

肺 真 菌 症

— 2 例 報 告 —

韓 承 世* · 李 成 久* · 李 聖 行*

=Abstract=

Pulmonary Mycosis (report of two cases)

Sung See Han, M.D., Sung Koo Lee, M.D., Sung Haing Lee, M.D.

It has been known which the pulmonary mycosis usually results from secondary invader of preexisting bronchopulmonary diseases, e.g. pulmonary tuberculosis, bronchiectasis, abscess, cysts, or pulmonary malignancy and as the predisposing factor appears to be concerned with long-term therapy of several antibiotics, steroids, or chemotherapeutic agents, etc.

Recently, it has been interested rather the diagnosis and pathogenesis of then pulmonary mycosis than the treatment, especially because of some difficulty of the diagnosis.

The authors experienced too cases of the pulmonary mycosis which were treated one case medically, as moniliasis and the other surgically, as aspergillosis.

There was noticed that our pulmonary moniliasis developed probably due to long-term therapy of antibiotics and aspergillosis resulted from secondary invader in the previous cyst of bronchiectasis.

結 論

肺真菌症은 最近에 와서 그 報告가 많아졌으며 대개 肺結核이나 氣管支擴張症 肺膿瘍 肺炎 및 肺臟의 惡性疾患等 各種呼吸器疾患에 2次의으로 發生하게 된다.

그 發生要因은 各種抗生素剤 副腎皮質ホルモン 및 化學療法제제의 廣範한 使用으로 말미암아 菌交代現象이나 真菌增殖에 直接的인 効果 및 宿主의 防禦機轉 低下 등에 因한 것으로 해석되고 있다. 特히 肺真菌症中 moniliasis 나 aspergillosis은 正常環境에서도 人體의 皮膚 및 黏膜등에 存在하고 있어 病因으로 診斷하기는 쉬운일이 아니며 여러가지 制限을 받기 쉽다. 오늘날 物質文明의 高度의 發達과 더불어 上記 抗生製劑들의 發展은 여러 가지로 醫學에 눈부신 공헌을 한바 크지만 또한 피처

못할 새로운 疾病誘發의 부작용을 일으키고 있는 것이다. 過去에는 肺真菌症의 報告가 드물고 消極的인 研究로 治療에 치중했으나 점차 報告가 늘어남에 따라 發生機轉 및 診斷등에 關心을 갖게 되어가고 있다.

著者들은 慶北醫大 附屬病院 胸部外科에서 moniliasis의 1例와 aspergillosis의 1例를 각각 治驗하였기에 文獻考察과 아울러 報告한다.

症例 1: 肺 Moniliasis

主訴: 기침과 咳痰

現症 및 既往歴: 44세의 男子로서 최근 約 1年間 기침이甚하고 咳痰이 많아졌으며 食慾不振 被勞感 體重減少등의 症勢가 있으며 血痰이나 咯血등은 없었다고 한다. 환자는 어릴때 百日咳를 앓았었고 그후 오랫동안 기침症勢가 있었으며 氣管支가 弱하다는 醫師의 말을

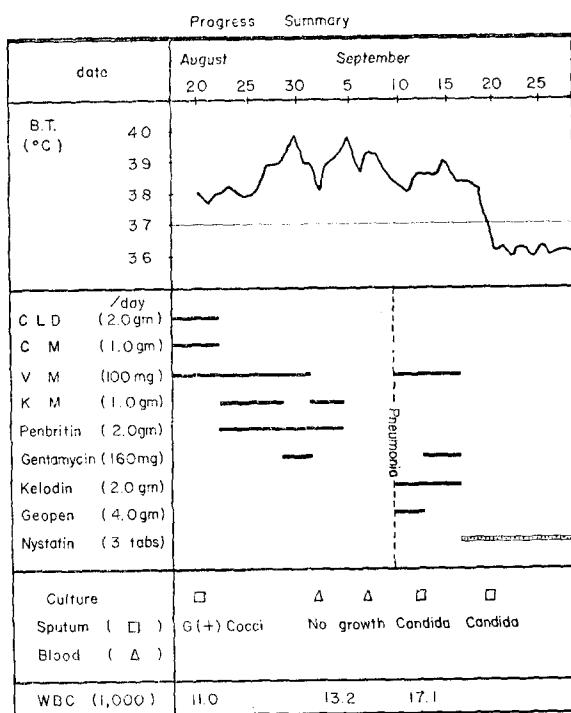
* 慶北醫大附屬病院 胸部外科學教室

자주 풀어왔고 入院 3年前 左右兩側의 氣管支擴張症의 診斷을 받아 于先 程度가 薄진 右側의 下葉과 中葉의 肺切除術을 받았으며 그후 2年間 기침과 痰量은 頗著히 減少하였으며 經過가 좋았다. 그러나 최근 1年間 기침과 咳痰이 많아졌다고 한다.

入院後 經過: 發育은 中等度로서 荷養狀態는 좋지 못



Fig. 1. Chest P-A view showing pneumonic pattern.



* CLD : Cefacloridine C M : Chloramphenicol V M : Vibramycin
K M : Kanamycin

Fig. 2. Clinical course and laboratory findings of case 1.



Fig. 3. Chest P-A view after nystatin for 3 days.



Fig. 4. Chest P-A view after nystatin for 7 days.

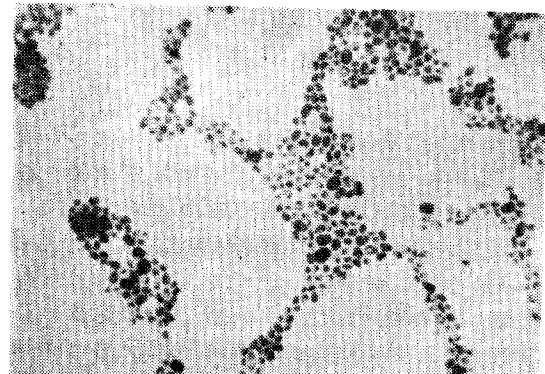


Fig. 5. Yearst-like fungus with budding cells in Sabouraud's agar plate (methylene blue, $\times 200$)

하였으며 热은 없었고 血壓도 正常範圍에 있었다. 聽診上 左側肺下野에 呼吸音의 濕性雜音(라音)을 들을 수 있었고 氣管支 案영으로 左側의 氣管支擴張症이 있었으

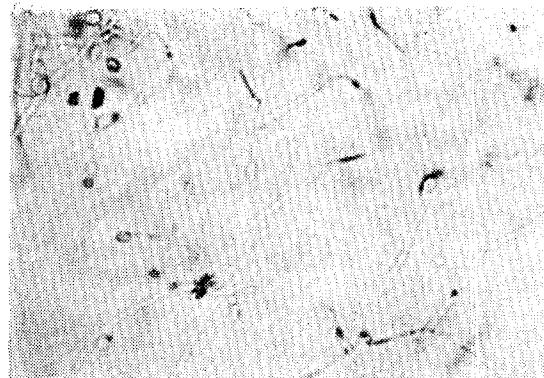


Fig. 6. *Candida albicans* in corn meal agar
(cotton blue, $\times 400$)

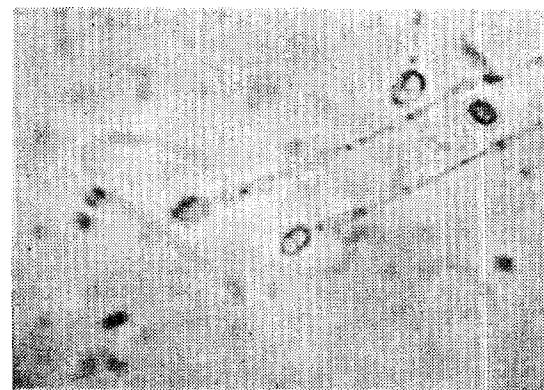


Fig. 7. *Candida albicans* in corn meal agar
(cotton blue, $\times 1,000$)

며 血液 및 尿 所見에 异常이 없고 肝機能 및 心電圖 所見에도 异常은 없었다. 入院 第4日에 左側肺下葉과 上葉舌狀分節의 切除術을 實施하고 術後 chloramphenicol 및 cephaloridine 등을 筋注 및 정주하였으며 經過는 良好하였다. 그러나 手術後 第4日에 39度 以上的 高熱과 基한 呼吸困難 및 痰量이 많아져서 계속 酸素을 吸入시키고 氣道保全에 努力하고 抗生劑를 penbritin, kanamycin 및 vibramycin 등으로 交換하였다. 胸部 X선像에 變化는 發見할 수 없고 骨盤에서 그립陽性菌이 證明되었고 白血球가 $17,000/\text{mm}^3$ 이며 尿에 异常은 없었다. 抗生劑의 交換에도 不拘하고 熱은 계속되고 환자는 好轉의 氣味가 없어서 gentamycin을 追加投與했으나 別反應은 亦是 없었고 血液의 培養에서도 菌培養은 없어서 肺真菌症에 對한 可能性을 의심하여 術後 15일에 모든 抗生劑의 投藥을 一旦 中止하고 經過를 觀察하던 中 第21일에 胸部 X선 所見에서 (Fig. 1) 右上肺野에 濡漫生・肺炎性 陰影이 나타났으며 다시 抗生劑 vibram-

ycin, kelodin, 및 geopen 등을 再投與하기 시작하고 喀痰의 培養検査를 계속적으로 實施한 바 病原으로 생각되는 *candida albicans*를 發見할 수 있었다. 곧 nystatin 50단위를 1日 3回 10일間 鍔口投與하니 비로소 體溫은 正常溫으로 떨어지고 呼吸困難등 全身症狀들이 好轉되었다 (Fig. 2). Nystatin投與 3日後에는 咳痰 X 선 (Fig. 3)에서 多은 好轉을 認定할 수 있고 7일후에는 肺炎性 陰影이 거의 없어졌다 (Fig. 4). 真菌症의 證明으로는 喀痰을 Sabouraud's agar plate에 培養 methylene blue 染色을 한 결과 多은 yeast樣 真菌과 함께 發芽細胞를 볼 수 있었고 (Fig. 5) 이를 corn meal starch agar 培地에 옮겨 cotton blue 染色을 한 결과 典型的인 *candida albicans* (Fig. 6, 7)를 볼 수 있었다.

症例 2: 肺 Aspergillosis

主訴: 咳血과 기침

現症 및 既往歴: 34세의 女子로서 最近 ~3個月間 咳血을 하여 入院하였다. 入院 13年前 咳血이 있어서 檢診結果 肺結核으로 診斷되었으나 治療를 받지 않았으며 入院 4年前 다시 胸部 X선을 촬영한 結果 같은 肺結核의 診斷으로 INH와 PAS를 1年間 服用하였다. 入院 3年前 咳痰 X 선 사진에서는 右側上肺野에 달걀크기의 圓形陰影이 있고 그 上部에 特異한 半月形 空氣層이 있으며 몇차례의 喀痰検査에는 한 번도 結核菌이 證明되지 않았다. 그후 INH, myambutol 및 1321TH 등으로 不規則하게 治療를 하다가 2年前부터는 中斷해 버렸으며 最近 2~3個月前부터 기침과 血痰이 甚해져서 入院되었다.

入院後 經過: 教育은 中等度로서 融養狀態는 보통이고 熱도 없고 血壓도 正常이며 理學的所見에도 特別한 异常은 없었다. 血液検査에서 白血球는 $24,500/\text{mm}^3$ 이며 好中球 86% 血色素 10.5gm^3 이고 尿所見은 异常이 없었다. 胸部 X선을 촬영한 結果 入院 3年前 右側上肺野에 달걀크기의 圓形陰影과 上半部에 半月形 空氣層이 있었고 (Fig. 8) 2年前所見에서는 病巢部가多少 크지고 空氣貯溜層은 더욱 著明해지고 달걀모양의 圓形陰影도多少 變化가 있음이 認定되었다 (Fig. 9). 入院時의 X선 所見에서는 典型的인 fungus ball을 나타내고 있었다 (Fig. 10). 術前 喀痰検査에서는 肺 aspergillosis fumigatus (Fig. 11)가 培養되어 手術切除를 實施하였다.

手術所見: 右側 第5筋骨을 切除하여 開胸하였고 右上葉의 後肺分節에서 比較的 단단한 直徑 4cm 크기의

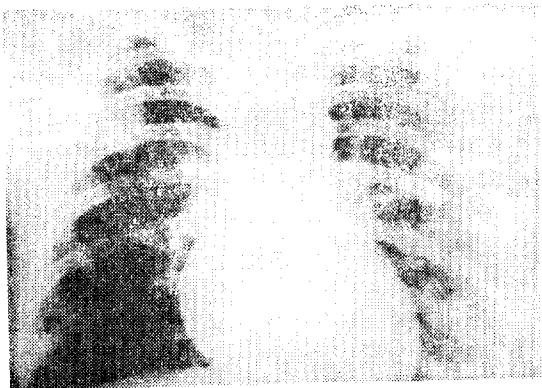


Fig. 8. Chest P-A view showing a mass shadow with thin crescent of air, PTA 3 years.

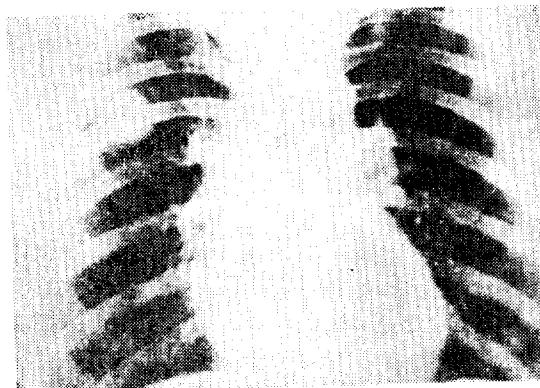


Fig. 9. Chest P-A view, PTA 1 year, showing a typical "fungus ball" appearance.

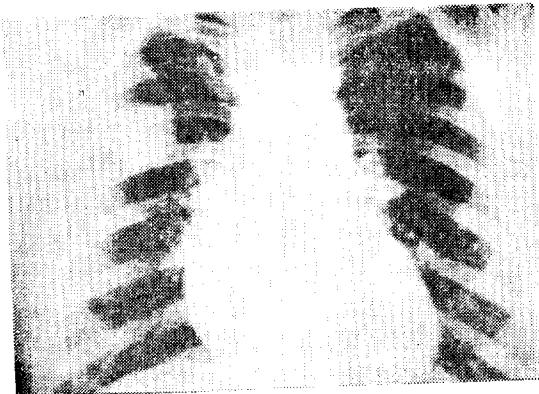


Fig. 10. Chest P-A view on admission.

圓形 病巢의 肿瘤을 辨別 수 있고 檢査는 없었다. 上葉切除術을 比較的 쉽게 施行하였으며 病巢內部에는 約 2cm 크기의 黑褐色 小粒子로 充滿되고 空洞壁은 比較的 잘 保存되고 氣管支와 開通되어 있었다(Fig. 12).

病理組織學的 所見：病巢部는 擴張된 氣管支에 있엇

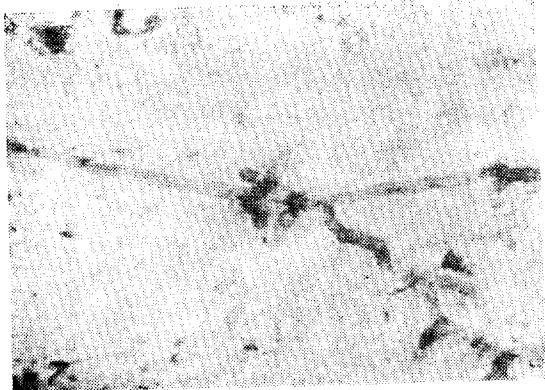


Fig. 11. Branching hyphae in sputum, Sabouraud's agar (crystal violet, $\times 200$)

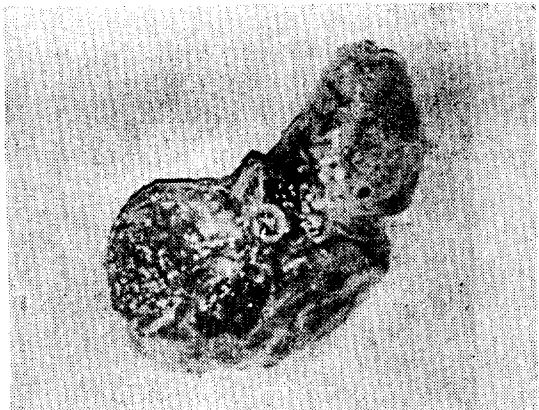


Fig. 12. Resected specimen with a lesion in posterior segment of right upper lobe.

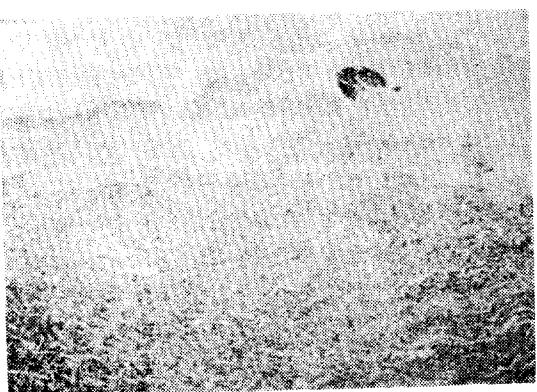


Fig. 13. Wall of cavity (H-E, $\times 100$)

고 그 壁은 慢性炎症性 細胞로 甚하게 침윤되어 있었고 높은 圓柱狀 上皮細胞로 膜혀져 있었다. 上皮細胞의 끝에 排泄을 나타내고 있으며 主病變周圍에 있는 氣管細支들도 若干 擴張되었고 內部에는 mycelia의 群集

이 보였고 結核所見은 없었다(Fig. 13, 14, 15).

組織의 培養所見：手術後 切除한 痘巢의 紅織의 培養에서도 aspergillosis 가 證明되었다(Fig. 16). 이는 Sabouraud's agar plate 培地에서 培養하여 crystal

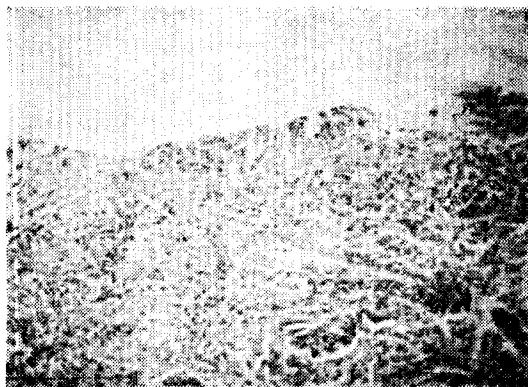


Fig. 14. Wall of cavity (H-E, $\times 200$)

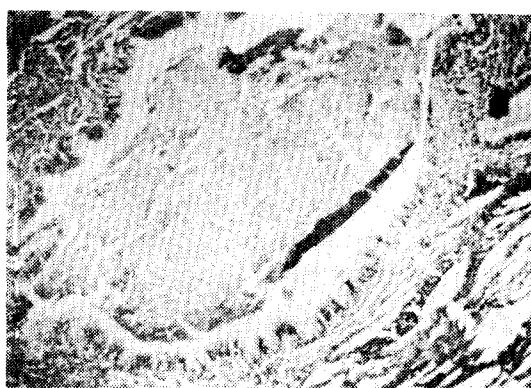


Fig. 15. A bronchiole filled with tangled mass of mycelia surrounding the main lesion (H-E, $\times 200$)

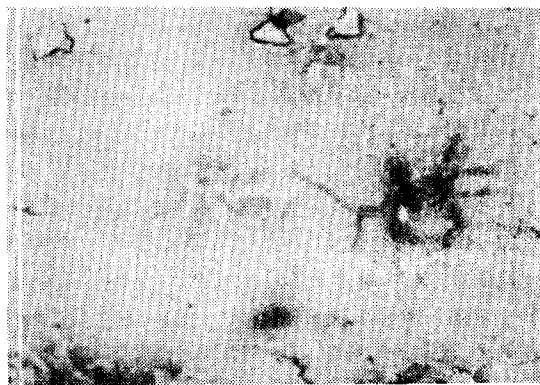


Fig. 16. Branching hyphae in fungus ball, Sabouraud's agar (crystal violet, $\times 200$)

violet 染色을 하고 다시 potato dextrose agar 培地에 옮겨 cotton blue 染色을 하였으며(Fig. 17) 또 Sabouraud's agar를 無菌조작하여 slide culture 하여 邊緣部는 白色이고 中心部는 暗青色인 colony를 보았고

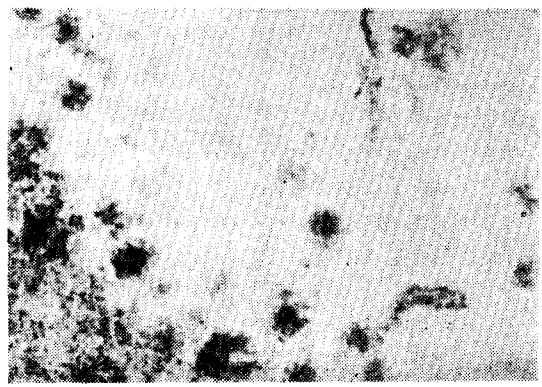


Fig. 17. Aspergillus fumigatus in potato dextrose agar (cotton blue, $\times 200$)

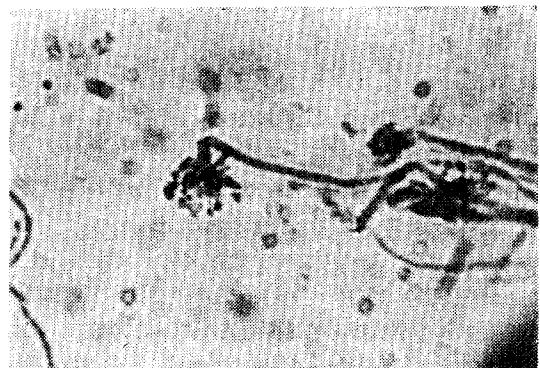


Fig. 18. Aspergillus fumigatus in slide culture (cotton blue, $\times 400$)

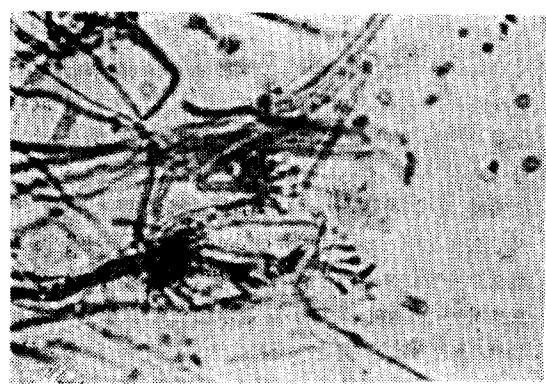


Fig. 19. Aspergillus fumigatus in slide culture (cotton blue, $\times 400$)

cotton blue 染色에서 aspergillosis fumigatus 의 持微的의 形態를 觀察하였다 (Fig. 18, 19).

考 案

眞菌은 健康한 人體에서 非病原性으로도 發見 되는 것이나 때로는 病原으로서 真菌症을 誘發하게 되는데 문제가 있으며 어떤 機轉에 依해 發病하고 또 培養된 真菌이 病因이냐 아니냐를 確診 하는 것은 그리 容易한 일이 아니라고 본다. 1905年 Castellari¹¹가 肺에 原發한 candida 症을 報告한 以來 原發性肺 candida 症에 對한 報告(2~5)가 많으나 一般的으로 大部分이 原發이 라기보다는 肺結核, 氣管支擴張症 및 肺癌 등 既存 肺疾患 등에 二次의 으로 真菌이 混合感染되어서 肺真菌症을 誘發시킨다고 생각된다⁶.

肺 aspergillosis 亦是 1956 Virchow 에 依하여 報告된 以來 原發性은 드물고⁷ 肺疾患中에서도 肺結核과 混合感染된 것이 가장 많으며 特히 結核性 空洞과 關係가 깊다고 말하고 있다.

Robert⁸ 등은 空洞을 가진 肺結核 患者的 約 15%에서 이 aspergillosis 가 發生한다고 하였으며, 結核患者가 많은 우리나라에서는 아직까지 統計的 報告가 없으나相當히 많은 肺真菌症이 있을 것으로 推定되어 더욱 더 關心을 갖고 규명해야 할 것으로 본다.

肺真菌症의 發生原因에 對해서는 異見이 많으나 Curry⁹ 등은 1971年 多量의 抗生劑療法, 放射線療法, 副腎皮質 흘물療法, 抗免疫療法, 外科的處置 및 免疫강화 疾患 등이 原因이 된다고 하였으며 이를 뒷받침하는 많은 報告들^{10~12}도 있다. 이中 特히 強力한 抗生劑의 使用과 真菌症의 發生과의 關係를 說明한 文獻들은 많다^{10, 11~17}. Seligmann¹⁷은 抗生劑가 正常腸內菌에 直接 影響을 미치거나宿主의 防禦機轉을 低下시킴으로서 candida albicans의 增殖을 相對적으로 增加시킨다고 하였으며 抗生劑에 따라 candida의 成長을 促進시키는 程度가 다르다고 하였고 이에 對한 論難은 아직도 분분한 것 같다^{10, 13}. 그러나 大體로 그 原因을 要略해 보면 지금까지 抗生劑가 體內 抗體生產을 저하시킴으로서¹⁰ candida의 endotoxin의 毒性을 增加시킴으로서²⁰, 또는 局所刺戟에 依한 組織損傷을 일으킴으로서¹¹宿主의 著養分을 競爭의 으로 供給받고 抗真菌物質을 分泌하는 菌을 死滅시킴으로써^{15, 16} 등등의 諸機轉에 依하여 真菌의 成長 및 增殖을 助長한다는 等으로 結局 強力한 抗生劑의 過用과 真菌의 增殖과 密接한 關係가 있음을 認定해야 할것 같다. 肺 moniliasis의

罹病率에 對해서도 믿을 만한 統計나 資料가^{18, 21} 많지 않고 Keiper²²에 依하면 全肺疾患의 2.9%가 candida에 依한 것이라고 性別 年齡 症狀에 對한 特殊性 같은 것은 없는 것 같다. 한편 肺 aspergillosis는 大部分 aspergillosis fumigatus에 依하여 發生하며 好發部位는 肺結核의 好發部位와 거의 一致하여 上葉 特司 右上葉에 많이 發生한다고 報告하고 있다^{23~26}.

肺真菌症의 診斷은 그리 쉬운 일이 아니며 Cohen³ 등 다른 많은 報告²⁷에도 그 診斷의 어려움을 다 같이 指摘하고 있다. Smith²⁷는 診斷의 어려움을 誘發하는 理由로서 첫째 candida 등은 正常人의 口腔內, 咽頭部上氣道等에 存在하여 30~40%까지 體內 여려곳에서 培養할 수 있고 둘째 잘 알려진 폐감염증과 同伴하며 셋째 어떤 實驗動物에서는 毒性이 證明된 菌이라 할찌라도 人體에는 害를 끼치지 않는 것이 있어서 實驗이 容易하지 않다는 것 등을 들고 있다. 더욱이 Smith¹⁵ 등은 正常人의 태액에서 20%, 皮膚에서 30%, 胃腸管系統에서 33%, 및 膨腔內에서 15%로 이 菌을 檢出할 수 있었다고 한다. 그러므로 咳痰에서 菌을 檢出했을 경우라도 肺臟疾患의 原因菌으로 確定하기에는 많은 難點이 있다. 그러나 이러한 論難에도 不拘하고 咳痰에서 菌이 培養되는 것은 無視할수 없으며 咳痰에서 菌이 繼續的으로 培養되고 胸部 X線상 氣管支肺疾患의 症候를 보이며 特殊한 抗真菌性 物質에 反應을 보일 경우 確診을 할 수 있다고 하였다¹¹. 肺 aspergillosis는 典形의 胸部 X線所見을 나타내는 空洞과 空洞內容物 및 空洞上半部의 半月狀 空氣層(air crescent) 등 所謂 fungus ball이 있고 때로 그 塊狀內容物이 體位變動에 따라 움직일 때 그 診斷은 比較的 容易하나 이런 特徵的 所見을 나타내는 것은 約 半數에 不過하다고 한다^{23, 25, 26}. 最近 Saab²⁸ 등은 咳痰培養에서 繼續的으로 菌이 檢出되고 手術切除된 紡織에서 菌의 證明이 되어야 한다고 못 박고 있다. 또한 血清學的方法이 診斷의 意義가 있다고 主張하는 報告를 가운데 Parker⁷ 등에 依하면 aspergillosis 反應者の 60%가 咳痰培養이 되거나, aspergilloma를 가지거나 또는 兩者 모두를 다 가지고 있다고 하며 Solit⁸는 血清沈降反應이 aspergilloma患者의 92~100%에서 良性를 나타내었다고 한다. 그러나 아직 臨床的으로는 널리 利用이 되지 않고 있는 실정에 있다.

本症에 있어서 特히 간과할 수 있는 것은 咳血症狀으로서 報告者에 따라 50~85%²⁹, 72%³⁰, 및 86%²³ 등相當히 높은 頻度를 보이고 있다. 그러나 咳血의 原因은 說明이 구구하여 既存疾患에 依한다는 說과²³ fungus ball이 空洞內에서 自由로운 位置變動을 하여 空洞壁의

血管損傷이 생겨서³⁾, 또는 trypsin과 같은 蛋白溶解酵素의 作用⁴⁾에 依한다는 등의 說이 報告되고 있다.

治療로서는 肺 candida 症에 對하여는 그 誘發要因을 除去하는 것이 重要하며 不可避할 때 抗生劑와 抗真菌劑를 選用한다고 하나⁵⁾ 그리 쉬운 일이 아니며 抗真菌劑로는 著者の 경우 nystatin이 特別 有効하였다. 한편 肺 aspergillosis는 무엇보다도 外科的 切除가 難으며^{7,8)} 이러한 手術切除가 不可能한 때는 amphotericin B, nystatin, primericin 또는 bay-b-5097 등을 추천하고 있으나 副作用도 문제점을 안고 있다.

結論

慶北血大 附屬病院 胸部外科에서 氣管支擴張症의 手術後 廣範圍 抗生劑의 大量投與가 原因으로 繢發하였다고 생각되는 肺 candida 症의 1例를 抗生劑의 減少調節과 抗真菌劑 nystatin의 投與로 그리고 氣管支擴張症에 併發한 aspergillosis의 1例를 手術切除함으로서 治療한 2例에 對하여 文獻의 考察과 아울러 症例報告를 하였다.

REFERENCES

1. Castellani, A.: Notes on certain bronchomycoses which may simulate pulmonary tuberculosis, *Am. Rev. Tuber.* 16:541, 1927.
2. Flinn, J. W., Flinn, R. S., and Flinn, Z. M.: A study of nine cases of bronchomoniliasis, *Ann. Int. Med.* 9:42, 1935.
3. Cohen, A. C.: Pulmonary moniliasis, *Am. J. M. Sc.* 226:16, 1953.
4. Olbath, R. W., Donath, D. H., Johnston, H. G., and Kerr, W. J.: Pulmonary moniliasis, *Ann. Int. Med.* 35:97, 1951.
5. Sahni, P. S.: Pulmonary mycosis, *J. Pediat.* 50:484, 1957.
6. Robertson, D.: *Edinburgh M. J.* 55:274, 1948. (cited by 5.)
7. James D. Parker, George A. Sarosi, Irene L. Doto, and Fred E. Tosh: Pulmonary aspergillosis in sanatoriums in the south central united states, *Amer Rev. Resp. Disp.* 101:551, 1970.
8. Robert W. Solit, John, J. McKeown, Jr.: The surgical implication of intracavitory mycetomas (fungus ball), *J. Thor. Cardiov. Surg.* 62:411, 1971.
9. Cynthia, R. Curry and Paul, G. Quie: Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation, *New Engl. J. Med.* 285:1221, 1971.
10. Huppert, M., Macpherson, D. A., and Cazin, J.: Pathogenesis of *Candida albicans* infection following antibiotic therapy, *J. Bacteriol.* 70: 435, 1955.
11. Seelig, M. S.: Mechanisms by which antibiotics increase the incidence and severity of candidosis and alter the immunological defenses, *Bacteriol. Rev.* 30:442, 1966.
12. Idem: The role of antibiotics in the pathogenesis of candida infections, *Am. J. Med.* 40: 886, 1966.
13. Moore, M.: In vivo and in vitro effect of Aureomycin hydrochloride on syringospora (Monilia, *Candida* albicans, *J. Lab. & Clin. Med.* 37:703, 1951.
14. Steinberg, I.: Fatal fungus infection in sarcoidosis; report of two cases treated with antibiotics and cortisone, *Ann. Int. Med.* 48:1359, 1958.
15. Smith, D. T.: The disturbance of the normal bacterial bacterial ecology by the administration of antibiotics with the development of new clinical syndromes, *Ann. Int. Med.* 37:1135, 1952.
16. Roberts, B. Pappenfort, Jr. and Edith Spitzer Schnall, M. A.: Moniliasis in patients treated with Aureomycin, *A.M.A. Arch. Int. Med.* 88:129, 1951.
17. Erich, Seligmann: Virulence enhancing activities of Aureomycin of *Canadida albicans*, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 79:481, 1952.
18. Wessler, S. and Browne, H. R.: *Candida albicans* infection with blood stream invasion; report of a case with a strain clinically resistant to sulfonamide drugs and to penicillin in vitro, *Ann. Int. Med.* 22:886, 1945.
19. Slanetz, C. A.: The influence of antibiotics on

- antibody production, Antibody production, Antibiot. Chemotherapy* 3:629, 1953.
20. Mourad, S. and Friedman, L.: *Pathogenesis of Candida*, *J. Bacteriol.* 81:550, 1961.
21. Brown, C., Jr., et al.: *Fatal fungus infections complicating antibiotic therapy*, *J. A. M. A.* 152 :206, 1953.
22. Keiper, T.W.: *Studies on yeast-like fungi isolated from pulmonary disease (bronchomonioliasis)*, *J. Lab. & Clin. Med.* 23:343, 1938.
23. Edgar Alsop, Riley and James Tennenbaum: *Pulmonary aspergilloma or intracavitary fungus ball; report of five cases*, *Ann. Int. Med.* 56: 896, 1962.
24. Emanuel, J. Levin: *Pulmonary intracavitary fungus ball*, *Radiology* 66:9, 1956.
25. 金義潤等:肺真菌症, *大韓胸外誌* 6:29, 1973.
26. 朴光勲:肺 Aspergillosis 1治驗例, *大韓胸外誌* 6: 171, 1973.
27. Gadiel, M. Smith and Robert, N. Armen: *Pulmonary moniliasis treated by brilliant green aerosol; report of a case*, *Pennsylvania* 43: 1302, 1955.
28. Salim, B. Saab and Carl Almond: *Surgical aspects of pulmonary aspergillosis*, *J. Thor. Cardiov. Surg.* 68:455, 1974.
29. Abdul, E. Naji: *Bronchopulmonary aspergillosis; report pf two cases; reviewes of literatures and suggestion for classification*, *Arch. Pathol.* 68:252, 1959.
30. Villar, T.G., Pimentel, C., and Costa, M. N.: *The tumor-like forms of aspergillosis of the lung (pulmonary aspergilloma)*, *Thorax* 17: 22, 1992.
31. Campbell, M.J. and Clayton, Y.M.: *Bronchopulmonary aspergillosis*, *Amer. Rev. Resp. Dis.* 89:186, 1964.