

간이식 환자에서 이식 전 부비동 아스페르길루스증

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과

김범균 · 노영남 · 문형환 · 김태석 · 이상훈 · 송상현 · 신밀재 · 김종만 · 권준혁 · 김성주 · 조재원 · 이석구

Paranasal Aspergillosis in Patients Prior to Liver Transplantation

Bum Gyoon Kim, M.D., Youngnam Roh, M.D., Hyunghwan Moon, M.D., Tae-Seok Kim, M.D., Sanghoon Lee, M.D., Sanghyun Song, M.D., Milljae Shin, M.D., Jong Man Kim, M.D., Choon Hyuck David Kwon, M.D., Sung Joo Kim, M.D., Jae-Won Joh, M.D. and Suk-Koo Lee, M.D.

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

Background: Aspergillosis infection is associated with high morbidity and mortality in liver transplant recipients. This study investigated the prognosis of liver transplant recipients with a pre-operative treatment for paranasal aspergillosis.

Methods: We collected data from 979 cases of patients who underwent liver transplants at the Samsung Medical Center from May 1996 to February 2010.

Results: Eight patients were diagnosed with paranasal aspergillosis after functional endoscopic sinus surgery (FESS), before liver transplantation. In these 8 patients, 7 (87.5%) were male, with a mean age of 55 years. All patients had a hepatitis B virus infection, and 6 patients had hepatocellular carcinoma. The mean days from FESS to liver transplantation was 31 (range, 12~47 days) and anti-fungal agents were not used during these periods. All 8 patients were free from a recurrence of aspergillosis after liver transplantation.

Conclusions: Surgical treatment for paranasal aspergillosis in patients prior to liver transplantation does not induce aspergillosis infection after transplantation.

Key Words: Fungal infection, Liver transplantation, Aspergillosis, Functional endoscopic sinus surgery

중심 단어: 진균 감염, 간이식수술, 아스페르길루스증, 기능적 내시경적 부비동 수술

서 론

진균 감염은 간이식수술 후 높은 이환율과 사망률의 중요한 원인으로 칸디다 종이 가장 흔한 진균 감염이며 아스페르길루스 종은 두번째로 흔하다(1-5). 간이식수술 후 이식거부 반응을 막기 위해 모든 환자에서 면역억제제를 광범위하게 사용하기 때문에 이식수술 후에는 면역력이 낮아져 진균 감염의 가능성이 수술 전보다 높아지게 된다(6-8). 간이식수술을 받은 환자에게 있어서 진균 감염에 대한 치료 및 예방은 매우 중요하다(9).

간이식 후 침습성 아스페르길루스증의 유병률은 약 1.5%로 알려져 있다(4,10-12). 침습성 아스페르길루스증에 대한 효과적인 새로운 항진균제가 많이 사용되면서 유병률 및 사망률은 낮아지고 있으나 여전히 사망률이 높아서 60~90%로 보고되고 있다(13).

간이식 전에 모든 환자들은 감염에 대한 다양한 수술 전 평가를 하게 되는데 감염내과 및 이비인후과 진료를 통해 수술과 관련된 문제에 대한 의견을 구하며, 이비인후과에서 부비동염에 대한 검사(이학적 검사, 부비동 단순 X선 촬영 및 코인두경검사)를 시행하고 있다. 부비동염이 의심되면 컴퓨터 단층 촬영(CT)을 통해 부비동염을 확인한다. 간이식 후 면역억제가 되었을 때 이식 전 부비동염이 전신적인 감염증의 원인이 되는 것을 예방하기 위하여 이에 대한 치료로서 수술적 치료 또는 항생제 치료를 시행한다. 부비동염으로 이비인후과에서 수술 전 치료를 받은 경우이라도 아스페르길루스증으로 확인되는

책임저자 : 조재원, 서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과, 135-710
Tel: 02-3410-3466, Fax: 02-3410-0040
E-mail: jw.joh@samsung.com

접수일 : 2011년 9월 13일, 심사일 : 2011년 11월 21일
게재승인일 : 2011년 11월 28일

경우는 드물며, 이식 전에 부비동에 아스페르길루스증이 있을 경우 간이식 후 예후에 어떤 영향을 미칠 것인지는 전세계적으로도 아직 잘 알려져 있지 않으며, 수술 후 항진균제를 사용 하지 않을 때에도 얼마나 많은 환자가 실제로 침습성 아스페르길루스증으로 발전하는지에 대해서도 잘 알려진 바 없다.

이에 저자들은 간이식수술 전 발견된 부비동염에 대한 이비인후과적 치료 후 조직검사결과에서 아스페르길루스증이 나온 환자들을 찾고 이 환자들이 간이식수술 후 광범위한 면역억제제의 사용으로 면역력이 낮아진 상태에서 어떠한 경과를 보였는지 후향적으로 분석하고 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1996년 5월부터 2010년 2월까지 삼성서울병원 이식외과에서 979건의 간이식수술을 시행하였으며, 이 중 생체 부분 간이식수술(living donor liver transplantation, LDLT)은 764건(78%), 뇌사자 간이식수술(deceased donor liver transplantation, DDLT)은 215건(22%)이었다. 간이식 환자에게 대한 의무기록 및 검사 결과를 후향적으로 조사하였다. 모든 간이식 환자들은 간이식 수술 전 본원 이비인후과에서 부비동에 대한 다양한 검사(이학적 검사, 부비동 단순 X선 촬영 및 코인두경검사)를 시행하였고, 부비동염이 의심되면 상악동구단위 전산화 단층촬영(ostomeatal Unit CT, OMU-CT)을 시행하였다(Fig. 1). 이비인후과 진찰에서 부비동염이 진단되면 간이식 수술을 연기하였으며, 수술 및 항생제 치료 후 증상 호전을 확인하고 감염내과에 협의 진료 결과에 따라서 간이식 수술을 진행하였다.

간이식 수술 후 면역억제제는 바실릭시맙(basiliximab 20 mg)을 간이식 수술 날과 이식 후 4일째 두 번 투여하였으며, 스테로이드는 간이식 시 솔루메드롤(solumedrol 500 mg)을 투여한 후 점차 용량을 감량해서 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 8 mg/day까지 감량한 후 이식 후 3개월째 중단하였다. 칼시뉴린억제제(calcineurin inhibitor)로는 타크로리무스(tacrolimus, FK506) 또는 사이클로스포린(cyclosporine)을 사용하였고 간이식 후 3일째부터 투여해서 이식 후 1달까지는 타크로리무스 약물 농도는 10 ng/mL 이상, 사이클로스포린은 200 ng/mL 이상 유지하였다. 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)은 이식 후 1일째부터 1.5 g/day로 투여하였다.

이식 후 감염에 대한 예방적 치료로 세포탁심(cefota-

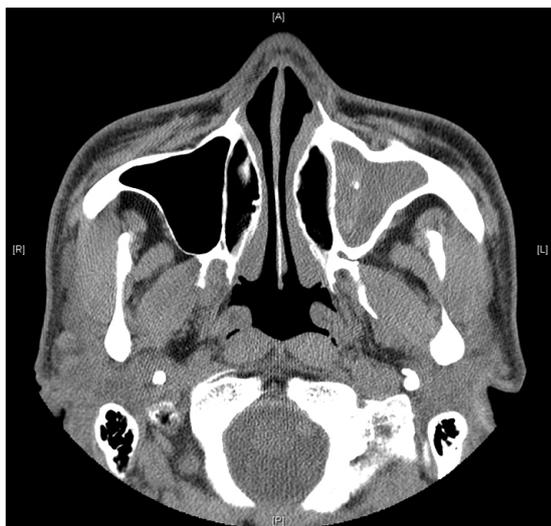


Fig. 1. OMU-CT shows the calcification of left maxillary sinus.

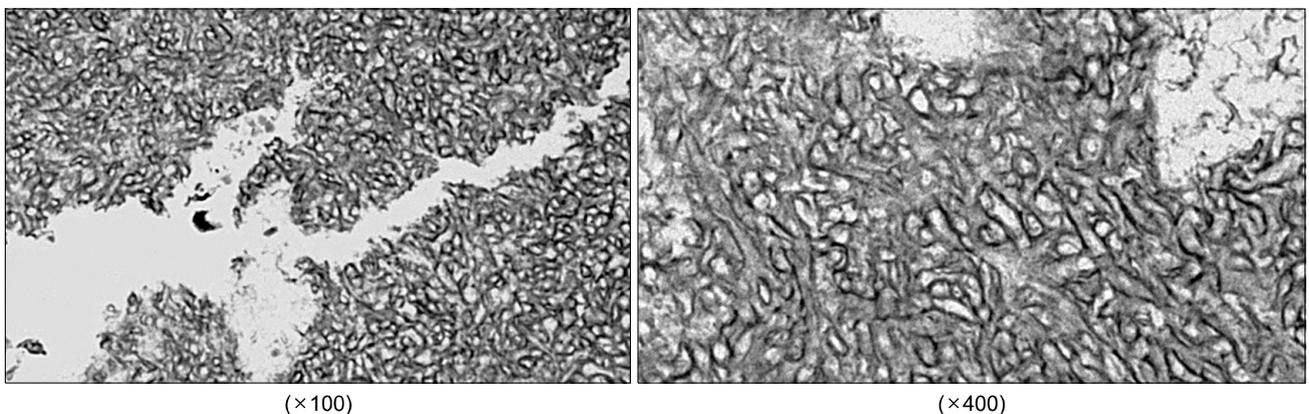


Fig. 2. Microscopic finding of paranasal aspergilloma shows fungal hyphae (Periodic Acid-Schiff Stain).

xime), 암피실린/설파탐(ampicillin/sulbactam)을 이식 후 4일까지 투여하였고 항진균제는 1996년부터 2002년까지는 플루코나졸(fluconazole) 200 mg/day, 2002년부터 2010년 현재까지는 이트라코나졸(itraconazole) 200 mg/day로 이식 후 한 달간 투여하고 있다. 주폐포자충(Pneumocystis jirovecii) 폐렴의 감염증을 예방하기 위하여 주말마다 설파메톡사졸/트리메토프림(sulfamethoxazole/trimethoprim)을 이식 후 1년까지 투여하였다.

간이식 수술 후 환자가 안정이 되는 2주 경에 이비인후과 협진을 통해 이학적 검사, 부비동 단순 X선 촬영 및 코인두경검사 등을 통해 아스페르길루스증의 재발여부를 확인하였으며, 퇴원 2주 후 외래 추적관찰 및 수술 후 1년이 되는 시점에도 평가하였다.

결 과

간이식 수술을 받기 전에 부비동염이 의심되어 상악동 구단위 전산화 단층촬영 검사에서 부비동염으로 진단되어 간이식 전에 이비인후과에서 수술을 시행받은 환자는 모두 38명이었다. 수술은 기능적 내시경적 부비동 수술(functional endoscopic sinus surgery, FESS)을 받았으며, 수술 후 최종적인 조직검사 결과에서 아스페르길루스증으로 보고된 환자는 8명이었다(Fig. 2). 8명의 환자들 중 7명(87.5%)은 남자였으며, 1명(12.5%)은 여자였다. 간이식 수술을 받을 당시 환자들의 평균 나이는 55세(범위, 45~64세)이고, 8명의 환자 모두 B형 감염 바이러스에 감염된 환자였으며, 이 중 6명의 환자가 간세포암으로 진단되었다(Table 1).

기능적 내시경적 부비동 수술 후 항진균제는 투여되지 않았으며 수술 후 평균 31일째(범위, 12~47일) 이식 수술을 받았다. 모든 환자에서 간이식 수술 후 면역억제제로 타크로리무스, 스테로이드, 그리고 마이코페놀레이트

모페틸이 사용되었다. 간이식수술 후에 쓰인 예방적 항진균제는 1명에서는 플루코나졸, 다른 7명의 환자에서는 이트라코나졸이었으며, 모든 환자에서 수술 후 30일까지 예방적 치료를 하였다. 간이식 후 평균 중환자실 재원 기간은 7일(범위, 3~11일)이며, 평균 입원기간은 29일(범위, 21~52일)이었다.

8명의 환자에 대해 2010년 2월까지 추적 관찰하였으며, 평균 추적 관찰기간은 37개월(범위, 9~74개월)이었다. 8명의 환자 모두 추적 관찰 기간 동안 아스페르길루스증은 재발하지 않았으며, 마지막 추적관찰 시점에 모두 생존해 있는 결과를 나타내었다(Table 1).

고 찰

아스페르길루스는 토양이나 공기 중에 널리 퍼져있는 부생 곰팡이이다(14). 간이식 수술을 받은 환자들은 이식 후에 고용량의 면역억제제 사용으로 인해 면역력이 저하되어 국소적인 진균 감염이 침습적인 진균 감염으로 발전할 기회가 높다(14). 특히, 침습성 아스페르길루스증은 간이식 후 발생 시 사망률이 60~90%로 보고될 정도로 매우 위험한 질환이다. 그러므로 일반적으로는 국소적인 진균 감염에 대해 엄격한 주의를 가져야 할 필요가 있다고 알려져 있다(14).

저자들도 간이식 수술 전 이미 국소적인 아스페르길루스증에 감염된 환자들의 경우, 간이식 수술 후 전신적인 아스페르길루스증으로 이환될 가능성이 더 커서 다른 환자들에 비해 더 나쁜 예후 및 결과를 나타낼 수도 있을 것이라고 우려하였으나 이번 연구 결과 간이식 수술 전 이비인후과에서 기능적 내시경적 부비동 수술을 통해 치료를 한 환자들이 더 나쁜 예후를 나타내지 않았다.

기능적인 내시경적 부비동 수술은 코나 부비동에 생긴 질환에 대한 치료 양식으로 주로 코에 생긴 폴립증이나

Table 1. Clinical characteristics of recipient with aspergillosis after liver transplantation

ID	Sex/age	Dx	CTP	OP	Prophylaxis	Postop ICU	Months PostLTx	Outcome
1	M/64	HBV, HCC	C	LDLT	Fuconazole	8	74	Alive
2	M/45	HBV, HCC	A	LDLT	Itraconazole	7	64	Alive
3	M/54	HBV, HCC	B	LDLT	Itraconazole	11	53	Alive
4	F/58	HBV	C	LDLT	Itraconazole	8	42	Alive
5	M/53	HBV, HCC	C	LDLT	Itraconazole	9	22	Alive
6	M/55	HBV, HCC	B	LDLT	Itraconazole	3	18	Alive
7	M/61	HBV, HCC	B	LDLT	Itraconazole	4	13	Alive
8	M/52	HBV	C	LDLT	Itraconazole	5	9	Alive

Abbreviations: Dx, diagnosis; CTP, Child-Turchotte-Pugh score; OP, operation; LDLT, living donor liver transplantation; post LTx, post liver transplantation; HCC, hepatocellular carcinoma.

진균성 부비동염을 포함한 부비동염의 수술적 치료가 적 응증이 된다(15). 기능적 내시경적 부비동 수술은 내시경 을 이용하며, 국소마취 하에 당일 통원 수술로도 가능하 며 최소의 침습성 수술로 정상 조직에 대한 상처를 최소 화하고, 출혈과 흉터도 최소화할 수 있다. 수술 결과도 우수하면서 수술 시간은 더 적게 걸린다(15-18).

이번 연구에서 979건의 간이식 수술을 대상으로 하였 지만, 이비인후과 수술 후 최종적인 조직검사에서 아스페 르길루스증으로 나온 8명의 환자 모두 생체 간이식수술 이었다. 이것은 아마도 사체 간이식수술의 경우 생체 간 이식수술보다 상대적으로 응급도가 높아 부비동염에 대 한 수술 전 검사가 충분하지 않았기 때문에 대상 선택에 있어 한계점이 있었다고 할 수 있다.

본 연구는 간이식수술이 예정된 환자에서 수술 전 평 가를 통해 부비동의 아스페르길루스증의 조기 발견을 통 해 수술적 치료 시 간이식 수술 후 아스페르길루스증을 유발하지 않으며, 이비인후과 수술 후 항진균제 사용 없 이 한 달 후 간이식이 가능하다는 것을 보여주었다.

REFERENCES

- 1) Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M, Van Thiel DH, Starzl TE, Iwatsuki S, et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1985;40:347-53.
- 2) Kusne S, Dummer JS, Singh N, Makowka L, Esquivel C, Starzl TE, et al. Fungal infections after liver transplantation. *Transplant Proc* 1988;20:650-1.
- 3) 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.
- 4) Kusne S, Torre-Cisneros J, Manez R, Irish W, Martin M, Fung J, et al. Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive *Aspergillus* culture after liver transplantation. *J Infect Dis* 1992;166: 1379-83.
- 5) Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:123-38.
- 6) Schmidt A, Oberbauer R. Bacterial and fungal infections after kidney transplantation. *Curr Opin Urol* 1999;9:45-9.
- 7) Abbott KC, Hypolite I, Poropatich RK, Hshieh P, Cruess D, Hawkes CA, et al. Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United States. *Transpl Infect Dis* 2001;3:203-11.
- 8) Veroux M, Macarone M, Fiamingo P, Cappello D, Gagliano M, Di Mare M, et al. Caspofungin in the treatment of azole-refractory esophageal candidiasis in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:1037-9.
- 9) Fisher NC, Singhal S, Miller SJ, Hastings JG, Mutimer DJ. Fungal infection and liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in liver transplantation: a 2 year review. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:597-600.
- 10) Singh N. The changing face of invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002;8:1071-2.
- 11) Singh N, Avery RK, Munoz P, Pruett TL, Alexander B, Jacobs R, et al. Trends in risk profiles for and mortality associated with invasive aspergillosis among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2003;36:46-52.
- 12) Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:44-69.
- 13) Singh N, Arnov PM, Bonham A, Dominguez E, Paterson DL, Pankey GA, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. *Transplantation* 1997; 64:716-20.
- 14) Ju MK, Joo DJ, Kim SJ, Chang HK, Kim MS, Kim SI, et al. Invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation: diagnosis and treatment based on 28 years of transplantation experience. *Transplant Proc* 2009;41: 375-8.
- 15) Damm M, Quante G, Jungehueling M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002;112:310-5.
- 16) Senior BA, Kennedy DW, Tanaboddec J, Kroger H, Hassab M, Lanza D. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1998;108:151-7.
- 17) Kuhn FA, Javer AR. Primary endoscopic management of the frontal sinus. *Otolaryngol Clin North Am* 2001;34: 59-75.
- 18) Iro H, Mayr S, Wallisch C, Schick B, Wigand ME. Endoscopic sinus surgery: its subjective medium-term outcome in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2004;42: 200-6.