

폐암과 전립선 암으로 오인된 면역 정상 환자의 파종성 효모균증 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과, ²호흡기내과

이윤경¹ · 김주현¹ · 서형일¹ · 박형철¹ · 오연목² · 이상도² · 이재승²

A Case of Disseminated Cryptococcosis Mimicking Lung Cancer and Prostate Cancer in an Immunocompetent Patient: A Review of the Literature

Yunkyoung Lee¹, Ju Hyeon Kim¹, Hyungil Seo¹, Hyungchul Park¹, Yeon-Mok Oh², Sang-Do Lee², and Jae Seung Lee²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Cryptococcosis can occur in immunocompetent patients; in fact, it accounts for 20% of all cryptococcal infections. In immunocompetent patients, although clinical symptoms may not be obvious, cryptococcosis should be considered in the differential diagnosis for cancer and other diseases. We recently encountered a case of disseminated cryptococcosis involving the lung and prostate. A 71-year-old male patient was referred for evaluation of a large pleural effusion. He was a 40 pack-years ex-smoker, and showed no evidence of immunodeficiency. Chest computed tomography and positron emission tomography images suggested primary lung cancer with pleural metastases and prostate cancer. Tuberculous pleurisy was suspected due to a lymphocyte-dominant exudative pleural effusion and high level of adenosine deaminase. Prostate and bronchoscopic biopsies demonstrated chronic granulomatous inflammation, and periodic acid Schiff's and Grocott's methenamine silver staining confirmed cryptococcosis in both specimens. Antifungal therapy with fluconazole was started, and follow-up images showed complete resolution of the pleural effusion. (Korean J Med 2015;89:91-96)

Keywords: Immunocompetent; Cryptococcosis; Lung neoplasms; Prostatic neoplasms; Fluconazole

서 론

효모균증(cryptococcosis)은 작은 효모(yeast form)가 에어로졸 상태로 되어 호흡기를 통해 인체 내로 들어와 무증상의 폐 집락(colonization)에서부터 뇌막염 또는 파종성 효모균증(dis-

seminated cryptococcosis)을 일으키는 감염증이다. 대개 면역억제자에서 질병을 일으키나 면역기능이 정상인 경우에도 발생할 수 있으며 면역억제환자와 비교하여 면역기능이 정상인 경우에 뇌수막염으로 발현한 경우가 더 많았으나 치사율은 더 적은 것으로 알려져 있다.

Received: 2014. 7. 29

Revised: 2014. 9. 12

Accepted: 2014. 10. 10

Correspondence to Jae Seung Lee, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3994, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: jsdoc1186@daum.net

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

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/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

폐 효모균증의 영상의학적 소견은 면역기능에 따라 다양한 형태로 나타날 수 있다. 대부분 결절과 종양의 형태로 관찰되며, 면역기능이 정상인 환자에서는 주로 다발성 폐 결절로 발현되나 흉수, 공동은 흔치 않은 소견이다[1]. 이에 저자들은 흉수를 주소로 내원하여 폐암의 흉막전이, 전립선 암으로 오인되어 조직검사를 통해 진단한 파종성 효모균증 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김OO, 71세 남자

주 소: 내원 1주 전부터 발생하여 점차 심해지는 호흡곤란

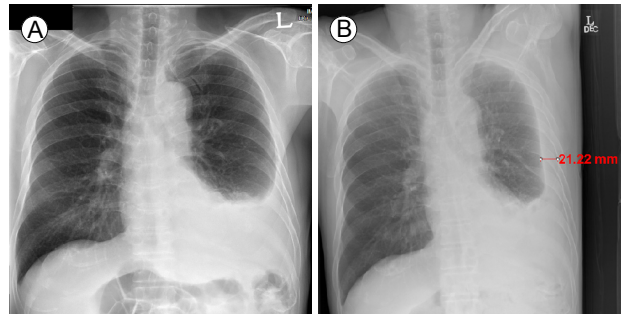


Figure 1. A chest x-ray revealed: (A) a large left pleural effusion, and (B) shifting of the fluid in the pleural effusion.

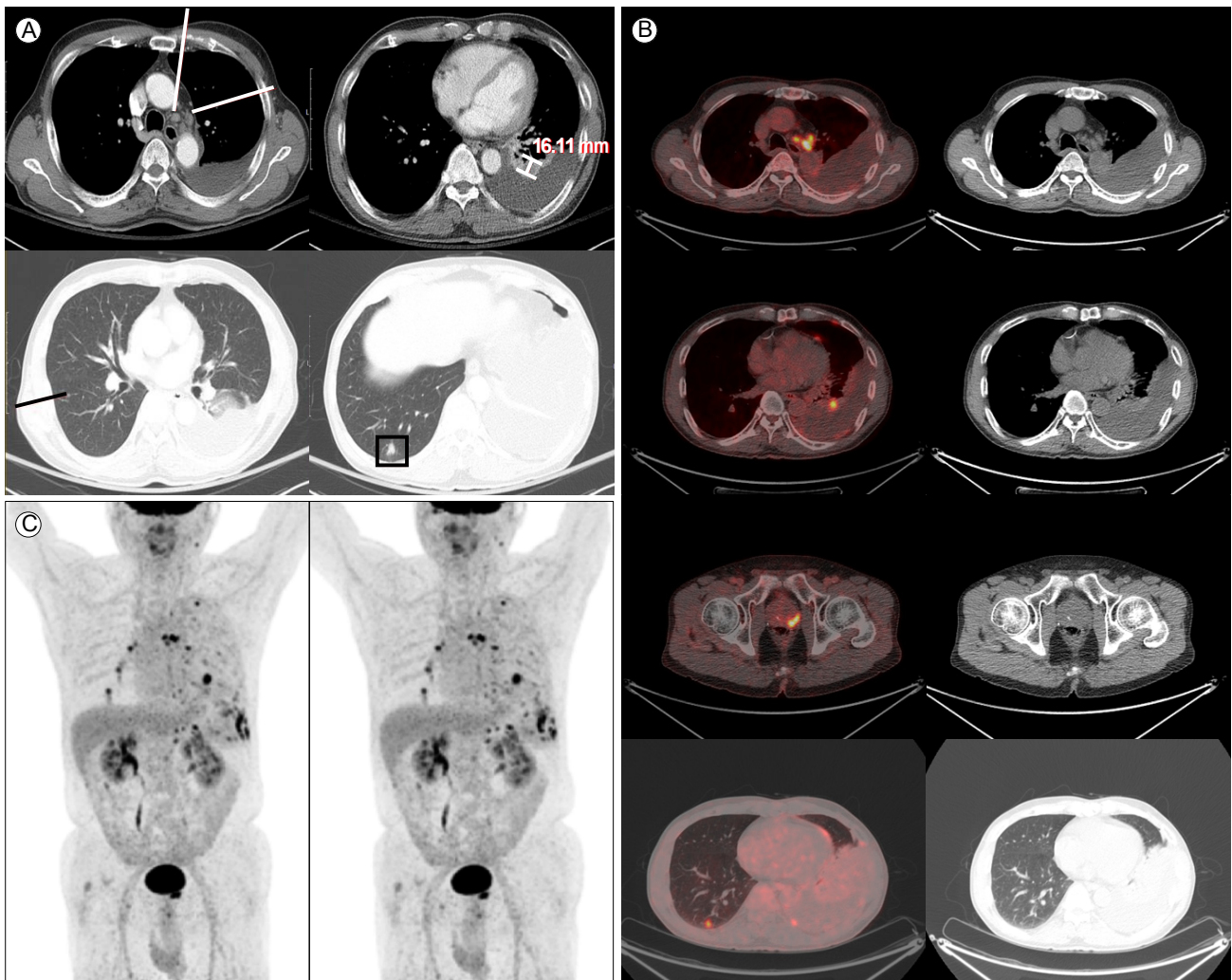


Figure 2. (A) Chest computed tomography revealed: a nodule, about 1.6 cm, at the collapsed LLL. Nodular thickening of the left pleura and a large pleural effusion were detected. Multiple small nodules were observed in the RUL and RML. Variable-sized lymph nodes were detected in the left subaortic space. (B, C) Whole-body PET (^{18}F -FDG) revealed: a hypermetabolic nodule in the collapsed lung LLL and multiple hypermetabolic lymph nodes. A focal hypermetabolic lesion was detected in the prostate gland. LLL, left lower lobe; RUL, right upper lobe; RML, right middle lobe.

현병력: 내원 2개월 전부터 식욕부진이 발생했고 내원 1 주 전부터 자세를 바꿀 때만 동반하는 가슴 답답함 및 빨리 걸을 때 느껴지는 호흡곤란을 주소로 타 병원을 내원하여 시행한 흉부촬영에서 왼쪽 흉수가 발견되어 추가적 검사를 진행하기 위해 본원에 내원하였다.

과거력: 고혈압으로 약물 복용 중이었다.

가족력: 특이 가족력은 없었다.

사회력: 40갑년의 흡연력, 8년 전 금연, 주 0.5병의 음주력

이학적 소견: 활력징후는 혈압 123/72 mmHg, 맥박 89회/min, 호흡 20회/분, 체온 36.5℃였다. 의식은 명료하였고 아파 보이지 않았다. 두경부에서 다른 이상소견은 없었고, 흉부 청진에서 왼쪽 아래부위 호흡음의 감소가 관찰되었으며, 복부 진찰상 압통 및 간 및 비장의 종대나 종괴는 없었고 사지와 피부에도 이상소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사상에서 백혈구 7,100/mm³ (중성구 54.7%, 림프구 29.5%, 단핵구 12.1%, 호산구 3.4%), 혈색소 14.9 g/dL, 혈소판수 298,000/mm³이었으며 C-reactive protein 2.41 mg/dL로 증가한 소견을 보였다. HIV 항체는 음성이었으며, 요검사, 전해질 검사, 간기능 검사, 혈청요소질소, 크레아티닌 수치도 정상범위였다.

영상의학적 소견: 내원 당시 흉부 방사선사진에서 활동성 폐 병변은 보이지 않았으나 왼쪽 갈비가로막각 둔화 소견(Fig. 1A) 보여 왼쪽 측와위 촬영하였고, 2 cm 가량의 흉막액 이동 소견이 관찰되었다(Fig. 1B). 흉부전산화 단층촬영에서 왼쪽 하엽에 1.6 cm의 결절과 함께 흉막비후가 동반된 흉수, 오른쪽 폐의 상엽과 중엽에 다발성 결절 및 왼쪽 대동맥 하부 림프절 비대 소견(Fig. 2A)으로 폐암의 흉막전이(T1a N2 M1a) 가능성이 매우 높다고 판단하여 병기설정을 위한 검사를 진행하였다.

임상경과: 흉수천자를 시행하였다. 양상은 yellowish, clear

하였으며 pH 7.0 RBC 190/uL WBC 1,300/uL (중성구 20%, 림프구 53%, histiocyte 22%) serum protein 7.1 g/dL, pleural protein 5.2 g/dL, serum LDH 187 IU/L, pleural LDH 178 IU/L로 림프구성 삼출액이었고 culture/Gram stain에서 동정된 균은 없었다. 양전자방출단층촬영에서 좌측하부 결절(standardized uptake value [SUV] max 10.6) 및 종격동 림프절(SUV max 10.7) 등 흉부전산화 단층촬영에서 보였던 결절 및 림프절 비대 모두에서 대사항진소견을 보였으며, 추가적으로 전립선의 대사항진부위(SUV max 9.4)를 발견하였다(Fig. 2B). 혈청 prostate specific antigen은 3.3 ng/mL로 정상 범위(0-3 ng/mL)보다 증가되어 있어 원발성 전립선암 가능성을 배제하기 위해 조직검사를 시행하였다. 내원 2일째 흉수에서 시행한 세포군집절편 검사 결과가 확인되었고 암세포는 발견되지 않아 내원 3일째 기관지초음파내시경검사 통해 세침흡인 조직검사 시행하였다. 내원 6일째 흉수의 adenosine deaminase (ADA)

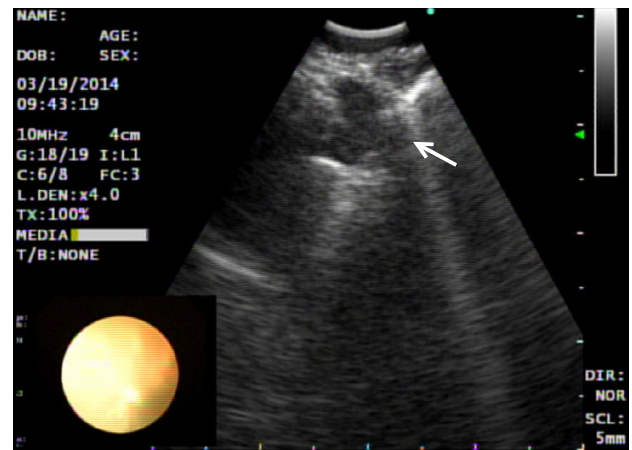


Figure 3. An endotracheal ultrasound – guided transbronchial biopsy was performed at the 4 L lymph node (white arrow, 10 mm, poor homogeneous echogenicity, oval shape, sharp demarcation) without acute complications.

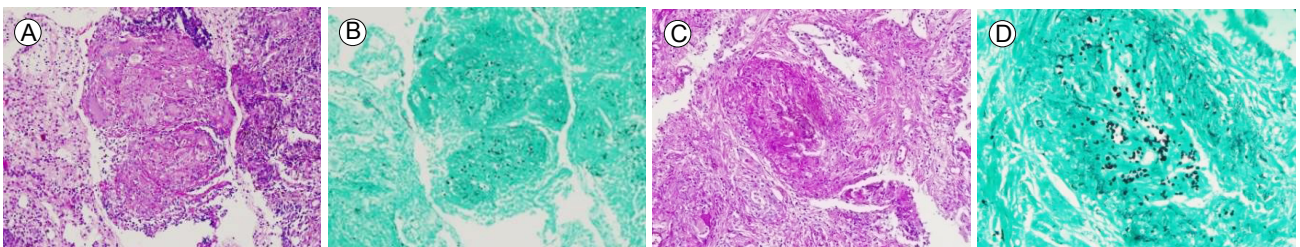


Figure 4. (A, B) A bronchoscopic biopsy revealed chronic granulomatous inflammation. A few yeastform fungi were identified using Gomori's methenamine silver (GMS) and periodic acid-Schiff (PAS) staining. These results were consistent with cryptococcosis. (C, D) A prostate biopsy revealed granulomatous prostatitis. PAS and GMS staining revealed yeast cells that were morphologically cryptococcal species.

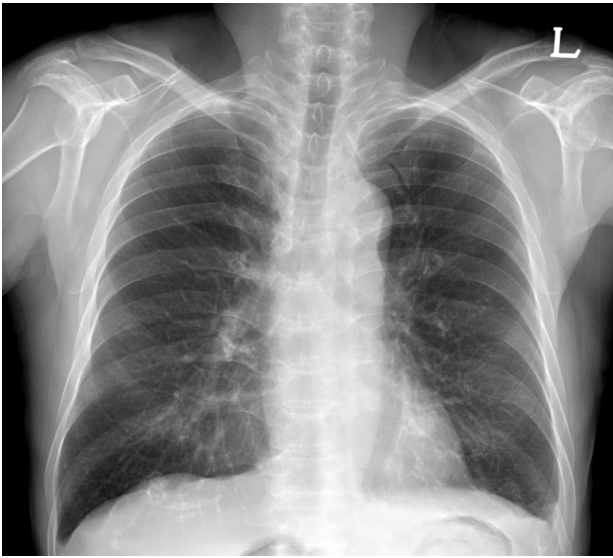


Figure 5. A chest x-ray taken 13 days after fluconazole treatment showed decreased pleural effusion on the left.

70.3 U/L로 증가된 결과가 나왔고, 기관지초음파 내시경으로 시행한 림프절 조직검사(Endotracheal Ultrasound Transbronchial Biopsy [Fig. 3])에서는 만성 육아종성 염증소견을 보였다(Fig. 4A). 결핵성 흉막염의 가능성도 고려하였으나 결핵에서 볼 수 있는 전형적인 영상소견이 아니며, 폐암이나 감염 등의 질환에서도 ADA가 높게 나타날 수 있어 추가 검사결과를 기다려보기로 하였다. 내원 7일째 전립선 조직검사에서 효모균으로 보이는 진균이 발견되었다(Fig. 4C). 이에 대해 이전 기관지 내시경을 통해 얻은 조직에서 periodic acid Schiff's (PAS) 및 Grocott's methenamine silver (GMS) 염색을 추가로 의뢰하였고 흉수천자 재시행 및 뇌척수액 검사, 혈청 효모균 항원 검사를 시행하였다. 전립선 조직검사 결과는 H&E 염색에서 비건락육아종 소견을 보였으며 PAS와 GMS 염색에서 yeast form organism이 보였고(Fig. 4D), 기관지내시경으로 얻은 조직에서도 역시 yeast form organism이 발견되었다(Fig. 4B). 뇌척수액에서는 효모균 및 효모균 항원은 검출되지 않았고, 혈청의 효모균항원은 1:4로 양성반응을 보였으며 혈액 배양 검사에서 동정된 균은 없었다.

치료 및 추후 경과: 위 환자는 폐와 전립선, 연속되지 않은 두 장기에서 효모균이 발견되어 disseminated cryptococcosis로 진단하였고, fluconazole 400 mg IV 투약 시작 후 경구제제로 변환하여 치료를 지속하였다. 치료 시작 13일째 시행한 흉부 방사선 촬영에서 왼쪽 갈비가로막각 둔화 소견은 호전되었으며(Fig. 5) 환자도 별다른 불편함 없이 지내고 있었다.

고 찰

효모균 감염은 HIV뿐만 아니라 혈액암, 부신피질 호르몬이나 면역억제제의 만성 투약자, 고형장기 이식을 받은 환자 등에서 감염 위험성이 증가한다[2]. 면역 정상인 환자들에서도 파종성 효모균증으로 발현한 예는 이미 여러 차례 보고되었으며 면역 정상인 환자에서 효모균으로 인한 전립선염을 조직검사를 통해 진단한 예도 드물지만 보고된 적이 있다[3]. 그러나 이번 증례와 같이 폐암의 흉막전이 및 동반된 전립선 암이 의심되어 조직검사를 시행하였고 폐와 전립선 두 장기에서 효모균이 발견되어 파종성 효모균증으로 진단된 경우는 보고된 적이 없다.

효모균증에 대한 진단은 정상적으로 무균상태로 존재해야 하는 조직에서 효모세포가 증명되는 것이다. 진균의 배양이 가장 정확한 진단 방법이지만, 시간이 오래 걸리고 민감도가 떨어지는 단점이 있다. 기술의 발달로 면역화학염색, *in situ* hybridization, polymerase chain reaction 등을 진단에 이용하기도 하나 기본적으로 형태학적 소견이 진균 감염의 진단에 기본이 된다. 효모균은 조직 내에서 4-10 micron 크기의 기반이 좁게 발아되는 형태의 효모양 진균으로 관찰되며 mucicarmine에 염색되는 두꺼운 피막이 특징으로 *Candida*나 *Histoplasma*와 감별할 수 있다[4]. Infectious Disease Society of America (IDSA) guideline에서는 진단 과정 중 뇌척수액 검사의 시행은 임상적으로 결정하도록 하였는데, 면역 정상인에서 발생한 파종성 효모균증을 대상으로 한 한 연구에서 폐 효모균증만 있는 경우는 혈청 효모균 항원(serum cryptococcal antigen, SCA) 음성인 경우가 통계적으로 유의하게 많았고, 파종성 질환에서는 항원의 역가가 1:64를 넘는 경우가 통계적으로 유의하게 많았던 것[2]을 미루어볼 때 SCA의 역가가 높을 경우 뇌척수액 검사를 고려해야 하겠다. 그러나 이 외에도 고용량의 부신피질 호르몬제제를 사용하는 경우, 간경화, 체중감소, 발열, 두통, 의식수준의 변화 등이 동반되어 있을 경우에는 파종성 질환과 유의하게 연관되어 있어 혈청 항원검사 결과가 음성으로 나타나더라도 파종성 감염을 배제하기 위한 뇌척수액 검사를 시행해야 하겠다[2].

림프구성 삼출액 소견과 동반된 흉막액의 ADA가 70 U/L 이상으로 증가되어 있을 경우 결핵성 흉막염의 특이도는 99.5%로[5] 매우 높다. 그러나 폐암이나 다른 악성종양, 폐색전, 심장막 질환뿐만 아니라[6] 이 증례에서와 같이 효모균으로 인한 흉막염에서도 ADA 증가가 동반될 수 있어[7] 흉막액의 ADA가 높으나 항산균이 발견되지 않을 경우 효모균증을 감

Table 1. Cases of non-neurocryptococcosis and disseminated infection in adult immunocompetent patients and the treatment regimen and duration

No.	Age/sex	Site	Treatment regimen and duration	Author
1	26/F	Lung, lymph nodes, and intestine	Fluconazole: 400 mg, 1 wk → 200 mg, 5 wk	Sciaudone et al. [9]
2	46/M	Both adrenal glands	Fluconazole: 300 mg (not mentioned)	Hung et al. [10]

별진단에 포함시켜야 하겠다.

효모균증의 치료 방법에 대해서 IDSA guideline에서는 적어도 연속되지 않은 2개 이상의 부위에서 효모균이 증명되거나, SCA가 1:512 이상이면 파종성 효모균증으로 판단하여 뇌병변에 준하여 약제를 선택해야 한다고 추천한다(induction therapy로 amphotericin B 0.7-1.0 mg/kg로 6주간 치료한 뒤 fluconazole 800 mg/day로 8주간 치료). 그러나 명확한 치료 기간에 대한 연구는 없어 환자의 중증도, 치료반응, 면역상태에 따라 결정해야 하겠다. 위 증례의 환자에서도 폐와 전립선 연속되지 않은 2개 부위에서 효모균이 확인되어 이에 준하여 치료가 필요하지 않을 것인가에 대해 논란이 있었다. 문헌에 따르면, 폐 효모균증 단독만 있을 경우 증상이 없으면 경과관찰을 하거나 fluconazole로 치료하며, 효모균증으로 인한 전립선염만 있는 경우에도 fluconazole이나 다른 azole계의 항진균제 단독으로 치료하여 성공한 사례들이 보고되었다[8]. Amphotericin B는 fluconazole에 비해 전립선으로의 투과도가 낮아 효모균에 의한 전립선염에서는 추천되지 않는다. 또한 뇌수막염을 동반하지 않은 파종성 효모균증의 경우 fluconazole 치료만으로도 완치된 사례가 보고된 바 있다[9,10] (Table 1). 위 증례에서도 환자가 별다른 증상이 없고, 면역저하상태가 아니었으며 국내에서 flucytosin을 투약하기 어려운 국내의 현실 및 amphotericin B를 사용하면서 발생할 수 있는 부작용 등을 고려하여 fluconazole 400 mg/day 투약 시작 후 치료반응에 따라 amphotericin B를 사용할지 여부를 결정하기로 하였다.

요 약

면역 정상인 환자에서 파종성 효모균증은 드물지만 지속적으로 보고되고 있으며, 임상양상이 다양하여 종양 또는 결핵 등의 다른 감염성 질환과 감별해야 한다. 본 증례는 왼쪽에만 국한된 흉수를 주소로 내원한 환자에서 열이나 다른 염증증인의 증가가 없으며, 흉부단층촬영에서 폐결절 및 흉막비후, 다발성 결절, 림프절 비대 등의 소견을 보여 일차적으로 폐암을 의심하여 검사를 진행하였다. 양전자방출단층촬영에서 전립선의 대사항진이 추가로 발견되어 전립선암을 배제하

기 위해 전립선 조직검사와 종격동 림프절의 조직검사를 통해 파종성 효모균증으로 진단한 사례이다. 치료로 amphotericin B는 전립선 투과력이 fluconazole에 비하여 상대적으로 낮아 fluconazole을 투약하였고 호전 중인 상태이다. 면역 정상인 환자에서 뇌수막염을 동반하지 않은 파종성 효모균증에서 폐와 전립선을 동시에 침범한 경우는 보고된 적이 없으며 fluconazole 치료로 호전 중인 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 면역정상환자; 파종성 효모균증; 폐암; 전립선암; Fluconazole

REFERENCES

1. Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT findings in immunocompetent patients. *Radiology* 2005;236:326-331.
2. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, et al. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:937-943.
3. Wada R, Nakano N, Yajima N, et al. Granulomatous prostatitis due to *Cryptococcus neoformans*: diagnostic usefulness of special stains and molecular analysis of 18S rDNA. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:203-206.
4. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:247-280.
5. Chen ML, Yu WC, Lam CW, Au KM, Kong FY, Chan AY. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy. *Clin Chim Acta* 2004;341:101-107.
6. Porcel JM, Vives M. Adenosine deaminase levels in non-tuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2002;121:1379-1380.
7. Yoshino Y, Kitazawa T, Tatsuno K, Ota Y, Koike K. Cryptococcal pleuritis containing a high level of adenosine deaminase in a patient with AIDS: a case report. *Respiration* 2010;79:153-156.
8. Siddiqui TJ, Zamani T, Parada JP. Primary cryptococcal prostatitis and correlation with serum prostate specific antigen

- in a renal transplant recipient. *J Infect* 2005;51:e153-157.
9. Sciaudone G, Pellino G, Guadagni I, Somma A, D'Armiento FP, Selvaggi F. Disseminated *Cryptococcus neoformans* infection and Crohn's disease in an immunocompetent patient. *J Crohns Colitis* 2011;5:60-63.
10. Hung ZS, Lai YH, Hsu YH, Wang CH, Fang TC, Hsu BG. Disseminated cryptococcosis causes adrenal insufficiency in an immunocompetent individual. *Intern Med* 2010;49:1023-1026.