

# 제 3 장

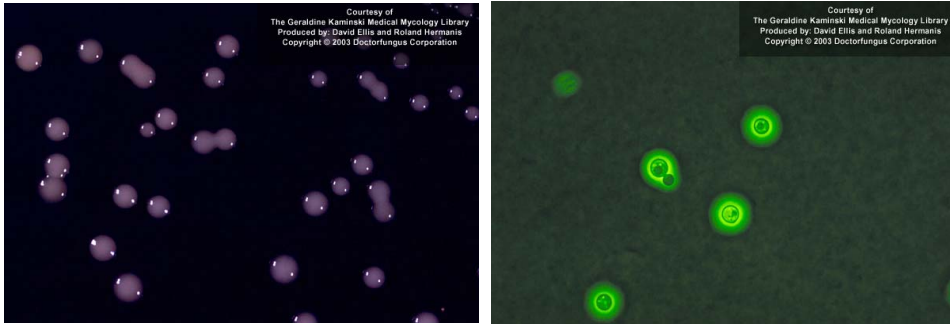
## 크립토크쿠스증

크립토크쿠스증은 *Cryptococcus neoformans*라는 독특한 협막을 형성하는 효모균에 의해 발생하는 질환으로 주요 감염 부위는 폐로 임상적으로는 수막염(meningitis)이 가장 흔하며 일반적으로 호흡에 의해 폐로 들어온 균에 의해 발생한다. 크립토크쿠스성 수막염은 효모균이 침입한 장소에서 중추신경계 조직에 이르러 발생한다. 이 질환은 무증상인 경우가 많으나 만성형인 경우 여러 형태의 궤양을 발생시킨다. 크립토크쿠스증은 특히 면역억제환자에서 기회감염으로 발생하는 경우가 많다.

### 병원체

크립토크쿠스 속에는 약 37종의 많은 종들이 포함되어 있으나 사람에게 주로 병원성을 일으키는 것은 *C. neoformans var. neoformans*이고 *C. albidus*, *C. laurentii* 종 등은 환자가 쇠약해졌을 때 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다 [3, 5, 7, 11]. 크립토크쿠스는 원형에서 난형 모양의 효모로 그 크기는 3.5~8  $\mu\text{m}$ 이상 정도이며 단일 이분법에 의해 번식한다. 특이하게 커다란 효모세포 (60  $\mu\text{m}$ 까지) 모양을 띠기도 하는데 이는 고온에서 배양했을 경우 가끔 관찰이 된다 [10]. 크립토크쿠스의 세포벽은 매우 약해서 특히 조직 염색에 의해 관찰할 때 부서진 모양의 세포가 자주 관찰된다. 세포는 효모균 계통이나 사용된 배지에 따라 크기가 다양한 다당류 협막 (capsule)에 의해 둘러싸여 있으며 India ink 염색에 의한 협막 관찰이 용이하다. 배양특성으로는 배양 3일 만에

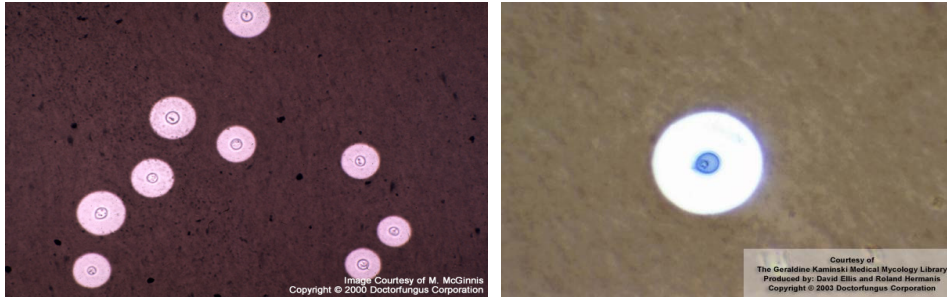
성숙한 집락으로 신속발육하며, 납작하거나 약간 융기되었고, 광택이 있고 점액성이며 가장자리는 부드럽다. 균락은 협막물질로 인해 전형적인 습윤의 형태로 세포가 오래 될 수록 여러 색 (크림, 황갈색 분홍, 노랑)을 띠고 짙어진다 (그림 1). 25°C와 37°C에서 모두 잘 자라지만 다른 종의 일부는 37°C에서 자라지 않는다. Cornmeal-tween 80 agar에서 72시간 배양했을 때 세포의 크기는 4~8  $\mu\text{m}$ 로 다양하다. 원형의 출아세포를 가지며 Cornmeal-Tween 80 agar에서 협막을 형성하며, 발아관 시험, India ink 표본 검사로 구분하다. 1% 펩톤 용액에서 협막 형성이 증가 된다 (그림 2). 모든 크립토크쿠스 종은 уре아제 (urease)을 생산하고 여러 탄수화물을 이용하며 비발효성이다 [11]. 또한 자연환경에서 협막은 두께가 얇아지고 균 크기 또한 작아지는 반면에 조직에 감염 될 경우에는 반대로 협막이 두꺼워지는 양상을 나타낸다. 크립토크쿠스증은 후천성면역결핍증과 관련된 질환 중 하나로 크립토크쿠스증을 나타내면서 혈청학적으로 면역결핍바이러스 감염증이 있는 환자는 후천성면역결핍증 환자로 의심한다. 거의 45%에 달하는 후천성면역결핍증 환자에서 크립토크쿠스증이 첫 후천성면역결핍증 확진 과정에서 먼저 감염되어 있는 경우로 보고되고 있어 감염에 의한 균동정이 중요시되고 있다. 크립토크쿠스의 병인성 인자로는 다당류 협막, 페놀산화효소, 37°C 성장능 등이 알려져 있으나 최근에는 phospholipase 또한 병인성 인자로 보고되고 있다. *C. neoformans*의 혈청형은 협막 응집 반응에 따라 구분되며 적어도 4가지 혈청형인 A, B, C, D형을 갖는다. 혈청형 A, D는 *Filobasidiella neoformans*라는 유성세대를 갖고, 혈청형 B, C는 *Filobasidiella bacillispora*라는 유성세대로 불렸으나 B, C의 경우 후에 *C. neoformans* var. *gatti*라는 유성세대를 갖는 것으로 변경되었다 [8]. 지역적으로 A 혈청형은 일본, 동남 아시아, 브라질, 호주, 남캘리포니아 같은 열대, 아열대 지역에 많이 분포하며 C 혈청형이 대부분 남 캘리포니아에 분포하는데 비해 B 혈청형은 C형보다 훨씬 더 널리 분포한다 [6, 8]. 모든 크립토크쿠스 종은 비발효성 호기성균이다. 중간 분류는 여러 탄수화물과 질산칼륨 ( $\text{KNO}_3$ ) 동화작용에 기초하여 동정한다 [11]. *C. neoformans*는 생화학적 반응 차이와 37°C 성장능에 의해 다른 크립토크쿠스종과 분류할 수 있다 (그림 3).



(a) (b)  
그림 1. 크립토코쿠스균의 배지상 집락 특성

(자료 출처 : <http://www.doctorfungus.com>)

- (a) SDA 배지상의 크립토코쿠스균으로 전형적으로 짙은 크림색으로 표면이 매끄럽고 점액성 균락을 띤다.  
(b) 이분법으로 분열하는 크립토코쿠스균 가성 균사는 없으며 혐막을 관찰할 수 있다.



(a) (b)

그림 2. 크립토코쿠스균의 india ink 염색 후 현미경 관찰

(자료 출처 : <http://www.doctorfungus.com>)

- (a) 전형적인 크립토코쿠스의 india ink 염색 혐막 관찰  
(b) 크립토코쿠스 수막염 환자의 뇌척수에서 관찰된 크립토코쿠스균 넓은 혐막과 가운데 분열하는 크립토코쿠스.

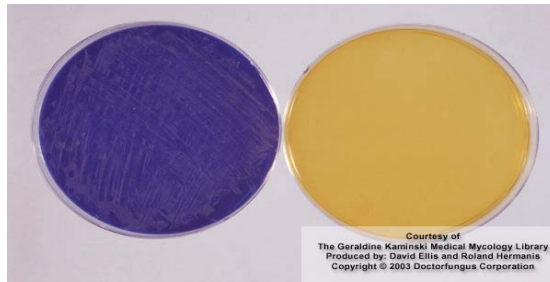


그림 3. CGB 배지를 이용한 *C. neoformans* var. *gattii*와 *C. neoformans* var. *neoformans*의 감별.

Canavanine-glycin-bromothymol blue 배지를 이용하여 *C. neoformans* var. *neoformans* (배지 황색으로 불변)와 *C. neoformans* var. *gattii* (2-3일후 짙은 푸른색으로 변화)을 분별 동정할 수 있다. (자료 출처 : <http://www.doctorfungus.com>)

## 임상증상

감염은 기도를 거쳐 폐에 처음 감염되고 그후 자주 혈행성으로 피부나 중추신경을 걸쳐 여러 장기에 전파된다. 폐 크립토크쿠스증에서는 가벼운 발열, 기침과 객담 외에 특유한 증상은 없고 임상증상과 X-선상에 의해 폐결핵, 폐종양, 유육종증 (sarcoidosis) 과의 감별은 쉽지 않다. 폐 감염으로서는 현저한 증상을 나타내지 않아 균이 중추신경에 이행하여 중추신경계 크립토크쿠스증을 일으키는 것이 많다. 이 경우에는 수막염을 일으켜 심한 두통, 가벼운 발열, 현기증, 구토, 경부 강직, 복시, 안구진탕 등의 증상이 나타나며 급성이 아닌 만성적 경과를 취하며 사망률이 높다. 유행성 수막염 또는 바이러스성 수막염, 일본뇌염 및 뇌종양 등과의 감별을 요한다. 척수액의 성상은 유행성 수막염보다 결핵성 수막염의 척수액과 비슷하다. 피부 크립토크쿠스증은 통상적으로 폐 감염에 이어서 생긴다. 두부나 안면에 호발하고 담 자홍색의 여드름 모양의 작은 구진, 농포, 작은 궤양 등을 만든다. 점막의 감염은 혈행성 또는 피부병소의 확대에 의하여 생기며 구강 및 비강에 결절, 육아종 및 표재성의 궤양을 형성하며 때로는 골, 간, 심내막과 전립선 등에도 병소가 생긴다.

## 역학

우리나라 크립토크쿠스 수막염의 환자수는 정확하게 파악이 되지 않고 있다. 의료기술의 다양한 발전에 따라 감염되기 쉬운 숙주의 증가와 함께 증가하는 경향이 있다. 후천성면역결핍 환자에서 많이 발견되고 있으며 모든 인종에 감수성이 있어 전 세계적으로 발생하고 가끔 소, 말, 개에도 이환된다 [6, 11]. 우리나라 전역에 있는 비둘기 및 조류 판매점의 새의 분변에서 높은 비율로 분리되며 이들이 병원소 또는 감염원이 된다. 전파양식은 균을 가진 먼지를 흡입하는 경우 전파되며 잠복기는 확실치 않다. 폐 감염이 뇌 감염보다 수개월 혹은 수년 선행하는 것도 있다. 최근 국내에서는 크립토크쿠스증 환자로 자가면역환자, 스테로이드 치료 등에 의해 세포 면역이 저하된 환자에서 주로 보고되고 있다 [4, 9].

## 예방과 관리

환경내 이환도는 감염된 동물의 제거 및 특히 비둘기의 구제가 바람직하다. 환자 발생시 환자의 격리나 행동의 제한은 필요 없으며 오염된 의류 등은 소독한다. 예방접종은 없으며 환자에게는 비둘기와의 접촉 유무를 확인한다. 암포테리신 B를 신속히 정맥 주사 하면 치료가 빠르고 이미다졸계 혹은 트리아졸계의 내복제도 유효하다. 그러나 암포테리신 B는 부작용으로 발열, 신장 이상 등을 야기할 수 있어 병합요법을 사용한다. 최근 연구에 의하면 암포테리신 B만을 처방하는 경우나, 암포테리신 B와 플루코나졸 (fluconazole)을 병용으로 사용하는 경우, 암포테리신 B, 플루코나졸, 5-플루사이토신 (flucytosine) 세가지를 사용하는 경우에서 암포테리신 B와 5-플루사이토신을 병용 처방하는 경우 효과가 높은 것으로 보고되고 있다 [2]. 플루코나졸의 사용은 최근 내성균의 발생으로 인해 처방시 주의하여야 한다. X-선 또는 균학적 검사에 의하여 진단된 폐 크립토코쿠스증은 자연 치유되는 경우도 있다. 집단 유행은 없으며 통상 산발적으로 발생한다. 비둘기 집을 고치거나 비둘기 똥이 있는 장소를 청소할 때는 마스크를 하고 작업하는 것이 좋다.

## 실험실 진단

### 1. 검체

크립토코쿠스의 검출은 검체로 뇌척수액 (CSF)을 주로 사용하며 그밖에 피부농양, 피하조직, 뇨, 피부, 객담, 기관지 세척액등에서 드물게 발견되기도 한다. 따라서 피부 크립토코쿠스증은 피부 조직편 채취, 병소 표면의 표피 또는 점조성 삼출액, 농즙 등을 채취하여 검사 재료로 사용한다.

### 2. 검사방법

뇌척수액은 무균적으로 3~5 ml를 채취하며 검체를 원심침전하여 슬라이드 위에 한 방울을 놓고 현미경으로 관찰한다. *C. neoformans* 속을 확인하기 위해서는 목즙 표본을 통해 협막을 확인하고 남은 검체는 SDA 배지에 접종한다. 배양 온도는 37°C이며 우레아제 시험 양성을 확인한다. *C. neoformans* 병원체와 크립토코쿠스 속의 다른 균

종과 다른점은 37°C에서 발육하고, 당 동화양상, 페놀 산화효소 (phenol oxidase) 시험 등에 의하여 감별된다. 혈청학적 진단법으로는 척수액 또는 혈청내의 항원 검출법이 우수하며 항체 감작 라텍스를 사용하여 응집반응을 실시한다.

### 1) 페놀 산화효소 시험

*C. neoformans*는 caffeic acid을 기질로 이용하는 페놀 산화효소를 생산한다 [1]. 이 효소는 멜라닌 생성 기능을 하며 멜라닌 생성은 숙주의 면역 방어 기작이나 산화적 스트레스로부터 균을 보호하는 기능을 나타낸다. 효소의 검출을 위해 가장 널리 사용되는 배지는 birdseed 한천을 이용한 배지이며 그밖에 포함되는 성분에 따라 결과를 판독한다. 사용 배지에서 *C. neoformans* 균락은 2~5일내에 암갈색을 띤다. 호흡기 검체의 주 배지로 birdseed agar을 사용함으로써 조기에 *C. neoformans* 감지가 가능한 것으로 알려져 있다.

### 2) 우레아제 시험

적절한 기질을 사용함으로써 우레아제는 노를 분해하여 암모니아를 생성하고 pH을 높여서 phenol red 지시약이 들어있는 배지에서 색깔 변화를 발생시킨다. 우레아제 시험은 크립토코쿠스 종과 *Rhodotorula* 종 동정에 이용되며 모두 우레아제 양성 반응을 나타낸다.

### 3) 라텍스 입자 응집 (LPA; Latex particle agglutination) 시험

크립토코쿠스종의 가장 유용한 혈청학적 진단법으로 크립토코쿠스의 다당류 항원을 검출하는 라텍스 입자 응집 시험법을 사용한다. 다당류 항원 검출은 매우 특이적이며 크립토코쿠스 수막염 진단, 만성적 크립토코쿠스 질환에 특이적이며 현미경과 배양에 의한 결과보다 더 좋은 결과를 나타낸다. 감염환자의 뇌척수액을 시료로 사용시 90% 이상의 양성 반응을 나타내며 혈청을 시료로 사용시 수막염 환자의 50% 양성을 나타낸다. 크립토코쿠스 항원은 효소면역측정법 (ELISA) 으로도 검출할 수 있으며 항원 역가 결정으로 감염 경로의 모니터링에 유용한 방법으로 사용된다.

---

## 참고문헌

- 1) Bennett JE, Kwon-Chung KJ, and Howard DH. Epidemiological differences among serotypes of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol* 1977, 105:582-586.
- 2) Brouwer AE et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004, 363:1764-1767.
- 3) Hajjeh RA, Brandt ME, Pinner RW. Emergence of cryptococcal disease: epidemiologic perspectives 100 years after its discovery. *Epidemiol Rev* 1995, 17:303-320.
- 4) Hong SI, Song MJ, Kim YS, Kim TH, Lee DG, Lee HK, and Cho SG. A case of cryptococcal meningitis developed after short term therapy of steroid in a patient with autoimmune hemolytic anemia. *Korean J Hematol* 2004, 39:191-195.
- 5) Horowitz ID, Blumberg EA, and Krevolin L. *Cryptococcus albidus* and *Mucormycosis emphyema* in a patient receiving hemodialysis. *South Med J* 1993, 86:1070-1072.
- 6) Ikeda R, Shinoda T. Mycological and serological diagnosis of cryptococcosis. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2000, 41(4):241-4.
- 7) Krumholz RA. Pulmonary cryptococcosis. A case due to *Cryptococcus albidus*. *Am Rev Respir Dis* 1972, 105:421-424.
- 8) Kwon-Chung KJ, Bennett JE, and Theodore TS. *Cryptococcus bacillisporus* sp. nov. serotype B-C of *Cryptococcus neoformans*. *Int J Syst Bacteriol* 1978, 28:616-620.
- 9) Lee KC, Lee HS, Lee SE, Ryu U, Yoon BY, Kim SY, Park SH, and Lee YW. A case of pulmonary cryptococcosis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc*. 2003, 10:189-194.
- 10) Love GG, Boyd GD, and Greer DL. Large *Cryptococcus neoformans* isolated from brain abscess. *J Clin Microbiol* 1985, 22:1068-1070.
- 11) Murray PR, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover MC. Manual of Clinical microbiology pp 1693-1711. 8th ed. American Society for Microbiology. 2003.