

A군 연구군 감염 후 급성 사구체 신염과 동반된 침습성 수막구균감염증 1례

전호상 · 한원호 · 박동균 · 차성호

경희대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

A Case of Combined Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis and Acute Invasive Meningococcal Disease

Hosang Jeon, M.D., Wonho Hahn, M.D.,
Dongkyun Park, M.D. and Sungho Cha, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyunghee University Hospital, Seoul, Korea

Neisseria meningitidis is a leading cause of meningitis and septicemia in children and young adults. Meningococcemia, the most severe form of infection, represents a part of the various spectrum of the illness, and its clinical manifestations varied from mild fever and occult bacteriemia to fulminant catastrophic events(e.g., sepsis, shock, and death) within a few hours after onset of symptoms. Complement deficiencies, either congenital or acquired, increase the risk for invasive meningococcal disease. Since C3 plays a critical role in the complement cascade, congenital C3 deficiency or conditions that decrease C3(e.g., systemic lupus erythematosus, cirrhosis, nephritis, C3 nephritic factor) increase the risk for invasive disease due to pyogenic bacteria including *N. meningitidis*. We had experienced a case of meningococcemia and meningococcal meningitis presenting with mild fever, petechiae, and purpura. The patient was a 7-year old male. He had mild fever, vomiting, headache, nuchal rigidity, petechiae and purpura on both lower extremities, which spreaded to the whole body. His blood culture grew *Neisseria meningitidis*. The diagnosis of meningococcal meningitis was confirmed by examination of cerebrospinal fluid. The clinical symptoms of the illness were improved after treatment of antibiotics(cefotaxime) for 12 days. However the patient had developed generalized edema, microscopic hematuria & proteinuria on the third day after admission. High ASO titer and low serum C3 level were also noted. The microscopic hematuria returned to normal about 2 months after discharge. The C3 level returned to normal range about 3~4 months after discharge. we report a case of combined acute poststreptococcal glomerulonephritis and acute invasive meningococcal disease with reference review

Key Words : Meningococcal disease, Group A streptococci, Glomerulonephritis, Complement C3

책임저자 : 차성호, 경희의료원 소아과
Tel : 02)958-8303, Fax : 02)967-1382
E-mail : tcha0319@pednet.co.kr

서 론

*Neisseria meningitidis*는 패혈증, 세균성 뇌수막염 등 침습성 질환을 일으키는 주요 원인균이다. 수막구균감염은 주로 산발적으로 발생하지만 유행적으로 발생하기도 하고, 임상적으로 미열, 잠재성 균혈증으로부터 패혈증, 속 및 사망에 이르기까지 다양한 임상상을 나타내며 건강한 사람에게도 치명적일 수 있다. 치명률은 10~20% 정도이고 생존자의 10~20%는 난청, 정신지체 등과 같은 영구적인 후유증을 가지게 된다³⁾. 따라서 침습성 수막구균질환을 조기 진단하여 조기 치료하는 것이 합병증과 후유증을 최소화하는 데 가장 중요한 요소로 작용한다.

선천적이든 후천적이든 보체가 감소하게 되면 침습성 수막구균증에 감수성이 높아진다. C3는 보체연쇄증폭반응에서 중요한 역할을 하고 있기 때문에 선천적으로 C3가 감소되어 있거나 신염과 같은 C3를 감소시키는 상황들은 *N. meningitidis*와 같은 화농성 세균에 이환되기 쉽다.

저자들은 A군 연쇄구균 감염 후 급성 사구체 신염으로 인해서 C3가 감소하여 수막구균감염증에 감염이 된 것으로 사료되지만 전후관계가 불분명한 연쇄구균 감염 후 급성 사구체 신염과 동반된 침습성 수막구균감염증을 1례 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 강○○, 7세, 남아

주 소: 내원 당일 오전부터 전신에 점상출혈과 자반이 있으면서 혼미한 정신 상태를 보임.

현병력: 7세 남아로 올해 4월 중순경 약 이틀동안 인두통 있었고 5월 1일부터 열 있고 양쪽 무릎에 관절통 생겨 잘 걷지 못하였고, 5월 2일 오전부터 두통 호소하며 10회 이상의 구토를 하였고 정신이 혼미해지면서 전신에 점상출혈, 자반을 보여 개인병원에서 큰 병원 권유받고 외래 경유하여 입원하였다.

진찰 소견: 내원 당시 체온 38℃, 맥박 88회/분, 호흡수 30회/분, 혈압 110/70 mmHg이었고 정신이 기면상태였으며 전신에 점상출혈, 자반이 있었고 인두발적 소견보이면서 경부림프절 종창(posterior auricular area)이 약 1 cm 만져졌으며 간종대 4~5 cm있으면서 경부강직, Kernig sign 양성을 보였다.

검사 소견: 백혈구 28,700/mm³(중성구 94.8%), 혈색소 12.4 g/dL, 적혈구 용적치 35.7%, 혈소판 144,000/mm³, CRP 13.6 mg/dL, PT 15.1 sec(50%) INR 1.57, aPTT 39 sec, FDP >20 mg/mL, fibrinogen 426 mg/dL, antithrombin III 0.197(67%), D-dimer 0.49으로 파종성 혈관내 응고증 소견을 보였고 뇌척수액 검사 상 적혈구 52/mm³, 백혈구 6,400/mm³(중성구 93%, 림프구 5%), 단백질 235 mg/dL, 포도당 15 mg/dL, 염소 124 mmol, 라텍스 응집반응법은 음성, CRP도 음성이었다. 추후 혈액과 뇌척수액 배양 검사상 *Neisseria meningitidis*가 나왔다. ASO titer 1,090 IU/mL, 연쇄구균 신속검사 양성이고 입원 시부터 소변검사서 현미경적 혈뇨와 단백뇨, 5월 4일부터 고혈압, 5월 6일부터는 전신에 부종이 생겼으며 C3 29 mg/dL, C4는 정상소견인 A군 연쇄구균 감염 후 급성 사구체신염 소견을 보였다(Table 1).

치료 및 경과: 환아는 4일간 신선냉동혈장을 투여하였고 12일간 cefotaxime 사용한 후 임상적 호전을 보여 입원 15병일 췌 퇴원하였으며 외래추적

Table 1. The Change of Complement Until the C3 Level Returned to Normal Range about 3~4 Months after Discharge

	Date						
	5/10	5/12	5/16	5/22	6/3	7/1	9/1
C3(mg/dL)	29	43	43	41	49	27	119
C4(mg/dL)	18	23	20	17	14	<5	26
CH50(U/mL)	10				12	18	

검사 중으로 입원 시부터 보였던 잠혈은 2003년 7월 1일부터 정상소견을 보였고, C3는 2003년 9월 1일 정상으로 돌아왔다.

고 찰

수막구균은 소아 및 성인에서 패혈증, 수막염 등 침습성 질환의 중요한 원인균 중 하나이다¹⁾. 침습성 수막구균질환의 가장 흔한 양상은 수막구균 혈증과 수막염이며 두 가지가 동시에 나타날 수 있다. 급성 수막구균 혈증은 수막구균 감염의 5~20%에서 발생한다²⁾. 급성 수막구균혈증은 발열, 오한, 권태감, 쇠약과 발진 등이 갑자기 나타나며, 발진은 처음에는 두드러기, 반점상 구진 또는 점상 출혈 등의 형태로 발현할 수 있다. 전격성 경과를 밟는 경우에는 항생제 치료를 적절히 한다고 하더라도, 자반, 범발성 혈관내 응고, 쇼크, 혼수 등이 급속히 진행되어 발병 후 수 시간 내에 사망할 수도 있다.

수막구균성 수막염은 수막구균 혈증보다 빈도가 더 높아 수막구균 감염의 약 50%에서 수막염이 발생하며²⁾, 다른 급성 화농성 수막염과 증상이 유사하고 수막구균은 큰 소아들 및 성인의 수막염의 주요 원인균이다.

수막구균은 사람이 유일한 병소(reservoir)이며 비인두에서 생성되는 에어로졸이나 분비물을 통해 다른 사람에게 전염된다. 수막구균은 숙주의 면역기전을 피해서 비인두의 비섬모원주상피 표면에 부착하여 증식하며 집락화된다.

수막구균 질환은 3~5개월의 영아에서 발생 빈도가 가장 높으며, 이후에 연령이 증가함에 따라 빈도가 다소 감소한다. 청소년기와 젊은 성인에서 다시 빈도가 증가하다가²⁾ 이후에 다시 감소하고 노인층에서 다시 증가한다. 수막구균 감염은 연중 발생하지만 대부분은 겨울과 초봄에 발생하고 주로 산발적으로 발생하지만 유행성으로 발생할 수도 있다.

수막구균은 2~5%의 건강한 소아의 비인두에서 발견되며 청소년기에는 집락화율이 30%까지 증가하며 성인의 10%에서 발견된다. 균의 집락화를 통해 면역을 획득하게 된다. 성인에서 집락화는 일시

적이나 일부에서는 오랫동안 보균상태로 있을 수 있다. 사람간에는 호흡기 분비물을 통해 전염된다. 비인두에 집락화된 균이 전신으로 파급되어 질병이 발생하며, 집락화되는 균의 일부만 침습성 질환을 일으킨다¹⁾. 감수성이 있는 사람에게 병독성 균주가 집락화되면 대개 10일 이내에 발병한다. 침습성 질환을 일으키는 수막구균은 피막(capsule)을 생산하여 전과과정에서 고갈되는 것을 막고 숙주의 면역체계를 피해가는 데 도움을 준다¹⁾. Pili 같은 adhesins과 사람의 lactoferrin, transferrin 및 혈색소(hemoglobin)로부터 철분을 획득하는 기전같이 영양소를 획득하는 요소들(nutrition-acquiring factors)은 병독성을 증가시킨다³⁾. Lipopolysaccharide(endotoxin), outer-membrane proteins, phospholipids 및 capsular polysaccharides로 구성된 outer-membrane vesicles을 유리하는 것이 중요한 독성인자이다⁶⁾.

항체의존 도움체매개 면역용해(bactericidal activity)가 부족하거나 장애가 있는 사람은 수막구균증에 가장 감수성이 높다⁷⁾.

침습성 수막구균에 감염될 소인이 높은 기저 면역질환에는 기능적 또는 해부학적 무비증(aspernia), properdin 결핍증, 말단 도움체성분(terminal complement components; C5~9)결핍증 등이 있다⁸⁾. 이러한 사람들은 수막구균 감염의 위험이 높지만 수막구균증의 일부만을 차지한다. 상기도 감염이 있거나 직·간접 흡연을 하게 되면 수막구균증에 이환될 가능성이 높아지는데 호흡기 비말의 형성과 확산을 증가시키고, 호흡기 점막 장벽의 기능적이고 기계적인 장애로 인한 것이다^{4, 9, 10)}.

선천적이든 후천적이든 보체가 감소하게 되면 침습성 수막구균증에 감수성이 높아진다. C3는 보체연쇄증폭반응에서 중요한 역할을 하고 있기 때문에 선천적으로 C3가 감소되어 있거나 C3를 감소시키는 상황(전신성 홍반성 낭창, 간경화, 신염, C3 nephritic factor)들은 membrane-attack complex를 형성하지 못하기 때문에 *N. meningitidis*와 같은 화농성 세균에 이환되기 쉽다¹¹⁾. 참고로 성인에서 침습성 수막구균증의 10~20%는 보체 감소와 관련이 있다¹²⁾. 실제로 네덜란드의 어느 한 논문에 의하면 수막구균 감염증을 앓았던 환자 187명 가운데 18%에서 보체의 감소를 보였다. 그러나 그 가운데 12

%에서만 C3의 감소를 보였다¹³⁾.

수막구균 감염이 의심이 되면 적절한 항생제 치료를 빠르게 하지 않으면 심각한 증상과 후유증이 나타나고 심지어 사망에 이르기까지 치명적이기 때문에 효과적인 항생제를 즉각 투여하여야 한다. 수막구균질환이 확진되기 전에 강하게 의심이 되면 경험적인 항생제 요법으로 ceftriaxone(for pneumococcus and *H. influenzae* type b)와 vancomycin(for resistant streptococcal strains)를 사용할 수 있다^{16, 17)}. 침습성 수막구균감염이 확진되면 수용성 penicillin G(120,000~400,000 u/kg/일)를 6회에 나누어 정주한다. Cefotaxime이나 ceftriaxone을 사용할 수도 있다. 대부분의 침습성 수막구균 감염의 치료에는 항생제를 5~7일간 투여하면 충분하다.

하지만 적절한 항생제 치료를 하더라도, 침습성 수막구균질환은 10~15% 정도는 치명적인데 급성 수막구균혈증에 의한 사망률이 약 20%에 이르고, 뇌막염과 수막구균혈증이 동반된 경우 약 5% 정도에서 사망한다¹⁵⁾. 또한 회복된 환자 중에서 10% 정도는 후유증으로 청력소실이 있다¹⁶⁾.

수막구균혈증이 있는 환자에서 임상적인 예후 불량 지표로는 자반성 발진이 빠르게 퍼지거나 속, 저혈압, 혼수상태이거나, 갑자기 경련을 하는 경우, 매우 어린 환아나 노인에게서 뇌수막염 징후가 없는 경우이다. 불량한 예후를 나타내는 검사실 소견으로는 일반혈액검사에서 10,000/mm³ 미만의 백혈구수, 20 mm/hour 이하의 ESR, pH 7.3 미만의 대사성 산증, 뇌척수액의 백혈구수가 100/mm³ 미만인 경우, 혈액배양검사가 양성인 경우이다¹⁷⁾.

요 약

본 저자들은 A군 연쇄구균 감염 후 급성 사구체 신염과 동반된 수막구균감염증(수막구균 뇌수막염, 수막구균혈증)에 걸린 7세 남아를 경험하였는데 A군 연쇄구균 감염 후 급성 사구체 신염으로 인해서 C3가 감소하여 수막구균감염증에 감염이 되었는지, 역으로 가능성은 떨어지지만 수막구균감염증의 결과로 C3가 감소하였고 사구체신염이 생긴 것인지 전후 관계가 확실하지 않은 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;344:1378-88.
- 2) Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992~1996. *J Infect Dis* 1999;180: 1894-901.
- 3) Yih-Ling Tzeng, David S. Stephens. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. *Microbes and Infection* 2000;2:687-700.
- 4) Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steingart KR, et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:979-83.
- 5) Pettersson A, Poolman JT, van der Ley P, Tommassen J. Response of *Neisseria meningitidis* to iron limitation. *International Journal of General and Molecular Microbiology* 1997;71: 129-36.
- 6) Kahler CM, Stephens DS. Genetic basis for biosynthesis, structure, and function of meningococcal lipooligosaccharide(endotoxin). *Crit Rev Microbiol* 1998;24:281-334.
- 7) Fijen CA, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert J. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 1998;114:362-9.
- 8) Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:359-95.
- 9) Young LS, LaForce FM, Head JJ, Feeley JC, Bennett JV. A simultaneous outbreak of meningococcal and influenza infections. *N Engl J Med* 1972;287:5-9.
- 10) Moore PS, Hierholzer J, DeWitt W, Gouan K, Djore D, Lippeveld T, et al. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidem-

- ic group A meningococcal meningitis. JAMA 1990;264:1271-5.
- 11) Figueroa J, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal disease. Immunol Res 1993;12:295-311.
 - 12) Ellison RTD, Kohler PF, Curd JG, Judson FN, Reller LB. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. New Engl J Med 1983; 308:913-6.
 - 13) Swart AG, Fijen CA, te Bulte MT, Daha MR, Dankert J, Kuijper EJ. Complement deficiencies and meningococcal disease in the Netherlands. Ned Tijdschr Geneeskd 1993;137:1147-52.
 - 14) Mackay IR, Rosen FS. Complement(first of two parts). New Engl J Med 2001;344:1058-66.
 - 15) Edwards MS, Baker CJ. Meningococcal infections. In : McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, editors. Oski's pediatrics : Principles and practice 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. 1999;980-4.
 - 16) Estabrook M. *Neisseria meningitidis*. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics 16th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company. 2000:826-9.
 - 17) Hughes PA, Lepow ML. Meningococcal disease. In : Burg FD, Ingelfinger JR, Wald ER, Polin RA, editors. Gellis & Kagan's current pediatric therapy 16th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company. 1999:72-4.
 - 18) American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In L. K. Pickering(Ed.), 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases 25th ed. Elk Grove Village, IL : Author. 2000;396-401.