

당뇨병과 연관된 비대뇌형 모균증의 증례

고려대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과
최성원 · 윤동희 · 김정수 · 강보원 · 김성문 · 임재석 · 권종진

A CASE REPORT OF RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS ASSOCIATED WITH UNCONTROLLED DIABETES MELLITUS

Sung-Weon Choi, D. D. S., Dong-Hee Yun, D. D. S., Jung-Su Kim, D. D. S.,
Bo-Won Kang, D. D. S., Sung-Moon Kim, D. D. S., M. S. D., Ph. D.
Jae-Suk Lim, D. D. S., M. S. D., Ph. D., Jong-Jin Kwon, D. D. S., M. S. D., Ph. D.
Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Korea University.

Rhinocerebral mucormycosis is an acute fulminant opportunistic fungal infection in debilitated patients with underlying pathologic conditions, which are diabetic ketoacidosis and immunosuppressed disease.

We experienced a case of rhinocerebral mucormycosis. The patient was 41 year-old female, who had diabetes for five years and suffered from left facial swelling and pain, left ophthalmoplegia and facial skin necrosis. Total maxillectomy was done combined with systemic Amphotericin B therapy, Biopsy proved mucormycosis but she expired.

I. 서 론

모균증은 주위환경에서 흔히 발견되는 진균 mucorales에 의한 급성 화농성 감염증으로^{1,2)}, 주로 당뇨병성 케톤산증, 백혈병, 심한 화상, 임파종 및 면역억제제를 사용한 면역저하 환자에게 병발하는 기회감염증이다. 최근 면역저하 환자가 많아지면서 진균감염증의 빈도가 점점 높아지고 있는 추세이며, 이중 모균증은 드물지만 직접 또는 혈생성으로 두 개내로 전파되기 때문에 조기진단과 적절한 치료를 하지 않으면 매우 치명적인 결과를 가져오게 된다.

1884년 Lichtheim이 Mucorales의 병원성을 실험적으로 증명하고³⁾, 1885년 Paltauf가 사람에서 첫 감염을 보고한 이후⁴⁾, 외국 문헌에는 자주 보고되어 왔으나 국내에서는 모균증의 보고가 드문편으로 최근 저자들은 조절하지 않은 당뇨병을 가진 41세 여자

환자에게 좌측 상악동 부위에 생긴 비대뇌형 모균증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증 례

환자: 김 ○ 자, 41세, 여자

주소: 좌측 안면부 종창 및 동통

현병력: 약 2개월 전부터 상악 좌측 구치부의 간헐적인 동통으로 진통제를 복용해오다 내원 2일전부터 상기주소 발현하여 응급실을 통해 입원하였다.

과거력: 10년전부터 갑상선기능항진증으로 개인병원에서 치료하여 왔으며 5년전부터 당뇨가 있어 인슐린투여를 받아오다 2달전부터 중단한 상태임.

임상소견: 구강내 소견상 상악 좌측 제1대구치의 심한 우식증과 이 부위의 치은 종창이 보였으며 좌측안면부 및 눈 주위의 종창과 발적이 관찰되었다.

내원 당시 혈압은 130/80mmHg, 체온 37.0°C, 호흡수 30, 맥박수는 분당 70회로 다소 안정적이었고 의식은 명료하였다.

검사실소견 : 혈색소 14.6g/dl, 백혈구 17,900/mm³, 요검사상 케톤(+++), 혈당 0.5g/dl 혈당 412mg %, HbA_{1c} 13.5% 이었고 Bun 22mg/dl, Cr 2.3mg /dl인 점외에 간기능 검사를 포함한 다른 생화학적 검사는 정상이었다.

방사선학적소견 : 부비동 X선 촬영상 좌측 상악동에 중등도의 혼탁 음영이 있었고(Fig. 1), 부비동 및 안와 전산화 단층 촬영상 좌측 안구의 돌출 및 상악동의 결절성 비후, 골벽의 점상 파괴를 관찰할 수 있었다. (Fig. 2)



Fig. 1. Water's view showing opacification of left maxillary sinus.

임상경과및 치료 : 입원 1일째 저녁부터 좌측 안면부에 5cm×4cm크기의 연보라색 피부변색이 관찰되었고(Fig. 3). 입원 2일째는 흑갈색으로 변했으며(Fig. 4) 입원 3일째는 완전한 흑색 괴사와 함께 좌측 안구의 돌출 및 안근마비, 대광반사 소실, 시력 상실이 나타나는 등(Fig. 5) 놀랄정도로 빠른 진행 양상을 보였으며, piperacillin, metronidazole, fortimycin의 항생제를 사용하였다. 내과와 상의하여 NPH 30unit와 sliding scale에 의한 regular insulin을 피하 주사하여 당뇨 조절을 시작하였다. 입원 8일째에 일단 괴사성 근막염 가진하에 광범위한 외과적 변연절제술을 시행하기로 계획하고 전신 마취하에 안와 적출술과 완전 상악 절제술을 시행하였다(Fig. 6, 7).



Fig. 2. CT finding showing left maxillary sinus mucosal thickening and spotty destruction of anterior wall.



Fig. 3. Left side of patient's face showing prominent periorbital swelling and violet discoloration of skin with erythematous border on 1 hospital day.

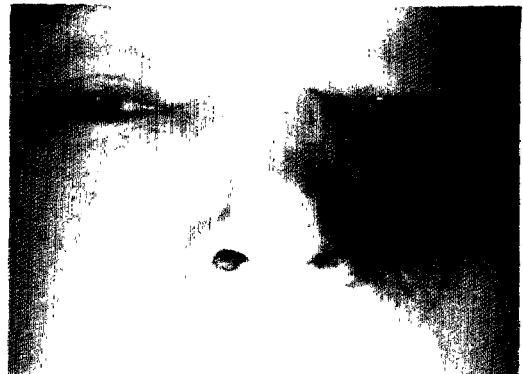


Fig. 4. Brownish necrotic skin lesion in the same patient as fig. 3 on 2 hospital day.



Fig. 5. Clinical appearance of the left face showing swelling, proptosis, black necrosis of skin and medial canthus on 3 hospital day.



Fig. 6. The lesion after left total maxillectomy and eye ball exenteration.

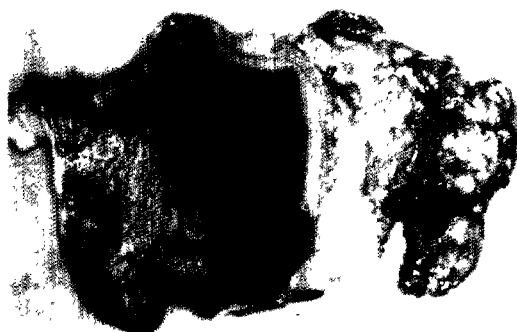


Fig. 7. Black necrotic area in gross specimen.

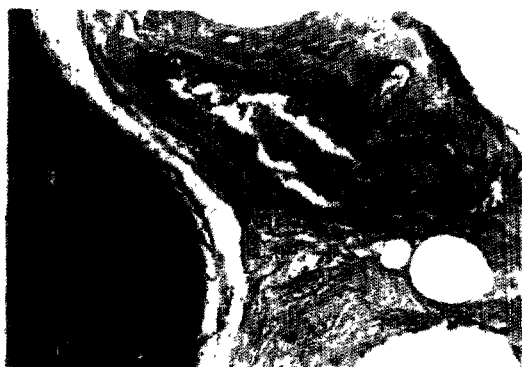


Fig. 8. Mucormycosis with broad nonseptate hyphae showing branching at right angle in bone marrow tissue(H & E stain $\times 400$).



Fig. 9. One month after surgery, the wound showing good healing state.

이때 내보낸 상악동내의 균배양 검사에서 *Enterobacter cloacae*가 관찰되어 piperacillin대신 chloramphenicol을 투여하였다. 입원 13일째 촬영한 뇌전산 단층촬영 사진에서는 특이한 소견을 보이지 않았다. 입원 16일째의 균배양 검사에서는 *staphylococcus aureus*와 *canida albican*이 관찰되어 cefnam, clindamycin, fluconazole을 투여 하였고 수술후 창상 치유를 돕기위해 고압산소요법도 같이 시행하였다. 조직검사에서 특징적인 비격막균사를 확인해(Fig. 8) 최종적으로 모균증으로 진단되어 입원 19일째부터 Amphotericin B의 투여를 시작하였다. 입원 24일째의 균배양 검사상 *pseudomonas aeruginosa*가 발견되어 vancomycin과 rifampin을 같이 투여하였다.

이번 빈번한 균배양 검사에서 계속적으로 *pseudomonas aeruginosa*가 관찰되었지만 비교적 혈당 조절도 잘되고 병소부위에 진균은 더이상 자라지 않고 좁은 치유 양상을 보여주었다. (Fig. 9) 입원 44일째부터는 발열, 오한, 정맥염등의 Amphotericin B의 부작용이 나타나 격일로 투여하였으며, 약 71일에 걸쳐 총 2.0 g이 투여되었다. 입원 72일째에 환자의 의식상태가 갑자기 나빠져 혼수상태에 빠졌으며 입원 73일째 자의 퇴원하여 사망하였다.

III. 고 찰

모균증은 Mucorales목에 속하는 진균에 의해 발생하는 급성진균증으로, 초기에 발견하여 적극적으로 치료하지 않으면 치명적인 기회 감염증이다^{1, 2)}. Mucorales목중 Mucoraceae가 가장 중요한 병원체이고 이중 Rhizopus, Absidia 및 Mucor가 병원체로서 중요한데 현미경하에서 Mucorales의 균사는 비교적 폭이 넓고(6nm-50nm) 격막이 없으며 수직으로 분지하는 특징을 가져 다른 진균과 구분이 가능하다²⁾. 본 증은 약 95%에서 유발인자를 가지고 있는데 주된 유발인자로는 당뇨병성 케톤산증, 백혈병 등의 혈액질환, 항암제의 사용, 항생제나 스테로이드제의 남용이 있으나 당뇨병의 경우가 가장 많다⁵⁾. 특히 산증에서 잘 생기는 이유는 transferrin의 철결합능의 장애가 숙주의 방어기전을 저하시키기 때문이라고 한다.

임상증상에 따라 모균증은 비대뇌형(rhinocerebral type), 폐형(pulmonary type), 위장관형(gastrointestinal type), 화상형(burn wound type), 중추신경형(central nervous system type), 내심장혈관형(endocarditis and vascular type)으로 분류할 수 있다. 이중 비대뇌형은 당뇨병 환자에서 가장 많으며 이것은 다시 치명도가 낮은 비상악형(rhinomaxillary type)과 치명도가 높은 비안와대뇌형(rhinoorbitocerebral type)으로 구분할 수 있다⁷⁾.

특별한 지역적 분포나 인종, 성, 연령에 따른 발생율의 차이는 없으며⁸⁾, 비록 젊은 나이에 많이 감염되어 생후 6일부터 75세까지 광범위한 연령층을 가지고 있다.

비대뇌형모균증의 포자는 공기중에서 비강등을 통하여 들어와 부비동, 안와로 전파되는데 특징적

으로 혈관벽을 침범하여 혈전, 괴사, 폐양 등을 유발하게 되며 신경, 임파, 조직 사이를 따라 파급되기도 한다⁹⁾. 허혈성 괴사로 인한 감염의 전파가 용이해서 해부학적 장벽을 쉽게 넘어 감염이 진행될 수 있는데 상안과 열구나 안혈관 또는 사상관을 통해 대뇌에 침범하면 해면정맥동 혈전을 유발하고 내경동맥을 침범하면 경련, 혼수, 경부경직, 반신부전 마비 등을 일으킬 수 있다.

Smith와 Kirchner¹⁰⁾는 모균증의 진단을 위한 특징으로서 다음과 같은 증상을 기술하였다. 즉, 암적색의 비루가 있으면서 안면통이 동반될 때, 안와 주위 또는 비주위의 종창이 점차 굳어지거나 회색이 될 때 안검 하수나 동공확대가 있을때, 치료를 함에도 불구하고 점차적으로 기면상태로 빠질 때, 비중격이나 비갑개, 구개등에 짙은 회색내지 검은색을 지닌 궤양이 비교적 특징적인 소견으로 초기진단에 도움을 줄 수 있다. 이런 괴사조직에서 특징적 형태의 균사를 증명하면 모균증의 유력한 증거가 된다. 그러나 균사를 증명하지 못하거나 진균배양이 음성인 경우에도 본증을 배제하지는 못한다. 뇌척수액 검사는 압력 증가, 다핵구 및 단핵백혈구의 정도 내지 중도의 증가, 단백질의 증가 등이 보일 수 있으나 비특이적이다.

방사선학적 검사는 감염의 해부학적 범위를 아는데 도움이 되면 부비동단순촬영에서 부비동의 혼탁이 있거나 부비동점막의 비후등이 보일 수 있지만 air-fluid level의 관찰은 드문 것으로 보고되어 있고, 부비동 골벽의 점상파괴(spotty destruction)등의 소견을 볼 수 있다^{11, 12)}.

임상적으로 특징적인 경과를 취하므로 감별진단이 어렵지는 않지만 aspergillus, pseudomonas aeruginosa는 혈관침범을 잘 하여 본증과 유사하므로 감별이 필요하다. 특히 상악 구치부 치아를 발거한후 축농증 증상이 있는 경우 상악동 질환의 감별진단에 이 모균증을 고려해 볼 필요가 있다¹³⁾.

치료로는 유발인자로 작용하는 전신 질환의 조절, 광범위한 외과적 절제, Amphotericin B의 투여로 요약될 수 있다. 조기진단 및 산성증의 교정으로 사망율이 많이 감소하였다. 실제적으로 괴사조직은 완전히 제거되어야하고, 혈관내의 혈전으로 감염 부위에 약물의 도달이 방해받기 때문에 광범위한 외과적 절제술은 아주 중요하다.

특히 외과적 절제술에 안와적출술을 포함할 것인지를 결정해야 하는 경우, 일반적으로 주저하게 되지만 시력상실이 있는 경우 반드시 안와적출술을 시행해서 두개내의 전이를 막아야 하며, 필요한 경우 반드시 부비동에 배농을 시행한다¹⁴⁾. Amphotericin B는 신장독성의 부작용이 있으나, 외과적 절제술과 더불어 사용되어 사망률을 현저히 감소 시켰는데, 이틀에 한번씩 투여하는 방법으로 총 2.5-4.0gram의 투여가 권장된다¹⁴⁾. 최근에는 고압 산소요법이 치료로 사용된 보고도 있다¹⁵⁾.

예후는 유발 인자가 없거나 당뇨병인 경우에는 각각 75%, 60%이고 거의 그외의 유발인자가 있는 경우에는 20%이다. 1970년대 이후의 전체적인 생존율은 외과적 절제술 및 Amphotericin B의 사용으로 70%로 증가하였다¹⁶⁾.

IV. 결 론

최근 저자들은 조절하지 않은 심한 당뇨병에서 병발한 비대뇌형을 경험하였다. 이 모균증은 특징적인 임상소견을 보이므로 조기진단이 가능한 반면 치료 시작이 지연되는 경우에는 치명적인 결과를 가져오게 된다. 본 증례에서 초진때는 치아우식증으로 인한 단순한 감염으로 생각되었으나 내원 3일 만에 안면부 괴사와 함께 편측 안면마비, 시력 상실등이 나타나 조기 진단에 상당히 어려움이 있었으며, 적극적인 치료를 시작하는데 상당 기간이 소요되었다. 따라서 이 모균증은 드물게 발생하는 질환이지만 조기진단의 단서를 놓치지 않기 위해서는 그 임상증상을 잘 알고 있는것이 중요하다고 생각된다.

참고문헌

- Zimmerman LE : Fatal fungus infections complicating other disease, Am J Clin Path, 25 : 46, 1955.
- Satir AA, Alla MD, Mahgoub S, Musa AR : Systemic phycomycosis. Br Med J, 1 : 440, 1971.
- GREGORY, J. E., GOLDEN, A. and HAYMAKER, W : Mucormycosis of the central Nervous system. A Report of Three Cases. Bull. Johns Hopkins Hosp., 73 : 405-419, 1943.
- Lehrer RI, Howrd DH, Sypherd PS, Edwards JE, Segal GP, Winston DJ : Mucormycosis. UCLA conference. Ann Intern Med 93 : 93, 1980.
- McNulty JS : Rhinocerebral mucormycosis ; Predisposing factors. Laryngoscope 92 : 1140-1143, 1982.
- Eisenberg L, Wood T, Boles R : Mucormycosis. Laryngoscope 87 : 347-256, 1977.
- Yanagisawa E, Friedman S, Kundargi RS, et al : Rhinocerebral phycomycosis. Laryngoscope 87 : 1319-1335, 1977.
- Taylor CG, alexander RE and Green RE et al : Mucormycosis(phycomycosis) involving the maxilla. Oral surg oral med oral path 27 : 812-817, 1969.
- Meyer RE : Agents of mucormycosis and related species, In nandell GL, Douglas RG, Bennett Eds. Principles and Practice of infectious disease. 2nd ed. p1452 New York, John Wiley & son 1985.
- Smith HW, Kirchner JA : Cerebral Mucormycosis ; A Report of Three cases. Arch Otolaryngol 68 : 715-726, 1958.
- 김동익, 서정호, 이종두, 이규창 : Rhinocerebral type 진균증의 CT소견. 대한방사선학회지. 22 : 6, 1986.
- Green WH, Goldberg HI, Wohl GT : Mucormycosis infection of the craniofacial structure, Am J Roentgenol 101 : 802, 1967.
- Andrew B, Donald S, Joel F : Mucormycosis ; discussion and report of a case involving the maxillary sinus, Oral surg 52 : 378, 1981.
- Abedi E, Sismanis A, Choi K, Pastore P : Twenty-Five Years experience treating cerebro-rhinoorbital mucormycosis. Laryngoscope 94 : 1060-1062, 1984.
- Hyberbaric Oxygen Halts Rhizopus infection : JAMA 242 : 314, 1979.
- Blitzer A, et al : Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. Laryngoscope 90 : 634-649, 1980.