대 한 류 마 티 스 학 회 지
Vol. 18, No. 3, September, 2011
http://dx.doi.org/10.4078/jrd.2011.18.3.224

□ Case Report □

심막염과 루푸스신염 악화로 나타난 거대세포 바이러스 감염 1예

김동현 · 나용섭 · 이희정 · 김윤성 · 김현숙

조선대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Cytomegalovirus Infection Presenting as Pericarditis and Lupus Nephritis Flare-up

Dong-Hyun Kim, Yong-Sub Na, Hee-Jeong Lee, Yun Sung Kim, Hyun-Sook Kim

Department of Internal Medicine, The Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea

Cytomegalovirus (CMV) infection is associated with an exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE), but the role of CMV in disease pathogenesis remains unclear. CMV infection is often severe and difficult to diagnose in patients with SLE. Only a few cases of opportunistic CMV interstitial pneumonitis infection occurring in patients with SLE after intensive immunosuppressive therapy have been described. We report a case of CMV infection presenting with massive pericarditis and aggravating lupus nephritis in a patient who did not undergo any kind of immunosuppressive therapy except for low dose steroids to treat concomitant pulmonary tuberculosis. After diagnosis, the patient was successfully treated with immunoglobulin and ganciclovir. This case may support the theory that CMV infection is a potential trigger for SLE.

***Key Words*. Cytomegalovirus, Pericarditis, Systemic lupus erythematosus**

서 론

전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)는 피부, 관절, 신장, 혈액세포, 신경계 등을 침범하면서 다양한 증상으로 나타나는 자가면역 질환이다. 치료에 사용되는 스테로이드를 포함한 면역억제제는 장기간, 고용량 사용 시 기회 감염의 위험성이 증가한다 (1).

거대세포바이러스는 베타허피스바이러스에 속하며 숙주에 오랜 시간 잠복 감염하여 존재하는 것으로 알려져 있으며 일차 감염 후 체내에서 잠복해 있다가 후천성 면역결핍증이나 장기이식 환자, 면역억제제 사용중인 환자와 같이 면역력이 약화된 경우에 재활성 되어 생명을 위협하는 원인이 될 수 있다 (2). 국내에서는 전신홍반루푸스 환자에서 거대세포바이러스 유발 폐렴의 사례 및 거대세포바이러스 유발 폐렴이 망막염과 병발된 사례, 거대세포바이러스 유발 폐렴이 주자폐포충 폐렴과 병발된 사례 등이 보고되었고 이는 고용량스테로이드와 cyclophosphamide, mycophenolate mofetil 같은 면역억제제 치료 중 발생한 것으로 거대세포바이러스 대장염 1예도 유사한 경우이다 (3-6).

본 저자들은 결핵이 동반되어 면역억제제 투여가 거의 없는 전신홍반루푸스 환자에서 다량의 심막삼출을 동반한 심막염과 루푸스 신염 악화형태로 나타난 거대세포 바이러스감염을 경험하였고 항바이러스제제로 성공적으로 치료하였기에 문헌고찰과 함께 증례 보고하는 바이다.

＜접수일 : 2011년 4월 5일, 수정일 : 2011년 5월 8일, 심사통과일 : 2011년 5월 16일＞

통신저자 : 김 현 숙
광주시 동구 서석동 588번지
조선대학교 의과대학 내과학교실
E-mail : healthyra@chosun.ac.kr

증 례

환 자: 23세 여자

주 소: 고열, 호흡곤란

현병력: 3년 전 전신홍반루푸스 진단 받았고 별다른 합병증 없이 질병 활성도 조절되고 있었다. 3개월 전 폐결핵으로 항결핵제 복용하면서 경구 스테로이드 2.5 mg, 하이드

록시클로로퀸 400 mg 이 외의 면역억제제는 중단하였다. 내원 7일전부터 고열이 지속되었고 내원 5일전부터 앉으면 호전되며, 누우면 악화되는 호흡곤란 발생하여 내원하였다.

과거력 및 사회력: 고혈압, 당뇨, 간염 없음

가족력: 특이사항 없음

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 분당 78회, 호흡수 분당 23회, 체온 38.2°C이였다. 외관상 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였다. 결막은 창백하였다. 흉부 청진상 심음이 감소되었으며, 양측 폐 하부의 호흡음 감소 보였다. 양측 무릎의 오목부종 및 압통 관찰되었다.

검사 소견: 말초 혈액검사에서 백혈구 1,930/mm^3 (호중구 65.9%, 림프구 18.5%, 단핵구 8.8%), 혈색소 8.4 g/dL, 혈소판 175,000/mm^{3}이었다. 생화학 검사에서 AST/ALT 19/8 IU/L, ALP 42 U/L, 총 빌리루빈 0.29 mg/dL, 총 단백 6.56 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, BUN/Cr 9.6/0.99 mg/dL이었다. 혈청 전해질 검사에서 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 4.2 mEq/L이었다. 24시간 요 단백량은 3.7 g/day이었다. 적혈구침강속도는 90 mm/hr (Wintrobe법), C-반응단백은 13.0 mg/dL (참고치 0～0.5)이었다. 면역혈청화학검사상에서 항핵항체 양성(1 : 640, 균질형)이며, 항이중나선 DNA 항체 ＞200 U/mL로 상승 보이며, C3 54 mg/dL, C4 6.1 mg/dL, CH50 ＜10로 감소 소견 보였다.

방사선 소견: 단순 흉부 촬영상에서 우상엽의 간유리 음영 증가 소견 보이며, CT ratio 0.63으로 심비대 보였으며, 양측의 흉수가 발견되었고, 우측 측와위 촬영상 약 2.9 cm의 액체 이동이 좌측 측와위 촬영상 약 2.6 cm의 액체 이동이 관찰되었다(그림 1A).

흉수액 검사: 흉수액 검사상에서 pH 7.568 WBC 1,944/mm^3, 다핵구 60%, 단핵구 40%였으며, 흉수와 혈청의 LDH ratio는 0.8로 상승보여, 삼출액소견 관찰되었다. 흉수액의 Tbc smear (－), Tbc PCR (－), 흉수액에서 ANA (3＋) 및 1 : 1,280으로 고강도로 양성 소견 보였다.

심장 초음파 검사: 심비대에 대한 심장 초음파 검사에서 늑골하단면도에서 1.65 cm의 심낭삼출 관찰되었고 심장기능은 정상 이었다(그림 2A).

치료 및 경과: 고열을 동반한 양 폐의 흉수와 심막염에

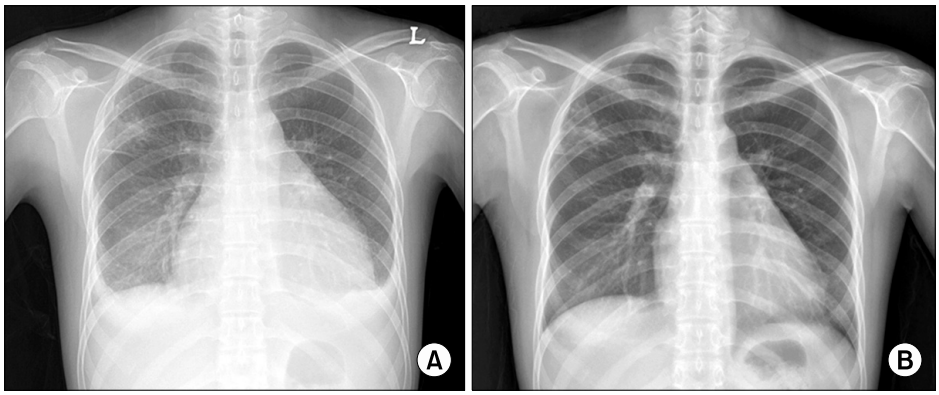


Figure 1. (A) Chest X-ray demonstrates a large cardiac silhouette, and thoracic effusion of costophrenic angle blunting. (B) After ganciclovir treatment, cardiomegaly and pleural effusions disappeared.

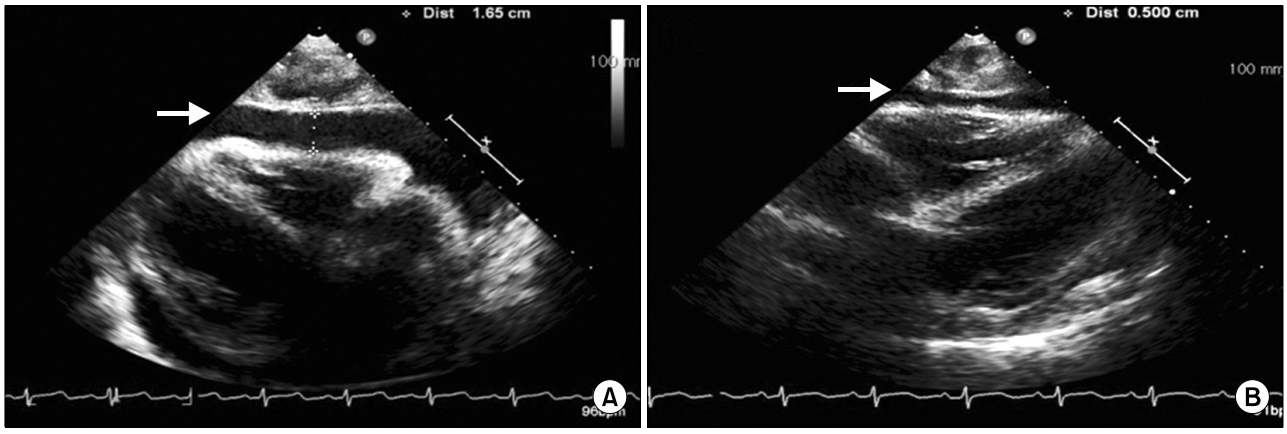


Figure 2. (A) Transthoracic echocardiogram reveals a large echolucent area (arrow) of pericardial effusion, especially in the right atrial aspect from the subcostal approach. (B) After ganciclovir treatment, the echolucent area of pericardial effusion was markedly decreased (arrow).

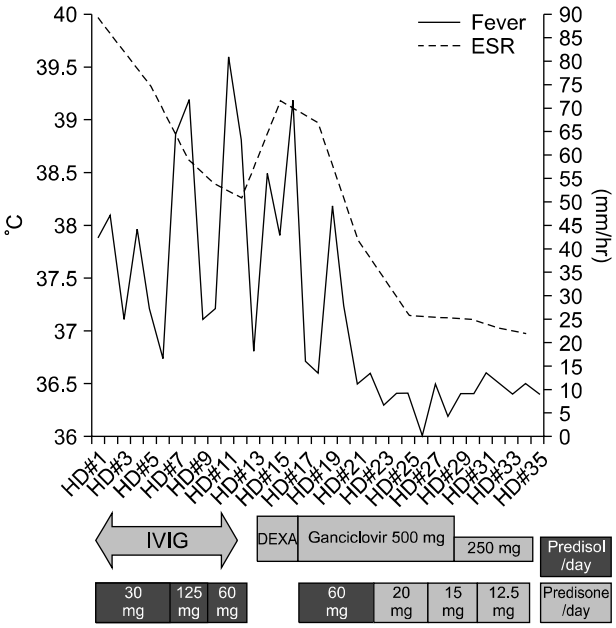


Figure 3. The patient's clinical course indicated that fever and inflammation improved after ganciclovir treatment. IVIG: Intravenous immune globulin, DEXA: Dexamethasone, ESR: Erythrocyte sedimentation rate.

대해 흉수액 소견 및 결핵 치료 3개월간 별다른 이상이 없었던 점으로 결핵에 의한 악화는 배제하고, SLEDAI 19점으로 전신홍반루푸스의 급성악화를 고려하여 prednisolone 125 mg을 항결핵제와 동시에 투여하였다. 이와 함께 immunoglobulin 20 g 하루 1회 3일간 투여 후 immunoglobulin 5 g 하루 1회 8일간 투여하였으나 심비대 및 양측 폐의 흉수는 소실되지 않았고 39도 이상의 발열 및 양측 전경골 오목부종이 지속되었다. 혈액 검사상에서 CMV PCR 음성, 흉막액 검사상에서 CMV PCR 음성, 소변 배양에서 CMV 음성 소견 보였으나 혈액 검사상에서 CMV IgM 양성 (CMV IgM 1.06 (참고치 0～0.7)), CMV IgG 250 AU/mL (0～6.0)로 상승 보이고 결핵 및 활동성 전신홍반루푸스 치료에도 반응이 없어, 거대세포 바이러스 감염에 준하여 ganciclovir 250 mg 하루 2회 14일간 투여 하였고 dexamethasone 등의 스테로이드도 감량하여 동시에 투여 했다. 유지요법에 준하여 ganciclovir 250 mg 하루 한차례 지속하였다 (그림 3). Ganciclovir 치료 후 2일째부터 발열 소실되었고, 호흡곤란 호전 보였다. 단순 흉부 검사상에서 심비대 감소 및 흉수 호전 보였으며 (그림 1A) 이전 심장초음파상에서 보였던 심낭 삼출도 0.5 cm으로 감소하였다 (그림 2B). 치료 1개월 후 전경골 오목부종은 소실되었으며 24시간 요 단백량은 2.04 g/day로 감소 소견 보여 신생검은 시행하지 않았으며 치료 2개월 후 24시간 요 단백량은 0.32 g/day로 호전 되었으며 혈액검사상에서 CMV IgM 음성 (CMV IgM 0.06 (참고치 0～0.7)) 소견 보였다. 이후 임상경과 호전되어 경구 프레드니솔론 7.5 mg과 항결핵제 투여하면서 별다른 이상 없이 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

인간 거대세포 바이러스는 여러 가지 형태로 감염을 유발할 수 있는데 가장 흔한 경우인 잠복감염에서부터 전염성 단핵구성 증후군 및 심한 면역 결핍 환자의 중증 침범에 이르기까지 다양하게 나타날 수 있다 (2). 거대세포 바이러스는 면역을 조절하는 바이러스로서 류마티스질환, 특히 전신홍반루푸스 환자의 악화와 관여한다고 알려져 있다 (7). 이에 급성 거대세포 바이러스 감염은 전신홍반루푸스 환자에서 질병을 악화시키는데 관여하게 되는데, 이는 주로 면역억제제를 투여하는 환자에서 세포매개면역이 억제되면서 질병을 활성화 시킨다고도 한다. Rider 등은 전신홍반루푸스 환자에서 거대세포바이러스에 대한 혈청 양성률이 90.7%로 정상인의 43.3%에 비하여 높은 것을 보아 거대세포 바이러스감염과 밀접한 관련이 있을 것으로 보고하였다 (7). 거대세포바이러스와 전신홍반루푸스 사이에는 3가지 임상양상이 나타나는데 첫째 거대세포바이러스 감염이 이전에 전신홍반루푸스를 진단받지 않은 환자에서 진단을 유도할 수 있으며, 둘째 거대세포바이러스 감염이 전신홍반루푸스 악화 없이 발생하는 것, 셋째 거대세포 바이러스 감염이 전신홍반루푸스를 악화시키는 것이다 (7,8). 두 질환은 서로 중복되는 증상을 가지는데, 발열과 백혈구 감소증이 동반되며 본 환자의 경우도 그러했다. 혈소판감소증과 말초혈액 도말검사 상에서 비전형 림프구의 발견이 거대세포 바이러스 감염에서 특징적이며, 전신홍반루푸스의 악화에서는 백혈구 감소증, 항 이중나선 DNA 항체 역가 상승, 혈청 보체의 감소가 나타난다 (8).

거대세포 바이러스 감염의 진단은 거대세포 바이러스를 동정 또는 배양이 확진법이지만 민감도가 낮고 진단에 수일 이상 오랜 시간이 소요되는 단점이 있다. 항체 검사는 원발감염의 경우 CMV-IgM 항체의 빠른 상승을 확인할 수 있고 잠복감염의 재활성화 등 2차 감염의 경우 CMV IgG와 IgM의 동반 상승을 보여 선별검사의 목적으로 사용할 수 있으나, CMV-IgM은 위양성의 가능성이 있으며 예로 한 연구에서 137명의 임신한 여성에서 CMV-IgM 항체 양성 소견을 보였으나 오직 60명(43.8%)에서만 거대세포 바이러스 원발감염이 진단되었다 (9). 그러나 다수의 면역억제 환자에서는 기저질환이나 항바이러스제의 투여로 인해 CMV-IgM의 상승소견이 나타나지 않는다는 점도 고려해야 하며 이러한 경우는 임상 증상의 추이가 더욱 중요하다 (2,10). PCR DNA 검사법은 항원 검사보다 더 민감하지만 잠복감염과 현증감염을 감별하지 못하고 특이도나 양성예측도가 낮아서 임상적 의의는 크지 않다. 그러나 실시간 정량 PCR 검사법은 임상증상과의 상관성, 민감도 특이도가 모두 높고 정확하여 신속한 검사가 가능하며, 말초혈액의 백혈구 pp 65 항원 검출(pp 65-antigenemia)은 바이러스 복제 3～6일 이후 검출이 가능하며, 임상증상과 직접적인

연관성을 보여 질병의 진단을 앞당길 수 있다 (10).

거대세포 바이러스 감염에 의해 침범되는 장기는 폐, 간, 그리고 신경계이며 심장의 침범은 드물다. Campbell 등에 따르면 면역결핍 환자, 면역억제제 사용 환자, 그리고 거대세포 바이러스 혈청검사 양성인 혈액 제제 및 장기를 제공받는 경우가 거대세포 바이러스 감염에 의한 심근염 유발 요인이다 (11). 특별한 위험 인자가 없는 면역력이 정상인 환자에서 급성 거대세포 바이러스 감염으로 심막염이나 심근심낭염 같은 심혈관 질환의 발생은 매우 드물다 (11). 하지만 특별한 유발 요인이 없는 6개월 미만의 건강한 영아에서 거대세포 바이러스 감염에 의한 다량의 심낭삼출을 동반한 심막염이 보고된 경우가 있으며 (12), 면역약화 및 면역억제 치료 등 위험인자가 없는 32세 남자 환자에서 거대세포 바이러스 감염에 의한 심근막염 및 간염을 경구용인 valganciclovir 투여로 성공적으로 치료한 사례도 있다 (13). 거대세포 바이러스 감염에 의한 심질환은 대부분 경미한 증상이여서 진단이 어려운 경우가 많으며, 심전도 검사에서 우연히 발견된 경우도 심장 탐폰이나 급성 심부전 같은 심각한 합병증이 발생하는 등 임상 양상이 다양하다.

진단 받은 거대세포 바이러스 단핵구증 환자 대부분에서 자연 치유되는 경과를 보이며, 거대세포 바이러스 감염 환자는 대부분 무증상이다 (2). 그러나 전신홍반루푸스같은 면역 기능 이상이 있는 경우는 ganciclovir와 같은 항 바이러스 제제의 이용이 필요하며, 장기 이식 환자나 AIDS감염과 같은 면역저하 환자에서는 예방적 목적으로 항 바이러스 제제의 이용이 필요하다 (14,15). 본 증례에서는 1주 이상 고열이 있으며 심막염과 루푸스신염의 악화가 있었으며 여러 검사 및 3개월간 항결핵제 복용력 등을 고려하여 결핵에 의한 악화는 배제되었다. 또한, 전신홍반루푸스 악화에 대한 스테로이드 증량에도 발열 및 심막염은 호전이 없었다. 거대세포 바이러스 감염의 증거로 CMV IgM 양성 및 CMV IgG 증가 소견만 관찰되었지만 면역글로불린, 스테로이드 증량 치료에도 호전이 없다가 거대세포 바이러스 감염에 대한 ganciclovir 치료 이후 심막염, 흉수, 발열 및 단백뇨의 감소의 현격한 호전을 보였고 치료후 혈액검사상에서 CMV IgM이 음전되는 소견으로 미루어 이를 뒷받침 하겠다. 그러므로 임상증상의 급작스런 악화를 동반한 전신홍반루푸스 환자에서는 다량의 면역억제제 투여가 없어도 거대세포 바이러스 감염을 고려해야 하며, 이는 기회감염뿐만 아니라 급성이나 만성 바이러스 감염을 통한 질환의 악화가 가능하기 때문이다 (7-9). 이들 환자에서의 바이러스의 혈청검사를 통한 선별검사가 필요하며, 임상증상과 연관지어 항바이러스제제 등의 사용을 통한 적극적인 치료가 필요하다.

저자들은 결핵 동반으로 면역억제 치료를 거의 하지 않는 전신홍반루푸스 환자에서 심막염과 루푸스신염 악화의 형태로 나타난 거대세포 바이러 감염 1예를 경험하였고 성공적으로 치료하였기에 문헌고찰과 함께 증례보고 한다.

요 약

거대세포 바이러스 감염은 전신홍반루푸스의 악화와 관련이 있다. 국내에서는 다량의 면역억제제 사용 후 발생하는 거대세포 바이러스 폐렴이 보고 된 바 있으나 본 저자들은 유의한 면역억제제 치료 없이 거대세포 바이러스 감염이 심막염과 루푸스신염의 악화 양상으로 나타났고 ganciclovir를 투여하여 성공적으로 치료한 증례를 경험하였기에 보고한다.

참고문헌

1. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007;369:587-96.
2. Jang SY, Kim MS, Lee CH. Cell cycle arrest in human monocyte cell line by human cytomegalovirus. Korean J Microbiol 2008;44:299-304.
3. Lee DH, Kim JW, Shin DH, Oh MD, Song YW, Choi KW, et al. A case of cytomegalovirus pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus. Korean J Med 1999;56:103-7.
4. 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.
5. Jang EH, Kim MO. A case of concurrent pneumocystis carinii pneumonia and CMV pneumonia in a SLE patient with mycophenolate mofetil. Korean J Nephrol 2008;27:502-7.
6. Oh SI, Lee OY, Oh KT, Lee JH, Park JH, Uhm WS, et al. A case of cytomegalovirus colitis with colon perforation in systemic lupus erythematosus. J Korean Rheum Assoc 2003;10:82-8.
7. Rider JR, Ollier WE, Lock RJ, Brookes ST, Pamphilon DH. Human cytomegalovirus infection and systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1997;15:405-9.
8. Pérez-Mercado AE, Vilá-Pérez S. Cytomegalovirus as a trigger for systemic lupus erythematosus. J Clin Rheumatol 2010;16:335-7.
9. Drew WL. Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis 2007;20:408-11.
10. Lazzarotto T, Dal Monte P, Boccuni MC, Ripalti A, Landini MP. Lack of correlation between virus detection and serologic tests for diagnosis of active cytomegalovirus infection in patients with AIDS. J Clin Microbiol 1992;30:1027-9.
11. Campbell PT, Li JS, Wall TC, O'Connor CM, Van Trigt P, Kenney RT, et al. Cytomegalovirus pericarditis: a case series and review of the literature. Am J Med Sci 1995;309:229-34.
12. Wu CT, Huang JL. Pericarditis with massive pericardial effusion in a cytomegalovirus-infected infant. Acta Cardiol 2009;64:669-71.
13. Fernández-Ruiz M, Muñoz-Codoceo C, López-Medrano

F, Faré-García R, Carbonell-Porras A, Garfia-Castillo C, et al. Cytomegalovirus myopericarditis and hepatitis in an immunocompetent adult: successful treatment with oral valganciclovir. Intern Med 2008;47:1963-6.
14. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. Ann Intern Med 1993;118:173-8.
15. Mazzulli T, Rubin RH, Ferraro MJ, D'Aquila RT, Doveikis SA, Smith BR, et al. Cytomegalovirus antigenemia: clinical correlations in transplant recipients and in persons with AIDS. J Clin Microbiol 1993;31:2824-7.