

부검에서 발견된 폐와 간의 육아종성 병변을 동반한 폐포자충 폐렴 1예

김문영¹ · 박선미² · 박소형³
최민성³ · 이승덕^{1,4}

¹서울대학교 의과대학 법의학교실

²서울대학교 의과대학
의학전문대학원

³국립과학수사연구원
중앙법의학센터

⁴서울대학교 의학연구원
법의학연구소

Received: July 31, 2016
Revised: August 16, 2016
Accepted: August 23, 2016

*Sunmi Bak is a senior student from
Seoul National University School of
Medicine.

Correspondence to

Soong Deok Lee
Department of Forensic Medicine,
Seoul National University College of
Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu,
Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-740-8359
Fax: +82-2-764-8340
E-mail: sdlee@snu.ac.kr

Pneumocystis jirovecii Pneumonia with Granulomatous Reaction in the Lung and the Liver Discovered at Autopsy

Moon-Young Kim¹, Sunmi Bak², Sohyung Park³, Minsung Choi³, Soong Deok Lee^{1,4}

¹Department of Forensic Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea, ²Seoul National University School of Medicine, Seoul, Korea, ³Medical Examiner's Office, National Forensic Service, Wonju, Korea, ⁴Institute of Forensic Science, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

We report the case of a 42-year-old woman who died in hospital from severe respiratory failure, 10 days after the onset of symptoms. Autopsy and microscopic examination identified features of diffuse alveolar damage in both lungs including hyaline membranes and intra-alveolar exudate. Gomori's methenamine silver stain of pink frothy materials in these exudates revealed thin-walled and cup-shaped microorganisms and a diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia was made. There were small granulomas in the pulmonary interstitium and hepatic lobules representing an unusual inflammatory reaction against *Pneumocystis jirovecii*. Extrapulmonary involvement with pneumocystis infection is a rare event occurring in 1% to 2% of all pneumocystis cases. Screening and confirmatory tests for human immunodeficiency virus (HIV) detection were positive. There was no information available regarding the patient's medical history or the possibility of HIV infection prior to the autopsy, because the patient was a foreign worker who arrived in Korea 2 months before her death. Medical examiners often perform autopsies with limited information regarding the deceased person, even when person is a Korean national. Therefore, an awareness of protection protocols during autopsy, as well as of the atypical patterns of critical diseases, is crucial.

Key Words: *Pneumocystis jirovecii*; Pneumocystis pneumonia; Granuloma; HIV

서론

폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia)은 면역저하상태에서 발생할 수 있는 잘 알려진 기회감염 질환이다. 지난 20여 년간 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/

SMX)을 이용한 항생제 예방 요법의 효과로 폐포자충 폐렴의 발병률과 그로 인한 사망률은 전 세계적으로 크게 감소하였으며, 우리나라에서는 칸디다증과 결핵에 이어 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염인에게서 발생하는 세 번째로 흔한 기회감염이다[1]. 폐포자충

감염은 체액이나 조직에 대한 특수염색을 통해 원인균을 증명하여 비교적 쉽게 진단할 수 있다. 그러나 드물게 육아종성 염증과 같은 비전형적인 조직학적 양상을 보이거나 폐 이외의 다양한 전신 장기에 나타나기도 하여 진단에 주의가 필요하다. 특히 부검할 당시 기존의 면역저하상태에 대한 정보가 주어지지 않은 경우, 일반적인 육안검사나 hematoxylin and eosin (H&E) 염색을 이용한 현미경 검사로는 보다 흔한 다른 감염질환과의 감별이 어려울 수 있다.

저자들은 병력을 알 수 없는 동남아시아 출신의 여성을 부검하여, 비전형적인 조직학적 소견과 분포를 보이는 폐포자충 감염을 진단하였다. 이러한 증례에 대한 경험과 더불어, 예상하지 못한 변사자의 감염질환을 진단하며 느꼈던 고민을 함께 공유하고자 한다.

증 례

변사자는 사망하기 두 달 전 입국한 동남아시아 출신의 42세 여성으로, 부검 당시 변사자의 병력이나 기저 질환에 대한 정보는 확인되지 않은 상황이었다. 변사자는 사망하기 열흘 전부터 열, 근육통, 심한 기침 등의 증상이 있어 지역 의원에서 진료를 받았으며 급성 폐렴이 의심되어 입원이 가능한 다른 의원으로 옮기기로 하였다. 사망 전날 저녁 8시경 입원할 당시 의무기록에는 청진에서 수포음이 들리고 가슴 X-ray에서 양쪽 폐 아래엽의 침윤 소견이 보인다고 기록되어 있었다. 이후 항생제와 해열제, 진해제 등 폐렴에 대한 치료를 시작하였으나 변사자는 의료진이 회진을 돌던 다음날 새벽 5시 45분경 심한 호흡곤란을 호소하였으며, 산소 투여를 받은 후에도 호전되지 않고 새벽 6시 40분경 의식을 잃었다. 이에 심폐소생술을 하며 다른 병원으로 전원하였으나 결국 사망하였다.

외표검사에서 심폐소생술이나 주사침흔 외의 손상은 관찰되지 않았다. 내경검사에서 양쪽 흉강 안쪽에는 비교적 맑은 노란색조의 삼출액이 약간 고여 있었고 양쪽 폐의 흉막 전반에 걸쳐 출혈성 반점이 관찰되었다. 폐는 다소 단단하게 만져졌고, 절단면에서는 염증성 삼출액이 새어 나왔다. 오른중간엽과 오른아래엽, 왼엽 전반의 실질에서는 국소적으로 회백색을 띠는 부위가 몇 군데 관찰되었는데, 크기는 2-3 cm 정도였다(Fig. 1). 간을 포함하여 다른 여러 장기에서 육안적으로 뚜렷한 변화는 관찰되지 않았다.

현미경 검사 결과, 폐에서는 폐포를 따라 유리막이 광범위하게 형성되어 있어 미만성 폐포손상으로 판단할 수 있었다(Fig. 2A). 폐포 내에는 삼출액과 더불어 분홍색의 거품 같은 물질들이 있었는데(Fig. 2B), Gomori's methenamine silver (GMS)와 periodic acid-Schiff 염색 결과 얇은 격벽을 가지는 컵 모양의 미생물 군집이 다수 관찰되었다(Fig. 2C, D). 이들은 폐포자충의 전형적인 형태를 보이고 있었다.

폐포자충 감염이 일어날 수 있는 면역저하상태를 감별하기 위해 부검 당시 채취하였던 변사자의 혈액으로 HIV 검사를 의뢰하였으며, 선별검사(효소면역흡착측정법, enzyme-linked immunosorbent assay)와 확인검사(western blot)는 모두 양성으로 나타났다.

한편 폐에서 육안적으로 회백색을 띠었던 부위의 간질에는 다수의 림프세포와 형질세포가 침윤되어 있었으며, 그 중 일부 부분에는 다핵거대세포를 동반한 육아종이 형성되어 있었다. 육아종 중심부의 괴사는 명확하지 않았다(Fig. 3A). 간에서는 육안적으로 특별히 구분되는 부위는 없었으나, 현미경 검사에서 다핵거대세포를 동반하는 작은 육아종들을 여러 개 발견할 수 있었다(Fig. 3B). 이들은 문맥이 아닌 소엽 내에 분포하고 있었으며, 폐와 마찬가지로 림프세포와 형질세포 침윤을 동반하고 있었으며 괴사는 뚜렷하지 않았다. 호산구 침윤이나 혈관염 등 일부 육아종성 질환에 특이적인 소견은 관찰되지 않았다. 육아종의 가장 흔한 감염성 원인인 결핵을 감별하기 위해 폐와 간 조직에서 *Mycobacterium tuberculosis*와 non-tuberculous mycobacteria에 대한 실시간중합효소연쇄반응(real-time polymerase chain reaction) 검사를 시행하였으나 모두 음성으로 나타났다. 폐와 간에서 동일한 조직학적 소견을 보이면서 폐에서는 폐포자충 감염이 증명되었다는 점에 근거하여 육아종성 병변 역시 폐포자충에 대한 반응일 것으로 보았다.

결론적으로 변사자는 후천성 면역결핍증 환자로서, 이로 인한 기회감염인 폐포자충 폐렴이 빠르게 진행하여 호흡부전으로 사망한 것으로 판단하였다.



Fig. 1. Pleural surface showed numerous petechial hemorrhages in both lobes. There were several focal whitish areas in right middle to lower lobe and left lobe. Among them, one in the left upper lobe is shown in this figure and its diameter was about 2 cm.

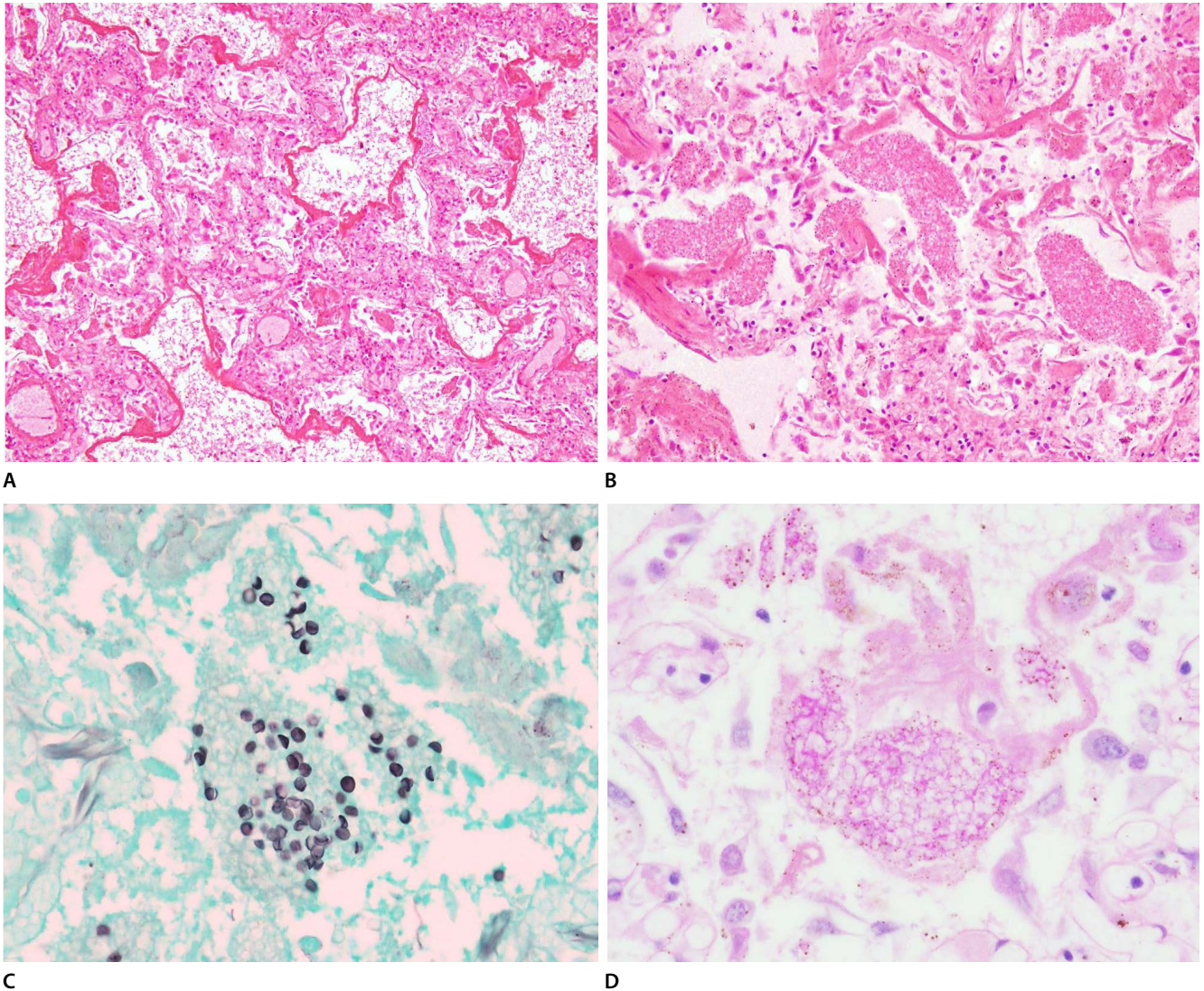


Fig. 2. On microscopic examination of lung sections, there were hyaline membranes lining alveolar walls (A). Some alveolar spaces were filled with pink foamy amorphous materials (B), which were revealed as *Pneumocystis jirovecii* with cup shaped cysts in Gomori's methenamine silver (GMS) (C) and periodic acid-Schiff (PAS) (D) stains (A, H&E, ×40; B, H&E, ×100; C, GMS, ×400; D, PAS, ×400).

고 찰

질병관리본부에 따르면, 2014년 새로 신고된 HIV 감염인 중 내국인은 1,081명이었으며, 외국인은 110명이었다. 이중 내국인의 남녀 성비는 15.6:1이었으나 외국인의 성비는 3.2:1로 여성의 비율이 내국인에 비해 높은 경향을 보였다[2]. 유엔 에이즈 계획(Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS)에 따르면 아시아-태평양 지역에서는 510만명이 HIV에 감염되어 있는데 이는 이 지역 전체 인구의 0.2%에 해당하는 수치이며, 국가에 따라 감염률이 1.1%에 달하는 곳도 있다[3].

폐포자충 폐렴은 면역저하상태에서 주로 발생한다. CD4⁺

림프세포가 200개/μL 미만이거나 다른 기회감염이 동반되어 있는 HIV 감염인에서 가장 흔히 나타나지만, 최근에는 폐포자충에 대한 항생제 예방 요법 덕분에 발병률이 급격히 감소하였다. 그 외에도 저감마글로불린혈증(hypogammaglobulinemia), 중증복합면역결핍병(severe combined immunodeficiency disease) 등의 선천성 면역결핍증, 자가면역질환의 치료 또는 장기이식수술 후 유지를 위한 장기간의 면역억제제 복용, 악성 종양, 림프종 등이 위험인자로 알려져 있다. 임상증상은 보통 수일에서 수주 사이에 서서히 진행되는 호흡곤란과 발열, 마른 기침 등으로 나타나는데, 변사자의 경우 첫 증상이 나타난 후 10일 만에 호흡부전으로 진행하였다. 객담이나 유도객담, 기관지세척액, 폐

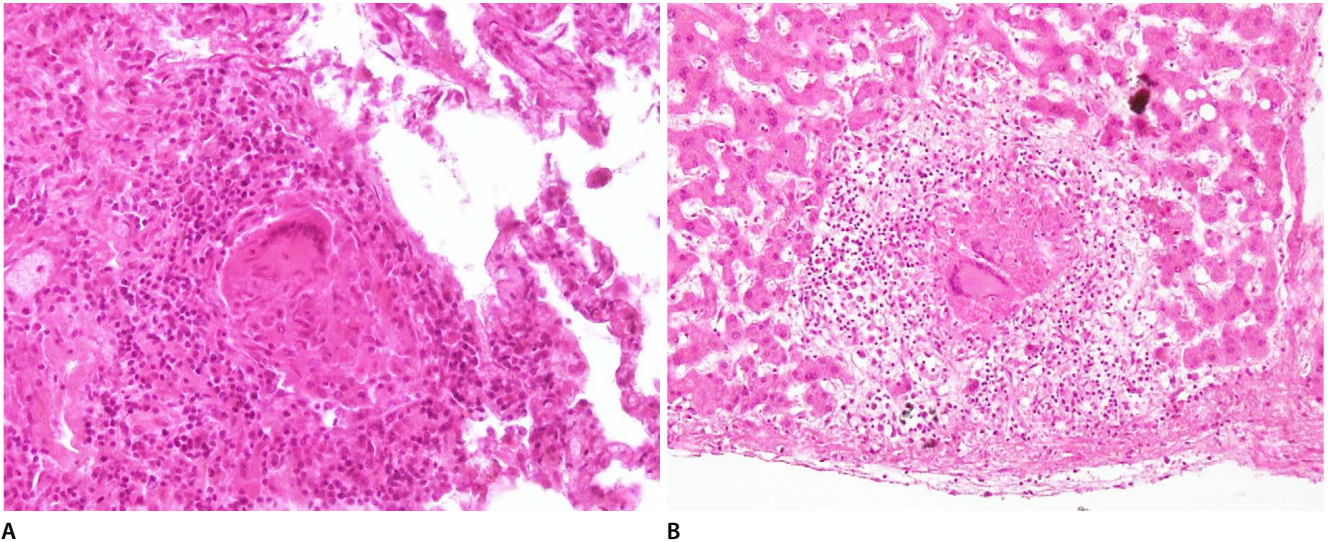


Fig. 3. In grossly whitish areas of the lung, their interstitium were thickened with inflammatory infiltration, mainly lymphoplasmacytes. (A) Granulomatous reactions with multinucleated giant cells were also found in these areas, but central necrosis were not definite. (B) In the liver sections randomly selected, there were also small granulomas in hepatic lobules (A, H&E, $\times 200$; B, H&E, $\times 100$).

조직 등을 GMS 염색하여 원인 미생물의 특징적인 형태가 관찰되는 경우 폐포자충 감염으로 진단할 수 있다. 중합효소연쇄반응은 특이도는 낮지만 민감도가 높은 것으로 알려져 있다.

일부 폐포자충 폐렴은 비전형적인 조직학적 소견을 보이기도 하는데, 변사자에게서 관찰되었던 육아종성 염증, 간질의 염증세포 침윤, 폐포벽의 유리막을 비롯하여 간질의 섬유화나 석회화, 폐포내 삼출물의 부재, 박리간질폐렴(desquamative interstitial pneumonia) 모양의 변화 등이 보고된 바 있다[4]. 육아종성 염증은 전체 폐포자충 폐렴의 4%~5%에서 나타나는 것으로 알려져 있는데[5], 이들은 대체로 면역성 육아종(infectious type granuloma), 즉 중심부에 괴사를 동반하는 잘 형성된 다발성 육아종의 형태를 보이는 것으로 보고되고 있으며 내부에서 폐포자충의 군집이 발견되는 경우도 있다[4].

전형적인 조직학적 양상을 보이는 폐포자충 폐렴과 구분되는 임상적 인자나 미생물 요인은 아직 발견되지 않았다. 다만 환자의 $CD4^+/CD8^+$ 림프세포 개수나 폐포자충의 표면 당단백질에 대한 노출기간, IgA 항체의 부재, 폐포자충에 대한 이전의 노출력 등이 육아종의 형성과 관련이 있을 것으로 추정되고 있다[4].

한편 변사자에게서는 간에서도 폐포자충 감염에 의한 것으로 보이는 육아종이 발견되었는데, 이처럼 폐 이외의 장기에서 폐포자충 감염이 발견되는 경우는 전체 폐포자충 감염의 1%~2% 정도로 보고되고 있다. 1954년에서 1996년까지 발표된 90건의 폐외 폐포자충 감염 사례를 분석한 논문 따르면, 간에서 폐포자충 감염이 발견된 경우는 28건이었으며, 이

중 20건은 폐와 간에서 모두 발견되었다. 폐와 폐외 장기의 병변에서 볼 수 있는 조직학적 소견은 크게 다르지 않은데, 대체로 폐포자충의 개체수가 많은 경우 폐외 장기로 잘 퍼지며 직접 전파나 혈관 또는 림프관 전파 모두 가능한 것으로 알려져 있다. 폐포자충에 대한 예방요법으로 분무형 항생제인 펜타미딘을 사용한 경우 폐외 폐포자충 감염이 상대적으로 자주 나타난다고 하는데, 이는 투약 과정에서 체내 농도가 목표치에 도달하지 못해 의도한 약효가 나타나지 않았기 때문인 것으로 보인다[6]. 그러나 TMP/SMX 요법이 보편화되면서 펜타미딘을 투여하지 않았는데도 폐외 폐포자충 감염이 나타난 사례가 지속적으로 보고되고 있어, 낮은 $CD4^+$ 림프세포 수나 다른 기회감염의 병발 등 또 다른 관련 요인이 존재할 것으로 예상되고 있다.

한편, 학업이나 결혼, 근로 등을 목적으로 국내에 체류하는 외국인의 수는 지속적으로 증가하여 전체 인구 대비 약 4%에 달하고 있다. 출입국외국인정책본부의 통계연보에 따르면 2015년 말 기준 정부에 신고된 외국인등록자와 외국국적동포, 90일 미만의 단기체류외국인은 1,899,519명이었으며, 체류기간 내에 출국하지 않고 불법체류 중인 외국인은 214,168명으로 파악되었다[7].

해외여행이나 국제 교류 등으로 내국인들의 출입국 건수가 크게 증가하면서 신종/변종 감염병들이 새롭게 유행하고 해외유입 감염병의 종류와 빈도가 증가하는 등 국내 감염병의 역학 지형이 크게 변화하고 있다는 것은 익히 알려져 있다. 그러나 이러한 변화에 국내 체류 외국인들이 어떠한 역할을 하고 있는지에 대해서는 정확히 알려진 것이 없다. 이들의 감염병 실태에 대한 정부기관이나 관련 학회 차원에서의 조사

는 시작 단계에 불과하며, 외국인을 대상으로 한 감염병 관리 지침이나 예방접종 지원 정책 역시 아직 확립되지 않아 감염 질환에 대한 일부 지방자치단체의 치료비 지원 정도에 머물러 있다. 외국인 등록 과정에서 국내 보건소나 지정 의료기관을 통해 건강검진을 의무적으로 받게 되어 있으나, 변사자와 같은 단기체류 또는 불법체류자의 경우 본인의 자발적인 검사나 신고에 의존할 수밖에 없다.

행정 및 장례 절차의 편의성이나 수사 과정의 신속성 등을 위해 부검 절차는 빠르게 진행되는 편이다. 따라서 내국인 변사자조차 기존 병력이나 평소 진료 기록 등이 충분히 확보되지 않은 상태에서 부검이 진행되는 경우가 대부분이다. 더욱이 변사자가 외국인인 경우 원래 거주하던 국가에서의 진료 기록을 확보하는 것은 매우 어려운 일이며, 병력을 알고 있을 만한 가까운 유가족에게 신속한 연락이 취해지기도 어렵고 언어적 차이로 인해 의사소통이 원활하지 않은 면도 있다. 이러한 정보의 부족은 부검 과정에서 감별해야 할 사망의 원인을 정확히 파악하기 어렵게 하여 혼란을 주거나 심지어 사망의 원인을 잘못 판단하도록 유도할 가능성도 있다.

특히 변사자가 알려지지 않은 감염질환을 가지고 있을 경우, 부검에 참여하는 인력 역시 감염의 위험에 노출된다. 그러나 증상이 발현되지 않은 만성 또는 잠복성 감염의 경우 검사를 받기 전에는 감염인 본인조차 자신이 감염되었는지 정확히 알지 못하는 경우가 상당하다. HIV 감염률이 높은 개발도상국이나 저소득국가의 경우 HIV 감염인 중 상당수가 자신의 감염 사실을 모르는 것으로 알려져 있다. 사법 부검에 의뢰되는 변사자들은 일반 인구에 비해 혈액 매개 바이러스인 hepatitis B virus나, hepatitis C virus, HIV 등의 감염률이 높다는 통계 결과가 여러 국가에서 보고되기도 하였다[8]. 이는 감염인들의 낮은 사회경제수준이나 마약 사용, 비전형적인 질병 경과 등의 다양한 요인과 관련되어 있을 것으로 보인다. 이러한 점을 고려하여, 부검 시 감염예방에 관한 여러 지침이나 문헌에서는 부검인력의 혈액 또는 접촉 매개 감염을 예방할 수 있도록 변사자의 병력 확인 여부에 관계없이 모든 변사자에 대해 생물학적 안전 수준 2등급(biosafety level 2) 이상의 충분한 주의를 기울일 것을 권고하고 있다[8-10]. 또한 변사자가 호흡 매개 감염질환을 가지고 있을 가능성에 대비하여 N95 또는 그 이상 수준의 마스크를 항상 착용할 것을 추천하고 있기도 하다.

감염질환의 국경이 점차 무너지는 최근의 경향과 더불어 변사자에 대한 정보의 불확실성을 고려하면, 변사자의 병력이나 사망 당시의 증상에 따른 선별적인 대처는 충분하지 않다. 오히려 감염원에 대해 방심함으로써 부검 인력을 위험에

빠뜨릴 수도 있다. 부검에 참여하는 사람은 모든 변사자에 대하여 정해진 수준의 보호구를 착용하고 날카로운 부검 도구나 뼈 절단 부위 등에 대한 접촉을 최소화하는 등의 수칙을 항상 준수하여 자신과 동료를 보호해야 한다.

본 증례는 감염 가능성에 대한 정보가 주어지지 않은 변사자의 후천성 면역결핍증과 그로 인한 기회감염을 부검을 통해 진단하였던 사례로서, 비전형적 양상의 내인성 질환에 대한 주의와 더불어 부검 현장에서의 감염예방의 중요성을 다시 한 번 상기시키는 계기가 될 것으로 기대한다.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Kim YJ, Woo JH, Kim MJ, et al. Opportunistic diseases among HIV-infected patients: a multicenter-nationwide Korean HIV/AIDS cohort study, 2006 to 2013. Korean J Intern Med 2016 Apr 27 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2014.322>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 Annual Report on the Notified HIV/AIDS in Korea [Internet]. Osong: Centers for Disease Control and Prevention; 2015 [cited 2016 Jul 24]. Available from: <http://www.cdc.go.kr>.
3. UNAIDS. AIDSinfo [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2016 [cited 2016 Jul 24]. Available from: <http://aidsinfo.unaids.org/>.
4. Hartel PH, Shilo K, Klassen-Fischer M, et al. Granulomatous reaction to *Pneumocystis jirovecii*: clinicopathologic review of 20 cases. Am J Surg Pathol 2010;34:730-4.
5. Travis WD, Pittaluga S, Lipschik GY, et al. Atypical pathologic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome: review of 123 lung biopsies from 76 patients with emphasis on cysts, vascular invasion, vasculitis, and granulomas. Am J Surg Pathol 1990;14:615-25.
6. Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. Clin Microbiol Rev 1997;10:401-18.
7. Korea Immigration Service. Korea Immigration Service Statistics 2015 [Internet]. Gwacheon: Korea Immigration Service; 2016 [cited 2016 Jul 24]. Available from: <http://www.immigration.go.kr/>.
8. Nolte KB, Taylor DG, Richmond JY. Biosafety considerations for autopsy. Am J Forensic Med Pathol 2002;23:107-22.
9. Royal College of Pathologists. Guidelines on autopsy practice. London: Royal College of Pathologists; 2002.
10. Mazuchowski EL 2nd, Meier PA. The modern autopsy: what to do if infection is suspected. Arch Med Res 2005;36:713-23.