감 염 : 제25권 제 3 호 1993
Vol. 25, No. 3, 271 ~ 275

동종 골수이식 후 만성 이식편대숙주반응 환자에서 발생한 폐렴구균에 의한 수막뇌염 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김병욱 · 유진홍 · 신완식 · 김양리 · 강문원
김동욱 · 이종욱 · 박종원 · 김춘추 · 김동집

= **Abstract** =

A Case of Meningoencephalitis Due to *Streptococcus pneumoniae* in a Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation

Byung-Wook Kim, M.D., **Jin Hong Yoo**, M.D., **Wan-Shik Shin**, M.D., **Yang-Ree Kim**, M.D.
Moon-Won Kang, M.D., **Dong-Wook Kim**, M.D., **Jong-Wook Lee**, M.D., **Chong-Won Park**, M.D.
Chun Choo Kim, M.D., and **Dong-Jip Kim**, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Graft-versus-host disease (GVHD) is a frequent complication after bone marrow transplantation. Infectious complications are common in GVHD patients due to defect in cell-mediated immunity.

A rare case of *S. pneumoniae* meningoencephalitis occured in a patient with extensive form of chronic GVHD after allogeneic bone marrow transplantation. He was immediately treated with full dosage of ceftriaxone and ampicillin. He suffered from various complications such as sepsis, acute renal failure, atelectasis, and seizure. Despite of aggressive treatment, he died probably due to renal shutdown and massive subacute cerebral infarction of left cerebral hemisphere.

This report showed two unusual and rare features. First, the infection site was CNS rather than respiratory system. Second, the causative organism was *S. pneumoniae*, which is rare cause of CNS infection in immunocompromised patients.

서 론

골수이식 후 발생하는 감염에 관여하는 인자로는 이식의 형태, 공여자-수여자 사이의 조직적합성, 골수편 내 공여자 T 림프구의 조작, 이식편대숙주반응(graft-versus-host disease, 이하 GVHD)의 예방 방법, 바이러스 감염, GVHD의 존재여부 및 심한 정도 등이 있으며 이들은 환자의 면역 반응에 따라 감염균주에 영향을 준다[1].

동종 골수이식을 받은 환자에서 GVHD는 보고에 따라 다르지만 약 50%까지 나타나고, 골수이식 후 사망원인의 15~40%를 차지한다[2]. 골수이식 후 수개월 내지 수년 동안 세포성 면역이 떨어지는데, GVHD가 있을 경우 더 심하고, 자가 골수이식보다 동종 골수이식의 경우에서 더 심하다.

면역기능 부전이 있는 환자에서 수막염을 포함한 중추신경계 감염을 일으키는 균주는 *L. monocytogenes* 및 *P. aeruginosa* 등이 흔한 반면, 면역기능이 정상인 환자에 많은 *S. pneumoniae*나 *N. meningitidis* 등은 드문 것으로 알려져 있다[3,4].

저자들은 동종 골수이식후 GVHD가 있었던 환자에서 생긴 폐렴구균에 의한 수막뇌염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

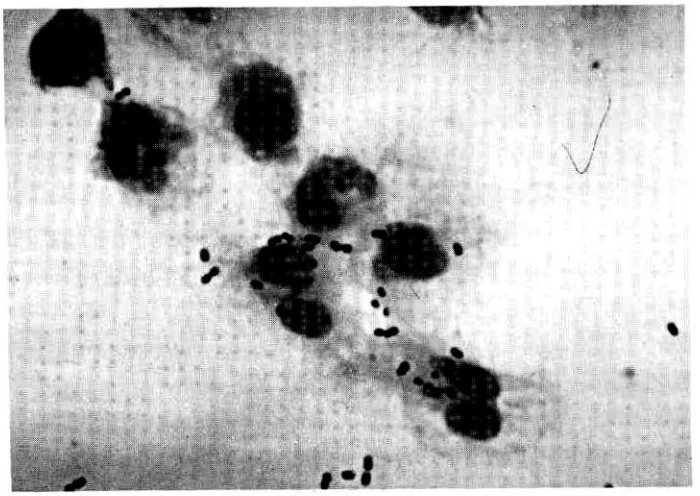

Fig. 1. Gram stain of the CSF showed many leukocytes and many Gram-positive cocci, some of which are diplococci.

증 례

환 자 : 최○환, 30세, 남자.

주 소 : 1주간의 고열 및 내원 당일 발생한 의식혼탁.

과거력 및 현병력 : 본 30세 환자는 1989년 3월 재생불량성 빈혈로 진단받고 1991년 12월 동종 골수이식을 받은 후 심한 만성 이식편대숙주반응과 당뇨가 있어 부신피질 호르몬제 및 cyclosporine A를 복용하면서 통원치료를 받아오던 중 내원 1주 전 좌측 귀에서 이루가 있었으나 특별한 치료를 받지 않은 상태에서 고열이 나기 시작하였고 내원 당일 아침부터 의식혼탁이 발생하여 1993년 5월 31일 본원 응급실을 통하여 입원하였다.

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 170/100 mmHg, 맥박 100회/분, 호흡 22회/분, 체온 38.8℃ 이었다. 만성 이식편대숙주반응으로 전신의 피부에 발진이 있었고, 급성 병색을 띄고 있었다. 신경학적 검사에서 의식의 혼탁과 함께 경부강직 등 수막자극 증세가 있었고, 다른 이학적 특이 소견은 없었다.

검사 소견 : 입원 당시 환자의 말초혈액 검사에서 백혈구 9,500/mm^3, 혈색소 11.6 g/dl, 혈소판 128,000/mm^3 이었다. 골복혈당 308 mg/dl, 혈청 BUN 43.5 mg/dl, creatinine 1.4 mg/dl, 총 bilirubin 1.8 mg/dl, Na 134 mEq/L, K 5.5 mEq/L 이었다. 동맥혈 검사에서는 pH 7.44, pCO_2 29.6 mmHg, pO_2 96.2 mmHg, HCO_3 19.6 mmol/L, base excess −1.7 mmol/L, O_2 saturation 97.1% 이었다. 뇌척수액 검사에서 압력은 320 mmH_2O 이었고, 색깔은 엷은 황색에 혼탁해 보였고, 백혈구 4,840/mm^2(중성구 : 89%, 림프구 : 11%), 적혈구 22/mm^2, 단백 310 mg/dl, 당 28 mg/dl, Cl 678 mg/dl, LDH 200 unit이었다. 혈청 면역글로불린은 IgG 693 mg/dl로 감소되어 있었고, IgA 74.2 mg/dl로 정상, IgM 28.2 mg/dl로 감소된 소견을 보였다. 말초혈액에서 CD4 13.4%, CD8 19.4% 이었다.

세균학적 소견 : 뇌척수액 그람염색에서 그람양성구균이 보였고 일부는 쌍구균으로 보였으며(Fig. 1), 뇌척수액과 혈액 배양 검사에서 *S. pneumoniae*로 동정되었고 penicillin, ampicillin, vancomycin, teicoplanin 등에 감수성을 보였다.

임상 경과 : 환자는 응급실 내원 후 수시간 뒤부터 전신성 강직성간대성 발작(generalized tonic clonic seizure)을 간헐적으로 하다가 3일간 간질지속상태(status epilepticus)를 보였다. 뇌척수액 그람염색 결과를 보고 ceftriaxone(6.0 gm/일)과 ampicillin(12.0 gm/일)을 투여하였다. 2병일째는 소변량이 급격히 줄어들면서 혈액 화학 검사상 BUN 70.5 mg/dl, creatinine 5.5 mg/dl, Na 131 mEq/L, K 6.9 mEq/L 였고, creatinine clearance(Ccr) 0.34 ml/min, FE_{Na} 0.42%로 급성 신

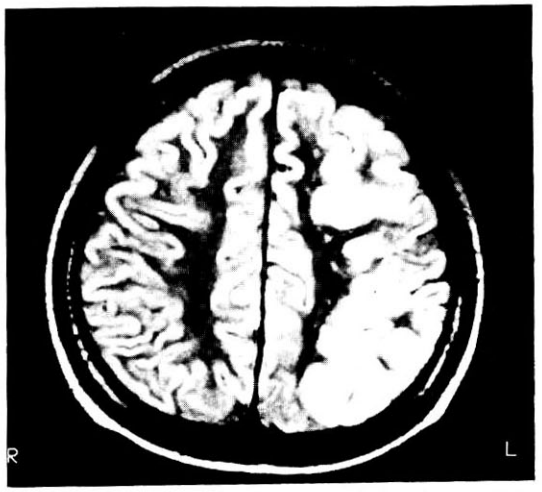

Fig. 2. Brain MRI showed increased signals on gyrus and white matter of left hemisphere.

부전증의 소견을 보여, 3병일째 혈액투석을 시행하였고 열이 떨어지기 시작하였다. 4병일째부터는 하루 소변량이 1,000 ml 이상으로 증가하면서 혈청 creatinine이 감소하기 시작하였고 체온도 정상으로 회복되었다. 4병일째부터 5일간은 면역글로불린을 100 mg/kg/day로 투여하였다. 5병일째 빈호흡과 함께 동맥혈 검사에서 pH 7.17, pCO_2 34.9, pO_2 47.1, HCO_3 12.8, O_2 saturation 75.5%로 나타났고 흉부 청진 소견에서 우측 폐야의 호흡음이 거의 들리지 않았으며 단순 흉부 방사선 검사에서 무기폐의 소견을 보여 기관 절개를 시행한 뒤 곧 회복되었다. 추적검사한 말초혈액 검사에서 과립구가 계속 감소하여 7병일째는 백혈구수가 1,300/mm^3로 감소하여 과립구-단핵구 집락 자극인자(GM-CSF)를 200 μg/일로 투여하였다. 환자는 9병일째도 계속 의식의 변화를 보이지 않아 뇌 자기공명 촬영을 시행하였는데 T2 축에서 좌측 대뇌반구 1/2 이상의 뇌회(gyrus) 및 피질하 백질(white matter)에 밀도가 증가되어 있었고 조영제 투여 후 뇌회의 조영 증강을 보여 수막뇌염 이후 좌측 대뇌반구의 아급성 경색의 소견을 보여주고 있었다(Fig. 2). 그러나, 같은 날 실시한 척수천자 검사는 압력 180 mmH_2O, 백혈구 3/mm^2, 당 및 단백질 치는 정상 소견을 보이고 있었다. 10병일째 다시 하루 소변량이 390 ml로 감소하였고 혈압이 떨어지기 시작하였으며 혈청 creatinine치가 3.0 mg/dl에서 4.9 mg/dl로 증가하여 furosemide와 dopamine 요법을 시행하였으나 반응이 없었고, 11병일째 사망하였다.

고 찰

본 증례는 골수이식 후 만성 이식편대숙주반응 환자에서 드문 감염양상으로서 *S. pneumoniae*에 의한 수막뇌염이 온 예이다.

GVHD는 골수이식 후 가장 흔한 합병증 중의 하나이며, 골수이식 후 가장 흔한 사망원인 중의 하나이다. 이는 GVHD 자체의 반응 보다는 이차적으로 감염이나 다른 과정에 의해 손상된 조직에 손상을 더 크게 함으로써 영향을 준다. GVHD가 감염을 증가시키는 기전은 다음과 같다. 첫째, 위장관과 같이 조직 표면에 손상을 주어 세균의 침투를 용이하게 하고 둘째, 세포성 면역의 결함으로 바이러스 감염에 대한 감수성이 증가하고 셋째, 골수 기능 억제나 자가면역에 의한 파괴로 중성구 감소가 일어나 세균 및 진균에 대한 감염 위험이 증가하고 넷째, 만성 GVHD에서는 간 및 비장등 세망내피계의 기능 저하 및 옵소닌 작용의 결함으로 피막을 형성하는 균주에 감염될 위험이 증가하고 다섯째, GVHD환자를 치료하는 부신피질호르몬제, 세포 독성 제재 등이 이러한 위험을 더욱 증가시키는 것 등이다[8].

골수이식 후 나타나는 감염 양상은 시기별로 다르다. 초기 골수이식 후 약 1달 간은 과립구가 부족하고 점막이 쉽게 손상당할 때로 국소 감염보다 패혈증 등 전신 감염이 흔하며, 환자의 점막 및 피부의 균주가 주 원인균주이다. 골수이식 후 약 30일에서 100일 사이는 중성구 감소시기가 끝나고 세포성 면역이 회복되는 시기로 GVHD의 존재여부가 감염에 큰 영향을 미친다. 따라서 동종 골수이식이 자가 골수이식보다 더 문제가 된다. 이 때에는 바이러스와 원충 등이 주로 문제가 된다. 100일 이상이 지난 후기 회복기에는 감염에 의한 합병증이 점차 줄어드는 시기이다. 그러나 T 림프구의 비가 수년까지 비정상적으로 될 수 있고 혈청 면역글로불린 중 IgA, IgG_2, IgG_4 등이 감소되어 있고 피막을 형성하는 균주에 대한 옵소닌을 만들지 못하기 때문에 피막을 형성하는 균주에 의한 감염이 더 많아진다[5,6]. 가장 흔한 감염부위는 호흡기계이며, 가장 흔한 균주로는 *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae* 등이 있다[7]. 피막형성을 하는 세균들은 부비동 감염 및 폐렴을 흔히 일으키고 이는 골수이식 환자에서 흔한 불명열의 원인이

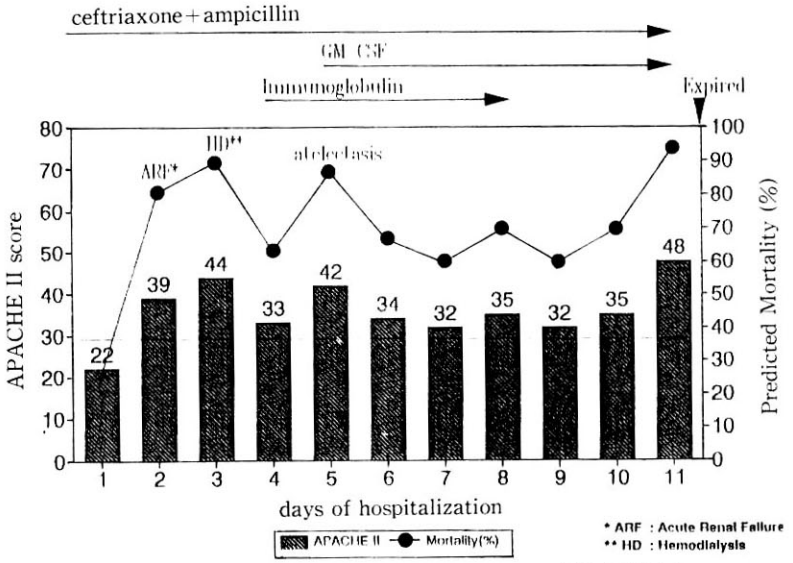

Fig. 3. Clinical course of the patient on the basis of APACHE II score.

되거나 패혈증을 일으키기도 한다.

본 증례에서는 IgG가 감소되어 있었고, T4/T8 비율이 저하된 소견을 보였으며, 골수이식 100일 이후에 감염이 생겼으므로, *S. pneumoniae* 등의 균주에 감염될 확률이 적지 않았다고 볼 수 있으나, 이는 주로 호흡기계에 오는 경우가 대부분이고, 본 증례처럼 중추 신경계 감염증 양상으로 나타난 것은 매우 드물어[7] 만성 이식편대숙주반응 후 *S. pneumoniae*에 의해 생긴 수뇌막염 증례는 보고된 바가 거의 없으나, 최근들어 D'Antonio 등이 만성 이식편대숙주반응 후 페니실린 저항성을 보이는 *S. pneumoniae*에 의한 수막염을 2예 보고한 바 있다[9]. 또한, 면역기능 부전 환자의 중추신경계 감염 원인균으로서는 *L. monocytogenes*나 *P. aeruginosa*가 흔하기 때문에 *S. pneumoniae*에 의해 수막뇌염이 생겼다는 사실도 드문 양상이라고 할 수 있다. *L. monocytogenes*는 그람 양성 간균으로 얼핏 보기에 간구균으로 보여 *S. pneumoniae*로 오인될 수 있다. 이 환자에서는 중이염이 선행하였기 때문에 *S. pneumoniae*의 가능성이 가장 높았지만 균배양 검사가 나오기 전까지는 *L. monocytogenes*의 가능성도 배제할 수 없어 ampicillin을 병행투여하였다.

저자들은 입원기간동안 본 환자에 대해 APACHE (Acute Physiologic & Chronic Health Evaluation) II 점수[10~12] 및 예상 사망 위험률을 매일 계산하여 상태를 평가하고, 치료방침의 결정에 참고로 하였다(Fig. 3). 이 평가기준에서 총 점수가 25~30 점을 넘을 경우 사망위험도가 유의하게 높으며, 하루에 5점 이상 증가하는 것은 환자의 상태가 유의하게 악화된 것을 의미한다. 이에 따라 저자들은 하루에 APACHE II 점수가 5점 이상 증가시 보다 적극적인 방침으로 치료를 하였다. 그림 3에서 보는 바와 같이, 환자의 상태가 악화된 경우(급성 신부전, 무기폐 등) APACHE II 점수가 5점 이상 증가하였고, 이에 따른 사망위험도 역시 증가 하였다. 적극적 치료를 하여 호전을 보인 경우 점수가 유의하게 감소하였으며, 어느 정도 안정된 상태로 유지되던 6병일 부터 9병일 사이 동안은 APACHE II 점수의 일일 변화량이 5점 미만인 것을 볼 수 있다.

본 환자는 급성 신부전, 급성 무기폐 등의 합병증이 생겼으나 혈액투석, 기관지 절개술 등의 적극적 치료로 단기간 내 교정을 하였고, 이후 3~4일간은 비교적 안정된 경과를 보였음에도 불구하고 의식이 더 이상 호전되지 않고, 다시 신부전에 빠지면서 사망에 이르렀다. 사망 원인은 9병일째 실시한 뇌척수 천자 소견이 정상화된 점으로 보아 뇌신경계 감염증 자체는 치료가 되었다고 볼 수 있으나, 수막염의 합병증으로 생긴 큰 범위의 아급성 뇌경색증, 신부전, 그리고 기저질환으로서 만성 이식편대숙주반응 등이 복합적으로 사인에 관여했다고 생각된다. 또한 내원 당일에 간질발작을 일으켰고, 의식

이 명료하지 못 했다는 점 또한 불량한 예후를 시사하였다고 볼 수 있다.

골수이식 후 만성 이식편대숙주반응 환자에서 생긴 감염은 치명적이기 때문에, 조기 진단 및 신속하고도 적극적인 초기치료가 환자의 예후에 매우 중요하다는 사실을 다시금 인식시켜준 증례였다고 생각된다.

결 론

저자들은 동종 골수이식 후 만성 이식편대숙주반응으로 치료받던 환자에서 비교적 드문 폐렴구균성 수막뇌염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) Wingard JR: *Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation 6:371, 1990*
2) Gale RP: *Graft-versus-host disease. Immunological Reviews 88:193, 1985*
3) Swartz MN, Dodge PR: *Bacterial meningitis: A review of selected aspects. N Engl J Med 272:725, 1965*
4) Mangi RJ, Quintiliani R, Andriole VT: *Gram negative meningitis. Am J Med 59:829, 1975*
5) Jennifer T, John B: *Bone marrow transplantation in practice. 1st ed., Churchill Livingstone, New York, N.Y. 1992*
6) Aucouturier P, Barra A, Intrator L: *Long lasting IgG subclass and antibacterial polysaccharide antibody deficiency after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 70:779, 1987*
7) Winston DJ, Schiffman G, Wang DC, Feig SA, Lin C-H, Marso EL, Ho WG, Young LS, Gale RP: *Pneumococcal infections after human bone marrow transplantation. Ann Intern Med 91:835, 1979*
8) Atkinson K, Farenwell V, Storb R, et al: *Analysis of late infections in 89 long-term survivors of bone marrow transplantation. Blood 53:720, 1979*
9) D'Antonio D, Bartolomeo PD, Iacone A, Olioso P, Girolamo GD, Angrilli F, Papalinetti P, Fioritoni G, Betti S, Torlontano G: *Meningitis due to penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in patients with chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplantation 9:299, 1992*
10) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: *APACHE* II*: A severity of disease classification system. Crit Care Med 13:818, 1985*
11) 김갑동, 최현규, 이상귀, 송회선: *APACHE* II *Scoring System*을 이용한 중환자실 입실 환자의 평가. 대한마취과학회지 *23:435, 1990*
12) Adults, Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Berger J, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, Harrell Jr. FE: *The APACHE* III *prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically ill patients. Chest 100:1619, 1991*