

비장절제 및 조혈모세포이식 후 발생한 폐렴구균에 의한 패혈증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김양수 · 주지현 · 정호윤 · 천지성 · 최수미 · 이동건 · 최정현 · 민창기 · 김동욱 · 신완식 · 김춘추

A Case of Overwhelming Postsplenectomy Infection following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation : Visualization of Diplococcus in Peripheral Blood Smear

Yang-Soo Kim, M.D., Ji-Hyeon Ju, M.D., Ho-Yun Chung, M.D., Ji-Sung Chun, M.D.
Su-Mi Choi, M.D., Dong-Gun Lee, M.D., Jung-Hyun Choi, M.D., Chang-Ki Min, M.D.
Dong-Wook Kim, M.D., Wan-Shik Shin, M.D. and Chun-Choo Kim, M.D.

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

Fulminant, potentially life threatening infection is a major long term risk after splenectomy. This syndrome is called overwhelming postsplenectomy infection (OPSI). OPSI has a rapidly deteriorating course that progresses to respiratory and renal failure, cardiovascular collapse, and death finally.

A 40-year-old woman with chronic myelogenous leukemia was admitted through the emergency room due to abdominal discomfort and diarrhea. Three years ago she had undergone splenectomy, and had received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 22

months before. She suffered from chronic graft-versus-host disease and was treated with prolonged corticosteroid and cyclosporine. A diagnosis of OPSI due to *Streptococcus pneumoniae* was made based on peripheral blood smear and blood culture findings. Despite the early aggressive care and antibiotic treatment, her clinical course was rapidly deteriorated and died 10 hours later. (Korean J Infect Dis 32:1~4, 2000)

Key Words : Splenectomy, Hematopoietic stem cell transplantation, *Streptococcus pneumoniae*

서 론

압도적 비장절제 후 감염(overwhelming postsplenectomy infection, 이하 OPSI)은 비장절제 후 패혈증 증후군(postsplenectomy sepsis syndrome) 혹은 비장절제 후 압도적 패혈증(postsplenectomy overwhelming sepsis)이라고도 불리는 질환으로 비장절제술을 받았거나 비장기능저하가 있는 환자에서 발생한 감염이 급격한 진행을 보이며 사망에 이르는 치

명적인 질병으로 알려져 있다.

대부분 비특이적인 감기증상이나 설사, 구토 등의 소화기 증상으로 시작되지만 수 일 이내에 범발성 혈관내 응고장애, 양측성 부신 출혈, 다발성 장기 부전 등으로 발전하며 적절한 항생제 치료에도 불구하고 약 50~70%의 환자가 사망에 이른다^{1, 2)}.

저자들은 만성 골수성 백혈병으로 비장절제술 후 동종 조혈모세포이식을 받았으나 만성 이식편대숙주반응 및 백혈병 재발로 인해 면역억제제를 사용하고 있던 환자에서 발생한 폐렴구균에 의한 전격성 비장절제후 감염 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수: 2000년 7월 8일, 승인: 2000년 7월 29일
교신저자: 이동건, 가톨릭대학교 성모병원 내과
Tel: (02)3779-1670, Fax: (02)780-3132
E-mail: symonlee@cmc.cuk.ac.kr

증례

40세 여자가 내원 2일 전부터 시작된 복부 불편감 및 설사를 주소로 내원하였다. 환자는 내원 7년전 만성기의 만성 골수성 백혈병으로 진단 받았고 3년전 비장절제술을 시행하였으며 1년 10개월전 혈연간 동종 조혈모세포이식을 받았다. 이식 1개월 후 급성 이식편대숙주반응, 6개월 후 백혈병이 재발하였으며 그후 현재까지 만성 이식편대숙주반응으로 cyclosporine과 prednisolone를 투여 받고 있었다. 환자는 비장절제술 전후나 조혈모세포이식 후에 예방접종이나 예방적 항균요법은 받지 않았다.

내원 당시 혈압 110/80 mmHg, 맥박수 180회/분, 호흡수 40회/분, 체온 39.4℃였고 급성 병색을 보이고 있었으며 의식은 명료하였다. 안과, 이비인후과적 이상소견 없었고 두경부에도 특이한 소견은 없었다. 흉부 검사상 빠른 심장 박동 외에는 특이한 소견은 없었고 복부 촉진 시 경미한 복부 불편감이 있었다. 장음은 정상이었고 피부 반점 등은 없었다.

일반혈액검사상 백혈구 $14,400/\text{mm}^3$ (호중구 73%, 림프구 20.8%), 혈색소 16.7 g/dL, 적혈구 용적률 48.5%, 혈소판 $88,000/\text{mm}^3$ 이었다. 프로트롬빈 시간은 44.2% (international normalized ratio 2.08)였으며 혈액화학검사상 urea nitrogen 37.6mg/dL, creatinine 4.1mg/dL, aspartate aminotransferase (AST) 1108 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 703 IU/L, 총빌리루빈 2.31 mg/dL, 직접빌리루빈 1.32 mg/dL이었고, 섬유소원 228.5 mg/dL, CPK 698 IU/L, LDH 3602 IU/L였다. 내원시 시행한 말초혈액 도말검사 상 거대 혈소판을 동반한 혈소판감소증과 백혈구 내에 독성 공포화(toxic vacuolation) 등의 변화 및 많은 수의 쌍구균이 관찰되었다(Figure 1). 백혈구 내 뿐만 아니라 혈장 내에도 많은 쌍구균이 발견되었다(Figure 2). 응급실에서 시행한 흉부 X선 검사와 복부 단순 X선 검사에서 특이한 소견은 없었다.

패혈증 및 다발성 장기부전을 의심하여 바로 경험적 항생제(cefoperazone/sulbactam + amikacin + vancomycin)와 면역글로불린을 투여하였고 중환자실로 입원하였지만 급격히 전신상태가 저하되면서 혈압이 유지되지 않았고 적극적인 치료에도 불구하고 내원 10시간 만에 사망하였다. 2일 후 혈액 배양 검사에서 4 개의 배지(bottle) 중 모두에서 폐렴구균이 동정되었고, 미량액체배지희석법을 이용한 항생제 감수성 검사에서 penicillin에 감수성이 있었다.

고찰

비장절제를 받았거나 선천적으로 비장이 없는 환자가 일반적으로 감염에 취약하고 감염이 되었을 때 임상경과가 급격히 진행하여 사망에 이르는 경우가 많다는 것이 알려져 있다^{1,2}. 비장은 체내에 존재하는 가장 큰 림프조직으로서 세균 등을 기계적으로 제거하고, 피포성의(encapsulated) 세균이 식균작용에 의해 제거되는데 꼭 필요한 항체를 생산하며, 외부항체에 대해 세포면역반응을 생성하는 등의 중요한 방어면역기능을 한다³. 이러한 이유로 비장제거시 면역체계 취약으로 인한 감염의 문제가 나타난다.

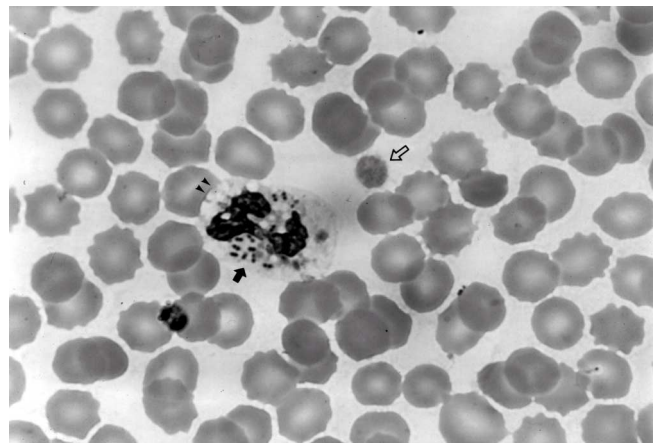


Figure 1. Peripheral blood smear (Wright stain, 1,000). Blood film shows many diplococci (filled arrow) and toxic vacuolation (arrow head) in the cytoplasm of neutrophil. And there is a giant platelet (open arrow). The background shows few platelets.

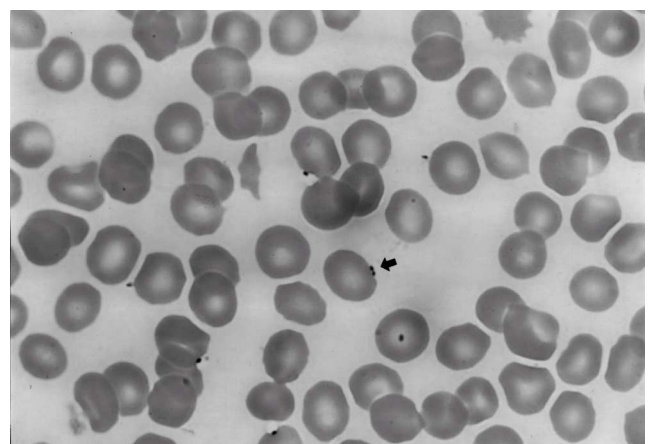


Figure 2. Peripheral blood smear (Wright stain, $\times 1,000$). Diplococcus (arrow) is also found in the plasma. And this blood film shows few platelets.

미국의 한 지역에서 1955년부터 1979년까지 비장절제를 받은 193명의 환자를 조사하여 전격성 패혈증으로 사망한 사람이 2예(0.18 case/100 person year), 심한 감염을 경험한 사람이 78예(7.16 case/100 person year)로 보고되었다⁴⁾. 또 선천성 겸상 적혈구증 환자 226명을 비장절제로 치료한 뒤 추적 관찰한 보고에서는 치명적 감염은 0.73/1000 years였고 6세 이하에서 1.12/1000 years로 좀 더 높은 사망률을 보고 하였다⁵⁾. 이런 환자들에서 감염 발생 위험도는 비장절제술에 의한 면역기능저하로 생각할 수 있겠지만 동반된 질환의 상태를 반드시 고려할 것을 저자들은 주장하였는데 비장절제술을 받은 환자가 항암화학요법, 면역억제제투여, 방사선 치료를 받는 경우 상대위험도가 각각 3.7배, 3.2배, 2.3배로 높아진다고 하였다⁴⁾. 원인균은 대부분 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis* 등의 피포성 세균이며, 폐렴구균이 가장 많고 사망률은 60%에 이른다. 그외의 원인균으로는 *Escherichia coli*, *malaria*, *babesiosis*, *Capnocytophaga canimorsus* 등이 보고되고 있다⁶⁾. 본 증례의 원인균도 가장 많은 폐렴구균이었다.

비장절제로 인한 임상적인 문제가 발생함에 따라 비장절제술의 유용성에 대한 논란이 많았지만 아직까지 만성 골수성 백혈병 환자에게 동종 조혈모세포이식 전 비장절제술이나 비장 방사선 조사가 그런 치료를 받지 않은 군에 비해 어떤 임상 우위적인 효과를 가지는지에 대해 정립되어 있지 않다. 종양세포의 제거와 혈액학적 회복에 도움을 준다는 의견과 종양의 재발이나 환자의 생존에 별다른 도움을 주지 않는다는 견해가 있어왔지만 최근에는 특별한 적응증이 되지 않는 한 비장 절제술을 안하는 경향이다⁷⁾.

어린이에서 비장절제술 이후에 세균감염의 위험성이 높아지는 것은 잘 알려져 있지만^{8, 9)}, Kalhs 등은 어른의 경우에서는 조혈모세포이식 전에 시행하는 비장절제술이 이식 후 감염 합병증의 빈도에 별다른 영향을 미치지 않는다고 보고 하였다⁷⁾. 단 일단 세균에 감염되었을 경우 감염경과가 전격적으로 진행하는데 영향을 미치는 것으로 알려져 있고 이런 경우 OPSI로 진단을 내린다.

만성 이식편대숙주반응과 그에 따른 면역억제제의 사용으로 인해서 감염의 위험성이 높아진다고 알려져 있고 따라서 이식편대숙주반응과 면역억제제 사용이 동종 조혈모세포이식에 있어서 후기 감염의 중요한 인자로 작용한다. 본 증례도 3년전 비장절제술을 시행한 후 조혈모세포이식을 하였고 이식 후 만성 이식편대숙주반응으로 cyclosporine과 prednisolone을 사용 중 이었다. 면역억제제 사용으로 인한 기회 감염의 증가, 비장절제로 인한 감염의 전격적 진행이 본 환

자에 있어서 급격한 사망에 이르는 경과를 밟는 원인이 되었을 것으로 추측할 수 있다.

패혈증 환자는 일반적으로 혈액 내에 세균이 존재하고 있을 것으로 예상되지만 혈액도말을 현미경으로 관찰하여 직접 세균을 관찰하기란 거의 불가능하다. 중증의 패혈증의 경우에도 세균의 수가 200/mL을 초과하기가 힘들고 Torres 등이 보고한 혈액 내 최대 세균수도 3,500/mL이 최고였다²⁾. 적어도 1,000,000/mL 이상의 폐렴구균이 있어야 말초혈액 내에 균 관찰이 가능하다고 하니 본 환자도 마찬가지로 이고 몸 전체로 보아서는 $1,000,000 \times 6 \text{ (L)} \times 1,000 \text{ mL} = 60$ 억 개의 세균(massive bacterial burden)이 있었을 것으로 추측할 수 있다. 이렇게 많은 폐렴구균의 수는 비장절제로 인한 세균탐식작용 장애와 장기간의 면역억제제 사용에서 원인을 찾아야 하겠다.

비장절제를 받은 환자의 치료 및 예방은 몇몇 연구 집단에 의해 제안되었는데 환자 각각의 위험도를 판단하여 개별적인 접근이 필요하다고 하였다^{1, 3, 6, 7)}. 선택적인 비장절제를 받을 때는 적어도 2주전에 폐렴구균 예방접종을 해야 하고 응급수술 등으로 인해 이런 처치를 하지 못한 경우는 수술에서 회복되자마자 예방접종을 해야 한다. 매 5~10년마다 폐렴구균 예방접종을 하는 것이 권장되지만 면역억제치료를 받고 있는 환자나 기저질환이 면역기능이 떨어져 있는 경우라면 더 자주(3년마다) 해야 한다. 조혈모세포이식 환자의 경우 1년 후 폐렴구균 백신접종을 권고하며 특히 만성 이식편대숙주반응이 있는 환자의 경우 이식 후 2년 째에도 예방접종을 권고하고 있다¹⁰⁾. 예방적 항생제 치료는 일반적으로 16세 이하의 환아나 기저 면역결핍질환을 가진 성인에서 비장절제술을 시행 받은 2년 이내에는 시행하는 것으로 되어 있다. Amoxicillin(페니실린 알러지가 있으면 erythromycin)이 많이 사용되지만 최근 저항성이 있는 균주가 많아져서 문제가 되고 있다. 예방적 항생제를 투여한다고 패혈증을 예방할 수 없고 만약 환자가 감염증상을 보인다면 곧바로 광범위 항생제로 교체투여 해야 하며 입원치료가 필요하다⁶⁾.

본 증례는 만성 골수성 백혈병으로 비장절제술을 받았고 동종 조혈모세포이식 후 백혈병의 재발, 만성 이식편대숙주반응으로 인한 면역억제제 투여 중 폐렴구균에 의한 치명적인 패혈증으로 사망한 예로 말초혈액도말검사에서 쉽게 원인균이 관찰될 정도로 많은 양의 균에 감염되었다. 앞으로 비장절제 전후나 조혈모세포이식 후 감염 예방 및 치료를 위한 추가적인 연구가 필요하며 폐렴구균이외에 다른 감염을 예방하기 위한 예방접종, 예방적 항균요법 등에 대해서도 많은 관심과 노력이 필요하겠다.

 요약

저자들은 만성 골수성 백혈병으로 비장절제술후 동종 조혈모세포이식을 받았으나 만성 이식편대숙주반응 및 백혈병 재발로 인해 면역억제제를 복용 중이던 환자에서 폐렴구균에 의한 감염을 경험하고 보고하는 바이다. 내원 2일전부터 설사증상이 있어 내원하였고 불과 10시간 만에 패혈증, 다발성 장기부전, 범발성 혈관내 응고장애로 급격히 전신상태가 나빠지며 사망하였다. 내원당시의 말초혈액도말에서 많은 수의 쌍구균을 관찰하였고 환자 사망후 배양 결과에서 폐렴구균 임을 확인하였다. 말초혈액도말에서 세균이 보일 정도로 균수가 많고 급격히 패혈증이 진행된 것은 매우 드문 경우로 본 증례의 환자가 만성 백혈병으로 비장 절제술 및 조혈모세포이식을 받았고 장기간 면역억제제를 사용하고 있었던 것과 관련이 있을 것으로 추측된다.

 참고 문헌

- 1) Brigden ML, Pattullo AL: *Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection-an update. Crit Care Med* 27:836-842, 1999
- 2) Torres J, Bisno AL: *Hyposplenism and pneumococemia. Visualization of diplococcus pneumoniae in the peripheral blood smear. Am J Med* 55:851-855, 1973
- 3) Williams DN, Kaur B: *Postsplenectomy care. Strategies to decrease the risk of infection. Postgrad Med* 100: 195-205, 1996
- 4) Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton LJ 3d, Offord KP: *Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. JAMA* 248: 2279-2283, 1982
- 5) Schilling RF: *Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. Ann Intern Med* 122: 187-188, 1995
- 6) *Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. BMJ* 312: 430-434, 1996
- 7) Kalhs P, Schwarzingen I, Anderson G, Mori M, Clift RA, Storb R, et al.: *A retrospective analysis of the long-term effect of splenectomy on late infections, graft-versus-host disease, relapse, and survival after allogeneic marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. Blood* 86:2028-2032, 1995
- 8) Styrt B: *Infection associated with asplenia: Risks, mechanisms, and prevention. Am J Med* 88:5-33, 1990
- 9) Posey DL, Marks C: *Overwhelming postsplenectomy sepsis in childhood. Am J Surg* 145:318, 1983
- 10) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: *Principles and practice of infectious diseases 5th ed. p3143-3144, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000*