

신장 이식 환자의 BK 바이러스의 유전자형 및 임상적 특성에 관한 단일기관 연구

아주대학교 의과대학 신장내과학교실

김미정 · 김달래 · 송영수 · 정혁준 · 김명성 · 정희선 · 박지은 · 김홍수 · 신규태

〈요 약〉

배 경: BK 바이러스 신병증은 최근 10년 동안 급속히 증가하고 있으며, 현재 이식 신 기능 저하의 중요한 원인의 하나로 알려져 있다. 소변이나 혈액에서 BK 바이러스의 검출이 반드시 이식 신장의 감염을 동반하는 것은 아니나 BK 바이러스의 활성화를 의미하는 것으로 알려져 있다. BK 바이러스는 다양한 유전자형을 가지는 것으로 알려져 있으나 국내 환자에 대한 연구는 아직 없다. 본 연구자들은 국내 BK 바이러스의 유전자형 및 임상적 특성을 알기 위해 이 연구를 진행하였다.

방 법: 신장이식을 받은 103명에서 소변과 혈액을 채취하여 BK 바이러스의 VP1 유전자에 대한 중합효소연쇄반응을 한 후 1744-1812 부위의 DNA 염기 서열을 분석하여 BK 바이러스 확인 및 이의 유전자형을 분석하였다 (Type I, II, III, IV). 또한 환자들의 임상적 특징을 분석하여 BK 바이러스에 대한 위험인자를 알고자 하였다.

결 과: 103명의 환자 중 16명에서 BK 바이러스가 소변에서 검출되었고 이중 5명의 환자에서는 혈장에서도 바이러스가 검출되었다. BK 바이러스 유전자형은 소변에서 검출된 16명의 환자 중 8명에서 제 1형이 검출되었으나 나머지 8명은 기존에 서구사회에서 발표되지 않은 5가지 형태의 유전자형으로 분류되었다. 이 중 3명은 공통된 형을 가진 것이 확인되었다. BK 바이러스의 활성화와 관련된 위험인자에 대해서는 tacrolimus를 복용하는 환자에서 소변의 BK 바이러스의 빈도가 유의하게 높았고, tacrolimus와 mycophenolate mofetil을 병용하는 환자에서 소변 및 혈장 모두에서 바이러스가 의미 있게 높게 검출이 되었다.

결 론: 국내 BK 바이러스의 유전자형 양상은 서구의 것과는 다를 것으로 추정되며, tacrolimus는 cyclosporine보다 BK 바이러스 활성화를 유의하게 증가시키는 것으로 보인다.

서 론

BK 바이러스는 1971년 영국의 Gardner 등¹⁾에 의해 요관 협착증으로 입원한 BK라는 신이식 환자의 소변에서 처음 발견되었다. BK 바이러스는 이식 신장에는 드물게 병변을 일으키는 것으로 알려져 왔으나

1990년대 중반 이후 tacrolimus와 mycophenolate mofetil (MMF) 등의 새로운 면역억제제 출현 시기와 일치하여 BK 바이러스 신병증의 빈도가 현저히 증가하기 시작했으며²⁻⁵⁾, 국내에서는 1999년에 신이식 후 9개월째인 23세의 남자 환자에서 BK virus 신병증이 최초로 보고되었다⁶⁾. 그러나 아직 tacrolimus와 MMF의 위험 인자로서의 역할에 대해서는 아직 확실한 결론은 없는 상태이다.

BK 바이러스는 polyoma virus에 속하며 사람에게 병을 일으키는 다른 polyoma virus인 JC 바이러스와 상당부분 구조가 유사한 것으로 알려져 있다.

BK 바이러스의 크기는 약 45-55 nm이며 20면체

본 연구는 Baxter 연구비의 보조로 이루어짐.
접수: 2005년 8월 22일, 승인: 2005년 10월 17일
책임저자: 신규태 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5
아주대학교병원 신장내과
Tel: (031)219-5133, Fax: (031)219-5137
E-mail: gtshin@ajou.ac.kr

로 5,130 bp의 원형의 dsDNA를 가지고 있다. BK 바이러스의 전사는 크게 2단계로 분류되며 복제 이전에는 T 항원과 t 항원을, 복제 이후에는 VP1, VP2, VP3와 같은 capsid 단백을 생성한다. 이들 중 VP1 단백질은 인체에서 항체 생성에 대한 항원 결정 부위 (epitope) 역할을 하며 VP1 단백질의 아미노산 변이에 따라 다양한 혈청학적 군을 가지는 것으로 알려져 있다. 이와 관련하여 1993년 Jin 등⁷⁾은 4개의 혈청학적 군을 분류하였으며 (I형-IV형), 또한 이 4개의 군이 VP1 단백질 유전자 1744-1812 부위의 DNA 변이와 잘 일치하는 것을 발견하였다⁸⁾.

본 연구에서는 아직 국내에서 연구된 바 없는 국내 BK 바이러스의 유전자형과 신 이식 환자에서 BK 바이러스 재활성화와 관련된 위험 인자 및 그 임상적 특징에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

아주대학교병원 신장내과에서 추적관찰 중인 103명의 신 이식 환자들을 대상으로 하였다. 103명의 환자들은 면역억제제로 cyclosporine A (CsA)와 tacrolimus 중 하나를 복용하였으며, steroids, azathioprine 혹은 MMF가 복합투여 되었다. 이들의 소변과 혈장에서 BK 바이러스 DNA를 추출, BK 바이러스의 VP1 유전자에 대한 중합효소연쇄반응으로 DNA 염기서열을 분석하여 BK 바이러스의 확인 및 이의 유전자형을 분석하였다. 또한 환자들의 임상적 특징을 분석하여 BK 바이러스에 대한 위험 인자를 조사하였다. BK 바이러스 DNA 분리를 위하여 50-100 mL 가량의 소변을 무균용기에 채취하였고, 5-7 mL 정도의 혈액을 정맥에서 채취하여 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 튜브에 담아, 1,500 rpm으로 10분간 원심 분리로 혈장을 분리하여 -20℃에 보관하였

다. BK 바이러스 DNA 추출은 소변과 혈청 각각 140 μL에서 QiaAmp Viral RNA Minikit[®] (Qiagen, CA, USA)를 사용하여 시행하였다. 중합효소연쇄반응에 사용된 primer는 BK 바이러스의 VP1 유전자에서 4개의 혈청학적 형태가 동일한 염기 서열을 가지고 염기 서열 1744-1812 부위를 증폭할 수 있는 유전자 부위를 선택하여 디자인하였다. Forward primer는 5'-ggagtagaagtctagaaggtaa-3' (1657-1679)이며 reverse primer는 5'-agattccacaggttaggtcc-3' (1866-1886)이었고 반응 생성물의 크기는 230 bp이었다. 이들 primer를 이용하여 소변과 혈액에서 채취한 바이러스 DNA를 Perkin Elmer 9600 thermocycler[®] (Perkin Elmer, CT, USA)를 이용하여 중합효소연쇄반응을 실시하였다. 반응 조건은 denaturation은 94℃에서 20초, annealing은 57℃에서 30초 그리고 extension은 72℃에서 20초로 하였고, 36회 시행 후 72℃에서 5분간 더 extension 하였다.

중합효소연쇄반응 생성물은 2%의 아가로스 겔을 이용하여 전기영동한 후 겔을 잘라 QIAquick gel extraction kit[®] (Qiagen)을 이용하여 DNA를 추출, 염기서열을 분석하였다. 분석된 DNA는 Jin 등⁸⁾이 발표한 BK 바이러스 형에 기초하여 1744-1812의 염기서열을 비교하여 분류하였다 (Table 1).

통계적 분석은 SPSS 11.0 프로그램을 이용하여 Chi square test와 student t-test를 시행하였다. 그 결과치는 평균치±표준편차로 나타내었고, p<0.05인 경우를 통계적으로 유의 하다고 판정하였다.

결 과

전체 대상환자 103명의 평균 연령은 42.4±10.7세이었으며 평균 신 이식 후 기간은 1,563±1,059일 (범위 : 146-4981)이었다. 남자는 62.1%였으며, 생체 이식

Table 1. Sequences of VP1 Nucleotides 1744-1812 Used by Jin et al. to Assign BKV Genotypes

Genotype	1744-46	1747-49	1759-61	1765-67	1768-70	1774-76	1783-85	1786-88	1792-94	1807-09	1810-12
I (Dun sequence)	GAA	AAC	TTT	CTA	AAG	AGT	AAT	GAC	AGC	GAG/A	AGA
II	..TA.C.	GA.	..C	.A.
III	..TA.	.AG	C.CC.	GAG	..C	...
IV	A.T	G.	.A.GA	.C.C.	GAG	..C	...

*Nondiscriminatory nucleotides have been omitted
Adapted from Randhawa PS, et al.¹⁶⁾*

을 받은 경우는 73.8%였다. 조직 적합성 항원의 불일치 (HLA-mismatch) 수는 3.2 ± 1.6 였다. 급성 거부 반응은 21.4%의 환자에서 발생하였으며, 추적 관찰기간 동안의 평균 혈청 크레아티닌은 1.3 ± 0.7 mg/dL였다. CsA를 복용한 군은 80명 (77.7%)이었으며, tacrolimus의 경우는 23명 (22.3%)이었다. 두 집단간 나이, 혈청 크레아티닌, 조직 적합성 항원의 평균 불일치 수는 별 차이 없었으나, 이식 후 추적 관찰기간이 tacrolimus를 복용한 군의 경우 500 ± 980 일로 CsA를 복용한 집단의 $1,869 \pm 870$ 일에 비해 더 짧았다 ($p < 0.01$). 두 집단에서 복합 면역요법으로 MMF를 복용 중인 환자는 60.2%였다 (Table 2).

1. 소변에서의 BK 바이러스 DNA 검출

103명 중 16명 (15.5%)의 환자의 소변에서 바이러스가 검출되었으며, 남자는 56.3%, 생체 이식을 받은 경우는 75%였다. BK 바이러스가 검출된 환자의 31.3%와 검출되지 않은 환자의 19.5%에서 급성 거부 반응이 일어났다 ($p = NS$). 급성 거부 반응으로 인한 스테로이드 pulse와 OKT-3의 사용여부는 BK 바이러스 검출과 관련이 없었다 (Table 3). 그러나 tacrolimus를 복용한 43.5%의 환자에서 바이러스가 동정되어 CsA를 사용한 군에서의 7.5%와 비교하여 바이러스의 발현 빈도가 유의하게 높았다 ($p < 0.001$). 또한 tacrolimus와 MMF로 복합 면역 억제 치료를 한 경우 43.8%에서 BK 바이러스가 검출되어 그렇지 않았던 환자의 10.3%와 비교할 때 역시 유의하게 높았다 ($p = 0.003$) (Table 5). CsA가 tacrolimus에 비해 BK

Table 2. Baseline Characteristics of the Patients (N=103)

Mean age (yrs)	42.4 ± 10.7
Male	64 (62.1%)
Living donor	76 (73.8%)
Mean HLA mismatch	3.2 ± 1.6
Acute rejection	22 (21.4%)
Mean post-transplantation follow-up duration (days)	1,563 ± 1,059 (range: 146-4,981)
Mean sCr level	1.3 ± 0.7 mg/dL
CsA	80 (77.7%)
Tacrolimus	23 (22.3%)
MMF	62 (60.2%)

Abbreviations: CsA, cyclosporine A; sCr, serum creatinine; MMF, mycophenolate mofetil

바이러스의 발현율이 적었던 것과 마찬가지로 CsA과 MMF를 복합 면역 억제를 한 환자에서도 BK 바이러스가 6.5%에서만 검출되어 이들을 사용하지 않았던 군의 22.8% 보다 유의하게 적었다 ($p = 0.03$).

2. 혈장에서 BK 바이러스 DNA 검출

혈액을 채취하지 못한 1명을 제외하고, 총 102명의 환자의 혈장에서 BK 바이러스가 검출된 사람은 5명 (4.9%)이었다. 이들 중 3명 (60%)의 환자에서 급성 거부반응의 발생과 이로 인해 methylprednisolone pulse를 실시한 것으로 나타나 검출되지 않는 환자에서의 19.6%와 비교할 때 통계적 유의성에 근접하는 결과를 보였다 ($p = 0.066$, $p = 0.058$) (Table 4). 면역 억제 치료에서도 MMF를 사용한 환자 중 8.2%에서 BK 바이러스가 동정되어 사용하지 않은 사람에서의 검출률 (0.0%)과 비교할 때 역시 통계적 유의성에 근접하는 결과를 보였다 ($p = 0.080$). 또한 tacrolimus를 복용한 경우 13.6%의 환자의 혈장에서 BK 바이러스

Table 3. Characteristics of Patients with BK Viruria

	Urine BKV (+) (N=16)	Urine BKV (-) (N=87)	p value
Male	9 (56.3%)	55 (63.2%)	NS
Living donor	12 (75.0%)	64 (73.6%)	NS
Acute rejection	5 (31.3%)	17 (19.5%)	NS
Steroid pulse due to AR	5 (31.3%)	16 (18.4%)	NS
OKT-3 due to AR	2 (12.5%)	5 (5.7%)	NS

Abbreviations: AR, acute rejection; NS, not significant

Table 4. Characteristics of Patients with BK Viremia

	Plasma BKV (+) (N=5)	Plasma BKV (-) (N=97)	p value
Male	3 (60%)	60 (61.8%)	NS
Living donor	3 (60%)	72 (74.2%)	NS
Acute rejection	3 (60%)	19 (19.6%)	0.066
Steroids pulse due to AR	3 (60%)	18 (18.4%)	0.058
OKT-3 due to AR	1 (20%)	6 (6.2%)	NS

Abbreviations: AR, acute rejection; NS, not significant

Table 5. Relationship between the Reactivation of BK Virus and Immunosuppressive Agents

	Calcineurin inhibitors		MMF		Tacrolimus+MMF	
	CsA	Tacrolimus	Yes	No	Yes	No
Urine (N=103)	80	23	62	41	16	87
BKV (+)	6 (7.5%)	10 (43.5%)	10 (16.1%)	6 (14.6%)	7 (43.8%)	9 (10.3%)
BKV (-)	74 (92.5%)	13 (56.5%)	52 (83.9%)	35 (85.4%)	9 (56.2%)	78 (89.7%)
p value	<0.001		1.0		0.003	
Plasma (N=102)	80	22	61	41	15	87
BKV (+)	2 (2.5%)	3 (13.6%)	5 (8.2%)	0 (0.0%)	3 (20.0%)	2 (2.3%)
BKV (-)	78 (97.5%)	19 (86.4%)	56 (91.8%)	41 (100.0%)	12 (80.0%)	85 (97.7%)
p value	0.066		0.080		0.022	

Abbreviations : CsA, cyclosporine A; MMF, mycophenolate mofetil

Table 6. Genotypes of BK Virus in 16 Patients Based on the Sequence of Nucleotide 1744-1812 of VP1

Geno- type	GAA	AAC	CTT	AGG	GGC	TTT	AGT	CTA	AAG	CTA	AGT	GCT	GAA	AAT	GAC	TTT	AGC	AGT	GAT	AGC	CCA	GAG	AGA	
UK1	C..	...
UK2	A.T	G..ACGAC.C.	.C.	...	GA.C	...
I
UK2	A.T	G..ACGAC.C.	.C.	...	GA.C	...
UK3	.T	C..A.AG	C.CC.C.	...	GA.
I
I
I
I
UK4	.T	C..A.AG	C.CC.	...	A.C.C	A.
UK2	A.T	G..ACGAC.C.	.C.	...	GA.C	...
UK3	.T	C..A.AG	C.CC.C.	...	GA.C	A.
I
UK5C	A.
I
I

Nondiscriminatory nucleotides have been omitted, Abbreviation : UK, unknown

가 동정되어 CsA 복용자 중 바이러스가 동정된 2.5%와 비교 시 통계적 유의성에 근접하는 결과를 보였다 (p=0.066). 특히 tacrolimus와 MMF로 복합 면역억제를 한 경우 20%에서 바이러스가 동정되어 사용하지 않은 군 (2.3%)과 비교 시 의미 있게 높았다 (p=0.022) (Table 5). 그러나 CsA과 MMF로 복합 면역억제 치료를 한 경우에는 4.3%에서 바이러스가 검출되어 이들을 사용하지 않았던 군과 비교시 유의한 차이가 없었다.

2. BK 바이러스의 유전자형 분석 및 혈청학적 분류

소변에서 BK 바이러스가 확인된 16명의 환자를 대상으로 VP1 유전자 1744-1812 부위의 DNA 염기서

열을 분석하여 유전자 분류를 실시하였다. 그 결과 16명의 환자 중 8명은 제 1형에 해당되었으나, 나머지 8명은 Jin 등⁸⁾이 1993년 발표했던 아형과는 다른 종류의 새로운 형으로 분류되었다. 또한 8명의 새로운 아형 중 3명에서 동일한 유전자형 변이가 관찰되었다 (Table 6). 이들에 의해 예상되는 단백질 수열도 기존의 형태와 비교할 때 다른 형태가 관찰되었다 (Table 7).

고 찰

Human polyomavirus인 BK 바이러스는 JC 바이러스와 함께 주로 아동기 초기에 호흡기계나 구강을 통해 일차 감염이 된다. 대개의 경우 요 생식계에 잠복상태로 지내면서 특별한 증상을 일으키지는 않으며

Table 7. Expected Amino Acid Sequences Based on the Identified Nucleotide Sequence 1744-1812 of VP1

Geno- type	GAA	AAC	CTT	AGG	GGC	TTT	AGT	CTA	AAG	CTA	AGT	GCT	GAA	AAT	GAC	TTT	AGC	AGT	GAT	AGC	CCA	GAG	AGA
I	E	N	L	R	G	F	S	L	K	L	S	A	E	N	D	F	S	S	D	S	P	E	R
II	D	-	-	-	-	Y	-	-	-	-	T	-	-	-	A	-	D	-	-	-	-	D	K
III	D	-	-	-	-	Y	-	Q	H	-	-	-	-	-	A	-	E	-	-	-	-	D	-
IV	M	-	-	-	-	Y	-	-	R	-	T	-	-	T	A	-	D or E	-	-	-	-	D	-
UK1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Q	-
UK2	N	D	-	-	-	Y	-	-	R	-	T	-	-	T	A	-	D	-	-	-	-	D	-
UK3	D	H	-	-	-	Y	-	Q	H	-	T	-	-	-	A	-	D	-	-	-	-	-	-
UK4	D	H	-	-	-	Y	-	Q	H	-	T	-	-	K	A	-	-	-	-	-	-	D	K
UK5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	K

Each capital letter represents amino acid, Nondiscriminatory amino acids have been omitted, Abbreviation: UK, unknown

성인의 경우 80% 이상에서 바이러스에 대한 항체를 보유한 것으로 알려져 있다. 주로 면역이 억제된 상태에서 재활성화 되어 소변에서 검출이 되나 면역이 정상일 경우 0.3%, 임신부의 경우 3%에서 증상 없이 재활성화되어 소변에서 검출이 된다고 하나 임상적으로 문제를 일으키지는 않는다⁹⁾. BK 바이러스는 혈액에서도 검출이 되는 데, 이는 신 상피세포에서 활성화된 바이러스가 세뇨관 주위 모세혈관을 통해 혈액으로 들어가거나¹⁰⁾, 혹은 혈액 내 단핵구에 잠복해있던 바이러스가 활성화되어 혈액에서도 관찰된다는 등의 여러 가설로 설명하고 있다¹¹⁾. BK 바이러스가 임상적으로 질환을 일으키는 경우도 있는데, 주로 면역이 억제되어 있는 경우로, 항암치료를 받고 있는 환자¹²⁾, 제 1형 인체면역결핍 바이러스에 감염된 환자¹³⁾, 특히 장기 이식 후 면역 억제제를 복용하고 있는 환자에서 바이러스가 재활성화 되어 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 골수 이식 환자에서의 출혈성 방광염이나¹⁴⁾ 신 이식 환자에서 발생하는 요관 협착, 간질성 신염 등이 BK 바이러스의 재활성화에 의한 대표적인 임상적 질환이다¹⁵⁾.

BK 바이러스의 VP1 단백질은 가장 중요한 capsid 단백질로, 항원 결정부위 (epitope)로 작용하여 항원 항체 반응을 일으키며 이 단백질의 변이에 따라 다양한 유전자형을 가지는 것으로 알려져 있다. 1993년 Jin 등^{7, 8)}은 서로 다른 임상상태의 환자 41명의 소변에서 BK 바이러스를 추출하여 4개의 혈청학적 군 (I, II, III, IV)을 분류하였고 또한 VP1 유전자 1744-1812의 염기서열의 변이가 4개의 혈청학적 군과 일치하는 것을 알아내었으며, 그들의 연구에서 가장 흔한 형은 제 I형이었다. 그러나 이러한 4가지 BK 바이러스 군의

임상적 의의와 염기서열의 변화에 따른 생물학적, 임상적 의의는 아직까지는 잘 밝혀지지 않고 있다.

본 연구에는 소변에서 BK 바이러스가 검출된 16명의 환자 중 8명이 제 I형이 관찰되어 Jin 등⁸⁾의 연구 결과와 일치하였다. 그러나 나머지 8명은 이러한 4개의 유전자 군과 일치되지 않는 5개의 새로운 형태가 관찰되었으며 이들에 의해 예상되는 단백 수열에서도 역시 기존의 것과는 차이가 있었다. 물론 모든 BK 바이러스의 유전자형이 4개의 혈청학적 군으로 분류되는 것은 아니다. Randhawa 등¹⁶⁾의 미국의 신 이식 환자를 대상으로 한 연구에서도 Jin 등에 분류된 4개의 유전자 군에 속하지 않는 BK 바이러스 유전자형이 발견되었다. 그러나 본 연구에서 보여진 5가지의 새로운 형태는 Randhawa 등이 발표한 변이 유전자와도 달라 국내의 신 이식 환자에서의 BK 바이러스 유전자형은 기존의 서양의 유전자형과 다른 형태가 존재한다고 생각할 수 있다.

BK 바이러스에 의한 간질성 신염에 대한 보고는 바이러스가 발견된 1971년 이후 약 20년이 지난 1995년 이후부터 급격히 증가하기 시작했다. 최근 한 연구에서는 이식 신 기능 저하 또는 소실의 원인의 1-5% 가량에서 BK 바이러스와 관련 있는 것으로 보고했다^{3, 4)}. 하지만 이러한 BK 바이러스의 재활성화와 이로 인한 이식 신병증의 정확한 발생빈도, 그리고 이러한 현상의 급작스런 증가와 관련된 인자, 그리고 BK 바이러스 신병증에 대한 치료법은 아직까지 밝혀지지 않았다. 그러나 BK 바이러스 신병증과 관련하여 소변 세포검사나 BK 바이러스 DNA에 대한 검사의 진단의 민감도는 100%로 선별검사로는 적합하나 특이도가 떨어져 확진을 할 수는 없다¹⁰⁾. 최근의 연구에 의

하면 혈액에서 바이러스 DNA의 검출은 신병증 진단에 특이도를 더욱 높일 수도 있다고 한다¹⁷⁾. 그러나 소변이나 혈액에서 DNA가 검출되는 것은 바이러스가 요 상피세포 혹은 혈액에서 재활성화 되었다는 것을 의미하며 반드시 BK 바이러스 신병증을 의미하는 것은 아니다. 그러나 BK 바이러스의 재활성화는 BK 바이러스 신병증 발생의 필요조건이므로, 소변이나 혈액에서 BK 바이러스 DNA 연구는 BK 바이러스 신병증을 반영하는 연구라 할 수 있다.

기존의 연구에서 다소 이견이 있으나 tacrolimus나 MMF를 복용 중인 신 이식 환자들에서 BK 바이러스 신병증의 발생률이 높아 이들 면역억제제가 중요한 원인으로 부각되었다^{3, 4, 10, 18, 19)}. 본 연구에서도 tacrolimus를 복용한 환자들의 경우 CsA를 복용한 환자들에 비해 소변 내에서의 바이러스 DNA 검출률이 유의하게 높았으며 혈장의 경우에도 CsA를 복용한 환자들에 비해 통계적으로 유의성에 근접하는 결과를 보였다. 또한 tacrolimus와 MMF를 복합한 경우 그렇지 않은 군에 비해 소변과 혈장 모두에서 바이러스의 검출률이 유의하게 높았다. 따라서 이들 두 약제가 BK 바이러스의 재활성화의 중요한 위험인자로 생각된다. 또한 소변보다 혈액에서 바이러스의 DNA를 확인하는 경우 BK 바이러스 신병증에 대해 더 높은 진단적 유용성을 가진다는 기존의 연구결과를 고려하면¹⁷⁾ 이 두 약제의 복합요법을 실시하는 경우 BK 바이러스 신병증의 발생 가능성이 사용하지 않는 군에 비해 더 높을 것으로 생각된다. 이는 추후 더 많은 환자를 대상으로 연구하여 검증하여야 할 것으로 생각된다.

요약하면 국내에서의 BK 바이러스의 유전자형과 관련하여 제 I형이 가장 많을 것으로 생각되며, 기존 서구의 연구에 발표된 것과 다른 새로운 유전자형이 존재하는 것으로 나타났다. 이들의 임상적 의미를 알기 위해 향후 더 많은 환자를 대상으로 그들의 유전자형을 확인하면서 연구를 발전시켜야 할 것이다. 또한 tacrolimus는 CsA보다 BK 바이러스 활성화를 유의하게 증가시키는 것으로 보이며, Tacrolimus와 MMF를 병용할 경우 바이러스의 재활성화가 더욱 증가할 것으로 사료된다.

= **Abstract** =

Genotypes and Clinical Characteristics of BK Virus in Kidney Transplant Recipients

Mijung Kim, M.D., Dalae Kim,
Young-Soo Song, M.D., Hyuk-Jun Jung, M.D.
Myung-Sung Kim, M.D., Hesun Jung, M.D.
Jieun Park, M.D. Heungsoo Kim, M.D.
and Gyu-Tae Shin, M.D.

*Department of Nephrology,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Background : BK virus has emerged as a major cause of allograft loss in kidney transplant recipients over the past decade. The presence of BK virus in urine or blood indicates reactivation of the virus not necessarily accompanied by BK virus associated nephropathy. BK virus genotypes have been described based on the DNA sequence of VP1 region, and no data have been published on BK virus genotypes in Korea. In this study, we sought to determine BK virus genotypes and clinical characteristics associated with BK virus reactivation.

Methods : We isolated BK virus DNA from urine and blood of 103 kidney transplant recipients, and amplified VP1 region using polymerase chain reaction (PCR). The PCR products were sequenced and genotypes of BK virus (I-IV) were determined based on the nucleotide sequence 1744-1812 of the VP1 region. In addition, the clinical characteristics of the patients were analyzed to determine the risk factors of BK virus reactivation.

Results : Of 103 patients examined, 16 and 5 patients were shown to have BK viruria and viremia, respectively. Eight viral strains were demonstrated to be genotype I, but the other 8 strains neither matched with the genotypes from I to IV, nor did they fit into any other variants identified in the Western countries. Of note, 3 of these 8 unclassified strains were shown to have the same type of mutations. With respect to the risk factors of BK virus, tacrolimus and mycophenolate mofetil when combined with tacrolimus were found to be significantly associated with BK viruria and viremia.

Conclusion : It appears that different variants of BK virus are prevalent in Korea compared with the Western countries, and that the reactivation of BK virus is significantly associated with tacrolimus. (**Korean J Nephrol** 2006;25(1):69-75)

Key Words : BK virus, Genotype, Tacrolimus,

Mycophenolate mofetil

참 고 문 헌

- 1) Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B : New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* **1**:1253-1257, 1971
- 2) Pappo O, Demetris AJ, Raikow RB, Randhawa PS : Human polyoma virus infection of renal allografts : Histopathologic diagnosis, clinical significance, and literature review. *Mod Pathol* **9**:105, 1996
- 3) Binet IF, Nিকেleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalguen P, Gaudat F, Mihatsch MJ, Thei G : Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs. *Transplantation* **67**:918-922, 1999
- 4) Mathur VS, Olson JL, Darragh TM, Yen TSB : Polyomavirus induced interstitial nephritis in two renal transplant recipients : Case report and review of the literature. *Am J Kid Dis* **29**:754-758, 1997
- 5) Howell DN, Smith SR, Butterly DW, Klassen PS, Krigman HR, Burchette JL Jr, Miller SE : Diagnosis and management of BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Transplantation* **68**:1279-1288, 1999
- 6) 신용훈, 박 민, 유대현, 박용기, 허 동, 장익득, 김미선, 김중경, 이시래, 정숙금, 정현주 : 이식신에 발생한 polyomavirus 간질성 신염 1예. *대한신장학회지* **18**:1017-1021, 1999
- 7) Jin L, Gibson PE, Knowles WA, Clewly JP : BK virus antigenic variants : Sequence analysis within the capsid VP1 epitope. *J Med Virol* **39**:50-56, 1993
- 8) Jin L, Gibson PE, Booth JC, Clewley JP : Genomic typing of BKV in clinical specimens by direct sequencing of polymerase chain reaction products. *J Med Virol* **41**:11-17, 1993
- 9) Demeter LM : JC, BK and other polyoma viruses. principles and practice of infectious disease, edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, London, Churchill Livingstone Co, 1995, pp1400-1406
- 10) Nিকেleit V, Hirsch HH, Binet IF, Gudat F, Prince O, Dalguen P, Thiel G, Mihatsch MJ : Polyomavirus infection of renal allograft recipients : From latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol* **10**:1080-1089, 1999
- 11) Merlino C, Bergallo M, Gribaudo G, Gregori G, Paolo Segoloni G, Giacchino F, Ponzi AN, Cavallo R : Polyomavirus BK DNA quantification assay to evaluate viral load in renal transplant recipients. *J Clin Virol* **28**:265-274, 2003
- 12) Hogan TF, Padgett BL, Walker DL, Borden EC, Frias Z : Survey of human polyomavirus (JCV, BKV) infection in 139 patients with lung cancer, breast cancer, melanoma, or lymphoma. *Prog Clin Biol Res* **105**:311-324, 1983
- 13) Markowitz RB, Thompson HC, Muller JF, Cohen JA, Dynan WS : Incidence of BK virus and JC virus viremia in human immunodeficiency virus - infected and - uninfected subjects. *J Infect Dis* **167**:13-20, 1993
- 14) Arthur O, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R : Association of BK viremia with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* **315**:230, 1986
- 15) Mackenzie EF, Poulding JM, Harrison PR, Amer B : Human polyoma virus (HPV) - a significant pathogen in renal transplantation. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* **15**:352-360, 1978
- 16) Randhawa PS, Khaleel-Ur-Rehman K, Swalsky PA, Vats A, Scantlebury V, Shapiro R, Finkelstein S : DNA sequencing of viral capsid protein VP1 region in patients with BK virus interstitial nephritis. *Transplantation* **73**:1090-1094, 2002
- 17) Hirsh HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J : Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* **347**:488-496, 2002
- 18) Randhawa PS, Finkelstein S, Scantlebury V, Shapiro R, Vivas C, Jordan M, Picken MM, Demetris AJ : Human polyoma virus associated interstitial nephritis in the allograft kidney. *Transplantation* **67**:103-109, 1996
- 19) Boubenider S, Hiesse C, Marchand S, Hafi A, Kriaa F, Charpentier B : Post-transplantation polyomavirus infections. *J of Nephrol* **12**:24-29, 1999