

간이식 환자에서 발생한 *Aspergillus fumigatus*에 의한 고관절염 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

김 탁¹ · 이상록¹ · 조오현¹ · 박기호¹ · 오 련¹ · 이상오¹ · 김양수¹ · 우준희¹ · 김미나² · 최상호¹

A Case of Septic Hip Arthritis Caused by *Aspergillus fumigatus* in a Liver Transplant Recipient

Tark Kim, M.D.¹, Sang-Rok Lee, M.D.¹, Oh Hyun Cho, M.D.¹, Ki Ho Park, M.D.¹, Ryan Oh, M.D.¹, Sang-Oh Lee, M.D.¹, Yang Soo Kim, M.D.¹, Jun Hee Woo, M.D.¹, Mi-Na Kim, M.D.² and Sang-Ho Choi, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹ and Laboratory Medicine², Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Septic arthritis is an uncommon finding of invasive Aspergillosis. It can be caused by direct inoculation, post-surgical infection, and hematogenous spread. Articular aspergillosis often involves the knee. A 49-year-old man who received a liver transplant in China on two months ago, due to liver cirrhosis caused by hepatitis B virus was admitted because of left side hip pain. Hip MRI showed joint effusion and bony destruction of the left hip and acetabulum. Incision and drainage was done and *Aspergillus fumigatus* was isolated from the resected tissue. After eight weeks of amphotericin B therapy, total hip replacement arthroplasty was done. Oral itraconazole 400mg/day was prescribed for six months after operation. The patient is now doing well without physical restriction

Key Words : *Aspergillus fumigatus*, Infectious arthritis, Liver transplantation

서론

1980년대 이후 부신피질호르몬을 비롯한 면역억제제 사용 증가와 각종 장기 이식의 발달에 따라 침습성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis)의 빈도는 급격히 증가하였다(1). 침습성 아스페르길루스증 중 가장 흔하고 중요한 국소감염증은 호흡기 감염증이다. 하지만, 중추신경계 감염, 장관감염 등을 포함한 다양한 형태의 감염증이 발생할 수 있다.

아스페르길루스에 의한 관절감염의 보고는 매우 드물다. 침습성 아스페르길루스증의 0.1% 미만이 관절감염인 것으로 추정되는데(2), 지금까지 외국에서 10례 정도가 보고되었고(3), 국내에서는 아직까지 보고가 없었다. 원인은 주로

침습적 시술과 관련된 직접전파, 수술 후 감염, 혹은 혈행성 감염이며, 장기이식 환자를 포함한 심한 면역저하환자들에서 주로 발생한다(1). 제한된 숫자의 보고에 의한 것이지만 무릎관절에 발생하는 경우가 가장 흔한 것으로 알려져 있다(4-6).

저자들은 간이식수술을 받은 환자에서 *Aspergillus fumigatus*에 의해 고관절에 생긴 관절염을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

49세 남자가 내원 6주전부터 시작된 좌측 고관절의 통증으로 입원하였다. 내원 6년전 B형 간염 바이러스에 의한 간경변(Child-Pugh class B)으로 진단받고 보존적 치료를 받던 환자로 내원 2개월 전 중국에서 사체 간이식술을 시행받은 후 cyclosporine 200 mg/day, mycophenolate mofetil 2 g/day, methylprednisolone 8 mg/day 복용 중이었다. 간이식술 약 2주 후부터 좌측 고관절에 통증이 있었으며 점차 통

Submitted 17 September 2007, Accepted 28 February 2008

Correspondence : Sang-Ho Choi, M.D.

Division of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Poongnap-2 dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel : +82-2-3010-3300, Fax : +82-2-3010-6970

E-mail : sangho@amc.seoul.kr

증이 심해지고 관절 부위의 열감과 운동장애가 동반되었다. 입원 당시 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 103회/분, 체온 37.4℃, 호흡수 20회/분 이었다. 진찰시에 좌측 고관절 부위에 열감과 부종, 압통이 있었으며 통증으로 인한 관절의 운동장애를 나타냈으며, Patrick 검사에서 양성소견을 보였다. 전혈구검사에서 백혈구 $1,700/\text{mm}^3$, 혈색소치 9.2 g/dL, 혈소판 $122,000/\text{mm}^3$ 이었고 적혈구침강속도 49 mm/hr, C-반응단백 5.01 mg/dL, 프로트롬빈 시간(INR) 1.17이었다. 아스파르트아미노전이효소(aspartate aminotransferase) 13 IU/L, 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase) 9 IU/L, 알칼리인산분해효소(alkaline aminotransferase) 94 IU/L, 총 빌리루빈 1.3 mg/dL이었다. 좌측 고관절의 자기공명영상검사(Fig. 1)에서 관절강 내에 삼출물과 함께 주변근육의 염증이 동반된 관절염 소견이었고 절구(acetabulum) 부위에 골 용해가 의심되었다. 원발 병소를 찾기 위해 시행

한 소변 검사나 흉부 단순 촬영 및 복부 단층 촬영 검사에서 특이 사항은 관찰되지 않았다. 혈액배양검사에서는 미생물이 배양 되지 않았고 입원 당일에 초음파 유도 아래 관절액의 천자를 시도했으나 배액 되는 물질은 없었다. 수술을 시행하려 하였으나 혈소판이 $50,000/\text{mm}^3$ 까지 감소하여 수술이 연기되었고 혈소판 수혈 후에 내원 12일째에 진단과 치료를 위하여 수술을 시행하였다. 절구부위의 연골은 거의 벗겨진 상태였으며 골용해 소견 동반되어 있는 욕안적 소견을 보였다. 절개 및 배농을 시행한 이후에 대퇴골두에 대한 시멘트절형술을 시행하였다. 수술을 통하여 얻어진 조직에 대한 병리 소견에서는 만성염증과 석회화를 동반한 섬유화 소견을 보였고(Fig. 2), 수술을 통하여 얻어진 골과 연조직의 배양검사에서 *Aspergillus fumigatus*가 분리되었다. Amphotericin B를 1 mg/kg/day의 용량으로 총 8주간(총 누적 용량 3.36 g) 치료 후 고관절 전치환술을 시행하였으며 이후

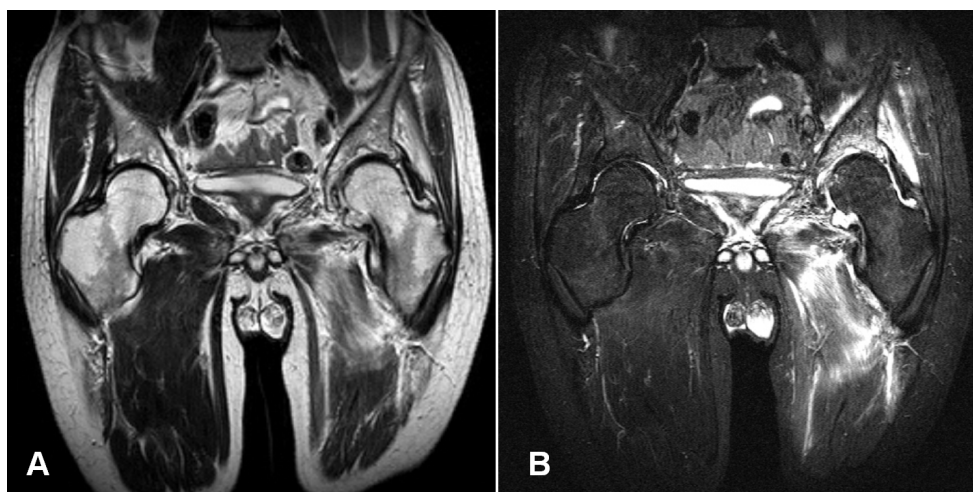


Figure 1. Hip MRI (A) T1 and (B) T2 image showing the joint effusion of the left hip, minimal bony destruction of the left acetabulum, and myositis involving the adductor longus, gluteus minimus and medius, and iliacus muscles.

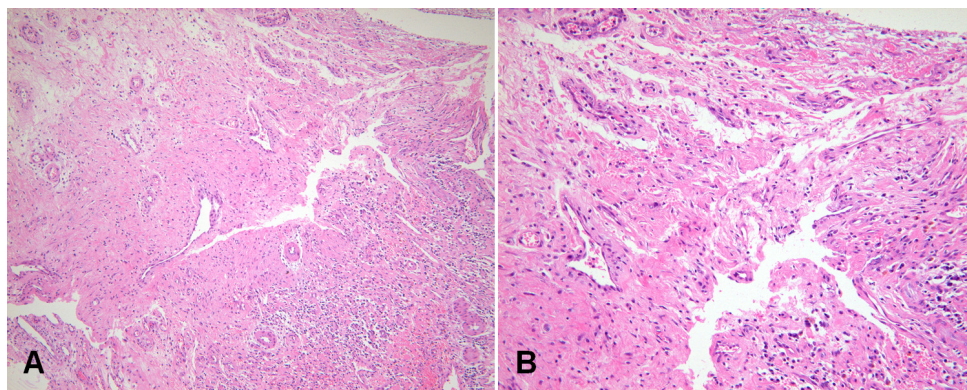


Figure 2. Left hip excisional biopsy (A: Hematoxylin-eosin staining; original magnification $\times 100$, B: Hematoxylin-eosin staining; original magnification $\times 400$) showing fibrous tissue with chronic inflammation and calcifications.

Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Arthritis by Aspergillus in Reviewed Literatures

Ref/Year	Age/Sex	Underlying condition	Site	Isolate	Specimen
2/1982	64/M	Prosthetic joint	Acetabulum	<i>A. niger</i>	Joint fluid*
4/1997	51/M	Cirrhosis	Knee	<i>A. terreus</i>	Joint fluid & synovium
4/1997	69/M	Vascular surgery	Knee	<i>A. fumigatus</i>	Joint fluid*
5/1995	29/M	Kidney transplantation	Knee	<i>A. fumigatus</i>	Joint fluid
6/2001	35/M	BMT	Knee	<i>A. fumigatus</i>	Joint fluid
6/2001	45/M	BMT	Knee	<i>A. fumigatus</i>	Joint fluid & Pleural fluid
9/1997	36/F	Heart-lung transplantation	Acetabulum & Ilium	<i>A. fumigatus</i>	Bone*
10/2004	18/M	Immuno-competent	Multiple joint	<i>A. fumigatus</i>	Skin

Abbreviation : Ref, reference; BMT, bone marrow transplantation

*hyphae detected in specimen

에 6개월간 경구로 itraconazole 400 mg/day 을 투여하였다. 수술 후 15개월까지 고관절 부위 통증 등의 증세 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

Denning 등은 1966년부터 2001년 사이에 보고된 총 3,729예의 침습성 아스페르길루스증에 대한 문헌고찰 결과를 보고 하였는데, 골수염과 관절염을 포함한 골관절염은 전체 침습성 아스페르길루스 증례 중 1.58%이었고, 1966년과 1990년 사이에 보고된 38예의 골관절감염 중 관절감염은 무릎관절과 고관절 각각 1 예씩 총 2예에 불과하였다(7, 8). Denning 등이 보고한 증례들을 포함하여 지금까지 문헌에 보고된 아스페르길루스에 의한 관절감염 환자들의 임상적 특징을 Table 1에 정리하였다(2, 4-8). Steinfeld 등의 문헌 고찰에 따르면 아스페르길루스가 관절을 침범한 5명의 사례가 있었고, 그 중 4명이 무릎관절, 1명이 손목관절을 침범하였다(4). Luis 등은 신장 이식 환자에서 *A. fumigatus*에 의한 무릎관절 감염을 보고하였고(5), Thallandier 등은 심폐이식술을 받은 환자에서 발생한 *A. fumigatus*에 의한 엉덩뼈와 절구의 관절감염을 보고하였다(9). 정상 면역력을 가진 환자에서도 아스페르길루스에 의한 관절 침범이 보고되었는데, Faure 등은 *A. flavus*가 절구를 침범한 경우를 보고하였고(10), Tack 등은 고관절치환술 9년 후에 발생한 *A. niger*에 의한 고관절감염을 보고하였다(8). 아스페르길루스에 의한 관절 침범의 국내 보고는 찾을 수 없었다. 비록 매우 제한된 숫자의 증례이긴 하지만 지금까지 보고된 증례들의 특징을 살펴보면, 1) 주로 장기 이식환자와 같은 면역저하 환자에서 발생하였고, 2) 단일 관절을 침범한 경우가 많았으며, 3) 주로 무릎 관절을 침범한 경우가 많았다는 점으로 요약할 수 있겠다. 아스페르길루스에 의한 관절감염에 있어 본 증례는 간 이식 후에 발생한 첫 번

째 증례이고, 고관절을 침범하였으며, 대퇴골두와 주위 근육염을 동반하였다는 점에서 이전의 보고들과 차이가 있다

아스페르길루스에 의한 골관절염의 진단은 관절액 또는 골을 채취하여 세균학적 혹은 조직학적 검사를 시행해야 한다(1, 11). 현미경으로 균사가 관찰되는 경우에 진균 감염을 진단할 수 있지만 감수성이 낮고 진균의 종(species)을 구분할 수 없다는 단점이 있다. 결국 검체의 배양을 통하여 진균이 분리되었을 때 진단을 할 수 있게 된다. 다수의 보고들에서도 대부분 검체의 배양을 통하여 진단을 하였고 현미경에 의하여 균사가 관찰된 경우는 일부에 그쳤다(Table 1). 본 증례에서도 수술적 접근을 통하여 얻어진 골과 연조직을 현미경을 통하여 관찰하였을 때 균사는 보이지 않았으나, 골과 연조직의 배양 검사에서 진균이 분리되었다. 수술이 무균적인 상황에서 이루어졌다는 점과 항진균제 사용 후에 호전경과를 보였다는 점을 고려할 때 단순한 오염에 의한 위양성 가능성은 낮을 것으로 생각된다.

아스페르길루스에 의한 골관절감염의 병리학적 소견은 균사에 의한 조직침범 소견이 있는 경우는 진단에 큰 도움이 된다. 하지만 위에서 언급했던 것처럼, 병리학적 소견에 대한 검토가 가능했던 증례들을 살펴보면, 균사가 관찰된 경우보다 본 증례에서처럼 섬유화나 육아종성 변화 등 비특이적인 소견들을 보이는 경우가 많았다. 따라서, 병리소견에서 비특이적 염증 소견을 보이는 경우 진균성 관절염의 가능성도 고려하여야 하며 아울러 우리나라에서는 결핵성 관절염도 감별진단에 포함하여야겠다.

사례의 희귀성으로 인해 아스페르길루스에 의한 골관절감염에서의 항진균제의 선택과 치료 기간, 그리고 용량에 관한 명확한 합의는 아직까지 없으나 대표적인 침습성 아스페르길루스증의 치료제인 amphotericin B의 경우 0.5-1 mg/kg/day를 6주에서 12주 동안 사용하는 것이 권장된다(9). Kaneko 등은 침습성 아스페르길루스증에 동반된 슬관절감염이 발생한 환자에서 amphotericin B와 5-fluorocy-

tosine을 30일간 사용하고 itraconazole을 12개월간 사용하여 생존한 예를 보고하였다(12).

최근에는 amphotericin B를 대체할 치료제로 voriconazole을 비롯한 새로운 항진균제가 대두되고 있다(1, 8, 13). Starov 등은 amphotericin B 1 mg/kg/day를 51일 동안(총 18 g) 사용하던 중 악화된 환자에서 voriconazole 500 mg/day를 6주 동안 정맥주사로 사용하고 3개월 동안 400 mg/day로 변경하여 경구 복용한 이후에 호전된 사례를 보고하였다(13). 국내에서는 Kim 등이 수술적 치료와 amphotericin B의 사용에도 불구하고 증세가 지속되는 요추부 3-5번의 골관절감염을 경구 voriconazole을 사용하여 호전시켰다고 보고하였다(14). 침습성 아스페르길루스증의 일차약제의 치료제로 voriconazole이 amphotericin B 보다 우월하다는 최근의 보고를 고려할 때(15), voriconazole을 비롯한 새로운 항진균제의 효과를 기대해 볼만 하다.

아스페르길루스에 의한 골관절감염 치료에 있어서는 항진균제 치료에 수술적 치료가 병행되었을 때에 더 좋은 치료 효과를 얻을 수 있는 것으로 여겨지고 있다. Starov 등의 문헌 고찰 결과에 따르면 amphotericin B만을 단독으로 사용한 경우에는 완치율이 14%에 그쳤지만 수술적 치료 이후에 amphotericin B를 사용한 경우에는 완치율이 75%에 이르렀다(13). Denning 등의 문헌 고찰에서도 아스페르길루스에 의한 골관절감염에서 수술적 치료가 병행되었을 때 화학요법 단독보다도 더 나은 치료 결과를 보였다(2, 7). 본 증례에서도 amphotericin B와 수술적 치료를 이용하여 좋은 치료 결과를 얻을 수 있었다.

아스페르길루스에 의한 골관절감염의 예후는 환자의 면역 기능의 정상 여부에 따라 차이가 있다. 드물기는 하지만 면역 기능이 정상인 사람에게 발생한 아스페르길루스 관절염의 경우에는 비교적 좋은 치료 성적이 보고 되고 있는데, Starov 등이 면역 기능이 정상인 42명의 문헌을 고찰한 결과에 따르면 완치율은 69%에 이른다(13). 반면에, 면역 기능이 저하된 경우에 발생한 아스페르길루스에 의한 골관절감염은 불량한 예후를 보인다. Denning 등의 문헌 고찰에 따르면 아스페르길루스에 의한 골관절감염 환자에서 정상 면역력을 가진 경우에는 19명중 15명이 치료에 반응을 보였으나 면역 저하자의 경우에는 14명중 10명이 치료에 반응하지 않았다(2).

진균에 의한 감염의 위험인자가 있는 환자에서 발생한 화농성 관절염의 경우, 감염된 병변에 대한 조직학적 혹은 세균학적 검사를 통하여 적극적으로 아스페르길루스에 의한 관절감염을 배제하여야 하고, 아스페르길루스에 의한 관절감염이 진단될 경우에 충분한 기간의 항진균제의 사용

과 수술 등의 침습적 치료 방법을 고려해야 할 것이다.

요 약

저자들은 간이식을 받은 환자에서 조직 배양 검사를 통하여 진단된 *A. fumigatus*에 의한 화농성 고관절염을 경험하였기에, 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Denning DW : *Invasive aspergillosis*. *Clin Infect Dis* 26:781-803, 1998
- 2) Denning DW, Stevens DA : *Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis : review of 2,121 published cases*. *Rev Infect Dis* 12:1147-201, 1990
- 3) Mekan SF, Saeed O, Khan JA : *Invasive aspergillosis with polyarthritis*. *Mycoses* 47:518-20, 2004
- 4) Steinfeld S, Durez P, Hauzeur JP, Motte S, Appelboom T : *Articular aspergillosis : two case reports and review of the literature*. *Br J Rheumatol* 36:1331-4, 1997
- 5) Alvarez L, Calvo E, Abril C : *Articular aspergillosis : case report*. *Clin Infect Dis* 20:457-60, 1995
- 6) Panigrahi S, Nagler A, Or R, Wolf DG, Slavin S, Shapira MY : *Indolent aspergillus arthritis complicating fludarabine-based non-myeloablative stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant* 27:659-61, 2001
- 7) Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW : *Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis : review of published In vitro and In vivo interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001*. *Clin Infect Dis* 37(suppl 3):S188-224, 2003
- 8) Tack KJ, Rhame FS, Brown B, Thompson RC Jr : *Aspergillus osteomyelitis. Report of four cases and review of the literature*. *Am J Med* 73:295-300, 1982
- 9) Taillandier J, Alemanni M, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Darteville P : *Aspergillus osteomyelitis after heart-lung transplantation*. *J Heart Lung Transplant* 16:436-8, 1997
- 10) Faure BT, Biondj JX, Flanagan JP, Clarke R : *Aspergillar osteomyelitis of the acetabulum. A case report and review of the literature*. *Orthop Rev* 19:58-64, 1990
- 11) Cimerman M, Gunde-Cimerman N, Zalar P, Perkovic T : *Femur osteomyelitis due to a mixed fungal infection in a previously healthy man*. *J Clin Microbiol* 37:1532-5, 1999
- 12) Kaneko J, Sugawara Y, Makuuchi M : *Aspergillus osteomyelitis after liver transplantation*. *Liver Transpl* 8:1073-5, 2002

- 13) Stratov I, Korman TM, Johnson PD: *Management of aspergillus osteomyelitis: Report of failure of liposomal amphotericin B and response to voriconazole in an immunocompetent host and literature review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 22:277-83, 2003*
- 14) Kim SI, Kim YJ, Kim YR, Choi JY, Yoon SK, Moo IS, Kim DG, Lee MD, Kang MW: *A case of multiple bone aspergillosis in liver transplant recipients: successful treatment with voriconazole at outpatient clinic. Infect Chemother 39(Suppl 2):S407, 2007*
- 15) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett 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, Schlam 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 347:408-15, 2002*