계명의대학술지 제33권 1호
Keimyung Med J
Vol. 33, No. 1, June, 2014

면역 정상인에서 발생한 두경부의 침습성 아스페르길루스증 1례

계명대학교 의과대학 감염내과학교실, 병리학교실[1], 신경외과학교실[2]

김현아·정혜라[1]·김일만[2]·류성열

Aspergillosis of Central Nervous System in Immunocompetent Host

Hyun Ah Kim, M.D., Hyera Jung[1], M.D., Ilman Kim[2], M.D., Seong Yeol Ryu, M.D.

Department of Infectious Disease, Pathology[1] and Neurosurgery[2], Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Abstract

Aspergillosis of the central nervous system from sinonasal origin is rare in immunocompetent hosts. Due to the rarity of the cases in immunocompetent hosts, only few cases are reported in the previous literature. But, some cases reported diversity of clinical presentations in immunocompetent hosts. Aspergillosis of the central nervous system from sinonasal origin, bony invasion with only orbit or cranial base was more common than intracerebral aspergillosis in immunocompetent hosts. In this type of disease, although maxillary sinus is more commonly involved, sphenoid sinus and clivus are unusual sites for aspergillosis of central nervous system. Because of the anatomical position of sphenoid sinus, it is associated with poor prognosis with intracranial extension. We reported a case of the aspergillosis of central nervous system involving clivus in the immunocompetent host who was misdiagnosed as metastatic tumor or plasmacytoma due to the unusual location and host factor.

Key Words : Brain neoplasm, Immunocompetence, Neuroaspergillosis

교신저자: 류성열, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 감염내과학교실
Seong Yeol Ryu, M.D., Department of Infectious Disease, Keimyung University School of Medicine
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel : +82-53-250-7915 E-mail : 121rsy@dsmc.or.kr

서 론

아스페르질루스증(aspergillosis)은 면역기능 저하자에게서 칸디다 감염증(candidiasis)에 이어 두 번째로 흔한 기회감염으로 알려져 있으며 발병률이 점점 더 증가하고 있다[1]. 두부에서 발생하는 침습성 아스페르질루스증(invasive aspergillosis)은 주로 접형동에서 기시하여 안와 내 혹은 중추 신경계로 파급될 수 있고 안와 내 혹은 중추 신경계로 파급될 경우, 치사율이 높기 때문에 빠른 진단 및 치료가 중요하다[2]. 중추 신경계의 침습성 아스페르질루스증은 면역 기능이 정상인 사람에서도 드물게 발생 가능하며 면역 저하자와 비교하여 임상 양상이나 예후가 다른 것으로 알려져 있다. 특히 혈행성으로 중추 신경계로 파급되는 침습성 아스페르질루스증보다 접형동에서 기시하여 머리뼈를 침범하는 경우가 더 흔하고 예후가 더 좋은 것으로 알려져 있다[3].

이에 저자들은 면역 저하의 증거가 없는 남자에게서 발생한 중추 신경계의 침습성 아스페르질루스증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 74세

주 소: 1개월 전부터 지속된 우측 이통

현병력: 외상 과거력이나 소음에 노출된 적 없이 내원 1개월 전부터 서서히 우측 이통이 있어서 본원 내원하였다.

과거력: 7년 전 안정형 협심증 진단받은 후 약물복용 중이었다.

사회력: 비음주자였고, 비흡연자였다.

진찰 소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 78회, 호흡수 18회, 체온 36.8°C였으며 의식은 명료하였다. 신체 검사 상 특이 소견이 없었고 우측 이통에 대하여 이학적 검사 상 특이 소견이 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 4,650 /ul (호중구 67%), 혈색소 12.9 gm/dL, 헤마토크리트 38.4%, 혈소판 260,000/mm^3이었고 프로트롬빈 시간 10.8초, 부분 트롬보플라스틴 시간 26.7초이었으며 간기능 검사 및 신기능 검사에서 이상 소견은 없었다. 측두골 전산화 단층 촬영 시행하였고 경사대(clivus)에 18 × 14 × 17 mm 크기의 용골성 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 악성 종양의 뼈 전이나 형질세포 종양의 가능성이 배제되지 않아 말안장 자기공명영상(Sella magnetic resonance image)을 시행하였다. 중앙의 영상 신호 소실과 주위의 고 신호 강도를 보이는 병변이 있어서 역시 악성 종양의 뼈 전이 가능성이 배제되지 않았다(Fig. 2).

조직 생검: 정맥 전신마취 하에 경접형동 접근법(transsphenoidal approach)을 시도하였으나 환자는 접형동의 발달이 미숙하여 개구부가 보이지 않아서 드릴을 사용하여 3 mm 크기의 구멍을 뚫어 접형동 개구술 시행하였고 접형동 내강의 어두운 노란색의 종괴들을 제거하였다(Fig. 3).

병리 검사 소견: 병리학적으로 육안 소견에서 총 6개의 짙은 노란색 종괴로 병변이 관찰되었다. Hematoxylin and eosin (H&E) 염색에서 중성구와 림프구 등의 염증세포들에 둘러싸여 있는 균사 덩어리가 확인되었고 Gomori Methenamine Silver (GMS) 염색에서 격막이 있는 예각의 균사가 발견되어 아스페르질루스증을 진단하였다(Fig. 4).

치료 및 경과: 환자는 조직 생검 이후 3일 째 별다른 부작용 없이 퇴원하였다. 조직 검사 결과 침습성 두부의 아스페르질루스증으로 진단 된 후 voriconazole 400 mg/day로 치료하면서 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

아스페르질루스 종(*Aspergillus* spices)은 유격 균사(septate hyphae)를 가지고 있는 사상형 (mold) 진균으로 호흡기도 및 자연 환경에 정상적으로 존재한다. 진균의 일종이고 포자의 상태로 호흡기를 통해 신체에 유입되어, 숙주의 상태에 따라 다양한 임상 양상을 나타낼 수 있다.

아스페르질루스증(Aspergillosis)은 환자의 기저 질환 및 면역 저하의 정도에 따라 알레르기성

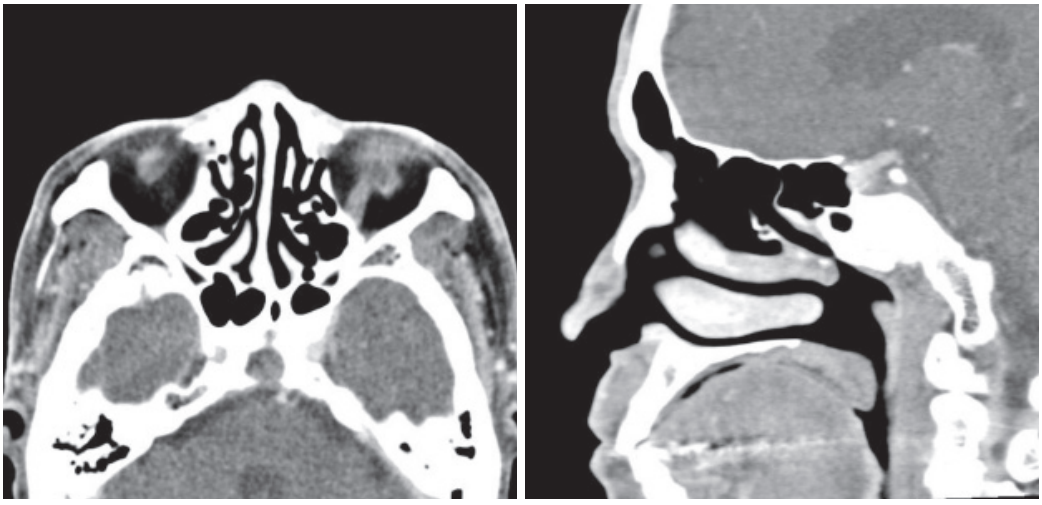

Fig. 1. Temporal bone computed tomography (Temporal bone CT). There is an about 18×14×17 mm sized osteolytic mass in the clivus. The superior and posterior bony walls of the mass are destroyed and the soft tissue mass is in direct contact with intracranial structures. Possibility of bone metastasis, plasmacytoma, or chordoma cannot be excluded.

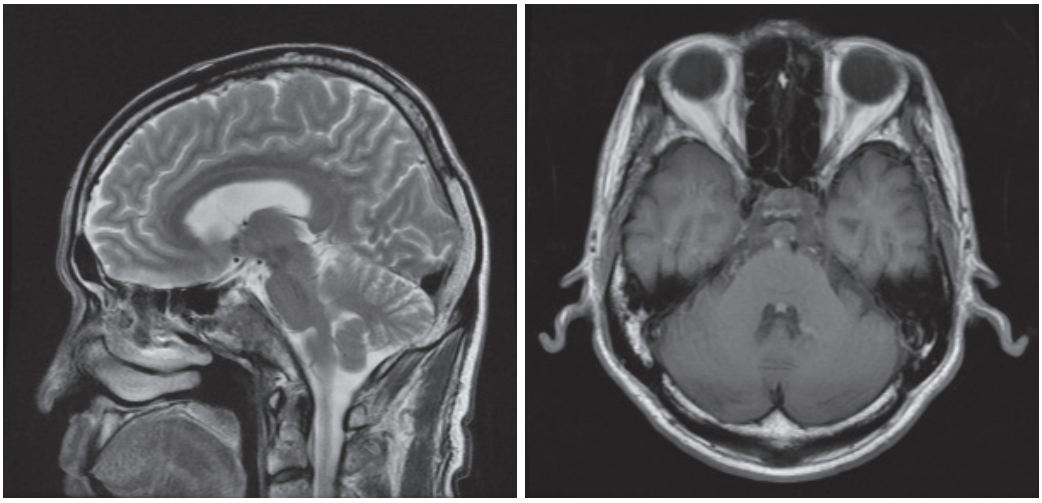

Fig. 2. Brain Magnetic Resonance Image (MRI). There is an about 18×14×17 mm sized osteolytic mass in the clivus. The mass has high signal in T1 weighted MRI, and low signal in T2 weighted MRI. Chordoma can be excluded, because in T1 weighted MRI, chordoma has low signal, and in T2 weighted MRI, high signal.

아스페르질루스증, 아스페르질루스 종, 침습성 아스페르질루스증 등의 형태로 나타날 수 있다[4].

침습성 아스페르질루스증은 조혈모세포 이식, 고형장기 이식, 지속된 호중구 감소증, 장기간의 스테로이드 사용 등의 면역 저하의 유형과 기저 질환 및 발생 위치에 따라서 호흡기 침습성 아스페르질루스증, 만성 괴사성 아스페르질루스증, 파종성 아스페르질루스증, 아스페르질루스 부비동염, 중추신경계 침습성 아스페르질루스증, 아스페르질루스 안와염 등의 다양한 임상 양상으로 나타날 수 있다[5].

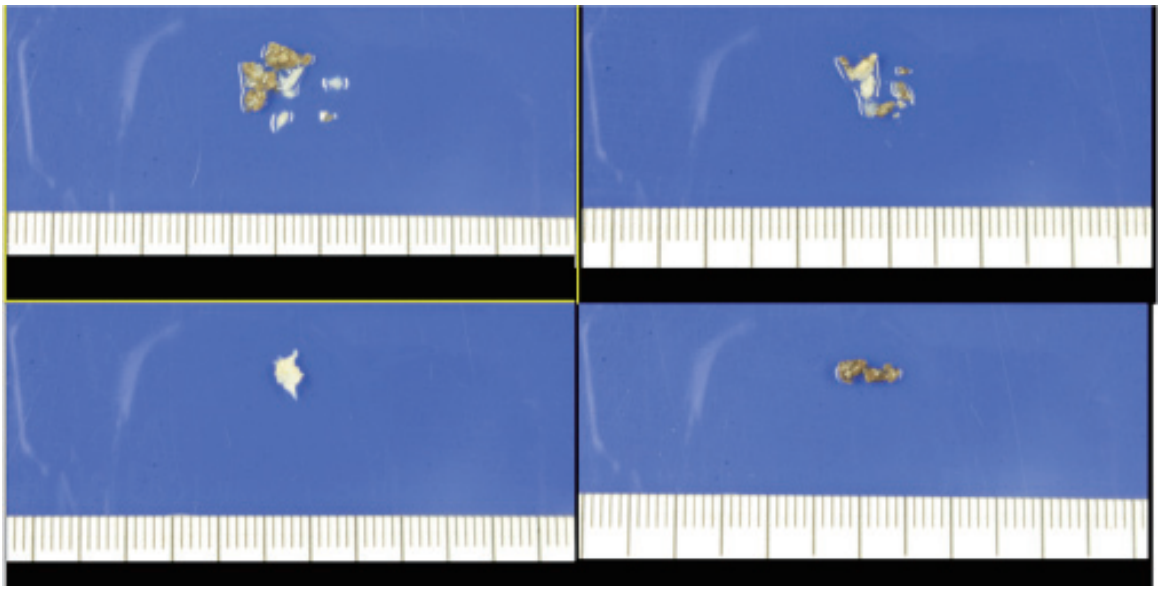

Fig. 3. Six dark yellow masses were collected from sphenoid sinus.

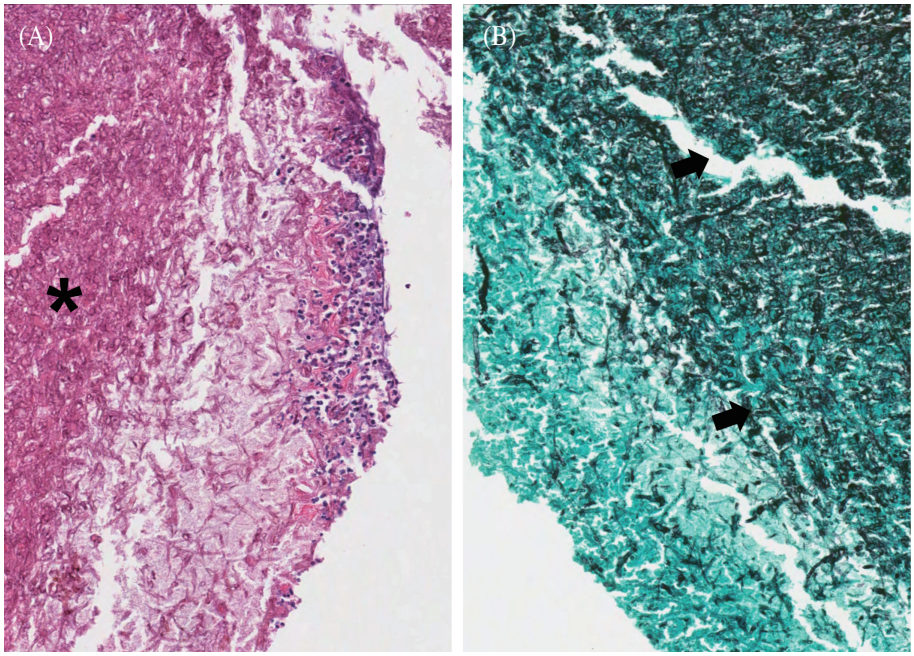

Fig. 4. The fungal ball (asterisk) is consists of narrow fungal hyphae and surrounded by inflammatory cells including neutrophils and lymphocytes. (H&E stain, × 200) The fungal hyphae are regularly thin and show septa and acute angle branching (arrows) (GMS stain, × 200).

중추신경계를 침범하는 침습성 아스페르질루스증은 주로 부비동에서 비롯되며, 해부학적 연관성에 따라 뇌 실질 내 아스페르질루스증, 경막 외 아스페르질루스증, 안와 및 뇌 기저부의 머리뼈를 침범하는 아스페르

질루스증의 세 가지 유형으로 나타날 수 있다[6].

뇌실질 내 아스페르질루스증은 부비동과 인접하지 않더라도 혈액을 통해 전파될 수 있으며 면역이 저하된 경우에 잘 발생하여 중추 신경계를 침범하는 아스페르질루스증 중에서 예후가 가장 나쁘다. 경막외 아스페르질루스증은 부비동에서 시작하여 안와 신경 등을 통하여 경막 외까지 아스페르질루스증이 구조적으로 연결되는 경우이며, 안와 및 뇌 기저부의 뼈를 침범하는 아스페르질루스증은 면역 정상인에서 호발하며 뇌 실질을 침범하지 않기 때문에 중추신경계를 침범하는 침습성 아스페르질루스증 중에서 가장 예후가 좋다[6].

면역 정상인에서 중추 신경계의 침습성 아스페르질루스증의 위험 인자로는 당뇨, 만성 중이염, 이전의 두경부 수술의 과거력 등으로 알려져 있다. 국내 보고에서도 당뇨, 두경부 수술 이후 발생한 경우, 만성 중이염 등과 연관된 경우가 많았으며 발생 위치는 안와 및 뇌 기저부가 가장 많았고, 그 외 상악동, 뇌실질을 침범하여 농양의 형태로 발생하는 경우 등이 있었다 [7-10].

침습성 아스페르질루스증은 대부분 예후가 불량하며, 특히 중추 신경계를 침범하는 경우 치명적이라고 알려져 있어서 빠르고 정확한 진단 및 치료가 필요하다, 하지만 본 증례에서처럼 중추 신경계의 침습성 아스페르질루스증의 임상 양상은 전형적이지 않고 영상 소견은 면역 저하의 정도, 감염의 정도에 따라 결정되는 경우가 많다. 면역 저하자에서는 캡슐에 쌓여 있는 종괴와 주변의 소량의 뇌부종으로 나타나고, 면역 정상인에서는 철이나 마그네슘과 같은 중금속이 진균의 대사 과정에서 중요한 역할을 하기 때문에 컴퓨터 단층 촬영이나 자기 공명영상에서 침습성 아스페르질루스증이 고밀도로 보이는 경우가 많다고 알려져 있으나[11] 특이적인 소견이 없어서 간혹 종양으로 오인될 수 있다.

아스페르질루스 항원 검사로 갈락토만난 항원 검사(Galactomannan assay)를 이용하기도 하지만 특이도는 높으나(87-89%) 민감도는 낮고 (22-82%), 특히 혈액학적 질환을 가진 환자가 아니라면 민감도는 더욱 낮은 경향을 보여 면역 정상인에서 진단 검사의 유용성은 떨어진다고 볼 수 있다[12]. 본 증례의 환자도 이통에 대하여 구조적인 원인을 감별하기 위하여 측두엽 컴퓨터 단층 촬영 시행하여 용골성 종괴가 관찰되었으나 가장 먼저 의심되는 소견은 악성 종양의 뼈 전이나 형질세포 종양으로 조직 생검을 시행하였다. 조직에서 균사가 발견되어 진균 감염으로 확인되었고 확인된 균사에 멜라닌을 포함하고 있는 것으로 미루어 임상적으로 침습성 아스페르질루스증의 가능성이 높다고 판단되었다. 진균 감염에 있어서 멜라닌은 세포벽이나 세포질 등 여러 위치에서 발견될 수 있고 발견 위치에 따라 진균의 종류를 가늠할 수 있는데 도움을 주기도 한다. 아스페르질루스에서는 멜라닌이 균사 내에서 발견되며 균 독성을 나타내는 인자 중의 하나이다 [13].

침습성 아스페르질루스증의 치료 원칙은 면역 저하자의 경우, 기저 질환의 치료와 함께 수술 및 항진균제를 투여하는 것이다. 수술은 병변의 범위와 위치에 따라 결정하며, 혈관을 침범하였거나 괴사의 정도가 심하여 항진균제의 효과가 떨어질 것으로 예상된다면 수술의 적응증이 된다.

아스페르질루스 감염에 의한 심내막염, 농흉, 인공구조물의 감염, 골수염 등의 경우 수술을 하는 것이 일반적이다[5]. 중추 신경계의 아스페르질루스증에 대해서는 항진균제를 사용하면서 수술을 했을 때 사망률을 줄일 수 있다는 보고가 있으나[14] 최근에는 항진균제 만으로 중추 신경계의 아스페르질루스증이 호전 보일 수 있어서 먼저 항진균제를 사용한 후에 연쇄적으로 경과를 관찰하여 필요 시에 수술한다[15]. 침습성 아스페르질루스증은 예후가 좋지 않아 효과적이고 독성이 적은 약물로 조기에 치료하는 것이 중요하며 voriconazole이 amphotericin B과의 비교 연구 결과 높은 생존율이 확인된 이후 1차 약제로 권장되고 있다[16]. 한국에서는 건강 보험 급여 기준으로 인하여 1차 약제로의 사용이 제한적이었으나 2013년 4월에 급여 기준이 변경된 이후부터 voriconazole의 사용이 가능해진 상태이다. 본 증례의 환자는 진단 목적으로 clivus의 용골성 종괴를 절제한 뒤 조직 검사 결과 아스페르질루스증을 진단 받고 voriconazole 400 mg/day로 치료를 시작하였다.

중추 신경계의 침습성 아스페르질루스증은 주로

면역 저하자에서 발생하고 예후가 나쁜 것으로 알려져 있으나 드물지만 면역 정상인에서도 발생 가능하다. 면역 정상인에서의 두부의 침습성 아스페르질루스증은 뇌실질 침범 없이 주로 접형동과 연계된 머리뼈만을 침범하여 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. 면역 정상인에서 발생할 경우 면역저하자와는 달리 특징적인 소견이 없어 두부의 종양과 오인될 수 있는 종괴의 형태로도 나타날 수 있다. 면역 정상인에서 두경부의 종괴가 발견될 경우, 종양뿐만 아니라 아스페르질루스증 가능성도 있음으로 조직 검사를 통하여 진단이 필요하다.

요 약

두부의 침습성 아스페르질루스증은 면역저하자에서 호발하는 것으로 알려져 있으나, 최근 면역 정상인에서도 발생한다고 알려져 있다. 면역 저하 환자가 신경학적 증상을 호소하여 뇌 컴퓨터 단층촬영, 자기공명영상을 시행하여 이상 소견이 있거나, 혹은 특별한 증상 없이 두부의 종괴가 우연히 발견된 경우에 침습성 아스페르질루스증은 통상적으로 감별 진단에 포함된다. 면역 정상인에서는 영상학적으로 특징적이지도 않고 위험인자가 없어 보통의 경우 침습성 아스페르질루스증을 먼저 고려하기는 어렵다. 그래서 면역 정상인에서 발견된 두부의 침습성 아스페르질루스증은 종양으로 오인되기 쉽다. 면역 정상인에서 두부의 침습성 아스페르질루스증은 뇌실질보다는 머리뼈를 침범하는 양상으로 나타나 비교적 예후는 좋은 편이다. 당뇨 등의 기저 질환이 있을 경우 치명적일 수 있기 때문에 빠른 진단과 치료가 필요하다. 본 저자들은 면역이 정상인 환자에서 종양으로 오인되었으나 원발 부위 조직 검사를 통해 두부의 침습성 아스페르질루스증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Martino R, Subira M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol* 2002;**81**:233-43.
2. Naim Ur R, Jamjoom A, al-Hedaithy SS, Jamjoom ZA, al-Sohaibani MO, Aziz SA. Cranial and intracranial aspergillosis of sino-nasal origin. Report of nine cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;**138**:944-50.
3. Sood S, Sharma R, Gupta S, Pathak D, Rishi S. Neuroaspergillosis in an immunocompetent patient. *Indian J Med Microbiol* 2007;**25**:67-9.
4. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1870-84.
5. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, *et al*. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:327-60.
6. Siddiqui AA, Shah AA, Bashir SH. Craniocerebral aspergillosis of sinonasal origin in immunocompetent patients: clinical spectrum and outcome in 25 cases. *Neurosurgery* 2004;**55**:602-11; discussion 11-3.
7. Kim DG, Hong SC, Kim HJ, Chi JG, Han MH, Choi KS, *et al*. Cerebral aspergillosis in immunologically competent patients. *Surg Neurol* 1993;**40**:326-31.
8. Joe BH, Hwang EJ, Park SY, Son JS, Lee MS. A Case of Aspergillosis of the Central Nervous System in an Immunocompetent Patient. *Korean J Med* 2011;**80**:615-9.
9. Kim YI, Han SR, Kim BK, Chung TI, Ryu SY. Two cases of invasive aspergillosis of sino-nasal origin. *J Korean Neurol Assoc* 2000;**18**:368-71.
10. Eun CR, Heo JY, Noh JY, Youn YK, Lee HJ, Shin BK, *et al*. Invasive aspergillosis of the paranasal sinuses invading skull base: successful treatment with voriconazole. *Infect Chemother* 2008;**40**:110-5.
11. Lim J, Chung T-S, Kim H, Ahn JY, Suh SH. Isolated aspergillosis of the brain in an immunocompetent patient: a case report. *J Korean Soc Magn Reson Med* 2010;**14**:64-8.
12. Song K-H, Lee S, Jang H-C, Jeon JH, Park WB, Park KU, *et al*. Diagnostic usefulness of galactomannan assay for invasive aspergillosis. *Infect Chemother*

2009;**41**:82-9.
13. Revankar SG, Sutton DA. Melanized fungi in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2010;**23**:884-928.
14. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, *et al*. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005;**106**:2641-5.
15. Matt P, Bernet F, Habicht J, Gambazzi F, Gratwohl A, Zerkowski H-R, *et al*. Predicting outcome after lung resection for invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. *Chest* 2004;**126**:1783-8.
16. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;**347**:408-15.