

기회감염폐렴으로 발현된 Good 증후군

김숙연, 김주희, 황하원, 김광윤, 박성훈, 황용일, 장승훈, 정기석

한림대학교 의과대학 내과학교실

Opportunistic lung infections as a manifestation of Good's syndrome

Suk Yeon Kim, Joo-Hee Kim, Ha Won Hwang, Kwang Youn Kim, Sunghoon Park, Young Il Hwang, Seung Hun Jang, Ki-Suck Jung

Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Good's syndrome is an acquired immunodeficiency state associated with thymoma. It is characterized by recurrent infection, autoimmune disease, and immunologic abnormality. The insufficient immunity can be managed by intravenous immunoglobulin (IVIG) replacement therapy. We describe 2 patients who presented with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia and *Cytomegalovirus* pneumonia after thymectomy for a thymoma. Immunologic study revealed hypogammaglobulinemia with very low B-cell count, consistent with Good's syndrome. They were successfully treated with trimethoprim/sulfamethoxazole and gancyclovir respectively, and they are all well without additional infections, receiving regular IVIG replacement. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:365-369)

Keywords: Good's syndrome, Thymoma, Hypogammaglobulinemia, Pneumonia, Opportunistic infections

서 론

홍선종은 다양한 신생물발암증후군을 보일 수 있는데, 그 중 중증근무력증, 순수적혈구무형성증, 그리고 저감마글로불린혈증이 상대적으로 흔하다.¹⁾ 저감마글로불린혈증은 홍선종으로 진단 받은 환자의 10% 미만에서 드물게 발생한다.²⁾ 홍선종이 있는 환자에서, 저감마글로불린혈증을 보이며 체액성 면역체계의 결핍으로 반복적인 감염을 초래하는 질환을 Good 증후군이라고 한다.³⁾ Good 증후군에서는 체액성 면역결핍으로 인해 반복적인 코부비동염과 폐렴이 자주 발생하지만, 일부 환자에서는 세포성 면역결핍이 동반되기도 한다.²⁾ 저자들은 홍선절제술 후 반복적인 상, 하기도 감염력이 있었던 환자들에서 사람폐포자충(*Pneumocystis jiroveci*)과 거대세포바이러스(*cytomegalovirus*)에 의한 폐렴으로 각각 진단 후 항생제와 항바이러스제 및 면역글로불린 정주로 호전된 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환자: 58세, 여자

주소: 최근 10일 전부터 악화된 호흡곤란

현병력: 1년 전부터 잦은 상, 하기도 감염의 기왕력이 있는 자로, 내원 3주 전부터 기침, 소량의 객담, 발열이 발생하여 근처 의원에서 기관지염, 폐렴 의증으로 치료하였으나 증상 호전이 없고, 내원 10여 일 전부터는 노력성 호흡곤란이 mMRC (modified Medical Research Council) grade 3로 악화되어 응급실을 통해 입원하였다.


과거력: 내원 2년 전 건강검진에서 홍선종 진단 후 홍선절제술을 시행하였다.

가족력: 특이 사항 없었다.

사회력: 특이 사항 없었다.

신체검사 소견: 응급실 내원 당시 생체징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 수는 분당 110회, 호흡 수는 분당 28회, 체온 36.7°C, 산소포화도 95%였고 의식은 명료하였다. 환자는 급성병색을 띠고 있었으며 흉부 청진상 양측 폐야의 수포음과 심잡음 없는 규칙적인 심음이 청진되었다. 복부 팽대나 하지 함요부종은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사서 백혈구 수 9,000/mm³, 혈색소 12.7 g/dL, 혈소판 수 295,000/mm³, 중성구 74.4%, 림프구 18.8%로 중성구증가증, 림프구감소증 소견을 보였고 프로트롬빈 시간 16.6 초, international normalized ratio 1.3으로 연장되어 있었다. 간기능검사서 아스파르테이트아미노전달효소 55 IU/L, 알라닌아미

Correspondence to: Joo-Hee Kim  <http://orcid.org/0000-0002-1572-5149>
Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea
Tel: +82-31-380-3972, Fax: +82-31-383-3768, E-mail: luxjhee@gmail.com
Received: June 1, 2015 Revised: July 26, 2015 Accepted: July 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/>).

노전달효소 16 IU/L, 젖산탈수소효소 1,411 IU/L로 상승되어 있었으며, 뇌나트륨이뇨펩티드는 971.81 pg/mL로 상승, 심근효소수치는 크레아티닌산효소 70 IU/L, 크레아티닌산효소-MB 동종효소 1.7 ng/mL, 트로포닌 I <0.05 pg/mL로 정상이었다. C-반응단백질은 19.92 mg/L, 젖산은 4.2 mmol/L로 상승되어 있었고, 대기 중 동맥혈가스검사에서 pH 7.475, pCO₂ 20.6 mmHg, pO₂ 51.4 mmHg, 중탄산염 15.3 mEq/L, 산소포화도 88.8%로 저산소혈증과, 대사산증의 소견을 보였다. 심전도에서 심박 수 분당 104회의 동성빈맥이었고, lead II, III, avF, V1-5에서 T파의 역전이 관찰되었다. 흉부 x선 검사에서 심장가슴비 51.5%의 심비대, 양 폐야에 나비모양으로 경화된 폐부종 소견이 관찰되었고, 폐렴이 혼재되어 있는 것으로 판단하였다.

치료 및 경과: 폐렴과 폐부종이 혼재되어 있었을 가능성이 높아 piperacillin/tazobactam 투여를 시작하였고, 심부전에 대하여 dobutamine, furosemide, 엔지오텐진전환효소억제제, digoxin을 투여하면서 심초음파를 시행하였다. 심초음파에서 우심방과 우심실의 확장과 심각한 우심실의 광범위 운동감소증과 중등도의 폐고혈압 소견을 보였고, 좌심실 박출률 48%로 정도 좌심실 수축기 기능 장애가 동반되어 있었다. 폐동맥 컴퓨터 단층촬영 결과, 혈전색전증의 증거는 없었고 양 폐야의 반점형 경화는 폐부종과 동반된 폐렴에 합당하였으며, 종격동과 양측 폐문부의 다발성 반응성 림프절 종대가 관찰되었다. 그러나 항생제 치료에도 불구하고 흉부 방사선 소견은 점차 악화되었으며, 환자의 호흡곤란도 호전이 없었다. 항생제에 반응이 없는 폐렴의 가능성 또는 간질성 폐 질환 등의 감별 진단을 위해서 굴곡기관지경술을 시행하였고, 기관지폐포세척 검사에서 사람폐포자충 폐렴 중합효소 연쇄반응은 양성이었다. 기회감염균에 의한 중증폐렴 및 내원 전 반복적인 상, 하기도 감염의 기왕력과 흉선절제술 기왕력을 고려하여 환자의 면역기능에 대한

검사를 진행하였다. 면역글로불린검사에서 IgG 509 mg/dL (정상: 680–1,620 mg/dL), IgA 146.20 mg/dL (정상: 84–438 mg/dL), IgM 33.82 mg/dL (정상: 57–288 mg/dL)로 IgG와 IgM이 감소되어 있고 B 세포 수가 1%로 감소되어 있었으며 T 세포 87% 중 Th 세포 33%, Ts 세포 53%, Th/Ts 비가 0.62로 감소되어 있었다. T 세포 기능 평가를 확인하기 위한 투베르쿨린 반응검사는 음성이었으며 2차 면역결핍증을 감별하기 위해 시행한 인간면역결핍바이러스 효소면역측정법검사는 음성으로, 최종적으로 Good 증후군으로 진단하였다. 자가면역질환 동반 여부를 확인하기 위해 시행한 C3 92.54 mg/dL (정상: 86–160 mg/dL), C4 24.97 mg/dL (정상: 15–45 mg/dL), reumatoid factor <5.0 IU/mL (정상: 0–18.0 IU/mL), fluorescent antinuclear antibody negative로 이상 소견은 보이지 않았다. 사람 폐포자충 폐렴에 대해서 trimethoprim-sulfamethoxazole 20 mg/kg/day (trimethoprim 기준)와 prednisolone 0.5 mg/kg/day를 투여하였고, 면역글로불린 1 g/kg을 5일에 걸쳐 정주하였다. 환자의 호흡곤란과 기침, 가래 등의 증상은 점차 호전되었고, 산소 요구량이 감소하고 흉부 x선 검사와 염증지표도 호전 추세를 보여 trimethoprim-sulfamethoxazole, prednisolone 복용을 유지하는 상태로 퇴원하였다(Fig. 1). 환자는 4주 간격으로 면역글로불린을 4회 정주하였고, 네 번째 면역글로불린 정주 전 측정된 혈청 총 IgG 1,113 mg/dL로 정상범위였고 감염의 징후가 없어 2개월 간격으로 정기적 추적 중으로, 진단 후 8개월까지 감염 합병증 없이 지내고 있다.

증례 2

환자: 57세, 여자

주소: 2주 전부터 시작된 기침

현병력: 6년 전부터 반복적인 부비동염, 중이염, 상기도 감염에 대해 이비인후과의원에서 항생제를 간헐적으로 복용해 오던 중, 2

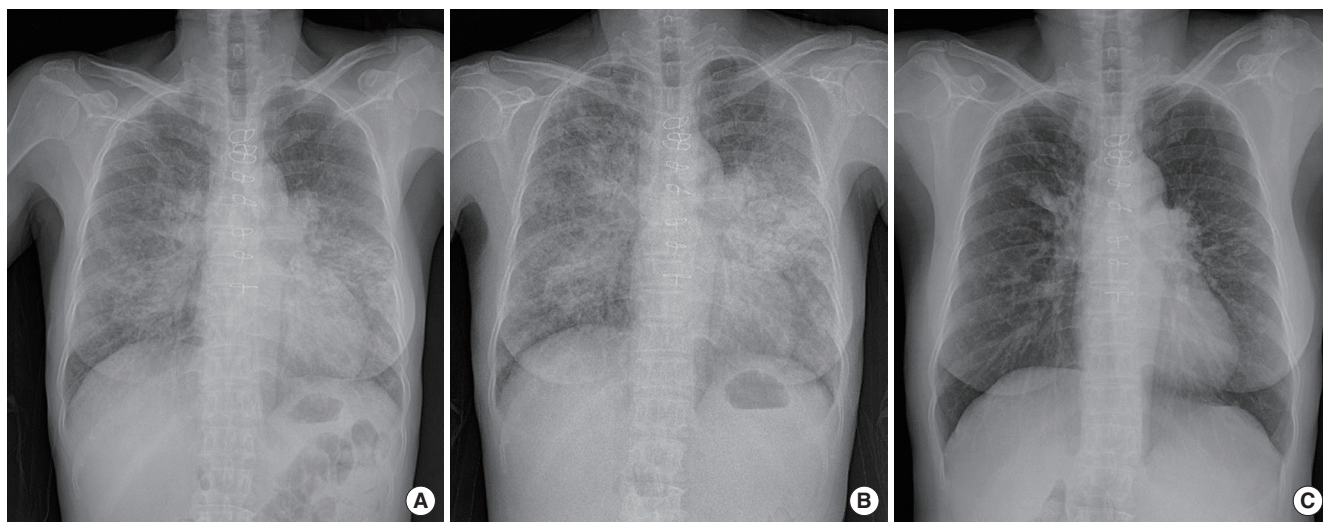


Fig. 1. Ground glass opacities and multiple patchy consolidations in both lungs at admission (A), aggravation during hospital stays (B), and improvement at discharge (C).

주 전부터 기침과 가래가 점차 악화되고 두통이 동반되어 외래를 통해 입원하였다.

과거력: 내원 7년 전 건강검진에서 흉선종이 발견되어 흉선절제술을 시행하였다.

가족력: 특이 사항 없었다.

사회력: 특이 사항 없었다.

신체검사 소견: 응급실 내원 당시 생체징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 수는 분당 76회, 호흡 수는 분당 20회, 체온 37.6°C, 산소포화도 95%였고 의식은 명료하였다. 환자는 급성병색을 띠고 있었으며 흉부 청진상 우측 아래쪽 폐야의 수포음과 심잡음 없는 규칙적인 심음이 청진되었다. 복부 팽대나 하지 함요부종은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 수 9,900/mm³, 혈색소 12.5 g/dL, 혈소판 수 348,000/mm³, 중성구 85.5%, 림프구 9.8%로 중성구증가증, 림프구감소증 소견을 보였고 젖산탈수소효소는 1,008 IU/L로 상승되어 있었으며, C-반응단백질은 101.66 mg/L로 상승되어 있었다. 심전도는 정상이었으며 흉부 x선 검사와 흉부 전산화 단층촬영에서 우중엽의 경화 소견이 보였으며 부비동 x선 검사에서 양측 상악동염 소견이 관찰되었다(Fig. 2).

치료 및 경과: 지역사회폐렴에 준하여 ceftriaxone, azithromycin 투여를 시작하였고 상악동염에 대해서는 보존적 치료를 하였다. 일주일간 항생제 치료를 하였으나 흉부 x선 검사에서 우중엽의 원형 경화병변이 악화되는 소견을 보여 piperacillin/tazobactam으로 항생제를 변경하였다. 또한 반복적인 상기도 감염력과 흉선절제술 기왕력이 있어 면역결핍 질환 의심하에 시행한 면역글로불린검사에서 IgG 634 mg/dL (정상: 680–1,620 mg/dL), IgA 82.20 mg/dL (정상: 84–438 mg/dL), IgM < 10.0 mg/dL (정상: 57–288 mg/dL)로 모든 면역글로불린이 감소되어 있었으며 B 세포 수가 1%로 감소되어 있었고 T 세포 84% 중 Th 세포 43%, Ts 세포 41%, Th/Ts 비는

1.05로 감소되어 있었다. 사람면역결핍바이러스 효소면역측정법검사는 음성으로 Good 증후군으로 진단하였고 면역글로불린 400 mg/kg/day 정주를 시행하였다. 재원일 10일째에도 발열이 지속되었으며 거대세포바이러스 항원혈중 양성, 거대세포바이러스 중합효소 연쇄반응이 양성으로 확인되어 gancyclovir를 추가하였다. 이후 환자가 호소하는 기침, 가래 증상이 점차 호전되었고 흉부 x선 검사와 염증지표도 호전 추세로 경험적으로 투여 중이던 항생제를 중단하고 gancyclovir를 2주간 투여한 뒤 퇴원하였다. 퇴원 2주 뒤 외래 내원 시에는 흉부 x선 검사상 경화병변이 정상화된 소견이었다. 이후 4주 간격으로 면역글로불린 정주하며 외래에서 추적 관찰 중으로 세 번째 면역 글로불린 정주 전 측정된 혈청 총 IgG는 954 mg/dL로 정상범위였으며, 진단 후 6개월간 손톱 무좀 이외에 다른 감염 합병증은 나타나지 않았다.

고 찰

Good 증후군은 흉선종을 동반한 면역결핍 질환으로, 40–70세 사이의 성인에서 주로 발병하며 흉선종, 저감마글로불린혈증, 말초 B 세포 수의 감소를 특징으로 하는 질환으로, 성인에서 발병할 수 있는 일차성 면역결핍증 중 하나이다.⁴⁾ 기존의 증례 보고들에서 관찰된 바와 같이 체액성 면역결핍으로 인한 폐렴사슬알균(*Streptococcus pneumoniae*)이나 인플루엔자 간균(*Haemophilus influenza*)과 같은 피막화된 세균(encapsulated bacteria)에 의한 감염을 나타내는 경우가 많지만, 일부 세포성 면역결핍으로 인한 바이러스나 진균 감염으로 나타나기도 한다.³⁾ 한국에서는 지금까지 총 9명의 Good 증후군 환자가 보고되었으며 폐렴사슬알균에 의한 폐렴이 가장 많았다.^{5,6)} 본 증례의 경우도 사람폐포자충과 거대세포바이러스로 인한 폐렴을 치료하면서 Good 증후군으로 최초 진단되

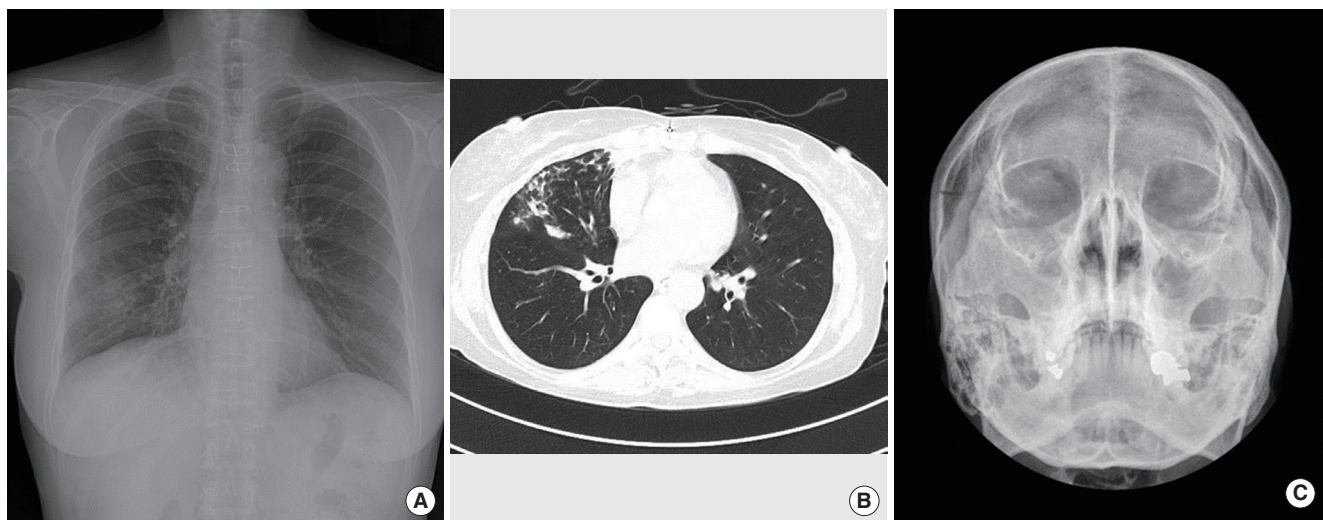


Fig. 2. Multifocal irregular shape patchy consolidation and ground glass opacities with centrilobular nodules in right middle lobe (A, B), both maxillary sinusitis (C).

었다. 그 외에 위장관 증상도 상당히 흔하게 나타날 수 있는 것으로 보고되었는데, 외국 문헌에서는 Good 증후군 환자의 50%에서 설사를 보였고, 이는 대부분 감염성 설사였으나 궤양성 대장염과 면역 매개성 대장염으로 인한 경우도 있었다.³⁾ 또한, 자가면역성 질환이 58.6%의 환자에서 나타났는데 순수적혈구무형성증, 중증근육無力증, 재생불량빈혈의 순이었다.^{3,7)} 그러나 현재까지 보고된 국내 연구에서는 1예에서만 위장관 증상이 동반되어,⁸⁾ 다른 면역결핍 질환과 마찬가지로 Good 증후군의 임상 양상에도 인종적 차이가 있을 것으로 추정한다.

Good 증후군 환자들이 B 세포의 저하로 인한 저감마글로불린혈증 또는 세포성 면역결핍이 발생하는 병인기전은 아직까지 정확하게 밝혀지지 않았다. 그러나, Agarwal과 Cunningham-Rundles⁹⁾는 문헌에서 3가지의 가설을 언급했다. 첫 번째는 골수 자체의 결함으로 골수기질에서 생성된 사이토카인이 B 세포 전구 세포의 분열 정지나 분화결핍을 유발한다는 가설로 이는 동물실험을 통해서 뒷받침되고 있다.¹⁰⁾ 두 번째는 Good 증후군에서 세포매개 면역결핍과 관련된 기회감염이 흔하므로 CD4+ T세포의 결핍이 후천적으로 발생하였을 것이라는 가설이다.¹¹⁾ 세 번째는 흉선종의 T세포가 조혈을 억제하여 재생불량빈혈과 같은 신생물말림증후군을 나타내는 것처럼, T세포가 B세포 전구 세포의 성장이나 면역글로불린 생성을 억제한다는 가설로 일부 사람의 말초혈액 단핵구(peripheral blood monocyte)를 이용한 연구 결과가 이를 뒷받침하고 있으나¹²⁾ 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Tarr 등²⁾의 보고에 의하면 흉선종 진단 후 저감마글로불린혈증이 진단된 경우가 1/3, 저감마글로불린혈증 진단 후 흉선종이 진단된 경우가 2/3였으며 대부분 면역결핍증의 진단까지 수년이 걸렸다. Azar 등¹³⁾에 의하면 이 질환은 다른 면역결핍 질환에 비하여 사망률이 높기 때문에, 특이적인 임상 양상과 면역학적 특성에 대해 알고 이러한 환자를 임상에서 인지할 수 있다면 조기 진단을 함으로써 사망률을 감소시킬 수 있을 것이라고 주장하고 있다. 또 다른 연구자는 Good 증후군이 공통가변면역결핍증 또는 X-연관성 무감마글로불린혈증보다 불량한 예후를 가지므로 조기 진단을 위해 흉선종 환자에서 혈청 면역글로불린, B 세포 수치와 T 세포 아형분석을 하고, 정상이더라도 면역 세포의 감소가 지연되어 나타날 수 있으므로 2년마다 반복적으로 검사해 보아야 한다는 주장도 있다.²⁾ 본 증례의 두 환자 모두 흉선절제술 1년 후부터 증상이 나타났고, 각각 2년째와 7년째에 본원에서 Good 증후군으로 진단하여 면역글로불린 치료를 받고 난 이후에는 감염에 의한 합병증은 발견되지 않았다. Good 증후군의 치료로 입증된 것은 아직 없으나, 임상 양상이 유사하므로 공통가변면역결핍증에서 감염의 합병증을 감소시키는 면역글로불린 보충요법이 Good 증후군에서도 이득이 있을 것으로 보고하고 있다.¹⁴⁾ 하지만 X-연관성 무감마글로불린혈증이나 공통가변면역결핍증에서 면역글로불린 주사를 적절히 할 경우

10년 생존율이 90% 이상인데 반해 Good 증후군은 33%로 예후가 불량하게 나타났다.⁸⁾

국내에서 발표된 9예의 환자 중 2예가 사망하였으며, 이들은 적절한 항생제 및 면역글로불린 치료에도 불구하고 감염이 조절되지 않아 사망하였다.¹⁵⁾ 그 외의 환자들은 4주 간격으로 예방적 면역글로불린을 투여하면서 감염 합병증이 없는 것으로 기술되었으나 추적 기간에 대한 명시는 2예에서만 찾아 볼 수 있었다.^{5,16,17)} 이번 증례의 환자들은 각각 8개월, 6개월까지 추적 중으로, 3회 투여 후 측정된 IgG 최저치(trough level)는 정상범위였으며 감염의 합병증도 관찰되지 않았다. 체액성 면역결핍증 환자에서 면역글로불린은 400–600 mg/kg를 4주 간격으로 투여하는 것이 일반적이고, 환자 개인마다 감염에 방어할 수 있는 혈청 IgG 수치(biologic IgG level)를 확인하여 투여 용량이나 기간을 조정하며 경과를 추적하는 것을 권고한다.^{4,18)} 그러나 세포성 면역결핍증도 함께 나타나는 Good 증후군 환자에서 동일하게 적용하는 것이 적절할지 여부는 좀 더 연구가 필요한 부분이다.⁹⁾

증례의 환자들은 흉선절제술 시행 후 반복적인 상, 하기도 감염의 기왕력이 있었고, 사람폐포자충 폐렴, 거대세포바이러스 폐렴으로 치료하면서 Good 증후군으로 진단하여 적절한 항생제와 항바이러스제 투여 및 면역글로불린 정주로 성공적으로 치료하였다. 흉선절제술 기왕력과 반복적인 호흡기계 감염력에서 면역결핍 가능성이 있다고 판단하여 관련 검사를 진행하였고 이것이 Good 증후군의 조기 진단과 감염 합병증의 예방에 도움이 되었다고 생각한다. 따라서, Good 증후군의 임상 양상에 대한 이해는 조기 진단을 가능하게 하고, 면역글로불린 치료를 통해 적절한 IgG 수치를 유지한다면 감염으로 인한 사망률을 낮출 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. van der Marel J, Pahlplatz PV, Steup WH, Hendriks ER. Thymoma with paraneoplastic syndromes, Good's syndrome, and pure red cell aplasia. *J Thorac Oncol* 2007;2:325–6.
2. Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, Economides A, Eger CM, Strober W, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:123–33.
3. Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: a systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol* 2010;135:347–63.
4. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014;5:162.
5. Kim JY, Chin JY, Lee SS, Jung H, Lee HK, Lee HP, et al. A case of Good syndrome: immunodeficiency syndrome associated with a thymoma. *Korean J Med* 2008;75(Suppl 3):935–41.
6. Ryoo JY. Good's Syndrome (Thymoma with Immunodeficiency): a case

- report. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2006;39:85-9.
7. Malphettes M, Gerard L, Galicier L, Boutboul D, Asli B, Szalat R, et al. Good syndrome: an adult-onset immunodeficiency remarkable for its high incidence of invasive infections and autoimmune complications. Clin Infect Dis 2015;61:e13-9.
8. Song KH, Kim KH, Kim CJ, Park KU, Jheon S, Kim HB, et al. A case of Good's Syndrome. Infect Chemother 2007;39:259-62.
9. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Thymoma and immunodeficiency (Good syndrome): a report of 2 unusual cases and review of the literature. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:185-90.
10. Oritani K, Medina KL, Tomiyama Y, Ishikawa J, Okajima Y, Ogawa M, et al. Limitin: an interferon-like cytokine that preferentially influences B-lymphocyte precursors. Nat Med 2000;6:659-66.
11. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. J Clin Pathol 2003;56:12-6.
12. Hayward AR, Paolucci P, Webster AD, Kohler P. Pre-B cell suppression by thymoma patient lymphocytes. Clin Exp Immunol 1982;48:437-42.
13. Azar AE, Ballas ZK. Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency. Am J Med 2007;120:764-8.
14. Wang CH, Chan ED, Perng CL, Chian CF, Chen CW, Perng WC, et al. Intravenous immunoglobulin replacement therapy to prevent pulmonary infection in a patient with Good's syndrome. J Microbiol Immunol Infect 2015;48:229-32.
15. Jung H, Sohn KM, Kim YS, Song CH, Sohn EH. A case of thymoma with immunodeficiency (Good's Syndrome) with disseminated tuberculosis. Korean J Med 2013;85:329-33.
16. Kim HI, Chang HH, Park GY, Kwon EG, Kim HH, Kim SW, et al. Two cases of cytomegalovirus retinitis as a manifestation of Good's syndrome. Korean J Med 2011;81:266-74.
17. Kim GW, Park JH, Nam EJ, Kim SW, Kang YM, Lee JM, et al. A case of Good's syndrome. J Asthma Allergy Clin Immunol 2002;22:142-7.
18. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. J Allergy Clin Immunol 2008;122:210-2.