

급성 백혈병 환자에서 타장기 침범 없이 다발성 피부 병변으로 발현한 파종 아스페르길루스증 1예

노진희 · 유진석 · 김은옥 · 최현호 · 김시현 · 권재철 · 이동건 · 최수미 · 박선희 · 최정현 · 유진홍 · 김희제 · 민우성
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Disseminated Aspergillosis Presenting Solely as Multiple Cutaneous Lesions in an Acute Leukemia Patient

Jin-Hee No, Jin-Sok Yu, Eun-Ok Kim, Hyun-Ho Choi, Si-Hyun Kim, Jae-Cheol Kwon, Dong-Gun Lee, Su-Mi Choi, Sun-Hee Park, Jung-Hyun Choi, Jin-Hong Yoo, Hee-Je Kim, and Woo-Sung Min

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

Invasive aspergillosis (IA) is a major cause of morbidity and mortality in patients with hematological malignancies. While the development of new effective antifungals and advancement of diagnostic techniques have led to improved outcomes, relapse of IA in patients with subsequent immunosuppression is emerging as a major issue. The primary IA site is the most common relapse site, but disseminated infection from the lung to multiple organs, including the brain, thyroid, liver, spleen, kidney, bone, heart valve, and skin, can often occur in patients with severe immunosuppression. Furthermore, relapsing or disseminated IA have very poor outcomes. We report a case of disseminated IA presenting as multiple cutaneous lesions without involvement of any other organs in an acute leukemia patient. The patient had suffered from prior invasive pulmonary aspergillosis, which was treated successfully. The multiple skin lesions were fully resolved after antifungal therapy for 6 weeks.

Key Words: Cutaneous aspergillosis, Disseminated aspergillosis, Acute myeloid leukemia

서론

*Aspergillus*는 공기, 물, 토양 등에 널리 분포하고 있는 사상진균으로, 집락화뿐만 아니라 과민반응에서부터 침습성 감염까지 다양한 형태의 질환을 일으킨다[1]. 최근 스테로이드를 사용하는 면역질환 환자, 고강도 항암화학요법을 받는 악성종양 환자, 조혈 모세포이식을 포함한 각종 장기이식 환자, HIV 감염자 등 다양한 조건의 면역저하환자가 증가하면서 침습성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis, IA)의 빈도 역시 꾸준히 증가하고 있다[1-4]. 또한 항암화학요법이나 조혈모세포이식을 받는 혈액종양 환자에서의 IA는 높은 사망률을 보이는 중요한 감염성 합병증이다[4-6].

피부 아스페르길루스증(cutaneous aspergillosis)은 중심정맥 카테터 삽입부위나 점막드레싱 주변의 국소감염에서 발생할 수도 있지만 파종 아스페르길루스증을 시사하는 소견일 수 있어 주의를 요한다. 특히 호중구감소증 환자에서 발생한 속발성 피부 아스페르길루스증은 흉반으로 시작하여 빠르게 중심괴사를 동반하는 궤양성 병변으

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: January 12, 2010

Revised: July 3, 2010

Accepted: July 5, 2010

Correspondence to Dong-Gun Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, #505,
Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6003, Fax: +82-2-535-2494

E-mail: symonlee@catholic.ac.kr

www.icjournal.org

로 진행하면서 흔히 *Pseudomonas aeruginosa* 감염에 의해 발생하는 괴저홍반 또는 괴저농피증과 유사한 병변을 보이므로 이들과의 감별이 중요하다[1, 7].

1964년부터 현재까지 국내에서 보고된 속발성 피부 아스페르길루스증은 3예가 있었는데, 이들 모두 폐 병변을 동반하고 있었고 타장기 침범 없이 피부에만 국한된 예는 아직 보고되지 않았다[8-10]. 이에 저자들은 관해유도 항암화학요법 시 침습성 폐아스페르길루스증 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA)으로 치료받았던 급성 백혈병 환자가 재관해유도 항암화학요법을 시행 받으면서 폐 병변의 재발이나 타장기 침범 없이 다발성 피부 병변으로 발현한 과중 아스페르길루스증을 진단하고 성공적으로 치료한 예를 경험하여 보고하는 바이다.

증례

52세 남자가 비혈연간 동종 조혈모세포이식 5개월 후 급성 골수성



Figure 1. Photograph of the patient showing an erythema surrounding central necrotic eschar on the left forearm.

백혈병이 재발하여 재관해유도 항암화학요법을 시행 받기 위해 입원하였다. 환자는 1년 전 급성 골수성 백혈병을 진단 받고 관해유도 항암화학요법 중 '거의 틀림없는(probable) IPA'가 발생하여 amphotericin B deoxycholate, caspofungin, 경구 voriconazole의 순서로 10주간 항진균제 투여 후 완전히 치료된 병력이 있었다. 이후 2차 예방목적으로 itraconazole 경구용액(5 mg/kg/일)을 투여하며 공교 항암화학요법과 조혈모세포이식을 시행하였고 이식 후 호중구감소증에서 회복되면서 itraconazole 경구용액은 중단하였다. 이식편대숙주반응 예방을 위해 FK506과 methotrexate를 투여하였으나 이식 2개월째 3등급의 급성 이식편대숙주반응이 발생하여 mycophenolate mofetil과 prednisolone을 추가하였고, prednisolone은 2주간 1 mg/kg 이상의 용량으로 투여 후 8주에 걸쳐 점차 감량하여 중단하였다. 그 후 백혈병 재발이 확인될 때까지 FK506과 mycophenolate mofetil을 유지하였으나 이 과정에서 IA 재발은 없었다.

재관해유도 항암화학요법을 시작하면서 fluconazole (100 mg/일)을 예방적으로 투여하였고, 호중구감소성 발열은 없었으나 항암화학요법 시작 26일째 좌측 아래팔에 압통과 발적을 동반한 피하결절이 발생하였다. 항암화학요법 시작 30일째 좌측 아래팔의 피부 병변이 점차 커지면서 괴사 딱지를 형성하였고, 이와 유사한 병변이 우측 어깨와 대퇴부에 동시 다발성으로 발생하였다(Fig. 1). 당시 피부 병변 이외에 다른 동반 증상은 없었고, 생체 징후는 혈압 106/50 mmHg, 맥박 75회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하였고 신경학적 이상 증상은 없었으며, 안구주위 부종이나 안면통은 관찰되지 않았다. 흉부 청진에서 천명음이나 수포음은 들리지 않았고 심음은 정상이었다. 히크만 카테터 삽입 부위의 감염 소견은 관찰되지 않았고 그 외 피부 외상병변은 없었다. 간 및 비장은 축적되지 않았고 복부압통은 없었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 $220/\text{mm}^3$ (절대호중구수 $46/\text{mm}^3$), 혈색소 9.3 g/dL, 혈소판 $42,000/\text{mm}^3$ 이었고, 생화학 검사에서 총 단백질 8.47 g/dL, 알부민 4.42 g/dL, aspartate transaminase/alanine transaminase 17/21 IU/L, 총 빌리루빈 0.75 mg/dL, 젖산탈수소효소 245 IU/L, 혈중요소질소 12.3 mg/dL, 크레아티닌 0.78 mg/dL, 혈청 전해질 검사는 정상이었으며, C-반응성 단백질은 175.42 mg/L였다. 피부

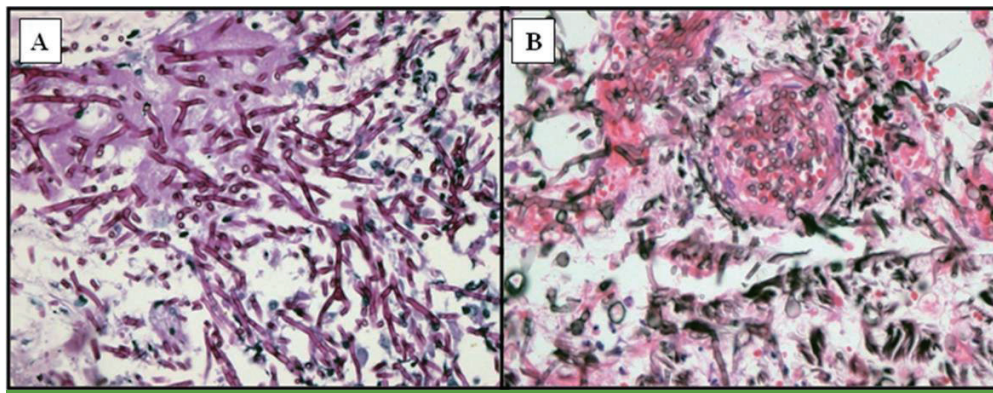


Figure 2. Punch biopsied specimen of skin shows acute and chronic inflammation with hyaline, septated, and acute-angle branched hyphae invading vessels in dermis and subcutis (A) Periodic acid Schiff (H&E stain, $\times 400$), (B) Grocott-Gomori methenamine silver (H&E stain, $\times 400$).

병변 발생 시 혈청 galactomannan (Platelia Aspergillus, Bio-Rad, Korea)은 0.12로 음성이었으나 1주일 전 검사 결과는 0.68이었다. 항암 화학요법 중 환자에게 piperacillin/tazobactam을 비롯한 전신 항생제 투여력은 없었다. 흉부 X-선 사진에서 폐렴소견은 없었고 단순 부비동 사진에서도 혼탁화, 공기액체층, 점막비후 등 부비동염 소견은 관찰되지 않았다.

항암치료 시작 30일째부터 경험적 항생제로 ceftazidime (4 g/일), isepamicin (400 mg/일), amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/일)를 투여하였고, 33일째부터 절대호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 이상으로 회복되었다. 항암화학요법 34일째 우측 대퇴부와 어깨에서 각각 피부 생검을 시행하였다. 두 개의 조직 모두에서 예각을 이루는 유격균사의 혈관침범 소견이 관찰되어 침습성 피부 아스페르길루스증 소견에 해당하였다(Fig. 2). 각각의 조직으로 진균 배양검사를 시행하였으나 배양된 진균은 없었다. 원발부위를 확인하기 위해 흉부 CT를 시행하였으나 과거 IPA 발생부위로 약간의 흉막비후와 무기폐가 관찰될 뿐 활동감염이 의심되지는 않았다. 환자는 총 2주간 amphotericin B deoxycholate 투여 후 itraconazole 캡슐(400 mg/일)로 전환하여 퇴원하였고 약 4주간 유지하였으며, 모든 피부 병변이 소실되어 치료를 종료하였다. 그 후 환자는 2차 진균감염예방을 하면서 공고 항암화학요법과 2차 동종 조혈모세포이식을 성공적으로 시행하였고 이식 후 8개월이 지난 현재까지 IA 재발 없이 지내고 있다.

고찰

IA는 대부분 폐나 부비동을 통한 *Aspergillus* 포자의 흡입을 통해 감염되지만, 국소 조직 감염에 의한 피부 감염을 통해서도 침습성 감염이 발생할 수 있다. 피부 아스페르길루스증은 이러한 발병기전에 따라 원발성과 속발성으로 구분할 수 있는데, 원발성은 정맥 도관 부위나 그 인접 부위, 외상, 화상이나 수술에 의해 손상된 피부에 직접 *Aspergillus*가 접종되어 감염이 시작되고, 속발성은 *Aspergillus*에 감염된 기존 조직에서 인접한 피부로 확장되거나 혈행과종을 통해 피부로 전파된다[7, 11, 12]. 그러나 피부 이외의 병변이 발견되지 않을 경우 이러한 원발성과 속발성 피부 아스페르길루스증의 구분이 언제나 용이한 것은 아니다. 혈액암 환자에서 피부 아스페르길루스증의 발생빈도는 아직 잘 알려져 있지 않지만, D'Antonio 등은 IA로 진단된 296명의 급성 백혈병 환자를 대상으로 분석한 후향적 연구에서 12명(4%)의 환자에서 피부 침범이 관찰되었다고 보고하였다[12]. 이 중 10명의 환자가 속발성 피부 아스페르길루스증으로 분류되었는데 모든 환자에서 피부 병변 외에 폐, 부비동, 안구, 또는 중추신경계 등의 타장기 침범이 확인되었다. 또한 국내에서 보고된 속발성 피부 아스페르길루스증 3예 모두 IPA와 동반하여 피부 병변이 발생하였다[8-10]. 본 증례는 IPA 과거력이 있기는 하였지만 1년 전 항진균제 투여로 완전반응을 보였고, 피부 아스페르길루스증 발생 당시에는 기존 병변의 악화는 물론 새롭게 발생한 폐 병변은 없었다. 또한 부비동, 중추 신경계를 포함한 타장기 침범을 의심할만한 증상이나 징후도 관찰되지 않았다. 그러나 뚜렷한 피부

외상이나 히크만 카테터 삽입 부위 감염 없이 팔, 어깨, 다리 등 인접하지 않은 부위로 다발성 피부 병변이 동시에 발생하였다는 점과 피부 병변 발생 1주일 전 혈청 galactomannan 양성을 보였던 점으로 미루어 볼 때 혈행과종에 의한 이차적인 피부 병변으로 분류하는 것이 합당하겠[11, 12]. 다만 호중구감소증 상태에서 흉부 X-선 소견이 정상이었음, 호중구감소증에서 회복 후 CT촬영으로 폐렴의 증거가 없었다는 것이 피부 병변 발생 당시의 상황을 정확히 대변할 수는 없기 때문에 조기에 진단과 원발장소를 찾기 위한 적극적인 노력이 필요하겠다.

또한 2008년 European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG)에서 개정한 침습성 진균 질환(invasive fungal disease, IFD)의 정의에 따르면, 개별 진균을 '확진(proven)'하기 위해서는 조직 손상과 동반된 균사의 존재를 현미경적으로 확인함과 동시에 무균적 조작을 통해 얻은 감염부위 조직의 배양검사에서 진균을 동정하여야 한다[13]. 본 증례는 피부 조직의 진균 배양검사 음성으로 '확진된 피부 아스페르길루스증'으로 진단할 수는 없었으나, 조직의 현미경적 소견에서 전형적인 *Aspergillus* 균사가 관찰되었고, 혈청 galactomannan 양성을 보였던 점을 고려한다면 피부 아스페르길루스증으로 진단하는데 무리 없을 것으로 생각한다. 최근 새롭게 개발된 효과적인 항진균제의 보급, 흉부 전산화단층촬영의 조기 시행, *Aspergillus* 항원 검사 등의 비배양적 진단법의 도입으로 혈액종양환자에서의 IA 치료 성적이 향상되면서, 추가적인 면역억제치료 시 IA의 재발 예방이 새로운 관심사로 떠오르고 있다[14, 15]. IA의 재발과 관련된 위험인자와 효과적인 이차 예방법에 대한 전향적 연구는 여전히 부족한 상태이긴 하지만, 몇몇 연구에서는 혈액암 환자에서 IA 재발의 위험인자로 일차 감염 당시 항진균제 치료 기간(1개월 미만), 감염 장소(부비동), 치료반응(부분 관해), 조혈모세포이식 시 조혈모세포 근원(태줄혈액), 전신적 스테로이드 사용, 3가지 이상의 항생제 투여력, 고용량 cytarabine 투여, 호중구감소 기간(28일 이상), 기저 혈액암이 관해에 이르지 못한 경우 등을 보고하였다[14, 16, 17]. 본 증례에서는 기저 혈액암의 재발과 재관해유도 항암화학요법 후 33일간 지속된 호중구감소 기간이 속발성 피부 아스페르길루스증 발생에 기여하였을 것으로 생각된다. 그러나 재발성 IA는 기존 병변에서 발생하는 것이 가장 흔한 것으로 알려져 있으나 본 증례는 기존 폐 병변의 변화가 동반되지 않았고, IPA 진단 당시와 피부 아스페르길루스증 발생 시 모두 임상 검체에서 진균이 동정되지 않았기 때문에 동일 균주에 의한 재발인지, 새로운 균주에 의한 재감염인지 여부를 구분하기는 불가능하였다. 그러나 심한 면역저하환자의 경우 파종 아스페르길루스증(disseminated aspergillosis)으로 재발할 수 있으며, 최근 재발성 IA에 대한 연구에서도 언급하였듯이 재발과 재감염을 단순히 임상 소견과 통상적 검사실 방법만을 근거로 구별하기는 매우 어렵다[15, 17].

IA의 재발시점은 Offner 등의 조사 결과 골수 이식 후 15일(중앙값, 범위 0-120일), Fukuda 등이 조사한 결과에서는 이식 후 26일(중앙값, 범위 1-242일)이었으나, 본 증례는 조혈모세포이식 후 2차 예방적 항진균제는 중단한 상태로 스테로이드를 포함한 면역억제제를 투여 받은 과정에서도 IA 재발이 없다가 1년의 간격을 두고 재관해유도 항암화

학요법을 시행하며 IA가 발생하였다는 점에서 차이를 보였다[17, 18]. Offner 등의 보고[18]에 따르면 재발한 IA의 예후는 혈액암 환자에서 조혈모세포이식 후 재발한 경우 88%의 높은 사망률을 보였고, 이는 몇몇 다른 보고들과도 유사한 결과였다[15, 17, 19]. 또한 파종 아스페르길루스증 역시 90%에 가까운 높은 사망률을 보인다[1, 5]. 그럼에도 불구하고 본 증례는 피부 병변 외에 심각한 전신상태의 악화 없이 호전되었다는 점에서 두드러진 차이를 보였다. 이는 *Aspergillus*가 파종되는 초기 단계에 가시적인 피부 병변이 발생하여 오히려 조기 진단 및 치료가 가능했기 때문이라고 생각할 수 있고, 피부 병변 발생 직후 호중구감소증에서 회복된 것 또한 환자의 양호한 치료 경과에 기여한 주요 요인으로 추정된다. 다만 IA 과거력이 있는 혈액암 환자에서 추가 면역저하치료 시에는 기존 IA 발생과의 시간적 간격에 관계없이 *Aspergillus*에 효과가 있는 항진균제를 2차 예방 목적으로 투여하는 것이 더 적절하였을 것으로 생각된다[15, 20].

결론적으로 IA 발생의 위험이 높은 환자, 특히 이미 IA로 치료한 병력이 있는 혈액암 환자에서 단독으로 피부 병변이 발생하였을 경우라도 파종 아스페르길루스증의 초기 징후일 가능성을 염두에 두고 배양 및 조직학적 진단을 위해 피부 조직검사를 시행하여야 하겠다.

참고문헌

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005;3495.
- Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007;67:1567-601.
- Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal diseases in Europe. *Mycoses* 2009;52:197-205.
- Yoo JH, Choi JH, Lee DG, Choi S, Shin WS, Kim CC. Analysis of invasive fungal infection after hematopoietic stem cell transplantation or chemotherapy in patients with hematologic diseases. *Infect Chemother* 2004;36:40-5.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
- Park SH, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC. Current trends of infectious complications following hematopoietic stem cell transplantation in a single center. *J Korean Med Sci* 2006;21:199-207.
- van Burik JA, Colven R, Spach DH. Cutaneous aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1998;36:3115-21.
- Seo JK, Chun JS, Seol JE, Choi JH, Hwang SW, Sung HS, Lee D. A case of invasive aspergillosis with skin involvement in a renal transplant recipient. *Korean J Dermatol* 2009;47:1190-2.
- Park JH, Lee YJ, Park SH, Choi SY, Lee MS, Kim JH, Park SK. Disseminated aspergillosis with cutaneous aspergillosis and aspergillus thyroiditis in a renal allograft recipient. *Korean J Med* 2001;60:85-91.
- Kim YS, Kim SM, Peck KR, Cho SU, Shin HS, Bae HJ, Woo JH, Song YW, Choe GW. Clinical study on invasive aspergillosis. *Korean J Med* 1990;38:526-38.
- D'Antonio D, Pagano L, Girmenia C, Parruti G, Mele L, Candoni A, Ricci P, Martino P. Cutaneous aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:362-5.
- Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol* 2005;43 (Suppl 1):207-38.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
- Cornely OA, Böhme A, Reichert D, Reuter S, Maschmeyer G, Maertens J, Buchheidt D, Paluszewska M, Arenz D, Bethé U, Effelsberg J, Lövenich H, Sieniawski M, Haas A, Einsele H, Eimermacher H, Martino R, Silling G, Hahn M, Wacker S, Ullmann AJ, Karthaus M; Multinational Case Registry of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Oncology. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:939-46.
- Sipsas NV, Kontoyannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;42:1584-91.
- Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007;44:531-40.
- Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, Mattson DK, Owens S, Wald

- A, Sandmaier BM, Corey L, Storb RF, Marr KA. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:494-503.
18. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D, Meunier F, De Pauw B. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26:1098-103.
19. Bae KS, Park JY, Shin SY, Mun YC, Choi HJ, Cho MS, Seong CM. Disseminated aspergillosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in an acute leukemic patient who was previously treated for invasive aspergillosis. *Infect Chemother* 2003;35:221-5.
20. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.