

소아에서 *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*에 합병된 한냉응집소 용혈성 빈혈 1례

조성옥 · 박현진

충북대학교 의과대학 소아과학교실

서 론

*Mycoplasma pneumoniae*는 주로 소아 연령에서 질병을 일으키며, 호흡기계를 침범하고 피부, 중추 신경계, 혈액계, 심혈관계, 위장관계, 관절, 비뇨기계 등에도 증상을 나타내어, 피부에는 Steven-Johnson 증후군¹⁾, 중추 신경계의 합병증으로는 뇌막염, Guillain-Barre 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 뇌경색증 등이 생길 수 있으며²⁾, 심혈관계에는 심근염, 심낭염, 심부전, 심경색 등이³⁾, 위장관계 증상으로는 오심, 구토, 설사, 복통이 있을 수 있고 기타 간염, 췌장염 등이 생길 수 있다. 근골격계 증상으로는 근육통이나 관절염이 생길 수 있고, 비뇨기계 합병증으로 사구체 신염, 세관간질성 신염 등이 보고되었다⁴⁾. *M. pneumoniae* 감염에 의한 혈액학적 증상으로 용혈성 빈혈이 가장 흔하나^{5, 6)}, 현성의 한냉응집소 용혈성 빈혈은 소아기에는 흔하지 않은 것으로 알려져 있다.

저자들은 *M. pneumoniae* 폐렴 발병 약 2주가 경과한 뒤 발생한 한냉 응집소 용혈성 빈혈 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 김○○, 7세/여아

주 소 : 내원 3~4일 전부터 시작된 안면 창백
과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음

현병력 : 7세 여아로 내원 16일 전부터 기침, 가

래와 고열이 시작되었고 개인 병원에서 치료하면서 내원 3~4일전부터 고열은 호전을 보이던 중, 갑자기 안면의 창백이 동반되어 시행한 말초 혈액 검사상 혈색소 5.3g/dL, 헤마토크릿 11.1%, MCV 102fL, MCH 49.2pg, MCHC 48.3%로 대구성 빈혈 소견을 보여 본원으로 전원되었다. 환아는 편식을 하거나 채식주의는 아니었고, 익히지 않은 고기를 먹은 병력은 없었다.

진찰적 소견 : 내원 당시 혈압은 110/70mmHg, 호흡은 24회/분, 맥박은 84회/분, 체온은 37.4℃이었고, 체중은 20.5kg(10 percentile<<25 percentile), 키는 124cm(10 percentile<<25 percentile)였다. 두경부 소견상 안면은 창백하였고 결막의 빈혈 소견이 보였으나 공막의 황달은 없었다. 양쪽 경부에서 5mm 미만의 림프절 3개가 만져졌다. 흉부 함몰은 없었고 호흡음은 깨끗하였으며 양폐야에서 호흡음의 차이는 없었고 수포음은 들리지 않았다. 심음은 규칙적이었고 심첨부와 좌흉골연의 2~3번째 늑간에서 grade II/VI 의 수축기 잡음이 청진되었다. 복부 소견상 간이 늑골하연에서 쇄골 중앙선상에서는 2.5cm, 전액와선상에서는 3cm 가량 경계가 뚜렷하게 만져졌고 압통은 없었다. 비장은 만져지지 않았다. 사지 소견상 점상 출혈이나 반점은 없었다.

검사 소견 : 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사상 혈색소 4.6g/dL, 헤마토크릿 13.2%, 적혈구수 $1.08 \times 10^6/\mu\text{L}$, 백혈구 $11,200/\mu\text{L}$ 혈소판 $560,000/\mu\text{L}$ 이었으며, MCV 104.7fL, MCH 43.4pg, MCHC 41.4%로 대구성 빈혈 소견을 보였으나 말초혈액 도말검사상 적혈구는 정구성을 띠었고 구상 적혈구는 관찰되지 않았으며, 다수의 응집된 적혈구가 관찰되었다(Fig. 1A). 채취한 환아의 혈액을 체

* 본 논문은 1997년도 충북대학교병원 임상 연구비 지원에 의한 결과임

책임저자 : 박현진, 청주시 개신동 62

충북대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 0431)269-6047 Fax : 0431)264-6620

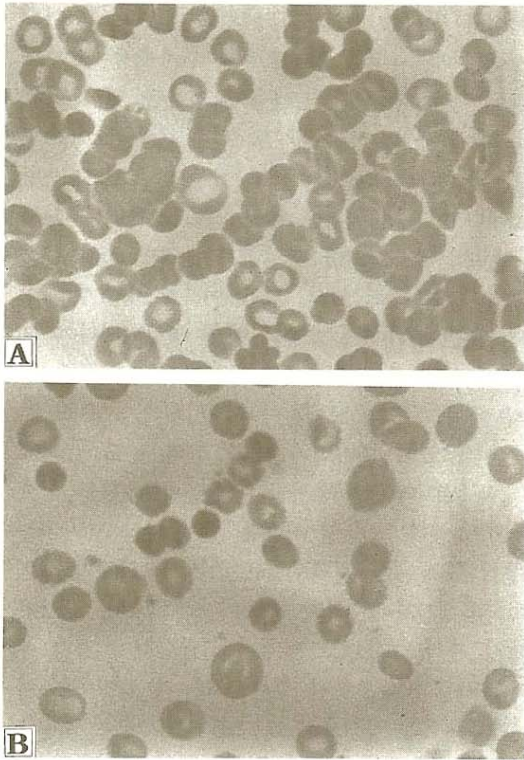


Fig. 1. Initial PBS : slightly microcytic, normochromic anemia, marked anisopoikilocytosis, nucleated RBC, moderate polychromasia, marked agglutinations are noted in room temperature(A) but agglutinations are decreased after warming(B).

온 이상으로 가온한 뒤 시행한 도말검사에서는 적혈구괴가 관찰되지 않았다(Fig. 1B). 망상적혈구 2.9%, 한냉응집소 역가가 1 : 256, 항 *Mycoplasma* 항체가가 1 : 640이었고, 직접 및 간접 Coombs test 는 모두 음성 반응이었지만, C3d에 대한 단독 항글로불린 검사에서는 양성 반응을 보였다. IgG, IgM, IgA에 대한 단독 항글로불린 검사에서는 음성 반응을 보였다. Haptoglobin은 54.7mg/dL였고, 소변에서 혈색소나 urobilinogen은 검출되지 않았다. 항 I 항체가 양성, 총빌리루빈은 1.0mg/dL, CRP는 9.4mg/dL였고 혈액 배양검사에서 균은 자라지 않았다. 내원 당시 시행한 흉부 단순 X-선 검사상 우측폐 상엽에 분엽성 폐렴의 소견이 보였다(Fig. 2).

치료 및 경과 : 환아는 입원 후 주위 온도를 따

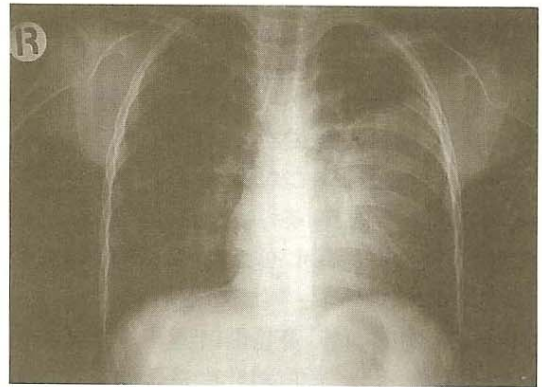


Fig. 2. Chest X-ray showed pneumonic consolidation of Rt. upper lobe, lingular division.

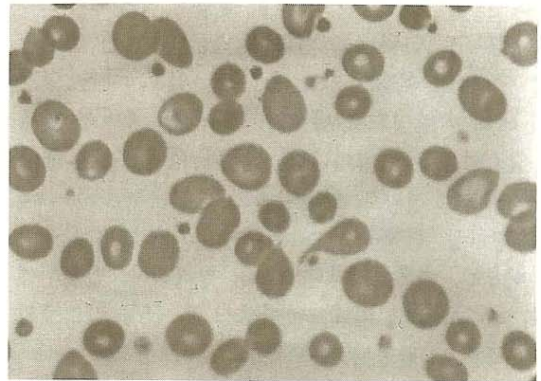


Fig. 3. PBS after treatment : agglutinations of red blood cells were disappeared.

뜻하게 유지하면서 추위에 노출되지 않도록 주의하였고 Roxithromycin을 3주일간, 그리고 prednisolone 1.5mg/kg/day을 1주일간 경구 복용하였다. 이후 환아는 폐렴의 호전과 함께, 수혈을 하지 않고도 말초 혈액 검사가 혈색소 11.2g/dL, 헤마토크릿 30.6%, MCV 87.9fL, MCH 30.4pg, MCHC 43.6%, 적혈구수 $3.8 \times 10^6 / \mu\text{L}$ 로 호전되었으며, 한냉응집소 역가는 1 : 32로 감소되었고, 말초혈액 도말검사에서 응집된 적혈구괴는 관찰되지 않았다(Fig. 3).

고 찰

M. pneumoniae 감염에 의한 혈액학적 증상으로는 용혈성 빈혈이 가장 흔하며^{5, 6)}, 기타 골수억제

나 혈소판 감소증, 범발성 혈관내 응고 등이 생길 수 있다⁴⁾. *M. pneumoniae* 감염 환자 중 33~76%에서 한냉 응집소가 1:64 이상이거나 회복기에 4배 이상 증가되는 것으로 보고되었으며^{7, 8)}, 또한 환자의 64% 정도에서 Coombs test에 양성 반응을 보이면서 망상 적혈구 증가증을 보이는 것으로 보아 현성 용혈은 흔하지 않으나, 무증상의 용혈이 비교적 흔하게 나타나는 것으로 추측된다.

한냉응집소에 의한 용혈성 빈혈은 자가항체인 한냉응집소가 정상 체온 이하의 온도에서 활성화되어 적혈구를 응집 혹은 용혈시켜 헤모글로빈뇨와 말초 혈관 폐쇄로 인한 말단 청색증의 증상을 나타낼 수 있는 자가면역성 용혈성 빈혈이다^{9, 10)}. 한냉항체로 인해 야기되는 한냉응집소병은 원인을 알 수 없이 특발성으로 올 수도 있고, 다른 질환에 의해 속발성으로 발생하기도 한다. 속발성 한냉응집소병은 백혈병이나 림프종과 같은 악성 종양의 이차적 결과로 나타나기도 하고, *Mycoplasma*나 전염성 단핵구증, 리스테리아, 볼거리, 아급성 심내막염, 매독, 트리파노조마, 말라리아, 인플루엔자, 레지오넬라, 아데노바이러스 등 급성 감염증의 후유증으로 발현될 수도 있으며, 그중 *M. pneumoniae*에 의한 한냉응집소병이 흔한 것으로 알려져 있다¹⁰⁾.

M. pneumoniae 감염시 항적혈구항체가 생성되는 기전은 아직까지 확실히 밝혀지지는 않았으나, Lind 등¹¹⁾은 *Mycoplasma*의 세포벽과 적혈구의 세포간에 교차 항원성이 있어 이것이 항체 생성을 유도한다고 보고하였고, Feizi 등^{12, 13)}은 *Mycoplasma*는 과산화수소를 생성하여 적혈구 표면의 I항원의 변형을 일으키며 결과적으로 체내에서 자가항체인 항 I 항체, 즉 한냉응집소가 생성되어, 변형되었거나 본래의 I 항원과 반응하게 된다고 보고하였다. 한냉응집소는 대부분 IgM에 속하는 면역글로블린이나 IgA, IgG도 보고가 있으며, 또한 이들이 IgM과 동반하여 함께 나타날 수도 있다¹⁴⁾. 이들은 주로 적혈구의 I 항원에 특이성을 지니지만 전염성 단핵구증에 의한 한냉응집소병에서는 i 항원에 특이성을 지니는 한냉응집소가 생성되는 것으로 알려져 있으며, 드물게 PR 항원, ju 항원에

특이성을 지니는 것도 보고되었다^{15~17)}. 또한 한냉응집소의 경우 직접 항글로블린 검사에서 항 C3d 단특이성 항체에서만 양성을 보인다는 점이 특징이다¹⁸⁾. 본 예의 경우에서도 직접 Coombs test과 간접 Coombs test에는 음성 반응을 보였으나 항 C3d에 대한 반응에서는 양성 반응을 보였다. IgM의 한냉항체는 보체를 활성화시켜 직접 혈관내 용혈을 유발할 수도 있고, 32°C 이하로 내려가는 신체의 말단 부위에서 보체와 함께 결합되었다가 온도가 상승된 신체 중심부에 이르러서는, IgM은 떨어져 나가고 C3b 보체만이 남아 있다가, C3b 부착 적혈구들이 간장이나 비장 등의 망상 내피계 대식세포에 의하여 파괴되는 혈관의 용혈을 일으킬 수도 있다¹⁹⁾. 용혈 작용을 받지 않고 남아있는 일부의 C3b 부착 적혈구들은 I인자, H인자와 같은 C3b 억제인자에 의해 C3b가 분해되어 생성된 C3d가 부착된 상태로 혈액내를 순환하게 되기 때문에, 직접 항글로블린 검사에서는 항-C3d 단특이성 항체에서만 양성으로 나타난다¹⁹⁾.

한냉응집소병의 증상으로는 창백함과 경도의 황달이 흔하게 동반되고 심한 경우 빈맥, 빈호흡, 저산소증에 의한 여러 증상과 심혈관계의 허탈이 동반되며, 헤모글로빈뇨, 신부전, 그리고 치명적인 파종성 혈관내 응고 등이 나타날 수 있고, 순환 장애가 있어 레이노드 현상, 말단 청색증 등이 나타날 수 있다²⁰⁾. *M. pneumoniae*에 의한 한냉응집소병은 주로 급성으로 진행되며, 감염 2~3주 경에 한냉응집소가 최고 역가로 상승하면서 용혈성 빈혈이 발현된다. 본 환자의 경우도, 내원 2주일전 경부터 기침과 발열 등의 호흡기 증상이 있어 오던 중, 급격히 안면과 결막의 창백이 동반되었다.

한냉응집소병의 검사 소견은 경도, 혹은 중등도의 빈혈이 있으면서 말초혈액 도말에서 다염색성 적혈구, 구상적혈구, 그리고 특징적으로 적혈구의 응집괴를 다수 관찰할 수 있다. 실온에서 자가혈구 응집반응을 보이는데 4°C에서 증강되지만 37°C에서는 이러한 현상이 소실된다. 일반 혈액검사서 자동혈구계산기의 적혈구 지수에 이상 소견을 보이는데, 적혈구수와 헤마토크릿은 낮게 나타나면서, 평균 혈구 용적(MCV), 평균 혈구 헤모글로빈

(MCH), 평균 혈구 헤모글로빈 농도(MCHC)가 비정상적으로 높게 나타난다²⁰⁾.

망상 적혈구는 대부분 약간 증가되며, 혈소판은 정상 범위이고, 백혈구는 정상이거나 약간 증가하기도 한다. Haptoglobin은 많이 감소되며, 경도의 과빌리루빈혈증이 동반되기도 한다. 현성 용혈이 있는 경우 한냉응집소는 대개 1:1000 이상으로 보고되었으나, Schreiber 등²¹⁾의 보고에 의하면 저역가에서도 용혈성 빈혈이 발현되었고, 한냉응집소에 의한 보체 매개 용혈 반응은 한냉응집소 역가 보다는 적혈구와 반응할 수 있는 최고 온도가 중요하며, 한냉응집소가 저역가임에도 온도폭이 큰 경우에는 용혈이 일어날 수 있다고 하였다. 본 환자의 경우, 헤모글로빈이 5.3g/dL, 헤마토크릿이 11.1%로 중증도의 빈혈이 있었고, 평균 적혈구 용적이 102fL로 대구성 빈혈 소견을 보였으나 말초 혈액도말 검사상 적혈구는 정구성을 띠었고 다수의 적혈구괴를 관찰할 수 있었다. 또한 haptoglobin이 감소되어 있었으나 과빌리루빈혈증은 관찰되지 않았고, 한냉응집소의 역가는 1:256으로 저역가를 보였으며 항 *Mycoplasma* 항체의 역가는 1:640으로 증가되어 있었다. 항 I의 동정은 환자의 혈청을 제대 적혈구와 혈액형이 같은 성인 적혈구를 각각 반응시켰을 때 성인 적혈구와는 응집 반응을 보이지만, 제대 적혈구와는 반응하지 않음을 확인함으로써 항체의 특이성을 증명하는데, 이는 태아 시기나 출생 직후의 적혈구에는 성인 적혈구에 주로 존재하는 I 항원은 거의 존재하지 않고 주로 i 항원이 존재하기 때문이다^{22, 23)}. 본 환자에서도 항 I 항체가 양성이었다.

*M. pneumoniae*에 의한 한냉응집소병은 대개는 3주 이내에 자연 회복된다고 알려져 있으나, 간혹 사망에 이르는 치명적인 경과를 밟는 경우도 있다. 한냉항체에 의한 용혈성 빈혈의 치료에서 중요한 점은 한냉항체가 활성화될 수 있는 온도 이상으로 체온을 유지하는 것인데 이러한 방법으로 한냉응집소의 역가에 관계 없이 용혈을 감소시킬 수 있다²⁴⁾. 수혈은 증세가 심하여 심폐 기능에 이상이 있는 경우 제한적으로 시행하는데, 수혈되는 보체의 양을 줄이기 위해 세척 적혈구를 수혈하는 것

이 바람직하며, 수혈시에는 혈액의 온도를 체온 정도로 올려주어야 한다. *M. pneumoniae*의 치료에 합당한 항생제로써 erythromycin이나 tetracyclin을 사용한다. 동물 실험에서 고농도의 스테로이드가 IgM과 C3로 도포된 적혈구의 용혈을 완화시킨다는 보고가 있으나²⁵⁾, 아직까지 스테로이드의 효과에 대해서는 논란의 여지가 있다. 한편, 혈장내 IgM 한냉 응집소의 빠른 제거를 위해 혈장 교환술이 도움이 될 수도 있다²⁶⁾.

결 론

*M. pneumoniae*에 의한 한냉응집소 용혈성 빈혈은 소아기에서는 흔하지 않으며, 국내에서는 함 등²⁷⁾에 의해 성인 남자에서 발생한 한냉응집소 용혈성 빈혈이 보고된 바 있었다. 저자들은 7세 여아에서 *M. pneumoniae*에 속발된 한냉응집소 용혈성 빈혈을 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Cassell GH, Cole BC: *Mycoplasma as agents of human disease*. *N Engl J Med* 304:80-89, 1981
- 2) Alexander ER, Foy HM, Kenny GE, Kronmal RA, McMahan R: *Pneumonia due to Mycoplasma pneumoniae*. *N Engl J Med* 275:131-136, 1966
- 3) Chen S, Tsai CC, Nouri S: *Carditis associated with Mycoplasma pneumoniae infection*. *Am J Dis Child* 140:471-472, 1986
- 4) Powell DA: *Mycoplasma infections*: In Nelson WE (Eds): *Textbook of Pediatrics*. 14th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, p824-827
- 5) *Case records of the Massachusetts General Hospital*. *N Engl J Med* 309:782-789, ital, weekly clinicopathological exercises. Case 39.1983
- 6) Lindstrom FD, Stahi-Furenned B: *Autoimmune hemolytic anemia complicating Mycoplasma pneumoniae infection*. *Scand J Infect Dis* 12:233-235, 1981
- 7) Murray HW, Masur H, Senterfit LB: *The protean manifestations of Mycoplasma pneumoniae infections in adults*. *Am J Med* 53:229-242, 1975

- 8) Chanock RM: *Mycoplasma infections of man*. *N Engl J Med* 273:1199-1206, 1965
- 9) Ritzmann SE, Levin WC: *Cryopathies: classification, diagnostic and therapeutic consideration*. *Arch Int Med* 107:754-762, 1961
- 10) Williams JW: *Hematology*. 4th ed. New York, McGrawHill, 1991, p.675-680
- 11) Lind K: *Production of cold agglutinins in rabbits induced by Mycoplasma pneumoniae, Listeria monocytogenes, or streptococcus M60*. *Acta Pathol Microbiol Scand* 81:487-494, 1973
- 12) Feizi T, Yattor-Rbinson D: *Cold agglutinin anti-I and Mycoplasma pneumoniae*. *Immunology* 13:405-409, 1967
- 13) Feizi T: *Production of cold agglutinins in rabbits immunized with human erythrocytes treated with Mycoplasma pneumoniae*. *Nature* 222:1253-1257, 1969
- 14) Ratkin GA, Chaplin H: *IgG, IgA, and IgM cold-reactive immunoglobulins in 19 patients with elevated cold agglutinins*. *J Lab Clin Med* 82:67-78, 1973
- 15) Rousey SR, Smith RE: *A fatal case of low titer anti-PR cold agglutinin disease*. *Am J Hematol* 35:286-287, 1990
- 16) Dellagi K, Brouet J, Schenmetzler C: *Chronic hemolytic anemia due to a monoclonal IgG cold agglutinin with anti-PR specificity*. *Blood* 57:189-191, 1981
- 17) Gortsche B, Salama A: *Autoimmune hemolytic anemia caused by a cold agglutinin with a new specificity(anti-ju)*. *Transfusion* 30:261-262, 1990
- 18) Curtis BR, Relcke LD, Chaplin H: *Life-threatening antiglobulin test-negative, acute autoimmune hemolytic anemia due to a non-complement-activating IgG1 k cold antibody with Pra specificity*. *Transfusion* 30:838-843, 1990
- 19) Chaplin H, Freedmen J, Massey A, Monroe MC: *Characterization of red blood cells strongly coated in vitro by C3 via the alternative pathway*. *Transfusion* 20:256-262, 1980
- 20) Jacob LB, Longstreth GF, Edgington TS: *Clinical and immunologic features of transient cold agglutinin hemolytic anemia*. *Am J Med* 54:511-521, 1973
- 21) Schreiber AD, Herskovitz B: *Low titer cold hemagglutinin disease: Mechanism of hemolysis and response to corticosteroids*. *N Engl J Med* 296:1490, 1977
- 22) 차영주, 조현찬, 조한익, 김상인: 37°C에서 반응하는 한냉응집소를 보인 조직구성 림프종 1례. 대한 임상병리학회지 3:5-9, 1983
- 23) 이정운, 이안나, 송경순, 권오현: 한냉응집소의 신속한 검출 방법. 임상 병리와 정도 관리 14: 157-160, 1992
- 24) 한지숙, 박종훈, 민유홍, 이선주: 한냉응집소병의 임상적 고찰. 대한혈액학회지 26:119-128, 1991
- 25) Atkinson JP, Schereiber AD, Frank MM: *Effects of corticosteroids and splenectomy on the immune clearance and destruction of erythrocytes*. *J Clin Invest* 52:1509-1517, 1973
- 26) Taft EG, Propp RP, Sullivan SA: *Plasma exchange for cold agglutinin hemolytic anemia*. *Transfusion* 17:173-179, 1977
- 27) 함기백, 장양수, 장상호, 손희영, 김성규: 냉응집소 용혈성 빈혈과 늑막 삼출액, 간염이 동반된 Mycoplasma pneumoniae 폐렴 치험 1례. 대한내과학회지 28(5):728-734, 1985

= Abstract =

A Case of Cold Agglutinin Hemolytic Anemia Complicating
Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Children

Sung Ok Jo, M.D. and Hyeon Jin Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Hemolytic anemia due to cold agglutinin disease is a known complication of *Mycoplasma pneumoniae* infection but is rarely observed, particularly in children.

A case of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia complicated with hemolytic anemia is presented. A 7 year-old girl was admitted because of fever, cough, sputum and pale appearance. Chest X-ray showed pneumonic consolidation of Rt. upper lobe, lingular division. Laboratory studies disclosed the following values: Hb 5.3g/dL, Hct 11.1%, reticulocyte 2.9%, indirect Coombs test negative, direct Coombs test(monovalent) Anti-C3d positive, Anti-IgG negative, Anti-IgM negative, cold agglutinin titer 1:256, mycoplasma antibody titer 1:640, total bilirubin 1.0mg/dL. Initial PBS before warming showed agglutination of red blood cells. The diagnosis of cold agglutinin hemolytic anemia complicating mycoplasma pneumonia was made. And treatment with roxithromycin, prednisolone and avoiding cold exposure was initiated, and complete recovery ensued.

We report a case of cold agglutinin hemolytic anemia complicating mycoplasma pneumonia in children.

Key Words : Cold agglutinin hemolytic anemia, *Mycoplasma pneumoniae*, Children