

상악골에 발생한 비뇌감염형 Mucormycosis 1례

대전율지병원 악안면구강외과

허원실 · 이민정 · 강승우 · 오상윤 · 백경식

대전율지병원 소아과

최규철

RHINOCEREBRAL MUCORMYCOSIS ON MAXILLA : A CASE REPORT

Huh Won-Shil, D. D. S., Ph. D., Lee Min-Jeong, D. D. S., Kang Seung-Woo, D. D. S., Oh Sang Yoon, D. D. S., Back Gyung Sik, D. D. S.

Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Eulji General Hospital, Daejeon, Korea

Choeh Kyu-Chul, M. D., Ph. D

Department of Pediatrics, Eulji General Hospital, Daejeon, Korea

We experienced a case of rhinocerebral form of mucormycosis in a 9-year-old male suffered from acute lymphocytic leukemia (FAB L₂). On 15th day of induction chemotherapy (Hospital day 23) pain, tenderness and swelling on left maxillary area of face were noticed. We confirmed mucormycosis by biopsy of mass in left maxillary sinus. He expired on Hospital day 47.

Key words : Mucormycosis, Rhinocerebral, Leukemia

I. 서 론

복합 화학요법의 개발로 소아 백혈병의 치료 성적이 좋아짐에 따라 치료중의 감염성 질환이 중요한 문제점으로 대두됐다. 특히 소아암에서 고형종양 환자보다 백혈병이나 악성 림프종 환자에서 패혈증의 발생빈도가 높다는 보고가 있다¹⁾.

치료도중 과립구 감소증이 있는 환자에서 발열의 원인으로 진균 감염은 흔하지 않은 원인에 속하나 총과립구수가 100/mm³ 이하로 심한 과립구 감소증이 있거나 과립구 감소증이 2주이상 지속되고 광범위 항생제를 장기간 사용하거나 부신피질 호르몬제제를

사용하게 되면 진균감염의 발생빈도가 높아지게 된다.

Mucormycosis는 거의 면역기능부전 환자에서만 관찰할 수 있는 드문 진균감염으로 주로 기회감염에 의한다. 5가지의 주된 임상양상을 보이는데 암환자에서는 비뇌감염(rhinocerebral infection)과 폐감염으로, 당뇨병이나 대사성 산증 환자에서는 비뇌감염으로, 화상환자에서는 피부감염으로, 영양실조나 위장관 질환에서는 위장감염의 형태로 잘 발생한다. 비뇌감염이 가장 흔한 형태로 암환자에서 원발질환의 호전이 없는 경우에는 사망율은 거의 100%에 이른다²⁾

저자 등은 급성림프구성 백혈병(FAB분류 L₂형)으로 진단받은 9세 남아에서 도입요법도중 좌측 상악동에서 시작한 비뇌감염 형태의 Mucormycosis 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증 례

환아: 정○성, 9세 남아

주소: 약 1주일간의 안면창백

과거력: 특기사항 없음.

현병력: 입원 20일전부터 미열과 기침으로 개인 의원에서 치료도중 입원 7일 전부터 완전해진 안면 창백으로 입원하였다.

이학적 소견: 입원당시 체중 23kg(10~25p), 신장 135cm(75~90p), 맥박 64/분, 호흡 24/분이었다. 의견상 만성 병색을 보였고 의식은 명료하였다.

안면과 결막이 창백하였고, 공막에 황달은 없었으며, 인두 충혈은 없었고, 경부임파절이 촉진되었다. 복부 소견상 간과 비장이 각각 2횡지씩 촉진되었다. 신경학적 검사상 이상소견은 없었다.

검사소견: 입원당시 혈색소 5.1g%, 적혈구 용적 14%, 백혈구수 54,900/mm³(중성구 7%, 림프구 11%, 아세포 82%), 혈소판수 32,000/mm³, 망상 적혈구 0.8% 적혈구침강속도 8mm/hr였다. 출혈시간 10분이상, PT 13.1초, PTT 30.4초였다. 혈청 생화학검사상 GOT 20 IU/L, GPT 5 IU/L, alkaline phosphatase 78 U/L, bilirubin 0.5mg/dl, albumin 3.7g/dl protein 7.1g/dl, BUN 8mg/dl, creatinine 0.6mg/dl, uric acid 5.0mg/dl, LDH 806 U/L였다. 뇌척수액 검사상 백혈구 0/mm³, 적혈구 5/mm³였다. 골수검사상 세포충실도는 거의 100%였으며, 약한 호염기성의 세포질을 갖는 아세포가 80%를 차지하고 있었고 PAS염색에 양성, peroxidase 염색에 음성을 나타내었다.

치료 및 경과: 입원 제3병일째부터 cefuroxime과 gentamicin을 사용하였으며 제8병일째부터 vincristine, prednisolone, L-asparaginase, intrathecal methotrexate로 도입요법을 시작하였다. 화학요법 시작 15일째(제23병일)부터 좌상 제1소구치 부분의 치통을 호소하기 시작하였으며 점차 그 부위의 안면 부종이 나타났다. 제22병일 부터 말초혈 과립구수가

500/mm³이하로 감소하였고 혈소판수가 20,000/mm³ 이하로 감소하여 4차체에 걸쳐 platlet pheresis에 의한 혈소판 수혈을 시행하였다. 제35병일부터 안면부종이 더욱 심해지고(Fig. 1,2) 고열이 나며 복부의 통증이 심해져서 사용중인 cefuroxime과 gentamicin대신에 3세대 항생제인 ceftriaxone과 amikacin을 사용하였고 ketoconazole과 bactrim을 추가하였다 도입요법 제28일째인 제36병일에 골수천자 소견상 부분관해의 소견을 보이고 말초혈 백혈구수 1500/mm³중 아세포가 14%의 소견을 보여 vincristine, daunorubicin, L-asparaginase, dexamethasone과 함께 척수강내 cytosine arabinoside, hydrocortisone, methotrexate주입으로 재 도입 요법을



Fig. 1. Facial swelling with necrosis of skin on day 36 chemotherapy.



Fig. 2. Necrotic swelling of gum around left upper 1st premolar on day 36 of chemotherapy

III. 고 찰

실시하였다. 치료중 열은 미열이었으나 안면부종이 더욱 심하여져서 제41병일부터 5일간 γ -globulin을 정맥주사하였다. 제44병일에 복시(diplopia)가 나타나 실시한 뇌 컴퓨터 단층촬영상 좌측 상악동내에 종괴가 형성되어 종괴가 안면부의 골 침식과 안면부 연부조직으로 확장된 소견을 보였다(Fig. 3). 제44병일에 실시한 조직검사 소견상 다층의 가지를 내는 넓은 hyphae가 관찰되어 Mucormycosis에 합당한 소견이었다(Fig. 4). 제46병일에 좌측시력의 손실후 의식의 혼탁이 오고 제47병일에 사망하였다.

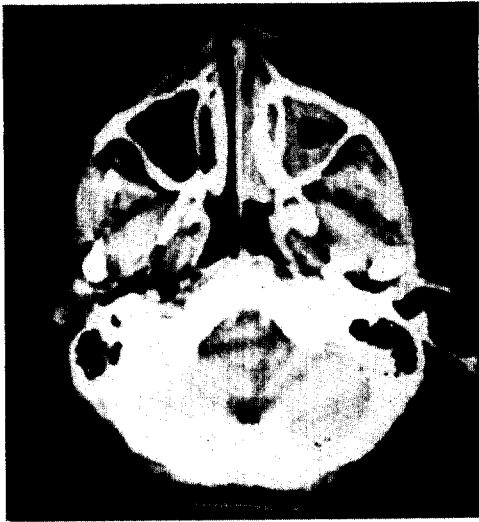


Fig. 3. CT finding on day 37 of chemotherapy showing opacification of left nasal cavity and maxillary sinus.

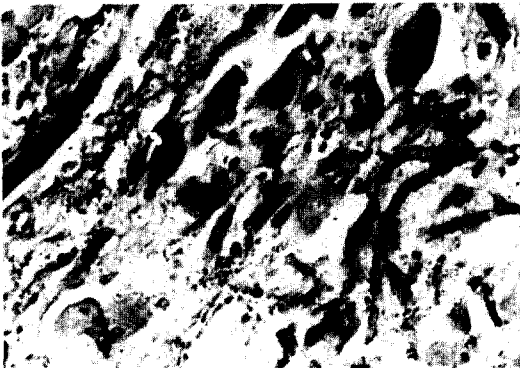


Fig. 4. This section discloses portions of skeletal muscle showing interstitial infiltration of broad haphazardly arranged hyphae. (methanamine-silver stain, $\times 200$)

Mucormycosis는 Zygomycetes강 Mucorales 목에 속하는 진균의 감염을 의미한다. 이중 면역기능 부전 환자에서 감염을 일으키는 것은 *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*가 주된 종(species)이다. Mucoraceae종은 면역기능 부전 환자에서 기회감염에 의한 진균감염중 3번째 빈도를 차지하여 5~15%를 점유한다³⁻⁶⁾.

Mucorales는 감염된 조직내에서 넓고 격막(septate)이 없는 hyphae를 유지하며 불규칙하게 직각의 가지를 내고 있다. 이 진균은 자연에서 토양, 과일, 부패된 동식물 조직에 널리 퍼져 있다. 공중의 포자(spore)를 흡입하는 것이 주된 감염 경로이다.

사람의 백혈구는 시험관내 실험에서 *Rhizopus*의 hyphal form을 손상시킨다⁷⁾. 그러나 백혈구 감소증의 동물에서 심한 전신 감염이 아니라 국소적 감염 반응이 생기기 때문에 백혈구가 유일한 방어 수단은 아니고⁸⁾ 혈청내 인자가 작용할 것으로 추측하고 있다. 정상인의 혈청이 시험관내 실험에서 *Rhizopus*의 성장을 방해했으나⁹⁾ 백혈병 환자의 혈청은 진균의 성장을 억제하지 못하거나 억제력이 미약하였다¹⁰⁾.

Mucormycosis에는 5가지의 임상형태가 있다. 즉 비뇌(rhinocerebral) 감염, 폐 감염, 파종성(disseminated) 감염, 위장관 감염과 피부 감염이 있다²⁾.

이중 비뇌감염이 가장 흔한 임상형태이다. 본 증례의 경우도 비뇌감염이었다. 비뇌감염 환자의 70%는 당뇨병이 선행되었고, 10%는 신장질환이나 위장관 질환에 따른 대사성 산증이 동반된 경우였으며 암환자가 차지하는 비율은 소수이다^{11,12)}.

비뇌감염은 대개 비인두강 점막을 통해 침입하여 비강, 부비동, 안구, 뇌의 전두엽으로 진행된다¹³⁾. 병리학적인 특징은 혈관의 침범, 허혈성 경색, 출혈성 괴사로 인한 흑회색 조직소견이다.

비뇌감염의 초기증상은 안면과 안구의 통증, 비배설물, 두통, 열, 안면종창이다^{14,15)}. 감염이 해면정맥동, 내경동맥, 뇌의 전두엽으로 진행됨에 따라 뇌신경 마비, 경련, 의식 혼탁, 반신마비 등이 올 수 있다. 비인두강의 침범부터 사망까지의 감염경과가 매우 빨라서 3일밖에 안 될 수도 있다.

조직검사에서 non-septate hyphae를 발견하거나 배양검사에서 진균을 동정하는 것이 가장 확실한 진단법이다. 부비강의 방사선 사진에서 부비강의

흔락을 약 40%에서 관찰할 수 있으며 10%에서 골 침식이 발견된다. air-fluid level이 보이지 않는것이 특징이다¹¹⁾. 뇌 전산화 단층촬영은 질환의 진행정도를 파악하는데 도움을 준다. 최근 MRI scan을 이용하여 Mucormycosis감염의 예측, 내경동맥내 혈전의 유무, 진행정도를 파악하고 있다¹⁶⁻¹⁸⁾.

감별진단 할 것은 Aspergillus 감염과 Pseudomonas aeruginosa 감염이다. 현재까지 Mucormycosis를 진단할 혈청학적 검사법은 없다.

치료의 관건은 조기진단, 수술에 의한 변연절제(debridement), 항진균 화학요법, 그리고 원발질환의 회복이다^{11,14-16)}. 반신마비, 안면괴사, 안구돌출, 시력상실 등은 중증 감염을 의미하며 예후가 좋지 못하다. 혈관내 혈전으로 인해 amphotericin B가 감염조직내로 들어갈 수 없으므로 수술에 의한 변연절제술이 치료에 매우 중요하다. amphotericin B가 Mucormycosis에 유일한 치료약제로 알려져 왔으나¹²⁾ 최근 fluconazole을 사용하여 회복시킨 경우도 있다¹⁷⁾. 또한 고압 산소 요법이 치료에 도움이 된다는 보고도 있다¹⁸⁾.

예후는 원발질환에 따라 크게 좌우된다. 당뇨병에서는 대사성 산증이 교정되면 사망율은 20% 정도 이나 백혈병과 같은 혈액암에서는 원발질환의 회복이 없는 한 사망율은 거의 100%이다^{11,19)}. 그러나 최근 백혈병에서 a-interferon을 병행한 치료로 감염에서 회복된 증례의 보고도 있다^{20,21)}.

국내에서는 당뇨병환자에서 발생한 비뇌감염형 1례²²⁾와 정상인에서 외상부위에 발생한 근육괴사형 1례²³⁾가 보고된 바 있다.

IV. 결 론

저자 등은 급성 림프구성 백혈병으로 진단받은 9세 된 남아에서 도입 항암 화학요법 도중 좌측 안면부에 동통과 종창이 나타나 조직검사를 실시하여 Mucormycosis로 진단한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Miser JS, Miser AW, Bleyer WA : Septicemia in childhood malignancy. Analysis of 101 con-

- secutive episodes. Clin Pediatr 20 : 320-323, 1981
- Myer RD, Rosen P, Armstrong D : Phycomycosis complicating leukemia and lymphoma. Ann Intern Med 77 : 871-879, 1972
- Bodey GP : Fungal infections complicating acute leukemia. J Chronic Dis 19 : 667-687, 1966
- Hart PD, Russell E Jr, Remington JS : The compromised host and infection. II. Deep fungal infection. J Infect Dis 120 : 169-191, 1969
- Mirsky HS, Cuttner J : Fungal infection in acute leukemia. Cancer 30 : 348-352, 1972
- Cho SY, Choi HY : Opportunistic fungal infection among cancer patients. Am J Clin Pathol 72 : 617-621, 1979
- Diamond RD, Krzesicki R, Epstein B, Jao W : Damage to hyphal forms of fungi by human leukocytes in vitro. Am J Pathol 91 : 313-323, 1978
- Bauer H, Sheldon WH : Leukopenia with granulocytopenia in experimental mucormycosis (Rhizopus oryzae infection). J Exp Med 106 : 501-507, 1957
- Gale GR, Welch AM : Studies on opportunistic fungi. I. Inhibition of Rhizopus oryzae by human serum. Am J Med Sci 241 : 604-612, 1961
- Owens AW, Shacklette MH, Baker RD : An antifungal factor in human serum. I. Studies of Rhizopus rhizopodiformis. Sabouraudia 4 : 179-186, 1965.
- Blitzer A, Lawson W, Myers BR, Biller HF : Patient survival factors in rhinocerebral mucormycosis. Laryngoscope 90 : 65-648, 1980
- Ferry AP, Abedi S : Diagnosis and management of rhino-orbitocerebral mucormycosis(phycomycosis). A report of 16 personally observed cases. Ophthalmology 90 : 1096-1104, 1983
- Straatsma BR, Zimmerman LE, Gass JDM : Phycomycosis : a clinicopathologic study of fifty-one cases. Lab Invest 11 : 963-985, 1962.

14. Pillsbury HC, Fischer ND : Rhinocerebral mucormycosis. *Arch Otolaryngol* 103 : 600-604, 1977
15. Myers BR, Wormser G, Hirschman SZ, Blitzer A : Rhinocerebral mucormycosis : premortem diagnosis and therapy. *Arch Intern Med* 139 : 560, 1979
16. Galetta SL, Wulc AE, Goldberg HI, Nichols CW, Glaser JS : Rhinocerebral mucormycosis : management and survival after carotid occlusion. *Ann Neurol* 28 : 103-107, 1990
17. McDevitt GR Jr, Brantley MJ, Cawthon MA : Rhinocerebral mucormycosis : a case report with magnetic resonance imaging findings. *Clin Imaging* 13 : 317-320, 1989
18. Yousem DM, Galetta SL, Gusnard DA, Goldberg HI : MR findings in rhinocerebral mucormycosis. *J Comput Assist Tomogr* 13 : 878-882, 1989
19. Rosenberg SW, Lepley JB : Mucormycosis in leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 54 : 26-32, 1982
20. Bennett CL, Westbrook CA, Gruber B, Golomb HM : Hairy cell leukemia and mucormycosis. Treatment with alpha-2 interferon. *Am J Med* 81 : 1065-1067, 1986
21. Cook BA, White CB, Blaney SM, Bass JW : Survival after isolated cerebral mucormycosis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 11 : 330-333, 1989
22. 강명석, 이선호, 남형, 장철훈, 이은영, 손한철, 김순호 : 당뇨병 환자에서 *Rhizopus*에 의한 Rhinocerebral Mucormycosis를 동반한 1예. *대한임상병리학회지* 10 : 230-231, 1990
23. 이재숙, 김대원, 이갑노 : *Mucor species*에 의한 Myonecrosis 1예. *대한임상병리학회지* 10 : 389-391, 1990