

봉와직염 소견을 보인 피부 효모균증 2예

성균관대학교 의과대학 피부과학교실 삼성서울병원

김희중 · 민형근 · 이일수

=Abstract=

Two Cases of Cutaneous Cryptococcosis Mimicking Cellulitis

Hi Jung Kim, Hyung Geun Min and Eil Soo Lee

Department of Dermatology, Samsung Medical Center, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

Cryptococcus neoformans is an encapsulated budding yeast with well-defined ecological biotopes and the second most common cause of the fungal infection in immunocompromised patients. It is rare for a cryptococcal infection to be localized only to the skin.

We report two cases of cryptococcosis mimicking cellulitis. The first case was suspected as primary cutaneous cryptococcosis in the 57-year-old female SLE patient who had been treated with prednisolone 60 mg/day for 1 month. Erythematous swollen patch developed on the left thigh and subsided spontaneously without relation to the course of SLE after 2 weeks of onset. The second case developed in the 45-year-old female patient with adrenal cancer. Erythematous patches developed on the medial sides of both thighs. The lesions were resistant to the combination therapy of amphotericin B 0.7 mg/kg/day and 5-fluorocytosine 100 mg/kg/day and the patient died after 1 month of treatment. [Kor J Med Mycol 3(2): 190-194]

Key Words: Cutaneous cryptococcosis, Cellulitis

서 론

효모균증은 *Cryptococcus neoformans* (이하 *C. neoformans*)에 의하여 발생하며 주로 호흡기를 통한 감염을 통하여 일차적으로 폐에 병변을 일으키고, 혈행성으로 중추 신경계, 골격 및 신장 등 여러 장기를 침범한다¹. 피부의 침범은 약 10-20%에서 볼 수 있으며 일차적으로 피부 병변만 나타나는 경우는 드물다. 피부 병변은 면포, 지방종, 매독, 결핵, 사르코이드증과 기저세포암의 형태를 보이기도 하며 봉와직염의 양상을 나타내기도 하고 병변부위는 종종 진행하여 수포나

궤양을 형성하기도 한다^{2,3,4}.

저자들은 봉와직염의 양상을 보이는 피부효모균증 2예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례 1

환 자: 이 ○○, 여자 57세

초진일: 1997년 9월 7일

주 소: 좌측 하지의 홍반성 종창

현병력: 내원 5개월 전 전신성 홍반성 낭창으로 진단받았으며, 30일 전부터 prednisolone 60mg/day로 치료받던 중 3일전부터 좌측 하지 대퇴부에 열감을 동반한 홍반성 종창이 발생하였다.

* 본 논문은 삼성서울병원 임상연구비(1998년)의 일부 지원으로 이루어졌음

† 본 논문의 일부는 1998년 6월 14일 제5차 대한의진균학회에서 발표하였음

‡ 별책 요청 저자: 김희중, 135-230 서울특별시 강남구 일원동 50 성균관대 삼성서울병원 피부과학교실



Fig. 1. Erythematous swollen patch on left thigh (case 1).

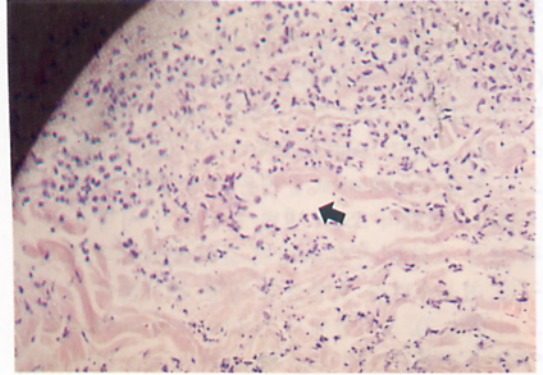


Fig. 2. Eosinophilic ring shaped spores (arrow) with lymphohistiocytic infiltration (H & E, x100).

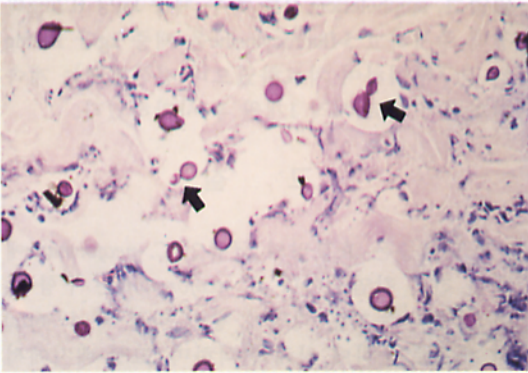


Fig. 3. Narrow-neck budding (arrows)(PAS, x400).

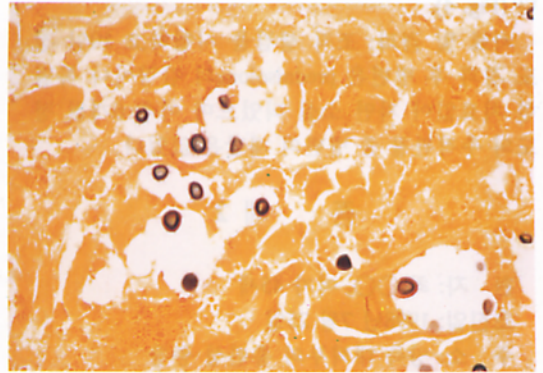


Fig. 4. Double contour of black and red color (FM-mucicarmine, x400).



Fig. 5. Erythematous patches on both thighs (case 2).

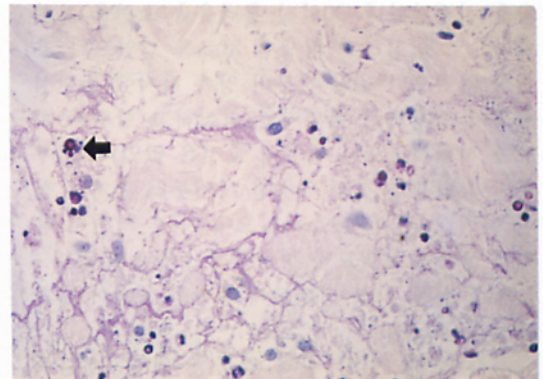


Fig. 6. Multiple red-colored spores with lymphohistiocytic infiltration. Narrow-neck budding (arrow) (PAS stain, x200).

과거력: 특이 사항 없음

가족력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 체중감소와 피부소견외에 특이

소견 없음

피부 소견: 좌하지에 열감을 동반한 홍반성 종

창이 있었다 (Fig. 1).

검사 소견: 일반 혈액 검사상 백혈구 감소증 (림프구감소증, 조직 생검 당일: 7%) 소견 있었으며, 요 검사, 간기능 검사, 흉부 X선 검사상 정상 소견을 보였고, Anti-ds-DNA는 177로 증가되었으며 혈중 cryptococcal 항원은 음성이었다.

병리조직학적 소견: 병변 부위에서 시행한 조직 생검 소견상 진피 전반에 걸쳐 림프구와 조직구의 침윤소견과 호산성의 원형 포자들이 보였으며 (Fig. 2), 포자들에서 'Narrow neck budding'의 양상이 관찰되었다 (Fig. 3). 포자의 세포벽과 피막에 대하여 Fontana-Masson (이하 FM)과 Mucicarmine 염색을 동시에 시행한 결과 검정색과 적색의 이중 테두리를 보이는 포자들이 관찰되었다 (Fig. 4).

치료 및 경과: 조직 생검을 시행하고 10일 정도 경과 후 병변은 prednisolone의 감량이나 특별한 치료없이 자연 소실 되었으며 이후 6개월 정도의 추적관찰 중 병변의 재발은 없었다.

증 례 2

환 자: 최 ○○, 여자 45세

초진일: 1998년 7월 25일

주 소: 양측 대퇴부의 홍반성 종창

현병력: 환자는 Cushing 증후군에 대한 검사 중간 전이가 있는 기능성 부신피질암으로 진단받고 40일전 우측 부신 적출술 및 우측 간엽 절제술을 시행받았다. 30일전 흉막유출 소견을 보여 폐렴으로 의심하고 항생제 치료를 받았으나 호전이 없었으며 10일 전부터 양측 하지에 홍반성 종창이 발생하여 봉와직염 의심하고 항생제 치료를 시행하였으나 증상의 호전은 없었다. 피부 병변이 발생한 것과 비슷한 시기부터 환자는 심한 어지러움증을 호소하였으며, 이후 의식이 혼란한 상태를 보였으나 경부강직 소견은 없었다.

피부 소견: 양측 대퇴부에 홍반성 종창이 관찰되었다 (Fig. 5).

검사 소견: 일반 혈액 검사상 백혈구증다증 (10,333/ μ l, 호중구 93%, 림프구 5%) 소견을 보였고 흉부 X선 검사상 양측 폐에 흉막유출 소견 있었으며 간기능 검사상 alkaline phosphatase가 증가되어 있었다. 흉막유출 소견 발견 후 한달 후에 시행한 뇌척수액 검사상 WBC 162/ mm^3 , poly 72%였고 glucose와 protein은 각각 136mg/dl (40~

70mg/dl), 121mg/dl (20~50mg/dl)로 증가된 소견을 보였으며, 뇌척수액, 흉막유출액, 혈액에서 시행한 latex agglutination test 상 cryptococcal 항원은 양성 (1:>256)이었다. 뇌척수액을 Sabouraud dextrose 한천 배지에 배양 후 Vitek Auto Microbic system⁵ (이하 Vitek AMS)으로 배양한 결과 *C. neoformans*가 동정되었으며 병변부위의 생검조직에서 시행한 배양검사는 음성소견을 보였다.

병리조직학적 소견: 병변부위에서 시행한 조직 생검 소견상 림프구와 조직구의 침윤소견과 'Narrow neck budding'의 양상을 보이는 다수의 호산성의 원형포자들이 관찰되었다 (Fig. 6).

치료 및 경과: Fluconazole 400mg/day로 치료 시행하였으나 흉막유출소견 및 전신상태의 호전이 없었고, amphotericin B를 하루 체중 kg당 0.7mg씩 정맥 주사하고 5-fluorocytosine을 체중 kg당 100mg씩 경구투여하여 치료하였으나 전신상태는 계속 악화되어 치료 시작 1개월 후 사망하였다.

고 찰

효모균증은 효모양의 균류인 *C. neoformans*에 의한 전신 감염증이다. *C. neoformans*는 구형 혹은 난형의 두꺼운 피막에 쌓인 직경 약 4~6 μ m의 세포로 출아에 의해 번식하며, 고형 배지에서 노란색의 집락을 형성한다⁶. 자연중에 널리 분포하며, 조류 (특히 비둘기)의 배설물과 조류의 배설물에 오염된 토양 등에 많이 존재한다. 오염된 토양 등에 존재하는 동안 피막을 잃고 크기가 줄어서 2 μ m 이하의 먼지속에 존재할 수 있어 주로 호흡기를 통하여 폐포내에 깊숙이 흡입되어 감염을 일으킨다⁷. 효모균증은 모든 연령층과 모든 지역에서 발생하고 있으며 남자에 호발하고 백인에게서 더 호발된다고 한다. 기저질환이 없이 *C. neoformans*에 노출된 경우는 대개 증상이 없으며, 임상적 증상을 나타내는 경우는 주로 당뇨, 암증, 후천성 면역 결핍증이 동반된 환자와 부신 피질 호르몬, 면역억제제의 사용에 의하여 면역기능이 저하된 환자에서 나타난다². 본 증례들의 경우 증례 1은 전신성 홍반성 낭창으로 prednisolone 60mg/day로 한달가량 경구투여를 시행한 환자였으며 증례 2는 간 전이가 있는 기능성 부신피질암으로 수술을 받은 환자로서, 두 증례 모두가 면역기능이 저하된 것으로 사료되는 환자에서 발생하였다.

임상적으로는 숙주의 반응에 따라 90%는 폐에 국한되나, 소수에서는 혈행성으로 전신에 퍼진다. 임상적으로 가장 많이 침범되는 기관은 중추신경계로 전체 효모균증의 70~80%를 차지하며 폐와 중추신경계 이외에도 간, 신장, 전립선, 피부, 골 등을 침범한다⁸. 봉와직염의 소견을 보이는 경우 종종 세균감염으로 오진되어 항생제 치료를 받기도 하며 본 증례 2의 경우도 효모균증으로 진단되기 전 10일간 cefazolin과 cefotaxime으로 치료를 받았었다.

효모균증의 진단은 본 질환을 의심하면 비교적 쉽게 진단을 내릴 수 있는 경우가 대부분이나 병의 진행이 아급성 내지 만성으로 비교적 완만하게 진행되고, 임상증상이 다른 질환들과 유사하여 관심을 기울이지 않으면 오진하기 쉽다. 효모균증은 피부병변, 농, 가래, 특히 뇌척수액에서 배양검사로 원인균을 확인함으로써 진단할 수 있다. 증례 1의 경우 Sabouraud dextrose 한천배지와 Vitek AMS를 이용한 뇌척수액의 배양검사에서 양성소견을 보였다. Vitek AMS는 자동 세균검사 장치로 효모의 동정은 물론 노중 세균의 동정 정량, 그람 음성간균의 동정 등이 있으며 그람음성균과 그람 양성균을 대상으로한 약제 감수성 시험용 시스템이 있으며 모든 시스템 마다 전용의 테스트 카드를 사용하는 방식을 채용하고 있다. 효모동정용 카드는 23종의 당류와 질산염 이용성, 요소의 분해성 및 항 진균성 항생물질인 cycloheximide에 대한 저항성과 동시에 26종의 생화학적 성상이 검사된다⁵. Dooley⁹ 등에 의한 보고에 따르면 *C. neoformans*의 경우 Vitek AMS에 86%의 민감도 (sensitivity)를 보였다. India ink 염색에서 피막이 있고 발아하는 양상을 보이는 효모균의 형태를 관찰하여도 진단이 가능하며 뇌척수액이나 혈액에서 cryptococcal 항원 검사를 시행하는 것도 진단에 유용하다¹. 본 증례 2의 경우 조직표본에서 시행한 배양검사상 균을 확인할 수는 없었으나 뇌척수액의 배양검사와 뇌척수액, 흉막유출액, 혈액에서의 cryptococcal 항원 검사상 양성소견을 보이는 것으로 효모균증으로 진단할 수 있었다. Cryptococcal 항원 검사에 이용된 latex agglutination test는 진단학적으로 높은 의미를 가질뿐만 아니라 항원가의 추이에 의해 치료 효과를 판정할 수 있다⁶. 그러나 배양검사를 시행하지 못한 경우는 조직검사를 통한 현미경적 검사가 도움이 된다. Shaw와 Ka-

pica¹⁰는 *C. neoformans*를 배양한 배지에서 phenoloxidase activity가 있다는 것을 발견하였으며, 이 효소가 o-diphenol을 대사하여 melanin과 유사한 물질을 만든다고 보고하였다. Kwon-Chung 등¹¹은 *C. neoformans*의 세포벽에 있는 melanin과 유사한 색소를 Fontana-Masson (FM) 염색을 이용하여 염색하였고 약하게 염색되는 *Sporothrix*를 제외한다면 진균들은 염색에 음성소견을 보인다고 보고하였다. FM-mucin 염색은 cryptococci와 다른 진균들을 감별하는데 도움이 된다. 예를 들면 *Blastomyces dermatitidis*는 mucin 염색에는 양성소견을 보이거나 FM 염색에는 음성소견을 보이며, FM 염색에 양성소견을 보이는 *Sporothrix schenckii*는 mucin 염색에 음성소견을 보인다¹². 원형 포자들이 'Narrow neck budding'의 양상을 보이는 점도 효모균증의 조직소견의 특징이다¹³. 증례 1의 경우 조직표본의 원형포자들이 FM-Mucicarmine 염색상 흑색으로 염색되는 세포벽과 붉은색으로 염색되는 피막을 보였고, 'Narrow neck budding'의 양상을 보였다.

치료는 amphotericin B 0.3mg/kg/day를 정맥투여하고 5-fluorocytosine 100mg/kg/day를 경구투여하는 약제병용요법과 충분한 영양공급 및 안정 등의 대증요법을 함께 시행한다. 치료 후 첫 1년 이내에는 재발이 가능하므로 2~3개월에 한번씩은 추적관찰이 필요하다⁵. 증례 1의 경우 피부의 봉와직염소견을 보이는 병변외에 다른부위의 병변을 발견할 수 없어 드문 것으로 알려진 원발성 피부 효모균증으로 사료되며 또한 이 증례의 경우와 같이 임상적 양상을 보이는 효모균증이 치료없이 소실된 증례에 대한 보고는 문헌 고찰상으로 발견할 수 없었다. 환자의 일반 혈액 검사상 림프구감소증 소견 있었으나 병변 발생 시점에서 419/ μ l에서 87/ μ l정도로 감소했던 림프구 수치가 병변이 소실되던 시점에서 648/ μ l에서 779/ μ l정도로까지 점차 상승하는 양상을 보였다. 효모균증이 세포 매개 면역기능의 저하와 연관되어 발생한다는 측면에서 고려해 볼때 전신성 홍반성 낭창의 경과 과정과 연관된 것으로 추정되는 면역기능의 저하와 이후의 점진적 기능 회복에 따른 임상경과로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Shadomy HJ, Utz JP. Deep fungal infections. In:

- Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. *Dermatology in general medicine*, 4th ed. New York:McGraw-Hill Book, 1993: 2475-2477
2. Antony SA, Antony SJ. Primary cutaneous cryptococcus in nonimmunocompromised patients. *Cutis* 1995; 56: 96-98
 3. Krywonis N, Kaye VN, Lynch PJ. Cryptococcal cellulitis in congenital edema. *Int J Dermatol* 1990; 29: 41-44
 4. Shrader SK, Watts JC, Danick JA, et al. Disseminated cryptococcus presenting as cellulitis with necrotizing vasculitis. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 860-862
 5. 김성권, 김승곤, 김신무 등. 효모. *임상진균학* 1993: 195-204
 6. Hernandez AD. Cutaneous cryptococcosis. *Dermatol Clin* 1989; 7: 269-273
 7. 김강원. Cryptococcosis. *대한의학협회지* 1987; 30: 858-860
 8. Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 837-842
 9. Dooley DP, Beckius ML, Jeffrey BS. Misidentification of clinical yeast isolates by using the updated vitek yeast biochemical card. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2889-2892
 10. Shaw CE, Kapica L. Production of diagnostic pigment by phenoloxidase activity of cryptococcus neoformans. *Appl Environ Microbiol* 1972; 24: 824-830
 11. Kwon-Chung KJ, Hill WB, Bennett JE. New, special stain for histological diagnosis of cryptococcosis. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 383-387
 12. Lazcano O, Speights VO, Bilbao J, et al. Combined Fontana-Masson-mucin staining of cryptococcus neoformans. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 1145-1149
 13. Longley BJ. Fungal diseases. In: Elder D, Elenitas R, Jaworsky C, et al, eds. *Lever's histopathology of the skin*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 537-538