

거대세포바이러스 폐렴에 동반된 미만성 폐포출혈 1예

¹경희대학교 의과대학 호흡기내과학교실, ²동국대학교 의과대학 호흡기내과학교실
조용덕¹, 최혜숙², 박명재¹

A Case of Diffuse Alveolar Hemorrhage Associated with Cytomegalovirus Pneumonia

Yong Duck Cho, M.D.¹, Hye Sook Choi, M.D.², Myung Jae Park, M.D.¹

¹Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, ²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

Cytomegalovirus (CMV) pneumonia is a serious opportunistic infection in an immunocompromised host such as an AIDS patient or transplant recipient undergoing immunosuppressive therapy. Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a relatively uncommon condition and it occurs most often in patients with systemic autoimmune disease. However, various types of infectious pneumonia with *Mycoplasma hominis*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Pneumocystis jirovecii* have been reported to be associated with the development of DAH. The association of CMV infection with the development of DAH has rarely been reported. We experienced a case of DAH associated CMV pneumonia and the patient was successfully treated with the use of antiviral agents and steroids. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:309-313)

Key Words: Cytomegalovirus infections, Diffuse alveolar hemorrhage

서 론

거대세포바이러스(Cytomegalovirus)는 후천성 면역 결핍증후군(AIDS), 장기이식 및 면역억제제 사용자와 같이 면역기능이 저하된 환자들에서 감염을 유발하며 거대세포바이러스 감염은 이 환자들의 주요 사망원인 중 하나이다¹. 미만성 폐포출혈은 흔히 교원성질환에서 폐의 모세혈관염이 발생하여 동반되지만 감염질환인 폐렴에 동반되어서 발생할 수 있으며^{2,3} 미만성 폐포출혈을 동반하는 폐렴의 원인균으로는 human immunodeficiency virus (HIV)가 비교적 흔하다⁴. 또한 *Mycoplasma hominis*⁵, *Stenotrophomonas maltophilia*⁶, 폐포자충(*Pneumocystis jirovecii*)⁷ 등도 보고된 바 있으나 거대세포바이러스는 매우 드물게 보고되었다^{8,9}. 저자들은 뇌출혈로 치료 중이던

환자에서 거대세포바이러스 폐렴에 동반되어 발생한 미만성 폐포출혈 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박OO, 여자, 56세

주 소: 가래와 호흡곤란

현병력: 우측 조가비핵 뇌출혈로 5개월 전 신경외과에 입원, 뇌부종에 대해 메틸프레드니솔론 1,500 mg을 5일, 1,000 mg을 2일, 500 mg을 2일 동안 투여 받았던 환자로 3일 전부터 발열 및 가래의 증가와 호흡곤란이 악화되어 호흡기 내과로 전과되었다.

과거력 및 가족력: 고혈압으로 약물 복용하고 있었으나 그 외에 다른 특이 사항 없었다.

이학적 소견: 혈압 120/80 mmHg, 체온 38.3°C, 심박수 분당 77회/분, 호흡수 26회/분이었으며 의식은 명료하였으나 만성병색을 보였다. 기관절개 상태였고 청진 시 양측 폐에서 수포음이 들렸다. 하지 부종이 관찰되었으나 그 외 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 온혈구계산에서 백혈구 9,870/mm³, 혈색

Address for correspondence: Myung Jae Park, M.D.
Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, 1, Hoegidong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea
Phone: 82-2-958-8197, Fax: 82-2-968-1848
E-mail: mjpwis@chol.com

Received: Mar. 12, 2008

Accepted: Mar. 31, 2008

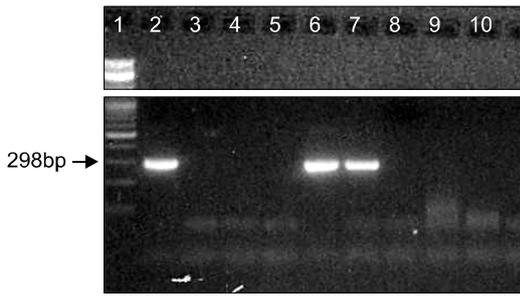


Figure 1. The Result of CMV-PCR.
1: molecular marker; 2: positive control; 3~5: negative control; 6: patient blood sample; 7: patient BAL sample; 8~10: negative control.

소 9.2 g/dl, 헤마 토크릿 26.1%, 혈소판 145,000/mm³였다. 생화학검사에서 AST 20 IU/L, ALT 6 IU/L, alkaline phosphatase 58 IU/L, γ -GTP 28 IU/L, 총빌리루빈 0.54 mg/dl, 총 단백질 4.4 g/dl, 알부민 2.5 g/dl, BUN 12 mg/dl, 크레아티닌 0.4 mg/dl, 나트륨 133 mEq/L, 칼륨 3.4 mEq/L였고 CRP는 9.2 mg/dl로 증가되었다. 소변 검사에서 혈뇨나 단백뇨 등의 이상소견은 없었다. 호흡기내과로 전과된 2일 후 혈색소 수치는 6.8 g/dl로 감소하였고 PaO₂/FiO₂도 357에서 130으로 감소하였다. 면역학적검사에서 류마티스 인자, 항핵항체, 항중성구세포질항체는 모두 음성이었다. 가래의 세균 및 결핵균의 도말, 배양검사 결과는 모두 음성이었다. 혈액 및 뇨배양 결과도 모두 음성이었다. IgM 항거대세포바이러스항체(anti-CMV IgM)와 IgG 항거대세포바이러스항체(anti-CMV IgG)와 혈청 거대세포바이러스 중합효소연쇄 반응도 양성(Figure 1)이었고 거대세포바이러스 항원혈증검사는 백혈구 200,000개 중에서 15개에서 거대세포바이러스 pp65항원 양성소견을 보였다.

방사선 검사소견: 단순 흉부방사선 사진에서 양측 폐에 다발성 폐렴 소견이 보였다(Figure 2). 흉부 전산화단층촬영에서 양측 폐에 미만성 간유리음영과 흉수가 양측에서 관찰되었다(Figure 3).

기관지 내시경 검사소견: 우중엽기관지에서 시행한 기관지폐포세척술에서 점점 붉어지는 혈성 기관지 폐포세척액이 회수되었고 기관지폐포세척액의 침염색에서 혈철소가 침착된 대식세포(hemosiderin laden macrophage)가 관찰되었다(Figure 4). 기관지폐포세척액의 적혈구는 4,032/mm³, 백혈구는 126/mm³ (호중구 59%, 림프구 16%, 호산구 7%)였다. 기관지폐포세척액의 정량배양검사서



Figure 2. Chest X-ray showed diffuse bilateral alveolar infiltrates in both lung fields.



Figure 3. HRCT showed bilateral ground glass opacities and interlobular septal thickening in both lung fields and pleural effusion especially in left side.

세균은 배양되지 않았고 주폐포자충도 음성이었으나 거대세포바이러스 중합효소연쇄반응은 양성소견을 보였다(Figure 1).

임상경과: 거대세포바이러스 폐렴에서 동반된 미만성 폐포출혈로 진단하고 Ganciclovir (5 mg/kg/회, 2회/일)와 프레드니솔론(1 g/일)을 투여하였다. 이후 환자의 흉부방사선 소견이 점차 호전되었다(Figure 5).

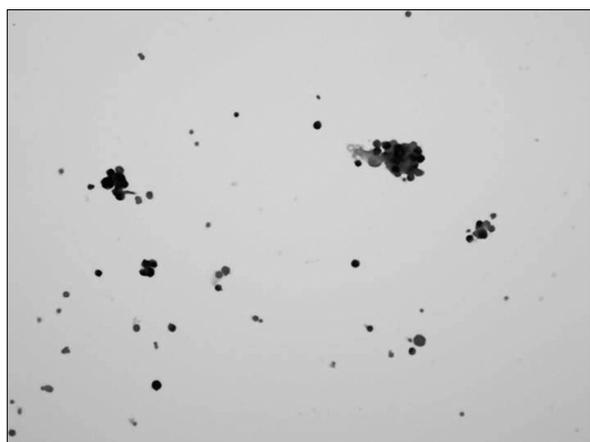


Figure 4. Bronchoalveolar lavage fluid showed hemosiderin laden macrophages (Prussian-Blue staining, $\times 200$).



Figure 5. Chest X-ray showed improvement after the treatment with ganciclovir and steroid.

고 찰

거대세포바이러스는 230~250 Kb의 이중나선 DNA를 갖고 있는 가장 큰 구조의 헤르페스바이러스이다. 거대세포바이러스에 의한 감염은 주로 AIDS, 악성질환, 이식환자나 면역억제제를 사용하는 경우에 발생하며 면역기능이 정상인 경우 거대세포바이러스는 보통 임상적으로 유의한 질환을 일으키지 않는 것으로 알려져 있다^{1,2}. IgG 거대세포바이러스 항체의 양성률은 외국의 경우 30~80% 정도이나 우리나라는 이보다 높은 95.2~98.6%이며 대부분 증상을 일으키지는 않는다¹⁰. 거대세포바이러스 폐렴은 장기이식 환자 및 AIDS 환자의 15~20%에서 발생하고 이 환자들의 사망률은 85%에 이르는 것으로 보고되며¹¹ 임상증상으로는 발열, 기침, 빈호흡, 호흡곤란 등 비특이적 증상이며 흉부 방사선 검사상 주로 미만성 간질성 폐렴 소견을 보인다¹. 진단은 개흉폐생검이 가장 정확하나 침습적이므로 거대세포바이러스 폐렴의 진단을 위해서는 보통 시행하지 않는다. 폐렴의 임상소견과 함께 기관지 폐포세척액이나 경기관지폐생검에서 거대세포바이러스가 배양되거나 또는 특징적인 거대세포포방입체(cytomegalic inclusion body)가 있거나 직접형광항체나 효소면역 측정법(enzyme immunoassay)을 이용하여 항원이 증명되면 거대세포바이러스 폐렴으로 진단할 수 있다¹⁰. 본 증례의 경우 발열, 객담, 호흡곤란 등의 폐렴의 임상소견이 있었으며 단순 흉부방사선 및 흉부 전산화단층촬영 소견에서 미만성 폐침윤 소견이 있었고 기관지폐포세척액의 거대세포바이러스 중합효소연쇄반응 양성, 혈청 거

대세포바이러스 중합효소연쇄반응 양성, 거대세포바이러스 항원혈중 양성소견을 보여서 거대세포바이러스 폐렴으로 진단하였다.

미만성 폐포출혈은 폐포 모세혈관에서 폐포 내로 출혈하는 질환으로 진단기준은 임상적으로 객혈 또는 호흡곤란이 있으며 혈색소 수치가 8.0 g/dl 미만이거나 임상경과 중 혈색소 감소의 차이가 1.0 g/dl 이상이며 단순 흉부방사선 소견에서 급성으로 진행된 미만성 폐포성 음영이 동반되고 점점 붉어지는 혈성 기관지폐포세척액 소견이 관찰되거나 또는 폐생검과 회수액에서 다량의 혈색소를 함유한 폐포대식세포가 관찰될 때 가능하다^{3,12}. 본 증례의 경우 호흡곤란의 임상 증상이 있었고 입원 기간 중 혈색소 수치가 2일간 9.0 g/dl에서 6.8 g/dl까지 감소하면서 흉부 전산화단층 촬영 소견에서 급성의 미만성 폐포성 음영이 관찰되었으며 기관지폐포세척액이 점차적으로 붉어지는 혈성소견을 보였고 또한 회수액에서 다량의 혈색소를 함유한 폐포대식세포가 발견되어 미만성 폐포출혈로 진단할 수 있었다.

미만성 폐포출혈의 원인으로는 대부분 교원성 질환에 의한 경우가 가장 많으며 우리나라에서는 2000년 Ham 등이 교원성 질환에 의한 경우가 61.9%였다고 보고한 바 있고 교원성 질환 중에서는 전신성 홍반성 낭창이 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 비 교원성 질환의 경우에는 콜레스테롤 색전증, 심부전, 급성 골수성 백혈병, 폐렴 및 급성 호흡부전 증후군 등에서 발생한 것으로 보고되었다². 거대세포바이러스 폐렴에 동반된 미만성 폐포출혈에 대

한 보고는 드물며 감염에 의해 발생하는 미만성 폐포출혈의 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나 면역억제 환자나 교원성 질환 환자에서 감염이 동반된 경우 많이 발생한 것으로 보아 이들이 일정 부분 발생과정에 역할을 하는 것으로 추정되고 있다^{8,9}. AIDS에 동반된 폐포출혈 환자에서 다른 감염의 증거 없이 거대세포바이러스 감염만 확인된 환자들의 폐생검에서 폐혈관염의 소견이 관찰되어 거대세포바이러스 감염과 폐혈관염이 관련되어 있을 가능성을 시사하고 있다^{9,13}. 또한 면역상태가 정상이면서 폐포출혈을 보였던 거대세포바이러스 감염환자에서도 자가면역질환에서 관찰되는 폐모세혈관의 손상과 유사한 소견이 관찰되었다¹⁴. 이 환자들의 검사소견 중 특징적으로 범혈구감소증이 자주 관찰되며 이 중 혈소판 감소증은 대부분의 환자에서 관찰되었다. 본 증례에서는 범혈구감소증이 없었으나 임상경과 중 폐혈증 등의 특별한 원인 없이 혈소판 감소증이 관찰되었다.

본 증례는 거대세포바이러스폐렴 발생 5개월 전에 단기간 고용량의 스테로이드를 사용하여 거대세포바이러스폐렴의 위험인자로 볼 수 있으나 스테로이드 투여와 폐렴의 발생 시기가 5개월 정도 떨어져 있어 스테로이드에 의한 면역억제의 가능성은 적은 것으로 사료된다. 국내에서는 Chang 등¹⁵이 면역정상자의 거대세포바이러스폐렴을 보고하였으며, 폐렴에 대한 항생제치료 24일째에 폐생검조직에서 거대세포포방입체를 발견한 뒤 gancyclovir를 투여하였으나 환자는 사망하였다. 본 증례에는 폐렴으로 항생제치료 3일째 기관지 폐포세척을 통해 거대세포바이러스폐렴을 진단하고 gancyclovir를 투여하였고, 환자의 폐렴소견은 호전되었다. 따라서 드물지만 면역기능이 정상인 환자에서 거대세포바이러스 감염에 의한 폐렴을 조기에 진단하고 치료하는 것이 예후에 좋은 영향을 줄 것으로 보인다. 본 증례는 거대세포바이러스폐렴과 폐포출혈이 동반된 것으로 볼 수 있으며, 아직까지 국내에서는 보고된 바는 없다. 따라서 면역이 정상인 미만성 폐포출혈 환자에서 거대세포바이러스 감염에 대한 적절한 검사와 그 결과에 따른 항바이러스제와 스테로이드의 조기 치료가 환자의 예후에 좋은 영향을 주리라 사료되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

미만성 폐포출혈은 흔히 교원성질환에 동반되어 발생하나 거대세포바이러스 폐렴과 동반되어 나타날 수 있으

며 병인은 아직 밝혀지지 않았다. 따라서 이 두 질환의 연관관계에 대한 연구가 필요하다. 저자들은 뇌출혈로 입원 후 장기간 치료 중이던 환자에서 거대세포바이러스 폐렴과 이에 동반된 미만성 폐포출혈 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Riddell SR. Pathogenesis of cytomegalovirus pneumonia in immunocompromised hosts. *Semin Respir Infect* 1995;10:199-208.
- Ham HS, No GH, Kang EH, Kang SJ, An CH, Suh GY, et al. The clinical characteristics of diffuse alveolar hemorrhage: a retrospective study of 21 cases. *Tuberc Respir Dis* 2000;49:614-23.
- De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:157-63.
- Vincent B, Flahault A, Antoine M, Wislez M, Parrot A, Mayaud C, et al. AIDS-related alveolar hemorrhage: a prospective study of 273 BAL procedures. *Chest* 2001; 120:1078-84.
- Kane JR, Shenep JL, Krance RA, Hurwitz CA. Diffuse alveolar hemorrhage associated with Mycoplasma hominis respiratory tract infection in a bone marrow transplant recipient. *Chest* 1994;105:1891-2.
- Ortin X, Jaen-Martinez J, Rodriguez-Luaces M, Alvaro T, Font L. Fatal pulmonary hemorrhage in a patient with myelodysplastic syndrome and fulminant pneumonia caused by Stenotrophomonas maltophilia. *Infection* 2007;35:201-2.
- Heo WY, Jung WJ, Lee YJ, Park SD, Lee SW, Park MJ, et al. A case of pneumocystis carinii pneumonia with diffuse pulmonary hemorrhage. *Tuberc Respir Dis* 2004;57:372-6.
- Tsushima K, Koyama S, Takematsu H, Okada K, Hata S, Ichiyoshi T, et al. Massive pulmonary hemorrhage due to cytomegalovirus infection in a Japanese patient with alpha-1-antitrypsin-deficient emphysema. *Respiration* 1999;66:373-6.
- Herry I, Cadranet J, Antoine M, Meharzi J, Michelson S, Parrot A, et al. Cytomegalovirus-induced alveolar hemorrhage in patients with AIDS: a new clinical entity? *Clin Infect Dis* 1996;22:616-20.
- Shin HJ, Kim HK, Kim HS. The usefulness of PCR and early antigen immunostaining as a rapid identification method of cytomegalovirus infection. *Kor J Clin Pathol*

- 1998;18:452-7.
11. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis* 1986;153:478-88.
 12. Kahn FW, Jones JM, England DM. Diagnosis of pulmonary hemorrhage in the immunocompromised host. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:155-60.
 13. Magro CM, Crowson AN, Ferri C. Cytomegalovirus-associated cutaneous vasculopathy and scleroderma sans inclusion body change. *Hum Pathol* 2007;38:42-9.
 14. Magro C, Ali N, Williams JD, Allen JN, Ross P Jr. Cytomegalovirus-associated pulmonary septal capillary injury sine inclusion body change: a distinctive cause of occult or macroscopic pulmonary hemorrhage in the immunocompetent host. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13:268-72.
 15. Chang WI, Oh JH, Han HW, Kim SH, Kim YS, Son SH, et al. Fatal cytomegalovirus pneumonia in a immunocompetent patient. *Korean J Infect Dis* 2000;32:78-81.
-