

재발이 의심되어 반복적 수술을 시행한 비강내 침습적 모균증 1예

인하대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹ 병리학교실²

김기남¹ · 최석진² · 김영효¹

A Case of Recurrent Nasal Mucormycosis Treated by Repetitive Surgical Debridement

Kinam Kim, MD¹, Suk Jin Choi MD² and Young Hyo Kim, MD, PhD¹

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery; ²Pathology, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

— ABSTRACT —

Rhinocerebral mucormycosis is one of the most rapidly progressing and lethal forms of fungal infection in humans. It could be so fatal and cause death in diabetic or immuno-compromised patients. The rhinocerebral mucormycosis first occurs in the nose, and might rapidly spread to the orbit and intracranium. Our case was a 60-years-old female who had headache, facial pain. Despite surgical treatment, the patient had recurred several times and had suspected necrotic tissue in the nose. Therefore, we were able to treat this patient appropriately with repeated extensive surgical debridement and antifungal agents. Since rhinocerebral mucormycosis is a frequent recurrence, as in this case, more aggressive surgical treatments and antifungal agents should be used in the early stages. (J Clinical Otolaryngol 2019;30:253-260)

KEY WORDS : Mucormycosis · Diabetes · Steroid · Sinusitis.

서 론

모균증은 털곰팡이목(order mucorales)에 속하는 진균에 의한, 사망에 이를 수 있는 치명적인 기회감염증이다. 증상이 급격히 악화되는 전격성 임상양상을 보이며, 대개 당뇨병 혹은 면역력이 저하된 환자에서 호발한다.¹⁾

비강, 부비동 및 안와, 그리고 두개강 내를 침범하는 모균증을 비뇌형 모균증(rhino-cerebral mucormyco-

sis)이라 한다. 비뇌형 모균증은 진행함에 따라 비강과 부비동의 괴사성 점막변화, 안와 내 침범시 안구돌출 및 시력상실, 두개내 침범시 뇌신경 마비, 의식저하 등으로 진행하여 사망에 이를 수 있다.²⁾ 세계적으로 증례가 매우 드물게 보고되고 있기 때문에, 동반질환과 임상적 진행 정도, 치료 시기 등에 따른 치료 성적, 예후, 수술적 치료의 범위 등에 대한 치료 원칙이 아직까지 정립되어 있지 않은 실정이다.³⁾

수술적 치료에도 불구하고 비강내 모균이 잔존하는 경우 증상이 재발할 수 있으므로, 이 경우 반복적인 수술적 처치를 통한 괴사조직제거(debridement)가 필요하다. 반면 수술적 처치 이후 출혈 등으로 인해 비강 내에 가피(crust)가 광범위하게 형성되는 경우, 육안적으로 보아서는 모균증의 재발로 인한 괴사조직과 감별이

논문접수일 : 2019년 6월 18일
논문수정일 : 2019년 10월 22일
심사완료일 : 2019년 12월 10일
교신저자 : 김영효, 22332 인천광역시 중구 인항로 27
인하대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (032) 890-2437 · 전송 : (032) 890-3580
E-mail : inhaorl@inha.ac.kr

어려울 수 있다.

저자들은 비강 및 부비동에 걸쳐 광범위한 괴사성 병변을 보이는 모균증 환자에서 수술적 괴사조직제거를 시행하였다. 이후 항진균제를 포함한 내과적 치료에도 불구하고 재발 소견을 보여 반복적인 수술적 제거를 시행하였으나, 마지막 수술 당시 적출한 검체에서는 모균이 검출되지 않고 가피 조직만 관찰되었던 비강내 모균증 1예를 경험하였다. 따라서 재발성 모균증에서의 치료방침에 대해, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

76세 여자가 2주 전부터 발생한 좌측 안면부 통증 및 두통을 주소로, 부비동염 의심 하에 항생제를 처방받았으나 증상의 차도가 없어 본원에 내원하였다. 환자는 과거력상 당뇨를 앓고 있었으며 잘 조절되지 않는 편이었다. 또한 요추 압박골절로 인해 1년전 경피적 척추성형술을 시행받았으며, 수년 전부터 경구 스테로이드를 복용하고 있었다.

비강내시경 검사상 좌측 중비갑개 및 하비갑개, 비중격 전반에 걸쳐 광범위한 괴사 및 가피 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 안과 및 신경학적 검사에서는 특이 소견이 관찰되지 않았다. 부비동 전산화단층촬영상 좌측 부비동개구연합(ostioameatal unit), 사골동, 중비갑개 및 하비갑개 부위에 걸쳐 광범위한 점막층의 소실과 함께 골파괴 소견이 관찰되었으며(Fig. 2) 이와 동반되어, 뇌

및 부비동 자기공명영상 검사상 T1 강조 영상에서는 뇌 실질과 같은 신호증가 소견 보였으며, T2 강조 영상에서, 우측 하비갑개와 비교하여 좌측 하비갑개 부위 신호소실(signal void) 소견이 관찰되었다(Fig. 3).

비강내 모균증 의심하에 내시경하 괴사조직절제술을 시행하였다. 하비갑개 중비갑개, 하비도 및 비중격에 걸쳐 광범위하게 괴사된 병변이 관찰되었으며, 전 사골동 및 부비동개구연합 주위 육아조직이 관찰되었다. 따라서 중비갑개 및 하비갑개 절제술, 괴사조직제거술 및 전사골동절제술 등을 시행하여 모균침범이 의심되는 점막 부위를 모두 제거하였다(Fig. 4). 동결절편검사상 균사의 존재를 확인하였고, 정상 점막이 확인될 때까지 추가적인 절제를 시행하였다.

1차 수술 이후 liposomal amphotericin-B(50 mg/day, 1.0/kg/day)를 정맥투여하며 관찰하였으며, 수술 후 전신상태 및 두통이 호전되는 경과를 보였다. 이후 Grott-Gomori methenamine silvernitrate(GMS) 염색, periodic acid Schiff(PAS) 염색 조직검사에서 분자와 중격이 없는 균사가 혈관을 침범하는 소견을 보여 모균증으로 확진하였다(Fig. 5).

1차 수술 이후 내시경하 가피제거, liposomal amphotericin-B 정맥 투여(초치료 1 mg/kg/day에서 수술 이후 5병일 째까지 5 mg/kg/day로 증량) 및 국소 도포(Amphotericin-B 50 mg을 10mL 멸균 증류수에 희석) 등을 시행하며 경과 관찰하던 도중, 지속적인 술후 처치에도 불구하고 하비도 점막의 괴사성 소견이 점차 진

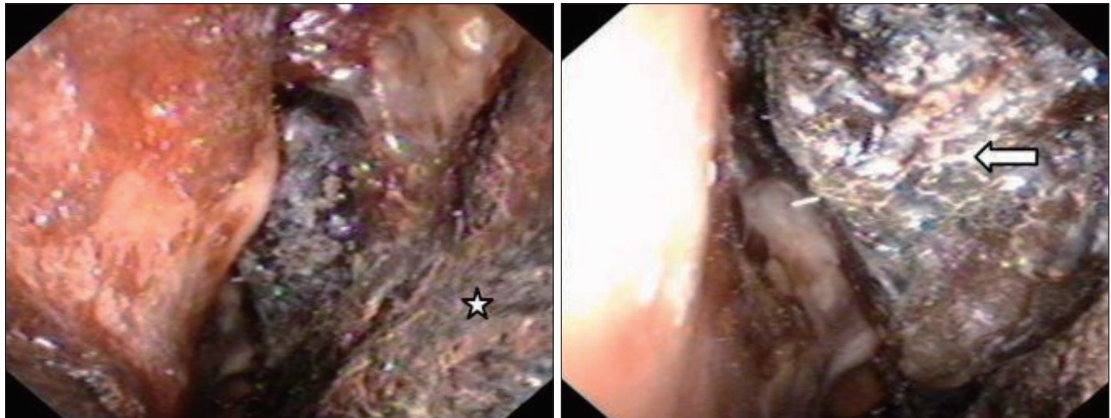


Fig. 1. Preoperative endoscopic finding of left nasal cavity, black nasal eschar in left inferior turbinate (star), middle turbinate (arrow).

행하는 양상을 보였다(Fig. 6).

따라서 모균증 재발 의심하에 2차 수술적 치료를 시행하였다. 하비도 및 인접 비중격, 상악동 점막 괴사조직을 내시경 하에 광범위하게 제거하고 골부위 소파술(curettage)을 시행하였다. 중비도 및 하비도개창술을

시행하고 개창술 부위를 연결하여 mega-antroostomy를 시행하였으며, 상악동 내부 괴사조직 및 가피, 육아조직 등을 제거하였다(Fig. 7).

술후 조직검사상 균사, 상악동 내 골염(osteitis), 가피 및 괴사조직 소견이 관찰되었다. 2차수술 후 liposomal

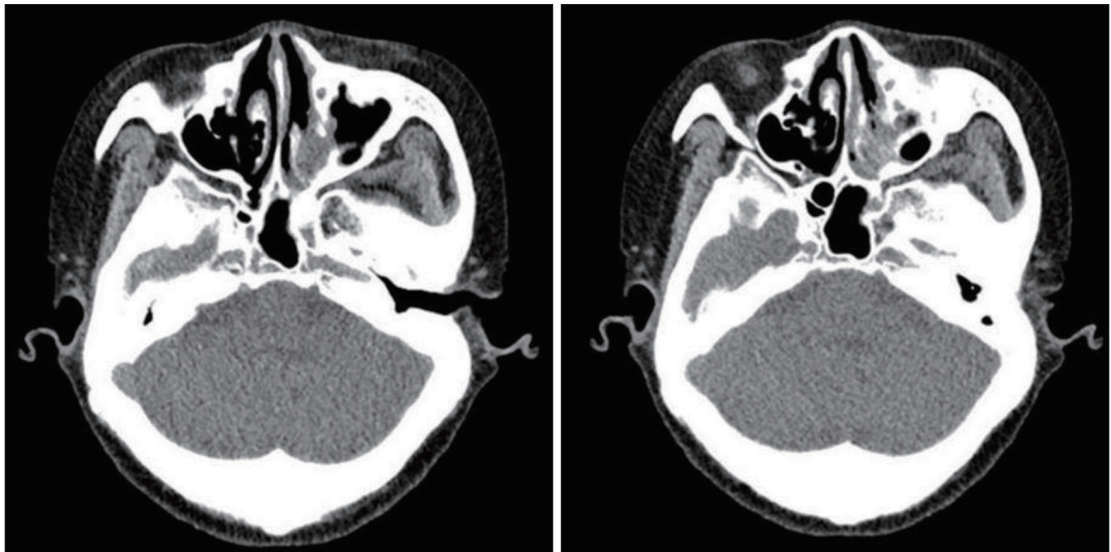


Fig. 2. Axial view of paranasal sinus CT scan shows erosive changes in left middle turbinate, and basal lamina of inferior turbinate. Decreased extent of mucosal thickening in the middle and inferior turbinates, suggesting tissue necrosis.

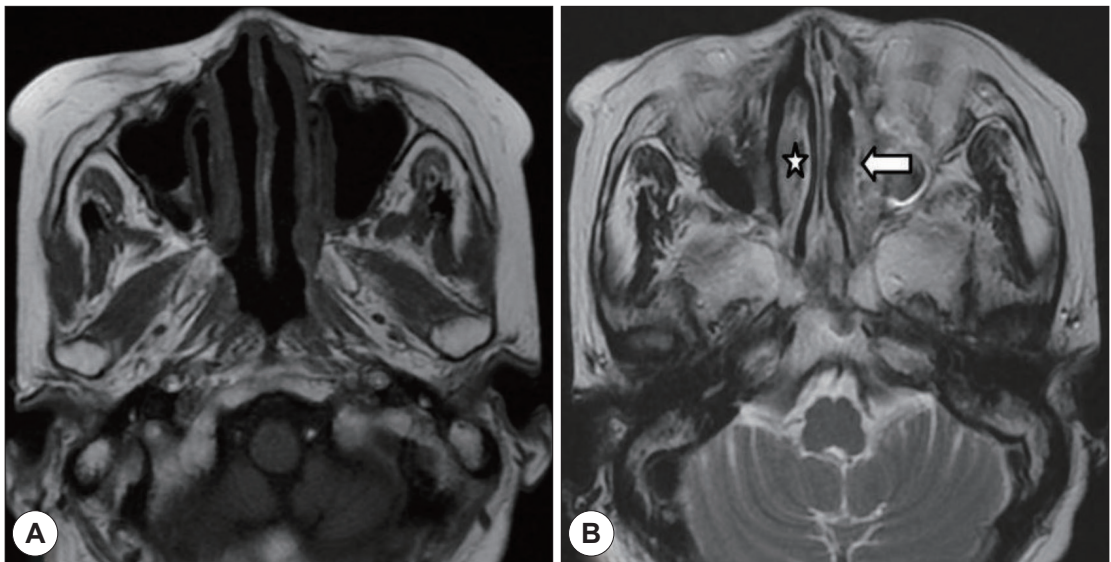


Fig. 3. Axial view of paranasal sinus MRI scan, Axial T1-weighted sequence through the left inferior turbinate shows isointense to brain (A) but, T2-weighted sequence through the inferior turbinates shows low signal intensity along the left nasal turbinate (arrow) compared with the signal intensity on the right (star) (B).

amphotericin-B를 증량하고(10 mg/kg), 비강내 amphotericin-B 국소 도포요법을 3주간 유지하였다.

이후 비내시경 검사상 재발의 소견 보이지 않는 상태로(Fig. 8), 퇴원을 고려하던 중 촬영한 부비동 전산화 단층촬영상 상악동 기저부, 전벽 및 후벽에 점막비후를 동반한 석회화 소견 및 점액동에 비균질성 연부조직 음영이 관찰되었다(Fig. 9). 따라서 상악동 내 침습적 진균 감염을 배제하기 위해 3차 수술을 계획하였다.

Caldwell-Luc 접근법을 통하여 좌측 상악동 기저부에 있는 2.5×2.5 cm 크기의 괴사조직을 제거하였으며(Fig. 10), 상악동 점막을 광범위하게 제거하고 상악동

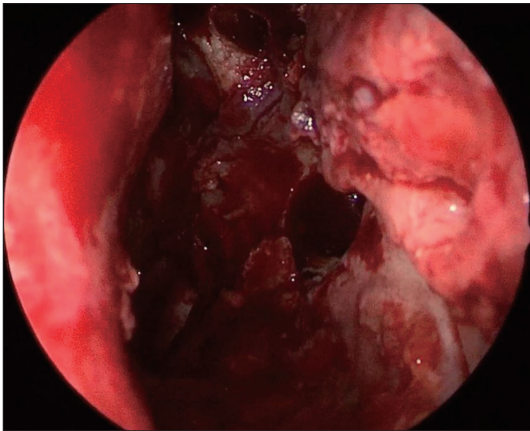


Fig. 4. Postoperative endoscopic finding of left nasal cavity after 1st operation that removed necrotized mucosa of nasal cavity and inferior middle turbinate.

내 골부 소파술을 시행하였다(Fig. 11).

3차수술시 적출된 괴사조직에서는 가피 외에 균사조직은 관찰되지 않았다. 이후 재발 및 안구증상, 신경학적 증상 없는 상태로 퇴원하였으며, 총 4주간의 liposomal amphotericin-B 투여 이후 posaconazole 경구 투여로 전환하였다. 3차수술 이후 41일째 비강 내 재발 소견 없는 상태로 경과 관찰 중이다(Fig. 12).

고 찰

모균증(mucormycosis)은 털곰팡이과에 속하는 균류에 의한 진균증으로 Zygomycetes 강, mucorales 목에 속하는 진균에 의해 발생한다.²⁾ 임상 양상에 따라 비두부형, 폐형, 위장관형, 전신형, 피부형 등으로 구분할 수 있으며 비두부형의 경우 다시 비안와대뇌형 및 비부비동형으로 나눌 수 있다. 감염 경로는, 호흡기를 통해 포자의 흡입에 의해 노출이 되어 부비동, 비갑개, 경구개 등에 감염을 일으키면서 발생한다.⁴⁾

비부비동형의 경우 부비동 부위 동통, 두통, 비출혈 등이 전형적인 증상이며 비 내시경 검사상 비강 내 괴사성 점막이 관찰되며 때로는 안면부위 부종 및 압통을 동반할 수 있다. 비안와대뇌형의 경우 안구통 결막부종, 충혈, 안구돌출 등이 나타나고 해면정맥동까지 침범하는 경우 뇌신경 마비, 외안근마비, 안검하수, 대광반사 소실, 의식 장애 등이 나타날 수 있다.⁵⁾ 본 증례에서는 안와 및 대뇌

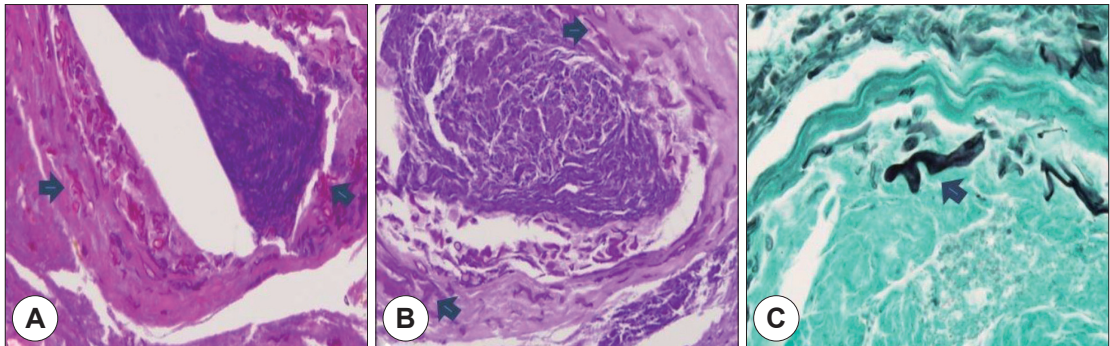


Fig. 5. A : Broad, irregular, nonseptate, and right-angle branching hyphae, consistent with *Mucor* species (arrows) invade into the vascular wall and the lumen (hematoxylin and eosin stain, ×200). B : Highlighted fungal hyphae with non-septated hyphae with branching at right angles (Periodic acid-Schiff stain, ×200). C : Fungal organisms, showing non-septate hyphae with branching at right angles, morphologically compatible with mucormycosis were found with angioinvasion (arrow) (Grocott's methenamine silver stain ×400).

를 침범하지 않은 비부비동형의 모균증 감염에 의해, 처음에는 비부비동염에 대한 내과적 치료를 받았으나 증상의 호전이 없어 본원에 내원하는 경과를 보였다.

자기공명영상검사상 본 증례와 같이 대부분 T1 강조영상에서는 뇌 실질과 등강도(isointensity)를 보이며,⁶⁾ T2 강조영상에서는 다양한 결과를 보이나, 병변에 침습된 진균 요소 자체에 의해 신호강도가 낮을 수 있다.⁷⁾

모균증 감염은 혈액학적 악성종양 환자, 조혈모세포 이식 수혜자 및 면역억제제 복용 환자 등 면역력이 저

하된 환자에서 흔히 발생하며, 대부분 증례에서 기저질환으로 당뇨를 가지고 있다.¹⁾ 특히 비두부형 모균증으로 진단받은 거의 모든 환자는 기저질환을 가지고 있으며, 이들 환자의 70~80%가 당뇨병을 가지고 있다.⁸⁾ 본 증례에서도 역시 환자는 잘 조절되지 않는 당뇨병을 가지고 있었으며, 장기간의 경구 스테로이드 복용 등으로 인해 면역력이 저하되어 있는 상태에서 모균증에 의한 침습적 감염증에 이환된 것으로 생각된다.

치료 없이는 대부분 치명적인 결과를 초래하게 되는 위험한 질환으로 전신질환이 없는 경우 75%의 생존율을 보이나, 당뇨에서는 60%, 그리고 혈액종양 질환 들에서는 20%의 생존율을 보인다.⁹⁾ 치료에서 가장 중요한 것은 선행 요인의 교정이다. 또한 수술을 통하여 모균 감염이 의심되는 부위 점막 및 골부를 광범위하게 제거해 주어야 한다. 그 이유는 괴사된 조직이 남아있는 경우 혈관을 통한 약제가 도달하기 어려워 적절한 효과를 얻기 어렵기 때문이다.¹⁰⁾ 주기적으로 경과관찰을 하여 이후 괴사된 골 및 점막소견이 관찰된다면 재수술을 통해 적극적으로 제거를 시행해야 한다.¹¹⁾ 또한 amphotericin-B 50 mg을 멸균 생리식염수 10 mg에 희석하여 비강내 도포하는 국소 치료를 시행할 수 있다.¹²⁾ Zia 등¹³⁾은 비용을 동반한 만성 비부비동염 환자에서 수술 후 amphotericin을 이용한 비강세척이 위약치료군에 비해 수술 후 CT 소견의 개선이나 재발률이 유의미한 차이를 보이지 않는다고 보고하였다. 반면 Lanza 등¹⁴⁾은 국소 리



Fig. 6. Endoscopic view of left nasal cavity, POD5 after 1st operation, black necrotic lesion is seen at left inferior nasal floor.

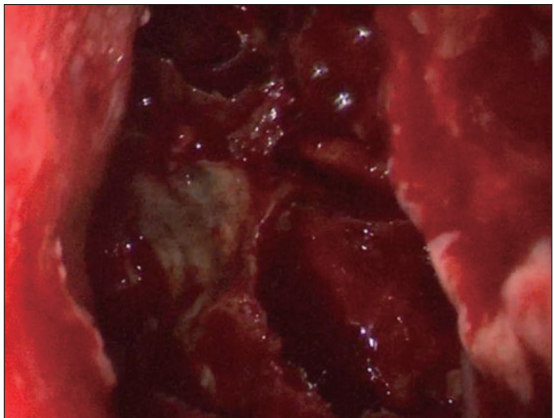
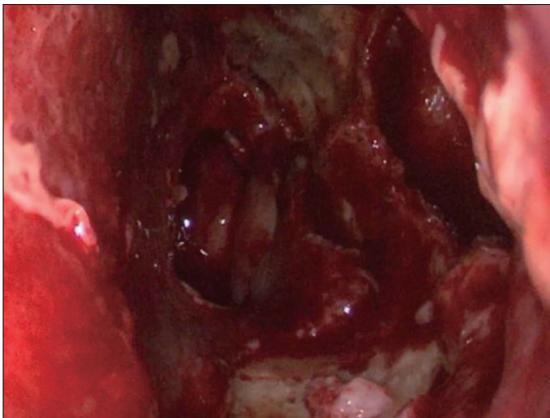


Fig. 7. Postoperative endoscopic finding of left nasal cavity after 2nd operation that done mega-antrostomy and removed necrotized mucosa of nasal cavity.

슈마니아증(leishmaniasis) 등의 기생충 감염을 치료하는 데 있어서는 amphotericin B 국소 치료가 효과적이라는 보고를 하였다. 본 증례에서는 amphotericin B를 거즈에 적셔 15분 간 비강 내에 거치시켜 두는 방법을 매일 수차례 반복하는 형태로 국소 도포를 시행하였다. 따라서 일회성으로 비강세척을 하는 방식에 비해 비강 점막에 항진균제가 장시간 노출되므로, 비강세척에 비

해 효과가 클 것이라고 여겨진다. 그러나 아직까지 이에 대한 연구 결과는 없는 실정으로, 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또한 amphotericin-B 정맥투여(0.5~1.5 mg/kg, 총 투여용량 2.5~3.0 g)를 시행하며 투여기간과 총 투여용량은 환자의 반응정도 및 신기능의 정도에 따라 다르다.¹⁵⁾ 특히 두개내 침범의 위험이 있는 경우, 신장독성

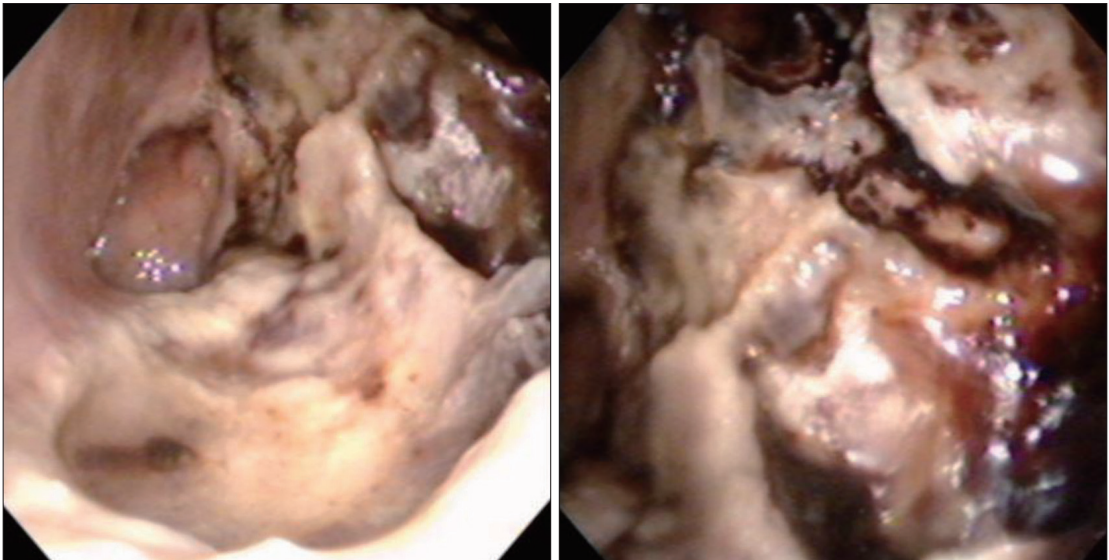


Fig. 8. Endoscopic view of left nasal cavity, POD7 after 2nd operation, Necrosis of mucosa membrane is not observed.

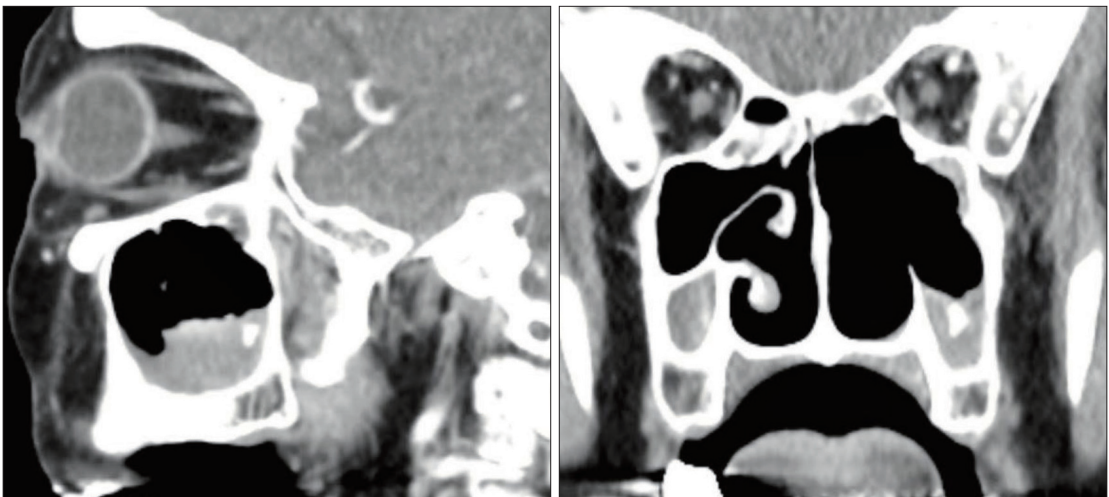


Fig. 9. Sagittal and Coronal view of paranasal sinus CT scan shows mucoperiosteal thickening in left Maxillary sinus basal, anterior, posterior wall with intrasinus calcification.

의 위험이 있는 경우 뇌척수액에 잘 침투하며 독성이 적은 liposomal amphotericin-B를 사용하여야 한다.¹²⁾

본 증례에서는 점막 및 골부를 포함하여 비강 내 광범위한 괴사조직 제거술을 시행하였으나 술 후 경과 관찰 기간 동안 재발하여 이후 내상악동 근치수술을 포함한 2차례의 추가적인 재수술을 시행하였다. 내과적 치

료로는 고령임을 감안하여 liposomal amphotericin-B를 초치료부터 사용하였으며 기존 용량에 비해(1.0~3.0 mg/kg/day)고농도로 증량하여(10 mg/kg/day) 사용하였다. 치료기간 동안 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

이외에도 고압산소치료, 또는 heparin 요법 또한 부가적 치료로 고려되고 있다. 고압산소 상태에서는 호중

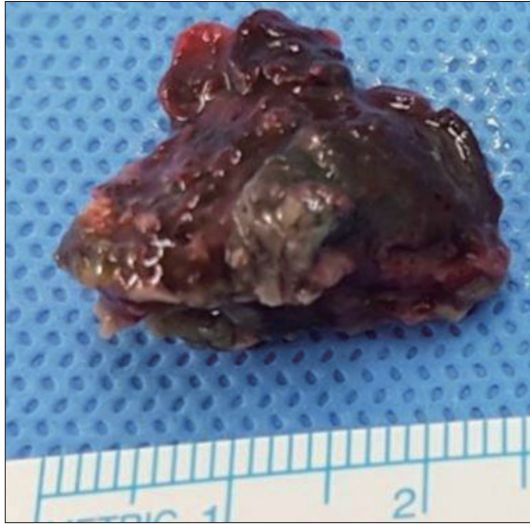


Fig. 10. 2.5×2.5 cm. sized necrotized mass removed on left maxillary sinus.

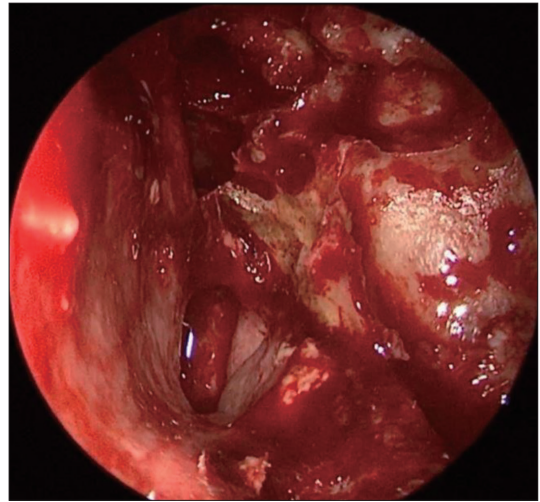


Fig. 11. Postoperative endoscopic finding of left nasal cavity after 3rd operation that done medial maxillectomy and removed mucosa of maxillary mucosa.

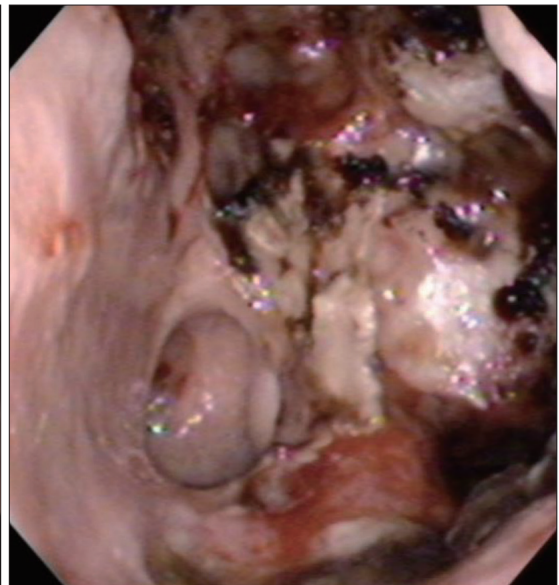
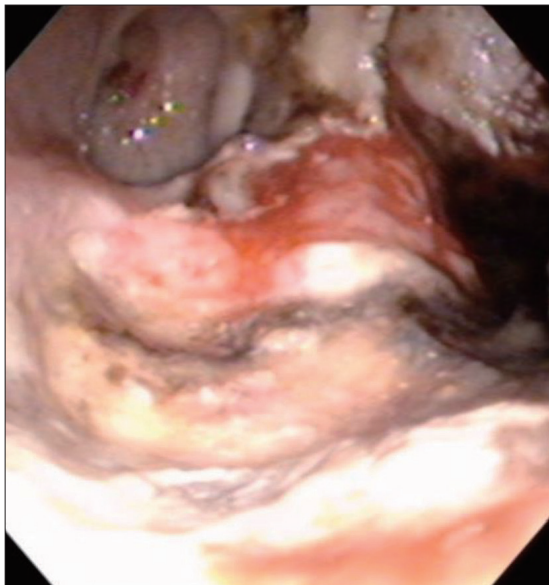


Fig. 12. Endoscopic view of left nasal cavity, POD13 after 3rd operation, Necrosis of mucosa membrane is not observed.

구가 활성화 되어 균사 섭취 작용이 보다 활성화 되며, 높은 산소 압력이 균류 포자의 발아 및 성장을 억제한다는 연구 결과에 근거하여 고압산소 치료가 고려될 수 있으며¹¹⁾ 혈관 상피로 침투한 균사에 의해 발생 가능한 혈전의 생성을 막아 혈류를 개선할 수 있다는 점에서 heparin 요법 또한 고려 될 수 있다.¹⁶⁾ 본 증례에서도 고압산소치료 등을 환자에게 권유하였으나, 환자가 치료를 거부하여 시행하지 못하였다.

본 증례에서는 2차례의 광범위한 수술적 괴사조직 제거에도 불구하고 비강내 가피조직이 관찰되며 전산화단층촬영상 재발이 의심되는 소견을 보여 Caldwell-Luc 접근법을 통한 3차 수술을 시행하였다. 그러나 오히려 3차 수술에서는 가피 조직만 관찰되었으며 균사 조직은 발견되지 않았다. 수술 후 비강내 형성되는 가피 조직과 모균감염에 의해 괴사된 조직은 육안으로 감별하기 매우 어려울 수 있다. 비부비동형 모균감염증에서 충분한 괴사조직 제거술을 시행하였다면, 비강내 가피 조직이 형성되었다라도 진행성 경과를 보이지 않는다면 내과적 치료 및 비강 세척을 시행하면서 관찰하는 것을 고려해 볼 만하다. 그러나 진행성 경과를 보이거나 안와, 대뇌 등을 침범하는 소견이 의심된다면 지체 없이 추가적인 수술적 치료를 시행해야 할 것이다. 또한 거둬진 재발 의심소견으로 2차 수술에서도 조직검사상 균사가 발견되었으며 결과적으로 상악골 절제술을 포함한 3차 수술까지 시행하게 되었는데, 1차 수술에서 광범위 괴사조직 제거에 더하여 내측 상악골 절제술(endoscopic medial maxillectomy) 과 같은 보다 근치적인 처치를 시행했다면 임상경과에 좀더 도움이 되었을 것으로 생각된다.¹⁷⁾

중심 단어 : 진균증 · 침습성진균 감염 · 모균증.

REFERENCES

- 1) Roden MM1, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005;41(5):634-53.
- 2) Jeon EJ, Park Y, Park YS, Jeong I. Two cases of rhino-orbito-cerebral mucormycosis. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 2001;44(6):666-70.
- 3) Hong HL, Lee YM, Kim T, Lee JY, Chung YS, Kim MN, et al. Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis. Infect Chemother 2013;45(3):292-8.
- 4) Simmons JH, Zeitler PS, Fenton LZ, Abzug MJ, Fiallo-Scharer RV, Klingensmith GJ. Rhinocerebral mucormycosis complicated by internal carotid artery thrombosis in a pediatric patient with type 1 diabetes mellitus: a case report and review of the literature. Pediatr Diabetes 2005;6(4):234-8.
- 5) Jin YW, Kim KH, Cho JS, Cha CI. Rhinocerebral mucormycosis with selective cranial nerve palsy. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 2001;44(6):674-7.
- 6) Herrera DA, Dublin AB, Ormsby EL, Aminpour S, Howell LP. Imaging findings of rhinocerebral mucormycosis. Skull Base 2009;19(2):117-25.
- 7) Gorovoy IR, Kazanjian M, Kersten RC, Kim HJ, Vagefi MR. Fungal rhinosinusitis and imaging modalities. Saudi J Ophthalmol 2012;26(4):419-26.
- 8) Do NY, Lee JH, Dong GW. Clinical study of rhinocerebral mucormycosis. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 2005;48(10):1228-34.
- 9) Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, Biller HF. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. Laryngoscope 1980;90(4):635-48.
- 10) Lee SB, Yi JS, Kim JY, Chang C. Rhino-Orbito-Cerebral mucormycosis complicated as facial paralysis and ophthalmoplegia without rhinologic manifestation. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2015;58(7):503-8.
- 11) Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev 2005;18(3):556-69.
- 12) Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. Otolaryngol Clin North Am 2000;33(2):349-65.
- 13) Zia S, Naqvi SU, Ahmed S, Farrukh MS, Sheikh SM. Role of Amphotericin B in Nasal Irrigation for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Coll Physicians Surg Pak 2019; 29(8):732-5.
- 14) Lanza JS, Pomel S, Loiseau PM, Frézard F. Recent advances in amphotericin B delivery strategies for the treatment of leishmaniases. Expert Opin Drug Deliv 2019;16(10):1063-79.
- 15) Sugar AM. Mucormycosis. Clin Infect Dis 1992;14 Suol 1:126-9.
- 16) Hong RH, Koch RJ. Possible role of anticoagulation in the treatment of rhinocerebral mucormycosis. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122(4):577-8.
- 17) Odessey E, Cohn A, Beaman K, Schechter L. Invasive mucormycosis of the maxillary sinus: extensive destruction with an indolent presentation. Surg Infect 2008;9(1):91-8.