

피부 및 폐 결절을 보인 Coccidioidomycosis 1예

경북대학교 의과대학 피부과학교실, 내과학교실*

박동재 · 장윤환 · 이석종 · 나건연 · 김도원 · 김신우*

=Abstract=

A Case of Coccidioidomycosis Showing Cutaneous and Pulmonary Nodules

Dong Jae Park, Yun Hwan Jang, Seok-Jong Lee, Gun Yeon Na,
Do Won Kim and Sin Woo Kim*

Department of Dermatology, Internal Medicine*
Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Coccidioidomycosis is a systemic infection caused by inhalation of airborne spores of *Coccidioides immitis*, a fungus found in soil in the southwestern area of United States and in parts of Mexico and South America. Although its human infection has not been reported infrequently in nonendemic areas, it has rarely been done in Korea since first report of a case of systemic coccidioidomycosis with cutaneous lesions. The patient was a 32-year-old male with granulating cutaneous nodules on left side of upper back for 1 month. Three months ago, he had stayed at northern area of Mexico for 2 months with mild transient upper respiratory symptoms during his stay. After he returned to Korea, cervical lymphadenopathy and skin lesions developed. He had also respiratory symptoms such as chest discomfort and mild chest pain and chest X-ray revealed a solitary nodule. The cutaneous nodules of walnut size were removed surgically and he was received daily oral medication of itraconazole 400 mg for 10 months showing good clinical response. Even though lung nodule was not disappeared in radiological exam, repeated CT guided biopsy and fungal tissue culture of lung nodule were undertaken with no growth throughout 10 months. After 10 months itraconazole therapy, there was no evidence of clinical relapse and no change on chest film for following 16 months. We report a case of disseminated coccidioidomycosis involving lung, skin and lymph node simultaneously and successfully treated with both surgical excision and systemic antifungal therapy. [Kor J Med Mycol 2004; 9(3): 190-195]

Key Words: Coccidioidomycosis, Skin nodule, Excision, Itraconazole

서 론

콕시디오이데스진균증 (coccidioidomycosis)은 *Co-*

*ccidioides immitis*의 분절포자를 흡입함으로써 발생하는 진균성 감염질환으로 대개 폐에 원발병소를 만든 다음 신체의 다른 부위로 전파되는 임상 경과를 취한다. 미국의 남부 캘리포니아, 애리조나, 네바다 등의 남서부 지역과 멕시코, 중남미 등에서 자주 발생하는 풍토병이지만 간혹 이 지역을 여행하는 사람에서 우연히 발생하기도 한다¹. 전체 감염 예의 약 60%에서는 증상을 나타내지 않으며, 증상이 있는 경우 단순한 감기로부터 폐렴에 이르기까지 다

†별책 요청 저자: 이석종, 700-721 대구광역시 중구 삼덕 2가 50번지, 경북대학교병원 피부과
전화: (053) 420-5838, Fax: (053) 426-0770
e-mail: seokjong@knu.ac.kr

*본문의 요지는 2003년 6월 15일 대한의진균학회 제 10차 학술대회에서 발표되었음.

양한 호흡기 증상을 보인다. 대부분의 경우 치료없이도 회복되지만 면역저하 환자에서는 심각한 기회 감염을 유발할 수 있는데 약 5% 이하에서 폐 이외에 피부, 골, 관절 및 뇌막 등을 침범하는 범발성 질환으로 진행되어 치명적인 결과를 보이기도 한다.

저자들은 멕시코 북부 지역에 2개월 간 체류하던 중 가벼운 호흡기 증상을 보였으며, 귀국 후 가벼운 흉통과 더불어 경부림프절 종대와 고립성 폐 결절 및 피부 결절이 발생한 한국인 환자에서, 완전 절제를 겸한 피부 조직 생검과 진균 배양으로 본 질환을 확진하였으며, 이후 10개월 간의 전신적 항진균제 치료를 시행한 후 2차례의 폐 결절의 진균 조직 배양검사로 완치를 확인한 과중성 콕시디오이데스진 균증 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이 OO, 32세, 남자

주 소: 내원 1개월과 2주 전에 각각 발생한 2개의 좌측 상배부의 홍반성 결절

현병력: 내원 3개월 전부터 멕시코에 2개월간 체류하던 중 경한 상기도 감염의 증세가 1주일 정도 지속되었고 대증 치료 후에 호전되었다. 이어 귀국 후 내원 1개월 전부터 다시 주로 밤에 발생하는 발열, 오한, 발한과 기침, 객담 등의 상기도 감염 증세를 동반하면서 좌측 상배부의 홍반성 결절이 발생하였다. 내원 3주 전부터 좌측 경부에 림프절이 촉진

되어 본원 이비인후과를 방문하여 시행한 조직검사상 육아종성 염증 소견을 보였고 내원 2주 전에 기존 피부 병변 하방에 새로운 병소가 발생하여 본과로 의뢰됨.

과거력: 내원 3개월 전부터 2개월간 북부 멕시코에 체류한 것 외에는 특이 사항 없음.

직업력: 기계설비 엔지니어

가족력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 좌우측 경부에 각각 직경 1~2 cm 및 1.5 cm의 딱딱한 림프절들이 촉진되었음.

검사실 소견: 일반혈액검사, 소변검사, 간기능검사, 신기능검사, 심전도검사는 정상이었고, HIV 항체검사와 객담의 결핵균 배양검사 상 음성이었다. 면역기능을 알아보기 위하여 실시한 T/B/T4/T8/NK 세포검사와 IgG/A/M/D는 정상 범위였으나 IgE는 442 ku/L (정상: 200 ku/L 이하)로 증가되었으며, 호산구혈증이나 ESR의 증가된 소견 없었고, 흉부 방사선 소견상 좌측 상부 폐 부위에 1.7 cm의 경계가 매끈한 원형의 폐 결절과 우측 상부에 선상의 음영을 보임 (Fig. 1).

피부 소견: 좌측 상배부에 각각 3.0×2.0 cm, 2.0×1.5 cm 크기의, 주위의 부종과 표면의 가피를 동반한 홍반성 결절을 보이며 촉진시 고부 경도를 보임 (Fig. 2).

병리조직학적 소견: 피부 병변에서 시행한 조직 검사에서 저배율 소견상 표피의 위중양성 증식을 보이며 표피에 인접한 상부 진피 내에 조직구와 림프



Fig. 1. Initial chest film showing solitary pulmonary nodule on left lung and linear streak on right lung field



Fig. 2. Granulating erythematous cutaneous nodules with perilesional swelling on the left upper back

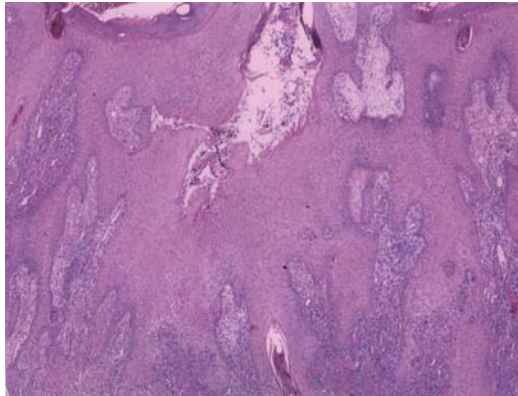


Fig. 3. Mixed inflammatory infiltration with pseudo-carcinomatous hyperplasia of the overlying epidermis (H & E, ×40)

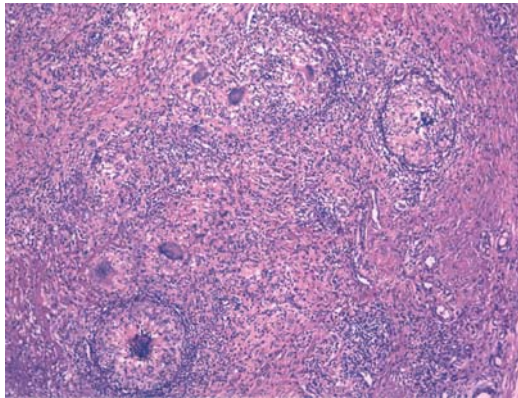


Fig. 4. Granulomas with multinucleated giant cells (H & E, ×100)

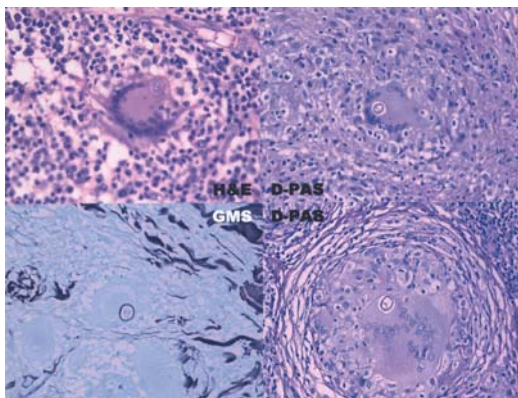


Fig. 5. Spherule phagocytized by the multinucleated giant cell (H & E, D-PAS, GMS, D-PAS, ×400)

구 및 호중구 등의 급만성 염증세포를 관찰할 수 있었음 (Fig. 3). 고배율 소견상 경한 중심부 괴사와 다핵거대세포 및 주변부의 림프구 침윤을 보이는 다양한 크기의 육아종이 관찰되었음 (Fig. 4). 다핵거대세포 내에서 탐식된 약 30 μm 크기의 구상체와



Fig. 6. Whitish, cottony colonies cultured on potato dextrose agar

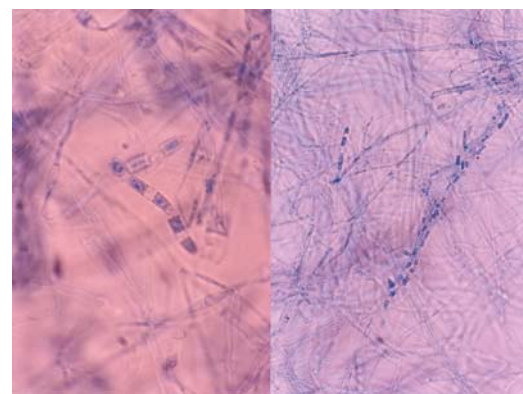


Fig. 7. Numerous vegetative hyphae and elongated arthrospores separated by clear space (Lactophenol cotton blue stain, ×400)

그 안의 많은 내포자의 모습을 확인할 수 있었고, diastase 처리한 periodic acid-Schiff (D-PAS), Gomori methenamine silver (GMS) 염색에서 다핵거대세포 내에 구상체가 탐식되어 있는 것을 확인할 수 있었음 (Fig. 5). 컴퓨터 단층촬영 유도 조직검사서 얻은 폐의 조직 소견에서 역시 육아종을 관찰할 수 있었음.

배양검사 소견: Potato dextrose agar에 corn meal agar, peptone, tween 80을 첨가한 후에 chloramphenicol 500 ml/L을 첨가한 배지에서 피부 병변의 조직을 2주간 배양한 결과 배지 표면에 회고 비교적 고 큰 솜같은 집락을 확인할 수 있으며 (Fig. 6) 이들 중 일부를 채취하여 lactophenol cotton blue 염색 후 관찰한 결과 격막이 있는 균사와 수많은 술통모양의 분절포자를 관찰할 수 있고 분절포자 사이의 공간을 볼 수 있었음 (Fig. 7).

치료 및 경과: 두 개의 피부 결절을 외과적으로 완전 절제한 후 매일 itraconazole 100 mg을 1개월 정도 복용하다가 감염내과로 전과하여 매일 itraconazole 400 mg으로 증량하여 10개월간 복용하였으나, 연속적인 흉부 방사선 검사 결과 폐 결절은 변화 없이 지속되었음. 이에 전신적 항진균제 복용한 지 4개월, 10개월 때 즉 6개월 간격으로 2차례에 걸쳐 컴퓨터 단층촬영 유도하의 폐 결절 조직 생검 및 조직 진균 배양검사를 시행한 결과 두 번 모두 균음성 소견을 보여 완치로 판정하고 치료를 종결하였음. 이후 1년 4개월간 추적 관찰하는 동안 규칙적으로 시행한 흉부 방사선 소견에서 특별한 변화 없었으며 증상의 재발 및 기타 이상 소견을 보이지 않았음.

고 찰

*Coccidioides immitis*는 미국의 남부 캘리포니아, 애리조나, 서부 텍사스와 멕시코 등의 중남미 특정 지역의 토양 속에서 발견되는 이형 곰팡이균으로 자연계나 배양 배지에서 부패균 형태로 존재하고, 사람이나 동물에서 기생 형태로 존재한다. 이 진균은 토양에서 사상균으로 성장하여 2~5 μm 크기의 분절포자를 만들고, 이 포자에 의해 감염된 숙주의 폐에서는 30~100 μm 크기의 구상체 (spherule)로 존재한다. 구상체는 반복적인 내부 분열을 통해 5~15

μm 크기의 수천개의 내포자 (endospore)를 만들고, 구상체가 파열된 후 각각의 내포자는 하나의 성숙한 구상체로 성장하여 완전한 생활환을 이루게 된다². 사람이나 동물의 조직에서 존재하는 구상체 형태는 전염력이 없으므로, 동물과 사람간, 사람과 사람간의 직접 전파는 거의 불가능하며, 단지 토양의 분절포자의 흡입에 의해서만 감염되기 때문에 호발 지역에서 오염된 먼지를 흡입하는 것이 인체 감염의 중요한 발생요소이다. 콕시디오이테스진균증은 일종의 풍토병으로 미국 남서부와 멕시코 북서부에서는 'valley fever'로 잘 알려져 있다. 미국의 호발 지역에서만 해마다 10만명 가량이 감염되는 것으로 추정되며 그 중에서 70여명이 사망하는 것으로 알려져 있지만, 국내에서는 1976년 김 등³이 피부와 폐를 침범한 파종성 콕시디오이테스진균증 1예를 처음 보고한 이후 내과와 흉부외과 등에서 피부 증상 없이 고립성 폐 결절을 보인 폐 콕시디오이테스진균증이 드물게 보고되었다⁴⁻⁶.

콕시디오이테스진균증은 환자의 약 60%에서 무증상이며, 나머지는 1~3주의 잠복기를 거쳐 급성 일차성 병변으로 발현되는데 대부분 호흡기계 증상을 나타내고 심한 경우 폐렴까지도 나타날 수 있다. 감염 1~4주 후에 90% 이상에서 치료없이 일차성 병변이 소실되고, 그 후 이 진균에 대한 평생 면역이 획득된다^{7,8}. 콕시디오이테스진균증의 폐외 전파 빈도는 모든 감염의 0.5~7%로 대부분 일차 감염 후 1년 내에 발생한다. 이러한 파종성 감염으로 진행할 위험 요소로는 숙주 인자가 중요한데, 흑인, 동양인, 히스패닉계 등의 특정 인종, 남자, 임신 여성, 면역저하자, AIDS 환자 등에서 감수성이 더 높은 것으로 보고되고 있다⁹. 폐외 파종의 가장 흔한 부위는 피부이고, 그 외에 뇌막, 뼈, 관절 등에 호발하는데, 피부 병변은 신체의 어느 부위에서도 발생할 수 있으나 흔히 안면의 중심부에 발생한다. 피부 병변은 경결성 결절, 치유되지 않는 궤양, 사마귀양관, 여드름 또는 주사양 병변 등의 형태로 나타날 수 있고, 일차성 폐 감염에 대한 피부의 과민성 반응으로 반점, 구진, 두드러기양 발진, 결절홍반, 다형홍반 등이 발생할 수 있다¹⁰⁻¹³. 그 중에서 결절홍반이나 다형홍반은 피부 과민 현상으로 진균증에 대한 면역 체계가 정상적으로 작동하는 것을 의미하

므로 일반적으로 더 좋은 예후를 나타낸다고 알려져 있다⁹.

일차성 폐 콕시디오이데스진균증은 구상체에 의해 발생한 다형핵백혈구반응으로 인해 방사선학적으로 전형적인 기관지폐렴의 형태를 보이게 되고, 이후 육아종성 염증반응을 동반하면서 대부분의 폐렴 병소는 사라지게 되지만, 심할 경우 폐의 경화, 흉막 삼출, 폐문의 인과절 비대를 보일 수도 있다. 이후 방사선학적으로 8주 이상 증상이 지속될 때, 만성 폐 콕시디오이데스진균증이라 부르게 되며 폐의 결절, 공동, 또는 진행성 폐렴의 형태를 보일 수 있다. 이 중 일차성 폐 병변의 5% 정도에서 나타날 수 있는 가장 흔한 형태인 폐 결절은 0.5~5.0 cm 크기로서, 단독으로 폐 중엽 또는 상엽의 전분절에 위치하는 경우가 많고, 그 자체는 무증상이지만 원발성 악성 종양과의 형태적 유사성으로 인해 문제가 된다. 폐 공동은 흉막 가까이 존재할 경우가 많고, 2년 이내에 50%가 자연 소실되지만, 객혈이나 중복 감염이 문제가 되기도 하고, 터진 경우에는 폐기흉이나 기관지흉막루를 형성하여 수술적 교정을 요하기도 한다¹⁴.

콕시디오이데스진균증의 진단에 있어 유행 지역에 살거나 여행한 병력이 있는 것이 임상적으로 매우 중요하며, 그 진단에 가장 유효한 방법은 병소의 조직을 배양하거나 조직검사에서 구상체의 존재를 증명하는 것이다. 그 외에 *Coccidioidin* 피부반응 검사는 감염자 대부분에서 평생 양성반응을 나타내므로, 역학적 연구에서만 제한적으로 쓰인다. 혈청학적 검사로는 *Coccidioides immitis*에 대한 항체를 검출하는 것으로, 라텍스응집시험, 한천겔확산시험 및 보체결합시험이 이용된다. 피부에 파종된 콕시디오이데스진균증은 피부 조직 생검으로 대개 진단할 수 있는데, H&E 염색 표본에서 구상체를 관찰할 수 있으며, PAS 염색이나 GMS 염색이 도움이 되기도 한다.

대부분의 환자에서 자연 치유되므로 치료가 필요하지 않으나, 뇌막염에서는 amphotericin B를 뇌척수액 내로 사용할 수 있고, 심한 급성 폐 감염에서는 amphotericin B를 정맥 내로 사용할 수 있다¹⁵. 경구 아졸계통 약물 (ketoconazole, fluconazole, itraconazole)은 콕시디오이데스진균증의 치료에 진보를 가져왔

는데, 비교적 부작용이 적고, 경구로 복용할 수 있는 장점이 있어 1일 400 mg으로 사용했을 때 약 60%의 치료반응을 보였으나 약제의 정균제적인 특성으로 인하여 치료 후 재발률이 25~35%로 높게 보고되었다^{16,17}. 따라서 실제 임상에서 폐 이외에 피부가 유일한 파종성 기관이라면, 일차적으로 아졸계통의 항진균제로 치료해야 하고, 아졸계통의 약물 치료가 실패한 경우, 면역저하자나 산모나 영아에서는 amphotericin B를 사용하는 것이 일반적인 견해이다¹⁸. 재발률을 줄이기 위해 아졸계통 약물을 1일 400 mg으로 3~6개월 정도 치료해야 하며, 임상적인 반응이 있고 난 후에도 6개월 간 추가적으로 지속적인 투약을 권고하며, 재발이 흔하므로 지속적인 추적관찰이 필요하며, 피부 병변이 국한되어 있다면 내과적 치료 대신 수술적 제거가 하나의 치료적 대안이 될 수 있다^{10~13,15,19}.

본 증례는 2개월 동안 북부 멕시코에 체류할 당시 1주일 동안 감기 증상을 경험하고 대증 치료하였으며, 귀국 후 기침과 가래를 동반한 감기 증상이 다시 발생하면서 피부 병변과 경부 인과절 종대가 동반되어 이비인후과를 통해 본과로 전과된 후 시행한 피부 조직검사를 통해 콕시디오이데스진균증으로 진단하고 독립된 피부 결절을 절제하고 전신 항진균제로 치료 (1일 itraconazole 100 mg)를 시작하였다. 환자는 계속 흉부에 불편감을 느껴 시행한 단순 흉부 방사선 소견과 컴퓨터 단층촬영 상에 고립성 폐 결절이 발견되어 감염내과로 전과되어 10개월간 1일 itraconazole 400 mg을 투여하면서 4개월, 10개월째 모두 2차례에 걸쳐 컴퓨터 단층촬영 유도 조직진균 배양검사를 시행하여 계속 균음성을 보여 치료를 종결하였다. 이후 1년 4개월간 추적관찰하면서 규칙적으로 시행한 흉부 방사선 소견에서 결절의 변화 및 이상 소견이 없었으며, 임상 증상의 재발 또는 기타 이상 소견이 없는 상태이다.

이에 저자들은 북부 멕시코에 2개월 간 체류한 적이 있는 32세 남자에서 피부와 림프절 침범을 동반한 고립성 폐 결절을 보여 피부 결절의 외과적 절제와 10개월 간의 장기적인 전신 항진균제 투여로 치료한 파종성 콕시디오이데스진균증 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Theo NK, Joshua F. Coccidioidomycosis a reemerging infectious disease. *Emerg Infect Dis* 1996; 3: 192-199
2. Levinson W, Jawetz E. *Medical microbiology and Immunology*. 5th ed.: Appleton & Lange, 1992: 267-268
3. 김중환, 김명애, 양순균 등. Coccidioidomycosis 1예. *대피지* 1976; 14: 73-80
4. Swatek FE. Ecology of *Coccidioides immitis*. *Mycopathol Mycol Appl* 1970; 41: 3-12
5. 임건일, 우준희, 정연태, 어수택, 박춘식. 폐 Coccidioidomycosis 1예. 결핵 및 호흡기 질환 1990; 37: 440-444
6. 양현숙, 이재천, 임채만 등. 고립성 폐 결절상을 보인 콕시디오이데스진균증 1예. 결핵 및 호흡기 질환 1999; 46: 266-272
7. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1077-1082
8. Galgiani J. Coccidioidomycosis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1997; 17: 188-204
9. Hobbs ER. Coccidioidomycosis. *Dermatol Clin* 1989; 7: 227-239
10. Bonifaz A, Saul A, Galindo J, Andrade R. Primary cutaneous coccidioidomycosis treated with itraconazole. *Int J Dermatol* 1994; 33: 720-722
11. Cardone JS, Vinson R, Anderson LL. Coccidioidomycosis: the other great imitator. *Cutis* 1995; 56: 33-36
12. Marrero GM, Glinick SE, Wilkel CE, Passero MA. Nonhealing neck ulcers. *Arch Dermatol* 1988; 134: 365-368
13. Ingelman JD, Smith BJ, Rosen T, Tschen JA. Persistent facial plaque coccidioidomycosis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 937-940
14. Johnson PC, Sarosi GA. The endemic mycosis: surgical considerations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 7: 95-103
15. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, et al. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 658-661
16. Graybill JN, Stevens DA, Galgiani JN, Dismukes WE, Cloud GA. Itraconazole treatment of coccidioidomycosis. *NAIAD Mycoses Study Group*. *Am J Med* 1990; 89: 282-290
17. Oldfield EC, Bone WD, Martin CR, et al. Prediction of relapse after treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1205-1210
18. Kim A, Parker SS. Coccidioidomycosis: case report and update on diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 743-747
19. Pappagianis D. Coccidioidomycosis. *Semin Dermatol* 1993; 12: 301-309