

전신홍반루푸스 환자에 동반된 파종성 효모균증 1예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 대구가톨릭대학교 관절염연구소²

정혜련¹ · 권현희¹ · 최정윤^{1,2}

= Abstract =

A Case of Disseminated Cryptococcosis in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Hye Ryun Jung¹, Hyun Hee Kwon¹, Jung-Yoon Choe^{1,2}

Department of Internal Medicine, School of Medicine¹, Arthritis and
Autoimmunity Research Center², Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

Disseminated cryptococcosis mainly occurs in immunocompromised patients. It enters the body through the respiratory tract and spreads to the lungs, skin, liver and lymphoid organs. Among cryptococcosis, cryptococcal meningitis is a relatively frequent manifestation and causes serious morbidity and mortality. It needs urgent diagnosis and initiation of effective antifungal therapy. It is difficult to differentiate cryptococcal meningitis from neuropsychiatric lupus due to similar clinical symptoms, laboratory and cerebrospinal fluid findings. We report a case of disseminated cryptococcosis in a patient with systemic lupus erythematosus being managed with mycophenolate mofetil, prednisolone and hydroxychloroquine.

Key Words: Disseminated cryptococcosis, Systemic lupus erythematosus

서론

전신홍반루푸스(이하 루푸스)는 조직결합 자가 항체와 면역복합체에 의해 매개되어 기관 조직 세포의

손상을 일으키는 자가면역질환이다. 감염은 루푸스의 주요 사망 원인이며, 세균 감염이 가장 흔하고 진균, 바이러스, 원충 등의 기회 감염도 발생한다 (1). 크립토코쿠스증(cryptococcosis)은 *Cryptococcus neoformans* 등에 의해서 발병되는 비전염성 기회 감염 혹은

<접수일 : 2009년 9월 29일, 수정일 (1차 : 2009년 12월 4일, 2차 : 2009년 12월 22일) 심사통과일 : 2010년 1월 6일>

※통신저자 : 권현희

대구시 남구 대명4동 3056-6번지

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 053) 650-4577, Fax : 053) 629-8248, E-mail : heeya0035@cu.ac.kr

은 불현성 감염으로, 주로 호흡기를 통하여 인체내로 들어와 폐, 피부, 간, 림프절 등을 침범하며 특히 뇌막염 등 중추 신경계 병소를 잘 형성하는 질병이다. 후천성 면역결핍증이 대표적 위험군이고 그 외에 장기이식, 림프종 및 악성종양, 스테로이드 장기복용 환자 등에서 기회 감염의 형태로 나타난다 (2-5). 국내에는 루푸스 환자에서 크립토코쿠스 뇌막염 또는 림프절염에 대한 보고들이 있었으나 (4-6) 루푸스 환자에서 파종성 크립토코쿠스증 예는 보고된 바 없다. 저자들은 루푸스 신염에 대한 치료로 스테로이드, mycophenolate mofetil (MMF)를 사용 중이던 환자에서 파종성 크립토코쿠스증을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 49세 여자

주 소: 두통, 발열, 구토

현병력: 환자는 3년전 루푸스, 루푸스신염(WHO classification type V)으로 진단 받고, 내원 22개월 전부터 MMF 1,500 mg/day, prednisolone 10 mg/day, hydroxychloroquine sulfate 400 mg/day을 복용하였다. 내원 4개월 전 감염성 천장골 관절염이 발생하여 항생제 투여, MMF 중단 후에 호전되었으며 이후 prednisolone 15 mg/day로 증량하였다. 이후 특별한 증상 없이 지내다가, 내원 3일전부터 발열, 구토, 두통이 발생하여 입원하였다.

과거력: 고혈압이 있었다.

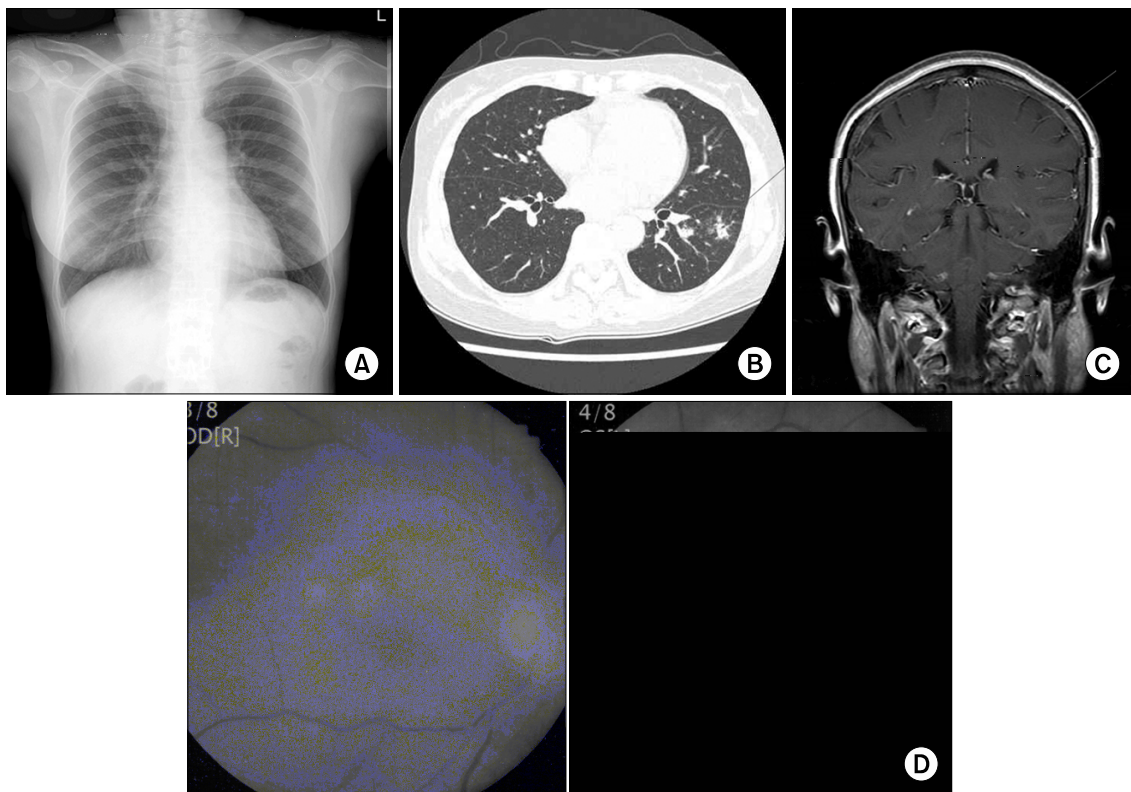


Fig. 1. Imaging findings for cryptococcal infections. (A) Chest radiograph shows poorly defined nodular lesions in both middle lung zones. (B) High-resolution chest computed tomography reveals focal ground-glass opacity and poorly defined nodular lesions in the left lower lobe. (C) Coronal view of brain magnetic resonance imaging shows slightly prominent leptomeningeal enhancement in both cerebral hemispheres in T1-weighted image, suggestive of meningitis. (D) Fundus photography shows focal yellow fundus lesions measuring about pinpoint in size to 3mm in diameter, with no remarkable inflammatory response of the overlying vitreous in both eyes.

이학적 소견: 혈압 150/80 mmHg, 맥박은 80회/분, 호흡수는 24회/분, 체온 37.7°C이었다. 환자는 안과적 증후 없었고 호흡음은 정상, 심박동은 규칙적이었으며 간이나 비장, 림프절은 만져지지 않았다. 신경학적 검사에서 의식은 명료하였으며 수막자극 증후 외에 다른 국소 신경학적 징후는 없었다.

검사실 소견: 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 10,100/ μ L, 호중구 77.3%, 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 266,000/ μ L이었다. 생화학 검사 결과 BUN/Cr 30/1.6 mg/dL, AST/ALT 24/15 IU/L, ALP 181 IU/L, T-bilirubin 0.9 mg/dL, LDH 659 IU/L, total protein 5.6 g/dL, albumin 3.0 g/dL이었다. 류마티스 인자 음성, 항핵항체 음성, 항ds-DNA 항체 2.05 IU/mL로 정상, C3 126.2 mg/dL, C4 43.4 mg/dL, C-반응성 단백질 24.4 mg/L, 적혈구 침강속도 57 mm/hr, HIV 항체는 음성이었다. 요 검사에서 요 단백+++ , WBC 5-10/HPF, 24시간 요 단백량 0.530 g이었다. 혈청에서의 효모균 항원검사에서 양성 소견을 보였다.

방사선 소견: 단순 흉부 X-선 사진에서 양 폐 하부에 고립성 결절이 관찰 되었고(그림 1A), 흉부 고해상도 전산단층촬영상 좌 하엽에 폐렴이 관찰되었다(그림 1B). 뇌 자기공명영상에서 양측 대뇌반구에서 저등도의 지주막 조영증강 소견을 보였다(그림 1C).

안과적 검사: 시력은 우안 0.4, 좌안 0.63 이었고 안압은 양안 정상 범위였다. 세극등 검사에서 우안에는 백내장 소견이 있고, 안저검사상 우안에는 후극부에서 이측방향으로 좌안에는 후극부에서 이하측 방향에 국소적 맥락망막염이 관찰되었다(그림 1D).

뇌척수액 소견: 뇌척수압 42 mmHg, 백혈구 27/ μ L, 호중구 70%, 림프구 30%, 단백 66 mg/dL, 당 77 mg/dL (serum glucose, 47 mg/dL)이었고 India ink 검사상 크립토코쿠스균이 검출되었고(그림 2), 배양 검사에서 크립토코쿠스균이 동정되었다.

치료 및 경과: 두통, 발열, 구토 증상이 심할 당시 시행한 뇌척수액 검사에서 뇌척수압 42 mmHg으로 상승되어 뇌척수압을 줄이기 위해 mannitol을 투여하였으며 India ink 검사 상 크립토코쿠스균을 보여 amphotericin B (0.7 mg/kg, 30 mg/일)를 투여하기 시작하였고 prednisolone (15 mg/일)을 유지하였다. Amphotericin B 투여 5일째, 크레아티닌이 1.6 mg/dL에서 2.5 mg/dL로 증가하여 liposomal amphotericin B (4 mg/kg, 150 mg/일)로 교체하여 투여하였다.

Liposomal amphotericin B 4 mg/kg를 3주간 정주한 후 두통, 구토 등의 증상이 호전되었고 뇌 척수액 검사상 백혈구 4/ μ L, 호중구 0%, 림프구 100%, 단백 66 mg/dL, 당 77 mg/dL, India ink 검사 상 크립토코쿠스균이 검출되지 않았고, 크립토코쿠스 배양 검사

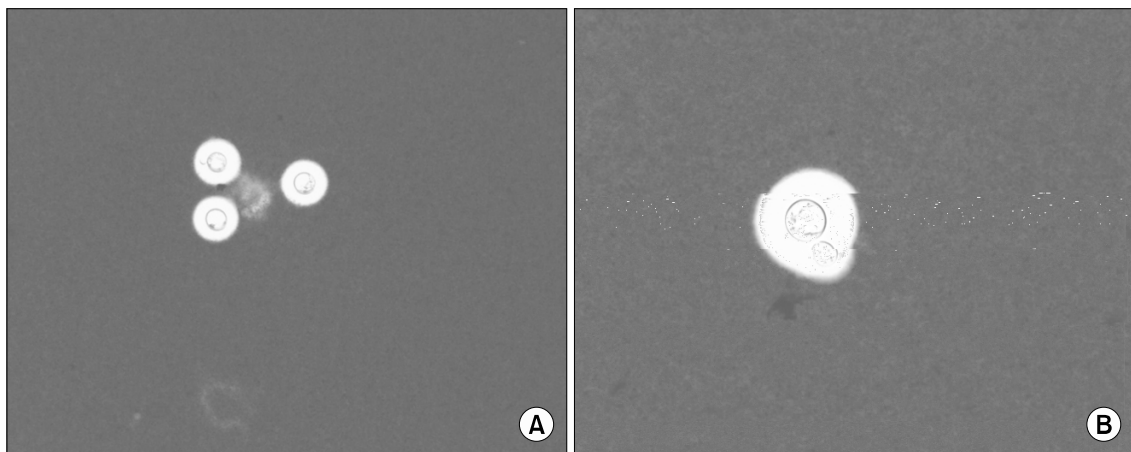


Fig. 2. India ink staining of cerebrospinal fluid (CSF) showing *Cryptococcus neoformans*. The organism has a mucopolysaccharide capsule that provides a 'halo' around it that pushes away the India ink. (A) Microscopic examination of the CSF revealing *Cryptococcus neoformans* yeasts. (B) Budding organisms are seen on India ink stain (A $\times 200$, B $\times 400$).

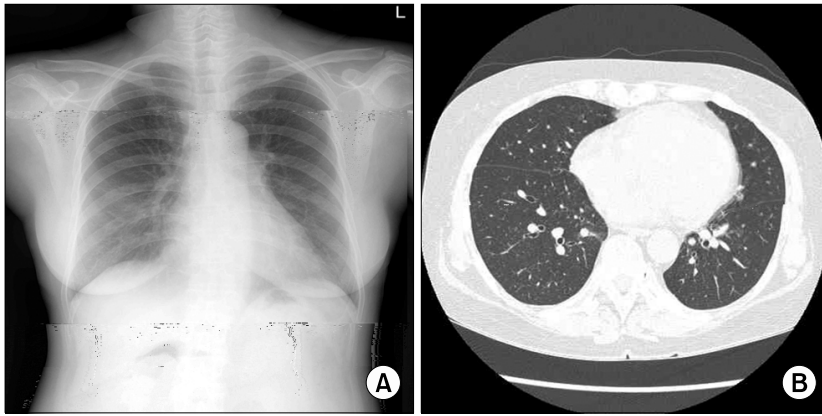


Fig. 3. (A) Chest radiograph shows resolution of poorly defined nodular lesions in both middle lungs after 6 months of treatment. (B) High-resolution chest computed tomography reveals improvement of a focal ground-glass opacity and poorly defined nodular lesions in the left lower lobe.

음성으로 확인되어 루푸스신염 환자로 크레아티닌 청소율을 고려하여 fluconazole (200 mg/day) 유지 요법으로 전환하여 16주간 유지하였다. 환자는 fluconazole을 유지하면서 두통, 구역, 발열의 증상 없고 시야장애 등의 안과적 증상 없이 건강한 상태로 외래 경과관찰 중이며, 6개월 후에 시행한 추적 흉부 고해상도 전산단층촬영상 전에 관찰되었던 좌 하엽의 폐렴 소견은 호전되었다(그림 3).

고 찰

크립토크스증은 스테로이드와 면역억제제의 사용의 증가, 만성질환 환자의 수명의 증가로 인하여 증가하는 추세이다. 크립토크스증은 토양과 비둘기 분비물에 존재하는 *Cryptococcus neoformans* 등에 의한 전신 진균 감염증으로 주로 호흡기를 통하여 폐와 중추신경계를 침범하며 드물게 피부, 골격계 및 전립선 등을 침범한다 (1). 자가면역질환인 루푸스는 백혈구, 조직구, T 임파구 및 비장 기능 장애, 선천적인 보체 생성 장애, 보체 수용체의 이상, 면역글로불린의 형성 장애 등의 면역 장애가 기회 감염을 유발하는 것으로 추측된다 (7). 본 증례에서는 루푸스신염 치료를 위해 MMF, prednisolone, hydroxychloroquine의 사용으로 면역이 저하된 경우이다.

임상양상은 폐에 흡인된 후에는 다양한 형태의 폐질환을 유발한 후 10~15%에서 혈류를 따라 전신에 파종되어 뇌막, 폐, 피부, 전립선, 안구, 부신, 심장, 간, 비장, 복막, 림프절, 관절, 뼈, 신장, 근육, 갑상선 등의 전신 감염의 형태로 나타나지만, 그 중에서도

뇌막염이 가장 흔하다 (8). 많은 경우에 폐질환은 증명되지 않고 불현성 폐 감염 후 주 병변부인 중추신경계로 전파된 후에야 증상을 보이는 경우가 흔하다 (9). 이 군에 의한 뇌막염을 가진 환자는 흔히 시신경유두 부종, 시신경 위축, 외안근의 마비를 나타낸다. 이러한 안구내의 전이는 신경을 통한 안구내 감염이 주요한 경로이지만 혈행성으로 안내에 감염을 일으킬 경우 국소적인 맥락망막염 또는 안내염으로 나타난다. 맥락망막염은 처음에 황백색의 맥락망막 병소로 나타나고 환자의 면역상태에 따라서 유리체염은 다양하게 나타난다. 이 환자의 경우 두통, 구역, 발열 등의 뇌수막염 증상이 저명하였고 폐 조직침윤이 의심되나 무증상이었으며 양안에 국소적인 맥락망막염이 관찰되었다.

진단은 무균적 장소에서 균을 배양하거나 조직 병리학적인 관찰을 통하여 피막 항원을 증명하여 확진한다. 국소적 크립토크스증의 진단을 위하여 혈액, 뇌척수액, 객담, 전립선액 등을 배양하고 혈액, 뇌척수액에서 크립토크스 항원 검사를 시행하여 중추신경 감염을 비롯한 파종성 감염 여부에 대하여 검사하여야 한다 (10).

루푸스와 동반된 크립토크스 뇌막염은 증상이 심하지 않고 비특이적이며 서서히 발병하여 루푸스 악화나 신경정신루푸스로 오진 되기 쉬우며, 정확한 진단이 늦어져 예후가 불량하다 (9). 따라서 신속한 진단과 치료가 임상적 예후에 중대한 영향을 미친다. 크립토크스 뇌막염이 의심되면 요추 천자를 가능한 조기에 시행해야 하며, 진단은 물론 치료 경과 중에도 뇌압을 조절하는 데도 효과적인 수단이다

(10). 크립토코쿠스 뇌막염의 뇌척수액은 뇌척수압 증가, 단백질 증가, 당 감소, 세포 수 이상소견을 나타내며, 이중 대부분은 세포수가 $150/\text{mm}^2$ 이하이며 세포 분획 상 50% 이상이 임파구이다. India ink 검사에서 균 검출율은 50~75%, 배양검사에서 90%이다 (11). Latex agglutination 검사는 크립토코쿠스 항원에 대한 가장 유용한 혈청검사로써 뇌 척수액 India ink 검사나 배양 검사에서 음성인 경우에도 진단이 가능하며 항원 역가 변화는 치료 중 균 제거 여부를 반영하여 추적검사로 사용된다 (11). 그러나 Saha 등은 82명을 대상으로 시행한 연구에서 latex agglutination, enzyme immunoassay, polymerase chain reaction에서 치료 후에도 크립토코쿠스 양성 나올 수 있으며 뇌척수액에서는 90일 이후까지, 혈청에서는 65일까지, 소변에서 45일까지 양성으로 나올 수 있다고 하였다 (10). 본 증례에서는 뇌척수액 검사에서 India ink 검사, 배양검사에서 균이 확인되었고, 혈액과 뇌척수액에서 크립토코쿠스 항원 검사에서도 양성반응을 보였다. 따라서 크립토코쿠스 뇌수막염에 맥락망막염, 폐 크립토코쿠스증이 동반된 파종성 크립토코쿠스증으로 진단할 수 있었다. 눈에 나타난 소견은 시신경유두나 안구운동에 영향을 주지 않았으며 단지 혈행성으로 맥락망막염이 생긴 것으로 추측된다.

크립토코쿠스증의 치료는 침범장기와 숙주의 면역 상태에 따라 결정되는데, HIV 음성이고 중추신경계 감염이 있는 경우 초기 치료로는 amphotericin B 0.5~1 mg/kg/day와 flucytosine 75~100 mg/kg/day를 2주간 사용하여 관해유도를 실시한 후 fluconazole (400 mg/day)로 최소 10주간 유지 요법을 시행하도록 권장되고 있다. Fluconazole은 환자의 임상경과에 따라 6~12개월 더 투여할 수도 있다 (12,13). Pappas 등은 HIV 양성이면서 크립토코쿠스 뇌막염인 환자를 대상으로 amphotericin B와 fluconazole 병합요법에 대해 임상연구를 시행하여, amphotericin B 0.7 mg/kg (표준요법)과 amphotericin B 0.7 mg/kg와 fluconazole 400 mg (저용량 병합요법), amphotericin B 0.7 mg와 fluconazole 800 mg (고용량 병합요법)에 대한 경과를 비교하였고 3군 사이에 약제 부작용에 따른 차이는 유의하지 않았으며, 치료 42, 70일째 병합요법을 시행한 군에서 좋은 예후를 보였다 (14).

루푸스와 동반된 크립토코쿠스 뇌막염의 사망률이 54%이며, 치료 도중 루푸스의 악화에 의한 스테로이드의 증량은 높은 사망률과 연관이 있고, 1일 20 mg 이상의 스테로이드의 사용은 치료 후 뇌막염 재발 위험 인자이다 (9). 따라서 가능하다면 장기간 스테로이드를 사용한 경우 스테로이드 감량 또는 1일 10 mg을 유지하는 것이 임상결과를 호전 시킬 수 있다 (13). 또한 김 등은 루푸스 환자중 침습성 진균 감염소견을 보이는 12명의 환자를 대상으로 시행한 연구에서 10명이 환자가 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEADI) 점수가 8점 이상이었으며, SLEDAI 점수가 높은 경우, 백혈구 감소, 높은 항ds-DNA 항체가 높은 사망률과 연관이 있다고 하였다 (15).

요 약

루푸스와 동반된 파종성 크립토코쿠스증은 폐로 흡인된 후에 전신에 파종되어 전신감염의 형태로 나타나며 뇌막염의 경우 루푸스 악화나 정신 신경 루푸스와 감별이 어렵고 진단이 늦어져 예후가 불량하므로 병합요법으로 인한 면역저하 상태에서의 기회 감염 또는 진균 감염 등의 감염에 대한 주의가 필요하다. 저자들은 루푸스 환자에서 발생한 중추신경계, 폐, 눈의 파종성 크립토코쿠스증을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Galdman DD, Hussain F, Ibanez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:234-9.
- 2) Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
- 3) Shin CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. *QJM* 2000;93:245-51.
- 4) Lee CW, Song SH, Bae WH, An JH, Kim SI, Kim MK, et al. A case of cryptococcal meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 1999;6:346-50.

- 5) Kwok SK, Seo SH, Ju JH, Yoon CH, Park SC, Kim BS, et al. Cryptococcal meningitis presenting with isolated sixth cranial nerve palsy in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 2008;23:153-5.
- 6) Kim SH, Kim SD, Kim HR, Yoon CH, Lee SH, Kim HY, et al. Intraabdominal cryptococcal lymphadenitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 2005;20:1059-61.
- 7) Kang I, Park SH. Infectious complication in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:528-34.
- 8) Malabonga VM, Basti J, Kamholz SL. Utility of bronchoscopic sampling techniques for cryptococcal disease in AIDS. *Chest* 1991;99:370-2.
- 9) Zimmermann B, Spiegel M, Lally EV. Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:18-24.
- 10) Saha DC, Xess I, Biswas A, Bhowmik DM, Padma MV. Detection of cryptococcus by conventional, serological and molecular methods. *J Med Microbiol* 2009;58:1098-105.
- 11) Michael S, Richard J, Robert A, Pappas PG, John R, William G, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30:710-9.
- 12) Sebetta JM, Andriole VT. Cryptococcal infection of the central nervous system. *Med Clin North Am* 1985; 69:333-45.
- 13) Saag 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;30:710-8.
- 14) Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2009;48: 1775-83.
- 15) Kim HJ, Park YJ, Kim WU, Park SH, Cho CS. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus: experience from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus* 2009;18; 661-6.