

급성 골수성 백혈병 환자에서 발생한 아스페르길루스 및 *Enterococcus faecium* 간 농양: 증례보고 및 문헌고찰

홍경욱 · 권재철 · 전현지 · 이동건 · 김희제 · 민우성
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Liver Abscess by *Aspergillus* and *Enterococcus faecium* in a Patient with Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Literature Review

We report a case of liver abscess caused by *Aspergillus* and *Enterococcus faecium* in a patient with acute myeloid leukemia. As far as we know, this is the first case of hepatic aspergillosis in Korea. After remission induction chemotherapy, the female patient presented with abdominal pain and was found to have liver abscess. The patient was treated with antibiotics against *E. faecium*, which was isolated from the abscess drainage. However, the therapeutic response was unsatisfactory and a left lateral sectionectomy of the liver was conducted after 21 days of treatment. The liver tissue showed typical pathologic findings of aspergillosis and voriconazole was administered. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was performed successfully after 4 months. The possibility of aspergillosis should be considered when an immunocompromised patient with hepatic abscess poorly responds to the use of broad spectrum antibiotics.

Key Words: Aspergillosis, *Enterococcus*, Liver abscess, Acute myeloid leukemia

서론

아스페르길루스증은 주로 면역저하환자에서 발생하는 기회 감염이며, 혈액종양 환자에서 항암화학치료나 동종 조혈모세포이식 후 호중구감소증이 지속될 때 흔히 발생한다. 급성 백혈병 환자의 아스페르길루스증 발생율은 5-24%로 알려져 있으며, Lin 등의 문헌고찰에 따르면 사망율은 약 60%이다[1]. 급성 골수성 백혈병 환자에서 아스페르길루스증이 생겼을 때 기여 사망율이 38%였다는 보고도 있다[2].

간 아스페르길루스증의 보고는 많지 않으며, 지금까지 외국에서 17예가 보고되었고, 국내에서는 아직 보고가 없었다[3-12]. 그리고 아스페르길루스증은 대부분 호흡기를 통해 감염되어 혈류를 통해 파급되는데, 폐 병변이 동반되지 않은 원발성 간 아스페르길루스증은 더욱 드물어서 지금까지 외국에서 6예가 보고되었다[3, 8-12].

저자들은 급성 골수성 백혈병으로 관해유도 항암치료 후 완전관해가 된 환자에서 *Enterococcus faecium* 및 아스페르길루스 간 농양을 진단, 치료하여 호전된 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

Kyung-Wook Hong, Jae-Cheol Kwon, Hyun Ji Chun, Dong-Gun Lee, Hee-Je Kim, and Woo-Sung Min

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

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 19, 2011

Revised: June 3, 2011

Accepted: June 3, 2011

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

Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, #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

증례

41세 여자가 내원 당일 시작된 배꼽 주위 복통과 구토가 있어서 응급실로 내원하였다. 환자는 내원 45일 전 급성 골수성 백혈병을 진단 받고, 관해유도 항암요법(idarubicin, enocitabine)을 투여 받은 후 1주 전 퇴원하였다. 관해유도 항암요법 중 혈청 갈락토만난 항원검사(galactomannan, GM, Platelia Aspergillus EIA, Bio-Rad, Korea)가 0.54로 증가한 적이 있으나 가래, 발열 등의 증상이 없고, 이후 3일 간격의 추적검사결과 지속적으로 음성이어서 amphotericin B deoxycholate 등의 항진균제 치료없이 경과관찰 하였던 병력이 있었다. 당시 항암치료 2주 후 호중구감소성 발열로 *E. faecium*과 *Clostridium ramosum* 균혈증이 동반되어 teicoplanin (400 mg/일), imipenem/cilastatin sodium (2 g/일)을 투여 받았다. 항생제 투여 후 바로 해열되어 항진균제는 투여하지 않았고, 동반된 증상, 징후가 없어 혈액 배양검사 결과가 음성되고 2주간 항생제 투여한 후 퇴원했으며, 호중구감소증은 20일 간 지속된 후에 회복되었다. 환자는 항암치료 시작 2일 전부터 fluconazole (100 mg/일)을 예방요법으로 복용하였고 내원 1주 전 퇴원하면서 중지했다.

활력징후는 혈압 126/88 mmHg, 맥박 102회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8℃ 였다. 신체검진에서 복부 압통, 반동압통은 없었으며, 경부, 흉부 및 사지 검사에서 특이 소견 없었다. 말초 혈액검사에서 백혈구 7,300/mm³ (호중구 60.6%), 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 444,000/mm³ 이었다. 생화학 검사에서 적혈구침강속도 50 mm/hr, C-반응성 단백 0.83 mg/dL (정상 0.01-0.47), 아스파르테이트아미노전이효소/알라닌 아미노전이효소 23/29 IU/L, 알칼리인산분해효소 72 IU/L (정상 30-120), 총 빌리루빈/직접 빌리루빈 1.7/1.5 mg/dL, 크레아틴 활성효소/젖산염 탈수소효소 9/485 IU/L, 혈액요소질소/크레아티닌 14.6/0.5 mg/dL 이었으며, 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간(INR) 1.20, D-이량체 7.06 μg/mL (정상 ≤1.3)였다. 골수 검사는 완전관해 상태였다. 흉부 방사선 검사에서 소량의 양측 흉막삼출이 관찰되었고, 복부 전산화 단층촬영에서 간 좌엽에 7.5 cm 크기의 테두리 조영을 보이는 저음영 종괴가 관찰되어 간농양으로 진단하였다(Fig. 1).

초음파 유도 경피적 농양배액술을 시행한 결과 농이 배출되었고, 혈액 배양검사 후 cefoperazone/sulbactam (4 g/일)을 처방하였다. 내원 5일째 간농양 배액에서 *E. faecium*이 동정 되었으며, 진균 배양 검사에서는 배양된 진균이 없었다. 혈액 배양검사와 요 배양검사는 음성이었다. *E. faecium*은 ampicillin 내성, glycopeptide 감수성이었다. Teicoplanin (400 mg/일)을 추가하였고, cefoperazone/sulbactam 은 2주간 투여하고 중단하였다. 내원 12일째 배액관으로 나오는 양이 적어 재시행한 복부 전산화단층촬영에서 간농양의 크기가 6 cm 정도로 약간 줄었지만 큰 차이가 없고, 배액관의 위치를 재조정했으나 점성이 높아서 배농이 잘 되지 않아 21일째 좌외측 간절제술을 시행하였다. 수술 후 6일째에 검사한 복부 전산화단층촬영에서 더 이상 농양이 관찰되지 않는 것을 확인한 후 teicoplanin을 중단하였고, 총 25일간 투여하였다. 입원 후 시행한 6회의 혈청 GM은 모두 0.5이하였다. 조직검사는 괴사된 간조직에 진균덩이가 있으며, Grocott-Gomori methenamine silver 및 Periodic Acid Schiff 염색에서 예각의 가지를 이루는 유격균사가 관찰되어서 아스페르길루스증 소견에 합당하였다. 간농양 안쪽의 괴사된 부위에는 많은 균사가 있고, 혈관을 침범하고 있는 양상이 관찰되었으나, 농양벽 밖의 간실질에서는 균사가 보이지 않았다(Fig. 2). 간절제술시에 얻은 조직으로는 배양 검사를 시행하지 못하였고, 배액된 간농양 진균 배양 검사 결과가 음성이어서 2008년 European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) 에서 정의한 ‘거의 틀림없는(probable)’ 침습성 진균질환으로 진단하였다[13]. 병변은 수술로 제거되었으나 조직검사 결과를 확인한 후 정주로 voriconazole 6mg/kg bid 를 투여하였고, 1일 후 경구 voriconazole (400 mg/일)로 변경하여 2주간 투여한 후 7일간 공교 항암요법을 시행했으며 호중구감소성 발열 등의 감염합병증은 없었다. Voriconazole (400 mg/일)을 계속 유지하면서 2개월 후 동종 조혈모세포이식을 성공적으로 시행받았고, 이식 1개월 후인 현재까지 문제없이 외래에서 경과관찰 중이다. Voriconazole 최저 농도는 2-3 μg/mL로 유지되었고, *CYP2C19* genotyping은 *CYP2C19* *1/*1, homozygous extensive metabolizer이었다.

고찰

급성 백혈병 환자의 항암치료가 발전하면서 생존율이 증가했으나, 장기간의 호중구감소증 등으로 진균 감염의 위험이 커졌다[2]. 또한azole계 항진균제 예방요법이 널리 사용되면서 균사형 진균 감염증이 증가되었는데, Leventakos 등은 백혈병 환자의 진균 감염증 58%가 아스페르길루스증이라고 보고했다[14]. 지금까지 보고된 간 아스페르길루스증환자들의 임상적 특징을 정리하였다[3-12] (Table 1). 국내에서는 아직 보고된 증례가 없었고, 외국에서 총 17예가 보고되었다. 간 농양으로 나타난 경우는 7예이고, 본 증례와 같이 간에만 농양을 형성한 환자는 4명이었다. 1명을 제외하고는 면역기능저하가 있는 기저질환이 있었고, 혈액질환이 12명(70.6%)으로 가장 많았다. 11명(64.7%)에서 2개 이상의 장기를 침범했으며, 초기부터 voriconazole을 사용한 환자는 3명이었

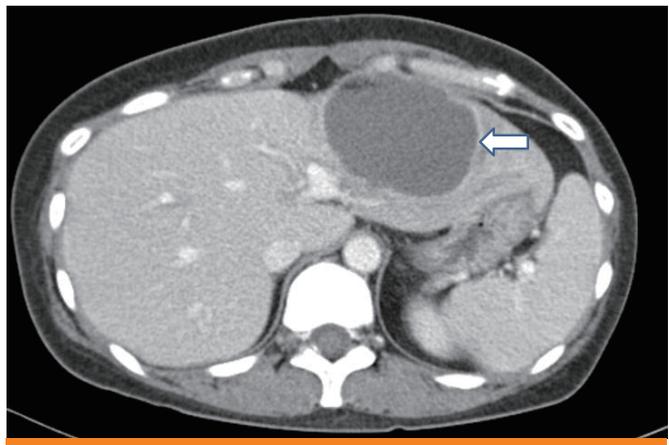


Figure 1. Abdominal CT scan shows a 7.5 cm -size large abscess with thick wall at left lateral section of the liver, indicated by an arrow.

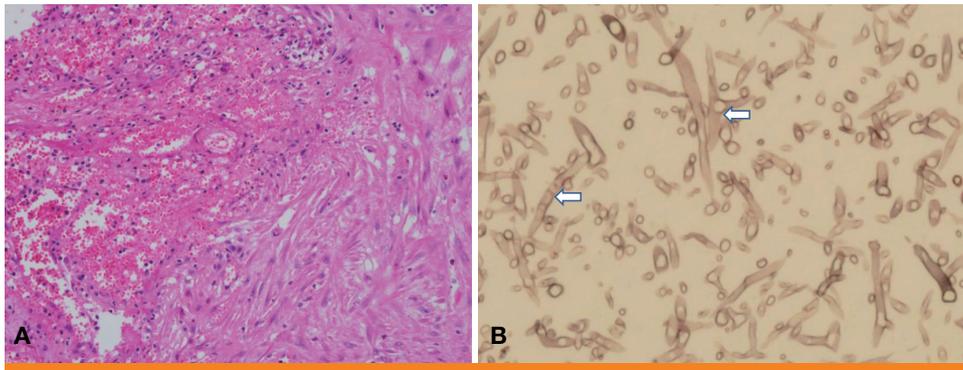


Figure 2. Pathologic findings of the liver abscess in case patient. (A) Abscess formation (left upper) is observed (hematoxylin & eosin stain, x200). (B) Fungi suspicious of aspergillus species with Y-shaped branching of septated hyphae are scattered within liver abscess (Grocott-Gomori methenamine silver stain, x400).

Table 1. List of the Cases of Hepatic *Aspergillus*

Age/Sex	Underlying Disease	Involvement	Abscess Formation	Diagnosis	Treatment	Course	Year/Ref.
45/M	Acute monoblastic Leukemia	Liver	Yes	Biopsy	{Micafungin+AMB}→VCZ	Cured	2010 [3]
11/-	AML	Liver, spleen	No	Biopsy, Culture	AMB	Cured	2008 [3]
41/M	Liver and kidney transplantation	Hepatic, renal artery	No	Biopsy	not treated	Died	2008 [4]
27/F	None, Necrotizing fasciitis	Liver, blood, abdominal wall	Yes	Culture	CASF+VCZ	Cured	2007 [5]
39/M	AIDS	Liver, lung, BM	No	Culture	VCZ	Cured	2007 [6]
46/F	ALL	Disseminated	No	Biopsy, Culture	AMB→{VCZ+CASF}	Died	2006 [3]
53/F	NHL	Liver, spleen	Yes	Biopsy	VCZ	Cured	2006 [7]
37/F	AML	Liver	No	Biopsy	{CASF+AMB}→VCZ	Cured	2005 [8]
13/F	Acute undifferentiated leukemia	Disseminated	Yes	Biopsy	AMB→VCZ	Cured	2003 [3]
66/M	Aplastic anemia	Liver	Yes	Culture	AMB	Died	2003 [9]
13/M	AML	Liver, spleen	No	Biopsy	{AMB+ITZ}→VCZ	Died	2001 [3]
13/M	CVI	Liver	Yes	Culture	AMB+ITZ	Cured	2001 [10]
55/F	Liver transplantation	Liver	Yes	Culture	ITZ	Cured	1996 [11]
43/F	Aplastic anemia	Liver	Yes	Biopsy, Culture	AMB	Died	1991 [12]
31/M	Acute progranulocytic Leukemia	Liver, lung, leg	No	Biopsy	AMB	Cured	1975 [3]
33/F	AML	Disseminated	No	Autopsy	AMB	Died	1975 [3]
44/M	AML	Disseminated	No	Autopsy	not treated	Died	1960 [3]

AMB, amphotericin B deoxycholate; AML, acute myelogenous leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CASF, caspofungin; CVI, common variable immunodeficiency; ITZ, itraconazole; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; VCZ, voriconazole.

다. 총 7명(41.2%)이 사망했는데 이 중 5명은 2개 이상의 장기가 침범되었던 환자였다. 본 증례와 같이 간에 다른 세균이 복합감염된 예는 없었다.

환자는 내원 1개월 전 관해유도 항암치료 중 혈청 GM 0.54였고, 11일째에 호중구감소증이 시작되었으며, 20일째에 발열이 시작되고 *E. faecium*, *C. ramosum* 균혈증이 확인된 과거력이 있다. 항생제를 투여 후 바로 해열되었으며, 호중구감소증에서도 회복되고 복통 등의 증상이 없어서 퇴원하였다. 이 때 복부 전산화단층촬영을 검사했다면 간농양을 확인할 수 있었을지 모르고 조기 진단, 치료할 수 있었을 것이다. 그리고 혈청 GM이 호중구감소증 발생 8일 전에 1회만 양성으로 나오고, 이후 호중구감소증 기간과 그 이후에 지속적으로 음성이었으며, 항생제 투여 후 해열된 것으로 보아 호중구감소증 시기의 발열은 균혈증에 의

한 것이었을 가능성이 높겠다.

아스페르길루스는 포자에 의해서 매개되는 감염으로 호흡기계를 가장 흔히 침범하지만, 과중성 감염이 되었을 때는 혈류를 통해서 심부 기관을 감염시킬 수 있으며, 드물게 위장관에 침착화되어 있다가 점막손상 등이 있을 때 문맥을 통해서 간농양을 만들 수도 있다[2]. Hori 등은 침습성 아스페르길루스증 환자 107명을 부검한 결과 97%에서 폐 아스페르길루스증이 동반되어 있었으며, 간을 침범한 경우는 15%였으나 모두 폐병변을 동반한 과중 아스페르길루스증이었다고 보고했다[15]. 본 환자에서 호흡기 증상이 없고, 단순 흉부 방사선 검사에서 소량의 양측 흉막삼출이 관찰되었으나 흉부 전산화단층촬영을 하지 않았기 때문에 폐병변이 동반되지 않았다고 확신하기는 어렵다. 그러나 호중구감소성 발열 전에 혈청 GM 양성이었다는 점, 만약 이 시기에 폐 아스페르길루스증

이 있었고 혈류를 통해 간으로 파급된 것이라면 효과적인 항진균제 투여 없이 호중구감소성 발열에서 회복되지는 못했을 것이다. *E. faecium*, *C. ramosum* 균혈증이 있었다가 항생제 투여와 함께 호중구감소증에서 회복되면서 균혈증은 음전되었으나 이후 간문맥을 통해 *E. faecium* 등이 농양을 형성하면서 집락화되어 있던 아스페르길루스가 같이 유입된 것일 가능성이 높겠다. 본 환자에서 아스페르길루스증 발생의 위험인자로 작용한 것은 급성 골수성 백혈병 및 고강도 항암치료에 의한 장기간의 호중구감소증, 균혈증과 광범위 항생제 사용력, fluconazole 예방요법 등이다[16].

이 증례를 통해서 강조되는 점은 면역저하환자에서 간농양이 있고 항생제에 반응이 없을 때 진단 감염의 가능성을 염두에 두어야 하며, 정확한 진단과 치료를 위해서 경피적 농양 배액술 외에 수술적 치료도 고려할 수 있다는 것이다. 아스페르길루스증은 조직조건이나 생리적 무균 부위에서의 배양결과로 확인할 수 있으며, 호중구감소증의 정도나 항진균제 사용이 혈청 GM 결과에 영향을 줄 수 있다[17, 18]. 본 환자는 내원 5주 전 혈청 GM 1회 양성 결과 후에 지속적으로 음성으로 나왔었고, 경피적 농양 배액술을 통해서 원인 세균이 동정되었으나, 감수성 있는 항생제를 투여함에도 호전이 늦어 수술적 절제술을 시행한 결과 조직검사서 아스페르길루스증을 진단할 수 있었다. 그리고 간농양의 크기가 7.5 cm로 컸지만 수술적 절제를 함으로써 점성이 높아 잘 배액되지 않는 간농양을 제거할 수 있었다[19]. 미국 감염학회의 아스페르길루스증 치료지침에서도 간 아스페르길루스증의 초치료는 내과적 치료가 원칙이나, 담도폐쇄가 있거나 내과적 치료에 반응하지 않을 때는 수술적 치료를 고려하고 있다[20]. 본 환자는 수술 조직검사결과 간농양벽 외측에 균사가 보이지는 않았으나 이를 폐 아스페르길루스종과 마찬가지로 치료할 수는 없었다. 간 아스페르길루스증이라는 점 자체가 파종 아스페르길루스증의 가능성을 배제할 수 없으며, 조직검사서도 농양내 균사가 혈관을 침범하는 양상이 보였기 때문이다. 또한 동종 조혈모세포이식 후 면역억제제를 장기간 복용할 예정이었기 때문에 재발의 가능성 등을 고려해서 침습성 폐 아스페르길루스증에 준해서 장기간 항진균제 치료를 하는 것이 합당할 것으로 판단하였다[20].

결론적으로, 면역저하환자에서 발생한 간농양이 배농과 광범위 항생제 치료에 반응하지 않는 경우, 진단 감염의 가능성을 의심해야 하며 적극적으로 조직 검사를 시행하는 것이 진단에 도움을 줄 수 있겠다.

Acknowledgement

본 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 임상연구심사위원 회의 심의를 거쳤습니다. (과제번호 KC11RISI0234, 2011년 4월 11일)

References

1. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
2. Pagano L, Cairra M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Faluccci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-75.
3. Yamada R, Horikawa K, Ishihara S, Hoshino K, Kawaguchi T, Iyama K, Mitsuya H, Asou N. Successful treatment of *Aspergillus* liver abscesses in a patient with acute monoblastic leukemia using combination antifungal therapy including micafungin as a key drug. *Int J Hematol* 2010;91:711-5.
4. Zhan HX, Lv Y, Zhang Y, Liu C, Wang B, Jiang YY, Liu XM. Hepatic and renal artery rupture due to *Aspergillus* and *Mucor* mixed infection after combined liver and kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2008;40:1771-3.
5. Rieder J, Lechner M, Lass-Floerl C, Rieger M, Lorenz I, Piza H, Bonatti H. Successful management of *Aspergillus* liver abscess in a patient with necrotizing fasciitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:1548-53.
6. Scott CJ, Lambert JS, Taylor CB, Poulton MB. Invasive *Aspergillus fumigatus* associated with liver and bone involvement in a patient with AIDS. *Int J Infect Dis* 2007;11:550-3.
7. van der Velden WJ, Blijlevens NM, Klont RR, Donnelly JP, Verweij PE. Primary hepatic invasive aspergillosis with progression after rituximab therapy for a post transplantation lymphoproliferative disorder. *Ann Hematol* 2006;85:621-3.
8. Marotta G, Tozzi M, Sammassimo S, Defina M, Raspadori D, Gozzetti A, Lauria F. Complete resolution of hepatic aspergillosis after non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in a patient with acute myeloid leukemia. *Hematology* 2005;10:383-6.
9. Lee TY, Yang SS, Chen GH, Hwang WL, Lin YH, Hwang JI. Hepatic abscess caused by *Aspergillus fumigatus* infection following splenectomy and immunosuppressive therapy. *J Formos Med Assoc* 2003;102:501-5.
10. Trachana M, Roilides E, Gompakis N, Kanellopoulou K, Mpantouraki M, Kanakoudi-Tsakalidou F. Case report. Hepatic abscesses due to *Aspergillus terreus* in an immunodeficient child. *Mycoses* 2001;44:415-8.
11. Mazza D, Gugenheim J, Toouli J, Mouiel J. Survival of a liver graft recipient treated for an aspergillar liver abscess. *Clin Infect Dis* 1996;23:831-2.
12. Ow C, Maldjian C, Shires GT 3rd, Markisz J, Kazam E. CT, US, and MR imaging of hepatic aspergilloma. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:852-4.
13. 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.
14. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* 2010;50:405-15.
 15. Hori A, Kami M, Kishi Y, Machida U, Matsumura T, Kashima T. Clinical significance of extra-pulmonary involvement of invasive aspergillosis: a retrospective autopsy-based study of 107 patients. *J Hosp Infect* 2002;50:175-82.
 16. Sparrelid E, Hägglund H, Remberger M, Ringdén O, Lönnqvist B, Ljungman P, Andersson J. Bacteraemia during the aplastic phase after allogeneic bone marrow transplantation is associated with early death from invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:795-800.
 17. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007;67:1567-601.
 18. Marr KA, Leisenring W. Design issues in studies evaluating diagnostic tests for aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2005;41 (Suppl 6):S381-6.
 19. Tan YM, Chung AY, Chow PK, Cheow PC, Wong WK, Ooi LL, Soo KC. An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm. *Ann Surg* 2005; 241:48-90.
 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.