

# 당뇨병 환자의 진균 감염

윤나라

조선대학교 의학전문대학원 내과학교실 감염내과

## Fungal Infection in Patients with Diabetes Mellitus

Na Ra Yun

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Chosun University School of Medicine, Gwangju, Korea

### Abstract

Diabetes mellitus is a major risk factor for fungal infections, and mortality increases when diagnosis and treatment of fungal infections are delayed in diabetic patients. Common fungal infections in diabetic patients are candidiasis, mucormycosis, and aspergillosis. These fungal infections show various clinical manifestations and are treated with various antifungal agents such as fluconazole, echinocandin, amphotericin B, and voriconazole. Early diagnosis and proper treatment are very important when fungal infection is suspected in diabetic patients.

**Keywords:** Aspergillosis, Candidiasis, Diabetes mellitus, Fungi, Mucormycosis

### 서론

당뇨병은 진균 감염의 주요한 위험인자(risk factor)이고 진균 감염에 대한 진단(diagnosis)과 치료(treatment)가 늦어질 경우 사망률이 증가한다[1]. 당뇨병 환자에서 진균 감염이 흔하게 발생하는 이유는 세포성 면역의 저하, 인슐린

주사로 인한 피부 손상, 당뇨병성 신경병증으로 피부장벽의 손상 등이 알려져 있고, 높은 혈당 자체가 진균을 잘 자라게 한다[2]. 당뇨병 환자의 감염증은 몇 가지 특징을 가지는데 한가지는 일부 감염증의 발생 빈도가 당뇨병이 없는 사람들에 비해 현저하게 높다는 것이고, 다른 한가지는 다른 사람에게 발생하는 빈도가 낮은 감염증이 당뇨 환자에서는 발생을

Corresponding author: Na Ra Yun

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Chosun University Hospital, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea, E-mail: shine@chosun.ac.kr

Received: Jan. 26, 2017; Accepted: Feb. 6, 2017

This is an Open Access article 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.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

하는 기회 감염(opportunistic infection)의 형태로 발생한다는 것이다[2]. 진균 감염의 경우 칸디다증은 전자에 속하고, 털곰팡이증과 아스페르길루스증은 후자에 속한다. 피부와 점막의 칸디다증, 칸디다에 의한 요로감염은 당뇨병 환자에서 빈도가 증가되어 있고, 일반인에서는 매우 드문 아스페르길루스증과 털곰팡이증의 감염이 당뇨병 환자에서는 종종 발생한다. 본 글에서 당뇨병 환자에서 호발하는 몇 가지 진균 감염 질환의 임상 양상(clinical presentation)과 진단 및 치료에 대해서 정리하고자 한다.

## 본론

### 1. 칸디다증(Candidiasis)

칸디다는 진균감염의 가장 흔한 원인균으로 점막 피부 칸디다증에서 치명적인 전신 감염증까지 다양한 임상 양상을 보인다. 가장 흔히 감염을 일으키는 종은 *Candida albicans*이며, 병독성이 강하거나 항진균제 내성을 가지는 *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* 등의 non-*albicans*에 의한 감염도 증가 추세이다[3,4]. 칸디다로 인한 여러 가지 감염 유형 중 당뇨병 환자에서 흔하게 발생하는 몇 가지 질환에 대해 알아보겠다.

#### 1) 구강 아구창(oral thrush)

높은 혈당은 침 속에서의 당 농도를 높여 칸디다 등의 진균이 잘 자랄 수 있는 환경으로 만든다. 아구창은 구강과 인후 점막에 백색 반이 유착된 상태로 보통 통증은 없지만 균열을 일으키면 통증이 발생할 수도 있다. 치료는 clotrimazole 구내정 복용 또는 nystatin 현탁액 가글이 권장된다[3,4].

#### 2) 식도 칸디다증(esophageal candidiasis)

음식을 삼킬 때 통증이 발생하거나 가슴부위 불편감을 호소하는 경우가 많으나 증상이 없는 경우도 있다. 상부위장관 내시경검사에서 대부분의 병변은 국소적 백색 반점, 궤

양 등의 형태로 관찰되고 생검 또는 브러싱을 통해 얻은 검체에서 yeast와 pseudohyphae를 확인하여 진단한다. 치료는 fluconazole을 14일 동안 하루에 100~200 mg을 정주 또는 경구 복용하는 것이 권장되며 itraconazole 현탁액 복용도 도움이 된다[3,4].

### 3) 외음질 칸디다증(vulvovaginal candidiasis)

혈당 조절이 잘 되지 않는 2형 당뇨병을 가진 여자 환자에서 호발하며, 특히 혈당 조절이 잘 되지 않는 환자의 경우 정상 혈당의 경우보다 non-*albicans*에 의한 발생률이 높다[5]. 소양증, 분비물 증가, 배뇨 시 통증을 호소한다. 치료는 fluconazole 150 mg을 경구 복용하는데 심하지 않은 경우는 한 번만 복용하고, 심한 경우에는 fluconazole 150 mg을 72시간마다 2~3회 복용한다. 재발하는 경우에는 초기 induction 치료 후 6개월 동안 일주일에 한번 fluconazole 150 mg을 복용하기도 한다. 혈당 조절이 잘 되지 않는 환자의 경우 non-*albicans*에 의한 감염이 많으므로 fluconazole에 치료 실패를 보이는 경우가 있다. 이런 경우에는 boric acid 600 mg 또는 clotrimazole을 질 내(intravaginal)로 7~14일 동안 투여해 볼 수 있다[3-5].

### 4) 칸디다 요로 감염

당뇨병을 가진 여성의 경우 고혈당으로 인해 백혈구의 포식작용 등의 방어기전의 장애가 있고 당뇨병의 합병증으로 발생하는 신경인성 방광(neurogenic bladder)에 의한 소변 정체와 요관역류가 흔하여 정상 여성에 비해 요로 감염이 더 흔하게 발생한다[6]. 칸디다에 의한 요로감염도 당뇨병을 가진 환자가 일반 인구에 비해 발생률이 높는데 광범위 항생제를 투여 받거나 요로폐색이 있는 경우, 도뇨관을 가진 환자에서 발생한다. 칸디다는 방광염, 신우신염, 신유두괴사를 초래할 수 있다. 소변에서 칸디다가 자라더라도 무증상인 경우는 항진균제 투여가 필요하지 않다. 하지만 농도가 있고 칸디다가 자라면서 증상이 있는 경우는 치료의 대상이 된다. 칸디다 방광염은 fluconazole 200 mg, 칸디다 신우신염은 200~400 mg을 하루에 1회 경구 또는 주사

로 14일동안 투여한다. Fluconazole에 내성인 균주인 경우에는 amphotericin B deoxycholate를 투여해 볼 수 있고, caspofungin 등의 echinocandin 계열의 항진균제 투여도 고려할 수 있다[3,4,6].

## 5) 칸디다혈증

호중구 감소증이 없는 환자에서 발생하는 칸디다혈증은 혈관 내 카테터에 의해 발생하는 경우가 많으며, 당뇨병 환자의 경우 입원 도중 삽입한 중심정맥관이나, 당뇨병성 신증으로 인한 신부전 시 투석을 위해 삽입한 카테터를 통해서 발생할 수 있다. 칸디다혈증이 의심되는 경우 혈액배양을 시행해 칸디다가 자라는 것을 확인하여 진단한다. 망막에 국소적 파종이 발생할 수 있기 때문에 안저 검사를 반드시 시행해야 한다[3,4].

원인 균주는 *C. albicans*가 가장 흔하지만 *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* 등의 non-*albicans*가 증가 추세를 보인다. Non-*albicans*의 경우 fluconazole에 내성을 보이는 경우가 많기 때문에 칸디다혈증의 치료를 위해 echinocandin 계열의 약제를 추천한다. Caspofungin 70 mg을 부하 용량(loading dose)으로 투여하고 이후 하루에 50 mg을 정주투여한다. Micafungin은 하루 100 mg을 정주 투여하고, anidulafungin은 200 mg 부하 용량 투여 후 하루 100 mg을 정주 투여한다. 이후 fluconazole에 감수성이 있는 균주가 동정되었고 환자가 임상적으로 안정적이라면 fluconazole로 변경하여 하루에 400 mg을 정주 투여해 볼 수 있다. 전이성 감염 병소가 없다면 혈액 내에서 음전이 되었음을 확인하고 음전이 확인된 날을 기준으로 항진균제를 14일을 더 투여하고 종결한다[3,4].

## 2. 털곰팡이증(Mucormycosis)

*Rhizopus arrhizus*, *Rhizomucor pusillus*가 가장 흔한 원인균이고, 비-안-대뇌 털곰팡이증(rhino-orbito-cerebral mucormycosis)과 폐 털곰팡이증(pulmonary mucormycosis)으로 크게 두 가지 임상형으로 구분된다[7].

### 1) 위험인자

털곰팡이증은 당뇨병 환자를 비롯하여 혈액암 환자, 조절 모세포이식이나 고형장기이식을 받은 환자, 후천성 면역 결핍증, 스테로이드나 면역억제제를 복용한 환자 등의 면역저하 환자에서 발생한다. 우리나라에서 털곰팡이증의 위험인자를 알아본 연구에서 대상 환자 중 기저질환으로 당뇨병이 67%로 가장 많았다[8]. 당뇨병 환자 중 특히 케톤산증이 있는 경우 비-안-대뇌형의 털곰팡이증이 잘 발생한다.

### 2) 임상양상

혈관침윤과 그로 인한 혈전생성 및 조직괴사가 특징적이다. 비-안-대뇌 털곰팡이증은 털곰팡이증의 가장 흔한 형태로 털곰팡이가 구개 혹은 부비동에서 증식하기 시작하여 안구로 진행하고 치료가 늦어지면 대뇌까지 침범할 수 있다. 환자들은 보통 안면부 통증과 부종, 두통을 호소하고 비출혈, 안면 신경마비 등의 증상이 발생한다. 처음에는 피부가 붉은 색으로 보이지만 조직이 괴사되면 검은색으로 변하게 되고 안구가 침범되면 눈돌출이 발생하며 망막동맥에 혈전이 발생하면 시력을 잃을 수도 있다[7,9,10].

폐 털곰팡이증은 두 번째로 많은 형태이다. 임상적 소견으로는 침윤성 폐 아스페르길루스증과 감별하기가 어렵다. 발열과 호흡곤란, 객혈, 흉막성 흉통을 호소한다. 주요 혈관이 괴사되면 폐출혈이 발생하여 치명적일 수 있다[7,9,10].

### 3) 진단

혈당이 잘 조절되지 않는 당뇨병 환자가 검은색의 괴사성 가피가 구개나 비점막에서 관찰되면 비-안-대뇌 털곰팡이증을 의심해 봐야 한다. 조직검사를 통해 털곰팡이의 조직 침윤 소견을 확인하는 것이 확진에 필수적이다. 폐 털곰팡이증의 경우 조직검사를 시행하기 어려운 경우에는 폐포세척액 검사에서 털곰팡이증을 일으키는 진균이 확인되면 감염을 강력히 의심할 수 있다[7,9,10].

### 4) 치료

치료를 위해서는 빠른 진단과 함께 기저 위험인자의 교

정, 감염조직의 적절한 수술적 절제, 항진균제 투여가 필요하다. 당뇨병 환자의 경우 혈당 조절이 매우 중요하다. 항진균제는 liposomal amphotericin (15 mg/kg/day) 또는 amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/day)를 투여한다 [8]. Posaconazole 또는 isavuconazole이 amphotericin 제제로 치료가 어려운 경우 대체 치료제로 고려해 볼 수 있다. 털곰팡이증은 진행이 빠르고 항진균제만으로는 치료가 불충분하여 조직괴사를 제거하기 위한 수술이 필수적이다. 그 외에 deferasirox 투여, 고압산소 요법(hyperbaric oxygen) 등의 부가적 치료법에 대한 연구들이 있다[7,9,10].

### 3. 아스페르길루스증(Aspergillosis)

*Aspergillus* spp.에 의한 감염은 *A. fumigatus*가 가장 흔하고, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*가 흔한 원인균이다. 아스페르길루스증은 *Aspergillus*종의 감염으로 조직 침투를 하거나 정착, 혹은 알레르기 반응을 유발하여 발생하는 모든 질환을 일컫는다. 알레르기 반응등의 질환은 정상 면역 환자에서도 발생할 수 있으나, 침습성 아스페르길루스증은 기회감염으로 혈액암 환자, 골수이식이나 고형장기 이식을 받은 환자에서 발생하고, 드물지만 당뇨병 환자에서도 발생할 수 있다[11,12].

#### 1) 위험인자

위에서 언급한 대로 기회감염의 형태로 면역이 저하된 환자에서 발생하며, 장기간 지속된 호중구 감소증, 고용량의 스테로이드 복용, 면역억제제등의 세포성 면역 저하를 일으킬 수 있는 약물의 복용, 후천성 면역 결핍증 등이 대표적인 위험인자이다. 당뇨병 환자에서는 흔하게 발생하지는 않으나 당뇨병 환자에서 발생한 침습성 아스페르길루스증에 대한 보고들이 다수 있다[11].

#### 2) 임상 양상

감염과정은 대개 호흡기를 통한 진균포자의 흡입으로 발생하기 때문에 폐에 가장 호발하고 부비동과 뇌에 감염을

일으킬 수 있다.

폐 아스페르길루스증은 발열, 흉통, 호흡곤란, 기침을 호소하고 객혈을 동반하는 경우도 있다. 급성 침습성 폐 아스페르길루스증(acute invasive pulmonary aspergillosis)과 만성 (반) 침습성 폐 아스페르길루스증(chronic semi-invasive pulmonary aspergillosis)으로 구분할 수 있는데, 당뇨병 환자의 경우는 후자가 더 많다. 급성 침습성 폐 아스페르길루스증은 호중구 감소증이나 면역 저하 상태의 환자에서 급성 경과의 폐 침윤으로 나타나며, 만성 반 침습성 폐 아스페르길루스증은 급성에 비해 온건한 임상 경과를 보이며 급성과 달리 혈관으로의 침습은 보이지 않는다[11].

코-대뇌 아스페르길루스증은 비강 울혈, 얼굴의 통증, 발열등의 증상을 보이고 안와를 침범한 경우 안구돌출, 결막부종도 발생할 수 있다. 비-안-대뇌 털곰팡이증이 당뇨병 환자에서 호발하는 것에 비하여 코대뇌 아스페르길루스증은 당뇨병 환자보다는 호중구감소증 환자에서 호발한다 [11,12].

그 외 *Aspergillus* spp.는 심내막염, 안구 및 각막염, 피부 아스페르길루스증, 위장관 아스페르길루스증, 뇌 아스페르길루스증을 일으킬 수 있다.

#### 3) 진단

Computed tomography 또는 magnetic resonance imaging 등의 영상검사를 통해 병변을 확인하고 병변에 대한 조직검사와 배양검사가 필요하다. 널리 사용하는 비배양적 진단법으로 갈락토마난 항원(galactomannan antigen) 검출법이 있다. Galactomannan은 *Aspergillus*의 세포벽에 있는 고유 성분으로 *Aspergillus*가 균사를 증식할 때 떨어져 나온다는 특징을 이용하여 갈락토마난 항원이 검출되면 *Aspergillus*가 체내에 있음을 시사할 수 있는 진단법으로 이용된다[13].

#### 4) 치료

급성 침습성 아스페르길루스증의 경우 진단과 치료가 늦어지면 매우 치명적이므로 빠른 진단과 빠른 항진균제 투

여가 매우 중요하다. 침습성 아스페르길루스증의 으뜸치료제는 voriconazole이고, 첫날 6 mg/kg으로 하루 두 번 주사하고, 그 다음 날부터 4 mg/kg으로 하루 두 번 주사를 유지한다. 심한 경우에는 voriconazole에 caspofungin 등의 echinocandin 계열 약제를 병합 투여할 것을 권고하기도 한다. Voriconazole 투여가 어려운 환자의 경우에는 lipid formulation of amphotericin B를 투여한다. Voriconazole을 투여할 경우 독성을 줄이고 치료 효과를 높이기 위해 혈중 voriconazole 최저치 농도(serum voriconazole trough concentration)를 모니터링할 것을 권장한다. 정해진 투여기간은 없고, 환자의 상태에 따라 기간을 정하는데 최소 6개월에서 12개월의 투여를 권장한다[14].

## 결론

당뇨병 환자에서 여러 가지 진균 감염이 발생하나 본 글에서는 대표적으로 발생하는 칸디다증, 털곰팡이증, 아스페르길루스증에 대하여 기술하였다. 당뇨병 환자에서는 다양한 감염 질환이 발생할 수 있는데 진균 감염 역시 정상 환자에 비해 발생률이 높으므로, 진균 감염의 가능성을 인지하고 의심이 되는 경우에는 적절한 진단 방법을 통한 빠른 진단이 중요하다. 다양한 항진균제 중에서 각 진균 감염의 으뜸 치료제를 정리하자면 칸디다증은 fluconazole과 echinocandin 계열 약제, 털곰팡이증은 amphotericin B, 그리고 아스페르길루스증은 voriconazole로 정리할 수 있다. 당뇨병 환자에서 발생한 진균 감염에 대하여 빠른 진단과 적절한 치료로 진균 감염으로 인한 치명률이 감소하기를 기대해 본다.

## 감사의 글

이 논문은 2015년도 조선대학교병원 선택진료학술연구비에 의하여 연구되었음.

## REFERENCES

1. Singh G, Pitoyo CW, Aditjaningsih D, Rumende CM. Risk factors for early invasive fungal disease in critically ill patients. *Indian J Crit Care Med* 2016;20:633-9.
2. Bartelink ML, Hoek L, Freriks JP, Rutten GE. Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40:15-9.
3. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of Candida species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:772-85.
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:409-17.
5. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol* 2016;42:905-27.
6. Thomas L, Tracy CR. Treatment of fungal urinary tract infection. *Urol Clin North Am* 2015;42:473-83.
7. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:556-69.
8. Hong HL, Lee YM, Kim T, Lee JY, Chung YS, Kim MN, Kim SH, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Lee SO. Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis. *Infect Chemother* 2013;45:292-8.
9. Perfect JR. Treatment of non-Aspergillus moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 6:S401-8.
10. 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;48:1743-51.
11. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev 2005;18:44-69.
12. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med 2009;360:1870-84.
13. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. Lancet Infect Dis 2004;4:349-57.
14. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2016;63:e1-60.