

동종조혈모세포 이식 후 발생한 거대세포바이러스 폐렴에서 Ganciclovir와 Leflunomide 병합치료 경험 1예

순천향대학교 의과대학 ¹중양혈액내과학교실, ²영상의학교실, ³진단검사의학교실

임재희¹ · 이윤나¹ · 유양선¹ · 김한조¹ · 김경하¹ · 김세형¹ · 김현정¹ · 이상철¹ · 배상병¹
김찬규¹ · 이규택¹ · 박성규¹ · 원종호¹ · 홍대식¹ · 박희숙¹ · 박재성² · 이유경³

Ganciclovir and Leflunomide Combination Therapy for a Patient with Cytomegalovirus Pneumonia after Unrelated Allogenic Stem Cell Transplantation

Jae Hee Lim, M.D.¹, Yun Nah Lee, M.D.¹, Yang Seon Ryu, M.D.¹, Han Jo Kim, M.D.¹,
Kyoung Ha Kim, M.D.¹, Se Hyung Kim, M.D.¹, Hyun Jung Kim, M.D.¹, Sang Chul Lee, M.D.¹,
Sang Byung Bae, M.D.¹, Chan Kyu Kim, M.D.¹, Kyu Taek Lee, M.D.¹, Seong Kyu Park, M.D.¹,
Jong Ho Won, M.D.¹, Dae Sik Hong, M.D.¹, Hee Sook Park, M.D.¹,
Jae Seong Park, M.D.² and You Kyoung Lee, M.D.³

Departments of ¹Hematology-Oncology, ²Radiology and ³Laboratory Medicine, Soonchunhyang University School of Medicine, Bucheon, Korea

Cytomegalovirus (CMV) infection is an important cause of morbidity and mortality among transplant recipients. The first line standard therapy for CMV pneumonia is treatment with a combination of ganciclovir and immunoglobulin. Nevertheless, the mortality of CMV pneumonia is 30~70%. Leflunomide has been recently reported to have novel anti-CMV activity by inhibiting viron assembly. It is also cheaper and is more easily given orally as compared to ganciclovir. We report here on an allogenic stem cell transplant recipient who developed CMV pneumonia that was refractory to ganciclovir and immunoglobulin. The patient was successfully treated with a combination of leflunomide and ganciclovir. (*Korean J Hematol* 2009;44:315-319.)

Key Words: Cytomegalovirus, Ganciclovir, Leflunomide

서 론

거대세포바이러스(Cytomegalovirus; CMV)는 면역기능이 정상인 사람에게 심각한 질환을 일으키지 않으나, 면역기능이 저하된 동종조혈모세포이식환자에게는 치명적 합병증을 일으켜 이식 후 주요 사망원인 중 하나이다.¹⁾ 특히, CMV 폐렴은 표준적인 1차 치료법

ganciclovir와 면역글로불린 병합요법을 시행하여도 사망률이 30~70%로 예후가 나쁘다.²⁾ 최근 ganciclovir에 반응이 없는 CMV 감염에서 바이러스의 조립(assembly)을 억제하여 CMV 감염에 치료효과를 보이며, 상대적으로 저렴하고 경구투여가 가능한 leflunomide와의 병합요법이 치료효과가 있다는 다수의 보고가 있다.³⁾ 저자들은 동종조혈모세포이식 후 발생한 CMV 폐렴에서 ganciclovir와 leflunomide 병합치료 1예를 경험하여 보

접수 : 2009년 11월 28일, 수정 : 2009년 12월 8일

승인 : 2009년 12월 12일

교신저자 : 박성규, 경기도 부천시 원미구 중동 1174

☎ 420-853, 순천향대학교 부천병원 내과

Tel: 032-621-5185, Fax: 032-621-5018

E-mail: skpark@schbc.ac.kr

Correspondence to : Seong Kyu Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital

1174, Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-853, Korea

Tel: +82-32-621-5185, Fax: +82-32-621-5018

E-mail: skpark@schbc.ac.kr

고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자, 28세

주 소: 발열, 마른 기침

현병력: 약 7일전부터 발생한 미열, 마른 기침, 및 경한 호흡곤란으로 병원을 방문하였다. 환자는 8개월 전 급성림프구성백혈병(pre-B cell)을 진단 받은 후(Fig. 1) 관해유도요법(Hyper-CVAD요법과 고용량 methotrexate/cytarabine요법의 교차 투여)을 시행하였으며, 첫 치료 후 4주 내에 완전관해 상태를 확인하였다. 그 이후 중추신경계예방치료와 추가적인 2회의 항암화학요법을 시행하였으며, 내원 2개월 전 busulfan + fludarabine + thymoglobulin 등의 전처치요법을 시행한 후 비혈연간 공여자(타인종인 백인)로부터 동종조혈모세포이식을 시행하였으며, 이식 후 11일째 호중구가 $500/\mu\text{L}$ 이상으로 증가하였으며, 12일째 혈소판이 수혈 없이 $50,000/\mu\text{L}$ 이상으로 증가하였다. 이식편대숙주병에 대한 예방법으로 tacrolimus, sirolimus, methotrexate를 사용하였으며, 이식 전 CMV 항체 IgG가 양성이었기 때문에 매주 한번씩 real time 역전사효소-중합효소연쇄반응검사(reverse transcriptase polymerase chain reaction; RT-PCR)를 통하여 바이러스 역가(titer)에 대한 추적검사를 시행하였다. 이식 후 45일째 하루 6~7회의 설사(설사량 $\approx 500\text{ mL}$)와 경한 간기

능 이상을 동반한 급성이식편대숙주병(전체 정도 2)이 발생하였으며, 치료로 부신피질호르몬을 추가로 투여하였고, 3일 경과 후에 증상이 호전되었다. 그 이후 점진적으로 면역억제제의 용량을 감량하던 중 이식 후 60일째부터 미열과 마른 기침이 발생하였으며, 시간경과에 따라 점차 호흡곤란 발생하여 이식 62일에 입원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 심박수는 분당 80회, 체온은 37.2°C, 호흡수는 분당 20회이었으며, 흉부 청진상 심잡음이나 수포음은 들리지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사는 혈색소 11 g/dL, 헤마토크릿 33%, 백혈구 $3,300/\mu\text{L}$, 혈소판 $118,000/\mu\text{L}$ 이었으며, ESR은 32 mm/hr이었고 CRP는 3.06 mg/dL이었다. 혈청 생화학검사에서 AST 50 IU/L (정상범위 5~40), ALT 10 IU/L (정상범위 0~40), ALP 116 IU/L (정상범위 44~119)이었으며, 요검사에서 이상소견은 없었다. 폐기능검사서 FEV1이 1.98 L (69%), FVC는 2.28 L (63%), FEV1/FVC는 87%로 제한성 폐질환의 소견을 보였다. 혈액에서 Aspergillus Ag은 음성이었으며, 입원 7일전 시행한 CMV RT-PCR은 음성을 보였다.

방사선 소견: 입원 당일 시행한 단순 흉부 X-선 사진에서 양측 하부 폐야에 기관지주위 결절성 음영이 증가하였으며(Fig. 2A), 같은 날 시행한 흉부 고해상 전

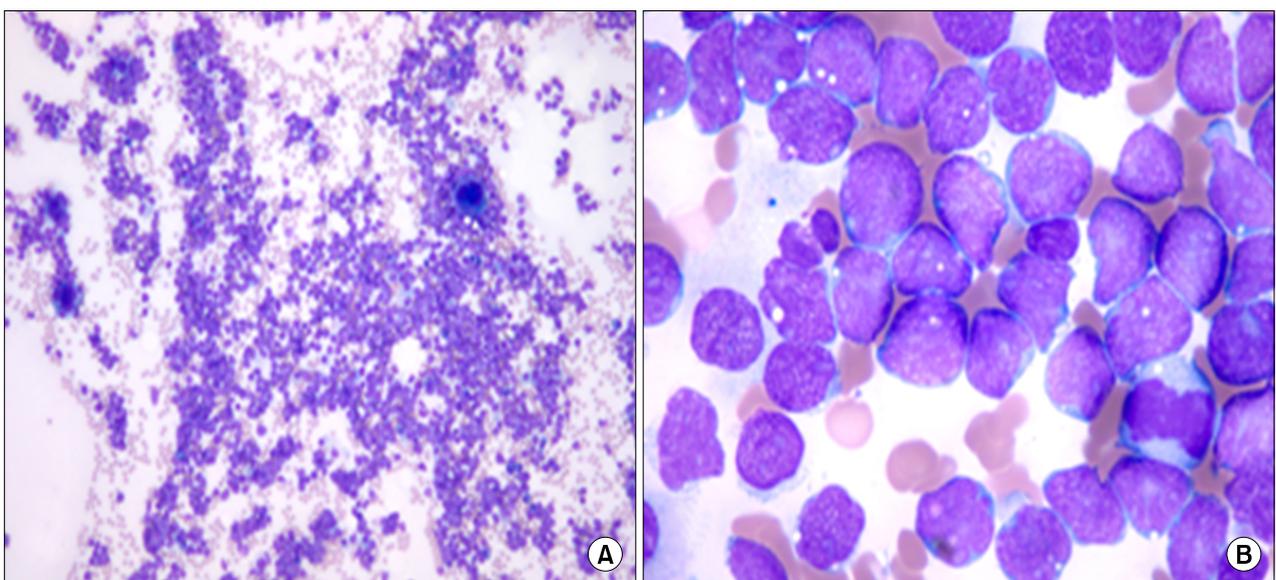


Fig. 1. Blasts are counted over 90% of all nucleated cells (ANC). They have high N/C ratio, fine chromatin, deep basophilic cytoplasm and cytoplasmic vacuoles by using Wright-Giemsa stain (A: $\times 100$, B: $\times 1,000$).

산화 단층촬영(High resolution computed tomography; HRCT)에서도 양측 하부 폐야에 경계가 불분명한 결절과 미만성 간유리음영(ground glass opacity; GGO)이 관찰되었다(Fig. 2B).

입원경과 및 치료: 환자는 비전형성 폐렴으로 CMV, varicella zoster virus 또는 pneumocystis jiroveci 등에 대한 검사를 시행하였다. Acyclovir 10 mg/kg을 8시간마다 정주하며 이미 복용 중이었던 trimethoprim/sulfamethoxazole 320/1,600 mg/day 유지하며 경험적인 항균제 투여를 시행하였다. 입원 5일째 시행한 HRCT에서 양측 하폐야의 GGO와 경화(consolidation) 소견이 증가하여 기관지내시경검사를 시행하였고 기관지 내부에 이상 소견은 없었으며, 우측 하부 폐엽에서 기관지 폐포 세척 및 경기관지 폐생검을 시행하여 CMV-PCR검사, 배양과 fungus 및 AFB 염색을 시행하였다. 입원 당일에 시행한 CMV RT-PCR은 142,800 copies/mL으로 확인됨에 따라 ganciclovir 5 mg/kg을 12시간

마다 정주하며 면역글로블린을 투여하였다. Ganciclovir 투여 14일째 임상증상은 부분적으로 호전되었으나, 여전히 활동에 따른 호흡곤란을 호소하고 있었으며, 추적 HRCT에서 간유리음영과 경화의 범위 및 음영은 약간 감소하였지만 아직도 전폐야에 미만성으로 관찰되었다(Fig. 3). 또한, 추적 검사한 CMV RT-PCR은 532,500 copies/mL으로 증가하여 예후가 불량한 상태로 판단하여, 추가적으로 CMV 감염에 치료효과가 있는 것으로 알려져 있는 leflunomide 사용을 결정하였고, 초기 100 mg/day 부하용량을 투여한 다음 20 mg/day 유지용량을 지속 투여하였다. Ganciclovir와 leflunomide 병합치료를 시행한 후 14일째에 환자의 증상은 소실되었으며, CMV RT-PCR은 7,450 copies/mL으로 감소하였고, 단순 흉부 X-선 사진에서 미만성 침윤도 현저하게 감소하였다. 병합치료를 사용한지 3주째에 CMV RT-PCR은 음성으로 전환되었지만 AST 206 IU/L (정상범위 5~40), ALT 55 IU/L (정상범위 0~40)으로 상승하

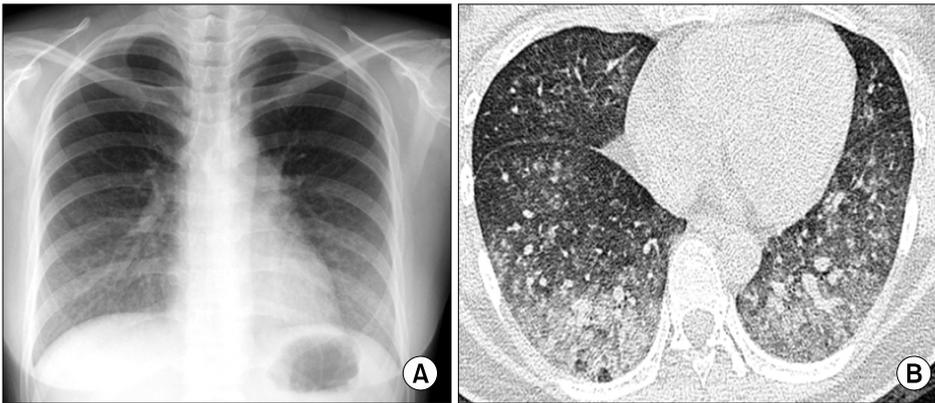


Fig. 2. Chest radiograph shows peribronchial nodular increased opacities in both lower lung zones (A). Chest HRCT shows diffuse distribution of nodule and GGO in both mid and lower lung zones (B).



Fig. 3. Follow up chest HRCT after 2 weeks shows minimal decreased extent of diffuse distribution of GGO and consolidation in both lungs.



Fig. 4. Follow up chest HRCT after 2 months shows more decreased extent of diffuse distribution of GGO and consolidation in both lungs.

여 leflunomide로 인한 간 독성으로 생각되어 leflunomide 투여를 중단하였다. 당시에 HRCT에서 남아있는 병변이 있었기 때문에 추가적으로 ganciclovir 6 mg/kg/day (주 5일) 투여하며 추적 관찰하였고, 2주 후에 시행한 HRCT에서 양측 폐야의 미만성 침윤은 소실되었으며(Fig. 4), CMV RT-PCR은 음성으로 유지되어 치료를 종료하였다.

고 찰

CMV 감염은 연령, 인종에 관계없이 흔하게 발생하나 대부분은 무증상이거나 경미한 증상을 일으키는 질환이다. 그러나 신생아 또는 면역이 저하된 사람에서는 심각한 질환으로 나타나 치명적일 수 있다. 국내에서 정상 성인 헌혈자를 대상으로 조사한 CMV 항체 양성률 조사에서 IgG 항체가 98.6% 보고되었으며, 정상 공혈자에서는 IgG 항체 양성률이 98%로 보고되었다.⁵⁾ 따라서 국내의 거의 모든 성인은 CMV 감염이 이미 되어있다고 할 수 있으므로, 임의적인 CMV 예방적 치료는 CMV 항체양성인 공혈자로부터 CMV 항체음성인 수혜자로 이식할 경우를 제외하고는 하지 않는다.

Meyers 등⁶⁾은 동종조혈모세포이식 전 항체 음성인 환자의 1/3에서, 항체 양성인 환자의 2/3에서 이식 후 150일 이내에 CMV 감염이 발생한다고 보고하였다. 그 중 CMV 폐렴의 빈도는 16.7%이며, 사망율은 84.6%로 이식 후 감염에 의한 사인 중 흔한 원인으로 동종조혈모세포이식 후 성공 여부에도 큰 영향을 미친다. CMV와 연관된 질환 발생의 위험인자로는 CMV 감염여부, 이식된 조혈모세포의 동종반응(alloreactivity) 및 CMV에 대한 특이면역반응의 발생여부가 있다. CMV 폐렴의 발생률에 대한 이식 전 항체상태의 상대 위험도는 2.8로 항체 양성자에서 폐렴의 발생이 많았다. 그러나 CMV 항체 양성자가 95% 이상인 국내에서 CMV 폐렴의 보고가 적은 것은 아직 잘 설명되지 않고 있다.¹⁾

CMV 폐렴의 임상 증세로는 발열, 객담 배출이 없는 기침, 빈호흡, 저산소증이 있으며 단순 흉부 X-선 검사에서 양측성 간질성 폐렴으로 보이는 경우가 많다.²⁾ CMV 감염의 진단방법으로는 감염된 섬유아세포에 대한 면역염색법, 말초혈액 백혈구에서 pp65항원의 검출(CMV antigenemia) 및 CMV DNA에 대한 PCR검사가 있다. 최근 연구에서 CMV-PCR과 CMV antigenemia는 CMV 감염을 진단시 높은 민감도(>85%)을 보이고 있다.⁷⁾

CMV 폐렴의 예방법은 공여자/수혜자 모두 항체 음

성인 경우 CMV-항체 음성 혈액을 공급하는 것은 효과적이나, 항체 양성인 공여자나 항체 음성인 수혜자의 경우는 효과가 없다. 이 경우는 CMV 질환의 고위험군에서 CMV-antigenemia, PCR 검사를 이용하여 진단 및 치료하는 것이 중요하다.²⁾ CMV 항체 양성인 수혜자인 경우 효과적인 예방법은 아직 확립되어 있지 않다. 하지만 예방적인 acyclovir의 사용은 바이러스의 재활성화를 지연시키며 CMV 감염과 그에 따른 치명률을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다. Ganciclovir는 CMV DNA polymerase를 선택적으로 억제하는 acyclovir의 유도물질로 CMV 감염의 예방적 및 선제적 치료에 가장 많이 사용되고 있다. 그러나 ganciclovir는 CMV 질환의 발병률은 낮췄지만, 생존률을 향상시키지 못하고 장기간 사용시 호중구감소증을 유발하여 세균과 진균의 감염을 증가시키는 단점이 있다.⁸⁾

CMV 폐렴의 치료제는 vidarabine, interferon, vidarabine + interferon, acyclovir, acyclovir + interferon, ganciclovir, foscarnet 등이 있으나 일관된 치료효과를 보이는 것은 없으며, 대부분의 임상연구에서 기대에 미흡한 좋지 않은 결과를 보고하였다. Leflunomide는 1998년 미국에서 항류마티스약(disease-modifying antirheumatic drug)으로 승인되었고 작용기전은 protein kinase 활성화 및 pyrimidine 합성을 억제하여 T세포, B세포의 증식을 억제시킨다.⁹⁾ 그래서 장기이식 과정 중에 발생하는 급성 및 만성 동종이식거부반응에서 면역억제제로 사용된다. 또한, leflunomide는 생체 외 검사에서 CMV에 항바이러스 효과를 나타낸다고 보고 되고 있다. Leflunomide는 바이러스 유전자의 전사(transcription) 또는 복제(replication)에 영향을 미치는 것이 아니라 바이러스 조립(assembly)의 후반기에 nucleocapsid을 방해하는 새로운 기전을 통하여 항바이러스 효과를 나타낸다.³⁾ 더불어 ganciclovir에 감수성이 있거나 내성이 있는 CMV 질환 모두에서 leflunomide는 CMV DNA 역가를 효과적으로 감소시켰다.¹⁰⁾ 그러나 leflunomide의 사용에 따른 주요 부작용으로 간 독성과 최기형성(teratogenicity)이 알려져 있기 때문에 세심한 모니터링이 필요하다.

본 증례에서는 광범위한 폐 병변을 동반한 CMV 환자가 ganciclovir 단독치료를 통하여 임상증상이 느리게 호전되고, CMV DNA 역가가 감소되지 않는 조건이 발생하였을 때 leflunomide를 추가함으로써 완전한 증상호전과 함께 CMV DNA의 음성화를 유도하였다. 따라서, 동종조혈모세포이식 후 흔한 사망원인 중 하나인 CMV 폐렴의 치료에 있어 1차로 선택된 ganciclovir

에 반응이 없는 경우 leflunomide와의 복합요법이 효과적인 치료가 될 수 있다는 것을 잘 보여준 예라고 하겠다.

요 약

거대세포바이러스 감염은 면역기능이 저하된 이식환자에서 중요한 사망원인 중 하나이다. CMV 폐렴의 표준치료 ganciclovir와 면역글로블린을 사용함에도 불구하고 30~70% 높은 사망률을 보인다. 최근 leflunomide가 ganciclovir에 반응이 없는 CMV 감염에서 바이러스의 조립(assembly)을 억제하여 치료효과를 보인다는 보고가 있다. 저자들은 동종조혈모세포이식 후 발생한 CMV 폐렴에서 ganciclovir와 leflunomide 병합 치료를 이용하여 ganciclovir에 반응이 없는 CMV 폐렴을 성공적으로 치료한 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lee WS, Jung CW, Lee KS, et al. Two cases of cytomegalovirus pneumonia after allogenic bone marrow transplantation. Korean J Med 1996;51:805-12.
- 2) Stocchi R, Ward KN, Fanin R, Bacarani M, Apperley JF. Management of human cytomegalovirus infection and disease after allogenic bone marrow transplantation. Haematologica 1999;84:71-9.
- 3) Waldman WJ, Knight DA, Lurain NS, et al. Novel mechanism of inhibition of cytomegalovirus by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. Transplantation 1999;68:814-25.
- 4) Kim YJ, Kim SI, Kim YR, Yang CW, Kang MW, Bang BK. Two successfully treated cases of post-transplant pneumonia caused by CMV and aspergillus coinfection. J Korean Soc Transplant 2008;22:130-4.
- 5) Oh YC, Choi BR, Kim CA, Cho MJ. A study for detection of IgG, IgM antibody to cytomegalovirus in blood donors. Korean J Hematol 1989;24:75-9.
- 6) Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. J Infect Dis 1986;153:478-88.
- 7) The TH, van der Ploeg M, van der Berg AP, Vlieger AM, van der Giessen M, van Son WJ. Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes-- a review of the antigenemia assay and polymerase chain reaction. Transplantation 1992;54:193-8.
- 8) Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. Ann Intern Med 1993;118:173-8.
- 9) Chong AS, Huang W, Liu W, et al. In vivo activity of leflunomide: pharmacokinetic analyses and mechanism of immunosuppression. Transplantation 1999;68:100-9.
- 10) Sudarsanam TD, Sahni RD, John GT. Leflunomide: a possible alternative for ganciclovir sensitive and resistant cytomegalovirus infections. Postgrad Med J 2006;82:312-4.