

## 크립토코쿠스 수막염 : 일개 대학병원에서 최근 12년간의 경험

정수진<sup>1,2</sup> · 채윤태<sup>1,2</sup> · 진성준<sup>1,2</sup> · 백지현<sup>1,2</sup> · 진범식<sup>1,2</sup> · 한상훈<sup>1,2</sup> · 김창오<sup>1,2</sup> · 최준용<sup>1,2</sup> · 송영구<sup>1,2</sup> · 김준명<sup>1,2</sup>  
연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 에이즈 연구소<sup>2</sup>

### Cryptococcal Meningitis : 12 Years Experience in a Single Tertiary Health Care Center

**Background:** Cryptococcal infections are frequent in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. This infection may occur in other immunocompromised patients, and the diagnosis is often delayed in these cases. There are a few reports on cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients in Korea. We reviewed the clinical features and efficacy of antifungal therapy in 33 patients who were treated at a single tertiary health care center of Korea.

**Materials and Methods:** The medical records of 33 consecutive patients who were admitted to one tertiary hospital for cryptococcal meningitis between 1995 and 2008 were reviewed retrospectively. Cryptococcal meningitis was confirmed by positive cerebral spinal fluid (CSF) cultures or compatible clinical features plus a positive cryptococcal antigen test of CSF.

**Results:** Of the 33 patients analyzed, 30 cases were non-HIV patients. The outcomes were complete cure in 23 cases, relapse after initial treatment in four cases, and death due to treatment failure in six cases. The main initial manifestations were headache (84.8%), fever (54.5%), and seizure (33.3%). Factors significantly associated with unfavorable outcomes, including mortality and relapse, were afebrile condition, mental change, hearing impairment, initial high opening pressure of CSF (>250 mmH<sub>2</sub>O), and low initial absolute neutrophil count. On multivariate analysis, afebrile condition was an independent predictor of an unfavorable outcome (odds ratio 17.3; 95% confidence interval 1.0-28.3; *P*=0.045).

**Conclusions:** It is necessary to observe closely cryptococcal meningitis patients without fever on admission.

**Key Words:** Cryptococcal infection, Cryptococcal meningitis, Fever

### 서론

*Cryptococcus neoformans*는 피포성의 효모 양 (yeast-like) 진균으로 급성, 아급성 및 만성으로 뇌수막, 폐 및 전신에 감염을 일으키며, 면역저하 환자에 흔히 감염되지만, 선행질환이 없는 환자도 감염될 수 있다. 장기 이식과 후천성면역결핍증(AIDS) 등으로 인하여 면역 기능이 저하된 환자가 증가되면서 크립토코쿠스에 의한 기회 감염 발생이 증가되었다[1]. 한편, AIDS환자의 크립토코쿠스 수막염인 경우 항레트로바이

Su Jin Jeong<sup>1,2</sup>, Yun Tae Chae<sup>1,2</sup>, Sung Joon Jin<sup>1,2</sup>, Ji-hyeon Baek<sup>1,2</sup>, Bum Sik Chin<sup>1,2</sup>, Sang Hoon Han<sup>1,2</sup>, Chang Oh Kim<sup>1,2</sup>, Jun Yong Choi<sup>1,2</sup>, Young Goo Song<sup>1,2</sup>, and June Myung Kim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departments of Internal Medicine, <sup>2</sup>AIDS Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: May 3, 2010

Revised: September 24, 2010

Accepted: September 27, 2010

Correspondence to June Myung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 250 Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1946, Fax: +82-2-393-6884

E-mail: jmkim@yuhs.ac

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

러스 치료가 도입된 이후로 점차 감소하고 있으나 여전히 개발도상국에서는 사망의 주원인이다[2]. 특히 T-면역세포의 기능장애가 크립토코쿠스 수막염의 중요한 위험인자로 알려져 있다[3]. 그리고 과거에는 수막염 형태로만 감염을 일으키는 것으로 이해되었던 병이었으나 크립토코쿠스 수막염 환자의 병리학적 소견을 보면 크립토코쿠스 감염으로 인해 뇌 실질이 침범되는 소견이 항상 있어, 병의 명칭을 크립토코쿠스 수막염이 아니라 수막뇌염으로 명명해야 한다는 견해도 있다[4].

크립토코쿠스 수막염은 amphotericin B (AMB) 치료가 도입되기 전까지는 매우 치명적인 질환이었다[5]. AMB와 flucytosine의 병합요법이 시작된 이래로 사망률이 점차 감소되었으며, 특히 크립토코쿠스 수막염이 발생한 AIDS 환자군에서 triazole 계열의 fluconazole을 이용한 장기적인 억제치료는 재발 감소와 예후 향상에 도움이 되었다[6, 7]. 최근 미국 감염학회에서는 HIV에 감염되지 않은 환자에서 발생한 크립토코쿠스 수막염의 치료에 대해서 이식 환자와 비 이식 환자로 나누어 치료지침을 제시하였으나[8] 국내에서는 확립된 치료 지침이 없으며 크립토코쿠스 수막염에 대한 치료 결과를 포함한 임상 자료도 부족하다.

본 연구에서는 일개 3차 대학병원에서 최근 12년간 크립토코쿠스 수막염이 발생한 환자들의 임상 양상을 조사하고, 치료 및 예후에 영향을 미치는 위험인자들을 분석해 보고자 하였다.

**재료 및 방법**

**1. 대상 환자**

1995년 10월부터 2008년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 크립토코쿠스 수막염으로 진단과 치료를 받았던 18세 이상의 성인 환자들을 대상으로 후향적 코호트 연구를 진행하였다. 12년의 기간 동안 총 39명이 크립토코쿠스 수막염으로 진단되어 치료하였다. 이중 6명은 개인적인 사정이나 연구지 관계로 치료 도중 타 병원으로 전원되어 경과관찰에 실패하여 제외하였다.

**2. 크립토코쿠스 수막염의 진단과 치료 결과에 대한 정의**

크립토코쿠스 수막염 진단은 뇌척수액 배양검사서 크립토코쿠스가 분리동정 되었거나, 배양 검사서 음성이어도 뇌척수액에서 India ink 염색 양성이고 크립토코쿠스 항원검사에서 양성을 보인 경우도 포함 하였다.

치료결과에 대해서는 Diamond와 Bennett이 정의한 5가지로 다음과 같이 분류 하였다[9]. 2주 이상의 기간을 두고 연속 2회 시행한 뇌척수 배양검사상 음성이면서 항진균제 투여 종결 후 1년 이상 재발의 증상 없이 유지된 경우를 ‘완치’로 정의하였고, 검사결과는 완치와 같으나 치료 종결 후 1년 미만의 추적관찰 기간을 가지거나 1년 내에 사망한 경우를 ‘호전’으로 정의하였다. 뇌수막염 치료 중 사망하였을 때 ‘실패’로 분류하였고 치료 종결 1년 내에 뇌수막염 증상과 함께 뇌척수액 배양에서 다시 양성 소견을 보인 경우 ‘재발’로 정의하였고 크립토코쿠스 뇌수막염이 아닌 다른 이유로 사망하여 뇌수막염 치료가 완료되지 못한

경우를 ‘미분류’라 정의 하였다.

그리고 본 연구에서는 이 다섯 가지 치료 결과 정의 중 완치와 호전을 ‘긍정적 결과 (favorable outcome)’로 그리고 실패, 재발한 경우를 ‘부정적 결과 (unfavorable outcome)’로 다시 정의 하였다.

**3. 자료분석 및 통계**

통계분석은 SPSS 13.0 (SPSS Korea (주) 데이터 솔루션, 서울, 한국)을 사용하였고 모든 기술적 자료는 평균±표준편차, 그리고 백분율(%)로 나타내었다. 환자의 임상경과에 영향을 미치는 각각의 임상소견과 검사실 결과들을 비교·분석하기 위해 Fisher’s exact test와 Mann-Whitney test를 시행하였고, P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 다변량 분석을 위해서는 단변량 분석에서 의미 있게 나온 인자들로 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

**결과**

총 12년 동안 크립토코쿠스 수막염 환자는 총 33명이었으며 남성이 20명(61%), 평균 연령은 51.7세였고 평균 재원기간은 57.4일이었다. 기저 질환으로 간염 바이러스 보균자가 8명으로 가장 많았으며 간경변으로 진행하지 않은 B형 간염 보균자였다. 고형 장기이식 환자는 7명(21.2%)이었고, 이식환자와 혈액암을 포함한 악성종양 환자들이 대부분 스테로이드제제나 다른 면역 억제제를 투여 받았으며 이외에 전신성 홍반성 루푸스 2명, 혈관염 1명의 환자가 면역 억제제를 투여받은 병력이 있었다. HIV 감염인은 3명으로 9.1%를 차지하였다(Table 1). 뇌척수액 소견에서 크립토코쿠스 항원검사는 33명 모두에서 양성 소견을 보였으나 India ink 염색에서는 7명(21.2%) 만이 양성결과를 보였다(Table 2). 3명의 HIV 감염인은 발열 증세로 내원하여 먼저 크립토코

**Table 1.** General Characteristics of the Patients with Cryptococcal meningitis

Baseline characteristics	
Total cases (male : female)	33 cases (20 : 13)
Age (mean±SD <sup>a</sup> , range) (year)	51.7±13.2 (27-74)
Duration of hospitalization (mean±SD)	57.4±43.2 days
Underlying conditions-cases (%)	
Use of immunosuppressant	15 (45.4%)
Steroid	7 (21.2%)
Others	8 (24.2%)
Viral hepatitis carrier	8 (24.2%)
Transplantation	7 (21.2%)
Kidney	4 (12.1%)
Liver	3 ( 9.1%)
Hypertension	7 (21.2%)
Malignancy	5 (15.1%)
Hematologic	3 ( 9.1%)
Solid	2 ( 6.0%)
Diabetes mellitus	5 (15.1%)
HIV infection	3 ( 9.1%)

<sup>a</sup>SD, standard deviation

쿠스 수막염으로 진단 된 후 HIV감염이 확진 된 경우로 항레트로바이러스 치료를 받지 않은 초감염 환자였다. 3명 모두 뇌척수액 배양에서 *C. neoformans*가 동정되었으며 이 중 2명에서는 혈액배양에서도 *C. neoformans*가 배양되었다. 뇌척수액의 평균 측정 개방 압력(opening pressure)은 177 mmH<sub>2</sub>O였으며 250 mmH<sub>2</sub>O 이상의 높은 압력을 보이는 환자는 8명(24.2%) 이었다(Table 2). 환자들의 내원 당시 임상적 증상과 증후로는 두통과 발열이 84.8%과 54.5%로 가장 흔하였으며 경련을 동반한 경우도 11명(33.3%) 있었다(Table 3).

긍정적 치료 결과를 보인 군은 총 23명(69.7%) 으로 AIDS환자 3명 중 한 명이 여기에 속했으며, 재발하거나 사망한 부정적 결과 군은 총 10명으로 이중 6명은 치료 중 사망한 경우였다. 긍정적 결과 군에서 AMB와 flucytosine 병합 치료 후 fluconazole로 유지요법을 받은 경우가 13명으로 가장 많았으며 fluconazole 단독요법은 5명, AMB로 먼저 치료한 후 fluconazole로 유지요법을 받은 경우가 4명이었다(Table 4). 부정적 결과 군에서는 AMB로 초 치료 후 fluconazole 유지요법을 받은 환자가 4명으로 가장 많았으며, 부정적 결과 군에 속한 한 명의 AIDS환자는 AMB과 flucytosine 병합 치료 후 fluconazole로 치료를 받았으며 사망한 경우는 아니었으나 의식을 완전히 회복하지 못하고 항 경련제 복용 유지상태로 퇴원하였고 이후 재발하였다. 같은 치료 요법을 시행하여도 약제 유지 기간이 다양했으며, 각 치료 요법에 따른 두 결과 군간의 분석상 통계적 의미는 없었다.

크립토코쿠스 수막염 진단 당시의 임상양상과 검사 결과로부터 예후인자를 예측하기 위한 단변량 분석을 한 결과 뇌척수액 검사상에서 개방압력이 높은 경우(>250 mmH<sub>2</sub>O), 중성구 수가 감소된 경우(<2,000 cells/mm<sup>3</sup>), 발열이 없거나 청력약화, 둔해진 정신상태를 보일

경우 좋지 않은 예후를 보였으며(Table 5), 이 단변량 분석에서 의미 있는 변수들로 시행한 다변량 분석에서는 진단 당시 발열이 없는 경우만 부정적 예후의 예측인자인 것으로 분석되었다(odds ratio 17.3; 95% confidence interval [CI], 1.0-28.3; P=0.045).

## 고찰

크립토코쿠스병(cryptococcosis)을 일으키는 원인 진균인 *C. neoformans*는 협막의 다당류 차이에 따른 5가지 혈청형(A, B, C, D 그리고 AD)과 생화학적 성상에 따른 3가지 아종이 있다. 3가지 아종인 *C. neoformans* var. *grubii* (혈청형 A), *C. neoformans* var. *neoformans* (혈청형 D), 그리고 *C. neoformans* var. *gatti* (혈청형 B와 C) 중 *C. neoformans* var. *grubii* 와 *C. neoformans* var. *neoformans*는 조류, 특히 비둘기와 닭이 있는 전세계 토양에서 발견된다. *C. neoformans* var. *neoformans*가 사람에 대한 감염의 대부분의 증례를 일으키며 국내 연구에서도 같은 분포를 보이고 있다[10, 11].

크립토코쿠스병은 과거 주로 호흡기 감염으로 나타났었지만 HIV 감염인이 늘면서 임상에서는 크립토코쿠스 수막염의 형태로 자주 접하게 되었다[12, 13]. 크립토코쿠스 수막염은 모든 연령대에서 발생가능하나 평균 30-40대에서 흔하다고 알려져 있으며[14, 15], 남성이 여성보다 많은 것으로 보고된다[5, 15, 16]. 본 연구에서는 성비는 이전 연구

**Table 2.** Cerebrospinal Fluid findings in the Patients of Cryptococcal meningitis

Variables	
WBC <sup>a</sup> count, cells/ $\mu$ L (mean $\pm$ SD <sup>b</sup> )	225 $\pm$ 272
Glucose, mg/dL (mean $\pm$ SD)	50.7 $\pm$ 34.8
Protein, mg/dL (mean $\pm$ SD)	156.6 $\pm$ 146.8
Opening pressure, mmH <sub>2</sub> O (mean $\pm$ SD)	177 $\pm$ 127
Opening pressure >250 mmH <sub>2</sub> O	8/33 <sup>c</sup> (24.2%)
Antigen positive	33/33 <sup>c</sup> (100%)
CSF culture	29/33 <sup>c</sup> (87.8%)
India ink	7/33 <sup>c</sup> (21.3%)

<sup>a</sup>WBC, white blood cell; <sup>b</sup>SD, standard deviation

<sup>c</sup>positive cases/total patients

**Table 3.** Clinical Features of the Patients of Cryptococcal meningitis

Symptoms and signs	Count (%)
Headache	28 (84.8)
Fever	18 (54.5)
Seizure	11 (33.3)
Vomiting	8 (24.2)
Meningeal irritation sign	7 (21.2)
Decreased mentation	4 ( 12.1)
Speech disturbance	2 ( 6.0)
Hearing impairment	2 ( 6.0)

**Table 4.** Treatment Outcome of Cryptococcal meningitis

Treatment modality	Outcome (cases)	
	Favorable	Unfavorable <sup>a</sup>
AMB <sup>b</sup> +FC <sup>c</sup> +fluconazole	13	3
AMB+fluconazole	4	4
Fluconazole+FC	1	1
fluconazole only	5	2
Total	23	10

<sup>a</sup>mortality 6 cases

<sup>b</sup>AMB, amphotericine B; <sup>c</sup>FC, flucytosine

**Table 5.** Risk Factors for Poor Prognosis of Cryptococcal meningitis in Patients; Univariate analysis

Variables	Favorable outcome (n=23)	Unfavorable outcome (n=10)	P value
Age (mean $\pm$ SD <sup>a</sup> )	51.7 $\pm$ 12.6	51.8 $\pm$ 15.2	0.851
CSF WBC <sup>b</sup> cells/ $\mu$ L (mean $\pm$ SD)	237 $\pm$ 279	193 $\pm$ 267	0.673
ANC <sup>c</sup> <2,000 cells/ $\mu$ L, cases	1/23 ( 4.3%)	2/10 (20.0%)	0.043
Immunosuppressant	11/23 (47.8%)	4/10 (40.0%)	
Steroid	5	2	0.665 <sup>d</sup>
Others	6	2	
Hearing impairment, cases	0/23 ( 0.0%)	2/10 (20.0%)	0.027
Afebrile, cases	7/23 (30.4%)	8/10 (80.0%)	0.020
Decreased mentation, cases	1/23 ( 4.3%)	3/10 (30.0%)	0.038
CSF opening Pressure >250 mmH <sub>2</sub> O, cases	3/23 (13.0%)	5/10 (50.0%)	0.036

<sup>a</sup>SD, standard deviation; <sup>b</sup>CSF WBC, cerebrospinal fluid white blood cell; <sup>c</sup>ANC, absolute neutrophil count

<sup>d</sup>Linear by linear association

와 유사하였으나 평균 연령은 51.7세로 조금 더 고령이었다. 호주나 미국에서 시행된 기존의 연구에서는 크립토코쿠스 수막염 환자 중 40.5-70.3%에서 AIDS나 이식으로 인한 면역 억제제 투여, 혈액종양과 같은 면역저하의 원인이 되는 기저질환들, 특히 T-면역세포의 기능저하가 있는 기저 질환을 가지고 있는 것으로 보고하고 있다[3, 15, 16]. 본 연구에서도 환자의 76%에서 이러한 기저 질환을 가지고 있었다. 본 연구에서는 B형 간염 보균자가 가장 많았으나 치료 결과에 영향을 미치는 인자로 작용하지는 않았다. 그러나 Chuang 등이 분석한 33명의 비 HIV 감염인들의 파종성 크립토코쿠스증의 연구자료에서 간경변증이 기저 질환의 가장 다수를 차지하였다[17]. 그리고 Jean 등이 52명의 파종성 크립토코쿠스증 환자를 분석 보고한 연구에서도, AIDS와 면역억제 치료와 함께 비대상성 간경변증이 3대 선행 요인이었다. 또한, 파종성 크립토코쿠스 환자의 30일 사망률에 미치는 여러 변수 중 간경변증이 강력한 독립 예후인자로(Hazard ratio 16.3, 95% CI 2.6-101.7,  $P=0.003$ ) 보고하였음을 볼 때[18] 간기능 저하가 크립토코쿠스 감염의 중요한 위험인자로 생각되며 향후 연구가 더 필요하겠다. 어떠한 기저질환 위험인자를 가지고 있지 않았던 8예는 대부분 60-70대의 고령환자로 본 연구 대상 환자 평균 연령이 높은 결과에 영향을 미친 것으로 생각된다. 따라서, 수막염 증상으로 내원하는 고령의 환자의 경우 크립토코쿠스 감염을 감별해야 할 것이다.

크립토코쿠스 수막염 의심 환자에서 요추 천자 시 개방 압력 측정과 India ink 염색 등을 포함한 주의 깊은 척수액 검사는 진단과 예후를 예측할 수 있는 중요한 검사이다. HIV 감염과 관련된 크립토코쿠스 수막염인 경우 많은 군 부하 량으로 인해 뇌척수액 뿐 만 아니라 혈청 검사에서도 높은 진단율을 보여 진단에는 크게 문제되지 않으나 비 HIV 감염인의 경우, 특히 면역저하가 분명하지 않는 경우에는 뇌척수액 배양이나 항원 검사에서 음성인 경우가 종종 있어 진단이 어려워 질 때도 있다[19]. 진단율을 더 향상 시키기 위해서는 많은 뇌척수액으로 배양검사를 시행하거나 반복적인 요추 천자가 필요하다. 또한, 면역 저하가 없더라도 수막염이 의심 되어 요추 천자를 시행하는 경우 높은 민감도와 특이도를 보이는 크립토코쿠스 항원검사를 포함한 India ink 염색 등도 항상 고려하는 것이 좋겠다[20, 21].

뇌척수액 소견에서 나쁜 예후를 시사하는 인자는 초기 의식상태가 나쁘거나, 뇌척수액 백혈구가 낮거나( $<20/mm^3$ ), 뇌척수액에서 크립토코쿠스 항원 역가가 높은 경우( $>1:1024$ ), 그리고 요추 천자 시 높은 개방 압력을 보이는 경우( $>250 mmH_2O$ )인 것으로 알려져 있으며 이런 소견들은 크립토코쿠스 군 부하량과 비례하기 때문에 알려져 있다[22]. HIV 감염과 관련하여 발생한 크립토코쿠스 수막염 환자의 경우 요추 천자 시 50% 이상의 환자가 200 mmH<sub>2</sub>O 이상의 개방 압력을 보이고 특히 250 mmH<sub>2</sub>O 이상의 높은 압력을 보이는 경우에는 예후에도 영향을 미칠 수 있으므로[22] 다량의 척수액 배액이나 매일의 요추 천자 반복 등을 권고하고 있다[23]. 그러나 상기 연구들은 대부분 HIV 감염인을 대상으로 조사된 것으로 비 HIV 감염인에서 발생한 크립토코쿠스 수막염 환자의 뇌척수액 개방 압력 정도와 예후의 관계, 치료 지침 등은 아직 확실하게 연구되어 있지 않다. 단, HIV 감염인 보다는 다소 낮은 뇌압을 보일 것이라는 전문가 견해가 있으며 이는 상대적으로

낮은 뇌압 부하량과 관계가 있을 것으로 사료된다. 본 연구에서는 평균 개방 압력이 177 mmH<sub>2</sub>O이었으며 HIV 감염인을 제외하더라도 평균 개방 압력이 167 mmH<sub>2</sub>O 이었다. 기존의 HIV 감염인에서 보고되는 평균 뇌압에 비해 본 연구에서는 평균 개방 압력이 낮은 경향을 보였으며, 치료 결과의 예후인자를 예측하기 위한 단변량 분석에서는 HIV 감염인에서의 연구와 동일하게 250 mmH<sub>2</sub>O 이상의 높은 개방압력이 좋지 않은 예후를 보일 수 있는 것으로 조사되었으나 다변량 분석에서는 통계적 의의가 없었다. 그러나 비 HIV 감염인에서의 크립토코쿠스 수막염 환자의 경우라도 높은 개방압을 보이거나 증가된 뇌내압 증상을 보이면 HIV 감염인에서의 지침과 마찬가지로 뇌척수액 배액 등을 적극 고려해야 하겠다.

본 연구에서 부정적 결과군의 10명 중 6명은 치료 중 사망한 환자로 18.2%의 사망률을 보였으며, 여기서 5명은 내원 후 14일내 사망한 환자였다. 이전 연구들에서는, 비 HIV 감염인 경우 사망률이 0-47%로[5, 14-16, 24, 25] 다양하게 보고하고 있으며 HIV 감염인의 경우 북미연구에서는 5.5-15%로 보고하기도 하였다[7, 26]. White 등이 연구한 자료에서는[27], 비 HIV 감염인이 HIV 감염인에 비해 더 높은 사망률을 보였으며 중양 질환을 가진 비 HIV 감염인군의 높은 연령대가 결과에 기여했을 것이라고 논하고 있다. 그리고 1992년에서 2000년 사이 시행된 인구기반 감시 연구에서도[28] 크립토코쿠스 수막염 환자의 내원 30일 사망률을 비교한 결과 HIV 관련 환자는 11%, 비 HIV 감염 크립토코쿠스 수막염 환자는 21%로 보고되었다. 이와 같이 AMB가 소개된 이후 적절한 치료가 이루어 졌음에도 불구하고 비 HIV 감염 크립토코쿠스 수막염 환자에서도 사망률이 높다는 것을 알 수 있었다. 이에 크립토코쿠스 수막염 의심 환자의 경우 HIV 감염 유무와 상관 없이 빠르고 적극적인 진단과 치료가 필요하다.

앞에서도 언급한 바와 같이 크립토코쿠스 수막염 환자에서 예후 인자 몇 가지가 알려져 있다. 본 연구에서도 단변량 분석에서 초기의 나쁜 의식상태와 요추 검사 시 250 mmH<sub>2</sub>O 이상의 높은 개방 압력이 있는 경우, 중성구 감소증이 있거나 열이 없는 경우, 청각 이상 등이 좋지 않은 예후와 관련성을 가지고 있었고, 다변량 분석에서 진단 당시 발열이 없는 경우 교차비(odds ratio) 17.3으로 부정적 결과의 위험 요소로 확인되었다. 청각 이상은 뇌압상승과 관련이 있을 것으로 생각되며 중성구 감소증이나 발열이 없는 경우는 기존의 불량한 숙주 면역 반응과 연관이 있는 뇌척수액의 낮은 백혈구 수치( $<20/mm^3$ ) 예후 인자와 같은 의미라고 볼 수 있다.

그러나, 본 연구는 표본의 크기가 작아 단변량 분석에서 의미 있었던 변수들 대부분이 다변량 분석에서는 통계적 설득력이 낮아져 발열 유무 관련 변수를 제외하고는 예후와 연관성을 보여주지 못해 예후인자 분석의 제한점이 있다. 또한, 본 연구는 후향적으로 시행되어 치료 방법이 일관되지 않았고, 최근 자료가 아닌 경우에는 뇌척수액 크립토코쿠스 항원 역가 결과가 누락된 빈도가 높아 함께 분석해 보지는 못한 제한점이 있다.

본 연구를 통하여 일개 대학병원에서 최근 12년간 경험한 크립토코쿠스 수막염 환자를 대상으로 크립토코쿠스 뇌수막염의 임상적인 특성, 치료 결과와 예후 인자들을 분석하였다. 환자의 사례가 적었으며 치

료 방법이 일관되게 조절되지 않은 후향적 연구라는 제한점이 있지만 국내에서 장기간 동안 다수의 비 HIV 감염인에서 발생한 크립토코쿠스 수막염 환자를 분석하였다는 점에서 의미가 있으며, 발열을 동반하지 않는 크립토코쿠스 수막염 의심 환자의 경우 신속하고 적극적인 진단과 치료가 예후 개선을 위하여 필요할 것으로 사료된다.

## References

- Casadevall A, Perfect J. *Cryptococcus neoformans*. Washington DC: ASM Press; 1998.
- Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 2007;21:2119-29.
- Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis* 1991;13:1163-9.
- Lee SC, Dickson DW, Casadevall A. Pathology of cryptococcal meningoencephalitis: analysis of 27 patients with pathogenetic implications. *Hum Pathol* 1996;27:839-47.
- 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 Engl J Med* 1964;270:59-67.
- Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, Graybill JR, Sugar AM, McAuliffe VJ, Follansbee SE. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:793-8.
- van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, Hamill RJ, Graybill JR, Sobel JD, Johnson PC, Tuazon CU, Kerkering T, Moskowitz BL, Powderly WG, Dismukes WE. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997;337:15-21.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:291-322.
- Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Intern Med* 1974;80:176-81.
- Kim JW, Jang S, Kang JO, Choi TY. Differentiation of varieties and susceptibility testing for two strains of *Cryptococcus neoformans*. *Korean J Clin Pathol* 1998;18:550-3.
- Chee HY, Lee KB. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (serotype A) from pigeon droppings in Seoul, Korea. *J Microbiol* 2005;43:469-72.
- Duperval R, Hermans PE, Brewer NS, Roberts GD. Cryptococcosis, with emphasis on the significance of isolation of *Cryptococcus neoformans* from the respiratory tract. *Chest* 1977;72:13-9.
- Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:515-48.
- Rozenbaum R, Gonçalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994;18:369-80.
- Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 1995;21:28-34.
- Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, Kaplowitz LG, Fisher JF, Gregg CR, Bowles CA. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987;317:334-41.
- Chuang YM, Ho YC, Chang HT, Yu CJ, Yang PC, Hsueh PR. Disseminated cryptococcosis in HIV-uninfected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:307-10.
- Jean SS, Fang CT, Shau WY, Chen YC, Chang SC, Hsueh PR, Hung CC, Luh KT. Cryptococcaemia: clinical features and prognostic factors. *QJM* 2002;95:511-8.
- Berlin L, Pincus JH. Cryptococcal meningitis. False-negative antigen test results and cultures in nonimmunosuppressed patients. *Arch Neurol* 1989;46:1312-6.
- Won DI, Lee K, Kim HS, Chong Y. Clinical features of cryptococcosis patients and evaluation of the diagnostic tests. *Korean J Infect Dis* 1998;30:61-8.
- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-207.
- Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:47-54.
- Fessler RD, Sobel J, Guyot L, Crane L, Vazquez J, Szuba MJ, Diaz FG. Management of elevated intracranial pressure in patients with Cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:137-42.
- Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiere O, Letenneur L. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole

- in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 2):S154-60.
25. Tjia TL, Yeow YK, Tan CB. Cryptococcal meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:853-8.
  26. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:794-9.
  27. White M, Cirrincione C, Blevins A, Armstrong D. Cryptococcal meningitis: outcome in patients with AIDS and patients with neoplastic disease. *J Infect Dis* 1992;165:960-3.
  28. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, Gardner T, Sattah M, de Leon GP, Baughman W, Hajjeh RA. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003;36:789-94.