

Cryptococcus neoformans 감염 환자의 임상적 특징 및 진단 방법의 평가

연세대학교 의과대학 임상병리학과교실

원동일 · 이경원 · 김현숙 · 정윤섭

Clinical Features of Cryptococcosis Patients and Evaluation of the Diagnostic Tests

Dong Il Won, M.D., Kyungwon Lee, M.D., Hyon-Suk Kim, M.D. and Yunsop Chong, Ph.D.

Department of Clinical Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : *Cryptococcus neoformans* is an increasingly important pathogen in the immunosuppressed hosts. The aim of this study was to determine any change of the clinical features and to evaluate the laboratory diagnosis in cryptococcosis patients.

Methods : The clinical features of cryptococcosis patients who were diagnosed in Severance Hospital during the 1983~1995 were reviewed retrospectively and various diagnostic laboratory tests, especially latex cryptococcal antigen test were evaluated.

Results : The number of cryptococcosis patients increased over the years. Twenty-six patients had various underlying diseases including two AIDS patients. Of the 43 patients, 41(95%) had CNS infections, while the pati-

ents with non-CNS infections were 10(23%). Latex antigen test, culture, India ink preparation, and Gram stain were positive in 100%, 87 %, 60% and 51%, respectively. Positivity of latex antigen test, India ink preparation, and culture persisted in average 69 days, 26 days, and 12 days, respectively in recovered patients.

Conclusion : The number of cryptococcosis patients is an increasing trend in the Severance Hospital probably due to the increase of immunocompromised patients, and latex antigen test is a highly sensitive and reliable screening test for the laboratory diagnosis.

Key Words : Cryptococcosis, Meningitis, Latex cryptococcal antigen test

서 론

*Cryptococcus neoformans*는 heterobasidiomycetous yeast로서 다당체 헤파 성분은 항원 구조에 의해 4가지 혈청형 즉, A, B, C 및 D로 나눈다¹⁾. 또한 2가지 변종이 있어서, *C. neoformans* var. *neoformans*에는 혈청형 A와 D가 속하고, *C. neoformans* var. *gattii*에는 혈청형 B와 C가 속한다. 그러나 두 변종간의 생화학적, 유전학적 차이는 상당히 크며, 계통학상 서로 다른 종으로 나뉘고 있는

중으로 추측된다. 대부분의 감염은 혈청형 A에 의한다²⁾. *C. neoformans* var. *neoformans*는 전 세계에 분포하며 비둘기 분변, 토양 등 환경의 병원소에서 분리되고, *C. neoformans* var. *gattii*는 열대와 아열대 지방에 분포하고 병원소는 *Eucalyptus* 나무뿐이다³⁾. 두 변종에 의한 감염증의 임상양상에도 차이가 있다⁴⁾. AIDS 환자의 *C. neoformans* var. *gattii* 감염은 세계적으로 6예만이 보고되었다⁵⁾. AIDS 유행전 한국에서 발생한 환자로부터 분리한 균주 모두 (75)는 *C. neoformans* var. *neoformans*였다⁶⁾.

*C. neoformans*는 만성, 아급성 및 급성으로 수막, 폐 및 전신에 감염을 일으키며, 면역부전인 환자가 흔히 감염되나 선행질환이 없는 환자도 감염될 수 있다. 근래 빈

접수: 1997년 12월 3일, 승인: 1998년 1월 5일
교신저자: 이경원. 서울시 서대문구 산 134번지
연세대학교 의과대학 임상병리학과교실
Tel: 02)361-5866 Fax: 02)313-0956

번한 장기 이식, 항암제 및 방사선 치료, AIDS 환자 등으로 인한 면역 기능이 저하된 환자의 증가로 인하여 진균의 기회감염이 늘고 있다²⁾.

크립토크쿠스증은 1955년까지는 영어문헌에 300여 정도만이 보고되었으나, 그 후 이 감염증은 증가하여 미국에서 1976년 한해에만 338예가 보고되었고, 1980년대 초에는 AIDS의 확산에 따라 더욱 현저히 증가하였다.

우리나라에서도 크립토크쿠스증에 관한 보고는 비교적 많아서, 1961년 윤 등⁷⁾이 처음 보고한 이래, 최근까지 간헐적으로 계속 보고되고 있다⁸⁻¹⁵⁾. 세브란스병원에서는 1973년에서 1982년까지의 11예를 보고한 바 있는데¹³⁾, 이 같은 장기간에 걸친 보고는 많지 않다.

크립토크쿠스증은 이 감염을 의심할 만한 특이한 증상이나 징후가 없고 대부분 만성 경과를 보여 결핵성 수막염과의 감별이 어려우므로 진단시 미생물학적 검사에 의존하게 된다. 미생물학적 검사 중 목즙표본 검사는 빠르나 민감도가 낮고, 배양은 민감도는 높으나 시간이 오래 걸린다. 크립토크쿠스 항원 검사는 빠르고 민감도도 높으나 위양성 반응이 문제가 된다.

본 연구에서는, 근래 국내에도 AIDS 등의 면역부전인 환자와 면역억제제 치료 환자가 증가함에 따라 크립토크쿠스증 환자수가 증가하는 지와 그 임상양상을 조사하고, 이 감염증 진단을 위한 전통적인 미생물학적 검사 방법과 근래 도입된 크립토크쿠스 항원 검사의 유용성을 밝히고자, 1983년부터 1995년까지 세브란스병원에서 진료한 환자를 대상으로하여 조사하였다.

재료 및 방법

1983년부터 1995년 사이에 세브란스병원에 내원한 크립토크쿠스증 환자 45명을 대상으로 하였다. 검체는 척수액과 혈액이 대부분이었고, 이 밖에도 요, 복막액, 복막투석액, 활막강액, 피부 생검 조직 등이 있었다.

척수액 등 액체 검체는 원침하고 침사를 배양과 현미경 검사에 사용하였다. 목즙표본에서는 넓은 협막을 가진 원형 효모양 세포를 현미경으로 관찰하였다. 통상적인 세균 배양이 의뢰된 검체는 혈액한천, 초콜렛한천 및 thio-glycollate broth에 접종하여 35℃의 CO₂배양기에서 2~3일간 배양하였다. 진균배양이 의뢰된 경우 Sabouraud dextrose agar에 접종하여 실온에서 4주일간 배양하였다. 진균 동정을 위한 생화학적 시험은 재래식 방법으로 시행하였는

데, 37℃에서 증식하며, 균사가 관찰되지 않고, 요소를 분해하며, glucose에서 가스없이 산을 생성하며, maltose나 sucrose에서 산 생성 양성이고, lactose에서 산 생성 음성이면 *C. neoformans*로 동정하였다.

크립토크쿠스 항원 검사는 1990년부터 시행하였다. 척수액이나 혈청 등의 검체를 56℃에서 30분간 비동화한 후 레이텍스 응집법인 Crypto-LA Test kit(Wampole Laboratories, Cranbury, NJ, U.S.A.)로 시험하였고, 일부 양성인 검체는 희석하여 최대희석배수를 측정하였다.

그밖에 말초혈액과 척수액의 백혈구수와 백혈구 감별 계산을 하였으며, 척수액의 단백과 당을 측정하였다.

환자의 의무기록과 검사기록을 후향적으로 분석하여 환자의 임상양상과 검사소견의 특징을 조사하였고 결과 분석을 위해서는 Fisher's exact test를 이용하였다.

결 과

1. 임상 소견

미생물학적, 혈청학적 혹은 조직병리학적 방법으로 크립토크쿠스증으로 진단된 환자는 45명이었는데, 1983년부터 1989년까지의 7년 동안에는 14명이 있었으나, 1990년부터 1995년까지 6년간에는 31명이 있었다(Table 1).

Table 1. Annual Number of Cryptococcosis Patients by Underlying Disease

Year	No. of patients with			Total
	No known underlying disease	Underlying disease except AIDS	Unknown	
1983	1	3	1	5
1984	1			1
1985	1	1		2
1986	1			1
1987		1		1
1988	2	1		3
1989		1		1
1990	1	3		4
1991	2	2		4
1992	2	3		5
1993	3	4	1	8
1994	2		1	3
1995	2	5		7
Total	18	24	2	45

Table 2. Underlying Diseases and Mortality of Cryptococcosis Patients

Underlying diseases	No. of patients with indicated therapeutic outcome(%)			
	Recovery	Death	Unknown	Total
Renal allograft	2	4	0	6(14)
Leukemia	0	4	0	4 (9)
Systemic lupus erythematosus	3	0	1	4 (9)
Liver cirrhosis	1	1	0	2 (5)
Acquired immune deficiency syndrome	1	1	0	2 (5)
Ventriculoperitoneal shunt operation	1	1	0	2 (5)
Autoimmune hemolytic anemia	2	0	0	2 (5)
Nephrotic syndrome	1	0	0	1 (2)
Lung cancer	0	1	0	1 (2)
Diabetes mellitus	1	0	0	1 (2)
Myasthenia gravis	0	0	1	1 (2)
Subtotal	12	12(50) ^a	2	26(59)
None	15	3(17) ^a	0	18(41)
Total	27	15(36) ^a	2	44(100)

^a Mortality : $P=0.0493$ by Fisher's exact test (two-tailed).

의무기록 조사가 가능하였던 환자 44명 중 26명(59%)은 선행질환이 있었다. 그 중 신장이식 환자가 6명으로 가장 많았고, AIDS 환자는 2명이 있었다. 전체 환자의 사망률은 36%이었는데, 선행질환이 있었던 환자의 사망률은 50%였고, 선행질환이 없었던 환자는 17%로 두 기간 사망률에 유의한 차이가 있었다($P=0.0493$)(Table 2).

연령군별 환자수는 10세 미만군에서 2명으로 가장 적었고 다른 연령군에서는 비슷한 분포를 보였다. 남녀비는 약 2:1이었다(Table 3).

크립토크쿠증 환자 중 33명은 수막염만, 8명은 수막염과 다른 감염증이, 2명은 수막염 없이 다른 감염증만 있었다(Table 4).

2. 말초혈액과 척수액 검사소견

Cryptococcus 수막염 환자의 초진시 말초혈액과 척수액 검사소견은 Table 5와 같다. 말초혈액 백혈구수는 백혈병 환자를 제외하고 평균 $9,339/\mu\text{L}$ 이었고, 35명 중 14명은 호중구증가증, 2명은 호중구감소증을 보였다. 척수액 백혈구수는 대부분 증가되었으나, 35명 중 7명은 정상 범위이었다. 척수액 백혈구는 단핵구가 평균 67%

Table 3. Age Group and Sex Distribution of Cryptococcosis Patients

Age group (year)	No. of patients		
	Male	Female	Total
< 10	1	1	2
10~19	4	2	6
20~29	5	2	7
30~39	6	1	7
40~49	3	5	8
50~59	4	4	8
≥60	6	1	7
Total	29	16	45

Table 4. Clinical Manifestations of Cryptococcosis Patients

Clinical manifestation	No. of patients(%)
Meningitis	33(77) ^a
Meningitis & urinary tract infection	2 (5)
Meningitis & pneumonia ^b	2 (5)
Meningitis, skin infection & pneumonia ^b	2 (5)
Meningitis & peritonitis	1 (2)
Meningitis & synovitis	1 (2)
Pneumonia ^b , peritonitis & hepatitis	1 (2)
Cryptococcoma(lung) ^b	1 (2)
Total	43(100)

^aIncludes 4 cases of meningoencephalitis.

^bDiagnosis by other than culture.

를 차지하여 만성 림프구성 수막염 소견이었으나 다핵구가 50%이상이었던 환자도 29명 중 7명(24%)이 있었다. 척수액 단백은 대부분 증가하였으나 45mg/dL 이하인 경우가 34명 중 6명이 있었다. 척수액 당은 대부분 감소하였으나 40mg/dL 이상인 경우도 34명 중 13명이 있었다.

척수액 이외의 검체에서 양성되었던 경우는 5예였는데, 요, 복막액, 복막투석액, 활막강액, 피부 생검 조직이었다(Table 6).

3. 각종 검사 결과의 비교

동일 검체에서 시행된 목즙표본 검사와 배양 결과를 비교하였다(Table 7). 목즙표본 검사 양성 40검체 중 23검체가 배양 양성되었고, 나머지 17검체는 배양 음성이었는데, 이 중 15검체는 항진균제 투여후의 검체이고, 2검체만이 투여전 검체이었다. 목즙표본 검사 음성 48검체 중 14검체는 배양 양성이었다.

Table 5. WBC Counts and Chemical Analysis of Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid in Cryptococcal Meningitis Patients

Measures	Peripheral blood		Cerebrospinal fluid			
	WBC/ μ L (n = 35)	Neutrophil % (n = 35)	WBC/ μ L (n = 35)	Neutrophil % (n = 29)	Protein mg/dL (n = 34)	Glucose mg/dL (n = 34)
Range	2,200~22,100	54~96	0~832	0~97	24~1,300	4~96
Mean	9,339	78	183	33	165	35
Standard deviation	4,730	12	239	30	266	22

Table 6. Laboratory Findings of the Specimens other than Cerebrospinal Fluid in Cryptococcosis Patients

Clinical manifestation	Specimen	India ink	Gram stain	Culture	Cryptococcal antigen
Meningitis & UTI	Urine	NT	NT	+	NT
Meningitis & UTI	Urine	NT	NT	+	NT
Pneumonia, hepatitis & peritonitis	Peritoneal fluid	—	—	+	NT
Meningitis & peritonitis	PDF	NT	+	+	+(1:8)
Meningitis & synovitis	Synovial fluid	—	NT	—	+(1:256)
Meningitis, pneumonia & skin infection	Skin	NT	NT	+	NT

^aAbbreviations : UTI, urinary tract infection; PDF, peritoneal dialysis fluid; NT, not tested.

Table 7. Comparison of India Ink Preparation with Culture

Culture	India ink preparation		
	Positive	Negative	Total
Positive	23	14	37
Negative	17	34	51
Total	40	48	88

크립토크쿠스증 환자가 입원 중 1회라도 각종 검사에 양성되었던 비율은 Table 8와 같다. 양성률은 크립토크쿠스 항원 검사가 100%로 가장 높았고 그 다음이 배양이었다. 목즙표본 검사와 배양에서 처음 의뢰한 검체는

음성이었으나 다른 날에 다시 검체를 채취, 의뢰하여 양성을 얻었던 경우가 각각 3명, 2명 있었다. 크립토크쿠스증 진단후 치료중에 회복된 환자들의 양성 지속 기간은 배양이 가장 짧았고 크립토크쿠스 항원 검사가 가장 길었다(Table 8).

고 찰

외국의 경우 AIDS 유행전 크립토크쿠스증의 발생률은 1년중 백만명 당 3명이었으나 AIDS 유행 이후 5명으로 늘어났다⁴⁾. 세브란스병원에서는 1973년부터 1982년까지 10년간 11명의 크립토크쿠스증 환자가 있었고¹³⁾, 1983년부터 1989년까지 7년간 14명이었으나, 1990년부터 1995

Table 8. Positivity Rates of Microbiologic Tests in Cryptococcosis Patients and Persistence of Positivity in Recovered Patients

Test	No. of patients with positive result (%)			Persistence of positivity, days ^a	
	First sample +	First sample - and subsequent sample +	Total	Mean	Maximum
India ink preparation(n = 35)	18 (51)	3(9)	21 (60)	26	64
Gram stain(n = 35)	15 (43)	3(8)	18 (51)	NA ^b	NA
Culture(n = 39)	32 (82)	2(5)	34 (87)	12	55
Cryptococcal antigen(n = 22)	22(100)	0(0)	22(100)	69	69

^aNo. of patients tested : India ink preparation, 7; culture, 12; cryptococcal antigen, 5.

^bNA, not available.

년까지 6년간 31명으로 근래에 2배이상 증가하였다. 이는 AIDS가 우리나라에서는 아직 흔하지 않으나, 신장이 식후나 자가면역질환에 대한 면역억제제 치료 환자와 그 밖의 선행질환을 가진 환자가 증가하였기 때문일 것으로 생각된다. St-Germain 등¹⁶⁾은 크립토코쿠스증 환자의 79%가 선행질환이 있다고 하였는데, 본 연구에서는 44명 중 26명(59%)이 선행질환이 있었고 면역억제제 치료중인 환자는 14명(32%)이었다. 이는 1973~1982년의 11명 중 1명(9%)만이 선행질환이 있었던 것과는 대조적이었다. 신장이식이 가장 흔하였는데(14%), 김 등¹⁷⁾이 신장이 식후의 크립토코쿠스증에 관하여 보고한 바 있다. 한편 외국에서 가장 흔한 선행질환은 AIDS이고¹⁶⁾, AIDS 환자에서 이 진균은 4번째로 흔한 기회감염균으로 일년간 크립토코쿠스증의 발생률은 7~8%이고²⁾, AIDS 환자의 첫 번째 감염증의 45%가 이 감염증이었다¹⁸⁾. 본 연구에서는 1993년과 1994년 각각 1명씩의 AIDS 환자가 있었다.

크립토코쿠스증 환자는 성인이 더 많아서 2/3가 30~50대이고 남자가 여자보다 2배 정도 더 흔한 것으로 알려져있다²⁾. 본 연구에서는 10세 이하 환자는 2명 뿐이었고 나머지 연령군은 6~8명씩으로 비슷하였다.

크립토코쿠스증 중에서는 수막염이 가장 흔하나, 20~30%의 환자는 수막염 유무에 관계없이 폐, 피부, 골, 눈, 요로에 감염된다⁵⁾. 골 감염은 환자의 10%, 피부 감염은 5%를 차지한다. 본 연구에서도 43명 중 2명(5%)은 피부 병변이 있었는데, 유 등¹⁹⁾이 피부병변을 동반한 예를 보고한 바 있다. *C. neoformans* var. *neoformans*에 감염된 면역억제된 환자에서 부위별 감염 빈도는 수막이 70%, 혈액 63%, 비뇨생식계 32%, 폐 24%라고 하였는데⁴⁾, 본 연구에서는 대부분 수막염(95%)이었고 중추신경계 이외의 감염(23%)은 훨씬 적었다. 입원시 흉부 X선검사서 12명이 폐렴 등의 이상 소견을 보였으나 *C. neoformans*나 다른 병원균이 객담배양에서 확인된 예는 없었다. 중추신경계를 침범하지 않은 크립토코쿠스증은 2명이었는데, 정 등²⁰⁾이 중추신경계를 침범하지 않은 예를 보고한 바 있다. 1명은 우연히 흉부 X선검사서 동전병변이 발견되어 폐 생검의 조직병리검사로 진단되었는데²¹⁾, 고 등²²⁾이 폐암으로 오인된 폐 크립토코쿠스증 1예를 보고한 바 있다. 다른 1명은 폐와 간, 복막의 파종성 감염이었는데, 박 등²³⁾이 전격성 간염을 일으킨 예를 보고한 바 있다.

크립토코쿠스증 환자의 사망률은 보고자에 따라서 18~30%^{4, 24)}이었다. 본 연구에서는 전체 사망률이 36%이었고 선행질환이 있었던 군은 50%로 더 높았다.

Speed 및 Dunt⁴⁾의 크립토코쿠스증 환자 133명에 대한 연구에서 배양에 의해 118명을 진단하였고, 그 외 조직 병리검사에 의해 9명, 혈청학적 검사에 의해 6명을 진단하였다. 본 연구의 수막염 환자 36명에서는 목즙표본 검사와 배양에서 모두 *C. neoformans*가 양성으로 진단된 경우가 18명(50%)으로 제일 많았고, 크립토코쿠스 항원 검사 양성만으로 진단된 경우도 3명이 있었다.

파종성 크립토코쿠스증의 진단을 위해서는 척수액 뿐만 아니라 호흡기, 비뇨생식기(전립선 분비물 포함), 혈액 등 검체의 배양과 혈청에서의 크립토코쿠스 항원 검사가 도움이 될 수 있다. 특히 요배양은 요로에 임상적 징후가 없는 경우라도 유용하다고 하였다²⁾. St-Germain 등¹⁶⁾이 환자 33명을 대상으로 한 연구에서 *C. neoformans*가 분리된 검체는 혈액에서 14명으로 가장 많았고 그 다음이 척수액 13명, 그 밖에 기관지 세척액, 폐 생검조직, 피부, 요, 활막강액, 농 등 다양하였고, 5명에서는 호흡기와 농에서 분리되었으나 무증상 혹은 일과성 감염이거나 정착된 것으로 추정했다. 면역부전인 환자는 혈액이나 요에서 분리되는 비율이 높다⁴⁾. 본 연구에서는 5검체를 제외하고 모두 척수액에서 분리되었고, 혈액에서 분리된 예는 없었다. 양성 검체의 대부분이 척수액인 이유는, 우리나라에 AIDS 환자가 드물어 파종성 크립토코쿠스증이 적고, 척수액 이외의 다른 검체의 배양 의뢰가 적고, 세균배양만을 시행하는 경우가 많기 때문일 것으로 생각되었다. 2명은 요에서 분리되었는데 둘다 steroid 치료중이던 환자였다. 혈액배양의 경우, 균혈증 초기에는 혈액에 1 CFU/mL 이하로 존재하여 BACTEC NR 660 blood culture system (Becton Dickinson, Sparks, MD, U.S.A.) 등의 자동화된 CO₂발생 검출법으로 검출되기 어렵다. 혈액배양용 배지를 전 배양 기간 동안 계속 교반시킴으로써 양성률을 높이고 검출시간을 단축시킬 수 있었다고 하였다²⁵⁾.

목즙표본 검사의 민감도는 보고자마다 달라서 그 양성률은 30~75%였다^{26, 27)}. 본 연구에서는 첫회 검사에서의 양성률은 51%, 반복 시행하여 60%의 환자에서 양성이었다. 1차, 2차가 음성이었으나 3차가 양성이었던 예도 있었다. 목즙표본 검사 양성이고 배양 음성인 17검체가 있었는데 이 중 15검체는 항진균제 투여 이후에 채취된 검체였다.

통상적으로 배양 방법에는 세균배양과 진균배양이 있는데, 각각 사용 배지, 배양온도 및 배양기간이 다르다. 즉 세균배양은 35°C에서 2~3일간, 진균배양은 실온에서 4주간 배양한다. 검사실에서는 세균배양만 의뢰받더라도 *C. neoformans*를 분리해야 하므로 어려움이 있다. Speed 및 Dunt⁴⁾의 연구에서 크립토크쿠스증 환자 133명에서 118(89%)명이 배양 양성이었다, 본 연구에서도 87%로 비슷하였다.

*C. neoformans*의 배양 온도는 37°C보다는 30~32°C가 적당하다²⁾. *C. neoformans*는 fastidious yeast로서 *Candida*보다 증식이 느리다. *C. neoformans* var. *neoformans*는 37°C, malt extract agar에서 배양시 2~3일내에 1mm 이상 크기의 집락을 형성하지만, *C. neoformans* var. *gattii*는 4~5일 후 집락이 보인다²⁾. 본 연구에서 세균배양 배지에서 대개 수일 후 집락이 관찰되었지만, 양성 검체의 약 1/4은 2일 후에 집락이 관찰되었다. 크립토크쿠스 항원 검사 양성인 검체나 *C. neoformans* 감염이 의심되는 경우 세균배양을 최소 일주일간 배양하고, 증식 유무를 매일 육안 관찰하는 것이 바람직하다고 하겠다²⁸⁾. 진균배양에서 음성판정을 위해서는 6주간 배양하는 것이 좋다²⁹⁾. 대부분의 *C. neoformans*는 cycloheximide에 감수성이므로 배양시 이 약제가 없는 Sabouraud agar를 사용해야 한다.

면역부전 환자의 객담이나 요배양에서는, *C. albicans* 등의 다른 진균들도 많이 분리되므로, niger seed agar나 L-dopa 같은 선택배지를 사용하는 것이 좋고, 분리율을 높이기 위하여 요를 cellulose nitrate 막 필터로 걸러서 필터를 배지 위에 놓고 배양하기도 한다²⁾. 그러나 우리나라에는 아직 AIDS 환자가 드물어서, 이러한 방법을 사용하더라도 *C. neoformans*의 분리율이 더 높아질 것으로는 생각되지 않는다.

크립토크쿠스 항원 검사의 민감도는 90% 이상이고 특이도가 높아 진단뿐만 아니라 치료에 대한 반응을 추적 관찰하는데 유용하다고 한다. 혈청과 척수액으로 역가 측정이 가능하나 다른 체액은 부적당한데 폐 크립토크쿠스증의 경우에는 흉수를 이용할 수도 있다³⁰⁾.

위음성의 원인에는 1) prozone phenomenon, 2) 이미 부착된 항체나 비특이 단백질, 3) 낮은 항원 농도, 4) anti-cryptococcal globulin reagents의 강도가 낮은 경우 등이 있다^{29, 31)}. 위양성의 원인에는 1) *Trichosporon beigeli*나 *Capnocytophaga canimorsus* 항원과의 교차반응, 2) 검

사시 오염, 3) rheumatoid factor, 혈청 macroglobulin, 4) 악성 종양, 만성수막염, 교원병 등의 질환 등이 있다^{32, 33)}. 척수액에서 1:8 이상의 역가일 경우 항진균제 치료를 하는 것이 좋으나, 1:4 이하는 위양성일 수 있다^{31, 34)}. 본 연구에서는 1990년부터 크립토크쿠스 항원 검사를 실시한 이래 위음성은 없었고 위양성 반응은 주로 1:4 이하로 희석한 검체에서 나타났다.

본 연구에서 양성률이 높은 *Cryptococcus* 검사의 순서는 항원 검사(100%), 배양(87%), 목즙표본 검사(60%), 그람염색(51%)이었다. 첫번째 목즙표본 검사 및 배양이 음성인 경우 반복하여 검사하면 양성 결과를 얻는 경우도 있다. 선별검사로 크립토크쿠스 항원 검사, 확인검사로 목즙표본 검사와 배양을 연계함으로써 검사의 양성률을 높일 수 있다. 민감도가 제일 높은 크립토크쿠스 항원 검사일지라도 항원 농도가 낮으면 음성인 경우가 있기 때문에³⁵⁾ 크립토크쿠스 항원 검사가 의뢰되는 모든 척수액은 배양도 하는 것이 좋다고 하였다²⁸⁾.

본 연구에서 회복된 환자의 치료 중 각 검사가 양성인 지속되는 기간은 짧은 순서부터 배양(12일), 목즙표본 검사(26일), 크립토크쿠스 항원 검사(69일)이었다. 즉 배양이 음성이 되더라도 목즙표본 검사에서 죽은 세포가 관찰될 수 있으며 크립토크쿠스 항원 검사는 상당 기간 양성으로 지속된다. 따라서 항균제 치료 효과나 예후를 추측하는데는 배양이 유용할 것으로 생각되었다.

요 약

목 적 : *Cryptococcus neoformans*는 면역부전인 환자에서 중요성이 증대되는 진균이다. 본 연구에서는 크립토크쿠스증 환자들의 임상양상과 미생물학적 검사소견의 특징을 조사하였다.

방 법 : 1983년부터 1995년 사이에 세브란스병원에 내원한 크립토크쿠스증 환자의 의무기록과 검사 기록을 후향 분석하였다.

결 과 : 세브란스병원에서 진료한 크립토크쿠스증 환자수는 1983년 이후 13년간에 45명이었다. 크립토크쿠스증 환자 중 선행질환이 있었던 환자는 26명이었고, AIDS 환자도 2명 있었다. 중추신경계 감염 환자는 43명 중 41명(95%)이었고 중추신경계 이외 감염은 적었다. 크립토크쿠스증 환자에서 크립토크쿠스 항원 검사, 배양, 목즙표본 검사, 그람염색의 양성률은 각각 100

%, 87%, 60%, 51%이었다. 회복된 환자에서 크립토코쿠스 항원 검사, 목즙표본 검사, 배양의 평균 양성지속 기간은 각각 69일, 26일, 12일이었다.

결론 : 세브란스병원의 크립토코쿠스증 환자수는 증가 추세인데, 이는 면역부전 등의 선행질환을 가진 환자가 증가함에 따른 것으로 생각되며, 진단을 위해서는 빠르고 예민도가 매우 높은 선별검사인 크립토코쿠스 항원 검사를 추가하여 시행하는 것이 바람직할 것으로 판단되었다.

참고문헌

- 1) Wilson DE, Bennett JE, Bailey JW : Serologic grouping of *Cryptococcus neoformans*. *Exp Biol Med* 127:820-823, 1968
- 2) Kwon-Chung KJ, Bennett JE : *Medical mycology*. 1st ed. p397, Philadelphia, Lea and Febiger, 1992
- 3) Pfeiffer TJ, Ellis DH : Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from *Eucalyptus tereticornis*. *J Med Vet Mycol* 30:407-408, 1992
- 4) Speed B, Dunt D : Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 21:28-34, 1995
- 5) Saag MS : Editorial response: Clinical and host difference; between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 21:35-36, 1995
- 6) Kwon-Chung KJ : *Filobasidiaceae-a taxonomic survey*. *Stud Mycol* 30:75-85, 1987
- 7) 윤정구, 유 준 : 2명의 환자의 척수액에서 분리한 *Cryptococcus neoformans*에 관한 보고. *대한미생물학회지* 2:191-195, 1961
- 8) 임선선 : 한국에서 처음 보고되는 *cryptococcal meningitis* 5예와 *amphotericin-B*의 사용효과. *연세대학교 80주년기념논문집, 자연과학편* 265-267, 1965
- 9) 장길덕, 황한녕, 한동관, 진동식, 최홍열 : *Cryptococcosis* 2예 보고. *중앙의학* 22:75-77, 1972
- 10) 지영희, 심상인, 이종무 : *Cryptococcosis* 4예 보고. *대한병리학회지* 14:271-276, 1980
- 11) 김재승 : *Cryptococcal meningitis* 5예. *대한병리학회지* 16:476-482, 1982
- 12) 윤태권, 문정숙, 이동환, 이상주 : *Cryptococcosis* 2예. *소아과* 25:93-99, 1982
- 13) 김백수, 정윤섭, 이삼열 : *Cryptococcus*증: 과거 10년간 미생물 검사로 확진된 11예. *대한병리학회지* 18:264-70, 1984
- 14) 오명돈, 최강원, 고정혁 : *Cryptococcosis*의 임상적 고찰.

감염 18:153-162, 1986

- 15) 차학주, 박상철, 김영창, 김병태, 박희주, 양승하 : *Cryptococcosis* 2례-meningitis 1례 및 *meningeal sign*을 동반하지 않은 *subacute disseminated cryptococcosis* 1례. *순천향대학논문집* 12:123-132, 1989
- 16) St-Germain G, Auger P, Lemieux C : *Cryptococcus neoformans* in Quebec(1985-1986). *Mycoses* 31:123-128, 1988
- 17) 김순일, 김유선, 박기일, 김경호, 박찬일 : 신장이식후 발생한 *Cryptococcus* 감염증. *대한외과학회지* 39:412-20, 1990
- 18) Chuck SL, Sande MA : *Infections with Cryptococcus neoformans in the acquired immunodeficiency syndrome*. *N Engl J Med* 21:794-799, 1989
- 19) 유동욱, 전경준, 이 훈, 김홍직, 김용환 : 피부병변을 동반한 *cryptococcosis* 1예. *대한피부과학회지* 19:989-93, 1981
- 20) 정창수, 김순호, 이호순 : 중추신경계를 침범하지 아니한 전신성 내장성 *cryptococcosis*의 1 부검례. *부산의대잡지* 5:87-89, 1965
- 21) 임호영, 이강석, 안철민, 손희영, 김성규, 김기호 : 폐장 *cryptococcosis*의 1예 보고. *대한내과학회잡지* 30:118, 1986
- 22) 고정식, 한민수, 경희두 : 폐암으로 오인된 폐 *cryptococcosis* 1예. *감염* 25:259-264, 1993
- 23) 박정식, 김재홍, 전종영, 한동관, 윤덕진, 김태승, 김동식 : *Fulminant hepatitis*를 유발한 *cryptococcosis* 치험예. *소아과* 22:456-470, 1979
- 24) Diamond RD : *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Douglas RG Jr., Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 3rd ed. p1980, New York, Churchill Livingstone, 1990
- 25) Prevost-Smith E, Hutton N : Improved detection of *Cryptococcus neoformans* in the BACTEC NR 660 blood culture system. *Am J Clin Pathol* 102:741-745, 1994
- 26) 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* 270:59-67, 1964
- 27) Dewitt CN, Dickson PA, Holt GW : *Cryptococcal meningitis*. A review of 32 years experience. *J Neurol Sci* 53:283-292, 1982
- 28) Currie BP, Freundlich LF, Soto MA, Casadevall A : False-negative cerebrospinal fluid *cryptococcal latex agglutination* tests for patients with culture-positive *cryptococcal meningitis*. *J Clin Microbiol* 31:2519-2522, 1993
- 29) Davis CE : *Cryptococcus*. In: *Medical microbiology and infectious disease*. p164, Philadelphia, WB Saunders, 1981
- 30) Liaw YS, Yang PC, Yu CJ, Chang DB, Wan HJ, Lee

- LN, Kuo SH, Luh KT: *Direct determination of cryptococcal antigen in transthoracic needle aspirate for diagnosis of pulmonary cryptococcosis. J Clin Microbiol* 33:1588-1591, 1995
- 31) Stamm AM, Polt SS: *False negative cryptococcal antigen test. J Am Med Assoc* 244:1359, 1980
- 32) Blevins LB, Fenn J, Segal H, Newcomb-Gayman P, Carroll KC: *False-positive cryptococcal antigen latex agglutination caused by disinfectants and soaps. J Clin Microbiol* 33:1674-1675, 1995
- 33) Sachs MK, Huang CM, Ost D, Jungkind DL: *Failure of dithiothreitol and pronase to reveal a false-positive cryptococcal antigen determination in cerebrospinal fluid. Am J Clin Pathol* 96:381-384, 1991
- 34) Hamilton JR, Noble A, Denning DW, Stevens DA: *Performance of cryptococcus antigen latex agglutination kits on serum and cerebrospinal fluid specimens of AIDS patients before and after pronase treatment. J Clin Microbiol* 29:333-339, 1991
- 35) Shaunak S, Schell WA, Perfect JR: *Cryptococcal meningitis with normal cerebrospinal fluid. J Infect Dis* 160:912-915, 1989