

## 급성 골수성 백혈병 환자에서 관해유도 화학요법후 발생한 간, 폐 모균증 1예

대한병원 내과

박 현 진

고려대학교 의과대학 내과학교실

최철원 · 이 구 · 유재명 · 신상원

김 우 주 · 김 준 석 · 박 승 철

= Abstract =

### A Case of Hepatic and Pulmonary Mucormycosis Occurred after Chemotherapy in a Patient with Acute Myelocytic Leukemia

Hyun Jin Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Dae Han General Hospital, Seoul, Korea

Chul Weon Choi, M.D., Goo Lee, M.D., Jae Myung Yoo, M.D., Sang Won Shin, M.D.

Woo Joo Kim, M.D., Jun Suk Kim, M.D. and Seung Chull Park, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Mucormycosis is an uncommon opportunistic infection that produces disease in immunocompromised or diabetic patient. We experienced a case of hepatic and pulmonary mucormycosis. The patient was a 48-year-old male with AML, who received intensive remission-induction chemotherapy. In the neutropenic state after chemotherapy, we found infiltrating lesions in the lung and liver. Biopsy from both lesions revealed broad irregular non-septated hyphae with right-angle branching consistent with mucormycosis. Systemic antifungal therapy with use of intravenous amphotericin-B (0.6 mg/kg/day) was started, and followed by surgical resection of lung lesion and debridement of hepatic lesion. But the patient expired due to recurrence of leukemia and progression of mucormycosis.

## 서 론

모균증은 주위 환경에서 흔히 발견되는 진균의 일종인 모균에 의해 발병되는 질환으로 주로 당뇨병, 백혈병 등 면역이 억제된 상태에서 병발되는 기회성 감염증이다<sup>1,2,3</sup>. 특히 최근에는 악성종양에 대한 항암 화학요법이 보편화되면서 그 발생 빈도가 높아지고 있어 조기 진단 및 치료가 향후 생존율에 크게 영향을 미치게 되었다<sup>4,5</sup>. 모균증의 임상형태는 비뇌형(rhino-cerebral

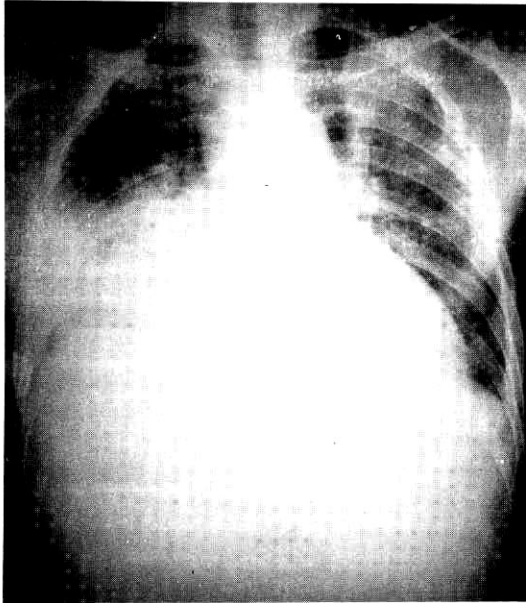
type), 폐형, 전신형, 위장관형, 피부형 등이 있으나<sup>5</sup>, 간을 침범한 경우는 매우 드물어, 아직 국내에서는 보고된 예가 없다. 저자들은 최근 급성 백혈병 환자에서 화학요법 후 발생한 간, 폐 모균증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 김○석, 37세 남자.

주 소 : 현훈 및 발열.

**현병력** : 비교적 건강하게 지내던 분으로 내원 한달전부터 현훈, 5 kg의 체중감소 및 발열이 나타나 타병원에서 시행한 골수조직 검사상 급성 골수성 백혈병으로 진

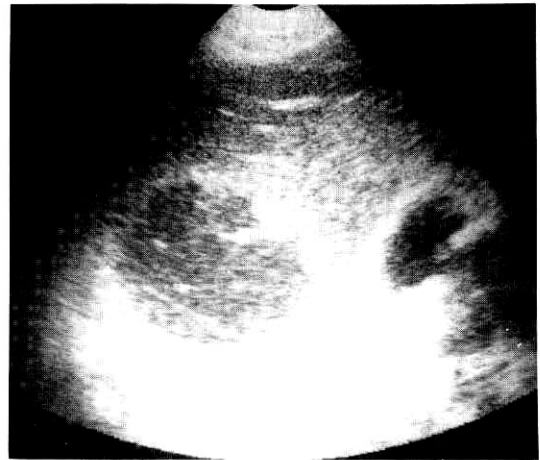


**Fig. 1.** Anteroposterior radiograph of the chest, revealing homogenous increased densities in right middle and lower lung fields, which obliterated right cardiac border, and elevated right hemidiaphragm.

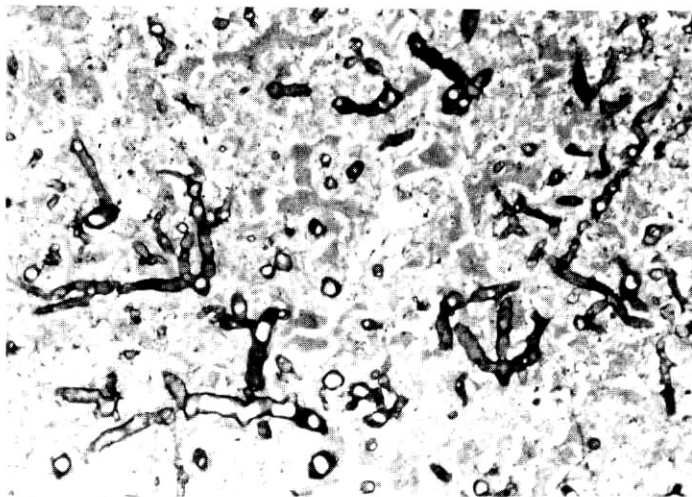
단되어 전원되었다.

**과거력 및 가족력** : 특이 사항 없음.

**이학적 검사** : 내원시 체온 36.8°C, 맥박수 72 회/분, 호흡수 20 회/분, 혈압 110/70 mmHg이었고 결막은 창백했고 공막 황달소견은 없었다. 흉부 청진상 심음은 규칙적이고 잡음은 들리지 않았으며 호흡음은 깨끗했다. 복부 진찰상 간, 비장은 만저지지 않았고 그밖에 특이소견은 없었다.



**Fig. 2.** Abdominal sonogram, revealing well defined hypoechoic lesion about 7 cm x 7 cm in diameter in the caudate lobe of liver.



**Fig. 3.** Photomicrograph of liver showing the broad non-septated hyphae branching at right angles, characteristics of the Mucorales (Methenamine silver stain, x2000)

**검사실 소견** : 혈액검사상 백혈구  $1700/\text{mm}^3$  (임파구 90%, 단핵구 2%, Blast 8%), 혈색소 10.2 g/dl, 혈소판  $38,000/\text{mm}^3$ , 적혈구 침강속도 20 mm/hr였고 BT, PT, PTT 검사는 정상이었다. 간기능 검사상 총단백 7.0 g/dl, 알부민 3.9 g/dl, Bilirubin 0.4 mg/dl AST 118 U/L, ALT 93 U/L, Alkaline phosphatase 71 U/L였고 HBsAg 음성, HBsAb 양성, Anti-HCV 음성 이었다. 공복시 혈당 101 mg/dl, BUN 15 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl이었고 소변검사와 내원시 시행한 흉부 X선 검사는 정상이었다.

**임상경과** : 타병원에서 시행한 골수 조직검사를 검토한 결과 M<sub>4</sub> type의 급성 골수성 백혈병으로 진단되어 Cytosine arabinoside 200 mg/m<sup>2</sup>과 Adriamycin 45 mg/m<sup>2</sup>으로 항암 화학요법을 시행하여 부분적 관해가 이루어 졌다. 항암요법시작 3주 후 말초 혈액검사에서 백혈구수  $500/\text{mm}^3$  (림프구 100%)인 상태에서 환자가 우측 상복부 및 흉부통증 및 기침을 호소하였고 이때 시행한 이학적 검사상 우측 폐 하부의 호흡음이 감소되고 우상복부에 압통이 있었다. 당시 촬영한 흉부 X선 사진상 우측 폐하부에 폐렴 침윤 및 늑막삼출 소견이 있었고 (Fig. 1), 복부초음파 검사에서 직경 7 cm 가량의 종괴가 발견되어 (Fig. 2), 초음파 유도하에 조직검사를 시행하였으며, 조직검사상 종괴가 없으며 수직으로 분지하는 넓은 균사를 확인하여 (Fig. 3) 모균증을 진단하였다. 환자는 계속 호흡곤란, 기침, 흉통 등을 호소하였고

chest C-T상 거대한 동공성 종괴음영이 있었다 (Fig. 4). 기관지경을 이용한 조직검사에서도 넓은 균사와 괴사 조직이 발견되어 (Fig. 5), 간에 발생한 모균증이 횡경막을 뚫고 폐로 전이된 것으로 사료되었다. 기관지-담도 누공을 확인하고자 시행한 간 scan은 담즙배설 지연 및 간병변 소견만 보였을 뿐, 누공을 증명하지는 못하였다.

진단 즉시 amphotericin-B 0.6 mg/kg/day를 정주하기 시작했고 외과적 절제는 전신 상태가 불량하여 약 1개월간 지연되었다가 시행하였다. 수술소견상 심한 우측 늑막협착과 폐중엽에서 횡경막 사이에 거대한 농양이

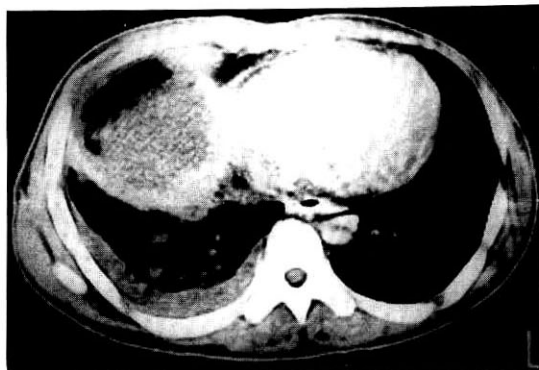


Fig. 4. Chest CT reveals a huge cavitating mass lesion with soft tissue density in the right lung just contact with the right cardiac border.

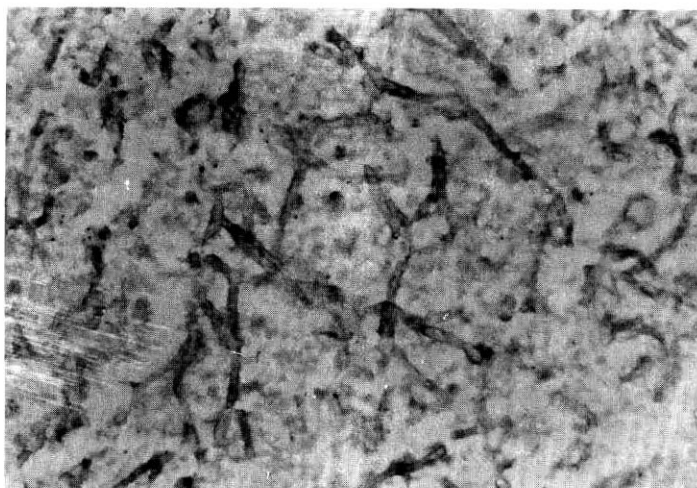


Fig. 5. Photomicrograph of lung demonstrating typical broad irregular fungal hyphae and necrotic lung tissue (H-E stain,  $\times 200$ ).

있었으며 이는 횡경막의 결손을 통하여 간조직과 직접 노출되어 있었다. 수술은 거대 농양을 제거하고 우측 폐 중엽의 병변을 절제하였으며 잔병변은 우측엽과 미상엽(caudate lobe)에 걸쳐있어 근치적 절제가 불가능하여 최대한 침범된 조직을 제거하는 데 그쳤다. 수술후 환자 상태는 호전되어 수술후 20일째 백혈구 4000/mm<sup>3</sup>(호중구 82%, 림프구 15%, 단핵구 3%) AST 91 U/L, ALT 78 U/L인 상태로 퇴원하여 amphotericin-B 치료를 계속 받았으나 퇴원 48일 후 백혈병의 재발과 모균증 병변의 진행으로 사망하였다.

## 고 찰

Mucormycosis는 매우 드문 진균증으로, 건강한 사람에서 하지 손상후 발생한 경우에 대한 보고<sup>6)</sup>가 있었지만 대부분의 경우는 조절되지 않은 당뇨병, 임파종, 백혈병, 만성신부전증, 만성영양결핍, 광범위한 화상 등 숙주의 방어능력이 극히 저하된 상태에서 호발하는 기회성 감염증이다<sup>2,3,4,7)</sup>. 특히 항암화학요법후의 과립구 감소상태에서는 세균 감염증이 발병될 기회가 높아지나 광범위한 항생제 개발 및 이의 경험적인 조기 투여로 세균 감염은 그 비중이 감소되고 있고 상대적으로 진균감염증의 중요성이 점차 증가하고 있다<sup>4)</sup>. 유 등<sup>8)</sup>은 과립구 감소증(말초혈액의 과립구 500/mm<sup>3</sup>이하)이 2주 이상 지속될때 진균증의 위험도가 8.8배로 높아지며 그 위험도는 과립구 감소의 지속기간과 밀접한 관계가 있다고 하였다. 본 환자에서도 화학요법 3주후 백혈구 500/mm<sup>3</sup>(임파구 100%) 상태에서 흉통, 발열 등의 증세로 발병이 시작되었다. 모균증의 발병기전은 보통 호흡기를 통하여거나 피부부를 통하여 발생할 수 있으나 흡입에 의한 호흡기 감염이 빈번하며 일단 체내로 들어온 포자는 대식세포, 호중구, 보체 등의 작용에 의하여 증식이 억제되거나 면역이 저하되어 있는 환자에서는 혈관을 따라 급속하게 증식되어 혈전, 경색, 괴사 등의 특징적인 조직학적 소견을 보이게 된다<sup>7,9,10,11)</sup>. 임상형태는 비허형 다음으로 폐형순으로 많으며 국내에서도 이 두가지 형에 대한 보고가 있었다. 비허형의 임상증세는 두통, 안면통증, 비출혈, 점막궤양, 비인두 또는 구개내의 검은 괴사성 조직 및 분비물 등의 증세를 유발시키고<sup>7,12)</sup>, 폐형의 증세는 심한흉통, 혈담, 항생제 투여에도 계속되는 고열 및 호흡부전 등의 증세를 일으키나 증상이 경미할 수도

있다<sup>7,11,13)</sup>. Cammarata 등<sup>14)</sup>은 40세된 백혈병환자에서 화학요법 후 발생한 간, 폐 모균증을 외과적 절제술 및 항진균치료로 완치한 예를 보고한 바 있으나 아직 국내에서는 보고된 예가 없었다. 폐모균증에서 기관지-피부, 기관지-담도 등의 누공이 발생할 수 있으며<sup>11,15,16)</sup>, 또 백혈병치료에 흔히 사용되는 Cytosine arabinoside는 위장관 점막에 손상을 주는 약제로 알려져 있으며 이로 인한 점막손상과 과립구 감소증이 발생하면 진균의 위장관 침투가 용이하게 되어 잔문맥을 통한 진균성 농양을 간에 형성하게 된다<sup>17)</sup>. 기관지-담도 누공 발생시 담즙성 가래가 진단에 중요하나 담즙 농도는 다양하여 진단에 큰도움을 주지 못하고 있으며 흉부 X선 소견상 비특이적인 우측횡경막 상승 및 늑막액 삼출 등의 소견을 보이게 된다<sup>14)</sup>. Cammarata 등<sup>14)</sup>은 간, 폐 모균증 환자에서 간 scan으로 기관지-담도 누공을 증명한 바 있으나 본 환자에서는 수술소견상 우측횡경막의 큰 결손을 발견할 수 있었지만, 간 scan이나 기관지경 검사상 누공을 증명하지는 못하였다. 모균증은 광범위한 전신혈행 때도 혈액, 가래나 기타체액에서의 배양은 거의 힘들며<sup>2,3,7)</sup>, 조직검사에서 넓고 증격이 없으며 수직으로 분지하는 격막을 갖는 특징적인 소견과 혈관침범 및 혈전 형성 등의 소견으로 확진할 수 있다<sup>2,3,13)</sup>. 조직검사시 생검조직은 20% KOH로 신선하게 한후 신속히 Gomori methenamine silver로 염색해야 한다. 최근들어 면역학적 진단방법에 대한 연구가 진행중이며 Jones 등<sup>18)</sup>은 모균증 환자에서 항체를 검출한 바 있다. 저자들은 기관지경을 통한 세척액 및 여러 검사물에 대한 배양검사를 하였으나 mucorales를 증명하지는 못하였고 다만 임상상, 방사선 소견 및 조직검사 소견상 특징적인 소견으로 모균증을 진단하였다. 모균증의 치료는 조기진단 및 전신적 항진균제 사용, 감염괴사 조직의 외과적 절제, 기저질환의 치료 등이 있으며<sup>13,19)</sup>, 항진균제중 azole제는 임상실험 결과 효과가 입증되지 못하였고 오직 amphotericin-B만이 효과적인 치료제로 사용이 추천되고 있고 rifampin, 5-flucytosine, tetracycline과의 병합치료는 아직 그 효과가 정립되지 않았다<sup>4,19)</sup>. Amphotericin-B의 주된 작용은 진균 세포막의 ergosterol과 결합하여 세포막의 투과성을 변화시켜 세포질 방출로 인한 괴사가 기전이며 반감기는 24시간으로 혈뇌 장벽을 통과하지 못한다<sup>19)</sup>. 보통 사용량은 0.5~1.0 mg/kg/day로 총 2~3g을 투여하게 되며, 주된 부작용은 신독

성과 저칼륨혈증으로 이에 대한 주의를 요한다. 혈청 크레아틴 농도 3.0 mg/dl를 한계로 이를 초과시 투여를 중지한 후 신기능이 좋아진 후 재사용을 한다<sup>13,20)</sup>. 모균증은 일단 발병시 침윤적이고 급속히 진행하여 치명적이므로 조기에 발견하여 집중적인 항진균 치료와 함께 감염 과사 부위에 대한 광범위한 외과적 절제술을 시행하는 것이 환자의 생명을 연장시키고 예후를 좋게 하는 방법이다<sup>3,13)</sup>, Rosen 등<sup>21)</sup>은 high efficiency particulate air (HEPA) filter를 사용하여 예방효과를 보았다고 했으나 그 임상적 효과는 의문시 되고 있으며 오직 조기 진단만이 조직 파괴를 적게 하고 수술적 절제를 가능하게 하여 좋은 예후를 가져오게 한다<sup>13,22)</sup>. 그러나 대부분 진단이 내려졌을때는 광범위한 조직 과사가 발생한 후로 진행이 빠르며 환자의 일반 상태가 나빠져 있어 수술적 절제가 힘들게 된다. 본 예에서도 진단시 환자 상태가 나빠 수술이 약 1개월 지연되었으며 간병변도 우측엽과 미상엽에 걸쳐있어 근치적 절제가 불가능하여 병변을 남겼고 이것이 나중에 악화되어 사망 원인이 되었을 것으로 사료된다. 모균증은 진단이 늦어질 시 치명적이므로 위험 요소가 높은 환자에서 임상적 소견이 의심되면 균배양 및 조직검사 등을 통하여 조기에 진단을 내려, 외과적 절제술을 시행하는 것이 중요하다.

## 요 약

저자들은 37세 급성 골수성 백혈병 환자에서 항암 화학요법을 받은 후 발생한 간, 폐 모균증을 진단하고 전신적인 항진균 요법과 수술로 치료하여 일시적인 호전을 보였으나 퇴원후 재발하여 사망한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Agger WA, Maki DG: *Mucormycosis, a complication of critical care. Arch Intern Med* 138:925, 1978
- 2) Hart Pd, Russell E, Remington JS: *The compromised host and infection: Deep fungal infection. J Infect Dis* 120:169, 1969
- 3) Ssimon W, Rosenberg D, Lepley DDS: *Mucormycosis in leukemia. Oral Surgery* 54:1, 1982
- 4) 윤명진, 유덕기, 박석영, 신완식, 강문원, 김춘추, 김동집, 정희영: 급성 백혈병 환자에 있어서의 감염 양

상. *감염* 17:45, 1985

- 5) Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE: *Principles and practice of infectious diseases. 3rd ed. p1962, New York, Churchill Livingstone, 1990*
- 6) 최윤상, 우홍정, 강세용, 신상원, 홍영규, 김우주, 김민자, 박승철: 건강한 남자에서 하지손상후 발병한 피부 및 연조직 모균증 1예. *감염* 23:55, 1991
- 7) Meyer RD, Rosen P, Armstrong D: *Phycomycosis complicating leukemia and lymphoma. Ann Intern Med* 77:871, 1972
- 8) 유진홍, 신완식, 한치화, 박종원, 강문원, 김춘추, 김동집: 백혈병 환자에서 발생한 침윤성 *aspergillosis*의 임상적 고찰. *감염* 21:201, 1989
- 9) Hutter RVP: *Mucormycosis in cancer patients: A complication of therapy. Cancer* 32:87, 1972
- 10) Williams DM, Kuck JA, Remington JS: *Pulmonary infection in compromised host. Am Rev Respir Dis* 114:359, 1976
- 11) 김덕윤, 이석훈, 유지홍, 강홍모, 김원동, 유세명, 서진태, 양문호: 당뇨병에 합병된 폐모균증 1예, 결핵 및 호흡기질환 36:269, 1989
- 12) 오명돈, 김재중, 김병국, 최강원, 이홍규, 김상윤: *Rhinocerebral mucormycosis* 2예. *감염* 18:175, 1989
- 13) Lehrer RI, Howard DH, Sypher PS, Edwards JE, Segal GP, Winston DJ: *Mucormycosis. Ann Intern Med* 93:93, 1980
- 14) Cammarata SK, Grambau G: *Elevated right hemidiaphragm with yellow sputum product. Chest* 99:1463, 1991
- 15) Marray HW: *Pulmonary mucormycosis with massive fatal hemoptysis. Chest* 68:65, 1975
- 16) Watts WJ: *Broncho-pleural fistula followed by massive fatal hemoptysis in a patient with pulmonary mucormycosis. Arch InternMed* 143:1029, 198
- 17) Slavin RE, Dias MA, Saral H: *Cytosine arabinoside induced gastrointestinal toxic alterations in sequential chemotherapeutic protocols: A clinical pathologic study of 33 patients. Cancer* 42:1747, 1978
- 18) Jones KW, Kaufman L: *Development and evaluation of an immunodiffusion test for diagnosis of systemic mucormycosis. Preliminary report. J Clin Microbiol* 7:97, 1978
- 19) Medoff G, Kobayashi GS: *Strategies in the treatment of systemic fungal infection. N Engl J Med* 302:145, 1980
- 20) Christiansen KJ, Bernard EM, Geld JWM, Armstrong D: *Distribution and activity of amphotericin*

-B in human. *J Infect Dis* 152:1037, 1985

- 21) Rosen PP, Sternberg SS: *Decreased frequency of aspergillosis and mucormycosis. N Engl J Med* 295: 1319, 1976

- 22) Bribetz AR, Chang MT, Burrows L: *Rhizopus lung abscess in renal transplant patient successfully treated by lobectomy. Chest* 77:102, 1980.