

공여자백혈구주입술 후 발생한 소아 거대세포바이러스 위장관염 1예

아주대학교 의과대학 소아과학교실¹, 외과학교실², 내과학교실³

송애경¹ · 김희준¹ · 정현주¹ · 박준은¹ · 정인호² · 박준성³ · 김효철³

A Pediatric Case with CMV Gastroenteritis after Donor Leukocyte Infusion

Ae Kyung Song, M.D.¹, Hee Jun Kim, M.D.¹, Hyun Joo Jung, M.D.¹, Jun Eun Park, M.D.¹, In Ho Jeong, M.D.², Joon Seong Park, M.D.³ and Hugh Chul Kim, M.D.³

Departments of ¹Pediatrics, ²Surgery, ³Internal Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

There has been few reports of cytomegalovirus (CMV) gastroenteritis following allogeneic stem cell transplantation, especially in pediatric cases. Herein, we report a case of CMV gastroenteritis in a 10-year-old boy with relapsed juvenile myelomonocytic leukemia who had undergone a donor leukocyte infusion. He presented with a skin rash, diarrhea and abdominal pain following a donor leukocyte infusion. Cramping abdominal pain persisted, even after treatment of the acute graft-versus-host disease. Therefore, gastroduodenoscopy and a gastric mucosal biopsy were performed, after which CMV gastroenteritis was diagnosed. The boy recovered after treatment with ganciclovir and intravenous immunoglobulin. (*Korean J Hematol 2005;40:197-200.*)

Key Words: CMV gastroenteritis, GVHD, Donor leukocyte infusion

서 론

거대세포바이러스(CMV)는 조혈모세포이식 후의 환자에서 이환율 및 사망률을 높이는 중요한 원인인자로 알려져 있다. CMV 관련 질환들 중 폐렴이 가장 흔하고 위장관염이 그 다음으로 흔한데, 그 증상이 구역, 구토, 복통, 설사, 혈변 등 비특이적이므로 이식 전처치로 인한 위장관 손상 또는 이식편대숙주질환과 감별하기가 어렵다.¹⁾ 저자들은 재발된 연소성 골수성백혈병 환아에서 공여자백혈구주입술 후 피부발진과 설사, 복통이 나타나 이식편대숙주질환 치료를 하였으나 증상

의 호전이 없었던 환아에서 내시경 및 조직생검을 통해서 CMV 위장관염을 진단하고 치료하였기에 보고하고자 한다.

증 례

환 아: 강○○, 남아, 10세

주 소: 구토, 복통 및 피부발진

현병력: 5세 때 연소성 골수성백혈병 진단 후 항암화학요법 및 비혈연간 동종골수이식을 시행받고 잘 지내왔던 환아로, 이식 3년만에 골수재발이 발생하였다. Ara-C (6g/m²/day, for 4days)와 Mitoxantrone (10mg/

접수 : 2005년 8월 3일, 수정 : 2005년 9월 12일

승인 : 2005년 9월 12일

교신저자 : 박준은, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지

☎ 442-749, 아주대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 031-219-5168, Fax: 031-219-5169

E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

본 증례는 제9차 대한조혈모세포이식학회 동계학술대회에서 포스터 게재되었음.

Correspondence to : Jun Eun Park, M.D.

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine
5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 442-749, Korea

Tel: +82-31-219-5168, Fax: +82-31-219-5169

E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

m²/day, for 5days)으로 재관해유도 항암화학요법 후 완전관해되어, 동일 비혈연 공여자로부터 G-CSF로 가동화된 말초혈조혈모세포로 공여자백혈구주입술(총 유헤세포 수: 16.9×10⁸/kg, CD34 양성세포 수: 7.5×10⁶/kg, CD3 양성세포 수: 3.6×10⁸/kg)을 시행받았다. 2주 후부터 발열과 함께 얼굴에서 시작하여 하지쪽으로 번지는 양상의 소양감을 동반한 홍반성구진성 피부발진이 나타났고 내원당일 2차례의 구토, 식후 쥐어짜고 쑤시는 양상의 복통 및 소량의 수양성 설사가 있어 내원하였다.

과거력 및 가족력: 4년 8개월 때 양측 경부 림프선염이 있었고, 5세 때 간비종대를 동반한 EB virus 감염으로 입원치료 받았으며, 5년 5개월 때 연소성 골수성백혈병 진단 후 주조직적합항원이 완전히 일치하는 비혈연 공여자로부터 골수이식을 받았다. 가족력상 특이 소견은 없었다.

진찰 소견: 급성병색을 띠었으며 생체활력징후는 혈압 100/60mmHg, 맥박수 110회/분, 호흡수 26회/분, 체온 38.4°C였고 피부발진은 전신에 있었으나 사지에 비하여 두경부와 몸통에 심하였다. 인후 발적이 있었고 복부는 부드럽고 평편하였으나 장음이 항진되어 있었으며 상복부에 압통이 있었으나 간비종대는 없었다.

검사 소견: 내원당시 시행한 말초혈액 혈구검사에서 백혈구 12.6×10³/μL, 혈색소 12.7g/dL, 혈소판 266×10³/μL이었고, 적혈구침강속도 3mm/hr, C-반응성 단백 0.33mg/L, 그리고 총 빌리루빈은 1.0mg/dL였다.

치료 및 경과: 소량의 수양성 설사와 복통이 있었고 피부발진이 전신의 75%를 침범하여 피부 조직생검을

시행하였으며 Grade II의 이식편대숙주질환에 합당한 소견을 보여 입원 3병일째부터 Methylprednisolone 2 mg/kg/day 정주와 Cyclosporin A 3mg/kg/day 경구투여를 시작하였다. 입원 11병일째 피부병변은 큰 변화를 보이지 않았으며 소량의 설사가 지속되고 심한 복통을 호소하여 3일간 Methylprednisolone pulse (10mg/kg/day, for 3days)를 하였으나 빌리루빈이 3.2mg/dL까지 오르는 소견을 보여 급성 이식편대숙주질환이 악화되는 것으로 판단하였다. Cyclosporin A를 FK506 (Prograf[®], Fujisawa Korea, 0.1mg/kg/day)으로 바꾸어 약물 농도를 측정하면서 경구투여하였고 anti-thymocyte globulin (Atgam[®], Pharmacia Korea, 30mg/kg/day, for 3days)을 함께 정주하였다. 그 후 피부병변은 가피화되면서 색소가 침착되고 설사도 좋아졌으며 총 빌리루빈 수치도 감소되어 급성 이식편대숙주질환의 호전을 보였으나 복통은 여전히 지속되었다. 복통의 양상은 주로 식후에 심해지고, 쥐어짜고 쑤시는 듯한 경련성 복통이 복부 전반에 걸쳐 있었으며 심한 압통을 동반하였다. 입원 17병일째 위십이지장경 검사를 시행하여 위 및 십이지장 점막의 부종, 발적, 미란과 백색의 염증성 삼출물을 확인하였으며 조직생검을 시행하였다 (Fig. 1). 이식 전 공여자와 수혜자 모두 CMV IgG가 양성이었기 때문에 매주 추적검사 하였던 CMV-pp65 항원혈증(pp65, Biotest Clonab CMV, Biotest, Dreieich, Germany), CMV-IgM, CMV-DNA 중합효소연쇄반응 결과는 입원 23병일째 중합효소연쇄반응 검사결과가 양성으로 바뀌었으며, 조직생검에서도 상피세포의 변형과 괴사, 괴양 및 혈관 증식 등 이식편대숙주질환과 CMV 동시감염 소견이 관찰되었다(Fig. 2). Ganciclovir

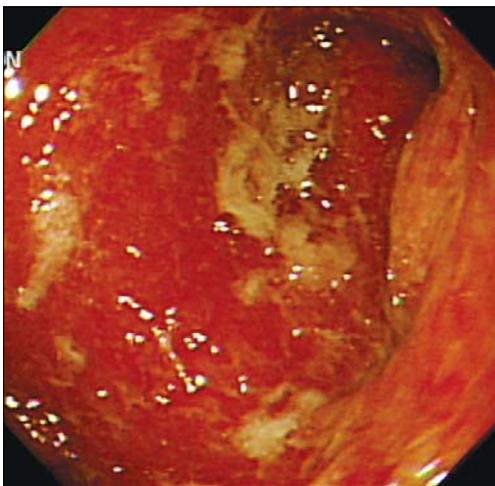


Fig. 1. Gastroduodenoscopic finding. The duodenal mucosa showed multiple erosions with patchy hyperemia.

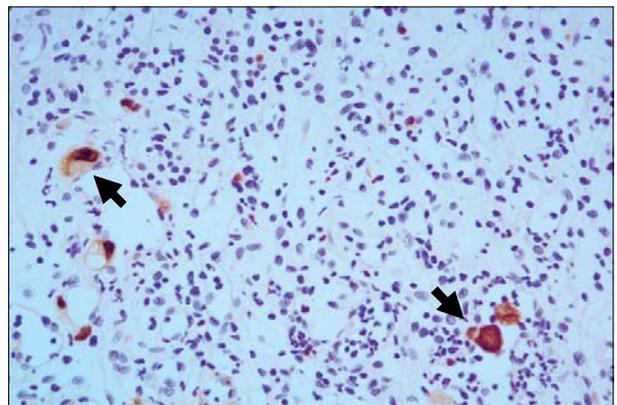


Fig. 2. The brownish-red cytomegalic cells (arrowed) showed the positive reactivity in both cytoplasm and nucleus by immunoperoxidase staining for cytomegalovirus (×100).

7.5mg/kg/day로 20일간, 동시에 정맥용 면역글로불린을 500mg/kg/day로 격일마다 총 10회²⁾ 정주투여하기 시작한 뒤 복통이 점차 소실되었다. 입원 40병일째부터 CMV-IgM, CMV 증합효소연쇄반응 검사 모두 음성화되었고, CMV-pp65 항원혈증 검사에서 양성세포가 백혈구 수 200,000개당 100개 이상 관찰되던 것이 1개의 양성 세포만이 관찰되었으며 이후로는 관찰되지 않았다.

고 찰

CMV는 조혈모세포이식을 받은 환자와 같은 면역억제 환자에서 이환율과 사망률을 높이는 중요한 인자이다. 이식 전 수여자가 혈청검사서 양성이었거나 양성인 공여자로부터 이식을 받았을 경우 이식 후 80%까지 CMV가 재활성화된다.³⁾ 특히 우리나라 성인의 IgG 항체 양성률은 95% 이상이므로 CMV 재활성화 감염의 위험이 높다.⁴⁾ 이들 CMV 감염자 중 21~43%는 질병으로 진행하며 자가 조혈모세포이식이나 혈연간 동종골수이식보다 비혈연간 동종골수이식 후 잘 발병하고 스테로이드나 면역억제제 치료를 받고 있는 경우와 이식편대숙주질환이 선행하는 경우 그 위험률이 높아진다.^{5,6)} 아직까지 소아에서 동종골수이식 후 발생하는 CMV 감염이나 질환에 대해 따로 연구된 바는 없으나 그 임상 양상은 어른과 비슷할 것으로 생각한다.⁷⁾

CMV 질환으로 폐렴, 위장관염, 간염, 골수억제, 망막염, 뇌염 등의 증상이 나타날 수 있는데 이 중 폐렴이 가장 흔하고 그 다음으로 흔한 것이 위장관염이다. 아직 위장관염의 발병률이 정확히 알려져 있지 않지만 van Burik 등⁸⁾이 조혈모세포이식을 받은 후의 환자들을 대상으로 한 연구에서 2,240명 중 46명이 폐렴 없이 CMV 장염으로 진단되어 약 2%의 발병률을 보고하였다. 국내에서는 조혈모세포이식을 시행받은 53예를 대상으로 한 연구에서 10예의 CMV 감염 중 5예가 무증상 감염이었고 폐렴 1예, 대장염 1예, 혈소판감소증 2예, 발열 1예를 보였다.⁹⁾

공여자백혈구주입술 후에 발생한 CMV 질환에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나, 국내에서 동종골수이식 후 재발한 급성림프구성백혈병 성인 환자를 대상으로 항암화학요법과 공여자백혈구주입술을 시행한 10예 중 2예에서 CMV 항원혈증을 보였다.¹⁰⁾

CMV 감염은 이식편대숙주질환과 밀접한 관련이 있는데, Miller 등⁶⁾의 연구에서 동종골수이식을 받은 181명 중 급성 이식편대숙주질환이 발생한 81명에서는 34명이 CMV 감염이 발생하였고 이식편대숙주질환이 없

는 100명에서는 20명만이 CMV 감염이 발생하였다. 또한 최근 Schulenburg 등¹¹⁾이 21세 이상의 성인을 대상으로 한 연구에서 동종조혈모세포이식 후 100일 이내에 발생한 위장관 합병증 27예 중 이식편대숙주질환이 19예로 62%를 차지하고 그 다음으로 CMV 감염이 5예로 16%를 차지했으며 100일 이후에는 CMV에 의한 위장관 합병증은 나타나지 않았다. 따라서 조혈모세포이식 후 위장관 증상을 보일 때 이식편대숙주질환과 더불어 CMV 감염증을 꼭 의심하여야 하고 이식편대숙주질환과 CMV 감염이 동시에 있을 수 있음을 생각해야 한다.

CMV에 의한 위장관염은 식도에서부터 위, 소장, 대장, 직장까지 어느 부위에든 침범할 수 있고 침범 부위에 따라 다양한 임상 증상을 보일 수 있어 구역, 구토, 복통, 설사뿐 아니라 심한 경우 장출혈이나 장천공 등이 생길 수 있다. 그러나 이식 후 이런 위장관염 증상은 항생제나 여러 가지 항암제 또는 방사선요법에 의한 위장관 손상에 의해서 나타날 뿐 아니라 이식편대숙주질환에 의해서도 흔히 나타나는 증상이기 때문에 감별진단이 쉽지 않다.^{2,8)} 이식편대숙주질환의 치료에는 면역억제요법이 필요하기 때문에 CMV 감염과의 감별 진단은 필수적이다. CMV 감염의 진단은 바이러스 배양검사나 항원 검사에서 양성을 보이거나 조직생검에서 특징적인 CMV 봉입체가 보일 때, 또는 면역조직화학검사로 진단할 수 있고 방사선학적 검사는 별로 도움이 되지 않는다.¹²⁾

Spencer 등¹³⁾은 골수이식을 받은 환자들 중 설명이 안 되는 오심과 구토가 지속되는 환자들에서 내시경을 시행한 결과 약 43%에서 CMV 감염증이 발견되었고 Einsele 등¹⁴⁾은 골수이식 후 한 달 이상 지속되는 설사가 있는 환자 22명을 대상으로 대장 내시경을 시행한 결과 17예에서 이식편대숙주질환, 10예에서 CMV 감염증을 진단하였다. 따라서 조혈모세포이식 후 위장관 증상이 있을 때 내시경 및 조직생검을 조기에 시행하여 정확한 진단과 적절한 치료를 빨리 시작하는 것이 바람직하다.

CMV 위장관염은 흔하지는 않지만 조기에 의심하여 치료하지 않을 경우 사망률이 높아지기 때문에 이식편대숙주질환이 있는 환자에서 비특이적인 위장관 증상을 보일 때 CMV 항체검사나 항원검사서 음성을 보더라도 반드시 CMV 위장관염을 염두에 두고 조기에 내시경 및 조직생검을 통한 적극적인 진단과 조속한 치료가 이루어져야 하겠다. 지금까지의 CMV 질환에 대한 연구가 주로 성인 연령에서 이루어졌고 또한

공여자립프구주입술 후 발생한 CMV 질환에 대한 연구가 부족하여 앞으로 소아 연령에서도 조혈모세포이식 및 공여자립프구주입술 후에 발생하는 CMV 질환에 대한 연구가 더 이루어져야 할 것으로 생각한다.

요 약

저자들은 재발된 연소성 골수성백혈병 소아 환아에서 공여자백혈구주입술 후 피부발진과 복통, 설사를 보여 급성 이식편대숙주질환으로 진단하고 치료하였으나 위장관 증상의 호전을 보이지 않아 내시경을 통하여 조직생검을 시행하고 CMV 위장관염을 진단하여 ganciclovir와 정맥용 면역글로불린으로 치료 후 호전된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) McDonald GB, Shulman HM, Sullivan KM, Spencer GD. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation. Part II. Gastroenterology 1986;90:770-84.
- 2) Stagno S. Cytomegalovirus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2004:1066-9.
- 3) Winston DJ, Ho WG, Champlin RE. Cytomegalovirus infections after allogeneic bone marrow transplantation. Rev Infect Dis 1990;7(12 Suppl):S776-92.
- 4) Kim YK, Kim DW. Seroepidemiology of human cytomegalovirus in healthy adults measured by means of the anticomplement immunofluorescence technique. Korean J Infect Dis 1992;24:87-92.
- 5) Wingard JR, Chen DY, Burns WH, et al. Cytomegalovirus infection after autologous bone marrow transplantation with comparison to infection after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1988;71:1432-7.
- 6) Miller W, Flynn P, McCullough J, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. Blood 1986;67:1162-7.
- 7) Castagnola E, Cappelli B, Erba D, Rabagliati A, Laminio E, Dini G. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation in children. Hum Immunol 2004;65:416-22.
- 8) van Burik JA, Lawatsch EJ, DeFor TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus enteritis among hematopoietic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant 2001;7:674-9.
- 9) Kim SC, Hahn JS, Chong SY, et al. Cytomegalovirus infection in stem cell transplantation. Korean J Hematol 1997;32:388-97.
- 10) Choi SJ, Lee JH, Lee JH, et al. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a prospective study. Bone Marrow Transplant 2005;36:163-9.
- 11) Schulenburg A, Turetschek K, Wrba F, et al. Early and late gastrointestinal complications after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. Ann Hematol 2004;83:101-6.
- 12) Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. Ann Intern Med 1993;119:924-35.
- 13) Spencer GD, Hackman RC, McDonald GB, et al. A prospective study of unexplained nausea and vomiting after marrow transplantation. Transplantation 1986;42:602-7.
- 14) Einsele H, Ehninger G, Hebart H, et al. Incidence of local CMV infection and acute intestinal GVHD in marrow transplant recipients with severe diarrhea. Bone Marrow Transplant 1994;14:955-63.