

폐구균 접종 후 비장절제술을 받은 만성면역혈소판감소자색반병 환자에서 발생한 폐렴사슬알균패혈증 1예

이정표 · 김호선 · 한정우 · 유철주

연세대학교 의과대학 소아과학교실

Pneumococcal Sepsis 8 Years after Splenectomy for Chronic Immune Thrombocytopenia: A Case of Vaccinated 12-year-old Patient

Jungpyo Lee, M.D., Hyo Sun Kim, M.D., Jung Woo Han, M.D. and Chuhi Joo Lyu, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Splenectomy is a safe and effective procedure in the refractory or chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients. Overwhelming post-splenectomy infection (OPSI) is rare but fatal. The lifetime risk of post-splenectomy patients to develop an OPSI with encapsulated bacteria (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* or *Neisseria meningitidis*) is about 1-5% and the mortality is reported more than 50% in 48 hours. Though vaccination against encapsulated bacteria cannot prevent all infection, vaccination is essential for the patients. We report a case of OPSI in a 12-year-old post-splenectomy boy who was vaccinated pneumococcal polysaccharide 7-valent against pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*) 2 months before splenectomy.

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580
Clin Pediatr Hematol Oncol
2013;20:62~65

Received on April 1, 2013
Revised on April 13, 2013
Accepted on April 20, 2013

Corresponding author: Chuhi Joo Lyu
Department of Pediatrics, Yonsei
University College of Medicine,
50 Yonsei-ro, Seogaemun-gu, Seoul
120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-2060
Fax: +82-2-393-9118
E-mail: cj@yuhs.ac

Key Words: Immune thrombocytopenia, Splenectomy, Pneumococcal vaccine, Sepsis

서 론

면역혈소판감소자색반병(immune thrombocytopenia, ITP)은 소아에서 발생하는 혈소판감소의 가장 흔한 원인으로, 혈소판감소(<150,000/ μ L)를 보이면서 다른 전신 질환과 관련이 없는(이차 ITP가 아닌) 자가면역 질환이며, 증상 지속 기간이 12개월 이상일 때를 만성ITP로 정의한다[1,2]. 소아의 경우 자연 치유 빈도가 약 80%로 높고, 20-30%에서 만성적으로 진행되는 것으로 알려져 있다[1,3]. 스테로이드, 면역글로불린 치료에 무반응 또는 의존성을 보이는 경우 비장절제술은 효과적인

치료법이 될 수 있다[4,5].

비장절제술을 시행 받은 사람(혹은 무비중 환자)에게 피막성 세균(encapsulated bacteria, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* or *Neisseria meningitidis*)에 의한 overwhelming post-splenectomy infection (OPSI)이 발생할 확률은 1-5%에 이르며[6,7], 발생하였을 경우 매우 적극적인 치료에도 불구하고 사망률은 50-70%에 이른다[6-9].

우리는 만성ITP로 약 8년 전에 비장절제술을 시행 받은 환아가 예방접종을 시행했음에도 불구하고 폐렴사슬알균패혈증에 빠진 증례를 보고하고자 한다.

증 례

12년 9개월 된 남자 환아가 1일 간의 발열, 두통, 진신쇠약, 수 차례 구토 증상이 발생하여 지역 2차 병원에 입원하여 말초혈액 균배양 검사를 포함한 혈액검사를 시행하였다. 백혈구 14,020/ μ L (호중구 75%, 락중성구(band neutrophil) 19%), 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 16 mm/hr, C-반응단백질(c-reactive protein, CRP) 6.27 mg/L (참고치 0-5)로 나타났으며, 입원 초기에 활력징후는 안정적이었다. 균배양 검사 시행 후 경험적 항생제 cefuroxime과 tobramycin을 투여하였으나 열은 내리지 않았다. 다음날 아침 환아는 흉부 불편감, 호흡곤란, 토혈 증상을 호소하였고 저혈압 양상을 보여 혈압 상승제(dopamine)를 투여하였다. 다시 말초혈액 균배양 검사를 시행한 후 teicoplanin과 isepamicin으로 항생제를 바꾸어 투여하였다. 환아는 혈압 상승제의 사용에도 불구하고 저혈압이 호전되지 않고 빈맥 등 쇼크(shock) 상태가 지속되고 12시간 이상 무뇨증 상태로 투석 치료 및 중환자집중치료실 입실 가능성 있어 본원으로 전원되었다.

환아는 생후 7개월에 면역혈소판감소자색반병을 진단받고 그 이후 지속적으로 본원 외래에서 스테로이드 제제를 포함한 여러 약물을 사용하면서 추적 관찰하였다. 하지만 지속적으로 혈소판 수치가 낮고(<50,000/ μ L) 멈추지 않는 비출혈 등의 출혈경향으로 입원치료를 받는 일이 반복되어 5세가 되던 2005년 8월에 복강경하비장절제술을 시행 받았다. 환아는 수술 2개월 전에 폐렴사슬알균(Pneumococcal polysaccharide 7-valent, Prevenar 7)과 헤모필루스 인플루엔자균에 대한 예방접종을 하였다. 수술 후 혈액에서 *Serratia marcescens* 동정되어 패혈증으로 1주일 간 중환자집중치료실에서 치료를 받았다. 2년 후 환아는 육안적 혈뇨를 주소로 검사 시행하여 신장 생검을 통해 IgA nephropathy (subclass II)로 진단받고 역시 외래에서 추적 관찰 중이었다. 비장절제술 이후 폐렴사슬알균에 대한 추가접종은 하지 않았다.

본원 도착 당시 초기 활력징후는 혈압 83/39 mmHg, 맥박 124회/분, 체온 37.1°C, 호흡수 30회/분 이었다. 환아는 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고 지남력 또한 완전히 보존되어 있었으며 신경학적으로 이상징후는 보이지 않았다. 환아는 오심과 경미한 정도의 두통을 호소하였고 수 차례 구토 증상을 보였다. 피부색은 창백하거나 청색증을 띠지 않았으며 요골동맥과 족배동맥 모두에서 각각 맥박이 약하게 느껴졌다. 흉곽은 대칭적 팽창을 보였고 양 폐야의 호흡음은 일정하였으며 나옴이나 천명은 청진되지 않았다. 심박동은 규칙적이었고

빈맥 소견을 보였으나 심잡음은 청진되지 않았다. 복부는 부드러웠고 장음은 정상이었으며, 촉진상 간비대 및 복부 종괴는 없었다. 단순 흉부 방사선 검사(chest X-ray)와 단순 복부 방사선 검사(abdomen X-ray)상 이상 소견은 보이지 않았다.

혈액검사에서 백혈구증가(26,220/ μ L), 혈소판감소(23,000/ μ L) 소견을 보였고 파중성혈관내응고증(disseminated intravascular coagulation, DIC) 인자검사서 양성 소견을 보였다. 또한 CRP 162.65 mg/L (참고치 0-8), 칼슘 6.5 mg/dL, 혈중요소질소(blood urea nitrogen, BUN) 36.1 mg/dL, 크레아티닌 2.91 mg/dL, 요산 9.5 mg/dL, 나트륨 139 mEq/L, 칼륨 4.4 mEq/L 이었다.

환아의 활력징후는 전원 20분 후 급격히 나빠져서 혈압 45/29 mmHg, 맥박 146회/분, 호흡수 40회/분이었다. 즉시 쇄골하정맥으로 중심정맥관을 삽입하고 생리식염수를 빠른 속도로 투여하였으며 norepinephrine과 dopamine도 투여하였다. 심한 저혈압 상태에서도 환아의 의식은 지속적으로 명료하였고 지남력도 보존되어 있었으며 혈압은 20분 만에 134/82 mmHg까지 상승하였다. 응급으로 시행한 심초음파에서도 이상 소견은 보이지 않았다. 15시간 이상 배뇨가 없는 상태에서 furosemide를 정맥으로 투여하였고, 혈액가스검사에서 발견된 대사성산증을 교정하기 위해 sodium bicarbonate도 정맥으로 투여하였으며, 약 30분 후부터 환아는 소변을 보기 시작하였다. 면역글로불린을 총 1 g/kg의 용량으로 3일에 나누어 투여하였고, 심각한 패혈성 쇼크로 판단하여 항생제는 teicoplanin과 meropenem을 사용하였다.

저녁이 되어도 오심, 구토, 두통 증상이 지속되어 뇌척수액 검사를 시행하였다. 검체는 무색이었으나 탁했고, 결과는 백혈구 2,275/ μ L, 단백 113.3 mg/dL, 당 41 mg/dL로 확인되어 수막염으로 진단할 수 있었다. 세균성 수막염일 것으로 판단하여 teicoplanin을 vancomycin으로 바꾸어 투여하였다. 더불어 두개내압을 조절하기 위하여 dexamethasone과 mannitol도 사용하기 시작하였다. 1-2시간 후부터 증상이 호전되어 환아도 편함을 느끼게 되었고, 활력징후도 안정적으로 계속 유지되었다. 배뇨량도 지속적으로 늘어 furosemide를 사용하지 않아도 잘 유지 되었다.

전원 2일 후, 환아가 처음 입원하였던 병원으로부터 두 번 시행했던 말초혈액 균배양 검사에서 pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*)가 동정되었음을 보고 받았다. 하지만 혈청형은 확인할 수 없었다. 본원에서 시행한 말초혈액 균배양 검사와 뇌척수액 균배양 검사에서는 아무 균도 동정되지 않았다. 제 7병일에 시행한 뇌척수액 검사에서 백혈구 2/ μ L, 단백 46.6 mg/dL, 당 64 mg/dL이었다.

환이는 입원 동안 경미한 정도의 간염과 췌장염이 있었으나 호전되었고, vancomycin을 총 2주간 사용한 후 퇴원하였다.

고 찰

각종 약물에 무반응 또는 의존성을 보이는 만성ITP에서 비장절제술은 중요한 치료 방법 중 하나이다[5]. 하지만 비장절제술 후 면역저하가 문제가 되고, 괴막성 세균에 감염되었을 경우 급성으로 악화될 우려가 크며(overwhelming post-splenectomy infection, OPSI) 사망률 또한 대단히 높다.

본 증례의 환이는 본원에 내원하였을 당시 저혈압이 심하고 12시간 이상의 무뇨증을 보였던 상태로 쇼크가 저명하였고, SIRS (systemic inflammatory response syndrome)에 합당하여 처음부터 패혈성 쇼크로 판단하여 치료를 시작하였으며, 뇌척수액 검사에서 수막염 소견까지 보였다. 항생제 치료를 시작하기 전, 이전 병원에서 시행한 초기 혈액 균배양 검사에서 폐렴사슬알균이 2번 연속 동정되어 폐렴사슬알균패혈증이 확진되었다. 다만 본원에서 시행하였던 혈액 균배양 검사와 뇌척수액 배양에서는 균이 동정되지 않았는데, 이것은 아마도 지역 2차 병원에서 1회 투여되었던 teicoplanin의 영향으로 균이 음전되었기 때문이라고 판단된다. 환이는 항생제, 면역글로블린, 혈압 상승제 등의 치료 후 빠르게 회복되는 모습을 보였고 비교적 건강한 모습으로 퇴원하였다.

환이는 약 8년 전에 만성 ITP로 비장절제술을 시행 받기 전 폐렴사슬알균 7가 백신을 접종 받았으나 급번 폐렴사슬알균패혈증이 발생하였다. 환이는 비장절제술 직후 패혈증이 있었던 것을 제외하면 지난 8년 간 큰 문제 없이 지내왔으며, 정상적인 학교 생활 및 일상 생활을 하고 있었다. 하지만 폐렴사슬알균패혈증으로 인해 자칫 사망에 까지 이를 수 있었던 상황이었음을 생각하면 그 예방의 중요성은 재차 강조하지 않아도 될 정도이다.

일반적으로 비장절제술이 예정되어 있을 경우 최소 2주 전까지 백신(vaccine)을 투여 받을 것이 권장되며, 추후에도 5-6년 주기로 계속 백신을 주기적으로 맞도록 권고하고 있다[2,10-12]. 덴마크에서 시행된 한 코호트 연구에서는 폐렴사슬알균 백신이 비장절제술을 시행 받은 환자에서 침습적 질환의 빈도를 유의하게 감소시킨다고 보고한 바 있다[13]. 또한 16세 미만 또는 50세 이상의 환자 중 폐렴사슬알균 백신에 충분한 반응을 보이지 못했거나(혈청학적으로) 이미 침습적인 폐렴사슬알균 감염이 있었던 경우에는 고위험군으로 분류된다. 나이에 관계 없이 고위험군에 해당하는 경우에는 일생 동안의 예방적 항생제 복용이 권고되며, 경구 penicillin이 일차적으로

권장된다[2]. 폐렴사슬알균의 여러 혈청형에 대한 다양한 백신이 개발되어, 폐렴사슬알균 7가 단백결합백신은 혈청형 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F에 대해 예방 효과가 있고, 13가 단백결합 백신에는 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A가 추가되었으며, 23가 다당 백신은 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F에 대한 예방 효과가 추가되었다.

본 증례의 환이는 2005년 6월에 7가 폐렴사슬알균 다당 백신을 접종 받았으며, 그 이후 추가접종(booster)은 받지 않았다. 급번 패혈증을 일으킨 폐렴사슬알균의 혈청형이 확인되지 않는 것은 환이가 접종 받은 7가 백신에 포함되지 않은 혈청형에 의한 감염이었을 가능성이 높다. 최근 국내뿐만 아니라 국외에서도 침습성 폐렴사슬알균 감염을 일으키는 혈청형의 변화에 대한 많은 보고들이 있으며, 그 중 19A 혈청형에 의한 감염이 증가되고 있다는 연구 결과들이 있다[14,15]. 따라서, 과거 좁은 범위의 혈청형에 대한 폐렴사슬알균 백신을 투여 받은 비장절제술 시행 환자들에 대해서는 좀 더 광범위한 혈청형에 대한 추가접종을 고려해야 할 것이다. 본 증례에서는 패혈증을 일으킨 균주가 폐렴사슬알균으로 밝혀졌으나 혈청형을 알 수 없는 점이 한계로 생각되며, 적절한 시기에 추가접종을 하지 못한 문제도 있었다. 환이는 추후 외래에서 23가 폐렴사슬알균 다당 백신을 투여 받을 계획이며, 예방적 항생제 복용도 고려하고 있다.

OPSI는 매우 드물지만 대단히 치명적이다. 예방접종을 통해 모든 혈청형을 예방할 수 없고, 설사 예방접종을 통해 항체가 충분하다고 해도 특정 혈청형에 대한 감염을 100% 예방할 수는 없다. 그렇다고 하더라도 비장절제술을 시행 받은 환자(혹은 무비중)에서 폐렴사슬알균, 헤모필루스 인플루엔자균, 수막구균에 대한 예방접종은 대단히 중요하다. 본 증례의 경험을 통해 비장절제술을 시행 받은 환자(혹은 무비중)들은 반드시 추적 관찰을 받으면서 의학적 권고대로 예방접종을 시행 받는 것이 중요하고, 광범위한 혈청형에 대한 폐렴사슬알균 백신의 정기적인 추가접종이 필요하며, 위험군에 따라 예방적 항생제 복용을 적절히 해야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Bennett CM, Tarantino M. Chronic immune thrombocytopenia in children: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:1223-38.
2. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee

- for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol* 2011;155:308-17.
3. Kubota M, Adachi S, Usami I, et al. Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study. *Int J Hematol* 2010;91:252-7.
 4. Gwilliam NR, Lazar DA, Brandt ML, et al. An analysis of outcomes and treatment costs for children undergoing splenectomy for chronic immune thrombocytopenia purpura. *J Pediatr Surg* 2012;47:1537-41.
 5. Lee MY, Park EA, Park JK, Lee SY. Role of splenectomy in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2010;17:147-54.
 6. Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:657-60.
 7. Lynch AM, Kapila R. Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:693-707.
 8. Brigden ML. Overwhelming postsplenectomy infection still a problem. *West J Med* 1992;157:440-3.
 9. Styrk B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med* 1990;88:33N-42N.
 10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:258-61.
 11. Castagnola E, Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenia or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol* 2003;71:319-26.
 12. Lortan JE. Management of asplenic patients. *Br J Haematol* 1993;84:566-9.
 13. Ejstrup P, Kristensen B, Hansen JB, Madsen KM, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis* 2000;32:521-5.
 14. Hsu KK, Shea KM, Stevenson AE, Pelton SI. Changing serotypes causing childhood invasive pneumococcal disease: Massachusetts, 2001-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:289-93.
 15. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *J Korean Med Sci* 2013;28:4-15.