

□ 원 저 □

면역기능저하 환자에서 폐진균증에 대한 임상적 고찰

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과, 감염내과*, 영상의학과**, 진단병리과*

서지영, 박상준, 강경우, 고영민, 김태성**, 정만표,
김호중, 한정호*, 최동철, 송재훈*, 권오정, 이종현

= Abstract =

Pulmonary Mycoses in Immunocompromised Hosts

Gee Young Suh, M.D., Sang Joon Park, M.D., Kyeong Woo Kang, M.D.,
Young Min Koh, M.D., Tae Sung Kim, M.D.**, Man Pyo Chung, M.D.,
Jong Ho Han, M.D.†, Hojoong Kim, M.D., Dong-Chull Choi, M.D.,
Jae Hoon Song, M.D.*, O Jung Kwon, M.D., Chong H Rhee, M.D.

Division of Pulmonology and Infectious Diseases, Department of Medicine, Department of Diagnostic Imaging**
and Diagnostic Pathology†, College of Medicine, Sung Kyun Kwan University, Seoul, Korea*

Background : The number of immunocompromised hosts has been increasing steadily and a new pulmonary infiltrate in these patients is a potentially lethal condition which needs rapid diagnosis and treatment. In this study we sought to examine the clinical manifestations, radiologic findings, and therapeutic outcomes of pulmonary mycoses presenting as a new pulmonary infiltrate in immunocompromised hosts.

Method : All cases presenting as a new pulmonary infiltrate in immunocompromised hosts and confirmed to be pulmonary mycoses by pathologic examination or by positive culture from a sterile site between October of 1996 and April of 1998 were included in the study and their chart and radiologic findings were retrospectively reviewed.

Results : In all, 14 cases of pulmonary mycoses from 13 patients (male : female ratio = 8 : 5, median age 47 yr) were found. Twelve cases were diagnosed as aspergillosis while two were diagnosed as mucormycosis. Major risk factors for fungal infections were chemotherapy for hematologic malignancy (10 cases) and organ transplant recipients (4 cases). Three cases were receiving empirical amphotericin B at the time of appearance of new lung infiltrates. Cases in the hematologic malignancy group had more prominent symptoms : fever (9/10), cough (6/10), sputum (5/10), dyspnea (4/10), chest pain (5/10). Patients in the organ transplant group had minimal symptoms ($p < 0.05$). On simple chest films, all of the cases presented as single or multiple nodules (6/14) or consolidations (8/14). High resolution computed tomograph showed peri-lesional ground glass opacities (14/14), pleural effusions (5/14), and cavitory changes (7/14). Definitive diagnostic methods were as fol-

lows : 10 cases underwent minithoracotomy, 2 underwent video-assisted thoracoscopic surgery, 1 underwent percutaneous needle aspiration and 1 case was diagnosed by culture of abscess fluid. All cases received treatment with amphotericin B with 1 case each being treated with liposomal amphotericin B and itraconazole due to renal toxicity. Lung lesion improved in 12 of 14 patient but 4 patients died before completing therapy.

Conclusion : When a new lung infiltrate develops presenting either as a nodule or consolidation in a neutropenic patient with hematologic malignancy or in a transplant recipient, you should always consider pulmonary mycoses as one of the differential diagnosis. By performing aggressive work up and early treatment, we may improve prognosis of these patients. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 1199-1213)

Key words : Immunocompromised, Fungus, Aspergillosis, Mucormycosis.

서 론

최근 항암제나 면역억제제를 투여 받고 있는 환자들이 늘어나고, 장기이식 등 새로운 치료법들이 잇달아 개발됨에 따라 면역기능저하 환자들이 급증하고 있다. 이들에 있어서 새로 발생한 설명이 불가능한 폐침윤은 매우 흔하면서도 환자의 생명을 위협할 수 있는 상황으로 발전할 수 있으며, 폐진균증은 이런 임상상에서 폐침윤의 중요한 원인으로 대두되고 있다¹⁾. 특히 면역기능저하 환자에서 발생한 폐진균증의 사망률은 매우 높으나²⁾ 조기 진단과 치료로써 사망률을 호전시킬 수 있다는 보고가 있어³⁾, 폐침윤의 원인으로써 폐진균증의 대한 관심은 점차 고조되고 있는 실정이다.

현재까지 국내에서는 일부 면역기능저하 환자들을 포함한 aspergillosis에 대한 임상연구나⁴⁾, 면역기능저하 환자들에서 침습성 aspergillosis에 대한 연구는 있으나^{5,6)} 일부 진단기준이 모호한 환자들과 폐외의 다른 장기들만 침범한 환자들이 다수 포함되어 있어, 면역기능저하 환자에서 설명이 불가능한 새로운 폐침윤의 원인으로서의 폐진균증의 임상적 특성에 대한 연구는 없는 실정이다. 따라서 저자들은 면역억제 환자에서 조직학적으로 진균이 확인되었거나 무균부위(sterile site)에서 채취한 검체에서 진균이 배양되어 폐진균증이 확진된 환자들을 대상으로 이들의 임상적 특징을 살펴봄으로써 이 질환의 조기발견과 적절한 치료에 사용하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1996년 10월부터 1998년 4월까지 삼성서울병원에서 면역기능저하 환자 중 새로운 폐침윤이 있었던 환자로 조직학적으로 폐에서 진균이 증명되었거나 정상적으로 균이 자라지 않는 부위(sterile site)에서 시행한 배양검사상 진균이 확인된 환자들을 대상으로 하였다. 따라서 균의 증명 없이 경험적 amphotericin 치료로 호전되었거나 임상적, 방사선학적으로 강력히 의심되었지만 조직학적 또는 배양으로 확진되지 않은 환자는 이 연구에 포함시키지 않았다.

면역기능저하 환자의 정의는 백혈병이나 림프종을 포함한 혈액암, 항암화학요법을 시행 받은 고형암, 골수, 간, 심장 등의 장기이식, 여러 원인으로 인한 과립구감소증($<250/\text{mm}^3$), 스테로이드나 기타 면역억제제를 투여를 받은 환자로 하였다. 과립구감소증은 폐침윤 발견 7일 이내에 과립구가 $250/\text{mm}^3$ 이하로 저하되었던 경우로, 스테로이드 투여는 스테로이드를 prednisolone으로 환산하여 0.3 mg/kg/day 를 5일 이상 사용한 경우로⁷⁾, 항암화학요법이나 면역억제제 사용은 이들 약제들의 사용이 폐병변 발현 1달 이내에 있었던 경우로 하였다. 그외에 동반된 질환, 증상, 방사선학적 소견, 진단적 검사 소견, 치료의 부작용 및 결과에 대해 후향적인 조사를 시행하였다.

통계는 Prism 통계용 프로그램을 이용 Fisher's exact test, Chi square test나 Mann Whitney test

를 적절하게 사용하였으며 $p < 0.05$ 인 경우 의미 있다고 생각하였다.

결 과

1. 대상환자들의 특징

연구기간 동안 총 13명의 환자에서 14예의 폐진균증이 진단되었다. 이들의 남녀 비는 8 : 5였고 연령의 중앙값은 47세(14-58세)였다. 진단은 aspergillosis

가 12예였고 mucormycosis가 2예였으며, 동일한 환자에서 두 번 폐진균증이 진단되었는데 한번은 aspergillosis(증례 8), 한번은 mucormycosis(증례 9)로 진단되었다.

1) 기저질환(Table 1 and 2)

기저질환으로는 백혈병이 8명, 아립프구성 림프종 환자가 1명으로 혈액암환자가 9명(혈액암군)이었으며 장기이식 환자가 4명(심장이식 3명, 골수이식 1명)

Table 1. Summary of clinical features of patients with pulmonary mycoses

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying Disease	Neutropenia (to lesion/total)	Anti-cancer CTx	Steroids	Other IS Drugs	Antibiotics (No/duration)	Empirical Ampho B
1	47	F	Aspergillosis	AML	10/26 days	+	-	-	6/22 days	-
2	54	F	Aspergillosis	AML	2/28 days	+	-	-	5/10 days	-
3	50	M	Aspergillosis	AML	2/24 days	+	-	-	-	-
4	55	M	Aspergillosis	AML	16/31 days	+	-	-	5/23 days	8 days
5	44	M	Aspergillosis	AML	19/21 days	+	-	-	5/18 days	9 days
6	14	M	Aspergillosis	AML	18/29 days	+	-	-	6/14 days	-
7	33	M	Mucormycosis	ALL	7/7 days	+	+	-	5/7 days	-
8	17	F	Aspergillosis	Biphenotypic leukemia	21/40 days	+	+	-	8/28 days	21 days
9	17	F	Mucormycosis	Biphenotypic leukemia	7/7 days	+	+	-	3/7 days	-
10	58	M	Aspergillosis	Lymphoblastic lymphoma	-	+	+	-	3/14 days	-
11	36	F	Aspergillosis	BMT due to AML	-	+	+	+	4/19 days	-
12	56	F	Aspergillosis	Cardiac transplantation	-	-	+	+	3/17 days	-
13	52	M	Aspergillosis	Cardiac transplantation	2/2 days	-	+	+	2/2 days	-
14	43	M	Aspergillosis	Cardiac transplantation	-	-	+	+	2/7 days	-

Ampho B : amphotericin B, AML : acute myelocytic leukemia, ALL : acute lymphocytic leukemia, BMT : bone marrow transplantation, CTx : chemotherapy, IS : immunosuppressive.

Table 2. Differences in clinical characteristics according to underlying etiology of pulmonary mycosis

	Hematologic malignancy	Transplantation	p value
Male : Female	5 : 4	2 : 2	1.0
Median age(range)	47(17-58)	47.5(36-56)	0.8252
Neutropenia	9/10*	1/4	0.0170
Median duration of neutropenia before lesion when present	16(0-26)*	1(0-2)	0.0144
Corticosteroids use	4/10	4/4	0.0849
Other immunosuppressive agents	0/10*	4/4	0.0010
Symptoms and signs			
Fever	9/10*	1/4	0.0170
Cough	6/10	1/4	0.2821
Sputum	5/10	1/4	0.5804
Hemoptysis	1/10	0/4	1.0
Dyspnea	4/10	0/4	0.2507
Chest pain/discomfort	5/10	0/4	0.5804
Crackle	4/10	0/4	0.2507
Number of symptoms and signs per case*	2.4*	0.75	0.0080
In hospital mortality	2/10	2/4	0.5205

*p<0.05 vs transplantation group

*Number of positive findings per case among fever, cough, sputum, hemoptysis, dyspnea, chest pain/discomfort, and crackle.

이었다(장기이식군). 2번에 걸쳐 서로 다른 진균증이 진단되었던(중례 8, 9) 환자는 백혈병 환자였다. 혈액암군 전례에서 항암치료를 받았으며 대부분의 중례(9/10)에서 폐침윤 발견당시 이로 인한 증명된 과립구감소증이 중앙값 16일(0-26일)동안 지속되고 있었고(p<0.05 vs 장기이식군) 폐침윤 발생 후 중앙값 6일(0-22일)동안 지속되었으며 스테로이드를 투여 받았던 과거력이 있었던 경우도 4예(4/10)가 있었다. 장기이식군은 전례에서 스테로이드와 추가적인 면역억제제를 사용하고 있었으며(p<0.05 vs 혈액암군) 한 환자에서 2일동안 과립구감소증이 폐병변 발현 전 있었다. 양군의 대부분의 환자들은 폐침윤 발견 당시 중앙값 15.5일 동안 중앙값 5개의 항생제를 투

여받았고, 혈액암군 3예에서는 경험적 amphotericin B를 중앙값 9일(8-21일)간 투여받고 있었다.

2) 임상증상(Table 2)

혈액암군은 발열(9/10)(p<0.05 vs 장기이식군), 기침(6/10), 가래(5/10), 호흡곤란(4/10), 흉통(5/10) 등의 증상을 많이 호소하였고 흉부진찰상 악설음(4/10)도 청진되어 한 예당 증상 및 징후의 수가 장기이식군에 비해 유의하게 많았다(p<0.05). 반면에 장기이식을 기저질환으로 하였던 4예에서는 폐침윤 발견당시 1예에서만 발열을 호소하였고 다른 1예에서만 기침, 가래 등의 흉부증상이 있었다. 객혈은 혈액암군 1예에서만 폐침윤 발견당시 관찰되었으나 질병

Table 3. Summary of radiologic findings of pulmonary mycoses in immunocompromised hosts

Case	Radiologic pattern on simple chest PA	Progression*	Findings on chest CT		
			GGO	Effusion	Cavitary change
1	Single consolidation	Daily	+	+	+
2	Single consolidation	Daily	+	—	—
3	Multiple consolidations	< 4 days	+	—	+
4	Multiple consolidations	Daily	+	+	—
5	Multiple nodules	Daily	+	—	+
6	Multiple consolidations	Daily	+	+	—
7	Multiple consolidations	Daily	+	—	+
8	Single nodule	< 4 days	+	—	—
9	Single nodule	Stable	+	—	+
10	Single consolidation with air-fluid level	Daily	+	+	—
11	Single consolidation	< 4 days	+	—	+
12	Multiple nodules	Stable	+	—	+
13	Multiple nodules	> 4 days	+	+	—
14	Multiple nodules	< 4 days	+	—	—

GGO : ground glass opacity

*progression of simple ChestPA lesion before definitive diagnosis

의 경과 중 추가적으로 4예에서 나타났으며 이들 모두 혈액암군 환자였다.

2. 방사선학적인 소견 (Table 3)

단순 흉부촬영상으로 새로운 폐침윤은 단일 결절이 2예 (Fig. 1 a,b), 다발성 결절이 4예, 단일 경결 (consolidation)이 4예 (Fig. 2 a,b), 그리고 다발성 경결이 4예였다. 단일 경결로 발현된 예중 한 예에서는 공기-액체면이 보이는 농양의 형태를 취하였다 (10번 증례). 이런 국한성 병변들은 4일이내에 병변의 악화가 오는 급성 혹은 아급성의 임상양상을 보이는 경우가 많았으나 (11/14) 장기이식군 환자 2예를 포함한 3예에서 천천히 진행하거나 진단적 시술까지 병변의 변화가 없는 경우도 있었다.

흉부 단층촬영상에서는 역시 결절이나 경결의 소견을

보였으며 병변 주위에 간유리음영이 모든 환자에서 보였고 3예에서는 전형적인 halo의 형태를 취하였다. 그 외에도 5예에서는 흉수가 관찰되었고 동공형성도 자주 관찰되었다 (7/14).

3. 진단 (Table 4)

확진 방법으로는 개흉술이 10예, 비디오 흉강경술이 2예, 경피적폐흡인술이 1예 (Fig. 3), 농양의 농 배양 검사가 1예였다. 폐침윤 발견 당시 10만/mm³미만의 혈소판감소증이 10예 있었으며 이로 인하여 진단적 수기 시행 당시 혈소판수혈이 필요했던 경우가 5예에서 있었다. 진단적 수기에 의한 출혈, 공기누출 등 특이한 합병증은 관찰되지 않았다. 3예에서는 (증례 1, 6, 8) 경험적 amphotericin B와 과립구감소증의 호전으로 폐병변이 호전된 후 정확한 진단 및 추후 재발의

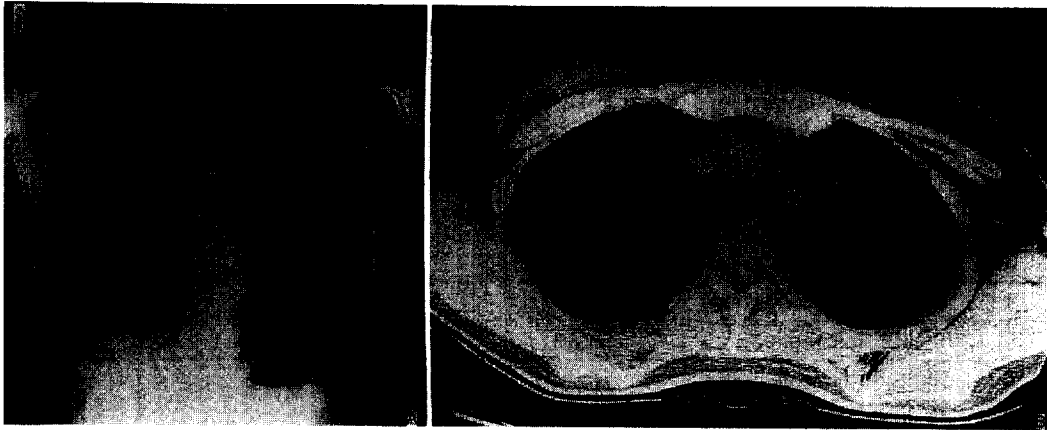


Fig. 1. a) Simple Chest PA of a patient(Case No 8) with neutropenic fever and new lung infiltrate presenting as a nodule. A well-demarcated nodule is seen on right upper lung field. Some subcutaneous emphysema is also seen.
b) High resolution computed tomograph of the same patient. A 11mm nodule with lobulated contour having typical halo of ground glass opacity is seen at right upper lobe.

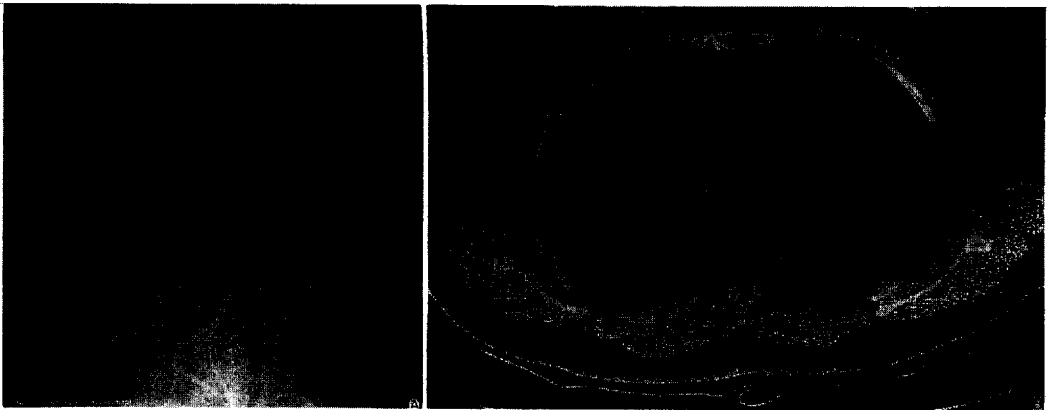


Fig. 2. a) Simple Chest PA of a patient(Case No 1) presenting as consolidation. There is a ill-defined area of consolidation at right infrahilar area.
b) High resolution computed tomograph of the same patient Dense consolidative lesion at right upper lobe anterior segment is seen. Around the main lesion some ground glass opacity is seen along with small area of cavitation inside the main lesion. Also scanty amount of pleural effusion is seen.

nidus제거를 위해 수술을 시행하여 폐진균증이 증명된 경우였다. 진단에 도움이 되었던 다른 검사로서는 객담에서 진균이 배양된 경우가 3예(3/7), 수술조직 배양 양성인 1예(1/6)이었으며 기관지폐포세척(이하 BAL이라 약함)액 배양(0/4)이나 경기관지폐생검술(0/3)은 진단에 도움이 되지 않았다. 두 예에서

수술조직 배양검사상 박테리아가 배양되어(중례 3, 5) 세균성 폐렴이 중복감염 되었음을 알 수 있었다.

4. 치료 및 임상경과(Table 5)

모든 환자는 amphotericin B(총 591-2806 mg) 투

Table 4. Summary of diagnostic methods in pulmonary mycoses in immunocompromised hosts

Case	Definitive diagnostic method	Thrombocytopenia*	Platelet transfusion needed*	Sputum fungus culture	BAL fungus culture	TBLB	Tissue fungus culture	Other associated infection
1	Minithoracotomy	+	-	-	-	-	-	
2	Minithoracotomy	+	+	-	ND	ND	-	
3	Minithoracotomy	+	+	-	ND	ND	-	<i>Enterococcus spp.</i>
4	Minithoracotomy	+	+	-	ND	ND	-	
5	Minithoracotomy	+	+	<i>Aspergillus flavus</i>	ND	ND	-	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
6	Minithoracotomy	+	-	ND	ND	ND	-	
7	Minithoracotomy	+	-	<i>Absidia spp.</i>	ND	ND	-	
8	Minithoracotomy	+	-	-	ND	ND	ND	
9	Minithoracotomy	+	-	ND	ND	ND	ND	
10	Abscess culture	-	-	-	-	-	ND	
11	Minithoracotomy	-	+	-	-	ND	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
12	VATS	+	-	ND	ND	ND	ND	
13	VATS	+	-	ND	-	-	-	
14	PCNA	+	-	<i>Aspergillus spp.</i>	ND	ND	ND	

BAL : bronchoalveolar lavage, TBLB : transbronchial lung biopsy, ND : not done, VATS : video-assisted thorascopic surgery, PCNA : percutaneous needle aspiration

* : thrombocytopenia : 100,000/mm³ at the onset of new lung infiltrate

*: transfusion done on the day of diagnostic procedure.

여를 받았으며 치료의 부작용으로 11/14예에서 저칼륨혈증(<3.5 mmol/L), 4/14예에서 신기능장애(creatinine>2.0 mg/dl)가 왔다. 신기능장애로 인하여 1예에서 liposomal amphotericin B로 바꾼 후 폐병변이 호전되었으며, 1예에서는 역시 신기능장애로 경구 itraconazole 치료를 하다가 반응이 완전하지 않아 다시 amphotericin B으로 바꾸어 치료를 시행한 경우가 있었다(중례 14). Amphotericin B 투여 후 12/14예에서 폐병변의 호전이 관찰되었으며 2예에서는 폐병변이 악화되었는데(중례 4, 10) 이 두예

모두 혈액암군에 속하였다. 최종적으로 14예중 3예가 사망하고 1예가 회복이 불가능한 상태로 퇴원하였는데 폐병변의 악화에 의한 호흡부전이 2예였고, 2예는 폐병변은 호전이 있었으나 1예는 이식심장의 거부반응, 상부위장관출혈, 신부전, cytomegalovirus 감염 등이 있어 치료 받다가 신부전과 고칼륨혈증에 의한 부정맥으로 사망하였으며 1예는 중추신경 증상이 있어 단층촬영을 시행한 결과 중추신경계 aspergillosis가 의심되었으며 백혈병의 재발 가능성도 있어 가망없는 퇴원을 하였다. 생존자 9명 중 4명에서 폐진균증



Fig. 3. Photomicrograph of percutaneous needle aspiration specimen which shows hyphae of even size with well-formed septa branching at acute angles, consistent with *Aspergillus* spp.

회복 후 예방적 amphotericin B투여를 하면서 항암 화학요법을 시행하였다. 98년도 9월말 현재 3명이 생존한 상태에서 추적하고 있으며(혈액암군 2, 장기이식군 1), 혈액암군 2명은 사망하였고, 장기이식군 1명은 가망 없는 상태에서 퇴원을 하였는데 이 3명 중 2명에서 폐 aspergillus의 재발이 의심되었으나 증명은 되지 않았으며 2명은 현재 추적이 안 되고 있는 상태이다.

고 찰

면역기능저하 환자들에 있어서 새로운 폐침윤은 임상적으로 흔히 접할 수 있는 상황이지만 예후가 다양한 여러가지 감염성과 비감염성 원인에 의하여 발생될 수 있다⁸⁾. 따라서 이의 감별진단은 매우 중요한데 특히 폐진균증은 면역기능저하 환자들에서 단순히 면역기

능저하를 반영하는 것이 아니라 폐진균증 자체에 의한 귀속사망률이 매우 높은 질환이며^{9,10)} 치료제로 amphotericin B를 사용하지만 장기간 혈관내 투여가 필요하고 치료에 의한 부작용이 심할 수 있어 신속하면서도 정확한 진단 및 치료를 요한다는 점에서 다른 폐침윤의 원인들과 구별된다. 따라서 본 연구에서는 폐진균증의 조기진단 및 신속한 치료를 위하여 이 질환의 특성을 알아보고자 하였다.

본 연구의 주요한 결과를 보면, 면역기능저하 환자에서 폐진균증의 주요 위험인자는 혈액암으로 항암치료 후 발생하는 파립구감소증과 장기이식 후의 면역억제제 투여였고, 이 두 환자군간 임상적 발현양상의 차이가 관찰되었으며, 폐진균증의 방사선학적 특징은 병변 주위의 간유리음영을 동반한 결절이나 경결이었으며, 적극적인 진단적 검사와 치료로 많은 예에서 호전

Table 5. Summary of treatment and clinical outcome of pulmonary mycoses in immunocompromised patients

Case	Dose of ampho B (mg)	HypoK	Renal failure	Other treatment	Lung lesion	Clinical outcome	Final outcome*
1	2806	+	—		Improved	Improved	Living at 11 mo
2	2300	+	+		Improved	Improved	Lost to follow up
3	2470	+	—		Improved	Improved	Lost to follow up
4	1588	+	—		Aggravated	Died	
5	1591	—	—		Improved	Improved	Died at 6 mo
6	2472	+	—		Improved	Improved	Died at 7 mo
7	2246	+	—		Improved	Improved	Lost to follow up
8	2270	+	—		Improved	Improved	Living at 19 mo
9	2281	+	—		Improved	Improved	Same as case 8
10	591	+	—		Aggravated	Died	
11	830	+	—		Improved	Hopelessly discharged	
12	1935	—	+		Improved	Died	
13	640	+	+	Liposomal Ampho B	Improved	Improved	Hopelessly discharged at 7mo
14	2006	—	+	Itraconazole	Improved	Improved	Living at 10 mo

Ampho B : amphotericin B, HypoK : hypokalemia

*as of end of September 1998.

을 보였다는 것이다.

최근 진균에 의한 감염의 빈도는 급증하고 있는데 그 이유는 감염 위험성이 높은 심한 면역기능저하 환자들이 빠른 속도로 늘어나고 있기 때문이다. 기저질환으로 인해 면역기능저하 상태에 빠져 있는 환자들이 항생제나 다른 보조요법으로 생명이 연장되고 있으며, 여러 암이나 결핵조직 질환의 치료와 이식된 장기의 거부반응을 막기 위해 스테로이드, 세포독성 항암화학제제, 그리고 다른 면역억제제들의 사용이 폭증하고 있다. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center의 자료를 보면 1930년과 1961년 사이에 시행된 261예의 부검에서 aspergillosis가 진단된 예는 4예에 불과했던 반면¹¹⁾, 1964년에서 1971년 사이에는 93예의 aspergillosis가 진단되었고¹²⁾, 1971년과

1976년 사이에는 추가적으로 91예가 진단되어¹³⁾ 진균증의 빈도가 계속 높아지고 있다는 것을 알 수 있다. 특히 구미에는 최근 후천성면역결핍환자에서 폐 aspergillosis의 빈도가 증가되어 이에 대한 관심이 고조되고 있다^{14, 15)}.

면역기능저하 환자에서 발생하는 새로운 폐침윤으로서의 폐진균증의 빈도도 다른 진균증의 빈도와 마찬가지로 계속 늘어날 전망이다. 10년간 다양한 원인으로 발생한 면역기능저하 환자의 폐침윤의 진단을 위하여 폐생검을 시행했던 한 보고에 따르면 aspergillosis가 감염증의 약 8%를(3/39) 차지하였으며¹⁾ 한 암치료 전문병원에서 2년간 치료하였던 급성 백혈병 환자 110명중 11명이 침습성 폐 aspergillosis를 진단받기도 하였다²⁾. 따라서 폐진균증은 대상 환자들의

면역기능저하의 원인에 따라 그 빈도는 약간 다를 수 있으나 폐침윤의 중요한 원인이 될 것이라는 것은 부인할 수 없다. 새로운 폐침윤이 발생한 면역기능저하 환자 중 삼성서울병원에서 침습적 검사(폐생검과 기관지내시경)를 통해 확진이 가능했던 폐침윤의 원인으로 폐진균증이 차지하는 비율은 24%였다(unpublished data).

면역기능저하 환자들에서의 감염되는 진균의 종류는 면역기능저하의 기전에 따라 크게 두 군으로 나누어 생각할 수 있는데, 하나는 T-림프구 기능장애에서 감염되는 진균증으로 histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, 그리고 cryptococcosis 등이 여기에 속하게 되며, 또 하나는 호중구로 대표되는 탐식세포의 기능저하에서 발병하는 진균증으로 aspergillosis와 mucormycosis가 여기에 속한다. Candidiasis는 T-림프구의 기능이 떨어지면 점막표면에 과도한 성장이 일어나며 탐식세포의 기능이 떨어져야지만 심부조직으로 침입하게 된다^{16,17}. 본 연구에서는 모든 환자들이 aspergillosis나 mucormycosis였다. 폐침윤으로 발현되는 진균증의 원인균으로 가장 흔한 진균은 본 연구의 결과와 마찬가지로 aspergillosis이며 candidiasis도 흔한 군중에 하나인데 이는 폐 단독으로 오는 경우는 드물고 전신적으로 파종된 경우나 아주 말기 환자에서 흡인의 경로를 통하여 폐를 침범을 하는 경우가 있다고 알려져 있다. 본 연구에서는 candidiasis가 한 예도 없었는데 그 이유로는 본 연구가 새로운 폐병변으로 발현한 환자들을 대상으로 했다는 점과 말기 환자들에서는 침습적인 진단수기를 시행하기 어렵고, 사회적인 관습 등으로 인하여 부검하는 경우가 거의 없다는 점 때문에 본 연구가 사용한 엄격한 진단기준에 부합되는 경우가 없었기 때문이라고 사료된다.

본 연구의 증례들을 기저질환에 따라 크게 두 군으로 나누어 생각해 봤을 때, 10예가 혈액암 환자에서 항암치료 후 발생한 과립구감소증을, 그리고 4예가 장기이식 후의 면역억제제 투여를 진균증의 주요 위험인자로 갖고 있었다. 이는 현재까지 알려진 aspergil-

losis의 위험인자와 부합되는 소견이며 특히 지속되는 백혈구감소증은 침습성 aspergillosis의 가장 중요한 위험인자로 500개/mm³ 이하의 과립구감소가 있으면 첫 3주동안은 하루에 약 1%의 심부 진균증의 위험이 있으며 그 이후로는 하루에 4%씩 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁸. 혈액암 환자군 중 1예는 증명된 과립구감소증은 없었으나 항암치료 후 2주부터 발열과 기침, 가래를 동반한 임상증상이 있었으며 타병원에서 전원되기 전까지 항생제 치료를 받고 있었던 점 등으로 미루어 볼 때 과립구감소증이 있었을 가능성이 많다. 본 연구에서는 aspergillosis와 mucormycosis 사이에 위험인자에 대한 차이점은 증례의 수가 많지 않아 밝힐 수 없었으나 면역기능저하 환자에서 폐 mucormycosis는 폐 aspergillosis 거의 유사한 임상상을 갖는다고 알려져 있다¹⁹.

본 연구의 환자들의 임상경과를 보면 폐병변 발병시 혈액암 환자들은 대부분 발열이 있으면서 호흡기계 증상을 많이 호소하였고 환자의 병색이 심해보였던 반면 장기이식 환자군에서는 발열이 4명중 1명에서만 나타났고, 또 다른 한명이 경한 기침과 가래를 호소하였던 것 외에는 호흡기계 감염을 시사할 수 있는 임상증상이 없었다. 또한 방사선학적으로도 폐병변의 진행이 혈액암군에서 빠른 경향을 보였으며 amphotericin B를 포함한 치료에도 호전을 보이지 않았던 2예 모두 혈액암군에 속했다. 이런 임상양상의 차이에 대한 연구는 많지 않으며, 비록 본 연구에서는 표본의 크기가 작아서 통계적으로 유의한 차이가 있는 항목은 적었지만 앞으로 연구가 이루어져야 할 분야라고 생각한다. 이런 차이는 환자들의 면역기능저하 기전의 차이에 의한 것이라고 설명할 수 있을 것이다. 즉, 진균에 대한 방어에 중추적인 역할을 하는 과립구감소증이 대부분 있었던 혈액암군에서는 진균이 빨리 자라날 수 있는 환경이 되었을 것이고, 과립구감소증은 없어 탐식기능은 어느 정도 유지하고 있으나 대상환자 전원이 폐침윤 발견당시 스테로이드를 포함한 면역억제제를 복용하고 있었던 장기이식군은 이로 인하여 발열 등 증상이 억제되고 병의 진행이 상대적으로 늦었을 가능성이

있다. 백혈구감소증 환자 3명에서는 광범위 항생제 투여에도 불구하고 발열이 지속되어 경험적 amphotericin B를 kg당 0.5에서 0.7 mg을 투여받고 있었는데도 새로운 폐침윤이 생겼고 이의 원인이 폐 aspergillosis로 밝혀졌다. 이런 경험적 항진균제 투여는 현재 많이 시행되고 있는데^{19,20)} 최근 제시된 발열을 동반한 과립구감소증의 치료에 대한 지침에도 5-7 일간의 경험적 항생제 투여에도 반응이 없다면 경험적 amphotericin B의 투여를 권고하고 있으나²¹⁾ 본 연구에서 볼 수 있듯이 항상 침습성 진균증의 발현을 막을 수 있는 것은 아니다.

면역기능저하 환자들에서 폐진균증의 방사선학적 특징은 본 연구에서와 마찬가지로 단일 혹은 다발성의 결절과 경결이다⁸⁾. 폐 aspergillosis는 폐혈관을 침습하면서 폐경색과 출혈을 동반하는 괴사성 폐렴이 특징이고 따라서 이런 결절이나 경결들은 동공형성을 잘 하게 되어 일부에서는 “air-crescent” 징후를 보이기도 한다²²⁾. 또 하나의 중요한 방사선학적 소견은 병변 주위에 간유리음영을 동반한다는 것인데 이런 간유리음영이 결절주위에 띠를 형성한 경우 전형적인 “halo” 징후라고 하며²³⁾ 이런 소견은 중앙에 괴사를 동반한 진균덩어리가 있고 그 주위에 출혈성 경색의 띠가 형성되면서 생긴다고 알려져 있다²⁴⁾. 본 연구에서는 전형적인 “air-crescent” 징후를 보인 경우는 없었으나 50%의 환자에서 일부 동공형성을 보였고 전 예에서 병변주위의 간유리음영이 관찰되었으며 (Table 2) 일부에서는 전형적인 “halo” 징후가 관찰되었다 (Fig. 1b). 방사선학적 소견만으로 mucormycosis와 aspergillosis의 감별은 어렵다고 보고되어 있고⁸⁾ 본 연구의 결과도 방사선학적 소견만으로는 두 질환을 감별할 수 없었다.

면역기능저하 환자에서 폐진균증의 진단은 쉽지 않다. 환자들은 병색이 심하며 과립구감소증과 혈소판감소증 등으로 인하여 침습적 검사를 시행하기 어려운 경우가 많으며 가래 등에서 진균이 배양되어도 원인균인지 단순 집락현상인지 구별하기 힘든 경우가 있다. 본 연구의 환자들도 폐병변 발견당시 10예에서 10만

개/mm³ 미만의 혈소판감소증이 있어 경피적폐흡인술이나 경기관지폐생검 등을 시행하는 데 위험성이 많았고 결국 확진을 위하여 수술적 폐생검이 필요하였다. 기도 분비물에서 진균이 배양되는 경우 해석에 유의해야 하는데 *Candida* spp.가 배양된 경우는 집락현상일 가능성이 많으나 *Aspergillus* spp.가 고위험군 환자에서 배양되는 경우는 침습성 aspergillosis 진단에 특이도가 높은 것으로 알려져 있다. 기도분비물에서 *Aspergillus* spp.가 배양되고 폐조직을 얻은 17명의 백혈병 혹은 과립구감소증 환자에서 모두 *Aspergillus* spp.에 의한 조직의 침범이 증명이 되었던 반면 면역기능이 정상이거나 과립구감소증이 없었던 고형암 환자에서는 *Aspergillus* spp.가 배양되었더라도 조직의 침범이 증명된 경우는 없었다²⁵⁾. 폐진균증의 진단에 있어서 기관지내시경의 역할은 아직 확실하게 정립되지 않았는데, 급성 백혈병 환자에서 BAL이나 경기관지폐생검이 약 50%의 침습성 aspergillosis 환자에서 진단에 도움을 줄 수 있다는 보고도 있는 반면²⁶⁾ BAL 시행 후 72시간 이내 부검을 시행하였던 7명의 aspergillosis 환자 모두에서 BAL이 음성이었다는 보고도 있어²⁷⁾ 앞으로 이들 환자들에서 BAL의 역할에 대해서 더 많은 연구가 필요할 것이다. 최근에는 BAL액을 이용하여 *Aspergillus* spp.에 대한 중합효소연쇄반응을 시행하면 진단에 유용하다는 보고도 있어 주목을 받고 있다²⁸⁾.

침습성 aspergillosis의 치료는 아직도 amphotericin B의 정주가 근간을 이루고 있고 하루 0.7에서 1.0 mg/kg이상의 용량으로 적어도 총 2 g 이상을 투여하도록 권유되고 있다¹⁶⁾. 그러나 amphotericin B는 독성이 심하여 상당수의 환자에서 부작용이 생길 수 있어 용량을 높혀 치료효과를 증강시키고 독성을 줄이기 위해 liposomal amphotericin B가 개발되어 사용되고 있고²⁹⁾ 본 연구의 13번 예에서도 신독성으로 인하여 liposomal amphotericin B를 사용하여 좋은 치료효과를 거두었으므로 이 제제가 앞으로 임상적으로 유용하게 쓰일 수 있을 가능성을 보여주었다. Itraconazole도 경구용 제제로 침습성 aspergillosis

에 사용가능한 제제이지만³⁰⁾ 아직까지는 경험이 많지 않아 amphotericin B를 대치할 수 있는 치료법은 아니다. 항진균제의 상승효과를 노리고 amphotericin B를 flucytosine이나 rifampicin과의 병합요법을 시행하는 경우도 있다. 폐병변이 국한되어 있거나 내과적 치료 후에도 병변이 남아있어 기저질환에 대한 면역억제 치료를 시행했을 때 재발의 위험성이 있는 경우 병소의 수술적제거도 선택할 수 있는 치료 중 하나이며³¹⁾ 본 연구에서도 이런 목적으로 3예에서 수술을 시행하였다. Mucormycosis의 치료도 aspergillosis와 마찬가지로 amphotericin B가 주된 약제이다.

면역기능저하 환자에서 폐진균증은 매우 높은 사망률을 보이는 질환이다. 침습성 폐aspergillosis의 사망률은 86%로 보고되어 있으며³²⁾ 폐를 단독으로 침범한 mucormycosis환자들의 사망률은 65% 정도였다³³⁾. 이에 반하여 본 연구의 환자들의 사망률은 29%로 이런 보고들보다 우월한 생존율을 보여주고 있다. 이런 차이로는 우선 대상 환자들의 차이를 들 수 있다. 높은 사망률을 보고하는 연구들은 전혀 치료를 받지 않았던 예들을 많이 포함하고 있어 실제로 치료를 받았던 환자만을 대상으로 하였던 본 연구와 차이가 있다. 또 하나는 본 연구의 대부분의 환자에서 폐침윤이 발견된 후 중앙값 5일(0-31일)부터 치료용량의 amphotericin B를 시작하는 등 적극적으로 진균에 대한 치료를 시행하였기 때문일 수 있다. 특히 생존 예에서는 폐병변의 발견과 치료시작 시까지의 기간이 중앙값 4일(0-15일)로 사망 예의 중앙값 17일(0-31일)에 비해 짧은 경향을 보였으나($p=0.11$) 환자수가 적어서 통계적으로 유의하지는 않았다. 실제로 이런 적극적인 항진균 치료로 백혈병환자에서 발생한 15예의 침습성 aspergillosis중 13예에서 생존했다는 보고도 있으며³⁾ 조기진단과 치료를 하면 사망률이 30-50%인 반면 진단이 늦어지면 사망률이 100% 달한다는 보고도 있다^{9,10)}. 다른 가능성은 본 연구가 대부분 침습적 검사로 확진되었던 예들을 대상으로 하였기 때문에, 상태가 나빠 확진을 위한 폐조직검사를 시행하지 못하였던 환자들이 이미 탈락되었고 상태

가 비교적 좋은 환자들만 포함되었기 때문에 좋은 생존율이 관찰되었을 가능성이 있다. 실제로 본 연구에서 관찰된 생존율은 침습성 폐 aspergillosis로 수술을 시행하였던 환자들의 수술후 3개월 생존율(77%)과 유사하였다³²⁾. 이런 제한점에도 불구하고 본 연구에서 보인 치료성적은 고무적인 결과이며 폐진균증의 위험성이 높은 면역기능저하 환자에서 적극적인 진단적 검사의 시행과 치료로 생존율을 높힐 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

연구배경 :

최근 면역기능저하 환자들이 급증하고 있으며 이들에 있어서 새로 발생한 설명이 불가능한 폐침윤은 매우 흔하면서도 환자의 생명을 위협할 수 있는 상황으로 발전할 수 있다. 폐진균증은 이런 임상상에서 폐침윤의 중요한 원인으로 대두되고 있으나 이에 대한 연구가 많지 않아 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

1996년 10월부터 1998년 4월까지 삼성서울병원에서 면역기능저하 환자 중 새로운 폐침윤이 있었던 환자로 조직학적으로 폐에서 진균이 증명되었거나 정상적으로 균이 자리지 않는 부위(sterile)에서 시행한 배양검사상 진균이 배양된 환자들을 대상으로 임상적 특징, 방사선학적 소견, 진단적 검사, 치료 및 그 결과에 대해 후향적인 조사를 시행하였다.

결 과 :

총 13명의 환자(M:F=8:5, 연령 중앙값 47세)에서 14예의 폐진균증이 진단되었다. 진단은 asperogilosis가 12예였고 mucormycosis가 2예였다. 혈액암 환자 9명에서 10예, 장기이식 환자에서 4예의 폐진균증이 진단되었다. 3예에서는 진단당시 경험적 amphotericin B를 중앙값 9일(8-21일)간 투여받고 있었다. 혈액암군 10예 중 9예에서 폐침윤 발견당시 백혈구 감소증이 중앙값 16일동안 지속되었으며 발열(9/10), 기침(6/10), 가래(5/10), 호흡곤란

(4/10), 흉통(5/10), 악설음(4/10) 등의 증상과 징후가 흔하게 관찰되었다. 반면에 장기이식환자군에서는 증상 및 징후가 뚜렷하지 않은 경우가 많았다($p < 0.05$).

단순 흉부촬영상으로 새로운 폐침윤은 단일 혹은 다발성의 결절(6/14)이나 경결(consolidation)(8/14)의 형태로 나타났으며 흉부 단층촬영상에서는 간유리음영(14/14), 흉수(5/14), 동공형성(7/14) 등의 소견이 관찰되었다.

확진한 방법으로는 개흉술이 10예, 비디오 흉강경술이 2예, 경피적침흡인술이 1예, 농양의 농 배양검사가 1예였다.

모든 환자는 amphotericin B(591-2806mg) 투여를 받았으며 1예에서 liposomal amphotericin B, 1예에서 경구 itraconazole로 치료를 부분적으로 시행하였다. Amphotericin B 투여 후 12/14예에서 폐병변의 호전이 관찰되었으며 14예중 4예에서 사망하거나 회복이 불가능한 상태로 퇴원하였다.

결 론 :

혈액암의 치료로 과립구감소증이 있는 환자나 장기이식 환자에서 새로운 폐침윤이 결절이나 경결의 형태로 발현하면, 증상이 미미하거나 경험적 amphotericin B를 투여하고 있더라도 폐진균증을 의심할 해야하며 적극적인 진단과 치료로써 예후를 호전시킬 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Poe RH, Wahl GW, Qazi R, Kallay MC, Utell MJ, Morrow GR: Predictors of mortality in the immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. Arch Intern Med 146 : 1304, 1986
2. Denning DW: Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 23 : 608, 1996
3. Burch PA, Karp JE, Merz WG, Kuhlman JE, Fishman EK: Favorable outcome of invasive aspergillosis in patients with acute leukemia. J Clin

Oncol 12 : 1985, 1987

4. 김범식, 노태훈, 공현우, 조경수, 김원곤, 조규석, 박주철, 유세영: 폐 Aspergillosis. 대한흉부외과학회지 19 : 381, 1986
5. 유진홍, 신완식, 한치화, 박종원, 강문원, 김춘수, 김동집, 정희영, 김학기: 백혈병 환자에서 발생한 침습성 Aspergillosis의 임상적 고찰. 감염 21 : 201, 1989
6. 김양수, 김성민, 백경란, 신형식, 조성욱, 배현주, 우준희, 송영욱, 최강원: 침습성 Aspergillosis의 임상적 고찰. 대한내과학회지 38 : 526, 1990
7. McGowan JE, Chesney J, Crossley KB, LaForce M: Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. J Infect Dis 165 : 1, 1992
8. McLoud TC, Naidich DP: Thoracic disease in the immunocompromised patient. Rad Clin N Am 30 : 525, 1992
9. Aisner J, Schimpff SC, Wiernik PH: Treatment of invasive aspergillosis: relation of early diagnosis and treatment to response. Ann Intern Med 85 : 539, 1977
10. Sinclair AJ, Rossof AH, Coltman CA: Recognition and successful management of pulmonary aspergillosis in leukemia. Cancer 42 : 2019, 1978
11. Baker RD: Leukopenia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycoses: mucormycosis, aspergillosis, and cryptococcosis. Am J Clin Pathol 37 : 358, 1962
12. Meyer RD, Young LS, Armstrong D, Yu B: Aspergillosis complicating neoplastic disease. Am J Med 54 : 6, 1973
13. Fisher BD, Armstrong D, Yu B, Gold JWM: Invasive aspergillosis: progress in early diagnosis and treatment. Am J Med 71 : 571, 1981
14. Denning DW, Follansbee SE, Sclaro M, Norris

- S, Edelstein H, Stevens DA : Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 324 : 654, 1991
15. Mulonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD : Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS. *Chest* 114 : 251, 1998
16. Davies SF : Fungal pneumonia. *Med Clin N Am* 78 : 1049, 1994
17. Levitz SM : Overview of host defenses in fungal infections. 14(Suppl 1) : S37, 1992
18. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA : Prolonged granulocytopenia : The major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Int Med* 100 : 345, 1984
19. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG : Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72 : 101, 1982
20. EORTC INTERNATIONAL ANTIMICROBIAL THERAPY COOPERATIVE GROUP A : Empirical antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 86 : 668, 1989
21. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS : 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25 : 551, 1997
22. Curtis AM, Smith GJW, Ravin CE : Air crescent sign of invasive aspergillosis. *Radiology* 133 : 17, 1979
23. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS : CT of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Radiol* 150 : 1015, 1988
24. Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA, Wheeler PS, Dumler JS, Hutchins GM : Radiologic-pathologic correlation of the CT halo sign in invasive pulmonary aspergillosis. *J Comp Ass Tomo* 11 : 534, 1987
25. Yu VL, Muder RR, Poorsattar A : Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 81 : 249, 1986
26. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA : Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med* 76 : 10247, 1984
27. Saito H, Anaissie EJ, Morice RC, Dekmezian R, Bodey GP : Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with acute leukemia. *Chest* 94 : 745, 1988
28. Tang CM, Holden DW, Aufauvre-Brown A, Cohen J : The detection of *Aspergillus* spp by the polymerase chain reaction and its evaluation in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 148 : 1313, 1993
29. Ringden O, Meunier F, Tollemar J, Ricci P, Tura S, Kuse E, Viviani MA, Gorin NC, Klastersky J, Fenaux P : Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 28 : 73, 1991
30. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, Pappas P, Kauffman CA, Dewsnup DH, Galgiani JN, Graybill JR, Sugar AM, Catanzaro A, Gallis H, Perfect JR, Dockery B, Dismukes WE, Stevens DA : NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 97 : 135, 1994
31. Reichenberger F, Habicht J, Kaim A, Dalquen P,

- Bernet F, Schlapfer 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* 158 : 885, 1998
32. Denning DW : Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 23 : 608, 1996
33. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe J : Pulmonary mucormycosis : results of medical and surgical therapy. *Ann Thoracic Surg* 57 : 1044, 1994
-