

단일 센터 신장이식 환자에서 BK 바이러스 감염의 임상적 양상

분당서울대학교병원 외과¹, 내과², 서울대학교 의과대학 외과학교실³, 내과학교실⁴

유영선¹ · 박형섭¹ · 오세원² · 채동완^{2,4} · 이태승^{1,3}

Clinical Manifestations of BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients: A Single Center Experience

Young Sun Yoo, M.D.¹, Hyung Sub Park, M.D.¹, Se Won Oh, M.D.², Dong-Wan Chae, M.D.^{2,4} and Taeseung Lee, M.D.^{1,3}

Departments of Surgery¹ and Internal Medicine², Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Departments of Surgery³ and Internal Medicine⁴, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: BK virus (BKV) has emerged as an important cause of graft dysfunction and failure in renal transplant recipients. Reduction of immunosuppressive therapy is accepted as the primary strategy for management of BKV infection in renal transplant recipients, a strategy which frequently results in graft dysfunction and failure. Herein, a single center experience of BKV infection in renal transplant recipients is presented with an emphasis on the management of BKV infection.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 107 renal transplant recipients who were treated at the outpatient clinic in Seoul National University Bundang Hospital from April 2003 to April 2011. The effects of the modification of immunosuppression on the replication of BKV and graft outcome were analyzed.

Results: Of a total of 35 patient evaluated for BKV infection, 20 tested positive in at least one BK virus test. Decoy cells in urine were detected in 13 of the 20 patients. Of these patients, 7 developed BKV nephropathy. Four out of seven of the BKV nephropathy patients were diagnosed with biopsy, and the other three were diagnosed based on a high titer of BKV replication detected in plasma samples. Despite the reduction in immunosuppression and use of leflunomide in the seven BKV nephropathy patients, two patients suffered deterioration of renal function and one patient lost the graft with progressive renal dysfunction.

Conclusions: BK virus nephropathy was not an uncommon disease and was a major cause of graft dysfunction or loss. Appropriate modification of immunosuppressive therapy, early in the course of BK nephropathy or before the occurrence of massive replication of BKV, is essential for the protection of renal allografts.

Key Words: BK virus, Viremia, Nephropathy, Immunosuppression reduction

중심 단어: BK 바이러스, 바이러스혈증, 신병증, 면역억제 감소

서 론

BK 바이러스 감염에 의한 이식신장의 BK 바이러스 신병증은 최근 신장이식 환자에서 비면역적 기능상실을 일으키는 주요한 원인 중의 하나로 알려지고 있다(1). BK 바이러스 신병증은 보통 신이식 환자의 1~10%에서 발생하며 이중 약 50~60%의 경우 이식신장의 소실로 이

어진다(2-4). 대부분 특별한 증상 없이 혈청 크레아티닌이 서서히 증가하여 진단이 늦어지거나 급성거부반응으로 잘못 진단되는 경우가 많아 적절한 치료를 하지 못해 이식신장의 소실을 초래할 수 있다.

아직 정확한 기전이 밝혀지진 않았지만 BK 바이러스는 정상적인 면역기능을 가질 때 별 문제가 되지 않으나 신장 이식 후 면역이 억제된 환자에서 잠복된 바이러스의 재활성화나 새로운 감염을 통해 질병을 일으킨다고 알려져 있다(5). 특히 1990년대 tacrolimus나 mycophenolate mofetil (MMF) 등 새로운 면역억제제의 등장과 함께 BK 바이러스 신병증의 빈도도 증가하기 시작했으나(6,7) 아직까지 위험인자로서 tacrolimus나 MMF의 역할에 대해서는 확실히 알려지지 않은 상태이다.

책임저자 : 이태승, 경기도 성남시 분당구 구미로 166
분당서울대학교병원 외과, 463-707
Tel: 031-787-7092, Fax: 031-787-4055
E-mail: tslee@snuh.org

접수일 : 2011년 10월 31일, 심사일 : 2011년 12월 5일
게재승인일 : 2011년 12월 12일

이러한 BK 바이러스 신병증에 대하여 다양한 치료가 시도되었지만 면역억제제를 줄이는 것 이외에 항바이러스제를 포함한 다른 치료방법에 대해서는 아직 정립되지 않았다. 특히 국내에서는 아직까지 BK 바이러스 감염의 정확한 빈도나 예후 등이 알려져 있지 않고 BK 바이러스 감염의 조기 진단이나 예방에 있어서도 구체적인 진료 지침이 제시되지 않은 상태에서 각 센터 별로 다양한 진단과 치료가 이루어지고 있다. 이에 본 저자들은 신장이식 환자에서 발생한 BK 바이러스 감염 및 신병증의 임상양상 및 치료의 경험을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

2003년 3월부터 2011년 5월까지 분당서울대학교병원에서 신장이식을 하고 치료를 받고 있는 73명과 중국을 포함한 외부병원에서 신장이식을 하고 치료 받고 있는 34명을 포함한 107명의 환자 중 소변 세포검사, 소변 및 혈청 BK 바이러스 PCR검사를 시행한 적이 있는 35명의 환자에서 BKV 양성 소견을 보인 20명의 환자를 대상으로 그 임상양상을 검토하였다. 20명의 환자 중 17명은 본원에서 3명은 외부병원에서 신장이식을 시행하였다.

환자들의 면역억제요법은 calcineurin 수용체 억제제, mycophenolate mofetil (MMF), 스테로이드 삼제요법을 사용하였으며 경우에 따라 IL-2 수용체 억제제인 basiliximab을 사용하기도 하였다. Calcineurin 수용체억제제는 tacrolimus 0.07 mg/kg 혹은 cyclosporine 3 mg/kg 하루 2회로 시작하여 수술 3개월 이내는 각각 10~15 ng/mL와 200~300 ng/mL, 3개월 이후는 5~10 ng/mL와 100~200 ng/mL의 혈중농도를 유지하도록 조절하였다.

본원에서는 BK 바이러스에 대한 검사는 주로 추적검사에서 혈청 크레아티닌이 증가하거나 정상범위이지만 증가추세에 있는 경우 시행하였고 주로 다음과 같은 순서를 통해 BK 바이러스 감염을 확인하고 관리하였다 (Fig. 1). 임상적으로 급성거부반응이나 저혈량증 등에 의한 혈청 크레아티닌 증가를 배제할 수 있는 경우 BK 바이러스 감염을 의심하여 혈청과 소변의 BK 바이러스 정성 DNA PCR을 시행하고 소변 세포검사를 통해 decoy cell의 존재여부를 확인하였다. 몇몇의 경우는 소변 세포검사를 시행하지 않고 바로 혈청과 소변의 BK 바이러스 정성 DNA PCR을 시행하기도 하였다. 혈청 BK 바이러스 정성 PCR에서 양성일 경우 소변과 혈청의 BK 바이러스 정량 PCR을 시행하여 혈청 BK 바이러스 PCR에서 1×10^4 copies/mL 이상인 경우 BK 바이러스 신병증으로 추정하고 면역억제 감소를 고려하였다(4). BK 바이러스

신병증의 확진은 신조직검사로 하였는데 본원에서는 수술 후 프로토콜 조직검사(protocol biopsy)는 시행하지 않았으며 혈청 BK 바이러스 정량 DNA PCR 검사상 BK 바이러스 신병증이 의심되는 경우 면역억제제의 감소와 함께 신장조직검사를 시행하였다. 면역억제 감소로도 혈청 BK 바이러스 정량 DNA PCR 결과가 계속 높게 유지되거나 갑작스럽게 혈청 크레아티닌이 증가하는 경우에도 신장조직검사를 시행하였다. 신장조직검사에서 광학현미경에서 염증세포의 침윤, 세뇨관의 위축이나 섬유화가 관찰되고 전자현미경에서 세뇨관세포 핵내에 호염기성 봉입체가 보일 경우 BK 바이러스 신병증으로 확진하였다. 또한 조직검사를 시행할 경우 BK 바이러스 단백질에 교차 반응하는 simian virus 40 (SV 40)에 대한 면역조직화학 염색을 모든 경우에서 시행하였다.

면역억제 감소는 calcineurin 수용체 억제제의 용량을 감소하거나 tacrolimus에서 cyclosporine A로 변경하여 이루어졌다. 스테로이드는 그대로 유지하였으며 leflunomide를 추가 투여하였다.

BK 바이러스 감염에서의 회복여부는 주기적인 혈청 BK 바이러스 PCR 검사에서 음성을 보이고 혈청 크레아티닌이 정상 수치로 돌아온 경우 감염에서 회복된 것으로 보았다.

결 과

신장이식을 받고 본원에서 치료중인 107명의 환자 중

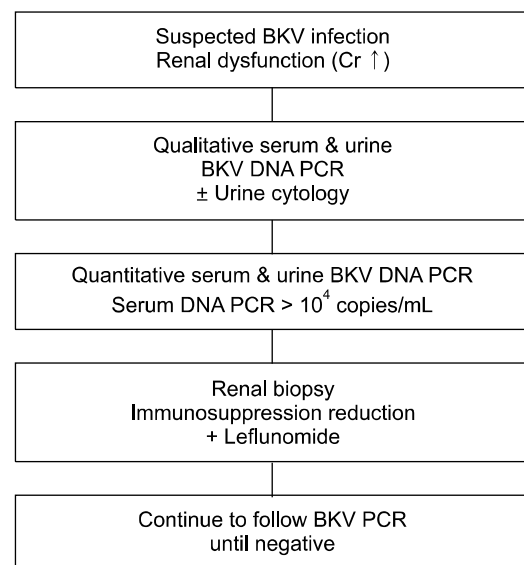


Fig. 1. BK virus infection management algorithm based on our current practice.

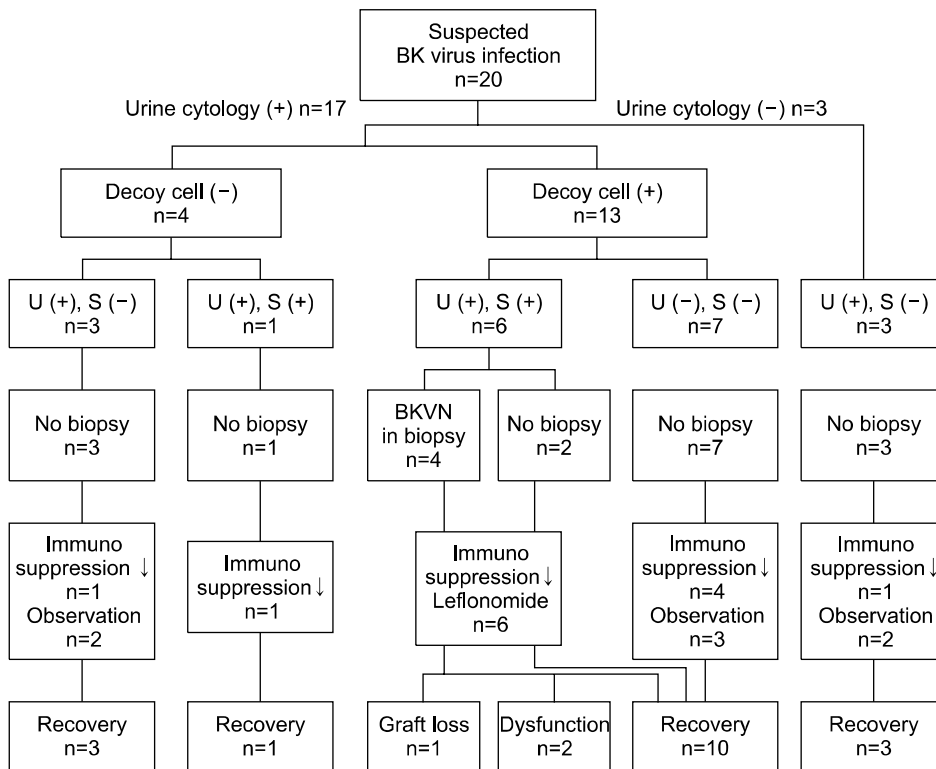


Fig. 2. Flow diagram depicting clinical outcomes of 20 patients of BK virus infection. Abbreviations: U, urine BK virus DNA PCR; S, serum BK virus DNA PCR; BKVN, BK virus nephropathy.

검사상 20명의 환자에서 임상적으로 BK 바이러스 감염을 의심할 만한 소견을 보였다(Fig. 2). 20명중 소변세포검사를 시행하지 않은 3명의 환자와 소변세포검사를 시행한 17명중 decoy 세포 음성 소견을 보인 3명의 환자는 소변 정성 DNA PCR에서만 양성 소견 보여 경험적으로 면역억제를 감소하거나 특별한 치료없이 경과 관찰하였으나 모두 신장기능의 이상없이 정상 혈중 크레아티닌 수치로 회복하였다. 또한 decoy 세포 음성이지만 혈청 정량 DNA PCR에서 1×10^4 copies/mL 이상이었던 1명의 환자 역시 면역억제의 감소로만 신장기능을 회복하였다. 소변세포검사서 decoy 세포 양성 소견을 보인 13명의 환자 중 7명도 소변, 혈청 정성 DNA PCR에서 모두 양성 소견을 보여 더 이상의 검사 없이 면역억제를 감소하거나 경과 관찰하였지만 혈청 크레아티닌 수치는 더 이상 증가하지 않고 정상범위로 회복되었다. 나머지 6명과 decoy 세포 음성이었지만 혈청 DNA PCR 양성이었던 1명은 모두 혈청 정량 DNA PCR에서 1×10^4 copies/mL 이상을 보여 BK 바이러스 신병증을 의심해볼 수 있었는데 본 논문에서는 이 7명의 환자에 초점을 맞추어 살펴 보았다.

대상 환자 7명의 임상적 특징을 살펴보면 7명중 5명이 남자였고 평균나이는 49.0 ± 7.4 세였다(Table 1). 4명이 고혈압성 신질환 나머지가 각각 헤노흐-쥘라인자색반

(Henoch-Schonlein purpura) 신병증, 다낭성신장병에 의한 신병증, IgA 신병증 등의 일차 신장질환으로 신장이식을 시행하였으며 3명이 사체신장이식, 4명이 생체신장이식을 시행하였다. 진단 당시 사용하고 있던 면역억제제의 조합은 모두 calcineurin 수용체억제제, MMF, steroids였고 두 명의 환자에서는 basiliximab을 사용하기도 하였다. 진단 당시 임상소견으로 7예 모두 혈청 크레아티닌이 서서히 증가하는 양상을 보였으며 환자들의 평균 혈청 크레아티닌은 1.84 ± 0.28 이었고 calcineurin 수용체억제제의 혈중 농도는 4명의 환자에서 높게 유지되고 있었다. 신장이식 후 BK 바이러스 신병증 진단까지의 기간은 0.5~29.2개월이었고 평균 9.8 ± 11.9 개월에 진단되었다.

혈청 BK 바이러스 정성 DNA PCR 양성을 보인 환자에서 혈청 정량 DNA PCR을 시행하였다(Table 2). 두 명의 환자는 정량 DNA PCR을 시행하지 않았는데 이는 본원에서 혈청 BK 바이러스 정량 DNA PCR이 시작된 2007년 3월 이전의 환자들로 이 환자들은 정성검사 후 신장조직검사를 통해 BK 바이러스 신병증으로 확진되었다. 나머지 5명의 환자는 정량검사상 1×10^4 copies/mL 이상으로 BK 바이러스 신병증이 의심되어 2명은 신장조직검사상 BK 바이러스 신병증으로 확진되었고 나머지 3명은 신장조직검사를 시행하지 않았다. 조직검사를 시행한 4예 모두에서 simian virus 40에 교차반응하는 항체인

Table 1. Clinical profiles of 7 patients with BK virus nephropathy

Patient	Age	Sex	Cause of ESRD	Donor	Initial immunosuppressant	Creatinine at diagnosis	Trough level of CNi at diagnosis (ng/mL)	Time to BKVN (months)	Follow-up period (months)
1	36	M	HTN	Living	Tac, MMF, PDS	2.3	19.7	9.0	34
2	50	F	HTN	Living	Tac, MMF, PDS, Bx	1.9	11.2	1.7	24
3	59	M	HTN	Cadaver	Tac, MMF, PDS	2.0	6.4	29.2	52
4	51	M	PCKD	Living	Tac, MMF, PDS	1.6	7.6	1.4	66
5	51	M	HSP	Cadaver	CsA, MMF, PDS	1.9	465.5	0.5	31
6	53	M	HTN	Cadaver	CsA, MMF, PDS, Bx	1.8	305.0	24.3	42
7	43	F	IgAN	Living	Tac, MMF, PDS	1.4	6.6	2.5	12

Abbreviations: HTN, hypertensive nephropathy; PCKD, polycystic kidney disease; HSP, Henoch-Schonlein purpura; Tac, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; PDS, prednisolone; Bx, basiliximab; CNi, calcineurin inhibitor; BKVN, BK virus nephropathy; IgAN, IgA nephropathy.

Table 2. Diagnosis, treatment and clinical outcome of 7 patients with BK virus nephropathy

	Decoy cell	Urine BK virus DNA PCR (copies/mL)	Serum BK virus DNA PCR (copies/mL)	Biopsy	SV 40	Treatment	Concomitant AR	Outcome
1	(+)	ND	ND	BKVN	(+)	CNI ↓ MF stop	AR (+)	Graft failure
2	(+)	1.1×10^9	8.1×10^8	BKVN	(+)	CNI ↓ MF stop	AR (+)	Graft dysfunction (Cr: 3.8)
3	(+)	3.7×10^8	1.3×10^6	BKVN	(+)	Tac → CsA MMF stop	AR (+)	Graft dysfunction (Cr: 2.4)
4	(+)	ND	ND	BKVN	(+)	CNI ↓ MF stop	AR (-)	Recovery (Cr: 1.1)
5	(+)	2.1×10^4	4.5×10^7	ND	Unknown	CNI ↓ MF ↓	Unknown	Recovery (Cr: 0.9)
6	(+)	1.3×10^5	5.2×10^4	ND	Unknown	CNI ↓ MF ↓	Unknown	Recovery (Cr: 1.0)
7	(-)	2.0×10^6	8.1×10^5	ND	Unknown	CNI ↓ MF ↓	Unknown	Recovery (Cr: 1.1)

Abbreviations: SV 40, simian virus 40; ND, not done; BKVN, BK virus nephropathy; CNI, calcineurin inhibitor; Tac, tacrolimus; CsA, cyclosporine A; MMF, mycophenolate mofetil; AR, acute rejection; Cr, creatinine.

SV40에 양성 소견을 보였고 3예에서 급성거부반응이 같이 존재하였다.

치료는 모든 환자에서 면역억제의 감소를 시도하였는데 그 방법으로 5명에서는 tacrolimus나 cyclosporine A의 투여용량을 감량하였고 1명에서는 tacrolimus를 cyclosporine A로 변경하였다. MMF는 4명에서는 투여를 중단하였고 3명에서는 투여용량을 감량하였으며 스테로이드는 그대로 유지하였다. 급성거부반응이 동반된 경우에는 스테로이드 충격요법을 시행하고 면역억제제를 동일한 방법으로 조절하였다. 또한 7명중 1명을 제외한 모든 환자에서 면역억제의 감소와 동시에 leflunomide를

투여하였다. 유지용량으로 40~50 mg을 사용하였으며 심각한 부작용은 나타나지 않았고 1명에서 경미한 간기능 수치의 상승이 있었으나 특별한 치료 없이 회복되었다.

치료 후 결과를 보면 1명은 치료 시작 후 호전되지 않아 면역글로불린과 ciprofloxacin 치료까지 하였으나 이식신장기능의 소실로 BK 바이러스 신병증 진단 1개월 후 복막투석을 시작하였다(Table 2). 2명은 치료 시작 후 지속적인 신장기능 부전상태로 투석을 다시 시작하지는 않았으나 아직까지 외래에서 치료 중이다. 나머지 5명은 치료 시작 후 혈청 크레아티닌이 정상 수치로 회복되어

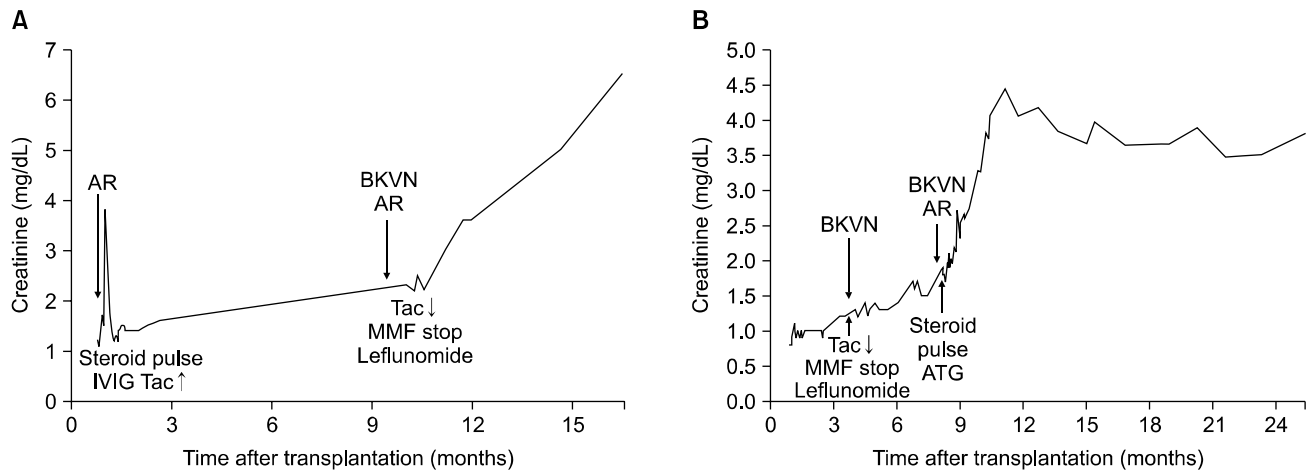


Fig. 3. Clinical course of patient 1 (A) and patient 2 (B) who accompanied by concomitant acute rejection. Abbreviations: AR, acute rejection; BKVN, BK virus nephropathy; IVIG, intravenous immunoglobulin; Tac, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; ATG, antithymocyte globulin.

별 문제없이 외래에서 추적관찰 중이다. BK 바이러스 신병증과 함께 급성거부반응이 진단되었던 3명의 환자 중 1명은 신장기능이 소실되고 2명은 신장기능 부전상태를 유지하고 있다(Fig. 3). 경과가 나쁜 3명 모두 급성거부반응이 병발하여 면역억제치료를 받았으며 그 중 특히 경과가 나쁜 2명은 항흉선세포 글로불린(antithymocyte globulin)까지 투여하였다.

고 찰

1971년 Gardner 등(8)에 의해 신장이식 환자에서 BK 바이러스가 보고되고, 1995년 처음으로 BK 바이러스에 의한 이식신장에서의 신병증이 보고된(9) 이래 BK 바이러스 신병증은 이식신장 소실의 주요한 원인 중 하나로 알려져 있다.

아직까지 명확한 전과경로가 규명되지는 않았지만 BK 바이러스의 일차감염은 호흡기를 통해 초기 아동기에 이루어지고 9~10세가 되면 거의 90% 이상의 혈청유병률을 나타낸다(10). 이후 신요로계에서 잠복감염의 형태로 존재하고 성인에서는 약 80~88%의 혈청항체 유병률을 보이는데 신장이식 수여자에서 BK 바이러스의 활성화는 대부분 제공자 신장의 관상피세포에 있던 BK 바이러스가 재활성화되어 나타나는 것으로 알려져 있다(11). 신장이식수술 후 BK 바이러스 감염률은 18~44%로 대부분 무증상이나 출혈성 방광염, 요로협착, 간질성 신염등을 일으킬 수 있다(12,13).

신장이식 후 BK 바이러스 신병증의 발생빈도는 진단된 7명중 외부병원에서 수술한 1명을 제외하고 본원에서

수술한 6명을 그 대상으로 볼 때 약 8.2% (6/73)였다. 진단시기는 이식 후 평균 9.8 ± 11.9 개월(0.5~29.2)로 8~12.8개월의 다른 보고들과 비슷한 결과를 보였으나(14-16) 대상환자 수가 적어 그 시기는 0.5~29.2개월로 다양하였다.

BK 바이러스 신병증의 위험인자로는 면역억제제의 종류와 병용 정도, 허혈성 손상, 제공신장의 상태, HLA matching 수, 제공자나 수용자의 BK 바이러스 항체상태, 급성거부반응 여부 등 여러가지가 관여하는 것으로 보고되었지만 아직까지 정확한 원인에 대해서는 논란이 많다(2,4,17-19). 면역억제제의 종류에 있어서는 tacrolimus-MMF-steroid의 병합치료 군에서 발생빈도가 높다는 보고가 있었고(3,7) MMF 사용시 발생빈도가 증가한다는 보고도 있었다(6,14). 최근에는 tacrolimus-steroid의 병용과 관계가 있으나 MMF의 사용과는 관계가 없을 것이라는 주장도 있다(20). 하지만 특정한 면역억제제의 종류보다는 전반적인 면역억제의 정도가 더욱 중요한 요소일 것으로 보는 견해도 있다(21). 특히 tacrolimus의 경우는 혈중 농도가 8 ng/mL이상일 경우 BK 바이러스 신병증의 발생과 관계 있다는 보고가 있는데(3) 본 논문의 경우는 BK 바이러스 신병증으로 진단된 7명중 2명의 환자에서 tacrolimus의 혈중 농도가 2명에서는 cyclosporine A의 혈중 농도가 높게 유지되어 면역억제가 과도하게 된 경우 그 발생 가능성이 증가할 것으로 생각되었다.

BK 바이러스 신병증의 진단에 있어서는 소변세포검사를 통해 핵내봉입체를 지닌 탈락된 요상피세포인 decoy 세포를 관찰하는 것이 유용한 것으로 알려져 왔는데 정량적으로 decoy 세포가 많이 검출될수록 바이러스의 역

가가 높고 조기에 검사를 통해 면역억제제 조절의 기준으로 삼기 용이하다는 장점이 있다. 하지만 면역억제상태가 아닌 증상이 없는 사람의 0.3%에서도 관찰이 가능하고 신장이식 후 BK 바이러스 신병증이 없는 환자의 10~45%에서도 관찰되는 문제가 있다(22). 또한 소변세포검사는 형태가 유지되는 세포를 필요로 하고 JC 바이러스와 구분할 수 없기 때문에 민감도가 떨어진다는 단점이 있다(23). 본 중례에서도 decoy 세포가 보였던 13명중 절반이 넘는 7명에서 소변, 혈청의 정성 DNA PCR이 음성으로 낮은 양성예측률을 보여 그 진단적 가치에는 한계가 있을 것으로 생각된다.

최근에는 이러한 decoy 세포의 제한점을 극복할 수 있는 검사로 Haufen 세포가 제시되었다(24). Haufen 세포는 소변에서 전자현미경으로 관찰할 수 있는 3차원 구조의 원주형 BK 바이러스 응집체로서 BK 바이러스 신병증의 진단에 각각 97%와 100%의 양성예측률과 음성예측률을 보여 신장이식 후 발생한 BK 바이러스 신병증의 비침습적이고 정확한 진단을 가능하게 할 것으로 기대되고 있다.

다른 진단 방법으로 소변 및 혈액에서 PCR을 이용한 BK 바이러스 검출로 바이러스노, 바이러스혈증을 확인하는 방법이 있는데 현재는 선별검사, 조기치료, 감시를 위한 가장 중요한 검사로 자리잡고 있다. PCR을 이용한 검사에는 정성검사와 정량검사가 있으며 2000년대 중반까지는 소변과 혈청 정성검사를 통한 BK 바이러스 신병증의 진단이 주를 이뤘지만(25,26), 2000년대 중반을 넘어서면서 정량검사가 보편화되어 검사결과 수치화로 보다 정확한 진단을 가능하게 했다(27-29). 본 병원에서는 2007년 3월부터 정량검사가 시작되어 진단에 이용되고 있으며 정성검사 결과 양성인 경우 다시 정량검사를 시행하여 그 결과를 BK 바이러스 신병증의 진단기준으로 삼고 있다. 대상 환자 중 혈청 BK 바이러스 정성 검사에서 양성을 보인 7명 모두 정량검사에서도 진단기준으로 삼았던 1×10^4 copies/mL 이상을 보여 정성검사가 100%의 민감도를 보였으나 아직까지 정성검사와 정량검사 어느 것이 더 진단적 가치가 있는지, 더 경제적인지에 대한 비교연구 결과는 없다.

또한 이러한 DNA PCR을 통한 진단에서 소변과 혈청 중 어느 쪽이 더 진단적인 가치가 있는지, 경제적인지에 대해서도 논란이 있다. 바이러스노는 BK 바이러스 신병증에 선행하기 때문에 진단에 반드시 필요하고 만약 바이러스노가 없다면 실질적으로 감염을 배제할 수도 있다. 하지만 바이러스혈증 없이 바이러스노만으로 신병증에 이르는 힘들기 때문에 소변에서 감별이 되었더라도

혈청에서 다시 검사를 하는 것이 필요하며 특히 BK 바이러스혈증은 BK 바이러스 신병증의 진단에 민감도 100%, 특이도 88%의 높은 진단적 유용성을 가진다고 알려져 있다(2,4). 또한 소변 DNA PCR 검사는 비용 면에서 BK 바이러스 진단에 효율적이지 않기 때문에 혈청 DNA PCR만으로 진단하는 것이 충분하다는 견해도 있다(30).

최근 발표된 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) guideline에서는 수술 후 처음 3~6개월은 매달, 나머지 1년까지는 매 3개월에 한번씩, 그리고 원인없이 혈청 크레아티닌이 증가하거나 급성거부반응을 치료하고 난 후 혈청 BK 바이러스 정량 DNA PCR 검사를 시행하고 그 결과가 지속적으로 1×10^4 copies/mL 이상일 경우 면역억제제를 줄이도록 권고하고 있다(31).

BK 바이러스 신병증의 확진은 이식신장의 조직검사를 통해 특징적인 병리학적 소견을 확인하는 것이다. 특징적인 소견으로 핵내의 바이러스 봉입체나 급성 세뇨관 손상과 괴사를 관찰 할 수 있고 simian virus에 교차 반응하는 SV40 항원에 대한 면역조직화학 염색의 양성 반응을 확인할 수 있다(32). 바이러스혈증으로 확인된 7명 중 이식신장의 조직검사를 시행한 4명 모두에서 BK 바이러스 신병증의 병리학적 소견과 SV40 항원에 대한 양성 소견을 확인할 수 있었다. 그런데 이러한 소견이 국소적인 분포를 보이고 주로 수질 쪽에 분포하여 한곳에서만 조직검사를 시행할 경우 정확한 진단을 놓칠 가능성이 있어 수질을 포함하여 최소한 2곳 이상에서 할 것을 권고하고 있다(33). 따라서 조직검사를 반드시 이러한 점을 고려해야 하고 조직검사를 BK 바이러스 신병증의 소견이 보이지 않더라도 임상적 상황과 맞추어 소변, 혈청의 DNA PCR을 시행하여 진단을 놓쳐 치료시기를 늦추지 않도록 해야 한다.

BK 바이러스 신병증의 치료는 면역억제제의 감소, 면역억제제의 교체, 보조적인 약물치료 등이 시도되고 있지만 아직까지 면역억제제의 감소 외에 정립된 치료는 없는 상태이다.

우선 면역억제제를 감소하는 것에 있어 어느 정도로 감소시키는 것이 BK 바이러스 신병증의 회복에 도움이 되는지 명확히 밝혀지지는 않았다. Brennan 등(7)은 200명의 신이식 환자를 대상으로 한 무작위연구에서 바이러스혈증 진단 후 tacrolimus를 3~5 ng/mL, cyclosporine A를 100~200 ng/mL로 낮게 유지했을 때 급성거부반응이나 이식신장의 소실 없이 95%에서 바이러스혈증이 회복되었다고 보고하였다. Ginevri 등(34)은 BK 바이러스혈증에 대한 감시 후 예방적으로 calcineurin 수용체억제제의 수준을 15~20%정도로 감소하고 MMF를 50%로 감소

시키는 것이 BK 바이러스 신병증의 발생을 예방하는데 안전하고 효과적인 방법이라고 보고하였다. 또한 이식 후 tacrolimus의 사용시 15% 수준의 적절한 감소가 통계적으로 유의하게 BK 바이러스 신병증의 발생을 감소시켰다는 보고도 있다(35). KDIGO guideline에서도 면역억제의 수준을 감소시키는 것과 다른 면역억제제로의 교체 등을 치료로 제시하고 있지만 대부분 낮은 수준의 근거를 바탕으로 하고 있다(31). 본 논문의 경우는 4명의 환자에서 15~25% 정도 면역억제를 감소하고 2명은 calcineurin 수용체 억제제를 바꾸는 치료를 선택하였다 (Table 2).

면역억제를 줄였던 환자 1과 2에서 각각 이식신장의 소실과 기능부전이 나타났는데 두 환자 모두 급성거부반응이 동반되었다. 환자 1의 경우는 수술 20일째 급성거부반응이 발생하여 스테로이드 충격요법과 면역글로불린의 투여, tacrolimus의 용량증가로 급성거부반응에 대한 치료를 하여 혈청크레아티닌 수치가 정상으로 떨어져 회복되었다(Fig. 3A). 하지만 2개월 후 다시 혈청 크레아티닌이 증가하여 검사한 결과 조직검사상에서 BK 바이러스 신병증과 급성거부반응이 나타났으며 면역억제 감소에도 지속적인 신장기능 저하를 보이다 이식신장이 소실되었다. 아마도 이 환자의 경우는 급성거부반응의 치료로 면역억제를 증가시켰던 것이 BK 바이러스 재활성의 원인일 것으로 생각된다. 환자 2의 경우는 반대로 BK 바이러스 신병증으로 진단되어 면역억제를 감소시켰으나 지속적인 신장기능감소와 함께 나중에 급성거부반응이 동반되었고 결국은 급성거부반응에 대한 치료도 시행했지만 완전히 회복하지 못하고 신장기능 부전상태를 유지하고 있다(Fig. 3B).

면역억제감소 후에 급성거부반응이 10~15%정도 발생할 것으로 보고되고 있으나(21) 아직까지 BK 바이러스 신병증과 급성거부반응의 관계에 대하여는 명확한 인과관계가 밝혀지지 않았다. 하지만 동전의 양면처럼 BK 바이러스 신병증을 치료하기 위해 면역억제를 감소할 경우 급성거부반응의 위험이 커지고 반대로 급성거부반응을 치료하기 위해 면역억제를 늘일 경우 BK 바이러스 신병증의 위험이 커지기 때문에 이 둘의 관계를 항상 생각하고 환자의 경과를 주의깊게 관찰해야 한다.

특히 BK 바이러스 신병증이 있는 환자에서 급성거부반응 치료가 악영향을 미친다는 보고가 있다(36). 최근에 정주용 면역글로불린 투여가 BK 바이러스 신병증 치료에 효과가 있다는 것이 보고되고 있어(37) BK 바이러스 신병증 환자에서 급성거부반응이 의심될 경우에는 진단을 정확히 하여 불필요한 급성거부반응 치료를 피하고

필요시에는 면역억제제 증강이 아닌 항바이러스 효과와 면역조절작용을 동시에 갖춘 정주용 면역글로불린의 치료를 고려해야 한다.

또한 보조적인 치료로 leflunomide, cidofovir, ciprofloxacin, 정주용 면역글로불린 등의 약제가 시도되고 있으나 아직까지 효과가 입증된 약제는 없으며 전향적 무작위연구의 결과도 전무한 상태이다. 본 병원의 환자들도 모두 항바이러스 효과를 가지고 있는 leflunomide를 모든 경우에서 사용하였지만 증례수가 적고 결과가 각기 달라 치료효과에 대해 결론지을 수는 없다. 최근 처음으로 BK 바이러스 신병증의 치료방법에 대한 메타분석이 발표되었는데 대상이 되었던 상당수의 문헌이 증례보고이고 잘 설계된 전향적 연구가 부족하다는 한계가 있긴 했지만 면역억제의 감소, leflunomide, cidofovir를 사용한 세 군 간의 치료효과에 통계적 차이가 없다고 밝혔다(38). 본 논문의 경우도 대상환자군이 적고 치료방법에 따른 치료효과와 부작용 등을 뒷받침할 수 없는 한계점을 가지고 있기에 향후 전향적인 대규모 다기관 공동연구를 통해 BK 바이러스 신병증의 진단과 치료에 대한 답을 얻을 수 있을 것으로 생각한다.

마지막으로 수술 전 제공자의 BK 바이러스 선별검사 시행에 대한 고려가 필요하다. 신장이식 환자에서 BK 바이러스 감염은 그 원인이 신장의 제공자나 수용자 모두로부터 가능할 것으로 생각되고 있다(39). 특히 혈청학적으로 BK 바이러스 양성이었던 제공자의 신장을 이식받은 수용자에서 BK 바이러스 감염의 빈도가 높았던 것을 보여준 몇몇의 연구를 통해 감염된 제공자의 신장이 BK 바이러스 감염의 중요한 원인임을 보여준다(11,40). 하지만 아직까지 대부분의 의료기관에서 수술 전 시행해야 할 검사 항목으로 제공자의 감염여부를 간과하고 있다. 본원에서는 2009년 1월부터 제공자와 수용자의 수술 전 검사 항목으로 BK 바이러스 소변 DNA PCR검사를 포함시켜 수술 후 BK 바이러스 감염의 중요한 척도로 사용하고 있다. 실제로 본원에서는 1명의 BK 바이러스 양성 제공자의 신장을 이식받은 수용자의 수술 후 소변 DNA PCR에서도 양성 소견을 보여 계속 주의깊게 외래에서 경과를 관찰하고 있다. 따라서 수술 전 수용자의 추적관찰 뿐만 아니라 수술 전 제공자의 BK 바이러스 감염여부에도 주의를 기울여 수술여부에 대하여 신중히 고려하고 수술 후의 감염상태도 지속적으로 관리하는 노력이 필요하겠다.

결론

BK 바이러스 신병증은 드물지 않게 발생하고 있고 발생시 이식신장의 기능부전이나 소실을 야기할 수 있기 때문에 혈청 크레아티닌의 상승시 조기진단과 적절한 시기의 면역억제 감소를 통해 이식신장의 기능을 유지시켜야 한다. 현재 제시되고 있는 여러 치료방법에 대한 전향적인 연구를 통해 BK 바이러스 신병증의 적절한 치료로 장기간 이식신장의 성적을 향상시킬 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009;9:527-35.
- 2) Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:488-96.
- 3) 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.
- 4) Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005;79:1277-86.
- 5) Hirsch HH. Polyomavirus BK nephropathy: a (re-)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant* 2002;2:25-30.
- 6) Binet I, Nicleleit 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.
- 7) 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.
- 8) Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971;1:1253-7.
- 9) Purighalla R, Shapiro R, McCauley J, Randhawa P. BK virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Am J Kidney Dis* 1995;26:671-3.
- 10) Dei R, Marmo F, Corte D, Sampietro 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.
- 11) Bohl DL, Storch GA, Ryschkewitsch C, Gaudreault-Keener M, Schnitzler MA, Major EO, et al. Donor origin of BK virus in renal transplantation and role of HLA C7 in susceptibility to sustained BK viremia. *Am J Transplant* 2005;5:2213-21.
- 12) 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.
- 13) Gardner SD, MacKenzie EF, Smith C, Porter AA. Prospective study of the human polyomaviruses BK and JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 1984;37:578-86.
- 14) Nicleleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:324-32.
- 15) Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Hamze O, Fink JC, Klassen DK, et al. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2145-51.
- 16) Barri YM, Ahmad I, Ketel BL, Barone GW, Walker PD, Bonsib SM, et al. Polyoma viral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy. *Clin Transplant* 2001;15:240-6.
- 17) Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation* 2009;87:1019-26.
- 18) Schold JD, Rehman S, Kayle LK, Magliocca J, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int* 2009;22:626-34.
- 19) Awadalla Y, Randhawa 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.
- 20) Manitpisitkul W, Drachenberg C, Ramos E, Munivenkataappa R, Philosophe B, Klassen D, et al. Maintenance immunosuppressive agents as risk factors for BK virus nephropathy: a case-control study. *Transplantation* 2009;88:83-8.
- 21) Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation* 2009;87:621-30.
- 22) Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med* 2000;342:1361-3.
- 23) Randhawa P, Vats A, Shapiro R. Monitoring for polyomavirus BK And JC in urine: comparison of quantitative polymerase chain reaction with urine cytology. *Transplantation* 2005;79:984-6.
- 24) Singh HK, Andreoni KA, Madden V, True K, Detwiler R, Weck K, et al. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol*

- 2009;20:416-27.
- 25) Nickleit 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 Engl J Med* 2000;342:1309-15.
- 26) Vera-Sempere FJ, Rubio L, Moreno-Baylach MJ, Garcia A, Prieto M, Camanas A, et al. Polymerase chain reaction detection of BK virus and monitoring of BK nephropathy in renal transplant recipients at the University Hospital La Fe. *Transplant Proc* 2005;37:3770-3.
- 27) Randhawa P, Ho A, Shapiro R, Vats A, Swalsky P, Finkelstein S, et al. Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1176-80.
- 28) Lefferts JA, Hicks ND, Tsongalis GJ. Evaluation of a BK virus real-time PCR assay designed using novel bio-informatics technology. *Exp Mol Pathol* 2010;89:99-102.
- 29) Limaye AP, Jerome KR, Kuhr CS, Ferrenberg J, Huang ML, Davis CL, et al. Quantitation of BK virus load in serum for the diagnosis of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2001;183:1669-72.
- 30) Laskin BL, Goebel J. Cost-efficient screening for BK virus in pediatric kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature. *Pediatr Transplant* 2010;14:589-95.
- 31) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
- 32) Howell DN, Smith SR, Butterly DW, Klassen PS, Krigman HR, Burchette JL Jr, et al. Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:1279-88.
- 33) Drachenberg C, Hirsch HH, Papadimitriou JC, Mozafari P, Wali R, McKinney JD, et al. Cost efficiency in the prospective diagnosis and follow-up of polyomavirus allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2004;36:3028-31.
- 34) Ginevri F, Azzi A, Hirsch HH, Basso S, Fontana I, Cioni M, et al. Prospective monitoring of polyomavirus BK replication and impact of pre-emptive intervention in pediatric kidney recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2727-35.
- 35) Cosio FG, Amer H, Grande JP, Larson TS, Stegall MD, Griffin MD. Comparison of low versus high tacrolimus levels in kidney transplantation: assessment of efficacy by protocol biopsies. *Transplantation* 2007;83:411-6.
- 36) Kayler LK, Batal I, Mohanka R, Morgan C, Basu A, Shapiro R, et al. Antirejection treatment in kidney transplant patients with BK viremia. *Transplantation* 2008;86:797-803.
- 37) Sener A, House AA, Jevnikar AM, Boudville N, McAllister VC, Muirhead N, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation* 2006;81:117-20.
- 38) Johnston O, Jaswal D, Gill JS, Doucette S, Fergusson DA, Knoll GA. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation* 2010;89:1057-70.
- 39) Andrews CA, Shah KV, Daniel RW, Hirsch MS, Rubin RH. A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts. *J Infect Dis* 1988;158:176-81.
- 40) Vera-Sempere FJ, Rubio L, Felipe-Ponce V, Garcia A, Sanahuja MJ, Zamora I, et al. Renal donor implication in the origin of BK infection: analysis of genomic viral subtypes. *Transplant Proc* 2006;38:2378-81.