고신대학교 의과대학 학술지 제25권 제1호
Kosin Medical Journal
Vol. 25. No. 1, pp. 20~26, 2010

혈액암환자에서 조혈모세포 이식 후 따르는 헤르페스 바이러스 감염 양상

이호섭[1] · 탁희상[1] · 신성훈[1] · 김양수[1] · 남성진 · 김혜수 · 박진희 · 정수현 · 김성빈 · 김예나

고신대학교 의과대학 내과학교실

Herpesviridae Viral Infections Following Stem Cell Transplantation in Hematologic Malignancy

Ho-Sup Lee[1] · Hee-Sang Tag[1] · Seong-Hoon Shin[1] · Yang-Soo Kim[1] · Sung-Jin Nam · Hye-Soo Kim
Jin-Hee Park · Su-Hyeon Jeong · Sung-Bin Kim · Ye-Na Kim

[1]Department of Internal medicine and [2]Occupational and Environmental Medicine,
Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background : Herpesviridae family includes herpes simplex virus, varicella zoster virus, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus, etc. Herpesviridae viral infection (HVI) can lead to serious complications including dissemination, secondary infection, bacterial superinfection in patients with hematologic malignancy following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). But there was no consensus on the dose and duration of antiviral agents prophylaxis in patients undergoing chemotherapy. We retrospectively analyzed the incidence and the risk factors for HVI.

Method : A total of 58 patients who newly diagnosed and received HSCT with prophylaxis of acyclovir at the Kosin University Gospel Hospital, Busan, Korea between June 1995 and February 2009 were enrolled retrospectively in the current study. HVI was confirmed based on clinical diagnosis, serologic test or pathologic diagnosis. The characteristics of the patients were as follows: the median age was 44 years (range 19-62 years) with a female-to-male ratio of 30:28. The enrolled diseases included leukemia (n=9, 15.5%), lymphoma (n=30, 51.7%), multiple myeloma (n=12, 20.7%), aplastic anemia (n=6, 10.3%) and myelodysplastic syndrome (n=1, 1.7%). The results were analyzed using a chi-square test and independent samples T test. For the multivariate analysis, we used logistic regression test.

Results : Fifteen patients (25.9%) developed HVI after HSCT. The cumulative incidence of HVI was 53.8% at 5 years after HSCT. In univariate analysis, there was no significant risk factor for HVI. The presence of graft-versus-host disease (GVHD) (37.5% in developed GVHD vs. 0% in no GVHD, p=0.200), duration of immunosuppressive therapy (IST) in allo-SCT (15.98 ± 14.02 months vs. 6.78 ± 3.67 months, p = 0.374) were not risk factors for HVI.

Conclusion : The incidence of HVI was similar to that in historical other studies. There was no risk factor associated with development of HVI. Most of the HVI occurred within the first 24 months after transplantation. So long term use of antiviral prophylaxis may be needed to prevention of HVI after HSCT.

Key words : hematologic malignancy, herpesviridae viral infection, HSCT

서 론

인간에 질병을 일으키는 헤르페스 바이러스 과에는 8가지 바이러스들이 존재한다. 이 과에는 단순포진 바이러스 (HSV), 대상포진 바이러스 (VZV), 엡스테인-바 바이러스 (EBV), 거대세포 바이러스 (CMV), 로지올라 바이러스 (Roseolovirus), 그리고 카포지 육종 관련 헤르페스 바이러스 (Kaposi's sarcoma-associated herpes virus)를 포함한다.[1)] 헤르페스 바이러스 과는 비리온의 구조에 기초한다. 모든 헤르페스 바이러스는 캡시드라 불리는 정십이면체 단백 cage로 둘러싸인, 100-200개의 유전자를 암호화하는 상대적으로 큰 이중 나선의 게놈으로 구성된다. 캡시드는 외피 (tegument)라 불리는 단백층들과 envelope이라 불리는 이중지질막으로 둘러싸여있다. 이 모든 입자는 비리온으로 알려져 있다. 보고된 헤르페스 비리온 크기의 측정치는 120nm ² 에서 약 300nm ² 사이

Address for correspondence : Yang Soo Kim
Department of Internal Medicine, Kosin university gospel hospital, 34 Amnam-Dong, Seo-Gu, Busan 602-703, Korea,
Tel : +82-51-990-6107, Fax : +82-51-990-3010
E-mail: towersue@hotmail.com

이다.

헤르페스 바이러스 감염은 조혈모세포 이식 후 30% 이상의 환자들에서 일어날 정도로 흔하다.[3] 조혈모세포 이식 후 헤르페스 바이러스 감염은 일차 감염으로 나타날 수 있지만 대부분의 감염은 바이러스의 재활성화 때문에 나타난다.[4] 헤르페스 바이러스 감염은 혈액암 환자들에서 조혈모세포 이식 후 통증을 포함하여 전파(dissemination), 이차 감염, 그리고 세균의 중복감염과 같은 심각한 합병증으로 이끌 수 있다.[3,4] 하지만 혈액암 환자들에게 조혈모세포 이식 후 항바이러스 예방요법의 용량이나 기간에 대한 컨센서스 (consensus)는 없다. CDC (Center of Disease Control and Prevention)나 ASBMT (the American Society of Blood and Marrow Transplantation)의 Guideline은 헤르페스 바이러스 감염을 예방하기 위해 acyclovir 예방요법을 관례적으로 권장하지 않는다.[5-7] 하지만 여러 전향적 연구들이 계속된 면역억제 중인 조혈모세포 이식 수혜자들에게 acyclovir의 장기간 사용이 도움이 된다고 밝혀지고 있다.[3,8-11] 그리고 헤르페스 감염 고위험 특정 환자군을 정의하기위해 다양한 위험인자들이 연구되어 왔다. 이식전 방사선 치료, 이식 편대 숙주질환의 존재, 이식 후 antithymocyte globulin의 사용, 이식전 VZV seropositivity, 그리고 지속된 전신면역억제가 헤르페스 바이러스 감염에 높은 유병율과 관계된다고 보고되어 왔다.[3,12-14]

본 후향적 연구는 단일 기관에서 조혈모세포 이식을 시행한 58명의 환자들에서 헤르페스 바이러스 감염의 발생과 유병율, 그리고 위험인자들에 대해 재검토하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1999년과 2009년 사이에 고신대학 복음병원에서 자가 또는 동종 조혈모세포 이식을 시행한 58명의 환자들을 후향적으로 분석했다. 차트 재검토 그리고 담당 의사와 환자에게 자문을 구해 자료를 모았다. 이식전 요인은 나이, 성, 기저 질환, 기증자의 type, 그리고 사용된 전처치 요법이 포함되었고 이식후 자료는 헤르페스 바이러스 감염의 임상적 진단, 항바이로스 예방요법으로서 acyclovir의 사용, 이식편대숙주질환 (GVHD)의 유무, 그리고 면역억제제의 사용이 포함되었다 (Table 2).

헤르페스 바이러스 감염 재활성화는 피부분절 또는 전반적인 피부 분포 내 발적된 밑바탕을 가진 수포성 융기를 포함한 임상적 소견에 의해 진단되었다 (Fig 1). 그리고 임상적 진단은 바이러스 재배 (culture), 피부 병변의 cytologic review (Tzank smear) (Fig 2), 또는 피부 조직검사로 확진되었다.

Fig. 1. Localized erythematous to violaceous, rice-grain sized grouped papules & vesicles with crust on the thigh(Lt.) presented in patient with acute myeloid leukemia underwent hemotopoietic stem cell transplantation.

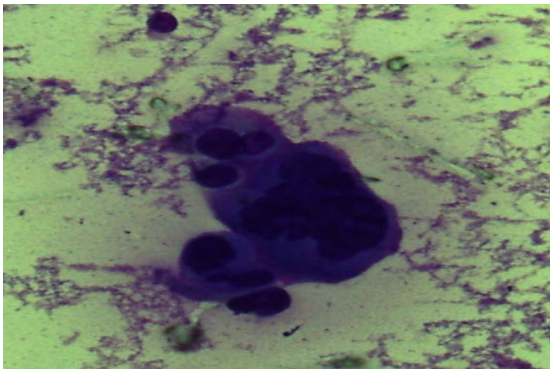

Fig. 2. Tzanck smears shows the multinucleated giant cell in patient with acute myeloid leukemia underwent hemotopoietic stem cell transplantation.

전처치 요법의 종류는 BuCy, BuCyE, High dose melphalan, BuFluATG 그리고 BEAM으로 기저질환에 따라 달랐다. 동종 조혈모세포 이식에서 GVHD 예방요법은 cyclosporine 정맥주사와 methotrexate 단기간 정맥주사로 구성되었다. cyclosporine은 생착 (engraftment) 후 시간 간격을 두고 감량되었다.

항바이러스 예방요법으로서 환자들은 전처치 항암약물요법 (conditioning chemotherapy)을 시작일부터 조혈모세포 이식 후 최소 6개월 후까지 acyclovir 600mg를 경구로 매일 투여받았다. acyclovir 예방요법은 GVHD에 대한

면역억제 지속을 요구하는 환자들에서 의사의 판단으로 6개월 이상 유지되었다.

GVHD는 초기에는 steroid와 cyclosporine으로 치료했지만 steroid 저항이 있을시의 치료에는 tacrolimus와 같은 면역억제 치료가 필요하였다.

2. 통계적 방법

환자들은 사망시기나 가장 최근의 재검토로 검열되었다. 경과관찰 기간에서 중앙값은 32.2개월이었다 (범위 : 3.2 - 260.2개월). Univariate analysis로서 환자들의 위험인자들이 평가되었다. 위험인자와 헤르페스 바이러스 감염간의 연관성은 범주변인 (categorical variable)에 대한 chi-square test와 연속변수에 대한 student T test로 평가되었다. 헤르페스 바이러스 감염의 누적 발생율을 위해 헤르페스 바이러스 감염이 없이 살아있는 환자들은 검열되었다. 누적 발생율은 Kaplan-Meier method를 사용하여 계산하고 비교하였다.

결 과

1. 헤르페스 바이러스 감염의 발생율

헤르페스 바이러스 감염은 58명의 환자중 25.9%에서 발생되었다 (Table 1). 1, 2, 3 그리고 5년째에 헤르페스 바이러스 감염의 누적 발생율은 각각 19.3%, 34.5%, 44.5%, 그리고 53.8%였다 (Fig 3). 헤르페스 바이러스 감염이 있었던 것으로 기록된 환자들은 이식후 2.3개월에서 42.1개월 사이에 발생했고, 중앙값은 11.9개월이었다. 헤르페스 바이러스 감염은 환자들의 80%에서 이식으로부터 첫 24개월 이내에 발생되었다 (Fig 3).

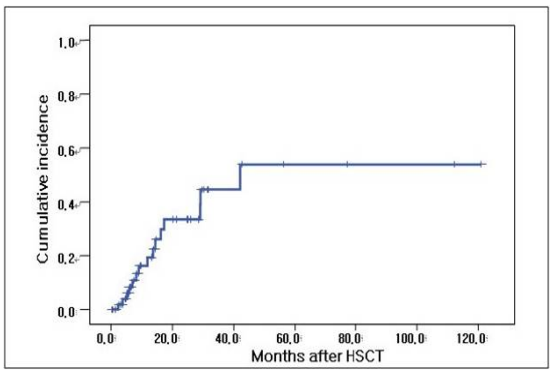

Fig. 3. Curves for cumulative incidence of herpesviridae viral infection after hematopoietic stem cell transplantation.

Table 1. Characteristics of the patients received hematopoietic stem cell transplantation

Characteristics	N(58)	%
Age		
median: years (range)	44(19-62)	
Gender		
Male	28	48.3
Female	30	51.7
Underlying disease		
leukemia	9	15.5
lymphoma	30	51.7
multiple myeloma	12	20.7
aplastic anemia	6	10.3
myelodysplastic syndrome	1	1.7
HSCT		
allo-SCT	16	27.6
auto-SCT	42	72.4
Donor type in allo-SCT (n=16)		
HLA-matched sibling	11	68.8
HLA-matched unrelated	3	18.8
HLA-Mismatched sibling	1	6.3
Haploidentical mother	1	6.3
Conditioning		
BuCy	6	10.3
BuCyE	20	34.5
High dose melphalan	12	20.7
BuFluATG	3	5.2
CyFluATG	6	10.3
BEAM	11	19.0
GVHD in allo-SCT (n=16)		
Yes	8	50.0
No	8	50.0
HVI infection		
Yes	15	25.9
No	43	74.1
HVI infection type		
HSV	0	0
VZV	13	22.4
EBV	0	0
CMV	2	3.4
None	43	74.1

HVI: herpesviridae infection, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, allo-SCT: allogenic stem cell transplantation, auto-SCT: autologous stem cell transplantation, BuCy: busulfan, cyclophosphamide, BuCyE: busulfan, cyclophosphamide, etoposide, BuFluATG: busulfan, fludarabine, antithymoglobulin, CyFluATG: cyclophosphamide, fludarabine, antithymoglobulin, BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine, mephalan, IST: immunosuppressive therapy, CsA: cyclosporine. GVHD: graft versus host disease, HSV: herpes simplex virus, VZV: varicella zoster virus, EBV: ebstein barr virus, CMV: cytomegalovirus.

Table 2. Univariable analysis of HVI infection in all patients

Variable	Yes(%)	No(%)	P-value
Age			
<50	12(30.0)	28(70.0)	0.348*
≥50	3(16.7)	15(83.3)	
Gender			
Male	9(32.1)	19(67.9)	0.291*
Female	6(20.0)	24(80.0)	
Underlying disease			
Leukemia	3(33.3)	6(66.7)	0.359*
Lymphoma	7(23.3)	23(76.7)	
Multiple myeloma	5(41.7)	7(58.3)	
Aplastic anemia	0(0)	6(100)	
Myelodysplastic syndrome	0(0)	1(100)	
HSCT			
allo-SCT	3(18.8)	13(81.3)	0.522*
auto-SCT	12(28.6)	30(71.4)	
Conditioning regimen			
BuCy	2(33.3)	4(66.7)	
BuCyE	5(25.0)	15(75.0)	
High dose melphalan	5(41.7)	7(58.3)	
BuFluATG	1(33.3)	2(66.7)	
CyFluATG	0(0)	6(100)	
BEAM	2(18.2)	9(81.8)	
Steroid			
Yes	4(44.4)	5(55.6)	0.218*
No	11(22.4)	38(77.6)	
Prophylaxis			
< 6 months	5(19.2)	21(80.8)	0.299*
≥ 6 months	10(31.3)	22(68.8)	
Duration of prophylaxis (months)	5.72 ± 3.04	5.83 ± 3.16	0.907#
Survival			
Yes	9(23.1)	30(76.9)	0.533*
No	6(31.6)	13(68.4)	
Donor type in allo-SCT			
HLA-matched sibling	2(18.2)	9(81.8)	0.830*
HLA-matched unrelated	1(33.3)	2(66.7)	
HLA-Mismatched sibling	0(0)	1(100)	
Haploidentical mother	0(0)	1(100)	
GVHD in allo-SCT(n=16)			
Yes	3(37.5)	5(62.5)	0.200*
No	0(0)	8(100)	
Duration of IST, months	15.98±14.02	6.78±3.67	0.374#
Cumulative dose of CsA	207968±288704mg	72287±60904mg	0.502#

T-test, *chi-square test

HVI: herpesviridae infection, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, allo-SCT: allogenic stem cell transplantation, auto-SCT: autologous stem cell transplantation, BuCy: busulfan, cyclophosphamide, BuCyE: busulfan, cyclophosphamide, etoposide, BuFluATG: busulfan, fludarabine, antithymoglobulin, CyFluATG: cyclophosphamide, fludarabine, antithymoglobulin, BEAM: carmustine, etoposide, cytarabine, mephalan, GVHD: graft versus host disease, IST: immunosuppressive therapy, CsA: cyclosporine.

모든 헤르페스 바이러스 감염이 있었던 환자들은 항바이러스 치료를 받았다. 11명의 환자들은 acyclovir를 정맥으로 치료받았고, 5명은 acyclovir를 경구로, 4명은 famciclovir로, 2명은 ganciclovir로 치료받았다.

acyclovir 예방요법의 중간 기간은 6.2개월 (범위: 0.5 - 15.4개월)이었다. 7명의 환자들이 acyclovir 예방요법을 받는 도중 헤르페스 바이러스 감염이 발생했다. 8명의 환자들에서 acyclovir를 중단한 후 헤르페스 바이러스 감염이 발생했다.

2. 헤르페스 바이러스 감염에 대한 위험인자의 분석

조혈모세포 이식에 따르는 헤르페스 바이러스 감염의 발생과 시기에 영향을 미치는 요인을 밝히기 위해 헤르페스 바이러스 감염의 발생율에 대한 분석과 함께 임상인자들을 조사했다(Table 2).

나이, 성, 기저 질환, 조혈모세포 이식의 형태, 전처치의 형태, steroid의 사용, 항바이러스 예방요법, 예방요법의 기간, 동종 골수 이식에서 기증가의 형태, GVHD, 면역억제요법의 기간, 그리고 cyclosporine의 누적용량은 헤르페스 바이러스 감염의 높은 비율과 유의한 관련성을 보이지 않았다. 특별히 GVHD가 없었던 환자들에서는 헤르페스 바이러스 감염이 없었지만 헤르페스 바이러스 감염의 발생율에 통계학적 유의성을 보이지 않았다 (37.5% vs. 0%, p=0.200). 면역억제 요법을 길게 받은 환자들은 짧게 받은 환자들과 비교하여 헤르페스 바이러스 감염의 높은 발생율과 유의성을 보이지 않았다 (16.0 ± 14.0개월 vs. 6.8 ± 3.7개월, p = 0.374).

고 찰

동종 및 자가 조혈모세포 이식 둘 다 헤르페스 바이러스 감염 발생율을 높인다.[12,13,15] Han et al[12]은 미네소타 대학 병원에서 1974년과 1989년 사이에 골수 이식을 시행한 1186명의 환자들을 검토하여 216명 (18%)의 환자들에서 골수 이식 후 4일과 19.8년 사이에 대상포진 바이러스 감염이 발생했다고 보고했다. 또한 골수 이식 후 5년에 헤르페스 바이러스 감염의 누적 발생율이 52%이고, 86%의 감염이 첫 18개월 내에 발생했다고 보고했다. Schucher at al[15]은 1983년 1월과 1987년 12월 사이에 존스 홉킨스 암센터에서 100일 이상 생존한 동종 골수 이식을 시행한 153명의 환자들을 재검토하였고, 43명

(28%)의 환자들이 이식 후 대상포진 감염이 발생했고 감염 발생의 중간값은 5개월이었으며 91%의 경우 1년 내에 발생했다고 보고했다. Locksley 등[13]은 1969년과 1982년 사이에 시애틀, 워싱턴에서 2차 골수 이식을 받은 1394명의 환자들을 검토했고 231명 (16.6%)의 환자들에서 2차 이식 시에 대상포진 감염이 발생했다고 보고했다. 또한 80%의 감염이 이식 후 첫 9개월 내에 발생했고 23명의 사망이 대상포진 감염과 연관이 있었는데 이들 모두 이식후 첫 9개월 이내에 발생했다고 보고했다. 본 연구에서는 58명의 환자중 25.9%에 헤르페스 바이러스 감염이 있었고 이 결과는 다른 연구의 문헌에서의 결과와 비슷했다. 대부분의 헤르페스 바이러스 감염 (80%)은 이식 후 첫 24개월 이내에 발생했다. 따라서 장기간의 항바이러스 요법이 조혈모세포 이식 후 헤르페스 바이러스 감염의 예방에 필요할 것으로 보인다.

다양한 위험 인자들이 헤르페스 바이러스 감염의 고위험군을 정의하기 위해 연구되어왔다. Han et al[12]은 10세 이상의 나이와 이식전 전처치가 유의하고 독립적으로 대상포진 바이러스 감염의 높은 위험율과 연관성을 보임을 보여주었다. Locksley et al[13]은 GVHD의 존재, 이식후 antithymocyte globulin의 사용 그리고 기저 질환이 각각 대상포진 바이러스 감염에 대한 위험인자임을 보였다. Leung et al[14]은 이식전 수혜자의 대상포진 바이러스 혈청 양성(VZV seropositivity)이 Multivariate analysis에서 이식후 헤르페스 바이러스 감염에 대한 유일한 위험인자라고 보고했다. Boeckh et al[2]은 지속된 전신 면역 억제가 헤르페스 바이러스 감염의 높은 발생율과 연관이 있다고 보고했다. Koc et al[3]은 심한 GVHD가 있는 환자들에서 재활성화율이 더 높아지려는 경향이 있다고 했다. 더 심한 만성 GVHD일수록 더 큰 면역억제가 요구되며, 다소 높은 재활성화율에 이르게 된다는 것이다. 본 연구에서 헤르페스 바이러스 발생율에 대한 위험 인자는 통계학적으로 유의성을 가지지는 않았다. GVHD가 없는 환자들은 GVHD가 있는 환자들과 다르게 헤르페스 바이러스 감염이 발생하지는 않았지만 연구에 등록된 환자들이 적었기 때문에 헤르페스 바이러스 감염의 낮은 발생율과 통계학적으로 유의한 중요성을 보이지는 않았다.

이식 후 항바이러스 예방요법의 역할이 연구되어 왔다.[3,11,16] 여러 연구들에서 이식 후 6개월까지 acyclovir의 예방적 사용이 전체 대상포진 바이러스 재활성화를 낮추는데 효과가 없다고 보고했다.[17-19] 하지만 다른 연구들에서는 장기간의 acyclovir의 사용이 대상포진 바이러스 감염에 대해 예방적이라고 제시한다.[3,8-11,16] 본 연구에서 모든 환자들은 조혈모세포 이식후 저용량의 acyclovir가 투여되었다. 자가 또는 동종 골수 이식을 시행한 환자들에서 acyclovir의 평균 기간은 6.2개월 (범위: 0.50-15.40)이었다. 하지만 헤르페스 바이러스 감염의 발생율과 acyclovir 예방요법 기간 사이에 통계학적 유의한 차이는 없었다. 본 연구는 등록 환자들이 적었고 acyclovir 사용 기간이 상대적으로 짧았기 때문에 다른 연구들의 최신 자료와 차이가 있었다. 하지만 본 연구에서 조혈모세포 이식후 헤르페스 바이러스 감염의 발생한 시기의 범위는 2.3에서 42.1개월이었고 80%의 환자들에서 첫 24개월 이내에 헤르페스 바이러스 감염이 발생하였다. 따라서 본 연구는 혈액암 환자들에서 조혈모세포 이식후 항바이러스 예방요법의 장기간 사용은 헤르페스 바이러스 감염의 예방에 효과가 있음을 제시한다.

결 론

헤르페스 바이러스 감염의 발생율은 다른 연구와 비슷했다. 조혈모세포 이식 5년 후의 누적 헤르페스 바이러스 감염 발생율은 53.8%였다. 헤르페스 바이러스 감염의 대부분(80%)은 이식 후 첫 24개월 내에 발생했다. 따라서 조혈모세포 이식 후 헤르페스 바이러스 감염을 예방하기 위해 장기간의 항바이러스 예방요법 사용이 필요해보인다. 헤르페스 바이러스 감염의 발생과 연관된 위험인자가 없었는데 표본이 작았기 때문이다. 이식 후 항바이러스 예방요법의 역할과 기간이 전향적 연구를 통해 밝혀져야겠다.

요 약

배경 : 헤르페스바이러스과에는 단순포진 바이러스 (HERPES SIMPLEX VIRUS, HSV), 수두대상포진 바이러스 (VARICELLA-ZOSTER VIRUS, VZV), 엡스타인-바 바이러스 (EPSTEIN-BARR VIRUS, EBV), 그리고 거대세포 바이러스 (CYTOMEGALOVIRUS, CMV) 등이 있다. 헤르페스바이러스 감염은 혈액암환자에서 조혈모세포 이식 환자에서 전파 (dissemination), 이차감염, 세균 중복감염의 심각한 합병증을 일으킬 수 있다. 하지만 항암약물치료를 받는 림파종 환자에서 항 바이러스 약제의 사

용 용량과 기간에 대한 concensus는 없다. 헤르페스바이러스 감염에 대한 발생율과 위험인자를 후향성으로 분석하였다.

방법 : 고신대학교 복음 병원에서 1995년 6월부터 2009년 2월 사이에 새롭게 진단되어 조혈모세포 이식을 받은 전체 58명의 환자들이 후향적으로 현 연구에 등록했다. 헤르페스 바이러스 감염은 임상적 진단, 혈청학적 검사 또는 병리학적 진단에 기초하여 확진한다. 환자들의 특성은 다음과 같다: 평균 연령은 44세 (범위 19-62세)였고 남녀비는 30:28이었다. 등록된 질환은 백혈병 (n=9, 15.5%), 림프종 (n=30, 51.7%), 다발성 골수종 (n=12, 20.7%), 재생불량성 빈혈 (n=6, 10.3%) 그리고 골수이형성증후군 (n=1, 1.7%)이 포함되었다. 결과는 chi-squre test나 independent samples T test를 사용하여 분석되었다. Multivariate analysises에 대해 logistic regression test를 사용하였다.

결과 : 15명의 환자들 (25.9%)에서 조혈모세포 이식후 헤르페스 바이러스 감염이 발생하였다. 조혈모세포 이식 5년간 누적 발생율은 53.9%였다. Univariate analyses에서 헤르페스 바이러스 감염에 대한 유의한 위험 인자는 없었다. 하지만 조혈모세포 이식후 생존 기간(40.18 ± 30.14 months vs 20.06 ± 26.67 months, p=0.018)은 헤르페스 바이러스 감염의 낮은 발병율과 유의한 관련성이 있었다. 이식 편대 숙주질환 (GVHD)의 존재 (37.5% in developed GVHD vs 0% in no GVHD, p=0.200), 동종조혈모세포 이식에서 면역억제요법의 기간 (15.98 ± 14.02 months vs 6.78 ± 3.67 months, p = 0.374)은 헤르페스 바이러스 감염에 대한 위험인자가 아니었다.

결론 : 조혈모세포 이식 후 생존 기간은 어사이클로비어 예방을 받은 혈액암 환자에서 헤르페스 바이러스 감염의 낮은 발병율과 연관성이 있는 것으로 보인다. 저용량의 어사이클로비어 예방은 헤르페스 바이러스 감염의 고위험군인 조혈모세포 이식을 받은 혈액암 환자에 필요하리라 생각된다.

참고문헌

1) Roizman B, Carmichael LE, Deinhardt F, de-The G, Nahmias AJ, Plowright W, Rapp F, Sheldrick P, Takahashi M, Wolf K : Herpesviridae. Definition, provisional nomenclature, and taxonomy. The Herpesvirus Study Group, the International Committee on Taxonomy of Viruses. Intervirology 16: 201-217, 1981

2) Roizman B, Desrosiers RC, Fleckenstein B, Lopez C, Minson AC, Studdert MJ : The family Herpesviridae:an update. ArchVirol 123: 425-449, 1992

3) Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD, Bowden RA : Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. Blood 107: 1800-1805, 2006

4) Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, DesJardin J, Snydman DR : Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. Biol Blood Marrow Transplant 6: 44-49, 2000

5) CDC, Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Cytotherapy 3: 41-54, 2001

6) Dykewicz CA; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America; American Society for Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients : focus on community respiratory virus infections. Biol Blood Marrow Transplant 7 Suppl: 19S-22S, 2001

7) Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant 6 : 659-713; 715; 717-727; quiz 729-733, 2000

8) Erard V, Guthrie KA, Varley C, Heugel J, Wald A, Flowers ME, Corey L, Boeckh M : One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. Blood 110: 3071-3077, 2007

9) Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M : Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol 83: 472-476, 2008

10) Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M, Chizuka A, Niiya H, Suenaga K, Nakai K, Takeuchi T, Makimoto A, Tanosaki R, Kami M, Tanaka Y, Fujita S, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y : Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 28: 689-692, 2001

11) Kim DH, Kumar D, Messner HA, Minden M, Gupta V, Kuruvilla J, Chae YS, Sohn SK, Lipton JH : Clinical efficacy of prophylactic strategy of long-term low-dose acyclovir for

Varicella-Zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Clin Transplant 22: 770-779, 2008
12) Han CS, Miller W, Haake R, Weisdorf D : Varicella zoster infection after bone marrow transplantation: incidence, risk factors and complications. Bone Marrow Transplant 13: 277-283, 1994
13) Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD : Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. J Infect Dis 152: 1172-1181, 1985
14) Leung TF, Chik KW, Li CK, Lai H, Shing MM, Chan PK, Lee V, Yuen PM : Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 25: 167-172, 2000
15) Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, Burns WH, Santos GW, Saral R : Herpes zoster infection after autologous bone marrow transplantation. Blood 74: 1424-1427, 1989
16) Kim DH, Messner H, Minden M, Gupta V, Kuruvilla J, Wright J, Lipton J : Factors influencing varicella zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: low-dose acyclovir prophylaxis and pre-transplant diagnosis of lymphoproliferative disorders. Transpl Infect Dis 10: 90-98, 2008
17) Perren TJ, Powles RL, Easton D, Stolle K, Selby PJ : Prevention of herpes zoster in patients by long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. Am J Med 85: 99-101, 1988
18) Sempere A, Sanz GF, Senent L, de la Rubia J, Jarque I, López F, Arilla MJ, Guinot M, Martín G, Martínez J, M. L. Marty & M. A. Sanz : Long-term acyclovir prophylaxis for prevention of varicella zoster virus infection after autologous blood stem cell transplantation in patients with acute leukemia. Bone Marrow Transplant 10: 495-498, 1992
19) Selby PJ, Powles RL, Easton D, Perren TJ, Stolle K, Jameson B, Fiddian AP, Tryhorn Y, Stern H : The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. Br J Cancer 59: 434-438, 1989