

하악 구치부 치주조직에 발생한 침윤성 국균증환자의 치험례

김일규 · 천세영 · 오성섭 · 최진호 · 장금수
인하대학교 의과대학 치과학교실

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2002;28:81-85)

INVASIVE ASPERGILLOSIS ON LOWER MOLAR PERIODONTAL TISSUES : CASE REPORT

Il-Kyu Kim, Sei-Young Chun, Sung-Seop Oh, Jin-Ho Choi, Keum-Soo Chang
Dept. of dentistry, Medical college, Inha University

This paper describes that invasive aspergillosis was found in oral cavity, especially in lower molar periodontium in a immunocompromised 34-year-old woman who had been admitted in hemato-oncology with the diagnosis of acute myeloid leukemia. Antifungal therapy and surgical excision of involved teeth, bone and gingiva were the treatment of choice. After treatment infected area was healed very well.

We would like to report our case because we could not find any paper reporting on invasive aspergillosis occurring in lower molar periodontium.

Key words : Aspergillosis, Antifungal therapy

I. 서 론

국균증은 자연계에 존재하는 국균에 의해 발생하는 질환으로, 공기중의 포자흡입에 의해 전파되어 폐 및 상기도에서 발생하는 진균성 감염증으로, 농촌환경, 가축사육 여부, 고온 다습한 기후, 또는 면역학적으로 손상된 환자 등이 발병요인으로 지적된다.

1729년 Micheli는 국균이라는 곰팡이를 처음으로 명명했고, 1847년 Sluyter가 처음으로 폐렴으로 사망한 여자에서 국균을 발견 했으며, 1885년 Zamiko에 의해 상악동에서 발생한 국균증의 보고 이후, 1885년 Schubert는 비침윤성을, 1927년 Wright는 침윤성 국균증을 각각 처음으로 보고 하였으며, 1965년 Hora는 부비동과 인접조직에 발병한 국균증을 골파괴 빈도차로 침윤성과 비침윤성으로 분류 하였다¹⁾.

주요증상으로는 동통, 부종, 가피형성 및 조직괴사, 농양, 열, 기침, 체중감소, 골 파괴, 뇨배출 감소, 뇨에서 혈액검출등이 있고, 특수 장기로 전파되는 경우 뇌막염, 실명, 상악동염, 심내막염등을 보이며, 진단방법으로 조직생검, aspergillus antigen skin test, aspergillus precipitin등이 있고, 치료법으로는 항진균제인 amphotericin B나 itra-conazol을 투여하는 방법과 외과적 절제법

이 있다.

본 교실에서는 급성 골수성 백혈병으로 면역기능이 저하된 34세의 여자환자의 하악 구치부 치주조직에 발생한 국균증을 경험하고, 문헌상 하악 구치부 치주조직에 발생한 증례를 발견할 수 없어, 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증례보고

1. 환자 : 유 O O (34세, 여자)

2. 주 소

좌측 안면부의 부종과 동통을 주소로 혈액종양내과에서 대진 의뢰됨.

3. 환자의 과거력 및 전신상태

환자는 1999년 3월 응급실로 내원하여 이화학적검사 및 혈액 검사 결과 혈소판 감소증으로 진단받고, 혈액종양내과에 입원하였으며, 골수조직검사 결과 급성 골수양 백혈병으로 진단받고, pyrimidine계 antimetabolite인 cytarabine과 anthracycline계 항종양제인 daunoblastina[®]을 투약받고 있던 중, 안면부중으로 대진의뢰 전부터 감염증으로 판단하고 clindamycin을 하루 1.2g씩 투여받고 있었으며, 3차 항균제인 carbapenem을 하루 3g씩 투여하고 있었으나 증상이 호전되지않아, 입원 17일째에 좌측 안면부의 부

김 일 규

400-711 인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과

Il-Kyu Kim

Dept. of Dentistry, College of Medicine In- Ha University
7-206, 3rd st, Shin Heung- Dong, Choong- gu Incheon 400-711 Korea
Tel. 82-32-890-2470, 2471 Fax. 82-32-890-2470
E-mail : kik@inha.ac.kr

종과 동통을 주소로 본과로 대진 의뢰되었다.

4. 임상검사

좌측 안면부의 부종과 동통을 호소하였으며, 하악 좌측 제2소구치와 제 1대구치는 보철물을 장착하고 있었으며, 치은과 구강협착 전정의 부종을 보였고, 부종부위는 약간의 파동소견을 보여주었다.

5. 방사선학적 검사

파노라마 방사선사진 검사결과 하악 좌측 제 2소구치와 제 1대구치가 근관치료되어 있었고, 보철물이 장착된 상태로 미약한 치근단 주위에서 방사선 투과성 소견을 관찰할 수 있었으며, 전체적으로 치조골의 흡수양상을 관찰할 수 있었으나, 특이소견은 보이지 않고 있다(Fig. 1).

두개골의 Water's view검사와, 입원 24일과 65일에 흉부방사선 사진검사 결과에서도 특이할 만한 소견을 보이지 않았다.

6. 임상진단

방사선 검사 및 구강안면 검사결과 좌측 협간극 농양으로 간주하고, 절개와 배농 및 항생제 치료를 계획하였다.

7. 수술 및 경과

대진의뢰 6일째에 절개와 배농 시행을 위해서 혈소판 수혈을 시행해서 수치를 2000/ μ 에서 7000/ μ 까지 상승시킨 후, 다음날 절개와 배농을 시행하였고, 균배양검사 및 항생제 감수성 검사를 시행했다(Fig. 2). 균 배양검사결과는 배양된 균이 없다는 결과가 나왔으나, 시간이 경과함에 따라 협착점막의 괴사 및 설측치은에서 가피가 형성되고, 병소 부위의 치아에서 치아 동요도를 보여서, 대진의뢰 20일째에 하악 좌측 제 1소구치, 제 2소구치, 제 1대구치, 제 2대구치의 발거와 부골의 광범위한 제거 및 주위조직의 생김을 시행하였으며, 2차 창상 치유기전을 거쳐, 입원 45일만에 환자는 퇴원했다(Fig. 3).

1999년 5월 백혈병에 대한 1차 항암치료를 위한 입원당시 하악 좌측 견치부위에서 또다시 치은 괴사를 보여, 병소부위의 1차 외과적 절제 후 53일만에 본과로 재진 의뢰되어(Fig. 4), 재진 의뢰 2일째부터 amphotericin B를 11일간 투여하였고, 병소부위를 절제한 후, 병소부위의 양호한 치유를 보였다(Fig. 5,6).

8. 조직병리학적 소견

하악 좌측 구치부위의 설측 치은의 조직병리 검사결과 약 40도 정도의 예각을 갖는 격벽의 사상체(septate filament) 소견을 보여 국균증으로 진단되었다(Fig. 7).

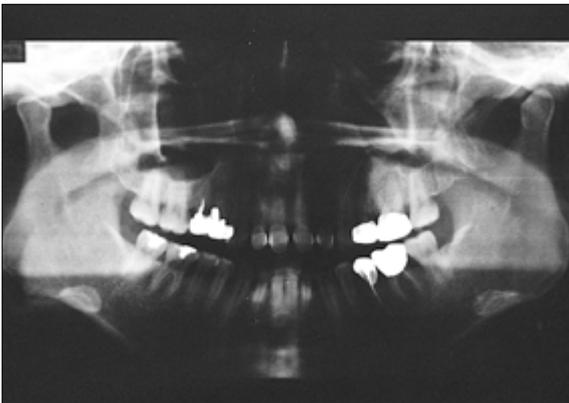


Fig. 1. 초진 파노라마 사진상 특이 소견을 보이지 않음.

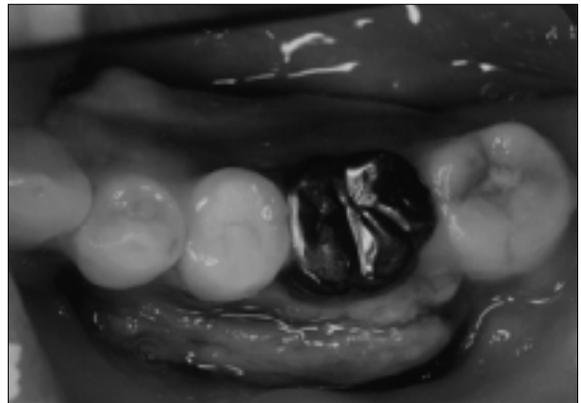


Fig. 2. 대진의뢰 17일째에 절개와 배농 시행.



Fig. 3. 대진의뢰 20일째 발치술을 시행.

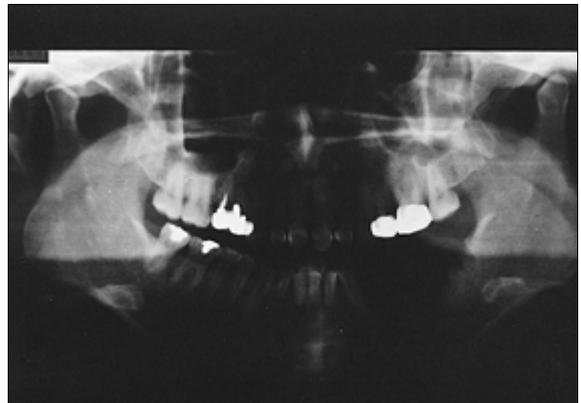


Fig. 4. 1차 절제 53일후 파노라마 사진상 치조골 흡수를 보임.

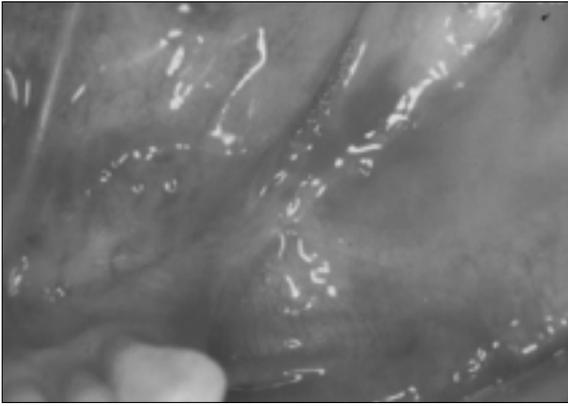


Fig. 5. 2차 절제 후 양호한 치유를 보임.

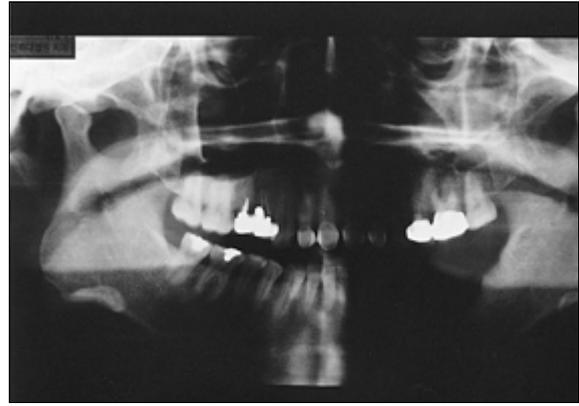


Fig. 6. 2차 절제 후 파노라마 소견상 특이 소견이 보이지 않는다.

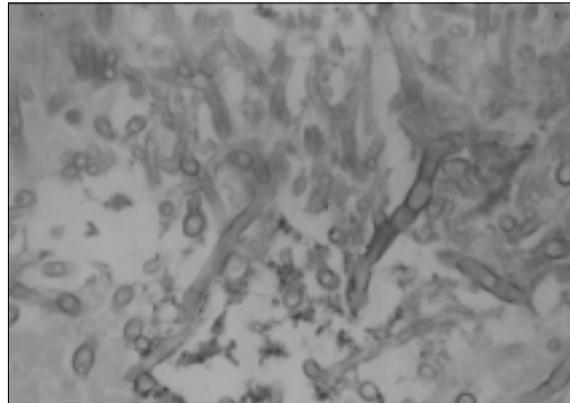


Fig. 7. 조직 소견상 격벽의 사상체를 보이고, 약 40도 정도의 예각으로 가지를 친다.(H&E염색)

Ⅲ. 총괄 및 고찰

국균증은 *Aspergillus*속의 균종에 의하여 발생하는 진균성 질환으로서 면역기능이 저하되어 있거나, 정상인이 포자를 흡입하였을 때, 또는 손상된 기도에서 균사의 증식이 일어나서 발병한다⁷⁾.

*Aspergillus*는 주로 가축이나 조류를 통해서 감염이 되기도 하고, 공기중에 광범위하게 퍼져 있는 포자등으로 공기감염이 가능하다. 1982년 Lentino⁸⁾등은 면역학적으로 손상된 환자들중 사망한 환자들을 부검한 결과, 병원내의 공기청정기에서 발견한 *Aspergillus*와 동일한 균종임을 발견하고 국균증의 감염경로가 병원성임을 보고한 바 있으며, 1969년 Milosev⁹⁾등은 유난히 국균증의 감염이 빈번한 수단에서 역학조사결과 토양에서 *Aspergillosis*가 비병원균으로 존재함을 보고하였다. 따라서 국균증의 전파경로로는 가축, 조류, 토양, 병원성 감염등이 보고된 바 있으며, 일반적으로 인간의 상주균은 아니나, 면역학적으로 손상된 환자에서 기회 감염을 일으키는 것으로 보고 있다^{8,10)}.

사람에게 발병한 국균증은 폐에 발생하는 경우 1) 알레르기성(allergic), 2) 균락성(colonizing), 3) 침윤성(invasive)의 3가지 유형으로 나눌 수 있으며, 알레르기성 국균증은 알레르기성 천식이나 알레르기성 폐렴등을 일으키며, 균락성 국균증은 병리학적으로 인접조직에 대한 침윤성은 거의 없으면서 폐질환(결

핵, 기관지 확장증 등)에 의한 공동내에서 진균이 증식하는 것으로, 증식하는 진균덩어리(fungus ball)가 공동내에 자유로이 떠다니며, 침윤성 국균증은 스테로이드나 cytotoxic drug등의 면역억제제를 복용중인 환자, 장기 이식을 받은 환자, 백혈병이나 AIDS 등의 면역계에 손상을 받은 환자, 알코올성 간경화 환자등에서 호발하는 기회감염으로서 원발성 병소는 대부분 폐이나, 혈류를 따라 심장, 뇌, 신장등 전신으로 전파될 수 있다.

국균증은 두경부 영역에서 건강한 사람의 전구개(anterior palate), 눈, 비극(nasal spine), 비강, 상악동, 부비강, 외이등을 감염시켜 국한성의 원발성 병소를 발생시키기도 하는데, Hora⁶⁾는 상기도나 상악동등에 발병하는 경우 1) 침윤성과, 2) 비침윤성으로 분류하였으며, 최 등¹¹⁾에 따르면 국내에서 보고된 국균증의 경우 침윤형이 3명이고, 알려지형이1명, 그리고 나머지는 모두 비침윤성으로 보고한 바, 침윤형 국균증의 빈도가 극 소수임을 알수있다^{7,11,12)}.

*Aspergillosis*균은 300여종 정도 보고되고 있으나, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. glaucus*이외에는 인간에게 질환을 거의 일으키지 않는 것으로 알려져 있다.

*A.fumigatus*와 *A. flavus*가 인간에게 발생하는 국균증의 가장 흔한 원인균으로, *A. fumigatus*는 부비강과 구강에서 비점막이나 구강점막을 통과할 만큼 독소를 생산하지 못하는 것으로 보고되고

있고, *A. flavus*는 구강 점막을 통과할 만큼 강한 독소를 생산해서 가장 파괴적인 원인균으로 보고된 바 있다^{13,14}. 1972년 Young등은 전신적으로 침윤성 국균증 환자 39명의 조직검사에서 원인균으로 *A. fumigatus*가 59%, *A. flavus*가 31%, *A. glaucus*가 5%라 보고했고, 상기도에서는 *A. flavus*가 42%로 주요 원인균으로 기술하고 있다⁵.

*A. fumigatus*와 *A. flavus*는 alternative complement pathway를 방해하는 화합물을 생산해서 opsonization of conidia와 chemotactic factor의 생산을 억제하며, *A. fumigatus*와 conidia는 포식작용과 monocyte와 polymorphonuclear leukocytes에 의한 reactive oxygen intermediaries의 생산을 방해하고, *A. fumigatus*의 metabolite인 Gliotoxin은 phagocytosis와 T cell의 세포독성을 억제할 수 있으며, 또한 aspergillosis에서 만들어진 지질복합체인 aflatoxin이나 gliotoxin은 phagocytosis를 억제하고, 보체활성을 억제한다^{15,17}. 면역억제제를 복용하는 장기 이식 환자나 면역결핍 환자의 수가 늘어나면서 *A. fumigatus*에 감염되는 환자가 늘고 있는 추세라는 보고가 있다⁸.

Young등의¹⁸ 보고에 의하면 폐질환과 동반된 98명의 전신성 국균증 환자중 혀에는 4명, 그리고 구개에 2명을 보고 했으며, 원발성으로 부비동이 아닌 구강내에서 발생한 보고는 없다. 본 증례는 폐 및 상악동에는 병변이 없이 하악 좌측 제 1, 2소구치 및 제1대구치 치조골 및 치은 부위에 원발병소로 발병한 증례이다.

Aspergillus는 결합조직과 혈관조직을 관통하고, 혈전증과 경조직과 연조직의 괴사등을 일으키며, 특이할 만한 증상과 징후없이 질환이 진행되기 때문에 그 위험성이 크고, 증상이 나타나기 까지 몇 달에서 몇 년까지 다양하다고 보고되고 있으며, 일반적인 증상으로는 조직괴사, 농양, 가괴형성, 동통, 출혈, 부종이며, 골과피 부위에서 방사선 불투과성 소견을 보이는데, 방사선 검사시 골과피가 두드러지기 때문에 악성병소와 유사한 소견을 보인다.^{8,10} 본 증례의 경우 부종을 동반한 치성의 협부 농양의 소견을 보인 후 급속히 치은괴사, 부골형성, 치아동요 등의 소견을 보였다.

국균증은 진단시 거의 임상적 상황, 감염의 해부학적 위치, 미세현미경적 소견에 의존하며, 조직배양에서 국균을 발견함으로써 진단이 가능하나 배양이 어렵고, 종종 음성으로 나온다. 본 증례의 경우에도 절개 배농시 시행한 세균배양 검사에서 균 배양에 실패하였다.

광학 현미경상에서 Aspergillosis의 2가지 특징적인 소견이 있는데, 몇몇 종류의 균 특히 *A. niger*는 calcium oxalate를 생산하고, 형태학적으로는 불규칙한 모양과 angulated, strongly refractile crystals이 보이며, 이런 소견을 균으로부터 생산된 oxalic acid와 숙주로 부터 유도된 칼슘의 혼합의 결과로 간주되며, 조직손상의 산물로 간주된다고 보고하고 있으며, 환자의 신부전과도 최소한 연관성이 있는 듯 하다고 보고하고 있다^{19,20}. Aspergillosis의 존재를 확인할 수 있는 또다른 조직학적 특징은 conidiophore이고, 이는 fungus의 무성생식의 산물이고, 길어진 균사로 구성되어 있다²¹.

조직학적으로 괴사와 삼출물의 중앙에서 미생물이 발견되고, 가장자리에는 histiocytes, lymphocytes, 그리고 plasma cell의 침

윤에 의한 육아종성 반응이 전형적으로 보이며, 국균은 5~10 μ m의 일정한 굵기를 가진 격벽의 사상체(septate filament)로 나타나며 약 40도 정도의 예각으로 가지를 치며, Branching septate hyphae, conidiophores와 conidiospores를 보여줄 수 있는 periodic acid Schiff(PAS)나 methenamine silver stains로 fungus를 볼 수 있다⁸. 본 증례에서도 치은조직의 병리조직 검사 결과 40~45도의 격벽 사상체의 소견이 관찰되었다.

피부 과민성검사(skin sensitivity test)와 혈청 반응성 검사(serum reactivity tests)는 시행하지만 효율적이지 않으며, 그 이유는 대부분의 감염환자가 면역계에 손상을 받은 환자이기 때문이다⁸.

정확한 진단이 내려지면 적극적인 치료가 필요하며, 두경부에 감염시 각종 부비강과 안구, 구개, 비강등 광범위한 호발부위를 보이며, 심각한 부작용을 보이므로, 국균증의 치료의 주된 처치는 균들이 존재하고 있는 부골과 괴사조직을 제거하는 것이며, Zimmerman²²은 국균증의 치료에 대해서 Antifungal therapy만으로는 불충분하고 외과적 절제술과 배농이 동반되어야 효과적인 치료가 됨을 보고한 바 있다²²⁻²⁴.

Antifungal therapy로 쓰이는 약물로 amphotericin B는 보통 1~1.5mg/kg/day로 처방한다. 단, neutropenia환자에서는 예외이며, 이런 환자들의 경우 liposomal amphotericin B(1~5mg/kg/day)나, amphotericin lipid complex(5mg/kg/day), 또는 amphotericin B colloidal dispersion(4~6mg/kg/day)를 처방하며, Itraconazol은 나흘간 200mg를 하루 세 번 투약 후, 하루 두번씩 200mg을 투약한다.

외과적 처치는 골수이식이나 항암치료전에 시행해야 한다. Cytokine에 의한 효과는 아직 증명되지 않았으며, 또 G-CSF-elicited WBC를 수혈하는 치료법이 소개되고 있다.

국균증의 예방법으로는 amphotericin B의 비강흡입, itraconazol의 복용, 면역억제제의 사용주의, AIDS등의 질병을 예방하는 것이 기회감염의 질병을 예방하는 것이며, 예후는 알레르기성은 점차적 개선을 보이나, invasive aspergillosis는 약물치료에 무반응을 보이며, 사망에 이를 수도 있다.

본 증례에서도 발치를 동반한 광범위한 치은 절제 및 부골 제거술 만으로 1차 치료 하였으며, 53일 만에 인접부위(하악 좌측 견치부)에 재발소견을 보여 치은 절제 및 amphotericin B를 11일간 투여 후 재발소견은 보이지 않았다.

IV. 결 론

본 증례는 급성백혈병으로 면역기능이 약화된 환자에서 구강, 특히 하악 구치부 치조골 및 치은에서 발생한 국균증을 치아의 발거 및 외과적 절제와 함께 항진균제로 치료하여 양호한 치유 결과를 얻었으며, 하악에서 발생한 국균증에 대한 문헌고찰을 찾을 수가 없어, 이에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Micheli PA: Nova plantarium genera. Florentiae: 234, 1929.
2. Zarnico C: Deutch Med Wschr 17: 1222, 1891.
3. Gonty AA, Page LR: Aspergillosis of the maxillary sinus: Review of

- the literature and report of case. Oral Surg 43: 350-356, 1977.
4. Shannon MT, Sclaroff A, Colm SJ: Invasive aspergillosis of the maxilla in a immunocompromised patient. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 70: 425-427, 1990
 5. Young RC, Jennings A, Bennett JE: Species identification of invasive aspergillosis in man. A.J.C.P. 58: 554-557, 1972.
 6. Hora JF: Primary aspergillosis of paranasal sinus and associated areas. Laryngosc 75: 768-773, 1965.
 7. Shannon MT, Sclaroff A, Colm SJ: Invasive aspergillosis of the maxilla in an immunocompromised patient. J Oral Surg Oral Med Oral Pathol 70: 425-427, 1990.
 8. Lentino JR, Rosenkranz MA, Michaels JA, Kurup VP, Rose HD, Rytel MW: Nosocomial aspergillosis. a retrospective review of airborne disease second-ary to road construction and contaminated air conditioner. Am J Epidem 116: 430-437, 1982.
 9. Milosev B., Mahgoub ES, AAL OA, EL Hassan AM: Primary aspergilloma of paranasal sinuses in the sudan. BRIT. J. SURG 56: 132-137, 1969.
 10. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Contemporary oral and maxillo-facialpath -ology, St. Louise, CV Mosby company, 1997, P.236-237.
 11. 최희수, 윤정훈, 김형준, 차인호: 상악동 국균증의 임상적 특성. 대한구강악안면외과학회지 27: 271-275, 2001.
 12. 임창윤: color atlas of oral pathology, 고려의학, 1992, P.141,336.
 13. Nolte W, ed.: Oral microbiology. St.Louis, CV Mosby company, 1982, P.546-547.
 14. Rossouw DP, Swart JG: Aspergillus fumigatus infection of the maxillary sinus. S Afr Med J 73: 47-78, 1988.
 15. Kauffman HF, Beaumont F: mycoses, Grosse Verlag Berlin, 1988, 31(suppl 2), P.21-26.
 16. Mullbacher A, Eichner RD: Immunosuppression in vitro by a metabolite of a human pathogenic fungus. Proc Natl Acad Sci USA 81: 3835, 1984.
 17. Rhodes JC, Jensen HE, Nilius AM, Chitambar CR and others: Aspergillus and aspergillosis. J Med Vet Mycol ; 30(suppl 1): 51-57, 1992.
 18. Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, Devita VT. Medicine, Williams & Wilkins Co, 1970, Vol. 49, 147-172.
 19. Nime FA, Hutchins GM: Oxalosis caused by aspergillus infection. Johns Hopkins Med J. 133: 183, 1973.
 20. Kurrein F, Green GH, Rowles SL: Localized deposition of calcium oxalate around a pulmonary aspergillus niger fungus ball. Am J Clin Pathol. 64: 556, 1975.
 21. Reyes CV, Kathuria S, MacGlashan A: Diagnostic value of calcium oxalate crystals in respiratory and pleural fluid cytology. A case report. Acta cytol.23: 65, 1979.
 22. Zinneman HH: Sino-orbital aspergillosis: Report of a case and review of the literature. Minn Med 55: 661-664, 1972.
 23. Roser SM, Canalis RF, Hanna CJ: Aspergillosis of the maxillary antrum. J Oral Med 31: 91-93, 1976.
 24. 김일규, 이성준, 하수용: 당뇨 및 간경변 환자의 상악동과 폐에서 발생한 침윤성 국균증의 치험례. 대한악안면성형외과학회지 13: 456-461, 1991.