

류마티스 관절염으로 장기간 Tacrolimus 복용중인 환자에서 발생한 전신성 효모균증

계명대학교 의과대학 피부과학교실

한 길 · 이규석 · 조재위[†]

= Abstract =

A Case of Disseminated Cryptococcosis with Skin Involvement in a Rheumatic Arthritis Patient During Long-term Tacrolimus Therapy

Gil Han, Kyu-Suk Lee and Jae-We Cho[†]

Department of Dermatology, School of Medicine, Keimyung University

Cryptococcosis is the infection caused by the encapsulated yeast *Cryptococcus* species, occurring most frequently in immunocompromised hosts. Cutaneous cryptococcosis occurs in 10~15% of disseminated cases and its clinical manifestation is variable. The patient was a 73-year-old female, who had been taking a tacrolimus 3 mg/day for 2 years due to rheumatic arthritis. She had an erythematous ulcerated lesion with elevated border on right shoulder and left back, and painful subcutaneous nodules on left chest. Histopathologic examination of skin showed typical spores with capsules in dermis and chest X-ray showed fungal ball in lung. She was successfully treated by systemic amphotericin B and fluconazole. Herein, we report a case of disseminated cryptococcosis with skin involvement during long-term tacrolimus therapy. [Korean J Med Mycol 2013; 18(3): 76-81]

Key Words: Cryptococcosis, Rheumatic arthritis, Tacrolimus

서 론

효모균증 (Cryptococcosis)는 *Cryptococcus* species에 의하여 발생하며 주로 호흡기를 통한 감염을 통하여 일차적으로 폐에 병변을 일으키고, 혈행성으로 중추 신경계, 신장 및 피부 등 여러 장기를 침범한다¹. 피부의 침범은 약 10~15%에서 볼 수 있으며 일차적으로 피부 병변만 나타나는 경우는 드물다². 주로 면역 기능이 저하된 환자에서

기회감염에 의해 생기며³, 최근 자가면역 질환 및 장기 이식 환자가 많아지면서 이러한 환자들이 면역 억제제 등을 투여한 이후 효모균증이 발생하는 사례가 보고되고 있다⁴.

저자들은 류마티스 관절염으로 2년간 tacrolimus를 3 mg/day로 사용한 환자에서 *Cryptococcus neoformans*에 의한 폐 진균증과 우측 어깨와 좌측 등의 피부 궤양, 좌측 쇄골부의 피하결절을 보였던 예를 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고한다.

접수일: 2013년 7월 17일, 수정일: 2013년 9월 25일, 최종승인일: 2013년 9월 26일

[†]교신저자: 조재위, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 피부과학교실
Tel: +82-53-250-7624, Fax: +82-53-250-7626, e-mail: kmderma@dsmc.or.kr

Copyright©2013 by The Korean Society for Medical Mycology (pISSN:1226-4709). All right reserved.

©This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. <http://www.ksmm.org>

증 례

환 자: 김 OO, 여자, 73세

주 소: 우측 어깨와 등의 출혈성 궤양 및 좌측 가슴의 통증을 동반한 피하결절

현병력: 내원 5년 전 류마티스 관절염 진단 후 2년간 지속적으로 tacrolimus 3 mg/day를 복용하였고 내원 6개월 전부터 비둘기가 많은 공원을 주 2회 산책하였다. 내원 5개월 전부터 우측 어깨와 좌측 등에 통증을 동반한 홍반성 염증성 피하결절이 발생하였고 이후 표재성 궤양으로 진행하여 출혈과 삼출물이 동반되었으며 좌측 가슴의 새로운 피하결절이 발생하여 방문하였다.

과거력: 류마티스 관절염, 당뇨, 고혈압

가족력: 특기사항 없음

이학적 검사 소견: 피부 병변 외 특이 소견은 없었다.

피부 소견: 우측 어깨에 3 × 1.5 cm 크기의 타원모양의 표재성 궤양이 관찰되었다 (Fig. 1A). 중심부에 출혈성 궤양이 관찰되고 변연부는 경계가 명확하며 융기되어 있으며, 말려들어간 모습을 보이며 일부 가피가 관찰되었다. 또한 좌측 등에 보라색의 삼출물이 있는 궤양이 관찰되었고 (Fig. 1B), 좌측 가슴에도 압통이 있는 피하결절이 관찰되었다 (Fig. 1C). 병변은 지름 1 cm 크기로 만졌을 때 젤리처럼 물렁물렁한 느낌이었다.

검사실 소견: 시행한 일반 혈액검사와 일반화학검사, 간 기능검사, 소변검사 상 정상 소견을 보였다.

병리조직학적 소견: 우측 어깨의 궤양과 좌측 가슴의 심재성 결절에서 피부조직검사 시행하였다. 우측 어깨의 궤양에서 시행한 조직검사 소견 상 표피의 미란과 진피 전층의 미만성 염증세포 침윤이 관찰되었다 (Fig. 2A). 확대 소견 상 중심부에 조직구, 거대핵세포, 림프구로 구성된 육아종이 관찰되었고 분홍색의 구형의 포자처럼 보이는 소견이 관찰되었다 (Fig. 2B). 좌측 가슴의 결절에서는 절개 후 농양의 내용물과 같은 진득한 삼출물이 나왔고 진피와 일부 지방조직만 얻을 수 있었다. 진피와 지방층의 염증세포 침윤, 괴사 소견이 관찰되며 곳곳에서 구형의 포자가 관찰되었다. 시행한 특수 염색에서 Mucicarmine 염색, Periodic acid-Schiff (PAS) 염색, Grocott's methenamine silver (GMS) 염색에 모두 양성 소견을 보였다 (Fig. 2C, D, E). 또한 흉부 엑스선 검사 상 좌상엽에 약 2 × 2 cm 크기의 둥근 종괴가 관찰되었다. 이어서 시행한 흉부 컴퓨터 단층촬영 상 좌상엽의 공동형성이 관찰되고 내부에 air-crescent sign을 동반한 조영되지 않는 저밀도 종괴가 관찰되었으며 두부 컴퓨터 단층촬영 상에는 특이 소견 관찰되지 않았다.

진균검사 소견: 궤양의 생검 조직편과 농을 37°C에서 Sabouraud 배지에 배양한 결과 3일 후



Fig. 1. Clinical images of the patient with cryptococcosis. 3 × 1.5 cm sized superficial ulcer with elevated margin on the right shoulder (A). Superficial ulcers and erosions with discharge on the left back (B). A 1 × 1 cm sized tender nodule on the left upper chest (C).

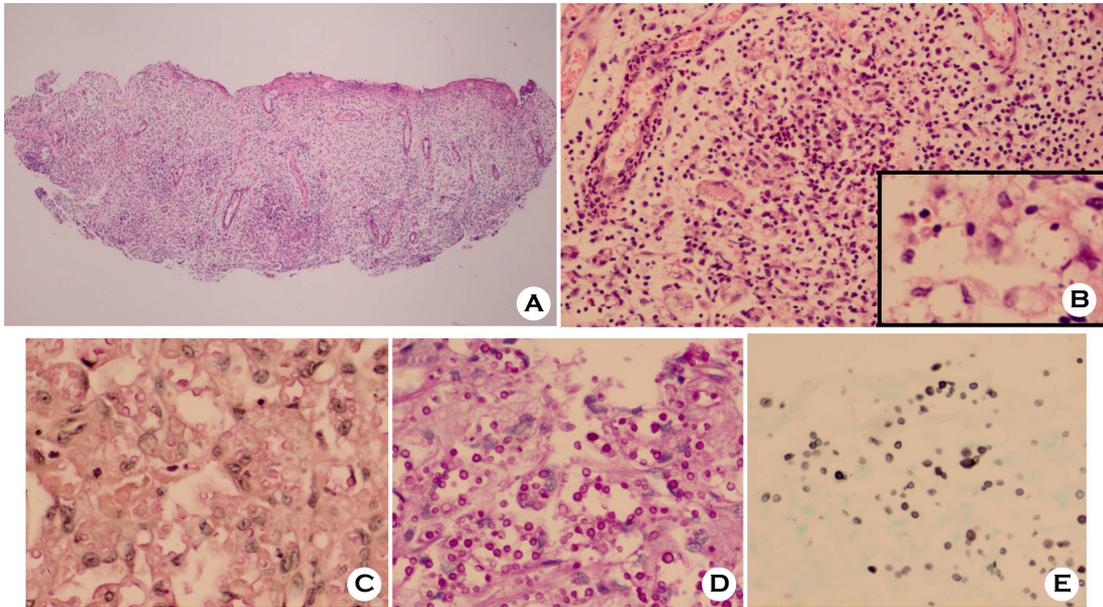


Fig. 2. Histopathologic examination of skin biopsy specimen taken from right shoulder lesion. Diffuse infiltration of inflammatory cells on dermis (A). Numerous fungal organisms within pale, foamy storoma. *Inset*, A spore of *Cryptococcus neoformans* (B). (Hematoxylin-eosin stain; original magnification: A, $\times 40$; B, $\times 400$.) Positive staining for mucicarmine (C). Positive staining for PAS (D). Positive staining for GMS (E). (C to E; original magnification: $\times 400$).

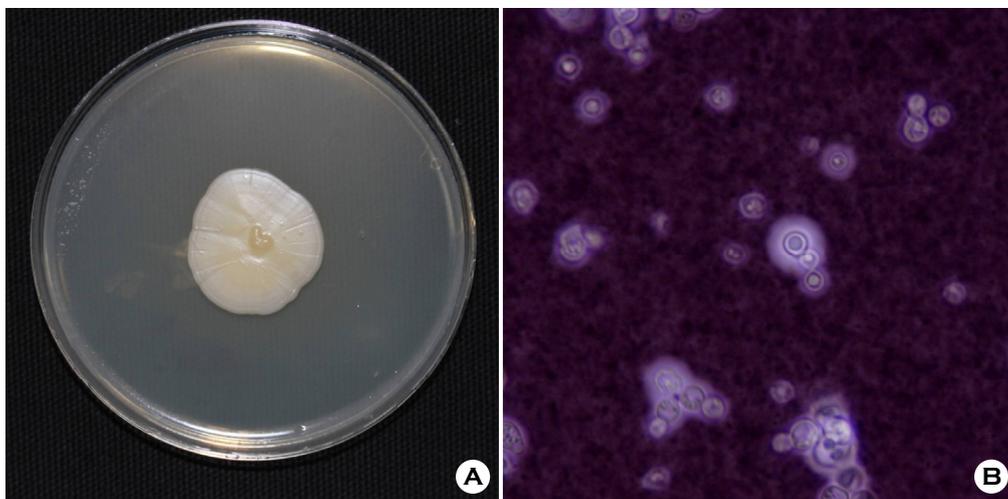


Fig. 3. Creamy mucoid colonies on Sabouraud glucose agar medium (A). Thick capsule is observed surrounding spore in India ink stain (B).

흰 크림색의 점액성 집락이 관찰되었고 (Fig. 3A) 목즙 염색 상 두꺼운 피막을 보이는 효모균을 확

인하였다 (Fig. 3B). 또한 원인균의 정확한 동정을 위해 VITEK 2[®] (bioMerieux, Craponne, France)



Fig. 4. Clinical improvement of skin lesion after 3 months of treatment. Right shoulder (A), left back (B) and left chest (C).

YST card를 사용하였고, *Cryptococcus neoformans* 균주와 98% 일치하는 소견을 보였다.

치료 및 경과: 상기 소견으로 류마티스 관절염 환자에서 발생한 효모균증으로 진단하였고 내부 장기 침범 확인을 위해 시행한 흉부 엑스선, 흉부 CT상 폐의 진균증이 확인되어 전신성 효모균증으로 진단하고 내과로 전과하여 치료하였다. 폐의 진균증에서 시행한 조직검사에서도 많은 수의 효모균 포자가 관찰되었다. 환자는 fluconazole (IV, 400 mg/day)로 2주간 치료하였으나 흉부 엑스선 및 컴퓨터 단층촬영 상 병변 호전 보이지 않아 amphotericin B (IV, 1 mg/kg/day)로 2주 더 치료하였고 이 후 fluconazole (p.o, 200 mg/day)로 8주간 더 치료하였다. 피부 병변은 ketoconazole cream을 도포하였다. 2개월 후 폐의 진균증이 크게 감소된 것이 확인되었으며 피부 병변도 얇은 미란과 과색소침착만 남기고 호전되었다 (Fig. 4).

고 찰

효모균증은 *Cryptococcus species*에 의한 전신 감염 질환으로 균에 오염된 토양이나 먼지를 흡입하면서 시작되고 폐에 일차적 병소를 만들며, 90%에서는 폐에 국한되나 나머지 10%에서는 뇌, 피부, 신장 드물게는 간, 비장, 심장, 전립선, 안구까지 침범하게 된다². *C. neoformans*는 비둘기의 배설물, 토양, 과일, 우유 등에서 분리가 되며 4~20 μm 크기의 둥근 효모균으로 점액양 다당

체의 피막에 둘러싸여 있다¹. 호발 연령은 30~60세이며, 효모균증은 기회감염을 주로 일으키며 Hodgkin병, 백혈병, 당뇨병, 장기 이식 환자, 면역 억제제 사용 환자에서 호발한다고 알려져 있다⁵.

피부 효모균증은 원발성과 파종성으로 나눌 수가 있는데, 대부분 내부장기 침범 후 혈행성 파종에 의해 속발성으로 발생하며 원발성 피부 효모균증은 이중 약 10~15%에서 관찰된다⁶. 피부 병변은 주위의 홍반을 동반한 구진과 반점이 가장 흔하고 농포, 피하결절, 육아종, 궤양성 판, 농양, 사마귀양판, 궤양, 봉소염 등의 다양한 병변이 나타난다¹.

이 증례는 류마티스 관절염으로 2년간 하루 3 mg의 tacrolimus를 지속적으로 사용하여 산면역 억제상태에서 비둘기가 많은 공원을 산책한 후에 기회감염으로 효모균증이 발생한 것으로 생각된다. Tacrolimus는 calcineurin inhibitor이며 주로 간 이식, 신장 이식 환자에서 이식 후 거부 반응을 줄이기 위한 경구 면역 억제제로 사용된다⁴. 같은 calcineurin inhibitor인 cyclosporine 등에 비해서 면역 억제 기능이 수백 배에 달하며 cyclosporin 보다 32~100배 정도 낮은 용량으로도 T-cell의 interleukin-2 수용체의 발현을 저하시키는 것으로 알려져 있다⁴. Tacrolimus를 복용하는 간 이식 환자에서 효모균증의 발생빈도는 6%로 알려져 있고, 그 중 피부를 침범하는 경우는 67%로 국내에 2례 보고되어 있다^{4,7}. 현재까지 국내문헌에 보고

Table 1. Summary of the reported cases of cutaneous cryptococcosis in Korean literatures

Case	Age/ Sex	Site	Skin finding	Pathologic type	Underlying condition	Invasion	Treatment
1	12 yr/F	Face	Plaque	Granulomatous	None	None	Amphotericin B
2	8 yr/M	Cheek	Ulcer	Granulomatous	None	None	Topical 5-flucytosine
3	45 yr/F	Wrist	Nodule	Gelatinous	None	None	Excision
4	53 yr/M	Ear	Papule, Nodule	Granulomatous	Trauma	None	Amphotericin B 5-flucytosine
5	52 yr/F	Wrist	Ulcer	Mixed	None	None	Itraconazole
6	57 yr/F	Thigh	Patch	Granulomatous	SLE, steroid use	None	Spontaneous regression
7	78 yr/F	Forearm	Ulcer	Granulomatous	Cushing syndrome	None	Fluconazole Itraconazole
8	67 yr/F	Knee	Ulcer	Gelatinous	Steroid use	None	Itraconazole
9	57 yr/F	Face	Ulcer	Gelatinous	Not recognized	None	Fluconazole
10	63 yr/F	Forearm	Ulcer	Granulomatous	Steroid use	None	Fluconazole
11	79 yr/F	Forearm	Ulcer	Granulomatous	Steroid use	None	Amphotericin B Itraconazole
12	85 yr/F	Forearm	Ulcer	Granulomatous	Steroid use	None	Fluconazole Itraconazole
13	18 yr/F	Lip	Plaque	Granulomatous	Hydrocephalus	None	Itraconazole
14	47 yr/M	Neck	Nodule	Granulomatous	(-)	None	Itraconazole
15	52 yr/F	Ear	Papule, vesicle	Gelatinous	Rheumatoid arthritis	None	Itraconazole
16	63 yr/F	Arm	Ulcer	Mixed	LTP state (Tacrolimus)	None	Debridement Fluconazole
17	52 yr/M	Neck	Nodule	Granulomatous	Steroid use	Lung, Brain	Amphotericin B, Fluconazole
18	45 yr/F	Thigh	Patch	Granulomatous	Adrenal carcinoma c metastasis	Lung, Brain	Amphotericin B Flucytosine
19	67 yr/F	Buttock Shoulder	Ulcer Nodule	Mixed	Rheumatoid arthritis	Lung	Amphotericin B Fluconazole
20	33 yr/F	Thigh	Plaque	Gelatinous	Liver transplantation state (Tacrolimus)	Lung	Amphotericin B Fluconazole
21	49 yr/F	Face	Papule, Nodule	Granulomatous	Malignant lymphoma	Lung, Brain	Amphotericin B
Our case	73 yr/F	Shoulder Chest Back	Ulcer Nodule	Mixed	Rheumatoid arthritis (Tacrolimus) DM	Lung	Amphotericin B Fluconazole

된 피부를 침범한 효모균증은 21례로 이를 나이 /성별, 발생부위, 피부 소견, 병리조직학적 소견,

기저 질환, 피부 외 침범부위, 치료에 따라 표로 제시하였다 (Table 1). 이 중 원발성 효모균증은

15례, 과중성 효모균증은 5례이나 실제 발생빈도는 원발성 표모균증보다 과중성 효모균증이 더 흔하다고 알려져 있고, 드문 증례가 더 많이 보고된 것으로 생각된다.

조직학적으로는 염증 반응과 균체의 균집 정도에 따라 젤라틴성과 육아종성으로 나눌 수 있는데 젤라틴성 병변은 염증 반응이 거의 없고 수많은 커다란 균체의 균집을 보이며 육아종성 병변은 균체는 적게 발견되나 조직구, 거대세포, 림프구, 섬유모세포, 괴사 등 심한 조직 반응을 보인다⁸. 또한 특수 염색에서 포자나 피막의 특징적인 염색 소견이 진단에 도움이 되는데, PAS 염색 상 둥근 형태의 효모균이 적색으로 염색되고 균체를 둘러싸는 피막은 점액양 다당체의 존재로 GMS 염색 상 흑색, alcian blue 염색 상 파란색, mucicarmine 염색 상 적색으로 관찰된다⁸. 이 증례의 경우 우측 어깨의 궤양에서는 육아종성 조직 소견을 보였고, 좌측 가슴의 피하결절에서는 젤라틴성 조직 소견을 보인 Mixed type이라 생각된다. 추가로 시행한 특수 염색 상에서도 균체를 확인할 수 있었고 진균배양 검사를 통해 효모균 감염을 확인하였다.

이 증례는 류마티스 관절염으로 2년간 Tacrolimus 치료 후 면역억제상태에 있는 환자로, 체간에 발생한 염증성 출혈성 궤양과 피하 결절을 주소로 내원하였다. 병변부 진균배양 검사와 조직검사 소견으로 *Cryptococcus neoformans* 피부 감염을 확인하였고 이어서 시행한 폐 CT에서 효모균 침범을 발견하여 조기의 항진균제 사용 후 폐의 진균종과 피부 병변이 호전되었다. 따라서 면역결핍상태의 환자에서 피부의 표재성 궤양이나 피하결절로 내원하였을 경우 피부 진균 기회

감염의 가능성을 염두에 두어야 하며, 이 증례는 효모균의 피부 침범의 확인으로 조기에 진단된 무증상의 과중성 효모균증으로 임상적 중요성이 있어 보고한다.

REFERENCES

1. Na YP, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH. Three cases of cryptococcosis with cutaneous manifestations. *Korean J Dermatol* 2002;40:300-303
2. Jeong MC, Park SH, Kim KJ, Kang HJ. Primary cutaneous cryptococcosis treated with itraconazole. *Kor J Med Mycol* 1998;3:63-66
3. Kim EH, Sin SB, Kim SW, Park GS, Cho BK. A case of cutaneous cryptococcosis resembling pyoderma gangrenosum. *Korean J Dermatol* 1999;37:1358-1360
4. Kim KJ, Kim HH, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. A case of cryptococcosis with skin involvement in a liver transplant recipient. *Korean J Dermatol* 2001;39:1446-1448
5. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' Diseases of the Skin, clinical dermatology*. 11th ed. Elsevier saunders, 2011:307-308
6. Lee SH, Moon SY, Lee JH, Lee SC, Kim Y. A case of cryptococcosis with cutaneous manifestation. *Korean J Dermatol* 1995;33:935-939
7. Bae MH, Namgoong S, An DH, Kim MN, Kim SH, Park KH, et al. Two cases of cryptococcuria developed as isolated cryptococcuria and disseminated cryptococcosis. *Korean J Clin Microbiol* 2011;14:148-152
8. Song KY. Histopathologic features of mycotic infections. *Korean J Med Mycol* 1997;2:17-24