

Original Article

BK 바이러스로 인한 출혈성 방광염이 발생한 소아청소년 암환자에서 cidofovir 정맥 및 방광 내 병용요법의 임상적 유효성과 안전성

김민경^a, 이윤선^a, 김재송^a, 손은선^{a,†}, 유철주^b
연세대학교의료원 세브란스병원 약무국^a, 소아혈액종양과^b

Intravenous and Intravesical Cidofovir for BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis in Pediatric and Adolescent Cancer Patients

Min Kyeong Kim^a, Yoon Sun Ree^a, Jae Song Kim^a, Eun Sun Son^{a,†} and Chuhi Joo Lyu^b

*Department of Pharmacy^a, Department of Pediatric Hematology and Oncology^b,
Severance Hospital, Yon-sei University Health System, 50-1 Yonsei-ro, Seodeamun-gu,
Seoul, 03722, Republic of Korea*

Background : BK virus-associated hemorrhagic cystitis (BKV-HC) is a common complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Supportive measures, including painkillers, hyper-hydration, continuous bladder irrigation, transfusion, have been the standard of care for many years. Recently, clinicians have used intravenous or intravesical cidofovir for severe cases of BKV-HC. Cidofovir provides clinical improvement but has a risk of renal failure. To raise effect of remedy without increasing renal toxicity, intravenous and intravesical cidofovir combination therapy may be proposed.

Methods : We retrospectively reviewed the electronic medical records of 12 pediatric and adolescent cancer patients with BKV-HC treated with 5 mg/kg intravenous and 3-5 mg/kg intravesical cidofovir weekly at an institution January 2012-June 2016. Data for hematuria and other urinary symptoms,

투고일자 2017.1.26; 심사완료일자 2017.2.27; 게재확정일자 2017.12.28

† 교신저자 손은선 Tel:02-2228-6888 E-mail:SESPHARM@yuhs.ac

urine and plasma BK virus titers, and serum creatinine were collected. Clinical response was defined as improvement in symptoms or reduction in cystitis grade. Microbiological response was defined as at least a 1 log reduction in urinary and blood BK viral load. Nephrotoxicity was defined as a 0.3 mg/dL or greater increase in serum creatinine at any time up to 2 weeks after treatment with cidofovir.

Results : Clinical response was achieved in 8 patients (66.7%). Urinary microbiological response was recorded in 4 patients (33.3%) and blood microbiological response was in 2 patients (16.7%). Four patients presented nephrotoxicity, but 2 of them were combined with sepsis and the others represented mild symptoms.

Conclusion : Intravenous and intravesical cidofovir may be a useful option to provide symptomatic relief in patients with BKV-HC, but the close monitoring about renal function should be required.

[Key words] BK virus-associated hemorrhagic cystitis, Cidofovir, Intravesical cidofovir

연구배경

출혈성 방광염은 cyclophosphamide 등의 항암제, 이식편대숙주병, 혈소판 감소증, 응고장애로 인하여 발생할 수 있으나, 이외에도 동종 조혈모세포이식 후에 발생하는 흔한 합병증으로 알려져 있다.^{1,2)} 이식 초기의 출혈성 방광염은 cyclophosphamide, busulfan 등 전처치 약물요법의 독성으로 인해 발생하며, 이식 후기에는 면역억제로 인해 BK 바이러스(BK virus, 이하 BKV)가 재활성화되어 비뇨기 상피세포에 직접적으로 손상을 주거나 면역반응을 유도하여 간접적으로 발생하게 된다.³⁾ 이러한 BKV로 인한 출혈성 방광염(BK virus-associated hemorrhagic cystitis, 이하 BKV-HC)은 조혈모세포이식 환자 군에서 7-70% 까지도 발생한다고 보고되었으며, 발생할 경우 동종 조혈모세포이식 후 환자의 재원일수를 증가시키고 생명까지도 위협할 수 있다.⁴⁻⁶⁾

BKV-HC의 치료는 주로 진통제, 수액공급, 이뇨제, 방광관류, 수혈 등의 대증적 방법뿐이었으나,⁷⁾ 최근에는 심각한 출혈성 방광염에 cidofovir의 정맥 또는 방광 내 투여를 사용하고 있다.^{8,9)} Cidofovir는 광범위한 DNA 바이러스에 작용하는 약제로, BKV-HC 치료에는 용법과 용량에 대한 가이드라인이 명확하지 않지만, 보통 3가지 방법으로 사용된다. 첫 번째로 가장 많이

사용되는 방법은 신독성을 예방하기 위해 probenecid와 병용하여 3-5 mg/kg cidofovir를 정맥 내 투여하는 방법이다.^{1,7,10,11)} 두 번째는 0.25-1.5 mg/kg의 저용량 cidofovir를 정맥 내 투여하는 방법이고,^{1,7,8)} 세 번째는 5 mg/kg cidofovir를 60 mL 생리식염수에 섞어 방광 내 주입하는 방법이다.¹²⁻¹⁶⁾ Cidofovir 정맥주사는 BKV의 증식을 억제하는데 효과적이거나,⁸⁾ 부작용으로 신독성이 발생할 수 있다. 반면에 cidofovir의 방광 내 투여로 인한 심각한 부작용은 아직 보고된 바가 없으나, 효과에 대해서는 논란의 여지가 있다.^{15,16)} 따라서 cidofovir를 정맥 및 방광 내로 병용 투여한다면, 신독성은 높이지 않으면서 방광 내 약물 농도를 높여 치료 효과를 증대시킬 것으로 기대해 볼 수 있다.

그러나 선행연구를 살펴보면 BKV-HC 치료에 대한 cidofovir는 그 연구 수가 적고 주로 소규모 환자를 대상으로 하였으며,^{16,17)} 장기간의 추적 연구나 소아를 대상으로 보고된 증례도 부족한 실정이다.^{7,16)} 현재까지 cidofovir의 정맥 및 방광 내 투여의 비교 연구는 이뤄지지 않았으며, 병용 투여는 각 연구마다 1-2명의 사례 보고 외에는 거의 없다.¹⁰⁾ 이에 본 연구에서는 선행 연구 결과를 바탕으로 단일 기관에서 소아에게 cidofovir를 정맥 및 방광 내로 병용 투여한 사례를 후향적으로 분석하여 효과 및 안전성을 평가해보고자 한다.

연구방법

1. 대상 환자

1) 연구대상

2012년 1월 1일부터 2016년 6월 30일까지, 세브란스 병원 소아혈액종양과에서 치료를 받은 소아청소년(만 1-18세) 암환자 중 BKV-HC가 발생하여 cidofovir를 정맥 및 방광 내 병용 투여한 환자를 대상으로 하였다.

2) 제외대상

임상증상 평가와 BKV-polymerase chain reaction (이하 BKV-PCR) 정량 검사 기록이 없는 환자, 의무기록상 serum creatinine (이하 SCr) 수치 변화를 파악할 수 없는 환자 및 cidofovir 첫 투여 당시 신부전 환자는 제외하였다. 단, cidofovir 첫 투여 이후 신 대체요법을 시행하게 된 환자는 배제하지 않았다.

또한 조사기간 중 cidofovir를 정맥 또는 방광 내 단독 투여한 경우에는 병용투여 횟수에서 제외하였다.

2. 자료 수집

전자의무기록을 이용해 후향적으로 연구를 진행하였으며, 다음 항목에 대해 정보를 수집하였다. 환자군 개별 정보 항목으로 성별, 나이, 진단명, 재발 여부를 조사하였으며, 조혈모세포이식 관련 정보로 조혈모세포이식 여부, 시행날짜, human leukocyte antigen (HLA)-match 여부, stem cell source를 수집하였다. 항암화학요법 중인 경우에는 투여 항암제 및 용량을 수집하였다. Cidofovir 투여 관련 항목으로는 투여경로, 용량, 횟수, 신독성 감소를 위한 보조약제 투여 여부를 포함하였다. Cidofovir 효과를 평가하기 위해 증상, 노 검사 수치, 노 및 혈액 내 BKV-PCR 정량 검사 수치를 확인하였으며, 부작용 관련 항목으로써 SCr에 대한 데이터를 수집하고, 신기능에 영향을 주는 약물 (ibuprofen 등 NSAID, furosemide, amphotericin B, gentamicin, amikacin, meropenem, ampicillin/sulbactam, tazobactam/piperacillin, clar-

ithromycin 등)의 병용 투여 여부를 확인하였다.

3. 대상 약물

연구에 사용된 cidofovir는 비스타이드주 (Vistide inj[®], 한국희귀의약품센터)로 1 vial은 cidofovir 375 mg을 포함한다.

세브란스병원 소아혈액종양과에서 cidofovir 사용 시, 증상이 호전 될 때까지 적어도 1주일 이상의 간격으로 이틀에 걸쳐 투여한다. 우선 probenecid 2,000 mg과 생리식염수 1 L를 투여한 후, cidofovir 5 mg/kg를 생리식염수 100 mL에 섞어 정맥 내 주사한다. 2시간, 8시간 후 각각 probenecid 1,000 mg을 투여하고, 24시간 이내에 cidofovir를 60 mL 생리식염수에 섞어 방광 내 주입한다. 단, 정맥 및 방광 내 투여하는 cidofovir의 용량은 총 375 mg을 넘지 않으며, 15세 미만이면서 50 kg 미만일 경우에는 probenecid와 수액공급을 소아 체격에 맞춰 조절하여 사용한다.

²⁰⁾

4. 자료 분석

출혈성 방광염의 임상증상으로 혈뇨, 핏뇨, 빈뇨, 긴박뇨, 배뇨통 등의 비뇨기계 증상을 분석하였고, 심각도는 Grade I-IV로 분류하였다(Table 1).[®] 대상 환자들은 주 1회 real time PCR로 요 및 혈액 내 BKV 정량 측정하였으며, SCr은 적어도 3일에 한 번 모니터링 하였다.

Cidofovir의 유효성을 평가하기 위해 임상반응과 미생물학적 반응을 분석하였다. 임상반응은 모든 증상이 해소되었을 때 complete response, 비뇨기계 증상이 감소하였거나 출혈성 방광염 Grade가 감소하였을 때 partial response라고 정의하였다. 미생물학적 반응은 마지막 cidofovir 투여 전에 비해 투여 1주일 후에 BK viral load가 최소 1 log 감소한 때로 정의하였다.[®] 신독성은 투여 전 및 투여 1주, 2주 후에 평가하였는데, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03 기준에 따라 SCr 수치가 0.3 mg/dL 이상 증가한 때와 투석을 시행하게 된 경우로 정의하였다(Table 2).

Table 1 Clinical grading of hemorrhagic cystitis⁹⁾

Grade	Clinical features
I	Microscopic hematuria
II	Macroscopic hematuria
III	II + blood clots
IV	III + urinary obstruction, renal impairment, bladder impairment

Table 2 Renal toxicity grade (CTCAE v 4.03)

Grade	Clinical features
I	Creatinine level increase of > 0.3 mg/dL
II	Creatinine 2 - 3 x above baseline
III	Creatinine > 3 x baseline or 4.0 mg/dL
IV	Dialysis
V	Death

CTCAE = Common terminology criteria for adverse events

5. 연구 대상자 보호

본 연구는 연구대상자의 안전 및 보호에 관한 사항 등을 포함한 연구 계획을 본 연구가 실시된 병원의 기관 윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 승인(IRB No. 2016-2528-001)을 받았다.

연구결과

1. 환자군 특성

BKV-HC로 cidofovir 정맥 및 방광 내 병용 요법을 투여 받은 12명의 환자 중 남자는 8명, 여자는 4명 이었고, 평균 8.83±4.97세였다. 기저 혈액질환은 acute lymphoblastic leukemia (ALL) 8명, acute myeloid leukemia (AML) 3명, 그리고 burkitt lymphoma 1명이었다. 12명 중 조혈모세포 이식 후 발생한 환자가 6명, 항암화학요법 중 발생한 환자 5명이었고, 나머지 1명은 항암화학요법 중 발생하여 치료 후 호전되었다가 이후 조혈모세포이식을 받고 BKV-HC가 재발된

환자였다. 조혈모세포이식 후 BKV-HC가 발생한 환자 6명 중 2명은 조혈모세포이식 후 기저 혈액 질환이 재발되어 시행한 항암화학요법 중 발생한 경우였다. 조혈모세포이식 후 BKV-HC 발생한 환자들은 모두 면역억제제를 복용 중이었다. 항암화학요법 중 발생한 환자 5명 중 4명은 clofarabine, etoposide, cyclophosphamide 요법을 사용 중이었다(Table 3).

2. Dosing 및 probenecid 병용 분석

1인당 3.75±2.45회 병용 투여 받았으며, 정맥투여 1회 용량은 4.51±0.96 mg/kg, 방광 내 투여 1회 용량은 4.17±2.07 mg/kg 이었다. 12명 중 6명의 환자에서는 병용 투여 외에도 정맥으로만 투여한 경우가 1-7회 있었고, 이는 당일 외래진료로 하루만 방문했거나, 도뇨관 삽입 부위의 통증 등으로 방광 내 투여를 하지 못한 경우였다. 위의 6명 중 1명의 환자에서는 정맥 외에도 방광 내로 1회 투여하기도 하였는데, 환자의 일시적인 기저질환 악화로 신독성이 우려되어 정맥 투여를 시행하지 않은 경우였다. Probenecid를 항상 사용한

Table 3 Patient characteristics

No	Age	Sex	Diagnosis	HSCT source	HLA Disparity	Conditioning regimen or recently chemotherapy	GVHD Prophylaxis	Severity BKV-HC	bBKV*	uBKV*
1	13	M	ALL	Sibling BMT	Matched	Clofarabine	CsA	(-)	(-)	7.38x10 ⁶
2	5	M	ALL, Ph(+)	Unrelated PBSCT	Matched	Clofarabine, VP-16, CPM	MMF, TCR	(-)	(-)	>2.5x10 ⁸
3	17	M	ALL	Unrelated PBSCT	Matched	RE-CNS-consolidation or RE-CNS-intensification	TCR	(-)	(-)	570,000
4	3	M	AML	Auto-PBSCT	Matched	(-)	TCR	I	27,200	>2.5x10 ⁸
5	5	F	ALL	Unrelated PBSCT	Matched	(-)	CsA, TCR	I	(-)	235,000
6	10	M	AML	Haplo-BMT	Matched	Fludarabine, CPM, MTX IT	MMF, TCR	I	15,400	>2.5x10 ⁸
7	15	M	AML	Unrelated PBSCT	Matched	Bu-Cy, MTX IT	TCR	I	72,200	>2.5x10 ⁸
8	6	F	ALL	(-)	(-)	Clofarabine, VP-16, CPM	(-)	II	5,700	>2.5x10 ⁸
9	8	M	ALL	(-)	(-)	Clofarabine, VP-16, CPM	(-)	I	(-)	>2.5x10 ⁸
10	15	F	ALL	(-)	(-)	Clofarabine, VP-16, CPM or VCR, MTX, L-asparaginase or Nelarabine	(-)	I	3,590	>2.5x10 ⁸
11	4	F	ALL	(-)	(-)	Clofarabine, VP-16, CPM or VCR, Ara-C, MTX, L-asparaginase	(-)	I	43,400	>2.5x10 ⁸
12	5	M	BL	(-)	(-)	VCR, MTX, CPM or Ara-C, VP-16	(-)	II	7,520	>2.5x10 ⁸

ALL = Acute lymphoblastic leukemia; AML = Acute myeloid leukemia; BL = Burkitt lymphoma; HSCT = Hematopoietic stem cell transplant; HLA = Human leucocyte antigen; GVHD = Graft-versus-host disease; BKV-HC = BK virus associated hemorrhagic cystitis; bBKV= blood BK virus; uBKV = urine BK virus; BMT = Bone marrow transplant; PBSCT = Peripheral blood stem cell transplant; Haplo-BMT = haploidentical BMT; CPM = Cyclophosphamide; MTX = Methotrexate ; Bu-Cy = busulfan-cyclophosphamide; IT= Intrathecal; VP-16 = Etoposide; VCR = Vincristine; Ara-C = Cytarabine ; CsA= Cyclosporine; MMF = Mycophenolate mofetil; TCR = Tacrolimus

* copies/mL

환자는 7명으로 나머지 5명의 환자에서는 오심, 구토 등으로 인해 복용이 힘들어 사용하지 않거나 환자의 상황 및 여건에 따라 사용하지 않은 경우가 있었다(Table 4).

3. 효과 분석

사망으로 평가가 불가능한 2명을 제외하고, 임상증상의 변화에 대해 평가가 가능했던 환자 10명 중 com-

Table 4 Clinical characteristics

Variable	Value
Route of cidofovir administration	
Both* only, no. (%)	6 (50)
Both and additional IV, no. (%)	5 (40.7)
Both and additional BI, no. (%)	0
Both, additional IV and additional BI, no. (%)	1 (8.3)
Dose of cidofovir, median (mg/kg)	
Intravenous	4.51±0.96
Intravesical	4.17±2.07
No. of cidofovir injections per patient, median doses	
	3.75±2.45
Probenecid use	
Always use, no. (%)	7 (58.3)
Use adjustment, no. (%)	5 (41.7)

BKV-HC = BK virus associated hemorrhagic cystitis

*Both = intravenous and intravesical cidofovir combination therapy

Table 5 Clinical response after cidofovir treatment

Clinical Response	Value
Complete response, no. (%)	7 (58.3)
Partial response, no. (%)	1 (8.3)
No response, no. (%)	1 (8.3)
Relapse of HC, no. (%)	1 (8.3)
Not assessable, no. (%)	2 (16.6)

BKV-HC = BK virus associated hemorrhagic cystitis; HC = hemorrhagic cystitis

plete response가 7명, partial response가 1명으로 8명에서 임상증상 개선을 보였다. 임상증상의 변화가 없었던 환자는 1명, 악화된 환자는 1명이었다(Table 5). 미생물학적 반응은 소변에서 4명이 유의미한 감소를 보였고, 1명에서 오히려 증가, 5명에서는 측정 가능한 값을 초과한 수치가 지속 되었다. 혈액에서는 2명이 유의미한 감소를 보였고, 2명은 오히려 증가하였다

(Table 6).

4. 부작용 분석

치료 전 SCr은 평균 0.33 mg/dL이었다. 2주 이내 사망한 환자 1명은 신독성을 평가할 수 없어 이를 제외하고, 총 11명에 대해 신독성 유무를 평가하였다. 각각

Table 6 Microbiological response after cidofovir treatment

No	Urine BKV, copies/mL, log		Blood BKV, copies/mL, log		Microbiological response	
	Pre-CDV	Post-CDV	Pre-CDV	Post-CDV	Urine	Blood
1	>8.397	6.839	<3.4	<3.4	Y	N/A
2	>8.397	>8.397	<3.4	4.212	N	N
3	5.755	7.620	<3.4	4.170	N	N
4	>8.397	>8.397	4.434	6.376	N	N
5	5.371	6.008	<3.4	<3.4	N	N/A
6	>8.397	>8.397	4.187	4.390	N	N
7	>8.397	5.491	4.858	3.492	Y	Y
8	>8.397	>8.397	3.755	4.110	N	N
9	>8.397	>8.397	<3.4	3.813	N	N
10	>8.397	8.313	3.555	4.056	N	N
11	>8.397	6.824	4.637	<3.4	Y	Y
12	>8.397	5.836	3.876	<3.4	Y	N

BKV-HC = BK virus associated hemorrhagic cystitis; CDV = cidofovir; N/A = not assessable; BKV = BK virus

Table 7 Renal toxicity after cidofovir treatment

Variable	Value
Serum creatinine pre-cidofovir, median (mg/dL) [range]	0.33 [0.17-0.44]
Renal toxicity	
No toxicity, no.(%)	7 (58.3)
Grade I, no.(%)	2 (16.7)
Grade IV, no.(%)	2 (16.7)
Not assessable, no.(%)	1 (8.3)

BKV-HC = BK virus associated hemorrhagic cystitis

의 병용투여 전과 투여 1주, 2주 후의 SCr을 비교해 보았을 때, 신독성 부작용을 나타내지 않은 환자가 7명, 일시적으로 Grade I의 신독성을 보인 환자가 2명, Grade IV의 신독성을 보인 환자가 2명 이었다 (Table 7). 신기능에 영향을 주는 병용약제로 Grade I의 신

독성을 나타냈던 환자 1명은 tacrolimus 및 amphotericin B를 투여 중이었고, 다른 1명은 tacrolimus와 trimethoprim-sulfamethoxazole을 투여 중이었다. 또한 Grade IV의 신독성을 나타냈던 환자 1명은 tacrolimus 등을 병용 중이었고, 다른 1명은 cyclo-

phosphamide, clofarabine, etoposide로 이뤄진 항암화학요법을 받는 환자였다.

고찰

본 연구는 cidofovir를 정맥 및 방광 내로 병용투여 함으로써 신독성은 높이지 않으면서 방광 내 약물 농도를 높여 치료 효과가 증대되는 지 알아보고자 진행하였다.

연구 결과 총 12명의 환자 중 8명 (66.7%)이 임상증상 개선을 보였으며, Cesaro 등 동종조혈모세포이식 후 발생한 BKV-HC 환자를 대상으로 한 연구에서 정맥 내 투여로 47-100%, 방광 내 투여로 60-100%의 환자가 완전히 호전된 결과와 유사하였다.^{11,6)} 미생물학적 반응은 BKV 수치의 감소로 확인하였는데, 소변에서 4명 (33.3%)의 환자, 혈액에서 2명 (16.7%)에서 1 log 이상의 감소를 보였으며, Savona 등 연구에서 소변에서 47%의 BKV 수치의 감소가 있었던 결과에 비해서는 약간 낮았다.⁶⁾

그러나 소변에서 BKV 수치가 1×10^{14} copies/mL까지도 검출된다는 보고도 있었는데,⁹⁾ 본 연구에서는 2.5×10^8 copies/mL 이상의 값은 검출 한계로 측정되지 않았다. 따라서, 12명 중 5명이 소변에서 BKV 수치가 cidofovir 투여 전과 투여 후에 모두 검출 한계 이상의 값을 보여 미생물학적 반응이 없다고 판정되었으나, 실제로는 미생물학적 반응이 있었을 가능성도 배제할 수는 없다고 사료된다.

또한 본 연구에서 CR을 보였던 7명 중 소변에서 BKV 수치의 개선을 보인 환자는 4명뿐이었고, 혈액에서 BKV 수치의 개선을 보인 환자는 2명뿐으로 임상증상과 미생물학적 반응의 상관관계는 뚜렷하지 않았다. 기존 연구에서도 동종 조혈모세포이식 환자의 약 95%에서 BKV DNA가 소변에서 검출되어 BKV 수치는 출혈성 방광염의 예측 인자로서의 의미가 낮다고 하였으며, 대부분의 환자는 임상적으로 유의한 출혈성 방광염으로 진행하지 않기 때문에^{9),21),22)} 미생물학적 반응에서 다소 미미한 결과를 보여도 임상증상 개선을 보이면 BKV-HC의 치료의 방안으로 고려할 수 있다고 한 바 있다.

Cidofovir 사용의 가장 큰 한계점은 신독성에 있다. 2주 이내 pulmonary graft-versus-host disease

(GVHD) 악화로 사망하여 신기능을 평가할 수 없었던 환자 1명을 제외하고, 신독성은 4명 (33.3%)에서 나타나 Savona의 연구에서 26%로 보고된 것에 비해 높았다. 그러나 본 연구에서 Grade IV의 신독성을 나타냈던 2명의 환자들은 모두 패혈증이 동반되어 이로 인한 핏뇨가 발생하여 continuous renal replacement therapy (CRRT)를 시행 받았던 경우로 cidofovir로 인한 신독성이라고 평가하기에는 어려웠다. 따라서 두 연구간 신독성 발생률의 차이가 Savona 등의 연구에서 저용량 cidofovir를 사용했기 때문일 수도 있으나, 대상 환자의 기저질환 및 병용약제로 인한 영향을 배제할 수 없을 것으로 판단된다. 또한 고용량 cidofovir를 정맥 투여할 때 신독성 예방 목적으로 probenecid를 병용하게 되는데, 본 연구에서는 probenecid를 사용하지 못하였던 경우가 전체 치료의 20%였으나, 신독성 발현 여부와는 상관성이 밝혀지지 않았다. 따라서 BKV-HC 치료에서 cidofovir 사용 시 해당 약제의 고유한 부작용 외에도 환자의 기저질환 및 병용약제로 인한 영향을 배제할 수 없으므로 신기능 변화에 대한 좀 더 면밀한 모니터링이 필요할 것으로 사료된다.

기존 BKV-HC에 대한 cidofovir 연구는 주로 동종 조혈모세포이식 환자들을 대상으로 하였으며, 조혈모세포이식이 아닌 항암화학요법 후에 발생한 BKV-HC 환자에 대해서는 보고된 연구가 거의 없다. 그러나 본 연구에서는 항암화학요법 후에 BVH-HC가 발병한 환자 5명이 포함되었는데, 그 중 4명은 clofarabine, etoposide, cyclophosphamide 요법을 시행 중이었다. 또한 조혈모세포이식 후 기저 혈액질환이 재발되어 항암화학요법을 시행하였던 환자 2명 중 1명도 clofarabine, etoposide, cyclophosphamide 요법 중에 발생하였다. 이 regimen은 Grade III 이상의 호중구감소증이 52%에서 보고될 정도로 심한 골수억제를 유발하기 때문에,²²⁾ 이로 인해 BKV-HC가 많이 발생했던 것으로 추측된다. 따라서 사례수가 적어 단정짓기에는 어려우나, clofarabine, etoposide, cyclophosphamide 요법을 시행 받을 때에도 동종 조혈모세포이식과 마찬가지로 BKV로 인한 감염에 주의해야 할 것으로 사료된다.

본 연구를 통해 cidofovir의 정맥 및 방광 내 병용 투여가 임상증상을 개선함을 확인할 수 있었으며, 신기능

변화를 면밀히 추적관찰하며 사용한다면 BKV-HC의 치료의 한 방법으로 고려해 볼 수 있다고 판단된다. 소 규모 환자군을 대상으로 한 후향적 연구라는 한계점이 있지만, 그럼에도 불구하고 소아청소년 암환자를 대상으로 한 최초의 cidofovir 정맥 및 방광 내 병용투여 연구라는 점에서 의의가 있다.

Cidofovir를 소아청소년 암환자의 BKV-HC 치료에 사용하는 것은 미국식품의약국에 허가를 받은 적응증이 아니며, cidofovir 자체도 아직 한국에서 허가 받지 못해 희귀의약품센터를 통해 구입해야 하는 자가치료제이다. 그러나 본 연구결과에서 cidofovir의 정맥 및 방광 내 병용 투여는 임상적 증상의 뚜렷한 개선을 보였으며, 1 vial에서 정맥 투여 후 남은 용량을 방광 내로 투여하였기 때문에 추가적인 경제적 부담도 없었다. 또한, BKV-HC의 치료에 사용 가능한 약물이 제한적이고, BKV-HC의 발병률이 점차 증가하는 추세이므로 cidofovir을 필요로 하는 경우가 지속적으로 증가할 것으로 보인다.⁶⁾ 이를 감안하여 더 많은 환자를 대상으로 cidofovir에 대해 장기간의 전향적 연구가 필요하다고 사료되며 이를 바탕으로 BKV-HC의 더욱 발전된 치료방법이 고안될 수 있으리라 생각된다.

결론

Cidofovir의 정맥 및 방광 내 병용 투여로 BKV의 수치를 유의하게 줄이지는 못했지만, 대부분의 환자에서 출혈성 방광염의 Grade를 낮추거나 비노기계 증상을 개선시켜 심각한 BKV-HC에서 치료방법으로 고려해 볼 수 있다고 사료된다. 다만 사용 환자의 특성 상, 기저질환 및 병용약제로 인해 신독성이 나타날 수 있으므로 신기능 변화를 면밀히 추적검사 해야 할 것이다.

참고문헌

1) Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M. et al. Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2009;49(2):233-40.

2) Silva Lde P, Patah PA, Saliba RM, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica.* 2010;95(7):1183-90.

3) Erard V, Storer B, Corey L. et al. BK virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: frequency, risk factors, and association with postengraftment hemorrhagic cystitis. 2004;39(12):1181-5.

4) Leung AY, Suen CK, Lie AK, et al. Quantification of polyoma BK viremia in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood.* 2001;98(6):1971-8.

5) Shakiba E, Yaghoobi R, Ramzi M, et al. Prevalence of viral infections and hemorrhagic cystitis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation.* 2011;9(6):405-12.

6) Philippe M, Ranchon F, Gilis L, et al. Cidofovir in the Treatment of BK Virus-Associated Hemorrhagic Cystitis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2016;22(4):723-30.

7) Harkensee C, Vasdev N, Gennery AR, et al. Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following haematopoietic stem cell transplantation--a systematic review and evidence-based guidance for clinical management. *British journal of haematology.* 2008;142(5):717-31.

8) Lee SS, Ahn JS, Jung SH, et al. Treatment

- of BK virus-associated hemorrhagic cystitis with low-dose intravenous cidofovir in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *The Korean journal of internal medicine*. 2015;30(2):212-8.
- 9) Leung AY, Yuen KY, Kwong YL. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone marrow transplantation*. 2005;36(11):929-37.
 - 10) Kwon HJ, Kang JH, Lee JW, et al. Treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients with cidofovir: a single-center experience. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2013;15(6):569-74.
 - 11) Sakurada M, Kondo T, Umeda M, et al. Successful treatment with intravesical cidofovir for virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A case report and a review of the literature. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2016.
 - 12) Fanourgiakis P, Georgala A, Vekemans M, et al. Intravesical instillation of cidofovir in the treatment of hemorrhagic cystitis caused by adenovirus type 11 in a bone marrow transplant recipient. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(1):199-201.
 - 13) Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *American journal of hematology*. 2006;81(7):535-7.
 - 14) Rao KV, Buie LW, Shea T, et al. Intravesicular cidofovir for the management of BK virus-associated cystitis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(3):391-2.
 - 15) Mackey MC. Intravesicular cidofovir for the treatment of polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012;46(3):442-6.
 - 16) Rascon J, Verkauskas G, Pasauliene R, et al. Intravesical cidofovir to treat BK virus-associated hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric transplantation*. 2015;19(4):E111-4.
 - 17) Aitken SL, Zhou J, Ghantaji SS, et al. Pharmacokinetics and safety of intravesicular cidofovir in allogeneic HSCT recipients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(3):727-30.
 - 18) Bedi A1, Miller CB, Hanson JL, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1103-9.
 - 19) E.bernhoff, Gutteberg TJ, Sandvik K, et al. Cidofovir inhibits polyomavirus BK replication in human renal tubular cells downstream of viral early gene expression. *American journal of transplantation*. 2008;8:1413-22.
 - 20) Gutman JI, Kachur SP, Slutsker L, et al. Combination of probenecid-sulphadoxine-pyrimethamine for intermittent preventive treatment in pregnancy. *Malar J*. 2012; 11(39):1475-2875.
 - 21) Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after

- allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 797-804.
- Bogdanovic G, Priftakis P, Giraud G 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; 42: 5394-5396.
- 22) Azzi A, Cesaro S, Laszlo D, et al. Human polyoma virus BK (BKV) load and haemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients. *J Clin Virol* 1999; 14: 79-86.
- 23) Nobuko Hijiya,¹ Blythe Thomson,² Michael S. Isakoff, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011; 118(23): 6043-9.