

급성 백혈병 환자에서 발생한 침습성 폐진균증에 대한 외과적 절제술의 치료 결과

김시현¹ · 최수미¹ · 이동건¹ · 박재길² · 권재철¹ · 박선희¹ · 김희제¹ · 이 석¹ · 엄기성¹ · 최정현¹ · 유진홍¹ · 민우성¹
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 흉부외과학교실²

Outcome of Surgical Resection for Invasive Pulmonary Fungal Diseases in Patients with Acute Leukemia

Background: In patients with hematologic diseases, surgical resection can be recommended for definite diagnosis, curative treatment, and prevention of complications or redevelopment of invasive pulmonary fungal diseases (IPFD). The purpose of this study was to investigate the outcome of surgical resection for IPFD in patients planned to undergo subsequent chemotherapy (CTx) or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for acute leukemia.

Materials and Methods: We reviewed the medical records of adult patients with acute leukemia who underwent surgical resection for IPFD which developed during the neutropenic period after CTx.

Results: From January 2004 through August 2008, a total of 15 patients (8 males and 7 females with median age of 49 years) underwent surgical resection. All patients were treated by elective surgical resection of residual IPFD lesion before subsequent CTx or HSCT. The median diameter of the main lesion was 66 mm (range, 33-98 mm). Pericardial adhesion due to local invasion of pulmonary lesion was observed in one patient. Lobectomy was performed in 13 cases, lobectomy with wedge resection in 1 case, and segmentectomy with wedge resection in 1 case. Air leakage was complicated in 2 patients. Thirty-day mortality after surgical resection was 0%. After subsequent CTx or HSCT, IPFD redeveloped in 5 patients. However, the overall mortality was not different between the groups with or without the redevelopment of IPFD. Also, mortality attributable to IPFD was only 6% (1/15) during the overall follow-up period (median 184 days, range 58-1,251 days).

Conclusions: In patients planned to receive subsequent CTx or HSCT for acute leukemia, surgical resection combined with medical therapy for IPFD could be considered for those who have significant residual lesion. Further study will be needed to determine whether surgical resection can shorten the duration of medical treatment and improve survival outcome.

Key Words: Invasive pulmonary fungal diseases, Thoracic surgery, Acute leukemia, Chemotherapy, Hematopoietic stem cell transplantation

Si-Hyun Kim¹, Su-Mi Choi¹, Dong-Gun Lee¹, Jae Kil Park², Jae-Cheol Kwon¹, Sun Hee Park¹, Hee-Je Kim¹, Seok Lee¹, Ki-Seong Eom¹, Jung-Hyun Choi¹, Jin-Hong Yoo¹, and Woo-Sung Min¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Thoracic and Cardiovascular Surgery, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

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

Submitted: June 17, 2010

Revised: October 13, 2010

Accepted: October 14, 2010

Correspondence to Su-Mi Choi, M.D., PhD.

Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, #62 Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-173, Korea

Tel: +82-2-3779-1376, Fax: +82-2-780-3132

E-mail: sumichoi@catholic.ac.kr

서론

급성 백혈병은 관해유도 화학요법 후 공고요법을 거쳐 완전관해에 이르게 한 뒤, 공여자가 있을 경우 조혈모세포이식을 시행하여 완치가 가능한 질환이다[1]. 혈액중양환자에서 가장 흔한 진균증은 아스페르길루스 종을 포함한 사상진균(mold)에 의한 폐감염이다[2-5]. 최근 galactomannan antigen, β -D-glucan 등의 검사법을 통한 조기 진단과 새로운 항진균제 사용으로 침습성 아스페르길루스증의 치료 성적이 향상되고 있다[6, 7]. 그러나 화학요법 중 침습성 진균증(invasive fungal disease)의 발생은 연이은 화학요법이나 조혈모세포이식을 지연시키거나 진행하더라도 침습성 진균증의 재발 가능성 때문에 환자의 치료 방향과 예후에 큰 영향을 미치게 된다. 이에 대한 대안으로 외과적 절제술의 유용성에 대한 연구들이 몇몇 보고되었으나 아직 국내 데이터는 부족한 실정이다[8-14].

본 연구자들은 화학요법 중 발생한 침습성 폐진균증(invasive pulmonary fungal disease)으로 수술적 절제를 시행했던 급성 백혈병 환자들의 수술 전, 후 임상적 특징 및 연이은 화학요법이나 조혈모세포이식 후 결과를 조사하여 수술적 절제의 장기 치료 성적을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자와 침습성 폐진균증에 대한 예방 및 진단

급성 백혈병으로 가톨릭 조혈모세포이식센터에 입원한 18세 이상의 성인 환자 중 2004년 1월부터 2008년 8월까지 방사선학적, 조직학적, 미생물학적 검사 결과 등을 종합하여 임상적으로 침습성 폐진균증을 진단받고 외과적 절제를 시행 받은 환자를 대상으로 전산화 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 본 연구는 여의도 성모병원 임상연구심의위원회(institutional review board)의 승인 후 진행되었다(승인번호: SC10RISI0074).

화학요법 또는 조혈모세포이식을 시행 받은 모든 환자에게 항암제 또는 전처치 약제 투여 시작일부터 예방적으로 ciprofloxacin (500 mg/일)과 fluconazole (FCZ, 100 mg/일) 또는 itraconazole (ICZ) 경구액(5 mg/kg/일)을 투여하였고, 절대 호중구 수가 3일 연속 500/mm³ 이상으로 회복되거나 발열 또는 감염으로 주사용 항생제를 투여하게 될 경우 예방적 항생제 사용을 중단하였다. 호중구 감소는 말초혈액의 절대 호중구 수가 500/mm³ 미만인 경우 또는 1,000/mm³ 미만인 면서 2일 이내 500/mm³ 미만으로 감소할 것으로 예측되는 경우로, 발열은 구강에서 한 번 측정된 체온이 38.3°C 이상이거나 38°C 이상의 체온이 1시간 이상 지속되는 경우로 정의하였다[15]. 침습성 진균 감염의 의심되기 시작한 시점에서 환자가 호소한 증상을 초기 증상으로 정의하였고, 방사선학적 소견은 흉부 전산화단층촬영(CT scan) 결과에 따라 기술하였다. 침습성 폐진균증 발생일은 항생제에 반응하지 않는 호중구 감소성 발열과 함께 흉통이나 기침 등의 호흡기 증상이 발생한 시점이나 호흡기 증상이 없더라도 지속적인 호중구 감소성 발열과 함께

단순 흉부 X-선 사진에서 새로운 침윤이 관찰된 시점 중 선행한 날로 정의하였다. 진균학적 검사는 모든 호흡기 검체에서 시행한 진균 배양 검사와 세포 검사, 혈청 galactomannan assay (Platelia *Aspergillus* GM-EIA, Bio-Rad, Korea) 결과를 조사하였다. 혈청 galactomannan assay는 흡광도 지수가 2회 연속 0.5이상이거나 한 번이라도 0.7 이상인 경우를 양성으로 판정하였고[16-18], 침습성 폐진균증은 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)의 정의에 따라 '확진(proven)', '거의 틀림없는(probable)', '가능한(possible)'으로 분류하였다[19, 20].

2. 침습성 폐진균증에 대한 항진균요법과 수술적 치료 전략

호중구 감소성 발열이 5일 이상 지속되는 경우 경험적 항진균제로 amphotericin B deoxycholate (AMB, 1 mg/kg 하루 1번) 또는 itraconazole 주사제(ICZV, 200 mg 하루 2번씩 2일간 투여 후, 200 mg 하루 1번)를 투여하였고, 침습성 폐진균증이 의심되면 반응을 평가하여 초기 항진균제에 부적응이나 치료 실패를 보일 경우 caspofungin (CSFG, 70 mg 하루 1번 투여 후, 50 mg 하루 1번) 또는 voriconazole 주사제(VCZV, 6 mg/kg 하루 2번 투여 후, 4 mg/kg 하루 2번)로 변경하였다. 집합균증(zygomycosis)이 의심되거나 배양 결과에서 확인된 경우에는 liposomal amphotericin B (L-AMB, 3-5 mg/kg 하루 1번)로 변경하였다. 주사제는 환자가 호중구 감소에서 회복되고 임상 증상 및 방사선 소견이 호전 중이면서 위장관 흡수에 장애가 없다고 판단될 경우 경구 ICZ 또는 voriconazole (VCZ)로 전환하였다. 경구 항진균제 요법은 침습성 폐진균증 관련 증상이나 방사선학적 소견이 남아 있어 (부분 호전) 치료 목적으로 투여한 경우는 '유지요법'으로, 증상이나 방사선학적 소견이 완전 호전되었으나 연이은 골수억제치료 시 재발 방

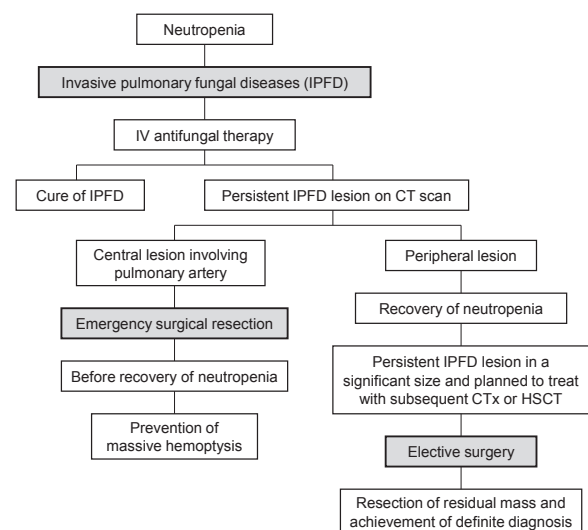


Figure 1. Tentative strategy of considering surgical management for invasive pulmonary fungal diseases (IPFD) in patients who have hematologic diseases and are planned to receive subsequent chemotherapy (CTx) or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) at catholic HSCT center.

지를 목적으로 투여된 경우는 '2차 예방'으로 표현하였다.

현재 연구자들의 병원에서는 침습성 폐진균증에 대해 수술적 치료를 고려하는 전략은 폐 병변이 폐동맥을 포함한 큰 혈관이나 심장(또는 심막)을 침범하여 대량 객혈, 출혈 또는 심장눌림증의 위험이 있는 경우 응급 수술을 고려하고, 폐 말단 부위 병변인 경우 항진균요법을 유지하면서 치료 반응을 관찰하여 호중구 감소에서 회복된 후에도 잔존 병변 크기가 상당하여 계획하고 있는 연이은 화학요법이나 조혈모세포이식을 지연시킬 수 밖에 없는 환자에서는 계획된 수술적 절제를 고려하고 있다(Fig. 1). 외과적 절제와 관련하여 수술 적응증, 방법, 수술 후 합병증 유무, 추가 입원 기간 등을 조사하였고, 수술 후 조직병리검사와 진균 배양 검사 결과를 토대로 침습성 진균증의 범주를 재분류하여 수술 전, 후의 차이를 분석하였다. 조직병리 소견에서 Gomori methenamine silver 또는 periodic acid-Schiff 염색 시 격벽이 있고 예각의 분지를 형성하는 유리질의 군사가 관찰되는 경우 아스페르길루스증을 시사하는 소견이나, 아스페르길루스 중 외에 *Penicillium*, *Fusarium*, *Scedosporium* 등의 사상진균 감염 가능성을 배제할 수 없으므로 배양검사서 진균이 동정되지 않으면 침습성 폐사상진균증 확진 예(proven invasive pulmonary mold disease)로 정의하였다[20]. 그러나 논문 전반에서 조직학적으로 사상진균이 확인되지 않은 예까지 포함하여 포괄적인 의미에서 침습성 폐진균증으로 표현하였다.

수술 후 급성 백혈병에 대한 치료로 화학요법이나 조혈모세포이식을 시행한 경우 침습성 폐진균증의 재발 또는 재감염 여부와 마지막 추적 시 생존여부를 확인하였고, 사망한 경우 사망 원인을 조사하였다. 원칙적으로 재발(relapse)과 재감염(reinfection)은 구분되어야 하나 실제 임상에서 원인 진균이 동정되는 빈도가 낮고, 동정되더라도 그것이 같은 균주인지 확인이 거의 불가능하기에 재발생(redevelopment)으로 표현하였다.

3. 통계 분석

SPSS 12.0 (SPSS Korea, (주) 데이터솔루션, 서울, 한국)을 사용하여, 연속변수에 대해서는 Mann-Whitney U test, 비연속변수에 대해서는 Fisher's exact test를 이용하였다. 침습성 폐진균증이 재발생한 군과 재발생하지 않은 군의 생존 분석은 Kaplan Meier 분석을 이용하였고, Log-rank법으로 두 군간의 생존율을 비교하였다. P값은 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결과

1. 환자의 특징과 침습성 폐진균증의 임상 소견

급성 백혈병에 대한 화학요법 중 침습성 폐진균증에 대해 수술적 절제술을 시행받은 환자는 총 15명이었고, 남자 8명(53%), 여자 7명(47%), 나이는 49세(중앙값, 범위 31-61세)였다. 기저 질환은 급성 골수성 백혈병 12명(80%), 급성 림프구성 백혈병 3명(20%)이었다. 침습성 폐진균증은 8명에서 관해유도 화학요법, 5명에서 공고 화학요법, 2명

에서 재관해유도 화학요법 중 발생하였다(Table 1). 이들에게서 화학요법 시 호중구 감소 기간은 18일(중앙값, 범위 7-74일)이었고, 침습성 폐진균증 발생일은 화학요법 시작일로부터 16일(중앙값, 범위 9-46일)이었다.

임상 증상으로 11명(73%)에서 광범위 경험적 항생제 투여에도 5일 이상 지속되는 호중구 감소성 발열이 관찰되었다. 1명을 제외한 모든 환자가 적어도 1가지 이상의 호흡기 증상을 호소하였는데, 흉통이 12명(80%)에서 관찰되어 가장 빈번하였고, 기침(53%), 객혈(20%), 호흡곤란(13%) 순이었다(Table 2). 흉부 CT scan은 모든 환자에서 절대 호중구 수가 1,000/mm³ 이상 회복된 후 시행되었고, 이는 침습성 폐진균증 발생일로부터 8일(중앙값, 범위 0-17일)째였다. 수술 전 CT에서는 흉막-기저 췌기 모양(47%)이 가장 흔하였고, 그 외 결절(33%), 경화(13%), 공기-초승달 징후(7%)가 관찰되었다. 가장 큰 주 병변의 지름은 66 mm (중앙값, 범위 33-98 mm)였고, 5명(33%)에서는 양측 폐야에 다발성 병변이 관찰되었다. 흉수와 심장막 유착을 보인 환자는 각각 6명(40%)과 1명(7%)이었다. 5명(33%)에서 혈청 galactomannan 양성하였고, 첫 양성 결과가 침습성 폐진균증 발생일보다 7일(중앙값, 범위 39일 전-8일 후) 앞서 있었다. 모든 환자에서 수술 전 객담 진균 배양검사가 시행되었으나 동정된 진균은 없었고, 1명에서 진단 18일째 기관지경술을 시행하였으나 기관지폐포세척액의 진균 배양과 세포 검사에서 진균이 동정되거나 군사가 관찰되지는 않았다. 기관지폐포세척액에서 galactomannan assay는 시행하지 않았다. 수술 전 EORTC/MSG 정의에 따른 분류는 5명이 '거의 틀림없는', 10명이 '가능한'에 해당되었다.

1차 항진균제로는 13명(87%)에서 AMB, 2명(13%)에서 ICZV이 투여되었다. AMB를 투여한 13명 중 3명은 침습성 폐진균증의 진행으로, 2명은 약제 부작용(각각 신독성과 주입관련 반응)으로 CSFG이나 VCZV로 변경하였다. ICZV를 투여한 2명은 모두 침습성 폐진균증이 진행하여 각각 AMB, CSFG으로 변경하였다. 항진균제 주사제 투여 기간은 18일(중앙값, 범위 6-101일)이었고, 이차 예방을 위한 시기를 제외한 경구제를 포함한 총 항진균제 투여 기간은 64일(중앙값, 범위 15-144일)이었다.

Table 1. Demographic Characteristics of the Patients Who Underwent Surgical Resection for Invasive Pulmonary Fungal Diseases

Characteristics	No. (%) of patients (n=15)
Male sex	8 (53)
Age, median years (range)	49 (31-61)
Underlying disease	
AML	12 (80)
ALL	3 (20)
Treatment of underlying disease	
Induction CTx	8 (53)
Consolidation CTx	5 (33)
Reinduction CTx	2 (13)
Duration of neutropenia, median days (range)	18 (7-74)
Onset of IPFD after CTx, median days (range)	16 (9-46)

AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; CTx, chemotherapy; IPFD, invasive pulmonary fungal diseases.

Table 2. Clinical Characteristics of Patients Who Underwent Surgical Resection for Invasive Pulmonary Fungal Diseases

No.	Age/ Sex	Dx/CTx	Clinical Features			Radiologic Findings ^a					Mycological Exam.		Category of IPFD		
			Initial symptoms	Duration of neutropenia, days	Pattern of infiltrate	Bilateral	No. of involved lobe	Halo	Pleural effusion	Diameter ^b , mm	Culture	GM	Preop.	Postop.	Step- up
1	49/M	AML/Induction	Chest pain, fever	28	Nodule	N	1	+	-	46	-	-	Possible	Proven	+
2	39/F	AML/Induction	Chest pain, cough	26	Wedge-shape	N	2	+	+	62	-	-	Possible	Possible	-
3	38/M	AML/Induction	Fever	16	Wedge-shape	N	1	-	+	60	-	+	Probable	Proven	+
4	49/F	ALL/Induction	Chest pain	24	Wedge-shape	N	1	+	-	51	-	+	Probable	Proven	+
5	46/F	AML/Reinduction	Chest pain, cough	19	Nodule	N	1	-	-	33	-	+	Probable	Proven	+
6	53/M	AML/Reinduction	Cough, fever	18	Nodule	Y	3	+	-	45	-	-	Possible	Proven	+
7	39/M	AML/Consolidation	Chest pain, cough, fever	74	Wedge-shape	N	1	-	-	78	-	+	Probable	Probable	-
8	58/M	AML/Consolidation	Chest pain, cough, fever	17	Wedge-shape	Y	2	+	-	85	-	+	Probable	Probable	-
9	50/F	AML/Induction	Chest pain, cough, fever, hemoptysis	14	Nodule	N	1	+	+	66	-	-	Possible	Proven	+
10	53/F	AML/Consolidation	Chest pain, cough, fever	15	Wedge-shape	N	1	-	+	66	-	-	Possible	Proven	+
11	52/M	ALL/Consolidation	Chest pain, fever	7	Nodule	N	1	+	-	42	-	-	Possible	Proven	+
12	31/F	ALL/Induction	Cough, fever	14	Consolidation	N	1	-	-	89	-	-	Possible	Proven	+
13	46/M	AML/Induction	Chest pain, fever	19	Nodule with air-crescent	Y	3	+	-	70	-	-	Possible	Proven	+
14	61/F	AML/Consolidation	Chest pain, cough, dyspnea, hemoptysis	15	Wedge-shape	Y	3	+	+	75	-	-	Possible	Proven	+
15	40/M	AML/Induction	Chest pain, fever	18	Consolidation	Y	3	+	+	98	-	-	Possible	Possible	-

Dx, diagnosis; CTx, chemotherapy; Exam., examination; IPFD, invasive pulmonary fungal diseases; GM, galactomannan; AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; N, no; Y, yes.

^a Radiologic findings were based on chest CT scan.

^b Diameter was measured at the largest main lesion.

2. 수술적 절제와 수술 후 임상 경과

15명 모두 연이는 화학요법이나 조혈모세포이식 전에 잔존 병변의 제거를 목적으로 계획된 수술을 시행받았다. 폐 양측에 다발성 병변을 보였던 5명은 항진균제 치료에 부분 호전을 보였으나, Table 2에 제시된 바와 같이 주 병변의 크기가 상당히 커 항진균요법만으로는 연이는 화학요법이나 이식을 수주 내로 시행하기 어렵다는 판단 하에 수술을 시행받았고, 5명 중 3명에서 다음 치료 전에 완전 호전을 보였다.

수술시기는 침습성 폐진균증 발생 26일(중앙값, 범위 17-112일) 쯤 시행하였다. 수술 시 절대 호중구 수는 $7,353/\text{mm}^3$ (중앙값, 범위 $1,969\text{--}31,040/\text{mm}^3$), 혈소판 수는 $118,000/\text{mm}^3$ (중앙값, 범위 $48,000\text{--}666,000/\text{mm}^3$)이었다. 폐엽절제술이 13명, 폐엽절제술과 췌기절제술, 구역절제술과 췌기절제술이 각각 1명에서 시행되었다. 수술 관련 합병증으로 2명에서 공기 누출이 발생하였으나, 가슴관을 삽입하여 각각 14일, 25일간 배출 후 영구 후유증 없이 호전되었다.

11명에서 수술 후 절제 조직으로 진균 배양 검사를 시행하였으나 진균이 배양된 경우는 없었다. 조직병리 검사 결과 11명에서 아스페르길루스균에 합당한 소견이 관찰되었고, 3명에서 기질화 폐렴, 1명에서 골화가 동반된 국소 괴사 조직 소견이 관찰되었다. 조직병리 소견을 추가하여 침습성 진균증의 범주를 재분류하였을 때, 11명에서 범주가 향상되었다. 특히 8명은 '가능함'에서 '확진된' 침습성 폐사상진균증으로 분류되었다.

수술 후 연이는 화학요법이나 이식을 시행 받은 환자는 14명으로, 5

명은 1회 이상의 화학요법, 4명은 화학요법 후 조혈모세포이식, 5명은 조혈모세포이식을 시행받았다(Table 3). 나머지 한 명(patient No. 14)은 조혈모세포이식을 위해 입원하였으나 기저 질환의 재발이 확인되어 이식이 취소되었다. 수술 후 연이는 화학요법 또는 이식까지의 기간은 46일(중앙값, 범위 20-112일)이었다. 두 명(patient No. 6, 8)을 제외한 모든 환자에서 연이는 화학요법 또는 이식 당시 침습성 폐진균증이 완전 호전을 보였고, 2차 예방을 위해 10명에서 ICZ 경구액, FCZ와 VCZ이 각각 1명에게 투여되었다. 부분 호전을 보인 2명에서는 유지 치료를 위해 ICZ 경구액과 VCZ이 각각 투여되었다. 연이는 치료 후 35.7% (5/14)에서 침습성 폐진균증이 재발생하였고, 그 중 4명은 수술적 절제와 항진균요법으로 완전 호전을 보였던 경우이고, 1명은 부분 호전을 보였던 경우였다. 연이는 치료 후 침습성 폐진균증이 재발생한 군(5명)과 재발생하지 않은 군(9명) 사이의 폐 병변의 크기(46 mm 대 66 mm, $P=0.583$), 총 항진균제 투여 기간(115일 대 82일, $P=0.226$), 발생 후 수술까지의 기간(44일 대 26일, $P=0.275$), 수술 후 연이는 화학요법 또는 이식까지 기간(51일 대 33일, $P=0.156$) 등에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4). 다만 수술 전 양측 폐야에 다발성 병변을 보였던 4명 중 3명(75%)에서, 편측 병변을 보였던 10명 중 2명(20%)에서 침습성 폐진균증이 재발생하여 수술 전 다발성 병변인 환자에서 더 흔히 재발생하는 경향을 보였다($P=0.095$). 그러나 침습성 폐진균증이 재발생한 군과 재발생하지 않은 군의 생존율에는 차이가 없었다($P=0.730$).

침습성 폐진균증 진단 후 마지막 추적 관찰까지 기간은 184일(중앙값, 범위 58-1,251일)이었고, 수술 후 30일 사망률은 0%, 마지막 추적

Table 3. Subsequent Myelosuppressive Treatment for Acute Leukemia and Long Term Outcome

No.	Interval from op. to subsequent myelosuppressive Tx	Subsequent myelosuppressive Tx	Status of IPFD ^a	Antifungal drug for secondary prophylaxis or maintenance Tx.	Redevelop. of IPFD	Duration of follow-up, days ^b	Outcome
1	34	CTx	CR	ICZ	Y	170	Survival
2	30	CTx + HSCT	CR	ICZ	N	453	Survival
3	31	CTx + HSCT	CR	ICZ	N	1003	Survival
4	73	CTx	CR	VCZ	N	168	Died of fulminant CDAD
5	25	HSCT	CR	ICZ	N	125	Died of DAH
6	112	CTx	PR	VCZ	Y	169	Died of bacterial sepsis
7	53	CTx	CR	FCZ	N	140	Died of DAH
8	53	HSCT	PR	ICZ	N	560	Survival
9	20	CTx + HSCT	CR	ICZ	N	699	Survival
10	33	HSCT	CR	ICZ	N	1288	Survival
11	51	HSCT	CR	ICZ	Y	156	Died of redeveloped IPFD
12	51	CTx + HSCT	CR	ICZ	N	208	Survival
13	41	CTx	CR	ICZ	Y	605	Survival
14	-	ND	CR	-	N	101	Died of relapsed leukemia
15	102	HSCT	CR	ICZ	Y	652	Survival

op, operation; Tx, treatment; IPFD, invasive pulmonary fungal diseases; Redevelop., redevelopment; CTx, chemotherapy; CR, complete response; ICZ, itraconazole; Y, yes; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; N, no; VCZ, voriconazole; CDAD, *Clostridium difficile*-associated disease; DAH, diffuse alveolar hemorrhage; PR, partial response; FCZ, fluconazole; ND, not done.

^a At the time of subsequent CTx or HSCT.

^b Duration of follow-up was defined as the number of days from operation to last contact.

Table 4. Comparison between Patients according to the Redevelopment of Invasive Pulmonary Fungal Disease During Subsequent Myelosuppressive Treatment

No. (%) of patients or median (range)	Redevelopment of IPFD		P
	Y (n=5)	N (n=9)	
Male sex	5 (100)	3 (33)	0.031
Age, years	49 (40-53)	46 (31-58)	NS
Underlying disease			NS
AML	4 (80)	7 (78)	
ALL	1 (20)	2 (22)	
Treatment of underlying disease			NS
Induction CTx	3 (60)	5 (56)	
Consolidation CTx	1 (20)	3 (33)	
Reinduction CTx	1 (20)	1 (11)	
Duration of neutropenia (days)	18 (7-28)	17 (14-74)	NS
Radiologic findings			
Bilateral lesions	3 (60)	1 (11)	0.095
Diameter (mm)	46 (42-98)	66 (33-89)	NS
Central necrosis	3 (60)	7 (78)	NS
Pleural effusion	1 (20)	4 (44)	NS
Interval from onset of IPFD to op. (days)	44 (17-112)	26 (20-42)	NS
Postop. complication	2 (40)	1 (11)	NS
Interval from op. to subsequent myelosuppressive Tx (days)	51 (34-112)	33 (20-73)	NS
Status of IPFD at subsequent myelosuppressive Tx			NS
CR	4 (80)	8 (89)	
PR	1 (20)	1 (11)	
Duration of total antifungal therapy (days)	115 (39-162)	82 (22-221)	NS
Survival	3 (60)	6 (67)	NS

IPFD, invasive pulmonary fungal diseases; Y, yes; N, no; NS, not significant; AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphocytic leukemia; CTx, chemotherapy; op., operation; postop., postoperative; Tx, treatment; CR, complete response; PR, partial response.

기간까지 전체 사망률은 40% (6/15)였다. 이 중 1명만이 침습성 폐진균증과 관련하여 사망하였는데, 환자(patient No. 11)는 수술 후 동종 조혈모세포이식을 시행받고 급성 이식편대숙주병에 대한 면역억제 치료 중 다시 발생한 침습성 폐진균증으로 수술 후 156일(이식 후 88일)에 급성 호흡 부전으로 사망한 예였다(Table 3).

고찰

본 연구에서는 15명의 침습성 폐진균증 의심 환자에서 연이는 화학요법 또는 조혈모세포이식 전 완치를 목적으로 호중구 감소증이 회복된 후 계획된 수술적 절제가 시행되었다. 이 중 심장막 유착을 보인 1명의 환자는 응급 수술의 적응증이었으나, 환자의 전신 상태가 불량하여 호중구 감소에서 회복된 후 수술을 시행하였다. 수술 후 조직검사 결과로는 73.3% (11/15)에서 EORTC/MSG 정의에 근거한 범주가 향상된 반면 조직 배양에서 동정된 진균이 없었던 것은 수술 전 이미 상당한 기간 동안 투여된 항진균제의 효과로 생각된다. 수술 후 치명적인 합병증은 발생하지 않았고, 수술 후 30일 사망률은 0%였다. 침습성 폐진균증은 86.7% (13/15)에서 다음 치료 전 완전 호전을 보였으나, 급성 백혈병에 대한 추가적 치료를 받은 환자의 35.7% (5/14)에서 침습성 폐진균증이 재발생하였다. 그러나 최종 추적 기간까지 침습성 폐진균증 관련 사망률은 단지 6.7% (1/15)였다. 다만 연이는 화학요법 또는 이식 시 수술 전 다발성 병변인 환자에서 재발생이 더 흔한 경향을 보여, 이러한 환자에서 수술적 절제를 고려할 때에는 각 환자의 임상 조건과 방사선학적 조건에 근거한 개별적 접근이 필요하겠다.

침습성 폐진균증에 대한 수술적 치료는 그 시기나 적응증에 대한 지침이 아직 명확히 정해져 있지 않다. 주로 원인이 불확실한 병변에 대

한 확진이나 국소적 병변에 대한 완치를 목적으로 시행되며, 부가적으로 병변이 주요 혈관이나 심막에 인접해 있어 출혈의 위험이 높거나 지속적인 객혈이나 흉벽 침범 소견이 동반된 경우에 고려될 수 있다[21-24]. 침습성 폐진균증은 혈관 폐쇄로 인한 이차적인 폐경색증과 폐분리증으로 발생하는데, 추후 공동(cavitation)이 생기면 이러한 허혈성 병변 내로는 항진균제 도달이 어렵고 지속적인 공동 내 진균 성장으로 재발의 병원소로 작용할 수 있으므로 수술적 제거가 효율적일 수 있다[25-27]. Brodoefel 등에 따르면 CT scan 소견에 근거하여 침습성 폐아스페르길루스증의 병변 크기를 추적한 결과, 항진균요법만으로 병변 크기가 반으로 줄어드는 데는 31일, 완전 호전까지는 85.5일이 소요되었다[26]. Zhang 등의 연구에서도 침습성 진균 감염에 대해 항진균요법만 시행한 군에서는 이식 전에 평균 11주의 항진균제가 투여된 반면, 항진균요법과 수술적 제거를 동시에 시행한 군에서는 연이는 치료를 4주 가까이 앞당길 수 있었다[28]. 물론 연구에 포함된 환자의 기저질환과 일차 치료 약제에도 차이가 있어 직접적인 비교는 어렵겠지만, 본 연구 결과 86.7%의 환자에서 46일째 완전 호전을 보여 기존 연구와 유사한 성적을 보였다.

이제까지의 보고에 의하면 대량 출혈의 위험이 높을 경우 호중구 감소 상태일지라도 응급 수술이 시행된 예들이 있었으나, 수술 후 합병증이나 폐진균증의 급속한 진행으로 인한 사망 예가 호중구 감소에서 호전된 후 계획된 수술을 시행한 경우보다 많았던 것으로 보인다[10, 11, 14, 22, 23, 29]. 화학요법 직후의 혈액 중앙 환자에서 수술을 고려할 때에는 출혈, 감염(농흉), 사강 형성 등 수술 관련 합병증 외에도 불량한 전신 상태, 전신 마취에 따른 부작용에 대한 부담과 폐 절제에 따른 수술 후 폐기능까지 고려해야 한다. 그럼에도 불구하고 항진균요법만 시행한 군에서의 침습성 폐아스페르길루스증에 의한 사망률이 41%였는데 반해, 항진균요법과 수술적 절제를 병행함으로써 이를 14%까지 줄이고 전체 생존율을 더 높였다는 연구 결과가 있다[8, 30, 31]. 또한 계획된 수술의 경우 낮은 합병증과 사망률을 보이며, 추가적인 화학요법을 시행받은 환자들에서 국소적인 감염 억제 효과도 보고된 바 있다[9, 13, 32]. 그러나 이러한 연구 결과들은 모두 그 표본수가 작고 후향적인 연구이기 때문에 수술적 절제가 항진균제 치료 기간을 의미있게 단축시키고 연이는 화학요법 치료 후 재발을 감소시켜 장기 생존율을 높일 수 있는지 여부는 아직 분명치 않다. 본 연구 역시 항진균요법만 시행한 군과의 비교-대조군 연구가 아니므로 상대적으로 전신 상태가 더 좋은 환자들이 수술을 시행받아 장기 예후에서 향상된 결과를 보였을 수 있다. 또한 수술을 고려한 대상도 침습성 폐진균증 잔존 병변의 크기가 비교적 큰 경우에 한정되어 시행한 후향적 연구이며, 표본 수도 작아 재발생의 위험요인에 관한 다변량 분석 등 충분한 분석을 시행할 수 없었다는 제한점이 있다.

국내에서도 본원의 전체 혈액 중앙 환자 중 폐아스페르길루스증에 대해 수술을 시행한 14예를 보고한 논문이 있었다[33]. 그러나 과거 연구의 경우 기저 질환이 이질적이어서 연이는 화학요법제의 형태가 다양했을 뿐만 아니라, 추적 기간이 길지 않았고 혈액 중앙 환자에서 적용되는 침습성 진균 감염에 대한 EORTC/MSG 분류를 적용하지 않았다. 본 연구는 국내에서 처음으로 침습성 폐진균증에 대한 수술적 절제 후 연

이는 화학요법 또는 조혈모세포이식까지의 장기 추적 관찰을 통해 수술적 치료의 결과를 조사하였다는 의의가 있다.

결론적으로 본 연구 결과 침습성 폐진균증 잔존 병변의 크기가 상당한 경우 연이는 화학요법 또는 조혈모세포이식을 받아야 하는 급성 백혈병 환자에서 기저 질환이 재발하기 전에 다음 치료를 계속 할 수 있도록 수술적 절제를 고려할 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구를 통해 잠정적인 수술적 치료의 전략과 장기 추적 결과를 제시함으로써 유사한 환자를 진료하는 감염 관련 전문가들에게 참고 자료가 되었으면 한다. 추가적으로 수술적 치료가 항진균요법의 기간을 줄일 수 있을지, 항진균요법만 시행한 군과 비교하여 재발을 줄이고 사망률을 줄일 수 있는지에 관한 잘 계획된 전향적 연구가 필요하겠다.

References

- Hoffman R, Benz EJ Jr., Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H. Hematology: Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008.
- Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;100:4358-66.
- Martino R, Subirà M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol* 2002;81:233-43.
- Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:123-38.
- Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997;175:1459-66.
- Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, Oster RA, Anaissie EJ, Walsh TJ, Schuster MG, Wingard JR, Patterson TF, Ito JI, Williams OD, Chiller T, Pappas PG. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1559-67.
- Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, Wilmer A, Verhaegen J, Boogaerts M, Van Eldere J. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-50.
- Habicht JM, Matt P, Passweg JR, Reichenberger F, Gratwohl A, Zerkowski HR, Tamm M. Invasive pulmonary fungal infection in hematologic patients: is resection effective? *Hematol J* 2001;2:250-6.
- Moreau P, Zahar JR, Milpied N, Baron O, Mahé B, Wu D, Germaud P, Despins P, Delajarte AY, Harousseau JL. Localized invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. Effectiveness of surgical resection. *Cancer* 1993;72:3223-6.

10. Reichenberger F, Habicht J, Kaim A, Dalquen P, Bernet F, Schläpfer R, Stulz P, Perruchoud AP, Tichelli A, Gratwohl A, Tamm M. Lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients with hematologic diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:885-90.
11. Matt P, Bernet F, Habicht J, Gambazzi F, Gratwohl A, Zerkowski HR, Tamm M. Predicting outcome after lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. *Chest* 2004;126:1783-8.
12. Pidhorecky I, Urschel J, Anderson T. Resection of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:312-7.
13. Wong K, Waters CM, Walesby RK. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:138-42.
14. Danner BC, Didilis V, Dörge H, Mikroulis D, Bougioukas G, Schöndube FA. Surgical treatment of pulmonary aspergillosis/mycosis in immunocompromised patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:771-6.
15. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
16. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, Lioure B, Waller J, Campos F, Villard O, Liu KL, Natarajan-Amé S, Lutz P, Dufour P, Bergerat JP, Candolfi E. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:1898-906.
17. Maertens JA, Klont R, Masson C, Theunissen K, Meersseman W, Lagrou K, Heinen C, Crépin B, Van Eldere J, Tabouret M, Donnelly JP, Verweij PE. Optimization of the cutoff value for the *Aspergillus* double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2007;44:1329-36.
18. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, Lagrou K, Verhaegen J, Boogaerts M, Eldere JV. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2004;126:852-60.
19. Yoo JH. Aspergillosis. In: The Korean Society of Infectious Diseases. Infectious Diseases. Seoul: Koonja; 2007;881-9.
20. 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.
21. Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, Berger LA, Wallesby RK, McWhinney PH, Lampe FC, Gillespie S. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 2000;31:859-68.
22. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 2):54-61.
23. Bernard A, Caillot D, Couaillier JF, Casasnovas O, Guy H, Favre JP. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1441-7.
24. 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.
25. Milito MA, Kontoyiannis DP, Lewis RE, Liu P, Mawlawi OR, Truong MT, Marom EM. Influence of host immunosuppression on CT findings in invasive pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2010;48:817-23.
26. Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, Einsele H, Vonthein R, Claussen C, Horger M. Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:404-13.
27. Matt P, Bernet F, Habicht J, Gambazzi F, Passweg J, Gratwohl A, Tamm M, Zerkowski HR. Short- and long-term outcome after lung resection for invasive pulmonary aspergillosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:221-5.
28. Zhang P, Song A, Wang Z, Feng S, Qiu L, Han M. Hematopoietic SCT in patients with a history of invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:533-7.
29. Habicht JM, Reichenberger F, Gratwohl A, Zerkowski HR, Tamm M. Surgical aspects of resection for suspected invasive pulmonary fungal infection in neutropenic patients. *Ann Thorac Surg* 1999;68:321-5.
30. Gow KW, Hayes-Jordan AA, Billups CA, Shenep JL, Hoffer FA, Davidoff AM, Rao BN, Schropp KP, Shochat SJ. Benefit of surgical resection of invasive pulmonary aspergillosis in pediatric patients undergoing treatment for malignancies and immunodeficiency syndromes. *J Pediatr Surg* 2003;38:1354-60.
31. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, Solary E, Piard F, Petrella T, Bonnin A, Couillaud G,

- Dumas M, Guy H. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139-47.
32. Young VK, Maghur HA, Luke DA, McGovern EM. Operation for cavitating invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann Thorac Surg* 1992;53:621-4.
33. Sa YJ, Park JK, Kim YH, Nam SY, Sim SB, Lee SH. Pulmonary resection for invasive pulmonary aspergillosis in hematological malignancy patients. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;40:617-23.