의인성 쿠싱 증후군 환자에서 발생한 원발성 피부 효모균증 1예

전남대학교 의과대학 피부과학교실

김도현 · 김 민 · 김성진 · 이승철 · 원영호

=Abstract=

A Case of Primary Cutaneous Cryptococcosis in a Patient with Iatrogenic Cushing's Syndrome

Do Hyun Kim, Min Kim, Seong Jin Kim, Seung Chul Lee and Young Ho Won

Department of Dermatology, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

We presented here a case of the primary cutaneous cryptococcosis in a patient with iatrogenic Cushing's syndrome. The patient was 72-year-old female and showed painful shallow ulcer with pus discharge on the left forearm. She had been receiving systemic corticosteroids without doctor's prescription for 20 years. Laboratory findings revealed impaired cell mediated immunity, decreased serum and urine cortisol, and ACTH. A biopsy specimen showed granulomatous reaction consisting of lymphohistiocytes, multinucleated giant cell, and many spores with thick capsules. A tissue and pus culture of the lesion on Sabouraud's media at 37℃ showed moist, smooth, mucoid creamy colored colonies 3 days later and revealed encapsulated yeast cells in the India ink preparations. The patient was successfully treated with oral itraconazole and fluconazole without side effects. **[Kor J Med Mycol 3(2): 195-199]**

Key Words: Primary cutaneous cryptococcosis, Iatrogenic Cushing's syndrome, Itraconazole

서 론

효모균증 (cryptococcosis)은 *Cryptococcus neoformans (C. neoformans)*에 의한 전신성 진균 질환으로 주로 호흡기계를 통한 전신감염이 대부분이고 원발성으로 피부에만 국한되어 나타나는 경우는 매우 드물며 피부 병변는 홍반성 구진, 육아종성 궤양, 농양, 봉소염, 피하결절 등 다양하게 나타난다[1,2].

효모균증은 기회감염증으로 당뇨병, 림프종, 유육종증, 후천성 면역 결핍증, 백혈병, 결핵 환자, 장기간 스테로이드나 면역 억제제를 투여 받은 환자에서 발생할 수 있으며[3~7], 치료는 amphotericin B나 5-fluorocytosine이 있으나 부작용에 주의해야 한다[8,9].

저자들은 의인성 쿠싱 증후군으로 진단된 78세 여자에서 원발성 피부 효모균증이 발생된 뒤 itraconazole로 치료하여 좋은 결과를 보인 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 이 O O, 여자, 78세

주 소: 좌측 전완부에 농과 동통을 동반한 표피성 궤양

과거력: 관절통으로 20년간 의사의 처방 없이 부신피질호르몬제 복용

가족력: 특기사항 없음

현병력: 내원 10일전 좌측 전완부에 홍반성 부

†별책 요청 저자: 원영호, 501-757 광주 광역시 동구 학동 8 전남대학교 병원 피부과

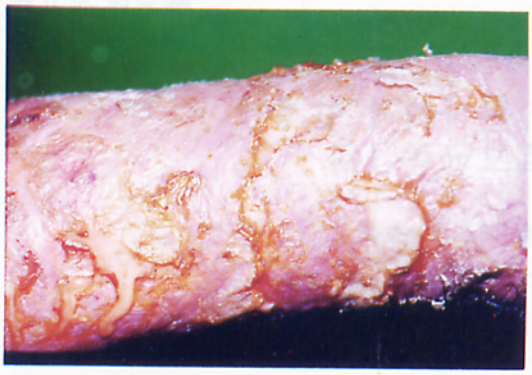

Fig. 1. Painful superficial ulcer with yellowish pus dischrage on the left forearm.

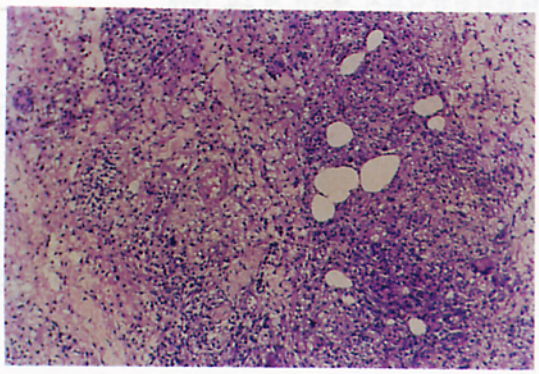

Fig. 2. The cutaneous lesion shows granulomatous cell infiltrates consisting of lymphohistiocytes and multinucleated giant cells (H & E stian, ×200).

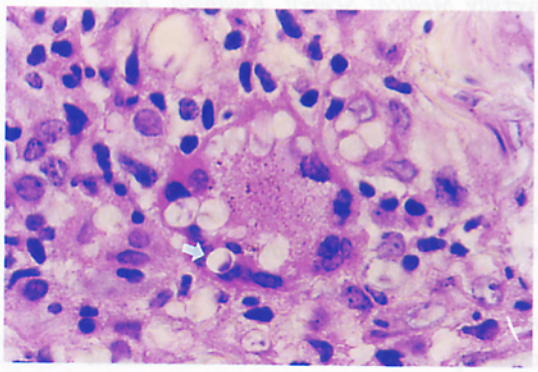

Fig. 3. A multinucleated giant cell contains spores (arrow) (H & E stian, ×1000).

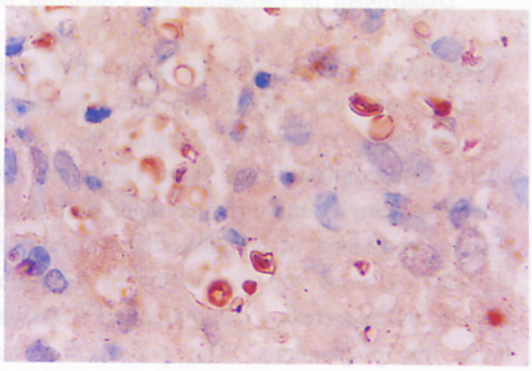

Fig. 4. The spores were stained red by anti-BCG antibody (Immunohistochemical stian, ×1000).

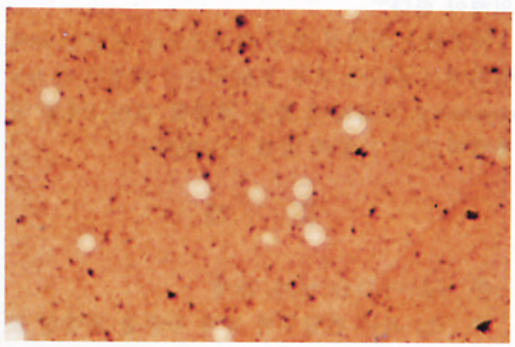

Fig. 5. India ink preparation demonstrates *C. neoformans* as yeast cells with halolike capsule (×1000).

종이 발생하여 부황을 떴으며, 그후 부황을 뜬 자리를 중심으로 홍반이 발생하였고, 4일 후부터는 농성 삼출을 동반한 궤양성 병변으로 급속히 진행하였다.

전신소견: 복부의 비만이 관찰되었고 그 외 피부소견을 제외하고는 신경학적인 이상이나 호흡기 증상 등은 보이지 않았다.

피부소견: 피부가 얇고 건조하였으며 전신에 다발성으로 자반 (purpura)이 관찰되었다. 전완부에는 비교적 경계가 명확하며 주위가 약간 융기되어 있는 불규칙한 다발성의 미만과 궤양, 그리고 농성 삼출을 관찰할 수 있었고 그 인접 부위에서 얇아진 피부 소견과 홍반성 판, 가피, 인설을 볼 수 있었다 (Fig. 1).

검사 소견: 일반 혈액 검사에서 백혈구 수가 11300/mm^3 (호중구, 76.4%), 적혈구 침강 속도는 64mm/hr로 증가되어 있었다. 면역글로블린 (Immunoglobulin)은 정상 범위였으나, CD_4 세포가 159/

mm^3 (23.7%), CD_8 세포가 408/mm^3 (60.9%)로 감소되어 있어 세포매개면역의 손상을 보였고, 24시간 urine cortisol: 2.3μg/dL (20~90μg/dL), serum cortisol: AM 10시; <0.1μg/dL (5~25μg/dL), PM 4시; 0.25μg/dL (1.5~12.5μg/dL), serum ACTH: 3.0μg/dL (6.0~56.7μg/dL)로 의인성 쿠싱 증후군에 적합한 소견을 보였다. 기타 간 기능 검사, 신 기능 검사, 소변 검사, 전해질 검사, 혈액 응고 검사, 흉부 X선 검사, 혈당 검사 등은 정상이었다.

병리조직학적 소견: 궤양 경계부에서 시행한 조직 생검의 H-E 염색상, 진피 및 피하 지방층에 림프구, 조직구 및 거대세포로 구성된 육아종성 침윤이 보였고 투명한 협막에 둘러싸인 둥글거나 난원형의 포자들이 다수 관찰되었다 (Fig. 2). 포자들은 다핵 거대세포 내에서도 관찰되었으며 (Fig. 3), 이들은 PAS 염색상 적색, methenamine silver 염색상 흑색으로 염색되었고, 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) 발색제가 포함된 LSAB Kit를 이용한 avidin-biotin complex (ABC) 면역조직화학 염색상 BCG 항체에 양성반응을 보이는 적색 포자들이 관찰되었다 (Fig. 4).

진균검사 소견: 궤양의 생검조직편과 농 (pus)을 실온 및 37℃에서 Sabouraud 배지에 배양한 결과 흰 크림색의 점액성 집락이 관찰되었고, corn meal 배지에서는 균사를 형성하지 않는 둥근 포자들이 관찰되었다. 배양 후 시행한 Gram 염색상 원형의 자색으로 염색된 포자들이 서로 연결된 듯 보였고, 요소 분해 검사상 황색에서 보라색으로의 변색이 관찰되었으며 India ink 염색상 두꺼운 협막을 보이는 포자를 확인하였다 (Fig. 5). API 20C kit를 이용한 생화학적 검사에서 *C. neoformans*로 동정하였다.

치료 및 경과: 매일 fluconazole 200mg을 정주하였으나 호전되는 정도가 느려 1주일 후 경구로 itraconazole 200mg을 추가 투여하였다. 약 5주 후 농성 삼출은 거의 볼 수 없었고 궤양의 경계도 구분하기 힘들 정도로 호전되었다. 치료 시작 후 10주 현재 재발은 관찰되지 않았고 경과 관찰 중이다.

고 찰

효모균증 (cryptococcosis)은 전신성 진균질환으로 일차적으로 호흡기를 통하여 폐에 병변이 생기고, 혈행성 전파를 하여 중추신경계, 피부, 신장 등을 침범한다[1,2]. 전신성 효모균증 환자의 10~15%에서 피부 효모균증이 보이며 원발성으로 발생하는 경우는 매우 드물며 피부의 작은 찰과상을 통해 직접 침입할 것으로 생각되나[10,11] 피부손상의 병력이 없는 경우도 있다[12~14].

효모균증은 기회감염증으로 면역 기능의 감소 특히 세포 매개 면역이 병을 일으키는데 중요하며[15] 당뇨병, 림프종, 백혈병, 유육종증, 후천적 면역 결핍증, 결핵, 만성 간질환, 장기간 스테로이드나 면역 억제제 투여 등이 본 증을 잘 유발한다고 한다[3~7]. 본 증례의 환자는 부신피질호르몬제를 장기간 복용하여 피부의 심한 위축과 다발성 자반, 복부 비만 등이 발생하였고, 검사실 소견상 부신의 심한 기능 저하를 보여 의인성 쿠싱 증후군으로 진단되었다. 국내에는 내인성 쿠싱 증후군과 동반된 전신성 효모균증 2예가 보고된 바 있으나[16], 지금까지 국내에서 보고된 원발성 피부 효모균증 증례의 경우 부신피질호르몬제의 복용력은 있었으나 본 증례와 같이 검사실 소견으로 쿠싱 증후군이 진단된 예는 없었다. 또한 본 환자의 병변 발생 경로로는 부황을 통한 피부손상으로 균이 직접 감염되었을 것으로 추정되었다.

원인균인 *C. neoformans* 는 직경 4~10μm의 발아하는 효모균으로 전세계적으로 분포하며, 토양, 과일, 오염된 우유, 새 특히 비둘기의 배설물에 풍부히 함유되어 있다[6,7]. *C. neoformans*는 37℃와 온실에서 Sabouraud 배지에 배양하면 약 2일내지 2주 사이에 회색 내지 갈색의 점성 집락을 이루며, PAS 염색상 적색, methenamine silver 염색상 흑색, 항 BCG 면역 염색 소견상 적색으로 염색되는 포자가 관찰된다. India ink 염색상 두꺼운 협막이 관찰되며 요소 분해 검사상 양성을 보이고, 또한 API 20C kit을 이용한 생화학적 검사에서 *C. neoformans*를 동정할 수 있다.

효모균증은 가장 흔한 진균성 폐질환의 하나로 대부분 무증상이나 열, 기침, 호흡곤란, 객담, 객혈 등이 보일 수 있으며[1,2,18], 효모균증 환자의 1/3에서 신장을 침범해 빈뇨와 혈뇨 등의 증세를 보이며, 5% 정도에서는 뼈나 관절에 병변이 있을 수 있다[1,2]. 또한 효모균증에 의한 중추신경계의 침범시에는 주로 뇌막염 증상을 보여 70~80%의 환자가 두통을 호소하고 열, 오심, 혼동, 경련, 시력장애, 혼수 등의 증상이 서서히 나타난다[1,2,17]. 전신성 효모균증의 속발성으로 피부증상이 보이는 경우는 주로 두경부를 침범하며 궤양이 가장 흔하

고 결절, 농양, 여드름상 구진 등을 보이며[6,7,13,19], 드물게는 반상출혈[20], 봉소염[21], 자반[22], 사마귀양 병변[23] 등이 관찰된다. 원발성으로 피부에만 발생하는 경우는 매우 드물며 국내에서는 구진, 농양, 판, 궤양 등의 병변을 보인 예가 8예 보고된 바 있다[24~27]. 본 증례는 호흡기 및 중추신경계 등을 비롯한 전신감염의 증상이 없었고, 척수검사는 시행하지 않았으나 이학적 검사 및 일반 검사에서 특이 소견을 보이지 않아 원발성으로 피부에 발생한 것으로 사료되었다.

피부 효모균증은 병리조직학적 소견상, 교질성 형 (gelatinous type)과 육아종성 형 (granulomatous type)의 조직 반응을 보인다. 교질성 형에서는 균이 많고 조직 반응은 적으며 둥글거나 난원형의 직경 4~12μm의 비교적 큰 포자들이 관찰되는 반면, 육아종성 병변에서는 심한 조직 반응이 나타나 거대 세포나 조직구들이 많이 출현하고 괴사 소견을 보이기도 하며 균의 수는 적고 포자의 크기는 2~4μm로 작다[28]. 본 증례에서는 진피, 피하지방층에 림프구, 조직구 및 거대세포로 구성된 육아종성 침윤이 보였으며 둥글거나 난원형의 포자들이 관찰되어 육아종성 형임을 알 수 있었다.

원발성 피부 효모증의 치료는 전신성 효모균증과 마찬가지로 amphotericin B나 5-fluorocytosine의 전신요법이 이용되고 있으며 병합요법시 효과가 증가하는 것으로 알려져 있다[1,2,8,9]. Amphotericin B는 전신 투여시 신장과 심장 등에 독성작용을 나타낼 수 있는 것으로 알려져 있으며 그 외 치료를 중단할 정도로 발열, 오한, 구토 등의 부작용이 심하게 나타날 수도 있다[8,9]. 5-fluorocytosine도 비교적 효과적인 치료약물로 알려져 있으나 혈액학적 이상, 간 독성, 골수억제 등 심각한 부작용을 일으킬 수 있다[9]. 이러한 amphotericin B와 5-fluorocytosine의 부작용으로 인해 itraconazole[29,30], fluconazole[17] 및 miconazole[10] 등의 사용이 시도되고 있다. 최근 itraconazole 단독 요법이 amphotericin B와 5-fluorocytosine의 병합 요법에 비해 비교적 좋은 결과를 보였다는 보고가 있으며 itraconazole이 CSF를 통과하지 못하는 것으로 알려져 있으나 수막염이 동반된 환자에서도 효과적으로 작용하는 것으로 밝혀졌다[30]. 본 증례에서도 초기에 fluconazole로 치료를 시도하였으나 호전되지 않아 1주일 후부터 경구로 itraconazole 200mg을 투여하여 5주간 치료 후 피부 병변이 현저히 호전되는 양상을 보여 itraconazole은 본 증의 치료에 큰 부작용 없이 안전하게 사용할 수 있는 항진균제로 사료되었다.

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. Drouhet E, Dupont B. Infections mycosiques et parasitaires au cours des traitements immunosuppresseurs. Pathol Biol 1976; 24: 99-116
4. Goldstein E, Rambo ON. Cryptococcal infection following steroid therapy. Ann Intern Med 1962; 56: 114-20
5. Kaplan MH, Rosen PP, Armstrong D. Cryptococcosis in a cancer hospital: clinical and pathological correlates in forty-six patients. Cancer 1977; 39: 2265-2275
6. Moore M. Cryptococcosis with cutaneous manifestation: four cases with a review of published reports. J Invest Dermatol 1957; 28: 159-182
7. Littman ML, Walter JE. Cryptococcosis: current status. Am J Med 1968; 45: 922-932
8. Miller RP, Bates JH. Amphotericin B toxicity: A follow-up report of 53 patients. Ann Intern Med 1969; 71: 1089
9. Bennett JE. Chemotherapy of systemic mycoses. N Engl J Med 1974; 290: 30
10. Bee OB, Tan T, Pang R. Case of primary cutaneous cryptococcosis successfully treated with miconazole. Arch Dermatol 1981; 117: 290-291
11. Webling DD, Mahajani A. Localized dermal cryptococcosis following a scorpion sting. Aust J Dermatol 1981; 22: 127-132
12. Noble RC, Fajardo LF. Primary cutaneous cryptococcosis: a review and morphologic study. Am J Clin Pathol 1972; 57: 13-22
13. Rook A, Woods B. Cutaneous cryptococcosis.

Br J Dermatol 1962; 74: 43-49
14. Ruiter M, Ensink GJ. Acute primary cutaneous cryptococcosis. Dermatologica 1964; 128: 185-201
15. Mandel DL, Douglas RG, Bennett JE. Mycoses cryptococcus neoformans: principles and practice of infectious disease, New York: John Wiley & Sons, Inc., 1979: 2023-2024
16. 이종규, 전희경, 한제호 등. 당뇨병을 동반한 쿠싱 증후군 환자에서 병발된 Cryptococcosis 2예. 대한내분비학회지 1995; 10: 58-64
17. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1991; 324: 580-584
18. Hopewell PC, Luce JM. Pulmonary involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1985; 87: 104-112
19. Chu AC, Hay RJ, MacDonald DM. Cutaneous cryptococcosis. Br J Dermatol 1980; 103: 95-100
20. Cawley EP, Grekin RH, Curtis AC. Torulosis: a review of the cutaneous and adjoining mucous membrane manifestations. J Invest Dermatol 1950; 14: 327-341
21. Gauder JP. Cryptococcal cellulitis. JAMA 1977; 237: 672
22. Greene MH, Macher AM, Hernandez AD, et al. Disseminated cryptococcosis presenting as palpable purpura. Arch Intern Med 1978; 38: 1412-1413
23. Chiang YC, Chuan MT, Chang CH, et al. Cutaneous cryptococcosis: a case with C3 deposition on capsules. J Dermatol (Tokyo) 1985; 12: 79-84
24. 윤동우 전경주, 이 훈 등. 피부 병변을 동반한 Cryptococcosis 1예. 대피지 1881; 19: 989-993
25. 권경술, 정진학, 정태안. A case of primary cutaneous cryptococcosis. 대피지 1982; 20: 925-928
26. 최선필, 서재일, 임철완. 5-fluorocytosine 외용제 도포로 치유한 원발성 피부 효모균증 1예. 대피지 1985; 23: 224-228
27. 이미경, 강형철, 함정희 등. 원발성 피부 효모균증 2예. 대피지 1990; 28: 216-221
28. Longley BJ. Fungal Disease. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, et al, eds. Lever's Histopathology of the skin, 8th ed. philadelphia: JB Lippincott, 1997: 537-538
29. Viviani MA, Tortorano AM, Pagano A, et al. European experience with itraconazole in systemic mycoses. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 587-593
30. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Itraconazole in opportunistic mycoses: Cryptococcosis and aspergillosis. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 602-607