

침습성 아스페르길루스증으로 치료받았던 급성 백혈병 환자에서 조혈모세포이식 후 발생한 파급성 아스페르길루스증 1례

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

배기선 · 박지영 · 신수연 · 문영철 · 최희정 · 조민선* · 성주명

Disseminated Aspergillosis following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in an Acute Leukemic Patient who was Previously Treated for Invasive Aspergillosis

Ki Sun Bae, M.D., Ji Young Park, M.D., Sue Yeun Shin, M.D., Yeung-Chul Mun, M.D., Hee Jung Choi, M.D., Min-Sun Cho, M.D.*, Chu-Myong Seong, M.D.

Departments of Internal Medicine, Pathology*, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Invasive aspergillosis has been increasing as the number of severe immunocompromised hosts rises. Particularly, in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients, incidence of invasive aspergillosis ranges from 4 to 10%. Even with appropriate treatment, the prognosis of invasive aspergillosis in allogeneic HSCT recipients remains poor, showing high mortality rate. Herein, we report a case where invasive aspergillosis in a patient with acute myelogenous leukemia progressed to disseminated aspergillosis after allogeneic HSCT. A 31-year-old woman with acute myelogenous leukemia had invasive aspergillosis after third reinduction chemotherapy. After administering amphotericin B, the patient underwent the wedge resection of lung, and HLA-matched allogeneic HSCT was then conducted. On day 14 of transplantation, the patient died of disseminated aspergillosis, including possible cerebritis and endocarditis despite the amphotericin B therapy.

Key Words : Aspergillosis, Leukemia, Stem cell transplantation

서론

침습성 아스페르길루스증은 공기, 토양 등 주거환경에 존재하는 *Aspergillus*에 의해 유발되며 면역력이 억제된 환자에서 발생한다(1). 침습성 아스페르길루스증의 빈도가 증가되는 이유는 최근 장기이식, 종양환자의 항암치료, 면역성 질환에 대한 면역억제치료 및 AIDS의 증가 등으로 면역력이 억제된 환자가 급증하였기 때문이다(2). 그 중에서 침습성 아스페르길루스증은 조혈모세포이식 환자에서 4-10% 발생한다(3, 4). 이식후 침습성 아스페르길루스증의 발생범위는 폐, 흉막,

기관, 심장, 상악동, 중추신경계, 복부장기, 피부, 피하조직 등 전신에 이르고(5, 6) 적절한 치료에도 불구하고 사망률이 90% 이상으로 높아 예후가 나쁜 것으로 보고되고 있다(3).

저자들은 급성골수성백혈병 환자가 세차레의 항암제 치료 후 아스페르길루스 폐렴이 발병되어, 병변부위의 절제 및 항진균제를 투여받은 후 조혈모세포이식을 시행하였으나 파급성 아스페르길루스증으로 진행되어 사망한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

31세 여자환자가 3차 항암치료를 받기 위해 입원하였다. 이 환자는 2개월 전 급성골수성 백혈병(M1형)을 진단받은 후 관해유도 항암치료를 두차례 시행받았으나, 관해유도에

접수: 2003년 5월 7일, 승인: 2003년 8월 10일
교신저자: 최희정, 서울시 양천구 목동 911-1
이화여대 부속 목동병원 내과
Tel: 02)2650-6008, Fax: 02)2655-2076
E-mail: hee Choi@ewha.ac.kr

실패한 상태였다. 내원당시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 74회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5℃였다. 과거병력과 가족력에는 특이 사항이 없었다. 이학적 검사상 결막과 공막은 정상조건이었고, 흉부 청진에서 심음과 호흡음도 정상이었으며 복부 촉진에 이상 소견은 없었다. 말초 혈액검사에서 백혈구 $3,100/\text{mm}^3$ (호중구 2%, 림프구 50%), 혈색소 7.2 g/dL, 혈소판 $4,000/\text{mm}^3$ 였다. 혈청 생화학검사는 총 빌리루빈 1.8 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.6 mg/dL을 제외하고 정상이었으며, 흉부 엑스선 검사도 특이소견 없었다.

고용량 cytosine arabinoside, idarubicin으로 3차 관해유도 항암치료를 시작한지 8병일에 발열이 있었고, 당시의 말초 혈액검사에서 백혈구는 $300/\text{mm}^3$ (호중구 $0/\text{mm}^3$)이었다. 경험적 항생제(cefepime, amikacin, clindamycin)를 투여하였으나 열이 지속되어 10병일에는 항생제를 일부 교체(cefepime, amikacin, metronidazole, vancomycin)하였다. 그 후 해열되었으나, 20병일에 단순흉부촬영상 우측중폐야에 3×3 cm 크기의 원형 결절이 발견되었고, 흉부전산화단층촬영에서도 진균성 폐렴으로 의심되는 단일성 결절이 관찰되어 (Figure 1), amphotericin B를 1 mg/kg/일의 용량으로 투여하기 시작하였다. 수차례 시행한 혈액 및 객담 배양 검사는 모두 음성이었다. 환자는 항암화학요법을 시작한 후 42병일에 폐 설상 절제술을 시행받았다. 개흉생검으로 얻은 절제된 조직의 육안 검사상 중심에 공동의 괴사부위를 갖는 원형의 결절이 관찰되었고, 조직검사상 아스페르길루스의 균사가 관찰되었다(Figure 2A). 치료는 총 2.8 g의 amphotericin B를

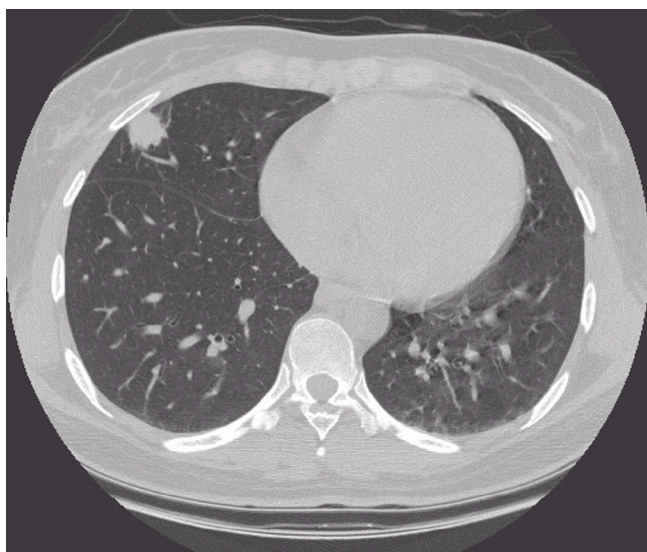


Figure 1. High resolution chest CT shows 1.8×1.6 cm sized single nodule in right middle lobe of lung.

정맥 투여한 후, 유지치료로서 itraconazole (200 mg/일)을 경구투여하였다. 이후 시행한 골수검사는 완전관해상태로 전 처치 항암화학치료(busulfan/cyclophosphamide)를 시작하였고, 79병일에 조직적합항원이 일치된 형제로부터 얻은 골수로 이식을 시행받았다(Figure 3). 이식후 3일째 호중구수가 $400/\text{mm}^3$ 으로 감소하였고, 발열이 있어 항생제를 투여(cefepime, amikacin)하고 경구 itraconazole을 중단한 후 amphotericin B를 투여하였다. 단순흉부촬영상 우측하폐야에 폐 침윤이 나타났다. 이식후 4일째 총 빌리루빈 2.6 mg/dL, 직접 빌리루빈 2.2 mg/dL로 증가했으나, 이후에 시행한 복부초음파검사에서는 간비장 종대와 복수 등은 없었다. 발열이 지속되어 이식후 9일째 항생제를 교체하였고(meropenem, cipro-

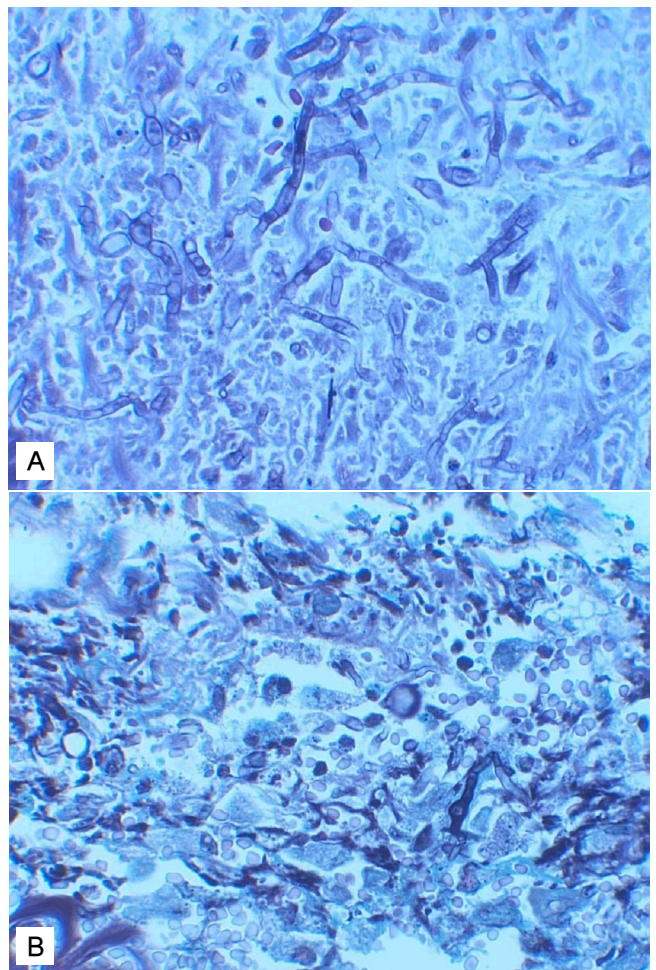


Figure 2. A) On Gomori-methenamine silver staining, lung biopsy specimen from the nodular lesion shows chronic inflammation and necrosis with proliferating fungal hyphae at its center, which is compatible with aspergillus. The hyphae are septated and sharply branched (GMS stain, $\times 400$). B) The skin shows inflammatory cell infiltration mixed with fungal hyphae and spores around blood vessel at subcutaneous fat tissue (GMS stain, $\times 400$).

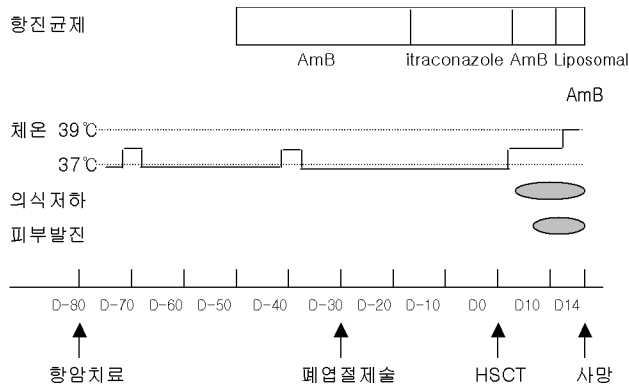


Figure 3. The clinical course of the patient.

floxacin, vancomycin), 면역글로불린을 5일간 정주하였다. 같은 날 의식은 명료하나 신경학적 검사상 심부건반사가 항진되어 있어 뇌 전산화단층촬영 시행하였고 우측 기저핵에 열공성 경색소견이 관찰되었다. 당시에 시행한 뇌척수액 검사상 뇌압은 정상이었고 적혈구 $102/\text{mm}^3$, 백혈구 $2/\text{mm}^3$, 단백질 125 mg/dL , 포도당 164 mg/dL 이었다. 이식후 11일에 의식이 혼수상태로 되어 다음 날 시행한 뇌 자기공명영상에서 전반적인 양측 뇌실질의 고신호강도 및 부종소견이 관찰되었다(Figure 4). 혈중 cyclosporine농도는 이식후 7일에 250.6 ng/mL 로 치료농도($150\text{--}300 \text{ ng/mL}$)를 유지하고 있었으나, cyclosporine에 의한 신경독성이 의심되어 용량을 감량하였다. 심초음파 검사에서는 대동맥판막에 $0.7 \times 1.4 \text{ cm}$ 크기의 증식증이 관찰되었다. 이식 9일째부터 양측 하지에 발생한 직경 0.5 cm 의 구진에서 피부생검을 시행하여 균사가 발견되었고(Figure 2B), Amphotericin B를 liposomal amphotericin B (5 mg/kg)로 교체하였다. 이식후 13일에 시행한 뇌척수액 검사상 적혈구 $50/\text{mm}^3$, 백혈구 $250/\text{mm}^3$ (호중구 99%), 단백질 242 mg/dL , 포도당 63 mg/dL 이었으나 뇌척수액 배양검사는 세균, 진균, 결핵균 모두 음성소견을 보였고 거대세포바이러스 중합효소연쇄반응법을 시행하였으나 역시 음성소견을 보였다. 이식후 14일째에 완전방실차단으로 인공심박동기를 삽입하였고, 패혈성 속으로 혈압상승제와 보존치료를 하였으나 사망하였다.

고 찰

최근 혈액학적 종양의 치료 발전과 장기이식의 증가, AIDS환자의 증가 등으로 그 발생이 꾸준히 증가하고 있는 침습성 아스페르길루스증은 치료받은 경우에도 사망률이 90%에 이르는 치명적인 질환이다(5, 7). 아스페르길루스증의 원인균주로는 *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A.*

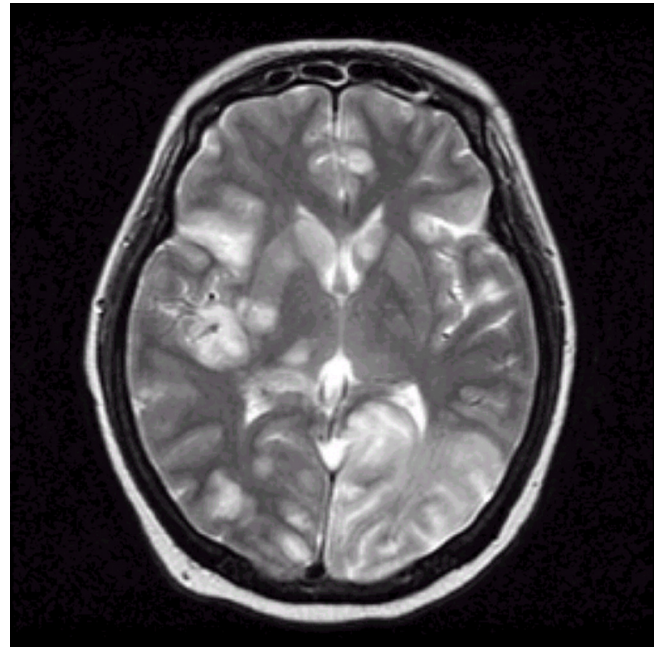


Figure 4. T2-weighted MRI shows diffuse high signal intensities in both cerebellum, pons, midbrain basal ganglia, thalami, and both sides of brain parenchyma (especially cortex and subcortical white matter).

terreus, *A. nidulans* 등이 있는데 이중 *A. fumigatus*가 침습성 아스페르길루스증의 90%를 차지한다(1, 2). *Aspergillus* spp.의 포자는 $2\text{--}5 \mu\text{m}$ 의 크기로 건조한 환경에서도 수개월간 생존이 가능하고 공기중에 떠다니다가 주로 호흡기를 통해 인체로 유입되고 손상된 피부나 수술한 상처, 각막이나 귀를 통해 인체에 들어오게 된다(1, 2). 흔히 포자의 흡입으로 부비동과 폐 감염을 일으키며 혈관침범을 통해 심장이나 중추신경계 감염을 일으키기도 하는데, 면역기능이 정상인 사람에서는 알레르기나 아스페르길루스증을 일으키고 면역기능이 저하된 환자에게는 치명적인 침습성 감염을 일으킨다(7).

이 중 뇌 아스페르길루스증은 진단이 어려워 뇌척수액배양에서 동정되는 것이 드물며, 뇌 자기공명영상소견은 환자 면역상태에 따라 다양하여 면역상태가 정상인 환자의 감염시 염증반응으로 조영증강이 되는 것에 비해 면역억제제 사용이나 면역저하환자의 경우는 염증반응이 없어 병변의 조영증강이 되지 않을 수 있다(8). 본 증례에서의 자기공명촬영소견은 전반적인 뇌의 고강도병변을 보여주는데, cyclosporine독성에 의한 경우 주로 대칭적으로 뇌후엽을 침범하나 소뇌에도 이상소견이 오며 혈중 cyclosporine농도가 정상이라든가 뇌독성이 일어날 수 있으므로(9) 본 증례의 경우에도 cyclosporine에 의한 독성을 배제할 수는 없겠다. 두번째 시행했던 뇌척수액 검사상의 염증 소견은 아스페르길루스증에 대한 가능성

을 시사하나 부검을 통해 이를 확인하지는 못했다.

지금까지 조혈모세포이식환자에서 진단된 아스페르길루스 심내막염은 4례가 보고되어 있는데 이식후 23일에서 147일 사이에 발생하였고, 2례에서 이식편대숙주반응이 동반되었으며 모두 사망하였다(10). 본 증례는 심초음파에서 대동맥판막에 증식증이 발견되었으나 혈액배양검사는 음성으로 아스페르길루스에 의한 심내막염을 확인하지는 못하였다. 그러나, 피부조직검사에서 혈관주변으로 아스페르길루스 균사가 관찰되어 파급성 아스페르길루스증으로 진단할 수 있었고 임상양상과 진행정도로 보아 아스페르길루스가 심내막염을 일으키고 뇌증을 유발하였을 것으로 생각된다.

조혈모세포이식후 일차적으로 발생하는 침습성 아스페르길루스증은 4-10%에 이르며(3, 4), 대부분이 이식 수개월 후에 진단되고 이들의 상당수가 이식편대숙주반응과 연관되어 있었다(4). 중증의 전신 진균 감염증 치료의 선택적 약제는 amphotericin B로 호중구 감소증 환자에서는 1-1.25 mg/kg로 치료하며 적절한 총 치료용량은 아직 정립되지 않았으나 임상경과에 따라 2-2.5 g의 amphotericin B를 투여하기도 한다(11). 침습성 아스페르길루스증의 치료제는 amphotericin B와 itraconazole이 사용되고 있는데 amphotericin B의 치료성 공률은 대략 34%정도였고(7), 조혈모세포이식후 발생한 침습성 아스페르길루스증에서 치료시 37%가 반응하였다(3). 조혈모세포 이식 환자를 포함한 다른 연구에서는 항진균제와 폐절제술로 같이 치료한 경우 69%에서 호전이 되었다고 보고하였다(12).

골수이식전 발생한 아스페르길루스증은 최근 수술적 처치와 항진균제 사용으로 성공적으로 골수이식을 수행했다는 보고가 늘어나고 있으나(13, 14) 과거 진균감염력과 이식후 재발에 대한 연구는 많지 않다. Offner 등은 아스페르길루스증으로 amphotericin B를 총 2 g이상 투여한 환자를 대상으로 이전의 아스페르길루스증 과거력이 골수이식 결과에 어떤 영향을 미치는지에 대한 연구를 보고하였다. 골수이식전 busulfan/cyclophosphamide를 투여하는 것이 다른 약제나 방사선 치료보다 생존율 향상 및 침습성 아스페르길루스증에 연관된 사망률 감소를 가져온 반면, 이식편대숙주반응유무, 이식편대숙주반응에 대한 치료, 호중구 감소기간 등은 재발과 총 사망률에 유의한 영향을 미치지 않았다. 침습성 아스페르길루스증의 재발률은 33%로 비교적 낮았으나, 재발환자 중 사망률은 88%로 높았다(15). 본 증례는 폐 설상 절제술과 총 2.8 g의 amphotericin을 투여하여 호전되었으나 결국 조혈모세포이식후 파급성 아스페르길루스증으로 진행되어, 조

혈모세포이식전에 어느정도 용량의 amphotericin B가 치료를 위해 충분한 지에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것이다.

침습성 아스페르길루스증의 예후는 환자의 면역상태와 기저질환의 상태가 가장 중요한 것으로 알려져 있다(2, 7). 간이식이나 조혈모세포이식을 시행받은 환자에서 침습성 아스페르길루스증이 발생하면 예후가 매우 나쁘고, 면역 저하 환자의 뇌 아스페르길루스증은 사망률이 95%이며 호중구의 수가 회복되거나 백혈병이 완치되면 비교적 예후가 좋다. 예후가 나쁜 경우는 백혈병의 재발, 지속적인 호중구 감소증, 면역억제제의 지속적인 투여, 광범위한 폐질환, 다량의 객혈, 항진균제 치료지연, 호중구감소 기간동안 저용량의 amphotericin B 투여, 호중구감소 기간동안 이차적 예방을 안 한 경우, 혈관침범이 조직학적으로 확인된 경우 등이었다(7). 침습성 아스페르길루스증은 침범부위에 따라 예후가 달라 혈액학적 악성 질환에서 발생한 폐 아스페르길루스증은 86%의 사망률을 보였고, 뇌 아스페르길루스증 환자의 경우에는 면역 억제환자와 면역능이 정상인 환자로 나누어서 사망률을 조사해 본 결과 각각 99%와 13%이었다(7). Lin 등은 1995년 이후의 최근 증례에 대한 분석에서 골수이식 후 86.7%의 사망률을, 중추신경계 또는 파급성 아스페르길루스증에서는 88.1%의 사망률과 58%의 전체 사망률을 보고하여, 뇌를 침범한 경우와 파급성인 경우 치명률이 높음을 알 수 있다(16). 본 증례에서도 이식전 있던 폐의 병변이 다시 악화되며 심장과 뇌, 피부 등으로 파급되어 결국 사망하였던 것으로 생각된다.

이식전 아스페르길루스증이 있는 환자를 동종골수이식을 하는 경우에 수술과 항진균제 이외에 그 재발을 방지하기 위한 방법으로는 진단되면 바로 폐절제를 하도록 하고, 적어도 수술후 2개월 후에 이식을 하도록 하며, 호중구감소기간을 최대한 단축시키기 위한 조혈모세포 촉진인자의 사용, T 세포 제거골수이식의 방법, amphotericin B 이외의 새로운 triazole제의 사용등을 제안하고 있다(12, 14, 17). 골수이식전 아스페르길루스증은 골수이식의 금기는 아니며 이에 대한 재발방지에 대한 적절한 조치를 고려해야 할 것이다.

이상에서 저자들은, 급성골수성 백혈병 환자에서 폐 침습성 아스페르길루스증이 발병한 후, 폐 설상 절제술과 적절한 항진균제를 투여받은 뒤 동종 조혈모세포이식을 시행하였으나, 파급성 아스페르길루스증으로 진행하여 사망한 1례를 경험하였기에 이에 대한 문헌고찰과 함께 본 증례를 보고하였다.

요 약

본 증례는 침습성 아스페르길루스증의 과거력을 갖고 있는 백혈병환자에서 조혈모세포이식을 받은 후 치명적인 파급성 아스페르길루스증이 발병한 예이다. 환자는 항암요법 후 흉부 방사선 및 단층촬영에서 진균성 폐렴을 의심하여 항진균제를 투여하고 폐엽절제술을 시행하여 아스페르길루스에 의한 폐렴임을 확인하였다. Amphotericin B로 치료한 후 조혈모세포이식을 시행받은 뒤 치료에도 불구하고 파급성 아스페르길루스증으로 진행되어 사망하였다.

이 증례에서 보듯이 이전에 아스페르길루스증의 과거력이 있는 경우에 이식후 치명적인 결과를 유발할 수 있으므로, 고위험군을 선별하는 지침과 적절한 치료법에 대한 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

- 1) 김양수, 김성민, 백경란, 신형식, 조성옥, 배현주, 우준희, 송영옥, 최강원: 침습성 aspergillosis의 임상적 고찰. 대한내과학회지 38:526, 1990
- 2) Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, Rinaldi MG, Stevens DA, Graybill JR: Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 79:250-260, 2000
- 3) Jantunen E, Ruutu P, Piilonen A, Volin L, Parkkali T, Ruutu T: Treatment and outcome of invasive aspergillus infections in allogeneic BMT recipients. *Bone marrow transplant* 26:759-762, 2000
- 4) Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, Volin L, Parkkali T, Koukila-Kahkola P, Ruutu T: Incidence and risk factors of invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 19:801-808, 1997
- 5) Ribaud P, Chastang C, Latge JP, Baffroy-Lafitte L, Parquet N, Devergie A, Esperou H, Selimi F, Rocha V, Derouin F, Socie G, Gluckman E: Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 28:322-330, 1999
- 6) Bowden RA, Ljungman P, Paya CV: *Transplant Infections*, 1st ed. P325, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998
- 7) Denning DW: Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 23:608-615, 1996
- 8) Guermazi A, Gluckman E, Tabti E, Miaux Y: Invasive central nervous system aspergillosis in bone marrow transplantation recipients: an overview. *Eur Radiol* 13:377-388, 2003
- 9) Trullemans F, Grignard F, Van Camp B, Schots R: Clinical findings and magnetic resonance imaging in severe cyclosporine-related neurotoxicity after allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Hematol* 67:94-99, 2001
- 10) Chim CS, Ho PL, Yuen ST, Yuen KY: Fungal endocarditis in bone marrow transplantation: case report and review of literature. *J Infect* 37:287-304, 1998
- 11) 강제명, 우준희, 류지소: 침습성 아스페르길루스증. 대한의진과학회지 7:14-21, 2002
- 12) Salerno CT, Ouyang DW, Pederson TS, Larson DM, Shake JP, Johnson EM, Maddaus MA: Surgical therapy for pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann Thorac Surg* 65:1415-1419, 1998
- 13) 최정현, 유진홍, 신완식, 민우성, 강문원, 박종원, 김춘추, 김동집, 이교영, 박재길, 이선희, 곽문섭: 폐 병변의 수술적 치료후 성공적 골수이식 5예. 대한내과학회지 52: S140-S146, 1997
- 14) McWhinney PHM, Kibbler CC, Hamon MD, Smith OP, Gandhi L, Berger LA, Walesby RK, Hoffbrand AV, Prentice HG: Progress in the diagnosis and management of aspergillosis in bone marrow transplantation: 13 years' experience. *Clin Infect Dis* 17:397-404, 1993
- 15) Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D, Meunier F: Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 26:1098-1103, 1998
- 16) Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM: Aspergillosis case-fatality rate: systemic review of the literature. *Clin Infect Dis* 32:358-366, 2001
- 17) Richard C, Romon I, Baro J, Insunza A, Loyola I, Zurbano F, Tapia M, Iriondo A, Conde E, Zubizarreta A: Invasive pulmonary aspergillosis prior to BMT in acute leukemia patients does not predict a poor outcome. *Bone Marrow Transplant* 12:237-241, 1993