

면역억제 치료를 받는 루푸스신염 환자에서 발생한 일차성 인플루엔자 폐렴 1예

박소연^{1,2} · 이재곤² · 엄완식^{1,2} · 배상철^{1,2} · 성윤경^{1,2}

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과¹, 한양대학교 의과대학 내과학교실²

A Case of Primary Influenza B Pneumonia in Lupus Nephritis Patient on Immunosuppressive Treatment

So-Yeon Park^{1,2}, Jae Gon Lee², Wan-Sik Uhm^{1,2}, Sang-Cheol Bae^{1,2}, Yoon-Kyoung Sung^{1,2}

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases¹, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine², Seoul, Korea

Infectious diseases, particularly pneumonia, remain a major cause of morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), accounting for 30~50% of all death. Because infection appears in various forms in lupus patients, early detection and appropriate treatment is very important. In the case of diffuse infiltration in the whole lung field, we should make a differential diagnosis with drug-induced pneumonitis, interstitial lung disease and pneumonia caused by atypical microorganism infection. In particular, in case of atypical microorganism

pneumonia, we usually suspect cytomegalovirus, pneumocystis jiroveci and ebstein-barr virus, but influenza pneumonia is relatively neglected. Here, we report on the case of a 26-year-old female patient with lupus nephritis who presented with dyspnea and diffuse pulmonary infiltration immediately after intravenous cyclophosphamide. She was diagnosed with primary influenza B pneumonia and successfully treated with oseltamivir.

Key Words. Influenza, Systemic lupus erythematosus, Pneumonia, Cyclophosphamide

서 론

감염은 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, 이하 루푸스) 환자에서 중요한 질병 악화 요인이자 합병증으로 루푸스 환자 사망의 30~50%가 연관되어 있다고 알려져 있다 (1). 루푸스 환자들은 보체 부족, 다핵세포 이상 등 면역체계의 이상으로 일반 인구에 비해 감염에 취약하며 특히, 루푸스 신염, 중추신경계 침범 등 중증 질환일 경우나 고용량 스테로이드 및 면역억제제 치료를 받은 경우는 더 높은 위험도를 가진다 (2). 세균성, 바이러스성 및 기회

감염을 포함한 모든 종류의 감염이 가능하고 그 중 세균 감염의 빈도가 가장 높지만 최근 적극적인 면역억제 치료와 함께 기회 감염의 빈도가 늘어나고 있으며, 루푸스 환자의 주요 사망 원인으로 인식되고 있다 (3). 감염의 위험 인자가 있는 루푸스 환자에서 발열과 호흡기 증상이 나타날 경우 폐렴 구균 등에 의한 세균성 폐렴은 물론 거대세포 바이러스 폐렴, 폐포자충 폐렴 등의 기회감염 질환을 배제해야 하지만, 지역 사회에서 발생하는 바이러스성 폐렴에 대한 고려도 필요하다. 저자들은 루푸스 신염으로 고용량 스테로이드 및 사이클로포스파미드 치료를 받은 직후 발생한 인플루엔자 B 바이러스 폐렴 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 23세 여자

<접수일 : 2011년 1월 18일, 수정일: 2011년 3월 4일, 심사통과일 : 2011년 3월 4일>

통신저자 : 성 윤 경

서울시 성동구 행당동 17번지

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

E-mail : sungyk@hanyang.ac.kr

주 소: 루푸스 신염 진단 후 면역억제제 치료 도중 발생한 발열, 객혈, 안정 시 호흡곤란

현병력: 내원 1개월 전부터 시작된 운동 시 호흡 곤란을 주소로 내원하였다. 호흡 곤란은 비탈이나 계단을 올라갈 때 발생하였고 심계항진이 동반되어 있었다. 피로감, 열감이 동반되어 있었고 햇빛에 노출되면 뺨 주변으로 발진이 발생하였으며 소변에 거품이 많다고 하였다. 신체검진에서 얼굴에 나비모양 발진이 보였고 폐 청진에서 양측 폐 하엽으로 수포음이 들렸으며 양측 하지에 함요부종이 있었다. 흉부 엑스선 사진에서 양측 폐하부에 간질성 폐질환 소견이 보였고 심초음파에서 소량의 심막 삼출이 관찰되었다. 24시간 요검사에서 하루 총 단백 9.8 g으로 측정되었고 혈청학적 검사에서 항핵항체 양성, 항dsDNA 항체 양성, 항Ro 항체 양성, 항RNP 항체 양성, 보체 감소(C3 <18.3 mg/dL, C4 <6.2 mg/dL)를 나타내었다. 이상의 소견으로 루푸스를 진단하였고, 다량의 단백뇨에 대해 신 생검을 시행하여 루푸스 신염(class V+IIIA)을 진단하였다. 질병 관해를 위해 3일간 스테로이드 충격요법(methylprednisolone 1,000 mg/day)을 시행한 후, 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) 500 mg을 정주하였다. 사이클로포스파미드 투여 후 다음날 37.6°C의 발열과 안정 시 호흡곤란, 선홍빛 객담이 발생하였다.

과거력: 내원 5년 전부터 추운 환경에 노출되면 손 끝이 하얗게 변하는 레이노현상이 있었으나 특별히 치료받지 않았으며, 내원 3년 전 뇌수막염으로 입원치료 받은 병력 외에 특이 사항 없었다. 환자 문진에서 인플루엔자 바이러스를 비롯한 예방 백신 접종은 하지 않은 상태였다.

가족력: 특이 소견 없었다.

이학적 소견: 환자는 급성 병색을 보였으며, 활력 징후는 혈압 120/80 mmHg 체온 37.6°C, 호흡수 28회/분, 맥박 120회/분이었다. 폐 청진에서는 전 폐야에 거친 호흡 잡음이 들렸으며 심박동은 규칙적이었으며 심잡음은 없었다. 양하지의 함요부종은 입원 당시보다 호전되었으나 여전히 관찰되었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 21,300/mm³ (호중구

78%, 림프구 9%, 단핵구 12%), 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 272,000/mm³로 백혈구증가증이 관찰되었고 적혈구침강속도는 108 mm/hr (0~20 mm/hr)로 증가 하였으나 C-반응 단백질은 <0.3 mg/dL (0~0.3 mg/dL)으로 정상 수치를 보였다. 생화학 검사에서 총 단백 5.7 g/dL, 알부민 2.2 g/dL로 감소하였고, 총 콜레스테롤 279 mg/dL로 증가 하였다. AST 27 IU/L, ALT 71 IU/L, 혈액요소질소 13 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 나트륨 139 meq/L, 칼륨 4.5 meq/L, CK 16 IU/L (30~180 IU/L), LDH 134 IU/L (60~200 IU/L)으로 정상범 위였다. 동맥혈 분석 검사를 시행하였고 동맥혈 산소 분압 50.7 mmHg, 산소포화도 88.7%로 저산소증을 보였다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 검사 및 흉부 전산화 단층촬영에서 전폐에 미만성 폐침윤을 보이고 있었다(그림 1).

임상 경과 및 치료: 미만성 폐 감염과 동반된 폐출혈 가능성을 생각하였고 혈액 및 객담 배양 검사, 인후 도말 검사, 바이러스 PCR 검사를 시행하였으며 경험적 항생제 및 거대세포 바이러스 폐렴을 겨냥한 ganciclovir를 동시에 투여하였다. 비강 캐눌라를 통해 분당 2리터의 산소를 공급하고 혈액학적 모니터링을 지속하면서 임상 경과를 관찰하였다. 감염의 원인을 규명하기 위한 혈액 및 객담에 대한 PCR 검사 및 배양검사 결과 특정 세균이나 거대세포 바이러스, 폐포자충은 배양되지 않았으며, 인후 도말 검사에서 인플루엔자 B 바이러스 양성 소견이 나왔다. 경험적 항생제 및 ganciclovir 투여를 중단하고 oseltamivir를 투여하기 시작하였다. 투여 2일째부터 임상 증상이 호전되기 시작하였고 활력징후도 안정화 되었다. Oseltamivir는 5일간 유지 후 중단하였고, 추적 촬영한 흉부 방사선 및 전산화 단층촬영에서 호전을 보여(그림 2) 퇴원하였다. 이후 루푸스 신염에 대해 사이클로포스파미드 주사 요법을 5차례 추가 치료 후 관해 상태로서 유지요법으로 치료 중에 있다.

고 찰

인플루엔자 바이러스는 급성호흡기 질환을 유발시키는 전염성이 매우 강한 orthomyxoviridae에 속하는 단일가닥의 나선형 RNA바이러스로서 두 가지의 당단백 표면 항원



Figure 1. Chest X-ray and chest computer tomography show diffuse patch ground glass opacity in both lung fields.

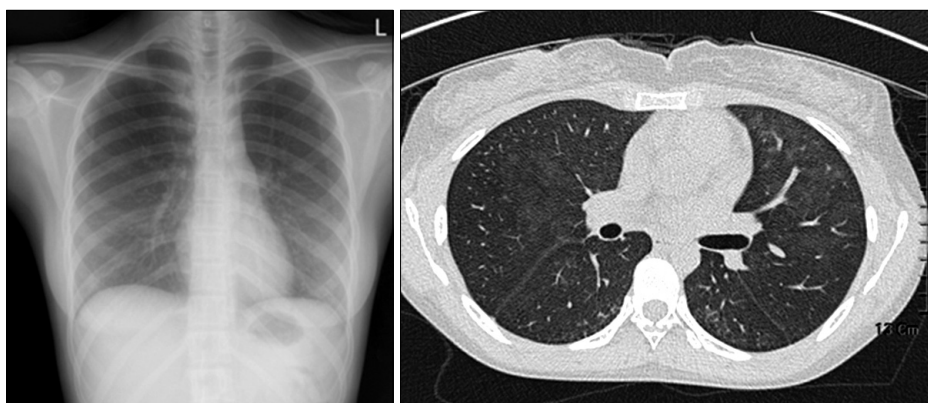


Figure 2. Follow up chest X-ray and chest computer tomography show resolved bilateral diffuse infiltration in both lower lung fields after oseltamivir treatment.

인 hemagglutinin (HA)과 neuraminidase (NA)을 가지고 있으며, 이 중에서 HA1, HA2, HA3 와 NA1, NA2가 사람에서 발생하는 인플루엔자의 유행 및 대유행을 초래한다 (4,5). 인플루엔자 바이러스 감염에 따른 사망률 자체는 높지 않으나 65세 이상의 노인, 어린이, 만성적인 내과질환을 가지고 있거나 면역력이 억제된 경우 유병률과 사망률이 증가하게 된다. 미국의 경우 매년 유행기에 200,000명 정도가 인플루엔자 바이러스 감염과 합병증으로 병원에 입원하고 이 중 36,000명 정도가 사망하게 되며 이 중 85%가 65세 이상의 노인이다 (6). 인플루엔자 바이러스의 진단은 바이러스의 배양, 항체측정법, 중합효소연쇄반응법, 신속 항원 측정법 등이 있다. 1990년대 초반까지는 주로 바이러스 배양과 혈청학적 항체검사법에 의존하였으나 바이러스 배양은 수기가 까다롭고, 검사 시간이 오래 걸려 임상적 효용성이 떨어지며 혈청학적 항체 검사는 어린 영아나 일부 면역 기능이 억제된 환자에서 항체가 증가하지 않으며 또한 항체가 증가가 있기까지 시간이 걸려 신속한 진단방법으로는 용이하지 않다. 1990년대 이후 신속한 인플루엔자 감염의 진단을 위해 신속 항원 측정법이 개발되어 빠른 진단과 치명적인 합병증의 예방이 가능해졌으며 최근에는 검사의 민감도 및 특이도의 증가로 인플루엔자 바이러스 감염의 진단에 더욱 효과적이고 간편하게 사용 되고 있다 (7). 인플루엔자 바이러스 감염에 합병하는 폐렴은 대부분 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* 그리고 *staphylococcus aureus* 등의 2차성 세균 감염에 따른 폐렴이며 바이러스 감염에 따른 증상의 호전을 보이다 다시 발열과 폐렴의 증상을 보이게 된다 (8). 일차성 인플루엔자 바이러스 폐렴의 경우 매우 드물게 발생하며 가장 심각한 폐 합병증으로 나쁜 예후를 보인다. 일차성 인플루엔자 바이러스 폐렴은 대부분 대유행 시기에 A형 인플루엔자 감염에 따른 합병증으로 발생하며 면역이 억제되어 있거나 기저질환이 있는 사람 이외에도 건강한 젊은 사람에서도 발생한다 (9). 일반적으로 B형 인플루엔자 감염은 A형 인플루엔자 감염에 비해 이차성 세균 감염이 드물고 경미한 병의 경과를 보이며 일차성 인플루엔자 바이러스 폐렴의 발

생도 매우 드물게 보고되고 있다. Lu 등이 7세의 소아에서 인플루엔자 B 바이러스 감염에 따른 일차성 인플루엔자 바이러스 폐렴 발생을 보고 하였고 (10) Gasparetto 등은 9세의 급성 골수성 백혈병 환자에서 골수이식 후 발생한 일차성 인플루엔자 B 바이러스 폐렴을 보고 하였으며 (11) Garantziotis 등이 40세의 심폐이식수술 환자에서 일차성 인플루엔자 B 바이러스 폐렴발생을 보고하였으나 (12) 스테로이드나 면역 억제제를 사용 하고 있는 루푸스나 다른 자가 면역 질환에서의 일차성 인플루엔자 B 바이러스 폐렴은 아직 보고되어 있지 않다.

루푸스 환자에서는 스테로이드, 면역 억제제나 생물학적 제제 사용으로 인한 면역 억제 유발과 함께 글로불린 또는 보체 결핍, 탐식 세포의 화학 주성과 탐식 기능의 장애, 비장 기능 저하 등과 같은 면역학적 이상으로 인해 세균 또는 바이러스에 의한 감염 빈도가 증가하며 이러한 감염은 루푸스를 유발 또는 악화시키며 루푸스 환자의 전체 사망 원인 중 30~50%를 차지한다 (1,13). 특히, 폐렴은 루푸스 환자에서 이환율과 사망률이 높은 중요한 합병증으로 원인으로 세균성 감염으로 인한 폐렴이 가장 흔하고(75%), 마이코박테리아에 의한 감염(12%), 진균 감염(7%), 바이러스 감염(5%) 폐렴 순으로 보고되었으며 예측 사망률은 9~27%로 보고되었다 (3). 전형적 폐렴의 경우 대부분 그람 양성 구균, 그람 음성 간균 등의 세균 감염이 원인이지만 다량의 스테로이드나 면역억제제 투여 시 클라미디아 폐렴이나 마이코플라스마 폐렴, 주폐포자충 폐렴, 결핵, 진균성 폐렴(아스페르질루스, 크립토코쿠스 등), 바이러스 폐렴 등의 비전형적 폐렴도 보고되고 있다 (3). 루푸스 환자에서 바이러스 폐렴을 유발하는 원인 바이러스에 대해서는 국내, 외에 거대세포바이러스 폐렴 증례만 보고되었을 뿐 (14,15) 다른 종류의 바이러스 폐렴의 발생과 발생 빈도에 대해서는 아직 보고되어지지 않았다. 본 증례에서도 루푸스신염 환자에서 면역 억제제 사용 중 갑자기 발생한 발열, 마른기침, 호흡곤란, 객혈 등의 증세와 방사선학적 검사에서 양측의 미만성 폐침윤 등의 소견으로 미루어 비전형적 폐렴을 의심하였고 바이러스 폐렴, 특히 거대세

포 바이러스 폐렴을 의심 하여 ganciclovir와 광범위 항생제를 사용하였으나 증상이 호전되지 않았다. 이후 도말 검사에서 인플루엔자 B 바이러스 양성 소견을 보이고 기침, 발열, 각혈 등 인플루엔자 폐렴의 비특이적인 호흡기 증상을 보여 일차성 인플루엔자 B 바이러스 폐렴 진단하였고 모든 치료를 중지하고 oseltamivir 투여 후 증상이 호전되었다. 환자 내원 당시 H1N1 A형 인플루엔자 바이러스의 대유행 시기이었기 때문에 인플루엔자 바이러스 감염을 의심하였고 검사를 시행하였지만, 보통 루푸스 환자에서 바이러스 폐렴이 의심될 경우 거대세포 바이러스나 폐포자충 폐렴을 생각하게 되어 다른 바이러스 감염 가능성을 간과 하게 되는 경우가 있다. 루푸스 환자에서의 일차성 인플루엔자 바이러스 폐렴발생의 보고는 아직까지 없지만 지역사회에서 바이러스 감염으로 인한 바이러스 폐렴 중 인플루엔자 폐렴의 빈도가 높으므로 인플루엔자 대유행 시기나 소유행 시기에 루푸스 환자에서 바이러스 폐렴이 의심 될 경우 반드시 인플루엔자 바이러스 검사가 필요 할 것으로 고려된다.

요 약

많은 루푸스 환자들이 질병 경과 동안 심각한 감염으로 인해 고통 받고 있으며 감염은 루푸스 환자에서 중요한 사망 원인으로 알려져 있다. 면역억제 치료를 받는 루푸스 신염 환자처럼 감염의 고위험군인 루푸스 환자에서 폐렴이 의심될 때 치명적일 수 있는 세균감염 및 여러 기회감염을 배제하는 것이 필요하지만, 상대적으로 간과되기 쉬운 인플루엔자 폐렴 또한 염두에 두어야 할 것이다.

참고문헌

1. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity* 2005;38:473-85.
2. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus* 2006;15:584-9.
3. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:469-80.
4. Ritchey MB, Palese P, Kilbourne ED. RNAs of influenza A, B, and C viruses. *J Virol* 1976;18:738-44.
5. Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol* 2008;3:499-522.
6. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
7. Dale SE. The role of rapid antigen testing for influenza in the era of molecular diagnostics. *Mol Diagn Ther* 2010;14:205-14.
8. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. p. 1823-49, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.
9. Rello J, Pop-Vicas A. Clinical review: primary influenza viral pneumonia. *Crit Care* 2009;13:235.
10. Lu KC, Chen PY, Huang FL, Yu HW, Kao CH, Lau YJ. Influenza B virus associated pneumonia: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2004;45:242-5.
11. Gasparetto EL, Cavalli RC, de Melo Rocha G, Falavigna J, Davaus T, Escuissato DL, et al. Influenza B virus pneumonia after bone marrow transplantation: case report with emphasis to the high resolution computed tomography findings. *Rev Port Pneumol* 2005;11:63-6.
12. Garantziotis S, Howell DN, McAdams HP, Davis RD, Henshaw NG, Palmer SM. Influenza pneumonia in lung transplant recipients: clinical features and association with bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest* 2001;119:1277-80.
13. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:318-36.
14. Han SH, Sohn YJ, Park MA, Lee S, Ryu SH, Lim TH, et al. A case of cytomegalovirus pneumonia and retinitis in a patients with systemic lupus erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 2003;10:456-61.
15. Cunha BA, Gouzhva O, Nausheen S. Severe cytomegalovirus (CMV) community-acquired pneumonia (CAP) precipitating a systemic lupus erythematosus (SLE) flare. *Heart Lung* 2009;38:249-52.