

침윤성 *Streptococcus pneumoniae* 감염에 의한 비전형적 용혈성 요독 증후군 1례

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실
황수자, 유은선, 이승주

서 론

용혈성 요독 증후군은 영유아기 급성 신부전의 가장 흔한 원인으로 주로 *E. coli* O 157:H7 감염과 관련된 전형적인 형이 대부분이지만²⁾ 드물게 침윤성 *Streptococcus pneumoniae*(*S. pneumoniae*) 감염에 의한 비전형적인 형이 보고되어 있다^{3,13)}. *S. pneumoniae*에 의한 비전형적인 용혈성 요독 증후군은 1971년 Fisher등³⁾에 의하여 처음 보고되었고 이후 약 20례의 증례보고가 있었으나¹³⁾ 국내에서는 보고된 바가 없다. *S. pneumoniae*에 의한 비전형적인 용혈성 요독 증후군은 균에 의해 분비되는 neuraminidase가 원인으로 알려졌다.

Neuraminidase는 침윤성 감염을 일으킬 뿐아니라^{4,15)} 적혈구, 혈소판, 혈관내피세포 등의 세포막에 존재하는 N-acetylneuraminic acid를 제거하여 세포막의 Tomsen-Friedenreich 항원을 노출시키며 이는 혈액내 항체와 항원 항체반응을 일으켜 용혈성 요독 증후군을 야기한다고 하였다⁷⁾. 주로 2세이하의 어린 나이에 발병하고 치사율은 높지만 빈도는 0.6%로 매우 낮은 것으로 보고되었다. 질병초기에 혈액제제의 무분별한 사용으로 항원 항체반응을 증가시킴으로 병의 경과를 악화시켰으나 최근에는 조기진단에 의한 혈액제제의 사용제한으로 치사율을 현격히 줄일 수 있었다고 하였다. 저자들은 폐렴과 농흉에 의한 비전형적 용혈성 요독 증후군을 조기진단하고 분별있는 혈액제제의 사용으로 용혈의 진행이 억제되고 이후 완전히 회복된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 서 ○ ○, 여아, 1년 10개월

주 소 : 1일간의 고열과 기면

현병력 : 환아는 비교적 건강하게 자라다가 내원 일주일 전부터 미열, 기침, 콧물등의 증상이 있어서 개인의원에서 감기치료를 하였으며 내원 3일전부터 경구 섭취량이 감소되었고 내원 전날 고열과 함께 기면 상태를 보여 본원 소아과에 입원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 체온 38.5°C, 맥박수 120회/분, 호흡수 68회/분. 환아는 매우 아파보였으며 기면 상태였다. 입술과 혀는 중등도로 탈수되어 있었고 호흡은 빨랐으며 우측 흉 폐야에서 호흡음이 감소되었다. 수포음이나 천명음은 들리지 않았고, 심음도 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부와 사지소견은 정상이었으며 부종은 없었다.

검사 소견 : 혈색소 9.5 g/dL, 적혈구 용적 28.2%, 백혈구 5600/mm³(다핵구 79%, 단핵구 14%, 림파구 15%), 혈소판 77000/mm³, 적혈구 침강 속도 41 mm/hr, 혈청 sodium 129 mEq/L, potassium 3.8 mEq/L, chloride 105 mEq/L, HCO₃⁻ 16 mEq/L, 혈청총단백 4.4 g/dL, blood urea nitrogen(BUN) 13 mg/dL, 혈청 creatinine 0.7 mg/dL, AST 113 IU/L, ALT 63 IU/L (Table 1), 흉막 천자액 pH 7.5, 비중 1.031, 백혈구 7100/mm³ (다핵구 95%, 림파구 5%), 적혈구 300/mm³, 당 5 mg/dL, 총단백 4.8 g/dL, 도말 검사 : 그람 양성 구균. 배양검사 : *S. pneumoniae* (항생제 감수성 검사상 ceftriaxone, ampicillin, cloxacillin, piperacillin, vancomycin에 민감), 혈액배양 검사: *S. pneumoniae*, 소변배양 검사 : 음성

방사선 소견 : 흉부. 방사선 소견 : 폐렴(양측), 허탈과 경결(우측중,하엽), 늑막액(우측). (Fig. 1)

치료 및 경과 : 진단적 흉강 천자시 농이 천자되었고 도말검사에서 *S. pneumoniae*가 확인되어 흉관을 삽입을 하고 ceftiraxone 100 mg/kg/일을 정맥주사하기 시작

접수: 1999년 3월 2일, 승인: 1999년 4월 15일
책임저자: 황수자, 대림 성모병원 소아과
Tel: 02-8299-331

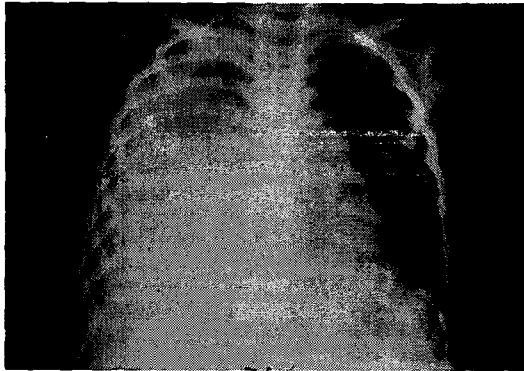


Fig. 1. Initial chest PA shows collapsed-consolidation and pleural effusion on right lung.

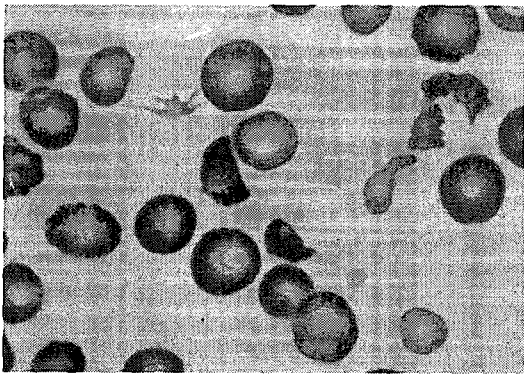


Fig. 2. Peripheral blood smear shows acanthocyte, schistocyte, burr cell and poikilocytosis.

하였다. 제 2병일에 환아가 창백하여졌고, 혈색소 6.3 g/dL, 적혈구 용적 20.4%, 혈소판수 21,000/mm³ 로 감소되었고, 말초 혈액 도말 검사상 acanthocyte, schistocyte, burr세포, poikilocytosis 보였으며(Fig. 2), 직접 Coomb's 검사가 양성이어서 용혈성 빈혈의 진단 하에 농축 적혈구와 혈소판 농축액을 1회 정주하였다.

이후 12시간동안 소변량이 53mL로 줄었으며 BUN 40 mg/dL, 혈청 creatinine 1.3 mg/dL으로 상승 하였다. 급성신부전의 진단하에 furosemide를 (1mg/kg)와 dopamine 3g/kg/분을 정주하였고 제3병일에는 소변량이 475mL/일로 증가하였다. 제4병일에 혈색소 4.5g/dL, 적혈구 용적 13.3%, 혈소판수 21,000/mm³ 으로 더욱 감소하였다. 농축 적혈구, 혈소판 농축액을 교차 시험중 응집반응이 일어나 세척된 농축 적혈구 (washed red blood cell)를 투여하였다.

PT 13.6초 (63.7%), PTT 21.1초, fibrinogen 362

mg/dL, fibrinogen degradation product 양성으로 경한 범발성 혈관내 응고증의 소견이 있었으나 신신 냉동혈장의 교차 시험상 응집 반응이 일어나 투여하지 않았다. BUN 116 mg/dL, 혈청 creatinine 1.6 mg/dL이었으나 소변량은 490mL/일로 유지되었다. 제 5병일에 혈색소 5.1 g/dL, 적혈구 용적 15.8%, 혈소판수 25,000/mm³ 으로 계속 저하되었고 세척된 농축 적혈구를 투여하였다. 제 5병일에 소변량이 687 mL로 증가되어 투석을 보류하였고 dopamine 정주를 중단하였다. 제 6병일에는 혈색소 9.1 g/dL, 적혈구 용적 27.1%, 혈소판수 43000/mm³으로 증가하기 시작하였다. 제21병일에 흉관을 제거하였으나 제 32병일에 우측폐의 중, 하엽에 폐기류가 생겼다(Fig. 3). 제40병일에 흉부 X-선상 폐기류가 사라지고 환자의 전신상태가 양호하여 ceftriaxone 정주를 경구용 cefixim(Suprax[®]) 6 mg/kg/일로 바꾸어 퇴원하였다. 퇴원 2주후 경구용 항생제를 중단하였고 1달후 촬영한 흉부 X선 검사는 거의 정상이었다.

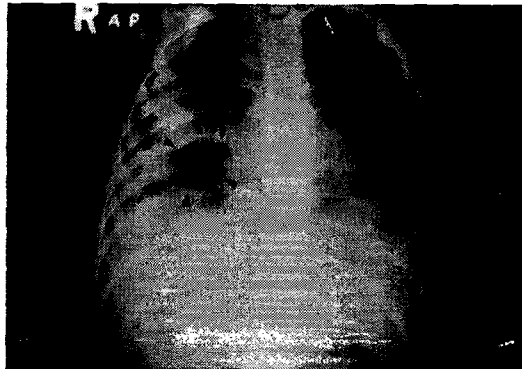


Fig 3. Chest PA on day 32 shows markedly improvement of collapsed-consolidation and pleural effusion on right lung, but also shows a segmental pneumatocele(arrows) on right middle lobe.

고 찰

*S. pneumoniae*의 neuraminidase는 뇌막염, 전격성 폐렴 및 패혈증등 침윤성 감염에 중요한 역할을 하지만 동시에 용혈성 요독증후군을 야기하는 원인이기도 하다⁷⁾.

Neuraminidase는 적혈구, 혈소판 및 사구체 모세혈관 내피세포의 세포막에 존재하는 당단백질인 N-acetylneuraminic acid를 제거하여 세포막에 존재하는 숨겨진 Tomsen-Friedenreich 항원을 혈액에 노출시키고

Table 1. Change of laboratory data

Day	Hb (g/dL)	Hct (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (/mm ³)	BUN (mg/dL)	Cr (mg/dL)
1	9.5	28.2	5600	77000	11	0.7
2	6.3	20.4	6900	21000	40	1.3
3	4.5	13.3	7400	21000	116	1.6
5	5.1	15.8	18100	25000	129	1.4
6	9.1	27.1	18800	43000		

노출된 항원은 혈액내의 anti-Tomsen-Friedenreich antigen (IgM)과 항원 항체반응을 일으켜 용혈과 응집에 의한 미세혈관성 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증 및 급성 신부전을 특징으로 하는 용혈성 요독 증후군을 유발하게 된다고 하였다⁷⁾. Kaplan등¹⁶⁾은 *S. pneumoniae*와 동반된 용혈성 요독 증후군의 진단기준으로서 매우 위중한 전격성 폐렴, Coomb's 검사 양성, reticulocytosis 없는 용혈성 빈혈, ABO 교차 반응의 교란 및 부항원 교차 반응의 양성등이 존재할 때 의심하여야 한다고 하였다. 현재까지의 보고가 대부분 증례보고여서 발생 빈도를 정확히 파악할 수는 없지만 Cabrera 등¹⁷⁾은 1994년부터 1996년까지 2년동안 2세 이하의 침윤성 *S. pneumoniae* 감염 618례중 0.6%인 20례에서 용혈성 요독 증후군이 발생되었다고 보고하였다.

용혈성 요독 증후군을 일으킨 20례에서 *S. pneumoniae* 환아들의 감염 형태는 폐렴이 17례, 뇌수막염 2례, 폐렴과 뇌수막염이 동반된 2례가 있었으며, 감염 부위에 따른 발생 빈도의 차이는 없었다. 10례에서 아형이 규명되었는데 아형 14가 3례, 아형 19, 23F가 각각 2례, 아형 6B, 9, 68이 각각 1례였고 드물지만 강한 독성을 나타내며¹⁷⁾ 8명(40%)이 사망하여 높은 사망률을 보고하였다.

S. pneumoniae 감염과 동반된 용혈성 요독 증후군의 치료는 감염에 대한 항생제와 용혈성 요독 증후군에 대한 보존적 치료가 필요하다. *S. pneumoniae* 감염에 대한 항생제치료는 필수적이며 용혈성 요독 증후군을 악화시키지는 않는데 이는 *E. coli*나 *Shigella*에 의한 감염에 대한 용혈성 요독 증후군시 항생제치료가 verotoxin을 분비시켜 용혈성 요독 증후군을 악화시키는 상황과는 대조적이다. 보존적 치료중에서는 혈액제제의 수혈과 혈장교환의 사용 원칙이 전형적인 용혈성 요독 증후군이나 다른 원인에 의한 비전형적 용혈성 요독 증후군과 다르다. 일반적으로 빈혈을 교정하기

위한 적혈구 수혈이 필요하며 prostacyclin 생성의 inhibitor 존재에 의한 prostacyclin 결핍¹⁸⁾, 혈장내의 혈소판 응집인자의 존재¹⁹⁾등이 병인론으로 생각되어 신선 냉동 혈장의 수혈이나 혈장 교환술이 이용되고 있다^{19, 20)}. 그러나 *S. pneumoniae* 감염과 동반된 비전형적인 용혈성 요독 증후군에서는 혈장에 존재하는 anti-Tomsen-Friedenreich antigen IgM의 존재로 인하여 수혈 자체가 용혈성 요독 증후군을 악화시킬 수 있으므로 수혈시 세척된 혈액제제만을 사용하여야 한다고 하였다⁷⁾. 혈액제제내에 anti-Tomsen-Friedenreich antigen이 존재하는지는 peanut lectin 응집반응으로 가능하며, 검사 없이 수혈이 이루어지면 임상 경과를 더욱 악화시킬 수 있다고 하였다¹⁹⁾. 혈장 교환술은 neuraminidase와 anti-Tomsen-Friedenreich antigen을 제거할 수 있는 장점이 있으며 이때 교환하는 수액으로도 anti-Tomsen-Friedenreich antigen이 없는 albumin을 사용하여야 한다⁴⁾. 즉 침윤성 *S. pneumoniae* 감염시 발생한 용혈성 요독 증후군에서 Anti-Tomsen-Friedenreich antigen을 포함한 혈액제제의 무분별한 사용은 병의 경과를 악화시킬 수 있으므로 조기 진단에 의한 올바른 혈액 제제의 사용이 필요하다고 하였다.

저자들은 *S. pneumoniae* 폐렴과 농흉에 의한 용혈성 요독 증후군에서 혈중 neuraminidase 활성도, Tomsen-Friedenreich 항원, *S. pneumoniae*의 혈청형 등을 확인하지는 못하였지만 ceftriaxone과 세척된 적혈구 농축액의 사용으로 성공적인 치료를 경험하였다. 결론적으로 *S. pneumoniae*에 의한 비전형적인 용혈성 요독 증후군에서 분별있는 혈액제제의 사용은 사망률을 줄이고 환자의 예후를 향상시킬 수 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Riley LW, Remis RS, Helgerson DS. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Engl J Med 308:681-5, 1983
2. Karmali MA, Petric M, Steele BT. Sporadic cases of Hemolytic uremic syndrome associated with fecal cytotoxin and cytotoxin producing *Escherichia coli* in stools. Lancet 1:619-20, 1983
3. Fischer K, Poschmann A, Oster H. Hamolyse beischerer Pneumonei infolge Neuraminidase-wirkung. Monatsschr Kinderheilkd 119:2,1971
4. Klein PJ, Bulla M, Newman RA, Miller P, Uhlenbruck G, Schaefer HE et al. Thomsen-Freidenreich antigen in haemolytic-uraemic syndrome. Lancet 2:1024-5, 1977
5. Moorthy B, Makker SP. Hemolytic uremic syndrome associated with pneumococcal sepsis. J Pediatr 95:558-9, 1979
6. Seger R, Joller P, Bearlocher K, Kenny A, Kulake C, Leumann E, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with neuraminidase producing micro-organism: treatment by exchange transfusion. Helv Paediatr Acta 35:359-67, 1980
7. Novak RW, Martin CR. Hemolytic uremic syndrome and T-cryptantigen exposure by neuraminidase-producing pneumococci: an emerging problem? Pediatr Pathol 1:409-13, 1983
8. Alon U, Adler SP, Chan JCM. Hemolytic uremic syndrome associated with *streptococcus pneumoniae*. Am J Dis Child 138:496-9, 1984
9. Feld LG, Springate JE, Robert D. Pneumococcal pneumonia and hemolytic uremic syndrome. Pediatr Inf Dis J 6:693-5, 1987
10. McGraw ME, Lendon M, Stevens RF, Postlethwaite RJ, Taylor CM. Hemolytic uremic syndrome and the Tomsen Friedenreich antigen. Pediatr Nephrol 3:135-9, 1989
11. Martinot A, Hue V, Leclerc F, Chenaud M. Haemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae* meningitis. Eur J Pediatr 148:648-9, 1989
12. Erickson LC, Smith WS, Biswas AK, Camarca MA, Waecker NJ. *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome: a case for early diagnosis. Pediatr Nephrol 8:211-3, 1994
13. Cabrera GR, Fortenberry JD, Warshaw BL, Chambliss CR. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive *Streptococcal pneumoniae* infection. Pediatrics 101:699-703, 1998
14. Paton JC, Andrew PW, Boulnois GJ, Mitchell TJ. Molecular analysis of the pathogenicity of *Streptococcus pneumoniae*: the role of pneumococcal proteins. Am Rev Microbiol 47:89-115, 1993
15. O'atoole RD, Goode L, Howe C. Neuraminidase activity in bacterial meningitis. J Clin Invest 10:979-85, 1971
16. Kaplan BS, Cleary TG, Obrig TG. Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 4:276-83, 1990
17. Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. Ann Intern Med 60:759-76, 1964
18. Remuzzi G, Misiani R, Marchesi D, Livio M, Mecca G, Gaetano Gde, et al. Hemolytic uremic syndrome: a deficiency of plasma factors. Lancet 2:871-2, 1978
19. Misiani R, Appiani AC, Edeforti A, Gotti E, Bettinelli A, Giani M, et al. Hemolytic uremic syndrome: a therapeutic effect of plasma infusion. Br Med J 285:1304-6, 1982
20. Bukowski RM, King JW, Hewlett JS. Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 50:421-7, 1977

= Abstract =

A Case of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infection

Soo Ja Hwang MD, Eun Sun You MD, Seung Joo Lee M.D.

Department of Pediatrics, Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

Atypical hemolytic uremic syndrome associated with neuraminidase-producing *Streptococcus pneumoniae* usually associated with invasive infection such as fulminant pneumonia, sepsis, and meningitis and may occur earlier in life and has a higher mortality rate than typical hemolytic uremic syndrome. We have experienced a 22-month-old female patient with hemolytic uremic syndrome associated with *S. pneumoniae pneumonia* and empyema. The patient was treated with ceftriaxone and washed red blood cell transfusion. As the disease course could be aggravated by the use of blood products containing anti-Tomsen-Friedenreich antigen, early recognition and sensible use of blood products such as washed RBC might lead to the improved outcome.

Key words: *S. pneumoniae pneumonia* and empyema, Atypical hemolytic uremic syndrome, Anti-Tomsen-Friedenreich antigen, Washed RBC