■ 증례 보고 ■

Itraconazole과 Terbinafine 투여에 저항을 보인 파종형 스포로트리쿰증 1예

대구효성가톨릭대학교 의과대학 피부과학교실

김동석 · 김종우 · 김상원

=Abstract=

A Case of Cutaneous Disseminated Type of Sporotrichosis Resistant to Itraconazole and Terbinafine

Dong Seok Kim, Jong Woo Kim and Sang Won Kim

Department of Dermatology, Catholic University of Taegu-Hyosung School of Medicine, Taegu, Korea

Sporotrichosis, a deep fungal infection caused by *Sporothrix schenckii*, is mainly treated with potassium iodide (KI) and other antifungal agents, and recently there were reports of cases treated with itraconazole or terbinafine.

A 56-year-old female patient presented with multiple painless firm nodules covered with crusts measured 1.0×1.5 cm and 1.0×3.0 cm on the right side of neck and an erythematous plaque with ulceration measured 2.0×2.0 cm on the right cheek for 20 days. Eight months before visit, she noted two subcutaneous nodules on the right side of neck. Excisional biopsy and treatment for tuberculous lymphadenitis were done. There had been no clinical response for 2 months, but new painless nodules and plaque with ulceration were developed on the opposite side of previous lesions. Biopsy showed a granulomatous change with polymorphic infiltrates, yeast cells and asteroid body. Routine laboratory findings and chest X-ray were not contributory. No evidence of tuberculosis was found in the examination with sputum and tissue. A dark brown to black, moist and wrinkled colony on the Sabouraud's dextrose agar and septate, branched mycelia and clustered conidia on slide culture were shown to be consistent with *Sporothrix schenckii*. Cutaneous disseminated type of sporotricosis was diagnosed.

The treatment was started with 500 mg of terbinafine daily which was known to be fungicidal, but there was no improvement clinically and mycologically for 2 months except initial transient stopping of progression. The regimen was subsequently changed to intraconazole 200 mg daily for 3 months, but new lesions were developed. So she was treated with saturated solution of potassium iodide. Five drops were given three times a day, and the dose was increased by 5 drops each day to a dose of 30 drops three times a day. Nodular lesions markedly decreased in size in two weeks, but serial tissue cultures were positive. After 3 months of administration, tissue culture was negative. No evidence of clinical relapse was noted after 3 years of follow-up.

[Kor J Med Mycol 2(2): 169-173]

Key Words: Disseminated sporotrichosis, *Sporothrix schenckii*, Terbinafine, Itraconazole, Potassium iodide

*본 논문내용은 1996년도 제4차 International Summit on Cutaneous Antifungal Therapy에서 포스터 연제로 발표되었음.

†별책 요청 저자: 김동석, 705-034 대구 광역시 남구 대명 4동 3056-6 대구 효성가톨릭의대 피부과학교실

서 론

스포로트리쿰증은 *Sporothrix schenckii*에 의한 만성 심부 진균감염증으로 피부와 피하조직을 흔히 침범하고 드물게 내부장기에도 영향을 준다[1~3]. 원인균은 자연, 특히 식물이나 토양에 존재하며 주로 외상에 의해 피부를 통해 감염되는 것으로 생각되어 왔고[1,4], 근래 아마딜로나 고양이 등의 동물에 의한 감염[5~7] 도 보고되었다. 임상적으로 피부림프관형, 고정피부형, 파종형, 피부외 전신침범형 등으로 크게 나누며[8], 발부위로는 주로 노출 부위, 특히 상지에 흔하며 안면, 하지 순으로 나타난다. 본 증례는 Elyse[6]의 분류에 의해 초기 병소 발생후 반대측에 자가 접종된 후 림프관을 통해 전파 중인 파종형으로 사료된다.

치료로는 요오드화칼륨 (KI)이 주로 사용되며, amphotericin B, fluorocytosin, ketoconazole, griseofulvin, 온열요법 등의 보조적인 방법이 있다[1,9~14]. KI는 복용시의 부작용으로 인해 곤란한 경우가 있으며 최근에는 terbinafine[15]과 itraconazole[3,10,11,16,17]에 의한 치료보고례도 있다.

저자들은 KI의 대체약제로 시도한 terbinafine과 itraconazole에 반응하지 않고 전형적인 요오드화칼륨투여와 보조적인 온열요법에 의해 완치된 스포로트리쿰증 1예를 경험하였기에 보고한다.

증 례

환 자: 서 O O, 56세, 여자

초진일: 1993년 11월 6일

주 소: 우측 경부의 궤양성 결절과 우측 협부의 홍반성판

과거력: 내원 8개월전 좌측 경부에 종괴가 발생하여 일반외과에서 절개 생검술을 시행하였고, 내원 5개월 전 동측 부위에 다시 종괴가 생겨 생검 후 결핵성 림프절염 진단 후 초진일까지 항결핵제를 복용중이었다.

가족력: 특기사항 없음

현병력: 내원 20일 전부터 우측 경부에 무통성 결절성 병변이 발생한 후 크기의 변화없이 삼출물과 가피형성을 보였고, 내원 15일전부터는 우측 협부에 가피로 덮힌 홍반성 판이 발생하였다.

피부소견: 우측 경부에 약 1.0×1.5 cm과 1.0×3.0 cm 크기의 혈장장액성 분비물을 보이는 결절성 궤양이 있었고, 중심부는 가피로 덮혀 있었으며 결절의 변연부는 홍색의 침윤을 보였다. 우측 협부에 2.0×2.0 cm 크기의 홍반성 판을 보였고 일부에서 궤양 형성을 보였다 (Fig. 1A, 1B).

검사소견: 일반혈액검사, 흉부 X-선 검사, 객담과 조직의 항산균 도말 및 배양검사는 음성 또는 정상범위였다.

진균학적 검사: 생검 조직과 분비물을 Sabouraud dextrose agar 배지에서 25℃에 배양한 결과 2주후에 흑갈색의 주름진 집락이 관찰되었고 (Fig. 2A), 슬라이드 배양검사상 분지되고 격벽이 있는 균사의 측벽에 화분상의 분생자가 관찰되었다 (Fig. 2B).

병리조직학적 검사: 우측 경부에서 실시한 조직검사에서 표피의 중심부는 궤양으로 소실되었고 주변부는 약간 증식되어 있었다. 진피에는 전층에 걸쳐 중성구, 림프구, 조직구, 형질세포의 심한 침윤을 보였고, 간혹 다핵 거대세포도 관찰되었다.

고배율소견에서 asteroid body가 관찰되었고, PAS염색에서 *S. schenckii*의 yeast cell을 발견할 수 있었다 (Fig. 3).

치료 및 경과: 병소 조직의 배양검사와 슬라이드 배양검사 상 스포로트리쿰증으로 진단하고 내원 2주 후부터 항결핵치료를 중단하고 terbinafine 500 mg을 일일 1회 투여하였던 바 1주 후 결절의 경미한 크기의 감소를 보였을 뿐, 2개월 간의 지속적 복용에도 오히려 병변이 커지고 새로운 결절이 생겨 투약을 중단한 후 itraconazole을 일일 1회 200 mg씩 투여하였다. Itraconazole 3개월 투여에도 불구하고 새로운 병소가 보여 스포로트리쿰증의 전형적인 치료제인 KI로 치료를 바꾸고 보조적으로 온열요법을 병행하였다. KI 포화용액 5방울의 매일 3회 경구 투여로 치료를 시작하여 매일 5방울씩 증량하였고 30방울씩 매일 3회를 유지 투여하였다. 온열요법으로는 하루 2회 hot pack을 병변부위에 접촉하도록 하였다. 치료 시작 2주 동안 임상양상이 급속히 호전되어 결절성 병변의 크기가 현저히 감소하였으며 삼출물도 거의 사라졌고 부작용도 없었다. 약 2개월간의 투여 후 모든 병변이 소실되고 반흔만 남았으며 (Fig. 4), 조직검사상 육아종성 소견은 없이 섬유화 소견만 보였다. 3개월째 병소 조직에 대한 배양검사에서 음성 소견을 보였고 재발방지를 위해 1개월간 이 약제를 더 투여한 후 중

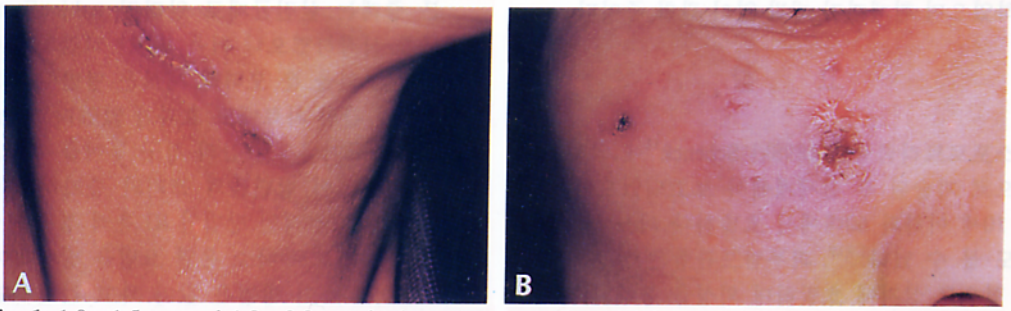

Fig. 1. 1.0×1.5 cm and 1.0×3.0 cm-sized, erythematous firm nodules covered with crusts on the right side of neck (A). A 2.0×2.0 cm sized, erythematous plaque with ulceration on the right cheek (B).

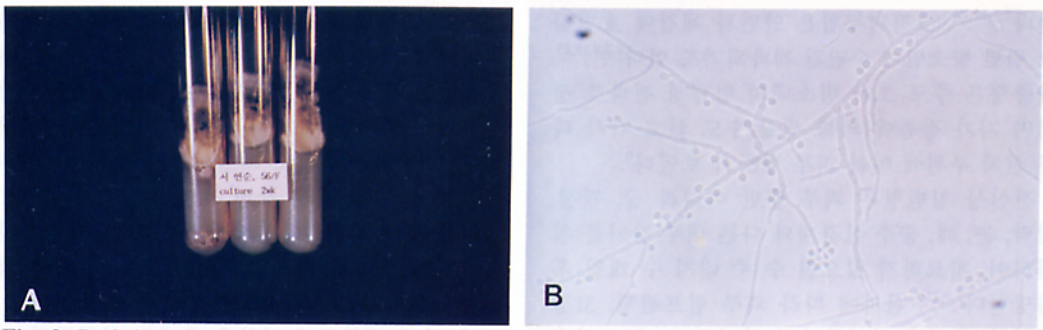

Fig. 2. Dark brown to black colored, moist and wrinkled colonies on the Sabouraud's dextrose agar after 2 week incubation at room temperature (A). Branching, septate, fine hyphae with round, large conidia along hyphae on slide culture showing *S. schenckii* at room temperature (×400) (B).

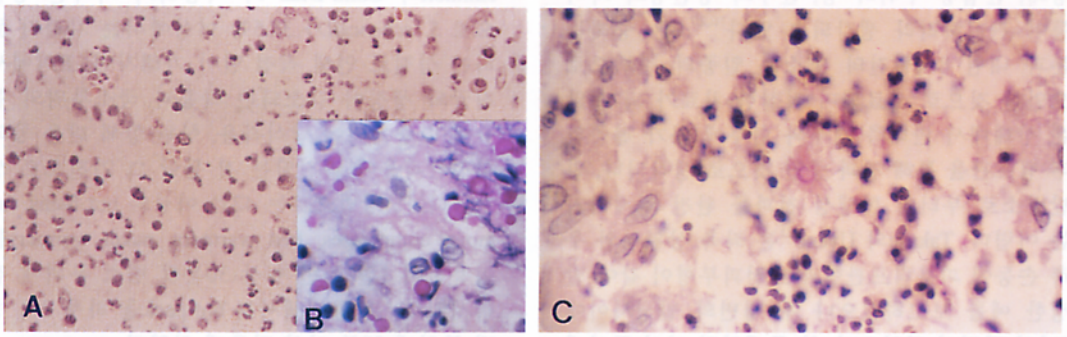

Fig. 3. There are polymorphic infiltrates composed of neutrophils, lymphocytes, histiocytes and giant cells in dermis (H & E stain, ×400) (A). Yeast cells of *S. schenckii* (PAS stain, ×400) (B). Asteroid body (H & E stain, ×1,000) (C).

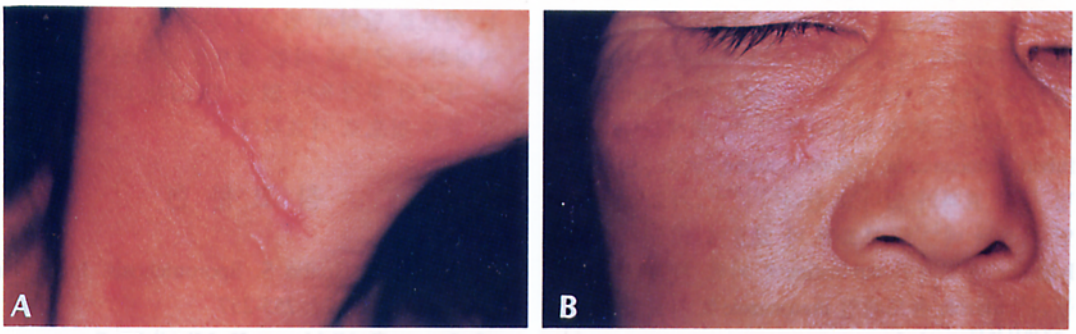

Fig. 4. Healed with mild scar after 2 months of potassium iodide therapy (A & B).

지하였으며 현재까지 재발 없이 관찰 중이다.

고 찰

스포로트리쿰증은 1898년 Schenck[18]에 의해 처음으로 기술된 후 전세계에서 보고되었으며, 주로 10세 이하와 60대에서 호발하나 어느 연령에서도 볼 수 있다[1,9,19]. 피부림프관형은 본증의 주된 형으로 상지에 호발하며 외상을 통해 감염된 후 단단한 피하 결절과 무통성 궤양을 형성하며 림프관을 따라 상행하면서 새로운 병변을 형성한다[1,4,16,20]. 고정피부형은 안면과 체간에 호발하고 원발 병소만이 수년간 지속되기도 한다[1,3,9,18,19]. 파종형은 주로 초기 병소내의 혈행성 전파로 생기며 자가 접종에 의해 생길 수도 있고 각각 다른 신체 부위에 여러 피부 병소가 보인다[6].

전신성 침범형은 피부 뿐만 아니라 골, 관절, 점막, 눈, 폐, 중추 신경계와 다른 내부 장기를 침범하여, 치료하지 않으면 수 주 내지 수 개월 후 사망한다[1,4,16]. 환자에 따라 피부 림프관형, 고정피부형 등으로 임상증상의 차이를 보이는 이유에 대해서는 아직 명확하지 않으나 개체의 면역상태, 균접종 부위와 양, 균주의 병원성의 차이 등이 관여하리라 생각되고 있다[10,20]. 본 증례는 본과 내원 8개월전의 병소는 일종의 결핵으로 오인한 것으로 사료되며 적절한 치료가 되지 않은 상태에서 반대측 경부와 협부에 자가 접종된 후 림프관을 통해 전파 중인 것으로 생각되나, 원발병소로 부터의 혈행성 전파를 완전 배제하기는 어렵다. Takase와 Uyeno[21]는 좌측 상완부와 우측 손등에 피부림프관형과 고정피부형이 같이 발생한 예를 보고하였으나 두 병변의 발생사이에 5년의 간격이 있었으며, 본 증례처럼 거의 동시에 두 형이 함께 발생한 예는 드물다.

본증의 치료로는 경구로 KI를 투여하는 것이 Beurmann과 Gougerot[12]에 의해 최초로 시도된 이후로 아직까지 가장 효과적이나 부작용으로 지속적인 투약이 곤란한 경우가 많다. Amphotericin B는 전신형에 주로 사용되며[1,13] 그 외에도 griseofulvin, ketoconazole, 5-fluorocytosine, 국소 온열 요법 등이 효과가 있다고 한다[1,9,11,14,22]. 치료없이 자연 치유된 예[2,23]도 보고된 바 있으며, 최근에는 allylamine 유도체인 terbinafine에 의해 치유된 증례들과[15] triazole 유도체인 itraconazole로 치료한 보고례[3,10,11,16,17]도 있다.

본 증례는 살진균제로 알려진 terbinafine으로 치료를 시작하였으나 처음 1주간 약간의 임상적 호전만 보였을 뿐 오히려 새로운 병변이 생기는 등 2개월 간의 치료에도 효과가 없었다. Itraconazole로 바꾸어 3개월 간의 경구 투여를 하였으나 역시 호전없이 병변들의 크기가 증가하여 이를 중단한 후 고전적인 방법인 KI 용액 경구 투여와 보조적인 치료로 국소 온열 요법을 병행하여 완치를 보였다. 이 방법은 값이 싸고 간편하고 효과가 좋은 반면에 위장 장애, 타액선 종창, 여드름양 발진, 요오드성 피진, 두통, 심장이상, 오심, 구토[1,16] 등의 부작용이 있을 시 투약을 중단하거나 감량하여 복용하다가 증상이 사라진 후 다시 용량을 증가시켜야 한다. 본 증례에서는 KI 경구 투여에 별다른 문제가 없이 치료하였다. 임상적으로 치유된 후에도 재발이 가능하므로 임상적, 배양 검사 상 음성 소견 보인 후 1개월 간 더 투여를 계속하였다. 요오드화칼륨의 작용기전은 아직 확실하지 않지만 직접적으로 항진균 작용을 하기도 하고 숙주의 조직에 작용을 하기도 하며, 다핵 백혈구에 영향을 준다는 실험결과도 있다[1,24~27]. 보조적인 국소 온열 요법은 1962년 Mackinnon과 Conti-Diaz[14]가 사용하기 시작한 방법으로 *S. schenckii*가 38.5℃ 이상에서는 자라지 못하는 성질로 인해 직접 열이 가해지면 조직에서 진균의 생장이 감소되는 작용과 국소부위의 혈류량이 증가되어 탐식작용, 항원-항체 반응 등의 항진균작용이 촉진되는 것 등이 그 기전으로 생각된다[1,14]. 방법으로는 42℃ 이상의 hot baths, not moist compresses, bed warmers, paket warmers를 이용하여 1일 두번 이상 30분씩 병소 부위에 접촉시킨다. 본 증례에서는 hot pack을 하루 2회 병변 부위에 30분 이상 접촉케 하였다.

Terbinafine과 itraconazole은 최근에 많이 사용되는 항진균제로 스포로트리쿰증에도 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 본증례는 이들 약제에 저항하는 균주에 의한 것으로 생각되며, 이럴 경우 특별히 부작용이 없는 한 KI가 1차 치료 약제로 좋을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Urabe H, Honbo S. Sporotrichosis. Int J Dermatol 1986; 25: 255-257
2. Iwatsu T, Nishimura K, Miyaji M. Spontaneous

disappearance of cutaneous sporotrichosis. Report of two cases. Int J Dermatol 1985; 24: 524-525

3. 서무규, 김난희. Itraconazole로 치료한 고정형 스포로트리쿰증 1예. 대피지 1991; 29: 228-231
4. Elagrt ML, Warren NG. The superficial and subcutaneous mycoses. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. Dermatology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992: 900-903
5. Dunstan RW, Langham RF, Reimann KA, et al. Feline sporotrichosis: A report of five cases with transmission to humans. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 37-45
6. Rafal ES, Rasmussen JE. An unusual presentation of fixed cutaneous sporotricosis; A case report and review of the literature. J Am Acad Dermatl 1991; 25: 928-932
7. Conti-Diaz IA. Epidermiology of sporotricosis in Latin America. Mycopathologia 1989; 108: 113-6
8. 대한피부과학회. 피부과학. 개정 3판. 어문각 1994: 263-265
9. Aram H. Sporotrichosis. A historical approach. Int J Dermatol 1986; 25: 203-205.
10. 국정표, 이승철, 전인기 등. 비호발부위에 발생한 고정형 스포로트리쿰증 1례. 대피지 1990; 28: 606-610
11. Restrepo A, Robledo J, Gomez I, et al. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. Arch Dermatol 1986; 122: 413-417
12. De Beurmann L, Gougerot H. Les sporotrichoses. Paris: Felix Alcan, 1912. Cited from reference No. 6
13. Ridgeway NA, Whitcomb FC, Erickson EE, et al. Primary pulmonary sporotrichosis: report of two cases. Am J Med 1962; 32: 153-160
14. Mackinnon JE, Conti-Diaz IA. The effect of temperature on sporotrichosis. Sabouraudia 1962; 2: 56-59
15. Hull PR, Vismer HF. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. Br J Dermatol 1992; 126 (suppl 39): 51-55
16. Conti-Diaz IA. Treatment of human cutaneous sporotrichosis with itraconazole. Mycoses 1992; 35: 153-156
17. Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR, et al. Treatment of sporotrichosis with itraconazole. Am J Med 1993; 95: 279-285
18. Schenck BR. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to the sporotricha. Bull Johns Hopkins Hosp 1898; 9: 286-290 Cited from Reference 19
19. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology, 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992: 707-729
20. Dellatorre DL, Buckley HR, Urbach F. Fixed cutaneous sporotrichosis of the face. J Am Acad Dermatol 1982; 6: 97
21. Takase T, Uyeno K. Sporotrichosis with bilateral lesions. A case report. Mycoses 1990; 33: 325-334
22. Dismukes WE, Stamm AM, Graybill JR, et al. Treatment of systemic mycoses with ketoconazole: emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients. Ann Futer Med 1983; 98: 13-20
23. Ramani R, Balachandran C, Shivananda PG, et al. Spontaneous remission of cutaneous sporotrichosis. Indian J Pathol Microbiol 1991; 34: 288-289
24. Shimizu T, Hiruma M, Akiyama M, et al. Effect of Immunization and Potassium Iodide on Polymorphonuclear Leukocyte Chemiluminescence in Experimental Murine Sporotrichosis. Mycoses 1989; 32: 443-447
25. Rex JH, Bennett JE. Administration of potassium iodide to normal volunteers does not increase killing of *Sporothrix schenckii* by their neutrophils or monocytes. J Med Vet Mycol 1990; 28: 185-189
26. Urabe H, Nagashima T. Mechanism of antifungal action of potassium iodide on sporotrichosis. Dermatol Int 1969; 8: 36-39
27. 서무규, 성열오, 김성화. Sporothrix schenckii의 항진균제에 대한 감수성. 대피지 1993; 31 (6): 884-889