

□ 증 레 □

정상 면역기능을 가진 환자에서 발생한 침습성 폐진균증 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실 호흡기내과, 영상의학과*, 진단병리과**

임영희, 천은미, 김호철, 서지영, 박정웅, 권오정, 이종현, 이재영*, 이경수*, 한정호**

= Abstract =

A Case of Invasive Pulmonary Aspergillosis in an Immunocompetent Host

Young Hee Lim, M.D., Eun Mee Cheon, M.D., Ho Cheol Kim, M.D., O Jung Kwon, M.D.,
Gee Young Suh, M.D., Jeong Woong Park, M.D., Chong H Rhee, M.D.,
Jae Young Lee, M.D.,* Kyung Soo Lee, M.D.,* Jeong Ho Han, M.D.**

*Sung Kyun Kwan University, College of Medicine, Samsung Medical Center, Department of Internal Medicine,
Division of pulmonology, Division of Diagnostic Radiology*, Division of Diagnostic Pathology**, Seoul, Korea*

Invasive pulmonary aspergillosis is a disease occurring predominantly in patients with defects in immunity such as neutropenia, hematologic malignancies or with defects in cell-mediated immunity. The isolation of *Aspergillus* from respiratory tract of normal host usually signifies tracheobronchial colonization, making this diagnosis difficult. There are isolated case reports occurring in normal hosts but most of them were diagnosed postmortem at autopsies indicating that early diagnosis of invasive aspergillosis in normal host is difficult. We describe here a case of invasive aspergillosis in a immunocompetent host diagnosed by lung biopsy which was successfully treated with Amphotericin-B. Invasive pulmonary aspergillosis should be included as one of the differential diagnosis if a patient with pneumonic consolidation does not respond to usual therapy, even if the patient does not have any defect in immunity.

Key words : Invasive aspergillosis, Immunocompetent host

서 론

침습성 폐진균증(invasive pulmonary aspergillosis)은 주로 혈액중양, 호중구 감소증, 면역억제제나 항암제 투여 후, 기타 세포면역 기능에 이상이 있는 환자들에게서 주로 발생하는 질환이며, 정상 면역기능

을 가진 사람에서 발생하는 경우는 매우 드물다^{1~6)}. 저자들은 면역기능이 정상인 환자에서 발생한 침습성 폐진균증을 비디오흉강경을 이용한 개흉 폐생검으로 확진하여 성공적으로 치료하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자는 평소 건강했던 60세 남자로 내원 1년 전부터 식욕 부진 및 경증의 노작성 호흡곤란이 있었으나, 특별한 검사나 치료는 시행하지 않고 지내던 중 95년 9월 25일 발생한 2수저 정도의 객혈을 주소로 지역병원 방문하였다. 객혈의 원인을 밝히기 위해 기관지경을 포함한 여러 검사를 시행하였으나, 확진은 하지 못한 상태에서 경험적 항생제 및 항결핵 치료를 시작하였으나, 증상의 호전이 없고, 오히려 호흡 곤란은 점차 악화되어 10월 9일 본원으로 전원되었다.

환자의 가족력상 특이 사항은 없었고, 직업은 농부로 40갑년의 흡연력과 경도의 음주력이 있었으며, 약 12년전 폐결핵을 진단받고 항결핵제 복용 후 완치받은 기왕력이 있었으나 천식, 당뇨, 간질환이나 다른

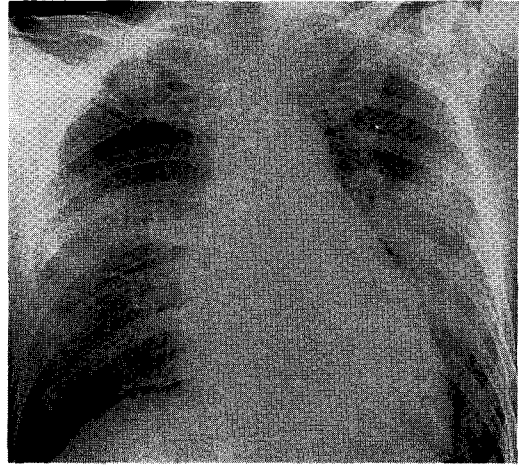


Fig. 1. Chest radiograph on admission showed pneumonic consolidation in both lung fields.

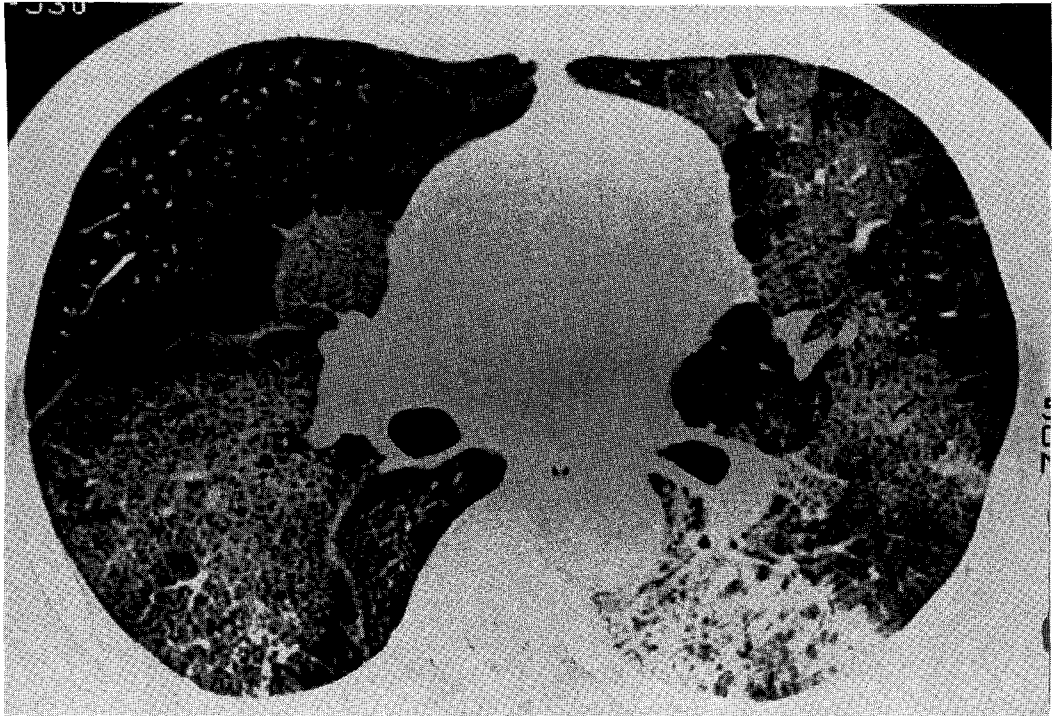


Fig. 2. Thin-section CT scan demonstrated patchy areas of ground-glass attenuation in both middle and lower lung zones with interlobular and intralobular septal thickening.

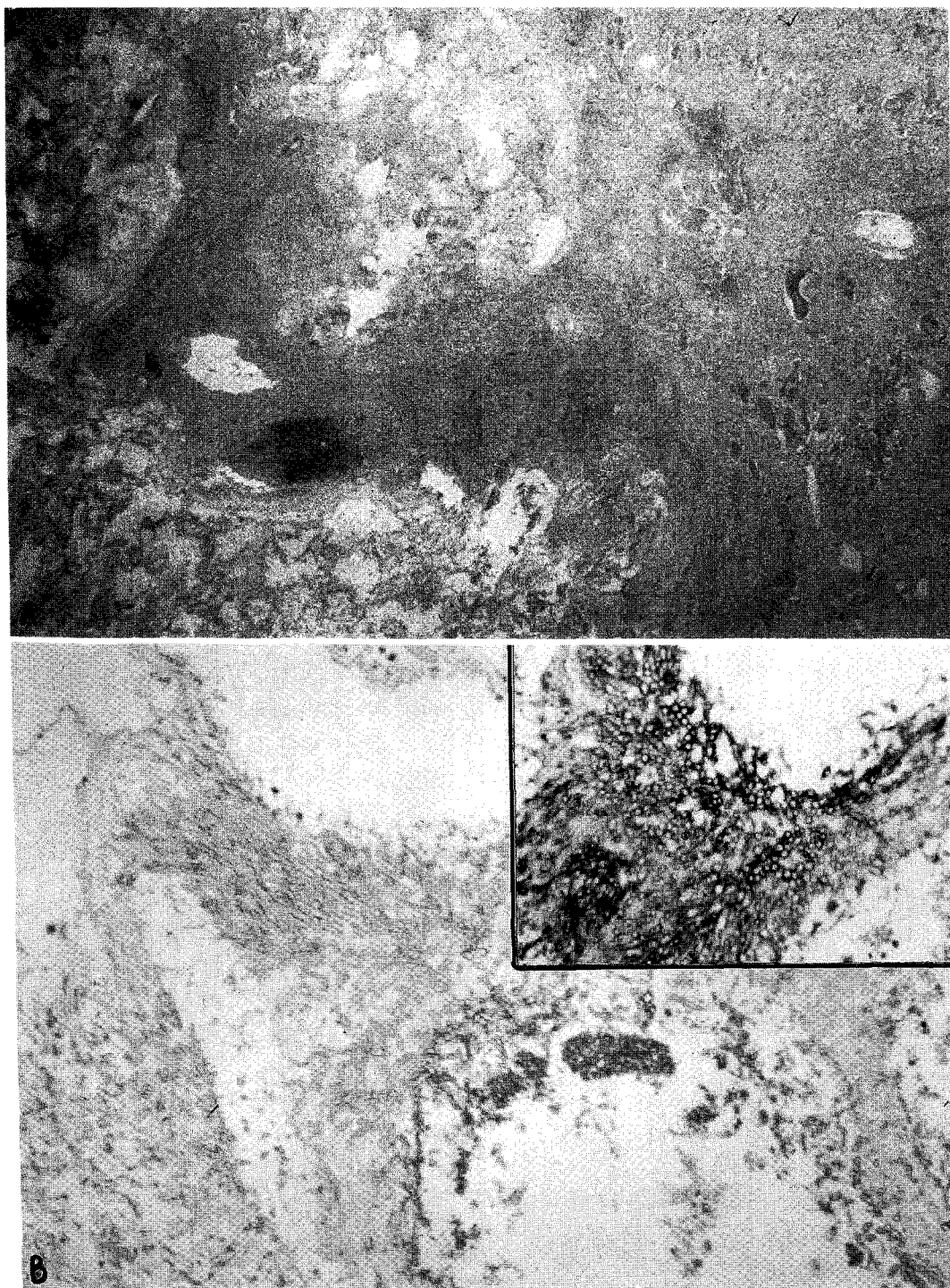


Fig. 3-A. Fungal proliferation within and around the artery produce infarction with segmental distribution($\times 15$) **B.** H-E stain and GMS(Gomori's methenamine silver)stain revealed the fungal organism showing septate hyphae with acute angle branching.($\times 200$, inset : GMS stain).

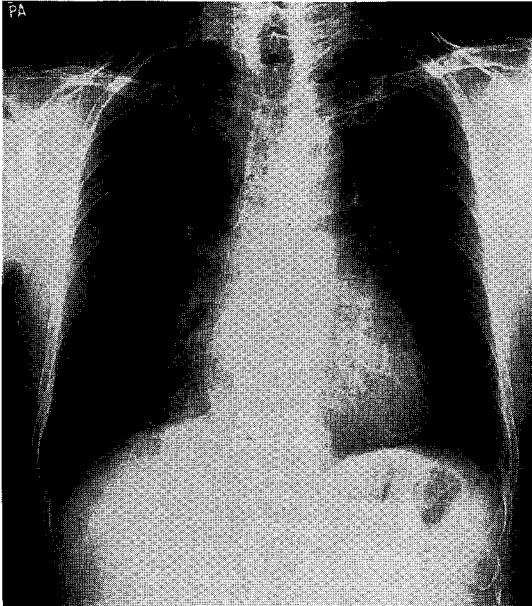


Fig. 4. Chest radiograph showed marked improvement one year later.

면역기능 저하를 시사하는 과거력은 없었다.

내원시 이학적 검사상 생체 징후는 혈압 115/80mmHg, 맥박 80회/분, 체온 37°C, 호흡수 28회/분이었고 양측 폐야에서 거친 호흡음이 청진되는 것이외는 특이 소견 없었다. 내원시 혈액 검사상 백혈구 13,300/mm³(호중구 90.7%, 임파구 4.6%, 호산구 2.0%), 혈색소 12.50g/dl, 혈소판 253,000/mm³였고, 적혈구 침강 속도는 44mm/hr로 증가되어 있었으며, 동맥혈 가스 분석 결과는 pH 7.46, pCO₂ 40.4mmHg, pO₂ 53mmHg, HCO₃⁻ 28.2mmol/l, 동맥 혈산소포화도 89.6%, AST 39U/l, ALT 27U/l, 총 단백 6.2g/dl, albumin 3.3g/dl, 총 bilirubin 0.8mg/dl, 공복시 혈당은 90mg/dl이었다. 또한 혈청학적 검사상 Anti-HIV는 음성이었고, IgA, G, M은 정상 범위에 있었으며, total IgE는 972U/ml로 증가되어 있었다. 객담 항산균 도말검사는 음성이었고 객담 그람염색 및 배양검사에서도 음성이었다. anti-mycoplasma 항체나 anti-legionella 항체도 음성이었다.

입원시 시행한 단순흉부방사선촬영상 양측 폐야에 광범위한 폐침윤이 있었고(Fig. 1), 흉부 단층 촬영상 양측 중, 하폐야에 간유리 모양의 음영 증가(ground-glass attenuation)가 관찰되었고, 소엽간 및 소엽내 격벽 비후(Interlobular and intralobular septal thickening)를 동반하고 있었다(Fig. 2).

이학적 소견과 검사 소견을 종합하여 입원시에는 지역획득성 폐렴으로 추정 진단하여 광범위 항생제를 사용하였으며, 호전을 보이지 않자 3일 후 결핵제를 추가하였다. 또한 수 회의 혈액 및 객담 배양검사 및 혈청검사를 시행하였으나 진단에 도움을 줄만한 특이 소견은 없어 입원 8일째 기관지내시경 및 경기관지 폐생검을 시행하였다. 기관지내시경상 특이한 기관지내 병변은 관찰되지 않았으며 경기관지 폐생검에서 진단적인 소견은 보이지 않았다. 환자의 호흡곤란은 계속되어, 입원 13일째에 비디오흉강경을 이용한 폐생검을 시행하였다. 조직은 좌폐의 설엽에서 얻었으며, hemaxilin-eosin염색 및 GMS(Gomori's methenamine silver)염색에서 혈관을 침범하면서 분절성 균사를 포함한 괴사성 염증이 있어 침습성 폐진균증에 합당한 소견을 보였다(Fig. 3-A, B).

치료는 amphotericin-B으로 6주간 1500mg을 정맥 주사하였고, amphotericin-B 투여 후 임상적 및 방사선학적으로 서서히 호전을 보였으며 환자는 퇴원하여 외래 추적 관찰 중으로, 현재까지 특별한 문제없이 지내고 있다(Fig. 4).

고 찰

*Aspergillus*는 우리 주변 어느 곳에서나 발견되는 진균류로서, 저장된 곡식이나 건초, 토양, 동물의 분변 등에서 잘 자라며, 크기는 2.3~3.0 μ m로 매우 작아 흡입에 의해 폐포까지 도달할 수 있고, 개달물(formite)에서 오랜기간 동안 살 수 있을 만큼 내구력이 강하다^{1,2)}. 가끔 만성 폐쇄성폐질환 환자 뿐만 아니라 정상인의 객담, 기관지 분비물 배양검사서 *Aspergillus species*가 1~16% 정도 배양되기도 하

지만, 이런 경우 면역 기능이 저하된 경우가 아니면 질병의 발생이 아니라 기관지내에 집락화된 것으로 간주되어져 왔다^{4,5)}.

*Aspergillus*는 현재까지 100여종이 동정되었으나 인체에 질병을 일으키는 것의 95%는 *Aspergillus fumigatus*로서, 폐뿐만 아니라 부비동, 외이, 위장관, 기타 외상을 받은 피부에도 질병을 일으킬 수 있고, 폐에 나타날 수 있는 질환의 형태로는 진균종(Aspergilloma), Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis(ABPA), 만성 괴사성 진균증(Chronic Necrotizing Aspergillosis), 침습성 폐진균증(Invasive pulmonary aspergillosis)의 네가지가 있다¹⁾.

진균증은 공동성 폐병변에서 자라는 균사 덩어리로서 정확한 발생률은 알 수 없으나, 완치된 결핵성 공동성 폐병변에서는 약 11%가 진균증으로 보고되며, 자연사는 다양하나 대부분은 안정적이고, 더 자라지 않는다. 가장 중요한 임상양상으로는 객혈로서 그 정도는 다양하며 대량 객혈의 경우에는 응급 수술이 필요하나 이런 경우에는 예후가 나쁘다. 진단은 보통 단순 방사선 검사로도 가능하고 대량의 객혈이 있는 경우를 제외하고는 특별한 치료를 요하지 않는다.

Allergic Bronchopulmonary aspergillosis(ABPA)는 1952년 영국에서 처음 보고된 이래 미국을 비롯한 여러지역에서 보고되는데, 정확한 유행률은 알 수 없으나, steroid의존성 천식 환자의 약 5~10%가 이병에 이환된 것으로 추정하고 있으며, 낭포성 섬유증 환자의 10%가 이 질환을 가지고 있을 것으로 생각된다. *Aspergillus fumigatus*가 가장 흔한 원인균이며, 임상적으로 발열, 천명, 객담과 흉부 방사선검사 결과로 고형화 병변, 무기폐, 손가락 모양의 음영증가 등이 상엽에 더 흔하게 나타날 수 있다. 천식, 1000/mm³이상의 호산구증가증, 혈청 총 IgE 증가, 특이IgE증가 등을 포함한 진단기준이 있으나 특이도가 낮아, 최근에는 RAST(Radioallergen sorbent test), RIA(radioimmunoassay)를 이용하여 *Aspergillus*항원에 대한 특이IgE항체를 검사함으로써 진단에 대한 특이도를 높일 뿐만 아니라 *As-*

*pergillus*에 대한 피부반응 검사가 양성인 천식환자와 감별할 수 있으며, Steroid로 치료한다. 이 환자는 혈청 IgE가 증가되어 있었지만 천식의 과거력도 없었고 청진상 천명음도 들리지 않았으며 호산구의 증가나 중심성 기관지 확장증의 증거도 없었고 ABPA에서는 *Aspergillus*가 혈관이나 조직을 침범하지는 않기 때문에 ABPA는 아니었던 것으로 생각된다.

만성 괴사성 진균증(Chronic Necrotizing Aspergillosis)은 심한 폐질환이 있는 환자에서 서서히 진행하면서 국소적인 침습을 보이는 질환으로 대부분은 기저 폐질환에 당노나 만성적인 저용량의 Steroid치료 등 중등도의 면역기능 저하 상태에서 잘 이환된다. 방사선 검사상 결핵과 비슷한 공동성 침윤이 있으며, 때로는 진균증이 동반되기도 하고 늑막으로 퍼지기도 하며, *Aspergillus*에 대한 배양검사는 양성이다. 대량의 Amphotericin-B에 반응하여 조직 파괴 과정을 늦출 수 있으며, 경증이나 중등도의 경우나 초기에 Amphotericin-B 정맥주사 후 장기간의 경구약으로 Itraconazole을 사용할 수 있다.

침습성 폐진균증은 주로 명백한 면역기능 저하가 있는 사람에게서 주로 발생하는 질환으로서 *Aspergillus*에 의한 질환중 가장 예후가 나쁘다. 인체내에서 *Aspergillus*를 방어하는 데 중요한 역할을 하는 것으로는 대식세포와 중성구가 있는데, 특히 대식세포는 분생자(conidia)를, 중성구는 균사(hyphae)를 방어하는데 유용하다⁶⁾. 따라서 침습성 폐진균증은 이러한 대식세포나 중성구의 숫자나 기능을 감소시키는 백혈병 등의 혈액 증양, influenza 감염, 항암 치료 후, 장기간의 부신 피질 호르몬제 사용등 면역기능이 저하된 환자에서 주로 발생하는 질환으로 정상 면역 기능을 가진 환자에서는 발생이 매우 드물어, 국내에서도 임파종, 재생 불량성 빈혈, 백혈병이나 스테로이드 치료 후 병발한 보고이외에는 없다⁷⁻¹⁵⁾. 이 환자는 앞에서 언급한 기저질환은 없었으며, 병력상 12년전 결핵을 앓은 것을 제외하고는 잦은 감염은 없었다. 어떤 보고에 의하면 만성적으로 알콜을 섭취하는 경우에는 세포 탐식 작용 및 살균작용(bactericidal activity)

뿐만 아니라, 백혈구부착(leukocyte adherence), 백혈구 화학주성(leukocyte chemotaxis), 옴소닌 합성(opsin synthesis)에도 영향을 미쳐 각종 감염을 잘 일으킨다고 하지만, 이환자는 간기능 검사가 정상 이었고 알콜 중독자도 아니었다^{16~17)}.

침습성 폐진균증은 객담에서 *Aspergillus*가 동정되는 경우, 폐흡인물에서 mycelia가 보이는 경우, 양성 혈청반응 또는 괴사된 폐조직에서 균사가 있는 경우에 의심해 볼 수 있으나, 이 중 어느것도 만족할 만한 기준은 되지 못하며, 진단에는 특징적인 분절성 균사에 의해 조직이 침습되는 것이 보여야 한다. 방사선학적 소견은 간질성 폐침윤, 공동성 병변, 결절성 병변, 고형화 병변 등 다양하게 나타날 수 있어 폐렴과 구별되는 특이 소견은 없다²⁰⁾. 이러한 것도 확진이 늦어지는 원인이 될 수 있는데, 보통의 비침습적인 혈액 및 객담검사, 방사선 검사로도 진단이 모호한 경우에는 더욱 적극적이고 침습적인 검사의 시기를 빨리 결정하는데 중요하다고 생각된다. 이 경우는 입원 8일째 기관지내시경과 이를 이용한 조직 검사를 시행하였으나 진단할 수 없었고, 입원 13일째 비디오흉강경을 이용한 조직 검사를 시행하여 진단이 가능하여 적절한 치료를 할 수 있었다. 외국의 문헌 보고에 의하면, 기저질환이 있을 경우 뿐만 아니라 면역기능이 정상인 경우의 침습성 폐진균증이라도 보고된 대부분의 경우는 예후가 좋지 않았고, 또 사후 부검에 의해 진단된 경우가 대부분이다^{4, 5, 16~19)}. 이것은 조기진단 및 적절한 치료가 무엇보다 중요함을 간접적으로 말해 주고 있는 것으로, 이 환자에서 처럼 면역기능이 정상이고 약물 복용력 및 동반된 기저질환이 없다고 하더라도 폐흡인물에서 *Aspergillus*가 동정되는 폐렴 환자나, 통상의 치료에 반응이 없는 경우에는 폐렴의 한 원인으로 침습성 폐진균증을 감별진단해야할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Davies SF, Sarosi GA : Chapter 36, Fungal infections, In Murray JF, Nadel JA(Eds.) Textbook of Respiratory Medicine, 2nd ED., p1161, Philadelphia, WB Saunders Compnay 1994
2. Bennet JE : chapter 238, *Aspergillus* species, In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(Eds) : Principle and Practice of Infectious Diseases, 4th Ed. p2306, New York, Churchill Livingstone, 1995
3. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Storm BL : Prolonged granulocytopenia—the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Int Med* 100 : 345, 1980
4. Karam GH, Griffin FM : Invasive pulmonary aspergillosis in nonimmunocompromised, nonneutropenic hosts. *Rev Inf Dis* 8 : 357, 1986
5. Brown E, Freedman S, Arbeit R, Come S : Invasive pulmonary aspergillosis in an apparently nonimmunocompromised host. *Am J Med* 69 : 624, 1980
6. Schaffner A, Douglas H, Braude A : Selective protection against conidia by mononuclear and against mycelia by polymorphonuclear phagocytes in resistance to aspergillus—observations on these two lines of defence in vivo and in vitro with human and mouse phagocytes. *J Clin Invest* 69 : 617, 1982
7. Fisher BD, Armstrong D, Yu B, Gold JW : Invasive Aspergillosis—progression early diagnosis and treatment. *Am J Med* 71 : 571, 1981
8. Fisher JJ, Walker DH : Invasive pulmonary aspergillosis associated with influenza, *JAMA* 241 : 14, 1979
9. Aniser J, Schimpff SC, Wiernik PH : Treatment of invasive aspergillosis—relation of early diagnosis and treatment to response. *Ann Int Med* 86 : 539, 1977
10. Lewis M, Kallenbach J, Zaltzman M, Zwi S : In-

- vasive pulmonary aspergillosis complicating Influenza A pneumonia in a previously healthy patient, *Chest* 87 : 5, 1985
11. 김양수, 김성민, 백경란, 신현식, 조성옥, 배현주, 우준희, 송영옥, 최강원 : 침습성 Aspergillosis의 임상적 고찰, *대한내과학회잡지* 38 : 526, 1990
 12. 양인명, 김원동, 서환조, 임규성, 이창홍 : 만성 활동성 간염의 부신피질호르몬 치료에 병발한 Systemic invasive Aspergillosis 2예, *대한내과학회 잡지* 26 : 11, 1983
 13. 노희정, 이홍재, 김 현, 강시원, 박용휘 : 악성 림프종 환자에서 관찰된 과급성 국균증 1예보고, *대한 방사선의학회지* 28 : 382, 1992
 14. 유진홍, 신완식, 한치와, 박종원, 강문원, 김춘추, 김동집, 정희영 : 백혈병 환자에서 발생한 침윤성 Aspergillosis의 임상적 고찰, *감염* 21 : 201, 1989
 15. 임현옥, 이종덕, 황영실, 최진학, 이상호, 김성호 : 만성 괴사성 침입성 폐 Aspergillosis 1예, *대한내과학회잡지* 41 : 873, 1991
 16. D'Silva H, Burke JF, Cho SY : Disseminated aspergillosis in a presumably immunocompetent host, *JAMA* 248 : 12, 1982
 17. Ascah KH, Hyland RH, Hutcheon MA : Invasive aspergillosis in a "healthy" patient, *Can Med Ass J* 131 : 332, 1984
 18. Roselle GA, Kauffman CA : Invasive pulmonary aspergillosis in a nonimmunosuppressed patient, *Am J Med Sci* 276 : 3, 1978
 19. Allen J, Copper D, Weinbaum DL, Aldrich TK, Mandell GL : Invasive aspergillosis of the lung and pericardium in a nonimmunocompromised 33 year old man, *Am J Med* 71 : 903, 1981
 20. Sider L, Davis T : Pulmonary Aspergillosis : unusual radiographic appearance, *Radiology* 162 : 657, 1987