

# 급성 골수성 백혈병 환자에서 항암요법 후 합병된 *Aspergillus terreus* 및 거대세포바이러스 폐렴의 성공적 치료 1예

이민영 · 김시현 · 권재철 · 이동건 · 조석구 · 조성연 · 황유미 · 송미애

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

## Successful Treatment of Pneumonia caused by *Aspergillus terreus* and Cytomegalovirus after Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia

We report a case of pneumonia caused by *Aspergillus terreus* and cytomegalovirus (CMV) in a patient with acute myelogenous leukemia (AML) after remission induction chemotherapy. A 19-year-old woman underwent chemotherapy for AML. Twenty-three days after completing chemotherapy, she experienced a neutropenic fever with a rapidly-progressive pulmonary infiltration. In those days, her serum galactomannan immunoassay was 4.7 and she was treated with intravenous voriconazole (6 mg/kg q12h for 2 doses, followed by 4 mg/kg q12h) because of persistent fever and radiological worsening, despite the administration of amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg q24h) for 7 days. A chest CT showed wedge-shaped consolidation with a central hypodense lesion and an air-crescent sign in the right middle lobe. With maintenance therapy of oral voriconazole for 10 weeks, a partial response was shown and neutrophil count was still less than 100/mm<sup>3</sup>. A lobectomy of the right middle lobe was performed. *A. terreus* was discovered from the lung tissue. At the same time, giant cells with intranuclear inclusions were found and immunohistochemical staining for CMV was positive. Ganciclovir (5 mg/kg q12h) was added to voriconazole therapy for 3 weeks after surgery, and then cord blood hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed. During HSCT, foscarnet (60 mg/kg q12h) was substituted for ganciclovir, and both antiviral agents were used alternatively due to CMV DNAemia. After 83 days from HSCT, the patient achieved successful engraftment and discharged without worsening the pneumonia.

**Key Words:** *Aspergillus terreus*, *Cytomegalovirus*, *Pneumonia*, *Leukemia*, *Myeloid*, *Acute*

## 서론

면역저하환자에서 발생하는 폐렴은 진단기법의 향상, 치료의 발전에도 불구하고 여전히 사망률이 높고, 항암화학요법, 장기이식, 조혈모세포이식이 다양해지고 빈

Min-Young Lee, Si-Hyun Kim, Jae-Cheol Kwon, Dong-Gun Lee, Seok-Goo Cho, Sung-Yeon Cho, You-Mi Hwang, and Mi-Ae Song

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

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: June 27, 2011

Revised: September 15, 2011

Accepted: September 20, 2011

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

Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, #505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6003, Fax: +82-2-535-2494

E-mail: symonlee@catholic.ac.kr

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

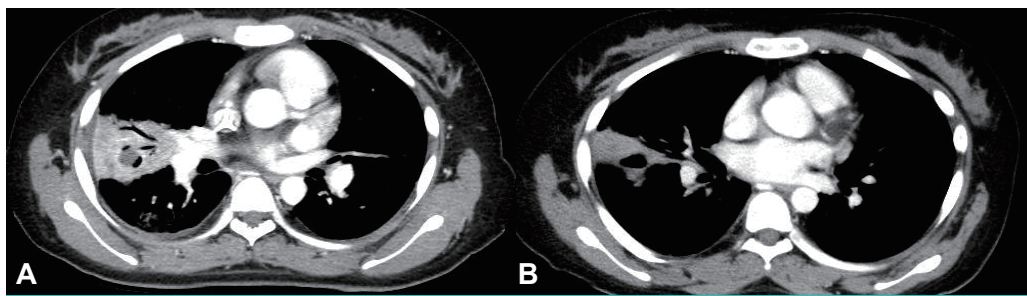
도가 늘면서 더 문제가 되고 있다. 진균감염으로 칸디다와 아스페르길루스가 흔하며 침습성 아스페르길루스 폐렴(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)은 호중구감소성 발열 환자의 약 20%에서 발견되고 부검에서는 40%까지도 보고된다[1]. 바이러스로는 사람거대세포 바이러스(human cytomegalovirus, CMV), herpes simplex virus, respiratory syncytial virus, influenza virus 등이 폐렴을 일으킨다고 알려져 있고[2] CMV는 폐렴 이외에 장염, 뇌염, 망막염, 간염 등 모든 장기를 침범할 수 있고, 대개 이식 후 면역억제를 복용하는 중에 발생한다[3-5]. 전세계적으로 IPA와 CMV 중복감염은 주로 신장, 심장과 같은 고형장기 이식환자에서 보고되고 있으며 급성골수성 백혈병으로는 국내에서 1명의 증례가 있다[6-9]. 본 증례는 급성 골수성 백혈병으로 항암치료 중 IPA가 발생해 voriconazole을 유지하던 중 폐엽 절제술을 시행하였고 폐조직에서 *Aspergillus terreus*와 CMV 중복감염이 확인된 경우로, 적절한 치료 후 조혈모세포이식을 시행하여 생착까지 성공하였다. *Aspergillus terreus*는 Amphotericin B deoxycholate에 반응이 없을 수 있어 진균동정을 하여 조기에 voriconazole로 변경하여야 하며, 이식 성공을 위해서는 CMV 치료를 위한 항바이러스제의 foscarnet으로의 변경이 중요하다. 그런 의미에서 저자들은 본 증례를 통하여 이식 전 환자의 처치에 있어 한 방향을 제시하고자 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다. 본 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 임상연구심사위원회로부터 심사면제 통보를 받았다(과제번호 KC11ZISE0427, 심사일자 2011년 6월 10일).

## 증례

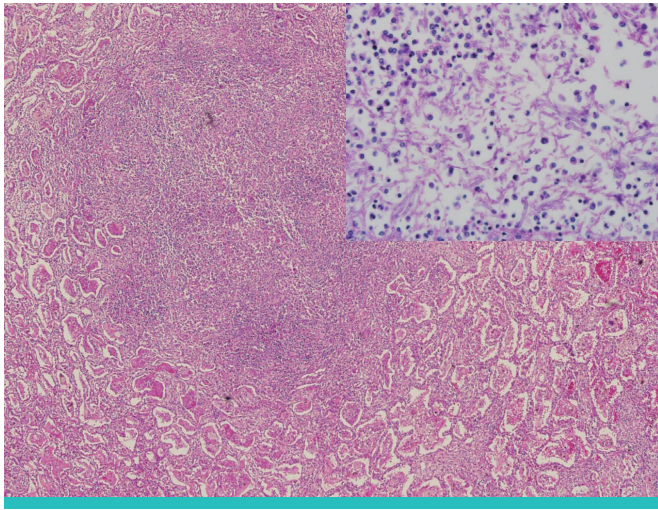
19세 여자환자가 급성 골수성 백혈병으로 입원하였다. 내원 당시 활력징후는 혈압 140/90 mmHg, 맥박수 72/min, 호흡수 20/min, 체온 37.2°C였다. 결핵, 당뇨, 간염의 과거력이나 특별한 가족력은 없었다. 결막과 공막은 정상 소견이었고 흉부 청진상에서도 심음과 호흡음 모두 특이한 소견은 없었으며 복부 촉진에서도 이상은 없었다. 말초 혈액검사에서 백혈구는  $1,010/\text{mm}^3$  (호중구 3.9%), 혈색소 8.6 g/dL, 혈소판  $5,000/\text{mm}^3$ 였다. 생화학 검사에서 총 단백/알부민은 5.86/3.6 g/dL, 혈액요소질소/크레아티닌은 6.6/0.6 mg/dL, 아스파라진산 아미노전이효소/알라닌 아미노전이효소는 26/56 IU/L, sodium/potassium/

chloride는 141/4.0/107 mEq/L였다. 단순흉부촬영에서 이상소견 없었다. Fludarabine/Cytosine arabinoside/Idarubicin으로 5일간 관해유도 요법을 시행하였고, 항암치료 종료 23일째 고열 및 폐렴이 관찰되었다. 호흡기바이러스 PCR과 human herpesvirus 6 (HHV-6) 등은 확인되지 않았고, 말초 혈액검사에서 백혈구는  $620/\text{mm}^3$  (호중구  $540/\text{mm}^3$ ), 혈청 갈락토만난 항원검사(galactomannan, GM, Platelia *Aspergillus* EIA, Bio-Rad, Marnes-la-cocquette, France)는 4.7로 확인되었다. 초기 경험적 항생제(cefepime 2 g q12h, isepamicin 400 mg q24h)에 amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg q24h)을 추가하였고 7일 후에도 해열되지 않고 폐렴의 호전이 없어 주사용 voriconazole (6 mg/kg q12h for 2 dose, followed by 4 mg/kg q12h)으로 변경하였다.

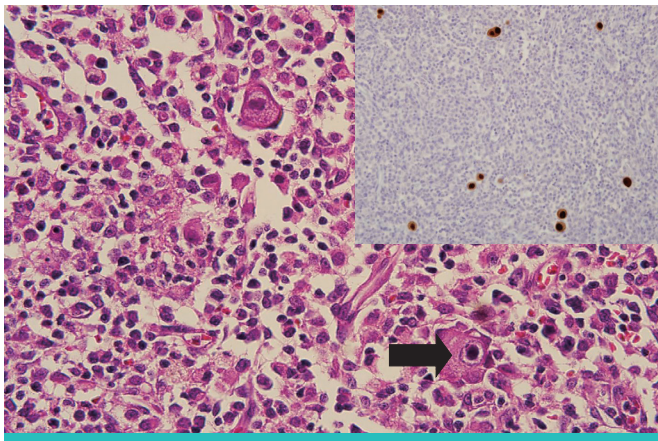
항암치료 종료 41일째 흉부 CT상 폐우중엽에 내부 저음영을 동반한 쐐기형의 경화와 공기 초승달징후(air-crescent sign)가 관찰되었다(Fig. 1A). Voriconazole을 투여한지 5일째 GM 수치는 4.7에서 3.4로 감소하기 시작하였고, 15일간 주사용 voriconazole을 투여 후 경구로 변경하여(400 mg/일) 퇴원하였다. 외래에서 10주 간 voriconazole을 투여하면서 GM은 <0.5로 유지되었으나 단순흉부촬영에서 폐렴은 계속 관찰되었고, 절대 호중구수는  $100/\text{mm}^3$  미만 상태가 유지되었다. 비혈연간 제대혈 조혈모세포이식을 계획하였고, 흉부 CT를 재촬영하였다. 과거 병변은 줄었으나 여전히 괴사를 동반한 공동성 폐렴은 아직 남아있는 부분반응이었다(Fig. 1B). 이식 전 폐엽절제술을 시행하였고 *A. terreus*가 조직에서 동정되었으며 Grocott-Gomori methenamine silver 및 Periodic Acid-Schiff 염색에서 얇고 격벽이 있는 예각의 가지를 이루는 유격균사가 관찰되었다(Fig. 2). 같은 조직에서 봉입체와 거대세포가 관찰되었고 CMV 특수 면역조직화학염색에서 양성이었다(Fig. 3). 당시 혈액 CMV real time PCR은 음성이었다. 수술 후 주사용 voriconazole과 ganciclovir (5 mg/kg q12h)로 3주간 치료하였고 그 후 제대혈 조혈모세포이식을 시행하였다. 이식당일부터 ganciclovir를 foscarnet (60 mg/kg q12h)로 바꿔 치료하였고, 44일째 CMV real-time PCR이 1,182,421 copies/mL로 증가하였고 다시 발열이 지속되고 설사와 복통의 증상이 있어 대장내시경과 복부전산화단층촬영, 혈중 GM 수치 측정, 혈액배양검사를 시행하였으나 CMV DNA혈증과 이식편 대숙주반응 이외에는 다른 질환이 확인되지 않았다. CMV DNA혈증에 대하여 ganciclovir를 시작하였으며, 이식 60일째부터 호중구수치를



**Figure 1.** (A) Chest CT shows a wedge-shaped consolidation with focal necrosis and a central cavity lesion on the right middle lobe. (B) On a follow-up chest CT after 10 weeks of voriconazole therapy, consolidation still remains with a focal necrosis and central cavity lesion in the right middle lobe.



**Figure 2.** On hematoxylin-eosin staining, lung tissue from the cavitory lesion shows central hemorrhagic necrosis with infiltration of acute inflammatory cells (insertion: filamentous, branching septated hyphae within the necrotic tissue, Periodic Acid Schiff stain, x400).



**Figure 3.** Lung specimen from the area of the cavitory lesion shows giant cells with intranuclear inclusions and a perinuclear halo (arrow, hematoxylin-eosin stain, x400) (insertion: on immunohistochemistry lung biopsy specimen from the cavitory lesion shows CMV-virus-positive cells stained brown).

모니터링하면서 ganciclovir와 foscarnet을 교대로 사용하였다. 그 후 CMV real time PCR 수치는 점차 감소하여 <500 copies/mL까지 감소하였으며, 이식 83일째 환자는 생착된 상태에서 폐렴증상 없이 호전되어 퇴원하였다.

## 고찰

최근 미국에서 조사한 혈액질환 환자에서의 침습성 아스페르길루스 폐렴에 대한 통계를 보면 *A. terreus*는 *A. flavus*와 함께 *A. fumigatus*에 이어 두 번째로 흔하고, 1990년 대에 비해 빈도가 증가하고 있다[10]. 특히 *A. terreus*는 amphotericin B에 반응이 없을 수 있어 치료에 주의를 요하는데 voriconazole, posaconazole, caspofungin 등의 항진

균제가 효과가 있다고 알려져 있다[11]. 본 증례에서 호중구감소성 발열과 폐렴으로 초기부터 amphotericin B deoxycholate를 사용하였고 GM 양성과 CT소견으로 IPA를 진단할 수 있었다. 지속되는 호중구감소성 발열과 호전 없는 폐렴으로 7일 후 voriconazole로 변경하여 유지하였다. 10주간 치료하면서 폐렴은 일부 호전이 있었으나, 수술 후 *A. terreus*가 동정되었는데 다음의 몇 가지를 고려해야 하겠다. 먼저 IPA를 진단하는데 보다 적극적인 방법이 필요하다는 점이다. CT와 GM으로 IPA를 의심할 수 있지만 *Penicillium*, *Paecilomyces* 등의 진균에서도 GM은 양성으로 나올 수 있고, 두 검사 모두 종(species)에 따른 특이검사가 아니므로 fumigatus와 비-fumigatus를 구별할 수 없기 때문이다. 또한 조직검사로 사상진균이 확인되었다고 하여도 *Aspergillus* 외의 진균인 *Fusarium*, *Zygomycetes* 등을 명확히 구별할 수 없기 때문에 배양검사가 중요하고[12], 동정된 균을 확인하여 그에 맞는 항진균제를 사용하는 것도 매우 중요한 일이다. 폐렴발생 직후나 수술 전 시기에 기관지내시경 등을 적극적으로 시행했으면 보다 빨리 원인 진균을 알 수 있었을 가능성이 있다. Voriconazole을 사용하고 있는 중에 *A. terreus*가 확인된 것은 지속되는 호중구감소증으로 인한 면역저하상태, 과사 부위로는 약제의 침투력이 감소할 수 있다는 것 등이 원인일 수 있겠다. Voriconazole 약물농도측정과 CYP2C19 유전자검사가 도움이 될 수 있었겠지만 당시 환자에게는 적용하지 못했다. 영상학적인 소견은 수 주에서 수 개월 동안 지연되어 나타날 수 있어 GM의 연속적인 측정이 중요하다. 본 증례의 환자에서는 voriconazole 투여 후 지속적으로 감소 추세로 그 치료반응을 평가하였을 때 혈청 GM의 수치가 지속적으로 감소하였고 추적 관찰한 CT에서도 호전소견을 보여, 치료반응 평가에 있어서 GM이 유용함을 알 수 있었다[13]. CMV 폐렴은 에이즈 및 이식환자에게서 주로 발생하는 질환으로 급성 백혈병 등의 혈액질환 환자에서는 조혈모세포이식 후 흔히 보고된다[14]. 이식 전 환자 중 만성 림프구성 백혈병에서 alemtuzumab, 림프종 환자에서 스테로이드와 rituximab과 관련되어 나타날 수 있다[15]. MD Anderson Cancer Center의 연구에 따르면 CMV 폐렴이 림프종 환자와 급성 백혈병에게서 증가하는 결과를 보였으며, 그에 따른 치사율이 림프종에서는 30%, 백혈병은 57%, 조혈모세포이식을 시행한 경우 100%까지도 보고되고 있다[15]. 이식 전 환자에서 CMV 폐렴의 증가 원인이 검사기법의 발달과 관심의 증대도 있었지만 그보다, 강력한 항암제의 사용으로 이전 골수 억제작용 외에 세포매개성 면역을 장기간 억제하는 작용과 과립구 수혈의 증가로 인한 것으로 보이며, 그 원인이 되는 약물의 종류로는 fludarabine, cytoxan, steroid 등이 있다[14]. 본 증례의 환자는 항암제로 fludarabine을 사용하였고, 이식을 시행하지는 않았지만 세포매개면역이 감소되었을 것으로 생각된다. 진단으로는 흉부방사선촬영에서 폐침윤이 보이고 증상이 있으면서 조직에서 CMV 항원 양성인 핵내봉입체를 확인하는 것이며, 항원혈증을 확인하는 것도 도움이 된다. 하지만 CMV 폐렴이 있는 환자에서의 CMV real time PCR의 민감도는 혈액과 기관지 폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)로 얻은 흡인액에서 각각 36.4%, 90.9%로 혈액에서의 검사는 CMV 폐렴과 직접적인 상관관계가 떨어지는 것으로 나타나 과잉치료를 하지 않기 위해서는 BAL 흡인액을 이용하여 검사하는 것을 권유하고 있다[16]. CMV 폐

렴의 치료로는 ganciclovir를 사용하고, 흔한 이상반응으로는 골수 억제에 있는데 조혈모세포이식 후 CMV 선제치료시 이식 전후 생착율과 관계가 있어 주의해야 하며 예방 목적으로 이식 전부터 ganciclovir를 처방하는 것은 오히려 T세포 관련 면역반응 회복을 지연시켜 후기 CMV 질환이나 진균 감염의 위험을 증가시키기 때문에 권고하지 않고 있다 [17, 18]. 본 증례에서는 CMV 폐렴을 치료하기 위해 3주간 ganciclovir를 사용하였고 이식 중 생착까지 foscarnet으로 변경 투여하였다. Foscarnet은 ganciclovir와 효과가 다르지 않고 골수억제빈도가 비교적 적어 사용했지만 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저인산혈증, 신독성 등이 있어 주의가 필요하다. Foscarnet과 ganciclovir를 병용하여 투여하는 방법도 고려할 수 있다 [19, 20].

2002년 Kim 등 [6]이 발표한 증례와 본 증례를 비교했을 때 급성 백혈병으로 치료 중 IPA가 발생했고 항진균제 치료 중 수술을 시행하여 IPA와 CMV 폐렴이 있는 것을 확인하였으며 그 후 치료과정을 거쳐 조혈모세포이식을 시행했다는 것까지 비슷하지만 예후는 달랐다. 두 증례의 차이로는 (1) amphotericin B deoxycholate 사용 중 조기에 voriconazole로 바꾼 것, (2) 진균 배양검사에서 *A. terreus*가 동정된 것, (3) CMV 폐렴 확인 후 ganciclovir 투여한 기간을 늘린 것, 4) 조혈모세포이식 전처치 중 ganciclovir 혹은 foscarnet 투여기간을 늘린 것 등을 제시할 수 있지만 예후가 좋았던 이유로 말하기엔 아직 이르다.

결론적으로 항암치료 중 발생한 IPA와 그 이외의 원인균을 찾기 위해 보다 적극적인 노력이 필요하고, 강력한 항암치료를 하는 환자는 이식 전이라 하더라도 CMV 폐렴이 발생할 수 있다는 것, 그리고 원인과 이상반응 등을 세심히 고려하여 항생제를 선택하고 치료기간 등을 결정하는 것이 도움이 되겠다.

## References

- Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001; 2001:113-39.
- Vigil KJ, Adachi JA, Chemaly RF. Viral pneumonias in immunocompromised adult hosts. *J Intensive Care Med* 2010;25:307-26.
- Razonable RR. Strategies for managing cytomegalovirus in transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1983-97.
- Snydman DR, Limaye AP, Potena L, Zamora MR. Update and review: state-of-the-art management of cytomegalovirus infection and disease following thoracic organ transplantation. *Transplant Proc* 2011;43 (3 Suppl):S1-S17.
- Varani S, Landini MP. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. *Herpesviridae* 2011; 2:6.
- Kim GB, Choi SM, Lee DG, Kim HR, Lee KW, Nam KW, Kwok SK, Son DK, Chang JH, Choi JH, Shin WS, Kim CC. Human cytomegalovirus pneumonia and pulmonary aspergillosis in a patient with acute myelogenous leukemia following chemotherapy. *Korean J Infect Dis* 2002;34:261-6.
- Kim YJ, Kim SI, Kim YR, Yang CW, Kang MW, Bang BK. Two successfully treated cases of posttransplant pneumonia caused by cytomegalovirus and *Aspergillus* coinfection. *J Korean Soc Transplant* 2008;22:130-4.
- Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwok YL, Wong PK, Kwan TH. Fatal case of *Aspergillus* coinfection in a renal transplant recipient suffering from cytomegalovirus pneumonitis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:619-22.
- Tigen E, Tigen K, Karaahmet T, Odabasi Z, Korten V. Concomitant *Aspergillus* and Cytomegalovirus infection in heart transplant: early diagnosis is the key to successful treatment. *Exp Clin Transplant* 2009;7:168-72.
- 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.
- Balajee SA. *Aspergillus terreus* complex. *Med Mycol* 2009;47 (Suol 1):S42-6.
- Cuenca-Estrella M, Bassetti M, Lass-Flörl C, Rácl Z, Richardson M, Rogers TR. Detection and investigation of invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 (Suppl 1):i15-24.
- Wu CJ, Lee HC, Lo HJ, Ko WC. Resolution of galactomannan antigenemia in a patient receiving oral voriconazole for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;70:528-30.
- Nguyen Q, Estey E, Raad I, Rolston K, Kantarjian H, Jacobson K, Konoplev S, Ghosh S, Luna M, Tarrand J, Whimbey E. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 2001;32:539-45.
- Chemaly RF, Torres HA, Hachem RY, Nogueras GM, Aguilera EA, Younes A, Luna MA, Rodriguez G, Tarrand JJ, Raad II. Cytomegalovirus pneumonia in patients with lymphoma. *Cancer* 2005;104:1213-20.
- Honda J, Yonemitsu J, Kitajima H, Yosida N, Fumirori T, Oizumi K. Clinical utility of capillary polymerase chain reaction for diagnosis of Cytomegalovirus pneumonia. *Scand J infect Dis* 2001;33:702-5.
- Mori T, Kato J. Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2010;91:588-95.
- Torres HA, Aguilera E, Safdar A, Rohatgi N, Raad II, Sepulveda C, Luna M, Kontoyiannis DP, Chemaly RF. Fatal cytomegalovirus pneumonia in patients with haematological malignancy.

- nancies: an autopsy-based case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:1160-6.
19. Choi SM, Lee DG, Park SH, Kim SH, Kim YJ, Min CK, Kim HJ, Lee S, Choi JH, Yoo JH, Kim DW, Lee JW, Min WS, Shin WS, Kim CC. Characteristics of cytomegalovirus diseases among hematopoietic stem cell transplant recipients : a 10-year experience at an university hospital in Korea. *Infect Chemother* 2009;41:9-19.
20. Avery RK, Marty FM, Strasfeld L, Lee I, Arrieta A, Chou S, Tatarowicz W, Villano S. Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;12:489-96.