

## 말단비대증과 위암을 동반한 당뇨병 환자에서 발생한 뇌하수체 모균증 1예

고신대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>

최평락 · 유홍준 · 양성우 · 김규종 · 임 학 · 김유리 · 최영식 · 박요한 · 천봉권<sup>1</sup>

### A Case of Pituitary Mucormycosis in Diabetic Patient with Acromegaly and Gastric Cancer

Pyoung Rak Choi, Hong Jun Yu, Seung Wu Yang, Gyu Jong Kim, Hark Rim, Yu Ri Kim,  
Young Sik Choi, Yo Han Park, Bong Kwon Chun<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine and Pathology<sup>1</sup>, Kosin University College of Medicine

#### ABSTRACT

Rhino-orbito-cerebral mucormycosis (ROCM) is an uncommon, acute, and aggressive fungal infection occurring in several immunocompromised states including poorly controlled diabetes. ROCM causes a very high residual morbidity and mortality due to the angioinvasion property of the fungus. Acromegaly is a chronic condition resulting from the excessive secretion of growth hormone, generally from pituitary adenoma. Although it has been demonstrated that acromegalic patients have an increased risk of neoplasm, gastric cancer with acromegaly is very rare. We experienced a case of pituitary mucormycosis in the diabetic patient with acromegaly and gastric cancer. The patient was treated successfully with subtotal gastrectomy for early gastric cancer, transsphenoidal surgery for pituitary adenoma, and a systemic application of amphotericin B for the mucormycosis. (J Kor Soc Endocrinol 21:245~250, 2006)

**Key Words:** Acromegaly, Diabetes, Gastric cancer, Mucormycosis

#### 서 론

모균증은 드문 급성, 전격성 진균감염으로 당뇨병, 백혈병, 임파종, 신부전, 신 이식 등의 면역저하 환자에서 주로 발생하며[1,2], 그 중 당뇨병에 가장 흔하게 동반되는 것으로 알려져 있다[3,4]. 당뇨병 환자에서 모균증 발생이 높은 것에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않으나 주로 당뇨병성 케톤산혈증과 고삼투성 혼수 환자에서 높은 것을 볼 때, 면역저하 이외에도 고혈당 등의 대사적인 요인도 관여하는 것으로 생각된다[5]. 모균증 중 비대뇌형(rhinocerebral type)이 가장 흔하며 비대뇌형 모균증은 비강이나 부비동에 흡입된 진균포자가 안와나 뇌 등의 주위 조직을 침범하여 발생

하며, 치사율이 높아 조기진단과 치료가 요구된다.

말단비대증은 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자-1의 과도한 분비로 인해 발생하는 질환으로 심혈관계, 호흡기계, 내분비계 합병증 및 여러 장기에 종양 발생의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다[6,7]. 말단비대증에서 당뇨병은 약 19~56% 정도 동반되는 것으로 알려져 있고[8,9], 위암은 약 0.38% 정도 동반된다[10].

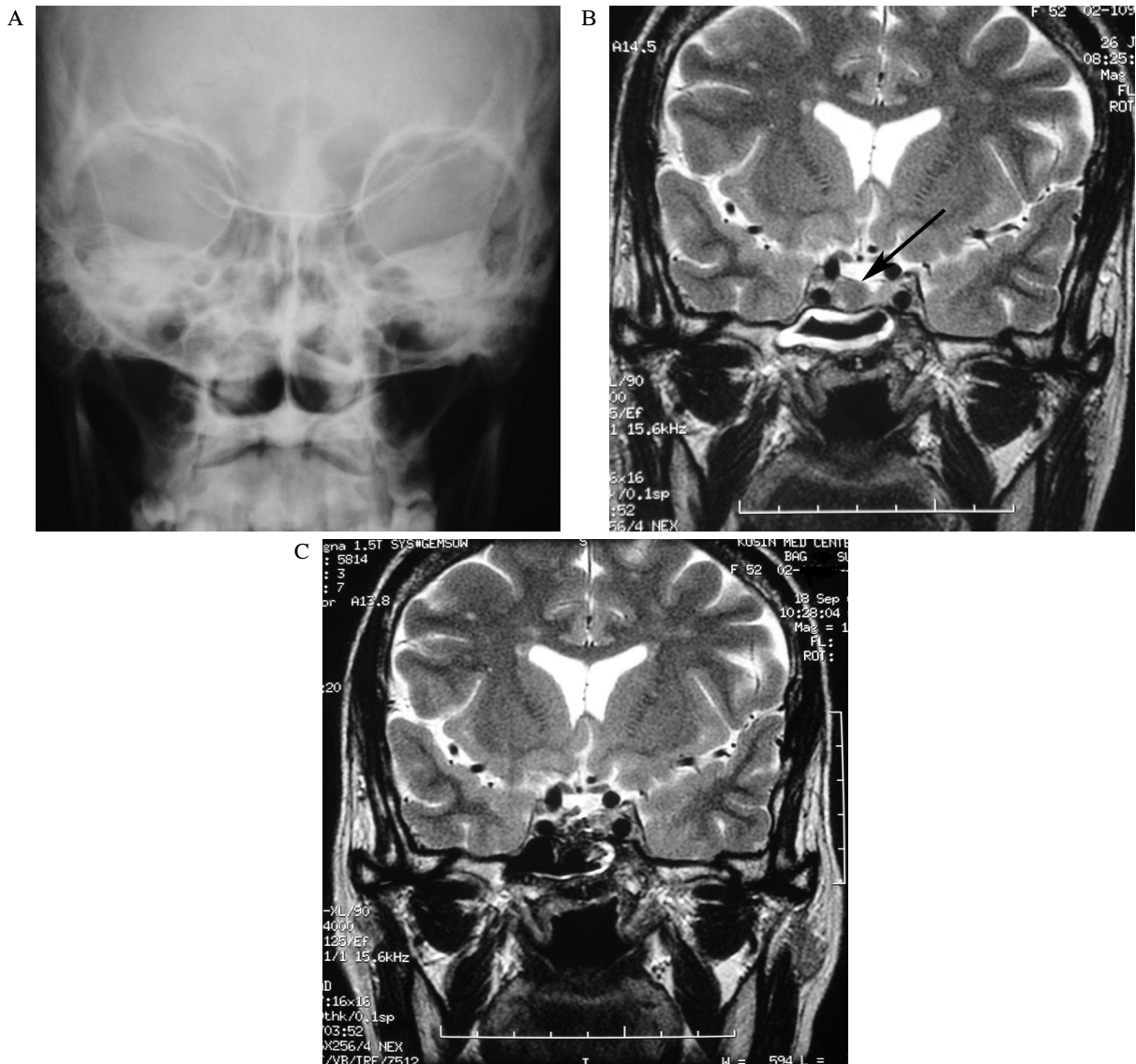
국내에서는 문 등[11]에 의해 1983년 상악동모균증 1예가 처음으로 보고된 이래 폐, 위장관, 피부, 혈관 및 신경계 등에 발생한 모균증에 대한 증례들이 보고되었으며, 일차성으로 뇌하수체에 발생한 경우는 아스페르길루스증이 보고된 예가 있으나[12], 모균증은 보고된 적이 없다.

최근 저자들은 당뇨병과 위암을 가진 말단비대증 환자에서 경접형동 종양제거술 후 뇌하수체에서 발생한 모균증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수일자: 2005년 11월 29일

통과일자: 2006년 1월 21일

책임저자: 최영식, 고신대학교 의과대학 내분비내과



**Fig. 1.** A. Caldwell view shows no air fluid level in sinus. B. Sella MRI shows 0.3×0.5 cm sized mass (arrow) at the right side of pituitary gland. C. Sella MRI after transsphenoidal surgery.

## 증 례

**환 자:** 박O숙, 52세 여자

**주 소:** 상복부 속쓰림

**현병력:** 환자는 평소 있던 속쓰림 증상이 내원 3개월 전부터 심해져 개인의원에서 상부위장관내시경 검사를 시행하였으며 조직 검사상 위암으로 진단되어 본원 소화기내과에 입원하였다.

**과거력:** 6년 전 제2형 당뇨병으로 진단된 후 인슐린으로 혈당조절 하였음

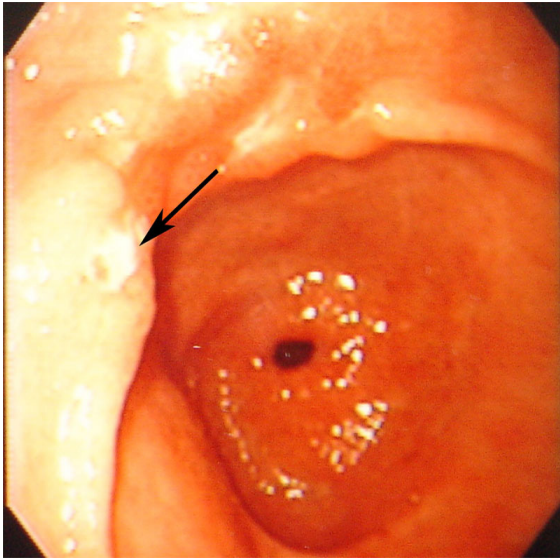
**가족력:** 특이소견 없음

**신체검사 소견력:** 내원 당시 의식은 명료하였고, 만성병색을 보였으며, 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 분당 72회, 호흡수 분당 19회, 체온은 36.7°C 이었다. 환자의 하악이 상악

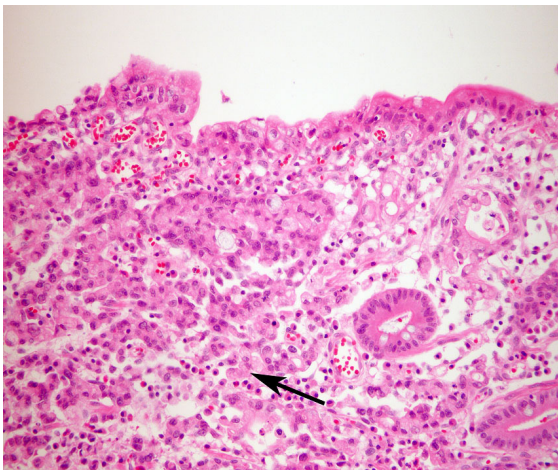
에 비해 발달된 상태였으며 손가락과 발가락이 약간 커져있었으나 연성섬유종은 관찰되지 않았다.

**검사실 소견력:** 말초 혈액 검사에서 혈색소 12.1 g/dL, 헤마토크리트 34.0%, 백혈구 3,640/mm<sup>3</sup>, 혈소판 248,000/mm<sup>3</sup> 이었고 혈청 생화학 검사에서 공복혈당 249 mg/dL, BUN 14 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, 총단백 6.5 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, AST 21 U/L, ALT 19 U/L, 총빌리루빈 0.9 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.3 mg/dL, alkaline phosphate 186 U/L, 총콜레스테롤 172 mg/dL, HDL-콜레스테롤 49 mg/dL, 트리글리세리드 102 mg/dL이었다. 전해질은 Na 134 mEq/L, K 4.4 mEq/L, Ca 9.6 mg/dL, inorganic phosphorus 3.6 mg/dL이었고, 당화혈색소 12.44%, 요 검사상 당(+++), 케톤 5 mg/dL이었다.

내분비 검사상 T<sub>3</sub> 66.01 ng/dL (정상: 61~165 ng/dL),



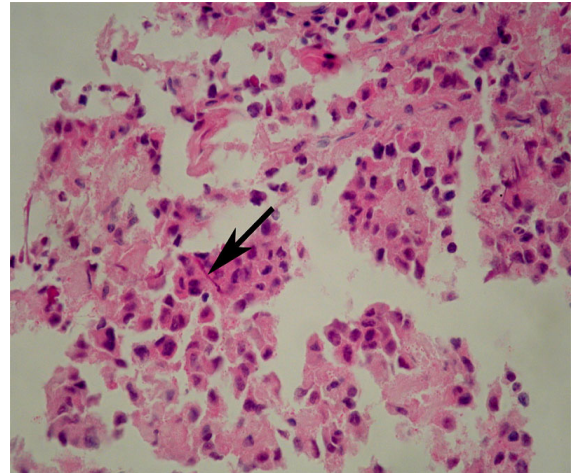
**Fig. 2.** Endoscopic finding. An irregular and hyperemic depression with a small ulceration on center and abnormalities of the surrounding folds, such as interruption and clubbing are noted on the lesser curvature side of the proximal antrum (arrow).



**Fig. 3.** Microscopic features of resected stomach. Signet ring cell type of gastric adenocarcinoma confined within the mucosa in gastrectomy specimen (H&E stain, ×200)

free T<sub>4</sub> 1.20 ng/dL (0.73~1.95 ng/dL), TSH 1.33  $\mu$ IU/mL (0.3~5.0  $\mu$ IU/mL), 성장호르몬 68.0 ng/mL (0.17~1.41 ng/mL), 인슐린양성장인자-1 1001.1 ng/mL (90~360 ng/mL), 부신피질자극호르몬 오전 8시 27.3 pg/mL, 오후 4시 29.8 pg/mL, 코르티솔 오전 8시 8.44  $\mu$ g/mL, 오후 4시 7.79  $\mu$ g/mL, 난포자극호르몬 52.04 mIU/mL, 황체형성호르몬 26.48 mIU/mL 이었으며, 종양 표지자 검사상 CEA 1.9 ng/mL, CA 19-9 28.1 U/mL 이었다.

**방사선 소견:** 단순 흉부 방사선 사진상 심비대증의 특이소견은 관찰되지 않았으며, Water's view 및 Caldwell's view



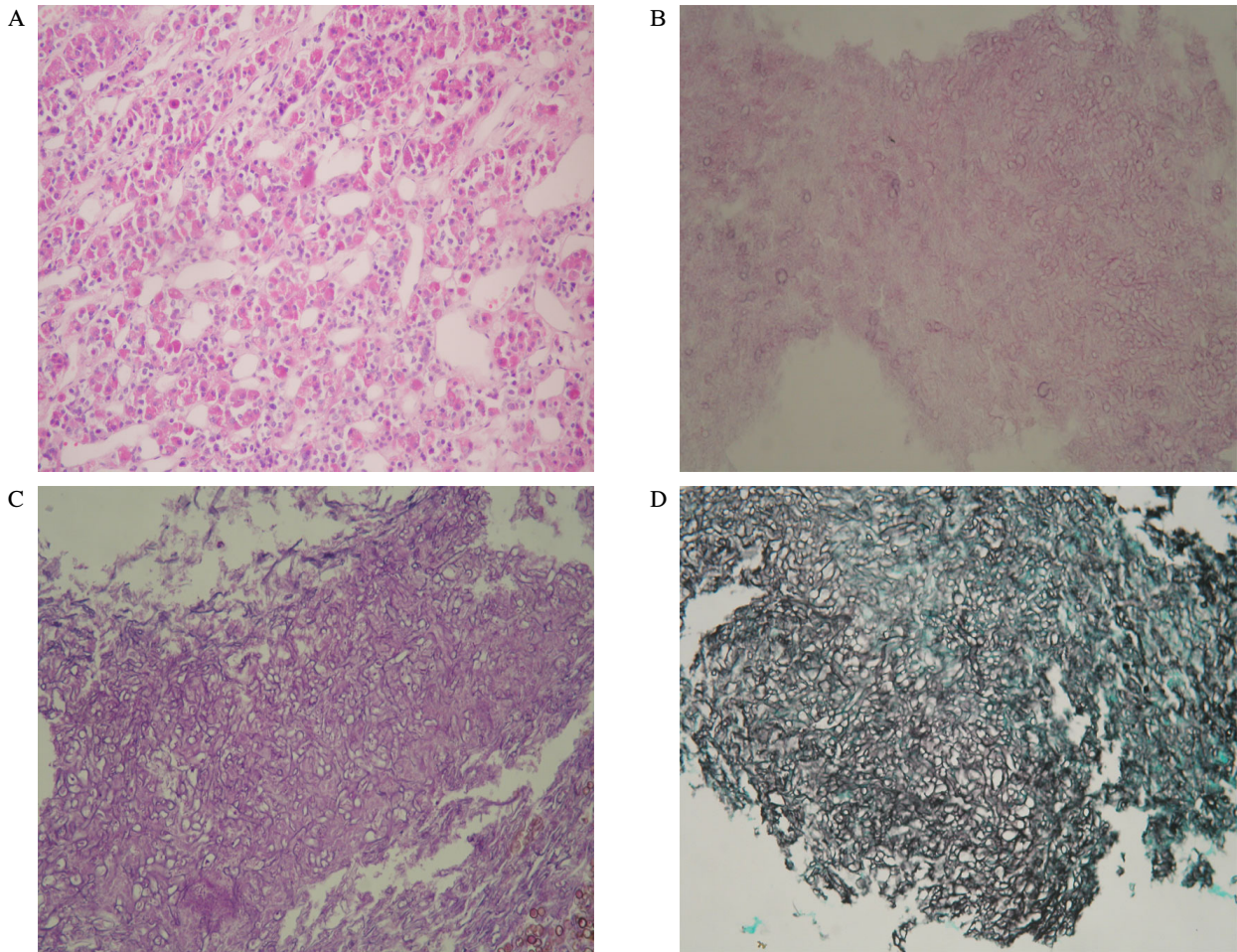
**Fig. 4.** A microscopic finding of the pituitary adenoma, with acidophilic cells arranged in clusters or in trabecular pattern and some hyphae (arrow) (H&E stain, ×400).

에서도 air fluid level 등의 소견은 보이지 않았고(Fig. 1A), 뇌하수체 자기공명촬영 상 뇌하수체 우측에 0.3×0.5 cm 크기의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1B).

**상부위장관 내시경 소견:** 위내시경 검사 상 근위 전정부의 소만으로 약 3.5×2.0 cm 크기의 불규칙한 함몰성 병변이 있었다. 병변은 발적되어 있고 중심부에 작은 궤양을 동반하였으며 주변에 비정상적 주름 변화가 있었다(Fig. 2).

**수술 및 조직병리 소견:** 환자는 위암에 대해서는 근치적 위아전절제술을 시행하였으며, 위암 수술 24일 후에 경첩형 동 종양제거술을 시행하였다. 절제된 위의 병리조직 검사에서 반지세포형(signet ring cell type)의 선암으로 확인되었으며(Fig. 3), 수술 후 절제된 림프절에서 전이소견은 관찰되지 않았다. 뇌하수체는 호산성세포로 구성된 선종이 관찰되었으며(Fig. 4), 절제된 뇌하수체 조직에서 격막이 없는 5~20  $\mu$ m 폭의 불규칙한 형태의 모균의 군사가 발견되었고, Hematoxylin Eosin 염색에서 내부가 비어있고 종이를 구겨 놓은 것과 유사하였으며, PAS 염색과 GMS 염색에서 그 모양이 더욱 특징적으로 관찰되어 모균증으로 확진하였다(Fig. 5).

**치료 및 경과:** 환자는 경첩형동 종양 제거술 14일 후에 amphotericin B 12.5 mg (0.25 mg/kg)을 7일간 투여하였으며, 투여 기간 중 신기능 이상소견은 없었다. 수술 후 검사상 free T<sub>4</sub> 0.68 ng/dL, TSH 0.44  $\mu$ IU/mL, 부신피질자극호르몬 오전 8시 26.4 pg/mL, 코르티솔 오전 8시 23.1  $\mu$ g/mL 소견을 보여 이차성 갑상선기능저하증으로 진단하고, levothyroxine 하루 0.1 mg 투여하기 시작하였다. 퇴원 4개월 후 외래에서 시행한 추적 검사상 free T<sub>4</sub> 1.37 ng/dL, TSH 0.17  $\mu$ IU/mL, 부신피질자극호르몬 오전 8시 36 pg/mL, 코르티솔 오전 8시 17.8  $\mu$ g/mL이었으며, 성장호르몬 1.34 ng/mL, 인슐린양성장인자-1 340.3 ng/mL로 수술 전에 비해 현저한 감소를



**Fig. 5.** Microscopic features of removed pituitary adenoma. A, pituitary gland parenchyma (H&E stain,  $\times 200$ ); B, mucormycosis with broad, non-septated hyphae (H&E stain,  $\times 400$ ); C and D, well defined hyphae contour (PAS stain,  $\times 400$  and GMS stain,  $\times 400$ , respectively).

보였고, 당화혈색소는 6.21%이었다. 뇌하수체 자기공명 촬영 상에서도 비정상적인 종양소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1C). 환자는 내분비내과 외래를 통해 추적관찰 중이며, 갑상선호르몬 대체요법 중이다.

## 고 찰

모균증은 *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Abisidia* 속에 의해 발생하는 치명적인 진균증으로, 1865년 Cohnheim 에 의해 인간에서 폐모균증이 처음 보고되었고, 1885년 Paltauf 에 의해 대뇌를 침범한 파종형(disseminated) 모균증이 보고 된 이래, 1943년 Gregory 등에 의해 혈당조절이 불량한 당뇨병 환자에서 안와감염과 뇌수막염으로 사망한 3예가 보고 되었다[13]. 당뇨병 환자에서 모균증 발생이 높은 것에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않으나, 주로 당뇨병성 케톤산혈 증과 고삼투성 혼수 환자에서 높은 것으로 알려져 있다. 이는 *Rhizopus*가 활성케톤환원계가 있어 고혈당과 산성의 환

경에서 잘 자라고, 또한 산성 환경에서는 철과 transferrin의 결합이 감소하여 유리 철이 증가하고 억제인자가 감소하여 진균의 증식하기 더 좋아진다고 한다[14]. 또한 케톤산혈이 있으면 다핵백혈구의 식균 능력이 감소한다고 한다[15]. 본 증례의 경우도 비록 6년 전 당뇨병으로 진단받고 치료를 받고 있었으나, 내원당시의 혈당과 당화혈색소를 보면 혈당조절이 불량하였다.

모균증의 임상형태는 대개 비대뇌형(rhinocerebral type), 폐형(pulmonary type), 위장관형(gastrointestinal type) 및 파종형(disseminated type)로 나누며 이중 비대뇌형이 가장 흔하며 비대뇌형은 비안와대뇌형(rhino-orbito-cerebral type)과 비상악형(rhinomaxillary type)으로 나누어 분류하기도 한다. 비대뇌형 모균증은 비강이나 구강 점막을 통해 흡입된 진균 포자가 부비동으로 전파되거나, 사골동이나 상악동 또는 비루 관을 경유하여 안외를 침범하고 이를 통해 대뇌 안으로 침범한다[15]. 병원균은 조직 내에서 군사를 형성한다. 특히 혈관에 대한 친화력이 강하며 혈관 내에 침입 번식하여 혈

관을 폐쇄시켜 증식병변을 일으킨다. 안구증상으로는 안구 마비, 안검하수, 실명 등이 올 수 있고, 비 증상으로는 혈성 비루, 비 폐색 등이 있다.

모균증의 진단은 침범된 조직의 생검에서 특징적인 비격 막 균사를 관찰하면 확진할 수 있다. 군배양은 정상인에서도 약 15%에서 양성으로 나오므로 진단에 큰 도움이 되지 못한다[16].

모균증의 치료는 먼저 전신질환의 조절, 광범위한 외과적 절제, amphotericin B의 투여가 원칙이다. 모균증 환자의 예 후결정에 있어서 전신질환이 중요한 변수로 작용한다. Blitzer 등에 의하면 전신질환이 없는 경우의 생존율은 75%였으나, 당뇨병이 동반된 경우는 단지 20%였다고 보고하고 있다[17]. Amphotericin B의 투여는 생존율을 증가시키는데 중요한 요소로 당뇨병 환자의 경우 생존율이 37%에서 79%로 증가하였고, 그 외 다른 질환환자에서도 0%에서 47%로 증가하였다고 한다. 침범조직의 외과적 절제도 중요하여 수술을 시행한 경우 생존율이 57.5%에서 78%로 증가하였다고 한다 [17]. 이러한 치료법의 발전으로 1980년 Lehrer 등의 보고에 의하면 모균증의 사망률이 50% 정도였으나[18], 1993년에는 amphotericin B와 외과적 수술로 85%의 치료 성공률을 보고하고 있다[19].

말단비대증은 성장호르몬 및 인슐린양 성장인자-1의 과도한 분비로 인해 발생하는 드문 질환이며 최근 진단기술의 발달과 적절한 치료로 사망률이 50세에 16%, 60세에 29%로 현저히 줄어들었다고 한다. 주된 사망원인은 심혈관계 질환이며 두 번째로 흔한 원인이 악성종양의 발생인데 대장암, 갑상선암, 유방암 등이 알려져 있고[7], 위암은 아주 드물며 약 0.38% 정도 동반된다고 한다[10].

말단비대증에서 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 등의 대사성 합병증이 동반되는 경우가 흔하며 특히 당뇨병이 약 19~56% 정도 동반되나[8,9], 말단비대증의 경과 중 발생한 당뇨병의 경우 대부분 말단비대증이 치료되면 없어지는 것으로 알려져 있다. 본 증례의 경우 6년 전부터 당뇨병으로 진단되어 치료를 받고 있었으며 뇌하수체 선종은 미세선종으로, 당뇨병이 말단비대증의 합병증으로 발생한 것은 아닌 것으로 생각된다.

뇌하수체 진균 감염은 드문 질환으로 뇌하수체 종양으로 오인되어 수술 후 확진되는 것이 대부분이다. 주로 접형동염과 연관되어 있는데 이는 접형동에서 터어키안으로 혈관성 교통이 있어서 감염 전파의 통로의 역할을 할 수 있기 때문이다. 그러나 접형동염 소견 없이 원발성으로 뇌하수체에 아스페르길루스증이 발생한 예가 보고되기도 하였다[20].

본 증례는 혈당조절이 불량한 당뇨병 환자에서 접형동염 소견 없이 뇌하수체에 발생한 모균증을 뇌하수체 종양 제거술 후 진단하였다.

## 요 약

모균증은 진균에 의해 발생하는 질환으로 여러 면역질환에서 잘 감염되나 그 중 당뇨병에서 가장 호발한다고 한다. 모균증 중 비대뇌형이 가장 흔하며 직접 또는 혈행성으로 두개강 내로 전파되기 때문에 치료가 지연되거나 충분하지 않을 경우 치명적인 경과를 갖게 된다. 저자들은 위암과 당뇨병을 가진 환자에서 동반된 말단비대증 환자에서 경접형동 종양제거술을 시행하였으며, 선종의 수술 후 병리조직소견상 뇌하수체에서 발생한 모균증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Rifkind D, Marchioro T, Schneck SA, Hill RB Jr: Systemic fungal infection complicating renal transplantation and immunosuppressive therapy. *Am J Med* 43:28-38, 1967
2. Meyer RD, Rosen P, Armstrong D: Phycomycosis complication leukemia and lymphoma. *Ann Intern Med* 77:871-879, 1972
3. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ: Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* 39:3-22, 1994
4. Ferry AP, Abedi S: Diagnosis and management of rhino-orbital-cerebral mucormycosis (phycomycosis): A report of 16 personally observed cases. *Ophthalmology* 90:1096-1104, 1983
5. Ferguson BJ: Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 33:349-365, 2000
6. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 25:102-152, 2004
7. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF Jr: Acromegaly and cancer risk: A cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control* 13:395-400, 2002
8. Arya KR, Pathare AV, Chadda M, Menon PS: Diabetes in acromegaly - a study of 34 cases. *J Indian Med Assoc* 95:546-547, 1997
9. Ko GT, Yeung VT, Chow CC, Cockram CS: Clinical characteristics of acromegaly in Hong Kong. *Endocr Res* 25:195-206, 1999
10. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S,

- Fraumeni JF Jr: Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 68:1673-1677, 1991
11. 문영일, 백완혜, 조정란, 장명옥: 상악동 모균증 1예. *이비인후과학회지* 26:132-135, 1983
12. Lee JH, Park YS, Kim KM, Kim KJ, Ahn CH, Lee SY, Choi KH: Pituitary aspergillosis mimicking pituitary tumor. *Am J Roentgenol* 175:1570-1572, 2000
13. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, Suresh V, Gupta A, Singh P, Chakrabarti A, Dash RJ: Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 80:670-674, 2004  
In: Gregory JL, Golden A, Haymaher W: Mucormycosis of the central nervous system: a report of three cases. *Bull John Hopkins Hosp* 73:302-313, 1943
14. Cohen SG, Greenberg MS: Rhinomaxillary mucormycosis in a kidney transplant patient. *Oral Surg Med Pathol* 50:33-38, 1980
15. Abramson E, Wilson D, Arky RA: Rhinocerebral phycomycosis in association with diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 66:735-742, 1967
16. Groote CA: Rhinocerebral phycomycosis. *Arch Otolaryngol* 92:288-292, 1970
17. Blitzler A, Lawson W, Meyers BR, Biller HF: Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 90:635-648, 1980
18. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS: Mucormycosis. *Ann Intern Med* 93:93-108, 1980
19. Ericsson M, Anniko M, Gustafsson H, Hjalt CA, Stenling R, Tarnvik A: A case of chronic progressive rhinocerebral mucormycosis treated with liposomal amphotericin B and surgery. *Clin Infect Dis* 16:585-586, 1993
20. Ramos-Gabatin A, Jordan RM: Primary pituitary aspergillosis responding to transsphenoidal surgery and combined therapy with amphotericin-B and 5-fluorocytosine. *J Neurosurg* 54:839-841, 1981