

크립토코크스 뇌막염 1례 보고

영남대학교 의과대학 신경과학교실
 어경윤 · 변영주 · 박충서

영남대학교 의과대학 임상병리학교실
 전 창 호 · 김 정 숙

서 론

크립토코크스 뇌막염은 그 발생 빈도는 드물지만 이 병의 진행이 급성인 점과 치수액 소견이 우리나라에 흔히 보는 결핵성 뇌막염과 매우 유사하므로 여러차례에 걸쳐 철저한 치수액 검사가 요구되며 결핵성 뇌막염 환자에서는 항상 염두해 두어야 할 질환이다.

저자들은 본 병원 신경과에 입원한 환자에서 임상 및 병리 검사로 크립토코크스 뇌막염으로 확진된 1예를 경험하였다.

증 례

환자 : 임○임, 여자 48세

주소 : 심한 두통, 현기증, 구토 및 전신쇠약감
 과거력 및 가족력 : 특기할만한 사항이 없었음.

현병력 : 환자는 발병전까지 도시 근교에서 농일에 종사하였고 비교적 건강하게 지내왔으며 입원 1년전부터 간헐적인 미약한 두통 증세가 있었으나 입원전 약 15일부터 심한 두통이 시작되었다. 두통은 시작 당시 왼쪽 편측에 국한되었으나 시간이 경과함에 따라 머리 전체에 걸쳐서 나타났으며 구토와 현기증이 동반됐다. 입원 4일전부터 식욕부진, 전신쇠약감과 경도의 의식혼탁 등의 증세를 보여 본 병원 응급실을 통하여 입원하였다.

이학적 소견 : 체격은 중등도로 발육되었으며 영양 상태는 불량하였고 병약하게 보였다. 체중은 52kg, 체온은 36.5°C, 혈압은 110/70mmHg, 맥박은 87/min, 호흡수는 22/min로 정상이었으며, 피부는 이상 소견을 보이지 않았고, 흉부, 복부 및 양측하지

Table 1. The laboratory findings of CSF

	6/19	6/20	6/24	7/ 6	7/11	7/16	7/22
Pressure	160	120	80	200	200	310	290
Color	clear	clear	clear	clear	clear	clear	turbid
Q-Test	---	---	---	---	---	---	---
RBC	0	0-1	0	0	1-2	5-10	0-1
WBC	300	171	285	130	141	160	67
Neutor.	10 %	1 %	4 %	2 %	10 %	10 %	22 %
Lympho.	90 %	99 %	96 %	98 %	90 %	90 %	78 %
Protein	38	28	35	65	60	40	103
Sugar	65/160	56/109	60/117	48/122	28/89	56/148	18/158
Chloride	117	125	123	115	111	111	120
AFB/G-stain	(- / -)	(- / -)	.	.	(- / -)	.	(- / -)
Indian-ink preparation	(-)	(-)	.	.	(-)	.	(+)
KOH mount	(-)	(-)	.	.	(-)	.	(yeast +)

1. Pressure : mmH₂O, RBC, WBC : /HPF, Protein, Sugar mg/100ml, Chloride, mEq/l.
2. Sugar : CSF/blood

모든 정상이었다. 의식은 경도의 후타으로 리외상에
 을 나타냈다. 동공은 양측이 정상이었고 대동맥지도
 역시 정상이었다. 인지기능에도 별 이상은 없었으나
 경부에서 동공도의 경직이 있었다. 간파자는 정상이
 였고 미반스거 징후는 나타나지 않았고 케리니리 징
 후는 양성이었으며, 쿠로이정스거 징후는 음성이었
 고, 그 외의 신경학적 검사에는 정상범위내 이었다.

검사 소견 : 혈액소 : 13.4 gm/100ml, 백혈구 7,300/
 ml, 혈구응착율 40.8%이었다.

뇌척수액 검사에서 Keton(1), Urobilinogen(±),
 진박경 검사상 V. Trichomonas 3-5/HPF이었으
 며 단백질 함량은 97mg/100ml, B.U.N. 13mg/100ml,
 Creatinine 0.8mg/100ml, Ca 8.2mg/100ml, P 3.9
 mg/100ml, Na 137mEq/L, K 4.4mEq/L, Cl 99
 mEq/L, SGOT 24IU/L, SGPT 22IU/L.이며 뇌
 척수액 소견은 Table 1과 같다.

기타 심전도, 흉부화물촬영 X 선 및 뇌단층촬영
 영감사 소견은 정상이었다.

결과 및 치료 : 입원 당시의 임상 증상과 척수액

소견으로는 우리나라에서 흔히 보는 결핵성 뇌막염
 을 먼저 생각할 수 있어 항결핵제, 구진페진호르몬
 제 및 뇌압조절약제 등을 사용했다. 치료경과 중
 환자는 진한 두통, 욕지거 및 구토 증상을 호소하는
 등 열성적 반응이 일정치 못하여 여러 차례 척수액
 검사를 실시 했으나 크립토코크스 퇴박임으로 퇴적
 이 된것은 4번째 Indian ink preparation을 했을
 때 이었고(Fig. 1, 2;참고), 후에 배양에서도 증명이
 되었다. 곧 상거 환자에게 Amphotericin-B를 사
 용하였으나 환자는 개인 사정으로 퇴원하였다.

고 안

크립토코크스 퇴박임은 대개 뚜렷한 진구증상없이
 서서히 진행되는 아급성대뇌 만성뇌막염의 일종으로
 알려져 있다.

중추신경계에 크립토코크스 감염증은 흔히 폐에 있
 는 병소로부터 혈행성으로 야기되나¹⁾ 직접 침입할
 수도 있다.²⁾ 비타수는 기회진균진균에 의한 것으로
 알려져 있지마는, 외관상 정상으로 보이는 사람에서
 유발시키는 인자가 밝혀지지 않는 경우도 있다고
 한다.³⁾

크립토코크스 퇴박임은 전교성뇌막염의 가장 흔한
 형태이긴 하지만 이 질환의 정확한 발생빈도는 아
 지 밝히지 있지 않고⁴⁾ 국내에서 안등⁵⁾ 최등⁶⁾이 정
 리되어 보고한 바 있다.

크립토코크스 감염진단이 확정될 때는 환자의 약
 70%에서 이미 신경학적 증상들이 나타나고, 이 증
 상들은 뇌막염, 수막뇌염 및 뇌공진증유소 병변 등
 을 바탕으로 하여 나타난다.⁷⁾

임상증상으로, 두통이 첫 증상이며 제일 많다. 초
 기에는 간헐적이나 나중에는 연속적이고 그 정도가
 감지적으로 심해지며, 구역, 구토, 현훈 등이 동반
 된다. 또한 환자의 40%에서는 발진이 없이 경쇠되
 기도 하고^{8,9)} 언거면화나 정진정환적 소견이 병진
 민에 매우 되는 예도 있다.¹⁰⁾ 이학적 검사에서는 뇌막
 지척소견이 주를 이루나 약 반수에서는 나타나지
 도 한다.¹¹⁾ 때로는 시야혼탁, 동안진경운동장애, 혹은
 외진진경운동장애 등을 주요 증상으로 호소하기도
 한다.^{12,13)}

검사진 소견으로는 척수액검사가 필수적이다. 척
 수강내압의 증가, 세포수의 상승, 단백 증가 및 당의
 감소 등은 다른 형태의 아급성뇌막염과 유사하여 그
 구별에 어려움을 주므로, 척수액의 도판표본검사 및
 배양검사가 확진을 내리는 유일한 방법이다. 그러나
 배양검사나 도판표본검사에서 증명이 되지 않으나,

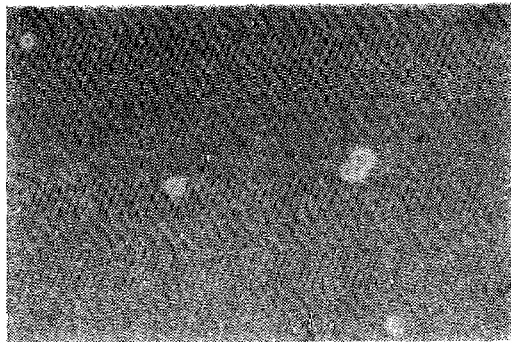


Fig. 1. India ink preparation of spinal fluid showing scattered yeastlike fungi surrounded by wide, clear capsular spaces, 200 X.

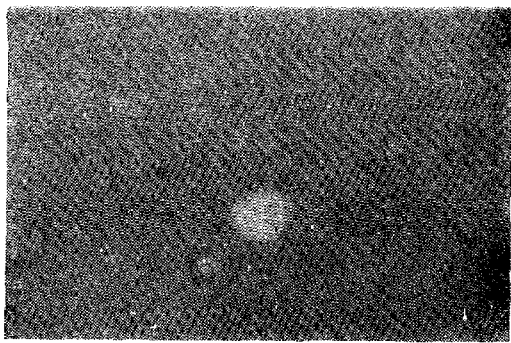


Fig. 2. Higher magnification of india ink preparation of spinal fluid showing a budding fungus, 400 X.

Table 2. Significant risk factors for amphotericin-B treatment failures

Died of Active Disease During Treatment	Failed After Treatment
Positive initial cerebrospinal fluid India ink.	Anticryptococcal antibody absent.
High initial cerebrospinal fluid opening pressure.	Posttreatment cerebrospinal fluid or serum cryptococcal antigen titer $\geq 1:8$
Low initial cerebrospinal fluid glucose level.	Cryptococci cultured from blood, sputum, or stool, or especially from more than one extraneural site.
Cryptococci cultured from blood, sputum, stool, urine, or other extraneural site (especially more than one of these)	Cerebrospinal fluid glucose abnormal during ≥ 4 weeks therapy.
Anticryptococcal antibody absent.	Initial cerebrospinal fluid leukocytes $< 20/\text{mm}^3$
Initial cerebrospinal fluid or serum cryptococcal antigen titer $\geq 1:32$	No significant decrease in cerebrospinal fluid or serum antigen titer during therapy.
Corticosteroid therapy or lymphoreticular malignancy.	Daily corticosteroid therapy equivalent to 20 mg of prednisone or more after completion of antifungal therapy.

<Ref: Diamond, R.D., and Bennett, J.E. Ann, Intern., Med., 1974>

최수액내 크립토코크스 다당류항원을 찾는 라이탁스 응집반응을 실시하여 양성을 보이던 진단이 가능하다고도 한다. 이 검사는 기존의 다른 혈청학적 검사에서 보다 훨씬 정확도가 높아 환자의 90%에서 양성반응을 보인다고 한다. 그러나 역시 위양성반응이 있다는 사실과 경제적인 면도 고려해야 하는 문제가 있다.¹²

크립토코크스균은 Indian ink preparation으로 환자의 60%에서만 증명될 수 있으나 값이 싸고 신속하다는 점에서 크립토코크스 뇌막염이 의심되는 경우는 언제나 하도록 권해지고 있다.^{13,19}

이 진단과 구별해 주어야 할 병으로 몇 가지가 있을 수 있으나, 가장 힘든 것은 우리나라에서 흔하지 않을 수 있는 결핵성 뇌막염이다.

이 결핵성 뇌막염은 발열이 보다 흔하다는 점, 폐에 결핵병소가 있다는 점 및 항이노호르몬의 이상 분비로 인한 저-나트륨혈증 등이 간접적으로 구별할 수 있는 소견일 수 있다고 하나²⁰ 이런 소견만으로는 불충분하다. 또한 도말표본 검사시 최수액의 함산성 균도 도말표본 검사에서 일차 검사시 단지 18%에서만 양성 반응이 나오므로²⁰ 또 Indian-ink preparation으로 크립토코크스가 나올 용은 약 반 정도밖에 되지 않는데도¹⁹ 하니 균 증명이 되지 않은 상태거나, 치료과정중 반응이 일지 못하면, 최수액 검사를 자주하여 크립토코크스 뇌막염을 항상 염두에

두어야 한다.

크립토코크스 뇌막염의 치료는 Amphotericin-B, Flucytosine 및 Miconazole^{16,19} 등을 사용하고 있으나 Amphotericin-B와 Flucytosin의 병합 요법이 보다 효과 있고, 약에 대한 부작용도 적다고 한다.¹⁹

예후는 Amphotericin-B 사용 전에는 거의 치명적이었으나 치료받은 환자의 70%가 회복되고 이들 회복된 환자의 50%만이 신경학적으로 증상이 없다고 하는 보고도 있다.^{16,19} Amphotericin-B 치료에 실패를 예측할 수 있는 의미 있는 위험인자는 Table 2와 같다.¹⁹

요 약

저자들은 결핵성 뇌막염과 감별이 힘들었던 크립토코크스 뇌막염 1례를 경험하였기에 문헌 고찰도 함께 하였다.

참 고 문 헌

1. Vinken, P. J., and Bruyn, G. W. : North-Holland Publishing Company Handbook of clinical Neurology 35, 461, 1978.
2. Lewis, P. R. : Merritt's Textbook of New-

- rology, 7th ed. LEA and FERIGER Philadelphia, 1984. p. 117.
3. Littman, M. I., and Walter, J. E. : Cryptococcosis : Current Status, *Am. J. Med.*, 45 : 922, 1968.
 4. 안영민, 문형모 : Cryptococcosis의 임상적 고찰, *대한소아과학회지*, 26(4) : 17-28, 1983.
 5. 이경훈, 최원생, 김기환 : 크립토코코스 감염증에 대한 임상적 고찰, *대한신경과학회지*, 2(1) : 14-19.
 6. Butler, W. J., Alling, D. W., Spickard, A., et al : Diagnostic and Prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis, *N. Engl. J. Med.*, 270 : 59, 1964.
 7. DeWitt, C. N., Dickson, P. L., and Holt, C. W. : Cryptococcal meningitis : A review of 32 years' experience, *J. Neurol. Sci.*, 53 : 283, 1982.
 8. Ladnerer, K. M., and Kissane, J. M. : Persistent fever and confusion in a healthy 70 year-old man, *Am. J. Med.*, 74 : 303-312, 1983.
 9. Sarosi, G. A., Parker, J. D., Doto, I. D., et al : Amphotericin B in Cryptococcal meningitis : Long term results of treatment, *Ann. Intern. Med.*, 71 : 1079, 1969.
 10. Lesser, R. L., Simon, R. M., and Leon, H. : Cryptococcal meningitis and internal ophthalmoplegia, *Am. J. Ophthalmol.*, 87 : 682-687, 1979.
 11. Lewis, J. L., and Rabinovich, S. : The wide spectrum of cryptococcal infections, *Am. J. Med.*, 53 : 315-322, 1972.
 12. Adams, R. D. : Principles of Neurology 3rd edition, McGraw-Hill, Inc, p. 536, 1985.
 13. Sabetta, J. R., and andriole, V. T. : Cryptococcal infection of the central Nervous System, *Medical clinics of North america*, 69, 2, 333-343, 1985.
 14. Bernal, P. G., Szyfelbein, W. M., and Weiss, H. D. : Diagnosis of cryptococcal meningitis by cytologic methods : An old technique revisited, *Neurology* 30 : 102-105, January 1980.
 15. Stockstill, M. T., and Dauffman, C. A. : Comparison of Cryptococcal and Tuberculous Meningitis *Arch. Neurology*, 40 : 81-85, 1984.
 16. Sung, J. P., Campbell, G. D., and Grendahl, J. G. : Miconazole Therapy for fungal Meningitis *Arch. Neurology*, 35 : 443-447, 1978.
 17. Weinstein, L., and Jacoby, I. : Successful treatment of cerebral Cryptococcoma and Medicine, *Annals of Internal Medicine* 93 : 569-571, 1980.
 18. Diamond, R. D., and Beauchamp, J. E. : Prognostic factors in cryptococcal Meningitis : A study in 111 cases, *Ann. Intern. Med.*, 80 : 176, 1974.

- Abstract -

A case of Cryptococcal Meningitis

Khyoung Yhun O, Young Ju Byun, and Choong Suh Park

*Department of Neurology
College of Medicine, Yeungnam University*

Chang Ho Jeon, and Chung Sook Kim

*Department of Clinical Pathology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

The clinical picture and CSF findings in cryptococcus meningitis may be identical with those of tuberculous meningitis. The differential diagnosis can be made by finding the budding yeast organism in the counting chamber or in stained smear, the detection of cryptococcal antigen in CSF by the latex agglutination test, and by culture of the fungus on Sabouraud agar.

We experienced a case of cryptococcal meningitis in the 48 years old woman, which was confirmed by Indian ink preparation and culture.