

정상 면역기능을 가진 환자에서 발생한 폐크립토코쿠스증 1례

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실,
진단 방사선학교실¹, 병리학교실²

최우영 · 김경찬 · 김현숙 · 성명준 · 현대성 · 이상채 · 정경재¹ · 배종엽²

A Case of Pulmonary Cryptococcosis in an Immunocompetent Patient

Woo Young Choi, M.D., Kyung Chan Kim, M.D., Hyun Sook Kim, M.D.,
Myung Jun Seong, M.D., Dae Sung Hyun, M.D., Sang Chae Lee, M.D.,
Kyung Jae Jung, M.D.¹, Jong Yup Bae, M.D.²

*Department of Internal Medicine, Department of Radiology¹, Department of Pathology²
Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : Pulmonary cryptococcosis is an uncommon disease caused by the inhalation of *Cryptococcus neoformans*. Cryptococcal infection can disseminate through the blood which lead frequently to meningoencephalitis, especially in patients with profound cellular immune deficiency such as human immunodeficiency virus infection. Here, we report a case of pulmonary cryptococcosis in a 60-year-old male patient who was immunocompetent and had no apparent predisposing factors such as organ transplantation, prolonged corticosteroid treatment, hematologic malignancy and diabetes. Radiologic examination revealed air-space consolidation and nodules with cavitations. Many yeasts with capsules were found in specimens obtained through percutaneous needle aspiration. Based on these features, the patient was diagnosed as pulmonary cryptococcosis and underwent the treatment with antifungal agent, fluconazole, for 6 months which resulted in improvement of clinical manifestation.

Key Words : Fluconazole, Immunocompetent, Pulmonary cryptococcosis

서 론

크립토크쿠스는 자연계에 널리 존재하며 토양이나 비둘기와 같은 조류의 분변에서 쉽게 발견되며, 건조하게 되면 피막(capsule)을 소실하고 분무화(aerosol)하므로 사람에게 흡입에 의한 감염을 일으킨다[1]. 정상 면역기능을 가진 경우 감염이 국소적으로 나타날 수 있지만, 후천성면역결핍증후군(AIDS)과 같은 T세포 매개 면역반응이 결핍된 경우 감염이 전신으로 파급되어 뇌수막염을 일으킨다[2].

크립토크쿠스증은 HIV(human immunodeficiency virus) 항체가 음성인 경우에도 드물게 발생할 수 있는데, 장기이식 후 면역억제 상태, 장기간 스테로이드 치료를 받은 경우 또는 항암화학요법을 받은 경우 선행요인이 될 수 있다[2]. 그 외 호지킨림프종과 같은 혈액암, 유육종증, 당뇨병, 간경변, 임신 등에서도 감염의 빈도가 증가한다. 그러나 HIV 항체가 음성인면서 크립토크쿠스증이 발생한 환자의 약 20%에서는 선행요인이 발견되지 않는다[2]. 국내에서도 선행요인 없이 정상 면역기능을 가진 사람에게서 폐에 국한되어 발생하는 크립토크쿠스증의 보고는 드문 것으로 보고되고 있다[3-5].

저자들은 선행요인 없이 정상 면역기능을 가진 60세 남자에서 발생한 폐크립토크쿠스증 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 양O승, 60세, 남자

주소 : 기침

현병력 : 환자는 평소 동반질환 없이 지내오다가 입원 1개월 전부터 마른 기침이 발생하였다. 입원 2주일전 개인 의원에서 폐렴을 의심하여 항생제를 투약하였으나 호전이 없었다. 당시에는 객담이나 객혈은 동반되지 않았으며 열감도 호소하지 않았다. 이후 기침이 계속 지속되어 외래를 통하여 입원하였다.

과거력 : 결핵, 고혈압, 당뇨, 간경변, 악성종양 등의 병력은 없었다.

직업력 및 사회력 : 공사장 인부로서 음주력은 최근 10년간 매일 소주 1-2병씩 마셨으나 알코올 중독 증상은 없었다고 하며, 흡연력은 하루 1갑의 담배를 40년간 피운 병력을 가지고 있었다.

이학적 검사소견 : 입원당시 체온은 36.8℃, 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 68회/분, 호흡수는 18회/분이었다. 환자의 의식은 명료하였고 전신상태는 양호하였으며 두부 및 경부에서는 이상소견이 없었다. 심음은 정상이었으며, 흉부 청진에서 좌측 폐야에서 수포음이 들렸다. 복부에서 간이나 비장의 종대는 없었으며 사지에서 부종이나 떨림 현상은 관찰되지 않았다. 신경학적 검사에서 경부강직은 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 입원당시 말초 혈액검사 결과는 백혈구수 13,100/ μ L (호중구 71.5%, 림프구 17.3%, 호산구 0.9%), 혈색소 11.3 g/dL, 적혈구 용적을 32.7%, 혈소판수 407,000/ μ L이었으며 적혈구침강속도는 65 mm/hr이었다. 소변검사, 혈청 전해질 수치, 간기능검사 및 신장기능검사는 정상이었으나 혈청 단백질 7.7 g/dL, 혈청 알부민 2.9 g/dL으로 알부민 수치가 감소되어 있었다. 대기 중에서 시행한 동맥혈가스분석 결과 pH 7.414, Pco₂ 33.3 mmHg, Po₂ 78.8 mmHg, HCO₃⁻ 20.8 mEq/L, 산소포화도 95.9% 이었다. 면역혈청 검사에서 HBs 항원은 음성, HBs 항체는 양성, HIV 항체는 음성이었다. CEA(carcinoembryonic antigen) 4.1 ng/mL, CRP(C-reactive protein) 98.4 mg/L이었고 혈청내 크립토크쿠스 항원은 1:256으로 양성이었으며 IgG가 2,294 mg/dL로 증가되어 혈청 면역전기이동검사를 시행한 결과 다세포군 감마글로불린병증 소견을 보였다. 객담 항산균 및 먹물검경(India ink) 도말검사는 음성이었으며 객담 배양검사에서도 항산균이나 진균은 자라지 않았다. 뇌척수액 검사에서 적혈구 0-1/고배율, 백혈구 1/ μ L, 단백질 22 mg/dL, 포도당 53 mg/dL, 항산균 및 먹물검경 도말검사 음성이 나왔다.

방사선학적 검사소견 : 입원 당시 시행한 흉부

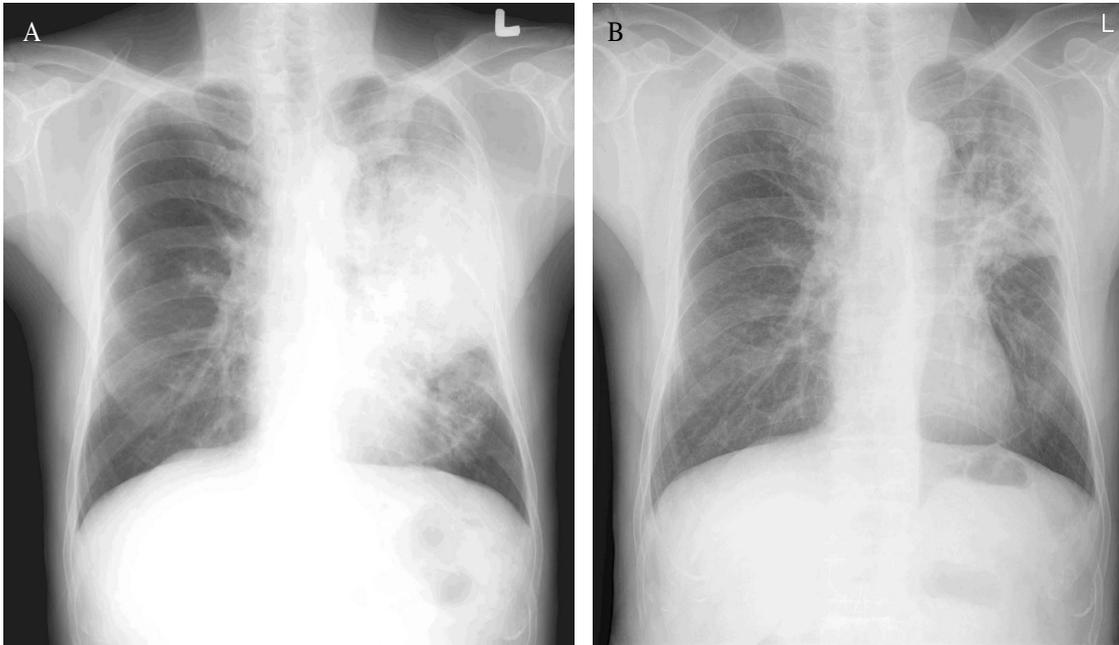


Fig. 1. Simple X-ray findings in a patient with pulmonary cryptococcosis. (A) Chest PA shows a large patchy air-space consolidation in left upper lobe. (B) Chest PA after six months reveals marked decrease in extent of air-space consolidation in left upper lobe and left major fissure has moved upwardly.

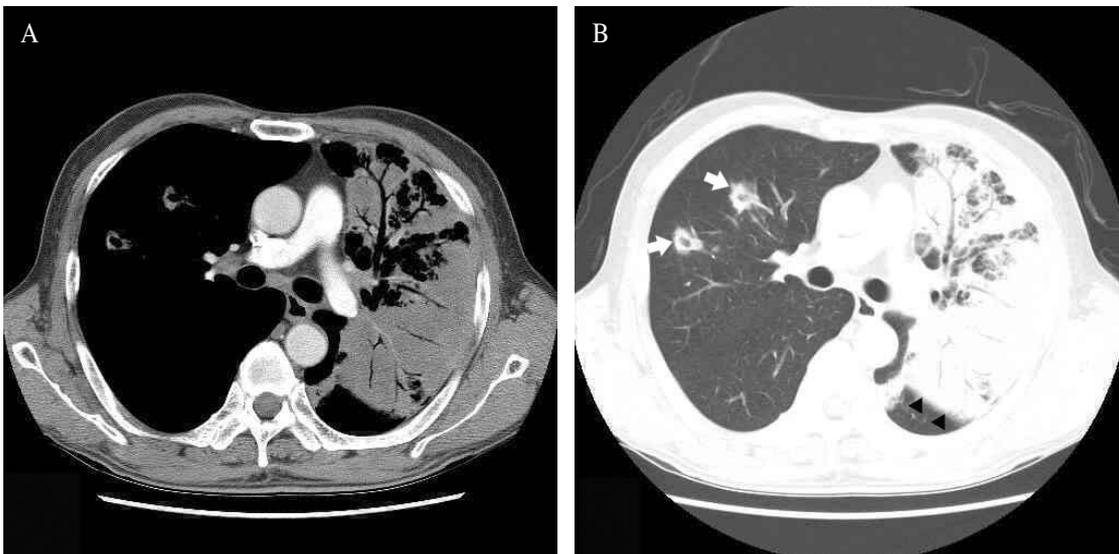


Fig. 2. Computed tomographic (CT) findings in a patient with pulmonary cryptococcosis. Initial mediastinal (A) and lung (B) window setting CT images show patchy dense air-space consolidations in left upper lobe. Fissural bulging (black arrowheads in B) represents volume expansion of the lesion. A couple of poorly defined nodules showing cavitations are scattered in right upper lobe (white arrows in B).

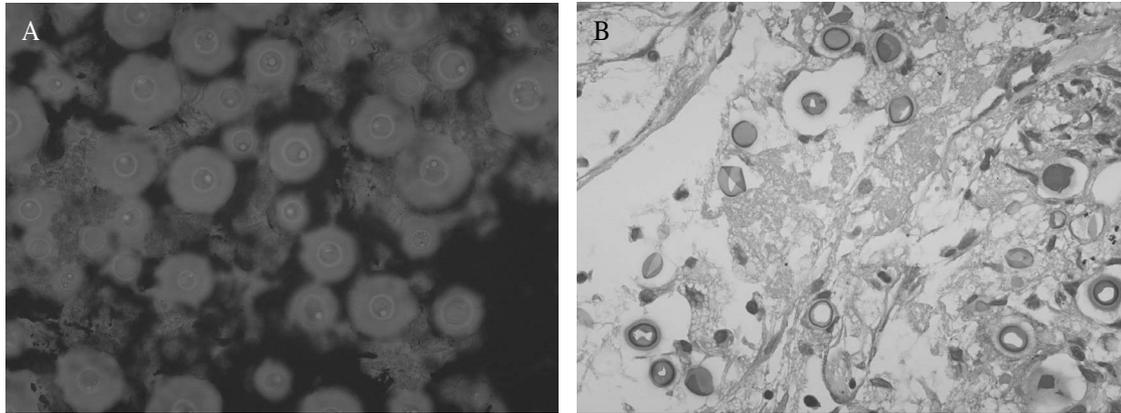


Fig. 3. Pathohistologic findings of specimens obtained from pulmonary lavage (A) and percutaneous needle aspiration (B). (A) India ink preparation showing numerous round cryptococcal yeasts with thick pale wall (x 400). (B) Many cryptococcal yeasts having capsular polysaccharides stained intense red with periodic acid-Schiff(PAS, x 400).

단순방사선촬영 사진(Fig. 1A)은 좌상엽에서 반점형의 경화 소견을 보여주었다. 흉부 컴퓨터단층촬영(Fig. 2)에서는 부피가 팽창하는 양상의 반점형의 치밀한 기강경화 소견이 관찰되었으며 우상엽에서 내부에 공동을 가지는 작은 결절들도 관찰되었다. 6개월의 치료기간이 경과한 후 시행한 흉부단순방사선촬영 사진(Fig. 1B)은 좌상엽의 경화 소견이 현저히 호전된 양상을 보여주었다.

기관지내시경 검사소견 : 기관지점막 내 협착이나 종물은 관찰되지 않았다. 좌상엽에서 기관지폐포세척술을 시행하였는데, 전체 세포수는 6.2×10^5 , 세포비율은 대식세포 36%, 단핵구 9%, 림프구 20%, 호중구 34%, 호산구 1%로 림프구와 호중구의 비율이 증가되어 있었으며 CD4/CD8 2.63이었다.

병리학적 검사소견 : 기관지폐포세척액 세포검사에서 먹물검경법을 시행하여 두꺼운 피막을 가지는 다수의 크립토콕쿠스들을 발견하였으며(Fig. 3A) 세침흡인 조직검사에서 PAS(periodic acid-Schiff) 염색을 시행하여 붉은 색으로 착색된 피막을 가진 크립토콕쿠스들을 관찰하여(Fig. 3B) 폐크립토콕쿠스증으로 진단하였다.

치료 및 임상경과 : 입원 당시 클레브시엘라 폐렴으로 판단하고 경험적으로 3세대 cephalosporin 과 ciprofloxacin을 10일간 병용하였으나 임상 양

상이 호전되지 않았다. 세침흡인조직검사를 시행하여 폐크립토콕쿠스증을 진단한 후 amphotericin B를 하루 40 mg 용량으로 2주간 정주하였고 퇴원 후 fluconazole 400 mg로 교체하여 매일 경구투여하였다. 이후 점차 기침이 감소하였고 흉부단순방사선촬영 사진 소견도 호전을 보이기 시작하였다. 투약 6개월째 시행한 흉부단순방사선촬영 사진에서 좌상엽 경화 소견이 현저히 호전된 양상을 관찰하였고 이후 외래에서 경과관찰 중이다.

고 찰

크립토콕쿠스 감염은 피막을 가진 효모균인 *Cryptococcus neoformans*에 의해 발생한다. 크립토콕쿠스는 자연계에 널리 존재하며 토양이나 조류 특히 비둘기 분변에서 쉽게 발견된다[1]. 크립토콕쿠스는 평균 4-8 μm 의 크기를 가지며 다당체(polysaccharide) 피막에 의해 둘러싸여 있으며, 건조하게 되면 피막을 소실하고 분무화(aerosol)하여 사람에 의해 흡입되어 감염을 일으키게 된다[1]. 정상적인 면역을 가진 경우 감염이 국소적으로 나타날 수 있지만, AIDS와 같은 면역결핍 상태인 경우 혈류를 타고 감염이 전신으로 파급되어 뇌수막염 등을 일으키게 한다[2].

현재 *C. neoformans* 내에 생물학적, 생태학적 및 역학적인 특징에서 분명한 차이를 보이는 4종류의 변종이 알려져 있다. 과거 *C. neoformans* var. *neoformans* (혈청형 A, D), *C. neoformans* var. *gattii* (혈청형 B, C)가 알려져 있었으며[2], 최근 새로운 변종인 var. *grubii*가 밝혀졌다[6]. 특히, 최근 Goldman 등[7]의 역학 연구에 의하면, *C. neoformans* var. *neoformans*에 의한 일차 감염은 어린 시절 일어나며 대부분 무증상이라는 사실이 밝혀졌다. 크립토크쿠스 감염의 대부분은 급성 감염보다는 재활성화에 의해 발생하는 것으로 추정되고 있으며, 재활성화하기 전 오랜기간 잠복상태를 유지한다고 한다[8].

크립토크쿠스의 주된 침입경로는 폐로 알려져 있는데[1], 이번 증례에서도 폐 좌상엽에 경화소견을 보였다. 일단 효모가 폐포 내로 들어오게 되면 성장하여 피막을 형성하고 증식하기 시작한다. 이때 대식세포가 폐포 내에서 일차 방어를 담당하게 된다. 피막은 숙주의 면역반응에 대하여 중요한 방어작용을 하는데, 항포식, 면역억제 및 항염증 작용을 일으킨다[9]. 최근 *C. neoformans*에서 새로운 단백질인 antiphagocytic protein 1(App1)이 발견되었는데, 보체 매개반응을 통하여 진균세포가 포식되는 것을 방해하는 것으로 밝혀졌다[10].

크립토크쿠스 감염은 주로 T세포 매개 면역반응이 결핍된 경우, 특히 AIDS에서 주로 발생한다. 그러나 HIV 항체가 음성인 경우에도 발생할 수 있는데, 주로 장기이식과 관련된 면역억제 상태에서 발생한다. 장기간 스테로이드 치료를 받았거나 항암화학요법을 받은 경우에도 선행요인이 될 수 있으며 혈액암(특히 호지킨림프종), 유육종증, 당뇨병 환자에서도 감염의 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다[2]. 이 밖에 특발성 CD4+ 림프구감소증[11], 임신[12], 선행 폐질환이 있는 경우, 간경변 등에서도 발생한다. 그러나, HIV 항체가 음성인 면서 크립토크쿠스증이 발생한 환자의 약 20%에서는 선행요인이 발견되지 않는다[2]. 이 증례에서도 과다한 음주력 이외에는 특이한 선행요인이 발견되지 않았다.

폐크립토크쿠스증은 비록 폐가 침입 경로이기

는 하지만, 증상을 가진 경우는 흔하지 않다. 증상이 있는 환자에서는 열, 권태감, 흉통 그리고 기침 등이 흔히 나타나지만, 상당수의 환자들은 호흡기 증상이 없다가 우연히 흉부단순방사선촬영사진에서 침윤이 발견되어 진단된다. 이는 무증상의 폐크립토크쿠스증이 혼할 것이라는 추정을 가능하게 한다[1]. Pappas 등[13]의 연구에 의하면, HIV 항체가 음성인 폐크립토크쿠스증 환자 306명 중 109명의 환자에서 폐침범이 관찰되었으며, 호흡기 증상은 기침(61%), 호흡곤란(48%), 흉막통(19%) 등이 나타났으며 환자의 약 1/3에서는 호흡기 증상이 나타나지 않았다. 이번 증례에서 환자는 기침을 호소하였다.

폐크립토크쿠스증의 방사선학적 소견은 환자의 면역 상태에 따라 다양하게 나타난다. Roebuck 등[14]은 HIV 항체가 음성인 환자 44명 중 한군데 이상의 폐엽에서 기강 경화 소견을 보이는 경우(34%), 단일 또는 다발성 폐결절의 형태로 나타나는 경우(30%) 그리고 간질성 음영(7%) 등으로 보고하였다. 또한 호흡기 증상을 호소한 16명 중 10명(62%)의 환자에서 기강 경화 소견을 보인다고 하였다. 이에 비하여 Lindell 등[15]의 연구에서는 폐결절의 형태가 가장 흔하였다. 이번 증례에서는 좌상엽에서 폐경화 소견을, 우상엽에서는 내부에 공동을 가지는 결절들을 관찰할 수 있었다.

폐크립토크쿠스증은 객담, 기관지폐포세척액 또는 폐조직에서 *C. neoformans*를 직접 관찰하여 진단을 내릴 수 있다. 그러나, 객담에서 배양될 경우 해석에 주의를 요하는데, 기도 내에 집락형성으로 인하여 만성기관지염 환자의 객담에서도 가끔 검출되기 때문이다[1]. 직접적인 증명방법은 검체를 대상으로 현미경으로 관찰하여 피막을 가진 효모균을 발견하거나 배양을 통하여 이를 분리해 내는 것이다[2]. 일상적으로 시행하는 hematoxylin과 eosin 염색에서는 크립토크쿠스를 관찰함으로써 어려울 수 있는데, 먹물검경법을 이용하면 두꺼운 달무리(halo) 형태를 보이면서 염색되지 않는 피막을 가진 효모균을 관찰함으로써 크립토크쿠스의 진단에 도움이 될 수 있다[16]. 또 PAS 염색을 시행하면 다른 진균들과 마찬가지로 양성으로 나오며,

mucicarmine 염색을 시행하면 선명한 붉은 색으로 염색되는 피막을 관찰할 수 있다[1,16]. 간접적인 증명방법은 혈청 또는 뇌척수액에서 크립토크쿠스 항원을 검출하는 것이다. 혈청 크립토크쿠스 항원의 측정은 AIDS 환자가 아닌 경우에는 민감도가 대략 60% 정도이며 진단과 치료 후 경과관찰에 유용하지 않은 것으로 알려져 있다[2].

면역기능이 정상인 환자에서 폐크립토크쿠스증이 진단되면, 치료를 하기 전 먼저 요추천자를 시행하여 뇌척수액을 검사해야 한다. 과거에는 뇌척수액 소견이 정상으로 나오고 환자의 상태가 나쁘지 않을 경우 치료를 하지 않았다. 이유는 정상인에서 폐크립토크쿠스증의 자연경과가 양호하였기 때문이다[1]. Nadrous 등[17]의 연구에 따르면, 폐에만 발생한 크립토크쿠스증으로 진단된 42명의 면역약화가 없는 환자를 조사한 결과 전신 증상이 없는 경우에는 항진균제를 투여하지 않고 지켜보는 것이 대안이 될 수 있다고 주장하였다. 그러나, 그러한 경우에도 뇌막염으로의 진행 가능성이 매우 낮지만 전혀 없지는 않으므로, 현재 대부분의 의사들은 모든 폐크립토크쿠스증에 대해서 fluconazole 을 하루 200-400 mg 용량으로 투여하여 치료하고 있다[1].

일반적으로 HIV 항체 음성인 환자에서 추천되는 치료는 아래와 같다[2]. 무증상인 경우 fluconazole을 3-6개월간 투여하며, 증상이 가볍거나 중등도일 때 fluconazole 또는 itraconazole 을 6-12개월간 투여한다[13]. 만약 이들 약제를 사용할 수 없다면, amphotericin B를 총용량 1-2 g에 도달할 때까지 사용할 수 있다. 정상 면역 상태의 환자에 대한 치료방침은 아직 잘 정의되어 있지 않은데, 증상이 있는 환자가 흉부 단순방사선촬영 사진에서 다발성 결절 또는 광범위한 침윤을 가지고 있으면서 혈청 크립토크쿠스 항원이 양성인 경우 반드시 치료해야 한다[18]. 이 증례에서는 중등도의 기침 증상이 있었고, 흉부 단순방사선촬영 사진에서 좌상엽을 대부분 침범한 경화 소견을 보였으며 혈청 크립토크쿠스 항원이 양성이어서 항진균제를 사용하기로 결정하였고 fluconazole 400 mg 을 6개월간 경구 투여한 결과 기침과 흉부 방사선

소견이 현저히 호전되었다.

요 약

저자들은 정상적인 면역 기능을 가진 60세 남자 환자에서 장기이식, 스테로이드 치료, 혈액암, 당뇨 등과 같은 명백한 선행요인이 없이 발생한 폐크립토크쿠스증 1례를 진단하였다. 방사선학적 검사에서 기강 경화와 내부에 공동을 가지는 결절을 관찰하였고 세침흡인 조직검사를 시행하여 병리조직 소견에서 피막을 가지는 효모균을 발견하여 폐크립토크쿠스증을 진단하였으며 항진균제인 fluconazole 을 6개월 투여하여 임상양상을 호전시켰으므로 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 1067-9.
2. Lortholary O, Nunez H, Brauner MW, Dromer F. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;**25**:145-57.
3. 문두섭, 유정수, 김정미, 김연수, 김성민, 오광택 외. 국내 폐효모균증의 임상적 특징. *결핵및호흡기질환* 1997;**44**:1083-93.
4. 박진찬, 김형태, 정훈, 박지한, 최재혁, 김현태 외. 다양한 양상으로 발현된 폐크립토크쿠스증 3예. *결핵및호흡기질환* 2001;**50**:359-66.
5. 노은숙, 박민경, 안지원, 이승재, 손혜숙, 성혜영 외. 면역기능이 정상인 환자에서의 폐 효모균증 1례. *결핵및호흡기질환* 2005;**59**:700-4.
6. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. Cryptococcus neoformans var. grubii: separate varietal status for Cryptococcus neoformans serotype A isolates. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:838-40.
7. Goldman DL, Khine H, Abadi J, Lindenberg DJ,

- Pirofski La, Niang R, *et al.* Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. *Pediatrics* 2001;**107**:E66.
8. Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. *J Clin Microbiol* 1999;**37**:3204-9.
9. Vecchiarelli A. Immunoregulation by capsular components of *Cryptococcus neoformans*. *Med Mycol*. 2000;**38**:407-17.
10. Luberto C, Martinez-Marino B, Taraskiewicz D, Bolanos B, Chitano P, Toffaletti DL, *et al.* Identification of App1 as a regulator of phagocytosis and virulence of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Invest* 2003;**112**:1080-94.
11. Ahn IS, Kim HG, Ryu JS, Kim L, Kwak SM, Lee HL, *et al.* A case of pulmonary cryptococcosis with non-small cell lung cancer in idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia. *Yonsei Med J* 2005;**46**:173-6.
12. Ely EW, Peacock JE Jr, Haponik EF, Washburn RG. Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. *Medicine* 1998;**77**:153-67.
13. 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.
14. Roebuck DJ, Fisher DA, Currie BJ. Cryptococcosis in HIV negative patients: findings on chest radiography. *Thorax* 1998;**53**:554-7.
15. Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. *Radiology* 2005;**236**:326-31.
16. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2305-12.
17. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in nonimmuno-compromised patients. *Chest* 2003;**124**:2143-7.
18. Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999;**115**:734-40.