

Clinical Characteristics and Treatment of Fungal Rhinosinusitis

Seung-Heon Shin

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

진균성 비부비동염의 임상양상과 치료

신 승 현

대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received May 27, 2011

Accepted June 21, 2011

Address for correspondence

Seung-Heon Shin, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology,
School of Medicine,
Catholic University of Daegu,
3056-6 Daemyeong 4-dong,
Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel +82-53-650-4530
Fax +82-53-650-4533
E-mail hsseung@cu.ac.kr

Fungal rhinosinusitis was once considered a rare disorder but is now reported with increasing frequency throughout the world. This entity is now thought to comprise five subtypes. Acute invasive fungal rhinosinusitis, chronic invasive fungal rhinosinusitis, and chronic granulomatous invasive fungal rhinosinusitis make up the invasive group, whereas noninvasive fungal rhinosinusitis is composed of fungal ball and fungus related eosinophilic rhinosinusitis including allergic fungal rhinosinusitis (AFRS). These five subtypes are distinct entities with different clinical, histological, and radiologic features. The diagnosis of each category is important for optimum therapy and predicting the course. However, consensus on terminology, pathogenesis, and optimal management is lacking. The distinction of granulomatous from chronic invasive type is not beyond controversy as both types have a chronic course and predominant orbital involvement. AFRS, eosinophilic fungal rhinosinusitis, and eosinophilic mucin rhinosinusitis are imprecise and require better definition. The clear differentiation and definition of categories of fungal rhinosinusitis is related to the development of a management protocol of each category. Prompt diagnosis and initiation of appropriate therapy are essential to avoid a protracted or fatal outcome. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2011;54:454-61

Key Words Fungal rhinosinusitis · Eosinophil · Classification.

서 론

진균은 인류가 최초로 인지한 미생물 중 하나이지만 체계적인 연구는 1800년대부터 이루어지기 시작했다. 지금까지 약 40만종의 진균이 알려져 있으며 그 중 400여종이 병원성을 가지고 있고, 50여종은 전신감염을 일으키며 그 중 *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Candida* 등이 호흡기 질환과 연관이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 진균성 비부비동염은 수술을 시행 받은 만성비부비동염 환자의 10% 정도로 알려져 있었으나 진균 배양 기술과 분자생물학적 진단 기법의 발전으로 진균성 비부비동염의 진단율이 증가하고 있다. 진균성 비부비동염은 침습성 비부비동염(급성 침습성, 만성 침습성, 육아종성 침습성 비부비동염)과 비침습성 비부비동염(진균

구, 알레르기성 진균성 비부비동염과 같은 진균과 연관된 호산구성 비부비동염)으로 나누어진다.²⁾

만성비부비동염은 미생물에 의한 감염, 알레르기성 염증반응, 비알레르기성 염증반응, 비감염성 비면역학적 원인이 관여하는 것으로 알려져 있다. 최근에는 진단과 배양 기술의 발전으로 비부비동염 환자의 90% 이상이 진균과 연관이 있다는 보고가 있었다.³⁾ 하지만 비강이나 부비동에 존재하는 진균이 반드시 비부비동염을 유발하는지에 대해서는 논란과 연구가 계속적으로 진행되고 있으며 진균성 비부비동염의 원인과 형태에 대해서 결론을 내리기에는 아직까지 설명하지 못하는 부분이 많이 남아 있다. 하지만 진균성 비부비동염을 정확히 분류하는 것은 적절한 치료 방법의 선택과 예후를 예측하는 데 매우 중요한 역할을 한다.

진균성 비부비동염의 분류

진균성 비부비동염은 1791년 Plaignaud⁴⁾가 상악동에 발생한 진균성 종양으로 처음 보고하였으며, 1897년 Oppe⁵⁾가 *Aspergillus*가 부비동염의 원인이라고 보고한 후 1965년 Hora⁶⁾에 의해 악성종양처럼 골미란과 주위 조직을 침범하는 침습성 비부비동염과 만성 세균성 부비동염의 임상양상을 보이는 비침습성 비부비동염으로 분류하였다. McGill 등⁷⁾은 면역기능이 저하된 환자에서 발생하는 전격성(fulminant) 비부비동염을 보고하였다. 이 후 Millar⁸⁾와 Katzenstein 등⁹⁾은 조직검사가 allergic bronchopulmonary aspergillosis(ABPA)와 유사하면서 부비동 내 알레르기성 점액 덩어리를 가지고 있는 allergic Aspergillus sinusitis라는 분류를 제시한 후 *Aspergillus*의 다양한 진균들이 알레르기성 비부비동염을 유발할 수 있다는 사실이 확인되면서 알레르기성 진균성 비부비동염이라는 용어를 더 보편적으로 사용하게 되었다. 최근에는 제1형 과민반응과 연관 없이 진균성 호산구성 점액을 특징으로 하는 호산구성 진균성 비부비동염(eosinophilic fungal rhinosinusitis)의 개념을 제시하였다.³⁾

1990년대 말 deShazo 등¹⁰⁾은 침습성 비부비동염을 임상양상, 면역 상태, 병리 소견 등을 기준으로 1) 급성 전격성, 2) 육아종성, 3) 만성 침습성 비부비동염으로 분류하였다. 만성 육아종성 비부비동염은 공기가 건조하고 토양에 진균의 포자수가 많으며 대기 중에 먼지가 많고 모래바람이 흔해서 진균성 비부비동염이 풍토병인 Sudan 지역에서 면역기능이 정상인 사람의 *Aspergillus flavus*에 의한 감염으로 처음 보고되었다. 2000년 Ferguson¹¹⁾은 침습성 비부비동염을 1) 급성, 2) 만성, 3) 육아종성으로 분류하였고 비침습성을 1) 부생성 감염(saprobic infestation), 2) 진균구, 3) 알레르기성, 4) 호산구성 진균성 비부비동염으로 분류하였으나 완전한 합의를 이루지 못하였다(Table 1). 이처럼 진균성 비부비동염의 통일

된 진단이나 분류기준이 확립되지 않아 안전하고, 효과적인 치료의 선택이나 예후 예측에 한계가 있어 해결해야 할 많은 논란거리들을 가지고 있다.

급성 전격성 진균성 비부비동염

급성백혈병, 임파종, 재생불량성빈혈이나 장기이식을 받은 면역기능이 저하된 환자에서 발생하며 스테로이드나 방사선치료, 광범위 항생제의 장기 사용, 면역기능장애, 만성염증, 장기 입원 환자의 기회감염으로 발생할 수 있으며 50~80%의 치사율을 가진다. 4주 이내의 경과를 가지며 경동맥, 해면정맥굴(cavernous sinus) 같은 혈관을 침범하며, 혈전을 동반한 혈관염, 출혈, 조직 경색(infarction), 급성 호중구 침윤이나 조직 괴사를 특징으로 한다.¹⁰⁾ 일반적으로 병의 진행은 환자의 면역상태에 따라 결정된다. *Aspergillus*나 *Rhizopus*와 같은 접합균류(Zygomycete)가 주된 원인균이다.

당뇨병 케토산증이 있는 환자에서 발병하는 경우 *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Mucor* 같은 Zygomycetes에 감염되고, 급격히 병이 진행되어 진단이 늦어지고 높은 이환율과 사망률을 가지게 되는 경우를 특별히 Zygomycosis라고 부르기도 한다. 또 혈액암, 전신 항암치료, 장기이식, 골수이식 같은 면역기능이 저하되고 호중구감소증이 있는 환자에서 *Aspergillus* (80% 이상)에 의한 전격성 비부비동염도 있다.¹²⁾

임상적으로는 통증이 없는 비중격 괴사, 부비동염 증상이 나타나며, 안구와 두개내 합병증이 있는 경우 사망에 이르게 된다. 초기에는 부비동염 증상과 흡사하나 항생제에 반응하지 않으면서 동통 없는 홍반, 경화(induration)와 함께 심한 극파열(spiking fever)이 나타난다. 특징적인 초기 소견은 하비갑개 진단부나 연골성 비중격에 가피형성과 비강점막의 색깔이 변하는 것이다. 환자는 고열, 안면통이나 감각저하, 코막힘, 장액혈액성(serosanguineous) 콧물, 코피 등의 증상이 나타나고, 안구나 두개내 침범이 있는 경우 안구돌출, 시력장애, 두

Table 1. Classification of fungal rhinosinusitis

Category	Host immune status	Role of fungus	Course
Invasive (invasion of the mucosal layer)			
Granulomatous invasive	Immunocompetent	Pathogen	Indolent, chronic
Chronic invasive	Often diabetes mellitus, steroid therapy	Pathogen	Chronic
Acute invasive	Immunocompromised	Pathogen	Acute
Non invasive (no invasion of mucosal layer)			
Saprobic infestation (localized colonization)	Immunocompetent	Saprobe	May consider as early form of fungal ball
Fungal ball	Immunocompetent	Saprobe	Chronic
Allergic	Atopic	Allergen	Chronic
Eosinophilic	Majority non-atopic	May take role in deposition of toxic eosinophilic major basic protein [23]	Chronic

통, 의식 혼탁, 경련, 신경학적 이상과 안면부 종창이 나타난다. 균이 혈행성으로 전두개와를 침범하면 생명을 잃게 된다.¹³⁾

면역기능이 저하된 환자에서 원인을 알 수 없는 고열이 광범위 항생제를 48시간 사용하여도 지속되면서 비부비동 증상이 있는 경우 방사선 및 내시경 검사를 즉시 시행하여야 한다. 비강점막 색깔은 회색, 녹색, 검정색, 흰색 등 다양하게 나타나며 육아조직과 점막 궤양이 나타날 수 있다. 점막이 흰색으로 변하는 것은 진균이 혈관을 침범하여 조직허혈(tissue ischemia)에 의한 현상이고, 점막이 검어지는 것은 조직괴사에 의한 현상으로 후기에 주로 나타난다. 이러한 점막의 변화는 증비갑개에서 빈발하고 비중격, 구개, 하비갑개의 순으로 나타난다. 비강 점막 출혈이 감소하고 무감각해지는 경우 진균 감염을 의심할 수 있다. 진균 감염이 의심되는 경우 2 mm 세 절편 부비동 전산화단층촬영을 시행한다. 안구 혹은 두개내 합병증이 의심되는 경우에는 조영제를 사용하지만 초기 진단에는 조영제를 사용하지 않아도 된다. 전산화단층촬영에서 일측 비강 점막 비후와 상악동 주위 지방면(periantral fat plane)의 혼탁 소견은 침습성 비부비동염의 초기에 나타나는 특징적인 소견이다(Fig. 1B). 하지만 진균성 질환이 혈관을 따라 진행하기 때문에 부비동 골조직의 손상 없이 안구나, 두개내로 침범할 수 있다. 신경학적 증상, orbital apex syndrome, 경련 등 두개내 합병증이 의심되는 경우는 자기공명영상을 촬영하여야 한다. T1과 T2 영상에서 조영증강이 거의 되지 않는 저신호강도의 소견을 보이며, 전산화단층촬영보다 효과적으로 두개내 병변의 범위를 확인할 수 있다.¹⁴⁾

배양검사는 수술에서 수주가 소요되지만 항진균제의 감수성 검사를 위해서는 필요하며, 배양검사를 위한 검체를 potassium hydroxide-calcifluor white method로 처리하여 진균 세포벽에 형광물질을 붙여 진균 감염을 확인할 수 있다.¹⁵⁾ Gomori-methenamine-silver stain은 조직내 존재하는 진균을 확인할 수 있는 가장 예민한 검사법 중 하나이다. 침습성 진균 감염은 조직학적으로 1) 점막하층에 균사가 존재하며, 혈관내에서 진균이 확인될 수 있고, 2) 염증세포의 침윤 없이 조직 괴사가 나타나는 경우 확진할 수 있다. 조직학적으로도

진균의 종류를 확인할 수 있는데 *Mucormycosis*의 경우는 넓고, 리본모양의 불규칙한 모양의 격막을 거의 볼 수 없는 것이 특징이고, *Aspergillus*는 규칙적인 격막이 있으면서 45° 분지를 특징으로 한다.

급성 전격성 비부비동염의 치료는 면역기능을 저하시키는 원인 질환을 회복시키고 수술적으로 충분한 병변을 제거하며, 전신 항진균제의 사용을 원칙으로 한다. 당뇨병 케토산증을 개선시키고, 호중구의 수를 1,000/mm² 이상으로 유지하는 경우 생존율을 높일 수 있다.¹⁶⁾ 전격성 비부비동염이 의심되거나 조직학적으로 확인된 경우 환자의 상태가 허락된다면 광범위한 괴사조직 제거가 필요하다. 하지만 radical maxillectomy, craniofacial resection, orbital exenteration 같은 근치적 절제수술은 병변을 완전히 제거할 수 없을 뿐 아니라 환자의 생존에도 도움을 주지 못한다. 내시경을 이용한 괴사조직 제거는 질병의 진행을 늦추어주고 진균 양을 줄여주며 조직학적 진단이나 진균 배양을 가능하게 하여 적절한 항진균제의 선택을 가능하게 해준다. 괴사조직 제거는 가장자리에서 정상 출혈이 있을 때까지 시행하는 것을 원칙으로 하고 일차 수술 후 병변이 남아있는 경우, 48~72시간 이내 이차 수술을 시행하여야 한다. 백혈구저하증이 회복될 때까지는 매주 내시경 검사를 통해 병변을 확인하여야 하고 이 후에는 한 달에 한 번씩 내시경 검사를 시행하여야 한다. 수술 후에는 amphotericin B(0.23~1.0 mg/kg/day)를 병의 경중에 따라 총 2~4 g을 6~8주간 사용한다. Amphotericin B를 투여 받는 환자는 신독성 때문에 정기적인 혈중 creatinine, BUN, electrolyte, CBC 등을 측정하여야 한다. Liposomal amphotericin B는 신장기능 장애가 있거나 amphotericin B를 최대량까지 사용한 경우 사용할 수 있으나 가격이 비싸기 때문에 선택에 신중하여야 한다. Variconazole은 2002년 FDA에 승인을 받았으며, *Aspergillus*에 의한 전격성 비부비동염에 사용하는 경우 amphotericin B보다 효과가 좋은 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾

과거 사망률이 50~80% 정도였으나 최근 20%까지 향상된 치료성적이 보고되고 있다. 일반적으로 백혈구저하증에서의 회복이 생존율을 높이는 척도이고, 두개내로 진행된 경우는

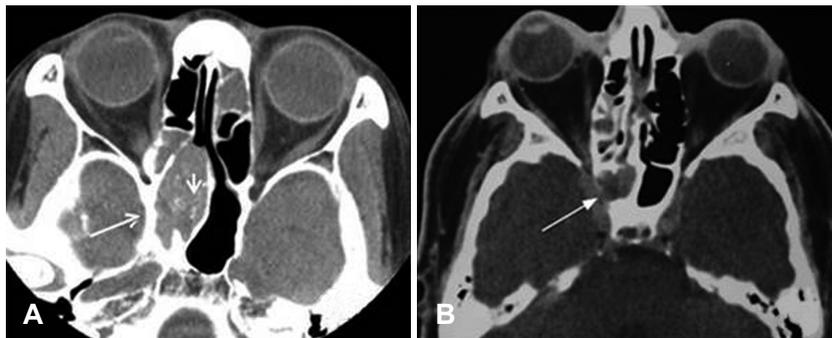


Fig. 1. Axial sinus CT scans. CT scan shows isoattenuating to hyperattenuating material filling the right sphenoid sinus with multiple increased attenuation areas (short arrow)(A). Note the thickening of the sinus (long arrow), a finding consistent with a chronic inflammatory process. Axial contrast enhanced CT scan shows right ethmoid and sphenoid sinusitis with destruction of the lateral wall of the sphenoid sinus (long arrow)(B).¹⁴⁾ There is invasion of the right cavernous sinus with occlusion of the right internal carotid artery.

높은 사망률의 척도가 된다. 원인 진균에 따라 사망률이 달라지는데 *Mucor*의 경우 29%, *Aspergillus*는 11%의 평균 사망률을 가진다. 환자의 면역상태에 영향을 주는 기저질환의 종류에 따라라도 사망률이 달라지는데 당뇨병이 40%로 가장 높으며, 스테로이드 장기 사용자 33%, 혈액암 11%, 이식환자는 사망률이 매우 낮았다. 특히 당뇨병이 있는 경우 *Mucor*가 주된 원인균이고 발견이 늦어지는 경우가 많기 때문에 사망률이 높게 나타난다.¹⁶⁾

만성 침습성 비부비동염

대부분 면역기능이 정상인 환자에서 발병하지만 당뇨병이나 경미한 면역장애가 있는 환자(후천성면역결핍증, 당뇨, 스테로이드 장기 사용)에서도 발병할 수 있다. 만성비부비동염, 알레르기 호흡기 질환이나 비염 등의 과거력을 가지고 있으며, 증상 없이 지내다가 진단은 병변이 부비동 주위 조직을 침범하는 경우에 확인되는 것이 대부분이다. 흡입된 진균이 비강이나 부비동 점막, 점막하층, 혈관과 골조직내 수개월에서 수년에 걸쳐 침범하는 질환으로 *Mucor*, *Rhizopus*, *Aspergillus*, *Bipolaris*, *Candida* 등이 관여한다. 주로 사골동과 접형동을 침범하는 12주 이상의 경과를 가지고 서서히 조직을 파괴하는 질환으로 육아종성 비부비동염과는 달리 조직내 염증 침윤은 드물고 혈관을 침범하는 균사 덩어리를 특징으로 한다. *Aspergillus fumigatus*가 가장 흔한 원인균이다.

비특이적인 부비동 통증(sinus pain), 장액혈액성 콧물, 비출혈, 고열 등의 증상을 호소한다. 부비동 주위 조직 침범이 특징이며 부비동 골벽의 손상이 있는 경우 악안면 종창이 생기고, 상악동 저부를 침범하는 경우 경구개 미란, 안구를 침범하는 경우 안구돌출과 3, 4, 6번 뇌신경 신경증을 보이는 orbital apex syndrome 및 시력장애가 나타나고, 사골판(cribriform plate)을 침범하는 경우 만성 두통, 경련, 의식저하 및 국소 신경증상이 나타난다. 그 외에도 익구개와(ptyergopalatine fossa), 측두하와(infratemporal fossa), 두개저를 침범하여 뇌신경병증을 유발하고 해면정맥굴(cavernous sinus), 전두개와(anterior cranial fossa) 등을 침범하게 되면 경막외농양, 뇌염이나 뇌농양, 뇌막염, 해면정맥동 혈전증, 골수염 등이 나타날 수 있다.¹⁸⁾

전산화단층촬영에서 부비동 내 고음영 부분이 나타나고 부비동 벽의 파괴, 반점모양의 음영(mottled lucency)과 불규칙한 골 모양을 볼 수 있으며, 부비동 바깥으로 병변이 진행된 경우 악성종양으로 오인할 수도 있다. 만성 염증에 의한 부비동 골벽의 경화성 변화(sclerotic change)를 보이기도 한다. 자기공명영상의 T1 영상에서 저신호강도, T2 영상에서 더욱 약한 신호강도를 보인다.¹⁴⁾

치료는 전격성 비부비동염과 같이 광범위한 수술적 절제와 술 후 항진균제 사용을 원칙으로 하고 있다. 수술 후 전신적 항진균제를 사용하여도 재발이 흔하며 안구나 뇌 등 주위 구조물을 침범하는 경우 생명에 위협을 주기도 한다.

육아종성 침습성 비부비동염

과거 만성 무통성 국균증(chronic indolent fungal sinusitis), primary paranasal granuloma 등으로 알려져 왔고 아프리카(수단)와 동남아시아(인도, 파키스탄, 사우디아라비아)에서 흔히 발견되며, 미국에서도 몇 예 보고된 바 있다.¹⁹⁾ 면역기능이 정상인 환자에서 뺨, 안구, 비강과 부비동에 12주 이상 지속되는 크기가 증가하는 종물과 안구돌출을 특징적인 소견으로 한다. 대부분 *Aspergillus flavus*가 원인균으로 면역기능이 정상인 환자에서 발병하며 비건락육아종(noncaseating granuloma), 거대세포와 혈관 증식, 혈관주위 섬유화 등의 소견을 특징으로 한다. 무통성의 병변이 서서히 안구와 두개내 등 주위 조직을 침범하여 증상을 악화시키게 된다. 방사선 소견은 만성 침습성 비부비동염과 유사하며 예후는 비교적 좋은편으로 수술적 제거를 원칙으로 하고 필요한 경우 전신적인 항진균제를 사용하여 치료할 수 있다. *Aspergillus*가 원인균인 경우 itraconazole을 사용하여 좋은 결과를 얻을 수 있다. Itraconazole을 하루 200 mg씩 6주간 사용하고 완치여부가 확인되면 100 mg을 12~19개월간 사용하도록 한다. 만약 6주간의 사용에 반응이 없는 경우 매일 300 mg을 병변이 제거될 때까지 투여한다. 하지만 itraconazole을 장기간 사용하는 경우 저칼륨혈증, 부신피질부전, 고중성지방혈증, 혈중 아미노전달효소(aminotransferases) 증가와 위장장애 등이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다. *Aspergillus flavus*에 대한 침전항체의 존재여부가 예후에 중요한 영향을 미친다.¹⁸⁾

만성 침습성 비부비동염과 만성 육아종성 비부비동염은 높은 재발률과 나쁜 예후를 가진 질환으로 조직의 육아종 존재 여부에 따른 병리학적 분류로 서서히 진행하고 방사선검사에서 비부비동염과 유사한 소견을 보이며 조직검사에서 조직내 균사가 확인되는 거의 유사한 질환이다.

부생균 감염(Saprophytic fungal infestation)

아무런 증상 없이 점액내에 진균이 침범하는 경우로 부비동 수술 후에 흔히 발생할 수 있으며 진균구의 형성으로 진행될 수 있다.

진균구(Fungal ball)

균사 덩어리가 부비동 내에 축적되는 비침습성 질환으로 과거에는 mycetoma, aspergilloma, chronic noninvasive gran-

uloma 등으로 불리기도 했다. 대개 단독 부비동(94%), 특히 상악동과 접형동에 주로 발생하는 질환이다. 침습성 비부비동염은 남성에 빈발하지만 진균구는 중년 혹은 노년(주로 50대) 여성에서 빈발한다.²⁰⁾ 아주 드물게는 신장 이식환자 같은 면역기능이 저하된 환자에서 침습성 비부비동염으로 진행될 수 있으며, 스테로이드를 사용하는 경우 진균구 주위로 알레르기성 점액을 형성하기도 한다.

코막힘, 농성 비루, 안면통 등 일반적인 비부비동염 증세와 유사하며 가끔 코피, 안구돌출, 기침, 시력 장애 등의 증상을 보일 수도 있다. 약 20%는 특이 증상 없이 우연히 발견하게 되고, 10%에서는 비용을 동반하기도 한다. 상악동을 세척하는 경우 회색이나 녹색을 띠기도 하며 냄새가 심하게 나는 젤라틴 같이 진하고 끈적하거나 점막 같은 모양의 분비물을 얻을 수 있다. 일반적으로 방사선 검사에서 부비동 내 혼탁을 보이며 전산화단층촬영에서 부비동 내에 다양한 크기의 석회화가 관찰되고 부비동 골경화와 골막 비후소견이 관찰된다(Fig. 1A).²¹⁾ 부비동과 비강내 점액농성의 치즈색 분비물이 보이며 크림색 혹은 짙은 갈색의 균사덩어리가 있으며, 조직내 호산구의 증가나 육아종, 알레르기성 점액, 진균의 점막 침범 등의 소견은 보이지 않는다.

내시경 수술을 통해 부비동을 채우고 있는 균사덩어리를 제거할 수 있는데 잘 부서지는 덩어리가 부비동 점막과 쉽게 분리되며 골조직의 파괴는 보이지 않는 경우가 대부분이다. 조직검사에서 균사가 양파껍질처럼 차곡차곡 쌓여 있으며 염증세포 침윤이 심하지 않고 점막조직 염증반응도 심하지 않다. 진균은 대부분 배양되지 않지만 23~50%에서 진균이 배양된다는 보고도 있다.²²⁾ 치료는 내시경 수술을 통해 병변을 제거하고 충분한 부비동 세척을 통해 부비동 배농이 잘 이루어지고 점액섬모운동이 회복된다면 재발은 드물다.

최근 영상기술의 발달로 진균구의 존재가 우연히 발견되는 경우가 있다. 증상이 없는 진균구에 대한 수술적 치료의 시행 여부에는 논란이 있지만 정기적인 검진을 통해 병변의 진행 상태를 보고 수술 시기를 결정하는 것이 일반적이며, 천식이 동반된 경우에는 진균구의 증상이 없더라도 수술을 시행하는 것을 원칙으로 한다.

알레르기성 진균성 비부비동염을 포함한 호산구와 연관된 진균성 비부비동염

진균의 항원성 물질은 제1형 과민반응(IgE mediated)과 제3형(immune complex mediated) 과민반응을 유발할 수 있다. 부비동 내 존재하는 진균에 대한 면역반응은 주변 부비동으로 전파되고 부비동의 팽창과 골미란이 나타나며, 비부비동 점막 염증반응과 젤라틴 점성의 알레르기성 점액은 부비

동의 점액 배출을 차단하게 된다. 알레르기성 점액(allergic mucin)에는 major basic protein, eosinophil peroxidase, eosinophil derived neurotoxin, tumor necrosis factor-B, interleukin-4, 5, 10, 13 등이 증가되어 있다.²³⁾

알레르기성 진균성 비부비동염(allergic fungal rhinosinusitis, AFS)은 서양의 경우 진균성 비부비동염 중 가장 흔한 질환으로 따뜻하고 습한 지역에서 빈발하며 일본 등 동남아시아 지역에서도 발병률이 증가하고 있는 추세이다. AFS의 원인 진균은 먼지, 토양, 식물에서 흔히 발견되는 *Bipolaris*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Exseohilium*, *Drechslera* 등의 Dematiaceous 진균이 87% 정도 차지하였고, *Aspergillus*가 13~80%를 차지하고 있다.²³⁻²⁵⁾

AFS의 발병기전은 알레르기 성향(atopic individual)을 가진 사람이 비강 호흡을 통해 진균에 노출되면 비강내 축적된 진균 항원에 대한 제1형과 제3형 과민반응이 일어나게 되어 점막 부종, 점액 분비, 호산구 등의 염증세포 침윤을 통해 자연 개구부가 막히게 된다. 이로 인해 부비동내에 정체된 점액에서 진균의 증식이 활발하게 이루어져 더욱 강력한 면역반응을 유발하게 되는 악순환이 일어나게 되고 세균의 이차감염이 쉽게 발생하게 된다. 사람이 하루 호흡하는 공기에는 약 5.7×10^7 개의 포자가 포함되어 있다.²⁶⁾

대부분 특별한 증상이 없지만 가끔은 급성 시력장애, 안면기형 등이 나타나기도 한다. 비폐색이 가장 흔한 증상으로 대부분의 환자들이 비용을 동반하며 기관지 천식, 아스피린 과민반응을 가지기도 한다. 염증성 점액은 점도가 높고 땅콩버터 같은 녹색의 진득진득한 호산구, 호산구 파편, 세포 파편(cell debris), Charcot-Leyden crystal을 포함하는 특징적인 알레르기성 점액을 가진다. 알레르기성 점액은 H&E 염색으로 관찰할 수 있으며, 비즙내 진균은 Gomori's methenamine silver 염색으로 쉽게 찾을 수 있다(Fig. 2).

AFS의 진단 기준은 연구자에 따라 약간씩 차이가 나지만 1) 만성 부비동염이 동반되고, 2) 알레르기성 점액이 있고, 3) 점액내 진균의 존재가 확인된다면 일반적으로 진단할 수 있을 것이다. Bent와 Kuhn²⁷⁾은 다섯가지 기준을 제시하였다. 1) 진균에 대한 제1형 과민반응, 2) 비침습성 진균 포자를 함유한 알레르기성 점액, 3) 비즙내 진균이 조직학적 검사 혹은 배양을 통해 확인되는 경우, 4) 비용의 동반, 5) 특징적인 전산화단층촬영 소견을 진단의 기준으로 하였으며, 비용이 없는 경우에도 AFS로 진단하기도 하였다. 다섯가지 진단기준 중 1-3)은 필수 항목으로 제시하였다. 전산화단층촬영에서 특징적으로 부비동 내부에 음영증가 소견을 보이며 이부분은 자기공명영상의 T1 영상에서 음영감소, T2 영상에서는 신호무효(signal void) 지역과 일치하게 나타난다. 약 50% 정도에서는

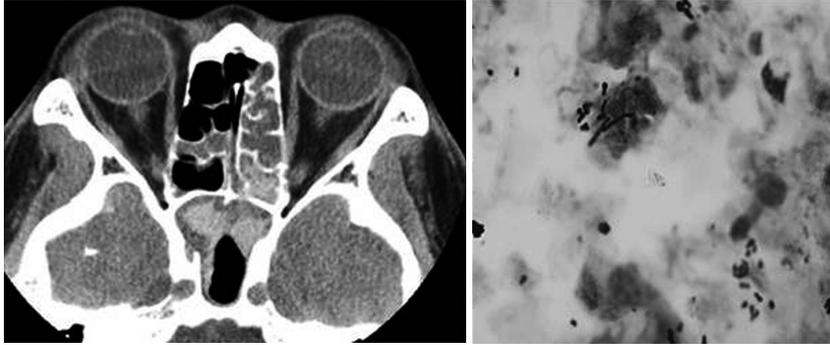


Fig. 2. Axial sinus CT scan of allergic fungal rhinosinusitis shows hyperattenuating materials in the posterior ethmoid and sphenoid sinus. Gomori methenamine silver stain shows fungal hyphae in allergic mucin.

콜미란이나 콜전위가 있고 부비동 벽이 얇아지는 것을 관찰할 수 있다. 진균의 조직내 침윤 없이 골파괴 소견을 보이는 것은 팽창하는 비용과 점도 높은 점액덩어리에 의한 압력이나 점액내에서 호산구가 파괴되면서 만들어진 major basic protein 같은 독성 물질에 의한 조직의 괴사나 골파괴가 일어나는 것으로 생각하고 있다.²⁵⁾

치료는 광범위한 외과적 제거와 전신적 스테로이드 투여를 원칙으로 하며 항진균제와 immunotherapy의 효과에 대해서는 논란이 계속되고 있다. 외과적 치료는 부비동에 존재하는 알레르기성 점액과 진균을 완전히 제거하여 항원의 양을 감소시켜주고, 정상적인 점막을 보존하여 부비동 환기와 배액 상태를 개선시켜주며, 수술적 치료 후 술 후 처치를 용이하도록 하여 잔존하는 진균에 의한 재발을 신속하게 파악하고 처리할 수 있도록 하는 것을 목적으로 한다. 전신적 스테로이드는 항염증 효과를 가지며, 재발을 줄여주는 것으로 알려져 있다. 초기 0.5 mg/kg을 2주 사용하고 용량을 줄여서 3~6개월간 사용을 권장하고 있다.²⁸⁾ 국소적인 스테로이드분무는 단독으로는 효과가 없으나 전신적 스테로이드와 함께 장기적인 예방 효과가 있을 것으로 생각된다. 전신적인 항진균제는 itraconazole보다 amphotericin B가 효과가 좋다는 보고가 있으나 치료와 예방 효과에 대한 논란이 있고, 신독성 등의 부작용으로 흔히 사용하지는 않는다. 진균에 대한 면역 치료는 AFS의 병인이 진균의 과민반응에 기인하므로 효과가 있을 것으로 생각하고 일부 연구에서는 질병 재발을 상당히 감소시켜 주는 것으로 보고하고 있으나 장기간 추적관찰에서는 삶의 질과 재발을 방지하는 데 한계가 있고 그 효과가 제한적이며, 수술과 약물치료를 병행하여야 좋은 결과를 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다.²⁹⁾

Ferguson³⁰⁾은 호산구성 점액 비부비동염(eosinophilic mucin rhinosinusitis, EMRS)의 개념을 보고하였다. EMRS는 호산구성 알레르기 점액을 가지면서 진균을 검출할 수 없는 경우를 진단의 기준으로 사용하고 있다. AFS는 제1형 과민반응, Charcot-Leyden crystals, 콜미란, 전산화단층촬영에서 부비동 팽창과 균일하지 않은 혼탁소견을 보이는 반면 EMRS

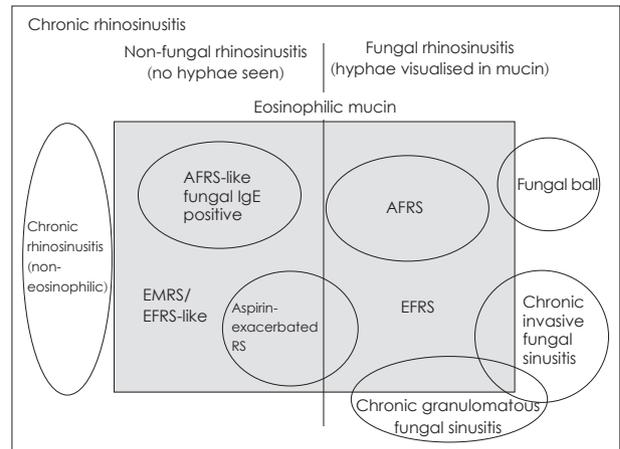


Fig. 3. The inter-relationships of various forms of chronic rhinosinusitis derived by consensus discussion. AFRS: allergic fungal rhinosinusitis, EMRS: eosinophilic mucin rhinosinusitis, EFRS: eosinophilic fungal rhinosinusitis, RS: rhinosinusitis.

는 발병연령이 비교적 높고, 주로 양측 부비동에 발생하고, 천식이나 아스피린 과민반응, IgG1 결핍증을 동반하는 경우를 AFS보다는 흔히 볼 수 있다. 하지만 EMRS 환자의 진단에 보다 예민한 진단법(chitin 염색, 중합효소 연쇄반응 등)을 사용하는 경우 진균의 검출이 가능할 것으로 생각되어 EMRS와 AFS 같은 병리기전을 가지면서 다른 임상양상을 보이는 질환일 가능성도 있다. 1999년 Ponikau 등³⁾은 만성부비동염 환자의 조직, 특히 비축에서 호산구가 증가하고, 비축과 조직에서 진균이 증명되면서 제1형 과민반응의 특징을 가지지 않는 호산구성 진균성 비부비동염(eosinophilic fungal rhinosinusitis, EFRS)의 개념을 도입하여 수술적 치료를 시행 받은 만성부비동염 환자의 91~96%가 EFRS의 진단기준을 만족하는 것으로 보고하였다(Fig. 3).

맺음말

진균성 비부비동염의 진단과 분류의 기준에 대한 논쟁은 지속되고 있으며 많은 연구가 계속적으로 이루어져야 할 것이다(Table 2).

Table 2. Preferred terms in the categorization of fungal sinusitis

Preferred terms	Current synonyms	Comments
Fungal rhinosinusitis	Fungal sinusitis	As most cases have a preceding or concomitant involvement of nasal cavity
Acute invasive fungal rhinosinusitis	Fulminant/necrotizing fungal sinusitis	As 'necrotizing' lesions are not seen in all patients, and 'fulminant' term conveys rapid destruction and often fatal outcome, which may not be true in all patients
Fungal ball	Mycetoma, aspergilloma	As 'mycetoma' signifies specific type of disease with presentation of sinus tract, granuloma (swelling), and grain, which is not present here. Moreover, 'aspergilloma' is not appropriate since it is not always due to <i>Aspergillus</i> species
Localized fungal colonization of nasal or paranasal sinus mucosa	Saprophytic infestation	'Infestation' term is used commonly in parasitic infection
Eosinophilic mucin	Allergic mucin	As 'eosinophilic mucin' describes the presence of eosinophil of eosinophil degraded product in mucus, which is present in both atopic or non-atopic condition of eosinophil-related fungal rhinosinusitis

진균성 비부비동염은 정확한 표현인가?

일반적인 만성비부비동염의 경우 대부분 비강 점막의 염증반응을 동반하고 있으나 진균구의 경우 비강 점막의 염증을 동반하는 경우는 많지 않다. 하지만 그 외의 침습성 및 비침습성 진균성 비부비동염의 경우는 비강의 염증을 동반하고 있기 때문에 진균성 비부비동염이 정확한 표현일 것이다.

만성 침습성 비부비동염과 만성 육아종성 비부비동염은 다른 질환으로 분류 가능한가?

육아종성 비부비동염은 뺨, 안구, 비강이나 부비동 종괴가 면역기능이 정상인 환자에서 나타나고 안구돌출이 흔히 동반되며, 혈관염, 혈관 분화, 혈관주위 섬유화를 특징으로 하고 *Aspergillus flavus*가 주된 원인균이다. 만성 침습성 비부비동염의 경우 염증 소견은 거의 없이 균사가 혈관을 침범하며 orbital apex syndrome, 당뇨, 스테로이드 치료와 연관이 있고 *Aspergillus fumigatus*가 주된 원인균이다. 하지만 임상병리학적 기준으로 두 질환을 구분하기 어렵고 안구 침범이 흔하며 치료나 예후에 차이가 없는 상태이다.

비강 점막의 국소 진균 집락화(Colonization)가 가능한가?

비강내 진균의 집락은 수술 후 가피에서 찾을 수 있으며 이는 수술로 인해 정상적인 점액섬모운동의 장애가 초래되기 때문이다. 하지만 정상인에서는 진균의 성장을 육안으로 확인할 수 없으며 배양으로만 존재를 확인 가능하다. 그러므로 일반적으로는 진균 집락화라는 용어보다 감염(infestation)이라는 용어를 사용하는 것이 바람직할 것이다.

호산구와 연관된 비부비동염의 분류에 관한 논란

호산구성 진균성 비부비동염(EFRS)과 호산구성 점액 비부

비동염(EMRS)는 제1형 과민반응 없이 알레르기성 점액을 가지는 질환으로 비침내 진균의 존재 여부에 따라 진단명이 달라지게 된다. 조직 혹은 배양검사에서 진균을 확인할 수 없다고 비강내 진균이 존재하지 않는다고 결론을 내리기는 어려움이 있을 것이다. 검체의 채취에서 검사과정까지 통일된 과정과 정확한 진단 기준의 마련이 필요할 것이다. AFS, EFRS와 EMRS는 임상양상이나 면역학적 기전이 유사하고 치료방법에도 큰 차이가 없어 지속적인 병태생리학적 연구가 진행되어야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Koivikko A, Viander M, Lanner A. Use of the extended Phadebas RAST panel in the diagnosis of mould allergy in asthmatic children. *Allergy* 1991;46(2):85-91.
- 2) Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, Buzina W, Kita H, et al. Fungal Rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope* 2009;119(9):1809-18.
- 3) Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74(9):877-84.
- 4) Plaignaud X. Observation sur un fungus du sinus maxillarie. *J Clin* 1791;1:111.
- 5) Oppe W. [Zur Kenntniss der schimmelmkyosen bei den Menschen]. *Zbl Allg Path* 1897;8:301-6.
- 6) Hora JF. Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. *Laryngoscope* 1965;75:768-73.
- 7) McGill TJ, Simpson G, Healy GB. Fulminant aspergillosis of the nose and paranasal sinuses: a new clinical entity. *Laryngoscope* 1980;90(5 Pt 1):748-54.
- 8) Millar JN, Johnston A, Lamb D. Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses (abstract). *Thorax* 1981;36:710.
- 9) Katzenstein AA, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72(1):82-93.
- 10) deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med* 1997;337(4):254-9.
- 11) Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(2):227-35.
- 12) Gillespie MB, O'Malley BW Jr, Francis HW. An approach to fulmi-

- nant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(5):520-6.
- 13) Parikh SL, Venkatraman G, DelGaudio JM. Invasive fungal sinusitis: a 15-year review from a single institution. *Am J Rhinol* 2004;18(2):75-81.
 - 14) Aribandi M, McCoy VA, Bazan C 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics* 2007;27(5):1283-96.
 - 15) Schell WA. Histopathology of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(2):251-76.
 - 16) Epstein VA, Kern RC. Invasive fungal sinusitis and complication or rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin N Am* 2008;41:497-524.
 - 17) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408-15.
 - 18) Stringer SP, Ryan MW. Chronic invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(2):375-87.
 - 19) Veress B, Malik OA, el-Tayeb AA, el-Daoud S, Mahgoub ES, el-Hasan AM. Further observations on primary paranasal *Aspergillus* granuloma in the Sudan: a morphological study of 46 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1973;22(6):765-72.
 - 20) Kopp W, Fotter R, Steiner H, Beaufort F, Stammberger H. Aspergillosis of the paranasal sinus. *Radiology* 1985;156(3):715-6.
 - 21) Zinreich SJ, Kennedy DW, Malat J, Curtin HD, Epstein JI, Huff LC, et al. Fungal sinusitis: diagnosis with CT and MRI imaging. *Radiology* 1988;169(2):439-44.
 - 22) Ferreira JA, Carlson BA, Cody DT 3rd. Paranasal sinus fungus balls. *Head Neck* 1997;19(6):481-6.
 - 23) Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(3):387-94.
 - 24) Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic *Aspergillus* sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72(1):89-93.
 - 25) Gourley DS, Whisman BA, Jorgensen NL, Martin ME, Reid MJ. Allergic *Bipolaris* sinusitis: clinical and immunopathologic characteristics. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(3):583-91.
 - 26) Houser SM, Corey JP. Allergic fungal rhinosinusitis: pathophysiology, epidemiology, and diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(2):399-409.
 - 27) Bent JP 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111(5):580-8.
 - 28) Apter A, Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Proc* 1990;11(4):157.
 - 29) Mabry RL, Marple BF, Folker RJ, Mabry CS. Immunotherapy in the treatment of allergic fungal sinusitis: three years' experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119(6):648-51.
 - 30) Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope* 2000;110(5 Pt 1):799-813.