

신이식 환자에서 진균, 폐포자충 및 거대세포바이러스가 합병된 폐렴의 성공적 치료 1예

중앙대학교 의과대학 내과학교실

김태영 · 신정호 · 남우진 · 김선민 · 이경은 · 김수현 · 오동진 · 유석희

Pneumonia Caused by Fungus, *Pneumocystis Jirovecii* and Cytomegalovirus Coinfection in Patient with Renal Transplantation -A Case Report-

Tae-Young Kim, M.D., Woo-Jin Nam, M.D., Sun-Min Kim, M.D., Jung-Ho Shin, M.D.,
Kyung-Eun Lee, M.D., Su-Hyun Kim, M.D., Dong-Jin Oh, M.D. and Suk-Hee Yu, M.D

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Renal transplantation has become a well-established, definitive, highly successful therapy for end stage renal disease and been increased in previous decades. Korean Network for Organ Sharing reports that renal transplantation has been performed over 800 cases per year during five years. Although graft survival after renal transplantation has increased with the development of numerous new immunosuppressive agents, infectious complications remain a significant cause of morbidity and mortality in renal transplant recipients. Cytomegalovirus (CMV) is a major virus in organ transplant recipients and is associated with opportunistic superinfection with a range of different microorganisms including *Pneumocystis jirovecii*, fungi, gram negative bacteria. In this paper, we report a case of pneumonia caused by fungus, *Pneumocystis jirovecii*, CMV in patient with renal transplantation. Based on the strong suspicion of superinfection, we aggressively diagnosed by performing surgical method and successfully treated the condition. Patients with CMV pneumonitis may be predisposed to superinfection by other pathogen and is associated with high mortality. Therefore, if superinfection is suspected, prompt diagnosis involving invasive methods and early initiation of antiviral, antifungal therapy are essential to reduce the mortality.

Key Words: Kidney transplantation, Pneumonia, Cytomegalovirus infections

중심 단어: 신장이식, 폐렴, 거대세포바이러스 감염

서 론

말기 신부전 환자의 치료법으로써 신장이식은 점차 증가하는 추세를 보이고 있으며, 국립장기이식관리센터의 통계에 의하면 2002년 이후에는 연평균 800예 이상이 시행되어 2007년에는 996건의 신장이식이 이루어졌다.

이식 기술 및 이식 후 환자 관리 발달, 예방적 항생제와 치료제의 발달 및 거부 반응을 예방하기 위한 면역억제제의 발전에 의해서 이식신 생존율과 환자의 생존율이

향상되었고 감염의 빈도가 감소하여 심혈관계 합병증 및 악성 종양이 신장이식 후 사망의 주요 원인으로 대두되고 있으나(1) 여전히 이식 후 감염은 장기 이식 환자에게 중요한 합병증으로 남아있다.(2)

감염의 원인 인자로는 보고에 따라서 약간의 차이를 보이고 있으나 국내의 한 보고에 따르면(3) 바이러스에 의한 감염이 가장 많았고, 세균, 진균의 순서를 보였다. 바이러스 감염은 신장이식 후 면역억제제의 사용으로 인한 세포면역기전의 억제로 인해서 자주 발생하게 되는데 거대세포바이러스(cytomegalovirus)에 의한 감염이 많은 원인을 차지한다.(4)

거대세포바이러스는 잠복감염 상태로 존재하다가 면역력이 저하된 상태에서 감염을 일으키는데 거대세포바이러스의 강력한 면역억제효과로 인해서 폐포자충(*Pneumocystis jirovecii*), 그람 음성균, 진균의 중복감염을 일으킬

책임저자 : 오동진, 서울시 동작구 흑석동 224-1
중앙대학교 의과대학 내과학교실, 156-861
Tel: 02-6299-1402, Fax: 02-6263-2184
E-mail: intmdoh@hanmail.net

접수일 : 2009년 5월 29일, 심사일 : 2009년 7월 13일
게재승인일 : 2009년 7월 24일

수 있으며 신장이식 후 54~70%에서 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다.(5)

저자들은 신이식 후 면역억제 치료를 하던 중 발생한 폐렴의 원인을 규명하기 위해서 시행한 개흉 폐생검에서 거대세포바이러스, 폐포자충, 진균의 동반감염에 의한 폐렴을 진단하였다. 신장이식 후 거대세포바이러스와 진균의 동반감염은 몇 건의 증례가 보고되었으나, 조직학적으로 거대세포바이러스, 폐포자충, 진균의 감염이 동시에 발생한 예가 드물어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자 61세

주 소: 발열

현병력: 말기신부전증으로 진단되어 5년 전부터 혈액투석을 유지하다가 2년 전 신장이식 수술 후 합병증 없이 퇴원하였다. 신장내과 외래에서 cyclosporine 200 mg, mycophenolate mofetil 2 g, prednisolone 10 mg의 3가지 면역억제제로 2년 동안 약물치료를 받던 중 입원 일주일 전부터 지속된 발열, 기침, 호흡곤란 호소하여 응급실을 통해서 입원하였다.

과거력: 15년 전 고혈압을 진단받고 항고혈압제를 복용했으며, 만성신부전증으로 신장내과에서 치료받았다.

가족력: 특이 사항 없음

진찰 소견: 입원당시 혈압 172/86 mmHg, 맥박수 80 회/분, 호흡 20회/분 체온은 39°C였다. 급성 병색을 보였으며 흉부청진상 양측 폐하부에서 수포음이 동반된 거친 호흡음이 들렸다. 심음은 규칙적이고 잡음이 없었으며,

복부 진찰에서 이상 소견없었다. 양측 늑척추각 압통은 없었으며 하지 함요부종도 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사소견은 백혈구수 5,200/mm³ (과립구 77.7%, 임파구 17.3%, 단핵구 4.6%), 혈색소 8.9 g/dL, 혈소판수 230,000/mm³이었으며 ESR 68 mm/hr, hs-CRP 74.62 mg/L이었다.

생화학 검사상 혈청 BUN 58 mg/dL, Cr 2.6 mg/dL, total protein/albumin 4.8/2.7 g/dL, AST/ALT 17/7 IU/L, total bilirubin 0.6 mg/dL이었고, aPTT 38.9 sec, PT (INR) 0.99이었다.

입원 3개월 전 실시한 cyclosporine 약물최저농도는 75 ng/mL이었고 입원 후 실시한 수치는 104 ng/mL이었다.

소변검사상 요비중 1.020, 단백뇨 +/-, Nitrite 음성, 백혈구 <1/HPF, bacteria 는 검출되지 않았다.

기관지 폐포 세척술 검사상 림프구 85%이며 진균, 박테리아 배양 검사, 결핵도말검사는 음성이었으며, 폐포자충에 대한 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction)은 양성 결과를 보였다.

경기관지 폐생검(transbronchial lung biopsy)을 시행했으며 만성염증 외에 원인균을 시사하는 특이한 소견은 없었다.

거대세포바이러스 pp65에 대한 항원혈증 검사에서 20만개의 백혈구중 1개가 양성이었다(본원 양성기준: $\geq 1/200,000$ WBC).

방사선 소견: 흉부 단순촬영상 양측 폐야에서 기관지 주위 폐침윤 소견을 보였으며, 추적관찰한 흉부 단순촬영은 계속 악화되고 있었다(Fig. 1).

폐 고해상도 전산화 단층 촬영술(HRCT)에서 미만성의

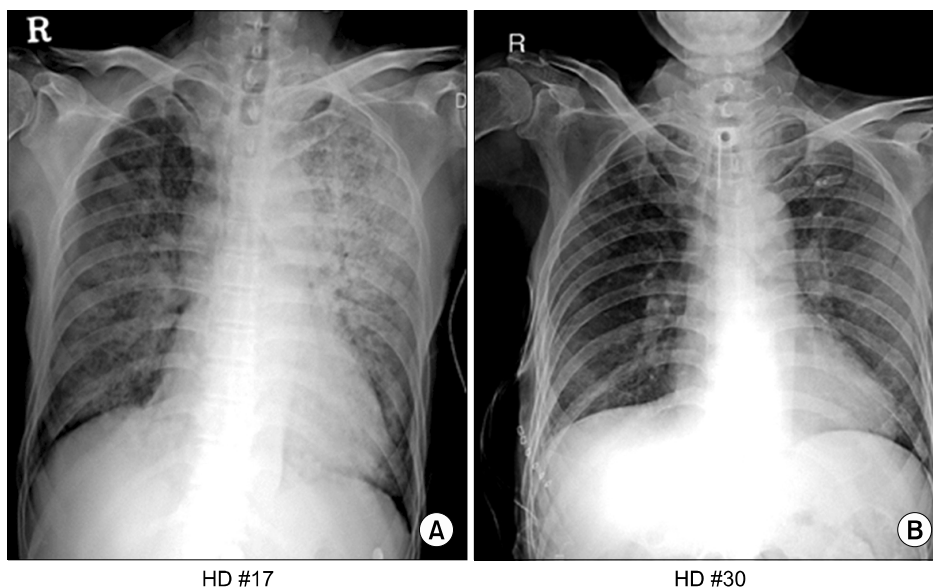


Fig. 1. (A) Chest radiograph shows peribronchial infiltration in both lung fields especially left. (B) Chest radiograph obtained 13 days later shows decreased bilateral infiltration.

간유리 음영(diffuse ground glass opacification)으로 폐포자충이 의심되는 소견을 보였다(Fig. 2).

병리소견: 경기관지 폐생검에서 특이한 소견이 발견되지 않아 개흉 폐조직 생검을 시행했다. 거대세포바이러스에 대한 면역조직화학검사에서 양성 소견이었고, Gomori methenamine silver 염색에서 폐포자충의 특징적인 포낭을 관찰할 수 있었다. 또한 포자(spore)와 균사체(mycelia)

로 보아 진균이 동반 감염되었음을 확인할 수 있었으나 배양 실패로 정확한 진균의 종류는 알 수 없었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 내원 후 환자가 급격히 악화되는 소견 보여 경험적 치료로써 Piperacillin/tazobactam 정주하였다.

입원 2일째 기관지 폐포 세척술 검사 이후 폐포자충 감염 의심하에 Trimethoprim-Sulfamethoxazole (480/2,400 mg) 사용하였고, 진균과 거대세포바이러스 감염 의심하

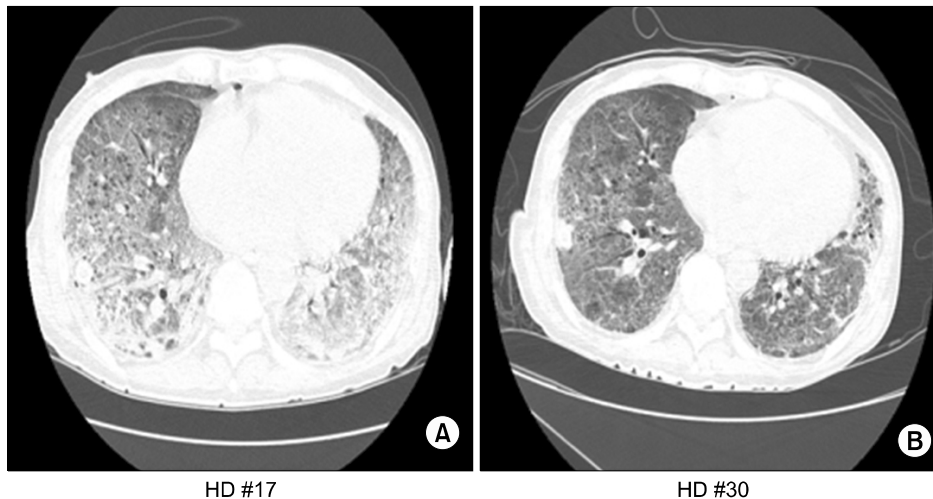


Fig. 2. (A) HRCT section through the lung bases shows multiple consolidations and diffuse ground glass opacification in both lower lungs. (B) HRCT obtained 13 days later shows interval improvement with diffuse ground glass opacification and consolidation in both lungs.

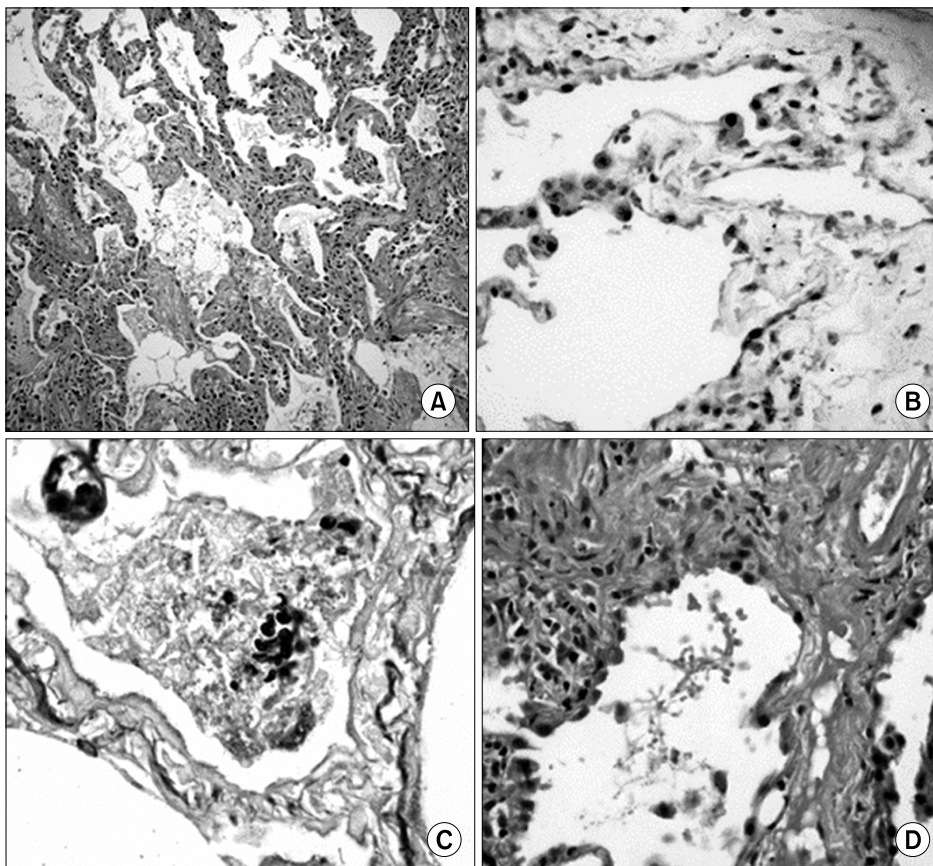


Fig. 3. (A) Hematoxylin eosin staining ($\times 400$) showing the inflammatory cell infiltration in the interstitium and exudation in alveolar space. (B) Immunohistochemical staining for CMV ($\times 400$) showing positive, round cells (C) Gomori methenamine silver staining ($\times 400$) showing the wall of pneumocystis cyst. (D) Periodic acid-schiff staining (PAS, $\times 400$) showing mycelia, spore that are suggestive of fungi.

에 Amphotericin B 180 mg과 Ganciclovir 150 mg 정주를 시작하였다. 입원 5일째 항진균제, 항바이러스제, 항생제의 사용이후에도 발열이 지속되고 hs-CRP 증가하여 Piperacillin tazobactam 중지 후 Trimethoprim-Sulfamethoxazole (960/4,800 mg) 두 배 증량과 imipenem 500 mg, vancomycin 1 g 사용하였다. 거대세포바이러스 감염을 치료하기 위해서 immune globuline 3 g을 8일간 투여하였으며 입원 7일째 BUN/Cr 66/4.5 mg/dL으로 증가하고 소변량 감소, 대사성 산혈증이 지속되어 혈액 투석을 시행하였다.

입원 9일째 흉부단순촬영 소견이 급격히 악화되고 발열 지속되어 전신마취상태로 흉강경하 폐생검을 시행한 결과 폐포자충, 거대세포바이러스, 진균의 동반감염이 확인되었으나 검체 처리과정의 미숙함으로 인해서 진균 배양검사는 실패하였다. 거부반응에 의한 신기능감소를 예방하기 위해 기존에 사용중이던 prednisolone 10 mg은 5 mg으로 줄여서 계속 유지하고 cyclosporine 200 mg과 mycophenolate mofetil 2 g은 입원 4일째부터 중단 후 tacrolimus 2 mg을 입원 17일째 투여하기 시작하여 5일간 투여하였다.

입원 21일째 기관지 흡인 배양검사에서 *Enterobacter cloacae* 발견되어 cefepime 1 g을 추가하였다.

Vancomycin과 Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Amphotericin B, Ganciclovir, cefepime을 사용하던 입원 22일째, 흉부 단순촬영상 양측 폐하부의 기관지 주위의 폐침윤이 감소하기 시작했다. 입원 28일째 발열이 감소했

며 추적 관찰한 폐 HRCT에서 간유리 음영 소견은 호전되는 양상을 보였다. Amphotericin B는 총 40일, Ganciclovir는 총 39일간 사용 후 퇴원했으며 Trimethoprim-Sulfamethoxazole은 퇴원 후 2달 후까지 총 111일 사용하였다(Fig. 4).

환자는 퇴원 전 신기능을 회복하여 혈액 투석을 중단한 상태이며 현재는 cyclosporine 250 mg과 prednisolone 10 mg, mycophenolate mofetil 500 mg 사용하며 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

이식 후 감염은 시간 경과에 따라 크게 3부분으로 나눌 수 있다.(6) 이식 후 1개월 이내에는 세균에 의한 창상감염, 폐렴, 요로감염, 혈관 내 도관과 관련된 감염이 주를 이룬다. 이식 후 1개월에서 6개월 사이에는 바이러스 감염 및 진균 감염의 위험이 높아지는데 특히 거대세포바이러스, 헤르페스 바이러스 및 칸디다 감염이 많은 것으로 알려져 있다. 이식 후 6개월 이후는 만성 바이러스 감염, 만성 간염, 산발적인 기회 감염 및 일반인에게 나타날 수 있는 감염이 흔히 발생한다.

본 예는 신장이식 후 2년 동안 cyclosporine, mycophenolate mofetil, prednisolone으로 면역억제 치료를 하다가 폐렴이 발생한 경우이다. 1980년 이후에는 이식 후 폐렴의 빈도가 10% 이하로 감소하였고 이로 인한 사망률도 크게 감소되고 있으나 신장이식 환자의 폐렴은 가장 흔한 사망 원인으로써 40%의 폐렴환자가 중복감염이고 사망률이 90%에 이른다.(7)

신장 이식 환자는 거부반응을 최소화하기 위해서 면역억제제를 복용하게 되는데 이로 인한 세포면역기능의 저하상태는 바이러스 특히 거대세포바이러스의 감염을 증가시킨다.(8) 거대세포바이러스 감염은 수술 후 1개월에서 6개월 사이에 가장 많은 것으로 보고되고 있지만, 이식 후 10년 후 발병한 경우도 있어 이식 후 면역억제제 사용 중 언제든지 감염될 수 있다고 한다.(3)

거대세포바이러스 폐렴의 임상증상은 본 예의 환자가 가졌던 증상처럼 마른기침, 호흡곤란 등이며 전형적인 경우에는 폐하부의 침윤으로 시작하여 미만성 간질성 침윤으로 발전한다.(9) 거대세포바이러스 감염은 직접적인 영향으로 발열, 간질성 폐렴, 간염 등을 유발 할 수 있고 간접적인 영향으로는 면역억제제에 의한 숙주의 방어기전 약화를 심화시켜(10) 폐포자충을 중복감염 시키기도 하고 아스페르길루스, 헤르페스 바이러스 등 다른 기회감염균과 중복감염을 유발한다.

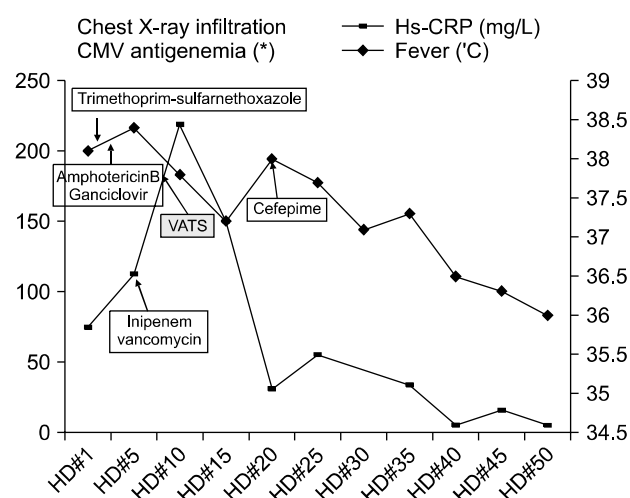


Fig. 4. Clinical course and serial management. (Trimethoprim-Sulfamethoxazole for 111 days, Amphotericin B for 40 days, Ganciclovir for 39 days, Cefepime for 20 days, Vancomycin for 17 days, imipenem for 9 days).

거대세포바이러스 폐렴의 치료는 잠복감염의 재활성화를 막기 위해 immune globulin의 투여와 최소 4주간의 Ganciclovir가 사용된다. Ganciclovir의 부작용으로는 백혈구 감소와 혈소판 감소, 간기능 이상 등이 나타날 수 있다.(11)

본 예에서는 면역 억제 치료환자에서 발생한 전격성 폐렴의 원인균으로 폐포자충, 거대세포바이러스를 의심하여 각각 이에 대한 치료제를 사용하였으며, 경험적으로 항진균제도 사용하여 적극적인 치료를 시행하였다. 동시에 원인균 규명을 위해서 기관지 내시경하 폐조직 검사 및 개흉 폐생검을 통한 조직 배양을 시행하였다.

고형 장기이식 환자들은 전격성 감염의 경우에도 진균을 배양해서 양성 결과를 얻는 것은 매우 어려운 일이다. am로 적극적인 진단 방법을 통한 반복된 조직검사와 진균 배양이 중요하다. 임상에서는 amphotericin B의 신독성 때문에 확실한 진단이 내려지기 전에 신장이식 환자에게 사용하기를 꺼려하지만, 전격성 경과를 보이는 경우에는 진균에 의한 동반감염을 의심하여 초기에 적극적인 치료를 하는 것이 사망률을 줄이는데 필수적인 요소가 된다.(12,13)

신장 이식 후 감염은 최근 10년간 빈도에는 차이가 없으나 새로운 면역억제제와 항생제의 개발로 사망에 이르는 예는 감소하였다.(3) 이에 감염의 예방과 치료에 보다 많은 주의가 필요하며 전격성 경과를 취하는 경우에 동반감염을 고려하여 적극적인 진단과 치료를 하는 것이 중요한 의의를 갖는다고 생각하여 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Rao KV, Anderson RC. Long-term results and complications in renal transplant recipients; observations in the second decade. *Transplantation* 1988;45:45-52.
- 2) Flechner SM, Payne WD, Van Buren C, Kerman R, Kahan BD. The effect of cyclosporine on early graft function in human renal transplantation. *Transplantation* 1983;36:268-72.
- 3) Koo TY, Park HS, Kim HC, Park JS, Lee CH, Kim GH, et al. Infectious complications in patients with kidney transplantation: follow-up results in single center. *J Korean Soc Transplant* 2008;22:77-84.
- 4) Hwang EA, Lee KT, Park KD, Park SB, Kim HC, Jo WH, et al. Infections following renal transplantation: long term follow-up study in single center. *Korean J Nephrol* 2000;19:713-23.
- 5) Ketteler M, Preuschof L, Mertz A, Stöffler-Meilicke M, Schäfer H, Distler A, et al. Fatal cytomegalovirus pneumonia after preemptive antiviral therapy in a renal transplant recipient. *Clin Nephrol* 2000;54:418-24.
- 6) Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981;70:405-11.
- 7) Masur H, Cheigh JS, Stubenbord WT. Infection following renal transplantation: A changing pattern. *Rev Infect Dis* 1982;4:1208-19.
- 8) Bittner K, Bittinger A, Lange H. Cytomegalovirus-associated superinfection of the lung following kidney transplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112:214-8.
- 9) Chugh KS, Sakhuja V, Jain S, Talwar P, Minz M, Joshi K, et al. High mortality in systemic fungal infections following renal transplantation in third world countries. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:168-72.
- 10) Sia IG, Paya CV. Infectious complications following renal transplantation. *Surg Clin North Am* 1998;78:95-112.
- 11) Song JH. Infectious complications in solid organ transplantation. *Infection* 1996;28:1-14.
- 12) Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for disease caused by *Aspergillus*. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
- 13) Kim YJ, Kim SI, Kim YR, Yang CW, Kang MW, Bang BK. Two successfully treated cases of posttransplant pneumonia caused by cytomegalovirus and aspergillus coinfection. *J Korean Soc Transplant* 2008;22:130-4.