자가 면역성 간염 치료중 병발된 홍막 Cryptococcosis 1예

전주 예수병원 내과

박상균 · 장봉렬 · 김건영 · 김영재
이 용 응 · 김 귀 완 · 김 종 준

= Abstract =

A Case of Cryptococcal Pleural Effusion Developed during
the Management of Autoimmune HepatitisSang Gyun Park, M.D., Bong Yeol Chang, M.D., Gun Young Kim, M.D., Young Jae Kim, M.D.
Yong Ung Lee, M.D. Kwi Wan Kim, M.D. and Jong Jun Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Presbyterian Medical Center, Chon-ju, Korea

With the increased use of corticosteroids, immunosuppressive agents and the prolonged survival of patients with certain malignant disease, infection by *Cryptococcus neoformans* has received increased attention. While the respiratory tract is the usual portal of entry of the organism, relatively few reports of pulmonary cryptococcal disease have appeared in the literature and pleural infection appears to be recognized even less commonly. Cryptococcal infection must be considered in the differential diagnosis of patients with pleural effusion, especially patients with serious underlying disease treated with corticosteroid. We describe a patient with autoimmune hepatitis for long term corticosteroid therapy who developed bilateral pleural effusion. The diagnosis of cryptococcosis was made by pleural biopsy and pleural effusion culture. So we reported this case with brief review of literatures.

서 론

Cryptococcosis는 *Cryptococcus neoformans*에 의해 발병되는 진균감염으로 *C. neoformans*는 비둘기의 분변에서 많이 검출되며 침입경로는 주로 호흡기계이나 뇌막염 등 중추신경계를 침범하는 경우가 많다. 삼출성 홍막염이 발생하는 경우는 적어서 1980년대 까지 전 세계적으로 약 30예 정도만 보고되고 있다¹⁾. 백혈병, 장기이식 등 기존질환을 가진 환자들에게서 주로 발병하고 진단은 홍막액, 혈액, 소변, 조직 등의 배양, 조직학적 검사, 효모균의 항체측정에 의한다.

필자들은 자가면역성 간염환자에서 장기간 부신피질 호르몬제의 사용으로 면역이 저하된 상태에서 발병한 *C.*

*neoformans*에 의한 홍막염을 홍막삼출액의 배양 및 홍막생검을 통하여 확진하고 항진균제의 사용 및 대증요법으로 증상의 완화를 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 강○금, 70세 남자.

주 소 : 3일간의 운동성 호흡곤란 및 흉통.

가족력 : 특이 사항 없음.

과거력 : 30년전 담낭경색으로 담낭 절제술을 받음.

현병력 : 내원 1년전 약 15일 간의 황달을 주소로 본원에 입원하여 자가면역성 간염 및 폐섬유화 상태로 진단 받고 부신 피질 호르몬제 투여중(프레드니솔론 30 mg/

day) 호흡곤란 및 전신 무력감이 있어서 입원 가료 하였다. 그 후 간기능의 호전이 없어 항면역제를 같이 투여하던 중 운동성 호흡곤란 및 전신상태 악화되어 내원하였다.

이학적 소견 : 입원당시 환자는 만성 병색을 보였고 양측 폐에서 수포성 라음(moist rales)을 청진할 수 있었으며, 양측 폐하부에서는 호흡음이 감소하고 타진상 둔탁음이 증가되어 있었다. 촉진상 간, 비장종대는 없었으며 양 하지에는 함요부종이 있었다.

검사 소견 : 혈액 검사상 혈색소 16.2 gm%, 백혈구 1,440/mm³(다핵구 69%, 림파구 22%, 단핵구 9%), 혈소판 204,000/mm³ 이었으며 혈청 전해질 검사 및 소변검사는 정상이었다. 혈청 생화학 검사상 alkaline phosphatase 210 IU/L, SGOT 179 IU/L, SGPT 146 IU/L, PT 11.8 sec (100%), bilirubin 6.1 mg/dl (direct 4.1 mg/dl), protein 5.5 gm/dl, albumin 2.2 gm/dl, globulin 3.3 gm/dl, A/G ratio 1:1.5, LDH 334 IU/L이고 B형 간염에 대한 표식자는 모두 음성이었다.

면역 검사 소견 : antinuclear antibody (+), anti-smooth muscle antibody (+), rheumatoid factor (+), C-reactive protein (-), anti-microsomal antibody (-)이었고, B-림파구와 T-림파구의 수는 정상이었으나 자연 살해 세포(Natural Killer Cell)의 기능은 감소되어 있었다(Table 1).

흉부 X-선 소견 : 내원 당시 촬영한 단순 흉부 X-선상 양측 늑골 횡격막의 둔화 및 폐섬유화가 있었고(Fig. 1), 치료적 흉강 천자 및 대중요법 실시후 촬영한 흉부 X-선상 흉막 삼출액의 소견은 보이지 않았다(Fig. 2).

흉강 천자 소견 : 적혈구 1140/mm³, 백혈구 1136/mm³(다핵구 8%, 림파구 92%), LDH 274 IU/L, 단백질 3,000 mg/dl로 삼출액의 소견을 보이고 있으며 삼출액을 Sabouraud's media에 배양하여 C. neoformans

를 동정하였다.

척수천자 소견 : 압력 17 cm H₂O, 적혈구 0/mm³, 백혈구 50/mm³(다핵구 5%, 림파구 95%), 단백질 82 mg/dl, 당 46 mg/dl, india ink preparation 및 배양 검사상 음성이었다.

병리 소견 : Cope needle을 사용하여 흉막 생검을 시행, periodic acid schilff (PAS) 염색(Fig. 3) 및 Giemsa 염색(Fig. 4) 상 특징적인 capsular halo를 보이고 있다.

치료 및 경과 : 자가 면역성 간염과 함께 동반된 결핵

Fig. 1. Chest roentgenogram shows bilateral pleural effusion.

Fig. 2. Chest roentgenogram shows disappearance of pleural effusion.

Table 1. Result of Immunologic Study

T ₄ : T ₈ Ratio (1.8 ± 0.6 : 1)	1 : 1
Lymphocyte Transformation Test (39.301 ± 17.591)	12.433 cpm
NK Cell Activity Test (31.54 ± 13.26)	4.5%
T and B Cell Count	
T Cell (77.36 ± 2.89)	81%
B Cell (11.68 ± 1.94)	10%

Fig. 3. Tissue from pleural biopsy with PAS stain shows yeast with wide capsular halo. ($\times 180$)

Fig. 4. Tissue from pleural biopsy with Giemsa stain shows yeast with wide capsular halo. ($\times 180$)

성 홍막염의 임상적 진단하에 항결핵제를 투여하면서 홍막 생검을 실시한 결과 *C. neoformans*에 의한 진균 감염이 확인되었으며, 삼출액 배양결과 양성이었다. 프레드니솔론 30 mg/day를 10 mg/day까지 감량하여 사용하고, 항진균제인 ketoconazole (Nizoral®) 400 mg/day를 투여하였다. 홍막 생검시 200 cc 정도의 홍강천자 실시후 증상의 호전과 함께 홍막 삼출액의 증가는 없었다.

고 안

Cryptococcosis는 직경 4~20 μm 크기의 효모양 균으로 두꺼운 피막에 싸여있는 *Cryptococcal neoformans*에 의해 발병되는 급성 또는 만성 진균감염이다. 주로 비둘기의 분변에 의해 호흡기를 통하여 침범하고, 공기매체에 의해 전파될 수 있어 직접 접촉하지 않아도

감염될 수 있다. 이와 같이 주로 호흡기를 통하여 침범되나 뇌, 뇌막 등 중추신경계를 가장 많이 침범한다²⁾. 대부분의 폐감염은 증상이 경미하여 불현성 감염으로 지내는 경우³⁾가 많으며 폐감염이 있다할지라도 삼출성 흉막염이 동반되는 경우는 매우 드물다^{4,5)}. 흉막 Cryptococcosis는 Sokolowski등⁶⁾이 1969년 문헌에 9예를 발표한 이래 약 30예 정도 보고되고 있으며 최근 항면역요법, 장기간의 부신피질 호르몬 사용, 후천성 면역결핍증, 장기이식, 악성 림파선 종양⁷⁾, 당뇨병 등 소모성 환자의 증가로 C. neoformans에 의한 감염이 증가되고 있다.

Young등¹⁾이 문헌에 보고된 30예의 분석에 의하면 (Young등이 발표한 2예 포함) 흉막액 소견상 색깔은 장액 혈액상, 세포는 $169 \sim 12,000/\text{mm}^3$ 이고 림파구가 주이며, 단백질은 $2.5 \sim 5.7 \text{ gm/dl}$ 이다. 흉막액 배양결과 26예중 11예가 양성이었다. 배양상 음성인 경우는 조직학적 검사, 조직의 배양, 혈액배양 등으로 확진되었다. Cryptococcal 항체검사는 감수성 및 특이성이⁸⁾ 높아 진단에 큰 도움을 주고 계속적인 측정을 함으로써 치료의 반응 정도를 평가할 수 있다.

본 증례에서도 장액 혈액상의 삼출액 소견을 보였으며 흉막액의 배양 및 흉막 생검 결과 C. neoformans를 확진할 수 있었다. 혈액 및 소변 배양에서는 음성이었고 항체가는 국내에서는 아직 보편적으로 사용하지 못하는 실정이다.

Duperval R.등⁹⁾이 보고한 바에 의하면 C. neoformans에 감염된 65명의 환자중 뇌막염이 발생한 11명의 환자에서 가장 많은 증상은 두통이었고 발열, 운동 실조, 경부강직, 오심, 구토 등이 있었다. 뇌척수액 소견상 세포는 $6 \sim 3,300/\text{mm}^3$ (림파구 90%), 단백질은 증가되어 있으며 ($51 \sim 200 \text{ mg/dl}$), 당은 감소되어 있었다 ($2 \sim 28 \text{ mg/dl}$). 이는 결핵성 뇌막염과 유사하여 오진하기 쉽다.

본 증례에서도 두통, 오심, 구토, 경부강직 등이 발생하여 뇌 전산화 단층촬영 결과 특이한 소견은 없었고 척수척자 소견상 대동소이한 결과를 얻을 수 있었다. C. neoformans에 의한 삼출성흉막염의 치료시 전신적 항진균제를 투여해야 하는가는 명확히 밝혀지지 않지만 특별한 치료없이 회복된 예도 보고되고 있으며^{1,9)}, 수술로 치유된 예도 있다^{10,11)}. 그러나 항체가가 높거나 기존 질환이 있는 환자는 전신적인 항진균제의 투여가 바람직하

다. 항진균제의 투여로 amphotericin B 1 gm을 5~6주 투여 하거나, ketoconazole 200~400 mg을 6개월간 투여할 수 있다.

중추 신경계의 치료는 amphotericin B와 flucytosine의 병합요법이 사용되는 데 이는 상승효과 및 flucytosine의 혈뇌관문(blood brain barrier) 통과 때문이다. 우리나라의 문등¹²⁾은 amphotericin B를 단독으로 사용하여 투약중지후 6개월까지 좋은 효과를 보여 주었다. Nelson등¹³⁾은 amphotericin B와 Flucytosine을 병용하면 amphotericin B의 양을 $1/2 \sim 1/3$ 로 줄여 독성을 줄일 수 있다고 하였다.

Acquired immunodeficiency syndrome 환자에서 발병한 cryptococcosis는 amphotericin B의 사용이 더욱 강조되며 flucytosine은 독성이 강하여 감량하여야 한다. 관해의 기준은 임상적 호전, 진균배양음성(뇌척수액의 경우 매주마다, 연속 4주간), 항원이 검출되지 않는 것이다. 균이 뇌척수액에서 사라진 후 몇 주 동안은 단백이 높고, 당이 낮으며, 죽은 균도 도말에 보일 수 있으므로 이들 소견은 관해의 판단에 도움이 되지 못한다.

현재의 약제로 80~90%에서 치유가능하나 예후에 불량한 요소를 보면, 부신피질 호르몬제 사용, 척수액의 높은 압력, 낮은 당량, 20개 이하의 백혈구 india ink 양성, 혈액에서 균의 동정, 척수액 또는 혈청에서 높은 항체가 등이다¹⁴⁾.

결 론

저자들은 자가면역성 간염환자에서 장기간의 부신피질 호르몬제의 사용후 C. neoformans에 의해 병발된 흉막염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Young EJ, Hirsh DD, Fainstein V, Williams TW: Pleural effusions due to Cryptococcus neoformans: a review of the literature and report of two cases with cryptococcal antigen determinations. Am Rev Respir Dis 121:743-747, 1980
- 2) Lewis JL, Rabinovich S: The wide spectrum of cryptococcal infections. Am J Med 53:315-22, 1972

- 3) Kuykendall SJ, Eldir FH, Weed LA, Donoghue FE: Pulmonary cryptococcosis. *N Engl J Med* **257**:1009-16, 1957
- 4) Salyer WR, Salyer DC: Pleural involvement in cryptococcosis. *Chest* **66**:139-140, 1974
- 5) Epstein R, Cole R, Hunt KK Jr: Pleural effusion secondary to pulmonary cryptococcosis. *Chest* **61**: 296-298, 1972
- 6) Sokolowski JW, Schillaci RF, Motley TE: Disseminated cryptococcosis complicating sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* **100**:717-722, 1969
- 7) Smilack JD, Bellet RE, Talman WT Jr: Cryptococcal pleural effusion. *JAMA* **232**:639-641, 1975
- 8) Dolan CT: Specificity of the latex-cryptococcal antigen test. *Am J Clin Pathol* **58**:358-364, 1972
- 9) Duperval R, Hermans PE, Brewer NS, Roberts GD: Cryptococcosis, with emphasis on the significance of isolation of *Cryptococcus neoformans* from the respiratory tract. *Chest* **72**:13-19, 1977
- 10) Perkins W: Pulmonary cryptococcosis: Report of the treatment of nine cases. *Dis Chest*, **56**:389-394, 1969
- 11) Houk VN, Moser KM: Pulmonary cryptococcosis: Must all receive amphotericin B? *Ann Intern Med* **63**:583-596, 1965
- 12) 문정웅, 권광인, 강진무 : Cryptococcal meningitis 1 치험 예. *소아과*, **22**:724, 1979
- 13) Nelson, W.E.: *Pediatrics*, 11th Philadelphia, W.B. Saunders Company, p. 960, 1979
- 14) Diamond RD, Bennett JE: Prognostic factors in cryptococcal meningitis. *Ann Intern Med* **80**:176-81, 1974