

Clinicopathologic Conference

Case 3 : Poliomavirus

봉생병원 내과, 이화대학교 의과대학 병리과학교실*

김 중 경 · 성 순 희*

환 자 : 남자, 23세

주 소 : 혈청 크레아티닌 상승

현병력 : 환자는 만성 사구체 신염으로 인한 말기 신부전증으로 혈액투석 4개월 후 HLA-haploidentical 25세 누나로부터 신장을 제공받아 신 이식수술을 받았다. 이식전 공여자 및 수혜자의 cytomegalovirus(CMV)항체는 IgG 양성, IgM 음성이었으며 이식 후 혈청 크레아티닌 치가 1.2-1.5mg/dl로 비교적 양호한 신기능을 유지하였다. 이식 후 8개월째 혈청 크레아티닌 치가 1.8mg/dl이었으며 9개월째 2.2mg/dl로 상승하여 입원하였다. 입원 당시 면역억제제 투여는 Neoral 250mg/day을 2회 분복하여 혈중 through 약물농도는 245ng/ml를 유지하였으며 azathioprine 75mg과 prednisolone 10mg을 병용투여 중이었다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 입원당시 혈압은 150/100mmHg 맥박수는 분당 70회, 호흡수는 분당 21회, 체온은 36.8℃, 의식은 명료 하였고 결막은 약간의 빈혈상을 보였으나 공막의 황달은 없었다. 흉부 청진상 정상 호흡음이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 이식신 부위의 압통이나 열감은 없었다.

검사실 소견 : 입원 후 시행한 말초 혈액검사상 혈색소치는 10.0gm/dL, 백혈구수는 9500/mm³(호중구 92%, 림프구 5.3%, 단핵구 1%, 호염기구 1%), 혈소판은 209,000/mm³이었다. 혈중 Na/K/Cl는 146/4.7/106mEq/L, 칼슘 10.2mg/dL, 인산 4.4mg/dL, 요산 8.3mg/dL, 총 단백 7.4g/dL, 알부민치는 4.1g/dL, SGOT/SGPT 17/10IU/L, 총 빌리루빈 1.1mg/dL, 혈청 BUN 27.9mg/dL 크레아티닌 2.2mg/dL이었으

며 소변검사상 단백뇨 2+ 양성(100 mg/dL), 적혈구 7-10/HPF, 백혈구 4-7/HPF, 요비중은 1.010이었다. 24시간 소변검사에서 단백질량은 0.66g/day, 크레아티닌 0.92g/day, 크레아티닌 청소율은 27.4mL/min, 소변량은 2,700mL/day였다. 이식신 조직 검사에 앞서 시행한 초음파 검사에는 이식신 수신증이나 수뇨관 협착의 소견은 없었다. 이식신 조직 검사상 다수의 임파구 침윤이 간질에 있고 신세뇨관 상피세포는 염증 세포로 인한 다양한 변성 과정을 보이는 신세뇨관 염 소견이 관찰되었다. 일부 신세뇨관 상피세포는 정상 크기의 신세뇨관 세포에 비해 2-3배 정도 커져 있으면서 큰 핵에서는 봉입체가 관찰되었으며 사구체나 혈관에서는 특이 소견은 보이지 않았다. 신생검 조직에 대한 전자 현미경 검사는 시행하지 못하였고 핵내 봉입체에 대한 면역조직 화학적 검사를 의뢰하였으며 당시 시행한 아데노 바이러스 검사에서는 음성반응을 보였다.

치료 및 경과 : 이식신 조직 검사 후 급성 거부반응을 의심하여 부신피질 호르몬 충격요법을 시행하였으나 신기능의 호전이 없어 OKT3 5mg/day를 총 10회 투여하였으며 OKT3 투여 후에도 혈청 크레아티닌의 감소가 관찰되지 않았다. OKT3 투여 10일 후 고열과 호흡곤란 및 전신통을 호소하였으며 당시 촬영한 단순 흉부촬영상 양측 폐야에 폐 침윤을 보이고 혈청 및 소변 검사에서 시행한 CMV polymerase chain reaction(PCR)에 모두 양성을 보였다. 환자는 ganciclovir 유도 치료 후 호흡곤란 및 폐 침윤의 호전을 보였다. 면역제제의 감량과 함께 ganciclovir 경구 투여를 4개월간 유지하였으나 신기능의 점진적 소실로 신장 이식 수술 14개월째 혈액투

석으로 전환하였다.

이식신 기능 소실 후 초기 시행되었던 이식신 조직 검사에서 봉입체로 보였던 병변에 단클론 면역조직 화학검사를 시행하였다.

Polyoma-virus Induced Interstitial Nephritis in Renal Transplantation

PV는 45-50nm 크기의 nonenveloped DNA 바이러스로서 papova 바이러스과(family)에 속하며 흔히 알려진 속(genus)으로는 B.K. 바이러스, J.C. 바이러스와 simian virus(S.V.40)가 있다. 1971년 Gardner 등은 신 이식 후 수뇨관 폐색을 동반한 환자에서 B.K. 바이러스를 동정 분리하여 최초 보고하였으며 J.C. 바이러스는 progressive multifocal leukoencephalopathy 환자의 뇌 조직에서 발견되었다. PV는 요로를 감싸는 요로상피(urothelium)에 친화력을 가진(urotheliotropic) 바이러스로서 소아기에 일차 PV에 감염되면 무증상으로 신장내에 잠복하고 있어 건강한 성인의 0.3%, 임산부 3%에서 무증상성 viruria가 관찰되며 대부분 이에 대한 면역성을 획득하여 정상 성인 60-80%에서 PV 항체를 가지고 있으나 장기이식 후 면역 억제제의 투여, 만성질환, 항암제 치료나 후천성 면역 결핍증같이 면역이 억제된 상태에서는 바이러스의 재 활동으로 신 이식 환자의 10-45%, 골수 이식 환자 50%에서 무증상성 viruria를 발견할 수 있다고 한다.

임상적 특징: 신 이식 후 발생하는 PV 감염은 항체를 가지고 있지 않은 수혜자가 바이러스에 감염된 제공자의 신장을 받을 때 일차 감염이 되며 이식 전 항체를 가지고 있는 상태에서 신 이식 후 면역억제에 의한 바이러스의 재 활동으로 질환을 일으키는 이차 감염을 PV 질환이라 할 수 있다. 임상 증상으로는 경한 전신통, 구토 등을 보인다고 하나 특징적인 증상은 없는 것으로 알려져 있다. 임상적인 중요성은 이식신 기능의 악화로 이식신 조직 검사를 시행했을 때 바이러스에 의한 간질성 신염과 급성 거부반응의 광학 현미경 소견이 유사하여 감별 진단이 어렵다는 점과 두 질환은 치료 방향이 다르다는 점이다. 또한 간질성신염 외에도 출혈성 방광염, 신세뇨관염을 초래하며 요관 협착을 동반하는 수도 있다.

병인 및 병리: 과도한 면역억제는 바이러스 재활

동을 초래하고 이로 인한 바이러스 감염에 의한 간질성 신염, 염증 반응과 괴양, 허혈 현상으로 인한 괴사 등이 세뇨관 협착을 일으키고 탈락된 세뇨관 원주(tubular cast)가 요로 폐색을 일으켜 이식신 소실을 초래한다.

진 단: 신 이식후 PV 감염이 무 증상으로 잠복해 있을 때에는 별다른 진단을 위한 검사가 필요하지 않으나 PV 질환이 의심될 때에는 소변 세포진(urine cytology)검사를 통해 세포내 바이러스 봉입체를 확인하는 것이 가장 간편한 검사라고 생각되나 위 양성율이 높고 소변 세포진 검사에서 바이러스 봉입체를 함유한 세포(decoy cell)를 발견한다 해도 PV 질환 진단에 결정적이지 못하다고 한다. 바이러스 활동을 혈청학적으로 진단할 수 있는 방법으로는 혈구응집 억제반응(hemagglutination inhibition)검사나 보체 결합반응(complement-fixing)검사로 항체 역가가 4배 이상 또는 보고자에 따라 20배 이상으로 상승할 때 바이러스 활동의 증거로 간주할 수 있다고 하지만 조직 검사에서 세포내 봉입체를 발견하고 이에 단클론 면역항체가 양성반응을 보이며 전자 현미경상에서 바이러스 입자를 확인하는 것이 유일한 확진 방법이라 생각된다.

치 료: 유효한 항 바이러스제가 없는 현재로서는 면역억제제를 감량 또는 중단하거나 과도한 구제치료를 삼가고 FK-506을 투여한 경우에는 주 면역억제제를 cyclosporin으로 전환하는 것도 고려해 볼 만한 것이라 생각된다. 현재까지 유효한 항 바이러스 제제는 없으며 다만 5-bromo-2'-deoxyuridine이나 retinoic acid가 실험실 시험에서 바이러스 성장을 억제한다는 보고가 있을 뿐이다.

PV 바이러스성 간질성 신염에는 항 바이러스 제제가 없는 현재로써는 면역 억제제의 감량이 유일한 방법이며 수뇨관 폐색이 동반된 경우 수술적 치료로 이식신 기능을 보존한 예가 있는 것으로 보아 조직검사에 의한 신속한 진단과 이에 따른 치료 대책이 필요하다 하겠다.

병리학적 진단 및 소견

1. Polyoma 바이러스 감염에 의한 세뇨관, 간질 신염

병리 소견: 신생검 조직은 국소적으로 중등도의

단핵구 침윤에 의한 염증이 신피질의 간질에 있었으며 일부의 단핵구는 신간질로 침윤하여 경미한 세뇨관염을 형성하였다. 신세뇨관 세포 중 일부가 빈번하게 비정상적으로 증대되었으며 과염색상이었다. 이들 중 일부는 핵내에 호염기성의 핵내 봉입체를 가지고 있어 바이러스 감염에 의한 병적 세포변화(cytopathic change)가 의심되었다. 세뇨관세포 중 일부는 괴사되어 내강내로 탈락, 변성되었으며 일부는 손상후 재생성 비전형성을 보였다. 반면 사구체는 정상 범주의 형태였으며 신혈관은 중간크기 동맥에서 중등도의 내피하 섬유화를 동반한 것 외에는 별다른 변화가 없었다. 확진을 위해 SV40 simian polyoma 바이러스 다클론 항체를 이용하여 PV에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였으며 세뇨관의 비전형세포에서 양성을 보이는 세포를 확인하였다.

병리학적 고찰 : 병리학적 소견을 토대로 한 PV감염과의 감별 진단, 즉 PV에 의한 비전형세포와 유사한 세뇨관 상피세포의 변화를 보일 수 있는 경우는 아데노바이러스, 거대세포바이러스와 같은 다른 바이러스에 의한 병적 세포변화, 반복된 급성 세포성 거부반응에 의한 손상 후 재생성 비전형, cyclophosphamide 등 세포독성 약제에 의한 비전형적 변화 등을 들 수 있으나 H-E염색에서 핵내의 CMV보다는 작은 크기의 호염기성의 바이러스 봉입체를 관찰하는 것이 필수적이다. 그러나 뚜렷한 바이러스 봉입체 없이 PV감염이 의심되는 경우는 면역조직화학적 염색

이 가장 효과적이며 그의 투과전자현미경으로 40-50nm 직경의 virion 결정구조의 확인, PV DNA에 대한 in situ hybridization, PCR 등의 방법이 있다. PV에 의한 신간질 신염은 이 증례와 마찬가지로 임상적 소견뿐만 아니라 병리 소견이 세뇨관염을 위시한 급성 세포성 거부반응과 유사한 변화를 동반하는 경우가 많다. 이에 대해서는 세가지 가능성이 있는데 첫째, 거부반응과 무관하게 PV감염 자체가 세뇨관염을 유발하는 것, 둘째, 세뇨관에 감염된 PV 자체가 면역반응을 증강시켜 거부반응을 유도, 강화시킬 가능성, 셋째, 거부반응이 선행되고 그 결과 세뇨관 상피의 손상에 의해 잠복된 PV가 재활성화 됨을 들 수 있다. 그러나 어찌되었건 PV의 감염이 확인되면 면역억제제의 용량을 감소시키고 항바이러스 제제를 투여하는 것이 질환의 개선을 어느 정도 기대할 수 있으며 일반적으로 예후는 불량하다. 아울러 PV감염의 진단여부에 따라 치료방침이 확연히 다르므로 이 질환의 가능성에 대해 염두에 두어야하며 진단에 세심한 주의를 요한다. PV감염에 대한 진단율을 높이기 위해 제안하는 또 다른 검사법은 노 세포학적 검사이다. PV는 이식신에서 신세뇨관.간질 신염 외에도 요로 협착, 출혈성 방광염 등을 일으킬 수 있는데 노 검사에서 PV감염에 의한 비전형세포, 소위, decoy 세포를 관찰함으로써 질환을 의심할 수 있기 때문에 스크린 검사로 유용하다.