肺門部 淋巴節肥大를 동반한 肺臟 Cryptococcus 症 1例

인제의대 부속 서울백병원 내과

심상범 · 전영빈 · 김종호 · 김동순

흉 부 외 과

이 남 수 · 손 광 현

병 리 과

김 성 숙 · 조 혜 제 · 고 일 향

= Abstract =

A Case Report of the Pulmonary Cryptococcosis Associated with Hilar Lymphadenopathy

Sang Beom Sim, M.D., Young Bin Jeon, M.D., Jong Ho Kim, M.D., Dong Soon Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Inje Medical College, Paik Hospital, Seoul

Nam Soo Lee, M.D., Kwang Hyun Sohn, M.D.
Department of Chest Surgery

Seong Sook Kim, M.D., Hae Je Jo, M.D., Il Hyang Ko, M.D.
Department of Pathology

Cryptococcosis is a noncontagious, often opportunistic mycosis involving lung, meninges, skin and bone. We have experienced one case of pulmonary cryptococcosis without evidence of involving other organ.

Patient was a 59 years old diabetic woman presented with 2 months duration of anterior chest pain and mass lesion on chest X-ray. Cryptococcus was found at the tissue obtained from thoracotomy and combined therapy with amphotericin B and 5-flucytosine was given.

序 論

特徴적인 Polysaccharide 莢膜(Capsule)을 지닌 Cryptococcus neoformans(完全世代名: Filobasidiella neoformans)에 의해 發生한 여러臟器의 病이 報告되어 왔으나 대부분 腦膜炎이었으며 肺에 單獨으로 침범한 경우는 소수의 報告가 있을 뿐이다^{1~3)}. Spencer의 報告⁴⁾에 의하면 1861년 Zenker가 Cryptococcosis를 처음으로 기술하였으며, 1894년 San Jelize가 과일쥬스에서 菌을 발견하였고, 1902년 말(馬)의 腫瘍에서

Frothingham에 의하여 分離되었다고 하며, 肺感染은 1924년 Sheppe의 報告⁵⁾로 처음 알려졌다. 우리나라에서는 朴등⁶⁾이 報告한 髓膜炎을 동반하지 않은 全身性 Cryptococcosis의 治驗例등이 있으나 肺 단독으로 침범한 報告는 없었다. 著者들은 開胸術後 診斷된 肺臟 Cryptococcus 症 1例을 경험하였기에 文獻考察과 함께 보고하는 바이다.

症 例

患 者: 김○식, 59세, 가정주부

Fig. 1 & 2. Chest PA & Chest right lateral; A single mass lesion was found at the anterior segment of right upper lung.

Fig. 3. Findings of chest CT; 2 separate nodular densities were found at the anterior segment of right upper lung with enlarged right pretracheal lymph node and minimal pleural effusion in right side.

Fig. 4. Note the 2 relatively well defined masses without capsulation.

Fig. 5. Granulomatous lesion composed of giant cells of foreign body type with numerous fungus spores inside(H & E stain $\times 100$).

Fig. 6. Methenamine silver stain($\times 200$).

主訴: 右側 前胸部 鈍痛

現病歷: 본 患者는 入院 4年前 糖尿病으로 診斷받았으나 특별한 治療는 받지 않았는데 入院하기 2個月前부터 기침과 全身衰弱感으로 他病院에서 胸部 X線撮影을 한 결과 異狀所見이 발견되어 本院을 방문하였다. 咯痰, 咯血, 發熱등의 症狀는 없었으나 4個月前부터 體重減少가 있었다. 吸煙은 하지 않았으며 頭痛이나 惡心, 嘔吐의 症狀도 없었다.

家族歷: 特異事項 없음.

理學的 所見: 特別한 異狀所見은 발견할 수 없었다.

檢査室 所見: 血液所見 및 血清, 生化學檢査, 尿檢査는 全部 正常이었으나 空腹時 血糖이 185 mg/dl, 食後 2時間 血糖은 256 mg/dl 이었다. 반복 施行한 咯痰檢査에서 結核菌이나 癌細胞등은 관찰되지 않았다.

胸部 X線상 右上葉肺의 前方分節部位에 直徑 6 cm 정도의 腫塊가 관찰되었는데(Fig. 1, 2) 이것은 Computer 斷層撮影상으로는 서로 分離된 2개의 結節로 判明되었다. 또한 氣管 前方(Pretacheal) 淋巴節의 腫大 및 소량의 肋膜滲出도 발견되었다(Fig. 3).

氣管支鏡檢査상 異狀所見은 관찰되지 않았고 brus-

hing 檢査도 陰性이었다. 또한 氣管支鏡을 통한 肺組織檢査상에서도 非特異的 肺炎 所見만이 보였다.

手術所見: 이후 患者는 精確한 診斷을 위해 開胸手術을 施行하였는데 右上葉에서 7×5 cm 와 3×2.5 cm 의 단단한 結節 2개가 觸知되었으며 肺門部주위에서 여러개의 腫大된 淋巴節들이 발견되었다. 右上葉 및 右中葉切除를 실시하였는데 斷面에서 境界가 分명한 灰白色의 結節을 볼 수 있었다(Fig. 4).

組織學的 所見: 주된 所見은 異物質型의 巨大細胞를 많이 포함하고 있는 肉芽腫性 炎症이었다. 2곳의 病理學的 所見은 거의 일치하였다. Hematoxyline-Eosin 染色표本에서 巨大細胞들이 보였으며 5~10 μ 정도의 원형 또는 타원형의 眞菌細胞들이 관찰되었으며 이 眞菌細胞들은 두꺼운 莢膜을 가지고 있어 halo 처럼 보였다(Fig. 5). 이들 眞菌細胞들은 Gomori Methenamine Silver 染色(Fig. 6), Fontana Masson 染色(Fig. 7)이 강하게 陽性으로 나타났다. 또한 組織을 갈아서 그 均等液(homogenate)을 India-ink 로 濕式塗抹標本을 만들어 檢鏡한 결과 莢膜을 가지며 出芽하

Fig. 7. Fontana masson stain(×200).

Fig. 8. India ink preparation of the homogenate (×1,000).

고 있는 眞菌(Cryptococci)을 선명하게 확인할 수 있었다(Fig. 8). 그리고 手術시 切除한 8개의 肺門部 주위 淋巴節중 5개에서 主病變과 비슷한 肉芽腫性 炎症反應을 관찰할 수 있었다. 肺 외에 전과여부를 알기 위해 실시한 血液培養, 尿檢査, 腦脊髓液檢査등에서 *C. neoformans*를 발견할 수 없었으며 腦脊髓液 所見도 正常이었다. 본 患者는 病變이 肺에 局限되어 있으나 糖尿조절을 위해 NPH가 36단위 필요한 정도의 심한 糖尿病을 合併하고 있었기 때문에 手術후 Amphotericin B와 5-Flucytosine 併合療法를 실시하였다. 그러나 患者는 심한 惡心, 嘔吐 및 지속적인 低 Potassium血症으로 Amphotericin B는 440 mg을 쓰고 중단하였으며 5-Flucytosine은 8주일간을 사용하였다. 手術후 8개월이 지난 현재까지 合併症없이 잘 지내고 있다.

考 案

*C. neoformans*는 비둘기등 鳥類의 排泄物에서 많이 발견되는 眞菌이다^{7,8}). 人體感染은 주로 吸入에 의해 肺에 病變을 일으키고 血行性으로 全身에 散布될 수도 있는데 특히 腦, 腦膜 및 骨, 皮膚등에 잘 전파되는 것으로 報告되었다^{1,8~12}). *Cryptococcus* 眞菌症은 正常人에서도 잘 발생하나^{9,13} 癌患者나 糖尿病, 長期 Steroid복용자, 人體의 免疫機轉의 장애를 가진 患者들에서 호발하며 특히 이런 경우에는 散布性疾患으로 이행되기 쉽다¹⁴). 肺臟 *Cryptococcus*症은 기침, 喀痰, 發熱, 胸痛등의 非特異的 症狀이 대부분이고^{13,15} 전혀 症狀이 없는 경우도 많아¹⁵), 지금까지 報告된 例들의 대부분은 *Cryptococcus* 腦膜炎이나 散布性疾患들이었다. 그리고 病이 肺에만 국한된 경우 本例와 같이 腫塊形態로 발견되어 開胸手術로 診斷을 받거나 剖檢시 발견되는 것들이 대부분이었다^{2,5,8,16}). 또한 患者의 免疫機轉이 正常인 경우 특별한 治療없이 自然治癒되는 경우도 많아 確실한 發病率을 산정하기 곤란하나 報告된 것들 보다는 그 빈도가 훨씬 높으리라고 추정되고 있다¹⁴). 胸部 X線 檢査상에서는 하나 혹은 다수의 腫塊, 結節 또는 肺炎비슷한 肺浸潤, 드물게 肋膜滲出등 여러가지 형태로 나타날 수 있으며 結核이나 *Histoplasma*症등과는 달리 石灰化나 纖維化는 거의 없으며 肺門部 淋巴節肥大도 드문 것으로 報告되었다^{2,7,13,15,17~19}). 診斷은 다른 感染症과 마찬가지로 *Cryptococcus*를 검출하여 행하나 Fontana-Masson이나 Mucicarmin 등의 特殊染色, India-ink 染色으로 특

징적인 두꺼운 粘液性 莢膜(capsule)을 가진 眞菌이 발견되면 斷診할 수 있다고 되어 있다²⁰). 眞菌培養은 喀痰이나 組織뿐 아니라 최근에는 氣管支鏡檢出術 또는 吸入性肺生檢 등이 많이 이용되고 있다. 그의 *Cryptococcus*의 菌體抗原에 대한 抗體를 檢査하는 血清學的方法들은 診斷의 가치가 없으나 腦脊髓液에서 *Cryptococcus*의 莢膜多糖類를 檢出하는 檢査는 腦膜炎의 診斷 및 예후관찰에 큰 도움을 줄 수 있다²⁰). 鑑別診斷으로 結核, 氣管支擴張症, 慢性肺膿瘍 혹은 轉移性肺癌도 중요하다. Duperval등²¹의 報告에 의하면 胸部 X선상 病變이 있고 喀痰에서 *C. neoformans*가 檢出된 患者 28명 중 7명에서 肺癌이 발견되었고 Warr³등도 肺臟 *Cryptococcus*症 患者 17명중 2명에서 동반된 肺癌을 발견하였다. 두 疾患에서 臨床症狀과 發生年齡이 비슷하고 男性에서 호발하며 腦에 전파한 *Cryptococcosis*는 癌의 腦전파로도 해석할 수 있으므로^{14,22} 감별진단에 유의를 해야하며 일단 肺臟 *Cryptococcus*症으로 確診된 경우라도 肺癌에 대한 정밀검사를 하여야 한다. 治療는 手術이 전부였으나 1956년 Amphotericin B와 1964년 5-Flucytosine(5-FU, 5-Fluorocytosine)이 개발됨에 따라 藥物治療가 가능해졌다. 病變이 肺에 局限되어 있고 回復趨勢에 있으며 다른 全身疾患없이 免疫狀態가 正常인 경우에는 治療없이도 回復할 수 있다. 그러나 ① 經過 추적觀察이 불가능하거나 肺病變이 觀察期間중 계속 진행할 경우, ② 腦膜炎등 다른 臟器에 전파된 경우, ③ 免疫力態이 低下된 狀態에서는 治療를 받아야한다^{2,13,15,16}). 治療로는 Amphotericin B와 5-Flucytosine이 사용되는데 單獨療法보다는 併合療法를 함으로써 治療期間을 6週로 단축할 수 있으며 또한 藥의 投與量이 減少함으로써 Amphotericin B의 副作用을 줄일 수 있다^{23,24}). 併合療法시 Amphotericin B가 5-Flucytosine의 透過性을 증진시켜 서로 相乘作用을 한다는 報告도 있으며²⁵ 또한 Amphotericin B에 의한 腎機能低下로 5-FU의 血中濃度가 增加되어 作用한다는 說도 있다²⁵). 肺手術 후 3~10%患者에서 발생하는 *Cryptococcus* 腦膜炎은^{1,2,11,16} 豫防하기 위하여 化學療法이 필요하다^{1,2}). 手術후 발생하는 腦膜炎은 手術시 肺에서의 血行性 전파로 생기며² 이를 豫防하기 위하여는 手術시 肺靜脈을 結紮하거나², 手術전 化學療法이 必要하다^{1,15,16}).

結 論

著者들은 59歳の 糖尿病 患者에서 肺에 局限된 *Cryptococcosis* 1例를 경험하여 文獻考察과 더불어 報告

하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Campbell, G.D.: Primary pulmonary cryptococcosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **94**:236, 1965.
- 2) Taylor, E.R.: Pulmonary cryptococcosis: analysis of 15 cases from the Colombia area. *Ann. Thorac. Surg.*, **10**:307, 1970.
- 3) Warr, W., Bates, J.H., Stone, A.: The spectrum of pulmonary cryptococcosis. *Ann. Int. Med.*, **69**:1109, 1968.
- 4) Spencer, H.: Pathology of the lung. Oxford, Pergamon, pp299-303, 1968.
- 5) Sheppe, W.M.: Torula infection in man. *Amer. J. Med. Sci.*, **167**:91, 1924.
- 6) 朴根祚, 韓鏞徹, 李文鎬, 李正彬, 咸毅根: 髓膜炎을 동반하지 않은 全身性 cryptococcosis 의 治驗例. *대한내과학회잡지*, **20**:457, 1977.
- 7) Gordonson, J., Brinbaum, W., Jacobson, G., Sargent E.N.: Pulmonary cryptococcosis. *Radiology*, **112**:557, 1974.
- 8) Luttman, M.L., Schneierson, S.S.: Cryptococcus neoformans in pigeon excreta in New York city. *Amer. J. Hyg.*, **69**:49, 1959.
- 9) Smilack, J.D., Bellet, R.E., Talman, W.T.: Cryptococcal pleural effusion. *J.A.M.A.*, **232**:639, 1975.
- 10) Littman, M.L., Walter, J.E.: Cryptococcosis: current status. *Am. J. Med.*, **45**:922, 1968.
- 11) Hatcher, C.R., Sehdeva, J., Waters, W.C., Schulze, V., Logan, W.D., Symbas, P., Abott, O.A.: Pulmonary cryptococcosis. *J. Thora.*, **61**:39, 1971.
- 12) Kuydall, S.J., Ellis, F.H., Weed, L.A., Donoghue, F.E.: Pulmonary cryptococcosis. *N. Engl. J. Med.*, **257**:1009, 1957.
- 13) Kerkerling, T.M., Duma, R.J., Shadomy, S.: The evolution of pulmonary cryptococcosis. *Ann. Int. Med.*, **94**:611, 1981.
- 14) Meighan, J.W.: Pulmonary cryptococcosis mimicking carcinoma of the lung. *Radiology*, **103**: 61, 1972.
- 15) Bates, J.H.: Pulmonary cryptococcosis: special problems in diagnosis and treatment. *Mod. Treat.*, **7**:596, 1970.
- 16) Hammerman, K.J., Powell, K.E., Christianson, C.S., Huggin, P.M., Larsh, H.W., Vivas, JR., Tosh, F.E.: Pulmonary cryptococcosis: clinical forms and treatment. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **94**:236, 1965.
- 17) Bonmati, J., Rogers, J.V., Hopkins, W.A.: Pulmonary cryptococcosis from the department of radiology and Surgery of the Emory University School of Medicine, Atlanta, Ga.
- 18) Wolfe, J.N., Jacobson, G.: Roentgen manifestations of torulosis(cryptococcosis). *Amer. J. Roentgen.*, **79**:216, 1958.
- 19) Littman, M.L., Zimmerman, L.E.: Cryptococcosis Grune and Stratton, Inc., New York, p205, 1956.
- 20) Hoeprich, P.D.: Cryptococcosis. Infectious diseases edited by Hoeprich, P.D., Harper & Row Publ. Philadelphia. pp1053, 1983.
- 21) Duperval, R., Hermans, P.E., Brewer, N.S., Roberts, G.D.: Cryptococcosis, with emphasis on the significances of isolation of cryptococcus neoformans from the respiratory tract. *Chest*, **72**: 13, 1977.
- 22) Kobayashi, T., Tsuzuki, K., Ozawa, K., et al.: A case of primary pulmonary cryptococcosis diagnosed by percutaneous needle biopsy. *Jap. J. Chest. Dis.*, **58**:437, 1983.
- 23) Utz, J.P., Garriques, I.L., Sande, M.A., Warner, J.F., Mandell, G.L., MaGehee, R.F., Duma, R.J. and Shadomy, S.: Therapy of Cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B. *J. Inf. Dis.*, **132**:368, 1975.
- 24) Bennet, J.E., Dismukes, W.E., Duma, R.J., et al.: A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.*, **301**: 126, 1979.
- 25) Gale, E.F., Cundliffe, E., Reynolds, P.E., Richmond, M.H., Waring, M.J.: The molecular basis of antibiotic action. John Wiley and sons, New York. p140-146, 1972.