

조기위암(IIc+III형)에 합병된 궤양성 Phycomycosis

고려병원 병리과·외과* 및 서울대학교 의과대학 병리학교실**

김 명 숙·김 광 연*·김 용 일**

서 론

위장관에서 관찰되는 심재성 진균의 거의 대부분은 칸디다균으로서 궤양성 병변표면에서만 관찰되며 상재성진균(常在性眞菌)으로 해석되지만, phycomycosis는 일반적인 진균성 조직반응 외에도 혈관 침범을 특징으로 한다. 1910년 Marchand¹⁾가 위에 발생한 phycomycosis를 처음 보고한 이래 흑인에서의 보고가 증가하고 있지만²⁻⁵⁾ 현재까지 약 50예를 찾아 볼 수 있을 뿐이며 국내 문헌상에서도 위만을 선택적으로 침범한 증례는 기재되어 있지 않다. 뿐만 아니라 진균 침범부위가 조기위암과 동반되어 나타나는 경우 그 감별점은 물론 침범경로 등이 비종양성 위병변에서 나타나는 경우와 상이할 것으로 추정된다. 저자들은 조기위암의 중앙 궤양부위에 발생한 위의 phycomycosis 1예를 경험하고 그 육안적 특성과 관련지어 본 진균증의 침범경로를 해석코자 하였으며, Splendore-Hoeppli 현상이 참여한 알러지성 육아종성 반응에 대하여 검토하였다.

증 례 보 고

환자는 61세된 남자로서 3~4개월 전부터 상복부 통증과 소화불량을 주소로 개인 의원에서 약물 치료를 받았으나 증상의 호전이 없어서 위궤양을 의심하고 고려병원 내과로 전원되었다.

기왕력상 환자는 11년전 급성황달로 개인 의원에서 치료 받은 뒤 호전되었다고 한다. 환자는 약 30년간 하루 담배 두갑씩을 피웠고 또 하루에 양주 1병을 마셔왔다고

한다. 3년전에는 심한 혈변 때문에 서울대학교 병원에서 10명의 수혈을 받았었고 이때 시행한 위 내시경 검사에서 위 궤양성 출혈이라는 진단하에 약물치료를 받았다.

입원 당시 시행한 혈액 검사상 백혈구의 호산구 백분율이 10~20%이었던 점을 제외하고는 모두 정상이었으며, 상부위장관 촬영과 위 내시경 검사로 위각 부위에 소만을 따라 위치한 큰 궤양성 병변이 발견되었다. 내시경적 위생검 결과 선암종으로 진단되어(S-82-2650) 근치적 전위 절제술(radical total gastrectomy)을 시행하였다. 수술 소견상 위 소만부위의 장막이 비후되어 있었고 촉진상 경결이 강하여 진행성 암종괴를 의심하였다. 위 주변부 국소 림프절의 종대가 눈에 띄었으나 복막성 파종이나 간 전이는 없었다. 환자는 위 절제술 후 항암제 치료를 받고 퇴원하였으며 현재까지 만 5년 동안 종양 및 진균증의 재발의 근거가 없이 일상생활을 유지하고 있으며 추적 관찰중에 있다.

병리학적 검색

육안적 소견 : 적출된 위(S-82-2697)의 위각 부위에서 소만을 따라 한개의 크고 깊은 난원형 궤양이 관찰되었고 그 크기는 3.5×2.5cm이었다. 궤양의 경계 부위는 매우 예리하였으나 궤양저부는 매우 지지분하고 과립성이었으며 괴사물질로 덮혀 있었다(Fig. 1). 병변부 위벽은 전체적으로 심한 부종을 보이고 있어서 일견 Borrmann 제 III형에 해당하는 궤양성 침윤암종으로 생각되었다. 그러나 궤양 주변부위까지 점막주름의 집중화가 보이다가 위각부 전후벽에 이르러서는 점막주름이 불규칙하게 소실되어 있었으며 그 경계부에서 주름 변연이 좀 먹은 것처럼 보이고 급격한 협착을 보이며 정상 점막보다 약간 함몰되어 있어서 조기 위암(IIc)의 병존 가능성도 배제하기 어려웠다. 장막표면은 주위 소만 지방조

* 본 논문의 요지는 1987년 10월 23일 대한병리학회 추계학술대회에서 발표되었음.

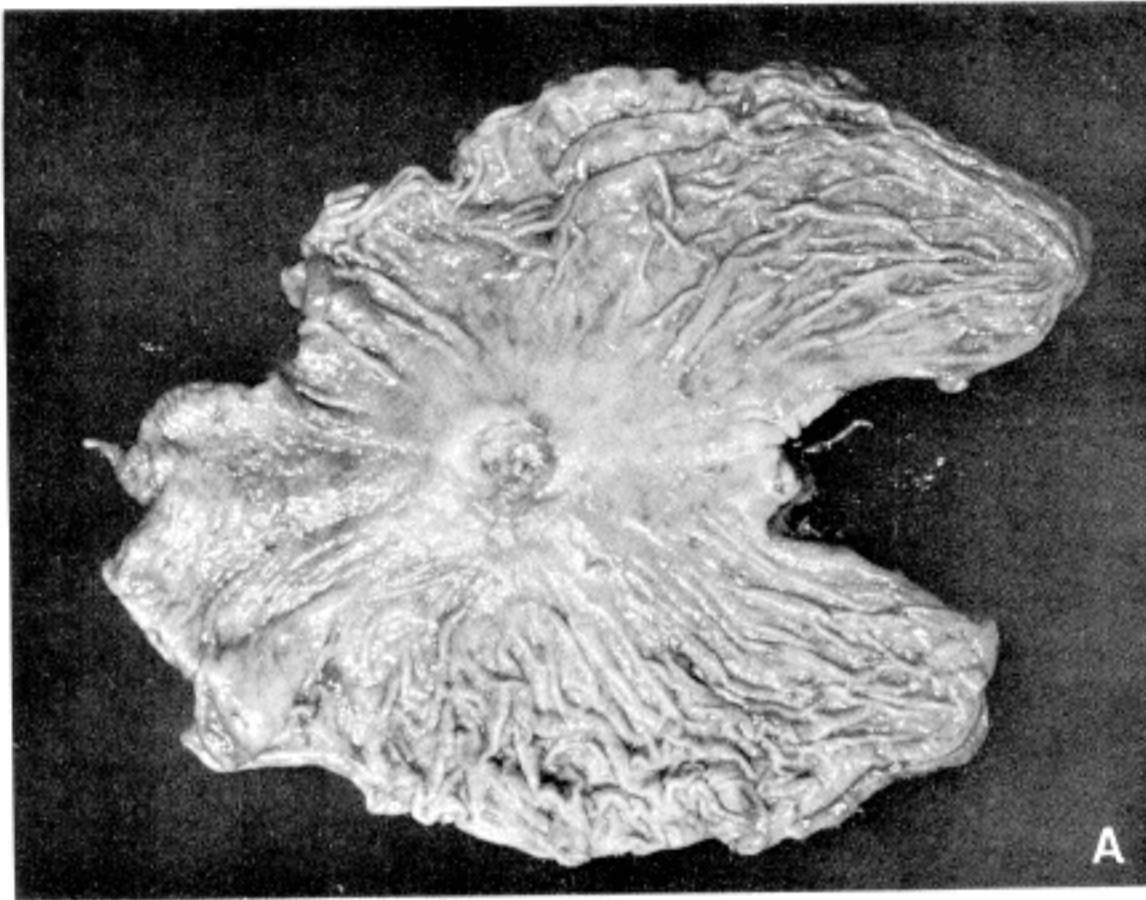
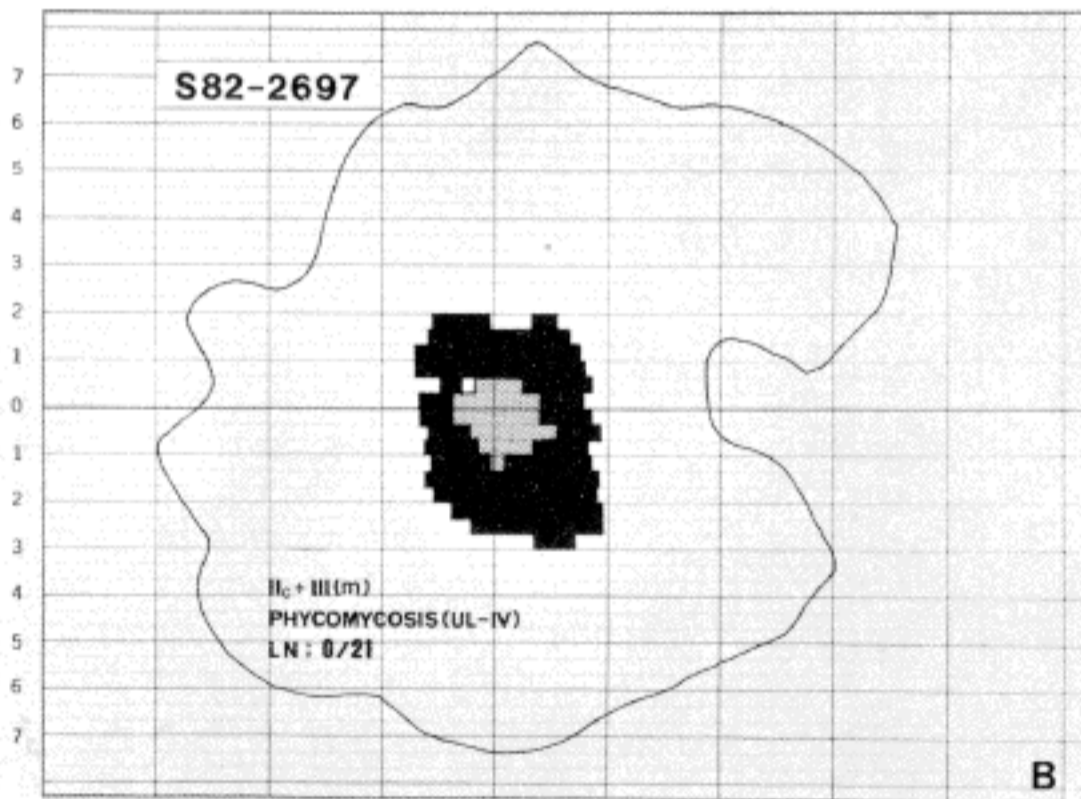


Fig. 1. Resected stomach(A). There is an ovoid ulcer surrounded by a slightly depressed erosive carcinomatous lesion in the body along the lesser curvature. The ulcer base is unevenly granular. Histotopograph of the lesions(B). Central ulcerative portion representing the mycotic infection is surrounded by adenocarcinomatous lesion.



직과의 유착과 더불어 비후되어 있었고 절단면에서 궤양은 장막층까지 연결되어 있었다.

현미경적 소견 : 궤양부를 둘러싼 얇은 점막 함몰부(IIc형 부위)는 분화가 좋은 선암종으로 구성되어 있었고 (Fig. 2), 거의 대부분의 부위에서 종양의 심달도는 점막에 국한되어 있었으나 일부에서만 점막하 조직까지 침

윤하고 있었다. 육안적으로 관찰된 궤양부(III형 부위)에서는 종양성 병변이 없어서 위암종의 형태학적 분류는 조기 위암 IIc+III형에 속하였다. 섬유소양 괴사물질로 피복된 궤양 기저부내에서는 조직내로 파고 들어가는 무수한 진균성 균사가 관찰되었으며 (Fig. 3, 4), 이들 균사를 둘러싸고 담장처럼 배열하고 있는 조직구(palisading

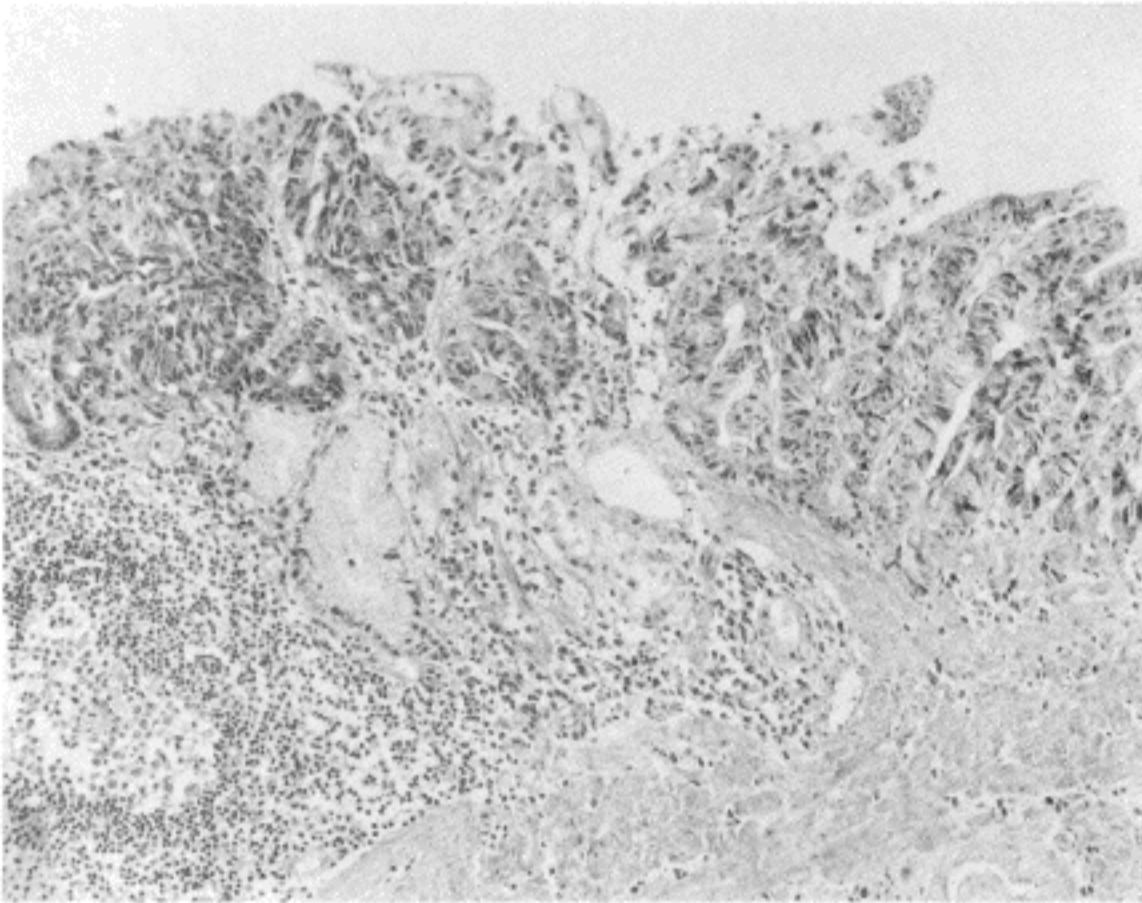


Fig. 2. Photomicrograph of well differentiated tubular adenocarcinoma from IIC area. H-E, $\times 100$.

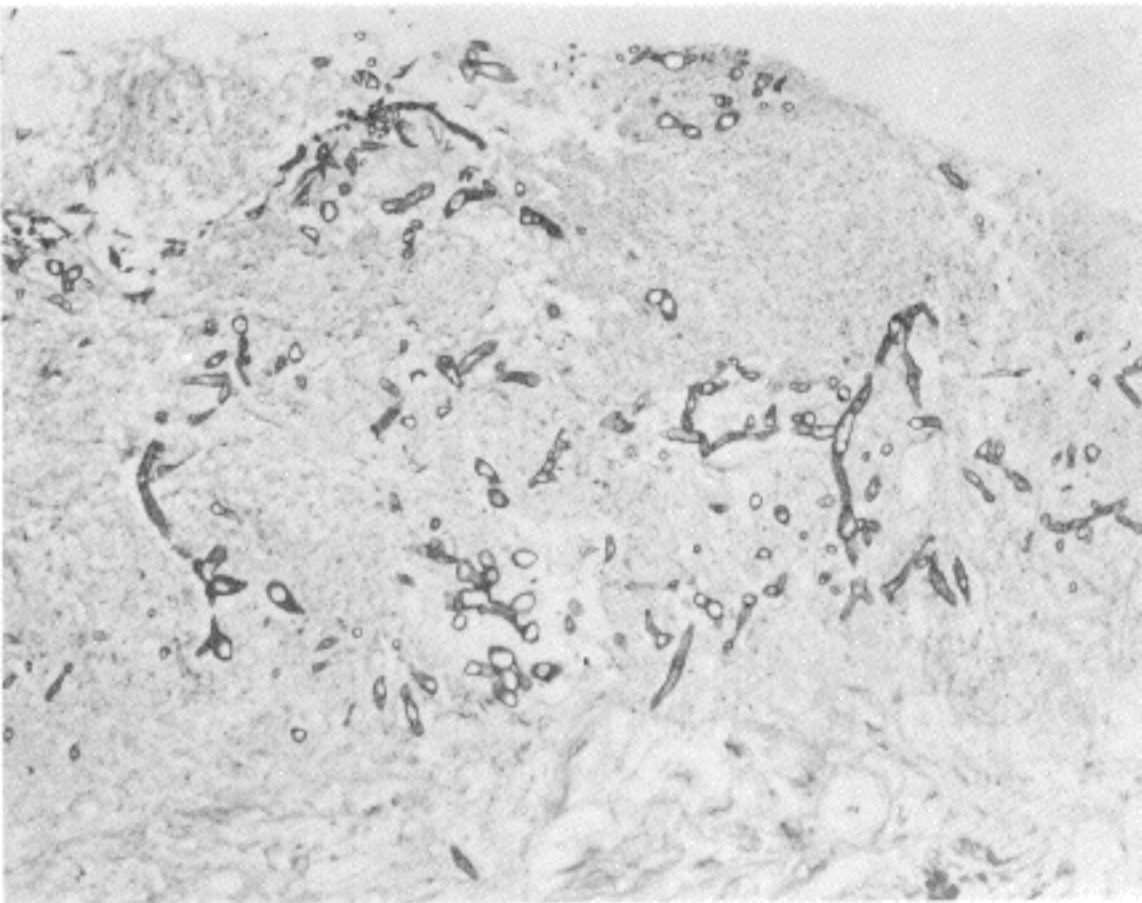


Fig. 3. Ulcer base demonstrates numerous fungal hyphae in the peptic detritus. Methenamine-silver, $\times 100$

histiocytes)와 다핵성 이물질성 거대 세포가 다수 관찰됨으로서 육아종을 형성하기도 하였다. 특히 육아종 중앙부에서는 호산성이고 과립성이나 무구조상의 침전물이 침착되어 있었다(Fig. 5). 이들 주위 및 삼출물내에서는 다수의 호산구 침윤을 동반하였다. 섬유소양 괴사 조직

밑에는 육아 조직 및 성숙한 결체조직이 전근층과 장막 하층을 대치하고 있었으며(UL-IV형), 간혹 산재성으로 림프여포가 관찰되었다. 궤양부 내에 있는 크고 작은 혈관들의 내막은 다수의 호중구 및 호산구 침윤에 의한 급성 내막성 혈관염의 조직상을 보였고, 소정맥 일부는 혈

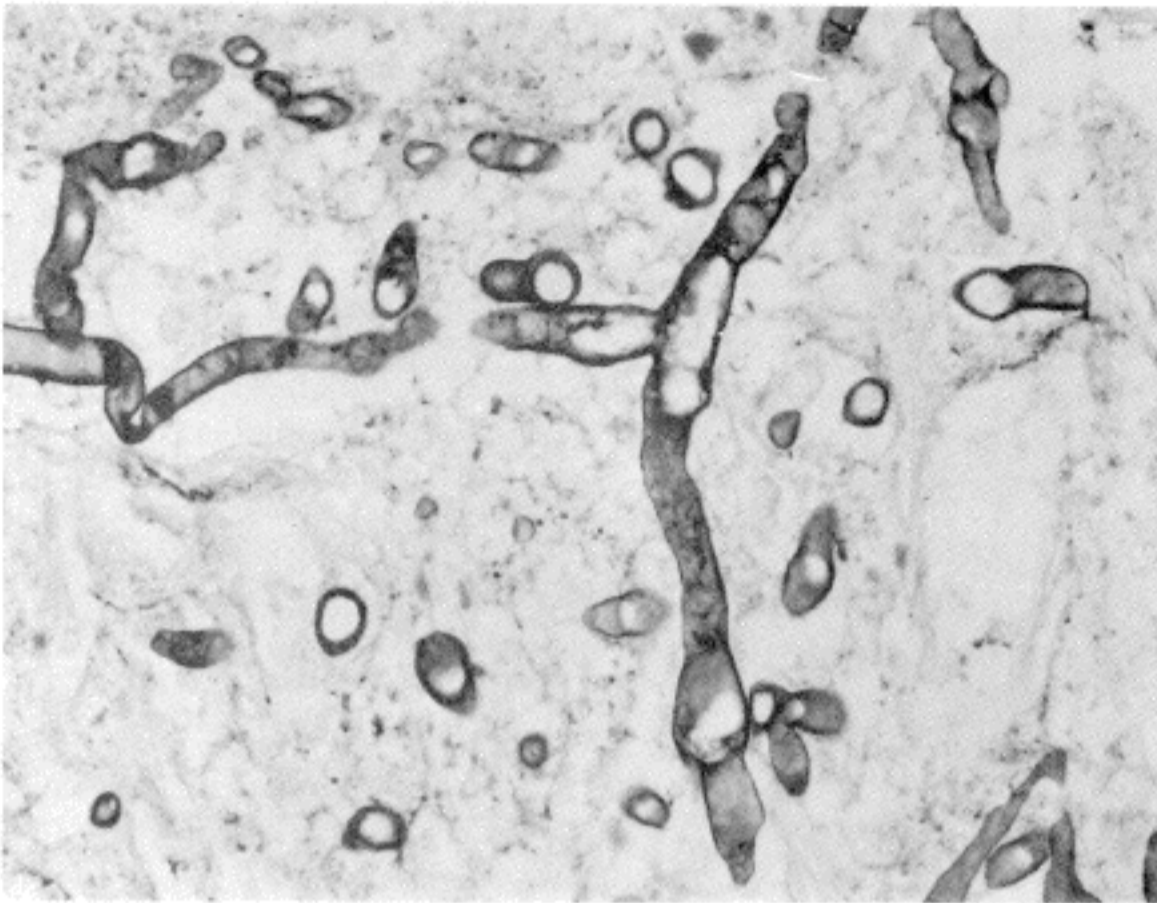


Fig. 4. High power view of Fig. 3, showing broad non-septated hyphae in rectangular branching. Methenamine-silver, $\times 200$.

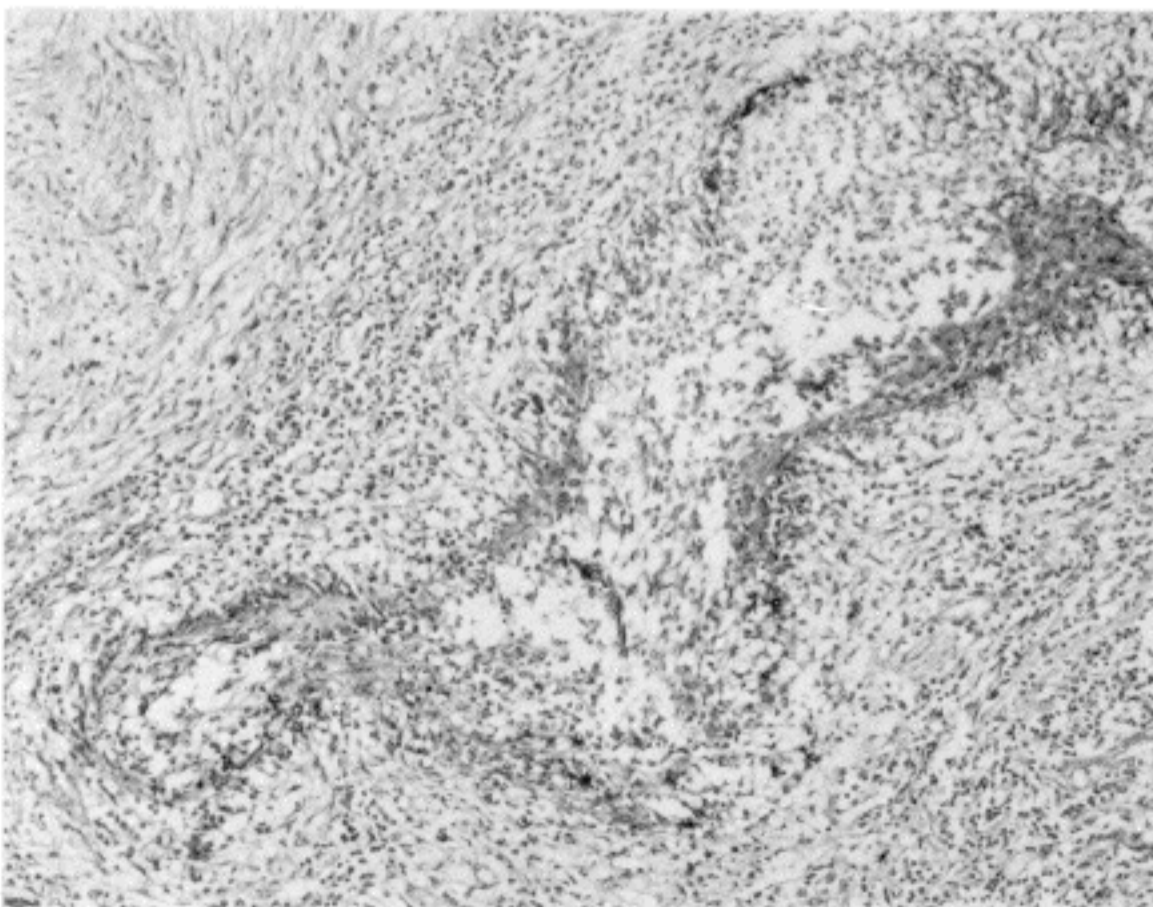


Fig. 5. Aneurysmally dilated and destructive venous structure with mycotic growth, inflammatory reaction is extensive. PAS, $\times 100$.

관벽이 파괴되고 주위에 미세농양을 만들고 있었으며 (Fig. 6), 그 속에 동일한 진균성 균사가 발견되었다. 소수의 혈관들은 삼출성 내막염 외에 증막의 액화성 변화를 동반하였으며 간혹 혈전을 형성하기도 하였고 외부로부터 침범해 들어가는 균사가 발견되었다 (Fig. 7, 8).

Periodic acid Schiff 염색과 Gomori methenamine silver 염색을 시행하여 이들 균사를 검경하였던 바, 폭이 15~20 micra 내외의 넓고 격막화 되지 않은 분지성 균사가 관찰되었다 (Fig. 4). 위암종의 조직구축학적 분포와 진균증의 침범부위를 대조표시하면 Fig. 1(B)과 같

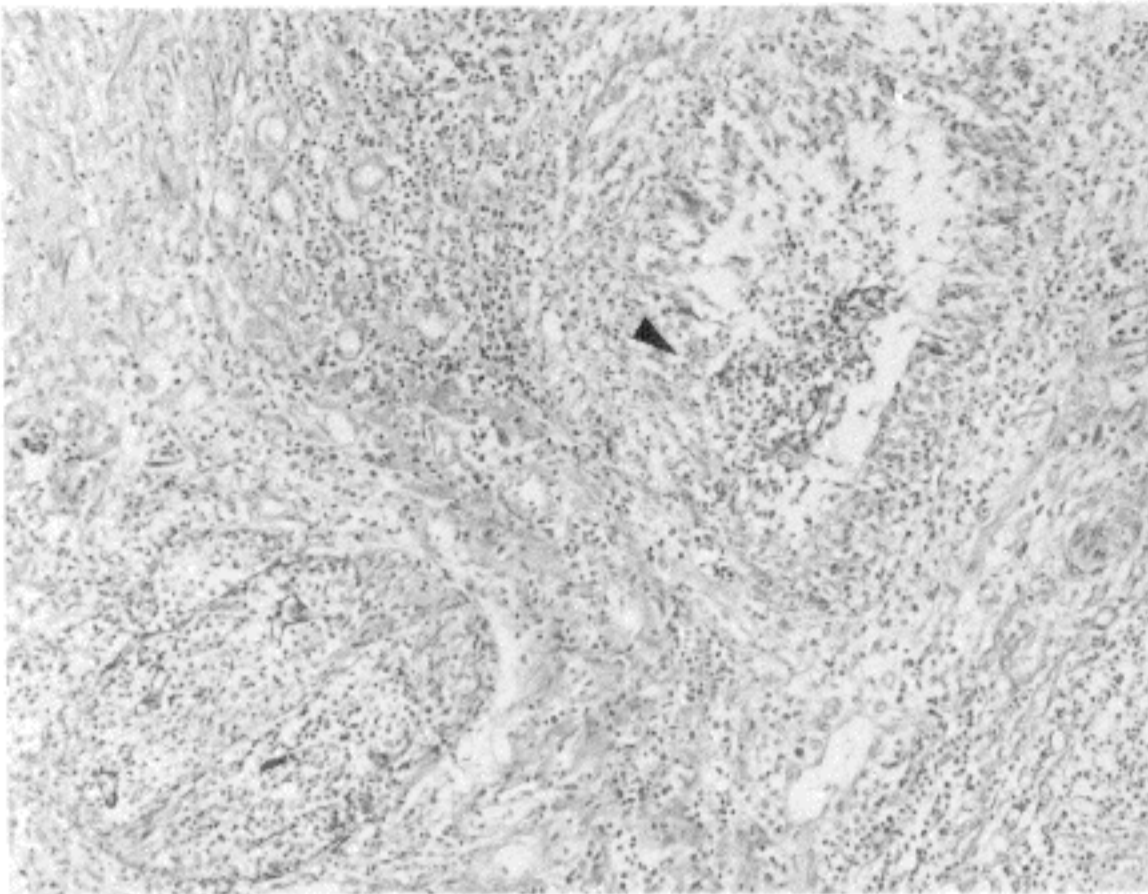


Fig. 6. Intravenous growth of phycomycetes (left lower) and a palisading granuloma with heavy eosinophilic infiltration (right upper) are seen. Arrow-head shows amorphous eosinophilic precipitation appears admixed with mycotic hyphae. PAS, $\times 100$.

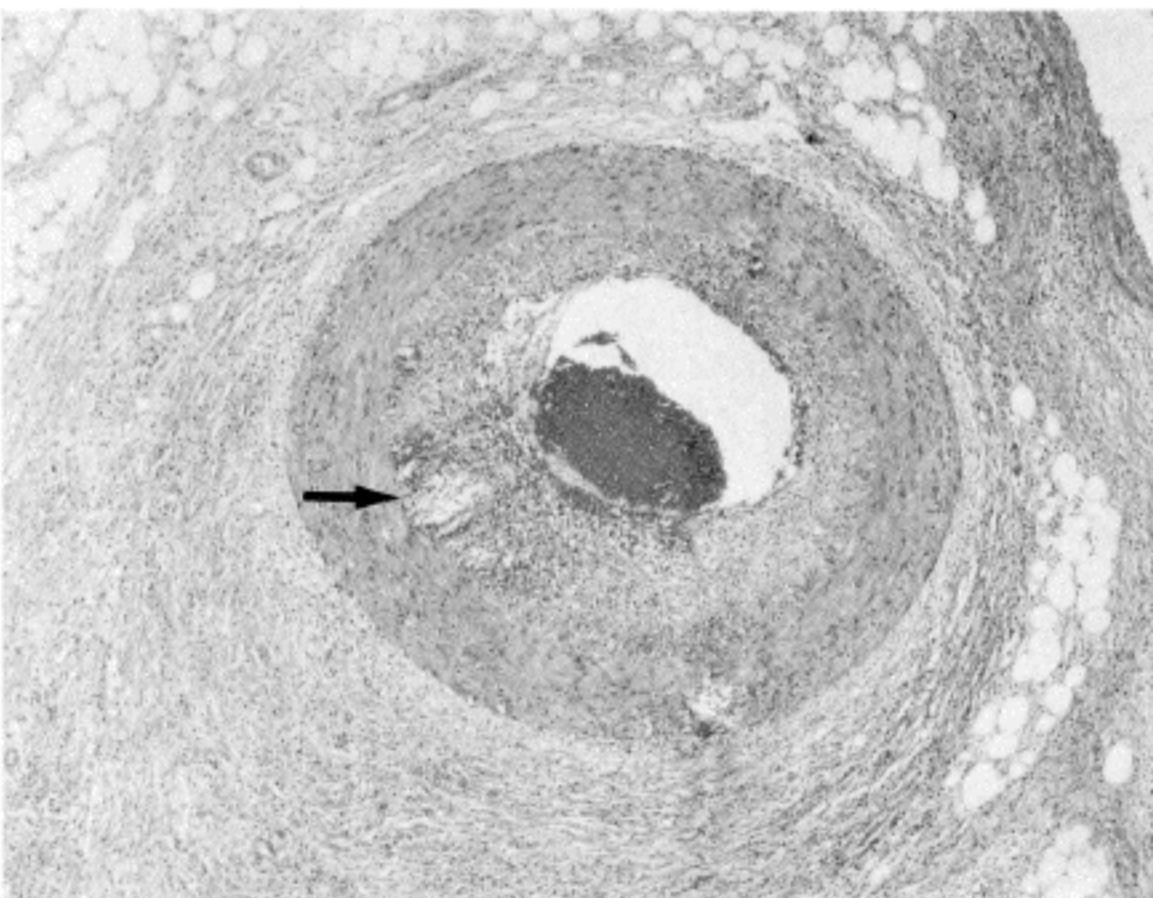


Fig. 7. An arterial branch beneath the ulcer base exhibits a severe endarteritis with liquefaction necroses (arrows) and thrombus formation.

다. 즉 궤양성 병변부위와 진균증 침범부위가 일치되고 있었으며 중앙조직이나 그 직하부에서는 균사가 없었다.

고 안

Phycomycosis는 phycomycetes 강에 속하는 심재성 진균감염증으로서⁴⁾ 이제까지 보고된 phycomycosis는

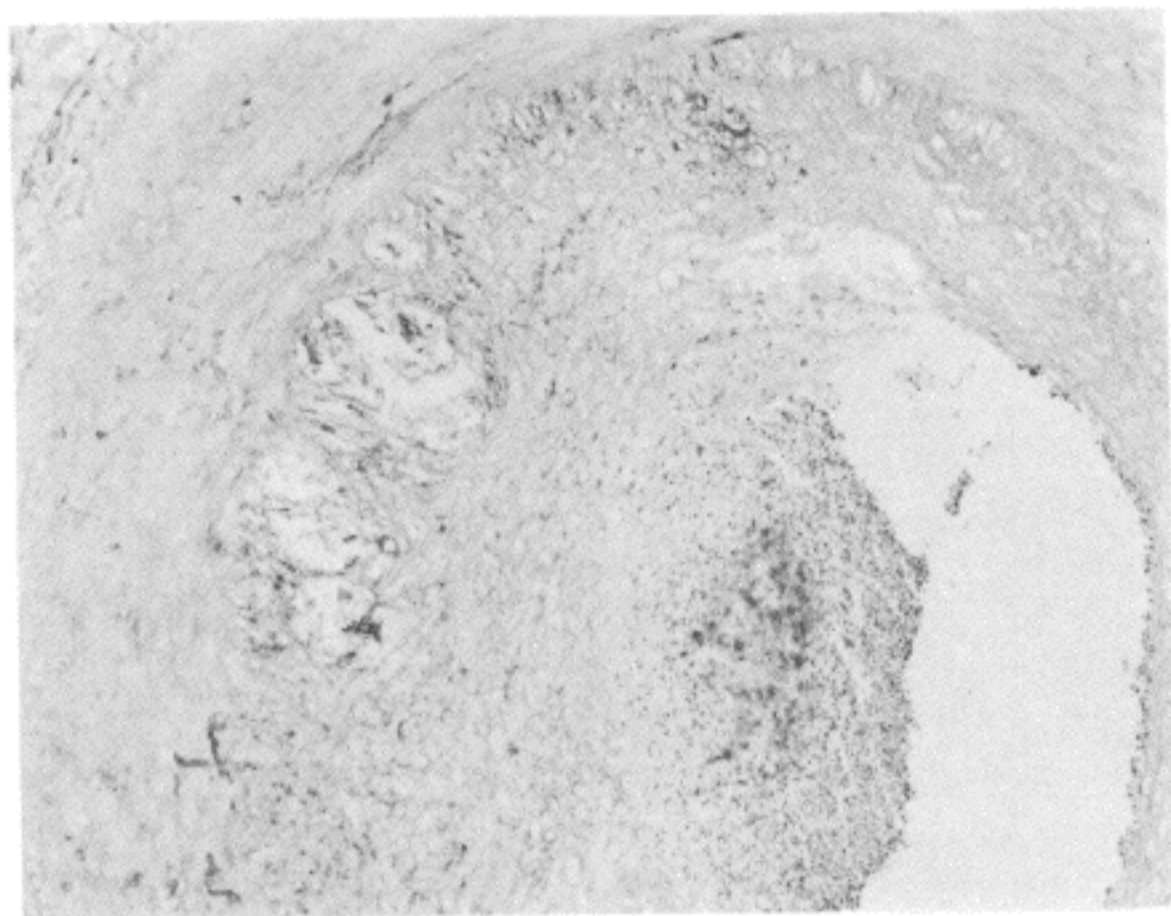


Fig. 8. High power view of liquefied arterial wall. Fungal structures are clearly seen within the arterial wall. Methenamine-silver, $\times 200$.

mucormycosis와 함께 혼용되어 왔으나 Mucoraceae과에 속하는 *Rhizopus*, *Mucor* 그리고 *Absidia* 속 이외에도 *Cunninghamellaceae*와 *Entomophthoraceae*과에 속하는 진균 감염 예들이 보고되어 있어 mucormycosis 보다는 phycomycosis란 용어를 사용함이 타당하다고 하겠다^{6,7-11}. 더우기 진균 배양에 실패한 상황에서 병리 조직학적 검사에 의해서만 진단이 가능한 경우에는 이를 세분화하는데는 특히 무리가 있다고 생각한다.

본 증례에서의 선행요인을 추정하기에 앞서서 이미 알려져 있는 경우를 살펴보면 phycomycosis는 빵, 과일, 토양, 공기 등 자연계에 널리 분포하는 부패진균이지만 허약한 환자에서는 기회감염을 일으켜 높은 사망율을 나타낸다. 정상인에서의 감염 보고 예^{12,13}도 있지만 대부분 어떠한 성상이든지 발병소인을 가지고 있으며^{2,4,5,7,14-19}, 그중 주요 발병소인으로 케톤 산증을 동반한 당뇨병, 빈혈, kwashiorkor, 만성 감염질환, 악성종양, 부신피질 호르몬 사용, 백혈병 및 임파종 환자, 장기 이식후 면역억제 요법 실시 환자^{20,21} 등 전신성 요인 그리고 Elastoplast 봉대사용^{22,23} 등 국소적 요인이 보고되고 있다. 따라서 본 증례에서는 위암 자체 및 장기간의 음주에 의한 잠재성 간손상이나 면역기능 저하등이 일단 거론될 수 있다.

Phycomycosis는 침범부위에 따라 뇌형, 폐형, 파종형, 위장관형, 피부형 등 여러가지 감염형태를 나타내며^{7,24} 이중 위장관 phycomycosis는 매우 드물다. 1959년 Hutter의⁷ 보고에 의하면 총 102예중 위장관 침범이 18%였으며 위만을 침범한 예는 12%였다. 그러나 McBride¹⁷는 54예의 phycomycosis중 위장관 침범이 35%라고 보고하였다. 소화기 계의 병변중에서는 위침범이 가장 많고 대장, 소장, 식도의 순서이다^{2,7,25}.

본 증례에서의 위벽 감염은 다음 4가지 기전중 한가지로 설명할 수 있겠다^{2,7}. 즉 첫째, 진균포자에 오염된 음식을 먹거나; 둘째, 감염된 객담의 연하; 셋째, 다른 병소부위로부터 혈행성 전이에 의한 감염; 그리고 넷째, 종격동 병소에서 직접 전파에 의하는 경우이다. 그러나 본 증례의 병리학적 소견과 임상경과로 미루어 볼 때 진균포자에 오염된 음식을 먹은 경우 이외의 가능성은 거의 없다. Lawson 등⁴은 아프리카에서 위감염 증례가 증가하는 이유로서 발효우유를 마시는 점과 고농도의 알콜이 함유된 음료를 많이 마시는 것을 제시하였다. 또한 아프리카에서는 빵을 발효우유에 적신후 말려서 먹기도 하는데 이러한 요리방법은 진균 포자에 오염될 기회를 많이 준 것이라고 설명하고 있다. 현재까지 보고된 50여례의 보고를 분석해 보면 이중 인종이 확인된 36예중 29예가

Table 1. Phycomycosis in Korean literature

Case	Age	Sex	Associated Disease	Site	Diagnosis	Author	Date
1	10	M	Acute leukemia Small intestine Large intestine	Lung, Kidney	Autopsy	Y B Lee	1964
2	44	M	Liver cirrhosis Glomerulonephritis	Stomach	Autopsy	Y B Lee	1964
3	52	M	PNS	Nasal cavity	Biopsy	Y B Lee	1964
4				Jejunum	Resection	C S Chung	(abstract)
5	12 Mons	F	Chronic diarrhea Dehydration Malnutrition	Stomach Small intestine Large intestine Lung (?)	Autopsy	Y I Kim	1967
6	61	M	Gastric carcinoma	Stomach	Gastrectomy	Present case	1987

혹인인 점이 Lawson의 주장을 뒷받침할 수 있겠다.

특히 위장관의 기질성 점막변화는 연하된 진균포자의 조직 감염을 쉽게한다. 위장관염이나 nasogastric intubation 등^{25,26)}은 점막 변화나 국소조직 손상을 일으키고, 독버섯 중독, 아메바증, 장티프스, 위·십이지장 궤양, 궤양성 대장염에 합병된 증례가 보고되어 있다^{1,4,14,18)}. 우리나라에서는 5예의 phycomycosis 보고가 있는데 이중 위장관 침범증은 2예 뿐이다²⁷⁻²⁹⁾. 소아 1예에서는 계속된 설사와 탈수, 영양부족, 부신피질 호르몬제 사용등의 발병요인을 가지고 있었고 또 다른 1예에서도 신염과 간경변증을 동반하고 있어서 모두 전신성 요인에 기인하고 있다(표 1).

본 예에서의 심재성 진균증의 선행소인으로서 국소적 위점막 손상이 더욱 중요하며 조기 위암을 지적할 수 있다. 물론 30년 동안의 과다한 음주로 인한 전신성 면역기능의 억제등 진균 감염의 합병을 유발할 요인 형성을 부정하기는 어렵다. 그러나 IIc+III형의 조기위암 발생과정중 III형의 궤양부 표면에서 통상적인 소화성 위궤양과 마찬가지로 phycomycetes가 위액의 산도에 의하여 도움을 받으면서 증식하여 위벽조직 및 혈관내로 침범하면서 궤양성 조직손상을 더 확대 시켰을 것으로 생각된다. 왜냐하면 암중부위나 그 직하부에서는 전혀 균사가 발견되고 있지 않으며, 위 절제후 지금까지 타 장기에서의 진균 감염의 근거가 발견되지 있지 않은 점 등으로 미루어 볼때 타 부위로부터 파급되어 왔을 가능성은 매우 희박하다. 또한 궤양부에 위벽 상층부 조직의 진균에 대한 조직반응이 하방부보다 강하며, 균사의 숫자도 궤양 표면에서 훨씬 높다. 실제로 위내 산도가 진균

성장에 영향을 미치는 phycomycetes는 약산성(적정 pH 6.5)의 배지에서 제일 잘 자라는 것으로 보고되어 있다^{30,31)}.

위의 phycomycosis는 숙주의 조직반응에 따라 다음 2가지 형태를 취한다⁴⁾. 첫째, 진균이 위벽 깊숙이 침범하고 동맥이나 정맥벽을 침입하면서 혈관내강에 혈전증을 형성하는 진성 감염과 둘째, 염증 반응없이 위장 점막표면에 진균의 증식만을 보이는 colonization의 형태이다. 본 예와 같이 진성 감염일 때는 극히 나쁜 예후를 예상할 수 있지만 병발된 조기위암에 대한 근치수술을 시행하였기 때문에 5년이 지나도록 타 부위에서의 감염 근거가 없다고 생각된다.

본 증례의 조직반응중 흥미로운 점은 입상 배열조직구 (palisading histiocytes)가 육아종성 구조를 만들면서 그 속에는 균사가 발견될 뿐 아니라 Splendore-Hoepli 현상³²⁾의 존재를 시사하는 호산성 무구조성 침전물이 침착하고 있으며, 이 육아종 주위에 호산구의 침윤이 강하였던 점이다. 즉 예의 aspergillosis의 유형으로서의 allergic granulomatous aspergillosis의 조직상과 유사하였으며, 이것과 관련하여 혈중 호산구 증다증이 나타난 것으로 해석된다.

결 론

61세 남자에서 조기위암에 병발한 위의 phycomycosis 1예를 보고하고 각각의 분포상을 분석하였다. 환자는 30여년간의 과다 음주력과 3년전 위궤양 출혈로 수혈과 내과적 치료를 받은 기왕력이 있다. 위내시경 검사에 의한

위암 진단하에 근치적 전위절제술이 시행되었던 바, 절제위의 위각부위에 소만을 따라 한개의 큰 궤양이 있었으며 궤양 주위의 점막과 점막하층에 국한된 분화가 좋은 IIc형 선암종 세포가 관찰되었다. 궤양기저부 표면의 과사부위와 궤양벽내의 혈관내강에서 다수의 phycomycetes 균사가 관찰되었는데 이는 넓고 격막이 없으며 분지하는 균사였고, 급성 혈관내막염과 혈전을 동반하였다. 또한 알러지성 육아종성 반응과 심한 호산구 침윤은 phycomycetes 감염에서는 매우 드문 조직반응이다.

본 증례에서 phycomycetes 감염은 IIc+III형 조기위암내 궤양부(III형 부위)의 이차성 감염으로 생각되었고, 과다 음주도 간접적으로 이에 관여하였을 것으로 추정되었다.

REFERENCES

- 1) Marchand H: *Ein eigentümlicher Magenbefund (Ulcus gangraenosum durch Fadenpilzwucherung) nach Vergiftung durch verdorbene Steinpilze. Verhandl deutsch Path Gesellsch 14:183, 1910*
- 2) Deal WB, Johnson JE III: *Gastric phycomycosis: Report of a case and review of the literature. Gastroenterology 57:579, 1969*
- 3) Satir AA, Mahgoub MDAS, Musa AR: *Systemic phycomycosis. Brit Med J 1:440, 1971*
- 4) Lawson HH, Schmaman A: *Gastric phycomycosis: Br J Surg 61:743, 1974*
- 5) Dannheimer IPL, Fouche W, Nel C: *Gastric mucormycosis in a diabetic patients. South Afr Med J 48: 838, 1974*
- 6) Maniglia AJ, Mintz DH, Novak S: *Cephalic phycomycosis: A report of eight cases. Laryngoscope 92:755, 1982*
- 7) Hutter RVP: *Phycomycetes infection (mucormycosis) in cancer patients: A complication of therapy. Cancer 12:330, 1959*
- 8) Kwon-Chung KJ, Young RC, Orlando M: *Pulmonary mucormycosis caused by cunninghamella elegans in a patient with chronic myelogenous leukemia. Am J Path 64:544, 1975*
- 9) McGinnis MR, Walker DH, Dominy IE, Kaplan W: *Zygomycosis caused by cunninghamella bertholletiae. Arch Path Lab Med 106:282, 1982*
- 10) Ventura GJ, Kantarjian HM, Anaissie E, Hopper RL, Fainstein V: *Pneumonia with cunninghamella species in patients with hematologic malignancies: A case report and review of literature. Cancer 58:1534, 1986*
- 11) Straatsma BR, Zimmerman LE, Gas JDM: *Phycomycosis: A clinicopathologic study of 51 cases. Lab Invest 11:963, 1962*
- 12) Record NB Jr, Ginder DR: *Pulmonary phycomycosis without obvious predisposing factor. JAMA 235: 1256, 1976*
- 13) Singh J, Prasanna NM: *Phycomycosis in an apparently normal host. J Otolaryngol 6:37, 1977*
- 14) Marchevsky AM, Bottone EJ, Geller SA, Giger DK: *The changing spectrum of disease, etiology, and diagnosis of mucormycosis. Human Path 11:457, 1980*
- 15) Meyer RD, Rosen P, Armstrong D: *Phycomycosis complicating leukemia and lymphoma: Ann Int Med 77:871, 1972*
- 16) Krick JA, Remington JS: *Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukemia and lymphoma. Clin Hematol 5:249, 1976*
- 17) McBride RA, Corson JM, Dammin GJ: *Mucormycosis: Two cases of disseminated disease with cultural identification of Rhizopus; Review of literature. Am J Med 28:832, 1960*
- 18) Neame P, Rayner D: *Mucormycosis: A report on twenty-two cases. Arch Path 70:261, 1960*
- 19) Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, Edward JE, Segal GP, Winston DJ: *Mucormycosis. Ann Int Med 93:93, 1980*
- 20) Stevens KM, Newell RC, Bergstrom L: *Mucormycosis in a patient receiving azathioprine. Arch Otolaryngol 96:250, 1972*
- 21) Stinson EB, Bieber CP, Griep RB, Clark DA, Shumway NE, Reminton JS: *Infectious complications after cardiac transplantation in man. Ann Int Med 74:22, 1971*
- 22) Sheldon DL, Johnson WC: *Cutaneous mucormycosis: Two documented cases of suspected nosocomial cause. JAMA 241:1032, 1979*
- 23) Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, Weitzman I: *Hospital acquired mucormycosis (Rhizopus rhizopodiformis) of skin and subcutaneous tissue: Epidemiology, mycology and treatment. New Engl J Med 299: 1115, 1978*
- 24) Meyer RD, Armstrong D: *Mucormycosis-changing status. CRC Crit Rev Lab Sci 4:421, 1973*
- 25) Michalak DM, Cooney Dr, Hable Rhodes K, Telan-

der RL, Fredric Kleinberg: *Gastrointestinal Mucormycosis in infants and children: A cause of gangrenous intestinal cellulitis and perforation. J Pediatr Surg 15:320, 1980*

- 26) Kahn LB: *Gastric phycomycosis-report of a case with a review of the literature. South Afr Med J 37:1265, 1963*
- 27) 이유복 : 한국의 systemic mycosis와 fungus 특수 염색에 관한 연구. 대한내과학회잡지 7:523, 1964
- 28) 정창수, 김순호 : *Intestinal mucormycosis의 예*. 대한병리학회 제15회 학술대회 초록, 1963
- 29) 김용일, 김상우, 전경필, 문영은 : 위장관계의 phycomycosis (*Mucormycosis*): 1부검 증례보고. 종합의학 12:37, 1967
- 30) Sheldon WH, Bauer H: *The role of predisposing factors in experimental fungal infections. Lab Invest 11:1184, 1962*
- 31) Wilson CB, Siver GR, O'Brien TF: *Phycomycotic gangrenous cellulitis: A report of two cases and a review of the literature. Arch Surg 111:532, 1976*
- 32) Mamlok V, Cowan WT Jr, Schnadig V: *Unusual histopathology of mucormycosis in acute myelogenous leukemia. Am J Clin Pathol 88:117, 1987*

— Abstract —

Gastric Phycomycosis Presenting as an Ulcerative Lesion within the Early Gastric Carcinoma

Myung Sook Kim M.D., Kwang Yun Kim M.D. and Yong Il Kim M.D.

*Departments of Pathology & Surgery
Koryo General Hospital*

*Department of Pathology, College of Medicine
Seoul National University*

Primary phycomycosis of the stomach within the ulcerative portion of early gastric carcinoma is presented in a sixty one year old male alcoholics. In the center of IIc type submucosal adenocarcinoma was a large deep ulcer (UL-IV) which was the only seat of phycomycetes infection accompanied with angioinvasion and exudative endovasculitis aside from unusual granuloma formation with Splendore Hoeppli phenomenon and eosinophilic response as in allergic granulomatous aspergillosis. The above features were reconstructed to indicate that the phycomycetes infection was confined to the type III area of IIc + III early gastric carcinoma, and that the local ulcerogenic lesion seems more contributory in its development than systemic factors including gastric carcinoma per se or alcoholic consumption.