

면역적격 환자에서 발생한 폐 크립토크스증 5예

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 의과학연구소*
오현정 · 최민영 · 김수현 · 송은미 · 백두현 · 김지혜
류연주 · 천은미 · 이진화 · 장중현 · 심성신*

= Abstract =

Five Cases of Pulmonary Cryptococcosis in Immunocompetent Patients

Hyun Jung Oh · Min-Young Choi · Soo-Hyun Kim · Eun Mi Song
Doo Hyun Baek · Ji Hye Kim · Yon Ju Ryu · Eun-Mi Chun
Jin Hwa Lee · Jung Hyun Chang · Sung Shine Shim*

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, and Radiology,*
Ewha Medical Center and Ewha Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine

Cryptococcal infections occur frequently in patients with cell-mediated immune deficiency, such as acquired immune deficiency syndrome, organ transplants, hematologic malignancy patients and immunocompromised patients who receiving cancer chemotherapy or corticosteroid therapy. In these conditions, cryptococcosis can cause serious infections requiring systemic antifungal therapy such as meningoencephalitis and sepsis. However, pulmonary cryptococcosis in immunocompetent hosts may have self-limited course and improve without treatment. We experienced various pulmonary manifestations of pulmonary cryptococcosis in five immunocompetent patients. We diagnosed three cases of isolated pulmonary cryptococcosis and two cases of disseminated cryptococcosis involving lungs. All cases were treated with intravenous injection of amphotericin B during hospital care, and maintained with oral fluconazole after discharge. During the follow-up, clinical symptoms and radiologic features were markedly improved.

KEY WORDS : Cryptococcosis, pulmonary · *Cryptococcus neoformans* · Immunocompetence.

서 론

크립토크스(*Cryptococcus neoformans*)는 피막을 가진 효모균의 형태로 자연에 산재되어 있으면서 사람

교신저자 : 류연주, 158-710 서울 양천구 목동 911-1
이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실
전화 : (02) 2650-2840 · 전송 : (02) 2650-2559
E-mail : medyon@ewha.ac.kr

에게 기회감염을 일으키는 진균이다¹⁾. 이 균에 의한 감염은 세포매개 면역이 결핍되어 있는 후천성 면역결핍증 환자에서 주로 발생하고, 그 외에도 장기이식, 혈액암, 항암 화학요법 환자에서와 같이 면역이 저하된 상태에서 잘 발생한다²⁾. 폐 침범은 15~20% 정도에서 나타나는데, 폐 크립토크스증은 정상면역 기능을 가진 환자들에게서도 발생하며 무증상으로 나타날 수 있고 자연적으로 치유되어 치료를 필요로 하지 않는 경우도 있다^{3,4)}. 하지만 일부에서는 뇌수막염이나 패혈증과 같

은 치명적인 전신감염을 초래할 수 있어, 중추신경계 감염 동반 여부에 대한 확인과 적절한 치료가 필요하다.

저자들은 정상 면역을 가진 환자들에서 가슴방사선 사진 상 다양한 폐질환 양상으로 발병한 폐 크립토코쿠스증 5예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 증례 1

49세 남자가 내원 2개월 전부터 시작된 호흡 곤란, 마른 기침 주소로 내원하였다. 5년 전 중단한 40갑년의 흡연자로, 폐결핵으로 치료받은 과거력이 있었다. 내원 당시 신체검사에서 활력징후는 안정적이었고, 청진에서 우폐야의 거친 호흡음이 들렸다. 말초혈액 검사에서 혈색소 13.5 g/dL, 백혈구 $11.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ (호중구 81.8%), 혈소판 $382 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었고, 종양 표지자 검사에서 CEA 2.6 ng/mL, NSE 6.9 ng/mL으로 정상 범위였다. ESR 90 mm/hr, CRP 3.5 mg/dL로 상승되어 있었으며, 객담검사에서 배양된 균은 없었다. 단순가슴방사선사진

과 흉부 컴퓨터단층촬영에서 우폐야 하부에 6 cm 크기의 폐암이 의심되는 종괴가 관찰되었고(Fig. 1), 이에 대한 경피적 세침 조직검사를 시행하여 크립토코쿠스 폐렴으로 진단하였다. 치료는 Amphotericin B를 정주하여 0.5 mg/kg/일로 4주 간 총 636 mg 투여하였고, flucanazole 400 mg/일 경구 투약으로 바꾸어 5개월 간 유지하였다.

2. 증례 2

23세 여자가 내원 15일 전부터 복부 통증, 발열 및 오한 지속되고 15일 동안 5 kg의 체중감소 있어 내원하였다. 비흡연자이고, 과거력에서 특이사항 없었다. 내원 당시 신체 검사에서 활력징후는 안정적이었으나 급성병색을 보였고, 청진에서 호흡음은 정상이었으나 복부 진찰에서 배꼽 주변으로 압통을 호소하였다. 우측 빗장 위오목에서 압통이 없는 1.0×1.0 cm 크기의 부드럽고 움직임 가능한 결절이 촉진되었다. 말초혈액 검사에서 혈색소 10.2 g/dL, 백혈구 $13.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (호중구 78%), 혈소판 $325 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었고, ESR 105 mm/hr, CRP 6.2 mg/dL로 상승되어 있었다. 객담 결핵균 및 배양

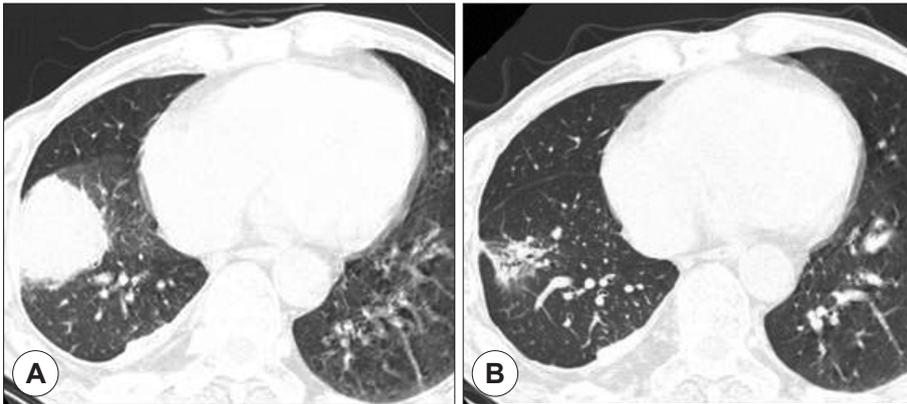


Fig. 1. CT findings of Case 1. A : At admission, about 6cm sized spiculated margined lung mass is observed in RLL. B : After 6 months of treatment, mass-like lesion had been improved.



Fig. 2. CT findings of Case 2(disseminated cryptococcosis). A : There are scattered nodules in both lungs. B : Multiple variable sized low attenuated lesions are scattered in the enlarged spleen & liver. C : Conglomerate lymph nodes are noted in the porta hepatis, portocaval area.

검사서 동정된 균은 없었다. 흉부 컴퓨터단층촬영에서 양쪽 폐야에 다수의 결절들과 종격동 및 우측 빗장 위오목에 림프절 비대가 관찰되었고(Fig. 2A), 복부 컴퓨터단층촬영에서 간과 비장에 다수의 결절들과 함께 복강에 중심괴사를 동반한 다수의 림프절들이 관찰되었다(Fig. 2B, C). 입원 중 38.1℃의 발열을 동반한 복부의 통증을 호소하여 정주로 항생제 투여하였고, 컴퓨터단층촬영 후 결핵성 복막염을 의심하여 항결핵제 투약을 시작하였다. 이후 우측 빗장위오목의 경부림프절에 대하여 절제조직검사를 시행하였고, 파종성 크립토코쿠스 감염으로 진단하였다. 치료는 Amphotericin B를 0.5 mg/kg/일로 45일간 정주하여 총 1,018 mg 투여하였고, fluconazole 200 mg/일 경구 투약으로 바꾸어 유지하였다.

3. 증례 3

48세 여자가 내원 5일 전부터 마른 기침이 지속되어 내원하였다. 과거력에서 15년 전 고혈압과 당뇨, 만성 신부전으로 진단받고 투약 중이며, 비흡연자였다. 내원 당시 활력징후는 안정적이었고, 신체검사서 호흡음은 정상이었으며 복부에서도 이상 소견은 없었다. 말초혈액 검사서 혈색소 10.3 g/dL, 백혈구 $9.4 \times 10^3/uL$ (호중구 74.3%), 혈소판 $272 \times 10^3/uL$ 이었고, 생화학 검사서 BUN 54.0 mg/dL, Creatinine 3.7 mg/dL로 상승되어 있었다. ESR 2 mm/hr, CRP <0.3 mg/dL로 정상 범위였고, 객담 검사서 배양된 균은 없었다. 단순가슴방사선사진과 흉부 컴퓨터단층촬영에서 우폐야 하부에 흉막과 인접하여 다수의 경화 소견이 관찰되어 만성 기질화성 폐렴이 의심되었으며(Fig. 3), 경기관지 폐 조직

검사를 통하여 크립토코쿠스 폐렴으로 진단하였다. 치료는 Ambisome(Amphotericin B의 리포솜 형태)를 4 mg/kg/일로 정주하여 2주간 투여하였고, 이후 fluconazole 200 mg/일 경구 투약으로 바꾸어 12개월간 유지하였다.

4. 증례 4

55세 여자가 내원 수개월 전부터 소화 불량 및 복부 불편감이 지속되어 내원하였다. 과거력에서 특이사항은 없었으며 비흡연자였다. 내원 당시 체온 38.4℃였고 급성 병색을 보였으며, 복부 신체검사서 압통 등의 이상 소견은 없었다. 말초혈액 검사서 혈색소 12.3 g/dL, 백혈구 $9.1 \times 10^3/uL$ (호중구 64.1%), 혈소판 $333 \times 10^3/uL$ 이었고, ESR 27 mm/hr, CRP 11.8 mg/dL로 상승되어 있었다. 흉부 컴퓨터단층촬영에서 우측 종격동, 좌측 폐문부 등에서 괴사를 동반한 림프절들과 함께 양 폐야에 다수의 작은 결절들이 관찰되었다. 복부 전산화 단층 촬영에서 복강 내에 크기가 증가된 다수의 림프절들이 관찰되었고, 췌장 상부 주위의 비대된 림프절(3.7 cm 크기)에서 복부초음파 유도하에 조직검사를 시행하여 크립토코쿠스 감염으로 진단하였다. 치료는 Amphotericin B IV 0.7 mg/kg/일로 2주간 총 560 mg 투여한 후 fluconazole 400 mg/일 경구 투약으로 바꾸어 5개월간 유지하였다.

5. 증례 5

81세 여자가 내원 2개월 전부터 기침, 가래 증상 지속되어 지역병원에서 약물 치료하였으나 호전되지 않았고, 타병원에서 시행한 흉부 컴퓨터단층촬영에서 결

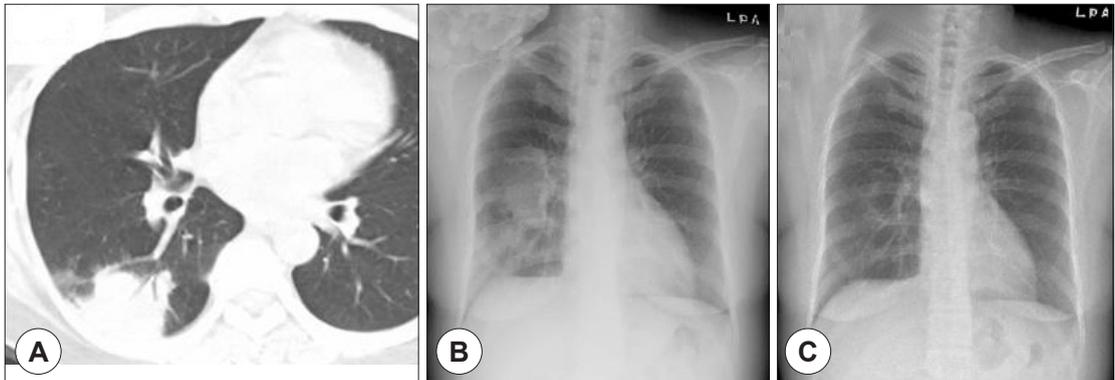


Fig. 3. CT findings of Case 3. A : Multifocal patchy consolidation is seen in RLL subpleural area. B : At admission, chest X-ray shows mass-like opacity and consolidation in RLL. C : After 6 months of treatment, the pneumonic consolidation had been markedly improved.

핵 또는 진균 감염이 의심되어 전원되었다. 진도에서 거주하며 농부 직업력을 가진 환자로 가금류 접촉이나 해외 여행력은 없었으며, 2년 전 고혈압으로 진단 받고 약 복용 중이었다. 내원 당시 활력징후는 안정적이었으나 급성 병색을 보였고, 신체검사상 양쪽 폐하부에서 수포음이 청진되었다. 말초혈액 검사에서 혈색소 12.6 g/dL, 백혈구 $5.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (호중구 84.1%), 혈소판 $234 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었고, ESR 30 mm/hr, CRP 5.64 mg/dL로 상승되어 있었다. 종양 표지자 검사에서 CEA 3.5 ng/mL, NSE 11.5 U/mL로 정상 범위였으며, 객담 결핵균 및 배양 검사에서 동정된 균은 없었다. 단순가슴방사선사진과 흉부 컴퓨터단층촬영에서 양측 폐야에 다수의 결절 및 경화 소견이 보였고(Fig. 4), 이에 대하여 경피적 세침 폐 조직검사를 시행하여 크립토코쿠스 폐렴으로 진단하였다. 치료는 Amphotericin B 정주하여 2주간 총 580 mg 사용한 후 fluconazole 400 mg/일 경구 투약으로 바꾸어 14개월간 유지하였다.

상기 5 증례

들 중에 증례 1, 3, 5의 3예에서 단독으로 폐를 침범

한 크립토코쿠스 폐렴으로 진단하였고, 증례 2, 4에서는 흉부와 복부에 걸친 다수의 림프절 종대를 동반한 크립토코쿠스 감염으로 진단하였다. 4예에서 뇌척수액 검사를 시행하였고 결과는 모두 음성이었으며, 혈청 및 뇌척수액 크립토코쿠스 항원 검사도 모두 음성 결과를 나타내었다(Table 1). 공통적인 조직검사 소견은 다핵의 거대세포를 포함한 만성 육아종성 염증으로, 크립토코쿠스가 원인균으로 확인되었다(Fig. 5). 치료는 5예 모두 입원기간 중에 amphotericin B를 정주 투여하였고, 퇴원 후 fluconazole을 경구로 유지하였다. 이후 외래 추적관찰 하면서 치료한 후 방사선 사진 및 임상적 호전을 보였으며, 추적기간 중 재발은 없었다.

고 찰

크립토코쿠스(*Cryptococcus neoformans*)는 전 세계적으로 분포된 진균으로, 주로 비둘기를 포함한 다른 조류들의 분비물에서 발견되며 사람에게 감염을 일으킨다¹⁾²⁾. 크립토코쿠스 감염은 주로 T세포 매개 면역이 결

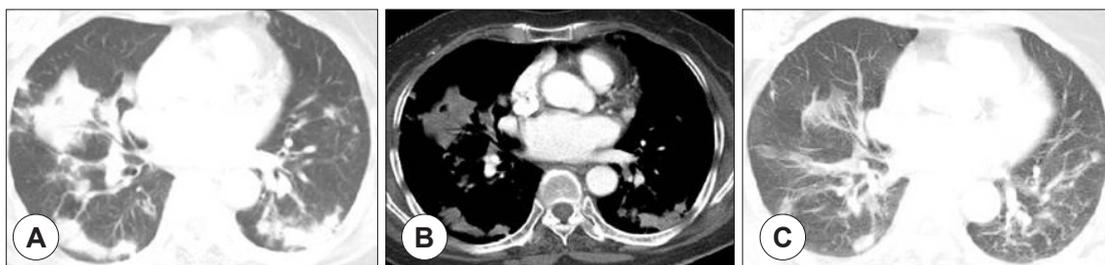


Fig. 4. CT findings of Case 5. A, B : Multiple nodules and consolidations are noted in both lungs. C : After 6 months of treatment, multiple nodular lesions had been decreased.

Table 1. CSF findings and Cryptococcal antigen detection results of five cases

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
CSF involvement	-	No	No	No	No
CSF analysis	Not performed				
RBC, $\times 10^3/\mu\text{L}$		0	0	0	8000
WBC, $\times 10^3/\mu\text{L}$		0	0	0	8
Neutrophil(%)		0	0	0	0
Lymphocyte(%)		0	0	0	0
Protein(mg/dL)		20	24	19	277
Glucose(mg/dL)		62	67	78	68
CSF culture		-	-	-	-
Cryptococcal antigen					
Blood	Not performed	-	-	-	-
CSF		-	-	-	-

CSF : cerebrospinal fluid

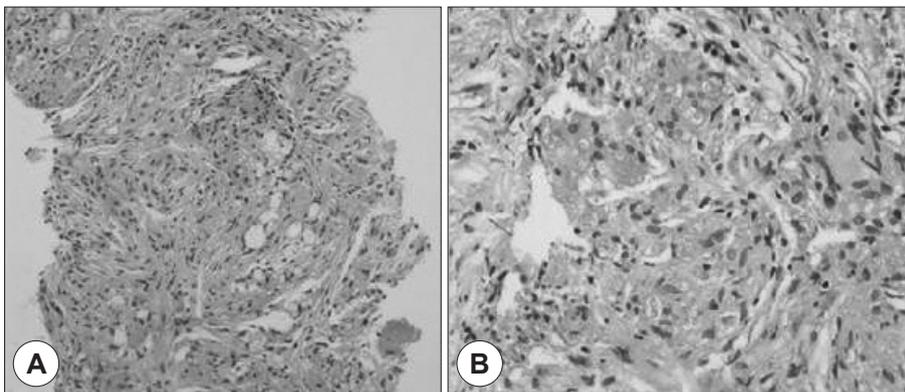


Fig. 5. Pathologic findings of cryptococcosis. A : Chronic granulomatous inflammation with multinucleated giant cells ($\times 200$). B : PAS staining shows positive *Cryptococcus* organisms in the giant cells ($\times 400$).

핍된 환자에서 발생하는데, 특히 후천성 면역결핍증 환자와 이식과 관련되어 면역이 억제된 환자에서 잘 발생한다. 스테로이드 치료와 항암치료가 감염의 유발요인이 되며, 육아종, 당뇨 환자에서도 발생률이 증가하는 것으로 알려져 있다^{2,3)}. 하지만 폐 크립토크스증은 정상 면역 기능을 가진 환자들에게서도 발생하며 무증상으로 나타날 수 있고 자연적으로 치유되어 치료를 필요로 하지 않는 경우도 보고되었다²⁾. 국내에서 폐 크립토크스증은 폐결핵이나 폐암으로 잘못 진단되는 경우가 많은데⁴⁾, 본 증례들 역시 면역저하를 가져오는 기저질환 및 약물 복용력이 없는 환자에서 폐 크립토크스증이 다양한 방사선학적 소견을 보여서 여러 폐질환과 감별이 필요했다.

크립토크스증에 의한 폐 침범은 드물고, 파종성 크립토크스증 감염 환자에서도 진단 당시에 10% 미만에서만 임상적으로 뚜렷한 폐감염을 보인다⁴⁾. 폐 크립토크스증은 1/3 정도가 무증상으로 대부분 증상이 없거나 경미하나, 때때로 고열, 난치성의 기침, 흉통 등의 심한 증상으로 나타나서 수 일에서 수 주 동안 지속될 수 있으며, 호흡부전을 동반한 중증폐렴이나 특히 중추신경계로의 파종성 감염을 일으킬 수 있다⁵⁾. 폐 크립토크스증은 방사선 소견에서 다양한 양상으로 나타나는데, 면역이 정상인 환자에서는 폐 결절이 가장 흔하고, 단일 결절이 다수의 결절보다 더 흔하게 나타난다⁶⁾. 결절들은 폐실질의 10% 미만을 침범하며 주로 중, 상 폐야에 분포하게 된다. 광범위한 경결, 침윤성 종괴, 림프절 종대, 흉수, 공동은 면역이 저하된 환자에서만 주로 나타나는 소견이다⁵⁻⁷⁾. 본 증례들의 방사선 소견에서, 증례 1은 단

일 종괴로 폐암을 의심하였고, 증례 2는 발열과 함께 경부, 흉부, 복부에 다수의 림프절 종대로 나타나서 결핵 감염을 생각했던 경우이다. 증례 3은 경화 소견으로 기질화성 폐렴을 의심하였으며, 증례 4는 다수의 폐 결절과 흉복부 림프절 비대로, 증례 5는 양측 폐야에 다수의 폐결절과 종괴로 나타나서 폐결핵이나 전이성 종양으로 의심하였다.

폐 크립토크스증의 병리학적 진단은 주로 배양검사와 조직검사로부터 크립토크스 균체를 확인함으로써 내릴 수 있다. 하지만 배양이 어려워 많은 경우 조직검사를 통한 진단을 필요로 하는데, Gomori methanamine silver 염색과 Periodic Acid-Schiff 염색을 포함하여 피막을 염색하는 mucicarmine 염색이 진단적이다. 뇌막염이 동반된 경우 뇌척수액을 india ink 염색을 이용하여 검사하면 특이도가 높으며, 혈청이나 뇌척수액의 크립토크스 항원 검사는 민감도와 특이도가 100%에 가깝다⁴⁾.

정상면역 환자에서 폐의 침범이 없는 무증상의 크립토크스 폐 감염은 자연적으로 치유되는 경우가 보고되었으며, 이에 해당하는 대부분의 환자들에 대해서는 치료를 하지 않고 경과관찰을 한다. 하지만 뇌수막염이나 파종성 감염이 동반될 때에는 중증의 치명적인 합병증이 발생할 수 있으므로⁸⁾, 증상이 있는 모든 환자에서는 동반된 중추신경계 감염을 배제하기 위해서 뇌척수액 검사의 시행이 필요하다⁹⁾. 혈청 크립토크스 항원은 질병 활성도 및 전체 균체의 양을 반영하는 지표가 되며⁸⁾, 미국감염학회지침에서도 혈청 항원이 양성일 때에는 심부 조직 침범과 파종성 감염의 가능성이 높음

을 언급하고 있어, 면역적격으로 증상이 있는 환자는 혈청 크립토코쿠스 항원 검사를 시행할 것을 권고하고 있다¹⁰⁾.

환자가 임상적으로 심한 증상을 나타내거나 중증 감염이 발생할 위험도가 높은 경우에는 항진균제 치료를 시작해야 하며, 이로써 증상을 빠른 시일 내에 호전시키고 사망률을 감소시킬 수 있다⁸⁾. Fluconazole은 후천성 면역결핍증이 아닌 정상면역 환자에서 크립토코쿠스증에 효과적으로 사용되며³⁾, 뇌수막이나 다른 기관의 침범이 없는 폐 크립토코쿠스증에서 경도에서 중등도의 증상을 나타날 때 fluconazole 200~400 mg/일로 6~12개월간 치료해야 한다¹⁰⁾. Amphotericin B는 독성 때문에 사용에 제한이 있지만, 경구 azole치료가 불가능할 때, 또는 폐질환이 심하거나 진행성일 때 사용이 권고되며 0.4~0.7 mg/kg/일로 총 용량 1,000~2,000 mg이 되도록 한다¹⁰⁾. 중추신경계 침범이 있는 면역적격 환자들의 표준치료는 amphotericin B 0.7~1 mg/kg/일에 flucytosine 100 mg/kg/일을 병합하여 6~10주간 사용하는 것이다. 대체치방으로는 amphotericin B 0.7~1 mg/kg/일과 flucytosine 100 mg/kg/일을 2주간 사용한 후 fluconazole을 400 mg/일로 적어도 10주간 유지하는 치료가 있다¹⁰⁾.

폐 크립토코쿠스증은 면역적격 환자에게서 다양한 방사선학적 소견으로 발현될 수 있으므로, 일반적인 항생제 치료에 반응이 낮거나 합병증을 동반할 때 감별진단으로 고려되어야 한다. 저자들은 흉부 컴퓨터단층촬영 소견에서 다양한 양상으로 보여 폐암 혹은 전이성 폐암, 폐결핵, 간질성 폐렴 등의 폐질환과 감별이 필요했던 폐 크립토코쿠스증을 경험하였고, 모든 증례에서 양호한 임상경과를 보여서 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

폐 크립토코쿠스증은 최근 스테로이드 제제를 포함한 면역억제제의 사용으로 그 발생이 증가하고 있으며, 면역적격 환자들에게서 발생할 수 있다. 일부에서는 뇌수막염이나 패혈증과 같은 치명적인 전신감염을 초래할 수 있어, 이에 대한 진단 및 적절한 치료가 중요하다. 본 증례에서는 면역저하의 증거가 없는 환자들에서 다양한 폐질환의 양상으로 발병한 폐 크립토코쿠스증 5예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

■ 감사의 글

본 증례 보고에 있어 많은 도움을 주신 호흡기내과 류연주 교수님과 김지혜 선생님, 영상의학과 심성신 교수님께 감사의 글을 전합니다.

중심 단어 : 폐 크립토코쿠스증 · 크립토코쿠스 네오포르만스 · 면역적격.

References

- 1) Sarosi GA : *Cryptococcal lung disease in patients without HIV infection. Chest* 1999 ; 115 : 610-611
- 2) Cheon WS, Eom KS, Yoo BK, Jang SH, Bahn JW, Kim DG, et al : *A case of pulmonary cryptococcosis by capsule deficient Cryptococcus neoformans. Korean J of Intern Med* 2006 ; 21 : 83-87
- 3) Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, Ryu JH : *Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. Chest* 2003 ; 124 : 2143-2147
- 4) Park JC, Kim HT, Jeung H, Park JH, Choi JH, Kim HT, et al : *Various pulmonary manifestations of the cryptococcal pneumonia in the three immunocompetent patients. Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2001 ; 50 : 359-366
- 5) Lee KH, Chang UI, Kim HW, Kim GS, Kim SK, Yoo JY, et al : *Acute respiratory failure associated with cryptococcal pneumonia and disseminated cryptococcosis in an AIDS patient. Korean J of Intern Med* 2006 ; 21 : 39-42
- 6) Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH : *Pulmonary cryptococcosis : CT findings in immunocompetent patients. Radiology* 2005 ; 236 : 326-331
- 7) Lee WY, Wu JT, Jengcm, Hsu CY, Liu JS, Wang YC, et al : *CT findings of pulmonary cryptococcosis : a series of 12 cases. Chin J Radiol* 2005 ; 30 : 319-325
- 8) Nunez M, Peacock JE, Chin R : *Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent host- Therapy with oral fluconazole : A report of four cases and a review of the literature. Chest* 2000 ; 118 : 527-534
- 9) Aberg JA : *Pulmonary cryptococcosis in normal hosts : Treat or observe. Chest* 2003 ; 123 : 2049-2051
- 10) Sang MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al : *Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 710-718