

면역기능이 정상인 성인에서 발생한 Human Metapneumovirus 중증 폐렴 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 의학연구원 폐연구소

임효정, 이진우, 박영식, 김낙현, 김문석, 임재준, 양석철, 유철규, 김영환, 한성구, 심영수, 이상민

A Case of Severe Human Metapneumovirus Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation in an Immunocompetent Adult

Hyo-Jeong Lim, M.D., Jin Woo Lee, M.D., Young Sik Park, M.D., Nak-Hyun Kim, M.D., Moonsuk Kim, M.D., Jae-Joon Yim, M.D., Seok-Chul Yang, M.D., Chul-Gyu Yoo, M.D., Young Whan Kim, M.D., Sung Koo Han, M.D., Young-Soo Shim, M.D., Sang-Min Lee, M.D.

Department of Internal Medicine and Lung Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Human metapneumovirus (hMPV) is a recently recognized human respiratory pathogen, which is known to be associated with upper and lower respiratory tract infections mainly in children, immunocompromised patients, and the elderly. The clinical manifestations of hMPV infections are similar to those of the human respiratory syncytial virus infection, which range from mild upper respiratory tract infection to severe bronchiolitis and pneumonia. Recently, hMPV has come to be thought of as the cause a similar spectrum of disease in adults as that seen in children; however, most of the reports of hMPV infections have focused on infection in children. We report a case of severe hMPV pneumonia requiring mechanical ventilation in an immunocompetent adult in Korea.

Key Words: Metapneumovirus, Pneumonia, Respiratory insufficiency

서 론

Human metapneumovirus (hMPV)는 2001년 네덜란드에서 Van den Hoogen 등에 의해 발견된 이래 전세계적으로 중요한 호흡기계 감염원으로 대두되고 있다¹. hMPV 감염은 모든 연령대에서 가능하지만, 대다수의 감염이 소아에서 발생한다고 알려져 있다².

hMPV는 경증의 상기도 감염부터 세기관지염, 폐렴 등의 중증 하기도 감염을 유발할 수 있으며, 일부에서는 입원이나 기계 환기가 요구되는 중증 감염이 발생하기도 한

다. 진단은 대개 reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)을 통해 이루어지는데 최근 국내에서도 급성 호흡기계 질환으로 입원한 소아 환자들에서 RT-PCR을 통해 hMPV 감염이 보고된 바 있다³.

최근 성인에서의 hMPV 감염에 대한 여러 연구를 바탕으로, 세계적으로 성인에서도 중요한 호흡기계 감염원 중 하나로 인식되는 추세이나, 국내에서는 아직 hMPV의 성인 감염에 대한 연구보고가 없는 상태이다.

저자들은 면역기능이 정상인 성인에서 발생된 hMPV에 의한 중증폐렴의 1예를 국내에서 처음으로 경험하여 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 60세, 여자

주 소: 호흡 곤란

현병력: 이전에 특이 병력 없이 건강하였던 여자로 내원 10일 전부터 시작된 기침과 혈담, 진행하는 호흡곤란

Address for correspondence: Sang-Min Lee, M.D.

Division of Pulmonology and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine and Lung Institute of
Medical Research Center, Seoul National University College
of Medicine, 101 Daehang-no, Jongno-gu, Seoul 110-744,
Korea

Phone: 82-2-2072-0833, Fax: 82-2-762-9662

E-mail: sangmin2@snu.ac.kr

Received: Jul. 2, 2009

Accepted: Aug. 6, 2009

을 주소로 본원 응급실 내원하였다. 환자는 약 2주 전 5일간 중국의 상하이와 황산지역을 여행하였으며, 호흡기계 증상은 귀국 2~3일 후부터 발생하였다.

과거력: 당뇨, 고혈압, 결핵, 간질환, 자가면역질환 등의 병력은 없었다.

가족력: 없었다.

사회력: 흡연력은 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 100회/분, 호흡수 26회/분, 체온 36.1°C, 대기 중 산소 포화도(SpO₂)는 83%였다. 급성병색을 보였으나 의식은 명료하였고, 흉부 청진에서 양측 하폐야에서 수포음이 들렸다.

검사소견: 내원 시 시행한 동맥혈산소검사 결과 pH

7.414, pCO₂ 31.0 mmHg, pO₂ 49.5 mmHg, SaO₂ 84.8%였다. 일반혈액검사 결과 백혈구는 3,700/ μ L, 혈색소 12.7 g/dL, 혈소판은 176,000/ μ L였다. C-reactive protein은 26.16 mg/dL로 상승되어 있었다. 흉부 X-선 및 흉부 전산화단층촬영 결과 양측 폐야에서 미만성 폐경화 소견이 관찰되었다(Figure 1~3).

치료 및 경과: 호흡부전으로 기관 삽관 후 중환자실에서 기계환기를 시행하였다. 기관지내시경 검사 결과 기관지 내 병변은 관찰되지 않았고, 우중엽에서 기관지폐포세척술을 시행하여 세척액으로 세균 배양검사와 함께 *Pneumocystis jirovecii*에 대한 RT-PCR를 시행하였고, dual priming oligonucleotide based multiflex PCR kit (Seegene,

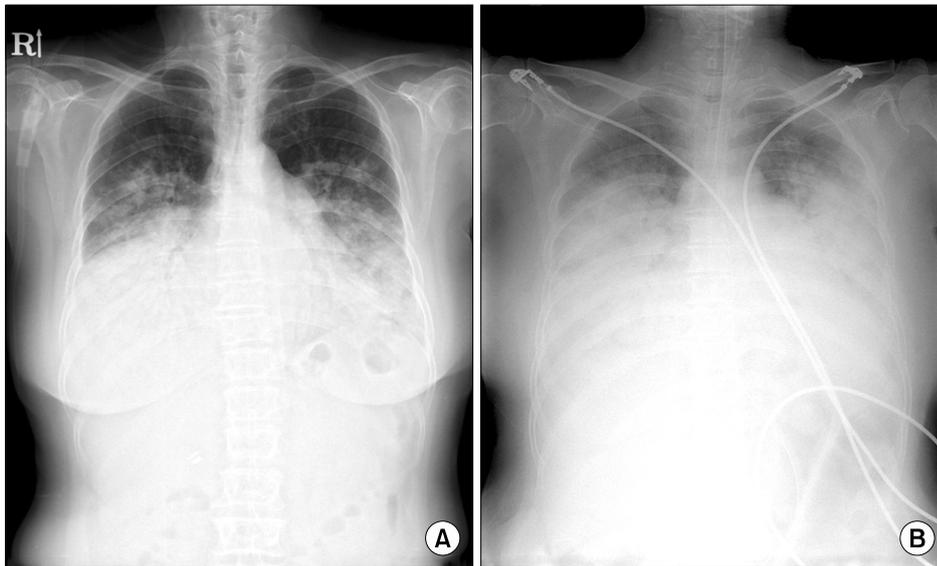


Figure 1. (A) The initial chest radiograph showed bilateral diffuse haziness in both lower lung fields. (B) After a few hours, bilateral diffuse consolidation on chest radiograph progressed rapidly.

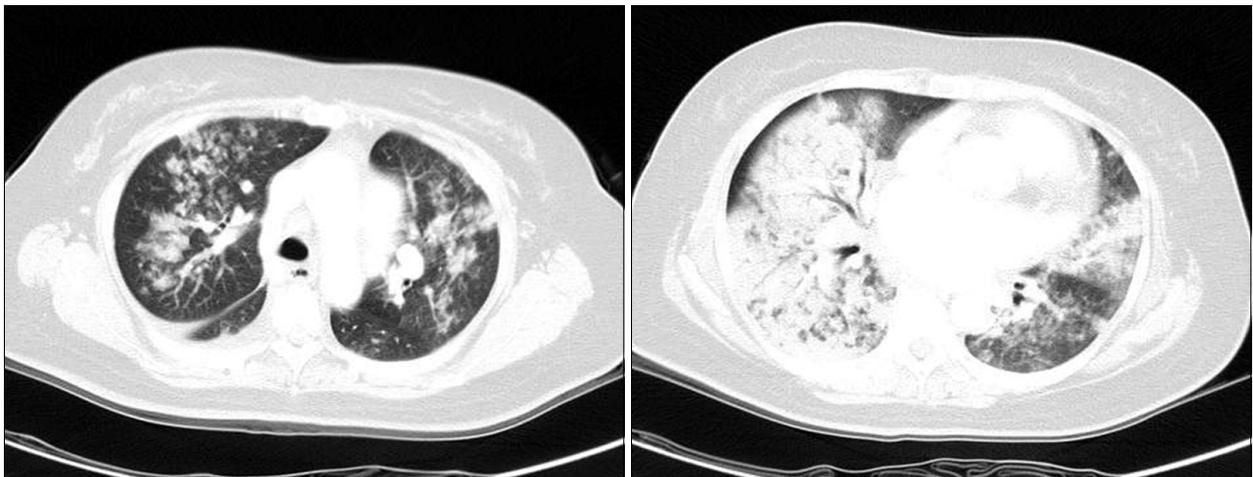


Figure 2. Initial chest computed tomography scan of the patient showed bilateral diffuse consolidation.

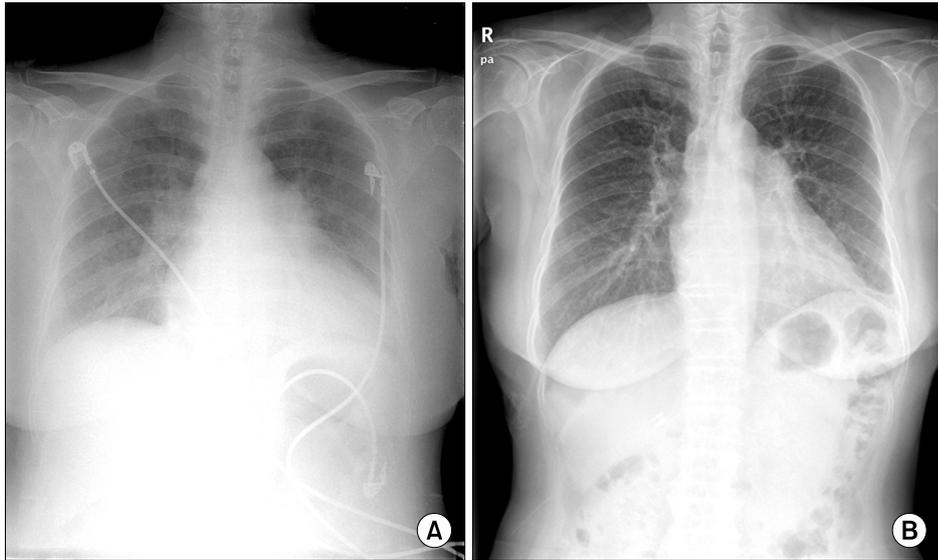


Figure 3. The radiologic findings of the patient with hMPV pneumonia was markedly improved during admission (A, on seventh hospital day; B, on fifteenth hospital day).

Seoul, Korea)를 이용하여 influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, adenovirus, coronavirus, human metapneumovirus에 대한 RT-PCR을 시행하였다.

바이러스폐렴을 포함한 비정형폐렴 의심 하에 입원 당일부턴 ceftriaxone 2 g/day, moxifloxacin 400 mg/day, oseltamivir 75 mg bid를 투약하였다. 항생제 사용에도 불구하고, 임상적 및 방사선학적 소견이 호전되지 않고 급성 호흡부전 증후군으로 진행하여 제3병일째부터 스테로이드(methylprednisolone 1 mg/kg/day)를 함께 투약하였다. 환자는 임상적으로 호전되어 제7병일째 발관 및 기계 호흡 이탈을 시행하였다. 입원하여 시행한 미생물학적 배양검사는 모두 음성이었으나, 객담 및 기관지폐포세척액에서 hMPV RT-PCR 양성 보고되어 human metapneumovirus 폐렴으로 진단되었다. RT-PCR 이외에 hMVP에 대한 항체 역가 측정 등의 혈청학적 검사는 추가로 시행하지 않았다.

환자는 임상 증상 및 방사선학적 소견이 호전되어 제15병일째에 퇴원하였다. 퇴원 후 30일째까지 특별한 문제없이 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

hMPV는 Paramyxoviridae family에 속하는 virus로 2001년 네덜란드에서 호흡기계 감염이 의심되는 소아의 비인두 검체에서 처음 보고된 이래로 중요한 호흡기계 감

염원 중 하나로 주목받고 있다¹.

hMPV 감염의 역학적 특징은 respiratory syncytial virus (RSV)와 유사하여 모든 연령에서 나타날 수 있지만, 2세 이하의 영아와 면역 저하 환자, 고령 환자에서 중증 감염이 보고된다. 잠복기는 4~6일 정도이며 감염의 전파경로는 아직 불확실하지만, RSV와 유사하게 respiratory droplet이나 hand-to-mouth 또는 hand-eye contact을 통해 전파된다고 생각된다. 다른 호흡기 바이러스들과 유사하게 지역에 따라 계절적 분포를 보이는데 온난기후 지역에서는 봄, 겨울에 주로 발생한다^{2,4}.

hMPV 감염은 바이러스 배양, 혈청학적 검사, RT-PCR 등을 통해 진단한다. 배양검사도 진단에 쓰일 수 있지만, 배양하기 까다롭고 배양시간이 오래 걸리기 때문에 대개의 경우에는 환자의 호흡기계 검체의 RT-PCR로 진단한다^{2,5}. 국내에서도 2006년 급성 호흡기질환으로 입원한 소아를 대상으로 한 연구에서 RT-PCR을 통해 hMPV의 감염률을 보고한 바 있다³. 이 연구에 따르면 12.1%에서 hMPV RT-PCR 양성이 보고되었으며, 양성 보고된 검체는 대부분이 겨울에 수집된 것으로, 양성인 소아의 임상양상은 폐렴, 세기관지염, 기관지천식 악화, 크룹, 상기도 감염 등으로 나타났다. 본 환자의 증례 경우에도 객담 및 기관지 폐포세척액 검체에서 hMPV RT-PCR 양성으로 hMPV 감염을 진단하였으며, 추가적으로 항체 역가 등에 대한 검사는 시행되지 않았다.

임상양상은 다양하며, 소아에서의 감염은 RSV와 구별하기 힘들다. 주로 상기도 감염의 형태로 나타나며 세기

관지염, 폐렴 등 좀 더 심한 하기도 감염을 유발하기도 하며 때때로 입원을 요하는 중증 감염으로 발현하기도 한다. 성인에서의 감염은 좀 더 flu-like하고, 천식이나 심부전, 만성폐쇄성폐질환의 급성악화에 관여한다는 보고가 있다^{6,8}.

최근 성인의 호흡기계 감염원으로서의 hMPV에 대한 중요성이 대두되고 있는데, 한 전향적 연구에 의하면 지역 사회폐렴으로 입원한 환자 193명 중에서 8명(4%)의 비인두검체에서 hMPV의 RNA가 발견되었다. 이 연구에서는 연구대상자에서 스테로이드 등 면역억제제를 사용 중인 환자, 최근 항암치료를 받은 암환자, HIV 감염자 등 면역저하환자를 제외하여, 면역기능이 정상인 성인에서도 hMPV가 폐렴의 중요한 원인균 중 하나임을 제시하였다⁹.

hMPV에 의한 중증폐렴은 중환자실 환자들 대상으로 한 일부의 연구에서 보고된 바 있다. 만성 심폐질환자 중 급성 호흡부전으로 중환자실에 입원한 122명의 환자들을 대상으로 한 연구에 의하면, 대상 환자 중 1.2%에서 비인두검체에서 hMPV 양성이 보고되었다⁷. 또한 만성폐쇄성 폐질환의 급성악화로 기계환기를 시행한 105명을 대상으로 한 연구에서는 3명(2.9%)의 환자에서 비인두 검체에서 hMPV PCR 양성이 보고되었다⁸.

하지만 현재까지 대다수의 hMPV에 의한 중증 폐렴은 장기이식환자나 혈액암환자, 또는 혈액암으로 조혈모세포 이식을 받은 환자 등 주로 면역저하환자에서 보고되었다¹⁰⁻¹². 스코틀랜드에서 보고된 생명을 위협하는(life threatening) hMPV에 의한 중증 폐렴 4예의 경우에도 크론병으로 면역억제제 치료 받고 있는 환자, 림프종으로 조혈모세포 이식을 시행 받은 환자, 자가면역질환 환자 등 모두 면역저하 환자에서 발생하였다¹³.

현재까지 hMPV 감염에 대한 치료는 정립된 바가 없다². 현재까지 연구들에서는 대부분 대증적 치료를 시행하였고 일부에서는 면역저하환자에서 ribavirin, 정맥 immunoglobulin을 사용하기도 하였다^{14,15}. 중증 하기도 감염에 비해 상기도 감염이 많고 예후가 좋으나, 임상 경과에 대한 보고는 연구마다 다양하다^{4,9}. hMPV 감염에 ribavirin과 vaccine 등이 체외 연구 및 동물 실험에서 효과가 있다는 일부 보고가 있어, 향후 hMPV 감염의 치료 및 예방에 사용을 기대해 볼 수 있겠다¹⁶⁻²⁰.

본 환자의 증례는 과거력상 특이 병력이 없는 면역기능이 정상인 성인에서 발생한 중증 hMPV 폐렴의 국내 첫 보고이다. 다만, 증상 및 징후가 중국 여행 이후 발생하여 잠복기를 고려하였을 때 중국에서의 감염 가능성이 높다.

저자들은 이 증례를 통하여 면역기능이 정상인 환자에서 중증 폐렴이 발생하였을 경우에도 면역저하환자군에서와 동일하게 원인균 감별에 있어서 바이러스 감염을 반드시 고려해야 하며, 최근 호흡기계 감염원으로 중요성이 대두되고 있는 hMPV에 대한 진단적 접근이 필요함을 강조하고자 한다.

참 고 문 헌

1. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
2. Deffrasnes C, Hamelin ME, Boivin G. Human metapneumovirus. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:213-21.
3. Chung JY, Han TH, Kim BE, Kim CK, Kim SW, Hwang ES. Human metapneumovirus infection in hospitalized children with acute respiratory disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2006;21:838-42.
4. Falsey AR. Human metapneumovirus infection in adults. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:S80-3.
5. Pabbaraju K, Wong S, McMillan T, Lee BE, Fox JD. Diagnosis and epidemiological studies of human metapneumovirus using real-time PCR. *J Clin Virol* 2007;40:186-92.
6. Hamelin ME, Côté S, Laforge J, Lampron N, Bourbeau J, Weiss K, et al. Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005;41:498-502.
7. Carrat F, Leruez-Ville M, Tonnellier M, Baudel JL, Deshayes J, Meyer P, et al. A virologic survey of patients admitted to a critical care unit for acute cardiorespiratory failure. *Intensive Care Med* 2006;32:156-9.
8. Cameron RJ, de Wit D, Welsh TN, Ferguson J, Grissell TV, Rye PJ. Virus infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1022-9.
9. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest* 2008;134:1141-8.
10. Larcher C, Geltner C, Fischer H, Nachbaur D, Müller LC, Huemer HP. Human metapneumovirus infection in lung transplant recipients: clinical presentation and epidemiology. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1891-901.
11. Englund JA, Boeckh M, Kuypers J, Nichols WG,

- Hackman RC, Morrow RA, et al. Brief communication: fatal human metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006;144:344-9.
12. Williams JV, Martino R, Rabella N, Otegui M, Parody R, Heck JM, et al. A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. *J Infect Dis* 2005;192:1061-5.
 13. Sivaprakasam V, Collins TC, Aitken C, Carman WF. Life-threatening human metapneumovirus infections in West of Scotland. *J Clin Virol* 2007;39:234-7.
 14. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Human metapneumovirus pneumonia in adults: results of a prospective study. *Clin Infect Dis* 2008;46:571-4.
 15. Kamboj M, Gerbin M, Huang CK, Brennan C, Stiles J, Balashov S, et al. Clinical characterization of human metapneumovirus infection among patients with cancer. *J Infect* 2008;57:464-71.
 16. Ulbrandt ND, Ji H, Patel NK, Riggs JM, Brewah YA, Ready S, et al. Isolation and characterization of monoclonal antibodies which neutralize human metapneumovirus in vitro and in vivo. *J Virol* 2006;80:7799-806.
 17. Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM, Boivin G, Piedra PA. Comparison of the inhibition of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus by ribavirin and immune serum globulin in vitro. *Antiviral Res* 2003;60:51-9.
 18. Hamelin ME, Prince GA, Boivin G. Effect of ribavirin and glucocorticoid treatment in a mouse model of human metapneumovirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:774-7.
 19. Biacchesi S, Skiadopoulos MH, Yang L, Lamirande EW, Tran KC, Murphy BR, et al. Recombinant human Metapneumovirus lacking the small hydrophobic SH and/or attachment G glycoprotein: deletion of G yields a promising vaccine candidate. *J Virol* 2004;78:12877-87.
 20. Herd KA, Mahalingam S, Mackay IM, Nissen M, Sloots TP, Tindle RW. Cytotoxic T-lymphocyte epitope vaccination protects against human metapneumovirus infection and disease in mice. *J Virol* 2006;80:2034-44.