

다발성 골수종 환자에서 발생한 아스페르길루스에 의한 내인성 안구내염

박윤희¹ · 김창기¹ · 이혁민^{3,5} · 노경호^{1,3} · 정준원² · 용동은^{1,3,4} · 이경원^{1,3,4}

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 내과학교실², 세균내성 연구소³, 두뇌한국21 의과학사업단⁴, 관동대학교 의과대학 진단검사의학교실⁵

Endogenous Endophthalmitis by *Aspergillus* in a Patient with Multiple Myeloma

Youn Hee Park, M.D.¹, Chang Ki Kim, M.D.¹, Hyukmin Lee, M.D.^{3,5}, Kyong Ho Roh, M.D.^{1,3}, Jun Won Jung, M.D.²,
Dongun Yong, M.D.^{1,3,4}, and Kyungwon Lee, M.D.^{1,3,4}

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², Research Institute of Bacterial Resistance³, and Brain Korea 21 for Medical Science⁴, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine, University of Kwandong College of Medicine⁵, Goyang, Korea

A 40-year-old man who had been treated for multiple myeloma, complained of decreased visual acuity of the left eye on the 30th day of admission. The nucleotide sequences of a fungal PCR product from vitreous fluid showed 99% homology with *Aspergillus fumigatus* (AY373851). *Aspergillus* spp. was isolated from vitreous fluid culture, also. Rapid diagnosis and intervention are critical elements for the *Aspergillus* endophthalmitis; therefore, it would be helpful to combine the fungal PCR with conventional fungus culture for clinically indicated specimens. (*Korean J Lab Med* 2006;26:36-8)

Key Words : *Aspergillus*, Endophthalmitis, Fungal PCR

서 론

안구내염은 주로 수술이나 외상 후에 외인성으로 발생하며 세균에 의한 감염이 흔하다[1]. 내인성 안구내염 특히 진균에 의한 감염은 매우 드물고[1, 2], 대부분 칸디다(*Candida*) 균종에 의한 다[3]. 아스페르길루스(*Aspergillus*)에 의한 내인성 안구내염은 다른 부위에 아스페르길루스 감염이 있는 경우 드물게 속발하는 것으로 보고되어 있으며[4, 5], 특이적인 증상을 나타내지 않으므로 아스페르길루스 안구내염을 의심하기 어렵고 비가역적인 망막 손상이 빠르게 진행되므로 조기진단에 의한 적절한 치료가 매우 중요하다. 저자들은 다발성 골수종 환자에서 다른 부위의 선행 감염을 동반하지 않고 발생한 아스페르길루스 안구내염 1예를 보고하고자 한다.

증 례

40세 남자 환자가 내원 6일전부터 생긴 복통과 설사를 주소로 2005년 6월 세브란스 병원에 입원하였다. 환자는 2003년 다발성 골수종을 진단받고 2차례 항암치료 후 2004년 6월과 11월에 각각 자가조혈모세포이식술과 동종조혈모세포이식술을 받았으며 외래로 추적관찰 중이었다. 입원 후 시행한 변배양에서 살모넬라, 시겔라, 캄필로박터 및 비브리오 균은 배양되지 않았으나 경험적으로 cefepime 정주와 cotrimoxazole 경구투여를 시작하였다. 입원 9일째 시행한 대장내시경 조직검사서 이식편대숙주증에 합당한 소견이 관찰되어, 면역억제제인 tacrolimus와 methylprednisolone을 투여한 후 설사의 양과 횟수는 감소하였다. 입원 30일째 환자는 좌안 시력의 저하와 통증을 호소하였다. 안과적 검사상 외상은 관찰되지 않았으나 출혈을 동반한 망막 침윤, 유리체내 출혈과 안구 전후방의 염증소견이 관찰되어 진균감염을 의심하였다. 당시 환자의 활력징후는 혈압 130/90 mmHg, 심장박동수 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.2°C이었다. 심박동은 규칙적이었고 호흡음도 정상이었으며, 의식은 명료하였다. 그 외 이학적 소견상 특이 사항은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구수 5,400/ μ L (호중구

접 수 : 2005년 10월 27일 접수번호 : KJLM1897
수정본접수 : 2005년 12월 21일
게재승인일 : 2006년 1월 25일
교신저자 : 용 동 은
우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 진단검사의학교실
전화 : 02-2228-2442, Fax : 02-313-0908
E-mail : deyong@yumc.yonsei.ac.kr

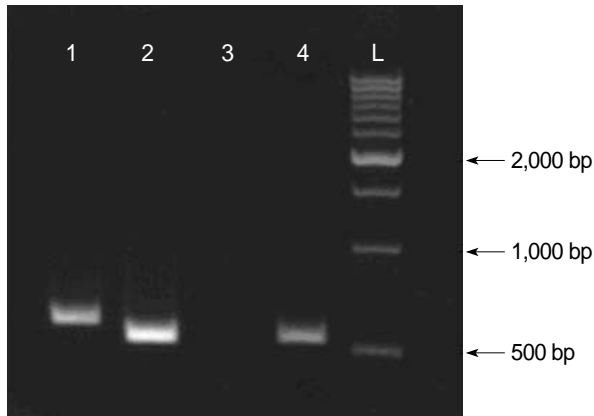


Fig. 1. Results obtained after fungal PCR. Lane1, clinical sample (596 bp); lane 2 & 4, positive controls (*C. albicans* ATCC 90028, 536 bp); lane 3, negative control (*S. aureus* ATCC 25923); and lane 5, size marker (Takara, Tokyo, Japan).

92%, 림프구 6%, 단핵구 3%)이었고, 혈색소 8.6 g/dL, 적혈구 용적률 26.2%, 혈소판수 25,000/ μ L로 낮아져 있었다. 혈청 전해질 측정에서 나트륨 132 mEq/L, 칼륨 4.5 mEq/L, 염화물 98 mEq/L, 총 이산화탄소 24 mEq/L로 정상이었다. 혈액요소질소는 15.0 mg/dL, 크레아티닌은 0.7 mg/dL이었고 총 단백질과 알부민은 각각 4.5 g/dL과 2.4 g/dL로 감소되어 있었다. 간기능 검사에서 아스파테이트아미노전이효소는 37 IU/L, 알라닌아미노전이효소는 61 IU/L로 상승되어 있었다. 익일부터 ofloxacin 점안과 amphotericin-B 정주를 시작하였으나, 시력 감소, 안구통, 유리체내 출혈과 염증 소견이 점차 악화되어 8일 후 유리체 절제술을 시행하였다.

유리체 흡인액을 Sabouraud dextrose 한천에 접종하여 30°C에 배양하였고, 혈액한천, MacConkey 한천, thioglycollate 증균배지에 접종하여 35°C에서 배양하였다. Sabouraud dextrose 한천에서 24시간 후에, 혈액한천, MacConkey 한천, thioglycollate 증균배지에서는 48시간 후에 곰팡이형 진균의 증식이 관찰되었다. 집락은 경계가 분명하고 녹갈색을 띄었으며 표면은 가루가 덮인 모양이었다. Lactophenol cotton blue 염색 결과 격벽이 분명한 균사와 소낭 주위에 형성된 분생포자를 관찰하여 아스페르길루스 균종으로 동정하였다. 그러나 전형적인 분생포자 형태를 관찰할 수 없어서 균종명을 확정할 수 없었다. 동일 검체에서 NucliSens miniMAG system (bioMerieux, Boxtel, Netherland)으로 핵산 추출 후, Ferrer 등[6]의 진균 중합효소연쇄반응을 시행한 결과 약 590 bp의 밴드가 관찰되었고(Fig. 1), 중합효소연쇄반응 산물의 염기서열을 분석한 결과 아스페르길루스푸미가투스(AY37381)와 99% 일치율을 보였다.

수술 2일 후 amphotericin-B의 투여를 중단하고 voriconazole과 caspofungin acetate로 변경하였다. 환자는 간헐적인 안구통증 외에 특이사항은 없었으나 수술 15일 후 다발성 골수종으로 인한 다발장기 부전증으로 사망하였다.

고 찰

안구내염은 수술이나 외상 후의 합병증으로 발생하는 외인성인 경우가 대부분이며, 내인성 안구내염은 2-15% 정도로 드물다[1, 7]. 안구내염의 원인균은 세균이 80% 이상으로 흔하고, 진균은 약 10% 정도로 보고된다[8]. 이 중 칸디다가 원인 진균의 약 50%를 차지하고, 아스페르길루스에 의한 감염은 30% 미만으로 발생한다[2, 3].

아스페르길루스는 사상형 진균으로 균사에 격벽이 있으며 분생자는 등근 소낭과 그 위를 둘러싸는 phialide 층과 분생 포자로 구성된다. 이 진균은 자연에 널리 존재하지만 정상인에서는 거의 감염을 일으키지 않고, 주로 부신피질 호르몬제 투여나 장기이식, 혈액종양 등의 면역결핍환자에서 다양한 감염을 일으킬 수 있다[4, 9]. 아스페르길루스에 의한 내인성 안구내염 환자의 70%에서 타 장기의 선행감염이 있었던 것으로 보고되었다[5]. 본 환자에서와 같이 타 장기의 선행감염 없이 발생한 아스페르길루스 내인성 안구내염은 매우 드물어[5, 10] 국내에서 보고된 적이 없다.

세균성 안구내염은 점진적인 시력감소와 화농성 병변을 보이고 칸디다에 의한 안구내염은 심한 유리체 염증이나 유리체 연무(haziness)를 보인다. 아스페르길루스에 의한 안구내염은 급격히 발생하는 시력감소와 혈관폐색으로 인한 망막이나 유리체내 출혈을 보이며[1] 염증의 소견이 뚜렷하지 않기 때문에 결막염, 비감염성 포도막염, 급성 녹내장 등으로 오진되기도 하고[7], 안구적출이나 부검으로 진단이 되는 경우도 있다[5]. 또한, 아스페르길루스에 의한 내인성 안구내염은 시력을 회복한 경우가 8% 정도에 불과하여[5] 시력회복률이 76-100%에 이르는 칸디다에 의한 안구내염[2]과 비교해서 예후가 나쁘므로 조기 진단을 통한 적절한 치료가 매우 중요하다. 통상적으로 안검체는 혈액한천과 chocolate 한천에 접종하여 배양하지만[11] 진균성 안구내염이 의심되는 증상과 징후가 관찰되는 경우에는 진균배양을 동시에 시행하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 그런데 진균성 안구내염의 원인균을 검출하기 위한 배양의 양성률은 50% 정도라는 보고가 있었고[5] 진균의 동정을 위해서는 수일의 기간이 소요된다. 또한, McClenny는[12] 경검을 통한 아스페르길루스 균종 진단은 정확하지 않을 수 있다고 하였다. 따라서 보다 민감하고 신속하며 정확한 검사방법이 필요하다. 중합효소연쇄반응법은 진균 검출기간을 단축시킬 수 있으며 민감도도 90%에 이른다는 보고가 있다[13]. 배양과 병행하여 중합효소연쇄반응검사도 함께 시행하는 것이 바람직할 것으로 판단된다.

저자들은 진균 균종별 PCR 산물의 크기가 다르게 시발체를 제작한 Ferrer 등[6]의 중합효소연쇄반응법으로 검체에서 직접 진균을 검출하였다. 이 방법에서 칸디다알비칸스는 536 bp, 아스페르길루스푸미가투스는 596 bp의 밴드를 나타내므로 중합효소연쇄반응 산물의 크기에 따라서 균종명의 추정이 가능하다. 진균 중합효소연쇄반응의 검출부위는 5.8S와 28S 사이의 ribosomal DNA intergenic transcribed spacer regions[6], cytochrome P450 L₁

A₁ demethylase gene[14], 그리고 18S rRNA sequence[13, 15] 등이 보고되어 있다. 각 방법내에서 균 농도를 달리하여 검출 한계를 보고한 바는 있지만, 중합효소연쇄반응증폭 부위별로 민감도나 특이도에 대한 비교 평가는 없어서 추후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

아스페르길루스에 의한 안구내염은 예후가 불량하여 조기진단과 적절한 치료가 중요하므로 진균성 안구내염이 의심되는 경우 진균배양을 동시에 실시하고 PCR 법의 병행 시행을 고려해야 하겠다. 본 저자들은 타 장기의 선행감염 없이 발생한 아스페르길루스에 의한 내인성 안구내염을 전통적인 배양과 병행하여 분자유전학적 방법으로 원인 균을 검출, 동정하였기에 이를 보고하는 바이다.

요 약

다발성 골수종으로 치료중인 40세 남자 환자가 입원 30일째 좌안 시력의 급격한 저하로 유리체 흡인액에서 시행한 진균 중합효소연쇄반응 산물의 염기서열 분석결과 아스페르길루스푸미가투스(AY373851)와 99% 일치율을 보였다. 동일 검체에서의 진균 배양 결과 아스페르길루스가 분리되었다. 아스페르길루스 안구내염의 신속한 진단과 치료가 매우 중요하므로 임상적으로 의심될 경우 진균배양과 병행하여 중합효소연쇄반응을 통한 진균검출 및 동정도 시행하는 것이 바람직할 것으로 판단된다.

참고문헌

- Read RW. Endophthalmitis. Yanoff M, ed. Ophthalmology. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2004:1153-8.
- Essman TF, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Brod RD, Murray TG, Davis JL, et al. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. Ophthalmic Surg Lasers 1997;28:185-94.
- Binder MI, Chua J, Kaiser PK, Procop GW, Isada CM. Endogenous endophthalmitis: an 18-year review of culture-positive cases at a tertiary care center. Medicine 2003;82:97-105.
- Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, Berger LA, Wallesby RK, McWhinney PH, et al. 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.
- Riddell Iv J, McNeil SA, Johnson TM, Bradley SF, Kazanjian PH, Kauffman CA. Endogenous *Aspergillus* endophthalmitis: report of 3 cases and review of the literature. Medicine 2002;81:311-20.
- Ferrer C, Colom F, Frases S, Mulet E, Abad JL, Alio JL. Detection and identification of fungal pathogens by PCR and by ITS2 and 5.8S ribosomal DNA typing in ocular infections. J Clin Microbiol 2001;39:2873-9.
- Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D'Amico DJ, Baker AS. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. Ophthalmology 1994;101:832-8.
- Hassan II, MacGowan AP, Cook SD. Endophthalmitis at the Bristol Eye Hospital: an 11-year review of 47 patients. J Hosp Infect 1992;22:271-8.
- Shin JH. Laboratory diagnosis of opportunistic fungal infections. Korean J Clin Microbiol 1998;1:37-43. (신중희. 기회감염 진균증의 검사실 진단. 대한임상미생물학회지 1998;1:37-43.)
- Machado D de O, Goncalves R, Fernandes EM, Campos WR, Orefice F, Curi AL. Bilateral *Aspergillus* endophthalmitis in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Ophthalmol 2003;87:1429-30.
- Thomson Jr RB and Miller JM. Specimen collection, transport, and processing: Bacteriology. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, eds. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington, D.C.: ASM Press, 2003:286-330.
- McClenny N. Laboratory detection and identification of *Aspergillus* species by microscopic observation and culture: the traditional approach. Med Mycol 2005;43(S1):S125-8.
- Lass-Flörl C, Speth C, Mayr A, Wurzner R, Dierich MP, Ulmer H, et al. Diagnosing and monitoring of invasive aspergillosis during antifungal therapy by polymerase chain reaction: an experimental study in mice. Diagn Microbiol Infect Dis 2003;47:569-72.
- Okhravi N, Adamson P, Lightman S. Use of PCR in endophthalmitis. Ocul Immunol Inflamm 2000;8:189-200.
- Jaeger EE, Carroll NM, Choudhury S, Dunlop AA, Towler HM, Matheson MM, et al. Rapid detection and identification of *Candida*, *Aspergillus*, and *Fusarium* species in ocular samples using nested PCR. J Clin Microbiol 2000;38:2902-8.