면역분석검사상 반복 위음성이 나타난 정상 면역기능의 크립토코쿠스수막염 환자

정미나 오현선 김건우 김민재^a 구용서

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과, 감염내과^a

A Patient with Immunocompetent Cryptococcal Meningitis Showing Repetitive False-Negative Immunoassay for Cryptococcal Antigen

Mina Jung, MD, Hyunseon Oh, MD, Keon-woo Kim, MD, Min Jae Kim, MD, PhD^a, Yong Seo Koo, MD, PhD

Departments of Neurology and Infectious Disease^a, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

J Korean Neurol Assoc 39(3):232-234, 2021

Key Words: Cryptococcal meningitis, False negative reactions, Multiplex polymerase chain reaction based panel

크립토코쿠스수막염은 면역이 저하된 환자에서 주로 발생하지만, 때로는 면역기능에 이상이 없는 환자에게도 발생한다. 크립토코쿠스수막염의 진단은 주로 항원면역분석(Latex agglutination), India ink 염색, 뇌척수액 배양을 통해 이루어지고, 그중에서도 항원면역분석의 민감도가 90% 이상으로 제일 높지만,¹ 항원면역분석에도 위음성이 존재한다.² 새로운 진단적 기법인 다중중합효소사슬반응기반패널(multiplex polymerase chain reaction [PCR] based panel)은 각 목표 분자에 대한 각기 다른 시동체(primer) 쌍을 증폭시켜 하나의 반응(reaction)으로 여러 목표 분자를 감지해내는 방법이다. 본 증례에서는 정상 면역기능을 가진 여성 환자에서 발생한 만성 크립토코쿠스수막염으로, 라텍스 항원분석검사에서는 위음성을 보였으나 다중PCR기반패널과 진균배양검사를 통해 진단한 증례를 보고한다.

증례

간기능에 문제가 없는 B형간염 바이러스 보균자인 64세 여자 환자가 7개월 전부터 진행하는 양상의 보행장애와 빈뇨를 주소로 내원하였다. 해당 증상이 나타나기 2-3일 전에는 약간의 두통과 미열감을 느꼈다고 하였고, 이후로 보행 시 구부정한 자세로 좁은 보폭으로 종종걸음을 걸으며 중심잡는 것이 어려워지고 양 다리를 끌게 되어 걷기 어렵다고 호소하였다. 입원 당시 환자의 활력징후는 안정적이었고, 체온은 37.0도로 확인되었다. 신경계진찰에서 환자의 의식은 명료하였고 지남력 이상은 없었으며, 한국형간이정신상태검사(Korean Mini-Mental State Examination)는 29점이었다. 뇌신경기능의 이상은 없었고 안저검사상 유두부종도 확인되지 않았다. 운동기능과 감각기능의 문제는 없었다. 그러나 실조검사에서 중등도의 겨냥 이상이 양측 상하지에서 대칭적으로 확인되었고, 특히 하지에서 보다 뚜렷하게 관찰되었다. 환자의 보행은 전형적인 자석걸음으로 심한 체위불안정이 동반되었다. 자가배뇨 후 잔뇨는 100-200 mL 가량 확인되었다. C반응단백질(C-reactive protein)을 포함한 혈액검사 결과는 모두 정상 범위 안에 있었다. 뇌척수액검사는 3차례 반복하여 진행하였는데, 보행 증상 발현으로부터 7개월가량 지난 시점에 한 번 시행하였고, 첫 뇌척수액검사로 부터 5일과 14일 지난 시점에 반복 시행하여 총 3차례 시행하였다. 모두 일관적으로 백혈구증가증(210, 333, 198/μL)과 총 단백질 수치 증가(233.5, 149.9, 303.3

Received March 19, 2021 Revised June 21, 2021

Accepted June 21, 2021

Address for correspondence: Yong Seo Koo, MD, PhD
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan
College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505,
Korea
Tel: +82-2-3010-5920 Fax: +82-2-474-4691
E-mail: yo904@naver.com

Figure. Magnetic resonance images of the patient's brain and spine (taken after 7 months from initiation of the clinical symptoms). (A) Asymmetric dilatation of bilateral lateral ventricle, 3rd ventricle, cerebral aqueduct, and 4th ventricle with confluent high signal change in periventricular white matter, suggesting interstitial edema in T2-weighted images, suggesting complicated hydrocephalus. (B) Long segmental intradural cyst in lower thoracic and lumbar spine, compressing lower thoracic spinal cord and spinal nerve roots with conus medullaris deformity in T2-weighted images (right) accompanied peripheral rim enhancement in T1-weighted gadolinium contrast enhanced images (left) suggesting arachnoiditis with arachnoid cyst.

mg/dL) 및 혈장 대 뇌척수액 혈당 비율 감소(뇌척수액 혈당 4, 13, 3 mg/dL, 혈청 혈당 108, 144, 157 mg/dL)를 보였다. 뇌척수액 개방 압력은 6.6, 11.8, 10.2 cmH₂O로 확인되었다. 뇌척수액에서 3차례와 혈청에서 2차례 크립토코쿠스 라텍스 항원응집검사를 시행하였으나, 모두 음성이었다. 첫 번째 뇌척수액검사 시 함께 시행한 다중PCR기반패널(BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel; BioFire®, Salt Lake City, UT, USA)에서도 검출되지 않았으나, 14일 뒤 시행한 두 번째 다중PCR기반패널에서는 크립토코쿠스네오포르만스가 검출되었다. 또, 첫 번째로 채취한 뇌척수액을 사부로포도당우무배지에 접종한지 15일째 되는 날 크립토코쿠스네오포르만스가 동정되었다. 보행 증상 발현으로부터 7개월가량 지난 시점에서 시행한 뇌 magnetic resonance imaging (MRI) 상 가쪽 뇌실, 제3뇌실, 제4뇌실 그리고 대뇌수도관의 비대칭적인 팽창이 관찰되어 수두증을 확인하였다(Fig. A). 전척주 MRI에서 하부 흉추와 요추 부위의 경질 내낭종이 확인되었고, 병변 테두리를 따라 조영증강되는 모습을 보여 거미막염과 거미막낭종을 시사하여 크립토코쿠스수막염에 합당한 소견으로 확인되었다(Fig. B).³

위 결과를 종합하여 만성 크립토코쿠스수막염에 의해 발생한 수두증으로 진단하였다. 치료로는 정맥 내 주사 B암포테리신(amphotericin B) 하루 1회 50 mg 투약과 경구제 플루시토신(flucytosine) 하루 4회(오전, 낮에 각각 1,000 mg, 오후, 밤에 각각 1,500 mg) 투약을

6주간 병행하여 관해유도요법(induction therapy)을 시행하였고, 이후 하루 1회 경구제 플루코나졸(fluconazole) 400 mg 투약하여 공고요법(consolidation therapy)을 8주간 시행하며 퇴원하였으며, 공고요법 이후로 1년간 플루코나졸 200 mg 하루 1회 유지하기로 계획하였다. 치료를 시작한지 12일 지난 시점에서 시행한 뇌척수액 검사상 백혈구 200/μL, 총 단백질 170.9 mg/dL, 뇌척수액 혈당 4 mg/dL, 개방 압력 11.5 cmH₂O로 이전과 뚜렷한 차이는 없었으나, 뇌척수액 배양 결과 배양된 균주는 없었다.

현재 치료를 시작한 시점으로부터 9개월 경과하였고, 치료 시작으로부터 1달째부터 조금씩 보행에 호전 추세를 보이고 있다. 치료 시작 시점으로부터 6개월 지난 시점에 시행한 뇌 computed tomography 상 수두증의 변화는 뚜렷하지 않았다.

고 찰

본 증례에서는 인다이잉크염색 및 라텍스 항원응집검사 등의 전통적인 방법으로는 크립토코쿠스네오포르만스 검출에 실패하여 초기 진단이 어려웠고, 이를 배양하여 동정하기까지는 약 20일 정도 소요되어 환자의 만성 뇌수막염의 원인을 밝히는 데 지연되었다. 위음성이 나타난 이유에 대해 두 가지 가능성을 생각해 볼 수 있다. 첫 번째 가설로, 라텍스 항원응집검사상 뇌척수액과 혈장에서 위음성

이 나왔다는 점을 고려하였을 때 피막형성이 잘 되지 않은 크립토코쿠스네오포르만스에 의한 감염을 고려해볼 수 있다.¹ 라텍스 항원응집검사는 크립토코쿠스의 피막다당항원(capsular polysaccharide antigens)을 검출하는 반면, 다중PCR기반패널은 PCR을 기반으로 한 방법이기 때문에 피막형성이 잘 되지 않은 개체라도 검출이 가능하다. 위음성이 나타난 두 번째 이유로, 본 환자가 면역기능에 문제가 없는 숙주이기 때문에 뇌척수액과 혈장 내 크립토코쿠스 항원의 농도가 높지 않았을 가능성이 있다. 따라서, 낮은 항원의 농도로 인하여 라텍스 항원응집검사는 위음성이 나타나고,² 크립토코쿠스네오포르만스 배양도 시간이 지연되었을 수 있다.

본 증례는 전통적인 검사상 크립토코쿠스 감염이 음성이 나오더라도 크립토코쿠스수막염을 완전히 배제할 수 없다는 것을 보여준다. 크립토코쿠스수막염에 걸린 정상 면역기능의 환자들은 면역저하자에 비해 지연되어 나타날 확률이 높으므로 원인을 놓치지 않기 위하여 다양한 검사 기법을 사용하는 것이 필요하고, 특히 다중PCR기반패널은 검사 결과가 2시간 이내로 나온다는 점을 고려하

였을 때 조기 진단에 유용할 수 있다. 향후 본 증례와 같이 항원응집검사와 인디아잉크염색에서 음성으로 확인된 환자들에게 다중PCR기반패널이 가지는 유용성에 대하여 데이터 수집 및 전향적인 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Dominic RS, Prashanth H, Shenoy S, Baliga S. Diagnostic value of latex agglutination in cryptococcal meningitis. *J Lab Physicians* 2009; 1:67-68.
2. 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* 1993;31: 2519-2522.
3. Panackal AA, Komori M, Kosa P, Khan O, Hammoud DA, Rosen LB, et al. Spinal arachnoiditis as a complication of cryptococcal meningoencephalitis in non-HIV previously healthy adults. *Clin Infect Dis* 2017; 64:275-283.