

크립토크스 뇌막염에서 Fluconazole 치험 5 예

연세대학교 의과대학 신경과학교실,
아주대학교 의과대학 신경과학교실*
김경연 · 석순환 · 허 균*

Fluconazole Therapy for 5 cases of Cryptococcal Meningitis

Jeong Yeon Kim, M.D., Seung Han Suk, M.D.,
Kyoon Huh, M.D.*

Department of Neurology, College of Medicine, Yonsei
University

Department of Neurology, College of Medicine, Ajou
University*

Cryptococcal meningitis is a relatively common central nervous system infection by *Cryptococcus neoformans*. Before the introduction of amphotericin B in 1956, cryptococcal infection of the central nervous system had been almost uniformly fatal. Although amphotericin B (alone or in combination with flucytosine) has been the standard therapeutic regimen, problems such as modest efficacy, nephrotoxicity, other clinically significant toxicities, and the inconvenience of intravenously dosing have led to search for a new antimycotic agents.

Fluconazole is a new therapeutic agent which is effective as amphotericin B. Accumulating evidence suggests that the antifungal triazole fluconazole represent an advance in the treatment of cryptococcal meningitis, particularly in acquired immunodeficiency syndrome patients. Thus we report clinical experiences of fluconazole therapy for 5 cases of cryptococcal meningitis. Four of 5 patients are improved clinically and microbiologically, 1 of 5 patients is expired due to concomitant tuberculous infection.

서 론

크립토크스 뇌막염은 중추신경계를 침범하는 전균인 *Cryptococcus neoformans*에 의한 뇌수막의 염증질환으로 기회감염의 원인이 되는 여러 전균감염과는 달리 면역체계가 이상이 있는 경우뿐 아니라 면역체계가 정상인 환자에서도 비슷한 빈도로 감염을 일으키는 것으로 알려져있다(Salaki 등, 1984).

뚜렷한 치료방법이 없었던 과거에는 거의 모든 감염 환자가 사망에 이르는 매우 심각한 질환이었으나 (Waterson and Gilligan, 1987), amphotericin B가 분리되어 사용됨으로써 획기적인 치료방법을 제시하게 되었다(Gold 등, 1956). 그 이후부터 현재 까지 amphotericin B 와 flucytosine(5-FU)의 병용치료가 크립토크스 뇌막염의 치료효과를 높이면서 amphotericin B의 부작용을 줄일수 있는 전통적인 치료방법으로 현재까지 계속되었다(Utz 등, 1975; Bennett 등, 1979). 그러나 amphotericin B는 정맥투여만이 가능하며 신독성으로 대표되는 여러 부작용이 치료에 많은 제한점이 되었고, 경우에 따라서는 중도에 약물치료를 중단해야하는 경우도 발생하게 되었다. 따라서 이러한 임상적인 여러 어려움을 해결하기 위해 진균감염증의 치료에 새로운 약제들이 많이 제시하였다. 그 중 fluconazole이 비슷한 계통의 다른 약제보다 크립토크스 뇌막염에 효과적이면서 부작용도 적은것으로 알려졌으나, 실제로 그 효능면에서 확실히 뒷받침해주는 임상연구 자료가 부족한 실정이다. 따라서 본 저자들은 기존의 amphotericin B 치료중 문제가 발생하였거나, 면역체계가 정상이며 천신상태가 비교적 양호한 환자들에서 6-8주간의 장기간 정맥투여해야하는 amphotericin B보다는 좀더 부악이 간편하고 장기간의 정맥투여가 필요치않으며, 부작용이 적은 fluconazole치료를 시행하게 되었으며, 이에 대한 임상 경험을 보고하고자 한다.

증 례

증례 1

환 자 : 한 ○ ○, 남자 62세

주 소 : 한 달간의 두통, 오심과 구토

과거력 : 특이 사항 없음.

현병력 : 한 달전부터 시작된 두통과 간헐적인 오심, 구토로 약물치료 받았으나 증세 호전 없으며 두 달간 5kg의 체중감소가 있어 이에 대한 정확한 검사를 위해 입원하였다.

이학적 및 신경학적 소견 : 내원시 체온은 36.5℃

로 정상이었으며, 경부 강직 및 다른 국소 신경학적 이상소견은 없었다.

검사소견 : 내원시의 혈액검사, 혈액화학 검사는 모두 정상이었으며, 뇌전산화 단층 촬영상에도 이상 소견 없었다.

뇌척수액 소견 : 표 2 참고

치료 및 경과 : fluconazole 400mg 정맥주사 시작 하여 2일째부터 200mg으로 2주간 정맥주사하였고 10여일경부터 증세의 호전을 보였으며, 그 이후 4주간 경구투여하여 총 6주간 약물투여 한후 완치되었다.

증례 2

환 자 : 이 ○ ○, 남자 35세

주 소 : 10여일전부터 두통, 오심과 구토

과거력 : 3년전 폐결핵으로 보건소에서 간헐적으로 치료받았다.

현병력 : 3년전부터 폐결핵으로 6개월간 간헐적치료 받았으나, 내원 한달전 시행한 객담검사상 항산성세균 양성 반응을 보여 재치료 도중 황달, 오심 및 구토증세가 발생되어 약물인성 간염 (drug-induced hepatitis)으로 생각되어 이에 대한 내과적 치료에도 발열, 두통이 지속되어 신경과에 진료 의뢰되었다.

이학적 및 신경학적 소견 : 내원시 체온은 37°C 내외였으며, 경부강직 및 다른 국소 신경학적 이상 소견은 없었다.

검사소견 : 혈액검사 소견은 정상이었으며, BUN/Cr 38/2 mg/dL, SGOT/SGPT 8/70 IU/L, total bilirubin/indirect bilirubin 23.8/11.7 mg/dL, prothrombin time 40초였으며, 흉부 X선검사상 활동성 폐결핵 소견을 보였고,

복부 초음파 검사상 간경변 및 복수소견이 보였다. 뇌 전산화 단층 촬영상에는 이상소견 없었다.

뇌척수액 소견 : 표 2 참고

치료 및 경과 : Fluconazole 400mg으로 정맥투여 시작하였으며 일주일후부터 두통과 발열의 감소 등 증세의 호전을 보였고, 총 8주간 투약후 완치되었다.

증례 3

환 자 : 신 ○ ○, 남자 36세

주 소 : 1개월 동안의 발열, 두통과 구토

과거력 : 16년전 재생불량성 빈혈로 치료받았으며, 이후 전신에 습유(condyloma)로 수차례 절제술을 받았다.

현병력 : 상기주소로 ○○병원으로 크립토크코스 뇌막염으로 amphotericin B 치료중, 범혈구감소증과 결핵성 늑막염이 발생되어 항결핵제 투여중 본원으로 전원되었다.

이학적 및 신경학적 소견 : 체온은 38.7°C이었고, 경부강직과 전신에 습유가 있었으나, 그 이외의 다른 국소 신경학적 이상 소견은 없었다.

검사소견 : 내원시 전혈 검사상 백혈구 6,600/mm³, 혈색소 15.0mg/dL, 혈소판 193,000/mm³이었고, 간기능 및 전해질 검사는 정상이었고, 뇌전산화 단층 촬영상에는 이상소견 없었다.

뇌척수액 소견 : 표 2 참고

치료 및 경과 : Fluconazole 400mg 및 결핵성 늑막염의 치료로 감수성 결과 예민한 항결핵제로 streptomycin 1.0g을 병용투여하면서 점차 크립토크코스 항원치 (cryptococcal antigen titer)도 떨어져 임상경과도 호전되는 양상을 보이던중, 내원 24일경부터 좌측 6 뇌신경 마비와 동반된 복시, 전

Table 1. Summary of Clinical Findings

CASE	AGE	SEX	PAST Hx.	PRESENTING Sx.	OUTCOME
1	62	M	N-C	headache, N/V	improved*
2	35	M	Pulm. Tbc	headache, N/V	improved
3	36	M	aplastic anemia	headache, fever, vomiting	expired
4	53	F	N-C	headache, decreased V/A	improved
5	53	M	liver cirrhosis	headache, fever	improved

N-C : not contributable

V/A : visual acuity

N/V : nausea, vomiting

* : clinical improvement in symptoms and signs plus negative CSF fungal culture

행성의 하지마비와 의식혼란 등이 발생되었으며, 수차례의 간질 발작후 사망하였다.

증례 4

환자: 임○○, 여자 53세

주소: 두달전부터 시력저하 및 두통

과거력: 특이 사항 없음

현병력: 내원 두달전부터의 두통과 한달전부터 양측 눈앞이 어른거리는 증상으로 입원하였다.

이학적 및 신경학적 소견: 양측 시신경관(optic disc)의 경계가 불분명하며 상승되어있고 시신경주위의 다발성 출혈의 안저소견 이외에 다른 국소 신경학적 이상소견은 없었다. 시력은 안경을 착용하고 우안 20/25, 좌안 20/50이었고 안압은 정상이었다.

검사소견: 전혈 검사는 이상소견 없었으며, 뇌자기공명 영상촬영상에는 이상소견 없었고 안와 전산화 단층 촬영상 시신경의 비대를 관찰할 수 있었다.

뇌척수액 소견: 표 2 참고

치료 및 경과: Fluconazole 400mg으로 정맥치료 시작하였으며, 일주일후에 200mg으로 바꾸어 총 4주간 정맥주사후 2주간 경구로 투약하면서 상기증세의 호전을 보였다.

증례 5

환자: 이○○, 남자 53세

주소: 10여일 전부터의 의식혼란 및 발열과 두통

과거력: 2년전 간경변증과 6개월전 토혈로 내과에서 치료받았다.

현병력: 상기주소로 간성혼수 진단하에 내과적 치료중 두통이 지속되어 신경과에 진료의뢰되었다.

이학적 및 신경학적 소견: 내원시 체온은 38°C였고, 경부강직 이외의 다른 국소 신경학적 이상소견은 없었다.

검사소견: 내원시 전혈검사상 백혈구 11,900/mm³, 혈색소 12.1mg/dl, 헤마토크리트 35.3%, 혈소판 98,000/mm³이었고, NH₃ 75mg/dl, SGOT/SGPT 31/33 IU/L, Prothrombin time 16초, 뇌전산화 단층 촬영상 출혈성 뇌염(hemorrhagic encephalitis)의 소견을 보였다.

뇌척수액 소견: 표 2 참고

치료 및 경과: Fluconazole 400mg으로 정맥투여 시작하였으며 치료중 의식혼란 및 전신상태의 악화로 2차에 중환자실 치료 받았으나 상태가 점차 호전되어 퇴원하였으며, 8주간 정맥주사후 3주간 경구투여로 바꾸어 총 11주간 투약후 완치되었다.

고찰

크립토코코스 뇌막염은 효모양진균인 *Cryptococcus neoformans*에 의한 비교적 흔한 중추신경계 감염증의 하나로 치료약제가 개발되기 이전까지는 거의 대부분에서 사망에 이르는 질환으로 알려졌다. 1956년 이후 항진균제로 amphotericin B가 분리, 치료에 이용되므로써 치료에 혁신을 가져왔다(Spickard등, 1963; Sarosi등, 1969). 그 이후 5-FC도 크립토코코스 뇌막염의 치료제로 이용되었으

Table 2. Summary of CSF findings

CASE	DATE (hospital day)	CSF						
		pressure (mmH ₂ O)	WBC (cells/mm ³)	protein (mg/dl)	sugar (mg/dl)	india ink	crypto-Ag	culture
1	HD# 2	220	630	210	50/113	(-)	1:8(+)	<i>C. neoformans</i>
	HD#36	NC	35	138	59	(-)	1:4(weak+)	(-)
2	HD#10	NC	594	155	42	(-)	(+)	<i>C. neoformans</i>
	HD#72	130	2	28	63/108	(-)	(-)	(-)
3	HD# 1	340	225	280	24	(-)	1:64(+)	<i>M. tuberculosis</i>
	HD#17	300	185	320	33/162	(-)	1:16(+)	(-)
	HD#25	270	65	3100	49	(-)	1:32(+)	(-)
4	HD# 1	90	145	38	56	(-)	1:1(+)	(-)
	HD#49	NC	13	34	67	(-)	(-)	(-)
5	HD# 3	210	170	1200	8/130	(-)	>1:1024(+)	<i>C. neoformans</i>
	HD#50	130	17	112	32/121	(-)	1:512(+)	(-)

NC: not-checked

나, 치료율이 약 30%이내로 낮으며, 치료도중 약제 내성에 의한 실패율이 높은점, 심각한 불순 의제 작용 등이 5-FC 단독 투여시 치료의 한계를 드러내었다. 그 이후 Utz(1975)와 Bennett(1979) 등은 amphotericin B와 5-FC의 병용치료로 1) 치료율의 향상, 2) 실패율 및 재발율의 감소, 3) 좀더 빠른시간내에 뇌척수액에 멸균(Sterilization of CSF)시킬 수 있고, 4) 신독성 감소 등을 가져올 수 있다고 보고한 바 있다. 따라서 최근에는 amphotericin B와 5-FC의 병용치료가 가장 널리 이용되고 있다. 그러나 이러한 병용요법으로도 약 30%정도에서는 치료의 실패를 보이며, 신독성으로 대표되는 각종의 부작용과 6-8주간의 장기간동안 정맥투여 해야하는 점들이 실제 임상 치료에서 한계를 가지게 되었으며 경우에 따라서는 약물투여를 중단해야 하는 경우도 발생되었다. 따라서 진균에 대해 좀더 특이적으로 작용하며, 치료효과가 좋으면서, 부작용이 적어 임상응용에 부담이 적은 약제의 필요성이 대두되었다.

이러한 기대로 개발된 것이 Azole계의 약물이다. Azole계의 기본적 구조적 단위는 5-membered Azole ring으로 구성되어 있으며 imidazole (clotrimazole, miconazole)은 azole환에 2개의 질소원자를 포함한 것이며, triazole(fluconazole, itraconazole)은 3개의 질소원자를 포함한 것이다. 이들의 작용기전은 진균 세포막(fungal cell membrane)에서 cytochrome p-450 dependent 14- α -demethylase를 방해함으로써 14- α -demethylsterol에서 ergosterol의 생합성을 억제하는 것이다. 특히 이 약제들은 포유류의 효소보다 진균 효소에 친화력을 가진다고 알려져 있다. 이들 약제중 ketoconazole이 1970년대 후반에 도입됨으로써 경구투여가 가능한 최초의 광범위 항진균제라는 의미에서 항진균치료에 전전을 가져왔다. 그러나 ketoconazole은 뇌척수액 내로의 투과율이 낮아 다량을 쓰더라도 뇌척수액 내의 농도가 낮으며, 이에 환자가 견디어내지 못하므로 FDA에서 인정되지 않아 크립토코크스 뇌막염의 치료에는 권장되지 않는다.

또한 triazole계 약물인 itraconazole은 반감기가 17시간으로 ketoconazole에 비해 길다는 장점은 있으나, 지용성이며 단백질결합 정도가 높고(90%), 식사의 상태에 따라 약물의 흡수가 영향을 받는 등 ketoconazole과 성질이 비슷하다. 그에 반해 flu-

conazole은 1) 분자량이 작고 수용성이며 단백질결합 정도가 낮아 (11%) 뇌척수액 내로의 투과가 용이하며, 2) 높은 bioavailability(90%)를 가지며 3) 약물의 흡수가 식사 상태에 따라 좌우되지 않으며, 4) 반감기가 좀더 길고(26시간), 5) volume of distribution: 0.8L/kg며, 7) 약물복용후 약 7일후에 항정상태(steady state)에 이르고, 8) 활성과 약물상태로 주로 소변으로 배설되며, 9) 간수막의 염증의 유무에 관계없이 뇌척수액 및 다른 신체내 구획(compartments)으로의 투과율이 혈중의 60-80%로 투과율이 높다. 약제의 부작용으로 오심, 구토, 위장관계 불편감, 간기능 효소치의 상승, 피부발진, 혈소판 감소, 저칼륨 혈증 등이 알려져 있으나, 약물을 중단해야 할 정도의 심한 부작용은 1-2.8%로 낮다(Alan 등, 1990). 현재까지 amphotericin B 치료에 실패한 경우에서도 효과적이라는 보고(Jones 등, 1989; Tozzi 등, 1989)와 AIDS환자에서 크립토코크스 뇌막염의 예방방지를 위한 유지요법으로는 더욱 효과적이라는 보고도 있으나(Stern 등 1988; Galgiani, 1990), 두 약제의 효과가 비슷하다는 보고(Dismukes 등, 1989)와 amphotericin B가 치료 및 사망률면에서 더욱 우수하다는 보고(Larsen and Leal, 1990)가 있는 등 보고자마다 의견이 엇갈리고 있다. 1990년 FDA에서 제안한 fluconazole의 치료 적용종으로는 1) 구인두 및 식도 칸디다증, 2) 칸디다 감염에 의한 요로 감염, 복막염 등, 3) 크립토코크스 뇌막염 4) HIV 감염 환자의 재발유지 요법이 제시되었다. 본 제자들은 크립토코크스 뇌막염으로 진단된 5예에서 fluconazole 치료를 시도하였으며 이들에게서 fluconazole 치료를 하게 된 것은 중재 3을 제외하고는 발병 이전의 면역상태가 정상이며 비교적 전신상태가 양호하였던 환자들로써 amphotericin B와 5-FC의 병용치료와 fluconazole의 치료중 어느쪽이 확실히 효과적인지 알려지지 않는 상황에서 약물 자체의 신독성을 감수한 amphotericin B와 5-FC의 장기간 정맥투여보다는 fluconazole이 부작용이 적으며 투여가 간편하고 경구투여로 전환할 수 있다는 점들을 고려하여 치료면에서 환자에게 부담이 적은 것으로 생각되었다. 중재 3은 기존에 amphotericin B 치료를 받고 있었던 경우로 약물자체의 부작용으로 약물의 계속 투여가 치료의 제한점이 되었으며, 5-FC와

amphotericin B의 병용치료로 신기능 장애가 발생되어 범혈구 감소증 등 5-FC의 혈액학적 부작용이 더욱 심해질 수 있다는 상황을 고려하게 되었으며 앞에서 언급한대로 amphotericin B 치료 실패후 fluconazole 치료로 호전된 예에 대한 보고가 있어 fluconazole 치료를 시행하였으며 fluconazole 투여 후 초기에는 호전되는 양상을 보였으나 결국은 사망하였으며, 사망후 뇌척수액 배양 결과에서 Mycobacterium tuberculosis가 나와 결핵성 뇌막염과 크립토크코스 뇌막염이 같이 있었던 경우로 판명되었으며 결핵성 뇌막염에 대한 불충분한 치료로 사망한 것으로 생각된다. 또한 증례 5의 경우 감염 정도도 심하고 크립토크코스 항원치도 높았으며 두 차례의 증환자실 치료를 받는 등 어려운 과정을 겪었음에도 불구하고 fluconazole만으로 결국 완치되었다. 임상적으로 fluconazole 투여 후 치료효과와 관경시기는 약 2주정도인 것으로 알려져 있으며, 본 환자들에서도 치료시작 10일 내지 2주 정도에서 임상적 및 뇌척수액 검사소견의 호전을 보였다.

본 저자들은 크립토크코스 뇌막염의 치료에 있어서 전신상태 및 면역체계가 정상이며 뇌척수액 소견 및 크립토크코스 항원치의 결과를 종합하여 뇌막염의 정도가 심하지 않은 경우에서 amphotericin B와 5-FC의 병용치료 대신 fluconazole 치료를 하여 호전을 보인 증례보고를 하면서 향후 좀더 많은 fluconazole의 임상응용 및 나아가서는 amphotericin B와 fluconazole의 치료효과 비교 등 더욱 많은 연구를 기대하는 바이다.

결 론

저자들은 크립토크코스 뇌막염으로 진단된 5예에서 기존의 amphotericin B와 5-FC의 병용치료가 아닌 fluconazole로 치료한 임상경험에 대해 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

Alan MS, John JS, Bertrant K(1990) : *Treatment of Cryptococcal meningitis. Review of Infectious Disease 12, supp. 3 : 338S-348S.*
 Bennett Je, Dismukes W, Duma R, et al(1979) : A

comparison of amphotericin B alone and combined flucytosine in treatment of cryptococcal meningitis. N Eng J Med 301 : 126-131.
 Dismukes W, Cloud G, Thompson S, et al(1989) : *Fluconazole versus amphotericin B therapy of acute cryptococcal meningitis. Program and abstracts of the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p282.*
 Galgiani JN(1990) : *Fluconazole, a new antifungal agent. Ann Int Med, 113 : 177-179.*
 Gold W, Stout HA, Pagano JF, et al(1956) : *Amphotericin A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycetes, New York Antibiotics Annual, Medical Encyclopedia.*
 Jones PD, Marriot D, Speed BR(1989) : *Efficacy of fluconazole in cryptococcal meningitis. Diagn Microbiol Infect Dis 12 : 235S-238S*
 Larsen RA, Leal MAE, Chan LS(1990) : *Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS : A randomized trial Ann Int med, 113 : 183-187*
 Salaki JS, Louria DB, Chmel H(1984) : *Fungal and yeast infections of the central nervous system : a clinical review. Medicine 63 : 108-132*
 Sarosi GA, Parker JD, Doto IL, et al(1969) : *Amphotericin B in cryptococcal meningitis : Long-term results of treatment. Ann Intern Med 71 : 1079-1087.*
 Spickard A, Butler WJ, Andriole V, et al(1963) : *Improved prognosis of cryptococcal meningitis with amphotericin B therapy. Ann Intern Med 58 : 66-83.*
 Stern JJ, hartman BJ, Sharkey P, et al(1988) : *Oral fluconazole therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcus, Experience with 22 patients. Am J Med 85 : 477-480.*
 Tozzi V, Bordi E, galgani S, Leoni GC, Narciso P, Sette P, Visco G(1989) : *Fluconazole treatment of cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med, 87 : 353.*
 Utz Jp, Garriques IL, sande MA, et al(1975) : *Therapy of Cryptococcus with a combination of flucytosine and amphotericin B. J Infect Dis 132 : 368-372.*
 Waterston JA, Gilligan BS(1987) : *Cryptococcal infection of the central nervous system : A ten Year Experience. Clin Exp Neurol 23 : 127-137.*