

비혈연간 골수이식 후 무균실에서 발생한 마이코플라즈마 폐렴 1예

아주대학교 의과대학 소아과학교실

김병주 · 김효정 · 배기수 · 김문규

Mycoplasma Pneumonia Associated with Unrelated Bone Marrow Transplantation (UBMT)

Byoung Ju Kim, M.D., Hyo Jung Kim, M.D., Ki-Soo Pai, M.D. and Moon Kyu Kim, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

Mycoplasma pneumoniae is one of the most common etiological agent causing community acquired interstitial pneumonia. The pathophysiological mechanism of the disease is based on a unique gliding motility, adhesion to respiratory epithelial cells and the induction of a pathological hyperstimulation of cellular response mechanism of the host in addition to the direct invasion. We reported a 7-year-old child with mycoplasma pneumonia after undergoing unrelated bone marrow transplantation for the treatment of juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). He developed severe productive cough and dyspnea about three weeks after UBMT. After serologic study of acute and convalescent phase, mycoplasma pneumonia was confirmed and respiratory symptoms

was improved after roxithromycin therapy. Because he was reversibly isolated and had no contact with community, there was a possibility of endogenous reactivation. This case suggests that when the bone marrow transplant recipient manifests respiratory symptoms such as cough and dyspnea, mycoplasma pneumonia should be included as one of the possible causative disease in addition to CMV pneumonitis or pneumocystis carinii pneumonia. (Korean J Hemato Stem Cell Trans 2002;7:100-104)

Key Words: Mycoplasma pneumonia, Unrelated bone marrow transplantation (UBMT), JMML

서 론

사람에서 분리되는 *Mycoplasma*는 15종이 있으며 대부분 정상균종으로 존재하고 사람에 대한 병원성이 인정된 균종은 *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* 등 4종뿐으로, 이 중 *M. pneumoniae*를 제외한 다른 균종들은 모두 비뇨생식기 감염을 일으킨다.¹⁾ *Mycoplasma pneumoniae*는 사람의 상기도로 감염되어 비정형 폐렴을 일으키는 가장 대표적인 병원성 *Mycoplasma*로 지역 획득성(community acquired), 간질성 폐렴의 가장 흔한 원인 중의 하나이다. 발병기전은 균주가 호흡기 상피세포에 부착하여 직접적인 침습과 함께 숙주의 세포면역을 과발현시킴으로써 질병을 유발하며²⁾ 숙주의 호흡기 상피세포에 부착할 때 균주의 표면에 위치한 adhesin이 관여하는 것으로 알려져 있다.³⁻⁵⁾ 최근에는 *M. pneumoniae* 및 *M. hominis* 등이 숙주의 세포내에 존재하고 장기간 생존이 가능한 것으로

보고되고 있으며 이것으로 *Mycoplasma* 감염의 만성적인 특성과 무증상 보균자가 있다고 설명한다.⁶⁾ 마이코플라즈마 폐렴은 흔히 평균 5~9세의 소아에서 많이 발생하며 잠복기는 10~15일 정도로 길고, 건성 기침과 발열, 두통, 전신 권태 등의 호흡기 감염증상 이외에 설사, 구토 등 소화기 증상도 나타난다. 매년 늦가을에서 초봄에 유행하는 것으로 보고되고 있으나, 이 이유에 대하여는 아직까지 밝혀져 있지 않다.

이상과 같은 마이코플라즈마 폐렴의 특성에 비추어 외부와 격리되어 치료 받는 골수이식 환자가 호흡기 증상을 호소할 때 *M. pneumoniae*에 의한 감염의 가능성은 거의 없는 것으로 여겨지며 대부분 거대세포바이러스 폐렴(CMV pneumonitis)이나 주폐포자충 폐렴(*Pneumocystis carinii pneumonia*)과 같이 면역저하와 관련하여 나타나는 기회감염만을 생각하기 쉽다. 특히 적절한 면역억제가 필수적인 비혈연간 골수이식 시에는 면역기능이 회복되기 전까지 기회감염으로 인한 호흡기 감염이 많은 것이 사실이다.

저자들은 비혈연간 골수이식술 후 무균실에서 치료 받았던 연소성 골수단구성 백혈병 환자에게서 발생한 마이코플라즈마 폐렴 1예를 경험하였으며, 환자는 면역이 억제된 상태에서 외부와의 접촉 없이 마이코플라즈마 폐렴이 발생하

책임저자 : 김문규, 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지
⑨ 442-721, 아주대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 031-219-5168, Fax: 031-219-5169
E-mail: mk6309@ajou.ac.kr

였으므로 지역 획득성 감염 외에 마이코플라즈마 폐렴의 내재성 재활성화(endogenous reactivation) 기전을 보여주는 사례가 될 수 있어 보고하는 바이다.

증 레

출생 시에는 문제가 없었던 6년 7개월된 남자 환아로 잦은 상기도 감염증을 보이고 3세 이후에는 복부팽만이 나타났으며, 1999년 3월에는 원인 미상의 경부 림프선염으로 본원에서 외과적인 절제술을 시행 받았는데 당시 조직소견에서는 비특이적인 염증 외에 특이소견은 관찰되지 않았다. 이후 지속적인 원인 미상의 간비장 종대를 주소로 본원에서 추적 관찰해오던 중 1999년 11월 연소성 골수단구성 백혈병(juvenile myelomonocytic leukemia)으로 진단 받고 cytarabine, etoposide 및 idarubicin으로 항암화학요법을 시행 후 완전관해되었다. 혈연간 공여자가 없어 한국골수은행협회

(KMDP)에 의뢰하였으며 고해상도(high resolution)상으로 주요 조직적합성항원 B locus에 1 mismatch (환자: HLA A 2402×3303; B 4403×5401; C 0102×14; DRB1 0405×1302/

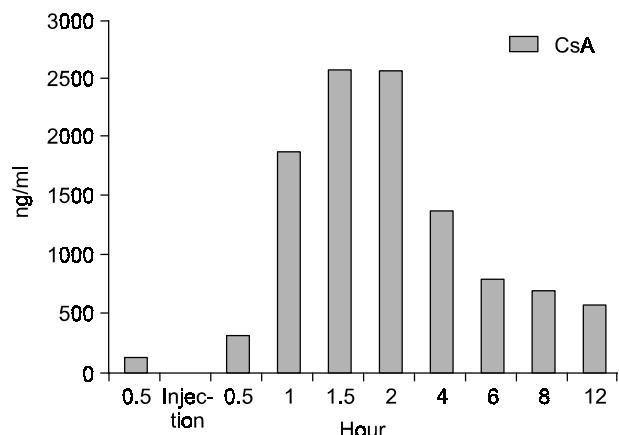


Fig. 1. pharmacokinetics for CsA in the patient.

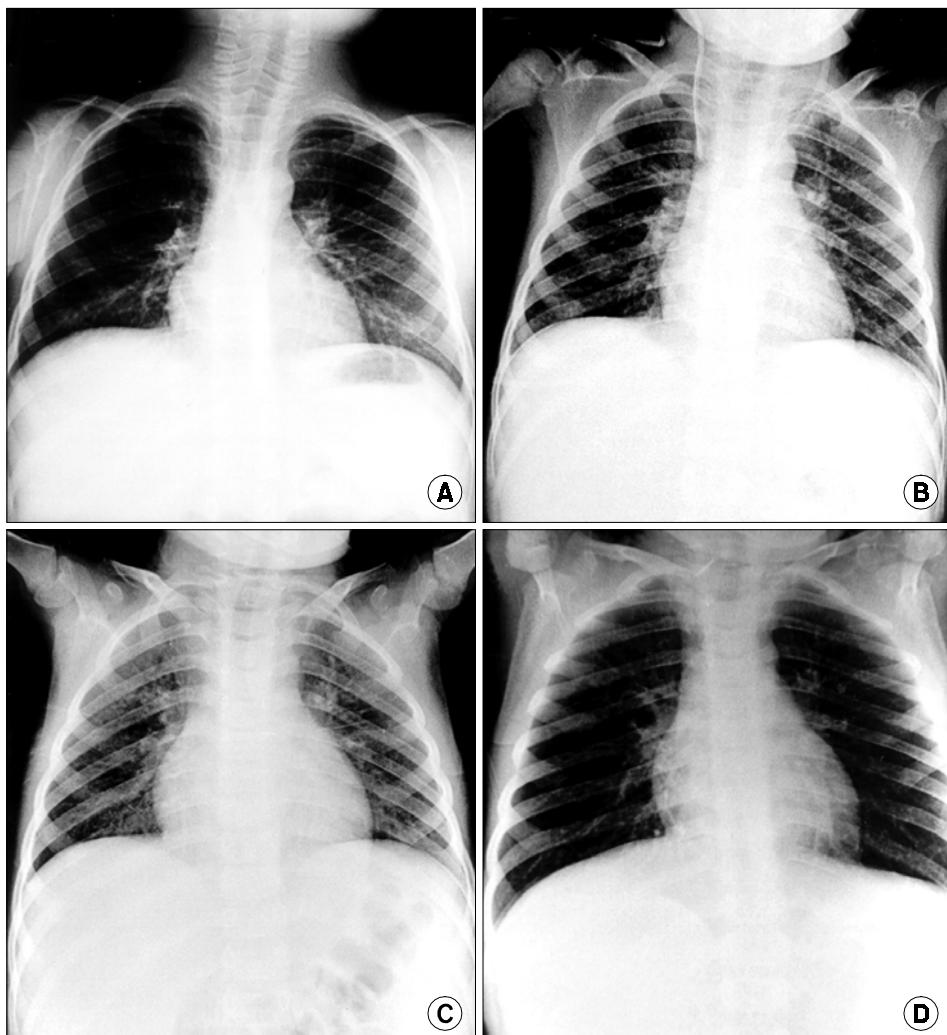


Fig. 2. Chest X-ray presenting interstitial pneumonia. (A) is a initial normal chest X-ray, (B) show the both parahilar infiltration (D+20), (C) demonstrate diffuse interstitial pneumonia (D+29), (D) show some-what improvement after roxithromycin therapy (D+38).

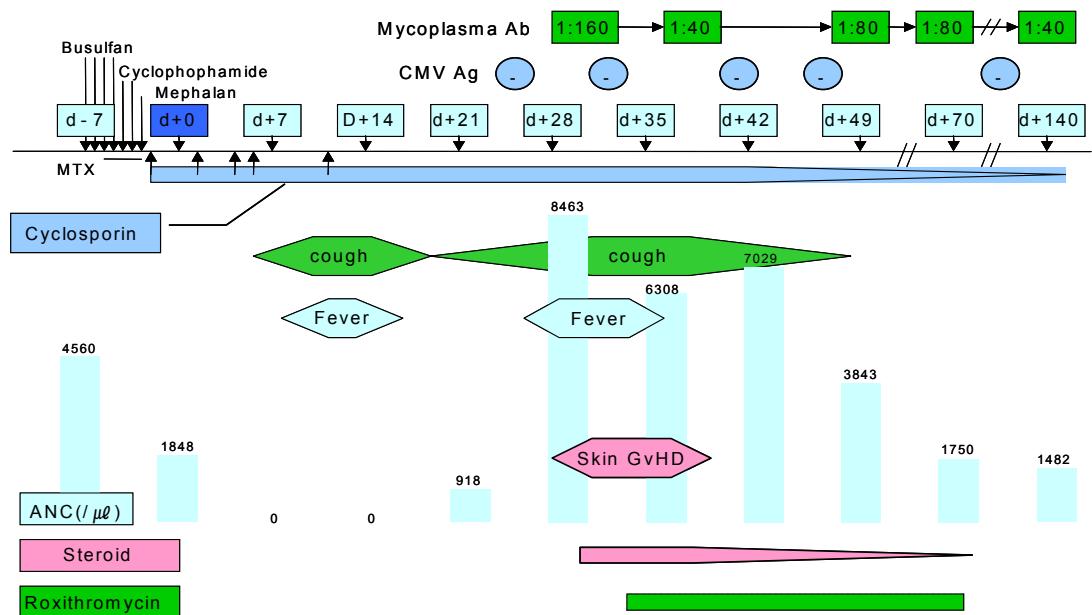


Fig. 3. The course of the patient and the change in mycoplasma-specific Ab titer.

공여자: HLA A 2402×3303; B 4402×5401; C 0102×14; DRB1 0405×1302), ABO 항원이 일치(환자: O+/공여자: O+)되는 비혈연간 골수이식을 시행하였다. Busulfan (4 mg/kg #4, PO, D-7, -6, -5, -4), cyclophosphamide (60 mg/kg, IV, D-3, -2) 및 melphalan (140 mg/m², IV, D-1)으로 전처치하였으며, 이식편대숙주병 예방을 위해서 cyclosporin A (CsA) (3 mg/kg/day #2, IV, D-1~)와 methotrexate (15 mg/kg, IV, D+1, 10 mg/kg D+3, 6, 11)를 사용하였고 입원 중 CsA의 혈중 기저농도는 100~200 ng/mL로 측정되었다. 이식 당시 조혈모세포는 단핵구 수로 3.2×10⁸/kg, CD34⁺ 세포 수로 1.33×10⁶/kg가 주입되었다. 이식 11일째 지속적으로 CsA의 혈중농도가 낮게 측정되어 혈중농도변화를 알아보기 위해 약동학검사를 시행하였고 3 mg/kg을 1회 정맥투여 후 환아의 중심정맥카테터로부터 혈액을 채혈함으로써 약물 투여 30분 전부터 투여 후 12시간까지의 약물농도를 측정하였다 (Fig. 1). 간정맥 폐쇄질환의 예방목적으로 heparin (100 U/kg/day)과 prostaglandin E1 (Eglandin 5μg/day)을 정주하였으며, 감염예방의 목적으로 이식 7일 전부터 intraconazole을 경구투여하였다. 과립구생성촉진인자(G-CSF)는 이식 후 다음날부터 절대과립구 수가 500/L³ 이상으로 3일 연속 유지될 때까지 투여하였다. 이식 후 16일째 과립구 생착되었으며, 이식 후 24일째 골수검사 및 microsatellite polymorphism 검사로 complete chimerism을 확인하였고 수혈 없이 혈소판 수가 20,000/L³ 이상으로 유지되었다. 환아는 이식 후부터 19일째까지 무균실에서 치료 받았으며 이 후 격리병실에서 치료를 계속해왔다. 이식 3주 후 기침, 가래 등의 호흡기 증

상이 진행되어 28일째부터 악화되었으며 당시 시행한 흉부 X-ray상 양폐엽에 간질성 폐렴침윤 소견이 관찰되었다 (Fig. 2). 또한 혈청학적 검사상 CMV antigen이 음성인 반면 Mycoplasma 특이항체에 대한 titer가 1 : 160으로 높게 측정되어 마이코플라즈마 폐렴으로 진단되었다 (Fig. 3). Mycoplasma 특이항체 검사는 Serodia-Mycob II 시약을 이용한 입자응집법으로 시행되었으며 IgG형 및 IgM형 항체의 총 합으로 측정되었다. 환아는 roxithromycin을 투여 받은 이후 기침 및 호흡곤란 등의 증상의 호전을 보였으며 추적 관찰한 흉부 X-ray상에서도 폐렴침윤의 호전 소견을 관찰할 수 있었다 (Fig. 2). 이식 후 27일째 발열과 함께 피부발진이 발생하여 피부조직검사를 시행하였으며, 제2도의 피부 이식편대숙주병의 소견이 보여 부신피질호르몬제를 투여하였고 이후 피부발진은 호전되어 점차 감량투여하였다. 이식 후 43일째 환아는 특별한 이상소견 없이 건강하게 퇴원하였으며 현재 이식 후 12개월째 무병생존하며 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

기존의 골수이식 수여자의 호흡기 감염에 대한 여러 연구들^{7,8)}을 살펴보면 Mycoplasma species가 그 원인으로 보고된 문헌은 거의 없으며 1994년 골수이식 수여자에서 발생한 미만성 폐출혈 증례보고에서 골수이식 후 호흡기 감염의 원인으로 Mycoplasma species가 거론된 것이 처음이다.⁹⁾ 골수이식 수여자에게서 Mycoplasma 감염의 보고가 드문 것

은 그 진단이 혈청학적 검사에 근거하고 있다는 점인데 면역이 억제되어 있고 자주 수혈을 받는 골수이식 수여자의 경우에는 *M. pneumoniae*에 대한 특이항체 검사가 쉽게 위음성으로 나타날 수 있다. 또한 *M. hominis* 같은 다른 *Mycoplasma species*에 대한 혈청학적 검사는 아직 일반적으로 이용하기 어려운 상황이며 많은 미생물 실험실에서는 기술적인 문제 등으로 호흡기 검체에 대하여 *Mycoplasma species*에 대한 배양검사를 실시하지 않고 있다. 따라서 호흡기 감염이 있었던 골수이식 수여자의 경우 *Mycoplasma species*에 의한 감염이 실제보다 많은 부분을 차지할 수 있다.

마이코플라즈마 폐렴은 앞서 기술한 바와 같이 여러 사람과의 접촉이 있는 장소에서 감염된 사람에 의해 전염되며 계절적인 유행양상도 보인다. 하지만 대부분의 골수이식술은 외부와 격리되어 진행되며 의료진은 감염 예방을 위한 조치들을 취하기 때문에 환자는 감염자에 의해 전염될 기회가 극히 드물다. 따라서 골수이식 수여자에서 발생한 마이코플라즈마 폐렴은 감염자에 대한 접촉 외에 다른 발병 가능성이 있다. 즉 골수이식을 시행 받는 환자의 경우 자가 골수가 제거되고 이식편대숙주병 예방을 목적으로 면역억제제를 투여받음으로 인해 면역이 억제되는 기간이 있는데 이런 면역억제된 환자의 상태와 연관하여 볼 때 미리 감염되어 내재된 상태에 있던 *Mycoplasma* 균주의 재활성화로 질병이 유발되었을 가능성을 고려해 볼 수 있다.

현재까지 알려진 바로 *Mycoplasma*는 자가 복제가 가능한 가장 작은 세포이며 생합성 능력에 있어 제한점이 있기 때문에 기생적인 존재 양상을 보인다. 여러 보고들¹⁰⁻¹³⁾에 따르면 *Mycoplasma* 종의 일부는 전자현미경하에서 세포내에 존재하는 것이 발견되어 왔으며 Baseman 등¹⁴⁾은 confocal microscopy를 사용하여 *Mycoplasma*의 세포내로의 이동과 세포내에서의 위치에 관하여 보고한 바 있다. 또한 최근에 *Mycoplasma*가 숙주의 세포내에서 DNA 합성과 복제를 할 수 있고 오랫동안 생존할 수 있으며 세포내에 존재하던 *Mycoplasma*가 6개월이 지나서까지 인체 세포에 대해 감염을 유발할 수 있음을 실험적으로 밝힌 바 있다.¹⁵⁾ 아직까지 *in vitro* 상에서의 결과이고 이에 대한 임상보고는 없지만 *Mycoplasma*가 인체의 세포내에 존재하면서 추후 주변 환경의 변화에 따라 감염 증상을 유발할 수 있음을 시사해 주고 있다.

한편 골수이식 시 이식편대숙주병의 예방목적으로 대부분의 환자들은 CsA를 투여받는데, Reddy 등¹⁶⁾은 CsA는 *M. pneumoniae*가 숙주의 호흡기 상피에 부착될 때 관여하는 adhesin을 억제하는 작용이 있다고 보고하였다. 서론에서 기술한 바와 같이 adhesin은 외부로부터 숙주 상피세포내로의 *M. pneumoniae*의 침습력을 결정짓는데,³⁻⁵⁾ CsA는 adhesin

의 작용을 촉매하는 PPIs (Peptidyl-prolyl isomerases)와 결합하여 그 작용을 비활성화함으로써 adhesin의 기능을 억제한다. 따라서 CsA를 투여 받는 환자에게 있어 *M. pneumoniae*에 의한 외부로부터의 감염의 가능성은 낮다. Reddy 등¹⁶⁾의 연구에 사용된 CsA의 유효 농도는 골수이식 환자에게 면역억제를 위하여 사용하는 농도에 비하여 다소 높았으나 본 환아의 CsA 약물역동학 실험(Fig. 1)에서와 같이 투여 후 기저치의 약 20배까지 증가하는 CsA의 혈중농도 변화를 고려하면 그 의의가 있다고 하겠다. 앞으로 *in vivo* 연구 등이 더 필요하겠지만 대부분의 골수이식 수여자가 CsA를 투여 받는다는 사실도 간접적이지만 *M. pneumoniae*의 내재성 재활성화의 가능성을 시사한다고 할 수 있다.

환아가 잠복기 감염상태로 입원하였을 가능성을 고려해야 하겠지만 본격적으로 증상이 나타난 시점이 이식 후 약 3주가 지나서였으며 1주간의 전처치 기간 등을 포함한다면 입원 후부터 폐렴증상 발현까지의 기간은 약 5주로서 잠복기 기간을 넘어서게 된다. 또한 *M. pneumoniae*의 주요 표적 세포는 호흡기 상피세포이며 기타 장기로의 침습이 가능하지만 골수세포로의 감염에 대한 보고가 없어 공여자의 골수로부터 감염되었을 가능성은 배제할 수 있겠다.

이상과 같은 사실로 미루어 골수이식술 시행 후 발생한 호흡기 감염 시 *M. pneumoniae*도 기존의 기회감염성 폐렴과 함께 충분히 원인균으로 고려할 필요가 있음을 알 수 있으며 본 증례에서와 같이 호흡기 증상 초기에 그 가능성을 고려하지 않음으로써 진단이 늦어지고 치료가 지연되는 사례를 줄일 수 있을 것으로 생각한다.

요약

마이코플라즈마 폐렴은 학동기에 호발하는 유행성 폐렴으로 골수 이식과 관련되어 보고된 문헌이 거의 없으며 골수 이식과 관련한 호흡기증상 발현 시 대부분의 경우에는 기회감염성 폐렴만을 고려하게 된다. 저자들은 본원에서 연소성 골수단구성 백혈병을 진단 받고 비혈연간 골수이식술을 시행 받은 이후 폐렴증상을 보인 7세된 남자 환아 1예를 경험하였으며, 흉부 X-ray 및 급성기의 혈청 내 마이코플라즈마 특이항체를 검사함으로써 마이코플라즈마 폐렴을 확진할 수 있었고 roxithromycin 투여 후에 증상의 호전을 관찰하였다. 따라서 본 증례를 통하여 골수이식 후 면역억제 중 발생하는 호흡기 감염 시 잘 알려져 있는 CMV pneumonitis 및 pneumocystis carinii pneumonia 외에 아직 골수이식과 관련된 정확한 병인은 알려져 있지 않으나 마이코플라즈마 폐렴에 대한 고려도 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) 장명웅: *Mycoplasma infection*. 감염발생정보 12:56-60, 2001
- 2) Jacobs E: *Mycoplasma infections of the human respiratory tract*. Wien Klin Wochenschar 109:574-577, 1997
- 3) Baseman JB: The cytadhesins of *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium*. In: Rottem S, Kahane I, eds.: Subcellular biochemistry: *Mycoplasma* cell membranes, p809-817, New York, Plenum Press, 1993
- 4) Krause DC, Leith DK, Wilson RM, Baseman JB: Identification of *Mycoplasma pneumoniae* proteins associated with haemadsorption and virulence. Infect Immun 35:809-817, 1982
- 5) Layh-Schmitt G, Hilbert H, Pirkle E: A spontaneous haemadsorption-negative mutant of *Mycoplasma pneumoniae* exhibits a truncated adhesin-related 30-kDa protein and lacks the cytadherence-accessory protein HMW1. J Bacteriol 177:843-846, 1995
- 6) Marshall A, Afshar B, Pacy J, Pitcher D, Miles R: Intracellular location of mycoplasmas. Microbiology 144:3240-3241, 1998
- 7) Crawford SW, Hackman RC, Clark JG: Open lung biopsy diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates after marrow transplantation. Chest 94:949-959, 1988
- 8) Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vernant JP: Pulmonary complications occurring after allogenic bone marrow transplantation. Cancer 58:1047-1054, 1986
- 9) Kane JR, Shene JL, Krance RA, Hurwitz CA: Diffuse alveolar hemorrhage associated with *Mycoplasma hominis* respiratory tract infection in a bone marrow transplant recipient. Chest 105:1891-1892, 1994
- 10) Lo S-C, Hayes MM, Kotani H, et al: Adhesion onto and invasion into mammalian cells by *Mycoplasma penetrans*: a newly isolated mycoplasma from patient with AIDS. Mod Pathology 6:276-280, 1993
- 11) Taylor-Robinson D, Davies HA, Sarathchandra P, Furr PM: Intracellular location of mycoplasmas in cultured cells demonstrated by immunocytochemistry and electron microscopy. Int J Exp Path 72:705-714, 1991
- 12) Jensen JS, Blom J, Lind K: Intracellular location of *Mycoplasma genitalium* in cultured Vero cells as demonstrated by electron microscopy. Int J Exp Path 75:91-98, 1994
- 13) Mernaugh GR, Dallo SF, Holt SC, Baseman JB: Properties of adhering and non-adhering populations of *Mycoplasma genitalium*. Clin Inf Dis 17:S69-78, 1993
- 14) Baseman JB, Lange M, Criscimagna NL, Giron JA, Thomas CA: Interplay between mycoplasmas and host target cells. Microb Oathog 19:105-116, 1995
- 15) Dallo SF, Baseman JB: Intracellular DNA replication and long-term survival of pathogenic mycoplasmas. Microbial Pathogenesis 29:301-309, 2000
- 16) Reddy SP, Rasmussen WG, Baseman JB: Correlations between *Mycoplasma pneumoniae* sensitivity to cyclosporin A and cyclophilin-mediated regulation of mycoplasma cytadherence. Microbial Pathogenesis 20:155-169, 1996