

건강한 소아에서의 Aspergillus 뇌농양 1례

이영도 · 손진아 · 김재윤 · 안돈희

국립의료원 소아과

서 론

진균 감염증(fungal infection)은 과거에는 드문 질환이었으나 세균성 감염증에 대한 경험적 항균제 사용의 증가, 백혈병 등의 혈액암 환자, 장기이식 환자 등에서 항암제와 면역 억제제의 사용의 증가에 따라 발생 빈도가 증가하고 있다고 한다. 또한 최근 중추신경계의 진균성 감염의 빈도도 이식술, 암 치료 그리고 광범위한 항생제의 사용과 관련되어 면역이 저하된 환자에서 점차 증가되고 있다¹⁻⁷⁾. *Cryptococcus neoformans*는 중추신경계의 진균성 감염의 원인균 중에서 가장 많고, *Aspergillus*에 의한 감염이 그 다음을 차지한다⁸⁾. 그러나 정상적인 면역 기능을 가진 소아에서는 중추신경계의 진균성 감염이 발생하는 경우는 아주 드문 것으로 알려져 있다⁹⁾.

저자들은 건강한 소아에서 매우 드물게 발생하는 aspergillus 뇌농양의 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 13세, 남아.

주 소 : 7일간 지속된 발열, 두통 및 구토.

과거력 : 안면의 외상이나 충치, 만성 부비동염, 만성 중이염의 병력은 없었으며 예방 접종은 예정 대로 실시하였으며 평소 건강하였다.

현병력 : 13세 남아가 1주일간의 발열과 두통 및 구토를 주소로 내원하였다. 전원 1주일 전부터 개인 병원에서 증상 치료를 하였으나 호전되지 않았고 두정부에 두통이 더 심해져 응급실을 통해 입원하였다. 사출성 구토가 하루에 세차례정도 있었고

담즙이나 혈액이 섞이지는 않았다. 설사나 다른 호흡기 증상은 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 체온은 37.0℃, 맥박수 82회/분, 호흡수 25회/분, 혈압 110/70mmHg였고, 환아는 심하게 아파 보였으며 경부 강직이 저명했다. 인두와 편도에 발적은 없었고 경부, 액와부 및 서혜부의 림프절은 만져지지 않았다. 흉부 청진상 심음은 정상이었고 호흡음은 나음이나 천명음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 편평했으며 연동음은 정상이었으며 간과 비장은 촉진되지 않았다. 하지에 함요부종은 없었으며 피부에 발진이나 발적 소견은 없었다. 신경학적 검사상 동공은 대칭적이었으며 대광반사는 정상이었고 운동과 감각 기능은 있었으며 Brudzinski 증후와 Kernig 증후가 양성을 보였다.

검사소견 : 내원당일 시행한 혈액학적 소견은 백혈구 26,800/mm³, 혈색소 13.1gm%, 적혈구 용적 39%, 혈소판수 195,000/mm³, 적혈구 침강 속도 40mm/hr 였다. 동시에 시행한 뇌척수액 소견상 세포 증가증(crenated RBC 1170/mm³, 다핵구 4360/mm³)을 보였고 sugar 66mg/dL, protein 144mg/dL, chloride 118mEq/L, LDH 104U/L였다.

혈청 생화학 검사상 AST 23U/dl, ALT 41U/i, Total Protein 8.6g/dl, Albumin 3.6g/dl였다. 뇌척수액 미생물 배양 검사는 음성이었다. 뇌농양 절제술시 얻어진 농양 배양검사상 *Aspergillus fumigatus*가 검출되었다.

면역학적 검사상 IgG, IgM, IgA, C₃, C₄는 정상이었다.

방사선학적 소견 : 흉부 방사선 소견상 정상이었고 MRI상에서 T₁, T₂ weighted image상에서 두정부, 측두부, 후두부에 걸쳐 1cm두께의 농양과 중앙선이 왼쪽으로 편위되는 것이 관찰되었다(Fig. 1,

Fig. 2).

치료 및 경과 : 입원 당시 세균성 뇌막염으로 의심하여 항생제 투여를 시작하였다. 내원 9시간후 좌측 수족 마비의 신경학적 증상이 동반되어 이때 시행한 MRI에서 우측 전두부, 두정부, 측두부전체에 걸쳐 1cm두께의 좌측으로 편위되는 뇌농양이 발견되어 응급 감압 두개골 절제술로 뇌농양은 거의 전부 제거되었으며 수술후 2개월간 Ampho-

tericin B 치료후 신경학적 증상이 호전되어 퇴원하였다.

고 찰

Aspergillosis는 자연계에 광범위하게 분포하는 부생물(saprophyte)로서 토양, 분비물, 부패한 증식물(decaying vegetation)에 있고 포자(spore)는 가벼워 공기 중에 쉽게 분산되지만 정상 숙주에서는 병원체로 작용하는 경우가 드물다⁹⁾. 감염은 주로 공기 전파되는 것으로 포자를 흡입할 경우 정상 숙주에서는 대개의 경우 침습성 감염을 일으키지 않고 부비동, 상기도, 하기도, 외이도 그리고 소화기 등의 점막 표면에 전이 증식(colonization)한다.

근래에 부신 피질 호르몬(corticosteroid)의 사용, 호중구 감소증, 세포 독성 화학요법(cytotoxic chemotherapy), 광범위 항균제의 장기간 사용, 급성 백혈병의 재발, 장기이식 후 급성 거부반응 등의 선행인자와 관련하여 면역기능이 저하된 환자의 증가와 함께 침습성 aspergillosis의 발생 빈도가 증가하는 추세에 있으며 환자의 탐식 기능장애(phagocytic dysfunction), 세포매개성 면역 기능 장애(Abnormalities in cell-mediated immunity), 광범위 항균제의 장기간 사용에 따른 정상 세균총(normal flora)의 파괴(disruption) 등의 다양한 침습성 질환이 발생되고 치사율도 높아 환자의 생존과 관련하여 심각한 문제를 일으킨다. 특히 급성 백혈병 환자에서의 침습성 감염증이 호발한다고 보고되고 있다¹⁰⁾. 그러나 정상 면역 기능을 가진 환자에서의 국내보고는 없다.

Aspergillus의 포자수는 지역에 따라, 계절에 따라 다르고^{11, 12)} 특히 병원 건축, 보수와 같은 환경변화시 aspergillus의 포자가 송풍구(air-handling system) 등을 오염시켜 원내 집중 감염(hospital outbreak)을 일으킨 예가 수차례 보고된 바¹³⁻¹⁵⁾ 이와 같은 경우 공사 현장에 음압 환기와 플라스틱 벽을 설치하여 오염을 방지하고, 환자의 격리, 공기여과, laminar air-flow isolation사용 등으로 발생률이 감소하였음이 확인되었다^{16, 17)}.

Aspergillosis는 *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*,

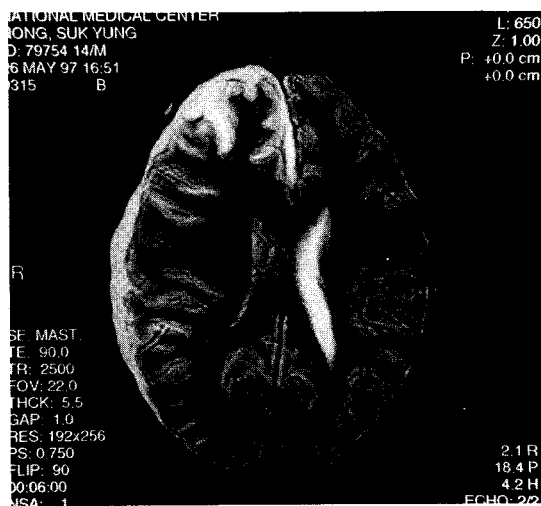


Fig. 1. MR image on admission, T₂- weighted image, showing a hypodense lesion.

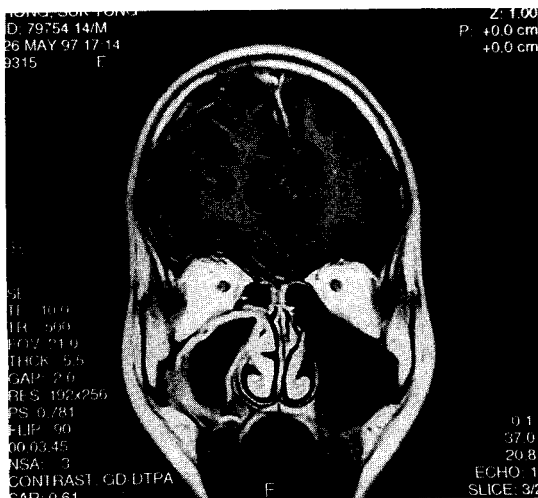


Fig. 2. Coronal T1-weighted image, showing in the right frontal lobe with maxillary sinusitis

A. flavus 등 여러 종이 있으며, Aspergillosis는 과민 반응, 비침습성 질환, 침습성 질환으로 대별되고 침습성 질환의 병변은 혈관 침범, 혈전 형성, 국소 괴사 등을 특징으로 한다. 재발된 급성 백혈병에서의 백혈구 감소증, HIV 감염, 골수 이식, 고형 장기 이식 등으로 인해 면역 기능이 감소된 환자에서 잘 발생한다. 침습성 Aspergillosis는 산발적으로 발생할 수 있으며, 침습성 질환은 폐, 피부등 포자가 증식할 수 있는 곳이며 어디에서나 시작될 수 있다. 심한 백혈구 감소증이 있으며 시작 부위에서 주위 조직으로 직접 번지거나 또는 혈액성 전파를 통해 다른 장기로 퍼진다. 부비동, 폐, 피부가 1차 병변인 경우가 많으며, 중이염은 드물다.

침습성 질환에는 침습성 부비동염, 폐 아스페르길루스증, 피부 아스페르길루스증이 있다. 침습성 부비동염인 경우 침습성 질환이 부비동에서 시작하여 안와로 파급될 수 있다. 발열, 기침, 코피, 두통, 부비동 부위 동통 등을 호소하며, 코 또는 구강의 궤양, 비중격 또는 하갑개골의 괴사가 관찰된다.

코 또는 부비동 점막을 긁어서 도말 검사를 하면 hyphae를 볼 수 있고, 배양 검사상 A. fumigatus, A. flavus, Rhizopus 또는 Candida가 분리된다. X-선 검사상 opacification, air-fluid level을 볼 수 있으며, 여러개의 부비동을 침범할 수 있다.

진단은 조직에서 균을 관찰하거나 배양상 분리함으로써 가능하나 임상적으로 쉽지가 않다. 면역 기능이 저하된 환자에서는 침습성 aspergillosis 감염증의 진단이 힘든 경우가 흔히 있고 확진을 위해서는 의심되는 부위의 조직 생검을 통한 조직 병리학적검사 또는 배양이 반드시 필요한 경우가 흔히 있다. 여러 가지 혈청학적 검사가 개발되고 있으며, ELISA를 이용한 aspergillus항원의 검출로 침습성 aspergillosis 감염증의 조기 진단에 유용하다는 보고는 있었으나 일반적으로 이용하지 못하고 있는 실정이다¹⁸⁾.

침습성 aspergillosis의 예후는 조기 진단과 치료, 백혈병등 기존 질환의 완해(remission), 골수 기능의 회복 등과 연관되어 가능한 일찍 치료를 시작하는 것이 환자의 생존과 관계되어 그 중요성이 강조

되고 있다. amphotericin B는 가장 많이 사용되는 항진균제로 침습성 aspergillus 감염증에서의 치료 용량과 기간이 확실히 알려진 바는 없고 환자의 상태에 따라 결정이 된다. flucytosine과 amphotericin B의 병합 요법은 시험관 내에서 상승효과를 보인다는 것이 입증되었으며¹⁹⁾ 실제 환자에서도 상승 효과와 함께 amphotericin B의 용량을 줄일 수 있어 신독성을 줄인다는 좋은 효과가 보고되었다²⁰⁾. 그러나 특히 호중구가 감소된 환자에서는 flucytosine의 골수 기능억제(myelosuppression)와 범혈구 감소증(pancytopenia)의 부작용이 amphotericin B와 병합요법시 악화될 수 있으므로 사용할 때 주의해야 한다. rifampin과 amphotericin B의 병합 요법은 시험관 내에서 뿐 아니라 환자에서도 좋은 치료 결과가 보고되어 앞으로 여러 가지 진균 질환 치료에 대한 유용성이 연구되어야 할 것이다^{21, 22)}. 새로운 triazole계 항진균제인 itraconazole은 각종 진균에 효과가 있는 것으로 알려지고 있으며 침습성 aspergillosis에도 효과적인 치료 결과가 보고되었다²³⁾. 그러나 간기능 장애 등의 부작용에 유의하여야 한다. 침습성 aspergillosis에서의 백혈구 수혈에 대해서는 논란이 많으며 일부에서는 호중구 감소증이 있는 환자에서 효과가 있다고 보고하였으나²⁴⁾ 아직 더 연구가 필요할 것으로 보인다. 이러한 치료 약제의 개발에도 불구하고 침습성 aspergillosis 감염증은 사망률이 상당히 높은 것으로 알려져 있으며 일부에서는 80%로 보고되고 있어¹⁹⁾ 의심되는 환자의 세심한 관찰을 통한 조기 진단과 적절한 치료가 중요할 것으로 사료된다.

그러므로 중추신경계의 Aspergillosis도 대개 면역 저하된 환자에서 유발되고⁵⁾ 호흡 감염으로부터 혈액을 통해 뇌로 침입하고 때때로 부비동의 벽을 통해 침입한다^{1, 3, 25-29)}. 그러나 본 증례의 환아는 면역이 저하된 상태가 아니었다. 정상적인 면역 기능을 가지고 있었고 평소 건강한 상태였다. 본 증례도 관상(conary view) MRI상에서 상악동에 만성 상악동염이 보였고 그것이 뇌농양의 병소가 되었다. 그러므로 저자들은 Aspergillus에 의한 상악동 점막의 감염이 상악동의 벽을 통해 직접적으로 파급되었다고 생각하였다. Brandt-Zawadski와 Norma

등²⁹⁾도 정상적인 면역력을 가진 환아에서 Aspergillus 감염은 주로 상악동 점막에서 유발된다고 생각하였다.

Aspergillus 뇌농양인 경우 MRI images상에서 hypointense area를 보여 준다^{2~7)}. 본 증례환아인 경우 T₂-weighted MR images상에서 오른쪽 전두엽, 측두엽, 두정엽에 걸쳐 hypointense area을 보여 주었다. Gupta 등³⁰⁾은 감염은 거세포나 임파구를 가진 육아종과 섬유성 결합조직 간질내에 위치한 형질세포와 관계된다고 하였다. 섬유성 결합조직 간질은 T₂-weighted image 상에서 hypointensity을 보여준다. streptococcus와 staphylococcus에 의한 뇌농양의 섬유막과 중앙은 대개 T₂-weighted MR상에서 상대적으로 hypo & hyperintense한 signal을 보인다. Aspergillus는 뇌막염, 육아종, 농양, 혈관염이나 맥관류의 원인이 된다. 그러므로 농양을 전부 제거하는 것은 필수적이고 수술후 항균제 치료가 필요하다.

본 환아의 경우 Amphotericin B을 2개월 동안 사용하였다. Amphotericin B, flucytosine와 miconazole이 항균제로 사용되어져 왔고 특히 Amphotericin B을 사용하였다. 그러나 중추신경계의 Amphotericin B의 직접적인 투여는 정신병, 사지 마비, 발작, 시각 장애, myelinolysis와 leukoencephalopathy을 포함한 신경독성 증상과 관계되어지기 때문에 제한된다.

결 론

저자들은 정상적인 면역 기능을 가진 소아에서 Aspergillus 뇌농양은 매우 드문 질환이기 때문에 문헌 고찰와 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Beal MF, O'Carroll CP, Kleinman GM, Grossman RI: *Aspergillosis of the nervous system*. *Neurology (NY)* 32:473-479, 1982
- 2) Danziger A, Price H: *Computed axial tomography in intracranial aspergillosis*. *S Afr Med J* 54:706-708, 1978
- 3) Grossman RI, Davis KR, Traveras JM, O'Carroll CP: *Computed tomography of intracranial aspergillosis*. *J Comput Assist Tomogr* 5:646-650, 1981
- 4) Jenkins JR, Siqueira E, Zuheir Al-Kawi M: *Cranial manifestations of aspergillosis*. *Neuroradiology* 29:181-185, 1987
- 5) Potente G: *CT findings in fungal opportunistic pneumonias: Body and brain involvement*. *Comput Med Imaging Graph* 13:423-428, 1989
- 6) Tully RJ, Watts C: *Computed tomography and intracranial aspergillosis*. *Neuroradiology* 17:11-113, 1989
- 7) Whelan MA, Stern J, de Napoli RA: *The computed tomographic spectrum of intracranial mycosis: Correlation with histopathology*. *Radiology* 141:703-707, 1981
- 8) Epstein NE, Hollingsworth R, Black K, Farmer P: *Fungal brain abscesses(aspergillosis/mucormycosis) in two immunosuppressed patients*. *Surg Neurol* 35:286-289, 1991
- 9) Ascah KJ, Hyland RH, Hutcheon MA: *Invasive aspergillosis in a "healthy" patient*. *Can Med Assoc J* 131:332-335, 1984
- 10) Mirsky HS, Outtner J: *Fungal infection in acute leukemia*. *Cancer* 30:348-352, 1972
- 11) Jones BL, Ciikson JT: *Natural atmospheric microbial conditions in a typical suburban area*. *Appl Environ Microbiol* 45:919-934, 1979
- 12) Rose HD, Hirsch R: *Filtering hospital air decreases Aspergillosis during hospital renovation*. *Am Rev Respir Dis* 118:49-53, 1978
- 13) Arnow PM, Andersen RL, Mainous PD, Smith EJ: *Pulmonary aspergillosis during hospital renovation*. *Am Rev Respir Dis* 118:49-53, 1978
- 14) Sarubbi FA Jr, Kopf HB, Wilson MB, McGinnis MR, Rutala WA: *Increased recovery of Aspergillus flavus from respiratory specimens during hospital construction*. *Am Rev Respir Dis* 125:32-38, 1982
- 15) Aisner J, Schimpff SC, Bennett JE, Young VM, Wiernik PH: *Aspergillus infection in cancer patients: Association with fireproofing materials in a*

- new hospital. *JAMA* 235:411-412, 1976
- 16) Barnes RA, Rogers TR: Control of outbreak of nosocominal aspergillosis by laminar air-flow isolation. *J Hosp Infect* 14:89-94, 1989
- 17) Opal SM, Asp AA, Cannady PB Jr, Morse PL, Burton LJ, Hammer PG II: Efficacy of infection control measures during a nosocominal outbreak of disseminated aspergillosis associated with hospital construction. *J Hosp Infect Dis* 153:634-637, 1986
- 18) Rogers TR, Haynes KA, Barnes RA: Value of antigen detection in predicting invasive pulmonary aspergillosis. *Lancet* 336:1210-1213, 1990
- 19) Eilard T, Beskow D, Norrby R: Combined treatment with amphotericin-B and flucytosine in severe fungal infections. *J Antimicrob Agents Chemother* 2:239-246, 1976
- 20) Codish SD, Tobias JS, Hannigan M: Combined amphotericin B-flucytosine therapy in aspergillus pneumonia. *JAMA* 241:2418-2419, 1978
- 21) Hughes CE, Harris C, Moody JA: In vitro activities of amphotericin B in combination with four antifungal agents and rifampin against *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 25:560-562, 1984
- 22) Kitahara M, Seth VK, Medoff G, Kobayashi GS: Activity amphotericin B, 5-flucytosine and rifampin against six clinical isolates of *Aspergillus*. *Antimicrob Agents Chemother* 9:915-919, 1976
- 23) Dupont B, Drouhet E: Early experience with itraconazole in vitro and in patients: Pharmacokinetic studies and clinical results. *Rev Infect Dis* 9(Suppl 1):S71-S76, 1987
- 24) Cercovich FG, Richman SP, Rodriguez V, Luna M, McCredie KB, Bodey GP: Successful control of systemic *Aspergillus niger* infections in two patients with acute leukemia. *Cancer* 36:2271-2276, 1975
- 25) Noriaki K, Takafumi N, Shuichi S, Haruhide I: *Aspergillus* brain abscess in a patient with normal immunity. *Neuro Med Chir(tokyo)* 34:237-240, 1994
- 26) Mikhael MA, Rushovich AM, Ciric I: Magnetic resonance imaging of cerebral aspergillosis. *Comput Radiol* 9:85-89, 1985
- 27) Nakamura K, Awa H, Asakura T: Cerebral aspergillosis. Case report. *Neurol Med Chir(Tokyo)* 23:239-244, 1983
- 28) Nov AA, Cromwell LD: Computed tomography of neuraxis aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr* 8:413-415, 1984
- 29) Brandt-Zawadski M, Norman D: Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System. New York, Raven Press, 1980, p252-254
- 30) Gupta R, Singh AK, Bishnu P, Malhotra V: Intracranial *Aspergillus* granuloma simulating meningioma on MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 14:467-469, 1990
- 31) Ellis WG, Sobel RA, Nielsen SI: Leukoencephalopathy in patients treated with amphotericin B methyl ester. *J Infect Dis* 146:125-137, 1982
- 32) Henze G, Alden hoff P, Stephani U, Grosse G, Kazner E, Staib F: Successful treatment of pulmonary and cerebral aspergillosis in an immunosuppressed child. *Eur J Pediatr* 138:263-265, 1982
- 33) Hoeprich PD, Flynn NM, Kawachi MM, Lee KK, Lawrence RM, Heath LK: Treatment of fungal infections with semisynthetic derivatives of amphotericin B. *Ann N Y Acad Sci* 544:517-546, 1988
- 34) Klein HJ, Richter HP, Schachenmayr W: Intracerebral *Aspergillus* abscess: Case report. *Neurosurgery* 13:306-309, 1983
- 35) Kubicek CP, Rohr M: Metabolic effects of manganese deficiency on *Aspergillus niger*: Evidence of increased protein degradation. *Arch Microbiol* 141:266-268, 1985
- 36) Van de Heide S, Kauffman MF, Devries K: Cultivation of fungi in synthesis and semi-synthetic liquid medium. *Allergy* 40:592-598, 1985

= Abstract =

Aspergillus Brain Abscess in a “healthy” Child

Young-Do Lee, M.D., Jin-A Son, M.D., Jae-Yoon Kim, M.D.
and Don-Hee Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, National Medical Center, Seoul, Korea

A 13-year-old male with normal immunity presented with Aspergillus brain abscess manifesting as frontal headache and fever. T₂-weight magnetic resonance imaging revealed a hypointense lesion in the right fronto-temporo-parietal lobe 1cm thickness and left midline shifting. The hypointense appearance on T₂-weighted images appears to be characteristic of aspergillosis. Right decompressive craniectomy and removal of subdural empyema right. Abscess culture was Aspergillus fumigatus. Antibiotic treatment with Amphotericin B was given for 2 months postoperatively. No recurrence was identified during 5 month follow-up.

Key Words : Aspergillus, Brain MRI, Abscess