

폐암으로 오인된 폐 Cryptococcosis 1예

경희대학교 의과대학 내과학교실¹, 흉부외과학교실²
방사선과학교실³, 해부병리학교실⁴

고경식¹ · 한민수¹ · 경희두² · 박주철²
양 익³ · 성동욱³ · 이주희⁴ · 서환조¹

= Abstract =

A Case of Primary Pulmonary Cryptococcosis Misdiagnosed as Lung Cancer

Kyung Sik Ko, M.D.,¹ Min Soo Han, M.D.,¹ Hee Doo Kyung, M.D.,² Joo Chul Park, M.D.,²
Ik Yang, M.D.,³ Dong Wook Sung, M.D.,³ Ju Hie Lee, M.D.,⁴ and Hwan Jo Suh, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹, Thoracic and Cardiovascular Surgery², Radiology³, and
Anatomical Pathology⁴, College of Medicine, Seoul, Korea

Cryptococcosis is a systemic mycosis, which has been increasingly recognized as a opportunistic fungal infection since the onset of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) epidemic in the early 1980's. The pattern of pulmonary cryptococcosis is highly variable.

The case we reported here was a 72 year-old Korean male who had a history of pulmonary tuberculosis. On routine chest X-ray, patient had a mass on the right lower lobe. The chest CT revealed that heterogenous low density mass with distal pneumonia and probably right hilar lymphadenopathy. We suspected that this case was a lung cancer.

Operation was done and microscopic examination showed numerous granulomatous lesions. We found several intracytoplasmic organisms in this section.

서 론

Cryptococcosis는 cryptococcus neoformans에 의한 전신적 진균 감염증으로서 대부분 중추 신경계나 폐 등을 침범하며, 드물게는 피부, 골격계, 전립선등을 침범한다¹⁾. 진균성 뇌막염의 가장 흔한 원인균인 cryptococcus neoformans에 의한 감염은 1980년초 AIDS가 발생한 이후 증가하고 있다^{1,2)}

Cryptococcosis의 발병은 호흡시에 포자가 흡입되어 폐로 들어가서 혈액속으로 파급되어 전신으로 퍼진다. 그러나 폐 cryptococcosis는 모든 cryptococcosis의 10%정도 밖에 되지 않는다³⁾.

폐 cryptococcosis의 진단은 방사선학적 방법으로는

할 수 없고 병리 조직 검사를 시행하여야 하기 때문에 우리나라에서 폐 cryptococcosis에 관한 보고가 많지 않다^{4~9)}.

저자들은 폐암이 의심되었던 환자에서 수술 결과 폐 cryptococcosis로 진단되었던 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○형, 남자, 72세.

주 소 : 종양에 대한 검사.

과거력 및 가족력 : 과거력상 환자는 비흡연자였으며, 4년전 개인병원에서 폐결핵이란 진단을 받고 1년간 항결핵제를 복용하였다. 가족력상 특이 사항은 없었다.

이학적 소견 : 환자는 약간 쇠약하게 보였으며 혈압 130/90 mmHg, 맥박 78회/분, 호흡수 22회/분, 체온 37.2°C였다. 두부 및 경부에서 이상소견은 관찰되지 않았고 경부 강직이나 임파절 종대도 없었다. 폐 및 심장 검사상 특이 소견은 없었으며 기타 이학적 소견도 정상이었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 12.6 g/dl, 적혈구 용적 38.5%, 백혈구 4,700/mm³이었으며, 적혈구 침강 속도는 10 mm/h이었다. 혈청 생화학 검사에서 총혈청단백 7.5 g/dl, 알부민 3.9 g/dl, GOT 18U, GPT 9U 등으로 정상 범위였으며 뇨 검사 및 대변 검사상 특이 소견은 없었다. 객담의 항산균 도말 검사는 5회 모두 음성이었으며 동맥혈 가스 소견도 정상 범위였다. 폐기능 검사에서 폐활량은 예측치의 112%로서 증가되어 있었고 노력상 폐활량의 1초치(FEV₁)도 124%로 증가되어 있었다. 뇌척수액 도말 검사 및 배양 검사상 cryptococcus는 발견되지 않았다.

흉부 X-선 및 전산화 단층 촬영 소견 : 흉부 X-선 사진상 우하엽에 크기 2 cm 정도의 결절성 종괴가 관찰되

었다(Fig. 1). 흉부 전산화 단층 촬영상 우하엽에 주위가 불규칙한 2 cm 정도의 낮은 음영의 종괴가 보였으며, 원위부로 폐렴이 동반되어 있는 것이 관찰되었다(Fig. 2A, 2B). 우측 폐문부에 임파절 종대가 의심되었다.

기관지경 검사 소견 : 기관지 점막은 정상이었고 우폐 하엽에서 채취한 기관지 세척액의 항산균 도말 및 배양 검사는 음성이었고 세포진 검사도 class 1이었다. 이 세척액에서 진균 검사는 시행치 못했다.

병리 조직학적 소견 : 종양의 양성 및 악성 유무를 감별할 수 없어서 우하엽 절제술을 시행하였다. 폐조직은 상피양 세포, 수개의 거대 세포, 그리고 임파구로 구성되어 있었으며(Fig. 3), hematoxylin-eosin 염색상 거대 세포내에 여러개의 투명한 구형 세포가 관찰되었으며 PAS 염색 및 methenamin silver 염색에서 피막이 적



Fig. 1. Chest PA shows ill defined increase density mass on right lower lung field.

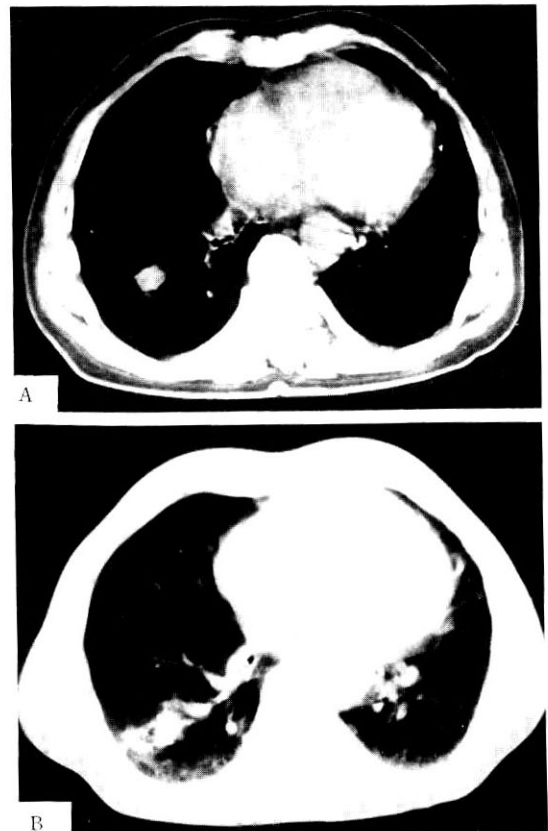


Fig. 2A, 2B. Chest CT shows heterogenous low density mass with distal pneumonia, similar to lung cancer.

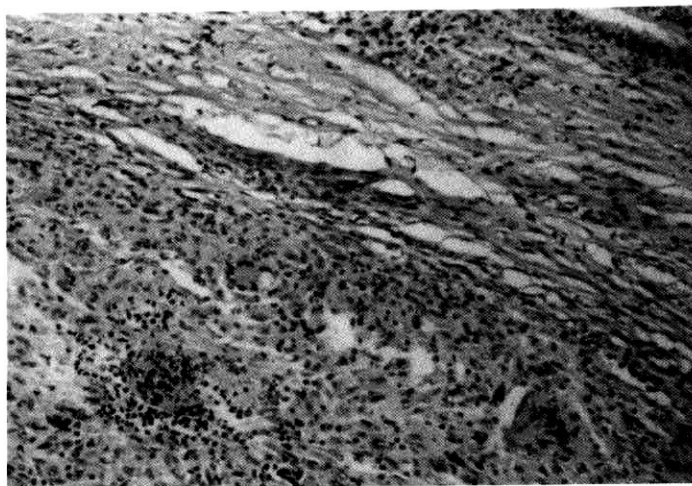


Fig. 3. Portion of lung shows numerous granulomatous lesions, which are consisted of epithelioid cells, several multinucleated giant cells and lymphoplasmic cells with foci of neutrophilic abscess ($\times 100$).

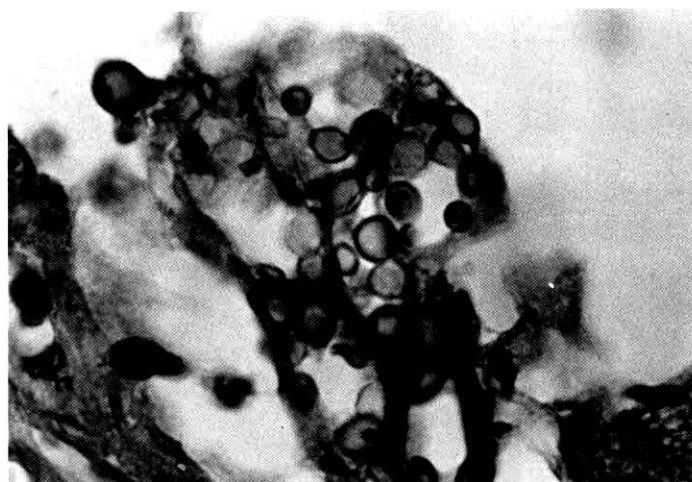


Fig. 4. The giant cells have occasional several intracytoplasmic organisms. The organisms show occasional pin-point sized reddish dot, and positive reaction for PAS ($\times 400$).

색으로 염색된 cryptococcus 가 관찰되었다(Fig. 4). 폐문부에서 채취한 임파절에서 악성 세포는 관찰되지 않았으며 cryptococcus도 발견되지는 않았다.

치료 및 경과 : 특이한 증세는 없었으나 폐암의 가능성을 생각하여 입원 3일째 우하엽 절제술을 시행하였다. 병리조직 검사상 cryptococcosis로 진단됨에 따라

fluconazole 200 mg/일을 8주간 투여하였으며 추적 흉부 X-선 검사에서 재발하지 않았다.

고 찰

Cryptococcosis는 대부분 중추 신경계와 폐를 침범하

고 드물게는 피부, 골격계, 그리고 전립선을 침범하는 전신성 진균 질환이다^{1,2,10,11}). 이 진균증의 원인균인 *Cryptococcus neoformans*는 진균성 뇌막염의 가장 흔한 원인진균인데, 1980년대 이후 후천성 면역 결핍증(AIDS)의 발생과 함께 이들 환자에서 진균성 기회 감염의 흔한 원인균이다^{1,2,12,13}).

폐 cryptococcosis는 1902년 Frothingham이 말에서 처음 발견하였으며¹⁴), 인간에서는 1924년 Sheppe에 의해서 처음 발견되었다¹⁵). 이후 세계적으로 폐 cryptococcosis에 관한 여러 보고가 있으며^{15,16}), 우리나라에서도 일부 보고가 있었다⁴⁻⁹).

*Cryptococcus neoformans*는 4~6 μ m의 크기를 갖는 효모양 진균으로서 polysaccharide capsule에 의해서 둘러싸여 있고 발아에 의해서 증식한다. Capsule의 항원 특이성에 따라 A, B, C, D의 4가지 serotype으로 분류되며, 주로 A와 D에 의해서 감염증이 나타난다²).

Cryptococcosis는 전 세계적으로 분포하고 있다. Serotype A와 D는 토양이나 비둘기의 배설물에 오염된 자연 환경에서 발견된다^{1,2}). 그러나 B와 C는 잘 알려져 있지 않다. 인간이나 동물의 감염은 호흡시 포자의 흡입에 의하지만 집단적으로 병이 발생하지는 않는다¹). 동물에서 사람으로, 사람에서 사람으로의 전파는 각각 이식 환자의 경우¹⁷)를 제외하면 알려져 있지 않다. 호발 연령, 성별, 그리고 직업과의 관계에 대해서도 명백히 밝혀진 것은 없다. 선행인자로는 부신 피질 호르몬제의 사용¹⁸), Hodgkin 병과 같은 망상내피계 질환¹⁶), sarcoidosis¹⁸), 후천성 면역 결핍증¹), 그리고 화립되지는 않았지만 당뇨병 등이 있다^{1,2,16,18}). Cryptococcosis가 면역이 억제된 사람에서 잘 발생하지만, 약 1/3의 환자에서 본증례처럼 기저질환이나 선행인자가 없다. Kerkering 등¹⁶)의 보고에 의하면 41명의 환자중 7명에서 기저질환이 없었다.

포자를 흡입하게 되면 대부분의 감염은 증상이 없는 폐감염으로 시작하여 폐 이외의 장기로 혈행성 전파가 일어난다. 염증 반응이 있는 곳에서 처음에는 호중구가 나중에는 단핵 세포가 균을 제거한다. 호중구와 대식 세포에 의한 탐식 작용은 부분적으로는 보체, interferon, 그리고 다른 T세포에서 유래한 lymphokine에 의해 매개된다^{1,2}). *Cryptococcus*가 가지고 있는 polysaccharide capsule은 주요 독성을 나타내는 요소인데, 이것이 T-suppressor cell을 활성화시켜 항체 반응, 탐식 작용,

그리고 백혈구의 화학주성을 방해하는 등 면역 기능을 억제하지만, alternative보체 반응을 활성화시키는 것으로 알려져 있다^{1,2}). 일반적으로 생체 방어 기전은 T세포에 의한 세포 매개성 면역 반응에 의한다. 따라서 HIV감염과 같이 T 세포에 이상이 있는 환자에서 cryptococcosis에 잘 감염되며 진행하게 된다.

폐 cryptococcosis의 임상 증상은 무증상의 폐감염에서부터 면역이 억제되어 있는 환자인 경우 급성 호흡 부전증에 이르기까지 매우 다양하다^{1,2}). 비교적 경한 경우에는 발열, 전신쇠약, 기침, 객담, 늑막성 동통, 그리고 드물게는 각혈등이 나타날 수 있다¹). 그러나 1/3 정도의 환자에서 아무 증상이 없는 것으로 알려져 있다²). 또한 폐 cryptococcosis는 다른 부위의 침범없이 단독으로 올 수도 있다.

방사선 소견도 반점상 폐렴에서 단발성 또는 다발성의 작은 결절에 이르기까지 다양하다²). 그러나 악성 종양과 유사한 병변 및 공동 형성이나 늑막 삼출액의 소견은 드물다. Littman과 Zimmerman¹⁹)에 의하면 특징적인 방사선학적 소견은 ① 폐의 하부에 잘 오며, ② 공동 형성이 드물고, ③ 섬유화 현상이나 석회화가 거의 없으며, ④ 폐문부 임파선 비대가 드물게 나타나고, ⑤ 심한 무기폐는 드물다고 하였다. 우리 나라에서 보고한 예를 보면, 이등⁵)은 폐 cryptococcosis 5예중 흔한 형태는 속립성 결핵과 비슷하며, 결핵과 다른 점은 석회화된 흔적이 없고 폐문부 비대가 현저한 점이었다고 하였다. 이들 보고에서 폐암과 유사한 1예도 있었다. 본 예의 경우도 폐의 하부에 종괴 형태로 나타났으며 우측 임파절 비대가 의심되었고 석회화나 공동 형성은 없었다.

진단은 다른 전신성 진균 질환과 같이 침범 부위의 조직이나 체액에서 capsule을 가지고 있는 효모양 균을 증명함과 동시에 균이 배양되어야 한다. Cryptococcosis가 의심되는 경우에는 혈청이나 뇌척수액내에서 polysaccharide 항원을 찾는 방법인 latex agglutination test를 이용할 수 있다¹). 뇌막염이 있는 경우에는 뇌척수액에서는 90%, 혈청에서는 75% 정도 이 항원이 검출된다. 그러나 뇌막염 이외의 경우에는 단지 25~50%에서만 검출된다.

광학 현미경 검사에서 균주를 증명하기 위해 India ink, papanicolaou, methenamine silver, periodic acid-Schiff, 그리고 mucicarmine 염색법이 사용되어 지는데, India ink 염색시 피막이 염색되지 않아 윤상의

로 나타난다²⁰⁾. 그러나 이들 염색 방법이 특수 염색이기 때문에 Lee 등²⁰⁾은 Wright 염색의 변형인 Riu 염색법이 간단하며 비용과 시간을 줄여줄 수 있다고 보고하였다.

폐 cryptococcosis의 진단은 대부분 폐조직을 얻지 않고서는 어렵다. 객담 배양에서 *C. Cryptococossus*가 발견될 가능성은 20% 정도에 불과하다¹⁾. 늑막 삼출액이 있는 경우에는 항원 검사가 양성으로 나올 수 있기 때문에 침습성 검사를 피할 수도 있다. 폐 cryptococcosis로 진단된 경우에는 뇌중추신경계 질환이 의심되는 안되는 뇌척수액 검사를 시행하여야 한다. 이는 타장기에 cryptococcosis가 있을 경우 무증상으로 뇌막염이 수반될 수 있기 때문이다²⁾. 또한 혈액 배양 검사와 함께 피부, 골격계 등 의심되는 부위의 조직 배양 검사 및 조직학적 검사를 시행하여야 한다¹⁾.

감별 진단으로 중요한 것은 폐암이다. 만성 폐질환 환자의 0.5~1%에서 *C. Cryptococossus*가 호흡기에 부패균으로 존재하기 때문에 흉부 X-선상 종괴가 있을 시에는 객담 배양에서 cryptococcus가 배양되어도 우선 폐암을 의심하여야 한다¹⁵⁾. 그 이외 결핵, sarcoidosis, 기관지확장증, 폐농양, 진폐증, hydatid cyst등과 감별하여야 한다.

치료는 침범 부위와 환자의 상태에 따라 다르다. 중추신경계나 폐 이외의 부위를 침범한 경우에는 모두 치료를 받아야하지만 폐를 침범한 경우 특히 정상 상태의 환자인 경우에는 항진균제 치료없이도 치유될 수 있다¹⁾. 폐 cryptococcosis인 경우에는 전부가 파종성 감염일 가능성을 검사하여야 하며 또한 기관지성 폐암이나 전이 등을 감별하여야 한다. 폐이외의 질환이 없고 정상 숙주인 경우에는 추적 관찰이 가능하면 치료를 시행하지 않아도 된다. 그러나 면역 기능이 저하되어 있거나 폐이외의 질환이 있는 경우에는 항진균제 치료를 받아야 한다¹⁾. 치료제로는 일반적으로 amphotericin B(전체 용량 1.0~1.5g)가 추천되어진다. 부작용으로는 과민증, 혈소판 감소증, 빈혈, 경련, 전신통, 저칼륨혈증, 신부전등이 있다. 대체 약물로서는 fluconazole 200~400 mg/일을 3~6개월간 사용할 수 있는데, 특히 경증의 폐 cryptococcosis인 경우에 추천된다¹⁾. 그러나 개흉술을 시행하여서 절절이나 종양을 절제하였는데 폐 cryptococcosis로 진단된 경우에는 약물 치료에 관하여 논쟁의 여지가 있다. 과거에는 폐외 질환이 없을 경우에는 아무

런 치료도 하지 않았으나 현재는 fluconazole을 2~6개월간 사용하는 것이 추천되고 있다¹⁾.

결 론

폐암이 의심되었던 환자에서 수술후 조직검사 결과 폐 Cryptococcosis로 진단되었던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, Cecil: *Textbook of medicine*, 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1992
- 2) Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE: *Principle and practice of infectious diseases*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc.; 1990
- 3) Campbell GD: *Primary pulmonary cryptococcosis*. *Am Rev Resp Dis* 94:236-243, 1966
- 4) 강현철, 장기련, 정진영, 김교선, 이원식, 정태훈, 박은미, 이원길, 김재식: 폐 cryptococcosis의 증례. *대한내과학회잡지* 36(1):139-146, 1989
- 5) 이영해, 최병숙: 심부진균증의 방사선학적 소견. *대한방사선학회지* 13(2):353-367, 1977
- 6) 박이용, 이명숙, 송귀득, 독고 영창: *Cryptococcosis* 1예. *최신의학* 25(3):49-53, 1982
- 7) 심상범, 전영빈, 김종호, 김동순, 이남수, 손광현, 김성숙, 조혜제, 고일향: 폐분부 임파절 비대를 동반한 폐장 cryptococcosis 1예. 결핵 및 호흡기 질환 31:197, 1984
- 8) 박춘식, 안상용, 이성희, 홍원기, 김성구: 종격동 종괴의 소견만을 보인 cryptococcosis 1예. *대한내과학회잡지* 30(4):567-573, 1986
- 9) 임호영, 이강식, 안철민, 손희영, 김성규, 김기호: 폐장 cryptococcosis의 1예 보고. *대한내과학회잡지* 30(1):118-122, 1986
- 10) Behrman RE, Masci JR, Nicholas P: *Cryptococcal skeletal infections: Case report and review*. *Rev Infect Dis* 12(2):181-190, 1990
- 11) Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, Leal MAE, Tilles JG, Richman DD, Leedom JG, McCutchan JA: *Fluconazole treatment of persistent cryptococcus neoformans prostatic infection in AIDS*. *Ann Intern Med* 115(4):285-286, 1991
- 12) Zuger A, Louie E, Holzman RS, Simberloff MS, Rahal JJ: *Cryptococcal disease in patients with the*

- acquired immunodeficiency syndrome, *Diagnostic features and outcome of treatment. Ann Intern Med* 104:234-240, 1986
- 13) Eng RHK, Bishburg, E, Smith SM, Kapila R: *Cryptococcal infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. Am J Med* 81:19-23, 1986
- 14) Diamond RD: *Cryptococcus neoformans pneumonia. Resp Infection* 341-351, 1983
- 15) Hammerman KJ, Powell KE, Christianson CS, Huggin PM, Larsh HW, Vivas JR, Tosh FE: *Pulmonary cryptococcosis: Clinical form and treatment. Am Rev Resp Dis* 108:1117-1123, 1973
- 16) Kerker TM, Duma RJ, Shadomy S: *The evolution of pulmonary cryptococcosis: Clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors. Ann Intern Med* 94:611-616, 1981
- 17) Beyt BE Jr, Waltman SR: *Cryptococcal endophthalmitis after corneal transplantation. N Engl J Med* 298:825-826, 1978
- 18) Diamond RD, Bennett JE: *Prognostic factors in cryptococcal meningitis: A study of 111 cases. Ann Intern Med* 80:176-181, 1974
- 19) Littman ML, Zimmerman LE: *Cryptococcosis. Grune & Stratton, Inc New York, p205, 1956*
- 20) Lee Ch, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC, Wang WJ: *Riu's stain in the diagnosis of pulmonary cryptococcosis: Introduction of a new diagnostic method. Chest* 93(3):467-470, 1988
-