

유방암 환자에서 발생한 크립토콕코스 수막염 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실; ²연세암센터, ³병리학교실

안철우¹ · 정욱진¹ · 김범석¹ · 조세행¹
라선영^{1,2} · 정현철^{1,2} · 김주향^{1,2} · 노재경^{1,2}
김병수² · 김희정³ · 이광길³

A Case of Cryptococcal Meningitis in a Breast Cancer Patient with Liver Metastasis, Suffering from Herpes Zoster

Chul Woo Ahn, M.D.¹, Wook Jin Chung, M.D.¹, Beom Seok Kim, M.D.¹
Se Hang Cho, M.D.¹, Sun Young Rha, M.D.^{1,2}, Hyun Cheol Chung, M.D.^{1,2}
Joo Hang Kim, M.D.^{1,2}, Jae Kyung Roh, M.D.^{1,2}, Byung Soo Kim, M.D.²
Hee Jung Kim, M.D.³ and Kwang Gil Lee, M.D.³

¹Department of Internal Medicine, ²Yonsei Cancer Center

³Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Cryptococcosis is a relatively common mycosis of human caused by a worldwide Cryptococcus neoformans. Cryptococcosis occurs more frequently in immuno-compromised hosts such as patients with lymphoma, AIDS, leukemia and other debilitating diseases which manifest a condition of altered cell mediated immunity. Also cancer patients with anticancer chemotherapy are at high risk. Cryptococcosis is primarily a pulmonary disease that remains asymptomatic and unrecognised in most cases. Meningitic and meningoencephalitic forms are more frequently diagnosed because of their striking clinical symptoms. Meningoencephalitis is an uncommon form of cryptococcosis that often leads to coma and death within a short time, if it is not quickly diagnosed and treated properly. The treatment of choice for the cryptococcosis consists of intravenous amphotericin B and 5-fluorocytosine. We report a case of cryptococcal meningitis in 47-year-old female breast cancer patient with liver metastasis after systemic chemotherapy. She complained headache, fever and diagnosed as cryptococcal meningitis after the India ink smear and culture of CSF. After treated with amphotericin B, her conditions were improved.

Key Words: Cryptococcus meningitis, Breast cancer

서 론

크립토콕쿠스병은 크립토콕쿠스 네오포만스라는 부패성 효모균에 의해 야기되는 비교적 흔한 진균증으로 임파종, 에이즈, 백혈병 및 그 외 세포 매개성 면역을 떨어뜨리는 질환들에서 더욱 흔하게 나타난다. 악성종양 환자들의 경우는 종양 자체만으로도 면역기능의 저하가 유발될 뿐 아니라, 항암약물요법에 의한 골수기능의 저하로 고위험군에 속하게 된다(1,2). 크립토콕쿠스병은 본래 폐질환이지만 대개 무증상이어서 인식하지 못하는 경우가 많으나, 수막염이나 수막뇌염 형태로 발생할 경우 그 특이한 임상증상으로 인해 진단이 가능하다. 그러나 신속히 진단되지 않는 경우는 급격히 혼수 또는 치사상태에 이르는 위급한 상태로 진행된다(3). 치료는 일반적 크립토콕쿠스병과 마찬가지로 암포테리신-비와 플루사이토신의 정맥 투여로 치료한다(4~6).

에이즈나 임파종 환자들에서 크립토콕쿠스병이 발생한 경우는 문헌상 많이 보고되었으나(7,8) 수막뇌염의 형태로 발병한 예는 매우 드물다(9). 저자 등은 유방암 환자에서 대상포진을 동반한 크립토콕쿠스 수막염 1예를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증례

환자: 고○덕. (여자, 47세)

주소: 1개월간의 우측 측요부의 동통을 동반한 대상성 피부 병변, 10일간의 발열, 두통, 오심 및 구토

현병력: 환자는 내원 3년 4개월전 좌측 유방암으로 본원 일반외과에서 변형근치유방절제술을 시행받고($T_3N_2M_0$, stage IIIB, 침윤성 유방암) 종양내과에서 항암약물요법(CMF regimen: Cytoxan 500 mg/m² IV, Methotrexate 50 mg/m² IV, 5-Fluorouracil 500 mg/m² IV 제 1일과 8일 투여, 매 4주 간격으로 반복)과 방사선치료(쇄골상영역, 내유영역,

흉벽영역 포함한 부위에 총 5040 cGy 조사)를 받았다. 이후 무병상태로 지내다가 내원 6개월 전 개인의원에서 간 전이를 진단받고 본원 종양내과에서 5차례 항암약물요법(FAC regimen: 5-Fluorouracil 1000 mg/m² IV 제 1~3일, Adriamycin 40 mg/m² 제 1일, Cytoxan 600 mg/m² IV 제 1일 투여를 매 3주 간격으로 반복)을 시행중 1개월간의 우측 측요부의 동통을 동반한 대상성 피부 병변과 10일간의 발열, 두통, 오심 및 구토를 주소로 본원 응급실 경유하여 종양내과로 입원하였다.

과거력: 특이사항 없음.

가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 입원당시 혈압 130/80 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.5°C였다. 환자는 만성 병색을 보였고 우측 측요부에 수포와 농포를 동반한 대상성 피부병변이 관찰되었다 (Fig. 1). 결막은 경도로 충혈되어 있었으며 경부 임파절은 촉지되지 않았다. 흉부진찰상 호흡음은 깨끗하였고 나음이나 천명은 청진되지 않았다. 심음은 정상이었고 심잡음은 청진되지 않았다. 복부진찰상 복부는 부드럽고 편평하였으며 압통은 없었으나 간종대가 우측 늑골하연에서 삼횡지까지 관찰되었다. 좌측 족부에 항암약물요법 시행시 항암제 혈관외유출에 의해 발생하였던 괴사부위에 발적을 동반한 수포성 병변이 관찰되었다.

Fig. 1. Photography shows herpes zoster lesions on left flank.

Fig. 2. CSF findings by Indian ink stain ($\times 400$).

검사 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 12.1g/dL, 헤마토크리트 34.7%, 백혈구 12,060/mm³(호중구 90.5%, 임파구 2.2 %, 단핵구 5.5%, 호산구 0.1%), 혈소판 107,000/mm³이었고, 적혈구 침강속도 2 mm/hr였다. 내원 당시 혈청전해질은 Na 129 mM/L, K 2.9 mM/L, Cl 92 mM/L, tCO₂ 25 mM/L였고, BUN 4.0 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, Glucose 227 mg/dL, glycated Hb 8.6%, Calcium 9.0 mg/dL, Inorganic Phosphorous 2.9 mg/dL, Total Protein 6.6 g/dL, Albumin 4.1 g/dL, AST 19 IU/L, ALT 14 IU/L, ALP 73 IU/L이었다. 소변검사상 특이 소견 없었고, 좌측 족부의 피부병변에서 시행한 세균배양검사에서는 황색 포도상 구균이 배양되었다. 발열이 지속되어 수차례 시행한 혈액배양검사에서 균은 배양되지 않았다.

방사선 소견: 내원 당시 흉부 단순촬영상 특이 소견 없었으며, 유방암의 뇌전이를 의심하여 내원 2일째 시행한 두부 전산화 단층촬영상 뇌전이나 뇌색전 등의 소견은 관찰되지 않았다.

병리학적 소견: 내원 5일째 척수천자를 시행하여 얻은 뇌척수액의 인디아잉크 염색 소견상 중심부 운륜을 동반한 협막을 지닌 묘체가 관찰되

Fig. 3. CSF cytology findings ($\times 200$).

었고(Fig. 2), 내원 9일째 시행한 뇌척수액 세포병리검사상 진균포자가 관찰되었다(Fig. 3).

임상경과 및 치료: 입원 당일부터 섭씨 37.5°C 이상의 발열이 계속되었고 분당 120회 이상의 빈맥이 있었다. 우측 측요부에 대상포진의 피부병변이 관찰되었으며, 좌측 족부의 피부병변에서 시행한 배양검사에서 황색 포도상 구균이 배양되어 항생제와 조비락스를 투여하기 시작하였다. 내원 5일째 심한 두통과 호흡곤란을 호소하였으

며 의식이 떨어지고 안구편위가 관찰되어 항경련제 투여하면서 척수천자를 시행하였다. 척수천자상 압력은 20.5 cmH₂O, 당 91 mg/dL, 단백질 136 mg/dL였다. 백혈구 수는 300/mm³로, 다핵백혈구 74%, 단핵백혈구 26%였다. 동맥혈 가스 검사상 pH 7.47, PCO₂ 30.3 mmHg, PO₂ 78.1mmHg, HCO₃⁻ 23.2 mmol/L, O₂ Saturation 96.6%였고, 말초혈액 검사상 혈색소 17.2 g/dL, 헤마토크리트 46.97%, 백혈구 14,600/mm³(호중구 87.7%, 임파구 2.7%, 단핵구 9.3%, 호산구 0.1%), 혈소판 61,000/mm³이었다.

내원 7일째 시행한 혈청 칸디다 항원은 양성이었다. 뇌척수액검사상 칸디다 항원은 음성이었으며, 크립토콕쿠스 항원은 양성이었다. 내원 9일째 척수천자에서 얻은 뇌척수액 배양검사상 크립토콕쿠스 네오포만스가 동정되었다. 시행한 뇌척수액의 인디아 잉크 염색 소견(Fig. 2)과 뇌척수액 크립토콕쿠스 항원양성반응결과에 의해 크립토콕쿠스 수막염 진단하에 암포테리신 비 25 mg을 정주하기 시작하였다. 치료 4일째 전신증상의 호전을 보이는 가운데 뇌척수액에서 크립토콕쿠스 배양 검사는 양성으로 관찰되었다. 치료 6일째 시행한 척수천자상 세포병리검사결과 진균포자가 계속 관찰되었고, 치료 12일째 기침을 호소하기 시작하여 폐크립토콕스를 의심하에 흉부 단순촬영을 시행하였으나 폐크립토콕스에 합당한 소견은 없었고 림프관성 암전이가 관찰되었다. 치료 10일째 복수가 차기 시작하여 치료 14일째 복수천자를 시행한 바, 복막액에서 크립토콕쿠스 항원양성이었고 인디아 잉크 염색양성이었으나 악성종양세포는 관찰되지 않았다. 치료 20일째 시행한 척수천자에서도, 세포병리검사상 진균포자가 계속 관찰되었다. 치료 23일째 시행한 복부초음파(Fig. 4)에서 다발성 간전이 소견과 간비대 및 복수가 보였고 치료 27일째 시행한 복수천자에서도 크립토콕쿠스 항원양성이었고 악성종양세포는 나오지 않았다. 치료 30일째 시행한 흉부 단순촬영에서 림프관성 암전이 병변은 별다른 변화가 없었고 치료 34일째 척수천자에서 크립토콕쿠스 항원양성이었으나 진균포자는 관찰되지 않았다.

Fig. 4. Abdominal ultrasonography shows multiple liver metastasis, hepatomegaly and ascites.

복부초음파에서 간전이가 더욱 증가하는 소견이었고 AST/ALT가 증가하여 암포테리신-비의 간독성이 우려되어 치료 35일째 암포테리신의 총용량이 875 mg인 상태에서 투여를 중단하였다. 환자의 보존적 치료후 항암약물요법을 시행하려 하였으나, 간성흔수 등 간부전의 소견을 보이며 보호자들이 적극적인 치료를 원하지 않아 암포테리신 투여 중단 후 24일째 가망없는 퇴원을 하였다.

고 찰

크립토콕쿠스병은 수막뇌염으로 대개 진단되며 적절한 치료를 시행하지 않으면 증상 발현후 2주에서 수년내에 사망하게된다(10). 초기 증상으로 두통, 오심, 치매, 절뚝거림보행, 착란, 과민, 시력불선명 등이 있으며 발열과 경부강직은 종종 경미하거나 나타나지 않는다. 유두부종이 진단시 1/3의 환자에서 관찰되며, 보다 진행하면 혼수가 심화되고 뇌간압박 증상들이 나타난다(3). 폐 크립토콕쿠스병은 40%의 환자에서 흉통을 유발하고 20%의 환자에서 기침을 유발하는데 흉부단순촬영상 1개이상의 잘 경계지워지는 폐침윤이 관찰되나, 폐공동, 흉막삽출, 폐문 임파선증, 석회화, 섬유화 등의 소견은 드물다. 10%의 환자에서 피부병변을 동반하는데 이 경우 대개 범발성 감염이며, 한 개

또는 수개의 작은 구진들이 나타나다가 서서히 커져 중심부위가 연화되어 궤양화되는 경향을 보인다. 드물게 크립토콕스병은 전립선염, 안구내염, 간염, 심낭염, 심내막염 그리고 신농양으로 나타나기도 한다.

위험군에서 발열, 두통 및 중추신경계 증상이 나타나면 크립토콕스 수막뇌염을 의심하여야 하며, 진단을 위한 단일의 유용한 검사는 척수천자이다. 50% 이상의 환자에서 뇌척수액의 인디아 잉크 염색시 양성반응을 보이고, 50% 환자에서 당수치가 감소되거나 단백질양의 증가 혹은 임파구 증가증이 나타난다. 크립토코كس 수막뇌염 환자의 90%에서 뇌척수액에서 항원양성을 보이며 최종적인 진단은 뇌척수액 배양에 의해서 가능하다. 간혹 수막뇌염 환자들의 소변에서 크립토코克斯 네오포만스가 검출되기도 하며, 진균혈증은 10~30% 정도 나타나는데, 이는 에이즈 환자에서 더욱 흔하게 나타나는 양상이다. 페크립토콕스 병은 단순촬영소견과 증상에 있어서 악성종양과 유사하나 10%에서만이 객담배양에서 양성이이고 1/3의 환자에서만 혈청항원 양성이 관찰된다. 피부크립토콕스병은 면포, 기저상피암, 사르코이드증으로 오인되기도 하나, 생검시행시에 수많은 크립토콕스를 관찰함으로 확진된다.

에이즈환자에서 발생한 크립토콕스증의 치료는 암포테리신-비와 플루시토신을 병용하거나, 암포테리신 비 단독으로 정주한 후 플루코나졸로 바꾸게 되는데 활동성 감염일 때는 400 mg를 1일 1회 투여한 다음, 증상 조절이 되면 200 mg를 1일 1회 투여한다(4~7,11). 근래 유지요법으로 이트라코나졸이 플루코나졸의 대체로 평가되고 있다(12,13). 에이즈환자가 아닌 경우에서 발생한 크립토콕스병도 플루시토신과 병용하거나 암포테리신-비 단독으로 정주하는데 암포테리신의 용량은 단독으로 투여시에는 일일용량은 0.5~0.6 mg/kg로 투여하고 플루시토신과 병용시엔 일일용량은 0.3 mg/kg로 투여하며 어느 경우든 2배 용량으로 증량하여 격일로 투여하기도 한다(5,6). 플루시토신은 신기능이 정상이라면 초기에 매일 6시간마

다 37.5 mg 투여한다. 신기능이 떨어지게 되면 플루시토신의 용량을 조절하면서 혈중농도를 측정하여, 50~100 µg/mL로 유지함으로써 신독성을 방지한다.

치료기간은 척수천자의 결과에 따라 결정하며, 매주 척수천자를 시행하여 배양이 음전되면 종결한다(4,10). 대부분의 경우 최소 4번 이상, 1주에 한 번, 배양검사를 시행하면서 6주 치료하게 되는데 인디아 잉크 도말이나 뇌척수액의 당이 정상화됨을 음전의 기준으로 정하고 있다. 에이즈환자인 경우 치료율은 40%이하에 불과한 반면, 에이즈환자가 아닌 경우 치료율은 대략 50~70%이다(10). 뇌수종이 크립토콕스병의 초기 또는 후기 합병증으로 올 수 있으며, 그의 가능한 후유증으로 실명, 치매, 인격변화 등이 있다.

신경계외의 크립토콕스병에서도 플루시토신과 병용하거나 암포테리신-비 단독으로 정주하기도 하는데 이전에 건강했던 사람이고 폐, 피부, 뼈 등의 단일병변이면서 뇌척수액, 소변, 혈액에서 크립토코克斯가 검출되지 않는다면, 특별한 치료 없이 관찰하거나 병변의 제거만으로 충분하기도 하다.

본 예에서는 임상증상으로 우측 측요부의 대상포진, 좌측 족부의 측면의 수포성병변과 함께 발열, 두통을 호소하였으며 중추신경계증상으로 안구편위 등 준임상적인 발작을 보였다. 검사실 소견상 백혈구증가와 혈소판감소가 관찰되었으며 뇌척수액에서 당의 감소는 없었으나 단백질과 임파구가 증가하였다. 인디아 잉크 도말 및 크립토코克斯 항원 양성 소견으로 크립토콕스 수막염을 확진하였다. 암포테리신-비 정주요법으로 증상은 점차 호전되었으나 치료도중 추후관찰한 척수천자 소견에서 계속 크립토콕스 항원 양성 소견과 진균포자가 관찰되었으며, 크립토콕스 수막염의 치료로 항암약물치료가 자연되어 간전이가 악화되었고, 그 결과 암포테리신-비를 계획한 용량을 투여하지 못한 채 중단하였다. 최종적으로 시행한 척수천자상 크립토콕스 항원양성이었으나 진균포자가 관찰되지 않아 크립토콕스 수막염은

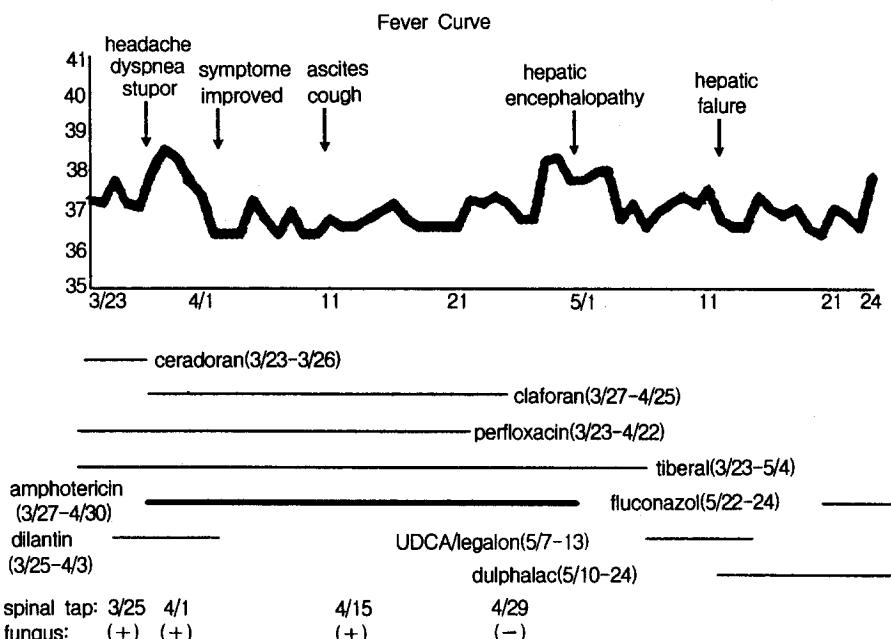


Fig. 5. Clinical course and treatment of the patients.

치료된 것으로 판단하였다(Fig.5). 환자는 암의 진행에 따른 간성흔수 등 간부전의 소견을 보이며 보호자들이 적극적인 치료를 원하지 않아 암포테리신 투여 중단 후 24일째 가망없는 퇴원을 하였다.

결 론

저자들은 우측 측요부의 통통을 동반한 대상성 피부병변을 주소로 내원한 47세 여자에서 크립토콕코스 수막염이 진단되어 치료된 1예를 경험하였다. 악성종양으로 항암약물요법을 받아 면역기능이 저하된 환자에게서 크립토콕코스병과 같은 기회감염의 위험성에 대한 주의를 환기시키고자 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Bodey GP. Fungal infection in cancer patients. Ann New York Acad Sci 1988; 544: 431-442.

- Brown AE. Overview of fungal infections in cancer patients. Semin Oncol 1990; 17(Suppl 6): 2-5.
- Bolingnano G, Chindemi G, Criseo G. Cryptococcal meningoencephalitis in a patient with Hodgkin's lymphoma: successful treatment with fluconazole. Mycoses 1991; 34: 63-65.
- Alan M, Sugar, John J, Stern, Bertand D. Overview: Treatment of cryptococcal meningitis. Rev Infect Dis 1990; 12: 338-348.
- Benett JE, Dismuke WE, Duma RJ, et al. A comparison of amphotericin B alone and combine with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. N Eng J Med 1979; 301: 126-131.
- Dismukes WE, Cloud G, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, Kaplowitz LG, Fisher JF, Gregg CR, Bowles CA, Shadomy S, Stamm AM, Daisio RB, Kaufman L, Soong S-J, Blackwelder WC. Treatment of cryptococcal meningitis with combination of amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. N Eng J Med 1987; 317: 334-341.
- Steven LC, Merle AS. Infection with cryptococcus in the acquired immunodeficiency syndrome. N Eng J Med 1989; 321: 794-799.

8. Eng RHK, Bishburg E, Smith SM, Kaplia R. Cryptococcal infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1986; 81: 19-23.
9. De Wytt CN, Dickson PL, Holt GW. Cryptococcal meningitis: a review of 32 years experience. *J Neurol Sci* 1982; 53: 283-292.
10. Butler WT, Alling DW, Spickard A, Utz JP. Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis: a follow-up study of forty patients. *N Eng J Med* 1964; 270: 50-267.
11. Michael SS, William GP, Gretchen AC, Patrick R, Michael H, Patrick KS, Sumner ET, Alan MS, Carmelita UT, John FF, Newton H, Jefery MJ, Richard H, William ED. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Eng J Med* 1992; 326: 83-89.
12. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton JR, Steven DA. Itrazone therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2301-2308.
13. Viviani MA, Tortorano AM, Giani PC, Arici C, Goglio A, Crochiolo P, Almaviva M. Itrazone for cryptococcal infection in the acquired immunodeficiency syndrome[letter]. *Ann Intern Med* 1989; 106: 166.
14. Juhn U. Managing fungal and viral infection in the immunocompromised host. *Recent Results Cancer Res* 1988; 108: 61-70.
15. Pizzo PA, Walsh TJ. Fungal infections in the pediatric cancer patient. *Semin Oncol* 1990; 17(Suppl 6): 6-9.
16. Annasie E, Bodey GP, Kantarjian H, Ro J, Vartivarian SE, Hopfer R, Hoy J, Rolston K. New spectrum of fungal infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 369-378.
17. William GP, Michael SS, Gretchen AC, Patrick R, Richard DM, Jeffrey MJ, Richard G, Alan MS, Vincent JM, Stephen EF, Carmelita UT, Tauzon, John JS, Judith F, Richard H, William ED. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent elapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1992; 326: 793-798.
18. Kaplan MH, Rosen PP, Armstrong D. Cryptococcosis in cancer hospital: clinical and pathological correlates in forty six patients. *Cancer* 1977; 103: 533-538.
19. Byrne WR, Wajszcuk CP. Cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome(AIDS): successful treatment with fluconazole after failure of amphotericin B. *Ann Intern Med* 1988; 108: 384-385.