감 염 제 34 권 제 1 호 2002년
Vol. 34, No. 1, 64~68

□증 례□

기관선양 낭포암 환자에서 수술 후 발생한 단순포진 바이러스 폐렴

아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실, 해부병리학교실*

황재철 · 최영화 · 조혜진 · 오윤정 · 임현이* · 박광주 · 이이형

A Case Report of Postoperative Herpes Simplex Viral Pneumonia in a Patient with Tracheal Adenoid Cystic Carcinoma

Jae Chul Hwang, M.D., Young Hwa Choi, M.D., Hye Jin Cho, M.D., Yoon Jung Oh, M.D.
Hyunee Yim, M.D.*, Kwang Joo Park, M.D. and Yi Hyeong Lee, M.D.

Department of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Herpes simplex virus (HSV) infection of the lower respiratory tract occurs rarely in neonate and immunocompromised host. The need for a timely and specific diagnosis of viral infections is becoming greater with development of antiviral chemotherapy. Herein, we report a case of herpes simplex virus pneumonia diagnosed by cytologic examination of the bronchoalveolar lavage (BAL) sample of respiratory epithelial cells in a tracheal adenoid cystic carcinoma patient.

A 65-year-old woman presented with dyspnea and cough for one month. Bronchoscopy showed a mass arising from the posterior wall of upper trachea, and she underwent tracheal sleeve resection with cricotracheal anastomosis. The pathologic examination revealed adenoid cystic carcinoma. Corticosteroids were used for prevention of stenosis and swelling on the anastomosis site. On 28th postoperative day, pneumonia developed and it was aggravated despite of antibiotic therapy. The cytologic examination of the BAL fluid showed the eosinophilic nuclear inclusion along with the positive result of immunocytochemistry using monoclonal antibody to HSV. Despite of immediate therapy with acyclovir the pneumonia progressed to the acute respiratory distress syndrome and the patient eventual died. (Korean J Infect Dis 34:63～67, 2002)

Key Words : Herpes simplex virus, Pneumonia, Adenoid cystic carcinoma, Steroid, Bronchoalveolar lavage

서 론

정상 성인의 대다수는 단순포진 바이러스(HSV)에 대한 중성화 항체를 지니고 있으며, 재활성화에 의한 임상양상은 경한 것으로 되어 있다. 그러나 화상, 악성종양, 장기이식, 후천성면역결핍증 등에 의해 면역기능, 특히 세포매개 면역반응이 저하된 환자에서는 HSV에 의해 기관 기관지염이나 폐렴 같은 중증 감염이 유발될 수 있으며, 항바이러스제의 개발과 함께 이에 대한 신속한 진단이 임상적으로 중요하게 되었다[1, 2]. 환자의 예후는 면역 상태에 의해 좌우되며, 항바이러스제 치료에도 불구하고 면역기능이 저하된 환자에서 사망률이 높은 것으로 알려져 있다[3]. 저자들은 수술 후 폐렴이 발생한 기관 선양 낭포암 환자에서, 기관지 폐포 세척술을 통한 세척액의 세포검사를 통해 HSV에 의한 폐렴으로 진단된 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2001년 11월 19일, 승인 : 2001년 12월 19일
교신저자 : 최영화. 아주대학교병원 호흡기내과
Tel : 031)219-5100, Fax : 031)219-5109
E-mail : yhwa1805@madang.ajou.ac.kr

증 례

65세 여자 환자가 내원 1개월 전부터 발생한 호흡곤란과 기침을 주소로 입원하였다. 과거력상 특이사항 없었으며, 입

원 당시 혈압은 110/70 mmHg이었고, 맥박은 125회/분이었고, 체온은 36.5℃이었다. 급성병색을 보였으며, 경부 및 양측 상부 폐야에서 흡착음(stridor)이 청진되었다.

말초혈액검사상 혈색소 11.7 g/dL, 백혈구 8,000/mm^3, 혈소판 225,000/mm^3이었으며, 생화학 검사상 혈청총단백 6.7 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 총빌리루빈 0.5 mg/dL, aspartate aminotransferase 21 IU/L, alanine aminotransferase 14 IU/L, BUN 14.6 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL이었다. 단순 경부 촬영에서 제 7경추 부위의 기관에 난형의 연부조직 음영이 보여 기관종양이 의심되었으며, 기관지경 검사상 성대 하방 1.5 cm의 상부기관 후벽에서 기시하는 매끄러운 표면을 지닌 혈관 과다성 종양이 관찰되었다. 경부 전산화 단층촬영상 상부기관의 막성부위에서 기시하는 약 1 cm 크기의 조영증강이 되는 외장성 종양이 관찰되었다. 혈관 과다성 종양으로 출혈의 위험 때문에 조직검사가 불가능하였으며 중등도의 호흡곤란이 지속되어 내원 15일째 종양절제술, 윤상연골기관 문합술을 시행하였으며, 조직검사상 기관 선양 낭포암으로 진단되었다.

술후 문합 부위의 협착 및 종창을 억제하기 위해 스테로이드를 투여하였고, 술후 25일째부터 1주일간 1,260 cGy의 방사선치료를 시행하였다. 술후 28일째 호흡곤란을 호소하였으며, 단순 흉부 촬영상 우측폐야에 경화가 관찰되었다. 당시 동맥혈 가스검사상 pH 7.50, $PaCO_2$ 36.1 mmHg, PaO_2 58.4 mmHg, HCO_3 27.6 mmol/L (room air)이었으며, 경험적 항생제 투여를(cefoperazone-sulbactam, netilmicin, clindamycin) 시작하였으나 호전이 없어, 술후 32일째 기관절개술 및 기계환기 치료를 시행하였다. 술후 33일째 단순 흉부 촬영상 우측폐야에 경화의 악화 및 좌측폐야에 경화소견 관찰되었으며, 객담배양 검사상 녹농균과 장구균이 동정되어 감수성 검사결과에 따라 항생제를 조정하였으나(imipenem-cilastatin, amikacin, vancomycin) 폐렴은 점차 악화되는 소견을 보였으며(Figure 1), 원인 균주 규명을 위해 술후 38일째 기관지경 검사를 시행하였다. 기관지경 검사상 성대 하부 기관에 유백색의 막이 덮여 있었으며(Figure 2), 기관지폐포세척술 검사의 세포진 검사상 다핵형성 및 불투명 유리상(ground glass)의 봉입체(inclusion body)가 관찰되었고, 드물게는 Cowdry A형의 핵내봉입체가 봉입체 주위의 halo가 동반되어 주변 핵염색질과 분리된 소견도 관찰되었다(Figure 3). 또한 herpes virus에 대한 면역조직화학적염색 결과는 양성반응을 보였다(Figure 4). 진단 후 acyclovir(15 mg/kg/day)를 투여하였으나 술후 40일째부터 급성 호흡곤란 증후군을 보이기 시작하였으며 술후 46일째 사망하였다.

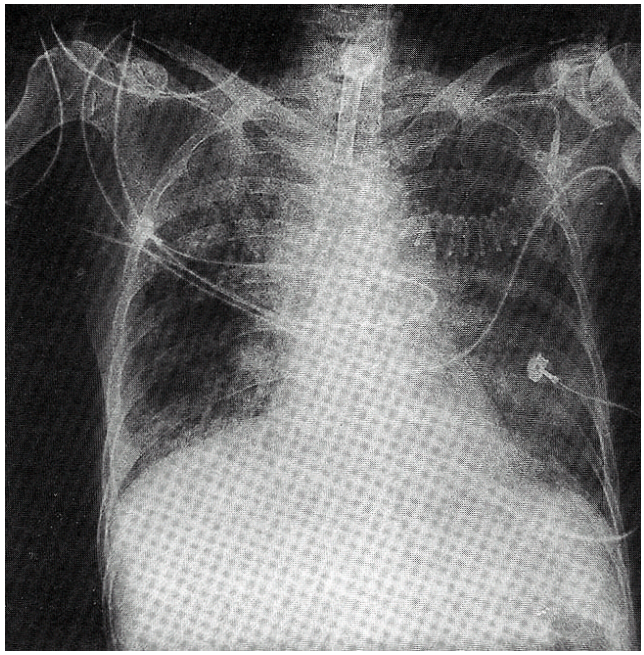

Figure 1. Chest X-ray shows air space consolidations of right upper, lower and left lower lung field. Left lower lobe atelectasis and right pleural effusion are suspected.

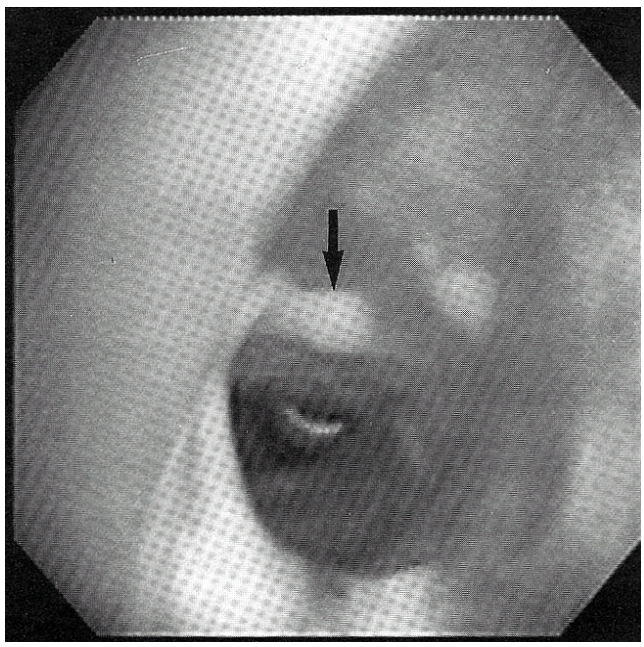

Figure 2. Fiberoptic bronchoscopy shows that trachea is erythematous and covered with white plaques (arrows).

고 찰

HSV에 의한 하기도 감염증은 1986년 김 등[1]에 의해서 국내에서 처음으로 보고되었으며, 화상환자, 장기이식이나

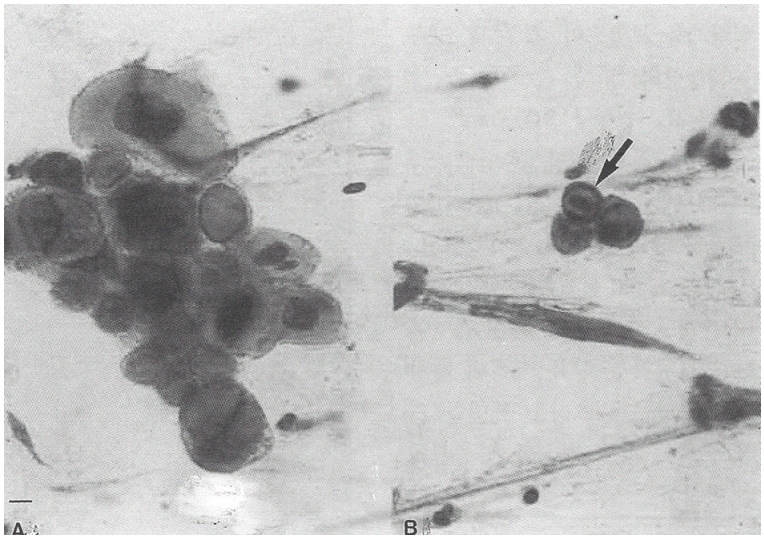

Figure 3. (A) Cytologic features show multinucleation with groundglass nuclear change and peripheral condensation of chromatin. **(B)** Cowdry A type inclusion (arrow) with separated from the surrounding chromatin by a clear halo (Papanicolaou stain×450).

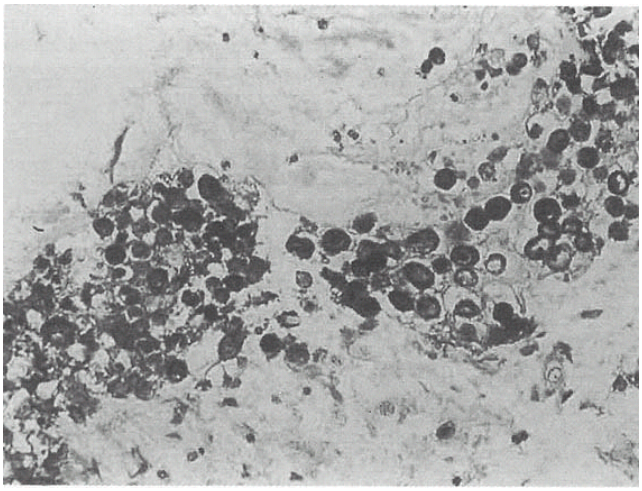

Figure 4. Immunohistochemical stain using antibody to herpes virus reveals positive reaction in respiratory epithelium (×450).

악성종양 등으로 면역억제 화학요법 치료를 받은 면역저하 환자에서 치명적인 호흡기 감염증으로 보고되어 왔다[2-4]. HSV에 의한 하기도 감염의 발생빈도는 아직 알려져 있지 않으나 최근 들어 증례보고가 증가하고 있으며[5] 주로 면역억제 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있으나[2, 3] 정상 면역기능을 가진 환자에서도 보고된 바 있다[6]. HSV는 전형적으로 편평상피를 감염시키는 경향이 있고 흡연과 같이 편평이형성을 일으키는 상황이나 기도삽관과 같은 기도 손상 때문에 국소적인 재활성화 후에 하기도 감염으로 진행할 수 있다[5-7]. 또한 기도삽관 중인 환자에서 구강 HSV감염이 2차적인 HSV 폐렴의 위험인자로 고려되고 있다[4]. 감염경로로는 구강의 피부점막과 식도인후 감염증으로부터 하부기도로 퍼지거나, 또는 구강과 생식기의 피부점막 병변이 혈행성으로 전파되면서 생기는 것으로 알려져 있고, 전자의 경우 괴사성 기관지염과 국소 폐렴을 후자의 경우 미만성의 괴사성 폐렴을 유발한다[4, 6-8]. 생식기 감염이 선행하는 환자에서 HSV-2에 의한 미만성 폐렴은 HSV의 혈행성 전파를 시사한다[4]. 미주 신경을 따라 미주 신경절 내에서 잠복감염의 형태로 있던 바이러스가 재활성화한다는 가능성도 제시되고 있으며[3], 결국 상기도 감염은 대부분 일차성 감염보다는 재활성화라는데 일치된 의견을 보이고 있다[9]. 본 예는 스테로이드를 사용하고 있었고 수술 후 방사선 치료를 받은 상태로 면역 저하가 있었으며 단순 흉부 촬영상 미만성 결절이 없고 기관지경 검사에서 나타난 성대하부 기관의 궤양소견으로 보아 혈행성 전파보다는 인후부 감염이 기관지 괴사를 유발하는 정도로 확산되었고 이후 폐렴까지 진행한 것으로 생각된다.

단순포진 바이러스 폐렴에서도 가장 흔한 임상증상은 발열, 객담, 기침, 호흡곤란이며 면역기능이 정상인 환자에서 기관지경련이 더 빈번한 것을 제외하면 면역억제 환자와 차이는 없다[6]. 방사선 검사상 다병소성, 분절성 분포를 나타내는 경향이 있으며, 주로 경화와 함께 불투명유리상이 나타나고 흉수가 흔하나 이러한 소견으로 동반된 진균이나 세균

에 의한 감염을 배제할 수는 없다[9]. 본 예에서도 전형적인 폐렴의 소견으로 발열, 객담, 기침, 호흡곤란을 호소하였으며 방사선 검사상 폐렴이 다병소성 분포를 하였고, 흉수가 관찰되었다. 기관지 폐포 세척술에서 확인된기 전까지 원내 폐렴으로 생각하고 항생제 치료를 하였으나 이에 반응이 없었다.

기관지 내시경 검사상 좁아진 기도, 홍반성 점막, 삼출성 백색의 융기된 병변을 보이면 HSV에 의한 기관지염을 의심해 볼 수 있으나 다른 염증성 또는 감염성 질환에서도 보일 수 있다[10]. 객담이나 기관지내시경 검체의 배양의 경우 무증상의 환자에서도 HSV가 배양될 수 있으므로 배양검사 단독으로는 결과 해석이 어렵다[6, 7]. 하기도에서 얻은 검체의 세포 또는 조직검사는 HSV에 의한 조직침습을 확인하는데 사용할 수 있고 HSV는 Cowdry type A 핵내봉입체의 원인이며 세포학적으로 다핵형성 및 핵내에 호산성의 불투명 유리상을 나타내게 된다[7]. 검체의 채취방법이 중요하며 객담의 경우 병리학적 변화가 상부기도에서 일어났는지 하부기도에서 일어났는지 확인하기 어렵기 때문에 기관지 내시경은 진단에 도움이 될 수 있다[7]. HSV에 대한 항체를 측정하는 혈청검사 방법은 정상 성인의 90%에서 이전 감염에 대한 중화항체를 지니고 있기 때문에 바이러스 확인에 있어 배양이나 세포검사보다 진단적 가치가 적으나 임상양상, 배양, 세포검사와 함께 사용하면 HSV에 의한 감염을 확인하는데 도움이 될 수 있다[7]. HSV에 감염된 조직의 직접 면역형광법은 민감도와 특이도가 높으며 신속한 진단을 위해 사용될 수 있고[7], 중합효소 연쇄반응법 역시 민감도와 특이도는 높으나, 확진을 위해 배양검사와 면역조직화학검사를 병행하는 것이 권고되고 있다[11]. 감염부위의 핵산 하이브리드 형성법(in situ hybridization)도 바이러스 증명에 이용된다[12]. HSV에 의한 하기도감염을 진단하기 위해서는 환자의 적절한 임상양상, 방사선학적 폐침윤 및 폐포세척술, 경기관지 폐생검에서 특징적인 핵내의 호산구 봉입체 및 다핵거대세포의 확인이 필요하고, 면역조직화학검사와 배양에 의한 확증이 필요하다[3, 6, 7, 13]. 본 예에서 피부감염의 징후는 없었으며 ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)로 측정한 HSV IgM, IgG는 각각 음성, 양성이었고 IgG항체가의 증가를 증명할 수는 없었다. 기관지폐포세척술 검사의 세포진 검사상 다핵형성 불투명 유리상의 HSV 봉입체가 관찰되었고, 면역조직화학검사로 HSV에 의한 감염을 진단할 수 있었다. 환자의 폐렴이 단순포진 바이러스에 의한 단독 폐렴이고 이후로 급성 호흡부전으로 진행한 것인지, 객담에서 배양되고 폐포세척액 배양에서도 확인된 *P. aeruginosa*에 의한 세균성 폐렴 발생 이후 합병된 것인지는 확언하기 어렵다.

폐포세척술에서 HSV의 증명, 방사선학적 폐렴의 징후, 혈액가스검사 결과의 악화, 열 등은 acyclovir 치료 시작의 충분한 기준이 될 수 있다[14]. HSV 폐렴의 치료는 acyclovir가 우선 선택 약제이나[15] acyclovir-resistant thymidine kinase (TK)-deficient HSV가 보고되고 있다. 이것은 acyclovir의 활성화를 위해 필요한 바이러스의 thymidine kinase (TK)에 의한 인산화 과정이 TK의 부족으로 인해 억제되기 때문이며, 바이러스의 DNA 중합효소의 변이도 고려되고 있다[16]. TK-deficient HSV는 일반적으로 면역저하 환자에서 심한 피부점막 병변을 제외하고는 심한 병변을 일으키지 않는 것으로 알려져 있으나 acyclovir로 치료를 받고 있는 면역저하 환자에서 HSV에 의한 감염이 진행될 경우 내성을 고려하여 foscarnet이나 cidofovir등을 사용할 수 있다[16]. 본 예는 수술 후 발생한 원내 폐렴으로 경험적 항생제 투여에 반응이 없었고 이후 객담 배양에서 *Pseudomonas aeruginosa*가 반복적으로 동정되어 감수성 검사에 준해 항생제를 사용하였으나 이에도 호전이 없었다. 진단 후 항바이러스제로 acyclovir를 추가로 투여하였으나 환자는 급성 호흡 곤란 증후군으로 진행하였으며 이후 사망하게 되었다. 단순포진 바이러스가 acyclovir에 약제 내성이었을 가능성보다는 환자의 전신상태 악화나 항바이러스제 투여가 폐렴이 상당히 진행한 뒤에 시작되어서일 가능성이 더 클 것으로 보인다.

본 증례는 세균성 폐렴에 대한 항생제 투여에도 불구하고 진행하는 폐렴에서, 원인규명에 노력하여 단순포진 바이러스에 의한 폐렴으로 진단한 예이다. 면역억제 환자에서의 폐렴의 원인은 매우 다양하므로 원인 진단을 위한 적극적인 노력이 필요하며, 특히 심한 폐렴으로 치료에도 불구하고 진행하는 경우 그 원인으로서 바이러스에 대한 검사를 시행하여 조기에 적절한 치료가 이루어지도록 하는 것이 중요하다.

요 약

HSV에 의한 하기도 감염증은 성인에서는 간혹 정상 면역기능을 가진 환자에서도 보고된 바 있으나 주로 면역억제 환자에서 진단되는 것으로 알려져 있다. 저자들은 폐렴을 보인 기관선양 낭포암 환자에서 기관지 내시경을 통한 세척액의 세포검사를 통해 HSV에 의한 폐렴으로 진단된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) 김선정, 이윤우, 김동순, 홍성란, 고일항, 조강원 : *Herpes simplex virus*에 대한 하기도감염증 *1*례 보고. 대한내과학회지 *30:705-711, 1986*
2) Byers RJ, Hasleton PS, Quigley A, Dennett C, Klapper PE, Cleator GM, *et al.* : *Pulmonary herpes simplex in burns patients. Eur Respir J 9:2313-2317, 1996*
3) Tuxen DV, Cade JF, McDonald MI, Buchanan MRC, Clark RJ, Pain MCF : *Herpes simplex virus from the lower respiratory tract in adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 126:416-419, 1982*
4) Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, Meyers JD, Corey L : *Herpes simplex virus pneumonia : clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. Ann Intern Med 97:813-820, 1982*
5) Klainer AS, Oud L, Randazzo J, Freiheiter J, Bisaccia E, Gerhard H : *Herpes simplex virus involvement of the lower respiratory tract following surgery. Chest 106: 8S-14S, 1994*
6) Schuller D : *Lower respiratory tract reactivation of herpes simplex virus. Comparison of immunocompromised and immunocompetent hosts. Chest 106:3S-7S, 1994*
7) Graham BS, Small JD : *Herpes simplex virus infection of the adult lower respiratory tract. Medicine 62:384-394, 1983*
8) Camazine B, Antkowiak JG, Nava ME, Lipman BJ, Takita H : *Herpes simplex viral pneumonia in the post-thoracotomy patient. Chest 108:876-879, 1995*
9) Aquino SL, Dunagan DP, Chiles C, Haponik EF : *Herpes simplex virus 1 pneumonia : Patterns on CT Scans and Conventional Chest Radiographs. J Comput Assist Tomogr 22:795-800, 1998*
10) Colt HG, Chang EJ, Harrell JH, Rickman LS : *Clinical considerations when herpes simplex virus is isolated from bronchoscopy specimens. J Bronchol 4:209-214, 1997*
11) Geradts J, Warnock M, Yen TS : *Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of unsuspected herpes simplex viral pneumonia : report of a case. Hum Pathol 21:118-121, 1990*
12) Weiss RL, Colby TV, Spruance SL, Salmon VC, Hanmmond ME : *Simultaneous cytomegalovirus and herpes simplex virus pneumonia. Arch Pathol Lab Med 113:242-245, 1987*
13) Chien JW, Johnson JL : *Viral pneumonia. infection in the immunocompromised host. Postgrad Med 107:67-72, 2000*
14) Liebau P, Kuse E, Winkler M, Schlitt HJ, Oldhafer K, Verhagen W, *et al.* : *Management of herpes simplex virus type I pneumonia following liver transplantation. Infection 24:130-135, 1996*
15) Hirsch TJ, Schooley RT : *Treatment of herpes virus infections (Part I). N Engl J Med 309:963-970, 1983*
16) Ljungman P, Ellis MN, Hackman RC, Shepp DH, Meyers JD : *Acyclovir-resistant herpes simplex virus causing pneumonia after marrow transplantation. J Infect Dis 162:244-248, 1990*