기저질환이 없는 69세 노인에서 대량 출혈을 일으켜 혈관색전술로 치료한 거대세포바이러스 장염 1예

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 병리학교실²

김석원¹ · 강성훈¹ · 강선형¹ · 문희석¹ · 성재규¹ · 정현용¹ · 송규상²

Successful Treatment of Massive Hemorrhage due to Cytomegalovirus Colitis by
Angiographic Embolization in an Elderly Patient

Seok Won Kim, MD¹, Sung Hoon Kang, MD¹, Sun Hyung Kang, MD¹, Hee Seok Moon, MD¹,
Jae Kyu Sung, MD¹, Hyun Yong Jeong, MD¹, Kyu Sang Song, MD²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Cytomegalovirus (CMV) usually causes severe infection only in immunocompromised patients. However, in rare cases, gastrointestinal infection can occur in patients with normal immunity. Though most such patients recover spontaneously, major complications such as massive hemorrhage have also been reported. We report a case of massive hemorrhage in an immunocompetent elderly patient which was successfully treated with angiographic embolization.

Key Words: Cytomegalovirus, Immunocompetence, Hemorrhage, Angiography, Embolization

서 론

거대세포바이러스는 매우 흔한 감염원으로 Herpes 바이러스군에 속한다. 이 바이러스는 선형 이중 나선의 DNA 바이러스로 세포 내에서 핵내 봉입체를 형성하며, 지역사회에서 혈청으로 조사하면 성인에서 대략 40-100% 정도의 높은 항체 양성률을 갖는 바이러스로, 한번 감염되면 평생 잠복하여 추후 재활성되는 위험도를 가지게 된다¹⁾. 대부분 무증상이며 후천성 면역결핍증이나 항암 치료를 받는 환자, 면역 억제 치료를 받는 환자에서 기회 감염을 일으키며, 염증성 장 질환 환자

에서 스테로이드 저항성을 보이는 경우 거대세포바이러스 감염을 의심해 볼 수 있다^{2,3)}. 임상 양상은 무증상에서부터 발열 등의 경한 증상을 갖는 경우, 내부 장기에 침범하여 중추신경계, 폐, 망막, 위장관 등에 감염증을 발생시키거나, 전신 파종성 감염을 유발하는 등 매우 다양하다. 위장관을 침범하는 경우 흔하게 복통 및 설사, 혈변을 일으킬 수 있으나 대량 출혈을 일으키는 경우는 매우 드물다. 면역기능이 저하된 환자의 경우 그 임상 양상이 심하게 나타날 수 있으나, 정상 면역을 가진 환자에서는 드물게 감염을 일으키며 일으키더라도 증상이 경한 경우가 많다. 그러나 당뇨병, 간부전, 신부전, 암과 같은 동반 질환이 있는 경우 거대세포바이러스에 의한 감염이 더 잘 발생한다⁴⁾.

여기에서 말하는 정상면역이란 면역저하가 아닌 상태를 말하며, 면역저하란 장기이식이나 자가면역 질환 등으로 면역억제제를 사용하는 경우, 선천성 혹은 후천성 면역 결핍증, 항암 치료를 받는 경우를 말하며, 이 외에도 당뇨병, 신부전, 간부전,

▶ Received: June 24, 2015 ▶ Revised: August 22, 2015

▶ Accepted: September 3, 2015

Address for correspondence: Hee Seok Moon, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Chungnam National University
School of Medicine, 99 Daehak-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34134, Korea
Tel: +82-42-280-7163, Fax: +82-42-257-5753
E-mail: mhs1357@cnuh.co.kr

고혈압, 영양 결핍 등의 심각한 기저질환이나 만성적인 동반 질환이 있는 경우를 추가로 면역 저하로 볼 수 있겠다.

우리나라에서 면역 저하를 일으킬 만한 기저질환이 없는 노인에서 거대세포바이러스 대장염에 의하여 대량 출혈을 일으킨 증례는 매우 드물며, 외국의 경우 이로 인해 대장 절제술 시행을 보고한 증례⁵⁾는 있지만, 색전술로 성공적으로 지혈한 증례는 보고된 바 없다. 이에 거대세포바이러스 대장염에 의한 대량 출혈로 추정되는 환자에서 색전술로 성공적으로 지혈한 1예를 보고하는 바이다.

증 례

69세 남자가 혈변이 있어 의뢰되었다. 환자는 4년 전 고혈압을 진단받았고, 2년 전에 협심증으로 진단받고 아스피린을 복용 중이었다. 10일 전부터 발열과 기침, 오한이 있어서 본원에 내원하였고 검사에서 폐 농양이 있어서 입원하였다. *Klebsiella pneumoniae* (Extended Spectrum Beta-Lactamase-음성)에 의한 폐 농양으로 항생제 치료 및 경피적 농양 배액술을 시행받았으나 병의 호전이 없어서 입원 1달 후 폐엽 절제술을 시행받았다. 이후 흉부외과에서 수술 시행 후 항생제 치료 및 허혈성 심질환으로 복용 중이던 아스피린을 유지하던 중 폐엽 절제술 후 약 2주째, 3차래 정도 혈변이 있어서 내과로 의뢰되었다. 의뢰 당시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 수는 분당 92회, 호흡 수는 분당 20회, 체온은 36.5°C였다. 의식은 명료하였고 신체검사상에서 다른 이상 징후는 없었지만, 직장수지검사상에서 신선혈이 묻어 나왔다. 혈액검사상에서 혈색소 10.5 g/dL, 총백혈구 수 20,700/mm³ (호중구 86%, 림프구 5%, 단핵구 1%), 혈소판 780,000/mm³였다. 일반 화학검사상에서 blood urea nitrogen (BUN) 9.6 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL였으며, 그 외 특이 이상 소견이 없었다. 환자는 협심증의 기왕력이 있는 것을 고려하여 허혈성 장염을 먼저 생각하였으며, 항생제 사용으로 인한 위막성 대장염, 그 이외 대장암, 염증성 장 질환, 감염성 대장염, 대장의 궤양 질환 등을 고려하였다. 이를 감별하기 위하여 대변검사를 시행하고 대장내시경을 시행하기로 하였다. 대변검사에서는 대변 혈색소수치가 1,000 ng/mL로 증가되어 있었으며 대변 백혈구 수는 정상이었고, clostridium toxin assay는 음성이었다. 대장 내시경 검사에서 근위부 횡행결장 부근에 지도상의 발적이 관찰되며 간

만곡부위와 상행결장에 지저분한 백태와 일부 자발 출혈을 보이는 현성 궤양이 관찰이 되고 있으나 다량의 출혈은 보이지 않았다(Fig. 1). 상기 언급한 병변에서 조직검사를 시행하였고, 조직검사상에서 내피 세포 내의 봉입체가 관찰되었으며, 면역조직화학 염색에서 양성 소견을 보여 거대세포바이러스 감염으로 진단되었다(Fig. 2). 거대세포바이러스 혈청검사 및 polymerase chain reaction (PCR) 검사와 복부 computed tomography는 시행하지 않았다.

폐 농양과 함께 거대세포바이러스 감염이 동시에 발병하는 경우는 드물기 때문에, 면역력이 떨어질 수 있는 후천성 면역 결핍증, 기저만성질환으로 바이러스성 감염에 의한 간부전 및 신부전이 있는지 혹은 당뇨병이 병발되어 있지 않은지 고려해 보았으나, 수술 전 시행한 검사에서 특이 소견은 없었다.

이후 환자는 내과로 전과되어 ganciclovir 정주치료를 시행하였고, 혈변이 없어 3일간의 아스피린 중단 후 다시 복용을 시작하였다. Ganciclovir 사용 후 10일째 갑작스런 혈변이 발생하였다. 혈변의 양은 다량이었으며 활력징후가 혈압이 70/50 mmHg, 맥박 수 분당 125회, 호흡 수 분당 22회, 체온은

Fig. 1. Colonoscopic findings. (A) Active ulcer with spontaneous bleeding and a whitish coating were found in the hepatic flexure and ascending colon. (B) Geographic rubefaction was found in the proximal transverse colon. A biopsy was done.

Fig. 2. Microscopic findings of biopsy specimen. (A) Cytomegalovirus inclusion bodies in endothelial cells (arrow) (H&E, ×400). (B) Immunohistochemical stain for cytomegalovirus was positive (H&E, ×400).

36℃였다. 혈액검사상에서 11.3 g/dL까지 회복되었던 혈색소 수치가 8.8 g/dL까지 감소하였으며 총백혈구 수 18,800/mm³, 혈소판 529,000/mm³, BUN 17.6 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL였다. 활력징후가 불안정하고 다량의 출혈이 있어서 내시경적 지혈술보다는 혈관조영술을 계획하였고, 출혈점이 보이면 그 부분에 대하여 색전술을 시행하기로 하였다. 혈관조영술에서 상장간막동맥의 상행결장으로 가는 분지에서 조영제가 새는 것이 관찰되어서 이 부분에 대해 microcoil을 이용하여 색전술을 시행하였다(Fig. 3). 색전술 시행 후 7일째 추적 대장 내시경을 시행하였다. 추적 대장 내시경에서 근위 횡행결장 및 근위 상행결장에 지도상의 발적과 백태와 발적이 있는 치유기의 궤양이 관찰되었으며, 이전 대장 내시경과 비교하여 호전을 보이는 상태였다(Fig. 4). 환자는 ganciclovir를 총 3주간 정주한 후 중단하였고, 색전술 이후에는 더 이상의 혈변이 없이 안정화되어 퇴원하였다.

Fig. 3. Angiographic embolization. (A) Contrast leakage from mid portion of ascending colon of superior mesenteric artery (tiny terminal branch of right colic artery) was found in angiography. (B) Embolization was done.

Fig. 4. Colonoscopic findings after embolization. (A, B) Geographic rubefaction and ulcer in the healing stage with whitish coating and rubefaction were found in the proximal transverse colon and proximal ascending colon. Colonoscopy reveals improvement.

고 찰

거대세포바이러스가 위장관 병변을 일으키는 기전은 거대세포바이러스가 점막의 혈관내피세포를 침입하여 혈관염을 발생시키고 이와 동반되어 섬유소 혈전이 형성되어 점막으로의 혈류를 폐쇄시켜서 허혈성 손상을 일으키는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 내시경적 소견으로는 지도상의 궤양, 크고 깊은 궤양을 만들 수 있으며 발적, 부종, 미란 등 다양한 형태로 나타날 수 있기 때문에 내시경만으로는 감별 진단이 어렵다. 본 증례에서는 초기 대장 내시경에서 말단 회장부에 지도상의 궤양과 부종, 발적이 관찰되었고, 조직검사에서 거대세포바이러스가 증명되었다. 하지만 이후 거대세포바이러스 치료 중 대량출혈이 발생하였을 때 조직검사를 통한 섬유소 혈전 등이 확인되거나, 조영술에서 혈류 폐쇄가 확인되지는 않아 거대세포바이러스에 의한 허혈성 손상에 의한 대량 출혈로 확진할 수는 없었지만, 다른 원인들은 임상적으로 가능성이 낮아 거대세포바이러스 대장염에 의한 대량 출혈로 추정되는 바이다.

이미 거대세포바이러스 대장염으로 진단받고 ganciclovir를 10일간 사용 하고 있음에도 대량 출혈이 발생한 것은 이전에 발표되었던 거대세포바이러스 대장염의 증례와는 다르다. 이는 조혈모세포 이식을 받은 환자에서 예방적으로 ganciclovir 치료를 하면서 발생하는 역설반응(paradoxical response)이 한가지 가능성으로 생각될 수 있겠다. 역설 반응이라는 것은 항바이러스치료 1주일 후에 항원혈증(cytomegalovirus antigenemia) 정도가 기저치와 비교하여 증가하는 것을 말한다. 이 연구에서는 몇몇의 조혈모세포 이식을 받은 환자에서 주요 신체 장기에 대한 침습적 질환이 발생하기 전, 거대세포바이러스 감염을 의미하는 거대세포바이러스 항원 및 PCR이 양성인 경우 예방적으로 ganciclovir를 투여하였다. 이 때 역설반응이 약 1/4에서 발생하며, 이 경우 거대세포바이러스에 의한 질병의 발생률이 더 높다고 한다. 또한 역설 반응은 기저 백혈구수치가 낮을수록, 항바이러스 치료 전 거대세포바이러스 항원혈증이 더 오랜 기간 있었을 경우 역설 반응이 잘 발생할 수 있다고 한다⁷⁾. 이번 증례 환자의 경우 조혈모세포 이식을 받은 환자는 아니었고, 거대세포바이러스 항원 및 PCR 검사를 치료 전후 시행하지는 않아 역설 반응으로 단정지을 수는 없으나, 한가지 발생 가능한 기전으로 생각해 볼 수는 있겠다.

거대세포바이러스 대장염의 임상 양상은 설사, 고열, 혈변, 복통 등을 나타내며, 본 증례에서는 혈변이 발생하였으나, 색전술이나 수술적 치료를 요할 정도의 대량 출혈은 매우 드물다. 대량 출혈을 일으켰던 다른 증례들^{5,8)}에서는 각각 수술적 치료와 ganciclovir 정주로 치료했었고 이번 증례처럼 색전술을 시행했던 증례는 아직까지 없다. 혈관조영술은 다량의 출혈이 있고 출혈점이 아직 명확하지 않으며, 환자의 활력징후가 불안정할 때 진단과 치료를 동시에 할 수 있는 유용한 방법으로 최소한 분당 0.5 mL 이상의 출혈이 있어야 출혈 병소를 찾을 수 있다. 위장관 출혈에서 혈관조영술의 진단율을 보고한 연구는 많지 않은데, 한 연구에서는 62%의 민감도와 73%의 특이도를 보고한 바 있다⁹⁾.

일단 거대세포바이러스에 감염이 발생하면 평생 잠복 상태로 체내에 존재하며, 세포성 면역반응이 정상이라면 현성 감염으로 발현되는 것을 방지하게 된다. 그러나 후천성 면역결핍증이나 장기이식자같이 면역 기능이 감소한 경우 바이러스의 재활성화 및 심각한 감염증을 유발하게 된다^{4,10)}.

본 증례에서처럼 고혈압과 협심증이 있지만, 면역을 저하시킬만한 동반질환이 없는 노인 환자에서 거대세포바이러스 감염이 발생하였을 때 과연 항바이러스 치료를 해야 하는지에 대해서는 아직까지는 논란이 많은 상태이다. 면역 기능이 정상인 환자의 경우는 특별한 치료 없이도 병변이 자연 소실되는 것으로 알려져 있으며¹¹⁾, 거대세포바이러스 환자들에 대한 메타분석에서도 1/3 정도의 환자들에서는 별다른 치료 없이 호전되었다는 보고가 있다¹²⁾. 이 연구는, 면역억제제를 복용하는 환자, 선천적 혹은 후천적 면역결핍증, 장기이식 환자를 제외한 환자를 면역기능이 정상인 환자로 분류하였다. 이런 면역기능이 정상인 환자에서 발생한 거대세포바이러스 대장염의 대부분 환자가 55세가 넘는 환자였으며, 저절로 호전된 경우는 약 31.8%(14명)였으며, 대부분은 연령이 55세 미만인 경우였으며, 사망한 경우는 25.0%(11명)였는데 모두 55세 이상이었다. 이는 고령으로 인한 면역체계의 약화가, 고령에서의 기회 감염을 잘 발생시킬 수 있을 것으로 보고 있다. 본 환자의 경우에는 거대세포바이러스 대장염 뿐만 아니라, 폐농양도 있기에 면역체계가 떨어졌을 것으로 생각되며, 연령이 69세로 높았으며, 수술 후라는 점을 고려하여 ganciclovir 정주로 치료를 시행하였고, 색전술 후에도 일정 기간 동안 치료를 유지하여 총 3주간 항바이러스제를 사용하였다.

거대세포바이러스에 의한 대량 출혈은 발생이 드물어서 어떠한 치료가 표준 치료인지는 정해져 있지 않다. 출혈 당시 환자의 연령이나 임상 양상, 상황 및 입원하고 있는 의료기관에서 시행할 수 있는 치료 방법을 종합적으로 고려해서 대처를 하는 것이 가장 적절할 것이다.

면역기능이 정상인 환자와 면역력을 떨어뜨릴 만한 기저질환이 없는 노인에서도 거대세포바이러스에 의한 장염이 발생할 수 있으므로 환자가 복통이나 혈변, 설사의 임상 양상을 가지는 경우 거대세포바이러스 장염도 감별 진단에 포함되어야 하겠고, 이에 대한 적절한 검사 및 치료가 필요하겠다. 거대세포바이러스 장염이 대부분 우측 대장을 침범하는 점을 고려해 볼 때 출혈이 발생하였을 경우 장정결이 충분하지 못하면 출혈점을 찾지 못할 가능성이 높다. 활력징후가 불안정할 경우에도 다른 검사를 진행하기 어려울 수 있으며, 이때 혈관조영술이 진단에 도움이 될 수 있고, 색전술을 통해 치료를 병행할 수 있어서 거대세포바이러스 장염에 의한 대량 출혈 시 좋은 치료 전략이 될 수 있을 것이다.

이해관계 명시(Conflict of Interest Disclosures) : 저자(들)은 본 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 천명합니다.

REFERENCES

- Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 1993;119:924-35.
- Choi GJ, Nam SW, Lee SE, Kweon HC, Yang SW, Kwak DM, et al. A case of cytomegalovirus colitis with nontuberculous mycobacterium infection in immunocompetent host. *J Korean Geriatr Soc* 2009;13:238-41.
- Wada Y, Matsui T, Mataka H, Sakurai T, Yamamoto J, Kikuchi Y, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 2003;46(10 Suppl):S59-65.
- Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2009;13:R68.
- June L, Chin N, Chatterjee D. Cytomegalovirus colitis presenting as massive lower gastrointestinal bleeding in an immunocompetent patient. *Indian J Surg* 2008;70:28-31.
- Roberts WH, Sneddon JM, Waldman J, Stephens RE. Cytomegalovirus infection of gastrointestinal endothelium demonstrated by simultaneous nucleic acid hybridization and immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:461-4.
- Park SY, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Sung H, et al. Paradoxical rising cytomegalovirus antigenemia during

- preemptive ganciclovir therapy in hematopoietic stem cell transplant recipients: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *J Clin Microbiol* 2011;49:4179-84.
8. Keates J, Lagahee S, Crilley P, Haber M, Kowalski T. CMV enteritis causing segmental ischemia and massive intestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2001;53:355-9.
9. Defreyne L, Uder M, Vanlangenhove P, Van Maele G, Kunnen M, Kramann B. Angiography for acute lower gastrointestinal hemorrhage: efficacy of cut film compared with digital subtraction techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:313-22.
10. Maignan M, Wahl D, Thiaucourt D, Bach D, De Korwin JD, Vaillant G, et al. Self-limited primary cytomegalovirus colitis in an immunocompetent individual. *J Intern Med* 1992;232:357-9.
11. Surawicz CM, Myerson D. Self-limited cytomegalovirus colitis in immunocompetent individuals. *Gastroenterology* 1988; 94:194-9.
12. Galiatsatos P, Shrier I, Lamoureux E, Szilagyi A. Meta-analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent hosts. *Dig Dis Sci* 2005;50:609-16.