

고려대학교 의과대학 내과학교실

김정하, 허규영, 정기환, 정혜철, 박대원, 이승룡, 이상엽, 김제형, 손장욱, 신철, 심재정, 인광호, 강경호, 유세화

Disseminated Coccidioidomycosis Presenting with Miliary Nodules

Jung Ha Kim, M.D., Gyu Young Hur, M.D., Ki Hwan Jung, M.D., Hae Chul Jung, M.D., Dae Won Park, M.D., Sung Yong Lee, M.D., Sang Yeub Lee, M.D., Je-Hyeong Kim, M.D., Jang Uk Shon, M.D., Chol Shin, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., Kwang Ho In, M.D., Kyung Ho Kang, M.D., Se Hwa Yoo, M.D.

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

Coccidioidomycosis is a rare systemic fungal infection in Korea. However, the incidence of coccidioidomycosis has recently begun to increase due to the increasing incidence of people traveling overseas to endemic areas. In previously reported cases of coccidioidomycosis in Korea, the radiographic findings usually showed a solitary pulmonary nodule, pleural effusion, cavitation, and hilar lymphadenopathy, but no miliary nodules. We report a case of disseminated coccidioidomycosis with miliary nodules in an immunocompetent patient. A 32 year old male, who had traveled in Corona, New Mexico, USA, was admitted for an evaluation of persistent cough with fever. Chest radiography revealed initially diffuse multiple small nodules that appeared to be miliary tuberculosis. However, a subsequent evaluation revealed that he had disseminated coccidioidomycosis.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 97-101)

Key words : Fungi, Coccidioidomycosis, Pulmonary nodules

증례

환자 : 구 O O, 남자 32세

주소 : 발열 및 기침

현병력 : 환자는 내원 3개월 전 미국 뉴멕시코주 코로나로 여행을 간 후, 미국에 체류하던 중, 2개월 전부터 기침, 발열, 근육통 등의 증상이 발생하였다. 2주 전부터 미국 소재 병원에서 폐렴 의심 하에 항생제 치료 받았으나 증상의 호전이 없어, 결핵의 가능성에 대해 검사를 받다가, 1주 전부터는 얼굴 및 상반신에 피부 발진이 발생하고 기침, 발열 등의 증상이 악화되어 귀국 후 본원으로 내원하였다.

과거력 : 3년 전 부신백질이영양증 (Adrenoleukodystrophy) 진단

사회력 : 하루 한 갑씩 10년간 흡연력.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 130/70 mmHg, 맥박수 92회/분, 호흡수 24회/분, 체온 37.4°C이었다. 의식은 명료하였으나 급성 병색을 띠고 있었고, 얼굴 및 체부에서 가피와 미란을 동반한 구진이 관찰되었다. 심음은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았으며 호흡음도 정상이었다. 사지검사서 청색증이나 곤봉지는 없었고, 하지에서 함몰부종이 관찰되었다.

검사실 소견 : 말초혈액검사서 백혈구 23,460/mm³ (호중구 63%, 림프구 8%, 호산구 22%, 단핵구 1%), 혈색소 14.1 g/dL, 혈소판 257,000/μL 이었다. 일반화학검사서 혈중요소질소 17.2 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.9 mg/dL, AST 24 IU/L, ALT 32 IU/L, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL이었다. 면역혈청검사서 IgE 1479 IU/mL (정상치; 0-20 IU/mL)로 증가되었고, 투베르쿨린 검사는 음성이었다. 부신기능검사는 오전 8시에 측정된 혈청 cortisol 16.6 μg/dL (정상치; 5-25 μg/dL), ACTH 19.1 pg/mL (정상치; 10-60 pg/mL)로 정상이었다.

방사선 소견 : 입원 당시 단순 흉부 방사선 사진 (Figure 1A)과 고해상도 흉부 전산단층촬영 사진 (Figure 1B)에서 2mm 미만의 중심소엽 및 흉막하 속

Address for correspondence : **Chol Shin, M.D.**,
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine, Korea University
Ansan Hospital 516, Gojan-1-dong, Danwon-gu, Ansan,
425-707 Korea
Phone : +82-31-412-5603 Fax : +82-31-412-5604
E-mail : chol-shin@hanmail.net
Received : Nov. 2. 2005
Accepted : Dec. 5. 2005

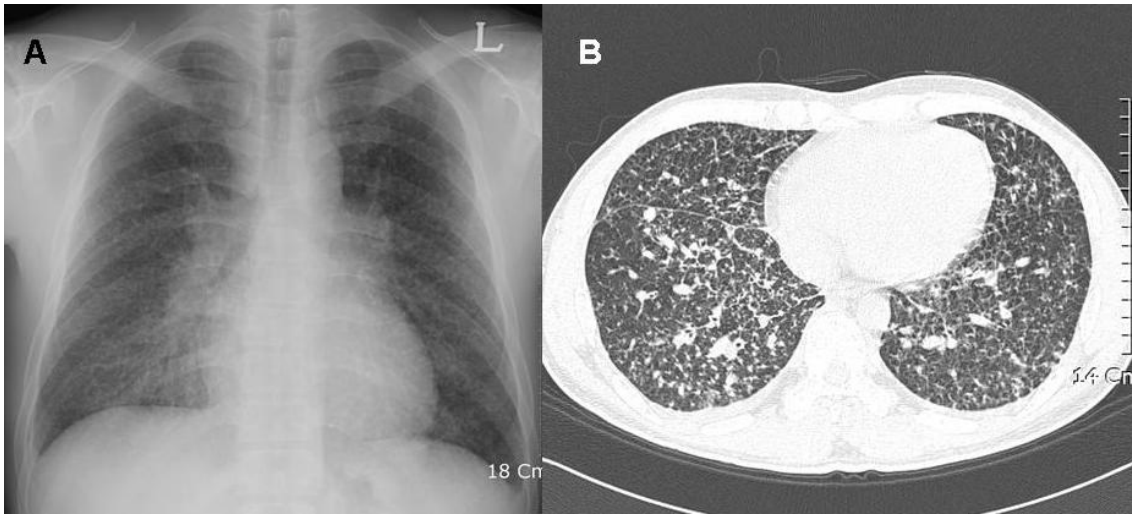


Figure 1. Chest radiography (A) and high resolution computed tomography (B) on admission showed diffuse, multiple, and small nodules with interlobular septal thickening on both whole lung field.

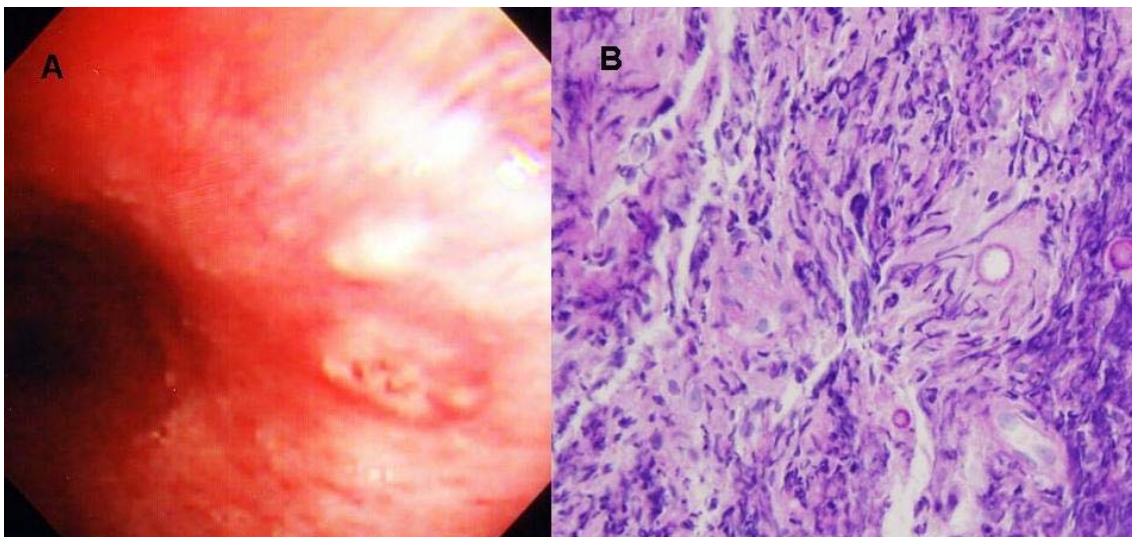


Figure 2. Bronchoscopic examination showed whitish, nodular lesion on bronchial mucosa of left main bronchus (A) and histologic findings of specimens obtained by bronchoscopic biopsy (B) showed a marked eosinophilic infiltration and a few spherules (hematoxylin and eosin, ×200).

립성 결절들이 양 폐야 전반에서 관찰되었다. 소엽간 및 소엽내 중격비후는 양측 폐에서 모두 관찰되었으나, 주로 하부 폐에서 두드러졌다.

기관지내시경 및 생검 소견 : 기관지내시경 검사에서는 전 기관지에서 백색의 작은 결절들이 관찰되었다 (Figure 2A). 우폐하엽 기관지에서 기관지 세척 검사를 시행하였고, 이에 대한 항산균 도말 검사는 음성 소견을 보였다. 기관지 점막의 결절에 대한 병리 소견에서는 호산구의 증가와 함께 다수의 구상다핵

세포가 관찰되었으며 부분적인 내구소체의 증가를 보였다 (Figure 2B). 우하폐엽 기저분절에서 시행한 경기관지 생검의 병리 소견에서는 호산구 및 조직구의 침윤을 동반한 염증 소견이 관찰되었다.

피부생검 소견 : 얼굴, 체부 및 하지에서 농포와 가피가 관찰되었고 (Figure 3A), 오른쪽 관자놀이에서 시행한 생검의 병리 소견에서는 내구소체를 포함하고 있는 구상다핵세포가 보이는 만성 육아종성 염증이 관찰되었다 (Figure 3B).

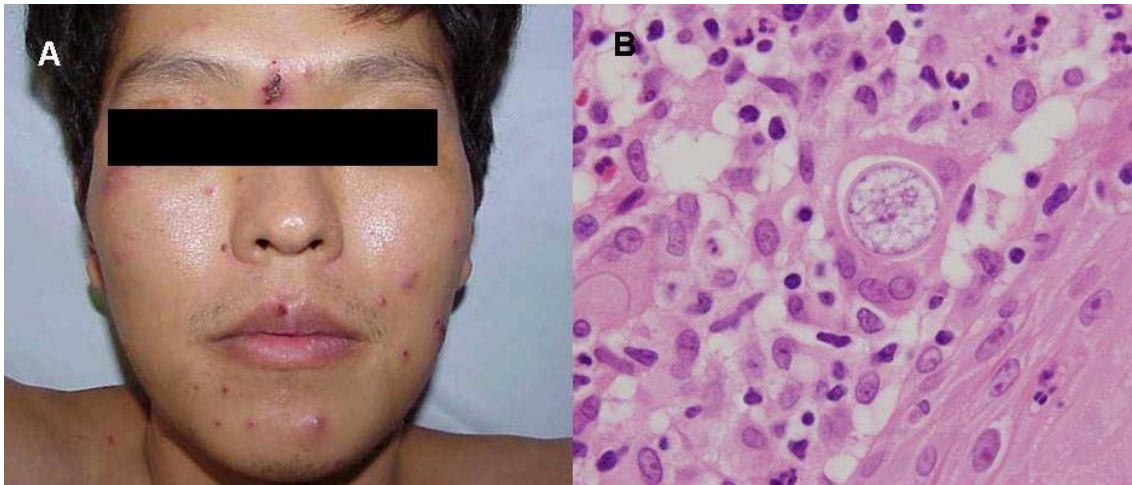


Figure 3. Pustules on facial skin (A) and histologic findings of specimens obtained by excisional skin biopsy (B) showed chronic granulomatous inflammation with thick-walled mature spherules containing endospores (hematoxylin and eosin, $\times 400$).

치료 및 경과 : 입원 당시 임상소견 및 방사선학적 소견으로, 속립성 결핵 의심하였다. 하지만 환자의 여행력, 동반된 피부 병변, 말초혈액검사에서의 호산구 증가증 및 혈청 총 IgE의 증가 등의 소견으로 결핵이 아닌 다른 질환의 가능성을 생각하였다. 기관지 점막의 결절 및 피부 병변에 대한 조직검사서 내구소체를 포함하는 구상다핵세포의 소견이 보여 콕시디오이테스 진균증으로 진단하였다. 입원 시 시행한 콕시디오이테스 항체 검사에서 *Coccidioides* complement fixation 1:16, *Coccidioides* immunodiffusion-IgG 는 음성이었으나, 1개월 후에 시행한 추적 검사에서 *Coccidioides* complement fixation 1:64, *Coccidioides* immunodiffusion-IgG 는 양성이었다. 진단 후 Amphotericin B 를 1 mg/kg의 용량으로 정주하여 38일간 총 1.93 g까지 투여하였으나 흉부방사선 및 증상이 호전되지 않아, Caspofungin으로 치료제를 전환하였다. 이후 환자는 Caspofungin 투여 40일 경부터 흉부방사선 사진과, 발열 및 기침 등 증상 호전되었으며, 현재 외래에서 경구 Fluconazole 투여하며 경과 관찰 중이다.

고 찰

콕시디오이테스 진균증은 이미 1970년대 후반부터 국내에서도 증례 보고가 있었으나 흔한 질환은 아니

다¹. 그러나 최근 들어 콕시디오이테스의 유행지역으로 알려진 미국 남서부 캘리포니아주, 뉴멕시코주, 텍사스주, 아리조나주 등으로 이민 후 거주하는 교포들과 여행객들이 늘어나면서 귀국 후, 콕시디오이테스 진균증으로 진단받는 경우가 증가하고 있다²⁻⁴.

콕시디오이테스 진균증은 토양 속에 존재하는 *Coccidioides Immitis* (*C. immitis*)의 감염에 의해 발생한다. *C. immitis*는 부패기 (saprobic phase)와 기생기 (parasitic phase)의 생활주기를 갖는데, 토양에서 자라는 부패기의 균사체 (mycelia)에서 생성되는 분절홉씨 (arthroconidium)의 흡입을 통해서 감염된다. 이후 기생기 동안 분절홉씨는 숙주의 폐내에서 구상다핵세포 (spherule)로 자라면서, 내구소체 (endospore)를 기하급수적으로 분비하여 임상증상을 일으키게 된다⁵.

*C. immitis*에 감염된 환자 중 60% 이상에서는 증상이 없거나, 상기도 감염과 유사한 경미한 증상만을 보인다. 40% 정도에서 보이는 급성 감염의 가장 흔한 임상양상은 기침, 객담, 흉통 등의 호흡기 관련 증상 및 발열, 무기력증 등의 전신 증상이다. 이들 중 5-10%에서는 결절, 말초부위의 얇은 공동 등의 후유증을 남기며 0.5-1%에서 만성 감염으로 진행한다. 특히 HIV 감염, 고용량의 스테로이드 치료를 받는 경우, 항암화학요법 치료를 받는 경우, 이식수술을 받았던 경우와 같이 세포 매개 면역이 저하되어 있을 때에는

파종성 전신 질환으로 진행한다고 알려져 있다^{5,6}. 하지만 면역력이 정상인 사람에서도 드물게 파종성으로 진행할 수 있다⁷.

콕시디오이데스 진균증의 방사선학적 소견은, 급성 감염의 경우 부분적인 폐실질의 경화가 가장 흔하며, 경계가 명확한 균질의 대엽성부터 부분적 무기폐를 동반한 침윤까지 다양하게 나타날 수 있다. 또한 약 20%에서 폐문의 임파절 종대가 관찰될 수 있다. 흉막 침범으로 인해 약 20% 정도에서 소량의 흉수가 발생할 수 있고, 드물게는 기흉이 발생한다. 만성 감염의 경우 결절, 공동, 균종 (fungal ball), 섬유화, 석회화 등의 소견을 보일 수 있다⁶⁻⁸. 또한 본 증례의 경우와 같이 속립성 결절로 나타날 수 있는 데⁹, 면역결핍 환자에서 파종성 콕시디오이데스 진균증이 발생한 경우에 흔하게 보이나, 드물게 정상면역 환자에게서도 보고되는 경우가 있다⁷. 국내에서 보고된 콕시디오이데스 진균증의 경우 대부분 고립성 폐결절의 형태를 나타냈고, 드물게 폐문 및 종격동 임파절 종대를 보이기도 했지만²⁻⁴, 속립성 폐결절의 양상을 보인 경우는 없었다. 콕시디오이데스 진균증의 전형적인 조직학적 소견은 내구소체를 갖고 있는 특징적인 구상다핵세포의 존재 및 만성 육아종성 염증의 동반으로, Periodic Acid-Schiff 염색, Gomori's Methenamine Silver 염색에서 내구소체 및 구상다핵세포가 잘 관찰된다.

콕시디오이데스 진균증의 기관지내시경 소견으로는 급성기에 후두 염증으로 인한 급성 기도 폐쇄¹¹, 기관 및 기관지 점막의 염증 및 홍반이 관찰될 수 있고, 만성기에는 종물, 결절, 과립 형태의 다양한 점막 및 점막하 염증 소견을 볼 수 있다^{10,11}. 피부 병변으로는 고립성 육아종성 판, 사마귀양 육아종, 피하농양, 구진, 결절, 농포 등의 다양한 형태로 나타나며, 주로 두 경부에서 흔히 관찰된다^{11,12}.

본 증례의 환자는 단순 흉부 방사선 사진과 고해상도 흉부 전산화 단층 촬영에서 속립성 폐결절의 소견을 보여, 내원 초기에는 국내에서 가능성이 높은 질환인 속립성 폐결핵의 진단 가능성을 생각하였다. 하지만 환자의 여행력, 검사실 소견, 피부 병변 등으로 미루어 보아, 결핵 이외의 가능성이 높아 기관지점막 및

피부조직 생검을 시행하였다. 결과적으로 조직 소견에서 콕시디오이데스에 특징적인 구상다핵세포를 확인하였고, 초기에 음성을 보였던 콕시디오이데스 항체 검사도 추적 검사에서 양성 소견을 보여 파종성 콕시디오이데스 진균증 및 이의 파종성 경과를 인한 발현 양상으로 진단하였다.

환자의 기저질환인 부신백질이영양증은 지질대사 장애에 의한 대사산물이 세포 내에 축적되어 발생하며, 일반적으로 3-8세부터 행동장애 및 신경장애를 일으켜 수 년 내에 사망하는 진행성 질환이다. 드물게 성인이 되어 발병하기도 하는데 이럴 경우 상대적으로 경미한 증상과 경과를 보인다. 부신을 침범할 경우 부신기능의 저하를 가져오기도 하지만 본 증례의 환자의 경우는 특별한 증상이나 부신을 침범한 검사 소견 및 이로 인한 면역기능 저하의 증거는 없었다.

파종성 콕시디오이데스 진균증의 치료로는 Amphotericin-B 정주이며, 수주간 사용하여 증상이 호전되면 경구용 azole계 진균제로 전환하여 최소 1년 이상 치료한다¹². 그러나, 본 증례의 경우 Amphotericin-B로 1개월 이상 치료하였으나 발열이 지속되고 흉부 방사선 사진상 호전되지 않아, Caspofungin으로 약제를 전환하였고, 이후 임상경과 및 방사선학적인 소견이 호전되었다¹³.

참 고 문 헌

1. Kim JH, Kim MA, Yang SK, Choi TY, Kim CW, Kim KH. A case of coccidioidomycosis. *Korean J Dermatol* 1976;14:73-9.
2. Yang HS, Lee J, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, et al. A case of coccidioidomycosis manifested as solitary pulmonary nodule. *Tuberc Respir Dis* 1999;46:266-72.
3. Shin JS, Lee IS, Shin C, Kim A. Pulmonary coccidioidomycosis in an immigrant. *Tuberc Respir Dis* 2001;51:448-52.
4. Lim G, Woo J, Chung YT, Uh ST, Park CS. A case of pulmonary coccidioidomycosis. *Tuberc Respir Dis* 1990;37:440-4.
5. Galgiani JN. Coccidioidomycosis: a regional disease of national importance. *Ann Intern Med* 1999;130:293-300.
6. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995;

- 332:1077-82.
7. Chuang A, Thomas R, Hoffman RS. Disseminated coccidioidomycosis in an immunocompetent person living in New York city. *J Urban Health* 2005;82:339-45.
 8. Feldman BS, Snyder LS. Primary pulmonary coccidioidomycosis. *Semin Respir Infect* 2001;16:231-7.
 9. Arsura EL, Kilgore WB. Miliary coccidioidomycosis in the immunocompetent. *Chest* 2000;117:404-9.
 10. Polesky A, Kirsch CM, Snyder LS, LoBue P, Kagawa FT, Dykstra BJ, et al. Airway coccidioidomycosis: report of cases and review. *Clinic Infect Dis* 1999;28:1273-80.
 11. Arnold MG, Arnold JC, Bloom DC, Brewster DF, Thiringer JK. Head and neck manifestations of disseminated coccidioidomycosis. *Laryngoscope* 2004;114:747-52.
 12. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2000;30:658-61.
 13. Deresinski SC. Coccidioidomycosis: efficacy of new agents and future prospects. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:693-6.
-