

## 급성 백혈병 환아에 병발된 간 및 비장 칸디다증 2예

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이윤경 · 최은화 · 박진영 · 신희영 · 이환중 · 안효섭

= Abstract =

### Two Cases of Hepatosplenic Candidiasis in Children with Acute Leukemia

Yun Kyoung Lee, M.D., Eun Hwa Choi, M.D., Jin Young Park, M.D.  
Hee Young Shin, M.D., Hoan Jong Lee, M.D. and Hyo Seop Ahn, M.D.

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

Although intensive chemotherapy for malignant diseases can prolong the survival, it also induces profound immunosuppression and increase the risk of serious fungal infections. *Candida albicans* is the most common cause of systemic fungal infections and hepatosplenic candidiasis has been increasingly recognized as a variant of disseminated candidiasis among immunocompromised hosts. We have experienced two cases of hepatosplenic candidiasis in children with acute leukemia. They presented recurrent fever and hepatosplenomegaly after recovery from neutropenia. Characteristic 'target' lesions in the liver, spleen, and kidneys were noted on abdominal ultrasonography. Each case was confirmed by culture of blood or liver aspirates, respectively. Both were treated successfully with amphotericin-B in combination with fluconazole. Hepatosplenic candidiasis is considered as one of the important causes of fever unresponsive to empirical antimicrobial therapy in patients with prolonged neutropenia. Therefore, empirical antifungal therapy should be given to suspicious cases.

**Key Words :** Candidiasis, Neutropenia, Liver, Spleen

## 서    론

최근 백혈병 등 소아의 악성 종양에 대한 항암 화학요법이 강력해지고 이에 따른 생존율이 증가함에 따라, 면역 기능이 저하된 상태에서의 기회성 진균 감염이 증가하고 있다. 기회성 진균 감염의 가장 흔한 원인균은 칸디다 종(species)으로서 *Candida albicans* 가 가장 많으며 그 외에 *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* 등이 있다<sup>1-3)</sup>. 전신성 칸디다증(disseminated candidiasis)의 일부로 간과 비장을 침범하는 경우도 있으나, 최근에는 전신 감염과의 연

관성 없이 간 또는 간과 비장에만 국한된 농양으로 발현하는 경우에 대한 보고가 늘고 있으며<sup>4)</sup>, 이러한 간비칸디다증(hepatosplenic candidiasis)은 진단이 어렵고 적절한 항진균제로 치료하여도 예후가 좋지 않다는 임상적인 중요성이 있어 별개의 질환군으로 분류되기도 한다. 국내에서는 성인에서 백혈병에 동반된 간비칸디다증 6예가 보고되었으나<sup>5, 6)</sup> 아직 소아 연령에서의 발생예의 보고가 없다. 국내에서도 백혈병 등 소아의 악성 종양에 대한 항암 화학요법을 받는 환아가 늘어남에 따라 간비칸디다증의 빈도가 증가하고 이의 치료가 문제가 될 것으로 추정된다. 이에 저자들은 서울대학교 어린이 병원에서 급성 백혈병 환아에 병발된

간비칸디다증 2예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

### 증 례 1

12세 여아가 경부 림프절 종창과 점상 출혈을 주소로 입원하여 급성 림프구성 백혈병(ALL,  $L_2$ )으로 진단받고 관해유도 항암 화학요법(prednisolone, vincristine, L-asparaginase, daunorubicin)을 시작하여 관해에 성공하였다. 46병일째부터 강화 화학요법(cytosan, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine)을 시작하였고, 60병일째부터 호중구수가  $500/\text{mm}^3$ 이하로 감소하면서 발열이 발생하였으며 이 때의 혈액 배양 검사에서 *Klebsiella pneumoniae*가 분리되었다. 항암 치료를 중단하고 carbenicillin/clavulanic acid, amikin을 투여하여 62병일째부터 체온이 정상으로 회복되었으나, 67병일째에 다시 발열이 발생하였으며 이때의 alkaline phosphatase는 77 U/L였다(정상치:105-420 U/L). 항균제는 methicillin, cefotaxime, amikin으로 바꾸고 항진균제(fluconazole)

를 경험적으로 투여하였다. 74병일째에 우측 손등에 진균에 의한 것으로 생각되는 홍반성 피부 병변이 발생하여 조직 검사를 시행하고 정주용 항진균제(amphotericin-B)로 바꾸어 투여하였으며, 75병일째에 호중구수가  $500/\text{mm}^3$ 이상으로 회복되면서 발열이 호전되었다.

80병일째에 간과 비장이 1/2횡지씩 축진되고 좌복부의 동통을 호소하였으며 전신 쇠약감과 식욕부진이 지속되었다. 81병일째에 시행한 복부 초음파에서 간과 비장에 다수의 표적 병변(target lesion)이 관찰되었고(Fig. 1). 흉부 방사선 사진에서 내부에 동공을 포함하는 결절성 병변이 좌상엽에서 관찰되었다. 혈액 배양 검사와 피부 조직 배양 검사에서 *Candida tropicalis*가 분리되어 83병일째부터 fluconazole을 10일간 투여하였으나 이후 비장이 3횡지 축진되고 복부 초음파상 간과 비장의 표적병변의 수가 증가하였으며 양측 신장에 새로운 병변이 관찰되어(Fig. 1), 95병일째부터 amphotericin-B( $0.5 \text{ mg/kg/day}$ )로 바꾸어 투여하였다. 이후 추적한 복부 초음파에서 이전의 표적 병변의 수와 크기가 감소되기 시작하였으며 흉부

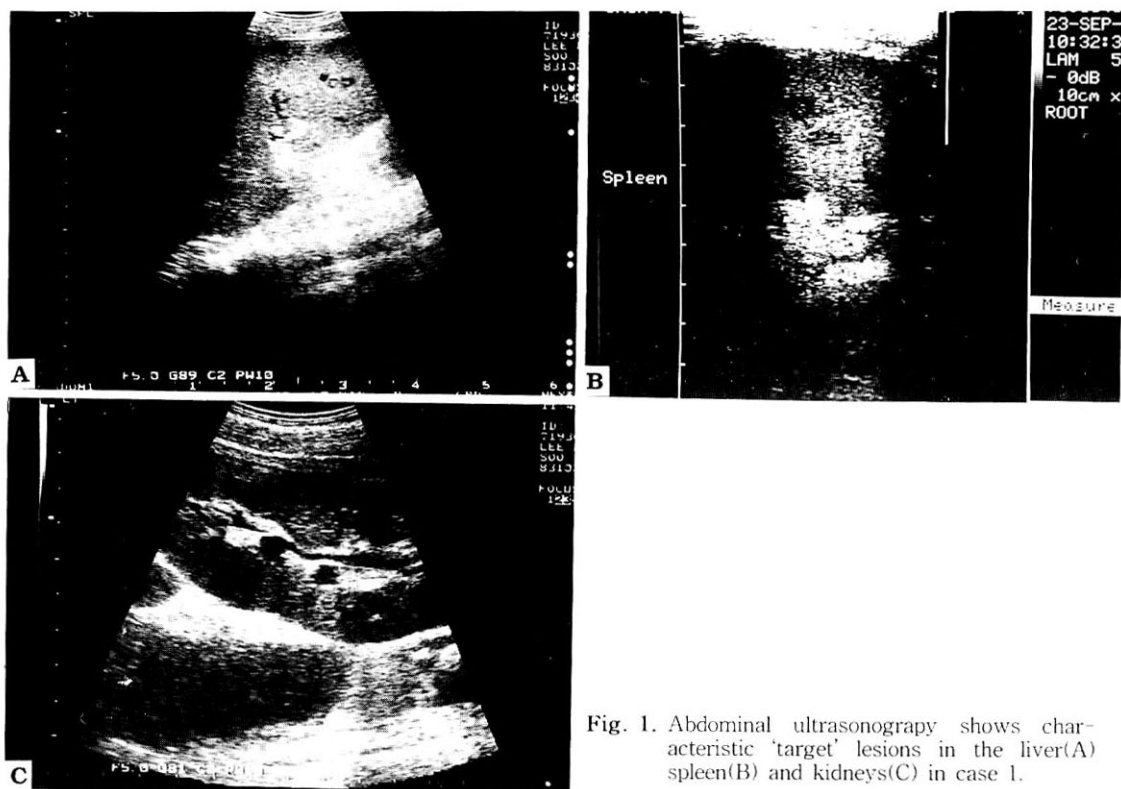


Fig. 1. Abdominal ultrasonography shows characteristic 'target' lesions in the liver(A) spleen(B) and kidneys(C) in case 1.

방사선 사진에서도 동공을 포함한 결절성 병변도 소실되었다. 이후 항암 치료를 다시 시작하였으며 amphotericin-B를 총 7주 동안 투여한 후(총 용량 946mg) 퇴원하였다. 이후 외래에서 fluconazole 200mg을 14주간 경구 투여한 후 시행한 복부 초음파에서는 간, 비장 및 신장에서 이상소견이 관찰되지 않았다. 이후 현재까지 11개월간 외래에서 항암 치료를 받고 있다.

## 증 례 2

4세된 여자 환아가 급성 림프구성 백혈병(ALL, L<sub>1</sub>)으로 진단받고 관해유도 항암 화학요법(prednisolone, vincristine, L-asparaginase)과 강화 화학요법을 시행받고, 염색체 검사상 4번 염색체와 11번 염색체의 전위가 밝혀져 재관해유도 항암 화학요법을 시

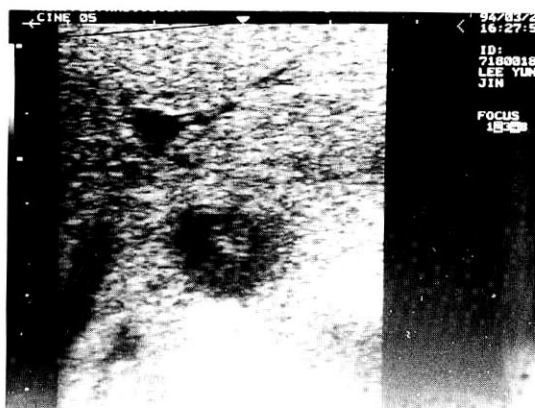


Fig. 2. Abdominal ultrasonography shows multiple 'target' lesions in the liver in case 2.

행하는 도중, 백혈구 감소 기간 동안 발열, 식욕 부진과 설사가 발생하여 입원하였다. 이학적 검사상 특이소견은 없었다. 호중구수는  $300/\text{mm}^3$ 로 감소되었으며 CRP와 배양검사가 모두 음성이었으며 alkaline phosphatase는  $86 \text{ U/L}$ 였다(정상치:150-380  $\text{U/L}$ ). 특별한 감염 병소를 발견하지 못하고 12일간 methicillin, carbenicillin, amikin, flagyl을 투여한 후 미열이 있는 상태에서 퇴원하였다. 10일 후 다시 오한을 동반한 고열과 설사가 악화되고 간이 1횡지가량 촉진되어 입원하였다. 이때 호중구수는  $6100/\text{mm}^3$ 로 회복되었으며 CRP가 3+로 증가되었다. 입원 직후부터 methicillin, carbenicillin, amikin, flagyl을 투여하여 7일후에  $38^\circ\text{C}$  이상의 고열은 소실되었으나  $37^\circ\text{C}$ - $37.5^\circ\text{C}$ 의 미열은 지속되었다. 입원 직후에 시행한 복부 초음파 검사상 간에 표적모양의 저음영을 보이는 병변이 다수 관찰되어(Fig. 2) 초음파 유도하에 경피적 간생검술을 시행하였으며, 간조직 배양 검사에서 *Candida albicans*가 분리되었다. 10일후에 시행한 추적 복부 초음파 검사에서 표적 병변의 호전이 없어 amphotericin-B( $0.5 \text{ mg/kg/day}$ )를 투여하기 시작하였으며, 5일 후 시행한 복부 CT에서 간 이외에 양측 신장에도 소농양이 관찰되었으며 비장에도 소농양을 의심하게 하는 소견이 관찰되었다(Fig. 3).

amphotericin-B를 총 2주간 투여한 후(총 용량 110mg) 체온이 정상화되고 CRP도 +/-로 감소된 상태에서 fluconazole 경구 투여로 변경하여, 이후 외래에서 추적 관찰하며 항암 치료를 지속하였다. fluconazole 100mg을 68일간 투여한 후 시행한 복부 초음파에서는 간, 비장과 신장의 표적 병변이 사라져

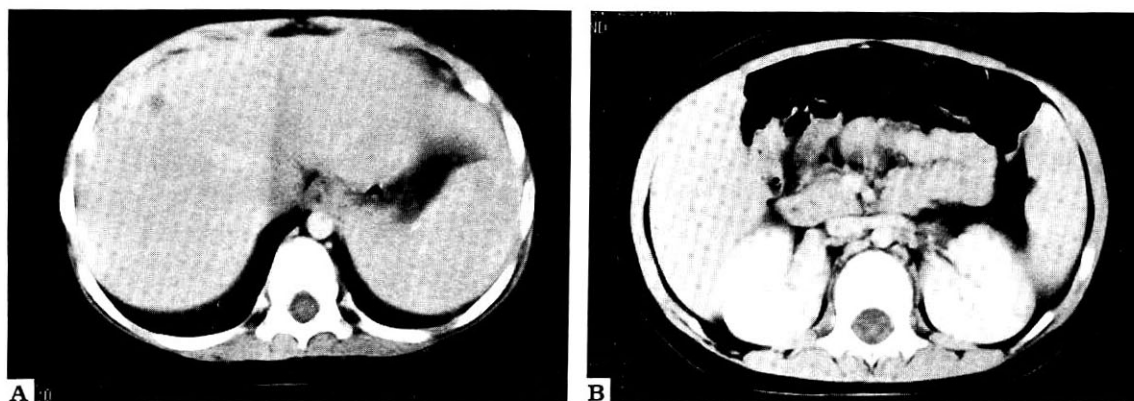


Fig. 3. Abdominal CT scans showing microabscesses in the liver, spleen(A), and kidneys(B) in case 2.

Table 1. Clinical Characteristics of Two Children with Hepatosplenic Candidiasis

	Case 1	Case 2
Age, Sex	12 years, F	4 years, F
Underlying disease	ALL, L <sub>2</sub>	ALL, L <sub>1</sub> (t(4:11))
Clinical presentation	hepatosplenomegaly fever	hepatomegaly fever diarrhea
Bacterial superinfection	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	none
Ultrasound abnormalities	Liver, Spleen, Kidney	Liver
CT abnormalities	not done	Liver, Spleen, Kidney
Positive culture	skin, blood	Liver
Candida species	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. albicans</i>
Antifungal therapy	Amphotericin-B(946mg) Fluconazole(200mg/day for 108days)	Amphotericin-B(110mg) Fluconazole(100mg/day for 68days)
Outcome	cured	cured

호전되었다. 이후 현재까지 1년 5개월간 외래로 다니며 항암 치료를 받고 있다.

## 고 안

최근 백혈병 환자에서 전신성 칸디다증이 증가하고 있으며 전신성 칸디다증 중에서 특히 간비칸디다증이 증가하고 있다<sup>4, 7, 8)</sup>. 간비칸디다증의 진단이 점차 증가하고 있는 것은 보다 강력해진 항암 화학요법으로 인해 면역 기능이 억제된 환자들이 증가하고, 광범위 항생제와 보존적 치료의 발전으로 인해 백혈구 감소에서 회복될 때까지 환자의 생명이 연장되었으며, 초음파 검사와 전산화 단층촬영 등 진단 기술이 발달했기 때문이다<sup>1, 3, 7, 9, 10)</sup>.

간비칸디다증은 대부분 호중구수가 감소되었다가 회복될 때에서야 진단되며, 이는 간비칸디다증의 특징적인 병변을 형성하는데 숙주의 면역 반응이 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다<sup>1)</sup>.

간비칸디다증의 가장 특징적인 임상상은 연하곤란, 오심, 구토, 설사, 복통과 동반되며 광범위 항생제에 반응하지 않는 지속적인 발열이며<sup>1, 2, 7, 11)</sup>, 이학적 소견으로는 우상복부 동통, 간 비장 종대, 복부 팽만을 관찰할 수 있다<sup>1, 2, 7)</sup>. 검사실 소견으로는 alkaline phosphatase의 상승 등 간기능 이상과 CRP의 상승을 볼 수 있다<sup>1, 2, 7, 11)</sup>. 본 증례 1에서 식욕부진과 복통을 호소하였으나 관해 유도 항암 화학요법 시행시 vincristine에 의한 장마비로 인해 심한 복통과 구토

를 호소하였던 바, 간비칸디다증의 증상이었다고 단정할 수는 없었다. 증례 1, 2에서 간 비장 종대, CRP의 상승은 급성 백혈병 진단 당시에도 관찰되어 간비칸디다증의 특이한 증상이라고 하기는 어려웠으며, alkaline phosphatase의 상승 등 간기능 이상은 본 증례에서는 관찰되지 않았다. 방사선학적 검사 소견으로는 초음파 검사상 구형의 저음영(hypoechoic)부분 내부에 고음영(hyperechoic)의 중심부가 있는 특징적인 표적 병변을 볼 수 있고 이는 전산화 단층촬영상 다발성 소농양에 해당한다<sup>1, 12-14)</sup>.

가장 정확한 진단 방법은 경피적 간 생검술, 복강경 검사나 시험적 개복술을 시행하여 조직내 효모균이나 가균사를 검출하거나 진균 배양 검사에서 칸디다 균주를 증명하는 것이며<sup>1-3)</sup>, Tharler등에 의하면 농양의 중심부에서만 효모균이나 가균사의 검출이 가능하며 조직학적으로 확진된 45예 중 26예에서 조직 배양 검사에 음성으로 나왔고 이들은 조직 검사 이전에 경험적인 항진균제를 투여한 경우이었다<sup>1)</sup>. 간비칸디다증은 대개 간과 비장에 국한되어 나타나나 Tashjian 등의 보고에 의하면 폐 또는 경부 조직을 침범한 증례들이 있었다<sup>7)</sup>. 본 증례 1에서는 혈액 배양 검사와 피부조직 배양 검사에서 *C. tropicalis*가 분리되었고 흉부 방사선 사진에서 동공을 포함하는 결절성 병변이 관찰되었던 것으로 보아 전신 감염의 일부로 간과 비장이 침범된 것으로 생각할 수 있고, 증례 2에서는 전신 감염의 증거없이 간과 비장을 국소적으로 침범한 경우로 볼 수 있다.

간비칸디다증의 조기 진단은 어려운 것으로 알려져 있다. 그 이유는 호중구감소증이 회복되기 전에는 초음파 검사나 전산화 단층촬영 등에서 특징적인 표적병변이 나타나는 경우가 드물고, 또한 임상적으로 의심이 되는 경우에도 혈액 배양검사와 조직 배양검사상 가음성이 나오는 경우가 많기 때문이다<sup>1)</sup>. 간비칸디다증의 치료에 고용량의 amphotericin-B를 장기간 투여하는 방법이 표준적으로 사용되었으나, Tharler 등은 amphotericin-B의 단독 투여보다 amphotericin-B와 5-flucytosine의 병합요법의 치료성적이 좋은 것으로 보고하였다<sup>3, 15)</sup>. amphotericin-B를 liposome으로 싸서 만든 liposomal amphotericin-B를 투여하여 발열, 오한, 저혈압, 저칼륨혈증 등 amphotericin-B의 독성을 줄이면서 고용량을 투여하여 좋은 성적을 거두었다는 보고가 있으나<sup>16-18)</sup>, 제한된 양을 임상실험에서만 사용할 수 있을 뿐이고 아직 표준치료로는 이용 가능하지 않다. 최근 amphotericin-B 또는 5-flucytosine과의 병합요법으로 호전되지 않은 간비칸디다증의 치료에 비교적 부작용이 적은 fluconazole을 사용하여 좋은 성적을 거두었다는 보고도 있다<sup>18, 20)</sup>. 본 증례에서도 amphotericin-B를 투여하는 동안 발열, 오한, 저칼륨혈증을 경험하였으며, amphotericin-B와 fluconazole의 병합치료로 좋은 성적을 거두었다. 지금까지 간비칸디다증은 치료에 반응이 좋지 않아 어려움이 있었으나, 조기 진단과 조기 치료가 예후에 중요한 영향을 미치므로<sup>21)</sup> 임상적으로 간비칸디다증이 의심되는 경우에는 배양 검사와 방사선학적 검사가 음성으로 나오더라도 반복적으로 검사를 시행하여 조기에 진단하도록 노력해야하고<sup>1)</sup>, 확진이 되지 않더라도 호중구수가 감소된 상태에서 광범위 항생제에 반응하지 않는 발열이 장기간 지속될 때 경험적으로 항진균제를 투여하고 간 생검 등을 시행하여 간비칸디다증의 예방과 조기 진단, 치료를 해야 한다고 사료된다<sup>9, 22-24)</sup>.

## 요 약

소아 백혈병의 항암 화학요법이 발달함에 따라 간비칸디다증의 보고가 늘어나고 있다. 간비칸디다증은 진단이 어렵고, 항진균제 치료에 대한 반응이 좋지 않다. 호중구감소증이 호전된 상태에서 발열이 지속되거나 재발하는 경우에는 이 질환을 의심하여 조기에 진

단하여 치료하는 것이 중요하다.

저자들은 서울대학교병원 소아과에서 백혈병으로 항암 치료를 받고 있는 환아에 병발하여 amphotericin-B와 fluconazole로 치료하여 호전을 보인 간비칸디다증 2예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Tharler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA: *Hepatic Candidiasis in Cancer Patients: The Evolving Picture of the Syndrome*. *Ann Intern Med* 108:88-100, 1988
- 2) Haron E, Feld R, Tuffnell P, Patterson B, Hasselback R, Matlow A: *Hepatic Candidiasis: An Increasing Problem in Immunocompromised Patients*. *Am J Med* 83:17-26, 1987
- 3) Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D: *Fungemia in a Cancer Hospital: Changing Frequency, Earlier Onset, and Results of Therapy*. *Rev Infect Dis* 7:646-655, 1985
- 4) Lewis JH, Patel HR, Zimmerman HJ: *The Spectrum of Hepatic Candidiasis*. *Hepatology* 2:479-487, 1982
- 5) 백경란, 오명돈, 김병국, 최강원: 간비칸디다증의 임상상. *감염* 24:293-302, 1992
- 6) 박준용, 고윤웅, 이선주, 남동기, 한지숙, 이종택: 급성 골수성 백혈병에 동반된 간비칸디다증 3예. *대한내과 학회잡지* 36:116-124, 1988
- 7) Tashjian LS, Abramson JS, Peacock JE: *Focal Hepatic Candidiasis: A Distinct Clinical Variant of Candidiasis in Immunocompromised Patients*. *Rev Infect Dis* 6:689-703, 1984
- 8) Myerowitz RL, Pazin GJ, Allen CM: *Disseminated Candidiasis: Changes in incidence, underlying diseases, and pathology*. *Am J Clin Pathol* 68:29, 1977
- 9) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG: *Empiric Antibiotic and Antifungal Therapy for Cancer Patients with Prolonged Fever and Granulocytopenia*. *Am J Med* 72:101-111, 1982
- 10) Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commmoers JR: *Fever in the Pediatric and Young Adult Patient with Cancer: A Prospective Study of 1001 Episodes*. *Medicine* 61:153-165, 1982
- 11) Eiff M, Roos N, Hiddemann W, Buchner T, Loo J: *Hepatosplenic candidiasis, a late manifestation of Candida septicemia in neutropenic patients with hematologic malignancies*. *Blut* 60:242-248, 1990
- 12) Miller JH, Greenfield LD, Wald BR: *Candidiasis*

- of the Liver and Spleen in Childhood. Radiology* 142:375-380, 1982
- 13) Pastakia B, Shawker TH, Tharler M, O'Leary T, Pizzo PA: *Hepatosplenic Candidiasis: Wheels within Wheels. Radiology* 166:417-421, 1988
  - 14) Callen PW, Filly RA, Marcus FS: *Ultrasonography and Computed Tomography in the evaluation of Hepatic Microabscesses in the Immunocompromised Patient. Radiology* 136:433, 1980
  - 15) Tharler M, Bacher J, O'Leary T, Pizzo PA: *Evaluation of Single-Drug and Combination Antifungal Therapy in an Experimental Model of Candidiasis in Rabbits with Prolonged Neutropenia. J Infect Dis* 158:80-88, 1988
  - 16) Lopez BG, Fainstein V, Hopfer R, Mehta K, Sullivan MP, Keating M, Rosenblum MG, Mehta R, Luna M, Hersh EM, Reuben J, Juliano RL, Bodey GP: *Liposomal Amphotericin-B for the Treatment of Systemic Fungal Infections in the Patients with Cancer: A preliminary study. J Infect Dis* 151:704, 1985
  - 17) Lopez BG, Bodey GP, Fainstein V, et al.: *Treatment of Fungal Infections with Liposomal Amphotericin-B. Arch Intern Med* 149:2533-2536, 1989
  - 18) Lopez BG, Hopfer RL, Mehta R, et al.: *Liposome-encapsulated Amphotericin-B for Treatment of Disseminated Candidiasis in Neutropenic Mice. J Infect Dis* 150:278-283, 1984
  - 19) Annaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E, Defelice R, Downs N, File T, Karam G, Potts D, Shelton M, Sugar A: *Fluconazole Therapy for Chronic Disseminated Candidiasis in Patients with Leukemia and Prior Amphotericin B Therapy. Am J Med* 91:142-150, 1991
  - 20) Kauffman CA, Bradley SF, Ross SC, Weber DR: *Hepatosplenic Candidiasis: Successful Treatment with Fluconazole. Am J Med* 91:137-141, 1991
  - 21) Bodey GP, Samonis G, Rolston K: *Prophylaxis of Candidiasis in Cancer Patients. Sem Onc* 17:24-28, 1990
  - 22) Verdeguer A, Fernandez JM, Esquembre C, Ferris J, Ruiz JG, Castel V: *Hepatosplenic Candidiasis in Children With Acute Leukemia. Cancer* 65:874-877, 1990
  - 23) Holleran WM, Wilbur JR, DeGregorio MG: *Empiric Amphotericin-B Therapy in Patients with Acute Leukemia, Rev Infect Dis* 7:619-624, 1985
  - 24) Pizzo PA, Walsh TJ: *Fungal Infections in the Pediatric Cancer Patient. Sem Onc* 17:6-9, 1990