

CASE REPORT

간성 뇌증과 감별이 어려웠던 C형간염 간경변증 환자의 크립토코쿠스뇌수막염 1예

최혜미, 정금모, 이웅기, 이혁수, 김병선, 성충실, 윤소희, 조용근

서남대학교 의과대학 예수병원 내과학교실

A Case of Cryptococcal Meningitis Mimicking Hepatic Encephalopathy in a Patient with Liver Cirrhosis Caused by Chronic Hepatitis C

Hye Mi Choi, Gum Mo Jung, Woong Ki Lee, Hyeuk Soo Lee, Byung Sun Kim, Choong Sil Seong, So Hee Yoon and Yong Keun Cho
Department of Internal Medicine, Presbyterian Medical Center, Seonam University College of Medicine, Jeonju, Korea

Cryptococcus neoformans, an encapsulated fungus, is an important opportunistic pathogen that can cause meningitis in immunocompromised patients. Since patients with cryptococemia have high mortality, it is essential to make an early diagnosis and promptly initiate antifungal therapy. However, it is often very difficult to differentiate between cryptococcal meningitis and hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis, and there is delay in making the diagnosis. Therefore, these patients have a particularly grave prognosis and consequently many patients die before culture results become available. In one study, starting antifungal therapy within 48 hours of the blood culture was associated with improved survival, but patients with liver cirrhosis were significantly less likely to receive antifungal therapy within 48 hours compared to those without liver cirrhosis. Recently, the authors experience a case of a 68-year-old woman with liver cirrhosis who presented with fever and a drowsy mental status. She had a previous history of having been admitted for infection-associated hepatic encephalopathy. Cryptococcal meningitis and cryptococemia were diagnosed by spinal puncture and culture of cerebrospinal fluid. In spite of adequate treatment, the patient developed multi-system organ failure and eventually expired. Herein, we report a case of cryptococcal meningitis mimicking hepatic encephalopathy in a patient with liver cirrhosis. (Korean J Gastroenterol 2014;64:294-297)

Key Words: Cryptococcal meningitis; Cryptococcus; Liver cirrhosis

서론

크립토코쿠스증은 대체로 면역력이 저하된 사람에서 발생하며, 면역력이 저하되어 있지 않은 사람에서 발생하는 경우는 극히 드문 것으로 보고되고 있다.^{1,2} 특히 간경변 환자는 보체 결핍, 림프구 활성 저하, 항체 감소 등에 의한 면역 저하로 인해 기회 감염에 취약하며³ 간경변 환자에서 크립토코쿠스에 의한 뇌수막염이 발생한 경우 간경변증에 의한 합병증인 간성 뇌증과 감별이 쉽지 않아 진단이 늦어지게 되고 그 결과

높은 사망률을 보이게 된다. 그 예로 후천성 면역 결핍 증후군 환자에서 크립토코쿠스뇌수막염이 있을 때와 간경변 환자에서 크립토코쿠스뇌수막염이 있을 때의 사망률을 비교한 자료에서 간경변 환자에서 사망률이 높은 것으로 보고하고 있는데, 그 원인 중 하나는 의료진이 간경변 환자에서 의식 저하 발생시 뇌수막염에 대한 감별진단을 간과하여 조기 진단 및 치료가 늦어지는 것이다.⁴ 간성 뇌증 증상은 의식장애의 정도가 다양하며 신경학적 증상도 비특이적이므로 다른 가능성이 있는 질환을 배제함으로써 진단된다.⁵ 간경변 환자는 급성 질

Received February 10, 2014. Revised April 18, 2014. Accepted April 20, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 정금모, 560-750, 전주시 완산구 서원로 365, 예수병원 소화기내과

Correspondence to: Gum Mo Jung, Department of Internal Medicine, Presbyterian Medical Center, 365 Seowon-ro, Wansan-gu, Jeonju 560-750, Korea. Tel: +82-63-230-1310, Fax: +82-63-230-1309, E-mail: hmchoi0@gmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

환 동반 시 간성 뇌증이 흔하므로 의식저하, 두통, 구토, 퍼덕 떨림, 유두부종 등의 신경학적 이상 소견 있을 시 기회감염에 의한 뇌수막염에 대해 염두에 두고 조기 뇌척수액 검사를 고려하고 조기치료를 시작해야 한다.

저자들은 발열과 의식 저하를 주소로 내원한 C형간염 간경변 환자에서 크립토코쿠스뇌수막염을 진단하고 치료한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

68세 여자 환자가 내원 2일 전부터 발생한 발열, 의식 저하, 빈뇨 증상을 주소로 내원하였다. 내원 당시 신체 활력징후는 혈압은 130/70 mmHg, 맥박은 60회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 37.8°C였다. 고혈압, 당뇨병 등의 병력은 없었으며 C형간염에 의한 비대상성 간경변증으로 본원 추적 치료하던 환자로 1달 전 요로감염과 관련된 간성 뇌증으로 입원한 병력이 있었다. 이학적 검사에서 의식수준은 Glasgow coma scale 13점에 drowsy 상태였고 퍼덕떨림은 저명하지 않았으며 기타 신경학적인 이상 소견은 보이지 않았다.

말초혈액검사에서 백혈구 4,900/mm³ (중성구 64.2%, 림프구 26.5%), 혈색소 7.8 g/dL, 적혈구 용적률 22.7%, 혈소판 217,000/mm³, 생화학적 검사에서 총 단백질 6.4 g/dL, 알부민 2.4 g/dL, BUN 11 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL, AST/ALT 28/7 IU/L, ALP 429 IU/L, GGT 27 IU/L, 총 빌리루빈 2.5 mg/dL, 직접 빌리루빈 1.9 mg/dL, 혈액 암모니아 77 μmol/L, INR 1.65였고, Child-Pugh class는 C (10점), APACHE (acute physiology and chronic health evalua-

tion) II score는 18점이었다.

소변검사에서 백혈구 75/μL로 요로감염이 있었고 적혈구와 단백뇨는 검출되지 않았으며 복부 컴퓨터전산화촬영 검사에서 간경변, 오른쪽 신장에 다발성 신우신염 소견을 보였다. 복수는 소량 존재하여 진단적으로 복수천자를 시행하였으나 검체는 적은 복수량으로 인해 채취되지 않았다.

이에 신우신염 진단하에 3세대 cephalosporin 2 g/day 정맥주사 치료를 시작하였으며 감염에 의한 간성 뇌병증이 동반된 것으로 보고 lactulose 관장 치료를 시작하였다.

발열이 지속되던 중 입원 4일째 혈액배양 중간보고에서 yeast가, 소변배양 중간보고에서 vancomycin susceptible enterococcus와 yeast가 배양되었다. 이에 fluconazole 800 mg 주입 후 400 mg/day로 정맥주사 치료를 추가해서 시작하였으나 38°C 이상의 고열이 지속되었고 환자의 의식이 혼미로 악화되었다. 이에 의식 저하에 대한 원인을 감별하기 위해 뇌 컴퓨터전산화촬영을 시행하였고 다발성 허혈을 시사하는 저밀도 영역을 보였다(Fig. 1). 그 후 입원 8일째 소변배양 검사와 혈액배양 검사에서 최종적으로 *Cryptococcus neoformans*가 배양되었다. 이에 amphotericin B (0.7 mg/kg/day)로 교체하여 정맥 주사 치료를 시작하였으며 뇌척수액 검사를 시행하였다. 뇌척수액 검사에서 백혈구 102/mm³ (중성구 96%, 단핵구 4%), 인디언 잉크 염색 양성(Fig. 2), 크립토코쿠스 항원 양성 소견을 보였으며 human immunodeficiency virus (HIV) 항원/항체 검사는 음성이었다. 입원 11일째 뇌척수액 검사에서도 *C. neoformans*가 동정되었다. Amphotericin B 정맥 주사 치료 후에는 발열은 호전되었으나 입원 18일째 BUN 41 mg/dL, creatinine 1.7 mg/dL, AST/ALT 980/239 IU/L, 총 빌리루빈 20.1 mg/dL, 직접 빌리루빈 13.9 mg/dL, INR 2.93으로 상승하고 혈색소 5.9 g/dL, 혈소판 14,000/mm³



Fig. 1. Brain CT revealed multifocal ill (arrows) defined low density in both white matter.

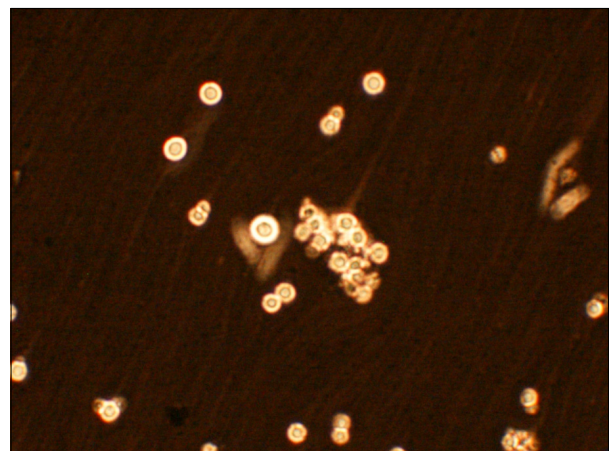


Fig. 2. India ink stain for *Cryptococcus neoformans* in the cerebrospinal fluid (×400).

으로 감소하며 혈압 저하와 소변량 감소 소견을 보여 중환자실로 옮겨 수액치료 및 수혈치료를 하였으나 사망하였다.

고 찰

크립토코쿠스증은 면역저하자에서 폐, 중추 신경계, 피부 등에 발생하는 감염증으로 뇌수막염이 가장 흔한 감염이다.^{1,2} 면역력이 저하되어 있지 않은 사람에서 발생하는 경우는 극히 드물며 대체로 후천성 면역 결핍 증후군 환자, 면역 억제제 투여 환자, 장기 이식 환자, 악성 종양, 간경변과 같이 면역력이 저하된 사람에서 발생한다.² 2011년 Lee 등⁶의 보고에 의하면 비후천성 면역 결핍증 환자군에서 당뇨, 만성 신부전, 만성 간염(B형 및 C형간염)이 가장 흔한 기저 질환이었다. 한편, 2008년 Kim 등⁷이 보고한 18명의 간경변 환자에서 발생한 크립토코쿠스 감염증에서는 기저질환으로 B형 간경변(14명), C형 간경변(3명), 알코올성 간경변(1명)이 있었다. *C. neoformans*는 호흡기로의 흡입으로 감염되어 혈행성 전파를 통해 중추 신경계를 침범하는 것으로 알려져 있다.⁸ 크립토코쿠스뇌수막염의 증상은 두통이 가장 흔하며 의식혼탁, 발열, 보행 장애, 시야장애, 기억장애, 정동장애 등이 나타날 수 있다.⁹ 유두 부종, 뇌신경 마비 등의 신경학적 이상소견은 뇌염의 후기에 나타나며, 신경학적 이상소견이 나타나지 않는 경우도 많아 간경변 환자와 같은 면역저하자에서 발열, 두통 등의 증상이 있을 때 이러한 기회감염을 염두에 두고 조기에 뇌척수액 검사를 시행하는 것이 필요하다. 특히 한국인에서 크립토코쿠스 뇌수막염 환자의 임상양상에 대해 알려진 바가 거의 없는데 Lee 등⁶의 보고에 의하면 20명의 크립토코쿠스뇌수막염 환자를 조사하였을 때 두통(70%), 발열(50%)이 가장 흔한 증상인 것으로 보고하고 있다.⁶

크립토코쿠스뇌수막염은 뇌척수액 배양 양성으로 진단할 수 있으나 배양기간이 3-5일 정도 걸리기 때문에 조기 진단을 위해서는 혈액이나 뇌척수액 검체에서 크립토코쿠스 다당체항원 검사 및 뇌척수액 검체에서 인디언 잉크 염색 검사가 진단에 도움이 될 수 있다.¹⁰ Lee 등⁶의 자료에 의하면 모든 크립토코쿠스뇌수막염 환자에서(20명) 뇌척수액 크립토코쿠스 다당체항원 양성을 보였고, 18명(90%)의 환자에서 인디언 잉크 염색 양성을 보였다. 이 자료는 뇌척수액 검체에서 크립토코쿠스 다당체항원 검사 및 뇌척수액 검체에서 인디언 잉크 염색 검사가 진단에 중요함을 보여 주었다.⁶

크립토코쿠스뇌수막염 환자의 뇌척수액 검체로 인디언 잉크 염색 검사를 시행했던 한 자료에서는 후천면역결핍증후군을 가지고 있던 크립토코쿠스뇌수막염 환자의 70-90%에서 yeast를 확인할 수 있었고 후천면역결핍증후군에 감염되지 않은 크립토코쿠스뇌수막염 환자에서는 50%에서 yeast를 확

인할 수 있었다.¹¹ 혈액에서 크립토코쿠스 다당체항원 양성일 경우와 혈액배양에서 *C. neoformans*가 배양되었을 경우에는 *C. neoformans*의 중추신경계 침범을 배제하기 위해 조기에 뇌척수액 검사를 시행하여야 한다.¹¹ 후천면역결핍증후군에 감염되지 않은 그룹에서 뇌척수액 검사상 크립토코쿠스뇌수막염으로 확진된 환자 94명 중 13명이 혈액배양에서 크립토코쿠스가 배양되었다.¹²

이 증례에서는 소변과 혈액 배양 검사에서 *C. neoformans*가 배양되었으며, 뇌척수액 검사에서 인디언 잉크 염색 양성 및 크립토코쿠스 다당체항원 검사 양성 소견을 보였고 최종적으로 뇌척수액 배양 검사에서 *C. neoformans*가 배양되었다.

후천면역결핍증후군 양성 환자에서 크립토코쿠스뇌염 치료는 (1) 유도치료: amphotericin B (0.7 mg/kg/day)와 flucytosine (100 mg/kg/day)을 병용하여 적어도 2주 치료한 후, (2) 강화치료: fluconazole 400-800 mg/day로 8-10주 유지 치료하고 (3) 억제치료: fluconazole 200 mg/day를 사용하여 치료하며, 후천면역결핍증후군 음성 환자에서는 동일한 요법을 사용하거나 유도치료를 4주 정도 치료하는 것이 추천된다.¹³ Amphotericin B는 부작용으로 발열, 오심, 혈관염, 신독성 등이 있어 creatinine이 상승한 환자에서 사용에 어려움이 있으나 lipid formulation amphotericin은 효과적이면서 독성을 덜 가지는 것으로 알려져 대체 약제로 liposomal amphotericin B 사용을 고려할 수 있다.¹³ Kim 등⁷의 자료에 따르면 크립토코쿠스 감염증이 발생한 간경변 환자의 치료로 amphotericin B를 단독 사용하거나 5-flucytosine 병합 용법을 사용하였음을 보고하였고, amphotericin B 사용 도중 신독성이 발생하여 liposomal amphotericin B로 전환한 4명의 환자를 보고하였는데 이들은 평균 7.5일 후 약제를 변경하였다.⁷ 그러나 liposomal amphotericin B는 amphotericin B 투여로 치료에 실패하였거나(7일 동안 투여하였으나 반응이 없는 경우) 투여가 불가능한 경우(항진균제 투여 후 신기능이 나빠진 경우)에만 사용할 수 있도록 보험기준이 설정되어 있어 이번 증례의 환자는 유도치료로 amphotericin B (0.7 mg/kg/day) 단독 치료하였다.

크립토코쿠스뇌염은 30일 내 사망률 37%로 치사율이 매우 높고, 높은 APACHE II score, 간경변, 고령, 여성, 48시간 이후 항진균제의 늦은 사용 등이 나쁜 예후인자로 알려져 있으며 크립토코쿠스뇌염의 사망률과 관련한 다변량분석에서 간경변은 30일 내 사망률의 강력한 독립적 예측인자로 나타났다.⁴ 그 이유로는 간경변 환자는 보체 결핍, 림프구 활성 저하, 항체 감소 등에 의한 면역 저하로 인해 기회 감염에 취약하며,³ 간경변 환자에서 의식저하는 간성 뇌증 증상으로 오인되는 경우가 많아 임상증상으로 진단이 쉽지 않고 항진균제 사용이 늦어지는 경우가 많아 패혈증으로 진행되는 경우가 더 많기

때문이다.⁴ 또한 2012년 Lee 등¹⁴의 크립토코쿠스뇌수막염으로 진단된 간경변 환자에서 대장균 패혈증이 합병증으로 발생한 사례와 같이 환자가 임상 증상이 좋아지다가 다시 악화되는 경우에는 2차적인 감염에 대해서도 꼭 염두에 두어야 한다.

간경변 환자에서 급성 감염 질환이 발생할 경우 간성 뇌증이 동반되는 경우가 흔하여, 의식저하 발생 시 중추신경계감염 가능성에 대해서는 간과하는 경우가 많다. 환자가 감염의 징후가 있고 의식저하, 두통, 구토, 퍼덕떨림 등의 신경학적 이상 소견이 있을 시, 기회감염에 의한 뇌수막염 가능성을 염두에 두고 뇌수막염에 대해 조기 진단, 조기 치료를 하는 것이 환자의 생존율을 높이는 데 매우 중요할 것으로 생각된다.

저자들은 만성 C형간염에 의한 간경변이 있는 환자가 발열, 의식저하를 주소로 내원하여 간경변 합병증 중에 감염에 의해 유발된 간성 뇌증으로 혼돈하였다가 크립토코쿠스뇌수막염으로 진단되어 입원 8일째부터 항진균제로 치료하였으나 결국 입원 18일째 다장기부전으로 사망한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Prachartam R, Sungkanuparph S. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Int J Infect Dis* 2006;10:72-78.
2. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33:690-699.
3. Iber FL. Patients with cirrhosis and liver failure are at risk for bacterial and fungus infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2001-2003.
4. Jean SS, Fang CT, Shau WY, et al. Cryptococcaemia: clinical features and prognostic factors. *QJM* 2002;95:511-518.
5. Kim CW. Hepatic encephalopathy. *Korean J Med* 2008;75:27-36.
6. Lee SJ, Choi HK, Son J, Kim KH, Lee SH. Cryptococcal meningitis in patients with or without human immunodeficiency virus: experience in a tertiary hospital. *Yonsei Med J* 2011;52:482-487.
7. Kim CJ, Song KH, Lee SW, et al. Cryptococcal infection in liver cirrhosis. *Korean J Med* 2008;75(Suppl 1):S553.
8. Liu TB, Perlin DS, Xue C. Molecular mechanisms of cryptococcal meningitis. *Virulence* 2012;3:173-181.
9. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C, et al. Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J* 2001;77:769-773.
10. Micol R, Lortholary O, Sar B, et al. Prevalence, determinants of positivity, and clinical utility of cryptococcal antigenemia in Cambodian HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:555-559.
11. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull* 2005;72:99-118.
12. Shih CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Cryptococcal meningitis in non-HIV-infected patients. *QJM* 2000;93:245-251.
13. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. 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.
14. Lee WG, Kim MK, Yoo BG, Park JY. Cryptococcal meningitis complicated by Escherichia coli sepsis in a patient with liver cirrhosis. *J Neurocrit Care* 2012;5:53-56.