

당뇨환자에서 발생한 두개저의 침습성 아스페르길루스증 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실, 이비인후과*, 혁의학과†, 인하대학 의과대학 내과학교실‡
이지연 · 김성범 · 김용현 · 김정한 · 유상균 · 김희영 · 정영걸 · 박승철 · 정학현* · 최재걸† · 이진수† · 김민자

A Case of Invasive Aspergillosis of Skull Base in a Diabetic Patient

Ji Yeon Lee, M.D., Sung Bum Kim, M.D., Yong-Hyun Kim, M.D., Jeong Han Kim, M.D.,
Sang Kyun Yu, M.D., Hee Young Kim, M.D., Young Kul Jung, M.D., Seung Chul Park, M.D.,
Hak Hyun Jung, M.D.* , Jae Geol Choi, M.D.† , Jin Soo Lee, M.D.† , and Min Ja Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Otolaryngology*,

Department of Nuclear Medicine†, Korea University Medical College

Department of Internal Medicine†, Inha University Medical College, Seoul, Korea

Invasive aspergillosis of skull base is a rare but potentially lethal disease which complicates fungal sinusitis and requires surgical debridement, and long term antifungal therapy. However, optimal duration of antifungal therapy and standard method to monitor of clinical response are not known. A 55-year-old diabetic female patient presented with headache and otalgia 4 months after surgery for non-invasive aspergilloma of sinus. Brain MRI findings revealed bone destructions at the skull base and mastoid process. Mastoidectomy and tympanoplasty were performed, and the resected specimen showed fungal hyphae invading the tissue. Amphotericin B was given for 9 weeks (a total dose of 3.3 g) with oral itraconazole, followed by itraconazole (400 mg daily) alone for another 12 weeks. Serial gallium scans, taken before treatment and at 8th and 16th weeks following therapy, showed gradual reduction in uptake of the lesions. We emphasize that non-invasive *Aspergillus* sinusitis may progress to invasive disease, and strong suspicion of invasiveness is mandatory, especially in immunocompromised patients including diabetes mellitus. Also, we suggest that gallium scan is useful for determining the presence and extent of the disease, and monitoring clinical response following therapy.

Key Words : Aspergillosis, Skull base, Amphotericin B, Gallium scan

서 론

아스페르길루스증은 호흡기도의 중요한 진균증으로 포자 흡입에 의한 공기매개성 전파가 확산의 주된 경로이고 부비동에서 가장 흔한 진균 감염이다(1). *Aspergillus* species에 의한 비침습성 감염은 점막이나 조직의 침습없이 부비동염을 일으키거나 부비동내에 진균종(fungus ball)을 형성하는 것으로 건강한 사람에서는 침습성 감염으로 진행하는 것이 매우 드물기 때문에 진균종의 제거만으로 충분한 치료가 된다. 반면에 침습성 감염은 급성

전격성과 만성 침습성의 임상형이 있으며, 급성 전격성 부비동 아스페르길루스증은 백혈병, 항암 치료 환자, AIDS 환자 등 면역저하 환자에서 나타나며 만성 침습성 감염은 면역 저하가 비교적 심하지 않은 당뇨 환자나 혹은 건강한 환자에서도 드물게 볼 수 있는 것으로 주변으로 파급되어 예후가 좋지 않다. 두개저의 침습성 아스페르길루스증은 침습성 부비동염에서 파급되어 치명적인 결과를 낳을 수 있는 매우 드문 질환으로 조기 진단이 중요하며, 치료의 원칙은 장기간의 항진균제 투여, 적절한 외과적 적출이다. 그러나 이에 대한 임상적 경험이 매우 제한되어 있어서 항진균제의 적절한 치료의 기간이나 치료 경과에 대한 평가 방법은 없는 실정이다(2).

저자들은 부비동의 진균종 제거술을 받은 후 4개월 만

접수 : 2003년 7월 10일, 승인 : 2003년 10월 17일

교신저자 : 김민자, 서울시 성북구 안암동 5

고려대학교 의과대학 안암병원 감염내과

Tel : 02)920-5096, Fax : 02)920-5616

E-mail : macropha@chollian.net

에 두개저의 침습성 아스페르길루스증으로 과급되었던 당뇨 환자에서 병소의 부분적인 수술적 제거와 약 5개월 이상의 항진균제 요법으로 호전되었으며, 임상 경과 중에 연속적으로 시행한 갈륨 스캔 소견에 근거하여 치료 반응을 성공적으로 판정하였음을 경험하여 보고하는 바이다.

증례

55세 여자 환자로 두통과 이통을 주소로 내원하였다. 제 2형 당뇨 병력이 있었고, 내원 4개월 전 부비동염으로 타 병원에서 내시경적 부비동 수술을 받았으며, 적출된 조직 검사에서 아스페르길루스종이 확인되었고 조직 침

습 소견은 관찰되지 않았다. 이후 환자는 특별한 치료 없이 지냈으며 내원 1달 전부터 상기 증상이 있었다.

내원시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수는 72회/분, 호흡수 16회/분이었고, 발열이나 오한은 없었다. 신경학적 검사상 특이 소견은 없었으나 우측 청력 저하가 관찰 되었다. 혈액학적 검사상 백혈구 10,650/ μ l, 혈색소 10.3 g/dL, 혈소판 238,000/ μ l, ESR 이 87 mm/hr 이었다. 그 외 혈액 검사 소견 및 흉부 X-선 촬영과 심폐기능 검사상 특이 소견은 없었다. 뇌 자기공명영상 및 측두골 전산화단층촬영검사에서 우측 상악동 및 접형동을 채우고 있는 연부 조직 음영이 우측 추체골, 유양돌기까지 침범하면서 골미란과 골파괴를 보여 골수염 소견이 제시되었다



Figure 1. Brain MRI showing destruction at the skull base and abnormal soft tissue filling maxillary and sphenoid sinuses. Arrows indicate intermediate signal intensity at the right petrous apex, T1WI (A), and high signal intensity lesion in right petrous apex with replacing normal fatty marrow, T2WI (B).

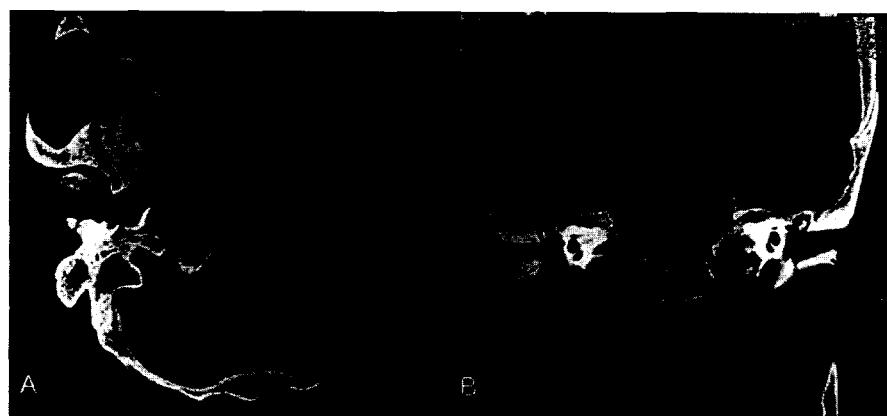


Figure 2. Temporal bone CT scan showing cortical destruction in right side of clivus and at the base of petrous portion of right temporal bone in axial (A) and coronal (B) views.

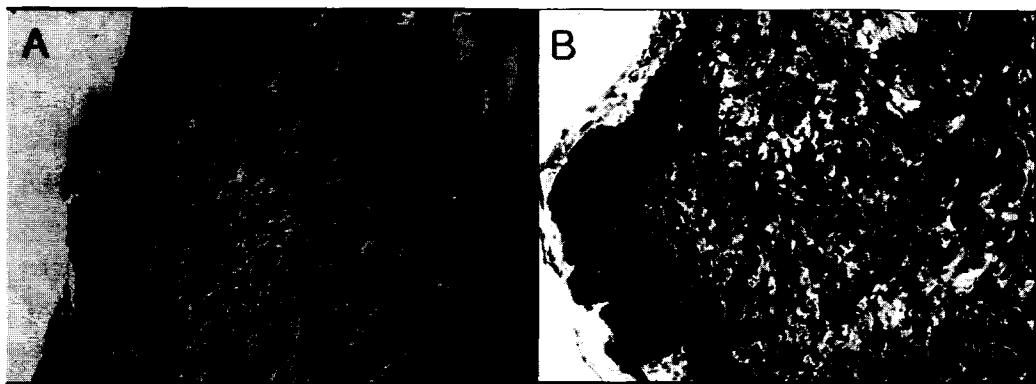


Figure 3. Surgical specimen showing *Aspergillus* hyphae invading tissue and an area of neutrophils, H&E stain $\times 400$ (A), and, hyphae are apparent in GMS stain, $\times 400$ (B).

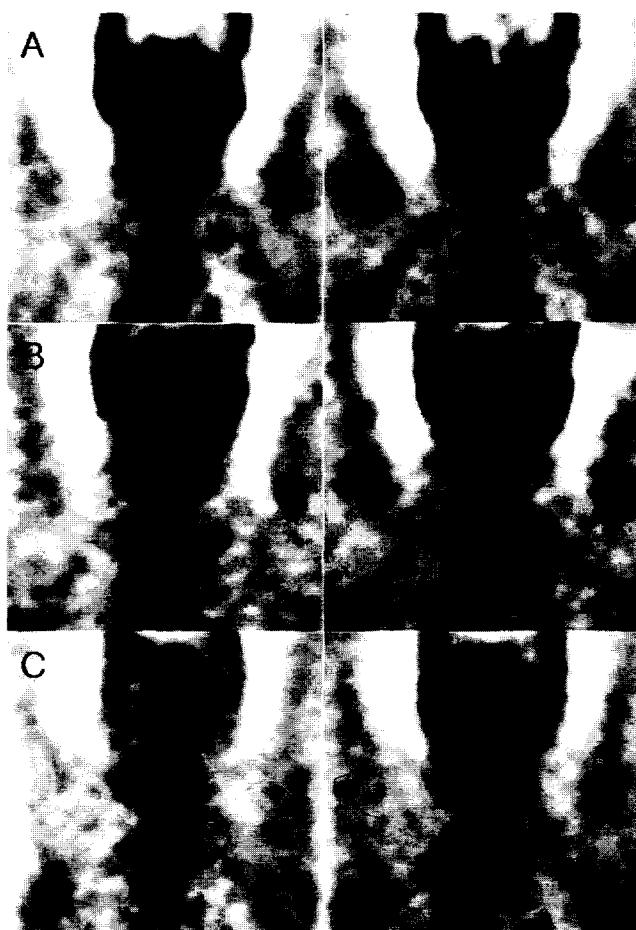


Figure 4. Serial gallium scans showing gradual decreased uptake at the skull base and right temporal bone following antifungal therapy. (A) Before amphotericin B treatment, (B) 2 months following treatment, (C) 4 months following treatment (a total of 3.3 g of amphotericin B)

(Figure 1, 2). 유양돌기 절제술과 고실성형술을 시행하였으며, 제거된 조직에서 아스페르길루스 균사가 관찰되었고 조직 침습을 보였다(Figure 3). 환자는 두개저의 침습성 아스페르길루스증으로 확진되었고, 수술 후 시행한 갈

륨 스캔에서 측두골, 추체골, 유양돌기에 강한 섭취를 보이는 것을 확인하였다. 외과적 적출은 부분적으로 시행되었으며 수술 후 amphotericin B (총 투여량 3.3 g) 정맥 투여와 itraconazole (400 mg/일) 경구 투여를 병합하여 9 주간 투여하였으며, 이후 itraconazole 400 mg/일 단독으로 12주 동안 계속 투여하였다. 환자의 ESR 수치는 치료 전 72 mm/hr에서 치료 한달 후 46 mm/hr으로 감소하였으며 치료전, 치료 후 8주와 16주에 치료 반응과 경과를 알기 위해 갈륨 스캔을 시행하였을 때, 치료전에 보였던 우측 측두골, 추체골과 유양돌기의 강한 방사성 동위 원소 섭취가 현저히 감소한 소견을 보였다(Figure 4). 환자의 임상 경과는 현저히 호전되었으며, itraconazole (400 mg/일)을 총 5개월째 까지 단독 투여를 완료한 후 외래에서 현재까지 총 5개월간 경과 관찰 중에 있으나, 특별한 소견은 보이고 있지 않다.

고 찰

아스페르길루스 종(*Aspergillus* species)은 흔히 세가지 부류의 감염 즉, 침습성 감염과 아스페르길루스종(aspergiloma), 알레르기기관지폐아스페르길루스증을 일으키는데(2,3), 그 종에서 침습성 감염은 가장 흔히 폐를 침범하게 되고 본 증례에서와 같이 두개저를 침범하는

것은 침습성 부비동염이 주변으로 파급되어 나타나는 때 우 드문 경우로서(4,5), 이전의 국내 보고(6,7)를 포함하여 세계적으로 몇몇 증례 보고가 있을 뿐이다(4,5). 본 증례는 2형 당뇨병이 있는 환자로 아스페르길루스종으로 진단받고 수술적 적출을 시행하였고 4개월 후 다시 내원 시에 두번째 수술을 시행하게 되었으며 수술시 제거된 조직소견상 침습성 아스페르길루스증을 진단하였다. 첫 수술시 아스페르길루스종이었으나 수술과 관련하여 이후

에 파급되었을 가능성이 있거나 최초에 이미 조직 침습이 있었을 가능성도 전혀 배제할 수 없다. 면역저하자가 아닌 환자에서 아스페르길루스종은 특별한 위험을 끼치지 않는 것으로 알려져 있어 외과적 적출만으로 충분한 치료가 되며 전신적 항진균요법은 그 역할이 분명치 않으나(2,8) 면역저하자에서는 주변 조직으로의 침습이 있는지의 유무와 추후 침습성 아스페르길루스종으로 진행하지 않는지에 대한 주의 깊은 관찰과 정확한 진단이 필요하다고 강조하는 바이다.

침습성 아스페르길루스종은 특히 면역저하자에서는 치명적이며 치료에 잘 반응하지 않아 조기 진단과 적극적 치료가 요구되는 감염증으로 적절한 치료에도 사망률이 높고 두개저감염은 주변 조직으로 파급되어 중추신경계를 침범할 수 있고 그러한 경우 사망률은 85-100%에 이를 정도이다(9). 그러나 증례가 많지 않아 전향적 연구가 부족하고 보고된 예에 의존하여 치료의 방법이나 기간을 택하고 있으며 치료 경과의 판정에 있어서도 특별한 지침이 없는 실정이다. 실제로 면역저하자에서 면역력의 회복이 관건이며 당뇨 등의 원인을 교정하는 것과 함께 적절한 외과적 적출이 중요하고 항진균제의 사용이 뒤따라야 하는데, 감염의 증상과 징후의 소실, 방사선학적 소견의 정상화, 병변 조직의 배양 검사에서 음성 등의 여러 가지 상황을 종합하여 치료 기간을 판단하게 된다. 항진균제의 치료는 amphotericin B의 정맥내 투여를 기본으로 하여 triazole, itraconazole 등을 사용할 수 있고 많은 임상가들에 의하면 투여량은 amphotericin B 1-1.5 mg/kg, itraconazole 400 mg/day 이상의 고용량으로 사용할 것을 권장하고 있다. 치료 기간은 정확히 알려진 것은 없고 감염의 정도와 치료 반응, 환자의 기저 질환과 면역 상태에 의해 결정된다. 임상적으로나 방사선학적으로 이상 소견이 소실되더라도 미세 병소의 치료를 위해 어느 정도 유지해야 하며 항진균제의 총 용량보다는 임상적 반응이 더 중요하다. Amphotericin B로 치료시에 전반적인 반응률은 37%정도라고 하나 환자의 기저 질환에 따라 그 차이가 크다(2). 본 증례에서는 진단 겸 치료를 위해 수술적 적출을 시행했는데 유양돌기제거술과 고실성형술에 그쳤으며, 두개저의 감염에 대해 적절한 외과적 적출은 충분히 시행하지 못하였다. 혈당 조절을 철저히 하였고 항진균제를 투여하였는데 amphotericin B 1 mg/kg/day와 itraconazole 400 mg/day 를 병합하여 9주간, itarconazole 단독으로 12주간 사용하였으며 증상이

소실되고, 추적한 ESR 이 감소하였고, 임상적인 호전이 있었다.

치료 경과에 대한 판정에 있어서 특별히 추천되는 방법은 없으며 일반적으로 전산화컴퓨터촬영이나 자기공명영상이 많이 사용되고 도움을 주고 있으나 두개저 감염의 경우 증례가 매우 제한되어 있어서 이에 대한 확립된 의견은 아직까지 없는 상황이다. 전산화컴퓨터촬영 소견은 진단적이지 않지만 부비동염의 경우 부비동 점막의 비후와 비정상적으로 조영 증강되는 연조직으로 채워져 있는 소견을 볼 수 있고 두개저염의 경우 점막-골마의 염증 소견, 골미란 등이 관찰될 수 있다고 한다(10). 본 증례의 경우 추체골과 유양돌기의 골파괴 소견과 부비동염의 소견이 같이 관찰되었는데, 두개저의 골파괴 소견은 치료 후에도 완전히 가역적이지 않기 때문에 치료 경과 판정에 크게 도움을 주지 못하였다(10). 이에 반해 갈륨스캔은 치료 후에 두개저 부위의 동위 원소 섭취가 월등히 감소된 것이 관찰되어 치료 반응의 경과 판정에 유용하였으며 임상 경과와도 일치하는 소견을 보였다. 갈륨스캔은 여러 가지 종류의 염증의 유무와 그 정도를 파악하는데 주로 사용되는 것으로서, 외국의 증례 보고에서 아스페르길루스 부비동염의 수술 후 남은 병소가 있는지를 갈륨스캔으로 확인한 예가 있었으나(11) 현재까지 아스페르길루스 두개저염의 경과를 갈륨스캔으로 판정하는데 확립된 의견은 없으며, 향후 더 많은 증례에 대한 연구가 있어야 할 것이다. 그러나 본 증례의 경험에 의하면 부비동염에서 파급되어 비전형적인 증상들로 발현하는 아스페르길루스 두개저염이나 다른 주변 조직으로의 파급을 초기에 발견하고, 치료 후 남은 병소를 알아내는 데 매우 유용할 것으로 생각된다.

저자들은 최초에 부비동의 아스페르길루스종으로 진단 받고 이에 대한 수술적 적출을 받은 당뇨 환자에서 수술 4개월 후 두개저까지 침습한 아스페르길루스종을 진단하였으며, 외과적 적출과 항진균제로 치료하였고, 치료 반응의 임상 경과를 갈륨스캔으로 관찰하고 판정하였다. 본 증례에서와 같이 당뇨병과 같은 심하지 않은 면역저하자에서 조차 침습성이 없는 아스페르길루스종이라 하더라도 주변 조직으로 침습이 있는지 초기에 정확한 진단이 필요할 것으로 생각되며, 또한 추후 침습성 감염으로 진행 유무와 치료 경과 판단에 갈륨스캔이 유용할 것임을 제시하는 바이다.

요 약

두개저의 침습성 아스페르길루스증은 매우 드물지만 치명적인 질환으로 침습성 아스페르길루스 부비동염에 합병될 수 있다. 침습성 아스페르길루스증의 치료 원칙은 병변의 외과적 적출술과 장기간의 항진균요법으로 되어 있으나, 적절한 치료 기간과 치료 반응의 경과 판정에 대한 지침은 없는 실정이다. 저자들은 부비동염 증상을 주소로 내원하여 아스페르길루스증을 진단받고 4개월 전에 수술받은 적이 있는 당뇨 환자에서 두개저의 침습성 아스페르길루스증을 진단하였으며, 병소의 부분적인 수술적 제거와 5개월 이상의 전신적 항진균제 사용으로 환자의 임상 경과가 호전되었으며 치료전과 치료 과정에서 시행한 갈륨스캔에서 방사성동위원소의 섭취가 점차 감소하여 일치하는 소견을 관찰할 수 있었다. 이에 저자들은 당뇨를 포함한 면역저하자에서 발생하는 아스페르길루스 부비동염은 조직 침습 유무에 대한 정확한 진단이 매우 중요하며, 추후에도 침습성 아스페르길루스증으로 진행할 수 있음을 유의해야 할 것을 강조하며, 또한, 갈륨스캔이 그러한 감별과 치료 경과 판정에 유용함을 경험하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Kwon-chung, Bennett JE : *Medical mycology*. 1st ed. P201, Pennsylvania, Lea & Febiger, 1992
- 2) Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA : *Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus*. *Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 4:696-709, 2000
- 3) Nakamaru Y, Fukuda A, Maguchi S, Takagi D, Inuyama Y : *A case of invasive aspergillosis of the paranasal sinuses with a feature of allergic Aspergillus sinusitis*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 126: 204-5, 2002
- 4) Swift AC, Denning DW : *Skull base osteitis following fungal sinusitis*. *J Laryngol Otol* 112:92-71, 1998
- 5) Shelton JC, Antonelli PJ, Hackett R : *Skull base fungal osteomyelitis in an immunocompetent host*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 126:76-8, 2002
- 6) 안중호, 김용재 : 두개저를 침습한 국균성 상악동염의 체험 1례. *대한이비인후과학회지* 42:652-655, 1999
- 7) 류선영, 정태익, 한시령, 김영인, 김병기 : 부비동-비강에서 파급된 침입성 아스페르길루스증 2례. *대한 신경과학회지* 18:368-371, 2000
- 8) Kontoyiannis DP, Bodey GP : *Invasive aspergillosis in 2002: an update*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21:161-72, 2002
- 9) Endo T, Numagami Y, Jokura H, Ikeda H, Shirane R, Yoshimoto T : *Aspergillus parasellar abscess mimicking radiation-induced neuropathy*. *Surg Neurol* 56:195-200, 2001
- 10) Ashdown BC, Tien RD, Felsberg GJ : *Aspergillosis of the brain and paranasal sinuses in immunocompromised patients: CT and MR imaging findings*. *Am J Roentgenol* 162:155-9, 1994
- 11) Parker KM, Nicholson JK, Cezayirli RC, Biggs PJ : *Aspergillosis of the sphenoid sinus: presentation as a pituitary mass and postoperative gallium-67 imaging*. *Surg Neurol* 45:354-8, 1996