Parvovirus B19에 의한 순수적혈구무형성증을 면역글로불린으로 치료한 1예

한림대학교 의과대학 내과학교실, [1]진단검사의학교실

조재현 · 최원섭 · 허경림 · 원지언 · 이영경[1] · 장대영 · 김효정

A Case of Immunoglobulin Therapy for Pure Red Cell Aplasia Induced by Parvovirus B19

Jae Hyun Cho, M.D., Won Sub Choi, M.D., Kyung Rim Huh, M.D., Ji Eon Won, M.D., Young Kyung Lee, M.D.[1], Dae Young Zang, M.D. and Hyo Jung Kim, M.D.

Departments of Internal Medicine, [1]Laboratory Medicine, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Korea

Human parvovirus B19 infection could be manifested as pure red cell aplasia or chronic anemia in immunocompromised host. The patient was 35-year-old female who had been diagnosed as non-Hodgkin lymphoma, peripheral T-cell unspecified type and had been performed chemotherapy. She complained headache and dizziness that was found to a marked drop in hemoglobin (3.2g/dL). A bone marrow aspiration revealed findings consistent with erythroid hypoplasia with maturation arrest. Serum parvovirus B19 PCR and anti parvovirus B19 IgM were positive. After immunoglobulin therapy, it was leading to a marked increase in reticulocyte count and corresponding rise in hemoglobin. To our knowledge, this is the first report to use immunoglobulin in an adult cancer patient with pure red-cell aplasia. Human parvovirus B19 infection should be considered in immunocompromised cancer patients with red cell aplasia and early use of immunoglobulins would be helpful in resolution of anemia and not to delay planned chemotherapy. ***(Korean J Hematol 2007;42:283-287.)***

Key Words: Human parvovirus B19, Pure red-cell aplasia, Immunoglobulins

서 론

파르보바이러스B19는 골수 내의 적혈모구에 침투한 후 세포의 파괴를 일으키며 정상인에서는 일시적으로 적혈구 조혈이 중단되나 1~2주 내에 항체가 형성되면서 심각한 빈혈 없이 회복되는 경우가 대부분이다.[1)] 그러나 만성 용혈성 빈혈 환자에서는 적혈구계 전구세포에 대한 이 바이러스의 친화성 때문에 일과성골수무형성위기가 유발될 수 있고, 선천성면역결핍증, 후천성면역결핍증, 장기 이식 환자들에서는 만성적인 감염으로 순적혈구빈혈이나 만성적인 빈혈을 일으킬 수 있다.[2)] 파르보바이러스B19에 의한 골수무형성위기와 순적혈구빈혈은 국외 보고에서 신장 이식한 환자들과 후천성면역결핍증 환자들에서 발생한 증례들이 있으며, 림프종 진단 후 리툭시맙(rituximab)과 항암치료를 시행한 후 발생한 경우와 만성림프성백혈병에서 항암치료 후 발생한 파르보바이러스B19 감염에 대한 보고들

접수 : 2007년 7월 4일, 수정 : 2007년 8월 30일
승인 : 2007년 9월 3일
교신저자 : 김효정, 경기도 안양시 동안구 평촌동 896번지
㉾ 431-070, 한림대학교 성심병원 혈액종양내과
Tel: 031-380-3704, Fax: 031-386-2269
E-mail: hemonc@hallym.or.kr

Correspondence to : Hyo Jung Kim, M.D. Ph.D
Division of Hematology Oncology, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital
896, Peongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea
Tel: +82-31-380-3704, Fax: +82-31-386-2269
E-mail: hemonc@hallym.or.kr

이 있었다.[3-9] 국내에서는 신이식 환자와 유전성구상적혈구증 환자에서 파르보바이러스B19의 감염에 의한 순적혈구빈혈을 보고한 예가 있었으며, 비호지킨림프종환자에서 만성 저형성빈혈을 진단한 증례들이 있었다.[10-12] 저자들은 비호지킨림프종 환자에서 항암치료 중 발생한 지속적인 파르보바이러스B19 감염에 의한 순적혈구빈혈을 진단하였고, 이를 면역글로불린으로 완치한 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

현병력: 35세 여자 환자가 내원 5개월 전 비호지킨 림프종의 말초T세포림프종으로 진단받고 CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) 항암치료 2회 시행 후 전산화단층촬영에서 병의 진행이 확인되어 IMVP (ifosphamide, methotrexate, vincristine, etoposide) 항암치료를 1회 시행받았다. 항암치료 20일째인 내원 1주일 전부터 발생한 두통과 어지러움으로 내원하였다.

신체검사 소견: 혈압 90/60mmHg, 맥박 70회/분이었으며 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C, 결막은 창백하였고 출혈의 증거는 관찰되지 않았다.

검사 소견: 전체혈구계산은 혈색소 3.2g/dL, 적혈구 용적률 9.4%, 망상적혈구 0.1%, 백혈구 3,500/mm^3 (중성구 57%, 림프구 21%), 혈소판 $281\times10^3/mm^3$였고, 화학검사에서는 젖산탈수소효소 613IU/L, 혈청철 119 g/dL, 페리틴 724ng/mL, 총철결합능 126g/dL, 비타민 B12 1,876pg/mL, 엽산 3.8ng/mL로 나타났다. 말초혈액도말검사에서는 정색소성 정적혈구빈혈이었고 흉부방사선검사에서는 특이 소견 없었다. 골수검사에서 세포충실도는 50%였고 적혈구계 전구세포의 수는 현저히 감소하여 M : E 비율은 72 : 1로 나타났다. 관찰되는 적혈구계 전구세포의 대다수는 호염기성, 다염성의 전적혈모구세포로 적혈구계 형성부전과 성숙부전의 소견을 나타냈다(Fig. 1). 또한 효소면역법(enzyme immunoassay, EIA)으로 시행한 혈청 파르보바이러스 B19 항체 검사에서는 IgM 항체 양성, IgG 항체 음성 소견을 보였다. 골수 검체를 대상으로 시행한 파르보바이러스 DNA 중합효소연쇄반응(PCR)에서는 양성의 결과를 확인할 수 있었다.

치료 및 경과: 이상의 소견을 통해 파르보바이러스 B19 감염에 의한 순적혈구빈혈로 판단하였고, 반복적인 적혈구 수혈을 시행하면서 경과를 관찰하였다. 수혈을 통해 일시적 빈혈의 호전을 보여 입원 38일까지 4회 총 8단위를 수혈하였으나 혈색소 6.7g/dL, 망상적혈구 0.1%로 호전이 없어 순적혈구빈혈로 진단하였다.

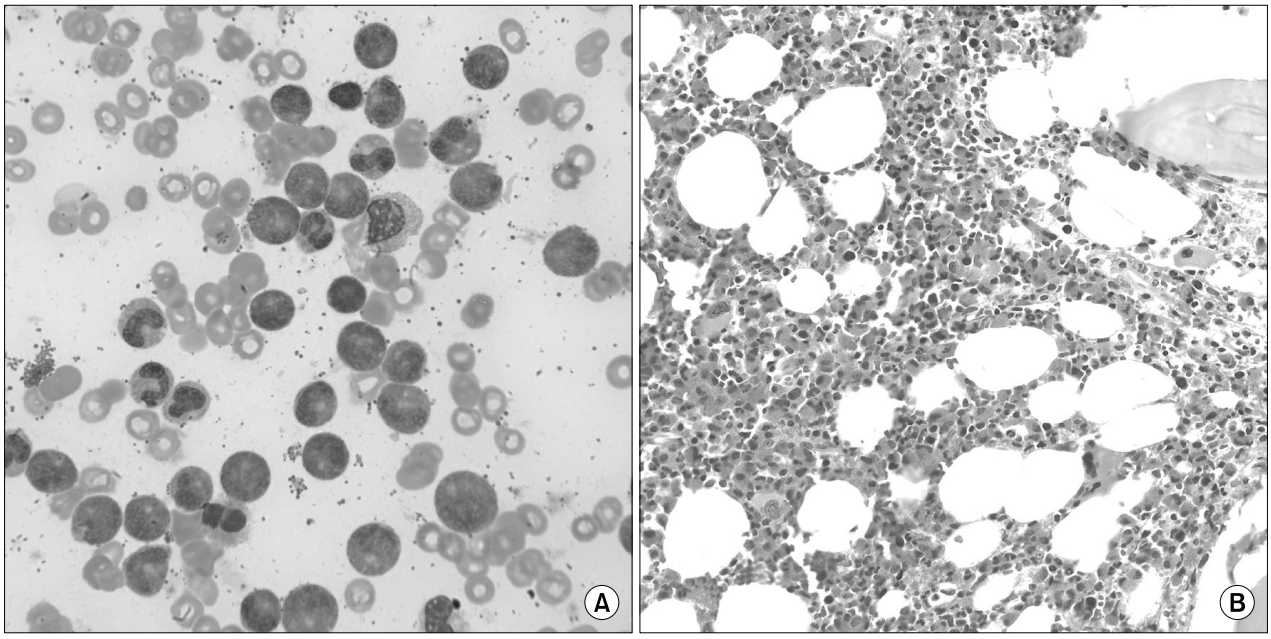

Fig. 1. Bone marrow aspiration smear, Wright stain ×1,000 (A) and bone marrow biopsy, H & E stain ×400 (B). Erythroid precursors were markedly decreased in bone marrow aspiration and M:E ratio was 72:1. But, granulocytic precursors were normal in number and in distribution. Bone marrow biopsy shows normocellular and the cellularity was 50%. Megakaryocytes and granulocytic precursors were normal in number and distribution but erythroid precursors were hardly observed.

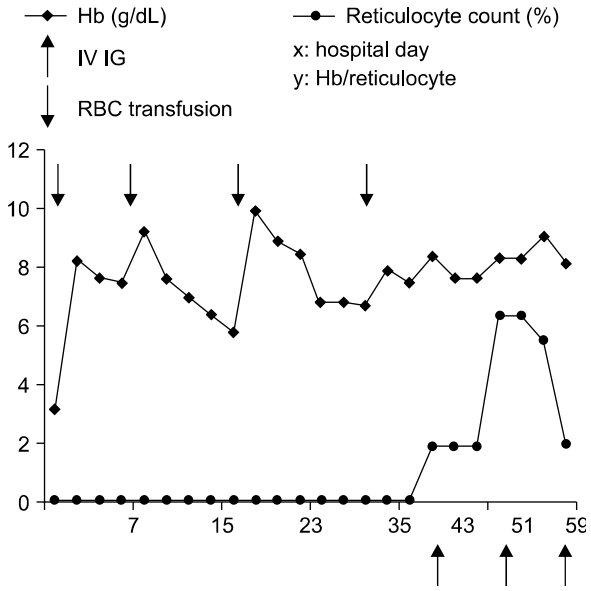

Fig. 2. Change of hemoglobin and reticulocyte count during hospital course. Despite of RBC transfusion in total 4 times, hemoglobin level was 6.7g/dL and reticulocyte count was 0.1%. At 39th hospital day (HD), we provided intravenous immunoglobulin (400mg/kg weekly). At 43th HD, we observed a marked increase in reticulocyte count and corresponding rise in hemoglobin. At 50th HD, hemoglobin level recovered to 9.1g/dL and reticulocyte count rose to 6.4% without transfusion.

입원 39일째에 파르보바이러스B19에 대한 치료로 면역글로불린을 주사하였다. 면역글로불린은 주당 400mg/kg으로 3주간 사용하였으며 입원 43일째부터 혈색소와 망상적혈구의 상승이 관찰되었다. 환자는 추가적인 적혈구 수혈 없이 입원 50일째부터는 망상적혈구 6.4%로, 입원 54일째에 혈색소 9.1g/dL로 상승되었다(Fig. 2). 이후 환자의 증상은 호전되었고 혈액검사에서 더 이상 이상소견이 없어 다음 주기의 항암치료를 시행받을 수 있었다.

고 찰

정상인에서는 파르보바이러스B19 감염으로 일시적인 적혈구 조혈의 중단이 발생하지만 적혈구의 수명이 길고, 1~2주 내에 항체가 형성되면서 심각한 빈혈이 발생하지 않고 호전된다.[1] 그러나 혈액질환 환자(겸상적혈구병, 지중해빈혈증후군, 유전구형적혈구증 등), 선천성면역결핍증, 후천성면역결핍증, 백혈병 또는 림프종으로 항암치료 중인 면역억제 상태의 환자들에서는 적혈구계 전구세포의 파르보바이러스B19 감염은 일시적으로 적혈구 생성이 중단되는 골수무형성위기나 때로는 순적혈구빈혈을 유발할 수 있다. 또한 신장이식 후 파보바이러스B19 감염에 의한 순적혈구빈혈도 국내외에서 보고되고 있다.[10] 이러한 면역억제 상태에서는 바이러스를 중화할 수 있는 충분한 항체가 생산되기 어려우므로 파르보바이러스B19는 직접 적혈모구를 침범하여 지속적으로 적혈모구의 분화를 억제하여 만성적인 골수무혈성위기나 순적혈구빈혈을 일으키게 된다.[4]

파르보바이러스B19의 진단은 골수검사에서 뚜렷한 적아구계 저형성증과 특징적인 핵내 봉입체를 함유한 거대적아구를 발견하거나, 면역학적 방법, 분자생물학적 방법, 전자현미경으로 바이러스를 직접 관찰하여 진단할 수 있으나 조직 배양으로 진단하기는 어렵다.[2] 그러므로 IgM, IgG 항체에 대한 혈청학적 검사가 파르보바이러스B19를 진단하는 데 있어 유용하며, IgM 항체의 존재는 최근 감염을 나타내게 된다. 하지만 면역억제 환자에서는 IgM과 IgG가 없거나 역가가 의미있게 증가되지 않을 수 있어 진단이 어려울 수 있다. 따라서 IgM 항체에 선행하여 나타나는 파르보바이러스B19 DNA의 중합효소연쇄반응(PCR)이 조기진단과 확진을 위해 도움이 된다.[13] 파르보바이러스B19 DNA의 중합효소연쇄반응은 환자의 혈청에서 디옥시리보핵산을 추출하여 파르보바이러스 캡시드 단백질 VP 부위에 특이 시발체를 이용하여 중합효소연쇄반응을 한 후 전기영동하여 양성대조의 밴드와 비교하여 진단하는 방법이다.[14] 본 환자는 IgM 항체 양성, IgG 항체 음성 및 중합효소연쇄반응검사 양성의 결과로 파르보바이러스B19 감염이 진단되었다. 파르보바이러스B19 감염에 유용한 항바이러스 약제는 아직 개발되지 않았으나 고역가의 파르보바이러스B19 특이 IgG 항체를 포함하고 있는 면역글로불린은 만성 바이러스 감염을 제거하여 파르보바이러스B19 감염에 의한 순적혈구빈혈을 호전시키는 것으로 보고되었다.[15,16] 용혈성 빈혈과 신장이식 환자, AIDS 환자들은 파르보바이러스B19 감염으로 인한 순적혈구빈혈이 진단되어 면역글로불린 치료를 시행한 증례들의 경우 망상적혈구의 회복과 적혈구의 상승을 보여 치료에 효과적이었다고 보고되었다.[3-5,11] 백혈병환자의 유지항암요법 치료 중 파르보바이러스B19에 의해 발생한 순적혈구빈혈로 항암치료를 중단한 국내 보고가 있으며, 이 환자들은 4~7주간의 적혈구계 억제가 발생하였다.[12] 이들은 면역학적 및 분자생물학적 검사를 통해 파르보바이러스B19 감염을 확진하였고, 항암치료의 중단 이후 저절로 망상적혈구

의 회복과 적혈구의 상승이 관찰되어 면역글로불린은 사용하지 않았다. 신이식 수여자에게 파르보바이러스 B19 감염은 대개 신이식 수개월 이후에 발생하지만, 수일 이내에 발생한 예도 보고되고 있어, 수혈이나 이식신을 통한 일차 감염, 잠재 바이러스의 재활성화 등 여러 감염 경로가 제시되고 있다. 신이식 초기에 발견된 파보바이러스B19 감염에서 면역글로불린을 투여하였고 용량은 1일 0.4g/kg으로 10일간 정주하였다.[3] 또한 AIDS 환자에서 0.4g/kg의 용량을 5~10일간 혹은 1g/kg의 용량을 2~3일간 사용한 경우가 있었으며, 개시 요법으로 2g/kg로 2일 이상 투여한 후 CD4 수치가 80개/mm^3 이하이면 0.4g/kg을 4주마다 유지요법으로 시행하고 300개/mm^3 이상이면 유지요법을 시행하지 않는 것을 권유하는 것도 보고된 바 있다.[17] 환자들은 치료 후 1~2주 내에 혈중 바이러스 농도가 급격히 감소하며 망상적혈구증식증과 빈혈을 호전을 보인다. 그러나 재발을 추적 감시하는 것이 필요하며 이는 망상적혈구 수치와 파르보바이러스B19 바이러스혈증을 관찰함으로써 확인할 수 있다. 만약 초기 치료 후 6개월 이내에 재발할 경우, 특히 HIV 양성 환자들에서는, 매월 0.4g/kg IgG 유지요법을 시행하는 것이 도움이 될 수 있겠다.[13]

현재까지 파르보바이러스B19에 의한 순적혈구빈혈의 치료로서 면역글로불린의 투여 방법과 기간, 용량에 대한 일관된 기준은 없으므로 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다. 또한 면역 글로불린 투여로 발열, 두통, 근육통, 고혈압, 흉통을 동반한 알레르기 반응 등의 부작용이 알려져 있으며, 면역글로불린에 의한 급성 신부전도 보고되고 있어 면역글로불린 투여 중에는 신기능의 추적 관찰이 필요한 것으로 알려져 있다.[18]

파르보바이러스B19에 의한 순적혈구빈혈은 국내에서도 용혈성 빈혈환자나 장기적인 백혈병 치료 중이나 신이식으로 면역억제제를 복용하는 환자들에서 보고되었으며, 또한 신이식 후 발생한 경우 면역글로불린 치료로 호전되었던 증례들이 알려져 있다. 본 증례는 성인에서 림프종의 항암치료 중 발생한 파보바이러스B19에 의한 순적혈구빈혈을 면역글로불린을 이용하여 치료한 국내 첫 번째 보고로, 암환자에 있어서 비교적 짧은 기간의 골수억제를 유발하는 항암치료를 시행하더라도 파르보바이러스B19의 만성 감염과 적혈구무형성증이 발행할 수 있음을 알 수 있었다. 또한 이들에서 빈혈에 대한 감별진단으로 흔하지는 않지만 파르보바이러스B19에 의한 순적혈구빈혈을 고려하여야 하며, 조기 진단 및 면역글로불린의 사용은 빈혈의 치료와 계획된 항암치료의 지연을 방지하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

파르보바이러스B19 감염은 면역억제 환자에게 순적혈구빈혈 혹은 만성 빈혈을 유발할 수 있다. 비호지킨 림프종 환자로 항암치료 중이던 35세 여자가 두통과 어지러움이 발생하여 내원하였고 당시 혈색소는 3.2 g/dL였다. 골수검사에서 적혈구계 형성부전과 성숙부전의 소견을 나타냈고, 파르보바이러스B19 PCR, 항 IgM에 양성이었다. 수혈 후 경과 관찰하였으나 개선이 없어서, 면역글로불린 주사 후 망상적혈구와 혈색소의 호전을 관찰할 수 있었다. 이는 성인 악성질환 환자에서 발생한 파르보바이러스B19에 의한 순적혈구빈혈을 면역글로불린으로 완치한 한국에서의 첫 증례로, 면역억제를 유발하는 항암요법 중인 암환자에서 발생한 빈혈의 감별진단의 하나로 파르보바이러스B19 감염으로 인한 순수적혈구무형성증이 고려되어야 하며, 조기 진단 후 면역글로불린을 사용하는 것은 빈혈의 개선과 계획된 항암치료의 지연을 방지하는 데 도움이 될 수 있겠다.

참 고 문 헌

1) Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. Science 1993;262:114-7.
2) Anderson LJ. Human parvovirus. J Infect Dis 1990; 161:603-8.
3) Pamidi S, Friedman K, Kampalath B, Eshoa C, Hariharan S. Human parvovirus B19 infection presenting as persistent anemia in renal transplant recipients. Transplantation 2000;69:2ㅌ666-9.
4) Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. Ann Intern Med 1990;113:926-33.
5) Koduri PR, Kumapley R, Valladares J, Teter C. Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of intravenous immunoglobulin-a report of eight patients. Am J Hematol 1999;61: 16-20.
6) Isobe Y, Sugimoto K, Shiraki Y, Nishitani M, Koike K, Oshimi K. Successful high-titer immunoglobulin

therapy for persistent parvovirus B19 infection in a lymphoma patient treated with rituximab-combined chemotherapy. Am J Hematol 2004;77:370-3.
7) Song KW, Mollee P, Patterson B, Brien W, Crump M. Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. Br J Haematol 2002;119:125-7.
8) Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;99:1092-4.
9) Batlle M, Ribera JM, Oriol A, Plensa E, Milla F, Feliu E. Successful response to rituximab in a patient with pure red cell aplasia complicating chronic lymphocytic leukemia. Br J Haematol 2002;118:1192-3.
10) Lee YJ, So BJ, Chae KM, Jeong BH. A case of pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in renal transplantation. Korean J Hematol 1999;34:646-50.
11) Park AJ, Lim YA, Jeon HS, et al. A case of transient aplastic crisis induced by human parvovirus Bl9 in hereditary spherocytosis. Korean J Hematol 1996; 31:313-8.
12) Jung HJ, Kim EC, Cho HI, et al. Chronic hypoplastic anemia caused by human parvovirus B19 in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. Korean J Lab Med 1993;13:587-94.
13) Brown KE. Parvovirus B19. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. vol. 2. 6th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:1891-8.
14) Koch WC, Adler SP. Detection of human parvovirus B19 DNA by using the polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1990;28:65-9.
15) Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). N Engl J Med 1994; 330:1192-6.
16) Erdman DD. Human parvovirus B19: laboratory diagnosis. In: Anderson LJ, Young NS, eds. Human parvovirus B19. Vol. 20. Monographs in virology. Basel, Switzerland: Karger, 1997:93-104.
17) Koduri PR, Kumapley R, Valladares J, Teter C. Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of intravenous immunoglobulin-a report of eight patients. Am J Hematol 1999;61: 16-20.
18) Subtirelu MM, Flynn JT, Schechner RS, Pullman JM, Feuerstein D, Del Rio M. Acute renal failure in a pediatric kidney allograft recipient treated with intravenous immunoglobulin for parvovirus B19 induced pure red cell aplasia. Pediatr Transplant 2005;9: 801-4.