

신이식 후 Polyomavirus감염

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

박성배

Polyomavirus Infection after Renal Transplantation

Sung Bae Park, M.D.

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

Abstract : The first clinical infections with polyomavirus (PV) were demonstrated in 1971, when the virus was isolated from the urine of a kidney transplant recipient and the brain of a patient who died of progressive multifocal leukoencephalopathy. PV-associated nephropathy (PVAN) has become an important cause of allograft dysfunction and loss in kidney transplantation since first recognized in kidney transplant recipient with PVAN in 1995. Most cases of PVAN are caused by *polyomavirus hominis type 1*, known as BK virus, and arise while the patient is on triple immunosuppressive combinations, often comprising tacrolimus and/or mycophenolate mofetil plus corticosteroids. Significant progress has been made, particularly in the area of diagnostic methods for PV, facilitating diagnosis, screening and monitoring of PV infection. Definitive diagnosis of PVAN requires allograft kidney biopsy. Immunologic control of PV replication can be achieved by reducing, switching, and discontinuing of the immunosuppressive agents. Cidofovir and leflunomide are used empirically in the treatment of PVAN. However, these antiviral agents are not approved for PVAN. Recently, investigational use at low-dose cidofovir (0.25–0.33 mg/kg intravenously biweekly) without probenecid should be considered for the treatment of cases being refractory to decreased maintenance immunosuppression. PVAN had a serious consequence of kidney transplantation that increasingly cause for chronic allograft kidney loss. Despite reduction in immunosuppression, allograft kidney loss occurred in 46% of transplant recipients. PVAN recurred in 15% of retransplantations compared with 5% of primary kidney transplantations. However, retransplantation is not contraindicated for transplant recipient in whom a first allograft kidney lost due to PVAN.

Key Words : Allograft, BK virus, Kidney transplantation, Mycophenolate mofetil, Nephropathy, Polyomavirus, Tacrolimus

서 론

Polyomavirus (PV) 감염이 알려진 것은 비교적 최근의 일이다. PV는 자연계에 널리 존재하고 있으며 영장류보다는 일반 포유류에서 주로 기술되어 왔다. 1955년에서 1961년 사이에 simian virus 40(SV40)에 오염된 원숭이 신장 배양세포를 부주의하게 사용하여 만든 소아마비 백신을 접종한 결과 수백만의 미국 주민들이 아시아산 일본원숭이의 종양원성 PV인 SV40에 노출되게 되었다. 그러나 노출된 인구에서 SV40에 관련된 질병성 영향에 대한 결정적인 증거는 아직까지 없었다 [1]. 1971년에 신이식환자의 소변에서 BK 바이러스(BKV)와 진행성 다초점성 뇌백질병증 환자의 뇌 조직에서 JC 바이러스(JCV)를 분리함으로써 PV과의 구성원들과의 최초의 의미심장한 임상적 상호작용이 일어나게 되었다 [2,3]. BKV는 1971년에 처음으로 요관협착이 있는 신이식환자에서 분리되었고, 환자이름의 첫 글자를 따서 명명되었다. JCV와 BKV는 어린시절에 무증상성으로 감염되어 잠복하고 있다가, 면역억제 혹은 호르몬성 변화 혹은 산발적으로 재활성화 되어진다 [4]. 1970년대와 80년대에는 주로 PV의 특성과 종양발생에 대해서 중점적으로 연구가 진행되어졌다. 혈청학적 검사법이 개발됨에 따라서 역학적인 연구가 진행되었다. 1995년경부터 새로운 강력한 면역억제제가 도입되면서부터 신이식환자에서 이식신에 대한 침범성 감염이 보고 되기 시작하였다 [5]. PV 관련 신염(PVAN)은 신이식환자에서 이식신 기능장애의 중요한 원인이 되었고, 더욱이 진단방법의 불확실성과 효과적인 치료법의 미개발로 인하여 PVAN이 발생한 신이식환자에서 높은 빈도의 이식신 상실을 초래하게 되었다.

바이러스의 구조

Papovaviridae과에 두 개의 아과로 PV와 papillomavirus가 있다. 이 두 종류는 형태학적으로는 작은 크기, 비외피 virion, 20면체 capsid, 초나선형의 이중가닥 원형DNA 게놈, 핵이 증식부위인 점

은 서로 유사하나, 면역학적 및 유전학적으로는 두 종류의 바이러스가 전혀 다르며, 유전적 구조는 완전히 다르다. PV는 인간, 원숭이, 생쥐, 쥐, 햄스터, 소, 토끼, 소형앵무새 등에서 알려져 있다. 생쥐의 PV와 원숭이의 SV40가 잘 연구되어 있다. 세 개의 PV가 인간에 감염되는 데, BKV와 JCV는 잘 알려져 있으며, SV40 혹은 SV40 유사 바이러스가 사람들에게 퍼져 있다.

PV는 20면체 바이러스로 직경 45 nm의 pseudo-T = 대칭 구조이고, 게놈은 원형 이중가닥 DNA 분자로 약 5 kb 크기이다. 이들 바이러스는 주 구조단백으로 알려진 VP1 360 copy를 가지고, 이 360 copy는 72 pentamer로 조립되어 있다. 이 pentamer는 VP1의 C-terminal arms으로 서로 연결되어 있다. BKV, JCV 및 SV40는 높은 정도의 핵산연속 상동관계를 가지고 있다. JCV게놈은 BKV게놈과 75% 공유하고 있고, SV40와는 69% 공유하고 있다. 인간 PV의 DNA는 유전적 구조가 SV40게놈과 거의 유사하다. 이 바이러스게놈은 기능적으로 (1) 초기부분(2.4 kb), large와 small T protein, (2) 후기부분(2.3 kb), 바이러스 피각단백질 VP1, VP2, VP3, (3) noncoding regulatory 부분 (0.4 kb)으로 구분되어진다. Regulatory 부분은 초기와 후기 부분사이에 위치하며 large T항원 결합부위, DNA복제 출발점, 전사조절연속 부위 등을 가진다.

역 학

PV감염은 현재 진행 중인 바이러스 증식 혹은 잠복상태에서 바이러스에 노출된 혈청학적 혹은 바이러스학적 증거가 있을 때로 정의하며, PV질환은 PV에 의한 세포병증적 손상과 장기침범의 병리조직학 혹은 초구조학적 증거가 있을 때로 정의한다 [6]. PV는 전 세계적으로 분포하며, 감염발생도 흔하며, 특히 BKV는 75%의 어린이에서 출생당시에 IgG가 검출되므로 모성항체가 태반을 통해서 전이되는 것으로 추정된다. BK 특정항체는 나이가 들면서 점차 증가하여 10대 중반에는 70-95%에 도달한다 [7]. 노년층에 들어가면 항체발생 빈도가 감소되는데, 그 이

유는 분명치 않다. BKV의 잠복성 감염은 청년기에 보편적이고, 추측컨대 성인에서는 일차적 감염보다는 이차적 재활성화로 생각된다. 정상적인 면역능력을 지닌 사람에서는 BKV재활성화는 거의 없는 반면에 장기 혹은 골수 이식환자, 암환자, 임산부, HIV감염자와 같은 면역학적 상태가 변화된 사람들에서 BKV재활성화를 주로 볼 수 있다[8,9]. 신이식환자에서 증상이 없는 PV감염은 10%~68%로 보고되고 있다[10-12]. 그러나 tacrolimus와 mycophenolate mofetil(MMF) 같은 새로운 강력한 면역억제제가 도입되면서부터 1995년 Purighalla 등[5]에 의해서 PVAN이 처음으로 보고 되었다. 1995년 이후 점차적으로 PVAN이 증가되기 시작하였다. 미국 Maryland대학 신이식프로그램의 보고에서 PVAN의 발생이 1995년 1%에서 점차 증가하여 2001년에는 5.81%에서 계단식으로 증가함을 보여주었다[13]. 최근 2002-2003년의 보고들에서는 1%에서 10% 범위에서 발생하며 이들 보고들의 평균은 4.9%이다[6]. PVAN은 신이식 첫해에 대부분 발생하며, 약 1/4정도가 신이식 1년 이후에 발생한다. PVAN에 의한 이식신 상실율은 10%에서 80% 이상으로 보고 되고 있으나, 적극적 초기검색과 차단 프로그램을 가진 이식센터에서는 이식신 상실율이 비교적 낮다. PVAN유발 바이러스의 분자생물학적 조사에서 대부분이 BKV로 알려진 *polyomavirus hominis type 1*이며, 3%미만에서 JCV로 알려진 *polyomavirus hominis type 2*이고, 극히 드문 경우에서 SV40로 알려졌다.

전파양식

전파양식에 대한 결정적인 자료는 부족하다. 태반, 에어로졸, 위장관을 통한 전파 심지어 절지동물에 물림 등 다양한 경로가 제시되고 있다. 이식과 관련 하여서는 장기이식을 통한 전파 혹은 혈액 산생물, 줄기세포 수혈에 의한 가능성이 검토되고 있다. 장기이식에 관련하여 초기연구에서는 혈청음성인 수혜자가 혈청양성인 공여자에게서 받았을 때 혈청음성인 공여자보다도 BKV 획득할 가능성이 3.5배

더 높았다[14]. 그러나 이 결과의 해석은 감염으로 쓰는 분명치가 않다. 최근에 한 사람의 뇌사자 신장을 공유한 수혜자에서 이식신생검으로 확인된 BKV 신염(BKVN) 증례보고가 있어서 제공된 장기에 의한 전파로 제시되었다[15]. 그러나 이 또한 현재로서는 자료가 충분치 않다. 반면에 혈액 산생물이 소아 골수이식환자에서 출혈성방광염에 동반되지 않는다는 연구도 있다[16].

병 인

바이러스와 숙주 사이의 복잡한 상호 역할에 관련하여 PVAN의 병인에 대해서 불완전하게 알려져 있다. 대개는 BKV의 일차적 감염 후에 비뇨생식기 내에 잠복하고 있는 상태로 유지하다가 면역억제에 의해서 잠복감염이 재활성화 되는 것이 비교적 흔하다. 많은 연구에서 성인 신이식환자의 소변에서 30~40%의 BKV감염이 확인되었다[12]. 신이식환자에서 PV 재활성화의 높은 빈도에도 불구하고 단지 소수의 환자만이 재활성화 감염에서 조직학적 PVAN으로 진행된다[17]. 최근 면역장애환자의 항바이러스 면역반응에서 NK-KIR유전자의 역할에 대해서 연구가 진행 중에 있으며, BKV와 cytomegalovirus(CMV) 질환을 지닌 신이식환자에서 NK-KIR의 억제유전자의 하나인 2DL2 유전형태가 많이 관찰되고 있다. 현재까지 여러 가지 가설과 실험동물모델이 제시 되었으나, 이들 대부분이 PVAN 병인으로 설명하기에는 충분치 않다.

BKV의 일차적 잠복처는 비뇨생식기로서 대부분 신장, 방광, 전립선, 경부, 외음부 등이다. 비뇨생식기 상피세포의 감염이 흔히 기록되어져 왔지만, 잠복한 바이러스는 말초혈액의 단핵세포에서도 발견되었다. 최근 뇌사자 신이식 후 파종성 BKV감염으로 다장기 부전과 사망한 증례가 보고 되었다[18]. 이 증례에서 신장 상피세포감염의 증거는 없었지만 신장, 심장, 골격근 등에서 광범위한 내피세포의 감염과 파괴가 일어났다. 비록 혈청학적 검사는 신이식환자의 잠복성 감염이 재활성화 된 것으로 나타났지만, 이 증례는 예외적인 BKV의 조직학적 특성에 따른 반응을

나타내는 것으로 생각된다. 어떻게 잠복을 유지하는지, BKV의 숙주세포 부착에 무엇이 필요한지, BKV에 대한 항원적 반응에 관여하는 면역반응 등은 아직도 의문으로 남아 있다. 신이식환자에서 PVAN이 발생하는 추가적 요소로는 바이러스 DNA 연속변이이며, PV의 regulatory 부분의 이종성이 관찰되고 있다[19].

많은 연구자들은 새롭고 강력한 면역억제제인 tacrolimus, MMF, sirolimus 등을 사용한 후 PVAN이 출현했다고 주장하였다. 먼저 보고된 대부분 예들이 새로운 면역억제제를 한 가지 혹은 그 이상 사용했으며, 새로운 면역억제제를 사용한 여러 이식센터에서 신이식환자의 PVAN 발생빈도가 증가하였다[20,21]. 만일 과도한 면역억제가 원인이라면, 다른 기회성감염의 빈도도 높아질 것으로 기대가 되나 그러한 보고는 없었다. 그러므로 과도한 면역억제 단독 요소만으로는 PVAN의 병인이 되지 못한다. 새로운 면역억제제와 PVAN과의 명확한 관계를 확인하기 위해서는 다른 면역억제법을 사용하는 환자군에서 무작위로 추출한 소변에서 재활성화율, 바이러스혈증 및 PVAN 빈도를 철저히 조사해 볼 필요가 있다.

Drachenberg 등[22]은 연속 이식신 생검을 실시하여 이 질환의 연속적인 병리학적 단계를 정의하였다. 질환 경과 초기에는 광범위한 염증성 변화가 없이 신세뇨관 상피세포들에 focal patchy 침범이 보인다. 후기에는 신 세뇨관 상피세포에 보다 광범위한 침범과 염증성침윤이 동반되어서 급성세포성 거부반응과 공존하는지 구분이 어려워진다. 병리학적 진행경과로 보면 간질성 신염 혹은 급성세뇨관손상이 이식신 기능장애를 초래한다. 진단 후 수 개월에 수 년 후의 진행을 보면 간질성 섬유화와 흉터형성을 보이고 핵 내 봉입체는 거의 보이지 않는다. PVAN의 후기 병리학적 소견과 이식신 만성거부 사이의 유사성은 일부 예에서 만성이식신염의 가능성을 높인다.

위험요소

PVAN의 병인에는 면역억제, 환자의 결정요소,

이식된 장기, 바이러스 등을 포함한 다발성 위험요소들이 상호작용을 하는 것으로 추정되어 진다.

1. 면역억제 치료

소수의 예를 제외하고는 3~4가지 약제의 유지면역억제치료를 받는 환자에서 대부분의 PVAN이 발생하였다. 연대기적으로는 tacrolimus 혹은 MMF를 포함한 병합요법을 시작한 1995년 이후로 광범위하게 발생하기 시작하였다. 특히 tacrolimus-MMF-steroid 조합이 전향적 연구와 후향적 조직병리학적 조사에서 위험도가 높아짐을 보여주고 있다[23,24]. Tacrolimus의 최저 혈중농도가 8 ng/mL 이상이거나 tacrolimus 혹은 MMF의 고용량에서 PV감염 혹은 PVAN이 동반되어 진다[25]. 반대로 tacrolimus의 최저 혈중농도를 9 ng/mL 이상에서 6 ng/mL 이하로, 혹은 MMF 일일 용량을 1 g 이하로 감소시킨 예에서는 PVAN이 호전 되거나 신기능의 안정화를 보였다[25].

항 임파구 제제가 미치는 영향은 사용 제제의 형태와 특수한 임상적 상황에 달려 있다. 유도를 위한 항임파구 제제는 거의 PV감염 혹은 PVAN과 관련이 없으나, 반면에 스테로이드저항성 거부반응의 치료를 위한 항 임파구 제제는 심각한 관련이 있다. 특히 tacrolimus, MMF가 포함된 3자요법을 받는 경우 혹은 이들 제제가 포함된 구조요법으로 전환할 때 PV 증식과 관련되어 진다[12,21,26]. 유지면역억제 치료에서 스테로이드제제 사용을 회피하거나 조기 중단하는 것은 PVAN 빈도를 감소시키는 것으로 알려져 있다[27]. 앞전의 거부반응 발생과 항거부반응 치료에 스테로이드 충격요법은 PV감염과 PVAN발생의 위험을 증가시킨다[12,24]. 반면에 PVAN과 급성거부반응이 동반된 경우에서 급성거부반응을 스테로이드로 치료하고 이어서 유지 면역억제제를 감소시키는 것이 양호한 경과를 지닌다[12].

2. 다른 종류의 위험요소

보고된 여러 연구에서 보다 많은 나이, 남성, 백

인, 당뇨병과 소아 이식환자에서 혈청 BKV항체음성 등이 PVAN위험을 증가시키는 환자 결정요소로 알려져 있다[6]. PVAN을 지닌 환자의 말초혈액에서 감마인터페론을 생성하는 BKV 특이 T세포의 빈도가 감소됨이 관찰되고 낮은 인터페론 표현은 유전자 다형성과 관련될 것으로 추정된다[28,29].

이식장기 결정요소에는 정확한 기전을 알려져 있지 않으나 이식신 손상과 감염된 이식신 세뇨관 상피세포의 면역감시기능 장애가 PV증식을 위한 미세환경에 관여한다. HLA 불일치 수가 많을수록 BKV증식 위험이 증가한다[12,24,26].

바이러스 결정요소는 바이러스 피각단백질인 VP-1이 일부 환자에서 면역회피와 관련이 있고 일부 환자에 얻은 신장 조직에서 바이러스의 조절영역 배열의 변화를 관찰 할 수 있는 데, 이는 바이러스유전자 표현과 증식에 영향을 미친다[19,30]. 그러나 현재는 제한된 연구 상태에서 이들 요소들이 어떻게 작용하는지는 정확히 알지 못하고 다만 가능성만 추정 할 뿐이다.

조직병리학적 진단

PVAN의 최종적인 진단을 위해서는 조직병리학적 조사가 필요하다. 세뇨관 상피세포 혹은 사구체벽세포에서 핵 내의 PV봉입체가 발견되고, 흔히 상피세포괴사와 급성세뇨관손상이 동반되어진다. PVAN은 매우 초점성이고 산재된 신원에 침범되고 다양한 정도의 염증성세포의 침윤, 세뇨관 위축 및 섬유화가 동반된다[22,31]. 세포병적 바이러스성 변화는 흔히 상피세포괴사와 동반되어 세뇨관 기저막의 완전 노출을 초래한다. PV에 의해 유도된 세뇨관 손상으로 이식신 기능장애를 초래한다. 염증성 침윤은 다양하며 주로 다형핵 백혈구, 임파구, 형질세포 등이 풍부하다. 일부의 경우에는 염증세포 침윤이 감염에 대한 면역반응을 나타내는 반면에 한편으로 이식신 거부반응이 동반되어 있다.

최근 조직병리학적 소견의 예측적 가치를 위해서 PVAN 조직병리의 반정량적 평가를 시행하게 되었다[6]. 바이러스성 세포병적 변화와 그 위치(피질 혹

은 수질)의 반정량적 평가와 Banff schema에 따른 간질의 섬유화, 세뇨관위축, 염증성변화로 구분하였다. 반정량적평가를 기초로 하여 PVAN의 병리조직학적 형태를 PVAN A, B, C로 분류하였다. 조직병리학적 소견의 반정량적 평가와 분류가 장기 예후와 치료에 대한 반응의 판단과 예측에 중요한 지표가 되고 있다.

PVAN의 조직병리학적 진단에서 동반된 급성거부반응이 존재 할 때는 매우 어려워진다. 내동맥염, 섬유소양 혈관성괴사, 사구체염 및 세뇨관주위 모세혈관을 따라 C4d침착이 있을 때에 동반된 거부반응의 증거로 의견일치를 하였다[6]. 그러나 일부 보고에서는 상기의 일치에 대해서 상반되는 조건들이 보고되고 있어서 많은 논란이 예상된다.

임상양상

신이식환자에서 PV감염의 가장 흔한 발현은 무증상성 재활성화이다. 면역억제된 사람에서 PV감염에 관련된 임상적 증후군은 매우 다양하다. 출혈성 방광염, 요관협착, 중추신경계 감염(뇌염, 뇌수막염), 신장감염(간질성 신염, 신병증), 폐렴, 망막염, 파종성 혈관병증, 간염, 종양성 질항 등이 있다. 비록 한 증례보고에서 '바이러스성 증후군'이 보고 되었지만, 대부분의 신이식환자는 진단 당시에 어떠한 전신적 증상도 가지지 않는다[17]. 신이식환자의 PVAN의 가장 흔한 임상적 발현은 경험적 거부반응 치료에 회복되지 않는 이식신부전과 신이식 후에 설명되지 않는 신 기능장애이며, 때때로 주기적인 신생검에서 우연히 발견되는 경우가 있다.

임상양상에 관계없이 신생검에서 진단이 되면 예후가 불량하며, 극단적으로 30~50%의 환자에서 점차 신기능장애가 진행되어서 이식신을 상실하게 된다[20]. 그러나 아직도 예후 결정요인에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 최근 자료에서 주기적인 정례적 신생검에서 일찍 발견된 경우에는 비교적 좋은 이식신 생존율을 지닌다[32]. 비록 대부분 환자들이 PVAN으로 진단이 되면 면역억제제를 감량하거나 변경하게 되지만, 이식신의 장기생존율에 미치는 영

향에 대해서는 아는 바가 없다.

진단과 감시

PVAN의 결정적인 진단은 이식신 생검조직의 조직학적 조사이다. PVAN의 특징적인 변화는 상피세포에 핵내 PV 봉입체, 급성 세뇨관성 손상과 괴사이다[31,33]. 이들 변화는 국소적인 분포를 하며 특히 수질부위에서 심하다. 보다 더 광범위하게 침범하게 되면 전형적인 혈청크레아티닌 증가를 보이고, 피질에서도 바이러스에 의한 병변이 보인다. PVAN을 확정하기 위해서는 부가적인 검사를 해서 헤르페스바이러스, 아데노바이러스, CMV와 같은 다른 바이러스 감염을 완전히 배제해야 된다. 그러나 최근 CMV와 BKV 공동감염이 보고되고 있으며, CMV가 PV의 유전자발현과 증식을 유도한다는 실험보고도 있어서 이중 바이러스의 공동감염을 주의해서 관찰하여야 한다[34,35].

PV T-항원은 면역조직화학적(IHC) 기술로 검출할 수 있다. 대체접근법으로 *in situ* hybridisation 혹은 전자현미경적 방법이 있다. IHC방법은 BKV, JCV, SV40를 구분할 수 없다는 것을 명심해야 된다. 또한 봉입체가 없는 조직에서 IHC염색이 PVAN 진단의 민감도를 증가시키지는 못한다.

급성거부반응과의 구분 혹은 공존여부에 대한 감별은 매우 어려운 문제이다. 일부 학자들은 급성거부반응은 피질부위에서 전형적인 소견을 보이고 바이러스성 세포병적 변화가 없다고 한다. 부가적으로 IHC표지자인 HLA-DR 혹은 보체요소인 C4d를 염색하는 것이 도움이 된다는 주장도 있다[31,33].

또한 이식신 생검의 실제 민감도가 얼마인지는 잘 모른다. PVAN 고위험성 환자의 확인과 감염경과 중 감시를 위한 비침습적 진단방법들이 개발되어져 있다. 이 비침습적 진단방법들은 임상적으로 BKV, JCV, SV40와의 구분을 위한 신생검의 보조방법으로도 사용되어진다. 가장 흔히 사용되는 진단적 방법은 신세뇨관 세포의 바이러스성 세포병적 변화(decoy cells)를 찾는 소변세포학적 방법과 핵산증식 방법이다. Decoy cell은 핵내 봉입체를 지닌 세뇨

관상피세포가 떨어져 소변으로 나오면 쉽게 파파니콜로 도말검사에서 검출될 수 있다. Decoy cell은 신이식환자의 30%에서 관찰되고 신이식 후 16주경에 나타난다. Decoy cell의 발견은 바이러스혈증에 의한 신염에 특이적이지 않다. 100%의 민감도를 가지나 양성 예측가치는 27%에 불과하다. 소변에서 PCR법에 의한 BKV 검출은 너무 민감하여 decoy cell이 없어도 양성으로 나올 수 있다. 최근 VP1 mRNA를 소변에서 검출하여 활성적 감염에서부터 잠복을 구분할 수 있는 방법이 제시되고 있다[36-38].

여러 연구자들이 정량적, real-time PCR법을 개발했다. 다수의 정량적, 경쟁적 PCR법도 기술되어 있다. VP1, large T-항원, small T-항원 등 목표연속도 방법에 따라 다르다. 물론 검체의 종류에 따라서도 달라진다. 전향적인 연구에 따르면 PCR법에 의한 바이러스혈증 검출은 신병증에 대한 높은 민감도(100%), 특이도(88%), 음성 예측가치(100%)를 지니지만, 양성 예측가치는 단지 50%에 불과하다. BKV혈증은 신이식 후 평균 23주에 검출되고 신병증의 시작에 선행한다. 그러나 주의할 점이 PCR검사 시기, 증폭 효능, 바이러스 변이 등이 관여하므로 평가를 매우 신중하게 하여야 한다.

치 료

PVAN의 진행은 여러 병리학적 단계를 거쳐서 나중에는 간질성 섬유화와 세뇨관위축을 특징으로 한다. 이들 변화는 비가역적인 이식신병증을 의미하고, 결국 PVAN이 높은 빈도의 이식신 상실의 원인이 된다. 반면에 초기단계에서는 충분히 가역적이다. 이 가설을 이용한다면 말기양상으로 가기 전에 조기 중재하면 이식신 기능을 구제하는 빈도를 높이고 이식신 상실율도 감소시킬 수 있다. PV의 DNA를 신기능 장애 혹은 조직학적 변화가 나타나기 수주 혹은 수 개월 전에 혈액 혹은 소변에서 발견 할 수 있다[12,17,10]. 또한 정기적인 감시 이식신 생검도 유용한 접근법이다. 여러 보고에서 소변의 세포학적 검사에 의한 PVAN의 조기진단이 이식신의 예후를 향

상시킬 수 있다고 제시하고 있다.

1. 면역억제의 변경

가능한 특이적 치료적 접근법은 면역억제 감소이다. 여러 센터에서 일차적 치료법으로 유지면역억제의 강도를 감소시키는 방법을 택하고 있다. 그러나 어떤 종류를, 얼마나, 얼마동안 줄여야 되는지에 대해서는 전혀 알려져 있지 않으며, 치료방법과 성공율이 많은 차이가 나며 이식신 상실범위가 10%미만에서 80%이상까지 센터에 따라서 매우 다양하다. 보고된 면역억제제 투여를 감소시키는 방법들을 보면 tacrolimus에서 cyclosporine으로 변경시키는 것과 calcineurine 억제제, MMF, azathioprine을 감소시키는 방법이 있다. 3차요법 치료에서는 대부분이 MMF 투여를 중지시키고 있다. 일부 전향적 연구에서 MMF 혹은 azathioprine 투여를 중지시켜서 BKV혈증을 소실시켰다[23]. 대부분의 경우에서 prednisone은 10 mg 혹은 그 이하로 유지하면서 별도로 용량변경을 하지 않았다. 면역억제제를 감량한 이후에 약 1/4의 환자에서 급성거부반응을 경험하였다. 이들의 경우 대부분은 PVAN의 재발없이 스테로이드 치료에 반응하였다. 신이식 후 1년내에 PVAN이 발생한 환자는 거부반응 위험이 있으므로 많은 센터에서 유지면역억제를 중지하기 보다는 면역억제제를 변경하거나 감량하는 것을 선택하고 있다. 신이식 후 2년째 혹은 그 이후의 환자들은 거부반응의 위험이 낮으므로 tacrolimus 혹은 MMF를 중지하거나 sirolimus/prednisone방식으로 변경하여서 3차요법에서 2차요법으로 치료법을 변경시킨다.

최근연구에서 tacrolimus, MMF, prednisone을 투여 받는 환자에서 MMF를 leflunomide로 변경시켜서 17례 중 15례에서 BKV혈증과 조직병리학적 병변을 호전시켰다[40]. Leflunomide는 강력한 면역억제제이며 최근 시험관 실험자료에서 BKV억제 작용을 나타내고 있어서 효과적인 바이러스 치료와 면역억제제작용을 동시에 할 수 있는 장점을 지니고 있다[41]. Leflunomide는 항염증제로서 원래는 류마티스관절염의 치료제로 개발되었으나 새로이 면역

억제 작용이 발견되었다. 신이식 환자에서는 tacrolimus 혹은 cyclosporine 같은 신독성 약제의 용량을 줄일 수가 있고, 만성거부반응 발생을 늦추고 CMV, BKV, 헤르페스바이러스 등의 바이러스감염에 대해서 이식신에 대한 보호작용을 지니고 있어서 최근에 신이식 환자의 면역억제제로 적극 추천되고 있다. 항 BKV 작용에 대해서 알려진 기전은 없으나, 최근 leflunomide의 활동성 대사물인 A77 1726이 CMV와 BKV의 증식을 억제한다고 알려져 있다. 일부 연구에서 leflunomide 혈중농도가 40 $\mu\text{g/mL}$ 이상에서 효과적인 BKV 치료작용을 가지며 이를 유지하기 위해서 매일 평균 40 mg (20 mg-80 mg)의 투여가 필요하며 약제 부작용으로는 erythropoietin을 필요로 하는 빈혈, 간효소치 증가, 위장관장애 등이 있다.

2. 항바이러스 치료법

면역억제 감소만으로는 PV증식을 효과적으로 억제할 수가 없다. 현재로서는 헤르페스바이러스와 같이 선택적인 항PV 제제가 없는 실정이며, 또한 현재는 PVAN에 대해서 미국 FDA에서 공식승인된 치료법은 없는 상태이다. 시험관실험에서 cidofovir가 쥐 혹은 원숭이 PV에서 의미있게 복제를 억제하는 것이 알려져 있다[42]. 현재 미국 FDA에서는 HIV감염환자에서 CMV망막염에 승인하고 있다. Cidofovir는 신독성을 지니고 일차적으로 신장으로 배설된다. 극소수의 환자에서 사용된 보고가 있으나, 성공여부에 대해서는 회의적이다. 유지면역억제 감소에 저항성을 가지거나 치료에 잘 반응하지 않는 경우에 연구 목적으로 저용량 cidofovir요법이 시행되고 있다. Cidofovir는 매 2-3주 마다 0.25-0.33 mg/kg 정맥주사를 probenecid없이 사용하며, 이는 CMV감염 치료의 대략 10-20%에 해당하는 용량이다. 하지만 cidofovir 임상연구에 환자를 등록시켜 놓고 시행하도록 해야 한다. Kadambi 등[43]은 면역억제제 감소에 반응하지 않고 연속적 신생검에서 지속적인 BKV감염을 보인 불응성 PVAN에 저용량 cidofovir (0.25 mg/kg)를 정맥주사하여 신기능을 안정화시킨 예를 보고하였다. 일부 새로운 면역억제

제 중에서는 항바이러스 활동력이 있다. FK778에서도 항PV 효과가 보고 되었다[4]. Malononitrilamide 면역억제제 계열은 virion 생성을 억제하고 세포용해 손상을 방지한다. 그러나 이들 약제가 PV혈증과 PVAN 발생빈도를 감소시킬 수 있을런지를 판단하는 것은 아직은 너무 이르다.

재이식 문제

다수 예에서 재이식에 대한 경험이 축적되고 있어서 고무적이다. 신장-췌장 동시이식 환자 2명에서 PVAN으로 이식장기 상실 후에 각각 새로운 신장과 췌장을 재이식하여서 각각 22과 37개월이 경과했으나, PVAN재발의 징후는 없었다[44]. 신이식 후 1년 이내에 PVAN으로 이식신이 상실 되었으며, 이식신 제거 후 재이식을 시행하였고 3년 6개월이 경과 했으나, 소변 및 혈장 PCR법에서 BKV감염의 증거가 없었다[45]. PVAN으로 이식신을 상실한 후 재이식한 10명중 9명에서 평균 29개월이 경과하는 동안 신기능은 양호하며, 평균 이식신 상실 후 13.3개월 후에 재이식하였으며, 7명은 이식신 제거 후에 재이식하였다[46]. 물론 면역억제법은 이식센타별로 다양하였고, 재이식 당시에 바이러스노 혹은 바이러스 혈증은 없었다. 재이식 후에 질환의 재활성화로 이차이식이 실패할 우려성이 제시되고 있다[47]. 최근까지 축적된 다기관 연구자료를 종합하여 재이식 후 PVAN이 약 15%에서 재발하였으며, 일차 신이식에서 평균 5% 전후의 PVAN 발생율에 비하면 상대적으로 높은 수치여서 우려가 제기되고 있다. 향후 이식신의 제거 필요성과 시기, 이식 전 바이러스 완전제거를 위한 항바이러스치료법의 사용, 재이식시에 감염 완전소멸 등은 향후 연구해야 될 중요한 과제이다.

예 후

PVAN은 신이식 환자에서 이식신 기능장애와 이식신 상실의 중요한 원인이 되고 있다. 최근 2002-

2003년의 보고들에서 이식신 상실율은 평균 46.2%였다[6]. Vasudev 등[48]은 신/췌장 이식환자 1,001례 중에서 PVAN으로 진단된 41례의 6개월, 1년, 3년, 및 5년 이식신 생존율이 각각 97%, 90%, 58% 및 47%였으며, 반면에 PVAN이 없는 환자는 각각 94%, 92%, 83% 및 76%로 장기간의 이식신 생존율에서 현저한 차이가 있음을 보고하였다.

요 약

PVAN은 새로운 면역억제제 도입 이후에 만성 이식신 상실율 증가의 중요한 원인이 되었다. 최근에 조기진단과 감시를 위한 비침습적 기술이 발전되었으며, 조직병리학적 평가와 분류를 통하여 장기예후 예측과 치료방침을 결정할 수 있게 되었으며, 이식신 거부반응과 구별하여 주의 깊은 관리가 가능하게 되었다. 최근 관련분야의 전문가들의 국제적 일치 모임을 통해서 새로운 방향 제시와 치료적 권고사항들이 제시되었다. 그러나 여전히 해결되지 못한 문제점들이 더 많이 있다. 특히 항바이러스 치료 시기와 기간, 잠재적인 예방적 전략 등이 더 분명해져야 한다. PV 감염 혹은 PVAN 해결에 관련된 바이러스의 유전적 형태가 해결되지 못한 채로 있다. 또한 신이식 환자에서 장기간에 걸쳐서 PV와 관련된 중앙원성 질환 발생의 가능성과 다른 장기에 미치는 영향에 대해서 거의 알고 있지 못하다. 장기이식과 골수이식환자에서 PV감염의 차이점을 분명히 하지 못하고 있다. 그러나 지난 수 년간 방대한 지식의 기초 아래에서 많은 경험을 했으며, PVAN에 대해서 더 많은 병인과 치료 및 PVAN 관련된 신이식 환자들의 장기간 성적에 대해서 보다 많은 이해와 일치를 할 수 있게 되었다.

참 고 문 헌

1. Shak K, Nathason N. Human exposure to SV40. Review and comment. *Am J Epidemiol* 1976;**103**:1-12.
2. Gardner SD, Field AN, Coleman DV, Hulme B. New

- human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971;**1**(7712):1253-7.
3. Padgett BL, Walker DL, Zu Rhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971;**1**(7712):1257-60.
 4. Ahsan N, Shah KV. Polyomavirus: an overview. *Graft* 2002;**5**:S9-18.
 5. Purighalla R, Shapiro R, MaCauley J, Randhawa P. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Am J Kidney Dis* 1995;**26**:671-3.
 6. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, *et al.* Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analysis and recommendations. *Transplantation* 2005;**79**:1277-86.
 7. Dei R, Marmo F, Corte D, Sanpietro MG, Franceschini E, Urbano P. Age-related changes in the prevalence of precipitating antibodies to BK virus in infants and children. *J Med Microbiol* 1982;**15**:285-91.
 8. Ling PD, Lednicky JA, Keitel WA, Poston DG, White ZS, Peng R. The dynamics herpesvirus and polyomavirus reactivation and shedding in healthy adults: a 14-month longitudinal study. *J Infect Dis* 2003;**142**:1-8.
 9. Markowitz RB, Thompson HC, Mueller JF, Cohen JA, Dynan WS. Incidence of BK virus and JC virus viruria in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected subjects. *J Infect Dis* 1993;**167**:13-20.
 10. Gardner SD, Mackenzie EF, Smith C, Porter AA. Prospective study of the human polyomavirus BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 1984;**37**:578-86.
 11. Hogan TF, Borden EC, McBain JA, Padgett BL, Walker DL. Human polyomavirus infections with JC virus and BK virus in renal transplant patients. *Ann Intern Med* 1980;**92**:373-8.
 12. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;**347**:488-96.
 13. Ramos E, Drachenberg CB, Portocarrero M. BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University Maryland Renal Transplant Program. In: JM Cecka, PI Terasaki, eds. *Clinical Transplantation 2002*. Los Angeles : UCLA Immunogenetic Center; **2003**,143-53.
 14. Andrew C, Shah KV, Rubin R, Hirsch M. BK papovavirus infections in renal transplant recipients: contribution of donor kidneys. *J Infect Dis* 1982;**145**:276.
 15. Riley DJ, Toth CM, Pergola PA. Simultaneous manifestation of polyoma BK virus infection in two patients with kidney transplants from the same cadaveric donor. *J Am Soc Nephrol* 1999;**10**:764A.
 16. Bogdanovic G, Priftakis P, Taemmeraes B, Gustafsson A, Flaegstad T, Winiarski J, Dalianis T. Primary BK virus (BKV) infection due to possible BKV transmission during bone marrow transplantation is not the major cause of hemorrhagic cystitis in transplanted children. *Pediatric Transplant* 1998;**2**:288-93.
 17. Nicleleit V, Klimkait T, Binet IF, Dalquen P, Del Zenero V, Thiel G, *et al.* Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Eng J Med* 2000;**342**:1309-15.
 18. Petrogiannis-Halotis T, Sakoulas G, Kirby J, Korallnik IJ, Dvorak AM, Monahan-Earley R, *et al.* BK-related polyoma virus vasculopathy in a renal-transplant recipient. *N Engl J Med* 2001;**345**:1250-5.
 19. Randhawa P, Zygmunt D, Shapiro R, Vats A, Weck K, Swalsky P, *et al.* Viral regulatory region sequence variations in kidney tissue obtained from patients with BK virus nephropathy. *Kidney Int* 2003;**64**:743-7.
 20. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003;**3**:611-23.
 21. Binet I, Nickleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, *et al.* Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft

- dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999;**67**:918-22.
22. Drachenberg RC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Ramos E, Fink JC, Wali R, *et al.* Morphological spectrum of polyomavirus disease in renal allografts: diagnostic accuracy of urine cytology. *Am J Transplant* 2001;**1**:373-81.
23. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, *et al.* Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant* 2005;**5**:582-94.
24. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J, Eden G, Schwarz A, Haller H, *et al.* Incidence of polyomavirus nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003;**18**:1190-6.
25. Trofe J, Cavallo T, First MR, Weiskittel P, Peddi VR, Roy-Chaudhury P, *et al.* Polyomavirus in kidney and kidney-pancreas transplantation: a defined protocol for immunosuppression reduction and histologic monitoring. *Transplant Proc* 2002;**34**:1788-9.
26. Awadalla Y, Radhawa P, Ruppert K, Zeevi A, Duquesnoy RJ. HLA mismatching increases the risk of BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;**4**:1691-6.
27. Dadhania D, Muthukumar T, Snopkowski C, Ding R, Li B, Aull M, *et al.* Epidemiology of BK virus replication in renal allograft recipients and identification of corticosteroid maintenance therapy as an independent risk factor. *Am J Transplant* 2004;**4**:S198.
28. Comoli P, Azzi A, Maccario R, Basso S, Botti G, Basile G, *et al.* Polyomavirus BK-specific immunity after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;**78**:1229-32.
29. Vaz B, Swarup S, Randhawa PS. Cytokine gene polymorphism is associated with BK virus nephropathy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;**13**:SA-FC191.
30. Randhawa PS, Khaleel-Ur-Rehman K, Swalsky PA, Vats A, Scantlebury V, Shapiro R, *et al.* DNA sequencing of viral capsid protein VP-1 region in patients with BK virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2002;**73**:1090-4.
31. Nickleleit V, Singh HK, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy: morphology, pathophysiology, and clinical management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;**12**:599-605.
32. Buehrig CK, Lager DJ, Stegall MD, Kreps MA, Kremers WK, Gloor JM, *et al.* Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirus-associated nephropathy. *Kidney Int* 2003;**64**:665-73.
33. Nickleleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, *et al.* BK-virus nephropathy in renal transplant-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000;**15**:324-32.
34. Kristoffersen AK, Johnson JI, Seternes OM, Rollag H, Degre M, Traavik T. The human polyomavirus BK T antigen induces gene expression in human cytomegalovirus. *Virus Res* 1997;**52**:61-71.
35. Nada R, Sachdeva MUS, Sud K, Jha V, Joshi K. Co-infection by cytomegalovirus and BK polyoma virus in renal allograft, mimicking acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2005;**20**:994-6.
36. Ding R, Suthanthiran M. Noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK VP1 virus in urine. *Transplantation* 2003;**76**:446.
37. Hirsch HH. VP1 messenger RNA levels in urine for diagnosing BK virus nephropathy? *Transplantation* 2003;**75**:2160.
38. Nickleleit V, Steiger J, Mihatsch MJ. Re: noninvasive diagnosis of BK virus nephritis by measurement of messenger RNA for BK virus VP1. *Transplantation* 2003;**75**:2160-1.
39. Limaye AP, Jerome KR, Kuhr CS, Ferrenberg J, Huang ML, Davis CL, *et al.* Quantitation of BK virus load in serum for diagnosis of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *J Infect Dis*

- 2001;**183**:1669-72.
40. Williams JW, Javaid B, Kadambi PV, Gillen D, Harland R, Thistlewaite JR, *et al.* Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med* 2005;**352**:1157-8.
41. Farasati NA, Shapiro R, Vats A, Randhawa P. Effect of leflunomide and cidofovir on replication of BK virus in an in vitro culture system. *Transplantation* 2005;**79**:116-8.
42. Andrei G, Snoeck R, Vandeputte M, De Clercq E. Activities of various compounds against murine and primate polyomaviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;**41**:587-93.
43. Kadambi PV, Josephson MA, Williams J, Corey L, Jerome KR, Meehan SM, *et al.* Treatment of refractory BK virus-associated nephrotoxicity with cidofovir. *Am J Transplant* 2003;**3**:186-91.
44. Al Jedai AH, Honaker MR, Trofe J, Egidi MF, Gaber LW, Garber AO, *et al.* Renal allograft loss as the result of polyomavirus interstitial nephritis after simultaneous kidney-pancreas transplantation: results with kidney transplantation. *Transplantation* 2003;**75**:490-4.
45. Poduval RD, Meehan SM, Woodle ES, Thistlethwaite JR, Haas M, Cronin DC, *et al.* Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2003;**73**:1166-9.
46. Ramos E, Vincenti F, Lu WX, Shapiro R, Trofe J, Stratta RJ, *et al.* Retransplantation in patients with graft loss due to polyoma virus nephropathy. *Transplantation* 2004;**77**:131-3.
47. Boucek P, Voska L, Saudek F. Successful retransplantation after renal allograft loss to polyoma virus interstitial nephritis. *Transplantation* 2002;**74**:1478.
48. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, Zhu YR, Brensahan BA, Cohen EP. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int* 2005;**68**:1834.