

Cryptococcal Granuloma*

— 1 예 보고 —

심성보** · 왕영필** · 김세화** · 이홍균** · 서은주***

— Abstract —

Cryptococcal Granuloma*

Sung Bo Sim, M.D.,** Young Pil Wang, M.D.,** Se Wha Kim, M.D.,**
Hong Kyun Lee, M.D.** and Eun Ju Suh, M.D.***

Cryptococcosis is a subacute or chronic, very rare in incidence and very often fatal infection caused by *Cryptococcus Neoformans*. The organism is of world-wide distribution, affecting both sexes and all ages.

The most common portals of entry appear to be respiratory tract.

Recently we experienced one case of isolated Cryptococcal Granuloma on the right lower lobe.

The patient was 63 year old housewife, who complained only of epigastric pain. On baseline studies of chest X-ray, we incidently found the abnormal finding of mass density on right lower lobe.

서 론

Cryptococcal Granuloma는 진균의 일종인 *Cryptococcus Neoformans*의 감염에 의해 발생하는 아급성 혹은 만성 질환으로, 대부분 상기도를 통하여 감염되며 일차로 폐에 국한되어 병소를 나타내거나, 전신적으로 퍼져서 중추신경계, 골, 간장, 비장, 피부등에 병소를 일으키기도 한다¹²⁾.

발생 빈도를 보면 남녀의 구별없이 어느 연령층에서

나 발생할 수 있으며 최근에 와서 점진적으로 그 빈도가 증가하고 있다¹⁰⁾.

1937년 Taber¹⁵⁾가 폐에 국한된 cryptococcosis의 외과적 절제 수술에 대하여 언급한 후, 1945년 Dormer⁷⁾에 의해 폐에 한국성으로 생긴 cryptococcosis에 대한 외과적 절제술이 치료에 효과적임이 입증되었다.

폐 cryptococcosis는 임상적으로 별 증상이 없거나 비특이적으로 증상을 보일 뿐만 아니라 폐결핵 및 폐암과 유사한 소견을 보여 임상적 진단에 어려움이 많으며, 부검이나 수술후 채취한 병변에서 조직학적 소견을 얻고 난 후에야 최종 진단이 내려지는 경우가 많다. 폐에 국한된 Cryptococcal Granuloma는 수술로 진단과 치료의 효과를 얻을 수 있으며, 약물치료로 Amphotericin B와 5-Fluorocytosine이 알려져 있다.

저자들은 최근 63세 여자 환자에서 폐에 발생한 Cryptococcal Granuloma 1예를 경험하고 우폐하엽 부분절제술을 시행한 후 예방적 목적으로 Amphotericin

* 본 논문은 가톨릭중앙의료원의 학술연구 조성비로 이루어졌음.
** 가톨릭의과대학 흉부외과학교실
*** Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Catholic Medical College.
**** 가톨릭의과대학 임상병리과학교실
**** Department of Clinical Pathology, Catholic Medical College.
1986년 6월 7일 접수

B를 투여하여 좋은 결과를 얻었기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 63세 된 가정주부로 6개월전부터 시작된 상복부 동통을 주소로 본 대학 부속병원에 입원하여 검사하는 도중 우연히 흉부 단순 X-선상 우측 폐하엽에 국한된 종괴가 발견되어 본과로 전과된 환자이다.

과거력상 30년전 늑막염을 앓은 적이 있으며, 4년전에는 교통사고로 우측 대퇴부 골절로 인공 대퇴골 이식 수술을 받았으며, 6개월전부터 십이지장궤양을 앓아내 과거 치료를 받아 왔으며, 가족력상으로는 특기할만한 사항은 없었다.

내원시 이학적 소견은 체온이 36.5℃, 맥박은 66회/min, 호흡은 20회/min, 혈압은 100/60mmHg이었다. 청진상 심음은 규칙적이었으며 호흡음 역시 정상소견이었다.

혈액 검사상 혈색소 12.7 gm/dl, 헤마토크릿 41%, 백혈구 6500/mm³, 호중구 57%, 림파구 43%였으며 혈소판은 150,000/mm³이었다. 뇨 검사는 정상 소견으로 단백질 및 당은 검출되지 않았다.

생화학적 검사에서는 BUN 13.1 g/dl, 크레아티닌 1.2 gm/dl, 총단백 6.6 gm/dl : 알부민 4.5 gm/dl, 글로부린 1.1 gm/dl, 빌리루빈 0.4mg/dl로 정

상이었다. 심전도는 우측 편위를 보였고, 간디스토마와 페디스토마에 대한 피부 반응 검사는 음성이었다.

단순 흉부 X 선상 우하엽 횡경막 부위에 4×2cm 크기의 둥근 종괴 음성이 보였으며(Fig. 1), 기관지 조영 검사상 기관지의 폐쇄는 분수 없었으며 종괴는 우측 후흉벽쪽으로 위치하여 우하엽 말초 기관지를 약간 미는 소견을 보였다(Fig. 2). 흉부 진상화 단층 촬영에서 우측 횡경막 위치의 후흉벽쪽에 직경 3cm와 1cm의 두개의 종괴를 확인할 수 있었다(Fig. 3).

이상의 소견으로 폐 종양의 의심하에 개흉술을 시행하였다.

수술 소견상 약간의 늑막 유착은 있었으나 늑막 삼출액은 없었으며 직경 3cm와 1cm 정도의 두개의 종괴를 우하엽에서 축지할 수 있었으며 림파관 비대는 발견되지 않았다. 수술은 stapler를 이용한 우폐하엽 부분 절제술을 시행하였다.

부분절제한 조직은 육안적으로 보아 둥글고 딱딱한 두개의 크고 작은 덩어리로 절단면상 전체적으로 황회색을 띠고 부분적 출혈 소견을 보인 균질의 배근한 조직을 이루고 있었다(Fig. 4).

조직학적 소견상 병소는 다핵 거대세포와 소단핵구

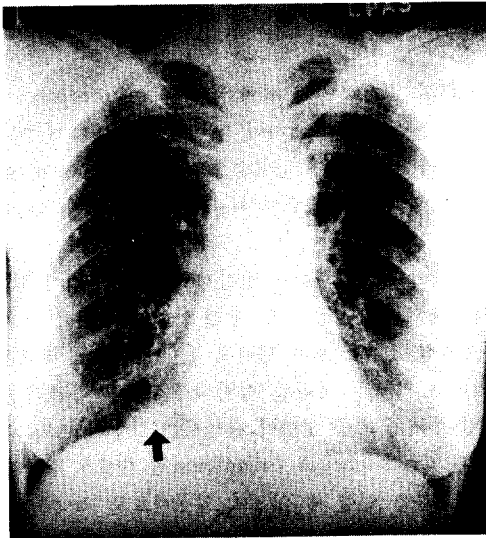


Fig. 1. Pre-op. Chest-PA; Marginated hyperdense soft tissue mass shadow, measuring about 4 cm in diameter, is on the medial aspect of right basal lung field.



Fig. 2. Pre-op. Bronchogram, Rt. lateral view; About 4 × 2 cm sized oval density on the right lower lateral chest which attaches posterior thoracic wall with displacement of regional terminal bronchi.

및 상피양 세포의 침윤과 섬유화 등으로 이루어진 미만성 육아종성으로 소위 육아종성 폐염 (granulomatous-pneumonia) 소견을 나타내었다 (Fig. 5). 때때로 많은 중성구들의 침윤으로 이루어진 현미경적 농양을 형성하고 있는 부위도 관찰되었다 (Fig. 6).

다핵 거대세포내에는 다양한 크기 (3~15 μ , 직경)를 보이는 둥근 소체들이 보였는데, 이들은 PAS 염색에서 자색으로 Alcian blue (Fig. 7) 염색 및 Silver-me-

thenamine (Fig. 8) 염색에서 그 capsule들이 각각 양성으로 나타났다.

이상의 소견으로 환자는 폐에 발생한 Cryptococcal Granuloma로 진단되었다.

환자는 우폐하엽의 부분절제술을 시행한 후 순조로운 경과를 취하였으며, 술후 2주일째부터 Amphotericin B (0.25 mg/kg/day)를 2주일간 투여하고 양호한 상태에서 퇴원하였다.

고 안

1937년 Taber는 폐에 국한된 cryptococcosis의 조기 외과적 적출의 중요성을 말한 바 있고 1945년에 이 질환의 폐 절제술에 관한 최초의 보고가 있었다 (Dormer et al. 1945). 그후 폐 절제술의 효과에 관한 증



Fig. 3. Pre-op. Chest CT; Two different sized oval density on the right lower chest, which attaches posterior thoracic wall on diaphragmatic level.

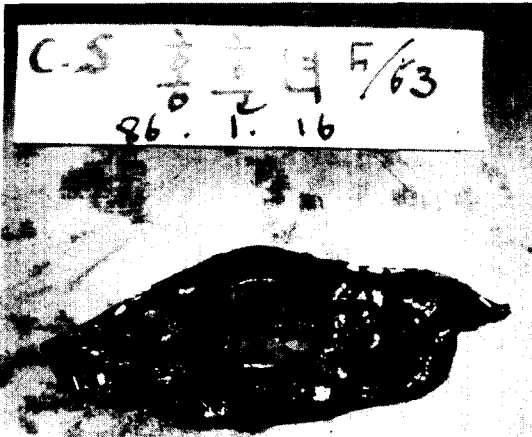


Fig. 4. Gross (Cut-surface); A portion of lung "wedge resection of right lower lobe" reveals two, round and firm masses, 3 cm and 1 cm in diameter on cut-surface. The masses are grayish yellow firm and rather homogenous with foci of hemorrhage.

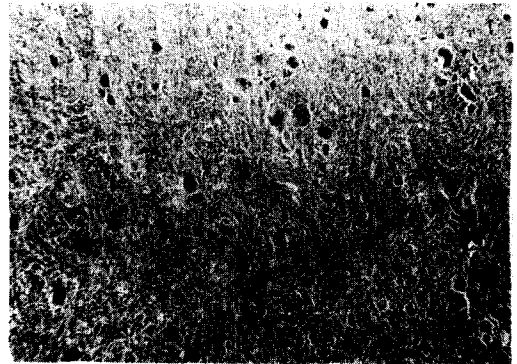


Fig. 5. Diffuse granulomatous inflammation with infiltrations of many giant cells, small round cells and fibrosis; so called granulomatous pneumonia. ($\times 40$, H & E stain).

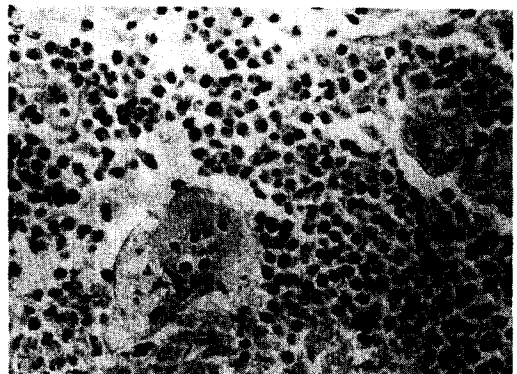


Fig. 6. A focus of intense neutrophilic reaction with admixed giant cells. ($\times 400$, H & E stain).

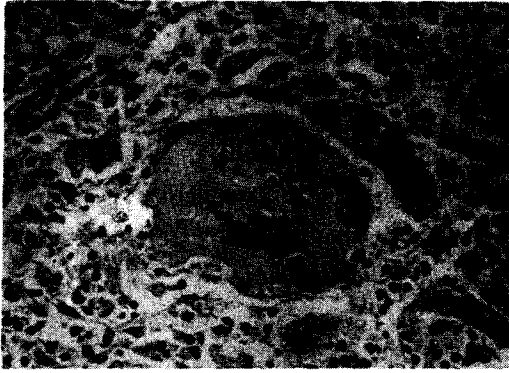


Fig. 7. Alcian blue stain ($\times 400$) shows many round cryptococci within the giant cells.

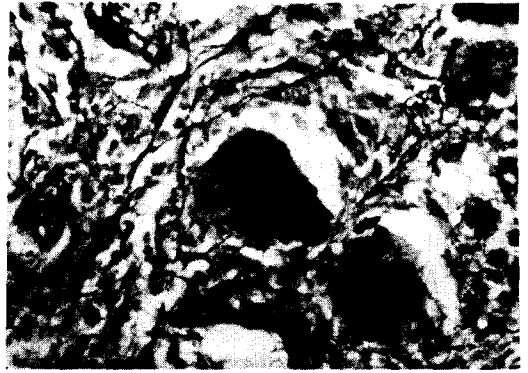


Fig. 8. Silver methenamine stain ($\times 400$) also shows many round cryptococci within the giant cells.

Fig. 7. and 8. Many round mainly within the giant cells.

례가 전 세계적으로 증가하고 있다(Froio and Bailey 1949⁸⁾ : Berk and Gerstle, 1952²⁾ : Poppe, 1954¹³⁾ : Smith, F. S. et al, 1976¹⁴⁾).

최근 우리나라에서도 여러 장기에서의 cryptococcosis에 대한 보고가 증가하고 있으나 대부분 중추 신경계 및 전신성으로 침범한 경우이며 폐에 국한되어 외과적 치료를 시행한 지상 보고는 없다.

Cryptococcosis는 일명 Torulosis, European Blastomycosis 혹은 Busse-Buschke's disease라는 여러 이름으로 불리우며 진균의 일종인 Cryptococcus Neoformans (*Torula histolytica* 혹은 *Cryptococcus hominis*)에 의하여 발생하는 전신적 감염으로 발생빈도가 적을뿐만 아니라 그 진단이 용이하지 않다.

최종 진단은 생검이나 부검에 의한 병리 조직학적 소견과 진균 배양검사서 *C. Neoformans*를 증명하여야 하며 대부분의 경우 흉부외과 영역에서 개흉술을 실시한 후 조직을 얻고서야 진단이 내려지는 경우가 많다.

*Cryptococcus Neoformans*는 1895년경 Busse⁵⁾와 Buschke⁴⁾에 의하여 분리되었고 1905년 Von Hansmann이 뇌막염으로 사망한 인체에서 처음으로 이 균을 발견하였다. 이 균은 전세계적으로 분포되어 있으며 직경 5~20 μ 의 구형 혹은 난형의 효모양 균으로 굴절성이 있는 두터운 점액양 피막으로 덮혀 있다. 이는 발아로써 번식하고 균사나 포자를 생성 못하므로 무포자 효모균 (*Anascoprogenus Yeast Group*)에 구분시키고 있다. *C. Neoformans*는 Saphrophyte로서 자연계에 널리 분포되어 있으며 특히 비늘기 배설물, 토양, 과일, 식물, 야생 동물등에서 발견되며 Lodder의 분

류에 따르면 *Cryptococcus*는 25종이 있으나 *C. Neoformans*를 제외하곤 모두 비병원성이며 이의 감염은 37°에서의 배양 가능 여부와 쥐에 대한 병원성 유무로 결정한다.

이 균의 감염은 대부분 호흡기계를 통하여 이루어지며 혈행성 또는 림파계를 통하여 전신으로 전파된다고 한다. 침범 부위는 중추 신경계가 가장 많고 폐에 호발하며 피부, 관절, 피하 조직, 비강, 림파절, 부신, 난소, 골격근 등으로 증상은 침범된 부위에 따라 다르다. Cryptococcosis는 첫 감염 경로인 폐에서 증상이 없거나 비전형적으로 있다가 자연 치유되는 수가 많으며 소수에서 기침, 미열, 흉막통, 피로감, 객담 드물게 각혈 등이 올 수 있다.

폐 cryptococcosis의 X-선 소견은 부분적인 폐하부의 침윤상이 가장 흔하며, Littman¹¹⁾은 폐 cryptococcosis의 X-선 소견의 특징을 다섯가지로 들고 있다.

1. 폐의 하반부에 호발하며
2. 공동을 형성하지 않고
3. 석회화 또는 섬유종을 보이는 일이 없으며
4. 폐문부 림파 비대는 뚜렷하지 않고
5. 폐의 허탈이 드물다는 것이다. 그의 Bonmati³⁾ 등은 폐 cryptococcosis를 가종양형, 확산된 작은 결절성, 여러 모양의 침윤상 등 세 그룹으로 나누고 Cohen⁶⁾ 등은 공동성 병소를 추가하여 네가지로 분류하기도 한다. 본 증례는 폐 하반부에 종양을 형성한 경우이나 우리나라에서는 임(1980)¹⁶⁾이 종양형이나 공동 형성을 경험할 수 없었다고 하였다.

진단은 임상 증상과 이학적 소견을 토대로 병리조직검사와 진균 배양검사 등에 의한다. *C. Neoformans*

는 PAS염색, methenamine Silver 염색, Alcian blue 염색 등에 양성 반응을 보이며 India-ink 도말법에서 양성이면 진단적 가치가 있다. 이 균의 특징인 협막은 Mucicoumine 염색에 의하여 깨끗이 관찰할 수 있고 Sabouraud Media에서 크립색의 균체를 확인하고 생검 조직에서 다핵 거대세포와 림파구 및 상피양 세포의 침윤으로 구성되는 특이한 병리학적 소견을 관찰할 수 있어야 한다. 그의 형태학적 진단 방법으로 보체 결합 반응검사, 혈구 응집 항체 반응검사, 간접적 면역형광 항체 반응검사, Latex 고정검사 등이 cryptococcosis의 진단, 예후 및 추적 관찰의 필요성 유무를 결정하는데 사용되기도 한다. 폐 cryptococcosis에서 Bronchoscopy는 진단에 별 도움을 주지 못하며 Needle biopsy, Transbronchial brushing 등이 시도되기도 한다.

Cryptococcal Granuloma는 속립성 또는 만성 폐 결핵, Sarcoidosis, 원발성 또는 전이성 폐암, 임파종이나 폐진증 기타 다른 진균 감염과의 감별진단을 요한다.

폐에 한국성으로 발생한 Cryptococcal Granuloma에 대한 폐 절제술이 Dormer에 의해 성공적으로 수행된 이후로 외과적 절제술이 가장 완전하고 좋은 방법으로 인정되어 있다. 수술 방법으로는 폐엽의 부분절제술로부터 전폐 절제술까지 시행되며 수술후 재발이나 합병증은 극히 드물게 보고되고 있다.

Cryptococcosis에 대한 약물제제로는 1957년 Appelbaum¹⁾등이 Amphotericin B로 cryptococcus 수막염을 치료한 이래 가장 널리 쓰이는 약이며 이 제제는 진균이나 Yeast의 세포막과 결합하여 세포막의 투과력을 변화시킴으로써 진균의 발육을 억제한다고 하며, 장관내에서의 흡수가 불충분하므로 반드시 정맥내로 주입하여야 한다. 용량은 0.25 mg/kg/day로부터 시작하여 1.5 gm/kg/day까지 증량할 수 있으며 농도는 0.1 mg/ml 이하로 하여 5% 포도당액에 혼합하여 서서히 주사한다. Amphotericin B는 격일 투여로 충분한 혈장 농도를 유지할 수 있고 또한 부작용을 감소시킬 수 있어 격일 투여 방법이 많이 이용되고 있다. 이 제제는 발열과 신기능 장애가 가장 큰 문제로서 발열반응은 hydrocortison을 혼합시킴으로써 경감시킬 수 있고 신기능 장애는 BUN 및 혈장 creatinine의 증가, 혈뇨, 농뇨 및 단백뇨 등으로 예측할 수가 있으나 부작용이 심하면 즉시 이 제제의 투여를 중지하여야 한다.

1963년 Glunberg⁹⁾등이 5-Fluorocytosin (5-FC)이 Candida와 C. Neoformans의 감염 치료에 효과가 있다고 보고한 이래 많이 사용되고 있으며 진균체내에서 fluorouracil로 전환되어 metabolic-antagonist역학을 한다고 한다. 5-FC는 100~150 mg/kg/day로 4회로 나누어 평균 6주간 경구 투여하는 것으로 되어 있다. 부작용으로 조혈 기관에 장애를 주며 치료 도중에 저항력을 띤 균주가 나타나는 것이 문제로 되어 있다.

최근에는 위 두가지 약제의 병합 치료로써 더욱 좋은 효과를 볼 수 있다고 하며 병합 투여의 장점으로 독성이 강한 Amphotericin B의 사용량을 감소시키고 치료기간을 단축시킬 수 있고 부작용 및 치료제에 대한 급성 저항성도 감소시킬 수 있다고 한다.

결 론

가톨릭 의과대학 흉부외과 교실에서는 최근 63세 된 여자 환자의 우폐하엽에 발생한 Cryptococcal Granuloma 1예를 경험하고 우폐하엽 부분절제술을 시행하고 예방적 목적으로 Amphotericin B를 투여하여 좋은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Appelbaum, E., and Shtokalto, S.: *Cryptococcus Meningitis arrested with Amphotericin B*. *Ann. Int. Med.* 47:346, 1957.
2. Berk, M. and Gerstle, B.: *Torulosis (Cryptococcosis) Producing solitary pulmonary lesion: report of a four year cure with lobectomy*. *J. of Am. Med. Ass.*, 149:1310, 1952.
3. Bonmati, J., Rogers, J.V., and Hopkins, W.A.: *Pulmonary Cryptococcosis*. *Radiology*. 66:188, 1956.
4. Buschke, A.: *Über eine durch Coccidien hervorgerufene Krankheit des Menschen*. *Deutsche Med. Wchnschr.* 21:14, 1895.
5. Busse, O.: *Über parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Zuchtung*. *Zentrabl. F. Bakt.* 16:175, 1984. Cited by Burger, R.E. and Morton, C.B.: *Torula infection; Review and Report of cases*. *Surgery* 15:312-325, 1944.
6. Cohen, A.A., Davis, A., and Finegold, S.M.: *Chronic Pulmonary Cryptococcosis*. *Am. Rev. Resp. Dis.* 91:414, 1965.
7. Dormer, B.A., Friedlander, J., Willes, F.J., and Simson, F.W.:

- Tumor of the lung due to Cryptococcus histolyticus (Blastomycosis).* *J. Therac. Surg.*, 14:323, 1945.
8. Froio, G.F. and Bailey, C.P.: *Pulmonary Cryptococcosis. Report of a case with surgical cure. Disease of the Chest.* 16:354, 1949.
 9. Glunberg, E., Titisworth, E. and Bennet, M.: *Chemotherapeutic activity of 5-fluorocytosine. Antimicrob. Agents Chemother.*, p. 566, 1963.
 10. Jan Menefee McDonnell, and Grover M Hutchins: *Pulmonary Cryptococcosis, Human Pathology vol. 16, No. 2 (Feb. 1985).*
 11. Littman, M.L.: *Cryptococcosis (Torulosis): Current concept and therapy, Am. J. Med.*, 27:976, 1959.
 12. Littman, M.L. and Walter, J.E.: *Cryptococcosis: Current status. Am. J. Med.* 45:923, 1968.
 13. Poppe, J.K.: *Cryptococcosis of the lung. Journal of the J. Thorac. Surg.*, 27:608, 1954.
 14. Smith, F.S., Gibson, P., Nicholls, I.I., and Simpson, J.A.: *Pulmonary resection for localized lesions of cryptococcosis (Torulosis): a review of eight cases, Thorac.*, 31:121, 1976.
 15. Taber, K.W.: *Torulosis in man. J. Am. Med. Ass.*, 108, 1405, 1937.
 16. 임수진, 오기근 : 효모진균증의 방사선학적 고찰, 대한방사선 16(1) : 219- 228, 1980.
-