

Cryptococcal Meningitis 5例

大邱 파티마病院 臨床病理科

金 在 崇

= Abstract =

5 Cases of Cryptococcal Meningitis

Jae Soong Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology, Fatima Hospital, Taegu, Korea

Cryptococcosis, although which is rare in our country, is a cosmopolitan infectious disease which begins as a primary infection of the lung and which may be localized or may be disseminated hematogenously to any parts of the body but especially to the brain, meninges and cords.

The author report 5 cases of cryptococcal meningitis confirmed by India-ink preparation and/or cultures of cerebrospinal fluid. Also the literatures are reviewed.

서 론

Cryptococcosis는 세계도처에 존재하나 흔치 않은 질환으로서 *Cryptococcus neoformans*의 흡입 또는 섭취에 의해 발생한다. 사람에게 있어서 일차 침입통로는 호흡기로서 폐를 경유하여 혈행성 전파로 인체의 어느 부위도 침범할 수 있으나 특히 중추신경계를 주로 침범한다¹⁾. 1895년 Buschke 및 Busse에 의해 인체의 脛骨부위의 고무腫 병소로부터 처음 균이 분리되었고 1914년 Verse가 이 균과 관계가 있는 뇌막염을 처음 보고하였다²⁾. 1956년 Gold 등에 의해 amphotericin B가 발견 소개될 때까지 cryptococcal meningitis는 별다른 치료약제가 없이 거의 모든 경우에 치명적인 예후를 가지고 있었다³⁻⁵⁾. amphotericin B의 사용으로 약 60%의 완치율을 얻게 되었고 1968년부터 임상적으로 사용된 5-fluorocytosine과의 접용으로 더욱 좋은 효과를 얻고있다^{6,7)}. 우리나라에서도尹⁸⁾, 林⁹⁾등에 이어 最近¹⁰⁾까지 가끔 보고되고 있다.

저자는 1971년부터 1981년까지 대구 파티마병원에서 관찰된 cryptococcal meningitis 6예중 5예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접 수 : 1982년 9월 15일

증 례

증 례 1.

환 자 : 김○순, 女, 41세, 農婦
주 소 : 두통, 구토, 경부강직
가족력 및 과거력 : 특기사항 없음.

현병력 : 입원 1개월전부터의 두통과 4일전부터의 구토, 그리고 마지막에 경부강직을 주소로 1981년 10월 세균성뇌막염의 추측하에 내과에 입원하였다.

이학적 소견 : 입원당시 의식은 다소 흐렸고 경부강직은 重等度였으며 임파선, 간 및 비장의 종대는 없었다. 체온은 37°C, 호흡 20/분, 맥박 77/분, 혈압 120/70이었고 深部腱反射는 양측에서 양성이었다. 左側에 안검하수증과 안구운동에 있어 medial gauge의 장애가 있었다. 안저소견상 兩側에서 disc 변연이 불분명하였다.

검사소견 : 말초혈액검사에서 Hb 13.4g%, 백혈구 13400 /ul(중성구 83%)이었고, 소변검사에서 HPF 當 백혈구 8~10, 적혈구 10~15이고 단백과 당은 음성이었다. 대변검사도 정상이었다. 혈액화학검사는 총 단백질 3.7g%, albumin 1.8g%, LDH 440 U, BUN 11.0 mg%, creatinine 0.6 mg%이며 다른 특기할 소

결은 없었다.

척수액검사에서 壓은 220 mmH₂O, 백혈구 39/μl(임파구 90%, 중성구 10%), 단백 50 mg%, 당 25 mg%, chloride 123 mEq/l이었다. 목즙도말검사와 배양검사에서 *Cryptococcus neoformans*가 확인되었다.

흉부 X선소견은 정상이었고 EKG상 sinus arrhythmia가 있었다.

경과: 입원 4일째, amphotericin B투여가 시작되었으나 당일 증상악화로 의식불명인 상태에서 퇴원하였다.

증례 2

환자: 박○조, 女, 48세, 農婦

주소: 두통, 구토, 眼痛, 불면 및 心氣亢進.

가족력 및 과거력: 특기사항 없음.

현병력: 1980년 5월, 입원전 25일간의 두통, 3일간의 간헐적인 구토, 眼痛등의 上記주소로 두개내공간절유물의 주정으로 신경외과에 입원하였다.

이학적소견: 체중 50 kg으로 체격상태는 중등도였으며 입원당시 체온 37°C, 호흡 20/분, 맥박 85/분, 혈압 110/70으로 의식은 명료했고 경부강직은 없었다. 안저소견상 우측에 울혈유두가 있는것 외에 특기할 사항은 없었다.

검사소견: 말초혈액검사에서 혈색소 12.0 g%, 백혈구 8800/ul이었으며 특별한 이상은 없었다. 혈액화학검사 및 소·대변검사도 정상이었다.

척수액검사에서 세포수는 168/μl(임파구 80%, 중성구 20%), 단백 44 mg%, 당 80 mg%, chloride 118 mEq/l이었다. 척수액의 壓은 입원 2일째 160 mm H₂O에서 입원 8일째는 250 mm H₂O로 상승하였다. 2회에 걸쳐 척수액의 목즙도말검사와 배양검사에서 *Cryptococcus neoformans*가 확인되었다. 그러나 혈액에서는 배양되지 않았다. 흉부 X선, EKG 및 頭部 CT scan에서 특별한 이상은 없었다.

경과: 내과에 전과되어 입원 9일째 amphotericin B를 투여했고 곧 부작용으로 고열, 오한, flushy face 등이 발생했고 12일째는 전신에 erythematous eruption이 발생했다. 그러나 부작용을 조절하면서 입원 13일째 증상호전없이 임의 퇴원할때까지 amphotericin B는 계속 투여되었다.

1981년 1월 시력장애를 호소하여 신경외과에 내원시 안저소견상 우측 시신경 위축이 있었으나, 다른 이상은 없었다.

증례 3.

환자: 정○연, 女, 57세, 上業

주소: 심한 두통, 구토, 오심, 전신근육통.

가족력 및 과거력: 특기사항 없음.

현병력: 환자는 1979년 1월, 본병원 내과에 일차 입원하기전 2주부터의 상기도 감염증상 그리고 1주부터의 오심, 구토, 경부강직(±)등으로 결핵성뇌막염의 추정진단하에 27일간 입원치료하였다가 증상의 다소 호전으로 퇴원하였다. 다시 1개월 후인 1979년 3월에 심한 두통, 구토, 오심, 전신근육통등으로 재입원하였다.

이학적소견: 재입원당시 체중 51 kg으로 체격상태는 중등도였고 만성질환상을 띠고 있었다. 체온은 37.5°C, 호흡 24/분, 맥박 88/분, 혈압 130/75이었다. 의식은 명료했고 경부강직은 역시 (±)정도였다. 안저소견상 양측에 Grade I hypertensive retinopathy가 있는 외에 다른 특이한 소견은 없었다.

검사소견: 말초혈액검사에서 Hb 13.8 g%, ESR 25 mm/hr, 백혈구 10300/ul(정상 백분율)이었다. 소·대변검사에 이상은 없었다. 혈액화학검사에서 총단백 7.2 g%, albumin 3.8 g%, GOT 105 U, GPT 124 U, total cholesterol 244 mg%, LDH 355 U이었다. 다른 검사치에 이상은 없었다.

척수액검사에서 壓은 240 mm H₂O, 백혈구 152/μl(중성구 70%, 임파구 30%), 단백 140 mg%, 당 26 mg%, chloride 120 mEq/l, LDH 40 U이었다. 입원 1주 및 2주에 시행된 척수액의 3회 및 4회째 검사에서 목즙도말표본에 cryptococcus neoformans가 발견되었으며 동시에 배양검사에서 양성이었다.

흉부 X선과 EKG는 정상이었다.

경과: 입원 8일째부터 amphotericin B가 투여되었으며 2개월만에 회복되어 퇴원하였다. 결핵치료제의 투여중지로 입원중 혈청 transaminase는 정상으로 회복되었다.

증례 4.

환자: 권○우, 女, 67세, 農婦

주소: 발열, 두통, 구토, 경부강직

과거력: 8개월전 결핵성뇌막염으로 15일간 본 병원에 입원.

가족력: 특기사항 없음.

현병력: 입원 1개월전부터 미열과 두통, 1주전부터의 간헐적인 구토 그리고 경부강직의 발생으로 결핵성

뇌막염의 추정하에 1974년 4월 내과에 입원하였다.

이학적 소견 : 만성질환 양상을 띠었고 영양상태는 불량하였으나 의식은 명료하였다. 체중은 34 kg, 체온 37.5°C, 호흡 20/분, 맥박 75/분, 혈압은 120/80 mmHg 이었다. 기타 특기사항은 없었다.

검사소견 : 말초혈액검사에서 Hb 11.5 g%, 백혈구 6000/ μ l(호산구 5%), ESR 45 mm/hr 이었다. 소변검사는 정상이고 대변검사에 편충卵이 있었다. 혈액화학검사에서 총단백 6.9 g%, albumin 3.5 g%이었고 다른 검사치도 정상범위였다.

척수액검사에서 壓은 400 mm H₂O, 백혈구 20/ μ l(임파구 90%, 중성구 10%), 단백 150 mg%, 당 10 mg% 그리고 chloride 102 mEq/l 였다. 입원후 3회째 시행한 척수액의 목즙도말표본에서 *Cryptococcus neoformans* 가 확인되었다.

흉부 X선과 EKG 는 정상이었다.

경과 : 입원 1주일째부터 의식상태는 호리기 시작했고 경부강직은 지속적이었다. amphotericin B를 구할 수 없어 항결핵약제만 사용하였고 치명적인 상태로 입원 20일만에 퇴원하였다.

증례 5.

환자 : 백○화, 男, 23세, 직업 無

주소 : 오한, 두통.

과거력 : 19세때 좌측 pansinusitis로 Caldwell-Luc's 수술.

가족력 : 특기사항 없음.

현병력 : 1971년 12월, 입원전 약 20일부터의 간헐적인 오한, 두통, 식욕부진, 不眠 및 전신무력감으로 salmonellosis 추정하에 내과에 입원하였다.

이학적 소견 : 입원당시 의식은 명료하였고 체온은 37.2°C, 호흡 18/min, 맥박 60~70/min, 혈압 110/60 mmHg 이었다. 양측에 複視와 울혈유두가 있는 것 외에 특별한 이상은 없었다.

검사소견 : 말초혈액검사에서 Hb 13.0 g%, 백혈구 6800/ μ l(중성구 62%, 호산구 4%, 임파구 34%), ESR 는 4 mm/hr 이었다. 소변, 대변 및 혈액화학검사에서 異狀치는 없었고 widal test 도 음성이었다.

척수액검사에서 壓은 600 mm H₂O, 백혈구 100/ μ l(임파구 75%, 중성구 25%), 단백 135 mg%, 당 12 mg%이었다. 연속수회에 걸쳐 목즙표본에서 *Cryptococcus neoformans* 가 확인되었다.

흉부 X선에 특별한 소견은 없었고 EKG 상 sinus bradycardia 와 sinus arrhythmia 가 있었다.

경과 : amphotericin B를 구할 수 없어 INH, SM, prednisolone 등을 투여하였으나 증상이 악화되면서 입원 14일만에 퇴원하였다.

고찰

Torulosis 혹은 European Blastomycosis 라고 불리는 cryptococcosis 는 黴膜을 가진 genus *Cryptococcus* 중에 인간에게 의학적으로 중요한 species *Cryptococcus neoformans* 에 의해 초래되며¹¹⁾, 이는 자연중에 널리 존재하고 조류(특히 비둘기)의 배설물, 말뚝, 농가의 헛간등에 많으며 인체의 침입경로는 주로 호흡기를 통해 초래되나 때로는 피부, 鼻咽頭점막 혹은 위장관으로 들어올 수도 있다^{12,13)}. 사람의 타액은 fungicidal 효과가 있다¹⁴⁾고 하지만 건강한 사람의 咽喉口腔部나 피부도 *C. neoformans* 의 일시적인 거주지가 될 수 있다고 한다^{1,15)}. 아직까지 man-to-man 전파는 입증되지 않았다.

Cryptococcosis 는 어느 연령에서도 생길 수 있고 30~50대에 2/3가 발생하며 그중에서도 45세 전후에 빈번하고 남자에 많다고 한다. primary pulmonary cryptococcosis 는 백인에 호발한다¹⁾. Hodgkin's disease 나 임파육종, 백혈병, 당뇨병, 장기간 steroid 제제사용시 혹은 다른 共存疾患이 있을때 잘 걸리며^{1~4,12,14)}, 이는 개체의 면역억제, 감수성의 증가에 기인하며, steroid 투여의 경우는 토끼의 cisterna 내로 *C. neoformans* 을 주입하였을 때 대조군에 비교하여 척수액내로 이주하는 mononuclear cell 의 수가 현저히 감소하는 것으로 보아 lymphocyte-mediated response failure 에 기인한다고 한다¹⁶⁾. Zimmerman¹⁷⁾의 경우 cryptococcosis 60예중 30%가 Hodgkin's disease 를 가지고 있었고, Spickard¹⁸⁾의 경우 30예중 50%가 共存疾患을 가지고 있었다. Lewis 등²⁾의 경우 32예중 임파종이 10예, 호흡기질환이 6예의 순이었다.

임상적 형태로서 폐성, 중추신경성 및 전신전파성 cryptococcosis 로 크게 구별할 수 있으나 확실한 임상증상을 가진 폐성 cryptococcosis 는 보통 급만성 혹은 만성경과를 취하며 기침, 점액성객담, 흉부동통, 열담, 오한, 발한등을 나타내며 쉰 cryptococcosis 의 약 10%정도이며, 폐성 cryptococcosis 로 진단된 전 경우의 1/3~1/2은 증상이 없는 경우라고 한다.

C. neoformans 가 폐를 경유 피부, 점막, 골, 부신, 전립선, 콩팥, 비장, 임파선, 肝등 어느 장기에라도 전파될 수 있으나 가장 흔한 곳은 중추신경계이다. 중

Table 1. Summary of cases

| Case | First impression | Duration of Sx. before admission | CSF findings | | | | | Course |
|---------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------|----------------|---------------|---------------|-----------|
| | | | Pressure (mmH ₂ O) | WBC (μl) | Lymphocyte (%) | Protein (mg%) | Glucose (mg%) | |
| 1(F.41) | Bacterial meningitis | 5 W. | 220 | 39 | 90 | 50 | 25 | Comatous |
| 2(F.48) | *ICSOL | 4 W. | 160→250 | 168 | 80 | 44 | 80 | Recovered |
| 3(F.57) | Tb. meningitis | 11 W. | 240 | 152 | 30 | 140 | 26 | Cured |
| 4(F.67) | Tb. meningitis | 4 W. | 400 | 20 | 90 | 150 | 10 | Fatal |
| 5(M.23) | Salmonellosis | 3 W. | 600 | 100 | 75 | 135 | 12 | Fatal |

*ICSOL: intracranial space occupying lesion.

추신경계의 침입은 특징적인 meningitis, meningoencephalitis 혹은 space occupying lesion의 증상과 증후를 나타내나 침입의 위치와 정도에 따라 다르다. cryptococcal meningitis는 서서히 시작하고 두통, 오심, 구토, 경부강직, 병적반사, 울혈유두, 다른 眼徵候 및 뇌척수액壓 상승등을 나타내며¹⁾, Butler⁴⁾의 경우 두통(70%), 의식장애(45%), 視角장애(40%) 그리고 오심 및 구토(30%), 경부통증 혹은 강직(30%)의 順이었다. 울혈유두도 환자의 1/3, 뇌신경침범도 환자의 1/5에서 볼 수 있다고 한다¹²⁾.

척수액의 소견으로는 백혈구(특히 임파구)증가, 단백상승, 당량감소, 壓의 증가를 들 수 있겠으며 결핵성뇌막염의 소견과 유사하다. Lewis²⁾의 경우 당 50 mg%이상 및 단백 45 mg%이하가 24예중 각각 3예와 1예가 있었다.

본 증례 5 cases를 요약하면 Table 1과 같다.

모든 cryptococcosis의 90%가 肺外傳播로 일어나지만, Lewis²⁾의 32예중 중추신경계만을 침범한 것이 14예(43%), 肺만을 침범한 것이 6예(18.7%), 傳播型이 8예(25%)였고, 중추신경계 침범환자의 45%에서 剖檢上 肺 침범을 가지고 있었다고 한다. cryptococcosis의 10%정도에서 피부¹⁹⁾, 5~10%에서 腎을 침범할 수 있다²⁰⁾고 한다. 뇌막염증상이 없는 pulmonary & cerebral cryptococcosis도 발견되고²¹⁾ 케나 중추신경계 침범없이 전신임파선을 침범하는 경우도 있다²²⁾. 신장이식을 받은 환자에서도 cryptococcal infection의 빈도가 증가되고 있으며 이식센터에 따라 다르나 이식환자의 0.8~5.8%사이이다²³⁾. 또한 최근에 세계에서 처음으로 extradural lumbar cryptococcosis가 보고되었다²⁴⁾.

진단방법으로서는 균체의 확인, 면역학적검사 및 조직병리검사를 들 수가 있다.

균체의 확인으로서 첫째 뇌척수액이나 다른 체액의

India ink preparation 즉 목즙표본 검사이다. 크기는 다양하나 피막을 포함하여 4~20 μm 정도이며 發芽酵母菌으로 때로 pseudohyphae를 가지기도 한다. 中心部의 작은 酵母菌體만은 크기가 2~7 μm 정도이다. 목즙표본검사시 0.1% toluidine blue를 첨가하면 효모균은 분홍빛을 정하고²⁵⁾, 목즙대신에 nigrosin을 사용하면 배경에 粒子가 없으므로 더 깨끗하게 볼 수 있다. 둘째 배양검사인데 배지로는 Sabouraud's dextrose agar, inhibitory mold agar, BHI blood agar with antibiotics, cornmeal-Tween 80 medium 등이 있으며 Shield & Ajello²⁶⁾에 의해 개선된 Bird seed agar를 사용하면 뚜렷한 갈색의 집락을 정하며 3~4일만에 더 효과적인 등정결과를 얻을 수 있다고 한다²⁷⁾. *C. neoformans*는 실온과 37°C에서 성장하고 nitrate를 이용하지 않고 urease를 생성함이 특징이다. 본 증례의 3예에서 배양시 사용된 배지로는 sabouraud's dextrose agar, cornmeal agar 그리고 Blood agar였다.

Sarosi 등³⁾의 경우 cryptococcal meningitis에서 첫 회 목즙표본검사시 70%에서 양성이고 첫배양검사에서 74%가 배양되었으며, 31예중 목즙표본검사에서는 양성이나 10회를 연속배양해도 배양되지 않는 1 case도 있었다. Butler⁴⁾등의 40예의 경우 척수액 목즙표본에서 57%가 양성이고 배양검사에서는 95%가 양성이었다. *C. neoformans*는 중추신경계를 침범하는 유일한 피막을 가진 fungus이므로 목즙표본에서 균체확인만으로도 진단에 충분하며 치료 근거가 된다¹⁾. 그러나 뇌척수액외의 경우 균체가 분리 등정될때까지 일반적으로 치료는 시작되지 않아야 된다. 그러므로 가급적 빠른 screening 방법이 필요한데 최근 배양 6시간내 갈색으로 변하는 caffeic acid-ferric citrate paper disks가 이용되고 있다²⁸⁾. Campbell²⁹⁾에 의하면 pulmonary cryptococcosis가 배양에 의해 진단되는 것은 18.7%였다. Cryptococcal meningitis로 진단된 환자의 37%

에서 소변에서 진균이 배양되었다³³⁾고 한다.

면역학적검사는 complement fixation test, hemagglutination test, indirect immunofluorescent antibody test, complement fixation fluorescent antibody test 등도 있지만 1963년 Bloomfield 및 Gordon이 고안한 latex agglutination test가 더욱 실제적으로 이용되고 있다. 이 방법으로 cryptococcal meningitis 환자의 경우 90%에서 뇌척수액에서 항원이 확인될 수 있으며³⁰⁾ rheumatoid factor의 존재는 위양성을 초래할 수 있으므로 RA test가 반드시 대조로 시행되어야 한다. 非뇌막성인 cryptococcosis 경우에도 30%가 뇌척수액에서 양성으로 나타난다³¹⁾. latex agglutination test는 또한 비특이성응집을 일으켜 위양성이 생길수도 있으므로 뇌척수액에서 1:8 혹은 그 이상시 항진균제 치료를 하는것이 좋으며 항원의 농도는 임상증상경도와 관계 있으므로 반복검사가 환자의 예후추측에 도움이 되며 falling titer가 좋다³²⁾. pulmonay cryptococcosis의 경우 혈청 latex agglutination test가 RA test를 대조사용시 90%의 감수성을 가지고 있다고 한다³³⁾.

10여년전에 개발된 enzyme immunoassay(EIA)방법이 다른 세균에도 이용되지만^{34,35)} cryptococcal infection에도 이용된다. agglutination test로는 cryptococcal capsular polysaccharide(C.C.P.)가 fluid 1 ml 당 35 ± 5 ng 정도면 양성반응이지만 EIA로서는 6 ng 정도만 되어도 양성으로 나타난다고 하며 따라서 감염초기에 더욱 의의있다고 한다³⁶⁾.

cryptococcal meningitis가 의심되는 경우 뇌척수액 북즙표본과 배양검사서 음성이드라도 혈청과 뇌척수액에서 C.C.P.항원과 cryptococcal 항체가 확인될 때 진단에 도움을 줄 수 있다고 한다.

최근에는 bacterial metabolites나 cell wall constituents 차이를 원리로 gas chromatography에 의한 세균동정 노력이 이루어져 왔다^{37,38)}. 뇌척수액을 사용 gas-liquid chromatography에 의한 양상의 차이로서 결핵성 혹은 바이러스성 뇌막염으로부터 cryptococcal meningitis를 빨리 구별할 수 있다고 한다³⁹⁾.

조직병리검사 소견은 장기에 따라 다소 다르다. 폐에서는 교질성 혹은 육아종성 병변을 일으키나⁴⁰⁾ 후자가 더 흔저하고⁴¹⁾, 중추신경계를 침범할 경우 뇌피질, basal ganglia 혹은 다른 부위에 균체의 collection이나 flask 모양의 cystic space을 형성하기도 하며 장기간 지속될 경우 지주막하공간이나 뇌실질내의 혈관주위에 육아종성 병변을 초래할 수 있다⁴²⁾. 그러나 일

반적으로 염증성병변은 미약하거나 거의 없다^{42,43)}고 한다.

피부에서도 교질성 혹은 육아종성병변을 일으키며 동시에 존재할 수 있고, effective host response인 경우는 육아종성 병변이 흔하다.

통상 H & E 혹은 PAS 염색에서 피막은 염색되지 않으며, 피막은 acid mucopolysaccharide 존재에 의해 methylene blue 사용시 紫色, alcian blue 사용시 靑色, mucicarmine 사용시 赤色을 나타낸다. PAS 염색과 alcian blue 염색을 겸용하면 효모균체는 적색, 피막은 청색으로 나타난다⁴⁴⁾.

치료약제로는 amphotericin B와 5-fluorocytosine (5-FC)을 사용하는데 amphotericin B가 소개되기 전까지는 cryptococcal meningitis는 치명적이었고 70%가 1년내 사망하였으며 때로는 일시적인 회복이 올 수 있더라도 3년이상 생존에는 흔하지 않았다고 한다⁴⁵⁾.

Amphotericin B는 세포벽으로 침투에서 세포내 K⁺을 세포외로 나오게 함으로서 fungistatic 혹은 fungicidal 효과를 나타낸다고 하며⁴⁶⁾ amphotericin B 단독으로 사용시 46%에서 재발할 수 있으며⁴⁷⁾ intravenous therapy에 실패하거나 견디내지 못하는 환자에서는 intrathecal therapy도 가능하다고 한다^{48,49)}.

1968년부터 pyrimidine antagonist로 작용해서 fungal DNA 합성을 장애하는 5-FC가 사용되며 이는 경구적 투여후 충분한 혈중농도를 유지하고 toxicity가 적으며 경과가 단축되기도 하나, 처음에는 효과가 있더라도 치료도중 약제에 대한 내성균의 출현이 다소 흔하다고 한다⁵⁰⁾. amphotericin B는 5-FC의 세포내 투과성을 증가시키고 5-FC의 제거속도를 감소시키므로 이의 효과를 높인다⁴⁹⁾고 한다. 따라서 amphotericin B 단독으로 사용시보다 5-FC와 겸용할 때 재발이나 실패가 적고 뇌척수액내에서 균이 빨리 소실하며 더 효과적이다⁵¹⁾. amphotericin B의 부작용으로는 발열, 오한, 두통, 구토, 오심, 정맥염, 신장기능장애 등⁵²⁾과 빈혈, hypokalemia, hypomagnesemia, thrombocytopenia도 올 수 있으며⁴⁷⁾, 5-FC의 부작용으로는 오심, 구토, 복통, 설사, 혈중 creatinine 상승, marrow toxicity 등이 올 수 있다^{46,48,49)}. 兩者는 또한 hepatotoxicity도 초래할 수 있다⁵³⁾고 한다.

Diamond 및 Bennett⁵⁴⁾는 111 cases의 cryptococcal meningitis의 조사에서 입원당시의 소견으로 예후를 추측할 수 있는 위험요소로서, 첫째 lymphoreticular malignancy나 corticosteroid therapy 중인 경우, 둘째 척수액검사소견으로 high opening pressure, 백혈

구 20이하. 도말검사에서 균체를 볼 수 있는 경우, 셋째 뇌척수액의외의 장소로부터 균체가 분리되는 경우 그리고 넷째로 뇌척수액과 혈청에서 cryptococcal 항원이 많은 경우를 들었다.

결 론

저자는 1971년부터 1981년까지 대구 파티마병원에서 관찰된 cryptococcal meningitis 5예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Littman MI and Walter JE: *Cryptococcosis; current status. Am J Med* 45:922-931, 1968
- 2) Lewis JL and Sergio Rabinovich: *Wide spectrum of cryptococcal infection. Am J Med* 53: 315-322, 1972
- 3) Sarosi GA, Parker JD, Doto IL: and Tosh FE: *Amphotericin B in cryptococcal meningitis. Ann Intern Med* 71:1079-1969
- 4) Butler WT, Alling DW, Spickard A and Utz JP: *Diagnostic and prognostic value of clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis. New Eng J Med* 270:59-67, 1964
- 5) Diamond RD and Bennett JE: *Prognostic factors in cryptococcal meningitis; A study of 111 cases. Ann Intern Med* 80:176-181, 1974
- 6) Case records of the *Massachusetts General Hospital, New Eng J Med* 295:34-42, 1976
- 7) Bennett JE, et al: *A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. New Eng J Med* 301:126-131, 1979
- 8) 尹植九, 柳 駿: 2名の 患者脊髄液에서 분리한 *cryptococcus neoformans*에 관한 보고. *The Journal of the Korean society of microbiologists* 2:191, 1961
- 9) 林宜善: 韓國에서 처음 報告되는 *cryptococcal meningitis* 5例와 *amphotericin-B*의 使用效果. 延世大學校 八十週年 紀念 論文集, 自然科學篇 p265, 1965
- 10) 윤태권, 문정숙, 이동환, 이상주: *Cryptococcosis* 2例. *소아과* 25:93-99, 1982
- 11) Frankel S, Reitman S and Sonnenwirth AC: *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis, 7th ed, Saint Louis, CV Mosby company, p1821, 1976*
- 12) Fudenberg HH: *Basic and clinical immunology, Lange, Maruzen asian ed, p524, 1976*
- 13) Milgrom F, Abeyounis CJ and Kano K: *Principles of immunological diagnosis in medicine, Lea and Febiger, Philadelphia, p148, 1981*
- 14) Igel HJ and Bolande RP: *Humoral defence mechanisms in cryptococcosis; substances in normal human serum, saliva and cerebrospinal fluid affecting the growth of Cryptococcus neoformans. J Infect Dis* 116:75-83, 1966
- 15) Randhawa HS and Paliwal DK: *Occurrence and significance of Cryptococcus neoformans in the oropharynx and on the skin of a healthy human population. J Clin Microbiol* 6:325-327, 1977
- 16) Perfect JR, et al: *Chronic cryptococcal meningitis; A few experimental model in rabbits. Am J Path* 101:177-133, 1980
- 17) Zimmerman LE and Rappaport H: *Occurrence of cryptococcosis in patients with malignant disease of reticuloendothelial system. Am J Clin Path* 24:1050, 1954
- 18) Spickard A, Butler WT, Andriose V and Utz JP: *The improved prognosis of cryptococcal meningitis with amphotericin B therapy. Ann Int Med* 58:66, 1963
- 19) 강원용, 최병희, 한기창: *Cryptococcal meningitis* 1例. *소아과* 24:88-91, 1981
- 20) Poliner JR, Wilkins EB and Fernald GW: *Localized osseous cryptococcosis. J Pediatrics* 94:597-599, 1979
- 21) Werner WA: *Pulmonary and cerebral cryptococcosis without meningitis. Am Rev Resp Dis* 92:476-478, 1965
- 22) Fusner JE and McClain KL: *Disseminated Lymphonodular cryptococcosis treated with 5-fluorocytosine. J Pediatrics* 94:599-601, 1979
- 23) Hellman RN: *Cryptococcal pyelonephritis and disseminated cryptococcosis in a renal transplant*

- recipient. *Arch Intern Med* 141:128-130, 1981
- 24) Litvinoff J and Nelson M: *Extradural lumbar cryptococcosis*. *J Neurosurg* 49:921-923, 1980
- 25) Bauer JD, Ackermann PG and Toro G: *Clinical laboratory methods, 8th ed CV Mosby company, Saint Louis, p762, 1974*
- 26) Shields AB and Ajello L: *Medium for selective isolation of cryptococcus neoformans*. *Science* 51:208-209, 1966
- 27) Dolan CT and Woodward MR: *Identification of cryptococcus species in the diagnostic laboratory*. *Am J Clin Path* 55:591-595, 1971
- 28) Wang HS, Zeimis RT and Roberts GD: *Evaluation of a caffeic acid-ferric citrate test for rapid identification of cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 6:445-449, 1977
- 29) Campbell GD: *Primary Pulmonary cryptococcosis*. *Am Rev Resp Dis* 94:236, 1966
- 30) Kauffmann CA, et al: *Detection of cryptococcal antigen; comparison of two latex agglutination tests*. *Am J Clin Path* 75:106-109, 1981
- 31) Henry JD: *Todd. sanford. Davidsohn Clinical diagnosis and management, 16th ed, WB saunders company, Philadelphia, p1661-1730, 1979*
- 32) Halsted JA and Halsted CH: *The laboratory in clinical medicine; interpretation and application, 2nd ed, WB saunders company, Philadelphia, 1981, p862*
- 33) Fisher BD and Armstrong DA: *Chronic interstitial pneumonia; value of antigen determination*. *New Eng J Med* 297:1440-1441, 1977
- 34) Magee JT: *An enzyme-labelled immunosorbent assay for Brucella abortus antibodies*. *J Med Microbiol* 13:167-172, 1980
- 35) Nolan CM and Ulmer WC: *Enzyme immunoassay of the capsular polysaccharide of streptococcus pneumoniae type III in cerebrospinal fluid in experimental meningitis*. *J Med Microbiol* 13:551-560, 1980
- 36) Scott EN, Mushmore HG and Felton FG: *Comparison of enzyme immunoassay and latex agglutination methods for detection of cryptococcus neoformans antigen*. *Am J Clin Path* 73:790-794, 1980
- 37) Lategan PM, Erasmus SC and du Preez JC: *Characterization of pathogenic species of Candida by gas chromatography; preliminary finding*. *J Med Microbiol* 14:215-222, 1981
- 38) Brooks JB, Moss CW and Dowell VR: *Differentiation between Clostridium sordelli and Clostridium bifermentans by gas chromatography*. *J Bacteriology* 100:528-530, 1969
- 39) Craven RB: *Rapid diagnosis of lymphocytic meningitis by Frequency-Pulsed Electron Capture Gas-Liquid chromatography; differentiation of tuberculous, cryptococcal, and viral meningitis*. *J Clin Microbiol* 6:27-32, 1977
- 40) Anderson WAD and Kissane JM: *Pathology, 7th ed, CV Mosby co., p506, 1977*
- 41) Isselbacher KJ, et al: *Harrison's principles of internal medicine, 9th ed, Mc Graw-Hill, p 736, 1981*
- 42) Blackwood W and Corsellis JAN: *Greenfield's neuropathology, 3rd ed, Edward Arnold, p283, 1976*
- 43) Noble RC and Fajardo LF: *Primary cutaneous cryptococcosis review and morphologic study*. *Am J Clin Path*, 57:13-22, 1972
- 44) Lever WF: *Histopathology of the skin, 5th ed, JB Lipincott co, Philadelphia, 1975, p321*
- 45) 정정표, 박승국 : *Cryptococcal meningitis의 1예*. *대한내과학회잡지* 18:658-66, 1975
- 46) Eryan CS and McFarland JA: *Cryptococcal meningitis; fetal marrow aplasia from combined therapy*. *JAMA* 239:1068-1069, 1978
- 47) Chan CS, et al: *Amphotericin-B-induced thrombocytopenia*. *Ann Intern Med* 96:332-333, 1982
- 48) Tassel D and Modoff MA: *Treatment of candida sepsis and cryptococcal meningitis with 5-fluorocytosine*. *JAMA* 206:830-832, 1968
- 49) Bennett JE: *Flucytosine*. *Ann Intern Med* 86: 319-322, 1977