

# 골수염으로 발현된 재발성 콕시디오이데스 진균증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

백지현<sup>1</sup>·박은영<sup>1</sup>·정윤숙<sup>1</sup>·홍재원<sup>1</sup>·채윤태<sup>1</sup>·진성준<sup>1</sup>·최희경<sup>1</sup>·신소연<sup>1</sup>·한상훈<sup>1</sup>·진범식<sup>1</sup>·김창오<sup>1</sup>·최준용<sup>1</sup>·송영구<sup>1</sup>·조남훈<sup>2</sup>·김준명<sup>1</sup>

## Recurrent Coccidioidomycosis Manifesting as Osteomyelitis in Korea

Ji-hyeon Baek, M.D.<sup>1</sup>, Eun Young Park, M.D.<sup>1</sup>, Yoon Suk Jung, M.D.<sup>1</sup>, Jae Won Hong, M.D.<sup>1</sup>, Yuntae Chae, M.D.<sup>1</sup>, Sung Joon Jin, M.D.<sup>1</sup>, Hee Kyoung Choi, M.D.<sup>1</sup>, So Youn Shin, M.D.<sup>1</sup>, Sang Hoon Han, M.D.<sup>1</sup>, Bum Sik Chin, M.D.<sup>1</sup>, Chang Oh Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jun Young Choi, M.D.<sup>1</sup>, Young Goo Song, M.D.<sup>1</sup>, Nam-Hoon Cho, M.D.<sup>2</sup>, and June Myung Kim, M.D.<sup>1</sup>  
Departments of Internal Medicine<sup>1</sup>, Pathology<sup>2</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Coccidioidomycosis is a fungal infection that results from inhaling the airborne arthroconidia of the *Coccidioides* species. It is an endemic disease in the southwest part of North America and rarely diagnosed in Korea. As tourism to endemic areas and the number of immunocompromised patients have been increasing, the incidence of this infection has increased in non-endemic areas. Treatment is usually successful with antifungal agents; however, recurrence is common. It is difficult to decide when to discontinue the antifungal treatment especially in non-endemic areas where doctors are not familiar with the disease. We report a case of recurrent coccidioidomycosis manifesting as osteomyelitis after the treatment of the patient for disseminated coccidioidal infection. The complement fixation test was a useful tool for the assessment of patient response and to evaluate suspected recurrence.

**Key Words :** Coccidioidomycosis, Recurrence, Osteomyelitis, Complement fixation test

### 서 론

콕시디오이데스 진균증은 *Coccidioides immitis* 또는 *Coccidioides posadasii*의 분절포자(arthroconidia)를 흡입하여 발생하는 진균성 감염질환이다. 주로 미국 남서부 지역(캘리포니아, 아리조나, 유타, 네바다, 뉴멕시코)과 이와 비슷한 기후의 멕시코 북부, 남아메리카 일부 지역에서 발생하는 풍토병으로서, 이 외의 지역에서는 유행지역에서 여행, 거주하고 돌아온 사람들에서 발병하거나, 유행지역에서 감염되었던 환자들이 차후 면역저하 상태가 될 때 재발성화 되어 발병한다(1). 노출된 환자의 60%는 증상이 없고, 증상이 있는 환자의 대부분은 급성 폐렴의 임상양상을 보인다. 급성 폐렴은 대부분 자연 치유되지만 5-10%에서 공동이나 폐 결절이 남으며, 1% 미만에서 만성 진행성 폐

렴으로 진행될 수 있다(2). 정상면역환자의 1-5%와 심한 면역억제환자의 30-50%에서는 폐 외의 파종성 감염(림프절, 피부, 골격계, 중추신경계 등)으로 진행할 수 있고, 인종, 임신 여부, 당뇨나 심혈관계 기저질환도 파종성 감염의 위험인자이다(3). 정상면역환자에서 발생한 국소적인 급성 폐렴에 대해서는 주기적인 경과관찰을 하며 자연치유를 기대할 수 있지만, 이 외의 경우에는 azole 계열 등의 항진균제 치료가 필요하다. 주기적 경과관찰 중에는 파종성 감염으로의 진행 여부에 대한 주의와, 항진균제 치료 종료 후에는 재발에 대한 주의를 기울여야 한다(4).

우리나라에서는 1976년 이 진균증에 대한 첫 문헌보고 이후 현재까지 13예의 콕시디오이데스 진균증이 보고되었다. 이 중 5예는 폐에 국한된 감염이며, 나머지 8예는 파종성 감염으로 6예는 피부, 4예는 림프절을 침범하였고, 이외에 1예에서 골수염으로 발현된 파종성 감염이 보고되었다(5-8).

콕시디오이데스 진균증은 우리나라에서 흔하지 않은 감염병이므로 현재까지는 주로 초회 감염의 진단에 대한 문헌 보고가 이루어졌고, 표준적인 치료 후 재발된 예는 보고된 바 없다. 따라서 저자들은 유행지역에 거주하였던 정상면역

Submitted : 18 May, 2009, Accepted : 15 June, 2009  
Corresponding author : June Myung Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,  
134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea  
Tel : +82-2-2228-1946, Fax : +82-2-393-6884  
E-mail : jmkim@yuhs.ac

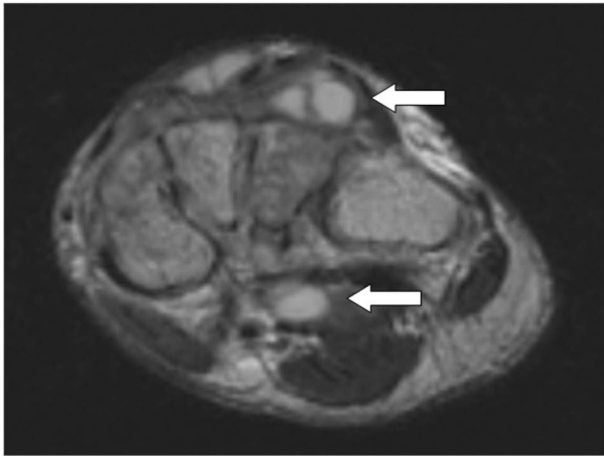
환자에서 발생한 폐 및 피부의 파종성 콕시디오이데스 진균증에 대한 치료를 마친 후 골수염으로 재발된 예를 경험하고 이를 보고하는 바이다.

## 증 례

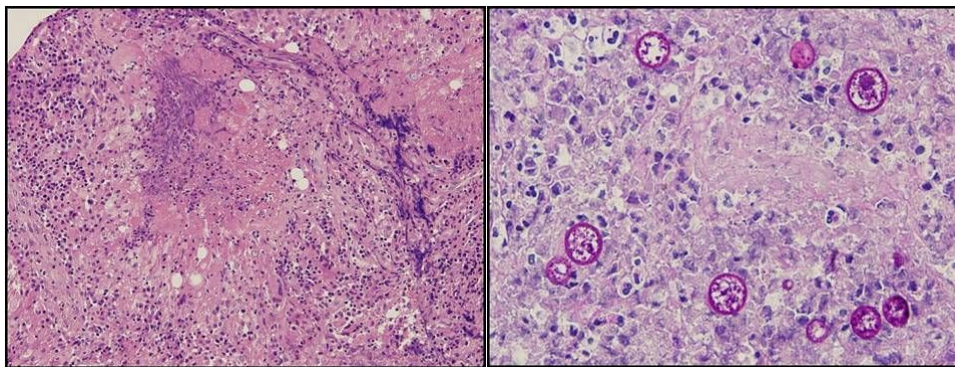
35세 남자가 내원 10주 전에 시작된 왼쪽 발등의 통증으로 주소로 내원하였다. 내원 2년 전 미국 로스앤젤레스 거주 당시 2주 간의 기침을 주소로 미국 소재 병원에 내원하였고, 발열 및 야간발한이 있었으며 단순 흉부방사선사진과 흉부 전산화 단층촬영상 우상엽의 침윤 및 공동 소견이 있어 폐 결핵과의 감별을 위해 기관지내시경을 통한 폐생검을 시행 받은 후에 조직검사에서도 폐 콕시디오이데스 진균증으로 확인되었다. 당시 왼팔 및 흉부에 각 1개의 직경 1 cm 크기의 피부결절이 있었으며, 흉부의 결절에서 시행한 피부생검

후의 조직검사에서도 *Coccidioides immitis*의 소구체(spherules)가 확인되어 파종성 콕시디오이데스 진균증으로 진단받고 경구 fluconazole 800 mg 복용을 시작하였다. 이후 귀국하여 fluconazole 복용 2달 쯤 호흡기 증상, 발열, 야간발한 및 피부 결절이 소실된 상태로 경구 fluconazole 400 mg으로 감량하였다. 총 18개월간 경구 fluconazole을 복용한 후 치료를 종료하였고, 당시 임상증상은 없고 흉부 전산화 단층촬영상 염증 후 반흔만 남아 있었다. Fluconazole 복용을 중단하고 1개월이 경과한 후, 왼쪽 발등의 통증이 발생하였다. 왼쪽 발등의 부종 및 압통이 있는 상태로 봉와직염 진단 하에 입원하여 1주 간 cefazolin (3 g/일 정주) 투여한 후 통증과 부종이 호전되어 퇴원하였다. 이후 왼쪽 발등에 약간의 통증 및 부종이 있는 상태로 3주 간 외래 추적관찰 하던 중 내원 1개월 전부터 다시 통증 및 부종이 악화되어 내원하였다.

내원 당시 생체징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C이었다. 신체검사상 결막은 창백하지 않았고, 공막에 황달은 관찰되지 않았으며, 두경부에 림프절은 만져지지 않았다. 흉부청진상 호흡음과 심음은 정상이었다. 복부진찰 소견상 압통은 없었으며 간과 비장은 촉지되지 않았다. 왼쪽 발등에 외상의 흔적은 없었고 부종 및 발적이 있었으며 압통이 있었다. 말초혈액 검사상 백혈구 6,060/mm<sup>3</sup> (중성구 67.5%, 림프구 22.9% 단핵구 6.1% 호산구 3.3% 호염기구 0.2%), 혈색소 13.8 g/dL, 혈소판 319,000/mm<sup>3</sup> 이었고 C-반응단백과 적혈구 침강속도는 1.89 mg/dL와 66 mm/hr 이었다. 혈청생화학 검사상 BUN 10.0 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST) 14 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 20 IU/L, 총 단백 7.7 g/dL, 알부민 4.3 g/dL 이었다. 전해질 검사상 Na 141 mmol/L, K 4.0 mmol/



**Figure 1.** MRI of midfoot, T2 weighted image shows thick and heterogeneous hyperintensity on the navicular and cuneiform bone with a multilocular effusion with thick rim on the dorsal and plantar area of the midfoot (arrows).



**Figure 2.** (A) Hematoxylin and Eosin staining revealed chronic granulomatous inflammation with caseous necrosis. (Left cuneiform, ×100). (B) Endosporulating spherules of *Coccidioides immitis* were confirmed by periodic acid-Schiff staining. (Left cuneiform, ×400)

L, Cl 104 mmol/L, tCO<sub>2</sub> 30 mmol/L 이었다. 단순 흉부방사선사진과 흉부 전산화 단층촬영에서 우상엽의 아구역 무기폐 외에 병적 소견은 없었다. 족부 자기공명영상상 T2 강조영상에서 왼발의 발배뼈(navicular bone), 췌기뼈(cuneiform bone), 입방뼈(cuboid bone), 목말뼈(talus)에 걸친 고음영이 관찰되었고, 중족부의 발등 및 발바닥 부위에서 가장자리가 두껍게 조영 증강되는 다발성 삼출이 관찰되었다.

환자는 왼발 발등의 통증 및 부종으로 내원하여 시행한 자기공명영상상 중족부의 염증성 관절염을 동반한 골수염 소견으로 내원 2일째 소파술과 변연절제술을 시행 받았고, 내원 9일째 추가 소파술과 변연절제술 및 자가골이식술과 외부 고정술을 시행 받았다. 수술 당시 시행한 연부조직 및 골조직의 조직병리상 건락성 괴사를 동반한 만성육아종성 염증 소견이 관찰되었다. 항산균 염색 결과는 음성하였고, periodic acid-schiff (PAS) 염색상 *Coccidioides immitis*의 내포자(endospore)를 가진 소구체가 관찰되어 콕시디오이테스 진균증을 확진 하였다. 수술 당시에 병변에서 시행한 gram 염색과 세균배양 검사상 음성이었고, 수술 2주 후에 사상균 배양이 확인되었다.

골수염으로 재발된 파종성 콕시디오이테스 진균증에 대하여 amphotericin B (0.8 mg/kg/day 점적 정주) 투여를 시작하였다. 4주 동안 amphotericin B를 총 1.5 g 투여 한 후에 경구 itraconazole액 400 mg로 바꾸어 복용을 시작하여 입원 41일째 퇴원하였다. 경구 itraconazole액 복용 4개월째 시행한 보체 결합 검사(complement fixation test) 항체 역가는 1:16으로 측정되었고, 경구 itraconazole액 복용을 유지하며 임상증상이 없는 상태로 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

콕시디오이테스 종은 균사기(mycelial phase)와 소구체기(spherule phase)의 두 가지 형태로 존재하는 진균이다. 균사기에는 건조한 토양에서 생존하다가, 강우 후에 증식하여 분절포자를 만들고, 바람에 의해 공기 중으로 올라온 분절포자를 우연숙주인 사람이 흡입하게 된다. 폐 속에서는 소구체 형태로 변형된 후 성장해서 수 천 개의 내포자를 방출하고, 내포자가 다시 소구체로 성장하거나 숙주 외의 환경에서 균사기로 들어가며 생활주기가 반복된다(9). 분절포자의 흡입 후 약 40%에서 폐렴 또는 파종성 감염이 발생하는데, 진단은 조직학적 검사에서 콕시디오이테스의 소구체가 발견되거나, 체액의 배양검사에서 콕시디오이테스 중

이 배양되거나, 혈청학적 검사상 양성반응을 보일 때 가능하다(10). 우리나라에서는 현재까지 보고된 13예 중, 외국에서 시행한 흉막액 배양검사 상 *Coccidioides immitis*가 동정된 1예를 제외하고는 대부분 조직검사를 통해 확진되었고, 이 중 1예에서 배양검사 양성, 2예에서 조직검사 확인 후 혈청학적 검사의 양성반응이 확인되었다(5, 7).

콕시디오이테스 진균증의 치료를 위하여 미국감염학회에서는 표준적인 치료권고안을 발표하고 있다(4). 감염이 확인되면 감염의 범위와 환자의 특성을 고려하여 치료 여부를 결정하게 된다. 위험인자가 없는 환자에서 발생한 국소적인 급성 폐렴에 대하여는 항진균제를 투여하지 않고 주기적으로 경과관찰을 하며 자연히 호전되는 것을 기대할 수 있다. 감염의 범위가 넓거나 면역저하 등의 위험인자가 있는 환자에서는 항진균제를 투여해야 하며, 경우에 따라 수술적 치료가 필요할 수 있다. 초기의 항진균제 치료에는 amphotericin B가 사용되었으나, 현재는 경구 azole 계열을 일차적으로 사용한다. Amphotericin B는 급성 악화를 보이는 감염이나, 심장막, 척추 등 중요 부위의 감염에서 1차 약제로 사용되고, 광범위한 감염에서 azole 계열과 병용 투여된다(11).

뇌수막염 이외의 파종성 감염에 대하여는 경구 fluconazole 400-800 mg 또는 itraconazole 400-600 mg을 복용하는 것이 권고되고 있다. 골수염으로 발현된 파종성 감염에서는 azole 계열뿐 아니라 amphotericin B도 여전히 일차약제로 사용된다. 특히 골수염에서 항진균제의 효과를 높일 수 있는 수술적 치료를 병행하지 않는 경우에는 amphotericin B가 azole 계열보다 더 효과적이며, azole 계열 중에서는 itraconazole이 fluconazole보다 더 효과적이라는 보고도 있다(12). 본 증례의 환자는 초 회 진단 시 피부를 침범한 파종성 감염에 대하여 경구 fluconazole 800 mg 복용을 시작하였고, 증상이 호전된 후 경구 fluconazole 400 mg로 감량하여 총 18개월간 경구 fluconazole 복용을 유지하였다. 이후 골수염으로 재발한 후에는 변연절제술 후 초기에 amphotericin B를 투여하였고 이후 경구 itraconazole액 400 mg 복용으로 유지요법을 지속하고 있다.

콕시디오이테스 진균증은 성공적인 치료 후에도 재발이 빈번한 질환이다. 1950년대 후반 amphotericin B로 치료를 시작한 시기부터 재발이 흔한 질환으로 받아들여졌고, azole 계열로 치료한 이후의 재발률은 25-30%에 이르는 것으로 보고되었다(13, 14). Azole 계열의 도입으로 인해 amphotericin B를 사용하던 때보다 치료는 용이해졌지만, 진균에 대한 살균효과가 아닌 억제효과를 갖고 있으므로 치

료중단 시기를 결정하기는 더욱 어려워졌다. 특히 파종성 감염에 있어서는 치료중단을 결정하기가 매우 어려우며, 뇌수막염의 경우에는 진균에 대한 억제요법으로서 평생 azole 계열을 복용하는 것이 일반적이다. 뇌수막염을 제외한 파종성 감염에서는 임상증상이 소실되고, 혈청학적 검사상 음성반응이거나 항체 역가가 1:2 이하로 감소할 때까지 치료를 유지하는 것이 권고되나(15), 골수염에서는 재발율이 75%에 달하므로 뇌수막염의 경우처럼 평생 억제요법을 유지하는 것을 고려해야 한다(12).

혈청학적 검사 중 대표적인 세 가지는 효소면역분석, 면역확산, 보체 결합(complement fixation, CF) 검사이다(16, 17). 이 중 정량적인 검사가 가능한 것은 보체 결합 검사로, 정상면역환자에서 감염의 진행을 예측하거나 항진균제의 치료 반응을 평가하고, 치료 종료 후 재발을 예측하는데 유용하게 사용된다. CF 항체 역가가 1:2 또는 1:4인 경우 좋은 예후를 기대할 수 있고, 1:16 또는 1:32 이상인 경우 파종성 감염과 연관된다(15). CF 항체 역가의 증감 추세는 치료 반응을 반영하며, 특히 CF 항체 역가의 증가는 파종성 감염으로의 진행 가능성을 시사한다(10). 또한 CF 항체 역가의 최고치가 1:256 이상일 경우에는 치료 후 재발의 위험이 높은 것으로 알려져 있다(18).

본 증례의 환자의 경우 폐와 피부를 침범한 파종성 콕시디오이데스 진균증에 대하여 권고되는 용량의 경구 azole 계열을 사용하여 치료하였으나, 치료 과정 중에 치료 반응을 확인할 수 있는 CF 검사를 시행하지 않아 적절한 치료기간 여부에 대한 정확한 정보가 부족하였던 것으로 보인다. 또한 치료 종료 후 이전에 없던 왼발의 감염 소견이 발생하였을 당시에 비록 항생제 투여 후에 일시적으로 증상과 징후가 호전되었다고 하여도, 콕시디오이데스 진균증의 재발에 대한 강한 의심과 함께 혈청학적 검사를 시행하였다면 재발 초기에 적절한 항진균제 투여를 시작할 수 있었을 것으로 판단된다. 경구 itraconazole액 복용 4개월째 처음 시행한 CF 검사 결과와의 비교를 위해 향후에는 주기적인 CF 검사를 시행하여 치료반응을 평가할 예정이며, 골수염에 대하여 평생 항진균제 억제요법을 고려하고 있다.

콕시디오이데스 진균증의 유행지역인 미국 남서부 지역의 인구가 급격히 증가하고, 면역억제 환자의 빈도가 높아지면서 지난 15-20년 간 콕시디오이데스 감염의 발병률이 점차 증가하고 있다(19, 20). 우리나라에서도 향후 콕시디오이데스 진균증을 접할 기회가 증가할 것으로 예상되나 아직 익숙하지 않은 감염질환이므로, 그 진단과 치료에 있어 오류를 범할 수 있다. 이에 콕시디오이데스 진균증의 높은 재발률을 염두에 두고, 치료 종료의 결정과 치료 이후 재발

여부에 대한 추적관찰에 유용한 보체 결합 검사 등 혈청학적 검사를 적극적으로 시행해야 하겠다.

## References

- 1) Galgiani JN. Coccidioidomycosis: a regional disease of national importance. rethinking approaches for control. *Ann Intern Med* 130:293-300, 1999
- 2) Spinello IM, Munoz A, Johnson RH. Pulmonary coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 29:166-73, 2008
- 3) Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 20:621-43, 2006
- 4) Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL; Infectious Diseases Society of America. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 41:1217-23, 2005
- 5) Kim JH, Hur GY, Jung KH, Jung HC, Park DW, Lee SY, Lee SY, Kim JH, Shon JU, Shin C, Shim JJ, In KH, Kang KH, Yoo SH. Disseminated coccidioidomycosis presenting with miliary nodules. *Tuberc Respir Dis* 60:97-101, 2006
- 6) Park JC, Kim JH, Ku NS, Lee KH, Choi YK, Lee YH, Kim YK, Kim MS, Song YG, Shin SY, Kim YA, Park YS, Cho SH, Kim CK, Yong D, Choi JY, Kim JM. A case of disseminated coccidioidomycosis with pelvic bone and paravertebral abscess. *Infect Chemother* 38:296-9, 2006
- 7) Sinn DH, Kwon YS, Choi SY, Chang WI, Park MK, Han J, Chung MP. A case of pulmonary coccidioidomycosis mimicking lung cancer. *Korean J Med* 69:419-23, 2005
- 8) Kim JH, Kim MA, Yang SK, Choi TY, Kim CW, Kim KH. A Case of coccidioidomycosis. *Korean J Dermatol* 14:73-9, 1976
- 9) Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis. Part I. *Am Rev Respir Dis* 117:559-85, 1978
- 10) Saubolle MA. Laboratory aspects in the diagnosis of coccidioidomycosis. *Ann N Y Acad Sci* 1111:301-14, 2007
- 11) Johnson RH, Einstein HE. Amphotericin B and coccidioidomycosis. *Ann N Y Acad Sci* 1111:434-41, 2007
- 12) Sandoval JJ, Shank JR, Morgan SJ, Agudelo JF, Price CS. Midfoot coccidioid osteomyelitis. A case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 88:861-5, 2006
- 13) Catanzaro A, Galgiani JN, Levine BE, Sharkey-Mathis PK, Fierer J, Stevens DA, Chapman SW, Cloud G. Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioidomycosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J*

- Med* 98:249–56, 1995
- 14) Diaz M, Puente R, de Hoyos LA, Cruz S. Itraconazole in the treatment of coccidioidomycosis. *Chest* 100:682–4, 1991
  - 15) Parish JM, Blair JE. Coccidioidomycosis. *Mayo Clin Proc* 83:343–9, 2008
  - 16) Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 15:465–84, 2002
  - 17) Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 3:247–68, 1990
  - 18) Oldfield EC 3rd, Bone WD, Martin CR, Gray GC, Olson P, Schillaci RF. Prediction of relapse after treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 25:1205–10, 1997
  - 19) Bissell SR, Weiss EC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increase in coccidioidomycosis – California, 2000–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:105–9, 2009
  - 20) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increase in coccidioidomycosis—Arizona, 1998–2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52:109–12, 2003