

주폐포자충 폐렴이 합병된 거대세포바이러스 연관 IgA 신병증 환자의 치료 1예

이미영 · 박민지 · 장석현 · 황원민 · 윤성로
건양대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Successfully Treated *Pneumocystis jiroveci* Pneumonia in CMV-associated IgA Nephropathy

A range of infections including cytomegalovirus (CMV) infections are associated with IgA nephropathy. Several reports have suggested that the risk of *Pneumocystis* infections is lower in the presence of preceding immunomodulating infections, such as a CMV infection. We report a patient with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PJP) in CMV-associated IgA nephropathy, who was treated with trimethoprim/sulfamethoxazole and ganciclovir. A 52 year old man suffered from fever, chill and dyspnea for 2 days. He has taken low dose immunosuppressants (prednisolone, cyclophosphamide) for 3 months due to IgA nephropathy. PJP was confirmed by Chest CT and *P.jiroveci* PCR was performed from a bronchoalveolar lavage. His CMV serology was CMV-IgM/IgG(-/+) and CMV PCR (+), and his urine CMV culture was positive. The patient recovered completely from pneumonia after administering oral trimethoprim/sulfamethoxazole and intravenous ganciclovir, and his renal function and proteinuria improved.

Key Words: Glomerulonephritis, IgA, *Pneumocystis*, Cytomegalovirus

서론

IgA 신병증의 병리기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 상기도 감염 같은 점막 감염이 있을 때 육안적 혈뇨가 발생한다는 사실과, 신장의 토리사이질(mesangium)에 IgA 양성인 면역복합체가 침착되어 있는 것은 IgA 신병증이 감염에 의한 합병증일 가능성이 있다는 것을 시사한다[1].

Gregory 등[2]이 1988년 처음으로 IgA 신병증 환자의 신조직에서 거대세포 바이러스 항원의 발견을 보고한 이래, 거대세포바이러스의 항원이나 DNA가 IgA 신병증 환자의 신 조직에 존재한다는 보고들이 이어지면서 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 역시 IgA 신병증과 연관된 감염 중의 하나로 고려되고 있으며[3, 4], 국내에서도 거대세포바이러스 연관 IgA 신병증의 보고가 있었다[5]. 거대세포바이러스가 IgA 신병증의 병리기전에 어떠한 역할을 하는지는 아직 논란의 여지가 있다[6].

거대세포바이러스 감염은 면역 저하 환자에서 숙주의 방어기전 약화를 더욱 심화

Mi Young Lee, Suk Hyun Jang, Min Ji Park, Won Min Hwang, and Sung Ro Yun

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: May 6, 2012

Revised: June 5, 2012

Accepted: June 22, 2012

Correspondence to Won-Min Hwang, MD

Department of Internal medicine, Konyang University Hospital, College of Medicine, Konyang University, 685, Gasoowon-Dong, Seo-Gu, Daejeon 302-718, Korea

Tel: +82-42-600-9066, Fax: +82-42-600-9092

E-mail: hwangwm@kyuh.ac.kr

www.icjournal.org

시켜 주폐포자충(*Pneumocystis jiroveci*) 폐렴의 위험을 높이는 역할을 하기도 한다[7, 8].

저자가 아는 한 주폐포자충 폐렴이 합병된 거대세포바이러스 연관 IgA 신병증은 아직까지 국내에서 보고된 예가 없기에 최근 경험한 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자는 내원 3개월 전 부종과 함께 random urine protein-creatinine ratio (P-C ratio)에서 4 g/g 이상의 중단백뇨(heavy proteinuria)가 동반되어 신 조직 검사를 시행, IgA 신병증을 진단받았다. 진단 후 환자는 prednisolone 30 mg/d, cyclophosphamide 100 mg/d를 복용해오고 있었으며, 내원 2일 전부터 발생한 발열, 오한, 호흡 곤란을 현증으로 내원하였다. 과거력상 고혈압, 뇌졸중이 있었고, 흡연력 및 음주력은 없었으며 가족력상 특이 사항 없었으며, 신체 계측은 신장 172 cm, 체중 74 kg 였다.

내원시 혈압 100/60 mmHg, 맥박수 80/min, 호흡수 20/min, 체온은 39.0℃이었고, 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 내원 당시 진찰 소견은 결막이 창백하였으며, 흉부 청진에서 잡음이 우측 폐야 하엽에서 청진되었고, 심잡음은 들리지 않았다. 피부는 정상이었고, 다른 특이 소견은 관찰되지 않았다.

내원 시 전혈구 계산에서 백혈구 2,700/mm³, 혈색소 7.4 g/dL, 헤마토크릿 21.9%, 혈소판 104,000/mm³ 였고, 적혈구침강속도 15 mm/hr, C-반응성 단백질 2.4 mg/dL 이었다. 일반 화학 검사상 단백질 5.42 g/dL, 알부민 3.17 g/dL, 혈액요소질소 60 mg/dL, 혈청 크레아티닌 3.3 mg/dL, 혈청 나트륨 140 mmol/L, 혈청 칼륨 4.7 mmol/L 이었다. 요 검사에서 적혈구 10-20개/HPF, 백혈구 0-3개/HPF, 단백뇨 2+ 였고, P-C ratio 0.9 이었다. 동맥혈 검사에서 pH 7.39, PaCO₂ 25.9 mmHg, PaO₂ 105.0 mmHg, 산소포화도 96.4%이었다.

흉부 단순방사선에 저명한 폐 침윤이 관찰되지는 않았으나, 폐렴에 대한 경험적 치료로써 piperacillin/tazobactam의 경정맥 투여를 시

작했으며, 기존에 복용 중인 prednisolone과 cyclophosphamide는 중단하였다. 입원 3일 후, 발열은 지속되었으나, 객담 배양검사, 혈액 배양 검사, 소변 배양 검사에서는 동정되는 균이 없었으며, 인플루엔자 검사도 음성이었다. 입원 3일째 시행한 흉부 전산화 단층 촬영에서는 양 폐야에 간유리 음영의 병변이 관찰되었다(Fig. 1).

이에 환자가 비록 저용량이지만 3개월간 면역억제제를 복용하고 있었고, 백혈구 감소증이 동반되어 있어, 기회 감염의 가능성을 생각하여, 말초 혈액으로 CMV polymerase chain reaction (PCR), CMV IgM Ab, CMV IgG Ab 검사를 시행했고, 소변으로 CMV 배양검사를 시행했으며, 기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage)으로 *P. jiroveci* PCR 검사를 시행하였다. 입원 5일째 발열이 지속되어 gancyclovir 150 mg/d 경정맥 투여와 trimethoprim/sulfamethoxazole 320/1,600 mg/d 경구투여를 시작하였다.

입원 10일째, 발열 증상은 호전되었으며, 기관지폐포세척을 통한 *P. jiroveci* PCR 검사에서 양성인 보고되었고, 혈액 검체에서 시행한 CMV PCR 검사에서도 양성인 확인되었다(15,002 copies/mL). 소변을 통한 CMV 배양검사에서도 바이러스가 동정되었다. CMV IgM Ab는 음성, CMV IgG Ab는 양성이었다. 검사 결과 확인 후 gancyclovir는 총 7일을 투여하였으며, trimethoprim/sulfamethoxazole은 총 3주 유지 계획하에, 입원 21일째 환자는 호전되어 퇴원하였고, 이후 prednisolone과 cyclophosphamide의 재복용은 하지 않기로 하였다.

고찰

IgA 신병증은 전신계적으로 사구체신염의 가장 흔한 원인중의 하나임에도 불구하고, 현재까지도 그 병태 생리학적 기전 및 치료에 있어 논란이 많은 질환이다[9]. 최근에는 중증의 단백뇨가 동반된 IgA 신병증의 치료에 스테로이드와 cyclophosphamide와 같은 알킬화약물을 사용하는 경향이 있다[10].

본 증례의 환자는 진단 당시 중단백뇨(heavy proteinuria)가 동반

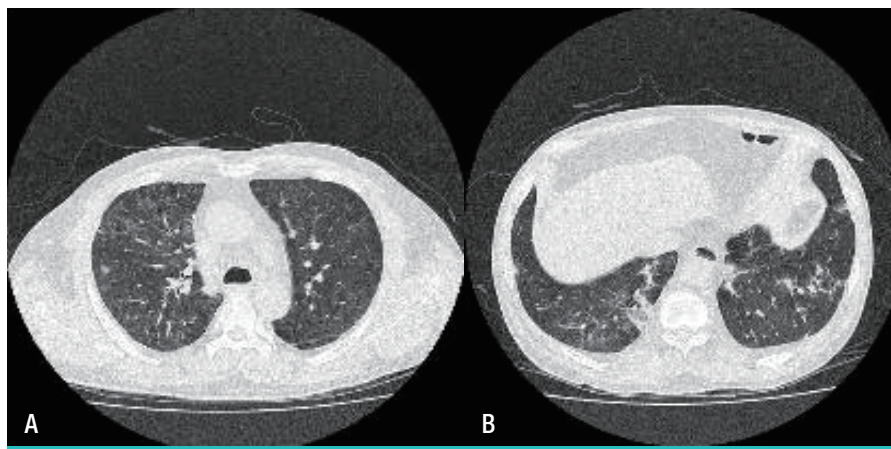


Figure 1. Chest CT shows ground glass haziness and multifocal consolidation in both lungs.

되었던 중증 IgA 신병증 환자로, 진단 후 prednisolone 30-40 mg/d, cyclophosphamide 100 mg/d를 복용하고 있었다. 환자의 몸무게를 감안했을 때 이는 각 prednisolone 0.5 mg/kg/d, cyclophosphamide 1.5 mg/kg/d 정도에 해당한다. 이 용량은 각 약제가 장기 이식 후나 항암 치료, 류마티스 질환 등 다른 질환에서 사용될 경우와 비교할 때 매우 적은 양이었다. 그럼에도 불구하고, 환자에게서 AIDS 환자나 이식 후 고용량의 면역억제제를 장기간 복용하는 환자에게서나 발생할 수 있는 주폐포자충 폐렴이 발생하였다.

주폐포자충 폐렴의 경우, 진단에 있어서 고전적으로는 기관지 세척액이나 폐 조직 생검을 통해 주폐포자충의 영양형(trophozoite)나 포낭(cyst)을 증명하여 진단할 수 있지만, 이는 우선 폐 조직 생검이라는 침습적인 방법을 통해 결과를 얻을 수 있고, 조직에서 균의 분리, 배양이 쉽지 않아 민감도가 떨어진다는 단점이 있다[11-14]. 최근에는 분자유전학의 발달로 기관지폐포세척 등의 검체로부터 *P. jiroveci* PCR을 통해 진단하는 방법이 많이 이용되고 있으며, 이들 방법은 기존의 방법보다 더 정확한 정량분석, 검사 시간의 절약, 검사 오염 가능성의 감소 등의 장점을 가지고, 감수성과 정확도가 더 높은 것으로 증명되고 있어, 그 진단적 가치를 인정받고 있다[15-18]. 본 증례의 환자는 기관지폐포세척으로 시행한 *P. jiroveci* PCR 검사를 통해 주폐포자충 폐렴으로 진단되었다.

또한 환자는 혈액에서 시행한 CMV PCR, CMV IgG Ab가 양성이고, 소변을 통한 CMV 배양검사 역시 양성으로 거대세포바이러스 감염이 동반되어 있었다. 환자의 높은 CMV PCR 역가는 ($\geq 1 \times 10^4$ copies/mL), CMV 항원혈증이 있음을 의미한다[19]. 특히 환자의 폐 조직이나 기관지폐포세척에서 거대세포바이러스 감염과 관련하여 확인된 것이 없었기 때문에 폐렴의 직접적인 원인균으로 거대세포바이러스의 동반 감염을 고려하기에는 그 근거가 미약하다. 그러나 환자가 복용하고 있던 prednisolone과 cyclophosphamide는, 환자를 주폐포자충 폐렴에 노출시킬만큼 면역 저하 상태로 만들기에는 그 용량이 적었기 때문에, 환자의 주폐포자충 폐렴 발생에 있어 면역억제제의 복용과 더불어 거대세포바이러스 감염이 일정한 역할을 했을 가능성은 높다. 거대세포바이러스 감염은 숙주의 방어기전 약화를 더욱 심화시키기 때문에, 주폐포자충 폐렴 발생의 위험인자로 알려져 있다[7,8].

거대세포바이러스는 IgA 신병증의 원인 중 하나로 고려된다[3,4].

본 증례의 경우 환자는 우연히 거대세포바이러스의 감염이 확인된 경우이다. 환자는 IgA 신병증 진단 당시 P-C ratio 4 이상의 중증 단백뇨를 보이고 있었다. 내원 전, 환자는 면역억제제를 복용하면서 P-C ratio가 1 정도로 IgA 신병증 진단 당시보다 다소 호전되었으나, 그 이상의 호전은 보지 않았고, 혈청 크레아티닌은 시간이 지날수록 상승하면서 신기능은 점차 악화되었다(내원시 혈청 크레아티닌 3.3 mg/dL). 그러나, 입원 후 폐렴 때문에 면역억제제를 중단하고 gancyclovir를 투여받은 후, 오히려 신기능과 단백뇨가 지속적으로 호전되었다(마지막 혈청 크레아티닌 2.09 mg/dL, P-C ratio 0.2). 치료 이후 환자에게서 보이는 신 기능 호전의 원인을 gancyclovir 때문이라고 단정짓기에는 비록 그 근거가 부족한 면이 있고, gancyclovir도 신병증이 아닌 폐렴 치료를 위해 투여된 것이지만, 환자의 신 기능 및 단백뇨의 호전이 시기적

으로 분명히 gancyclovir 투여 이전과 이후로 나뉜다는 점, 기존에 거대세포바이러스 연관 IgA 신병증 환자에게 gancyclovir를 투여한 후 신 기능의 빠른 회복이 보였다는 보고들이 있다는 점으로 볼 때[20], 본 증례의 경우도 거대세포바이러스 연관 IgA 신병증의 gancyclovir에 의한 호전일 가능성이 충분히 있다고 생각된다. 기존의 증례와 차이점은, 기존 증례의 경우에는 gancyclovir를 중단했을 때 다시 신 기능의 악화를 보였지만, 본 증례에서는 gancyclovir의 중단 후에도 환자에게 신 기능의 악화가 보이지 않았다는 점이다. 저자가 아는 한 gancyclovir를 이용한 거대세포바이러스 연관 IgA 신병증의 치료는 국내 뿐만 아니라 국외에서도 그 보고가 매우 드문 편이다.

비록 아주 드물게 발생하는 경우지만, 저용량의 면역 억제 요법을 받는 IgA 신병증 환자에서도 기회감염이 발생할 수 있다는 것에 대한 사전 지식을 갖춘다면, 정확한 진단과 함께 초기에 적절한 치료를 제공할 수 있을 것이다. 또한 본 증례가 거대세포바이러스 연관 IgA 신병증에서 gancyclovir를 통한 치료의 한 예가 될 수 있을 것이라고 생각하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Coppo R. Pediatric IgA nephropathy: clinical and therapeutic perspectives. *Semin Nephrol* 2008;28:18-26.
2. Gregory MC, Hammond ME, Brewer ED. Renal deposition of cytomegalovirus in immunoglobulin-A nephropathy. *Lancet* 1988;1:11-4.
3. Hung KY, Chen WY, Yen TS, Yang CS, Ferng SH, Kao CL. Adult primary IgA nephropathy and common viral infection. *J Infect* 1996;32:227-30.
4. Liu Z. Cytomegalovirus-DNA in serum and renal tissue of patients with IgA nephropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1992;72:198-220, 253.
5. Yoon SH, Ahn SH, Namgoong MK. Treatment of cytomegalovirus-associated IgA nephropathy by deflazacort and intravenous immunoglobulin. *J Korean Soc Nephrol* 2008;12:233-8.
6. Park JS, Song JH, Yang WS, Kim SB, Kim YK, Hong CD. Cytomegalovirus is not specifically associated with immunoglobulin A nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1623-6.
7. Linnemann CC Jr, Kauffman CA, First MR, Schiff GM, Phair JP. Cellular immune response to cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Infect Immun* 1978;22:176-80.
8. Arend SM, Westendorp RG, Kroon FP, van't Wout JW, Vandembroucke JP, van Es LA, van der Woude FJ. Rejection treatment and cytomegalovirus infection as risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:920-5.

9. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 2001;64:709-27.
10. Tumlin JA, Madaio MP, Hennigar R. Idiopathic IgA nephropathy: pathogenesis, histopathology, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2004;2:1054-61.
11. Reichenberger F, Dickenmann M, Binet I, Solèr M, Bolliger C, Steiger J, Brunner F, Thiel G, Tamm M. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;3:2-7.
12. Lipschik GY, Gill VJ, Lundgren JD, Andrawis VA, Nelson NA, Nielsen JO, Ognibene FP, Kovacs JA. Improved diagnosis of *Pneumocystis carinii* infection by polymerase chain reaction on induced sputum and blood. *Lancet* 1992;340:203-6.
13. Leibovitz E, Pollack H, Moore T, Papellas J, Gallo L, Krasinski K, Borkowsky W. Comparison of PCR and standard cytological staining for detection of *Pneumocystis carinii* from respiratory specimens from patients with or at high risk for infection by human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1995;33:3004-7.
14. Thomas CF Jr, Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumonia*. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:298-308.
15. Cassol SA, Poon MC, Pal R, Naylor MJ, Culver-James J, Bowen TJ, Russell JA, Krawetz SA, Pon RT, Hoar DI. Primer-mediated enzymatic amplification of cytomegalovirus DNA. Application to the early diagnosis of CMV infection in marrow transplantation. *J Clin Invest* 1989;83:1109-15.
16. Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, May RA. Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis* 1988;158:1177-84.
17. Yakushiji K, Gondo H, Kamezaki K, Shigematsu K, Hayashi S, Kuroiwa M, Taniguchi S, Ohno Y, Takase K, Numata A, Aoki K, Kato K, Nagafuji K, Shimoda K, Okamura T, Kinukawa N, Kasuga N, Sata M, Harada M. Monitoring of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation: comparison of an antigenemia assay and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Bone Marrow Transplantation* 2002;29:599-606.
18. Azoulay E, Bergeron A, Chevret S, Bele N, Schlemmer B, Menotti J. Polymerase Chain Reaction for Diagnosing *Pneumocystis pneumonia* in Non-HIV Immunocompromised Patients With Pulmonary Infiltrates. *Chest* 2009;135:655-61.
19. Gozlan J, Laporte JP, Lesage S, Labopin M, Najman A, Gorin NC, Petit JC. Monitoring of cytomegalovirus infection and disease in bone marrow recipients by reverse transcription-PCR and comparison with PCR and blood and urine cultures. *J Clin Microbiol* 1996;34:2085-8.
20. Ortmanns A, Ittel TH, Schnitzler N, Handt S, Helmchen U, Sieberth G. Remission of IgA nephropathy following treatment of cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Clin Nephrol* 1998;49:379-84.