Case Report

J Korean Soc Radiol 2020;81(6):1529-1536
https://doi.org/10.3348/jksr.2020.0014
pISSN 1738-2637 / eISSN 2288-2928

대한영상의학회지

Invasive Pulmonary Aspergillosis in a Immunocompetent Patient after Congenital Heart Disease Surgery: A Case Report

면역저하가 없는 환자에서 선천성 심장수술 후 발생한 폐 아스페르길루스증: 증례 보고

So-Hyun Ji, MD[1], Seung-Jin Yoo, MD[2]*, Eun-Ah Park, MD[2], Seung-Geun Song, MD[3]

[1]Department of Radiology, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea
Departments of [2]Radiology, [3]Pathology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) has been known to occur in immunocompromised patients, but has been rarely reported in immunocompetent patients. In immunocompetent patients, pulmonary fungal infections are not initially considered. This results in diagnosis and treatment delays, as well as poor prognosis. We report a case and serial CT findings of IPA in an immunocompetent 29-year-old male after congenital heart disease surgery.

Index terms Invasive Pulmonary Aspergillosis; Immunocompetence; Partial Pneumonectomy

Received January 23, 2020
Revised March 10, 2020
Accepted March 10, 2020

***Corresponding author**
Seung-Jin Yoo, MD
Department of Radiology,
Seuol National
University Hospital,
101 Daehak-ro, Jongno-gu,
Seoul 03080, Korea.

Tel 82-2-2072-2254
Fax 82-2-743-6385
E-mail seungjincity@naver.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs
So-Hyun Ji
https://orcid.org/0000-0002-7897-2075
Seung-Jin Yoo
https://orcid.org/0000-0002-0779-3889
Eun-Ah Park
https://orcid.org/0000-0001-6203-1070
Seung-Geun Song
https://orcid.org/0000-0002-1605-2708

서론

침습성 폐 아스페르길루스증(invasive pulmonary aspergillosis; 이하 IPA)은 악성 종양, 장기 이식 후 면역 억제 상태, 부신피질 호르몬의 장기 사용과 같이 환자의 면역이 저하된 상태에서 발생하는 감염질환으로 높은 사망률을 보인다(1, 2). IPA의 진단기준은 2019년 발표된 European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Dis-

Copyrights © 2020 The Korean Society of Radiology

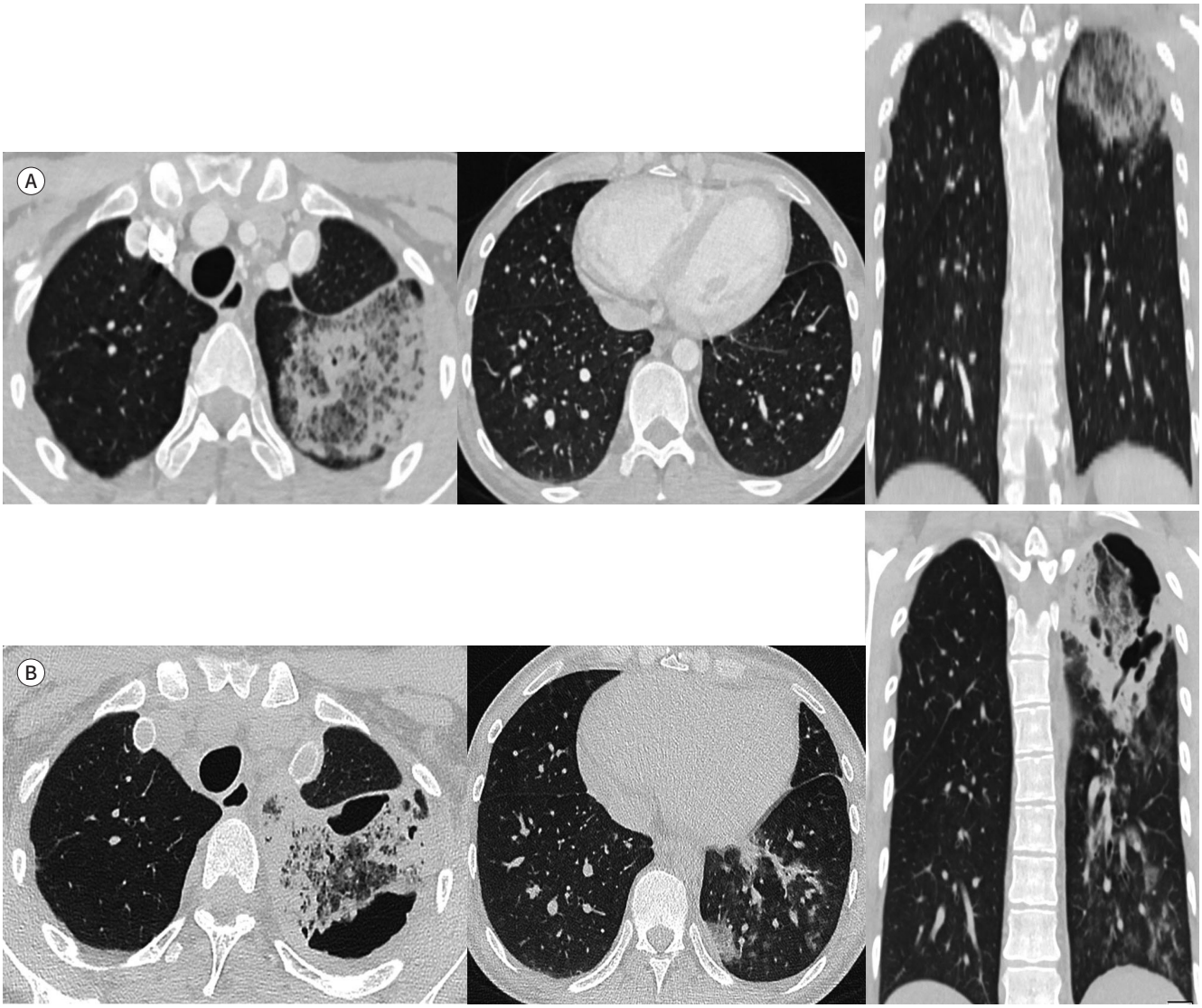
eases Mycoses Study Group (이하 EORTC/MSG) 기준으로 숙주 요인, 임상적 양상, 균학적 증거 여부에 따라 확진된(proven), 거의 확실한(probable), 가능성이 높은(possible) IPA로 분류할 수 있다(3). IPA의 진균 배양 양성률은 23%로 낮고 조직 생검 또한 환자의 전신 상태에 따라 제한되는 경우가 많아 IPA를 확진하는(proven) 경우는 드물다(2). 따라서 임상적으로 감염의 가능성을 의심하고 초기 적극적인 항진균제를 사용하는 것이 환자의 예후 향상에 중요한 요소이다(1, 2). 환자의 임상증상은 세균성 폐렴과 유사하며 기침, 가래, 열, 숨참, 객혈의 증상을 보일 수 있다. 영상 소견은 CT에서 고립성 또는 다발성 결절(nodule)이나 폐경화(consolidation)로 보이는 경우가 많다. 또한 결절의 주위로 저음영의 띠(CT halo sign)를 볼 수 있는 경우가 있는데 이러한 소견은 특이적이지는 않지만 혈관 침습성 아스페르길루스증(angioinvasive aspergillosis)을 시사하는 소견이다(1). IPA의 주된 치료는 항진균제 치료가 되고 있으며 그 효과성은 떨어져 IPA 사망률은 40.2~47.8%로 보고되고 있다(2, 4). 이러한 IPA에 대해 알려진 임상 소견과 예후, 영상의학적 소견들은 대부분 면역저하 환자에서 발생하는 IPA를 바탕으로 한 소견들이다. 이와 비교해 면역저하가 없는 환자에서 발생하는 IPA는 발생률이 낮으며 증례 보고의 형태로 보고되어 왔다. 면역저하가 없는 환자 중에서도 만성 폐쇄성 폐질환, 중환자실 치료가 필요한 중증 환자, 간부전, 알코올 중독, 폐혈증, 인플루엔자 바이러스 감염이 있는 환자들에서 IPA의 발병사례들이 보고되면서 이들이 면역저하가 없는 환자에서 IPA 발병의 위험요인으로 생각되고 있다(5). 저자들은 이러한 위험요소가 없었던 면역저하가 없는 성인에서 발생한 IPA가 수술적 치료와 추가적인 항진균제 투여로 성공적으로 치료되었던 사례가 있어 경과에 따른 CT 소견과 함께 보고하고자 한다.

증례 보고

29세 남자가 가래, 오한, 구역감, 근육통을 주소로 내원하였다. 이 환자는 폐동맥판 폐쇄증과 동반된 심실중격결손, 측부혈관(pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries)으로 내원 5개월 전과 20일 전 두 차례의 양측 측부혈관의 단일화 수술(unifocalization)을 받은 최근 수술력이 있었다. 두 차례의 입원 기간은 각각 10일 이내였고 입원 기간 내 수술 합병증은 없었다. 환자는 퇴원 후 aspirin과 analapril 복용 중이었다. 활력 징후는 혈압 111/69 mm Hg, 심박수 114회/분, 호흡수 24회, 체온 39.2°C로 빈맥, 빈호흡, 고열이 있었고 일반 혈액검사에서 백혈구 19050/μL, 절대 호중구 수치 16688/μL, C-reactive protein 24.25 mg/dL로 증가되어 있었다. 조영증강 흉부 CT에서는 약 9 cm × 6 cm 범위의 미만성 간유리 음영이 좌하엽 상분절을 대부분 차지하고 있었고 국소적으로 경화성 병변이 함께 관찰되었다(Fig. 1A). 양측 단일화 수술 후, polytetrafluoroethylene (PTFE) graft와 bovine graft에 이상 소견은 없었고 전신 감염에 의한 심내막염을 시사할 수 있는 심장 판막의 증식(vegetation), 혈관이나 심장 내 혈전은 없었으며 수술 부위의 감염을 시사할 수 있는 종격동이나 대동맥 주위 비정상적인 연부조직 병변이나 액체 저류는 없었다. 임상 소견과 영상 소견으로 세균성 폐렴이 가장 먼저 의심되었고 환자는 입원 후 광범위 항생제가 투여되었다. 입원 7일째, 항생제 치료에도 환자의 임상증상과 혈액검사 소견이 호전되지 않았고 추적 흉부 CT에서 기존 좌하엽 상분절의 미만성 간유리 음영이 남아있으며 경화

성 병변의 공동성 변화가 생겼고 좌하엽 기저분절에 새로운 국소적 간유리 음영들과 중심소엽 분포의 미세결절들이 관찰되었다(Fig. 1B). 항생제 치료에도 병변의 범위가 증가하였고, 병변의 공동성 변화가 생겼다는 점을 고려하여 진균 감염의 가능성이 제시되었다. 이에 항생제 변경과 더불어 항진균제(ambisome)가 투여되었다. 입원 16일째 시행한 추적 CT에서 좌하엽 상분절 병변은 공동의 크기가 더 커지고 좌하엽 기저분절의 중심소엽 분포의 미세결절이 증가하였으며 경화성 병변과 동

Fig. 1. Invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent 29-year-old male.
A. Initial enhanced CT axial image shows an 8.8 cm × 5.5 cm diffuse ground-glass opacity with patchy consolidations in the superior segment of the LLL (left panel). Initially, there is no abnormal opacity in the basal segment of the LLL (middle panel). The coronal image shows a lesion in the left lung (right panel).
B. Follow up chest CT performed on the 7th hospital day. Axial image shows a cavitary change of the previously noted lesion in the superior segment of the LLL. Where specified, the cavitary change occurred predominantly in the consolidative portion of the lesion (left panel). Additionally, new centrilobular nodules and patchy ground-glass opacities have appeared in the basal segment of the LLL (middle panel). The coronal image shows lesions in the left lung. The cavitary change is seen more distinctly with newly appeared centrilobular nodules and patchy ground-glass opacities in the basal segment of the LLL (right panel).
LLL = left lower lobe



측 흉수가 생겼다(Fig. 1C). 또한 그동안 시행되었던 객담, 흉수, 혈액검체에서 시행된 배양, Gram 염색, 아스페길루스 항원검사, β-D-glucan 검사, 바이러스와 항산균 검사를 포함해 감염의 증거가 될 수 있는 미생물학적 검사에서 모두 음성 결과가 나왔다. 명확한 감염의 증거가 불분명하고 항생제 및 항진균제 치료에도 불구하고 흉부 CT에서의 병변이 증가하고 객혈과 호흡 부전이 진행되어, 입원 22일째에 폐 감염과 폐 경색의 가능성 하에, 좌하엽 상분절의 공동성 병변에 대한 부분폐절제술을 시행하였다. 수술로 절제된 검체에서 파괴된 폐 실질과 부분적인 괴사성 물질의 침착, 공동성

Fig. 1. Invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent 29-year-old male.
C. Follow up chest CT performed on the 16th hospital day after 5-days of antifungal mediation. Axial image shows progressed cavitary changes of the lesion in the superior segment of the LLL (left panel). Centrilobular nodules in the basal segment of the LLL have increased consolidation (middle panel, arrow). Moreover, a small amount of left pleural effusion has appeared (middle panel, arrowhead). The coronal image shows lesions in the left lung. In addition to further cavitary changes of the lesion in the superior segment of the LLL, basal segment lesions have increased consolidation (right panel, arrow).
D. Histopathologic examination of the resected lung specimen shows spores and dichotomous branching hyphae of an acute angle with frequent septation (H&E stain, × 200) (left panel) and fungal hyphae invading the vessel wall (GMS stain, × 200) (right panel).
GMS = Grocott's methenamine silver, H&E = hematoxylin and eosin, LLL = left lower lobe

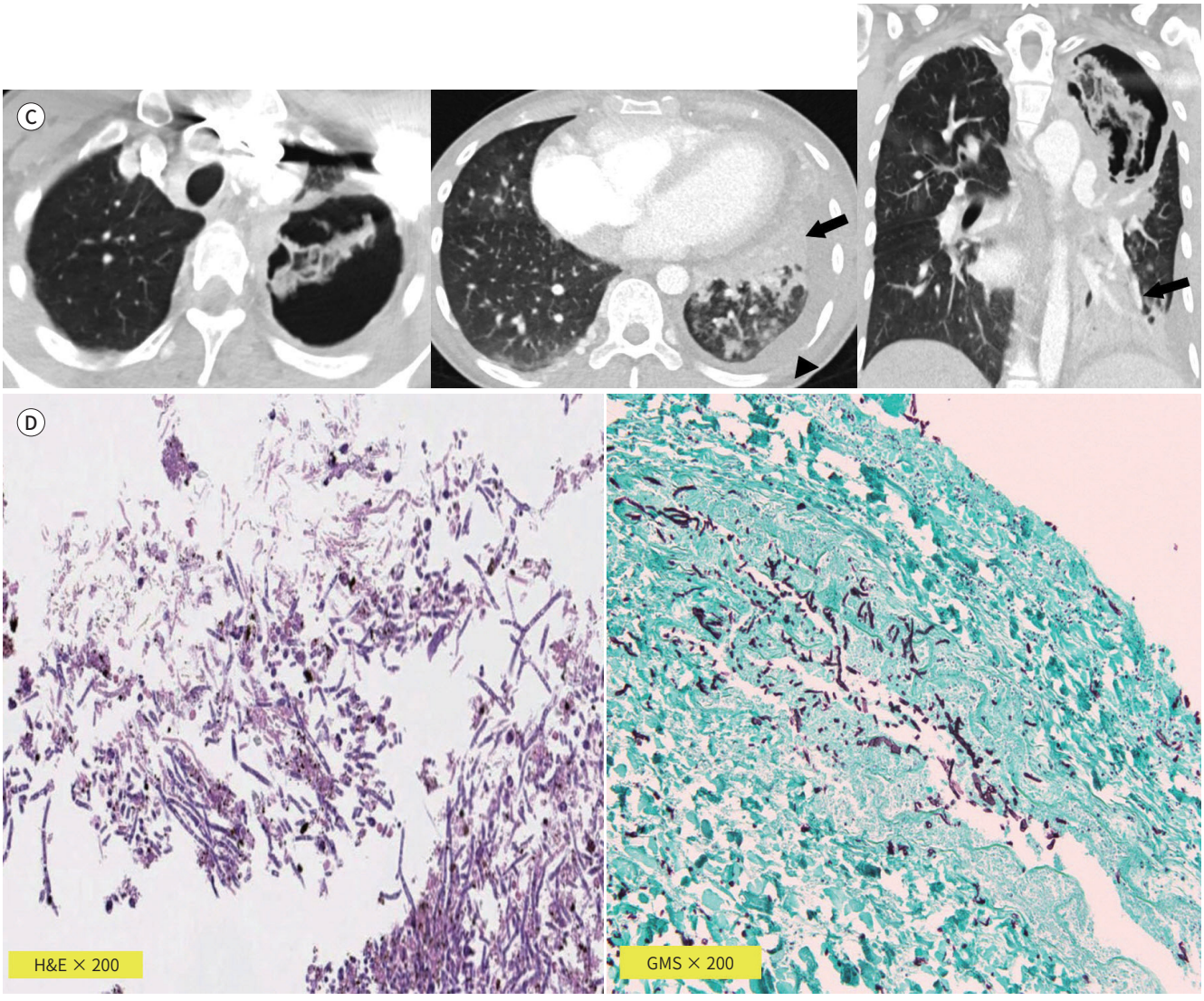


Fig. 1. Invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent 29-year-old male.
E. Follow up chest CT performed after the partial pneumonectomy of the superior segment of the LLL and 6 months of antifungal treatment. The axial image shows a small amount of postoperative pneumothorax (left panel) with the chest tube in place (coronal, right panel). Nodules and consolidation in the basal segment of the LLL are resolved with subsegmental atelectasis (middle and right panel).
LLL = left lower lobe

병변의 흉막 침윤이 관찰되었으며, 예각을 이루는 균사와 진균 포자들이 확인되었고 폐혈관벽을 침범하는 균사가 확인되어 침습성 아스페르길루스증에 부합하는 소견을 보였다(Fig. 1D). 수술 후 6개월간의 voriconazole 투여와 2개월간의 migafucin 투여가 추가적으로 시행되었다. 부분폐절제술 시행 10개월 후, 임상증상은 모두 호전되었고 추적 흉부 CT 검사에서 좌하엽의 섬유성 반흔 외 모든 폐병변은 소실되었고 IPA는 성공적으로 치료되었다(Fig. 1E).

고찰

2019 EORTC/MSG (3)의 침습적 진균 감염 진단 기준의 숙주 요인에서 보는 바와 같이 IPA는 거의 모든 경우에서 호중구 감소증이 있거나 면역억제제나 스테로이드의 사용으로 인한 백혈구의 기능적 결함 상태가 있는 환자에서 발생한다. 2012년 발표된 국내 다기관 연구에 의하면 총 180명의 확진되거나 거의 확실한 IPA 환자 중, 숙주 요인를 가지고 있지 않은 환자는 약 6%(11/180명)로 보고되었으며(3), 이렇게 면역저하가 없는 환자에서 발생하는 IPA는 드물다. 낮은 발생률, 진단 기준의 하나인 숙주 요인에 해당하지 않는다는 점, 침습적 조직검사의 제한성, Galactomannan assay를 비롯한 미생물학적 검사의 민감도 한계로 면역저하가 없는 환자에서의 IPA의 진단과 치료는 늦어지게 된다. 본 증례 또한 발병 당시 호중구 감소를 포함한 숙주 요인에 부합하는 소견이 없었고 진균 감염에 대한 미생물학적 검사가 모두 음성 결과로 나와 진단에 어려움을 겪었다. 따라서 임상적으로 진단이 어려운 상황에서 영상 소견으로 IPA에 대한 가능성을 제시해 주는 것은 중요한 역할이다.

면역저하가 없는 환자군에서 IPA가 발생하는 경우, 그 위험요인으로 만성 폐쇄성 폐질환, 중환자실 치료가 필요한 중증 환자, 간부전, 알코올 중독, 폐혈증, 인플루엔자 바이러스 감염과 함께 수술

력이 보고되었는데(5), 본 증례도 침습성 폐 아스페르길루스증 발병 전 선천성 심질환으로 수술한 병력이 있었다. 그러나 수술 후 발생하는 침습성 아스페르길루스증은 공기 중에 존재하는 진균 포자가 수술 부위에 군락을 이루거나 오염된 이식편에 의해 발생하는 것으로 생각되며, 심혈관 수술 후의 침습성 아스페르길루스증은 대동맥염, 심내막염, 종격동염, 흉골 절개술로 인한 골연골염이나 골수염, 창상감염의 형태로 나타났고 폐 아스페르길루스증(bronchopulmonary apergillosis)은 보고된 바 없었다(6). 본 증례의 경우, 대동맥염, 심내막염, 표재성 또는 심부 수술절개부위의 감염을 시사하는 영상 소견 없이 병변이 폐실질에만 국한되어 있었다. 따라서 본 증례의 수술력이 침습성 폐 아스페르길루스증의 발병 위험을 높였는가에 대해 단일 보고로는 가능성을 제시하기 어려울 것으로 생각되며, 더 많은 증례 보고와 연구가 필요하다.

IPA에는 기도 침습성 아스페르길루스증(airway-invasive aspergillosis)과 혈관 침습성 아스페르길루스증(angioinvasive aspergillosis)이 있다. 기도 침습성 아스페르길루스증은 진균이 기도 기저막(basement membrane)으로 침윤하면서 기관-기관지염이나 세기관지염으로 나타난다. 기관-기관지염의 경우 CT에서 정상적인 소견을 보이거나 기도벽의 비후만으로 보이며, 세기관지염의 경우 중심소엽 분포의 미세결절(centrilobular nodules), 나뭇가지 발아 모양(tree-in-bud appearance), 기관지 주변의 경화성 병변을 보인다(7). 이러한 CT 소견은 결핵균이나 다른 세균에 의한 폐렴에서도 나타나는 비특이적인 소견으로 영상 소견만으로 기도 침습성 아스페르길루스증을 의심하기는 어렵다. 혈관 침습성 아스페르길루스증은 진균이 혈관을 침습하면서 균사에 의한 혈관 폐쇄가 일어나고 폐 실질의 괴사, 출혈성 폐 경색을 일으킨다(7). 이러한 병변들은 CT에서 결절 주위 저음영(CT halo sign), 결절 중심의 저음영(hypodense sign), 공기 반월상 징후(air-crescent sign), 흉막을 기저로 한 쐐기 모양의 경화(pleural-based wedge shaped consolidation) 병변으로 보이며 이러한 소견들은 IPA를 시사하는 비교적 특이적인 영상 소견이다(1, 7). 이러한 잘 알려진 영상 소견들은 대부분 호중구 감소증이 있거나 면역이 억제된 상태의 환자에서 발병한 IPA의 소견이다. 본 저자가 살펴본바 IPA 영상 소견에 있어 정상 면역을 가진 환자군과 면역저하 환자군 간의 차이점에 대한 보고된 연구는 없었다. 2011년 Park 등(8)이 발표한 호중구 감소증이 있는 환자군과 호중구 감소증이 없는 이식 환자군에서의 IPA의 초기 CT 소견에 대한 연구에 의하면 두 환자군 간의 영상 소견은 유사하나 3 cm 이상의 경화성 병변이나 혈관 침습성 아스페르길루증에서 보일 수 있는 공기 반월상 징후(air-crescent sign), 결절 주위 저음영(CT halo sign), 결절 중심의 저음영(hypodense sign), 흉막면을 기저로 한 쐐기 모양의 경화(pleura-based wedge shaped areas of consolidation)가 호중구 감소가 없는 이식 환자군에서 비교적 낮은 빈도로 보였다. 그러나 이 연구는 호중구 감소가 없는 환자군도 대부분 스테로이드나 면역 억제제를 투여하여 면역세포의 기능적 결함이 있는 상태로 호중구 감소증은 없었지만 면역저하가 있는 환자군이다. 본 증례에서는 IPA에서 가장 흔하게 보이는 결절이나 경화성 병변이 아닌 간유리 음영이 우세한 병변으로 혈관 침습성 IPA를 비교적 특이적으로 시사하는 결절 주위 저음영(CT halo sign), 결절 중심의 저음영(hypodense sign), 공기 반월상 징후(air-crescent sign), 흉막을 기저로 한 쐐기 모양의 경화(pleural-based wedge shaped consolidation) 소견들을 동반하지 않는 초기 CT 소견을 보였다. 또한 본 증례의 발병 5일째, 항진균제 치료 없이 공동화가 발생하였으나 이러한 공동화는 면역저하 환자에서 2~3주간의 항진균제 치료와

환자의 호중구 감소의 회복이 되는 시점에서 보여진다고 알려져 있다(1, 7). 이러한 점에서 면역저하가 없는 환자에서 발생한 IPA의 본 증례는 이전의 잘 알려진 면역저하가 있는 환자에서 발생한 IPA의 영상 소견과 비교했을 때 다소 이례적인 소견을 보였다. IPA의 치료에 있어 2016년 미국감염학회는 voriconazol을 1차 치료제로 추천하고 있으며 최소 6~12주의 치료 기간을 권고하고 있다(9). 실제 국내에서는 1차 치료로 amphoterin B가 가장 널리 사용되는 것으로 알려져 있다(2). 그러나 항진균제 치료에도 불구하고 빠르게 진행하는 경우 또는 다른 새로운 병원에 대한 감염이 의심될 경우에 있어 선택적으로 괴사병변에 대한 수술적 절제를 권고하고 있고, 이러한 수술적 치료는 예후의 향상과 연관된다(9). 본 증례에서도 환자는 괴사성 부분에 대한 수술적 제거와 추가적인 항진균제 치료로 IPA가 성공적으로 치료되었던 사례였다.

본 증례를 통해 면역저하가 없는 환자에서 발생한 IPA의 진단적 어려움을 알 수 있다. 더불어 초기 항진균제 치료에도 불구하고 악화되는 IPA의 경우 수술적 절제와 추가적인 항진균제 투여로 성공적인 치료가 이루어질 수 있다는 것을 보여준 사례였다. 영상의학과 의사로서 IPA를 시사할 수 있는 영상 소견에 대해 익숙해져야 하며, 증례 보고로만 발표되었던 면역저하가 없는 환자에서 발생한 IPA의 영상 소견에 대해 더 깊은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이는 특히 숙주 요인이 분명하지 않은 IPA 환자에서 적절한 초기 대응을 돕고 환자의 예후 향상에 중요한 역할을 할 수 있을 것이다.

Author Contributions

Conceptualization, Y.S.; data curation, J.S.; investigation, J.S.; project administration, Y.S.; resources, S.S.; supervision, P.E.; visualization, J.S.; writing—original draft, J.S.; and writing—review & editing, Y.S.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Cheon JE, Im JG, Goo JM, Kim HD, Han MC. CT findings of pulmonary aspergillosis. *J Korean Radiol Soc* 1995;33:903-909
2. Kim SH, Moon SM, Han SH, Chung JW, Moon SY, Lee MS, et al. Epidemiology and clinical outcomes of invasive pulmonary aspergillosis: a nationwide multicenter study in Korea. *Infect Chemother* 2012;44:282-288
3. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis* 2019 [In press] doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008
4. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1176-1184
5. Stevens DA, Melikian GL. Aspergillosis in the 'nonimmunocompromised' host. *Immunol Invest* 2011;40:751-766
6. Pasqualotto AC, Denning DW. Post-operative aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1060-1076
7. Franquet T, Müller NL, Giménez A, Guembe P, De La Torre J, Bagué S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics* 2001;21:825-837
8. Park SY, Lim C, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, et al. Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value. *J Infect* 2011;63:447-456
9. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1-e60

대한영상의학회지

면역저하가 없는 환자에서 선천성 심장수술 후 발생한 폐 아스페르길루스증: 증례 보고

지소현[1] · 유승진[2*] · 박은아[2] · 송승근[3]

침습성 폐 아스페르길루스증은 주로 면역저하 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있지만 드물게 면역저하가 없는 환자에서도 발생한다. 면역저하가 없는 환자에서 발병하는 경우, 초기에 진균에 의한 폐 감염을 의심하기가 어렵기 때문에 진단 및 치료가 늦어지고 나쁜 예후를 보일 수 있다. 저자들은 면역저하가 없는 29세 남성 환자에서 선천성 심장질환 수술 후 발생한 침습성 폐 아스페르길루스증의 사례가 있어 시간 경과에 따른 CT 소견과 함께 보고하고자 한다.

[1]원자력병원 영상의학과,
서울대학교병원 [2]영상의학과, [3]병리과