당뇨성케톤산증 환자에서 괴사성 위궤양을 유발한 위 털곰팡이증 1예

김준호, 이현정, 하주희, 채철병, 이동욱, 박호준, 이재준, 박기범

부산의료원 내과

A Case of Gastric Mucormycosis Induced Necrotic Gastric Ulcer in Patients with Diabetic Ketoacidosis

Jun Ho Kim, Hyun Jeong Lee, Ju Hee Ha, Chul Byung Chae, Dong Wook Lee, Ho Joon Park, Jae Joon Lee, Ki Beom Park

Department of Internal Medicine, Busan Medical Center, Busan, Korea

Mucormycosis is a rare invasive disease with high mortality rates caused by fungi of the zygomycetes class and Mucorales order. Mucormycosis is manifested by a variety of clinical presentations according to the involved site and occurs in immunocompromised conditions such as diabetes mellitus and other conditions. Rhino-orbital-cerebral and pulmonary infection is known as commonly involved areas. Primary gastrointestinal mucormycosis is a very rare and life-threatening invasive fungal infection. Gastrointestinal mucormycosis may occur in any alimentary tract, with the stomach being most involved part. The early diagnosis and appropriate treatment including surgical debridement of involved tissues and antifungal agents is needed to improve survival rates. We report a case of gastric mucormycosis successfully treated with radical debridement and antifungal agents in a 45-year-old man with diabetic ketoacidosis. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2016;16:230-234)

Key Words: Mucormycosis; Diabetic ketoacidosis

서 론

털곰팡이증(mucormycosis)은 Mucorales목에 속하는 진균에 의해 발생하는 드문 질환으로, 주로 당뇨(특히 당뇨성케톤산증), 면역 기능이 저하된 환자에서 발생하여 다양한 증상으로 발현되며, 높은 사망률을 보인다.^{1,2} 털곰팡이는 자연계에 널리 분포하는 부패균으로 주로 과일, 먼지, 흙 등에 존재하며, 포자의 흡입을 통해 인체에 감염을 일으키거나 음식과 함께 섭취되어 위장관 감염을 일으킨다.³ 털곰팡이증은 침범 장기에 따라 비대뇌형(rhinocerebral type), 폐형(pulmonary type), 위장관형(gastrointestinal type), 피부형(cutaneous type), 범발형(disseminated type) 등으로 구분되는데, 위장관형은 드문 질환으로 특히 침습적인 위 털곰팡이증을 성공적으로 치료한 증례는 매우 드물다.^{4,5}

저자들은 당뇨성케톤산증 환자에서 위 전체에 걸쳐 괴사성

궤양을 유발한 위 털곰팡이증 1예를 신속히 진단하고, 성공적으로 치료하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

45세 남자 환자가 무력감을 주소로 내원하였다. 환자는 노숙인으로, 3일에 1개비의 흡연을 하였고 매일 알코올 90 mL를 섭취하였다. 6년 전 토혈로 인해 본원에서 시행한 위, 대장 내시경 검사상 특이소견이 없었고, 2014년에 제1형 당뇨병을 진단받고 인슐린 치료를 시작하였으나 2015년 5월 자의 중단한 병력이 있었다. 환자는 언제부터인지 알 수 없는 심계항진, 하지 위약감으로 내원하였다. 신체검사 결과 급성병색을 보였으나 의식은 명료하였고, 활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 88회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4°C였다. 결막, 피부, 구강 점막, 경부와 흉부에 특이소견은 없었으며, 복부 진찰에서 전반적인 압통과 반발통이 있었다.

말초혈액검사에서 백혈구 8,300/mm³ (호중구 89.0%, 림프구 6.5%), 혈색소 12.3 g/dL, 적혈구 용적 36.6%, 혈소판 68,000/mm³였고, 혈청생화학검사에서 혈액요소질소 64.0 mg/dL, 크레아티닌 1.6 mg/dL, CRP 269.4 mg/L, 혈청 삼투

Received: August 24, 2016 Accepted: December 5, 2016

Corresponding author: Hyun Jeong Lee

Department of Internal Medicine, Busan Medical Center, 359 Worldcup-daero, Yeonje-gu, Busan 47527, Korea

Tel: +82-51-607-2285, Fax: +82-51-507-3000, E-mail: imnotu-imi@hanmail.net

Copyright © 2016 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

압 359 mOsm이었으며, 공복혈당은 522 mg/dL, HbA1C 8.7로 혈당 조절이 불량한 상태였다. 전해질은 Na 142 mEq/L, K 3.0 mmEq/L, Cl 102 mEq/L였다. 소변검사에서 단백 음성, 당 3+, ketone 음성이었으나, 동맥혈 가스분석 결과 pH 7.409, 산소분압 128.7 mmHg, 이산화탄소분압 14.9 mmHg, HCO_3^- 9.2 mmol/L, anion gap 25.7로 대사성산증이 관찰되었다. 복부전산화단층촬영 결과 위의 전정부와 체부에 산발적으로 궤양이 동반된 위벽의 비후가 보이며, 진행성위암이 의심되었다(Fig. 1). 내시경 소견은 원위전정부, 체부대만, 상체부, 분문부, 위저부의 일부를 제외한 전 위장 내에 경계가 비교적 명확한 별개의 거대 궤양들이 있었으며, 기저는 짙은 녹색의 괴사성 조직으로 덮여있었다(Fig. 2). 상부위장관 내시경 위점막 생검을 통한 조직검사 결과 털곰팡이증의 균사와 포자를 동반한 괴사성 잔해와 만성 궤양이 관찰되었으며, 이는 위 털곰팡이증에 합

당한 소견이었다(Fig. 3).

수액과 인슐린요법으로 치료 후 당뇨병성케톤산증은 호전되었다. 입원 5일째 위 털곰팡이증으로 진단하고 당일부터 amphotericin B 0.25 mg/kg/day를 사용하였으며, 입원 6일째 0.5 mg/kg/day로 증량, 입원 7일째 0.75 mg/kg/day로 증량하였으며, 입원 11일째 수술을 시행하였다. 수술 소견에서 위 체부로부터 장막층 부위까지 심한 염증 반응, 괴사 소견이 관찰되었고, 후벽은 전벽에 비해 훨씬 심한 염증 반응 및 괴사 소견이 관찰되었다(Fig. 4). 육안으로 간, 비장, 췌장 등 외부 장기와의 유합은 없었다. 전 위 절제술 및 Roux-en-Y 식도공장문합술, 주변 림프절 절제를 시행하였다. 절제된 위의 조직검사 결과 혈관 내에서 털곰팡이가 관찰되었으며, 위벽 전층에 걸쳐 털곰팡

Fig. 1. Abdomen CT scan shows diffuse wall thickening and ulceration of gastric antrum and body (arrow).

Fig. 3. Histopathologic finding of the biopsy specimen shows necrotic debris containing broad, branching non-separate hyphae (arrows) and spores of mucormycosis (H&E, $\times 100$).

Fig. 2. Endoscopic finding shows multiple huge discrete ulcers covered by green exudate with marked necrosis on whole stomach. (A) Antrum, (B) upper body.

Fig. 4. Surgical specimen shows diffuse thinning and yellowish white soft necrotic tissue from fundus to the antrum. (A) View of anterior serosal surface, (B) view of posterior serosal surface.

Fig. 5. Histopathologic finding of postoperative specimen. (A) A broad, hyaline, septate fungi hyphae (arrow) suggestive of mucormycosis invading the gastric mucosal tissue (H&E, $\times 200$). (B) A broad, hyaline, septate fungi hyphae (arrow). Invasion of mucormycosis in blood vessel (H&E, $\times 200$).

이증으로 인한 심한 급성 염증 반응과 괴사가 보였고, 절제면에 서는 균사와 포자는 발견되지 않았다(Fig. 5). Amphotericin B 에 의한 부작용은 관찰되지 않아, 약물 주입 4일 후부터 50 mg/day로 유지하였으며, 총 56일 동안 전신적으로 사용하였다. 이외 혈당조절, 영양공급 등 보존적인 치료를 지속하였고, 식이를 시작하였다. 환자는 수술 2개월 후 촬영한 복부전산화 단층촬영 결과 특이 소견이 없었으며, 위장관 증상 없이 경과 관찰 중이다.

고 찰

털곰팡이증은 접합균강(class zygomycetes)에 속하는 조균목(order mucorales)의 진균에 의해서 발생하는 감염질환이다. 조균목 중에서 인체에 기회감염을 잘 일으키는 종류는 털곰팡이과(family mucoraceae)에 속하는 *Rhizopus*, *Mucor*, and *Rhizomucor*, *Cunninghamella*, *Absidia*, *Saksenaea*이다.³

*Rhizopus*는 고혈당, 대사성산증을 유발하는 ketone reductase 라는 효소를 가지고 있는데, 건강한 사람의 혈청은 *Rhizopus*의 증식을 억제하나, 당뇨병성케톤산증 환자의 혈청은 증식을 자극한다.⁶ 케톤산증은 다핵백혈구의 탐식작용과 염증발생부위로의 이동을 억제하고 정상인에 존재하는 항진균인자의 활동을 저하시킴으로써 털곰팡이증의 주요 유발요인이 된다.⁶ 당뇨병, 특히 당뇨병성 케톤산증이 털곰팡이증과 관련된 가장 흔한 기저 질환이지만 최근 스테로이드 사용, 혈액암, 조혈줄기세포이식, 장기이식과 관련하여 털곰팡이증 발생이 증가하고 있고, 최근에는 deferoxamine 투여와 철분 과다가 털곰팡이증과 연관이 있다고 보고되고 있다.^{3,7,8} 털곰팡이증은 침범 장기에 따라 비대뇌형, 폐형, 위장관형, 피부형, 범발형 등으로 구분되는데, 이 중 비대뇌형과 폐형이 흔하며, 위장관형은 발생 빈도가 7%로 드물다고 알려져 있다.^{4,5} 발효유, 건조한 빵, 곡류와 같은 음식물에서 포자의 섭취로 인해 인체에 감염을 일으켜 위장관 털곰팡이증이 유발되는데, 87예의 보고에 따르면 위에서 58%로 가장

흔하게 발생하였고, 대장에서 32%, 회장과 식도는 드물게 발생한다.⁹ 위장관 털곰팡이증은 혈관침습과 동반된 혈전증을 유발하여 급속한 조직괴사를 일으키며, 발생한 부위에 따라 구역, 구토를 동반한 복통과 복부 팽만감, 발열, 토혈 등의 다양한 증상과 함께 괴사성 궤양으로 인한 천공과 복막염, 이외에도 장경색과 출혈성 쇼크를 야기할 수 있으며, 사망률은 85%로 예후가 매우 불량하다.^{10,11}

진단은 조직학적 검사와 미생물학적 진균 배양검사를 통해 확진이 가능하다. 환자가 사망하기 전 위장관 털곰팡이증을 진단하는 경우는 25%로 매우 낮으며, 과거에는 사망한 환자의 부검과 병변 절제 후에 가능하였으나, 현재는 내시경적 조직검사를 통해 넓고(직경 10~20 μ m) 격막이 없으며 직각으로 분진하는 털곰팡이의 특징적인 균사의 존재를 확인함으로써 진단이 가능하다.¹² 내시경적 소견에서는 대체적으로 궤양성 병변을 보이는 경우가 많고, 일반적인 위궤양과는 다르게, 주위와 경계가 비교적 명확히 구별되면서, 주위 혈관의 혈전을 동반하고 벨벳과 같은 변색된 기저부를 동반한 거대 괴사성 궤양으로 발견되는 경우가 많으며, 간혹 괴사성 조직으로 인하여 종양으로 오인되기도 한다.^{4,13} 위장관에서 발생하는 털곰팡이증은 조직학적으로 집락형, 침윤형, 혈관침습형으로 분류되는데, 그 중 혈관침습형이 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 이 분류에 따라 털곰팡이가 진정한 의미의 침습을 했다면 혈관 내에서 털곰팡이가 관찰되어야 한다.¹⁴ 본 증례에서는 짙은 녹색의 괴사성 조직으로 덮여있는 기저부를 동반한 비교적 경계가 명확한 별개의 거대 궤양들이 있었고, 궤양의 기저부와 주위를 검자로 촉진시 부드러운 양상을 보여 일반적인 양성 위궤양이나 악성 궤양과는 다른 양상을 보였고, 감염성 궤양을 의심하여 상부위장관 내시경 위점막 생검을 시행하여 털곰팡이증을 신속히 진단할 수 있었다.

털곰팡이증의 가장 중요한 치료 원칙은 신속한 조기 진단이며, 치료는 선행질환의 치료, 병변 부위의 광범위한 외과적 절제 및 변연 절제술, 전신적 항진균제의 사용으로 이루어진다.¹⁵ 선행질환의 치료로 케톤산증이 동반된 당뇨병 환자의 경우 케톤산증의 교정과 고혈당의 조절이 필수적이다.¹⁶ 외과적 절제는 괴사조직에 대한 광범위한 완전절제로, 이는 감염이 확산되기 전에 신속히 감염원을 제거하는 데 목적이 있다.¹⁷ 항진균제로는 amphotericin B가 일차 치료제이며 최대 수용용량을 사용하는 것이 추천되고 있고(1.0~1.5 mg/kg/day), 신독성 및 주입 부작용을 고려하여 지질성 amphotericin B를 사용하기도 한다.¹⁸ 항진균제 사용 기간에 대해서는 아직 명확히 정해진 것은 없으며, 감염이 임상적으로 해결되었다고 판단되면서, 동반된 증상과 임상 소견이 나아질 때까지 사용하는 것을 추천하며, 기저질환과 유발 인자가 잘 조절될 때까지 시행되어야 한다.¹⁹

항진균제 치료는 일반적으로 amphotericin B를 6~8주 정도 사용하도록 권고하고 있고, 반응이 없는 경우 posaconazole을 사용해 볼 수 있다.¹⁹ 수술을 시행하지 않고 항진균제만을 투여하는 것은 위장관 털곰팡이증을 치료하기에는 부족하며, 괴사 조직에 대한 적극적인 외과적 절제를 함께하는 것이 일반적으로 권장되며, 환자의 사망률도 급격히 낮추는 것으로 알려져 있다.²⁰ 본 증례에서도 여러 문헌을 참고하여 8주간의 amphotericin B를 사용하였으며, 노숙인이었음에도 환자와의 상의를 통해 적극적인 수술적 치료까지 시행하여 치명적인 침습적 위 털곰팡이증을 성공적으로 치료한 드문 증례로, 임상적 의의가 있다고 생각된다.

이에 저자들은 전신적 위약감으로 내원한 당뇨병성 케톤산증 환자에서 복부전산화단층촬영상 진행성 위암이 의심되어 시행한 내시경에서 혈관침습형 위 털곰팡이증을 신속히 진단하고 전신적 항진균제 투여와 함께 적극적인 수술을 통해 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious disease. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990:1962.
- Kauffman CA, Malani AN. Zygomycosis: an emerging fungal infection with new options for management. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:435-440.
- 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.
- Thomson SR, Bade PG, Taams M, Chrystal V. Gastrointestinal mucormycosis. *Br J Surg* 1991;78:952-954.
- Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. A clinicopathologic study of 33 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:113-123.
- Gale GR, Welch AM. Studies of opportunistic fungi. I. Inhibition of *Rhizopus oryzae* by human serum. *Am J Med Sci* 1961; 241:604-612.
- Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:349-365.
- Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:307-312.
- Agha FP, Lee HH, Boland CR, Bradley SF. Mucormycosis of the colon: early diagnosis and successful management. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:739-741.
- Tarani L, Costantino F, Notheis G, et al. Long-term posaconazole treatment and follow-up of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a diabetic girl. *Pediatr Diabetes* 2009;10: 289-293.

11. Ismail MH, Hodkinson HJ, Setzen G, Sofianos C, Hale MJ. Gastric mucormycosis. *Trop Gastroenterol* 1990;11:103-105.
12. Sugar AM. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005:2979.
13. El Hachem G, Chamseddine N, Saidy G, Choueiry C, Afif C. Successful nonsurgical eradication of invasive gastric mucormycosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16 Suppl:S145-S148.
14. Lawson HH, Schmaman A. Gastric phycomycosis. *Br J Surg* 1974;61:743-746.
15. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J Jr, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009;48:1743-1751.
16. Vazquez JA, Sobel JD. Fungal infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:97-116.
17. Lyon DT, Schubert TT, Mantia AG, Kaplan MH. Phycomycosis of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1979;72:379-394.
18. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med* 2014;371:150-160.
19. Antony SJ, Parikh MS, Ramirez R, Applebaum B, Friedman G, Do J. Gastrointestinal mucormycosis resulting in a catastrophic outcome in an immunocompetent patient. *Infect Dis Rep* 2015;7:6031.
20. Spellberg B. Gastrointestinal mucormycosis: an evolving disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012;8:140-142.