

류마티스관절염 환자에서 발생한 폐포자충 폐렴 1예

최은영¹ · 김진옥¹ · 김영삼^{1,2} · 윤호주¹ · 전재범^{1,2} · 성윤경^{1,2}

한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 한양대학교 류마티스병원 류마티스내과²

A Case of Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Eun-Young Choi¹, Jin-Ok Kim¹, Young-Sam Kim^{1,2}, Ho-Joo Yoon¹, Jae-Bum Jun^{1,2}, Yoon-Kyoung Sung^{1,2}

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine¹,
Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases², Seoul, Korea

We report a 67-year-old woman who developed Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) as a complication of treatment with immunosuppressant, such as methotrexate and leflunomide, for rheumatoid arthritis. She had mild fever and non-productive cough, but there was neither symptoms of dyspnea nor typical X-ray findings at initial presentation. However, rapid progression on a chest X-ray, respiratory symptoms and findings of high-resolution chest

computed tomography in a few days suggested a possibility of PJP infection. A polymerase chain reaction-based detection of Pneumocystis jirovecii in induced sputum allowed us an early diagnosis of PJP. Through a preemptive treatment with Trimethoprim-sulfamethoxazole, she fully recovered from PJP.

Key Words. Pneumocystis jirovecii, Rheumatoid arthritis, Immunosuppressant

서 론

폐포자충 폐렴(Pneumocystis jirovecii pneumonia, PJP)은 면역 기능이 저하된 환자에서 기회감염으로 발생하여 사망까지 초래할 수 있는 질환으로, 주로 후천성면역결핍증후군(HIV)이나 악성 종양 환자 또는 면역억제제를 투여 중인 장기이식환자나 자가 면역 질환 환자에서 발생한다(1). 최근 면역억제작용이 있는 항류마티스제를 사용 중인 류마티스관절염 환자에서의 PJP의 발병이 보고되고 있는데(2-5), 류마티스관절염 환자에서는 질환 자체와 관련된 간질성 폐렴이나 methotrexate (MTX), leflunomide, 생물학적제제 등에 의한 약제성 폐렴도 발생이 가능하기 때문에 PJP와의 감별은 더욱 어렵다고 할 수 있다.

한편, 국내에서도 실제 임상적으로는 류마티스관절염에

동반된 PJP를 드물지 않게 접하고 있으나, 이의 발병률은 물론이거니와 증례보고조차 매우 드물어서 Felty 증후군 환자에서의 PJP 1예만이 보고되어 있다(6). 이에 저자들은 면역억제제 특히 항류마티스제인 MTX, leflunomide와 스테로이드를 복용 중인 류마티스관절염 환자에서 발생한 PJP 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 67세 여자

주 소: 흉부 불편감, 발열(38.5°C)

현병력: 환자는 2007년 2시간 이상의 조조강직, 2개월 이상 지속된 양측 근위수지관절, 중수수지관절, 손목관절의 종창, 양측 무릎관절을 포함한 다발성 관절염, 류마티스인

<Received : September 29, 2011, Revised (1st: January 2, 2012, 2nd: February 13, 2012), Accepted : February 27, 2012>
Corresponding to : Yoon-Kyoung Sung, Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, 17, Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea. E-mail : sungyk@hanyang.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

자 및 항CCP항체 양성 소견, 수부 방사선 촬영에서의 골미란 소견 등으로 1987년 미국 류마티스학회의 분류기준을 만족하여 류마티스관절염으로 진단된 환자이다. 진단 후 환자는 MTX 15 mg/주와 Hydroxychloroquine 혹은 sulfasalazine의 병용요법을 사용하여 치료하였으나, 관절의 통증 및 종창 소견이 여전히 관찰되고, 지속적인 2.0 mg/dL 이상의 C-반응단백 상승소견과 70 mm/hr 이상의 ESR 상승소견이 유지되어, 진단 후 1년 시점에서 MTX 15 mg/주와 leflunomide 10 mg 병합요법으로 치료를 변경하였고 이후 증상은 점차 호전되었다. 그로부터 약 2년간 비교적 양호한 전신 상태와 관절 활성도를 유지하던 중, 내원 10일 전 외래에서 시행한 정기 검사에서 백혈구 $4,500/\text{mm}^3$ (중성구 73.8%, 림프구 19.0%), 혈색소 8.7 g/dL, 혈소판 $81,000/\text{mm}^3$ 로 림프구감소증, 빈혈, 그리고 혈소판감소증 소견이 관찰되어 그동안 복용 중이던 MTX 15 mg과 leflunomide 10 mg은 투여를 중단하고 프레드니솔론 5 mg은 유지하였다. 이후 환자는 내원 수일 전부터 시작된 전신 쇠약감과 내원 당일 갑자기 발생한 흉부 불편감, 발열 증상으로 응급실에 내원하였다. 내원 당시 기침이나 가래는 동반되지 않았으나 호흡시 양측 흉부 불편감을 호소하고 있었다.

과거력: 35년 전 척추 결핵으로 수술 받았으며, 13년 전 고혈압을 진단 후 항고혈압제를 복용 중이었다. 당뇨의 과거력은 없었으며 내원 1년 전 시행한 검사에서 HIV는 음성이었다.

사회력: 음주력이나 흡연력은 없었고, 직업은 주부였다.

가족력: 특이사항 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 체온은 38.5°C , 맥박은 분당 88회, 호흡수는 분당 20회, 혈압은 120/70 mmHg이었다. 급성 병색 소견을 보였고 의식은 명료하였으나 결막은 창백하였고 구강은 탈수 소견을 보였으며 촉지되는 림프절은 없었다. 흉부 청진에서 양측 폐야의 건성 수포음이 약하게 들렸으나 천명음 및 비정상적인 심음은 들리지 않았다. 사지

소견에서 관절의 부종이나 압통 소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 $5,400/\text{mm}^3$ (중성구 80.8%, 림프구 14.3%, 단핵구 3.9%), 혈색소 8.0 g/dL, 혈소판 $97,000/\text{mm}^3$ 이었고, C-반응단백은 8.9 mg/dL로 증가되어 있었다. 동맥혈 가스 분석에서 pH 7.528, PO_2 69.8 mmHg, PCO_2 29.2 mmHg, HCO_3^- 23.7 mmol/L로 호흡성 알칼리증이 관찰되었고 산소 포화도는 95.8%로 측정되었다.

방사선 소견: 흉부방사선 검사(Figure 1A)와 흉부전산화 단층촬영(Figure 1B)에서 양측 폐야에 전반적인 간유리 병변이 관찰되어 바이러스나 기회 감염균에 의한 폐렴, 약제성 폐렴 등이 의심되었다.

폐기능검사: 강제 폐활량(FVC, forced vital capacity) 및 1초간 호기량(FEV1, forced expiratory volume in one second), FEV1/FVC 및 폐 확산능(DLCO, diffusion capacity of carbon monoxide) 검사에서 각각 64.6%, 65.1%, 80.8%, 34.9%로 정도의 제한성 환기장애와 중등도의 폐 확산능 감소 소견을 보였다.

치료 및 경과: 내원 첫날부터 경험적 항생제 치료 시작하였으며 항류마티스제(MTX, leflunomide)는 중단 상태를 유지하고 프레드니솔론 5 mg은 그대로 유지하였다. 바이러스 등 기회감염에 대한 항원 및 항체 검사를 시행하였다. 내원 3일째 체온 38.2°C , C-반응단백은 16.9 mg/dL로 상승하였고, 호흡곤란 증상 및 흉부 방사선 검사(Figure 2A)에서 양측 폐하의 염증성 폐침윤 악화 소견이 관찰되었다. 내원 4일째 저산소증 발생 및 호흡 곤란 증상이 악화되어 흉부 전산화 단층촬영(Figure 2B)을 다시 시행하였고, 양측 폐의 미만성 폐침윤 소견과 간유리 병변의 악화를 확인하였다. 임상 증상 및 방사선 검사 악화 소견으로 PJP를 추정하여 Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX) 정맥 주사와 보조적 스테로이드 요법을 시작하였고 leflunomide 사용력을 고려하여 킬레이트 제제인 cholestyramine을 사용하였다. 내원 6일째 빈호흡이 발생하고 산소 포화도 유지되지 않아 인공 호흡 치료를 시작하였으며, 객담으로 시행한 중

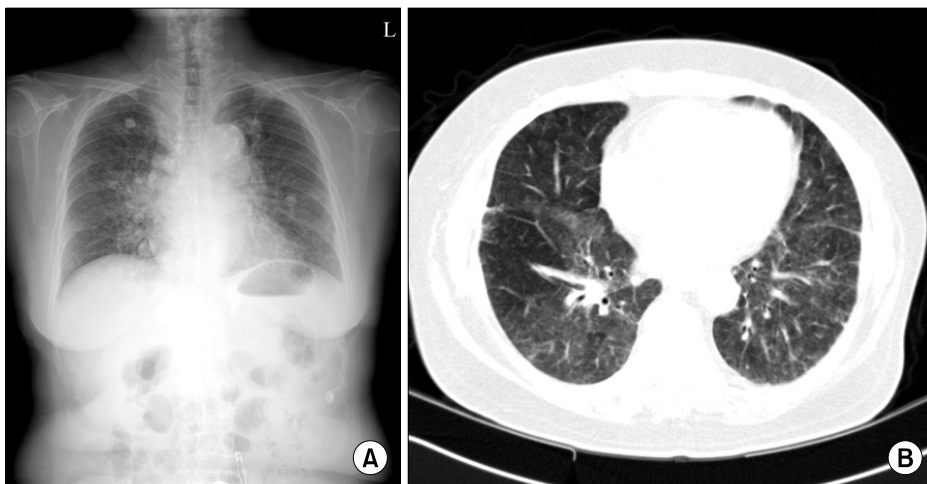


Figure 1. Chest X-ray (A) and CT (B) on admission showed diffuse ground-glass opacities, as well as reticular infiltrates in both lung fields.

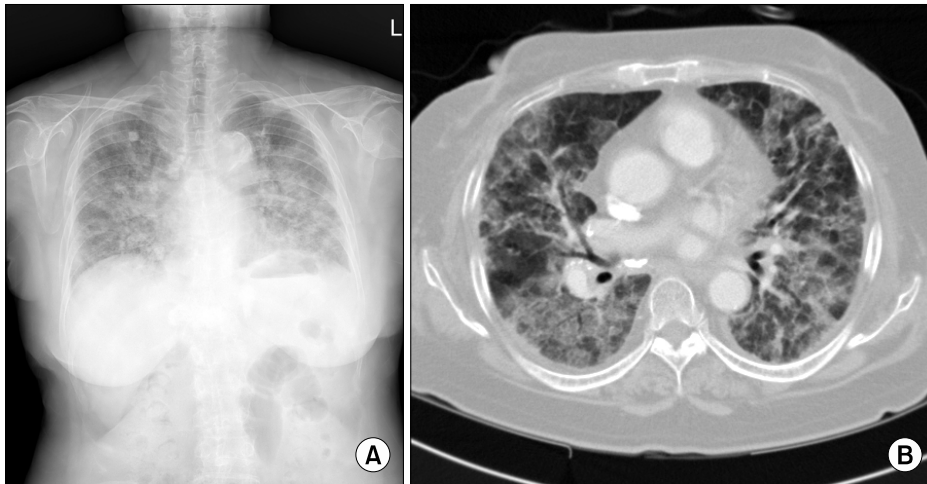


Figure 2. Chest X-ray (A) and CT (B) on the fourth hospital day showed diffuse bilateral infiltration that progressed over the next 3 days.



Figure 3. Chest X-ray 3 months after initial diagnosis of PJP shows nearly complete resolution of the bilateral lung infiltration.

합효소연쇄반응법에서 폐포자충 양성 소견이 나와 기존 치료를 유지하였다. 이후 임상 증상 및 생체징후 안정화되고 자발 호흡 유지되어 기관 내 튜브 발관하였고, 임상 증상 및 혈액 검사, 흉부 방사선 검사에서 호전 소견 보여 퇴원하였다. 현재는 증상 없이 외래 추적 관찰 중이며 3개월 뒤 시행한 흉부 방사선 검사에서도 호전된 모습 관찰되었다(Figure 3).

고 찰

폐포자충은 면역 기능이 저하된 환자에서 발생하는 폐렴의 주요 기회 감염균으로 주로 후천성 면역결핍증후군 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 효과적인 항 HIV제제의 투여 및 일차 예방으로 점차 발병률이 감소하고 있는 HIV 환자와 달리 최근에는 글루코코르티코이드를 포함한 면역억제제를 사용하는 면역저하(Non-HIV) 환

자, 즉 악성혈액종양환자, 장기이식환자, 그리고 염증성질환 환자에서 자주 발생하는 것으로 보고되고 있다 (7). Ward와 Donald는 후향적 다기관 조사에서 류마티스 질환에서 발생한 PJP 223예 중 류마티스관절염 환자가 39예 (17.5%)에 이르는 것으로 보고하였으며 (8), 이외의 여러 증례보고 및 관찰 연구에서 고용량의 스테로이드제제를 사용하지 않는 저용량의 스테로이드제제를 사용 중인 류마티스관절염 환자나 MTX, leflunomide와 생물학적제제를 사용하는 환자에서도 PJP가 발생할 수 있음이 보고되어 있다 (2-6). 이는 약제로 인한 대식세포의 기능 저하나 중앙괴사인자 저해로 인한 면역 단계 기능의 저하에 의해 기회감염이 발생하는 것으로 생각되고 있다 (2-6). 일본에서는 중앙괴사인자 저해제로 infliximab과 etanercept를 사용한 환자에서 PJP 발병률이 각각 0.4%와 0.23%로 약제 시판 후 조사에서 보고되었고 최근 adalimumab과 다른 생물학적제제인 tocilizumab, abatacept의 시판 후 조사에서도 PJP는 주요한 유해반응으로서 보고가 진행되고 있다 (5). 이에 반해 우리나라에서는 류마티스관절염 환자에서의 PJP의 발병률은 물론이거나 증례보고조차 매우 드물어서 Felty 증후군 환자에서의 PJP 1예만이 보고되어 있다 (6). 이는 실제 임상 의사들이 겪는 임상 경험과도 매우 차이가 있어서 명백하게 과소보고(underreport)되고 있는 것으로 판단된다.

특히 류마티스관절염 환자에서 PJP의 진단이 어려운 것은 본 증례에서 보듯 미열, 건성 기침 및 초기의 미만성 폐렴 소견 등 증상이 매우 비특이적으로, 항류마티스제제의 유해반응과 PJP 이외의 여러 기회감염과 구별하기가 힘들다는 데 있다. 한편, 류마티스관절염 환자에서 동반될 수 있는 폐질환(간질성 폐렴, 기관지 확장증, 만성 폐쇄성 폐질환 등)이 PJP감염의 위험 요인으로 알려져 있기 때문에 이 또한 진단을 어렵게 하는 요인이 된다 (4,9,10).

그러나 무엇보다 PJP의 진단이 어렵고, 국내에서 과소보고되고 있는 이유로는 진단방법의 어려움을 들 수 있다.

PJP 폐렴의 확진을 위해서는 유도 객담이나 기관지 폐포 세척술을 이용한 체액에 대해 Gomori methenamine silver 염색이나 Wright-Giemsa 염색으로 균체를 증명하는 것인데, 실제 임상에서 호흡곤란이 심한 환자에게 체액 채취를 위하여 침습적 방법을 사용하기에 많은 제한이 따른다. 이를 대신하여 민감도와 특이도를 높인 단일클론 항체를 이용한 면역 형광법과, 고식적 중합효소연쇄반응(conventional PCR) 방법을 이용하는 경우도 많으나 이는 상재균의 집락화로 인한 위양성률로 실제 감염과의 감별이 어려운 경우가 있다 (11,12). 이를 보완하기 위해 실시간 중합효소연쇄반응(real-time PCR)이나 (1→3) β -D-glucan (β -D-glucan)과 같은 혈청학적 지표가 이용되고 있다 (12). β -D-glucan은 진균류의 세포벽을 이루는 다당류 분자로 PJP의 진단에 이용 가능한 다른 혈청학적 지표들 중 민감도와 특이도가 높다고 보고되고 있다 (11,13).

이러한 혈청학적 검사로 추정 진단 후 약제를 사용하게 될 경우 위양성 환자들에게 불필요한 치료가 시행될 수도 있다. 하지만 적절한 시기에 치료가 이루어지지 않을 경우 광범위한 폐포의 손상이 진행된다는 특성을 고려해 보았을 때, β -D-glucan을 이용한 PJP의 조기 추정 진단과 TMP-SMX의 선제적 투여를 통해 효과를 기대해 볼 수 있을 것으로 생각된다. 본 증례에서도 객담에서 시행한 중합효소연쇄반응 결과가 나오기 전, 환자의 임상 양상 및 검사 결과를 토대로 PJP를 의심하여 선제적으로 TMP-SMX를 투여하여 좋은 결과를 얻을 수 있었으나, 치료에 앞서서 객관적 근거를 확보하지 못하고 있었다는 측면에서 아쉬움이 남았던 증례이다.

최근에는 PJP의 발생을 예방하기 위한 조치에 대해서도 활발히 논의되고 있는데, 주로 HIV 환자에서의 PJP에 대한 기준이다 (14). Green 등은 Non-HIV 환자에서 TMP-SMX으로 예방 요법을 시행한 군이 그렇지 않은 군에 비해 PJP 발병률이 낮음을 보고하면서, 면역억제제 치료를 하는 환자에서 예방 요법의 필요성을 보고하였다 (15). 2005년 일본의 보건노동복지부에서는 CD4+T 세포수 $<500/\mu\text{L}$ 혹은 1일 글루코코르티코이드 사용량이 $>1.2\text{ mg/kg}$ 혹은 1일 글루코코르티코이드 사용량이 $>0.8\text{ mg/kg}$ 이고 다른 면역억제제를 투여하는 50세 이상 non-HIV 환자에서 TMP-SMX 4~8 g/week 또는 aerosolized pentamidine isetionate 300 mg/2~4 weeks로 예방하는 요법을 권고하고 있으나 (2), 국내에서는 non-HIV 환자의 PJP 예방 기준이나 용량에 대한 명확한 기준이 없는 것이 현실이다. 따라서, 한국에서도 이에 대한 논의가 필요할 것으로 생각된다.

본 증례에서 보듯 항류마티스제를 사용 중인 환자에서 폐렴이 발생한 경우 약제 복용력의 확인이 필요하며 PJP의 발생 가능성을 항상 염두하고 빠른 진단과 치료가 시행되어야겠다. 또한 향후 이러한 증례가 수집되어 이를 통한 역학적 통계, 발병의 위험요인, 진단 및 예방에 있어서의 임상적 특징 등이 축적되기를 바란다.

요 약

최근 면역억제제를 사용 중인 환자에서 PJP의 발병률은 증가하고 있으나, 국내에서는 항류마티스제를 사용 중인 류마티스관절염 환자에서 PJP의 발병률은 알려져 있지 않으며 증례 보고도 극히 드물다. 저자들은 면역억제제 특히 항류마티스제인 MTX, leflunomide를 복용 중인 류마티스관절염 환자에서 PJP의 진단 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's Principles of Internal medicine. 17th ed. p. 1267-9. NewYork, McGraw-Hill, 2007.
2. Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, Hirakata M. Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literature. Mod Rheumatol 2006;16:36-8.
3. Jenks KA, Stamp LK, O'Donnell JL, Savage RL, Chapman PT. Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007;34:2201-3.
4. Mori S, Cho I, Ichiyasu H, Sugimoto M. Asymptomatic carriage of Pneumocystis jiroveci in elderly patients with rheumatoid arthritis in Japan: a possible association between colonization and development of Pneumocystis jiroveci pneumonia during low-dose MTX therapy. Mod Rheumatol 2008;18:240-6.
5. Takeuchi T, Kameda H. The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2010;6:644-52.
6. Kim SH, Nam DG, Moon JH, Kim JH, Kim BS, An JK, et al. A case of pneumocystis carinii pneumonia in a Patient with Felty's syndrome. Chonnam Med J 2001;37:305-9.
7. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc 1996;71:5-13.
8. Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. Arthritis Rheum 1999;42:780-9.
9. Caporali R, Caprioli M, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. DMARDS and infections in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2008;8:139-43.
10. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? Rheumatology (Oxford) 2009;48:867-71.
11. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Yamada W, Nishimura T, Takeuchi T, et al. Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. Chest 2007;131:1173-80.
12. Tapparel L, Petignat PA, Praz G. Diagnostic of Pneumocystis jirovecii pneumonia in a non HIV patient. Rev Med Suisse 2010;6:1922-5.
13. Nakamura H, Tateyama M, Tasato D, Haranaga S, Yara

- S, Higa F, et al. Clinical utility of serum beta-D-glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Intern Med 2009;48:195-202.
14. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, Power ME, He W, Kaczka C, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. N Engl J Med 1992;327:1842-8.
15. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev 2007;3: CD005590.