

대장의 크립토콕쿠스증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 진단병리학교실*, 영상의학교실†

송재천 · 김상겸* · 김익성 · 정인수 · 송영구 · 유정식† · 박효진

A Case of Colonic Cryptococcosis

Jae Chun Song, M.D., Sang Kyum Kim, M.D.*, Eak Seong Kim, M.D., In Su Jung, M.D.,
Young Goo Song, M.D., Jeong Sik Yu, M.D.†, and Hyo Jin Park, M.D.

Departments of Internal Medicine, Pathology*, and Diagnostic Radiology†, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We experienced a rare case of colonic cryptococcosis in an apparently immunocompetent individual. A 27-year-old woman admitted our hospital for intermittent melena. Initial abdominal CT scan revealed a mass lesion obstructing most of the lumen in ascending colon. Colonoscopy showed huge ulcerofungating mass in proximal ascending colon. Colonoscopic biopsy was performed and pathologic diagnosis was made as colonic cryptococcosis with positive PAS stain. Laboratory test evaluating immune status and bone marrow examination was normal. The patient was treated with intravenous amphotericin B for four weeks and six months of oral fluconazole afterwards. Follow-up abdominal CT scan and colonoscopy were taken at four weeks and seven months after the beginning of treatment. On completion of intravenous amphotericin B treatment, the mass lesion was decreased in abdominal CT and colonoscopy. After seven months, abdominal CT and colonoscopy showed near-complete resolution of the colonic lesion so the treatment ended. Cryptococcosis in a healthy individual is a rare disease and there have been only several sporadic case reports on pulmonary or central nervous system involvement. Hence, we report a case of colonic cryptococcosis in an apparently immunocompetent individual. (**Korean J Gastroenterol 2008;52:255-260**)

Key Words: Cryptococcosis; Colon

서 론

크립토콕쿠스증은 *Cryptococcus neoformans*에 의해 유발되는 진균 감염질환으로 탈수된 효모 세포 또는 담자흩씨(basidiospores)에 의해 공기매개로 호흡기를 통해 폐포에 도달하며, 폐포와 기도에 집락화한다.^{1,4} 크립토콕쿠스는 2차적으로 중추신경계를 잘 침범하며, 그 외에도 피부, 간, 림

프선 등을 침범한다.^{2,5} 하지만, 정상 면역기능을 가진 환자에서 아직 크립토콕쿠스증은 드문 질환이며, 폐, 중추신경계의 감염에 대한 산발적인 증례 보고만 있어 왔다.^{1,4} 현재까지 국내외에서 정상 면역기능 및 면역 저하자에 대한 대장의 크립토콕쿠스증에 대한 보고는 없었으며, 저자 등은 대장에 국한된 크립토콕쿠스증 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

접수: 2007년 11월 7일, 승인: 2008년 7월 29일
연락처: 박효진, 135-720, 서울시 강남구 도곡동 146-92
영동세브란스병원 내과
Tel: (02) 2019-3318, Fax: (02) 3463-3882
E-mail: hjpark21@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Hyo Jin Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 146-92, Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3318, Fax: +82-2-3463-3882
E-mail: hjpark21@yumc.yonsei.ac.kr

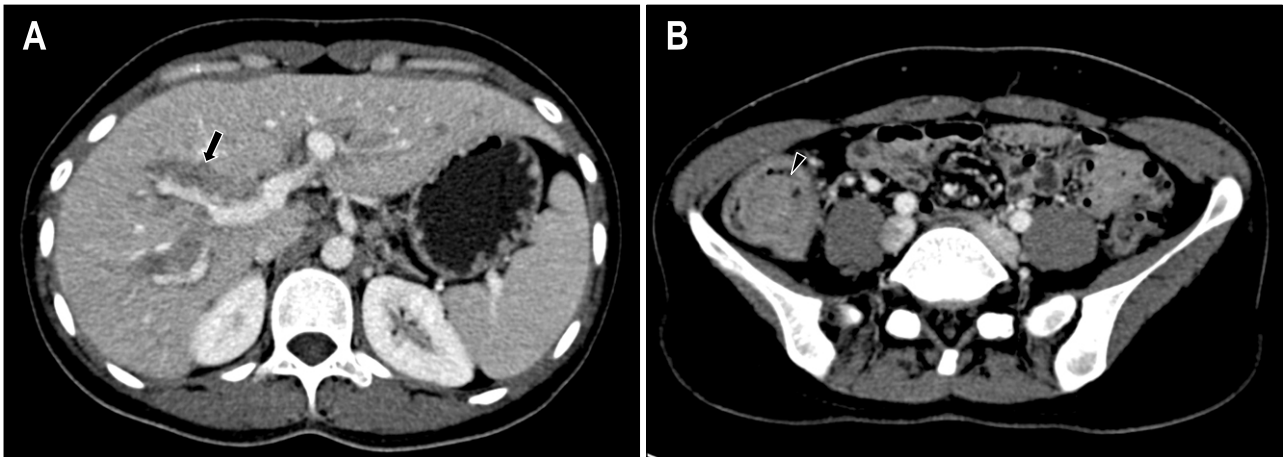


Fig. 1. Initial Abdomen-pelvic CT findings. (A) There are diffuse infiltrative lesions along the portal tract of liver with minimal intrahepatic duct dilatation (arrow). (B) There is an intraluminal mass at proximal ascending colon with diffuse wall thickening without signs of obstruction (arrow head).

증 례

27세 여자가 1달 전부터 시작된 간헐적인 흑색변을 주소로 내원하였다. 과거력에서 6년 전 칸디다 수막염으로 1년간 치료를 받았고, 1년 전 결핵 수막염 및 폐결핵으로 1년 동안 항결핵제를 복용하였다. 4개월 전부터 우측 발의 근긴장이상으로 치료 중이었다.

내원 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 96회/분, 호흡수 16회/분, 체온 37.0°C였다. 키 155 cm, 체중 42 kg이었고, 최근의 체중감소는 없었다. 의식은 명료하였고, 병색은 보이지 않았다. 두경부 진찰에서 결막은 창백하지 않았고, 경부 강직은 없었다. 흉부 진찰에서 호흡음은 정상이었고, 심음은 규칙적이며 심잡음은 없었다. 복부 진찰에서도 특이 사항 없었다.

입원 당시 말초혈액 소견에서 혈색소 10.7 g/dL, 헤마토크리트 33.1%, 백혈구 14,960/μL (호산구 23.7%), 혈소판 410,000/μL이었고, 생화학 검사소견은 AST/ALT 45/57 IU/L, Alkaline phosphatase 539 IU/L, γ-GT 658 IU/L, glucose 95 mg/dL, BUN 12.7 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL, total bilirubin 0.2 mg/dL, total protein 7.6 g/dL, albumin 3.2 g/dL, total cholesterol 126 mg/dL이었다. 또한 LDH는 593 IU/L, β-2 microglobulin은 2.17 mg/L이었다. 객담 항산균 도말검사서 결핵균은 음성이었다. 흉부 방사선 사진에서 폐실질의 병변은 없었으며, 객담 검사에서도 세균이나 진균은 배양되지 않았다. 뇌의 컴퓨터 단층 촬영에서 좌측 기저핵의 열공 경색증과 우측 중이염 외의 뇌실질의 병변은 관찰되지 않았다. 뇌척수액 검사는 환자의 거부로 시행하지 않았다.

입원당시 시행한 상부위장관 내시경에서 경도의 만성 표재 위염 외 특이 소견은 없었으나, 복부 전산화단층촬영에

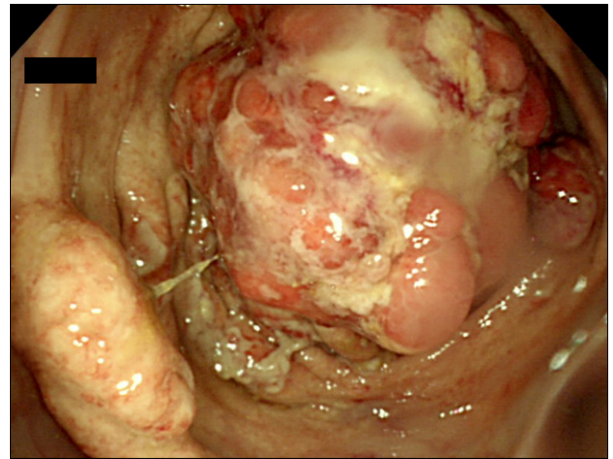


Fig. 2. Initial colonoscopic finding shows an ulcerofungating mass at proximal ascending colon with irregularly lobulated mucosal surface and exudates.

서 간의 미만 침윤 소견과 상행 결장을 따라 비정상적인 장벽의 비후 소견이 관찰되었고(Fig. 1), 대장내시경 검사에서 상행 결장의 내강을 거의 막고 있는 궤양 돌출양의 종괴가 관찰되어 조직검사를 시행하였다(Fig. 2). H&E 염색에서 육아종 염증 소견이 관찰되었고, PAS 염색에서 크립토콕쿠스 피막이 염색되었다(Fig. 3). 혈청의 크립토콕쿠스 항원은 음성이었으며, 배양검사는 시행하지 않았다.

호산구 증가증이 있어 시행한 대변의 기생충 및 충란검사는 모두 음성이었고, 다른 기생충 감염을 확인하기 위한 Sparganosis, Neurocysticercosis, Paragonimiasis, Clonorchiasis 검사(혈청 항체검사: ELISA) 역시 모두 음성이었다. 기회감염에 대한 감별을 위하여 면역 기능에 대한 검사를 시행하였다. HIV 항체는 음성이었고, CD4 T cell 1,135/uL (47.87%,

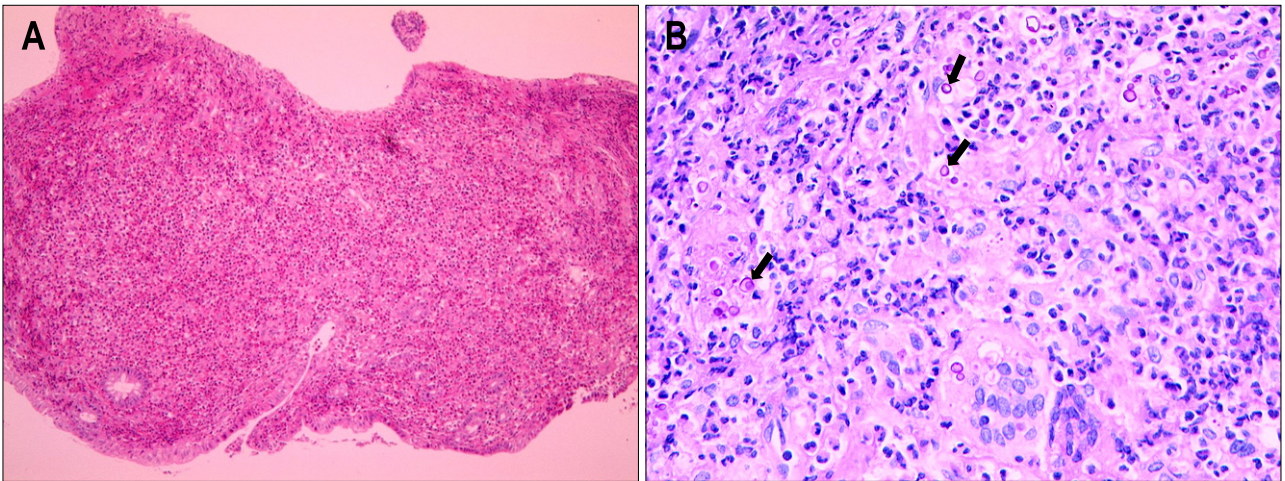


Fig. 3. Microscopic findings. (A) Histologic examination of the colonic mass reveals chronic granulomatous inflammation without necrosis (H&E, $\times 100$). (B) PAS stain reveals numerous positively stained *Cryptococcus neoformans* (arrow) with foamy exudates, halos, and capsules (PAS, $\times 400$).

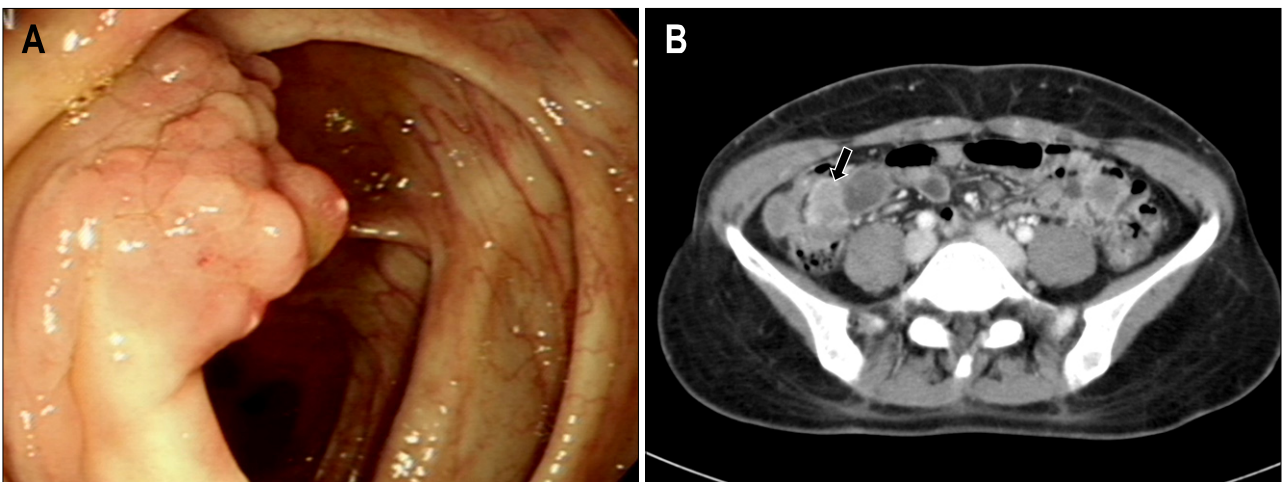


Fig. 4. Follow-up study after intravenous Amphotericin B treatment for 4 weeks. (A) Colonoscopic finding shows shrunken mass without exudates, but mild lobulation on the surface. (B) Abdomen-pelvic CT finding shows still demonstrates intraluminal mass at ascending colon with much decrease in size (arrow).

참고치 28.0-56.0%), CD8 T cell 670/ μ L (28.25%, 참고치 20.0-46%), B cell 14.48% (참고치 6.0-22.0%), NK cell 9.76% (참고치 7.0-34%), IgG 2780.0 mg/dL (참고치 700.0-1,500.0 mg/dL), IgA 354 mg/dL (참고치 70.0-400.0 mg/dL), IgM 124.0 mg/dL (참고치 40.0-230 mg/dL), C3 146.0 mg/dL(참고치 90.0-180.0 mg/dL), C4 24.2 mg/dL (참고치 9.0-40.0 mg/dL)로 IgG의 상승 외에는 모두 정상범주 내였다. 말초혈액검사에서 면역 기능의 이상 소견을 보이지 않아 골수검사를 시행하였으며, 세포충실도는 70-80%였고, 적혈구모세포와 거대핵세포의 이상은 없고, M:E ratio의 약간의 증가와 골수세포의 좌향이동 및 호산구의 증가 소견 외의 특이 소견은 관찰되지 않았다.

크립토콰쿠스증에 대해서 4주간의 amphotericin B 정주 후 추적 관찰을 위해 복부전산화단층촬영 및 대장내시경을 시행하였다(Fig. 4). 복부전산화단층촬영 및 대장내시경 이전에 관찰되었던 종괴는 현저히 감소하였고, 대장내시경 조직검사에서도 더 이상의 크립토콰쿠스 피막은 관찰되지 않아 경구 fluconazole로 변경하여 외래에서 추적관찰하였다.

6개월간의 경구 fluconazole 복용 후 추적 대장내시경에서 염증 용종 외 특이소견은 관찰되지 않았고, 복부전산화단층촬영에서 대장의 병변은 관해된 소견이었고(Fig. 5), 간의 염증 병변도 호전되었다. 6개월간의 fluconazole 치료 후 간기능은 정상으로 혈청 생화학검사에서 AST/ALT 16/20 IU/L,

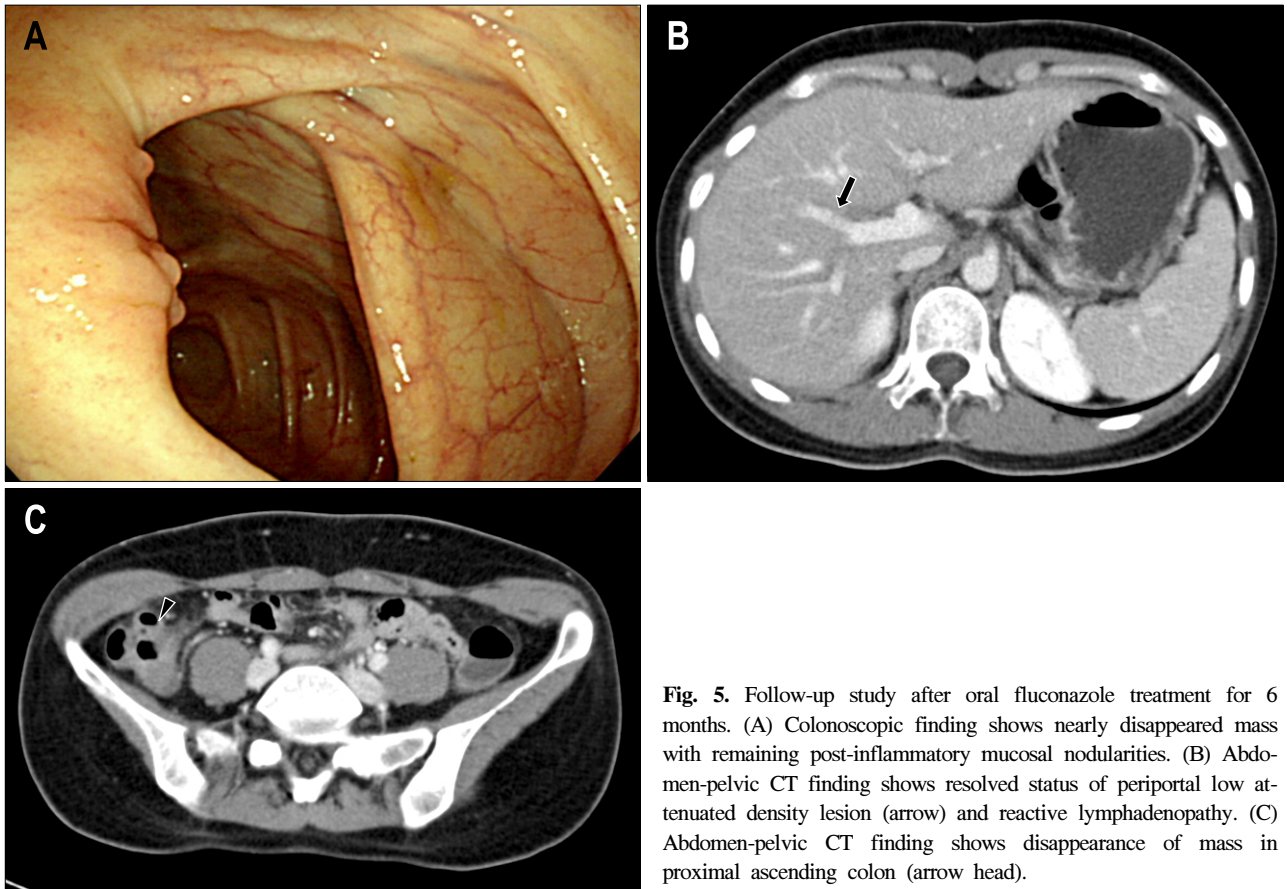


Fig. 5. Follow-up study after oral fluconazole treatment for 6 months. (A) Colonoscopic finding shows nearly disappeared mass with remaining post-inflammatory mucosal nodularities. (B) Abdomen-pelvic CT finding shows resolved status of periportal low attenuated density lesion (arrow) and reactive lymphadenopathy. (C) Abdomen-pelvic CT finding shows disappearance of mass in proximal ascending colon (arrow head).

alkaline phosphatase 63 IU/L이었으며, 말초혈액검사에서 호산구 증가증 역시 8.6%로 호전되어 치료를 종결하였다.

고 찰

크립토콕쿠스는 유일한 피포 진핵 병원체(encapsulated eukaryotic pathogen)로 다당류의 피막(polysaccharide capsule)으로 싸여있다. 피막은 다른 피포 세균(encapsulated bacteria)과 같이 항포식 작용을 하고, 면역원성이 적으나 독성발현에 필수적이다.^{5,6} 이러한 피막은 발아(budding) 중 크기 및 재배열이 일어나는 역동적인 구조를 갖고 있다.⁷

크립토콕쿠스에 대한 인체의 면역 기전은 세포 매개 면역으로 세포 매개 면역력의 저하는 크립토콕쿠스증의 고위험군이며, 강한 세포 매개 면역반응은 중대한 육아종 반응을 일으킬 수 있다.^{2,5,6} 대식세포는 그 중에서도 중추적인 역할을 하며, 보체에 의해 옅소닌화된 크립토콕쿠스를 포식하게 된다.^{8,9} 이때 대식세포는 세포 내에서뿐 아니라 세포 외에서도 항진균 펩티드, 산화 질소, 각종 반응산소종(reactive oxygen species)을 분비하여 크립토콕쿠스를 사멸시킨다.¹⁰ 중성구 역시 반응산소종 및 항진균 펩티드를 분비하여 크립토콕쿠스를 사멸시킨다.¹¹

폐와 중추신경계는 크립토콕쿠스(*C. neoformans*, *C. gattii*)의 가장 흔한 침범부위이나, 그 외에도 피부, 전립선, 눈, 뼈, 요로계, 소화기계 등 모든 부분을 침범할 수 있는 것으로 알려져 있다.² 하지만 아직 폐, 피부 이외의 부분에 대한 침범 경로는 아직 명확하게 밝혀지지 않으며,^{2,6} 그 유병률 또한 매우 낮은 것으로 알려져 있다.

크립토콕쿠스증의 진단을 위한 검사실 검사로는 크립토콕쿠스 항체가 이용되고 있으나, 민감도 및 특이도가 낮아 큰 도움이 되지 않고, 항체가 있을 때 예후가 좋으며, 치료에 대한 반응이 좋다는 산발적인 보고가 있을 뿐이다.²

현재 가장 유용한 검사로는 침범된 조직에 대한 조직검사가 사용되고, Papanicolaou's, hematoxylin-eosin, Diff-Quick, May-Giemsa, Riu's, acridine orange preparations 등의 비특이 염색 및 Calcofluor, Gomori's ethenamine silver stain, PAS stain 등의 특수염색이 현재 사용되고 있으며,² 이번 증례에서는 PAS 염색으로 확진할 수 있었다.

다른 진균증과 마찬가지로 크립토콕쿠스증 역시 지난 2세기에 걸쳐 치료방법이 매우 발전하였고, 현재 다양한 약제가 개발되어있다. 1970년대 초반 flucytosine이 개발되어 사용되었으나, 약물 내성이 높아 단독 요법으로는 사용되지 않고 있다.¹² Flucytosine과 amphotericin B의 병합 요법때 치

료 성적도 뛰어나고, 치료 기간을 줄일 수 있다.¹³ 1980년대azole 계열이 개발되며 항진균제로 사용되기 시작하였고, 진단 방법의 발달, 후천성면역결핍증의 증가 및 면역억제제 사용의 증가와 함께 크립토콕쿠스증이 폭발적으로 증가하기 시작하였다.¹⁴

크립토콕쿠스증 증가와 함께 치료 방법도 다양해졌으며 현재 amphotericin B, flucytosine, fluconazole, itraconazole 등이 단독 혹은 병합요법으로 치료에 사용되지만, 각각의 상태에 따른 적절한 치료 방법 및 기간에 대한 연구는 부족한 실정이다.²

크립토콕쿠스증 치료는 침범한 장기와 환자의 면역 상태에 따라 결정되며, 임상 경험 및 치료 반응에 따라 치료 방법 및 기간이 결정된다. 이러한 산발적인 치료 경험을 바탕으로 2000년 미국감염학회에서 크립토콕쿠스증의 치료 가이드라인을 발표하였으며,¹ 후천성면역결핍증이 아닌 환자에서 폐와 중추신경계 감염으로 분류하여 amphotericin B 정주 또는 fluconazole, itraconazole 경구치료를 6-12개월간 하도록 권장하고 있다.¹² 하지만 이번 증례와 같은 폐와 중추신경계 이외의 감염에 대한 권장사항은 없으며 대장의 크립토콕쿠스증은 영문 문헌 조사에서는 현재 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 환자의 연령과 상태를 고려하여 1개월간의 amphotericin B 정주 후 경과 관찰을 하였고, 호전 소견을 보여 경구 fluconazole을 6개월간 추가로 투여 후 병소가 거의 소실되어 치료를 중단하였다.

이번 증례의 환자는 젊은 연령의 여자로서 칸디다 수막염, 결핵 수막염, 폐결핵 등의 과거력이 있어 기저 면역 기능의 저하 가능성을 염두해 두고 이에 대한 검사를 진행하였으나, 말초혈액 검사에서 T 세포, B 세포, 보체 및 대식세포의 수와 형태의 이상은 보이지 않았고, 골수 검사에서도 면역 기능의 이상 소견은 관찰할 수 없었다. 하지만, 이번 증례에서는 면역 세포의 기능 이상에 대한 검사는 할 수 없었고,¹⁵ 임상적으로 세포 매개 면역 기능의 이상이 동반되었을 가능성을 배제할 수 없어, 현재는 외관상 면역기능이 정상 (apparently immunocompetent)이라고 하는 것이 정확하며,¹⁵ 향후 이러한 기능 이상에 대한 검사가 필요하다.

이번 증례는 영문 문헌 조사에서 현재까지 보고된 바 없는 첫 번째 대장의 크립토콕쿠스증의 증례이며, 매우 드문 질환이나 대장의 염증 종괴가 관찰될 때 감별진단이 필요할 것이다. 이번 증례에서는 1개월간의 amphotericin B 정주 후 6개월간의 경구 fluconazole 치료로 병소가 크게 호전되어 향후 대장의 크립토콕쿠스증 치료에 참고를 위해 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 2000;30:710-718.
2. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 2006;20:507-544.
3. Moon DS, Yoo JS, Kim CM, et al. Clinical characteristics of pulmonary cryptococcosis. Tuberc Respir Dis 1997;44:1083-1093.
4. Park JC, Kim HT, Jeung H, et al. Various pulmonary manifestations of the cryptococcal pneumonias in the three immunocompetent patients. Tuberc Respir Dis 2001;50:359-366.
5. Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections. Br J Haematol 2005;129:569-582.
6. Albert-Braun S, Venema F, Bausch J, Hunfeld KP, Schafer V. *Cryptococcus neoformans* peritonitis in a patient with alcoholic cirrhosis: case report and review of the literature. Infection 2005;33:282-288.
7. McFadden D, Zaragoza O, Casadevall A. The capsular dynamics of *Cryptococcus neoformans*. Trends Microbiol 2006; 14:497-505.
8. Mansour MK, Schlesinger LS, Levitz SM. Optimal T cell responses to *Cryptococcus neoformans* mannoprotein are dependent on recognition of conjugated carbohydrates by mannose receptors. J Immunol 2002;168:2872-2879.
9. Shoham S, Huang C, Chen JM, Golenbock DT, Levitz SM. Toll-like receptor 4 mediates intracellular signaling without TNF-alpha release in response to *Cryptococcus neoformans* polysaccharide capsule. J Immunol 2001;166:4620-4626.
10. Lovchik JA, Lyons CR, Lipscomb MF. A role for gamma interferon-induced nitric oxide in pulmonary clearance of *Cryptococcus neoformans*. Am J Respir Cell Mol Biol 1995; 13:116-124.
11. Mambula SS, Simons ER, Hastey R, Selsted ME, Levitz SM. Human neutrophil-mediated nonoxidative antifungal activity against *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun 2000;68: 6257-6264.
12. Utz JP, Tynes BS, Shadomy HJ, Duma RJ, Kannan MM, Mason KN. 5-Fluorocytosine in human cryptococcosis. Antimicrob Agents Chemother 1968;8:344-346.
13. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. N Engl J Med 1987;317:334-341.
14. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiere O, Letenneur L. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcal meningitis.

zole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 1996;22:S154-160.

15. Marroni M, Pericolini E, Cenci E, Bistoni F, Vecchiarelli A.

Functional defect of natural immune system in an apparent immunocompetent patient with pulmonary cryptococcosis. *J Infect* 2007;54:e5-8.

