

당뇨병 환자에서 발생한 비중격 침윤성 아스페르길루스증 1예

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 이비인후과교실¹, 해부병리학교실²

김태훈 · 윤지성 · 목지오 · 김여주 · 박형규 · 김철희
김상진 · 변동원 · 서교일 · 유명희 · 김장묵¹ · 김윤정²

A Case of Invasive Aspergillosis of the Nasal Septum in a Patient with Diabetes Mellitus

Tae Hoon Kim, Ji Sung Yoon, Ji O Mok, Yeo Joo Kim, Hyeong Kyu Park, Chul Hee Kim,
Sang Jin Kim, Dong Won Byun, Kyo Il Suh, Myung Hi Yoo, Jang Mook Kim¹, Yoon Jung Kim²

*Department of Internal Medicine, Otorhinolaryngology¹ and Pathology²,
College of Medicine, Soonchunhyang University, Chunan, Korea*

- Abstract -

Invasive aspergillosis of the nasal cavity and paranasal sinuses is characterized by invasion and destruction of the bony sinus walls, the orbit, and other soft tissues of the face. It occurs particularly in patients with severe immune deficits, and less frequently in patients with diabetes mellitus. The therapeutic outcome of invasive aspergillosis is unsatisfactory. Mortality rates range from 50 to 80%, depending primarily on the underlying disease. In general, the prognosis depends on making a prompt diagnosis of infection and providing early treatment. However the diagnosis of invasive aspergillosis is difficult because there is no specific symptom, nor any rapid diagnostic method for confirmation.

We report a case of a 64-year old woman with diabetes mellitus and invasive aspergillosis of the nasal septum. She was diagnosed by biopsy of the nasal septum and treated with systemic antifungal agent and surgical debridement. (Ed- paragraphs combined here) In conjunction with this case we review the previous literatures and suggest that prompt antifungal therapy with glycemic control is an important element in the treatment of invasive aspergillosis in a diabetic patient (**J Kor Diabetes Assoc 27:373~378, 2003**).

Key Words: Invasive aspergillosis, Diabetes mellitus

서 론

두경부의 침윤성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis)은 골 파괴와 주위조직의 침범을 특징으로 하는 매우 드문 감염 질환으로서¹⁾ 일반적으로 후천성 면역 결핍증이나 장기 이식 후의 면역 억제제 치료 혹은 혈관계 종양으로 치료받고 있는 환자들에서 잘 발생되며²⁻⁴⁾ 당뇨병과 같은 만성 소모성질환에서도 그 감수성이 높은 것으로 생각되고 있다^{5,6)}. 아스페르길루스는 주위에 널리 존재하는 진균으로서 숙주의 상태에 따라 다양한 양상의 병을 일으킬 수 있다. 아토피의 유무에 따라 과민성 폐질환이나 비염 등의 알레르기성 질환을 일으키는 경우도 있고 유격 균사(septate hyphae)가 폐공동이나 부비동 등에서 거의 반응을 일으키지 않는 종괴(aspergilloma)를 형성하기도 한다. 또한 숙주의 면역 상태가 저하되어 있는 경우에는 침윤성 아스페르길루스증이 발생 할 수 있는데^{7,8)}, 비강이나 부비동에 발생될 경우 뮤코르 진균증과 비슷하게 급격하게 눈 안이나 중추신경계로 파급되어 농양 및 육아종 형성, 뇌막염, 수막염, 뇌경색, 지주막하 출혈 등을 일으켜 짧은 기간에 치명적인 예후를 나타낼 수 있다^{5,6,8)}. 그러나 침윤성 아스페르길루스증은 특이한 임상증상이 없고 확진을 위한 간단한 검사방법이 없어 진단을 내리기가 어려운 문제가 있다⁹⁾. 이에 저자들은 혈당 조절을 위해 입원한 당뇨병 환자에서 비중격에 발생한 침윤성 아스페르길루스증을 조기에 진단하고 치료한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 64세 여자

주 소: 내원 1개월 전부터 시작된 전신 무력감

현병력: 환자는 6년 전 당뇨병을 진단 받고 이후 경구 혈당 강하제로 치료받고 있었으며 내원 1개월 전부터 심한 전신 무력감이 발생되고 혈당 조절이 되지 않아 내원 2주전 개인의원にて 입원하여 치료받았으나 호전되지 않고 증상이 점점 심해져 전원 되었다. 입원하여 시행된 계통문진상 간헐적인 콧등의 통증과 간헐적인 혈성 비루가 발견되었다.

과거력: 환자는 20년 전 고혈압을 진단 받았고 9년 전 심부전을 진단 받고 약물 복용 중이었다. 또한 6년 전 결핵성 늑막염으로 치료받았다.

사회력: 음주나 흡연은 하지 않았다.

진찰소견: 환자는 키 160 cm, 몸무게 55 kg이었고 혈압은 130/80 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃이었다. 급성 병색 소견을 보였으나 의식은 명료하였고 혀는 건조하였다. 호흡음은 깨끗하였으나 심박동은 불규칙하였으며 수축기 심잡음이 들렸다. 복부 및 사지 검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 일반 혈액 검사에서 백혈구 21,600/mm³, 혈색소 13.9 g/dL, 혈소판 179,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사에서 공복 혈당 281 mg/dL, 당화혈색소 11.4%이었고 총단백 6.3 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, AST 13 IU/L, ALT 23 IU/L, alkaline phosphatase 55 IU/L, 총빌리루빈 1.5 mg/dL, BUN 24.3 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, Na 139 mEq/L, K 3.9 mEq/L이었다. 24시간 소변 검사상 microalbumin 127 µg/min이었고 심전도 검사에서 심방 세동이 관찰되었다.

이미인후과 검사소견: 비강 내시경 검사에서 비중격의 검은색 괴사성 조직이 관찰되었고 (Fig. 1), 병변은 뇌기저부까지의 침범이 의심되었다.

방사선 소견: 부비강 X선 검사에서 특이소견은 없었고 부비강 전산화 단층 촬영상 양쪽 사골동(ethmoid sinus)의 비특이적 혼탁소견이 관찰되었다. 뇌기저부 침범이 의심되어 시행된 뇌 전산화 단층 촬영상에서 두개골이나 두개내로의 침범 소견은 관찰되지 않았다.

조직학 소견: 비점막 조직소견에서 아스페르길루스에 특징적인 예각으로 분지되는 격막을 가진 균사가 관찰되었고 유격균사는 혈관벽과 뼈에 침범되어 침윤성 아스페르길루스증을 진단하였다 (Fig. 2).

치료 및 경과: 환자는 엄격한 혈당 조절을 위해 인슐린 치료를 시작하였고 조직검사로 침윤성 아스페르길루스증을 확인 후 amphotericin B 정주를 시행하였으며 비중격 병변의 조직 제거 수술을 병행하였다. Amphotericin B의 부작용 예방을 위해서 사용 용량을 서서히 증량하여 1 mg/kg까지 투여하였으나 발열, 오한, 두통, 구토 등의 부작용이 발생되었고 크리아티닌 2.3 mg/dL로 신기능 저하가 발생되어 투여 7일째

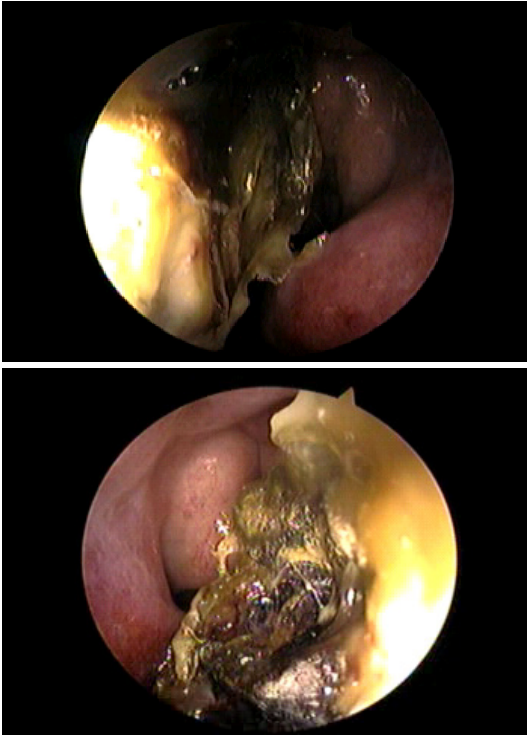


Fig. 1. Laryngoscopic findings of black necrotic tissue in the nasal septum from left nostril (upper) and from right nostril (low).

liposomal amphotericin B (AmBisome[®])로 바꾸어 치료를 유지하였다. 이후 환자는 점차 안정화되었고 신기능도 정상으로 회복되어 치료 4주 쯤 itraconazole 경구약제와 경구 혈당강화제로 바꾸어 퇴원하였으며 외래에서 6주간의 경화요법 (consolidation)을 지속한 후 완치되어 현재 경과 관찰 중이다.

고 찰

꽃, 공기, 흙 등의 자연계에는 약 300여종의 *Aspergillus* spp.가 존재하지만 인간에게 질병을 유발하는 것은 *Aspergillus* (A) *fumigatus*, A. *flavus*, A. *niger*, A. *terreus*, A. *nidulans* 등이며, 침윤성 아스페르길루스증의 90%는 A. *fumigatus*에 의해 유발된다^{9~11)}. *Aspergillus* spp. 포자는 건조한 환경에서도 수개월간 생존이 가능하고 공기 중에 떠다니다가 주로 호흡기를

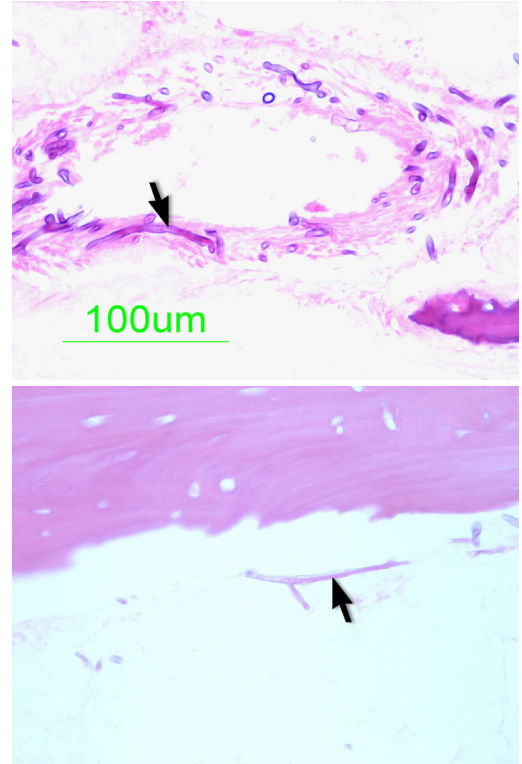


Fig. 2. Microscopic findings of biopsy specimen from nasal septum. The septate hyphae with branching are seen in the vessel wall (upper) and in the bone (low).

통해 인체로 유입되고 손상된 피부나 수술한 상처, 각막이나 귀를 통해 인체에 들어오게 되는데 면역기능이 저하된 사람에서는 치명적인 침입성 감염을 일으킬 수 있다^{9,12)}. 침윤성 아스페르길루스증의 약 80~90%는 폐를 침범하지만 그 외 피부감염이나 각막 또는 안내염, 비부비동염(rhinosinusitis), 수술부위 감염, 중추신경계 감염을 포함한 전신 감염으로 나타나기도 한다^{9~12)}.

침윤성 아스페르길루스 비부비동염은 급성 전격성과 만성 침윤성으로 나눌 수 있는데 급성인 경우는 주로 호중구 감소증이나 골수 이식 환자에서 발생하며^{13,14)} 만성인 경우는 약간의 면역 저하가 있거나 건강한 사람에서도 발생할 수 있다. 비부비동염의 경우에 가장 많은 원인은 A. *flavus* 이다⁹⁾.

급성 아스페르길루스 비부비동염의 초기 증상은 발열, 두통, 비출혈 등의 비특이적 증상이 흔하고 콧물,

부비강 동통, 인후통 등이 동반될 수 있다. 이학적 소견으로는 가피 형성이나 궤양 등의 소견이 관찰된다. 침윤성 비부비동염은 구개(palate), 안와, 뇌 등으로 병변이 확장될 수 있지만 부비동염만 나타내는 경우도 많다. 증례의 경우는 비강 내시경 검사상의 육안소견으로는 뇌기저부로 병변의 침범이 의심되었으나 뇌 전산화 단층 촬영상에서 두개골이나 두개내로의 침범 소견은 관찰되지 않아 비중격에 국한된 것으로 생각되었다.

당뇨병 환자에서는 진균 감염에 대한 감수성이 증가되었을 것으로 생각되는데^{5,16)} 그 대표적인 예가 비뇌모균증(rhinocerebral mucormycosis)이다. 이 질환은 약 3/4이 당뇨병 환자에서 발생하며 이 경우 대부분이 당뇨병성 케톤산증 환자에서 발생하는데, 그 이유는 혈당의 증가와 함께 산증에 의해 백혈구의 동원(mobilization)이 감소되고 철분 결합능이 감소되어 유리 철분이 증가되면서 기생하고 있던 접합균류(Zygomycetes)의 과성장이 촉진되기 때문이다¹⁷⁾. 비뇌모균증을 일으키는 진균은 처음에는 코 또는 부비동에서 집락을 형성하다가 안와 및 주위 조직으로 퍼지면서 두개강 안으로 빠르게 침습한다. 아스페르길루스 감염에 의한 비부비동염도 비뇌모균증에 비해 임상 경과와는 다르나 당뇨병 환자에서 유사한 임상상을 보이는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. Binder 등¹⁹⁾이 보고한 폐의 아스페르길루스증 21예 중에서 1예가 당뇨병을 가지고 있었으며 Salgia 등²⁰⁾이 보고한 신장의 아스페르길루스증 6예 중 4예가 당뇨병 환자였던 점 등으로 미루어 아스페르길루스의 감염증에 대한 감수성도 당뇨병 환자에서 증가되어 있을 것으로 생각되고는 있으나¹⁶⁾ 그 이전에 대해서는 아직 연구된 바 없다. 우리나라의 경우에서도 김 등⁷⁾의 연구에 의하면 아스페르길루스증 9예 중 2예가 당뇨병을 가지고 있었으며, 최근 보고된 류 등⁸⁾의 경우에서도 중추신경계 감염을 일으킨 2예의 부비동-비강의 침윤성 아스페르길루스증 모두 당뇨병 환자였다.

침윤성 아스페르길루스증의 진단은 특징적인 임상 증상이 없고 빠르고 정확한 검사 방법이 없어 매우 어렵다. 반복적인 진균의 분류 동정이나 혈청학적 검사가 도움이 될 수 있지만 최종진단은 병리학적인 조직으로 내려야 하는데⁹⁾ 이는 진균 배양에서 양성의 결과

는 단지 공생 진균류를 나타낼 수도 있기 때문이다²¹⁾. 병리조직학적 특징으로는 많은 격벽과 분지된 군사가 예각으로 배열되어 형성된 군사괴를 관찰해야 하며 침윤성에서는 군사가 주위의 조직 실질로 침윤되어 조직을 피사 화농시키는 양상을 볼 수 있고 혈전증과 육살산증으로 인한 calcium oxalate결정 등이 관찰된다²¹⁾.

침윤성 아스페르길루스증은 치료하지 않으면 거의 100%에서 사망한다^{9,22)}. 치료는 amphotericin과 itraconazole 등과 같은 항진균제제의 전신적 투여와 수술(단순히 조직 검사에서부터 근치적 수술까지 다양함)을 포함한다. 특히, 급성 전격성인 경우 경과가 짧고 파괴적이기 때문에 조기 발견 및 광범위한 병변조직 절제와 지속적인 항진균제 투여가 강조되고 있다^{8,23)}. Amphotericin B 치료 성공률은 약 34% 정도이고 itraconazole도 유사한 것으로 알려져 있다^{9,10,12)}. 중증의 전신 진균 감염증 치료의 선택적 약제는 amphotericin B이며 보통 1일 0.8~1.0 mg/kg로 치료한다⁹⁾. 적절한 총 치료 용량은 아직 정립되지 않았으나 임상 경과에 따라 2~2.5 g을 투여하기도 하며⁹⁾ 3 g 이상이 투여된 경우도 있다⁸⁾. Amphotericin B는 정맥 주입시에 발열, 오한, 두통, 구토, 관절통, 구토, 저혈압 등의 부작용이 50~90%의 환자에서 발생하며 신기능 장애가 약 80%의 환자에서 나타나고 장기간 주사하면 erythropietin의 생성을 억제하여 빈혈을 유발한다²⁴⁾. 이러한 부작용을 감소시키기 위해 lipid formulations of amphotericin B가 개발되었다. Amphotericin B보다 독성이 낮아서 더 많은 용량을 사용할 수 있으며 amphotericin B와 유사한 치료 효과를 나타내나 가격이 비싼 단점이 있다^{9,24)}. Amphotericin B의 치료 후에 itraconazole 경화요법이 시도되기도 한다^{9,25)}. 증례의 경우도 부작용 예방을 위해서 amphotericin B 용량을 서서히 증량하였고 비스테로이드성 소염진통제 등의 보존적 치료를 병행하였으나 발열, 오한, 두통, 구토 등의 증상이 발생되었고 신기능이 저하되어 liposomal amphotericin B (AmBisome[®])으로 바꾸어 치료하였다. 또한, 환자의 상태가 안정화 된 후에는 경구 복용이 가능한 itraconazole로 바꾸어 치료를 유지하였다.

침윤성 아스페르길루스증의 예후는 환자의 면역 상태와 기저 질환의 상태가 가장 중요하다. 적극적인 치

료에도 불구하고 전신적으로 확산되었을 경우 사망률이 50~80%에 이르며²¹⁾ 면역 기능이 저하되어 있는 환자에서 중추 신경계 감염의 사망률은 95%가 넘는다⁹⁾. 그러므로 조기에 진단하여 적절하고 적극적으로 치료하는 것이 매우 중요하다. 아울러 모균증의 치료시 혈당 조절이 병의 진행을 막아준다는 보고 등²⁶⁾과 당뇨병 환자에서 합병된 아스페르길루스증에서 혈당 조절이 치료에 일부 역할을 하였다는 서 등¹⁶⁾의 국내 보고 등으로 미루어 당뇨병 환자에서 진균 감염의 치료에 혈당 조절도 매우 중요한 한 가지 요소로 생각된다.

요 약

저자들은 혈당 조절을 위해 입원한 당뇨병 환자에서 비중격에 국한된 침윤성 아스페르길루스증을 조기에 진단하고 치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Colman MF: *Invasive aspergillus of the head and neck*. *Laryngoscope* 95:898-899, 1985
- Warder FR, Chikes PG, Hudson WR: *Aspergillus of the paranasal sinuses*. *Arch Otolaryngol* 101:638-685, 1975
- McGill TJ, Simpson G, Hearly GB: *Fulminant aspergillosis of the nose and paranasal sinuses: a new clinical entity*. 90:748-754, 1980
- Romett JL, Newman RK: *Aspergillosis of the nose and paranasal sinuses*. *Laryngoscope* 92:764-766, 1982
- Satoh H, Uozumi T, Kiya K, Ikawa F, Kurisu K, Sumida M, Nakahara A: *Invasive Aspergilloma of the frontal base causing internal carotid artery occlusion*. *Surg Neurol* 44:483-488, 1995
- Kim GD, Hong SC, Kim HJ, Chi JG, Han MH, Choi KS, Han DH: *Cerebral aspergillosis in immunologically competent patients*. *Surg Neurol* 40:326-331, 1993

- 김양수, 김성민, 백경란, 신형식, 조성옥, 배현주, 우준희, 송영옥, 최강원: 침습성 *Aspergillus*의 임상적 고찰. *대한내과학회지* 38:526-537, 1990
- 류선영, 정태익, 한시련, 김영인, 김병기: 부비동-비강에서 파급된 침습성 아스페르길루스증 2예. *대한신경과학회지* 18:368-371, 2000
- 강재명, 우준희, 류지소: 침습성 아스페르길루스증. *대한의진학회지* 7:14-21, 2002
- Denning DW: *Invasive aspergillosis*. *Clin Infect Dis* 26:781-805, 1998
- Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, Rinaldi MG, Stevens DA, Graybill JR: *Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices and outcomes*. *Medicine* 79:250-260, 2000
- Denning DW: *Therapeutic outcome in invasive aspergillosis*. *Clin Infect Dis* 23:608-615, 1996
- Talbot GH, Huang A, Prevencher M: *Invasive aspergillus rhinitis in patient with acute leukemia*. *Rev Infect Dis* 13:219-232, 1991
- Iwen PC, Rupp ME, Hinrichs SH: *Invasive mold sinusitis: 17 cases in immunocompromised patients and review of the literature*. *Clin Infect Dis* 24:1178-1184, 1997
- Anderson RJ, Schafer LA, Olin DB, Eickhoff TC: *Infections risk factors in the immunosuppressed host*. *Am J Med* 54:453-460, 1973
- 서교일, 최강원, 고창순, 민원기, 한대희, 민양기: 인슐린 의존성 당뇨병 환자에 합병된 Sino-orbital *Aspergillosis* 1예. *대한내과학회지* 31:571-575, 1986
- Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE: *A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability*. *Diabetes* 31:1109-1114, 1982
- 김응진, 민현기, 최영길, 이태희, 허갑범 신순환: 당뇨병학: 당뇨병과 감염증. 제 2판 p.571-581, 대한당뇨병학회, 고려의학, 1998
- Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasaen C,

- Snider GL: *Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: A discrete clinical entity. Medicine* 61:109-24, 1982
20. Salgia P, Mani MK: *Renal aspergillosis: Case report. nephron* 40:376-378, 1985
 21. 민양기, 강명구, 이종우, 추무진, 이강수: 부비동 진균증에 대한 임상적 연구. *대한이비인후과학회지* 36:292-301, 1993
 22. Janssen JJ, Strack van Schijndel RJ, van der Poest Clement EH, Ossenkoppele GJ, Thijs LG, Huijgens PC: *Outcome of ICU treatment in invasive aspergillosis. Intensive Care Med* 22: 1315-1322, 1996
 23. 장용기, 김병동, 정진욱, 김종애: 부비동 및 안와의 침윤형 국균증. *대한이비인후과학회지* 34:831-835, 1991
 24. 백경란: 항생제의 길잡이: 항진균제. 개정판 p. 322-328, 대한감염학회, 광문출판사, 2000
 25. Stevens DA, Lee JY: *Analysis of compassionate use itraconazole therapy for invasive aspergillosis by the NIAID Mycoses Study Group criteria. Arch Intern Med* 157:1857-1862, 1997
 26. Hamil R, Oney LA, Crane LR: *Successful therapy for rhinocerebral mucormycosis with associated bilateral brain abscess. Arch Intern Med* 143:581-583, 1983