

# 국내 침습성 폐 아스페르길루스증의 역학 및 임상특징: 앞으로의 과제

이동건

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

## Epidemiology and Clinical Characteristics of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Korea: Tasks for the Future

Dong-Gun Lee

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is a leading cause of morbidity and mortality for patients with malignancy and transplantation recipients. Recent advances in diagnosis and treatment strategies can improve patients' survival. In addition, because the epidemiologies of invasive fungal infections would differ between Korea and Western countries, Organization of a nationwide network in collaboration with infectious diseases specialists, medical microbiologists, and government personnels is also anticipated. Due to a restricted reimbursement system in Korea, current clinical practices for treatment of IPA are limited. According to the textbooks and guidelines from results of well designed clinical trials and extensive clinical experiences, criteria for insurance benefits should be improved in the near future.

**Key Words:** Invasive pulmonary aspergillosis, Epidemiology, Insurance, Health, Reimbursement

최근들어 많은 악성 종양과 만성질환을 치료하기 위해 장기이식, 조혈모세포이식 등 다양한 이식방법이 개발되었고, 적극적인 항암요법, 면역억제제 사용, 사람면역결핍바이러스 감염자 증가 등으로 면역저하환자들이 증가하고 있다. 또한 이들의 생존률이 개선되면서 각종 감염질환에 이환되는 경우가 많이 보고되고 있다. 침습성 진균감염이 대표적인 예이고 그 중 침습성 폐 아스페르길루스증(invasive pulmonary aspergillosis, 이하 IPA)는 면역저하환자에서 생명을 위협하는 중요 질환으로 치료 실패율이 절반에 이르고, 진단 후 12주 이내에 사망할 확률이 30%에 이를 정도로 치명적이다.

미국 등 선진국은 네트워크를 이용해 국가 전체의 유행률, 발생률, 사망률 등을 보고하고 있고, 변화하는 역학을 주기적으로 모니터링하고 있다. 국내 침습성 아스페르길루스증, 침습성 진균감염에 대한 연구가 있었으나 모두 단일기관의 후향적 경험이었다[1-3]. 또한 국내 보고되는 진균감염은 대부분 증례보고로 국내 전체의 역학을 알지 못하는 단점이 있었다. 김성환 등은 10개의 병원에서 2008-2010년의 3년 간 IPA 환자를 후향적으로 분석하여 국내 IPA의 역학과 임상상을 보고하였다[4]. 일부 대학

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: July 29, 2012

Accepted: July 29, 2012

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

Catholic Blood and Marrow Transplantation Center, Seoul St. Mary's Hospital, 222, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

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

e-mail : symonlee@catholic.ac.kr

병원이 제외되어 국내 전체를 대표할 수 있다고 말하기엔 미흡하지만 서울을 포함한 전국 병원이 참여한 연구로 국내 IPA의 역학과 임상상을 유추하기엔 충분할 것으로 생각한다.

2008년 제시된 European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infection Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) 기준을 이용하였고[5], IPA가 의심되는 환자 380명 중 26명의 확진증례와 159명의 거의 확실한 증례를 분석하였다. 진균이 확인된 증례 중 *Aspergillus fumigatus*가 가장 많았고, 혈청 galactomannan 검사의 양성률은 61%였다. 기저질환으로 혈액질환이나 호중구감소증이 있는 환자가 2/3정도로 이들 환자군에서 IPA가 가장 많이 발생함을 알 수 있었다. 본 연구로 국내 전체의 IPA 발생률 등을 예측하기는 어렵고, 앞으로 전국 주요 병원을 대상으로 다양한 종류의 진균감염을 보고하는 네트워크를 구성하는 것이 필요하다. 침습성 진균감염은 각종 악성종양의 치료 및 이식과정 중에 발생하고 환자의 생존과 예후에 매우 중요한 질환으로 관심을 가지고 국내의 역학을 연구해야 한다. 특히 아스페르길루스증은 혈액배양 등에서 확인되는 일이 드물고, 환자의 기저질환, 배양 및 병리소견, 방사선 소견 등을 종합하여 진단하는 것으로 관심있고 다양한 전공의 국내 연구자들과 정부단체 등이 협력하여 시스템을 구축하고 꾸준히 모니터링하는 것이 중요하다. 본 연구가 국내 네트워크를 구성하는 계기가 되기를 기대한다.

IPA진단에 중요한 또 한가지는 흉부 CT이다. 본 연구에서도 IPA의 CT소견을 제시하고 있다. IPA의 소견으로 달무리 징후, 공기-초승달 징후 등이 알려져 있지만 본 연구에서는 많은 환자에서 나타나지 않았다. 즉 다양한 CT소견이 있을 수 있고, 호중구감소증 유무, 이식의 종류에 따라라도 소견은 다를 수 있다. 또한 IPA이외의 다른 동반된 감염질환, 예를 들어 *Pseudomonas aeruginosa*에 의한 폐렴이 같이 있을 경우 CT소견은 달라질 수 있다. 최근 조혈모세포이식환자와 장기이식환자의 IPA소견은 다를 수 있고, 혈액질환 환자 중 IPA의 소견은 이식과 항암치료 후 호중구감소증에 따라 변할 수 있으므로 진단기준을 재검립해야 한다는 의견이 제시되고 있어[6] 현재의 진단기준을 적용하는데 주의가 필요하겠다. 따라서 본 연구에서 사망과 관련된 CT소견으로 제시한 미세 결절 및 세기도 병변, 간유리 음영, 흉수 등은 환자의 기저질환에 따라 구별되어 분석되어야 하고, 후향적 연구로 CT촬영의 시기가 일정하지 않았음을 고려할 때 빼놓을 수 있을 것이다.

침습성 아스페르길루스증을 치료하는 선택약제는 voriconazole이다. 2002년 amphotericin B deoxycholate와 비교하는 대규모 임상시험에서 voriconazole군에서 더 우월한 치료결과를 증명한 이후 모든 치료지침과 교과서에서 1차 치료제로 인정받고 있다[7, 8]. 그러나 국내에서는 보험급여에서 침습성 아스페르길루스증이 의심되거나 확인되었다 하더라도 초기 약제로 voriconazole을 사용하지 못하고 있으며 amphotericin B deoxycholate로 치료에 실패하였거나 기존 약제의 투여가 불가능한 경우에만 사용되고 있는 것이 현실이다. 본 연구에서도 79%의 환자가 amphotericin B deoxycholate와 itraconazole을 1차 치료제로 사용하였고 단지 18%에서만 voriconazole을 1차로

사용하였을 뿐이다. 국내에서는 voriconazole과 caspofungin이 구제요법으로 주로 사용되고 있고 30-40%의 환자에서 효과가 있다고 보고하였다[9, 10]. 본 연구에서 진단 4개월 쯤 44%의 환자가 사망하였고 이중 68%는 IPA관련 사망이었다. 연구자들은 본 연구의 사망률이 외국의 보고와 유사하였다고 하였으나[7], 조기진단, 보조치료법의 개선 등으로 Herbrecht 등이 보고한 2002년 보다 사망률은 더 감소하였고, 특히 조혈모세포이식 환자의 IPA에서 voriconazole을 1차로 사용한 시기와 사용하지 않은 시기로 나누어 분석했을 때 사망률이 통계학적으로 의미있게 차이가 있었다는 보고가 있었다[11]. 국내 대부분의 병원에서 1차로 사용하고 있는 amphotericin B deoxycholate는 1960년대부터 사용된 광범위 항진균제로 항진균범위가 넓고, 그동안의 많은 경험이 있으며 가격이 저렴하다는 장점이 있으나 발열, 오한 등의 주입관련독성, 신독성, 저칼륨혈증 등의 이상반응이 50%까지 보고되고 있어 이미 미국, 유럽의 아스페르길루스증 치료지침에서 더 이상 권장하지 않고 있는 약제이다[8]. 더군다나 고통, 면역억제제 복용, 신독성이 있는 약제 병용, 균혈증 동반 등의 경우들은 amphotericin B deoxycholate의 신독성 위험이 더 높아져 사용하기 어렵다고 알려져 있다. 더 안전하고 효과 있는 약제가 개발되어 사용이 가능함에도 불구하고 보험제정 한계를 근거로 한 현재의 항진균제 관련 보험규정은 하루빨리 개선되어야 한다. 본 연구를 계기로 연관 학회, 정부 등이 서로 만나 고민하여, 환자의 생존을 높일 수 있는 개선책을 제시할 수 있기를 바란다.

## References

1. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, Choe KW. Clinical manifestations and treatment outcome of invasive aspergillosis. *Infect Chemother* 2002; 34:160-6.
2. Yoo JH, Choi JH, Lee DG, Choi SM, 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.
3. Kim JM, Kwon CH, Joh JW, Song S, Shin M, Kim SJ, Hong SH, Kim BN, Lee SK. Aspergillosis in liver transplant recipients: a single center experience. *J Korean Surg Soc* 2010;79:267-74.
4. Kim SH, Moon SM, Han SH, Chung JW, Moon SY, Choo EJ, Choi YW, Kim SW, Bae IG, Kwon HH, Peck KR, Kim YS. Epidemiology and clinical outcomes of invasive pulmonary aspergillosis: a nationwide multicenter in Korea. *Infect Chemother* 2012;44:282-8.
5. 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, Munoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrel 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.
6. Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, de Bazelaire C, Chagnon K, Raffoux E, Vekhoff A, Cornet M, Isnard F, Brethon B, Lacroix C, Poirot JL, Bouges C, Derouin F, Tazi A, Ribaud P. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood* 2012; 119:1831-7.
  7. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennet JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B, Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
  8. 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.
  9. Choi SM, Park SH, Lee DG, Choi JH, Yoo JH, Min WS, Shin WS, Kim CC. Efficacy and safety profile of caspofungin as a salvage therapy for invasive fungal infections in Korean patients with hematologic diseases. *Infect Chemother* 2005;37:247-54.
  10. Kwon JC, Kim SH, Choi SM, Choi JK, Lee DG, Park SH, Choi JH, Yoo JH, Shin WS. Efficacy and safety profile of voriconazole as salvage therapy for invasive aspergillosis with hematologic diseases in Korea. *Infect Chemother* 2010;42:17-22.
  11. 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.