

폐렴 구균 농흉으로 수술적 치료까지 받은 범저감마글로불린혈증 1례

경희대학교 의과대학 소아과학교실

최재원 오승정 조병수 차성호 최용묵

1. 서론

범저감마글로불린혈증(panhypogammaglobulinemia)은 유전성 체액성 면역 결핍증의 원형으로 이 질환에 걸린 남자는 모체로부터 얻은 IgG 면역 글로불린 덕분에 생후 6-12개월까지는 건강한 상태를 유지하지만 이들이 소실되면서 폐렴 구균, 연쇄상 구균, 헤모필루스균 등의 화농성 세균에 의해 감염이 반복된다.^{1,2)} 이 질환의 예후는 면역 글로불린 보충 요법으로 많이 개선되었으나, 대부분의 환자는 만성 재발성 감염과 그 후유증으로 조기 사망률이 높아 최근에는 근본적 치료를 위해 원인 유전자의 분석과 유전자 치료의 가능성이 활발히 토의되고 있는 실정이다.^{3,4)} 저자들은 폐렴 구균 감염에 의한 농흉으로 항생제 치료에 반응하지 않아 늑막박피술까지 시행 받았던 4세 남아에서 면역 글로불린 감소 소견을 보인 경우를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

2. 증례

1) 환 아: 4세 남아.

2) 주 소: 호흡 곤란, 발열.

3) 병 력: 환아는 생후 12개월경부터 반복적인 상기도 감염, 중이염, 폐렴으로 계속 치료받아 왔고, 생후 2세경에 뇌막염을 동반한 열성 경련, 생후 3세 때 열성 경련과 폐렴으로 입원 치료받은 경력이 있다. 내원 1개월 전에도 폐렴과 우측 삼출성 흉막염으로 개인 병원에 입원하여 3주간 항생제 치료받았으나 증상 호

전 없고, 내원 2일 전부터 발열과 함께 호흡 곤란 증세 심해지는 경향을 보여 본원으로 전원되어 왔다.

4) 이학적 소견: 입원 당시 신장은 93.5cm(3-10 percentile), 체중 12.7kg(3-10 percentile)으로 왜소해 보였고 체온 37.5°C, 혈압 100/70mmHg, 맥박은 분당 120회, 호흡수는 분당 56회였다. 우측 편도는 정상보다 아주 작게 관찰되었고 좌측 편도는 관찰할 수 없었으며, 좌측 고막은 천공이 있었다. 호흡시 흉부 함몰 소견 관찰되었으나 청색증은 보이지 않았다. 흉부 청진상 우측 하폐야에서 호흡음이 심하게 감소되어 있었고, 양측 폐야에서 수포음이 들렸다. 복부에서 간비종대는 만져지지 않았고, 경부, 액와부, 서혜부의 림프절도 촉진되지 않았다.

5) 가족력: 환아의 아버지와 큰아버지(40kg)는 모두 왜소한 체형으로 잦은 상기도 감염과 열성 경련의 병력이 있으며, 어머니 쪽에는 특기할 병력은 없었다.

6) 검사 소견: 말초 혈액에서 혈색소 11.4mg/dl, 백혈구수 23,500/mm³(seg 80%, lympho 12%), 혈소판수 519,000/mm³이었고, 혈액 생화학 검사에서 각종 전해질, 간 기능 검사 등은 정상 범위에 있었다. 혈청학적 검사에서 C반응 단백 강양성(6+)을 보였고, ASO, 마이코플라즈마 항체 음성을 나타냈다. 흉강천자술을 시행하여 흉수 생화학 검사상 화농성 삼출액(prulent exudate) 소견을 보였고, 배양 검사상 폐렴 구균이 검출되었으며, 혈액 배양 검사에서도 폐렴 구균혈증을 나타내었다. 면역학적 검사상 IgG 250

mg/dl, IgA 11mg/dl, IgM 10mg/dl로 혈청 면역 글로블린치가 심하게 저하되어 있었고, Flow cytometric assay를 이용한 말초혈 림프구의 분포는 B세포가 0.5% 이하로 현저히 저하된 소견 보이고, T세포는 84.9%로 정상이었으며, T4/T8비는 52.7%/35.2%로 정상이었다. 혈청 C3 105mg/dl, C4 11mg/dl, CH50 27.0/ml로 정상이었으며, NBT검사, IgG4 아군검사도 정상이었다.

환아의 혈액형 A형에 대한 자연 항체인 anti-B 동종 혈구 응집소가 측정되지 않았고, 파상풍, 디프테리아 백신에 대한 항체 반응 검사에서도 음성 소견을 보였다. 경부 측면 방사선 촬영선 아데노이드를 관찰할 수 없었고, 흉부 X-선 검사에서는 우폐야의 심한 농흉 형성과 양측성 폐렴 소견 관찰되었고(Figure 1), 흉부 초음파상 다수의 격막과 소방 형성을 발견하였다. 서혜부 림프절 조직 생검에서는 배여포(germinal follicle)를 관찰할 수 없는 림프절 위축 소견을 보였다.

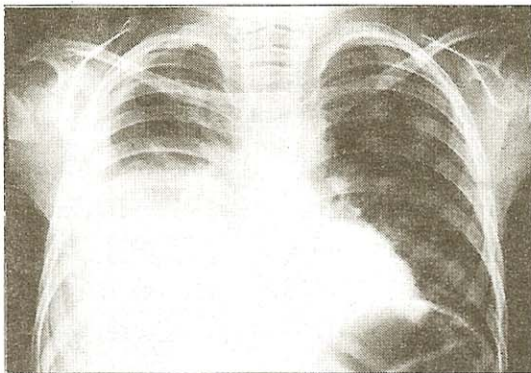


Figure 1 Chest X-ray on admission showed large amount of right pleural effusion and pneumonic infiltration on both lower lobe.

7) 경과 및 치료 : 입원 후 세균 배양 항생제 감수성 검사에 준해 penicillin과 aminoglycoside계 항생제로 치료하였다. 흉강천자술에서 화농성 삼출액을 가진 농흉 소견을 보여 영상 유도 하의 경피적 도관배액술(Image-guided percutaneous catheter drainage)을 시행하였고 강내 유로키나제를 도관을 경유하여 주입하였으나, 심한 소방 형성으로 흉부 X-선 상 큰 호

전이 없었다(Figure 2). 환아는 기질화 단계 농흉으로 이행되어 결국 흉부외과로 전과되어 늑막박피술을 시행 받았으며, 수술 전 정주용 감마글로불린 제제를 400mg/kg투여 받았다. 흉부 X-선 소견과 증세 호전 보여 (Figure 3) 28병일 제 퇴원하였고, 퇴원 후 매 1개월마다 감마글로불린을 정맥 주사하면서 추적 관찰중이다.

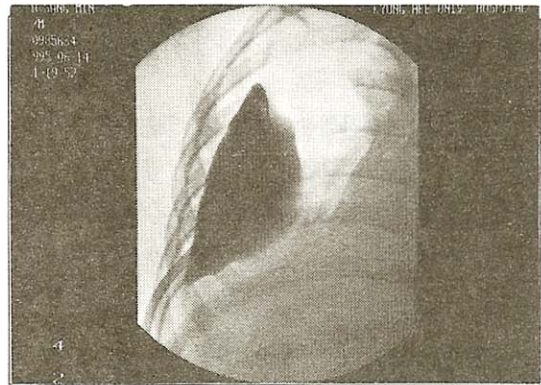


Figure 2 Tubogram via image-guided percutaneous catheter drainage revealed multiple septation of pleural empyema and fibrotic organizing change of right lateral thorax.

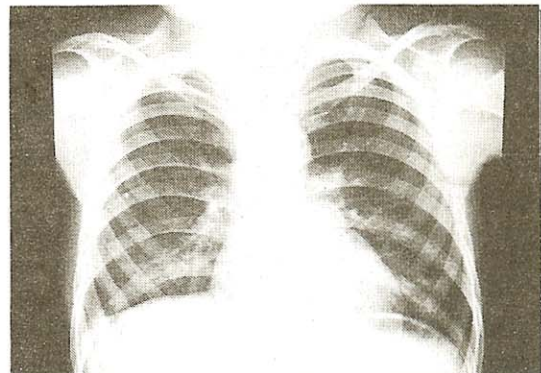


Figure 3 Chest X-ray at discharge showed markedly decreased amount of right pleural effusion. But, still right CPA is blunt due to pleural change.

3. 고찰

범저감마글로불린혈증(panhypogammaglobulinemia)은 Bruton형 무감마글로불린혈증, X-연관성 무감마글로불린혈증 또는 선천성 범저감마글로불린혈증으로 불리는 유전성 체액성 일차 면역 결핍증

의 대표적인 질환이다.⁵⁾ 이 질환에 이환된 대부분의 남아들은 태아기에 모체로부터 받은 IgG 항체 때문에 생후 6-12개월까지는 건강한 상태를 유지하지만, 이후 이들이 소실되면서 폐렴 구균, 연쇄상 구균, 헤모필루스균과 같은 중등도 감염에 반복되어 항생제 치료나 면역 글로불린 보충 요법을 필요로 하게 된다.^{1,2)} 세계적으로 인구 백만 명당 2-8명 정도의 유병률을 보이는 이 질환은⁶⁾ X-연관성 반성 유전되는 양상을 보이나, 실제 임상적으로 45%의 환자에서 가족력을 찾아볼 수 없다고 한다.¹⁾

범저감마글로불린혈증의 병인에 대해서 최근 분자 생물학적인 연구가 활발히 진행되고 있는데, Pearl 등은 preB세포에서 B세포로 분화하는 과정에서 결함이 있다고 하였고,⁷⁾ Conley 등은 X염색체의 가변 부위(variable region, VH domain)의 전위 효소 유전자(translocation enzyme gene)나 preB세포의 분화에 관여하는 조절 유전자(regulator gene)의 이상에서 비롯된다고 추측하였다.⁸⁾ Kwan 등은 RFLP(restriction fragment length polymorphism)을 이용하여 범저감마글로불린혈증의 비정상 유전자는 X염색체의 장완의 근위부에 존재한다고 발표하였고,⁹⁾ Tsukada와 Vetrie 등은 골수내 전구 세포에서 성숙 B세포로 분화하는 과정에서 세포내 신호 전달 체계를 담당하는 Bruton's tyrosine kinase(BTK)의 결함에 기인한다고 하였다.¹⁰⁻¹²⁾ 또한 이러한 BTK의 결핍은 BTK 유전자의 삭제(deletion)와 단일 염기쌍 변화(single base pair changes)에 의한다고 하였다.³⁾ Fearson과 Conley 등은 X염색체 불활성화 양상(X-chromosome inactivation pattern)을 분석하여 유전자 결함의 보유자를 찾아내고 태아의 산전 진단도 가능하다고 제시하였다.^{13,14)}

범저감마글로불린혈증의 임상적인 특징은 모체로부터 받은 항체의 영향으로 생후 6-12개월간은 대체로 양호한 건강 상태로 지내다가 그 이후부터 반복되는 화농성 감염을 보인다. 보통 폐렴, 중이염, 부비동

염 등의 상기도 감염과 설사, 농가진 등이 반복되며, 관절염, 골수염, 뇌막염, 폐혈증 등도 빈번하다. 병원균은 피낭을 갖는 세포외 화농성 세균(extracellular encapsulated pyogenic bacteria)인 폐렴 구균, 연쇄상 구균, 헤모필루스균 감염이 흔하고, 그 외 수막 구균, 포도상 구균, 녹농균 등이 있다.^{1,2)} 만성 진균 감염은 드물며, 바이러스 감염은 대부분 잘 조절되는 것으로 알려져 있으나, 간염 바이러스와 장 바이러스에 대해서는 문제점이 지적되고 있어, 간염 바이러스에 감염 후 치명적인 경과를 취하거나,¹⁵⁾ 소아마비 예방 접종 후 마비성 회백수염에 이환된 경우와¹⁶⁾ ECHO 바이러스 감염후 생명을 위협하는 중추 신경계 질환을 보인 증례도 보고되고 있다.¹⁷⁾ 일부에서는 Pneumocystis carinii 폐렴¹⁸⁾과 Giardiasis, campylobacter에 의한 장염도 보고되고 있다.⁶⁾

진단 방법으로는 우선 범저감마글로불린혈증 환자의 혈청에서 면역 글로불린이 심하게 저하되어 있는 소견을 관찰하는 것인데, 보통 정상인의 10% 이하(200mg/dl 이하)의 혈청 IgG수치를 보이며, 혈청 IgA와 IgM의 현저한 감소가 나타난다.¹⁹⁾ 자연 항체인 혈액형 항원 A와 B에 대한 항체, 즉 동종 혈구 응집소(isohemagglutinin)인 anti-A와 anti-B의 역가가 1-2세 경에는 1:8 이상이지만 이 질환을 가진 환자들은 역가가 측정되지 않고, 파상풍, 디프테리아, 소아마비, 홍역, 풍진 등 접종 백신에 대한 특이 항체 반응에서 항체가 형성되지 않는다. 말초 혈액에서 전체 림프구의 수는 비교적 정상 범위를 보이는데, T세포는 정상이거나 증가되어 있는 반면, B세포는 1% 미만으로 정상인의 5-15%에 비해 상당히 결핍되어 있다. 이학적 검사 상 자주 반복되는 감염에도 불구하고 림프절이 만져지지 않고 편도가 관찰되지 않으며, 경부의 측면 X-선 촬영시 아데노이드 및 연부 조직이 결여되어 있다. 조직학적으로는 림프절 생검 조직 소견상 일차 여포(primary follicle)와 중심아부(germinal center), 형질아 세포(plasma-

blast)와 형질 세포를 관찰할 수 없다.²⁰⁾ 그러나 T세포의 수와 기능은 정상이고 간혹 역전되어 있는 경우도 있지만 CD4/CD8 비도 대개 정상이다.²¹⁾ 세포 매개성 면역 결핍 검사인 지연성 피부 반응 검사와 mitogen에 대한 림프구 증식 반응 검사도 정상이다.

감별해야 할 질환으로는 성장 호르몬 결핍을 동반한 범저감마글로불린혈증(X-linked hypogammaglobulinemia), 분류 불능형 면역 부전증(common variable immunodeficiency)과 IgM 혈증(hyper-IgM syndrome), 선택적 IgA 결핍증(selective IgA deficiency), 선택적 IgM 결핍증(selective IgM deficiency), IgG 아군 결핍증(IgG subclass deficiencies), kappa 연쇄 결핍증(kappa chain deficiency) 등이 있다.²²⁾

치료는 환자의 대부분이 면역 글로불린 치료에 잘 반응하는 것으로 알려져 있으며, 과거에는 감마글로불린의 근육 주사 혹은 혈장의 정맥내 주입 등을 이용하였으나, 최근에는 정주용 면역 글로불린을 안전하고 쉽게 사용할 수 있게 되었다.²³⁾ 현재 시판되는 면역 글로불린 제제는 A,B,C형 간염 바이러스, AIDS 바이러스 등에 대해서도 검사를 거치게 되어 있어 비교적 안전한 것으로 되어 있으며,⁴⁾ 정맥주사로 부작용이 심한 경우에는 주사용 펌프를 이용한 피하 주사 방법도 소개되고 있다.²⁴⁾ 보통 감마글로불린은 100mg/kg

투여시 혈청 농도가 250mg/kg 증가하는데, 치명적인 감염으로부터 환자를 보호하기 위해서는 3-4주마다 300-400mg/kg의 감마글로불린을 정맥 투여하여야 한다.^{19,23)} 그러나 면역 글로불린의 반감기는 개인 차이가 크기 때문에 일률적으로 정맥내 면역 글로불린의 용량을 정하는 것은 문제가 있어 개인에 따른 고려가 있어야 할 것이다.

범저감마글로불린혈증의 예후는 정맥내 감마글로불린 보충 요법과 적극적인 항생제 치료로 많이 호전되었으나 B세포 면역 결핍의 절대적인 특이 치료는 없는 상태이고 대부분의 환자는 만성 재발성 감염으로 20-30대 정도에서 기관지 확장증, 만성 폐질환, 폐성심, 심폐기능 부전 등의 합병증으로 조기 사망한다고 알려져 있다.¹⁹⁾ 그러므로 근본적 치료를 위해 최근 원인 유전자의 분석과 유전자 치료의 가능성이 활발히 연구 진행되고 있다.^{3,4)}

4. 결 론

저자들은 생후 12개월 이후부터 반복적인 상기도 감염을 앓아 왔고, 내원시 폐렴 구균 감염에 의한 농흉으로 치료에 반응하지 않아 늑막박피술을 시행 받았던 4세 남아에서 면역학적 검사상 범저감마글로불린혈증 소견을 보인 경우를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Lederman HM, Winkelstein JA: X-linked agammaglobulinemia : An analysis of 96 patients. *Medicine* 64:145-156, 1985.
2. Buckley RH: Humoral immunity. *Clin Immunol Immunopathol* 40:13-24, 1986.
3. Nelson DL, Kurman CC: Molecular genetic analysis of the primary immunodeficiency disorders. *PCNA* 41:657-664, 1994.
4. Buckley RH: Breakthroughs in the understanding and therapy of immunodeficiency. *PCNA* 41:665-689, 1994.
5. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP: The primary immunodeficiencies. *NEJM* 311:235-242, 1984.
6. Conley ME: Bruton's agammaglobulinemia. *Encyclopedia Immunology*. p260, 1992.
7. Pearl ER, Vogler LB, Okos AJ, Crist WM, Lawton AR, Cooper MD :B lymphocyte precursors in human bone marrow: An analysis of normal individuals and patients with antibody-deficiency states. *J*

- Immunol 120:1169-1175, 1978.
8. Conley ME: Molecular approaches to analysis of X-linked immunodeficiency. *Ann Rev Immunol* 10:215-238, 1992.
9. Kwan SP, Kunkel L, Bruns G, Wedgwood RJ, Latt S, Rosen FS: Mapping of the X-linked agammaglobulinemia locus by use of restriction fragment length polymorphism. *J Clin Invest* 77:649-652, 1986.
10. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ: Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 72:279-290, 1993.
11. Verté D, Vorechovsky I, Sidras P: The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosin kinases. *Nature* 361:226-233, 1993.
12. Rawling DJ, Witte ON: Bruton's tyrosin kinase is a key regulator in B-cell development. *Immunol Rev* 138:105-120, 1994.
13. Fearson ER, Winkelstein JA, Civin CI, Pardoll DM, Vogelstein B: Carrier detection in X-linked agammaglobulinemia by analysis of X-chromosome inactivation. *NEJM* 316:427-431, 1987.
14. Conley ME, Puck JM: Carrier detection in typical and atypical X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 112:688-694, 1988.
15. Good RA, Page AR: Fatal complication of viral hepatitis in two patients with agammaglobulinemia. *Am J Med* 29:804-808, 1960.
16. Wright PF, Hatch MH, Kasselberg AG, Lowry SP, Wadlington WB, Karzon DT: Vaccine-associated poliomyelitis in a child with sex-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr* 91:804-808, 1960.
17. Wilfert CM, Buckley RH, Mohanakumar T, Griffith JF, Katz SL, Whisnant JK, Eggleston PA: Persistent and fatal central nervous system ECHO virus infections in patients with agammaglobulinemia. *NEJM* 296:1485, 1977.
18. Saulsbury FT, Bernstein MT, Winkelstein JA: Pneumocystis carinii pneumonia as the presenting infection in congenital hypogammaglobulinemia. *J Pediatr* 95:559-561, 1979.
19. Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases. *Cecil textbook of medicine*, 19th ed. p1446, 1992.
20. Gitlin D, Grainger JM: The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia. *Pediatrics* 32:517-530, 1963.
21. Buckley RH: Advances in the diagnosis and treatment of primary immunodeficiency diseases. *Arch Intern Med* 146:377-384, 1994.
22. Smith CIE, Islam KB, Vorechovsky I: X-linked agammaglobulinemia and other immunoglobulin deficiencies. *Immunol Rev* 138:159-184, 1986.
23. Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH: High-vs low dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *AJDC* 146:335, 1992.
24. Gardulf A, Hammarstrom L, Smith CIE: Home treatment of hypogammaglobulinemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *Lancet* 338(8760):162, 1991.

Abstract

A Case of Panhypogammaglobulinemia in Patient with Pneumococcal Empyema

Jae Won Choi, M.D., Seung Jung Oh, M.D., Byung Soo Cho, M.D., Sung Ho Cha, M.D.,
and Yong Mook Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Kyunghee University, Seoul, Korea

Most boys afflicted with panhypogammaglobulinemia, also known as X-linked agammaglobulinemia, remain healthy during the first 6 to 12 months of life because of protection by maternally transmitted IgG antibodies. Thereafter, they repeatedly acquire infections with high-grade pathogens, such as pneumococci, streptococci, and hemophilus unless given antibiotics or immunoglobulin replacement therapy.

We experienced a case of panhypogammaglobulinemia in a 4 years old boy. He had been suffered from recurrent upper respiratory tract infection, otitis media and pneumonia since late infancy. He was admitted due to right pleural effusion with pneumonia, and streptococcus pneumoniae was isolated from pleural fluid and blood cultures. His immune status revealed panhypogammaglobulinemia and deficiency in mature B lymphocyte. He was treated with appropriate antibiotics therapy, but showed poor responses. He was transferred to department of thoracic surgery, and received minithoracotomy (decortication) operation. He was successfully treated with operation, antibiotics, and IV gamma-globulin infusions. Now he is being followed with periodic IV gammaglobulin replacement therapy.

Key Words:

Panhypogammaglobulinemia, IV gammaglobulin