

침습성 진균 감염증을 동반한 골수형성이상증후군 환자에서 성공적인 조혈모세포이식의 사례 1예

순천향대학교 의과대학 ¹종양혈액내과학교실, ²감염내과학교실

김현수¹ · 김세형¹ · 김현정¹ · 이상철¹ · 배상병¹ · 김찬규¹
이규택¹ · 박성규¹ · 원종호¹ · 홍대식¹ · 박희숙¹ · 추은주²

Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelodysplastic Syndrome with Invasive Fungal Infection - A Case Report -

Hyun Su Kim, M.D.¹, Se Hyung Kim, M.D.¹, Hyun Jung Kim, M.D.¹, Sang Cheol Lee, M.D.¹,
Sang Byung Bae, M.D.¹, Chan Kyu Kim, M.D.¹, Kyu Teak Lee, M.D.¹, Seong Kyu Park, M.D.¹,
Jong Ho Won, M.D.¹, Dae Sik Hong, M.D.¹, Hee Sook Park, M.D.¹ and Eun Ju Choo, M.D.²

Departments of ¹Hematology-Oncology and ²Infection, Soonchunhyang University School of Medicine, Bucheon, Korea

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of disorders characterized by ineffective hemopoiesis, morphological dysplasia, peripheral blood cytopenias, and progressive bone marrow failure. The only proven curative treatment for MDS is hematopoietic stem cell transplantation. However, invasive fungal infection following hematopoietic stem cell transplantation has become the leading cause of death from infection. Therefore, transplant candidates with previous invasive fungal infection have often been excluded from the transplant program due to high risk of reactivation and associated death. We report on a case involving an MDS patient with complications from invasive aspergillosis who had shown no response to amphotericin-B. The patient underwent successfully unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. (*Korean J Hematol* 2009;44:289-293.)

Key Words: Myelodysplastic syndrome, Hematopoietic stem cell transplantation, Aspergillosis

서 론

골수형성이상증후군은 비효율적인 조혈작용 및 형태학적인 이상형성, 말초 혈액에서의 혈구 감소, 진행성의 골수기능부전 등을 특징으로 하는 질환군으로,¹⁾ 질환이 진행함에 따라 환자들은 급성 백혈병으로의 진행에 대한 위협성을 갖게 된다.²⁾

골수형성이상증후군에서 현재까지 알려진 유일한 완

치법은 조혈모세포이식으로,³⁾ 몇몇 연구에서 조직적 합성항원이 일치하는 혈연간 공여자가 있는 일차성 골수형성이상증후군 환자의 45~70%에서 조혈모세포이식 후에 장기 생존을 누리는 결과를 보여주었다.²⁾ 그렇지만 조혈모세포이식을 시행 받은 환자들은 여러 가지 원인에 의해 사망할 수 있으며, 그 중에서도 침습성 진균 감염이 사망의 주된 감염성 원인으로 조혈모세포이식의 큰 장애가 된다.⁴⁾

본 저자들은 amphotericin-B에 내성을 보이고 vor-

접수 : 2009년 10월 19일, 수정 : 2009년 12월 8일
승인 : 2009년 12월 11일
교신저자 : 박성규, 경기도 부천시 원미구 중동 1174
☎ 420-853, 순천향대학교 부천병원 내과
Tel: 032-621-5185, Fax: 032-621-5018
E-mail: skpark@schbc.ac.kr

Correspondence to : Seong Kyu Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Division of Hematology & Oncology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital
1174, Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-853, Korea
Tel: +82-32-621-5185, Fax: +82-32-621-5018
E-mail: skpark@schbc.ac.kr

iconazole 치료에 반응을 보인 침습성 아스페르길루스증을 갖고 있는 골수형성이상증후군 환자에서 성공적으로 타인간 동종 말초혈액 조혈모세포이식을 시행하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

37세 남자환자가 건강 검진에서 확인된 빈혈에 대한 감별진단을 위하여 내원하였다. 환자는 9년 전 폐결핵으로 9개월간 치료 받은 것 외에 다른 과거력은 없었다. 내원하여 시행한 혈액검사에서 혈색소 9.8 gm/dL, 평균적혈구용적 101 fL, 백혈구 9,800/ μ L, 분엽핵호중구 51%, 림프구 46%, 단핵구 4.0%, 호산구 0%, 혈소판 129,000/ μ L이었으며, 말초혈액에 백혈병모세포(blast)는 관찰되지 않았으며, 생화학검사에서 총 빌리루빈 0.89 mg/dL, 알부민 4.7 g/dL, aspartate aminotransferase 19 IU/L, alanine aminotransferase 14 IU/L, blood urea nitrogen 12.0 mg/dL, creatinine 1.0 mg/dL, lactate dehydrogenase (LDH) 491 IU/L로 경한 LDH의 상승 소견 이외에 이상소견은 보이지 않았다. 골수도말검사에서 유핵세포 중 12%의 골수구성 모세포를 동반한 골수

형성이상증후군(refractory anemia with excess blasts-II; RAEB-II)을 진단하였다.

환자는 조직적합성 혈연 공여자를 찾지 못하여 비혈연 공여자를 검색하기까지 2주기의 decitabine (20 mg/ $m^2 \times 5$ 일/주기) 항암화학요법을 시행하였으며 두번째 주기의 decitabine 항암화학요법 시행 후 22일째 되는 날에 골수 추적검사를 시행하였다. 골수도말검사에서 아세포가 5% 미만으로 감소하여 혈액학적 부분 관해를 확인하였다.

그 이후 비혈연 공여자를 이용한 동종조혈모세포이식을 시행할 예정이었으나, 항암화학요법 시행 후 발생한 호중구감소증이 지속되는 중 오한을 동반한 38도 이상의 고열이 발생하였고, 감별진단을 위하여 시행한 흉부 단순 X-선 검사에서 우측 폐 하부에 작은 결절형 병변과 전반적으로 증가된 음영이 발견되었다. 초기치료로 imipenem과 vancomycin을 투여하였으나 발열 및 오한이 지속되고, 흉부 X-선 검사에서 이전에 관찰되던 결절형 병변의 크기가 증가된 소견이 보여 치료 10일째 흉부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)을 시행하였다. 흉부CT소견에서 양측 폐에 내부의 괴사성 부분을 포함하며 경계가 불분명하고, 주위에 달

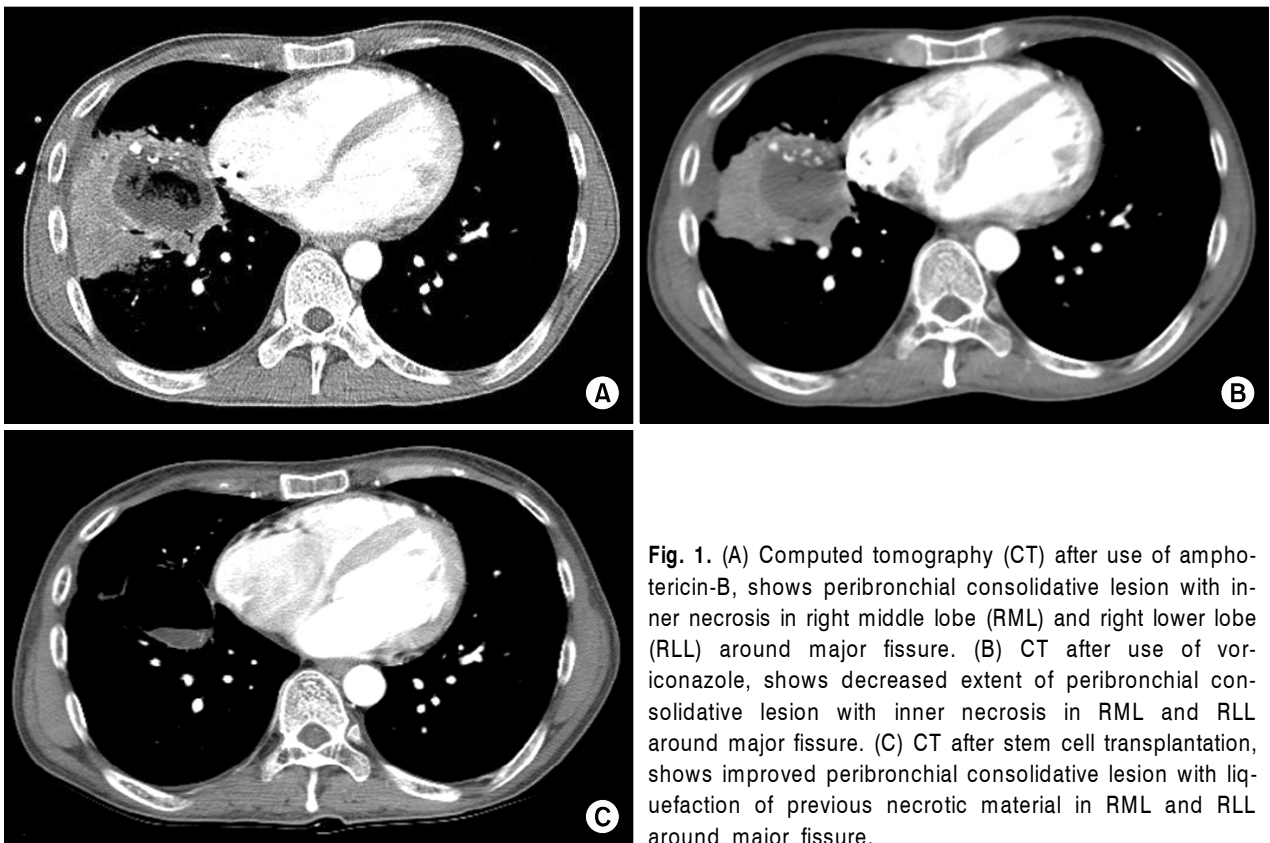


Fig. 1. (A) Computed tomography (CT) after use of amphotericin-B, shows peribronchovascular interstitial disease with inner necrosis in right middle lobe (RML) and right lower lobe (RLL) around major fissure. (B) CT after use of voriconazole, shows decreased extent of peribronchovascular interstitial disease with inner necrosis in RML and RLL around major fissure. (C) CT after stem cell transplantation, shows improved peribronchovascular interstitial disease with liquefaction of previous necrotic material in RML and RLL around major fissure.

무리징후(halo sign)를 동반하는 몇 개의 결절형 병변 및 우측 하엽 전분절과 우측 중엽 측분절에 걸쳐 존재하는 기관지주위 경화조건이 관찰되었고, galactomannan 검사에서 0.8 (정상치; 0~0.5)로 확인됨에 따라 만성괴사성아스페르길루스페렴 및 혈관침습성아스페르길루스증을 진단 하에 amphotericin-B를 1 mg/kg의 용량으로 사용하였다. 그러나 amphotericin-B를 사용하지 2주 후에도 발열이 지속되었으며, 흉부 X-선 검사에서 우측 중엽의 종괴형 병변의 크기가 지속적으로 증가되는 소견이 있어 흉부CT를 다시 시행하였다. 흉부CT검사서 이전과 비교하여 우측 중엽과 하엽에 있던 기관지 주위의 경화성 병변 크기가 증가하여(Fig. 1A) amphotericin-B의 치료효과가 없다고 판단하였고, 이 과정에서 환자의 혈소판 수가 수혈에도 불구하고 지속적으로 20,000/ μ L 미만으로 유지되어 수술적 절제술을 고려할 수 없었으며, 추가적인 조직검사를 고려할 수 없었다. 따라서 새로운 치료약제로 voriconazole (첫째 날은 6 mg/kg을 12시간 간격으로 정주하였으며, 둘째 날부터 4 mg/kg으로 감량하여 12시간 간격으로 투여)을 투여하기로 결정하였으며, 약제 사용 17일 후부터 흉부 방사선 사진에서 우폐의 음영이 감소하기 시작하였다. 35일째에 흉부CT 추적검사를 시행하였고, 우측 중엽 및 하엽에 보이던 기관지 주위의 경화성 병변과 양측 폐야에 관찰되던 다발성의 결절 및 경화성 병변의 크기가 감소하였으나, 과거의 병변에 비하여 지름이 1/2 미만으로 감소하지는 않았다(Fig. 1B). 더 이상 발열 등의 증상은 보이지 않았으나, 폐 병변에 대한 추가적인 치료에 대한 불확실한 기대, 마지막 항암화학요법을 시행한 지 7주의 경과, 고위험군에 해당하는 기저질환의 악화 가능성 등을 고려하여 조혈모세포이식을 결정하였다. Fludarabine + busulfan + thymoglobulin의 전처치 요법을 시행한 후 비혈연 공여자의 말초혈액으로부터 조혈모세포(CD34⁺ 18.9 \times 10⁶/kg)를 채취하여 환자에게 이식을 시행하였으며, voriconazole은 지속적으로 투여하였다. 이식 후 12일째 호중구가 500/ μ L 이상으로 증가하였으며, 17일째 혈소판이 수혈 없이 50,000/ μ L 이상으로 증가하였다. 이식편대숙주반응을 예방하기 위해 면역억제제로 tacrolimus, sirolimus, methotrexate를 사용하였으며, 치료기간 동안 tacrolimus level은 9.0~17.2 ng/mL (정상 범위; 5.0~20.0 ng/mL), sirolimus level은 9.3~11.6 ng/mL (정상 범위; 5.0~15.0 ng/mL)로 유지되었다. 추적검사로 재시행한 흉부CT검사서 폐 병변은 현저하게 감소한 상태로(Fig. 1C) 항진균제는 경구용 voriconazole

로 교체하였으며, 이식 70일째 급성 이식편대숙주병 등 특별한 부작용이 없는 상태로 추적관찰 중이다.

고 찰

침습성 진균 감염증은 조혈모세포이식을 받은 환자들에서 이식과 관련하여 발생할 수 있는 사망의 가장 주된 감염성 원인으로 알려져 있다.⁴⁾ 진균 중에서도 칸디다알비칸스(candida albicans)와 더불어 아스페르길루스(aspergillus)종이 침습성 감염을 가장 잘 일으키며,⁵⁾ 이들의 치료에 대한 연구가 활발하게 진행 중에 있다. Herbrecht 등은 침습성 아스페르길루스증에서 voriconazole (첫째 날 6 mg/kg 12시간 간격 투여, 둘째 날부터 4 mg/kg 12시간 간격 최소 7일간 투여. 이후 가능하면 200 mg 하루 2회 경구 복용)과 amphotericin-B (1.0~1.5 mg/kg 하루 1회 주사)의 효과를 비교한 연구에서 치료 12주 후에 부분반응 이상의 성공적인 결과를 보인 경우는 voriconazole군에서 52.8% (완전반응 20.8%, 부분반응 31.9%), amphotericin-B군에서 31.6% (완전반응 16.5%, 부분반응 15.0%)였으며, 치료 12주 후의 생존율 또한 voriconazole군에서 70.8%, amphotericin-B군에서 57.9%로 voriconazole군에서 의의 있게 향상된 생존율을 보였다고 보고하였다.⁶⁾

자가 조혈모세포이식보다 타인간 동종 조혈모세포 이식을 받는 경우 더 높은 침습성 진균 감염의 위험성을 갖게 된다. 또한 전처치 요법 이후에 발생하는 호중구감소증의 기간이 여전히 진균 기회감염에 대한 중요한 위험인자이지만, 동종 조혈모세포이식 후에 이식편대숙주반응을 예방하기 위해 사용하는 면역억제제로 인해서도 감염의 위험성이 증가하며 실제로 대부분의 침습성 진균 감염증은 호중구감소증이 회복된 후, 면역억제제를 사용하는 기간에 발생하게 된다.^{7,8)} 여러 치료약제들의 개발에도 불구하고, 이러한 진균 감염의 재활성화에 대한 위험성 등을 이유로 조혈모세포이식을 받기 전에 침습성 진균 감염을 앓았던 환자들은 이식과 관련한 사망의 위험성이 높기 때문에 조혈모세포 이식에서 제외되는 경우가 많다.⁴⁾ 동종조혈모세포이식에 앞서 침습성 진균 감염이 있던 환자를 대상으로 전처치의 강도의 임상적인 영향에 대한 European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)의 연구에서 침습성 진균 감염의 과거력이 있는 혈액질환 환자들에서 진균 감염이 항진균 치료로 임상적으로나 방사선학적으로 완전반응, 또는 매우 좋은 부분반응을 보일 경우, 항암치료 및 조혈모세포이식까지도 성공적

으로 받을 수 있음이 확인되었다.⁹⁾ 또한, Aki 등은 활동성 진균 감염을 갖고 있는 혈액질환 환자 13명을 대상으로 15차례의 조혈모세포이식을 시행한 결과 이 중 31%인 4명이 평균 306일의 관찰기간 동안 병의 재발 없이 생존하여 활동성 침습성 진균 감염이 더 이상 조혈모세포이식의 절대적 금기로 여겨져서는 안된다고 주장하였다.¹⁰⁾

또한 이상의 연구에서 동종조혈모세포이식을 진행하는 중에 침습성 진균 감염의 재활성화 가능성은 항진균제 치료를 시행한 지 30일 미만에 이식이 진행된 경우, 전처치의 강도가 표준적인 경우, 이식 당시에 진균 치료에 효과가 없었던 경우, 중등도 이상의 급성 이식편대숙주병(grade II~IV acute GVHD)을 동반한 경우, 골수 혹은 제대혈을 이용한 이식의 경우, 거대세포 바이러스(cytomegalovirus) 감염이 동반된 경우 등에서 높았다.⁷⁻¹⁰⁾ 침습성 아스페르길루스증 환자들 중에서 병변이 심장, 대혈관, 흉막 등을 침범하였을 경우, 항진균제 치료와 함께 부가적인 수술적 치료가 시행될 수는 있지만, 조혈모세포이식을 받기 전에 침습성 아스페르길루스증을 앓았던 환자들에게서 아스페르길루스증의 성공적인 초치료 후에 수술적 치료 없이 항진균제만으로 이차 예방을 하였을 경우 좋은 효과를 보여주고 있다.¹¹⁾ 침습성 진균 감염의 이차 예방에 대해서는 현재 많은 연구가 진행되고 있다. Zhang 등은 침습성 진균 감염증의 과거력이 있으면서 조혈모세포이식을 시행 받은 49명의 환자를 대상으로 이차 예방에 대한 연구를 시행하였으며, 이들 중 대부분의 환자에서 amphotericin B, caspofungin, itraconazole, voriconazole 등의 광범위 항진균제를 사용하였고 이들 중 단 9명의 환자들에서만 평균 355일 동안 이차 예방에 실패하는 결과를 보여주어 광범위 항진균제를 사용하여 이차 예방을 하였을 경우, 침습성 진균 감염의 재발이나 초기 감염의 진행을 막을 수 있다고 주장하였다.¹²⁾ 또한 각각의 항진균제에 따른 이차 예방의 효과에 대한 연구도 진행되었으며, Cordonnier 등은 아스페르길루스 및 칸디다 감염의 과거력이 있는 11명의 백혈병 환자를 대상으로 voriconazole을 사용하였고, 이들 중 9명의 환자에서 동종조혈모세포이식을 시행하였으며, 이들 중 단 1명에서도 진균 감염이 재발하지 않는 좋은 결과를 보여주어 백혈병 환자에게서 진균 감염의 예방에 voriconazole이 효과적으로 사용될 수 있음을 주장하였다.¹³⁾ 또한 Krüger 등 및 Fabritiis 등은 침습성 진균 감염의 과거력이 있으면서 조혈모세포이식을 시행받은 환자들에게 이차 예방을 위해 각각 liposomal ampho-

tericin B와 caspofungin을 사용하여 이차 예방에 있어서 이들 항진균제의 효과를 주장하였다.^{14,15)}

따라서 동종조혈모세포이식을 진행하여야 하는 환자에서 침습성 진균 감염이 발생하는 경우, 우선 앞서 기술한 이식과정 중 혹은 이식 후에 재활성화 영향을 주는 요인들을 평가하여야 하며, 저장도전처치를 포함한 비골수제거이식 방법을 고려하는 것이 유리하다. 또한, 침습성 진균 감염이 의심되는 경우 초기에 적극적인 치료를 시행하며 치료효과가 확인될 때까지 충분한 기간 항진균제를 사용하고, 이식 관련 다른 합병증이 동반되지 않도록 면밀하게 관찰하는 것이 바람직하겠다. 또한 진균 감염의 이차 예방에 대한 각각의 항진균제의 효과에 대한 여러 연구가 현재 진행되고 있으며, 최근 임상에 소개되어 활발하게 사용되는 약제가 다양하게 있으므로 약제의 장단점을 고려하여 신중한 선택이 필요하겠다.

한편, 조혈모세포이식 분야에서 침습성 진균 감염의 임상적 영향에 대한 연구는 EBMT 연구를 제외하고 대부분 소규모이고, 역행성 연구로 진행되어 통계적인 분석에 문제점이 많다고 할 수 있다. 각 이식센터 별로 진균 감염을 진단하는 기준이 서로 다르고, 진균 감염에 대한 예방법 및 치료시기, 치료약제 역시 차이가 있기 때문에 이에 대한 해석에 주의가 필요하겠다. 더불어 국내에서 이에 관련된 연구들은 전무한 상태이므로 보다 많은 관심과 노력이 필요하다고 판단된다.

결론적으로 침습성 진균 감염증은 동종조혈모세포이식 환자에 있어 치명적인 합병증이며, 이식에 있어 큰 장애로 남아 있지만, 적극적인 항진균제 치료를 통하여 침습성 아스페르길루스증을 안정적으로 조절한 후 성공적인 동종조혈모세포이식을 시행하였기에 이를 보고한다. 본 증례는 궁극적인 완치를 위해서 동종조혈모세포이식을 진행해야 하는 환자에서 침습성 진균 감염은 치료 반응에 따라 금기가 되지 않을 수 있음을 시사한다.

요 약

골수형성이상증후군은 백혈병으로의 진행에 대한 위험성을 갖고 있는 혈액질환으로, 현재까지는 조혈모세포이식만이 유일한 완치법으로 알려져 있다. 그렇지만 조혈모세포이식을 시행받은 환자들에서 침습성 진균 감염이 발생하는 경우, 감염에 의해 사망할 위험성이 높기 때문에 침습성 진균 감염이 발생한 환자에서의 조혈모세포이식은 현재까지 금기시되어 왔다.

본 증례는 빈혈을 주소로 내원한 37세 남자환자에서 골수형성이상증후군을 진단, 2차례의 항암화학요법을 시행한 후, 조혈모세포이식을 준비하는 과정 중에 발생한 침습성 아스페르길루스증에 대해 적극적인 항진균제 치료를 통하여 침습성 아스페르길루스증이 안정적으로 조절된 상태에서 성공적으로 동종조혈모세포이식을 시행하였기에 이를 문헌으로 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008;93:1712-7.
- 2) Kasner MT, Luger SM. Update on the therapy for myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 2009;84:177-86.
- 3) Barrett AJ, Savani BN. Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Semin Hematol* 2008;45:49-59.
- 4) Brown JM. Fungal infections in bone marrow transplant patients. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:347-52.
- 5) Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the german society of hematology and oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82 (Suppl 2):S141-8.
- 6) 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.
- 7) Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2006;162:1-15.
- 8) Martín-Dávila P, Blanes M, Fortún J. Immunosuppression and infection in transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:143-54.
- 9) Martino R, Parody R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective survey of the infectious disease working party of the european group for blood and marrow transplantation. *Blood* 2006;108:2928-36.
- 10) Aki ZS, Sucak GT, Yeğin ZA, Güzel D, Erbas G, Senol E. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with active fungal infection: not a contraindication for transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:1579-85.
- 11) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
- 12) Zhang P, Song A, Wang Z, Feng S, Qiu L, Han M. Hematopoietic SCT in patients with a history of invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:533-7.
- 13) Cordonnier C, Maury S, Pautas C, et al. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:943-8.
- 14) Krüger WH, Rüssmann B, de Wit M, et al. Haemopoietic cell transplantation of patients with a history of deep or invasive fungal infection during prophylaxis with liposomal amphotericin B. *Acta Haematol* 2005;113:104-8.
- 15) de Fabritiis P, Spagnoli A, Di Bartolomeo P, et al. Efficacy of caspofungin as secondary prophylaxis in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with prior pulmonary and/or systemic fungal infection. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:245-9.