

보체 인자 9 결핍을 동반한 수막구균성 수막염 1례

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

최선미 · 이경일 · 이형신 · 홍자현 · 이미희 · 이병철

A Case of Meningococcal Meningitis with Complement 9 Deficiency

Sun-Mee Choi, M.D., Kyung-Yil Lee, M.D., Hyung-Shin Lee, M.D.
Ja-Hyun Hong, M.D., Mi-Hee Lee, M.D. and Byung-Churl Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Meningococcal disease is not rarely associated with abnormalities of the complement system. We experienced a case of C9 deficiency with meningococcal meningitis from a 12-year-old girl. Identification of complement deficiency has implications for management, including family studies, prophylaxis, vaccination, and altered threshold for infection screening and treatment. (*Korean J Pediatr* 2005;48:101-103)

Key Words : Meningococcus, Meningitis, Complement, C9

서론

수막구균(*Neisseria meningitidis*)은 *S. pneumoniae* 및 *H. influenzae*와 함께 세균성 수막염의 3대 감염 원인 균주의 하나이다. 수막구균성 수막염은 최근 *H. influenzae*에 대한 예방접종으로 이 균주에 의한 수막염의 감소에 따라 소아 세균성 수막염에서 차지하는 비율이 차차 증가하고 있다. 수막구균 감염은 선천적 보체 결핍증이 있는 경우, 특히 그 중 막공격 복합체(membrane attack complex, MAC)를 이루는 후반부 보체(C5-C9) 결핍이 있는 경우에 감염의 위험이 높다고 알려져 있다¹⁻⁵⁾. 후반부 보체 결핍이 있거나 또는 properdin이나 factor D 등 부경로(alternative passway) 인자 결핍 환아들의 약 50-60%에서 수막구균 감염을 경험하며, 또한 수막구균 감염을 경험한 환아들의 5-18%에서 이 인자의 선천적 결핍이 보고되었다¹⁻⁵⁾.

저자들은 수막구균성 수막염에 이환된 12세 여아에서 실시한 보체 인자 검사에서 C9 인자 결핍을 확인한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환 아 : 김○미, 12세, 여아

접수 : 2004년 8월 10일, 승인 : 2004년 9월 23일
책임저자 : 이경일, 가톨릭의대 대전성모병원 소아과
Correspondence : Kyung-Yil Lee, M.D.
Tel : 042)220-9541 Fax : 042)221-2925
E-mail : leekyungyil@catholic.ac.kr

주 소 : 2일간의 발열, 두통, 구토 및 의식 저하

현병력 : 내원 전일부터 갑작스런 발열과 두통을 호소하였으며, 내원일 오전부터 구토와 함께 의식저하를 보여 응급실로 내원하여 입원하였다.

과거력 : 잦은 국소 감염이나 수막구균 감염의 병력은 없었다.

가족력 : 특별한 사항은 없었다.

진찰 소견 : 내원 당시 체온은 38.3°C, 맥박 100/분, 호흡수 30/분, 혈압은 130/90 mmHg이었다. 성장 지표에서 신장 149.5 cm(25-50 백분위수), 체중 40 kg(25-50 백분위수)으로 정상 범위에 있었다. 의식 상태는 기면 상태로 자극에 대하여 반응을 보였으나 말하고자 하는 의욕은 없었다. 두경부 진찰 소견에서 두부의 크기는 정상이었고 외상은 없었다. 경부 강직은 뚜렷하지 않았으나 Kernig 반응 및 Brudzinski 반응은 양성을 보였다. 양측 동공의 크기는 같았으며 대광 반사는 정상이었다. 피부 소견에서 점상 출혈이나 자반 등의 피부 병변은 없었다. 신경학적 검사에서 심부건 반사는 정상이었고 병적 반사는 없었다.

검사 소견 : 일반 혈액 검사에서 백혈구수 29,000/mm³(호중구 92%), 혈색소 12.3 g/dL, 혈소판수 216,000/mm³을 보였다. 혈액 화학 검사에서 혈당은 161 mg/dL, 혈청 전해질은 정상이었으며, C-반응성 단백질은 20.8 mg/dL로 증가를 보였다. 뇌척수액 검사에서 백혈구수 11,250/mm³(호중구 95%), 단백 317 mg/dL, 당은 53 mg/dL을 보였으며, 그람 염색에서 그람 음성 구균이 검출되었다. Latex 응집검사에서 *Neisseria meningitidis* A에 양성을 보였으며, 뇌척수액 배양 검사에서도 수막구균이 분리되었으나 혈액 배양 검사에서는 음성을 보였다. 보체 검사에서 C3 127 mg/dL(정상치, 90-180 mg/dL), C4는 30 mg/dL(정상

치, 10-40 mg/dL)로 정상치를 보였으나 CH50은 15.2/mL(정상치, 30-45/mL)로 감소되어 있었고, 7일 후 시행한 재검사에서도 C3와 C4는 정상치를, CH50은 14.0/mL로 감소를 보여 개별 보체치를 측정하였다. C1q 16.2 mg/dL(정상치, 10-20 mg/dL), C2 2.8 mg/dL(1.6-3.5 mg/dL), C5 11.1 mg/dL(8.0-15.0 mg/dL), C6 4.4 mg/dL(2.5-4.5 mg/dL), C7 4.5 mg/dL(2.4-4.6 mg/dL), C8 7.6 mg/dL(5.5-8.9 mg/dL)로 모두 정상치 범위에 있었으나 C9는 0.50 mg/dL 이하(2.7-7.3 mg/dL)로 거의 측정되지 않았다. 이 후 실시한 다른 면역학적 검사에서 항핵 항체(anti-nuclear antibody, ANA)는 음성, 이중나선 DNA치는 정상, 면역글로불린 IgG, IGM, IgA, IgE, 및 IgG subclass에서 정상 소견을, CD4, CD8, 및 CD 19 세포 수와 분포는 정상 소견을 보였다.

치료 및 경과 : Ceftriaxone과 스테로이드의 투여를 시작하였고 항생제 감수성 검사 후 페니실린 G를 추가하여 7일간 치료 후 증상 호전을 보였다. 입원 10병일에 뇌척수액 재검사서 음성 소견을 보였으며 후유증 없이 퇴원하였다. 퇴원 후 1개월 및 6개월에 실시한 C9 치는 계속 낮은 수치를 보이고 있었고, 2년간 외래 추적 관찰하였으나 합병증이나 재발은 없었다. 부모, 형제에서 실시한 C3, C4 및 CH50 보체 검사에서 이상은 없었다.

고 찰

수막구균은 5-10%의 건강한 성인의 비인두에서 상주균(normal flora)으로 발견되는 그람 음성 쌍구균으로 피막 다당질의 항원성에 따라 13가지 혈청형으로 나뉜다. 그 중에서 5가지 혈청형 A, B, C, W135, 및 Y 등이 주로 질병을 일으키는 것으로 알려져 있다^{1, 6, 7}. 이 균주는 무증상 균혈증부터 수막구균혈증에 따른 전격적인 쇼크 및 사망에 이르기까지 다양한 경과를 보일 수 있으며, 항생제 치료에도 불구하고 사망률은 최근에도 4-40%에 이르고 있다.

세균성 감염이 다양한 면역 결핍이 있는 환아들에서 감염 위험도가 증가할 수 있는 것은 충분히 예측할 수 있다. 즉 선천적 또는 후천적 비장이 제거된 환아에서 *S. pneumoniae*에 의한 폐혈증이나, 체액성 면역부전 환아에서 반복적인 세균성 감염은 잘 알려져 왔다. 이와 마찬가지로 후반부 보체의 결핍이나 properdin의 결핍이 있는 경우 수막구균의 감염이 정상인에 비해 5,000-10,000배 위험이 증가하며, properdin 결핍 시 6%, 보체 결핍 시 >30%에서 재발이 알려져 있다^{2, 5, 6, 8}.

수막구균에 대한 생체내 방어기전에는 이 균주에 대한 항체와 보체가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 피막을 갖는 세균의 탐식에 항체가 부착 후 탐식 세포들(호중구 및 대식세포)의 Fc 수용체(Fcγ R II와 III)를 통해 탐식, 제거되며, 또한 탐식을 용이하게 하기 위한 opsonization은 항체에 보체가 결합 후 탐식 세포들의 보체 수용체를 통해 탐식된다. 생체내 보체계는 최근까지 3개의 활성화 통로 즉, 항체가 관여하는 전형적 통

로(classical passway)와 항체가 필요하지 않은 부통로 및 mannose binding lectin을 통한 통로가 알려져 있다. 보체계 활성화 과정에서 전반부 보체들은 항체와 결합하여 탐식세포의 탐식을 돕는 opsonization 과정에 관여하며, 후반부 C5-C9는 세균들의 세포막을 관통하는 MAC를 형성하여 세균을 파괴한다. 또한 보체계 활성화 과정에는 많은 C3a, C5a를 비롯한 염증 매개물이 생성되어 호중구를 비롯한 면역세포가 염증 부위로 모이게 하는 등 염증 반응에 중요한 역할을 한다. 따라서 보체 결핍증 환아는 MAC을 형성하지 못하거나 opsonization의 장애에 따른 살균력(bactericidal activity)과 식작용의 결함을 보여 수막구균에 대한 감수성이 증가한다^{2, 7, 9, 10}.

이번 증례는 보체 인자 중 C9 결핍을 보였는데, 보체 결핍의 빈도는 지역이나 인종에 따라 뚜렷이 다른 것으로 알려져 있다. 서구에서 보고된 후반부 보체 결핍 환자들의 대부분 C5, C6, C7 및 C8으로 C9의 결핍은 매우 드문 것으로 보고되었다^{2-4, 11}. 한편 일본에서는 C9 결핍이 전 국민의 0.1%로 알려져 있으며², C9 결핍을 보인 환자에 대한 보고가 많다^{12, 13}. 따라서 국내에서도 보체 결핍 빈도에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

수막구균성 수막염에 이환된 모든 환자에 대해 보체 검사를 실시하는 것에 대해서는 이견도 있으나^{14, 15}, 대부분의 문헌에서 이를 추천하고 있다. 보체 결핍이 있는 경우, 보체 결핍의 종류에 따라 합병증의 빈도가 높아지며(propedin 결핍), 재발률도 더 높은 것으로 알려져 있다². 상염색체 열성 및 반성 유전 경향(properdin 결핍)을 보이므로 가족 구성원에 대한 검사로 잠재적 위험이 있는 사람을 찾아내어 예방적 조치를 취할 수 있다. 또한 진신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus)나 혈관부종(angioedema)과 같은 면역 질환이나 다른 면역 결핍이 동반될 수 있으므로 이러한 질환을 찾아낼 수 있다³. 보체 결핍이 확인된 환아들에서 예방적 조치로 발열이 있을 경우 혈액 배양 후 수막구균에 대한 경험적 항생제 치료를 시작한다. 또한 지속적으로 예방적 항생제 투여를 고려할 수 있으며, 다른 혈청형에 대한 재감염을 예방하기 위한 수막구균에 대한 혈청형 A, C, Y 및 W135의 4가 예방접종을 실시한다. 또한 피막을 갖는 세균인 *H. influenzae*나 *S. pneumoniae*에 대한 예방 접종도 필요하다.

수막구균에 대한 예방 조치로 환자와 접촉한 가족, 유아원 등 집단 시설 내 접촉자, 구강 대 구강 소생술 및 기관내 삽입 등의 긴밀한 접촉을 한 의료인에게 rifampicin 또는 ceftriaxone 등을 예방적으로 투여한다. 서구에서 4가 수막구균 다당질 백신을 2세 이상의 보체 또는 properdin 결핍증 환자나 다른 수막구균 감염의 위험이 높은 대상에게 접종하고 있으나^{1, 2, 16, 17}, 아직 국내에는 도입되지 않았다.

요 약

저자들은 12세 여아로 수막구균 수막염에 이환 후 시행한 보

체 검사에서 C9 결핍을 확인한 1례를 경험하였다. 수막구균 수막염에 이환된 환아에 대한 보체 검사는 보체 결핍을 갖는 환자와 가족 내 위험이 있는 사람을 찾아내어, 향후 예방접종 등의 예방과 감염 관리에 필요하다.

References

- 1) Woods CR. Neisseria meningitidis. In: Behrman RE, Klingman RM, Jenson HB, eds. Nelson textbook of pediatrics, 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:896-9.
- 2) Figueroa JE, Densen P. Infectious disease associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev 1991;4:359-95.
- 3) Ellison RT, Kohler PF, Curd JG, Judson FN, Reller LB. Prevalence of congenital or acquired complement deficiency in patients with sporadic meningococcal disease. N Engl J Med 1983;308:913-6.
- 4) Tedesco F, Nurnberger W, Perisutti S. Inherited deficiencies of the terminal complement components. Int Rev Immunol 1993;10:57-63.
- 5) Mayatepek E, Grauer M, Hansch G, Sonntag HG. Deafness complement deficiencies and immunoglobulin status in patients with meningococcal diseases due to uncommon serotypes. Pediatr Infect Dis J 1993;12:808-11.
- 6) Fijen CA, Kuijper EJ, Dankert J, Daha MR, Caugant DA. Characterization of Neisseria meningitidis strains causing disease in complement-deficient and complement-sufficient patients. J Clin Microbiol 1998;36:2342-5.
- 7) Pollard AJ, Frasch C. Development of natural immunity to Neisseria meningitidis. Vaccine 2001;19:1327-46.
- 8) Overturf GD. Indications for the immunological evaluation of patients with meningitis. Clin Infect Dis 2003;36:189-94.
- 9) Fijen CA, Bredius RG, Kuijper EJ, Out TA, de Haas M, de Wit AP, et al. The role of Fc γ receptor polymorphisms and C3 in the immune defence against Neisseria meningitidis in complement-deficient individuals. Clin Exp Immunol 2000;120:338-45.
- 10) Emonts M, Hazelzet JA, de Groot R, Hermans PW. Host genetic determinants of Neisseria meningitidis infections. Lancet Infect Dis 2003;3:565-77.
- 11) Fine DP, Gewurz H, Griffiss M, Lint TF. Meningococcal meningitis in a woman with inherited deficiency of the ninth component of complement. Clin Immunol Immunopathol 1983;28:414-7.
- 12) Nakada M, Hara T, Aoki Y, Mizuno H, Akeda S, Inaba K, et al. Inherited deficiency of ninth component of complement: an increased risk of meningococcal meningitis. J Pediatr 1989;114:260-4.
- 13) Kusaba T, Kisu T, Inaba K, Sakai K, Okochi K, Yanase T. A pedigree of deficiency of the ninth component of complement(C9). Jinrui Idengaku Zasshi 1983;28:239-48.
- 14) Hoare S, El-Shazali O, Clark JE, Fay A, Cant AJ. Investigation for complement deficiency following meningococcal disease. Arch Dis Child 2002;86:215-7.
- 15) Ernst T, Späth PJ, Aebi C, Schaad UB, Bianchetti MG. Screening for complement deficiency in bacterial meningitis. Acta Paediatr 1997;86:1009-10.
- 16) 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.
- 17) Borrow R, Richmond P, Kaczmarski EB, Iverson A, Martin SL, Findlow J, et al. Meningococcal serogroup C-specific IgG antibody responses and serum bactericidal titers in children following vaccination with a meningococcal A/C polysaccharide vaccine. FEMS Immunol Med Microbiol 2000;28:79-85.