

베체트 장염에 병발한 장모균증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병 연구소, 외과학교실*, 병리학교실[†]

한송이 · 김덕환 · 박재준 · 문창모 · 김은수 · 천재희 · 김태일 · 백승혁* · 김호근[†] · 김원호

A Case of Ileal Mucormycosis in a Patient with Gastrointestinal Behcet's Disease

Song Yi Han, M.D., Duk Hwan Kim, M.D., Jae Jun Park, M.D., Chang Mo Moon, M.D., Eun Soo Kim, M.D., Jae Hee Cheon, M.D., Tae Il Kim, M.D., Seung Hyuk Baik, M.D.*, Hogeun Kim, M.D.[†], Won Ho Kim, M.D.

Departments of Internal Medicine, Surgery* and Pathology[†], Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Zygomycosis (mucormycosis) is a rare fungal infectious disease, usually found in association with an immunocompromised state. Gastrointestinal mucormycosis is extremely rare and fatal, thus it is important to detect and manage this disease at an early stage in an effort to improve survival. To date, no cases of mucormycosis superimposed on gastrointestinal Behcet's disease have been reported. Herein we report a case in which gastrointestinal mucormycosis occurred in a 17-year-old-female with Behcet's disease. The patient recovered from her disease after undergoing an ileocecectomy. (*Intest Res* 2008;6:140-144)

Key Words: Mucormycosis; Behcet Syndrome; Intestine, Small

서 론

모균증(mucormycosis)은 접합균강(class *Zygomycetes*)에 속하는 조균목(order *Mucorales*) 진균에 의해 드물게 발생하는 기회감염증으로 *Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor* 목이 원인균으로 알려져 있다.¹ 주로 케토산혈증이 동반된 당뇨병, 호중구 감소, T세포 기능부전, 스테로이드 사용, deferoxamine을 이용한 철킬레이트화 치료를 받는 환자, 영양실조 상태 등에서 발생하며 치사율이 높다.^{2,3}

가장 흔한 형태는 비대뇌형(rhinocerebral)이지만 그 외 폐형(pulmonary), 피부형(cutaneous), 위장관형(gastrointestinal), 범발형(disseminated) 등으로 나타난다.^{4,5} 특히 위장관 모균증은 전체 모균증 중 가장 드문 형태로,⁶ 그 중에서도 소장 침범은 더욱 드물다.^{7,8} 또한 다

른 임상 형태와 달리 비교적 면역기능이 유지되는 영양실조 환자에서 호발하며 사망률이 더 높은 경향이 있다.⁹ 국내에서는 백혈병 항암 치료 후 발생한 소장 모균증에 대한 보고가 있으나,^{10,11} 아직까지 염증성 장질환 치료 도중 발생한 위장관 모균증에 대한 보고는 없는 상태이다. 저자들은 약물치료에 불응하는 베체트 장염 환자에서 수술을 통해 말단회장 모균증을 진단 받고 완치된 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

17세 여자가 내원 2주 전부터 악화된 복통을 주소로 내원하였다. 환자는 1년 전 구강궤양 및 우하복부 통증으로 내원하여 시행한 대장내시경검사서 말단회

접수 : 2008년 9월 23일 수정 : 2008년 10월 14일

승인 : 2008년 11월 3일

• 연락처 : 김원호, 서울시 서대문구 신촌동 134 (120-752)

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 02) 2228-1950, Fax: 02) 393-6884

E-mail: kimwonho@yuhs.ac

Received : September 23, 2008. Revised : October 14, 2008.

Accepted : November 3, 2008.

• Correspondence to : Won Ho Kim, M.D., Department of

Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,

134, Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1950, Fax: +82-2-393-6884

E-mail: kimwonho@yuhs.ac

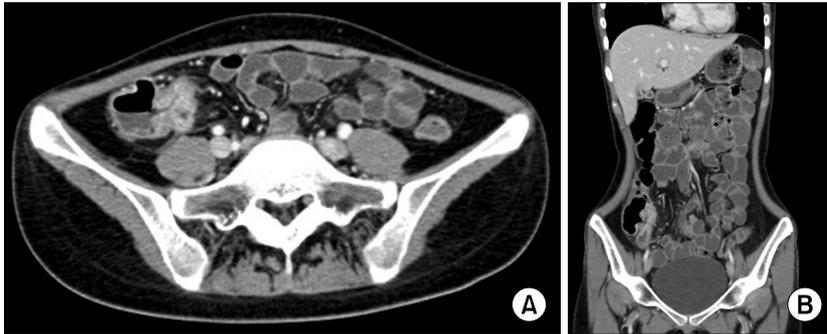


Fig. 1. Abdomino-pelvic CT scan. Segmental wall enhancement with perienteric fat infiltration is noted in the terminal ileum and ileocecal valve.



Fig. 2. Surgical specimen of laparoscopic ileocecectomy. On examining the mucosal surface, a well-defined ulcer is noted, measuring 4.5×4 cm. It is 3 cm apart from the proximal resection margin and 2.5 cm apart from the distal resection margin.

장, 맹장, 상행결장을 침범하는 베체트 장염으로 진단 받고 외래에서 5-ASA 3 g, prednisone 5-10 mg 투약 중이었다. 내원 5개월 전과 2개월 전에 복통의 악화로 스테로이드 증량 후 증상 호전되어 감량하였고, 2개월 전부터는 infliximab 200 mg 총 2회 사용하였다. 내원 2주 전 복통이 다시 악화되어 재평가와 치료를 위해 입원하였다. 환자는 학생이었으며, 특별한 병력은 없었고 아버지가 고혈압으로 치료 받고 있는 것 외에 과거력이나 가족력에서 특이 사항은 없었다.

입원 당시 활력 징후는 혈압 110/75 mmHg, 맥박 68 회/분, 체온 36.5°C, 호흡수 20회/분이었고, 체중 39 kg, 키 153 cm로 만성 병색과 함께 심한 체중감소 소견을 보였다. 복부 진찰소견에서 우하복부와 명치부에 압통을 보였으나, 반발통은 없었고 만저지는 중괴도 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 11,880/mm³, 혈색소

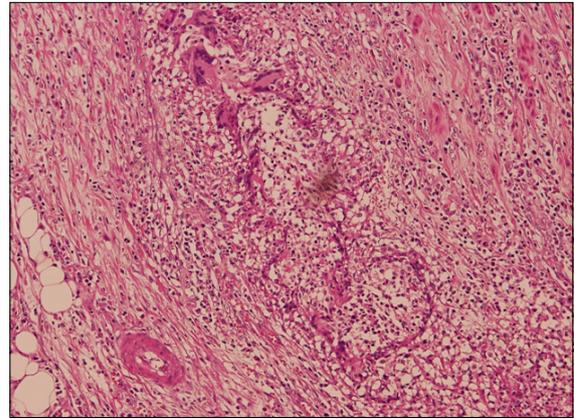


Fig. 3. Histologic finding. Microscopic examination shows a necrotizing granulomatous vasculitis (H&E stain, ×100).

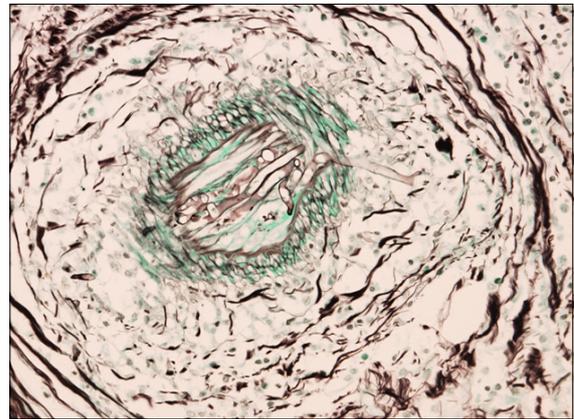


Fig. 4. Histologic finding. Mucorales appear in vessel as broad hyphae with the right angle branching (GMS stain, ×400).

12.1 g/dL, 혈소판 409,000/mm³, ESR 86 mm/hr, C-반응단백 0.334 mg/dL이었고, 혈청 생화학검사는 총단백 7.6 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, AST 15 IU/L, ALT 16

IU/L, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL이었다.

복부 컴퓨터단층촬영에서 말단회장과 회맹부에 주변의 지방침윤을 동반한 분절성 조영증강과 혈관분포(vascularity)가 증가된 소견을 보였다(Fig. 1A, B). 수개월간의 약물 치료에도 호전이 없고 전신상태가 점차 악화되어 약물 치료에 불응하는 베체트 장염으로 판단하여 이후 말단회장 및 맹장 절제술을 시행하였다.

수술 소견에서 말단회장과 맹장에 걸쳐 4.5×4 cm의 변연이 분명한 궤양이 관찰되었고(Fig. 2), 현미경 소견에서 괴사성 육아종성 혈관염 소견과 함께 다수의 모균 균사가 보였다(Fig. 3). 또한 Gomori methenamine silver (GMS) 염색을 통해 혈관 내에 다수의 모균 균사가 침범하는 것을 관찰하였다(Fig. 4). 절제 위위부 및 근위부에는 모균과 혈관침습성 병변 없이 깨끗하였다. 베체트 장염에 병발한 장모균증으로 더 이상 추가 치료 없이 퇴원하였고 외래 추적관찰 시 영양 및 전신상태가 수술 전보다 현저하게 호전되었다. 1년 동안 외래 추적관찰 중이며 관해 상태로 5-ASA 3 g을 유지하고 있다.

고 찰

접합균증(zygomycosis)은 접합균강(class Zygomycetes)에 속하는 조균목(order Mucorales) 진균과 파리곰팡이목(order Entomophthorales) 진균에 의한 감염증을 일컫는다. 이전에는 조균목(order Mucorales)에 의한 감염이 대부분으로 모균증(mucormycosis)이라고 불리웠으나, 최근에는 접합균강 진균에 의한 혈관침습성 질병을 모두 일컫는 접합균증이라는 용어가 더 선호된다. 조균목 진균(*Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor* 목)은 주로 급격히 발생하고 빠르게 진행하여 사망률이 높은 혈관침습적인 병변을 일으키는 반면, 파리곰팡이목 진균(*Basidiobolus* 목)은 비교적 만성적인 경과를 취하여 육아종을 형성하는 경향이 있다.^{1,6,12}

접합균강 곰팡이는 전 세계적으로 분포하고 있으며, 토양이나 부패 유기체에서 흔히 발견된다.¹³ 주로 흡입, 섭취, 피부노출 등에 의해 감염되며, 미국의 한 모집단 조사에서는 백만 명당 1.7명의 발생률을 보고하였다. 정상 면역기능을 가진 사람은 침입한 곰팡이 포자에 대한 제거 능력을 가지지만, 당뇨(특히 케토산혈증이 동반되거나 혈당 조절이 불량했던 경우), 만성 대사성 산증, deferoxamine 치료를 받고 있는 환자 및 철 과잉상태, 면역능력저하(호중구 감소증, 스테로이드 사용, 이식환자, HIV 감염), 피부결손상태, 미숙아, 영양실조 등에서 더 쉽게 감염되는 것으로 알려져 있

다.

접합균증은 비대뇌형, 폐형, 피부형, 위장관형, 범발형, 기타 등 6가지의 임상 형태로 나누게 되며, 이러한 임상 형태는 선행 질환과 관련이 있다. 케토산혈증을 동반한 당뇨 환자에서는 비대뇌형, 호중구감소증이나 스테로이드 사용 환자에서는 폐형과 범발형, deferoxamine 치료를 받은 경우에는 범발형, 영양실조 상태는 위장관형, 피부 손상이 있는 경우에는 피부형이 주로 관련되어 있다. 이것은 선행 질환에서 특정 면역능력의 결핍과 관련이 있을 것이라고 짐작하고 있다.^{4,5}

이 중 위장관 모균증은 전체 모균증의 7%를 차지하는 가장 드문 형태로,⁶ 발효 우유나 빵류와 같은 오염된 음식물 등을 통해 포자가 직접 소화관에 침범하여 일어난다. 대부분 극도의 영양결핍 상태나 신생아 및 영아에서 발생하며, 특히 신생아에서는 괴사성 위장관염(necrotizing enterocolitis)의 형태로 나타난다. 그 외 드물게 호중구감소증 환자, AIDS, 전신성홍반성낭창(systemic lupus erythematosus), 장기이식 환자에서도 보고된 바 있다.^{14,15} 염증성 장질환 환자도 스테로이드, 면역억제제, 생물학 제제 등의 잦은 사용으로 인해 면역저하 상태에 있는 경우가 많으며 이론적으로 모균증 발생 가능성이 있다. 하지만 아직까지 염증성 장질환에 병발한 모균증에 대한 증례 보고는 없었다. 따라서 이번 증례가 염증성 장질환에서 발병한 첫 번째 모균증 증례이다.

위장관 모균증은 소화기계 모든 부위에서 발생할 수 있다. 위에서 가장 흔하고 대장, 회장 순으로 나타나며 드물게 간이나 비장, 췌장 등을 침범할 수 있다.^{7,8} 증상으로는 비특이적인 복통이나 복부 팽만감이 구역 및 구토와 동반하여 나타나는 것이 가장 흔하며, 따라서 증상만으로 다른 위장관 질환과 감별하기 쉽지 않다. 그 외 발열, 토혈, 혈변, 복강 내 농양, 장천공으로 인한 복막염, 패혈증으로 진행된 상태에서 발견되기도 한다. 특히 이번 증례에서는 모균증이 베체트 장염이 있는 궤양 부위에 발생하여 수술 전 진단이 쉽지 않았다. 따라서 염증성 장질환 환자에서 치료에 반응하지 않는 경우 기회 감염의 가능성에 대해 항상 염두에 두어야 한다는 점을 일깨워 주는 증례이다.

위장관 모균증의 전형적인 육안 소견은 변연이 분명한 검은 색의 궤양으로 때로 협착을 동반하여 나타날 수 있다. 내시경으로 관찰하면, 버섯 모양으로 생긴 부드럽고 매끄러운 녹색 곰팡이 덩어리가 장벽에 붙어 있는 것을 볼 수 있다. 때로는 궤양 위쪽으로 검은 색 가피가 덮여 있는 것이 관찰되기도 하며 이는 거의 진단적 가치가 있다고 알려져 있지만, 확진은 조직검

사를 통해 이루어진다. 진균 감염이 의심되는 조직에서 특징적인 모균의 균사와 동반된 조직의 괴사 및 혈관침습 소견을 확인하면 확진이 가능하다. 감염된 조직에서 균사가 확인되더라도 배양을 통해 진균이 항상 분리되는 것은 아니지만, 분리되는 경우 진단에 도움을 줄 수 있다. 혈관침습이 있더라도 혈액 및 소변의 진균 배양 검사는 도움이 되지 않는다. 그 외 ribosomal DNA sequencing kit, 항체 검사 등이 시도되고 있으나, 아직까지 유효하지는 않다.^{1,16} 그러나 아직까지 발표된 증례 수가 적기 때문에 일정한 내시경 소견이나 검사실 소견이 확립된 것이 없으며 이 질환에 대해 의심해 보는 것이 가장 중요하다.

치료는 조기 진단이 가장 중요하며, 일단 진단이 되면 최대한 빨리 감염 조직을 적극적으로 절제하고 항진균제를 사용하는 것을 권유하고 있다. 또한 선행질환을 조절하여 가능한 환자의 면역능력을 높일 수 있도록 한다. 접합균은 일반적으로 azole 계의 항진균제에 내성을 보이기 때문에 amphotericin을 사용하며 감수성 검사를 통해 rifampin, terbinafine 등과 병합요법을 시행해 볼 수 있다.¹⁷ Amphotericin은 보통 매일 1 mg/kg의 용량으로 4-8주간 투여하게 되며, 총 2-4 g 정도가 필요하다. 이번 증례는 수술 전 진단이 어려워 수술 후에 확진된 경우로 환자의 임상 경과가 수술 후 양호하여 추가적인 항진균제 사용은 하지 않았다. 대부분의 증례 보고에 따르면 수술 전 모균증을 진단 받은 경우, amphotericin을 시작하면서 수술을 되도록이면 빨리 시행하는 것이 원칙이며, 환자 상태에 따라 수술적 치료가 불가능하면 amphotericin 단독으로 치료 받기도 하였다. 수술 후 진단된 경우에서도 대부분 amphotericin을 투여했지만, 정상 면역기능을 가진 환자에서 단기간 소량의 amphotericin을 사용하였거나(매일 0.6 mg/kg, 1주간 정주) 절제면 음성이었던 경우 amphotericin 치료 없이 퇴원 후 경구용 fluconazole을 투여하여 양호한 경과를 보였던 증례도 있었다.^{18,19} 이러한 증례들이 아주 드물기는 하지만, 특히 면역능력이 정상인 환자에서 완전절제 후 항진균요법의 필요성에 대해서 더 연구가 더 필요하다는 것을 시사하는 증례라 할 수 있겠다. 아직까지 수술 단독으로 완치된 모균증 증례는 없었으며, 본 증례의 경우 1년 동안 추적관찰 시 양호한 경과를 보이고 있기는 하지만, 앞으로 주의 깊게 환자의 경과를 추적관찰하는 것이 필요할 것이다.

일반적으로 사망률은 비대뇌형 50%, 폐형 65-73%, 위장관형 85%, 범발형 100% 정도로 보고되며 위장관형은 비교적 높은 사망률을 보인다.⁹ 특히 소장 침

범하는 위장관형 모균증의 경우 진단이 늦어져 더 높은 사망률을 보이는데, 아주 드물게 치료된 경우도 보고되었다.²⁰ 국내에서는 2예의 소장 침범 모균증이 보고되었으며, 한 예는 급성림프모구백혈병 환자에서 항암치료 후 간과 소장을 침범했던 모균증 증례로 수술과 항진균제 치료를 시행하였으나 사망하였다.¹⁰ 또 다른 예는 급성골수성백혈병 환자에서 대장내시경으로 회장 모균증을 진단받고 항진균제 단독요법으로 치료되었던 증례이다.¹¹ 이번 증례는 베체트 장염에 병발되었다는 점이 이전 증례들과 다르고, 사망률이 높은 것으로 알려진 장 모균증에서 수술로 좋은 성적을 거둔 증례이다.

이번 증례는 높은 사망률을 보이는 위장관 모균증 환자에서 병변을 조기 진단, 조기 치료함으로써 드물게 발생하는 회장 모균증을 수술을 통해 성공적으로 치료한 첫 보고이며, 베체트 병에서 위장관 모균증이 발생한 첫 보고로 향후 염증성 장질환에서도 고려해야 할 드문 합병증이 될 수 있다는 것을 시사하는 증례라 하겠다.

REFERENCES

- Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:236-301.
- Chinn RY, Diamond RD. Generation of chemotactic factors by rhizopus oryzae in the presence and absence of serum: relationship to hyphal damage mediated by human neutrophils and effects of hyperglycemia and ketoacidosis. *Infect Immun* 1982;38:1123-1129.
- Rickerts V, Bohme A, Just-Nubling G. Risk factor for invasive zygomycosis in patients with hematologic malignancies. *Mycoses* 2002;45(Suppl 1):27S-30S.
- Khor BS, Lee MH, Leu HS, Liu JW. Rhinocerebral mucormycosis in taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:266-269.
- Goodill JJ, Abuelo JG. Mucormycosis--a new risk of deferoxamine therapy in dialysis patients with aluminum or iron overload? *N Engl J Med* 1987;317:54.
- Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: A review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 1):31S-47S.
- Agha FP, Lee HH, Boland CR, Bradley SF. Mucormycoma of the colon: early diagnosis and successful management. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:739-741.
- Lyon DT, Schubert TT, Mantia AG, Kaplan MH. Phycomycosis of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1979;72:379-394.
- Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634-653.
- Suh IW, Park CS, Lee MS, et al. Hepatic and small bowel mucormycosis after chemotherapy in a patient with acute lymphocytic leukemia. *J Korean Med Sci* 2000;15:351-354.

11. Han JY, Cheon JH, Kim DH, et al. Ileal mucormycosis diagnosed by colonoscopy in a patient with acute myeloid leukemia. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:179-182.
 12. Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:895-914.
 13. Mooney JE, Wanger A. Mucormycosis of the gastrointestinal tract in children: report of a case and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:872-876.
 14. Diven SC, Angel CA, Hawkins HK, Rowen JL, Shattuck KE. Intestinal zygomycosis due to *absidia corymbifera* mimicking necrotizing enterocolitis in a preterm neonate. *J Perinatol* 2004;24:794-796.
 15. Hosseini M, Lee J. Gastrointestinal mucormycosis mimicking ischemic colitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1360-1362.
 16. Hall L, Wohlfiel S, Roberts GD. Experience with the microseq d2 large-subunit ribosomal DNA sequencing kit for identification of filamentous fungi encountered in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 2004;42:622-626.
 17. Dannaoui E, Meletiadi J, Mouton JW, Meis JF, Verweij PE. In vitro susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:45-52.
 18. Alexander P, Alladi A, Correa M, D'Cruz AJ. Neonatal colonic mucormycosis--a tropical perspective. *J Trop Pediatr* 2005; 51:54-59.
 19. Thomas AJ, Shah S, Mathews MS, Chacko N. *Apophysomyces elegans* - renal mucormycosis in a healthy host: a case report from south india. *Indian J Med Microbiol* 2008;26:269-271.
 20. Azadeh B, McCarthy DO, Dalton A, Campbell F. Gastrointestinal zygomycosis: two case reports. *Histopathology* 2004; 44:298-300.
-