

조혈모세포이식 후 발생한 소아 출혈방광염 환자에서 폴리오마바이러스의 활성화에 대한 연구

한승헌¹ · 노오규² · 이성욱¹ · 박세진¹ · 정현주¹ · 박준은¹

아주대학교 의과대학 ¹소아과학교실, ²방사선종양학교실

Polyomavirus Activation in Pediatric Patients with Hemorrhagic Cystitis Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Seung Hyon Han, M.D.¹, O-Kyu Noh, M.D.², Seong Wook Lee, M.D.¹,
Se Jin Park, M.D.¹, Hyun Joo Jung, M.D.¹ and Jun Eun Park, M.D.¹

Departments of ¹Pediatrics, ²Radiation Oncology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: Reactivation of the polyomavirus and the use of conditioning regimen may be the causes of hemorrhagic cystitis (HC) following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, there are only a few reports on the clinical characteristics of viral reactivation in HC following HSCT in Korea, especially in pediatric population.

Methods: 51 patients who received HSCT in Ajou University Hospital from January 2006 to June 2012 were investigated retrospectively. 16 patients were diagnosed with HC following HSCT and were enrolled in this study. Confirmation of polyomavirus was done by polymerase chain reaction (PCR) method.

Results: Out of the 16 patients diagnosed with HC following HSCT, there were 5 early type HC patients and 11 late type HC patients. Positive PCR results for the BK virus (BKV) and the JC virus were found on 13 and 5 patients, respectively. 4 patients showed positive results for both viruses. For the late type HC, there were 10 patients with positive PCR results for the BKV. Cyclophosphamide was used in 33 patients, and 13 patients eventually developed HC. There was no statistical significance between the incidence of hematuria and the reactivation of the BKV or the conditioning regimens. Most patients were treated conservatively but 4 patients who showed severe hematuria or poor general condition received intravenous cidofovir. After the infusion of cidofovir, hematuria disappeared on average of 65 days and the BKV was undetectable on average of 53 days.

Conclusion: In our study, activation of the BKV was common in patients who were diagnosed with HC following HSCT. All patients recovered from HC with conservative management and the BKV became undetectable in the majority of patients who were treated with intravenous cidofovir.

Key Words: Hematopoietic stem cell transplantation, Hematuria, Polyomavirus, BK virus, Cystitis

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580

Clin Pediatr Hematol Oncol
2012;19:92~9

Received on October 3, 2012

Revised on October 8, 2012

Accepted on October 11, 2012

책임저자: 박 준 은
경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교병원 소아청소년과,
443-721

Tel: 031-219-5610

Fax: 031-219-5919

E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

서 론

조혈모세포이식 시에 부작용의 일종으로 발생하는 혈뇨는 비뇨기독성 또는 신독성의 하나로 드물지 않게 볼 수 있는데, 그 중에서도 출혈방광염의 증상으로 나타나는 혈뇨는 그 발생률이 10-70%까지 나타날 수 있다[1-7]. 출혈방광염은 빈뇨, 배뇨통 등이 특징인 방광염 중에서도 특히 혈뇨증상이 심한 경우를 말하며 보통 자가이식 때보다는 동종조혈모세포이식 때에 더 자주 볼 수 있는 것으로 알려져 있다[4]. 조혈모세포이식 초기에 발생하는 출혈방광염을 조기형출혈성방광염이라 하며 주로 cyclophosphamide (CY)와 같은 전처치약물이 원인이 되고[8,9] 후기에 발생하는 경우는 후기형출혈성방광염이라 하고 주로 폴리오마바이러스(polyomavirus)의 일종인 BK 바이러스(BK virus, BKV)나 JC 바이러스(JC virus, JCV)의 재활성화가 주된 원인이 된다[10-12]. 조기형출혈성방광염은 전처치요법에 CY가 포함된 경우에 충분한 수액을 주입하고 2-mercaptoethane sulfonate (MESNA)와 같은 예방약제를 사용하기 시작하면서 발생빈도가 상당히 감소하였다[7]. 그러나 후기형출혈성방광염의 경우는 항바이러스제의 사용 등으로 치료를 시도 하고 있으나 정립된 예방법이나 치료법이 아직 없다.

BKV는 5세에서 9세 사이에 60-90% 가량이 이미 경험하고 대부분의 사람이 10세 경에는 항체를 가지게 되는 바이러스로서, 정상인에게 평소 문제를 일으키지 않으나 면역저하 상태가 되면 재활성화 되어 질병을 일으킬 수 있다[11,13]. BKV의 재활성화에서 동반되는 후기형출혈성방광염은 임상양상이 다양하며 대부분 대증요법으로 치료되나 이에 반응하지 않을 경우 예후가 매우 불량하여 약물에 의한 조기형출혈성방광염보다 더 문제가 되는 경우가 많다[14-16].

저자들은 본 연구에서 조혈모세포이식을 받은 소아환자들에게서 출혈방광염이 나타난 경우 BKV와 JCV의 검출을 통해 출혈방광염과 이들 바이러스의 활성화와 임상적 특징들을 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

2006년 1월 1일부터 2012년 6월 30일까지 아주대학교 의료원 소아청소년과에서 조혈모세포이식을 받은 51명의 환자 중 이식 전처치약물 주입 후에 육안적 혈뇨 내지는 2회 이상의 연속된 현미경적 혈뇨가 관찰되거나 또는 배뇨곤란, 빈뇨, 배뇨통 등의 출혈방광염의 증상이 있으면서 소변분석검사에서

혈뇨소견을 보인 소아환자들을 대상으로 후향적 연구를 하였다. 이들 중 소변의 적혈구의 이형증(dysmorphism)이 80% 이상이거나 사구체성 혈뇨로 확인이 된 경우는 연구에서 제외되었다. 본 기관에서는 2006년부터 조혈모세포이식을 받은 환자들에게 매주 일반뇨 및 현미경 뇨검사를 실시하였고 출혈방광염이 확인된 환자들은 매일 1회 이상 현미경 뇨검사를 시행하였으며 혈뇨의 소실 후에도 2번에서 4번까지 뇨검사를 추적관찰하였다. 동시에 뇨검사에서 혈뇨가 확인되면 소변 검체를 이용하여 BKV와 JCV에 대한 정성적 중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction, PCR)을 실시하였다. 혈뇨의 심한 정도를 등급(grade)으로 나타내는 기준은 1999년에 발표된 common toxicity criteria (CTC) version 2.0에 의거하여 혈뇨가 없으면 0등급, 현미경적으로만 관찰되는 혈뇨를 1등급, 혈뇨가 없는 간헐적인 육안적 혈뇨를 2등급, 지속적인 육안적 혈뇨를 3등급, 개복 수술이 필요하거나 조직의 괴사 및 방광의 깊은 궤양이 동반된 혈뇨의 경우를 4등급으로 정의하였다[17]. 기타 이식편대숙주질환(GVHD, graft versus host disease)의 유무 역시 CTC version 2.0에 근거한 증상을 기준으로 분석하였다. 본 연구에서는 조기형출혈성방광염과 후기형출혈성방광염을 나누는 기준을 이식 후 1주로 정하였다[2]. 혈뇨의 치료는 대증요법으로 모든 환자들에게 정주로 수분공급을 시행하였고 필요한 경우 적혈구 및 혈소판 수혈, 폴리 도뇨관 삽입 및 생리식염수 세척을 실시하였다. 혈뇨의 호전은 서로 다른 날에 시행한 연속된 현미경 뇨검사 상에서 적혈구가 검출되지 않고 배뇨곤란 등의 출혈방광염의 증상이 사라지는 것을 기준으로 하였다. 자가조혈모세포이식을 받은 경우를 제외하고는 이식 후 GVHD의 예방을 위해 면역억제제를 복용하였고 CY가 전처치약물에 포함된 경우엔 MESNA를 예방적으로 정주로 투여하였다.

본 연구의 통계적 유의성의 확인은 PASW Statistics 18 프로그램을 사용하였고, 이식 전처치의 종류와 혈뇨와의 관계, 그리고 각 임상양상 별로 혈뇨의 정도나 기간 등의 유의한 차이를 확인하기 위해 교차 분석을 통한 카이제곱 검정에서 Fisher의 정확검정으로 확인하였다.

결 과

1) 연구대상 환자들의 특징

연구 기간 내에 본 기관에서 조혈모세포이식을 시행 받은 총 51명 중에서 16명(28.1%)이 육안적 혈뇨, 뇨검사상의 혈뇨를 동반한 출혈방광염의 증상을 보였으며 이들 모두는 현미경 뇨검사상에서 적혈구의 존재를 확인 할 수 있었다. 대상환자

16명의 나이는 4.3세에서 14세 사이로 평균 10.4세였고 성비는 남자 13명에 여자 3명으로 4.3:1이었다. 원발 질환의 분포는 급성림프모구백혈병(ALL, acute lymphoblastic leukemia)은 3명으로 전B세포(pre-B cell)형에 필라델피아 염색체에 양성소견을 보인 예후가 불량한 그룹에 속한 환자들이었으며, 급성골수성백혈병(AML, acute myeloid leukemia)은 5명으로 FAB (French American British) 분류상으로 M1 1명, M2 3명, M4 1명이었으며, 중증재생불량성빈혈(SAA, severe aplastic anemia)은 4명이었고 그 중 한 명은 발작성야간혈색소뇨증(PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)이었다. 그 외에 고형암으로 속질모세포종(medulloblastoma)이 1명, 신경모세포종(neuroblastoma)이 2명, 윌름스종양 환자가 1명이었다(Table 1). 한 환자는(No. 4) 2번째 자가조혈모세포이식을 받은 후 144일째 사망하였으나 출혈방광염과는 상관없는 패혈증에 의한 사망이었으며 그 외에 사망한 환자는 없었다

Table 1. Clinical characteristics of patients who showed hematuria after SCT

	Hematuria patients (%)	Total patients
N	16	51
Mean age (range) in years	10.4 (4.3-14)	9.4 (0.6-18)
Gender, M:F	13:3	32:19
Diagnosis		
ALL	3 (27%)	11
AML	5 (42%)	12
SAA	4 (57%)	7
Neuroblastoma	2 (25%)	8
Medulloblastoma	1 (50%)	2
Wilms tumor (relapsed)	1 (100%)	1
Conditioning regimen		
BU/CY	5 (39%)	13
CY/FLU/ATG, BU/FLU/ATG	4 (40%)	10
TBI/CY/ETO, TBI/CY/FLU	3 (38%)	8
CAR/ETO/CY, CAR/ETO/THIO	3 (38%)	8
THIO/MEL	1 (33%)	3
Type of SCT		
Allogeneic, related	4 (29%)	14
Allogeneic, unrelated	4 (17%)	21
Autologous	8 (50%)	16
Stem cell source		
Peripheral blood	10 (37%)	27
Bone marrow	5 (29%)	17
Cord blood	1 (14%)	7

SCT, stem cell transplantation; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; SAA, severe aplastic anemia; BU, busulfan; FLU, fludarabine; ATG, thymoglobulin; CY, cyclophosphamide; ETO, etoposide; CAR, carboplatin; THIO, thiotepa; TBI, total body irradiation; MEL, melphalan.

(Table 2).

2) 혈뇨증상과 폴리오마바이러스(BKV, JCV)의 활성화

이식 후 1주일 이내에 발병한 조기형출혈성방광염 환자들은 5명(31.3%)이었고 그 이후에 발병한 후기형출혈성방광염 환자들은 11명(68.7%)이었다. 혈뇨의 발생시점의 중앙값(median)은 이식 후 23.5일(범위, 이식 전 2일-이식 후 338일)이었고 혈뇨의 기간은 중앙값 16일(범위, 1-540일)이었다(No. 10 환자, 4개월 가량 3등급의 육안적 혈뇨가 지속되고 이후에도 1년 가량 현미경적 혈뇨가 지속되었다). 각각의 이식의 형태는 동종조혈모세포이식과 자가조혈모세포이식이 각각 8명씩 있었고 동종조혈모세포이식 중 4명은 공여자가 가족이었고 나머지 4명은 공여자가 타인이었다. 공여자의 조혈모세포의 공급원은 말초혈이 10명으로 가장 많았고 골수가 5명, 제대혈이 1명이었다(Table 1).

혈뇨의 정도는 1등급의 혈뇨가 10명으로 가장 많았고 2등급과 3등급의 혈뇨가 각각 3명, 4등급의 혈뇨가 1명이 있었다. 4등급의 혈뇨를 보인 15번 환자의 경우는 2번의 자가조혈모세포이식을 받았고 첫 번째 이식의 경우는 carboplatin (CAR), etoposide (ETO), CY를 같이 사용하는 전처치요법을 시행 받고 혈뇨나 출혈방광염의 증상을 보이지 않았으나 busulfan (BU)와 CY를 이용하여 전처치한 두 번째 이식을 시행 받고 혈뇨증상이 시작되었고 혈괴(clot)로 인한 폐쇄성요로질환이 발생하여 방광경을 이용한 제거가 필요했으며 대증요법을 지속하여 혈뇨 발생으로부터 100일만에 혈뇨가 호전되었다.

기간 내에 혈뇨 또는 출혈방광염의 증상이 나타난 16명 중 BKV 양성률은 16명 중 13명으로 81.3%, JCV 양성률은 16명 중 5명으로 31.3%였으며 두 바이러스 중 하나라도 양성을 보인 경우는 16명 중 14명으로 87.5%에 달하였고 두 바이러스 모두 양성을 보인 경우는 16명 중 4명으로 25%였다(Table 3). 하지만 이러한 바이러스 감염 여부와 혈뇨의 정도를 현미경적 혈뇨(1등급)와 육안적 혈뇨(2등급 이상)로 나누어 교차 분석을 시행한 결과 통계적 유의성은 없었다.

조기형출혈성방광염을 보인 5명 중 3명이 BKV가 검출되어 60%의 양성률을 보였고 후기형출혈성방광염을 보인 11명 중 10명이 BKV가 검출되어 90.1%의 양성률을 나타내어 후기형출혈성방광염에서 BKV의 양성률이 더 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

3) 이식 전처치약제와 출혈방광염

이식 전처치요법은 BU, fludarabine (FLU), thymoglobulin

Table 2. Summary of patients characteristics and clinical manifestations

No.	Gender	Age	Primary disease	Conditioning regimen	1 st Sx. day ^{a)}	Sx. duration	Hematuria grade		BKV	JCV	Stem cell source	GVHD grade	CMV Ag	Cidofovir
							Initial	Maximal						
1	M	12.7	PNH, SAA	BU/FLU/ATG	135	14	1	1	+	-	BM	Skin 1	+	-
2	M	9.2	SAA	FLU/CY/ATG	338	1	2	2	+	-	PB	Skin 1	+	-
3	M	8.9	ALL, Ph+	TBI/ETO/CY	2	5	1	1	-	+	BM	Skin 1	+	-
4	M	10.4	Medulloblastoma	ETO/CAR/THIO	51	9	1	1	+	-	PB	-	-	-
5	M	12.6	AML, M2	BU/CY	-2	120	1	3	+	-	r-BM	Skin 3	-	6 times
6	M	11.3	AML, M4	BU/CY	-1	4	1	1	-	-	r-BM	-	-	-
7	F	12.1	ALL, Ph+	TBI/FLU/CY	0	6	1	1	+	-	CB	Skin 1	+	-
8	M	4.3	Neuroblastoma	CAR/ETO/CY	25	23	1	1	+	-	PB	-	-	-
9	M	5	Wilms tumor	CAR/ETO/CY	45	45	1	2	-	-	PB	-	+	-
10	F	9.9	SAA	FLU/CY/ATG	37	540	1	3	+	-	PB	Liver& skin 4	+	-
11	M	6.6	ALL, Ph+	TBI/ETO/CY	7	40	1	2	+	-	BM	GI 1	+	-
12	M	12.9	AML, M2	BU/CY	8	4	1	1	+	+	r-PB	Liver 3	-	-
13	M	12.2	AML, M2	BU/CY	26	18	1	1	+	+	r-PB	-	+	3 times
14	M	14	Neuroblastoma	CAR/ETO/CY	44	100	1	4	+	+	PB	-	-	6 times
15	M	13.1	AML, M1	BU/CY	22	22	1	1	+	+	PB	Liver 2	+	2 times
16	F	11.8	SAA	FLU/CY/ATG	0	0	1	1	+	-	PB	Skin 1	+	-

^{a)}The time it took until symptom expresses after transplant. Sx, symptom; BKV, BK virus; JCV, JC virus; GVHD, graft-versus-host disease; CMV, cytomegalovirus; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; SAA, severe aplastic anemia; Ph+, Philadelphia chromosome positive; BU, busulfan; FLU, fludarabine; ATG, thymoglobulin; CY, cyclophosphamide; ETO, etoposide; CAR, carboplatin; THIO, thiotepa; TBI, total body irradiation; BM, bone marrow; PB, peripheral blood; CB, cord blood; r-, related; G, grade.

Table 3. PCR positivity in patients with hemorrhagic cystitis after HSCT

	Gross hematuria (≥grade 2) (%)	Microscopic hematuria (grade 1) (%)
BKV	13 (87.5%)	3 (12.5%)
JCV	5 (31.3%)	11 (68.8%)
BKV or JCV	14 (87.5%)	2 (12.5%)
BKV and JCV	4 (25%)	12 (75.0%)

PCR, polymerase chain reaction; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; BKV, BK virus; JCV, JC virus.

(ATG)으로 시행한 경우가 1명(BU 0.8 mg/kg/일 × 2일, FLU 30 mg/m²/일 × 6일, ATG 2.5 mg/kg/일 × 4일), FLU, CY, ATG의 경우가 3명(FLU 30 mg/m²/일 × 5일, CY 50 mg/kg/일 × 2일, ATG 2.5 mg/kg/일 × 4일), ETO, CAR, thiotepa (THIO)의 경우는 1명(ETO 250 mg/m²/일 × 3일, CAR 500 mg/m²/일 × 3일, THIO 300 mg/m²/일 × 3일), 전신방사선조사(total body irradiation, TBI), ETO, CY의 경우가 2명(TBI 1,200 cGy, ETO 1,500 mg/m², CY 1,800 mg/m²/일 × 2일), BU, CY는 5명(BU 130 mg/m²/일 × 4일, CY 60 mg/kg/일 × 2일), TBI, FLU, CY는 1명(TBI 1,320 cGy, FLU 25 mg/m²/

일 × 3일, CY 60 mg/kg/일 × 2일), CAR, ETO, CY는 2명(CAR 650 mg/m²/일 × 3일, ETO 650 mg/m²/일 × 3일, CY 1,800 mg/m²/일 × 3일), 마지막으로 THIO, melphalan (MEL) 이 1명(THIO 200 mg/m²/일 × 3일, MEL 60 mg/m²/일 × 2일)이었다.

연구 기간 동안 조혈모세포이식을 받은 총 51명의 환자가 이식 전처치요법을 시행 받았고 혈뇨의 발생이 가장 많았던 전처치요법은 12명으로 23.5%의 혈뇨율을 보인 BU/CY 전처치였고 그 다음은 8명으로 15.7%의 혈뇨율을 보인 FLU/CY/ATG 전처치였다. 그러나 이 2가지 전처치요법과 다른 전처치요법 간에 통계적으로 유의한 혈뇨의 빈도나 정도의 차이는 없었다. 각각의 약제 별로 살펴보면, 전체 51명이 받은 전처치요법 중에서 CY가 포함된 전처치요법은 33명으로 전체의 64.7%였고 혈뇨율은 33명 중 13명으로 39.4%, 2등급 이상의 혈뇨는 13명 중 5명으로 38.5%였다. BU를 포함한 전처치요법은 20명으로 전체의 39.2%였고 혈뇨율은 20명 중 6명으로 30%, 2등급 이상의 혈뇨는 6명 중 1명으로 16.7%였다. FLU포함 전처치요법은 13명으로 전체의 25.5%였고 혈뇨율은 13명 중 5명으로 38.5%, 2등급 이상의 혈뇨는 5명 중 2명으로 40%였다. TBI전처치요법은 8명으로 전체의 15.7%였고 혈뇨율은 8

명 중 3명으로 37.5%, 2등급 이상의 혈뇨는 3명 중 1명으로 33.3%였다. 가장 흔하게 사용된 전처치약물은 CY였으며 각 약물이 전처치에 포함되었을 경우의 혈뇨율은 30-40% 정도로 큰 차이는 보이지 않았으나 혈뇨를 보인 16명의 연구대상군을 모집단으로 한 경우 CY가 전처치약물에 포함된 환자가 15명 (93.8%)으로 가장 흔하게 쓰인 전처치약물이었다. 2등급 이상의 혈뇨는 FLU이 포함된 요법의 경우가 40%로 가장 높았고 BU이 포함된 요법의 경우가 16.7%로 가장 낮았다(Table 4). 그러나 각 전처치요법에 포함된 약제 별로 혈뇨율이나 혈뇨의 중증도의 차이에서 통계적 유의성은 없었다.

혈뇨를 보인 16명의 환자들 중 조기형출혈성방광염으로 진단된 경우는 상술한대로 5명이었는데 5명 모두 전처치약물로 CY가 사용되었고 후기형출혈성방광염으로 진단된 11명에서는 10명에서 CY가 전처치약물로 사용되었다. 조기형과 후기형출혈성방광염의 두 집단에서 CY의 사용은 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

4) Cidofovir 정주 치료

16명의 연구대상 환자들 중 대증요법에도 불구하고 혈뇨가 지속되거나 전신 상태가 좋지 않았던 4명에게 cidofovir를 1주간격으로 5 mg/kg 용량으로 정주하였다. 처음 투여하였던 환자(No.15)는 4등급의 혈뇨를 보였으며 6차례 정주하였으나 혈뇨의 호전을 보이지 않았고 대증요법을 지속하여 100일만에 혈뇨는 호전되었으며 BKV는 이식 후 110일이 지난 현 시점에서도 지속적으로 양성 소견을 보이고 있다. 두 번째 환자(No.14)는 1등급의 혈뇨였으나 전신상태가 좋지 않아 3차례 사용하였고 18일만에 혈뇨가 호전되었으며 BKV는 33일만에 음전되었다. 세 번째 환자(No.16)는 1등급의 혈뇨를 보였으나 전신상태가 좋지 않아 2차례 사용하였고 22일만에 혈뇨가 호

전되었으며 BKV는 14일만에 음전되었다. 네 번째 환자(No.5)는 3등급의 혈뇨를 보였고 6차례 사용하였으나 혈뇨의 호전 보이지 않아 중단하여 이후 120일 만에 혈뇨가 호전되었고, BKV는 100일만에 음전되었다. Cidofovir를 사용한 4명에서 혈뇨의 평균 기간은 65일이었다. 네 번째 환자를 제외한 3명의 환자들은 BKV와 JCV에 모두 양성 소견을 보였고 네 번째 환자는 BKV에만 양성 소견을 보였다. 첫 번째 환자를 제외하고 cidofovir를 사용한 3명에서 BKV 음전에 걸린 평균 기간은 53.3일이었다. Cidofovir를 사용하지 않았던 나머지 12명에서 혈뇨의 평균 기간은 57.6일이었고 혈뇨의 정도는 1등급이 8명, 2등급이 3명, 3등급이 1명이었고 4등급 혈뇨는 없었다.

5) GVHD와 출혈성방광염

GVHD를 병기와 관계없이 조금이라도 보인 환자군과 그렇지 않은 환자군의 혈뇨의 발생 시점과 지속 기간을 비교하였다. GVHD가 없었던 군은 혈뇨의 발생 시점(평균±표준편차)은 이식 후 25.1±18.5일째였고 범위는 이식 전 1일에서 이식 후 51일까지로 나타났고 혈뇨의 지속기간은 29±34.4일에 범위는 4일에서 100일까지였다. GVHD가 나타난 군은 혈뇨의 발생 시점은 이식 후 62.3±112.3일째였고 범위는 이식 전 2일에서 이식 후 338일까지로 나타났고 혈뇨의 지속기간은 83.2±175.4일에 범위는 1일에서 540일까지였다. 그러나 이 두 집단 간의 혈뇨의 발생시점($P=0.056$) 및 지속기간($P=0.08$)의 차이는 통계적 유의확률에 근접하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

6) 기타 임상소견과 출혈성방광염

환자의 면역학적인 지표들인 이식 후 30일째의 림프구 숫

Table 4. Conditioning regimen and grade of hematuria

Conditioning regimen	N				Patients	
	1	2	3	4	HC (%) ^{a)}	Total (%) ^{b)}
BU/CY	4	0	1	0	5 (41.6%)	12 (30%)
BU/FLU/ATG, CY/FLU/ATG	2	1	1	0	4 (40%)	10 (25%)
TBI/CY/ETO, TBI/CY/FLU	2	1	0	0	3 (37.5%)	8 (20%)
CAR/ETO/CY,CAR/ETO/THIO	2	1	0	0	3 (42.9%)	7 (17.5%)
THIO/MEL	0	0	0	1	1 (33.3%)	3 (7.5%)
Total	10	3	2	1	16 (40%)	40 (100%)

^{a)}Percentages of hematuria in the regimen. ^{b)}Percentages of the regimen in total cases.

Abbreviations: HC, hemorrhagic cystitis; BU, busulfan; FLU, fludarabine; ATG, thymoglobulin; CY, cyclophosphamide; ETO, etoposide; CAR, carboplatin; THIO, thiotepa; TBI, total body irradiation; MEL, melphalan.

자, T세포의 백분율, T4세포 대 T8세포 비에 따른 혈뇨의 기간 및 등급의 차이를 확인해 보았으나 전부 통계적으로 유의하지 않았으며 특히 이식 후 30일째의 림프구 숫자, T세포의 백분율, 세포독성T세포 대 보조T세포 비는 이식 후 혈뇨를 보인 환자군과 이식 후 혈뇨를 보이지 않은 환자군 사이에서도 차이를 비교하였으나 통계적으로 유의성은 없었다. 그 외에도 이식 후에 거대세포바이러스(CMV, cytomegalovirus)의 감염 여부, 이식 시에 사용된 공여자의 조혈모세포의 근원, 공여자의 친족 여부에 따라라도 혈뇨에 통계적으로 유의한 차이점은 보이지 않았다.

고 찰

출혈방광염은 조혈모세포이식 후에 발생할 수 있는 흔한 합병증 중 하나로 질환의 임상 양상도 일시적이고 경한 정도에서 지속적이고 중한 정도까지 경과가 다양하다. 기존에 보고된 조혈모세포이식 후의 출혈방광염의 발생률은 10-68%로 다양한 편이다[3-5]. 이식을 받은 환자에서 출혈방광염의 위험을 높인다고 알려진 요인으로는 고용량의 전처치요법의 사용, 비혈연간 동종조혈모세포이식 등이 있다[18]. 본 연구에서 출혈방광염의 발생률은 51명 중 16명으로 28.1%였고 이는 기존에 보고된 발생률과 큰 차이는 없었다.

출혈방광염은 생기는 시점에 따라 조기형과 후기형으로 나뉘지만 이를 나누는 정확한 시기에 대해서는 아직 연구자들마다 이견이 있으며 이식 후 1주에서 4주 사이, 또는 이식 받은 조혈모세포가 정착된 시점 등을 기준으로 나누고 있다. 출혈방광염이 생기는 원인으로, 이식 후 1주 이내에 생기는 조기형은 CY로 대표되는 약제의 투여에 의해 생기는 경우가 많고 이식 후 1주 이후에 생기는 후기형은 폴리오마바이러스나 아데노바이러스 등 주로 바이러스와 관련하여 생기는 경우가 많다[10-12]. 조기형출혈성방광염의 경우는 후기형에 비해 혈뇨의 기간이 짧고 정도가 약하며 다량의 수분공급과 CY를 사용했을 경우 CY의 독성대사물질인 acrolein과 결합하는 MESNA를 예방적으로 투여하기 시작하면서 발생빈도가 현저히 줄었다[7]. 그러나 후기형출혈성방광염의 경우는 조기형에 비해 임상 증상이 중하며 아직 대증요법 외에는 공인된 치료법이 없다.

후기형출혈성방광염을 일으킨다고 알려진 폴리오마바이러스는 외피가 없는 DNA 바이러스로 이 중에서 출혈방광염과 주로 관련이 있는 것은 BKV이다[13]. BKV는 1971년에 신장 동종이식환자의 소변에서 처음 검출된 후 환자의 이름을 따서 명명되었으며 유년기에 초발감염이 일어나 신장계통 내에 잠

복해 있다가 면역이 억제된 상황에서 주로 재활성화 된다. 성인의 경우, BKV가 무증상의 조혈모세포이식환자의 소변에서 37-49%, 무증상의 신장이식환자의 소변에서 26-44%에서 검출되었으나 건강한 임산부를 대상으로 한 연구에서는 소변에서 3%만이 검출되었고[19-21], 조혈모세포이식을 받을 예정인 환자들을 대상으로 이식 전에 검사를 실시한 두 연구에서는 소변에서 1.9%와 3.2%가 검출되었다[22,23]. 성인 조혈모세포이식환자의 소변에서 BKV의 정량적 검사를 실시한 연구에서는 BKV 수치가 높을수록 통계적으로 유의하게 후기형출혈성방광염의 위험이 높아졌으나 BKV 수치의 정확한 역치(cut off value)를 제시하지는 못했다[24]. 반면 정량적 방법이 아닌 정성적 방법을 이용할 경우엔, 각각 소변 및 혈장에서 BKV의 검출률을 확인한 두 연구를 비교한 결과, 바이러스혈증이 바이러스노증보다 양성예측률이 높은 것으로 나오기도 했다[13]. 다만 혈장에서의 BKV의 검출과 후기형출혈성방광염의 발생간의 연관성에 대해선 연구마다 결과가 달라 아직 논란이 있다[24,25].

출혈방광염이 있는 환자를 대상으로 국한했을 경우의 BKV 양성률은 50-100% 정도로 알려져 있으며[26] 본 연구에서는 16명 중 13명으로 81.3%의 양성률을 보여 기존의 보고와 비슷하였다. 후기형출혈성방광염 환자들로 국한한 경우엔 90.1%의 BKV 양성률을 보여 조기형출혈성방광염 환자들의 BKV 양성률인 60% 보다 높았으며 이는 약물보다 바이러스의 재활성에 의해 생기는 후기형출혈성방광염의 알려진 특징에 부합하였다. 다만 조기형출혈성방광염에서 BKV에 양성 소견을 보인 3명은 무증상 바이러스노증 상태일 수도 있으나 조혈모세포 이식 이전에 항암치료를 여러 차례 받아서 면역이 저하되어 있는 상태에서 CY를 포함한 전처치를 받았으므로 이들의 혈뇨의 원인은 약물 뿐만이 아닐 수가 있으며, 면역억제 상태에서 BKV의 재활성화도 관여되었을 것으로 추측된다.

BKV가 후기형출혈성방광염을 일으키는 기전에 대해서는 몇 가지 가설이 있는데 첫 번째는 바이러스의 재활성화 자체가 용균성 감염(lytic infection)으로 작용하여 조직에 직접적인 손상을 준다는 것이다[25]. 그러나 이 가설은 심한 출혈방광염을 보이는 환자들의 방광 조직검사서 바이러스가 흔하게 동정되지 않는 현상을 설명하기에는 부족하다. 두 번째 가설은 항원특이T세포가 방광의 BKV를 인지하여 일어나는 일련의 면역반응에 의해 유도된 염증에 의해 조직의 손상이 일어난다는 것이다[27]. 이 가설은 바이러스와 연관된 출혈방광염이 오히려 환자가 면역력을 어느 정도 회복 되어가는 이식 후기에 잘 발생하는 지를 설명할 수 있다는 장점이 있으나 백혈구감소증이 심하거나 고용량의 스테로이드를 사용 중인

환자에서 잘 나타나는 출혈방광염을 설명하기 힘들다는 한계가 있다. 본 연구에서는 조기형출혈성방광염에 비해 후기형출혈성방광염이 소변에서 BKV 검출률이 더 높았으나 통계적 유의성은 없었고, 환자의 면역상태에 대한 지표가 될 수 있는 이식 후 30일째의 림프구 수, 이식 후 30일째의 T세포 수, 세포독성 T세포와 보조 T세포의 비율, 그리고 GVHD의 유무 등의 임상양상은 조기형출혈성방광염과 후기형출혈성방광염 환자들 사이에 눈에 띄는 차이가 없었다. 이에 대해서는 앞으로 더 많은 환자군을 대상으로 한 대규모 연구를 통한 검증이 필요할 것이다.

조기형출혈성방광염은 이식 전처치약물, 그 중에서도 CY의 사용과 연관이 깊다고 알려져 있다. 본 연구에서는 CY가 포함된 전처치요법을 받은 경우의 혈뇨의 발생률은 39.4%로서 다른 약제가 포함된 전처치요법을 받은 경우들과 비교하면 10% 이내의 작은 차이였으나 전처치약제 중 가장 높은 혈뇨 발생률을 보였다. 2등급 이상의 혈뇨를 보인 경우도 가장 많았으며 다른 전처치약제들과 비교하면 적게는 5%에서 많게는 30%까지 2등급 이상의 혈뇨율에 차이를 보였다. 즉, CY를 포함한 전처치요법을 시행한 경우에 혈뇨가 가장 자주, 그리고 중등도 이상으로 나타났다.

후기형출혈성방광염은 조기형출혈성방광염에 비해 혈뇨의 경과가 좋지 않고 특히 대증요법에 잘 반응하지 않거나 3등급 이상의 혈뇨일 경우는 예후가 나쁜 것으로 되어있다[15,16]. Cidofovir는 신 독성이 있으나 BKV 증식을 억제하여 출혈방광염에 효과가 있다고 알려져 있다[28]. 본 연구에서는 후기형출혈성방광염을 보인 환자들 중 혈뇨의 기간 및 정도가 심하거나 전신상태가 좋지 못했던 3명과 조기형출혈성방광염으로 진단 받았으나 혈뇨가 오래 지속되고 혈뇨의 정도도 3등급으로 심했던 1명에게 cidofovir를 정주로 투여하였으며 전원에서 혈뇨가 호전되었고 연구 기간 내에 그 중 3명의 소변검체에서 BKV도 음전되었다. Cidofovir의 정확한 치료적 효과를 판단하기 위해서는 좀 더 대규모의 환자들을 모집단으로 하여 충분히 긴 연구기간 동안에 동일한 정도의 혈뇨를 보이는 경우 cidofovir를 사용한 집단과 그렇지 못한 그룹을 비교하는 연구가 추후 필요할 것이다.

GVHD는 기존의 연구들에서 출혈방광염과 관련이 있는 것으로 결과가 나오기도 하고 관련이 없는 것으로 결과가 나오기도 하여[7,8] 아직 명확한 결론을 내리지 않은 채 논란이 지속되고 있으나 환자의 면역상태와 밀접한 연관이 있는 질환이므로 면역반응이 병태생리에 관여하는 것으로 생각되는 후기형출혈성방광염의 발생과 연관이 있을 가능성이 있다. 본 연구에서는 GVHD가 발생했던 환자군은 혈뇨의 평균기간이

83.2일로 GVHD가 없는 환자군의 혈뇨의 평균기간인 29일과 2배 이상 차이가 났으며 이러한 차이는 통계적 유의수준에 근접하였으나 통계적 유의성은 없었다. 저자들은 향후 좀 더 충분한 수의 모집단을 대상으로 비슷한 연구를 시행한다면 통계적 유의성을 확인할 가능성이 높을 것으로 생각한다.

조혈모세포이식과 관련된 출혈방광염의 임상양상에 대한 보고는 국외에서는 흔한 편이나 국내에서는 상대적으로 보고가 적고 그마저도 성인을 대상으로 한 연구밖에 없었다. 이에 저자들은 소아를 대상으로 한 연구가 국내의 성인을 대상으로 한 연구 및 해외의 연구들과 비교를 위해 필요함을 느껴 본 연구를 진행하게 되었다. 그러나 본 연구에는 몇 가지의 한계점들이 존재하는데 첫째로는 대부분의 임상양상들이 기존의 연구결과에 포함됨을 확인하였음에도 불구하고 각각의 결과들의 통계적 유의성이 없었는데 이는 상대적으로 적은 실험군의 수로 인한 것으로 보인다. 둘째로는 이식 전의 바이러스 검출 여부를 확인하지 못하여 바이러스가 검출되었어도 이를 재활성화로 단정할 수 없으며 결과 해석에 오류가 있을 수 있다는 점이다. 이러한 한계점들을 극복하기 위해서는 이후에 좀더 충분한 기간에 걸쳐서 바이러스에 대한 검사를 철저히 시행한 대규모의 모집단을 가지고 연구를 진행하는 것이 필요 하겠다.

결론적으로, 본 연구에서 조혈모세포이식 후 출혈방광염을 보인 환자들의 약 80%에서 BKV의 활성화 소견이 보였고 치료로는 대증요법으로 전원에서 혈뇨가 소실되었으며 cidofovir를 정주한 대부분의 환자에서 바이러스가 음전되었다.

참 고 문 헌

1. Lee KC. Transplant related problem. Korean J Pediatr Hematol Oncol 1995;2:207-15.
2. Silva Lde P, Patah PA, Saliba RM, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. Haematologica 2010;95:1183-90.
3. Azzi A, Fanci R, Bosi A, et al. Monitoring of polyomavirus BK viruria in bone marrow transplantation patients by DNA hybridization assay and by polymerase chain reaction: an approach to assess the relationship between BK viruria and hemorrhagic cystitis. Bone Marrow Transplant 1994;14:235-40.
4. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. N Engl J Med 1986;315:230-4.
5. Apperley JF, Rice SJ, Bishop JA, et al. Late-onset hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of polyomaviruses after bone marrow transplantation. Transplantation 1987;43:108-12.

6. Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 1982;20:256-8.
7. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995;13:1103-9.
8. Brugieres L, Hartmann O, Travagli JP, et al. Hemorrhagic cystitis following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation in children with malignancies: incidence, clinical course, and outcome. *J Clin Oncol* 1989;7:194-9.
9. Atkinson K, Biggs J, Noble G, Ashby M, Concannon A, Dodds A. Preparative regimens for marrow transplantation containing busulphan are associated with haemorrhagic cystitis and hepatic veno-occlusive disease but a short duration of leucopenia and little oro-pharyngeal mucositis. *Bone Marrow Transplant* 1987;2:385-94.
10. Childs R, Sanchez C, Engler H, et al. High incidence of adenovirus and polyomavirus-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow allotransplantation for hematological malignancy following T cell depletion and cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:889-93.
11. Brown P, Tsai T, Gajdusek DC. Seroepidemiology of human papovaviruses. Discovery of virgin populations and some unusual patterns of antibody prevalence among remote peoples of the world. *Am J Epidemiol* 1975;102:331-40.
12. Heritage J, Chesters PM, McCance DJ. The persistence of papovavirus BK DNA sequences in normal human renal tissue. *J Med Virol* 1981;8:143-50.
13. Siguier M, Sellier P, Bergmann JF. BK-virus infections: a literature review. *Med Mal Infect* 2012;42:181-7.
14. Nিকেleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000;342:1309-15.
15. Leung AY, Mak R, Lie AK, et al. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:509-13.
16. Focosi D, Maggi F, Pistolesi D, et al. Hyperbaric oxygen therapy in BKV-associated hemorrhagic cystitis refractory to intravenous and intravesical cidofovir: case report and review of literature. *Leuk Res* 2009;33:556-60.
17. Common toxicity criteria, version 2.0. Rockville, MD: National Cancer Institute, 1999. (Accessed September 3, 2012, at http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
18. Giraud G, Priftakis P, Bogdanovic G, et al. BK-viruria and haemorrhagic cystitis are more frequent in allogeneic haematopoietic stem cell transplant patients receiving full conditioning and unrelated-HLA-mismatched grafts. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:737-42.
19. Demeter LM, JC, BK and other polyomaviruses; progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2000:1645.
20. Shah KV. Polyomaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al., eds. *Fundamental virology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996:2027.
21. Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med* 2000;342:1361-3.
22. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1986;315:230-4.
23. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995;13:1103-9.
24. Leung AY, Suen CK, Lie AK, Liang RH, Yuen KY, Kwong YL. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood* 2001;98:1971-8.
25. Erard V, Storer B, Corey L, et al. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1861-5.
26. Park MJ, Kang HJ, Shin DH, et al. Association of polyomaviruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *Korean J Clin Pathol* 2000;20:570-5.
27. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis* 2003;3:611-23.
28. Bernhoff E, Gutteberg TJ, Sandvik K, Hirsch HH, Rinaldo CH. Cidofovir inhibits polyomavirus BK replication in human renal tubular cells downstream of viral early gene expression. *Am J Transplant* 2008;8:1413-22.