

침습성 기관-기관지 아스페르길루스증: 증례보고 및 국내 문헌 고찰

최재기 · 노진희 · 이보희 · 윤재승 · 김시현 · 권재철 · 홍지형 · 이국진 · 박선희 · 최수미 · 이동건 · 최정현 · 유진홍
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Invasive Tracheobronchial Aspergillosis : Case Reports and a Literature Review

Invasive tracheobronchial aspergillosis (iTBA) is an uncommon clinical manifestation of invasive aspergillosis and this is usually limited to the large airways. Its pathophysiology and clinical features are obscure, but some fatal cases of iTBA in immunocompetent patients have also been reported. We describe 4 cases of iTBA in the patients with hematologic malignancies, that was early diagnosed by bronchoscopy, a computed tomography and successfully treated by proper antifungal treatment. And we also review the cases of iTBA reported in Korea.

Key Words: Aspergillosis, Trachea, Bronchi, Korea

Jae-Ki Choi, Jin-Hee No, Bo-Hee Lee, Jae-Seung Yun, Si-Hyun Kim, Jae-Cheol Kwon, Ji-Hyung Hong, Guk-Jin Lee, Sun Hee Park, Su-Mi Choi, Dong-Gun Lee, Jung-Hyun Choi, and Jin-Hong Yoo

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

서론

침습성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis)은 면역능이 저하된 환자에게 생기는 기회 감염증으로, 항암 치료를 받는 혈액종양 환자와 면역억제제, 스테로이드를 사용하는 환자에게 주로 발생하며 최근 그 발생 빈도가 증가하고 있다[1]. 그 중 기도내 국한된 아스페르길루스 감염을 일컫는 기관-기관지 아스페르길루스증(tracheobronchial aspergillosis, TBA)은 전체 아스페르길루스 호흡기 감염의 약 7%를 차지하는 질환으로 침습성 아스페르길루스 폐렴(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)보다 면역저하의 정도가 심하지 않은 환자에게 호발하는 것으로 알려져 있다[2]. Kramer 등은 TBA를 기관 내 병변의 병리적 특징과 기관지경 소견, 임상 소견을 기초로 침습성(invasive), 부패성(saprophytic), 알러지성(allergic)으로 나누었으며, 그 중 침습성은 다시 궤양성(ulcerative), 위막성(pseudomembranous), 단순(simple) 아스페르길루스 기관-기관지염으로 분류하였다[3]. 침습성 기관-기관지 아스페르길루스증(invasive tracheobronchial aspergillosis, iTBA)은 IPA와 다른 임상 양상을 보이는데, 초기에는 아스페르길루스 균사가 기관지 점막 표면에서 증식하면서 기침, 객담 등의 증상이 관찰되고 질병의 후기에는 기관, 기관지 점막과 혈관 등의 주변 조직을 침범하고 괴사성 조직과 균사 덩어리에 의한 기도 폐색을 일으켜 천명음, 출혈, 호흡부전 등을 나타내게 된다[4]. 그러므로 질병의 초기에 진단하여 빠르게 치료할 경우 좋은 임상 경과를 보이지만 진단과 치료가 지연될 경우 질병의 해부학적 특성으로 인해 합병증이 나타나게 된다[5]. 국내에서는 지금까지 8개의 증례가 보고된 바 있고 그 중 혈액암 환자는 3례였으며 저자들이 경험한 1례가 포함되어 있다[6-13]. 저자들은 4명의 증례를 경험하였고 모두 성공적으로 치료하였기에 이를 보고하고자 하며, 지

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: August 5, 2010

Revised: September 23, 2010

Accepted: October 14, 2010

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

금까지 국내에 발표된 증례들을 문헌 조사하여 임상적 특징 등을 알아 보고자 하였다.

증례

2004년 1월부터 2009년 12월까지 가톨릭대학교 가톨릭조혈모세포 이식센터에 입원했던 혈액암 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하여 proven (확진) 3례, probable (거의 틀림없는) 2례의 총 5례의 iTBA 환자를 확인하였다. 이 중에는 2004년에 본 센터에서 보고한 급성 림프구성 백혈병에서 발생한 iTBA 증례도 포함되었다[12]. 본 보고에서는 2004년 이후의 4례를 정리하였다.

iTBA의 진단은 Mycology Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC/MSG, 2008) 기준에 따라 진단하였다[14]. 다만 임상적, 미생물학적 기준을 충족하고, 전산화 단층촬영(computed tomography, CT) 소견상 기관-기관지염 소견을 보이는 경우, 기관지내시경을 시행하지는 않았어도 probable iTBA로 진단하였다. Kramer 등[3]이 제시한 TBA 분류법을 이용하여 증례들을 분류하였으며 기도의 폐색을 동반한 경우는 따로 표기하였다. 정상 면역을 보이는 환자 중 기도 점막층의 진균 감염 없이 기도 내 단순 집락 형성에 의한 기도 폐색을 보이는 기관지내 아스페르길루스종(endobronchial aspergilloma)은 연구에서 제외하였다. 본 연구는 가톨릭대학교 여의도성모병원과 서울성모병원 임상연구심의위원회의 심의를 통과하였다(XC10REMI0083S, XC10REMI0083K).

1. 증례 1

51세 여자로 급성 골수성 백혈병으로 idarubicin-cytarabine 관해 유도 항암치료 시행하였으나 관해 되지 않은 환자로, 내원 3주 전부터 가래를 동반한 기침과 경도의 호흡곤란을 호소하였다. 발열은 없었으며 흉부 청진시 전흉부 중앙에서 경도의 협착음이 청진되었다. 경부, 복부 및 사지 검사상 특이 소견은 없었다. 내원하여 시행한 말초 혈액검사에서 백혈구 $530/\text{mm}^3$ (절대호중구수 $0/\text{mm}^3$), 혈색소 9.3 g/dL, 혈소판 $12,000/\text{mm}^3$ 였고, 혈청 생화학검사에서 혈액요소질소/크레아티닌 18.3/2.03 mg/dL, C-반응성 단백 66.9 mg/L, 혈청 갈락토만난 항원검

사(galactomannan, GM, Platelia Aspergillus EIA, Bio-Rad, Korea) 0.05 IU/mL 이었다. 초기 흉부 X선 검사는 특이소견 관찰되지 않았지만 기관지 협착음과 기침, 객담, 호흡곤란 호소하여 흉부 CT를 시행하였다. CT 결과 기관 하부와 우 주기관지, 우상엽 분지에 기관지벽 비후와 조영증가소견 관찰되어 기관-기관지염이 의심되었고 폐실질의 침윤은 관찰되지 않았다. 환자 기관내 병변 확인 위해 기관지 내시경검사 시행하였고 우기관지 기시부부터 중간분지 전까지 기관내 위막 형성과 기관지벽 비후에 의한 내경 폐색이 관찰되는 위막성 기관 기관지염을 진단할 수 있었다(Fig. 1). 환자는 기관지 점막 조직검사와 기관지 세척 검사를 시행하였고 기관지 점막 조직 생검 결과 진균 균사체가 확인되었으며 기관지 세척액으로 시행한 진균 배양검사에서 *Aspergillus fumigatus*가 확인되었다. 환자는 IPA를 동반하지 않은 위막성 아스페르길루스 기관-기관지염 proven 증례로 진단. Amphotericin B deoxycholate (AMB) 1 mg/kg/일 정맥주사를 시작하였다. AMB 투여 11일 후 신독성으로 voriconazole 경구제로 변경하였다. Voriconazole 경구 유지하며 재관해 유도 항암치료를 시행하였고 호중구감소증 기간 동안 침습성 아스페르길루스증이 진행되는 소견은 관찰되지 않았다. 총 7개월의 항진균제 치료 후 CT에서 완전반응 소견 관찰되고 임상증상 소실되어 치료를 종결하였다.

2. 증례 2

60세 남자로 2개월 전 골수 이형성 증후군을 진단 받고 azacytidine 항암치료 2회 시행 후부터 점차 진행되는 호흡곤란과 객담을 동반한 기침이 발생하였다. 신체진찰에서 액와 체온은 38.1°C 호흡수는 20회/분이었고, 흉부 청진에서 우하폐야에서 수포음과 함께 전흉부 중앙에서 협착음(stridor)이 청진되었다. 말초 혈액검사에서 백혈구 $940/\text{mm}^3$ (절대호중구수 $40/\text{mm}^3$), 혈색소 7.9 g/dL, 혈소판 $8,000/\text{mm}^3$ 였고, C-반응성 단백 229 mg/L이었으며 GM 수치는 0.51 IU/mL로 측정되었다. 초기 흉부 X선 검사상 양폐하에 침윤이 관찰되었고 흉부 CT에서는 기관 시작부에서 대동맥궁까지 결절성 비후와 주변 지방조직으로의 침윤, 조영 증강이 관찰되었다(Fig. 2A). 기관지 내시경에서 상부 기관부터 기관지 분절까지 기관지 점막의 심한 염증과 부종, 화농성 삼출물이 보이는 위막성 기관지염 소견이 관찰되었다. 환자에게는 AMB 1 mg/kg/일 투여하였고, 객담 배양검사에서 *A. fumigatus*가 동정되었다.

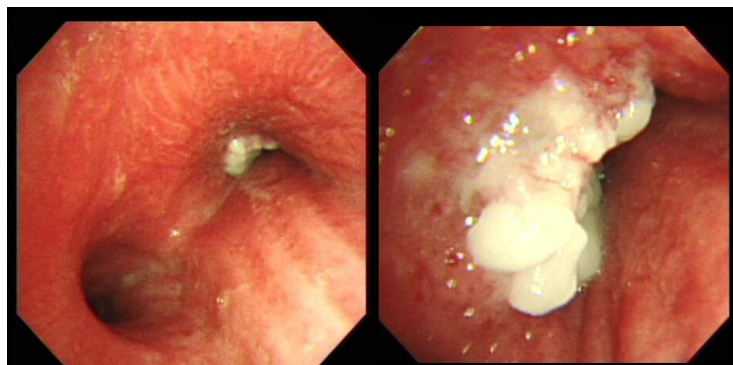


Figure 1. Bronchoscopy shows obstruction of the right main bronchus by endobronchial polypoid

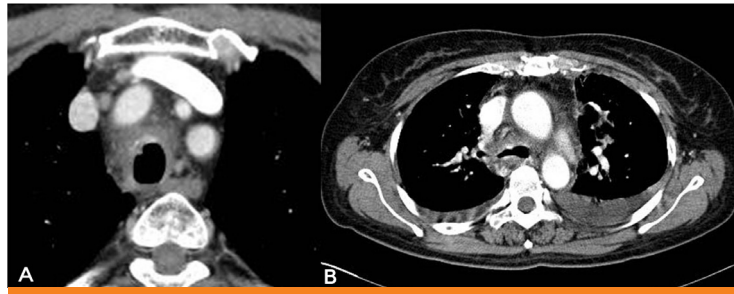


Figure 2. CT scan of the chest. Figure 2A shows nodular thickening and enhancement of the anterior tracheal wall (case 2) and figure 2B shows peripheral rim enhancement and luminal narrowing of the right main bronchus and the right upper bronchus (case 3).

기관지 조직검사 결과 균사체의 점막층 침범이 확인되었으며 Periodic acid-Schiff 과 Gomori methenamine silver 염색에서 양성소견이었다. 기관지 내시경 검사와 CT, 조직검사 결과로 probable IPA를 동반한 위막성 기관-기관지 아스페르길루스증으로, proven 증례로 진단하여 AMB 치료 유지하였다. AMB 4일 투여 후 주입 관련 이상반응으로 voriconazole 경구제제로 변경 투여 하였으며 20병일째 증상 호전되어 퇴원하였다. 총 4개월의 항진균제 복용 후 시행한 흉부 CT에서 완전반응 소견을 보이고 증상 소실되어 치료를 종결하였다.

3. 증례 3

52세 여자로서 2개월 전 잇몸 출혈로 내원하여 골수 이형성 증후군 진단 받고 decitabine 항암치료 11일 후 발열이 나타났다. 환자는 16년 전 결장암으로 우측 대장 절제술 시행한 과거력 외 다른 기저 질환은 없었다. 체온은 38.8°C 호흡수는 18회/분이었고, 흉부 청진에서 좌중폐야에서 수포음이 청진되었다. 말초 혈액검사에서 백혈구 1,570/mm³ (절대 호중구수 111/mm³), 혈색소 9.3 g/dL, 혈소판 5,000/mm³였고, C-반응성 단백 115 mg/L, GM 1.43 IU/mL로 측정되었다. 단순 X선에서 우상엽에 침윤소견 보였고 흉부 CT에서는 좌상엽에 공동형성하는 괴사성 덩어리가 관찰되었으며 우 주기관지와 우상부 기관지에 변연부 조영증강을 동반한 비후성 협착소견이 관찰되었다(Fig. 2B). 중증의 혈소판 감소증으로 기관지 내시경은 시행하지 않았다. 방사선 소견과 임상검사를 근거로 probable IPA를 동반한 probable iTBA로 진단하였으며 AMB 1 mg/kg/d 투여를 시작하였다. 환자 임상적으로 호전되지 않아 20병일에 voriconazole 정주로 변경하였으며 40병일째 증세 호전 보여 voriconazole 경구로 전환 후 총 4개월간 유지하였다. 총 5개월의 항진균제 치료 후 흉부 CT를 통해 완전반응으로 판정, 치료를 종결하였다.

4. 증례 4

49세 남자로서 내원 3개월 전 급성 골수성 백혈병 진단받고 관해 유도 치료와 재관해 유도 치료 시행하였으나, 관해 실패로 외래 추적 관찰하던 중 내원 전일 밤부터 대량각혈을 주소로 응급실 내원하였다. 환자는 다른 병력은 없었으며 기저 호흡기 질환도 없었다. 체온은 39.5°C 호흡수는 28회/분 이었고, 흉부 청진소견에서 우폐야에 호흡음이 감소되어 있었다. 말초 혈액검사에서 백혈구 1,220/mm³ (절대호중구수

295/mm³), 혈색소 7.1 g/dL, 혈소판 56,000/mm³였고, C-반응성 단백 108.6 mg/L이었으며 GM 0.13 IU/mL 이었다. 초기 흉부 X선 검사에서 전우폐야의 허탈과 기관의 우측 편위가 관찰되었다. 환자는 단순 마스크로 10 L의 산소를 공급하며 응급 폐동맥 조영술을 이용한 색전술을 시도하였다. 조영술에서는 우 기관지 동맥의 비후와 함께 폐실질로 조영제 누출이 관찰되는 폐출혈 소견을 확인할 수 있었으며 젤폼을 이용하여 색전술을 시행하였다. 환자는 색전술 시행 후 더 이상의 각혈은 관찰되지 않았다. 흉부 CT상 좌하폐야에 경계가 분명한 결절성 변병과 함께 우 주기관지벽의 비후성 완전 폐색과 우폐 완전허탈이 관찰되었으며 기관의 부종과 기관내 결절 형성, 조영 증강 소견이 관찰되어 iTBA가 의심되었으며, 객담 배양검사에서 *A. fumigatus*가 동정되었다. 환자는 probable IPA를 동반한 probable iTBA로 AMB 1 mg/kg/d 투여를 시작하였다. 환자는 AMB 투여 후 해열되었으며 2주간의 AMB 치료 후 itraconazole 경구로 전환하여 퇴원하였다. 환자는 5개월 후 비혈연간 동종조혈모세포이식을 시행하였으며 생착전 기간 동안 AMB를 경험적으로 사용하였으며 itraconazole을 포함하여 총 19개월 복용 후 완전반응 보여 항진균제 치료를 종료 하였으며 특별한 합병증 없이 생존해있다.

5. 국내 문헌 고찰

국내 증례 문헌 검색은 KoreaMed (www.koreamed.org)와 한국 의학논문 데이터베이스(http://kmbase.medric.or.kr)에서 키워드 invasive aspergillosis, bronchial aspergillosis, tracheobronchial aspergillosis로 검색하였으며 참고문헌 교차검색을 통해 만 15세 이상의 성인에서 보고된 iTBA 증례를 검색하였다. 1998년부터 2010년 6월까지 국내에 보고된 iTBA는 8례로 이번 증례를 포함하여 총 12례의 임상적 특성과 경과를 정리하였다[6-13] (Table 1).

기저질환으로 항암화학요법을 받는 혈액암환자가 7례로 가장 많았으며 당뇨병환자가 2례, 그리고 신이식 후 면역억제제를 사용하는 환자 1례로, 면역저하환자에서 발생한 경우가 10례였고 면역 기능이 정상인 환자가 2례였다. 진단 당시 절대 호중구수는 혈액암환자와 면역억제제를 사용하는 신이식환자의 경우 평균 176/mm³ (0-682)로 낮았으나 면역저하가 심하지 않은 당뇨 환자와 정상 면역능을 보이는 군에서는 백혈구 증다증(7,900-19,580)을 보였다. 초기 증상으로 모든 증례에서 기침, 객담 등의 비특이적인 호흡기 증상이 있었고 발열 9례, 호흡곤란 7

Table 1. Summary of the Cases of Invasive Tracheobronchial Aspergillosis Reported in Korea

Case no.	Year (reference)	Age/ Gender	Underlying disease	WBC count (ANC) /mm ³	Diagnosis	Type	Mycology	Serum GM	Treatment	Treatment duration	Outcome
1	2009 (This series)	51/F	AML	530 (0)	proven iTBA without IPA	PMTBA	<i>A. fumigatus</i>	Negative	AMB followed by voriconazole	7 months	CR
2	2008 (This series)	60/M	MDS	940 (28)	Proven iTBA with probable IPA	PMTBA	<i>A. fumigatus</i>	Positive	AMB followed by voriconazole	4 months	CR
3	2008 (This series)	52/F	MDS	1570 (109)	probable iTBA with probable IPA	undifferentiated		Positive	AMB followed by voriconazole	5 months	CR
4	2008 (This series)	49/M	AML	1,220 (295)	probable iTBA with probable IPA	undifferentiated	<i>A. fumigatus</i>	Positive	AMB followed by itraconazole	19 months	CR
5	2008 [6]	47/M	No underlying disease	19,110 (16,568)	proven iTBA with possible IPA	PMTBA	<i>A. fumigatus</i>	Negative	AMB followed by voriconazole	3 months	CR
6	2007 [7]	73/M	DM	12,720 (9,959)	proven iTBA with possible IPA	PMTBA		Negative	AMB followed by itraconazole	NM	NM
7	2007 [8]	54/M	KT	890 (682)	proven iTBA without IPA	PMTBA		NM	LAMB	23 days	CR
8	2006 [9]	44/M	Hypertension	19,580 (15,000)	proven iTBA without IPA	PMTBA	<i>A. fumigatus</i>	NM	AMB	2 days	Death
9	2005 [10]	46/F	ALL	NM	Proven iTBA with probable IPA	UTBA		NM	NM about antifungal Treatment, fistula reconstruction surgery	NM	NM
10	2005 [11]	78/M	DM	7,900	proven iTBA without IPA	PMTBA with Obstruction		NM	AMB + surgery	14 days	Death
11	2004 [12]	43/F	ALL	200 (120)	proven iTBA without IPA	PMTBA with obstruction		NM	AMB	18 days	Death
12	1998 [13]	30/M	AML	100 (0)	proven iTBA without IPA	undifferentiated	<i>A. fumigatus</i>	NM	AMB	NM	CR

ALL, acute lymphoblastic leukemia; AMB, amphotericin B deoxycholate; AML, acute myeloid leukemia; ANC, absolute neutrophil count; CR, complete response; DM, diabetes mellitus; GM, galactomannan; IPA, invasive pulmonary aspergillosis; KT, kidney transplantation; MDS, myelodysplastic syndrome; NM, not mentioned; PMTBA, pseudomembranous tracheobronchitis; TBA, Tracheobronchial aspergillosis; UTBA, ulcerative tracheobronchitis; WBC, white blood cells

레, 그리고 각혈이 2례에서 관찰되었다.

iTBA 단독으로 발생한 경우는 7례, IPA가 같이 이환된 경우는 5례로 폐 실질의 침범 없이 기도에만 국한된 경우도 상당부분 존재하였다. 기관지 내시경을 9증례에서 시행하였고 8례에서 위막성 TBA로, 1례에서는 폐양성 TBA로 진단되었다.

GM 검사를 6례에서 시행하였고 3례에서 양성반응을 보였다. 초치료로 10례에서 AMB를, 1례에서 liposomal amphotericin B를 사용하였고 1례는 언급이 없었다. AMB를 초기 항진균제로 사용한 증례 중 4례에서 초치료의 실패로 voriconazole로 변경 투여하였다. 항진균제 병합요법을 사용한 증례는 없었다. 일례에서 진단적 치료목적으로 기관지 소매절제술(sleeve resection)을 시행하였고 1례에서는 기관지 식도 누공이 형성되어 외과적 수술을 시행하였다. 총 12례 중 3례가 사망하였고 그 중 1례는 iTBA와 관계없는 뇌출혈에 의한 사망이었다. 사망한 증례는 모두 IPA 동반 없이 단독으로 iTBA가 발생한 경우였다. 6례에서 기관지 세척액 또는 가래를 이용한 진균 배양검사에서 양성소견 보였으며 균주는 모두 *A. fumigatus*였다.

고찰

iTBA는 조기에 진단하여 치료할 때는 좋은 경과를 보이지만 진단이 늦어질 경우 치명적인 합병증이 발생하고 높은 사망률을 보이게 된다 [5]. 그러나 호흡곤란, 천명음, 기침 등 비특이적인 임상증상을 보이는 경우가 많고 초기 흉부 X선이 정상으로 관찰되는 경우가 많으며 낮은 발

병률로 인해 진단이 늦어지는 경우가 많다[4]. 그러므로 iTBA 발병 위험 인자를 분석하여 고위험군을 분류하고, 의심시 빠른 검사를 시행하는 것이 매우 중요하다. 2009년 Wu 등은 IPA가 동반되지 않은 단독 아스페르길루스 기관지-기관지염(isolated tracheobronchial aspergillosis) 환자 17증례를 발표하면서 환자들의 공통적인 특징을 분석하여 iTBA 발병 위험 인자를 제시하였다[15]. 호중구감소증과 조혈모세포이식 등이 가장 중요한 위험요인으로 알려진 IPA와는 달리, Wu 등의 연구에서 호중구감소증은 15.8%의 환자에서만 관찰되었다. 전체 iTBA 환자 중 63%의 환자에서 방사선치료의 기왕력이 있었으며 42%의 환자에서 항암치료 시행 후 발생하였고, 36.8%는 기존에 기도 협착이 있던 환자들이었다. 또한 폐이식 환자의 문합부[16], 기관지 삽관부[17], 기관지 결핵 후 기도 협착 부위[18], 방사선 조사 부위 등에 발생한 iTBA가 많이 보고되고 있어 점액섬모청소(mucociliary clearance)의 결여, 해부학적 장벽의 손상 등 국소 방어인자의 결핍이 iTBA 발병에 가장 큰 위험인자임을 알 수 있었다. 이는 아스페르길루스 포자가 기도에 국소 침입 후 상대적으로 보존되어 있는 면역력에 의해 국소 염증 반응과 위막 형성, 집락 형성을 하여 iTBA가 발생한다고 가정해 볼 수 있다[19]. 국내 증례에서는 외국과 달리 호중구감소증과 면역저하가 주 위험인자였으며 호흡기 질환이 있는 환자에서 발생한 경우는 보고되지 않았다. 그 원인으로 iTBA가 잘 알려져 있지 않아 진단이 잘 되지 않았을 가능성과 EORTC/MSG 진단기준에 만족하지 않는 기저질환을 가진 환자에서 발생한 증례의 경우 probable 이상으로 분류되지 않아 보고되지 않았을 가능성에 대해 고려해 볼 수 있으며 실제 유병률은 이보다 높을 수 있다. 또한 결핵의 유병률이 외국에 비해 높고 흉부 수술이 증가하는 국내의 상황

을 고려할 때 iTBA의 보고는 점차 많아질 것으로 예상된다.

Lin 등은 1995년 이후 발표된 침습성 아스페르길루스증의 증례를 모아 침범부위별로 사망률을 조사하였는데, 폐를 침범하였을 경우 60.2%, 기관지관지 혹은 기타 기도를 침범한 경우는 37.5%로 IPA에 비해 iTBA 군의 사망률이 낮았다[20]. 본 연구에서도 iTBA 전체 사망률은 25%로 국내에 보고되어 있는 IPA의 3개월 사망률인 39%와 비교하여 더 좋은 성적을 보였다[21]. 이는 iTBA군의 면역능이 상대적으로 보존되어 있고 진균 부하가 적어 상대적으로 치료가 용이한 것으로 해석된다.

그러나 혈액중양환자에서 발생한 iTBA의 경우 좋지 않은 예후를 보인다. Tasci 등은 1995년부터 2004년까지 보고된 iTBA 증례를 정리하여 발표하였는데, 총 20례 중 14례가 혈액암환자에서 발생하였고, 12례에서 사망하여(85.7%) Lin 등이 연구한 전체 iTBA 환자들의 사망률 37.5%보다 높았다[19]. 이는 혈액암 환자에서 호중구 감소기간이 길고 전신 면역이 저하되어 있으며, 질병의 진행속도는 빠르고 회복은 느리다는 점과, 혈소판 감소로 인한 출혈 경향 등으로 인하여 합병증 발생률이 높아 상대적으로 좋지 못한 예후를 보이는 것으로 판단된다[19]. 반면 국내에서는 총 7명의 혈액암 환자에서 iTBA가 발생하였고 1명 만이 사망하였으며, 특히 이번 증례 4명은 모두 생존하여 외국에 비해 좋은 치료 성적을 보였다. 그 원인으로 증상이 나타난 후 기관지내시경, 흉부 CT 등의 진단적 검사를 빠르게 시행하여 항진균제가 조기에 투여될 수 있었고, 주기적인 GM 검사를 시행하여 iTBA 진단에 도움을 주었으며, 비교적 조기에 voriconazole을 투여했던 점 등을 고려할 수 있다. 또한 2004년 치명적인 iTBA를 경험한 이후 호중구감소성 발열이 지속될 때 흉부 X선에 이상이 없더라도 CT 촬영, 가래검사, 비배양적 진균 검사 등 침습성 진균 감염을 진단하기 위해 적극적인 노력을 하였고 이로 인한 조기 항진균제 투여가 성공적인 치료 결과를 보였을 수 있다. 그러나 기관지식도 누공, 대량 객혈, 기관 폐색 등 치명적인 합병증을 보인 예도 있었다.

미국 감염학회의 아스페르길루스증 치료지침에서는 iTBA의 진단과 치료에 대해 다음과 같이 권하고 있다[22]. 1) 초기 치료로 voriconazole을 사용한다. 2) 조기에 기관지 내시경을 시행한다. 3) 가능하다면 치료 반응을 높이기 위해 면역억제제의 사용을 일시적으로 줄인다. 4) AMB 또는 liposomal amphotericin B의 흡입치료가 병변에 고농도의 약물을 전달할 수 있다는 점에서 고려할 수 있으나 투여 방법에 대해 연구를 통한 표준화가 필요하다고 말하고 있다.

그 외 2개 이상의 항진균제 병합요법으로 성공적으로 치료한 예가 있으며[23] 기관지내 초음파를 이용한 조직검사를 통해 질병을 초기에 진단할 수 있다는 보고도 있다[24]. 또한 기관지 내시경을 통한 중재시술로 기도 폐색의 해결, 죽은 조직 제거술(debridement)을 통한 진균 부하의 감소, 적극적인 지혈치료를 함으로써 생존율을 증가 시켰다는 보고가 있다[15]. 이와 같이 iTBA의 해부학적 특성 및 임상양상을 고려하여 진단과 치료계획을 설정함으로써 치료 반응을 높일 수 있을 것이며, 앞으로 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

References

1. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007;67:1567-601.
2. Chang SM, Kuo HT, Lin FJ, Tzen CY, Sheu CY. Pseudomembranous tracheobronchitis caused by *Aspergillus* in immunocompromised patients. *Scand J Infect Dis* 2005;37:937-42.
3. Kramer MR, Denning DW, Marshall SE, Ross DJ, Berry G, Lewiston NJ, Stevens DA, Theodore J. Ulcerative tracheobronchitis after lung transplantation. A new form of invasive aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:552-6.
4. Angelotti T, Krishna G, Scott J, Berry G, Weinacker A. Nodular invasive tracheobronchitis due to *Aspergillus* in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:325-8.
5. Machida U, Kami M, Kanda Y, Takeuchi K, Akahane M, Yamaguchi I, Kakiuchi C, Takeda N, Tanaka Y, Chiba S, Honda H, Hirai H. *Aspergillus* tracheobronchitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1145-9.
6. Cha SI, Shin KM, Yoo SS, Jeong JY, Yoon GS, Lee SY, Kim CH, Park JY, Jung TH. Pseudomembranous *Aspergillus* Tracheobronchitis in an Immunocompetent Patient. *Tuberc Respir Dis* 2008;65:400-4.
7. Lee SE, Jun EJ, Song JH, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Choi JC, Kim MK. A Case of Pseudomembranous Necrotizing Bronchial Aspergillosis in An Old Age Host. *Tuberc Respir Dis* 2007;63:278-82.
8. Heo GM, Kim WJ, Park DS, Lee JA, Mo EK, Eom JS, Lee S, Nam ES, Cho SJ, Oh JE. A Case of Endobronchial Aspergillosis in a Renal Transplant Patient. *Korean J Nephrol* 2007;26:508-12.
9. Oh HJ, Kim HR, Hwang KE, Kim SY, Ahn SH, Yang SH, Jeong ET. Case of Pseudomembranous Necrotizing Tracheobronchial Aspergillosis in an Immunocompetent Host. *Korean J Intern Med* 2006;21:279-82.
10. Kang SW. Tracheoesophageal Fistula Resulting from Invasive Aspergillosis in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report. *J Korean Radiol Soc* 2006;54:269-72.
11. Park BJ, Kim YK, Kim H, Kim YH, Lee HI, Kang HM, Choi CW, Yoo JH, Park MJ. A Case of Endobronchial Aspergillosis Completely Obstructing Lobar Bronchus. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:311-4.
12. Kwon JC, Song MJ, Kim KJ, Oh YK, Kim SY, Park SH, Choi SM, Lee DG, Lee S, Shin WS, Kim CC. A Case of fatal tracheobronchial Aspergillosis in a neutropenic patient. *Infect Chemother* 2004;36:54-8.
13. Hyun DW, Kim DH, Jung JT, Sohn SK, Lee KB. A case of invasive aspergillosis characterized by the formation of large bronchial cast in patient with acute myelogenous leukemia. *J Korean Cancer Assoc* 1998;30:1021-5.
14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes

- WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Munoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
15. Wu N, Huang Y, Li Q, Bai C, Huang HD, Yao XP. Isolated invasive *Aspergillus* tracheobronchitis: a clinical study of 19 cases. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:689-95.
16. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, Bravo C, Laporta R, Len O, Garcia-Gallo CL, Tenorio L, Sole J, Roman A. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin B for *Aspergillus* infection prevention in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:523-30.
17. Denning DW. Commentary: unusual manifestations of aspergillosis. *Thorax* 1995;50:812-3.
18. Pornsuriyasak P, Murgu S, Colt H. Pseudomembranous *aspergillus* tracheobronchitis superimposed on post-tuberculosis tracheal stenosis. *Respirology* 2009;14:144-7.
19. Tasci S, Glasmacher A, Lentini S, Tschubel K, Ewig S, Molitor E, Sauerbruch T, Luderitz B, Rabe C. Pseudomembranous and obstructive *Aspergillus* tracheobronchitis-optimal diagnostic strategy and outcome. *Mycoses* 2006;49:37-42.
20. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
21. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, Choe KW. Clinical Manifestations and Treatment Outcome of Invasive Aspergillosis. *Korean J Infect Dis* 2002;34:160-6.
22. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
23. De Rosa FG, Terragni P, Pasero D, Trompeo AC, Urbino R, Barbui A, Di Perri G, Marco Ranieri V. Combination antifungal treatment of pseudomembranous tracheobronchial invasive aspergillosis: a case report. *Intensive Care Med* 2009;35:1641-3.
24. Casal RF, Adachi R, Jimenez CA, Sarkiss M, Morice RC, Eapen GA. Diagnosis of invasive *aspergillus* tracheobronchitis facilitated by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a case report. *J Med Case Reports* 2009;3:9290.