

2009 대유행 인플루엔자 A/H1N1과 포도알균의 동시 감염에 합병된 위막성 기관기관지염 1예

남기호¹ · 홍중삼¹ · 홍만용¹ · 임재민¹ · 김미혜¹ · 정복현¹ · 송은희¹ · 류대식²
울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과학교실¹, 영상의학교실²

A Case of Pseudomembranous Tracheobronchitis Complicated by Coinfection of 2009 Pandemic Influenza A/H1N1 and *Staphylococcus aureus*

An influenza pandemic due to a novel influenza A/H1N1 virus occurred after April 2009. This virus has some characteristics that differentiate it from the seasonal influenza virus. The 2009 pandemic influenza A/H1N1 virus can frequently infect the lower respiratory tract, and it might cause acute tracheobronchitis as well as pneumonia. Viral-bacterial interaction is well known as an important mechanism of the pathogenesis of respiratory complications of influenza. Herein, we report on a case that presented with pseudomembranous tracheobronchitis complicated by coinfection with 2009 pandemic influenza A/H1N1 and *Staphylococcus aureus*. We also review the relevant literature.

Key Words: Influenza, *S. aureus*, Tracheobronchitis, Pneumonia, Bronchoscope

서론

2009년 4월 이후 신종 인플루엔자 A/H1N1의 발생은 전세계적으로 범유행을 일으켰다[1]. 2009 대유행 인플루엔자 A/H1N1은 계절 인플루엔자와 임상 소견이 유사하며 치명율은 높지 않으나 몇 가지 특징적인 소견을 보이고 있다. 일반적으로 인플루엔자 바이러스는 호흡 상피세포를 직접 침범하여 폐렴 및 저산소증을 일으킬 수 있으나 이차적인 혹은 동시에 발생하는 세균성 폐렴이 인플루엔자 합병증의 예후 및 사망률에 영향을 미치는 중요한 요소로 알려져 있다. 특히 최근의 연구들에서 바이러스와 세균의 상호작용에 대한 기전이 많이 밝혀지면서 그 중요성이 강조되고 있다[2, 3].

인플루엔자 바이러스는 하기도를 침범하여 천식 및 만성 폐쇄성 기관지염 등의 호흡기 기저 질환의 악화를 초래하며[4] 또한 급성 기관지염을 일으키는 것으로 알려져 있으나 위막성 기관기관지염(pseudomembranous tracheobronchitis)을 동반한 폐렴에 대한 보고는 아직까지 매우 드문 실정이다. 저자들은 2009 H1N1 인플루엔자에 의한 합병증으로 위막성 기관기관지염을 동반한 폐렴 환자를 경험 하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Ki Ho Nam¹, Jong Sam Hong¹, Man Yong Hong¹, Jae Min Lim¹, Mi Hye Kim¹, Bock Hyun Jung¹, Eun Hee Song¹, and Dae Sik Ryu²

Departments of ¹Internal Medicine, and ²Radiology, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 26, 2011

Revised: July 3, 2011

Accepted: September 7, 2011

Correspondence to Bock Hyun Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Asan Gangneung Hospital, College of Medicine, University of Ulsan 415, Bangdong-ri, Sacheon-myun, Gangneung 210-711, Korea

Tel: +82-33-610-3319, Fax: +82-33-641-8066

E-mail: jbh@gnah.co.kr

www.icjournal.org

증례

46세 여자 환자가 내원 전날부터 심해지는 호흡곤란을 주소로 응급실로 내원하였다. 병력상 3일 전부터 객담을 동반한 기침과 미열이 발생하였고 내원 2일 전에 상기 증상 심해지는 양상 보여 지역의원을 방문하여 신종 인플루엔자 의심 하에 항바이러스제 Tamiflu® (oseltamivir phosphate, 75 mg b.i.d.) 처방 받아 복용하였으나 고열, 기침, 가래가 심해지고 내원 당일 갑자기 호흡곤란 증세가 악화되었다. 과거력상 특이 병력 소견은 없었으며 가정 주부이고 비흡연가였다. 내원 당시 시행한 이학적 소견상 혈압은 110/80 mmHg, 맥박은 120/분, 호흡수 24/분, 체온은 39.5℃ 였다. 흉부 청진상 전폐야에서 거친 호흡음이 들렸으며 우하측 흉부에서 흡기시 수포음이 들렸다. 호흡곤란을 호소하여 시행한 맥박산소측정(pulse oxymetry) 상 실내공기에서 동맥혈 산소포화도(SaO_2)는 77%였으며 비강을 통해 분당 5L의 산소를 투여 후 시행한 동맥혈 가스분석 검사상 pH 7.39 mmHg, PaCO_2 39.0 mmHg, PaO_2 68.0 mmHg, HCO_3^- 23.6 mmEq/L, SaO_2 93%으로 산소포화도의 개선

을 보였다. 말초 혈액 검사상 백혈구 $5,800/\text{mm}^3$ (호중구 36%, 분엽핵 호중구 28%, 림프구 16%, 임파구 6%, 단핵구 13%), 혈색소 10.7g/dL, 혈소판 $219,000/\text{mm}^3$ 였으며, C-반응성 단백질은 29.42 mg/dL 였고, 혈액 화학 검사 및 응고 검사는 특이소견 없었다. 흉부 방사선 사진상 양측 폐야에 다발성 결절 및 반점성 폐침윤을 보였고(Fig. 1A), 호흡곤란 증상이 흉부방사선 사진 소견에 비하여 심하게 관찰되어 시행한 흉부 전산화 단층촬영(CT)상 양측 폐, 특히 우상엽 및 좌하엽에 다발성 중심소엽성 혼탁(centrilobular opacity)을 동반한 결절성 폐침윤을 보였었다(Fig. 2).

2009 H1N1 인플루엔자의 세계적인 범유행 상태를 감안하여 인플루엔자에 의한 폐렴의 가능성이 있어 내원 즉시 oseltamivir 투약과 정맥 주사 항생제 levofloxacin을 투여하였다. 내원시 비강을 통한 인후두 도말 검체에서 시행한 2009 H1N1 인플루엔자에 대한 real time reverse transcription-polymerase chain reaction (rRT-PCR) 검사에서 양성으로 2009 대유행 인플루엔자 A/H1N1 바이러스 감염이 확진 되었다. 그러나, 항바이러스제 oseltamivir와 항생제를 5일간 투여 하

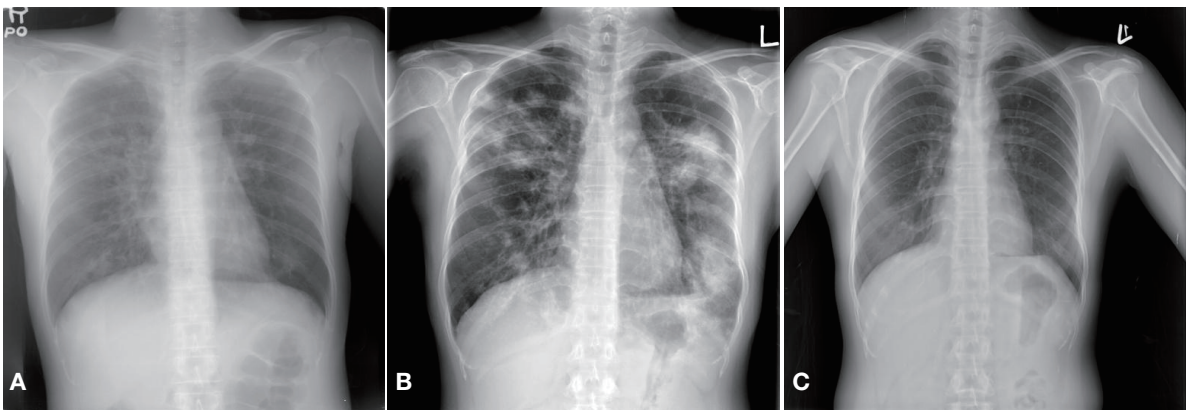


Figure 1. (A) The initial chest X-ray showed multiple nodular opacities in both lung fields. (B) The chest X-ray taken 6 days after admission showed progressed consolidation and patchy infiltration in both lung fields. (C) The follow-up chest X-ray after discharge showed that the multifocal pneumonic infiltrations had cleared up.

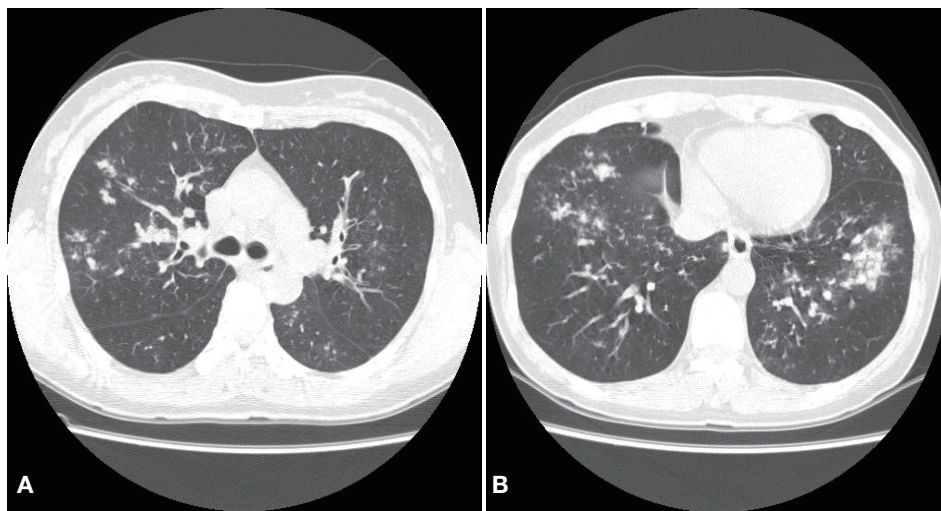


Figure 2. The initial chest CT showed multiple centrilobular opacities in both lungs, and diffuse bronchial thickening and narrowing of both bronchi.

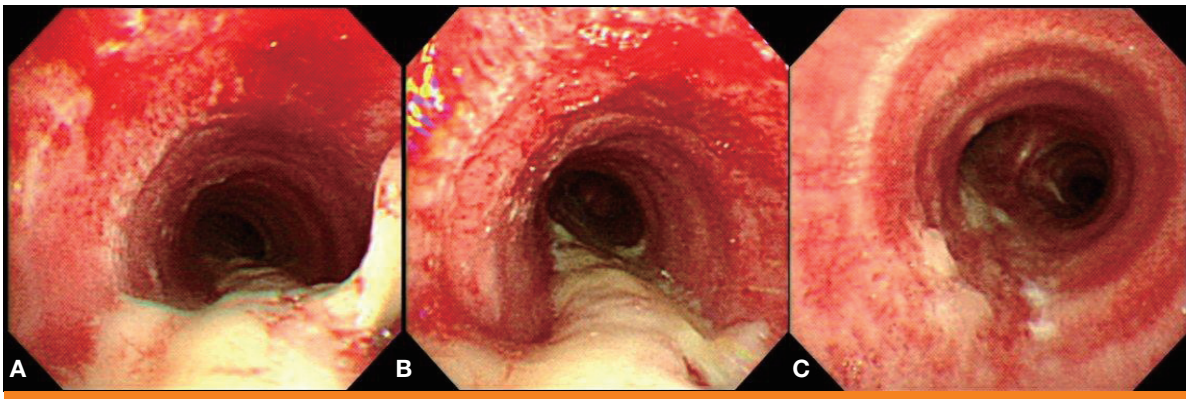


Figure 3. (A), (B) The initial bronchoscopic findings showed severe mucosal inflammation and focal ulcerations with a pseudomembrane at the posterior membranous wall of the tracheobronchial tree. (C) A follow-up bronchoscopy 6 days later showed the much-improved mucosal inflammation and the disappearance of the pseudomembrane in the tracheobronchus.

였음에도 환자의 발열이 지속되고 기침, 객담이 심해졌으며 이후 시행한 흉부 방사선 검사상 폐침윤은 지속적인 악화를 보였다(Fig. 1B). 적절한 치료에도 불구하고 악화되는 증상의 원인을 알기 위해 시행한 굴곡성 기관지 내시경 검사상 전체 기관 및 주기관지의 점막에 심한 급성 염증 소견과 함께 진한 황색 기도 분비물이 기도 전체에 흩어져 있었으며 기관 및 기관지 후벽이 가성막으로 덮혀 있었다(Fig. 3). 기관지 흡입 및 세척 검체에서 시행한 세균 및 진균 검사상 특이균이 동정되지 않았고 항상균 염색 및 결핵에 대한 PCR 검사도 모두 음성이었다. 위막이 덮힌 점막 병변에 대한 조직 검사상 미란을 동반한 급성 염증 소견만 보였으나 신종 인플루엔자 바이러스에 대한 rRT-PCR 추적 검사 상에 바이러스 양성을 보여 인플루엔자에 의한 위막성 급성 기관기관지염이 합병된 것으로 진단하여 oseltamivir 고용량 요법(150 mg bid)으로 증량하고 내원 당시 채취한 객담 배양 검사상 메치실린 감수성 포도상 구균(methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA)이 검출되어 정맥 항생제를 cefazolin으로 변경하였다. 그리고 기관지 확장제 및 점액 용해제를 분무 흡입시키고 거담제를 투약하며 객담의 적극적인 배출을 유도하였다. 이후 환자의 증상은 서서히 호전을 보였고 입원 11일째 시행한 추적 기관지 내시경 검사상 위막성 기관기관지염은 많은 호전을 보였으며(Fig. 3C) 인플루엔자 바이러스에 대한 rRT-PCR 검사상 더 이상 바이러스 검출이 되지 않았다. 환자의 체온은 정상화 되었으며 호흡곤란 및 화농성 기침 증상이 많이 호전되었고 입원 17일째 시행한 흉부 방사선검사상 폐렴성 침윤이 상당 부분 호전을 보여(Fig. 1C) 퇴원 후 현재 외래 추적 관찰 중이다.

고찰

위막성 기관기관지염은 혈액암이나 이식환자와 같이 면역 저하 환자나 기관 삽관을 장기간 하고 있는 환자들에서 주로 발생하며 원인균으로 아스페르길루스 같은 진균이나 메치실린 내성 포도상 구균(MRSA)에 의한 중증 감염에서 증례가 보고된 바 있으나 인플루엔자에 의한 합병증으로 보고된 경우는 매우 드물고 치명적일 수 있다. 인플루엔자 바

이러스는 하기도를 침범하여 폐렴 뿐 아니라 치명적인 급성 기관염 및 기관지염을 일으킬 수 있는데[5], Herrmann 등의 연구에 의하면 1957년 Asian influenza 유행 시 호흡부전으로 사망한 환자들의 사후 부검에서 다른 질환으로 사망한 환자들에 비해서 후두, 기관, 기관지의 염증성 변화가 더 심했으며 일부 환자에서는 후두, 기관, 기관지 전체에 심한 염증과 진한 반고형성 점액성 분비물이 기도를 부분내지 완전 폐쇄를 일으키는 소견을 보고하였다[6]. 인플루엔자에 의한 합병증으로 중심 기도에 발생하는 위막성 기관지염은 기도폐쇄를 통해 심한 호흡곤란을 야기 할 수 있어 단순흉부 사진상 폐렴소견이 뚜렷하지 않은 경우에도 기도 폐쇄에 의한 호흡부전을 초래 하거나 심한 호흡곤란을 유발할 수 있다. 본 증례에서도 내원 당시 시행한 흉부 방사선 사진상 폐렴 소견이 심하지 않았으나 환자가 심한 호흡 곤란을 호소한 것으로 봐서 이러한 중심 기도의 심한 염증과 기도 폐쇄가 환자 초기 증상의 주된 원인으로 추정 된다.

2009 대유행 인플루엔자 A/H1N1은 과거 1919년도의 스페인 인플루엔자와 달리 중증 환자에서 이차 세균성 폐렴보다는 일차 바이러스 폐렴이 더 많이 발생하는 경향을 보이고 있다[7, 8]. 이러한 임상적 특성의 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나 바이러스의 유전적 특성에서 찾으려는 노력이 이루어 지고 있다. 2009 대유행 인플루엔자 A/H1N1의 유전학적 특성상 사이알산(sialic acid) 수용체에 대한 hemagglutinin affinity [8, 9] 차이에 의해 감염 초기부터 상기도 뿐 아니라 하기도로 쉽게 감염이 진행되어 급성 기관지염 및 폐렴으로 진행될 수 있을 것으로 사료된다. 세균-바이러스 간의 상호작용이 인플루엔자에 의한 합병증인 폐렴의 매우 중요한 발병기전으로 알려져 있다[2, 3]. 최근까지 세균-바이러스 상호작용은 바이러스 감염에 연이은 이차적인 세균 감염의 발생이 주요기전으로 생각 되었다. 그러나 Tashiro 등은 mice 모델의 실험에서 포도상구균에서 분비되는 단백질분해효소가 인플루엔자 바이러스의 증식 및 감염력을 100배 이상 증가시킬 수 있는 것을 보고하여 처음으로 이러한 상호작용의 상승효과가 한 방향으로만 작용하지 않을 수 있다고 보고하였다[10, 11]. 또한 Louria 등은 33명의 중증 인플루엔자 환자에서 인플루엔자 초기 회복기에 이차적으로 발생한 세균성 폐렴보다 일차 바이러스 폐렴과 동시 발생한 세균감염 시에

치료가 더 어려웠다는 것을 발견하여 일차 바이러스 질환의 치명률이 높고 항생제 치료가 성공을 하지 못하는 이유로 바이러스에 대한 세균의 영향이 중요함을 시사하였다[12]. 본 증례는 특별한 면역 저하 환자도 아니며 평소 건강한 젊은 여자 환자로서 인플루엔자 감염 증상이 발생한 초기부터 oseltamivir 투약에도 불구하고 폐렴 및 기관지염이 진행되고 5일 이상 바이러스 검출이 계속된 것은 이러한 포도상구균의 동시 감염이 인플루엔자 바이러스의 발병력에 영향을 미친 것으로 추정된다.

본 증례에서 증상 발생 다음날부터 표준요법의 oseltamivir (75 mg b.i.d.)을 투여 하였으나 발열 및 기침 객담이 호전되지 않고 폐렴이 악화되는 양상을 보였는데 투약 6일째 시행한 RT-PCR에서 인플루엔자 바이러스가 지속적으로 배출되는 것을 확인하고 oseltamivir를 고용량 요법으로 증량과 동시에 MSSA에 대한 cefazolin을 동시에 투여하였다. 고용량의 Oseltamivir 투여가 중증 호흡기 질환을 보이는 H5N1 (Avian influenza)에서 더 효과적이었다는 보고가 있었고[13] 약제 안전성이 알려져 있어 신중 인플루엔자에 의한 중증 환자에서는 고용량 요법이 초기부터 고려되어야 할 것으로 사료되었다[14]. 또한 항바이러스제에 대한 내성이 의심되거나 호흡부전을 동반한 중증 환자에서 2제 혹은 3제 복합 요법이 치료 초기에 고려되어야 하며, 복합 감염에 대한 신속한 진단을 통해 적절한 항생제를 병용 투여하는 것이 중요함을 이 증례를 통해 알 수 있었다. 인플루엔자 바이러스의 항바이러스에 대한 내성의 빈도가 증가되고 있는 상황에서 신속한 내성검사 결과를 알 수 있는 검사법의 개발 및 새로운 기전의 신약 개발과 함께 내성억제와 치료 효과를 높일 수 있는 항바이러스제의 복합요법에 대한 연구도 시급히 필요할 것으로 사료된다. 폐렴 및 호흡부전 등이 동반된 중증 2009 대유행 인플루엔자 A/H1N1 감염 환자의 치료 시에 신속한 항바이러스제 투여 및 복합 감염균에 대한 적절한 항생제의 신속한 투여가 환자의 예후에 중요한 영향을 미치는 것으로 생각된다. 인플루엔자 환자의 진료시 초기 경험적 치료에 증상 호전이 없을 시 적극적인 기관지경 검사와 흉부 CT 등을 통해 폐렴뿐 아니라 기도 합병증에 대한 검사를 시행하고, 동반된 세균감염에 대한 검사 및 적절한 치료가 필요할 것이다.

References

1. World Health Organization (WHO). New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. *Weekly Epidemiol Rec* 2009;84:249-57.
2. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* 2006;6:303-12.
3. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:571-82.
4. Smith CB, Kanner RE, Golden CA, Klauber MR, Renzetti AD Jr. Effect of viral infections on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Infect Dis* 1980;141:271-80.
5. Successful treatment of post-influenza pseudomembranous necrotising bronchial aspergillosis with liposomal amphotericin, inhaled amphotericin B, gamma interferon and GM-CSF. *Thorax* 1999;54:1047-9.
6. Herrmann RE, Ogura GI, Johnson ES, Toll HW, Jr., White WC. Respiratory deaths associated with Asian influenza epidemic; report of twenty-three cases. *J Am Med Assoc* 1958;166:467-71.
7. Enserink M. Pandemic influenza. Ferrets shed light on new virus's severity and spread. *Science* 2009;325:17.
8. Childs RA, Palma AS, Wharton S, Matrosovich T, Liu Y, Chai W, Campanero-Rhodes MA, Zhang Y, Eickmann M, Kiso M, Hay A, Matrosovich M, Feizi T. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* 2009;27:797-9.
9. Chen, J., K.H. Lee, D.A Steinhauer, D.J. Stevens, J.J Skehel and D.C. Wiley, 1998. Structure of the hemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation. *Cell*, 95:409-417.
10. Tashiro M, Ciborowski P, Klenk HD, Pulverer G, Rott R. Role of Staphylococcus protease in the development of influenza pneumonia. *Nature* 1987;325:536-7.
11. Tashiro M, Ciborowski P, Reinacher M, Pulverer G, Klenk HD, Rott R. Synergistic role of staphylococcal proteases in the induction of influenza virus pathogenicity. *Virology* 1987;157: 421-30.
12. Louri DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959;38:213-65.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection - Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:749-52.
14. Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socías L, Cebrian J, Marques A, Guerrero J, Ruiz-Santana S, Marquez E, Del Nogal-Saez F, Alvarez-Lerma F, Martínez S, Ferrer M, Avellanías M, Granada R, Maraví-Poma E, Albert P, Sierra R, Vidaur L, Ortiz P, Prieto del Portillo I, Galván B, León-Gil C; H1N1 SEMICYUC Working Group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain. *Crit Care* 2009; 13:R148.