

□ 증 레 □

폐와 중추신경계를 침범한 효모균증(Cryptococcosis) 1예

전남대학교 의과대학 내과학교실

이민수 · 박상선 · 고영일 · 장안수 · 임성철 · 양주열
박형관 · 나현주 · 김영철 · 최인선 · 박경옥

= Abstract =

A Case of Cryptococcosis involving Lung and CNS without Underlying Disease

Min Su Lee, M.D., Sang Seon Park, M.D., Young Il Koh, M.D., An Soo Jang, M.D.
Sung Chul Lim, M.D., Ju Yeoul Yang, M.D., Hyung Kwan Park, M.D., Hyun Joo Na, M.D.,
Young Chul Kim, M.D., In Seon Choi, M.D. and Kyung Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University, College of Medicine, Kwangju, Korea

Cryptococcosis is a systemic mycosis that most often involves the lungs and central nervous system and, less frequently, the skin, skeletal system, and prostate gland. *Cryptococcus neoformans*, the causative organism, is a yeastlike round or oval fungus, 4 to 6 μ m in diameter, which is surrounded by a polysaccharide capsule and reproduces by budding and found in soil and other environmental areas, especially those contaminated by pigeon droppings. Humans and animals acquire infection after inhalation of aerosolized spores. Condition or factors that predispose to cryptococcosis include corticosteroid therapy, lymphoreticular malignancies, HIV infection, and sarcoidosis etc.

We described a case of cryptococcosis involving lung and CNS coincidently without specific underlying disease and the literature on subject were reviewed. A fifty-six year-old previously healthy female presented with headache of 3 months of duration. She had no history suggesting immunologic suppression and we could not find any abnormal laboratory findings including blood sugar, serum immunoglobulin and complement level, HIV antibody, and T cell subsets. Chest roentgenogram and CT scan showed a solitary soft tissue mass in LUL with distal pneumonitis. Brain MRI showed granulomatous lesion in cerebellum and parasagittal cortex of right frontal lobe.

The diagnosis was made by bronchoscopic brushing cytology, transthoracic fine needle aspiration, and sputum KOH mount and culture. She was treated 6 weeks course of Amphotericin B and switched to oral fluconazole therapy for 3 months. Her symptoms and X-ray findings were improved gradually and she is now under regular clinical follow up.

Key Words: Cryptococcosis, Lung and CNS invasion

서 론

효모균증은 폐와 중추신경계를 주로 침범하는 전신 진균증으로 드물게 피부, 골격계 및 전립선등을 침범할 수 있다¹⁾. 원인균은 4-6 μ m 지름의 피막이 있는 발아 효모균인 *Cryptococcus neoformans*로 토양과 비둘기 분비물에 존재하며 주로 부신피질 호르몬 치료, 림프계 종양, HIV감염, 유육종증 등의 면역저하 환자에서 흡입에 의하여 감염된다¹⁾. 국내에서도 1961년 최초로 보고²⁾된 이래로 산발적으로 보고³⁻⁵⁾되고 있으며, 최근에는 기회감염으로 발생한 뇌막염도 보고⁶⁾되어 있다.

저자들은 두통을 주소로 내원하여 폐와 중추신경계를 동시에 침범한 효모균증으로 진단되었으나 특별한 기저질환을 발견할 수 없었던 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이에 보고한다.

증 례

환 자: 이○○, 여자 56세.

주 소: 두통.

과거력: 당뇨 및 종양등의 병력이나 약물 복용 등의 특이 사항 없음.

가족력: 특이 사항 없음.

직 업: 가정주부.

현병력: 환자는 평소 건강하게 지내다가 최근 3개월 동안 두통과 함께 13kg의 체중감소, 식욕부진, 미열, 오심 및 전신피로감 등의 증상이 발생하여 1993년 7월 6일 전남대학교병원 내과에 입원하였다.

이학적 소견: 입원당시 혈압 120/80mmHg, 맥박 분당 80회, 호흡수 분당 20회, 체온 37.4℃ 이었다. 전신적으로 만성 병색을 보이면서 결막은 창백하였으며, 흉부의 좌상폐야에서 거친 호흡음이 청진되었다. 복부검사에서는 다발성 피하 결절이 촉진되었다.

검사 소견: 입원당시 말초 혈액 검사에서 백혈구 9200/ μ L (호중구 75%, 림프구 19%), 혈색소 10.3g/dL, 혈소판 546 $\times 10^3$ / μ L를 보였고, 요검사, 전해질검사, 간기능검사, BUN, Creatinine은 정상 범위에 있었다. 동맥혈 가스분석 검사상 pH 7.454, 이산화탄소 분압

26.1mmHg, 산소 분압 82.6mmHg, HCO_3^- 26.1 mmol/L이었고, 면역글로부린 검사상 IgG 1,290mg/dl, IgA 172mg/dl, IgM 148mg/dl로 정상범위를 보였으며, 보체검사상 C₃ 76mg/dl, C₄ 27mg/dl, CH₅₀ 88.1%로 정상 범위에있었다. HIV 항체는 ELISA검사로 음성이었고 T-세포분획 검사상 CD4 33.1%(214/ μ L), CD8 28.5%(184/ μ L), CD4/CD8 ratio 1.18로 정상 이었으며, 혈청 면역단백 전기영동검사도 정상소견을 보였다. 뇌척수액 검사 소견은 백혈구수 900/mm³(호중구 10%, 림파구 90%), 포도당 55mg/dL(혈당 90mg/dL), 단백질 127mg/dL이었으며 india ink preparation에서 효모균은 발견되지 않았다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 사진에서는 좌상폐야에 증가된 음영을 보였고(Fig. 1), 흉부 전산화 단층촬영상 좌폐상엽 부위에 경계가 불명확한 종괴와 함께 종괴원위부에 증가된 음영을 보였다(Fig. 2). 또한 두부 자기공명촬영상 T1 강조 영상에서 우전두엽의 시상부 위 피질과 소뇌 부위에서 고신호강도(high signal intensity)인 과립상의 음영이 관찰되었다(Fig. 3).

세균학적 검사: 뇌척수액과 혈청에서 효모균(*cryptococcus*) 항원에 대한 latex agglutination test상 양성 이었다. 기관지 내시경을 통한 술질 세포진 검사(Fig. 4)와 경흉부 경피적 미세침 흡인 세포진 검사에서 효모양 균



Fig. 1. On admission, chest P-A film showed diffuse homogenous increased density on left upper lung field.

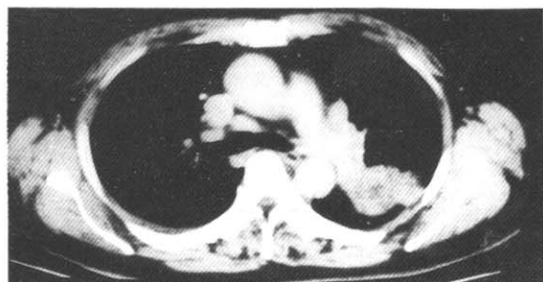


Fig. 2. Chest CT showed irregular marginated hypodense mass in posterior segment of left upper lobe with distal infiltrative lesion.

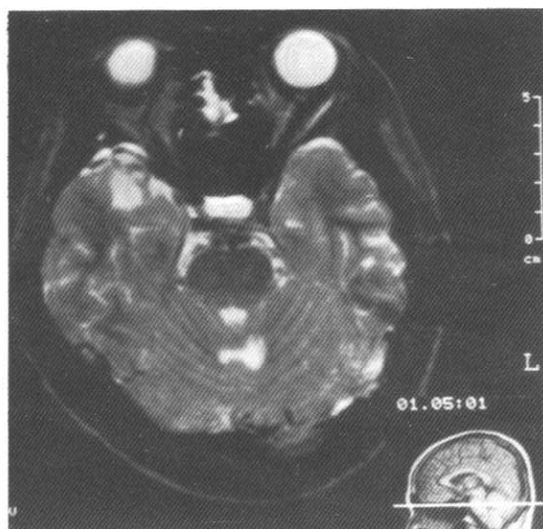


Fig. 3. T1 weighted image of brain MRI scan showed high signal intensified granular spots on thalamic cortex of right frontal lobe and cerebellum.

이 관찰되었고, 객담 KOH 도말검사에서도 효모양 균이 보였으며 객담 배양검사에서는 *Cryptococcus neoformans*가 배양되었다. 이상의 소견으로 폐와 중추신경계



Fig. 4. Microscopic finding of transbronchial brushing cytology showed yeastlike cryptococcus with polysaccharide capsule. (Mayer's mucicarmin stain, 400X).

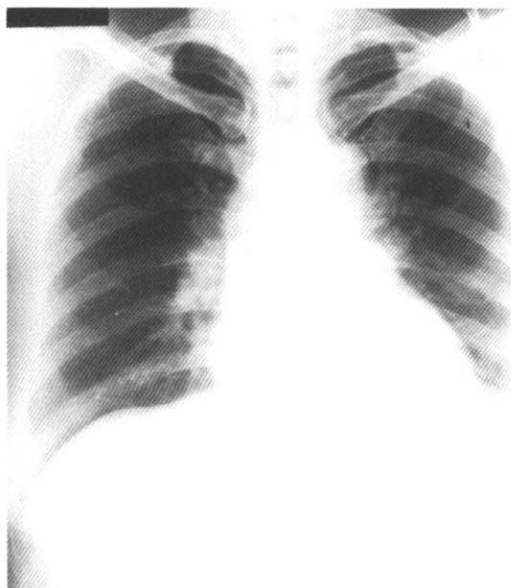


Fig. 5. After antifungal medication for three months, Chest P-A film showed disappearance of left upper lung lesion.

를 동시에 침범한 효모균증으로 진단할 수 있었다.

치료 및 경과: Amphotericin B로 6주간 치료한 후 경구 fluconazole 200mg/day로 전환하여 3개월간 투여하여 증상 및 흉부 방사선 소견은 호전되었고(Fig. 5), 뇌척수액 추적 검사상 백혈구수 $34/\text{mm}^3$ (호중구 10%, 림파구 90%), 포도당 48mg/dL(혈당 88mg/dL), 단백

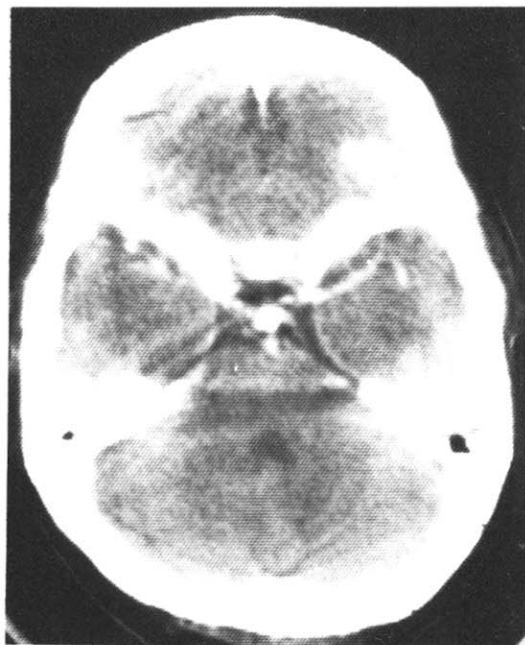


Fig. 6. After antifungal medication for three months, Brain CT showed disappearance of focal mass lesion on cerebral parenchyme.

질 44mg/dL로 호전되었으며 두부 전산화 단층촬영상 특이 소견은 보이지 않았다(Fig. 6). 현재 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

효모균증은 폐와 중추신경계를 주로 침범하는 전신 진균증으로 드물게는 심낭, 심근, 피부, 간, 근육, 복막, 부신, 신장, 골격계 및 전립선등을 침범할 수 있는데¹⁾, 원인균은 4~6 μ m 직경의 두꺼운 다당질의 피막이 있는 효모양 균인 *Cryptococcus neoformans*로 비둘기 등 조류의 분비물에 오염된 토양에서 발견된다. 인체에 대한 감염 경로는 흡입에 의해 폐를 경유하여 일어나는 것으로 생각되고 있는데, 정상적인 면역기능을 갖는 환자들은 대부분 자연적으로 증상이 없이 호전되나, 부신 피질 호르몬 치료, 림프계종양, HIV 감염, 유육종증 환자들 처럼 세포면역 기능이 저하된 상태에서는 중독한 감염을 일으킨다^{1,7)}. 그러나 저자들의 증례는 56세의

여자 환자로써 과거력이나 여러가지 이학적 및 임상 검사결과 전신질환이나 면역기능 저하 등은 발견할 수 없었다.

효모균이 폐를 침범하는 양상은 아주 다양하고 흉부 방사선상에서 특징적인 소견은 없다^{8,9)}. 감염에 따른 증상은 없이 기도에 집락만을 형성(saprophytic colonization)하는 경우가 있고 폐렴, 종괴, 침윤성 결절, 흉막하에 섬유화된 결절양상 및 직경 6cm 이상의 큰 육아종성 병변(toruloma)을 보일 수도 있으며, 심한 경우에는 속립성 파종형으로 성인형 호흡부전 증후군 양상으로 나타날 수도 있으나⁸⁾, 공동형성과 흉막 삼출액 소견은 거의 없다고 한다^{1,7)}. 그리고 호흡부위는 하엽이며 폐문부 림프선 종대나 폐허탈을 일으키는 경우는 드물다고 한다⁷⁾. 저자들의 증례에서는 단순 흉부 방사선 사진상 좌상폐야에서 침윤성 병변을 보였고, 흉부 전산화 단층촬영 소견상 좌폐상엽 부위에 경계가 불분명한 종괴와 함께 종괴원위부에 침윤성 병변을 보였으며 폐문부 림프선 종대는 없었다.

효모균증 환자들에서 대부분의 경우 폐 병변 만으로 는 특별히 중독한 전신 증상이 초래되지 않으므로 효모균증의 임상적인 중요성은 특히 중추신경 질환으로 대표되는 전신성 파종의 여부에 있으며, 중추신경계 침범은 아급성 또는 만성인 형태로 나타나는데 뇌수종, 뇌신경마비, 혈관염 그리고 종괴형태로 나타날 수도 있다¹⁰⁾. 그러나 본 증례에서는 두통을 주소로 방문하여 두부 자기공명 촬영에서 전두엽과 소뇌에 파립상 음영이 있었으나 특별한 신경학적 이상 소견은 없었다.

폐 효모균증의 진단은 병소에서 원인균을 증명하는 것으로 확진되는데 객담 및 기관지 술질표본 등을 이용할 수 있으나, 침습성 폐 효모균증이 아닌 단순히 기도 내 집락만을 형성하고 있는 경우들이 있어서 약 20%의 위양성률을 감안하여야 한다¹⁰⁾. 즉 폐외의 장기에서 효모균이나 항체가 양성으로 증명되지 않는다면 폐 조직에서 침습성 효모균증 소견을 보이는 경우에만 폐 효모균증으로 인정할 수 있다. 따라서 기관지 내시경을 경유한 폐조직 생검이나 경피적 폐침흡인술 등으로 진단할 수 있는데 특히 경피적 폐침흡인술은 90% 이상의 양성률을 보인다^{10,11)}. 일단 폐 효모균증으로 진단된 환자는 파종의 정도를 확인하기 위하여 뇌척수액, 혈액,

소변, 골수 및 피부병변 등의 검체를 이용하여 배양을 시켜야한다. 특히 뇌척수액을 침강시켜서 india ink preparation으로 검사를 하면 50-60%에서 균을 발견할 수 있다^{10,12}. 효모균에 의한 중추신경계 감염 환자의 뇌척수액압은 증가하고, 뇌척수액 소견은 림프구 뇌막염 소견을 보여 백혈구가 150개 미만이면서 림프구가 50% 이상인 림프구성 수액 세포증가 소견과 함께 단백질이 증가하고 뇌척수액 당농도는 감소하는 소견을 보인다¹². 저자들의 증례에서는 뇌척수액압은 정상이었으며, 뇌척수액 검사에서는 백혈구가 900/mm³으로 림프구가 90%이었으며 단백질은 127mg/dL로 증가되어 있었으나 포도당은 55mg/dL(혈당 90mg/dL)로 정상범위에 있었고, india ink preparation상 특이한 소견은 없었다.

혈청학적 진단방법으로는 효모균의 mucopolysaccharide capsule 항원에 대한 latex agglutination test가 이용되는데 중추신경계 효모균증 환자의 혈청에서 75%, 뇌척수액에서는 90%가 양성을 나타내면서 치료 경과에 따라 항원의 역가가 감소한다고 알려져 있으나, 폐에 국한된 효모균증에서는 감수성이 30%이하라고 한다^{9,12,13}. 저자들의 증례에서는 *Cryptococcus neoformans*의 진단을 위한 검사상 뇌척수액과 혈청에서 효모균 항원에 대한 latex agglutination test에서 양성을 보였고, 기관지 내시경을 통한 술질 세포진 검사 및 경흉부 경피적 미세침 흡인 세포진 검사를 시행하여 효모균을 증명할 수 있었다. 또한 객담 KOH 도말검사서 효모형 곰팡이가 보였으며 객담 배양검사상 *Cryptococcus neoformans*로 확인되었다. 이상의 소견을 종합하여 본 증례는 폐와 중추신경계를 동시에 침범한 효모균증으로 진단할 수 있었다.

효모균증의 치료에 있어서 전신에 파종되지 않고 기도에 집락만을 형성하는 경우와 폐에만 국한된 효모균증에 대한 치료는 아직 정립 되지않은 상태이다^{1,9,14}. 예를 들면 객담배양에서 효모균이 자라는 경우 흉부 방사선촬영 소견상 정상이고 면역억제 상태도 아니며 뇌척수액 검사도 정상이라면 추적관찰만 할 수도 있다¹⁴. 또한 정상면역을 갖는 환자에서 뇌척수액 검사상 이상 소견 없이 폐 효모균증만 있는 것으로 진단된 경우가 있어서도 질환의 자연경과상 저절로 호전되는 경우가 많고, 또한 항진균제의 부작용을 감안하여 과거에는 추

적관찰만을 추천하였으나, 최근에는 fluconazole의 개발로 이러한 경우에서 많은 임상가들이 fluconazole 경구요법을 선호하고 있다¹⁴.

그러나 전신에 파종된 효모균증 즉 폐와 중추신경계를 동시에 침범한 효모균증에 대해서는 적극적인 치료가 필요한데^{1,9,10,14}, 약물 치료로는 1957년 Appelbaum과 Shtokato¹⁵에 의해 amphotericin B가 유효하다고 보고한 이래 이것이 가장 널리 사용되고 있다. 약물의 일반적인 투여방법은 처음 0.25mg/kg/day로 시작하여 매일 0.25mg/kg씩 증량하여 1.0~1.5mg/kg/day까지 투여할 수 있다. Amphotericin B 단독요법의 경우 약 10주간 투여해야하며 전체용량이 최소한 1.5~2.5g 정도가 되어야 효과를 나타낸다고 하며, 부작용으로는 과민증, 혈소판감소증, 발열 및 오한, 저칼륨혈증, 식욕부진 및 신기능장애 등을 초래할 수있다고 알려져있다^{5,12,14}.

Amphotericin B에 이어서 5-flucytosine도 *Cryptococcus neoformans* 감염에 효과가 있다고 판명된 후 효모균증의 치료에 amphotericin B와 5-flucytosine의 병합요법으로 치료기간이 단축되고 완치율도 높다고 알려져^{9,12}, 이 방법이 많이 쓰이고 있다. 이러한 두약제 병용요법의 잇점은 amphotericin B가 진균 세포막의 투과력을 증가시켜서 5-flucytosine이 쉽게 세포내로 들어가 균체의 대사를 억제하므로 상승적인 치료효과를 기대할 수 있으며⁹, 용량은 대체로 amphotericin B 0.3mg/Kg/day와 5-flucytosine 150mg/Kg/day를 사용하여 6주간 투여하면 거의 치유가 된다고 한다^{1,14}. 최근에는 fluconazole이 효모균증의 치료에 우수하다는 보고도 있어서 amphotericin B를 단독 혹은 flucytosine과 병합요법 후 경구 fluconazole로 전환하는 약물요법을 사용하고 있으며^{1,9,14}, 경구 fluconazole 용량은 200~400mg/day로 3~6개월을 사용하는 것으로 되어있다. 저자들의 증례에서는 amphotericin B로 6주간 치료한 후 경구 fluconazole 200mg/day로 전환하여 3개월간 투여하였으며, 경도의 저칼륨혈증(3.1mEq/L) 이외에 약물 치료에 의한 발열 및 신기능 장애 등의 부작용은 관찰할 수 없었다.

면역억제 상태에 있는 환자의 cryptococcosis는 임상적, 진균학적 반응이 있을 때까지 고용량의 amphotericin B를 투여하는 것이 바람직하다고 알려져 있다.

tericin B(총 용량 1~2g)의 단독 혹은 복합요법으로 amphotericin B 0.5~1.0mg/Kg/day와 5-flucytosine 150mg/Kg/day를 사용하여 보통 6주 이상 투여하는 것으로 되어있다^{10~14)}. 그리고 AIDS 환자에서는 약물 치료로 완해된 후 약물을 중단한 경우에 재발이 잘 발생하므로 유지 요법으로 amphotericin B와 5-flucytosine 복합요법 혹은 경구 fluconazole을 장기간 복용하는 것이 가장 좋은 방법으로 추천되고 있다¹⁴⁾.

요 약

저자들은 내원 3개월 전부터 발생한 두통을 주소로 내원하여 검사결과 폐와 중추신경계를 동시에 침범한 효모균증으로 진단된 56세 여자환자에서 amphotericin B로 6주간 치료한 후 fluconazole 200mg/day로 전환하여 3개월간 경구 투여하여, 증상 및 흉부 방사선 소견의 호전과 함께 뇌척수액 추적 검사상 호전되고 두부 전산화 단층촬영상 특이 소견은 발견하지 못한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이에 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Dismukes WE: Chapter 403, *Cryptococcosis*, In Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (Ed.) Cecil textbook of medicine, 19th Ed., p1894, Philadelphia, WB Saunders Co, 1992
- 2) 윤정구, 유 준: 2명의 환자 척수액에서 분리한 *Cryptococcus neoformans*에 관한 보고 대한 미생물학회지 2:97, 1961
- 3) 심상범, 전영빈, 김종호, 김동순, 이남수, 손광현, 김성숙, 조혜제, 고일향: 폐문부 림파절 비대를 동반한 폐장 *Cryptococcus*증 1예. 결핵 및 호흡기질환 31:197, 1984
- 4) 임호영, 이강석, 안철민, 손희영, 김성규, 김기호: 폐장 *Cryptococcosis*의 1예. 대한내과학회잡지 30: 118, 1986
- 5) 강현철, 장귀련, 정진영, 김교선, 이원식, 정태훈, 박은미, 이원길, 김재식: 폐 *Cryptococcosis*의 증례. 대한내과학회잡지 36:139, 1989
- 6) 황병욱, 김무영, 김상현, 김영수, 김성일, 윤영권, 박임수, 나하연, 조군제: 후천성면역결핍증 환자에 서 기회감염으로 발생한 크립토코쿠스 뇌막염 1예. 대한내과학회잡지 43:706, 1992
- 7) Scully RE, Galdabini JJ, McNeely BU: Case Records; Pulmonary cryptococcosis. N Eng J Med 299:644, 1978
- 8) Bordow RA, Catanzaro A: Chapter 40, Cryptococcosis, nocardiosis, and actinomycosis, In Bordow RA, Moser KM (Ed.) Manual of clinical problems in pulmonary medicine, 3rd Ed., p190, Boston, Little and Brown, 1991
- 9) Bennett JE: Chapter 165, Cryptococcosis, In Isselbacher KJ, Braunald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Ed.) Harrison's principles of internal medicine, 13th Ed., p859, New York, McGraw-Hill Inc, 1994
- 10) Rubin RH: Chapter 110, Fungal infections in the immunocompromised host; Pulmonary cryptococcosis, In Fishman AP(Ed.) Pulmonary diseases and disorders, 2nd Ed., p1769, New York, McGraw-Hill Inc, 1988
- 11) Hsu CY: Cytologic Diagnosis of Pulmonary Cryptococcosis in Immunocompetent Hosts. Acta Cytologica 37:667, 1993
- 12) Sabetta JR, Andriole VT: Cryptococcal Infection of the Central Nervous System. Med Clin North Am 69:333, 1985
- 13) Fisher BD, Armstrong D: Cryptococcal Interstitial Pneumonia; Value of Antigen Determination. N Eng J Med 297:1440, 1977
- 14) Davies SF, Sarosi GA: Chapter 36, Fungal infections; Cryptococcosis, In Murray JF, Nadel JA (Ed.) Textbook of respiratory medicine, 2nd Ed., p1186, Philadelphia, WB Saunders Co, 1994
- 15) Appelbaum E, Shtokalko S: Cryptococcus Meningitis arrested with Amphotericin B. Ann Int Med 47:346, 1957