

국균증 11예

조선대학교 의과대학 병리학교실 및 기독병원 병리과*

황 호 원 · 손 장 신* · 서 재 흥

서 론

1729년 Micheli¹⁾는 국균의 형태를 conidiophore와 head로 구분하여 기술하고 거치른 head는 포자의 사슬로 덮여 있다 하여 이를 *Aspergillus(rough)*라고 처음으로 기술하였다. 1847년 Sluyter²⁾에 의하여 처음으로 국균증이 증례보고된 바 있으며 1856년 Virchow³⁾는 4명의 부검 예를 보고하였다. 그 후 첫 수술적 절제는 1948년 Gertyl 등⁴⁾에 의해 이룩되었다.

본증은 장기간의 항생제 투여 후 또는 부신 피질 호르몬 제제의 사용, 폐결핵, 악성종양 등 소모성 질환에 이차적으로 발생하는 경우가 많아 조기 진단이 어려워 타질환으로 진단되어 치료를 받게되며 수술적 절제 후에 병리조직학적으로 확진되는 경우가 대부분이다.

저자들은 최근 이년 반 동안 병리 조직학적으로 확진된 폐국균증 10예와 상악동에 발생한 국균증 1예를 문헌 고찰과 아울러 보고하는 바이다.

증례 및 검토 방법

폐 절제술을 받은 환자 중에서 국균증으로 확진된 10예와 상악동 국균증 1예에 대한 성별, 연령, 증상, 선행 질환, X선 소견, 발생 부위 및 진단에 대하여 검토 하였다.

관 찰 결 과

1) 성별 및 연령 분포

폐국균증 10예중 남자 7예, 여자 3예 였으며 20대 후반에서 40대 초반에 9예로 발생하였다(Table 1).

2) 증 상

환자들의 주 증상은 자혈 7예, 혈담 2예, 만성기침, 가래, 흉통, 늑막염을 1예에서 보였다. 상악동에 발생한 국균증에서는 두통과 농성 분비물을 호소하였다(Table 1).

3) 기존 질환

폐국균증 10예 모두에서 폐결핵 치료도중에 국균증이 속발하였으며 이 중 1예에서는 6년전에 늑막염을 앓은 바 있다. 상악동 국균증에서는 1년간 항생제 투여의 과거력이 있다(Table 2).

4) X선 소견

1예에서 전형적인 Fungus ball (Fig. 1)을, 5예에서 Fungus ball이라 할 수 없으나 공동성 음영, 1예에서 기관지 확장증, 2예에서 불규칙한 섬유 석회성 음영을 보였다. 상악동 국균증에서는 증가된 음영만을 보였다(Table 2).

5) 발생 부위 및 수술 방법

병소 부위별로 보면 좌 상엽에 3예, 우 상엽에 7예로 모두 상엽이 발생하였다(Table 2). 수술은 전체 절제술 1예, 폐엽 절제술 7예, 폐 구역절제술이 2예 였다.

6) 병리 소견

호르발린에 고정되지 않은 2예의 saboraud 배지 배양상 한 예에서 greenbrown color를 보이며 주변부에 whitish apron과 rugal folds를 나타내는 *Aspergillus fumigatus*의 집락(colony)이 관찰되었으며, 또 다른 한 예에서는 yellow-brown color를 보이는 *As-*

* 접수 : 1985년 8월 5일

본 논문은 1984년 10월 10일 기초연합학술대회에서 발표하였음.

Table 1.

Case No.	Age/Sex	Symptoms & duration
1	27/M	Intermittent hemoptysis (5 Yrs)
2	28/M	Cough & blood tinged sputum (5 Yrs)
3	21/M	Cough & sputum (14 Yrs) Hemoptysis & exhuastional dyspnea (2 Ms)
4	34/F	Cough & blood tinged sputum (10 Yrs)
5	44/M	Cough & sputum (10 Yrs) Intermittent hemoptysis (2 Yrs)
6	32/M	Cough & sputum (4 Yrs) Hemoptysis (7 Ms)
7	59/F	Cough & sputum (8 Yrs) Hemoptysis (5 Days)
8	32/M	Chest pain & sputum (12 Yrs) Pleural effu sion (6 Yrsago)
9	26/M	Chest pain & sputum (6 Yrs) Hemoptysis (4 Days)
10	45/F	Cough & sputum (7 Yrs) Hemoptysis (6 Days)
11	46/M	Headache & purulent discharge (1 Yr)

Table 2.

Case No.	Coexisting disease	Location of lesion	X-ray findings
1	Pul. TBC	Rt. upper lobe	Cavitary density
2	Pul. TBC	Rt. upper lobe	Cavitary density
3	Pul. TBC	Rt. upper lobe	Cavitary density
4	Pul. TBC Bronchiectasis	Lt. upper lobe	Cystic dilatation of bronchus
5	Pul. TBC	Rt. upper lobe	Irregular fibrocalcific density
6	Pul. TBC	Rt. upper lobe	Cavitary density with fungus ball
7	Pul. TBC	Rt. upper lobe	Multiple cavity
8	Pul. TBC	Rt. upper lobe	Patchy infiltration Empyema
9	Pul. TBC	Lt. upper lobe	Ill-defined hazy density
10	Pul. TBC	Lt. upper lobe	Cavitary density
11	None	Rt. max. sinus	Increased hazy density

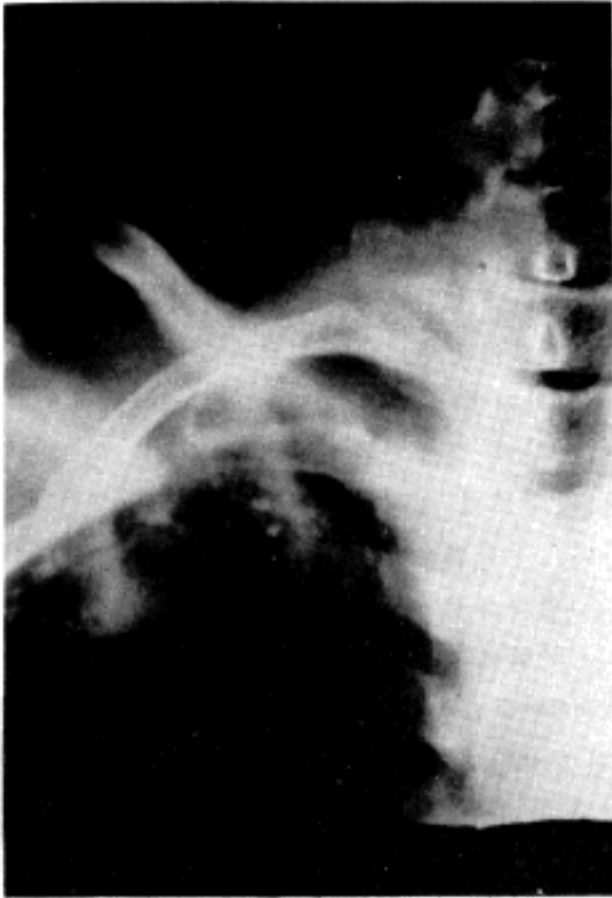


Fig. 1. (Case 6) Fungus ball with air meniscus shadow of RUL is well demonstrated in this apicogram film.

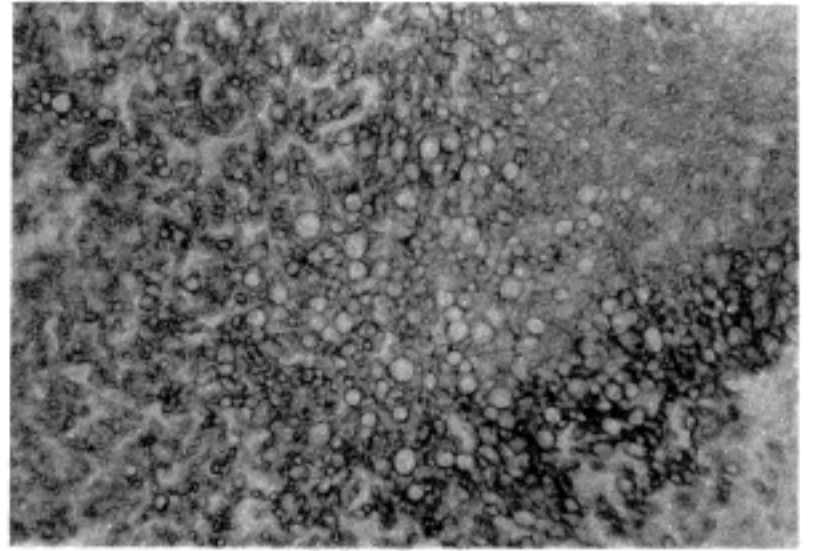


Fig. 3. (Case 6) Photomicrograph shows globose or oval celled hyphae in the center of the mycetoma. (H-E Stain, $\times 400$)

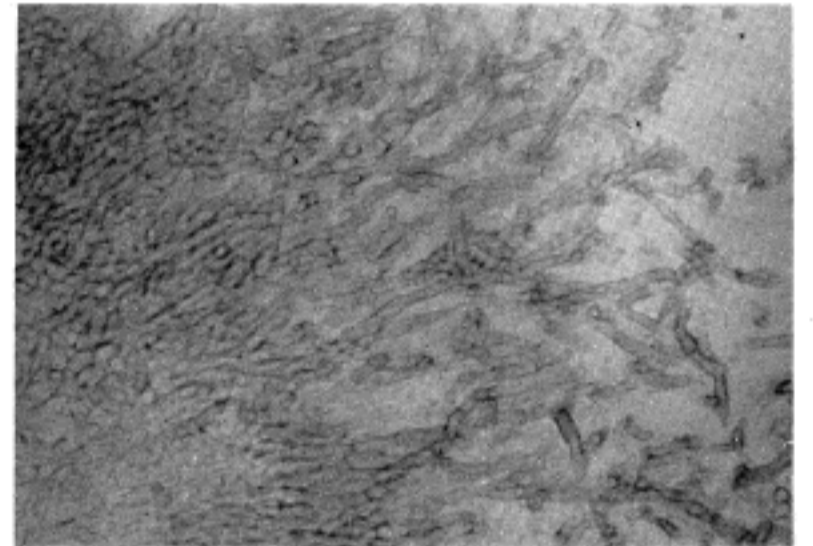


Fig. 4. (Case 6) Photomicrograph shows radially branching septate hyphae around the periphery of the mycetoma. (H-E Stain, $\times 400$)



Fig. 2. (Case 6) Resected specimen of a pneumonectomy shows fungus ball.

pergillus flavus로 생각되는 집락이 관찰되었다. 11예 모두에서 H & E 염색을 시행 하였으며 4 예에서 균종(mycetoma)을 관찰하였고, 3예에서 결핵 병소를 보였다. 균종의 중심부는 구형(Globose) 또는 난형(oval)의 균사로 구성되어 있으며(Fig. 3), 주변부는 방사상으로 분지하는 중격이 있는 균사로 구성되어 있었다(Fig. 4), 주위에서 포자가 관찰되기도 하였다. 공동 주변조직은 만성 염증세포 침윤과 심한 섬유화, Langhan's 거대세포가 관찰되었다(Fig. 5). 특수염색인 Gomori's Methenamine silver(GMS) 염색에서 중격이

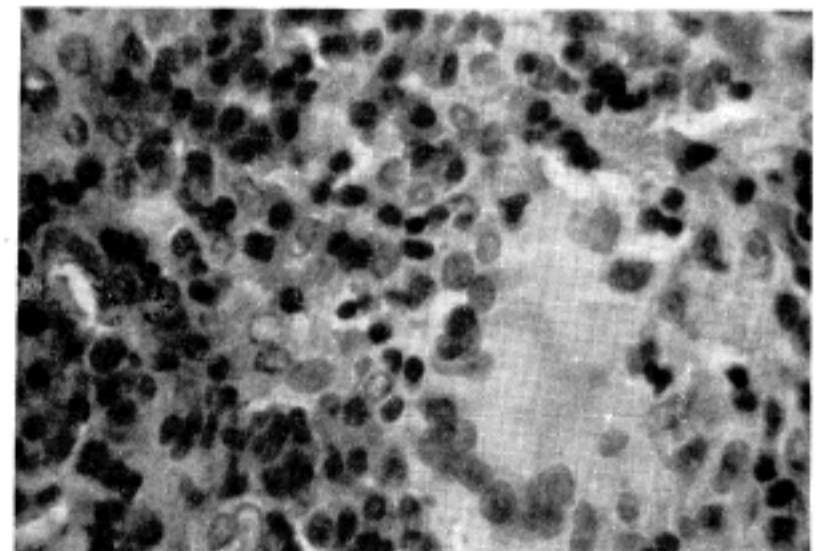


Fig. 5. (Case 5) Photomicrograph of the cavity wal shows tubercle containing epithelioid cells, lymphocytes, plasma cells, and Langhan's giant cells. (H-E Stain, $\times 400$)



Fig. 6. (Case 6) Photomicrograph shows intermingled septate branching hyphae of aspergilli(GMS Stain, x400)

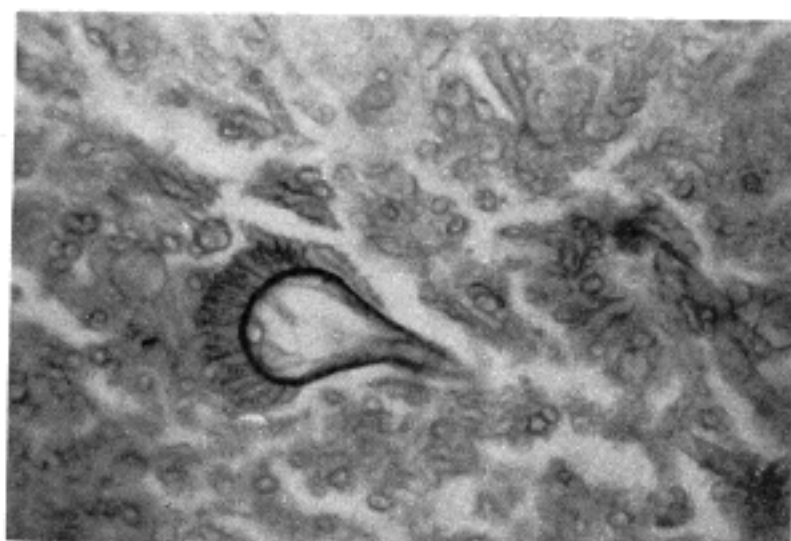


Fig. 7. (Case 6) Photomicrograph shows club-shaped vesicle, which is covered by single row of sterigmata that are produced only from the top half of its surface. (H-E Stain, x400)

있는 균사를 보다 선명히 관찰 할 수 있었다(Fig. 6). 많은 균사를 사이에서 관상의 분생 포자병(conidiophore)과 곤봉 모양의 소낭(vesicle), 소낭 끝의 반가량이 일렬로 열배된 담자돌기(sterigma)에 둘러싸인 *Aspergillus fumigatus*의 소견을 2예에서 보였다(Fig. 7).

고 안

국균은 자연계에 존재하는 saprophytic molds로 700여종⁵⁾이 알려져 있으며, 식물, 곤충, 조류에서 빈번히 질병을 일으키고, 특히 조류는 감수성이 많으며 펙컨류는 약 40~50% 가량이 국균에 감염되어 있다고

한다⁶⁾. 인간에 질병을 일으킬 수 있는 국균은 8여종으로 *A. fumigatus*가 가장 빈도가 높으며⁷⁾, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulance*, *A. terreus*, *A. versicolor*, *A. restrictus*, *A. carneus*, *A. clavatus*가 있다^{7,8)}.

국균에 의하여 발생하는 질병을 세가지 형태로 구분하면, 첫째, 활발하게 성장하는 국균의 균사가 조직내에 존재하는 감염증, 둘째, 포자나 균사, 또는 대사산물을 흡인하여 발생하는 알레르기, 셋째, 독성 대사 산물을 섭취하여 발생하는 중독증이 있다. 인간에서는 감염증과 알레르기 형태의 국균증이 주로 호흡기 계통에 발생한다. 무작위로 선택한 많은 건강한 사람의 타액과 비강 점막에서 *A. fumigatus*의 포자가 증명되는데 이는 국균에 대한 면역성이 존재하기 때문인 것으로 본다¹⁾. 속발성 국균증을 일으킬 수 있는 요인에 대해 관찰해 보면, 방사선 조사⁹⁾, 스테로이드 제제 사용, 항생제 투여¹⁰⁾, 세포독소 투여와 종양¹¹⁾, 혈액 질환^{12,13)}, 신장이식¹⁴⁾, 폐염¹⁵⁾, 만성 폐질환¹⁶⁾, 알콜 중독¹⁷⁾, 결핵¹⁸⁾, 자간과 투석¹⁹⁾, 유육종증²⁰⁾, 히스토플라스마증²¹⁾ 등이 있다.

일찌기 Henrici²²⁾는 *A. fumigatus*의 내독소에 대해 기술하였으며, Tilden²³⁾은 *A. fumigatus*와 *A. flavus*의 용혈소와 내독소에 대해 기술하였다. 실험적으로, *A. flavus*에 의해 생산되는 aflatoxin은 발암성 작용이 있다고 보고한 바 있다^{24,25)}.

국균의 형태학적 구조는 충격이 있는균사(foot cell), 분생 포자병, 소낭, 담자돌기, 포자로 구성되어 있으며 균사는 3~6 μ 이며 약 45도 각도로 분지한다. 또한 감염의 진행에 따라서 첫째, 급성 병변의 중앙에서 구형 또는 난형의 균사, 둘째, 감염에 대하여 저항을 나타낼때는 직선 또는 나선상의 분지가 없는 균사, 셋째 만성 병변의 주변부에서 방사상으로 보이는(actinomycetoid hyphae) 분지가 많은 충격이 있는 균사, 넷째, 사멸되거나 약화된 조직에 침범한 영양형 균사의 네가지 형태로 구분할 수 있다²⁶⁾. 또한 폐에 발생하는 국균증을 세분하여 다음과 같이 구분한다.

- (1) 알레르기성 국균증
 - Ⓐ 외인성 천식
 - Ⓑ 외인성 알레르기성 폐포염.
 - Ⓒ 알레르기성 기관지폐 국균증.
- (2) 집락 형성형 국균증(국균종)
- (3) 침습성 국균증

첫째, 외인성 천식; 흡인한 국균포자에 대한 즉시 반응으로 sensitized atopic Subject²⁶⁾에서 일어난다. 흥

부 X선 소견상 일과성 폐 침윤을 때때로 보인다.

둘째, 외인성 알레르기성 폐포염 ; 많은 량의 포자나 균사에 반복적인 노출에 의해 발생하며 폐실질을 침범하여 흉부 X선 소견상 미만성 간질성 침윤을 보인다.

셋째, 알레르기성 기관지폐 국균증 ; 첫째와 둘째의 질환이 진행되어 생기며 흉부 X선 소견상 일과성 폐 침윤을 보이며 혈액과 객담에서 호산구증이 관찰된다. 병리 기전은 불분명하나 즉시형 과민반응과 지연형 과민반응에 의한 것으로 생각한다. 빈번히 분리되는 *A. fumigatus* 는 강력한 내독소³³⁾와 C-substance²⁷⁾를 생산하며 내독소가 질병을 일으키는데 관여한다고 본다. Wang 등³⁸⁾은 점사실 소견에서 알레르기성 기관지폐 국균증이 의심스러운 소견(치료 적응증)을 다음과 같이 기술하였다.

- a) 환자의 객담에서 균사 증명.
- b) *A. fumigatus* 에 대한 IgE 와 IgG 의 혈청농도 증가
- c) 근위부 기관지 확장증.

넷째, 집락 형성형 국균증 ; 만성 알레르기성 국균증이나 타질환에 의해 이미 형성된 공동에 집락형성으로 생기며, 공동성 병소로는 결핵, 유육종증^{39, 40)}, 히스토플라스마증 공동²¹⁾, 오래된 방사선 섬유화부위³⁰⁾ 등에서 발생한다. 흉부 X선 소견에서 공동내에 fungus ball 이 존재하는 특징적인 air meniscus sign 을 보인다. 증상으로 대개 작혈을 나타낸다.

다섯째, 침습성 국균증 ; 드문 질환으로 균사체가 폐 조직으로 침범하여 만성 또는 급성으로 병변을 일으키며 때때로 전격성으로 진행되어 사망에 이르기도 한다. 대개 기회 감염의 소인이 존재하며 흉부 X선 소견상 미만성 보다는 국소적으로 주변부에 위치하는 많은 반점상의 침윤을 보이는 기관지 폐렴의 소견을 나타낸다³¹⁾. 백혈병과 임파종 환자¹¹⁾에서 침습성 국균증의 빈도가 증가하고 있으며, 백혈병에서 그 빈도가 더 높다고 한다³²⁾. Young 등²⁾의 98예에 대한 보고에서 90%가 백혈병과 임파종 환자에서 발생 했으며 70%에서는 과립구 수가 500/mm³ 이하였다. Hutter 와 Collins³³⁾은 60%가 백혈병과 임파종 환자에서 동반되었다고 보고 하였다.

Soltanzadch 등⁴⁾과 Eastridge 등³⁴⁾은 남녀 비율이 6 : 1, Karas 등³⁵⁾과 조광현 등³⁶⁾은 남녀 비율이 2 : 1로 발생 되었다고 보고하였다. 발생 연령은 soltanzach 등⁴⁾에 의하면 35~69세 사이에 분포 하였으며, 저자의 경우는 21~59세 사이에 분포 하였다.

국균증의 호발 부위는 대부분이 상엽으로 알려져 있

으며 Camphel 등³⁷⁾은 82.6%, 조광현 등³⁶⁾은 80%, 조규석 등³⁸⁾은 88%에서 상엽에 발생하였으며, 저자의 경우는 10예 모두에서 상엽에 발생하였다.

본 질환의 가장 중요한 증상인 작혈은 Karas 등³⁵⁾과 Saab 등³⁹⁾은 50~70%에서, 저자의 경우는 78%에서 작혈을 보였다. 그 외 증상으로 혈담, 기침, 흉통, 식욕 부진, 체중감소, 등을 들 수 있다.

진단 방법에는 병리 조직학적 검사에서 특징적인 국균의 균사를 증명하는 것이 확진법이다. 염색으로는 H & E 염색에서 의심되면 특수 염색인 GMS 염색에서 증거가 있는 균사를 증명할 수 있다. 객담 검사는 위양성이나 위음성이 있을 수 있어 진단적이지 못하나 반복적인 검사에서 국균의 균사가 증명되면 의의가 있으며 보다 적극적인 방법으로 bronchial washing 과 여러 방법의 생검, 최근에는 fiberoptic bronchoscopic biopsy⁴⁰⁾와 같은 방법이 면역 억제된 환자에서 도움이 되나 병세가 심한 환자에서는 금기가 된다. 이러한 환자에서는 혈청학적 검사⁴¹⁾가 도움을 주며 ELISA, RIA 등이 있다.

본증의 치료 방법은 외과적인 방법과 내과적인 방법이 있으나 외과적 절제로 치유가 잘 되기 때문에 이를 권장하고 있으며 내과적 치료 약제로는 nystatin, amphotericin B, trichomycin, 등의 항진균제가 있다.

결 론

저자들이 이년 반 동안 경험한 폐국균증 10예 모두에서 폐결핵 치료 도중에 속발하여 외과적 절제를 시행하였으며, 상악동 국균증 1예에선 Caldwell-Luc operation 을 시행하여 병리 조직학적으로 국균의 균사를 증명하였으며 그 증례 보고와 아울러 문헌적 고찰을 하였다.

REFERENCES

- 1) Naji AF: *Bronchopulmonary aspergillosis. AMA Arch Pathol* 68:282, 1959
- 2) Young RC, Bennett JE, Vogel C: *Aspergillosis; the spectrum of the disease in 98 patients. Medicine* 49:147, 1970
- 3) Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS: *Bronchopulmonary aspergillosis: review and report of 8 new cases. Thorax* 7:317, 1952
- 4) Soltanzadch H, Wychulis AR, Sdar F: *Surgical*

- treatment of pulmonary aspergilloma. Ann Surg* 185:13, 1977
- 5) Koneman EW, Allen SD, Dowell VR, Sommer HM: *Diagnostic microbiology. 2nd edition. Lippincott, 1983, p542*
 - 6) 김치경, 광문섭, 김세화, 이홍균 : 폐 Aspergillosis. *대한흉부외과학회지* 12:1, 1979
 - 7) Austwick PKC, Longbottom JL: *Manual of clinical microbiology. 3rd edition. Washington DC, Am Soc Microbiology, 1980, p620*
 - 8) Austwick PKC: *The genus aspergillus. Baltimore, Williams and wilkins, 1965, p88*
 - 6) Tan KK, Sugai K: *Disseminated aspergillosis: Case report and review of world literatures. Am J Clin Pathol* 45:697, 1966
 - 10) Finegold SM, Will D, Murrug JF: *Seminar on mycotic infections: aspergillosis, Am J Med Sept: 463, 1959*
 - 11) Meyer RD, Young LS: *Aspergillosis complicating neoplastic disease. Am J Med* 54:6, 1973
 - 12) Pennington JE, Feldman NT: *Pulmonary infiltrates and fever in patients with hematologic malignancy: assessment of transbronchial biopsy. Am J Med* 64:475, 1977
 - 13) Sinclair AJ, Rossof AH: *Recognition and successful management in pulmonary aspergillosis in leukemia. Cancer* 42:2019, 1978
 - 14) Burton JR, Zachery JB: *Aspergillosis in four renal transplant recipients. Am Intern Med* 77:385, 1972
 - 15) Fisher JJ, Walker DH: *Invasive aspergillosis associated with influenza. JAMA* 241:1493
 - 16) Roselle GA, Kaufman CA: *Invasive aspergillosis in a nonimmunosuppressed patient. Am J Med* 276:537, 1978
 - 17) Codish OS, Jobras JS: *Combined amphotericin B and flucytosine therapy in aspergillus pneumonia JAMA* 241:2418, 1979
 - 18) Orie NGM, debries GA: *Growth of aspergillus in the human lung. Am Rev Respir Dis* 82: 649, 1960
 - 19) Ross DA, MacNaughton MC: *Fulminating disseminated aspergillosis complicating peritoneal dialysis in eclampsia. Arch Intern Med* 121: 183, 1968
 - 20) Winterbauer RH, Kraemer KG: *The infectious complications of sarcoidosis. Arch Intern Med* 136:1356
 - 21) Proknow J, Loewen D: *Pulmonary aspergillosis with cavitation secondary to histoplasmosis. Am Rev Respir Dis* 82:101, 1960
 - 22) Henrici AT: *An endotoxin from aspergillus fumigatus. J Immunol* 36:319, 1939
 - 23) Tilden EB, Hatton EH: *Preparation and properties of the endotoxin of aspergillus fumigatus and aspergillus flavus. Mycopathologica* 14: 325, 1961 (cited by 32)
 - 24) Lancaster MC, Jenkins FP, Philp JM: *Toxicity associated with certain samples of groundnuts. Nature* 192:1095, 1961 (Cited by 32)
 - 25) Austiwick PKC: *The genus aspergillus. Baltimore, William and Wilkins, 1965, p88*
 - 26) Coombs RRA, Gell PGH: *Clinical aspects of immunology. 3rd edition. Oxford, Blackwell Scientific publication, 1975, p761 (Cited by 32)*
 - 27) Longhotton JL, Pepys J: *Pulmonary aspergillosis. J Pathol Bacteriol* 88:141, 1964
 - 28) Wang JLF: *Serum IgE and IgG antibody activity against aspergillus fumigatus as a diagnostic aid in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Resp Dis* 117:917, 1978
 - 29) Israel HL, Ostrow A: *Sarcoidosis and aspergilloma. Am J Med* 47:243, 1969
 - 30) Kilman JW, Andrews NC: *Surgery for pulmonary aspergillosis. J Thorac Cardiovasc Surg.* 57:642, 1969
 - 31) Orr DP, Meyerwitz R: *Pathoradiologic correlation of invasive pulmonary aspergillosis in the compromised host. Cancer* 11:2028, 1978
 - 32) Rippon JW: *Medical mycology. 2nd edition. Philadelphia, WB Saunders, 1982, p568*
 - 33) Hutter RVP, Collins HS: *The occurrence of opportunistic fungus infections in a Cancer Hospital. Lab Invest* 11:1035, 1962
 - 34) Eastridge CF, Young JM, Cole F, Gourley R, Pate JW: *Pulmonary aspergillosis. Ann Thorac Surg* 13:397, 1972

- 35) Karas A, Hanrins JR, Attar S, Miller JE, Mc Langhlin JS: *Pulmonary aspergillosis: An analysis of 41 patients. Ann Thorac Surg* 22: 1, 1976
- 36) 조광현, 우종수, 정광규 : 폐 aspergillosis 15예 검토. 대한흉부외과학회지 11:18, 1978
- 37) Campbell MJ, Clayton YM: *Bronchopulmonary aspergillosis: A correlation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated for bronchopulmonary aspergillosis. Am Rev Resp Dis* 89:186, 1964
- 38) 조규석, 이두연, 조법규, 홍승목 : 폐 aspergillosis 9예 보고. 대한흉부외과학회지 9:73, 1976
- 39) Saab SB, Almond C: *Surgical aspects of pulmonary aspergillosis. J Thorac cardiovasc Surg* 68:445, 1974
- 40) Chung C, Lord pH: *Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis by fiberoptic transbronchial lung biopsy. JAMA* 239:749, 1978
- 41) Holmberg K, Berdishewsky M, Young LS: *Serologic immunodiagnosis of invasive aspergillosis. J Infect Dis* 4:656, 1980

= Abstract =

11 Cases of Aspergillosis

Ho Won Hwang, M.D., Jang Sihm Sohn, M.D.
and Chae Hong Suh, M.D.

*Department of Pathology, College of Medicine,
Chosen University*

*Department of Pathology, Kwang Ju
Christian Hospital*

Genus of aspergilli are ubiquitous saprophytic molds in nature, which are recognized about 700 species, at least eight species are pathogenic for human. Pulmonary aspergillosis is rare disease, most frequent presenting as secondary invasion, and aspergillosis of the nasal cavity is the most common sites of the extrapulmonary aspergillosis.

Predisposing factors for pulmonary aspergillosis are chronic lung diseases, tuberculosis, antibiotics, cytotoxins and neoplasia, hematologic disorders, and histoplasmosis etc. Authers have experienced 10 cases of pulmonary aspergillosis and a case of aspergillosis of nasal cavity in Dept. of Pathol. Chosun univ. hospital and christian hospital from Feb. 1981 to July 1984. Patient of pulmonary aspergillosis are received surgical resection and survived well without complications.