

폐렴구균 감염에 동반된 비전형적 용혈성 요독 증후군 2례

서울대학교 의과대학 소아과학교실

조희승, 박경미, 하일수, 정해일, 최 용

서론

1955년 Gasser 등¹⁾에 의하여 처음 기술된 용혈성 요독 증후군은 미세 혈관 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 급성 신부전을 특징으로 하는 질환으로, 소아 급성 신부전의 주된 원인중 하나이다. 이 질환은 다양한 원인과 발생기전 및 예후를 갖는 질환군²⁾으로서 아직까지도 많은 증례에서 정확한 원인을 밝히지 못한다. 그 중에서 neuraminidase를 생성하는 균주의 감염에 동반된 용혈성 요독 증후군 증례³⁻⁷⁾들은 꾸준히 보고되어 왔으며, 이 경우 발병기전은 Thomsen Friedenreich 항원의 노출⁸⁻¹¹⁾에 의한 것으로 알려져 있다.

감염과 관련된 용혈성 요독 증후군의 국내 보고들¹²⁻¹⁶⁾을 살펴보면, 원인균 미상의 감염이 대부분이고, 원인균이 동정, 확인된 경우는 많지 않다.

Neuraminidase를 생성하는 균에 의한 감염의 예로는 성인에서 *Pseudomonas cepacia* 패혈증과 동반된 증례¹⁵⁾와 소아에서 침윤성 *Streptococcus pneumoniae* 감염에 의한 비전형적 용혈성 요독 증후군 1례¹⁶⁾가 보고되어 있다.

저자들은 소아에서 neuraminidase를 생성하는 *S. pneumoniae*에 의한 폐렴 및 뇌막염과 관련된 용혈성 요독 증후군을 각각 한 예씩 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

증례 1

환아 : 최○효, 21개월, 여아.
주소 : 내원 8일전 시작된 발열과 기침.

현병력 : 환아는 내원 8일전 발열과 기침이 발생하여 타 병원에서 폐렴으로 3일간 항생제 치료를 받은 뒤 발열은 소실되었으나 호흡곤란이 점차 진행하고 본원 내원 하루 전 창백과 무뇨가 발생하여 본원 소아과로 전원되었다. 구토, 설사, 혈변 등의 증상은 없었다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 본원 내원 당시 혈압 96/60 mmHg, 맥박수 120회/분, 호흡수 48회/분, 체온 36.1°C이었다.

환아는 급성 병색을 보이고 매우 보채었으며 안면은 창백하였다. 흉부 함몰이 관찰되었고 좌폐야에서 호흡음이 감소되어 있었으며 심잡음은 들리지 않았다. 간이 우측 중앙쇄골선에서 1횡지 만져졌고 비장의 비대나 복부 압통은 없었다. 피부의 점상 출혈이나 하지의 함요부종은 관찰되지 않았다.

검사 소견 : 환아는 본원으로 전원되기 직전 타 병원에서 농축적혈구 200 mL를 수혈받았으며, 본원 도착시 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 4.2 g/dL, 적혈구 용적치 12.0%, 백혈구수 13,200/ μ L, 혈소판수 8,000/ μ L, 망상 적혈구 3.5%, BUN 101 mg/dL, creatinine 3.5 mg/dL, Na⁺ 125 mmol/L, K⁺ 8.3 mmol/L, Cl⁻ 98 mmol/L, total CO₂ 11 mmol/L, PT (INR) 1.00, aPTT 23초, 혈청 총단백 5.5 g/dL, 혈청 알부민 2.5 g/dL, cholesterol 130 mg/dL, 칼슘 9.1 mg/dL, 인 3.9 mg/dL, 요산 7.5 mg/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, SGOT 356 U/L, SGPT 158 U/L, CRP 6.5 mg/dL, C₃ 48 mg/dL, C₄ 11 mg/dL이었다.

소변 검사상 albumin 1+, 적혈구 1-4/HPF, 백혈구 1-4/HPF이었고, LDH는 제18병일에 446 U/L, 제29병일에 281 U/L이었다. 말초 혈액 도말 검사에서 부동 적혈구증, 변형적혈구증, 구상적혈구, 분열적혈구 등 적혈구의 형태이상과 함께 백혈구의 좌방이동 및 호중구 내의 독성과립과 소공이 관찰되었다 (Fig.1).

내원 당시 말초 혈액으로 시행한 폐렴구균 라텍스 응집검사가 양성이었고, 혈액 및 대변배양검사는 모두 음성이었다. 입원 당시 시행한 흉부 단순 촬영상 좌하

접수: 1999년 9월 2일, 승인: 1999년 9월 28일
책임저자: 최 용, 서울대 소아과학교실
Tel: (02) 760-3570 Fax: (02) 743-34550

엽의 경화와 좌측 흉막삼출이 관찰되었으며 (Fig 2) 제 12 병일에 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서도 좌측 폐에 여러 개의 한국성 흉막 유출(localized pleural effusion)이 있었다. 복부 초음파 검사상 양쪽 신장의 부종과 에코도가 증가된 소견을 보였다.

치료 및 경과 : 내원 직후 혈액투석을 시행하여 전해질 이상을 교정하였고, cefotaxime 투여를 시작하였으며 제2병일부터 vancomycin을 추가하여 제30병일까지 사용하였다. 무뇨는 제19병일까지 지속되다가 제20병일부터 소량의 소변이 나오기 시작하면서 제26병일째 부터 핏뇨는 없어졌다. 그러나 지속적인 고질소혈증과 전해질 불균형 때문에 혈액투석은 계속되었으며, 제27병일부터 복막투석으로 바꾸었다. 입원 기간 중 발열은 없었지만 항생제 사용에도 불구하고 좌측 폐 병변은 호전되지 않아 제12병일에 흉관 삽관을 시행하였고, 이때 나온 흉막 삼출액으로 시행한 라텍스 응집검사는 폐렴구균에 양성을 보였고 배양검사에서 자라는 균은 없었다. 제22병일부터 흉부 단순 촬영상 흉막액의 감소가 나타나기 시작하였다. 말초 혈액 소견은 제7병일에 혈소판수가 정상으로 회복되었지만 적혈구의 용혈에 의한 빈혈은 제27병일까지 지속되어 모두 5 차례에 걸쳐서 농축적혈구 수혈을 시행하였으며, 그중 한차례는 세척 적혈구를 사용하였다. 혈소판이나 혈장은 수혈하지 않았다. 환아는 전해질 이상, 고혈압 및 폐렴은 호전되었으나 신부전이 계속되어 지속성 외래 복막투석을 시행하며 제34병일에 퇴원하였고, 그후 현재까지 7개월 이상의 외래 추적 관찰중 용혈의 재발은 관찰되지 않았다.

증 례 2

환 아 : 윤○리, 7개월, 여아.

주 소 : 내원 3일전 발생한 발열과 내원 당일 발생한 경련

현병력 : 내원 3일전부터 발열과 구토가 발생하였고, 이후 보체는 증상이 동반되었으며, 내원 당일 한차례의 전신 경련을 보였다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 내원시 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 160회/분, 호흡수 44회/분, 체온 38.2℃이었다. 의식의 저하와 대천문의 응기가 관찰되었으며, 안면은 창백하였다. 호흡음은 정상이었고, 심음은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았으며 간이나 비장의 비대는 관찰되지 않았고 장음은 감소되어 있었다. 피부 긴장도는 감소되어 있었고, 출혈반점이나 사지의 함요부종은 없었다.

안저 검사에서 출혈점이나 유두부종은 없었으며, 경부강직은 뚜렷하지 않았고 근육긴장도는 양호하였다. 심부건반사는 항진되어 있었고 Babinski 징후는 없었다.

검사소견 : 내원 당시 말초혈액 검사에서 혈색소 8.9 g/dL, 적혈구 용적치 28.0%, 백혈구수 2,900/μL, 혈소판수 142,000/μL, BUN 7 mg/dL, creatinine 0.3 mg/dL, Na⁺132 mmol/L, K⁺3.9 mmol/L, Cl⁻106 mmol/L, total CO₂ 19 mmol/L이었다. 무뇨가 시작된 제3병일에 시행한 혈액 검사에서 혈색소 7.8 g/dL, 적혈구 용적치 23.7%, 백혈구수 4,800/μL, 혈소판수 28,000/μL, BUN 47 mg/dL, Creatinine 1.7 mg/dL, PT INR 1.00, aPTT 23

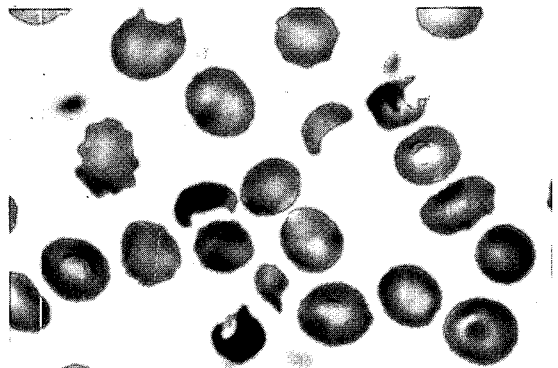


Fig 1. Peripheral blood smear of case 1 shows schistocytes and fragmented RBC.

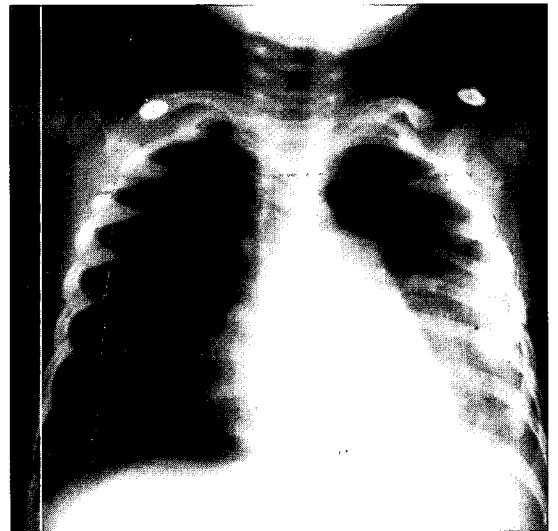


Fig 2. Chest X-ray of case 1 shows left lower lobe consolidation and left pleural effusion.

초, 섬유소원 150 mg/dL이었으며, 말초 혈액 도말 검사에서는 분열적혈구가 관찰되었다. 소변 검사상 albumin 3+, 적혈구 5-9/HPF, 백혈구 1-4/HPF이었고, 혈청 총단백 4.3 g/dL, 혈청 알부민 2.4 g/dL, cholesterol 114 mg/dL, 칼슘 8.4 mg/dL, 인 3.9 mg/dL, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, SGOT 2274 U/L, SGPT 609 U/L, CRP 19.6 mg/dL이었다. 내원 당일에 시행한 혈액 및 뇌척수액 배양검사서 모두 폐렴구균이 자랐다. 입원 당시 시행한 신장 초음파 검사에서 양쪽 신장의 에코도가 특히 수질에서 증가되어 있었으며, 제19병일 이후에는 양쪽 신장 크기의 감소가 관찰되었다. 뇌 자기공명영상 촬영에서 뇌부종과 뇌실의 확장 및 경막하 삼출액이 발견되었다.

치료 및 경과 : Ceftriaxone과 ampicillin의 투여를 시작하면서, mannitol, dexamethasone, diphenylhydantoin을 함께 사용하였다. 제2병일에 육안적 혈뇨가 나타났고, 농축적혈구와 신신동결혈장을 각각 한 차례씩 수혈하였다. 제3병일부터 전신 상태가 나빠지면서 출혈 반점이 나타났고 무뇨가 시작되었으며, 혈액 검사상 산혈증과 용혈성 빈혈, 혈소판 감소가 나타났다. Vancomycin을 추가하고 총 5일간 신신동결혈장과 혈소판 농축액을 투여하였으며 농축적혈구 수혈을 한차례 시행하였다. 제4병일부터 복막투석을 시작하였고, 무뇨는 16일간 지속되다가 제19병일부터 소변량이 증가하기 시작하였으며, 제21병일에 항생제 투여를 중단하였다. 혈소판 감소증은 제14병일에 회복되었고, 이후 더 이상 적혈구 용혈의 증거는 없었다. 제36병일에 경련이 조절된 상태로 퇴원하였고 이후 현재까지 5년동안 만성신부전 상태로 복막투석을 지속하고 있다.

고 찰

용혈성 요독 증후군의 발병 기전으로 여러 원인에 의한 혈관 내피의 손상이나, prostacyclin의 결핍 혹은 억제 등이 제시되어 있으며, 그중 하나는 neuraminidase를 생성하는 균에 의한 감염과 동반되어 일어나는 항원-항체 반응이다.

Thomsen Friedenreich 항원(T-항원)은 1927년 Thomsen에 의하여 처음 기술되었고¹⁰⁾, 1930년 Friedenreich은 이 T-항원이 모든 사람의 적혈구 표면에 존재함을 확인하였으며, 이후 적혈구뿐만 아니라 혈소판, 신장 사구체 등 다른 내피세포의 표면에도 T-항원이 존재하며 항T-항체는 IgM항체로 생후 6개월이 지난 모든 정상인의 혈장에 존재한다는 사실도 밝

혀졌다¹⁰⁾. 정상적으로는 T-항원을 N-acetyl-neuraminic acid가 얇은 막처럼 덮고 있으며, 따라서 항원-항체반응에 의한 적혈구 응집은 일어나지 않는다. 그러나 말단 N-acetyl-neuraminic acid가 neuraminidase에 의하여 세포막의 glycoprotein으로부터 제거^{8, 11)}되면 결과적으로 T-항원이 노출되고, 이때 그 적혈구는 “T-활성화되었다”라고 한다¹⁰⁾. Neuraminidase를 분비하는 대표적인 세균으로는 *S. pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Vibrio cholerae*, *Corynebacterium* 등⁹⁾이 알려져 있고, 그밖에 *influenza*, *parainfluenza*와의 연관성도 보고되어 있다.

이렇게 T-활성화된 적혈구에 의하여 다음 세가지 병리현상이 일어날 수 있다.¹⁰⁾ 첫째, ABO, Rh, Coombs test 등의 혈구응집반응 검사에서 위양성 반응이 나타난다. 이렇게 위양성을 보이는 경우에는 노출된 T-항원의 양이 많기 때문에 용혈 증상을 일으킬 위험 또한 높을 것으로 추측된다.¹⁰⁾ 둘째, 인체 내에서 T-활성화된 적혈구와 정상적으로 존재하는 항T-항체간의 항원항체반응이 일어나 용혈성 빈혈과 적혈구 응집을 일으킬 수 있으며, neuraminidase를 분비하는 세균감염에 동반된 용혈성 요독 증후군은 바로 이러한 기전으로 발생된다. 셋째, 항T-항체(혹은 혈장)를 포함하고 있는 혈액제제를 환자에게 수혈하였을 때 적혈구 용혈에 의한 심각한 수혈 부작용의 가능성이 있다.⁶⁾ 따라서 폐렴구균 등의 neuraminidase를 생성하는 균에 의한 감염에 동반된 용혈성 요독 증후군이 의심되는 경우에는 항T-항체(혹은 혈장)를 포함하고 있는 혈액 제제의 무분별한 수혈은 금기사항에 해당된다. 본 증례 2에서도 배양검사서 폐렴구균 양성이 확인되기 전에 농축적혈구와 신신동결혈장을 수혈하였었고 수혈 후에 급격한 용혈과 신장기능의 감소 현상을 보인 바 있다. 일반적인 비전형적 용혈성 요독 증후군의 치료에는 혈장 수혈이 이용되지만, 폐렴, 뇌막염 또는 패혈증 환자에서 폐렴구균의 감염이 의심될 때에는 항T-항체(혹은 혈장)를 포함하고 있는 혈액 제제를 함부로 사용하지 말아야 한다. 대신에 적혈구 수혈이 필요한 경우에는 세척적혈구나 IgM을 제거한 혈액성분을 이용^{6, 10, 11)}하고, 혈장교환이 필요한 경우에도 신신동결혈장 대신에 albumin을 사용해야 할 것이다.

적혈구 용혈과 마찬가지로 혈소판이나 모세혈관 내피세포 세포막의 T-항원과 항원에 특이성을 갖는 IgM항체가 서로 반응하여 혈소판 감소증과 혈전성 신세혈관증(thrombotic microangiopathy) 등의 증상이 나타나게 된다.

적혈구막의 T-항원 노출여부는 땅콩(*Arachis hypogaea*)에서 추출한 항T-응집소를 이용한 검사법⁶⁸⁾으로 확인할 수 있다. 마찬가지로 신장 조직과 형광물질이 표기된 항T-lectin(*A. hypogaea*)을 반응시켜 사구체 내피세포의 T-항원 노출도 알 수 있고⁶⁹⁾ 대부분의 환자에서 신사구체에 침착한 IgM항체^{4,6,9)}가 확인되었다. 또한 neuraminidase의 활성도 자체도 측정이 가능하므로 이들 검사를 질병의 조기진단에 활용한다면 항T항체가 포함된 혈액의 수혈에 따르는 위험성을 많이 낮출 수 있을 것이다.

지금까지 제시되어온 용혈성 요독 증후군의 예후에 영향을 주는 인자들에는, 급성기에 생긴 무뇨의 유무 혹은 지속된 기간¹⁸⁾, 설사등의 전형적인 전구증상의 유무, 고혈압의 유무 및 정도, 중추신경계 증상(의식저하나 경련)의 유무¹⁸⁾, 최대 중성구의 수¹⁴⁾ 등이 있다. 폐렴구균에 의한 감염과 연관된 용혈성 요독 증후군의 예후는 일반적으로 다른 형태의 용혈성 요독 증후군에 비하여 나쁘다고 알려져 있다.^{6,7)} 1994년 Erickson 등⁶⁾은 이전에 보고된 폐렴구균에 의한 감염과 연관된 용혈성 요독 증후군 11례를 고찰하여 11례 모두에서 투석 치료가 필요하였고, 6례가 질병으로 인해 사망하여 약 50%의 사망률을 보였다고 보고하였다. 그러나 여러 가지 방법으로 neuraminidase의 활성도를 초기에 예측함으로써 적절한 수혈이 가능하게 되어 사망률이 과거보다 낮아지는 추세를 보이고 있다. 1998년 Cabrera 등⁷⁾은 3년 동안 경험한 폐렴구균 감염과 연관된 용혈성 요독 증후군 7례에서 모두 투석 치료가 필요하였고, 입원기간이 유의하게 길었음을 보고하였다. 또한 이들의 평균 발병 연령은 16개월로 기타 용혈성 요독 증후군의 5세에 비하여 의미있게 낮았다.

1977년 Klein 등⁹⁾이 처음으로 폐렴구균에 의한 패혈증과 용혈성 요독 증후군의 예를 기술한 이래로 폐렴구균 폐렴³⁻⁴⁾이나 뇌막염⁵⁾과 연관된 용혈성 요독 증후군이 꾸준히 보고되어 왔다. 본 증례 1에서 폐렴구균 항원의 존재만 증명되고 배양검사로 균이 동정되지 않은 이유는 외부병원에서 3일간 항생제 치료를 받은 것과 관련이 있을 것으로 추측되고, 증례 2에서는 혈액과 뇌척수액 모두에서 배양검사로 폐렴구균이 동정되었다.

한편 폐렴구균에 의한 감염은 드물지 않은 질환인데, 왜 그 중의 일부만이 용혈성 요독 증후군을 일으키는가에 대하여는 아직 명확히 밝혀진 바가 없고, 일부에서는 유전적인 영향이 관여하리라는 가설³⁾이 제

시되고 있으며, 침습적인 폐렴구균 감염의 발생에 neuramidase의 활성도가 관여하므로⁷⁾ 용혈성 요독 증후군의 발생도 이와 관련될 것으로 추정된다.

참 고 문 헌

- Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R: Hamolytische-uramische syndrome: Bilaterale nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hamolytischen anemien. Schweiz Med Wochenschr 85:905, 1955, (Cited from Reference 14).
- Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP: Heterogeneity of atypical haemolytic uraemic syndromes. Arch Dis Child 76:518-21, 1997
- Moorthy B, Makker SP: Hemolytic-uremic syndrome associated with pneumococcal sepsis. J Pediatr 95:558-9, 1979
- Alon U, Adler SP, Chan JCM: Hemolytic-uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*: report of a case and review of the literature. Am J Dis Child 138:496-9, 1984
- Martinet A, Hue V, Leclerc F, Chennaud M: Hemolytic-uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae* meningitis. Eur J Pediatr 148:648-9, 1989
- Erickson LC, Smith WS, Biswas AK, Camarca MA, Waeccker NJ: *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome: a case for early diagnosis. Pediatr Nephrol 8:211-3, 1994
- Cabrera GR, Fortenberry JD, Warshaw BL, Chambliss CR, Butler JC, Cooperstone BG: Hemolytic uremic syndrome associated with invasive *Streptococcus pneumoniae* infection. Pediatrics 101:699-703, 1998
- Bird T, Stephenson J: Acute haemolytic anaemia associated with polyagglutinability of red cells. J Clin Path 26:868-70, 1973
- Klein PJ, Bulla M, Newman RA, Muller P, Uhlenbruck G, Schaefer HE, Kruger G, Fisher R: Thomsen-Friedenreich antigen in hemolytic-uremic syndrome. Lancet 1024-5, 1977
- Seges RA, Kenny A, Bird GWG, Wingham J, Baals H, Stauffer UG: Pediatric surgical patients

with severe anaerobic infection: report of 16 T-antigen positive cases and possible hazards of blood transfusion. *J Pediatr Surg* 16:905-10, 1981

11. McCraw ME, Lendon M, Stevens RF, Postlethwaite RJ, Taylor CM: Haemolytic uraemic syndrome and the Thomsen Friedenreich antigen. *Pediatr Nephrol* 3:135-9, 1989
12. 김정옥, 문한구, 박용훈: 용혈성 요독 증후군 3예. *대한신장학회지* 8:164-70, 1989
13. 주혜정, 유경중, 김금전, 배기수, 이재승: 마이코플라즈마 감염에 동반된 용혈성 요독 증후군 1예. *대한신장학회지* 10:216-23, 1991
14. 박혜원, 하태선, 하일수, 정해일, 최용, 고광욱: 용혈성 요독 증후군에 관한 임상적 고찰. *대한신장학회지* 35:909-17, 1992
15. 이주용, 최승욱, 한병근, 김효열, 강남규, 정순희 등: *Pseudomonas cepacia*와 연관된 용혈성 요독 증후군 1예. *대한신장학회지* 14:405-9, 1995
16. 황수자, 유은신, 이승주, 침윤성 *Streptococcus pneumoniae* 감염에 의한 비전형적 용혈성 요독 증후군 1례. *대한소아신장학회지* 3:104-8, 1999
17. Kim YD, Prakash U, Weber GF, Hargie M: Nature of human serum blood group T antibodies. *Immunol Commun* 8:397-406, 1979
18. Richard LS, Mark KM, Ted HB, Ryan DC, Shien YC, Lynn BJ: Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 118:195-200, 1991

= Abstract =

Two Cases of Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Pneumococcal Infection

Heui Seung Jo, Kyung Mi Park, Il Soo Ha, Hae Il Cheong, Yong Choi

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Hemolytic uremic syndrome is a clinical syndrome with various etiology and pathogenesis. And pneumococcal neuraminidase has been known to play a pathogenetic role in some cases with this syndrome.

We experienced two children with hemolytic uremic syndrome complicated by pneumococcal infection. One was 21-month-old girl with pneumococcal pneumonia, and the other was 7-month-old girl with pneumococcal meningitis and sepsis. Both of them showed typical clinical manifestations of hemolytic uremic syndrome with prolonged anuria during the course of pneumococcal infection. The renal functions of both cases did not recovered after resolution of acute hemolytic episode and chronic renal failure developed.

Key Words : Hemolytic uremic syndrome, Pneumococcal infection