증례 보고

수종의 항진균제 치료에도 호전을 보이지 않는 만성 전신성 체부백선 1예

아주대학교 의과대학 피부과학교실, 심피부과 의원[1]

전세정 · 심우철[1] · 이은소 · 강원형

=Abstract=

Chronic Dermatophyte Infection Recalcitrant to Various Antifungal Agents Therapy

Sei Chung Chun, Woo-Chul Shim[1], Eun-So Lee and Won Hyoung Kang

Department of Dermatology, Ajou University School of Medicine
Dr. Shim's Skin Clinic[1], Suwon, Korea

Chronic dermatophyte infection rarely fails to respond to topical or systemic antifungal therapy. Such refractory condition relates to many factors and one of them is the decreased response of delayed type hypersensitivity. A plausible mechanism by which the delayed hypersensitivity response may cause dermatophyte inhibition has been proposed already. Our patient had skin rashes for 6 years. It was diagnosed as tinea corporis and treated with various systemic antifungal agents, such as griseofulvin, itraconazole, fluconazole, terbinafine and topical forms of econazole and terbinafine. But the skin lesions did not resolve completely and reaggravated frequently. Numerous verrucae planae were found on face, neck and both extremities. Trichophyton rubrum was identified by fungus culture study. Laboratory examination showed no response against multi-CMI test, DPCP sensitization and prick test for trichophytons. We challenged the therapy with the combined antifungal agents and immune stimulatory drugs.

This case is thought to be a chronic dermatophyte infection due to the defects in the both cell mediated immunity and immediate type hypersensitivity which is crucial for the host defence mechanisms against fungal infection. **[Kor J Med Mycol 3(1): 43-48]**

Key Words: Antifungal therapy, Chronic dermatophyte infection

서 론

피부사상균증 (백선)의 가장 빈번한 원인균은 *Trichophyton (T.) rubrum*으로 국내에서 발생하는 표재성 진균증의 60~80%를 차지하고 있다[1]. 병변의 수가 많지 않을 경우에는 국소적인 항진균제의 도포로도 충분한 치료를 할 수 있으며 범위가 넓다 하더라도 수종의 항진균제의 개발과 위생 상태의 개선으로 진균 감염에 대한 완치율은 체부 백선인 경우에 80~90%, 족부 백선 80% 그리고 조갑 백선에서 80~100%정도의 성공적인 완치율을 보이고 있다[2,3]. 그러나 환자가 기능부전성 면역 반응 (dysfunctional immune response)을 가지고 있거나, 환자의 약물반응 정도에 따라 치료에 반응하지 않는 (recalcitrant) 감염이 있으며 전신적인 항진균제의 투여가 필요하게 되어 치료가 어려워지는 경우가 있다[4].

†별책 요청 저자: 이 은소, 442-749 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5 아주대학교 의과대학 피부과학교실

저자들은 50세 여자 환자에서 수종의 항진균제의 장기간에 걸친 치료에도 불구하고 완치되지 않는 체부 백선과 이에 동반하여 발생한 편평 사마귀 1예를 경험하고 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 신 O O, 50세, 여자

주 소: 약 6년간 지속된 낫지 않는 체표면 90% 이상의 홍반성 병변

현병력: 환자는 평소에 비교적 건강하였으며 내원 6년전부터 신체에 부분적으로 홍반성 병변이 발생하여 점차적으로 주변 부위로 진행되었다. 개인 의원에서 약 25일간 griseofulvin 1일 750mg을 투여 받았으나 호전이 없어 2개월간 itraconazole 1일 200mg 내지 400mg으로 변경하여 복용하였다. Econazole 국소 도포까지 부수적으로 시행하였으나 전혀 호전이 없어 의뢰되었다.

과거력: 특기사항 없슴

가족력: 특기사항 없슴

이학적 소견: 전신 상태 양호. 피부 병변 외에는 이상 소견 없슴

피부 소견: 안면을 포함하여 전 체표면의 90%에 해당되는 부위에 소양증이 없는 홍반 인설성의 판 및 반이 관찰되었다 (Fig. 1A). 수장 족저 및 조갑에는 병변이 관찰되지 않았다.

검사 소견: 일반 혈액검사, 간기능 검사, 소변검사 및 IgE는 정상 범위 혹은 음성이었으나 류마치스성 인자가 17.9 IU/ml (정상치: 0-6 IU/ml)로 증가되어 있었다. 다중 세포 매개 면역 검사 (Multi-CMI test: 8가지의 항원인 Tetanus, Diphtheria, *Str-*

Fig. 1A. Generalized erythematous nonpruritic scaly macules and confluent patches on whole body.

Fig. 1B. Clinical improvement of tinea corporis confined on about 20% of whole body surface after treatment with griseofulvin 500mg/day for 2 weeks.

Fig. 1C. Persistent fungal infected lesions after 6 month-systemic and topical antifungal treatment with griseofulvin, fluconazole and terbinafine.

Fig. 1D. Clinical appearance of tinea corporis persistent as erythematous scaly patches after 8 months-antifungal treatment and 1 month supportive therapy with levamisole.

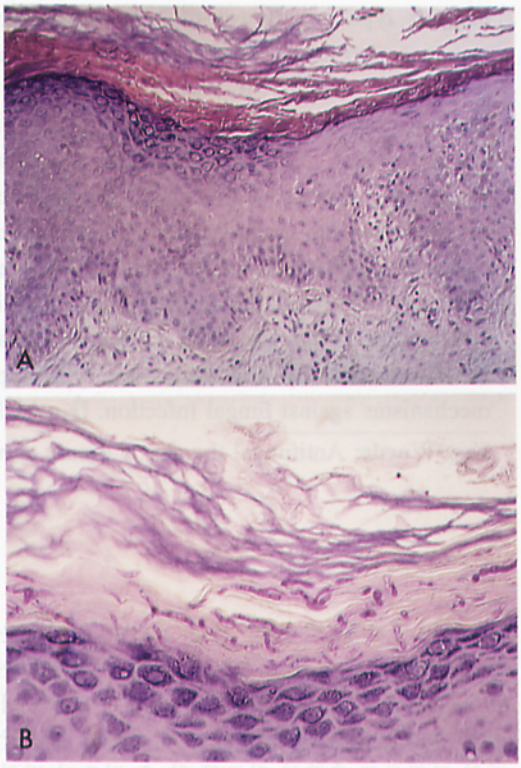

Fig. 2A, B. Histologic findings of scaly patches from the forearm showed many fungal hyphae in the stratum corneum (A: H & E stain X 200, B: PAS stain X 400).

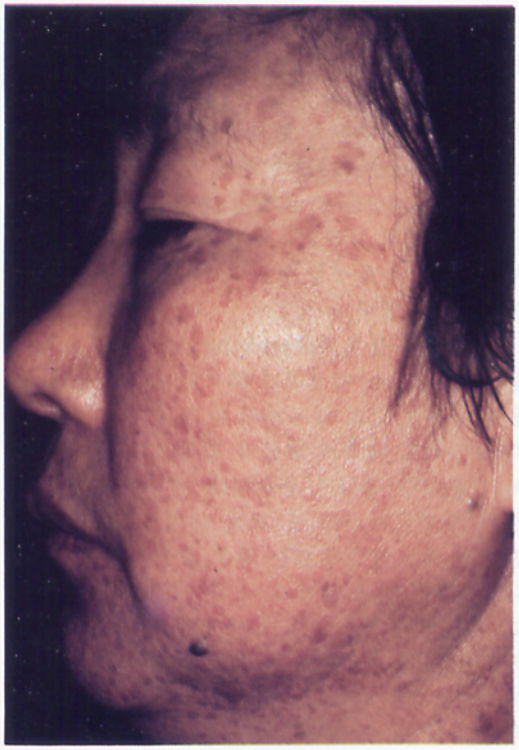

Fig. 3. Multiple 2~3mm sized flat topped brown papules in aggregation on face developed during antifungal treatment.

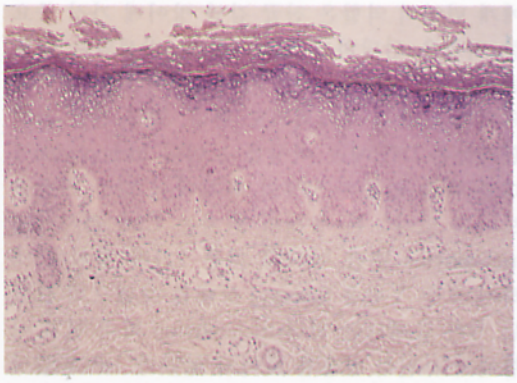

Fig. 4. Histologic findings of flat topped verrucous papules from the forearm showed vacuolated cells in the stratum granulosum, typical finding of verrucae planae (H & E stain X 100).

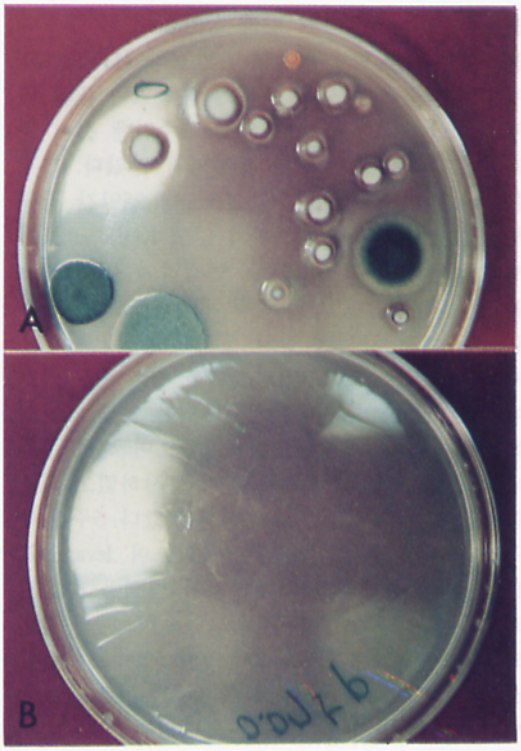

Fig. 5A. Fungal colonies were still shown at the concentration of 0.05μg/ml of terbinafine.

Fig. 5B. Definite inhibition of fungal growth after incubation at the concentration of 0.075μg/ml of terbinafine, which was defined as minimum inhibitory concentration (MIC).

eptococcus, Tuberculin, Glycerine, Candida, Trichophyton, Proteus)에서 모두 음성 반응을 보였으며 DPCP감작에도 전혀 반응을 보이지 않았다. 또한 trichophyton 피내 천자 시험 (Bencard, England)에서도 전혀 반응을 보이지 않았다. 그러나 T4/T8 ratio 및 T-cell subpopulations는 정상이었다.

병리조직학적 소견: 우측 전완부의 홍반성 판에서 실시한 조직 검사상 각질층에서 다수의 균사가 관찰되었으며 (Fig. 2A) PAS염색으로도 붉게 염색된 균사를 관찰하였다 (Fig. 2B).

진균검사 소견 (1차): 피부 병변의 인설을 채취하여 실시한 KOH 도말 검사에서 다수의 균사가 관찰되었으며 Sabouraud dextrose 배지 (Difco, U. S.A.)에서는 실온에서 솜털 같은 집락이 자랐으며 계대배양을 하여 분리된 균주는 *T. rubrum*으로 동정되었다.

치료 및 경과: Griseofulvin을 1일 500mg씩 6주간 경구 투여하였으며 국소적으로는 terbinafine cream을 1일 2회 도포하였다. 치료 시작 2주 후에 소수의 판만을 남기고 호전되었으나 (Fig. 1B) 3주 경부터는 다시 병변의 갯수와 크기가 증가되면서

안면을 포함하여 목과 양측 상지에 걸쳐 다수의 편평 사마귀가 판을 이루면서 발생하였다 (Fig. 3). 이는 조직학적 검사를 통해 확진하였다 (Fig. 4). Fluconazole을 1주에 1회 150mg, 2주간에 걸쳐 투약하였으나 병변은 전혀 호전되지 않았다. 그후 환자에게 terbinafine을 1일 250mg씩 25일간 경구 투여하였으나 역시 호전되지 않고 KOH 도말 검사에서 균사가 확인되었다. 연결하여 griseofulvin을 1일 500mg씩 3.5개월 경구 투여하였으며 DPCP 감작을 여러 차례에 걸쳐 실시하였으나 병변은 지속되었으며 (Fig. 1C) DPCP에도 전혀 반응을 보이지 않았다. 그동안 편평 사마귀는 차츰 호전되는 듯하였으나 완치는 되지 않았으며 해당 부위에 냉동 치료를 수 차례에 걸쳐 실시하였고 색소 침착을 남기면서 병변은 호전되어 갔다. 5주간 경구용 항진균제 투여를 중단하였으며 levamisole 150mg/week을 5주간 투여하면서 면역을 증강시키고자 하였다. 병변은 지속되었으며, 다시 지속되는 체부백선에 griseofulvin 1일 500mg과 terbinafine 1일 250mg을 복합하여 4주간 치료하였다. 병변은 체표면의 약 20%에 해당되는 범위로 지속되고 있으며 (Fig. 1D) 환자의 원에 따라 경구용 항진균제 투여를 중단하고 당분간 국소 치료만을 실시하기로 하였다. 이후 추적관찰이 되지 않았다.

진균검사 소견 (2차): *T. rubrum*의 특정 약제에 대한 최소억제농도 (MIC)를 조사하였다. Sabouraud dextrose agar (Difco.)와 Nutrient agar (Difco.)에서 계대배양 시킨 균체를 한천배지 희석법과 디스크 확산법을 통하여 최소억제 농도를 측정하였는데 사용한 약제 terbinafine에 대한 *T. rubrum*의 MIC는 0.075μg/ml로 조사되었다 (Fig. 5A, B).

고 찰

만성 진균성 감염은 저자들에 따라 치료의 실패, 감염되어 있는 기간, 또는 감염된 부위 등을 기준으로 하여 정의한다. 이에 이환된 환자들의 공통적인 특성을 종합하여 보면 감염이 오랫동안 지속되어 신체의 광범위한 부분에 퍼져있고 수장족저의 감염이 흔한 특성이며 염증반응이 거의 없거나 미약하다[5]. 만성 진균 감염 환자의 약 90%에서 원인균은 *T. rubrum*으로 판명되었다. 부분적으로 IgE가 높은 환자들이 관찰되었으며 환자의 49%에서 환자 자신이나 가족력상 atopy를 발견할 수 있다[6]. 당뇨, 쿠싱 증후군, 림프종, 홍반성 루프스, 또는 장기간에 걸친 스테로이드 치료를 받는 환자에게서 만성 진균성 감염이 자주 관찰되었다[7]. 본 증례의 환자는 IgE가 정상 소견을 보였으며 atopy나 다른 연관성 질환을 가지고 있지 않았다. 전신의 약 90%에 해당되는 부위가 진균에 감염되어 있었으나 수장족저 부위는 침범되지 않았다. 균 동정을 통하여 원인균은 *T. rubrum*으로 판명되었다.

난치 또는 불치 (refractory)나 치료에 반응하지 않는 (recalcitrant) 임상례가 발생할 때는 치료제 복용을 신뢰성 있게 실시하지 않은 경우, 실시하였다 하더라도 내장기 계통의 질환으로 인하여 약제의 흡수나 대사가 충분하게 이루어지지 않은 경우, 원인균의 약제에 대한 내성, 또는 숙주의 면역 체계에 이상이 있는 경우 등을 생각할 수 있다[8]. 그러나 진균 감염 환자 중 약 10%를 차지하고 있는 만성 진균 감염의 가장 큰 이유는 지연성 과민반응 (delayed type hypersensitivity, DTH)의 문제, 즉 세포매개면역 (cell-mediated immunity, CMI)의 이상을 들 수 있다[5,6]. 표재성 진균 감염시에는 진균 자체가 glycopeptidase와 keratinase를 가진 항원으로서 숙주의 면역 기전을 자극하게 되며 체액성 및 세포매개 면역반응과 특이성 및 비특이성 숙주 방어기전을 통하여 제거된다. 이중 세포매개 면역의 역할은 진균 감염 방어에 가장 중요한 역할을 담당하고 있다[9]. 또한 발생되는 염증반응으로 표피의 교체는 가속화되어 표피 탈락에 의하여 진균은 제거되기도 한다. 만성 진균 감염 환자들은 DTH에는 이상을 보이나 trichophyton에 대한 즉각 반응은 58%의 환자에서 양성 반응을 보이고 있다[5]. 본 증례의 환자는 CMI 검사에서 trichophyton 뿐만 아니라 다른 7가지 항원에 대하여 모두 무반응 (anergy) 상태를 보였으며 보고된 다른 증례와는 달리 trichophyton 피내 천자 시험에서도 전혀 반응을 보이지 않았다. DPCP 감작에서도 전혀 반응을 보이지 않아 환자의 CMI가 이상이 있음을 알 수 있었다. 또한 환자의 진균 병변은 육안으로 보았을 때 홍반이 거의 없었으며 조직학적으로도 염증 세포를 거의 찾아볼 수 없었다. 치료 도중 전신에 걸쳐 편평 사마귀가 발생하여 역시 환자의 면역 상태에 이상이 있음을 알 수 있었다. 이에 따라 면역을 증가시키고자 levamisole을 투여하였지만 편평 사마귀의 호전 및 체부백선 이환 부위의 크기가 감소하는 양

상은 관찰되었으나 완전한 호전은 되지 않았다.

그러나 환자가 비교적 건강하였으며 상기도 감염이나 타 감염 질환에 이환됨이 없이 진균 및 papilloma virus에 감염되어 있는 것으로 보아 균 자체가 가진 내성 때문이 아닌가 하는 생각도 하였다. 또한 본 환자에게 사용한 약제인 griseofulvin, terbinafine, fluconazole 등은 타 보고와 비교하여 볼 때 사용된 약제의 용량 및 치료 기간은 결코 부족하지 않으며 오히려 겸용 요법 등 충분한 치료를 하였다는 점을 고려할 때 균주의 내성은 더욱 더 검사를 하여 볼 의의가 있었다. *T. rubrum*의 terbinafine에 대한 최소억제농도 (MIC)를 조사하였다. Venugopal 등[10]이 조사한 바에 의하면 terbinafine에 대한 *T. rubrum*의 MIC는 대개 0.001~0.01μg/ml 이었다. 본 증례의 환자로부터 분리된 *T. rubrum*은 terbinafine에 대한 MIC가 0.075μg/ml로 위의 보고에 비해 7.5배나 높았으며 이는 실험 균주가 약제 terbinafine에 대해 내성을 갖는 것으로 생각할 수 있었다. 이러한 내성 기전은 약제의 장기간 사용에 의한 것인지 아니면 균체가 다른 경로를 통하여 약제 내성을 갖게 된 것인지는 분명하지 않았다.

종합하여 볼 때 본 증례의 환자는 백선균 뿐만 아니라 타 항원에도 완전한 무반응을 보이는 CMI에 결함을 가진 환자로 *T. rubrum*에 의한 만성 진균성 감염에 이환되어 있었다. 진균 자체가 가진 약제에 대한 내성도 관찰되어 더욱 치료가 어려웠던 증례이다.

본 환자에서는 앞으로의 치료가 주요한 문제로 생각된다. 피부 병변이 사용한 약제에 치료 반응을 보이지 않으며 약제의 해당 진균에 대한 최소억제농도 (MIC)가 높은 것으로 판명되는 경우에는 계속적으로 동일 약제를 사용하는 것은 부적당하다고 알려져 있다[11]. 이번 증례는 6년간에 걸쳐 여러 가지의 동일 약제를 반복하여 사용해옴으로써 MIC가 높아진 것으로 사료된다. 진균 감염의 치료를 위하여 항진균제를 투여하는 것도 우선적이나, 본 증례처럼 진균 감염이 면역 저하 상태에서 온다는 점을 감안하면 환자의 면역 기능을 증강 내지는 회복시키는 노력도 병행해야 할 것 같다. G-CSF, GM-CSF, M-CSF 등의 조혈세포 촉진 인자를 병합하거나 진균에 대한 항체의 투여를 고려해 본 보고도 있다[12,13]. 최근 보고에서 만성 진균 감염을 가진 환자의 말초 혈액 단핵구 세포가 분비하는 GM-CSF나 gamma-Interferon이 감소하여 있음을 알 수 있으며 이러한 종류의 cytokine이 DTH반응에서 중요한 역할을 담당하고 있는 것은 이미 알려진 사실이다[14,15]. 장기간에 걸친 난치의 체부 백선에 GM-CSF나 gamma-interferon 등의 cytokine을 사용하여 면역 기능을 조절한 후에 항진균제를 사용하는 것도 한 방법이라 생각되나 아직 보편화되지 않은 면역 요법의 수행이 어느 정도 실현 가능할지가 의문이다.

참 고 문 헌

1. 김기홍, 박용묘, 김종철, 최종수. 배지에 착색을 보인 *Trichophyton rubrum*에 의한 체부 백선 1예. 대피지 1991; 29: 529-532
2. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part I. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 677-698
3. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part II. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 911-933
4. Hay RJ. Chronic dermatophyte infections. II. Antibody and cell-mediated immune responses. Br J Dermatol 1982; 106: 191-198
5. Hay RJ. Chronic dermatophyte infections. I. Clinical and mycological features. Br J Dermatol 1982; 106: 1-7
6. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 240-259
7. Odom RB. Common superficial fungal infections in immunosuppressed patients. J Am Acad Dermatol 1994; 31: S56-S59
8. Rosen T, Fischer M, Orengo I, Abuabara F. Naftifine treatment of resistant dermatophytosis. Int J Dermatol 1991; 30: 590-592
9. McGregor JM, Hamilton AJ, Hay RJ. Possible mechanism of immune modulation in chronic dermatophytoses: an in vitro study. Br J Dermatol 1992; 127: 233-238
10. Venugopal P, Venugopal T. Disk diffusion susceptibility testing of dermatophytes with allylamines. Int J Dermatol 1994; 33: 730-732
11. Artis WM, Odle BM, Jones HE. Griseofulvin resistant dermatophytosis correlates with in vitro resistance. Arch Dermatol 1981; 117: 16-19
12. Bodey GP, Anaissie E, Gutterman J, Vadhan R.

Role of GM-CSF as adjuvant therapy for fungal infection in patients with cancer. Clin Infect Dis 1993; 17: 257-304

13. Nemunaitis J, Meyers JD, Buckner CD. Phase I trial of recombinant human M-CSF in patients with invasive fungal infections. Blood 1991; 78: 907-913
14. Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T, Hori Y. Impaired release of GM-CSF by PBMC of patients with chronic dermatophytosis in response to stimulation with trichophyton. Acta Derm Venereol (Stockh) 1994; 75: 247-248
15. Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T, Hori Y. Decreased release of interferon-gamma by PBMC of patients with chronic dermatophytosis in response to stimulation with trichophytin. Acta Derm Venereol (Stockh) 1994; 75: 81-82