범저감마글로불린혈증 남아에서 발생한 주폐포자충 폐렴 1예

- 증례 보고 -

고려대학교 의과대학 소아과학교실, *마취통증의학교실

정보현 · 남효경 · 이영준 · 이광철 · 정지태 · 임춘학* · 유 영

Pneumocystis jiroveci Pneumonia in a 5-month-old Boy with Agammaglobulinemia

- A Case Report -

Bo Hyun Chung, M.D., Hyo-Kyoung Nam, M.D., Young Jun Rhie, M.D., Kwang Chul Lee, M.D.,
Ji Tae Choung, M.D., Choon Hak Lim, M.D.* and Young Yoo, M.D.

Departments of Pediatrics, *Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Pneumocystis jiroveci (*P. jiroveci*) pneumonia is known as a common opportunistic infection in patients with impaired immunity. Underlying disease or conditions related to the development of *P. jiroveci* pneumonia include acquired immunodeficiency syndromes, as well as malignancies and congenital immune deficiency disorders. We describe a 5-month-old boy without significant medical history who was admitted at our hospital because of fever, tachypnea, vomiting, diarrhea, and lethargy whose condition became worse within several hours after admission. A chest X-ray showed bilateral diffuse infiltration and high resolution computed tomography showed diffuse bilateral ground-glass opacity. The patient was diagnosed with *P. jiroveci* pneumonia by direct immunofluorescent antibody staining from lung biopsy and he was later diagnosed with agammaglobulinemia. Although the boy was treated with antibiotics, high-dose corticosteroids and mechanical ventilation, he expired on the 5th hospital day. Here, we report the case of *P. jiroveci* pneumonia in a boy with agammaglobulinemia.

Key Words: humoral immunity, immunodeficiency, *Pneumocystis jiroveci*, X-linked agammaglobulinemia.

주폐포자충 폐렴은 주로 면역 기능이 저하된 환자들에게 발생하는 기회 감염 질환의 하나이다. 주로 악성 종양 또는 장기 이식 후 면역 억제요법이나 자가 면역 질환, 장기간의 스테로이드 치료 등 후천성 면역결핍증과 미숙아나 영양상태가 나쁜 영아에서 발생할 수 있으며 질병의 경과가 매우 빠르고 사망률이 높은 특징이 있다.[1]

흔히 처음에는 발열, 기침, 빠른 호흡 등 비특이적인 임상양상을 보이며 서서히 발병을 하게 된다.[2] 호흡기 증상이 나타나기 전에 잘 먹지 않거나 설사, 체중 감소와 같은 증상을 보일 수 있으며, 이와 같은 비특이적인 초기증상이

나타난 후 1-2주 내에 호흡곤란, 빈호흡, 흉곽함몰, 청색증이 나타날 수 있다. 청진 소견은 대부분 초기에는 정상이나 진행되면 나음, 수포음 혹은 천명음을 들을 수 있다.

주폐포자충 폐렴은 면역기능의 저하와 밀접한 관련이 있어, acquired immune deficiency syndrome (AIDS)을 비롯한 후천성 면역결핍 질환에서 흔히 발생하는 것으로 알려져 있고, 복합 면역결핍, 세포 면역결핍과 같은 선천성 면역결핍질환에서도 발생할 수 있으나, 선천성 체액 면역결핍증에서는 발병이 극히 드물다고 한다.[3]

한편 X-연관성 범저감마글로불린혈증은 선천성 체액 면역결핍증의 가장 흔한 형태로서, 1952년 Bruton에 의해 처음으로 발견되었으며,[3] Bruton's tyrosine kinase (BTK)의 돌연변이에 의해서 야기된다. 즉 환아들은 말초 혈액 내의 성숙 B 림프구의 수 및 면역글로불린의 생성이 현저히 감소되어 각종 세균성 감염이 빈발하게 되어 주로 피막을 형성하는 세균(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*)

논문접수일 : 2012년 5월 3일, 수정일 : 2012년 8월 24일, 승인일 : 2012년 8월 27일

책임저자 : 유영, 서울시 성북구 안암동 5가 126-1
고려대학교 의과대학 안암병원 소아청소년과학교실
우편번호 : 136-705
Tel: 02-920-5090, Fax: 02-922-7476
E-mail: yoolina@korea.ac.kr

과 관련이 있는 중증의 반복적인 상, 하기도 감염을 유발한다.[4] 소아의 경우 생후 6개월에서 18개월 사이에 중이염, 부비동염, 폐렴 등 상·하기도의 세균성 감염이 반복적으로 발생된다.[5] 하지만 범저감마글로불린혈증을 가진 어린 환자들에서 주폐포자충에 감염된 사례는 드물다고 알려져 있다.[6]

저자들은 발열, 기침, 구토, 설사, 식욕부진으로 내원한 5개월된 남아가 흉부 X선 촬영에서 미만성 폐병변을 보여 시행한 고해상 컴퓨터단층촬영에서 다발성 간유리 음영을 확인하였고, 원인 감별을 위해 시행한 폐 조직검사에서 주폐포자충 감염으로 진단되었으며, 면역 검사에서 범저감마글로불린혈증을 보인 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

생후 5개월된 남아가 한달 전부터 기관지염 증상으로 치료받던 중 1주일 전부터 시작된 발열, 기침, 구토, 설사와 식욕부진 증상이 있어 본원에 왔다. 과거력상 만삭아로 출생 체중 2.9 kg, 질식 분만으로 출생하였으며, 출생 당시 주산기 가사 등 특이소견은 없었다. 주시할 만한 병력 없이 건강하게 지내왔었고 필수 예방접종을 모두 접종하였으며, 가족력상 아버지, 임신 중인 어머니, 4세된 건강한 누나 모두 특별한 질환은 없었다.

신체 검진에서 급성 병색을 보였고, 결막은 조금 창백하였으며, 공막의 황달은 관찰되지 않았다. 인두 충혈이나 편도선의 비대, 림프결의 종대는 없었다. 병원 도착 당시 생체징후는 혈압 90/60 mmHg, 맥박 134회/분, 호흡 68회/분, 체온 36.3°C였으며, 대기호흡 상태에서 측정된 산소포화도는 93%였다. 경도의 흉곽함몰과 빈호흡이 있었고 흉부 청진에서 심음과 호흡음은 정상이었으며 간과 비장은 만저지 않았다.

혈액 검사에서 혈색소 11.0 g/dl, 헤마토크리트 33.6%, 백혈구수 $11,500/\text{mm}^3$ (중성구 61.0%, 림프구 33.5%, 단핵구

2.9%, 호산구 2.6%), 혈소판 $502,000/\text{mm}^3$ 이었다. C-반응단백(C-reactive protein, CRP)은 5.5 mg/dl로 상승되어 있었고, 총단백 3.8 g/dl, 알부민 2.9 g/dl, Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase 43/24 U/L, BUN 4 mg/dl, Creatinine 0.3 mg/dl, Na^+ 135 mEq/L, K^+ 3.2 mEq/L이었다. 산소 투여 없이 시행한 동맥혈가스분석에서 pH 7.434, PaCO_2 35.6 mmHg, PaO_2 70.5 mmHg, HCO_3^- 23.3 mmol/L, BE -0.9 mmol/L, 산소포화도 94.8%으로 저산소증 소견은 보이지 않았다. 입원 시 시행한 흉부 X선 촬영에서는 양폐야, 특히 양측 폐문 주위로 간질성 침윤이 증가되었다(Fig. 1A, Fig. 1B).

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* B, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* 등에 의한 폐렴으로 추정하여 경험적 항생제인 3세대 세팔로스포린 정맥 주사(cefotaxime 150 mg/kg/day)와 빈호흡이 심하여 비위관을 통해 마크로라이드 항생제(erythromycin 50 mg/kg/day)를 투여하였다.

입원 2시간째부터 70-80회/분으로 빈호흡이 심해졌고, 호흡곤란이 악화되어 시행한 동맥혈가스분석에서 pH 7.325, PaCO_2 42.6 mmHg, PaO_2 34.7 mmHg, HCO_3^- 21.8 mmol/L, BE -4.2 mmol/L, 산소포화도 60.4%으로 저산소증 소견 보여 기관삽관을 시행하였으며 이후 중환자실로 옮겨 기계적 환기요법을 시작하였다.

입원 2일째, 산소투여와 기계호흡에도 불구하고 빈호흡이 지속되고, 산소 의존도가 점점 증가되었으며, 흉부 X선 촬영에서 양측 미만성 폐병변이 더욱 진행하는 양상을 보여 고해상 컴퓨터단층촬영을 시행하였다. 고해상 컴퓨터단층촬영에서 미만성의 간유리 음영 소견이 양측 폐야에서 보였고 소엽간 중격 비후의 소견이 관찰되어(Fig. 2), 급성 간질성 폐렴 또는 폐 섬유화를 의심하여 기존 약물치료에 스테로이드(methylprednisolone 30 mg/kg/day) 전신요법과 hydroxychloroquine (10 mg/kg/day)을 추가로 투여하였다. 그러나 환아는 치료에도 불구하고 빈호흡이 지속되고 산소 의존도의 호전이 없는 등 치료에 반응이 없어, 원인을 확인하기 위해 폐조직 검사를 시행하였다. 폐조직에서는 Hematoxylin 및

Fig. 1. Chest AP (A) and right lateral x-ray (B) shows multiple patchy opacities and bilateral diffuse haziness on both lungs on admission.

Eosin 염색에서 폐포내 거품양상의 액포성 삼출액소견(Fig. 3A)과 Gomori-methenamine silver 염색에서 둥근 모양의 주폐포자충의 포낭이 관찰되었고(Fig. 3B), *P. jiroveci* immunostain에서 양성으로 주폐포자충에 의한 폐렴을 확진할 수 있었다(Fig. 3C).

환자의 면역 상태를 확인하기 위한 혈청 면역글로불린 검사에서 Ig G 0 mg/dl, Ig A 0 mg/dl, Ig M 30.3 mg/dl, Ig D 0.41 mg/dl로 감소된 소견을 보였으며, 세포성 면역은 lymphocytes 3,519/ μ l, CD4+ T cell 1,686/ μ l, CD8+ T cell 276/ μ l, CD4+/CD8+ T cell 6.11이었으며, C3 56.8 mg/dl, C4 17.3 mg/dl, CH50 32.0 mg/dl로 정상이었으며, isohemagglutinin 검사는 anti-A 1 : 2로 약한 반응을 보였다. 바이러스 혈청 검사에서 HIV Ab와, EBV anti-VCA IgG, IgM은 음성이었고, 호흡기 바이러스 12종 PCR 검사에서 바이

러스는 검출되지 않았으며, 혈액, 객담, 요 배양검사에서도 균은 동정되지 않았다.

이상의 임상양상 및 검사 결과를 바탕으로 X-연관성 범저감마글로불린혈증을 의심하여, 환자의 아버지, 어머니, 누나의 말초혈액검사, 체액성, 세포성 면역결핍 검사(후천성 면역 결핍 포함)를 시행하였다. 아버지의 혈청 면역글로불린 농도는 IgG 1,170 mg/dl, IgA 239 mg/dl, IgM 51.4 mg/dl, 세포성 면역수치는 lymphocytes 2,429/ μ l, CD4+ T cell 956/ μ l, CD8+ T cell 438/ μ l, CD4+/CD8+ T cell 2.18로 모두 정상이었으며, 보체계 C3 94.1 mg/dl, C4 18.8 mg/dl 또한 정상이었다. 어머니의 혈청 면역글로불린 농도는 IgG 912 mg/dl, IgA 121 mg/dl, IgM 297 mg/dl, 세포성 면역수치는 lymphocytes 3,083/ μ l, CD4+ T cell 1,628/ μ l, CD8+ T cell 577/ μ l, CD4+/CD8+ T cell 2.82, 보체계는 C3 122 mg/dl, C4 31.3 mg/dl로 정상이었다. 누나의 혈청 면역글로불린 농도는 IgG 621 mg/dl, IgA 89.6 mg/dl, IgM 44.6 mg/dl, 세포성 면역수치는 lymphocytes 4,874/ μ l, CD4+ T cell 2,389/ μ l, CD8+ T cell 643/ μ l, CD4+/CD8+ T cell 3.71, 보체계는 C3 127 mg/dl, C4 28.3 mg/dl로 역시 정상이었다.

환아는 입원 5일째 경험적 항생제와 고용량 스테로이드 치료 및 기계환기요법에도 불구하고, 혈압 90/60 mmHg, 맥박 160회/분, 호흡 24회/분, 체온 37.0°C, 동맥혈가스분석에서 pH 7.33, PaCO₂ 169.9 mmHg, PaO₂ 73.6 mmHg, HCO₃⁻ 32.0 mmol/L, BE -1.0 mmol/L, 산소포화도 76.8%로 빈맥과 함께 산소포화도가 60%까지 감소하고, 흉부 X선 촬영에서 보였던 양측 미만성 폐병변 또한 악화되어 사망하였다.

Fig. 2. High resolution computed tomography shows diffuse bilateral ground-glass opacity infiltrations with air bronchogram and interlobular septal thickening in both lower lobes on 2nd hospital day.

고 찰

주폐포자충 폐렴은 미숙아나 영양상태가 좋지 않은 영아

Fig. 3. (A) Biopsy specimen shows proliferation of multiple cysts, fibrosis, lymphoid infiltrates and the alveolar spaces filled by an amorphous, foamy material (H&E staining, ×400). (B) The cyst wall is stained, and shows alveolar exudates containing cysts of *Pneumocystis jiroveci* which appear as dark round bodies (Gomori-methenamine silver staining, ×400, black arrow). (C) Direct immunofluorescent antibody stain shows brown clusters of *Pneumocystis jiroveci* in the alveoli (Immunostaining, ×400, black arrow).

또는 면역이 저하된 환자에서 호발하는 질환으로 후천성 면역결핍 질환에서 흔히 발생하고 선천성 면역결핍 질환에서는 드물다고 알려져 있다.[3] 초기에는 비특이적 증상으로 서서히 진행하지만 치료를 하지 않으면 매우 빠른 속도로 진행하여 사망을 초래할 수 있다. 진단에 도움이 되는 혈액학적 또는 생화학적 검사는 없으며, 흉부 X선 촬영에서 양측성의 미만성 폐문 주위 간유리혼탁이 전형적인 소견으로 알려져 있으나 일측성 침윤, 결절, 공동, 늑막액 등의 비전형적인 소견을 보이는 경우가 많고 정상 소견을 나타내는 경우도 있어 진단이 매우 어렵다. 확진은 객담세포검사, 기관지경, 폐생검 등의 침습적인 방법을 통해 주폐포자충의 포낭을 증명하여야 하기 때문에 진단에 따르는 위험성이 높고, 비특징적인 증상으로 인하여 진단되기까지 긴 시간을 필요로 한다.

1952년 Bruton이 체액성 면역결핍질환 중에서 혈청 단백의 전기영동법을 이용하여 최초로 선천성 범저감마글로불린혈증을 보고하였다.[3] X-연관성 범저감마글로불린혈증은 X 염색체에 존재하는 신호전달분자의 결함에 의해 B 림프구 분화에 작용하는 세포질 내 BTK 단백질이 정상적으로 합성되지 않거나, 단백질 기능 장애가 나타나 pre-B 림프구가 성숙 B 림프구로 분화되지 못해 나타나는 면역 질환이다. 대부분 T세포 결함도 동반될 수 있지만 세포성 면역은 대개 정상인 경우가 많다. 혈청 항체와 감마글로불린을 생산할 수가 없기 때문에 정상인에 비해 피막(capsule)을 갖는 세균에 의한 감염증이 빈번하다. 하지만, T세포와 관련된 면역결핍과 달리 진균감염은 잘 관찰되지 않으며, 주폐포자충에 의한 폐렴 역시 흔하지 않다.[7]

본 증례는 정상 출생 후 특이병력이 없이 양호한 건강상태로 지내오던 환아가 발열, 기침, 구토, 설사, 식욕부진으로 폐렴 진단 하에 경험적 항생제 및 대증요법으로 치료하였으나 호전되지 않았고, 고해상 컴퓨터단층촬영에서 양측 폐야에 미만성의 간유리 음영 소견 보여 간질성 폐렴 의심 하에 시행한 폐조직 검사에서 주폐포자충 폐렴으로 확진되었고, 혈청 면역결핍 검사에서 범저감마글로불린혈증을 보인 경우이다. 환자의 모는 환자 입원 당시 임신 10주였으며, 27주 뒤, 만삭으로 건강한 남아를 출산하였다. 남아는 출생 후 아무 증상 없이 잘 지내오다가 생후 3개월경 호흡 곤란과 빈호흡이 발생하는 등, 본 증례의 환아와 비슷한 증상으로 타병원 중환자실에 입원하여 기계적 환기 요법을 포함한 집중 치료를 시행하였으나 사망하였다.

X-연관성 범저감마글로불린혈증은 남자 환아로 CD19+ B세포가 2% 이하의 소견을 보이면서 동시에 BTK유전자의 돌연변이, 호중구 또는 단핵구에서 BTK mRNA의 부재, 단핵구 또는 혈소판에서 BTK 단백질의 부재, CD 19+ B세포가 2% 이하인 모계의 친척의 존재 중에서 적어도 한가지 이상의 소견이 있을 때 확진할 수 있는데,[8] 본 증례에서는

비록 유전자 및 CD 19 B세포 검사는 시행하지 못하였으나, 특별한 질환력이 없는 건강한 여자 형제가 있었다는 점과, 남자 형제가 비슷한 호흡기 감염 증상을 보이다가 급작스럽게 사망한 점에 비추어 볼 때, X-연관 성염색체로 유전되는 면역결핍질환일 것으로 조심스럽게 추측해 볼 수 있었다.

Wong 등[9]의 1996년부터 10년 동안 주폐포자충 폐렴으로 진단된 2개월에서 14세 사이의 환자 5명을 분석한 연구에 따르면, 급성 림프모구성 백혈병 1명, 중증복합면역결핍증 2명, 랑게르한스 조직구증 1명, 전신 홍반성 루푸스 1명으로 5명 모두 면역 결핍과 연관된 기저질환을 가지고 있었으며, 그 중 한 명은 치료에도 불구하고, 급성 호흡 곤란으로 인하여 사망하였다. 5명의 증례를 토대로 주폐포자충 폐렴은 악성종양과 같은 후천성 면역결핍질환이나, T세포 면역결핍질환 혹은 중증복합면역결핍증에서 보다 더 잘 발생한다고 보고하였다. 반면에 범저감마글로불린혈증과 같은 B세포 면역결핍질환에서는 주폐포자충 감염이 매우 드문 것으로 알려져 있으며, 현재 X-연관성 범저감마글로불린혈증을 진단받은 환자에서 주폐포자충 폐렴의 사례는 국외에서 4예,[10-13] 국내 보고는 없다. 국외에 보고된 4증례 중 1예는 6개월된 남아로 X-연관성 범저감마글로불린혈증 진단 후 면역글로불린 치료를 받던 중 주폐포자충 폐렴이 동반되었으며, 2예는 상기도 감염으로 치료받던 중 주폐포자충 폐렴으로 확진 후, 혈액검사에서 X-연관성 범저감마글로불린혈증으로 진단되었으며 나머지 1예는 범저감마글로불린혈증의 가족력이 있었던 영아에서 발생한 경우이다.

면역이 저하된 환자들에게서 폐렴은 가장 많은 합병증 중 하나이며 주요 사망원인이다. 이 중 주폐포자충 폐렴은 면역 기능이 저하된 환자들에게 발생하는 기회 감염 질환의 하나이다. 그러나 주폐포자충 폐렴은 초기에는 기침, 발열 등의 비특이적인 증상을 보이는 경우가 많고 방사선학적 검사에서도 비특이적인 소견을 나타내 조기 진단이 매우 어려우며, 3개월에서 6개월 사이의 영아에서 전체 감염의 50% 이상이 발생하는 것으로 알려져 있다.[14] 따라서, 가족력이 있는 면역결핍증 환자에서 폐렴증상으로 급성 악화를 보이는 경우나, 비록 비특이적인 증상이라도, 면역결핍이 의심되는 6개월 미만의 어린 연령군에서는 주폐포자충 폐렴의 가능성을 고려해야 한다. 증례와 같이 X-연관성 범저감마글로불린혈증 등 선천성 면역결핍증에서의 주폐포자충 폐렴은 흔하지 않은 것으로 알려져 있으나 감염시 빠른 경과를 보일 수 있으므로, 빠른 진단과 적극적인 치료가 시행되어야 할 것이다. 본 증례에서는 비록 급격히 빠른 경과를 보여 환아가 5일만에 사망하였으나, 향후에는 빠른 진단과 함께, sulfamethoxazole/trimethoprim (TMP-SMX)과 같은 주폐포자충 폐렴에 효과적이면서도 부작용이 적은 약물[15]의 적극적인 투여가 시행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Hui M, Kwok WT: *Pneumocystis carinii* pneumonia in Hong Kong: a 10 year retrospective study. J Med Microbiol 2006; 55: 85-8.
- 2) Stagno S, Pifer LL, Hughes WT, Brasfield DM, Tiller RE: *Pneumocystis carinii* pneumonitis in young immunocompetent infants. Pediatrics 1980; 66: 56-62.
- 3) Bruton OC: Agammaglobulinemia. Pediatrics 1952; 9: 722-8.
- 4) Lederman HM, Winkelstein JA: X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. Medicine (Baltimore) 1985; 64: 145-56.
- 5) Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ: The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 1995; 333: 431-40.
- 6) Jo EK, Song CH, Park JK, Baek YJ, Rhu HY, Lee JH, et al: Characterization of Bruton's tyrosine kinase genetic mutations in one Korean X-linked agammaglobulinemia family. J Korean Pediatr Soc 2002; 45: 183-91.
- 7) Kanegane H, Nakano T, Shimono Y, Zhao M, Miyawaki T: *Pneumocystis jiroveci* pneumonia as an atypical presentation of X-linked agammaglobulinemia. Int J Hematol 2009; 89: 716-7.
- 8) Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A: Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 1999; 93: 190-7.
- 9) Wong KS, Ngern S, Hung IJ, Yang CP: *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in non-HIV immunocompromised Taiwanese child. World J Pediatr 2007; 3: 200-2.
- 10) Alibrahim A, Lepore M, Lierl M, Filipovich A, Assaad A: *Pneumocystis carinii* pneumonia in an infant with X-linked agammaglobulinemia. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 552-3.
- 11) Sirianni MC, Atzori C, De Santis W, Milito C, Esposito A, Marziali M, et al: A case of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in X-linked agammaglobulinaemia treated with immunosuppressive therapy: a lesson for immunologists. Int Arch Allergy Immunol 2006; 140: 82-8.
- 12) Kanegane H, Nakano T, Shimono Y, Zhao M, Miyawaki T: *Pneumocystis jiroveci* pneumonia as an atypical presentation of X-linked agammaglobulinemia. Int J Hematol 2009; 89: 716-7.
- 13) Dittrich AM, Schulze I, Magdorf K, Wahn V, Wahn U: X-linked agammaglobulinaemia and *Pneumocystis carinii* pneumonia-an unusual coincidence? Eur J Pediatr 2003; 162: 432-3.
- 14) Smulian AG, Sullivan DW, Linke MJ, Halsey NA, Quinn TC, MacPhail AP, et al: Geographic variation in the humoral response to *Pneumocystis carinii*. J Infect Dis 1993; 167: 1243-7.
- 15) Lee YJ, Kim YM, Park HJ, Kim GI, Song SB: A case of *Pneumocystis carinii* pneumonia with measles. Pediatr Allergy Respir Dis 2002; 12: 241-6.