

경구 Fluconazole 투여로 완치된 Sporotrichosis 1예

경희대학교 의과대학 피부과학교실

박 현 호 · 이 무 형

=Abstract=

A Case of Sporotrichosis Treated with Oral Fluconazole

Hyun Ho Park and Mu Hyoung Lee

Department of Dermatology, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

59-year-old man visited our clinic due to painful ulcer and crust on the left upper arm 12 months ago. On past history, he had been injured by steel pipe on the left forearm 18 months before. We diagnosed him lymphocutaneous sporotrichosis and treated him with fluconazole 200 mg/day for 11 weeks. He was cured without side effect and had no sign of recurrence during 10 months follow up. We noticed that fluconazole is one of the effective and safe drug in the treatment of sporotrichosis. However, it is necessary to clarify the appropriate dose and duration for treatment of sporotrichosis with fluconazole.

[Kor J Med Mycol 2002; 7(4): 227-231]

Key Words: Sporotrichosis, Fluconazole

서 론

스포로트리쿰증 (Sporotrichosis)은 주로 외상에 의한 상처를 통해 *Sporotrix shenckii*가 침입하여 발생하는 국내에서 가장 흔한 심재성 진균증이다. 주로 노출부에 피하 결절 또는 궤양성 병변이 발생하며 림프관을 통해 병변이 전파될 수 있다^{1,2}. 치료는 피부에 병변이 발생하면 경구용 포화 요오드화 칼륨 용액 (SSKI)이 주로 사용되었고^{3,4} 전신적인 감염을 일으킨 경우 amphotericin B가 주로 사용되어 왔으나 부작용이 있어 사용에 주의를 요한다⁵. 그 외에도 griseofulvin, nystatin, clotrimazole, ketoconazole⁶ 등으로 치료하였으나 부작용에 비해서 효과가 적어서

사용되지 않고 있다. Terbinafine은 일부에서 좋은 효과가 보고되어 있으며^{7,8} itraconazole이 부작용이 적고 효과가 좋은 것으로 밝혀져 스포로트리쿰증의 일차 치료제로서 이용되고 있다⁹⁻¹³.

Fluconazole은 주로 크립토코쿠스 감염과 칸디다 감염의 치료에 이용되며 진균 감염의 위험도가 높은 환자에서 예방적 투여제로 이용되고 있다¹⁴. 일부 저자들은 스포로트리쿰증의 치료에 fluconazole을 이용하였으며¹⁵⁻¹⁹ 국내에도 1예가 보고되어 있다²⁰. 저자들은 59세 남자의 좌측 상지에 발생한 피부 림프관형 스포로트리쿰증에 대해 fluconazole을 투여하고 치료 효과를 경험하여 보고한다.

증 례

환 자: 이 OO, 59세, 남자

초진일: 2001년 6월 13일

주 소: 동통을 동반한 좌측 상완부의 피부 병변

현병력: 18개월 전 쇠파이프로 좌측 전완부에 찰

[†]별책 요청 저자: 박현호, 130-702 서울특별시 동대문구 회기동 1번지, 경희대학교 의과대학 피부과학교실

전화: (02) 958-8501, Fax: (02) 969-6538

e-mail: pibu@nuri.net

*이 논문의 요지는 2002년 7월 제9차 대한의진균학회에서 발표하였음.

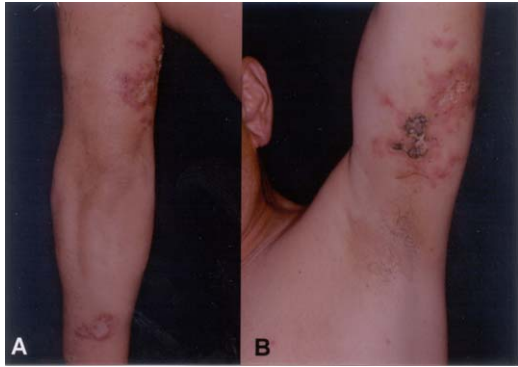


Fig. 1. A. Whitish scar with peripheral pigmentation on the outer side of left forearm. B. Erythematous patches, papules, crusts, and ulcers on the inner side of left upper arm.

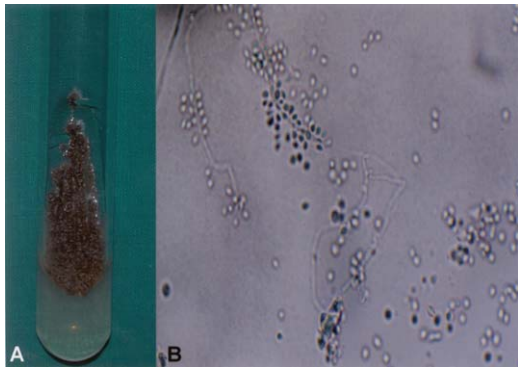


Fig. 2. A. Dark brown colonies on Sabouraud's agar at 21 days after inoculation. B. Fine hyphae with round, large conidia along hyphae on direct smear ($\times 200$).

상을 입은 후 무증상의 홍색 구진과 궤양이 발생하였으나 6개월 전 반흔 남기면서 사라졌으며 그와 동시에 동측 상완부에 동통을 동반한 홍색 구진과 가피로 덮인 궤양이 발생하였고 병변 크기가 증가하였다 (Fig. 1).

과거력: 특기 사항 없음.

직 업: 농부

가족력: 특기 사항 없음.

피부 소견: 좌측 상완부의 홍색 구진과 궤양, 손목의 반흔

이학적 소견: 피부 병변을 제외하고는 특기 소견 없음.

검사실 소견: 일반 혈액 검사, 간기능 검사, 매독

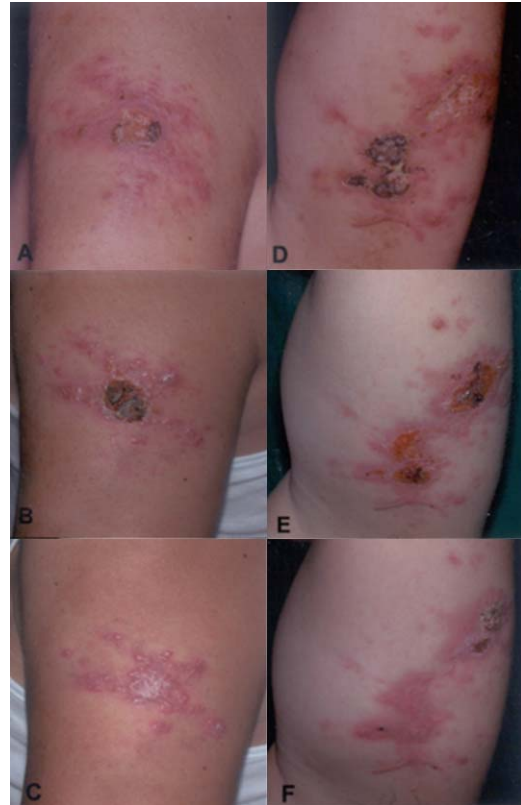


Fig. 3. Clinical course of the skin lesion. Outer side of the left upper arm before treatment (A) was improved 5 weeks later (B) and left scar after 11 weeks (C). Inner side of the upper arm before treatment (D) was improved 5 weeks later (E) and left some crust, scar after 11 weeks (F).

혈청 검사, 소변 검사, 흉부 단순 촬영에서는 정상 소견을 보였고, 세균 배양 검사에서는 균이 배양되지 않았다.

병리조직학적 소견: 상완부의 궤양 부위에서 실시한 조직 검사에서 진피에 호중구, 림프구, 조직구 등의 염증 세포 침윤이 관찰되었다. 중심부에 호중구, 중간부에 상피양 세포와 거대 세포, 가장 외측에 림프양 세포로 구성된 3가지 띠 (zone)가 관찰되었다. Periodic acid-Schiff (PAS) 염색과 Gomori's methenamin silver (GMS) 염색에서 포자를 관찰할 수 있었다.

진균학적 소견: KOH 직접 도말 검사에서는 음성이었으며, 긁어서 얻은 각질과 피부 생검을 통해 얻은 조직을 Sabouraud's 한천 배지 배양하여 초기에

는 우유빛에서 점차 암갈색으로 변하면서 주름이 발생하는 sporotrichosis의 특징적인 균집락이 관찰되었다 (Fig. 2A). 균집락을 채취하여 시행한 직접 도말 검사에서 격막이 있고 가지를 치는 균사와 둥근 분생자 (conidia)들이 뭉쳐 있는 것이 관찰되었다 (Fig. 2B).

치료 및 경과: Fluconazole (Difflican®) 200 mg/day로 11주간 투여하였으며 가피 발생 후 병변은 점차 호전되었다. 11주간 투여 후 실시한 진균학적 검사와 조직 검사에서 균은 발견되지 않았으며 10개월이 지난 현재까지 재발 소견은 보이지 않고 있다 (Fig. 3).

고 찰

스포로트리쿰증은 주로 상처를 통해 *Sporothrix schenckii*가 침입하여 일어나는 심재성 진균증이다. *Sporothrix schenckii*는 25°C에서는 균사형, 37°C에서는 효모형으로 존재하는 이형성균이며 주로 피부의 상처를 통해 균이 접종되어 병변을 일으킨다. 자연계에 널리 분포하는 진균으로서 토양, 나무, 가지, 동물에서 발견될 수 있으며 원예가나 농부, 광부에서 흔하게 발생한다. 전세계적으로 분포하고 있으나 열대와 온대 지방에서 자주 보고되며 나라마다 임상 양상의 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 균이 피부에 침입하면 피부와 피하에 결절성 병변이 발생하여 점차 화농이나 궤양으로 발전하고 림프관을 통해 병변이 확산되기도 하며 뼈, 근육, 중추신경계, 호흡기계, 비뇨기계 등 전신으로 감염을 일으킬 수도 있다. 임상형에 따라 고정 피부형, 피부 림프관형, 과종형과 피부 이외 부위에 발생하는 스포로트리쿰증으로 나눌 수 있다¹. 이러한 임상형의 차이를 보이는 것은 숙주의 면역 상태, 균의 접종 부위나 양, 균주의 병원성 차이와 관련된 것으로 생각하며²¹, 피부 림프관형에서 발견되는 균주는 35~37°C에서 배양되지만 고정 피부형에서는 35°C 이하에서만 배양되는 특성을 보여 각각의 임상형에 따라 다른 아형 균주가 병변을 일으킨다는 보고도 있다²².

치료로서 SSKI (saturated solution of potassium iodide)가 고정 피부형과 피부 림프관형의 주된 치료제로 사용되어 왔으며 값이 싸고 좋은 효과를 보인

다. 하지만 과민 반응을 일으킬 수 있고 오심, 구토, 갑상선 기능 장애, 이하선 비대 등의 부작용이 많으며 거북한 맛을 내기 때문에 환자들이 처방에 따르지 못하는 어려움도 있다³⁴. Amphotericin B는 신독성을 일으키는 부작용 때문에 피부형에서는 사용되지 않으며 전신적인 감염을 일으키는 스포로트리쿰증에서 이용된다⁵. Ketoconazole은 imidazole계의 광범위 항진균제이지만 스포로트리쿰에 대한 치료 효과가 적고 드물게는 간독성이나 여성형 유방을 일으키는 부작용을 일으킬 수 있어 사용되지 않고 있다⁶. Terbinafine은 125~500 mg/day을 투여하여 비교적 빠른 기간에 부작용 없이 효과를 보였다고 하였으나 보고 수가 많지 않아서 연구가 더 필요하다^{7,8}. 온열 요법은 고정 피부형에서 병변에 42~43°C의 온도를 가해 주는 방법으로서 단독 요법으로는 사용이 힘들지만 임신부처럼 항진균제의 복용이 어려울 때나 보조 요법으로서 시행할 수 있다.

Itraconazole은 triazole계의 약제로서 부작용이 적고 피부형이나 관절, 내장, 폐 등을 침범하는 전신형 스포로트리쿰증의 치료제로서 효과가 있다. 고정 피부형 또는 피부 림프관형 스포로트리쿰증에서 100~200 mg/day를 3~6개월간 투여하여 효과가 있었으며⁹⁻¹², 과종형의 경우 고용량인 300~400 mg/day를 3~6개월간 투여하여 치료 시에 효과가 나타난 증례들이 보고되어 있다¹³. 하지만 흡수도가 위산도에 영향을 받을 수 있어 위산도가 낮아지는 질환이 있는 환자나 위산도에 영향을 주는 약제와의 병용에 주의를 요한다¹⁴.

Fluconazole은 itraconazole과 같은 triazole계의 약물로서 ergosterol의 생합성을 저해함으로써 항진균 효과를 나타내며 칸디다, 크립토크쿠스의 치료와 면역억제 환자에서 진균 감염에 대한 예방적 투여제로서 주로 이용되어 왔다¹⁴. 스포로트리쿰증에 대한 치료는 Diaz 등¹⁵이 19명에서 200~400 mg/day를 투여하여 13명이 반응하였으며 6개월 이하의 치료 기간에 10명이 반응하였고 추적 관찰 중에 1명이 재발하였다고 하였다. Castro 등¹⁶은 3명에게 200~400 mg/day를 91~174일간 투여하여 부작용 없이 치료하였고 고정 피부형이 피부 림프관형보다 약제에 반응이 좋으며 이것은 숙주의 세포매개성 면역 상태와 관련이 있을 것이라고 하였다. Yoshida 등¹⁷

은 고정 피부형에서 200 mg/week를 4개월간 투여하여 치료하였으며 7개월까지 재발이 보이지 않았다고 하였다. Kauffman 등¹⁸의 보고에서는 14명의 환자에게 200~800 mg/day를 8.8개월간 투여하여 10명이 치료되었으며 1년 후까지 재발은 없었다. Ghodsi 등은¹⁹ 고정 피부형과 림프피부형이 동시에 발생한 환자에서 150 mg/week를 투여하여 4개월 후 고정 피부형은 치료되었으나 6개월의 치료에도 림프피부형은 호전되지 않았으며 이것은 숙주의 면역 반응 뿐 아니라 다른 균주의 온도에 대한 예민도가 치료 반응에 관여하는 것으로 생각하였다. 김 등²⁰은 림프피부형에서 200 mg/day로 7주간 투여하여 비교적 빠른 반응을 보였다고 하였다. 스포로트리쿰증에서 fluconazole의 사용량은 대부분의 경우 200~400 mg/day로 효과를 보이나 800 mg/day를 사용하면 더욱 빠른 효과를 보인다고 하였다¹⁸. 지금까지의 보고에서 고정 피부형에서는 150 mg/week ~ 200 mg/day로 3~4개월 투여하여 반응을 보였으며 피부 림프관형에서는 150 mg/day ~ 800 mg/day로 2~8개월 투여하면 치료 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.

현재까지 fluconazole은 주로 전신 진균 감염을 보이는 경우에 주로 이용되어 왔으며 약제에 대한 내성 등의 문제 때문에 피부 진균 등에서의 사용에 논란의 여지가 있다. 그러나 150 mg/week 등의 적은 용량으로도 단시간 내에 치료 효과가 있다면 스포로트리쿰증 환자에서 이용할 수 있을 것으로 생각되며 앞으로 적절한 용량과 사용 기간에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Davis BA. Sporotrichosis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 69-76
2. Belknap BS. Sporotrichosis. *Dermatol Clin* 1989; 7: 193-202
3. Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 691-697
4. Habte-Gabr E, Walsh W. Cutaneous sporotrichosis: the old iodide treatment remains effective. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 53-55
5. Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 684-687
6. Dismukes WE, Stamm AM, Graybill JR, et al. Treatment of systemic mycoses with ketoconazole: emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients. National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative antifungal study. *Ann Intern Med* 1983; 98: 13-20
7. Perez A. Terbinafine: broad new spectrum of indications in several subcutaneous and systemic and parasitic diseases. *Mycoses* 1999; 42: 111-114
8. Hay RJ. Therapeutic potential of terbinafine in subcutaneous and systemic mycoses. *Br J Dermatol* 1999; 141: 36-40
9. 원영호, 전선도, 김성진, 이승철. 피부 스포로트리쿰증에서 Itraconazole 경구 투여의 효과에 대한 관찰. *대한의진균학회지* 1998; 3: 172-178
10. Karakayali G, Lenk N, Alli N, Gungor E, Artuz F. Itraconazole therapy in lymphocutaneous sporotrichosis: a case report and review of the literature. *Cutis* 1998; 61: 106-107
11. Conti Diaz IA, Civita E, Gezuele E, et al. Treatment of human cutaneous sporotrichosis with itraconazole. *Mycoses* 1992; 35: 153-156
12. Restrepo A, Robledo J, Gomez I, Tabares AM, Gutierrez R. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. *Arch Dermatol* 1986; 122: 413-417
13. Stalkup JR, Bell K, Rosen T. Disseminated cutaneous sporotrichosis treated with itraconazole. *Cutis* 2002; 69: 371-374
14. Moossavi M, Bagheri B, Scher RK. Systemic antifungal therapy. *Dermatol Clin* 2001; 19: 35-52
15. Diaz M, Negroni R, Montero-Gei F, et al. A Pan-American 5-year study of fluconazole therapy for deep mycoses in the immunocompetent host. Pan-American Study Group. *Clin Infect Dis* 1992; 14: S68-76
16. Castro LG, Belda Junior W, Cuce LC, Sampaio SA, Stevens DA. Successful treatment of sporotrichosis with oral fluconazole: a report of three cases. *Br J*

- Dermatol 1993; 128: 352-356
17. Yoshida M, Hiruma M, Tezuka T. A case of sporotrichosis treated successfully with oral fluconazole 200 mg once weekly. *Mycoses* 1994; 3728: 281-283
 18. Kauffman CA, Pappas PG, McKinsey DS, et al. Treatment of lymphocutaneous and visceral sporotrichosis with fluconazole. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 46-50
 19. Ghodsi SZ, Shams S, Naraghi Z, et al. Case report. An unusual case of cutaneous sporotrichosis and its response to weekly fluconazole. *Mycoses* 2000; 43: 75-77
 20. 김문범, 오창근, 장호선, 권경술. 경구용 Fluconazole 투여로 치유된 스포로트리쿰증 1예. *대한의진균학회지* 1999; 4: 148-152
 21. Dellatorre DL, Lattanand A, Buckley HR, Urbach F. Fixed cutaneous sporotrichosis of the face. Successful treatment of a case review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 97-100
 22. Kwon-chung KJ. Comparison of isolated of sporothrix schenckii obtained from fixed cutaneous lesions with isolates from other types of lesions. *J Infect Dis* 1979; 139: 424-431
-