

단장증후군 환아에서 사체소장이식 후 Mucormycosis 감염 경험 1예

성균관대학교 의과대학 외과학교실, 서울삼성병원

허정민 · 정금오 · 권준혁 · 조재원 · 김성주 · 이석구

Invasive Gastrointestinal and Cutaneous Mucormycosis in Deceased Donor Small Bowel Transplantation: Case Report and Review of Literature

Jung Min Huh, M.D., Gum O Jung, M.D., Choon Hyuck Kwon, M.D.,
Jae-Won Joh, M.D., Sung-Joo Kim, M.D., and Suk Koo Lee, M.D.

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Fungal infection is an uncommon complication after small bowel transplantation. We present a rare form of mucormycosis found in the small bowel graft and in the skin of a recipient. We reviewed chart data and performed MEDLINE searches and found that this case was the first to report 2 kinds of mucormycosis to be found after organ transplantation. The patient was a 12 month old female baby who underwent small bowel transplantation due to short bowel syndrome. After 12 days she experienced acute cellular rejection which responded to steroid. 6 days later due to sustained fever, poor feeding and abdominal distention endoscopic biopsy was done which revealed mucormycosis. Antifungal treatment with lipo-amphotericin B was initiated, yet there was no improvement of clinical symptoms. On the 23 post operative day a black eschar developed on the incision site of the skin and biopsy was done which revealed cutaneous mucormycosis. Infected skin debridement and graftectomy was done but our patient expired because of septic shock.

Key Words: Small bowel transplantation, Mucormycosis, Fungal infection

중심 단어: 소장 이식, Mucormycosis, 진균감염

서 론

Mucormycosis 감염은 면역력이 저하된 상태의 환아에게서 발생하는 드문 기회감염 질환이지만 이식을 시행한 환자에서는 높은 이환율 및 사망률을 보이는 진균감염으로 알려져 있다. 이 감염은 대부분 *Rhizopus*, *Absidia*, *Cunninghamella*, *Rhizomucor*, *Syncephalastrum*, *Saksenaea*, *Pophysomyces* 그리고 *mucor* species에 의해서 발생하며 이식환자 이외에 혈액암(림프종, 백혈병 등), 만성신부전 환자, (1) 당뇨병, 항암치료 중인 고형암환자에서도 발생하는 것으로 알려져 있다. (2) Mucormycosis의 임상 양상은 비

(rhinocerebral), 폐, 피부 및 연부조직, 위 및 소장, 전격성 감염 등의 형태로 나타난다. 저자들은 소장단장증후군으로 사체소장이식을 시행했던 1세 환아에서 소장 및 피부에서 발생한 mucormycosis에 대한 경험을 보고 하고자 한다.

증 례

환아는 재태연령 37주, 2.77 kg으로 태어난 후 생후 13일째 Rotavirus에 의한 괴사성 장염으로 인하여 패혈증이 발생하였고 이로 인해 십이지장 원위부에서 회맹장막의 근위부 5 cm까지 소장절제 후 생후 9개월까지 경정맥을 통한 영양 공급을 시행하였다. 이식편의 구득은 histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) 용액을 이용하여 뇌사자의 대동맥 및 하장간정맥을 통해 관류를 시행한 후 회맹장막 근위부의 회장 100 cm를 amphotericin B와 neomycin 혼합용액으로 관류세척을 시행하였고, 혈관 연결을 위해 상장간막동맥 및 상장간막정맥을 소장과 함께 무균적으로 구득하였다. 본 환아의 면역억제제의 사용은

책임저자 : 이석구, 서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 외과학교실, 135-710
Tel: 02-3410-3464, Fax: 02-3410-0040
E-mail: sukkoo.lee@samsung.com

본 증례보고는 2008년 추계 이식학회에서 포스터로 발표되었음.

접수일 : 2009년 5월 30일, 심사일 : 2009년 8월 24일
게재승인일 : 2009년 8월 24일

antithymocyte globulin (1.5 mg/Kg)으로 면역억제 유도 치료를 시행하였으며 이후 수술 후 5일까지 사용하였다. 이후 타크로리무스(trough level 7~12 ng/dL)와 methylprednisolone을 10 mg/kg로 시작하여 0.3 mg/kg까지 단계적으로 감소시켰다. 구득된 소장 of 근위부는 환자의 원부위 십이지장과 측-측부 연결방법(side to side duodenoileostomy)으로 장문합을 시행하였고 구득 소장의 원위부는 환자의 남아있는 회장과 bishop-koop 회장문합을 시행하였다. 혈관 문합은 구득된 소장의 상장간 동맥을 carrel patch로 만들어 환자의 대동맥에 연결하였고 상장간 정맥은 대정맥에 연결하였다. 이후 재 관류를 시행하였으며 재 관류 후 이식편의 혈류는 수술 중 duplex 초음파에서 적절하게 유지되고 있었으며 이식 후 소장의 연동 운동이 잘 관찰되었다. 상기 환자의 영양공급은 중심정맥관을 통한 경정맥 영양을 통해 하루 800 kcal를 공급하였고 회장루를 통해 배변 및 장음이 돌아오는 것을 확인한 다음 수술 후 7일째부터 경장영양공급을 시작하였다. 감염 예방을 위해서 예방적인 항생제를 투여하였으며 특히 바이러스 감염을 예방하기 위해 gancyclovir를 5 mg/kg/12 hr for 2 week로 투여하였고 진균 감염을 예방하기 위해 fluconazole을 투여하였다. 거부반응의 감시를 위해서 수술 후 3일마다 회장루를 통하여 내시경하 조직검사를 시행하였다.

1) 경과

수술 후 12일째 복부팽만이 진행되어 장내시경을 시행하였으며 삼출물과 함께 여러 개의 선형 소견 보여 시행한 조직검사상 급성 세포성 거부반응이 진단되어

methylprednisolone을 이용하여 스테로이드 충격 요법을 시행하였다(Fig. 1). 이후 점차로 복부팽만 소견은 감소하였고 전반적인 상태가 호전되었으나 수술 후 18일째부터 발열 및 복부팽만 소견이 반복되었고, 급성 거부반응을 의심하여 시행한 내시경하 조직검사에서 Grocott's methenamine stain (GMS) 및 Periodic acid-Schiff stain에서 non-septated fungal hyphae at right angle 소견을 보여 mucormycosis가 진단되어 면역억제제 투여 중단과 함께 lipo-amphotericin B (40 mg IV qd)를 투여하였고 조직 배양은 하지 않았다(Fig. 2). 다른 박테리아, 바이러스, 진균의 동반 감염 유무를 알기

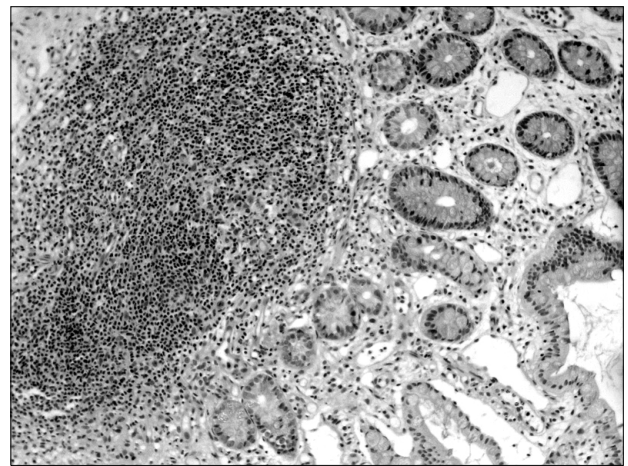


fig. 1. the finding of endoscopic biopsy of ileum at post-operative 12 days showed severe acute cellular rejection with diffuse crypt epithelial injury, focal confluent apoptosis, and shallow ulcer (×100).

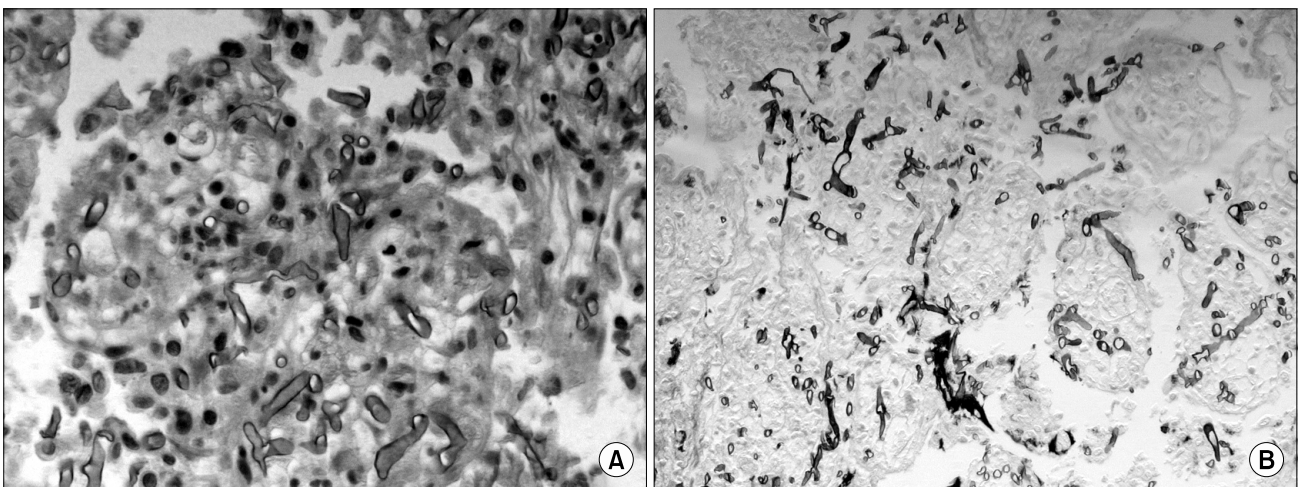


Fig. 2. At postoperative 18 days, the finding of endoscopic biopsy through ileostomy showed necrotizing material with fungal hyphae and was consistent mucormycosis. (A) PAS stain (×400), (B) Grocott's Methenamine stain (×200).

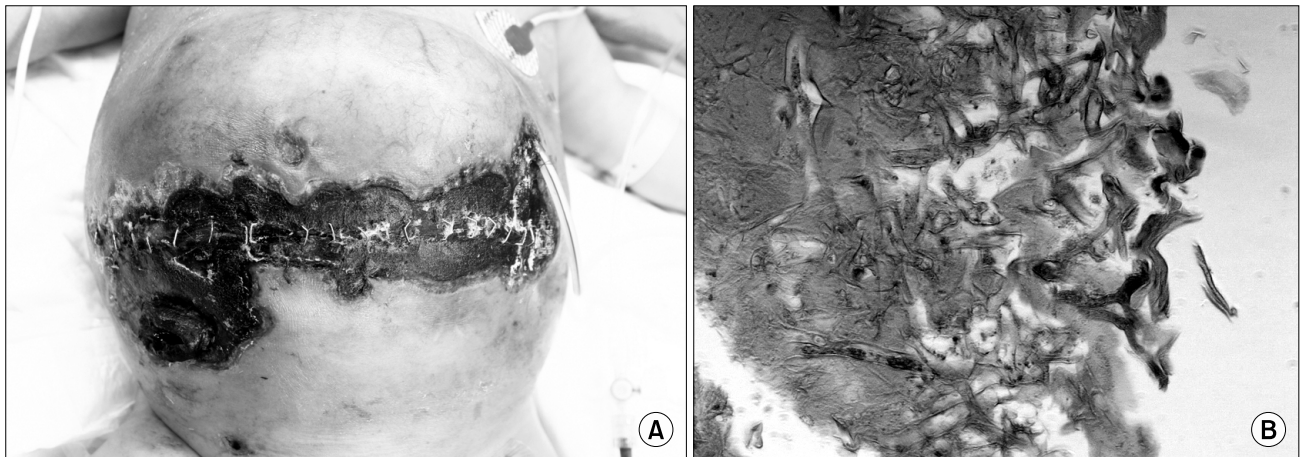


Fig. 3. (A) Black pigmented necrotic tissue in operative wound and ileostomy, (B) Multiple hyphae were showed in biopsy of black pigmented necrotic skin (black arrow, $\times 400$).

위해 혈액, 기도, 소변, 그리고 정맥 카테터에서 gram stain 배양 검사, 바이러스 및 진균 배양 검사를 실시하였는데 수술 후 22일째에는 카테터에서 *Acinebactor baumannii*가 검출되었고 수술 후 23일에는 혈액에서도 발견되어 수술 후 22일부터 colistimethate sodium을 20 mg을 하루에 2번 4일간 사용하였다. 수술 후 24일 날에 채취한 혈액의 gram stain 배양검사 및 수술 후 27일 실시한 모든 부위의 세균 배양 검사 결과는 음성 소견을 보였다. Cytomegalovirus (CMV) PCR, CMV antigenemia, Parvovirus B19 PCR, Polyomavirus type BK PCR 검사도 모두 음성 소견을 보였다. 38도 이상의 발열과 함께 수술 후 23일째부터 회장루부터 시작되어 창상으로 진행되는 검은색의 피부괴사 및 가피가 발생하여 조직검사를 시행하였고 그 결과 mucormycosis 감염으로 증명되었다(Fig. 3). 이후 lipo-ampotericin B에서 posaconazole로 항진균제를 변경하였으나 환아는 지속적인 발열, 복부팽만, PT (INR)의 증가 등 폐혈증의 진행을 보여 소장 이식 수술 후 27일째 피부 가피 조직의 절제 및 이식편 절제를 위해 재수술을 시행하였다. 수술 소견상 이식된 소장표면의 색은 검은색으로 변해 있었고 소장 이식편부터 환아의 십이지장으로 진행되고 있는 진균 감염에 의한 장괴사로 문합부 파열이 있었으며 원위부의 장문합부 역시 진균 감염 양상을 보여주고 있었다. 이식편의 혈관은 잘 유지되고 있었다. 수술은 이식편 절제술 및 피부 괴사부위의 절제술을 시행하였고 수술 중 수술부위 및 복강 내에서 전반적인 출혈이 관찰되었다. 수술 후 환아는 복강 내 지속적인 출혈소견 및 혈압저하에 의해 소장 이식 수술 후 28일째 사망하였다.

고 찰

진균감염은 장기 이식 후 생기는 이환 및 사망의 중요한 요인이며 대부분의 경우 이식 후 2개월 이내에 발생한다고 알려져 있다. 이식 후 다양한 진균의 감염이 있을 수 있지만 *Candida* species 및 *Aspergillus* species가 가장 많은 것으로 알려져 있다.(3,4)

Mucor는 1885년에 Paltauf에 의해서 처음 기술되었다. mucormycosis은 mucorales목에 속한 진균에 의하여 발생되는 기회 감염으로서 이중 rhizopus 속과 mucor 속이 가장 흔한 원인 균주이다.(5,6) Zygomycosis 또는 phycomycosis로도 명칭을 사용하였으나 최근에는 mucormycosis 용어를 더 많이 사용하고 있다.(2) Mucor는 형태적으로 넓고 분리되지 않은 90도 각도의 hyphae 분지를 보이는 진균으로 mucomycosis는 mucorales에 속한 진균에 의해 발생되는 질병을 통칭하는 명명이다. mucomycosis로 인한 임상 양상은 비형(rhino-cerebral), 호흡기형(pulmonary), 위장관형(gastrointestinal), 피부형(cutaneous) 및 파종형(disseminated types)으로 나뉜다. 이중 비형(rhino-cerebral)이 가장 흔한 것으로 알려져 있다. Mucormycosis의 위험인자로는 당뇨병, 혈액암, 스테로이드의 장기 사용, 중성구저하증, 신부전, 장기적인 영양실조 등이 알려져 있고,(7,8) 장기이식환자의 경우 mucormycosis의 발생률은 0~9%까지 보고되고 있다.(9)

Mucormycosis의 감염경로는 호흡기, 소화기 및 피부를 통한 진균 포자의 감염에 의해 이루어 진다고 알려져 있으며 문헌에 의하면 고형 장기 이식 환자의 경우 70% 정도가 호흡기를 통해, 13%는 피부를 통해, 그리고 단지 2%만이 소화기를 통해 감염된다고 의심하였다.(9) 이중

에서 위장관형은 일반적으로 심한 영양실조가 있을 경우 발생이 증가되는데 이는 진균 포자의 섭취에 의해 감염이 이루어진다고 생각되며 위장관형 감염의 경우 90% 정도의 사망률을 보고하고 있다.(10) 저자들이 보고하는 환자 역시 장내 진균 감염의 임상양상을 보였음을 재수술 중에 확인할 수 있었다. Mucormycosis의 특징적인 조직학적 소견으로 진균 덩어리가 혈관을 막아 발생하는 조직의 괴사가 있다. 감염된 조직은 검은색으로 변색되어 mucormycosis의 감염의 초기 진단을 위한 임상소견으로 알려져 있다. 본 환자의 경우 처음 mucormycosis 진단시 시행되었던 내시경 소견에서는 점막 색깔의 변화는 보이지 않았지만 이후 진균 감염의 진행에 따라 피부 및 회장루 점막 색깔의 변화를 보이고 있었다.

Mucormycosis는 치명적인 감염으로 고형 장기 이식 환자에서는 50% 정도의 사망률이 보고되고 있고(6) 골수 이식 환자에서는 80%의 높은 사망률을 보이고 있다.(11, 12) 임상 경과에 영향을 미칠 수 있는 요인들로는 초기 진단 및 초기 치료의 시행여부, 진단시 파종형의 임상양상의 유무, 그리고 면역억제제의 사용여부 등이 있다.(6,7)

Mucormycosis의 치료는 수술적으로 감염된 조직의 제거 및 전신적인 항진균제 사용이 가장 중요한 방법으로 알려져 있다.(6-7,13) 일부 문헌에서는 감염조직을 수술적으로 제거하지 않은 상태에서 항진균제의 치료는 사망률을 더욱 증가시킬 수 있다고 보고하고 있다.(7,13) Mucormycosis에서 사용할 수 있는 대표적인 항진균제는 amphotericin B로 알려져 있고, amphotericin B의 신독성에 의한 사용 한계 때문에 신독성이 낮은 liposomal amphotericin B가 대체 치료제로 사용할 수 있는 것으로 알려져 있다.(6-7,13) 최근 mucormycosis에 대한 항진균제 치료에 내성을 보이는 경우 사용할 수 있는 항진균제로 posaconazole의 효과가 일부 문헌을 통해 보고되고 있다.(14,15)

국내에서 이식 후 발생한 mucormycosis에 대한 보고는 총 4예로 신이식 이후 발생한 파종형 mucormycosis (16) 1예, 피부형 1예(5), 그리고 위장관형 1예와 동종 골수 이식 후 발생한 파종형 mucormycosis (17) 1예뿐이다. 저자들은 단장증후군 환자에서 뇌사자 소장을 이용한 소장 이식을 시행하였고 이식 후 경과 중 위장관계형 mucormycosis가 발생하여 치료 과정 중 피부형의 임상 경과를 거쳐 결국 파종형까지 진행하여 적극적인 치료에도 불구하고 환자의 사망으로 이르게 한 진균 감염을 경험하였기에 여러 문헌의 고찰과 함께 보고 드리는 바이다.

REFERENCES

- 1) Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994;57: 1044-50.
- 2) Meyer RD, Rosen P, Armstrong D. Phycomycosis complicating leukemia and lymphoma. *Ann Intern Med* 1972; 77:981-9.
- 3) Wajszczyk CP, Dummer JS, Ho M, van Thiel DH, Starzl TE, Iwatsuki S, et al. Fungal infections in the liver transplants. *Transplantation* 1985;40:347-53.
- 4) Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, Markin RS, Patil KD, Shaefer MS, et al. Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1991;126: 149-56.
- 5) Jee MS, Choi HJ, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. A case of mucormycosis involving the skin in renal transplant recipient. *Korean J Dermatol* 2003;41:501-4.
- 6) Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant* 2006;6:2365-74.
- 7) Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-53.
- 8) Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, et al. 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.
- 9) Singh N, Gayowski T, Singh J, Yu VL. Invasive gastrointestinal zygomycosis in a liver transplant recipient: case report and review of zygomycosis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995;20:617-20.
- 10) Winkler S, Susani S, Willinger B, Apsner R, Rosenkranz AR, Potzi R, et al. Gastric mucormycosis due to *Rhizopus oryzae* in a renal transplant recipient. *J Clin Microbiol* 1996;34:2585-7.
- 11) Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, Zachee P, Verhoef GE, Vandenberghe P, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipient: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow transplant* 1999;24:307-12.
- 12) Morrison VA, McGlave PB. Mucormycosis in the BMT population. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:383-8.
- 13) Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:236-301.
- 14) van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML,

- Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:e61-5.
- 15) Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as salvage therapy of zygomycosis. *Antimicrob Agent Chemother* 2006;50:126-33.
- 16) Sung TY, Kim YS, Ahn HJ, Lee YH, Ju MK, Hyung WJ. Gastric Perforation Associated with Vascular Invasive Mucormycosis in a Renal Transplant Recipient. *J Korean Surg Soc.* 2006;71:376-8.
- 17) Kim SH, Kim KB, Choo YM, Chang WI, Kim YS, Lee DG, et al. A Case of Disseminated Mucormycosis after Allogenic Bone Marrow Transplantation. *Korean J Infect Dis.* 2000;32:73-7.
-