

칸디다 식도염의 임상상 및 위험 인자에 대한 고찰

김선영, 이승현, 김성훈, 이재승, 박희승, 최성호, 박선자

부산 성모병원 내과, 고신대학교 내과학교실

Clinical findings and risk factors for candida esophagitis

Sun Young Kim, Seung Hun Lee, Sung Hoon Kim, Jae Seung Lee,
Hee Seung Park, Sung Ho Choi, Seun Ja Park

Department of Internal Medicine, Busan St. Mary's Medical Center, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background : Candida esophagitis is increasingly encountered in the field of gastroenterology, which is contributed to the advance of diagnostic measures such as endoscopy and to the more frequent use of therapeutic regimen inducing immunocompromised state such as systemic steroids or chemotherapy. This study was designed to find clinical characteristics of candida esophagitis and predisposing factors.

Methods : 174 patients who were diagnosed as candida esophagitis were studied retrospectively. Candida esophagitis was confirmed by identifying fungal hyphae on direct smear of white plaque obtained using esophagogastroduodenal endoscopy.

Results : The most common predisposing factor was immunocompromised state (89%). Other factors were mucosal barrier injury, esophageal disease, oral steroid use, prior gastric surgery and esophageal motility disorder in order of frequency. Most of patients had more than one possible predisposing factor. Clinical symptoms were epigastric discomfort or pain, nausea or vomiting, indigestion, abdominal pain and dysphagia in order of frequency. 45 cases were classified as grade 1, 126 cases as grade 2, two cases as grade 3, one case as grade 4 according to Baroukh. In most of patients, symptoms were alleviated about 10 days after antifungal therapy. 33 patients out of 38 patients who had follow-up endoscopy showed the resolution of lesions. Other five patients experienced persistent or recurrent candida esophagitis.

Conclusions : Candida esophagitis is likely to be more prevalent and resistant to treatment in immunocompromised patients with underlying diseases. Further prospective study is needed to elucidate the relationship between this disease and risk factors.

Key Words : Candida esophagitis, Clinical findings, Risk factors

서론

칸디다 식도염은 일반적으로 드문 질환이라고 하
나 악성 종양이나 후천성 면역결핍증후군(AIDS)과
같이 면역 기능을 저해하는 질환이 동반된 집단에서
는 상대적으로 흔한 것으로 알려져 있다.¹⁻⁵⁾ 최근에

는 장기 이식술이나 항암 화학요법의 임상적 적용이
더 광범위해지고 치료 목적으로 스테로이드, 면역
억제제 등을 사용하는 빈도 및 노인 인구가 증가됨
에 따라 칸디다 식도염 발생의 위험 인자들이 과거
에 비해 많아졌다. 또한 내시경 장비의 발전과 건강
검진과 같은 임상적 적용의 증가로 인해 이전에는
간과될 수 있었던 칸디다 식도염이 확진으로 이어질
가능성이 높아졌다. 이러한 이유로 실제 최근에는
칸디다 식도염의 발생 빈도가 과거에 비해 증가 되

교신저자 : 최 성 호

주소 : 부산광역시 남구 용호동 538-41번지 1번지

부산 성모병원 내과

TEL : 051-933-7114, FAX : 051-932-8600

E-mail : oneland@medimail.co.kr

있다고 보고되고 있다.^{4,6)} 칸디다 식도염의 임상 양상에 관한 과거의 연구가 있으나 외국의 결과⁴⁾를 의료 환경이 상이한 우리나라에 그대로 적용하기는 어려우며, 국내 연구⁷⁾의 경우 연구 규모가 작은 한계점이 있었다.

이에 칸디다 식도염의 위험 인자의 증가와 내시경 시행 빈도와 시술의 보편화로 인한 실제 칸디다 식도염의 임상 양상-위험인자, 증상, 내시경 소견, 치료 결과-의 변화여부를 더 많은 예를 대상으로 하여 과거의 연구 결과와 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

2001년 7월부터 2004년 10월까지 부산 성모병원을 방문하여 상부 위장관 내시경 검사를 시행한 12,759명 중 내시경 소견과 세포진 검사에서 칸디다 식도염으로 확진된 174예를 대상으로 하였다. 환자의 병력지를 검토하여 위험인자로 생각되는 기저 질환, 주증상, 내시경 및 세포진 검사 소견, 치료 및 치료 결과를 후향적으로 분석하였다. 내시경 검사는 10시간 이상 금식한 환자를 대상으로 소화기 내과 전문의가 GIF-H260, GIF-Q240Z, 또는 GIF-Q240(Olympus, Evis, Japan)을 이용해 시행하였다. 내시경 소견에서 식도 점막에 백색 반(whitish plaque)의 병변이 확인되면 세포진 검사를 시행하였다. 그람 염색 후 광학 현미경으로 관찰한 세포진 검사 소견 상 칸디다 균사가 상피세포를 침습하거나 침습이 없더라도 산재해 있는 경우 칸디다 식도염으로 판정하였다.

결 과

1. 연령 및 환자 비율

대상 환자의 연령은 21세에서 86세 사이로 평균 56세였다(Fig. 1). 성별로는 남자가 98예, 여자가 76예였다. 전체 내시경 시행 환자 12,759명 중 칸디다 식도염으로 진단된 환자는 174명으로 전체 환자의 약 1.4%를 차지하였다.

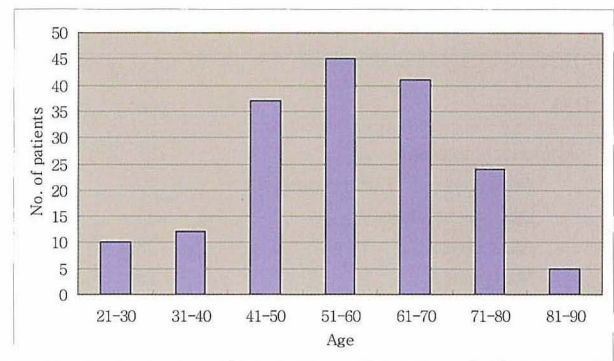


Fig. 1. Histogram representing distribution of age

2. 위험인자

칸디다 식도염으로 진단된 환자의 위험인자로는 면역력이 저하된 경우가 155예로 89%를 차지하였고, 식도점막 손상이 90예, 경구 스테로이드 복용이 5예, 식도의 기질적 병변이 4예, 위 수술 병력이 4예, 식도 운동성 질환이 1예, 그 밖에 특이 질환이 발견되지 않았던 경우가 7예였다. 면역기능 장애에 해당하는 경우로는 65세 이상 고령이 50예, 당뇨병이 45예, 알코올 중독이 28예, 악성 종양이 16예, 쿠싱 증후군이 6예, 급성 및 만성 간염이 5예, 기관지 천식이 3예이었고 그 외에 신증후군, 궤양성 대장염 등이 각각 1예이었다. 이중 5예(쿠싱 증후군-2예, 기관지 천식-2예, 신증후군과 궤양성 대장염-1예)에서 스테로이드를 장기 투약하고 있었다. 식도 점막 손상으로는 위식도 역류성 질환이 90예였으며 식도의 기질적 병변은 바렛 식도(Barrett's esophagus) 4예, 식도 게실 1예, 식도 협착 1예, 식도 운동성 질환은 이완불능증(achalasia) 1예였다(Table 1). 환자들 중 161명(93%)은 1개 이상의 위험 인자를 가지고 있었다.

3. 증 상

환자들이 호소하는 증상으로는 심와부(epigastric) 불쾌감이 69예로 가장 많았으며, 심와부 동통이 28예, 속쓰림이 23예, 오심/구토가 15예, 소화 불량 11예, 복통이 9예, 연하 곤란이 8예, 기타 42예였으며, 많은 환자들이 한 가지 이상의 증상을 동시에 호소하였다. 식도 질환을 의심할 만한 증상이 없는 경우는 단 1예였다(Table 2).

Table 1. Risk factors in patients with candida esophagitis

Risk factor	No. of patients (%)
Immunocompromise	155 (89)
Advanced age (>65 years)	50
Diabetes mellitus	45
Alcoholism	28
Malignancy	16
Cushing's syndrome	6
Acute & chronic hepatitis	5
Bronchial asthma	3
Nephrotic syndrome	1
Ulcerative colitis	1
Mucosal barrier injury	
Gastroesophageal reflux disease	90 (52)
Esophageal organic disease	6 (3.4)
Barrett's esophagus	4
Esophageal stricture	1
Esophageal diverticulum	1
Oral steroid use	5 (2.9)
Prior gastric surgery	4 (2.3)
Esophageal motility disorder	
Achalasia	1 (0.6)
No suspicious risk factor	7 (4)

No. ; Number

Table 2. Clinical findings in 174 patients with candida esophagitis

Age (year)	
Range	21-86
Mean	56
Gender*	
Males	98 (56)
Females	76 (44)
Clinical symptoms*	
Epigastric discomfort	69 (39.7)
Epigastric pain	28 (16.1)
Epigastric soreness	23 (13.2)
Nausea/vomiting	15 (8.6)
Indigestion	11 (6.3)
Abdominal pain	9 (5.2)
Dysphagia	8 (4.6)
Others	42 (24.1)
No symptoms	1 (0.6)

*Number of patients (%).

4. 상부 위장관 내시경 소견

Baroukh 등⁸⁾의 분류에 의하면 점막의 궤양과 부종이 없이 점막의 발적위에 2 mm 이하의 몇 개의 백

색 반들을 보이는 Grade 1이 45예에 해당되었고, 점막의 궤양 없이 발적과 부종을 보이며 그 위에 2 mm 이상의 다수의 백색 반들을 보이는 Grade 2가 126예였으며, 궤양이 동반된 Grade 3가 2예였고, Grade 3의 특징을 보이면서 식도내강의 협착이 동반된 Grade 4는 1예였다(Table 3). 106예 (61%)에서 칸디다 식도염의 위험인자가 될 수 있는 다른 내시경적 병변이 동반되어 있었는데, 구체적으로 위식도 역류성 질환 90예, 위암 7예, 바렛 식도 4예, 과거 위 수술 병변 4예, 식도 계실 1예였다(Table 4).

Table 3. Endoscopic findings in 174 patients with candida esophagitis

Baroukh's classification	No. of patients (%)
Grade 1	45 (25.9)
Grade 2	126 (72.5)
Grade 3	2 (1.1)
Grade 4	1 (0.5)

Table 4. Endoscopic lesions found with candida esophagitis

Endoscopic lesions	No. of patients
Gastroesophageal reflux disease	90
Gastric cancer	7
Barrett's esophagus	4
Prior gastric surgery	4
Esophageal diverticulum	1
Total	106

No. ; Number

5. 치료 및 추후관찰

총 174예의 대상 환자 모두에서 기저 질환 및 칸디다 식도염에 대한 치료를 시행하였다. 칸디다 식도염에 대한 치료로는 항진균제를 경구 투여하였으며 항진균제로는 fluconazole은 133예에서, 그리고 itraconazole은 41예에서 사용하였다. 항진균제를 투여한지 평균 10일 후 대부분 심와부 불쾌감, 동통, 속쓰림 등의 증상이 소실되었다. 상부 위장관 내시경을 통해 치료 효과를 확인한 38예 중 33예에서 병변 소실이 확인되었고 나머지 5예 (알코올 중독 2

예, 당뇨 2예, 스테로이드를 장기간 복용한 궤양성 대장염과 신증후군 1예)에서는 병변이 그대로 있거나 재발한 것을 확인할 수 있었다. 이러한 경우 치료 기간을 연장하거나 재 치료를 하였으며, 추후 관찰한 상부 위장관 내시경에서 병변 소실을 확인할 수 있었다.

고 찰

오늘날, 위장관 칸디다 감염이 전신 감염으로 진행되는 경우가 증가하면서 위장관계 칸디다증에 대한 관심 또한 커지고 있다.^{6,9)} 칸디다 종은 기저 질환을 동반하지 않은 정상인의 약 35~50%, 입원 환자의 약 50%에서 인후 내 정상 유기체로 존재하다가^{1,10)} 면역 기능이 저하된 숙주에서는 병인체로서 질환을 유발하게 된다. 진균에 의한 식도 감염원 중 가장 흔할 뿐만 아니라^{6,11)} 최근 만성질환, 후천성면역결핍증, 악성 종양, 장기 이식 등과 같이 정상 면역 체계를 손상시키는 질환이나 의학적 환경에 의해 증가하는 추세이다.¹⁻⁵⁾ 칸디다 식도염은 무증상인 경우가 많고 내시경 검사를 시행하지 않는 경우가 많아 실제 유병률을 정확히 알 수는 없지만 면역 기능에 문제가 없는 위장관 증상 환자에서 약 0.1%, 면역 기능 결핍이 동반된 위장관 증상 환자에서는 약 50%까지 보고되고 있다.⁸⁾ Natio 등¹²⁾에 의하면 정기적으로 시행한 상부 위장관 내시경에서 칸디다 식도염은 1.2%를 차지했다고 보고하였는데, 본 연구에서도 전체 내시경 시행 환자 중 칸디다 식도염이 1.4%를 차지하여 이와 비슷한 빈도를 보였다.

칸디다 식도염은 특별한 선행요인이 없이도 발생할 수도 있으나, 김경아 등⁷⁾은 칸디다 식도염으로 진단된 환자의 60%가 면역력이 저하되는 기저 질환을 가지고 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 칸디다 식도염으로 진단된 환자의 89%가 기저 질환 및 고령으로 인한 면역력 저하를 가지고 있는 것으로 나타나 이보다 높은 비율로 나타났다. 이는 앞서 언급한 여러 이유들로 면역력이 저하되는 비율이 증가함에 따른 결과라 사료된다. 현재 알려진 칸디다 식

도염의 발생 소인으로는 광범위 항생제 치료, 당뇨병, 흡입 스테로이드의 사용, 제산제 치료, 알코올 중독, 영양실조, 고령, 두경부의 방사선 치료, 식도 이완 불능증 같은 식도운동성 질환에 의한 식도 저류 등이 있으며,^{1,4,6,13,14)} 그 외 후천성면역결핍증, 악성 종양(특히 림프종과 백혈병), 면역억제제 및 전신적 스테로이드의 사용, 부갑상선 기능저하증, 전신성 홍반성 낭창, 혈액소병증, 부식성 식도손상 등이 있다.^{1,4)} 또한 위식도 역류성 질환에서처럼 위산이 식도로 역류되어 식도 점막이 손상되면서 칸디다의 과증식 위험이 증가되어 침습적 질환으로 가기 쉬운데 실제 많은 예의 칸디다 식도염이 위산 역류에 의해 손상 받는 부위인 식도 원위부에 발생하는 것이 그 증거로 제시될 수 있을 것이다.¹⁰⁾ 본 연구에서도 칸디다 식도염으로 진단된 환자의 90예(52%)에서 위식도 역류성 질환이 동반되어 있어 이러한 이론을 뒷받침한다 할 수 있겠다.

칸디다 식도염 환자는 특이한 증상을 보이지 않을 수도 있으나 연하통이나 연하곤란을 호소하는 경우가 흔한 것으로 알려져 있다.^{1,15)} Zillesen 등¹⁶⁾은 흉골후방(retrosternal), 심와부 동통이 가장 많았다고 보고하였다. 본 연구에서는 이와 비슷하게 심와부 불쾌감과 동통이 가장 많은 것으로 나타났는데 이러한 환자의 대부분에서 동반 질환으로 나타난 위식도 역류성 질환, 위염, 위궤양 등이 그 증상에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. Natio 등¹²⁾에 의하면 정기적으로 시행한 상부 위장관 내시경에서 칸디다 식도염으로 진단된 예의 2/3에서 식도관련 증상이 없었고 보고하였는데, 본 연구에서는 증상이 없었던 경우는 단 1예에 불과했으며, 이는 주로 증상이 있는 경우에 상부 위장관 내시경 검사를 시행했으며 이를 통해 칸디다 식도염을 진단할 수 있었기 때문인 것으로 사료된다. 그 외 드물지만 심하게는 식도 출혈, 천공, 누공, 협착이나 전신적 감염으로 나타날 수 있다.^{1,6,10,17)} 이렇듯 칸디다 식도염의 증상은 무증상에서부터 위장관내 출혈이나, 연하곤란을 동반할 수도 있는 연하통에 이르기까지 다양하게 나타나며, 실제 칸디다 식도염과 관련된 증상의 정도가 내시경 소견에서 보이는 염증의 심각도와 비례한다.^{4,8)}

칸디다 식도염에 있어 내시경은 민감도와 특이도가 높으며 육안 소견이 진단적이다.^{1,4,15,18,19)} 경증의 경우 홍반에 둘러싸인 황색 혹은 백색의 융기된 반이 나타나며, 진행된 질환의 경우 융합된 선상 및 결절 모양의 반을 볼 수 있다. 칸디다 식도염의 내시경적 육안 소견은 궤양으로 오인될 수 있으나 칸디다 만에 의한 궤양은 매우 드물며 궤양이 있을 경우 칸디다에 의한 중복 감염이 있는지 고려해야 한다. 내시경 검사에서 병변의 모양을 Baroukh 등⁸⁾은 궤양, 식도협착의 유무와 칸디다가 모여 있는 정도에 따라 분류하였고, Fred 등²⁰⁾은 발적된 점막위에 놓여진 2~3 mm의 노랑거나 하얀 칸디다 덩어리를 국한형(focal), 분리형(discrete), 융합형(confluent) 등의 형태로 분류하였다. 본 연구의 내시경 소견은 Baroukh 등⁸⁾의 분류를 적용하여 궤양이 동반되지 않고 칸디다가 모여 있는 반이 2 mm 이하인 경우를 Grade 1, 2 mm 이상인 경우를 Grade 2, 궤양이 동반되었던 경우를 Grade 3, Grade 3의 특징을 보이면서 식도 내강이 좁아지는 모양은 Grade 4로 분류하였다. 진단은 세포진 검사가 유용하며, 그람 염색, periodic acid-Schiff 또는 은염색(Gomori methenamine silver staining)으로 반과 삼출물을 염색하여 이스트나 가성균사(pseudohyphae)를 증명함으로써 진단할 수 있다.^{1,4,17,18)} 그 외 칸디다 식도염의 진단 방법으로는 생검, 배양, 피부반응 검사, 혈청학적 검사, 바륨 식도 조영술 등이 있으나, 칸디다 식도염 진단에는 부적합한 면이 많다.

칸디다 식도염에 대한 치료는 일반적으로 경구 제제를 먼저 사용하며 치료에 반응하지 않거나 경구 제제를 사용할 수 없을 때는 경정맥제를 사용한다. 정상 혹은 경미한 면역결핍 환자에서는 경구 azole 제제를 사용하며 이식 환자나 후천성면역결핍증 환자에서는 전신적으로 작용할 수 있는 제제를 사용한다. 전신적으로 효과가 있는 경구용 제제에는 ketoconazole, fluconazole, itraconazole이 있다.^{1,15,17)} ketoconazole은 치명적인 간염을 일으킬 수 있으며 성선 및 부신 스테로이드 합성을 저해하여, 일상 용량에서 이러한 부작용이 없는 fluconazole과 itraconazole을 많이 사용하고 있다.

결론

결론적으로, 칸디다 식도염은 한 때 드문 질환으로 알려졌으나 최근에는 후천성면역결핍증을 포함한 면역력이 저하된 환자가 증가함에 따라 그 유병율도 증가하고 있다.^{4,6)} 본 연구에서는 대부분의 환자에서 증상이 나타났으나 정기 건강 검진이 확대 시행됨에 따라 무증상 환자의 진단 비율이 점차 증가할 것으로 예상되고, 따라서 증상이 없는 경우에도 진단 시 위험 인자들의 존재 여부를 고려하는 것이 중요하다.^{6,10,17)} 또한 칸디다 식도염은 진단이 늦어지면 식도 협착, 누공, 천공, 침습적인 칸디다 증을 초래할 수도 있기 때문에 조기 진단, 치료하는 것이 무엇보다 중요하다.¹⁾ 본 연구에서 칸디다 식도염은 항진균제 경구 투여로 치료효과가 좋은 것으로 나타났으나, 면역 기능에 장애를 초래할 수 있는 위험 인자가 있거나 스테로이드를 장기간 사용하는 경우 항진균제 치료에 대한 저항성이나 재발률이 높은 것으로 나타났다. 따라서 위험 인자가 동반된 경우에는 상부 위장관 내시경을 통한 칸디다 식도염의 진단과 치료 후의 추적 관찰이 특히 중요하다 하겠다. 향후 더 많은 예를 대상으로 위험 인자 및 치료 효과에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Robert M, Sudhir K : Candida esophagitis. Dig Dis scie 28 : 365-370, 1983
2. 정정명, 박주열, 문기석, 김병제, 김동민, 최하진 : 위 십이지장 질환 환자들의 위액내 Fungus에 관한 연구. 대한내과학회지 31 : 7-16, 1986
3. 지종대, 최철원, 이구, 유제명, 김우주, 김준석, 박승철 : 구인두 및 식도 칸디다 감염증에서 Fluconazole의 임상효과. 감염학회지 24 : 303-310, 1992
4. Underwood JA, Williams JW, Keate RF : Clinical findings and risk factors for Candida esophagitis in outpatients. Dis Esophagus 16 : 66-69, 2003
5. Yakoob J, Jafri W, Abid S, Jafri N, Islam M, Hamid S,

칸디다 식도염의 임상상 및 위험 인자에 대한 고찰

- Shah HA, Hussainy AS : Candida esophagitis. World J Gastroenterol 9 : 2328-2331, 2003
6. Chocarro Martinez A, Galindo Tobal F, Ruiz-Irastorza G, Gonsalez Lopez A, Alvarez Navea F, Ochoa Sangrador C, Martin MI : Risk Factors for Esophageal Candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19 : 96-100, 2000
7. 김경아, 정석, 조현근, 권계숙, 김범수, 문희용, 신용운, 김영수, 김준미 : 칸디다 식도염 에 대한 임상적 고찰. 대한 소화기내시경학회지 18 : 145-151, 1998
8. Kodsi BE, Wickremesinghe C, Kozinn PJ, Iswara K, Goldberg PK : Candida esophagitis : a prospective study of 27 cases. Gastroenterology 71 : 715-719, 1976
9. Cole G, Halawa A, Anaissie E : The role of gastrointestinal tract in hematogenous candidiasis. Clin Inf Dis 22 : 73-88, 1996
10. Anthony A, Alan M : Candida esophagitis. Adv Intern Med 36 : 307-318, 1991
11. Maragkoudakis E, Realdi G, Dore MP : Fungal infections of the gastrointestinal tract. Recent Prog Med 96 : 311-317, 2005
12. Natio Y, Yoshikawa T, Oyamada H : Esophageal candidiasis. Gastroenterol Jpn 23 : 363-370, 1988
13. Mathieson R, Dutta SK : Candida esophagitis. Dig Dis Sci 28 : 365-370, 1983
14. Simon MR, Houser WL, Smith KA, Long PM : Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol 79 : 333-338, 1997
15. Riestra Menendez S, Sleiman Halabi H, Suarez Gonzalez A, Rodrigo Saez L : Esophagitis caused by Candida albicans. Rev Esp Enferm Apar Dig 76 : 188-193, 1989
16. Zillessen E, Palme W, Feichter GE : Candidiasis of the esophagus : prospective study of incidence, type of complaints and predisposing factors. Deu Medi Woch 111 : 1200-1209, 1986
17. Peter Z, Telegdy L : Fungal esophagitis. Orv Hetil 143 : 1731-1736, 2002
18. Ortuno Cortes JA, Tovar Martinez A, Ruiz Riquelme J, Garcia A : Esophageal candidiasis in HIV-negative patients. Rev Esp Enferm Dig 89 : 503-510, 1997
19. Fovarosi Szent Laszlo Korhaz, Budapest, III. Belgyogyaszati Osztaly : Fungal esophagitis. Orv Hetil 143 : 1731-1736, 2002
20. Fred M, David Y, Richard W : Infectious esophagitis. Gastrointest Endosc Clin North Am 4 : 713-720, 1994