

신이식 후 위장관계 거대세포바이러스감염

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

황은아 · 김현철

Gastrointestinal Cytomegalovirus Infection after Renal Transplantation

Eun Ah Hwang, M.D., Hyun Chul Kim, M.D

*Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine,
Dongsan Kidney Institute, Daegu, Korea*

서 론

최근 강력한 면역억제제들의 임상적 도입으로 이식 후 급성거부반응의 빈도가 뚜렷이 감소되어 이식 신 생존률에 괄목할 만한 향상이 있어왔으나, 바이러스감염은 여전히 이식환자의 이명과 사망을 초래할 수 있는 중요한 합병증이다.

거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 감염은 장기이식 환자에서 발생하는 가장 흔한 바이러스감염으로 직접적으로는 폐렴, 망막염, 위장관염, 간염, 패혈증 등을 유발하며 간접적으로는 급성 및 만성 거부반응, 동맥경화증, 이식 후 악성종양 등을 초래한다[1]. 이식환자에서 CMV에 의한 감염은 이식 후 첫 1~6개월 사이에 호발하고 신체의 거의 모든 장기에 침범이 가능한데 특히 호흡기와 소화기의 침범이 흔한 것으로 알려져 있다. 그 중 CMV위장관염은 발생빈도가 10~30%로 보고되어 있는 비교적 흔한 질환이나 일부에서는 아예 증상이 없거나 전신 증상없이 비특이적 위장관 증상만을 호소하는 경우가 많아 진단이 간과되기 쉽다[2].

발생 빈도

신이식 시행 후 발생하는 위장관계 합병증으로는 감염, 점막 손상 및 궤양, 담도 질환, 계실염, 천공, 체장염 및 악성종양 등 매우 다양하며, 그 중 감염에 의한 위장관계 합병증이 가장 높은 빈도를 차지한다. 감염증 중에서는 바이러스감염, 특히 CMV에 의한 감염이 가장 흔하다. 이식환자들이 호소하는 위장관 증상은 특정 위장관 병변에 의한 것뿐만 아니라 스테로이드, 비스테로이드 소염진통제 등 약제에 의해서도 유발될 수 있으므로 증상이 있는 모든 환자에서 내시경검사를 통한 생검을 시행하는 것은 아니다. 따라서 위장관계 CMV감염의 정확한 발생빈도를 알기가 매우 어렵다. 지금까지 보고된 CMV위장관염의 발생빈도를 요약한 것은 Table 1과 같다. 1981년 Franzin 등[3]은 위장관 증상 유무에 관계없이 내시경을 시행하였던 전향적 연구에서 CMV 위장관염 발생빈도를 45%로 매우 높게 보고한 바가 있다. 그러나 그 이후 위장관 증상이 있는 환자만을 대상으로 내시경검사를 시행한 성적에서는 CMV 위장관염의 빈도가 2~4%로 낮게 보고되었으나 최근에는 다시 10~20%로 발생빈도가 높게 보고되고 있다[4-7].

Table 1. Incidence of GI CMV disease

Author	Year	Study design	Organ	Symptom or sign	Incidence of GI CMV (%)
Franzin 1	1981	Prospective	Kidney	Absent	9/20 (45)
Komorowski 2	1985	Retrospective	Kidney	UK	22/580 (3.7)
Mayoral 3	1991	Retrospective	Kidney	Present	8/323 (2.5)
Shrestha 4	1996	Prospective	Kidney	Present	7/353 (2.0)
Kaplan 5	1999	Prospective	Kidney	Present	9/62 (15)
Kuypers 6	2002	Retrospective	Kidney	Present	76/741(10.3)
KUMC 7	2005	Retrospective	Kidney	Present	21/274 (7.7)

1 Gut 1981;22:698-701, 2 A J C P 1986;86:161-167, 3 Arch Surg 1991;126:202-206, 4 Clin Transplant 1996;10:170-175, 5 Am J Kidney Dis 1999;34:65-68, 6 Transplant Proc 2002;34:1164-1170, 7 Keimyung University Medical Center. GI:gastrointestinal;CMV:cytomegalovirus; UK:unknown.

이처럼 발생 빈도가 다양하게 보고되는 것은 연구자에 따라 소화기 증상이 경미하거나 없을 경우 내시경 검사를 시행하지 않는 경우가 있기 때문에 실제 발생 빈도보다 낮게 평가되기 때문으로 생각된다. 저자들이 최근 8년 동안 계명대의 동산의료원(KUMC)에서 신이식을 시행받고 면역억제제로 MMF를 투여받았던 환자를 대상으로 시행한 후향적 연구에서도 CMV위장관염의 발생률이 약 7.7%로 비교적 높은 발생빈도를 보여 주었다.

위험 인자

CMV항체음성 수혜자가 항체양성 기증자로부터 장기를 이식받는 경우 CMV감염 위험이 증가하는 것은 이미 잘 알려진 바로 예방적 치료를 하지 않은 경우 약 50%의 환자에서 CMV질환이 발생한다[8]. 또한 이식 후 투여되는 면역억제제가 CMV감염의 위험인자로 알려져 있는데 대표적인 약제로 스테로이드, OKT3 등이 있다. Emery 등[9]은 스테로이드의 총 투여량이 증가할수록 CMV 질환의 발생 가능성이 증가한다고 하였으며, 항체음성 환자에서 OKT3를 투여한 경우 일차 감염이 증가할 뿐 아니라 바이러스 재활성화의 위험이 2-10배 가량 증가함이 보고되어

있다[8].

최근 강력한 면역억제제의 도입으로 바이러스감염의 발생이 증가한다는 보고가 있는데 이와 연관된 약제로 MMF와 FK506이 있다. MMF투여 시 약 30%의 환자는 위장관 장애를 경험하는데 MMF와 azathioprine(AZA)을 비교하였을 때 MMF를 3.0 g 투여한 경우 AZA에 비해 침습적 CMV질환의 발생 빈도가 증가하며 특히 CMV위장관염의 빈도가 증가하였다는 보고들이 있다[10-11]. 반면에 Sarmiento 등[12]은 AZA와 MMF의 비교연구에서 거부반응의 병력 및 공여자의 항체양성만이 CMV감염의 유의한 위험인자였으며 MMF의 사용 여부는 유의한 위험인자가 아니었다고 보고한 바 있으며, Kaplan 등[6]도 하루 2 g이상의 MMF 투여로 CMV 위장관염의 빈도가 증가하였으나 유의한 정도는 아니어서 과연 MMF가 CMV위장관염의 위험인자인지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.

다른 강력한 면역억제제인 FK506과 CMV감염에 관한 연구는 아직 미미하다. 뇌사자 신이식환자를 대상으로 각각 cyclosporine A(CsA)와 FK506를 투여하였을 때 FK506투여군에서 CsA투여군에 비해 침습적 CMV감염의 발생빈도가 높았다는 보고[13]와 오히려 낮았다는 상반된 보고[14]가 있다. 최근 Kuypers 등[7]은 신이식환자에서 침습적

CMV질환의 발생에 각종 면역억제제가 미치는 영향을 분석하였는데, 각각의 면역억제제에 대한 다변량 분석에서 개개의 약제보다는 FK506와 MMF의 동시투여 시 CMV질환이 유의하게 증가한다고 하였다. 따라서 침습적 CMV 질환의 위험인자는 어떤 특정약제의 투여 여부보다는 전반적인 면역억제의 강도와 더 연관이 있을 것으로 생각된다.

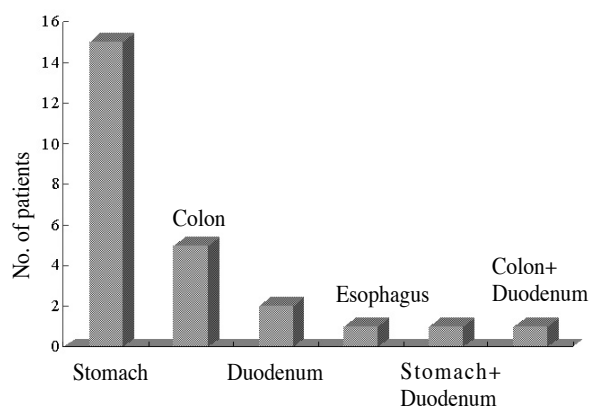


Fig. 1. Site of gastrointestinal CMV disease at KUMC

임상적 특징

일반적인 CMV감염은 이식 후 첫 1개월에서 6개월 사이에 호발하는 것으로 알려져 있는데 위장관 감염은 이 시기보다 다소 늦게 발병하는 것으로 알려져 있다[2]. CMV위장관염의 발생시기는 Mayoral 등[4]은 이식 후 평균 5.2개월, 그리고 Shrestha 등[5]은 신이식 후 평균 6주에 발생됨을 보고하여 면역억제 강도가 높은 이식초기부터 CMV위장관염이 발생됨을 시사하고 있다. 그러나 저자들의 경우 CMV위장관염의 진단 시기는 이식 후 평균 7.9개월로 이식 후 6개월 이후에 주로 발생되었다.

CMV위장관염은 구강에서부터 항문에 이르기까지 위장관계의 모든 부분을 침범하며 증상은 침범부위에 따라 다양하게 나타날 수 있다. CMV감염의 전신 증상인 발열, 전신쇠약을 비롯하여 위장관침범에 따른 복통, 오심, 구토, 설사 및 출혈이 대표적인 증상이다. 대량의 장출혈, 장천공과 같은 중독한 형태로 발병하기도 하며, 일부에서는 전신적 증상이 나타나지 않거나 비특이적인 위장관 증상만을 호소하는

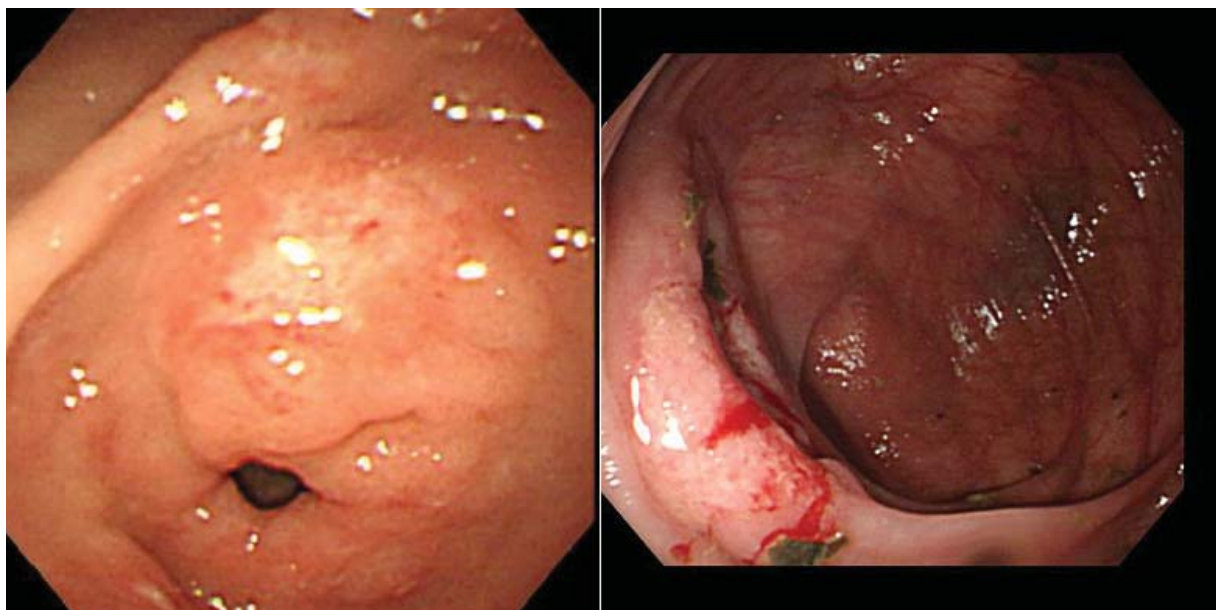


Fig. 2. Endoscopic findings of gastrointestinal CMV disease. (A) A endoscopic view shows edematous mucosa and shallow ulceration at the antrum of the stomach. (B) A colonoscopic view shows erosive mucosal lesion with oozing blood and superficial ulceration at the ileocecal valve.

Table 2. Presenting features of patients with GI CMV disease at KUMC

	Features	No. of patients (%)
Clinical symptom	Abdominal discomfort	20 (95.2)
	Fever	7 (33.3)
	Nausea/vomiting	5 (23.8)
	Diarrhea	5 (23.8)
	malaise	2 (9.5)
	Bleeding	1 (4.8)
Laboratory results	Anemia	14 (66.7)
	Leukopenia	5 (23.8)
	Thrombocytopenia	5 (23.8)
	Raised liver enzymes	2 (9.5)
	Raised serum creatinine	8 (38.1)
	Positive anti-CMV IgM	10 (47.6)
	Positive blood CMV PCR	6/14 (42.9)

GI:gastrointestinal;CMV:cytomegalovirus;KUMC:Keimyung University Medical Center.

경우도 있다.

CMV위장관염의 호발부위는 위 및 십이지장, 대장 등이며 [4,5], 드물게는 CMV에 의한 충수돌기염 [15], 치핵염 [16]의 발생도 보고되고 있다. 위장관 감염과 함께 다른 주요 장기에 CMV감염이 동반되거나 진균감염 등과 중복감염이 되는 경우 다장기 부전으로 진행하여 사망에 이르는 치명적인 결과를 초래할 수 있다 [5,17]. 검사실 소견으로는 백혈구감소증, 혈소판감소증, 이식신 기능장애 및 간기능 이상 등의 소견이 동반되기도 한다.

저자들의 연구에서도 임상 증상으로 복통을 호소한 경우가 95%로 가장 많았으며 발열 33%, 오심 및 구토, 설사가 각각 24%에서 나타났다. 침범 부위로는 위장이 71.4%로 가장 빈도가 높았고 이어 대장 23.8%, 십이지장 9.5%, 식도 4.8% 순이었으며, 십이지장을 침범한 2례는 각각 위장 및 대장에서도 CMV감염이 있었으며 (Fig. 1) 각각의 경우 내시경 검사에서 표재성궤양, 홍반성 미란, 혈성삼출물 등을 관찰할 수 있었다 (Fig. 2). 혈액검사에서는 빈혈이 67%로 가장 빈도가 높았으며 백혈구감소증, 혈소판

감소증이 각각 24%에서 동반되었고, 약 40%의 환자에서 발병 당시 이식신 기능부전이 동반되어 있었다 (Table 2).

진 단

CMV위장관염의 진단을 위해서는 내시경적 생검을 통해 조직에서 바이러스를 증명하는 하는 것이 원칙이다. CMV위장관염의 내시경 소견으로 표재성 홍반성 미란 또는 얇은 국소궤양이 전형적인 것으로 알려져 있으나 이러한 육안적 소견이 CMV감염의 특이적인 소견은 아니므로 반드시 조직검사를 시행하여 바이러스의 유무를 확인하는 것이 필요하다. 조직에서 바이러스를 증명하기 위해서는 바이러스 배양법, 현미경으로 특정 봉입체의 관찰, 면역조직화적 염색 및 다양한 유전자 기법 등이 이용되고 있다. 종래의 바이러스배양법은 진단하는데 7-14일간이 소요되므로 조기진단에는 적합하지 않으며 shell vial 배양법은 조기진단은 가능하나 민감도가 떨어지는 단점

이 있다. 현재까지 조직생검에서 CMV에 감염된 세포를 관찰하는 것이 CMV위장관염 진단의 가장 확실한 방법으로 알려져 있으나 CMV위장관염의 약 10-40%에서만 조직학적 이상이 관찰되므로 현미경 검사만으로는 CMV위장관염 진단율이 매우 낮다는 보고가 있다[18]. 따라서 CMV질환의 조기진단을 위해서는 분자생물학적 기법으로 CMV DNA 또는 RNA를 증명하는 것이 유용하다. 최근 정량적 PCR기법의 개발로 바이러스 부하(load)의 측정이 가능하게 되었는데 현재 CMV질환의 조기진단 및 치료 감시에 있어 정량적 PCR의 임상적 유용성에 대한 다양한 연구들이 진행 중에 있다.

치 료

CMV위장관염이 일단 진단되면 투여받는 면역억제제의 용량을 줄임과 동시에 항바이러스약을 투여하는 것이 치료의 원칙이다. CMV감염의 일차 치료약제로 가장 널리 사용되는 것이 ganciclovir이다. Ganciclovir가 임상에 도입되기 이전에는 CMV위장관염과 연관된 사망이 80%에 이르렀으나 ganciclovir 도입 이후 CMV질환으로 인한 환자사망이 급격히 감소하였다[5]. CMV질환이 진단되면 체중 kg당 ganciclovir 5 mg을 12시간마다 정맥주사하는 것이 원칙이며 잔여 신기능에 따른 용량조절이 필요하다. 아직 치료기간에 대한 확정된 지침은 없다. 대개 2~4주간 정맥주사하는 것으로 알려져 있으며 일부에서는 치료 후 재발율이 40%에 이르므로 조직에서 DNA PCR이 음성으로 전환될 때까지 충분한 기간 치료하는 것이 필요하다는 주장도 있다[8]. 일부 중독한 감염의 경우는 CMV 과면역글로불린의 투여가 도움이 될 수 있다. Ganciclovir 경구 투여는 흡수가 잘 되지 않아 생체이용률이 6%에 불과하므로 활동성감염의 치료에는 적합하지 않다. 최근 개발된 경구용 항바이러스제인 valganciclovir는 ganciclovir에 비해 생체이용률이 10배나 높아 앞으로 ganciclovir 주사를 대체할 수 있는 항바이러스 약제로 기대된다[19].

장기간의 ganciclovir에도 불구하고 임상증상의

호전이 없거나 바이러스가 지속적으로 검출되는 경우는 약제저항성 CMV의 출현을 의심해야 한다. Ganciclovir 저항성 CMV질환에는 이차약제로 foscarnet, cidofovir 등을 투여할 수 있다. 이들 약제 모두 신독성을 부작용으로 가지고 있으므로 신기능에 따라 투여량을 조절해야 한다[2,20].

예 방

이식 후 CMV감염의 예방을 위해 이식 후 예방적인 항바이러스약제의 투여가 시도되고 있다. Acyclovir 단독 투여는 CMV감염의 예방에 효과적이지 못하며 acyclovir와 ganciclovir의 병합투여가 보다 효과적이라는 보고가 있다[21]. Ganciclovir의 단독 투여로 CMV질환의 예방에 효과적이라는 보고도 있으며, acyclovir 3,200 mg과 ganciclovir 3,000 mg를 서로 비교한 연구에서도 ganciclovir가 보다 효과적이라는 연구결과도 나와 있다[22-23]. 최근에는 경구용 valganciclovir의 예방적 투여에 대한 연구가 활발히 진행 중에 있으며 경구용 ganciclovir와 효과가 비슷하다는 성적이 나와 있다[24].

현재 어떤 약제를 얼마 동안 투여해야 하는 지에 대한 확립된 예방지침은 없으나 CMV감염의 위험이 높은 환자에서는 항바이러스약제 투여를 통한 적극적인 예방적 조치가 필요하다.

결 론

CMV위장관염은 신이식환자의 흔한 감염성 합병증이며 진단과 치료가 늦어질 경우 심각한 결과를 초래할 수 있는 중요한 합병증의 하나이다. 특히 강력한 면역억제제를 사용하는 이식 환자에서 위장관 증상을 호소할 경우 CMV위장관염의 진단을 염두에 두고 내시경검사를 통한 생검과 면역조직염색을 통한 확진이 필요하다. CMV감염의 고위험군 환자에서는 적극적인 예방적 치료로 CMV감염으로 인한 이환 및 사망을 줄이려는 노력이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**: 1758-74.
2. Helderman JH, Goral S. Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002;**13**:277-87.
3. Franzin G, Muolo A, Griminelli T. Cytomegalovirus inclusions in the gastroduodenal mucosa of patients after renal transplantation. *Gut* 1981;**22**:698-701.
4. Mayoral JL, Loeffler CM, Fasola CG, Kramer MA, Orrom WJ, Matas AJ, *et al.* Diagnosis and treatment of cytomegalovirus disease in transplant patients based on gastrointestinal tract manifestations. *Arch Surg* 1991;**126**:202-6.
5. Shrestha BM, Parton D, Gray A, Shepard D, Griffith D, Westmoreland D, *et al.* Cytomegalovirus involving gastrointestinal tract in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996;**10**:170-5.
6. Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Jacobs MG, Firedman G, Bonomini L, deFranco P, *et al.* Prevalence of cytomegalovirus in the gastrointestinal tract of renal transplant recipients with persistent abdominal pain. *Am J Kidney Dis* 1999;**34**:65-8.
7. Kuypers DRJ, Maes BD, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem YFC. Role of immunosuppressive drugs in the development of tissue-invasive cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;**34**:1164-70.
8. Smith ST, Butterly DW, Alexander BD, Greenberg A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001;**37**:659-76.
9. Emery VC, Hassan-Walker AF, Burroughs A, Griffiths P. Human cytomegalovirus (CMV) replication dynamics in CMV-naïve and experienced immunocompromised hosts. *J Infect Dis* 2002;**185**: 1723-8.
10. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995;**60**: 225-32.
11. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;**61**: 1029-37.
12. Sarmiento JM, Munn SR, Paya CV, Velosa JA, Nguyen JH. Is cytomegalovirus infection related to mycophenolate mofetil after kidney transplantation? A case-control study. *Clin Transplant* 1998;**12**: 371-4.
13. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of FK506 and CsA for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;**63**:977-83.
14. Mayer AD, Dmitrevski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, *et al.* Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997;**64**:436-43.
15. Shutze WP, Kirklin JK, Cummings OW, Aldrete JS. Cytomegalovirus haemorrhoiditis in cardiac allograft recipients. *Transplantation* 1991;**51**:918-20.
16. Perkal MF, Harber MM, Nelson K, Marks WH, Reuben A, West AB, *et al.* Cytomegalovirus appendicitis in a liver transplant recipient. *Clin Transplant* 1992;**6**:384-7.
17. 황은아, 한승엽, 박성배, 김현철. 신이식 환자에서 발생한 중독한 거대세포바이러스 감염증 1예. *대한이식학회지* 2005;**19**:69-73.
18. Peter A, Telkes G, Varga M, Sarvary E, Kovalszky I. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant* 2004;**18**:580-4.

19. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, *et al.* A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;**346**:1119-26.
20. Mylonakis E, Kallas WM, Fishman JA. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:1337-41.
21. Birkeland SA, Andersen HK, Gahrn-Hansen B. Prophylaxis against herpes infections in kidney transplant patients with special emphasis on CMV. *Scand J Infect Dis* 1998;**30**:221-6.
22. Ahsan N, Holman JM, Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1997;**11**:633-9.
23. Flechner SM, Avery RK, Fisher R, Matroian BA, Papajcik DA, O'Malley KJ, *et al.* A randomized prospective controlled trial of oral acyclovir versus oral ganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998;**66**:1682-8.
24. Keven K, Basu A, Tan HP, Khan A, Marcos A, Starzl TE, *et al.* Cytomegalovirus prophylaxis using oral ganciclovir or valganciclovir in kidney and pancreas-kidney transplantation under antibody preconditioning. *Transplant Proc* 2004;**36**:3107-12.