

급성 백혈병에 동반된 간비 결핵 2예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

노상영 · 김동빈 · 김양수 · 임현선 · 장우임
현영근 · 이동건 · 최정현 · 신완식 · 김춘추

Hepatosplenic Tuberculosis Mimicking Disseminated Candidiasis in Patients with Acute Leukemia

Sang-Young Roh, M.D., Dong-Bin Kim, M.D., Yang-Soo Kim, M.D., Hyun-Sun Rhim, M.D.
U-Im Chang, M.D., Young-Geun Hyun, M.D., Dong-Gun Lee, M.D., Jung-Hyun Choi, M.D.
Wan-Shik Shin, M.D. and Chun-Choo Kim, M.D.

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

The intensive chemotherapy for acute leukemia is often associated with profound, protracted neutropenia and increases the risk of serious infections. In general, the duration of neutropenic period correlates with the increased risk of fungal infection and multiple hepatosplenic microabscesses following neutropenic periods has been one of the major problems in patients with acute leukemia, often attributed to fungal infections such as hepatosplenic candidiasis or disseminated can-

didiasis. But recently we experienced two cases of hepatosplenic tuberculosis in patients with acute leukemia during or after chemotherapy following prolonged neutropenia. Tuberculosis should be considered as one of causes of hepatosplenic abscesses during prolonged neutropenia, especially in countries, where the disease is endemic. (Korean J Infect Dis 32:470~508, 2000)

Key Words : Leukemia, Tuberculosis, Liver, Spleen

서 론

항암요법 후 발생하는 호중구감소증 이후의 간·비장의 다발성 미세농양은 급성 백혈병 환자의 주 문제들 중 하나로, 종종 간비 칸디다증(hepatosplenic candidiasis) 또는 파종성 칸디다증이 원인으로 알려져 있다¹⁾. 저자들은 급성 백혈병으로 항암요법 후 장기간의 호중구감소증 시기에 간비 칸디다증과 유사한 소견을 보인 간비 결핵 2예를 복강경하 생검 및 배양으로 확진 하였기에 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 자 : 여자, 44세

주 소 : 발열, 우상복부 동통

현병력 : 44세 여자환자가 내원 2개월 전 급성 백혈병(mixed lineage type)으로 진단 받고 항암요법을 시행한 후 계속되는 발열로 본원으로 전원 되었다. 내원 당시부터 발열이 있었으며 백혈구는 $1,000/\text{mm}^3$ 이었고 초기부터 ceftazidime + amikacin을 사용하였지만 호전되지 않았다. 백혈병 진단 후 idarubicin/cytosine arabinoside로 관해요법을 시행하였고 전원 될 때까지 호중구감소증 상태에서 imipenem + vancomycin + amphotericin B를 사용하였지만 발열은 계속되었고, 호중구감소증에서 회복되고 있는 중에도 해열되지 않

접수 : 2000년 8월 27일, 승인 : 2000년 9월 21일
교신저자 : 이동건, 가톨릭의대 성모병원 내과
Tel : 02)3779-1670, Fax : 02)780-3132
E-mail : symonlee@cmc.cuk.ac.kr

았다(amphotericin B 총 2,280 mg 투여). 수 차례 발열에 대한 검사에도 불구하고 원인을 찾지 못한 상태였다. 전원 당시 체온은 39°C였고 간장 및 비장종대는 없었지만 우측 상복부에 동통을 호소하고 있었다.

이학적 소견 : 간장, 비장의 종대는 없었고, 복부 강직 소견도 없었다.

과거력 : 폐결핵 등의 기왕력은 없었다.

검사실 소견 : 총 백혈구수 $1.8 \times 10^9/L$ (호중구 89%); C-반응성 단백(C-reactive protein), 51 mg/L; 총 빌리루빈, 0.75 mg/dL (직접 빌리루빈 0.28 mg/dL), 혈청 aspartate aminotransferase, 23 IU/L (정상범위, 0~38 IU/L); 혈청 alanine aminotransferase, 30 IU/L (정상범위, 0~49 IU/L); alkaline phosphatase, 455 IU/L (정상범위, 96~254 IU/L). 혈청 단백질과 신기능은 정상이었다.

방사선학적 소견 : 흉부 방사선에서 특이 소견은 관찰되지 않았다.

임상경과 : Amphotericin B를 포함하는 전원 당시와 같은 항균제를 계속 투여하였지만 반응은 없었다. 혈액, 소변배양 등에도 여전히 발열의 원인을 알 수 없었으며 백혈구는 2병일에 $2,000/mm^3$, 3병일에 $3,100/mm^3$, 4병일에 $6,100/mm^3$ 으로 점차 회복되었다. 6병일에 시행한 복부 전산화단층촬영에서 간과 비장에 다수의 작은 저음영의 병변이 관찰되었다. 이들은 조영 증강을 보이지 않는 상태로 농양의 소견에 해당하였다. 12병일 복강경하 간생검을 시행하였고, Ziehl-Neelson 염색에서 항산균이 다수 관찰되었고(Figure 1), 조직 검사에서 육아종 및 농양을 관찰할 수 있었으며(Figure 2) 진균이나 백혈병 세포의 침윤은 없었다. 15병일 부터 항결핵제를 투여하였고 그 후 28병일에 호전된 상태로 퇴원하였다.

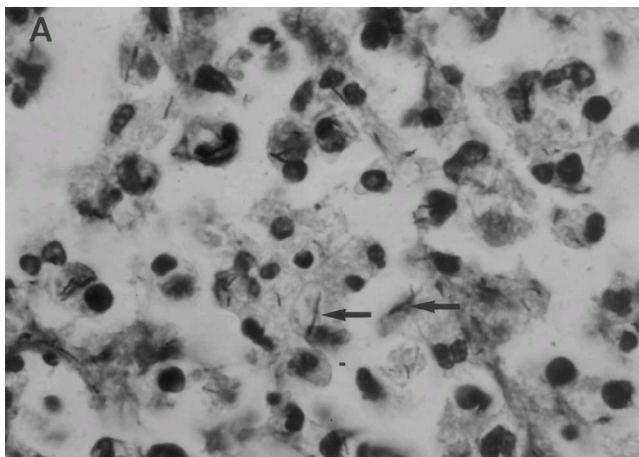


Figure 1. Numerous acid-fast bacilli (arrows) (Ziehl-Neelson stain, $\times 1,000$).

다. 2개월 후 배양검사서 *Mycobacterium tuberculosis*로 확진되었고 사용하던 항결핵제에 모두 감수성이 있었다. 그러나 그 후 환자는 더 이상의 항암요법을 거부하고 지내다 3개월 후 백혈병 재발로 사망하였다.

증례 2

환자 : 여자, 35세

주소 : 항암요법 후 발열, 오심 및 구토

현병력 : 5개월 전 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia, M₅)으로 진단 받은 환자로 뇌척수액 소견에서 백혈병 재발로 본원으로 전원되었다. Idarubicin/cytosine arabinoside으로 재관해요법 후에 중증의 호중구감소증이 발생하였다. 척수강 내로 methotrexate를 투여하는 동안, 히르만 중심정맥도관과 관련된 *Staphylococcus epidermidis* 균혈증

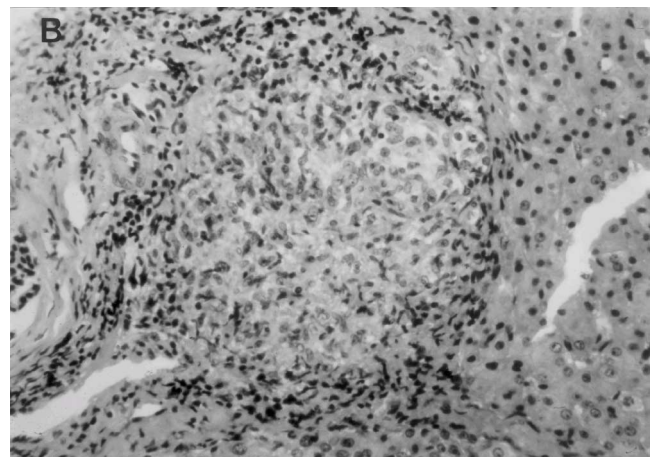


Figure 2. Granuloma and focal abscess surrounded by a granulomatous response without definite evidence of caseating necrosis (hematoxylin-eosin stain, $\times 400$).

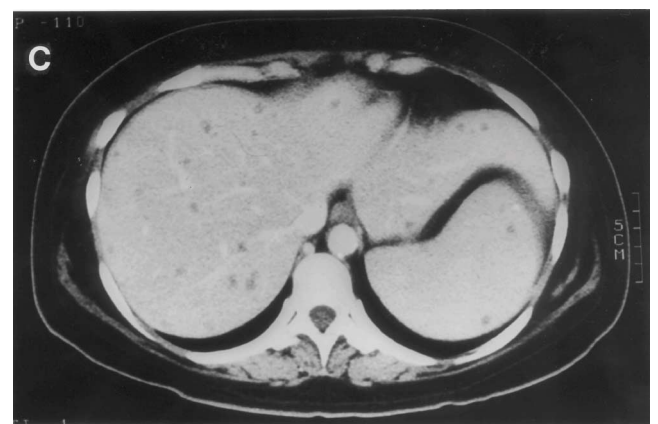


Figure 3. Abdomen CT scan that shows multiple tiny low attenuated nodular lesions on liver and spleen with peripheral rim enhancement.

치료를 위해 항생제를 투여하였고, 지속되는 발열과 호중구 감소증 때문에 경험적으로 amphotericin B 투여하고 있는 상태였다.

과거력: 폐결핵 등의 기왕력은 없었다.

임상경과: 항암요법 후 25병일에 백혈구 수치가 정상 범위로 회복된 후에도 40℃에 이르는 발열이 지속되었다. 환자는 반복되는 오심 및 구토 이외의 다른 뚜렷한 증상은 없었고, 백혈구수($12.8 \times 10^9/L$)와 alkaline phosphatase (880 IU/L) 외에 다른 검사실 소견은 정상 범주였다. 복부 전산화단층촬영에서 간과 비장에 변연의 조영 증강과 중심부 저밀도의 다발성 미세 농양이 확인되었다(Figure 3). 일주일 후 환자에 대해 복강경하 간생검을 시행하였고, 간 표면에 다발성의 백색 결절을 관찰할 수 있었다. 조직검사에서 조직구의 침윤과 중심괴사를 보이는 만성 육아종들이 확인되었고, 효모균(yeast), 가성균사(pseudohyphae), 백혈병 세포의 침윤은 관찰되지 않았다. 결핵균 도말 검사나 배양 검사는 음성이었으나 경험적으로 항결핵제를 시작하였고, 항결핵제 시작 2주 후에 해열되었다. 그 후 환자는 해열되어 호전된 상태로 퇴원하였고 2개월 후 뇌척수액 검사에서 백혈병 세포가 다시 관찰되어 재관해 항암요법을 시행하던 중 오마야 단락(Omay shunt) 감염으로 사망하였다.

고 찰

현재의 급성 백혈병에 대한 항암요법은 약물의 고용량 등으로 강력해지면서 종종 심한 호중구 감소는 중증 감염의 위험성과 밀접한 관련이 있고, 특히 호중구 감소 기간이 길어질수록 기회성 진균감염이 증가하는 것으로 알려져 있다^{2,3}. 그 중에서 간 또는 비장을 침범하는 기회 감염의 원인으로는 칸디다 종이 가장 흔하고^{1,4}, 이를 간비 칸디다증이라 하고, 최근에는 만성 파종성 칸디다증(chronic disseminated candidiasis)이라고도 한다. 호중구감소증에서 회복된 혹은 되는 중의 환자에서 발생하는 발열, 복통, alkaline phosphatase의 상승, 광범위 항생제에 반응하지 않는 발열의 소견은 간비 칸디다증을 강력히 시사한다¹. 이외에도 임상적으로 구역, 구토, 간 비장 종대, 우상복부 동통 등이 나타날 수 있다. 방사선학적 검사 소견으로는 호중구감소증 시기에는 발견하지 못하다가 호중구감소증에서 회복된 후에야 비로소 병변이 나타나기도 하는데³, 초음파 촬영에서는 단순한 저음영에서부터 다층의 동심원(표적병변, Bull's eye), 또는 구형의 저음영 내부에 고음영 소견 등을 관찰할 수 있고 이들은 전산화단층촬영에서 저감쇠의 다발성 소농양으로 관찰

할 수 있다^{3,5}. 미생물학적 진단을 위해서는 간·비장의 방사선학적 소견과 함께 혈액 배양에서 양성 소견을 보이거나, 초음파 유도하 미세흡인이나 복강경하 생검, 시험적 개복술 등을 통한 조직내 효모균, 가성균사 검출 또는 배양을 통한 균주 확인이 필요하다^{1,7,8}.

위의 2 증례는 급성 백혈병 환자에서 항암요법 후 호중구감소증이 있는 시기에 발생한 발열과 함께, 경험적 항균요법에 반응하지 않았다는 점, alkaline phosphatase의 상승 소견, 복통, 오심, 구토 등의 증상으로 임상적으로 간비칸디다증을 의심할 수 있었으나, 장기간의 amphotericin B 투여에도 호전되지 않았고, 확진을 위해 시행한 복강경하 간생검에서 결핵균이 동정되었거나 혹은 결핵성 육아종과 부합되는 조직 소견을 확인할 수 있었던 증례이다.

일반적으로 간비 결핵은 대개 속립성을 띄고 국소성인 경우는 매우 드물다고 알려져 있다. 임상 및 이학적 소견은 간·비장 비대, 발열, 상복부 동통, 체중감소, 복부 팽만감, 구토, 황달, 전신무력감 등이 관찰되고 종종 alkaline phosphatase의 증가를 보인다. 병리 조직학적 분류는 Henry 등이 소관형(canalicular type), 거대결절형(macronodular type), 속립성 또는 소결절형(miliary or micronodular type)의 세가지로 분류하였다^{9,10}. 소관형은 결핵결절과 육아 조직들이 문맥 공간을 차지하는 형태이고 거대결절형은 간과 비장내에 커다란 종괴 또는 중심부의 전락화를 갖는 작은 결핵종이 여러 개 모인 형태로 나타나며, 가끔 낭종성 결핵종을 형성하기도 한다. 소결절형은 간비 결핵의 가장 많은 형태로 작은 괴사성 결핵결절이 다발성으로 존재하고 만성적으로 진행되어 결절이 파괴되면서 소농양을 형성한다^{9,10}. 본 증례는 2예 모두 소결절형(또는 속립성)이었다. 간비 결핵의 초음파 및 전산화단층촬영소견은 크게 미만성결핵을 포함한 소결절형과 거대 결절형, 그리고 석회화 육아종으로 분류가 가능하고, Hulnick 등에 의하면 속립성 결절은 0.5~2 mm의 크기를 가진 병변이 미만성으로 존재해서 초음파와 전산화단층촬영상 발견이 어렵고 단지 간비종대 소견으로만 보인다고 하였다^{9,11}. 소결절형 간비 결핵은 초음파에서 많은 저음영 병변으로 관찰되고 전산화단층촬영에서 경계가 불분명한 저감쇠 소결절들로 보인다. 거대결절형은 수 cm 크기의 단발성 혹은 다발성 저음영의 충실성 종괴, 고음영의 변연을 갖는 낭종성 종괴로 보이고 전산화단층촬영상 경계가 잘 그려지는 저감쇠 종괴로 보이는데 주변부는 지연영상에서 조영증강을 보일 수 있는 것으로 되어 있다^{9,12}.

증례 모두에서 관찰된 고열, alkaline phosphatase의 상승, 전산화단층촬영에서 저감쇠의 다발성 병변 소견, 우상복부

동통, 오심 등의 소견은 간비 칸디다증, 간비 결핵 모두에서 공통적으로 관찰될 수 있는 소견으로, 임상 증상, 혈액 검사와 영상만으로는 그 소견이 서로 유사하여 그 감염 원인을 감별하기 어렵다. 또한 드물기는 하지만 간·비장을 침범하는 원인으로 칸디다, *Mycobacteria* 이외에 아스페르길루스, coagulase 음성 포도구균 등에 의한 다른 기회 감염이 보고되고 있어 이들을 감별 진단으로 고려해야 한다^{4, 7, 13, 14}). 따라서 백혈병 환자에서 항암요법 후 호중구감소증 시기 혹은 회복되는 시기에 발열이 발생하여 경험적 항균제에 반응이 없고 간비증대, 간, 비장의 압통, alkaline phosphatase 증가 등이 있을 경우 초음파, 전산화단층촬영 등의 영상진단을 통해서 미세농양이 있으면 칸디다증으로 생각하고, 경험적으로 amphotericin B를 투여하는 것이 상례였지만 위에서 말한 다른 원인균에 의한 것과 감별하기 위해 적극적인 조직확인이 반드시 필요할 것으로 사료된다. 조직확인을 위해서는 앞서 기술한 여러 방법이 있지만 저자들은 호중구 회복기에 복강경하 간생검을 합병증 없이 안전하게 시행할 수 있었고, Anttila 등은 백혈병 환자들에서 복강경을 통한 간생검을 안전하게 시행할 수 있었다고 보고하고 있으며 특히 호중구감소증에서 회복된 후 1~3주 사이에 시행하는 조직검사가 보다 진단에 도움이 될 것으로 보고하고 있다⁷).

결론적으로 한국은 아직도 결핵 유병률이 높은 나라로 불명열의 원인 중 하나로 감별 진단시 고려해야 하는 것처럼, 백혈병 환자에서 항암요법 후 장기간 호중구감소증이 있거나 호중구감소증에서 회복되는 시기에 간, 비장에 미세농양이 있을 경우에도 결핵과의 감별이 필요하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Sallah S, Semelka RC, Wehbie R, Sallah W, Nguyen NP, Vos P: Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia. *Br J Haematol* 106:697-701, 1999
- 2) Lewis JH, Patel HR, Zimmerman HJ: The spectrum of hepatic candidiasis. *Hepatology* 2:749-487, 1982
- 3) Thaler M, Paktakia 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
- 4) Scheimberg IB, Pollock DJ, Collins PW, Doran HM, Newland AC, Van Der Walt JD: Pathology of the liver in leukemia and lymphoma. A study of 110 autopsies. *Histopathology* 26:311-321, 1995
- 5) Miller JH, Greenfield LD, Wald BR: Candidiasis of the liver and spleen in childhood. *Radiology* 142:375-380, 1982
- 6) 이윤경, 최은화, 박진영, 신희영, 이환중, 안효섭: 급성 백혈병 환자에서 병발된 간 및 비장 칸디다증 2예. *감염* 27:565-570, 1995
- 7) Anttila VJ, Farkkila M, Jansson SE, Taavitsainen M, Kaukoranta-Tolvanen SS, Nordling S, et al.: Diagnostic laparoscopy in patients with acute leukemia and suspected hepatic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16:637-643, 1997
- 8) Anttila VJ, Ruutu P, Bondestam S, Jansson SE, Nordling S, Farkkila M, et al.: Hepatosplenic yeast infection in patients with acute leukemia: A diagnostic problem. *Clin Infect Dis* 18:979-981, 1994
- 9) 문운현, 이정석, 고강석, 박명란, 양동철, 임주현, 강인영: 간, 비장 결핵의 초음파 및 전산화단층촬영 소견. *대한방사선학회지* 39:345-351, 1998
- 10) Wissmer B: Tuberculosis of the liver, In: Henry LB, eds. *Gastroenterology*. 3rd ed. P511, Philadelphia, WB Saunders Co, 1974
- 11) Hulnick DH, Megibow AJ, Naidich DP, Hilton S, Cho KC, Balthazar EJ: Abdominal tuberculosis: CT evaluation. *Radiology* 157:199-204, 1985
- 12) Levinic C: Primary macronodular hepatic tuberculosis: US and CT appearances. *Gastrointest Radiol* 15:307-309, 1990
- 13) Chakrabarti S, Varma S, Kochhar R, Gupta S, Gupta SK, Rajwanshi: A hepatosplenic tuberculosis: A cause of persistent fever during recovery from prolonged neutropenia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2:575-579, 1998
- 14) Pagano L, Larocca LM, Marra R, Pizzigallo E, Leone G: A leukemic patient with hepatosplenic abscesses due to coagulase negative staphylococci. *Clin Infect Dis* 14:364-365, 1992