

Legionella pneumophila Serogroup 1에 의한 치명적인 원내 폐렴 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

김권범 · 강민승 · 정희진 · 우흥정 · 김민자 · 유세화 · 박승철

A Case of Fatal Nosocomial Legionnaires' Disease by *Legionella pneumophila* Serogroup 1

Kwon Beom Kim, M.D., Min Seung Kang, M.D., Hee Jin Chung, M.D.
Heung Jeong Woo, M.D., Min Ja Kim, M.D., Se Hwa You, M.D. and Seung Chul Park, M.D.

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

Nosocomial Legionnaires' disease has often been documented to occur in immunocompromised patients and to be severe, potentially fatal, pneumonia.

We report a case of fatal nosocomial Legionnaires' disease developed shortly after steroid pulse therapy. A 39-year old woman with systemic lupus erythematosus was admitted via emergency room due to generalized edema and gross hematuria. Under the diagnosis of lupus nephritis, she was given intravenous steroid pulse therapy for 3 days and then maintained with oral prednisolone. On the 7th day of admission the patient's conditions got worse with progression to acute renal failure and respiratory difficulty. On the 10th day of admission when she was started on hemodialysis, chest

radiograph showed newly developed multifocal mass-like consolidations on both lung fields. In spite of empirical therapy with roxithromycin and rifampin, the consolidations were aggravated and rapidly extended to both whole lung fields. On the 15th day of admission she was mechanically ventilated due to respiratory failure, but died of hypoxia and shock on the 19th day. Later, a legionella species was isolated from the tracheal aspirates and identified as *L. pneumophila* serogroup 1. We also detected *L. pneumophila* from the tracheal aspirates by duplex PCR which amplified both 5S rRNA and mip genes of *L. pneumophila*.

Key Words : Nosocomial pneumonia, Fatal, *Legionella pneumophila*, Steroid

서 론

레지오넬라균은 1976년 미국 Philadelphia에서 집단발생한 원인불명의 급성 열성 호흡기감염의 유행에서 처음 병원균으로 확인된 이후, 지난 수 년간 원인 불명의 지역사회 획득성 폐렴의 주된 원인균으로 대두되고 있을뿐만 아니라, 만성 소모성 질환 환자, 장기이식 환자 또는 스테로이드 등의 면역억제요법을 받는 환자 등에서 발생

하는 원내 폐렴의 주요 원인으로 알려지고 있다¹⁾.

레지오넬라 원내 폐렴은 집단적으로 발생할 수 있으나 환경수가 오염된 병원에서 산발적으로 발생하는 양상을 보이며, 조기 진단 및 적절한 치료가 이루어지지 못할 경우 급속도로 진행하여 50% 이상의 사망률을 보일 수 있다²⁾. 한편, 국내에서 레지오넬라 감염증의 빈도는 정확히 알려지지 않고 있으나, 지금까지 유일하고 최초로 기록된 집단발생은 1984년에 한 종합병원 내에서 발생한 비폐렴성 감염증인 폰티악 열의 원내 감염이었다³⁾. 현재까지 진단상의 난점으로 인해 산발적으로 발생한 레지오넬라 원내 폐렴의 증상 보고는 소수에 불과하나⁴⁻⁶⁾, 최근 면역 저하 환자들이 현저히 증가하고 있으므로 이에 대한 임상인들의 적극적인 관심이 요구되고 있다.

접수: 1998년 1월 10일, 승인: 1998년 1월 30일
교신저자: 김민자, 서울시 성북구 안암동 5가 126-1
고려대학교 의과대학 감염내과학교실
Tel: (02)920-5259, Fax: (02)920-5616
E-mail: macropha@chollian.net

저자들은 전신성 홍반성 낭창에 합병된 루푸스 신염으로 입원한 환자에서 스테로이드 충격 요법 실시후에 발생한 치명적 폐렴이 객담검체의 배양과 중합효소연쇄반응 검사를 통해 *Legionella pneumophila* serogroup 1에 의해 유발되었음을 확인하여 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 39세, 여자.

주 소 : 전신부종 및 육안적 혈뇨

현병력 : 전신성 홍반성 낭창으로 진단받은 환자로 평소 별 증상 없이 지내던 중 내원 1개월 전부터 상복부 불쾌감이 있어 인근 병원에서 위내시경을 시행받았으나 칸디다 식도염 이외에는 특이 소견이 관찰되지 않아 보존적 치료 후 증상 호전되었다. 내원 2주 전부터 다시 복부 불쾌감이 악화되고 3일 전부터는 발열 및 오한, 육안적 혈뇨가 동반되어 응급실을 통해 내원하였다.

과거력 : 특이 사항 없음.

사회력 : 흡연 및 음주력 없음.

가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 입원 당시 생체 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 92회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.0℃ 였고 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 안면에서 엽형 홍반은 관찰되지 않았고 결막은 창백하였으나 공막황달은 없었다. 흉부 청진상 폐음은 깨끗하였고 악설음은 들리지 않았으며, 심와부 및 양측 늑골척추각의 압통이 있었고 전신 부종 및 하지의 심한 함몰 부종을 보였다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사상 백혈구 $14,300/\text{mm}^3$, 혈색소 5.9g/dL, 혈소판 $31,000/\text{mm}^3$ 이었고, 생화학 검사상 총단백/알부민 5.2/2.7g/dL, 총콜레스테롤 205mg/dL, BUN/Cr 54/3.8mg/dL, Na 128mEq/L, K 3.9mEq/L, Cl 103mEq/L, 소변 검사상 요단백 150mg/dL 과 다수의 적혈구 및 박테리아가 관찰되었고, 24시간 소변 검사상 요단백 774mg/일로 단백뇨 소견을 보였으며, 크레아티닌 청소율은 30ml/min로 저하되어 있었다. LE cell 과 ANA는 모두 양성하였고 C3/C4는 55/11.7mg/dL로 감소되어 있었다. 흉부 X-선 검사에서 특이 소견은 없었고 복부 초음파검사서 양측 신실질의 에코음영의 증가 및 정도의 수신증이 관찰되었다.

경 과 : 환자는 전신성 홍반성 낭창에 합병된 루푸스 신염 및 요로감염 진단하에 ampicillin/sulbactam으로 경

험적 항생제 치료를 시작하였고, 급성 신부전으로 진행되는 것으로 사료되어 입원 3일째부터 methylprednisolone 125mg/일의 충격요법을 3일간 시행 후, 경구 prednisolone 75mg/일로 유지하였다. 입원 7일째 소변 양이 점차 감소하였고, 환자는 호흡곤란을 호소하기 시작하였으나 흉부 X-선검사 소견은 정상이었다. 입원 10일째 호흡곤란이 점차 심해져서 실시한 추적 흉부 X-선검사서 양측 폐상부에 3~4개의 종괴양 폐포 침윤소견이 관찰되었고(Fig. 1), 신부전 소견은 BUN/Cr이 142/8.9mg/dL까지 증가하여 혈액투석을 시작하였다. 입원 12일째부터 roxithromycin 및 rifampin의 경험적 항균요법을 시작하였으나, 흉부 X-선검사서 폐침윤은 공동화되면서 급속도로 전 폐야로 확산되었다(Fig. 2). 입원 15일째 호흡곤란은 점차 악화되었고 시행한 동맥혈 검사상 pH 7.208, PCO_2 52.3mmHg, PO_2 43mmHg, HCO_3^- 21.4mmol/L, 산소 포화도 69.7% 소견을 보여 기계호흡을 시작하였으나, 환자의 상태는 호전되지 않았고 입원 19일째 지속되는 저산소증 및 저혈압으로 사망하였다.

사망 후 3일에 입원 15일째 채취된 기도흡인물을 배양한 buffered charcoal yeast extract(BCYE)- α 배지로부터 레지오넬라균이 분리되었으며 다른 세균들은 배양되지 않았다. 분리된 레지오넬라 균주는 *L. pneumophila* serogroup 1에 특이한 단크론항체검사 kit(Genetic system, USA)를 사

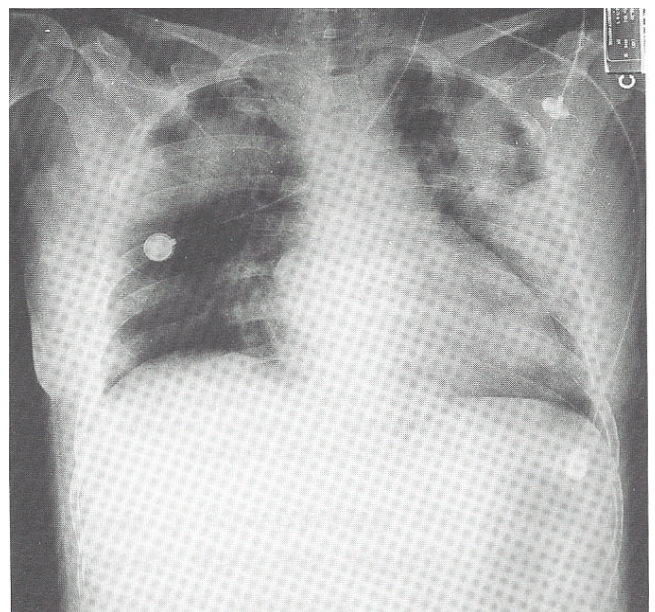


Fig. 1. A chest radiograph showed multifocal mass-like pneumonic consolidations on both lung fields on the 10th day of admission.

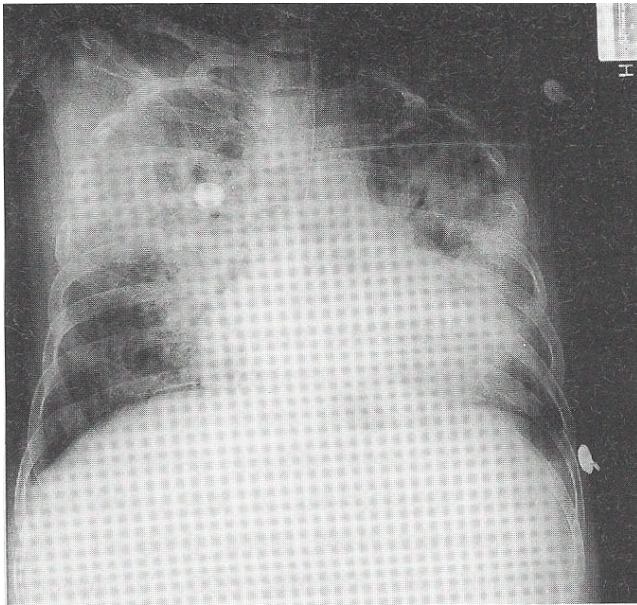


Fig. 2. A chest radiograph showed the aggravation of pneumonic consolidations with cavitory change and rapid extension to whole lung fields on the 12th day of admission.

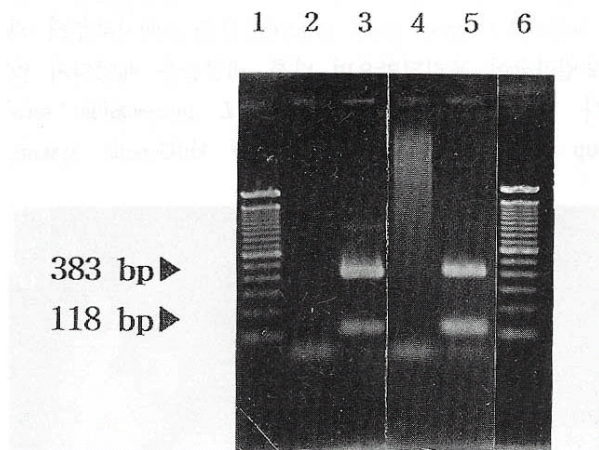


Fig. 3. Result of polymerase chain reaction of the patient's sputum. Arrows indicate two amplified products, 5S-rRNA(118 bp) and part of mip gene(383 bp), respectively. Lanes : 1, size marker : 2, negative control : 3, positive control using chromosomal DNA of *L. pneumophila* : 4, sputum from a patient with pseudomonas pneumonia : 5, tracheal aspirates from the patient studied in this report : 6, size marker).

용한 직접 형광항체검사에서 *L. pneumophila* serogroup 1으로 동정되었다. 또한 동일한 기도흡인물 검체를 사용하여 실시한 *L. pneumophila*의 5s rRNA 유전자와 mip 유전자를 각각 증폭시키는 두 쌍의 primer를 동시에 사용한 이중 중합효소연쇄반응(duplex polymerase chain reaction)검사

에서 각각 118bp와 383bp의 증폭산물이 관찰되어(Fig. 3) *L. pneumophila*가 검출됨을 증명하였다.

고 찰

레지오넬라균은 Legionellaceae과에 속하는 친수성의 그람음성 호기성 간균으로서 현재까지 41개 종과 63개의 혈청형이 알려져 있고, 이중 *L. pneumophila*에 의한 감염 빈도가 전체 감염예의 80~90%를 차지하고 있으며, 그 중에서도 *L. pneumophila* serogroup 1, 4, 6에 의한 경우가 인체 감염예의 대부분을 차지하고 있다^{1, 7)}. 레지오넬라균은 주로 대형 건물의 냉각탑수나 응축기, 급수시설 등에 서식하며 외부기온의 상승에 따라 급속도로 증식하며 에어로졸 형태로 냉방기 또는 샤워물 등을 통해 확산됨으로써 노출된 사람들에서 호흡기를 통해 감염을 유발하는 것으로 알려져 있다^{7~9)}. 레지오넬라균에 의해 생기는 임상적 질환은 크게 1976년 미국의 Philadelphia에서 집단적으로 발생했던 폐렴형의 소위 향균병(Legionnaires' disease)과 몸살감기 양상을 보이는 비폐렴형인 폰티악 열의 두 가지 형태로 구분되고, 드물게 폐외 감염을 유발하며 무증상 항체 양전자들도 있다²⁾.

병원에서 발생하는 레지오넬라 폐렴은 산발적 또는 집단적으로 발생하고, 특히 병원의 급수시설 등이 레지오넬라균에 오염되어 있는 경우 전체 원내 폐렴의 10~50%가 레지오넬라균에 의해 발생되기도 한다¹⁾. 지금까지 국내에서 보고된 4예의 레지오넬라 원내 폐렴은 모두 산발적으로 발생한 예로서 정확한 감염원은 규명되지 않았으나 조 등⁶⁾이 보고한 2예는 동일한 병원에서 수 개월의 간격을 두고 발생된 경우로 나중에 동병원의 환경수에서 분리된 균주들과 환자에서 분리된 균주의 ribotyping 분석에서 동일한 제한효소 절편 양상을 보인 점으로 보아 오염된 병원 환경수가 감염원으로 작용했을 가능성을 제시하였다¹⁰⁾. 레지오넬라 원내폐렴은 병원 환경수가 오염이 되어있는 경우 동일한 병원에서 산발적으로 발생하는 양상을 보이므로 원내 레지오넬라 감염이 문제로 명시된 병원은 환경수에 대한 주기적인 감시와 처리 프로그램이 유지되어야 하며 비말이 생성될 수 있는 분무기와 가습기에 또는 열창 등을 세척할 때 수도물을 사용하지 말아야 한다⁹⁾. 본 증례가 발생한 병원은 당시 신축한지 4년이 경과한 비교적 새 건물로서 환자 발생 약 1년 전에 일부 병원 환경수에 대하여 레지오넬라 감시배양을 실시하였을 때 레지오

넬라균은 검출되지 않았으나 발생 직전이나 후에 병원 환경수에 대한 레지오넬라 오염 유무를 조사하지 못하여 감염원이나 감염경로를 추정할 수 없었다.

원내 레지오넬라 폐렴은 특히 스테로이드, 세포독성 약물, 항암제 등의 면역억제요법을 받는 기저질환이 있는 환자들이 주로 이환되며 면역억제제를 투여 받은 후 10 일내에 발생하는 양상을 보인다^{2, 9, 11)}. 그외에 동맥경화성 심장질환, 폐암, 만성 폐질환, 천식, 신장질환 등의 기저질환들이 위험군에 속한다. 국내에서 보고된 4예의 레지오넬라 원내 폐렴 중에서 1예는 지주막하출혈로 텍사 메타손 투여를 받았고⁴⁾ 2예는 모두 전신성 홍반성 낭창 환자로 그 중 1예는 싸이크로포스파마이드 충격요법 후 경구 프레드니솔론 투여중에, 그리고 나머지 1예는 경구 프레드니솔론 투여중에 이환되었다⁶⁾. 본 증례의 경우도 전신성 홍반성 낭창으로 스테로이드 충격요법 후 경구 프레드니솔론으로 유지하던 환자로 충격요법 후 10일 이내에 발병한 것으로 추정되었다. 외국의 보고들에서도 27명의 레지오넬라 원내 폐렴 환자 중에서 23명이 스테로이드 치료를 받은 경우였고²⁾, 또 다른 보고에서 23명 중 20명이 스테로이드 치료를 받은 경우였다¹²⁾. 그러므로 면역억제제 중에서 특히 스테로이드는 가장 흔히 관찰되는 주 위험인자로 사료되어지고 있다¹³⁾.

면역기능저하자에서 발생하는 레지오넬라 폐렴의 임상 양상은 갑자기 발생하는 40℃ 이상의 고열과, 상대적 서맥, 마른 기침, 오한, 설사, 홍막성 동통 등을 보이며 이들 증상이 모두 비특이적인 것이지만 조기에 레지오넬라 폐렴을 의심할 수 있는 비교적 특징적인 것으로 기술된 바 있으며, 특히 *Streptococcus pneumoniae* 와 *Klebsiella pneumoniae* 에 의한 폐렴에서 흔히 관찰되는 폐침윤 소견과 구별되는 광범위한 폐침윤 소견을 보이면서 객담배출이 뚜렷하지 않은 임상소견 등이 감별점으로 제시되어 왔으나^{2, 14)}, 최근에 보고된 전향적 분석을 통한 연구에서는 면역기능저하자에서 발생한 레지오넬라 폐렴의 임상 양상이 면역기능이 정상인 경우의 것에 비하여 특이한 차이가 없음을 보고하고 있다^{12, 15)}.

한편, 면역억제환자에서 발생한 레지오넬라 폐렴의 흉부 X-선 소견은 특징적으로 양측성 종괴양 폐음영을 보일 수 있으며 급속도로 커지거나 공동화되면서 진행할 수 있다^{1, 7)}. 홍막삼출은 환자의 1/3에서 나타날 수 있으며^{2, 16)}, 적절한 항균제 치료를 시작한 이후에도 폐침윤의 진행은 흔히 관찰되며 X-선 소견의 호전은 임상 증상이 호전된 지 3~4일 이후에 좋아지기 시작하여 1~4개월 후

에 완전히 소실된다^{1, 7, 17)}. 본 증례의 경우, 방사선 소견은 입원 7일 후 호흡기 증상이 나타나면서 입원 10일째 다발성 종괴양의 폐포침윤이 나타났으며 적절한 치료에도 불구하고 이후 급속도로 악화되면서 공동화되고 광범위한 폐포침윤 형태로 진행하여 면역저하 환자들의 레지오넬라 폐렴에서 자주 기술되는 특징적인 양상을 보였다.

레지오넬라 폐렴의 검사실적 진단 방법으로는 기존의 객담 도말검사, 특수배지를 사용하는 배양검사, 직접 면역형광법 등이 아직도 사용되고 있으나, 예민도가 낮고 숙련된 기술을 요하는 등 진단에 어려움이 있으며 최근에는 DNA소식자나 중합효소 연쇄반응법 등을 이용한 호흡기 가검물에서 레지오넬라균을 검출 하는 방법들이 민감하고 신속한 방법으로 등장하고 있다⁹⁾. 또한 외국에서 시판되고 있는 소변내 레지오넬라 항원 검출 kit를 이용한 진단법이 신속하면서도 민감하고 정확한 검사법으로서 각광받고 있으나^{7, 17)} *L. pneumophila* serogroup 1 만 검출이 가능하다는 단점이 있으며 가격이 비싸고 국내에서 아직 시판되고 있지 않다. 국내에서 레지오넬라 원내폐렴의 임상 보고예가 극소수에 불과한 것은 까다로운 배양조건 및 진단 방법상의 문제점이나 이에 대한 임상 의사들의 낮은 인지도에 기인할 수 있다. 본 증례의 경우 흉부 X-선 소견이 확인되자 곧 기관지 흡인물을 채취하여 일반 배지 및 BCYE- α 배지에 동시에 접종하였으며 동일 검체에서 중합효소 연쇄반응검사를 실시하여 검체내의 레지오넬라균을 검출할 수 있었다. 환자가 사망한 후에 BCYE- α 배지로부터 레지오넬라균이 분리되므로 배양 검사가 특이적인 진단법이기는 하지만 환자의 조기진단에 실제적인 도움을 주지 못하였다. 분리된 균주는 미국에서 구입한 *L. pneumophila* serogroup 1에 특이한 단크론 항체를 이용한 직접면역형광법을 통해 *L. pneumophila* serogroup 1 으로 확인되었다.

레지오넬라 폐렴의 치료약제로서 기존에는 erythromycin이 가장 좋은 치료제로 알려져 있으나 소화기장애나 이독성 등의 부작용이 있으며 최근에는 azithromycin, clarithromycin, roxithromycin 등의 새로 개발된 macrolide제제들이 세포내 및 조직 투과성이 높고 부작용도 적어 자주 사용되고 있다^{1, 7)}. 레지오넬라 폐렴의 예후는 환자의 기저 질환의 종류와 적절한 항균제 치료 여부에 좌우된다고 알려져 왔으나²⁾, 최근의 연구에서는 적절한 치료가 조기에 이루어진 경우에 기저질환이나 면역억제제의 사용된 경우들이 그렇지 않은 경우와 치명률이 특별히 다르지 않고 약 1/3의 환자가 치명적인 경과를 밟

는 것으로 보고되고 있어¹²⁾ 무엇보다도 이를 조기에 인지할 수 있는 임상사들의 주의 깊은 관심과 조기에 적절한 치료제를 투여하는 것이 환자의 궁극적인 예후를 좌우한다고 볼 수 있다¹⁸⁾.

결론적으로 최근 각종 장기 이식술과 악성 종양에 대한 항암화학요법의 발달과 함께 면역기능저하환자들의 수가 현저히 증가함에 따라 이들에서 레지오넬라 감염에 이환될 위험도 증가하고 있으므로 면역기능이 저하된 중증 폐렴 환자나 원인불명의 원내 폐렴이 발생시에 항상 레지오넬라 폐렴의 가능성을 염두에 두고 이를 진단하기 위한 노력과 함께 경험적 항균제 치료를 조기에 실시하는 것이 바람직하다. 또한 면역기능저하환자가 집중되어 있는 의료기관에서는 레지오넬라균 오염에 대하여 병원 환경수의 감시가 필요할 것으로 사료되며^{7, 19)}, 가습기나 제트 분무기의 사용과 기도삽관시에 레지오넬라균이 전파되지 않도록 기구의 소독과 관리에 주의를 기울여야 할 것이다.

요 약

레지오넬라 원내 폐렴은 환경수가 오염된 병원에서 산발적인 발생양상을 보일 수 있으며, 면역기능저하환자들에서 주로 발생하고, 조기진단 및 적절한 치료가 이루어지지 못할 경우 급속도로 진행하여 50% 이상의 사망률을 보일 수 있다. 저자들은 전신성 홍반성 낭창에 합병된 루푸스 신염으로 내원하여 스테로이드 충격요법 후에 치명적 폐렴이 발생한 환자에서 객담의 배양 및 중합효소연쇄반응법 검사를 통해 *L. pneumophila* serogroup 1에 의한 원내 폐렴으로 확진하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Mulazimoglu L, Yu VL: *Legionella* infection In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL(ed): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed, p928-933, New York, The McGraw-Hill Companies, Inc., 1998
- Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, Finegold SM: *Legionnaires' Disease: Report of Sixty-five Nosocomially Acquired Cases and Review of the Literature*. *Medicine* 59(3):188-205, 1980
- 김정순, 이성우, 심한섭, 오대규, 조민기, 오희복, 우제홍, 정윤섭: 1984년 7월 K병원 중환자실을 중심으로 집단발생한 비폐렴성 legionellosis(Pontiac Fever)에 관한 역학적 연구. *한국역학회지* 7:44-58, 1985
- 최강원, 김성민, 김양수, 배현주: *Legionnaires' Disease* 1예. *감염* 22:93-96, 1990
- Woo JH, Kim SA, Park CS, Choi TY, Chang IC, Lee IS: *Nosocomial Legionnaires' disease: A Case Report and Review of the Literature*. *Korean J Intern Med* 7: 68-72, 1992
- 조상경, 신진호, 정길만, 권영주, 김우주, 김민자, 표희정, 이창규: 전신성 홍반성 낭창환자에서 발생한 다발성 종괴양 레지오넬라폐렴 2예. *대한신장학회지* 17(1):31-35, 1998
- Stout JE, Yu VL: *Legionellosis*. *New Eng J Med* 337(10):682-687, 1997
- Arnold PM, Chou T, Wei D, Shapin EN, Kretzschmar C: *Nosocomial Legionnaires' disease caused by Aerosolized Tap Water from Respiratory Devices*. *J Inf Dis* 146(4):460-467, 1982
- 김민자: 레지오넬라증. *감염* 26:401-407, 1994
- 손장욱, 정희진, 김민자, 김우주, 박승철, 진희정: 원내감염 환자 및 환경수에서 분리된 *legionella* 균주의 *molecular typing*. *대한감염학회 추계학술대회 초록*. *감염* 28:592, 1996
- Muder RR, Yu VL, McClure JK, Kroboth FJ, Kominos SD, Lumish RM: *Nosocomial Legionnaires' Disease Uncovered in a Prospective Pneumonia Study; implications for underdiagnosis*. *JAMA* 249:3184-3188, 1983
- Skoberg K, Ruutu P, Koivula I, Jousimies-Somer H, Valtonen V: *Effect of immunosuppressive therapy on the clinical presentation of legionellosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13(7):535-541, 1994
- Blatt SP, Parkinson MD, Pace E, Hoffman P, Dolan D, Lauderdale P et al.: *Nosocomial Legionnaires' disease: aspiration as a primary mode of disease acquisition*. *Am J Med* 95:16-22, 1993
- Miller AC: *Early clinical differentiation between Legionnaires' disease and other sporadic pneumonias*. *Ann Intern Med* 90:526-528, 1979
- Yu VL, Kroboth FJ, Shonnard J, Brown A, McDearman S, Magnussen M: *Legionnaires' disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study*. *Am J Med* 73:357-361, 1982
- Roig J, Aguilar X, Ruiz J, Domingo C, Mesalles E, Manterola J et al.: *Comparative Study of Legionella pneumophila and Other Nosocomial Acquired Pneumonias*. *Chest* 99:344-350, 1991
- Edelstein PH: *Legionnaires' Disease*. *Clin Inf Dis* 16: 741-749, 1993
- Health CH, Grove DI, Looke DFM: *Delay in appropriate therapy of Legionella pneumonia associated with increased mortality*. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 15(4):286-290, 1996
- Best M, Yu VL, Stout J, Goetz, Muder RR, Taylor F: *Legionellaceae in the hospital water supply-epidemiological link with disease and a evaluation of a method for control of nosocomial Legionnaires' disease and Pittsburgh pneumonia*. *Lancet* 2:307-310, 1983