

Itraconazole로 치료된 원발성 피부 효모균증 1예

고신대학교 의학부 피부과학 교실
김현철 · 김영진 · 채영수 · 서기석 · 김상태

A Case of Primary Cutaneous Cryptococcosis Treated with Itraconazole

Hyun Cheol Kim, M.D., Yeong Jin Kim, M.D.,
Young Soo Chae, M.D., Kee Suck Suh, M.D., Sang Tae Kim, M.D.

Department of Dermatology, Kosin Medical College, Pusan, Korea

= Abstract =

Cryptococcosis is a systemic disease caused by yeast-like fungus *Cryptococcus neoformans*. It usually involves brain and meninges. However, the primary cutaneous cryptococcosis involving skin alone is rare. Amphotericin B and fluorocytosine have both been reported to be effective as the mainstay of treatment. However, the use of amphotericin B and fluorocytosine should be restricted owing to their adverse effect. We report a case of primary cutaneous cryptococcosis in a 12-year-old male, who had erythematous hard nodules with ulcers and crusts on the face and neck for five months. Physical examination and laboratory findings other than skin lesion were within normal limits. Histopathologic features of the nodule showed many spores with thick capsules and chronic inflammatory infiltrates composed of lymphocytes, histiocytes and giant cells. A tissue culture of the lesion on Sabouraud's media without cycloheximide at 37°C showed moist, smooth, mucoid cream colored colonies 3 days later and revealed encapsulated yeast cells in India ink preparations. Our patient was successfully treated with oral itraconazole without side effect.

Key Words: Itraconazole, Primary Cutaneous Cryptococcosis

서 론

효모균증은 *Cryptococcus neoformans* (이하 *C. neoformans*)에 의한 급성 및 만성 진균감염으로 주된 침입 경로는 호흡기로서 일차적으로 폐에 병변을 일으키고 혈행성으로 중추 신경계, 신장, 피부 및 골격 등 여러 장기를 침범하는 전신감염이 대부분이며^{1,2)} 약 10-15% 정도에서 피부병변이 나타난다. 일차적으로 피부에만 국한되어 나타나는 원발성 피부 효모균증은 드물며 두경부에 호발하고 사지 및 흉부에도 침범할 수 있다³⁻⁷⁾.

원발성 피부 효모균증의 치료는 대개 전신성 효모균증과 같이 amphotericin B^{5,6,8)}나 5-fluorocytosine(이하 5-FC)^{8,9)}이 있으며 이때 신장애, 간장애 등의 부작용으로 주의해야 한다^{7,10,11)}. 이 외에도 miconazole¹²⁾, fluconazole¹³⁾, itraconazole 등¹⁴⁻¹⁶⁾이 있다. 저자들은 안면 및 경부에 궤양과 가피로 덮힌 황색의 결절을 보인 원발성 피부 효모균증을 itraconazole로 치료하여 치유된례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

- 환 자 : 하 ○ ○ , 남자, 12세
- 초진일 : 1990년 3월 28일
- 주 소 : 안면 및 경부에 발생한 궤양성 결절
- 현병력 : 내원 약 5개월 전부터 안면 및 경부에 궤양성의 가피로 덮힌 붉은색 내지 황색의 결절이 발생하였으며 피부 병변 이외의 다른 신체적 이상은 없었다.
- 과거력 및 가족력 : 특기 사항 없음.
- 이학적 소견 : 피부 병변 이외 폐, 중추 신경계, 신장 등은 정상의 소견을 보였다.
- 피부 소견 : 안면 및 경부에 경한 통증이 동반된 궤양성의 가피로 덮힌 홍반성 내

지 황색의 결절이 보였으며 촉진시 단단하였다(Fig.1).

- 검사 소견 : 일반 혈액 검사, 뇨 검사, 간 기능 검사 및 흉부 X-선 검사 모두 정상 범위였고 뇌척수액의 일반화학 및 세포학적검사 역시 정상범위였고 뇌척수액, 혈액, 뇨, 대변의 진균, 세균 및 결핵균 배양 검사상 음성의 소견을 보였다.
- KOH 직접도말 검사 : 피부 병변에서 시행한 KOH 직접 도말 검사상 헤팍을 가진 포자들이 관찰되었다.
- 피부조직배양검사 : 병변부의 조직을 cycloheximide가 첨가되지 않은 sabouraud 배지에 37℃ 에서 3일간 배양후 점액성의 백색크림 모양의 집락 등이 생겼고(Fig.2), 배양후 시행한 India ink 염색상 원형의 헤팍에 둘러싸인 효모양 포자들이 보였으며(Fig.3), 진균 동정을 위해 시행한 API 20C[®]를 이용한 생화학적 검사에서 *C. neoformans*로 동정되었다.
- 병리 조직학적 소견 : 병변 부위에서 시행한 피부 조직 생검에서 H&E 염색상 다수의 다핵 거대세포, 조직구, 단핵구, 호산구들로 이루어진 육아종성 병변이 진피 하부까지 침범되어 있었으며(Fig.4), 투명한 헤팍에 둘러싸인 둥근 포자들이 표피 피사부를 포함하여 진피내에서 다수 관찰되었고 일부 다핵거대세포 내에서도 볼 수 있었다(Fig.5). 둥근 포자들은 PAS 염색에서는 붉게 보이고(Fig.6), methenamine silver 염색에서는 검게 염색되었다(Fig.7).
- 치료 및 경과 : Itraconazole을 하루 200mg 씩 6주간 경구투여 한 후 궤양성의 가피는 거의 소실되었고 경미한 반흔을 남기면서 구진 및 결절의 수와 크기가 현저하게 감소하였다(Fig.8). 진균 배양 검사에서도 음성의 소견을 보였고 5년이 지난 현재까지 재발하지 않았으며 경과 관찰 중이다.

고 찰

효모균증은 *C. neoformans*에 의한 감염증으로 1894년 Büsse¹⁷⁾가 처음 보고하였으며 1894년 San Felice¹⁸⁾에 의해 처음 분리 동정된 원형 또는 난원형의 다당류의 협막에 둘러 싸인 직경 5-20 μm 의 발아하는 효모균으로 협막에서 세포외로 분비 되는 antiphagocytic capsular polysaccharide와 diphenol oxidase가 병의 발현에 중요한 역할을 한다는 점이 다른 *Cryptococcus* 계와는 다르다^{1,19)}. 효모균은 비둘기 배설물이나 토양에서 주로 발견되며 때로는 과일 주스, 우유 드물게 사람의 피부나 배변에서도 분리될 수 있다^{20,21)}. 본 증례의 감염경로는 환자가 평소에 집 부근의 정원에서 잘 놀았다고 하였고, 전신침범의 소견이 없어 안면 및 경부에 상처를 통해서 토양에 존재 하던 균이 피부에 접종된 것으로 추정된다. 효모균은 India ink로 염색해 보면 두터운 젤라틴성 협막으로 둘러싸인 포자를 잘 관찰할 수 있고 37°C에서 Sabouraud 배지에 배양하면 약 2일 내지 2주 사이에서 우유빛의 점성 집락을 보인다^{19,21)}. 본 증례에서도 위의 소견을 보였으며 API 20C[®]를 이용한 생화학적 검사상 *C. neoformans*로 동정되었다.

효모균증은 주로 호흡기를 통해 침범하여 일차적으로 폐에 병변을 일으키고 혈액성 파급에 의해 뇌와 뇌막 등의 중추 신경계, 신장, 피부 드물게는 골격, 간장, 비장, 심장, 전립선, 안구 등까지 침범한다. 피부에만 국한되어 나타나는 원발성 피부 효모균증은 드물게 발생하는 것으로 알려져 있다^{2,5)}. 본 증은 숙주 반응에 따라 두가지 형태의 임상양상을 보일 수 있다. 첫번째 형태는 내부 질환이 없는 건강한 환자에서 원인균의 흡입으로 폐에 감염을 일으키나 대개 경미한 증상과 함께 대부분이 자연 치유된

다. 두번째 형태는 Hodgkin병, 백혈병, 장기이식 환자 및 당뇨병과 연관되었거나 장기간 전신적인 스테로이드 요법을 받는 사람이나 후천성 면역결핍증 같이 면역 기능이 저하되거나 결핍된 사람들에서 나타날 수 있으며 이런 경우는 거의 모든 장기로 퍼져 치명적인 결과를 초래하게 되어 치료를 받지 않는 경우 2년 이내 약 80%에서 사망할 수 있다고 한다^{13,22)}. 본 증례에서는 평소 건강하게 지내던 소아였고 특별한 면역억제의 과거력이 없었으며 병변도 피부에만 국한되어 있었다.

효모균증에 의한 전신적 침범이 있을 경우에 폐 침범으로 인한 열, 기침, 가래, 객혈 등이 나타나며 중추신경계의 침범시에는 주로 뇌막염 증상을 보여 환자의 80%에서 두통을 호소하고 경련, 시력장애, 혼수까지 보인다. 환자의 1/3에서는 신장을 침범해 빈뇨와 혈뇨등의 증세를 보인다. 뇌 척수액 검사상 백혈구 특히 림프구의 증가 및 단백질 증가와 포도당의 감소 소견을 보이며 India ink 염색상 원형의 협막에 둘러싸인 효모양 포자들이 보여 확진할 수가 있으나^{1,19,21)} 본 증례에서는 임상 및 검사실 소견상 전신 침범의 소견을 볼 수 없었다. 효모균증에 의한 피부 병변은 피부에 국한된 원발형과 타장기의 병소로부터 혈액성으로 전파되어 발생하는 속발형의 두가지 형태로 세분할 수 있는데 호발부위는 두경부 특히 안면이다. 원발성 효모균증의 피부 병변은 홍색내지 피부색의 구진, 결절, 여드름양 농포, 궤양 및 가피 등 다양한 형태를 나타낸다^{2,22,23)}.

병리조직학적소견상 피부 효모균증은 교질성과 육아종성 반응의 두가지 형태의 조직 반응을 보인다. 교질성 반응에서는 균이 많고 육아종성은 적으며 육아종성 병변에서는 균의 수는 보다 적으나 심한 조직 반응이 나타나 조직구, 거대 세포나 림프구들이

조밀히 침윤되어 나타난다. 5-20um 크기의 비후된 막을 가진 원형이나 타원형의 효모균이 만성 염증성 세포침윤 속에서 혹은 거대세포 내에서 발견된다. 이는 H & E 염색으로도 보이나 PAS, methenamine silver 염색으로 더욱 뚜렷해진다^{22,24)}. 본 증례에서는 다수의 다핵 거대세포, 조직구, 단핵구, 호산구들로 이루어진 육아종성 병변이 진피 하부까지 침범되어 있었으며, 투명한 피막에 둘러싸인 둥근 포자들이 표피 괴사부를 포함하여 진피내에서 다수 관찰되었고 일부 다핵거대세포 내에서도 볼 수 있어 육아종성 및 교질성의 두가지 양상을 모두 볼 수 있었다. 둥근 포자들은 PAS 염색에서는 붉게 보이고 methenamine silver 염색상 검게 염색되었다.

원발성 피부효모균증은 심재성 진균감염, 결핵, 매독, 여드름양 발진과 육아종 등과 감별을 해야 하는데 피부병소에서 채취한 삼출액, 혈장, 농이나 조직편 속에서 두터운 협막을 가진 효모양 균세포가 증명되면 본증을 확진할 수 있다^{2,20,21)}.

본 증의 치료에 있어서 절개배농 등의 단순처치로 치유된 경우도 있으나^{8,11)} 대개 전신성 효모균증과 같이 amphotericin B^{5,6,8)}, 5-FC^{8,9)}, miconazole¹²⁾, fluconazole¹³⁾ 등의 전신요법을 시행하여 80-90%의 치료효과를 볼 수 있다고 하나 이 중 amphotericin B는 신장과 심장 기능의 장애 등을 초래할 수 있고 5-FC는 간장애와 골수억제 등을 초래할 수 있다^{7,10,11)}. 최근 itraconazole로 본증을 치료한 보고가 있는데¹⁴⁻¹⁶⁾ itraconazole은 triazole계의 화합물로서 진균 세포막의 cytochrome P-450에만 선택적으로 작용하여 세포막의 주요 성분인 ergosterol 합성을 방해하여 세포막이 파괴되어 항진균작용을 한다. 피부 친화력이 높아 약물 투여 종료 후에도 2주 내지 4주까

지 지속적 잔류 효과가 나타나 치료 효과를 높여준다고 한다^{15,16,25)}. Itraconazole의 경구투여 시 3-8%에서 부작용이 관찰되며 경미한 식욕, 소화장애 등을 일으킬 수 있으나 심각한 간독성이나 혈액학적 이상은 없다고 하며 일시적인 간효소치의 상승과 혈중 triglyceride치가 증가될 수도 있다²⁵⁾. 본 증례에서는 itraconazole을 하루 200mg 씩 6주간 경구투여 하여 부작용없이 피부병변이 소실되었으며 5년이 지난 현재 재발은 보이지 않았다.

참 고 문 헌

1. 윤동우, 전경주, 이 훈 등: 피부 병변을 동반한 Cryptococcosis 1 예. 대피지 19 : 989-993, 1981
2. Noble RC, Fajardo AL: Primary cutaneous cryptococcosis : Review and morphologic study. Am J Clin Pathol 57 : 13-22, 1972
3. Moore M: Cryptococcosis with cutaneous manifestations : Four cases with a review of published reports. J Invest Dermatol 28 : 159-182, 1957
4. Schupbach CW, Wheeler CE, Briggaman RA, et al: Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. Arch Dermatol 112 : 1734-1740, 1976
5. Sussman EJ, McMahon F, Wright D, et al: Cutaneous cryptococcosis without evidence of systemic involvement. J Am Acad Dermatol 11 : 371-374, 1984
6. 권경술, 정진학, 정태안: A case of primary cutaneous cryptococcosis. 대피지 20 : 925-928, 1982

7. 최선평, 서재일, 임철완: 5-fluorocytosine 외용제 도포로 치유한 원발성 피부 효모균증 1예. 대피지 23 : 224-228, 1985
8. 이미경, 강형철, 함정희 등: 원발성 피부 효모균증 2예. 대피지 28 : 216-221, 1990
9. Fass RJ, Perkins RL: 5-fluorocytosine : an oral antifungal compound : a report on clinical and laboratory experience. Ann Intern Med 74 : 535-539, 1971
10. Miller RP, Bates JH: Amphotericin B toxicity : A follow-up report of 53 patients. Ann Intern Med 71 : 1089-1095, 1969
11. Zimmerman LE, Rappaport H: Occurrence of cryptococcosis in patients with malignant disease of reticuloendothelial system. Am J Clin Pathol 24 : 1050-1072, 1954
12. Bennett JE, Remington JS: Miconazole in cryptococcosis and systemic candidiasis : A word of caution. Ann Intern Med 94 : 708-709, 1981
13. Bozette 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 324 : 580-584, 1991
14. 정승용, 김방순, 김정애 등: Itraconazole로 치료한 원발성 피부 효모균증 1 예. 대한 피부과학회 제43차 춘계학술대회 초록집 29 : 75, 1991
15. Goh CL: Cutaneous cryptococcosis successfully treated with itraconazole. Cutis 51 : 377-380, 1993
16. Hostetler JS, Denning DW, Stevens DA: US experience with itraconazole in aspergillus, cryptococcus and histoplasma infection in the immunocompromized host. Chemotherapy 38 suppl 1:12-22, 1992
17. Büsse O: Über parasitäre zelleinschlüsse und ihre züchtung. Zentralbl F Bakt 16 : 175-180, 1894. Cited from reference No. 16
18. San Felice F: Contributo alla morfologia e biologia dei blastomiceti, che si sviluppano nei succhi di alcuni frutti. Ann d'ig 4 : 463-495, 1894. Cited from reference No. 16
19. Myrvik ON, Weiser RS: Fundamentals of medical bacteriology and mycology, 2nd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1988, 521-525
20. Hay RJ. Cryptococcosis neoformans and cutaneous cryptococcosis. Semin Dermatol 4 : 252-259, 1985
21. 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, 2468-2497
22. Lee SN, Kim HJ: Cryptococcosis with cutaneous manifestations treated with 5-fluorocytosine. Dermatologica 161 : 327-333, 1980
23. Rook A, Woods B: Cutaneous cryptococcosis. Br J Dermatol 74 : 43-49, 1962
24. Lever WF, Schaumburg-Lever G: Histopathology of the skin. 7th ed., Philadelphia, JB Lippincott, 1990, 379-381
25. Cauwenbergh G, Degreef H, Heykants J, et al: Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. J Am Acad Dermatol 18 : 263-268, 1988



Fig. 1. Localized, well defined, erythematous hard nodules with ulcers and crusts on the face and neck.

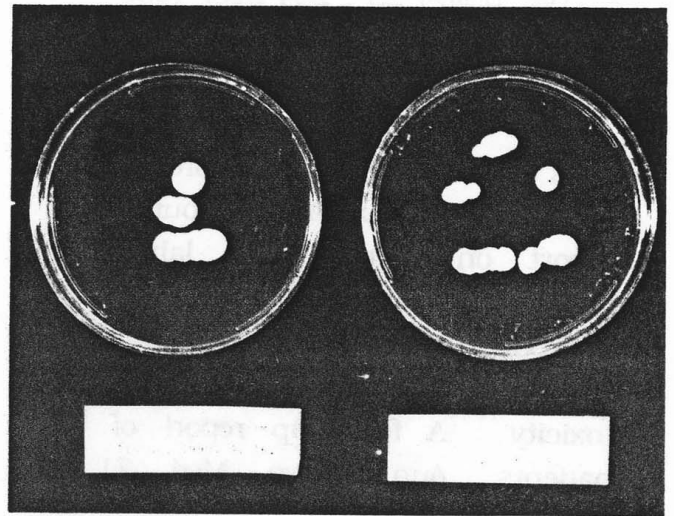


Fig. 2. White to yellow, moist and creamy mucoid colonies on Sabouraud's media without cycloheximide at 3 days after incubation at 37°C

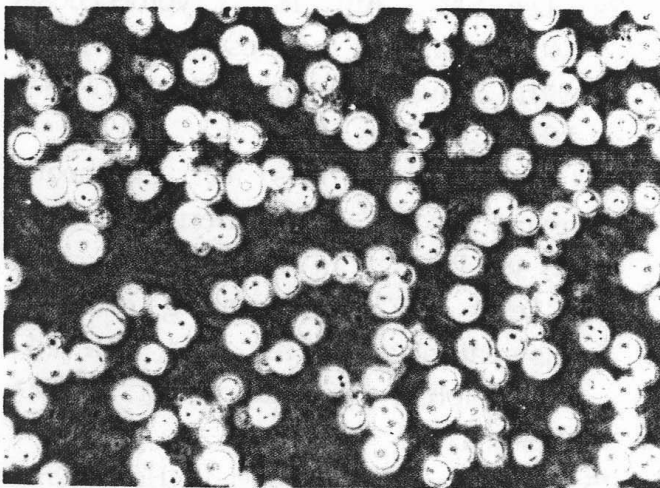


Fig. 3. Many yeast like spores surrounding clear halo spaces representing capsules(India ink, x400).

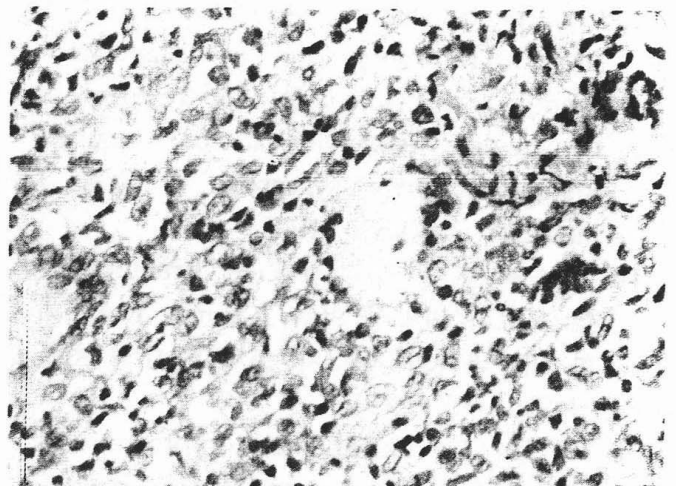


Fig. 4. Granulomatous infiltration of lymphoid cells, histiocytes, eosinophils and multinucleated giant cells(H&E, x400).

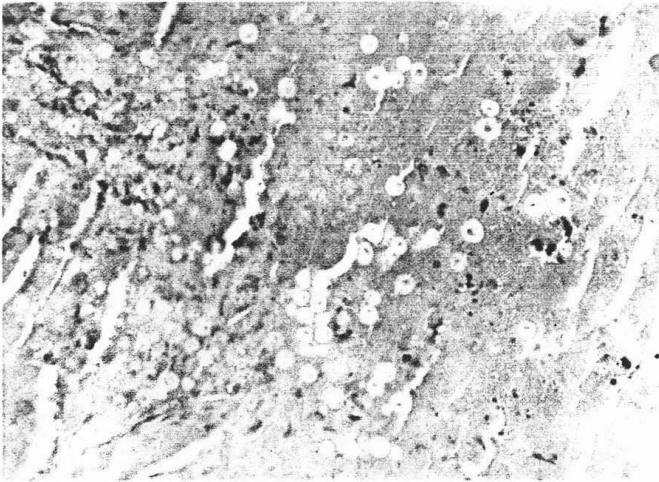


Fig. 5. Many spores are surrounded by a wide gelatinous capsule(H&E, x400).

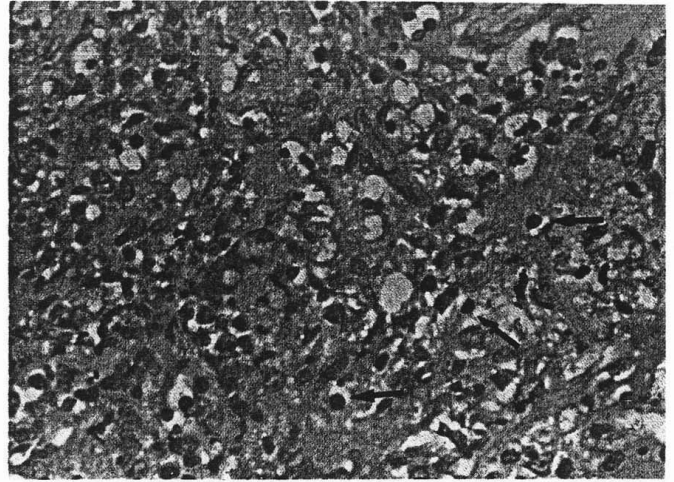


Fig. 6. Many reddish round spores (arrow)(PAS stain, x400).

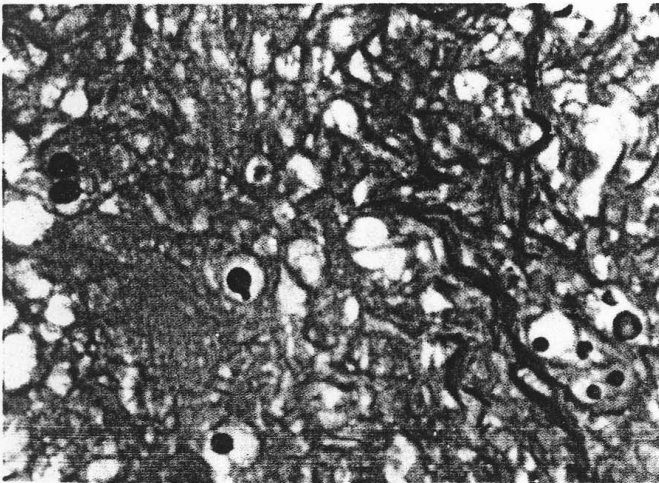


Fig. 7. Many black colored round spores(Methenamine Silver stain, x400).

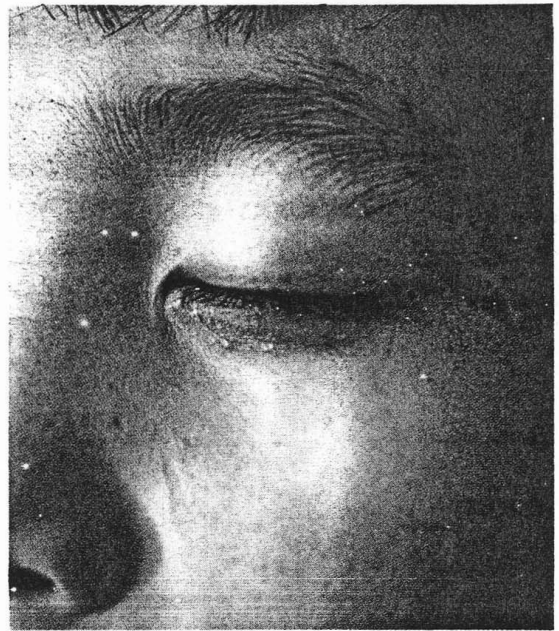


Fig. 8. He showed much improvement with mild scar after two months of itraconazole therapy.