

스테로이드 흡입제 과용으로 발생한 식도 캔디다증 1례

연세대학교 의과대학 내과학교실

김성철 · 김철우 · 김영삼 · 홍천수

서 론

스테로이드는 기관지 천식에 있어서 기도과
면역증의 침윤연계에 일종성 변화에 대한 가
장 강력하고 믿을만한 치료제로 여겨지고 있
다. 특히 국소에만 안전하게 작용하고 전신 부
작용이 적은 흡입성 스테로이드제는 천식의
단점인 나쁜 치료요법에 있어서 초기부터 사용
되는 일차 치료제로 널리 이용되고 있다. 그리
하여 최근에는 이러한 흡입제가 과거보다 더
많은 양이 투여되고 있으며 빈번한 사용으로
인한 국소 및 전신적 부작용이 문제되고 있다¹⁾.
이러한 부작용 중 구인두에 흡입제가 침착하여
야기되는 캔디다증은 가장 빈번한 국소적 부작
용으로 심각한 질병을 야기하지는 않지만 환자
의 순응도를 감소시켜 문제가 되고 있으며^{2,3)}
아주 드물게는 흡입제를 삼킴으로써 야기되는
식도 캔디다증이 보고되고 있다^{4,5)}. 우리나라
에서도 이러한 흡입제가 광범위하게 사용되고
있으나 아직까지 식도 캔디다증에 대한 보고는
없었다.

저자들은 기관지 천식의 치료제로서 스테로이드 흡입제를 사용하면 환자에서 발생한 식도 캔디다증 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중 레

환자 : 장○석, 남자 58세

주 소 : 호흡곤란 및 1년간의 상복부 통증

과거력 : 16년전 기관지 천식 진단받고 그후 간
헐적으로 호흡곤란이 있으면 1년 전부터의 상기
증세로 본원 외래를 통하여 치료받아 왔다.

기록력 : 특이 사항 없음

현病력 : 환자는 16년전 기관지 천식으로 진단
받고 치료받아오면서 1년 전 상복부 통증 및 호
흡곤란으로 본원외래에 방문하였다. 환자는 외
래에서 시행한 metacholine 유발검사에서 양성
반응을 보였으며 ($PC_{20} = 1.25 \text{ mg/ml}$) 혈중 총
호산구수는 180/ μl , 혈청 IgE는 587 U/ml였
다. 폐기능 검사상 노력성 폐활량(FVC)은 3.
02L(추정 정상치의 81.4 %), 1초간 노력성 호
기량(FEV₁)은 1.64L(추정 정상치의 55 %),
기도저항은 4.19 kPa*s(추정 정상치의 426.6
%), 폐활산능은 1.96 mmol/min/kPa/L(추정
정상치의 108.2 %)였으며, 내원시 최대호기유
속(PEFR)은 225 L/min에서 흡입성 기관지
확장제 투여후 285 L/min로 20 % 이상 상승되
는 소견을 보였다. 환자는 경구용 스테로이드
제제는 사용하지 않고 budesonide 흡입제
800 ug(4 puff/day)로 호흡곤란증세는 호전되
었으나 상복부 통증은 지속되었으며 내원 6개
월전 타병원에서 시행한 식도위내시경 검사상

십이지장궤양 진단되어 약물투여 하였으나 상복부 통증은 지속되었으며 내원 2개월전부터 전흉부가 답답하며 호흡곤란증세가 빈번하여 자의로 스테로이드 흡입양을 하루에 9-15 puff로 빈번히 사용해왔다고 한다.

이학적 소견 : 혈압 120/90 mmHg, 맥박분당 80회, 체온 36.5°C였고 흉부진찰상 호기시에 양측 폐전야에서 천명음이 들렸다. 구인두에는 백색의 thrush-like patch가 연구개 및 후부 구인두 점막에 걸쳐 산재되었는 소견을 보였다(Fig. 1).

Fig. 1. Multiple whitish thrush-like patches are shown at the mucosa of soft palate and oropharynx

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 7,190/mm³(호중구 46.5%, 임파구 46.5%, 단핵구 5.7%, 호산구 1.2%), 혈색소 14.2 g/dl, 혈색비 36.7%, 혈소판수는 335000/mm³이었다. 생화학 검사상 BUN 14.0 mg/dl, 혈청 creatinine 0.9 mg/dl이었으며 간기능 검사상 AST 13 IU/L, ALT 14 IU/L, T-bilirubin 1.4 mg/dl, PT와 PTT는 각각 13.2초(INR : 1.00)와 26.4초였다. 소변검사 및 심전도 검사는 정상소견을 보였다. anti-HIV는 (-)였으며 PPD skin test는 양성 소견을 보였으며 면역글로브린 G.A.M은 각각 1420, 224, 131 mg/dl로 정상범주였다.

방사선검사 소견 : 단순 흉부 촬영상 양측 폐문 하부의 기관지벽이 두꺼워져 있었으며 우측 상

부폐영역에 석회화된 결절 소견을 보였다. 복부 초음파 검사상 특이소견 없었다.

식도위내시경 소견 : 식도 상부부터 하부에 걸쳐서 다발성 백색의 plaque가 선형으로 정열된 소견을 보였으며(Fig. 2), 하부식도에는 점막이 울혈된 소견을 보였다. 위문부에는 용기된 다발성미란 소견을 보였고 십이지장 구부에 치유 상태의 궤양이 발견되었다.

Fig. 2. There were multiple track-like arrayed whitish plaques from upper to lower esophagus, which were friable and easily bled

병리 소견 : 백색의 plaque에서 시행한 조직검사상 상피층의 괴사소견과 산재되었는 곰팡이 hyphae와 yeast가 관찰되었다(Fig. 3).

Fig. 3. High power view shows necrosis of epithelial layer and dispersed yeast and fungal hyphae(×400배)

식도 manometry 및 pH monitoring : manometry상 하부식도 팔약근의 기저압력 및 이완은 정상이었으며 원위부 식도의 수축강도 및 수축기간이 상승된 소견을 보였다. pH monitoring 상 역류소견은 관찰되지 않았다.

경과 : 환자는 기관지천식 이외에는 건강한 상태로 기본적인 면역계의 이상 및 혈액학적 종양의 증거는 발견되지 않았다. 또한 최근에 장기간 항생제를 복용하거나 경구용 스테로이드를 투여한 과거력이 없으며 식도의 기질적 병변도 관찰되지 않았다. 환자는 스테로이드 흡입제를 중단하고 항진균제인 mycostatin 투여 후 증세호전되어 현재 외래 추적 관찰중이다.

고 찰

스테로이드 흡입제는 뛰어난 효과와 안전성으로 지난 20여년간 기관지천식 치료에 있어서 성공적으로 사용되어 왔으며 이러한 흡입제의 사용으로 많은 천식환자는 경구용 스테로이드제의 용량 감소 및 환자에 따라서는 경구제제를 사용할 필요가 없게 되었다. 여러 종류의 스테로이드 흡입제중 budesonide는 glucocorticoid 수용체에 친화력이 높고 간에서 일차통과 기전이 효과적이어서 전신적 부작용이 적고 가장 높은 국소 효과를 나타낸다고 보고되고 있다²⁾. 실제로 budesonide 1 mg은 경구 prednisone 35 mg에 해당하는 항기관지 천식 효과를 보이나 혈청 cortisol농도에 미치는 영향은 경구 prednisone 8.7 mg에 해당하는 전신적 효과를 보인다고 한다²⁾. 하지만 흡입제의 구조적 변경에도 불구하고 스테로이드가 대사에 미치는 영향을 완전히 제거하고 원하는 항염증 효과만을 얻는 것은 불가능하다²⁾. 또한 여러 보고⁶⁾에서 나타났듯이 흡입제 용량과 천식 치료간에는 용량-반응 관계를 보이고 있어 흡입제 용량을 증가시킬수록 폐기능 및 천식 치

료의 개선을 보이고 있으나 많은 양을 흡입할 경우 그에 따른 국소적, 전신적 부작용이 나타날 수 있다.

국소적 부작용으로 가장 많은 것은 구인두 캔디다증으로 그 빈도는 5-13%라고 보고되고 있다⁷⁻⁹⁾. 발생율은 총 일일 흡입양^{7,8)}, 투여 빈도^{10,11)} 및 흡입기의 종류에 영향을 받는다. 또한 경구용 스테로이드의 동시 투여 및 장기간의 항생제 사용시 발생율이 증가한다고 한다²⁾. 이러한 구인두 캔디다증은 저절로 치유되는 경과를 취하며 스테로이드 흡입제를 중지할 필요도 없고¹²⁾ 흡입 횟수를 줄이며 흡입후 구강 세척을 철저히하고 spacer-device를 사용함으로써 그 빈도를 줄일수있다^{2,12,13)}. 캔디다는 정상적으로 식도에 균총을 형성하고 있으나 면역기전의 장애가 있는 경우 식도 캔디다증을 야기하는데 그 원인으로는 HIV감염, 임파종 및 백혈병같은 악성질환, 면역억제제의 사용, 장기간의 스테로이드 흡입제의 일부를 삼킴으로써 야기되는데^{3,4,12)} 실제로 Newman 등¹⁴⁾의 연구에 의하면 흡입된 용량의 72%가 구인두에 남아있으며 이중 상당량을 삼킴으로써 식도 캔디다증을 야기한다고 보고하고 있다. 이러한 결과에서 유추 해 볼때 이러한 환자의 식도에서 캔디다균총을 쉽게 발견할 수 있겠으나 대부분이 증상이 없거나 경미한 증세로 쉽게 진단되지 않는것으로 생각된다. Sievert 등³⁾은 스테로이드 흡입제 사용중에 합병된 식도 캔디다증 3례를 보고하였는데 이 환자들에서 주증상은 연하곤란이나 연하통 등으로 스테로이드 흡입제를 사용하는 환자에 있어 식도증상을 호소할 경우 항상 식도 캔디다증을 의심하여 진단해나가는게 중요하다고 보고하였다. 본 증례에서는 이미 1년전부터 상복부 통증 증세가 있었다하며 진단되기 2개월 전부터 환자 자신이 흡입횟수를 임의로 늘려 사용하던 중 위장증세에 대한 검사를 위한 내시경검사를 시행하여 우연히

식도 캔디다증이 진단된 예로 다른 식도 캔디다증 유발인자에 대한 검사(면역체 이상, 식도의 기질적 병변 등)에 이상소견이 없었다. 이러한 국소적 부작용은 spacer-device의 사용으로 빈도를 줄일수 있는데 Toogood 등¹⁵⁾에 의하면 spacer-device를 사용함으로써 스테로이드 흡입제를 작은 미립자 형태로 낮은 속도로 흡입하여 구인두 침착을 94 %까지 감소시키고 캔디다균총수도 동일하게 감소시킬수 있다고 보고하였다. 스테로이드 흡입제는 이러한 국소적 부작용 이외에 부신 기능 억제, 골실질 감소로 인한 골다공증, 백내장 및 소아에 있어서 성장장애 등의 전신적 부작용을 야기할 수 있다고 하나 연구기관간의 방법의 차이로 아직까지는 논란이 있다^{2,16)}.

스테로이드 흡입제를 사용하는 도중에 생긴 국소적 캔디다증은 전신적 캔디다증을 야기하지 않는다고 한다^{2,12)}. 그러나 이러한 국소적 부작용으로 기관지 천식치료에 있어서 가장 중요한 스테로이드 흡입제에 대한 환자의 순응도가 낮아질 수 있으므로 예방의 중요성에 대하여 충분한 교육이 필요하며 본 증례에서처럼 스테로이드 흡입제를 사용중인 환자가 연하곤란 등 식도증상을 호소하는 경우 식도 캔디다증을 감별해야 할 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 다른 기저 질환이 없는 기관지 천식환자에서 스테로이드 흡입제 과용으로 발생한 식도 캔디다증 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

- Abstracts -

A case of esophageal candidiasis caused by inhaled corticosteroid

Seong Cheol Kim, M.D., Cheol Woo Kim, M.D.
Young Sam Kim, M.D., Chien-Soo Hong, M.D.

Department of Internal Medicine
Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea

Esophageal candidiasis is a rare disease in asthmatic patients using inhaled corticosteroid, but overall incidence is uncertain. While it does not cause significant morbidity, it may lead to diminished compliance to the antiasthma medication. Here we experienced a case of bronchial asthma who developed esophageal candidiasis due to overuse of budesonide. Patients requiring inhaled corticosteroids should be educated to prevent the local side effect such as esophageal candidiasis.

Key Words : Esophageal candidiasis, Inhaled corticosteroids

참 고 문 헌

- 1) Mile LJR, Crompton GK : Beclomethasone dipropionate and oropharyngeal candidiasis. Br Med J 28 : 797-8, 1974
- 2) hanania NA, Chapman KR, Kesten S : Adverse effects of inhaled corticosteroids. Am J Med 98 : 196-208, 1995

- 3) Sievert W, Holmes P, King RWF : Oesophageal candidosis in patients on high dose inhaled steroids Lancet 339 : 1551 - 1552, 1992
- 4) Kesten S, Hyland RH, Pruzanski WR : Esophageal candidiasis associated with beclomethasone dipropionate aerosol therapy. Drug Intell Clin Pharm 22 : 568 - 9, 1988
- 5) Hemstreet MPB, Reynolds DW, Meadows J : Esophagitis - a complication of inhaled steroid therapy. Clin Allergy 10 : 733 - 8, 1980
- 6) Toogood JH : High dose inhaled steroid therapy for asthma. J Allergy Clin Immunol 83 : 528 - 36, 1989
- 7) Toogood JH, Lefcoe NM, Haines DSM : A graded dose assessment of the efficacy of beclomethasone dipropionate aerosol for severe chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 59 : 298 - 308, 1977
- 8) Toogood JH, Jennings B, Greenway RW, Chuang L : Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol 65 : 145 - 53, 1980
- 9) Mcallen MK, Kochanowski SJ : Steroid aerosols in asthma : an assessment of beclomethasone valerate and a 12 month study of patients on maintenance treat-
ment. Br Med J 1 : 171 - 5, 1974
- 10) Smith MJ, Hodson ME : High dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma. Lanset 1 : 265 - 268, 1983
- 11) Toogood JH, Jennings B, Baskerville JC : Dosing regimen of budesonide and occurrence of oropharyngeal complication. Eur J Resp Dis 65 : 35 - 44, 1984
- 12) Barnes PJ, Pedersen S : Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Am Rev Resp Dis 148 : 4 - 8, 1993
- 13) Salzman GA, Pyszczynski DR : Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by metered-dose inhaler alone and with aerochamber. J Allergy Clin Immunol 81 : 424 - 8, 1988
- 14) Newman SP, Moren F, Trofast E : Deposition and clinical efficacy of terbutaline sulphate from turbuhaler, a new multi-dose powder inhaler. Eur Resp J 2 : 247 - 52, 1989
- 15) Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B : Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma. Am Rev Resp Dis 129 : 723 - 9, 1984
- 16) 편복양 : 기관지천식에서 흡입스테로이드 사용의 효과 및 부작용. 알레르기 14 : 183 - 7, 1994