



면역 저하 환자의 위 감염성 질환

이상민, 정대영

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Infectious Diseases of the Stomach in Immune-compromised Patients

Sang Min Lee, Dae Young Cheung

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

The gastrointestinal tract is a vast reservoir for internal microbiota; it is exposed directly to various externally introduced microbes, including bacteria, viruses, parasites and others. In immune-compromised conditions, the gastrointestinal tract is frequently affected by infectious diseases that seldom manifest clinically in immune-competent hosts. Immune-compromised conditions result from a variety of reasons, including human immunodeficiency virus infection, anti-cancer chemo-radiotherapy, immune suppressive therapy for autoimmune diseases, and organ transplantations. The stomach is a relatively rare site for opportunistic infections in immune-compromised patients compared to the esophagus and colon, where esophagitis and colitis develop frequently and cause significant clinical consequences. *Helicobacter pylori* infection is majorly involved in gastric malfunctioning in immune-compromised patients, followed by cytomegalovirus infection. Infections by *Cryptosporidium*, *Mycobacterium avium* complex, *histoplasmosis*, *leishmaniasis*, *aspergillosis*, or *treponema*, have been reported; however, gastric involvement of these agents is extremely rare. This review discusses the general aspects and recent reports on gastric infection in immune-compromised patients. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2019;19:38-41**)

Key Words: Immune-compromised; Infection; Stomach

서론

면역 억제 환자는 병원에 대한 정상적인 방어 기전이 상실되거나 감퇴되어, 외인성 감염 및 기존의 잠복 감염의 재활성화에 따라 치명적인 감염 상태로 진행할 수 있기 때문에 의학적 관리와 감시의 주요한 대상이다. 과거 드물었던 면역 억제 환자는 최근 전 세계적으로 증가하고 있다. 면역 억제 환자의 주된 범주는 인간 면역 결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염자뿐 아니라 장기 이식과 조혈모세포 이식 후 면역 억제 치료 중인 이식 수혜자, 악성 종양에 대한 항암 화학 방사선요법으로 초래된 골수억제상태의 환자, 만성 염증성 장 질환을 비롯한 자가 면역성 질환의 치료를 위하여 항 종양괴사 인자(anti-tumor necrosis factor- α , TNF- α) 등의 면역 억제제 및 면역 조절제를 사용하는 환자들을 포함한다. 특히 HIV 감염자의 발생이 증가한 것과 더불어 항바이러스 치료에 힘입어 감염자의 생존 기간이 길어진 것이 면역 억제 상태의 환자

가 증가한 원인이다.

면역 억제 상태에서는 원인이 다르더라도 유사한 수준의 감염 위험과 범위를 가지고 있다. 면역 억제 환자에서 발생하는 감염성 위장관 합병증은 식도염과 대장염이 대표적이다. 식도염은 *Candida* 감염이 가장 흔하며 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)와 단순포진바이러스(herpes simplex virus, HSV)에 의한 식도염이 다음 순서이다.¹ 대장염으로 인한 설사는 면역 억제 환자의 주요 사망 원인이기도 한데, 특히 위생 상태가 좋지 않은 지역에서는 후천성 면역 결핍증(acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 환자의 약 95%에서 감염성 설사가 발생하고, 만성 설사를 가진 AIDS 환자의 10개월 사망률이 72%에 이를 만큼 위중한 합병증이다.² 설사의 원인은 HIV 감염 자체에 의한 것일 수도 있지만 다양한 세균과 바이러스, 기생충이 원인이 된다. 잘 알려진 감염원은 *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Listeria monocytogens*, *Mycobacterium avium* complex (MAC), *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidium* spp., *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides stercoralis*, *Isopora belli* 등을 포함한다. 면역 억제 환자에서도 *Helicobacter pylori*를 제외하면 위에 발생하는 감염은 드물다. 다만, 이 논문에서는 면역 억제

Received: October 25, 2018 Revised: January 2, 2019 Accepted: January 22, 2019

Corresponding author: Dae Young Cheung
Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07345, Korea
Tel: +82-2-3779-1065, Fax: +82-2-3779-1331, E-mail: adagio@catholic.ac.kr

Copyright © 2019 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

환자에서 발생하는 위 감염에 대하여 개괄적으로 알아보고자 한다.

본 론

1. 일반적 병인

병원체로부터 위장관의 감염이 발생하는 과정은 네 가지로 나눌 수 있다. 첫째, 감염원에 노출되는 경우, 둘째, 기존의 감염이 잠복 상태에서 활성화 상태로 전환되는 경우, 셋째, 상재균이 과성장하는 경우, 마지막으로 병원균의 국소 전파나 파종에 의한 경우이다. 병원체가 특정 장기를 이환시키는 것은 국소 전파보다는 병원체가 가지고 있는 장기 특이 항성(向性, organ specific tropism)에 따른다. *Candida*와 HSV는 편평상피를 감염시키기 때문에 식도염으로 발현되며, *Campylobacter jejuni*와 *Shigella*는 대장 상피에 항성을 가지고 대장염을 일으킨다. 위에 대해서만 특이한 항성을 가지고 있는 병원체는 *H. pylori* 외에는 알려진 것이 없다. 특히, 위장관의 방어 측면에서 보면 다양한 물리적 방어선과 면역 체계가 역할을 하는데, 위에서 분비되는 산은 병원체에 대한 대표적인 방어 기전이다. 위장관의 운동은 병원체가 장관 내에 정제되지 않고 외부로 배출되도록 작동한다. 점막 상피에서는 항균성 단백질을 분비하는데 Paneth 세포로부터 분비되는 defensin이 잘 알려져 있다.³ 점막의 면역 체계는 선천 면역 역할을 하는 염증세포와 획득 면역 체계의 T 세포가 주된 역할을 한다. 외인성 항원에 노출된 후 T 세포가 CD4 림프구와 CD8 림프구로 분화하면서 면역 방어 체계가 기능을 하는데, 면역 억제 환자는 인체 면역 기능뿐 아니라 점막 면역 체계의 방어 기능이 소실되면서 새로운 병원체에 노출된다. 또한 기존의 잠복 상태의 감염이 재연(recrudescence)되면서 감염 질환으로 발현하게 된다.

2. 위 감염의 일반적 특성

위의 감염병은 *H. pylori*에 의한 것이 가장 흔하며, *H. pylori*를 제외하면 면역 억제 상태에서 위의 감염은 CMV가 대부분이고 기생충이나 *Mycobacterium*은 드물다. *H. pylori* 감염은 HIV 감염 환자에서도 주된 감염으로 *H. pylori* 감염의 활성화는 CD4 림프구 수에 역비례한다.⁴

위 감염은 주로 상복부의 통증으로 나타나며, 통증의 양상은 지속적이고 등으로 방사되는 특징을 가지고 있다. 구역이나 구토 증상이 동반되기도 하는데, 점막의 염증 정도에 따라 구역이 두드러지기도 하지만, 복통 등의 증상은 없이 경미한 구역감을 호소하는 경우도 있다. 발열이나 체중감소는 일관적이지 않다. 현성 출혈이나 잠혈의 존재는 점막 궤양을 시사하지만, 대개 위 점막의 감염은 표재성으로 일어나기 때문에, 실제 출혈은

흔하지 않다. *Cryptosporidium* 감염과 같이 소장의 침범이 함께 발생하는 경우에는 설사가 동반된다.

3. HIV 감염 환자의 위 감염증

HIV 감염이 있는 경우 위장관계의 질환 발생은 흔하며, 감염 후 AIDS로 진행되는 증후이기도 하다. HIV 감염 환자에서 발생하는 위장관 감염증은 HIV RNA의 양이 많을수록, 그리고 CD4 림프구가 적을수록 위험이 높아진다. 많은 위장관 감염병들이 HIV와 관련되어 발생할 수 있는데, *Candida* 식도염, CMV 대장염은 면역 억제의 악화에 따라 발생한다. HIV 감염에 따른 위장관 질환 발생은 환자 요인과 환경 요인의 상호작용으로 결정된다. 즉, 면역 체계의 기능 유지 정도와 노출된 감염원의 병원성에 따라 달라지므로, 중증의 면역 억제 환자라면 위장관 질환이 발생할 가능성이 높아서 위장관 증상과 증후에 대한 면밀하고 체계적인 평가와 관리가 필요하다. 최근에는 항레트로바이러스 치료(antiretroviral therapy, ART)를 받는 환자가 많은데, 이러한 경우 면역 기능이 상당한 수준으로 보존되기 때문에 기회감염 등에 의한 위장관 질환보다는 기존의 B형, C형 간염이나 위식도역류질환 등이 위장관 증상의 원인일 가능성이 높다.

HIV 감염 환자의 위 질환은 면역 억제에 따른 기회감염의 가능성이 있지만, 실제 그 빈도는 높지 않다. 위 질환의 증상은 매우 다양해서 구역과 구토, 조기포만감과 식욕 감소, 복통과 토혈 등을 포함하여 비특이적으로 나타난다. 오히려 CMV 위염이나 위장관 Kaposi 육종은 위장관 외 증상을 일으킨다.

*H. pylori*는 HIV 감염 환자의 위염과 위십이지장 궤양의 원인으로 상복부 증상을 일으킨다. 빈번한 항생제 투여 때문인지 불분명하지만, HIV 감염 환자는 일반 인구에 비해 *H. pylori* 감염 유병률이 낮고, 항생제 내성 *H. pylori* strain은 더 많다고 알려져 있다. HIV 감염이 있는 위십이지장 궤양 환자의 약 1/3에서만 *H. pylori* 감염이 있었다는 연구 결과는 배경 인구의 특성을 고려하여 판단할 필요가 있다.⁵ *H. pylori*와 HIV 감염이 같이 있는 경우 한 가지 감염만 있는 것에 비해 무산증의 위험이 더욱 높다.^{4,6} 이는 HIV 감염이 위산과 내인자(intrinsic factor)의 분비를 감소시키기 때문이다. 위의 산도가 감소하면 ketoconazole, itraconazole, atazanavir 등의 약물 흡수의 장애가 발생할 뿐만 아니라, 위 내 세균의 다양성은 감소하고 세균의 과성장이 발생하는 등 위 내 미생물 환경의 변화가 초래된다.^{7,8}

CMV 감염은 고형 장기 이식 후 발생하는 식도염과 대장염의 가장 흔한 바이러스 감염원이지만,⁹ 위 점막에도 염증과 궤양을 일으킬 수 있다. CMV에 의한 위 감염의 임상 양상으로는 비후된 부종성 점막 주름이나 미란, 궤양, 출혈 등으로 다양하며

드물게는 종괴를 형성하거나 위배출구 폐쇄 등의 증상을 일으킬 수 있다.^{10,11} 방사선 조영술에서는 비특이적이거나 종괴 형태로 나타나 악성 종양과 감별이 어려운 경우도 있다. *Cryptosporidium*, MAC, *histoplasmosis*, *leishmaniasis*, *syphilis*도 위 감염을 일으킨다. 감염에 관련된 악성 종양도 상복부 증상을 일으킬 수 있다. 위장관 Kaposi's sarcoma는 human herpesvirus type 8에 관련되어 발생하고 약 50%에서 피부 병변을 동반하며, 위는 전체 위장관 Kaposi's sarcoma의 절반을 차지한다.¹² 위 Kaposi's sarcoma는 무증상인 경우부터 구역, 복통, 출혈에 이르는 다양한 임상 양상을 나타낸다. AIDS 연관 림프종은 위장관의 여러 곳을 침범할 수 있지만, *H. pylori*에 의한 mucosa-associated lymphoid tissue 림프종은 매우 드물다.¹³ 특히, ART이후 AIDS 연관 림프종은 상당히 감소하였지만, 위암의 위험은 AIDS 환자가 일반인구에 비해 약 44% 높다.¹⁴

CD4+ cell count가 낮은 환자에서 복부 증상이 지속되는 경우 기회감염에 의한 질환뿐 아니라 악성 종양을 포함하여 다양한 상부위장관 질환을 고려해야 한다. 진단은 내시경 관찰과 조직학적 관찰, 그리고 미생물학적 배양이 필요하다. Kaposi's sarcoma는 궤양이나 출혈이 동반되지 않는 남보라 색조의 점막하 종괴로 나타나거나 linitis plastica의 모양을 띠기도 한다. 생검의 약 1/3에서 조직학적 확인이 가능하나, 피부 병변이 있는 경우에는 조직학적 진단이 쉽고, 내시경적 소견도 특징적이라 진단이 어렵지는 않다.

일반적으로 위 병변의 진단을 위해서는 바이러스 배양 검사를 포함하는 것이 필요하며, 조직 염색은 inclusion body를 확인할 수 있도록 하는 것을 비롯하여 바이러스, 진균, *H. pylori* 감염이 구별되도록 해야 한다. 이를 위하여 여러 조각의 생검이 필요하고 경우에 따라서는 MAC 등 항산성균 진단을 위한 배양을 해야 한다.

4. 감염원에 따른 양상

1) CMV 위 감염

CMV에 의한 위 감염은 궤양이 특징적이며, 복통과 출혈, 종괴에 의한 증상을 동반하기도 한다. CMV는 기회감염으로 발생하는 위 감염의 가장 흔한 원인으로 상피하 출혈을 보이는 미만성 위염 형태를 띤다. 점막의 결손은 국소 또는 미만성의 미란이나 궤양으로 나타나며, 궤양은 흔히 크기가 크고 경계가 비교적 명확하며 악성 궤양과 유사한 형태를 가진다.

2) 위 cryptosporidiosis

*Cryptosporidium*은 작은 구균성 원생동물로서 여러 척추동물의 위장관에 기생할 수 있다. 정상 면역의 사람에서는 급성의 단기간 설사를 일으키는 원인이지만, 면역 억제 환자에서는 치명적인 설사로 진행될 수 있다. 위 감염은 드물며, 위 cryp-

tosporidiosis는 궤양이 없는 점막에 국한된 염증을 일으키기 때문에 증상이 없거나, 통증이 없는 구역이 주된 증상이다. 설사를 동반하는 경우가 많으며, 유문부에 염증을 일으키는 경우 위배출 장애가 생길 수 있다. 위 생검에서 *Cryptosporidium*을 진단한 경우, 위의 국소 감염보다는 전체 위장관의 감염 가능성을 고려해야 한다.

3) 위 결핵

결핵은 위 전정부의 궤양이나 위 벽내 농양을 만들 수 있으며 섬유화 과정을 거치면서 내강이 축소되고 이로 인한 위 배출구 폐쇄 증상을 일으킬 수 있다. 신체 진찰이나 복통의 양상은 비특이적이다. 폐외 결핵의 호발은 회장말단과 회맹부이지만, 면역 억제 환자에서는 위장관의 다른 위치에서도 결핵이 진단된 보고들이 있다.¹⁵ 최근에는 결핵의 유병률이 낮아지고, 면역 억제 환자에 대한 사전 감시와 관리가 향상되면서 위 결핵은 드물게 되었다.

4) 위 mucormycosis

위에 발생하는 mucormycosis는 녹색의 삼출이 덮인 거대 궤양의 형태로 보고된 바 있다. 궤양의 변연에서 생검을 하여 직각의 굴곡을 가지는 격벽이 없는 리본 형태의 균사를 확인하여 진단할 수 있다.¹⁶ 복부 전산화 단층촬영에서 위벽의 저밀도 음영 구역을 만든다.

5) 위 아스페르길루스증(aspergillosis)

아스페르길루스증은 아스페르길루스 진균에 의한 감염으로 주로 호흡기 감염을 일으킨다. 호흡기 외에 뇌, 부비동, 신장과 간, 심장, 췌장에도 감염증이 발생할 수 있으며, 위장관 감염은 드물다. 그러나, 장기 이식이나 혈액암 등 면역 저하 환자에서 발생한 위장관 아스페르길루스증은 그 보고가 드물지만 끊이지 않고 있다.¹⁷⁻¹⁹ 면역 저하 환자로서 특히 3주 이상 지속되는 $0.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 미만의 중성구감소증 환자가 고위험군이다. 조직 검사에서 무수한 나뭇가지 모양의 유격막 균사를 관찰하면 진단할 수 있다. 내시경이나 영상검사서 미만성 점막 궤사, 국소의 전층 궤사 또는 위벽 내 공기 주머니 형성으로 울퉁불퉁한 표면을 볼 수 있다. 컴퓨터 단층촬영에서는 기종성 위염이나 위 벽내 가성 동맥류의 소견과 유사할 수 있기 때문에 진단에 주의를 요한다.

결론

면역 억제 환자의 주된 질병 이환과 사망의 원인으로서 위장관 감염은 매우 중요한 위치를 갖는다. 식도염과 대장염이 면역 억제 상태와 관련된 흔한 위장관 질환인 반면, 위 감염은 상대적으로 드물다. *H. pylori* 감염은 면역 억제 상태에서도 여전히 중요한 위 감염의 원인이며, 궤양뿐 아니라 악성 선암의 발생

위험을 더욱 증가시킨다. CMV는 위염, 위궤양뿐 아니라 출혈이나 종괴 형성에 따른 폐쇄를 유발할 수 있으므로, 면역 억제 환자에서는 반드시 감별이 필요하다. 다른 병원균에 의한 감염은 과거 드물게 보고되었으나, 최근에는 찾아보기가 힘든 상황이다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Sang Min Lee  <https://orcid.org/0000-0002-0775-6607>

Dae Young Cheung  <https://orcid.org/0000-0003-4150-3555>

REFERENCES

1. Chong VH, Lim CC. Human immunodeficiency virus and endoscopy: experience of a general hospital in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:722-726.
2. Sewankambo NK, Gray RH, Ahmad S, et al. Mortality associated with HIV infection in rural Rakai District, Uganda. *AIDS* 2000;14:2391-2400.
3. Nakamura K, Sakuragi N, Takakuwa A, Ayabe T. Paneth cell α -defensins and enteric microbiota in health and disease. *Biosci Microbiota Food Health* 2016;35:57-67.
4. Geraghty J, Thumbs A, Kankwatira A, et al. *Helicobacter pylori*, HIV and gastric hypochlorhydria in the Malawian population. *PLoS One* 2015;10:e0132043.
5. Varsky CG, Correa MC, Sarmiento N, et al. Prevalence and etiology of gastroduodenal ulcer in HIV-positive patients: a comparative study of 497 symptomatic subjects evaluated by endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1998;93:935-940.
6. Nevin DT, Morgan CJ, Graham DY, Genta RM. *Helicobacter pylori* gastritis in HIV-infected patients: a review. *Helicobacter* 2014;19:323-329.
7. von Rosenvinge EC, Song Y, White JR, Maddox C, Blanchard T, Fricke WF. Immune status, antibiotic medication and pH are associated with changes in the stomach fluid microbiota. *ISME J* 2013;7:1354-1366.
8. Belitsos PC, Greenson JK, Yardley JH, Sisler JR, Bartlett JG. Association of gastric hypoacidity with opportunistic enteric infections in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1992;166:277-284.
9. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1758-1774.
10. Boteon YL, Alves IP, da Silva AP, et al. Obstructive gastric pseudotumor caused by cytomegalovirus in an AIDS patient: a case report and review of surgical treatment. *Am J Case Rep* 2015;16:536-541.
11. Vachon GC, Brown BS, Kim C, Chessin LN. CMV gastric ulcer as the presenting manifestation of AIDS. *Am J Gastroenterol* 1995;90:319-321.
12. Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Endoscopic and autopsy findings. *Gastroenterology* 1985;89:102-108.
13. Cappell MS, Botros N. Predominantly gastrointestinal symptoms and signs in 11 consecutive AIDS patients with gastrointestinal lymphoma: a multicenter, multiyear study including 763 HIV-seropositive patients. *Am J Gastroenterol* 1994;89:545-549.
14. Persson EC, Shiels MS, Dawsey SM, Bhatia K, Anderson LA, Engels EA. Increased risk of stomach and esophageal malignancies in people with AIDS. *Gastroenterology* 2012;143:943-950.e2.
15. Ahsan N, Blanchard RL, Mai ML. Gastrointestinal tuberculosis in renal transplantation: a case report and review. *Clin Transplant* 1995;9:349-352.
16. Chung CS, Wang WL, Liu KL, Lin JT, Wang HP. Green ulcer in the stomach: unusual mucormycosis infection. *Gastrointest Endosc* 2008;68:566-567: discussion 567.
17. Sulik-Tyszka B, Figiel W, Krawczyk M, Wróblewska M. Invasive aspergillosis of the stomach and co-infection with *Candida krusei* in a patient with terminal liver failure: a case report. *Transplant Proc* 2016;48:3149-3152.
18. Karaman I, Karaman A, Boduroğlu EC, Erdoğan D, Tanır G. Invasive aspergillus infection localized to the gastric wall: report of a case. *Surg Today* 2013;43:682-684.
19. Yang D, Cho SH, Kim SH, Shin JY, Lee YG. Imaging features of gastric invasive aspergillosis: a report of two cases. *J Korean Soc Radiol* 2012;66:463-467.