

피부 결핵으로 오진했던 원발성 피부 효모균증 1예

중앙대학교 의과대학 피부과학교실

김유진 · 서성준 · 노병인

=Abstract=

A Case of Primary Cutaneous Cryptococcosis Misdiagnosed as Skin Tuberculosis

Yu Jin Kim, Seong Jun Seo and Byung In Ro

Department of Dermatology, College of Medicine, Chung Ang University, Seoul, Korea

Cryptococcosis is an opportunistic yeast infection caused by *Cryptococcus neoformans*. The cutaneous manifestations are usually polymorphic and nonspecific. Lesions may appear as subcutaneous swelling, abscesses, tumor-like masses, papules or large ulcers. Therefore, diagnosis of cutaneous cryptococcosis is quite difficult and often delayed. Clinical suspicion is very important in diagnosis. A 47-year-old man presented with a ulcerative nodule on the right side of the neck. Because initial skin biopsy revealed granulomatous lesion, we misdiagnosed his lesion as skin tuberculosis and treated him with anti tuberculosis medication for 6 months. But his symptom was not improved. After second biopsy specimen had showed some spores with narrow neck budding, we confirmed this case as a cryptococcosis and successfully treated with itraconazole (200 mg/day) for 12 weeks.

[Kor J Med Mycol 2003; 8(1): 16-20]

Key Words: Primary cutaneous cryptococcosis

서 론

효모균증 (cryptococcosis)은 *Cryptococcus (C.) neoformans*에 의한 전신성 진균 질환으로 주로 호흡 기계를 통한 전신 감염이 대부분이고 원발성으로 피부에만 국한되어 나타나는 경우는 매우 드물며 피부 병변은 홍반성 구진, 육아종성 궤양, 농양, 봉소염, 피하결절 등 다양하게 나타난다^{1,2}.

효모균증의 진단은 본 질환을 의심하면 비교적 쉽

게 진단을 내릴 수 있는 경우가 대부분이나 병의 진행이 아급성 내지 만성으로 비교적 완만하게 진행되고, 임상 증상이 다른 질환과 유사하여 관심을 기울이지 않으면 오진하기 쉽다. 특히 경부에 단발성으로 생긴 경우 주의를 기울여야 한다.

저자들은 우측 경부에 삼출성 궤양을 주소로 내원한 47세 남자 환자에서 병리조직학적으로 육아종성 병변을 보여 결핵으로 오진해 진단이 늦어졌던 원발성 피부 효모균증 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 O O, 남자, 47세

초진일: 2000년 9월 10일

†별책 요청 저자: 노병인, 100-272 서울특별시 중구 필동 2가 82-1, 중앙대학교 의과대학 부속 필동병원 피부과
전화: (02) 2260-2173, Fax: (02) 2268-1049
e-mail: drro2@hananet.net

*본 증례는 대한의진균학회 제9차 학술대회에서 구연으로 발표되었음.

주 소: 우측 경부의 궤양성 결절

현병력: 환자는 평소 건강하게 지내오던 중 내원 2년전 우측 경부에 동통이 동반된 삼출성 궤양이 발생하여 내원하였다 (Fig. 1). 시행한 조직 검사상 육아종성 병변을 보여 피부 결핵이 의심되어 6개월간의 항결핵 요법을 시행하였으나 병변의 변화를 보이지 않아 병변부 스테로이드 주입 요법 등으로 경과 추적 관찰 중이었으나 호전을 보이지 않았다 (Fig. 2).

과거력: 특기사항 없음

가족력: 특기사항 없음

이학적 검사: 전신상태는 양호하였으며, 피부 병변 이외에 폐, 중추 신경계, 신장 등의 다른 이상 소견은 없었다.

피부 소견: 우측 경부에 발생한 삼출성 궤양을 동반한 1.5×20 cm의 단발성 결절이 관찰되었다.

검사 소견: 일반 혈액 검사, 간기능 검사, 소변 검사, 매독 혈청 검사, 흉부 X선 검사, AIDS 항체 검사를 실시하였으나 정상 또는 음성 소견을 보였다. 생검 조직과 삼출액에서 시행한 KOH 도말 검사에서도 포자나 균사는 발견할 수 없었으며, 배양 검사에서도 음성 소견을 보였다.

병리조직학적 소견: 처음 내원시 시행한 생검시

진피상에 림프구와 조직구, 거대 세포의 침윤으로 이루어진 육아종성 병변만이 관찰되고 당시 AFB 염색과 PAS 염색에서 모두 음성 소견을 보였다. 항결핵 요법 후 병변부에서 다시 시행한 조직 생검 소견상 H & E 염색상에서는 림프구와 조직구, 거대 세포의 침윤으로 이루어진 육아종성 병변이 관찰되었으며 (Fig. 4), PAS 염색상에서 1개의 'narrow neck budding'의 양상을 보이는 호산성의 원형포자가 관찰되었다 (Fig. 5).

치료 및 경과: Itraconazole (200 mg/day) 경구 투여로 12주간 치료 후 병변이 호전되었으며 이후 재발없이 추적 관찰 중이다 (Fig. 3).

고 찰

효모균증은 효모양의 균류인 *C. neoformans*에 의한 전신 감염증이다. *C. neoformans*는 구형 혹은 난형의 두꺼운 피막에 쌓인 직경 약 4~6 μm의 세포로 출아에 의해 번식하며 고형의 배지에서 노란색의 집락을 형성한다³. 자연 중에 널리 분포하며 조류, 특히 비둘기의 배설물과 조류의 배설물에 오염된 토양 등에 많이 존재한다. 피부 효모균증은 대부분이 전신

Table 1. Summary of primary cutaneous cryptococcosis reported in Korean literature

	Sex/age	Site	Skin Finding	Underlying Condition	Treatment
Han et al ¹⁹	M/47	Face	Ulcer	-	Terbinafine
Kwon et al ²⁰	F/12	Face	Plaque	-	Amphotericin B
Choi et al ²¹	M/8	Cheek	Ulcer	-	10% 5-Fluorocytosine oint
Lee et al ²²	F/45	Wrist	Nodule	-	Excision
	M/53	Ear	Papul	-	Amphotericin B + 5-Fluorocytosine
Chung et al ¹⁸	F/52	Wrist	Ulcer	-	Itraconazole
Kim et al ²³	F/78	Forearm	Ulcer	Iatrogenic Cushing syndrome	Itraconazole
Kang et al ²⁴	F/63	Forearm	Ulcer	Long-term steroid use	Fluconazole and debridment
Park et al ²⁵	F/57	Forehead & Perio	Ulcer	NIDDM	Fluconazole
Kim et al ²⁶	F/57	Thigh	Erythema	steroid use	Steroid reduction & No treatm
Shin et al ²⁷	F/67	Knee & Thigh	Ulcer	-	Itraconazole
Our case	M/47	Neck	Plaque	-	Itraconazole



Fig. 1. Erythematous tender nodule with ulceration on the right side of neck (First visit).



Fig. 2. After treatment with anti tuberculosis medication for 6 months, lesion was not improved.



Fig. 3. After treatment with itraconazole for 12 weeks, the lesion was improved.

성 효모균증에서 속발되며 원발성으로 피부에만 국한되는 경우는 매우 드물다. Noble 등⁴은 원발성 피부 효모균증으로 진단하기 위해서는 병변이 피부에만 국한되어 있어야 하며 진단 후 최소 4주간의 추적 동안에 전신 침범이 없어야 한다고 하였다. 본

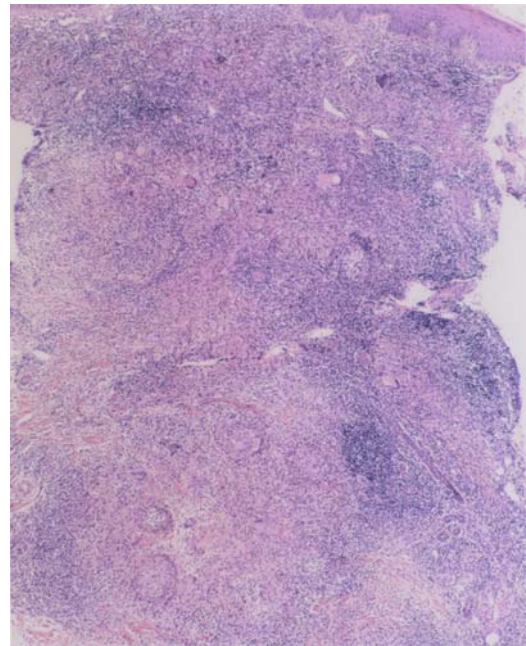


Fig. 4. Granulomatous infiltration of histiocytes, multinucleated giant cells and lymphocytes with ulcerative inflammation (H & E, $\times 200$).

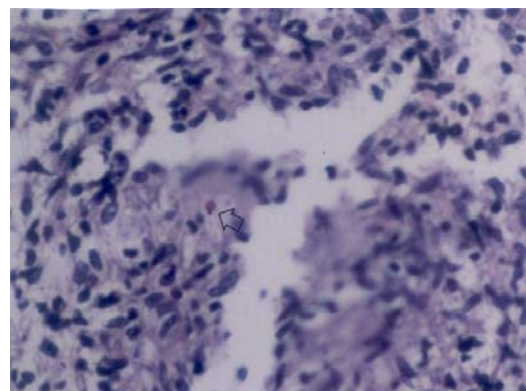


Fig. 5. Characteristic finding in cryptococcosis as reddish colored narrow neck budding spore (PAS stain, $\times 400$).

증례는 병리조직학적 검사를 통해 효모균증을 진단하였으며 호흡기 및 중추 신경계를 비롯한 전신 감염의 증상 및 증후가 없었고 발병 후부터 치료 기간 동안 병변이 피부에만 국한되어 있었던 점 등으로 원발성 피부 효모균증으로 진단하였다.

기저 질환이 없이 *C. neoformans*에 노출된 경우는 대개 증상이 없으며, 임상적 증상을 나타내는 경우는 주로 당뇨, 암종, 후천성 면역 결핍증이 동반된 환자와 부신 피질 호르몬, 면역억제제의 사용에 의하여 면역기능이 저하된 환자에서 나타난다⁵. 본 증례의 경우 기저 질환없이 발병된 예로 Micalizzi 등⁶의 보고에 의하면 일부에서는 건강한 사람에서도 감염 되는 것이 보고되었다.

피부 감염의 경로는 작은 외상을 통한 균의 직접 침투에 의해 발생되나, 본 증례의 경우 뚜렷한 외상의 병력은 없었으나 토목 공사장에서 일하는 사람으로 흙을 접할 기회가 많은 점이 발병과 연관되었을 것으로 추정되었다.

호발부위는 안면부와 사지이고 조직 생검상 교질성 및 육아종성의 2가지 형태의 조직반응을 보인다. 교질성에서는 많은 균이 군집되어 나타나고 조직반응은 적으며 중추 신경계 감염시 전형적으로 나타난다. 한편 육아종성은 심한 조직반응으로 괴사될 수도 있고 균의 수는 보다 적으나 조직구, 거대 세포, 림프구, 섬유모 세포가 나타날 수 있다⁷. 본 증례의 경우도 육아종성의 조직반응을 보였던 경우이고, 평소 건강했던 성인에서 발생하여 budding하는 포자 수가 적어 발견이 어려웠던 것으로 생각된다.

효모균증의 진단은 피부 병변, 농, 가래, 특히 뇌척수액에서 배양 검사로 원인균을 확인함으로써 진단할 수 있으며 India ink 염색에서 피막이 있고 발아하는 양상을 보이는 효모균의 형태를 관찰하여도 진단이 가능하고, 뇌척수액이나 혈액에서 cryptococcal 항원 검사를 시행하는 것도 진단에 유용하다⁸. Cryptococcal 항원 검사에 이용된 latex agglutination test는 진단학적으로 높은 의미를 가질 뿐만 아니라 항원가의 추이에 의해 치료 효과를 판정할 수 있다³. 그러나 배양 검사를 시행하지 못한 경우는 조직 검사를 통한 현미경적 검사가 도움이 되며 원형 포자들이 'narrow neck budding'의 양상을 보이는 점도 효모균증의 조직 소견의 특징이다⁹. 본 증례의 경우에

는 환자가 처음 내원 당시에는 진균 등의 감염을 의심하지 못했고 또한 다른 전신 증상이나 신경학적 침범 증거가 없었으므로 latex agglutination test를 시행하지 않았으며, 장시간이 흐른 후 재생검을 통하여 원형 포자들이 'narrow neck budding'의 양상을 보인 것이 진단에 큰 도움이 되었다.

원발성 피부 효모균증의 치료는 일반적으로 전신성 효모균증과 마찬가지로 amphotericin B나 5-fluorocytosine 등의 전신 요법이 이용되고 있으나 amphotericin B는 두통, 구토, 오한, 발열, 저칼륨혈증, 신독성, 빈혈 등을 일으킬 수 있고^{10,11} 5-fluorocytosine은 진혈구 감소증과 혈청내 아미노산 기전이 효소의 상승¹² 등의 부작용을 감수하지 않으면 않된다. 반면, trazole 계통인 itraconazole은 지질 용해성으로 장관을 통해 잘 흡수되며 반감기가 25~28시간으로 긴편이고 주로 대변으로 배설된다^{13,14}. 또한 부작용이 드문 것으로 문헌상 보고되어 있어¹⁵, Espinel 등¹⁶의 in vitro 실험에서는 *C. neoformans*에 감수성이 있는 것으로 보고되었고 Denning 등¹⁷과 정 등¹⁸은 원발성 피부 효모균증에게 itraconazole을 경구 투여한 결과 완치된 증례를 발표한 바 있다.

국내의 대한피부과학회지 및 대한의진균학회지에 보고된 원발성 피부 효모균증을 요약하였다 (Table 1).

이에 저자들은 원발성 피부 효모균증 환자에게 itraconazole (200 mg/day)을 12주간 경구 투여하여 피부 반흔을 남겼지만 성공적으로 치료하였다.

본 증례는 경부에 단일성 병변을 보이고 병리조직에서 육아종성 병변을 보이는 경우 진단에 주의를 기울여야 한다는 의미에서 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Sugar AM, Rinaldi MG. Cryptococcosis. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. Dermatology, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 934-936
2. Shadomy HJ, Utz JP. Cryptococcosis (Torulosis, European Blastomycosis). In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. dermatology in general medicine, 4th ed. New York: McGraw-Hill Book, 1993: 2475-2477

3. Hernandez AD. Cutaneous cryptococcosis. *Dermatol Clin* 1989; 7: 269-274
4. Noble RC, Fajardo LF. Primary cutaneous cryptococcosis: review and morphologic study. *Am J Clin Pathol* 1972; 57: 13-22
5. Antony SA, Antony SJ. Primary cutaneous Cryptococcus in nonimmuno-compromised patients. *Cutis* 1995; 56: 96-98
6. Micalizzi C, Prarsi A, Parodi A. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent pigeon keeper. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 195-197
7. Lever WF, Lever S. *Histopathology of the skin*. 6th. Philadelphia: Harper & row, 1983: 342-344
8. 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
9. 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
10. Miller RP, Bates JH. Amphotericin B toxicity. A follow-up report of 53 patients. *Ann Intern Med* 1969; 71: 1089-1095
11. Bennett JE. Chemotherapy of systemic mycoses (second of two parts). *N Engl J Med* 1974; 290: 320-323
12. Tassel D, Madoff MA. Treatment of candida sepsis and cryptococcus meningitis with 5-fluorocytosine. *JAMA* 1968; 206: 830
13. Saag MS, Dismukes WE. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1-8
14. Graybill JR, Ahrens J. R51211 (itraconazole) therapy of murine cryptococcosis. *Sabouraudia* 1984; 22: 445-453
15. Takaki K, Sawae Y, Okaea K, Shimono N, Misumi H. Study of internal therapeutic effects of itraconazole. *Shbnkinshi* 1991; 4: 273-278
16. Espinel-Ingroff A, Shadomy S, Gebhart RJ. In vitro studies with R51211 (itraconazole). *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 5-9
17. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton JR, Stevens DA. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2301-2308
18. 정문철, 박수홍, 김계정, 강형재. Itraconazole 경구 투여로 치유된 원발성 피부 효모균증 1예. *대한의진균학회지* 1998; 3: 63-66
19. 한은실, 서성준, 홍창권, 노병인. 피부에 국한된 원발성 효모균증 1예. *한국의과학* 1994; 26(1): 72-76
20. Kwon KS, Chung CH, Chung TA. A case of primary cutaneous cryptococcosis. *대한피부과학회지* 1982; 20: 925-928
21. 최선필, 서재일, 임철완. 5-fluorocytosine 외용제 도포로 치유한 원발성 효모균증 1예. *대한피부과학회지* 1985; 23: 224-227
22. 이미경, 강형철, 함정희, 국홍일. 원발성 효모균증 1예. *대한피부과학회지* 1990; 28: 216-221
23. 김도현, 김민, 김성진, 이승철, 원영호. 의인성 쿠싱 증후군 환자에서 발생한 원발성 피부 효모균증 1예. *대한의진균학회지* 1998; 3: 195-199
24. 강희영, 김남수, 이은소. Fluconazole로 치료한 원발성 피부 효모균증 1예. *대한피부과학회지* 2000; 38: 838-840
25. Park JH, Ryoo YW, Lee KS. Primary cutaneous cryptococcosis successfully treated with fluconazole. *Ann Dermatol* 2000; 12: 148-151
26. 김희중, 민형근, 이일수. 봉와직염 소견을 보인 피부 효모균증 2예. *대한의진균학회지* 1998; 3: 190-194
27. Shin DH, Kim KS, Lee JM, Choi JS, Kim KH. Primary cutaneous cryptococcosis. *Ann Dermatol* 1999; 11: 27-29