

재발성 감염 질환의 접근 방법

충남대학교 의과대학 소아과학교실

이 재 호

Approach to the Children with Recurrent Infections

Jae Ho Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

The major function of immune system is to protect infections. The immune systems are composed of innate and adaptive immunity. In adaptive immunity, the cellular and humoral components interact each other. Neonates and infants are infected frequently, because immune systems are naive and easy to expose to infectious agents. The complete history and physical examination is essential to evaluate the child with recurrent infections. The environmental risk factors of recurrent infections are day care center, cigarette smoke, and air pollution. The underlying diseases such as immunodeficiency, autoimmune diseases, allergy, and disorders of anatomy or physiology increase the susceptibility to infections. In immunodeficiency, infections are characterized by severe, chronic, recurrent, and unusual microbial agents infection. The defects of antibody production are susceptible to sinopulmonary bacterial infections. T cells defects are vulnerable to numerous organisms such as virus, fungi, bacteria and etc. The screening tests for immune functions are the quantitative and qualitative measurements of each immune components. A complete blood count with white blood cell, differential, and platelet provide quantitative informations of immune components. Total complement and immunoglobulin levels represent the humoral component. Antibody levels of previously injected vaccines also provide informations of the antigen specific antibody immune responses. T cell and subsets count is quantitative measurement of cell mediated immunity. Delayed hypersensitivity skin test is a crude measurement of T cell function. The long term outcome of children with recurrent infections is completely dependent on the underlying diseases, the initial time of diagnosis and therapy, continued management, and genetic counselling. (*Korean J Pediatr* 2005;48:461-468)

Key Words : Recurrent infection, Immunodeficiency, Allergy

서 론

신생아는 태태 연령 28-32주에 태반을 통해서 태아에게 수동적으로 전달된 모체의 IgG 항체에 의해서 그람양성 박테리아와 바이러스 감염으로부터 보호된다. 소아의 면역계 발달과정에서 모체로부터 전달받은 IgG는 출생 후 점차 감소하여 생후 5-7개월에 최저가 되고, 출생 후부터 생성되기 시작한 IgG와 IgA는 7-8세경, IgM은 1세경에 성인치에 도달하게 된다. 영유아에서는 단백질 항원에 대한 특이 항체 반응은 정상이나 탄수화물 항원에 대한 면역 반응은 미숙하다. 영유아와 소아시기에는 면역

계가 충분히 발달하지 못한 상태에서 감염에 대한 해부학, 생리학 및 환경적으로 위험 소인들이 증가되어 있기 때문에 면역학적으로 정상적인 소아에서도 상기도와 위장관 감염들이 빈번하게 발생하는 특징이 있다. 그러나 대부분은 단기간 내에 후유증 없이 회복된다. 소아에서 감염질환이 만성 또는 반복적으로 발생하는 경우에는 면역 결핍증, 자가 면역질환, 알레르기 질환, 섬모 구조 및 기능 장애 등과 같은 기저질환과 해부 또는 생리학적 기능 이상에 의해 나타나는 연하작용 이상 등을 정확하게 진단하고 치료함으로써 감염에 따른 합병증 등을 예방하여야 한다. 또한 재발성 감염질환에서는 담배연기, 대기오염, 보육시설, 가족 구성원 수와 같은 환경적 요인들도 고려해야 한다.

접수 : 2005년 4월 19일, 승인 : 2005년 4월 22일
 책임저자 : 이재호, 충남대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Jae Ho Lee, M.D., Ph.D.
 Tel : 042)220-7247 Fax : 042)255-3158
 E-mail : immlee@cnu.ac.kr

재발성 감염의 정의와 감염에 대한 감수성 증가

중이염은 일반적으로 2세까지 흔히 발생하면서 만성 또는 재

발생 양상을 나타내다가 2세 이후부터는 발생 빈도가 감소하는 경향이 있다. 영유아와 소아시기에는 상기도 감염은 5세까지 매년 평균 3-8회, 장염은 3세경까지 매년 평균 2-3회 경험할 정도로 감염이 빈번하게 발생한다. 이와 같이 소아에서는 감염에 대한 감수성이 증가되어 있고, 감염 발생 건수와 임상 양상이 다양하기 때문에 재발성 감염을 발생 건수만으로 정의하기에는 적합하지 않다. 오히려 감염 횟수 보다 감염의 특징이나 양상이 재발성 감염의 기저질환을 진단하는데 신뢰성 있는 지표가 된다.

면역기능이 정상인 소아에서 감염이 자주 이환되는 환경적 요인으로는 보육시설에서의 생활, 담배연기 노출, 심각한 대기오염 등이 있다. 보육시설에서 생활하는 유아는 미생물에 감염된 환아와의 접촉과 위생이 좋지 않은 환경에 노출되는 기회가 증가하기 때문에 가정에서 생활하는 유아 보다 상기도감염 발병 빈도, 기간 및 합병증 발생률이 높다. 또한 놀이방에 다니는 소아들에서도 상기도 감염과 장염 발생 빈도가 같은 이유에서 높다. 재발성 흡인성 폐렴 또는 중이염 발생의 위험인자들로서는 알레르기 질환, 위식도 역류, 누워있는 자세에서 우유병 수유 등이 있다. 이외에도 발생 빈도는 높지 않지만 해부 및 생리학적 기능 이상과 섬모 운동 장애 등으로 인하여 점액 청소 기능이 이상 있는 경우도 있다. 그러므로 소아에서 감염 증상이 중증이거나 만성 또는 재발성 경과를 나타내는 경우에는 감염에 대한 감수성을 증가시키는 요인들을 확인해야 한다(Table 1). 감염 빈도를 감소시키는 인자로는 모유수유, 손 씻기 등이 있다. 모유수유는 위

장관염에 이환되는 기간을 줄이고, 손 씻기는 감염원의 전파를 막는데 가장 효과적이다.

미생물 감염에 대한 선천면역(Innate Immunity)과 적응면역(Adaptive Immunity) 작용

감염성 질환은 인체 내로 침범한 미생물이 균체침략을 형성하거나 독소를 생산하여 인체조직을 상해시키거나, 기능 손상을 초래하게 됨으로써 발생하게 되는데 감염의 양상과 정도는 인체의 면역반응과 미생물과의 상호작용에 의해서 다양하게 나타난다. 미생물 감염에 대한 인체의 면역작용에서 1) 상피와 상피세포에서 분비되는 항 미생물 물질 등과 같은 물리 및 화학적 장벽 2) 포식세포(호중구, 큰포식세포)와 자연살해세포 3) 보체계의 구성 성분과 혈액 단백질 4) 선천면역계 세포의 작용을 조절하는 사이토카인 등으로 구성된 선천면역은 미생물 감염 초기에 작용하여 감염 예방과 확산을 방지하고 적응면역 작용을 유도한다. 선천면역 다음에 작용하는 적응면역은 미생물에 특이적으로 반응하는 면역작용으로 체액성 면역과 세포매개성 면역, 두 가지 유형이 있다. 적응면역계 세포들은 수일에서 수주일 동안 실행세포와 기억세포 생성하여 미생물을 제거하고 선천면역 기능을 더욱 증강시키는 작용을 한다.

1. 세포외 박테리아 감염에 대한 면역

세포외 병원성 박테리아는 다음 두 가지 주된 기전으로 인체에서 질병을 일으킨다. 첫째, 화농성 감염증에서와 같이 박테리아는 염증반응을 유발시켜 감염부위 조직을 파괴시키고, 둘째, 박테리아 세포벽 성분인 내독소와 외부로 분비되는 외독소가 병원성으로 작용한다. 그람음성 세균의 내독소 성분인 지질다당류(LPS)와 반응한 큰포식세포는 사이토카인을 생산하는데 작용하고, 외독소는 세포독성 작용을 유도하여 세포를 사멸시키는 작용을 한다. 또한 독소는 세포의 정상 기능을 방해하거나, 질병을 유발시키는데 작용하는 사이토카인들이 생성되는데 작용한다.

1) 세포외 박테리아에 대한 선천면역

선천면역의 실행기전으로는 보체활성화, 포식작용, 염증반응 등이 있다. 그람양성 세균 세포벽의 peptidoglycan과 그람음성 세균의 LPS는 대체경로 C3 전환효소 형성을 증진시킴으로써 보체계의 대체경로를 활성화시킨다. 활성화된 보체계의 주요 면역작용으로는, 첫째, 옵소닌 작용과 포식작용 증진, 둘째, 막공격 복합체(membrane attack complex, MAC)에 의한 세균 용균작용, 셋째, 보체 부산물들은 백혈구가 보충되고 활성화되는데 작용함으로써 염증반응을 유발시키는 작용을 한다. 염증세포들은 미생물을 제거하는 작용이외에 정상조직을 손상시키기도 하고, 발열 같은 전신적 증상을 유발시키는 사이토카인들을 생성한다.

2) 세포외 박테리아에 대한 적응면역

세포외 박테리아에 특이적으로 작용하는 체액성 면역는 세균을 제거하고 독소를 중화시키는 작용을 한다. 박테리아에 대한

Table 1. Clinical Characteristics of Children with Increased Susceptibility to Infections

1. Frequency of infections
1) More than one episode of pneumonia per decade of life
2) Increasing frequency of otitis media in children older than 2 years
3) Persistent otitis media and drainage despite patent tympanostomy tubes
4) Persistent sinusitis despite medical and, when appropriate, surgical treatment
2. Severity of infections
1) Sepsis
2) Pneumonia with empyema
3) Mastoiditis
4) Bacterial meningitis, Arthritis, Osteomyelitis
3. Infection with opportunistic pathogens
1) <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia
2) Mucocutaneous candidiasis
3) Invasive fungal infection
4) Vaccine acquired poliomyelitis
5) Bacille Calmette Guerin infection after vaccination
4. Infections at multiple anatomic locations
5. Anatomic or physiologic features suggestive of a syndrome complex
6. Failure to thrive
7. Epidemiologic conditions(day care center, cigarette smoke, air pollution, environmental allergens)

항체는 세균의 세포벽 항원, 외독소 및 내독소 성분인 다당류나 단백질과 반응하여 작용한다. 항체의 실행기전으로는 중화작용, 옵소닌화, 포식작용과 보체계 활성화 등이 있다. 중화작용은 IgG 나 IgA, 옵소닌화는 IgG, 보체계 활성화는 IgM과 IgG 작용에 의해서 나타난다. 박테리아의 단백질 항원은 항체 생성에 작용하는 사이토카인 생산과 국소 염증반응을 유도시켜 큰포식세포의 포식작용과 살균작용을 강화시킨다.

2. 세포내 박테리아 감염에 대한 면역

세포내 박테리아는 포식세포 내에서 생존하고 증식할 수 있기 때문에 박테리아를 제거하는 과정에는 세포의 박테리아와는 다른 세포매개성 면역기전이 작용한다.

1) 세포내 박테리아에 대한 선천면역

선천면역에 작용하는 주요 세포는 포식세포와 자연살해 세포이다. 감염 초기에는 호중구, 후기에는 큰포식세포가 작용한다. 세포내 박테리아는 직접적으로 자연살해세포를 활성화하거나 활성화된 큰포식세포에서 분비된 IL-12의 작용에 의해서 자연살해세포가 간접적으로 활성화된다. 이와 같이 활성화된 자연살해세포에서 분비된 IFN- γ 는 큰포식세포를 활성화시키는데 작용하여 살균작용을 증강시킨다. 선천면역은 세포내 박테리아 증식을 억제시키지만 근절시키지는 못한다. 세포내 박테리아는 세포 매개성 면역작용에 의해 사멸된다.

2) 세포내 박테리아에 대한 적응면역반응

세포내 박테리아 방어에 작용하는 세포매개성 면역작용에는 큰포식세포에 의한 살균작용과 세포용해 T 림프구에 의한 감염 세포 용해작용이 있다. 적응 면역반응 초기에는 CD4+와 CD8+ T 림프구가 박테리아의 단백질 항원과 결합하여 활성화된다. 활성화된 Th1 림프구에서 분비된 IFN- γ 는 큰포식세포를 활성화시켜 반응성 산소 중간물질(reactive oxygen intermediates), 산화질소, 라이소좀 효소 등과 같은 살균성 물질을 생산하는데 작용하고, 활성화된 CD8+ T 림프구는 감염된 세포를 직접 사멸시키는 작용을 한다. 세포매개성 면역작용에서 큰포식세포와 세포용해성 CD8+ T 림프구는 상호 협동하여 작용한다. 활성화된 큰포식세포는 박테리아를 제거하는 작용 이외에 조직을 손상시킬 수 있다. 이러한 손상은 단백질 항원에 대한 지연형 과민반응에 의해서 나타나는데 큰포식세포가 세포내에서 항원에 의해 지속적으로 자극을 받게 되면 육아종(granuloma)이 형성된다.

3. 바이러스 감염에 대한 면역

바이러스는 인체 세포표면의 수용체와 결합하여 세포내로 침입한 후에 세포 내의 핵산과 단백질 합성 기구를 이용하여 복제되고 증식한다. 바이러스는 정상 세포의 단백질 합성과 기능을 방해하고 세포를 손상시켜 질병을 유발시킨다. 바이러스에 대한 선천면역과 적응면역은 감염을 차단하고, 감염된 세포를 제거하는데 작용한다.

1) 바이러스에 대한 선천면역

선천면역에서 IFN- γ 와 자연살해세포는 감염을 방지하는데

작용한다. IFN- γ 는 바이러스 증식을 억제시키고, 자연살해세포는 감염 초기에 작용하여 바이러스에 감염된 세포를 용해시키는 작용을 한다.

2) 바이러스에 대한 적응면역

바이러스에 대한 특이항체 작용에 의한 적응면역은 바이러스 접촉과 세포내 침입을 차단하고, 세포독성 T 림프구는 감염 세포를 사멸시키는데 작용한다. 항체는 바이러스 외막이나 핵막 단백질과 결합하여 바이러스가 인체 세포와 부착하여 세포내로 침투하는 작용을 방해하는 중화작용을 한다. 항체는 중화작용 외에도 바이러스 입자를 옵소닌화하여 포식세포가 바이러스를 효과적으로 제거시키도록 작용한다. 또한 보체계를 활성화시켜 포식작용을 증진하거나 바이러스에 대한 항체-매개 면역반응에 작용하여 바이러스를 직접 용해시킨다. 중화항체는 감염을 예방하고 바이러스 전파를 방지하는데 작용하지만 세포내로 침입한 바이러스에는 작용하지 못한다. 세포내로 침입한 바이러스는 세포독성 T 림프구가 감염된 세포를 사멸시키는 과정에서 제거된다. 이와 같은 기전에 의해서 T 림프구 결핍 질환에서는 바이러스 감염에 대한 감수성이 증가한다.

재발성 감염을 나타내는 기저 질환

재발성 감염을 나타내는 기저질환들은 다양한 임상적 형태를 갖고 있다(Table 2). 재발성 감염을 초래하는 기저 질환을 조기 진단하는 것은 치료와 예후를 결정하는데 중요하다. 또한 유전 정보를 유전성 기저 질환이 있는 가족에게 제공하여 질병을 효과적으로 관리할 수 있다.

1. 면역결핍 질환

1) 일차성 면역 결핍 질환

일차성 면역결핍질환은 선천적으로 감염에 대한 감수성이 증가되어 있는 질환으로 임상적으로 나타나는 양상은 다양하다. 특히 체액성 면역결핍증과 세포성 또는 복합성 면역결핍증의 임상 양상과 경과를 현저하게 다르다(Table 3). 중증 감염, 심부 조직 감염으로 생명 위협, 재발성 또는 만성적인 감염 경과, *P. cari-*

Table 2. Identification of Underlying Disorders in Children with Recurrent Infections

1. Children with one of the following underlying defects
 - 1) Immunodeficiency(primary or secondary)
 - 2) Allergy
 - 3) Localized abnormalities of anatomy or physiology
 - 4) Ciliary dysmotility
 - 5) Cystic fibrosis
2. Immunodeficient patients present with a variety of symptoms
 - 1) Increased susceptibility to infection
 - 2) Autoimmune or chronic inflammatory disorders
 - 3) Syndrome complexes

nii 같은 병원체에 의해 감염 등이 일차성 면역결핍질환에서 나타나는 특징적인 임상증상이다. 그러나 감염이 소아에서 빈번하게 발생하여도 일차성 면역결핍질환의 발생빈도가 높지 않고 면역결핍질환을 진단하기가 쉽지 않기 때문에 Jeffery Modell Foundation에서는 10가지 임상소견을 선정하여 일차성 면역결핍질환을 의심할 수 있는 지표로 활용하고 있다(Table 4). 그러나 재발성 감염 병력이 있어도 첫째, 면역결핍에 대한 진단 근거가 불확실한 경우, 둘째, 심부 조직 감염의 기왕력이 없는 경

우, 셋째, 정상적으로 성장과 발달하는 경우, 넷째, 감염과 감염 사이 기간에 일반적 상태가 양호한 경우에는 면역기능이 정상일 가능성이 많다.

일차성 면역 결핍질환은 면역계의 작용기전에 따라 체액성 면역 결핍질환, 세포성 면역 결핍질환, 식세포 기능이상 질환, 보체 결핍질환으로 구분하는데, 면역결핍에 따른 질병 양상은 면역 세포 결핍 종류에 따라 다르게 나타난다(Table 5). 항체 결핍질환에서 IgG 결핍은 출생 5-7개월 후에 부비동과 폐 기관에서 세균성 감염이 빈번하게 발생하고, IgA 결핍은 호흡기와 위장관 같은 점막에 감염이 쉽게 이환된다. 세포성 면역결핍질환은 *P. carinii*, *Mycobacterium*, cryptococcosis, herpes simplex virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr 등에 흔히 감염된다. 식세포 기능이상 질환은 반복적인 피부 감염이나 장기 농양, 보체 결핍질환은 세균성 패혈증 등과 같은 특징적인 임상양상을 나타낸다(Table 6).

Table 3. The Comparison of Clinical Characteristics of the Primary Immunodeficiency

Immunodeficiency	Clinical characters
Antibody	<ol style="list-style-type: none"> 1. Onset usually after 6 months of age 2. Chronic or recurrent upper respiratory infections 3. Severe bacterial infections 4. Growth intact generally
Cell mediated	<ol style="list-style-type: none"> 1. Onset within months of birth 2. Poor growth or failure to thrive 3. Recurrent infection with opportunistic organisms or viruses, fungi, protozoa and mycobacteria 4. Chronic oral thrush 5. Diarrhea and malabsorption

2) 이차성 면역 결핍 질환

유전적으로 면역계 기능이 저하된 일차성 면역결핍질환을 제외한 이차성 면역결핍질환은 악성종양, 바이러스 감염, 자가 면역질환, 약물, 영양, 미숙아, 연령 등과 연관되어 면역 기능이 저하되는 질환이다. 이차성 면역결핍질환 분류는 일차성에서와 같이 항체 형성 기능 저하와 세포성 면역 결핍 등으로 구분하는 것보다는 종양이나 바이러스 감염과 같이 면역기능에 영향을 미치는 요인들에 따라 분류하는 것이 합리적이다. 바이러스 감염은 일시적 또는 장기적으로 체액성 또는 세포성 면역 장애를 유발한다. 영양실조나 흡수장애는 저감마글로불린혈증이나 세포성 면역 손상을 유발할 수 있다. 스테로이드나 항암제 같은 약물도 면역을 억제시킨다. 이차성 면역결핍증에서 감염에 대한 감수성 증가는 이차성 면역결핍증이 초래된 상황에 따라 다르게 나타나는 특징이 있다.

Table 4. The 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency by the Modell Foundation

1. Eight or more new ear infections within 1 year
2. Two or more serious sinus infections within 1 year
3. Two or more months on antibiotics with little effect
4. Two or more pneumonias within 1 year
5. Failure of an infant to gain weight or grow normally
6. Recurrent, deep skin or organ abscesses
7. Persistent thrush in mouth or elsewhere on skin, after age one
8. Need for intravenous antibiotics to clear infections
9. Two or more deep seated infections
10. A family history of primary immunodeficiency

2. 알레르기 질환

알레르기 질환에서는 알레기성 염증반응에 의해서 상기도 점막의 부종과 울혈증상이 나타나기 때문에 알레르기 임상증상이 상기도 감염과 비슷한 양상을 나타내는 특징이 있다. 또한 부종

Table 5. Patterns of Clinical Illness Associated with Primary Immunodeficient Diseases

Disorder	Illnesses	
	Infections	Other
Humoral	Sinopulmonary(pyogenic, encapsulated bacteria) Gastrointestinal(enteroviruses, Giardia lamblia)	Autoimmune disease(autoantibodies)
Cellular	Pneumonia(pyogenic bacteria, <i>P. carinii</i> , viruses) Gastrointestinal(viruses) Skin, mucous membranes(fungi)	
Complement	Sepsis(<i>Streptococcus</i> , <i>Pneumococcus</i> , <i>Neisseria</i>)	Autoimmune disease(SLE, glomerulonephritis)
Phagocyte	Skin, reticuloendothelial system, abscesses (<i>Staphylococcus</i> , enteric bacteria, fungi, mycobacteria)	

에 의해서 미생물이 점막조직에 부착되는 것이 촉진되어 미생물 감염에 의한 호흡기 감염이 자주 발생한다. 그러므로 알레르기성 염증 반응과 미생물에 의한 상기도 감염을 임상적으로 구분하기가 쉽지 않다. 알레르기 질환에서 동반되는 부비동염은 미생물 배양 검사상 음성이거나, 합병증에 의해서 화농성 분비물을 분비하는 급성 및 만성 부비동염이 자주 발생한다. 또한 알레르기 증상이 악화될 때 부비동염도 악화되는 경향이 있지만 부비동염에 의해서 알레르기 질환이 악화되기도 한다. 그러므로 알레르기 질환과 부비동염을 감별하기 위해서는 자세한 병력과 이학적 및 검사실 검사가 이루어져야 한다. 점막조직의 감염이 자주 발생하는 선택적 IgA 결핍질환은 비염, 결막염, 천식 등과 같은 알레르기 질환과도 관계가 많다.

3. 자가면역 및 만성염증성 질환

인체에서 자기 조직을 인식하는 면역작용 이상에 의해서 발생하는 자가면역이나 만성 염증성 질환의 임상양상은 자가 면역 용혈성 빈혈과 자가 면역 갑상선염에서와 같이 단일세포나 기관에 국한되어 나타날 수도 있고, 전신성 홍반성 루프수와 류마티스 관절염 같이 여러 장기를 침범한 전신적 형태로 나타날 수도 있다. 유전자 기능 이상에 의해서 감염에 대한 감수성이 증가한 일차성 면역결핍 질환에서는 자가 면역과 만성 염증성 질환들이 많이 동반되어 나타난다. 만성 장 바이러스 감염은 피부근염과 범저감마글로불린혈증 같은 임상양상을 나타내는 경우도 있다.

4. 해부 및 생리학적 기능이상을 동반한 질환군

1) 호흡기의 해부 및 생리학적 기능이상

해부학적 이상으로 감염에 대한 감수성을 증가시키는 질환으로 구개열과 두경부 기형 등이 있다. 기관지원성 낭종이나 폐격절(pulmonary sequestration)에서는 동일한 해부학적 위치에 반복적으로 감염이 발생한다. 신우요관 이행부 협착, 방광 요관 역류, 중복 요관과 같은 요로기관의 결함은 재발성 요로감염과 관계가 많다. 섬모 운동 장애는 재발성 또는 지속적으로 부비동염과 폐렴 같은 호흡기 감염에 자주 이환된다. 기도근육 기능

이상이 있을 경우에도 유사한 증상들이 나타난다. 뇌성마비에서는 음식 섭취시 연하작용 이상으로 인한 기침과 최도반사가 나타날 수 있다. 침을 계속 많이 흘리거나 발음이 부정확한 경우에도 해부 및 생리학적 기능을 자세히 관찰해야 한다.

2) 섬모세포의 구조와 기능 이상

Primary ciliary dyskinesia(PCD)는 섬모의 내부와 외부의 dynein arms, radial spokes, microtubules 들을 형성하는 구조 단백질 이상에 의해서 발생하는데, 점막의 섬모 기능 방향이 잘못된 경우에도 발생할 수 있다. PCD는 대부분 상염색체 열성 유전하고 임상적으로는 어린 나이에 비염, 중이염, 부비동염, 폐렴, 폐기종 등이 만성 및 재발성으로 발생하면서 다양한 증상들이 나타난다.

기저 질환의 진단 및 검사 방법

감염이 빈번하게 발생하는 경우에는 자세한 병력과 이학적 검사를 실시하고 재발성 감염을 유발시키는 기저 질환을 확인하기 위해 일차적으로 혈액과 생화학적 검사와 면역 및 기타 질환들에 대한 선별검사가 실시되어야 한다. 혈액검사로 헤모글로빈, 백혈구와 감별계수, 혈소판 수를 측정하면 감염 정도와 면역 세포에 대한 정량적 정보를 얻을 수 있다. 생화학적 검사는 면역 결핍, 알레르기 및 기타 질환 등에 대한 기초적인 진단 정보를 제공한다.

1. 면역 기능 검사

면역결핍질환을 진단하는 과정에서 자세한 병력 청취와 이학적 검사가 가장 중요하다. 자세한 병력과 이학적 검사를 실시한 후 면역 체계 이상이 의심되는 경우 검사실 및 실험실에서의 선별검사가 진행되어야 한다(Table 6). 일반적 선별 검사로 말초 혈액과 생화학 및 혈청 면역글로불린치 측정에 대한 검사가 이루어져야 한다. 혈액검사서 림프구 감소는 DiGeorge 증후군과 같은 T 림프구 결핍질환, 낮은 중성구 수는 주기성 중성구 감소증, 감소된 혈소판 수는 Wiskott- Aldrich 증후군에서 특징적

Table 6. Immunologic Screening Tests for Primary Immunodeficiency Diseases

Immunodeficiency	Diagnostic tests
General examination	Complete peripheral blood count and smear(RBC, WBC, D/D, platelet, neutrophil, lymphocyte) Chest PA
Humoral	Quantitative immunoglobulins(IgG, IgA, IgM, IgE) and IgG subclass Isohemagglutinine titer(IgM) Functional tests of specific antibody production after immunization (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , Hepatitis B, tetanus toxoid)
Cellular	Lymphocyte count T lymphocyte enumeration(CD3, CD4, CD8) Human immunodeficiency virus serology Delayed-type hypersensitivity tests(Tbc, Candida, Trichiphyton, Mumps, Tetanus & Diphteria toxoid)
Complement	Total hemolytic complement(CH ₅₀), C ₃ , C ₄
Phagocyte	Neutrophil count, Nitroblue tetrazolium dye(NBT) test

로 나타난다. 면역검사로는 면역결핍 질환의 임상적 특성에 따라 면역계 구성요소인 체액성 면역, 세포성 면역, 보체 및 식세포 작용에 대한 정량과 정성적인 검사들이 시행되어야 한다. 체액성 면역 검사에서는 일차적으로 보체와 면역글로불린에 대한 정량적 검사가 실시되고, 항원 특이적인 항체를 생성하는 기능은 백신 접종 후에 생성되는 항체를 측정하여 확인한다. 디프테리아와 파상풍 백신에 대한 지연성 피부 과민반응은 T 림프구 기능을 평가할 수 있는 검사방법이지만 2세 이상의 소아에서만 가능하다. 면역질환을 정확하게 진단하기 위해서는 상기와 같은 선별 검사 이외에 보다 정량적이고 정성적인 검사방법들이 실시되어야 한다. 또한 일차성 면역결핍증이 의심될 경우에는 면역결핍을 유발할 수 있는 종양, 바이러스 감염, 스테로이드 사용 등과 같은 기저 질환에 의해 발생하는 이차성 면역결핍증을 고려해 보아야 한다.

1) 말초혈액 검사

말초혈액 검사는 재발성 감염질환에 대한 진단적 정보를 얻는데 간단하게 수행할 수 있는 방법이다. 중성구 감소증은 면역억제제 사용, 감염, 영양실조, 자가면역 질환 등에서 나타날 수 있는데, 임상양상은 선천적, 주기적, 지속적인 중성구 감소증으로 구분한다. 백혈구 부착물질이 결핍되어 발생하는 Chediak-Higashi 증후군에서는 중성구 감소증과 말초 혈액 도말 검사상 비정상적인 세포질내 과립이 특징적이다. 말초 혈액 림프구 감소는 T 림프구 기능 이상이나 복합성 면역결핍증에서 나타난다. 혈소판 감소증은 면역결핍증의 이차적 증상으로 나타날 수 있으나, Wiskott-Aldrich 증후군에서는 일차적으로 혈소판 크기가 작고 숫자도 감소하여 나타난다. 적혈구 도말검사서 Howell-Jolly body가 비장기능 이상이나 무비증에서 나타나지만 Howell-jolly body가 없다고 비장기능이 정상인 것은 아니다.

2) 체액성 면역작용 측정

반복적으로 박테리아에 감염되는 소아에서는 체액성 면역작용이 정상인지를 확인하기 위해 혈청 면역글로불린치와 함께 항체 생성기능에 대한 검사가 이루어져야 한다. 기본적으로 혈청에서 측정된 면역글로불린 검사 결과가 연령에 따른 정상치와의 비교에서 정상인지를 선별해야 한다. 체액성 면역 결핍질환을 선별하기 위한 검사방법에서 혈청 면역글로불린의 정량적 측정이 일차적으로 활용되는 이유는 다음과 같다. 첫째, 면역결핍 질환의 80% 이상에서 혈청 면역글로불린 총량의 이상이 있다. 둘째, 면역글로불린은 B 림프구, T 림프구, 단핵구들의 상호작용에 의해 합성되기 때문에 면역글로불린을 측정함으로써 면역 세포들의 기능에 대한 정보를 간접적으로 얻을 수 있다. 셋째, 본 검사는 신뢰도가 높고, 비용이 상대적으로 저렴하다. 면역검사에서 일차적으로 IgG 아형을 측정하는 것에 대해서는 의견이 다양하다. IgG 아형에 대한 각각의 결핍상태가 선택적으로 나타날 수 있다. 그러나 단백질과 다당류 항원에 대한 항체반응이 정상적으로 나타나는 경우에는 IgG 아형 결핍이 임상적으로 중요하지 않다.

항체 생성 기능을 측정하는 방법으로는 tetanus toxoid, *H.*

influenza 또는 간염 백신 접종 2-3주 후에 이에 대한 항체가를 측정하는 것이 가장 효과적이다. 단백질 항원에 대한 면역반응이 정상적으로 나타나는 18-24개월 이상의 소아들에서는 다당질 항원에 대한 항체반응 검사가 필요하다. 폐구균 다당질에 대한 항체 생성능력에 대한 검사는 B 림프구 면역작용이 성숙하게 발달한 3세 이상의 소아에게 폐구균 백신 접종 3주 후에 생성되는 항체를 측정한다. 또한 A형과 B형 혈액에 대한 isohemagglutinin 검사도 혈액의 다당질에 대한 IgM 항체 생성기능을 측정하는 방법이다. 정상 소아에서 isohemagglutinin치는 3세 이후에 1:16 이상 되고, AB형 혈액에서는 isohemagglutinin이 음성이기 때문에, 본 검사는 영유아 시기 이후 또는 혈액형에 따라 실시해야 하는 제한점들이 있다. 소아마비, 홍역, 볼거리, 풍진에 대한 바이러스 백신과 결핵 백신은 생 백신이기 때문에 면역 결핍 소아에게 접종하면 범발성 감염을 일으킬 수 있으므로 면역 결핍이 의심되는 경우나 면역 결핍을 진단하기 위해서 생 백신을 접종해서는 절대 안 된다. 디프테리아 항원에 대한 IgG 항체 유무를 검사하는 Schick test는 임상에서 보편적으로 사용되지 않고 있다.

B 림프구 표면의 CD19과 CD20 분자에 대한 단일 클론항체를 이용하여 B 림프구 수를 측정한다. 또한, B 림프구 발달과 분화과정에서 나타나는 이상 과정도 규명할 수 있다. 이와 같은 방법을 이용해서 진단된 X 관련성 범저감마글로불린혈증은 Bruton tyrosin kinase(Btk) 유전자 이상으로 pro-B 림프구 또는 pre-B 림프구에서 미성숙 B 림프구로 분화되지 않아서 발생하는 질환으로 말초 혈액에서 정상 B 림프구가 전체 림프구의 1% 미만 정도이다.

3) 세포성 면역작용 측정

세포성 면역 결핍 질환을 선별할 수 있는 효과적인 검사 방법이 없기 때문에 본 질환을 정확하게 진단하기가 상대적으로 어렵다. 말초혈액 단핵구의 50-70%를 차지하는 T 림프구가 감소되어 있는 경우에는 T 림프구 기능 이상을 의심할 수 있다. 그러나 T 림프구 기능 이상 질환 모두가 림프구 감소증을 나타내는 것은 아니다. 흉선 음영을 확인하기 위한 흉부 방사선 검사는 감염과 스트레스에 의해서 정상 소아에서도 흉선이 작아지고, 흉선 저 형성증을 나타내기도 하기 때문에 T 림프구 결핍질환을 진단하는데 절대적인 도움이 되지 않는다. T 림프구 기능에 대한 간접적인 정보는 T 림프구의 anti-CD2 또는 CD3, 조력 T 림프구의 anti-CD4, 세포독성 T 림프구의 anti-CD8 같은 단일 클론항체를 이용해서 기능이 다른 T 림프구 수를 측정하여 얻을 수 있다. 중증면역복합결핍증과 DiGeorge 증후군에서는 CD3+, CD4+, CD8+ T 림프구 모두 감소한다. 면역반응에 작용하는 T 림프구 기능은 T 림프구를 mitogen으로 활성화시켜 활성화된 T 림프구에서 분비된 림포카인 등의 종류와 정량을 측정하여 검사할 수 있다.

청소년과 성인에서 세포성 면역 결핍질환을 선별하는 방법으로는 항원 판별을 이용한 지연성 과민반응에 대한 피부검사가

가장 효과적이다. 일반적으로 피부반응 검사가 하나 또는 하나 이상에서 양성으로 판정되면 세포성 면역 기능이 정상인 것을 의미하는데, 피부반응을 정확하게 판정하기 위해서는 유의해야 할 사항들이 있다. 첫째, 항원에 이미 노출된 기왕력이 있어야 한다. 둘째, 정상인도 감염성 단핵구증 같은 급성 바이러스에 감염되었을 경우에는 일시적으로 세포성 면역이 저하될 수 있다. 셋째, 일부 항원에 대한 피부 반응이 양성이라고 모든 항원에 대해 정상적인 세포성 면역체계를 나타내는 것은 아니다. 예를 들면 chronic mucocutaneous candidiasis에서는 칸디다에 대한 면역 반응만 제외하고 다른 세포성 면역 반응은 정상으로 나타난다. 넷째, 산후 12개월 미만인 유아에서는 모든 항원에 대해 음성으로 나타날 수 있다. 그러므로 출생 초기에 발생하는 중증 복합성 면역결핍증이나 DiGeorge 증후군 같은 T 림프구 이상 질환에서도 지연성 피부반응 검사가 음성인 것은 진단에 도움이 되지 않는다.

4) 보체계 면역작용 측정

전체적인 보체계 작용의 결핍은 CH50치를 측정해서 확인할 수 있다. 또한 C3 검사는 대체 경로, C4 검사는 전형적 경로의 보체계 활성화 작용을 검사하는데 활용된다. CH50치는 보체활성화의 전형적 경로인 C1-C9의 통합적인 기능과 관계가 있기 때문에 한 종류의 보체가 많이 감소하여도 현저하게 감소될 수 있다. Factor H, factor I, properdin 등의 인자들의 결핍으로 나타나는 대체 경로 결핍질환은 드물게 발생하는데, CH50치와 C3치가 정상보다 낮을 때 의심할 수 있다.

5) 식세포 작용 측정

탐식작용을 하는 식세포에는 중성 백혈구와 단핵세포인 큰포식세포와 단구가 있다. 식세포의 면역작용은 식세포의 수와 기능을 측정해서 평가한다. 선천성 중성구 감소증과 주기성 중성구 감소증 같이 식세포 수가 감소해서 발생하는 질환은 백혈구 수

와 감별계수를 측정하여 쉽게 진단할 수 있다. 식세포 기능을 평가하기 위해서는 식세포의 이동유도 작용(chemotaxis), 포식 작용, 살해작용에 대한 특수 검사가 필요하다. 탐식세포 기능 이상에 의한 만성육아종 질환(chronic granulomatous disease, CGD)을 진단하기 위한 선별검사 방법으로는 중성구와 단핵구의 산화 대사 반응을 측정하는 nitroblue tetrazolium(NBT) 검사가 이용된다.

2. 섬모기능 측정

Ciliary dyskinesia가 의심되는 경우에는 섬모 구조와 기능이 평가되어야 한다. 구조는 비 점막, 편도, 기관지 점막 등에서 얻은 조직을 전자 현미경으로 확인하여 평가할 수 있다. 기능검사는 비갑개나 기관지 상피세포의 섬모가 운동할 때의 파장과 박동 수를 측정하여 확인할 수 있다. 담배 연기, 공기 오염, 감염 등은 이차적으로 섬모의 기능 이상을 초래할 수 있다. 점막섬모 청소술 검사는 작은 사카린 입자를 중 비갑개 앞부분에 위치시킨 후 사카린 냄새를 맡을 때까지의 시간을 측정하는 것으로서 한 시간 이내의 결과가 정상이다. 이 검사는 위양성률이 높기 때문에 환자의 상태를 정확하게 살피고, 검사과정에서 재채기나 코가 흐르지 않도록 주의하면서 앉아서 실시해야 한다.

3. 바이러스 항체 검사

바이러스 감염을 진단하는 방법 대부분은 바이러스 단백질에 대한 항체를 혈청학적으로 검출하는 것이다. 그러나 항체 검사 방법만으로 바이러스 감염을 진단하는 것에는 몇 가지 문제점이 있다. 첫째, 항체 검사방법으로는 초기 감염부터 혈청학적으로 양성으로 전환되기 전까지인 window 기간 동안은 감염을 진단할 수 없다. 둘째, 바이러스 감염에 의해 면역 결핍 상태가 되어 있는 경우에는 바이러스에 대한 항체 생산 자체가 억제될 수 있

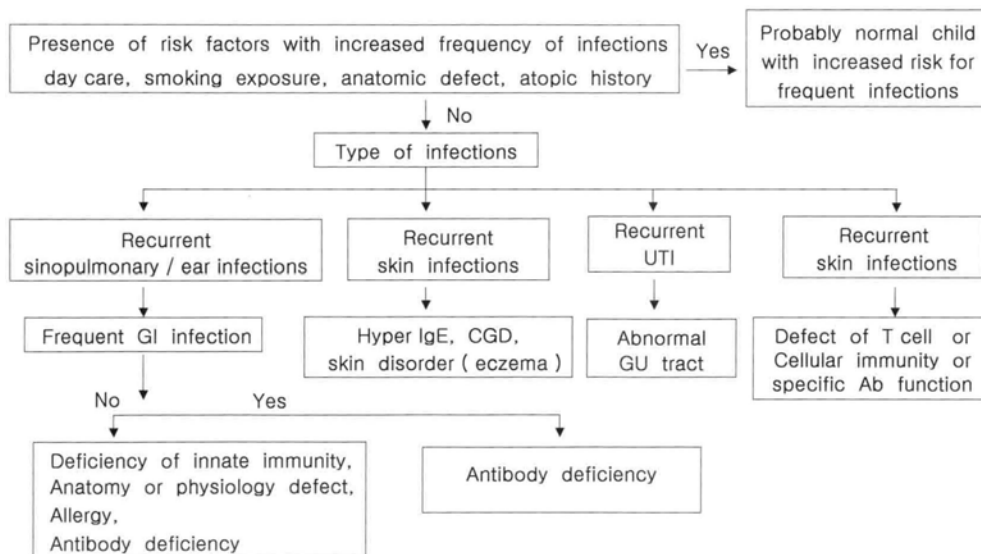


Fig. 1. Approach to the child with recurrent infections.

다. 그러므로 면역 결핍질환이 있거나 의심되는 경우에는 바이러스 배양 검사와 항원 및 핵산을 직접 검사하는 방법들이 혈청학적 검사와 함께 이루어져야 한다.

결 론

재발성으로 호흡기 질환에 감염되는 소아는 보육 시설, 담배 연기, 대기오염 등의 환경적 위험 요인의 존재 유무를 확인해야 하고, 재발성 감염을 초래할 수 있는 기저질환들과 숙주 방어 체계에 이상이 있는 면역결핍 질환에 대한 선별검사와 특수검사가 시행되어야 한다(Fig. 1). 그러므로써 재발성 감염의 원인이 되는 기저질환을 조기에 진단하고 적절하게 치료하여 소아가 정상적으로 성장과 발육하여 정상인으로써 생활하도록 한다. 또한 유전적인 질환이 있는 경우에는 가족에 대한 유전상담을 실시하여 질병을 효율적으로 예방하고 관리하도록 한다.

References

- 1) Ledesman HM, Gelfand EW. Approach to the child with recurrent infections. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ. Editors. Pediatric allergy: principles and practice. St. Louis: Mosby 2003:81-7.
- 2) Yeh S, Zangwill KM. Approach to the child with recurrent infection. In: Osborn LM, Dewitt TG, First LR, Zenel JA. Editors. Pediatrics: Philadelphia: Elsevier Mosby: 2005:828-34.
- 3) Ballow M, O'Neil KM. Approach to the patient with recurrent infections. In: Adkinson NF Jr., Yunginger JW, Bissu WW, Bochner BS, Holgate ST, Simon FER. editors. Middleton's Allergy: principles and practice: 6th ed. Philadelphia: Mosby 2003:1043-72.
- 4) Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Editors. Immunologic disorders: in infants and children: 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004: 289-355.
- 5) Webster ADB. Immunodeficiency, secondary. In: Delves PJ, Roitt IM. Editors. Encyclopedia of immunology: 2nd ed. San Diego: Academic Press Limited 1998:1283-9.
- 6) Paul ME, Shearer WT. Approach to the evaluation of the immunodeficient patient. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W. Editors. Clinical immunology: principles and practice St. Louis: Mosby 1996: 609-20.
- 7) Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000;343:1313-24.