

코시디오이데스 뇌수막염 1예

이정우 · 김상일 · 김윤정 · 권재철 · 임예지 · 박미희 · 김선아 · 고은실 · 김민주 · 강문원

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Coccidioidal Meningitis

A 35-year-old man with known coccidioidal meningitis developed a severe headache and vomiting during routine treatment. Hydrocephalus was visible on brain imaging, and CSF study revealed pleocytosis, lowering of glucose, and increased intracranial pressure. Dexamethasone and mannitol was used for intracranial pressure control. Intrathecal amphotericin B administration and switching to itraconazole resulted in gradual improvement of symptoms. After 4 months of discontinuing amphotericin B intrathecal administration, the patient developed severe headaches with vomiting, diplopia and tandem gait. Coccidioidal meningitis aggravation was suspected based on brain MRI and CSF studies. Ventriculo-peritoneal shunt insertion was performed for intracranial pressure control and the combined therapy of intrathecal amphotericin B administration and fluconazole was maintained. This combined regimen kept the meningitis stable for 1 month.

Key Words: Coccidioidomycosis, Meningitis, Intrathecal, Amphotericin B

서론

Coccidioidomycosis는 서반구 특히 미국 남서부와 멕시코 북부에 국한된 감염으로, 1,500년 전 처음 문헌에 기술되었고, 의학적인 기술은 100여 년 전이 최초이다[1]. *Coccidioides*의 분절홍씨(arthroconidia)를 흡입한 환자의 약 60%는 증상이 없으나 증상을 보이는 40%의 환자군 중 가장 흔한 것은 호흡기 증상으로 기침, 오한, 흉막통이 있을 수 있다. 이러한 선택적인 발현의 병리 기전은 명확히 알려진 바 없으나 T-세포가 관여하는 이상면역반응과 연관이 있을 것으로 추정된다[1, 2]. 면역 억제제를 복용하는 장기이식 환자군, HIV 감염자 등이 대표적인 위험군이며, 드물게 정상면역 기능을 가진 성인에서의 발병도 보고되고 있다[2].

Coccidioidomycosis는 림프성 혹은 림프혈형성 파종을 하기 때문에 전신적인 파종이 가능하고, 그러한 파종성 감염의 비율은 약 0.5%이다. Coccidioidal 뇌수막염은 폐외 coccidioidomycosis의 약 반수를 차지하며 유병률은 0.15-0.75 %로 상대적으로 낮다[1, 2]. 그러나 유행 지역에서의 단기간 노출로도 발병이 가능하고 잠복기가 알려져 있지 않아[3]. 위험지역을 방문한 과거력이 있는 환자에서 면밀한 주목이 필요하다. 가장 흔한 발현 증상은 두통이며 그 외 의식수준의 변화, 발열, 병리적인 신경 장애 등을 보인다. 또한 약 반수에서는 급성 뇌수막염의 증상을 관찰할 수 있고, 이러한 증

Jung Woo Lee, Sang Il Kim, Youn Jeong Kim, Jae-Cheol Kwon, Ye Jee Lim, Mi Hee Park, Seon A Kim, Eun Sil Koh, Min Ju Kim, and Moon Won Kang

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

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: June 18, 2011

Revised: September 5, 2011

Accepted: September 6, 2011

Correspondence to Moon Won Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, Banpodong 505, Seocho-gu Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6001, Fax: +82-2-3477-9193

E-mail: kinfect@catholic.ac.kr

www.icjournal.org

상을 바탕으로 뇌척수액 및 혈청 내 항체(serum latex agglutinin test)를 확인하는 것이 주요한 진단 방법이다[1, 3].

Coccidioidal 뇌수막염에 대한 뇌척수 천자 및 amphotericin B의 척수강 내 투여는 1959년 시작되어 약 50년간 가장 주요한 치료법으로 사용되어 왔다[3, 4]. 이러한 치료가 알려지기 전 coccidioidal 뇌수막염의 치명률은 2년 내 100%이었으나, amphotericin B의 투여 후 이를 약 30%까지 낮출 수 있었다. 그러나 척수강 내 투여 방법은 감염 합병증과 환자 순응도가 떨어지고 약제 독성에 의한 부작용의 발현으로, 뇌척수액 내 항진균제의 농도를 유지하는 방법인 경구 항진균제의 투여를 시도하게 되었다[2]. 이어서 경구 항진균제의 투여로 유지가 가능한 사례들이 보고되면서 장기적인 azole계 항진균제의 복용이 정립되었다[1, 3, 4]. 현재는 fluconazole 경구 투여(800-1,200 mg/day)가 정립된 치료로 알려져 있으나, 아직 정확한 치료 성공률 및 치료 용량에 대한 정립은 이루어지지 않았고, 치료 실패 혹은 합병증에 대한 사례 또한 보고되고 있다[1, 3].

이러한 *Coccidioides*에 의한 감염이 국내에 알려지기 시작한 것은 1976년으로[5], 총 16예가 보고되었다. 2000년 이후 9예 이상 보고되었고, 그 중 폐 coccidioidomycosis가 5예였다. 폐외 coccidioidal 감염 중 골수염 1예, 골반의 농양형태로의 발현 1예, 피부 병변 단독으로 발현한 2예가 보고되었으나 현재까지 뇌수막염 형태로 발현된 경우는 국내 보고된 바 없었다[5-11]. 이러한 보고 증례의 증가는 해외 이주 인구의 유입 및 해외 여행의 증가가 큰 원인인 것으로 추정되고 있다.

본 증례는 국내에서 첫 보고된 coccidioidal 뇌수막염이며, 치료경과에서 azole계 항진균제의 유지에도 불구하고 두통, 복시, 보행 장애 등의 뇌신경 증상이 반복 및 악화되었고 뇌척수강 내 amphotericin B 투여로 호전되는 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

35세 남성이 내원 2주 전부터 악화된 두통, 간헐적인 발열과 반복적인 구토를 주소로 본원에 내원하였다. 환자는 2년 전 미국 아리조나, 플로리다, 캘리포니아 지역으로 1달간 여행한 과거력이 있었다. 귀국 후 두통과 발열로 병원을 방문하여 보존적 치료를 하였으나 증상이 지속되었다. 당시 위험지역 방문력 확인 후 coccidioidomycosis 의심 하에 시행한 뇌척수액 배양 검사 결과 *Coccidioides*가 동정되고, 항체검사 결과 양성 소견 보여 coccidioidal 뇌수막염으로 진단되었다. 이에 voriconazole 400 mg/d 복용하면서 두통과 발열은 호전을 보였고 2년간 치료를 유지하고 있었다. 환자는 이 기간 동안 폐외 coccidioidomycosis를 시사하는 증상은 없었다. 내원 약 2달 전 다시 두통과 발열이 생겼고 증상이 심해져 타 병원에서 뇌척수액 검사를 시행하였고, 그 결과 백혈구 증가와 함께 뇌 자기공명영상 검사상의 뇌실 확장이 관찰되었다. 이에 voriconazole을 정맥주사로, amphotericin B를 척수강 내로 투여하였다. 당시 세균성 수막염의 병발을 고려하여 ceftriaxone과 vancomycin을 병합 투여하였다. 이후 증상은 다소 호전되어 입원 치료 후 외래에서 경구 itraconazole을 복용하였다.

환자는 itraconazole을 복용하던 중 10여일 전부터 다시 구토와 함께 두통이 심해지면서 간헐적인 발열이 나타나 본원을 방문하였다. 내원 당시 생체 징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 98/min, 체온은 36.8℃였다. 흉부 청진 소견상 호흡음과 심음은 정상소견을 보이고 있었으며, 복부의 압통 호소 없었고 간과 비장은 정상크기였으며 촉진되는 림프절은 없었다. 신경학적 검사에서 경도의 경부 강직 외에 이상소견은 보이지 않았다. 말초혈액 검사에서 백혈구 4,620/mm³ (중성구 55.8%, 림프구 32.7% 단핵구 10.2% 호산구 1.7% 호염기구 0.2%), 혈색소 11.5 g/dL, 혈소판 261,000/mm³ 이었고, 적혈구 침강속도는 28 mm/hr 이었다. 생화학 검사에서 BUN 10.2 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL,

Table 1. List of Admission Episodes

	Chief complain	Diagnosis		Treatment
		CSF study	Serum Serologic test	
2007.8 (other hospital)	Fever, chilling Headache			Voriconazole P.O. →Itraconazole P.O
2009.12 (other hospital)	Headache Vomiting			Voriconazole IV+Amphotericin B ITx. →Intraconazole P.O
2010.1.20-2.20 Episode 1	Headache	Opening pr : 32cmH ₂ O WBC 90/mm ³ RBC 0/mm ³ Protein 99.1 mg/dL Glucose 31 mg/dL	Latex agglutinin test : positive	Itraconazole P.O.+Amphotericin B ITx →Itraconazole P.O
2010.09.07-11.02 Episode 2	Headache Neck stiffness Blurred vision	Opening pr : 29.5 cmH ₂ O WBC 420/mm ³ RBC 1,150/mm ³ Protein 948.7 mg/dL Glucose 12 mg/dL	Immuno diffusion : positive	Itraconazole P.O.+ Amphotericin B ITx →Itraconazole P.O VP shunt
2011.4.11-6.11 Episode 3	Headache Gait disturbance	Opening pr : 16cmH ₂ O WBC 70/mm ³ RBC 80/mm ³ Protein 696.8 mg/dL Glucose 38 mg/dL		Fluconazole P.O.+Amphotericin B ITx →Fluconazole P.O.+Amphotericin B ITx

ITx, intrathecal.

aspartateaminotransferase (AST) 15 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 34 IU/L, 총 단백 5.7 g/dL, 알부민 3.5 g/dL 이었다. 전해질 검사 상 Na 142 mmol/L, K 4.7 mmol/L, Cl 108 mmol/L 이었다. 단순 흉부 방사선사진 소견은 정상이었다.

뇌척수액 검사는 Table 1 (Episode 1)과 같으며, adenosine deaminase (ADA) 2.4 IU/L, tuberculosis polymerase chain reaction (TB-PCR)은 음성이었다. 세포학적 검사에서 중성구와 복합된 조직립프구가 관찰된 것 이외 비정상 세포는 보이지 않았다. 혈액 및 뇌척수액에서 시행한 배양검사 소견상 세균, 진균, 그리고 결핵균은 동정되지 않았다.

이전 과거력을 고려하여 *Coccidioides*에 대한 혈청 latex agglutination test를 실시하였고 검사결과 양성이었다. 동시에 시행한 혈청 immunodiffusion 검사 결과는 음성이었다. 뇌 자기공명영상 소견에서 모든 뇌실이 확장되었고 뇌실 주변부에서 높은 조영 증강 신호를 보여 교통성 뇌수두증 소견이 관찰되었다(Fig. 1).

뇌압상승을 조절하기 위하여 mannitol과 dexamethasone 16 mg을 투여하였으며, itraconazole을 800 mg/d 투여하였다. 치료를 시작한 지 20일 뒤 환자의 증상이 호전되어 dexamethasone (2.5 mg/d), itraconazole 복용을 유지하며 퇴원하였다.

외래 추적관찰 중 2개월 쯤 dexamethasone은 중단하였고, 간헐적으로 수면장애와 경미한 두통이 남아 있었다. Itraconazole 유지 8개월 경과 뒤 환자는 후두부 및 전두부에 조이는 듯한 양상의 두통과 함께 현기증이 발생했으며 양 견갑부와 목 부위가 뻣뻣한 증상을 호소하였다. 환자는 복시 증상을 호소하였고 안과 검사에서 우측 주시 시 발생하는 안진과 함께 경미한 내사시가 관찰되었다. 또한 경미하게 우측으로 기울어진 보행이 관찰되었다. 뇌 자기공명영상에서 지속적인 뇌수두증 소견이 보였고, 우측 다리뇌숨(pontomedullary) 부위의 조영증강이 관찰되었다(Fig. 2). 뇌압조절을 위해 dexamethasone을 정맥 주사하면서 amphotericin B를 뇌척수강 내로 하루 0.5 mg 씩 투여 시작했고 itraconazole 경구 투여는 유지하였다. 1개월 뒤 추적 뇌척수액 검사에서 뇌압상승이 지속되어 뇌실-복강 단락(shunt)을 시행하였고, 이후 두통 및 복시 증상은 호전을 보였다. 환자는 2개월 간 뇌척수강 내 amphotericin B를 투여 받고 중단하였으며 itraconazole 투여를 유지하면서 퇴원하였다.

퇴원 4개월 뒤 환자는 다시 복시 증상 및 어지럼증, 지속적인 두통, 구토를 주소로 내원하였다. 내사시 및 우측 주시 시 발생하는 안진이 지속되는 소견이 관찰되었다. 우측으로 기울어진 보행은 더욱 악화되었으며,

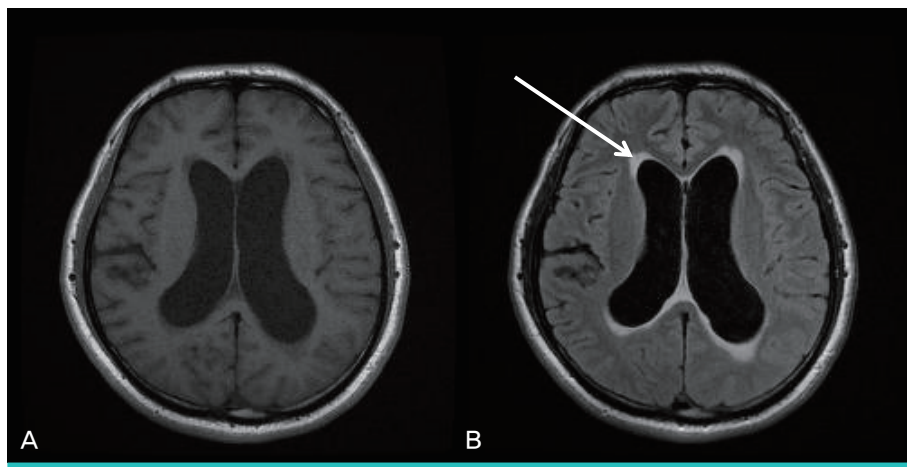


Figure 1. Diffuse dilatation of all ventricles with peri-ventricular high signals was noticed on brain MRI.

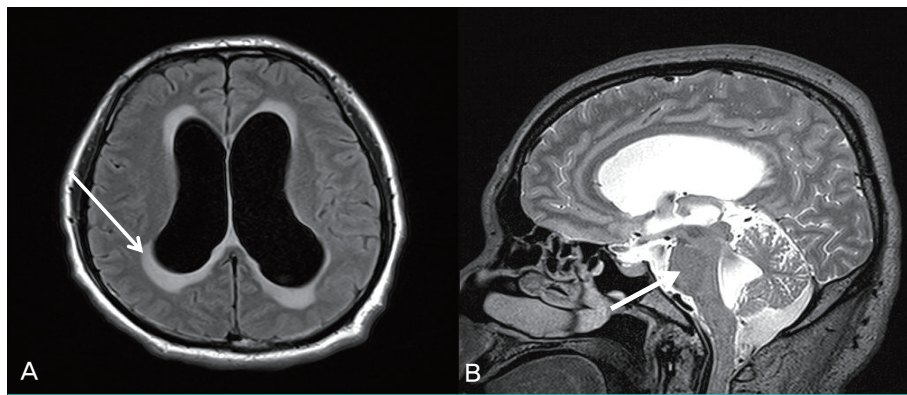


Figure 2. Enlarged ventricle size is noticed, suspected hydrocephalus progression on brain MRI. Minimal meningeal enhancement is visible around brain stem. Also, small enhancing lesion at right pontomedullary junction is noticed.

보행의 장애를 호소하였다. 이에 뇌실 복강단락의 압력을 조절하고, 뇌척수강 내로 amphotericin B를 다시 투여하고 fluconazole (800 mg/d) 경구투여는 유지하기로 결정하였다. Amphotericin B는 0.5 mg/d 매일 투여로 시작하였고, 이후 1 mg/d 격일 투여로 증량하여 약 2개월간 유지 하였다. 이후 환자는 증상 호전되어 fluconazole을 유지하였으며 약 1개월 간 안정적인 상태를 유지하였다.

고찰

*Coccidioides*에 의한 감염이 국내에 처음 보고된 것은 1976년 척추경막 내 농양의 사례보고를 통해서이며[6], 이후 현재까지 총 16예의 증례가 보고되었다[5-11]. 사례들은 모두 위험지역으로의 여행력 혹은 거주한 과거력이 있는 사례로, 폐렴, 흉막액, 고립성 폐결절 등 다양한 폐관련한 발현을 확인할 수 있었고 폐외 발현은 4 예에서 확인할 수 있다[7-10]. 본 예는 폐외 발현 중 뇌수막염의 발현이라는 국내 첫 발생보고 이면서 현재 통용되는 경구 항진균제의 장기 투여 유지요법에 임상양상이 호전과 악화를 반복하였고, 척수강 내 amphotericin B의 투여로 증상이 호전된 사례이다.

Coccidioidomycosis의 위험요인은 Hispanic과 Black 인종군과 남성인 것으로 알려져 있다[1, 4]. 또한 HIV 감염자 군과 장기적인 스테로이드 사용 군에서 그 유병률의 상승이 보고되고 있다[1, 3]. 남성이 여성에 비하여 2:1의 비율로 높은 유병률을 보이고 있으며, 아시아 인종 중 필리핀 계의 비율이 높았으나, 이는 유행지역의 거주 인종 별 위험도에 대한 적절한 분석이 이루어 지지 않아 노출의 정도에 의한 인종적 차이 여부는 확인할 수 없다[1, 4]. 또한 HIV 감염인 군과 장기적으로 스테로이드를 사용하여 온 면역 저하 군에서 감염 증가가 두드러지는 추세를 보이는데, 1980년대 인구군과 2008년에 발생한 환자 군을 비교한 연구에서 면역저하군이 차지하는 비율이 32%에서 66%로 급증하였던 점에서도 확인할 수 있다. 이는 최근 coccidioidomycosis의 면역저하 환자 비율이 급격히 증가하고 있음을 보여준다[2, 10].

질병의 유병률은 매우 낮으나 진단 지연에 따른 높은 치명률과 장기적이고 비가역적인 신경합병증을 고려하여[3], 위험지역의 방문력이 있는 환자에서 증상을 보일 경우 면밀한 접근이 필요할 것으로 생각한다. Coccidioidal 뇌수막염은 그 증상이 매우 다양한 것으로 알려져 있고, 가장 흔한 증상은 약 77%의 환자군에서 확인된 두통이다[2]. 그 외 급성 뇌수막염에 준하는 증상, 의식수준의 변화 혹은 인지 장애 등의 변화도 관찰된다[2, 13]. 증상에 대한 의심이 진단에 가장 중요하나, 이후의 확진을 위해서는 뇌척수액 검사와 방사선학적인 진단이 필요하다[1]. 뇌척수액 검사 소견상 백혈구 증다증과 호산구증가증 외에 당 저하 현상을 관찰 할 수 있으나, coccidioidal specific test의 경우 약 50%에서만 양성을 보이는 것으로 알려져 있고[1, 4, 13], 배양검사 양성소견을 보이는 경우 그 비율은 더욱 낮아 20%정도이다. 방사선학적인 검사 또한 40% 가량에서 양성소견을 보여 높지 않은 것으로 알려져 있으므로[1, 2], 위험지역 방문 등에 대한 문진으로 의심하는 것이 중요하다.

치료와 관련하여 약 50년간 사용하여 온 척수강 내 amphotericin B의

투여는 100%의 치명률을 30% 가량으로 낮출 수 있었으나, 치료와 관련된 감염 등의 합병증과 약제독성으로 인해 최근 경구 항진균제의 장기적인 복용으로 대체되고 있다. 그러나 fluconazole 혹은 voriconazole의 복용에도 불구하고 임상적인 악화 사례들이 보고되고 있다. Voriconazole로의 변경과 복용중이던 voriconazole의 용량을 높인 후 호전을 보인 2예와[3, 14], 뇌실복강 단락의 biofilm 형성으로 인한 치료실패 사례가 1예 있다[15].

본 증례에서는 경구 항진균제로 초기에 voriconazole을 사용하였으나 증상이 다시 발생하였으며, 당시 약물농도를 측정하지 않아 약제 내성에 의한 증상악화인지 적정혈중농도가 유지되지 않아 악화된 것인지 감별이 어렵다. 또한 itraconazole 경구복용 시에도 환자에 따라 체내 약물농도에 차이를 보고하고 있어[14], 본 증례에서도 질병의 특성에 의한 것인지 약물의 부족한 혈중 농도에 의한 것인지는 감별이 어려웠다. 다만 향후 치료과정에서는 적극적으로 약물농도를 측정하여 치료에 반영할 수 있을 것으로 사료된다. 또한 뇌실-복강 단락의 유지가 군의 보관소가 될 수도 있음을 치료과정에서 고려하였으나 미생물학적 검사를 하더라도 음성인 경우가 많아 교환을 위한 근거를 찾을 수 없었고 시술의 특성 상 교체가 어려웠다. 향후 증상이 다시 반복된다면 카테터의 교환을 시행할 필요가 있을 것으로 추정된다. 그 외 폐 coccidioidomycosis에 대하여 fluconazole을 사용 중 MIC (minimum inhibitory concentration) 64이상의 감수성 저하를 확인하였던 사례가 보고되었던 바 있어[16], 항진균제에 내성을 보이는 균주의 가능성 또한 고려하여야 할 것으로 보인다.

Coccidioides 감염 후 T-세포와 B-세포 모두 반응을 보이는 것으로 알려져 있고, 특히 T-세포와 연관된 반응이 주요한 것으로 받아들여졌다. 그러나 이와 달리 최근 연구 결과에 따르면 B-세포와 연관된 면역이 *Coccidioides* 감염에 대한 면역 형성에 영향을 주는 것으로 알려지고 있다[17]. 이러한 현상은 1차 매독 라임병 등에서 확인되는 것과 유사한 현상인 것으로 추정된다. 본 환자와 같이 IgM의 형성이 지속되는 환자군에 있어서, 임상경과와의 연관에 대한 연구가 활발히 진행중인 상태로 향후 이를 바탕으로 하는 면역 치료에 대한 연구 또한 필요하겠다[17].

본 증례는 저자들이 원인 진균의 배양을 확인하지 못하였다는 한계점을 가지나, *Coccidioides* 배양이 약 20%에서만 이루어진다는 점[1, 2], 항진균제의 지속적인 투여로 인해 배양의 가능성이 떨어진다는 점을 고려하여야 할 것으로 보인다. 해외의 특정지역에 국한된 것으로 알려져 있었던 coccidioidal 뇌수막염의 국내 첫 보고이면서 통상적인 경구 항진균제의 장기투여에도 불구하고 임상적인 악화와 호전을 반복하여 척수강내 amphotericin B의 투여가 필요하였던 증례로, 향후 추가 진단되는 환자의 진료에 참고가 될 증례로 판단되어 보고하는 바이다.

References

1. Johnson RH, Einstein HE. Coccidioidal meningitis. Clin Infect Dis 2006;42:103-7.

2. Pérez JA Jr, Johnson RH, Caldwell JW, Arsura EL, Nemecheck P. Fluconazole therapy in coccidioidal meningitis maintained with intrathecal amphotericin B. *Arch Intern Med* 1995;155:1665-8.
3. Drake KW, Adam RD. Coccidioidal meningitis and brain abscesses: analysis of 71 cases at a referral center. *Neurology* 2009;73:1780-6.
4. Ampel NM. Coccidioidomycosis: a review of recent advances. *Clin Chest Med* 2009;30:241-51.
5. Kim YG, Shin KC, Lee SS, Moon MS. The clinical consideration for spinal epidural abscess. *J Korean Neurosurg Soc* 1976;5:87-92.
6. Baek JH, Park EY, Jung YS, Hong JW, Chae Y, Jin SJ, Choi HK, Shin SY, Han SH, Chin BS, Kim CO, Choi JY, Song YG, Cho NH, Kim JM. Recurrent coccidioidomycosis manifesting as osteomyelitis in Korea. *Infect Chemother* 2009;41:253-7.
7. Kim YJ, Cho HM, Kim JH, Kim IH, Shin C, Son SW. Disseminated coccidioidomycosis with cutaneous manifestation. *Korean J Dermatol* 2005;43:1379-82.
8. Chang S, Shim SH, Kwak JE, Joo M, Kim H, Park HJ, Kwak YG, Chi JG. A case report of cutaneous coccidioidomycosis. *Korean J Pathol* 2008;42:223-5.
9. 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* 2006;38:296-9.
10. Park DJ, Jang YH, Lee SJ, Na GY, Kim DW, Kim SW. A case of coccidioidomycosis showing cutaneous and pulmonary nodules. *Korean J Med Mycol* 2004;9:190-5.
11. Kim SW, Oh JY, Kim EJ, Park GM. Pulmonary coccidioidomycosis in immunocompetent patient. *Tuberc Respir Dis* 2009;66:220-4.
12. Stevens DA, Shatsky SA. Intrathecal amphotericin in the management of coccidioidal meningitis. *Semin Respir Infect* 2001;16:263-9.
13. Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003;36:1619-22.
14. Proia LA, Tenorio AR. Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2341.
15. Davis LE, Cook G, Costerton JW. Biofilm on ventriculo-peritoneal shunt tubing as a cause of treatment failure in coccidioidal meningitis. *Emerg Infect Dis* 2002;8:376-9.
16. Kriesel JD, Sutton DA, Schulman S, Fothergill AW, Rinaldi MG. Persistent pulmonary infection with an azole-resistant coccidioides species. *Med Mycol* 2008;46:607-10.
17. Thompson GR 3rd, Lunetta JM, Johnson SM, Taylor S, Bays D, Cohen SH, Pappagianis D. Early treatment with fluconazole may abrogate the development of IgG antibodies in coccidioidomycosis. *Clin Inf Dis* 2011;53:e20-4.