

중양괴사인자 차단제로 치료 중인 류마티스관절염 환자에서 발생한 *Cryptococcus* 폐렴 1예

인하대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

이승민 · 임미진 · 권성렬 · 정재천 · 이진수 · 권수현 · 김루시아* · 박 원

= Abstract =

A Case of Cryptococcal Pneumonia in a Rheumatoid Arthritis Patient after Tumor Necrosis Factor- α Antagonist Therapy

Seung Min Yi, M.D., Mie Jin Lim, M.D., Seong Ryul Kwon, M.D.,
Jae Cheon Jeong, M.D., Jin Soo Lee, M.D., Su Hyun Kwon, M.D.,
Lucia Kim, M.D.*, Won Park, M.D.,

Departments of Internal Medicine and Pathology,
Inha University College of Medicine, Incheon, Korea*

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) plays a important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and Crohn's disease, TNF- α antagonist has been widely used for these disease, but it also plays a major role in cell mediated immunity. *Cryptococcus neoformans*, an encapsulated, ubiquitous environmental yeast, is pathogenic for humans, primarily those with compromised immune function. *Cryptococcus neoformans* is believed to be a facultative intracellular pathogen. We report a case of pulmonary cryptococcosis after chimeric anti-TNF monoclonal antibody therapy. No case has been reported in Korea for the best of our knowledge. A 66-year old woman was admitted because of severe cough. She was diagnosed to have rheumatoid arthritis 4 years ago and taken prednisolone and methotrexate. She was started on infliximab and received ten doses, the last dose being administered 6 weeks prior to above symptom. Chest PA and computed tomography of chest revealed multifocal consolidative lesions in both lungs. Pulmonary cryptococcosis confirmed by thoracoscopic lung biopsy tissue stained with Grocott-Gomori methenamine-silver (GMS). Initially the lung lesion responded to amphotericin

< 접수일 : 2007년 7월 25일, 심사통과일 : 2007년 9월 13일 >

※통신저자 : 박 원

인천시 중구 신흥동 3가 7-206

인하대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 032) 890-2239, 2819, Fax : 032) 882-6578, E-mail : parkwon@inha.ac.kr

B but leukopenia developed after 12 days of treatment. It was changed to fluconazole, then leukopenia and the pneumonia also improved. Physicians should remind pulmonary cryptococcosis in patients receiving TNF- α antagonist therapy.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Cryptococcal pneumonia, TNF-alpha blocker

서 론

중양괴사인자 알파(TNF- α)는 활성화된 단핵구, 포식세포, T 림프구에서 방출되는 시토카인(cytokine)으로서 염증반응을 촉진시켜 류마티스관절염의 발병 기전에 중요한 역할을 하며 이를 억제하는 TNF- α 길항제가 류마티스관절염의 치료제로서 사용이 증가되고 있다 (1). 이들 TNF- α 길항제 중 infliximab의 사용은 흔히 항산균성 감염과 같은 세포 내 병원균에 의한 기회감염과 관련이 있으며 (2) infliximab 치료를 받는 사람에게서 일반인보다 결핵감염의 빈도가 수배나 높아진다고 알려져 있다 (3). 이는 TNF- α 가 세포성 면역에 중요한 역할을 하기 때문인데 (4) 이러한 이유로 TNF- α 는 세포 내 병원균인 *Cryptococcus* 폐렴에 대한 면역력 형성에도 중요한 역할을 하는 것으로 동물실험에서 보고되었다 (5). 하지만 infliximab 치료 후 결핵 병발은 흔한 반면, 같은 세

포 내 병원균인 *Cryptococcus*에 의한 감염증은 세계적으로 드물며 (2,6-8) 국내에서는 아직 보고가 없다.

저자들은 infliximab으로 치료받은 환자에서 발생한 *Cryptococcus* 폐렴을 폐 생검을 통해 진단하고 항진균 치료 후 호전된 예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 66세 여자

주 소: 기침

현병력: 약 30여 년 전 양손과 무릎의 통증이 시작되었으며 이후 외부병원에서 내복약과 관절내 주사 등으로 치료 해오던 자로 4년 전부터 본원 류마티스 내과 방문하였고 1987년 미국 류마티스 학회의 기준에 부합되어 류마티스관절염으로 진단 받고 (9) 메틸프레드니솔론, 메토타렉세이트 등으로 치료 받던 중 증상 호전 보이지 않아, 2005년 7월부터 infl-

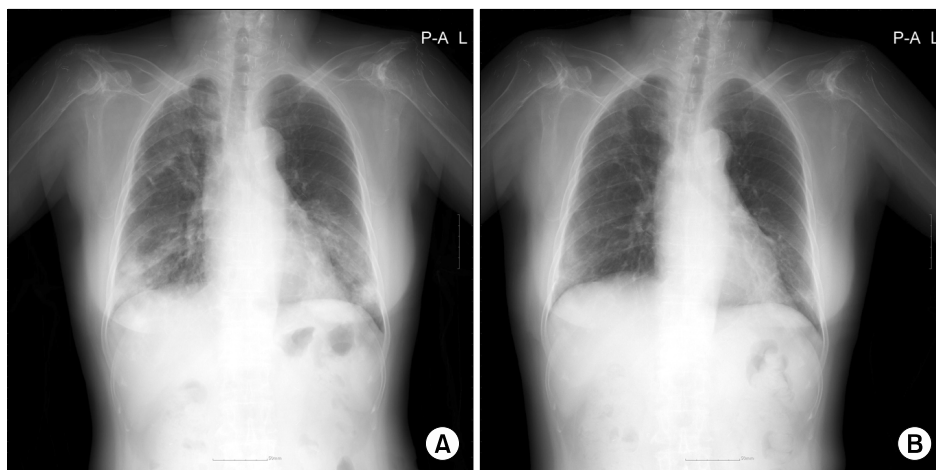


Fig. 1. (A) Multifocal nodular opacity with reticular opacity was noted in both lungs, especially both lower lobes at the time of admission. (B) The consolidative lesion in both lungs improved after antifungal therapy.

iximab으로 치료 시작하였으며 2006년 12월까지 200 mg 씩 총 열 차례 투여 중이었고 마지막 투여는 내원 39일 전이었다. Infliximab 투여 후 관절염 호전 보이던 중 내원 9일 전부터 발생한 기침, 혈액혼적 가래를 주소로 내원하였다.

과거력: 내원 12년 전 외부병원에서 양쪽 무릎 대체성 관절성형술을 시행받았다.

사회력: 특이사항은 없었다.

신체검사: 내원당시 혈압은 140/70 mmHg 맥박 분당 96회 호흡수 분당 18회 체온은 36.9도였고 목 및 겨드랑이의 림프절 비대는 관찰되지 않았다. 양측 폐야에서 거친 호흡음이 들렸으며 양측 하폐야에서 흡기시 진성 수포음이 들렸다. 복부와 양측 상하지에 특이소견 없었다.

검사 소견: 전혈구검사에서 백혈구 $9,500/\text{mm}^3$, 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판 $270,000/\mu\text{L}$ 였다. 동맥혈 검사 pH 7.37, PCO_2 39.9 mmHg, PO_2 88.8 mmHg, HCO_3^- 23 mmol/L, 산소포화도 92%, 일반 화학 검사와 소변검사에서는 특이 소견 없었으며, 적혈구 침강속도는 18 mm/hr, C-반응단백은 1.69 mg/dL였다. 항 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 항체는 음성이었다. 입원후 시행한 혈액 배양검사는 연속3회 음성이었으며 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold[®] (Cellestis limited, St kilda, Australia) 검사 시행하였으나 각각 음성, 불확

정 소견을 보였다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 검사에서 그물음을 동반한 다발성 결절음영이 양측 폐엽에서 관찰되었으며 하엽에서 두드러진 상태였다(그림 1). 흉부 전산화 촬영에서 우측 폐야 전반과 좌측 폐 하엽에서 경화성 병변이 다발성으로 관찰되었고 우측 폐 상엽의 반흔성 변화와 양측 하부 기관주위 림프절이 관찰되었다.

진단, 치료 및 경과: 입원 후 세균성 폐렴의 가능성 고려하여 ceftriaxone 2 g/day, amikacin 750 mg/day, azithromycin 500 mg/day를 12일간 처방하였고, 기침, 혈액혼적가래 등의 증상은 호전되었으나 단순 흉부 방사선 소견상 호전 보이지 않고 있었다. 입원 후 시행한 기관지 내시경상 특이소견 보이지 않아 비디오 흉강경 수술 시행하여 폐생검을 실시하였고 우측 폐 중엽과 하엽에서 시행한 조직검사에서 *Cryptococcus*를 포함한 비괴사성 육아종소견을 보였으며 Grocott-Gomori methenamine-silver (GMS), periodic acid Schiff (PAS), Muscarmin 염색에 양성반응을 보여 *Cryptococcus* 폐렴으로 진단되었다(그림 2). 당시 뇌척수액 검사상 적혈구 $3/\text{mm}^3$ 백혈구 $2/\text{mm}^3$, *Cryptococcus* 항원 음성소견 보여 중추신경계로의 침범은 보이지 않고 있었다. 치료를 위해 amphotericin B 50 mg/day 처방하였으며 amphotericin B 처방 후 단순 흉부 방사선 검사상 호전 보이던 중 38병일에 백혈

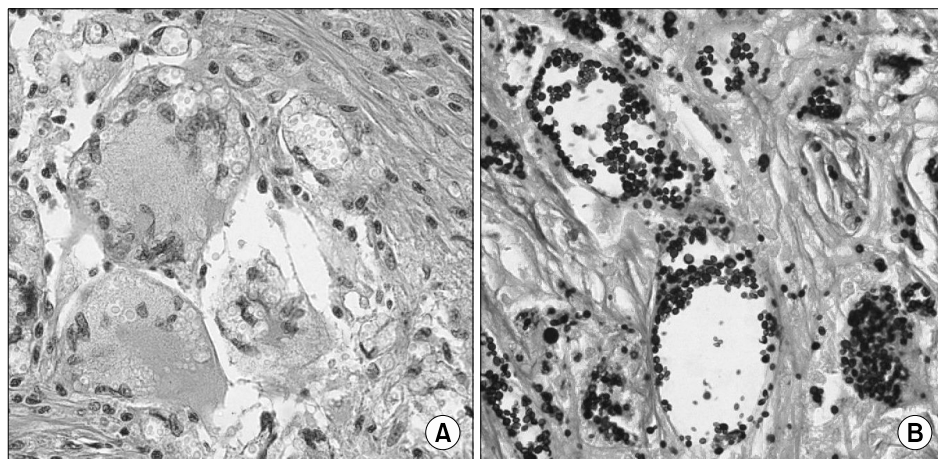


Fig. 2. Thorcoscopic biopsy stained with (A) hematoxylin-eosin stain and (B) Grocott-Gomori methenamine-silver stain shows numerous encapsulated yeast-like organisms ($\times 400$).

구 감소증 발생하였고 amphotericin B에 의한 부작용으로 판단하여 항 진균제를 fluconazole 하루당 400 mg으로 교체 하였고, 이후 백혈구 감소증과 단순흉부 방사선 검사상 호전 보여 퇴원하였다.

고 찰

종양괴사인자는 활성화된 단핵구, 대식세포, T 림프구 등의 세포로부터 방출되어 염증반응을 조장하며 이는 류마티스관절염의 병태생리에 중요하다. 종양괴사인자 차단제 치료가 실용 가능한 치료 방법임이 입증되면서, 이중 etanercept, infliximab, adalimumab이 임상적으로 사용되고 있다 (1).

한편, 종양괴사인자는 인터루킨-12와 인터루킨-18을 생산하게 함으로서 살진균성 감마인터페론을 생산하게 하고, 조력 T 세포 반응을 유지하게 함으로서 폐에서 *Cryptococcus* 감염증에 대한 세포성 면역의 형성에 중요한 역할을 한다. *Cryptococcus* 폐렴에 대한 생쥐 실험에서 항 종양괴사인자 항체로 전처치한 경우 염증세포의 동원이 현저히 감소해 세포성 면역체계의 발동을 방해하여 파종성 감염으로 진행하게 한다 (6). 따라서 infliximab과 같은 종양괴사인자 차단제 치료는 *Cryptococcus* 폐렴을 유발 할 수 있으며 이러한 예는 외국에서는 드물게 보고된 바 있으나 (2,6-8) 국내에서는 아직 보고가 없다.

*Cryptococcus neoformans*는 피막에 둘러싸인 흔한 효모균으로서 대부분 면역력이 저하된 사람에게서 병원균으로 작용하며 조건에 따라서는 세포내 병원균으로 작용할 수 있다고 알려져 있다 (10). *Cryptococcus* 속은 19종으로 분류 되는데 *Cryptococcus albidus*나 *Cryptococcus laurentii* 등에 의해서도 사람에게 감염이 일어날 수 있으나 *Cryptococcus neoformans*에 의한 감염증이 가장 흔하다. *Cryptococcus neoformans*는 주로 폐와 중추신경계를 침범하나 이외에도 피부, 전립선, 안구를 포함하여 모든 장기에 침범이 가능하며 면역기능이 심하게 저하된 환자에서는 여러 장기에 동시에 감염이 일어날 수도 있다 (11).

Cryptococcus 폐렴은 다양한 임상양상을 띤다. 정상 면역 환자에서는 단순 흉부 방사선 검사상 지역 획득성 폐렴의 양상을 띠게 되고, 면역 억제 환자에

있어서는 고립 혹은 다발성의 폐결절 양상을 포함하여 다양한 양상을 보인다. 이들은 융합되기도 하고 공동형성을 하기도 하며, 간질성 침윤이나 속립양상을 띠는 파종성 실질병변의 양상을 보이기도 한다. 면역억제 환자에서는 성인호흡곤란증후군이 나타날 수도 있다 (12). *Cryptococcus* 폐렴이 의심되면 기관지 폐포 세척액의 배양, 효모균 항원 검사, India ink 검사를 우선 할 필요가 있고, 확진을 위해서는 기관지내시경을 통한 폐 생검 혹은 개흉 조직 검사를 시행한다 (13). *Cryptococcus* 감염증의 치료는 amphotericin B를 기본으로 하여 단독요법으로 치료할 수 있고, flucytosine과의 병합요법으로 치료할 수도 있다. Alzole 계열의 약물은 주로 *Cryptococcus* 수막염의 치료에 사용된다 (11). 그러나 본 증례의 경우 amphotericin B 치료중 백혈구 감소증의 병발로 인해 fluconazole로 치료 하였고 이후 임상적, 방사선학적으로 호전되었다.

본 증례를 통해 알 수 있듯이 종양괴사인자 차단제의 면역억제 작용에 의해 *Cryptococcus* 폐렴도 기회감염으로 증가할 수 있으므로 종양괴사인자 차단제 투여 중 폐 병변 발생 시 결핵에 대한 주의와 함께 *Cryptococcus* 폐렴의 가능성을 염두에 두어야 한다.

요 약

종양괴사인자 차단제는 류마티스관절염 등 여러 결체조직질환의 치료에 사용되며 그 효과가 매우 뛰어나다. 하지만 면역억제 작용에 의해 여러 기회감염이 증가하고 있으며 특히 *Cryptococcus* 폐렴도 기회감염으로 증가할 수 있다. 그러므로 종양괴사인자 차단제 투여 중 폐 병변 발생 시 결핵에 대한 주의와 함께 *Cryptococcus* 폐렴의 가능성을 염두에 두어야 한다.

현재까지 국내에서는 종양괴사인자 차단제 치료 중 *Cryptococcus* 폐렴이 발병한 보고는 없었다. 종양괴사인자 차단제가 그 탁월한 치료성과로 향후 사용이 계속해서 증가할 것이라는 점을 고려할 때 *Cryptococcus*의 병발가능성을 염두에 두고 환자관리에 세심한 주의가 필요하다.

REFERENCES

- 1) Olsen NJ, Michael Stein C. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-79.
- 2) Shrestha RK, Stoller JK, Honari G, Procop GW, Gordon SM. Pneumonia due to *Cryptococcus neoformans* in a patient receiving infliximab: possible zoonotic transmission from a pet cockatiel. *Respir Care* 2004;49:606-8.
- 3) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kaszinca J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- 4) Bauman SK, Huffnagle GB, Murphy JW. Effects of tumor necrosis factor α on dendritic cell accumulation in lymph nodes draining the immunization site and the impact on the anticryptococcal cell-mediated immune response. *Infect Immun* 2003;71:68-74.
- 5) Huffnagle GB, Toews GB, Burdick MD, Boyd MB, McAllister KS, McDonald RA, et al. Afferent phase production of TNF- α is required for the development of protective T cell immunity to *Cryptococcus neoformans*. *J Immunol* 1996; 157:4529-36.
- 6) Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, Wilson SJ, Sarosi G, Knox KS. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Chest* 2003;124:2395-7.
- 7) Warris A, Bjornekleit A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1099-100.
- 8) True DG, Penmetcha M, Peckham SJ. Disseminated cryptococcal infection in rheumatoid arthritis treated with methotrexate and infliximab. *J Rheumatol* 2002;29:1561-3.
- 9) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- 10) Tucker SC, Casadevall A. Replication of *Cryptococcus neoformans* in macrophages is accompanied by phagosomal permeabilization and accumulation of vesicles containing polysaccharide in the cytoplasm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:3165-70.
- 11) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious disease. 6th ed. p. 2997-3009, Philadelphia, Elsevier Inc, 2005.
- 12) Cheon WS, Eom KS, Yoo BK, Jang SH, Bahn JW, Kim DG, et al. A case of pulmonary cryptococcosis by capsule-deficient *Cryptococcus neoformans*. *Kor J Int Med* 2006;21:83-7.
- 13) 노은숙, 박민경, 안지원, 이승재, 손혜숙, 성혜영 등. 면역기능이 정상인 환자에서의 폐 효모균증 1례. 결핵 및 호흡기 질환 2005; 59: 700-3.