

Ciprofloxacin으로 치료한 BK 바이러스 관련 신장병증 3예

순천향대학교 서울병원 내과학교실¹, 병리학교실²

강혜란¹ · 권성순¹ · 윤석윤¹ · 김은나¹ · 권순효¹ · 전진석¹ · 노현진¹ · 한동철¹ · 진소영²

Treatment of Presumptive BK Nephropathy with Ciprofloxacin in Kidney Transplant Recipients: Three Case Reports

Hye Ran Kang, M.D.¹, Seong Soon Kwon, M.D.¹, Seug Yun Yoon, M.D.¹, Eun Na Kim, M.D.¹, Soon Hyo Kwon, M.D.¹, Jin Seok Jeon, M.D.¹, Hyunjin Noh, M.D.¹, Dong Cheol Han, M.D.¹ and So Young Jin, M.D.²

Departments of Internal Medicine¹ and Pathology², Soonchunhyang University Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

BK virus nephropathy has emerged as an important cause of renal allograft dysfunction. Reduction in immunosuppression is the mainstay of BK virus nephropathy treatment. However, decreasing immunosuppressive medications is not sufficient for treatment of BK virus nephropathy. Therefore, there is a need for other treatment strategies such as cidofovir, leflunomide, and intravenous immunoglobulin in combination with immunosuppression reduction. Ciprofloxacin has recently been reported to have antiviral activity and decrease BK viral load in kidney transplant recipients. These findings suggest that the use of ciprofloxacin represents a valuable treatment strategy in patients with BK virus nephropathy. Here, we report on our experience with three patients who developed presumptive BK virus nephropathy after kidney transplantation, who, after 2 months of ciprofloxacin treatment, showed disappearance of BK viremia and improvement in the estimated glomerular filtration rate. Ciprofloxacin may be considered an effective treatment option for BK viremia in kidney transplant recipients.

Key Words: BK virus, BK Nephropathy, Kidney transplantation

중심 단어: BK 바이러스, BK 바이러스 신장병증, 신장 이식

서 론

면역억제제의 발달로 급성 거부반응은 감소하고 있으나 BK 바이러스 신장병증이 신장이식 환자의 중요한 합병

Received August 28, 2014

Revised November 27, 2014

Accepted December 5, 2014

Corresponding author: Jin Seok Jeon

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro,
Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea

Tel: 82-2-709-9029, Fax: 82-2-792-5821

E-mail: jeonjs@schmc.ac.kr

증으로 대두되고 있다. BK 바이러스는 신장이식 환자에서 주로 이식신의 상피 세포를 침범하여 세관간질 신장염을 일으키며 이식신의 기능 저하를 유발한다. 이러한 BK 바이러스에 의한 세관간질 신장염은 신장이식 환자에서 1%~10%로 보고되고 있다(1-4). BK 바이러스 신장병증의 주된 치료는 면역억제제의 감량 및 중단이며 이와 더불어 cidofovir, leflunomide, 면역글로불린 같은 항바이러스 치료제를 투여할 수 있으나 효과가 불분명하다(1). 조혈줄기 세포 이식 환자에서 BK 바이러스에 의한 출혈성 방광염에 대한 quinolone 효과가 보고된 아래 최근 신장이식 환자의 BK 신장병증에 quinolone의 효과가 있다는 보고들이 증가하고 있다(5-8). Quinolone은 생체 외 연구에서 BK 바이러

스 SV40의 DNA 합성에 필요한 효소인 topoisomerase의 억제제로 작용함으로써 BK 바이러스 DNA 복제를 억제하는 결과를 보였고(9,10) 이를 통해 quinolone이 생체 내에서도 항바이러스제로 효과가 있을 것으로 기대해 볼 수 있다. 이에 저자들은 ciprofloxacin을 경구 투여하여 BK 바이러스 관련 신장병증을 성공적으로 치료한 3예를 경험하였기에 이를 보고한다.

증례

1. 증례 1

62세 남자 환자가 말기신부전을 진단받고 1년간 혈액투석 받던 중 배우자로부터 신장이식을 받았다. 신장이식 당시 면역억제제로 basiliximab, tacrolimus, mycophenolate mofetil (MMF), prednisolone을 투여하였다. 신이식 6개월째 tacrolimus, MMF, prednisolone을 복용 중이었으며 외래 검사에서 혈청 크레아티닌이 1.2 mg/dL (estimated glomerular filtration rate [eGFR], 64.4 mL/min)에서 1.51 mg/dL (eGFR, 48.5 mL/min)로 상승하여 입원하였다. Tacrolimus level은 3.6 ng/mL이었다. 급성 거부반응이 의심되어 이식 신 조직검사를 시행하였고 세뇨관에서 BK 바이러스 신장병증을 시사하는 핵 내 봉입체가 관찰되었다(Fig. 1). 혈청 BK 바이러스 정성 polymerase chain reaction (PCR) 검사에서 양성으로 확인되어 BK 바이러스 신장병증을 의심 하에 MMF를 중단하고 이후 면역억제제로 tacrolimus, prednisolone 2제 요법으로 유지하였다. 면역억제 감량 5개월 후 혈청 크레아티닌이 감소되어 1.28 mg/dL (eGFR, 59.2 mL/min)로 안정적으로 유지되었고 BK 바이러스 정성 PCR도 음전되었다. 이후 면역억제제 감량 11개월째 혈청

크레아티닌이 1.45 mg/dL (eGFR, 50.5 mL/min)로 상승하였고 혈청 BK 바이러스 정성 PCR이 다시 양성으로 나왔다. 이에 대하여 신기능의 악화 원인을 BK 바이러스 신장병증이 재발한 것으로 판단하고 면역억제제 감량 없이 ciprofloxacin 250 mg씩 하루 2회 경구 투여를 시작하였으며 치료 2개월 후 혈청 BK 바이러스 정성 PCR의 음전되었고 혈청 크레아티닌은 1.23 mg/dL (eGFR, 61.7 mL/min)로 호전되었다.

2. 증례 2

말기신부전으로 9년간 혈액투석 중이던 39세 남자가 뇌사자로부터 신장을 제공받아 신장이식 수술을 받았다. 신장이식 당시 면역억제제로 basiliximab, tacrolimus, MMF, prednisolone을 투여하였다. 신이식 1년 5개월 후 외래검사에서 혈청 크레아티닌이 1.25 mg/dL (eGFR, 72.6 mL/min)에서 1.98 mg/dL (eGFR, 41.3 mL/min)로 상승하여 입원하였다. Tacrolimus level은 4.2 ng/mL이었으며 소변검사에서 농뇨나 혈뇨는 없었다. 소변 BK 바이러스 정량 PCR은 5.0×10^7 copies/mL, 혈청 BK 바이러스 정량 PCR은 4.32×10^3 copies/mL였다. 소변 세포검사에서 Decoy cell이 보였고(Fig. 2) 신장 조직검사에서 세관간질 신장염이 관찰되었고 이는 Banff 09 진단기준으로 급성 T세포 매개 거부반응 IA(t2, i3, ci2, ct2, ti3) (Fig. 3)가 의심되며 SV40에 대한 면역조직화학염색도 음성이었으나, 소변과 혈청 BK 바이러스 PCR검사와 뇨세포검사에서 Decoy cell 양성 소견, 이식신 조직검사에서 세관간질 신장염 소견을 바탕으로 거부반응보다는 BK 바이러스 관련 신장병증(presumptive BK nephropathy)을 더 의심하여 이에 대한 치료를 위해 MMF 중단하였고 ciprofloxacin 500 mg씩 하루 2회 경구로

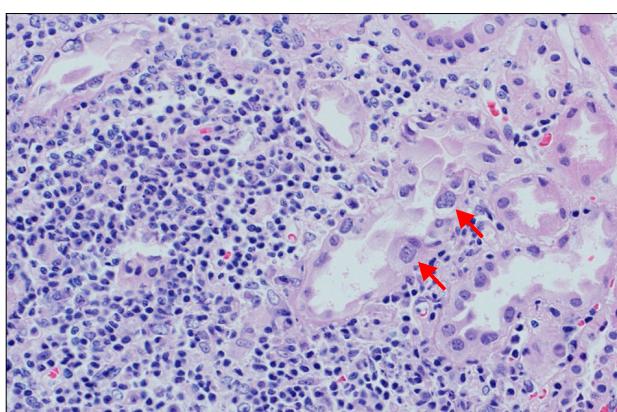


Fig. 1. There are intranuclear basophilic viral inclusions (arrows) with tubulointerstitial nephritis (HE stain, $\times 400$).

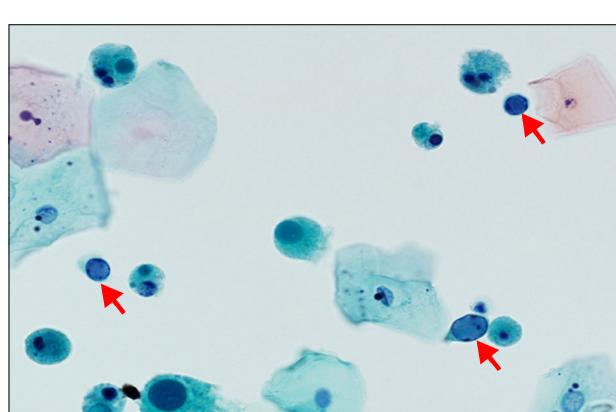


Fig. 2. A cytologic examination shows decoy cells (arrows) in urine (Papanicolaou stain, $\times 600$).

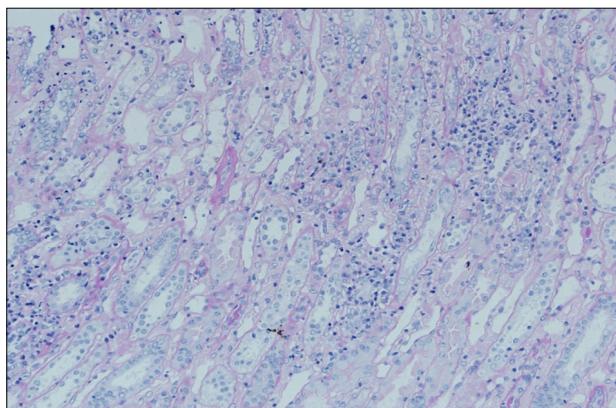


Fig. 3. There are interstitial mononuclear and polymorphonuclear cell infiltrates in the areas of tubular damage (PAS, $\times 200$).

투여하였다. 치료 2달 후 혈청 BK 바이러스는 사라졌고, 소변 BK 바이러스 PCR은 1.5×10^6 copies/mL으로 감소하였다. 혈청 크레아티닌은 1.23 mg/dL (eGFR, 73 mL/min)로 감소되었다.

3. 증례 3

37세 남자 환자가 말기신부전으로 8년간 혈액투석 하던 중 누나에게 신장을 제공받아 신장이식 수술을 받았다. 공여자의 혈액형은 B형이고 환자의 혈액형은 A형으로 혈액 형 불일치 신장이식이었다. 항ABO 항체 제거를 위해 이식 전에 혈장분리 교환술을 3차례 시행하였고 신장이식 당시 면역억제제로 rituximab, basiliximab, tacrolimus, MMF, prednisolone을 투여하였다. 이식 5개월째 외래에서 시행한 검사에서 혈청 크레아티닌이 기저치 0.99 mg/dL (eGFR, 96.9 mL/min)에서 1.46 mg/dL (eGFR, 60.2 mL/min)로 상승하였다. Tacrolimus level은 5.7 ng/mL이었다. 거부반응을 감별하기 위해 입원하여 이식신 조직검사를 시행하였다. 이식신 조직에서 세관간질 신장염이 관찰되었으며 이는 Banff 09 진단기준으로 급성 T세포 매개 거부반응 IB (t3, i3, g1, ci1, ct1, mm1, ah1, ti3)가 의심되었으며 SV40에 대한 면역화학염색은 음성이었으나 소변 BK 바이러스 PCR이 1.0×10^7 copies/mL, 혈청 BK 바이러스 PCR은 5.05×10^3 copies/mL, 소변 세포검사에서 Decoy cell의 확인 등의 소견을 종합하여 거부반응보다는 BK 바이러스 관련 신장병증(presumptive BK nephropathy)을 의심하였다. 이에 대한 치료를 위해 MMF를 중단하였고 ciprofloxacin 500 mg씩 하루 2회 경구 투여를 시작하였다. 치료 2달 후 혈청 크레아티닌 1.2 mg/dL (eGFR, 76.2 mL/min)로 호전되었으며 혈청 BK 바이러스는 사라졌고, 소변 BK 바이러스

PCR은 5.7×10^3 copies/mL으로 감소하였다.

고 찰

Tacrolimus, MMF와 같은 강력한 면역억제제의 발달과 함께 신이식 환자의 신기능 저하의 원인 중 하나로 BK 바이러스 신장병증이 증가하고 있다. BK 바이러스 신장병증의 확진은 BK 바이러스 혈증과 함께 이식신 조직검사에서 바이러스에 감염된 세포의 확인과 SV40 면역조직화학염색 양성일 경우에 할 수 있다(11). 이식신에서 바이러스 감염 병소는 국소적으로 나타나기 때문에 조직검사에 포함되지 않을 수 있다. 따라서 소변검사에서 viral shedding이 보이고 혈청 PCR 양성인 경우는 특징적인 바이러스 감염 병변이 관찰되지 않더라도 BK 바이러스 관련 신장병증 (presumptive BK nephropathy)로 진단할 수 있다(12). 증례 1의 경우 BK 바이러스 혈증과 함께 이식신 조직검사에서 핵 내 봉입체가 있는 바이러스 감염세포를 확인하였으나(Fig. 1) 조직부족으로 SV40에 대한 면역조직화학염색을 시행하지 못했다. 증례 2, 3의 경우는 BK 바이러스 혈증과 소변 세포검사에서 Decoy cell이 확인되었으나 이식신 조직검사에서 바이러스 감염세포가 발견되지 않았고 SV40 면역조직화학염색도 음성으로 3개의 증례 모두 BK 바이러스 관련 신장병증으로 진단하였다.

BK 바이러스 신장병증의 치료에 있어서 현재까지는 면역억제제의 감량 이외에 특별한 치료법이 없는 것으로 알려져 있다(1-4). Leung 등(5)은 조혈 줄기세포 이식환자에서 BK 바이러스에 의한 출혈성 방광염에 대하여 ciprofloxacin을 사용하였고 소변의 BK 바이러스의 역가의 감소와 BK 바이러스의 재활성화를 감소시켰다는 결과를 처음 보고하였다. 이후 신이식 환자에서는 Chandraker 등(6)이 10명의 성인 신이식 환자에서 면역억제제의 감량 없이 gatifloxacin을 10일간 투여하여 혈액과 소변에서의 BK 바이러스 역가가 감소하였다고 보고하였고, Wojciechowski 등(7)의 보고에 의하면 예방적으로 30일 동안 ciprofloxacin을 사용한 그룹에서 이식 3개월 째 BK 바이러스 혈증 발생이 감소하였다. Quinolone의 항바이러스 기전은 gyrase와 topoisomerase IV와 같은 type II bacterial topoisomerase의 활성을 억제함으로써 바이러스의 DNA 복제를 정지시키고 이를 통해 BK 바이러스 양을 감소시키는 것으로 알려져 있다(10). 이러한 보고들을 근거로 저자들은 ciprofloxacin을 BK 바이러스 관련 신장병증 치료를 위하여 투여하였다. 증례 1 환자의 경우에 처음에는 면역억제제의 감량만으로 바이러스 혈증이 사라졌으나 이후 다시 바이러스 혈증이

재발하여 ciprofloxacin 추가하였고 ciprofloxacin 치료 2개월 후 신기능이 회복되었으며 바이러스 혈증이 없어졌다. 이는 면역억제제 감량만으로 치료가 충분하지 않음을 시사하며 Cekmen 등(13)의 보고에서도 ciprofloxacin 중단 후 바이러스 혈증의 재발을 보고하였다. 중례 2와 3 환자의 경우에 MMF 중단과 2달간의 ciprofloxacin의 경구 투여로 부작용 없이 이식신의 기능 호전을 보였고 BK 바이러스 혈증의 소실을 확인하였다. BK 바이러스 신병증에서 나타나는 세관간질 신장염은 T세포 거부반응과 유사하여 바이러스 감염 병소가 없을 경우에는 거부반응과 감별진단이 어려울 수 있다. 중례 2, 3의 경우에도 조직검사에서 T세포 거부반응에 해당하는 세관간질 신장염을 보였으나(Fig. 3) 면역억제제의 감량과 ciprofloxacin을 투여하여 신기능 호전을 보였으므로 거부반응 보다는 BK 바이러스 신장병증에 의한 세관간질 신장염이라 할 수 있겠다.

최근 Lee 등(14)의 다기관 연구에서 면역억제제 감량과 더불어 30일간 levofloxacin을 사용하였으나 BK 바이러스 역가의 감소나 이식신의 기능 회복을 보이지 않았다는 결과를 보고하였다. 하지만 이는 30일간의 비교적 짧은 투여기간과 관련 있을 수 있으며 quinolone 계열 약제들의 생체 외 실험효과와 달리 생체 내에서는 분자구조 차이에 따른 효과(molecular effect)의 차이가 있을 수 있으므로 quinolone 계열 약제의 각각의 종류에 따른 BK 바이러스 치료 효과에 대한 추가적 연구가 필요하겠다. 현재 BK 바이러스 감염 예방을 위하여 신이식 환자에서 levofloxacin을 3개월간 투약하여 levofloxacin의 효능 및 안정성에 대한 연구가 이뤄지고 있어 이에 대한 결과를 기다려 볼 만하겠다.(15). 중례 1의 경우에 ciprofloxacin 250 mg 하루 2회, 중례 2, 3에서는 500 mg 하루 2회 투여하였는데 BK 바이러스 혈증의 치료에 ciprofloxacin은 10~15 mg/kg 하루 2회, 최고 500 mg 하루 2회 투여하는 것으로 알려져 있으며(8) BK 바이러스 혈증 또는 BK 바이러스 신장병증에 대한 ciprofloxacin의 적정한 투여 용량과 장기간 투여 안정성에 대한 대규모 연구도 필요하다고 생각한다.

결론적으로 저자들이 경험한 본 증례들을 바탕으로 신이식 환자에서 BK 바이러스에 의한 신장병증이 의심될 때에는 면역억제제 감량과 더불어 ciprofloxacin 투여하는 것이 이의 치료에 도움이 될 것으로 생각되나 진단과정에서 거부반응과의 감별에 각별한 주의를 기울여야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. Epub 2014 Feb 25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu023>.
- 2) Pham PT, Schaeffer J, Pham PC. BK virus infection following kidney transplantation: an overview of risk factors, screening strategies, and therapeutic interventions. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19:401-12.
- 3) Masutani K. Current problems in screening, diagnosis and treatment of polyomavirus BK nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2014;19 Suppl 3:11-6.
- 4) Kim BS, Kim SH, Kwon KH, Chang HJ, Jeong HJ, Choi KH, et al. BK virus induced interstitial nephritis in renal transplants: diagnosis, treatment and prognosis. *J Korean Soc Transplant* 2002;16:219-26. (김봉수, 김세훈, 권기환, 장한정, 정현주, 최규현, 등. 신장이식 환자에서 BK 바이러스 감염에 의한 간질성신염: 진단과 치료 및 예후. 대한이식학회지 2002;16:219-26.)
- 5) Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;40:528-37.
- 6) Chandraker A, Ali S, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch H, DeCaprio J, et al. Use of fluoroquinolones to treat BK infection in renal transplant recipients [abstract]. *Am J Transplant* 2004;4:587.
- 7) Wojciechowski D, Chanda R, Chandran S, Lee B, Webber A, Macaraig M, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in kidney transplant recipients reduces BK virus infection at 3 months but not at 1 year. *Transplantation* 2012;94:1117-23.
- 8) Zaman RA, Ettenger RB, Cheam H, Malekzadeh MH, Tsai EW. A novel treatment regimen for BK viremia. *Transplantation* 2014;97:1166-71.
- 9) Ferrazzi E, Peracchi M, Biasolo MA, Faggionato O, Stefanelli S, Palu G. Antiviral activity of gyrase inhibitors norfloxacin, coumermycin A1 and nalidixic acid. *Biochem Pharmacol* 1988;37:1885-6.
- 10) Josephson MA, Williams JW, Chandraker A, Randhawa PS. Polyomavirus-associated nephropathy: update on antiviral strategies. *Transpl Infect Dis* 2006;8:95-101.
- 11) Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Polyomavirus-associated nephropathy: update in diagnosis. *Transpl Infect Dis* 2006;8:68-75.
- 12) Brennan DC, Ramos E. Clinical manifestations and diagnosis of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation [Internet]. [place unknown]: UpToDate; 2013 [cited 2014 Dec 1]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-bk-virus-induced-polyomavirus-induced-nephropathy-in-kidney-transplantation>.
- 13) Cekmen MB, Bakirdoven S, Sayan M, Yilmaz A. BK virus

- nephropathy developing after renal transplantation and its treatment with ciprofloxacin: a case report. *Transplant Proc* 2012;44:3044-7.
- 14) Lee BT, Gabardi S, Grafals M, Hofmann RM, Akalin E, Aljanabi A, et al. Efficacy of levofloxacin in the treatment of BK viremia: a multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9: 583-9.
- 15) Humar A, Gill J, Johnston O, Fergusson D, House AA, Lebel L, et al. Quinolone prophylaxis for the prevention of BK virus infection in kidney transplantation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:185.