

무증상 혹은 재발성 급성 부비동염의 원인으로 작용하는 생물막: 2예

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,¹ 병리학교실,²

김홍대¹ · 이동원¹ · 표주연² · 오영하² · 조석현¹

Bioballs Causing Asymptomatic or Recurrent Acute Rhinosinusitis: Two Cases

Hong Dae Kim, MS¹, Dong Won Lee, MD¹, Ju Yeon Pyo, MD²,
Young-Ha Oh, MD, PhD² and Seok Hyun Cho, MD, PhD¹

¹Departments of Otolaryngology-Head and Neck Surgery and ²Pathology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

A variety of intrinsic and extrinsic factors have been studied to explain the pathogenesis of rhinosinusitis. Recently biofilms are emerging as an important cause. Biofilms are highly organized structures composed of a protective extracellular matrix and bacterial colonies, and provide the means for bacterial survival and virulence. Biofilms are known to be associated with intractable cases of rhinosinusitis and antibiotic resistance. Patients diagnosed with biofilm-related rhinosinusitis tend to suffer more severe disease than those without biofilms. Biofilm severity can also influence the prognosis of rhinosinusitis. We present two cases of pseudomonas-induced macroscopic biofilms (bioballs) of the maxillary sinuses. These bioballs cause intractable chronic rhinosinusitis as well, but unlike traditional biofilms, they can be surgically removed by endoscopy, and thus have a better prognosis than traditional biofilms. This is the first report of visible biofilms (bioballs) found in the maxillary sinuses.

KEY WORDS: Biofilm · Bacteria · Pseudomonas · Rhinosinusitis · Maxillary sinus.

서 론

만성 부비동염은 비강과 부비동에 발생한 염증이 3개월 이상 지속되는 경우로 정의되며, 아직까지 발생원인과 병태생리에 대하여 명확하게 밝혀져 있지 못한 상태이다. 부비동염의 발생에는 자연공의 개방성, 점액섬모기능과 분비물의 성상이 중요한 인자로 작용하는데, 이와 연관되어 해부학적 요인, 세균 감염, 진균 감염, 외상, 점액분비 이상, 알레르기, 상피세포에 관여하는 유전자 이상 등이 알려져 있으며, 최근에는 생물막(biofilm)이 만성 부비동염의 악화에 관여할 것이라는 연구결과가 보고되었다.¹⁻⁶⁾

생물막이란 미생물이 스스로 분비한 다량체 기질(polym-

eric matrix, glycocalyx)속에 둘러싸인 채 구조화되어 형성된 미생물들의 3차원적 구조물로서 막 형태로 형성된다. 미생물에 의한 생물막은 거의 모든 종류의 고체 표면과 살아있는 생물의 조직에서 형성될 수 있다. 병원균은 숙주의 상피, 뼈, 치아, 혈관 내벽 등을 비롯해 도관, 각종 삽입 보형물, 인공장기와 같은 의료기구에서도 생물막을 형성한다.^{7,8)} 형성된 생물막은 병원균의 생존을 높여 염증반응이 지속하게 하는 원인으로 작용한다. 만성 부비동염에서 생물막의 존재는 부비동 점막에 대한 일반적인 조직염색으로는 잘 관찰되지 않기 때문에 주로 주사전자현미경 및 투과전자현미경 등을 이용한 연구에서 보고되었다.⁹⁻¹²⁾

그러나 아직까지 육안적으로 관찰이 가능할 정도로 심한

논문접수일: 2015년 8월 22일 / 수정완료일: 2015년 11월 16일 / 심사완료일: 2016년 1월 29일

교신저자: 조석현, 04763 서울시 성동구 왕십리로 222-1 한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Tel: +82-2-2290-8591, Fax: +82-2-2293-3335, E-mail: shcho@hanyang.ac.kr

형태의 생물막에 대한 보고가 없었고, 최근 저자들은 무증상 혹은 재발성 급성 부비동염 환자의 상악동에서 단단한 젤리양 이물질을 발견하였으며, 조직학적 검사에서 세포성분이 없는 기질 안에 세균집락(bacterial colony)이 형성된 것을 확인하였고, 이것은 기존에 알려진 생물막과는 매우 다른 형태를 보여 “생물구(bioball)”로 새로이 명명하였으며, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

58세 남자환자가 1달 전부터 시작된 좌측 비폐색, 수양성 비루, 간헐적 비출혈 등의 증상으로 본원 이비인후과 외래를 방문하였고, 우측은 특별한 증상을 호소하지 않았다. 환자는 대장 선종, 조기 위암, 갑상선 선종으로 수술을 받은 경력이 있었고, 이 외에 당뇨, 결핵, 천식, 자기면역질환 등 다른 전신질환은 없었다.

비강 내시경 소견상 좌측 비강 내 용종이 관찰되었고, 우측 비강에는 특이소견이 없었다. 부비동 전산화단층촬영에서 좌측 상악동은 자연공 확장소견과 함께 상악동 후비강 용종(antrochoanal polyp)이 의심되었고, 우측 상악동에는 부분적인 연조직 음영소견이 관찰되었다(Fig. 1). 다중 알러지 항원 검사(Multiple Allergen Stimulation Test, MAST)에서는 음성소견을 보였고, 혈액에서 호산구 증가는 보이지 않았다.

전신마취 하에 전산화단층촬영에서 관찰된 양측 부비동염에 대하여 부비동 내시경수술을 시행하였다. 좌측에서 상악동 후비강 용종과 함께 진균구(fungal balls)가 발견되어 제거하였고, 우측 상악동은 농과 함께 점막에 단단히 부착되어 있는 녹색의 젤리양 물질이 관찰되어 세균배양검사와 함께 제거 후 조직검사를 의뢰하였다.

우측 중비도에서 시행한 세균배양검사에서 녹농균(*Pseud-*

omonas aeruginosa)이 보고되었고, 우측 상악동 병변에 대한 조직검사 결과 괴사되어 응축된 점액 물질로 구성된 기질 내부에 세균집락과 함께 주위의 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 조직병리 전문의 상의한 결과 생물막과 유사한 병태생리를 보이지만, 육안적으로 매우 다른 형태를 가지므로 “생물구(bioballs)”로 보는 것이 합당할 것으로 결론지었다. 술 후 처치는 생리식염수 세척, 경구용 항생제와 분무용 스테로이드를 사용하였고, 경과는 매우 양호하였다. 술 후 8주째 환자는 무증상으로 상악동 자연공이 잘 유지되어 있으며 점막도 정상으로 치유되었다.

증 례 2

10년 전부터 1년에 5회정도 급성 비부비동염이 반복적으로 있었던 61세 여자환자가 최근 1달 전부터 시작된 우측 농성 비루를 증상으로 본원 이비인후과 외래를 방문하였다. 좌측은 특이한 증상을 호소하지 않았다. 환자는 13년 전 편도 절제술 시행 받은 과거력이 있으며, 고혈압, 기관지확장증으로 약물복용 중이었다.

비강 내시경 소견상 우측 비강에 농성 비루가 관찰되었고, 좌측 비강에는 특이소견이 없었다. 부비동 전산화단층촬영에서 양측 상악동에 연조직 음영이 가득 차 있는 소견이 관찰되었다(Fig. 1B). 다중 알러지 항원검사와 혈액검사에서 음성소견을 보였고, 혈중 호산구는 1.6%였다.

전신마취 하에 전산화단층촬영에서 관찰된 양측 부비동염에 대하여 부비동 내시경수술을 시행하였다. 우측은 진균구로 보이는 이물질이 발견되어 제거하였고, 좌측 상악동은 농과 함께 점막에 단단하게 붙어있는 암녹색의 끈적한 젤리양 물질이 관찰되어 세균배양검사 및 조직검사를 의뢰하였다(Fig. 2E-H).

세균배양검사는 우측은 음성소견을 보였고, 좌측은 녹농균이 배양되었다. 병리 조직학적 소견상 양측의 상악동 병변

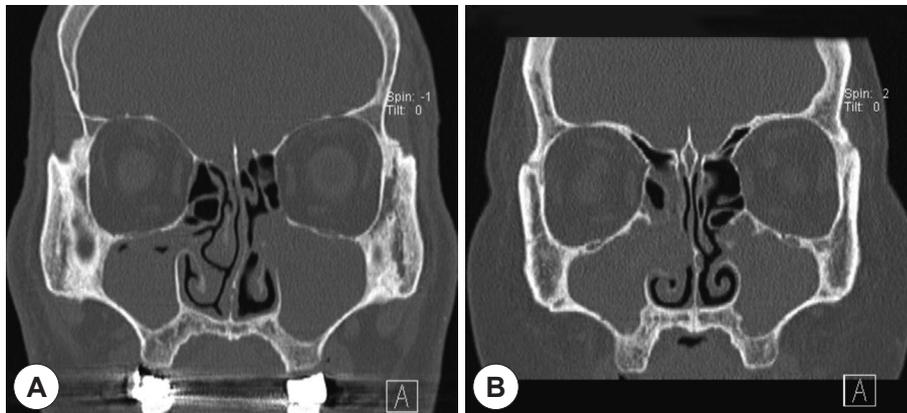


Fig. 1. Preoperative paranasal CT scans of two cases of bioballs. Symptomatic maxillary sinusitis was located at the left side in case 1 (A) and the right side in case 2 (B). However, incidental maxillary sinusitis was also found at the opposite sides for each cases (bioballs).

은 괴사성의 세포성분이 없는 부서지기 쉬운 점액성상의 물질로 구성되어 있었고, 변연 부위에 세균의 집락이 불규칙하게 분포하는 생물구(bioball)의 형태를 이루고 있었다(Fig. 4).

술 후 처치는 생리식염수 세척, 경구용 항생제와 분무용 스테로이드를 사용하였고, 경과는 매우 양호하였다. 술 후 6 주째 환자는 무증상으로 상악동 자연공이 잘 유지되어 있

며, 동점막도 정상으로 치유되었다.

고 찰

최근 일반적인 항생제 치료에 잘 반응하지 않는 만성 감염성 질환들이 증가하고 있는데, 이의 원인으로 항생제에 저항

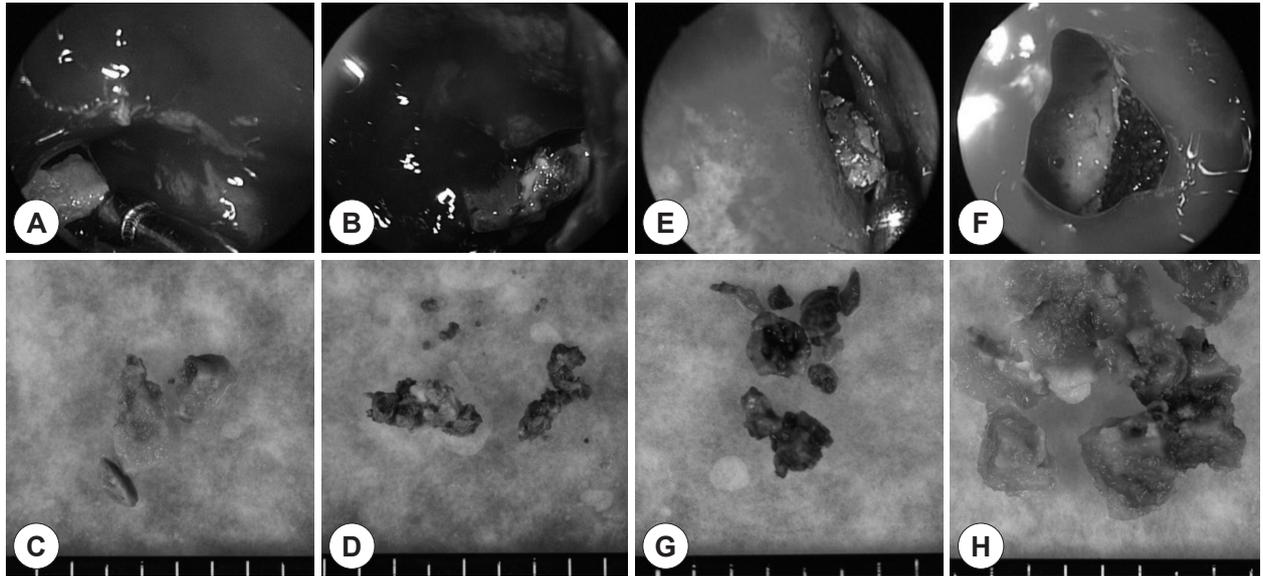


Fig. 2. Intraoperative findings of bioballs (macroscopic biofilm) obtained from case 1 (A–D) and case 2 (E–H). Dark brown colored fungal balls were found at the left maxillary sinus of case 1 (B and D) and right maxillary sinus of case 2 (E and G). However, green or gray colored gel-like materials were found at the right maxillary sinus of case 1 (A and B) and the left maxillary sinuses of case 2 (F and H).

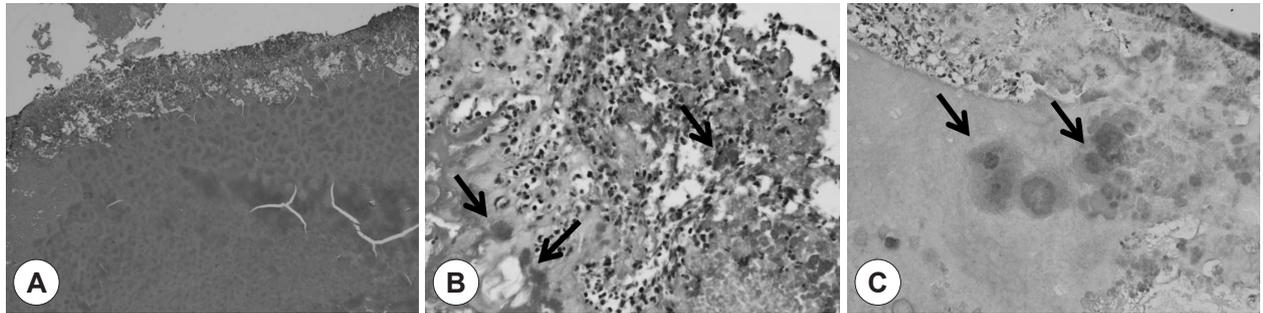
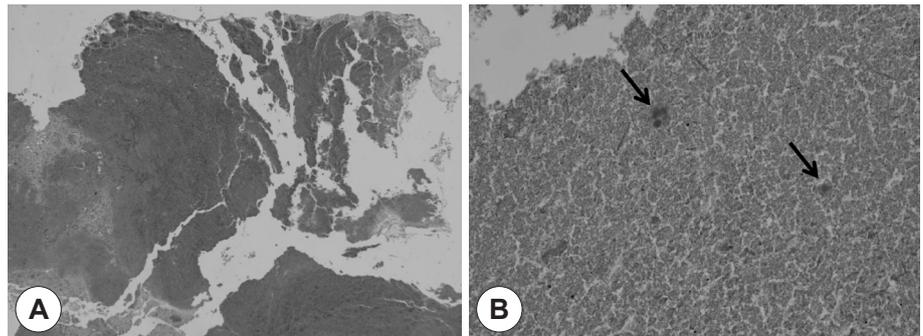


Fig. 3. Microscopic findings of case 1. Greenish gel-like material (A, H-E stain, original magnification $\times 40$) from the right maxillary sinus reveals a bioball consisting of thick acellular mucous material and peripherally arranged bacterial colonies (arrow) with acute inflammatory cell infiltrates (B, H-E stain, original magnification $\times 400$). Most of bacterial colonies show gram negativity (C, Gram stain, original magnification $\times 400$).

Fig. 4. Microscopic findings of the case 2. Gel-like materials obtained from left maxillary sinus reveals a friable necrotic acellular mucoid material (A, H-E stain, $\times 40$) with dispersed bacterial colonies (B, H-E stain, $\times 200$).



하는 내성균과 생물막이 관계하는 것으로 보고되고 있다.¹³⁾

생물막은 세균들이 자체의 안정과 생존을 유지하기 위해 숙주의 점막이나 이물 등에 부착하는데 필요한 세포외 중합물을 분비하여 균집을 만드는 것이다. 세균은 이러한 생물막을 형성하여 숙주의 면역 반응은 물론 항생제의 공격을 회피할 수 있고, 또한 생물막 표면으로부터 지속적으로 미생물을 방출하여 주변의 조직이나 다른 부위의 감염을 유발할 수 있다.¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾

생물막 속의 미생물은 부유형(planktonic)의 세균보다 항생제와 면역세포의 공격 등에 대해 훨씬 강한 저항력을 가지기 때문에 멸균하기가 어렵다. 최근의 보고에 따르면 전체 감염성 질환의 65%정도가 생물막에 의한 것으로 추정되고 있다.¹⁷⁾

최근 만성 부비동염 환자에서 생물막이 병인에 관여하는지에 대한 연구가 있었다. Psaltis 등¹⁸⁾은 공 초점 레이저주사 현미경으로 관찰한 결과 44%의 환자에서 생물막이 검출된다고 보고하였고, Sanclement 등¹⁹⁾은 주사전자현미경을 이용하여 24명을 분석한 결과 80%에서 생물막이 존재한다고 보고하였다. 생물막이 있는 환자군은 그렇지 않은 군에 비해 수술 전 CT 중증도가 더 심하고, 술 후 치유기간 및 재발 등 예후에 나쁜 영향을 미치는 것으로 보고되었다.¹⁸⁾²⁰⁻²²⁾ 생물막이 내시경수술의 예후에 나쁜 예후를 미치는 원인에 대하여는 아직 정확하게 알려져 있지 못하지만, 생물막의 완전한 제거가 어렵거나 술 후 약물치료에 저항성이 있기 때문이라 생각된다. 그러나 이러한 생물막과는 달리 본 연구에서 발견된 2명의 생물구 환자는 내시경 수술에서 육안적으로 확인하여 완전제거가 가능하였고, 결과적으로 매우 양호한 경과를 보인 차이점이 있었다.

생물막을 관찰하는 방법에는 주사전자현미경 또는 투과전자현미경 등의 전자현미경을 이용하는 방법과 공 초점 레이저주사현미경(confocal laser scanning microscopy)을 이용하는 방법, 형광 제자리 보합법(fluorescence in situ hybridization, FISH) 등이 있다. 하지만 현재까지 표준화된 방법은 없으며 이런 관찰 방법의 차이에 따라 생물막의 검출 빈도가 달라질 수 있다.²⁰⁻²²⁾ 현재까지 생물막은 현미경적인 방법으로만 관찰 가능한 것으로 알려져 있고, 육안적으로 관찰이 가능한 정도의 거대 생물막에 대한 보고는 전무한 상태이다.

본 증례에서는 무증상이거나 재발성 부비동염에서 시행한 내시경수술에서 육안적으로 관찰이 가능할 정도로 커다란 생물막이 자라있었고, 이는 육안 상 비정상적 진균구로 오인할 수 가능성이 있다. 육안으로 볼 때는 점액 및 젤리 같은 물질로 혼합되어 이루어져있었고, 마치 세균의 배양에 쓰이

는 아가 한천 배지와 같은 질감이었다. 병리학적 소견으로 볼 때는 점액성으로 괴사된 비균질 물질의 바탕에 세균 및 염증 세포들이 침윤된 양상이었다.

첫 번째 환자는 일측성 생물구였고, 두 번째 환자는 양측성 생물구였다. 생물구라고 명명한 이유는 이전에 보고된 생물막은 현미경으로 관찰되는 구조물인데 반하여, 본 증례는 육안적으로 관찰이 가능한 매우 심한 형태로서 마치 진균구와 임상적으로 유사하게 보이지만 세균감염에 의하여 발생한 다른 병변으로 생각이 되어 생물구라고 명명을 하였다. 생물구는 생물막과 달리 내시경하 시야에서 관찰가능하며 수술적 접근에서 제거가 가능한 병변에 해당한다. 또한 수술 후의 치료와 예후에서도 기존의 생물막과는 차이점을 보였다. 이에 대하여 기술한 본 증례는 생물구에 대한 첫 번째 보고라고 생각된다.

진균구는 주로 점막 바깥에 위치하며 조직침범이 없고 수술 시 비교적 쉽게 제거가 되는 특징이 있다. 반면 생물구는 조직침범은 없으나 부비동 점막에 매우 단단하게 유착이 되어 있어 수술 시 제거하는 데 어려움이 있었다. 생물구 내에서 세균균집의 위치는 중앙부와 외측 모두에서 관찰이 되었으나 주로 외측에 많이 분포하는 것으로 관찰이 되었고, 이러한 위치적 조건은 세균이 숙주 면역계를 피하면서 안전하게 생존하기 위한 생존전략으로 보인다.

본 증례에서는 3층의 상악동 침범을 보였는데, 1예에서는 반복적인 급성 비부비동염 소견을 보였고, 나머지 2예에서는 전산화단층촬영에서 우연히 발견된 무증상 병변이었다. 본 증례를 숙주-세균 상호작용(host-bacterial interaction) 관점에서 고려해 볼 때, 숙주 면역이 간헐적으로 약화되거나 바이러스 감염이 있을 때 세균배출을 통하여 반복적인 급성 비부비동염을 유발하는 유형과 세균이 숙주에 인식되지 않은 채 생물구 안에서 오랜 기간 동안 생존을 하려고 하는 무증상 유형으로 구분해 볼 수 있다. 향후 더 많은 증례를 통하여 세균감염에 의한 생물구의 병태생리와 부비동염의 병인 가설에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

그 동안 생물막이 부비동염의 병인으로 작용할 것이라는 가설과 함께 이를 증명하고자 하는 많은 연구가 있었으나 아직까지 확실한 증거가 없는 상태이다. 두 증례는 생물구는 상악동에서 잘 형성된다는 점, 생물막이 발전하여 생물구로 발현할 수도 있다는 점, 전산화단층촬영에서 우연히 발견되는 상악동염은 생물구일 수 있다는 점, 그리고 생물구에서 간헐적인 세균배출을 통하여 재발성 급성 부비동염을 유발할 수 있다는 점 등을 시사하였다. 이러한 사실은 생물막 또는 생물구가 부비동염의 병인의 하나로 작용하리라는 가설

을 입증하는데 있어서 매우 좋은 증거가 되리라고 생각한다.

항생제는 급성 부비동염에서 세균성 부비동염이 의심될 때 사용할 수 있지만, 만성 부비동염에서는 항생제의 효능이 확실하지 않아 많은 치료지침에서 추천하지 못하고 있다.²⁴⁾ 이것은 부비동염에서 세균가설에 대한 병인이 아직 확실하지 않거나 아니면 그 동안 잘 알지 못했던 세균의 역할 때문이라고 생각된다.²⁵⁾ 그 중 하나로서 생물막은 그 자체로 항생제에 대한 내성 및 면역세포에 대한 방어막으로의 역할을 할 수 있다.²³⁾ 본 증례와 같이 육안적으로 관찰이 가능할 정도의 생물구는 항생제와 같은 약물치료를 더욱 어렵게 하는 요인이 될 수 있다. 반대로 육안적으로 관찰되지 않는 생물막은 수술적으로 완전제거가 어렵지만, 생물구는 하나의 단단한 구조물을 형성하고 있어 완전제거가 가능하다.

본 증례에서는 3층의 상악동에서 생물구를 발견하였고, 이것은 기존에 알려진 생물막과는 여러 가지 면에서 확연하게 다른 형태를 보였다. 생물구는 육안적 그리고 조직학적으로 생물막과는 다른 양상을 보였고, 또한 수술적으로 완전제거가 가능하여 양호한 예후를 보인다는 차이점이 있었다. 특징적인 임상양상으로 무증상 상악동염, 재발성 급성 상악동염 혹은 진균구로 오인할 수 있는 상악동 병변으로 나타날 수 있기 때문에 향후 이에 대한 세심한 진단과 치료를 통하여 더 많은 증거가 확립될 수 있다고 생각된다. 향후 생물구에 대한 연구는 부비동염에서 세균과 생물막의 역할에 대하여 보다 높은 이해를 가져올 것이다.

중심 단어 : 생물막 · 세균 · 녹농균 · 비부비동염 · 상악동.

REFERENCES

- 1) Chung SK. Biofilm. *J Rhinol* 2005;12:5-9.
- 2) Ferguson BJ, Stolz DB. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19(5):452-7.
- 3) Sanclement JA, Webster P, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005;115(4):578-82.
- 4) Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(3):21-32.
- 5) Prince AA, Steiger JD, Khalid AN, Dogrhamji L, Reger C, Eau Claire S, et al. Prevalence of biofilm-forming bacteria in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2008;22(3):239-45.
- 6) Psaltis AJ, Ha KR, Beule AG, Tan LW, Wormald PJ. Confocal scan-ning laser microscopy evidence of biofilms in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2007;117(7):1302-6.
- 7) Christopher J., Paul S, Luanne HS, Garth DE. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:185-90.
- 8) Christian JH, Rizwan M, Dale HR. Biofilm and persistent inflammation in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2010;143:697-8.
- 9) Cryer J, Schipor I, Perloff JR, et al. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004;66:155-8.
- 10) Ferguson BJ, Stolz DB. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19:452-7.
- 11) Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:1121-6.
- 12) Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes. *Am J Rhinol* 2008;22:1-6.
- 13) Park YH, Kim EH, Seo ST, Lee SH, Kim JM, Koo BS. Formation of Biofilm in Patients with Chronic Otitis Media and Cholesteatoma. *Korean J Otorhinolaryngol* 2009;52:124-8.
- 14) Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 1995;49:711-45.
- 15) Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284(5418):1318-22.
- 16) Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Maragoudakis P, Tzagaroulakis A, Ferekidis E. Biofilms in ear, nose, and throat infections: How important are they? *Laryngoscope* 2007;117(4):669-73.
- 17) Ymele-Leki P, Ross JM. Erosion from *Staphylococcus aureus* biofilms grown under physiologically relevant fluid shear forces yields bacterial cells with reduced avidity to collagen. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(6):1834-41.
- 18) Psaltis AJ, Ha KR, Beule AG, Tan LW, Wormald PJ. Confocal scan-ning laser microscopy evidence of biofilms in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2007;117(7):1302-6.
- 19) Sanclement JA, Webster P, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005;115(4):578-82.
- 20) Choi JW, Seo ST, Kim SG, Kim YM, Rha KS. The Demonstration of Bacterial Biofilm and It's Impact on Postoperative Course in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Korean J Otorhinolaryngol* 2010;53:349-53.
- 21) Khosravi Y, Ling LC, Loke MF, Shailendra S, Prepageran N, Vadivelu J. Determination of the biofilm formation capacity of bacterial pathogens associated with otorhinolaryngologic diseases in the Malaysian population. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:1227-33.
- 22) Hayes SM, Howlin R, Johnston DA, et al. Intracellular residency of *Staphylococcus aureus* within mast cells in nasal polyps: A novel observation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(6):1648-51.
- 23) Biel MA, Pedigo L, Gibbs A, Loebel N. Photodynamic therapy of antibiotic-resistant biofilms in a maxillary sinus model. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:468-73.
- 24) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;(23):1-298.
- 25) Min YG, Jung HW. Postoperative care of paranasal sinusitis. *J Rhinol* 1995;2:83-8.