

면역저하 성인에서 발생한 호흡기 세포융합바이러스 하기도 감염 2예

고려대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학과교실²

이순재¹ · 노지윤¹ · 최원석¹ · 기세윤¹ · 송준영¹ · 이창규² · 김우주¹ · 정희진¹

Lower Respiratory Tract Infection Caused by Respiratory Syncytial Virus in Immunocompromised Adults : 2 Case Reports

Sun Jae Lee, M.D.¹, Ji Yun Noh, M.D.¹, Won Suk Choi, M.D.¹, Sae Yoon Kee, M.D.¹, Joon Young Song, M.D.¹

Chang Kyu Lee, M.D.², Woo Joo Kim, M.D.¹, and Hee Jin Cheong, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Respiratory syncytial virus (RSV) is a common etiological agent in children and infants causing pneumonia, bronchitis and bronchiolitis. RSV is rarely associated with lower respiratory tract infection in immunocompetent adults. But in immunocompromised host, the elderly and patients with cardio-pulmonary comorbidities, RSV can cause life threatening infections. Nevertheless, this disease is unrecognized by most internists, in part because the possibility of RSV is not considered but also because diagnosis is difficult to make during the acute illness. Early suspicion of RSV infection is important in making accurate diagnosis and preventing unnecessary antibiotic use. The authors report two cases of RSV pneumonia: one in a 62 year old woman with multiple myeloma and the other in a 72 year old woman with malignant lymphoma.

Key Words : Respiratory syncytial virus, Pneumonia, Immunocompromised host

2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

서론

호흡기 융합 바이러스(Respiratory Syncytial Virus : 이하 RSV)는 겨울철 소아에서 폐렴, 기관지염, 세 기관지염의 흔한 원인이다. 면역력이 정상인 성인에서는 상기도 감염 이외의 다른 질병은 잘 일으키지 않는다고 되어 알려져 있으나, 노인, 면역 저하자, 심혈관계 합병증을 가지고 있는 경우에는 치명적인 감염을 일으킬 수 있다(1). 그러나 진단 방법의 어려움과 임상인들의 인지도 부족으로, 겨울철 발생한 폐렴에서 원인 미생물로 호흡기 융합 바이러스가 고려되는 경우는 흔치 않다. 저자들은 성인 면역 저하자에서 발생한 RSV에 의한 호흡기 감염 환자

증례

증례 1

환자 : 62세, 여자

내원일 : 12월 25일

주소 : 10일전 시작된 기침, 발열 및 내원 당일 발생한 호흡곤란.

현병력 : 9월부터 항암요법을 받던 분으로, 항암요법을 받으면서 최근 2개월간 10 kg의 체중 감소가 있었다. 항암요법 8일째부터 발열, 기침, 객담 등이 발생하였고 내원 일 아침부터 호흡곤란(NYHA 등급 IV)이 동반되어 내원하였다. 객담은 소량이었으며 흰색으로 점액성이었다.

가족력 및 과거력 : 환자는 내원 4개월 전 확장성 심근증을 진단받았고, 3개월 전 다발성 골수종 진단하에 내원 전까지 mephalan, prednisolone의 항암요법을 4회 시행받았다. 2005년 10월에는 12번 흉추의 압박골절로 경피적

Submitted 29 June, 2006, accepted 8 August, 2006

Correspondence : Hee Jin Cheong, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University
97, Guro-dong gil, Guro-ku, Seoul, 152-703, Korea

Tel : +82-2-818-6649, Fax : +82-2-866-1643

E-mail : heejinmd@korea.ac.kr

척추성형술을 시행받았다. 내원시에 4차 항암요법 19일째였다.

진찰소견 : 내원당시 혈압은 140/90 mmHg, 맥박수 120 회/분, 호흡수 22회/분, 체온 39.2℃였다. 의식은 명료하였고, 경한 결막 창백소견 보였으며, 공막황달 소견은 보이지 않았다. 심음은 규칙적이었고 잡음은 없었으며 양 폐하부에서 거친 호흡음이 청진되었으나 악설음은 없었다. 복부 및 사지진찰상 이상소견은 없었다.

검사실 소견 : 내원시 시행한 말초혈액 검사에서 혈색소 7.4 g/dL, 백혈구 500/mm³, 호중구 105/mm³, 혈소판 64,000/mm³로 호중구 감소증과 혈소판 감소 소견이 관찰되었다, 혈청 전해질 검사에서는 Na 130 mmol/L K 3.04 mmol/L Cl 97 mmol/L로 저나트륨, 저포타슘 혈증이 관찰되었고, 생화학적 검사에서 BUN/Cr 14/1.1 mg/dL, AST/ALT 12/32 IU/L, 혈장 단백 9.8 g/dL, 알부민 2.7 g/dL으로 다발성골수종에 합당한 단백검사소견을 보일뿐 다른 이상은 없었다. 적혈구 침강속도는 118 mm/hr, C-반응성 단백질은 44.99 mg/L 였다. 소변검사에서 백혈구는 고배율 시야에서 1-4개 관찰되었다.

흉부방사선 소견 : 내원 당시 시행한 흉부 단순촬영에서는 심비대와 함께 양 폐 하부에 경계가 명확치 않은 폐렴양 경화 소견이 관찰되었다(Figure 1).

심전도 및 심초음파 소견 : 심전도 상 부정맥 등의 이상소견은 없었으나 심초음파 상 좌심실 이완기 내경이 61.6 mm로 좌심실 확장 소견이 관찰되었으며 심 구혈율



Figure 1. Chest PA shows ill-defined bilateral pneumonic consolidations on both lower lung with cardiomegaly (day 1).

은 52%로 측정되었다. 당시 측정한 혈중 BNP는 35,000 pg/mL 였다.

미생물 검사소견 : 객담으로 그람 염색과 배양 검사를 시행하였고, 겨울철에 면역 저하자에서 발생한 폐렴임을 고려하여 비인강 세척액에서 인플루엔자와 RSV 배양검사를 시행하였다. 객담 배양검사상 병원성 세균은 동정되지 않았으나 입원 3일째 RSV가 동정되었다.

치료 및 경과 : 발열성 호중구 감소증 환자에 대한 처치의 일환으로 환자를 격리하였고, 면역저하환자에서의 중증 세균성 폐렴에 준하여 cefotaxime 3 g/일, azithromycin 500 mg/일, moxifloxacin 500 mg/일로 항생제 치료를 시작하였다. 확장성 심근증에 의한 이차적인 울혈성 심부전을 고려하여 furosemide와 spironolacton 등 이뇨제를 병용하였다. 입원 3일째 비인강 세척액에서 respiratory syncytial virus (RSV)가 동정되어 RSV에 의한 호흡기 감염이 환자에서의 발열의 원인임을 알 수 있었으며 투여하던 항생제는 중단하였다. 입원 4일째 환자의 호흡곤란이 더욱 심해지고 흉부 단순촬영 소견상 폐 침윤이 악화되어 기관 삽관후에 중환자실에서 기계적 환기를 시작하였다. 당시 측정한 폐동맥 췌기압은 12 mmHg, 추적한 BNP 12,700 pg/mL로 입원시에 비하여 BNP가 감소된 양상을 보여 심부전에 의한 폐부종의 악화가 환자에서의 직접적 호흡곤란의 원인은 아님을 알 수 있었다. 입원 5일째에 혈압이 80/50 mmHg 까지 저하되어 dopamine과 dobutamine 정주 이후에 혈압 상승하였다. 환자는 이후에도 발열과 폐침윤의 호전이 관찰되지 않았으며 입원 9일째 시행한 기관흡입 배양검사상 methicillin 내성 황색포도알균이 동정되어 teicoplanin 투여를 시작하였다. 항생제 투여에도 불구하고 환자의 상태는 지속적으로 악화되어 입원 11일째에는 소변양이 감소하고 혈중 크레아티닌이 상승하는 신부전 소견을 보이며 사망하였다.

증 례 2

환 자 : 72세, 여자

내원일 : 2월 5일

주 소 : 1일 전부터 발생한 발열, 기침, 호흡곤란

현병력 : 7개월 전에 mantle cell 림프종의 골수침범 (stage 4) 진단 받고 rituximab, cisplatin, vincristin, prednisolone으로 7차 항암치료 진행하던 분으로, 내원 1일전부터 발생한 기침, 발열과 당일 발생한 호흡곤란 (NYHA 등급 IV)을 주소로 내원하였다. 내원시에 7차 항암요법 7일째였다.

과거력 및 가족력 : 환자 20대에 늑막염으로 치료받은

병력 있었고, 40대에 자궁 근종으로 자궁적출술 시행받았으며, 7개월전 mantle cell 림프종으로 진단받아 6차 항암 치료 이후, 1개월전 시행한 골수 조직검사에서 완전관해 진단을 받았다.

진찰소견 : 내원당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수 120 회/분, 호흡수 26회/분, 체온 39.6℃였다. 의식은 명료하였고, 경한 결막 창백소견 보였고 공막 황달소견은 없었으나 혀는 탈수되어 있었다. 심음은 규칙적이었고 잡음은 없었으며 거친 호흡음과 함께 양 폐 하부에서 악설음이 관찰되었고 흡기시 천명음이 청진되었다. 복부나 사지에는 이상소견이 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 8.9 g/dL, 백혈구 200/mm³, 호중구 0/mm³, 혈소판 126,000/mm³ 으로 빈혈과 심한 호중구 감소증 소견이 관찰되었다. 혈청 전해질 검사상 Na 132 mmol/L, K 3.4 mmol/L, Cl 101 mmol/L였으며 생화학적 검사에서 BUN/Cr 32/1.0 mg/dL, AST/ALT 57/30 IU/L, 혈장 단백 4.4 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, 소변검사에서 백혈구는 고배율 시야에서 0-1개로 관찰되었다. 적혈구 침강속도는 90 mm/hr, C-반응성 단백질은 390 mg/L 였다. 동맥혈 가스검사상 실내공기하 pH 7.53, PaO₂ 37 mmHg, PaCO₂ 29 mmHg, HCO₃ 24.2 mmol/L, Saturation 78%의 저산소증이 관찰되었다.

흉부 방사선 소견 : 양 폐의 중, 하부 폐야에 걸쳐 경계가 불분명한 폐렴양 경화소견이 관찰되었다(Figure 2).

미생물검사실 소견 : 객담에서 그람 염색과 배양검사를 시행하였고 비인강흡인물을 이용하여 인플루엔자와 RSV를 위시한 호흡기 바이러스 배양검사를 시행하였다. 검사

시행 3일후 RSV가 동정되었다.

치료 및 경과 : 발열성 호중구 감소증에 준하여 역격리를 시행하고 piperacilline/tazobactam 13.5 g/일, azithromycin 500 mg/일로 항생제 치료를 시작하였다. 5일째에 호흡곤란 악화되어 중환자실 전실하여 기계적 환기를 시작하였고 당시 RSV 배양 양성소견을 확인하고 모든 항생에 투여를 중단한뒤 보조치료만을 유지하였다. 입원 11일째에 저산소증 등 동맥혈 가스 검사결과와 호전되면서 기계적 환기를 중단하였고, 이후 호중구가 회복되면서 내원 14일째부터 발열이 소실되고 폐 침윤 역시 호전되어(Figure 2) 일반병실로 전실하였으며 입원 33일째 완전회복상태로 퇴원하였다.

고 찰

호흡기 세포 융합 바이러스(RSV)는 파라믹소바이러스과의 뉴모바이러스 속에 속한 유일한 인간 병원체이다. 구조상 내부에 단일 가닥 RNA 유전자를 포함하고 외피에는 부착(G)과 세포융합(F)에 관여하는 2가지 당단백이 존재한다. 실온이나 물체의 표면에서는 3-30시간 생존할 수 있으나 사람 손에서의 전염력은 1시간 이내로 주로 비말, 모자간의 밀접한 접촉 등에 의해 전파된다(2). 주로 겨울과 봄(11월에서 4월 사이)에 소아에서 크룹, 기관지염, 폐렴을 잘 유발하는데 유행시기가 인플루엔자와 같고, 특히 성인에서는 RSV감염이 큰 문제가 되지 않아 그 중요성이 과소평가 되고있다. 그러나, RSV가 인플루엔자와 독립된 유행을 할 경우에 사망률과 이환율은 인플루엔자

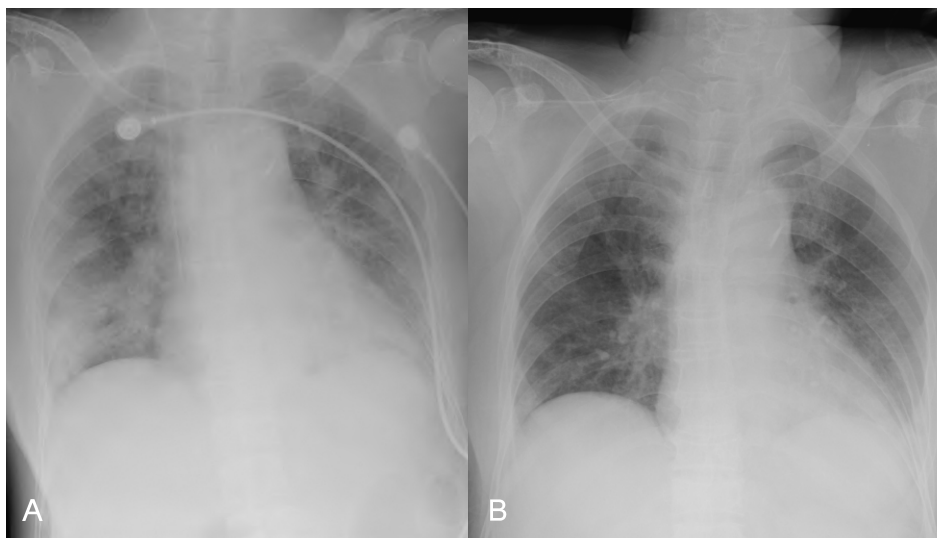


Figure 2. (A) Poorly defined opacities are seen on both mid to lower lung zone (day 1). (B) Bilateral pulmonary infiltrates have nearly resolved after supportive therapy (day 30).

와 유사하다는 보고가 있어 RSV는 공중 보건학상 매우 중요한 호흡기 바이러스임에는 틀림이 없겠다(3, 4).

RSV의 평균 잠복기간은 4-6일이며 초기 증상은 일반적인 상기도 감염과 유사하나 이환기간이 다소 길다. 앞서 언급한바와 같이 인플루엔자와 RSV 감염증은 유행시기가 같아 증상만으로는 감별이 쉽지 않는데 콧물, 객담 형성, 호기시 천명음 등은 호흡기 융합 바이러스로 인한 폐렴에서 보다 특징적인 증상으로 나타나며 복통 등의 위장관계 증상은 인플루엔자에서 흔하다고 알려져 있다(5, 6). 본 증례의 환자들도 위장관 증상을 동반하는 경우는 없었고 모두 호흡곤란을 동반한 기침, 객담 등 전형적 호흡기 증상만을 수반하였다. 물론 증례 1의 경우는 동반된 심부전이 악화되면서 호흡곤란 증상이 더욱 심화되었으리라 판단되나 증례 2의 경우는 폐렴 자체로 인한 호흡곤란이 있었으리라 판단된다.

RSV 폐렴의 전형적 흉부 방사선 소견은 없다. 보고에 의하면 약 40%의 환자에서 폐렴양 경화소견이 관찰되고 이중 35%는 대엽성 폐렴의 양상을 보인다고 한다(7). 고해상도 컴퓨터 단층 촬영에서는 비특이적인 간유리양 음영이나, 중심소엽성 결절이 관찰되기도 한다. RSV 폐렴은 미만성 폐포 손상과, 세기관지염 등의 조직소견을 보이는 것으로 알려져 있다. 본 증례의 환자들에서는 흉부 방사선 사진상 대엽성 폐렴양 경화소견은 관찰할 수 없었고 오히려 경계가 명확하지 않은, 폐부종과 흡사한 간질성 폐침윤이 관찰되어 기존의 보고와 다소 다른 결과를 보였다.

RSV 감염 진단을 위해서는 비인강 세척액을 이용한 바이러스 배양검사가 가장 중요하다. 그러나, 면역 형광 항체법이나, 효소 면역 측정법, 중합 효소 연쇄반응 검사법도 비인강 세척액의 바이러스를 규명하는데 신속하면서도 민감도와 특이도가 높음이 입증되어 진단 방법을 보다 다양화할 수 있을 것으로 보인다(8). 본 증례의 환자들 역시 비인강 세척액을 이용한 바이러스 배양검사에서 RSV를 확인한 경우로서 임상적으로 RSV 감염이 의심되면 비록 성인이라 할지라도 배양검사를 통한 적극적인 진단이 필요하며 이를 통하여 불필요한 항생제 사용을 줄이고 적절한 조치를 하게 하는 단서를 제공받을 수 있으리라 사료된다.

성인에서의 RSV 폐렴은 심혈관계 질환자, 악성 종양 환자를 포함하는 면역 저하자, 장기간 요양병원에 입원한 노인에서 발병율이 높다고 알려져 있으며 노인에서는 평균 2-5%의 사망률을 보이지만 백혈병 환자 등 면역 억제 상태에 있는 환자에서 이환되면 사망률이 80%를 넘는다는

보고도 있다(9). 그 외에도 동종 골수 이식 예정자, 이전에 1회 이상의 고형 장기 이식 실패 경험이 있는 고형 장기 이식 예정자 역시 예후가 좋지 않은 대표적 환자군이다(10, 11). 본 증례의 환자들도 모두 항암화학요법중 호중구 감소증 시기에 발생한 RSV 감염예들로서 두 환자중 한 명은 다장기 부전의 양상을 나타내며 사망함으로서 비록 두 환자에서의 경험이지만 면역저하자에서 RSV 호흡기 감염은 예후가 좋지 않음을 알 수 있었다.

RSV 폐렴의 치료로는 산소공급, 수액 공급 등의 보조 치료가 있을 뿐 기관지 확장제나 스테로이드의 효과는 입증되지 않았다. 항 바이러스제인 리바비린(구아노신 유도체)은 분무화된 형태의 약제(VirazoleTM)만이 치료 효과에 있어 현재 미국 식약청의 승인을 받았으며 오직 소아들에서만 한정된 경우(미숙아, 기관지-폐 이행성증, 선천성 심기형, 면역 저하자)에 치료 효과가 입증되었다(12). 성인에서는 분무화된 리바비린의 효과가 입증된 바 없으나, 중등도 이상의 폐렴이 있는 경우에는 고용량의 정맥 주사용 면역 글로블린과 함께 투여하는 것이 일반적으로 권장된다(13). 국내에서는 분무화된 리바비린은 출시된 약제가 없어 본 증례에서도 사용하지 못하였다. 경구용 리바비린은 처방 가능한 약제이나 정맥 주사, 혹은 경구로의 리바비린 투여는 효과가 입증되지 않았다(2).

RSV 감염 예방법은 손을 자주 씻고, 감염이 의심되는 유아와의 긴밀한 접촉을 가능한 줄이며, 의심되는 경우 빨리 진단적 검사를 시행하는 것이다. 코와 눈을 모두 가리는 마스크를 착용하는 것이 원내 감염을 감소시키는 것으로 한 조사에서 나타났다(14). 다클론성 항 호흡기 융합 바이러스 항체와, 단클론성 항 호흡기 융합 바이러스 항체(Palivizumab)가 미숙아, 기관지 폐 이행성증이 있는 소아에서 폐렴에 관한 예방적 요법으로 사용될 수 있으나 면역저하 성인에서의 보고는 아직 없다(15). 현재 외피 당단백인 F, G에 관하여 백신이 개발중이나 현재 사용중인 백신은 없다.

요 약

호흡기 융합 바이러스는 면역 저하자, 노인, 심혈관계 합병증이 있는 환자에서 폐렴 등의 중증 감염을 유발할 수 있다. 최근 바이러스 배양법을 대체할 수 있는 진단법들이 개발되어 보다 신속한 진단이 가능할 것으로 보이며, 유행 시기에 위와 같은 위험군의 환자에서 발생한 폐렴의 경우 반드시 인플루엔자와 함께 호흡기 융합 바이러스의 가능성을 고려함으로써, 정확한 진단 및 치료와

함께 불필요한 항생제 사용을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Falsey AR, Walsh EE: *Respiratory syncytial virus infection in adults. Clin Microbiol Rev* 13:371-84, 2000
- 2) Norrby SR: *Management of Infections Caused by Respiratory Syncytial Virus. Scand J Infect Dis* 33: 323-8, 2001
- 3) Falsey AR, Patricia A: *Hennessey: New england journal of medicine* 352:1749-59, 2005
- 4) Fleming DM, Cross KW: *Respiratory syncytial virus or influenza? Lancet* 342:1507-10, 1993
- 5) Dowell SF, Anderson LJ, Gary HEJ, Erdman DD, Plouffe JF, File TMJ: *Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults. J Infect Dis* 174:456-62, 1996
- 6) Falsey AR, Treanor JJ, Betts RF, Walsh EE: *Viral respiratory infections in the institutionalized elderly : clinical and epidemiologic findings. J Am Geriatr Soc* 40:115-9, 1992
- 7) Luke DM: *Respiratory viral infection in lung transplant recipient. Radiology* 213:735-42, 1999
- 8) Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, Criddle MM: *Evaluation of four methods for the diagnosis of respiratory syncytial virus infection in older adults. J Am Geriatr Soc* 44:71-3, 1996
- 9) Whimbey E, Ghash S: *Respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. Curr Clin Inf Dis* 20:232-55, 2000
- 10) Lewinsohn D, Bowden R, Matsson D, Crawford S: *Phase I study of intravenous ribavirin treatment of respiratory syncytial virus pneumonia after marrow transplantation. Antimicrob Agents Chemother* 40: 2555-7, 1996
- 11) Sparrelid E, Ljungman P, Ekelof-Andstrom E, Aschan J, Ringden O, Winiarski J, Wahlin B: *Ribavirin therapy in bone marrow transplant recipients with viral respiratory tract infections. Bone Marrow Transplant* 19:905-8, 1997
- 12) Randolph AG, Wang EE: *Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection: a systematic overview. Arch Pediatr Adolesc Med* 150:942-7, 1996
- 13) Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, Przepiorka D, Lewis VA, Mirzja N, Yousuf H, Tarrand JJ, Bodey GP: *Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis* 22:778-82, 1996
- 14) Gala CL, Hall CB, Schnabel KC, Pincus PH, Blossom P, Hildreth SW: *The use of eye-nose goggles to control nosocomial respiratory syncytial virus infection. JAMA* 256:2706-8, 1986
- 15) Englund JA: *Prevention strategies for respiratory syncytial virus: passive and active immunization. J Pediatr* 135:S38-44, 1999