

CD34 선택적 자가조혈모세포이식 후 발생한 거대세포바이러스페렴 2예

¹대구파티마병원 내과, ²대구동산의료원 해부병리과, ³울산대학교병원 내과

권영란¹ · 정재권¹ · 김가영¹ · 김새롬¹ · 이세영¹ · 윤영득¹
이정림¹ · 이원식¹ · 권건영² · 박재후³

Two Cases of Cytomegalovirus Pneumonia after CD34 Selected Autologous Stem Cell Transplantation

Young Lan Kwon, M.D.¹, Jae Kwon Joeng, M.D.¹, Ga Young Kim, M.D.¹, Sae Rom Kim, M.D.¹,
Se Young Lee, M.D.¹, Young Deuk Youn, M.D.¹, Jung Lim Lee, M.D.¹, Won Sik Lee, M.D.¹,
Gun Young Kwon, M.D.² and Jae Hoo Park, M.D.³

¹Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital, ²Department of Pathology, Dongsan Medical Center, Daegu, ³Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, Ulsan, Korea

Cytomegalovirus (CMV) pneumonia is an important cause of treatment related mortality after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and autologous SCT, particularly in a CD34 selected setting. There is little known about the immune reconstitution pertaining to the CMV after CD34 selected SCT. However, several studies have suggested there is more profound immunodeficiency early in the CD34 selected population compared with the unselected population. We encountered two fatal cases of CMV pneumonia at the CD34 selected SCT for T-cell lymphoblastic lymphoma and high-risk breast cancer that was confirmed through a lung biopsy and bronchoalveolar lavage. In conclusion, autologous CD34 selected CMV seropositive recipients need to be monitored in a similar manner to allogeneic recipients. (*Korean J Hematol* 2006;41:134-137.)

Key Words: CMV pneumonia, CD34 selected stem cell transplantation, T-cell lymphoblastic lymphoma, Breast cancer

서 론

거대세포바이러스 감염은 동종조혈모세포이식 후 예후의 위험인자로 이식편대숙주반응과 Cytomegalovirus (CMV) 항체 양성유무, 그리고 CMV에 대한 세포면역 기능저하와 같은 인자들이 발병과 관련이 있다고 한다. 자가조혈모세포이식에서 CMV 감염의 발생률은

40~50%로 동종이식과 큰 차이가 없고 CMV폐렴을 포함한 CMV질환도 1~9% 정도로 낮으나, 치사율은 56~100%로 동종이식과 비슷하다. 그러나 CMV양성 환자에서 CD34 선택적 자가조혈모세포이식을 시행할 경우 CMV 질환의 발생률이 높고 이것은 CMV 특이 T세포의 지연 회복과 관련이 있다고 한다.¹⁾ 저자들은 CD34 선택적 자가조혈모세포이식 후 발생한 CMV폐렴을 폐 조직검사와 기관지폐포세척을 통해 진단한 2

접수 : 2006년 3월 17일, 수정 : 2006년 5월 21일

승인 : 2006년 6월 18일

교신저자 : 이정림, 대구시 동구 신암동 302-1번지

☎ 701-600, 대구파티마병원 내과

Tel: 053-940-7450, 7690, Fax: 053-954-7417

E-mail: JLLEE3@kornet.net

Correspondence to : Jung Lim Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital

302-1 Sinam-dong, Dong-gu, Daegu 701-600, Korea

Tel: +82-53-940-7450, Fax: +82-53-954-7417

E-mail: JLLEE3@kornet.net

예를 관찰하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 증례 1

환 자: 전○○, 남자 16세

주 소: 간헐적 기침

현병력: T세포 림프모구림프종(bulky IVA, IPI score 2) 환자로 진단 70일째 조직적합항원이 일치하는 공여자가 없어 전신방사선조사, etoposide 1.8g/m², cyclophosphamide 150mg/kg로 전 처치 후 CD34 선택적 자가조혈모세포이식(CD34+세포, 4×10⁶/kg)을 시행하였고 이식 후 12일째 생착되었다. 이식 전 CMV IgG는 양성이었다.

이학적 소견: 이식 후 29일째 혈압 130/90mmHg, 맥박 120회/분, 호흡수 30회/분, 체온 38°C였으며 흉부청진 상 심음은 정상이었고 우하부 폐야에서 호흡음이 감소되어 있었으나 수포음은 청진되지 않았다.

검사실 소견: 이식 29일째 동맥혈가스분석에서 pH 7.476, pCO₂ 31.7mmHg, pO₂ 87.0mmHg, HCO₃⁻ 23.5 mEq/L이었으며 혈액검사에서 백혈구 3.19×10⁹/L, 혈색소 9.1g/dL, 혈소판 50×10⁹/L, CRP 1.5mg/dL, total bilirubin 0.4mg/dL, AST 15U/L, ALT 22U/L, ALP 187U/L, LDH 315U/L, BUN 9.1mg/dL, Cr 0.8mg/dL, Uric acid 1.1mg/dL, Na 138mEq/dL, K 3.9mEq/dL, Ca 8.9mg/dL, P 3.0 mg/dL이었다.

방사선 소견: 흉부단순촬영에서 우하부 폐야에 폐화가 관찰되었다.

치료 및 경과: 이식 후 27일째부터 기침을 하였고 이식 후 29일째 흉부단순촬영에서 우하부 폐야에 침윤소견이 나타나고 경한 호흡곤란과 38°C의 발열로 광범위 항균제와 항진균제, 항바이러스제를 사용하였다. 이식 후 32일째 CMV항원혈증 양성(1/200,000)과 기관지폐포세척에서 CMV 배양이 양성으로 나와 ganciclovir로 치료 후 흉부단순촬영 소견과 CMV 항원혈증이 호전양상을 보였으나 골수억제 부작용이 심해지고 다시 증상이 악화되어 foscarnet으로 교체하였다. 그러나 호흡곤란 증상이 더욱 악화되어 이식 후 38일째부터 기계호흡을 하였고, 이식 후 58일째 급성호흡곤란성증후군으로 사망하였다. 사망 후 시행한 폐 세침검사로 CMV 폐렴을 확인하였다(Fig. 1, 2).

2. 증례 2

환 자: 이○○, 여자 43세

주 소: 열

현병력: 고위험군의 유방암(T2N3M0)으로 근치적 유방절제술을 받은 후 adriamycin과 cyclophosphamide로 보조항암화학요법을 4차례 시행하였다. BEAC (BCNU 300mg/m², etoposide 800mg/m², cytarabine 800 mg/m² and cyclophosphamide 140mg/kg)로 전처치 후 CD34 선택적 자가조혈모세포이식(CD34+세포, 6×10⁶/kg)을 시행하여 이식 14일째 생착되었다. 이식 전 CMV IgG는 양성이었다.

이학적 소견: 이식 후 66일째 혈압 90/60mmHg, 맥박 140회/분, 호흡수 28회/분, 체온 39.8°C였으며, 우상부 폐야에 수포음이 청진되었다.

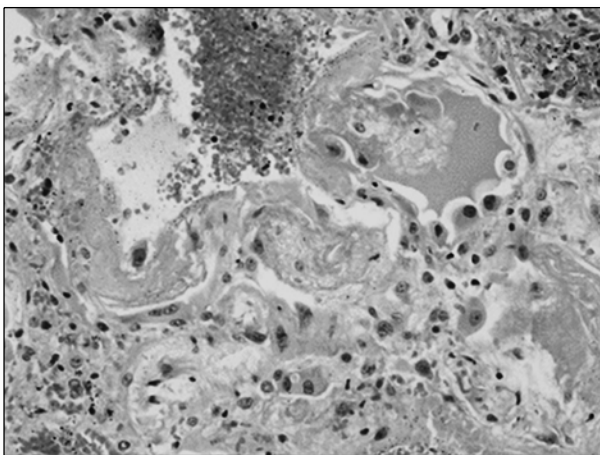


Fig. 1. There noted infiltration of fibrin along alveolar inner wall with cells that have nucleus and marked nucleoli (H&E stain, ×400).

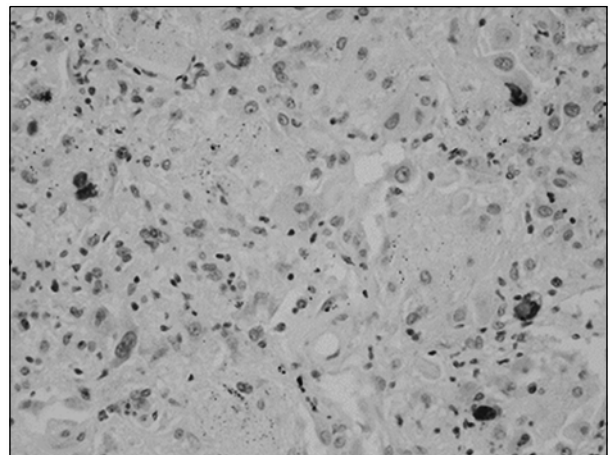


Fig. 2. Immunohistochemical stain showed nucleus and cytoplasm infected by CMV (Immunohistochemical stain for CMV, ×400).

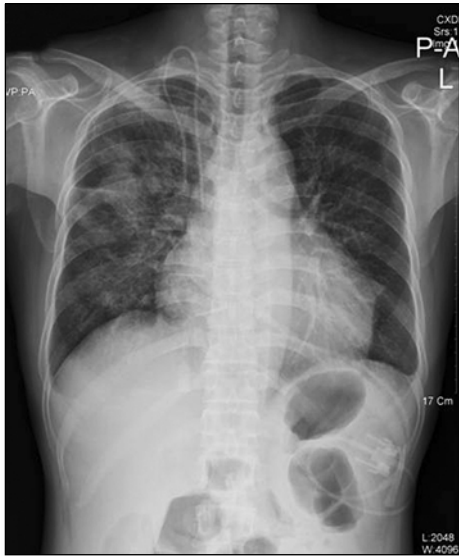


Fig. 3. The consolidation was seen on the upper lobe of right lung field on day 70 post transplant.

검사실 소견: 이식 후 80일째 혈액검사에서 백혈구 $1.25 \times 10^9/L$, 혈색소 9.7g/dL, 혈소판 $31 \times 10^9/L$, CRP 21.05mg/dL, Total Bilirubin 1.5mg/dL, AST 51U/L, ALT 81U/L, ALP 295U/L, LDH 932U/L, BUN 79.6mg/dL, Cr 1.15mg/dL, Uric acid 5.0mg/dL, Na 150mEq/dL, K 3.4mEq/dL, Ca 10.2mg/dL, P 1.9 mg/dL였다.

방사선 소견: 이식 후 66일째 흉부단순촬영에서 우상부 폐야에 경화 소견과 흉부전산화단층 영상에서 간유리 모양상(ground glass appearance)의 침윤 소견이 관찰되었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 이식 후 70일째 기침을 동반한 발열이 있었고 CMV 항원혈증 양성($1/200,000$)과 기관지폐포세척에서 CMV 배양이 양성으로 나와 ganciclovir와 면역글로불린을 투여하였으나 이식 후 77일째 심한 저산소혈증으로 기계호흡을 시작하였다. 이식 후 84일째 CMV 항원혈증과 기관지폐포세척에서 CMV배양이 음성이 되었으나 폐렴은 더욱 악화되어 이식 후 87일째 급성호흡곤란성증후군으로 사망하였다.

고 찰

CMV는 조혈모세포이식, 특히 비혈연간이식과 불일치이식에서 심각한 감염의 원인이다. CMV 감염의 임상양상은 무증상의 바이러스 배설부터 치명적인 간질성 폐렴에 이르기까지 다양하며 주로 이식 후 1~3개월에 발생한다. CMV 폐렴은 1~7일간의 열, 청색증,

호흡곤란 및 마른기침을 보이며 흉부단순촬영에서 폐하부의 간질성 침윤, 양측성 또는 미만성폐 간질침윤 및 흉수를 동반하며 동맥혈가스검사에서 저산소혈증을 보인다.

Kanoplev 등²⁾은 자가조혈모세포이식 후 CMV 폐렴의 가장 중요한 위험인자로 이식 전 수혜자의 CMV항체 양성을 보고하였다. CMV감염의 다른 위험 인자는 CD34 양성 세포만 선택하는 것으로 이는 종양세포와 더불어 면역세포들도 제거되면서 면역재구축에 장애가 발생하기 때문이다. Holmberg 등¹⁾은 혈청 CMV 항체 양성인 환자의 CMV 질환 발생률이 CD34 선택적 자가조혈모세포이식군에서 22.8%로 CD34 비선택적 이식군의 4.2%보다 더 높다고 하였다. 그러나 Shpall 등³⁾은 유방암 환자를 대상으로 시행한 무작위 3상 연구에서 CD34 선택적 자가조혈모세포이식군과 표준백혈구원충골수이식군(standard buffy coat marrow graft)의 CMV 질환의 발생률은 서로 차이가 없다고 하였다. CD34 선택적 이식에서 CMV 감염의 빈도가 다양한 이유는 CD34 비선택적 이식 후에 CMV 폐렴이 흔치 않기 때문에 증상이 있어도 CMV 폐렴에 대해 의심하지 않는 것, CMV 바이러스 검사를 충분히 시행하지 않는 것과 혈액암일 경우 더 현저하게 면역이 저하되고 이식 전 더 강한 항암화학요법을 받는 것 등으로 추정할 수 있다.¹⁾

Shpall 등³⁾은 유방암 환자를 대상으로 시행한 무작위 3상 연구에서 CD34 선택적 및 비선택적 이식군 모두 이식 후 100일째 시행한 면역표현형검사에서 자연살세포와 억제세포의 수치는 정상범위였으나 CD34 선택적 이식군에서 이식 후 1년까지 특히 CD4세포의 수치가 정상범위에 도달하지 못했다고 하였다. Holmberg 등¹⁾은 CD34 선택적 자가이식 후 CMV 폐렴을 포함한 질환이 발생한 환자는 이미 주입 당시 조혈모세포 내에 CD3, CD4, CD8의 수치가 낮았다고 하였다. Bomberger 등⁴⁾도 CD34 선택적 이식 후 첫 2개월 동안 T세포와 B세포가 정상수치로 회복되는 시간이 지연되고, 주로 $CD4^+CD8^+$, TCR^+ , $CD45RO^+$, $CD45RA^-$ 로 구성되어 T세포의 다양성이 소실됨을 보고하였다. 따라서 CD34 선택적 자가이식에서 비선택적 이식보다 초기에 더 심한 T림프구 면역재구축의 결함이 발생하며, 특히 CMV특이적 세포독성 T세포 및 보조 T세포의 지연 회복이 중요한 원인으로 추정된다. 본 두 증례에서도 CMV 폐렴의 발생은 CD34 선택적 자가조혈모세포이식 후 T세포 면역재구축의 결함이 중요한 원인일 것으로 생각한다.

혈청 CMV양성환자에서 전신방사선조사가 CMV 폐렴의 위험인자인지는 명확하지 않지만^{2,5)} Holmberg 등¹⁾은 CD34 선택적 이식에서 전신방사선조사를 할 경우 CMV질환을 증가시켰다고 보고하였다. 그러나 본 증례1에서 전신방사선조사가 CMV 폐렴의 위험인자로 작용하였는지는 확실하지 않다.

CMV 폐렴의 확진은 감염된 폐의 조직배양에서 CMV를 검출하거나 조직에서 특징적인 봉입체나 본 증례1과 같이 세포독성효과를 관찰하거나 기관지폐포 세척을 시행하여 얻은 단백에 대한 단클론항체를 이용하여 면역형광법이나 면역과산화효소검사로 CMV조기항원을 검출해야 한다. 그러나 본 증례2와 같은 자가조혈모세포이식의 경우 기관지폐포세척에서 CMV검출의 진단적 가치는 확립되어 있지 않다.²⁾

대표적인 치료약제는 ganciclovir로, Machado 등⁶⁾은 선제치료를 할 경우 CMV 폐렴의 발생률이 20.6%에서 3.9%로 크게 낮아졌으나 CMV 특이적 T림프구의 면역반응유도를 지연시킬 수 있다고 하였다. 그러나 CD34 선택적 이식으로 면역이 억제되었을 때는 선제치료가 CMV 혈청 양성환자의 생존율을 크게 향상시키지 못한다.⁷⁾ 현재 면역치료전략으로 공여자로부터 증폭시킨 CMV특이적 세포독성T세포를 입양 전달(adoptive transfer)하여 CMV 특이 면역을 조기에 구축하는 방법 등이 시도되고 있다.⁷⁾

결론적으로 CD34 선택적 이식의 경우 동종이식과 동일하게 CMV 감염에 대한 검사를 하여야 하며 CMV 질환의 예방 및 치료를 위해 더욱 효과적인 항바이러스 약제의 개발이 필요하다.

요 약

저자들은 T세포 림프모구림프종과 고위험군 유방암 환자에서 CD34 선택적 자가조혈모세포이식 후 발생한

CMV폐렴을 폐 조직검사와 기관지폐포세척을 통해 진단 후 치료하였으나 사망한 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Holmberg LA, Boeckh M, Hooper H, et al. Increased incidence of cytomegalovirus disease after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 1999;94:4029-35.
- 2) Konoplev S, Champlin RE, Giral S, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:877-81.
- 3) Shpall EJ, LeMaistre CF, Holland K, et al. A prospective randomized trial of buffy coat versus CD34-selected autologous bone marrow support in high-risk breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. *Blood* 1997;90:4313-20.
- 4) Bomberger C, Singh-Jairam M, Rodey G, et al. Lymphoid reconstitution after autologous PBSC transplantation with FACS-sorted CD34+ hematopoietic progenitors. *Blood* 1998;91:2588-600.
- 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) Machado CM, Dulley FL, Boas LS, et al. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:413-7.
- 7) Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:543-58.