease

러스 폐렴 환자에서 40%, 위장관 거대세포바이러스 질환 환자의 42%이었다(Table 2).

## 2. 거대세포바이러스 폐렴 환자의 임상 경과(Table 3)

거대세포바이러스 폐렴은 모두 8명이었고, 4명은 동종 골수이식 후 발병하였다. 같은 기간 중 동종 골수이식을 받은 환자는 총 119명으로서 동종골수이식 환자들중 3.4%에서 거대세포바이러스 폐렴이 확인되었다. 이들 4명은 모두 혈액 종양 환자들로서 진단 후 7~9개월 만에 골수를 이식받았다. 전 예에서 급성 이식편대숙주병으로 스테로이드와 사이클로스포린을 투여 받았으며, 거대세포바이러스 폐렴은 이식 후 39~147일째에 발생하였다. 나머지 4예 중 3예의 환자도 기저 질환의 치료를 위하여 스테로이드 및 면역 억제제를 투여 받던 중 발병하였고, 1예에서는 특별한 위험 인자를 발견할 수 없었다. 거대세포바이러스 폐렴이 진단되기 전까지 환자에게 투여된 누적 스테로이드 용량은 골수 이식환자에서 1000~4700 mg, 골수이식 이외의 환자에서 2100~6000 mg이었다. 총 8예 중 5명이 사망하여 75%의 치명률을 보였다.

증례 1(ID No. 2453777-9)과 증례 2(ID No. 2421189-9)의 임상 경과는 저자들이 이미 발표하였다<sup>3)</sup>.

증례 3(ID No. 2729008-6)은 비혈연 공여자(unrelated donor)로부터 골수를 공여 받았던 급성 임파구성 백혈병(ALL) 환자였다. 골수 이식후 합병증으로 급성 이식편대숙주병과 정맥폐색성 질환(venoocclusive disease)이 발생하였다.

이식 후 제 39병일부터 발열과 호흡곤란을 호소하였고, 저산소증과 양측성 미만성 폐 침윤이 관찰되었다. 이식 후 제 45병일에 개흉 생검을 실시하여 조직 소견 및 바이러스 배양 검사로 거대세포바이러스 폐렴이 확진되었다. 제 43병일부터 ganciclovir와 immune globulin을 투여하였으나 이식 후 제 48병일에 대량 객혈이 있는 후 호흡 부전으로 사망하였다.

증례 4(ID No. 2717075-3)는 급성 골수성 백혈병으로 동종 골수이식을 받았다. 합병증으로 급성 이식편대숙주병과 정맥폐색성 질환이 발생하였으며, 이식 후 제 80일경부터 발열, 간효소치의 상승, 범혈구감소증과 함께 혈청 거대세포바이러스 PCR 양성, 거대세포바이러스 항체(IgM) 양성의 소견을 보였다. 거대세포바이러스 재활성화를 의심하여 ganciclovir와 면역글로불린을 정맥 투여 후 위의 소견은 없어졌다. 이식 후 제 122일경부터 발열이 다시 나타났고, 진행되는 호흡곤란 및 폐 침윤으로 개흉생검을 실시하여 거대세포바이러스 폐렴으로 확진되었다. 이식 후 제 133일부터 ganciclovir와 거대세포바이러스 면역글로불린을 투여 받았으며, 폐 병변은 더 이상 악화되지 않는 채 인공호흡기로 호흡 보조를 받던 중 이식 후 제153일 자의로 퇴원한 후 사망하였다.

증례 5(ID No. 2533427-6)는 루푸스 신염 환자로서 폐렴 발생 6개월 전까지 cyclophosphamide pulse therapy를 9회 시행 받았다. 질병의 활성도가 조절된 상태에서 추적이 중단되었다가 루푸스가 재활성화되었다. 고용량 스테로이드와 cyclophosphamide를 복용하던 중, 내원 1주전부터 오한과 발

Table 3. Predisposing Factors for CMV Disease and Clinical Course in Eight Patients with CMV Pneumonia

Case no.	Age/Sex	Underlying condition (duration)	Predisposing factors for CMV disease	Treatment	Outcome
1	32/M	AML(9 mo)* allogenic BMT (93 d) <sup>†</sup>	acute GVHD grade I <sup>2/)</sup> Pd (1000mg) <sup>‡</sup> , cyclosporine	Ganciclovir + IV immunoglobulin	Died
2	27/F	CML(7 mo)* allogenic BMT (147 d) <sup>†</sup>	acute GVHD grade I Pd (2100mg) <sup>‡</sup> , cyclosporine	Ganciclovir	Improved
3	16/M	ALL(7 mo)* allogenic BMT (39 d) <sup>†</sup>	acute GVHD grade III Pd (1900mg) <sup>‡</sup> , cyclosporine	Ganciclovir + IV immunoglobulin	Died
4	34/F	AML(7 mo)* allogenic BMT (120 d) <sup>†</sup>	acute GVHD grade II Pd (4700mg) <sup>‡</sup> , cyclosporine	Ganciclovir + CMV immune globulin	Stationary
5	21/F	SLE(27 mo)	Pd (6000mg) <sup>‡</sup> , cyclophosphamide	Ganciclovir + IV immunoglobulin	Died
6	54/F	dermatomyositis(2 months)	Pd (2100mg) <sup>‡</sup>	No antiviral therapy	Died
7	25/F	kidney transplant(8 months)	Pd (3500mg) <sup>‡</sup> , azathioprine, cyclosporine	Ganciclovir	Improved
8	55/M	no underlying disease	none	Ganciclovir + IV immunoglobulin	Improved

\* time interval between diagnosis of leukemia and marrow transplantation

<sup>†</sup> time interval between marrow transplantation and diagnosis of CMV disease

<sup>‡</sup> cumulative dosage of prednisolone administered before onset of CMV disease

열이 시작되었고 내원 직전 객담을 동반한 기침이 나타났다. 저산소증과 전 폐야에 걸친 미만성 침윤이 관찰되어 뉴모세스티스 폐렴에 대한 경험적 치료를 시행하였다. 그러나 폐렴은 호전되지 않아 제 6병일부터 ganciclovir를 투여하였다. 제 8병일에 개흉 생검을 시행하였다. 냉동절편 소견상 특발성 폐렴이 의심되어 제 9병일에 ganciclovir를 중단하고 스테로이드를 증량하여 투여하였으나 폐 침윤은 계속 악화되었다. 포맥고정 조직 검사에서 거대세포바이러스에 합당한 소견이 관찰되고 바이러스 배양 검사에서 거대세포바이러스가 분리되어 제 16병일부터 다시 ganciclovir를 투여하기 시작하였다. 그러

나 환자는 제 18병일에 기계 호흡도중에 발생한 긴장성 기흉으로 사망하였다.

증례 6(ID No. 2753186-4)은 피부근염 환자로 고용량의 스테로이드를 투여 받던 중 10일전부터 시작된 발열, 기침, 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 급격히 진행되는 미만성 간질성 폐렴으로 내원 제 5병일에 개흉생검을 시행하였으며, 거대세포바이러스 폐렴의 특징적 조직 소견이 관찰되지 않아 교원성 질환과 관련된 간질성 폐렴으로 생각하였다. 고용량의 스테로이드를 정맥 주사하였으나 환자의 상태는 계속 악화되었다. 폐 생검 조직을 이용한 바이러스 배양 검사에서 5일만에

**Table 4. Predisposing Factors for CMV Disease and Clinical Course in Fifteen Patients with Gastrointestinal CMV Disease**

Case no.	Age/ Sex	Involved site	Serology (IgM)	Underlying condition (duration)	Predisposing factors for CMV disease	Treatment	Outcome
9	75/M	Stomach	+	RPGN* (2 mo)	Pd (3600 mg) <sup>†</sup> cyclophosphamide	Ganciclovir	Improved
10	45/F	Stomach	+	SLE (1 mo)	Pd (2800 mg) <sup>†</sup>	Ganciclovir	Improved
11	30/F	Colon	—	AML/ allogenic BMT(1 mo)	VOD <sup>‡</sup> Pd/cyclosporine	no antiviral	Died
12	62/M	Colon	—	Multiple myeloma (6 yr)	Pd, melphalan	Ganciclovir	Died
13	57/F	Rectosig Moid	+	Diabetes	None	Ganciclovir	Improved
14	41/M	Colon	—	None	None	None	Died
15	25/M	Colon	NC <sup>‡</sup>	Crohn's disease (7 yr)	Pd	Solucortef IV no antiviral	Improved
16	28/M	Colon	—	Ulcerative colitis(4 yr)	Pd	Solucortef IV no antiviral	Improved
17	43/M	Colon	NC	Ulcerative colitis(1 mo)	Pd	Solucortef IV no antiviral	Stationary
18	35/F	Colon	—	Ulcerative colitis(3 yr)	Pd	Solucortef IV ganciclovir	Improved
19	32/M	Colon	NC	Ulcerative colitis(2 yr)	Pd	Solucortef IV ganciclovir	Stationary
20	50/M	Colon	+	Ulcerative colitis(3 mo)	Pd	Solucortef IV colectomy ganciclovir	Died
21	67/M	Colon	—	Ischemic colitis(1 mo)	None	Ganciclovir	Improved
22	53/M	Colon	—	Rectal cancer (1 mo) radiation colitis	Radiotherapy	Ganciclovir	Stationary
23	43/M	Enteritis	+	Kidney transplantation (5 mo) tbc enteritis	Pd/azathioprim/ cyclosporine	Ganciclovir	Died

\* rapidly progressive glomerulonephritis

<sup>†</sup> cumulative dosage of prednisolone administered before onset of CMV disease

<sup>‡</sup> not checked

<sup>§</sup> venoocclusive disease

세포병변효과(cytopathic effect)가 관찰되어 제 10병일부터 ganciclovir와 면역글로불린을 정맥투여하였으나 호흡 부전이 진행하여 당일 사망하였다.

증례 7(ID No. 2599803)은 신장 이식 환자였으며, 이식 후 8개월째에 호흡곤란을 동반한 미만성 폐침윤으로 입원하였다. 기관지 폐포세척술로 얻은 검체에서 뉴모시스티스가 관찰되었고, 바이러스 배양 검사에서 거대세포바이러스가 분리되었다. Trimthoprim-sulfamethoxazole을 2주, ganciclovir를 3주간 투여받은 뒤 호전되어 제 25병일에 퇴원하였다.

증례 8(ID No. 2233678-5)에서는 거대세포바이러스 질환에 대한 특별한 위험 인자를 발견할 수 없었으며, 약 3주간 지속된 발열, 오한 및 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 미만성 간질성 폐렴이 발견되었고 개흉생검을 시행하여 거대세포바이러스 감염에 특징적인 조직소견이 관찰되어 확진되었다. Ganciclovir와 면역글로불린을 정맥투여받고 호전되어 발병 후 약 60일 후(치료 개시 23일 후) 퇴원하였다.

### 3. 위장관 거대세포바이러스 질환 환자의 임상 경과 (Table 4)

거대세포바이러스에 의한 위장관 질환은 모두 15예였으며, 위궤양이 2예 있었다. 이들은 면역 억제 치료를 받던 중이었으며, 위궤양의 조직 검사에서 거대세포바이러스 병변이 발견되었고, 항 바이러스 제제로 치료 후 임상적 호전을 보였다. 나머지 13예는 거대세포바이러스 장관염(enterocolitis)이었으며, 이들중 중 9예는 기존의 장 질환으로 치료 받던중 거대세포바이러스 감염증이 진단되었다. 7예는 발병 당시 스테로이드를 투여 받고 있었다. 2예가 수술과 관련된 합병증으로 사망하여 22%의 사망율을 보였다. 기존의 장 질환이 없던 상태에서 발병한 4예의 환자 중 2예는 스테로이드를 투여받던 중 발병하였고, 2예에서는 뚜렷한 발병의 위험 인자를 발견할 수 없었다. 이들 중 3예(75%)가 사망하여 기저 장 질환이 있던 경우에 비하여 보다 위중한 경과를 보였다.

증례9(ID No. 1895533-4)와 증례14는 이미 학술지에 보고 되었으며<sup>4, 5)</sup>, 증례 14는 면역능 저하를 발견할 수 없었던 환자였다.

증례10(ID No. 2688869-9)은 루푸스 신염 환자로 고용량의 스테로이드를 투여받던 중 흑변이 발생하였다. 위 내시경 검사에서 위궤양이 발견되었으며, 조직 소견 및 면역 염색 소견으로 거대세포바이러스 감염이 진단되었고, ganciclovir로 치료한 후 증상 및 방사선학적 검사 소견이 호전되었다.

증례 11(ID No. 2694929-1)은 급성 골수성 백혈병으로 동종 골수이식을 받은 환자였다. 정맥폐색성 질환이 발생하여

이식 후 제 30병일부터 고용량 methylprednisolone을 정맥 투여 받았다. 복통, 발열, 수양성 설사가 발생하여 제 40병일에 시행한 직장내시경 및 조직 생검 소견상 거대세포바이러스 장염으로 진단되었다. 환자는 정맥폐색성 질환에 따른 간 부전으로 제 41병일에 사망하였다.

증례 12(1978270)는 다발성 골수종으로 유지 화학요법을 받던 환자이며, 혈변이 나타나 진단된 예로서 ganciclovir를 투여하였으나 호전되지 않았고 발열이 지속되었으며 신부전과 속 소견을 보이면서 사망하였다.

증례 13(2748010-6)은 당뇨 환자로서 간과 폐에 파종성 *Klebsiella pneumoniae* 패혈증으로 입원하였다. 항균제를 투여하여 폐렴과 간 농양은 좋아지고 있었으나 발열이 계속되었다. 혈성 설사가 나타나 시행한 S상 결장경 검사에서 직장 궤양이 발견되었다. 조직 소견 및 면역화학 검사에서 거대세포바이러스 감염이 증명되었다. Ganciclovir를 3주간 투여한 후 임상 증상 및 내시경 소견이 좋아졌다.

증례 15-20은 만성 염증성 장염에 병발한 것으로 추정되는 증례들이다. 이들 중 3예(증례 15-17)는 거대세포바이러스가 주 병인으로 작용하지 않았을 것으로 판단하여 ganciclovir 투여 없이 스테로이드 정맥주사로 치료하였다. 이중 2예 [증례 15(ID No 2244036-7), 16(ID No 2721990-0)]는 임상적으로 호전되었으며 1예 [증례 17(ID No 2735459-3)]는 치료에 반응을 보이지 않으며 만성 경과를 취하였다. 나머지 3예 (증례 18-20)는 스테로이드 정맥주사와 ganciclovir가 모두 투여되었는데, 1예[증례 18(ID No 1861417-6)]는 증상의 호전을 보였으며, 1예[증례 19(ID No 2659666-6)]는 치료에 반응을 보이지 않은 채 만성 경과를 밟았고 1예[증례 20(ID No. 2601045-8)]는 임상 증상의 악화로 장 절제술을 시행 받았으나 수술 후 폐렴이 합병되어 사망하였다.

증례 21(ID No 2711007-2)은 죽상 동맥경화증에 의한 허혈성 장염에 동반된 거대세포바이러스 대장염 예로서 ganciclovir 투여 후 임상적 호전을 관찰할 수 있었다.

증례 22(ID No 2207409-4)는 직장암으로 방사선 치료를 받은 후 혈변을 보여 시행한 직장 내시경 조직 검사에서 radiation colitis와 거대세포바이러스 질환이 동시에 진단된 예이며 ganciclovir 치료에 별 반응을 보이지 않고 만성 경과를 취하였다.

증례 23(ID No. 2623064-9)은 신장이식 환자로서 이식 후 약 5개월 만에 발열과 장출혈 증상을 보였고 장천공 및 소장-소장간 누공이 발생하여 응급수술을 시행하였다. 병리 소견상 결핵성 장염과 거대세포바이러스 장염이 동시에 진단되었고, 수술 후 폐렴에 이환되어 사망하였다.

## 고 찰

거대세포바이러스는 골수 이식 환자와 장기이식 환자에게 감염증을 일으키는 병원체중에서 가장 흔한 것이다. 거대세포바이러스는 이런 환자에게 원인 불명의 발열, 백혈구 감소증, 폐렴, 위장관 감염, 간염 등을 일으킬 뿐만 아니라, 숙주의 면역능을 억제함으로써 다른 병원체가 감염을 일으킬 위험성도 높인다.

거대세포바이러스에 의한 감염은 이미 잠복 감염 상태에 있는 환자에게 흔히 발생한다. 이식 환자의 경우를 예로 들면, 이식전에 혈청 IgG가 양성인 환자가 음성인 환자보다 거대세포바이러스에 의한 감염증이 발생할 위험성이 더 높다. 우리나라 환자들은 95% 이상이 잠복감염상태에 있으므로 이식 환자들에서 거대세포바이러스가 높은 빈도로 분리된다. 저자들이 골수 이식, 신 이식, 간 이식 환자를 대상으로 조사한 거대세포바이러스의 재활성화 감염률은 50%, 36%, 25%였다<sup>6)</sup>.

이 연구에서 골수이식환자중에 거대세포바이러스 폐렴이 확진된 사람은 모두 4명이었다. 동종 골수 이식 환자에서 거대세포바이러스 폐렴의 위험 인자로는 이식 전 혈청 거대세포바이러스 항체양성인 경우, 기저 질환이 백혈병 등 악성종양인 경우, 이식편대숙주병(GVHD)이 있는 경우, 항립프구 글로불린을 투여 받은 경우, 거대세포바이러스혈증 등이 알려져 있다<sup>7, 8)</sup>. 이번 연구 결과도 모든 환자가 악성 종양 환자로서 급성 이식편대숙주병으로 치료받는 도중 또는 치료후 거대세포바이러스 폐렴이 발생하였다. 골수이식 환자에서 거대세포바이러스 폐렴의 경과를 매우 위중하여 85% 이상이 사망하며 ganciclovir와 고용량 면역글로불린 정맥주사로 치료한 경우 31~70%의 생존률이 보고되었고<sup>9, 10)</sup>, 본 연구에서도 유사한 생존률을 보였다.

이 연구에서 2예만이 신장이식과 관련되었다. 신장 이식 환자에서 거대세포바이러스 감염은 46~62%로 알려져 있으며<sup>11, 12)</sup>, 스테로이드를 많이 투여하거나 cyclophosphamide 등 세포독성제와 병합 사용 시에 발생할 가능성이 높다<sup>13)</sup>. 특히 항립프구 면역글로불린의 사용은 거대세포바이러스의 재활성화를 현저히 증가시킨다.

이식과 관련되지 않은 거대세포바이러스 폐렴은 드물게 발생하며, 주로 림프종이나 다발성 골수종 등의 악성종양 환자에서 상대적으로 빈발하지만 면역 억제 상태가 아닌 정상인에

서도 거대세포바이러스성 단핵구증(CMV mononucleosis)와 동반되어 거대세포바이러스 폐렴이 나타날 수 있고 연구의 증례와 마찬가지로 비교적 경미한 경과를 밟는 것으로 알려져 있다<sup>14)</sup>.

본 연구에서 8예의 거대세포바이러스 폐렴 환자 중 7예가 발병 전 전신적 스테로이드를 투여받아 스테로이드의 투여가 거대세포바이러스 감염의 중요한 위험인자임을 시사하였다. 골수 이식 환자의 경우 선행하는 이식편대숙주병이 거대세포바이러스 폐렴의 주 위험인자로 작용하였으며 전신적 스테로이드 치료는 효과적 면역발현을 억제하는 데에 기여하였을 것으로 생각된다. 교원성 질환에서 거대세포바이러스 질환의 발생 위험도를 증가시키는 스테로이드의 누적 용량은 아직 잘 알려져 있지 않았으며 본 연구의 결과에서도 환자마다 변이를 보여 향후 전향적 연구에 의한 규명이 필요할 것으로 보인다.

거대세포바이러스 위장관 질환은 장기이식, 악성 종양, 류마치스 질환, 면역억제제 투여, HIV 감염 등의 경우에서 빈발하며 종종 범발성 CMV 감염의 일부로서 나타난다<sup>15-17)</sup>. 본 연구의 증례에서도 거대세포바이러스 장관염으로 사망한 5예 중 수술과 관련한 합병증으로 사망한 예를 제외한 3예에서는 전신적인 거대세포바이러스 감염이 의심되었으며 1예는 부검 소견상 전신적 파종이 증명되었다.

골수 이식 환자에서 발생하는 소화기 거대세포바이러스 감염의 빈도는 잘 알려져 있지 않은데, 급성 이식편대숙주병과 감별이 어려운 점도 한가지 원인이다. 골수이식 환자에서의 소화기거대세포바이러스 감염은 ganciclovir 단독 치료로도 비교적 양호한 반응을 보인다고 보고되었으나<sup>18)</sup> 본 연구의 증례에서는 정맥폐색성 질환이 악화되어 치명적인 경과를 보였다. 경증의 거대세포바이러스 위장관염 증례들은 진단되지 않고 본 연구에서 누락되었을 가능성이 있을 것으로 보인다.

장기이식이나 면역억제제 사용과 무관하게 거대세포바이러스 위장관 질환이 발생할 수 있다. 주로 고령, 당뇨 환자에서 위궤양, 대장염 등이 단독으로 혹은 전신 감염의 일환으로 발병한다<sup>19-21)</sup>. 본 연구에서 전신적인 거대세포바이러스 감염증이 확인되었던 환자는 부검으로 진단되었으며 대장에 국한되어 발병했던 증례는 ganciclovir 투여후 호전되었다.

克雷성 대장염과 거대세포바이러스 대장염의 관계는 Powell 등이 임상적으로 난치성克雷성 대장염이 의심되어 장절제술을 시행 받은 환자의 조직에서克雷의 기저와 혈관 내피세포 내 거대세포성 봉입체를 관찰하여 보고한 것이 처음이다<sup>22)</sup>.克雷성 대장염의 치료에 사용하는 스테로이드와克雷성 대장염의 염증 반응 자체가 거대세포바이러스 감염의 위험인자로 작용할 것으로 추정되었다.克雷성 대장염에서 거대세포

바이러스 복합체가 발견된 예는 대부분이 치료에 듣지 않는 대장염의 악화로 발현되어 상당수의 환자는 대장 절제술을 받았고, 독성 대장확장 (toxic dilatation) 및 높은 사망율과 관련된다는 보고들이 있다<sup>23, 24)</sup>.

케양성 대장염에서 거대세포바이러스의 역할에 대해서 회의적으로 보는 견해도 있다. 수술한 환자의 조직에서 거대세포바이러스가 관찰되는 빈도가 낮고, toxic dilatation과 관련성이 적으며, 항바이러스제를 써서 CMV가 제거되어도 임상 경과에는 아무런 변화가 없다는 점이 거대세포바이러스를 병원체로 보기 어렵다는 근거이다<sup>25)</sup>. 하지만 치료에 불응하는 케양성 대장염 환자 중 CMV가 발견된 예에서 스테로이드의 감량과 항바이러스 치료로 좋아진 환자도 보고 되었다<sup>26)</sup>. 케양성 대장염의 병력이 길지 않은 경우에는 원발성 거대세포바이러스 대장염을 케양성 대장염에 합병된 거대세포바이러스 질환과 감별하는 일이 어렵다. 그러므로 치료에 듣지 않는 케양성 대장염의 감별진단에 거대세포바이러스 감염을 고려해야 할 것으로 생각한다.

## 요 약

**목 적 :** 국내에서 발생하는 거대세포바이러스 질환의 위험 요소와 임상 경과를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

**방 법 :** 1987년 1월부터 1997년 12월 사이 서울대학교병원에 입원하여 거대세포바이러스 질환으로 진단된 환자 23명의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다.

**결 과 :** 거대세포바이러스 폐렴 환자가 8명이었으며 위장관 거대세포바이러스 질환환자가 15명이었다. 거대세포바이러스 폐렴 환자의 기저 질환은 혈액 종양에 의한 동종 골수이식이 4예였으며, 루푸스 신염, 피부근염, 신이식이 각각 1예씩이었다. 모든 환자가 스테로이드 및 면역 억제제를 투여 받던 중 발병하였고, 거대세포바이러스 폐렴으로 진단 받기 전 투여된 스테로이드의 누적 용량은 골수 이식환자에서 1000~4700 mg이었다. 모든 환자에서 이식편대숙주병이 선행하였다. 골수이식 이외의 환자에게 발병한 투여된 스테로이드의 누적 용량은 2100~6000 mg이었다. 1예에서는 위험 인자를 발견할 수 없었다. 사망률은 골수이식을 받은 환자와 그렇지 않은 환자에서 각각 75%와 50%이었다. 거대세포바이러스에 의한 위궤양 2예는 면역 억제 치료를 받던 중 발병하였으며 항바이러스 제제로 치료 후 임상적 호전을 보였다. 거대세포바이러스 대장염이 12예, 소장염이 1예 관찰되었으며 9예는 선행하는 대장 및 소장 병변이 있다가 거대세포바이러스 감염이 진단되었다. 이들 중 7예는 발병 당시 스테로이드를 투여

받고 있었다. 기저 장 질환이 없던 4예 중 2예는 전신적 스테로이드 및 면역억제제/화학요법 치료를 받던 중 발병하였고, 2예는 거대세포바이러스 질환과 관련된 위험 인자를 찾을 수 없었다. 13명의 장염 환자 중 5명이 사망하였다(38%). 거대세포바이러스에 의한 위장관 질환의 사망율은 선행하는 위장관 질환이 없던 환자가 장 질환이 있는 환자보다 더 높았다 (75% vs 22%).

**결 론 :** 거대세포바이러스 질환의 사망율은 폐렴, 위궤양, 장염 환자에서 각각 62.5%, 0%, 38%이었다. 이식편대숙주병, 스테로이드, 면역억제치료가 주된 위험 인자였으나, 위장관의 거대세포바이러스 질환은 기저 질환이 없거나 면역 억제가 심하지 않은 환자에게도 발생하였다.

## 참 고 문 헌

- 1) 한지숙, 이선주, 박왕건: 건강한 헌혈자 및 질환군에서의 cytomegalovirus 항체에 대한 연구. 대한 수혈학회지 1:21-34, 1990
- 2) 김유겸, 김대원: Anticomplement Immunofluorescence 검사법을 이용한 건강한 성인의 Human Cytomegalovirus에 대한 항체가의 조사연구. 감염 24:87-92, 1992
- 3) 이원섭, 정철원, 이근석, 안진석, 김성민, 오명돈, 박선양, 김병국, 최강원: 동종골수이식후 발생한 거대세포바이러스 폐렴 2예. 대한내과학회지 51:805-812, 1996
- 4) 최희정, 박상원, 김홍빈, 김우호, 오명돈, 정현채, 김성권, 최강원, 이정상: 위암으로 오인된 거대세포바이러스에 의한 위궤양 1예. 감염 29:317-321, 1997
- 5) 김주성, 이동호, 이준성, 이국래, 김용태, 윤용범, 송인성, 최규완, 김정룡, 강윤경, 김용일: 거대세포바이러스 대장염 1예. 대한소화기내시경학회지 12:107-110, 1992
- 6) 오명돈, 최희정, 신형식, 김의중, 박선양, 김상준, 김병국, 최강원: 장기 이식 환자에서 인형거대세포바이러스 감염에 관한 연구. 감염 29:21-27, 1997
- 7) Meyers JD, Ljungman P, Fisher LD: Cytomegalovirus excretion as a predictor of cytomegalovirus disease after marrow transplantation: Importance of cytomegalovirus viremia. J Infect Dis 162:373-380, 1990
- 8) Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED: Risk Factors for Cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. J Infect Dis 153:478-488, 1986
- 9) Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, Brochstein JA, Kerman NA, Laver J, et al.: 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

- 10) Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD : *Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants.* Ann Intern Med 109:783-788, 1988
- 11) Warrell MJ, Chinn I, Morris PJ, Tobin JO'H : *The effect of viral infections on renal transplants and their recipients.* Q J Med 194:219-231, 1980
- 12) Walker DP, Longson M, Mallick NP, Johnson RWG : *A prospective study of cytomegalovirus and herpes simplex virus disease in renal transplant recipients.* J Clin Pathol 35: 1190-1193, 1982
- 13) Velasco N, Catto GRD, Edward N, Engeset J, Mofat MAJ : *The effect of the dosage of steroids on the incidence of cytomegalovirus infections in renal transplant recipients.* J Infect 9:69-78, 1984
- 14) Cohen JL, Corey GR : *Cytomegalovirus infection in the normal host.* Medicine 64:100-114, 1985
- 15) Buckner FS, Pomeroy C : *Cytomegalovirus disease of the gastrointestinal tract in patients without AIDS.* Clin Infect Dis 17:644-656, 1993
- 16) Simmons RL, Matas AJ, Rattazzi LC, Balfour HH Jr, Howard RJ, Najarian JS : *Clinical characteristics of the lethal cytomegalovirus infection following renal transplantation.* Surgery 82:537-546, 1977
- 17) Strayer DS, Phillips GB, Barker KH, Winokur T, DwSchryver-Kecskemeti K : *Gastric cytomegalovirus infection in bone marrow transplant patients: an indication of generalized disease.* Cancer 48:1478-1483, 1981
- 18) Reed EC, Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD : *Ganciclovir treatment of cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract after marrow transplantation.* Bone Marrow Transplant 3:199-206, 1988
- 19) Surawicz CM, Myerson D : *Self-limited cytomegalovirus colitis in immunocompetent individuals.* Gastroenterology 94:194-199, 1988
- 20) Bennett MR, Fine AP, Hanlon JT : *Cytomegalovirus hemorrhagic colitis in a nontransplant patient.* Postgrad Med 77:227-232, 1985
- 21) Spiegel JS, Schwabe AD : *Disseminated cytomegalovirus infection with ganciclovir involvement.* Am J Gastroenterol 73:37-44, 1980
- 22) Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB : *Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis.* Am J Med 30:334-340, 1961
- 23) Sidi S, Graham JH, Razvi SA, Banks PA : *Cytomegalovirus infection of the colon associated with ulcerative colitis.* Arch Surg 114:857-859, 1979
- 24) Berk T, Gordon S, Choi HY, Cooper HS : *Cytomegalovirus infection of the colon: A possible role in exacerbations of inflammatory bowel disease.* Am J Gastroenterol 80:355-360, 1985
- 25) Eyre-Brook IA, Dundas S : *Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease requiring colectomy.* Gut 27:1419-1425, 1986
- 26) Loftus EV, Alexander GL, Carpenter HA : *Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis.* J Clin Gastroenterol 19:306-309, 1994
- 27) Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J, Stadtmauer EA, Weiner RS, Schenkein DP, et al. and the Eastern Cooperative Oncology Group : *Recommended guideline for the management of autologous and allogeneic bone marrow transplantation: A report from the Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG).* Ann Intern Med 120:143-158, 1994