

특발성 염증성 장질환에 수반된 거대세포 바이러스 감염증: 6예에 대한 임상-병리학적 분석

서울대학교 의과대학 병리학교실

이원애 · 한혜승 · 김우호 · 김용일

Cytomegalovirus Infection in Idiopathic Inflammatory Bowel Disease: Clinicopathologic Analysis of 6 Cases

Won Ae Lee, Hye Sung Hahn, Woo Ho Kim, and Yong Il Kim

Department of Pathology, College of Medicine Seoul National University, Seoul 150-071, Korea

Cytomegalovirus (CMV) infection is an uncommon association with idiopathic inflammatory bowel disease (IBD) often leading to a variety of serious complications. A total of 41 resected cases of IBD were examined to elucidate the pathologic features of intestinal CMV infection which was assessed by histologic examination and confirmed by immunohistochemistry with CMV antibody. Six cases were positive for CMV antibody; five cases in 19 ulcerative colitis (UC, 26.3%) and one case in 22 Crohn's disease (CD, 4.5%). Of 7 cases of the steroid-treated UC group, five cases were superinfected with CMV (71.4%) but none in 12 cases of the steroid-untreated UC group. All of the five CMV-positive cases in UC showed deep ulceration and transmural inflammation, while none of 10 UC cases without above features were CMV positive. Fibrinoid necrosis and thrombi were found in 83.3% of the CMV infected group, while none in the CMV-negative group of UC cases ($p=0.01$). We conclude that IBD, particularly UC, is susceptible to the CMV infection when steroid hormone is administered, and that deep colonic ulceration, transmural inflammation and fibrinoid necrosis of vasculature may suggest superinfection of CMV in UC patients. It seems that deep colonic ulceration may be the consequence of an ischemic change following vascular luminal occlusion or vasculitis by CMV infection. (**Korean J Pathol 1998; 32: 125~130**)

Key Words: Cytomegalovirus infection, Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn's disease, Vasculitis

서 론

위장관의 거대세포 바이러스(CMV) 감염은 대부분 후천성 면역결핍증 및 기타 면역저하상태와 관련하여 발생하며¹⁻³ 가끔 특발성 염증성 장질환(IBD)에 병발하거나⁴⁻⁹ 면역저하상태와 무관하게 발생하기도 한다.¹⁰

IBD에 병발한 CMV 감염의 빈도 및 임상-병리학적 의의에 대해서는 보고마다 다소의 차이가 있으며,^{4,5} 그 이유중의 하나는 IBD 환자에 CMV 감염이 병발할 경우 점막의 심한 염증반응 때문에 CMV감염의 일차 근거가 되는 봉입체를 조직학적으로 놓치는 경우가 적지않기 때문이기도하다. 더욱이 이러한 증례에서는 임상 경과의 악화는 물론 치료에 대한 무반응을 초래하는데다가 IBD와 CMV 감염에 대한 치료법이 서로 상반되므로,^{4,5,7} IBD에 병발한 CMV 감염의 임상-병리학적 특성을 정확히 이해함으로써 조기에 CMV 감염을 진단하는 것은 매우 중요하리라 사료된다. 특히 CMV 감염이 IBD에 왜 잘 합병되는지, IBD의 유형에 따른 차이가 무엇인지, CMV로 감염된 IBD의 병리학적 특성이 무엇인지 그리

접 수: 1997년 9월 30일, 게재승인: 1997년 12월 20일

주 소: 서울시 종로구 연건동 28, 우편번호 110-799

서울대학교 의과대학 병리학교실, 김용일

ISSN : 0379-1149

본 연구는 1994년도 서울대학교병원 지정 연구비 (02-94-208)로 충당되었음.

고 이들의 발생기전이 무엇인지에 대해서 조사할 필요가 있다.

저자들은 외과적으로 절제된 41예의 IBD를 대상으로 병리학적 분석을 하였고 병발한 장관 CMV 감염의 병리학적 특성들을 바탕으로 점막궤양의 기전을 추정하고자 하였다.

연구방법 및 재료

1988년부터 1996년까지 8년동안 서울대학교병원에서 절제된 41예의 IBD를 1차 조사 대상으로 하였다. 이들 증례에 대해서는 의무기록지를 토대로 환자의 연령, 성별, 스테로이드 치료의 기왕력, 수술을 받게 된 직접적인 이유 등을 조사하였다.

육안적 검색은 저자들이 개발한 IBD 검색기준에 따라 철저하게 조사하였고 이를 기록해둔 외과병리학적 검사보고서 및 모든 증례의 육안사진을 토대로 하였으며, 광학현미경적 소견은 H-E 염색 조직표본으로 병리조직학적 소견을 집중적으로 재검토하였다. IBD의 병리학적 진단기준은 육안 및 현미경적 소견을 바탕으로 한 일반적인 진단 기준에 근거하여 만성 궤양성 대장염(UC)과 크론병(CD)으로 분류하였다. CMV 봉입체의 유무 및 침범 세포의 특성을 확인하기 위해서 일차적으로 광학현미경적으로 CMV 감염세포를 찾아내되 세포가 전반적으로 커져 있으면서 핵내 및 세포질 내에 크고 둥근 호산성 봉입체가 관찰되는 세포로 정하였다. 광학현미경적으로 CMV 감염이 의심되었던 예의 파라핀 포매 조직을 대상으로 각 증례당 두 블록을 선택하여 4~5µm로 박절한 후 CMV 항원(DAKO)에 대한 단클론 항체를 이용하여 avidin biotin complex(ABC)법으로 면역조직화학염색을 시행하였고 CMV 항원에 대한 양성세포의 유무 및 세포의 종류와 분포를 조사하였다.

이들 CMV 감염 증례에 대해서는 장벽의 궤양의 깊이에 따라 점막 및 점막하부에 국한된 얇은 궤양군과 고유근층 이상을 침범한 깊은 궤양군으로 나누어 광학현미경용 표본조직편을 절제하였다. 아울러 혈관의 섬유소양 괴사 및 혈전 유무를 집중적으로 조사하였다.

통계학적 분석은 Fisher's exact test를 이용하였고 p 값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 전체 IBD 환자의 일반적인 임상-병리학적 특성

총 41예의 IBD는 UC 19예, CD 22예였다. 총 증례의 남녀 비는 22:19 이었고 그중 UC는 12:7, CD는 10:12 이었다. 연령은 13세부터 61세까지 분포하였는데 UC에서의 평균 연령은 41.0세, CD는 35.8세이었다. 스테로이드 치료를 받은 기왕력이 있는 환자는 총 7예였고 모두 UC 환자였다. 장절제술을 받게 된 직접적인 이유로는, UC에에서는 치료에 반응하지 않는 혈변 및 설사가 가장 많았고(78.9%), CD에에서는 장폐쇄 및 복통이 대부분(90.9%)이었다. 병변의 해부학적 침범 위치는 19예의 UC 모두가 대장에 국한되어 있었으나, CD에는 공장 또는 회장 8예, 회맹장 4예, 대장 9예에서 국한되어 있었고 위, 십이지장 및 회장을 동시에 침범한 경우가 1예였다(Table 1).

2. CMV 감염이 병발한 증례의 임상-병리학적 특성

총 41예의 IBD 중 6예(14.6%)에서 광학현미경적으로 CMV 봉입체가 관찰되었고 CMV에 대한 면역조직화학염색상 이들 6예 모두에서 양성반응을 보인 봉입체가 발견되었다(Fig. 1). CMV에 감염된 세포는 모두 간엽성세포였으며 상피세포에서는 발견되지 않았다. 이들은

Table 1. General clinicopathologic characteristics of 41 resected cases with idiopathic inflammatory bowel disease

Parameters	Ulcerative colitis	Crohn's disease
No. of total cases	19	22
Mean age (range)	41.0 years (15-64)	35.8 years (19-61)
M:F	12:7	10:12
Cause of operation	Hematochesia or diarrhea (78.9%)	Abdominal pain or obstruction (90.9%)
History of steroid therapy	7 cases (31.6%)	None
Location of IBD		
Colon	19/19	9/22
Ileo-cecum	-	4/22
Jejunum and/or ileum	-	8/22
Stomach, duodenum & ileum	-	1/22
No of CMV-infected cases*	9(26.3%)	1/22(4.5%)

M: male, F: female, IBD: idiopathic inflammatory bowel disease, *p-value=0.08

주로 육아조직내의 혈관내피세포 및 혈관 주변의 섬유모세포였으며 혈관중심성 분포를 보였다 (Fig. 2). CMV 감염은 19예의 UC중 5예 (26.3%)에서, 22예의 CD 중 1예 (4.5%)에서 관찰되어 UC가 CD에 비해서 빈도가 높았다 ($p=0.08$). CMV 감염을 동반한 6예의 IBD 증례에 대한 임상소견을 요약하면 Table 2와 같다. 즉 CMV 감염군과 비감염군간에는 환자의 연령, 남녀비에 특별한 차이가 없었다. IBD와 관련된 발병기간은 4~7년이었고, 주

된 임상 증상은 혈성 설사, 혈변 (hematochesia), 복통 등이었으며 임상적으로나 육안적으로 장천공이나 독성 거대결장 예는 없었다.

UC 환자 중 스테로이드 치료의 기왕력이 7예에서 있었고 그중 5예 (71.4%)에서 CMV 감염이 있었다 (Table 3). 반면 스테로이드 치료의 기왕력이 없는 12예 중에는 한 예도 CMV 감염이 없어서, 스테로이드 치료의 기왕력과 CMV 감염은 높은 상호 관련성을 보였다 ($p=0.002$). 조직학적으로 UC 환자의 대부분에서 염증반응이 점막 및 점막하조직에 국한되어 있었으나 9예에서는 근육층 이상을 침범한 경벽성 염증을 보였고 육안 및 현미경적으로 깊은 궤양이 5예 (55.6%)에서 관찰되었다 (Fig. 3, 4). 얇은 점막-점막하 궤양을 보인 10예 중에는 CMV 감염이 없었다. 따라서 근육층 또는 그 이하조직을 침범하는 경벽성 염증-깊은 궤양과 CMV 감염간에 유의한 관련성을 보였다 ($p=0.05$).

모세혈관이나 소혈관에 섬유소양 괴사 및 혈전을 보

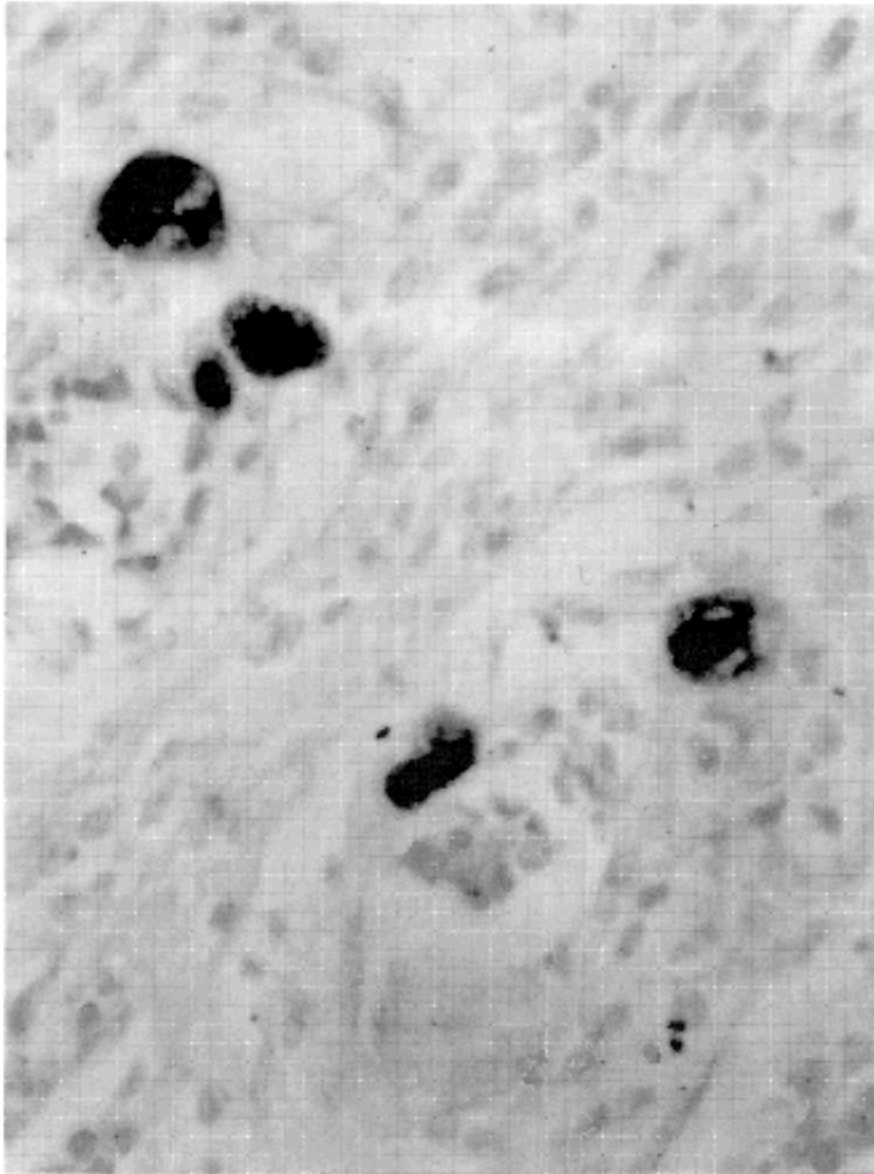


Fig. 1. Many fibroblasts and endothelial cells contain large, round to ovoid inclusions within granulation tissue (Immunohistochemical staining for CMV antigen).

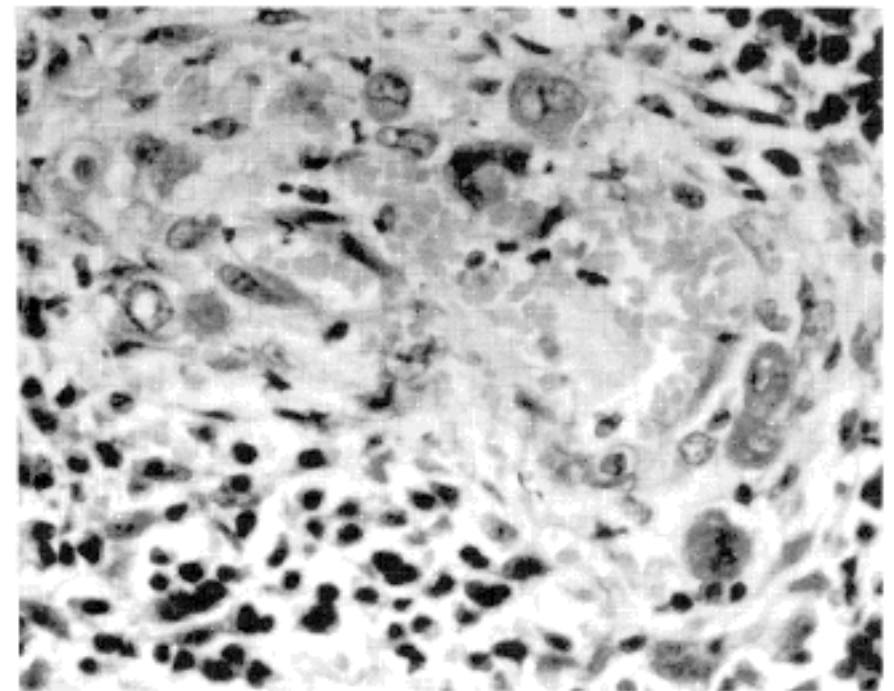


Fig. 2. CMV-infected fibroblasts are found in vasocentricity accompanying active fibrinoid necrosis of blood vessel.

Table 2. Clinical summary of six idiopathic inflammatory bowel disease patients superimposed with cytomegalovirus infection

Case No.	Sex/Age	Histology	Steroid therapy (Duration)	Duration of disease	Main symptoms
1	F/25	UC	Yes	5 years	Bloody diarrhea
2	M/30	UC	Yes (unclear)	5 years	Hematochesia
3	M/50	UC	Yes (1 year)	Unclear	Unclear
4	M/38	UC	Yes (unclear)	7 years	Bloody diarrhea
5	F/42	UC	Yes	Unclear	Bloody diarrhea
6	F/38	CD	No	4 years	Abdominal pain & hematochesia

M: male, F: female, UC: ulcerative colitis, CD: Crohn's disease

Table 3. Ulcerative colitis superimposed with cytomegalovirus infection

Clinicopathologic parameter	History of steroid Tx	No. of CMV infection /No. of total cases (%)	p value
Previous history of steroid therapy	+	5/ 7 (71.4)	0.002
	-	0/12 (0)	
Deep ulceration-transmural inflammation	+	5/ 9 (55.6)	0.05
	-	0/10 (0)	
Fibrinoid necrosis & thrombi	+	5/ 6 (83.3)	0.01
	-	0/13 (0)	

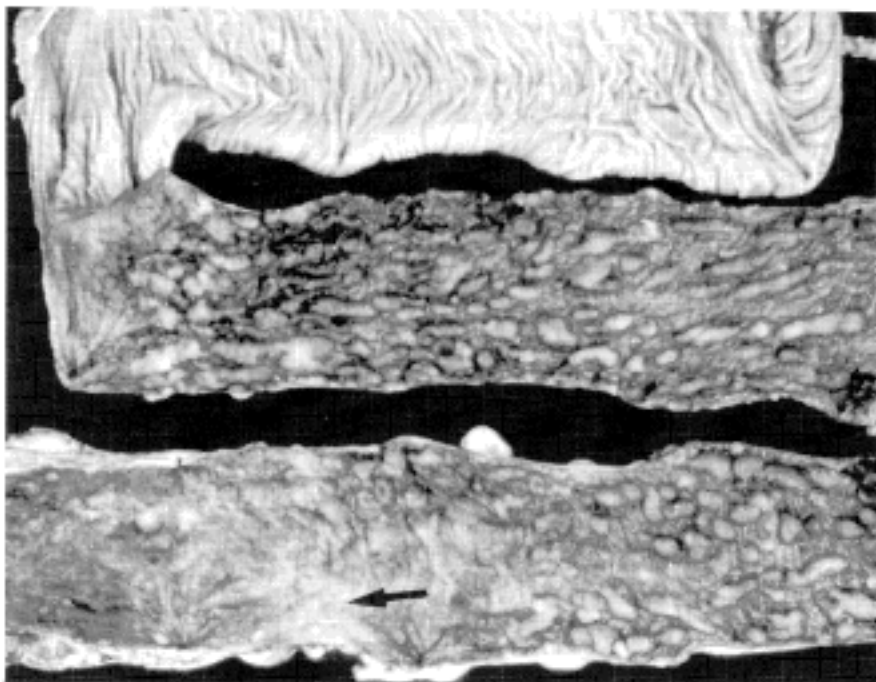


Fig. 3. Resected large intestine of UC shows deep ulceration (arrow) with superimposed CMV infection.

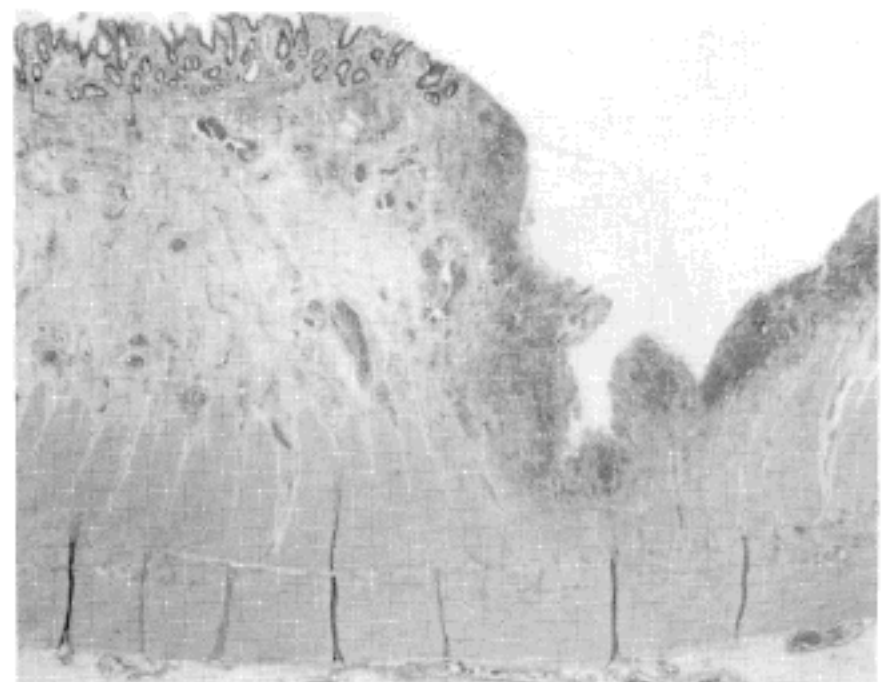


Fig. 4. Photomicrograph shows extension of inflammatory process into the inner muscle layer in a case of UC superimposed with CMV infection.

였던 (Fig. 2) UC 환자 6예중 5예 (83.3%)에서 CMV 감염이 있었고 CMV 봉입체와 괴사는 동일 부위에서 관찰되었다. 섬유양괴사나 혈관염이 없었던 13예는 CMV 감염을 동반하지 않아, 혈관의 섬유소양 괴사와 CMV 감염간에도 상호 관련성이 있었다 (p=0.01). CMV 감염을 동반하였던 6예중 3예에서는 수술전에 장점막 생검이 시행되었는데 그 중 1예에서는 점막조직만 포함되었고 2예에서는 궤양부위의 육아조직이 포함되었는데 후자가 포함되었던 1예 (증례 2)에서만 생검조직에서 CMV 감염 세포가 관찰되었다.

고 찰

IBD에 병발하는 CMV 감염의 빈도는 발표자에 따라 약간의 차이가 있다. 본 검색에서는 총 41예의 IBD중 6예 (14.6%)에서 CMV 감염이 관찰되었으나, UC만을 대상으로 하였을 때 26.3%의 감염률을 보여 기왕의 12~15%에 비해서 높은 빈도를 나타내었다. 이는 합병증등에 의해 절제된 증례를 대상으로 하였기 때문으로 해석된다. 다만 CMV에 감염된 증례가 모두 또는 대부분

UC 증례인 점은 다른 보고와 매우 흡사하다.⁵ 실제로 본 연구에 포함되지 않았지만 UC의 내시경적 생검예에서는 드물지 않게 CMV 봉입체를 경험하고 있다. 유사한 성적은 혈청내 CMV 항체가로 조사하였을 때에도 UC 환자에서의 CMV 검출 빈도가 건강한 성인이나 CD 환자에 비해서 상대적으로 높다.¹⁰ 본 연구의 대상 선정 기준이 광학현미경과 면역조직화학적 검사에 의존하였지만 만일 PCR법에 의한 검정을 활용한다면 보다 높은 빈도로 CMV 감염률을 보일 것이다.

UC에 CMV 감염이 병발하였을 때 임상적으로 심한 혈변, 장 파열, 독성거대결장 등 증상의 악화는 물론 UC에 대한 일상적인 치료에 반응하지 않으며,^{4,5,7} UC에 병발한 CMV 감염을 보인 예의 83.3%에서 독성거대결장이 관찰되었다는 보고도 있으나,⁵ 본 연구에서는 UC에 병발한 CMV 감염을 보인 6예중 독성 거대결장이 관찰된 증례는 1예도 없었다. 실제로 우리나라 환자에서 이러한 독성 거대결장의 발생은 일반적으로 매우 낮다. 즉 독성 거대결장을 동반하는 여러가지 선행질환이 환율이 높은데에도 불구하고 원인에 관계없이 상대적으로 낮다. 저자들의 가장 큰 관심을 모았던 CMV감

염증의 병리학적 소견은 전에서 근육층 이상으로 파급되는 경벽성 염증과 깊은 궤양이 관찰되었던 점이며 그중 1예 (증례 1)에서 현미경적으로 장파열상을 보였다.

타액선 및 신장을 비롯한 타장기에서의 CMV 감염에 대해서는 CMV 봉입체가 주로 상피세포에서 관찰되나¹¹ 위장관에서는 대부분 내피세포 및 섬유모세포 등의 간질세포에서 확인되고 있다.^{4,5,12,13} 후천성 면역결핍증 이외의 환자를 대상으로 한 위장관의 CMV 감염에 대한 연구에서도 심한 염증과 궤양을 동반한 병변의 경우에 CMV 감염세포는 대부분 내피세포이다.¹ 또한 CMV 항원에 대한 *in situ* hybridization과 Factor VIII-관련항원에 대한 이중 면역조직화학염색을 시행하였을 때 위장관의 CMV 감염세포는 내피세포이며 혈관염을 일으킨다.¹⁴ 특히 본 연구에서 가장 눈에 띠는 소견은 CMV에 감염된 세포는 모두 육아조직내의 혈관내피세포 및 혈관 주변의 섬유모세포로서 혈관중심성 분포를 보였고, UC 환자를 대상으로 한 병리조직학적 검색에서 모세혈관 및 소혈관의 섬유소양 피사 유무와 CMV 감염 유무가 상호 관련성이 있어서 CMV에 감염된 혈관내피세포가 혈관염 및 혈관내강 폐쇄를 일으켜 혈관의 피사 및 허혈을 초래하여 심한 점막 궤양을 일으키거나 기존의 궤양을 악화시켜 천공에 이르게 까지도 하리라는 저자들의 추론을 뒷받침하고 있다.^{1,15,16} 환언해서 깊은 궤양이 생기는 기전으로 CMV에 감염된 증대된 내피세포가 모세혈관을 막아 국소적인 허혈이 생긴 결과임을 암시하고 있다.^{1,14,15} 특히 본 연구에서도 CMV에 감염된 증례는 감염되지 않은 증례에 비하여 궤양이 깊고 다발성으로 관찰되어 CMV 감염으로 인하여 궤양을 더욱 심하게 하였음을 암시하고 있다.

CMV 장염과 UC와의 관련성에 대해서는 여러 가지 해석이 가능하다. 일반적으로 CMV 감염은 기존의 손상된 조직에 병발된 이차감염이라고 생각하고 있어서⁴⁻⁷ CMV는 급속히 증식하는 조직 즉 육아조직에 친화성을 갖고 있음을 암시하고 있다.¹⁷ 따라서 활동성 UC에서 관찰되는 심한 점막 염증 자체가 CMV 기회감염의 위험성을 높인다고 생각한다. 그러나 또 다른 일부에서는 CMV가 궤양의 일차적 원인이라는 주장도 있다.^{1,15,16,18-20}

그 이유로 UC 등 기존의 궤양성 병변의 기왕력이 전혀 없었던 사람에서조차 CMV장염이 발생한 경우가 있으며 이때 형태학적으로 UC와 매우 유사하다는 점을 들고 있다.^{14,18,19}

같은 IBD군에 속하면서도 UC 환자에서는 CD 환자에 비해 CMV 감염의 빈도가 높았던 이유는 스테로이드 치료의 기왕력이 있는 환자에서 CMV 감염이 흔히 관찰된 결과와 관련되어 있다. 이는 스테로이드 치료로 인한 이차적인 면역저하 상태가 CMV 감염을 유발하는 인자임을 암시하고 있다. 1예의 CD환자에서 CMV 감염이 있었으나 스테로이드 치료는 받지 않았으며 장질환 자체 또는 기타 면역 억제기능이 관여했을 가능성이 있다.

CMV는 급속히 증식하는 조직 즉 육아조직에 친화성을 가지고 있으며¹⁷ 활동성 UC에서 관찰되는 심한 점막 염증이 CMV의 증식을 촉진시킬 환경을 조성하며 특히 광범위한 궤양이 있는 상태에서는 CMV 감염의 위험성을 높인다. 그러므로 내시경적으로 CMV 감염이 의심되었을 때 반드시 육아조직을 포함하여 대장생검을 면밀히 검색하여야 한다. UC와 CMV에 대한 치료가 서로 상반된다는 점을 인정할 때 UC 환자에서 조기에 CMV 감염을 진단하는 것은 대단히 중요하며 스테로이드 치료의 즉각적인 중지와 항-바이러스제의 투여로 불필요한 장절제술이나 합병증을 막을 수 있을 것이다.

결 론

저자들은 외과적으로 절제된 41예의 IBD 중에서 광학현미경 및 면역조직화학적방법으로 6예 (14.6%)의 CMV 감염을 검출하고 이들의 임상적 및 병리학특성을 조사하였다. 6예중 5예는 UC 환자에서 발생하였고 모두 스테로이드 사용에 수반하여 CMV 감염이 병발된 예였다. 이들은 모두 깊은 궤양성 병변을 동반하였고 근층 이상의 경벽성 염증을 동반하고 있었으며 CMV로 감염된 내피세포가 폐쇄성 혈관성 허혈을 유발하여 그 결과로 궤양성병변을 진행시켰다고 추정된다. IBD에 합병된 CMV 감염의 효과적인 생검-조직학적 확인을 위해서는 반드시 육아조직을 포함한 생검조직을 얻어서 CMV 감염 여부에 대한 면밀한 병리조직학적 검색과 면역조직화학적 조사가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Cheung ANY, Irene OLN. Cytomegalovirus infection of gastrointestinal tract in non-AIDS patients. *Am J Gastroenterol* 1993; 20: 1882-6.
2. Mentec H, Lepout J, Marche C, Harzic M, Vilde JL. Cytomegalovirus colitis in HIV- infected patients: a prospective research in 55 patients. *AIDS* 1994; 8: 461-7.
3. Spencer GD, Shulman HM, Myerson D, Thomas D, McDonald GB. Diffuse intestinal ulceration after marrow transplantation. *Hum Pathol* 1986; 17: 621-33.
4. Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L, et al. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilatation requiring colonic resection. *Gastroenterology* 1977; 72: 1253-6.
5. Eyre-Brook IA, Dundas S. Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27: 1419-25.
6. Keren DF, Milligan FD, Strandberg JD, Yardley JH. Intercurrent cytomegalovirus colitis in patient with ulcerative colitis. *Johns Hopkins Med J* 1975; 136: 178-82.
7. Loftus EV, Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gas-*

- troenterol 1994; 19: 306-9.
8. Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis. Report of a case in a young adult. *Am J Med* 1961; 334-40.
 9. Sidi S, Graham JH, Razvi SA, Banks PA. Cytomegalovirus infection of colon associated with ulcerative colitis. *Arch Surg* 1979; 114: 857-9.
 10. 강윤경, 송상용, 김우호, 김용일. 위장관의 거대세포바이러스 감염 - 8예에 대한 병리학적 분석. *대한병리학회지* 1994; 28: 22-9.
 10. Farmer GW, Vincent MM, Fuccillo DA. Viral investigations in ulcerative colitis and regional enteritis. *Gastroenterology* 1973; 65: 191-8.
 11. Smith TF, Holly KE, Kets TF, et al. Cytomegalovirus studies of autopsy tissue. I. Virus isolation. *Am J Clin Pathol* 1975; 63: 854-8.
 12. Henson D. Cytomagalovirus inclusion bodies in the gastrointestinal tract. *Arch Pathol* 1972; 93: 477-82.
 13. Hinnant KL, Rotterdam, Bell ET, Tapper M. Cytomegalovirus infection of the alimentary tract: a clinicopathological correlation. *Am J Gastoenterol* 1986; 81: 944-50.
 14. 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.
 15. Foucar E, Kiyoshi M, Foucar K, Sutherland DER, Van Buren CT. Colonic ulceration in lethal cytomegalovirus infection. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 788-801.
 16. Goodman ZD, Boitnitt JK, Yardley JH. Perforation of colon associated with cytomegalovirus infection. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 376-80.
 17. Vogel FS. Enhanced suceptability of proliferating endothelium to salivary gland virus under naturally occuring and experimental conditions. *Am J Pathol* 1958; 34: 1069-79.
 18. Lortholary O, Perronne C, Leport J, Leport C, Vilde JL. Primary cytomegalovirus infection associated with the onset of ulcerative colitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 570-2.
 19. Orvar K, murray J, Carmen G, Conklin J. Cytomegalovirus infection associated with onset of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2307-10.
 20. Tamura H. Acute ulcerative colitis associated with cytomegalic inclusion virus. *Arch Pathol* 1973; 96: 164-7.
-