

폐 결핵 환자에서 발생한 원발성 피부 효모균증

부산대학교 의학전문대학원 피부과학교실¹, 양산부산대학교병원 피부과²

김태욱¹ · 박성민^{1,2} · 문제호^{1,2} · 송마가렛¹ · 김훈수¹ · 김병수¹ · 김문범¹ · 고현창^{1,2†}

= Abstract =

Primary Cutaneous Cryptococcosis in a Patient with Pulmonary Tuberculosis

Tae Wook Kim¹, Sung Min Park^{1,2}, Je Ho Moon^{1,2}, Margaret Song¹, Hoon Soo Kim¹,
Byung Soo Kim¹, Moon Bum Kim¹ and Hyun Chang Ko^{1,2†}

Department of Dermatology, School of Medicine, Pusan National University¹,
Pusan National University Yangsan Hospital; Dermatology²

Cutaneous manifestation due to *Cryptococcus neoformans* is mostly reported in cases of the secondary findings to hematogenous dissemination while the primary cutaneous cryptococcosis (PCC) is a very rare. PCC usually occurs in immunocompromised hosts such as AIDS, hematopoietic malignancies, transplant recipients, and chronic corticosteroid users. Primary cryptococcosis and tuberculosis co-infection has been rarely reported in Korean literature. We report a case of PCC in a 22-year-old male with pulmonary tuberculosis, who had asymptomatic erythematous plaque and papules on the right cheek for 3 months. Histopathological examination showed numerous encapsulated round spores in the dermis and the organism was identified as *Cryptococcus neoformans* on fungal culture. The lesion was successfully treated with oral fluconazole for 6 months, and pulmonary tuberculosis was resolved after anti-tuberculosis therapy for 9 months. [Korean J Med Mycol 2013; 18(4): 111-116]

Key Words: Primary cutaneous cryptococcosis, Pulmonary tuberculosis, Co-infection

서 론

효모균증 (cryptococcosis)는 *Cryptococcus neoformans*의 감염에 의한 전신성 진균질환으로 흡인에 의한 호흡기 감염이 주된 침입 경로이며 혈행성으로 중추신경계, 피부 등의 다른 장기에 침범할 수 있다. 피부 병변은 대개 혈행 파종에

의한 이차적인 병변으로 생각되며 파종형 효모균증의 10~20%에서 발생된다. 하지만 피부로의 직접 침투에 의한 원발성 피부 효모균증은 매우 드문 것으로 보고되고 있다¹. 원발성 피부 효모균증은 대부분 후천성 면역 결핍증, 임파구 종양, 장기이식 수여자, 장기 스테로이드 사용 등의 면역 기능이 저하된 사람에서 기회 감염으로 발생하는 것으로 알려져 있으나 건강한 사람에서 발

접수일: 2013년 12월 23일, 수정일: 2013년 12월 24일, 최종승인일: 2014년 1월 2일

†교신저자: 고현창, 626-770 경남 양산시 물금읍 금오로 20, 양산부산대학교병원 피부과

Tel: +82-55-360-1678, Fax: +82-55-360-1679, e-mail: hcko@pusan.ac.kr

*본 연구는 2012년도 양산부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

Copyright©2013 by The Korean Society for Medical Mycology (pISSN:1226-4709). All right reserved.

©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. <http://www.ksmm.org>

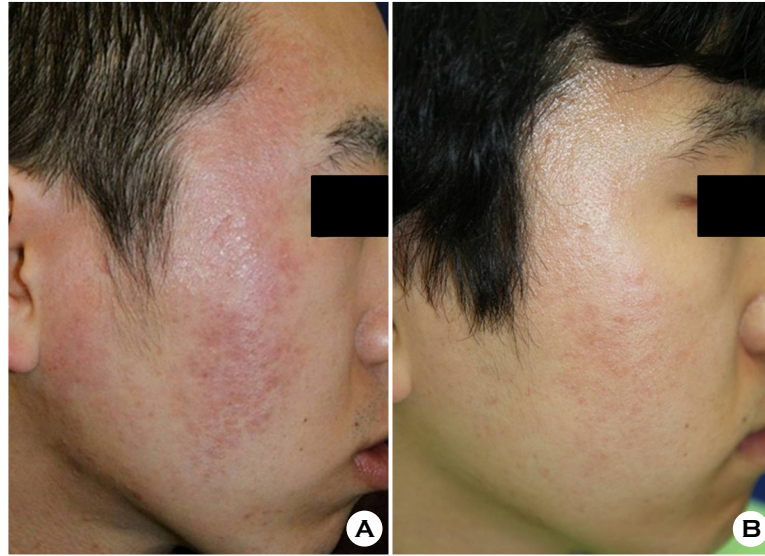


Fig. 1. (A) Well-defined erythematous plaque with papules on right side of face. **(B)** Improvement of skin lesion after 12 months of treatment.

생한 예도 드물게 보고되고 있다². 국내의 경우 뇌경색 환자와 의인성 쿠싱 증후군과 장기간의 스테로이드 사용 환자에서 발생한 증례가 있었으나³⁻⁵ 폐 결핵 환자에서 동시 감염으로 나타난 보고는 없었다. 따라서 저자들은 22세 남자 폐 결핵 환자에서 발생한 원발성 피부 효모균증 1예를 경험하여 드문 증례로 생각하여 보고한다.

증 례

환 자: 김 OO, 22세, 남자

주 소: 오른쪽 뺨에 발생한 무증상의 홍반성 판과 구진

현병력: 환자는 군인으로 내원 5개월 전 전신 쇠약감, 기침, 가래 등의 증상이 출현하여 시행한 흉부 X선 검사에서 폐 결핵으로 진단받고 항결핵제를 복용하던 중 3개월 전부터 오른쪽 뺨에 무증상의 홍반성 반 발생하였다. 이후 알레르기 접촉피부염 의심 하에 국소 스테로이드 연고 도포하였으나 피부 병변 점차 확대되고 용기되어 홍반성 판과 구진이 나타나는 양상을 보여 본원

에 내원하였다.

과거력: 3년 전 폐 결핵을 진단받고 항결핵제 6개월 복용 후 완치 판정 받았다.

피부 소견: 오른쪽 관자놀이, 뺨, 귀에 걸쳐 비교적 경계가 명확한 홍반성 판이 관찰되며 그 위로 다수의 홍반성 구진 동반된 양상이었다 (Fig. 1A).

검사실 소견: 혈액에서 효모균 항원 (cryptococcal antigen) 양성 소견 보였고 일반 혈액검사, 간신기능검사, 소변검사, VDRL, 항 HIV 항체검사, 혈액 진균 및 세균배양검사에서는 정상 혹은 음성 소견 보였으며, 조직으로 시행한 결핵균 및 기타 항산균 배양과 중합효소연쇄반응 검사에서 음성 소견 관찰되었다.

영상학적 검사: 흉부 컴퓨터 단층 촬영상 tree-in-bud 징후와 폐 좌상엽의 석회화 결절 관찰되었고 뇌 자기공명영상 검사상 특이 소견 없었다.

병리조직학적 소견: 오른쪽 뺨의 홍반성 구진에서 시행한 조직검사상 진피 전층에 걸쳐 주로 림프구와 조직구로 구성된 육아종성 염증세포의 침윤이 관찰되었고 일부에서 거품모양의

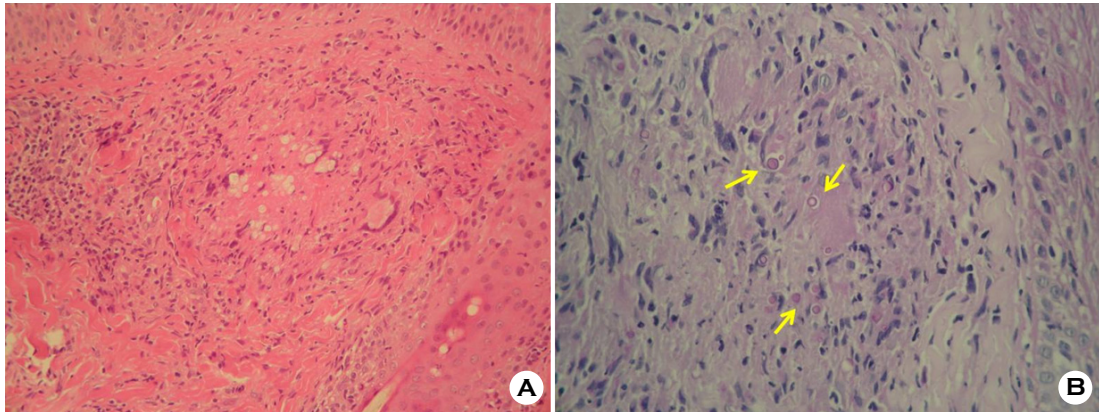


Fig. 2. Granulomatous infiltration consists of histiocytes, lymphocytes, and spores within foamy histiocytes in the dermis (A; H&E stain, $\times 200$). Encapsulated round spores in the dermis (B; PAS stain, $\times 400$).

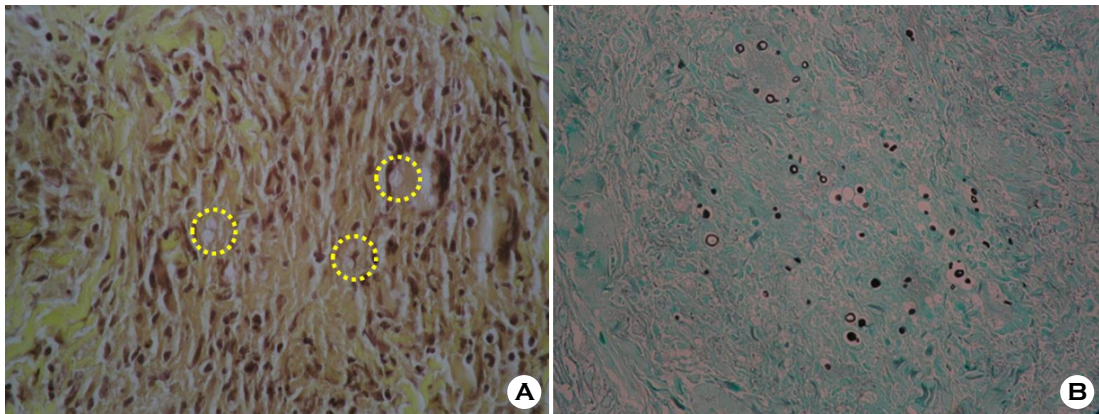


Fig. 3. Encapsulated round spores in the dermis (A; Mucicarmine stain, $\times 400$, B; GMS stain $\times 400$).

세포질을 가진 조직구 내로 포자가 관찰되었으며 이들은 PAS 염색에서 적색으로 관찰되었고, mucicarmine 염색상 적색, methenamine silver 염색상 흑색으로 보이는 피막이 관찰되었다 (Fig. 2, 3).

진균학적 검사 소견: 피부 생검 조직편을 cycloheximide가 포함되지 않은 Sabouraud's dextrose agar 배지에 접종하여 실온에 배양한 결과 3일 후 크림색의 점액성 집락이 관찰되었고, 집락의 일부를 채취하여 도말 후 india ink, lactophenol cotton blue, Parker ink로 염색하여 두꺼운 격막을 가지는 둥근 포자를 관찰할 수 있었다

(Fig. 4).

치료 및 경과: 파종성 효모균증의 가능성에 대해 감염내과, 신경과 협진 의뢰하였으며 시행한 신경학적 검사, 혈액검사 및 영상의학적 검사 후 피부의 침범의 없음을 확인하고 원발성 피부 효모균증으로 진단하였다. 또한 결핵의 활동성 판별 위해 시행한 호흡기내과 협진 상 흉부 컴퓨터 단층 촬영상 관찰된 tree-in-bud 징후와 항결핵제 복용 이후 전신 증상 회복되는 양상을 보인 것으로 활동성 결핵으로 진단되었다. 이후 항결핵제 (isoniazid, rifampin, ethambutol)의 9개월간 복용과

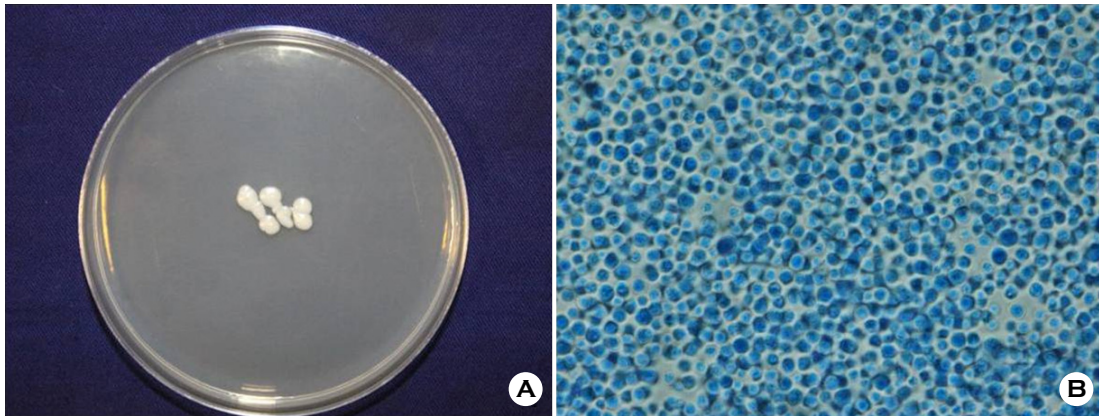


Fig. 4. (A) Creamy mucoid colony on Sabouraud's dextrose agar without cycloheximide. (B) Thick encapsulated budding yeast cells from the colony (B; lactophenol cotton blue stain $\times 1,000$).

함께 Fluconazole 200 mg을 6달간 경구 투여 하였으며 피부 병변 점차 호전되었고 현재 1년간 재발 소견없이 경과 관찰 중이다 (Fig. 1B).

고 찰

피부 효모균증은 파종성 효모균증에서 이차적으로 나타나는 경우가 대부분이며 원발성의 경우는 드물게 보고되고 있다. 또한 원발성 피부 효모균증은 전신 감염으로 진행되는 하나의 터널 증후기이므로 실제로 원발성의 경우는 존재하지 않는다는 주장도 제시되고 있다⁶. Noble 등¹은 원발성 피부 효모균증의 경우 *Cryptococcus neoformans*의 직접적인 피부 침입을 통해 발생하며, 병변이 피부에만 국한되어 있고 진단 후 최소한 4주간의 추적 기간 동안 전신 침범의 증거가 없어야 한다고 하였다. 본 증례의 경우에도 파종성 효모균증의 가능성을 염두에 두고 시행한 혈액배양검사와 영상의학적 검사, 추적 기간 동안 전신 증상이 동반되지 않는 모습 보여 원발성으로 진단할 수 있었다. Neville 등⁷에 의하면 피부 병변이 출현한 108명의 효모균증 환자를 고찰해 본 결과 원발성 피부 효모균증 환자의 특성과 임상 증상 등이 파종성 효모균증과 구분되는 점

이 있는데 후천성 면역 결핍증 및 기저 질환을 가지는 환자의 비율이 적고, 야외 활동을 많이 하며 토양 등에 노출되기 쉬운 환경에 거주하는 경우가 많고, 임상 증상의 경우 피부 병변에 국한되어 있고 파종성에서 흔하게 보일 수 있는 전염성 연속종 유사 양상 보다 생인손이나 봉소염의 양상에 가까우며 전신 증상은 동반되지 않는 등의 특징을 가진다고 하였다. 본 증례 역시, 환자가 강원도에서 현역 복무 중인 군인으로 토양의 접촉 빈도가 높은 환경에 있다는 점과 임상 증상이 피부에 국한되어 있었고 단독이나 접촉성 피부염의 양상에 가까운 모습 보였으며 동반되는 전신 증상이 없어 원발성에 해당하는 소견이라 할 수 있었다.

대개 원발성 피부 효모균증의 경우 면역 기능이 저하된 사람에서 기회 감염으로 발생하는 것으로 알려져 있으나 드물게 건강한 사람에서 발생한 증례도 보고되고 있다². 국내에서는 뇌경색 환자와 의인성 쿠싱 증후군 환자와 장기간 부신 피질 호르몬제의 복용력이 있는 환자에서 발생한 증례가 있었다³⁻⁵. 본 증례에서 특이할만한 것은 피부 증상이 발생하기 2개월 전 폐 결핵을 진단받고 항결핵제 치료 중이었다는 점이다. 효모균증과 결핵 감염 두 질환 모두 공통적으로 세포

매개 면역에 문제가 있을 때 잘 발생하게 되는 육아종성 감염질환으로 효모균증은 tumor necrosis factor- α 의 생성을 억제시켜 결핵의 재활성화 혹은 감염에 기인할 수 있고, 결핵은 세포 매개 면역을 변화시키므로 효모균증 발병이 쉬운 상태를 조장할 수 있다^{8,9}. Huang 등¹⁰에 의한 효모균증과 결핵의 동시 감염에 대한 연구에 따르면 효모균증 혹은 결핵 환자에서 각각 항진균제나 항결핵제 치료에도 불구하고 새로운 증상이 발생하거나, 치료 시작 30일 이후에도 기존의 증상이 지속되거나 악화될 때, 간 효소 수치의 상승이나 혈청 칼슘 수치의 증가, 폐의 결절이 커지는 등의 영상의학적 이상이 새로 발견될 때 동시 감염을 염두에 두고 이에 관한 검사를 시행하여야 한다고 제시하였다. 본 증례의 경우에서도 항결핵제 치료 중에 새로운 피부 증상이 발생하였고, 알레르기 접촉피부염에 준한 치료 시도하였으나 호전 없이 시행한 조직검사상 진균 감염을 시사하는 소견 관찰되어 원발성 피부 효모균증으로 진단할 수 있었다.

원발성 피부 효모균증에 의한 피부 증상은 대개 외상을 입기 쉬운 노출부인 안면과 사지에 잘 나타나고, 병변의 형태는 구진, 결절, 농양 또는 궤양 등으로 다양하게 보고되며 과증성 효모균증에 비해 산재되어 있기 보다 국한된 양상을 나타낸다고 알려져 있다¹¹. 본 증례의 경우 노출부인 안면에 국한된 홍반성 판의 형태로 나타났다. 숙주 면역 기능에 따라 면역 기능이 정상일 경우 병변이 좀더 표재성으로 나타나며 심재성 또는 괴사성의 임상 양상을 보일 경우 면역 저하를 의심하여 보아야 한다². 피부 증상이 비특이적이고 다양하므로 일반적인 치료에 쉽게 반응을 보이지 않고 비특이적인 경과를 보일 때 임상적으로 의심하는 것이 중요하다. 효모균증의 병리조직학적 소견은 다수의 균체를 보이며 염증세포의 침윤이 적은 고질성형 (gelatinous type)과 균체는 적게 관찰되나 조직구, 거대세포, 림프구, 섬유모세포, 괴사 등 심한 조직반응을 보이는 육아종성형 (granulomatous type)으로 나뉘어 지며

이 두 가지가 혼재되어 나타나는 경우도 있다¹². 본 증례의 경우 육아종성형에 해당하는 소견을 보였다. 효모균은 PAS 염색상 적색으로 염색되고 피막은 두꺼운 점액양 다당체로 이루어져 있어 alcian blue 염색상 파란색, mucicarmine 염색상 적색, methenamine silver 염색상 흑색으로 염색된다¹³. 확진은 진균 배양을 통한 효모균의 동정을 통해 이루어 지게 되며 본 증례에서와 같이 cycloheximide가 포함되어 있지 않은 Sabroud's dextrose agar 배지에서 크림색의 점액성 집락이 자라며 목집 염색을 통해 두꺼운 격막을 가지며 발아하는 둥근 효모균을 관찰할 수 있다. 내포 중합효소연쇄반응 (nested PCR)을 통해 *Cryptococcus neoformans*의 DNA를 검출하는 것이 진단과 경과 관찰에 도움을 주기도 한다¹⁴.

원발성 피부 효모균증의 치료는 이전에는 과증성 효모균증처럼 amphotericin B나 5-fluorocytosine의 전신 투여를 이용하였으나 신장, 심장, 간, 골수 등에 전신 부작용이 나타날 수 있어 최근에는 itraconazole 및 fluconazole 등이 사용되고 있으며 국내에서도 두 약제 모두 좋은 치료효과를 보였다는 보고가 있다^{5,15}. 이 중 fluconazole이 뇌혈관 장벽을 잘 침투하기 때문에 면역 기능이 저하된 환자의 경우 불현성 전신 감염의 가능성이 있으므로 fluconazole의 경구 투여가 더욱 추천된다¹⁶. 본 증례에서도 fluconazole 200 mg을 6개월 경구 투여하였으며 피부 병변이 서서히 호전되는 모습 보였다. 본 환자의 경우 활동성 결핵으로 인하여 rifampin을 동시에 복용하였는데, rifampin은 CYP 3A4 효소 유도인자로 작용할 수 있다. 특히 두 약물 간에 상호작용으로 인해 fluconazole의 반감기와 혈중 농도가 감소될 수 있어 임상적 호전에 대한 면밀한 관찰이 필요하였다¹⁷.

저자들은 폐 결핵 환자에서 발생한 원발성 피부 효모균증을 경험하고 진균 감염의 유병률이 감소된 요즘 피부 병변이 치료에 잘 반응하지 않고 비전형적인 임상 양상을 가질 때 피부 효모균증에 대한 가능성의 염두가 필요할 것으로 생각하여 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Noble RC, Fajardo LF. Primary cutaneous cryptococcosis: review and morphologic study. *Am J Clin Pathol* 1972;57:13-22
2. Micalizzi C, Persi A, Parodi A. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent pigeon keeper. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:195-197
3. Kim DH, Kim M, Kim SJ, Lee SC, Won YH. A case of primary cutaneous cryptococcosis in a patient with iatrogenic Cushing's syndrome. *Kor J Med Mycol* 1998;3:195-199
4. Shin DH, Kim KS, Lee JM, Choi JS, Kim KH. Primary cutaneous cryptococcosis. *Ann Dermatol* 1999;11:27-29
5. Park JH, Ryoo YW, Lee KS. Primary cutaneous cryptococcosis successfully treated with fluconazole. *Ann Dermatol* 2000;12:148-151
6. Kwon KJ, Bennett JE. Cryptococcosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE, eds. *Medical mycology Philadelphia* : Lee & Febiger 1992:397-446
7. Neuville S, Dromer F, Morin O, Dupont B, Ronin O, Lortholary O. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis* 2003;36:337-347
8. Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. Immunoendocrine alterations during human tuberculosis as an integrated view of disease pathology. *Neuroimmunomodulation* 2009;16:68-77
9. Flynn JL, Glodstein MM, Chan J, Treibold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995; 2:561-572
10. Huang CT, Tsai YJ, Fan JY, Ku SC, Yu CJ. Cryptococcosis and tuberculosis co-infection at a university hospital in Taiwan, 1993-2006. *Infection*; 38:373-379
11. Roderick JH. Deep fungal infections, In Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine* 7th ed. New York:McGraw-Hill 2008:1842-1843
12. Odom RB, James WD, Berger TG. *Cryptococcosis. Andrews diseases of the skin* 9th ed Philadelphia: WB Saunders Company 2000:396-398
13. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. *Lever's histopathology of the skin*. 8th ed. Lippincott-Raven 1997:537-538
14. Bialek R, Weiss M, Bekure-Nemariam K, Najvar LK, Alberdi MB, Graybill JR, et al. Detection of *Cryptococcus neoformans* DNA in tissue samples by nested and real-time PCR assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:461-469
15. Kang HY, Kim NS, Lee ES. Primary cutaneous cryptococcosis treated with fluconazole. *Korean J Dermatol* 2000;38:838-840
16. Feldman SR, Fleischer AB, Jr., Resnick SD. Fluconazole treatment of cutaneous cryptococcosis. *Arch Dermatol* 1992;128:1045-1046
17. Coker RJ, Tomlinson DR, Parkin J, Harris JR, Pinching AJ. Interaction between fluconazole and rifampicin. *BMJ* 1990;301:818