

급성 백혈병 환자에서 점막 질환과 진균감염의 외과적 처치

하원석 · 예영근 · 박재홍 · 표성운 · 윤현중 · 이상화
가톨릭대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과

Abstract

SUGICAL TREATMENT OF MUCOSITIS AND FUNGAL INFECTION IN THE ACUTE LEUKEMIC PATIENTS

Won-Suk Ha, Young-Geun Ye, Jae-Hong Park, Sung-Un Pyo, Hyun-Jung Yun, Sang-Hwa Lee
Div. of Oral & Maxillofacial Surgery, Dept. of Dentistry, The Catholic University of Korea

It is generally known that mucositis which often occur on hematopoietic disease patients, shows local necrosis of oral mucosa when the CBC is below the normal range. But sometimes, the lesions are occasionally infiltrate into adjacent tissue.

When the pathologic destructive expansion is occurred, differential diagnosis with fungal infection, one of opportunistic infections, is needed. This means treatment and prognosis can be changed according to the diagnosis. So the diagnostic process is more important in this hematopoietic disease patients.

In case of fungal infection, the range of tissue damage can expand broadly, and also proper antifungal agent and surgical extirpation should be done. After operation, continuous antifungal therapy and observations are needed.

We made a comparative study of following 2 cases of fungal infection appeared on the acute lymphatic leukemia patients to discuss what the proper surgical treatment and medications are, and when the proper surgical intervention time is.

Key words : Hematopoietic, Mucositis, Fungal infection

I. 서 론

최근 급성 백혈병의 치료는 골수이식과 화학요법인 완전 관해의 유도과 관해상태의 강화 내지는 유지 (Consolidation and maintenance)로 생존기간의 연장 혹은 완치에 접근에 있다¹⁾. 급성 백혈병의 관해유도 치료는 거의 모두에서 골수의 무형성 상태를 유도하여 이에 수반되는 합병증을 야기하는 화학 요법제의 투여에 의하므로¹⁾, 많은 환자에서 약제에 내성을 나타내어 관해가 되지 않거나 감염이나 출혈로 조기에 사망하게 된다. Estey 등의 보고에²⁾ 의하면 비관해에 161명에서 화학요법제에 저항하여 관해에 도달하지 못한 경우가 22%였고, 나머지 대부분은 관해유도 시에 수반되는 감염이나 출혈로 인하여 조기 사망한 경우였다¹⁾. 현재는 많은 항생제의 개발로 포도상 구균 등의

많은 세균감염은 줄었으나 Gram 음성균, 진균, 바이러스 감염이 상대적으로 증가되어 아직도 급성 백혈병의 주된 사인은 감염으로 알려져 있다¹⁾.

백혈병, 재생불량성 빈혈 등과 같은 혈액질환 환자에서는 백혈구 수치변화로 인해서 국소적인 점막염증이 종종 발생하고, 혈소판 감소와 혈액응고 기전이상이 초래되어 종종 심한 치은부위 출혈현상이 발생하기도 한다. 특히, 빈번하게 발생하는 구강내 병소인 점막염증은 일반적으로 화학요법 이후 흔히 발생하는 부작용으로 구강점막이 높은 유사분열지표 (high mitotic index)를 보이는 빠르게 성숙되는 조직이므로 쉽게 손상 받는다³⁾ 백혈구 수치 하락시에 국소적인 괴사 양상을 보이며, 경우에 따라서는 병소가 주변조직으로 확산되며 그 결과 감염의 심도가 보다 깊어지면서 그 위험성이 크게 증가하여 치료가 더욱 복잡해지고 광범위해진다.

치료를 위해서는 이러한 혈액질환 환자의 병력과 그에 따른 현재 내과적 치료단계에 대한 이해가 필요하며, 환자의 현재 전신적 상태(예, CBC) 등을 고려한 구강 내 병소의 정확한 진단이 중요한데, 이를 위해 생검과 배양검사가 요구된다. 특히 진균 감염이 되었을 경우, 그 조직 파괴의 범위가 안면부에서 보다 광범위하게 퍼져 나갈 수 있으므로 적절한 진단과 항진균제 투약 및 외과적 절제술이 필요하며⁴⁾, 술 후 지속적인 약물치료와 처치 및 정기적인 혈액검사가 필요하다. 이제 같은 진단명을 가진 혈액질환 환자의 치험례를 비교하여 결과적으로 도출된 치료결과를 고찰하여 이 결과를 낳게 된 이유를 토의해 보고 향후 치과분야에서 혈액질환 환자의 구강내 염증 관리의 지표가 될 수 있는 기준에 대해 토의해 보겠다.

II. 증례보고

1. 증례 1

2003년 12월 11일 35세인 남자 환자가 우측 협부 종창을 주소로 내원하였다. 환자는 2003년 11월 2일 호흡곤란을 주소로 가톨릭 대학교 성모병원 응급실로 내원하였고 동년 동월 4일 골수검사결과 급성 림프구성 백혈병(Acute Lymphatic Leukemia, ALL)로 진단받았다. 상기 환자는 2003년 11월 16일부터 동년 11월 29일까지 관해유도 화학요법(Induction chemotherapy)를 받았고 동년 11월 20일 우측 협부종창이 발현되었다. 동년 12월 2일 협부종창이 심해져 동년 12월 7일 PNS CT 촬영 결과 종창이 우측 상악 대구치부위와 연관성이 의심되어 본과에 동년 12월 11일 내원하게 되었다(Fig. 1, 2). 초진 당시 우측 협부

종창과 함께 상악 우측 제2대구치의 타진에 양성 반응을 나타내었고 동요도는 보이지 않았으며, 상악 우측 제1대구치의 흰색의 협설측 점막 괴사소견이 관찰되었다(Fig. 2). 개구량은 20 mm로 개구제한을 보였고 상하악 치아에 전반적인 치태 및 치석침착이 관찰되었다. 본과 내원 당시 주요 혈액 검사수치는 다음과 같았다(Table 1). 2003년 12월 13일 우측 협부종창에 대하여 술전 PC Transfusion 후 본원 이비인후과에서 절개 및 배농술을 시행하였으며 동년 12월 18일 scaling을 내과 협진하에 시행하였다(Fig. 5). 2004년 1월 2일 본과 내원 당시 상악 우측 제2소구치와 상악 우측 제1대구치가 동요를 보였고, 상악 우측 제2대구치와 제3대구치가 타진반응에 양성을 보였다. 2004년 1월 9일 내원 시에는 상악 우측 제1대구치가 탈락된 상태로 내원하였다. 환자가 괴사된 점막을 일부 뜯어내어 치조골이 노출된 상태로 있었다. 2004년 1월 25일부터 2004년 1월 31일까지 재관해유도 화학요법(Reinduction chemotherapy)를 시행하였다. 2004년 2월 23일 퇴원하여 가톨릭대학교 부천성가병원 치과 외래 방문하여 2004년 2월 27일 수술실에서 전신마취하에 우측 상악골의 부분 절제술을 시행하였다. 괴사된 점막 및 골조직의 생검 결과 진균감염에 의한 골괴사로 진단되어 술전 술후 총 6주간의 항진균제처치를 시행하였다(Fig. 7). Itraconazole oral solution을 경구로 하루에 400 mg씩 투약하였고 Amphotericin B를 정맥주사로 하루에 0.6 V씩 예방적으로 투여하였으며⁵⁻⁶⁾ (중복투여는 하지 않음), 술후 총 2주에 걸쳐 Fluconazole을 하루에 1 capsule씩 구강을 통해 투여하였다. 술 후 환자는 양호한 창상 치유양상을 보였으며(Fig. 3, 6), 결손된 구강내 부위에 보철치료를 받았고 현재 특별한 증상 보이지 않고 있다.

Case 1



Fig. 1. Initial extraoral view.



Fig. 2. CT on initial visit (arrow indicates abscess).



Fig. 3. 2nd visit, mucosal necrosis.



Fig. 4. 2nd visit CT.



Fig. 5. Post-operative state (After healing).



Fig. 6. CT (After healing).

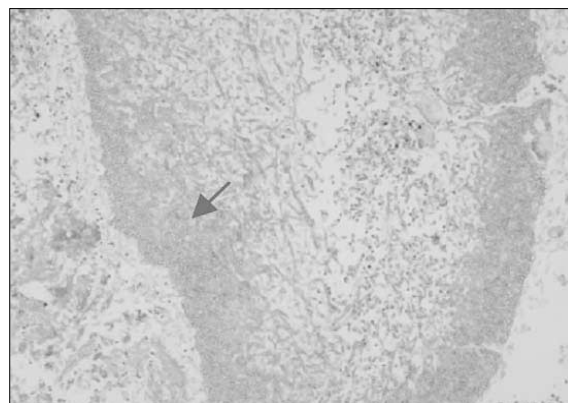


Fig. 7. Histologic feature (arrow indicates hypae) (H-E stain 1:200).

2. 증례 2

2003년 4월 6일 구강내외로 노출된 하악골 이부와 점막 및 연조직 결손을 주소로 본과에 내원한 23세 남자환자로 2003년 3월 2일 타 병원에서 하순 점막의 gingival pigmentation의 조직 검사 시행후 2003년 3월 7일 골수생검 결과 급성 림프구성 백혈병으로 진단 받았다. 2003년 3월 11일부터 받은 관해화학요법 도중 치은 및 연조직 괴사가 진행되어 본원으로 전원하여 본과에 내원하였다(Fig. 8). 동년 4월 15일까지 진행된 화학요법기간 동안 구강내 염증 소견을 완화시키기 위해 지속적 드레싱을 시행하였고, 결손 부위가 다소 수축되는 소견이 관찰되었다. 2003년 5월 30

일 본원 성형외과에서 구강내 하악골과 관통된 이부의 연조직 결손부위의 일차봉합과 괴사골조직의 삭제를 시행하였으나, 치조골 부위가 구강내로에 노출된 상태로 잔존하게 되어 지속적인 구강내 감염경로가 될 가능성이 존재하게 되었다(Fig. 10, 11). 2003년 8월 20일 골수이식 위해 혈액 검사 중 ALL 재발이 의심되어 재입원하였다. 상기 증상에 대해 2003년 8월 26일부터 9월 1일까지 재관해유도 화학요법을 시행하였다. 2003년 8월 30일 ALL 재발이 확진되었다. 패혈성 속(septic shock)으로 저혈압을 보이면서 혈압유지 안되어 화학항암요법을 포기하게 되었다. 2004년 2월 11일 dyspnea로 처치 도중 반응하지 못하고 사망하였다.

Table 1. Lab Observation (Case 1)

Case 1	WBC(ANC)	Hb	Platelet
Initial	1,600(436)	9.3	35,000
Scailing	3,400(1676)	10.6	38,000
Maxillectomy	9,900(9682)	10.8	43,000
Post OP 1 Mon.	7,700(5975)	12.4	168,000
Post OP 1Yr.	6,170(3307)	14.1	145,000

Table 2. Lab Observation (Case 2)

Case 2	WBC(ANC)	Hb	Platelet
Initial	5,100(3988)	7.9	126,000
Induction chemo	2,700(475)	8.9	137,000
Plastic Surgery	7,100(5289)	11	209,000
Relapse	400(314)	9.2	40,000
Expire	2,900(246)	6.2	5,000

Case 2



Fig. 8. Initial lesion.



Fig. 9. Initial intraoral lesion.



Fig. 10. Extraoral view after platic surgery.



Fig. 11. Intraoral view after platic surgery.

Ⅲ. 총괄 및 고찰

성인의 급성 백혈병은 새로운 관해유도 요법의 개발과 보조요법의 발전과 더불어 완전관해율이 현저하게 상승되었으나, 아직도 상당수의 환자에서는 약제에 저항하여 관해에 도달하지 않거나, 관해유도 치료로 인한 합병증으로 조기 사망예가 많다. 이런 합병증의 원인이며 동시에 결과가 되는 주요 사인은 감염⁷⁾이다. 화학요법을 시행받은 환자에서는 구강내 환경변화가 일어난다⁸⁻¹⁰⁾, 그 주된 양상은 mucosa의 integrity 변화, microbial flora의 변화, 타액량과 조성의 변화, 상피의 성숙도의 변화 등이다. 이는 구강점막이 high mitotic index를 보이므로 빠른 상피세포의 세포주기와 성숙속도를 나타내는 화학요법의 부작용으로 손상받기 쉬운 구조물이기 때문이다.

화학요법의 부작용으로 나타나는 구강점막의 변화는 흔히 염증소견의 양상을 보이며 이러한 점막 염증은 종종 광범위한 조직파괴를 야기하여 또 다른 감염의 기회를 낳아 감염이 또 다른 감염의 원인이 되는 현상을 가져온다. 구강내 감염을 보다 광범위하게 확장시키는 예로써 혈액질환 환자의 진균감염을 예로 들 수 있는데, 전체 급성 백혈병 환자중 20~45%의 환자가 진균감염을 보일 정도로 혈액질환 환자에서 진균감염은 그 빈도가 높다. 진균감염에서 가장 주요한 원인균은 Aspergillus와 Candida로 대부분 하부 호흡기에 감염을 일으킨다. 침습성 아스페르길루스증은 심하게 면역이 억제된 환자에서 주로 발생하며 적절한 치료에도 불구하고 높은 사망률을 보이는 것으로 알려져 있다. 주로 침범되는 부위는 폐와 부비동으로, 과립구 감소증을 동반한 혈액질환이 위험인자이다. 진균감염의 치료는 Amphotericin B를 이용하는데 사용한 환자의 70%에서 효과를 보인다.

증례 1에서 치근단 농양에 의한 협부종창 및 치은괴사는 조기에 치석제거를 통한 원인제거 및 부분 상악골절제술을 시행하여 추후 계속되는 항암치료시에 감염원으로 작용할 수 있는 감염원을 조기에 제거한 결과 양호한 치료결과 및 좋은 예후를 보였다. 이에 반해 증례 2에서는 하순 점막 조직검사 시기와 항암화학요법 시기가 중첩되어 하순점막 괴사가 발생한 이후에도 지속적인 항암화학 치료가 계속되어 증상이 보다 악화되었다. 확대된 괴사부위를 제거하기 위해 부분 하악골절제술을 시행하였으나 구강내에 고량형태의 하악골 수질면이 노출되게 되었고 이 부위를 통한 2차적인 감염이 가능한 상태로 항암화학 치료를 지속적으로 받게 되었다. 완전관해되지 않은 상태에서 백혈병이 재발되면서 전신적 건강상태는 보다 악화되어 종국에는 사망하게 되었다.

두 증례를 비교할 때 공통점은 구강내에 감염원이 존재하여 점막괴사 소견을 보였다는 점이다. 이와 같이 진단명이 같고 병소의 위치 및 진행양상이 비슷한 두가지 사례가 다른 결과를 가져온 것은 치료적 처치의 개입시기와 처치 방법의 차이에 있다고 생각해 볼 수 있다. 증례 1의 경우 혈액내과와 지속적인 협진하에 환자의 전신적 건강상태를 조절하여 적절한 치료개입 시기를 결정할 수 있었고 구강내의 감염원도 양호한 수준으로 제거할 수 있었다. 그러나 증례 2의 경우 불행하게 백혈병진단 받기 5일전에 치과조직 검사를 받게 되어 연조직 치유가 완전히 이루어지지 않은 상황에서 항암치료를 받게 되었으며 이는 해당조직부의 괴사를 초래하였다. 또한 이후의 괴사조직 제거 시에도 전방 괴사부를 완전히 제거해내지 못하고, 부분 하악골절제술을 시행하였다. 백혈병의 재발로 인해 재관해유도 화학요법을 받은 경우로 증례1에 비해 불량한 예후가 예견되는 상황이었지만 노출된 하악 치조골은 감염원의 잠재인자였다.

Table 3. Medication Treatment on the Generalized Fungal Infection

Healthy patient	Patient with hematopoietic disease
Medication Amphotericin B 2weeks IV Medication	Step 1 (Prophylaxis, ANC<1000) Itraconazole 1 week PO Medication (400 mg per day) Step 2 (Symptomatic treatment) Amphotericin B IV Medication (0.6V per day)

IV. 결 론

최근 급성 백혈병의 치료는 완전관해의 유도과 관해상태의 강화 내지는 유지를 통한 생존기간의 연장 혹은 완치에의 접근에 있다¹⁾. 첫번째 관해유도 요법으로 완전관해가 되지 않으면 일정기간 후에 다시 관해유도 요법을 시행하여야 하므로¹¹⁻¹²⁾, 이 경우, 무과립구 기간이 길어지고 이에 따르는 감염의 기회가 많아지며, 반복되는 화학요법제의 투여로 인한 부작용 등이 증가하게 되므로, 유병율 및 사망률의 증가하게 된다¹³⁾. 이렇듯 백혈병 치료의 관건이 되는 관해를 유도하는데 있어 가장 큰 장애요소로 작용하는 것은 감염이며⁷⁾, 화학요법의 부작용으로 발생한 감염병소는 더욱 큰 감염을 일으키는 원인인자로 작용한다¹⁴⁾.

혈액질환 환자에서는 흔하게 구강내 점막염증 소견을 보이며 전체 혈액질환 환자의 20~45%에서는 진균감염을 동반하여¹⁵⁻¹⁷⁾ 그 범위가 주변조직으로 확산되며 증상이 악화되는 양상을 보인다. 구강점막이 높은 유사분열지표(high mitotic index)로 인해 빠른 성숙속도를 보여 화학요법의 부작용을 쉽게 보였던 것처럼 혈액질환환자의 점막염증 소견은 환자의 전신 상황의 개선과 함께 빠르게 호전되는 경우가 많다¹⁸⁻¹⁹⁾. 그러나 수술적 접근을 요할시에는 환자의 전신상태를 평가하고, 적절한 약제를 선택하며, 적절한 치료의 시기를 결정하기 위하여 내과의와의 긴밀한 협진을 유지하는 것이 필수적이다.

참고문헌

- Lee JT, Ryu MJ, Lee KB et al : Discussion of remission failure in adult acute myelogenous leukemic patient. *Kor J of Internal Med* 29 : 2, 1985.
- Estey EH, Keating MJ, McCredive KB et al : Causes of initial remission failure in acute myelogenous leukemia.

- Blood 60 : 30, 1982.
- Turhal NS : Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort. *Support Care Cancer* 55 : 8, 2000.
- Lee DK, Back JY, Seo JP et al : Fungal infection in the hematopoietic patients. *Kor J of Internal Med* 20 : 17, 1984.
- Shin WS, Park SY, Kim CC et al : Analysis of the infection in the acute leukemia. *Kor J of Internal Med* 27 : 1300, 1984.
- Lee MS, Oh YD, Seo CW et al : Study of the infection in the acute leukemia. *Kor J of Internal Med* 27 : 1305, 1984.
- Jin JY, Hong YS, Kim HK et al : Complete remission induction for patients with acute myelogenous leukemia. *Kor J of Internal Med* 30 : 1, 1986.
- Passe S : Acute nonlymphoblastic leukemia. *Cancer* 46 : 1731, 1980.
- Gale RP : Intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Ann Inter Med* 94 : 753, 1981.
- Gale RP : Advances In the treatment of acute myelogenous leukemia. *New Eng J Med* 300 : 1189, 1979.
- Champlin R, Gale RP : Acute lymphoblastic Leukemia : recent advances in biology and therapy. *Blood* 73 : 2051, 1989.
- Hoelzer D, Gale RP : Acute lymphoblastic Leukemia in adult. *Seminar Hematol* 24 : 27, 1987.
- Foon KA, Todd RF : Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 68 : 1, 1986.
- Omura GA, Moffitt S, Volgler R et al : Combination chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. *Blood* 55 : 199, 1980.
- Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, et al : Improved results of treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 69 : 1242, 1987.
- Enno A, Golman JM, Galton DAG : Cotrimetoxazole for prevention of infection in acute leukemia : *Lancet* 2 : 395, 1978.
- Anderson PM, Schroder G, Skubitz KM : Oral glutamineduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 83 : 1433, 1998.
- Bodey GP : Current status of prophylaxis of infection protective environments. *American J Med* 76 : 638, 1984.
- Admietz IA, Rahn R, Reimer K : Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. *Support Care Cancer* 6 : 373, 1998.
- Enno A, Golman JM, Galton DAG : Cotrimetoxazole for prevention of infection in acute leukemia. *Lancet* 2 : 395, 1978.

저자 연락처

우편번호 150-713
서울특별시 영등포구 여의도동 62번지
성모병원 구강악안면외과
이상화

Reprint Requests

Sang-Hwa Lee
Dept. of OMFs, St. Mary's Hospital, College of Medicine, Catholic Univ.
#62, Yoido-Dong, YoungDungPo-Ku, Seoul, 150-713, Korea
Tel: 82-2-3779-2148 Fax: 82-2-769-1689
E-mail: justina@catholic.ac.kr

원고 접수일 2005년 12월 16일
게재 확정일 2006년 2월 27일

Paper received 16 December 2005
Paper accepted 27 February 2006