

# 소아 조혈모세포 이식 후 거대세포 바이러스 항원혈증 발생 : 위험인자와 임상 경과

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 내과학교실\*,  
인제대학교 의과대학 부산백병원 소아과†, 충남대학교 의과대학 소아과학교실‡

조은영 · 박영실 · 이대형 · 박지경† · 최상림 · 김선영‡ · 장필상 · 이동건\*  
정낙균 · 김종현 · 정대철 · 조 빈 · 허재균 · 강진한 · 김학기

## CMV antigenemia following pediatric hematopoietic stem cell transplantation : risk factors and outcomes

Eun-Young Cho, M.D., Young-Shil Park, M.D., Dae-Hyung Lee, M.D.  
Ji Kyoung Park, M.D.†, Sangrhim Choi, M.D., Sun Young Kim, M.D.‡  
Pil-Sang Jang, M.D., Dong-Gun Lee, M.D.\*, Nak-Gyun Chung, M.D.  
Jong Hyun Kim, M.D., Dae-Chul Jeong, M.D., Bin Cho, M.D.  
Jae Gyun Hur, M.D., Jin Han Kang, M.D. and Hack-Ki Kim, M.D.

*Department of Pediatrics and Internal Medicine\*,  
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul,  
Department of Pediatrics‡, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon,  
Department of Pediatrics†, Pusan Paik Hospital,  
College of Medicine, Inje University, Busan, Korea*

**Purpose :** Cytomegalovirus(CMV) infection still remains as a major cause of morbidity and mortality after stem cell transplantation. In this study, we analyzed the results of antigenemia-guided pre-emptive therapy among children with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to determine the incidence and risk factors associated with CMV antigenemia, and evaluated the efficacy of the CMV antigenemia based preemptive therapy.

**Methods :** We enrolled 213 pediatric patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(HSCT), at the Catholic HSCT center between October 1998 and December 2003. Pre-emptive ganciclovir was started when more than 5 CMV Ag-positive cells were detected in matched sibling HSCT, and when any Ag-positive cells were seen in unrelated allogeneic HSCT.

**Results :** CMV antigenemia was observed in 88(41.3 percent) of 213 patients on median day 28(day 11-99). In univariate analysis, use of unrelated donors(other than siblings), age of recipient(more than 5 years at transplant) at transplantation, the presence of recipient CMV-IgG before transplantation, TBI-based conditioning regimen and the presence of acute GvHD(grade ≥II) were the risk factors for positive CMV antigenemia. In multivariate analysis, unrelated bone marrow transplantation, positive recipient CMV serology and acute GvHD(grade ≥II) were the independent risk factors for positive CMV antigenemia.

**Conclusion :** Risk factors of CMV infection in children were CMV serostatus of the recipient, the source of stem cells, and acute graft-versus-host disease. The pre-emptive therapy based on CMV antigenemia was effective in the prevention of CMV disease. (**Korean J Pediatr 2006;49:173-180**)

**Key Words :** Cytomegalovirus, CMV antigenemia, Pre-emptive therapy, Hematopoietic stem cell transplantation

접수 : 2005년 9월 6일, 승인 : 2005년 10월 25일  
책임저자 : 조 빈, 가톨릭대학교 여의도성모병원 소아과  
Correspondence : Bin Cho, M.D.  
Tel : 02)3779-2237 Fax : 02)783-2589  
E-mail : chobinkr@catholic.ac.kr

지 다양한 시도에도 불구하고 거대세포 바이러스(이하 CMV) 감염은 여전히 조혈모세포 이식 후 가장 중요한 감염 중 하나로 이환율과 사망률의 주요 원인이다<sup>1-3)</sup>.

CMV는 인간에서 흔히 발견되는 병원체로 일반적으로는 잠복기 혹은 바이러스 지속상태 후에 흔히 무증상 감염을 유발한다<sup>4, 5)</sup>. 그러나 조혈모세포 이식 직후에는 일차적 CMV 감염 또는 내재되어 있던 CMV의 재활성화에 의하여 치명적인 질환 및 합병증이 유발될 수 있다. 여러 가지 인자들이 조혈모세포 이식 후의 CMV 질환의 발생에 관여하는데 환자 또는 공여자의 혈청 내 CMV-항체 존재 유무가 가장 중요한 인자로 알려져 있다<sup>6, 7)</sup>. Boeckh 등<sup>8)</sup>의 연구에 의하면 이식 전 혈청학적으로 CMV 양성 상태인 환자의 약 80%에서 CMV 재활성화가 발생한다. 우리나라 성인은 대부분 혈청학적으로 CMV 양성상태를 보이므로 우리나라 성인에서의 조혈모세포 이식 후의 CMV 감염은 잠복된 내재 바이러스의 재활성화에 의한 것으로 생각된다<sup>9, 10)</sup>. 우리나라의 경우 공여자의 CMV에 대한 혈청학적 상태가 조혈모세포 이식 후 CMV 질환의 발생에 영향을 미치는가에 대하여는 논란의 소지가 많은데, 성인의 경우 조혈모세포 이식을 시행받은 환자 대부분이 이미 혈청학적으로 CMV 양성상태인 고위험군이기 때문이다<sup>11, 12)</sup>. 성인에 있어서 알려진 다른 위험인자들로는 급성 혹은 만성 이식편대 숙주병(graft versus host disease, GVHD), 이식되는 조혈모세포의 유형, 주조직적합항원-불일치 정도를 들 수 있다<sup>7, 8, 13)</sup>.

이와 같은 국내의 연구는 주로 성인을 대상으로 조사된 것으로 조혈모세포 이식 후 소아에서의 CMV 감염양상, 위험인자 및 치료지침에 대하여는 알려진 바가 거의 없다. 본 연구에서는 이식유형 및 CMV pp65 항원혈증에 입각한 자체적인 치료지침으로 ganciclovir를 이용한 선제치료(pre-emptive therapy)를 시행하였으며 조혈모세포 이식 후의 CMV 감염 발생에 대한 위험인자, 선제치료의 효과 및 질환의 경과를 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1998년 10월부터 2003년 12월까지 가톨릭대학교 성모병원 소아과, 조혈모세포 이식센터에서 이식을 시행받은 환아를 대상으로 하였다. 대상 질환은 악성 질환(급성 또는 만성 백혈병, 골수 이형성 증후군)과 비악성 질환(중증 재생 불량성 빈혈, Fanconi 빈혈, Gaucher병, Wiskott-Aldrich 증후군)으로 분류하였다. 이식 전처치시 전신방사선조사(1,200 cGy)의 포함 유무에 따라 전신방사선 조사군 및 화학요법군으로 분류하였다. 이식편대 숙주병 예방은 cyclosporin A와 methotrexate를 이용하였다.

모든 환아에게 선택적 장오염제거(selective gut-decontamination)를 위하여 roxythromycin과 itraconazole을 투여하였으며, 헤르페스 바이러스 감염 예방을 위하여 acyclovir를 이식 후 6주까지 경구로 투여하였고, 폐포자충 감염 예방을 위하여 sul-

famethoxazole/trimethoprim을 이식 후 6개월까지 또는 면역억제제 투여가 끝날 때까지 경구로 투여하였다. 이식 후 4주간은 매주 정맥용 면역글로불린(400 mg/kg)을 투여하였다. 국내 대부분의 성인이 혈청학적으로 CMV 양성상태이므로 혈액제제에 대한 CMV 항체 선별검사를 시행하지 않았으나, 수혈 시 백혈구제거를 위해 여과 필터를 사용하였다.

### 2. CMV 항원혈증 분석

pp65 항원을 이용한 항원혈증검사를 비혈연 골수이식 또는 제대혈이식의 경우는 이식 후 100일까지, 형제간 이식의 경우는 이식 후 60일까지 주 2회 시행하였다. 그 이후에는 이식 후 1년까지 적어도 최소 한 달에 한번 이상 검사를 시행하였다. 항원혈증 지속시는 이식유형에 관계없이 주 2회 검사를 시행하였다.

pp65를 이용한 항원혈증검사법을 요약하면 다음과 같다: EDTA가 처리된 혈액 검체를 텍스트란 침강과 적혈구 용해를 이용하여 분획을 구분한 후 백혈구를 수집하였다. 백혈구를 원심분리한 후 cytopsin(Thermo Electron Corporation, Waltham, MA, USA) 슬라이드에 슬라이드당  $2 \times 10^5$ 개의 백혈구를 도말한 후 폼알데하이드로 고정하고 C10/C11 단클론항체(Clonab CMV; Biotest, Dreieich, Germany)로 반응시킨 후, alkaline phosphatase/anti-alkaline phosphatase(APAAP) 방법으로 면역염색 하였다. 암갈색으로 핵이 염색되면 양성 반응으로 간주하고, 이 결과는  $2 \times 10^5$ 개의 백혈구 중 양성세포의 수로 기술하였다.  $2 \times 10^5$ 개의 백혈구 중 양성세포수가 50 이상인 경우를 고향원혈증, 50 미만의 경우를 저항원혈증으로 정의하였다.

### 3. CMV 감염 예방과 선제치료

1998년 10월-2000년 6월 사이에 비혈연간 골수(18례) 또는 제대혈이식(10례)을 시행한 28명의 환아에게 CMV 감염 예방을 위하여 이식 전 7일(D-9~D-3)간, ganciclovir 5 mg/kg을 12시간 간격으로 1일 2회 투여하였으나 효용성이 불확실하여 2000년 7월 이후에는 예방적 투여는 중단하였다. Ganciclovir 선제치료는 혈연간 이식 환아의 경우 CMV 항원 양성세포가 5개 이상 발견된 경우, 비혈연간 이식 환아의 경우는 CMV 항원 양성세포가 하나라도 발견된 경우 시작하였으며, ganciclovir를 12시간 간격으로 5 mg/kg을 정맥용 면역글로불린과 함께 혹은 단독으로 투여하였고, CMV 항원혈증검사 결과가 3번 연속으로 음성으로 확인될 때까지, 최소 3주간 투여하였다.

### 4. 통계 분석

통계 분석은 chi-square test와 Student's t test 및 회귀분석을 시행하였다.

**결 과**

**1. 대상 환자**

1998년 10월부터 2003년 12월까지 213명의 환아에게 조혈모세포 이식을 시행하였으며, CMV 항원혈증을 바탕으로 하는 선제치료에 대해 평가하였다. 213명의 환아에서 비혈연간 골수이식 80례, 비혈연간 제대혈이식 38례, 그리고 혈연간 골수이식 95례였다. 각 환아군의 연령 정중값은 각각 9세, 4.5세, 9세였다. 대상 환아들의 기본 정보는 Table 1과 같다.

**2. CMV 항원혈증과 선제치료(Fig. 1)**

대상 환아 213명 중 1회라도 CMV 항원이 검출된 경우는 88례(41.3%)이었으며 검출시기는 이식 후 11-99일(정중값 28일)이었으며, CMV 항원혈증의 지속기간은 1-180일(정중값 13일)이

었다. 비혈연간 골수이식을 시행받은 환아 중 50명(50/80명, 62.5%)이 CMV 항원혈증(고항원혈증 13례, 저항원혈증 37례)을 보였고, 이들 중 47명(47/50명, 94%)에서 선제치료를 시행하였다. 선제치료를 시행하지 않은 3례는 모두 저항원혈증이었다. CMV 항원혈증이 발생한 50명의 환아 중 4명(8%; 고항원혈증 3명, 저항원혈증 1명)에서 CMV 질환이 발생하였고 이중 2명이 CMV 폐렴으로 사망하였다. 비혈연간 제대혈이식을 시행받은 환아 중 14명(14/38명, 36.8%)에서 CMV 항원혈증이 발생하였고, 이들 중 13명(고항원혈증 환아 12명 중 11명, 저항원혈증 환아 2명 중 1명)에서 선제치료를 시행하였다. CMV 항원혈증이 발생한 14명의 환아 중 3명(21.4%, 3례 모두 고항원혈증 환아)에서 CMV 폐렴이 발생하였고, 2명이 사망하였다. HLA-일치형제간 이식을 시행받은 환아 중 24명(24/95명, 25.3%)에서 CMV 항원혈증이 발생(고항원혈증 3례, 저항원혈증 21례)하였으며, 이들 중 9례에서 선제치료를 시행하였고, CMV 질환이 발생한 환아는 없었다.

**3. CMV 항원혈증 발생확률 및 위험인자(Fig. 2, Table 2, 3)**

단변량 분석(Table 2)에 의하면 이식유형에 따른 CMV 항원혈증 발생확률은 비혈연간 골수이식(62.5±5.4%)이 비혈연간 제대혈이식(36.8±7.8%) 또는 HLA-일치 혈연간 이식(25.3±4.5%)보다 통계적으로 유의하게 높았다( $P<0.0001$ ). 이식시 연령에 따른 발생확률은 연령 4세 이하군이 5세 이상군보다 CMV 항원혈증 발생확률이 낮았다(27.4±5.7% vs 47.0±4.0%,  $P=0.0131$ ). 이식 전 CMV IgG 음성군에서의 이식 후 CMV 항원혈증 발생확률은 14.6±5.5%로 CMV IgG 양성군의 48.2±3.8%보다 통계적으로 유의하게 낮았다( $P=0.0004$ ). Grade II 이상의 급성 이식편대 숙주병이 발생한 96례 중 52례(54.2±5.1%)에서 CMV 항원이 검출되어 grade 0-I인 111명 중 36례(32.4±4.4%)에 비해 높은 빈도를 보였다( $P=0.0013$ ). 비혈연간 골수이식 및 비혈연간 제대혈이식을 시행한 경우 예방적 ganciclovir 투여군에서의 CMV 항원혈증은 60.7±9.2%에서 발생하여 예방적 ganciclovir 투여가 CMV 감염의 예방에 효과적이지 못하였다( $P=0.5037$ ). 이식 전치치료 전신방사선조사를 시행한 경우(47.8±4.3%)가 방사선조사를 시행하지 않은 경우(30.4±5.2%)보다 CMV 항원혈증의 빈도가 높았으나( $P=0.0150$ ) 다변량 분석에서는 통계적으로 유의하지 않았다. 남녀의 성별이나 질환의 종류, 이식편대 숙주병의 예방약제에 따른 CMV 항원혈증의 차이는 보이지 않았다. 다변량분석 결과 CMV 항원혈증의 발생에 관여하는 독립적 인자로는 환자의 CMV 혈청학적 상태, 조혈모세포 공급원, 급성 이식편대 숙주병이었다(Table 3).

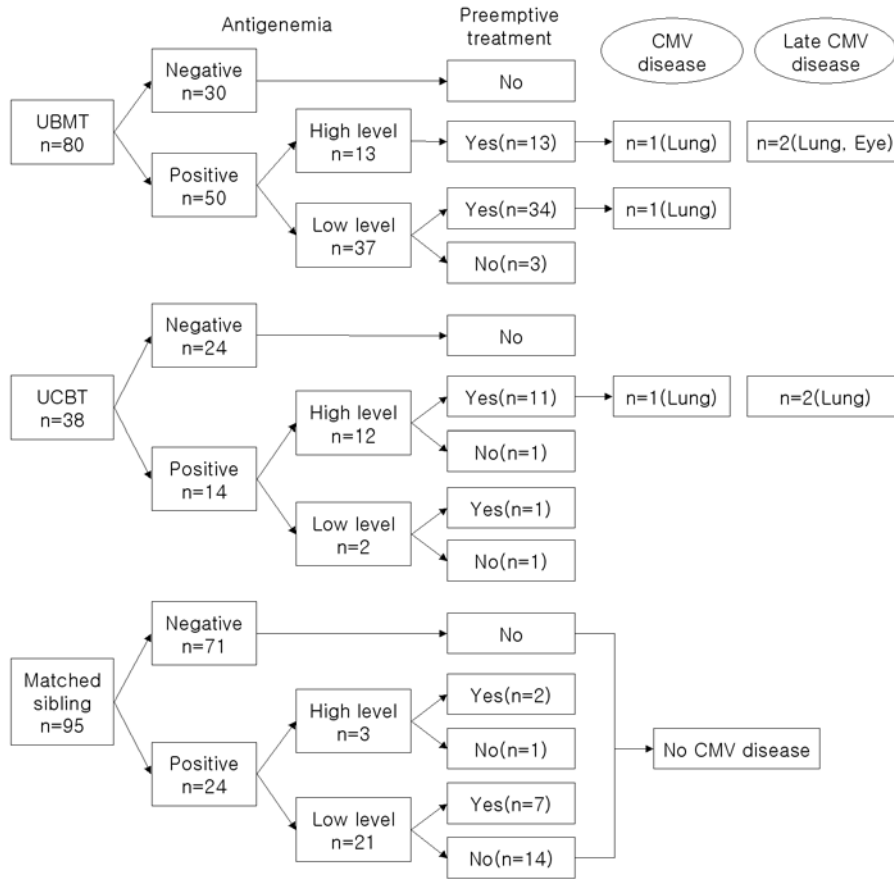
**4. CMV 질환의 발생**

대상 환아 213명 중 7명(3.3%)에서 CMV 질환이 발생하였다. 질환이 발생한 7례 중 6례가 CMV 항원 지속기간 중 최대 pp65 항원 양성세포수가 50/20만 이상으로 높은 수치를 보인 경우였

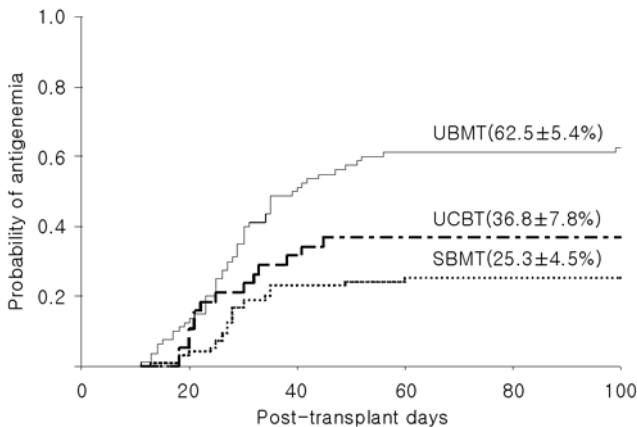
**Table 1.** Patient Characteristics

	Matched UBT (n=80)	UCBT (n=38)	Matched sibling BMT (n=95)
Age			
Median	9(2-16)	4.5(1-13)	9(1-16)
≤4 years	16(20%)	19(50%)	27(28%)
≥5 years	64(80%)	19(50%)	68(72%)
Sex			
Male	55(69%)	25(64%)	48(51%)
Female	25(31%)	13(36%)	47(49%)
Disease			
Malignant	67(84%)	33(87%)	64(67%)
Non-malignant	13(16%)	5(13%)	31(33%)
Conditioning regimen			
TBI-based	63(79%)	23(60.5%)	48(51%)
BuCy-based	15(19%)	15(39.5%)	21(22%)
Others	2(2%)	-	26(27%)
GVHD prophylaxis			
CsA, MTX	72	-	95
CsA, MTX, MMF	8	-	-
CsA, MPD	-	38	-
CMV prophylaxis	18(23%)	10(26.3%)	-
Recipients CMV status			
IgG(-)	11(14%)	12(31.6%)	18(19%)
IgG(+)	68(86%)	26(68.4%)	76(81%)
Data missing	1	-	1
Acute GVHD			
Grade 0, 1	24(30%)	21(55.3%)	66(70%)
Grade >2	56(70%)	16(42.1%)	24(25%)
Not applicable	-	1(2.6%)	5(5%)

Abbreviations:UBMT, unrelated bone marrow transplantation; UCBT, unrelated cord blood transplantation; BMT, bone marrow transplantation; TBI, total body irradiation; BuCy, busulfan-cyclophosphamide; CsA, cyclosporine A; MTX, methotrexate; MMF, mycophenolate mofetil; MPD, methylprednisone; GVHD, graft-versus-host disease



**Fig. 1.** The results of antigenemia guided, preemptive treatment in hematopoietic stem cell transplantation recipients. Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; UBMT, unrelated bone marrow transplantation; UCBT, unrelated cord blood transplantation.



**Fig. 2.** Probability of developing CMV antigenemia in groups divided by the source of stem cell are shown by Kaplan-Meier curves. The difference in the probability of antigenemia between UBMT and UCBT/SBMT are statistically significant ( $P < 0.0001$ ). Abbreviations: UBMT, unrelated bone marrow transplantation; UCBT, unrelated cord blood transplantation; SBMT, sibling bone marrow transplantation.

다(Fig. 1).

## 고 찰

Meyer 등<sup>2)</sup>의 1986년 보고에 의하면 동종 조혈모세포 이식 후 17%에서 CMV 폐렴이 발생하였고 이들 중 85%가 사망하였는데, 이후 ganciclovir와 정맥용 면역글로불린이 치료에 도입되면서 CMV 폐렴의 사망률은 30-50%로 감소하였지만<sup>14, 15)</sup> 아직 까지도 CMV 감염은 조혈모세포 이식 후 높은 유병률과 사망률을 보이는 어려운 문제이다. 이식 후 CMV 감염 및 질환의 발생은 주로 혈청학적으로 CMV-양성 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. CMV-혈청학적 음성 환자의 경우는 CMV-혈청학적 음성 공여자의 혈액을 수혈하거나 백혈구-제거 혈액 성분 수혈을 통하여 일차적 CMV 감염의 위험성을 낮출 수 있다<sup>16-19)</sup>. 본 연구에 의하면 이식 받은 소아 환자의 80.7%가 이식 전 이미 CMV-IgG 양성인 고위험군이므로 성인과 마찬가지로 소아 환자의 경우 역시 이식 후 내재된 CMV의 재활성화에 의하여 CMV 감염이 발생하는 것으로 생각되며, 국내 혈액공여자

**Table 2.** Factors Evaluated for their Influence on the Probability of Positive CMV Antigenemia

	Positive antigenemia	Probability of CMV infection	Log rank <i>P</i>
Stem cell source			
Matched sibling BM	24/95	25.3±4.5%	
Unrelated BM	50/80	62.5±5.4%	
Cord blood <sup>†</sup>	14/38	36.8±7.8%	<0.0001*
Age			
≤4 years old	17/62	27.4±5.7%	
≥5 years old	71/151	47.0±4.0%	0.0131*
Sex			
Male	50/128	39.1±4.3%	
Female	38/85	44.7±5.4%	0.3777
Disease			
Non-malignant	17/49	34.7±6.8%	
Malignant	71/164	43.3±3.9%	0.3787
Pre-HSCT CMV serostatus of recipient			
CMV IgG(-)	6/41	14.6±5.5%	
CMV IgG(+)	82/170	48.2±3.8%	0.0004*
Conditioning regimen			
Non-TBI regimen	24/79	30.4±5.2%	
TBI regimen	64/134	47.8±4.3%	0.0150*
GVHD			
Grade 0-I	36/111	32.4±4.4%	
Grade II-IV	52/96	54.2±5.1%	0.0013*
GCV prophylaxis in unrelated HSCT			
Yes	17/28	60.7±9.2%	
No	47/90	52.2±5.3%	0.5037

Abbreviations : BM, bone marrow; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; CMV, cytomegalovirus; TBI, total body irradiation; GVHD, graft-versus-host disease; GCV, Ganciclovir  
 \**P*-value <0.05 : considered as statistically significant, <sup>†</sup>No significant difference comparison with Matched sibling BM(*P*=0.1139)

인 성인의 대부분이 CMV-IgG 양성상태이므로 CMV-IgM 음성 혈액의 사용이 CMV 감염의 위험성 감소에 효율적인가에 대하여는 논란이 많다. 본 연구에서는 CMV-IgM 음성 혈액의 공급이 어렵고 또 그 효과가 의심스러워 수혈 시 혈액성분에 대한 CMV-IgM 선별검사는 시행하지 않았으나 수혈 시 백혈구 제거 필터를 사용하였다. 이식 받은 성인 환자에 있어서 알려진 다른 위험인자들로는 급성 혹은 만성 이식편대 숙주병, 이식되는 조혈모세포의 유형, 주조직적합항원-불일치 정도를 들 수 있는데<sup>7, 8, 13)</sup>, 본 연구에 의하면 이식 받은 소아 환자의 경우 역시 이식 전 환자의 CMV-혈청학적 상태, 급성 이식편대 숙주병의 유무, 조혈모세포의 유형이 CMV 감염의 주된 위험인자로 작용함을 알 수 있었다.

Ganciclovir가 이식 후 발생한 CMV 감염에 대한 치료약제로 널리 이용되고는 있으나 이식 후 CMV 질환으로 진행할 경우의

**Table 3.** Multivariate Analysis: Risk Factors for their Influence on the Probability of Positive CMV Antigenemia

Variables	Probability of CMV infection	<i>P</i>	Relative risk	95% C.I. of R.R.
Pre-HSCT CMV serostatus of recipient				
CMV IgG(-)	14.6±5.5%			
CMV IgG(+)	48.5±3.8%	<0.001	5.38	2.30-12.59
Stem cell source				
Matched sibling BM	25.3±4.5%	0.008		
Unrelated BM	62.5±5.4%	0.002	2.264	1.34-3.83
UCBT	36.8±7.8%	0.052	1.935	1.00-3.76
Acute GVHD				
Grade 0-I	33.0±4.4%			
Grade II-IV	54.2±5.1%	0.010	1.87	1.17-3.01
Age				
≤4 years old	27.4±5.7%			
≥5 years old	47.0±4.0%	NS		
Conditioning regimen				
Non-TBI regimen	30.4±5.2%			
TBI regimen	47.8±4.3%	NS		

Abbreviations : CMV, cytomegalovirus; C.I, confidence interval; R.R, relative risk; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; BM, bone marrow; UCBT, unrelated cord blood transplantation; GVHD, graft-versus-host disease; TBI, total body irradiation; NS, non-specific

전반적인 생존율은 극히 불량하다. 따라서 이식 후 발생하는 CMV 재활성화와 CMV 질환으로의 진행을 차단하는 치료가 필수적인데, 흔히 사용되는 방법으로는 CMV 감염을 방지하는 예방적 처치(general prophylaxis)와 CMV 질환으로의 진행을 막는 선제치료를 들 수 있다<sup>6)</sup>. 예방적 처치에 있어서 현재 가장 효과적인 접근 방법으로는 이식 후 생착이 확인된 시점부터 최소 이식 100일까지 정맥 내로 ganciclovir를 투여하는 것인데 CMV 질환의 예방에 효율적이기는 하나 ganciclovir의 사용으로 인한 지속적인 중성구 감소증의 유발과 이로 인한 치명적인 세균 및 진균 감염의 증가 등 여러 가지 문제점을 내포하고 있다<sup>8, 20)</sup>. 또한 ganciclovir는 CMV-특이 면역반응의 회복을 방해하는 것으로 알려져 있으며<sup>21)</sup>, 초기 생착 단계에서 사용할 경우 지연성 CMV 질환(late-onset CMV disease)의 위험성이 증가한다<sup>20)</sup>. 소아의 경우는 확실하지 않으나 우리나라 성인 대부분이 혈청학적으로 CMV 양성상태인 점을 감안하면 이식 후 CMV 질환을 예방하는 가장 효율적인 방법은 이식 전에 환자의 체내에 내재된 CMV를 제거하는 것으로 생각되어 1998년 10월-2000년 6월 사이에 비혈연간 골수(18례) 또는 제대혈이식(10례)을 시행한 28명의 환자에게 이식 전 7일(D-9~D-3)간, ganciclovir 5 mg/kg을 12시간 간격으로 1일 2회 투여하였으나 17례(60.7%)에서 CMV 항원혈증이 발생하였고, 이식 전 결국 ganciclovir 투여를 시작하게 되는 결과를 초래하여 2000년 7월 이후에는 예방적 투여는 중단하였다.

예방적 치료의 단점을 극복하고 효율적으로 CMV 질환의 발생을 방지하기 위하여 Schmidt 등<sup>22)</sup>에 의하여 고안된 방법이 ganciclovir를 이용한 선제치료법인데, 기관지 폐포 세척액으로 시행한 CMV 배양 결과 양성이 확인된 경우 ganciclovir 투여를 시작하여 비교적 고무적인 결과를 보였으나, 배양검사가 음성인 경우에도 질환이 발생하는 경우가 있어 CMV 감염을 조기에 확인할 수 있는 더 예민한 검사와 더 적극적인 ganciclovir 선제치료의 방법들이 개발되었다.

그 중 CMV 항원혈증을 이용한 선제치료는 Van der Bij 등<sup>23)</sup>에 의해 처음 기술된 이래 여러 사람들에 의해 연구되어 왔다. CMV 항원혈증 발생시의 선제치료의 기준에 대하여는 아직 확실히 적립된 바는 없다. 일반적으로 두 가지 전략이 이용되고 있는데 CMV 항원혈증에만 입각하여 선제치료의 지침을 결정하는 방법과 Mori 등<sup>24)</sup>의 연구처럼 CMV 질환 발생의 위험인자인 2도 이상의 이식편대 숙주병의 존재 유무와 CMV 항원혈증의 정도에 따라 선제치료의 지침을 달리하거나 Choi 등<sup>25)</sup>의 연구처럼 이식되는 조혈모세포의 유형을 위험인자로 정의하여 선제치료의 지침을 결정하는 것이다. 본 연구의 경우는 주입되는 조혈모세포의 종류에 따른 이식의 유형에 입각하여 선제치료를 시행하는 CMV 항원혈증의 기준을 달리하였다. 본 연구 기관에서는 2000년 7월 이후부터 pp65 항원을 이용한 CMV 항원혈증에 입각한 ganciclovir 선제치료를 시행하였는데, 2000년 이전까지의 본 연구 기관의 경험으로 미루어 볼 때 HLA-일치 형제간 이식의 경우 CMV 질환으로 사망한 예가 없어 형제간이식의 경우는 CMV 항원 양성세포가 5개 이상 발견된 경우, 비혈연간 이식 환자의 경우는 CMV 항원 양성세포가 하나라도 발견된 경우에 선제치료를 시행하는 서로 다른 기준을 적용하였다. 또한 그 결과를 항원혈증 지속기간중의 검출되는 pp65 항원 양성세포수에 따라 50개 이상을 고향원혈증, 50개 미만을 저항원혈증으로 정의하여 결과를 분석하였다. 전처치 또는 이식편대 숙주병의 예방, 이식편대 숙주병의 발생 유무와 정도가 CMV 질환의 발생에 미치는 영향이 소아에서는 알려진 바가 적어 본 연구에서는 선제치료 지침의 고려의 대상으로 간주하지 않았다. 본 연구의 다변량 분석에 의하면, 비혈연간 이식, 이식 전 환자의 CMV 항체 여부, 그리고 2도 이상의 급성 이식편대 숙주병 존재 여부가 CMV 항원혈증과 관계 있는 인자로 확인되었다.

본 연구에 의하면 이식 후 CMV 질환의 발생률은 3.3%(7/213명)였으며 CMV 질환에 의한 사망률은 1.9%(4/213명)로 지금까지 성인에서 보고된 항원혈증에 입각한 ganciclovir 선제치료 성적과 비슷하거나 우수한 결과를 보여주고 있다<sup>20, 24-30)</sup>. 특히 주목할만한 점은 HLA-일치 형제간 이식의 경우 25.3%(24/95명)에서 항원혈증이 발생하였음에도 불구하고 CMV 질환이 발생한 경우가 없어 형제간 이식의 경우 CMV가 이식의 성패에 큰 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. 또한 비혈연간 이식과 제대혈이식의 경우 CMV 질환이 발생한 7례 중 6례가 고향원혈증을 나타낸 경우로 항원혈증 지속기간 중 최대 pp65 양성세포

수가 CMV 질환의 발생을 예측할 수 있는 하나의 지표로 사용될 수 있음을 시사하고는 있으나 저항원혈증을 보인 1례에서 CMV 폐렴이 발생하여 이를 선제치료 시기를 결정하는 지표로 사용하기에는 무리가 있다고 여겨진다. 본 연구에서 나타난 한 가지 의문은 비혈연간 및 제대혈이식에 있어서 여러 가지 이유로 항원혈증이 발생하였음에도 불구하고 ganciclovir 선제치료를 시행하지 않은 5례(저항원혈증 4례, 고향원혈증 1례)의 경우 CMV 질환의 발생이 없어 ganciclovir 선제치료가 반드시 필요한가에 관한 점이다. 이론적으로 이식 후 CMV를 제거하는데 가장 효율적인 것은 CMV-특이 면역의 재구축인데 본 연구에서는 그와 같은 연구를 시행하지 않아 CMV-특이 면역이 재구축되면서 CMV 항원혈증이 소실되는 것인지 ganciclovir 선제치료에 의하여 CMV 항원혈증이 제거되는 것인지 평가할 수 없었다. 또한 ganciclovir 선제치료의 기간에 대해서도 의문이 많은데 일반적으로는 본 연구와 같이 항원혈증이 지속되는 기간 중에는 ganciclovir를 투여한다. 그러나 ganciclovir의 투여가 CMV-특이 면역 재구축을 지연시킨다는 보고<sup>21)</sup>가 있어 장기간 투여에 대한 논란의 소지가 있고 ganciclovir 내성 CMV 출현의 위험성이 문제가 된다. 따라서 향후 조혈모세포 이식 후 CMV-특이 면역의 재구축과 CMV 항원혈증의 관계 및 ganciclovir 선제치료의 효능에 대한 연구가 반드시 필요하다.

결론적으로 소아 조혈모세포 이식에 있어서 CMV 감염의 위험인자는 환자의 CMV 혈청학적 상태, 조혈모세포 공급원, 급성 이식편대 숙주병이었으며 CMV 항원혈증에 입각한 ganciclovir 선제치료는 CMV 질환의 발생을 예방하는데 효과적이었다. 그러나 CMV-특이 면역의 재구축에 따른 ganciclovir 투여기간 및 중단 시기에 대한 임상 면역학적 연구가 반드시 필요하다.

**요 약**

**목적 :** CMV 감염은 여전히 조혈모세포 이식 후 가장 중요한 감염 중 하나로 이환율과 사망률의 주요 원인이다. 조혈모세포 이식 후 CMV 감염 발생에 대한 위험인자의 분석 및 CMV pp65 항원혈증에 입각한 선제치료의 효과와 질환의 경과를 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

**방법 :** 1998년 10월부터 2003년 12월까지 가톨릭대학교 성모병원 소아과에서 이식을 시행받은 환아를 대상으로 하였다. pp66 항원을 이용한 항원혈증검사를 토대로 혈연간 이식 환자의 경우 CMV 항원 양성세포가 5개 이상 발견된 경우, 비혈연간 이식 환자의 경우는 CMV 항원 양성세포가 하나라도 발견된 경우 ganciclovir 선제치료를 시작하였다.

**결과 :** CMV 항원혈증은 대상 환아 213명 중 88명(41.3%)에서 관찰되었고, 각각 비혈연간 골수이식(62.5%), 비혈연간 제대혈이식(36.8%), HLA-일치 혈연간 이식(25.3%)이었다. 이식유형에 따른 CMV 항원혈증 발생확률은 비혈연간 골수이식(62.5±5.4%)이 비혈연간 제대혈이식(36.8±7.8%) 또는 HLA-일치 혈

연간 이식(25.3±4.5%)보다 통계적으로 유의하게 높았다. 단변량 분석에 의하면 비혈연간 이식, 이식 시 환자 연령(5세 이상), 이식 전 환자의 CMV-IgG, 진치치료 전신방사선조사의 사용 및 2도 이상의 급성 이식편대 숙주병의 발생이 CMV 항원혈증 발생의 위험인자이었다. 다변량분석에 의하면 비혈연간 이식, 이식 전 환자의 CMV-IgG 양성상태 및 2도 이상의 급성 이식편대 숙주병의 발생이 독립적인 위험인자이었다. 이식환자 213명 중 7례(3.3%)에서 CMV 질환이 발생하였다(고항원혈증에서 6례 발생).

**결론**: 소아 조혈모세포 이식에 있어서 CMV 감염의 위험인자는 이식 전 환자의 CMV 혈청학적 상태, 조혈모세포 공급원, 급성 이식편대 숙주병이었으며, CMV 항원혈증에 입각한 ganciclovir 선제치료는 CMV 질환의 발생을 예방하는데 효과적이었다.

References

- 1) Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Nonbacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation: a review of ten years' experience. *Rev Infect Dis* 1982;4:1119-32.
- 2) Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis* 1986;153:478-88.
- 3) Ljungman P, Reusser P, de la Camara R, Einsele H, Engelhard D, Ribaud P, et al.; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1075-81.
- 4) Bonon SH, Menoni SM, Rossi CL, De Souza CA, Vigorito AC, Costa DB, et al. Surveillance of cytomegalovirus infection in haematopoietic stem cell transplantation patients. *J Infect* 2005;50:130-7.
- 5) Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7.
- 6) Meyers JD. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:95-104.
- 7) Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH Jr, Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986;67:1162-7.
- 8) Boeckh MJ, Ljungman P. Cytomegalovirus infection after hemopoietic stem cell transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, editors. *Transplant infections*. Second ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 277-97.
- 9) Kim YK, Kim DW. Seroepidemiology of human cytomegalovirus in healthy adults measured by means of the anti-complement immunofluorescence technique. *Korean J Infect Dis* 1992;24:87-92.
- 10) Hahn JS, Lee SJ, Park WK, Ko YW, Kim HO, Lee SY. A survey on the cytomegalovirus antibodies in blood donors and the diseased. *Korean J Blood Transfus* 1990;1:21-34.
- 11) Grob JP, Grundy JE, Prentice HG, Griffiths PD, Hoffbrand AV, Hughes MD, et al. Immune donors can protect marrow-transplant recipients from severe cytomegalovirus infections. *Lancet* 1987;1:774-6.
- 12) Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001;98: 2043-51.
- 13) Einsele H, Hebart H, Kauffmann-Schneider C, Sinzger C, Jahn G, Bader P, et al. Risk factors for treatment failure in patients receiving PCR-based preemptive therapy for CMV infection. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:757-63.
- 14) Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, Brochstein JA, Kernan NA, Laver J, et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988;109:777-82.
- 15) Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS, Lilleby KE, Meyers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1988;109:783-8.
- 16) Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, Mori M, Cays MJ, Meyers JD. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood* 1991;78:246-50.
- 17) de Gast GC, Boland GJ, Vlieger AM, de Weger RA, Verdonck LF, Zwaan FE, et al. Abortive human cytomegalovirus infection in patients after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:221-5.
- 18) van Prooijen HC, Visser JJ, van Oostendorp WR, de Gast GC, Verdonck LF. Prevention of primary transfusion-associated cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients by the removal of white cells from blood components with high-affinity filters. *Br J Haematol* 1994;87: 144-7.
- 19) Verdonck LF, de Graan-Hentzen YC, Dekker AW, Mudde GC, de Gast GC. Cytomegalovirus seronegative platelets and leukocyte-poor red blood cells from random donors can prevent primary cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987;2:73-8.
- 20) Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riddle SR. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus(CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis. *Blood* 1994;83:1971-9.
- 21) Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood* 1996;88:4063-71.
- 22) Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants: The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1005-11.

- 23) van der Bij W, Torensma R, van Son WJ, Anema J, Schirm J, Tegzess AM, et al. Rapid immunodiagnosis of active cytomegalovirus infection by monoclonal antibody staining of blood leucocytes. *J Med Virol* 1988;25:179-88.
- 24) Mori T, Okamoto S, Matsuoka S, Yajima T, Wakui M, Watanabe R, et al. Risk-adapted pre-emptive therapy for cytomegalovirus disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:765-9.
- 25) Choi SM, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Kim YJ, Park SH, et al. Risk-adapted preemptive therapy for cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation: a single-center experience in Korea. *Int J Hematol* 2005;81:69-74.
- 26) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Seo S, Saito A, Suenaga K, et al. Pre-emptive therapy against cytomegalovirus(CMV) disease guided by CMV antigenemia assay after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:437-44.
- 27) Small TN, Papadopoulos EP, Boulad F, Kiehn T, Stiles J, Sepkowitz K, et al. Outcome of pre-emptive or prophylactic anti-viral therapy to prevent CMV disease following T cell depleted related or unrelated BMT. *Blood* 2001;98:S394a (Abstract 1659)
- 28) Manteiga R, Martino R, Sureda A, Labeaga R, Brunet S, Sierra J, et al. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided pre-emptive treatment with ganciclovir after allogeneic stem transplantation: a single-center experience. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:899-904.
- 29) Humar A, Lipton J, Welsh S, Moussa G, Messner H, Mazulli T. A randomized trial comparing cytomegalovirus antigenemia assay vs screening bronchoscopy for the early detection and prevention of disease in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:485-90.
- 30) Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:647-57.