

## C7 결핍증과 연관된 재발성 수막구균 혈증 1례

이종승 · 유정민 · 유수정 · 고태성 · 유한욱

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

= Abstract =

### A Case of Deficiency of the Seventh Component of Complement with Recurrence of Meningococcal Meningitis and Septicemia

Jong-Seung Lee, M.D., Jung-Min Yoo, M.D., Soo-Jung Yoo, M.D.  
Tae-Sung Ko, M.D. and Han-Wook Yoo, M.D.

*Department of Pediatrics, Asan Medical Center,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

The complement system is important in the generation of the normal inflammatory response and in host defense against systemic infection. Therefore, inherited or acquired deficiency of complement is associated with an increased frequency of infection. As a major effector of the complement cascade, the membrane attack complex is responsible for direct complement dependent serum bactericidal activity. Especially late complement component deficiency has a markedly increased risk of meningococcal infection and is subject to recurrent infection. We experienced a patient who had recurrent meningococcal meningitis and septicemia. The patient was 13-years old boy and he had a recurrent episode after 20 months. At second admission, we examined complement level and C7 deficiency was confirmed. He was treated without complication. We report a case of deficiency of C7 with recurrent meningococcal meningitis and septicemia.

**Key Words :** C7 deficiency, *Neisseria meningitidis*, Meningococcal infection

#### 서 론

보체계는 우리 몸의 면역 반응 중에서 비특이 면역 반응 혹은 선천성 면역 반응의 하나로 미생물의 감염에 대한 초기 방어를 담당한다. 이것은 서로 상호 작용하는 세포 표면 단백질들로 구성되어 있으며 정상시에는 불활성인 혈장 단백질인 상태로 유지되다가 특정 조건하에서 전형적 경로와 부경로

를 통해 활성화된다<sup>1)</sup>. 활성화된 보체계는 첫째로 생체 내의 세포 및 박테리아, 바이러스 등의 병원체의 용해, 둘째로 염증 반응의 유발, 셋째로 체액성 및 세포성 면역 작용 조절, 마지막으로 대식 세포의 이동 유도 및 탐식을 돕는 작용을 통해서 병원체에 대한 방어를 하게 된다. 따라서 유전적 보체 결핍과 후천적 보체 결핍이 모두 미생물 감염의 발생률을 증가시킨다고 알려져 있고, 특히 C6~C9의 후기 보체 성분이 결핍된 환자에서 수막구균에 의한 감염이 잘 일어나며 재발 감염도 보고되고 있다<sup>2~4)</sup>. 후기 보체 성분의 결핍은 이들의 결합으로 이루어지는 세포막 공격체(membrane attack complex)를 만들 수 없어서 피막 세균(encapsulated organ-

본 논문은 2003년 제53차 대한소아과학회 추계학술대회에서 포스터 증례보고 되었음.

책임저자 : 고태성, 울산대 서울아산병원 소아과

Tel : (02)3010-3388 Fax : (02)473-3725

E-mail : tsko@amc.seoul.kr

ism) 중에서도 특히 수막구균 감염에 쉽게 노출된다<sup>1)</sup>. 저자들은 재발성 수막구균 혈증으로 치료받은 환자에서 C7 결핍증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 안○○, 13세, 남아  
 주 소: 발열을 동반한 두통과 구토  
 과거력 및 가족력: 특이 사항은 없었음.

첫 번째 입원

현병력: 환아는 내원 1일 전 오후부터 발열과 함께 두통, 오심, 구토가 시작되었고 내원 당일 새벽에 두통과 구토가 심해져서 본원 응급실을 방문하였다.

진찰 소견: 체온은 38.8℃, 맥박은 분당 120회, 호흡수는 분당 24회, 혈압은 110/55 mmHg였으며 급성 병색 소견을 보였지만 의식은 명료하였다. 피부에 자반증을 보였고(Fig. 1) 결막은 창백하지 않았으며 만져지는 경부 림프절은 없었다. 흉부 청진상 호흡음은 깨끗하였고 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드러웠으며 장음은 정상적으로 들렸고 간이나 비장은 만져지지 않았다. 신경학적 검사상 동공반사는 정상이었고 경부경직을 보였지만 Kernig 징후는 보이지 않았으며 심부건 반사도 정상이었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사상 혈색소 11.5 g/dL, 백혈구 12,300/mm<sup>3</sup>, 혈소판 109,000/mm<sup>3</sup>이었으며 C

반응 단백(C-reactive protein)은 34.1 mg/dL이었다. 전해질 검사상 Na 135 mEq/L, K 3.7 mEq/L, Cl 102 mEq/L이었으며, 생화학 검사상 AST 41 IU/L, ALT 22 IU/L이었다. 혈액 응고 검사는 prothrombin time 1.64 INR, partial prothrombin time 58.6초(25~35초)였다. Fibrinogen 501 mg/dL(200~400 mg/dL), fibrinogen degradation products(FDP) 160 ug/mL(<0.5 ug/mL), D-dimer 35.8 ug/dL, antithrombin III 70%였다. 뇌척수액 검사상 백혈구 4/mm<sup>3</sup>(다핵구 95%, 림프구 5%), 단백질은 21.9 mg/dL, 당은 71 mg/dL(혈당 136 mg/dL)였다. 혈액 배양 검사와 뇌척수액 배양 검사에서 모두 *Neisseria meningitidis*가 배양되었다.

방사선 소견: 복부 초음파에서 부신에 출혈 소견은 보이지 않았으며 뇌 자기 공명 영상에서 특이 소견은 없었다.

치료 및 경과: 입원 후 의식이 기면 상태로 되면서 혈압이 80/55 mmHg로 떨어져서 수액 보충하면서 dopamine 투여 시작하였고 소아 중환자실에서 치료하였다. 범발성 혈관내 응고 증후군(disseminated intravascular coagulation syndrome) 소견을 보여서 신신 동결 혈장을 수혈하였으며 ceftriaxone을 총 10일간 사용 후 전신 상태 호전되어 퇴원하였다.

두 번째 입원

현병력: 20개월 후 환아는 내원 1일 전부터 시작된 첫 번째 입원하였던 당시와 동일한 주소인 발열을 동반한 두통과 구토, 그리고 내원 당일부터 나타난 상반신의 자반증을 주소로 다시 본원 응급실을 방문하였다.

진찰 소견: 체온은 38.0℃, 맥박은 분당 101회, 호흡수는 분당 20회, 혈압은 115/65 mmHg이었고 아파 보이지 않았으며 의식도 명료하였다. 피부에 자반증은 상반신에 국한되었고 결막은 붉었으며 인후부 발적과 편도 비대는 없었고 만져지는 경부 림프절도 없었다. 흉부 및 복부 검사상 별다른 이상 소견을 보이지 않았다. 신경학적 검사상 뇌신경 검사에서 이상 소견을 보이지 않았고 경부경직을 보였지만 심부건 반사도 정상이었고 병적 반사도 없었다.



Fig. 1. Purpuric rashes are noted on right upper extremity.

검사 소견: 말초 혈액 검사상 혈색소 14.8 g/dL, 백혈구 25,100/mm<sup>3</sup>(다핵구 92%, 림프구 4%), 혈소판 209,000/mm<sup>3</sup>이었으며, C 반응 단백(C-reactive protein)은 20.29 mg/dL이었다. 뇌척수액 검사상 백혈구 2,000/mm<sup>3</sup>(다핵구 100%), 단백은 61.2 mg/dL, 당은 63 mg/dL(혈당 143 mg/dL)이었다. 혈액 배양 검사와 뇌척수액 배양 검사에서 모두 *N. meningitidis*가 배양되었다. 재발성 수막구균 감염으로 면역 기능 검사를 시행하였고 IgG 1,390 mg/dL(639~1,349 mg/dL), IgA 125 mg/dL(70~312 mg/dL), IgM 157 mg/dL(56~352 mg/dL), C3 93.2 mg/dL(83~177 mg/dL), C4 16.7 mg/dL(15~45 mg/dL), 총 용혈 보체 활성(total hemolytic complement activity, CH50)은 <10 U/mL(75~160 U/mL)이었다. 후기 보체 성분을 검사하였고 C5 9.4 mg/dL(8.0~15.0 mg/dL), C6 3.9 mg/dL(2.5~4.5 mg/dL), C7 <0.5 mg/dL(2.4~4.6 mg/dL), C8 7.4 mg/dL(5.5~8.9 mg/dL), C9 4.8 mg/dL(2.7~7.3 mg/dL)이었다.

치료 및 경과: 수용성 페니실린 G(400,000 U/kg/일)를 7일간 사용하였고 동반된 합병증 없이 상태 호전되어서 퇴원하였다.

## 고 찰

수막구균은 치명적인 질환인 급성 전격성 수막구균 혈증과 뇌수막염의 원인균으로부터 폐렴, 심내막염, 심낭염, 관절염, 골수염, 부비동염, 중이염, 안와 주위 봉와직염 등의 다양한 임상 양상을 나타낸다. 그람음성 호기성 쌍구균으로 다른 *Neisseria* 균과 달리 피막 다당질(capsular polysaccharide)을 가지고 있다. 이 피막 다당질의 항원성에 따라 13 가지 혈청군으로 나뉘며 A, B, C, Y, W135의 다섯 혈청군이 전세계 수막구균 감염 환자의 90% 이상을 차지한다<sup>9)</sup>. 주로 산발적으로 발생하지만 수용시설, 군부대 또는 지역사회 대유행의 형태로 전세계적으로 발생된다. 사람에서 호흡기 분비물로 전염되며 사람만이 병원성을 나타내는 유일한 숙주이다.

침습적 질병으로 나타나는 경우보다는 주로 비인두 또는 인두에 집락 형성을 하고 있는 경우가 많은데 이곳의 섬모의 도움으로 상피세포에 부착하

여 무증상 감염인 상태로 지내거나 인후염을 일으킨다. 비인두의 무증상 수막구균 집락 형성은 몇 개월까지 지속될 수 있으며 비유행 시기에 건강한 사람 중 약 10%가 보균자로 존재한다. 비인두의 상처를 통해 혈액으로 들어간 수막구균이 모두 질환을 일으키는 것은 아니다. 수막구균 질환에 이환된 환자들에 대한 면역학적 검사에서 보체 결핍이 일반인보다 상대적으로 많이 보고되고 또한 보체 결핍 환자에서 수막구균의 반복 감염에 대한 보고들로 인하여 수막구균 감염에서 보체의 역할과 보체 결핍과의 관계에 관심이 집중되면서 이에 대한 연구가 진행되었고<sup>6, 7)</sup>, 일부 연구에서 C5, C6, C7 혹은 C8 결핍증 환자의 58%가 적어도 한번의 수막구균 감염에 의한 질환을 갖는다는 보고도 있다<sup>8)</sup>.

혈액 내 수막구균의 성장을 막기 위한 인체 내 방어 기전에는 항체, 옹소닌화(opsonization), 탐식작용, 보체들이 필요한데 이들은 보체계의 활성화에 의해서 세균용해, 옹소닌화 그리고 탐식 작용이 이루어지게 된다. 보체계가 활성화되는 경로는 활성화되는 방법에 따라 전형적 경로와 부경로로 구분되고 활성화의 과정은 전기 반응과 후기 반응으로 나뉜다. 전형적 경로는 항원과 항체가 결합 반응으로 부경로는 세균의 세포막 성분에 의해 활성화되어 후기 반응이 이루어지게 된다. 후기 반응은 후기 보체 성분인 C6, C7, C8, C9이 C5에 차례로 결합하면서 복합체인 세포막 공격체를 형성하게되고 이것이 세균의 표면에 부착되어 구멍을 만든다. 이 구멍을 통해서 세포막 물질이 세포 내로 유입되면서 세균이 용해가 된다. 전기 반응은 두 가지 경로에 의해서 다른 한쪽에 문제가 생길 때 보완을 해 줄 수 있지만 후기 반응은 후기 보체 성분 중 하나만 부족해도 세포막 공격체가 형성되지 않아 세균에 대한 초기 방어 기전을 제공하지 못한다. 특히 수막구균은 전기 반응에 의해서 활성화된 물질만으로는 효과적인 살균 작용과 탐식 작용이 이루어지지 않고 세포막 공격체에 의해서만 이루어지므로 후기 보체 성분 중 하나만 부족할 경우라도 심각한 감염을 겪게된다<sup>9, 10)</sup>.

예방 접종으로 수막구균의 혈청군 A, C, W135, Y에 대한 4가 수막구균 백신의 1회 접종은 정상 면역 환자에서 80~95%의 방어 효과가 있다. 후기

보체 성분 결핍 환자는 4가 백신을 반드시 맞아야 하지만 우리나라에 아직 시판되지 않은 상태이다. 따라서 돌발적 유행이나 환자와의 접촉 시에 가능한 빠른 예방적 항생제의 투여가 필요하다.

## 요 약

보체계는 우리 몸에서 감염에 대한 초기 방어를 담당하는데 그중 후기 보체 성분의 결핍시 수막구균의 감염에 쉽게 노출된다. 특히 재발 감염된 수막구균 혈증 환자에서 보체계의 검사가 반드시 필요할 것으로 생각되는 바이다. 저자들은 재발성 수막구균 혈증으로 치료받은 환자에서 C7 결핍증을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2003:237-93.
- 2) Ross SC, Densen P. Complement deficiency state and infection : epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine* 1984; 63:243-79.
- 3) Densen P. Interaction of complement with *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:S11-7.
- 4) Figueroa J, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal disease. *Immunol Res* 1993;12:295-311.
- 5) Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington D.C. : American society of microbiology press, 2003:586-603.
- 6) Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. *J Exp Med* 1969;129:1307-26.
- 7) Peterson BH, Lee TJ, Snyderman R, Brooks GF. *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae* bacteremia associated with C6, C7 or C8 deficiency. *Ann Intern Med* 1979;90:917-20.
- 8) Figueroa J, Densen P. Infectious disease associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:359-95.
- 9) Ellison RT, Kohler PF, Curd JG, Judson FN, Reller LB. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. *N Engl J Med* 1983; 308:913-6.
- 10) Fijen CA, Kuiper EJ, Hannema AJ, Sjöholm AG, van Putten J. Complement deficiencies in patients over ten years old with meningococcal disease due to uncommon serogroups. *Lancet* 1989;2:585-8.