Case Report

http://dx.doi.org/10.3947/ic.2012.44.1.40
Infect Chemother 2012;44(1):40-43
pISSN 2093-2340 eISSN 2092-6448

Infection & Chemotherapy

후천성면역결핍증 환자에서 발생한 다발성 폐결절 양상의 폐포자충 폐렴 1예

김은정[1] · 유승진[1] · 강경훈[1] · 홍만용[1] · 홍종삼[1] · 류대식[2] · 엄대운[3] · 정복현[1] · 송은희[1]

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과학교실[1], 영상의학교실[2], 병리학교실[3]

A Case of Multiple Pulmonary Nodular *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in an Acquired Immune Deficiency Syndrome Patient

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) is a frequent manifestation of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). The classic chest radiographic finding is perihilar ground glass opacities that may progress to more diffuse lung involvement. Atypical radiographic appearances include a normal chest film, lobar or segmental consolidation, cystic lesions, cavitation, pneumothorax, pleural effusion, and solitary or multiple pulmonary nodules. Although PCP is common in AIDS, presenting with nodular pulmonary densities is rare. We encountered the case of a 33-year-old man with AIDS whose chest radiography showed multiple bilateral nodular patterns suggestive of malignancy. We performed a transcutaneous lung biopsy and diagnosed him with PCP by Gomori methenamine-silver staining. Along with fungal and mycobacterial infections, intrathoracic Kaposi's sarcoma, and lymphoma, PCP should be considered in the differential diagnosis of nodular pulmonary disease in AIDS patients.

Key Words: Multiple pulmonary nodules, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, Acquired Immune Deficiency Syndrome

Eun-Jung Kim[1], Seung Jin Yoo[1], Gyung-Hoon Kang[1], Man Yong Hong[1], Jong Sam Hong[1], Dae Shick Ryu[2], Dae-Woon Eom[3], Bock Hyun Jung[1], and Eun-Hee Song[1]

Departments of [1]Internal Medicine, [2]Radiology, and [3]Pathology, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

서론

폐포자충(*Pneumocystis jirovecii*)은 폐에서 서식하는 진균성 기회감염 병원체로 면역억제 숙주에서 폐렴을 일으키는 중요한 원인이다[1]. 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jirovecii* Pneumonia, PCP)은 후천성면역결핍증(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) 환자에서 CD4 림프구 수가 200 cells/mm^3 미만일 때 흔한 감염으로 한국의 AIDS 환자에서 15.6%의 유병률을 보이고 있고 사망자의 25.7%가 이 기회감염으로 인해 사망한 것으로 보고되었다[2]. PCP의 전형적인 흉부 방사선 소견은 양 폐문부 주위에서 시작하는 양측성 미만성 침윤이지만, 정상 음영, 엽성 혹은 분절성 경화, 낭종성 병변, 공동, 기흉, 흉수, 결절 등 다양한 비전형적 양상이 보고되고 있다[3, 4]. 특히, 결절 형태로 발현하는 경우는 외국 보고에서는 드물게 있으나 국내에서는 보고가 없었다.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: August 5, 2011
Revised: September 5, 2011
Accepted: September 15, 2011
Correspondence to Eun Hee Song, M.D.
Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, 415 Bangdong-ri, Sachen-myeoun, Gangneung 201-711, Korea
Tel: +82-33-610-3175 Fax: +82-33-610-4960
E-mail: songeh@gnah.co.kr

www.icjournal.org

저자들은 다발성 폐결절 소견을 보여 암을 의심했다가 조직검사를 통해 PCP로 진단된 AIDS 환자를 경험하여 보고한다.

증례

33세 남자환자가 어지럼증을 주소로 응급실로 내원하였다. 어지럼증은 소용돌이 양상은 아니었으며 1개월 전부터 시작되었고 주로 일어날 때 악화되며 두통을 동반하였다. 또한, 말이 잘 나오지 않고, 몸을 가누기 힘들어 하였다. 내원 2주 전부터 식욕 부진이 발생하였고, 체중이 한 달 동안 10 kg 감소하였으며 기침이 있었다. 타원에서 뇌영상 검사 시행 후 알츠하이머병 의심 하에 전원되었다.

내원 당시 활력징후는 혈압은 91/61 mmHg, 호흡수는 20/min, 맥박수는 61/min, 체온은 36.8℃ 이었다. 의식은 명료하였고 전신 상태도 양호하였다. 흉부 청진에서 심음이나 호흡음은 정상이었다. 신경학적 검사 상 운동 능력과 감각도 정상이었다. 말초 혈액 검사에서는 백혈구 2,800/mm^3 (림프구 28.1%), 혈색소 11.9 g/dL, 혈소판 140,000/mm^3이었다. 혈청 생화학 검사에서 총단백질 8.6 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, C-반응단백 0.18 mg/dL였다. 산소를 투여하지 않고 검사한 동맥혈 가스 검사는 산도 7.42 산소분압 111 mmHg, 이산화탄소분압 39 mmHg, 산소포화도 98%였다. 뇌척수액 검사를 시행하였고 투명한 맑은 뇌척수액이었으며 pH 6.8, 비중 1.010, 적혈구 3/mm^3, 백혈구 0/mm^3, 당 40 mg/dL, 단백질 54 mg/dL 이었다. 뇌자기공명영상의 T2 강조 영상 액체감쇠역전회복 소견에서 뇌실주위, 다리뇌, 중간소뇌다리에 광범위한 고신호 변화를 보였다. 단순 흉부 방사선사진에서 양측 폐야에 다발성 결절이 보였으며(Fig. 1), 흉부 컴퓨터단층촬영(Computer tomography, CT)에서 양 폐야에 공동을 동반, 동반하지 않은 다양한 크기의 다발성 결절이 있었고, 우측 폐문 림프절과 양 겨드랑이 림프절이 커진 소견이 보였다(Fig. 2A). 복부 CT에서는 좌측 대동맥 옆 림프절이 보여 전이된 림프절로 생각하였다. 이에 전이된 폐병변으로 보고 우중엽의 결절에서 중심부바늘생검을 시행하였다. Hematoxylin and Eosin (H&E) 염색에서 조직구, 림프구 그리고 형질세포의 간질성 침윤과 함께 세포를 동반하지 않은 거품 양상의 폐포 내 호산구성 삼출액이 불완전한 육아종을 형성하였으나 괴사된 부분은 없었고 Gomori Methenamine-Silver (GMS) 염색에서 삼출액 내에 컵 혹은 타원형의 균이 보였으며 거대세포바이러스를 포함하는 바이러스 핵내 봉입체는 관찰할 수 없어 PCP로 진단하였다(Fig. 3A, 3B). 이에 시행한 Human immunodeficiency virus (HIV)항체 양성, 웨스턴블롯분석에서 양성, HIV 중합연쇄반응 정량검사는 1.19×10^6 copies/mL, CD4+ T 림프구 개수는 28/mm^3였다. 객담 항산균염색 및 배양검사, 기관지폐포세척액 항산균 염색 및 배양검사, 기관지 폐포세척액에서의 결핵 중합연쇄반응검사, 조직 항산균염색 검사, 조직 결핵 중합연쇄반응 검사, 혈청 매독침강정량검사, 톡소포자충 IgG, 뇌척수액 Cryptococcus 항원, 투베르쿨린검사 모두 음성이었으며, 거대세포바이러스 항체 IgG 이었다. Jamestown Canyon virus 실시중합연쇄반응을 시행하였으며 혈장에서 양성, 뇌척수액에서는 음성이 나왔다.

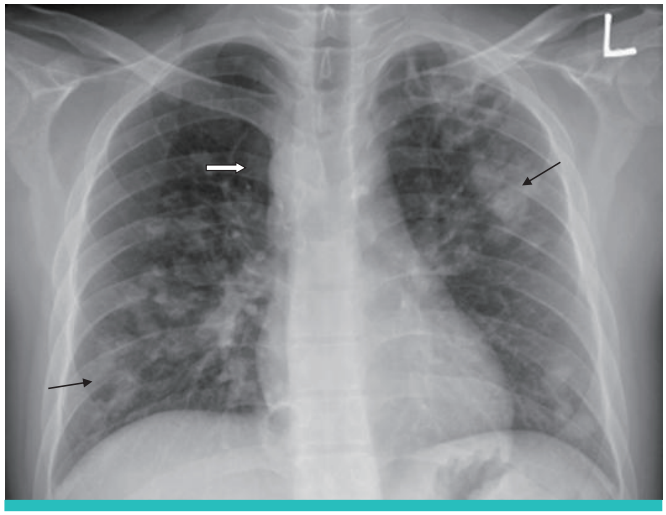


Figure 1. Posteroanterior chest radiograph view on admission shows multiple variable-sized lung nodules (black arrows) in both lung fields. The right aortic arch is noted with a white arrow.

PCP가 진단된 후 Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP-SMX)을 TMP 기준으로 5 mg/kg으로 매일 8시간마다 정맥주입하며 2주간 사용하다 발진과 발열이 심하여 중단하고, 2차 약제로 Clindamycin 600 mg을 매일 8시간마다 정맥주입하였고, Primaquine 30 mg/day로 복용하도록 하였다. AIDS 환자에서 PCP 치료 후 항레트로바이러

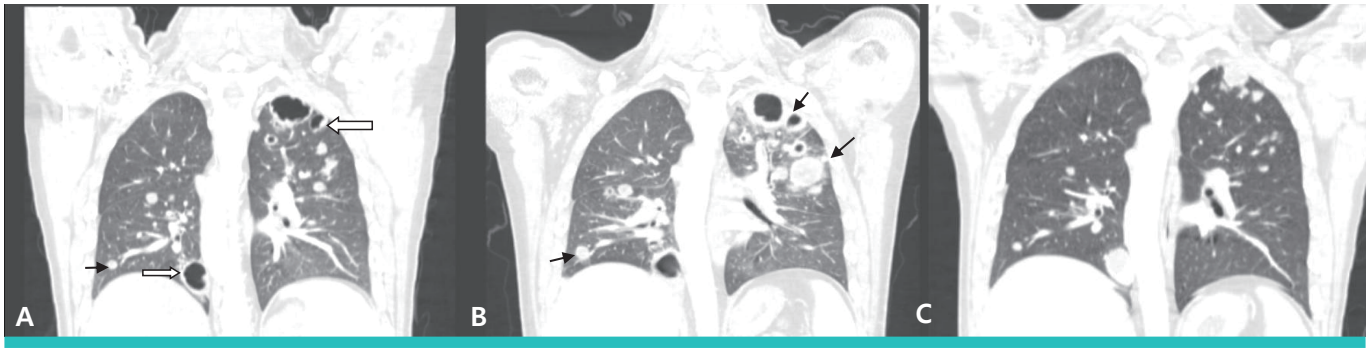


Figure 2. Coronal conventional CT scans. (A) The initial CT scan shows multiple nodules and masses with cavitation (white arrow) or without cavitation (black arrow), or of the subpleural portion in the left upper lobe and right lower lobes. (B) CT scan after 22 days of PCP treatment shows paradoxical worsening of multiple lung nodules and masses. (C) CT scan after 75 days of PCP treatment shows decreased size of multiple lung nodules, masses, and the disappearance of cavitation.

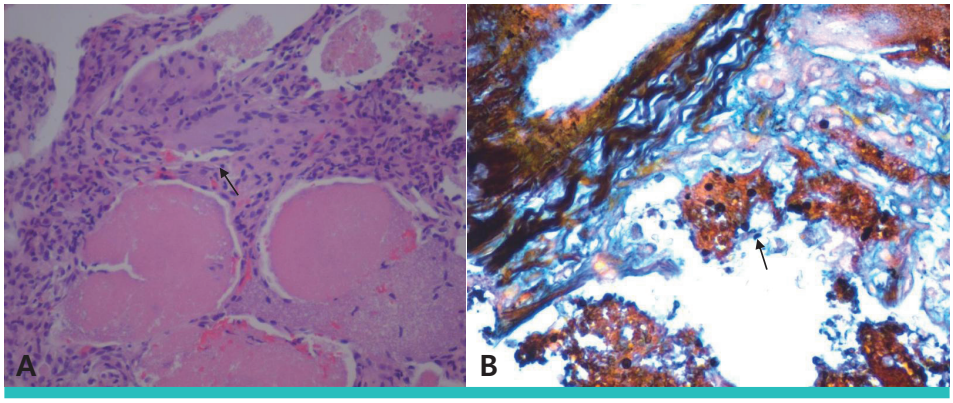


Figure 3. (A) The specimen shows interstitial pneumonia with a few multinucleated cells (arrow), ill-formed granuloma and frothy intra-alveolar exudates (H&E stains, x200). (B) Some cup or oval shaped organisms (arrow) are also noted in the exudates (GMS stain, x400).

스 제제의 사용 시점에 대한 정확한 지침은 없으나 진행다초점백색뇌질증이 있어 PCP 치료를 2주 시행한 이후 고강도 항레트로바이러스 치료(Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART)를 시작하였다. Lopinavir/ritonavir 400/100 mg과 Lamivudine/zidovudine 150/300 mg을 매 12시간마다 함께 투여하였다. PCP 치료 22일 째 다시 발열과 발진이 발생하고 흉부단순촬영에서 악화소견 보여 흉부 CT를 시행하였으며 양 폐엽으로 흉수가 발생하였고, PCP의 악화 소견을 보이면서 우측 폐문 림프절이 커져 있었다(Fig. 2B). 흉부 CT의 악화로 면역 재건 증후군을 고려하였으나 발진은 약물의 유해작용으로 나타났을 가능성을 고려하여 복합제제는 중단하고 Abacavir 300 mg과 Lamivudine 150 mg, Lopinavir/ritonavir 400/100 mg으로 매 12시간마다 복용토록 하였다. 결절 양상의 PCP에 대한 명확한 치료기간이 없어 5주 치료 후 중단하였고, TMP-SMX은 탈감작 후 다시 400/80 mg을 매 12시간마다 투여하였다. 추적검사로 치료 75일 째 시행한 흉부 CT에서 다발성 공동을 동반, 동반하지 않은 결절이 감소하였고 흉수는 보이지 않았다(Fig. 2C). HIV 중합연쇄반응 정량검사는 8.29×10 copies/ml, CD4 210/uL로 호전양상 보였다. 또한, 어지럼증과 몸을 잘 가누지 못하는 증상은 진행다초점백색뇌질증(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PMN)에 의한 2차적인 파킨슨병으로 생각하여 입원 49일 째부터 levodopa/benserazide 250 mg, amantadine sulfate 100 mg을 하루 2회 투여하였으며 입원 76일 째부터 ropinirole 0.25 mg도 추가로 하루 2회 투여하여 내원 당시에는 몸을 잘 가눌 수 없었던 환자가 걸어서 퇴원할 수 있었다.

고찰

AIDS 환자가 처음 PCP를 진단받고 난 이후 AIDS를 진단 받게 되는 경우는 43%로 알려져 있고 국내에서는 AIDS 환자 중 10%가 PCP를 경험한 것으로 보고되고 있다[5, 6]. 대부분의 PCP는 양 폐문부 주위에서 시작하는 양측성 미만성 침윤으로 첫 증상은 호흡곤란, 마른 기침이다[4]. 또한, PCP의 10-34%는 낭종 형태로 발현되며, 폐결절이 보이는 HIV 환자 87명 중 3명이 PCP로 진단되었다[7-9].

이 환자는 몸을 잘 가누지 못하는 증상과 함께 단순 흉부 촬영에서 다발성 폐결절 소견을 보여 전이, 림프종, Wegener's 육아종증, 진균감염 등을 의심하고 검사를 진행하던 중 조직검사에서 PCP가 진단되었다.

지금까지의 보고에 따르면 AIDS 환자에서 폐포자충 감염이 폐결절 형태로 나타나는 것은 비교적 환자의 면역이 보존된 HIV 감염 초기이거나 항바이러스 제제 사용으로 환자의 면역이 어느 정도 회복되었을 때로 생각되며 이에 대한 육아종 형성 반응과의 연관성이 알려져 있다[10]. Flanery 등은 항바이러스 제제가 PCP의 영상학적, 조직학적 양상을 바꿀 수 있음을 제안하였다. Zidovudine 투여가 CD4+ T 림프구를 증가시키고 지연 과민 반응을 회복시켜 이전 무력 상태의 면역 반응을 신장 시킨다는 것이다[11]. 반면 Bleiweiss 등은 적절한 T 세포의 기능이 육아종 형성 반응에 반드시 필수적인 것은 아니라는 의견을 내놓았다[5]. AIDS 환자에서 T 세포 기능의 결핍 때문에 잘 형성된 육아종은 흔하지 않을 수 있다는 것이다[12]. 본 환자의 경우는 항바이러스제제를 투여 받은 과거력이 없고 조직검사에서 잘 형성되지 않은 육아종이 관찰되었다. 이는 면역 상태가 나쁘더라도 영상의학적으로 PCP가 결절의 형태를 보이면서 조직학적으로 잘 형성되지 않은 육아종으로 나타날 수 있음을 말해준다.

일반적으로 PCP의 진단은 가래나 기관지폐포세척액에서 GMS에 염색되는 낭종을 발견하거나 기관지를 통한 조직검사로 이루어진다. 그러나 기관지폐포세척액과 기관지를 통한 조직검사가 PCP를 진단하는데 아주 민감한 검사라고 할 지라도 결절 양상으로 발현됐을 때에는 음성일 수 있음을 염두에 두어야 한다. 왜냐하면 폐포자충이 결절 내에만 고립되어 있을 수 있기 때문이다[4].

AIDS 환자에서 다발성 폐 결절을 보일 때 PCP 이외에도 세균과 미코박테륨, 그리고 진균감염, 카포시 육종, 림프종 등을 반드시 감별해야된다[4, 13]. Keith 등은 흉부 CT로 관찰된 AIDS 환자의 다발성 폐결절의 크기와 분포 양상에 따라 원인 질환을 감별할 수 있다고 보고하였는데, 증례와 같이 1 cm 이상의 다발성 결절은 Kaposi 육종이 78%, 림프종이 88%를 차지했고 PCP는 보고되지 않았다[13]. AIDS 환자에서의 다발

성 폐결절은 대부분 흉부 CT로 감별진단을 할 수 있으나 본 증례와 같이 그렇지 못한 경우가 있으므로 객담이나 기관지폐포세척액을 통한 검사에서 감별되지 않을 때 결절 병변에 대한 경피적 조직검사나 개폐 조직검사 등의 침습적인 검사가 필요하겠다[10, 14].

HIV 감염 환자에서 발생한 PCP의 경우 보통 TMP-SMX로 3주간 치료한 후 재발방지요법에 들어간다. 또, HAART를 시작하는 시기는 명확한 지침이 있는 것은 아니지만 최근에는 AIDS 진행이나 사망을 줄일 수 있다는 연구들이 있어 조기치료가 선호된다[15, 16]. 따라서 이 증례에서는 PML도 있어 PCP를 2주 치료한 후 바로 HAART 치료를 시작하였다. 그러나 본 증례의 경우는 결절형 PCP로 치료 기간이 명확히 정해져 있지 않고 HAART 치료 이후 흉부 단층 촬영이 악화되어 전체 5주 정도 치료 이후 재발방지요법으로 바꾸었다. TMP-SMX 과민반응으로 발열, 발진이 있었으나 탈감작 시행 후 현재까지 예방요법을 유지하고 있는 상태이며 추적검사로 시행한 단순흉부촬영에서 결절 병변의 크기는 계속 감소하고 있다. 향후 유사한 증례 보고를 통해 다발성 결절을 동반한 PCP의 치료 및 예방요법에 관한 정립이 필요할 것으로 사료되어 이 증례를 보고한다.

References

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2008;1137-204.
2. Kim JM, Cho GJ, Hong SK, Chang KH, Chung JS, Choi YH, Song YG, Huh A, Yeom JS, Lee KS, Choi JY. Epidemiology and clinical features of HIV infection/AIDS in Korea. Yonsei Med J 2003;44:363-70.
3. Klein JS, Warnock M, Webb WR, Gamsu G. Cavitating and noncavitating granulomas in AIDS patients with pneumocystis pneumonitis. Am J Roentgenol 1989;152:753-4.
4. Winn RA, Stoeckli TC, Wilson ML, Burman W, Schwarz MI, Chan ED. Multiple pulmonary nodules in an HIV-positive man on highly active antiretroviral therapy. Chest 2002;122:1840-3.
5. Gallant JE, Ko AH. Cavitary pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996;22:671-82.
6. Choe KW, Oh MD, Park SW, Kim HB, Kim US, Kang SW, Choi HJ, Shin DH. Opportunistic infections and malignancies in 173 patients with HIV infection. Korean J Infect Dis 1998;30:507-15.
7. Shah RM, Salazar AM. CT manifestations of human immunodeficiency virus (HIV)-related pulmonary infections. Semin Ultrasound CT MR 1998;19:167-74.
8. Kuhlman JE, Kavuru M, Fishman EK, Siegelman SS. Pneumocystis carinii pneumonia: spectrum of parenchymal CT findings. Radiology 1990;175:711-4.
9. Jasmer RM, Edinburgh KJ, Thompson A, Gotway MB, Creasman JM, Webb WR, Huang L. Clinical and radiographic predictors of the etiology of pulmonary nodules in HIV-infected patients. Chest 2000;117:1023-30.
10. Crans CA Jr, Boiselle PM. Imaging features of *pneumocystis carinii* pneumonia. Crit Rev Diagn Imaging 1999;40:251-84.
11. Flannery MT, Quiroz E, Grundy LS, Brantley S. Pneumocystis carinii pneumonia with an atypical granulomatous response. South Med J 1996;89:409-10.
12. Bleiweiss IJ, Jagirdar JS, Klein MJ, Siegel JL, Krellenstein DJ, Gribetz AR, Strauchen JA. Granulomatous *pneumocystis carinii* pneumonia in three patients with the acquired immune deficiency syndrome. Chest 1988;94:580-3.
13. Edinburgh KJ, Jasmer RM, Huang L, Reddy GP, Chung MH, Thompson A, Halvorsen RA Jr, Webb RA. Multiple pulmonary nodules in AIDS: usefulness of CT in distinguishing among potential causes. Radiology 2000;214:427-32.
14. Foley NM, Griffiths MH, Miller RF. Histologically atypical Pneumocystis carinii pneumonia. Thorax 1993;48:996-1001.
15. Croda J, Croda MG, Neves A, De Sousa dos Santos S. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. Crit Care Med 2009;37:1605-11.
16. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, Hogg E, Komarow L. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS ONE 2009;4:e5575.