

## AIDS 환자에서 CD4+ T 세포수 감소에 따른 CMV 감염

울산의대 미생물학교실, 임상병리학교실<sup>1</sup>, 부산의대 내과학교실<sup>2</sup>

조영걸\* · 김유겸 · 오원일<sup>1</sup> · 조근제<sup>2</sup>

=Abstract=

### CMV Infection in AIDS Patients Depends on the Decrease of CD4+ T Cell Count

Young-Keol Cho, Yoo Kyum Kim, Won-IL Oh<sup>1</sup> and Goon Jae Cho<sup>2</sup>

*Department of Microbiology and Clinical Pathology<sup>1</sup>, University of Ulsan College of Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University<sup>2</sup>*

Cytomegalovirus is the most common cause of life-threatening viral infection in HIV-infected patients. This study was done prospectively to investigate the incidence of CMV infection according to the decrease of CD4+ T cell count (CD4+) in Korean AIDS patients. Thirty-nine HIV-infected patients diagnosed before 1994 were followed for regular immunological monitoring. We have used urine shell vial method for the CMV detection from 1994 and have also checked clinical findings. Positive urine culture rate definitely depended on the CD4+ as follows; 45%, 22%, 17%, 11% and 0%, CD4+ <50, 50-100, 100-200, 200-500 and >500, respectively. Except culture positive 2 patients with CD4+ of 200~300/ $\mu$ l, all eight culture positive patients with CD4+ less than 200/ $\mu$ l showed CMV related diseases on or before urine culture. But, we could not get a positive culture for a late AIDS patient with vision loss. With ganciclovir therapy, all culture results were at least negative just after or on late of first 14 days-ganciclovir infusion-course. These data suggest that the incidence of CMV disease in Korean AIDS patients is very high, and early diagnosis and treatment for CMV diseases is required for the prevention of life threatening results.

**Key Words:** AIDS, CD4+ T cell, CMV, Ganciclovir

### 서 론

Cytomegalovirus (CMV)는 human immunodeficiency virus (HIV) 감염자에서 생명을 위협하는 바이러스 감염 중 가장 흔한 원인으로 알려져 있다 [12]. 말기 AIDS 환자에서 CMV 감염은 CMV 망막염 (retinitis)으로 인한 시력장애, 나아가 시력상

접수 : 1998년 11월 11일

\*책임저자: 서울시 송파구 풍납동 388-1 울산의대 미생물학교실, 전화 및 팩스: 02) 224-4283, E-mail:ykcho2@www.amc.seoul.kr

실을 초래하고, 소화기계 감염으로는 CMV 식도염으로 인한 odynophagia, retrosternal chest pain, 및 dysphagia, CMV colitis로 인한 수양성 (waterly) 설사, 그리고 중추신경계 감염으로 인한 급속히 발전하는 이완성 (flaccid) 하반신 불수나 사지마비 혹은 뇌막염 (encephalitis)를 초래하는 등 심각한 장애를 유발한다 [16]. 이러한 임상적으로 중요한 CMV 감염은 CD4+ T 세포수 (이하 CD4+)가 100/

$\mu$  이하인 말기 (advanced) AIDS 환자에서 발생한다. 이 모두가 CMV 감염이나 reactivation으로부터 초래되는데 AIDS 환자의 약 20~40%가 CMV 감염으로 인한 질환을 갖는 것으로 알려져 있다. CMV 진단과 치료법의 발전 및 HIV 치료제로서 protease inhibitor의 도입에도 불구하고 CMV에 의한 말초 장기질환 (end organ diseases)은 환자나 의사 모두에게 극복하기 가장 어려운 기회감염 중의 하나로 남아있다 [11].

한편 국내에서도 HIV 감염자로부터 갑작스런 실명이나 시력장애를 주소로 병·의원을 찾은 환자에게서 역으로 AIDS 진단을 내리는 경우가 있을 [4] 정도로 HIV 감염자에서는 드문 질환은 아니다. 국내 HIV 감염자들에서 CD4+ 감소에 따른 각종 기회감염질환의 빈도에 대한 보고에서 [6] 1993년 말까지 AIDS로 사망한 환자들 가운데 평균 8명 중 1명은 임상적으로 CMV 망막염으로 인한 시력장애가 있었다. 본 연구에서는 국내 AIDS 환자에서 CD4+ 감소에 따른 CMV 감염 빈도를 조사하기 위해 CMV 감염 진단에 널리 이용되고 있는 방법인 urine shell vial 방법 [2, 9]을 이용하였다. 그리고 배양 결과와 CMV 감염으로 인한 임상증세의 유무 및 배양 양성자인 경우 CMV 치료제인 ganciclovir 치료 후 배양 결과에 대해 국내에서 처음으로 전향적 연구 (prospective study)를 통하여 조사하였기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상 환자

대상 환자는 1993년 4월 이전에 HIV-1 감염자로 진단 받은 환자 중 이미 발표된 1994년 1월 이전 사망한 AIDS 환자 [6]를 제외한 39명이었다. 진단 연도 별로는 1987년 2명, 1988년 2명, 1989년 4명, 1990년 7명, 1991년 4명, 1992년 15명, 1993년 5명으로 총 39명으로 여자 5명, 남자 34명이다. 1994년 이후 적어도 6개월에 한 번 이상 follow up된 환자들을 대상으로 하였고 이들 중 적어도 23명은 결핵, 대상포진, *Pneumocystis carinii* 폐렴 등 임상적으로 AIDS 증세가 있는 환자였다. 추적 검사 중 13명은 사망하였고 현재 10명은 AIDS 환자이다. 검사 시작시 16명은 CD4+ 200/ $\mu$ l 이상이었고 23명은 이미 200/ $\mu$ l 이하였다. CMV retinitis의 진단은 serial ophthalmoscopic examination으로 특징적인 소견인 perivascular hemorrhage나 exudate

가 있는 경우로 하였다.

### 2. CD4+ T cell count

전회 [7]에서처럼 CD4+ 측정은 EDTA가 첨가된 진공시험관에 말초혈액을 취한 후 혈액검사를 통해 백혈구수 및 림프구수를 구한다. 한편 Na heparin 튜브에 채혈한 혈액으로부터 말초혈액을 분리하여 CD4와 CD8에 대한 단세포항체가 동시에 들어 있는 Simultest reagent로 이중형광염색 후 flow cytometer로 CD4/CD8+ T 세포 퍼센트를 구하였다.

### 3. Urine shell vial culture

소변 배양은 1994년부터 1998년까지 4년에 걸쳐 실시되었다. 전회 [2]에서처럼 MRC-5 cell을 사용하여 만든 두 개의 shell vial에 원심분리한 뇨 상층액 0.2ml씩을 접종한 후 700 Xg로 실온에서 40분간 원심분리한 다음 maintenance medium을 1ml 첨가하여 5% CO<sub>2</sub> 배양기를 사용하여 하룻밤 배양하였다 [9]. 염색은 vial의 배지를 제거한 후 2회 세척 후 MRC-5 cell monolayer가 부착된 coverslip을 각 shell당 2ml의 cold acetone을 첨가하여 10분간 고정하였다. 이후 PBS로 두 번 세척한 후 150 $\mu$ l의 CMV immediate early antigen에 대한 단클론항체 (1:40, Dako, Denmark)로 반응시킨 후 PBS로 세척 후 FITC-labeled anti-mouse antibody (1:600, Cappel, NC)를 첨가하여 반응시킨다. 세척 후 형광현미경으로 특징적인 bean-shaped의 nucleus 유무를 관찰하였다.

### 4. 혈청 $\beta_2$ -microglobulin 농도

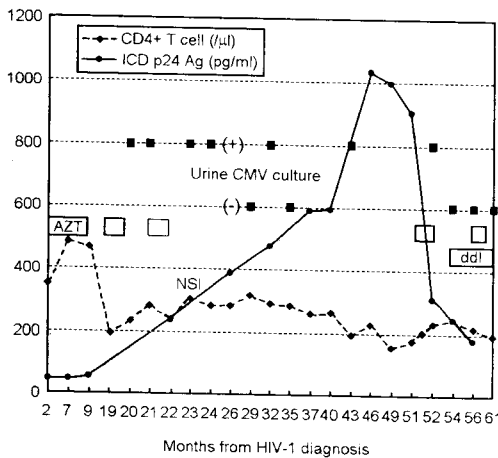
<sup>125</sup>I-labelled  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG)가 포함된 double antibody radioimmunoassay kit (Pharmacia Diagnostics AB, Sweden)를 이용하였다. 40℃에 보관하여 둔 혈청을 테스트당 50 $\mu$ l씩을 사용하여 한 kit씩 (100 tests)을 동시에 사용하여 측정하였다 [14].

### 5. Ganciclovir 정맥주사

Ganciclovir를 initial treatment로 체중 1kg당 10mg/kg/day로 14일 동안 정맥주사하고 maintenance로 5mg/kg/day로 2주 이상 환자의 증상이 호전되어 퇴원할 때까지 사용하였다 [11].

**Table 1.** Urine CMV culture positivity depends on the CD4+ T cell count

CD4+ T cell ( $\mu$ l)	Positive rate (%) (No. of Posi./No. of Pt.)	Positive rate (%) (No. of Posi./No. of tests)
<50	45 (5/11)	26 (7/27)
50-100	22 (2/9)	15 (4/26)
100-200	17 (2/12)	9 (2/23)
200-500	12 (2/17)	22 (8/37)
>500	0 (0/3)	0 (0/3)
Total	26 (10/39)	18 (21/116)



**Figure 1.** An asymptomatic HIV-1 infected patient showing CMV culture positive without CMV-related symptoms. The patient was 47 years old when he was diagnosed with HIV-1 infection in early 1992, and the mode of transmission was homosexual activity. He could not be treated continuously with azidothymidine (AZT) because of hemolytic jaundice as a side effect of AZT. During positive CMV cultures over 30 months, he did not complain any kind of CMV infection-related symptom. He showed serum ICD p24 antigen over 1000pg/ml which was the highest level among our follow-up patients.

## 결 과

### 1. CD4+ T 세포수에 따른 배양 양성률

CD4+ T 세포수 (이하 CD4+) 감소에 따른 CMV 배양 양성율을 조사하기 위해 국내 AIDS 환자 23명을 포함하여 다양한 clinical stage에 있는 HIV-1 감염자 39명으로부터 총 116회 CMV shell vial culture를 실시하였다. 총 116회 배양 중 21회 배양 양성 (positive)으로 양성율은 약 18%였고 환자

10명 (26%)에서 양성으로 배양되었다. 14명에서는 1회만 배양되었고 이들 중 11명은 CD4+ 200/ $\mu$ l 이상이었다. CD4+에 따른 양성율은 CD4+가 500/ $\mu$ l 이상인 경우는 0%였고 200~500/ $\mu$ l에서는 12%, 100~200/ $\mu$ l에서는 17%, 50~100/ $\mu$ l에서는 22%, 그리고 50/ $\mu$ l 이하에서는 45%로 CD4+ 감소에 따라 양성율이 점차 증가하였다 (Table 1). AIDS의 진단 기준의 하나인 CD4+ 200/ $\mu$ l 이하를 기준으로 한 양성율은 검사 건수 기준으로 17.1% (13/76)이고 환자수 기준으로는 28% (9/32)였다.

### 2. 임상증세와의 관련성

CMV 배양 양성인 10명 중 No. 28과 No. 34 (Table 2) 2명을 제외하고는 CMV 감염과 관련된 증세가 있었다. 실사 (5명), retinitis로 인한 시력감퇴 (7명), 식도감염으로 인한 연하곤란 (odynophagia) (3명)이나 중추신경계감염으로 인한 하지마비와 대소변 배출 곤란증세 (1명)가 있었다. 증세가 전혀 없었던 2명 중 No. 28에서는 첫 검사에서만 양성으로 나타났고 (2개의 slide중 하나에서만 one particle이 확인되었음) 이후 26개월 동안 4회 검사를 더 하였는데 모두 음성이었다. 이때 CD4+는 CMV 바이러스가 검출되기에는 비교적 높은 수치인 283/ $\mu$ l이었고 AZT복용으로 이수치는 일정하게 유지되었다. 또 No. 34에서는 41개월에 걸쳐 총 17회 검사 중 8회에서 양성이었으나 관련 증세가 없었고 CD4+는 처음 230/ $\mu$ l에서 일정하게 200~300/ $\mu$ l을 유지하였으나 마지막 8개월 동안은 3회 연속 200/ $\mu$ l 이하로 감소하였다 (Table 2, Figure. 1). 한편 No. 3에서는 배양시 시력감퇴 (CD4+<10/ $\mu$ l)가 있었으나 1회 배양결과로 배양 음성이었다. 즉 CMV 감염과 관련된 증세 유무와 바이러스 배양간에는 통계적으로 유의한 관계

Table 2. Correlationship between CMV culture results and its related symptoms in AIDS

Patient No.	Age Sex	Mode of infection	Date	CD4+ T cell ( $\mu$ l)	$\beta_2$ -micro-globulin	CMV urine culture	CMV-related symptoms and diseases
1	F 32	Hetero	94. 04	209	2.79	NT	-
			96. 11	122	4.08	-	-
2	M 30	Homo	94. 07	171	3.44	-	-
			95. 03	63	3.55	-	-
			96. 06	4	3.65	Unreadable	-
3	F 40	Hetero	94. 04	61	3.78	NT <sup>a</sup>	-
			97. 07	1	4.99	-	Vision loss
4	M 31	Homo	93. 04	177	2.81	NT	-
			94. 11	20	4.40	-	-
5	M 35	Homo	93. 09	124	3.70	+	Diarrhea
			94. 07	51	3.84	-	-
			95. 05	25	2.55	-	-
			95. 09	8	3.82	+	Diarrhea
			95. 11	7	3.41	+	Diarrhea
6	M 49	Hetero	94. 09	79	3.24	-	-
			97. 01	14	2.96	+	Diarrhea (Sep. 95)
			97. 04	6	3.04	+	Visual disturbance
7	M 37	Hetero	95. 12	70	2.84	NT	-
			97. 02	66	3.78	+	Visual disturbance
			97. 03	226	3.01	-	Ophthalmagia on fatigue
			97. 06	84	3.34	+	Ophthalmagia on fatigue
			98. 04	4	NT	NT	Ophthalmagia on fatigue
8	M 35	Hetero	93. 11	128	2.00	-	-
			96. 05	11	2.20	Unreadable	CMV retinitis, eye ball pain
9	M 41	Hetero	94. 05	88	3.31	-	unknown
			95. 01	54	3.42	NT	unknown
			95. 04	NT	4.20	NT	CMV retinitis
10	M 29	Homo	96. 10	171	3.19	NT	-
			97. 04	10	2.15	+	CNS infection, Paraplegia
			97. 05	4	2.72	-	Lumbosacral polyradiculopathy
11	M 44	Homo (suspected)	94. 01	102	4.26	- (5)	-
			95. 04	55	4.57	-	Enteritis, Odynophagia
			95. 09	NT	NT	+	Diarrhea, visual disturbance
			96. 02	28	4.43	-	Diarrhea
12	M 33	Homo	95. 06	224	3.36	Unreadable	Diarrhea, high fever
			96. 04	35	3.62	NT	Diarrhea, Odynophagia
			96. 10	4	4.41	NT	Visual disturbance
13	M 47	Hetero	94. 09	46	3.21	+	Diarrhea
			95. 12	6	3.2	NT	Visual disturbance
14	F 27	Hetero	92. 09	29	4.7	NT	unknown
			93. 10	19	NT	+	CMV retinitis
			94. 01	3	NT	NT	Gastroenteritis

Table 2.

Patient No.	Age Sex	Mode of infection	Date	CD4+ T cell ( $\mu$ l)	$\beta_2$ -microglobulin	CMV urine culture	CMV-related symptoms and diseases	
15	M 53	Hetero	95. 05	128	3.59	-	-	
			98. 04	29	2.70	-	-	
16	M 46	Homo (suspected)	97. 03	67	2.47	+	Odynophagia	
			97. 04	57	2.33	- (5) <sup>b</sup>	Odynophagia	
			98. 04	59	NT	-	-	
17	F 46	Hetero	96. 01	138	2.60	-	-	
			97. 07	62	3.26	- (2)	-	
18	M 40	Hetero	94. 11	163	3.98	-	-	
			97. 08	28	3.74	- (5)	-	
19	M 41	Hetero	94. 05	159	2.22	-	-	
			97. 08	1	2.49	- (3)	-	
20	M 12	Transfusion	95. 05	448	2.47	-	-	
			97. 06	58	2.67	-	-	
21	M 16	Transfusion	94. 05	228	1.89	-	-	
			97. 01	70	2.89	- (2)	-	
			97. 08	2	NT	NT	-	
22	M 35	Homo	94. 01	161	2.52	-	-	
			97. 01	96	3.22	- (7)	-	
23	M 39	Transfusion	94. 11	219	2.82	-	-	
			97. 06	14	3.57	- (3)	-	
24	M 44	Homo	97. 04	342	2.90	- (2)	-	
25	M 42	Homo	97. 03	222	2.36	-	-	
26	M 26	Hetero	94. 05	486	1.80	-	-	
27	M 32	Hetero	97. 04	234	2.55	-	-	
28	M 35	Homo	94. 12	283	2.01	+	-	
			97. 04	361	2.19	- (4)	-	
29	M 36	Hetero	94. 05	409	2.01	-	-	
30	M 41	Transfusion	95. 05	770	1.78	-	-	
31	M 23	Transfusion	94. 04	277	1.62	-	-	
32	M 40	Transfusion	97. 04	386	2.08	-	-	
33	M 46	Homo	97. 05	323	4.23	-	-	
34	M 52	Homo	94. 02	230	2.55	+	(6)	-
			97. 01	243	3.14	-	(4)	-
35	M 27	Transfusion	97. 04	280	2.67	-	-	
36	M 27	Homo	96. 11	314	2.96	-	-	
37	M 26	Homo	97. 03	449	1.86	-	-	
38	M 31	Homo	94. 12	523	1.34	-	-	
39	F 33	Hetero	94. 05	370	1.31	-	-	

<sup>a</sup> NT; not tested, (5)<sup>b</sup> means consecutively negative 4 times with time interval.

age: at the time of last CD4+T cell counting, Homo; homosexual, hetero; heterosexual

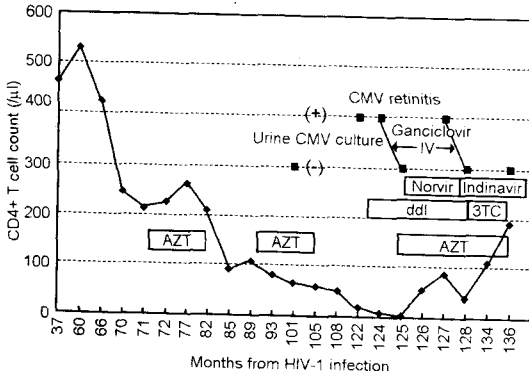
조영걸 등: CMV Infection in AIDS

Table 3. Result of urine CMV culture after ganciclovir intravenous infusion in AIDS

Patient No.	Date	CD4+ T cell ( $\mu$ l)	CMV urine shell vial culture	Treatment (Tx) with anti-retroviral agents
6	94. 09	79	-	AZT (from Sep 95)
	97. 01	14	+	AZT
	97. 04	6	+	AZT, ddI (from Feb 97)
	97. 05	3	-	Ganciclovir (on day 14), ddI
	97. 07	85	+	ddI, Norvir (from May 3)
	97. 08	40	-	On Ganciclovir, AZT, ddI, Norvir
	98. 02	103	NT	AZT, 3TC (from Dec 97), Indinavir
	98. 04	189	-	AZT, 3TC, Indinavir
10	96. 10	171	NT	no treatment
	97. 04	10	+	no treatment
	97. 05	4	-	Ganciclovir (Tx. finished)
11	94. 01	102	-	AZT
	95. 04	55	-	AZT
	95. 07	NT	NT	Ganciclovir
	95. 09	NT	NT	AZT
	96. 02	28	-	Ganciclovir
12	95. 06	224	cells detached	AZT
	96. 04	35	NT	AZT
	96. 10	4	NT	Ganciclovir
14	92. 09	29	NT	no treatment
	93. 10	19	+	AZT (from Jan 93)
	94. 01	3	NT	AZT
	94. 04	Unknown	Unknown	Ganciclovir
16	93. 03	266	NT	no treatment
	93. 08	353	NT	AZT (from Apr 93)
	95. 07	238	NT	AZT
	96. 11	67	NT	No AZT (from Feb 96)
	97. 01	Unknown	NT	3TC and Norvir start
	97. 03	67	+	AZT, 3TC, Norvir
	97. 04	57	-	Ganciclovir (on day 10)
	98. 02	59	-	AZT, 3TC, Indinavir
	98. 08	160	-	AZT, 3TC, Indinavir

NT<sup>a</sup>; not tested,

AZT; azidothymidine, ddI; dideoxyinosine, didanosine, 3TC; Lamivudine, Norvir; Ritonavir



**Figure 2.** A late stage AIDS patient showing CMV retinitis. The patient was 40 years old when he was diagnosed with HIV-1 infection in 1989, and the mode of transmission was heterosexual activity abroad. He has taken azidothymidine (AZT) intermittently. He had an admission history for chronic diarrhea on month 105. HIV strains was determined to have syncytium inducing capacity by genotyping for C2/V3 region and by phenotyping on month 108. On month 122, reverse transcriptase codon 67, 70, 215, and 219 showed resistance to AZT. When CD4+ T cell count decreased in 10/ $\mu$ l, he showed urine CMV culture positive with unilateral vision loss. With the first ganciclovir infusion for 14 days, the result of CMV culture changed into negative. After showing one more positive culture, CMV was not detected over last 8 months because CD4+ T cell was significantly increased by AZT, Indinavir (Crixivan) and lamivudine (3TC) combination therapy.

가 있었다 ( $\chi^2=18.8, p<0.01$ ).

3. 혈청내  $\beta_2$ -microglobulin 농도와와의 관련성

CD4+와  $\beta_2$ -microglobulin간에는 유의한 역상관 관계가 ( $r=-0.61, p<0.01$ ) 있었으나 배양 성적과  $\beta_2$ -microglobulin 농도간에는 배양 양성인 환자들 중에도 2.01, 2.15, 2.47 및 2.55mg/L으로 비교적 낮은 농도를 보이는 환자가 있어 관련성이 없었다.

4. Ganciclovir (Cymevene) 치료 후 반응

임상적으로 CMV 감염을 진단받았거나 노 CMV 배양 양성이어서 CMV 치료제인 ganciclovir 을 정맥주사로 투여 받은 환자는 모두 6명이었다 (Table 3). 이들에서 치료 전후의 배양결과를 보면 CMV 배양검사가 실시된 No. 6, 10, 11, 및 16 모두에서 치료 후 CMV 배양 음성으로 나타났다. 환자 No. 6에서는 첫 ganciclovir induction 치료 후 배양 음성이었다가 치료 종료 후 약 2개

월 후에는 다시 배양 양성으로 바뀌었고 다시 2차 치료 후 배양 음성으로 전환되었고 (Figure 2) 이후 시력장애는 호전되지 않았으나 8개월 동안 2회 계속 음성으로 나왔다. 환자 No. 16도 치료 후 18개월간 3회 연속 배양 음성으로 나타났다. 이렇게 지속적으로 배양 음성을 유지하는 것은 기존의 에이즈치료제인 AZT외에 3TC와 단백분해 효소 억제제 (protease inhibitor)인 Indinavir를 병용하기 시작하여 CD4+가 각각 180/ $\mu$ l과 160/ $\mu$ l로 현저히 증가한 것에 기인한 것으로 판단된다.

고 찰

본 연구는 국내 HIV 감염자 및 AIDS 환자를 대상으로 CMV 감염 빈도를 전향적 (prospective) 으로 조사한 첫 연구로서 예상한 대로 CD4+가 적을수록 CMV 배양 양성율이 현저히 증가하여 CD4+ 50/ $\mu$ l 이하의 말기 AIDS 환자에서는 거의 2명 중 1명이라는 높은 빈도로 감염되는 것으로 조사되었다. 그리고 CMV 감염과 관련된 증상이 있는 환자의 경우는 대부분 바이러스가 배양되었다. 말기 AIDS 환자에서 가장 흔하고 심각한 장애인 CMV retinitis는 CD4+가 50/ $\mu$ l 이하로 떨어진 AIDS 환자에서 연간 발생빈도가 약 24%에 달하며 치료를 하지 않으면 대부분에서 실명을 초래한다 [10, 11]. 두 번째로 흔한 소화기관련 질환은 간, 담낭 및 췌장을 포함하여 입에서 항문까지 어느 부위라도 감염이 가능하지만 가장 흔한 형태는 식도염으로 인한 섭취 장애와 대장염 (colitis) 으로 인한 만성 수양성 설사 (watery diarrhea)이다. 식도염은 연하곤란 (odynophagia)의 가장 흔한 원인의 하나이고 심하게는 dysphagia에까지 이르는 경우도 있으며 흉골하 통증을 호소하는 경우도 흔하다. 특히 odynophagia의 경우 캔디다에 의한 식도염과는 감별이 임상적으로는 불가능한데 이 경우 캔디다에 대한 경험적인 치료로 효과가 없는 경우 CMV에 대한 치료가 고려되어야 한다. CMV 대장염은 만성 설사로 인한 체중감소나, 고열 혹은 천공을 동반한 fulminant diarrhea중 하나를 유발한다. 세제로 CMV는 부검시 중추신경계에서 약 20~30%의 빈도로 발견되는 바이러스이며 감염시에는 다발성신경근염 (polyradiculopathy) 나 이완성마비를 일으켜 보행이나 혼자 움직이는 것이 불가능해진다. 본 연구에서도 한 명의 환자에서 MRI사진상으로 요천추 (L4/L5, L5/S1)부위

에 경미한 bulging을 동반한 disc degeneration과 arachnoiditis가 있어 대소변 장애를 포함한 하지마비가 (paraplegia) 있었으며 소변 배양에서 고농도의 항원을 탐지할 수 있었고 ganciclovir투여 직후 검사에서는 배양결과가 음성으로 나타났다. 그러나 ganciclovir로 치료하기 전 말초혈액단핵세포 (PBMC)를 시료로 한 배양에서는 항원이 검출되지 않았다. 실제로 이 밖에도 CMV에 의한 감염은 어떤 장기에도 가능하여 폐렴, 간염, 횡장염 등도 보고되고 있다 [8]. 그리고 이러한 CMV 감염 발생과 관련된 predictive factor로는 CD4+ 수의 50/μl로의 감소, 고령, 동성연애, toxoplasmosis 이나 neurologic disease의 발생 등이 보고되고 있다 [15].

우리 나라에서는 아직 CMV 감염에 대한 체계적인 연구가 되어 있지 않으나 1994년 이후 AIDS로 사망한 환자들에 대한 임상자료를 보면 적어도 38% (9/24명) 이상에서 망막염으로 인한 시력상실이 있었고, 하지마비를 초래한 4명, 그리고 망막염 없이 소화기 감염으로 인한 만성 설사만 있는 경우 1명 등 높은 빈도의 CMV 감염과 관련된 질환을 확인할 수 있었다.

현재 CMV에 대한 치료제로서 ganciclovir, foscarnet과 cidofovir가 모두 효과적으로 알려져 있으나 현저한 독성이 있고 예방 목적으로 쓰기에 너무 비싸다. 따라서 예방을 위해서는 정기적으로 안과 검사를 실시하고 환자 교육을 통해 관련 증상이 있을시 신속히 주치의에게 알려 바이러스 배양검사를 통해 조기에 치료를 시작하여 진행 중인 조직의 파괴를 중단하도록 하여야 한다. 본 연구결과로 볼 때 CD4+ 200/μl 이상에서의 배양 양성 결과는 배양 당시 아무런 임상적인 증세를 나타내지 않았으므로 이들을 대상으로 한 조기 배양검사의 의의를 찾기는 어려웠다. 그러나 본 연구의 환례 34의 경우 HIV p24항원 농도가 진단 후 9개월째 약 50pg/ml에서 빠른 속도로 증가하여 37개월째는 590pg/ml로 10배 이상으로 증가하여 46개월째에는 측정된 환자들 중 가장 높은 1000pg/ml 이상으로 증가하였다. 이 환자의 경우 AZT에 의한 용혈성 황달에 의한 부작용으로 지속적으로 약을 복용할 수 없었는데 49개월째부터 다시 AZT 복용으로 항원 농도가 감소하였다. 이렇게 고농도로 항원이 증가한 것과 일반적으로 잘 알려진 CMV단백질이 HIV의 transcription을 증가시킬 수 있다는 사실 [17]이 어떤 관련이 있

는지에 대해서도 바이러스의 특성을 연구하면 흥미로운 strain을 확보할 수 있을 것으로 기대된다. MHC class I 분자의 구성성분의 하나인 β<sub>2</sub>-microglobulin 농도는 AIDS 환자로 진행할수록 혈청내에서 증가하는데 본 연구에서는 외국의 보고처럼 [13] 특별한 관련성이 없는 것으로 조사되었는데 이는 β<sub>2</sub>-microglobulin 농도가 검사 시점에서 anti-HIV치료제의 복용 유무에 일시적으로나마 크게 영향을 받기 때문인 점도 다소 관련이 있을 것으로 판단된다.

Urine CMV 검사에서 배양 양성으로 나온 환자들에 대해서는 PBMC를 검체로 사용하여 배양하였으나 검사된 6건에서 모두 음성으로 나왔으며 반대로 뇨 배양에서 음성인데 PBMC에서 양성으로 나온 경우는 17건 중 한 건도 없었다. 김 [2] 등의 연구에서도 소변에서의 배양율이 혈액보다 4배 이상으로 높았고 HIV 감염자에 대한 외국 성적도 혈액으로부터 CMV 분리는 소변에서의 분리에 비해 1/20 이하로 보고된 바 있다 [13].

추적 검사중에 사망한 AIDS 환자는 모두 13명이었는데 이들 중 9명에서 CMV 감염과 관련된 증세가 있었으며 이 중 7명이 시력저하나 상실을 보였다. 이러한 빈도는 1992년까지 사망한 국내 환자를 대상으로 조사된 연구에서의 빈도 (2/10명) [5]보다도 2배 이상 증가한 것이며 외국의 보고치 20~40%보다도 [11] 다소 높은 편으로 앞으로 더욱 증가할 것으로 기대된다. 그 이유로는 첫째 우리나라 성인의 CMV 항체 보유율은 헌혈자의 경우 81% [3], 건강한 병원 종사자에서 98% [1]로 선진국의 40~65% [13]보다 현저히 높고, CD4+ 100/μl 이하의 말기 AIDS 시기에 발생하는 대부분의 CMV관련 질환은 CMV reactivation으로 초래된다는 점이고, 둘째로 국내에서 AIDS 환자에 대한 care가 질적으로 점점 향상되고 있을 뿐만 아니라 환자들의 AIDS에 대한 이해가 나아짐에 따라 감염 후 생존기간이 증가하여 AIDS 환자 상태로 지내는 기간이 점차 길어지는 것에 기인하는 것으로 판단된다. 세계로는 1997년부터 protease inhibitor의 국내 보급으로 말기 AIDS 환자들의 생존기간이 더욱 연장되어 궁극적으로 CMV 감염질환에 이환될 기회가 증가할 것이다. 따라서 본 연구결과에서처럼 CD4+ 100/μl 이하인 말기 AIDS 환자에서는 감염 빈도가 높으므로 시력상실과 같은 치명적인 장애를 방지하기 위해서는 환자에 대한 적절한 교육과 증상 발현시 조기



진단으로 신속한 치료를 시작하는 것이 요청된다고 하겠다.

## 결 론

1993년 4월 이전에 HIV 감염자로 진단받은 후 주기적으로 잘 추적 검사되어 온 환자들에 대해서 CD4+ T 세포수 감소에 따른 CMV 감염의 빈도를 소변을 검체로 하여 shell vial 방법으로 조사하였다. 아울러 배양 검사 성적과 임상적인 감염 증세와의 관련성 및 ganciclovir 치료 후의 배양 성적을 추시하였다.

1. 배양 양성율은 CD4+ T 세포수 50/μl 이하, 50-<100, 100-<200, 200-<500 및 500/μl 이상에서, 각각 45%, 22%, 17%, 11% 및 0%였다.

2. CD4+ T 세포수 200~300/μl에서 배양 양성으로 확인된 2명을 제외한 CD4+ T 세포수 200/μl 이하인 8명 모두는 CMV 감염과 관련된 증세를 배양시 혹은 배양전에 이미 보였다.

3. Ganciclovir 치료 중 혹은 치료 후 1달 이내 실시된 배양검사에서는 모두 음성으로 나타났으나 시간이 경과하면서 재발하였다.

이상의 성적으로 CD4+ T 세포수 100/μl 이하인 말기 AIDS 환자에서 CMV 감염 빈도가 높고, 증상과 배양결과가 잘 일치하고 또한 치료제에 잘 반응하므로 CMV 감염에 대한 환자 교육과 주기적인 검진을 통해 CMV 감염으로 인한 장애를 예방하기 위한 노력을 기울여야 할 것이다.

### 감사의 글

본 연구는 "1997년도 아산생명과학연구소의 지원에 의하여 이루어졌음" (Y.K.C).

## 참 고 문 헌

1. 김유겸, 김대원: Anticomplement immunofluorescence 검사법을 이용한 건강한 성인의 human cytomegalovirus에 대한 항체가의 조사연구. *감염* **24**: 87-92, 1992.
2. 김유겸, 김은순, 조영걸, 송재훈: Shell Vial 방법을 이용한 임상가검물에 대한 인형거대세포바이러스의 조기검색. *대한바이러스학회지* **25**: 45-50, 1995.
3. 심연경: 서울지역 헌혈자를 대상으로 실시한 cytomegalovirus의 보체결합항체 보유율에 관한 조사. *한국역학회지* **3**: 99-104, 1981.

4. 임은아, 이영옥, 정영태: 후천성 면역결핍증의 초기 발현형태인 거대세포 바이러스 망막염. *대한안과학회지* **34**: 1055-1059, 1993.
5. 조영걸, 김영봉, 최병선, 조군제, 원영호, 신영오: 국내 HIV 감염자의 혈액면역학적 예후. *감염* **24**: 161-169, 1992.
6. 조영걸, 김유겸, 조군제, 최민호, 신영오, 장영식, 허숙진, 원영호, 김대곤, 김능수: HIV 감염자의 CD4 세포수 감수에 따른 기회감염병 발생률. *대한면역학회지* **16**: 245-253, 1994.
7. 조영걸, 최병선, 김유겸, 최민호, 장영식, 신영오: 고려홍삼이 HIV 감염자에서 혈청 p24 항원, β<sub>2</sub>-microglobulin 농도 및 CD4+ T 세포수에 미치는 효과 (I). *대한미생물학회지* **28**: 409-417, 1993.
8. Gallant JE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE: Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. *J Infect Dis* **166**: 1223-27, 1992.
9. Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, Pearson GR: Rapid detection of cytomegalovirus in MRC-5 cells inoculated with urine specimens by using low-speed centrifugation and monoclonal antibody to an early antigen. *J Clin Microbiol* **19**: 917-919, 1984.
10. Hoover DR, Peng Y, Saah A, Semba R, Detels RR, Rinaldo CR Jr, Phair JP: Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression. *Arch Ophthalmol* **114**: 821-827, 1996.
11. Ives DV: Cytomegalovirus disease in AIDS. *AIDS* **11**: 1791-1797, 1997.
12. Jacobson MA, Mills J: Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): clinical findings, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* **108**: 585-594, 1988.
13. MacGregor RR, Pakola SJ, Graziani AL, Montzka DP, Hodinka RL, Nicholas CW, Friedman HM: Evidence of active cytomegalovirus infection in clinically stable HIV-infected individuals with CD4+ lymphocyte counts below 100/μl of Blood: Features and relation to Risk of Subsequent CMV retinitis. *J Acquir Immune*

- Defic Syndr Hum Retrovirol* **10**: 324-330, 1995.
14. **Mulder JW, Krijnen P, Coutinho RA, Bakker M, Goudsmit J, Lange JMA**: Serum  $\beta_2$ -microglobulin levels in asymptomatic HIV-1-infected subjects during long-term zidovudine treatment. *Genitourin Med* **67**: 188-193, 1991.
15. **Saillour F, Bernard N, Dequae-Merchadou L, Marimoutou C, Journot V, Dabis F**: Predictive factors of occurrence of cytomegalovirus disease and impact on survival in the Aquitaine cohort in France, 1985 to 1994 Group d'Epidmiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* **17**: 171-178, 1998.
16. **Schacker T, Corey L**: Herpes infections in human immunodeficiency virus-infected persons. 272-274, In Devita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg S, AIDS; Etiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention, 4th edition, Lippincott-Raven, Philadelphia. New York, 1997.
17. **Skolnik PR, Kosloff BR and Hirsch MS**: Bidirectional interactions between human immunodeficiency virus type 1 and cytomegalvirus. *J Infect Dis* **157**: 508-514, 1988.
-