CASE REPORT

면역적격인에서 고립성 폐결절로 발현된 폐 효모균증: 증례보고 및 국내문헌 고찰

이정환¹, 홍지택¹, 신천호¹, 김루시아², 이경희³, 조재화¹, 류정선¹, 박승민¹, 이흥렬¹, 남해성¹인하대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실, ³영상의학교실

Pulmonary Cryptococcosis Presenting Solitary Pulmonary Nodule in an Immunocompetence: A Case Report and Review of the Korean Literatures

Jung Hwan Lee¹, Ji Taek Hong¹, Chun Ho Shin¹, Lucia Kim², Kyung Hee Lee³, Jae Hwa Cho¹, Jeong-Seon Ryu¹, Seung Min Kwak¹, Hong Lyeol Lee¹, Hae-Seong Nam¹Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, and ³Radiology, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

In immunocompetent individuals, pulmonary cryptococcosis is a rarely diagnosed fungal infection. It's common radiological findings are multiple pulmonary nodules. We report a case of pulmonary cryptococcosis in a 67-year-old woman who presented with solitary pulmonary nodule (SPN) on chest computed tomography (CT). She complained of intermittent blood tinged sputum for 10 days. She was a non-smoker and had no clinical evidence of immunosuppression. Pathological examination of the lung tissue core via percutaneous fine needle biopsy revealed chronic granulomatous inflammation compatible with cryptococcosis on the special stain. She received 6 months of antifungal therapy with fluconazole and the SPN was disappeared on the CT after antifungal therapy. We also reviewed that the features of pulmonary cryptococcosis presenting SPN in immunocompetent patients reported in the Korean literatures.

Keywords: Cryptococcosis; Solitary pulmonary nodule; Immunocompetence

서론

효모균증(Cryptococcosis)은 조류의 배설물에 오염된 먼지나 토양 등에서 흔하게 발견되는 진균의 일종인 *Cryptococcus neoformans* 포자(spores)의 흡입으로, 인체 내에서 무증상의 폐 집락(colonization)에서부터 치명적인 뇌막염 또는 효모균혈증(cryptococemia)을 일으키는 비 전염성 기회감염증이다. 특히, T세포 매개성 면역결핍 환자인 후천성 면역결핍증 환자와 이식관련 면역억제 상태에서 흔한 진균 감염이나, 면역기능이 정상인에서는 드문 질환으로 알려져 있다[1,2]. 더구나, 폐 효모균증은 효모균증의 일부에

서만 보고되고 있어, 면역기능이 정상인 환자에서 폐 효모균증의 빈도는 산발적인 보고로 정확한 자료 보고 등이 없는 실정이다[2].

폐 효모균증의 영상의학적 소견은 면역기능에 따라 다양한 형태로 나타나며, 흔히 결절과 종양의 형태로 나타나고, 면역기능이 정상인 환자에서는 주로 다발성 폐결절로 발현되는 것으로 알려져 있다[3,4]. 이에 저자들은 면역기능이 정상인 환자에서 고립성 폐결절로 발현된 폐 효모균증을 경피적 세침 조직검사로 진단한 1예를 경험하여, 국내에서 산발적으로 보고된 면역기능이 정상인 환자에서 고립성 폐결절로 발현된 폐 효모균증의 임상적 특징 등을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Correspondence to: Hae-Seong Nam

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, 7-206 Shinheung-dong 3-ga, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
Tel: +82-32-890-3481, Fax: +82-32-882-6578, E-mail: hsnam@inha.ac.kr

Received: Jul. 18, 2011 / Accepted after revision: Dec. 6, 2011

© 2011 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

증 례

환자: 67세, 여자

주소: 흉부 전산화단층촬영에서 발견된 고립성 폐결절

현병력: 내원 10여 일 전부터 주로 아침에 발생하는 간헐적인 혈흔 가래의 증상으로 타병원에서 흉부 전산화단층촬영을 시행하였으며, 그 결과 좌상엽에 약 1 cm 직경의 늑막에 접한 고립성 폐결절이 발견되어 조직검사 등을 위해 전원 되었다.

과거력: 5년 전에 진단받은 고혈압으로 혈압강하제(안지오텐신 II 수용체 길항제와 이뇨제 복합제)를 복용해 오고 있으며, 다른 병력은 없었다.

가족력과 사회력: 특별한 가족력과 사회력은 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 급성 병색 소견은 보이지 않았으며, 혈압은 125/75 mmHg, 호흡수는 분당 18회, 맥박은 분당 80회, 체온은 36.8°C였다. 두부 및 경부의 이학적 소견과 신경학적 검사에서 이상 소견 없었으며, 임파절 종대도 없었다. 흉부청진에서 이상소견은 없었으며, 복부 및 사지의 진찰 소견에서도 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 5.470/mm³, 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판수 211.000/mm³이었으며, 적혈구 침강 속도는 27 mm/hr이었다. Human immunodeficiency virus 항체는 음성이었으며, 요검사, 전해질검사, 간기능검사, 혈청요소질소, 크레아티닌, 동맥혈 가스분석검사, carcinoembryonic antigen과 carbohydrate antigen 19-9 등 암표지자검사는 모두 정상범위였다. 객담의 항산균 도말과 배양검사, 세포진검사는 3회 모두 음성이었다.

영상의학적 소견: 내원 당시 흉부 방사선사진에서 활동성 폐병변은 관찰되지 않았으며, 타병원에서 시행한 흉부 전산화단층촬영에서는 좌상엽 상분절에 흉막과 연해 있는 약 1 cm 직경의 결절성 병변이 관찰되었으나(Fig. 1), 림프절 비대의 소견은 관찰되지 않았다.

환자의 증상과 위 소견으로 폐암을 시사하는 것으로 해석되었다.

병리 조직학적 소견: 고립성 폐결절에 대한 흉부 전산화단층촬영 유도하 경피적 세침 조직검사에서 hematoxylin and eosin (H&E) 염색 결과에서 거대 세포 내에 여러 개의 투명한 진균으로 추정되는 효모균을 관찰할 수 있었으며(Fig. 2A), 추가적인 확진을 위해 시행한 Gomori methenamine silver (GMS) 염색에서는 기저부가 좁은 발아하는 모양의 효모균과(Fig. 2B), Periodic acid-Schiff (PAS) 염색에서는 분홍색으로 염색되는 피막을 지닌 효모균을 확인할 수 있었다.

치료 및 임상경과: 경피적 세침 조직검사에서 폐 효모균증으로 진단되었고, 추가로 시행한 가래 진균 배양은 음성이었으며, 혈청 효모항원검사는 음성이었다. 중추신경계 이학적 검사에서 특이 소견은 없었으며, 면역기능이 정상인 점을 고려하여 추가적으로 침습적인 뇌척수액검사는 시행하지 않고, fluconazole 400 mg을 6개월 간 경구로 투여하였다. 치료 시작 1-2주 이후 혈흔 가래는 사라졌으며, 치료 종결 후 추적 검사한 흉부 전산화단층촬영에서는 기존에 보였던 결절은 상당부분 호전되었다(Fig. 3). 치료 종결 뒤 12개월째 특이 소견 없이 외래 추적 중이다.

고 찰

효모균 감염의 선행요인으로는 후천성 면역결핍증, 장기이식, 스테로이드 치료, 그리고 항암치료의 환자 등으로 알려져 있으며, 혈액암, 유육종증, 결체조직 질환, 종양괴사인자 억제제 치료, 조절되지 않는 당뇨 등 상대적으로 면역기능이 억제된 환자에서 유병률이 증가되고 있다[2,5]. 그러나 면역기능이 정상인에서 폐 효모균증은 매우 드물어, 증례와 몇몇 후향적 연구만 보고되고 있다[3,4,6].

Fig. 1. Chest computed tomography (CT) at presentation. Mediastinal window (A) and lung window (B) of transverse CT scan show 10 mm sized solitary pulmonary nodule in the superior segment of left lower lobe.

Fig. 2. Histologic findings of needle biopsy specimen from solitary pulmonary nodule. (A) Chronic granulomatous inflammation with foreign body type giant cells containing many yeast-form fungal organisms are observed on the hematoxylin and eosin stain ($\times 200$). (B) Several narrow-based budding yeast characteristic of cryptococcus are noted on the Gomori methenamine silver stain ($\times 400$).

Fig. 3. Follow-up computed tomography (CT) scan after six months of antifungal therapy. Mediastinal window (A) and lung window (B) of transverse CT scan obtained at the similar level to Fig. 1 demonstrate markedly decreased size of the nodule in the superior segment of left lower lobe.

국내에서도 1984년 Shim 등[7]의 당뇨병 환자에서 폐문부 임파선 비대를 동반한 종괴로 발현된 폐 효모균증의 증례보고를 시작으로 산발적인 증례와 문헌 고찰만이 보고되어 있으며[8-12], 최근의 한 연구에서는 14년간 후천성 면역결핍 증후군이 아닌 환자에서 진단된 폐 효모균증의 영상학적 특징 등을 보고하였다[13]. 이 연구에서는 면역억제자 11명과 면역기능이 정상인 12명의 총 23명의 환자들의 특징을 분석하였는데, 고립성 폐결절로 발현된 경우는 각각의 경우 3명(27%)과 1명(8%)이었다. 이는 면역기능이 정상인 환자에서 고립성 폐결절로 발현됨이 매우 드물다는 이전의 외국 보고[4]와 유사한 결과를 보여주었다.

저자들은 국내의 문헌 고찰을 통하여 면역기능이 정상인 환자

에서 고립성 폐결절(최대 직경이 3 cm 이하의 원형 또는 타원형 음영으로 다발성 폐결절 또는 고립성 폐결절에 동반된 경화 등은 제외)로 발현된 폐 효모균증의 증례를 정리하였다(Table 1). 본 증례를 포함하여 총 7명의 면역기능이 정상인 환자에서 고립성 폐결절로 발현되었다. 이들의 진단 시 나이의 중앙값은 51세(범위, 44-74 세)였으며, 남자가 5명(72%)이었다. 정확한 임상적 특징을 확인할 수 없었던 1명의 환자(patient 5 of Table 1)를 제외하고는 본 증례만이 흉부 방사선 소견이 정상이었다. 모든 환자들은 고립성 폐결절이 폐암(4명) 또는 결핵(2명)으로 의심되어 확진을 위해 조직검사가 시행되었으며, 수술적 방법이 3명, 경피적 세침 조직검사가 4명에서 시행되었다.

Table 1. The cases of pulmonary cryptococcosis presenting a solitary pulmonary nodule in the Korean immunocompetent patients

Patients	Age/Sex	Presenting symptom	Underlying disease	SPN findings at presentation				Diagnosis method	Treatment (mo)	Outcome
				Size (mm)		Location	Suspicious diagnosis			
				C×R	CT					
1 [10]	51/M	No	No	10×15	NM	LUL	Tuberculosis	Operation	Wedge resection	Disappeared
2 [8]	59/M	Dry cough	HTN	20×10	NM	LLL	Lung cancer	PCNB	K 400 mg (2)	Disappeared
3 [12]	74/F	Cough/Sputum	No	10×10	10×10	LUL	Tuberculosis	PCNB	F 400 mg (1) + 200 mg (2)	Disappeared
4 [9]	44/M	No	No	Mass	25	LLL	Lung cancer	Operation	Lobectomy, F (NM)	Disappeared
5 [11]	50/M	No	No	NM	NM	NM	NM	PCNB	Antifungal therapy (NM)	Disappeared
6 [13]	40/M	Chest pain	No	17	17	RML	Lung cancer	Operation	Lobectomy + F (2)	Disappeared
7 ^{a)}	67/F	BTS	HTN	N-S	10	LUL	Lung cancer	PCNB	F 400 mg (6)	Disappeared

SPN, solitary pulmonary nodule; C×R, chest X-ray; CT, computed tomography; NM, not mentioned; LUL, left upper lobe; HTN, hypertension; LLL, left lower lobe; PCNB, percutaneous needle biopsy; K, ketoconazole; F, fluconazole; RML, right lower lobe; BTS, bloody tinged sputum.

^{a)}The present case.

폐 효모균증의 증상은 면역상태에 따라 무증상에서 호흡부전을 동반한 심각한 폐렴까지 매우 다양하며, 전형적인 증상은 기침, 열, 호흡곤란, 가슴통증, 객혈 등의 비 특이적인 호흡기 증상으로 알려져 있다. 특히 면역기능이 정상인 환자에서는 무증상으로 우연히 영상의학적 검사에서 발견되는 경우가 대부분이다[2,3,5]. 또 영상의학적 소견도 면역상태에 따라 매우 다양하여, 흉부 방사선사진에서 가장 흔한 소견은 3 cm 이상의 종양을 포함한 폐결절을 비롯하여, 경화, 미만성 간질 침윤, 종격동 임파선염 등으로 표현된다[2,3,13]. 면역기능이 정상인 환자에서도 다양한 형태로 나타나지만, 지금까지의 연구 결과를 보면, 주로 다발성 폐결절로 나타나며, 고립성 폐결절로 발현되는 경우는 20% 내외로 보고된다[4,13]. 본 증례의 경우는 면역기능이 정상인 환자에서 흉부 방사선에서 정상 소견이었으나 흉부 전산화단층촬영에서 1 cm 정도의 고립성 폐결절로 발현된 매우 드문 증례였다.

폐 효모균증의 확진은 임상적, 영상의학적 소견과 폐 검체에서 효모균증을 증명하는 것으로, 가래검사는 쉽게 시행할 수 있는 장점이 있으나 진단적 민감도가 매우 낮아 검사에 제한적이며, 진단율을 높이기 위해 기관지내시경검사 등을 통한 검체물의 획득과 조직의 획득이 필요하다. 조직에서는 기본 H&E 염색으로는 진균의 증명이 어려워 GMS, PAS, 그리고 mucicarmine 등의 특수 염색으로 진단할 수 있다. 혈청 효모항원검사는 파종성(disseminate) 효모균증의 진단에 높은 정확도를 보이며 특히, 면역억제자에서 역가가 1:4 이상이면 효모균증 감염을 강력히 의심할 수 있다. 또한, 효모균의 치명적 합병증인 뇌막염을 배제하기 위해 뇌척수액검사를 기본으로 시행하나, 고립성 폐결절로 발현된 면역기능이 정상인 환자에서 뇌척수액검사의 임상적 중요성과 시행 여부에 있어서는 아직까지 명확히 정립되지 않았다[2,3,6,14]. 국내 증례에서도 2예(patient 2, 3 of Table 1)에서 뇌척수액검사와 혈청 효모항원검사를 시행하였으나, 모두 음성이었다. 본 증례는 조직학적으로 GMS와 PAS의

특수 염색에서 효모균의 특징적인 형태와 피막의 염색 양상으로 폐 효모균증으로 진단할 수 있었으며, 고립성 폐결절로 발현된 면역기능이 정상인 환자에서 혈청 내 효모항원검사가 음성인 경우 중추신경계 증상이 없어 추가적으로 다소 침습적인 뇌척수액검사를 시행하지 않았다.

폐 효모균증 치료의 목적은 폐렴의 증상과 징후의 조절, 파종의 예방, 그리고 재발의 방지 등이다. 일반적으로 면역기능과 증상의 정도에 따라 기간과 용량에 차이가 있으며, 가장 흔하게 사용되는 항진균제는 fluconazole을 비롯하여 심각한 증상의 경우에는 amphotericin B, flucytocin 등을 사용하며, itraconazole을 대체제로 사용할 수 있다[2,14,15]. 그러나 면역기능이 정상인 환자에서는 파종성의 증거가 없거나 전신적 증상이 없는 경우는 항진균제 치료 없이도 호전될 수 있음을 보여준 경우도 있으나[6], 중증 이상의 경우는 fluconazole을 하루에 400 mg, 3-6개월 또는 12개월까지 사용함을 추천하고 있다[15]. 국내의 증례에서는 고립성 폐결절로 발현된 면역기능이 정상인 환자에서 초기 내원 시 조직검사를 거부한 환자에서 3개월 뒤 2배 이상 커진 증례가 있었다[12]. 본 증례에서는 고립성 폐결절로 발현된 면역기능이 정상인 환자였으나, 항진균제 치료 후 증상의 호전과 치료 종결 뒤 추적검사한 흉부 전산화단층촬영에서 기존 병변의 소실을 관찰할 수 있었다. 국내의 고립성 폐결절로 발현된 증례에서는 수술을 시행한 1명의 환자를 제외하고 다른 모든 환자들이 수술 후 또는 수술 없이 항진균제를 복용한 뒤 추적검사에서 크기의 감소 또는 소실된 것을 확인하였으나, 치료 기간은 모든 환자에서 서로 차이가 있었다(Table 1).

폐 효모균증은 면역기능이 정상인 환자에서도 고립성 폐결절로 발현될 수 있으며, 정확한 진단을 위해서는 조직학적 특수염색 등이 필요하겠다. 또한, 이들 환자에서 뇌척수액검사의 필요성과 항진균제의 치료 여부와 기간에 관한 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2010학년도 인하대학교의 지원에 의하여 연구되었음
(INHA-40900-01).

REFERENCES

1. Rozenbaum R, Gonçalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994;18:369-80.
2. Shirley RM, Baddley JW. Cryptococcal lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:254-60.
3. Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Lee SC, Huang KL, Tung HJ, et al. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest* 2006;129:333-40.
4. Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. *Radiology* 2005;236:326-31.
5. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33:690-9.
6. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. *Chest* 2003;124:2143-7.
7. Shim SB, Jeon YB, Kim JH, Kim DS, Lee NS, Sohn WH, et al. A case report of the pulmonary cryptococcosis associated with hilar lymphadenopathy. *Tuberc Respir Dis* 1984;31:197-201.
8. Kim GS, Lee JC, Lee SJ, Yoo CG, Kim YW, Han SK, et al. Pulmonary cryptococcosis. *Tuberc Respir Dis* 1996;43:113-6.
9. Kim NR, Ha SY, Chung DH, Han J, Lee KS, Kwon OJ, et al. Isolated pulmonary cryptococcosis: report of six cases and review of the Korean cases. *Korean J Pathol* 2003;37:193-8.
10. Lim HY, Lee KS, Ahn CM, Sohn HY, Kim SK, Kim K. A case of primary pulmonary cryptococcosis. *Korean J Intern Med* 1986;30:118-22.
11. Moon DS, Yoo JS, Kim CM, Kim YS, Kim SM, Oh KT, et al. Clinical characteristics of pulmonary cryptococcosis. *Tuberc Respir Dis* 1997;44:1083-93.
12. Yang HW, Kim KH, Choi JE, Mo EK, Woo IS, Park MJ, et al. A case of pulmonary cryptococcosis diagnosed by percutaneous needle aspiration and biopsy. *Korean J Infect Dis* 1997;29:159-64.
13. Song KD, Lee KS, Chung MP, Kwon OJ, Kim TS, Yi CA, et al. Pulmonary cryptococcosis: imaging findings in 23 non-AIDS patients. *Korean J Radiol* 2010;11:407-16.
14. Jarvis JN, Harrison TS. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:141-50.
15. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.