

# 신장이식 환자에서 HCMV 항원혈증 검사의 임상적 유용성

울산의대 서울아산병원 내과학교실<sup>1</sup>, 진단검사의학교실<sup>2</sup>, 외과학교실<sup>3</sup>

김 탁<sup>1</sup> · 성홍섭<sup>2</sup> · 박관태<sup>3</sup> · 김승철<sup>3</sup> · 김성한<sup>1</sup> · 최상호<sup>1</sup> · 김양수<sup>1</sup> · 우준희<sup>1</sup> · 박수길<sup>1</sup> · 한덕종<sup>3</sup> · 이상오<sup>1</sup>

## Clinical Usefulness of Human Cytomegalovirus Antigenemia Assay after Kidney Transplantation

Tark Kim, M.D.<sup>1</sup>, Heungsung Sung, M.D.<sup>2</sup>, Kwan Tae Park, M.D.<sup>3</sup>, Song Cheol Kim, M.D.<sup>3</sup>,  
Sung-Han Kim, M.D.<sup>1</sup>, Sang-Ho Choi, M.D.<sup>1</sup>, Yang Soo Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jun Hee Woo, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>  
Su-Kil Park, M.D.<sup>1</sup>, Duck Jong Han, M.D.<sup>3</sup> and Sang-Oh Lee, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Internal Medicine<sup>1</sup>, Laboratory Medicine<sup>2</sup> and Surgery<sup>3</sup>, Asan Medical Center,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** This study was performed to determine the cut-off value and the predictability of symptomatic human cytomegalovirus (HCMV) infection according to the peak value of HCMV antigenemia assay in kidney transplant recipients.

**Materials and Methods :** We reviewed the results of HCMV antigenemia assay (Chemicon, CA, USA) in patients who received kidney transplantation at our institution from May 2003 through May 2008, and investigated the existence and the type of HCMV infection by the medical record review. Patients who underwent the test only once during the episode or those who received ganciclovir for more than 48hrs before the test were excluded. The receiver-operator characteristic curve was drawn and the point showing maximum likelihood ratio (LR) was chosen as the cut-off value of symptomatic HCMV infection.

**Results :** A total of 689 episodes were screened and 134 episodes were enrolled. Thirty-three (24.6 %) episodes were symptomatic HCMV infection, 23 (17.2%) episodes were associated with HCMV syndrome, and 10 (7.5%) episodes were tissue-invasive diseases. The maximum LR was 7.5 (95% confidence interval, 4.014.2) and the cut-off value was 29.5 cells/200,000 WBC. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 66.7%, 91.1%, 71.0%, and 89.3%, respectively.

**Conclusions :** The cut-off value of symptomatic HCMV infection by the peak value of HCMV antigenemia assay in our study was similar with previous results, although the sensitivity was relatively low.

**Key Words :** Human cytomegalovirus, Antigenemia, Kidney transplantation

## 서 론

인간거대세포바이러스(human cytomegalovirus, HCMV)는 면역이 저하된 환자에서 위중한 감염을 일으킬 수 있다. HCMV 감염은 무증상 감염과 증상이 있는 감염으로 나눌 수 있다. 증상이 있는 감염에는 발열, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등으로 나타나는 HCMV 증후군과 폐렴, 간염, 소화

기계 감염, 망막염 등으로 나타나는 조직 침습성 질환이 있다. 고형장기이식 후에 나타나는 HCMV 감염은 증상이 있는 감염에 의한 직접적인 결과뿐만 아니라 간접적인 효과에 의한 기회 감염이나 조직 거부반응의 증가와 관련이 있다 (1).

고형장기이식의 예후에 직간접적인 영향을 주는 HCMV 감염을 예방하기 위한 전략 중 하나인 선제 치료(preemptive therapy)에서는 바이러스혈증을 적절하게 감시할 수 있는 검사 방법이 필요하다. 이러한 검사 방법으로는 HCMV 항원혈증 검사(pp65 CMV antigenemia immunofluorescence assay)와 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)이 주로 이용된다. HCMV 항원혈증 검사는 검사자의 많은

Submitted : 7 October 2008, Accepted : 19 December 2008

Correspondence : Sang-Oh Lee, M.D.

Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center,  
388-1 Pungnap-2dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea  
Tel : +82-2-3010-3301, Fax : +82-2-3010-6970

E-mail : soleemd@amc.seoul.kr

수고가 필요하고 검체를 처리하는데 시간이 많이 걸린다(2). 그럼에도 불구하고, PCR에 비하여 환자가 부담하는 비용이 적기 때문에, 본원에서는 HCMV 감염의 진단 방법으로 항원 혈증 검사가 선호되고 있다.

HCMV 항원혈증 검사의 특성상 검사자나 검사실마다 결과에 차이가 발생할 수 있고, 국제적인 표준화가 필요한 실정이다(3). 또한 증상이 있는 HCMV 감염을 구별해 낼 수 있는 HCMV 항원혈증 검사의 구별기준값(cut-off value)이 질환과 이식의 종류에 따라 다르다(4-7). 우리나라에서는 고형장기이식 환자에서 HCMV 항원혈증 검사의 유용성에 대한 연구가 많지 않고, 특히 신장이식 환자를 대상으로 한 국내 연구는 두 개의 보고 밖에 없는 실정이다(8,9).

이에 본원에서 신장이식만을 받은 환자에서 증상이 있는 HCMV 감염의 예측을 위한 HCMV 항원혈증 검사의 구별 기준값을 구하고, 이것의 민감도, 특이도, 양성 예측도와 음성 예측도를 확인하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 신장이식 관련 사항

신장이식 후에 면역 유도를 위해 daclizumab이나 basiliximab 또는 antithymoglobulin (ATG)를 사용하였다. 면역 유지를 위해서는 calcineurin-inhibitor인 cyclosporine이나 tacrolimus에 항대사약물인 mycophenolate나 azathioprine을 추가하여 사용하였다. 상황에 따라서는 sirolimus를 항대사약물 대신 사용하였다. 이식 후 CMV 감염의 일차 예방을 위하여 담당의사의 임상 판단에 따라 필요한 경우에 정주 ganciclovir (GCV)를 사용하였다. 연구기간 중에 본원에서 선제치료는 시행되지 않았다. HCMV 항원혈증 검사는 HCMV 감염이 의심되는 경우에 특별한 규칙 없이 임상가의 판단에 따라 시행되었다.

### 2. 대상환자 선정 및 제외 기준

본원에서 신장이식만을 단독으로 시행 받은 환자들 중에서 현재 사용중인 HCMV 항원혈증 검사(Chemicon, CA, USA)방법이 도입된 2003년 5월 1일부터 2008년 5월 31일까지 HCMV 항원혈증 검사가 의뢰된 환자를 조사하였다. HCMV 항원혈증 검사 중에서 HCMV 감염의 증거가 없이 4주 이상의 간격을 두고 재 시행된 검사들은 이전의 에피소드와 서로 다른 에피소드로 간주하였다(10, 11). 한 에피소드 내에서 여러 번 시행된 검사 결과 중 가장 높은 수치를 HCMV 항원혈증 최고값으로 정의하였다.

선별된 에피소드 중에서 HCMV 항원혈증 검사가 한 경

우 내에서 단 한 차례만 시행되었거나 GCV를 HCMV 항원혈증 검사 48시간 내에 이미 사용하고 있던 에피소드는 연구 대상에서 제외하였다. 그 이유는 HCMV 항원혈증 검사가 한 차례만 시행된 경우에 검사 결과가 최고값을 대변한다고 보기 어렵고, 이미 GCV를 사용한 경우에 HCMV 항원혈증 검사 결과가 낮게 측정될 수 있기 때문이다.

### 3. HCMV 항원혈증 검사 방법과 HCMV 감염의 정의

본원에서 시행 중인 HCMV 항원혈증 검사 방법은 다음과 같다. 헤파린(heparin)으로 항응고 처리한 5-10 mL의 전혈(whole blood)에 텍스트란(dextran)을 1:4의 비율로 섞고 37℃에서 20분 동안 숙성(incubation)하여 침전을 시켰다. 이를 원심분리시켜, 백혈구가 풍부한 상층액을 취하고, 섞여있는 적혈구는 염화암모늄( $\text{NH}_4\text{Cl}$ )을 사용하여 용해시켜 백혈구만을 얻었다. 멸균된 인산완충식염수(phosphate buffered saline, PBS)로 세척을 하고, 원심분리 후에, 백혈구 현탁액의 농도를  $1 \times 10^6$  cells/mL로 맞추었다. 백혈구 현탁액 200  $\mu\text{L}$  (200,000 cells)를 현미경 슬라이드에 세포원심(cytocentrifugation)시켜 도말하였다. 4℃ 아세톤(acetone)과 메탄올(methanol)의 1:1 용액을 이용하여 슬라이드를 고정시켰다. 이렇게 준비된 슬라이드에 상용화되어 있는 CMV pp65에 대한 단일클론항체(Clonab CMV; Chemicon, CA, USA) 40  $\mu\text{L}$ 로 염색하고, 37℃ humid chamber에서 30분 동안 숙성시켰다. 슬라이드를 PBS에 두 차례 세척하였다. FITC로 표지된 이차항체 40  $\mu\text{L}$ 를 슬라이드에 넣은 이후에 37℃ humid chamber에서 30분 동안 숙성시켰다. 슬라이드를 PBS에 두 차례 세척하였고, 최종적으로 증류수를 이용하여 다시 세척하였다. 200배와 400배의 배율에서 슬라이드를 형광 현미경으로 관찰하여 감염된 세포의 핵 내에 밝은 녹색색(apple green)의 형광을 보인 경우에 양성으로 판단하였다. 정량 결과는 200,000개의 백혈구 중에서 양성인 세포의 수로 보고하였다. 본원에서는 선제치료가 시행되지 않았기 때문에 검사 시행 간격에 특별한 규칙을 두지 않고 임의대로 시행되었다.

최종적으로 등록된 대상 에피소드의 의무기록을 후향적으로 조사하여 HCMV 감염의 종류와 임상적 특성을 조사하였다. 이때 HCMV 항원혈증 검사, PCR, 혈액, 소변 및 기관 폐포세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)을 통해 얻은 검체에서 시행된 HCMV shell vial 배양 검사, 조직검사 결과 중 한 가지 이상에서 양성으로 확인된 에피소드를 HCMV 감염이 있는 것으로 정의하였다. 증상이 있는 HCMV 감염은 미국이식학회(American Society of Transplantation)에서 제시한 기준에 따라 판정하였고 확정과 추정 진단 사례를 모두 포함하였다(12).

#### 4. 통계 분석

증상이 있는 HCMV 감염에 대한 HCMV 항원혈증 최고값의 수용자 작업 특성 곡선(receiver operator characteristic curve, ROC curve)을 그렸다. 민감도를 (1-특이도)로 나눈 값, 즉 양성 결과에 대한 가능도 비(likelihood ratio)를 산출하였고, 가능도 비가 가장 높게 계산된 지점을 구별기준값으로 정하였다. 통계 분석을 위하여 SPSS 14.0 (SPSS Inc., IL, USA)을 사용하였다. 증상이 있는 HCMV 감염에 대한 항원혈증 검사의 구별기준값을 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 cells/200,000 WBC로 정의하였을 때의 민감도, 특이도, 양성 예측도, 음성예측도를 각각 구하였다.

## 결 과

#### 1. 대상 환자의 특성

2003년 5월 1일부터 2008년 5월 31일까지 총 689에피소드가 선별되었다. 이 중에서 539에피소드는 4주 이내에 단 한 차례만 검사가 시행되어 제외되었고, 16에피소드는 검사 48시간 내에 이미 GCV를 사용하여서 연구 대상에서 제외되었다. 최종적으로 총 116명의 환자에서 134에피소드가 연구 대상으로 등록되었다. 이 중 11명에서는 2에피소드, 2명에서는 3에피소드, 1명에서는 4에피소드가 등록되었다.

총 116명의 대상 환자들의 특성을 살펴보면, 평균 추적기간은 479일(범위, 150-5,890일)이었다. 나이는 평균 40±14세 이었고, 남자가 72명(62.1%)이었다. 생체 신장이식은 89명(76.7%)이었고, 이 중 혈연에 의한 생체 신장이식은 60명(51.7%)이었다. 사체 신장이식은 27명(23.3%)이었다. 이식 전에 HCMV IgG 항체반응 검사가 시행된 103명 중 항체 양성자는 101명(98.1%)이었다. 의무기록에서 확인이 가능하였던 111명 중 GCV를 예방적으로 투약 받은 환자는 14명(12.6%)이었다. 사용된 용량의 중앙값은 2.5 mg/kg/일(범위, 0.625-10 mg/kg/일)이었고, 사용 기간의 중앙값은 18일(범위, 12-53일)이었다.

#### 2. HCMV 감염과 HCMV 항원혈증 최고값

총 134에피소드 중에서 HCMV 감염은 총 78에피소드(58.2%)에서 확인되었고, 이 중에서 무증상 감염이 45에피소드(33.6%), 증상이 있는 HCMV 감염이 33에피소드(24.6%)이었다. 증상이 있는 HCMV 감염 중에서 HCMV 증후군이 23에피소드(17.2%)이었고, 조직 침습성 질환은 10에피소드(7.5%)이었다. 조직 침습성 질환에는 폐렴 5에피소드, 위장관 감염 3에피소드, 간염 1에피소드와 방광염 1에피소드가 있었다.

가 있었다.

HCMV 감염의 유형에 따른 HCMV 항원혈증 최고값의 분포는 Table 1과 같다. 무증상 감염에서 HCMV 항원혈증 최고값의 중앙값은 5 cells/200,000 WBC (사분위범위, 1-24)이었고, 증상이 있는 감염에서는 중앙값은 69 cells/200,000 WBC (사분위범위, 3-696)이었다. HCMV 증후군과 조직 침습성 질환으로 분류했을 때, HCMV 항원혈증 최고값의 중앙값은 각각 180 (사분위범위, 4-750)과 50 cells/200,000 WBC (사분위범위, 0-255)이었다.

#### 3. HCMV 항원혈증 최고값의 증상이 있는 HCMV 감염에 대한 예측도

HCMV 항원혈증 최고값의 ROC curve (Fig. 1)에서 가장 높은 가능도비는 7.5 (95% 신뢰구간, 4.0-14.2)이었고, 이 지

Table 1. Percentile Peak Value of Human Cytomegalovirus (HCMV) Antigenemia Assay according to the Type of HCMV Infection

Type of HCMV infection	Peak value of HCMV antigenemia assay (cells/200,000 WBC)				
	10th	25th	50th	75th	90th
Asymptomatic HCMV infection	1	1	5	24	363
Symptomatic HCMV infection	0	3	69	696	3,014
HCMV syndrome	1	4	180	750	2,448
Tissue invasive disease	0	0	50	255	895

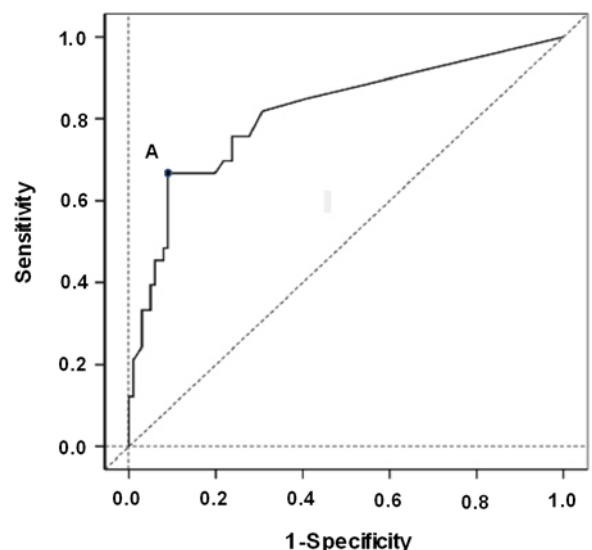


Figure 1. Receiver operator characteristic curve of the peak value of human cytomegalovirus (HCMV) antigenemia assay. The likelihood ratio (LR) was highest at point A (LR, 7.5; 95% confidence interval, 4.0-14.2). The peak value of HCMV antigenemia assay in point A was 29.5 cells/200,000 WBC (sensitivity 66.7% and specificity 90.1%).

점에서의 구별기준값은 29.5 cells/200,000 WBC이었다.

HCMV 항원혈증 최고값의 구별기준값을 30 cells/200,000 WBC으로 하였을 때 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 66.7% (95% 신뢰구간, 48.1-82.0%), 91.1% (95% 신뢰구간, 83.8-95.8%), 71.0% (95% 신뢰구간, 52.0-85.8%), 89.3% (95% 신뢰구간, 81.7-94.6%)이었다. 증상이 있는 HCMV 감염임에도 불구하고 HCMV 항원혈증 최고값이 30 cells/200,000 WBC 이하로 측정된 경우, 즉 위음성 (false negative)인 경우는 11예(33.3%)가 있었는데 CMV 증후군 7예피소드, 폐렴 3예피소드, 대장염 1예피소드가 있었다. 그 밖에 다른 구별기준값을 적용하였을 때 계산된 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 Table 2와 같다.

#### 4. 증상이 있는 HCMV 감염의 특성

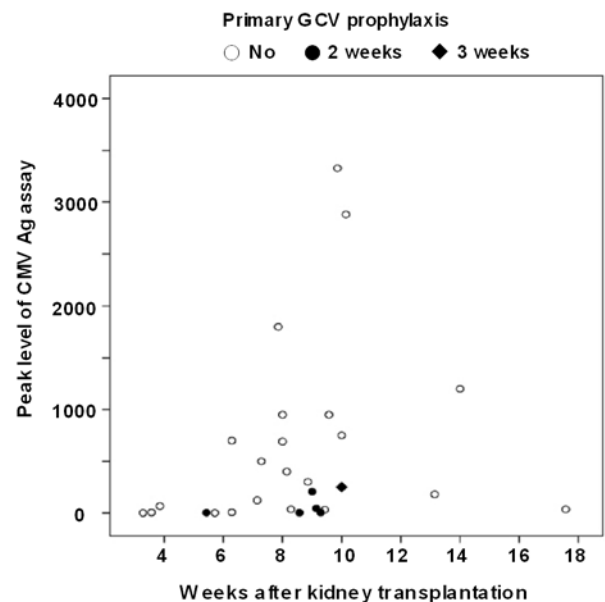
증상이 있는 HCMV 감염이 발생한 33예피소드(32명) 중에서 이식 후 6개월 이내에 감염이 일어난 경우는 28예피소드(27명)가 있었다(Fig. 2). 이 중 1명에서는 2예피소드의 증상이 있는 HCMV 감염이 발생하였는데 이식 후 57일째에 HCMV enteritis가 조직검사로 확인되었고 치료 후 호전되었으나, 이식 후 123일째에 HCMV 증후군이 진단되었다. 최고값의 CMV 항원혈증 검사가 시행된 이식 후 시기의 중앙값은 8.4주(사분범위, 6.59.8)이었다.

이식 후 6개월 이내에 증상이 있는 HCMV 감염이 발생한 예피소드 중에서 일차 예방을 받은 경우는 6예피소드(6명)이었고, 5예피소드는 2주 동안 정주 GCV (용량 1.25-10 mg/kg/일)를 투여 받았고, 나머지 1예피소드는 3주 동안 정주 GCV (용량 0.625 mg/kg/일)를 투여 받았다(Fig. 2). 일차 예방을 받은 경우가, 그렇지 않은 경우들에 비하여 HCMV 항원혈증 최고값이 유의하게 낮게 측정되었으나(중앙값, 24 대 350 cells/200,000 WBC,  $P<0.05$ ), 증상이 있는 HCMV 감염의 발생시기는 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다(중앙값, 64 대 57일,  $P=0.79$ ).

증상이 있는 HCMV 감염 중에서 5예피소드는 이식 후로부터 6개월 이후에 발생하였다. 이 예피소드에서 일차 예방으로 GCV투여는 되지 않았고, 임상적 특성은 Table 3과 같다. HCMV 감염이 발생할 당시에 발생 위험을 증가시킬 만한 면역억제제의 변화, 거부반응의 치료 등의 임상 변화는 관찰되지 않았다.

## 고찰

대부분의 환자들이 HCMV 항체 양성인 우리나라에서 신



**Figure 2.** The peak value of human cytomegalovirus (HCMV) antigenemia assay by ganciclovir prophylaxis in patients with symptomatic HCMV infection within 6 months after kidney transplantation. A total of 28 events were enrolled within 6 months. Among them, 5 patients received ganciclovir iv 1.25-10 mg/kg/day for 2 weeks (closed circle) and only one patient received ganciclovir iv 0.625 mg/kg/day for 3 weeks (closed diamond) as primary prophylaxis.

**Table 2.** The Predictability of Symptomatic Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection according to the Peak Value of HCMV Antigenemia Assay

Cut-off value (cells/200,000 WBC)	Symptomatic HCMV infection		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
	Yes	No				
>5	23/33	22/101	69.7	78.2	51.1	88.8
>10	22/33	17/101	66.7	83.2	56.4	88.4
>15	22/33	15/101	66.7	85.1	59.5	88.7
>20	22/33	13/101	66.7	87.1	62.9	88.9
>25	22/33	10/101	66.7	90.1	68.8	89.2
>30	22/33	9/101	66.7	91.1	71.0	89.3
>40	19/33	9/101	57.6	91.1	67.9	86.8

Abbreviations : PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

**Table 3. Clinical Characteristics of Patients with Symptomatic Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection beyond 6 months after Kidney Transplantation**

Case no.	Age	Sex	Donor	Months after KT	Peak value*	HCMV diagnosis
1	47	M	Cadaver	11	0	Pneumonia
2	35	F	Cadaver	14	69	HCMV syndrome
3	42	F	Cadaver	62	0	Pneumonia
4	43	M	LU	81	1	Colitis
5	39	M	Cadaver	132	0	Pneumonia

Abbreviations : KT, kidney transplantation; LU, living unrelated

\*Peak value of HCMV antigenemia assay (cells/200,000 WBC)

장이식 후 증상이 있는 HCMV 감염률은 5-13%로 알려져 있다(8, 13, 14). 본 연구의 대상 환자들은 98%에서 HCMV 항체 양성을 보였고, 이 중 증상이 있는 HCMV 감염의 비율은 이전의 보고들보다 다소 높은 24.6%로 나타났다. 본원에서는 HCMV 감염이 의심되는 상황에서 HCMV 항원혈증 검사를 주로 시행하였기 때문에, 선택 편이(selection bias)에 의하여 증상이 있는 HCMV 감염된 환자의 비율이 실제보다 높게 나타났을 것으로 생각된다. 또한 검사가 한 차례만 시행되거나 검사 전에 GCV가 이미 사용되어 많은 환자들이 연구 대상에서 제외되었기 때문에 본 연구의 결과가 본원에서 신장이식을 받은 환자 전체를 대변한다고 이야기하기 어렵다.

본 연구에서 신장이식을 받은 환자의 증상이 있는 HCMV 감염에서 HCMV 항원혈증 최고값의 중앙값은 69 cells/200,000 WBC이었다. 증상이 있는 HCMV 감염에서 무증상 HCMV 감염보다 HCMV 항원혈증 검사 결과가 높게 나타난 점이나, HCMV 증후군에서 조직 침습성 질환보다 HCMV 항원혈증 검사 결과가 높게 측정되는 것은 이전의 연구와 동일하였다(6). 다른 연구들에서는 신장이식을 받은 환자의 증상이 있는 HCMV 감염에서 HCMV 항원혈증 최고값을 140-280 cells/200,000 WBC 정도로 본 연구보다 높게 보고하였다(8-10).

본 연구에서 HCMV 항체 양성인 신장이식 환자에서 증상이 있는 HCMV 감염을 예측하기 위한 가장 적절한 HCMV 항원혈증 검사의 구별기준값은 약 30 cells/200,000 WBC이었고, 이 때의 민감도와 특이도는 66.7%와 91.1%로 나타났다. 외국에서는 구별기준값을 40-100 cells/200,000 WBC으로 다양하게 보고하고 있고, 민감도와 특이도 역시 80-100%로 연구마다 편차가 있다(10, 15-17). HCMV 항체 양성인 신장이식 환자를 대상으로 한 우리나라의 한 연구에서는 구별기준값을 25 cells/200,000 WBC로 보고하였고, 이 구별기준값의 민감도와 특이도는 각각 80%와 100%이었다(9).

본 연구는 해석에 많은 제한점들을 가지고 있다. 후향적인 연구로 검사가 연속적으로 시행되지 않았기 때문에

HCMV 항원혈증 최고값이 제대로 반영되지 않았을 개연성이 높다. 본 연구가 다른 연구들에 비해서 낮은 민감도를 나타내는 것도 검사의 동적인(kinetics) 부분을 감안하지 않고 최고값을 기준으로 연구를 시행하였기 때문일 가능성이 높다.

또한 본 연구가 후향적으로 시행되었기 때문에 HCMV 감염의 진단이 정확하지 않았을 개연성이 있다. 더구나 이전의 연구들을 보면 연구마다 증상이 있는 HCMV 감염의 진단 기준이 조금씩 서로 달라서 결과를 비교 해석하는 데 어려움이 따른다. 예를 들어, 본 연구에서 사용한 미국이식학회의 HCMV 감염에 대한 진단 기준에서는 CMV 증후군을 진단할 때, 발열, 백혈구감소증, 혈소판감소증 등의 증세나 소견이 어느 한 가지만 나타나더라도 추정진단을 할 수 있다(12). 이때 다른 원인에 의해 위와 같은 소견이 나타날 수 있는 경우는 제외하여야 하는데, 이식 후 면역억제제와 항생제 등의 다양한 약제가 사용되므로 약제 부작용인 경우와 감별이 쉽지 않다. 이처럼 부적절한 진단이 과도하게 많은 예들을 HCMV 증후군에 포함되게 함으로, 민감도가 낮게 나타났을 가능성이 있다.

일차 예방의 효과에 대한 이전의 연구들을 보면, 대체적으로 이식 후에 증상이 있는 HCMV 감염의 발생율을 낮추고 발생시기를 연장시킨다고 보고하고 있다(18). 본 연구에서 GCV 일차 예방을 받은 환자들의 HCMV 항원혈증 검사의 최고값은 그렇지 않은 환자들에 비하여 유의하게 낮게 측정되었으나, 증상이 있는 HCMV 감염의 발생 및 발생시기에는 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 그러나, 본 연구에서 일차 예방의 기준이 명확하지 않고, 일차 예방 대상 환자의 선정, 용량 및 기간의 선택이 임의대로 이루어졌기 때문에, 이 연구 결과에서 일차 예방의 효과에 대하여 분석하고 결론을 내리는 것은 어려웠다.

후향적인 연구로, 자료를 얻는 것이나 신빙성에 문제가 있었기 때문에, HCMV 감염의 임상적인 특성이나 치료 결과 등에 대한 연구는 시행하지 않았다. 이식 후 6개월 이후에 발생한 5예의 경우에 HCMV 감염이 일어날 수 있을만한

임상적인 상황을 발견할 수 없었던 것 역시, 의무기록에 제한이 있어 찾지 못할 가능성이 높아 보인다.

결론적으로, 본원에서 신장이식만을 시행 받은 환자들을 후향적으로 분석한 결과, 증상이 있는 HCMV 감염을 예측하기 위한 HCMV 항원혈증 최고값의 구별기준값은 약 30 cells/200,000 WBC이었다. 측정된 구별기준값의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 66.7%, 91.1%, 71.0%, 89.3%이었다. 향후에 이 구별기준값을 본원의 신장이식 환자에서 HCMV 감염의 선제 치료에 적용해 보고, 이에 따른 효과를 확인하는 전향적인 연구가 뒤따라야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 357:2601-14, 2007
- 2) Holdinka RL. Human cytomegalovirus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington DC. p1549, ASM Press, 2007
- 3) Gerna G, Percivalle E, Torsellini M, Revello MG. Standardization of the human cytomegalovirus antigenemia assay by means of in vitro-generated pp65-positive peripheral blood polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Microbiol* 36:3585-9, 1998
- 4) Mhiri L, Kaabi B, Houimel M, Arrouji Z, Slim A. Comparison of pp65 antigenemia, quantitative PCR and DNA hybrid capture for detection of cytomegalovirus in transplant recipients and AIDS patients. *J Virol Methods* 143:23-8, 2007
- 5) Machado CM, Duley FL, Boas LS, Castelli JB, Macedo MC, Silva RL, Pallota R, Saboya RS, Pannuti CS. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone Marrow Transplant* 26:413-7, 2000
- 6) Ki HK, Sohn KM, Rhee JY, Wi YM, Moon CS, Oh WS, Peck KR, Lee NY, Cho JW, Lee SK, Song JH. Usefulness of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay after liver transplantation. *Infect Chemother* 37:199-207, 2005
- 7) Niubò J, Pérez JL, Martínez-Lacasa JT, García A, Roca J, Fabregat J, Gil-Vernet S, Martín R. Association of quantitative cytomegalovirus antigenemia with symptomatic infection in solid organ transplant patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 24:19-24, 1996
- 8) Yang CW, Kim YO, Kim YS, Kim SY, Moon IS, Ahn HJ, Koh YB, Bang BK. Clinical course of cytomegalovirus (CMV) viremia with and without ganciclovir treatment in CMV-seropositive kidney transplant recipients. Longitudinal follow-up of CMV pp65 antigenemia assay. *Am J Nephrol* 18:373-8, 1998
- 9) Kim CK, Song JH, Kim SM, Peck KR, Oh W, Huh W, Kim YG, Kim SJ, Joh JW, Lee NY, Park CG, Hwang ES, Cha CY, Oh HY. Clinical usefulness of human cytomegalovirus antigenemia assay after kidney transplantation. *Transplantation* 75:2151-5, 2003
- 10) Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Degré M, Holter E, Foss A, Osnes K, Leivestad T, Fauchald P, Rollag H. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 70:1166-74, 2000
- 11) Piiparinen H, Höckerstedt K, Grönhagen-Riska C, Lappalainen M, Suni J, Lautenschlager I. Comparison of plasma polymerase chain reaction and pp65-antigenemia assay in the quantification of cytomegalovirus in liver and kidney transplant patients. *J Clin Virol* 22:111-6, 2001
- 12) Humar A, Michaels M. AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 6:262-74, 2006
- 13) Kahng KW, Kang CM. Study of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients who had IgG CMV antibody in the pretransplantation period. *Korean J Nephrol* 16:123-35, 1997
- 14) Ki HK, Kim CK, Kim SW, Lee H, Kim S, Peck KR, Oh HY, Joh JW, Song JH. Cytomegalovirus infections after renal transplantation. *Korean J Infect Dis* 31:341-5, 1999
- 15) van den Berg AP, van der Bij W, van Son WJ, Anema J, van der Giessen M, Schirm J, Tegzess AM, The TH. Cytomegalovirus antigenemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation-a report of 130 consecutive patients. *Transplantation* 48:991-5, 1989
- 16) Meyer-Koenig U, Weidmann M, Kirste G, Hufert FT. Cytomegalovirus infection in organ-transplant recipients: diagnostic value of pp65 antigen test, qualitative polymerase chain reaction (PCR) and quantitative Taqman PCR. *Transplantation* 77:1692-8, 2004
- 17) Degré M, Kristiansen KI, Rollag H, Holter E, Nordal KP. Detection of human cytomegalovirus (HCMV) pp67-mRNA and pp65 antigenemia in relation to development of clinical HCMV disease in renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 7:254-60, 2001
- 18) Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, Schnitzler MA, Lippmann BJ, Buller RS, Gaudreault-Keener M, Lowell JA, Shenoy S, Howard TK, Storch GA. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 64:1843-6, 1997