

7형 아데노바이러스 폐렴 후 발생한 폐쇄 세기관지염 1례

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 국립의료원 소아과*, 질병관리본부†

박효간 · 이소연 · 김영호 · 오필수 · 김재윤* · 정윤석† · 강 춘† · 김광남

A case of bronchiolitis obliterans developed after adenovirus type 7 pneumonia

Hyo-Khan Park, M.D., So-Yeon Lee, M.D., Young-Ho Kim, M.D.
Phil-Soo Oh, M.D., Jae-Yoon Kim, M.D.*, Yoon-Seok Jung, M.D.†
Chun Kang, M.D.† and Kwang-Nam Kim, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University
Department of Pediatrics, National Medical Center*
Korea Center for Diseases Control and Prevention†, Seoul, Korea*

Bronchiolitis obliterans is a clinical syndrome of chronic obstruction associated with inflammatory changes in the small airways. There are marked variations in the epidemiology of this disease. In childhood, bronchiolitis obliterans has been described as a result of a number of infections such as adenovirus, measles, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, and influenza A infection. Most common agents are adenovirus types 3, 7, and 21. Diagnosis of bronchiolitis obliterans can be made based on clinical findings, high resolution computed tomography (HRCT) and lung biopsy. In addition to diagnosis, treatment is not yet clearly established. The authors experienced a case of bronchiolitis obliterans developed in 3 year-old girl who suffered from type 7 adenoviral pneumonia. She had been hospitalized and treated for 15 days due to pneumonia. After discharge, productive cough was not improved and auscultation revealed wheezing. HRCT demonstrated multifocal mosaic patterns suggesting bronchiolitis obliterans. She was managed with inhaled steroid and bronchodilator, and her symptoms were improved. However, follow up HRCT showed no interval change. (*Korean J Pediatr Infect Dis* 2007;14:124-128)

Key Words : Adenovirus type 7, Pneumonia, Bronchiolitis obliterans

서론

폐쇄 세기관지염(bronchiolitis obliterans)이란 소기도의 만성적인 염증 변화에 의해 기도가 폐쇄되는 질환이다. 이는 감염, 약물, 독성 연기(fume), 알레르기, 결체조직질환, 장기이식 후 올 수 있고¹⁾ 감염성 원인은 아데노바이러스, 인플루엔자 A 바이러스, 홍역바이러스, 폐렴미코플라스마 등에 의한 경우들이 있다²⁾. 특히 소아에서는 아데노바이러스에 의한 급성 바이러스성 모세기관

지염 발생 후에 오는 경우가 가장 흔하다³⁻⁵⁾. 아데노바이러스는 6개월에서 5세 사이의 소아 하기도 감염을 유발할 수 있고 7형 아데노바이러스 폐렴은 높은 치사율을 보이며, 면역력이 떨어진 환자의 경우 더 높은 사망률을 보인다⁶⁾. 폐쇄 세기관지염의 진단은 과거 기관지조영술과 폐생검을 통한 병리조직학적 진단을 통해 확신했었지만, 최근에는 특징적인 임상병력과 고해상도 전산화단층촬영(High Resolution Computed Tomography, 이하 HRCT)를 통해서 과거 침습적 방법을 대체해 나가고 있다^{7, 8)}. 현재의 치료는 대증적, 보존적 치료로 산소공급, 기관지확장제 사용, 이차적감염 예방을 위한 항생제 사용, 호흡물리 치료 등이 있고 스테로이드를 치료에 사용하지만 그 효과는 아직 명확하지 않다⁹⁾.

책임저자 : 김광남, 한림대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2639-5200, Fax : 02)2637-1006
E-mail : kwangnamkim@naver.com

이에 저자들은 소아에서 7형 아데노바이러스에 의한 중증 폐렴 후 발생한 폐쇄 세기관지염 환아를 기관지확장제와 흡입용 스테로이드로 치료하여 증상 호전을 보인 1례를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 옥○○, 만 3세, 여아

주 소 : 만성기침

과거력 : 제태연령 40주, 출생 체중 3.05 kg로 정상 질식 분만하였고 입원, 수술한 과거력은 없었다.

현병력 : 내원 3일 전 39℃ 이상의 발열 및 기침을 보였으며, 내원 이틀 전부터는 하루 4회의 수양성 설사를 동반하여 외래 통해 입원하였다.

진찰소견 : 내원 당시에 맥박수 148회/분, 호흡수 28회/분, 체온 38.2℃였고 청진시 전폐야에 걸쳐 수포음과 천명음이 청진 되었다. 흉부 함몰은 없었으며 심음은 규칙적이었고 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 검사에서 간지 2횡지, 비장이 1횡지로 촉진되었으며 장음은 항진되어 있었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사는 백혈구 12,900/mm³(중성구 84%, 림프구 11%), 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 251,000/mm³였으며, 적혈구 침강 속도 56 mm/hr, CRP 5.9 mg/dL였으며, 일반 화학검사에서는 BUN/Cr 12.3/0.5 mg/dL, AST/ALT 48/25 IU/L, LDH/CK 812/140 IU/L였고, 항미코플라스마 항체 1:40, 냉응집소 1:16이었다. 튜베르쿨린 반응검사 음성하였고, 분변 백혈구, 잠혈검사, 로타바이러스 항원, 분변 세균배양검사 등도 음성이었다. 내원 당시 흉부 방사선 사진에서 우측 폐야의 간질성 침윤이 증가되어 있었고(Fig. 1), 복부 방사선 사진에서는 무력 장폐쇄증(paralytic ileus) 소견을 보였다.

치료 및 경과 : 내원 후 6일 동안 세균성 폐렴을 의심하여 cefotaxime과 amikacin을 정주하였지만 발열, 기침, 빈호흡의 증상이 악화되었고 흉부함몰과 같은 호흡 부전 증상이 나타났다. 혈액 배양검사는 음성이었고, 3일후 재촬영한 흉부 방사선사진에서 우측 하폐의 대엽성 폐렴이 더욱 악화되었다(Fig. 2). 검사 소견에서도 AST/ALT 209/79 U/L, PT/aPTT 14.2/46.4 s, Fibrinogen 329.1 mg/dL, D-dimer 1.9 mg/L, FDP >20 ug/mL로 폐혈증 소견 보여서 면역글로불린(400 mg/Kg)을 5일간 정주하였고, 이후 열이 떨어지며 증상이

호전되어 입원 15일 후 퇴원하였다. 퇴원 당시에도 우측 하폐야에서는 나음과 천명음은 지속되었다. 비인두 흡인물을 이용하여 바이러스 배양을 시행한 결과 아데노바이러스가 배양되었고, 질병관리본부에서 시행한 polymerase chain reaction(PCR) 결과 아데노바이러스가 7형으로 확인되었다. 퇴원 후에도 환자의 기침은 지속되었으며, 야간과 운동시에 더욱 악화되어 개인병원에서 천식으로 치료받았다. 퇴원 이후에 본원 외래에서 시행한 검사에서 IgE 96.5 IU/mL, eosinophil count 0.8%, IgG, A, M 965/94.6/144 mg/dL, specific IgE test(CAP test)에서 *D.pteronysinus*, *D.farinae*, Dog dander, Cockroach 모두 class 0이고, Egg white 에서만 class 1이었다. 퇴원 후 20개월에 시행한 HRCT에서 양측 폐의 하부와 우측 중간폐에 다수의 분절형의 공기정체(air trapping)로 인한 모자이크 모양과 우폐에 띠모양의 무

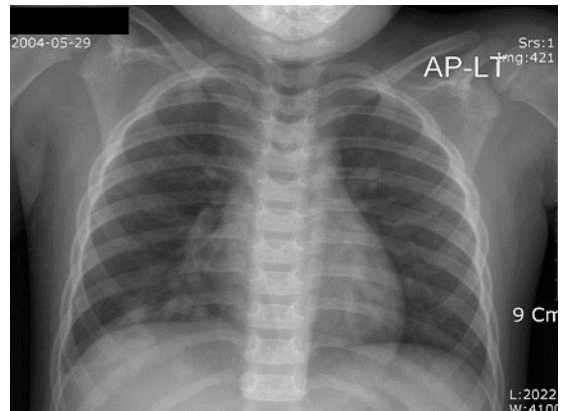


Fig. 1. Chest radiography shows increased interstitial infiltrations in right lower lung.

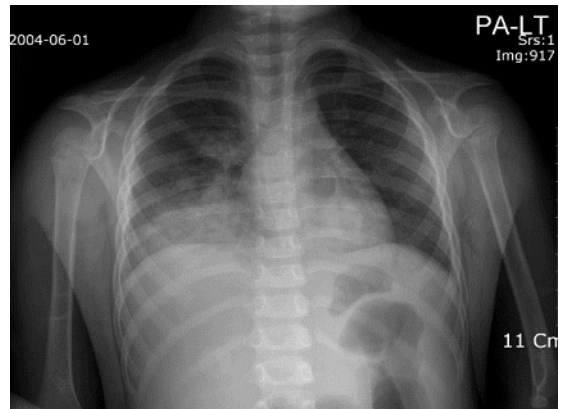


Fig. 2. Three days after admission, chest radiography shows aggravation of infiltrates on both lower lung fields.



Fig. 3. Twenty months after discharge, HRCT shows multifocal mosaic patterns in both lower and right middle lung fields which are indicative of air trapping.

기폐 소견을 보였다(Fig. 3). 상기 소견으로 환아는 폐쇄 세기관지염을 의심하여 budesonide 흡인 치료를 시작하였고, 간헐적인 β_2 -agonist(ventolin) 흡인도 병행하였다. 치료 3개월 후 기침 증상이 호전되었고, 치료 1년 후 시행한 HRCT에서 병변의 변화는 없었고 폐기능 검사에서 FVC 110%, FEV₁ 104%로 정상이었다. 현재에도 흡인용 스테로이드로 치료 중이며, 간헐적인 기침 증상 이외에는 별다른 증상 없이 지속적으로 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

아데노바이러스는 아데노이드 조직에서 처음으로 Enders 등에 의해 증명되었고, 1953년 Rowe 등이 바이러스에 의한 2차 변성을 관찰하였으며, Hillerman과 Werner는 신병 혼련소내의 비정형폐렴과 아데노바이러스에 대한 연관성을 제시하였다^{10, 11}. 아데노바이러스 폐렴은 고열과 빈호흡, 호흡곤란, 청색증 등으로 세균성 폐렴과 유사하여 오인될 수 있으며, 1996년 국내에서 아데노바이러스 폐렴이 유행하였는데 당시 연구 자료에 의하면 평균 입원기간(20±12일), 평균 발열기간(11±6일)으로 다른 바이러스성 폐렴보다 심한 경과를 보였으며, 8례 중 4례는 백혈구 좌방이동 소견을 보이기도 하였다¹². 아데노바이러스 폐렴의 치료로는 확립된 치료는 없으나 장기 이식 후에 발생한 아데노바이러스 감염은 정맥용 ribavirin과 정맥면역글로불린으로 치료한 사례도 있었고¹³, 국내에서 cidofovir를 이용하여 치료한 보고가 있었다¹⁴.

현재 폐감염 후 폐쇄 세기관지염을 일으킬 수 있는

경우는 아데노바이러스(혈청형 3, 7, 21), 인플루엔자, 파라인플루엔자, 홍역바이러스, 폐렴미코플라스마 등이 있다. 하기도 감염증의 원인으로 2세 미만에서는 호흡기 세포융합바이러스(RSV)가 더 흔하고 아데노바이러스에 의한 경우는 5% 미만이지만 아데노바이러스는 폐에 더 심각한 합병증을 남긴다²⁻⁶. 임상 증상과 방사선 소견으로 각 원인 병체를 구분하는 것이 어렵지만 아데노바이러스에 의한 경우에는 폐경화와 무기폐를 보일 수 있고 그로 인해서 방사선 사진과 폐환기 스캔 검사상 이상 소견을 보인다¹⁵. 소아나 영유아에서 아데노바이러스의 경우에는 3, 7, 21형이 만성 하기도 질환을 일으킬 수 있고 그 중 1% 정도는 폐쇄 세기관지염으로 진행할 수 있다⁴. 그러나 실제로 아데노바이러스가 폐쇄 세기관지염을 일으키는 기전 및 임상 경과는 아직 잘 밝혀지지 않았다. 국내 한 연구에서 11명의 아데노바이러스 7형 폐렴 환자 중 천식의 과거력이 있던 4명의 환아 모두 폐쇄 세기관지염이 발생하였으며, 이는 천식이 추후 장기 폐합병증의 발생과 연관성이 있을 수 있다는 가능성을 시사한다¹⁶.

폐쇄 세기관지염의 병태생리 및 기전은 영유아의 감염 후 폐의 비정상적인 발달로 폐용적과 혈류가 감소하고 이는 폐실질의 확장과 파괴로 인해 폐쇄 세기관지염이 초래된다. 중증의 아데노바이러스 폐렴을 앓은 환아에서 혈청 내에 IL-6, IL-8, TNF- α 의 수치가 높아진 것을 보이는데 이는 비정상적으로, 과도한 개체의 염증 반응이 중요한 역할을 한다는 것을 시사하고 있다¹⁷. 아데노바이러스 폐렴 후 발생하는 폐합병증의 위험 인자로 Sly 등¹⁸은 어린 연령에서 발생할수록 가능성이 높다고 하였다.

소아에서 급성 호흡기 질환을 앓은 이후에 지속적인 기침, 운동시 악화되는 호흡기 증상 천명, 국소적 나음 등을 보이면서 환기 장애를 지닌 과팽창성 폐 소견이 보이는 경우 폐쇄 세기관지염의 가능성이 높다고 할 수 있다⁵. 폐쇄 세기관지염의 최종 진단은 과거에는 폐생검에 의해서 이루어졌고, 조직학적 소견에서 점막하 및 세기관지 주위 섬유화와 세기관지강의 외부적 협착 등의 소견으로 확진할 수 있지만, 침범 부위가 산발적인 분포를 하기 때문에 폐생검이 항상 확진을 이끌어낼 수는 없다¹⁹. 폐쇄 세기관지염은 병변 자체가 종말세기관지(terminal bronchiole)가 아닌 호흡 세기관지(respiratory bronchiole)를 침범하기 때문에 개흉 또는 흉강경 폐생검으로 진단할 수도 있지만 최근에는 대부분 비침습적인 HRCT로 진단을 대체하고 있고 모자이크 모양 관

류, 기관지벽 비후, 무기폐, 과팽창 소견, ground glass opacity 등의 특징적인 소견을 통해 확인할 수 있다.

현재 폐쇄 세기관지염의 치료는 산소치료, 이차감염을 막기 위한 항생제 투여, 정기적인 물리치료 등과 같은 대증치료에 국한 되어있다. 염증과정 자체가 질환의 생성에 있어서 주도적 역할을 함에도 불구하고 corticosteroid의 사용은 아직까지 논란의 여지가 있다. 아직 전신 스테로이드와 흡입 스테로이드 중 어느 것이 더욱 효과적인지도 명확하지 않지만 폐쇄 세기관지염이 주로 작은 기도의 병변이므로 흡입제의 도달이 어려워 전신적 투여가 선호되고 있다¹⁵⁾. 실제 임상에서 전향적으로 시행한 환자-대조군 연구는 아직 없지만 급성 세기관지염 후에 기관지 과민성을 보일 수 있으므로 스테로이드의 사용이 이론적으로는 가능하다²⁰⁾. 8명의 환아를 대상으로 methylprednisolone을 고용량(30 mg/Kg/day, 최대용량 1 gm)으로 3일 동안 1개월 간격으로 1년간 정주했을 때 부작용 없이 증상이 유의하게 호전된 결과를 얻을 수 있었다²¹⁾. 하지만 이 연구는 환자-대조군 연구가 아니었으며, 환자군 자체의 수가 적으므로 한계가 있다. 일부의 환자에서는 기도의 과민성이 확인되었고 기관지 확장제와 진해제를 사용하여 증상이 호전되기도 하였지만²²⁾, 아데노바이러스 감염 후에 생긴 폐쇄 세기관지염에는 흡입 기관지 확장제가 효과 없었다는 보고도 있다²³⁾. 또다른 치료로는 macrolide계의 항생제를 저용량, 장기요법으로 처방하여 미만성 범세기관지염(diffuse panbronchiolitis)에서 효과가 있었다는 보고가 있다²⁴⁾. 이는 항염증작용과 면역조절 작용에 의한 것으로 생각되지만, 그 효과가 확립된 것은 아니다. 폐쇄 세기관지염의 자연 경과에 대해서는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않았지만 일부에서는 악화되어 사망할 수도 있으며, 이는 원인의 다양성과 병원체의 종류, 환자의 연령, 감염시의 침범 범위 등에 따라 다양한 경과를 보일 것으로 추정하고 있으며, 정확한 조직 검사를 시행하지 않은 경우가 많으므로 병의 경과에 대한 연구에 어려움이 많다.

급성 호흡기 병변을 앓은 후 계속적으로 호흡기 증상을 호소하는 경우에는 폐쇄 세기관지염의 가능성을 염두에 두어야 하며, 우선적으로 HRCT를 이용하여 조기에 진단해야 한다. 정립된 방법을 통해서 임상적으로 쉽게 치료할 수 있기 위해서는 폐쇄 세기관지염의 치료 방법과 예후에 대해 추가적인 연구가 필요하겠다.

요 약

폐쇄 세기관지염은 아데노바이러스, 인플루엔자, 파라인플루엔자, 홍역바이러스, 폐렴미코플라스마, 호흡기 세포융합바이러스 등에 의해서 생길 수 있다. 특히 3, 7, 21형 아데노바이러스의 경우에는 급성기의 심한 폐증상을 일으킬 뿐만 아니라 만성적인 합병을 남길 수 있다. 이에 7형 아데노바이러스에 의한 심한 폐렴 후, 만성적인 기침 및 호흡기 증상을 가진 환아를 HRCT를 통해 폐쇄 세기관지염으로 진단하였고, 이후 흡입 스테로이드와 흡입 기관지확장제를 통해 증상을 조절한 1례를 경험한 바 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Penn C, Liu C. Bronchiolitis following infection in adult and children. *Clin Chest Med* 1993;14:645-54.
- 2) Panitch HB, Callahan CW Jr, Schidlow DV. Bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993;14:715-31.
- 3) Wohl MEB, Chernick V. Bronchiolitis : State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:759-81.
- 4) Milner AD, Murray M. Acute bronchiolitis in infancy : treatment and prognosis. *Thorax* 1989;44:1-5.
- 5) Hardy KA, Schildow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988;93:460-6.
- 6) Zahradnik JM. Adenovirus Pneumonia. *Semin Respir Infect* 1987;2:104-11.
- 7) Jones MH, Pitrez PM, Stein RT. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:64-5.
- 8) Chan PWK, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children : clinical profile and diagnosis. *Respirology* 2000;5:369-75.
- 9) Hodges IGC, Milner AD, Groggins RC, Stokes GM. Causes and management of bronchiolitis with chronic obstructive features. *Arch Dis Child* 1982;57:495-9.
- 10) Enders JF, Bell JA, Dingle JH, Francis T Jr, Hilleman MR, Huebner RJ, et al. Adenoviruses : group name proposed for new respiratory tract viruses. *Science* 1956;124:119-20.
- 11) Hilleman MR, Werner JH. Recovery of new agent form patients with acute respiratory illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;85:183-8.
- 12) 김창근, 정철영, 김정숙, 이환중. 1996년 초여름에 유행한 Adenovirus 폐렴의 검토. *소아감염* 1996;3:145-53.
- 13) Emovon OE, Lin A, Howell DN, Afzal F, Billie M, Rogers J, et al. Refractory adenovirus infection after simultaneous kidney-pancreas transplantation : successful treatment with intravenous ribavirin and pooled human intravenous immunoglobulin. *Nephrol*

- Dial Transplant 2003;18:2436-8.
- 14) 이진영, 도연실, 류동열, 박문경, 오원섭, 백경란 등. Cidofovir로 치료한 아데노바이러스 폐렴 2예. 대한내과학회지 2006;70:94-100.
 - 15) Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of post-infectious bronchiolitis obliterans. Ped Pul 2000;29:341-50.
 - 16) 김창근, 정철영, 김정숙, 이환중, Piedra PA. Adenovirus 7형 폐렴후 Bronchiolitis obliterans 발생에 관한 연구. 소아알레르기 및 호흡기 1997;7:265-73.
 - 17) Mistchenko AS, Diez RA, Mariani AL, Roblado J, Maffey AF, Bayley-Bustamante G, et al. Cytokines in adenoviral disease in children : association of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha levels with clinical outcome. J Pediatr 1994;122:4714-20.
 - 18) Sly PD, Soto-Quiros ME, Landau LI, Hudson I, Newton-John H. Factors prediposing to abnormal pulmonary function after adenovirus type 7 pneumonia. Arch Dis Child 1984;59:935-9.
 - 19) Muller NL, Miller RR. Diseases of bronchioles : computed tomography and histopathologic findings. Radiology 1995;196:3-12.
 - 20) Gurwitz D, Mindorff C, Levison H. Increased incidence of bronchial reactivity in children with history of bronchiolitis. J Pediatr 1981;98:551-5.
 - 21) 홍수중, 김봉성, 안강모, 이상일, 김규언, 이기영 등. 한국 소아에서 폐색성 세기관지염에 관한 다기관 연구. 소아알레르기 및 호흡기 2002;12:136-45.
 - 22) Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation : effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. Am Rev Respir Dis 1987;135:1069-74.
 - 23) Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. J Pediatr 1999;134:730-3.
 - 24) Nagai H, Shishido H, Yoneda R, Yamaguchi E, Tamura A, Kurashima A. Long-term low-dose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchiolitis. Respiration 1991;58:145-9.