치료받지 않은 급성골수성백혈병 환자의 대장에서 발생한 침습성 Aspergillosis 1예

부산대학교 의과대학 ¹내과학교실 혈액종양내과, ²병리학교실

문지윤¹ · 최영진¹ · 신호진¹ · 정주섭¹ · 송무곤¹
한동철¹ · 박지영¹ · 김경엽¹ · 김활웅² · 조균제¹

A Case of an Untreated Acute Myeloid Leukemia Patient with Invasive Aspergillosis that Developed at the Colon

Ji Yoon Moon, M.D.¹, Young Jin Choi, M.D.¹, Ho Jin Shin, M.D.¹, Joo Seop Chung, M.D.¹,
Moo Kon Song, M.D.¹, Dong Cheul Han, M.D.¹, Ji Young Park, M.D.¹,
Kyung Yup Kim, M.D.¹, Hwal Woong Kim, M.D.² and Goon Jae Cho, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

Invasive aspergillosis needs to be paid extra attention to these day since chemotherapy and stem cell transplantation bring about immune suppression. The lung is the main portal of entry and once involved, invasive aspergillosis may be delivered by hematogenous spread into the central nervous system, liver, spleen, gut and adrenal gland. However infections through the gastrointestinal track are not common. In these cases, abdominal pain and diarrhea can be the major symptoms and amphotericin B is the treatment of choice. We report here on a patient with untreated acute myeloid leukemia who suffered from bloody diarrhea without any lung lesion; this patient had ulcer close to cecum on colonoscopy, and then he was diagnosed as suffering with aspergillosis with H&E staining and PAS staining on the biopsy specimen. (*Korean J Hematol* 2006;41:115-118.)

Key Words: Aspergillosis, Leukemia, Gastrointestinal tract

서 론

침습성 aspergillosis는 악성혈액질환을 포함한 악성 종양 환자에서 항암화학요법을 시행받는 경우 발생 가능한 진균 감염의 일반적인 형태이다. 최근 십여년간 aspergillus 감염은 강화된 화학요법과 면역 억제제의 사용, AIDS 환자의 증가, 그리고 조혈모세포이식 등으로 그 빈도가 현저히 증가되고 있다. 이 질환의 진단과

예방, 그리고 치료 등에 있어 많은 개선에도 불구하고 여전히 사망률과 이환율은 높다.¹⁾ Denning 등은 침습성 aspergillosis가 항암화학요법에 의한 과립백혈구 감소증에서 발생한 경우 사망률은 50~60%에 이르며, 조혈모세포 이식과 관련된 경우는 90%에 이른다고 보고하였다.²⁾

폐는 침습성 aspergillosis의 일반적인 침입통로이며, 혈관 침습적인 성격이 강하여 혈행으로의 확산을 통한 중추 신경계, 간, 비장, 위 장관계, 부신 그리고 피부

접수 : 2006년 4월 21일, 수정 : 2006년 5월 25일
승인 : 2006년 6월 10일
교신저자 : 조균제, 부산광역시 서구 아미동 1가 10
☎ 602-739, 부산대학교병원 내과
Tel: 051-240-7795, Fax: 051-240-7796
E-mail: hojinja@daum.net

Correspondence to : Goon Jae Cho, M.D.
Department of Internal Medicine, Busan National University
College of Medicine
10 1-ga Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: +82-51-240-7795, Fax: +82-51-240-7796
E-mail: hojinja@daum.net

등의 장기 침범을 보이는 경우가 많다. 하지만 폐 외 기관으로의 일차적 침범은 매우 드물며, 특히 위장관계에서의 침범은 더욱 드물다.^{4,5)} 저자들은 치료받지 않은 급성골수구성백혈병 환자에서 대장에 일차적으로 발생한 침습성 aspergillosis를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

75세 여자가 치핵과 농양을 주소로 시행한 혈액학적 검사에서 백혈구감소증이 있어 이의 평가를 위해 본원으로 내원하였다. 내원 당시 환자는 급성 병색을 띄지 않았고, 혈압은 120/80mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 38.5°C였다. 두경부, 흉부, 복부, 진찰 소견상 정상이었고 심잡음 및 비정상 호흡음은 들리지 않았다. 혈액 검사상 백혈구 수 $1,870/\text{mm}^3$ (호중구 2%), 혈색소 10.1g/dL, 혈소판 수 $183,000/\text{mm}^3$ 였으며, 모세포가 27% 관찰되었다. 간기능 검사에서 AST,

Fig. 1. On the cecum, 0.6cm sized ulcer with whitish exudates and erosions were noted.

Fig. 2. In the underlying mucosa and submucosa, there are many septated hyphae with necrotic material. (A) H&E stain ($\times 40$), (B) H&E stain ($\times 100$), (C) H&E stain ($\times 400$).

Fig. 3. After 2 weeks of amphotericin B medication, ulcer and erosions were much improved and small flare was remained.

ALT는 각각 21IU/L, 12IU/L였고 ALP는 222IU/L였으며 LDH가 734 IU/L로 상승되어 있었다. 총 단백 5.5 g/dL, 알부민 2.9g/dL, BUN/Cr 13/0.6mg/dL이었으며 소변 검사에서는 이상 소견이 없었다. 적혈구 침강 속도는 120mm/hrs, CRP는 10.07mg/dL였다. 단순 흉부 방사선 촬영 및 심전도는 이상 소견을 보이지 않았다. 내원 후 발열로 인해 혈액 배양 검사를 시행하였으나 동정된 균은 없었다. 골수 검사를 시행하여 반복 염색 체이상 급성 골수성 백혈병으로 진단되었다.

환자는 내원 당시부터 혈성 설사를 호소하였고, 입원 후에도 증상이 지속되어 대장 내시경을 시행하였다. 내시경상 맹장부위와 횡행 결장에서 궤양이 관찰되었고 궤양 부위에서 시행한 조직 검사상(Fig. 1) 괴사된 조직절편들과 염증성 삼출물 사이에 예각을 가진 균사들이 관찰(Fig. 2)되어 aspergillosis로 진단하였다.

침습성 aspergillus 진단 후 amphotericin B를 1mg/kg으로 치료하였으며, 치료 일주일 후부터 간헐적으로 호소하던 설사가 중단되었고, 약 2주간의 투약 후 추적 관찰을 위한 대장 내시경상 궤양이 상당히 호전되었다(Fig. 3). 재차 시행한 조직 검사상 aspergillus는 더 이상 관찰되지 않았다. 항암 화학 요법을 고려하던 중 환자에게 발열과 오한 등이 발생하였고, 균 동정상 *Enterobacter cloacae* 동정되어 항생제 사용하며 경과 관찰하던 중 증상은 호전되었으나 전신 쇠약감 심해지고, 고령 등을 고려하여 항암 화학요법을 시행하지하기로 하고 환자는 중소 병원으로 전원되었다.

고 찰

Aspergillus 종은 대부분의 환자에서 호흡기가 주요한 침입의 통로이다. Hori 등이 1,043명의 악성혈액질환으로 사망한 환자를 대상으로 한 부검에 기초한 후향적인 연구에서 107예에서 aspergillus 감염이 증명되었고 이 중 104예는 폐감염이 일차 감염이었다.⁶⁾ 두 예는 기관지에서 일차적 aspergillus 감염이 확인되었으며 나머지 한 예는 신장에서 발견되었다. 이 연구에서 폐 외 침범의 경우 107예 중 53예에서 발견되었다. 폐에서 다른 장기로의 전파는 크게 두 가지 기전으로 나뉘어지는데 첫 번째는 aspergillus 종이 혈관 침습적인 성격이 강하여 일차적으로 폐에서 기인하여 중추 신경계, 간, 기관지, 장 등으로 전파되는 것이고 두 번째는 인접한 장기로 직접 전파되는 것으로 여기에는 흉막과 심장, 위, 간, 그리고 큰 혈관 등이 있다.

하지만 위장관계도 감염의 또 다른 목표가 될 수 있으며, 일차적인 감염경로가 될 수 있다고 Hori 등은 기술하였으며 Mederis 등은 항암 화학 요법으로 장의 점막이 손상받은 경우 위장관계에서의 aspergillus의 일차적 침범을 기술하였다.⁷⁾ Prescott 등⁸⁾이 890구를 대상으로 한 부검에서 14구는 하부 위장관에만 감염이 국한되어 있었고 Ansorg 등^{7,10)}은 장점막에 손상이 있는 환자에서 galactomannan 항원이 혈류에서 발견됨을 보고하였다. 본 증례의 경우 환자는 점막 손상을 받을 만한 항암 화학 요법 등의 시행은 없었으나, 단순 흉부 사진에서 이상 소견이 없었으며, 기침, 객담, 호흡곤란 등의 호흡기 증상을 호소하지 않았고 발열로 인해 혈액 균 배양을 수 차례 시행하였으나 aspergillus는 한 차례도 동정되지 않았다. 이는 일차적으로 위장관계의 침입에 합당한 소견이다.

Aspergillosis의 폐 외 침범의 경우, 침범한 장기에 따른 증상이 나타난다. 특히 위장관계를 침범한 경우 절반의 환자에서 복부 통증, 토혈, 혈변 등이 발생한다.⁶⁾ Hori 등⁶⁾은 연구에서 aspergillus 환자 9명 중 5명에서 혈성 설사를 보고하였고, Weingrad 등⁹⁾은 aspergillus가 장벽을 침범하여 설사를 유발한 증례를 보고하였다. 본 증례의 경우도 환자는 내원 후 반복적인 설사를 호소하였고 증상은 amphotericin B의 투여 후 소실되었다. Hori 등⁶⁾은 하부 위장관 aspergillus 환자 9명 중 궤양 7예, 농양이 1예, 그리고 나머지 1예에서는 색전증 등을 보고하였다.

침습성 aspergillosis의 진단은 확진된(proven), 유력

한(probable), 가능한(possible)으로 나눌 수 있다. 이 침습성 aspergillosis의 확진을 위해서는 임상적으로 의미있는 증상의 발생과 조직 검사상에서의 aspergillus의 증명, 그리고 배양 검사상에도 균이 증명되어야 한다. 본 증례의 경우에는 환자는 혈성 설사를 호소하였고 대장 내시경을 통한 조직 검사에서 aspergillosis를 증명하였으나 균 배양에서 양성 소견을 보이지는 못하였다. 이는 침습성 aspergillosis를 확진할 수는 없으나 유력한 진단에는 부합하는 소견이다.

위장관계에서 일차적으로 기인한 감염성 aspergillosis는 증례가 아주 드물며, 본 증례와 같이 항암 화학요법을 시행하지 않은 경우는 더욱 그러하다. 이 증례의 경우 흡입된 aspergillus 포자가 비강 내 점막의 작용으로 인두를 통해 위장관계로 흡입되었을 것으로 추정해 볼 수 있다. 일반적으로 범발성 aspergillosis로 사망한 환자의 40~50%에서 위장관계 감염이 발견되지만 환자가 생존해 있는 동안 진단이 되는 경우는 드물다. 더구나 폐나 혈행성 aspergillosis의 동반 없이 원발성으로 급성 백혈병 환자의 위장관계에서 aspergillus가 발견된 보고는 현재까지 없다. 이에 저자들은 혈성 설사를 주소로 내원한, 관해 유도 항암 요법을 받지 않은 급성 골수성 백혈병 환자에서 대장내시경을 통한 조직 검사로 위장관계 aspergillus가 진단되었기에 보고하는 바이다.

요 약

침습성 aspergillosis는 항암화학요법의 사용과 장기이식으로 인한 면역 억제 등으로 그 중요성이 증가되고 있다. 주로 폐감염이 일차적인 감염으로서, 혈행성 내지 인접한 장기로 전파가 가능하나 위장관계 감염이 일차적인 감염이 되는 경우는 드물다. 하지만 이러한 경우 복통이나 설사 등이 주요한 증상이며 amphotericin B가 치료의 근간이 된다. 저자들은 폐감염이 보이지 않은, 급성 골수성 백혈병 환자에서 혈변을 주소로 시행한 대장내시경에서 맹장 주위에서 궤양이 발견되었고, 이 조직에서 H&E stain, PAS stain를 통해 invasive aspergillosis를 진단하였으며, 특히 이 환자가 항암 화학요법을 시행하지 않았다는 점에서 다른 증례들과

구별되기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Denning DW, Evans EG, Kibbler CC, et al. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. British Society for Medical Mycology. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:424-36.
- 2) Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2,121 published cases. Rev Infect Dis 1990;12:1147-201.
- 3) Kami M, Hori A, Takaue Y, et al. The gastrointestinal tract is a common target of invasive aspergillosis in patients receiving cytotoxic chemotherapy for hematological malignancy. Clin Infect Dis 2002;35:105-6.
- 4) Prescott RJ, Haboubi NY, Burton IE. Gastrointestinal tract aspergilloma: possible cause of malabsorption. J Clin Pathol 1994;47:170-1.
- 5) Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. Aspergillosis: the spectrum of the disease in 98 patients. Medicine (Baltimore) 1970;49:147-73.
- 6) 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.
- 7) de Medeiros CR, Dantas da Cunha A Jr, Pasquini R, Arns da Cunha C. Primary renal aspergillosis: extremely uncommon presentation in patients treated with bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1999;24:113-4.
- 8) Prescott RJ, Harris M, Banerjee SS. Fungal infection of the small and large intestine. J Clin Pathol 1992;45:806-11.
- 9) Weingrad DN, Knapper WH, Gold J, Mertelsmann R. Aspergillus peritonitis complicating perforated appendicitis in adult acute leukaemia. J Surg Oncol 1982;19:5-8.
- 10) Ansorg R, van den Boom R, Rath PM. Detection of aspergillus galactomannan antigen in foods and antibiotics. Mycoses 1997;40:353-7.