

□ 증 례 □

경피적 공동내 Amphotericin B 주입술에 의한 폐국균증 치험 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 방사선과학교실*

이홍렬 · 조흥근 · 김세규 · 장 준
김성규 · 이원영 · 최규옥*

= Abstract =

A Case of Percutaneous Intracavitary Amphotericin B Instillation for the Treatment of Hemoptysis due to Pulmonary Aspergilloma

Hong Lyeol Lee, M.D., Hong Keun Cho, M.D., Se Kyu Kim, M.D.

Joon Chang, M.D. Sung Kyu Kim, M.D., Won Young Lee, M.D. and Kyu Ok Choe, M.D.*

Department of Internal Medicine and Radiology* Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

The most common symptom associated with an pulmonary aspergilloma is hemoptysis, with estimates of frequency ranging from 50 to 85 percent of patients. Hemoptysis may be infrequent and minimal in amount or it may be severe with a fatal outcome. The major options available for the treatment of pulmonary aspergilloma include surgical resection of the lesion, a number of medical therapies, or simple observation of the patient for a time.

Surgery is the treatment of choice but it is not feasible in some patients who have diffuse or advanced pulmonary disease that makes them poor candidates for thoracotomy. As an alternative to it, some categories of therapy including bronchial artery embolization and parenteral or endobronchial administration of antifungal drugs were tried without remarkable success. But percutaneous instillation of intracavitary amphotericin B for symptomatic aspergilloma has been reported with better result.

The authors present a case of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of pulmonary aspergilloma and its successful result for the repetitive hemoptysis.

Key Words: Pulmonary aspergilloma, Percutaneous intracavitary Amphotericin B Instillation

서 론

폐국균증(aspergilloma)은 결핵, 유육종증, 기관지 확장증 또는 폐농양에 의해 폐실질이 파괴되어 형성된 공동내에 부패균(saprophyte)인 국균속(*Aspergillus* genus), 특히 *Aspergillus fumigatus*가 집락을 형성하면서 증식하여 유발된다¹⁻³⁾. 간헐적이고 적은 양의 객혈이 환자들의 50~85%에서 관찰되지만 대량 객혈인 경우 사망율이 2~26%에 이른다⁴⁻⁷⁾.

이 감염의 자연적 경과에 대해서는 아직도 실증이 잘

되지 않았고 따라서 치료 방법에 대해서는 논란의 여지가 많지만 대부분 병변 부위의 외과적 절제, 여러 가지 내과적 치료, 그리고 환자의 단순한 추적 관찰 등으로 집약된다. 이중 외과적 절제가 가장 효과적인 방법으로 인정되나 기왕의 폐기능이 저하되어 있는 환자에 적용되기는 불가능하다. 따라서 기관지동맥 색전술이나 amphotericin B 같은 항진균제의 정주법, 기관지내 주입법, 경피적 공동내 주입법 등의 여러 가지 치료 방법이 시도되었으며 이 중에서 공동내 amphotericin B 주입법이 비교적 효과적인 것으로 알려져 있다⁸⁾.

저자들은 폐결핵 치유후 생긴 공동내에 국균증이 발생

하여 이로 인해 반복적인 대량객혈을 호소하였던 63세 남자 환자에서 경피적 공동내 amphotericin B 주입술로 객혈에 대한 성공적인 치료 효과를 1예 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 장○ 회, 63세 남자.

주 소 : 반복되는 객혈.

현병력 : 환자는 내원 40일전부터 50~100 cc 이상의 객혈이 4차례 있어 내원 한달전 개인병원에 입원하여 지혈제 등으로 치료받던 중 하루 100 cc 이상의 객혈이 지속적으로 있어 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력 : 환자는 12년전 대한결핵협회 결핵 연구원 부속의원에서 폐결핵으로 진단받고 kanamycin, pyrazinamide, cycloserine, prothionamide의 4가지 약제를 2년간 계속 복용하여 완치 판정을 받았다. 이 당시 약제감수성 검사상 isoniazid, ethambutol, rifampicin 등에는 내성을 보였다고 한다. 그 후 1년에 1번씩 객담 및 흉부 X-선 검사로 추적 관찰해 왔으며 재발의 증거는 없었다고 하였다. 가족력 상에는 특이 사항 없었다.

개인력 : 20년간 1일 1갑씩 흡연을 해왔으며 건축업에 종사해왔다.

이학적 소견 : 내원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 9.5 gm/dl, 백혈구 8,500/mm³(다핵구 80%, 임파구 15%, 단핵구 5%), 혈소판 462,000/mm³이었다. HBs 항원 양성이었다고 전해질 검사와 혈청 생화학검사, prothrombin time 등은 모두 정상 범위였다. 동맥혈가스검사는 pH 7.39, PCO₂ 47.5 mmHg, PO₂ 82.5 mmHg, 산소포화도 95.8%이었다. 폐기능 검사상 FEV₁ 1.12 L(예측치의 39.4%), FVC 1.13 L(29.4%), FEF_{25-75%} 1.26 L/s(37.5%)로 매우 심한 혼합형의 폐기능장애를 보였다.

결핵 피부 반응검사(5TU)는 음성이었고 6회의 객담 항산균 도말 및 배양검사는 모두 음성이었다. 객담 세균 배양검사에서는 *α-streptococcus*가 3회, *Candida albicans*가 1회 동정되었다. 전원되기 전의 개인 병원에서 시행하였던 혈청검사서에서 *Aspergillus fumigatus*에 양성 반응을 보였다.

흉부 X-선상 전우폐야와 좌폐상엽에 심한 실질 조직

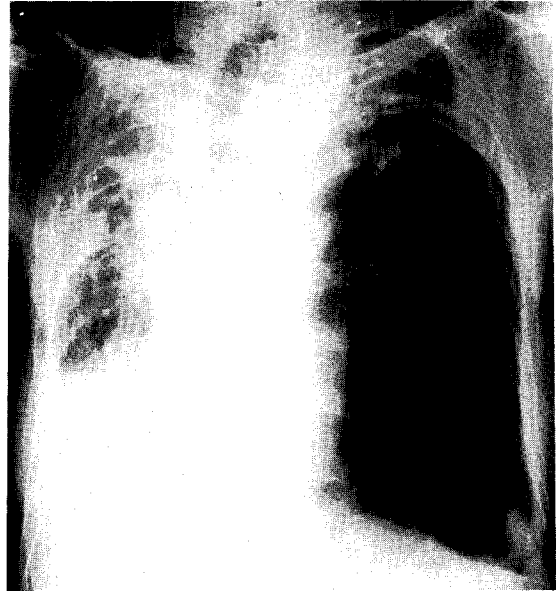


Fig. 1. Chest PA on admission reveals the parenchymal destruction on right entire lung and left upper lung fields with pleural thickening. Intracavitary mass with air-meniscus sign is noted on right apical area.

파괴가 보였고 우폐상엽부에서 반월형 공기 음영과 2×4 cm크기의 공동내 종괴 음영이 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 전산화 단층 촬영상 전우폐야와 좌폐상엽 부위에 심한 폐실질 파괴와 기관지 확장 소견이 보였고 나머지 폐야에 판소엽성 폐기종이 산재되어 있었다. 우상엽 첨간엽에 큰 공동과 함께 spongeform의 공동내 종괴가 보여 국균종을 생각하게 하였으며(Fig. 2) 우하엽부위의 후흉막은 석회화를 동반하면서 심하게 비후된 소견을 보였다. 폐관류 검사에서는 우폐야와 좌폐상엽 부위에 완전한 관류 폐색을 보였다.

입원 6일째 시행한 굴곡성 기관지경 검사상 우폐상엽 부 입구가 응혈피에 의해 막혀있었고 세척후 우폐상엽 전간엽에서 출혈이 되고 있는 소견을 관찰할 수 있었으나 대량 객혈의 위험성 때문에 조직 검사는 시행하지 않았다. 우상엽의 첨간엽과 후간엽, 그리고 좌상엽의 모든 간엽들의 입구가 40~90%씩 좁아져 있었으나 반흔성 변화로 생각되었다. 기관지 세척 세포진 검사는 음성이었고 항산균 도말 및 배양검사 역시 음성이었다.

경과 및 치료 : 입원 3일째부터 하루 15 cc정도의 객혈이 다시 시작되어 지혈제를 계속 투여하였으나 3~4일

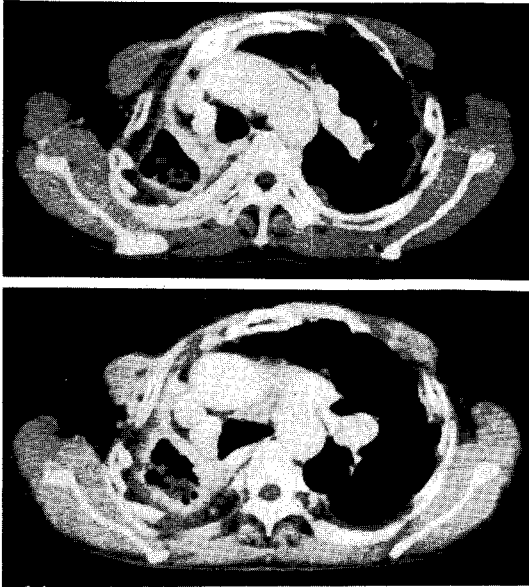


Fig. 2. Chest CT: Extensive parenchymal destruction and marked volume loss of right lung. A large cavity on right apical area with an intracavitary mass, which is spongeform. It is suggestive of aspergilloma.



Fig. 3. Pig-tail catheter is inserted to the cavity of right apical area under the guidance of CT.

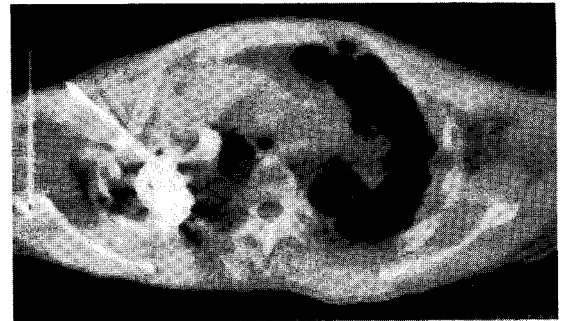


Fig. 4. Contrast dye through the catheter reveals the communication between the cavity and right upper lobe bronchus.

간격으로 100 cc 정도의 객혈이 계속되었다. 입원 14일째 pig-tail catheter를 국균증이 있는 공동내에 삽입하기 위해 흉부 초음파 및 형광투시를 사용하여 유도하였으나 흉막 유착이 심하고 공동의 정확한 위치 파악이 어려워 전산화 단층 촬영술로 공동의 위치를 확인하고 표식을 부착하여 접근을 시도할 위치를 확인하고 18 G 바늘로 천자한 후 전산화 단층촬영술로 위치가 적절한지 다시 확인한 후 8 French pig-tail catheter를 공동내에 삽입하였다(Fig. 3). 여기에서 사용한 pig-tail catheter는 Nephropur-Drainage-Kath, Schlaufen Technik (Germany)였다. Catheter를 통하여 조영제를 넣고 시행한 전산화 단층 촬영상 공동이 우상엽 기관지와 교통하고 있음이 관찰되었다(Fig. 4).

Catheter 삽입후 곧바로 시험적으로 1 mg의 amphotericin B를 5%포도당 용액 250 cc에 희석하여 2시간동안 주입시키고 환자의 위치를 우측측위위로 1시간동안 고정시킨 뒤 별다른 부작용이 발생하지 않음을 확인하였다. 다음 날부터 amphotericin B를 5% 포도당 용액 20 cc에 희석시켜 10 mg씩 5일동안, 25 mg씩 5일동안, 25 mg씩 18일간 pig-tail catheter를 통해 주입하

였으며 amphotericin B의 총투여량은 500 mg이었다. 투입 2~3일째부터 식전에 약물이 주입되면 환자는 오심과 구토를 호소하였으므로 오전 10시에 amphotericin B를 주입하였고 7~8시간동안 catheter 입구를 폐쇄시켰다가 등장식염수 20 cc씩을 주입하여 세정시킨 다음 주사기를 사용하여 공동내를 인위적으로 모두 배액시켰다. Amphotericin B를 25 mg으로 증량하면서 N-acetylcysteine (mucomyst®) 800 mg씩 증류수 5 cc에 섞어서 세정후에 주입시켰다. 조직괴사액과 점액은 catheter를 통한 배액시에는 잘 나오지 않았으나 환자가 간헐적으로 기침을 할때 뱉어내는 객담속에 약물과 함께 배출되는 것이 확인되었으며 치료중에 객담이 하루 50~80 cc씩 지속적으로 배출되었다.

Amphotericin B의 공동내 주입술을 시작한 후 2일째 100 cc 정도의 객혈을 보였으며 소량의 혈담이 간헐적으로 있다가 catheter 삽입후 5일째부터 혈담이나 객혈이 없어졌으며 amphotericin B 500 mg을 투여한 후 cath-

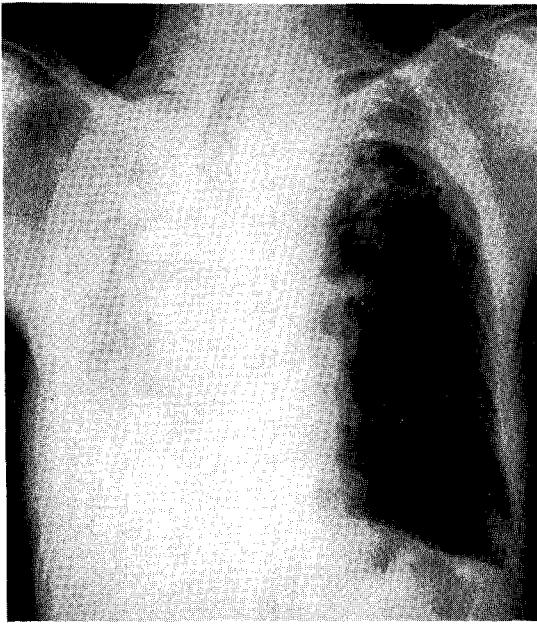


Fig. 5. Follow-up chest PA, 1 month after discharge: Severe fibrotic change on right lung field.

eter를 제거하고 환자 상태가 안정되어 입원 60일째 퇴원할때까지 객혈이나 별다른 합병증은 관찰되지 않았다. 퇴원직전과 외래에서 한달 후 다시 시행한 흉부 X-선상 우측 폐의 섬유화가 심하게 진행되어 공동의 크기 변화는 정확하게 파악하기 어려웠으나(Fig. 5) 퇴원 7개월째인 최근까지도 객혈은 재발되지 않았다.

고 안

객혈은 국균증의 가장 흔한 합병증으로 대개의 경우 급격하게 발생하지만 소량으로 24시간내에 서서히 경감된다. 그러나 대량 객혈을 보이는 경우에는 사망율이 2~26%에 이르며 혈액량감소보다는 질식에 의해 사망하게 된다⁴⁻⁸⁾.

객혈의 원인 기전에 대해서는 과혈관성의 공동벽에 유동성의 진균덩어리가 기계적인 마찰을 일으켜서 출혈을 유발한다는 설⁹⁾, 진균에 의해 분비되는 용혈성 내독소와 항응고제, trypsin 등의 효소에 의한 국소적 출혈¹⁰⁾, III형 항원-항체 면역성 반응이 공동벽에 손상을 준다는 설¹¹⁾, 그리고 국균증과 동반된 기관염 또는 기관지염에 의해 출혈이 유발된다는 이론⁶⁾ 등이 있다.

국균증은 객담에서 국균속(*Aspergillus*)의 증명으로 진단할 수 있으나 오염의 가능성을 배제하기 어려우며 최근까지도 흉부 방사선학적 검사가 폐국균증의 진단에 가장 중요한 방법으로 air-meniscus 증후가 전형적인 소견이다. 국균속 항원에 대한 혈청 침강항체반응은 거의 모든 환자에서 나타나고 정상인에서는 1% 미만에서만 양성반응을 보이기 때문에 국균증이 의심되는 환자에서 실제로 이 검사는 민감하면서도 매우 특이적 진단 수단으로써 확진을 위한 방법으로 유용하다^{7,12,13)}.

폐국균증의 치료에 대해서는 최근까지도 논란의 여지가 많다. 치료 방법의 선택시에는 임상적 양상이나 환자 개체의 저항력을 꼭 염두에 두어야 하며 일반적으로 병소의 외과적 절제, 항진균제를 사용하는 내과적 방법 그리고 일정기간동안 환자를 단순히 관찰하는 것 등으로 집약된다. 외과적 절제술은 심한 객혈을 보이면서 이 처치를 견딜 수 있는 환자에게는 가장 좋은 방법이고 폐국균증을 가진 환자에서 예방적인 수단으로도 유용하다. 후자의 근거로서는 객혈은 예측할 수 없을 뿐만 아니라 치명적인 합병증으로 사망할 수도 있고 따라서 외과적인 절제술은 완치가 가능하면서 거의 재발을 하지 않으며 면역성이 저하된 환자에서 침습성 국균증(invasive aspergillosis)에 의한 심각한 합병증을 피할 수 있기 때문이다⁷⁾. 그러나 폐기능이 저하된 환자에서 이 방법은 여러 가지 수술후의 합병증 때문에 시행하기가 불가능하게 된다. 이는 폐국균증이 원발성으로 오는 예는 드물고 대개는 기왕의 만성 폐질환에 의해 폐기능이 저하된 환자에서 이차적으로 발생하기 때문으로⁸⁻¹⁰⁾ 수술후의 이환율은 25%, 사망율은 8%로 보고되었다^{2,7)}.

심한 객혈이 있으면서 수술을 감당할 수 없는 미만성, 진행성의 폐질환을 가진 환자들을 위하여 여러 가지 내과적 치료가 시도되었으나 결과는 그다지 만족스럽지 못하다. 기관지동맥 색전술은 폐국균증에서는 염증성 변화와 혈관이 과다하게 증식된 상태가 잔존해 있고 측부 순환과 색전 물질의 재흡수 때문에 혈관재형성이 비교적 활발하기 때문에 단지 일시적인 방법에 불과하고 폐암이나 결핵등에 의한 객혈의 경우보다 지혈 효과도 크지 않다. 대개 gelfoam을 사용하며 ethanol 주입시에는 척수 손상의 위험도가 증가한다고 보고되었다¹⁴⁾.

Amphotericin B 또는 5-flucytosine 같은 항진균제의 정주법은 국균증이 존재하는 공동내로의 약물 침투가 부족하기 때문에 효과적이지 못하다²⁾. 또한 병변이 있는

폐엽부위에 직접적인 항진균제의 국소적 농도를 증가시키기 위한 시도으로써 기관지경을 통한 항진균제의 기관지내 주입법이 시도되었으나 이 역시 시행할 때마다 기관지경을 삽입해야 하고 객혈이 심한 환자에서는 시야가 좋지 못한 것 등의 기술적인 문제 때문에 실효를 거두지 못하였다^{15,16)}.

Catheter를 통하여 공동내로 항진균제를 주입하는 방법은 다른 방법에 비하여 비교적 임상적인 실효를 거둔 방법으로 amphotericin B나 nystatin 등의 항진균제를 액체 상태로 주입하는데 일반적으로 10여일의 입원 기간 동안에 500 mg 정도의 amphotericin B를 사용하며 2~8일 사이에 객혈은 대개 경감되는 반응을 보인다. Amphotericin B에 대한 초기의 신속한 반응은 항진균 작용에 의해서보다는 자극성 속성과 경화능에 의한 것으로 생각되며 진균덩어리와 fibrin, 점액, 응혈괴를 녹이기 위해 쓰이는 N-acetylcysteine과 amphotericin B를 같이 사용하게 되면 처음에는 공동내의 풍부한 모세혈관을 경화시킨 후 진균종을 용해시키면서 공동내의 다른 진균 성분을 소독함으로써 상승적인 치료 효과를 나타내게 된다^{12,17~20)}. 이 방법의 장점은 더 이상 폐기능의 손실이 없고 catheter 삽입이 쉽고 신속하며 치료에 대한 반응이 빠르고 비교적 입원기간이 짧다는 점들이다. 단점으로는 발열이나 다른 전신적인 증상같은 약제에 대한 환자의 수용성 부족, 기흉이나 기관지홍맥루등의 합병증 그리고 공동내 감염의 재발 등이 가능하다^{7,16)}.

저자들의 경우 비록 조직검사나 배양검사로써는 증명되지 않았지만 단순 흉부 X-선에서 반달형 공기음영을, 그리고 흉부 전산화 단층촬영상 공동내의 spongeform 종괴를 보이면서 혈청검사상 *Aspergillus fumigatus*에 양성 반응을 보였기 때문에 국균종의 확진이 가능하였다^{7,12,13)}. 환자는 반복적인 대량 객혈을 보였지만 폐기능 및 전신 상태가 외과적인 절제술을 시행받기는 적합치 않았다. 입원 14일째 전산화 단층촬영술 유도하에 경피적 catheter를 삽입하여 23일간 총 500 mg의 amphotericin B를 주입하였으며 오심, 구토와의 별다른 부작용이나 합병증은 관찰되지 않았다. 거대 국균종의 경우 725 mg까지 사용한 보고¹⁷⁾가 있으나 아직은 진균종의 용해와 약물 용량, 사용 기간등의 원칙은 명확하게 확립되지 않았으며 본 증례에서는 국균종이 그다지 크지 않아 amphotericin B를 대개의 문헌 보고와 같이 500 mg만 사용하였다. N-acetylcysteine은 18일간 병용투여하였

는데 환자의 객담 배출시에만 약간의 조직 괴사액이 관찰되었을 뿐 퇴원후 1개월째 시행한 흉부 X-선상 공동의 크기 변화는 확실하지 않았고 섬유화가 심하게 진행되었다. 그러나 객혈에 대한 치료 효과는 약물 주입후 5일째부터 반응을 보여 현재까지 약 7개월 이상 전혀 재발되지 않고 있다.

이상의 결과로 경피적 공동내 amphotericin B 주입술을 폐국균종에 의하여 대량객혈을 반복적으로 보이면서 외과적 절제술이 불가능한 환자에서 지혈이나 치료 목적으로 비교적 쉽고 안전하면서도 효과적임을 알 수 있었고 앞으로 더 많은 임상 경험을 통한 연구나 지식의 축적으로 괄목할 만한 성과를 거두기를 기대한다.

결 론

저자들은 반복적인 객혈을 보인 폐국균종 환자에서 경피적으로 공동내에 catheter를 삽입한 후 amphotericin B와 N-acetylcysteine을 주입하여 객혈에 대한 성공적인 치료효과를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Reddy PA, Christianson CS, Brasher CA, Larsh H, Sutarua M: Comparison of treated and untreated pulmonary aspergilloma; an analysis of 16 cases. *Am Rev Respir Dis* 101:928, 1970
- 2) Israel HL, Ostrow A: Sarcoidosis and aspergilloma. *Am J Med* 47:243, 1969
- 3) Solit RW, McKeown JJ Jr, Smullens S, Framow W, Pa P: The surgical implications of intracavitary mycetomas (fungus balls). *J Thorac Cardiovasc Surg* 62:411, 1971
- 4) Karas A, Hankins JR, Attar S, Miller JE, McLaughlin JS: Pulmonary Aspergillois; An analysis of 41 patients. *Ann Thorac Surg* 22:1, 1976
- 5) Kilman JW, Ahn C, Andrews NC, Klassen K: Surgery for pulmonary aspergillois. *J Thorac Cardiovasc Surg* 57:642, 1969
- 6) Faulkner SL, Vernon R, Bown PB, Fisher RD, Bender HW: Hemoptysis and pulmonary aspergilloma. operative versus nonoperative treatment. *Ann Thorac Surg* 25:389, 1978
- 7) Glimp RA, Bayer AS: Pulmonary Aspergilloma.

- Diagnostic and Therapeutic Considerations. Arch Intern Med 143:3030, 1983
- 8) Crocco J, Rooney JJ, Fankushen DS, DiBenedetto RJ, Lyons HA: Massive Hemoptysis. Arch Intern Med 121:495, 1968
 - 9) Pimentel JC: Pulmonary calcification in the tumor-like form of pulmonary aspergillosis. Pulmonary Aspergilloma. Am Rev Respir Dis 94:208, 1966
 - 10) Campbell MJ, Claytom YM: Bronchopulmonary aspergillosis. A correlation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated for bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Respir Dis 89:186, 1964
 - 11) Hilvering C, Stevens EAM, Orie NGM: Fever in aspergillus mycetoma. Thorax 25:19, 1970
 - 12) Pennington JE: Chapter 11, Aspergillus, In Sarosi GA, Davies SF (ed) Fungal Diseases of the Lung, 1st ed, p 178, Orlando, Grune & Stratton, Inc. 1986
 - 13) Buechner HA, Scabury JH, Campbell CC, Gerog LK, Kaufman L, Kaplan W: The Current Status of Serologic, Immunologic and Skin Tests in the Diagnosis of Pulmonary Mycoses. Chest 63:259, 1973
 - 14) Uflacker RU, Kaemmerer AK, Neves C, Picon PD: Management of Massive Hemoptysis by Bronchial Artery Embolization. Radiology 146:627, 1983
 - 15) Ramirez-R J: Pulmonary Aspergilloma. N Engl J Med 271(25):1281, 1964
 - 16) Hamamoto T, Watanabe K, Ikemoto H: Endobronchial miconazole for pulmonary aspergilloma. Ann Intern Med 98:1030, 1983
 - 17) 김용훈, 우준희, 김학선, 황정실, 임상복, 정연태, 박춘식, 이경수: 거대 폐진균종의 경피적 Amphotericin B 주입치험 1례. 대한의학협회지 33(4):447, 1990
 - 18) Sapiro MJ, Albelda SM, Mayock RL, McLean GK: Severe Hemoptysis Associated with Pulmonary Aspergilloma. Percutaneous Intracavitary Treatment. Chest 94(6):1225, 1988
 - 19) Hargis JL, Bone RG, Stewart J, Rector N, Hiller FC: Intracavitary Amphotericin B in the Treatment of Symptomatic Pulmonary Aspergillomas. Am J Med 68:389, 1980
 - 20) Adelson HT, Malcolm J: Endocavitary Treatment of Pulmonary Mycetomas. Am Rev Respir Dis 98:87, 1968