Itraconazole 경구 투여로 치유된 원발성 피부 효모균증 1예

성균관대학교 의과대학 피부과학교실

정문철 · 박수홍 · 김계정 · 강형재

=Abstract=

Primary Cutaneous Cryptococcosis Treated with Itraconazole

Moon Cheol Jeong, Soo Hong Park, Kea Jeong Kim and Hyung Jai Kang

Department of Dermatology, College of Medicine, Sung Kyun Kwan University, Seoul, Korea

In most instances, Cryptococcosis is a systemic disease caused by the yeast-like fungus *Cryptococcus neoformans* through respiratory tract. The organism is worldwide in its distribution, is saprophytic, and is found in soil and in pigeon excretion. Primary cutaneous cryptococcosis is rare; skin lesion is the sole manifestation of the disease without preceding generalized or cerebrospinal involvement. We report a case of primary cutaneous crytococcosis. The patient was a 53-year-old female, who had had an erythematous ulcerated lesion with swollen border on the dorsum of right wrist. Histopathologic examination showed typical spores with capsules. Other physical examinations and laboratory findings were within normal limit. The lesion was successfully treated with oral itraconazole (200mg/dayx7weeks). **[Kor J Med Mycol 3(1): 63-66]**

Key Words: Cutaneous cryptococcosis, Itraconazole

서 론

효모균증은 피막에 쌓인 *Cryptococcus neoformans*의 호흡기를 통한 전신 감염이 대부분으로 일차적으로 폐를 침범하고 혈행성으로 피부, 내부장기, 중추신경계통으로 전파되는 것이 상례이다[1]. 림프종, Hodgkin씨병, 소모성 질환, 백혈병, 선천성 면역 결핍증, 당뇨병, 유육종증, 다발성 골수종과 전신성 홍반성 낭창, 스테로이드 사용 등과 같이 면역 기능이 감소하는 경우에 잘 발생한다. 피부의 침범은 약 10~15%에서 볼 수 있으며[2] 일차적으로 피부에만 국한되어 나타나는 원발성 피부 효모균증 (primary cutaneous cryptococcosis, PCC)은 매우 드물어 현재까지 국내에 5예가 보고되어 있다[3~6].

저자들은 최근 52세된 여자 환자에서 전신 감염없이 우측 손목에 국한되어 발생된 PCC 환자에서 itraconazole 경구 투여로 (200mg/dayx7weeks) 좋은 치료 반응을 보인 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 임 XX, 여자 52세

초진일: 1996년 9월 3일

주 소: 융기된 변연부를 가진 홍색의 둥근 궤양

현병력: 내원 3개월전부터 우측 손목 배부에 1cm크기의 홍반이 발생하여 점점 커지면서 중앙부에 궤양이 발생하였으며 피부 병변이외의 다른 신체적 이상은 없었다.

과거력: 특이 사항 없음

가족력: 특이 사항 없음

†별책 요청 저자: 정문철, 100-634 서울시 종로구 평동 108번지, 강북 삼성병원 피부과

Fig. 1. Ulcerated lesion with well demarcated swollen border on dorsal side of right wrist.

Fig. 2. Creamy mucoid colonies on Sabouraud glucose agar medium.

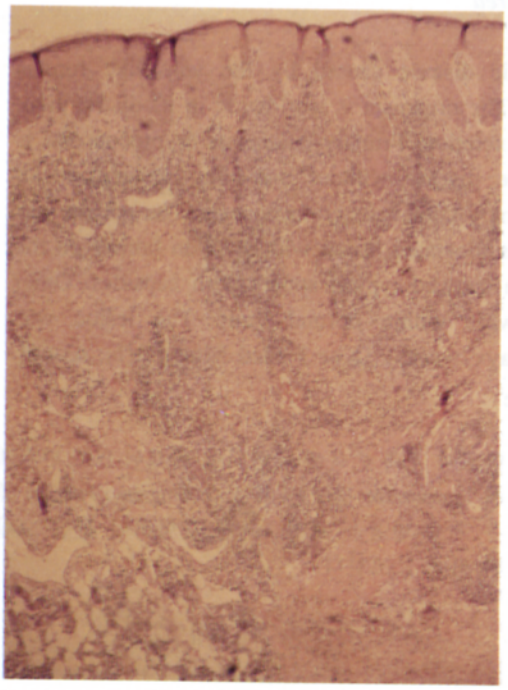

Fig. 3. Granulomatous infiltrations of mononucleocytes on dermis and subcutaneous fat layer (H & E stain, X40).

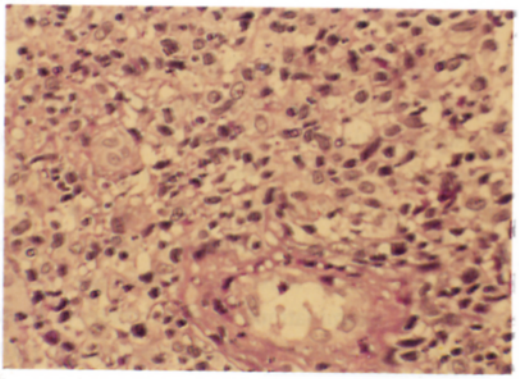

Fig. 4. Many eosinophilic round spores with bluish capsules (PAS & Alcian blue, X400).

Fig. 5. Clinical appearance after 6 weeks of treatment.

신체검사 소견: 전신 상태는 양호하였으며 피부 병변 이외 폐, 중추 신경계, 신장 등의 다른 이상 소견은 없었다.

피부소견: 우측 손목 배부에 자각 증상이 없이 융기된 변연부를 가진 홍색의 둥근 궤양이 발생하였다 (Fig. 1).

검사 소견: 일반 혈액 검사, 요 검사, 간 기능 검사, 흉부 X-선 검사에서 정상범위 혹은 음성이었다.

진균학적 검사 소견: 피부 병변의 궤양부에서

시행한 KOH 진균 도말 검사상 포자나 균사는 발견할 수 없었으나 Sabouraud 포도당 한천 배지를 이용한 진균 배양 검사상 크림색의 점성 집락을 관찰할 수 있었다 (Fig. 2). 또한 집락의 India ink처치상 두꺼운 피막을 가진 효모균이 관찰되었다.

병리조직학적 소견: 우측 손목 배부의 궤양 병변에서 시행한 피부 생검의 H&E 염색상 진피 전반에 걸쳐 림프구와 조직구의 육아종성 침윤이 있었으며 (Fig. 3), 광확대 소견상 두꺼운 피막으로 생각되는 투명한 공간으로 둘러쌓인 포자들이 관찰되었다. PAS와 alcian blue 염색을 동시에 시행하여 청색의 두꺼운 피막과 적색의 작은 포자들이 산재되어 있는 것을 볼 수 있었다 (Fig. 4).

치료 및 경과: $KMnO_4$ 용액으로 2주동안 습포했으며 itraconazole 200mg을 하루 한번 경구 투여한 결과 4주만에 궤양의 크기가 절반으로 줄었다. 5주 후 진균 배양 검사에서 특징적인 점성집락이 관찰되지 않았고 6주만에 반흔을 남기고 치유되었다 (Fig. 5).

고 찰

효모균증의 원인균인 *C. neoformance*는 원형 또는 난원형의 피막에 둘러 싸인 직경 4~10μm의 발아하는 효모균으로 피막에 존재하는 다당류에 의해 병원성을 가지며 피막에서 세포외로 분비되는 antiphagocytic capsular polysaccharide와 diphenol oxidase는 병의 발현에 중요한 역할을 한다[7]. 효모균은 배양 후 India ink로 염색해 보면 잘 관찰할 수 있으며 37℃에서 배양하면 약 2일 내지 2주 사이에 회색 내지 갈색의 점성집락을 이룬다. 이 균은 토양, 부패한 우유 및 과일과 동물, 특히 비둘기의 배설물에서 분리되며 이 비둘기의 배설물이 효모균증의 가장 흔한 감염원이다[8].

대체로 만성의 경과를 취하는 전신성 진균 질환으로 호흡기를 통해 침범하여 일차적으로 폐에 병변을 일으키고 중추 신경계, 골격, 신장 드물게는 간장, 비장, 피부, 심장, 전립선, 안구까지 침범하게 된다[9]. 또한 남성이 여성보다 2배 가량 많은 사실로서 호르몬과 연관이 있다는 설도 보고되었다[10]. 호발 연령은 30세와 60세 사이이고 Hodgkin 병, 백혈병, 당뇨병, 장기간 전신적인 스테로이드 요법을 받는 사람이나 면역 기능이 저하된 사람들에게서 나타날 수 있으며 이런 경우는 치명적인 결과를 초래하게 된다. 피부와 점막의 병변은 약 10~15%에서 나타나며 주위의 홍반을 동반한 구진과 반점이 가장 흔하고 여드름양 농포, 피하결절, 육아종, 궤양성 판, 농양, 사마귀양판, 궤양, 봉소염 등의 다양한 병변이 나타난다.

피부 효모균증은 대부분이 전신성 효모균증에서 속발되며 원발성으로 오는 경우는 극히 드물다. Noble 등[9]은 PCC라고 진단하기 위해서는 병변이 피부에만 국한되어 있어야 하며 진단 후 최소한 4주간의 추적동안에 전신 침범이 없어야 한다고 하였다. PCC는 *C. neoformans*에 오염된 이물질의 피부 침투에 의해 발생한다고 생각되고 있다. 그러므로 본증의 진단에 있어서 병변부의 피부 손상에 대한 기왕력도 중요하리라고 본다. 그러나 Noble 등[9]은 보고된 대부분의 증례에서 피부 손상의 기왕력을 가지고 있지 않다고 하면서 뚜렷한 균의 접종이 증명되지 않더라도 PCC라고 진단하는 것은 가능하다고 하였는데 국내에서 보고된 권 등[3]의 증례 역시 균의 접종을 의심할만한 피부손상의 기왕력은 없다. 호발부위는 안면부와 사지이고 조직 생검상 교질성 및 육아종성의 2가지 형태의 조직 반응을 보인다. 교질성에서는 많은 균이 군집되어 나타나고 조직 반응은 적으며 중추신경계 감염시 전형적으로 나타난다. 한편 육아종성은 심한 조직반응으로 괴사될 수도 있고 균의 수는 보다 적으나 조직구, 거대 세포, 림프구, 섬유모세포가 나타날 수 있다[11,12].

본 증례는 병리조직학적 및 진균학적검사의 결과, *C. neoformans*의 피부 감염이 증명되었으며 전신 증상이 없었고 발병 후부터 치료기간동안 병변이 피부에만 국한되어 있었던 점 등으로 보아 PCC로 사료되었다.

PCC의 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[13,14] 5-fluorocytosine은 전혈구 감소증과 혈청내 아미노산기전이 효소의 상승[15] 등의 부작용을 감수하지 않으면 않된다. 최근 개발된 triazole계통인 itraconazole은 지질 융해성으로 장관을 통해 잘 흡수되며 반감기가 25~28시간으로 긴편이고 주로 대변으로 배설된다[16,17].

또한 부작용이 드문 것으로 문헌상 보고되어 있고[18] Espinel (1984) 등[19]의 in vitro 실험에서는

*C. neoformans*에 감수성이 있는 것으로 보고됐으며 또한 Denning (1989) 등[20]은 PCC 환자에게 itraconazole을 12주동안 경구 투여한 결과 완치된 증례를 발표한 바 있다.

이에 저자들은 PCC 환자에게 itraconazole을 5주간 경구 투여 한 후 병변 부위에서 진균 배양 검사를 실시한 결과 음성이었고 조직 검사는 환자의 거부로 할 수가 없었다. 6주만에 반흔을 남기고 치유되었으며 재발을 우려하여 계속 복용시키던 중 8주째 환자 임의로 치료를 중단했으나 7개월이 지난 현재까지 재발없이 지내고 있다. Denning 등[27]이 발표한 증례와 본 증례의 치료기간의 차이는 병변의 크기와 깊이, 환자의 전신적 상태에 의한 것이라고 보여진다. 저자들은 52세된 여자에서 우측 손목 배부에 발생한 궤양성 병변을 PCC라 진단하고 부작용이 없이 itraconazole로 완치된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Sarossi GA, Silberfarb PM. Cutaneous cryptococcosis: A sentil of disseminated disease. Arch Dermatol 1971; 104: 1-3
2. Baker RD, Haugen RK. Tissue changes and tissue diagnosis in cryptococcosis: A study of 26 cases. Am J Clin Pathol 1955; 25: 14
3. 권경술, 정진학, 정태안. A case of acute primary cutaneous cryptococcosis. 대피지 1982; 20: 925-929
4. 최선필, 서재일, 임철완. 5-Fluorocytosine외용제 도포로 치유한 원발성 피부 효모균증 1예. 대피지 1985; 23: 224-228
5. 이미경, 강형철, 함정희, 국홍일. 원발성 피부 효모균증 2예. 대피지 1990; 28: 216-221
6. 김경수, 신동훈, 최종수, 김기홍. 원발성 피부 효모균증 1예. 제49차 춘계 학술대회초록 1997; 35: 59
7. Myrvik QN, Weiser RS. Fundamentals of medical bacteriology and mycology. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988: 521-525
8. Moore M. Crytococcosis with cutaneous manifestation. J Invest Dermatol 1957; 28: 159
9. Noble RC, Fajardo AL. Primary cutaneous cryptococcosis. Review and morphologic study. Am J Coin Pathol 1972; 57: 13
10. Demis DJ, Mc Guire J. Clinical dermatology. 11th revision Philadelphia: Harper & row, 1984; 3: 17
11. Lever WF, Lever S. Histopathology of the skin. 6th. Philadelphia: Lippincott Co, 1983: 342-344
12. Lee SN, Kim HJ. Cryptococcosis with cutaneous manifestations treated with 5-fluorocytosine. Dermatologica 1980; 161: 327-333
13. Miller RP, Bates JH. Amphotericin B toxicity: A follow-up report of 53 patients. Ann Intern Med 1969; 71: 1089
14. Bennett JE. Chemotherapy of systemic mycoses. N Engl J Med 1974; 290: 30-32
15. Tassel D, Madoff MA. Treatment of candida sepsis and cryptococcus meningitis with 5-fluorocytosine. JAMA 1968; 206: 830
16. Saag MS, Dismukes WE. Antifungal agents: Emphasis on new triazoles. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1-8
17. Graybill JR, Ahrens J. R51211 (itraconazole) therapy of murine cryptococcosis. Sabouraudia 1984; 22: 445-453
18. Takaki K, Sawae Y, Okaea K, Shimono N, Misumi H. Study of internal therapeutic effects of itraconazole. Shbnkinshi 1991; 4: 273-278
19. Espinel-Ingroff A, Shadomy S, Gebhart RJ. In vitro studies with R51211 (Itraconazole). Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 5-9
20. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton JR, Stevens DA. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. Arch Intern med 1989; 149: 2301-2308