

소아혈액종양환자에서 발생한 침습성 아스페르길루스증의 진단과 임상양상

이민주¹ · 정현주¹ · 노오규² · 홍창호¹ · 박준은¹

아주대학교 의과대학 ¹소아과학교실, ²방사선종양학교실

Diagnosis and Clinical Presentation of Invasive Aspergillosis in Pediatric Hematology-Oncology Patients

Minjoo Lee, M.D.¹, Hyun Joo Jung, M.D.¹, O Kyu Noh, M.D.², Chang Ho Hong, M.D.¹ and Jun Eun Park, M.D.¹

Departments of ¹Pediatric, ²Radiation Oncology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: The useful tools for early diagnosis and diagnostic criteria need to be developed for controlling invasive aspergillosis (IA) which causes life-threatening conditions in high risk group such as immunocompromised hematology-oncology patients.

Methods: 103 cases of suspected IA on the ground of pathologic or Aspergillus Galactomannan (AG) test from March 2006 to March 2011 were reviewed. The patients with IA was classified into 4 groups 'Proven', 'Probable', ('Probable-1'), 'Possible' and 'Non' based on the criteria of European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses study Group (EORT/MSG) 2008 (and 2002).

Results: Of the 103 patients who underwent AG test, 16 cases were diagnosed as IA; 2 'Proven', 9 'Probable', 5 'Probable-1' and 4 'non' (false-positive). Underlying diseases were acute lymphoblastic leukemia (N=8), acute myeloid leukemia (N=5), severe aplastic anemia (N=4), neuroblastoma (N=2) and non-Hodgkin lymphoma (N=1). Risk factors were severe neutropenia for 10 days (80%), prolonged use of steroid (70%), receipt of an allogeneic stem cell transplant (45%) and treatment with immunosuppressants (40%). Major involved organs of IA were lung (N=15) and sinus (N=1). Overall sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the AG test were 94%, 95%, 79% and 99%, respectively. The mortality of 16 patients with IA was 50%.

Conclusion: A combined use of the AG test and modified criteria of EORT/MSG 2008 allows not only early diagnosis but also prompt classifying risk groups of IA so that proper antifungal agents were used in pediatric hematology-oncology patients.

Key Words: Aspergillosis, Pediatrics, Hematology, Galactomannan, Immunosuppressed, Oncology

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580

Clin Pediatr Hematol Oncol

2011;18:109~118

Received on September 2, 2011

Accepted on October 8, 2011

책임저자: 박 준 은

경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지

아주대학교 의과대학 소아과학교실,

443-721

Tel: 031-219-5168

Fax: 031-219-5169

E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

서 론

침습성아스페르길루스증(IA)은 선천성 또는 항암 치료 같은 후천적 원인으로 면역 억제 상태가 유발되거나 조혈모세포

이식같이 장기간 면역억제치료를 받는 혈액종양환자들이 늘어나면서 점점 증가하고 있다. 이런 환자들이 증가함에 따라 새로운 항진균제들도 발전하고 있으나 여전히 IA의 사망률은 30-50% 정도로 높다[1]. 사망률을 줄이기 위해서는 조기 진단과 적절한 치료가 중요하나 IA의 증상은 비특이적이고 배양검

사는 오랜 시간이 소요되며 민감도가 낮다. 방사선 검사법의 발달로 진단에 도움을 주고 있으나 그 자체로는 IA를 확진할 수 없다. 확진을 위해서는 조직생검을 시행해야 하나 IA 감염의 위험도가 높은 환자들은 대부분이 면역력이 낮고 혈소판 및 혈액응고인자 등이 감소해 있고 생체 징후가 불안정하여 침습적인 시술을 시행하는 것이 무리인 경우가 많다. 이런 환자들에게 기관지폐포액을 흡인하여 세포병리검사를 하거나 배양검사를 해 볼 수 있지만 이러한 검사법도 민감도가 25% 정도로 낮다[2]. 1990년대 중반에 유럽에서 *Aspergillus*의 세포벽인 galactomannan 항원을 효소면역검사법으로 민감하게 측정할 수 있는 방법이 상용화되었고 여러 연구에서 유용성을 인정받았다[3]. 혈액종양환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 *Aspergillus* 항원검사의 민감도와 특이도가 90%이상이며 IA의 조기 진단에 도움이 된다고 보고하였다[4]. 본원에서는 *Aspergillus* galactomannan antigen (AG)검사법을 2006년부터 IA의 간접검사법으로 이용하고 있다. 이 검사법은 비침습적이고 결과를 수 일 내에 알 수 있어 IA진단에 유용하게 이용

되고 있다. 본원에서 소아혈액종양환자들에게 발생한 IA의 진단 및 임상양상을 분석하고 AG검사를 시행한 환자들을 분석하여 진단의 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

2006년 4월부터 2011년 4월까지 아주대학교 병원에서 IA로 진단되었거나 IA를 의심하여 AG 검사를 시행한 소아혈액종양환자 103명을 대상으로 분석하였다.

2) IA의 정의

IA의 진단기준은 2008년 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 (EORT/MSG)에서 개정된 침습성진균감염(invasive fungal infection, IFI)의 정의

Table 1. Criteria for probable invasive fungal disease

Type of criteria	Criteria
Host factors	a. Recent history of neutropenia (< 500/ μ L for 10days) temporally related to the onset of fungal disease b. Receipt of an allogeneic stem cell transplant c. Prolonged use of corticosteroid (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a mean minimum dose of 0.3 mg/kg/day of prednisolone equivalent for > 3 weeks d. Treatment with other recognized T cell immunosuppressants, such as cyclosporine, TNF- α blocker, specific monoclonal antibodies (such as alemtuzumab), or nucleoside analogue during the past 90 days e. Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease or severe combined immunodeficiency)
Clinical criteria	a. Lower respiratory tract fungal disease (the presence of 1 of the following 3 signs on CT) - Dense, well-circumscribed lesion(s) with or without a halo sign - Air-crescent sign - Cavity b. Tracheobronchitis - Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis c. Sinonasal infection (imaging showing sinusitis plus at least 1 of the following 3 signs) - Acute localized pain (including pain radiating to the eye) - Nasal ulcer with black eschar - Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit d. CNS infection (1 of the following 2 signs) - Focal lesions on imaging - Meningeal enhancement on MRI or CT
Mycological criteria	a. Direct test (cytology, direct microscopy, or culture) - Mold in sputum, bronchoalveolar lavage fluid, bronchial brush, or sinus aspirate samples, indicated by 1 of the following: *Presence of fungal elements indicating mold *Recovery by culture of a mold (e.g. <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Zygomycetes</i> , or <i>Scedosporium</i> species) b. Indirect tests (detection of antigen or cell wall constituents) - Aspergillosis: Galactomannan antigen detected in plasma, serum, bronchoalveolar lavage fluid, or CSF

에 따라 '증명된(Proven)', '거의 틀림없는(Probable)', '가능성 있는(Possible)', '가능성이 없는(Non)'으로 분류하였다[5]. '증명된' IA는 의심되는 병변의 무균검체에서 *Aspergillus*종이 배양(culture)되거나 생검조직의 조직병리(histopathology), 세포병리(cytopathology) 그리고 직접 현미경 검사를 통해 균사가 관찰되고 조직손상이 동반된 경우이고, '거의 틀림없는' IA는 숙주인자(host factor), 임상적 기준(clinical criteria), 진균학적 기준(mycolological criteria)를 모두 만족해야 하며, '가능성 있는' IA는 숙주인자와 임상적 기준만을 만족하고 진균학적 기준을 충족하지 못할 경우로 정리하였다(Table 1). 개정하기 전 2002년 EORT/MSG에서 '거의 틀림없는' IA의 진단기준은 숙주인자 1개 이상, 진균학적 기준 1개 이상(2번 연속 AG 양성소견), 주 임상기준 1개 이상이나 부 임상기준 2개 이상 동반된 경우로 진단하였는데[6] 2008년 기준에서는 같은 환자가 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하지 않으면 임상적 기준을 만족하지 못해 진단기준에 포함되지 못하는 경우가 생겼다. 하지만 환자의 상태에 따라 흉부 전산화 단층촬영을 시행할 수 없는 경우가 있어 본 연구에서는 흉부 X-ray상에서 IA가 의심되는 병변이 있고 숙주인자, 진균학적 기준을 만족시키는 환자를 '거의 틀림없는-1(Probable-1)'로 따로 분류하였다. 즉 '거의 틀림없는-1'은 저자들의 편의상 2008년 EORTC/MSG 기준에는 들지 않지만 2002년 기준에는 '거의 틀림없는'으로 분류되는 환자다.

3) *Aspergillus* 항원 면역 검사

Platelia *Aspergillus* EIA[®] (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)는 혈청 내에 순환하는 *Aspergillus*의 세포벽 성분인 galactomannan항원에 대한 단클론 항체 EBA2가 코팅된 마이크로플레이트를 이용하여 검사하는 샌드위치 효소면역 검사법이다[7]. 각 검사마다 양성대조, 음성대조, 2개의 cut-off를 동시에 검사하여 흡광도(optical density, OD)를 구하고 이 두 개의 cut-off 대조값의 평균($0.3 \leq \text{cut-off value} \leq 0.8$)으로 환자의 OD값을 나누어 얻은 비를 항원값으로 하였다. 시약 제조사에서 권장하는 양성 기준치는 1.5 이상이나 미국을 비롯한 다수 기관에서 민감도 증가를 위하여 0.5 이상을 사용하고 있어 최근 경향에 따라 본원 검사실에서도 0.5 이상을 양성 항원값으로 판정하였다[8].

4) 예방적 항진균제

호중구가 $500/\mu\text{L}$ 미만으로 감소한 환자들은 itraconazole이나 fluconazole을 예방적 경구 항진균제로 사용하였다. 급성 림프구성백혈병의 관해유도항암시에는 itraconazole대신 flu-

conazole을 사용하였는데 itraconazole을 사용할 시에는 부작용 발생을 고려하여 vincristine을 사용한 날에는 투여하지 않았다. 2010년 이후 조혈모세포이식을 받은 환자의 경우 micafungin도 사용하였다.

5) 치료적 항진균제

Itraconazole이나 fluconazole을 예방적으로 경구 복용하던 환자에게 IA진단되면 일차적으로 경구 복용하던 약물을 주사제로 바꾸어 주입하였고 반응이 없는 경우 amphotericin B ($0.5-1 \text{ mg/kg/day}$), liposomal amphotericin B ($3-5 \text{ mg/kg/day}$), voriconazole (8 mg/kg/day) 또는 caspofungin ($35-70 \text{ mg/day}$)으로 치료하였다. 치료 기간은 환자에 따라 다양하게 적용하였고 치료 약물도 환자에 따라 단독 사용하거나 병용투여하였다.

결 과

1) 대상 환자들의 분류

지난 5년간 본원에서 IA로 진단되거나 IA의 가능성이 있어 AG검사를 실시한 소아혈액종양환자는 모두 103명이었고 전체 검사 건수는 787건이었다. 이 중 AG검사가 양성으로 나온 환자 19명과 AG검사는 음성으로 나왔으나 조직검사 상 Aspergilloma로 확진되어 IA로 진단된 환자 1명을 포함하여 총 20명을 대상으로 분석하였다. AG검사가 양성으로 나온 19명 중 위양성으로 밝혀진 4명을 제외하여 결국 AG검사를 통해서 15명과 조직검사로 확진된 1명을 포함하여 총 16명이 IA로 진단되었다. IA가 의심되었던 20명 환자의 평균 연령은 10.6세이고 남아가 13명(65%), 여아가 7명(35%)이었다. 의심환자들의 기저 질환은 급성림프구성백혈병이 8명(40%), 급성 골수구성백혈병 5명(25%), 재생불량빈혈 4명(20%), 신경모세포종 2명(10%) 그리고 비호치킨림프종이 1명(5%)이었다. 이 중 조혈모세포이식을 받은 환자는 모두 9명(45%)이었고 절대 호중구수가 10일 이상 $500/\mu\text{L}$ 미만으로 감소한 환자는 16명(80%)으로 지속적으로 호중구가 낮은 재생불량성빈혈환자 2명을 제외하고 평균 일수는 20.5일(10-28일)이었다. 3주 이상 스테로이드를 사용한 환자는 14명(70%)이고 90일 이상 면역억제제를 사용한 환자는 8명(40%)이었다. IA로 진단된 16명의 환자들 중 감염부위가 폐인 환자가 15명(75%), 부비동인 환자가 1명(5%)이었고 이차감염이나 중추신경계, 소화기계, 골격계등을 침범한 경우는 없었다. IA로 진단된 16명의 환자들의 발병시기는 관해유도나 재관해유도 항암요법을 시행중인 환자가 7명, 동종조혈모세포이식 후인 환자가 9명이었다.

폐를 침범한 IA환자들은 대부분 발열, 기침 증상을 보였고 객혈은 4명, 그 중 2명은 대량 객혈로 사망하였다. 2008년 개정된 EORT/MSG기준에 따라 ‘증명된’ IA로 진단된 환자는 2명(10%), ‘거의 틀림없는’은 9명(45%), ‘거의 틀림없는-1’은 5명(25%), ‘가능성 있는’은 0명 그리고 ‘가능성이 없는’은 4명(20%)이었다. AG결과가 위양성으로 확인된 4명의 환자를 제외하고 IA로 진단된 16명의 환자의 전체 생존률은 50%였다 (Table 2).

Table 2. Clinical characteristics of 20 patients with suspected Invasive aspergillosis

Characteristics	Patients (N=20) (%)
Age, median year	10.6 (1.1-19)
Gender (male : female)	13 : 7
Underlying disease	
Acute lymphoblastic leukemia	8 (40)
Acute myeloid leukemia	5 (25)
Non-Hodgkin lymphoma	1 (5)
Severe aplastic anemia	4 (20)
Neuroblastoma	2 (10)
Neutropenia (<500/ μ L for 10 days)	16 (80)
Stem cell transplantation	9 (45)
Prolonged use of corticosteroid	14 (70)
Treatment with Immunosuppressants	8 (40)
Site of infection	
Pulmonary infection	15 (75%)
Sinonasal infection	1 (5%)
EORTC/MSG for IA	
Proven	2 (10%)
Probable/Probable-1	9 (45%)/5 (25%)
Possible	0 (0%)
Non	4 (20%)

EORT/MSG, 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; IA, Invasive aspergillosis.

2) ‘증명된(Proven)’ 환자의 임상적 특징

진단된 2명의 환자 모두 급성림프구성백혈병으로 관해유도 항암치료 중 호중구 감소와 스테로이드의 지속적인 사용으로 IA감염의 위험도가 증가하였다. 그 중 1명은 AG검사가 음성으로 나왔으나 호중구 감소가 23일간 지속되고 열, 기침, 객혈이 있어 시행한 흉부 전산화 단층 촬영상 다수의 초승달 공기음영(multiple air crescent)를 보였다. 환자는 AG검사 시행 전에 예방적으로 itraconazole을 20일간 사용중인 상태였다. 이후 환자는 amphotericin B와 itraconazole로 치료 받은 후 상태가 호전되었다. 그러나 간간히 객혈소견 보이고 흉부 전산화 단층촬영 상 공동이 남아있어 수술로 폐 일부를 절제하였고 조직검사상 aspergilloma로 진단되었다. ‘증명된’ 환자의 생존율은 100%로 2명 모두 aspergilloma 절제 후 호전되어 재발 없이 항암치료를 지속하였다(Table 3).

3) ‘거의 틀림없는(Probable)’ 환자의 임상적 특징

진단된 9명의 환자 중 폐를 침범한 환자는 8명, 부비동을 침범한 환자는 1명이었다. 흉부 전산화 단층 촬영상 다수의 초승달 공기음영, 공동, 젓빛유리모양혼탁(ground glass appearance opacity)과 같은 IA의 특징적인 소견을 보이는 환자가 6명, 다발성 침윤, 흉막삼출 등의 비특이적인 소견을 보이는 환자는 2명이었다. 부비동을 침범한 환자는 부비동 전산화 촬영상 전부비동염소견을 보이면서 양안의 통증을 호소하였다. 3명의 환자는 예방적 항진균제로 fluconazole을 평균 25일간 사용하였고 6명은 itraconazole을 평균 30일 사용하였다. 이 중 재생불량성빈혈로 말초조혈모세포이식을 받은 환자 1명은 micafungin을 28일간 예방적 항진균제로 사용하였다. IA 치료는 liposomal amphotericin B 또는 voriconazole을 주로 사용하였다. 5명의 환자는 IA에서 회복하였으나 4명은 사

Table 3. Clinical characteristics of 2 cases with ‘Proven’ invasive aspergillosis

Case no.	Sex/age (years)	Underlying disease	Infection site/Sx	Host factor	Histopathologic diagnosis	AG	Antifungal Tx prior to AG (days)	Treatment (days)	Treatment outcome
1	M/14.1	ALL (L2) Induction	Lung /F,C,D	Neutropenia (13 days) Steroid use	Aspergilloma	6.33	Itra (13)	Itra (10) AmpB (10) Vor (30)	Improved after aspergilloma resection
2	F/10.8	ALL (L1) Induction	Lung /F,C,H	Neutropenia (23 days) Steroid use	Aspergilloma	0.37	Itra (20)	Itra (20) Flu (14) AmpB (12)	Improved after aspergilloma resection

ALL, Acute lymphoblastic leukemia; Sx, Symptom; F, Fever; C, Cough; D, Dyspnea; H, Hemoptysis; Tx, Treatment; Itra, Itraconazole; AmpB, Amphotericin B; Vor, Voriconazole; Flu, Fluconazole.

Table 4. Clinical characteristics of 9 cases with ‘Probable’ invasive Aspergillosis

Case no.	Sex /age (years)	Underlying disease	Infection site/Sx	Host factor	Clinical criteria (chest CT or PNS CT)	AG	Antifungal Tx prior to AG (days)	Treatment (days)	Treatment outcome
3	M/10.2	ALL (L2) Fanconi a. Induction	Lung /F,C	Neutropenia (28 days), steroid use	Multiple air crescent	2.42	Flu (31)	AmBi (10) Vor (56)	Resolved
4	F/6.9	ALL (relapse) reinduction	Lung /F,C,H	Neutropenia (18 days)	Cavity air crescent	1.41	Flu (15)	Caspo (3)	Died 3 days later (H)
5	F/13.9	ALL (Ph+) CBT	Sinus /F, eyeball-pain	Neutropenia (25 days) SCT Steroid use Cyclosporin	Pansinusitis	1.47	Flu (28)	Itra (78)	Resolved
7	M/2.9	ALL (Ph+) induction	Lung /F,C,D	Neutropenia (22 days) Steroid use	Multifocal infiltration Cavity	5.00	Itra (20)	AmpB (17) Caspo (7) Vor (14)	Resolved
9	F/13.7	AML (M2) U-BMT	Lung /F,C,D	Steroid use MMF	Infiltration Lung GVHD	5.72	Itra (13)	Itra (70)	Died 1 year later (Lung GVHD)
10	M/15	AML (M4E) CBT U-BMT	Lung /F,C	Neutropenia (26 days) SCT	Cavity Aspergillom	5.43	Itra (34)	AmBi (16) +Vor (20)	Died 20 days later (Sepsis)
13	M/2.6	AML (M2) U-BMT	Lung /F,C	Neutropenia (26 days)	Cavity effusion	0.69	Itra (45)	Itra (50)	Resolved
15	F/9.11	SAA U-PBSCT	Lung /F,C	Neutropenia (prolonged), SCT Steroid use Cyclosporin	Multifocal infiltration, Ground -glass opacity	2.93	Itra (34) Mic (28)	Caspo (14) Vor (14) AmBi (20)	Resolved
19	M/9.8	NB Auto-PBSCT MR-BMT	Lung /F,C,D,H	SCT Steroid use FK506	Extensive aspergillosis	4.40	Itra (7)	Itra (7)	Died 7 days later (H)

ALL, Acute lymphoblastic leukemia; Fanconi a., Fanconi anemia; Ph+, Philadelphia chromosome; AML, acute myeloid leukemia; NB, Neuroblastoma; CBT, Cord blood transplantation; U-BMT, unrelated bone marrow transplantation; U-PBSCT, unrelated peripheral blood stem cell transplantation; MR-BMT, matched related bone marrow transplantation; SCT, stem cell transplantation; Sx, Symptom; F, fever; C, cough; D, dyspnea; H, Massive Hemoptysis; Tx, Treatment; Itra, Itraconazole; AmpB, Amphotericin B; Vor, Voriconazole; Flu, Fluconazole; Caspo, Caspofungin; Mic, Micafungin; MMF, Mycophenolate mofetil; GVHD, Graft versus host disease.

망하여서 생존률은 56%였다. 사망원인은 2명이 대량객혈, 1명이 폐혈증 그리고 나머지 1명은 폐이식대수증의 악화였다(Table 4).

4) ‘거의 틀림없는-1(Probable-1)’ 환자의 임상적 특징

이 분류에 속하는 환자는 모두 5명으로 숙주 인자 1개 이상, 2번 연속 AG결과가 0.5 이상이면서 흉부 X-ray상 다발성 침윤, 공동, 급성호흡곤란증후군, 흉막삼출 소견을 보였고 임상적인 증상으로 고열, 기침, 호흡곤란, 객혈 등을 보였다. 치료는 ‘거의 틀림없는’과 비슷하게 진행되었다. 그러나 3명의 환

자가 폐혈증, 급성호흡곤란증후군의 악화로 사망하였고 한 명은 급성호흡곤란증후군이 악화되었으나 보호자 치료거부하고 퇴원하여 추적관찰이 이루어지지 않았고 남은 1명의 환자만이 IA에서 회복 후 생존하였다(Table 5). 폐혈증으로 사망한 환자들은 각각 2명(Case 6과 Case 8)이 Candida와 1명(Case 18)이 Escherichia coli에 동반감염되어 있었다.

5) AG검사서 위양성을 보인 환자의 임상적 특징

AG검사서 위양성을 보인 환자 4명은 IA로 진단할 만한 다른 증거들이 보이지 않았고 위양성을 야기할 수 있는 piper-

Table 5. Clinical characteristics of 5 cases with ‘Probable-1’ invasive aspergillosis

Case no.	Sex /age (years)	Underlying disease	Infection site/Sx	Host factor	Chest X-ray	AG	Antifungal TxPrior to AG (days)	Treatment (days)	Treatment outcome
6	M/16	ALL (L2) CBT Reinduction	Lung /F,C,D	Neutropenia (18 days), SCT Steroid use Cyclosporin	Infiltration ARDS	0.77	Flu (36) Mic (25)	Itra (51) +AmBi (7)	Died 4 months later (candidemia, ARDS)
8	M/14	ALL (relapse) Reinduction	Lung /F,C,D,H	Neutropenia (17 days) Steroid use	Cavity	5.18	Itra (21)	Itra (6) AmpB (10)	Died 6 days later (Candidemia, ARDS)
11	M/8.4	AML (M4) (relapse) MR-PBSCT GVHD DLI	Lung /F,C,D	Neutropenia (25 days) SCT Steroid use Cyclosporin	Infiltration ARDS	5.5	Itra (45)	Itra (25) Flu (21)	Follow up loss
14	F/17	SAA U-BMT GVHD	Lung /F,C,D	Neutropenia (10 days) Steroid use	Multifocal infiltration Cavity	1.18	Flu (11)	Itra (16) Caspo (26)	Resolved
18	F/6.9	NB Auto-PBSCT	Lung /F,C,D	Neutropenia (21 days)	Infiltration effusion	0.51	Flu (28)	AmBi (18)	Died 18 days later (ARDS, sepsis)

ALL, Acute lymphoblastic leukemia; CBT, Cord blood transplantation; AML, acute myeloid leukemia; GVHD, Graft versus host disease; SCT, stem cell transplantation; Sx, Symptom; F, fever; C, cough; D, dyspnea; H, Massive Hemoptysis; Tx, Treatment; Itra, Itraconazole; AmpB, Amphotericin B; Flu, Fluconazole; Caspo, Caspofungin; Mic, Micafungin; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

acillin-tazobactam으로 치료받고 있는 상태였다. 그러나 IA 감염의 위험성이 높은 환자들이었고 예방적 항진균제를 사용하고 있는 상태여서 임상적인 증상이 뚜렷하게 나타나지 않았을 가능성이 있어 항진균제 치료는 적극적으로 시행하였다. 호중구감소증이 지속되고 있던 환자 3명은 호중구가 회복되면서 임상증상이 호전되었고 세균성 패혈증이 의심되던 환자는 항생제를 병용투여하면서 호전되었다. 이 4명의 환자 모두 평균적으로 5.5일 내에 AG검사를 재시행하였고 두번째 검사 결과에서 모두 음성소견을 보였다(Table 6).

6) AG검사의 유용성

2008년 EORT/MSG기준에 따라 직접 폐 절제를 통해 조직 병리적으로 ‘증명된’ 환자 2명, ‘거의 틀림없는’ 환자 9명 그리고 2002년 EORT/MSG기준으로 추가 분류된 ‘거의 틀림없는-1’ 환자 5명을 을 IA 감염으로 분류하였다. 이 환자들 중 진단적 검사로 배양검사나 객담검사서 *Aspergillus*를 확인하거나 기관지폐포세척액 채취나 비강 내 생검 등을 시행한 환자는 없었다. 대신 IA가 의심되는 경우 비침습적인 검사로 AG 검사를 시행하였다. 본 연구에서 시행한 AG 검사의 민감도,

특이도, 양성예측도, 음성 예측도는 각각 94%, 95%, 79%, 99%였다.

고 찰

최근 혈액종양의 치료 발전과 장기 이식환자의 증가로 장기간 면역저하상태가 유지되는 환자가 증가되면서 동시에 IA도 지속적으로 증가하고 있다. *Aspergillus*는 공기, 물, 토양, 상한 채소, 먼지 등에 널리 분포하고 있는 사상진균으로 집락화, 과민반응뿐만 아니라 침습성 감염까지 다양한 형태의 질환을 일으킨다[9]. *Aspergillus* 종류 중 *A. fumigatus*가 IA의 90%를 유발하는데 포자는 건조한 환경에서도 수개월간 생존이 가능하고 주로 호흡기로 인체에 유입되어 폐, 부비동에서 일차감염이 발생하고 그 외에도 소화기계나 손상된 피부나 수술한 상처, 각막이나 귀를 통해서도 감염될 수 있다[9]. 이차감염은 주로 중추신경계에서 일어나게 되는데 체내로 침범한 *Aspergillus*가 혈관을 침범하고 국소괴사 및 혈전을 형성하고 이후 주위조직으로 직접 번지거나 혈행성 전파를 통해 다른 장기로 퍼지게 된다[10]. 면역기전이 정상인 사람에게는 알레르기나

Table 6. Clinical characteristics of 4 patients with false-positive result of galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis

Case no.	Sex /age (years)	Underlying disease	Host factor	Chest X-ray	AG →recheck	Antifungal treatment prior to AG (days)	Use of Pip/Taz	Alternative diagnosis	Treatment outcome
12	M/1.1	AML (M5a) U-BMT	Neutropenia (4 days) SCT	Normal	0.97→0.17	Itra (38)	Yes	Febrile neutropenia	Resolved
16	M/13.1	SAA U-BMT	Neutropenia (18 days), SCT	Normal	1.75→0.08	Itra (47)	Yes	Febrile neutropenia	Resolved
17	M/19	SAA U-PBSCT	Cyclosporin Neutropenia (prolonged) SCT	Normal	0.83→0.30	Mic (24)	Yes	Febrile neutropenia	Resolved
20	M/8.2	NHL (peripheral T cell type)	Steroid use Cyclosporin Steroid use	Normal	1.49→0.10	Itra (38)	Yes	Bacterial sepsis	Resolved

AML, acute myeloid leukemia; SAA, severe aplastic anemia; NHL, non-Hodgkin lymphoma; U-BMT, unrelated bone marrow transplantation; U-PBSCT, unrelated peripheral blood stem cell transplantation; SCT, stem cell transplantation; AG, aspergillus galactomannan test; Itra, Itraconazole; Mic, Micafungin; Pip/Taz, piperacillin-tazobactam.

aspergilloma를 일으키고 면역이 저하된 환자에서는 치명적인 침입성 감염을 일으킨다. 2002년 권 등의 연구에서는 소아면역결핍환자의 IA의 일차발생병소로 폐가 92.3%, 부비동이 30.8%를 차지했다[11]. 본 연구에서는 폐가 일차감염병소인 환자가 15명(75%)으로 가장 많았고 부비동은 1명(5%)이었고 중추신경계, 소화기계, 골격계 등에 감염된 환자는 없었다.

IA감염에 대한 위험인자 및 각 환자별 위험도를 시기별로 이해하는 것이 중요하다. 항암치료나 조혈모세포이식 직후 발생한 초기 IA감염의 주요 위험인자는 호중구가 500/μL 미만으로 지속적으로 감소해 있는 것이고 조혈모세포이식 후 발생하는 후기 IA감염의 주요 위험인자는 중등도 이상의 급성 및 만성이식대숙주반응으로 인해 스테로이드 또는 다른 면역억제제를 사용하는 경우로 알려져 있다[12]. 스테로이드사용은 조직 대식세포의 분생포자에 대한 살균능을 감소시키고 단구의 진균 균사에 대한 손상능을 감소시킨다고 알려져 있다[13]. 본 연구에서도 관해유도항암요법이나 조혈모세포이식 후 호중구가 500/μL미만으로 감소하면서 IA가 발생한 환자가 16명이었고 스테로이드 치료를 병행중인 상태에서 발생한 환자가 14명이었다.

IA의 초기에는 특이한 증상이 없고 질병이 진행하면서 지속되는 발열, 기침, 객혈, 호흡곤란 및 흉통 등의 증상이 나타날 수 있다. 본 연구에서도 폐를 침범한 IA로 진단된 대부분의

환자에서 발열과 기침 소견을 보였고 객혈은 4명, 호흡곤란은 9명의 환자가 호소하였다. IA의 흉부 X-ray소견은 초기에는 결절성 침윤을 보이고 후기에는 공동을 보이고 호중구감소증 환자에서는 기흉으로 나타나기도 한다[12]. 조기 진단에 도움이 되는 흉부 전산화 단층촬영은 1 cm 이상의 거대결절을 보이는 경우가 가장 많고 조기 징후로 결절 주위에 출혈에 의한 젓빛유리모양 양상의 달무리 증후(halo sign), 후기에는 초승달 공기음영 소견의 공동을 보인다[14]. 그 외의 소견으로는 경화, 1 cm 미만의 작은 결절, 흉수, 무기폐, 폐문/종격동 병변, 심낭삼출등이 있다[14]. 2008년에 개정된 EORT/MSG의 진단기준을 적용하기 위해서는 흉부 전산화 단층촬영 결과가 중요하지만 환자 상태에 따라 시행하지 못하는 경우가 있어 이러한 단점을 보완하기 위해 본 연구에서는 흉부 X-ray상 의심되는 병변이 있으나 임상경과가 빠르게 나빠지면서 검사를 시행할 시간적 여유가 없었거나 보호자가 환자 치료를 거부하고 퇴원하여 미처 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하지 못한 환자들을 저자들은 ‘거의 틀림없는-1’으로 새롭게 분류하였다. 2008년 EORT/MSG에 개정된 기준에서 두드러지게 변경된 사항은 좀더 명확한 기준을 설정하여 환자 연구나 치료의 기준을 명확하게 마련하는 것이었다[5]. 따라서 2002년도 부 임상기준인 발열, 흉통, 객혈 및 호흡곤란이나 진찰소견 상 흉막파찰음이 들리는 등의 주관적인 소견이 개입될 수 있는 항목이

사라지고 흉부 전산화 단층 촬영 상 IA의 특징적인 소견들이 진단기준으로 들어가게 되었다. 이러한 점들이 명확한 진단기준을 설정한 것은 자명한 사실이지만 임상에서 진단적인 검사 위주로 환자를 보게 되고 환자들 개개인의 상황을 고려하지 못하게 되는 경우가 많아 적용하는 데 약간의 무리수가 있다고 생각된다. 본 연구에서 ‘거의 틀림없는’으로 분류한 환자와 ‘거의 틀림없는-1’으로 분류된 환자들의 생존율은 각각 55%, 25%이다. ‘거의 틀림없는-1’ 환자들은 진단 당시 중증도가 높아 적극적으로 진단검사를 시행하지 못하는 경우가 많기 때문에 무리하게 EORT/MSG 기준을 따르다가 ‘거의 틀림없는-1’ 환자를 IA의 진단에서 빼버리는 우를 범하지 않도록 주의해야 하겠다.

IA는 진단하는데 있어 진균학적 기준들 중 배양검사는 시간이 오래 걸리며 민감도가 낮아 문제점이 많다. 확진을 위해 조직생검이 필요하지만 대부분의 환자는 혈액양고장애투를 동반하여 침습적인 시술을 하기가 어려운 경우가 많다[15]. 그래서 실제 임상적으로 접근 가능한 진단방법으로 최근에 개발된 AG검사는 *Aspergillus* 균사 세포벽의 주성분이 혈관을 침범하여 자라 혈액 내로 방출되는 것을 샌드위치 효소면역 검사법으로 검출하는 것으로 IA 조기진단에 매우 특이적인 것으로 알려져 있다[16]. 하지만 위양성이 나오는 경우들도 많아 진단에 혼란을 주게 된다. 위양성이 나타나는 중요한 원인 중 하나는, piperacillin-tazobactam, amoxicillin-clavulanate 같은 항생제를 사용한 경우로 항생제 제조과정에서 *Penicillium* 종에서 추출한 성분 중 galactomannan이 항생제에 들어가 이로 인한 교차반응이 발생한 것으로 생각된다[17]. Piperacillin-tazobactam 항생제는 본원에서 조혈모세포이식을 받은 환자나 호중구감소가 있는 환자에서 감염이 우려될 때 경험적으로 많이 사용되는 항생제이다. 따라서 AG검사를 시행해야 하는 환자들은 이러한 위양성을 야기할 수 있는 항생제를 사용하기 전에 혈액을 채취하는 것이 바람직하겠다. 또한 음식물(씨리얼, 크립과자)과 관련하여 소아 및 장 내 방어벽에 변화가 있는 환자군에 있어 가끔 임상 증상 없이 위양성으로 나타나는 경우가 있고 *Aspergillus* 이외의 진균류나, 음식물 내에 존재하는 galactofuranose와의 교차반응으로 위양성을 보일 수 있다. 그러므로 AG검사 결과를 해석함에 있어 위양성 가능성을 염두에 두고 반드시 환자의 임상조건과 다른 미생물학적 검사 결과를 고려하고 임상 증상이 뚜렷하게 나타나지 않는 경우 위양성을 일으킬 수 있는 요인들이 있는지 찾아보고 재의뢰하여 확인해야 하겠다. 본 연구에서 위양성 결과값을 보인 4명 환자들은 모두 AG검사 당시 piperacillin-tazobactam 항생제를 평균 8일정도 사용하고 있었고 평균 5.5일 뒤에 재시행한

AG검사의 결과값은 모두 음성이었다. 그러나 100% 위양성이라고 확진할 수 없기 때문에 항진균제 치료를 시행하였다. 따라서 IA가 의심되어 AG검사를 시행할 환자들은 위양성을 피하기 위해 이러한 항생제 사용 전에 검사를 시행하는 것이 바람직하겠다.

AG검사 결과가 위음성이 나오는 경우는 항진균제를 예방적으로 사용할 때 주로 발생한다. Amphotericin B 등의 항진균제는 균사의 성장을 감소시켜 galactomannan 항원 혈중을 감소시킨다고 알려져 있고[18] 조혈모세포이식 환자를 대상으로 시행한 연구에서도 항진균제를 투여받지 않은 환자의 AG검사의 민감도가 89% 인데 비해 항진균제를 투여받은 환자에서는 52%였다는 보고가 있다[19]. AG검사의 민감도를 유지하기 위해서는 항진균제를 투여하기 전에 검사를 시행하고 결과가 음성이라도 항진균제 투여 후 새로운 검체로 재검을 시행하고 치료 반응 확인을 위해 추적관찰을 시행해야 한다. 본 연구에서는 모든 환자군이 검사 시행전에 항진균제를 투여받고 있었으나 검사의 민감도는 94%로 다른 연구에 비해 높게 측정되었다. 위음성을 보인 1명은 폐에 aspergilloma가 있어 수술적 절제를 시행받았던 환자로 aspergillosis가 기도 내에 한정되어 있어 폐포의 기저막이나 혈관을 침범하지 않는 경우는 AG검사가 음성으로 나올 수 있다. 따라서 환자의 기저질환에 따른 면역상태나 폐조직의 파괴정도에 따라 AG검사 결과가 달라질 수 있으므로 결과 해석에 유의해야 한다[18].

치명적인 IA감염을 성공적으로 치료하기 위해서는 일반적으로 4가지 치료 전략을 갖게 된다.

진균 감염을 예방하기 위해 감염 위험이 높은 기간에 항진균제를 투여하기 시작하는 예방요법(prophylaxis)과 적절한 항생제에 반응하지 않고 원인불명의 호중구감소성발열이 지속(일반적으로 4-7일)되는 환자에게 항진균제를 투여하거나 기존약제를 변경하는 경험적 치료(empirical treatment)가 있다. 추정치료(preemptive/presumptive)는 경험적 치료와 유사하게 의심되는 초기 진균감염을 치료하기 위한 전략으로 발열증상 외에도 방사선학적 진단, 실험실적 검사를 단독 또는 동시에 시행하여 진균 감염의 가능성을 평가하는 것이다. 확정치료(treatment of established invasive fungal infection)는 2008년 EORT/MSG 기준에서 ‘증명된’과 ‘거의 틀림없는’의 기준을 충족하는 환자에 대한 치료를 말한다[20]. 본 연구에서는 예방적 항진균제로 itraconazole과 fluconazole을 사용하였다. IA감염의 거의 유일한 치료제로 생각되던 amphotericin B가 신독성등의 전신 부작용을 보이고 점점 내성균주가 증가하고 부작용이 나타나 새로운 계열의 항진균제인 2세대 triazole과 echinocandin이 개발되었다[21]. Voriconazole은 제 2세대 tri-

azole계 약제이고 fluconazole유도체로 세포막내의 ergosterol의 합성을 억제하여 항진균효과를 나타낸다. Voriconazole과 amphotericin B의 비교연구에서 IA감염에 대한 1차 치료제로 치료 성공율이 각각 53%와 32%, 생존율이 각각 71%와 58%로 voriconazole의 치료효과가 더 우수하였다[22]. 호중구 감소성 발열환자에서 경험적 항진균제로도 liposomal amphotericin B와 비교해 생존율이 유의하게 차이나지 않았지만 치료 중 진균감염증의 발생율은 voriconazole이 유의하게 낮았다[23]. 부작용으로 일시적인 시각장애, 피부발진, 간기능 이상소견이 보일 수 있으므로 주의해야 한다. 그 외의 2세대 triazole계로 posaconazole이나 ravuconazole등이 있다. Echinocandin은 진균의 세포벽 합성을 억제하여 삼투압에 의한 세포 용해를 유발하는 약물로 caspofungin등이 있다. Amphotericin치료에 반응하지 않는 IA감염환자에게 caspofungin과 amphotericin 또는 voriconazole을 병합투여하여 개선된 치료율을 보이고 부작용 발생이 거의 없다는 보고도 있다[24,25]. Micafungin은 유도된 echinocandin제제로 소아에 대한 예방적 용량 및 적절한 치료적 농도에 대한 연구가 진행 중이다[26]. IA감염의 치료로 항진균제 약물치료 외에 필요하다면 적극적인 수술적인 절제도 필요하다. 본 연구에서는 2명의 환자가 폐 조직의 aspergilloma 절제 후 기침 및 혈액성 객담이 감소하고 완치가 되었다. 적극적인 수술적 절제를 하지 않을 경우 갑작스런 객혈로 사망할 수도 있다.

IA감염은 면역력이 떨어지는 혈액종양환자들의 사망률을 높이는 중요한 원인으로 폐를 가장 많이 침범하므로 초기에 흉부 전산화 단층 촬영을 적극적으로 시행하는 것이 진단에 도움을 준다. 또한 민감도가 높은 AG검사는 위양성을 야기할 수 있는 항균제를 사용하기 전, 그리고 위음성을 야기할 수 있으므로 항진균제 치료를 시행하기 전에 시행해야 한다. IA감염의 위험성이 높은 환자는 예방적인 항진균제 치료를 시작하고 진단이 되면 적극적인 항진균제 치료 및 수술적 요법을 도입해야 한다. 본 연구에서 AG검사의 위양성값을 보인 4명을 제외한 16명의 사망률은 43%였고 다른 연구 논문에서는 조혈모세포이식후 발생한 경우 33-100%, 백혈병으로 호중구 감소가 있는 경우 13-100%의 다양한 사망률을 보였다[27]. 일반적으로 IA에서 환자의 기저질환 및 면역상태 등이 사망률에 영향을 미칠 것으로 생각되어 본 연구에서도 질환별로 생존율을 분석해 보는 것이 의의가 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 AG검사가 양성으로 나온 환자 위주로 분석을 하여 위음성환자에 대한 자세한 분석이 이루어 지지 않았고 기저 질환 및 질환의 중증도, 면역력 정도에 따른 AG검사 결과의 민감도, 특이도 등에 대한 연구에 이루어 지지 않아

추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. *Transpl Infect Dis* 2003;5:158-66.
2. Reichenberger F, Habicht J, Matt P, et al. Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1195-9.
3. Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latge JP. A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1995;33:497-500.
4. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3223-8.
5. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. 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.
6. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
7. Wheat LJ, Walsh TJ. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:245-51.
8. Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, et al. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:2184-6.
9. Patterson TF. *Aspergillus* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005:2958-73.
10. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781-803.
11. Kwon HJ, Kook H, Kim HJ, et al. Invasive aspergillosis in immunocompromised children. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2002;9:72-81.
12. Martino R, Subira M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol* 2002;81:233-43.
13. Diamond RD. Inhibition of monocyte-mediated damage to fungal hyphae by steroid hormones. *J Infect Dis* 1983;147:160.
14. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;44:373-9.
15. Reichenberger F, Habicht J, Matt P, et al. Diagnostic yield of

- bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1195-9.
16. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, et al. False-positive galactomannan platelia aspergillus test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* 2004;38:913-6.
 17. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2004;126:852-60.
 18. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57.
 19. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005;40:1762-9.
 20. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007;44:402-9.
 21. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004;64:1997-2020.
 22. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
 23. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
 24. Walsh TJ. Echinocandins-an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2070-2.
 25. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.
 26. Jarvis B, Figgitt DP, Scott LJ. Micafungin. *Drugs* 2004;64:969-82.
 27. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:608-15.