

Cryptococcus 뇌막염 4례*

계명대학교 의과대학 내과학교실

기세길 · 박근용 · 광동협 · 강영우 · 윤덕구 · 박승국

= Abstract =

Cryptococcal Meningitis

—Four cases—

Se Kil Kee, MD; Keun Yong Park, MD; Dong Hyup Kwak, MD;
Young Woo Kang, MD; Duk Koo Yun, MD; Soong Kook Park, MD

*Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

Four cases of cryptococcal meningitis were experienced in Keimyung University Hospital during 11 years periods. These patients were one pregnant woman, one man who had liver cirrhosis and diabetes mellitus and two healthy men.

After admission, all four patients were treated with antituberculous agent under the impression of tuberculous meningitis, but no clinical improvement was achieved.

Later, *Cryptococcus neoformans* was identified in CSF by India ink preparation or Sabouraud media culture, after then, one patient was treated with combination of amphotericin B and 5-fluorocytosine and achieved much clinical and laboratory improvement. Unfortunately other three patients were not followed.

The authors experienced four cases of cryptococcal meningitis and herein presenting our experience and literature were reviewed.

서 론

Cryptococcosis는 *Cryptococcus neoformans*의 감염에 의해 일어나는 질환으로 흔히 torulosis라고도 불리우며 전 세계에 걸쳐 발생하고 있다¹⁾. *Cryptococcus neoformans*는 주로 호흡기를 통하여 인체 내로 침입하여 중추신경계 또는 폐에 흔히 감염을 일으키고 드물게는 피부, 피하조직, 골, 관절, 눈, 부신, 심내막 및 위막, 간, 신장, 전립선에도 감염을 일으킨다²⁾.

1905년 Von Hansemann³⁾에 의하여 뇌막염 환자에서 처음으로 *Cryptococcus neoformans*를 관찰

한 이후 여러 학자들이 cryptococcosis의 임상 및 병리학적 소견을 자세히 관찰 보고하였으며^{1, 18, 20)} 국내에서는 지금까지 서울 경기지방에서 다수 발생한 보고가 있으나⁴⁻⁷⁾ 그외의 지역에서의 발생 보고는 드물다^{8, 9)}.

저자들은 임상적 및 병리검사상 cryptococcus 뇌막염으로 진단된 환자 4례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

중 례

중 례 1

환자: 장○숙, 여, 30세, 가정주부

* 이 논문은 1987년도 계명대학교 응중연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어 졌음.

주소 : 두통 및 구토

현증 : 입원 1개월전, 간헐적인 발열 및 두통 발생
입원 10일전, 지속적인 심한 두통 및 오심, 구토 발생

가족력 및 기왕력 : 특기사항 없음.

이학적 소견 : 혈압 120/80mmHg, 맥박 84/min,
호흡수 20/min, 체온 36.5°C

의식 : 명료

동공 : 정상 크기, 대광반사 : 정상

심장, 폐, 복부 : 정상 소견

경부 강직 : 양성

Kernig's sign : 양성

심부근반사 : 증가

검사실소견

혈액검사 : Hb 11.4gm%, Hct 35%, WBC 8400/
mm³

뇨검사 : Sugar(-), Protein(+), WBC 0-2/
HPF, RBC 0-2/HPF

뇌척수액검사 : Pressure 400mm H₂O, RBC 1470/
mm³, WBC 260/mm³ (PMNL 50%, lymphocyte
50%), Protein 147mg%, Sugar 14mg%

Gram stain : bacteria (-)

India ink 검사 : 음성

흉부 X-선 : 정상

치료 및 경과 : 입원 후 결핵성 뇌막염을 의심하
여 항결핵요법을 시행하였으나 증세 호전없는 상태
로 퇴원한 후에 Cryptococcus neoformans 가 배양
검사상 분리되었다.

증 례 2

환자 : 장○학, 남, 53세, 농업

주소 : 의식혼탁

현증 : 입원 10개월전, 간헐적인 두통 발생. 입원
1개월전 심한 두통, 좌측 하지 부전마비 발생, 입
원 2일전 의식혼탁 발생

기왕력 : 입원 25년전 녹막업, 입원 3년전 간경
화증

가족력 : 특기사항 없음

이학적 소견 : 혈압 130/90mmHg, 맥박 78/min,
호흡수 24/min, 체온 37.1°C

의식 : 혼탁

동공 : 정상 크기 대광반사 : 정상

공막 : 황달

심장 : 좌측 흉골 정계부위에서 수축기 심잡음

폐, 복부 : 정상

경부 강직 : 음성

좌측 하지 : 감각 및 긴장도 감소, 운동 장애

검사실소견

혈액검사 : Hb 13gm%, Hct 42%, WBC 4400/
mm³

뇨검사 : Sugar(+4), Protein(-), RBC 0/HPF,
WBC 1/HPF

간기능검사 : bilirubin 2.6mg%, albumin 2.6
gm%, ALP 3.2U/L, GOT 24 U/L, GPT 26U/
L.

뇌척수액검사 : Pressure 130mm H₂O, RBC 0/
mm³, WBC 420/mm³ (PMNL 40%, lymphocyte
60%), Protein 139mg%, Sugar 6mg%

India ink 검사 : 양성

흉부 X-선 : 정상

치료 및 경과 : 입원 당시 뇌척수액검사를 시행하
여 cryptococcus 뇌막염으로 진단하였으나 amphi-
tericin B의 입수가 어려워 전원시켰다.

증 례 3

환자 : 이○규, 여, 23세, 가정주부

주소 : 두통 및 구토

현증 : 입원 1개월전부터 두통, 구토 등의 증세가
발생하여 점차 심해져 입원함(입원 당시 입원 2개월)

가족력 및 기왕력 : 특기사항 없음

이학적 소견 : 혈압 100/60mmHg, 맥박 120/min,
호흡수 24/min, 체온 36.5°C

의식 : 명료

동공 : 정상 크기 대광반사 : 정상

심장, 폐, 복부 : 정상 소견

신경학적 검사 : 좌안의 외측 응시장애, 좌측 안경
하수, 려의 좌측 편위

심부근반사 : 감소

Kernig's sign, Brudzinski's sign : 양성

경부 강직 : 양성

검사실소견

혈액검사 : Hb 12.6gm%, Hct 38%, WBC 10300/
mm³

뇨검사 : Sugar(-), Protein(±), RBC 0/HPF,
WBC 1/HPF

뇌척수액검사 : Pressure 550mm H₂O, RBC 60/
mm³, WBC 54/mm³ (PMNL 10%, lymphocyte
90%), Protein 78mg%, Glucose 40mg%

India ink 검사 : 음성

흉부 X-선 : 정상

치료 및 경과: 입원 당시 결핵성 뇌막염을 의심하여 항결핵요법 및 steroid를 투여하였으나 두통, 구도, 고열이 지속되었으며 입원 15일째 시행한 뇌척수액의 India ink 검사상에 Cryptococcus neoformans를 확인하였으며 amphotericin B를 사용하던 중에 퇴원하였다.

증 례 4

환자: 김○현, 남, 69세, 농업
주소: 두동
현증: 입원 1주전부터 심한 두통, 미열, 식욕부진, 소화불량, 피로감으로 입원
기왕력 및 가족력: 특기사항 없음
이학적 소견: 혈압 120/80mm Hg, 맥박수 55/min, 호흡수 20/min, 체온 37.8°C
의식: 명료
동공: 정상 크기
대광반사: 정상
폐, 심장, 복부: 정상 소견
경부 강직: 양성
심부근반사: 정상 범위
Kernig's sign, Brudzinski's sign: 음성
검사실소견
혈액검사: Hb 11.6gm%, Hct 35.8%, WBC 6800/mm³

노검사: Sugar(-), Protein(-), RBC 0/HPF, WBC 0/HPF

뇌척수액검사: RBC 1/mm³, WBC 108/mm³ (PMNL 10%, lymphocyte 90%), Protein 103 mg%, Glucose 54mg%

흉부 X-선: 정상

치료 및 경과: 입원 당시 결핵성 뇌막염을 의심하여 항결핵요법을 시행하였으나 증상의 호전이 없었고 뇌척수액소견도 점차 악화되는 소견을 나타냈으며 뇌척수액 추적검사상 입원 23일째 뇌척수액 배양에서 Cryptococcus neoformans가 분리되어 amphotericin B와 fluorocytosine을 사용한 후 점차적인 증세 호전 및 뇌척수액검사상 호전이 있었으나 개인 사정으로 인하여 퇴원하였다.

고 찰

Cryptococcus neoformans는 건강인에서도 감염을 일으키나 Hodgkin's disease, Sarcoidosis 등의 질환에 이차적으로 감염을 일으키는 경우가 많

으며 결핵, 당뇨병 등의 만성 소모성 질환 및 항암제, steroid 등을 사용하여 세포성 면역이 저하된 환자에게서 흔히 발생하고^{10,11)} 체액성 면역이 결핍된 경우에도 발생하는 것으로 알려져 있다¹²⁾.

Cryptococcus neoformans는 5~10 μ m의 직경을 가지는 진균으로 난형 혹은 원형의 두껍고 반짝이는 막을 가지며 단일 또는 다발성 출아에 의해 자라고 불활성 아교질의 다당류 성분의 피막을 가지고 있으며 실온과 37°C에서 자랄 수 있고 41°C에서는 성장이 억제된다. 화학적 성상은 urea를 가수분해시키며 탄소나 질소화합물 즉, dextrose, maltose, xylose, galactose 등을 동화시킬 수 있으며 lactose, nitrate 등은 동화시키지 못한다¹³⁾. 배양시 유연하고 점액성 크림색의 집락이 Sabouraud 배지에서 자라며 melanin을 생산하고 이 melanin이 cryptococcus의 독성과 연관이 있다고 한다¹⁴⁾.

Cryptococcus neoformans는 대개 상기도를 통하여 침입하나 때로는 피부, 비인두 점막, 혹은 위 장관으로도 침입할 수 있으며 주로 혈행성으로 타 장기 또는 조직으로 전파되며 드물게는 임파성 전이도 일어난다. 가장 흔히 침범하는 부위는 뇌 및 뇌막이며 그의 감염을 일으킬 수 있는 부위로는 폐, 피부, 피하조직, 골, 관절, 드물게는 눈, 부신, 심내막 및 심외막, 간, 신장, 전립선 등을 들 수 있다^{2,15)}. Cryptococcus neoformans는 토양 중에 널리 분포되어 있고 비둘기의 배설물, 과일, 우유 등에서도 발견되는 데 특히 비둘기의 배설물이 토양이나 과일 등의 오염원으로 작용하고 있는 것으로 알려져 있으며 비둘기의 배설물을 소독함으로써 질병을 어느 정도 예방할 수 있으며, 비둘기 취급자에서 감염을 및 cryptococcus에 대한 혈청 항체가 높다는 것은 이러한 사실을 입증하는 것이라 하겠다¹⁶⁾.

폐 cryptococcosis는 cryptococcus가 포함된 비말을 흡입하였을 시 발생하며 기침, 객담, 흉통, 호흡곤란 등의 폐 감염증 증세를 나타내며 주로 하엽에 병소가 발생하는 데 처음 다발성의 작은 폐침윤이 있다가 차츰 합쳐지며 공동 형성이 있을 수 있고 치유 시는 폐 섬유화, 육아종 변화를 나타내기도 하나 건락화, 석회화는 드물다¹⁷⁾. 객담 검사상 cryptococcus가 검출되기도 하며 약 18%에서 늑막 반응을 보인다고 하며 결핵과 감별이 요구된다^{18,19)}.

Cryptococcosis의 중추신경계 이환율은 약 70~80%정도이며^{1,8,19)} 중추신경계 감염시의 증세로는 약

시, 사시, 안구건탕, 안검하수, 이종시 등이 있으며 반신불수도 생길 수 있다. 또한 뇌압의 증가로 안저에 유두 부종이 일어나며 뇌실질 내로 염증이 진행하면 치매가 올 수 있고 뇌수종을 동반하게 되면 경과의 악화가 있게 된다. 뇌내에 감염이 있을 때의 소견은 진균이 낭종성 집단을 구성하여 광범위하게 확산되기도 하나 기저핵, 뇌피질의 회백질에 주로 병변이 발생하며 염증 반응과 함께 극소적 진균 집합으로 인한 cryptococcus-육아종이 생길 수 있다. 심한 감염시 뇌부종이 생기고 뇌척수액으로 염증이 퍼져 소뇌와 뇌기저부에 회백색 집액성의 삼출액이 축적될 수 있다¹⁷⁾.

Cryptococcal 뇌막염의 확진은 뇌척수액을 India ink 처리하여 균체를 검출하면 되고¹³⁾ 전신적 감염 시에는 뇌척수액 이외에 노, 혈액배양에서도 균을 증명할 수 있으며 노에서의 배양율이 높다²⁰⁾.

한편, 혈청검사가 빠른 진단에 도움이 되는 데 1926년 처음으로 cryptococcosis 환자에서 cryptococcus 응집소와 보체결합항체의 응집 반응이 발표된 이래 Pallock 및 Ward²¹⁾는 혈액응집항체를 측정하게 되었고 Water²²⁾ 등은 간접면역형광항체검사로 항체를 측정하는 데 성공했다. 그 후 Blomfield²³⁾ 등은 면역 globulin 으로 싸인 latex 입자를 사용하여 latex 결합검사로 cryptococcus 항체를 측정하였다. 도끼의 항혈청을 이용하여 Cryptococcus neoformans 의 균주 중 혈청학적 형태인 A, B, C, D형으로 구분할 수 있으며 혈청형은 cryptococcosis 의 생태와 유병율과 관계가 있다¹³⁾.

치료는 amphotericin B가 아직까지는 가장 효과적인 약으로 되어 있으며 작용 기전은 cryptococcus 의 세포벽을 침투해서 K⁺ 이온을 세포 밖으로 나오게 함으로써 균체를 파괴시킨다. 사용방법은 천천히 정맥내로 주사하거나 수막강내나 뇌실내로 직접 주입할 수도 있다. Richard 및 John²⁴⁾은 cryptococcus 뇌막염의 치료로 피하 저장소에 의한 수막강 내 치료를 시도하여 뇌척수액 누출, 뇌척수액 감염, 저장소 연결관 폐쇄 등의 합병증이 발생한 경우도 있었으나 전신적 amphotericin B 치료와 병용하여 좋은 효과를 얻을 수 있다고 하였다. 5-fluorocytosine 역시 cryptococcus 뇌막염 치료에 유효하며 이것은 cytosine 의 항대사물질로서 진균의 대사 과정 중에 필요한 cytosine 에 작용하여 효과를 나타내며 내복약이어서 투약이 간편하며 부작용이 적으며 amphotericin B와 병용시 더욱 좋은 결과를 얻을 수 있었다. 저자들도 총례 4에서

amphotericin B와 5-fluorocytosine 을 병용하여 좋은 결과를 얻을 수 있었다. 한편 항 cryptococcus 항체가 있는 경우에는 없는 경우보다 치료시에 예후가 좋으며²⁵⁾ Ig G 항체의 역가가 낮은 경우에는 γ -globulin 을 주사해 줌으로서 치유에 도움이 된다¹²⁾.

요 약

저자들은 cryptococcus 뇌막염 4례를 경험하였기에 문헌 고찰과 아울러 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Wolfe JN, Jacobson G: Roentgen manifestation of torulosis. *AJR* 1958; 79: 216-227.
- 2) Littman ML, Walter JE: Cryptococcosis: Current Status. *Am J Med* 1968; 45: 922-932.
- 3) Von Hanseman D: Über eine bisher nicht beobachtete Gehirnerkrankung durch Hefen. *Verhandl deutsch. Path Gesellsch F Chir* 1905; 9: 21. (Cited from No. 4).
- 4) 정철영, 음두은, 문효균, 차상덕, 김선무: Cryptococcal meningitis 의 1례. *소아과* 1966; 9: 405-408.
- 5) 김형순, 최동영, 이철과, 정시전, 권철현: Cryptococcal meningitis 의 1례. *대한 내과 학회 잡지* 1968; 11: 323-326.
- 6) 방병기, 홍순조, 김기환: Cryptococcal meningitis 의 1례. *대한 내과 학회 잡지* 1971; 14: 467-470.
- 7) 전광자, 송정삼, 한용철, 조환익: Cryptococcal 수막염의 2례. *대한 내과 학회 잡지* 1971; 14: 459-465.
- 8) 김응만, 김영수, 홍순철: 전신전파성 Cryptococcosis 의 1부절례. *대한내과 학회 잡지* 1968; 11: 733-741.
- 9) 정정표, 박승국: Cryptococcal meningitis 의 1례. *대한내과 학회 잡지* 1975; 18: 658-663.
- 10) Zimmerman LE, Rappaport H: Occurrence of cryptococcosis in patients with malignant disease of the RES. *Am J Clin Path* 1951; 24: 1050-1072.

- 11) Butler WT, Alling DW, Spickard A, Utz JP: Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1964 ; 270 : 59-67.
- 12) Gupta S, Ellis M, Cesario T, Rubling M, Vayuregula B: Disseminated cryptococcal infection in a patient with hypogammaglobulinemia and normal T-cell functions. *Am J Med* 1987 ; 82 : 129-131.
- 13) Zinsser: *Microbiology*, ed 17. New York, ACC Co, 1980, pp 1372-1375.
- 14) Rhodes JC, Polacheck I, Kwon-Chung KJ: Phenoloxidase activity and virulence in isogenic strains of *C. neoformans*. *Infect Immun* 1982 ; 36 : 1175-1184.
- 15) Werner WA: Pulmonary and cerebral cryptococcosis without meningitis. *Am Rev Resp Dis* 1965 ; 92 : 476-478.
- 16) Newberry WM, Walter JE, Chandler JW: Epidemiologic study of *C. neoformans*. *Ann Intern Med* 1967 ; 67 : 724-732.
- 17) Mandell, Douglas, Bennett: *Principles and practice of infectious disease*, 2 ed. New York, Wiley Medical, 1979, pp 1460-1468.
- 18) Bonamti J, Rogers JV, Hopkins WA: Pulmonary Cryptococcosis. *Radiology* 1956 ; 66 : 188-194.
- 19) Greening RR, Menville LJ: Roentgen findings in torulosis. *Radiology* 1947 ; 48 : 381-388.
- 20) Mosberg WH, Arnold JG: Torulosis of CNS, review of literature and report of 5 cases. *Ann Intern Med* 1950 ; 32 : 1153-1183.
- 21) Pallock AQ, Ward LM: A hemmaggutination test for cryptococcosis. *Am J Med* 1962 ; 32 : 6-16.
- 22) Vogel RA, Sellers JF, Altanta PW: Fluorescent antibody technique applied to the study of human cryptococcus. *J A M A* 1961 ; 178 : 921-923.
- 23) Salvin SB, Smith RF: An antigen for detection of hypersensitivity to *C. neoformans*. *Pros Soc Exper Biol Med* 1961 ; 108 : 498-501.
- 24) Diamond RD, Bennett JE: A subcutaneous reservoir for intrathecal therapy of fungal meningitis. *N Engl J Med* 1973 ; 288 : 186-188.
- 25) Diamond RD, Bennett JE: Prognostic factor in cryptococcal meningitis. *Ann Intern Med* 1974 ; 80 : 176-181.