혈액 투석 환자에서 크립토코쿠스혈증을 동반한 크립토코쿠스 연조직염

고려대학교 의과대학 내과학교실 신장내과

정일우 · 김지은 · 김상훈 · 김지형 · 홍유아 · 고강지 · 권영주

Cryptococcus neoformans Cellulitis with Cryptococcemia in a Patient on Maintenance Hemodialysis

Il Woo Jeong, Ji Eun Kim, Sang Hun Kim, Ji Hyoung Kim, Yu Ah Hong, Gang Jee Ko, and Young Joo Kwon

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Cryptococcus neoformans is a fungus that causes opportunistic infections in immunocompromised hosts. Skin lesions are found in 10-20% of systemic cryptococcal infections, usually secondary to cryptococcemia, while primary cutaneous cryptococcosis with cryptococcemia is very rare. We report a case of rapidly spreading cryptococcal cellulitis in a 64-year-old male on maintenance hemodialysis taking steroids for encapsulated peritoneal sclerosis. Bluish bullous cellulitis developed on the left forearm and spread rapidly to the other forearm. We identified *C. neoformans* in the blood and skin lesions. We treated him successfully with liposomal amphotericin B and fluconazole for 15 months. We also review the literature. (Korean J Med 2015;88:447-452)

Keywords: *Cryptococcus neoformans*; Cellulitis; Immunocompromised host; Renal dialysis

서 론

*Cryptococcus neoformans*는 피막성 진균(encapsulated fungal organism)으로 세계 각지에서 발견되며 부패한 조류 분비물에 오염된 토양이나 부패한 나무, 과일, 야채 또는 먼지 등에서 관찰된다. *C. neoformans*에 의한 감염은 후천성 면역 결핍증(acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 발생 및 면역억제제 사용에 따라 증가하는 추세로 정상 면역을 가진 사

람에서도 감염이 보고되고 있다[1]. 일차성 피부 크립토코쿠스증은 피부의 단독 병변으로 관찰되며 연조직염(cellulitis)이나 궤양(ulceration), 표저(whitlow) 등의 양상을 보여 다른 세균성 피부 감염과 감별이 어려울 수 있어 광범위 항생제에 반응이 없는 경우 배양 및 조직 검사가 도움을 줄 수 있다[2]. 국내에서는 병변 부위의 균 배양 검사를 통해 *C. neoformans*가 동정되어 피부에 국한된 피부 크립토코쿠스증을 진단하고 항진균제 치료를 시행한 예가 보고되었으나[3-9]

Received: 2014. 3. 24

Revised: 2014. 4. 22

Accepted: 2014. 7. 28

Correspondence to Young Joo Kwon, M.D., Ph.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-3036, Fax: +82-2-866-1643, E-mail: yjkwon@korea.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

cryptococcemia를 동반한 피부 크립토코쿠스증의 진단 또는 치료에 대한 증례는 보고되지 않았다. 저자들은 피막성 복막 경화증(encapsulated peritoneal sclerosis)으로 스테로이드를 복용 중인 유지 혈액 투석 환자에서 발생한 좌측 상완에서 우측 상완으로 빠르게 퍼지는 양상을 보인 cryptococcemia를 동반한 크립토코쿠스 연조직염을 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 64세 남자

주소: 고열, 좌측 상완 부종

현병력: 피막성 복막 경화증으로 프레드니솔론 7.5 mg 투여 중 내원 10일 전부터 발생한 고열을 주소로 입원하였으며 특발성 세균성 복막염(spontaneous bacterial peritonitis)으로 진단하였다. 이에 대해 항생제 치료 및 peritonectomy 시행 후 증상이 호전되던 중 입원 56일째 복부 증상은 보이지 않으나 고열과 동정맥루가 있는 좌측 상완의 부종, 통증 및 발열감이 발생하였다.

과거력: 만성 사구체신염으로 내원 20년 전부터 복막투석을 시행하였으며 내원 5년 전 좌측 흉수가 있어 underdialysis를 의심하여 좌측 팔에 동정맥루를 수술하고 continuous cycling peritoneal dialysis로 전환하였으며 내원 1년 전 흉수가 다시 발생하여 혈액 투석으로 전환하였다. 이후 복부 팽만 소견을 보여 피막성 복막 경화증 진단 후에 3주간 프레드니솔론 30 mg (0.5 mg/kg)을 투여하였다. 이후 지속 감량하여 투여 12주 후부터 7.5 mg까지 감량하여 유지 중이었다.

사회력: 음주 및 흡연은 하지 않았고 직업력상 무직으로 이전에 토양에 흔한 노출은 없었으며 조류에 대한 노출 역시 없었다.

가족력: 없음.

신체 검사 소견: 고열 발생 당시 혈압은 130/70 mmHg, 맥박수 108회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.3°C였다. 급성 병색을 띠었으나 의식은 명료했고 두경부 및 흉부 진찰에서 이상소견은 보이지 않았으며 복부 진찰에서 장음이 감소되어 있었다. 좌측 상완은 수포, 부종, 통증 및 압통(Fig. 1A)이 관찰되었다.

검사 소견: 말초혈액 검사에서 혈색소 9.1 g/dL, 백혈구 18,300/μL (호중구 97.6%, 림프구 1.6%, 단핵구 0.7%, 호산구 0.1%), 혈소판 153,000/μL였고, 생화학 검사에서 Na/K/Cl 133/4.3/93 mmol/L, BUN 38.9 mg/dL, creatinine 5.31 mg/dL, 총 단백 4.8 g/dL, albumin 2.5 g/dL, AST/ALT 21/14 IU/L, total bilirubin 0.58 mg/dL를 보였다. C-반응단백은 321.39 mg/L로 증가되어 있었다.

영상의학 소견: 단순 흉부방사선에서 양측의 흉막삼출이 소량 관찰되었으며 단순 복부방사선은 이상소견이 없었다. 좌측 상완에 대해 구획 증후군(compartment syndrome)의 감별을 위해 초음파와 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 시행하였으며 초음파에서 피하부종 및 피하층의 에코 발생도가 증가하여 연조직염이 의심되었으며 MRI에서 농양은 보이지 않으나 피부 및 피하층의 부종 및 앞구획 근육의 전반적인 부종이 관찰되었다(Fig. 2).

치료 및 경과: 혈액 배양 및 좌측 상완 수포의 삼출액에 대해 배양을 시행하였으며 연조직염에 대해 vancomycin을

Figure 1. Skin lesions. (A) Initially, the left forearm shows swelling, a discharge, and a skin defect. (B) The right forearm is red and felt warm. (C) After treatment for 15 days, the swelling and discharge of the left forearm had improved.

Figure 2. Initially, magnetic resonance imaging of the left upper extremity shows extensive circumferential cutaneous and subcutaneous layer swelling with interstitial edema and enhancement (arrowheads) is seen involving the entire left distal upper arm down to the hand (A: sagittal plane, B: transverse plane).

Figure 3. Microscopically, the skin biopsy showed small round microorganisms. (A) PAS stain identifies numerous yeast-form fungi (arrows). (B) GMS stain revealed black organisms - numerous yeasts (arrowheads). PAS, periodic acid-Schiff stain; GMS, Grocott's methenamine silver stain.

신기능에 따라 용량을 조절하여 투여하기 시작했다. 4일간 항생제 투여 후 좌측 상완의 병변 호전은 보이지 않으며 오히려 우측 상완도 발적 및 열감이 발생하여(Fig. 1B) 좌측 상완 병변부에 대해 피부생검을 시행하였다. 증상 발생 5일째

삼출액 및 혈액 배양에서 *C. neoformans*가 동정되었다. 이에 대해 liposomal amphotericin B 5 mg/kg/day를 정주하기 시작했고 병변에 대해 과망간산칼륨 용액으로 소독하였다. Liposomal amphotericin B 투여 후 우측 상완의 병변은 빠르게 호

전을 보였고 이후 확인된 조직 검사에서 *C. neoformans*가 관찰되었다(Fig. 3). Liposomal amphotericin B 투여 1주일 후 시행한 혈액 배양에서 음전되었고 15일간 liposomal amphotericin B 투여 후 좌측 피부 병변 역시 호전 추세(Fig. 1C)를 관찰할 수 있었다.

관해 치료로 liposomal amphotericin B 5 mg/kg/day로 4주간 투여 후 공고 치료로 fluconazole 400 mg/day를 경구로 8주간 투여하고 유지 치료로 fluconazole 200 mg/day를 경구로 8-12개월간 투여하기로 했다. 환자는 재원 중에 관해 치료를 마치고 2주간 공고 치료를 시행 후 병변이 거의 호전되어 외래에서 약을 유지하기로 하고 퇴원했으며 현재 유지 치료 종료 후에 특이증상 없이 경과관찰 중이다.

고 찰

*C. neoformans*는 주로 호흡기를 통해 인체로 들어오게 되며 지난 30년간 AIDS, 장기 이식 이후 거부 반응의 방지를 위한 스테로이드 등 면역 억제제 복용 환자의 증가 등으로 인해 *C. neoformans* 감염의 중요성이 점차 대두되고 있으며 [10], 주로 폐, 중추신경계 등에 증상을 유발하며 그 외 피부, 간, 신장 등을 침범한다[1].

피부 크립토코쿠스증은 국소적 침범(local inoculation)에 의한 일차성 병변으로 발생하거나 다른 크립토코쿠스 감염의 파급에 의한 이차성 피부 병변으로도 발생할 수 있다. Systemic cryptococcosis가 있으면서 발생하는 이차성 피부 병변은 신체의 여러 부위에 다발성으로 모든 양상의 피부 병변이 가능하지만 주로 구진 양상의 피부 병변 형태가 가장 많으며 10-20%에서 발생한다. 일차성 병변의 경우 훨씬 드물며, 전신 침범 없이 단독 병변으로 관찰되고 주로 연조직염(cellulitis), 궤양(ulceration), 특히 표저(whitlow) 양상을 보인다[11]. 본 환자의 경우 호흡기와 중추신경계 등 다른 신체 부위 감염의 징후가 없었고 병변이 상완의 피부만 국한되어 수포 및 연조직염 양상을 보이고 발생 4일만에 우측 상완으로 빠르게 퍼지며 삼출액과 혈액에서 동정되고 조직 검사에서 *C. neoformans*를 보여 cryptococcemia를 동반한 크립토코쿠스 연조직염으로 진단하였다.

피부 크립토코쿠스증은 대개의 경우 폐 또는 중추신경계 등에서 감염 발생 후 전신으로 퍼지는 경우가 많으나 외국의 일부 증례에서는 일차성 피부 크립토코쿠스증이 원인 병

변이 되어 다른 부위로 퍼지는 증례가 있었다. 첫 번째 증례는 신장 이식 환자로 좌측 하지의 일차성 피부 크립토코쿠스증에 대해 치료하던 중 경련이 발생하고 computed tomography (CT)상 처음 진단 당시 관찰되지 않았던 뇌의 파종성 병변이 관찰되어 사망하였다[12]. 또 다른 증례에서는 류마티스 관절염 환자로 좌측 하지의 일차성 피부 크립토코쿠스증에 대해 치료 중에 좌측 상완으로 퍼지는 양상을 보이고 진단 당시에 관찰되지 않았던 단순 흉부방사선상 우측 폐하엽의 병변이 관찰되며 패혈증으로 사망하였다[13]. 본 증례에서는 좌측 상완의 피부 병변 이외의 임상증상은 관찰되지 않았고 cryptococcemia가 발생하여 cryptococcemia에 의한 전신 증상으로 고열이 발생한 것으로 생각되며 우측 상완으로 퍼지는 양상이었으나 항진균제의 신속한 투여로 더 진행하지 않고 회복된 것으로 생각된다. *C. neoformans*의 흔한 감염 병소인 호흡기계 감염 여부에 대해서는 흉부 X-선에서 이상소견이나 호흡기 증상을 보이지 않고 동맥혈 가스 분석(arterial blood gas analysis)에서 PaO₂ 82 mmHg, O₂ saturation 96%로 잘 유지되고 있어 추가 검사를 시행하지 않았고, 중추신경계 감염 동반 여부에 대해서는 뇌척수액 검사를 시행해 보면 정확히 알 수 있겠지만 환자는 cryptococcemia가 동반되어 있어 이러한 경우 뇌척수액 검사 결과와 관계없이 중추신경계 감염에 준하여 치료하는 것을 권고하고 있어 중추신경계 증상이 없는 상태에서 관혈적 검사를 시행하지는 않았다. 본 환자에서는 시행하지 않았지만 다른 신체 부위 침범 여부에 대한 평가를 시행하는 것이 환자의 제반 상태를 확인하는 데 도움이 될 수 있고 정확한 진단 및 치료 방법 및 기간 결정에도 역시 필요할 것으로 사료되며, 호흡기 및 중추신경계 감염뿐 아니라 피부 감염을 통해서도 파종성 병변이 발생할 수 있음을 인지하는 것이 필요하다.

병변 부위의 균 배양을 통해 진단된 *C. neoformans*에 의한 국내의 피부 감염 증례는 다음 표 1과 같다. 국내에서 진단된 증례 중 상완에서 발생한 경우가 가장 많았고 저자들이 과거에 경험한 예(un-published)와 본 증례 역시 상완에서 발생했으며 수포 병변이 푸른색을 보이며 궤양성 병변으로 급속히 진행되는 양상이므로 피부 병변을 자주 확인하여 변화 양상의 추적과 삼출액 배양이 진단에 도움될 것으로 생각된다. 여러 증례에서 보여주는 것처럼 피부에 국한된 크립토코쿠스 감염증은 치료를 거부했던 1예를 제외한 다른 증례들에서 fluconazole이나 itraconazole 등 항진균제로 완치가 되

Table 1. Clinical characteristics of cutaneous cryptococcosis reported in the Korean literature

	Sex/ age	Underlying condition	Site	Skin finding	Treatment	Prognosis
Kim et al. [3]	F/52	Long-term steroid and methotrexate use	Left ear	Erythematous papules, vesicles	Itraconazole and topical flutrimazole for 12 weeks	Improved
Ko et al. [4]	F/72	Iatrogenic Cushing's syndrome	Left forearm	Ulcer	Debridement and fluconazole for 3 months	Improved
Chung et al. [5]	F/18	Not recognized	Lower lip	Granuloma	Itraconazole for 12 weeks	Improved
Kang et al. [6]	F/63	Long-term steroid use	Left forearm	Ulcer	Debridement and fluconazole for 2 months	Improved
Kim et al. [7]	F/72	Long-term steroid use	Left forearm	Ulcer	Fluconazole and itraconazole for 10 weeks	Improved
Jeong et al. [8]	F/52	Not recognized	Right wrist	Ulcer	Itraconazole for 6 weeks	Improved
Jeong et al. [9]	M/70	Chemotherapy for peripheral T-cell lymphoma	Face	Erythematous papules and central crusted nodules	Fluconazole for 1 week	Died (treatment refused)
Our case	M/64	Long-term steroid use	Left forearm	Bluish erythematous vesicle and ulcer	Liposomal amphotericin B for 4 weeks and fluconazole 400 mg/day for 8 weeks and fluconazole 200 mg/day for 12 months	Improved

로 의심될 경우 적극적인 치료를 시행하는 것이 중요하다.

2010년 Infectious Diseases Society of America (IDSA)의 cryptococcal disease에 대한 치료 지침에서는 중추신경계 감염이 배제되고 cryptococcemia가 동반되지 않고 면역 저하의 위험 인자가 없는 일차성 피부 크립토크스혈증의 경우 fluconazole을 6-12개월간 사용하기를 권고하고 있다. 하지만 이 증례에서처럼 cryptococcemia가 동반된 경우에는 중추신경계 감염에 준하여 치료하도록 권고하고 있다. 이에 따르면 관해 치료 방법으로는 amphotericin B deoxycholate/liposomal amphotericin B/amphotericin B와 flucytosine 병합 요법, liposomal amphotericin B/amphotericin B의 단독 요법을 추천하고 있으며 이후 fluconazole로 공고 치료 및 유지 치료를 추천하고 있다[14]. 투석 중인 환자에서 liposomal amphotericin B는 약물의 분포가 적게 이루어지고 혈청에서의 약물의 농도가 높아 혈액 투석의 순환 시간 동안에도 지속적으로 좀 더 높은 농도를 유지할 수 있어[15] 본 환자에서는 liposomal amphotericin B 단독 요법으로 관해 치료를 시행하였고 이후 fluconazole로 공고 치료를 시행 후 유지 치료를 하여 완치되었다.

Cryptococcemia를 동반한 크립토크스 연조직염은 적절

한 항진균제 사용으로 완치될 수 있으므로 특히 면역저하자에서 연조직염에 대한 진단과 치료 시 세균뿐만 아니라 *C. neoformans*와 같은 진균에 의해 발생할 수 있음을 염두에 두고 접근해야 하며 cryptococcemia 분리 시 치료 방침이 다르므로 반복적인 혈액 배양 및 다른 신체 부위의 전이성 감염이 동반되었는지 확인하는 것이 필요하다.

요 약

일반적으로 피부에 연조직염의 증상을 보일 때 많은 경우에 세균성 연조직염을 생각하고 치료하는 경향이 있으나 스테로이드 등의 면역 억제제를 사용하거나 면역이 저하되어 있는 환자의 경우, 그리고 면역 저하 요인이 없지만 항생제에 치료 반응이 낮을 경우에는 진균에 의한 감염의 가능성을 고려해야 한다. 이때 정확한 진단을 위해 피부 조직 생검 등의 추가적인 검사가 필요하고 또한 혈액 배양과 latex agglutination test 역시 도움될 수 있으며, 검사 결과에 따라서 항진균제 사용을 고려하는 것이 중요하다.

중심 단어: 크립토코쿠스네오포르만스; 연조직염; 면역약
화숙주; 혈액 투석

REFERENCES

1. Sabiiti W, May RC. Mechanisms of infection by the human fungal pathogen *cryptococcus neoformans*. *Future Microbiol* 2012;7:1297-1313.
2. Baer S, Baddley JW, Gnann JW, Pappas PG. Cryptococcal disease presenting as necrotizing cellulitis in transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009;11:353-358.
3. Kim YG, Kim HW, Park HC, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Primary cutaneous cryptococcosis mimicking herpes zoster. *Korean J Dermatol* 2013;51:343-347.
4. Ko YJ, Hong MH, Park CM, Moon HW, Hur M, Yun YM. Primary cutaneous cryptococcosis in a patient with iatrogenic Cushing's syndrome: a case report and review of the literature. *Korean J Clin Microbiol* 2012;15:70-73.
5. Chung WG, Park J, Park YK, Lee KH. A case of cutaneous cryptococcosis resembling verrucous granuloma. *Korean J Med Mycol* 2002;7:42-46.
6. Kang HY, Kim NS, Lee ES. Primary cutaneous cryptococcosis treated with fluconazole. *Korean J Dermatol* 2000;38:838-840.
7. Kim DH, Kim M, Kim SJ, Lee SC, Won YH. A case of primary cutaneous cryptococcosis in a patient with iatrogenic Cushing's syndrome. *Korean J Med Mycol* 1998;3:195-199.
8. Jeong MC, Park SH, Kim KJ, Kang HJ. Primary cutaneous cryptococcosis treated with itraconazole. *Korean J Med Mycol* 1998;3:63-66.
9. Jeong KB, Kim HC, Park JW, Choi JS, Kim KH. A case of cutaneous cryptococcosis clinically mimicking keratoachanoma. *Korean J Med Mycol* 2001;6:174-178.
10. Pukkila-Worley R, Mylonakis E. Epidemiology and management of cryptococcal meningitis: developments and challenges. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:551-560.
11. Neuville S, Dromer F, Morin O, et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis* 2003;36:337-347.
12. Van Grieken SA, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Van Bleyenbergh P, Verleden GM. Primary cryptococcal cellulitis in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:285-289.
13. Lu HC, Yang YY, Huang YL, et al. Disseminated cryptococcosis initially presenting as cellulitis in a rheumatoid arthritis patient. *J Chin Med Assoc* 2007;70:249-252.
14. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:291-322.
15. Heinemann V, Bosse D, Jehn U, et al. Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B (Ambisome) in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1275-1280.