

면역 기능의 이상이 발견되지 않은 영아에서의 침습성 녹농균 감염증 2례

강민재 · 김소희 · 김남희 · 이진아 · 은병욱 · 최은화 · 이환종

서울대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

Two Cases of Invasive *Pseudomonas aeruginosa* Infection that Developed in the Apparently Immunocompetent Infants

Min Jae Kang, M.D., So Hee Kim, M.D., Nam Hee Kim, M.D., Jin-A Lee, M.D.
Byung Wook Eun, M.D., Eun Hwa Choi, M.D. and Hoan Jong Lee, M.D.

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

Invasive *Pseudomonas* infections most often occur in the immunocompromised patients and are associated with high mortality rate. Rarely this disease may develop in healthy infants and children. We report two cases of invasive *Pseudomonas aeruginosa* infections that were diagnosed in otherwise healthy infants. The first case was a previously healthy 5-month-old infant with ecthyma gangrenosum and septicemia. She presented with fever, swelling of left periorbital area and multiple erythronodular skin lesions. Each skin lesion formed a black eschar surrounded by an erythematous areola over time. Cultures of blood, urine and discharge from skin lesions grew *P. aeruginosa*. On the day of visit, she showed pancytopenia which was normalized after 10 days. The patient responded well to the management with ceftazidime and tobramycin. The other case was a previously healthy 9-month-old infant with community-acquired pneumonia. He was referred from an outside hospital with fever and cough. Chest x-ray revealed pneumonic infiltrations on both lower lungs with pleural effusion on the right side. Cultures of blood and pleural fluid grew *P. aeruginosa*. Chest CT performed on the ninth day demonstrated pneumatoceles, lung abscess and necrosis of lung parenchyma. He was managed with ceftazidime and amikacin for 50 days. No residual pulmonary complications were noted during the three month follow-up. Laboratory results to evaluate immunologic defects of phagocytic cells, complement components and T- and B-lymphocytes were all within normal range in both patients. It should be kept in mind that *Pseudomonas* can be, though uncommon, a cause of community-acquired invasive infections in the previously healthy infants.

Key Words : *Pseudomonas aeruginosa*, Septicemia, Ecthyma gangrenosum, Pneumonia, Empyema

서 론

녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)에 의한 전신적 감염은 대개 백혈병, 호중구 감소증, 화상, 후천성 면역결핍증 등 각종 면역 저하 상태에서 발생한다. 또한 하기도 감염은 면역체계 뿐만 아니라 만성 폐 질환, 낭성 섬유증, 심부전, 이진 항생제 사용 병력, 인공호흡기 치료 등의 조건에서 잘 유발된다. Wang 등¹⁾에 의하면 *Pseudomonas* 패혈증 49명의 환자들 중 73.5%가 원내 감염에 의한 것으로 보고한 바 있으며, 이는 *Pseudomonas*에 의한 감염이 주로 원내 감염으로 발생한다는 것을 의미한다. 녹농균에 의한 패혈증의 사망률은 최근 항생제 사용의 발전에도 불구하고 18~61%에 이른다고 알려져 있으며, 예후 인자 중에서 적절한 항생제 사용과 더불어 기저 질환의 유무가 가장 큰 영향을 미친다²⁾. 저자들은 기저 질환 및 면역학적 이상이 발견되지 않은 5개월 여아에서 발생한 녹농균에 의한 패혈증과 괴저성 농창 1례와 9개월 남아에서 발생한 녹농균에 의한 폐렴, 농흉과 패혈증 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

이전에 건강하던 5개월 여아가 발열, 좌측 안와 주위 부종, 다발성 홍반결절성 피부병변을 주소로 내원하였다. 내원 1주일전부터 특별한 다른 증상 없이 40°C에 이르는 열이 나기 시작하여서 인근 소아과의를 방문하여 감기약을 처방받아 복용하였다. 내원 3일전 좌측 안검의 발적과 부종이 생기기 시작하였으며 내원 1일전 부종이 악화되었다. 내원 당일 전흉부와 양측 종아리에 홍반결절성 피부병변들이 생기기 시작하였다. 이에 2차 병원을 방문하였고, 시행한 혈액검사 상 범혈구감소증의 소견을 보여 서울대학교 어린이병원 응급실로 전원되었다.

환아는 만삭자연분만, 출생 체중 2.38 kg으로 태어났으며 폐구균과 b형 인플루엔자균 단백결합백신 2차 접종을 포함하여 기본 예방접종은 예정대로 모

두 시행받았다. 기침, 가래, 콧물 등 호흡기 감염 증상이나 구토, 설사 등 위장관 증상은 보이지 않았으나 경구 섭취량은 감소하였다. 내원 당시 신체 검진상 환아는 처져 보였으며, 체중은 6.5 kg (10~25백분위수)이었고 혈압은 90/42 mmHg, 심박수는 154회/분, 호흡수는 36회/분, 겨드랑이로 측정된 체온이 37.6°C이었다. 신체검진에서 좌측 안와 주위에 발적과 부종이 있으면서 눈에서는 화농성 분비물이 나왔다. 약 2×3 cm 크기의 홍반결절성 피부병변이 전흉부에서 관찰되었으며(Fig. 1A), 비슷한 병변들이 양측 종아리에서도 발견되었다. 일반혈액 검사에서 혈색소 7.7 g/dL, 적혈구용적율 22.9%, 총 백혈구수 1,100/mm³(호중구 62.6%, 림프구 29.1%, 단핵구 4.1%), 혈소판 85×10³/mm³, 그리고 C-반응 단백질은 12 mg/dL였다. 혈액, 소변, 뇌척수액, 좌측 안구의 분비물로 배양검사를 의뢰하였으며, 경험적 항생제로 ampicillin/sulbactam을 투여하였다.

제 2병일에 혈압이 60/35 mmHg로 저하되어 소아중환자실로 전동되었다. 혈액, 소변, 좌측 안구의 분비물에서 그람음성균이 염색된다는 보고를 받았다. 전흉부의 피부 병변은 그 중심부위로 검은 괴사가 진행하면서 주변에는 발적이 둘러싸고 있었고(Fig. 1B) 새로운 홍반결절성, 수포성 병변들이 두 피를 포함한 전신 피부에 나타났다. 제 4병일째, 내원 당일 시행한 배양검사서 녹농균이 동정되었으며, *Pseudomonas* 패혈증과 괴저성 농창(*ecthyma gangrenosum*)의 임상적 진단을 내리게 되었다. 감수성 검사 결과를 토대로 항생제를 ceftazidime과 tobramycin으로 변경하였다. 환아는 저혈압에서 회복되었고 일반병동으로 전동되었다. 제 6병일째 전흉부의 피부 병변에 검은 가피 아래로 농양이 생겼고, 제 11병일째 검은 가피가 떨어지면서 배농되었으며 2×3 cm 크기의 공동이 형성되었다(Fig. 1C). 다른 부위의 피부 병변도 전흉부와 유사한 과정으로 변하였고(Fig. 1D, E), 좌측 안구 병변 내부를 보기 위한 자기공명영상 검사에서는 안구내의 염증 침범이 확인되었다(Fig. 1F). 제 4병일째 시행한 혈액, 소변 배양검사에서는 자란 균이 없다고 보고되었으며, 일반혈액 검사에서 범혈구 감소증은 모두 회복되었다. 면역력에 대한 검사에서 immunoglobulin G/A/M은 381/23/21 mg/dL, CD 3/4/8/19(B cell)의

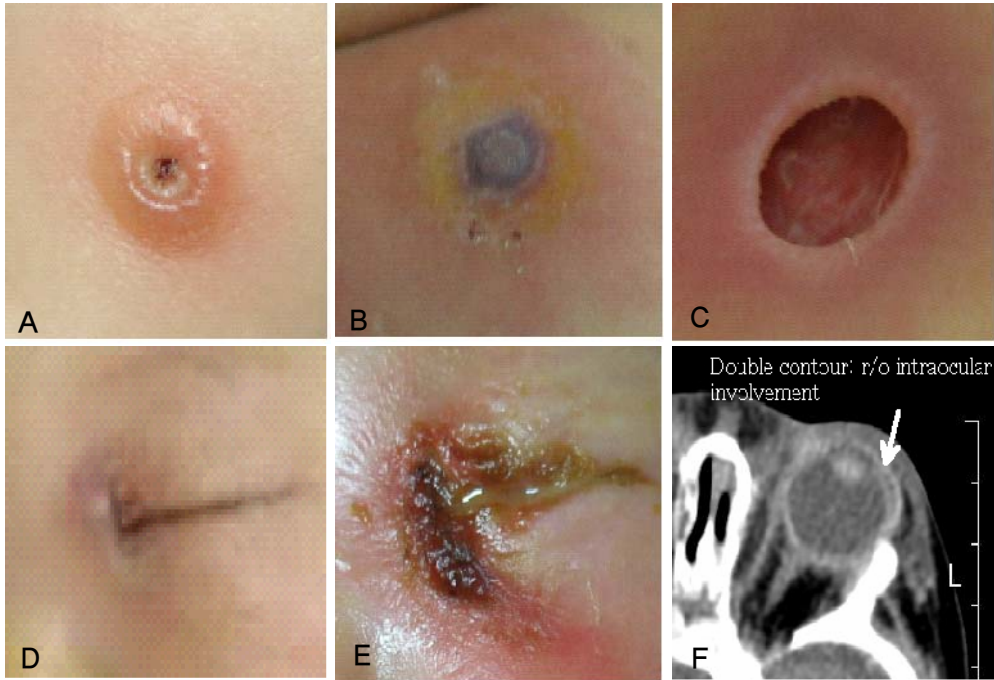


Fig. 1. A 2×3 cm sized erythronodular skin lesion was noted on the anterior chest wall at the time of admission (A) then it changed to a black eschar with purulent discharge on the 4th hospital day (B). After drainage of pus, skin defect of epidermis, dermis and subcutaneous layer remained (C). Initial presentation of painful erythematous swelling of left eye (D), progressed to purulent swelling (E). The orbital MRI showed intraocular involvement (F).

수(%)는 193/187/17/195/uL(48/46/4/48%)였으며 nitro-blue tetrazolium 검사에서는 환자의 혈액에서 최대 산화력 100%로 모두 정상 소견이었고, 사람면역결핍바이러스에 대한 항체 검사도 음성이었다. 환아는 항생제 치료를 총 42일간 시행하였고 이후 피부의 흉터에 대하여 성형외과적 수술을 받은 후 제 60병일째 퇴원하였다.

증 례 2

9개월 남아가 기침과 발열을 주소로 내원하였다. 내원 1달전부터 간헐적으로 기침, 콧물 증상이 있어 인근의원에서 처방 받은 감기약을 복용하면서 지내던 중, 내원 3일전부터 38.5℃에 이르는 발열과 함께 잘 먹지 않고 기침 증상이 악화되어 내원 1일전 인근 병원에 입원하였다. 입원 당시 시행한 흉부 X선 사진에서 폐렴 의심되어 ampicillin과 sisomicin으로 치료 받던 중, 열성 경련을 약 15분 간하여 서울대학교 어린이병원 응급실로 전원되었다.

환아는 만삭제왕절개분만, 출생 체중 3.2 kg으로 태어났으며 예방접종은 기본 접종만 모두 예정대로 시행받았고 아토피 피부염의 과거 병력 외에는 건강하게 잘 성장하였다. 내원 당시 환아는 처져 보였으며, 체중은 9.5 kg(50~75 백분위수)이었고 신장은 72 cm(25 백분위수)이었다. 혈압은 107/54 mmHg, 맥박수는 156회/분, 호흡수는 42회/분, 체온은 37.5℃ 이었다. 안면은 창백해 보였으며 인후 발적이 있었으나 편도 비대는 관찰되지 않았다. 전 폐야에서 거친 수포음이 청진되었으나 천명음은 들리지 않았다. 흉부 X선 사진은 주로 우하엽의 경화성 병변과 함께 흉수가 관찰되었다(Fig. 2A). 일반 혈액검사에서 혈색소 11.3 g/dL, 적혈구용적율 32.3%, 총백혈구수 10,400/mm³(호중구 62%, 림프구 30%, 단핵구 8%), 혈소판 117×10³/mm³, 그리고 C-반응단백은 10.7 mg/dL였다. 혈액, 소변에서 배양검사가 나갔으며, 세균성 폐렴 의심 하에 vancomycin과 cefotaxime을 투여하였다. 제 2병일에 시행한 흉부 X선 사진에서 우측 흉수가 증가하여(Fig. 2B)

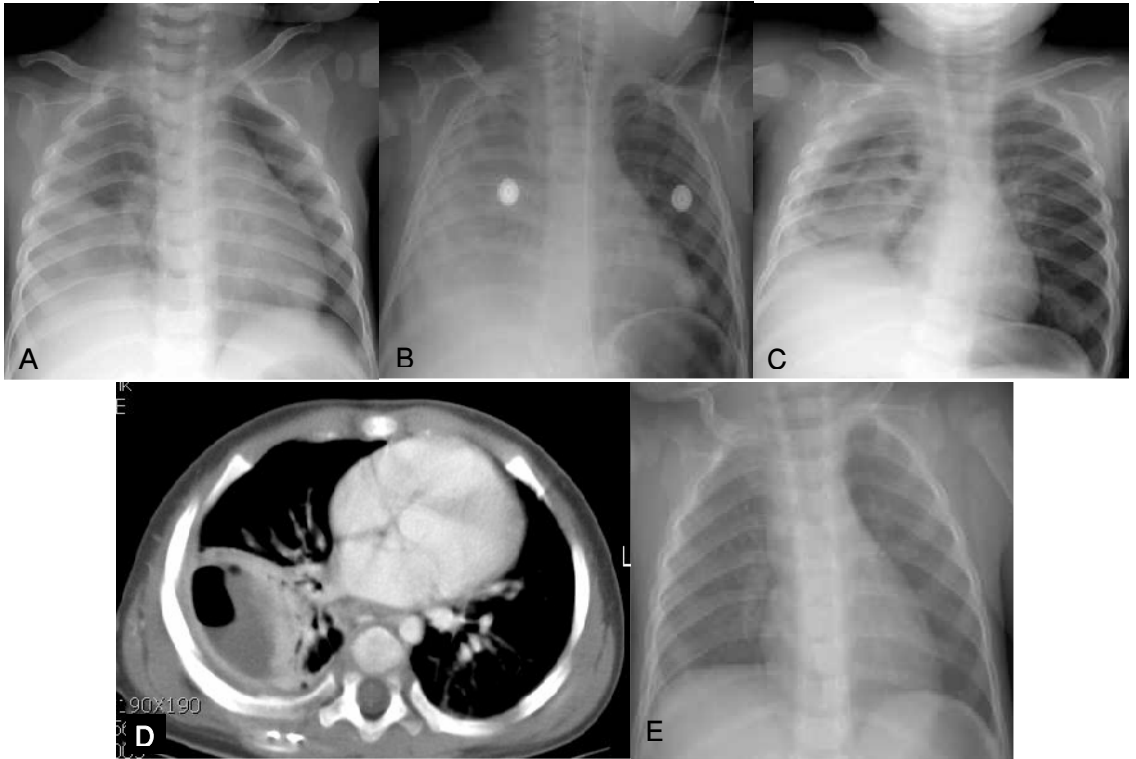


Fig. 2. Initial chest x-ray showed consolidations with suspicious pleural effusion on the right lower lung (A). This finding was rapidly progressed on the 2nd hospital day(B) and complicated with pneumatoceles on the 9th hospital day(C) and abscess formation on the 21st hospital day(D). Chest X-ray showed no residual complications on both lungs at 3 months after discharge(E).

흉관을 삽입하였고, 흉수는 백혈구 10,400/mm³(호중구 90%, 림프구 2%), 단백질 2,546 mg/dL, 당 5 mg/dL, lactate dehydrogenase 2,554 U/L로 삼출액 소견이었다. 제 5병일째 혈액과 흉수에서 모두 녹농균이 동정되었고, 감수성 검사 결과를 토대로 항생제를 ceftazidime과 amikacin으로 변경하였다. 제 7병일째 흉관을 제거하였으나 제 9병일째 폐조직 괴사 및 공기소낭(Fig. 2C), 폐농양, 농흉(Fig. 2D)의 소견을 보여 흉관을 재삽입하였다. 제 25병일째 흉관을 제거한 후 항생제를 지속적으로 사용하면서 환자의 증상, 진찰 소견, 흉부 X선 사진 소견은 호전되는 추세를 보였고, 제 49병일째 항생제를 중단한 후 제 51병일째 퇴원하였다. 면역력에 대한 검사에서 immunoglobulin G/A/M/D/E는 1,044/121/165/9.2/123 mg/dL, CD 3/4/8/16/56(NK) 수(%)는 6,160/4,680/1,640/310/1,170/uL(79/60/21/4/15%)였으며 nitro blue tetrazolium 검사에서는 환자의 혈액에서 최대

산화력 100%로 모두 정상 소견이었다. 이 환아에서도 사람면역결핍바이러스에 대한 항체 검사도 음성이었다. 퇴원 3개월 후 외래에서의 진찰 소견, 흉부 X선 사진으로 후유증은 없는 것으로 확인되었다(Fig. 2E).

고 찰

Pseudomonas 패혈증이 일차성 면역결핍증의 첫 증상으로 발현되었다는 보고에서 짐작할 수 있는 바와 같이 *Pseudomonas* 감염은 숙주의 면역체계와 관련이 있으며³⁾, 그 중에서도 특히 호중구 감소증과 밀접한 연관성을 나타낸다. Twining 등⁴⁾은 실험을 통하여 녹농균의 제균 과정을 조직학적으로 설명하였는데, 균이 접종된 곳에 호중구 세포가 접근하게 되며 이의 포식작용으로 균이 죽는 과정을 증명하였다. 이 보고를 통해 호중구 세포의 정상 포

식 능력이 중요함을 알 수 있다.

그러나 정상 면역력을 가진 숙주에서도 *Pseudomonas* 감염이 발생할 수 있는데, 아마도 녹농균이 생성하는 독소들이 병의 기전에 관여할 것이라고 시사한 연구 결과가 있다. 녹농균은 다른 균과는 달리 많은 독소들을 생성하여 침습성을 나타내며, 이는 높은 사망률과도 관련이 있다. 녹농균이 생성하는 독소들로는 외독소 A, S, U와 elastase, alkaline protease, cytotoxin, phospholipase 등이 있다⁵⁾. 그 중 외독소 A는 B- 및 T-림프구의 수와 기능에 영향을 미쳐 면역체계를 조정하는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 또한 Stuart 등⁷⁾에 의하면 외독소 A는 유핵세포의 단백질 합성 과정의 유력한 억제제라고 보고한 바 있는데, 그는 체외에서 사람의 골수 전구세포 배지에 외독소 A를 주입하여 실험한 결과 호중구 감소증이 유발되는 것을 관찰하였다. 본 논문의 첫 번째 증례는 내원 당시 호중구 감소증이 발견되었는데, 이는 *Pseudomonas* 패혈증을 유발한 선형요인으로 기여하였을 가능성이 있다. 그러나 *Pseudomonas* 감염이 감염 병소로의 호중구 이동을 방해하며, 독소를 생성하여 호중구 감소증을 유발한다는 점과 패혈증이 치료되면서 호중구의 수가 정상으로 회복된 점을 보면, 환자가 면역 기능이 저하된 상태는 아니었을 것으로 생각된다.

Pseudomonas 감염의 위험 인자로 선형 바이러스 감염이 알려져 있는데 Chusid와 Hillmann⁸⁾에 의하면 바이러스가 소화기계의 점막 방어체계를 직접적으로 약화시키거나 숙주의 면역체계를 일시적으로 약화시켜 감염을 유발한다고 주장하였다. 본 논문의 두 증례에서도 상기도 감염과 유사한 선형 증상이 있었던 것으로 추정되나 바이러스성 감염이라는 증거는 밝혀지지 않았다.

건강한 소아에서 발병한 *Pseudomonas* 감염증에 대한 보고는 흔하지는 않으나 문헌을 통하여 살펴볼 수 있다. Wu 등^{9, 10)}은 3년에 걸쳐 8명의 건강했던 소아들에서 발생한 녹농균 균혈증에 대하여 보고하였는데, 모든 환자들은 12개월 미만이었으며 주로 패혈증, 설사, 괴저성 농창, 호중구 감소증으로 발현되었으며, 소화기계를 감염의 경로로 추정하였다. Wong 등¹¹⁾은 1981년부터 1988년까지 홍콩의 Queen Mary 병원 소아과에서 *Pseudomonas* 패혈증

27례 중 이전 건강했던 10명에 대해 연관된 병소를 추정하였는데, 1명은 대변검사서 살모넬라가 배양되었고, 또 다른 한 명은 충수돌기의 농양이 발견되었다. Funada 등¹²⁾에 의하면 57 증례의 75%에서 치아주위, 항문직장, 비뇨생식계의 감염 등의 패혈증의 연관 인자를 밝힌 바 있으며 그 대다수의 환자들은 오심, 구토, 복통, 설사, 복부팽만감 등 소화기 증상을 호소했다고 한다. 하지만 본 논문의 두 증례는 모두 위 논문들과는 달리 소화기 증상이 뚜렷하지 않았다.

녹농균의 호흡기 감염에 대한 과거 증례에서는 인공호흡기의 사용과 관련하여 원내 감염의 주요한 원인으로 보고한 것이 대부분이다. 그러나 본 논문의 두 번째 증례에서는 인공호흡기의 사용, 이전 항생제 사용 등이 없는 조건에서의 지역사회 감염이라는 점이 이미 보고된 증례들과의 차이점이라 할 수 있다.

요 약

침습적 *Pseudomonas* 감염은 대개 면역 저하 환자들에서 발생하며, 이는 높은 사망률과 관련이 있다. 그러나 드물게는 면역력이 정상인 숙주에서도 발생할 수 있다. 첫 번째 증례는 괴저성 농창과 *Pseudomonas* 패혈증이 발생한 5개월 여아이며, 두 번째 증례는 9개월 남아에서 지역사회 감염으로 발생한 폐렴과 *Pseudomonas* 패혈증이다. 두 환자 모두에서 녹농균이 배양검사로 증명되어 감수성 있는 항생제를 사용하였으며, T 림프구, B 림프구, 보체, 식세포 등 면역력에 대한 검사는 모두 정상이었다. 저자들은 이전에 건강했던 영아들에서 발생한 침습성 녹농균 감염증 2례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Wang TM, Chen SC, Shian WJ, Chen CH, Chi CS. *Pseudomonas* septicemia in infants and children: a retrospective analysis of 49 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi(Taipei)* 1993;52:378-84.

- 2) Lin MF, Chen, YL. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Treatment and outcome-An analysis of 56 episodes. *Infect Dis Clin Pract* 2006;14:150-3.
- 3) Baro M, Marin MA, Ruiz-Contreras J, de Miguel SF, Sanchez-Diaz I, *Pseudomonas aeruginosa* sepsis and ecthyma gangrenosum as initial manifestations of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2004;163:173-4.
- 4) Twining SS, Lohr KM, Moulder JE. The immune system in experimental *Pseudomonas* keratitis. Model and early effects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:507-15.
- 5) Valles J, Mariscal D. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Enferm Infec Microbiolol Clin* 2005;23:30-6.
- 6) Holt PS, Misfeldt ML. Alterations of murine immune response by *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Infect Immun* 1984;45:227-33.
- 7) Stuart RK, Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A inhibits proliferation of human bone marrow progenitor cells in vitro. *Infect Immun* 1982;38:206-11.
- 8) Chusid MJ, Hillmann SM. Community-acquired *Pseudomonas* sepsis in previously healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:681-4.
- 9) Wu BY, Peng CT, Tsai CH, Chiu HH. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and sepsis in previously healthy infants. *Acta Paediatr Taiwan* 1999;40:233-6.
- 10) Yeung CK, Lee KH. Community acquired fulminant *Pseudomonas* infection of the gastrointestinal tract in previously healthy infants. *J Paediatr Child Health* 1998;34:584-7.
- 11) Wong SN, Tam AY, Yung RW, Kwan EY, Tsoi NN. *Pseudomonas* septicaemia in apparently healthy children. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:515-20.
- 12) Funada H, Machi T, Matsuda T. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia associated with hematologic disorders Predisposing factors and clinical manifestations. *Kansenshogaku Zasshi* 1989;63:867-73.