

간이식후 전신성 칸디다증과 아스페르길루스증 - 1부검 보고 -

김나래* · 김대수 · 고영혜 · 김성주¹

성균관의대 삼성서울병원 진단병리과
외과

접 수 : 2002년 6월 5일
게재승인 : 2002년 8월 30일

책임저자 : 고 영 혜
우 135-710 서울시 강남구 일원동 50
삼성서울병원 진단병리과
전화: 02-3410-2762
Fax: 02-3410-0025
E-mail: yhko@smc.samsung.co.kr

*김나래 현소속은 지방공사 강남병원 병리
과임.

Disseminated Systemic Candidiasis and Aspergillosis in a Liver Transplant Patient - An Autopsy Report -

Na Rae Kim, Dae Su Kim, Young-Hyeh Ko and Sung-Joo Kim¹

Departments of Diagnostic Pathology and ¹General Surgery, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Postoperative complications of liver transplantation include rejection, infection, hepatic vascular thrombus, and primary graft failure, etc. Among them, fungal infection shows nonspecific clinical symptoms and overlapping laboratory findings with variable etiologies causing post-transplant hepatic dysfunction. Therefore, early diagnosis of fungal infection is not easy. Here, we report an autopsy case of disseminated candidiasis and aspergillosis in a liver transplant patient. The case was at first misinterpreted as acute cellular rejection on biopsy because the histology of predominantly cellular infiltration, ductulitis and endothelialitis were similar to those of acute cellular rejection. On autopsy, the liver, lung and kidney showed multifocal hemorrhagic infarcts due to intra-arterial fungal emboli, which were composed mostly of candida species and a minor fraction of aspergillus. Fungal thrombi invading portal vein, intrahepatic arterioles with subsequent coagulation necrosis, venulitis and ductulitis were ascribed to the misdiagnosis on biopsies. It is unusual that systemic candidiasis, unlike aspergillosis, involves large arteries.

Key Words : Liver Transplantation - Candidiasis - Aspergillosis - Graft Rejection

간이식후 합병증은 급성 세포성 거부 반응을 비롯하여 수기상의 문합 혈관 혈전, 원발성 간기능 부전증 등으로 다양하다. 면역억제제의 사용에 동반된 기회감염은 환자 사망 및 이식편 소실(graft failure)의 중요한 원인 중 하나이다. 그 중 세균 감염이 36-70%로 가장 많고, 진균증이 16-24%에서 발생한다.¹ 진균증은 전신성 칸디다증, 아스페르길루스증이 가장 흔한 예이며, 드물게 Mucormycosis, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii* 등에 의한 감염이 있다. 전신성 칸디다증의 사망률은 50-75%이고, 칸디다증과 아스페르길루스증 감염이 동시에 있는 경우는 사망률이 100%이다.² 그러나 비특이적인 임상 증상으로 인하여 조기 진단이 어렵고 전신 감염이 된 후이나 비로소 진단되어 치료의 시기를 놓치는 경우가 많다. 더욱이 확진을 위한 배양 검사는 1-2 주간의 시일이 걸리는 단점이 있고, 병리조직소견 역시 비특이적이다.

저자들은 간이식후 1일째부터 급성 신부전증과 급성 세포성

거부 반응이 의심되어 치료받던 중 사망한 예를 부검하여, 신장, 간 및 폐의 실질내 혈관을 막은 아스페르길루스와 칸디다 진균 혈전에 의한 광범위한 실질괴사가 간생검상으로 급성 세포성 거부 반응과 감별되지 않았던 예를 보고한다.

증 례

45세 여자 환자가 10년 전 B형 간염 바이러스성 간염을 앓은 후, 5년 전부터 바이러스 감염성 간경화로 인한 간성뇌증과 복수를 반복 경험한 Child class C 상태였다. B형 간염 바이러스 검사상 HBs Ag과 HBV-DNA 양성이었고, HBe Ag 음성을 보였다. 수술 직전에 간성 뇌증이나 복수는 없는 상태였다. 혈액형은 일치하였지만, HLA-A, B, CW, DR 및 DQ 모두 일치하지 않는 조직 비적합성 뇌사 공여자의 간을 이식받았다. 수술

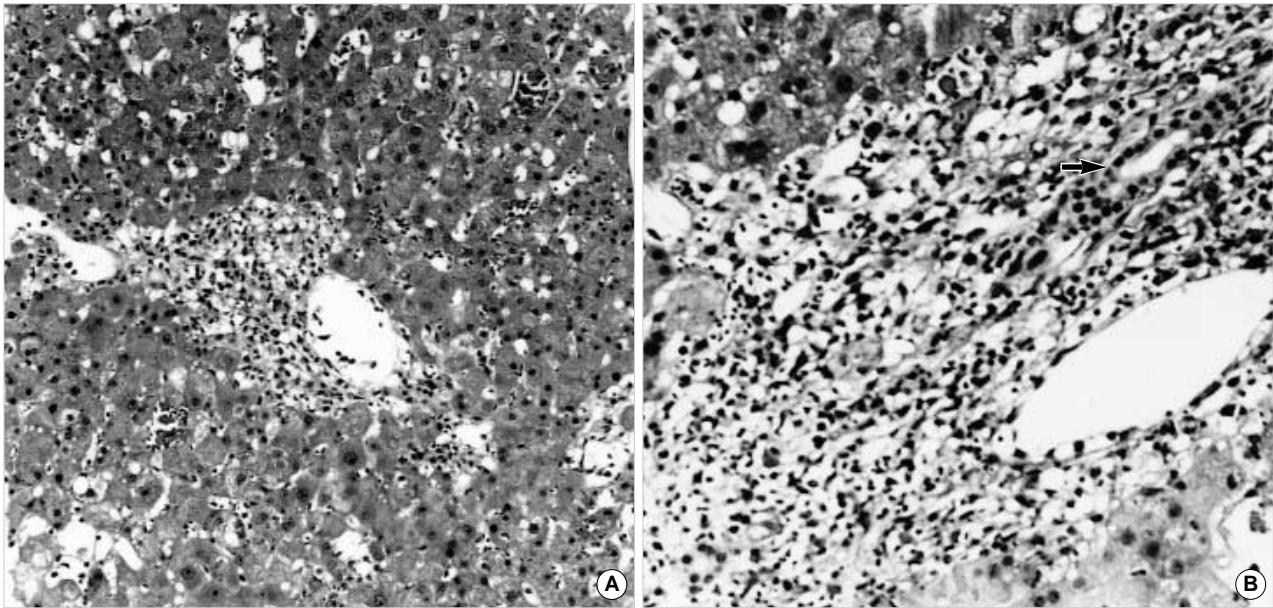


Fig. 1. (A) A needle biopsy shows moderate degree of inflammatory cell infiltrates in the portal tracts. (B) Inflammatory cells infiltrate bile ductules (arrow) with venulitis.

직전과 수술 중 이틀에 걸쳐 대량 수혈(pack cell 50 units, fresh frozen plasma 80 units)을 받았다. 이식 후 면역억제는 cyclosporin, prednisolone 및 azathioprin의 삼제요법으로 하였으며 예방적 항생제로 imipenem을 투약하였다. 이식 후 1일째 소변감소증이 시작되었고, 5일째에 혈소판과 혈색소 수치는 $80,000/\mu\text{L}$ 및 6.6 g/dL 로 감소하였으며, 6일째에 38.5°C 의 발열과 간효소치가 증가(ALT: $1,847 \text{ IU/L}$, AST: $1,620 \text{ IU/L}$)하였다. 급성 세포성 거부 반응을 강력히 의심하고 초음파 유도 하에 첫번째 간생검을 하였다. 호산구, 림프구 등의 혼합성 만성 염증세포가 문맥에 중등도로 침윤하여 있었고, 간내 담관 파괴, 혈관내피염과 중심정맥 주위의 출혈과 괴사가 있는 소견을 보였다(Fig. 1). 심도의 급성 세포성 거부 반응으로 진단하고 즉시 3일간 스테로이드 pulse 치료를 하였다. 그러나, 임상 증상과 검사 소견의 호전이 없어 면역억제제인 FK-506와 OKT3를 추가하였지만, 간효소치는 지속적으로 증가하였고(ALT $2,000 \text{ IU/L}$, AST $1,972 \text{ IU/L}$), 빌리루빈 수치(66.9 mg/dL) 역시 상승하였다. 면역억제제의 증량과 스테로이드 단기요법을 다시 시행하였다. 12일째에 시행한 Doppler 혈관 검사에서 간문맥과 간동맥이 좁아진 소견이 보여 간문맥과 간동맥의 폐색이 의심되었지만, 혈류는 외류 상태로 유지되어 있었다. 초음파 유도하에 두번째 간생검을 하였다. 문맥염과 담관 손상은 처음의 생검에 비해 다소 감소하였지만, 중심성 허혈성 괴사는 더 심해진 소견을 나타내었다. 이는 거부 반응보다는 혈관성 폐색의 가능성을 더 의심케 하는 소견이었다. 그러나, 13일째에 반복 시행한 Doppler 검사상 간외혈관의 혈류는 유지되어 있었다. 14일째에 동맥산소포화도의 급격한 저하와 호흡 곤란을 보

여 흉부 방사선 사진 촬영을 한 결과 우측폐하엽에 경화성 음영이 보였다. 세균성 염성 폐렴을 의심하여 vancomycin과 imipenem을 투여하고 혈액과 객담 배양을 의뢰하였다. 점점 심해지는 호흡 곤란과 급성 신부전증으로 환자는 15일째에 사망하였다. 간, 콩팥 그리고 폐에 국한된 제한 부검을 실시하였다. 부검시 심한 전신성 황달을 보였고, 간의 무게는 $2,090 \text{ g}$ 이었고 간의 크기는 $28 \times 16 \times 11 \text{ cm}$ 로 커져 있었다. 간의 간동맥, 간문맥 및 담관의 수술 문합 부위의 간 문맥 및 담관의 지름이 각각 2.2 cm 와 2.6 cm 으로 측정되어 담관 폐색이나 염증은 없었다. 간실질 단면은 경계가 불명확한 국소적 출혈 소견을 보였다. 혼탁한 검은색을 띤 좌우폐의 무게는 각각 820 g 과 $1,120 \text{ g}$ 이었고, 크기는 $18 \times 14 \times 10 \text{ cm}$ 와 $18 \times 15 \times 5 \text{ cm}$ 였다. 단면상 우폐 중엽과 하엽 변연부에 2.5 cm 크기의 출혈성 경색에 의한 경화가 있었다. 우측과 좌측 콩팥의 무게와 크기는 각각 270 g , $13 \times 7 \times 4 \text{ cm}$ 와 260 g , $13 \times 7 \times 3 \text{ cm}$ 로 커져 있었다. 콩팥의 단면은 혼탁한 회갈색이었고, 역시 부분적인 출혈 병태가 관찰되었다. 광학현미경 소견에서 광범위한 중심분엽성 허혈성 응고괴사가 간실질의 약 30%에서 관찰되었고(Fig. 2A), 간문맥 및 간동맥 내에서 거짓근사와 원형의 효모가 관찰되었는데 이것은 칸디다에 합당한 소견이었다(Fig. 2B). 폐혈관내에 칸디다균에 의한 색전으로 출혈성 폐경색이 약 50%에서 나타났고(Fig. 3A), 폐표면이 유리질막으로 피막되었다. Gomori-Methenamine silver 및 periodic-acid Schiff의 특수 염색에서 폐실질 혈관안 색전의 일부는 칸디다 진균뿐 아니라 규칙적 분절과 $3\text{-}6 \mu\text{m}$ 굵기의 격막을 가진 아스페르길루스 진균을 소량 포함하고 있었다(Fig. 3B). 사망 하루 전에 채취했던 객담과 혈액을 배양한 결

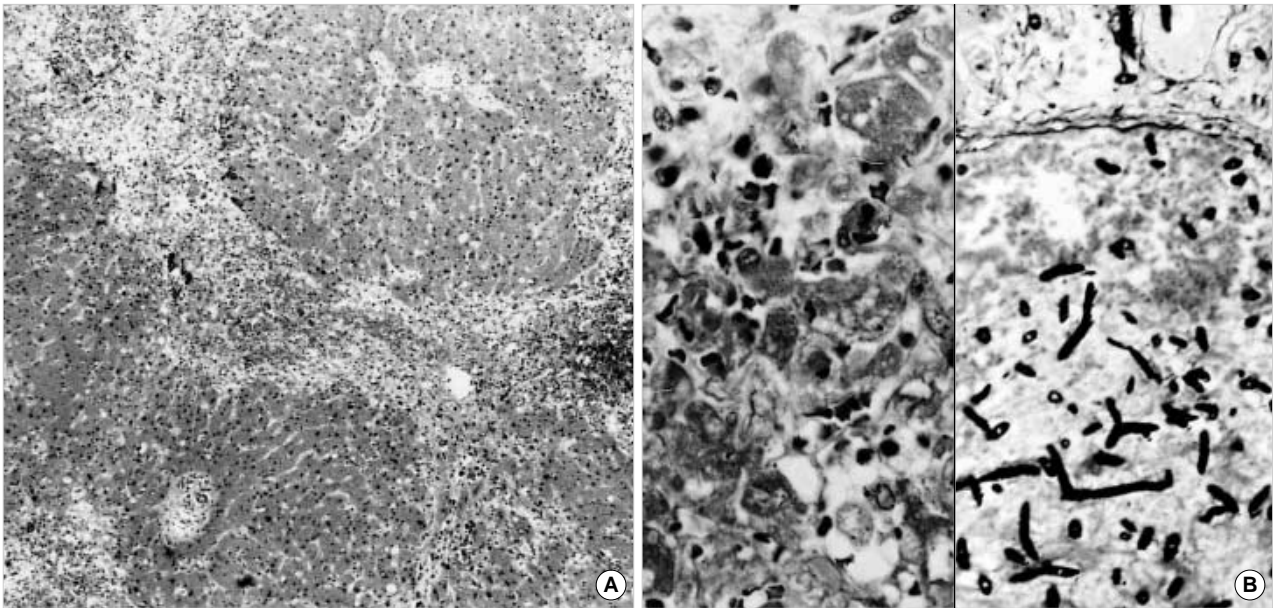


Fig. 2. (A) Widespread centrilobular coagulation necrosis is admixed with the adjacent viable portion. (B) At the hemorrhagic portion, marked coagulation necrosis is noted (left). Note yeast spores and pseudohyphae invading the vascular wall (right).

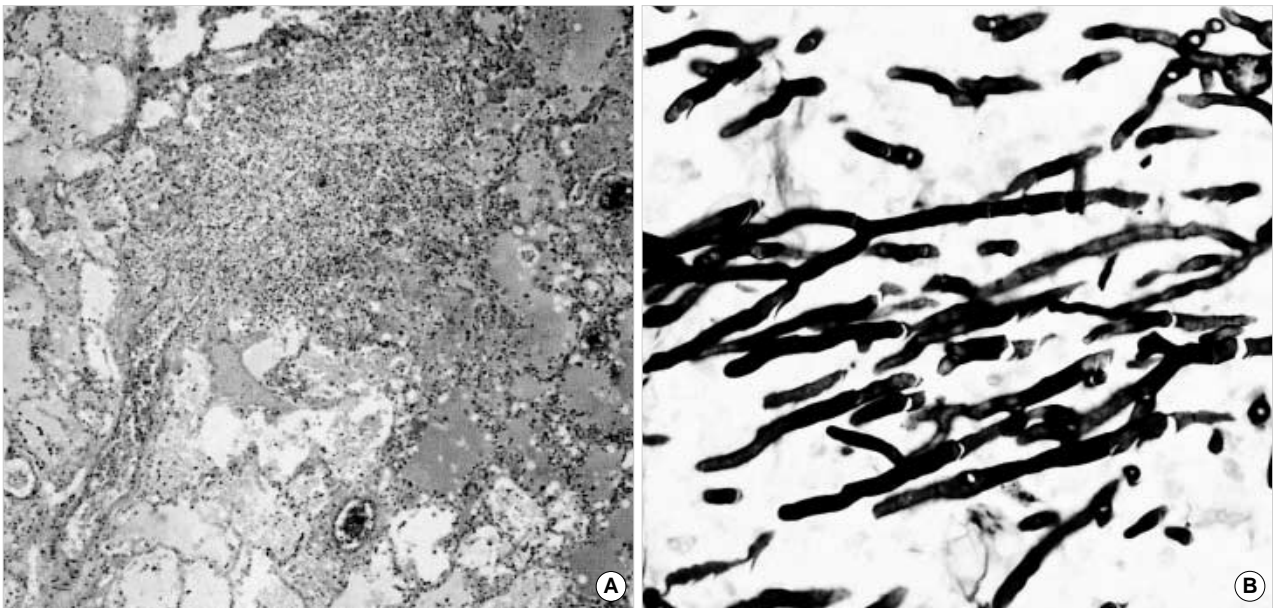


Fig. 3. (A) Diffuse hemorrhagic necrosis involves the pulmonary parenchyma. (B) A small portion of septated, branching aspergillus is mixed with candida (Gomori-Methenamine silver stain).

과, 이는 혈액에는 *Candida albicans*가 배양되었고 객담 배양에서는 *Candida albicans*와 *Aspergillus fumigatus* 모두가 배양된 소견과 일치하였다. 기관지 점막의 미만성 병변에서는 아스페르길루스 외에 헤르페스바이러스 감염으로 생각되는 세포의 변화를 나타내었다. 폐와 간과 마찬가지로 콩팥의 겔질과 속질 모두에서 동맥과 정맥내 진균 색전에 의해 실질의 70%가 괴사를 보였다. 나머지 생존 부위의 콩팥 토리는 광학현미경상으

로 정상이었으며, 콩팥뇨세관은 일부 isometric 공포성 변화를 보였는데, 이는 cyclosporin 면역억제제에 의한 독성 변화로 생각되었다. 콩팥 겔질에서 채취한 신선 조직으로 시행한 면역형광 검사에서 IgA에 대한 미만성 면역 침착이 토리 간질에 있었고, 전자현미경 검사에서도 같은 부위에 전자밀도성 침착이 있어, 오랜 간경화에 의한 이차적인 IgA 신증을 보였다. 환자 생전의 간생검 조직에 대해서도 Gomori-Methenamine silver 및 peri-

odic-acid Schiff 염색을 시행하였지만, 진균은 관찰되지 않았다.

고 찰

간이식후 감염은 첫 1개월 내에는 박테리아 감염이 가장 흔하다. 첫 1개월이 지난 후 6개월 사이의 감염은 이식 초기와 달리 면역억제제 사용에 의한 기회감염이 흔하다.³ 6개월이 지난 후에는 간이식편의 기능이 안정되고, 초기에 비해 감염도 드물게 된다. 감염은 거부 반응 못지 않게 이식편의 소실 및 사망을 일으키는 중요한 원인 중의 하나이므로, 간이식술 후의 원인 불명의 발열을 유발하는 비감염성 원인인 약제열, 거부 반응, 면역억제제, 특히 ATG (antithymocyte globulin)의 사용, 폐색전 등과의 감별이 중요하다고 하지만 실제 진단은 쉽지 않다.⁴ 특히 급성 세포성 거부 반응의 병리학적 진단은 혼합성 염증세포 침윤에 의한 문맥염과 혈관 내피염, 그리고 담관 손상의 세 가지 중 두 가지 이상을 보이면 거부 반응으로 판정한다.⁵ 그러나 본 예에서 알 수 있듯이, 감염성 진균이 혈관 및 담관벽을 침범했을 때도 동일한 소견을 보이므로 거부 반응을 진단할 때 감염성 원인을 철저히 배제하는 것이 매우 중요하다. 아스페르길루스는 조직침습성, 특히 혈관 침범을 특징으로 하므로 이에 동반된 광범위한 응고성 혹은 출혈괴사가 거의 모든 예에서 보인다. 그러나 칸디다진균증에서는 혈관 침범에 의한 실질 괴사는 드물다. 진균감염은 간이식후 치명적 감염 중 20-30%를 차지하며 침습성 진균증의 위험군은 수술 후 1-2주에 예방적 광범위 항생제 투여군이나 화학치료 중인 환자군, 그에 따른 과일구감소증 환자군, 재이식환자, 신기능부전에 의한 혈중 크레아티닌의 상승 (1.2 mg/dL 이상), 고령 환자, 수술전 간의 상태가 Child class C, 4일 이상의 항생제나 스테로이드 투여, 담즙유출, 백혈구 수치의 저하(4,000/ μ L 이하), 혈색소 저하 (100,000/ μ L 이하), 긴 수술 시간과 수술 중 대량수혈, 정맥-대정맥의 문합 상태 불량 등이다.⁶ 사망 전의 Doppler 검사에서 문맥혈관의 폐색이 확인되었는데, 간이식후 첫 1개월 내에 발생한 문맥 폐색은 수술 수기상의 문합 부전에 의한 원인이 가장 많다. 본 예처럼 진균 침략, 특히 칸디다진균 색전에 의한 혈관폐색은 아스페르길루스증에서와 달리 드문 현상이다.⁷ 침습성 진균감염의 원인은 칸디다가 85%로 가장 많고, 감염원은 구강인두 및 위장관의 칸디다 침략, 삽입된 중심성 카테터, 수술시 노출된 복부 장기, 특히 소장으로의 직접 접촉으로 혈행성으로 전파되어 전신적 칸디다증이 초래된다. 전신성 칸디다증의 가장 흔한 폐 방사선 소견은 2-4 mm의 난원형 결절이 양쪽폐에 혈행성으로 대칭적으로 균일하게 분포하는 것이다. 폐를 침범한 전신성 칸디다증의 부검 보고에서 폐동맥 침범성 색전을 보인 경우가 50%, 모세혈관이 침범된 경우가 28.6%, 기도 침습성 칸디다증이 21.4%이다.⁸ 칸디다 진균색전이 폐동맥을 침범한 경우에는 폐에 공동이 생기고, 모세혈관이나 기도를 침범한 경우에만 전형적인 균일한 크

기의 대칭성인 난원형 결절이 보인다. 진균의 동맥침범에 의한 출혈경색은 박테리아성 엽성폐렴과 임상적으로나 방사선학적으로 감별이 되지 않아 조기 진단이 어려운 이유 중 하나이다. 전신성 칸디다증은 조직학적으로 조직 내 침습으로 증명되거나, 여러 장기에서 3회 이상 양성 혈액배양, 또는 2회 이상 양성 혈액 배양과 혈청 검사에서 칸디다 양성 반응, 항생제나 항바이러스제에 반응이 없을 때 진단할 수 있다.⁴ 칸디다증의 조기 진단을 위하여 칸디다 유전체 DNA의 제한 효소를 이용한 분자 생물학적 검사와 1:2 이상의 역가를 보이는 항원치를 기준으로 하면 90%의 감수성과 50%의 특이성을 보인다는 보고가 있으며, 이 수치를 위험군에서의 선별 검사로 제안하기도 하였다.⁹ 칸디다혈증은 위의 진균감염의 위험군에서는 한 번의 혈액 배양에서 양성을 보여도 80% 이상의 양성 예측도를 보인다. 특히 발열이 동반된 과일구감소증을 보이는 위험군에서 사망시 부검의 20-40%에서 전신성 침습성 칸디다증이 밝혀졌다고 한다.¹⁰ 반면, 아스페르길루스는 칸디다와 달리 정상 세균총이 아니므로 호흡기, 위장관이나 비뇨기계 등에서 증명되면 생검을 통해 병리로 증명된 후 즉각적 처치를 하여야 한다. 그러나 OKT3 투여 중에 과일구 감소증이 생긴 환자의 경우에는 높은 크레아티닌 수치나 흉부 방사선 사진에서 이상 음영이 보일 때, 혈액 배양이 비록 음성이라도 침습성 아스페르길루스증에 준하여 amphotericin B를 즉시 투여할 것을 권한다.⁷ 그러나 혈액내 항원의 검출, 배양 등의 증거가 뒷받침되지 않을 때, cyclosporin A와 같은 면역억제제를 항진균제와 동시에 투여할 때에는 약제간 상호 연관 작용에 의한 부작용이나 혈액내 과용량이 되므로 치료 방침의 결정에 있어 신중해야 한다.¹¹

간이식후 생검에서 보인 담즙 정체와 허혈성 경색이 동반된 것은 급성 세포성 거부 반응에서도 보일 수 있는 소견이지만, 면역억제제 등의 약제나 수술 수기상 생긴 혈관의 색전 및 허혈성 간괴사, 아스페르길루스 진균증, 드물게 전신성 칸디다 혈전에 의한 색전에서도 나타난다. 이것은 전신성 진균색전혈전에 의해 다발성 장기 괴사, 급성 콩팥기능상실과 파종혈관내 응고로 급격히 진행하여 이식편의 소실로 수여자가 사망하는 결과를 보일 수 있으므로, 간이식후 적절한 면역억제제의 사용으로 조절되지 않는 담즙정체와 허혈성 혹은 응고성 실질괴사가 있는 생검 소견을 보일 때, 특히 진균감염의 위험군에서는 원인불명 열 등의 임상 정보를 고려하여 신속한 진단과 치료를 해야 한다.

참고문헌

1. Dominguez EA. Long-term infectious complications of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 133-8.
2. Hibberd PL, Rubin RH. Clinical aspects of fungal infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 19 (Suppl 1): S33-40.
3. Singh N. Infectious diseases in the liver transplant recipient. *Semin*

- Gastrointest Dis 1998; 9: 136-46.
4. Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, *et al.* Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. Arch Surg 1991; 126: 149-56.
 5. Demetris AJ, Seaberg EC, Batts KP, *et al.* Reliability and predictive value of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database nomenclature and grading system for cellular rejection of liver allografts. Hepatology 1995; 21: 408-16.
 6. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, *et al.* Risk factors for invasive fungal infections complicating orthopedic liver transplantation. J Infect Dis 1994; 170: 644-52.
 7. Maertens J, Vrebois M, Boogaerts M. Assessing risk factors for systemic fungal infections. Eur J Cancer Care 2001; 10: 56-62.
 8. Kassner EG, Kauffman SL, Yoon JJ, Semiglia M, Kozinn PJ, Goldberg PL. Pulmonary candidiasis in infants: clinical, radiologic, and pathologic features. Am J Roentgenol 1981; 137: 707-16.
 9. Cabezudo I, Pfaller M, Geranden T, *et al.* Value of the Cand-Tec candida antigen assay in the diagnosis and therapy of systemic candidiasis in high-risk patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 770-7.
 10. Jandrlic M, Kalenic S, Labar B, *et al.* An autopsy study of systemic fungal infections in patients with hematologic malignancies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 768-74.
 11. Paya CV. Fungal infections in solid organ transplantation. Clin Infect Dis 1993; 16: 677-88.