

□ 증 례 □

Hyperimmunoglobulin E (Job's) syndrome에서 발현되는 호흡기증상

고려대학교 의과대학 흉부외과학교실, 소아과학교실*

민병주, 신재승, 이인성, 신영규*

= Abstract =

Pulmonary Features of Hyperimmunoglobulin E (Job's) Syndrome

**Byoung Ju Min, M.D., Jae Seung Shin, M.D., In Sung Lee, M.D.,
Young Kyoo Shin, M.D.***

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Department of Pediatrics,
Korea University College of Medicine, Seoul, Korea*

Hyperimmunoglobulin E syndrome, otherwise known as Job's syndrome, is an immune disorder characterized by an abnormal elevation of the circulating immunoglobulin E level, and recurrent infections of the skin and sinopulmonary tract. The syndrome has various pulmonary features, e.g., pneumonia, pneumatocele, pneumothorax, lung abscesses and empyema.

We report a case of hyperimmunoglobulin E syndrome, with various respiratory clinical manifestation.

Medical therapy, including prophylactic antibiotics, has been the cornerstone for the treatment of hyperimmunoglobulin E syndrome. Even if surgical intervention is required, minimal pulmonary parenchymal resection is recommended. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2002, 52 : 651-656)

Key words : Immunologic diseases, Immunologic deficiency syndromes, Phagocyte bactericidal dysfunction, Hyperimmunoglobulin E-recurrent infection syndrome, Job's syndrome.

Address for correspondence :

Jae Seung Shin, M.D.

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Korea University College of Medicine

#516, Gojan-dong, Ansan-shi, Gyeonggi-do, 425-020, Korea

Phone : 031-412-5060 Fax : 031-414-3249 E-mail : jason@korea.ac.kr

서 론

Hyperimmunoglobulin E (HIE) 증후군은 출생 후부터 포도상구균 등에 의한 반복적인 피부감염과 호흡기계 감염을 특징으로 하는 질환이며, 유아기에 심한 습진, 농양 등 피부병변으로 인해 초기에는 Job's 증후군으로 명명되었다¹. 이후에 혈중에서 비정상적으로 높은 Immunoglobulin E (IgE) 수치와 더불어 면역조절기능의 이상이 발견되어 HIE 증후군이라 불린다². 감염은 반복적으로 일어나며 피부농양이나 습진 등의 피부염, 중이염, 부비강염 및 폐렴 등으로 시작된다. 호흡기 감염은 폐렴, 기류(氣瘤, pneumatocele), 기흉, 폐농양, 농흉 등 여러 가지 형태로 나타나며 각각에 대한 치료도 다양하다.

저자들은 HIE 증후군 환자를 추적 관찰하는 과정을 통하여 발현된 증상을 호흡기 계통을 중심으로 정리하며 치료방침에 대한 고찰을 하고자 한다.

증 례

환 자: 정○훈, 15세, 남자
주 소: 4일간의 발열, 기침, 객담
현병력: 4일전부터 객담을 동반한 기침과 흉막성 흉통 및 발열로 내원하였다. 객담은 흰색으로 냄새가 없었으며 아침에 양이 많았다. 기침과 흉통은 오후와 야간에 심하였으며 흉통은 좌측 등쪽이 심하였다.
과거력: 출생시; 체중은 3.5 kg이었으며 신생아 황달로 입원하여 치료시 흡인반사가 저하된 소견을 보임.
생후 5개월; 폐렴으로 최초 입원치료.
생후 9개월; 폐렴에 동반된 농흉 및 피부염으로 입원하여 흉관배액술 시행. 이후 반복되는 피부염, 부비강염 및 폐렴으로 10여 차례 입원치료 및 피부염에 대한 지속적인 경구 항생제 투여.
6세 이후; 5차례에 걸친 골절치료. 유치의 만기 잔존으로 영구치 발달장애.
9세; 우상엽 기류의 감염. 항생제 치료 실패에 따른 우상엽 절제술 시행. 술후 창상감염 등의 합병증 발생

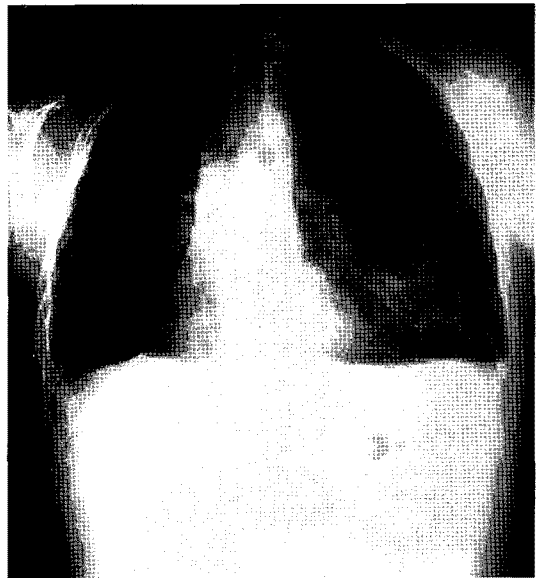


Fig. 1. Anteroposterior chest radiograph, obtained when the patient was 11 years old. The left-sided pneumothorax was developed.

및 HIE 증후군 진단. 폐엽절제술 후 퇴원 1주일에 동측의 기흉 발생으로 흉관배액과 흉막유착술 시행. 양측의 기류 발생.
11세; 좌측의 기흉으로 흉관배액술 시행 (Fig. 1).
12세; Mycoplasma 폐렴으로 입원치료 및 좌측 기흉 재발.
14세; 피부 습진 및 기류의 감염과 폐렴으로 입원치료.
가족력; 특이사항 없음.
이학적 소견; 입원 시 체온은 37.8°C, 이외의 활력징후는 양호하였다. 안면부 외형상 이마 및 안와상능(眼窩上稜, supraorbital ridge)이 돌출되고 안구가 깊었으며 코와 귀가 넓었다. 안면부와 체간에 반복적인 습진과 피부염으로 인한 흉터와 색소침착이 있었으며 두피에는 피부염으로 인한 분비물이 관찰되었다. 유치의 만기 잔존으로 인해 구강내 치열이 고르지 못하여 부정교합소견을 보이고 이로 인해 발음이 부정확하였다 (Fig. 2). 진찰소견 상 촉진되는 임파절은 없었

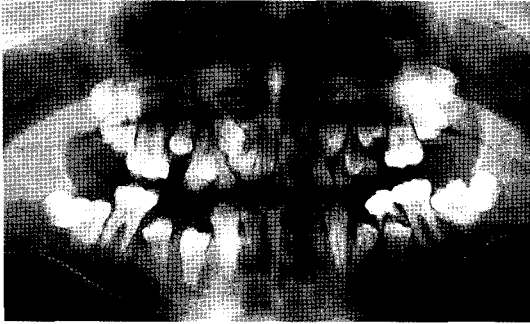


Fig. 2. Panoramic radiograph, made on admission, reveals persistent retention of primary teeth, and permanent teeth have been blocked by retained primary teeth.

으며, 좌측 폐 하부에서 호흡음 감소와 함께 마찰음이 청진 되었다.

검사 소견 : 말초혈액에서 백혈구의 증가소견 ($12,000/\text{mm}^3$)과 함께 호산구가 증가되었으며 (22.6%) 혈색소는 8.2 gm%로 철분결핍성 빈혈소견을 보였다. 혈중 IgE가 높게 증가 ($>3000 \text{ U/mL}$; 정상치 1.3-165 U/mL)되어 있었으며, IgG는 정상보다 약간 증가되어 있었고 (1884 U/mL ; 정상치 716-1711 U/mL), IgM (76 U/mL ; 정상치 15-188 U/mL)은 정상이었으나 IgA (7 U/mL ; 정상치 47-249 U/mL)는 감소되어 있었다. 이외의 검사실소견은 정상이었다. 동위원소 폐관류검사상 양측 폐야에서 다발성으로 관류이상 소견을 보였으며 폐활량검사결과 1초 강제호기량 2.19 L/sec (63%), 노력성폐활량 2.56 L (68%), FEV₁/FVC 86%로 정도의 제한성 환기부전의 소견을 보였다. 폐관류검사를 통한 좌하엽절제술후 예측 1초 강제호기량은 1.59 L/sec 이었다.

방사선 소견 : 입원시 흉부 단순촬영상 좌폐하엽의 상분절에 직경 6cm의 벽이 두꺼우며 내부에 액체가 저류되어 있는 기류 소견을 보였다. 우측 폐는 이전의 상엽절제술에 따른 용적감소와 함께 협소한 늑간 및 반복되는 폐렴에 의한 흉막유착소견이 관찰되었다 (Fig. 3). 컴퓨터촬영상 우상엽에서 직경 3cm 가량의

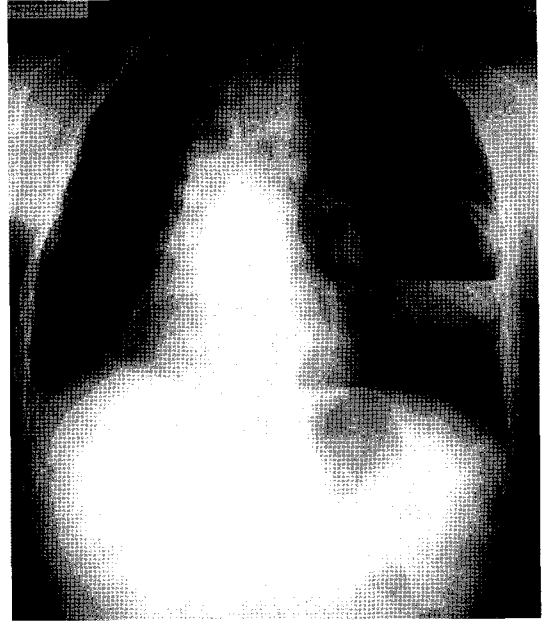


Fig. 3. Anteroposterior chest radiograph, made on admission, shows an acute infection of the pneumatocele with air-fluid level.

기류가 추가적으로 관찰되었으며 좌하엽의 기류 주위로 폐렴 침윤소견을 관찰할 수 있었다 (Fig. 4).

내시경 소견 : 기관지내시경 소견상 우상엽 기관지가 이전의 수술로 인해 폐쇄되어 있었으며, 기관지점막에 정도의 염증소견이 관찰되었다. 감염성 기류가 위치한 좌하엽 상분절 기관지부가 객담으로 폐쇄되어 있어 조직검사용 겸자로 배액을 시도하였다. 세균배양 검사상 *Candida albicans*와 *Streptococcus pneumoniae*균이 동정되었다.

치료 경과 : 입원전 반복적인 감염의 예방적 목적으로 도포용 국소항균제 및 macrolide계 항균제를 복용하고 있었으며, 입원 직후 2세대 세파계 및 aminoglycoside계 항균제를 정주하였고, 철분결핍성 빈혈의 치료로 철분제제를 투여하였다. 항생제 투여 후 임상증상의 호전이 없어 진균에 의한 감염을 의심하고 itroconazole 100mg/day를 추가하였다. 2주간의 항균제 정주 및 항진균제 경구 투여 후 증상이 호전되고 방사선 촬영상 기류의 크기가 줄어 항진균제의 경구투

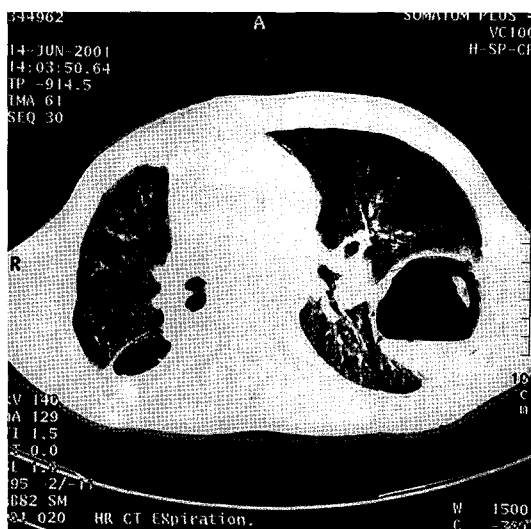


Fig. 4. Chest computed tomography, obtained on admission, reveals bilateral pneumatoceles. The wall of the left-sided pneumatocele was thickened, an air-fluid level and surrounding pneumonic infiltration were present.



Fig. 5. Chest radiograph, made after 5 months follow up, shows decreased size and wall thickness of pneumatocele without air-fluid level.

약을 유지하며 퇴원하였다(Fig. 5).

고 찰

HIE 증후군 환자에서 IgE가 증가하는 원인은 명확하지 않으나, 억제 T-림파구 (CD8+)가 감소되어 있는 것이 관찰된다^{3,4}. 억제 T-림파구는 IgE의 생성을 억제하여, HIE 증후군에서는 감소된 억제 T-림파구로 인해 IgE의 생성이 증가하는 것으로 추정된다. 또한 환자에서 IgE의 생성을 조절하는 세포간 신호전달 물질인 γ -Interferon과 Interleukin-4, 6 등의 제어가 파괴되어 있는 것이 관찰되었다⁵. HIE 증후군 환자가족 30명을 대상으로 시행한 유전성 요인에 관한 연구에서는 상염색체 우성의 유전성 질환임을 밝혀내었다⁶.

HIE 증후군의 발생빈도 및 질병의 진행양상은 정확히 밝혀지지 않았으며 간헐적으로 증례보고가 되고 있다. 국내에서도 1989년 유아에서의 발병을

최초로 보고⁷한 이후 4례의 증례가 보고되었다⁸⁻¹¹. 국내 증례보고 중 결장천공¹⁰과 소아기 피부근염을 동반한 증례¹¹등이 보고되었다.

본 환자에서 관찰된 바와 같이 HIE 증후군에서 나타나는 호흡기 질환은 반복적인 기관지염, 폐렴, 기흉, 폐농양 및 농흉등 다양한 양상으로 발현된다.

가장 흔한 원인균은 포도상구균이며, Haemophilus influenzae, Streptococci 또는 Candida등 진균에 의한 감염이 일어나기도 한다. 진균에 의한 감염증 국균증¹²⁻¹⁴과 Histoplasma capsulatum¹⁵에 의한 감염이 보고되기도 하였다.

HIE 증후군 환자의 반복적이고 지속적인 감염으로 인해 예방적 목적의 항생제 투여가 권장되고 있으며 dicloxacillin이 널리 쓰인다. 또한 기관지염 및 폐렴의 치료는 원인균의 동정에 따른 항생제의 선택과 체위 배액을 이용한 물리치료 및 기관지내시경을 이용한 배액이 중요하다. 진균에 의한 감염이 확인되면 itroconazole 이나 ketoconazole의 투여가 필요하다.

이외의 치료법으로는 면역조절치료로써 히스타민-2 길항제, Cromoglycate, Cyclosporin A, Interferon- γ , α , 고용량의 γ -globulin 정맥투여 및 혈장투석등이 시도되고 있으나 결과가 만족스럽지는 못하다¹⁶. 또한 최근에는 IgE의 생성을 조절하는 interleukin-4 및 Cytokine의 관계가 밝혀져 새로운 치료법의 개발이 진행되고 있다¹⁷.

기흉 및 농흉의 치료원칙은 외과적 배액 및 배농이 우선된다. 포도상구균에 의한 폐렴 후 형성되는 기류가 기흉의 원인이 되는 것으로 추정되며, 추후 반복적인 감염의 주요 원인이 된다. 형성된 기류의 진행과정에 관하여 밝혀진 바는 없지만, Merten등은 11명의 HIE증후군 환자를 추적하여 5명의 환자에서 기류가 자연 소실되었으며, 나머지 6명의 환자중 4명의 환자에서 기류의 합병증으로 인한 수술적 치료가 필요하였음을 발표하였다¹⁸.

일반적으로 폐농양의 수술은 4-8주간의 약물치료에도 증상이 지속되거나, 악성농양이 의심될 때, 각혈이 반복될 때, 농흉이나 기관지-늑막강루 등의 합병증이 있을 때, 5주 이상의 약물치료에도 증상이 지속되면서 농양의 벽이 비후되고 직경이 2cm 이상일 때 시행된다. HIE증후군 환자에서 발생한 폐농양의 수술시 추가적으로 고려되어야 할 사항은 광범위한 폐실질의 파괴로 인하여 정상적인 폐기능이 소실되고 반복적인 폐농양의 가능성이 있을 때 수술을 시행하지만, 본 환자에서 나타나는 양상과 같이 면역체계의 이상으로 인해 수술 후 추가적인 폐실질의 손실 가능성이 크므로 절제를 최소화하는 것이 중요하다¹².

면역기능이 저하된 소아 환자에서의 폐 절제술시 술 후 합병증에 관한 연구 결과, 면역기능이 정상인 소아 환자에 비하여 술후 합병증이 높지 않았으며, 면역기능의 약화에 따른 감염저항력 부족으로 오히려 더욱 적극적인 수술을 요한다¹⁹.

요 약

Hyperimmunoglobulin E 증후군, 혹은 Job's 증후군은 비정상적으로 높은 Immunoglobulin E 수치와

더불어 면역기능의 이상으로 인해 반복적인 피부감염과 호흡기계 감염을 특징으로 하는 질환이다. Job's 증후군에서 나타나는 호흡기계 발현 양상은 폐렴, 기류, 기흉, 폐농양, 농흉 등 여러 가지 형태로 나타나며 각각에 대한 치료도 다양하다. 치료원칙은 감염에 관한 예방적 약물치료 및 감염균에 관한 항생제투여와 수술의 적응증이 될 때, 폐실질의 손실을 최소화하는 폐절제술을 시행하는 것이 중요하다.

참 고 문 헌

1. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Recurrent "cold" staphylococcal abscesses. Lancet 1966;1:1013-4.
2. Buckley RH, Wray BB, Belmarker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infections. Pediatrics 1972;49:59-70.
3. Katona IM, Tata G, Scanlon RT, Bellanti JA. Hyper IgE syndrome : a disease with suppressor T cell deficiency. Ann Allergy 1980;45:295-300.
4. Geha RS, Reinherz E, Leung D, McKee KT Jr, Schlossman S, Rosen FS. Deficiency of suppressor T cell in the hyperimmunoglobulin E syndrome. J Clin Invest 1981;68:783-91.
5. Vercelli D, Jabara HH, Cunningham-Rundles C, Abrams J, Lewis DB, Meyer J, et al. Regulation of immunoglobulin E synthesis in the hyper-IgE syndrome. J Clin Invest 1990;85:1666-71.
6. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infection-an autosomal dominant multisystem disorder. N Eng J Med 1999;340:692-702.
7. 김승주, 이정훈, 윤혜선. Hyperimmunoglobulin E recurrent infection(Job's) syndrome의 1례. 알레르기 1989;9:166-72.
8. 신명철, 최성동, 서병규, 강진한, 이준성. 고면역 글로블린 E 증후군 1례. 대한소아과학회지

- 1991;34:292-7
9. 임대현, 김정희, 장윤정, 김순기, 손병관, 김난경. 고면역글로불린 E 증후군 1례. 대한소아과학회지 1993;36:119-24.
 10. 오정탁, 김인규, 한석주, 김호근, 황의호. Hyperimmunoglobulin E 증후군에서의 결장천공-증례보고-. 소아외과 1996;2:151-5
 11. Min J, Cho M, Kim S, Lee Y, Lee S, Park S, et al. Hyperimmunoglobulin E-recurrent infection syndrome in a patient with juvenile dermatomyositis. Korean J Intern Med 1999;14:95-8.
 12. Lui RC, Inculet RI. Job's syndrome: a rare cause of recurrent lung abscess in childhood. Ann Thorac Surg 1990;50:992-4.
 13. Shamberger RC, Wohl ME, Perez-Ataybe A, Hendren WH. Pneumatocele complicating hyperimmunoglobulin E syndrome (Job's syndrome). Ann Thorac Surg 1992;54:1206-8.
 14. Hall RA, Salhany KE, Lebel E, Bavaria JE, Kaiser LR. Fungal pulmonary abscess in an adult secondary to hyperimmunoglobulin E (Job's) syndrome. Ann Thorac Surg 1995;59:759-61.
 15. Desai K, Huston DP, Harriman GR. Previously undiagnosed hyper-IgE syndrome in an adult with multiple systemic fungal infection. J Allergy Clin Immunol 1996;98:1123-4.
 16. Erlewyn-Lajeunesse MD. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. Pediatr Allergy Immunol 2000;11:133-41.
 17. Garraud O, Mollis SN, Holland SM, Sneller MC, Malech HL, Gallin JI, et al. Regulation of immunoglobulin production in hyper-IgE(Job's) syndrome. J Allergy Clin Immunol 1999;103:333-40.
 18. Merten DF, Buckley RH, Pratt PC, Effmann EL, Grossman H. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: radiologic observations. Radiology 1979;132:71-8.
 19. Tseng Y, Wu M, Lin M, Lai W, Liu C. Surgery for lung abscess in immunocompetent and immunocompromised children. J Pediatr Surg 2001;36:470-3.