

척추뼈에 생긴 침습적 Aspergillosis 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

최유경 · 임재윤 · 이상훈 · 심성록 · 제현철 · 김명수 · 김준명 · 송영구

One Case of Invasive Bone Aspergillosis

You Kyoung Choi, M.D., Jae Yun Lim, M.D., Sang Hoon Lee, M.D., Sung Rok Sim, M.D., Chul Hyun Je, M.D.

Myung Soo Kim, M.D., June Myung Kim, M.D. and Young Goo Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Invasive aspergillosis has been reported in patients with profound neutropenia or patients with any form of immunodeficiency. Bone aspergillosis remains a rare. Herein, as we had experienced one case of bone aspergillosis patient treated with voriconazole, we report it with the review of literature.

Key Words : Invasive bone aspergillosis, Voriconazole

서론

*Aspergillus*는 주위에 널리 존재하는 진균으로서 숙주의 상태에 따라 다양한 양상의 병을 일으킨다. 최근에 혈액종양을 포함한 악성종양의 화학적 치료 요법으로 항암제가 광범위하게 사용되면서 호중성백혈구감소증의 빈도가 증가하고, 장기이식술의 발달과 함께 스테로이드 제제와 면역억제제의 사용이 늘어나면서 면역이 저하된 환자에서 침습적 *aspergillosis*를 포함한 진균감염의 발생이 늘어가고 있다(1-3).

침습적 *aspergillosis*나 폐의 *aspergilloma*, 또는 알레르기 기관지폐 *aspergillosis* 등이 병발할 수 있다. 침습적 *aspergillosis*는 폐렴의 형태로 발현하는 경우가 가장 많으며 드물게 전신감염이 발생하며, 폐 이외의 장기를 일차적으로 침범하는 경우도 종종 있으나 뼈의 침범은 극히 드물고(4) 장기간의 항진균제 치료가 필요하다(5, 6). 침습적 *aspergillosis*의 치료는 최근까지도 amphotericin B가 우선적으로 사용되나 신독성 등의 독성(7, 8), 적정성 이하의 약효(4) 등이 문제로 제기되고 있다. 뼈에 발생한 침습적 *aspergillosis*에 대한 국내의 문헌 보고가 적어 척

추뼈에 침습적 *aspergillosis*가 발생한 환자에서 수술과 항진균제로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 김○윤, 남자 65세

주소 : 좌측 근력 약화

현병력 : 10일간의 상복부 복통을 주소로 시행한 상부 위장관 내시경상 위궤양 진단받고 입원하여 치료 중 좌측 근력 약화를 호소하였다.

과거력 : 당뇨, 고혈압 등의 병력은 없었고, 2년전 폐결핵으로 약물 치료 받았고, 5년전 폐암(1기)으로 우상엽절제술 시행 받고 완전 관해 상태이다. 흡연력은 40갑년이 다.

가족력 : 특이 소견 없었다.

진찰 소견 : 혈압은 110/80 mmHg, 맥박은 분당 90회, 호흡수 분당 20회, 체온은 36.8°C 이었다. 의식은 명료하였으나 급성병색을 띄었고, 피부는 건조하였고 결막은 정상이었으며, 입술과 혀는 건조하였다. 복부진찰 소견상 복부는 부드러웠으며, 장음은 정상이었고 촉진상 압통, 반사통은 없었으며 간, 비장은 만져지지 않았다. 늑골 척추간 압통과 양측 하지의 함요부종도 관찰되지 않았다. 척추부위의 압통은 없었다.

검사실 소견 : 일반혈액검사상 백혈구 8,170/mm³ (중성

Submitted 8 August, 2006, accepted 20 September, 2006

Correspondence : Young Goo Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

146-92 Dogok-dong, KangNam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel : +82-2-2019-3319, Fax : +82-2-3463-3882

E-mail : imfell@yumc.yonsei.ac.kr

구 72.4%, 림프구 18.9%, 단핵구 4.9%), 혈색소 8.7 g/dL, 헤마토크릿 28.8 %, 혈소판 526,000/mm³ 이었고, 혈청 전해질검사상 Na 137 mmd/L, K 3.7 mmd/L, Cl 98 mmd/L, tCO₂ 30 mmd/L 이었다. 혈청 생화학검사상 glucose 112 mg/dL, BUN/Cr 19.1/0.8 mg/dL, AST/ALT 25/11 IU/L, T. bil 0.3 mg/dL, total Pro/alb 7.8/3.2 g/dL, ALP/rGT 64/21 IU/L 이었다. 특수혈액검사상 PT/aPTT 14.2/37.5 sec 이었다. 면역혈청화학검사상 CRP 36.4 mg/L 로 증가된 소견을 보였다.

치료 및 경과 : 좌측 근력 약화로 시행한 척추 자기공명 촬영상 흉추 3/4 위치에 종양 소견 보여(Figure 1) 흉추의 종양이 좌측 근력 약화의 원인으로 판단되었다. 신경외과에서 전방 척추체 절제술과 흉추 3/4 위치의 종양 절제술 시행후 후방 요추체간 고정술을 시행하였다. 과거력상 폐암의 재발 여부 판단 위해 시행한 종양 표지자가 음성이었고 흉부 컴퓨터 단층 촬영상 재발 등의 이상 소견은 발견되지 않았다. 종양 절제술 시 시행한 생검상 *Aspergillus nidulans*이 동반된 골수염 소견 보였고 세균 배양 검사상 균은 동정되지 않았다. Amphotericin-B를 4 일동안 총 280 mg 투여하였으나 급성 신부전과 오심, 구토 등의 이상약물반응이 나타나 voriconazole 400 mg으



Figure 1. initial sinal MRI :spinal tumor and underlying osteomyelitis are seen in thoracic spine, level 3/4.

로 변경 투여하였다. 이후 환자 상태 호전되어 퇴원하였고 voriconazole 을 17주간 사용후 외래에서 촬영한 척추 컴퓨터 단층 촬영에서 종괴나 염증 소견 남아 있지 않은 정상 소견을 보였고(Figure 2) 환자가 호소하던 좌측 근력 약화도 호전된 상태로 치료를 종결하였다.

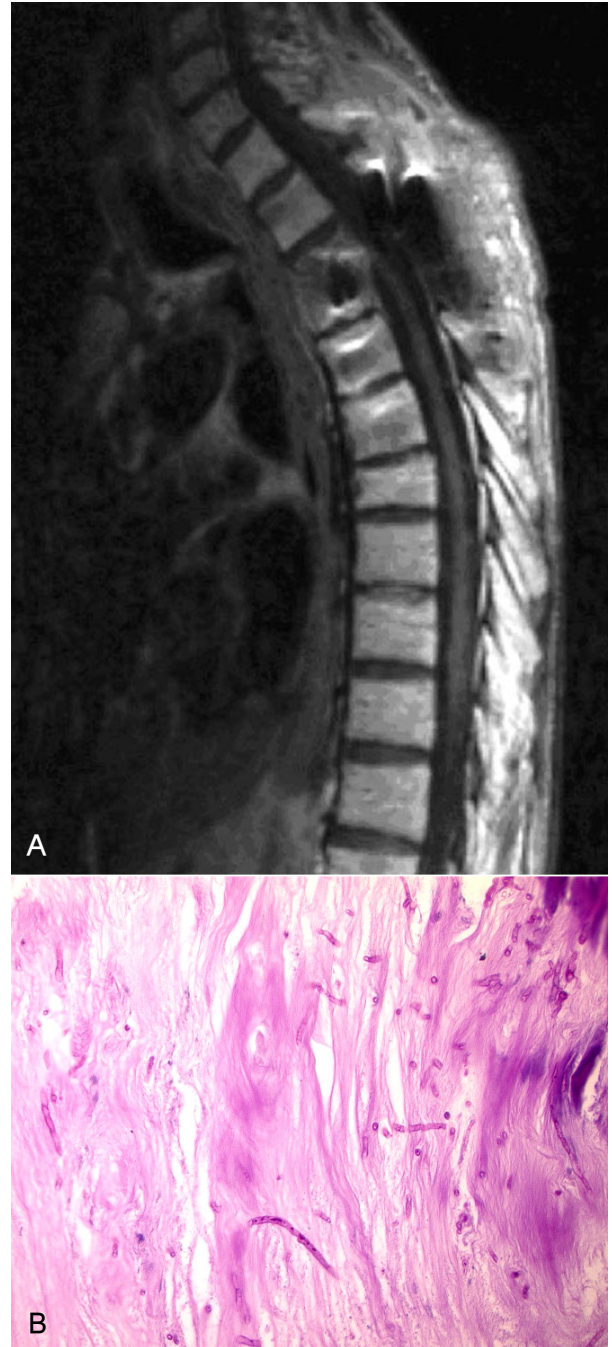


Figure 2. A) Following spinal MRI after treatment :tumor and infection sign are not seen. B) pathologic finding (X400) :compatible with osteomyelitis involving aspergillus with hyphae.

고 찰

*Aspergillus*는 포자를 생성하는 *saprophytic thermotolerant fungus*로 주로 흙, 먼지, 유기물 잔해와 썩은 야채 등에서 발견된다. 침습적 *aspergillosis*는 면역 기능이 저하된 환자에서 주로 발생하는 중요한 감염증의 하나이다. 혈액 종양을 비롯한 항암 약물 치료를 받는 악성 종양 환자, 골수 이식을 비롯한 장기 이식 환자 등에서 호중성백혈구감소증의 빈도가 증가함에 따라 침습적 *aspergillosis*를 비롯한 진균 감염의 발생이 늘고 있다. 다른 호발 요인으로는 선천성 또는 후천성 면역 결핍증, 당뇨, cytomegalovirus 감염, 알코올 중독 등이 있다(1-3). *Aspergillus*는 185종이 알려져 있고 20종이 사람에서 기회 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 이 중 *Aspergillus fumigatus*가 가장 흔하며 *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* 등이 다음으로 흔하다. *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus versicolor* 등은 흔하게 발견되지는 않는다. 본 증례의 환자는 *Aspergillus nidulans* 소견으로 조직 검사상 60-90 μm 미만으로 짧고 smooth 하며 갈색을 띠고 있었다. 조직 검사와 세균배양 검사를 종합하는 것이 가장 정확하나 본 증례의 환자는 세균배양에서 음성 소견 보여 조직 검사 결과만으로 진단하였다. 본 증례의 환자에서 감염의 경로는 명확치 않다. 가능성으로 객담 흡입에 의한 감염, 요로 감염, 혈성 감염 등을 가정하였으나 다른 장기로의 전파 여부 확인을 위해 검사한 객담배양 검사, 소변배양 검사, 혈액배양 검사, 복부 초음파 등은 음성 소견 보였다.

폐의 *Aspergillus* 감염은 극히 드물다. Denning 등이 2,121예의 침습적 *aspergillosis* 환자를 대상으로 조사한 바에 따르면, 2,121명 중 38명(1.8%)만 폐 침범 소견을 보일 정도로 매우 드물었다(4). 그러나 만성 육아종 질환 환자에서는 *Aspergillus*에 의한 골수염이 두번째로 흔한 원인균으로 알려져 있다. 주요 침범 부위는 골수염, 추간판염과 장골 감염 등으로 부위에 따른 치료의 차이는 없는 것으로 보고되고 있다(6).

폐의 *Aspergillus* 감염시 수술이 치료 경과에 영향을 주지 않는다는 보고도 있지만 대부분 폐의 *Aspergillus* 감염시 수술을 같이 하는 것이 도움이 된다고 보고하고 있다. Amphotericin B 단독 치료시 14% 완치율에 비해 수술과 동반시 75%의 완치율을 보였다(9, 4, 11) 본 증례의 환자도 수술과 함께 항진균제 사용으로 완치되었다.

침습적 *aspergillosis*시 amphotericin B가 우선적으로 사용되고 있다. 추천되는 용량은 0.6 mg/kg/day에서 1.2 mg/kg/day의 용량이 사용되나 면역기능이 저하된 환자에서는 최대 1.5 mg/kg/day까지 사용된다. 그러나 amphotericin B는 전해질 불균형, 신독성, 과민반응 등의 부작용이 자주 발생하고(13-15) 신독성의 고위험군 환자의 경우 고용량의 Liposomal amphotericin B가 사용되기도 하지만 Liposomal amphotericin B는 주로 간과 폐와 같은 대식세포가 많은 세포에 많이 침투한다. 폐의 *aspergillosis* 경우 Liposomal amphotericin B는 치료에 효과적이지 않은 것으로 보고되고 있다(11). 또한 수술을 할 수 없는 환자나 고용량의 amphotericin B를 사용 못하는 환자의 경우 amphotericin B와 5-fluorocytosine의 병합요법에 의해 100% (16/16명) 치유된 보고가 있다(11).

Itraconazole은 주로 amphotericin B 등의 정맥 주사 사용 후 치료 말기에 사용되고 있다. 경구용으로 사용 가능한 이점이 있으나 역동학적으로 예측이 불가능하고 다른 약물과의 교차반응과 내성 균주 때문에 사용이 제한적이다.

Voriconazole은 *Aspergillus*에 살진균 효과가 있고 (13-15) 침습적 *aspergillosis*에 1차 치료와 대체 약물로 효과적이다(10). Voriconazole은 세포 침투력이 좋은 것으로 알려져 있다. 비록 폐의 *Aspergillus* 감염에 대한 투과율에 대한 보고는 없으나 외국 문헌에서 폐의 *Aspergillus* 감염에서 voriconazole 사용으로 성공적으로 완치된 보고들이 있다(10-12). 폐의 *Aspergillus* 감염에서 voriconazole을 사용하는 경우 정맥 주사는 첫날 12 mg/kg을 두번에 나눠 투여 후 둘째날 부터 8 mg/kg을 2번에 나눠 투여하고 경구용 투여는 첫날 800 mg을 두번에 나눠 투여 후 둘째날 부터 400 mg을 두번에 나눠 투여하여 치료한 증례 보고도 있었다(10). 본 증례의 환자도 처음 4일간 280 mg의 amphotericin B를 사용 후 부작용으로 voriconazole 400 mg을 두번에 나누어 투여하였다.

Aspergillus 감염의 경우 항진균제 사용 기간도 경과에 중요하다. 그러나 폐의 *Candida* 감염의 경우 6-12개월 정도의 항진균제 사용을 권고하고 있는 반면, 폐의 *Aspergillus* 감염의 경우에는 항진균제의 적정 치료기간이 확립되어 있지 않다(5). Hauria 등이 폐의 *Aspergillus* 감염 환자 20명을 대상으로 조사한 바에 따르면, voriconazole로 180일간 치료한 환자들은 양호한 경과를 보였으며 면역기능이 정상이었던 환자의 치료 성공률(83%)이 면역기능이 저하된 환자의 치료 성공률(43%)보다 높은 것으로 나타났다(10). 결국 의료진이 환자의 임상 경과와

방사선 소견 등을 바탕으로 항진균제의 사용 기간을 결정하여야 한다.

저자들이 경험한 사례의 경우 뼈의 *Aspergillus* 감염을 수술 후 amphotericin B 을 사용중 부작용이 발생하여 voriconazole로 교체하여 양호한 경과를 보여 약 120 일간 voriconazole 사용 후 치료를 종결하였다. 뼈의 *Aspergillus* 감염은 빠른 진단과 수술 여부의 결정, 적절한 항진균제의 선택과 충분한 기간의 항진균제 사용이 환자의 예후에 중요할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 척추뼈에 발생한 침습적 *Aspergillus* 감염증을 수술과 항생제 치료로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Groll AH, Shah PM, Mentzel C: Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 33:23-32, 1996
- 2) D'Silva H, Burke JF Jr, Cho SY: Disseminated aspergillosis in a presumably immunocompetent host. *JAMA* 248:1495-7, 1982
- 3) Rodenhuis S, Beaumont F, Kauffman HF, Sluiter HJ: Invasive pulmonary aspergillosis in a non-immunosuppressed patient: successful management with systemic amphotericin and flucytosine and inhaled amphotericin. *Thorax* 39:78-9, 1984
- 4) Denning DW, Stevens DA: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis* 12:1147-201, 1990
- 5) Denning DW: Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 26:781-803, 1998
- 6) Lortholary O, Guillemin L, Dupont B: Extra-pulmonary manifestations of invasive aspergillosis. *Ann Med Intern* 146:96-101, 1995
- 7) Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, Bowden R, Anaissie E, Hiemenz J, Lister J: Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 29:1402-7, 1999
- 8) Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DRJ, Dasbach EJ, Platt R: Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 32:686-93, 2001
- 9) Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning EW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA: Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 30:696-709, 2000
- 10) Mouas H, Lutsar I, Dupont B, Fain O, Herbrecht R, Lescure FX, Lortholary O: The voriconazole/bone invasive aspergillosis study group. Voriconazole for invasive aspergillosis: A worldwide experience of 20 cases. *Clin Infect Dis* 40:1141-7, 2005
- 11) Stratov I, Korman TM, Johnson PD: Management of *Aspergillus* osteomyelitis: report of failure of liposomal amphotericin B and response to voriconazole in an immunocompetent host and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22:277-83, 2003
- 12) Shouldice E, Fernandez C, McCully B, Schmidt M, Fraser R, Cook C: Voriconazole treatment of presumptive disseminated *Aspergillus* infection in a child with acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:732-4, 2003
- 13) Soubani AO, Chandrasekar PH: The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 121:1988-99, 2002
- 14) Sabo JA, Abdel-Rahman SM: Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 34:1032-43, 2000
- 15) Chow L, Brown NE, Kunitomo D: An unusual case of pulmonary invasive aspergillosis and aspergilloma cured with voriconazole in a patient with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 35:106-10, 2002