

소아에서 human metapneumovirus 중증 폐렴으로 체외막산소화 장치를 적용한 1예

최선하,¹ 윤서희,^{1,2} 설인숙,^{1,2} 김민정,^{1,2} 김윤희,^{1,2} 신흥주,³ 김경원,^{1,2} 손명현,^{1,2} 김규언,^{1,2}연세대학교 의과대학 ¹소아과학교실, ²알레르기 연구소, ³흉부외과교실

Life-threatening human metapneumovirus pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation in a 26-month-old child

Sun Ha Choi,¹ Seo Hee Yoon,^{1,2} In Suk Sol,^{1,2} Min Jung Kim,^{1,2} Yoon Hee Kim,^{1,2} Hong Ju Shin,³ Kyung Won Kim,^{1,2} Myung Hyun Sohn,^{1,2} Kyu-Earn Kim^{1,2}¹Department of Pediatrics, ²Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ³Division of Cardiovascular Surgery, Congenital Heart Disease Center, Severance Cardiovascular Hospital, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We present the first case report of a child with human metapneumovirus (hMPV) pneumonia who survived by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in Korea. A 26-month-old boy with a previous history of Lennox-Gastaut syndrome and delayed development suffered from respiratory failure after 4 days of fever, cough, and sputum. The boy underwent intubation and required ECMO application due to failure of conventional mechanical ventilation. He was on the ECMO support for 7 days. To our knowledge, this is the shortest period reported for ECMO application among successfully treated patients with hMPV infection accompanied by acute respiratory distress syndrome. This case highlights 2 clinical implications: the potentially fatal causative role of hMPV in respiratory failure in a pediatric population and the timely utilization of ECMO. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:456-460)

Keywords: Human metapneumovirus, Child, Acute respiratory distress syndrome, Extracorporeal membrane oxygenations


서 론

소아에서 급성 호흡기 감염의 주된 원인은 호흡기 바이러스다.¹ 최근 들어 메타 유전체학(metagenomics) 연구방법과 역전사 중합 효소 연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 등의 진단방법이 발전하면서 이전에 알려져 있던 바이러스 외에 human metapneumovirus (hMPV), bocavirus와 같이 새로 발견된 바이러스들도 호흡기 감염의 주요 원인이 되고 있음이 밝혀졌다.^{2,3}

hMPV 감염은 2세 이하의 연령에서 발생률이 높은 것으로 알려져 있고, 통원 치료를 통해 치료되는 경우가 대부분이며 병원에 입원하는 경우는 6개월 이하의 소아에서 1,000명 중 3명, 6개월에서 5

세 소아에서는 1,000명 중 1명으로, 나이가 적은 경우에 더 심한 hMPV 감염의 가능성이 높다.^{4,5} 중환자실에서 치료가 필요한 소아 중 hMPV가 호흡기 바이러스 병인인 경우의 6.2%를 차지하는 것으로 밝혀졌다.⁶

국외에서는 소아의 hMPV 감염으로 인한 급성호흡곤란증후군으로 체외막산소화장치(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 적용을 필요로 하였던 증례들이 보고되었으나, 국내 소아에서는 hMPV에 의한 급성호흡곤란증후군 사례로 체외막산소화 장치를 적용한 보고가 없었다. 이에 본 저자들은 소아에서 hMPV에 의한 급성호흡곤란증후군으로 인공호흡기 치료와 체외막산소화장치 적용을 시행한 사례를 경험하기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Correspondence to: Yoon Hee Kim  <http://orcid.org/0000-0002-2149-8501>
Department of Pediatrics, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2050, Fax: +82-2-393-9118, E-mail: yhkim@yuhs.ac
Received: July 16, 2015 Revised: August 4, 2015 Accepted: August 29, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

증 례

환아: 이O, 2년 2개월 남아

주소: 4일 동안의 발열, 기침, 객담 증가, 2일 동안의 호흡곤란

현병력: 레녹스-가스토증후군(Lennox-Gastaut syndrome), 발달 지연으로 재활 치료를 위해 본원 입원 중이던 환자로 재원 47일째에 발열 및 객담 증가로 ampicillin/sulbactam을 정맥으로 투여하고 대증적 치료를 시행하였다. 발열 2일째에 흉부함몰 및 산소포화도가 80%까지 떨어지는 저산소증이 발생하여 산소 치료(산소비강 캐놀라 3 L/min)를 시작하고 산소포화도가 95%로 호전되었으나 발열 4일째 호흡곤란 소견으로 흉부함몰이 관찰되고 산소포화도 80%로 저산소증이 악화되어 산소마스크 6 L/min로 적용하였다.

과거력: 출생력상 재태주령 39주, 출생체중 2.6 kg, 정상질식분만으로 출생하였고 신생아 경련으로 신생아 집중치료실 치료를 받았다. 생후 9개월 경부터 레녹스-가스토증후군으로 본원 소아청소년과와 재활의학과 추적 관찰 및 애틀킨스 식이 치료(atkins diet treatment) 중이었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

신체 진찰 소견: 재원일 50일, 발열 4일째에 생체징후는 혈압 111/89 mmHg, 맥박 수 분당 199회, 호흡 수 분당 60~90회, 체온 39.3°C였다. 산소 마스크 6 L/min 적용하면서 산소포화도 80%였다. 흉부함몰 소견을 보였으며, 양측 호흡음이 감소되어 있었고 양 폐야에서 수포음이 청진되었고, 천명음은 들리지 않았다. 심음은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰에서 간비대는 없었고 다른 발진이나 이상 소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 5,640/μL (호중구 67%, 림프구 29%, 단핵구 1.2%, 호산구 0.3%), 혈색소 8.6 g/dL, 혈소판 123,000/μL였고, C 반응성 단백은 76 mg/L (기준치, 0~8 mg/L)로

증가되어 있었다. 프로트롬빈 시간은 12.1초(92%), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간은 54초였다. 일반화학검사 결과 아스파르테이트아미노전달효소 39 IU/L, 알라닌아미노전달효소 14 IU/L, 혈중요소질소 2.7 mg/dL, 크레아티닌 <0.20 mg/dL로 정상이었다. 동맥혈가스검사에서 pH 7.34, pCO₂ 22 mmHg, pO₂ 71 mmHg, HCO₃ 12 mmol/L로 대사성 산증 및 보상성 호흡성 염기증 소견을 보였다. 흉부 엑스선에서 양측 폐야에 비균일한 경결 소견(Fig. 1A)이 관찰되었다. 심장 초음파검사상 박출 계수(ejection fraction)는 70%였고, 구조적인 이상은 관찰되지 않았다. 발열 3일째 코인두 면봉법을 통해 실시한 호흡기 바이러스 16종 real-time PCR 검사(Seegene, Inc., Seoul, Korea)에서 hMPV 양성인 확인되었다. 발열 4일째에 시행한 객담배양검사에서 특이 소견은 없었다. 발열 5일째에 시행한 마이코플라스마 항체역가검사에서 1:80이었다.

임상 경과: 환아는 발열 4일째에 산소 마스크 6 L/min 적용하면서 흉부함몰 및 저산소증 호전이 없어 기관 삽관을 시행하였다. 기관 삽관 후 앰부백(ambu bag)으로 인공호흡을 하여도 산소포화도는 80%로 저산소증이 지속되었고, 1시간 후 동맥혈가스검사에서 pH 7.20, pCO₂ 37 mmHg, pO₂ 44 mmHg, HCO₃ 15 mmol/L, SaO₂ 67%로 저산소증과 대사성 산증 소견을 보였다. 기관 삽관 4시간 후에 활력징후상 맥박 수는 분당 180회로 빠른맥이 지속되고, 혈압은 71/43 mmHg로 떨어지는 소견을 보여 패혈성 쇼크 의심하에 노르에피네프린을 1 mcg/kg/min 용량으로 투여 시작하였다. 또한 경험적 항생제로 teicoplanin, meropenem, clarithromycin을 정맥으로 투여하였다. 인공호흡기 pressure-regulated volume control mode (PRVC mode), 흡입산소농도 1.0, 호기말양압 10 cm H₂O, 분당 호흡 수 60회, 일회 호흡량 120 mL (10.6 mL/kg)로 적용하였으나 기계 환기 적용 30분 후부터 산소포화도 70%로 저산소증이 악화되었다. 인공호흡기 적용 1시간째 시행한 동맥혈가스검사에서 pH

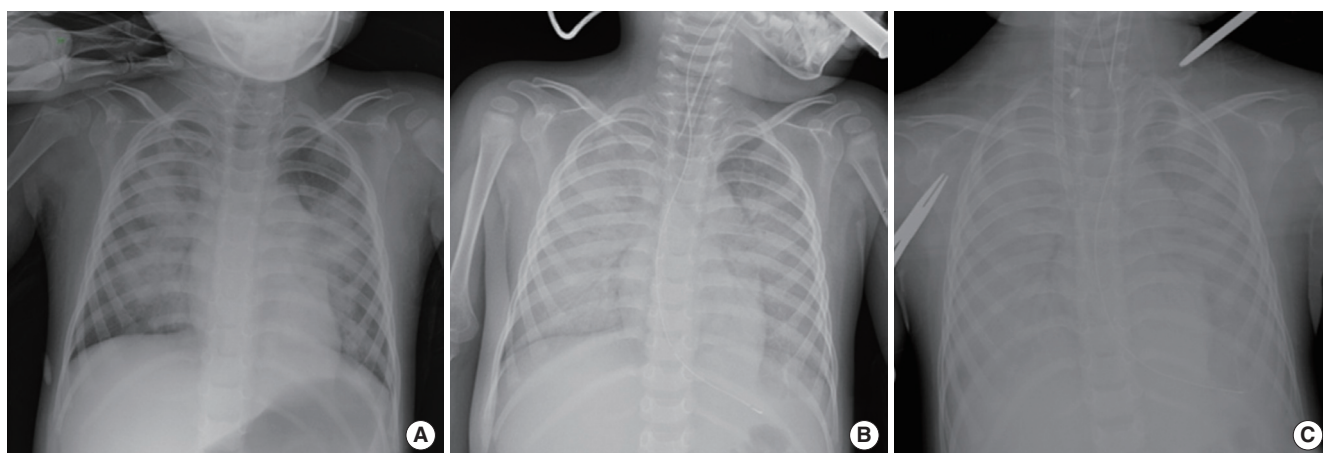


Fig. 1. (A) The initial chest radiograph showed diffuse patch consolidation in both lungs. (B) The chest radiograph after intubation showed markedly increased consolidation in both lungs. (C) The chest radiograph after extracorporeal membrane oxygenation application showed further increased diffuse haziness in both lungs with air bronchogram.

7.27, $p\text{CO}_2$ 28 mmHg, $p\text{O}_2$ 37 mmHg, HCO_3^- 13 mmol/L, SaO_2 63%로 저산소증과 대사성 산증이 지속되어 인공호흡기 적용 2시



Fig. 2. Combination of continuous renal replacement therapies (CRRT) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) circuit. The CRRT circuits were connected to the ECMO venous circuit. The circled portion is the centrifugal pump of ECMO. The square portion is the membrane oxygenator of ECMO. The two arrows are showing the CRRT connections, which were located before the centrifugal pump of ECMO.

간(기관 삽관 6시간) 만에 정맥-동맥간 체외막산소화 요법을 시작하였다. 체외막산소화장치는 Quadrox PLS (MAQUET genetic group, Rastatt, Germany)를 왼쪽 경동맥과 왼쪽 내경정맥을 통하여 적용하였으며, 처음 설정은 분당 회전 수 3,090에서 관류량 690 mL/min, 투여산소분획 1.0, 산소유속 0.7 L/min로 시작하였다. 알부민-헤파린 코팅 회로를 사용하였고 헤파린은 12.5 unit/kg/hr로 시작하였다. 활성응고시간(activated coagulation time) 값은 160초 이상 170초 이하를 목표로 하였다. 기계 환기 호흡기는 PRVC mode 유지하며 흡입산소농도 0.6, 호기말양압 9 cmH_2O , 분당 호흡 수 30회, 일회 호흡량 65 mL (5.75 mL/kg)로 적용하였다. 이후 산소포화도는 98%로 유지되었고, 1시간 후 동맥혈가스검사 결과 pH 7.31, $p\text{CO}_2$ 26 mmHg, $p\text{O}_2$ 64 mmHg, HCO_3^- 13 mmol/L, SaO_2 90%로 저산소증이 호전을 보였다. 혈액검사상 혈중요소질소, 크레아티닌은 정상이었으나 6시간 동안 소변량 0.6 mL/kg/hr로 필요가 지속되어 급성신부전과 패혈성 쇼크 소견으로 지속적 신대체요법을 적용하였다. 체외막산소화장치 정맥로에서 원심펌프 이전 부분에 신대체요법 기계를 연결하였으며(Fig. 2), 정맥에서 나오는 혈액으로 투석을 진행하였다. 전신적 헤파린 투여 중으로 신대체요법 유지 위한 항응고제는 추가로 투여하지 않았다.

체외막산소화장치 적용 7일째 분당 회전 수를 3,045으로 하여 관류량 330 mL/min로 낮추었고 투여산소분획 0.6으로 낮추었다. 4시간 동안 관류량을 낮춘 상태에서 경과 관찰하는 동안 환자 생체징후는 안정적이고 산소포화도 95% 이상으로 유지되었으며, 흉부 엑스선상 양측 폐의 경결은 호전 중이었으며(Fig. 3B), 동맥혈가스검사상 pH 7.44, $p\text{CO}_2$ 30 mmHg, $p\text{O}_2$ 210 mmHg, HCO_3^- 20 mmol/L, SaO_2 100%로 체외막산소화장치를 중지하였다. 또한 이뇨제(furosemide) 투여 후 소변배출이 원활함을 확인하여 지속적 신대체요법도 체외막산소화장치를 이탈하면서 함께 종료하였다.

체외막산소화장치 이탈 후 인공호흡기 PRVC mode, 흡입산소농

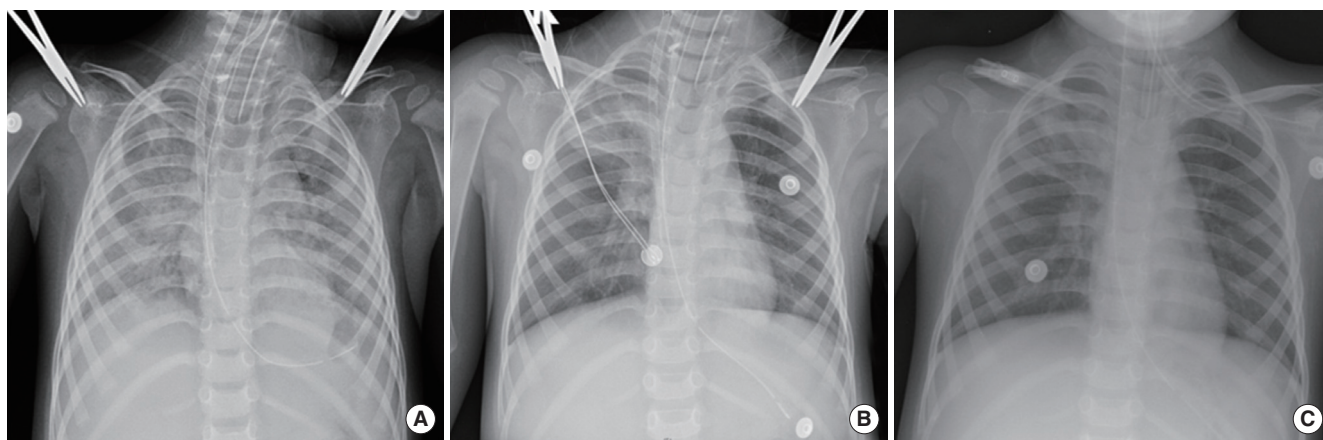


Fig. 3. (A) Four days after extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) application, haziness on both lungs was improving. (B) Aeration in both lungs was increasing 1 hour before weaning ECMO. (C) Consolidation in right upper lung was slightly decreasing 1 day after weaning ECMO.

도 0.6, 호기말양압 8 cmH₂O, 분당 호흡 수 25회, 일회 호흡량 75 mL (6.6 mL/kg)로 적용하였고, 1시간 후 시행한 동맥혈가스검사상 pH 7.34, pCO₂ 43 mmHg, pO₂ 85 mmHg, HCO₃ 24 mmol/L, SaO₂ 96%였다. 체외막산소화장치 이탈 5일 후 인공호흡기를 이탈하였다. 인공호흡기 이탈 5시간 후에 경한 흉부함몰, 빈호흡 증상이 보여 고 유량 산소 치료(흡입산소농도 0.5, 유량 5 L/min)를 1일 동안 유지하였다. 인공호흡기 이탈 3일째에 호흡 양상과 생체징후가 양호하여 산소비강개놀라 2 L/min 적용하며 일반 병실로 전실하였다.

고 찰

hMPV는 상부기도 및 하부기도를 모두 침범하는 바이러스성 병원체로, 임상 증상은 RSV 감염에 의해 유발되는 것과 유사하며, 경한 상기도 감염부터 심한 세기관지염이나 폐렴까지 유발한다고 보고되었다.⁴ 심한 hMPV 감염으로 드물게는 호흡부전에 의해 사망에 이르는 경우도 있으며, 특히 면역저하 환자, 만성 폐 질환 환자, 신경근육 질환 환자, 원내 감염일 때 심한 감염의 발생률이 높은 것으로 알려져 있다.⁵ 본 사례에서는 원내 감염이 원인이었고, 기저질환으로 레녹스-가스토증후군을 가지고 있었던 것이 위험 인자였던 것으로 생각한다.

hMPV에 의한 급성호흡곤란증후군으로, 소아에서 체외막산소화장치를 적용하였던 사례는 현재 국내에 보고된 바 없으며 국외 보고가 4례 정도가 있다. 첫째 사례는 미국아로 태어난 생후 3개월 된 환자로, 기침, 콧물 등의 증상 발생 3일째 호흡부전이 발생하여, 인공호흡기 적용 4일째 체외막산소화장치를 적용하였고, 10일 동안 체외막산소화장치 유지 후 합병증 없이 이탈하였다.⁷ 두 번째 사례는 과거력상 중증도의 발달지연이 있는 20개월의 환자로, 기침, 콧물, 호흡곤란 증상으로 내원하여, 내원 당일 호흡부전 및 패혈증, 콩팥기능부전을 보여, 체외막산소화장치와 지속적 신대체요법을 적용하였으나, 체외막산소화장치 이탈의 반복적인 실패로 사망하였다.⁸ 세 번째 사례는 9개월 환자로, 담도폐쇄증으로 간이식 받은 후 hMPV 감염에 의해 급성호흡곤란증후군이 발생하여 체외막산소화장치 적용 후 26일만에 체외막산소화장치를 이탈하였다.⁹ 마지막으로 천식의 과거력 있던 32개월 환자가 2주 동안의 기침, 콧물과 1주일 동안의 간헐적인 호흡곤란 주소로 내원하여, 호흡부전으로 인공호흡기 치료를 시작하였으며, 인공호흡기 치료 9일째에 체외막산소화장치 및 지속적 신대체요법을 적용하였고, 체외막산소화장치 적용 9일째만에 장치를 이탈하였다.¹⁰

본 증례와 비교하였을 때 위 사례 중 1개의 사례를 제외한 3개의 사례가 증상 시작 3-4일 동안 급격한 진행을 보인 공통점이 있었다. 반면, 이번 증례에서는 체외막산소화장치를 인공호흡기 적용 2시간(기관 삽관 6시간)만에 조기 적용하였고, 체외막산소화장치 적용 7일만에 장치를 이탈, 체외막산소화장치 이탈 5일 후 인공호

흡기 이탈에 성공하였다는 점에서 다른 네 가지 사례들보다 빨리 체외막산소화장치를 적용하고 이탈하였다는 차이점이 있다.

체외막산소화 요법을 받은 성인 환자에서 respiratory extracorporeal membrane oxygenation survival prediction (RESP) score가 생존 예측인자로서 타당성 있음이 발표된 바 있다.¹¹ 본 증례의 환자에게 RESP score를 적용할 경우, 고위험군에 해당된다. 기저 질환으로 레녹스-가스토증후군, 곧 중추신경계 기능 이상이라는 나쁜 예후와 관련된 위험인자를 가지고 있기 때문이다. 하지만, RESP score에서 언급하는 중추신경계 기능 이상은 성인을 대상으로 하였기에 신경외상과 동반된 질병, 뇌중풍, 뇌염, 대뇌색전증질환이 주로 해당되며, 소아는 중추신경계 구조와 기능이 아직 미성숙한 단계로 성인과 차이가 있을 수 있으므로,¹² 중추신경계 이상이라는 같은 위험인자를 가졌더라도 예후에는 차이를 보일 수 있다고 생각한다.

체외막산소화장치의 적용 시기에 대하여는 조기 적용이 생존율 증가에 기여한다고 보고되고 있고,¹³ 성인 호흡부전 환자에서 체외막산소화장치 적용 시에 적용 전 인공호흡기 치료 기간이 길수록 사망률이 높다고 발표된 바 있다.¹³ 본 증례의 경우 체외막산소화장치를 조기 적용하였기 때문에 다른 사례에 비하여 예후가 좋았을 것으로 생각한다.

소아에서 급성 폐손상으로 체외막산소화장치 적용 시, 호흡기적 치료를 위하여 정맥-정맥 간 체외막산소화 적용이 선호되고 있으나, 환자의 상태와 체외막산소화를 통한 순환기적 보상 필요 여부에 따라 정맥-동맥 간 체외막산소화 적용이 필요할 수 있다.¹⁴ 또한, 체외막산소화 적용 시에 지속적 신대체요법을 함께 적용하는 것이 체액평형과 전해질 불균형을 호전시켜 효과적인 치료 방법으로 제시되고 있다.¹⁵ 이번 증례에서는 패혈성 쇼크가 의심되는 상태로 혈압, 맥박 등의 생체징후가 불안정하여 정맥-동맥 간 체외막산소화 적용을 하였고, 지속적 신대체요법 장치를 체외막산소화장치 회로에 직접 연결하였다. 지속적 신대체요법 장치를 체외막산소화장치 회로를 통해 접근하는 것에 대하여서는 몇몇 사례 보고가 있으나,¹⁵ 정확한 가이드라인은 없어, 혈관 접근이 어려운 소아에서는 이 부분에 대한 긍정적, 적극적 검토가 필요하겠다.

본 증례를 통하여 소아에서 hMPV 감염으로 인한 호흡곤란이 발생할 경우, 미국아나 만성 폐 질환 같은 과거력이 없는 경우라도 병원 내 감염이거나 신경 질환과 같은 기저질환이 있는 경우에서는 급격하게 호흡부전으로 진행할 수 있다는 점을 생각해야 하겠다. 특히 체외막산소화장치를 조기 적용하여 조기 이탈과 빠른 임상적 호전이 가능하였다는 점과 지속적 신대체요법 장치를 체외막산소화장치 회로에 직접 연결하여 성공적으로 치료를 하였다는 점에서 소아의 급성호흡곤란증후군 치료 시 적절한 체외막산소화장치 적용 시기와 지속적 신대체요법 장치 연결 부분에 대하여 추후 계속적인 논의가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Undiagnosed respiratory viruses in children. *Pediatrics* 2008;121:e631-7.
2. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:12891-6.
3. 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.
4. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis* 2014;25:45-52.
5. Principi N, Esposito S. Paediatric human metapneumovirus infection: epidemiology, prevention and therapy. *J Clin Virol* 2014;59:141-7.
6. Ghani AS, Morrow BM, Hardie DR, Argent AC. An investigation into the prevalence and outcome of patients admitted to a pediatric intensive care unit with viral respiratory tract infections in Cape Town, South Africa. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:e275-81.
7. Ulloa-Gutierrez R, Skippen P, Synnes A, Seear M, Bastien N, Li Y, et al. Life-threatening human metapneumovirus pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation in a preterm infant. *Pediatrics* 2004;114:e517-9.
8. Schlapbach LJ, Agyeman P, Hutter D, Aebi C, Wagner BP, Riedel T. Human metapneumovirus infection as an emerging pathogen causing acute respiratory distress syndrome. *J Infect Dis* 2011;203:294-5.
9. Evashuk KM, Forgie SE, Gilmour S, Huynh H, Lee BE, Robinson JL. Respiratory failure associated with human metapneumovirus infection in an infant posthepatic transplant. *Am J Transplant* 2008;8:1567-9.
10. Gupta A, Bembea M, Brown A, Robertson C, Romer L, Cohn RD. Respiratory failure secondary to human metapneumovirus requiring extracorporeal membrane oxygenation in a 32-month-old child. *Case Rep Pediatr* 2012;2012:268074.
11. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1374-82.
12. van Rijckevorsel K. Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure* 2006;15:227-34.
13. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med* 2009;35:2105-14.
14. Dalton HJ, Macrae DJ; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Extracorporeal support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5 Suppl 1):S111-7.
15. Chen H, Yu RG, Yin NN, Zhou JX. Combination of extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2014;18:675.