

신 이식 9년 후 발생한 폐포자충 폐렴 1예

김원목 기념 봉생병원 내과

김동한 · 김희연 · 윤정희 · 김두엽 · 정현도 · 이진호 · 오준석 · 김성민 · 신용훈 · 김중경

Late Onset Infection of *Pneumocystis jirovecii*
Infection in a Renal Transplant RecipientDong Han Kim, M.D., Hee Yeoun Kim, M.D., Jeong Hee Yun, M.D., Doo Youp Kim, M.D.,
Hyun Do Jung, M.D., Jin Ho Lee, M.D., Joon Seok Oh, M.D., Seong Min Kim, M.D.,
Young Hun Sin, M.D. and Joong Kyung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Bong Seng Memorial Hospital, Busan, Korea

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) can be a life-threatening opportunistic infection after kidney transplantation, occurring most frequently in the first 12 months with the symptoms of dyspnea, cough, fever, and hypoxia. Prophylaxis for PCP is usually applied during the first 3 months to 1 year after transplantation, but late onset incidence of PCP can be detected. We report on a patient who developed PCP 9 years after renal transplantation. The patient showed indolent onset of acute respiratory distress and was treated with trimethoprim-sulfamethoxazole and corticosteroid therapy. Previous rescue treatment of acute cellular rejection with ongoing maintenance of an elevated level of immunosuppressants may have predisposed the patient to PCP.

Key Words: Kidney transplantation, Pneumonia, *Pneumocystis jirovecii*, infection

중심 단어: 신장이식, 폐렴, 폐포자충, 감염

서론

신장이식은 말기 신부전 환자의 근치적 치료법으로써 점차 신장이식을 받는 환자 수가 증가하고 있다. 항생제의 발달로 신장이식 후 기회감염의 위험은 점차 감소되고 있으나, 이식 후 감염은 여전히 신장이식 환자에서 중요한 합병증으로 남아있다. *Pneumocystis jirovecii*에 의해 발생하는 폐포자충 폐렴은 신장이식을 포함한 면역억제제를

복용하는 장기이식 환자에서 사망위험을 증가시키는 중요한 요인 중 하나로 알려져 있으며(1), 특히 장기이식 후 1년 동안 사망률을 높이는 원인이 되어 통상적으로 예방요법을 시행하고 있다. 신장이식 환자에서의 폐포자충 폐렴은 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)의 예방적 사용으로 최근 빈도가 크게 감소하였으나(2), 발생시 고용량 TMP-SMX치료를 시행하더라도 사망률이 50%까지 보고되는 중한 질환이다(3). 폐포자충 폐렴은 장기이식 후 6개월 이내에 가장 잘 발생하므로 예방적 항균제의 투여는 이식 후 초기 단계에 주로 한정되며, 장기간 사용 시 저항균주가 발생할 수 있어, 장기 추적 관찰 중인 신장이식 환자에서의 예방적 항균제 사용에 관해서는 뚜렷한 지침이 없는 실정이다(4,5). 저자들은 본원에서 혈연 간 생체 신 이식 수술 후 9년째 추적 관찰하던 중 폐포자충 폐렴에 이환되었던 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께

Received August 17, 2015

Revised December 22, 2015

Accepted December 23, 2015

Corresponding author: Joong Kyung Kim

Department of Internal Medicine, Bong Seng Memorial Hospital, 401
Jungang-daero, Dong-gu, Busan 48775, Korea
Tel: 82-51-664-4880, Fax: 82-51-664-4229
E-mail: kidney119@hotmail.com

보고하는 바이다.

증 례

환자: 여자 45세

주소: 2일 전부터 발생한 발열, 기침

현병력: 환자는 2004년 당뇨병으로 인한 만성 신부전을 진단 받고, 2005년 3월 3일 본원에서 남동생으로부터 기증받아 생체 신장이식 수술을 시행 받고 외래 추적 관찰 중이었다. 이식 당시 human leukocyte antigen (HLA) 유전자형은 완전 불일치였으며 panel reactive antibody (PRA) class I이 7%, PRA class II가 0%로 양성이었다.

과거력: 상기 환자는 이식 후 신 기능을 잘 유지하며 특이 사항 없이 추적 관찰 하던 중, 2006년 10월 23일 폐결핵이 진단되어 isoniazid 하루 300 mg 1회, rifampin 하루 450 mg 1회, pyrazinamide 하루 500 mg 1회의 3제 요법으로 6개월간 치료받았고, 면역억제제 용량은 폐결핵 발생 후 측정 혈중 농도를 참고하여 점진적으로 감량하였으며, 폐결핵 치료 후 신기능은 혈청 크레아티닌 1.0 mg/dL 정도를 지속적으로 유지하였다. 2010년 10월 21일 갑작스러운 혈청 크레아티닌 수치 상승(2.8 mg/dL)으로 이식신 조직검사를 시행하였으며, 시행한 조직검사 상에 급성 세포성 거부반응으로 진단되어 스테로이드 충격 치료를 시행하였고, 치료 후 혈청 크레아티닌 수치는 1.3 mg/dL까지 감소된 후 1.4~1.5 mg/dL로 유지되었다. 이후 면역억제제는 다시 소량 증량되어 tacrolimus (하루 0.06 mg/kg 2회), mycophenolic acid (하루 360 mg 2회), prednisolone (하루 5 mg 1회) 복용 중으로, 거부반응 구제치료 후 측정된 tacrolimus의 혈중 농도는 4.4 ng/mL였다.

가족력: 특이사항 없음

진찰 소견: 입원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 호흡수 20회/분, 맥박 70회/분, 체온은 37.8°C였다. 외관상 급성병색으로 보이지 않았고, 의식은 명료하였으며, 호흡곤란도 호소하지 않았다. 흉부검진상 양측 폐에 미만성으로 수포음이 들렸으며, 말초 부종은 보이지 않았다.

검사실 소견: 입원 시 시행한 말초 혈액검사상 백혈구 6,200/ μ L, 혈색소 10.0 g/dL, 혈소판 311,000/ μ L이었으며 생화학검사에서 혈청 요소질소는 18.0 mg/dL, 혈청 크레아티닌은 1.9 mg/dL였으며, 혈청 소듐, 칼륨, 총 빌리루빈, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase는 정상이었다. 혈청 C-반응성 단백질은 1.69 mg/dL로 증가되어 있었다. 입원 직후 시행한 급속 인플루엔자 항원 검사는 음성이었으며, cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin M (IgM), CMV pp65 antigenemia도 음성이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 촬영에서 양측 폐 하부의 간유리 혼탁 음영을 보이고 있었다(Fig. 1). 내원 2일째에 고해상 흉부 단층 촬영을 시행하였고, 양측 폐 하부에 다발성 경화 및 간유리 혼탁 음영을 보였다(Fig. 2).

치료 및 경과: 입원 당일부터 38°C의 발열과 기침을 호소하여 항균제(3세대 세팔로스포린) 투여를 시작하였고 객담 배양검사 및 혈액배양검사를 시행하였다. 내원 3일째부터 일상생활이 곤란할 정도의 호흡곤란을 호소하며 증상이 악화되어 비강 캐놀라를 통해 산소공급을 시작하였으며, CMV 바이러스 감염, *P. jirovecii* pneumonia (PCP) 감염 등의 비정형 폐렴을 고려하여 항균제를 quinolone 계열로 교체하고 TMP-SMX, ganciclovir 정맥 주사를 경험적으로 추가한 후, 면역억제제를 감량하였다. 입원 5일째에 원인균의 증명을 위해 기관지 내시경을 통한 기관지 폐포 세척을 시행하였으며, 기관지 폐포 세척을 통해 얻은 객담으로 시행한 도말검사에 균사는 발견되지 않았지만 전

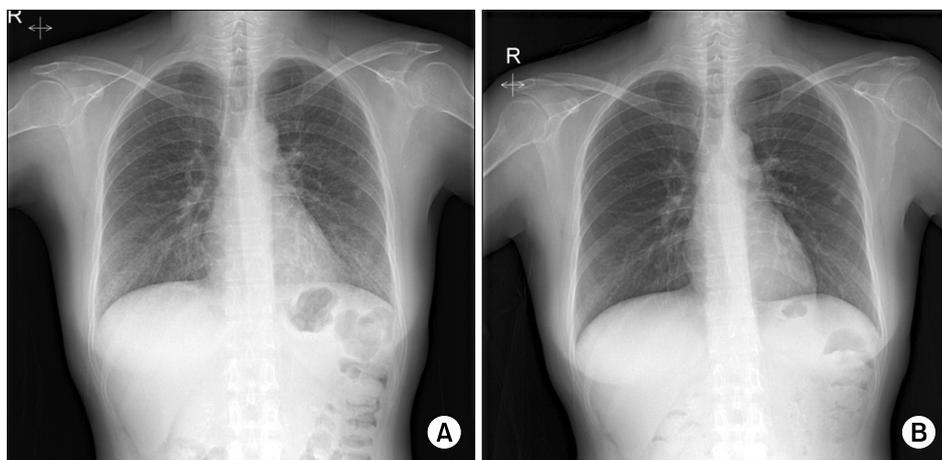


Fig. 1. (A) On admission day, chest posteroanterior (PA) shows diffusely increased density in both lower lung zone. (B) After 3 weeks, diffuse opacities is not seen in chest PA.

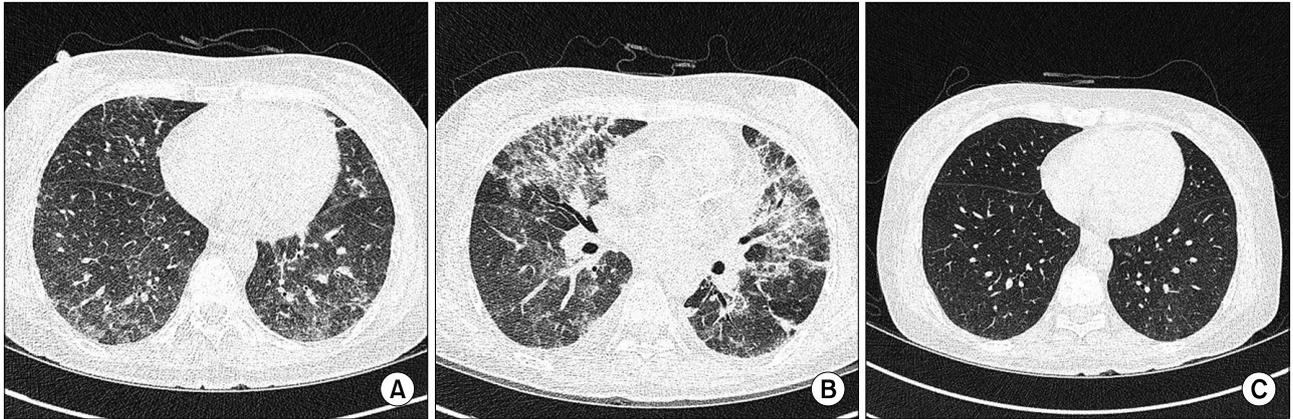


Fig. 2. (A) High resolution computed tomography (HRCT) on admission shows diffuse ground glass opacity (GGO) of lower lung predominance. (B) After 8 days, HRCT shows more aggravated lesions. (C) HRCT on day 21 shows a dramatic regression of the GGO after treatment.

격적인 병의 진행 상황과 영상의학적 소견으로 폐포자충 폐렴이 강하게 의심되어 기관지 내 조직검사를 시행하려 하였으나, 환자의 상태가 급격하게 악화되어 검사를 시행하지 못하였다. 상태 악화에 따라 항균제를 meropenem, teicoplanin으로 교체하고, 면역억제제를 중단하였으며, 입원 7일째에 호흡곤란이 악화되며 비강 캐놀라로 산소 공급 도중 pulse oximeter (맥박산소측정기) 상에 산소포화도 85%, 동맥 혈액가스 분석(arterial blood gas analysis) 상에 산소포화도 90%로 측정되어 벤츄리 마스크로 산소 공급 지속하였고, BAL PCP polymerase chain reaction (PCR)에서 양성으로 나타나 TMP-SMX 용량을 증량(하루 20 mg/100 mg/kg 4회)하고 steroid 용량을 증량(하루 30 mg 2회)하였다.

흉부 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) 추적 관찰 결과, 입원 12일째 양측 폐야의 음영이 호전되는 경과를 보였고, 호흡곤란도 호전되어 스테로이드 용량은 점차 감량하였다. 입원 17일째 전신증상 호전 보여 일반 병실로 전실한 후, 경구 prednisolone (하루 5 mg 1회)까지 감량하였고, tacrolimus (하루 0.06 mg/kg 2회)투여 시작하였으며, TMP-SMX는 15일간 유지 후 점차 감량하여 퇴원 후 예방적 목적으로 하루 160/800 mg를 투여 유지 중이다. 입원 23일째 흉부 CT 추적 관찰 결과, 폐렴은 호전되어 더 이상 병변은 보이지 않았다.

고 찰

*P. jirovecii*는 건강한 사람에게 무증상으로 잠복해 있는 경우가 많으나, 장기이식 환자 등 면역이 저하된 환자에서

는 감염 증상을 보일 수 있다. 고형 장기이식 환자에서 예방적 치료를 하지 않을 경우 이식 장기의 종류, 면역억제제 치료에 따라 5%~15%의 유병률을 보이며 예방적 항균요법이 도입된 이후로는 신장이식 환자에서 약 0.4%의 유병률이 보고되고 있다(6,7). 신장이식 분야에서는 이식 후 12개월 이내에 잘 발생하는 것으로 알려져 있으며, 위험인자로는 tacrolimus, mycophenolate mofetil, corticosteroid의 누적 용량, 급성 거부반응의 병력 및 치료횟수, 거대세포 바이러스 감염, 세균성 폐렴, 결핵, C형 간염 바이러스 감염 등이 보고되었다(8,9). 특히 급성 거부반응의 치료횟수에 따라 1, 2, 3회에서 폐포자충 폐렴의 발생률이 2, 5, 10 배로 증가되었다는 보고도 있다(10). 폐포자충 폐렴의 주요 증상은 발열, 호흡곤란, 마른 기침이며, human immunodeficiency virus 감염 환자에서의 폐포자충 폐렴은 서서히 진행되는 것에 반해, 면역억제제 치료중인 장기이식 환자에서는 43%에서 전격성 호흡곤란 등의 임상경과를 보일 수 있다(11). 이식 후 합병증인 폐포자충 폐렴의 예방을 위한 항균요법으로, TMP-SMX 또는 pentamidine을 사용하며, 기간은 통상적으로 3개월에서 12개월까지 보고되며, 본원에서는 1년간 TMP-SMX를 예방적 투여 후 중단한다. 하지만 폐포자충 폐렴 발생의 후향적 사례 연구들을 살펴보면, 장기 추적 관찰 중인 신장이식 환자에서 폐포자충 폐렴은 예방적 항균요법의 투여 기간 이후에도 발생하였다(5,7,8,12). 신장이식 환자에서 급성 거부반응의 병력이나, 림프구 감소증을 보이는 경우 폐포자충 폐렴의 예방적 치료를 다시 시작하거나 유지해야 한다는 보고가 있으며(5,12), 2009년 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 가이드라인에서는 신장이식 환자에서

급성 거부반응 발생 시 거부반응 치료 후 6주~4개월간 폐포자충 폐렴의 예방요법을 시행할 것을 권장하고 있다(13). 폐포자충 폐렴의 진단은 임상 양상과 방사선학적 소견상에 폐포자충 폐렴이 의심될 때 객담도말검사를 통한 균사의 확인으로 이루어져 왔으나, 유도 객담검사에서의 폐포자충 진단의 민감도는 35%~78%, 폐포 세척액을 통한 객담도말검사에서의 민감도는 70%~90%로 다소 민감도가 낮아, 민감도가 보다 높은(86%~100%) 폐포 세척액에서의 PCR 또한 진단도구로 각광받고 있다(14,15).

본 증례의 경우, 환자는 신 이식 당시 HLA 유전자형이 완전 불일치 및 PRA class I이 7%, PRA class II가 0%로 양성이었으며, 신장이식 1년 후 폐결핵이 발생하여 isoniazid 하루 300 mg 1회, rifamfin 하루 450 mg 1회, pyrazinamide 하루 500 mg 1회의 3제 요법으로 6개월간 치료 받았고, 면역억제제는 점진적으로 감량되었다. 치료 3년 후 급성 세포성 거부반응이 발생하여 구제요법으로 스테로이드 충격 치료를 시행하였다. 세포성 거부반응치료 이후 유지 면역억제제인 tacrolimus는 하루 2 mg 2회에서 하루 4 mg 2회로 증량하였고, mizoribine 하루 75 mg 2회에서 mycophenolic acid 하루 540 mg 2회로 교체하였으며, prednisolone은 하루 5 mg 1회를 유지하였다. 이후 환자는 안정적인 이식신 기능을 유지하였지만, 급성 세포성 거부반응 치료 4년 후 폐포자충 폐렴이 발생하였다.

Yazaki 등(16)에 따르면 2004년부터 2005년 사이에 27명의 신장이식 환자에서 폐포자충 폐렴이 발생하였으며, 이들 중 11명이 신장이식 후 5년 이상 경과된 환자였다. 국내에서 발표된 신장이식 후 폐포자충 폐렴의 사례들은 대부분 이식 후 비교적 단기간에 발병하였다는 점에서 본 증례의 특이점으로는 이식 후 9년째에 발생한 폐포자충 폐렴으로서 위험인자로 생각되는 거부반응 치료 4년 후에 발병하였다는 점을 들 수 있다. 이식 환자에 있어 장기적인 추적 중 발생한 상기의 감염증은 시기적으로나 거부반응 치료 시점과도 별개로 봐야 할 것으로 사료되고, 환자의 이식신 기능상태 및 유지요법의 누적용량, 영양상태 등이 종합적으로 영향을 미친 것으로 생각된다.

폐포자충 폐렴은 예방적 항균요법이 중단된 장기 추적 관찰 중인 신장이식 환자들에서도 언제나 발생할 수 있으며, 발생시에는 여전히 높은 치사율을 보이므로, 급성 거부반응의 병력, 림프구 감소증 및 그 외의 위험인자들을 평가하여 감염의 가능성을 항상 염두해야 한다고 생각한다. 폐포자충 폐렴은 병의 진행도 비교적 빠른 경과를 보이고 사망률도 높은 것으로 알려져 있다. 폐포자충이 의심되는 경우 methenamine silver stain, 기관지 세척액 PCR 등

의 검사법이 감별진단을 위해서 사용된다. 증증의 기회감염이 있을 경우 환자의 산소포화도가 급격히 저하될 수 있고, 영상검사에서 보이는 소견보다 심한 호흡곤란을 호소하는 경향이 있다. 이런 이유로 임상적으는 흉부 CT에서 간유리음영(ground glass opacity)를 보이며, 면역이 저하된 신 이식 환자에서는 폐포자충 폐렴을 고려하여 초기에 경험적 치료를 시작하는 것이 필요하다.

REFERENCES

- 1) Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006;20:401-9.
- 2) Radisic M, Lattes R, Chapman JF, del Carmen Rial M, Guardia O, Seu F, et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis* 2003;5:84-93.
- 3) Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004;350:2487-98.
- 4) Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
- 5) Struijk GH, Gijzen AF, Yong SL, Zwinderman AH, Geerlings SE, Lettinga KD, et al. Risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients long after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3391-8.
- 6) Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34:1098-107.
- 7) Neff RT, Jindal RM, Yoo DY, Hurst FP, Agodoa LY, Abbott KC. Analysis of USRDS: incidence and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Transplantation* 2009; 88:135-41.
- 8) Eitner F, Hauser IA, Rettkowski O, Rath T, Lopau K, Pliquet RU, et al. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PcP) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2013-7.
- 9) Lufft V, Kliem V, Behrend M, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. Incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia after renal transplantation. Impact of immunosuppression. *Transplantation* 1996;62:421-3.
- 10) Arend SM, Westendorp RG, Kroon FP, van't Wout JW, Vandenbroucke JP, van Es LA, et al. Rejection treatment and cytomegalovirus infection as risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:920-5.
- 11) Walzer PD, Smulian AG. *Pneumocystis* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's*

- principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010:3377-90.
- 12) De Castro N, Xu F, Porcher R, Pavie J, Molina JM, Peraldi MN. Pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant recipients occurring after discontinuation of prophylaxis: a case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1375-7.
 - 13) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
 - 14) Flori P, Belleste B, Durand F, Raberin H, Cazorla C, Hafid J, et al. Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosing Pneumocystis jirovecii pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens. *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 7):603-7.
 - 15) Torres J, Goldman M, Wheat LJ, Tang X, Bartlett MS, Smith JW, et al. Diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients with polymerase chain reaction: a blinded comparison to standard methods. *Clin Infect Dis* 2000;30:141-5.
 - 16) Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, Oka S. Outbreak of Pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant recipients: P. jirovecii is contagious to the susceptible host. *Transplantation* 2009;88:380-5.