

# 소아 주폐포자충 폐렴의 임상양상, 위험인자 및 예방요법의 효과 연구

김서희<sup>1</sup> · 유리나<sup>1</sup> · 성흥섭<sup>2</sup> · 이진아<sup>1</sup>

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 진단검사의학과<sup>2</sup>

## Clinical Characteristics, Prognostic Factors and Influence of Prophylaxis in Children with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia

Seohee Kim<sup>1</sup>, Reenar Yoo<sup>1</sup>, Hungseop Sung<sup>2</sup>, Jina Lee<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Pediatrics and <sup>2</sup>Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the prognostic factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) and to evaluate the influence of PCP prophylaxis in pediatric patients.

**Methods:** From January 2002 to April 2015, patients aged <18 years with a diagnosis of confirmed PCP at our institute were reviewed retrospectively. Clinical characteristics and outcomes were compared according to the groups with or without PCP prophylaxis. Risk factors associated with PCP-related death were analyzed by logistic regression analysis.

**Results:** During study period, a total of 24 patients were diagnosed with PCP by immunofluorescence assay and/or PCR. The median age of the patients was 5 years (range, 3 months-18 years) and 23 (96%) had immunocompromised conditions including hematologic disorders with or without hematopoietic stem cell transplantation (n=15), solid organ transplantation (n=4), and primary immune deficiency (n=4). Most common presenting symptoms were tachypnea and cough (92%, each). At the time of diagnosis, 79% (19/24) and 25% (6/24) suffered from respiratory failure and multi-organ dysfunction syndrome (MODS), respectively. Mechanical ventilation was required in 8 (33%) patients and 5 (21%) patients died of PCP. Multivariate analysis showed that MODS at initial presentation was an indicator of poor prognosis (OR, 17.1 [95% CI 1.13-257.67];  $P=0.04$ ). Compared to the patients without PCP prophylaxis, the frequency of MODS at diagnosis, need for mechanical ventilation and length of hospital days were significantly less common in the children who received PCP prophylaxis.

**Conclusions:** MODS at presentation was a significant predictor for poor outcome and PCP prophylaxis could alleviate the clinical courses of pediatric PCP. Prospective study will be mandatory to determine the risk factors for development and deterioration of PCP in children.

**Key Words:** *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia, Prophylaxis, Prognostic factor

접수: 2015년 8월 31일

수정: 2015년 10월 22일

승인: 2015년 10월 23일

책임저자: 이진아

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과

Tel: 02)3010-3923, Fax: 02)473-3725

E-mail: entier@amc.seoul.kr

## 서론

주폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, 이하 PCP)은 면역저하자에서 중요한 기회감염 질환 중 하나로, 예방요법을 시행하지 않은 경우 소아 백혈병 환자의 10-20%에서, 조혈모세포 이식 후 5-15%에서 PCP가 발생할 수 있다<sup>1,2</sup>. 1990년대 이후로 PCP 예방요법이 널리 이용되면서 소아에서 PCP 발생 빈도는 점차 감소하였으

나, 이는 HIV 감염자에서의 PCP 빈도 감소에 의한 것으로 HIV 비감염 소아에서 PCP 빈도는 감소하지 않고 있다<sup>3,4)</sup>.

PCP 발생 위험군에서 TMP/SMX 예방요법이 발생률 및 사망률을 크게 감소시키는 것이 입증되었으나<sup>5)</sup>, 소아에서 보일 수 있는 다양한 원인의 면역저하상태에 대해 PCP 예방요법을 어떻게 적용할 것인지에 대한 구체적인 기준은 아직 정립되지 않았다<sup>6)</sup>. 국외의 한 설문조사에서 소아 암 센터의 30%만이 PCP 예방요법 지침을 가지고 있었고<sup>7)</sup>, 이와 관련된 국내 조사는 거의 없어 적절한 예방요법 설 립을 위한 연구들이 많이 필요하다.

소아에서 발생한 PCP의 임상 양상은 성인과 크게 다르 지 않으며<sup>8)</sup>, HIV 비감염자에서 발생한 PCP의 사망률은 15-35% 정도로 보고되고 있다<sup>9,10)</sup>. 불량한 예후와 관련된 인자로 불안정한 생체 징후, 심한 저산소증, 동반된 패혈 증, 높은 LDH 수치, 기계환기의 필요성, 기관지 세척액에서 호중구 증가 등이 제시되고 있다<sup>10-13)</sup>. 하지만 대부분의 연구가 성인을 대상으로 시행되었으며, 국내 소아를 대 상으로 시행된 연구는 거의 없는 실정이다.

따라서 본 연구에서는 국내 소아에서 발생한 PCP의 임 상양상을 분석하여 예방요법의 효과와 예후와 관련된 인 자를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2002년 1월부터 2015년 4월까지 최근 14년간 서울아산 병원 어린이병원에서 PCP로 진단된 18세 이하 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. PCP는 임상적, 영상 학적으로 폐렴이 진단된 환자에게 시행한 기관지 세척액 또는 유도객담 검체에서 면역형광염색법(immunofluorescence assay) 또는 polymerase chain reaction (PCR)을 통해 *P. jirovecii*가 증명된 경우로 정의하였다. 면역형광염 색법은 이전에는 면역조직화학법(immunohistochemistry assay)을 이용하였으나 2014년 3월 이후로는 면역세포화 학법(immunocytochemistry assay)으로 변경하여 시행하 였다.

### 2. 자료 수집 및 정의

대상 환자의 인구학적 자료, 기저질환, 스테로이드 및 면 역억제제 투여력, PCP 관련 임상 증상 및 중후, 혈액검사

및 영상검사 결과, PCP 치료 약제(항생제, 스테로이드 보 조요법), 기계적 환기요법 및 사망여부 등을 의무기록 분 석을 통해 후향적으로 조사하였다.

면역억제제 사용은 항암제, 스테로이드, 기타 면역억제 제 중 하나라도 PCP 진단 1개월 이내에 투여된 경우로 정 의하였으며, 스테로이드 사용은 prednisone 1 mg/kg/일 이상의 용량에 해당하는 스테로이드를 30일 이상 장기간 투여한 경우로 제한하여 분석하였다. 또한 PCP 진단 시점 1개월 이내에 예방적 목적의 항 PCP 약제가 투여되었는 지 여부에 따라 PCP 예방요법 시행 유무를 결정하였으며<sup>14)</sup>, 예방 요법 약제를 조사하였다

발열은 중심부 체온이 37.7°C를 넘는 경우로 정의하였 으며, 빈호흡은 연령대별 기준 호흡수를 초과한 경우<sup>15)</sup>, 호흡부전은 동맥혈 가스 분석에서 산소 분압이 60 mmHg 미만 또는 이산화탄소 분압이 50 mmHg 이상인 경우로 정의하였다. 림프구 감소증은 절대 림프구 수치 3,000/ $\mu$ L 미만, 1세 이하인 경우 1,000/ $\mu$ L 미만인 경우로 정의하였 으며, 동시감염(co-infection)은 PCP 분리 시점에 다른 감 염이 동시에 진단된 경우로, 중복감염(super-infection)은 PCP 치료 경과 도중 다른 감염이 동반된 경우로 정의하였 다. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 및 다발성 장기부전(multiple organ dysfunction syndrome: MODS)은 International Consensus Conference on Pe diatric Sepsis에 의한 정의를 따랐다<sup>16)</sup>. PCP에 효과가 있 다고 알려진 항생제 치료 7일 이내에 임상 증상과 동맥혈 가스 분석 결과의 호전 여부에 따라 치료 성공과 실패를 구분하였다. PCP 관련 사망은 PCP로 인해 발생한 호흡부 전이 호전되지 않고 사망에 이르는 경우로 정의하였다.

### 3. 통계분석

인구학적 자료에 대해 기술통계를 시행하였고 범주형 자료에 대해서는 빈도와 백분율로, 연속형 자료에 대해서 는 중앙값(median)과 범위로 표기하였다. PCP 예방요법 을 시행한 군과 시행하지 않은 군을 분류하여 범주형 변 수에 대해서는 카이제곱 또는 Fisher's exact test를 시행 하였고, 연속형 변수에 대해서는 Student's t-test 또는 Mann-Whitney U test를 시행하여 비교하였다. PCP 예방 요법의 효과와 PCP 관련 사망의 예측인자를 분석하기 위 해 univariate logistic regression analysis를 시행하였고, 유의하다고 판단되는 변수들에 대해 multivariate analysis 를 시행하였다. 모든 분석은 양측검정을 시행하여  $P < 0.05$  를 유의한 값으로 설정하였다.

## 결과

### 1. 연구대상자의 특성

최근 14년 간 임상적, 영상학적으로 폐렴이 진단된 18세 이하의 환자 중 총 24명의 호흡기 검체(기관지 세척액 23례 및 유도 객담 1례)에서 *P. jirovecii*가 확인되었다. 모든 환자는 면역형광염색법에서 양성하였고, 이 중 9명은 면역형광염색법과 PCR을 동시에 시행하였는데, 5명은 두 검사 모두 양성, 4명은 면역형광염색법에서만 양성이었다.

진단시 연령은 5세 3개월(3개월-18세)였고, 남녀 비는 1.18:1 이었다. PCP로 진단되기 전 한 달 이내에 면역억제제가 사용된 환자는 총 19명(79%)였다. 모든 환자에서 기저질환을 가지고 있었으며, 기저질환 별로는 혈액종양 8명(33%), 조혈모세포이식 6명(25%), 고형장기 이식 4명(17%), 일차성 면역결핍 질환 4명(17%), 가족성 혈구포식 림프조직구증(familiar hemophagocytic lymphohistiocytosis) 1명 및 담도 폐쇄증 1명의 순이었다(Table 1).

이식 후 진단 시까지의 기간은 조혈모세포 이식에서 218일(84-448일), 고형장기 이식에서 197일(53-531일)이었다. PCP로 진단되기 전 한 달 이내에 PCP 예방요법이 시행되었던 환자는 12명(50%)으로, 경구용 trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) 5명 및 흡입용 pentamidine 7명이었다. PCP로 진단받은 혈액종양 및 조혈모세포이식 환자군의 88%에서 PCP 예방요법 사용 중 PCP가 발생하였으나, 고형장기 이식환자 중에서 PCP 예방요법 중 PCP가 발생한 환자는 없었다.

### 2. PCP의 임상 양상

진단시 가장 흔한 증상은 빈호흡(92%), 기침(92%), 및 발열(79%)이었고, 증상 발생부터 미생물학적 진단까지 걸린 기간은 6일(1-25일)이었다. 초기 진단시 호흡부전을 보인 환자는 19명(79%)이었고 모두 저산소성 호흡부전이 있었다. SIRS와 다발성 장기부전이 각각 18명(75%)과 6명(25%)에서 동반되었다(Table 1).

PCP 진단시 15명(63%)에서 동시감염이 있었다. 혈액검사서 cytomegalovirus (CMV) 바이러스혈증 5례, 균혈증 2례(*Staphylococcus aureus* 1례, *Enterobacter aerogenes* 1례), 아스페르길루스 항원 양성 1례가 확인되었고, 호흡기 검체에서 호흡기바이러스 양성 4례(코로나바이러스 2례, 보카바이러스 1례, 아데노바이러스 1례), 세균 2례(*Klebsiella pneumoniae* 1례, *Acinetobacter bau-*

*mannii* 1례), *Mycobacterium tuberculosis* 2례가 확인되었다. PCP 치료 도중 발생한 중복 감염은 총 7례(29%)로 CMV 바이러스혈증 4례, 균혈증 2례(*Enterococcus* spp. 2례), 호흡기바이러스 2례(보카바이러스 1례, 아데노바이러스 1례)였다.

영상학적 검사에서 가장 흔한 소견은 간질성(interstitial) 폐렴(54%)이었으나 폐포성(alveolar) 병변이 혼합된 양상도 38%에서 관찰되었다. 기관지 세척액에서 호중구 비율은 9% (1-76%)였다.

### 3. PCP의 치료 및 임상 경과

24명 모두 초기 치료로 TMP-SMX (trimethoprim 용량으로 15-20 mg/kg/일)을 정맥 투여 받았으며, TMP-SMX 투여 후 2명(8%)에서 부작용(간염 1례 및 췌장염 1례)이 발생하여 정주용 pentamidine으로 약제를 변경하였다(Table 2). 15명(63%)에서 초기 치료가 성공적이었으며, TMP-SMX 투여 기간은 경구약제를 포함하여 총 21일(14-22일)이었다. 하지만 나머지 9명은 TMP-SMX 또는 pentamidine 치료 시작 7일 이내에 호전을 보이지 않아 2차 약제로 변경하였다. 8명(33%)은 치료 경과 중 호흡부전이 호전되지 않아 기계적 환기요법이 필요했으며, 5명(21%)이 PCP와 관련하여 사망하였다. 10명(42%)은 초기 치료시 스테로이드 보조요법을 같이 시행하였으며, 스테로이드를 사용한 군과 사용하지 않은 군에서 사망률은 각각 30%와 14%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.615$ ).

나이, 기저질환이나 스테로이드 등의 면역억제제 사용 유무에 따른 PCP 임상 경과의 차이는 보이지 않았다. PCP 예방요법 도중 PCP가 발생한 군은 예방요법을 하지 않았던 군에 비해 연령이 높았고(7.7세 vs. 0.6세,  $P=0.006$ ), 초기 다발성 장기부전(0% vs. 50%,  $P=0.014$ )과 치료 중 기계환기요법 사용(8% vs. 58%,  $P=0.027$ ) 및 재원일수(15일 vs. 47일,  $P=0.021$ )가 유의하게 적었다(Table 1). Univariate logistic analysis에서 PCP 예방요법이 진단시 다발성 장기부전(OR, 0.08 [95% CI <0.001-0.46];  $P=0.013$ )과 기계환기요법의 필요성(OR, 0.07 [95% CI 0.01-0.68];  $P=0.022$ )을 감소시키는 것이 확인되었다.

PCP 관련 사망이 예방요법을 시행한 군에서 시행하지 않은 군에 비해 더 적게 발생하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(8% [1/12] vs. 33% [4/12],  $P=0.317$ ) (Table 3). Univariate logistic analysis시 중복감염(OR, 21.33 [95% CI 1.72-263.67];  $P=0.017$ )과 진단시 다발

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia in Children**

Characteristic	Patients with prophylaxis (n=12)	Patients without prophylaxis (n=12)	Total (n=24)	P-value
Age, years (median; range)	7.7; 1.6-16.5	0.6; 0.3-18.3	5.3; 0.3-18.3	0.006
Male gender	6 (50)	7 (58)	13 (54)	0.999
Underlying conditions				
Hematologic malignancy*	7 (58)	1 (8)	8 (33)	0.027
HSCT	5 (42)	1 (8)	6 (25)	0.155
SOT†	0 (0)	4 (33)	4 (17)	0.093
Primary immune deficiency‡	0 (0)	4 (33)	4 (17)	0.093
Others‡	0 (0)	2 (17)	2 (8)	0.478
Use of immunosuppressants				
Steroids	8 (67)	6 (50)	14 (58)	0.680
Chemotherapy agents <sup>  </sup>	7 (58)	3 (25)	10 (42)	0.244
Others <sup>¶</sup>	3 (25)	5 (42)	8 (33)	0.333
Duration of symptoms before diagnosis, days (median; range)	9; 1-25	4; 1-21	6; 1-25	0.156
Presence of co-infections	8 (67)	7 (58)	15 (63)	0.999
Presence of super-infections	3 (25)	4 (33)	7 (29)	0.999
Laboratory and clinical findings at diagnosis				
Presence of lymphopenia	6 (50)	5 (42)	11 (46)	0.999
Neutrophil (%) of BAL fluid (median; range)	5; 1-64	22; 1-76	9; 1-76	0.160
Fever	11 (92)	8 (67)	19 (79)	0.317
Cough	12 (100)	10 (83)	22 (92)	0.478
Tachypnea	11 (92)	11 (92)	22 (92)	0.999
Respiratory failure	9 (75)	10 (83)	19 (79)	0.999
SIRS	8 (67)	10 (83)	18 (75)	0.640
MODS	0 (0)	6 (50)	6 (25)	0.014
Type of pneumonia				
Interstitial	7 (58)	6 (50)	13 (54)	0.999
Alveolar	2 (17)	0 (0)	2 (8)	0.478
Mixed	3 (25)	6 (50)	9 (38)	0.400

Data are presented as number of each case (percentage in parenthesis) unless otherwise stated.

\*Acute lymphoblastic leukemia (n=6), and Langerhans cell histiocytosis (n=2).

†Liver transplantation (n=3), and Kidney transplantation (n=1).

‡Severe combined immunodeficiency (n=2), Wiskott-Aldrich Syndrome (n=1), and unclassified T-cell disorder (n=1).

§Familiar hemophagocytic lymphohistiocytosis (n=1), and biliary atresia (n=1).

||Chemotherapy agents included vincristine (n=6), 6-mercaptopurine (n=4), doxorubicin (n=3), L-asparaginase (n=2), VP-16 (n=1), vinblastine (n=1), methotrexate (n=1), cyclophosphamide (n=1), and clofarabine (n=1).

¶Other immunosuppressants are as follows; cyclosporin (n=3), tacrolimus (n=2), mycophenolate mofetil (n=2), anti-thymocyte globulin (n=1), azathioprine (n=1), and rituximab (n=1). Some patients received more than one kind of immunosuppressive medication.

Abbreviations: HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; SOT, solid organ transplantation; MODS, multiorgan dysfunction syndrome; BAL, bronchoalveolar lavage.

성 장기부전(OR, 34.0 [95% CI 2.43-474.54];  $P=0.009$ ) 이 PCP 관련 사망의 유의한 예측 인자였으나, multivariate analysis에서 진단시 다발성 장기부전만이 통계적으로 유의한 결과를 보였다(OR, 17.09 [1.13-257.67];  $P=0.040$ ) (Table 4).

## 고찰

소아에서의 PCP 발생은 HIV 감염 이외에 혈액종양, 조혈모세포 이식, 고형장기 이식, 일차성 면역결핍질환 등에서 주로 발생하며, 그 외 영양 결핍이나 폐의 구조적 이상, 선행감염 등과도 관련된 것으로 보고되었다<sup>17,18)</sup>. 본 연

**Table 2. Clinical Course and Treatment Outcome of *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia**

Characteristic	Patients with prophylaxis (n=12)	Patients without prophylaxis (n=12)	Total (n=24)	P-value
<b>Treatment outcomes</b>				
Success	10 (83)	5 (42)	15 (63)	0.089
Failure	2 (17)	7 (58)	9 (38)	0.089
Need for MV	1 (8)	7 (58)	8 (33)	0.027
PCP-related death	1 (8)	4 (33)	5 (21)	0.317
<b>Anti-PCP treatment</b>				
TMP-SMX only	8 (67)	5 (42)	13 (54)	0.414
Pentamidine*	3 (25)	5 (42)	8 (33)	0.667
Clindamycin with primaquine*	0 (0)	2 (17)	2 (8)	0.478
Duration of antibiotic therapy <sup>†</sup> , days (median; range)	21; 14-35	21; 2-54	21; 2-54	0.111
Use of adjuvant corticosteroid	4 (33)	6 (50)	10 (42)	0.680
Treatment-limiting toxicity <sup>‡</sup>	2 (17)	0 (0)	2 (8)	0.478
Duration of hospitalization, days (median; range)	15; 8-42	47; 5-70*	22; 5-70	0.021

\*2nd line therapy due to drug side effect of parenteral TMP-SMX or treatment failure.

<sup>†</sup>Total duration of antibiotic therapy including both parenteral and oral agents.

<sup>‡</sup>Hepatitis (n=1), and pancreatitis (n=1).

Abbreviations: PCP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; MV, mechanical ventilation; TMP-SMX; trimethoprim-sulfamethoxazole.

**Table 3. Univariate Logistic Regression Analysis for Predictive Factors of *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia Related Death**

Predictor	Patients who survived (n=19)	Patients who died (n=5)	Odds Ratio (95% confidence interval)
Age, years (median; range)	6.9; 0.3-18.3	1.5; 0.5-2.6	0.62 (0.36-1.05)
Male gender	11 (58)	2 (40)	2.06 (0.27-15.35)
<b>Underlying conditions</b>			
HSCT	5 (26)	1 (20)	0.70 (0.062-7.85)
SOT	2 (11)	2 (40)	5.66 (0.56-57.23)
Steroid use	12 (63)	2 (40)	0.39 (0.05-2.92)
Use of PCP prophylaxis	11 (58)	1 (20)	0.18 (0.01-1.95)
Presence of co-infection	13 (68)	2 (40)*	0.90 (0.04-2.35)
Presence of super-infection	3 (16)	4 (80) <sup>†</sup>	21.33 (1.72-263.67)
Duration of symptoms before diagnosis, days (median; range)	6; 1-25	4; 1-17	0.96 (0.82-1.12)
Respiratory failure at diagnosis	14 (74)	5 (100)	2.09 (0.31-∞) <sup>‡</sup>
SIRS at diagnosis	13 (68)	5 (100)	2.71 (0.42-∞) <sup>‡</sup>
MODS at diagnosis	2 (11)	4 (80)	34.0 (2.43-474.54)
Use of adjuvant corticosteroid	7 (37)	3 (60)	2.57 (0.34-19.33)
<b>Laboratory findings</b>			
Lymphopenia	8 (42)	3 (60)	2.06 (0.27-15.35)
Arterial pH (median; range)	7.40; 7.24-7.55	7.36; 7.22-7.45	1.00 (0.0-80.07)
LDH, IU/L (median; range)	527; 256-785	1,722; 226-2,500	1.03 (1.00-1.06)
Albumin, g/dL (median; range)	2.9; 2.3-3.5	2.8; 1.8-3.8	0.30 (0.031-2.90)
CRP, mg/dL (median; range)	5.4; 0.3-20.0	8.6; 0.2-28.0	1.08 (0.95-1.24)
Neutrophil (%) of BAL (median; range)	9; 1-76	15; 4-60	1.00 (0.96-1.04)

\*CMV viremia (n=1), *K. pneumoniae* isolated from sputum (n=1).

<sup>†</sup>CMV viremia (n=2), Enterococcal bacteremia (n=2).

<sup>‡</sup>Exact logistic regression analysis is used because one cell of cross table was zero.

Abbreviations: HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; SOT, solid organ transplantation; MODS, multiorgan dysfunction syndrome; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; BAL, bronchoalveolar lavage; PCP, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia.

**Table 4. Predictors of *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia Related Death by Multivariate Logistic Regression Analysis**

	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)	P-value
Age, years	0.435 (0.071-2.664)	0.368
Presence of super-infection	43.24 (0.504-3,712.646)	0.097
MODS at diagnosis	17.09 (1.134-257.67)	0.040

Abbreviation: MODS, multiorgan dysfunction syndrome.

구에서도 한 명의 소아를 제외한 모든 환자들이 면역저하 상태였으며 가장 흔한 단일 질환은 급성림프구성 백혈병이었다. 조혈모세포 이식을 받은 환자군 또는 고형 중앙 환자에서 더 불량한 예후를 보고한 연구들이 있으나<sup>10,19)</sup>, 이번 연구에서는 기저질환에 따른 사망률이나 재원일수의 차이는 없었다. Olga 등은 임상적으로 PCP가 의심되었던 정상 면역인 소아의 12.4% (18/145)에서 PCP가 진단되었고 이 경우 대부분 1세 이하였던 것을 보고 하였는데<sup>17)</sup>, 본 연구에서도, 6개월 여아가 담도폐쇄증으로 Kasai 수술을 받은 후 문합부위 협착과 복막염으로 치료하던 중 빈호흡, 호흡부전이 발생하여 시행한 검사에서 PCP로 진단된 1례가 있었다.

PCP의 전형적인 증상은 점진적인 호흡곤란과 마른 기침, 미열 등이고, 빈호흡, 저산소증, 정상 청진소견, 영상 소견상 양측 간질성 음영 등이 동반된다<sup>8)</sup>. 본 연구에서도 92%의 환자에서 빈호흡과 기침이 초기 증상으로 있었으며 79%의 환자에서 발열이 동반되었다. 영상 검사에서는 54%에서 간질성 음영을 보였으나 38%에서는 폐포성 병변이 흔해진 양상으로 나타나 영상 소견만으로는 PCP를 배제할 수 없었다. 증상이 발생한 뒤 미생물학적 진단까지 걸린 시간은 6일(1-25일)이었고, 통계학적 차이는 없었으나 PCP 예방요법을 한 군에서 하지 않은 군보다 상대적으로 진단시까지 더 오랜 시일이 소요되었다(9일 vs 4일,  $P=0.156$ ). 이는 예방요법을 한 군에서 PCP 발생 가능성을 고려하지 않았거나 또는 상대적으로 경미한 임상경과로 인해 확진 검사가 지연되었을 가능성이 있다. 따라서 PCP 예방 요법 중에도 돌파감염(breakthrough infection) 발생 가능성을 염두에 두고 임상적으로 의심되는 경우 보다 적극적인 미생물학적인 진단 검사를 시행해야 하겠다. 본 연구기관에서는 2014년 3월 이후에는 trophic form과 cystic form을 동시에 검출할 수 있는 면역세포화학 검사법을 도입하여 좀 더 신속하고 정확한 검사가 가능하였다.

PCP 환자에서 동시감염이 60% 이상으로 흔하였으며, 가장 흔한 원인은 CMV 였다(33%). Iriart 등은 고형장기 이식환자에서 CMV 감염이 PCP 발생의 주요 위험인자라

고 보고 하였고<sup>20)</sup>, Laursen 등의 연구에서 CMV 감염은 대식구 기능(respiratory burst) 감소를 일으켜 *P. jirovecii* 감염에 취약하게 되고, 이러한 작용은 스테로이드 투여 시 더 증폭됨을 실험적으로 보여주었다<sup>21)</sup>. 또한 CMV 감염이 있는 경우 PCP 치료를 위해 스테로이드를 투여하면 사망률이 증가할 수 있다는 연구가 있었는데<sup>22)</sup>, 본 연구에서는 해당 표본수가 부족하여 이에 대한 통계 분석은 불가하였다. PCP 경과 중 발생한 중복감염의 57% (4/7)는 CMV 바이러스혈증이었고 모두 스테로이드 보조요법 이후 발생하였다. 전체 PCP 감염의 37% (9/24)에서 CMV 동시감염 또는 중복감염이 있었던 점을 고려하면, PCP 진단 및 치료시 CMV 감염에 대한 주의가 필요하고 특히 스테로이드 보조요법시 CMV 재활성화에 대한 주의 깊은 감시가 필요 하겠다.

TMP-SMX 예방요법은 효과적이고 경제적인 방법으로 최근 연구에서 혈액 중양이나 이식 이후 PCP 발생률을 85%까지 감소시키고, PCP 관련 사망률은 83%까지 감소시키는 것으로 보고되었다<sup>5)</sup>. 본 연구기관에서는 혈액 중양 환자에서 항암치료 전 기간 동안, 동종 조혈모세포 이식 후 일년, 고형장기 이식 후 3-6개월 동안 PCP 예방요법을 시행하고 있지만, 본 연구에서는 세 명의 환자에서 약제부작용으로 예방요법을 한달 이상 중단하던 중 PCP가 발생하였고, 고형장기 이식환자 세 명에서는 예방요법 일정을 종료한 뒤 수개월이 지나 발생하여, 규칙적 예방요법의 중요성을 강조하고 보다 장기적으로 예방요법을 시행해야 하겠다. 예방요법 중 발생한 PCP에 대해서 CD4 cell 수나<sup>23)</sup> *P. jirovecii*의 유전자 변이와의 연관성을 제시한 연구가 있었으나<sup>24)</sup>, 본 연구에서 이에 대한 분석은 시행되지 않았다.

초기 치료 약제로 TMP-SMX이 모든 환자에게 사용되었고, 42%에서는 스테로이드 보조요법을 시행하였다. HIV 감염자의 중등도 이상 PCP에서는 스테로이드 보조요법의 효과가 입증되었지만<sup>25)</sup> HIV 비감염자에서의 연구는 비교적 규모가 작고, 일치되지 않은 결과를 보이고 있는 상태로<sup>26,27)</sup>, 본 연구에서도 스테로이드 보조요법이 PCP 관련 사망률에 통계적으로 유의한 영향을 끼치지 못했다.

PCP 예방요법을 한 군에서 하지 않은 군에 비해 전반적으로 임상경과가 양호함을 확인할 수 있었는데, 예방요법 시행군에서 상대적으로 진단에 시일이 소요되었음에도 불구하고 진단시 다발성 장기부전, 기계적 환기요법의 빈도 및 재원일수가 유의하게 적었다. 또한 PCP 관련 사망률이 통계적으로 유의성은 없었지만 예방요법 시행군에서 더 낮았다(8% vs 33%).

본 연구에서 PCP 관련 사망률은 21%, 중환자실 입실 후 사망률은 63%로 이전 연구들과 큰 차이를 보이고 있지 않았다. 이전 연구들에서 예측과 관련된 것으로 제시되었던 빈맥 및 빈호흡(본 연구에서는 SIRS로 분석)<sup>11)</sup>, lymphopenia<sup>28)</sup>, LDH 및 CRP의 증가<sup>11)</sup>, albumin 감소<sup>29)</sup>, 기관지 세척액에서 호중구 증가<sup>13)</sup> 등은 본 연구에서는 유의한 결과를 보이지 않았으며 진단 당시 다발성 장기부전 여부만이 유일하게 사망률을 예측할 수 있었다. 이전 연구들은 주로 성인을 대상으로 시행되었기 때문에 소아에서의 임상경과를 더 잘 반영할 수 있는 지표들을 찾기 위한 추가적인 노력이 필요하겠다. 또한 초기 임상 양상으로 위험도를 분류하여 더 적극적인 치료를 시행하려는 연구도 필요할 것이다.

본 연구는 국내의 3차 의료기관에서 비교적 장기간의 후향적 의무기록 분석을 통해 시행하였으나, 미생물학적으로 확진된 소아의 PCP 증례가 적다는 제한점이 있다. 이는 소아에서 객담 등의 검체를 얻기가 쉽지 않고, 본 의료기관에서는 수포음이 동반되지 않은 빈호흡 등의 임상적으로 PCP가 의심되는 경우에는 기관지 내시경 등의 진단적인 검사를 시행하지 않고 PCP에 대한 경험적 치료를 시작한 경우가 흔하였기 때문이다. 기관지 내시경 검사는 임상적인 호전을 보이지 않는 중등도 이상의 환자에서 시행된 경우가 많아 경미한 PCP 증례는 본 연구에 포함되지 않을 수 있다. 또한 TMP-SMX 등의 PCP에 대한 약제 치료를 시작한 이후에는 *P. jirovecii* burden이 감소하여 검사상 음성으로 나올 수 있고, 이는 PCR 검사에서 더 빨리 음전되는 것으로 알려져 있다<sup>30-32)</sup>. 본 연구에 포함된 면역형광염색에서 양성이었지만 PCR에서는 음성이었던 4례도 이러한 영향이 있었던 것으로 보이고, 이외에도 진단되지 않은 위음성 사례들이 많았을 것으로 생각된다. 이러한 경험적인 치료는 검사비용의 감소와 기관지 내시경의 합병증을 피할 수 있다는 장점이 있으나 정확한 진단이 어렵고 추후 치료와 예방요법의 효과에 대한 연구에 불리하기 때문에 신중하게 시행되어야겠다.

본 연구에서는 PCP의 전형적인 임상증상 및 흉부방사선의 이상소견이 동반된 환자를 대상으로 기관지 세척액 검체를 통해서 PCP를 확인하였지만 폐조직 생검을 시행하지는 않았으므로, 비슷한 증상 및 소견을 보일 수 있는 CMV 등의 병원체에 의한 폐렴에서 *P. jirovecii*가 우연히 검출된 경우를 배제할 수는 없다. 추후 단순한 집락과 감염증을 구분하는데 도움이 될 수 있는 PCP 정량 PCR 등의 추가 분석을 시행한다면 이에 대한 감별에 도움이 될 수 있을 것이다.

한편 PCP 예방요법을 시행한 전체 대상자를 대상으로 분석한 것이 아니라 PCP로 확진 받은 군을 대상으로 예방요법의 효용성을 분석했으므로 돌파감염의 평가가 불가하였고 적절한 예방효과 분석에 제한이 있었다. 또한 후향적 연구로써 추가적인 변수들 특히 CD4 cell 수나 *P. jirovecii*의 변이여부 등에 대한 분석을 시행할 수 없었다는 한계도 있다. 추후 적절한 예방요법 시행에 대한 원칙 확립 및 장기간의 전향적 연구를 통한 보완이 필요하겠다.

이번 연구를 통해 국내 소아에서 발생한 PCP의 질병 관련 사망률이 21%로 비교적 높은 것을 알 수 있었으며, PCP 예방 요법 중에도 질환이 발생하였지만, PCP 예방요법을 시행한 군에서 질병의 중증도 및 재원일수를 줄일 수 있었다. 추후 소아의 PCP 발생의 위험 요인 및 적절한 예방요법의 구축을 위한 장기적인 전향적 연구가 필수적이며, PCP 발생의 위험 요인이 있는 소아들에서 보다 적극적인 예방요법이 필요하겠다.

## References

1. Poulsen A, Demeny AK, Bang Plum C, Gjerum Nielsen K, Schmiegelow K. *Pneumocystis carinii* pneumonia during maintenance treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:20-3.
2. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-238.
3. Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, Masur H. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *JAMA* 2001;286:2450-60.
4. Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1713-20.
5. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10:Cd005590.
6. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1052-

- 9.
7. Proudfoot R, Cox R, Phillips B, Wilne S. UK survey of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) prophylaxis use in paediatric oncology patients. Arch Dis Child 2015;100:115.
8. Shankar SM, Nania JJ. Management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in children receiving chemotherapy. Paediatr Drugs 2007;9:301-9.
9. Wang XL, Wang XL, Wei W. Retrospective study of *Pneumocystis* pneumonia over half a century in mainland China. J Med Microbiol 2011;60:631-8.
10. Torres HA, Chemaly RF, Storey R, Aguilera EA, Noguera GM, Safdar A, et al. Influence of type of cancer and hematopoietic stem cell transplantation on clinical presentation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:382-8.
11. Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Souala M, Dary M, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:523-31.
12. Kim SJ, Lee J, Cho YJ, Park YS, Lee CH, Yoon HI, et al. Prognostic factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients without HIV infection. J Infect 2014;69:88-95.
13. Tamai K, Tachikawa R, Tomii K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, et al. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in patients with non-HIV *Pneumocystis* pneumonia. Intern Med 2014;53:1113-7.
14. Lundberg BE, Davidson AJ, Burman WJ. Epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia in an era of effective prophylaxis: the relative contribution of non-adherence and drug failure. AIDS 2000;14:2559-66.
15. World Health Organization: Programme for the Control of Acute Respiratory infections. Acute respiratory infection in children: case management in small hospitals in developing countries. A manual for doctors and other senior health workers. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1990.
16. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005;6:2-8.
17. Zajac-Spychala O, Gowin E, Fichna P, Wysocki J, Fichna M, Kowala-Piaskowska A, et al. *Pneumocystis* pneumonia in children - the relevance of chemoprophylaxis in different groups of immunocompromised and immunocompetent paediatric patients. Cent Eur J Immunol 2015;40:91-5.
18. Saltzman RW, Albin S, Russo P, Sullivan KE. Clinical conditions associated with PCP in children. Pediatr Pulmonol 2012;47:510-6.
19. Kofteridis DP, Valachis A, Velegraki M, Antoniou M, Christofaki M, Vrentzos GE, et al. Predisposing factors, clinical characteristics and outcome of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-negative patients. J Infect Chemother 2014;20:412-6.
20. Iriart X, Challan Belval T, Fillaux J, Esposito L, Lavergne RA, Cardeau-Desangles I, et al. Risk factors of *Pneumocystis* pneumonia in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. Am J Transplant 2015;15:190-9.
21. Laursen AL, Mogensen SC, Andersen HM, Andersen PL, Ellermann-Eriksen S. The impact of CMV on the respiratory burst of macrophages in response to *Pneumocystis carinii*. Clin Exp Immunol 2001;123:239-46.
22. Jensen AM, Lundgren JD, Benfield T, Nielsen TL, Vestbo J. Does cytomegalovirus predict a poor prognosis in *Pneumocystis carinii* pneumonia treated with corticosteroids? A note for caution. Chest 1995;108:411-4.
23. Saah AJ, Hoover DR, Peng Y, Phair JP, Visscher B, Kingsley LA, et al. Predictors for failure of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. JAMA 1995;273:1197-202.
24. Nahimana A, Rabodonirina M, Zanetti G, Meneau I, Francioli P, Bille J, et al. Association between a specific *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase mutation and failure of pyrimethamine/sulfadoxine prophylaxis in human immunodeficiency virus-positive and -negative patients. J Infect Dis 2003;188:1017-23.
25. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, Furrer H, Bucher HC, Briel M. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2015;4:Cd006150.
26. Moon SM, Kim T, Sung H, Kim MN, Kim SH, Choi SH, et al. Outcomes of moderate-to-severe *Pneumocystis* pneumonia treated with adjunctive steroid in non-HIV-infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:4613-8.
27. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pne-



- umonia. Chest 1998;113:1215-24.
28. Barbounis V, Aperis G, Gambletsas E, Koumakis G, Demiris M, Vassilomanolakis M, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with solid tumors and lymphomas: predisposing factors and outcome. Anticancer Res 2005;25:651-5.
  29. Guo F, Chen Y, Yang SL, Xia H, Li XW, Tong ZH. *Pneumocystis* pneumonia in HIV-infected and immunocompromised non-HIV infected patients: a retrospective study of two centers in China. PLoS One 2014;9:e101943.
  30. Gracia JD, Miravittles M, Mayordomo C, Ferrer A, Alvarez A, Bravo C, et al. Empiric treatments impair the diagnostic yield of BAL in HIV-positive patients. Chest 1997;111:1180-6.
  31. Leigh TR, Gazzard BG, Rowbottom A, Collins JV. Quantitative and qualitative comparison of DNA amplification by PCR with immunofluorescence staining for diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Clin Pathol 1993;46:140-4.
  32. Colangelo G, Baughman RP, Dohn MN, Frame PT. Follow-up bronchoalveolar lavage in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Pneumocystis carinii* burden predicts early relapse. Am Rev Respir Dis 1991;143:1067-71.

## 요약

**목적:** 국내 소아에서 발생한 PCP의 예후와 관련된 인자들과 PCP 예방요법의 효과를 분석하였다.

**방법:** 2002년 1월부터 2015년 4월까지 최근 13년간 서울아산병원 어린이병원에서 면역형광법 및 PCR 검사를 통해 PCP로 확진된 18세 이하 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. PCP 예방요법 유무에 따른 임상경과의 차이 및 PCP 관련 사망의 위험 요소를 분석하였다.

**결과:** 총 24명의 PCP 확진 환자의 진단시 나이는 5세 3개월(범위, 3개월-18세)였고, 모두 기저질환을 동반하였으며, 23명(95.8%)은 혈액질환 또는 조혈모세포이식(15명), 고형장기 이식(4명) 및 일차성 면역결핍 질환(4명) 등의 면역저하 환자였다. PCP 진단시 기침과 빈호흡이 가장 흔한 증상이었으며(각각 92%), 79%에서 발열이 동반되었다. 호흡부전 및 다발성 장기부전으로 발현한 경우는 19명(79%) 및 6명(25%)이었고, PCP 경과 중 8명(33%)은 기계환기가 필요하였으며 PCP 관련 사망률은 21% (5명)였다. 진단시 다발성 장기부전 동반이 통계적으로 유의한 사망 예측 인자였다(OR, 17.1 [95% CI 1.13-257.67];  $P=0.04$ ). 진단 1개월 이내에 적절한 PCP 예방요법이 시행된 경우는 12명(50%)였고, PCP 예방요법을 시행한 군에서 진단시 다발성 장기부전 동반이 적었으며( $P=0.014$ ), 치료 중 기계적 환기요법의 사용한 경우 및 재원일수가 유의하게 적었다(각각  $P=0.027$ ,  $0.021$ ).

**고찰:** PCP 진단시 다발성 장기부전이 동반된 경우 사망률이 높았으며, PCP 예방요법을 시행한 군에서도 PCP가 발생하였으나 상대적으로 양호한 임상 경과를 보였다. 추후 소아의 PCP 발생의 위험 요인 및 적절한 예방요법의 구축을 위한 장기적인 전향적 연구가 필수적이다.