

급성 골수성 백혈병으로 항암치료 중 발생한 파종 칸디다증과 뒤이은 돌발 폐 털곰팡이증 1예

김영민 · 공시은 · 김수정 · 김하늘 · 이경은 · 이석중 · 이하니 · 조민정 · 이정우 · 이동건

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Disseminated Candidiasis and Subsequent Breakthrough Pulmonary Mucormycosis after Consolidation Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia

Invasive fungal infections (IFIs) are an important cause of morbidity and mortality in patients with acute leukemia who are receiving chemotherapy. Primary prophylaxis with antifungal agents has become the standard of care in this setting; as a result, invasive candidiasis has shown a significant reduction. However, broad use of antifungal prophylaxis has led to an increase in breakthrough candidiasis with reduced susceptibility or resistance to fluconazole. In addition, an increase in breakthrough mucormycosis has been reported in studies of voriconazole prophylaxis. We report on a case of disseminated candidiasis and subsequent breakthrough pulmonary mucormycosis in a patient with acute myeloid leukemia undergoing consolidation chemotherapy. To the best of our knowledge, in Korea, this is the first report of these two independent IFIs occurring in a single patient.

Key Words: Candidiasis, Invasive, Mucormycosis, Prophylaxis, Breakthrough fungal infection

서론

백혈병으로 고용량의 항암화학요법 혹은 조혈모세포 이식을 시행하는 환자들에서 침습성 진균감염(invasive fungal infection)은 예후에 영향을 미치는 중요한 합병증으로서, 항진균제를 예방적으로 투여하여 침습성 진균감염의 발생을 감소시키고 환자의 생존율 및 예후를 개선할 수 있음이 확립되어 있다[1-4]. 반면에 약제의 이상반응, 항암제를 비롯한 타 약제와의 상호작용과 같은 문제로 인해 항진균제의 예방적 투여에 제한점이 있기도 한다[3, 4].

또한, 예방적 항진균제 사용이 증가함에 따라 사용하는 항진균제에 대한 감수성이 낮거나 내성을 갖는 진균에 의한 감염, 즉 돌발진균감염이 보고되고 있는데, *Candida krusei*와 같은 fluconazole 내성 칸디다종에 의한 감염이나[5] 털곰팡이증이 보고된 바 있다[6-10].

저자들이 경험한 증례는 급성 골수성 백혈병으로 골고항암화학요법을 시행하는

Young Min Kim, Sieun Kong, Soo Jeong Kim, Haneul Kim, Kyoung Eun Lee, Seok Jong Lee, Ha Ni Lee, Min Jung Cho, Jung Woo Lee, and Dong-Gun Lee

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

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: October 2, 2012

Revised: December 24, 2012

Accepted: December 24, 2012

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

Department of Internal Medicine, 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

과정에서 파종 칸디다증이 확인되어 azole계 항진균제를 유지하던 중 다음 차례 공고항암화학요법 후 폐 털곰팡이증 돌발감염이 확인된 예이다. 파종 칸디다증과 털곰팡이증이 한 환자에게서 확인된 예는 지금까지 국내에서 보고된 바가 없으며, 면역저하 환자에서의 진균감염 합병 및 이의 예방과 치료에 대하여 시사하는 바가 있어 보고하고자 한다.

증례

37세 여성이 급성 골수성 백혈병으로 관해유도항암요법 시행 당시 fluconazole에 대한 이상반응이 있어, 그 후 예방적 항진균제 없이 2차 공고항암화학요법을 시행받았다. 호중구감소성 발열로 광범위 항생제(cefepime, isepamicin, imipenem/cilastatin, meropenem, teicoplanin)와 itraconazole (200 mg, 하루 2회 2일간 loading 후 200 mg, 하루 1회)을 정맥투여하였으며, 이후 호중구감소증이 회복되면서 혈중 alkaline phosphatase가 정상치에서 333 IU/L까지 상승하였고 CT에서 간과 비장에 많은 소결절이 관찰되었다(Fig. 1A). 항진균제를 amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/day) 정맥주사로 바꾸어 투여하고 복강경 유도하 비장절제술 및 간조직검사를 시행하여 파종 칸디다증(disseminated candidiasis)을 확인하였다(Fig. 1B). 혈액 및 조직배양에서 동정된 진균은 없었으며 반복시행한

galactomannan 검사는 모두 음성이었다. 이후 발열 등의 증상이 호전을 보여 itraconazole 경구투여로 바꾸어 유지하였고 3개월 후 3차 공고항암화학요법을 시행하였다. 호중구감소성 발열과 좌측 가슴막통증이 발생하여 시행한 흉부 CT에서 폐 좌하엽에 피사성 폐렴 소견이 새로 관찰되었다(Fig. 2A). 이에 항진균제를 amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/day) 정맥주사로 바꾸어 1주일간 유지하였으며 이 기간동안 반복검사한 galactomannan과 혈액배양은 모두 음성이었다. 이후 항진균제를 경구 voriconazole (200 mg, 하루 2회) 1주 투여하고 악열로 의심되는 발열이 있어 itraconazole 시럽(200 mg, 하루 2회)으로 변경하여 1주간 유지하였으나 피부발진 및 구역 이상반응이 있었으며 발열 및 전신 위약감이 지속되었다. 이에 다시 amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/day) 정맥주사로 항진균제를 바꾸어 1주간 추가로 유지하고 다시 흉부 CT를 시행하였으나 좌하엽 폐렴이 호전을 보이지 않았다. 원인감별을 위하여 좌하엽에서 흉강경 유도하 췌기절제술을 시행하였고, 수술조직에서 털곰팡이증에 합당한 소견이 확인되었다(Fig. 2B). 조직배양에서 동정된 진균과 세균은 없었으며, 환자는 amphotericin B deoxycholate 정맥주사를 1주간 추가로 투여받은 후 posaconazole (400 mg, 하루 2회) 경구투여로 변경하였고, 4주간 투여한 후 CT에서 병변이 없음을 확인하고 중지하였다. 파종 칸디다증 발생으로부터 항진균제는 총 18주간 투여되었다(Fig. 3).

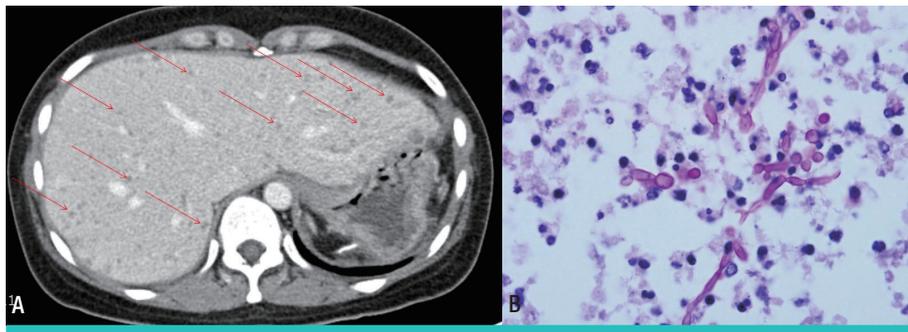


Figure 1. (A) CT scan shows numerous micronodules in the liver; the spleen, in which similar tiny hypodense lesions had been seen, had been excised surgically. (B) Both pseudohyphae and the yeast form of *Candida* are observed in the microabscess. (Periodic Acid Schiff stain, X1,000)

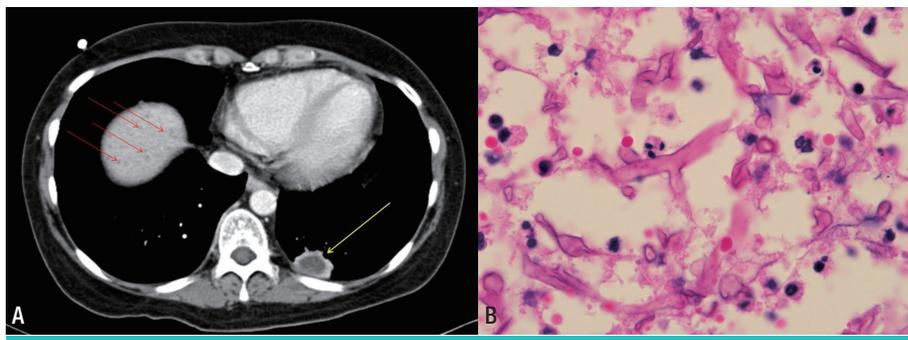


Figure 2. (A) CT scan shows a round consolidation in the left lower lobe of the lung, with a low attenuating necrotic area within. Still observed are numerous tiny nodules in the hepatic dome. (B) Microscopic view of the biopsy specimen shows numerous short folded hyphae with broad and right angle budding, which are characteristic of mucormycosis, within the abscess. (Hematoxylin & Eosin stain, X1,000)

고찰

급성 백혈병 등 고용량 항암요법이나 조혈모세포이식 치료를 시행받은 환자에서 침습성 진균감염을 감소시키고자 예방적 항진균제 투여가 시도되어 왔다. 그 중 가장 많은 연구의 대상이 되었던 항진균제는 fluconazole로, 이를 예방적으로 투여함으로써 파종 칸디다증을 포함한 칸디다증이 유의하게 감소하였다[1-4]. 그러나 아스페르길루스에 대한 fluconazole의 효과가 없어 그 대안으로 아스페르길루스와 대부분의 칸디다증에 활성을 보이는 itraconazole, voriconazole의 예방적 투여가 시도되었는데, 이후 voriconazole 내성을 보이는 털곰팡이에 의한 돌발감염 증례들이 보고되기 시작하였다[6-10]. 털곰팡이증에 대한 표준적 치료는 이환조직에 대한 수술적 절제와 면역저하 요인의 제거 및 항진균제 투여로서, 적은 신독성으로 고용량을 투여하기 위하여 liposomal amphotericin B가 가장 널리 사용되고 있다. 털곰팡이증에 있어 경구 posaconazole은 liposomal amphotericin B에 반응을 보인 환자에 대한 step-down therapy로 주로 사용되며, 간혹 liposomal amphotericin B에 반응을 보이지 않거나 이를 투여받을 수 없는 환자에 대하여 구제치료(salvage therapy)로 투여되는 경우도 있다[4, 10].

본 환자는 급성 골수성 백혈병에 대한 관해유도 후 fluconazole 이상반응으로 예방적 투여 없이 2차 공고항암화학요법을 시행받고 호중구감소증을 보인 후 파종 칸디다증이 확인되어 항진균제 치료를 시행받았다. 이후 안정된 경과를 보여 itraconazole 경구투여를 유지하면서 3차 공고항암화학요법을 시행받고 호중구감소증 상태에서 좌하엽의 괴사성 폐렴이 발생하였고, azole 치료에 반응을 보이지 않았다고 판단하여 수술적 절제를 통해 돌발 털곰팡이증을 확인하였다.

본 증례는 기존의 돌발 털곰팡이증 보고와 마찬가지로 칸디다증에 대하여 예방적 항진균제(itraconazole이나 voriconazole)를 투여 중

이더라도 돌발감염에 의한 침습성 진균감염이 발생할 수 있음을 염두해야 함을 시사한다[6-10]. 또한 증례와 같이 파종 칸디다증과 돌발 털곰팡이증이 한 환자에서 발생한 보고는 많지 않으며, 간과 비장에서는 파종 칸디다증, 폐에서는 털곰팡이증으로 각기 다른 진균감염이 발생하였다는 점은 한 환자가 침습성 진균증으로 치료 중 다른 장기에 진균감염으로 의심되는 병변이 발생하였을 때, 이를 단지 과거의 진균감염이 확산 또는 전파된 것으로 생각하기보다는 사용중인 항진균제에 반응이 없는 또 다른 진균감염일 수 있음을 염두에 두고 접근해야 한다는 점을 시사한다.

또한 본 증례는 급성 백혈병 환자의 항암화학요법에 있어서 기존에 시도되었던 예방적 azole 계 항진균제 투여의 의의와 한계를 함께 시사한다. 즉, 본 환자의 치료경과에 있어 칸디다에 활성을 보이는 fluconazole이나 voriconazole, 혹은 itraconazole을 1차 혹은 2차 예방으로서 투여하는 것은 칸디다증에 대한 효과를 기대할 수 있는 반면 털곰팡이증에 대한 예방효과는 기대할 수 없었으며, 따라서 posaconazole과 같이 털곰팡이에 대해서도 높은 활성을 갖는 광범위 항진균제를 1차 예방으로 투여하는 것이 침습성 진균감염에 대한 예방효과를 더 기대할 수 있었을 것이라는 점이다. 이와 관련하여, 관해유도 항암요법을 시행받은 급성 골수성 백혈병 환자와 동종조혈모세포이식 후 이식편대숙주반응이 있는 환자에서 posaconazole 예방적 투여가 fluconazole이나 itraconazole에 비하여 침습성 진균감염에 대한 예방효과가 우수할 뿐만 아니라 전체 생존율을 향상시켰다는 전향적 연구결과가 보고된 바 있다[11, 12].

다만, 최근 아스페르길루스증에 대해 활성을 갖는 항진균제 투여가 증가하면서 털곰팡이증의 발생이 증가한다는 것은 기회 진균감염의 역동적인 성격을 시사하는 것으로서[13], 이러한 맥락에서 posaconazole과 같은 광범위 항진균제를 고려할 때에도 예방적 투여의 이득이 예상되는 환자를 합리적으로 선별하는 과정이 필요하며, 투여 후에도

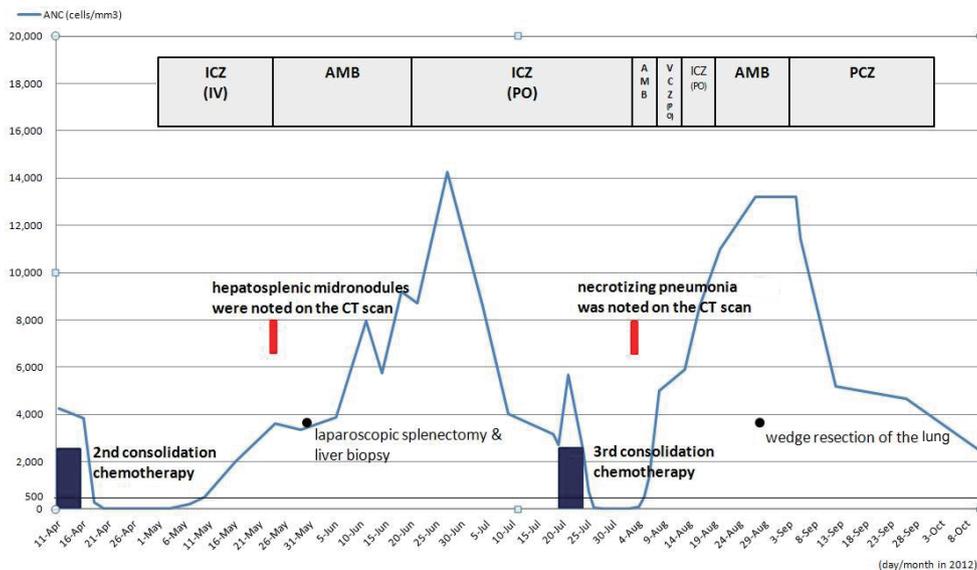


Figure 3. Schematic presentation of the patient's clinical course. ICZ, Itraconazole; AMB, Amphotericin B deoxycholate; VCZ, Voriconazole; PCZ, Posaconazole.

돌발 진균감염의 발생 여부를 주시할 필요가 있다고 사료된다.

호중구감소성발열 환자가 심각한 감염 합병증을 갖게 되는 위험요인으로 7일을 초과하여 지속되는 500 cells/mm^3 미만의 절대호중구수가 가장 중요한 요인으로 제시되어 왔다. 국내자료를 근거로 한 호중구감소성 발열 환자의 경험적 치료 지침이 제시된 바 있으며[14], 이에 따르면 7일 이상의 장기간 호중구감소가 예상되는 환자에서 예상적 항진균제 사용이 권장된다. 본 환자에서 항암화학요법시 매번 상기 기준에 해당하는 호중구감소증을 겪었고 다른 특이 과거력이나 장기 부전증이 없었음을 감안할 때, 장기간 지속된 호중구감소증이 파종 칸디다증과 돌발 털곰팡이증 발생에 있어 가장 중요한 요인이었던 것으로 평가할 수 있다. 다만 fluconazole 복용과 연관된 구역 이상반응이 항암화학요법 시행 이후 더 심해졌으며 2차 공고항암화학요법 이후 호중구감소성 소장결장염이 의심되는 위장증상이 있었음을 감안한다면 항암화학요법으로 인한 위장관 점막의 손상이 추가적인 요인으로 기여하였을 가능성을 추정할 수 있다. 이는 간비장 칸디다증의 발생이 위장관에서 점막손상을 통하여 혈류로 유입되는 칸디다종에 의한 것으로 추정된다는 점과도 연관지을 수 있을 것으로 생각된다[15].

파종 칸디다증은 급성 백혈병 치료과정에서 호중구 수치가 정상화된 후에도 지속되는 발열을 보이는 것이 전형적인 증상으로 알려져 있으나[15] 본 환자에서 이러한 증상은 뚜렷하지 않았고 우연히 흉부 CT를 통해 발견되었다. 그러나 당시 혈청 alkaline phosphatase 수치가 정상범위의 약 2.5배까지 상승하였는데 이 수치는 항생제 및 항진균제와 같은 약물투여와 뚜렷한 선후관계를 보이지 않았고 항진균제 치료에 따라 완전한 감소추세를 보였던 것으로 미루어 파종 칸디다증과 연관된 것으로 사료된다. 따라서 항암화학요법 후 호중구감소와 그 회복 직후에 혈청 alkaline phosphatase 수치가 상승하였을 경우 파종 칸디다증을 염두하여야 할 것이다.

고용량 항암화학요법 및 조혈모세포이식을 시행받는 급성 백혈병 환자에서 예방적 항진균제를 투여하는 것은 표준치료로 확립되어 있으나 어떤 항진균제를 1차 예방 목적으로 투여할 것인지에 대해서는 명확히 확립된 바가 없으며 fluconazole이 가장 널리 사용되어 왔다[1-4]. 결론적으로, 본 증례는 적어도 장기간의 호중구감소증이 예상되는 급성 백혈병 환자의 치료에 있어서 칸디다증 뿐 아니라 돌발성 진균감염 가능성까지 감안하여 좀 더 광범위한 활성을 보이는 항진균제를 예방적으로 투여하는 것을 고려해야 하며, 칸디다증에 대하여 1차, 혹은 2차 예방으로서 항진균제를 투여중이더라도 돌발감염에 의해 칸디다증이 아닌 다른 진균종에 의한 침습성 진균감염이 발생할 수 있음을 실증하는 증례라고 사료된다.

References

1. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, Paul M. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin*

2. Oncol 2007;25:5471-89.
3. Bow EJ, Laverdière M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002;94:3230-46.
4. Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol* 2006;55:809-18.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-93.
6. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991;325:1274-7.
7. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004;350:950-2.
8. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:743-6.
9. Trifilio S, Singhal S, Williams S, Frankfurt O, Gordon L, Evens A, Winter J, Tallman M, Pi J, Mehta J. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:451-6.
10. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, Safdar A, Kantarjian H, Champlin R, Walsh TJ, Raad II. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005;191:1350-60.
11. Siwek GT, Dodgson KJ, de Magalhaes-Silverman M, Bartelt LA, Kilborn SB, Hoth PL, Diekema DJ, Pfaller MA. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2004;39:584-7.
12. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
13. Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. Hepatosplenic candidiasis. A manifestation of chronic disseminated candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:721-39.
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.
14. Lee DG, Kim SH, Kim SY, Kim CJ, Park WB, Song YG, Choi JH. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med* 2011;26:220-52.
 15. Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, Bodey GP. Hepatosplenic candidiasis. A manifestation of chronic disseminated candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:721-39.