

Polyomavirus 감염의 요 세포학적 소견 - 1예 보고 -

가톨릭대학교 의과대학 임상병리학교실

권 미 선 · 김 영 신 · 이 교 영 · 최 영 진 · 강 창 석 · 심 상 인

= Abstract =

Cytologic Findings of Polyomavirus Infection in the Urine - A Case Report -

Mi Seon Kwon, M.D., Young Shin Kim, M.D., Kyo Young Lee, M.D.,
Yeong Jin Choi, M.D., Chang Suk Kang, M.D., and Sang In Shim, M.D.

Department of Clinical Pathology, Catholic University Medical College

The principal significance of the urothelial changes caused by polyomavirus activation is in an erroneous diagnosis of urothelial cancer; however, the clue to their benign nature is the smooth structureless nuclear configuration and the relative paucity of affected cells. Though virologic studies and electron microscopy are usually needed to firmly establish the diagnosis, cytology is the most readily available and rapid means of establishing a presumptive diagnosis of human polyomavirus infection.

A urine specimen of a 24-year-old man with hemorrhagic cystitis beginning two months after bone marrow transplantation for acute myeloblastic leukemia(M2) was submitted for cytologic evaluation. Cytologic findings revealed a few inclusion-bearing epithelial cells intermingled with erythrocytes, neutrophils, lymphocytes, and macrophages. Most of the inclusion-bearing cells had large, round to ovoid nuclei almost completely filled with homogeneous dark, basophilic inclusion. The chromatin was clumped along the periphery and the cytoplasm was mostly degenerated. The other cells exhibited irregular inclusions attached to the nuclear membrane surrounded by an indistinct halo. These findings were consistent with polyomavirus infection.

Key words: Polyomavirus, Urine, Cytology, Hemorrhagic cystitis, Bone marrow transplantation

서 론

최근 장기 이식 수술이 증가하고 각종 악성 종양에 대한 치료법이 발달함에 따라 면역 억제 상태의 환자가 증가하게 되어 정상인에서는 보기 힘든 바이러스성 감염이 자주 관찰된다. 이 중 polyomavirus 감염은 임상적으로 진행성 다병소성 백질뇌증과 출혈성 방광염 등을 일으킨다^{1,2}. Polyomavirus에 의한 요로 감염 환자의 요의 세포학적검사에서 핵이 커진 요로 상피 즉 decoy 세포가 관찰되므로 세포학적으로 암중세포 혹은 거대세포바이러스, 단순포진 바이러스와의 감별이 매우 중요하다^{3~6}. Polyomavirus에 의한 출혈성 방광염은 신장이식이나 골수이식 환자에서 드물지 않게 발생한다고 외국 문헌에 기술되어 있으나² 국내에는 아직 이의 세포학적 소견에 대한 보고가 없다. 저자들은 최근 급성 골수성 백혈병으로 골수 이식을 받은 후 출혈성 방광염의 증상을 보인 24세 남자 환자의 요 세포진 검사에서 polyomavirus에 의한 요로상피의 세포학적 변화를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

24세 남자 환자가 1995년 5월 급성 골수성 백혈병(AML, M2)으로 진단받았고(Fig. 1) 9월에 골수이식을 받았다. 이식 한 달 후에 설사를 계속하여 시행한 십이지장과 대장의 생검에선 급성 이식편대숙주병 소견을 보였고 위생검에선 거대세포바이러스 감염 소견을 보였다(Fig. 2). 이식 두 달 후에 발열과 혈뇨가 발생하여 시행한 복부 초음파검사나 전산화 단층촬영에선 특이 소견은 관찰되지 않았고 방광경 소견상 많은 혈괴가 관찰되었다. 임상적으로 출혈성 방광염의 의심되어 이식 후 3개월이

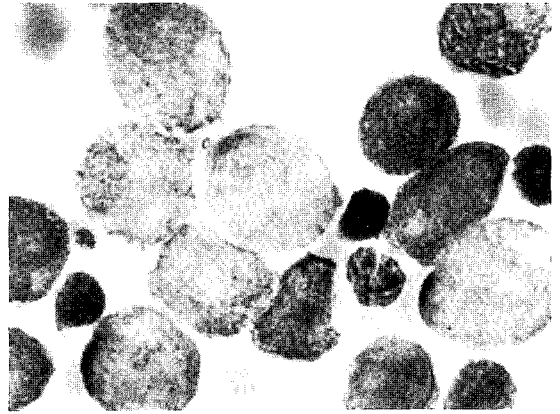


Fig. 1. Acute myeloblastic leukemia(M2), bone marrow aspiration(Giemsa, ×1000).

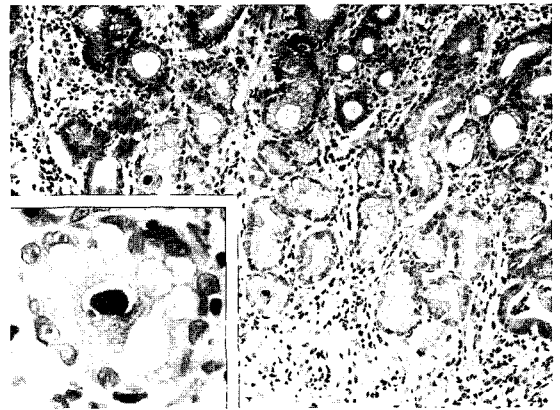


Fig. 2. Gastric mucosa shows some enlarged cells with intranuclear inclusion by cytomegalovirus(H & E, ×100). The inset shows a basophilic inclusion surrounded by a zone of nuclear clearing(H & E, ×400).

지나 요의 세포학적 검사를 시행하였다. 도말 소견상 세포충실도는 중등도로 소수의 큰 상피 세포들이 적혈구, 호중구, 림프구, 대식세포 등과 혼재하였다. 상피세포들의 세포질은 거의 변성되면서 한쪽으로 치우치고 핵은 크면서 원형이나 난원형으로 반대쪽에 위치해 혜성처럼 보였다. 핵은 균일한 진한 호염기성의 붕입

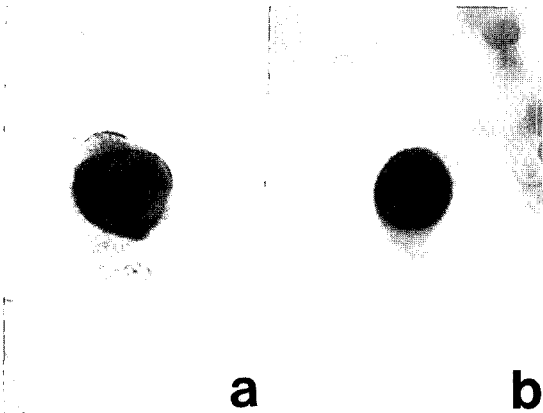


Fig. 3. Smear(a) and cell block(b) show comet-like shape of the cells. The enlarged nuclei contain homogeneous glassy basophilic inclusion and show clumped chromatin along the periphery(a, Papanicolaou and b, H & E, $\times 1000$).



Fig. 4. A later stage of development of decoy cells shows an irregular intranuclear inclusion attached to the nuclear membrane surrounded by an indistinct halo(Papanicolaou, $\times 1000$).

체로 거의 채워지고 염색질은 주변에서 응집을 보였다(Fig. 3a, 3b). 불규칙한 모양의 핵내 봉입체가 뚜렷하지 않은 달무리를 형성하면서 핵막에 부착하고 있는 세포도 관찰되었다(Fig. 4). 이식 후 4개월 지나서도 지지요법에도 불구하고 혈뇨가 지속되고 복통이 발생하여 요검체 침사를 타기관에 의뢰하여 바이러스 배양을 실시하였다. 수확한 세포로 PCR을 시행하였고 전기영동 결과 176bp의 양성 band가 검출되어 polyomavirus의 BK virus(BKV)가 증명되었다. 대중요법과 항바이러스제 투여로 6일 후 혈뇨가 많이 감소했고 한 달 후엔 요검사상 적혈구는 고배율시야당 0~1개 정도 관찰되었다.

고 찰

Polyomavirus는 papovavirus의 한 종류로 BKV와 JC virus(JCV)가 존재한다. 둘 다 널리 분포하고 약 70%의 성인에서 BKV와 JCV의 감염의 증거를 보여준다^{1~3}). 일차성 감염은 영아기

와 조기 소아기에 나타나는 것으로 보이고 바이러스 혈증을 일으켜 신장에서 증상없이 잠복하다가 대개 숙주의 면역 기능이 저하되면 재활성화되지만 명확한 원인없이 polyomavirus의 활성화가 일어나기도 한다^{1,2}). 심한 면역억제의 경우 혈청 양성 환자의 약 반수에서 재활성화가 일어난다²). BKV는 1971년 신장이식 환자의 소변에서 처음으로 검출되었고 JCV는 같은 해 진행성 다병소성 백질뇌증 환자의 뇌에서 분리되었다^{4,7}). 골수이식 환자의 37~80%에서 polyomavirus의 요로 감염이 발생하며 이로 인해 출혈성 방광염이 발생한다^{2,7}). 출혈성 방광염은 골수이식 후 2~4 주에 나타나 약 3주 정도 지속된다²). 본 예의 환자에서는 골수이식 후 2개월 후에 나타나 두 달 이상 계속되어 증상이 심하고 발병 기간이 오래 지속되었다.

1950년대 Andrew Ricci가 요침사에서 방광암과는 관계없는 큰 균일한 과염색성의 핵을 갖는 요로상피를 발견하고 핵-세포질 비가 커서 암종으로 오진할 수 있어 decoy 세포라고 명명했다. Decoy 세포의 성질은 1971년 Gardner 등

에 의해 polyomavirus로 밝혀졌다¹⁾. Polyomavirus의 감염은 두 단계로 나뉘는데 둘 다 이 질환에 진단적이다. 초기 봉입체기엔 polyomavirus의 핵은 크면서 원형이나 난원형으로 한 개의 균일하고 진한 불투명한 호염기성의 봉입체로 거의 채워지고 염색질은 주변에서, 세포질은 거의 변성을 보이는 전형적인 세포학적 특징이 나타난다. 다음은 핵내 봉입체가 좀더 진한 호염기성을 보이면서 오그라들어 불규칙해지고 명확하지 않은 달무리를 형성하면서 핵막과 부착하거나 흩어진 핵채 안에 명확한 염색질망을 형성하는 후봉입체기이다^{1,5)}.

세포학적으로 감별해야 될 질환으로는 암종과 핵내 봉입체를 보이는 거대세포바이러스 및 단순포진바이러스 감염이 있다⁴⁾. Decoy 세포는 매끄러운 핵 모양을 갖고 그 숫자가 전체 요로상피 수에 비해 적다는 것이 암종과의 감별에 도움이 된다⁴⁾. 거대세포바이러스와 관계된 핵내 봉입체의 경우에는 일반적으로 polyomavirus의 경우보다 작고 주변에 넓은 명확한 달무리가 관찰되고, 흔히 위성의 세포질내 봉입체가 나타나는데 이는 polyomavirus의 경우엔 거의 나타나지 않는다^{1,7)}. 특히 본 예와 같이 다른 장기에 거대세포바이러스의 감염이 동반된 경우에는 이들의 감별이 더욱 중요하다. 단순포진바이러스의 경우엔 단핵 또는 다핵의 이행세포들이 특징적인 젓빛 유리 양상을 보이거나 전형적인 달무리에 둘러싸인 호산성의 핵내 봉입체가 관찰된다. 핵의 함몰과 다핵이 특징적으로 나타나는데 이는 polyomavirus의 감염에선 나타나지 않는다^{4,5)}. 따라서 이러한 세포학적 소견에 근거하여 요의 세포진 검사를 주의깊게 관찰하면 경험있는 병리의사는 암종세포나 거대세포바이러스 감염과의 감별이 어렵지 않으리라 생각되며 세포학적으로 의심스러운 예에서만 다른 보조 검사가 필요하다. Polyomavirus를 검출하는 다른 검사법으로는 전자현미경검사, 면역형광염색, 면역조

직염색, PCR 등이 있다²⁾.

국내에 polyomavirus의 요로 감염의 세포학적 소견이 아직 보고되지 않은 것은 골수이식술이 아직 보편화되지 않았을 뿐 아니라 병리의사들의 경험 부족으로 이를 간과하였을 가능성이 있다. 결론적으로 장기이식 환자나 면역억제 상태의 환자에서 요의 세포진 검사만으로도 polyomavirus의 요로 감염 여부를 대부분 조기에 정확히 진단할 수 있으며 조기 진단으로 환자의 치료에 도움을 줄 수 있다³⁾.

결 론

급성 골수성 백혈병으로 골수이식 받은 후 출혈성 방광염의 증상을 보인 24세 남자 환자의 요 세포진 검사에서 polyomavirus에 의한 요로상피의 세포학적 변화를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Koss LG: Diagnostic Cytology and Its Histological Bases. 4th ed, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1992, pp 909-912
2. Ballows A, Hausler, JR. WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ: Manual of Clinical Microbiology. 5th ed, Washington DC, American Society for Microbiology Co, 1991, pp 1005-1010
3. Akura K, Hatakenaka M, Kawai K, Takenaka M, Kato K: Use of immunocytochemistry on urinary sediments for the rapid identification of human polyomavirus infection. *Acta Cytol* 22:247-251, 1988
4. Ramzy I: Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy. Norwalk, Appleton & Lange Co, 1990, pp 201-202
5. Traystman MD, Gupta PK, Shah KV et al: Identification of viruses in the urine of renal transplant recipients by cytomorphology. *Acta Cytol* 24:501-510, 1980

권미선 외 : Polyomavirus 감염의 요 세포학적 소견

6. Minassian H, Schinella R, Reilly JC: Polyomavirus in the urine: Follow-up study. *Diagn Cytopathol* 10:209-211, 1994
7. Cottler-Fox M, Lynch M, Deeg HJ, Koss LG: Human polyomavirus: lack of relationship of viruria to prolonged or severe hemorrhagic cystitis after bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 4:279-282, 1989