

동종말초조혈모세포이식 후 발생한 BK 바이러스 출혈성 방광염의 Cidofovir 방광 내 주입 치험 1례

강성훈 · 이화정 · 장예수 · 지준호 · 이선아 · 이원식 · 이정림 · 이경희*

대구파티마병원 내과, 영남대학교병원 내과*

A Case of Intravesical Cidofovir Treatment of BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

Seong Hun Kang, Hwa Jeong Lee, Ye Su Jang, Jun Ho Ji,
Sun Ah Lee, Won Sik Lee, Jung Lim Lee, Kyung Hee Lee*

Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea,

**Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Yeungnam University, Daegu, Korea*

— Abstract —

Hemorrhagic cystitis (HC) is a common complication after allogeneic transplantation. Early posttransplant HC occurs in association with cyclophosphamide, while later on HC results from viral infections such as polyomavirus BK (BKV) and adenovirus.

We report here the case of a 57-year-old woman who received an instillation of cidofovir into the bladder for the treatment of hemorrhagic cystitis after allogeneic peripheral stem cell transplantation for her acute myeloid leukemia. Cyclophosphamide and busulfan were used as conditioning treatments. Cyclosporin was administered daily. On the 71st day after transplantation, the patient developed acute severe hemorrhagic cystitis, and BK virus was demonstrated in the urine samples using polymerase chain reaction. Her urinary symptoms did not improve in spite of palliative treatment, but a response was evident after intravesical cidofovir treatment.

Key Words: Hemorrhagic cystitis, Stem cell transplantation, Cidofovir

책임저자 : 이경희, 대구광역시 남구 대명5동 317-1번지, 영남대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (053) 620-3845, Fax: (053) 654-8386, E-mail: lkhee@med.yu.ac.kr

서 론

출혈성 방광염은 조혈모세포이식 후 발생하는 흔한 합병증 중 하나로 이식 초기에는 cyclophosphamide와 같은 전처치 약물이 원인이고 후기에는 면역억제시기에 바이러스 감염 및 재활성화가 원인으로 치료는 주로 대증적 방법이나 이에 반응하지 않는 경우 다양한 방법으로 치료를 하여도 예후가 매우 불량하다.^{1,2)} 최근 저자들은 동종말초조혈모세포이식 후 발생한 BK 바이러스에 의한 출혈성 방광염을 방광 내 cidofovir 주입으로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 서OO, 여자, 57세

주소 : 육안적 혈뇨

현병력 : 고혈압, 당뇨병성 신부전 환자로 급성 골수성백혈병 진단 후 Ara-C/daunorubicin 으로 관해유도 및 공고요법을 시행하였으며 1년 후 재발하여 etoposide/mitoxantrone으로 관해유도 및 공고요법 후 비혈연간 동종 말초조혈모세포이식을 받았다. Cyclophosphamide /busulfan으로 전처치를 하였고 이식 후 26 일째 골수생착이 되었다. Cyclosporin 650 mg/day를 복용하던 중 이식 후 71일째 육안적 혈뇨를 주소로 입원하였다.

진찰소견 : 내원 당시 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 체온 37.5°C, 맥박 100회/분, 호흡수 22회/분이었다. 의식은 명료하였고 만성 병증 소견을 보였다. 두경부 및 흉부에서 특이 소견 없었고 하복부에 경미한 압통이 있었으나 그 외에는 특이소견이 없었다.

검사소견 : 말초혈액검사에서 백혈구 11,090/mm³, 혈색소 8 g/dL, 헤마토크리트 22.4%, 혈소판 94,000/mm³이었다. 소변검사에서 pH 7.0, 요비중 1.030, 뇨단백 ++, 고배율 시야에서 적혈구가 다량으로 관찰되었다. 혈청 생화학검사에서 총 단백 7.3 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, AST 60 IU/L, ALT 15 IU/L, BUN 18.7 mg/dL, creatinine 3 mg/dL, PT 13.4초, aPTT 45.8초, ESR 2 mm/hour, CRP 0.89 mg/dL, 혈중 cyclosporin 730.09 ng/dL였다. 항체선별검사는 음성이었다.

방광경 소견 : 특정한 출혈병소 없이 미만성 점막 출혈이 관찰되었다 (Fig. 1).

골수생검 소견 : 비정상 악성세포 및 미분화세포는 관찰되지 않았다.

치료 경과 : 입원 당시 실시한 소변의 BK 바이러스 polymerase chain reaction (PCR) 정량 검사에서 10⁵ DNA copies/mL 이상 측정되고 추적 검사에서 10⁶ DNA copies/mL 이상으로 증가되어 BK 바이러스에 의한 출혈성 방광염으로 진단하고 충분한 수액공급, 방광 세척 및 방광경을 통한 지혈술 등의 대증요법과 환자의 신기능을 고려하여

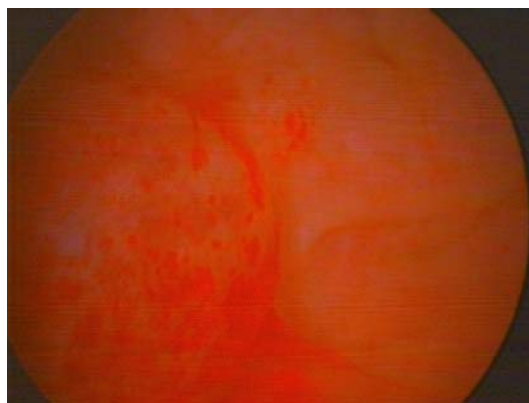


Fig. 1. The cystoscopic findings show diffuse mucosal hemorrhage from the whole bladder.

cidofovir의 정주 대신 방광 내로 cidofovir를 주입하였다. Cidofovir 주입 전 가능한 소변을 제거한 후 도뇨관으로 방광을 세척하고 cidofovir 5 mg/Kg를 생리식염수 60 mL와 혼합하여 15분간 방광 내로 주입한 후 도뇨관의 출구를 겹자로 폐쇄하고 cidofovir 혼합액을 방광 내에 1시간 동안 저류시킨 다음 도뇨관 출구를 개방하여 배뇨시켰다. 이 과정을 12시간 간격으로 하루 2회씩 2일간 시행하였고 3주 후 다시 같은 과정을 반복하였다. 이후 측정된 BK 바이러스 PCR 정량 검사에서 13,100 DNA copies/mL 이하로 감소하였으며 혈뇨도 호전되었다. 혈청 크레아티닌 수치는 변화가 없었다.

고 찰

BK 바이러스는 JC 바이러스, Simian 바이러스 40와 함께 papovaviruses의 polyoma subgroup에 속하며 일반 성인의 약 90%가 감염되어 있다.³⁾ 주로 입파선, 비뇨기에 잠복하며 면역이 저하된 경우 재활성화 되어 신장, 방광, 폐, 간 등에서 증상을 일으킨다.

조혈모세포이식과 관련된 BK 바이러스 감염은 주로 출혈성 방광염의 형태로 나타난다. 출혈성 방광염의 발병기전은 명확히 밝혀져 있지 않으나 이식 생착 전에 발생하는 것은 이식 전처치 약물인 cyclophosphamide 등과 관련이 있으며⁴⁾ 동종 및 자가조혈모세포이식에서 동일한 비율로 발생하지만 생착 후의 것은 면역 억제시기에 잠복기의 BK 바이러스, adenovirus가 재활성화 되어 비뇨기 상피세포에 직접적 손상을 주거나 면역반응을 유도하여 간접적으로 상피세포의 손상을 일으켜서 발생하며 동종

조혈모세포이식에서 더 흔하다.^{5, 6)} 동종조혈모세포이식 후 스테로이드 충격요법을 받았거나 T 세포 제거 이식을 받은 면역저하 환자의 80~90%에서 출혈성 방광염이 발생하였으며⁷⁾ 혈장 BK 바이러스 수치가 생착 후 출혈성 방광염이 있는 환자에서 생착 전 출혈성 방광염이 있거나 출혈성 방광염이 없는 환자에 비해 통계적으로 의미 있게 높았다.⁵⁾ 출혈성 방광염은 대부분 BK 바이러스노증을 보이나⁷⁾ 동종조혈모세포이식 환자의 약 95%에서 BK 바이러스 DNA가 소변에서 검출되어 출혈성 방광염의 예측 인자로의 의미가 낮고⁸⁻¹⁰⁾ 대부분의 환자는 임상적으로 유의한 출혈성 방광염으로 진행하지 않는다. 그러나 혈장에서 정량적 PCR로 측정된 BK 바이러스 DNA 수치가 높은 경우 출혈성 방광염의 위험성이 증가한다.¹⁰⁻¹³⁾ 본 증례는 소변의 BK 바이러스 수치가 연속적으로 증가하고 adenovirus와 CMV의 혈청 검사가 음성이며 출혈성 방광염의 소견이 있어 BK 바이러스 출혈성 방광염으로 진단하였다.

낮은 등급의 BK 바이러스 출혈성 방광염은 수액공급, 이뇨제 투여, 방광 세척, 면역요법 조절, 수혈 등의 대증요법으로 치료 가능하지만 대증요법에 반응하지 않거나 3등급 이상인 경우는 2-mercaptoethane sulphonate (MESNA), ciprofloxacin, vidarabine, amifostine, 응고인자, 고압산소요법, 방광절제술로도 큰 효과가 없으며 예후도 나쁘다. Cidofovir는 BK 바이러스의 증식을 억제하여³⁾ 출혈성 방광염의 치료에 효과적이거나 정주로 사용할 경우 신독성이 심하다. Savona 등¹⁴⁾은 동종조혈모세포이식 후 출혈성방광염이 발생한 19명을 대상으로 저용량의 cidofovir를 매주 정주하여 84%가 효과적이었고 26%에서 신독성이 있었으나 치료 종결

후 호전되었다고 하였고, Cesaro 등¹⁵⁾도 동종 조혈모세포이식 후 발생한 BK 바이러스 출혈성 방광염에서 cidofovir 정주 및 방광 내 주입으로 각각 67%와 60%의 환자가 완전히 호전되었으나 정주한 환자의 31.6%에서 독성이 있었던 반면 방광 내 주입 환자에서는 없었다고 하였다. 다른 보고들^{16, 17)}에서도 동종조혈모세포이식 후 발생한 BK 바이러스 출혈성 방광염에 대증요법 후 호전이 없어 cidofovir의 방광 내 주입을 실시하여 다른 부작용 없이 호전되었다. 현재까지 cidofovir의 방광 내 주입 치료는 보고된 증례가 매우 드물고 장기간의 추적 관찰 결과나 정주와 방광 내 주입의 비교 연구도 없지만 cidofovir 방광 내 주입으로 인한 심각한 부작용은 신기능이 나쁜 경우에도 아직 보고된 바가 없다.

본 증례는 증상 발현 초기에 충분한 수액공급과 방광세척, 응고인자 정주 및 방광경 지혈술 등의 대증치료에도 불구하고 증상이 지속되어 cidofovir를 사용하였으며 혈청 크레아티닌이 높아 신독성을 줄이기 위해 정주 대신 방광 내 주입을 시행하여 혈청 크레아티닌 상승 및 다른 부작용 없이 출혈성 방광염이 호전되었다. 신기능이 감소된 환자의 조혈모세포이식 후 발생하는 BK 바이러스 출혈성 방광염에 cidofovir 방광 내 주입은 효과적인 치료와 신독성 예방을 위해 우선적으로 고려하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Leung AY, Mak R, Lie AK, Yuen KY, Cheng VC, Liang R, et al. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002 Mar 2;29(6):509-13.
2. Focosi D, Maggi F, Pistolesi D, Benedetti E, Papineschi F, Galimberti S, et al. Hyperbaric oxygen therapy in BKV-associated hemorrhagic cystitis refractory to intravenous and intravesical cidofovir: case report and review of literature. *Leukemia Research* 2009 Apr;33(4):556-60.
3. Bernhoff E, Gutteberg TJ, Sandvika 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 Jul;8(7):1413-22.
4. Droller M, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 1982 Sep;20(3):256-8.
5. Erard V, Storer B, Corey L, Nollkamper J, Huang M, Limaye A, et al. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. *Clin Infect Dis* 2004 Dec 15;39(12):1861-5.
6. 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 Jul;315(4):230-4.
7. Kim SY, Lee JW, Lee KM, Cho BS, Eom KS, Kim YJ, et al. Viruria in adult hemorrhagic cystitis patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and implication of antiviral treatment. *Korean J Hematol* 2007 Jun;42(2):114-21.
8. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005 Feb

- 15;40(4):528-37.
9. Apperley JF, Rice SJ, Bishop JA, Chia YC, Krausz T, Gardner SD, et al. Late-onset hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of polyomaviruses after bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987 Jan;43(1):108-12.
 10. 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 Sep 15;98(6):1971-8.
 11. Bogdanovic G, Piftakis P, Giraud G, Kuzniar M, Ferraldeschi R, Kokhaei P, et al. Association between a high BK virus load in urine samples of patients with graft-versus-host disease and development of hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2004 Nov;42(11):5394-6.
 12. Azzi A, Cesaro S, Laszlo D, Zakrzewska K, Ciappi S, De Santis R, et al. Human polyoma virus BK (BKV) load and haemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients. *J Clin Virol* 1999 Oct;14(2):79-86.
 13. Erard V, Kim HW, Corey L, Limaye A, Huang ML, Myerson D, et al. BK DNA viral load in plasma: evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2005 Aug 1;106(3):1130-2.
 14. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007 Jun;39(12):783-7.
 15. Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M, Owoc-Lempach J, Beltrame A, Tendas A, et al. Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study. *Clin Infect Dis* 2009 Jul 15;49(2):233-40.
 16. Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2006 Jul;81(7):535-7.
 17. Rao KV, Buie LW, Shea T, Gabriel DA, Comeau T, Irons R, et al. Intravesicular cidofovir for the management of BK virus-associated cystitis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 Mar;15(3):391-2.