

당뇨와 의인성 쿠싱 증후군 환자에서 폐와 피부에 병발한 콕시디오이데스 진균증

한림대학교 의과대학 내과학교실, 영상의학과¹

한승용, 김철홍, 손광표, 김진경, 변현우, 김영순, 정인경, 우흥정, 현인규, 정기석, 이일성¹

A Case of Disseminated Coccidioidomycosis Involving Lung and Skin in Patient with Diabetes Mellitus and Iatrogenic Cushings Syndrome

Seung Yong Han, M.D., Cheol Hong Kim, M.D., Kwang Pyo Son, M.D., Jin Kyung Kim, M.D., Hyeon Woo Byun, M.D., Young Soon Kim, M.D., In Kyung Jeong, M.D., Heung Jeong Woo, M.D., In-Gyu Hyun, M.D., Ki-Suck Jung M.D., Eil Seong Lee, M.D.¹

Department of Internal Medicine and Radiology¹, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Coccidioidomycosis is caused by a dimorphous fungus, *Coccidioides*, which consists of two species, *C. immitis* and *C. posadasii*. Although these organisms are genetically distinct and do not exchange DNA, they appear identical phenotypically and the disease or immune response to the organisms is also identical. *Coccidioides* grows as a mycelium in the soil and is mainly found in Southwestern United States, northwestern Mexico, and Argentina. An infection usually results from inhaling the spores of the fungus in an endemic area. Patients with a localized infection and no risk factors for complications often require only a periodic reassessment to demonstrate the resolution of the self-limited process. However, patients with extensive spread of infection or high risk of complications as a result of immunosuppression or other preexisting factors require a variety of treatment strategies such as antifungal therapy, surgical debridement, or both.

Korea is not endemic area of a coccidioidomycosis. We report a case of disseminated coccidioidomycosis involving the lung and skin, which was detected incidentally after sunburn in a 69 year-old Korean male with diabetes mellitus and iatrogenic Cushings syndrome, with a review of the relevant literature. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 58: 399-403)

Key words : Coccidioidomycosis, Sunburn, Diabetes mellitus, Cushings syndrome

서 론

콕시디오이데스 진균증은 미국 남서부, 멕시코의 북서부 및 아르헨티나의 건조한 사막지역에서는 흔한 풍토병으로 흙 속의 *Coccidioides*의 흡입에 의해 감염된다. *Coccidioides*에는 형태학적 및 면역학적으로 감별이 힘든 *C. immitis*와 *C. posadasii*의 두 종류가 있다¹. 초감염은 'valley fever'라고도 불리우는데 대부분

은 호흡기계를 침범하여 증상을 보이거나 간혹 고열, 발진, 인후통, 무력감 및 두통 등의 전신증상을 유발하기도 한다. 이러한 'valley fever'와 급성 콕시디오이데스 폐렴은 대개는 자연 치유되나 일부는 진행하여 늑막 병변, 폐실질의 괴사 및 공동을 형성하기도 한다. 특히 면역억제 상태에 있는 환자는 파종성 콕시디오이데스 진균증으로 발현하여 치명적일 수 있다. 다행히, 우리나라는 콕시디오이데스 진균증의 호발지역이 아니다. 하지만, 유행지역에 대한 해외여행 경험이 있거나 귀국한 이민 거주자에서 고립성 폐 결절 혹은 진단이 잘 안되는 폐렴의 경우, 폐 콕시디오이데스 진균증을 감별진단에 포함시켜야 한다는 보고가 있었다. 이에 저자들은 유행지역 혹은 해외 이민 거주자가 아닌 내국인에서, 일광화상 후 생긴 피부 병변 치료도중 폐와 피부를 동시에 침범한 파종성 콕시디오이데스 진균증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

Address for correspondence : **In-Gyu Hyun, M.D.**

Department of Internal Medicine, Hallym University
Hangang Sacred Heart Hospital, 94-200

Yeoungdeungpo-Dong, Yeoungdeungpo-Gu, Seoul,
150-020, Korea

Phone : 02-2639-5001 Fax : 02-2677-9756

E-mail : ighyun@hallym.ac.kr

Received : Jan. 26. 2005

Accepted : Mar. 30. 2005

증례

환자 : 김O대, 69세, 남자

주소 : 좌측 및 우측 상완의 피부 병변

현병력 : 해외여행을 다녀온 적이 없었던 내국인으로 내원 1달 전 낚시 도중 일광화상으로 인한 양측 상완의 가려움증과 피부 발진으로 인근 피부과에서 치료 받았으나 호전되지 않고 병변이 악화되어 피부이식 등의 성형외과적 처치가 필요하여 입원하였다. 치료 도중 흉부 X-선 검사에서 우상엽에 공동성 병변이 관찰되어 이에 대한 검사 및 치료를 위해 호흡기내과로 전과 되었다.

과거력 : 퇴행성 관절염. 그 외 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

개인력 : 흡연력 100갑년

약물 복용 과거력 : 퇴행성 관절염으로 ‘뇌신(진통제의 일종)’을 20여년 이상 장복

전신문진 : 전신 쇠약(+), 발열(-), 호흡곤란(-), 기침(-), 객담(+), 오심(+)

이학적 소견 : 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수는 분당 80회, 체온은 36℃, 호흡수는 분당 18회였다. 의식은 명료하였으며, 만성 병색과 월상안을 보이고 있었으며 결막과 공막에는 특이소견 없었다. 촉진되는 임파절 종대는 없었으며, 흉부 검진에서 양쪽 폐는 대칭적으로 팽창되었고, 악설음은 들리지 않았다. 복부 검진에서는 복부 비만, 다혈색 및 복부에 자색 선조 등을 보여주었으며, 왼쪽 팔에는 피부 발적 및 결손으로 화농성 삼출이 배출되고 있었다(Fig. 1).

검사실 소견 : 말초 혈액 검사에서 백혈구 13,000/mm³, 혈색소 11.4 g/dL, 적혈구용적율 30%, 혈소판 242,000/mm³였다. 혈청 화학검사서 BUN 33 mg/dL, creatinine 1.1 mg/dL, 총 단백 5.8 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, AST 38 IU/L, ALT 43 IU/L, alkaline phosphatase 247 IU/L 및 LDH 739 IU/L 였다. 혈청 전해질 검사에서 Na⁺ 145 mEq/L, K⁺ 5.0 mEq/L, Cl⁻ 106 mEq/L 였다. 혈청 당화 혈색소(HbA1c)는 9.2% 였다. ACTH 자극검사서 혈청 코르티솔은 0.4 µg/dL (basal) → 3.1 µg/dL (at 30 min) → 3.2 µg/dL (at 60 min)였으며, 알도스테론은 35.9 pg/mL (basal) → 79.8 pg/mL (at 30 min) → 66.7 pg/mL 였다. 객담 항산균 도말 및 배양검사는 3차례 모두 음성 이었다.



Figure 1. Skin lesion of the left forearm due to sunburn.

방사선학적 소견 : 흉부 X-선 사진에서 우측 상부에 결절성 음영이 관찰되었으며, 흉부전산화단층촬영에서 우상엽에 불규칙한 경계를 가진 공동성 결절이(Fig. 2), 좌상엽에는 섬유결절성 경화가 관찰되

었다.

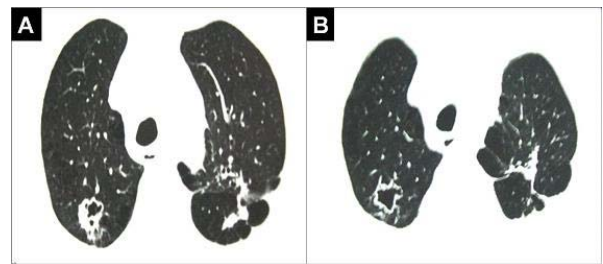


Figure 2. Chest CT scan showed a cavitary nodule in the RUL and fibronodular opacities in the LUL upon admission (A) and thinning of the cavitary wall in the RUL after anti-fungal therapy for 1 month (B).

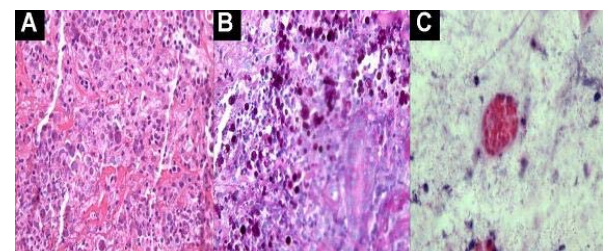


Figure 3. Skin biopsy of the left forearm showed numerous microorganisms of the spherules form with multiple endospores. The scattered endospores form singly or diffusely in the macrophages mainly located in the dermis (A : H & E stain, ×400, B : PAS stain, ×200). The sputum cytology showed many spherules (only one spherule can be seen in the figure) with multiple endospores (C : Papanicolaou stain, ×400)

었다. 우하엽의 상분절에는 간유리 음영이 산재되어 관찰되었다.

병리소견 : 왼쪽 팔의 피부 병변을 절개하여 조직 검사를 시행하였다. 표피와 피하조직에 궤양을 동반한 급성 염증 소견이 있었다. 많은 내포자(endospore)를 가진 소구체(spherule)들과 내포자가 관찰되었는데, 내포자들은 단독으로 혹은 대식세포 안에 함유된 형태였다. 이들 미생물들은 주로 진피층에서 광범위하게 관찰되었다. 객담 세포검사에서도 20개 이상의 많은 내포자를 지닌 소구체들이 많이 관찰되었다(Fig. 3).

임상경과 : 환자는 당뇨와 의인성 쿠싱 증후군환자에서 일광화상 후 폐와 피부를 침범한 파종성 콕시디오이데스 진균증으로 진단하였다. 그리하여 인슐린 피하주사, PD 5 mg/day, Itraconazole 400mg/day로 치료 시작하였다. 치료 한 달 후에 시행한 흉부 전산화단층 촬영에서 우상엽의 공동 벽이 더 얇아진 소견을 보였으며(Fig. 2) 우하엽 상분절의 간유리 음영도 호전되는 양상을 보여주었다. 그 후 Itraconazole에 의한 심한 간독성이 발생하였으나 약제 중단 후에는 정상으로 회복되어 다시 투여하였다. 임상적 및 방사선학적으로 큰 변화없는 상태에서 퇴원하여 외래 치료 중 치료개시 1개월 이후로는 추적 소실되어 경과를 확인할 수 없었다. 치료 개시 5개월째 고열과 호흡곤란을 동반한 폐혈증 증세로 내원하여 치료에 임했으나 사망하였다.

고 찰

콕시디오이데스 진균증은 흙 속에 존재하는 *Coccidioides* 포자(arthroconidia)의 흡입에 의한 감염질환이다. 대개는 호흡기감염으로 시작하며, *Coccidioides*에는 *C. immitis*와 *C. posadasii*의 두 종류가 있음이 최근에 밝혀졌으며 이 둘은 형태학적으로나 면역학적으로 감별이 매우 힘든 것으로 알려져 있다. 세계적인 유행지역은 미국 남서부, 멕시코 북서부 및 아르헨티나의 건조한 사막지역이다. 특히 미국 남서부의 애리조나 남부, 캘리포니아 중부 및 서부 텍사스에서는 해마다 약 100,000명의 감염자가 생기는 것으로 보고되

는데², 이중 1/3에서 2/3는 무증상 감염이며 임상증상이 있는 경우는 대부분 급성 혹은 아급성 호흡기 증상으로 발현한다. 국내에서는 1978년의 증례와³ 1996년의 부검 예를⁴ 제외하고는 유행지역 여행자 혹은 이민 거주자에서 발생한 경우가 대부분이다⁵⁻⁷. 최근에 보고된 증례들을 보면, 해외 여행자 혹은 이민 거주자에서 고립성 폐결절 혹은 진단이 잘 안되는 폐렴의 경우 감별진단에 폐 콕시디오이데스 진균증을 포함시킬 것을 주문하고 있다.

진균학적인 측면에서 보면, *Coccidioides*는 두 형태 곰팡이(dimorphic fungus)이다. 즉, saprobic phase (environmental phase)와 parasitic phase(tissue phase)를 갖는다. 균사형(mycelial form)은 saprobic phase를 대변하는데 유행지역의 토양에서 성장하여 arthroconidia (< 10 μm)로 불리우는 포자(spore)를 형성하게 된다. 이 포자가 성숙함에 따라 안정적인 상태가 되어 동물 혹은 사람에게 공기감염을 일으키게 된다. 숙주에 들어온 포자는 parasitic phase를 겪으며 성장하게 된다. 이 과정에서 포자는 소구체(spherule)라 불리우는 다핵구조의 구형으로 전환된다. 이 소구체는 성장함에 따라 수많은 내포자를 유리하게 되며 배출된 내포자는 성장하여 또다시 새로운 소구체를 형성하게 된다. 어찌다가 공기 중으로 배출된 소구체는 흙속에서 균사형으로의 생활사에 접어들기도 한다. 드물게 균사가 조직 특히 폐의 공동에서 발견되는 경우도 있다.

*Coccidioides*가 병원성을 획득하는 기전에 대해서는 아직도 확실하게 밝혀지지 않고 있다. 요소분해효소(urease)와 세린 단백분해효소(serine proteinase)를 양산하는 내포자가 아마도 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다. 단백분해효소는 항체와 옵소닌(opsonin)을 분해할 것이며 elastase 활성을 갖는 효소는 폐 안의 결합조직기질의 분해 및 진균의 확산을 도와 염증 반응을 촉진하여 결국에는 주변 폐 실질의 손상으로 이어진다⁸.

콕시디오이데스 초감염 환자의 약 60%는 증상이 없다. 나머지 40%에서 기침, 고열, 오한, 흉막통 등의 호흡기 증상에서부터 피로, 쇠약, 오심, 관절통 및 근육통 등의 전신증상을 일으킨다. 다형홍반 및 결절홍반의 피부발진이 생기기도 한다. 흉부 X-선 이상은

증상이 있는 환자의 약 1/3에서 보일 수 있는데 대부분은 동측의 폐문 입상절 종대를 동반한 폐 침윤 소견이다. 드물게 늑막 삼출이 대량으로 올 수도 있다. 대개는 2-3주가 지나면 저절로 회복되는데 약 5%에서는 폐에, 1% 미만에서는 폐 이외의 다른 장기에 이상소견을 남긴다고 한다⁹.

호흡기계 임상소견으로는 크게 폐 결절, 공동, 미만성 폐렴 형태로 나타날 수 있다. 폐 결절은 초감염 폐렴 환자의 약 5%에서 생기는데 대부분은 임상적으로 큰 문제를 야기하지는 않는다. 공동은 급성 콕시디오이데스 폐렴 환자의 약 5%에서 이환되는데, 늑막근처에 얇은 벽의 공동이 단독으로 보이는 경우가 전형적이며 증상은 없는 경우에서부터 기침, 흉통, 객혈 등이 생길 수 있다. 이 공동은 드물게 늑막으로 파열하여 기흉, 농흉 등의 합병증을 유발하기도 하며¹⁰ 공동 안에서 균종(mycetoma)이 생겨나기도 한다. 미만성 폐렴은 빠르게 진행하여 호흡부전 등의 치명적인 상태에 이르게 할 수 있는데 특히 면역저하 환자들에서 문제가 된다. 일부는 만성적으로 진행하여 섬유화 혹은 공동성 병변으로 인해 수년 동안 호흡기 증상 및 체중 감소, 고열 등을 보이기도 한다.

콕시디오이데스 진균증의 폐 외 임상증상 발현은 대부분 혈행성 전파에 의해서이며 최초 감염 후 불과 몇 달 만에 올 수도 있다. 콕시디오이데스 뇌막염은 시기적절한 진단과 치료가 이루어지지 않을 경우 사망률이 매우 높으므로 각별한 주의가 요구된다¹¹. 그 밖에 피부, 뼈, 관절, 눈, 후두, 복막, 신장 등의 거의 모든 장기를 침범할 수 있으며 이중 피부를 침범하는 경우가 가장 흔하다.

확진은 임상검체에서 배양을 통해 진균을 동정하면 된다. 또한 조직이나 세포검사에서 많은 내포자를 지닌 성숙 소구체가 관찰되면 진단에 결정적인 단서를 제공하게 된다. 본 증례의 경우에서도 비록 배양에는 실패하였지만 피부조직검사에서 많은 내포자가 단독으로 혹은 대식세포에 함유된 형태로 관찰되었으며 또한 많은 내포자를 가진 소구체도 관찰되었다. 객담 세포검사에서 많은 내포자를 지닌 소구체가 많이 관찰되어 콕시디오이데스 진균증으로 진단하였다. 그 밖에 콕시디오이데스 항체와 항원을 찾는 검사와

DNA 검사가 진단에 도움을 주기도 한다^{12,13}.

진단이 된 모든 환자에서 치료를 요하지는 않으며 임상적 상황을 고려하여 치료에 임해야 한다¹⁴. 사용 약제는 Amphotericin B (50mg-70 mg/day), Liposomes of Amphotericin B (500 mg/day), Ketoconazole (400-600 mg/day), Fluconazole (400-2,000 mg/day), Itraconazole (400-600 mg/day) 등이 있다. 증상이 없는 폐결절의 경우는 항균제 처방없이 경과를 관찰하면 되나 공동이 있으면 얘기가 달라진다. 증상이 있으면 대개 항진균제 등의 치료를 하고 설사 증상이 없다 하더라도 공동의 파열, 균종 등의 합병증이 올 수 있으므로 상당 기간 동안 추적관찰이 필요하며 언제든 수술적 절제가 필요할 수 있음을 염두에 두어야 한다. 본 증례에서 처럼 폐와 피부 등 폐 이외의 다른 장기를 동시에 침범한 파종성 콕시디오이데스 진균증에 대해서는 항진균제를 치료를 해주어야 하며, 치료기간에 대해서는 의견이 분분하나 감염증이 조절된 후 최소 6개월은 추가치료를 해주어야 한다고 한다¹⁵.

국내에서처럼 콕시디오이데스 진균증의 유행지역이 아닌 지역에서 폐 결절, 공동 및 미만성 폐렴의 경우 감별진단에 포함시켜야 할지는 임상적으로 판단할 수 밖에 없을 것이다. 본 증례에서 오랫동안 간과해 온 당뇨와 의인성 쿠싱 증후군이 콕시디오이데스 진균증의 위험인자로 작용했는지는 확실하지 않다. 그러나 당뇨병 등의 만성 소모성 질환이 있는 상태에서 피부 병변이 잘 낫지 않고 흉부 X-선상 폐에 한 개의 공동이 있을 때에는 혹시 콕시디오이데스 감염증 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 사료된다.

요 약

우리나라는 콕시디오이데스 진균증의 유행지역이 아니기 때문에 유행지역에 대한 해외여행자나 이민거주자가 아니면 임상적으로 의심하기가 쉽지 않다. 저자들은 해외여행력과 이민거주자가 아닌 내국인으로 당뇨와 의인성 쿠싱 증후군을 오랫동안 간과해 왔던 상태에서 일광화상 후 생긴 피부상처 치료도중 우연히 파종성 콕시디오이데스 진균증을 진단하게 되었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

감사의 글

본 증례의 피부병리소견에 대해 검토해 주시고 많은 조언을 해 주신 울산의대 병리학교실 노재윤 선생님께 깊은 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. *Molecular and phenotypic description of Coccidioides posadasii sp. Nov., previously recognized as the non-California population of Coccidioides immitis.* *Mycologia* 2002; 94:73-84.
2. Galgiani JN. *Coccidioidomycosis: a regional disease of national importance.* *Ann Intern Med* 1999;130: 293-300.
3. Choi TY, Kim CW, Kim KH. *A case of Coccidioidomycosis.* *Korean J Pathol* 1978;12:199-205.
4. Woo JH, Lee JS, Lee DW, Jin SY, Kim DW, Lee WG. *A case of disseminated Coccidioidomycosis: autopsy report.* *J Korean Med Sci* 1996;11:258-64.
5. Lim GI, Woo JH, Chung YT, Uh ST, Park CS. *A case of pulmonary Coccidioidomycosis.* *Tuberc Respir Dis* 1990;37:440-4.
6. Jang J, Lee HJ, Lee I, Cho YK, Kim HJ, Sohn KH. *The first imported case of pulmonary Coccidioidomycosis in Korea.* *J Korean Med Sci* 1999;14:206-9.
7. Shin JS, Lee IS, Shin C, Kim A. *Pulmonary Coccidioidomycosis diagnosed in an immigrant.* *Tuberc Respir Dis* 2001;51:448-52.
8. Resnick S, Pappagianis D, McKerrow JH. *Proteinase production by the parasitic cycle of the pathogenic fungus Coccidioides immitis.* *Infect Immun* 1987;55: 2807-15.
9. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. *Coccidioidomycosis.* *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:41-57.
10. Cunningham RT, Einstein H. *Coccidioidal pulmonary cavities with rupture.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:172-7.
11. Einstein HE, Holeman CW Jr, Sandidge LL, Holden DH. *Coccidioidal meningitis: the use of amphotericin B in treatment.* *Calif Med* 1961;94:339-43.
12. Galgiani JN, Grace GM, Lundergan LL. *New serologic tests for early detection of Coccidioidomycosis.* *J Infect Dis* 1991;163:671-4.
13. Beard JS, Benson PM, Skillman L. *Rapid diagnosis of Coccidioidomycosis with a DNA probe to ribosomal RNA.* *Arch Dermatol* 1993;129:1589-93.
14. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. *Practice guideline for the treatment of Coccidioidomycosis.* *Clin Infect Dis* 2000; 30:658-61.
15. Galgiani JN. *Coccidioidomycosis.* *Curr Clin Top Infect Dis* 1997;17:188-204.