

동중조혈모세포이식 한 재생불량빈혈 환자의 거대세포바이러스 감염에 의한 장기종

선민규¹ · 정현주¹ · 노오규² · 박준은¹

아주대학교 의과대학 ¹소아청소년과학교실, ²방사선종양학교실

Pneumatosis Intestinalis Developed due to CMV Infection in a Pediatric Severe Aplastic Anemia Patient after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Min Gyu Seon, M.D.¹, Hyun Joo Jung, M.D.¹, Oh Kyu Noh, M.D.² and Jun Eun Park, M.D.¹

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

A 10-year old girl diagnosed as severe aplastic anemia was transplanted with peripheral stem cells from a CMV seropositive full matched unrelated donor. The conditioning regimen consisted of busulfan, fludarabine, and anti-thymocyte globulin (ATG). At D+114, abdominal pain, fever, and blood-tinged watery diarrhea developed. At D+116, pneumatosis intestinalis (PI) was detected on simple abdominal X-ray and computed tomography (CT). Ganciclovir was started intravenously because CMV antigenemia was detected at D+117. Two days later, PI sign disappeared on simple abdominal X-ray, and hema-tochezia began to decrease. CMV antigenemia disappeared 10 days after starting ganciclovir. We describe a 10-year old girl with severe aplastic anemia who developed PI in the presence of CMV infection and gastro-intestinal graft-versus-host-disease (GVHD) after allogeneic stem cell transplantation and was treated successfully with ganciclovir.

Key Words: Pneumatosis intestinalis, CMV infection, Graft-versus-host disease, Hematopoietic stem cell transplantation

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580
Clin Pediatr Hematol Oncol
2013;20:112~115

Received on September 17, 2013
Revised on September 24, 2013
Accepted on October 16, 2013

Corresponding author: Jun Eun Park
Department of Pediatrics, Ajou
University School of Medicine,
206, Worldcup-ro, Yeongtong-gu,
Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5160
Fax: +82-31-219-5168
E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

서 론

장기종은 소화기 장벽의 점막하 또는 장막하에 다양한 원인과 연관되어 공기가 축적되는 흔하지 않은 질환으로서 보통 신생아기에 보고가 되고 있으나 유소년기의 골수나 고행장기 이식 후 면역억제가 된 환자들에게서 나타나기도 한다[1-3]. 장기종의 원인은 기계적인 장폐쇄나 염증성 장질환, 후천성면역결핍증 및 기타 감염에서 동반될 수 있다고 알려져 있으나 아직 명확하지는 않다[1,3]. 비수술적인 치료방법으로는 항생제 투여와 금식을 유지하며 총정맥영양법을 하는 것이고, 수

술적 치료가 필요한 경우에는 사망률이 33-44% 라고 보고되고 있어 예후가 좋지 않다고 할 수 있다[4]. 저자들은 중증 재생불량빈혈로 조혈모세포이식 후 이식편대숙주병을 겪었던 환자에서 거대세포바이러스감염이 동반되며 발생했던 장기종의 드문 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

중증 재생불량빈혈로 진단받은 10세 여자 환아로서 거대세포바이러스 IgG 검사가 양성되었던 비혈연 공여자와 조직접합항원(6/6 high resolution human leukocyte antigens)이 일

치하여 비혈연간 동종 골수이식을 받았다. 이식 전처치로서 cyclophosphamide ($0.5 \text{ g/m}^2/\text{day}$)를 2일간, fludarabine ($25 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)를 5일간, anti-thymocyte globulin (Thymoglobulin[®]; 3 mg/kg/day)을 5일동안 투여하였다. 그리고 이식편대숙주병의 예방을 위하여 cyclosporine과 methotrexate를 병합투여 실시하였고 이식 12일째에 이식된 골수의 백혈구 생착을 확인하였다. 이식 15일째, 환아는 복통을 호소하기 시작하며 하루에 16-20 mL/kg의 설사가 지속되어, 장 이식편대숙주병 2단계로 추정하여 methylprednisolone을 추가하였다. 상부위장관 내시경 및 하부위장관 내시경을 시행하였으며 현미경적인 소견상 세포자멸사(apoptotic bodies)들이 확인되었고 한달 뒤 추적검사로 시행한 검사에서 회복의 모습을 보이는 움(crypt)들이 보이기는 하였으나 전체적으로 세포자멸사가 지속적인 모습을 보여 이식편대숙주병을 확인할 수 있었다. 장 이식편대숙주병의 증상은 악화화 호전을 반복하였다. 이식 114일째, 심한 복통이 발생하였으며 이식 115일째, 복부팽만이 심해졌고 혈변이 섞인 수양성 설사와 함께 미열이 동반되었다. 장 이식편대숙주병이 심화되었을 것이라고 생각하고 methylprednisolone (1.5 mg/kg/day)과 tacrolimus (0.05 mg/kg/day)를 정맥내로 투여하였고, 이식 116일째 시행한 복부단순촬영과 복부 컴퓨터단층촬영에서는 영상학적으로 장기종을 진단할 수 있었다(Fig. 1). 신체검진상에서 생체활력징후는 안정적이었으며 심한 복부팽만 및 압통이 더 지속되지는 않았다. 혈중 C-reactive protein (CRP)이 0.68 mg/dL , 적혈구침강속도 (ESR)는 24 mm/hr 로서 정상범주 안에 있었으며 장기종에 대한 치료로서 금식 및 항생제 투여를 지속하였다. 또한, 수혈을 하여 환아의 혈색소수치가 7 mg/dL 이상을 유지할 수 있도록 하였다.

그러나 이식 117일째, 혈변이 더 심화되면서 혈색소 수치가 3.4 mg/dL 까지 떨어졌고 적혈구용적률 수치는 9.4%까지 감

소하였다. 심박수는 분당 100회에서 150회로 확인되었고 수축기 혈압은 90 mmHg 까지 떨어지면서 환아의 생체활력징후가 더욱 불안정하여 짐에 따라 집중치료실로 옮겨져 치료를 하게 되었다. 장기종에 대한 치료로서 금식 및 항생제투여가 지속되고 있었는데도 환아의 전신컨디션이 악화됨에 따라, 이틀 전 시행하였던 거대세포바이러스 항원혈중검사서 양성임이 확인됨에 근거하여 ganciclovir 투여를 시작하였다. ganciclovir 투여를 시작함에 따라 환아의 복통 및 혈변양이 점차적으로 줄기 시작하였고 생체활력징후는 안정적이 되었으며, 투여 이틀째 복부단순촬영에서 나타났었던 장기종 소견이 사라짐을 확인하였다. 대변배양검사에서는 어떠한 세균이나 진균도 자라지 않았고, clostridium difficile toxin A test도 음성이었으며 거대세포바이러스 항원혈중검사소견은 ganciclovir 투여 10일째 다시 음전됨을 확인할 수 있었다. 혈액검사에서도 기타 세균감염의 증거는 없었기에 환아의 혈변 및 복통 등의 임상증상이 완전히 회복될 때까지 3주간 ganciclovir를 유지하였고, 이후 퇴원을 하였다.

고 찰

장기종의 임상적 증상은 무증상처럼 보이는 아주 경미한 것부터 생명을 위협하는 치명적인 것까지 다양하다[1]. 장기종의 원인은 아직 명확하지는 않지만 장기이식, 장허혈, 염증성장질환, 폐쇄성기도질환 등의 기저폐질환, 스테로이드 또는 면역억제제의 사용, clostridium difficile이나 거대세포바이러스 같은 감염이 동반되었을 때 발생할 수 있다고 보고되고 있다[5,6].

소아 및 성인의 동종골수이식 후 발생한 장기종에 대해서 몇몇의 보고들이 있으나, 이들은 대부분 감염과 관련된 상항보다는 스테로이드 및 이식편대숙주병과 연관이 있다고 보고



Fig. 1. Pneumatosis cystoides intestinalis in large bowel identified by simple X-ray (A) and computed tomography (B). Loculated linear air collections are visible in ascending and descending colon and rectum.

하고 있다[7-9]. 동종골수이식 뒤 스테로이드를 사용하는 것은 장관면역과 관련된 장내 림프소절집합인 페이어판(Peyer patches)의 위축을 가져오게 되고 이는 장점막이 손상되며 장 투과성이 증가되고 장벽 내로 직접 공기가 침투되어 장기종이 발생할 가능성이 있다[10]. 또한 이와 더불어 이식 전 전처치나 항암요법 중 사용한 약제에 의해 야기된 호중구감소증에 대해서도 보고들이 있는데, 골수억제제는 골수조혈기능을 억제시키면서 과립백혈구감소증을 야기시키고 이로 인해 장점막의 손상은 쉽게 일어나게 되며 점막면역체계 역시 약화되게 된다[11]. Hashimoto 등[12]이 보고한 4명의 장기종환자는 호중구감소증이 있었고 이 중 3명은 패혈증을 겪었으며 이들은 모두 감염으로 인해 사망하였고, 나머지 1명은 장기종이 재발하는 등 예후가 좋지 않았다.

현재까지 장기 및 골수이식 뒤 발생한 장기종의 경우 대부분 스테로이드 및 항암제에 의해 야기된 호중구감소증을 원인으로 보고하고 있으며, 소아에서 거대세포바이러스 감염을 장기종의 원인으로 생각할만한 보고는 1991년에 Reynold 등[13]이 보고한 한 예가 있다. Reynold 등은 12명의 환아들에게서 장기종을 경험하였다고 보고하고 있고, 이들 중 9명은 면역억제된 상태였으며 복통, 복부팽만, 설사, 혈변 등의 다양한 위장관증상이 모두에게 나타났었다. 이 중 9명의 환아가 metronidazole 투여 및 금식을 하였고, 7명에게서 장기종이 사라졌으며 이들 중 3명에게서는 clostridium difficile, 1명에게서는 거대세포바이러스를 발견하였다고 보고하였다[13].

국내에서는 소아에서 1994년에 Kim 등[14]이 보고한 동종골수이식 후에 발생한 거대세포바이러스에 의한 폐렴의 예가 있고 장기종에 대한 보고는 아직 없다[14].

본 증례에서는 중증 재생불량빈혈로 조혈모세포이식 뒤 이식편대숙주병이 발생하기 전까지 스테로이드를 사용하지 않았고, 다른 감염의 증거는 보이지 않았으며 특히 거대세포바이러스의 항원혈중검사에서 지속적으로 음성반응을 보였었다. 또한 위장관증상이 심화되면서 장기종에 대한 치료라고 할 수 있는 금식과 항생제 투여를 지속하는데도 장기종이 발생하였으며, 이러한 치료유지에도 환자의 생체활력징후는 불안정해지고 집중치료실로 전실할 정도로 전신 상태가 악화되었다. 하지만 환자의 전신 상태가 급속하게 나빠지기 이틀 전에 나갔던 거대세포바이러스 항원혈중검사가 양성반응이 나오에 따라 거대세포바이러스 감염이 동반되어 발생한 장기종으로 추정하고 ganciclovir를 투여하였고, 투여를 시작함에 따라 환자의 복통 및 혈변 양이 점차적으로 줄기 시작하였으며 생체활력징후 역시 안정화 되었고, 투여 이틀째 복부단순촬영에서 나타났었던 장기종 소견이 사라짐이 확인되었다. 또한

거대세포바이러스 항원혈중검사 소견은 ganciclovir 투여 10일째 다시 음전됨을 확인할 수 있었다.

사실, 본 증례에서는 환아가 이식 전 전처치를 받았던 점과 면역억제제를 사용하였던 점과 이식편대숙주병이 나타난 이후기는 하지만 스테로이드를 사용하고 있었던 병력 등이 있기에 거대세포바이러스의 감염만이 장기종의 유일한 원인이라고 단정짓기는 어렵다. 또한 집중치료실로 전실될 정도로 생체활력징후가 불안정 하였기에 거대세포바이러스를 증명할 수 있는 조직검사를 위한 대장내시경을 시행하지 못한 것은 아쉬운 부분이다. 하지만 장기종에 대한 치료를 동일하게 지속함에도 전신 상태가 악화되다가 ganciclovir를 투여하면서 급속한 호전을 보였기 때문에 거대세포바이러스가 장기종의 원인으로 강력히 의심할 수 있다. 향후 거대세포바이러스 감염도 장기종에 대한 원인 중의 하나로 염두해 두고 치료를 해야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Keam B, Lee JH, Oh MD, et al. Pneumatosis intestinalis with pneumoperitoneum mimicking intestinal perforation in a patient with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Intern Med* 2007;22:40-4.
2. Kim JM, Park Y, Joh JW, et al. Pneumatosis intestinalis after adult liver transplantation. *J Korean Surg Soc* 2011;80:47-50.
3. Micklefield GH, Kuntz HD, May B. Pneumatosis cystoides intestinalis: case reports and review of the literature. *Mater Med Pol* 1990;22:70-2.
4. Hepgur M, Ahluwalia MS, Anne N, et al. Medical management of pneumatosis intestinalis in patients undergoing allogeneic blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:876-9.
5. Rau R, Fitzhugh CD, Baird K, et al. Triad of severe abdominal pain, inappropriate antidiuretic hormone secretion, and disseminated varicella-zoster virus infection preceding cutaneous manifestations after hematopoietic stem cell transplantation: utility of PCR for early recognition and therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:265-8.
6. Sanchez Escuredo A, Grados Canovas D, Ibernou Vilaro M, et al. Cytomegalovirus colitis. *Nefrologia* 2011;31:119-20.
7. Andorsky RI. Pneumatosis cystoides intestinalis after organ transplantation. *Am J Gastroenterol* 1990;85:189-94.
8. Fenton LZ, Buonomo C, Share JC, Chung T. Small intestinal obstruction by remnants of the omphalomesenteric duct: findings on contrast enema. *Pediatr Radiol* 2000;30:165-7.
9. Schenk P, Madl C, Kramer L, et al. Pneumatosis intestinalis with Clostridium difficile colitis as a cause of acute abdomen after lung transplantation. *Dig Dis Sci* 1998;43:2455-8.
10. Jones B, Fishman EK, Kramer SS, et al. Computed tomog-

- raphy of gastrointestinal inflammation after bone marrow transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:691-5.
11. Day DL, Ramsay NK, Letourneau JG. Pneumatosis intestinalis after bone marrow transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:85-7.
 12. Hashimoto S, Saitoh H, Wada K, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis after chemotherapy for hematological malignancies: report of 4 cases. *Intern Med* 1995;34:212-5.
 13. Reynolds HL Jr, Gauderer MW, Hrabovsky EE, Shurin SB. Pneumatosis cystoides intestinalis in children beyond the first year of life: manifestations and management. *J Pediatr Surg* 1991;26:1376-80.
 14. Kim TY, Kim JH, Choi WG, Kim HK, Lee KS. A case of cytomegalovirus pneumonia after allogeneic bone marrow transplantation. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 1994;1:144-50.