폐 결핵과 동반된 파종성 피부 크립토콕쿠스증 1예

건국대학교 의학전문대학원 ¹내과학교실, ²병리학교실

최혜진¹, 이상화², 이태훈¹, 유광하¹, 이계영¹, 김순종¹

A Case of Disseminated Cutaneous Cryptococcosis Accompanied by Pulmonary Tuberculosis

Hae Jin Choi, M.D.¹, Sang Hwa Lee, M.D.², Tae Hoon Lee, M.D.¹, Kwang Ha Yoo, M.D.¹, Kye Young Lee, M.D.¹, Sun Jong Kim, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, Konkuk University Hospital, School of Medicine, Konkuk University, Seoul, Korea

Although disseminated cryptococcosis occurs most commonly in immunocompromised patients, particularly those with a human immunodeficiency virus (HIV) infection, it can occur in immune competent persons. There are no case reports of disseminated cutaneous cryptococcosis associated with pulmonary tuberculosis in Korea. A 71-year-old female presented with fever and multiple cutaneous nodules. She was finally diagnosed with disseminated cutaneous cryptococcosis accompanied by pulmonary tuberculosis, and was treated successfully with anti-tuberculous medication and fluconazole. She had no apparent predisposing conditions for systemic cryptococcosis. We report this case with a review of the relevant literature. (*Tuberc Respir Dis* 2008;65:527-531)

Key Words: Cryptococcosis, Tuberculosis

서 론

크립토콕쿠스 네오포르만스(cryptococcus neoformans)는 우리 주위에서 흔히 발견되는 효모양 진균으로, 주로 호흡기를 통해 감염되며 혈액을 따라 전신으로 전파되어 중추신경계와 근골격계, 림프절, 전립선, 피부 등을 침범한다. 크립토콕쿠스증(cryptococcosis)은 면역저하 환자, 특히 AIDS 환자에서 주로 발생하는 기회감염 질환이지만 면역기능이 정상인 환자에게도 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다¹. 국내에서도 면역기능이 정상인 환자에서 폐 크립토콕쿠스증 또는 피부 크립토콕쿠스증에 대한 보고들이 있었다^{2,4}. 그러나 폐 결핵 환자에서 크립토콕쿠스 균혈증과 동반되어 여러 부위에 발생한 파종성 피부 크립토콕쿠스증 예는 보고된 바 없다. 저자들은 왼쪽 손등과 복부에 발생한 궤양성 결절을 주소로 내원한 71세

여자 환자에서 폐 결핵과 파종성 피부 크립토콕쿠스증이 동시에 진단된 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 여자, 71세

주 소: 발열 및 다발성 궤양성 피부 결절

현병력: 환자는 내원 16개월 전 타 병원에서 자궁경부암으로 진단받고 복식전체자궁절제술 및 양측 난소절제술 시행 후 방사선 치료를 받았었다. 이후 추적 관찰에서 자궁경부암 재발의 증거 없이 잘 지내던 중에 내원 1개월 전부터 발생한 발열과 왼쪽 손등에 생긴 피부 결절을 주소로 타 병원을 방문하였다. 당시 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 양측 폐에 산발적으로 0.5~1 cm 크기의 결절들이 관찰되었다. 손등 피부 결절 조직검사상 만성육아종성 염증소견을 보였고, 객담 결핵균 도말 검사에서도 양성을 보여 폐 결핵 및 피부 결핵 진단 하에 INH, RFP, EMB, cycloserine으로 치료를 시작하였다. 이후 열이 지속되고 피부 병변이 악화되어 본원으로 전원되었다.

과거력: 자궁경부암 병력 이외에는 특이사항 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

Address for correspondence: Sun Jong Kim, M.D.

Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Konkuk University Hospital, 4-12, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-914, Korea
Phone: 82-2-2030-7523, Fax: 82-2-2030-7748

E-mail: sjkim@kuh.ac.kr

Received: Sep. 24, 2008

Accepted: Oct. 27, 2008

사회력: 비흡연가, 주부였으며 새를 키우거나 주위에 조류와 자주 접할만한 환경은 없었다.

이학적 검사: 내원 시 혈압은 150/60 mmHg, 맥박 130 회/분, 호흡수 35회/분, 체온 38.3°C였다. 전신상태는 매우 나빠 보였고, 의식은 경면(drowsy) 상태였으며 전신부종이 심했다. 흉부 청진상 우하엽 부위에서 수포음이 들렸다. 왼쪽 손등과 상박 내측 부위에 중심부 삼출성 궤양을 동반한 결절이 관찰되었고, 복부에 타 병원 방문 당시에는 없었던 피하결절들이 다발성으로 만져졌다(Figure 1).

검사소견: 초기 검사에서, 백혈구 18,460/mm³ (중성구

80%, 림프구 11%), 혈색소 9.6 g/dl, 혈소판 110,000/mm³, 적혈구침강속도 21 mm/hour, C-반응성단백 10.7 mg/dl, 총단백 5.9 g/dl, 알부민 2.9 g/dl, 총 빌리루빈 2.5 mg/dl, AST 111 IU/L, ALT 5 IU/L, 혈액요소질소 25.8 mg/dl, 혈청 크레아티닌 3.3 mg/dl, 매독 혈청검사 음성, AIDS 항체검사 음성이었다.

방사선소견: 내원 당시 흉부 엑스선에서 양측 하폐야에 기강경화 소견이 관찰되었고, 양측 폐에 간질성 음영이 전반적으로 증가되어 있었다(Figure 2). 본원에서 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 이전에 보였던 다발성 폐 결절들과 함께 양쪽 주폐동맥을 침범하는 다발성 폐동맥 색전

Figure 1. Ulcerative skin lesions were showed on dorsum of left hand and medial side of left upper arm after first debridement.

Figure 2. Initial chest X-ray showed increased interstitial markings on both lungs and consolidation on both lower lung fields.

Figure 3. Chest CT on admission showed bilateral small nodules scattered on both lungs (thin arrow) and bilateral pulmonary embolisms (thick arrow).

증이 관찰되었고, 우하엽에 기강경화 소견이 관찰되었다 (Figure 3). 뇌 전산화 단층촬영은 정상소견을 보였고, 복부 전산화 단층촬영에서 자궁경부암 재발의 증거는 없었다.

치료 및 경과: 본원 내원 당일 환자는 발열이 지속되었으며 산소포화도 감소와 함께 빠른 호흡양상을 보여 기관내 삽관을 시행하였다. 내원 당일부터 항결핵제(INH 300 mg, RFP 450 mg, EMB 800 mg)와 함께 항생제(piperacillin-tazobactam)를 투여하였으며, 폐동맥 색전증에 대해 헤파린을 투여하고 하대정맥 필터를 삽입하였다. 입원 초기에, 복부에 생긴 피하결절들은 점점 번지는 양상이었고, 왼쪽 손등과 팔의 피부 병변들은 농양을 형성했다가 터지

면서 삼출성 궤양으로 진행하여 근육층까지 침범하였다. 피부 궤양 내 혈관들이 노출되어 다량의 출혈이 발생하였고 환자는 응급으로 지혈 및 죽은 조직 제거술(debridement)을 시행받았다(Figure 1).

입원 1주일 후 혈액 배양검사서 진균이 보고되어 amphotericin-B를 투여하였고, 이로부터 3일 후 크립토코쿠스 네오포르만스로 최종 보고되어 이후 fluconazole로 바꾸어 치료하였다. 당시 시행한 뇌척수액 검사에서는 뇌막염을 의심할 만한 증거는 없었다. 피부 조직검사에서도 많은 효모양 진균체들이 관찰되었다(Figure 4, 5). 객담 세균 배양검사서 진균은 관찰되지 않았고, 객담 결핵균

Figure 4. Microabscess with numerous round to oval fungal spores is noted in the dermis and subcutaneous tissue (H&E stain, $\times 400$).

Figure 5. Numerous encapsulated fungal spores, morphologically consistent with cryptococcus, are stained by Gomori's methenamine silver stain and show black color (GMS stain, $\times 1,000$).

Figure 6. Skin lesions of the patient were completely healed after treatment.

도말검사에서 양성(나중에 결핵균배양 양성이 확인됨)을 보여 최종적으로 폐 결핵에 병발한 파종성 피부 크립토코쿠스증으로 진단하였다. 환자의 면역기능을 검사하였는데 혈청 면역글로부린 G, A, M, E는 모두 정상범위에 있었고, 말초 혈액 림프구 수는 $1,490/\text{mm}^3$, CD4/CD8 비율은 1.3이었다.

환자는 기관내삽관 2주 후 기관절개술을 시행받았으며, 이후 세 차례에 걸쳐 피부 병변 배농 및 죽은조직제거술을 시행받았다. 입원 중에 환자의 피부 병변은 점차 호전되었고 항진균제는 총 16주간 사용하였고, 항결핵제는 총 9개월 사용 후 현재까지 외래에서 재발의 증거 없이 추적 관찰 중이다(Figure 6).

고 찰

크립토코쿠스증은 크립토코쿠스 네오포르만스라는 피부에 둘러싸인 효모양 진균 감염에 의한 전신성 육아종성 질환이다⁵. 크립토코쿠스는 주로 비둘기 또는 조류의 배설물로 오염된 토양에서 흔히 발견되는 진균으로 호흡기를 통해서 침입하여 최초에는 폐 감염을 일으키고, 혈류를 타고 중추신경계나 다른 장기로 파급된다. 가장 흔한 발현 형태는 뇌수막염으로 대개는 뇌압상승, 두통, 의식저하, 기타 신경학적 증상을 일으킨다¹. 본 증례에서는 의식저하 소견이 있었지만 뇌 전산화 단층촬영이나 뇌척수액 검사에서 크립토코쿠스증을 의심할 만한 소견은 관찰되지 않아서 크립토코쿠스증의 중추신경계 침범은 배제할 수 있었다.

한 연구에 따르면, 크립토코쿠스증의 약 80~90%는 HIV 감염자에서 발생하고, 약 14%의 환자만이 HIV 음성인 환자에서 발생하는 것으로 되어 있다⁶. HIV 음성인 환자들은 대부분 스테로이드나 면역 억제제 사용, 장기 이식, 만성 신장 또는 간 부전, 교원성 질환, 만성 폐질환, 혈액암이나 고형암, 당뇨 등의 면역 억제와 연관된 유발인자들을 가지고 있는 것으로 나타났다. 그러나 최근 보고에 따르면, HIV 음성인 크립토코쿠스증 환자의 22%는 면역 억제를 일으킬 만한 뚜렷한 유발요인이 없는 것으로 나타났다¹. 이런 환자들에서 CD4 림프구감소증(CD4 lymphocytopenia), 고면역글로부린 M 증후군(Hyper-IgM syndrome), 인터루킨-2 결핍증(Interleukin-2 deficiency) 등의 선택적인 면역계의 이상이 크립토코쿠스증 발병과 연관되어 있을 수 있다는 보고들이 있다^{7,9}. Zaharatos 등⁹은 HIV 음성인 심한 T-림프구 감소증 환자에서 진행성

결핵과 함께 발생한 전신성 크립토코쿠스증 예를 기술하였는데, 여기서 저자들은 림프구감소증을 일으킬 수 있는 원인으로 결핵의 가능성을 제시하였다. 파종성 크립토코쿠스증은 면역기능이 정상인 환자에서는 드물게 발생한다. 본 증례에서 환자의 자궁경부암 병력은 현재까지 재발의 증거 없이 치유된 상태로 볼 때 파종성 크립토코쿠스증을 일으킬 만한 면역 억제 요인으로 보기는 어려울 것으로 사료된다. 따라서 본 증례는 다른 면역 억제 요인 없이 폐결핵과 동반되어 파종성 피부 크립토코쿠스증이 발생한 경우로, Zaharatos의 증례와는 달리 임파구감소증이 없었다. 그러나 기회감염을 일으킬 만한 다른 뚜렷한 면역 억제 요인이 없는 상황에서 결핵은 확실한 기전을 알 수는 없지만 크립토코쿠스증을 유발하는 면역 억제 요인으로 고려되어야 할 것으로 보인다. 이와 관련하여, 외국에서 결핵과 크립토코쿠스증이 동시에 발생한 증례 보고들이 있었다¹⁰⁻¹³.

전신성 크립토코쿠스증에서 피부를 침범하는 경우는 10~20%로 알려져 있다¹⁴. 피부 크립토코쿠스증은 피부에 난 상처를 통해 균이 직접 피부를 침범하는 경우도 드물게 보고되고 있지만 대개는 폐를 침범한 후 혈행성 파급을 통해 피부에 병변을 일으키는 것으로 알려져 있다^{15,16}. 본 증례처럼 폐와 중추신경계 감염의 증거 없이 혈행성으로 피부에만 파종성 크립토코쿠스증이 발생한 경우는 국내에서 보고가 없었다. 이와 관련하여 본 증례에서 폐 병변은 객담에서 결핵균만 검출되어 폐결핵으로 진단하였지만 방사선 사진상 다발성 결절들로 나타났던 양상으로 보아 폐 결핵과 함께 폐 크립토코쿠스증이 같이 있었을 가능성도 배제할 수 없을 것으로 보인다. 이를 확인하기 위해서는 기관지폐포세척술이나 폐 병변에 대한 조직검사가 필요했을 것으로 생각되지만 입원 초기의 환자 상태가 그와 같은 침습적 검사를 허용하지 않았다.

크립토코쿠스증의 치료는 침범장기와 숙주의 면역상태에 따라 결정되는데, HIV 음성이고 중추신경계를 침범하지 않은 폐감염의 경우에는 azol 항진균제를 3~6개월 사용하는 것이 권장된다. 중추신경계 감염이 있는 경우는 초기 amphotericin B와 flucytosine 병합요법을 하고 이후 fluconazole 10~12개월 유지요법이 추천된다¹⁷. 그러나 폐나 중추신경계 감염이 없는 그 외 장기의 크립토코쿠스증의 치료에 대해서는 아직까지 논란이 있는 실정이고, Pappas 등¹은 이런 환자들은 예후가 나쁘고 치료실패의 가능성이 높다고 보고했다. 본 증례의 환자는 죽은조직제거술과 fluconazole 16주 사용으로 호전되었고, 이후 1년

이 지난 시점에서 재발의 증거는 없었다.

본 증례는 뚜렷한 유발 요인 없이 면역기능이 정상인 환자에서 폐결핵과 동시에 파종성 피부 크립토코쿠스증이 발생했던 국내 첫 보고이다. 본 증례를 통해 임상적으로는 폐나 피부에 생긴 결절이 조직검사에서 육아종성 병변을 보이지만 항결핵제 치료에 반응이 없을 경우에는 크립토코쿠스 같은 진균 감염의 가능성을 고려해야 하며, 특히 결핵과 병발하여 전신성 크립토코쿠스증이 발생할 수 있다는 것을 염두에 두어야 할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 복부와 왼쪽 상박 및 손등에 발생한 궤양성 피부결절을 주소로 내원하여 폐결핵과 파종성 피부 크립토코쿠스증이 동시에 진단된 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33:690-9.
2. Park SH, Choi SM, Kim YR, Lee DG, Kim SI, Wie SH, et al. A case of disseminated cryptococcosis in an immunocompetent adult. *Infect Chemother* 2004;36:245-50.
3. Kim YJ, Seo SJ, Ro BI. A case of primary cutaneous cryptococcosis misdiagnosed as skin tuberculosis. *Korean J Med Mycol* 2003;8:16-20.
4. Rheu SH, Lim JS, You DS, Shin WH, Rheu IH, Yoon SJ, et al. A case of pulmonary cryptococcosis in healthy person. *Tuberc Respir Dis* 1996;43:102-7.
5. Catanzaro A. Cryptococcosis and actinomycosis. In: Bordow RA, Reis AL, Morris TA, editors. *Manual of clinical problems in pulmonary medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 195-201.
6. Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis* 1991;13:1163-9.
7. Lee MY, Chung JH, Shin JH, Hwang TJ, Kim KS, Lee JH, et al. Lymphonodular cryptococcosis diagnosed by fine needle aspiration cytology in hyper-IgM syndrome: a case report. *Acta Cytol* 2001;45:241-4.
8. Sorensen RU, Boehm KD, Kaplan D, Berger M. Cryptococcal osteomyelitis and cellular immunodeficiency associated with interleukin-2 deficiency. *J Pediatr* 1992;121:873-9.
9. Zaharatos GJ, Behr MA, Libman MD. Profound T-lymphocytopenia and cryptococemia in a human immunodeficiency virus-seronegative patient with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2001;33:E125-8.
10. Al-Tawfiq JA, Ghandour J. *Cryptococcus neoformans* abscess and osteomyelitis in an immunocompetent patient with tuberculous lymphadenitis. *Infection* 2007;35:377-82.
11. Kahn FW, England DM, Jones JM. Solitary pulmonary nodule due to *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Med* 1985;78:677-81.
12. Kokturk N, Ekim N, Kervan F, Arman D, Memis L, Caglar K, et al. Disseminated cryptococcosis in a human immunodeficiency virus-negative patient: a case report. *Mycoses* 2005;48:270-4.
13. Manfredi R, Calza L. Severe brain co-infection with *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis* in a young, otherwise healthy student recently immigrated from China. *Int J Infect Dis* 2008;12:438-41.
14. Schupbach CW, Wheeler CE Jr, Briggaman RA, Warner NA, Kanof EP. Cutaneous manifestations of disseminated cryptococcosis. *Arch Dermatol* 1976;112:1734-40.
15. Revenga F, Paricio JF, Merino FJ, Nebreda T, Ramirez T, Martinez AM. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host: case report and review of the literature. *Dermatology* 2002;204:145-9.
16. Xiujiao X, Ai'e X. Two cases of cutaneous cryptococcosis. *Mycoses* 2005;48:238-41.
17. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.