

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자에서 합병된 급성 폐색전증 1예

이종후¹ · 김미옥¹ · 이재천¹ · 김진석¹ · 신상엽^{1,2}
제주대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 제주대학교 감염병임상연구센터²

A Case of Acute Pulmonary Thromboembolism Complicated Pandemic Influenza (H1N1 2009)

During the pandemic, few patients have suffered from severe pneumonia leading to acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ dysfunction necessitating prolonged intensive care with higher mortality. Although sepsis and ARDS represent hypercoagulable states, acute pulmonary thromboembolism is rarely encountered in influenza infection. Fifty five year old female patient admitted with pneumonia associated with influenza A infection, progressed into ARDS. Pulmonary thromboembolism was detected by CT scan and treated with anticoagulants. This is the first case report of acute pulmonary thromboembolism in a patient with pandemic influenza (H1N1 2009) in Korea.

Key Words: Pulmonary thromboembolism, Influenza A virus, Respiratory distress syndrome, Peramivir

서론

새로운 인플루엔자 A(H1N1) 바이러스에 감염된 두 명의 환자가 2009년 4월 17일 캘리포니아에서 보고된 이후 전세계에서 기하급수적으로 늘어난 환자수로 인하여 2009년 6월 11일 세계보건기구는 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 의한 세계적 유행을 선언하기에 이르렀다(1). 2009년 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 세계적 유행 기간 동안 소수의 환자가 중증 폐렴으로 진단되어 급성 호흡곤란 증후군과 다발성 장기 부전으로 진행하였고, 이들은 17-58%의 높은 사망률을 보였다(2-5). 2010년 3월 28일을 기준으로 전세계 213개 국가에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)환자가 확인되었고 17,483명이 사망하였으나 이는 정확한 수치는 아니다. 국내 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 의한 사망자수는 2010년 2월 28일을 기준으로 총 243명이었다(6, 7).

인플루엔자에서 급성 폐색전증은 일반적인 합병증이 아니다. 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 흉부 방사선과 전산화단층 촬영을 조사한 일개 연구에서만 기계환기를 경험한 14명의 환자 중 5명(36%)에서 폐색전증 소견이 있었다는 보고가 있었다(8).

저자들은 다른 기저 질환이 없는 55세 여자환자에서 발생한 급성 폐색전증이 동반된 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 폐렴 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

Jong Hoo Lee¹, Miok Kim¹, Jaechun Lee¹, Jinseok Kim¹
and Sang Yop Shin^{1,2}

Department of Internal Medicine¹, Jeju National University Hospital, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea; Clinical Research Center for Infectious Disease², Jeju National University, Jeju, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 14 2010

Accepted: April 22 2010

Corresponding author: Sang Yop Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, 1753-3 Ara 1-dong, Jeju 690-121, Korea

Tel: +82-64-717-1612, Fax: +82-64-717-1131

E-mail: imdrshin@gmail.com.

증례

55세 여자 환자가 2일 전부터 시작된 호흡 곤란으로 응급실로 왔다. 7일 전부터 기침, 근육통 등의 증상이 있었고, 2일전부터 호흡곤란이 동반되었다. 4년 전부터 혈압약을 복용중이었고, 10년 전에 자궁근종으로 자궁절제술을 시행받은 병력이 있었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 139/82 mmHg, 맥박 100회/분, 호흡수 26회/분, 체온 38.1°C였고, 대기중에서 확인한 산소포화도는 85%였다. 신체검사에서 신장 156 cm, 체중 65.2 kg였고, 체질량지수는 26.8 kg/m²으로 경도의 비만이었고, 의식은 명료하였으며, 급성 병색을 보였고, 양폐야에서 수포음이 청진되었다. 산소를 투여하지 않고 검사한 동맥혈 가스 검사는 pH 7.496, PCO₂ 24.9 mmHg, PO₂ 55.3 mmHg, bicarbonate 22.3 mmol/L, O₂ saturation 91%로 급성 호흡부전을 보였다. 말초 혈액 검사상 백혈구 2,300/mm³ (중성구 52.9%, 임파구 39.8%, 단핵구 6.9%), 혈색소 11.9 g/dL, 혈소판 175,000/mm³, ESR 6 mm/hr, CRP 4.11 mg/dL이었다. 혈청 생화학 검사에서 BUN 6.1 mg/dL, creatinine 0.8 mg/dL, total protein 5.0 g/dL, albumin 2.7 g/dL, alkaline phosphatase 165 IU/L, AST 59 IU/L, ALT 25 IU/L이었다. 항핵항체, 류마티스 인자, 항ds-DNA 항체, 루푸스항응고인자의 자가면역질환의 지표들은 모두 음성이고 보체의 수치는 정상이었다.

응급실 내원 당시 흉부 X-선상 양측 폐에 미만성 침윤(Fig. 1A)을 보여 흉부 전산화단층 촬영을 시행하였고 양측 폐에 미만성 간유리음영과 경화 소견을 보였다(Fig. 1B). 따라서 인플루엔자 및 세균에 의한 폐렴의 가능성을 모두 고려하여 비강도말로 시행한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) real time 중합효소 연쇄반응검사를 시행한 후 ceftriaxone 2g과 azithromycin 500 mg을 하루 1회 정맥주사, 고용량 oseltamivir 150 mg을 하루 2회 경구 투여하였다. 입원 2일째 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 확진검사 양성으로 나타나 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)에 의한 바이러스 폐렴으로 진단할 수 있었다. 경기관지흡입검사를 통한 하기도분비물 그람염색과 세균배양검사에서 배양된 세균은 없었으나 세균성 폐렴의 중복 가능성도 함께 고려하여 항생제 투여를 유지하였다.

이후 비강 도관으로 산소를 3-5 L/min으로 투여한 채 임상 증상, 전

반적인 호흡지표 및 방사선학적 소견에서 큰 변화없이 안정적이던 환자가 입원 6일째 갑자기 심한 호흡곤란을 호소하였다. 활력징후는 혈압 136/78 mmHg, 맥박 130회/분, 호흡수 24회/분, 체온 37.1°C였다. 저장 마스크로 10 L/min로 투여하며 검사한 동맥혈 가스 검사는 pH 7.425, PCO₂ 37.1 mmHg, PO₂ 45.7 mmHg, bicarbonate 24.3 mmol/L, O₂ saturation 82.1%였고, NT-pro BNP 1,646 pg/mL, D-dimer >8.0 μg/mL였다. 심초음파에서 심박출량은 66%였고 좌심실 기능부전 및 심내막염의 증거는 없었으나, 우심실에 의해 좌심실이 눌리는 D-형태를 보여 심한 폐동맥 고혈압을 진단하였다. 이에 시행한 흉부 전산화단층 촬영에서 양측 주간 폐동맥을 따라 길게 이어진 혈전이 이전 촬영과 비교하여 새롭게 관찰되었고, 이러한 혈전은 좌측 하엽 동맥이 분지하는 부위와 우측 폐동맥의 일부 기저 분지까지 이어져있었다(Fig. 2A). 또한 양측 폐에 미만성 간유리음영과 경화 소견은 더 악화되어 있는 소견이었다(Fig. 2B). 하지 도플러 검사에서 심부정맥혈전증의 증거는 없었다. 따라서 급성 폐색전증 진단하에 저분자량헤파린 1 mg/kg을 하루 2회 피하주사, 경구 와파린 5 mg을 경구투여하기 시작하였고 폐실질 병변의 악화소견에 대하여 항생제는 vancomycin 1 g 하루 2회와 meropenem 500 mg 하루 3회로 변경하였으며 oseltamivir는 유지하였다. 기도내 삽관을 시행하였고, 초기 기계환기는 용적목표(volume-targeted) 보조적 기계적 조절환기(assisted controlled mandatory ventilation, ACMV)로 FiO₂ 1.0, 분당 환기량 (Tidal volume) 6 mL/예측체중, 고원압(plateau pressure) 30 cmH₂O, 호기말양압(positive end-expiratory pressure, PEEP) 8 cmH₂O로 시작하였다.

입원 17일째 흉부 방사선 사진에서 양측 폐에 미만성 간유리음영과 경화 소견에 변화가 없어, oseltamivir는 중단하였고, peramivir 600 mg을 정맥주사하였다. 그리고 입원 20일째부터 호전이 없는 급성호흡곤란 증후군에 대해서 methylprednisolone 2 mg/kg을 투여하였다.

입원 24일째 기관지절개술 시행하였고, 30일째 시행한 추적 흉부 전산화단층 촬영에서 폐색전증은 잔여 혈전이 소량 관찰되었다(Fig. 3A). 그리고 양측 폐의 미만성 간유리음영과 경화의 범위도 감소한 소견을 보였다(Fig. 3B). 입원 35일째 기관환기를 중단하였고, 입원 110일째 퇴원하여 경구 와파린을 복용하면서 집에서 산소 0.5 L/min으로 유지 중이다.

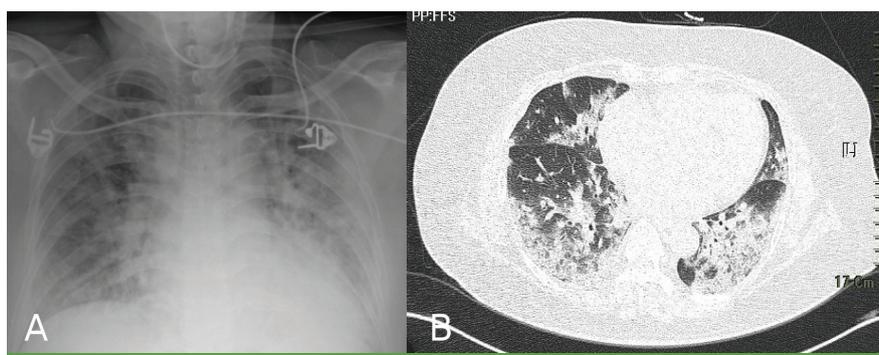


Figure 1. (A) Chest radiograph (admission day 1) shows bilateral pulmonary infiltrates. (B) High resolution CT shows multiple ground-glass attenuations and consolidation on the both lung fields.

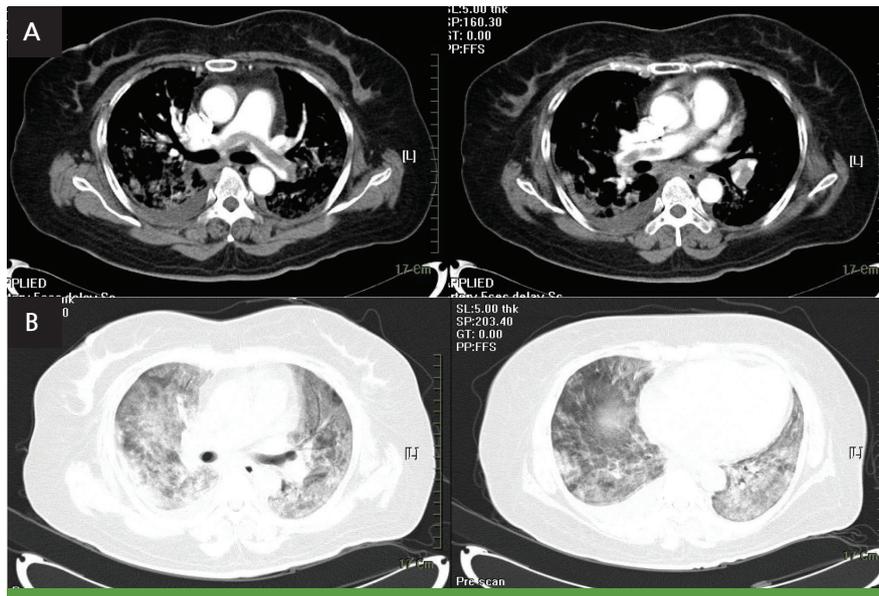


Figure 2. (A) Chest CT (admission day 6) shows huge thrombus in the both main pulmonary artery. Thrombus extended to branches of left lower lobar artery. (B) Extensive ground-glass attenuations and consolidations in both lungs. CT findings shows deterioration of lesions comparing to previous chest CT.

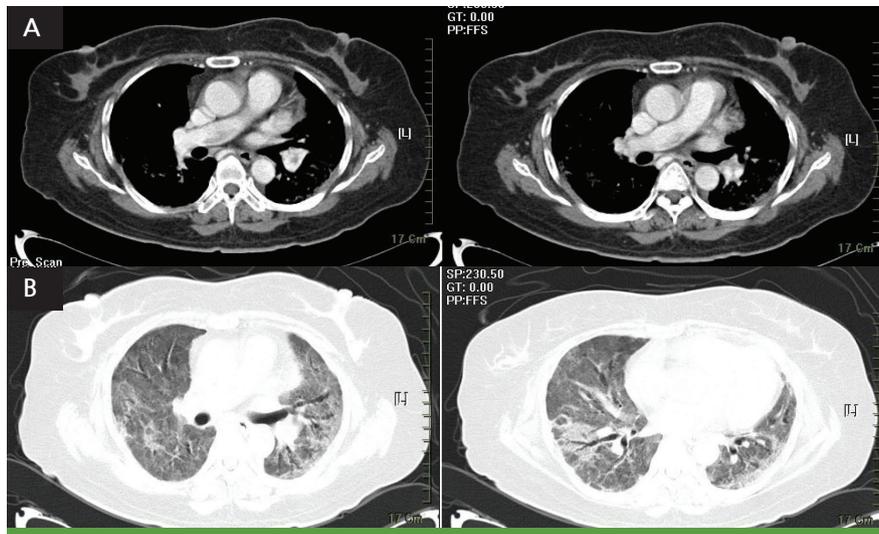


Figure 3. (A) Chest CT after anticoagulation therapy (admission day 24) shows small residual thrombus in both main pulmonary artery. (B) Decreased extent of ground-glass attenuations and consolidations in both lungs.

고찰

대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 세계적 유행 기간 동안 소수의 환자는 급성 호흡곤란 증후군과 다발성 장기 부전으로 진행되는 중증 폐렴으로 진행하였다. 중증폐렴 환자는 중환자실 체류기간이 길었고, 17-58%의 높은 사망률을 보였다(2-5). 이러한 중증 합병증의 위험요인으로는 만성 폐 질환 또는 흡연, 비만, 고혈압, 당뇨병, 면역억제상태, 임신 등이 알려져 있다(1, 3, 5). 2009년 4월, 멕시코에서 발생한 18명의 중증 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자의 임상, 역학 특징은 보고하였는

데, 유아와 고령인구에서 주로 호발하는 계절성 인플루엔자와는 달리 90%의 환자가 청소년기에서 52세 이하의 중년에서 발생하였고 이들 중 12명이 기계환기요법을 받았으며 7명이 사망하였다(2). 같은 보고에서 중증환자들은 모두 양쪽 폐에 국소 폐포공간 침윤을 보이는 흉부 방사선 이상소견을 보였고, 11명의 환자에서는 폐의 3-4분절에서 침윤이 관찰되었다(2).

한 후향적 연구에서는 중환자실로 입원하고 기계환기를 경험한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자군 (14명)과 일반 환자군 (52명)을 비교하였는데 남성과 고령군에서 중환자실 입원이 많았으며 중환자실로 입원한 환자 중 93% (13명)은 폐구역 3개 이상에서 침윤소견을 보였다.

폐색전증은 주로 하지의 심부정맥혈전증에서 유래하며 장기간의 침상 생활이나 하지 및 혈관 수술, 여성 호르몬의 복용, 악성 종양 등이 연관되는 알려져 있다. 젊은 연령층에서는 다른 원인이 없는 경우 약물 복용력과 혈액응고장애, 자가면역질환에 대한 평가가 필요하게 된다(9). 본 증례의 환자는 자가면역질환들이 모두 정상이었으며, 혈전증을 일으킬 수 있는 다른 요인들이 없었다. 단지 경도의 비만 소견과 함께 6일간 일반 병실에서의 침상 안정 상태라는 점은 있었으나, 폐색전증의 직접적인 원인이라고 보기는 어려웠다. 본 환자에서 유발되었던 급성 호흡곤란 증후군은 폐혈종과 함께 혈액의 과응고상태를 유발하여 이론적으로 폐색전증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 인플루엔자에서 급성 폐색전증은 일반적인 합병증이 아니다(10, 11). 이미 두 명의 인플루엔자 A(H3N2) 환자들에서 흉부 전산화 단층 촬영을 통한 폐색전증 확인 보고가 있었지만(12), Van Wisen 등은 확진된 폐색전증 환자들 중 인플루엔자 A 감염률은 1% 미만으로 폐색전증이 없었던 환자들 중에서 인플루엔자 A 감염률 4.3%에 비하여 낮음을 보고한 바 있다(11). 따라서 인플루엔자는 폐색전증의 주요 위험 원인질환은 아니라는 견해가 일반적이다. 단, Agarwal 등은 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자 14명 중 5명 (36%)에서 흉부 전산화단층 촬영 결과 폐색전증을 진단하였는데, 한 명의 환자에서는 본 증례와 같이 양측 주간 폐동맥을 따라 길게 이어진 혈전이 관찰되었고 나머지 4명의 환자에서는 폐동맥 분지에서 관찰되었다(8). 폐색전증을 보인 5명의 환자 중 2명에서는 심부정맥 혈전증도 확인되었다(8).

국내에는 현재까지 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자 중 폐색전증의 발생보고는 없다. 이에 대하여 여러 가정이 있을 수 있지만, 중증 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자들에서 호흡곤란이 폐색전증과 감별하기 어려웠을 수도 있고, 흉부전산화단층촬영을 검사하는 경우 폐실질을 보기위한 고해상도단층촬영으로 검사하였거나, 중증도 때문에 신기능 저하가 동반되어 조영제를 사용하지 않은 흉부전산화단층촬영을 시행했던 경우도 있었을 것으로 추정한다.

본 증례의 환자는 급성 호흡곤란 증후군을 동반한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 폐렴으로 고용량 oseltamivir를 사용하면서 임상 증상 및 전반적인 호흡지표에 큰 변화없이 비강 도관으로 산소를 3-5 L/min으로 투여하던 중 갑자기 심해진 호흡곤란으로 심초음파와 흉부 방사선단층 촬영을 하였고 급성 폐색전증을 확인하였다. 이후 환자는 급격한 악화를 보였고 폐색전증에 대한 혈전 용해술도 고려하였으나 혈압이 비교적 안정적이었고, 시술 후에 폐출혈이나 다른 장기 출혈 등이 발생할 경우 환자가 견딜 수 없는 상태라고 판단되어 폐색전증에 대하여는 항응고제 치료를 하기로 하였으며 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 폐렴에 대한 고용량 oseltamivir 및 항생제 치료를 지속하였다. 이러한 치료에도 불구하고 환자는 지속적인 악화 소견을 보였고, 이후 peramivir로 항바이러스제를 교체하고 스테로이드 요법과 기계환기를 종합적으로 시행한 후에야 환자는 점차 임상적, 방사선학적으로 호전을 보이기 시작하였다.

이는 폐색전증에 대해 항응고제의 효과 뿐만 아니라, 급성 호흡곤란 증후군의 치료에 있어서 기계환기요법과 섬유증식기동안 유발되는 염증반응에 대해 스테로이드가 반응을 함으로써 환자의 치료 과정

에 어느 정도 긍정적인 기여를 하였을 것으로 판단된다. 또한 저자들은 임상적으로 악화중인 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자에 대해 peramivir를 대체약물로 투여하였는데, 약물투여 전후 RT-PCR과 같은 분자유전학적 검사 등이 시행되지는 않았으므로, 실제 그 효과에 대해서는 판단하기 어려웠다. 향후 추가적인 연구를 통해 효과와 안전성이 입증된다면 비경구제제인 peramivir를 고려해볼 수 있을 것이라 판단되며, 이번 증례의 경우 peramivir사용 후 약제 사용과 연관된 것으로 추정하는 부작용은 발생하지 않았다.

결론적으로 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 치료 과정에서 환자의 호흡지표가 급속히 악화되는 경우에 다른 감별진단과 함께 폐색전증의 가능성을 생각해야겠고, 입원 치료가 필요한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 환자의 경우 치료 과정에서 폐색전증이 발생하지 않도록 주의할 것을 기울여야 할 것이다.

References

- 1) Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D; California Pandemic (H1N1) Working Group. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896-902.
- 2) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
- 3) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
- 4) Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, Poblano-Morales M, Baltazar-Torres JA, Bautista E, Martinez A, Martinez MA, Rivero E, Valdez R, Ruiz-Palacios G, Hernández M, Stewart TE, Fowler RA. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880-7.
- 5) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O, Siddiqui F, Jovet P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler RA; Canadian Critical

- Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872-9.
- 6) World Health Organization(WHO). Pandemic (H1N1) 2009 - update 94. Available at: http://www.who.int/csr/don/2010_04_01/en/index.html. Accessed April 8, 2010.
 - 7) KCDC. Incidence rates on pandemic influenza (H1N1 2009) in Korea. <http://flu.cdc.go.kr/sub/h1n1OntogenyStatus.jsp>. Accessed April 8, 2010
 - 8) Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1488-93.
 - 9) Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104.
 - 10) Schultz MJ, Haitzma JJ, Zhang H, Slutsky AS. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia--a review. *Crit Care Med* 2006;34:871-7.
 - 11) van Wissen M, Keller TT, Ronkes B, Gerdes VE, Zaaier HL, van Gorp EC, Brandjes DP, Levi M, Büller HR. Influenza infection and risk of acute pulmonary embolism. *Thromb J* 2007;5:16.
 - 12) Ohru T, Takahashi H, Ebihara S, Matsui T, Nakayama K, Sasaki H. Influenza A virus infection and pulmonary microthromboembolism. *Tohoku J Exp Med* 2000;192:81-6.