

백혈병 치료 중 발생한 간비장 칸디다증에 대한 Caspofungin 치험 1예

박상인¹ · 정미희² · 허방³ · 박재선¹

고신대학교 의과대학 소아청소년과학교실¹ · 영상의학과교실² · 병리학교실

A case of Hepatosplenic Candidiasis Treated with Caspofungin in a Patient with Acute Myeloid Leukemia

Sang-In Park¹ · Mi-Hee Jung² · Hur Bang³ · Jae-Sun Park¹

Department of Pediatrics¹, Department of Radiology², Department of Pathology³
Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Hepatosplenic candidiasis (HSC) or chronic disseminated candidiasis (CDC) is an invasive fungal infection that affects neutropenic patients. Standard empirical therapy consists of the administration of amphotericin B or fluconazole. In many cases, candidiasis is not easily eradicated, despite the administration of these drugs. Caspofungin, a member of the new echinocandin class of compounds, may be an effective alternative that has fungicidal activity against most candida species and fungistatic against aspergillus species. We report a case of hepatosplenic candidiasis developed during chemotherapy for acute myelocytic leukemia and cured with 5 weeks of caspofungin treatment.

Key words : Caspofungin, Candidiasis, Leukemia

서론

급성 골수성 백혈병의 항암화학요법 중 과립구 감소는 치료 과정에서 피할 수 없는 부작용의 하나이다. 과립구 감소의 정도나 기간이 오래 갈 때 이를 극복하면 장기적 치료 예후는 좋을 수가 있으나 세균이나 진균 감염 같은 급성 합병증이 생명을 위협할 수 있다. 일반적으로 과립구 감소 환자에서 발열이 있는 경우 혈액, 소변 또는 감염 부위의 배양 결과가 나올 때까지 경험적인 광범위 항생제 요법으로 치료하며, 광범위 항생제 투여에도 불구하고 고열이 1주일 이상 지속되면 진균 감염을 의심한다.

항진균제로서 fluconazole, ketoconazole, nystatin, amphotericin-B가 흔히 사용되고 있는데 이 중에서도 amphotericin B는 저비용이면서도 항진균 효과가 우수하여 면역이 저하된 환자들의 진균 감염 치료제로서 흔히

사용되어 왔다¹⁾. 그러나 최근 amphotericin B 내성균주의 증가로 단일 요법이나 fluconazole 과의 병용 요법에도 무반응 증례들의 증가로 사망률은 40~76%로 높게 보고되고 있다²⁻⁴⁾.

이에 따라 기존 약물에 반응이 없거나 내성이 있다고 판단될 경우 새로운 약물이 투여되나 소아를 대상으로 한 신약의 효능은 많이 알려져 있지 않다. 저자들은 급성 골수성 백혈병 환자에서 *C. albicans* 혈액배양 양성이고, 간비장 다발성 결절 영상을 보였던 환자에서 amphotericin-B와 fluconazole 병용 투여에 무반응을 보여, 개복 간생검으로 *C. albicans* 감염을 확인하고 echinocandin 계열 항진균제로 치험한 1례를 보고하고자 한다.

증례

환아 : 6세, 남아, 박OO

주소 : 고열 및 위상복부 통증

현병력 : 환아는 6개월 전 급성 골수성 백혈병 (AML,

교신저자 : 박재선
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 복음병원 소아과
Tel. 051-990-6230 FAX. 051-990-3005
E-mail: pjs@ns.kosinmed.or.kr

M2)으로 진단 받고 항암치료 (CCG-2891 DCTER: 4 cycles) 후 완전관해 상태에서, 2개월 전부터 39°C 이상의 고열이 하루 2차례 이상 반복되고 우상복부 복통을 간간히 호소하였다.

과거력: 특이 사항 없었다.

가족력: 백혈병이나 암으로 진단된 가족이나 가까운 친척은 없었다.

이학적 소견: 환아는 다소 창백하고 만성 병색이 있어 보였으나 의식은 명료하였으며, 혈압은 100/70 mmHg, 맥박 수 96회, 호흡 수 26회, 체온 38.3°C이었고, 체중은 18kg (3~10 percentile), 신장은 112cm (3~10 percentile)이었다. 결막은 창백하였고, 공막에 황달은 없었다. 양쪽 목에 림프절은 만져지지 않았다. 흉부는 대칭으로 호흡음도 깨끗하였고 심음은 정상이었다. 복부는 연하고 평탄하였고, 간과 비장은 촉진되지 않았으나, 우상복부 압통을 호소하였다. 사지나 등에서 출혈반이나 청색증 또는 부종은 관찰되지 않았으며 양쪽 서혜부 림프절은 촉진되지 않았다. 신경학적 검사는 정상이었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 혈색소 7.9 g/dl, 백혈구 수 6,700/mm³(중성구 78%), 혈소판 수 506,000/mm³, 적혈구 침강속도 62 mm/hr, C-반응 단백 5.16 mg/dL이었으며, 간기능 검사는 AST 38 IU/L, ALT 31 U/L, LDH 306 IU/L이었고, ferritin 1,887 ng/mL, iron 22 ug/dL, TIBC 336 ug/dL이었으며, 혈액응고, 전해질, 생화학, 소변검사는 정상이었다.

방사선 소견: 복부 초음파 검사와 복부 전산화 단층 촬영에서 다발성 소종괴가 발견되었다.(Fig. 1, 2)



Fig. 1. USG finding showed multiple variable sized hyperechoic nodules in both hepatic lobes.

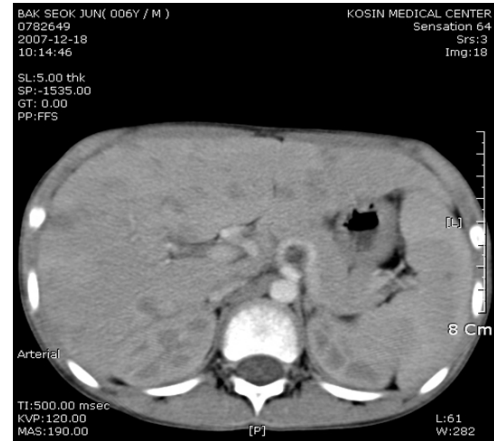


Fig. 2. CT finding showing multiple low-density hepatic and splenic nodules

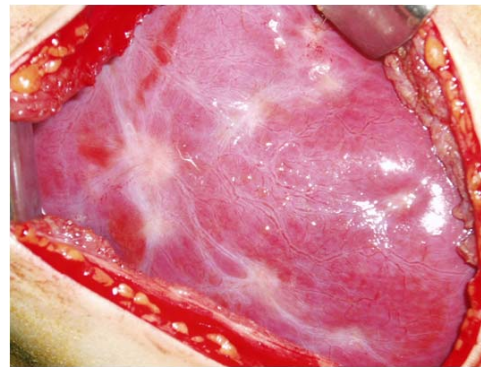


Fig. 3. Gross finding of liver surface showing several foci of yellowish-white, slightly depressed or contracted lesions that make percutaneous blind biopsy difficult to obtain proper samples.

치료 및 경과: 입원 후 광범위 항생제를 투여하여 치료를 시작하면서, 내원 2일째 1차 경피적 간생검을 시행하였으나 병소를 발견하지 못했고 내원 3일째 결핵 반응검사 (PPD)는 음성이었다고, 내원 6일째, 2차 경피적 간생검을 다시 시행하였으나 실패하였다. 연속해서 시행한 혈액배양검사 중에서 내원 14일째 vancomycin 내성 *E.coli* 양성으로 ampicillin/sulbactam, amikacin, vancomycin, cefotazime, ciprofay를 순차적으로 투여하였으며, 17일째 *C. albicans* 양성을 확인하고 fluconazole을 5일, amphotericin-B를 내원 5일째부터 25일째까지 21일간 투여하였으나 고열과 복통은 악화되었다. 내원 26일째 시행한 개복 후(Fig. 3) 시행한 3차 간생검에서 *C. albicans*의 yeast를 확인하고(Fig. 3~5), caspofungin을 36일간 투여하였다. caspofungin 투여 5일째부터 고열이 사라졌으며, 14일 후부터 복통도 사라졌으며 약물 중단 2주 후(2008년 3월 17일) 촬영된 복부 CT 영상에서 결절들은 볼 수 없었다.

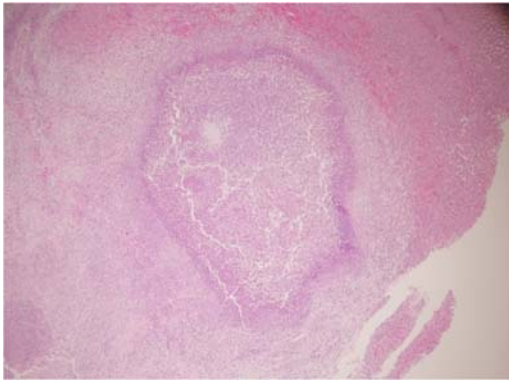


Fig. 4. Necrotic foci coating several mycotic spores and non-seperated, non-branchig hyphae. (PAS ×1000)

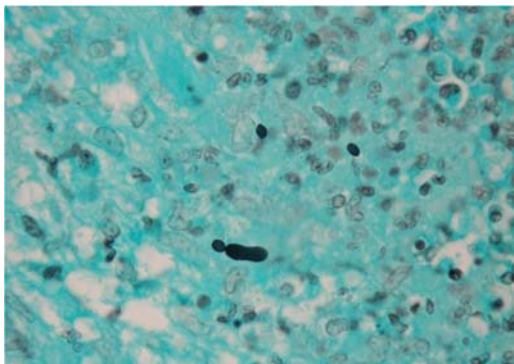


Fig. 5. Gomori stain showing pseudohyphae and yeasts of the *Candida* species.

고 찰

칸디다 종(*Candida species*)은 병원 감염의 주요 원인균으로서 최근 장기 입원 환자에서 진균 감염 보고가 증가하고 있으며⁵⁾, 소아의 기회 진균 감염 중 가장 흔하다⁶⁾. 기회감염은 정상균총이 병원성을 갖게 되면서 유발되는데 흔히 파종성 병변의 형태를 띤다. 급성 백혈병은 기회감염의 흔한 선행질환으로서, 진균성 기회감염의 70~80%가 칸디다에 의한 것이다⁷⁾. 급성 백혈병에서 칸디다증은 T세포 매개 면역의 저하로 인하여 관해유도기간에 주로 보이며⁸⁾, 이외에도 장기간의 입원, 광범위한 항생제의 사용, 중성구의 감소 및 기능저하, 중심 정맥관 삽입, 스테로이드 사용이 원인이 된다⁹⁾. 본 증례에서는 급성 골수성 백혈병의 관해상태에서 중심정맥관 삽입 후 계속 추가적 공고치료 중이었고, 고열 시작과 함께 연속해서 시행한 혈액배양에서 14일째 되는 날 vancomycin 내성 *E. coli* 가 배양되어 ampicillin/sulbactam, amikacin, vancomycin, cefotazime, ciprobay를 순차적으로 투여하였다.

면역저하 환자에서 칸디다 감염은 칸디다혈증, 골수염, 관절염, 내안구염, 심내막염, 심근염, 뇌수막염, 복막염을 유발하며, 칸디다혈증의 합병증으로는 색전성 피부질환, 신 농양, 간비장 농양, 심내막염, 뇌막염, 관절염, 골수염 및 안구내막염이 알려져 있으며, 소아에서 10-26%가 발생하는 것으로 보고되고 있다¹⁰⁾. 일반적으로 적절한 항생제 치료에도 발열과 호중구 감소가 5일에서 7일 이상 지속될 때는 항진균제의 사용이 추천된다¹¹⁾. 특히, 침습성 칸디다 감염은 치사율이 높으므로, 카테터 등의 각종 유발인자들을 제거하면서 동시에 적절한 항진균제의 조기 투여가 필요하다¹²⁾. Amphotericin B와 fluconazole은 구강 인두 칸디다증 및 전신적인 칸디다감염증 치료에 흔히 사용되는 항진균제이다¹³⁾. 본 증례에서도 중심정맥관을 제거하고, fluconazole (200mg daily)을 5일, amphotericin B (2mg/kg/day)을 19일 동안 투여하였으나 고열과 복통이 지속되었다.

amphotericin B는 침습성 칸디다 감염 치료에 가장 우선적으로 사용되는 효과적인 광범위 항진균제이며, 이에 내성인 칸디다는 드문 것으로 알려져 왔으나 점차 내성균이 증가되고 있다¹⁴⁾. 2차 선택약으로 추천되는 fluconazole은 정진균적이고 일부 *Candida species*에 대해서는 항진균 작용이 부족하고¹⁵⁾, amphotericin B의 부작용을 극복하기 위해 개발된 amphotericin B 지질 복합제도 치료 성적이 만족스럽지 못하다¹²¹⁶⁾. caspofungin은 echinocandin계 고분자 반합성 lipopeptide로서 cyclic hexapeptide에 여러 종류의 lipid side chain들이 붙어 있는 모양을 하고 있으며, 진균 세포벽의 주성분인 1,3- β -glucan synthase를 비경쟁적으로 억제하여 살진균작용을 한다¹⁷⁾. 인체에는 세포벽이 없으므로 부작용이 적고, 기존의 항진균제와는 작용기전이 다르므로 다른 항진균제와 병용치료가 가능하다¹⁸⁾. caspofungin의 부작용은 발열(35%)¹⁹⁾, 간기능 이상(3%)²⁰⁾, 두통, 복부불편감과 그 외 히스타민 분비와 관련된 증상과 발진이 있으나, 임상연구 중 부작용으로 복용을 중단하여야 했던 경우는 5%미만이었다¹⁹⁾. caspofungin과 같은 echinocandin계 항진균제인 micafungin도 최근 소아나 성인 환자의 칸디다증 및 칸디다혈증에 매우 효과적인 것으로 보고되고 있다²¹⁾. micafungin은 caspofungin과 마찬가지로 경구 흡수율이 낮아 주사용 제제만이 개발되어 있으며 약동력학, 항진균범위 등도 caspofungin과 유사하다²²⁾. 임상연구에서 관찰된 부작용으로는 오심, 구토, 간기능 이상이 가장 많았고 caspofungin에서 보이는 히스타민 분비 관련증상은 없

있고 cyclosporin과의 약물상호작용도 관찰되지 않았다¹⁸⁾. caspofungin은 경구 흡수율이 떨어지므로 주사용 제제만이 사용되며 혈장반감기는 10~15시간 정도로 하루 한 번 투여한다. 간에서 대사되는데 cytochrome system과 별도의 대사 과정을 갖기 때문에 cytochrome P450 효소를 억제하지 않는다. 따라서 간부전시에는 감량이 필요하고 신부전시에는 용량조절이 필요하지 않다. 성인의 침습성 칸디다 감염에서 부하용량으로 70mg/day가 추천되며 유지용량으로 50mg/day 투여가 추천된다¹⁷⁾. 소아에 대해서는 자료가 많지 않으나 적절한 치료 혈중 농도를 위해서 성인보다 고용량 투여(50mg/m²/day)가 추천 된다²³⁾. 보고에 따라서는 부하용량 2mg/kg/day 투여 후, 유지용량 1mg/kg/day 투여가 추천되기도 하며²⁴⁾. 고용량 치료법으로 부하용량 100mg/m²/day (8mg/kg/day) 및 유지용량 70mg/m²/day (6mg/kg/day)이 추천되기도 한다²⁵⁾. 본 증례에서는 부하용량 2mg/kg/day 1일간 투여 후, 유지용량 1mg/kg/day 35일간 투여하였으며 14일 후 발열과 복통이 모두 호전되었고, 총 36일 투여하였으나 부작용은 관찰되지 않았다. 환아는 치료 종료 후 2주 뒤에 촬영한 복부 전산화 촬영에서 간과 비장의 결절은 볼 수 없었으며 3년 2개월 지난 현재까지 건강한 상태이다.

결 론

간비장 칸디다증은 상당수에서 생검소견의 확보없이 임상적 소견만으로 추정 진단이 되고 있다. 본 증례에서 처럼 소아에서 2회의 간초음파를 이용한 경피적 간생검의 실패 후 개복 하여 국소 병변 부위를 직접 보고 생검하여 *C. albicans* 감염이 확인된 간비장 칸디다증은 흔치 않다. 저자들은 급성 골수성 백혈병 소아의 혈액 배양에서 *C. albicans* 양성이며, 개복 간생검에서도 진균감염으로 확인되어 기존의 fluconazole과 amphotericin-B에 무반응이었으나 caspofungin 36일 투여로 완쾌된 간비장 칸디다증 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Karp JE, Merz WG, Charache P.: Response to empiric amphotericin B during antileukemic therapy-induced granulocytopenia, *Rev Infect Dis*, 13: 592-9, 1991
- 2) Cheng YR, Lin LC, Young TG, Liu CE, Chen CH, Tsay RW.: Risk factors for candidemia-related mortality at a medical center in central Taiwan, *J Microbiol Immunol Infect*, 39: 155-61, 2006
- 3) Viudes A, Pemán J, Cantón E, Úbeda P, López-Ribot JL, Gobernado M.: Candidemia at a Tertiary-Care Hospital: Epidemiology, Treatment, Clinical Outcome and Risk Factors for Death, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 21: 767-74, 2002
- 4) Yamamura DLR, Rotstein C, Nicolle LE.: Candidemia at selected Canadian sites: results from the Fungal Disease Registry, 1992-1994, *CMAJ*, 160: 493-9, 1999
- 5) Kung Ok Yoo, MD., Sang Khoo Lee, MD., Chang Jae Lee, MD., Jong Hee Shin, MD., Soon Pal Suh, MD., and Dong Wook Ryang, MD.: Clinical characteristics of pediatric patients with candidemia, *Korean J Clin Microbiol*, 4: 125, 2001
- 6) 안효섭: 면역 기능 억제 환자에서의 감염, *홍창의 소아과학*, 제9판: 444, 2007
- 7) Chanil Park, MD., Sun Hee Sung, MD. Eun Kyung Han, MD. and Hoguen Kim, MD.: Hepatic candidiasis, *Korean J. Pathol.*, 25(3): 275, 1991
- 8) Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ: The child with cancer and infection. II. Nonbacterial infections, *J Pediatr*, 119: 845-57, 1991
- 9) Gozdasoglu S, Ertem M, Buyukkececi Z, Yuvuzdemir S, Bengisun S, Ozenci H, et al.: Fungal colonization and infection in children with acute leukemia and lymphoma during induction therapy, *Med Pediatr Oncol*, 32: 344-8, 1999
- 10) Johnson PR, Decker MD, Edwards KM, Schaffner W, Wright PF: Frequency of Broviac catheter-related bacteremia in oncology patients, *J Infect Dis*, 154: 570-8, 1986
- 11) Chin Moo Kang, MD.: Childhood Cancer and Infection, *Korean Journal of Pediatrics* 43(3): 315, 2000
- 12) Martino P, Girmenia C, Micozzi A, Raccach R, Gentile G, Venditti M, et al.: Fungemia in patients with leukemia, *Am J Med Sci*, 306: 225-32, 1993
- 13) Jeong Don Chae, MD., Jung Oak Kang, MD., Jeong In Eom, MD., Ille Kyu Park, MD., and Tae Yeal Choi, MD.: Amphotericin B and Fluconazole Susceptibility Test of *Candida* species: Comparison of Both Microdilution Method and Agar Dilution Method, *Korean J Clin Pathol*, 20: 392-9, 2000
- 14) Rex JH, Cooper CR Jr, Merz Wg, Galgiani JN, Anaissie EJ: Detection of amphotericin B-resistant *Candida* isolated in a broth-based system, *Antibiot Agents Chemother*, 39: 2520-2, 1995
- 15) Mee Soo Chang MD., Ph.D., Jun Hee Woo MD., Ph.D.: Opportunistic Fungal Infection, *Hanyang Medical Reviews*, 26(4): 25-33, 2006
- 16) Thomas J. Walsh, MD., Hedy Teppler, MD., Gerald R. Donowitz, MD., Johan A. Maertens, MD., Lindsey R. Baden, MD., Anna Dmoszynska, MD., Ph.D., Oliver A. Cornely, MD., Michael R. Bourque, MS., Robert J. Lupinacci, MS., Carole A. Sable, MD., and Ben E. dePauw, MD., Ph.D.: Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia, *NEJM*, 351: 1391-1402, 2004
- 17) Kyong Ran Peck: New systemic Antifungal Agents and Clinical Applications, *Kor J Med Mycol*, 10(4): 135-143, 2005

- 18) Jae Bum Jun, Sang Ho Choi, Ji So Ryu, Jun Hee Woo: Systemic antifungal agents and clinical application, Kor J Med Mycol, 10(1): 1-10, 2005
- 19) Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al.: A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis, Clin Infect Dis, 33: 1529-1535, 2001
- 20) Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM: Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant, J Perinatol, 27: 127-9, 2007
- 21) Hyun Woo Choi, MD., Jong Hee Shin, MD., Jin Sol Lee, MD., Duck Cho, MD., et al.: In Vitro Susceptibilities to Caspofungin and Micafungin of Clinical Isolates of *Candida* Species, Korean J Lab Med, 26: 275-81, 2006
- 22) Laverdiere M, Hoban D, Restieri C, Habel F: In vitro activity of three new triazoles and one echinocandin against *Candida* bloodstream isolates from cancer patients, J Antimicrob Chemother, 50: 119-123, 2002
- 23) Denning DW: Echinocandin antifungal drugs, Lancet, 362(9390): 1142-1151, 2003
- 24) Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vsquez S, Alfro B, et al.: Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis, Pediatr Infect Dis J, 23: 1093-7, 2004
- 25) Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG: A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis, Clin Infect Dis, 33: 1529-35, 2001