

완전관해 상태의 급성전골수구백혈병 환자에서 발생한 치명적인 디블성 뇌 아스페르길루스증 1예

가톨릭대학교 의과대학 감염내과학교실¹, 혈액-종양내과학교실², 신경외과학교실³, 임상병리학교실⁴
송명준¹ · 이동건¹ · 서석민² · 김원철² · 빙홍건² · 우현영²
전연주² · 조석구² · 손병철³ · 이혜경⁴

A Case of Fatal Multiple Cerebral Aspergillosis in a Patient with Acute Promyelocytic Leukemia during Complete Remission

Myoung Joon Song, M.D.¹, Dong-Gun Lee, M.D.¹, Suk Min Seo, M.D.², Won Chul Kim, M.D.²,
Hong Gern Bin, M.D.², Hyun Young Woo, M.D.², Yeon Joo Jun, M.D.², Seok Goo Cho, M.D.²,
Byung Cheol Son, M.D.³ and Hae Kyung Lee, M.D.⁴

Division of ¹Infection and ²Hematology, Department of Internal Medicine, Departments of ³Neurosurgery,

⁴Clinical Pathology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Cerebral aspergillosis accounts for about 10% of all the cases of invasive aspergillosis. The brain is the only infected site in less than 10% of cases. The patients at high risk for aspergillosis are immunocompromised patients such as those in a neutropenic state after chemotherapy, AIDS and etc. We experienced a case of cerebral aspergillosis in a patient with acute leukemia that was in complete remission. The patient visited our hospital's ER due to nasal bleeding, and then he was quickly diagnosed as having acute promyelocytic leukemia. After the first induction chemotherapy, he achieved a complete remission. Loss of consciousness developed on day 31 after chemotherapy. High signal intensity in the right temporooccipital lobe and multiple nodular lesions in both cerebral hemispheres were observed on the brain MRI. Stereotaxic biopsy showed septate aspergillus hyphae in the brain specimen. Despite of the use of amphotericin B deoxycholate, the patient died of recurrent grand mal seizure and multiple organ failure. (*Korean J Hematol* 2005;40:167-171.)

Key Words: Aspergillosis, Brain infarction, Acute promyelocytic leukemia, Complete remission

서 론

침습성 아스페르길루스증은 면역저하 환자, 특히 항암치료 후 장기간의 호중구감소증 상태, 조혈모세포 및

각종 장기이식으로 면역억제제 복용, 후천성면역결핍증 환자에게서 발생되는 기회감염이다.¹⁾ 주로 포자가 포함된 공기를 흡입하여 미만성 혹은 국소성 폐렴, 출혈성 폐경색 및 폐농양 등의 폐병변이 가장 흔하고 이차적으로 혈액을 통하여 중추신경계, 간, 비장, 위장관

접수 : 2005년 7월 27일, 수정 : 2005년 9월 12일

승인 : 2005년 9월 12일

교신저자 : 조석구, 서울특별시 영등포구 여의도동 62번지

⑨ 150-713, 가톨릭대학교 성모병원

조혈모세포이식센터 혈액내과

Tel: 02-3779-1130, Fax: 02-780-3132

E-mail: chosg@catholic.ac.kr

Correspondence to : Seok Goo Cho, M.D.

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Catholic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea

62, Youido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-1130, Fax: +82-2-780-3132

E-mail: chosg@catholic.ac.kr

및 피부를 침범하며 원발성으로 폐이외의 장기를 침범하기도 한다.²⁾ 뇌를 침범한 침습성 아스페르길루스증은 매우 드문 질환으로 항진균 요법, 수술적 제거술에도 불구하고 예후는 매우 불량하여 사망률이 95% 이상에 달한다.³⁾ 저자들은 급성전콜수성백혈병으로 항암치료 후 완전판해가 되고 호중구감소증에서 회복된 환자에서 뇌경색을 동반한 다발성 뇌 아스페르길루스증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 이○○

성별/나이: 남자/44세

주소: 의식 저하와 동공 반사 소실

현병력: 44세 남자가 평소 건강히 지내다 비출혈이 있어 내원하였다. 내원시 시행한 검사상 말초혈액검사에서 혈색소 9.6g/dL, 혈소판 25,000/mm³, 백혈구 27,600/mm³였고 모세포가 관찰되어 골수 검사를 시행하여 급성전콜수구백혈병으로 진단되었다. 제5병일째 All-trans retinoic acid (45mg/m²/day) 투여를 시작하였고, 제7병일째 발열과 잇몸 출혈, 혈소판 20,000/mm³, 프로트롬빈시간 30% (INR 3.5) D-dimer 400ug/L 파종성혈관내응고가 발생하여 ceftazidime (4.0g/day), amikacin (750mg/day)을 6일동안 각각 정맥 투여하였고 보존적

치료를 병행하여 발열 그리고 잇몸 출혈, 혈소판 50,000/mm³, 프로트롬빈시간 70% (INR 1.5), D-dimer 100ug/L로 파종성혈관내응고가 호전되었다. 제15병일과 제17병일째 idarubicin (10mg/m²/day)을 투여하였고, 큰 문제없이 지냈으며 제48병일째 시행한 골수검사에서 완전판해상태였고 혈색소 11.5g/dL, 말초백혈구 8,100/mm³ (호중구 80%), 혈소판 250,000/mm³이었다. 제49병일째 갑자기 의식저하와 동공반사 소실이 나타났다.

과거력, 음주력, 약물력: 특이 소견은 없었다.

이학적 소견: 혈압 120/80mmHg, 맥박수 분당 72회, 호흡수 분당 20회, 체온 37°C였으며 경부, 흉부, 복부 및 사지 검사상 특이 소견이 없었다.

검사실 소견: 의식저하와 동공반사 소실 당시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 11,450/mm³ (호중구 89%), 혈색소 11.8g/dL, 혈소판 255,000/mm³, 프로트롬빈시간 81% (INR 1.15), 활성화부분프로트롬빈시간 28초, 생화학 검사에서 공복 혈당 114mg/dL, 요소질소 25.8mg/dL, 크레아티닌 0.78mg/dL, aspartate aminotransferase 17IU/L, alanine aminotransferase 18IU/L, 총 단백질 5.6g/dL, 알부민 3.3g/dL, 총 빌리루빈 0.5mg/dL, 나트륨 149mEq/L, 칼륨 3.9mEq/L, 알카리 인산분해효소 220IU/L, r-GTP 40 IU/L이었으며, 요검사에서는 특이소견이 없었다.

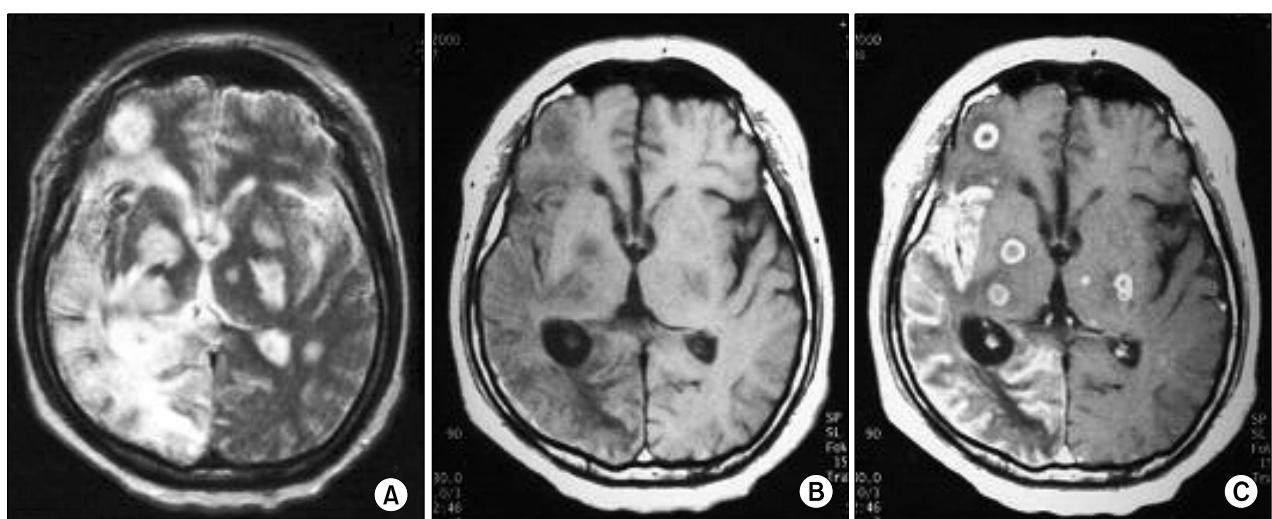


Fig. 1. (A) Axial T2-weighted image shows confluent high signal intensity in the right temporal and occipital regions. Multiple nodular high signal intensity lesions are scattered in both cerebral hemispheres. (B) Axial T1-weighted image shows hypointense areas in the corresponding areas of T2 abnormality. Thin high signal along the surface of the right temporo-occipital region may indicate hemorrhage. (C) Axial T1-weighted image with Gadolinium enhancement demonstrates diffuse gyral enhancement of the right temporal and occipital lobes and multiple ring enhancing nodules in both cerebral hemispheres. Consistent with subacute infarction and multiple brain abscesses.

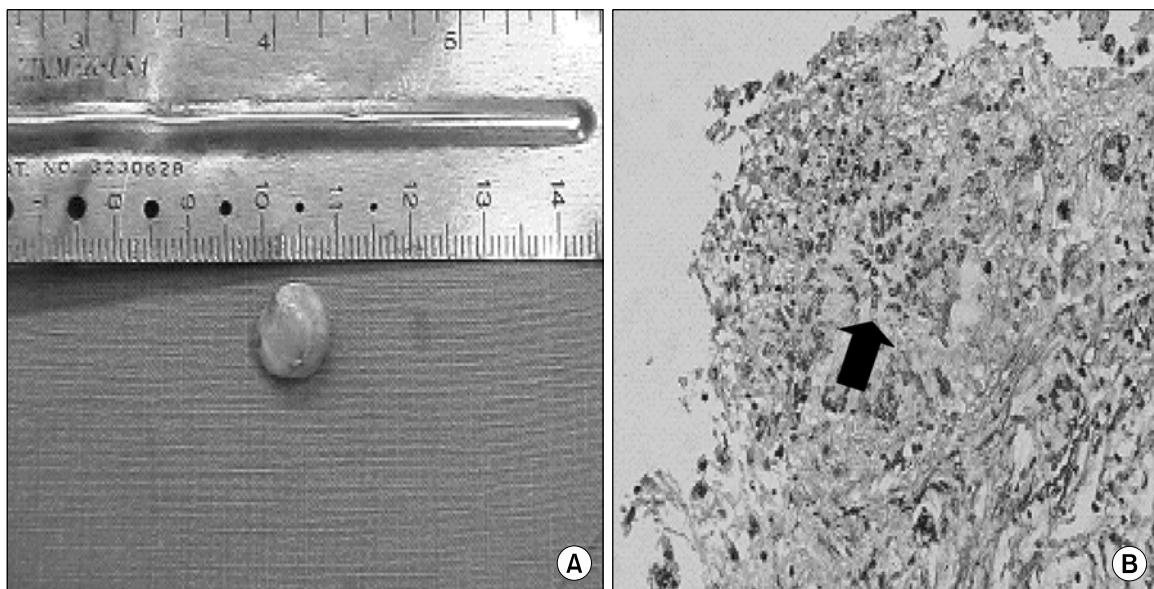


Fig. 2. (A) Stereotactic biopsy specimen shows white-to-greenish surfaced granuloma with 1cm diameter. (B) PAS-stained section of the cerebral abscess biopsy specimen showing septate Aspergillus hyphae (arrow), $\times 400$.

방사선 소견: 흉부 방사선 검사상 폐 병변은 관찰되지 않았다. 제52병일에 시행한 뇌자기공명영상검사상 우측 뒤통수관자이랑(occipitotemporal gyrus)에서 T1 강조영상에서는 음영감소, T2 강조영상 및 Gadolinium enhanced axial T1 강조영상에서 음영증가와 양측 대뇌 반구에 고리모양의 다발성 결절이 관찰되었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 발열은 없었으나 뇌자기공명영상에서 뇌경색 및 다발성 뇌농양이 의심되어 시행한 뇌척수액 검사에서 뇌압 15mmH₂O, pH 7.6, 백혈구 36/mm³ (호중구 75%, 림프구 25%)이었고, 그람염색, 항산균, 면역 경검법, 도말검사, 크립토콕쿠스 항원 검사에서 모두 음성이었으며 세균 및 진균배양검사도 음성이었다. 제57병일째 정위수술방법으로 전두엽병변을 절제생검하였고, 육안적 검사상 1 cm 직경의 연두빛 육아종조직이었으며 절개하자 건락고름이 관찰되었다. 조직검사상 예각의 가지를 이루는 유격균사가 밀집되어 관찰되는 아스페르길루스증을 진단하였다(Fig. 2). 진단 후 amphotericin B deoxycholate 1mg/kg/day를 시작하였으나 의식저하는 점차 악화되었고, 계속되는 대발작으로 호전되지 못하고 제69병일에 사망하였다. 사망 때까지 투여된 amphotericin B deoxycholate 양은 12일간 총 720mg이었다.

고 찰

뇌농양의 원인이 되는 진균은 cryptococcus neoformans, coccidioides immitis, histoplasma capsulatum, 칸디다종, 아스페르길루스종, 텔곰팡이증, Pseudallescheria boydii 등이다. 이 중 중추신경계의 아스페르길루스증은 대부분 혈액종양으로 인한 호중구감소 환자, 자가면역질환이나 조혈모세포이식 등의 치료에 의한 면역저하환자에서 발생하고, 그 외에 장기간의 스테로이드의 사용, 만성 알코올증, 당뇨병, 외상과 관련되어 기회 감염의 형태로 발생한다.^{1,4)}

아스페르길루스증의 중추 신경계 감염 경로는 첫째 폐 등의 일차 병소로부터의 혈행성 전파로 가장 흔한 경로이며 이 경우에 뇌출혈 및 작은 부위의 뇌경색을 일으킨다. 둘째 부비동, 중이, 안와 등 해부학적으로 뇌와 가까운 부위에서의 직접 파급에 의한 경우이며 혈행성 전파와 달리 넓은 부위의 뇌경색을 잘 유발한다. 마지막으로 외상 또는 신경외과적 처치 후 직접 감염으로 분류할 수 있다.^{5,6)} 이 중에서 정상면역 환자에서의 침습성 아스페르길루스증에서는 Karim 등이 부비동 등에서의 직접 파급이나 외상에 의한 직접 감염에 의해 주로 이루어진다고 보고하였다.⁷⁾ 본 환자에서는 외상의 병력이 없고 비교적 넓은 부위의 뇌경색 및 다발성 뇌농양이 유발되어 균체의 직접 침입의 가능성성이 있지만, 뇌자기공명영상에서 부비동, 안와 주위 골 감염 소견이 없어 직접 파급에 의해서보다는, 아스페르길루스는 일차적으로 호흡기 감염의 원인이므로 발병 전 항암치료를 하였고 일시적인 호중구감소성 발열이 있었던 것을 미루어 흉부방사선에서 관찰되지는 않았지만 미세 잠

아스페르길루스증의 중추 신경계 감염 경로는 첫째 폐 등의 일차 병소로부터의 혈행성 전파로 가장 흔한 경로이며 이 경우에 뇌출혈 및 작은 부위의 뇌경색을 일으킨다. 둘째 부비동, 중이, 안와 등 해부학적으로 뇌와 가까운 부위에서의 직접 파급에 의한 경우이며 혈행성 전파와 달리 넓은 부위의 뇌경색을 잘 유발한다. 마지막으로 외상 또는 신경외과적 처치 후 직접 감염으로 분류할 수 있다.^{5,6)} 이 중에서 정상면역 환자에서의 침습성 아스페르길루스증에서는 Karim 등이 부비동 등에서의 직접 파급이나 외상에 의한 직접 감염에 의해 주로 이루어진다고 보고하였다.⁷⁾ 본 환자에서는 외상의 병력이 없고 비교적 넓은 부위의 뇌경색 및 다발성 뇌농양이 유발되어 균체의 직접 침입의 가능성성이 있지만, 뇌자기공명영상에서 부비동, 안와 주위 골 감염 소견이 없어 직접 파급에 의해서보다는, 아스페르길루스는 일차적으로 호흡기 감염의 원인이므로 발병 전 항암치료를 하였고 일시적인 호중구감소성 발열이 있었던 것을 미루어 흉부방사선에서 관찰되지는 않았지만 미세 잠

재 폐 병변이 있다가 혈행성 전파로 뇌 병변을 일으켰을 것이라 사료된다.

임상 양상은 아스페르길루스가 뇌실질 내 혈관을 침범하여 뇌경색, 대뇌동맥혈전증을 일으키거나 이차적으로 진균동맥류, 뇌지주막하 출혈, 뇌출혈 등을 유발할 수 있고, 균사가 뇌실질로 직접 침투하여, 염증성 반응과 괴사를 유발시켜 뇌농양, 육아종, 뇌신경 마비 등 다양하게 보일 수 있다.^{8,9)}

진단은 발작이나 뇌신경 마비 등의 뇌병변에 연관된 다양한 소견이 나타나면 방사선학적인 검사 등을 통해 의심하여 볼 수 있으나, 본 증례에서와 같이 발열이 없거나 부비동이나 폐 등의 원발 병소가 없는 경우에는 진단이 늦어질 수 있다. 또한 뇌척수액 검사에서는 단백질이 증가하는 것 외에는 특징적인 소견이 없고 아스페르길루스가 배양될 가능성도 희박하다.¹⁰⁾ 방사선학적으로는 균사가 주위 혈관벽에 부착하기 쉽게 하기 위해 혈류가 느린 작은 혈관에 주로 침범하기 때문에 피질밑백색질에서 비출혈성, 조영증강이 되지 않는 급성 열공경색증과 비슷한 소견을 보이고, 병소의 25%정도에서 출혈을 동반한 다발성 병변이 후두와 기저핵부위에 빈번히 관찰된다고 보고하고 있다.¹¹⁾ 급성의 다발성 뇌병변이 있을 경우 원격 전이, 다발성 뇌색전증, 화농성 감염에 의한 패혈색전증 등을 감별해야 한다. 원격 전이의 경우에는 조영증강이 되는 반면에 아스페르길루스증의 뇌병변은 조영증강되지 않는 점이 진단에 도움을 줄 수 있으며, 다발성 뇌색전증은 영상으로 구분하는 것은 어렵지만 뇌색전증은 작은 혈관에 부위보다는 피질부위에 주로 침범한다. 마지막으로 패혈색전증은 영상검사에서 병변분포와 출혈성 경향 등이 아스페르길루스증과 비슷해 보일 수 있으므로 환자의 면역상태나 증상 등의 임상 양상과 함께 평가해야 한다.¹¹⁾ 결국 이런 영상 소견만으로는 뇌 아스페르길루스증을 진단하는 것은 충분하지 않으며 수술시 채취한 조직 검사 소견과 배양검사만이 현재로서는 아스페르길루스증을 확진할 수 있는 방법이다.

침습성 아스페르길루스증에 대한 치료로는 조직학적 진단 및 약물치료의 효과를 증가시킬 수 있는 수술적 절제술과 함께 항진균제의 병합요법이 예후를 좋게 할 수 있을 것으로 보인다.¹²⁾ 그럼에도 불구하고 침범부위 별 사망률은 파종성 혹은 중추신경계 감염 88.1%, 폐 60.2% 순으로 나타나며 특히 뇌 아스페르길루스증은 90% 이상 그리고 면역저하 환자에게는 95% 이상의 사망률을 보인다.³⁾ 본 증례에서 환자의 경과가 치명적이었던 것은 다발성 뇌농양이었고 광범위한 뇌경색이 동

반되어 있었으며 증상발현에서 치료시작까지의 기간이 길었고, 약제로 사용한 amphotericin B deoxycholate는 혈액-뇌 장벽을 통과문제가 있어 효과에 한계가 있었다고 생각된다. 앞으로 조기 진단에 대한 연구가 필요하며, 총투여량에 따라 신경독성, 신독성의 이상반응이 많은 amphotericin B 이외에 최근 voriconazole 등의 새로운 항진균제에 의한 성공적인 치료가 보고되고 있어 앞으로 환자 치료에 많은 도움이 될 것으로 생각한다.¹³⁾

국내 문헌 고찰 결과 부비동 등에서 직접 파급된 것과 외상 후 신경외과적 수술에 의한 것을 제외하고 일차 병소로부터의 혈행성 전파에 의하거나 의심되는 경우는 생후 15일된 남아, 당뇨병인 환자, 급성 림프구성 백혈병으로 항암치료 후 호중구 감소증 상태에서 폐 아스페르길루스증이 있었던 소아, 류마티스 관절염으로 스테로이드 복용, 신장이식 후 면역억제제 복용하는 환자에게서 총 5례가 보고되었다.^{9,14-17)} 하지만 본 증례처럼 급성 골수성 백혈병 환자에서 호중구감소증에서 회복한 상태에서 폐 병변 등의 일차 병소가 발견되지 않은 뇌 아스페르길루스증의 예는 보고된 바가 없었다. 환자들은 다발성 병변에 뇌농양 또는 뇌경색 소견을 보였으며, 호중구 감소상태의 급성 백혈병 소아를 제외하고 폐 등에서 일차 병소를 찾을 수 없었고, 뇌병변부위의 생검 또는 수술을 통해 뇌 아스페르길루스증을 진단하였다. 치료로는 amphotericin B deoxycholate (1mg/kg/day)를 3주 이상 13주까지 사용하였으며, 이 중 1례가 호흡부전으로 사망하였고 나머지는 신경학적 후유증을 남긴 채 회복되었다.

결론적으로, 저자들은 급성 전골수구백혈병 환자에서 완전관해 이후에 발생한 뇌경색을 동반한 다발성 뇌아스페르길루스증을 경험하였기에 보고한다. 본 증례는 침습성 아스페르길루스증이 면역저하환자에서 주로 발생하나 호중구감소증에서 회복된 환자에서도 발생할 수 있음을 시사한다.

요약

뇌 아스페르길루스증은 드문 중추 신경계 감염으로 면역저하 환자들에서 기회감염으로 발생한다. 그러나 호중구감소 상태가 아닌 환자에서도 드물지만 아스페르길루스증이 발생할 수 있으며 앞으로 더욱 주의를 기울이고 조기 진단을 통해서 빠른 치료의 시작이 중요할 것이라 생각한다. 저자들은 급성 전골수구백혈병 환자에서 항암치료 후 호중구감소증에서 회복되고 완전관

해상태에서 폐 병변을 동반하지 않은 다발성 뇌 아스페르길루스증을 경험하고 문현고찰과 함께 증례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Hori A, Kami M, Kishi Y, Machida U, Matsumura T, Kashima T. Clinical significance of extra-pulmonary involvement of invasive aspergillosis: a retrospective autopsy-based study of 107 patients. *J Hosp Infect* 2002;50:175-82.
- 2) Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781-805.
- 3) Lin S, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systemic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
- 4) Rubin RH, Young LS, van Furth R. Clinical approach to infection in the compromised host. 4th ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002: 193-6.
- 5) Kim YI, Han SR, Kim BK, Chung TI, Rye SY. Two cases of invasive aspergillosis of sino-nasal origin. *J Korean Neuro Assoc* 2000;18:368-71.
- 6) Kim JD, Kim EJ, Park SJ, Cho CW, Youn SM. Two cases of cerebral aspergillosis following cranial operation. *J Korean Neurosurg Soc* 2000;29:1094-7.
- 7) Karim M, Alam M, Shah Aa, Ahmed R, Sheikh H. Chronic invasive aspergillosis in apparently immunocompetent hosts. *Clin Infect Dis* 1997;24:723-33.
- 8) Sharma Rr, Gurusinghe NT, Lynch PG. Cerebral infarction due to aspergillosis arteritis following glioma surgery. *Br J Neurosurg* 1992;6:485-90.
- 9) Kim SS, Jeong JI, Cha JK, Kim SH, Kim JW, Kim HD. A case of intracerebral aspergillus abscess presenting as cerebral infarction. *J Korean Neurol Assoc* 1998;16:87-90.
- 10) Lyon RW, Andriole VT. Fungal infections of the CNS. *Neurol Clin* 1986;4:159-70.
- 11) Kei Y, David AS, Ana R, et al. Imaging findings in intracranial aspergillosis. *Acad Radiol* 2002;9:163-71.
- 12) Coleman JM, Hogg GG, Rosenfeld JV, Waters KD. Invasive central nervous system aspergillosis: cure with liposomal amphotericin B, itraconazole, and radical surgery-case report and review of the literature. *Neurosurg* 1995;36:858-63.
- 13) De Lastor V, Lefort A, Zappa M, Dufour V, Belmatoug N, Fantin B. Two cases of cerebral aspergillosis successfully treated with voriconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:297-9.
- 14) Lim JY, Choi JO, Lee KS, Chae SH, Joo MJ. MR imaging of cerebral aspergillosis in an infant with normal-immunity: a case report. *J Korean Radiol Soc* 2000;42:605-8.
- 15) Lee TK, Choi JH, Choi CW, et al. A case of cerebral aspergillosis in a patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Rheuma Assoc* 2003;10:438-41.
- 16) Woo YS, Kim MJ, Jang JH, et al. Successful treatment of cerebral aspergillosis with liposomal amphotericin B and minimal invasive surgery in a patient who received renal transplant 10 year ago. *Korean J Nephrol* 2001;20:702-6.
- 17) Lee J, Cho B, Lee HJ, Kim SY, Chung NG, Kim HK. Successful treatment of cerebral aspergillosis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2001;7:121-8.