□ 원 저 □

長期入院 肺結核患者의 真菌合併症에 관한 연구

서울市立西大門病院

李 爽 基

大韓結核協會, 結核研究院

金 尙 材

= Abstract =

Fungal Complication in Long Term Hospitalized Patients with Pulmonary Tuberculosis

Seok Ki Lee

Seoul City Seodaemoon Hospital

Sang Jae Kim

Korean Institute of Tuberculosis, Korean National Tuberculosis Association

An investigation into fungal complication in long term hospitalized patients (173) with pulmonary tuberculosis in Seoul City Seodaemoon Hospital has been made by immunodiffusion tests, sputum culture, and chest radiography.

Precipitating antibodies to the antigens of filamentous fungi were detected in sera from 25 patients (14.5%) and a definite or suspected fungus ball shadows were seen in chest X-rays of 8 patients of which one was apparently formed by *A. flavus* and all the others by *A. fumigatus*. Most commonly involved species was *A. fumigatus* (11.0%) *P. boydii* and *A. nidulans* were involved in one and four cases respectively. Positive immunodiffusion to filamentous fungal antigens were more common in sputum negative (tubercle bacilli) patients and most often in cases with sputum negative cavities. Some patients produced precipitin bands to more than one species mainly due to cross reactivity of antigens and rarely due to mixed infection with some other fungi.

The 13 patients showed a positive reaction to *C. albicans*, which was more common in bacillary cases than in abacillary cases, however their relevance to the clinical symptoms could not be determined.

序 論

肺結核으로 생긴 空洞이나 癥痕을 가지고 있는 환자에 있어서 그와 같은 장소에 사람의 생활주변에 있는 유기물에 腐生하고 있던 真菌의 孢子가 吸入되거나 아니면 粘

膜皮膚에 偏利共生하고 있던 真菌이 증식하여 真菌腫을 형성하는 예는 오래 전부터 잘 알려져 있다¹⁻⁸⁾. 1960년대에 영국에서 結核으로 인해 생긴 직경 2.5 cm 이상의 空洞을 가진 환자를 대상으로 *aspergilli*에 의한 感染을 조사한 결과 25%의 환자가 그러한 菌들의 抗原에 대한 沈降抗體를 가지고 있다는 사실을 알 수 있었고 14%의

환자는 胸部 엑스선 사진상에 뚜렷한 真菌腫陰影을 가지고 있었다고 보고했다^{6,7)}. 우리나라에서도 肺結核은 治癒되었으나 계속되는 만성기침과 間歇의 血痰을 호소하는 환자를 대상으로 조사한 결과 약 39%의 환자가 시험된 각종 真菌抗原에 대해 陽性 沈降抗體反應을 보여 주었고 9%의 환자는 胸部 엑스선 사진에서 분명한 真菌腫陰影을 볼 수 있었다고 보고했다⁸⁾. 그러나 그와 같은 조사들은 真菌에 感染될 위험이 많은 대상에 대해 실시되었으므로 肺結核을 오랫동안 앓고 있는 모든 환자에서의 真菌合併症의 비율이라고는 할 수 없다. 본 조사에서는 서울시立西大門病院에 長期入院하고 있는 전환자를 대상으로 일정한 시기에 실시했으며 그 결과를 여기에 보고하고자 한다.

實驗材料 및 方法

1. 對象患者

1986년 10월에 서울시立西大門病院에 입원하고 있었던 환자 173명을 본 조사의 대상으로 하였다. 모든 대상 환자로부터 血液을 채취하여 血清을 分離한 다음 즉시 또는 4℃에 보관했다가 2일 이내에 大韓結核協會 結核研究院으로 운송하였다. 그리고 咯痰도 거의 모든 환자로부터 채취하였다.

2. 咯痰으로부터의 真菌 分離培養

咯痰은 채취한 시간으로부터 6시간 이내에 培養檢査를 실시해야 하므로 아침에 환자로부터 채취하여 4시간 이내에 結核研究院으로 운송하였다.

咯痰은 먼저 同量の 0.5% N-acetyl-L-cysteine과 混合하여 液化시킨 다음 滅菌蒸溜水로 10배 희석하였다. 희석전 液化咯痰과 10배 稀析咯痰을 0.2ml씩 50 mcg/ml의 chloramphenicol이 함유된 Sabouraud dextrose 平板寒天培地에 접종한 후 일부는 28℃에서, 그리고 다른 일부는 37℃에서 각각 2주간 培養하면서 菌發育을 관찰하였다. 分離培養된 真菌은 純粹繼代培養을 실시한 다음 菌群 또는 菌種을 同定하였다⁹⁻¹¹⁾.

3. 免疫擴散試驗

환자 血清은 免疫擴散試驗을 통해 각종 真菌抗原에 대한 沈降抗體를 함유하고 있는지를 관찰했다. 1% sodium azide가 함유된 1.5% Noble agar를 용해하여 미리 寒

天을 입혀 말린 slide glass에 4.0 ml 分注하여 응고시킨 다음 직경 3mm의 血清 well과 직경 2mm의 抗原 well을 3mm 간격으로 만들어 血清과 抗原을 각각 가하고 실온에서 48~72시간 反應시켰다. 만일 뚜렷한 沈降帶가 형성되었으면 먼저 5% sodium citrate 용액에 slide를 놓고 1시간 정도 처리해 C-reactive protein에 의해 형성된 沈降帶가 아닌지를 관찰하였다. 試驗된 真菌抗原은 表 1에서 보는 바와 같다. *A. fumigatus*의 抗原을 제외하고는 모두 菌을 Sabouraud dextrose液體培地에 접종하여 gyrotory incubator shaker(37℃)내에서 1개월이상 培養하여 菌絲體를 제거한 培養濾液을 真空透析法으로 농축한 다음 50% 飽和 ammonium sulfate로 침전시켜 抗原을 제조하였다. *A. fumigatus*의 抗原은 菌齡이 짧은 菌絲體를 破碎하여 抽出하였다^{12,13)}.

結 果

表 2에서 보는 바와 같이 조사대상환자 173명중 144명(83.2%)이 21~60세이었고, 141명(81.5%)이 重症환자였으며, 127명(73.4%)이 남자환자이었다. 真菌感染 조사당시의 咯痰檢査에서 結核菌陽性이었던 환자는 32명(18.5%)이었다.

조사된 173명의 환자가운데서 각종 真菌抗原에 대해 血清내 沈降抗體를 가지고 있는 환자는 모두 38명(22.0%)이었는데 그들중 絲狀菌抗原에 대해서만 陽性沈降抗體反應을 나타내거나 또는 絲狀菌 및 酵母樣菌인 *C. albicans*에 대해서도 陽性沈降抗體反應을 나타낸 환자는 25명(14.5%)이었다. 13명(7.5%)은 *C. albicans* 抗原에 대해서만 陽性沈降抗體反應을 나타내었다(表 3). 胸部 엑스선 사진상에 뚜렷한 真菌腫陰影을 보여 준 환자는 5명이었고 真菌腫陰影이 의심되는 3명의 환자를 합하면 모두 8명(4.6%)이었다. 이들 중 1명은 *A. flavus*에 의해

表 1. 免疫擴散試驗에 이용된 抗原

菌 腫	抗原濃度(mg/ml)
<i>Aspergillus flavus</i> (AV)	3
<i>A. fumigatus</i> (AF)	3
<i>A. nidulans</i> (AN)	3
<i>Candida albicans</i> (CA)	3
<i>Pseudallerscheria boydii</i> (PB)	3
<i>Rhizopus</i> sp. (R)	3

형성된 眞菌腫이었고 나머지 7명의 眞菌腫은 *A. fumigatus*에 의해 형성되었다.

관련된 菌種別로 보면 *A. fumigatus* 抗原에 대해 沈降抗體를 가지고 있는 환자가 19명 (11.0%)으로 가장 많았는데 그들 중에서 다른 絲狀菌이나 酵母樣菌과 混合感染되었거나 아니면 단순한 交叉反應을 나타낸 환자가 11명이었다. 그리고 喀痰으로부터 眞菌分離培養檢査를 할 수 있었던 14명의 환자중 6명으로부터 *A. fumigatus*가 分離되었다. 관련된 다른 絲狀菌으로는 *A. nidulans*에 대해 陽性沈降抗體反應을 나타낸 환자가 4명이 있었고, *A. flavus*와 *P. boydii* 抗原에 대해 陽性反應을 나타낸 환자가 각각 1명이 있었다. 酵母樣 菌인 *C. albicans* 抗原에 대해서만 陽性沈降抗體反應을 보여준 환자는 13명 (7.5

%)이었는데 喀痰培養檢査를 실시한 12명중 11명에서 *C. albicans*가 많은 양으로 分離되었다. 絲狀菌에 대해 陽性沈降抗體反應을 보여준 환자들 가운데서 *C. albicans* 抗原에 대해 陽性反應을 나타낸 환자도 7명이나 있었다. 이들은 絲狀菌과 混合感染되었거나 아니면 단순한 交叉反應일 것으로 생각한다.

結核病歷과 관련해서 분석한 결과를 보면 表 4에서 보는 바와 같다. 結核病歷이 11년이상된 환자가 14.5%이고 6~10년된 환자가 19.7%이며 6년미만된 환자는 모두 52.6%였다. 結核이 발견된지 2~5년 되었거나 2년 미만된 환자에서는 7.5~18.4%가 吸入感染되는 絲狀菌에 대해 陽性沈降抗體反應을 보여 주었고, 2.6~9.4%의 환자는 사람의 粘膜皮膚에 흔히 있는 *C. albicans*에

表 2. 調査對象患者의 일반적 사항

胸部엑스線 寫眞上의 分 類	喀痰檢査 結果 (結核菌)	年 齡								計	
		<21		21-40		41-60		>60			
		남자	여자	남자	여자	남자	여자	남자	여자	남자	여자
輕 症	陰 性	0	1	0	0	0	0	1	1	1	2
中等症	陽 性	0	0	0	0	0	1[1]	0	0	0	1[1]
中等症	陰 性	1	1	11	2	5	2	4	2	21	7
重 症	陽 性	0	1[1]	10[2]	7	13[4]	7[2]	2	2[1]	25[6]	17[4]
重 症	陰 性	3	1	25	12	44	5	8	1	80	19
計		4	4[1]	46[2]	21	62[4]	15[3]	15	6[1]	127[6]	46[5]

[] = 조사당시에 喀痰內 結核菌檢査를 실시하지 못함. 조사당시 菌陽性 환자는 모두 32명임.

表 3. 眞菌抗原에 대해 沈降抗體陽性反應을 나타낸 환자

沈降抗體陽性反應 을 나타낸 眞菌抗原	患者數	眞菌分離培養		眞菌腫 陰影		
		培養件數	分離된 菌數	있다	의심스럽다	없다
AF	8(21.1)	6	AF=3	2	1	5
AF+AV	3(7.9)	2	0	1	1	1
AF+AN	3(7.9)	2	AF=1	0	1	1
AF+CA	5(13.2)	4	AF=1, CA=1 AF+CA=1	1	0	4
AV	1(2.6)	1	AV=1	1	0	0
AN	2(5.3)	1	0	0	0	2
AN+CA	2(5.3)	2	CA=1	0	0	2
PB	1(2.6)	1	0	0	0	1
CA	13(34.2)	12	CA=11	0	0	13
計	38(100.0)	31	21	5	3	30

AF=*A. fumigatus*, AV=*A. flavus*, AN=*A. nidulans*, PB=*P. boydii*, CA=*C. albicans*

내해 陽性反應을 보여 주었다. 5년이상의 結核病歷을 가지고 있는 환자에서는 23.5~24.0%가 絲狀菌抗原에, 그리고 2.9~18.2%가 酵母樣菌에 陽性沈降抗體反應을 보여 주어 病歷이 오래된 환자에서 眞菌感染이 많은 경향을 보여 주고 있다.

肺에 空洞이 뚜렷하게 보이는 환자와 그렇지 않은 환자에서의 眞菌抗原에 대한 抗體反應을 보면 表 5에서 보는 바와 같다. 絲狀菌抗原에 대해 陽性沈降抗體反應을 나타낸 환자는 結核菌陽性인 空洞을 가지고 있는 환자에서

가장 많이(24.5%) 관찰되었지만 空洞이 없는 結核菌陰性 환자 가운데서도 11.1%가 陽性反應을 보여 주었다. 그러나 酵母樣菌인 *C. albicans*에 陽性反應을 나타내는 환자는 結核菌陽性환자 가운데서 더 많은 경향을 보여 주었다.

喀痰내 結核菌이 검출되지 않은 환자에서 菌陰轉期間에 따른 眞菌感染을 분석해 보면 表 5에서 보는 바와 같이 菌陰轉된 후 오래될 수록 眞菌抗原에 대한 沈降抗體 陽性反應자가 많아 진다는 사실을 알 수 있다. 絲狀菌抗

表 4. 結核病歷에 따른 眞菌感染

結核病歷(年)	調査患者數	沈降抗體反應陽性患者		眞菌腫陰影 있는 患者
		絲狀菌	酵母樣菌	
<2	38	7(18.4)	1(2.6)	3(7.9)
2~5	53	4(7.5)	5(9.4)	1(1.9)
6~10	34	8(23.5)	1(2.9)	2(5.9)
>10	25	6(24.0)	4(16.0)	2(8.0)
미상	23	0	2(8.7)	0
計	173	25(14.5)	13(7.5)	8(4.6)

() = %

表 5. 空洞性 病變과 喀痰內 結核菌 유무에 따른 眞菌感染

空 洞	喀痰內結核菌	患者數	沈降抗體陽性反應患者		眞菌腫陰影 있는 患者
			絲狀菌	酵母樣菌	
있 음	陽 性	14	2(14.3)	3(21.4)	0
있 음	陰 性	49	12(24.5)	1(2.0)	8(16.3)
있 음	檢査못함	5	1(20.0)	0	0
없 음	陽 性	18	1(5.6)	4(22.2)	0
없 음	陰 性	81	9(11.1)	4(5.1)	0
없 음	檢査못함	6	0	1(16.7)	0
計		173	25(14.5)	13(7.5)	8(4.6)

() = %

表 6. 喀痰內 結核菌 陰轉期間에 따른 眞菌感染

菌陰轉期間(個月)	患者數	沈降抗體陽性反應患者		眞菌腫陰影 있는 患者
		絲狀菌	酵母樣菌	
<5	38	3(7.9)	2(5.3)	0
6~12	51	9(17.6)	1(2.0)	3(5.9)
13~24	15	3(20.0)	0	2(13.3)
>24	26	6(23.1)	1(3.1)	8(6.2)

() = %

原에 대해 陽性反應을 보인 환자를 보면 5개월미만에서는 7.9%이나 6~12개월에서는 17.6%, 1~2년에서는 20.0%, 그리고 2년이상된 환자에서는 23.1%였다.

考 察

우리나라에서 볼 수 있는 深部真菌症은 주로 機會感染菌에 의해 비정상적인 감수성을 가지고 있는 개체에 발생하는 真菌症으로서 세계도처에서 발견되는 질환들이다. 비교적 病原성이 높은 真菌에 의해 발생하는 真菌症인 histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis 및 paracoccidioidomycosis 등은 原因菌이 어떤 한정된 지역에서만 腐生하기 때문에 한정된 地方病으로 남아 있어서 아직 우리나라에서는 볼 수 없는 질환들이다. 深部真菌症의 대부분은 肺가 初感染部位로서 숙주의 감수성양상에 따라 임상상이 달라진다. 즉 atopy성 개체가 真菌에 노출되어 감작되면 재차 吸入되는 真菌에 의해 allergy성 肺真菌症을 일으키게 되고, 結核이나 기타 肺疾患으로 생긴 空洞이나 癰痕을 가지고 있던지 또는 氣管枝 擴張症이나 囊腫 등이 있는 개체에는 그러한 부위에 真菌胞子が 吸入되어 증식함으로써 真菌腫을 형성하게 된다. Allergy성 肺真菌症이나 真菌腫 둘다 菌이 肺實質을 침범해 들어가는 일은 거의 없고, 그리고 거의 대부분의 경우 免疫擴散試驗에 양성반응을 보인다^{6-8,14-16}). 숙주가 여러가지 이유로 인해 저항력이 약화 되었을 때 機會感染菌에 노출되어 感染되면 菌이 조직실질을 침범하여 치명적 侵襲性真菌症을 유발하게 된다. 이와 같은 真菌症은 여러가지 血清學的 방법들이 매우 한정된 진단적 가치밖에 없고 현재로서는 대개 菌을 직접 感染組織으로부터 검출하여 진단하므로 진단이 용이하지 않다.

1985년도에 실시한 全國結核實態調査결과에 따르면 우리나라에는 아직도 5세이상 인구의 2.2%가 胸部 엑스선 사진상에 활동성 結核으로 보이는 陰影을 가지고 있고 0.44%의 환자 喀痰에서는 結核菌이 검출될 정도로 結核患者가 많다¹⁷). 특히 肺에 空洞을 가지고 있는 환자가 약 146,000명정도 있는 것으로 추정하며 그 중에서 真菌感染을 흔히 볼 수 있는 結核菌陰性 空洞을 가진 환자는 약 87,000명정도 있을 것으로 추정된다. 이러한 환자에서 真菌感染이 많다는 사실은 이미 오래 전부터 알려져 왔고 우리나라에서도 보고된 바 있다. 結核은 분명히 治癒

되었는데 계속되는 間歇의 血痰과 만성 기침 또는 喀痰을 호소하는 환자들을 대상으로 조사한 결과 약 39%가 각종 真菌抗原에 대해 陽性沈降抗體反應을 보여 주었고 9%의 환자는 胸部 엑스선 사진상에 真菌腫陰影을 볼 수 있었다고 보고했다⁸). 역시 가장 많이 관련된 菌種은 *A. fumigatus*로서 85%를 차지했다고 밝혔는데 본 조사의 결과에서도 이 菌種의 絲狀菌抗原에 陽性反應을 보여 주었던 25명의 환자 중 19명이나 되었다. *A. fumigatus*의 菌種들을 포함하면 肺真菌腫의 거의 대부분은 aspergilli에 의해 발생하고 있다는 사실을 알 수 있다. 따라서 영국에서는 직경 2.5 cm 이상의 結核菌陰性 空洞을 가진 환자를 대상으로 aspergilli에 의한 感染만을 관찰했는데 25%의 환자가 aspergilli 抗原에 대해 陽性沈降抗體反應을 보여 주었고 14%의 환자는 胸部 엑스선 사진상에 真菌腫陰影을 가지고 있었다고 보고 했다⁷). 이상의 보고들은 真菌感染이 크게 의심되는 환자들을 대상으로 하였지만 본조사는 오랫동안 結核을 앓고 있는 長期入院환자 전체를 대상으로 일정시기에 실시했기 때문에 絲狀菌抗原에 대해 陽性沈降抗體反應을 나타낸 환자가 14.5%로 밝혀져 전보⁸⁾에서 보고된 34.5%에 비하면 낮을 수 밖에 없다. 그리고 真菌腫陰影을 볼 수 있었던 경우도 4.6%로 타 보고에 비해 낮은 편이다. 일반적으로 絲狀菌의 胞子吸入으로 感染되는 경우가 結核菌 陽性 환자에서보다(9.4%) 菌陰性환자에서 더 많고(16.2%), 특히 結核菌陰性 空洞을 가지고 있는 환자에서 가장 많았다(24.5%). 酵母樣菌인 *C. albicans*에 대한 陽性沈降抗體反應은 오히려 結核菌陽性환자에서 더 많이 볼 수 있었다(21.9%). *C. albicans*에 대한 陽性反應이 환자의 臨床症狀과 어떠한 관련이 있는지는 알 수 없으나 이 菌은 외부로부터 吸入되는 菌이 아니고 사람의 粘膜皮膚에 흔히 있는 菌이라 結核治療를 실시하는동안 크게 증식하여 抗體生産免疫機轉에 노출됨으로서 이 菌의 抗原에 대한 抗體를 많이 생산하게 되는 것으로 생각한다.

結 論

서울市立西大門病院에 長期入院하고 있는 結核患者 173명을 대상으로 각종 真菌抗原에 대한 沈降抗體를 免疫擴散法으로 관찰하고, 그리고 喀痰으로 真菌分離培養 檢査를 실시하여 胸部엑스선사진과 함께 真菌感染여부를 관찰한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

조사된 환자중 絲狀菌抗原에 대해 陽性沈降抗體反應을 나타낸 환자는 25명 (14.5%)이었는데 이들 대부분은 조사당시 喀痰檢査에서 結核菌이 검출되지 않거나 結核菌陰性 空洞을 가지고 있었다. 空洞내 뚜렷한 眞菌腫陰影이 있거나 그러한 陰影이 의심되는 환자는 8명 (4.6%)이었는데 그 중 1명은 *A. flavus*에 의해, 그리고 다른 7명은 모두 *A. fumigatus*에 의해 형성된 眞菌腫이었다. 絲狀菌 중 *A. fumigatus*에 陽性沈降抗體反應을 보여준 환자가 19명 (11.0%)으로 가장 많고 *A. nidulans*와 *P. boydii*에 대해서는 각각 4명 및 1명이 관찰되었다. 하나 이상의 抗原에 대해 反應하는 환자도 많았는데 소수의 混合感染도 있겠지만 대부분 交叉反應으로 생각된다.

酵母樣菌인 *C. albicans*에 대해서만 陽性沈降抗體反應을 보여준 환자가 13명 (7.5%)이었고 특히 結核菌陽性患者에서 많이 발견되었으나 환자의 臨床症狀과 어떠한 관련이 있는지 알 수 없었다.

REFERENCES

- 1) Emmons CW, Binford CM, Utz JP, Kwon-Chung KJ: Medical mycology, Lea and Febiger, 1977
- 2) Le Riche WH, Milner J: Epidemiology as medical mycology. Longman, London, 1971
- 3) Rippon JW: Medical mycology, 2nd ed, WB Saunders Co, Philadelphia, 1982
- 4) Seabury JH, Samuels M: The pathogenic spectrum of aspergillosis. Am J Clin Pathol 40:21, 1963
- 5) Warnock DW, Richardson MD: Fungal infection in the compromised patients. John Wiley & Sons, 1982
- 6) British Tuberculosis Association: *Aspergillus* in persistent lung cavities after tuberculosis. Tubercle 49:1, 1968
- 7) British Thoracic and Tuberculosis Association: Aspergilloma and residual tuberculous cavities-the result of a resurvey. Tubercle 51:227, 1970
- 8) 金尙材, 肺結核의 眞菌合併症: 結核 및 呼吸器疾患 31 (3): 126, 1984
- 9) Raper KB, Fennell DI: The genus *Aspergillus*. The Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1965
- 10) Barron GL: The genera of hyphomycetes from soil. Robert E. Krieger Publishing Co, New York, 1971
- 11) Kreger-van Rij NJW: The yeasts, a taxonomic study, 3rd ed. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1984
- 12) Kim SJ, Chaparas SD: Characterization of antigens from *Aspergillus fumigatus*. I. Preparation of antigens from organisms grown in completely synthetic medium. Am Rev Resp Dis 118:547, 1978
- 13) Kim SJ, Chaparas SD, Brown TM, Anderson MC: Characterization of antigens from *Aspergillus fumigatus*. II. Fractionation and electrophoretic, immunologic, and biologic activity. Am Rev Resp Dis 118: 553, 1978
- 14) Chaparas SD, Kaufman L, Kim SJ, McLaughlin DW: Characterization of antigens from *Aspergillus fumigatus*. V. Reactivity in immunodiffusion tests with sera from aspergillosis caused by *A. flavus*, *A. niger* and *A. fumigatus*. Am Rev Resp Dis 122:647, 1980
- 15) 金尙材, 洪永杓, 金成鎮: 肺結核 또는 기타 肺疾患患者에 있어서의 肺眞菌症에 관한 연구. 韓國微生物學會誌 19(3): 142, 1981
- 16) Coleman RM, Kaufman L: Use of the immunodiffusion test in the serodiagnosis of aspergillosis. Appl Microbiol 23:301, 1972
- 17) 保健社會部, 大韓結核協會. 第5次 全國結核實態調查結果 1985