

## 후천성면역결핍증이 아닌 환자에서 크립토코쿠스 수막염 25예의 임상상

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과, 임상병리학과\*

김신우 · 정숙인 · 김연숙 · 기현균 · 김춘관 · 김성민 · 백경란 · 이남용\* · 송재훈

### Cryptococcal Meningitis in 25 Non-AIDS Patients

Shin-Woo Kim, M.D., Sook-In Jung, M.D., Yeon-Sook Kim, M.D., Hyeon Kyun Ki, M.D.  
Choon-Kwan Kim, M.D., Sungmin Kim, M.D., Kyoung Ran Peck, M.D.  
Nam Yong Lee, M.D.\* and Jae-Hoon Song, M.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Clinical Pathology\*,  
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** Cryptococcal meningitis is an opportunistic infection common among patients with AIDS. Because of the low incidence of cryptococcal meningitis in Korea, there have been insufficient data on the clinical features of cryptococcal meningitis in non-AIDS Korean patients, particularly in patients with liver cirrhosis (LC). We evaluated the clinical manifestations of cryptococcal meningitis in non-AIDS patients admitted at the Samsung Medical Center and assessed the relationship between LC and cryptococcal meningitis.

**Methods :** The medical records of 25 non-AIDS patients with cryptococcal meningitis admitted between May 1995 and March 1999 were reviewed. Cryptococcal meningitis was confirmed by positive culture of CSF or compatible clinical features plus a positive cryptococcal latex test. The mean age of the 25 patients was 55 years and the median duration of follow-up was 95.5 days. Underlying conditions were : use of immunosuppressants (including steroids) (47.8%), LC (34.8%), diabetes mellitus (34.8%), malignancy (17.4%), alcoholism (8.7%), and none (21.7%, five patients).

**Results :** There were no differences in the clinical manifestations between the LC and non-LC groups, with the exception of mental deterioration, which was more frequent in patients with LC than without LC ( $P=0.026$ ). The outcomes were : complete cure in six cases, cure with sequelae in five, and treatment failure in ten. The crude and attributable mortality rates of cryptococcal meningitis were 62.5% (15/24) and 50.0% (12/24), respectively. LC was a significant risk factor for a poor survival rate among patients with cryptococcal meningitis (OR : 3.25, 95% CI, 1.02~10.40) ( $P=0.045$ ).

**Conclusion :** In Korea, liver cirrhosis is an important risk factor for cryptococcal meningitis and an attributable factor for its high mortality. Because it is possible to confuse mental obtundation in cirrhotic patients with that of hepatic encephalopathy, cryptococcal meningitis should be considered in any patients with altered consciousness and liver cirrhosis. (Korean J Infect Dis 31:467~473, 1999).

**Key Words :** Cryptococcal meningitis, Cryptococcosis, Liver cirrhosis

### 서 론

접수 : 1999년 9월 8일, 승인 : 1999년 10월 23일  
교신저자 : 송재훈, 성균관의대 삼성서울병원 내과  
Tel : 02)3410-0320, Fax : 02)3410-0328  
E-mail : jhsong@smc.samsung.co.kr

*Cryptococcus neoformans*(*Torula histolytica*)는 피포성의 효모양(yeastlike) 진균이며 크립토코쿠스 수막염은 후천성면역결핍증(AIDS) 환자와 같이 T-면역세포의 기능장애가 있는

경우에 중요한 위험인자로 알려져 있다<sup>1)</sup>. AIDS 환자에서 미국의 경우 5~10%에서 발생하는 것으로 알려져 있으며<sup>1)</sup> 특히 CD4+ T-면역세포가 200 /  $\mu$ L 이하인 경우에 AIDS와 연관된 가장 중요한 기회감염의 하나이다<sup>2)</sup>. AIDS 환자 외에 위험군으로는 장기이식<sup>3-5)</sup>, 치료용량의 스테로이드나 면역억제제를 투여받은 환자 등이다<sup>6)</sup>. 크립토코쿠스 수막염에 대한 AIDS 환자에서의 임상상에 대한 보고는 많으나<sup>2, 7-10)</sup> 후천성면역결핍증이 아닌(non-AIDS) 환자에서의 보고는 부족한 상태이다<sup>11)</sup>. 간경변증은 일반적으로 크립토코쿠스 수막염의 위험인자로서 잘 알려져 있지는 않다. HIV음성 간경변증 환자에서의 크립토코쿠스증의 보고는 몇 예의 증례 보고가 있는 정도이다<sup>12-16)</sup>. 그러나 non-AIDS 환자 중 간경변증 환자에서 크립토코쿠스 수막염을 본원에서는 종종 경험하였고 그 진단에 있어 임상적 의심이 없이는 간성흔수의 가능성으로 인해 진단이 늦어지는 것을 경험하여 이에 대한 조사를 필요로 하였다. 이에 저자들은 non-AIDS 환자에서 크립토코쿠스 수막염의 임상상과 예후를 분석하고 간경변증과 크립토코쿠스 수막염의 관계성을 알아보고자 하였다.

### 대상 및 방법

1995년 5월 8일부터 1999년 4월 25일까지 환자들의 의무기록과 임상병리 검사실의 전산기록을 후향적으로 조사하였다. 크립토코쿠스 수막염은 크립토코쿠스가 뇌척수액에서 자라거나 임상증상과 함께 뇌척수액에서 크립토코쿠스 항원이 검출된 경우로 하였으며 크립토코쿠스 항원의 검출은 latex agglutination법(Crypto-LA test)[International Biological Labs, Canbury, New Jersey, USA]<sup>17, 18)</sup>으로 시행하였다. 파종성 감염의 정의는 두 곳 이상에서 크립토코쿠스가 증명된 경우로 하였다. 치료효과에 대해서는 임상적 호전과 함께 치료를 끝내기 전 배양이 음성으로 된 경우인 완치와 후유증을 남기고 임상적 호전이 된 경우와 치료실패의 3 경우로 나누었다.

통계적처리 방법으로는 간경변증환자와 간경변증이 없는 환자의 임상양상의 차이에 있어서 불연속 변수에 대해서는  $\chi^2$  test, 연속변수에 대해서는 Mann-Whitney test를 시행하였고 예후에 영향을 미치는 인자와 생존율에 대해서 Cox회귀분석(Cox regression hazard model), Kaplan-Meier test와 log-rank test를 시행하였다.

### 결과

크립토코쿠스 수막염 환자는 총 25명이었으며 남여비는 12/13이었다. 평균연령은 55세였고 평균 추적기간은 240일, 추적기간의 중앙값은 95.5일이었다. 환자들 중 본원에서 처음 진단을 받은 경우가 21예였으며 타 병원에서 진단 후 전원되어 온 경우가 4예였다. 크립토코쿠스 수막염으로 진단된 96%에서 뇌척수액소견에서 크립토코쿠스 항원이 양성이었으며 크립토코쿠스 항원이 뇌척수액에서 나오지 않은 1예는 뇌척수액에서 India ink 염색에서 양성과 혈액배양에서 *Cryptococcus neoformans*가 자랐다. 뇌척수액에서 배양양성은

Table 1. General Characteristics of the Patients

Baseline characteristics	
Total cases (male : female)	25 cases (12 : 13)
Age	54.6 $\pm$ 15.3 (17~84)
Mean duration of follow-up	240 days (2~981 days)
Median duration of follow-up	95.5 days
Diagnosed at SMC/referred	21/4
Diagnosis of cryptococcosis	
Cryptococcal antigen (+) at initial diagnosis	95% (18/20)
Cryptococcal antigen (+) in the hospital days	96% (24/25)
Culture positive in CSF	82% (18/22)
India ink positive in CSF	61% (11/18)
Culture positive in blood	24% (6/25)

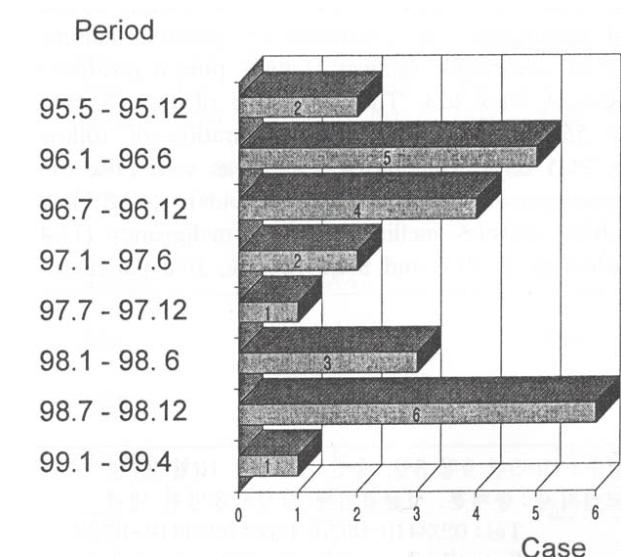


Figure 1. Frequency of cryptococcal meningitis in time sequences.

82%에서, India ink 염색 양성은 61%였다. 혈액배양에서 양성은 24%였으며 파종성 감염은 2예에서 있었고 각각 슬관절과 피하조직에서 크립토코쿠스가 증명되었다(Table 1). 조사기간동안 1년에 약 6.25예를 경험하였고 시간에 따른 특이한 변화의 양상은 관찰되지 않았다(Figure 1). 환자들의 뇌척수액 소견으로 백혈구는 평균 162 (95% CI, 90~233) / $\mu$ L였으며, 당은 평균 43 (95% CI, 28~56) mg/dL, protein은 평균 196 (95% CI, 133~259) mg/dL이었다(Table 2). 환자들의 임상적 증상과 증후로는 두통, 열, 수막자극증상, 의식장애 등이 68%에서 있었으며, 그 다음으로는 구토, 시야장애 순이었다(Table 3). 환자들의 기저질환으로는 스테로이드를 포함한 면역억제제를 복용하고 있는 환자(47.8%), 간경변증(34.8%),

**Table 2. CSF Findings in the Patients**

Variables	Mean (95% CI)	Minimum	Maximum
WBC (/ $\mu$ L)	162 ( 90~233)	0	680
Glucose (mg/dL)	43 ( 28~ 56)	2	130
Protein (mg/dL)	196 (133~259)	43	653

**Table 3. Clinical Features of the Patients**

Symptoms and signs	Count (%)
Headache	17 (68%)
Fever	17 (68%)
Meningeal irritation sign	17 (68%)
Decreased mentation	17 (68%)
Vomiting	17 (68%)
Visual disturbance	9 (36%)
Papilledema	8 (32%)
Speech disturbance	5 (20%)
Seizure	4 (16%)
Hearing impairment	3 (12%)

**Table 4. Underlying Diseases or Conditions of the Patients**

Underlying conditions	Count (%)
Use of immunosuppressant	11 (47.8%)
steroid	8 (34.8%)
other immunosuppressant	3 (13.0%)
Liver cirrhosis	8 (34.8%)
Diabetes mellitus	8 (34.8%)
None	5 (21.7%)
Malignancy	4 (17.4%)
hematologic	2 ( 8.7%)
nonhematologic	2 ( 8.7%)
Alcoholic	2 ( 8.7%)
Cerebrovascular accident	2 ( 8.7%)

당뇨병(34.8%) 등이 많았다(Table 4). 크립토코쿠스 수막염의 영상소견으로는 비특이적 연수막의 조영증강(leptomeningeal enhancement)이 7예, 정상소견이 6예, 다발성 국소음영의 증가 6예 순이었다(Table 5). 환자의 치료에 사용된 치료약제로는 amphotericin B와 flucytosine의 병합요법에 이은 fluconazole로 치료한 군이 15예, amphotericin B 단독요법에 이은 fluconazole 치료가 5예, amphotericin B 단독요법에서 치료 중단된 경우가 4예였다. 또한 환자의 초기증상과 처음 치료 까지 기간의 중앙값은 24.5일이었다. 항진균치료 후 그 치료 반응은 완전치료가 28.6%, 후유증을 남기고 좋아진 경우가 23.8%, 치료실패가 47.6%였다(Table 6).

크립토코쿠스 수막염을 가진 환자 중 간경변증이 있던 환자의 경우 간경변증의 원인으로 B형 간염 바이러스에 의한 경우가 6예였으며 알코올성 간경변증이 2예였다. 8명의 간경변환자의 간기능은 알부민이 2.7 (95% CI, 2.29~3.24) mg/dL, 빌리루빈 3.8 (95% CI, 0.68~6.68) mg/dL, PT 54.5 (95% CI, 34~74)%로 Child-Pugh 분류에서 A가 3예, C가 5예였다. 간경변증의 유무에 따른 임상양상의 차이는 간경변증을 가진 환자에서 의식저하의 소견이 더 있었고 ( $P=0.026$ ) 다른 증상이나 증후 및 뇌척수액검사소견 등에서는 의미 있는 차이가 없었다(Table 7). Non-AIDS 환자에서 크립토코쿠스 수막염의 전체사망률은 62.5% (15/24) 였으며, 귀속사망률은 50% (12/24)였다. 또한 간경변증 환자의 경우는 8명중 7명이 사망하여 87.5%였다. Kaplan Meier법에 의

**Table 5. Brain MR Findings of Cryptococcal Meningitis**

MR findings	Count (%)
Leptomeningeal enhancement	7 (33.3%)
Normal	4 (19.0%)
Multiple patch lesions	4 (19.0%)
Dilated ventricle	2 ( 9.5%)
Single lesion	2 ( 9.5%)
Brain edema	2 ( 9.5%)
Papilledema	2 ( 9.5%)

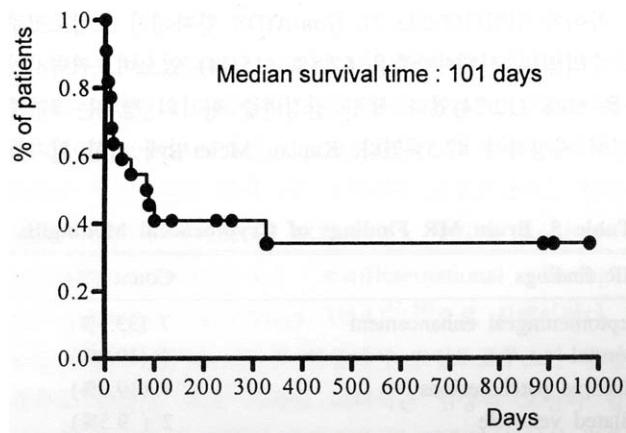
**Table 6. Outcome of Cryptococcal Meningitis to Antifungal Treatment**

Response of patients	Count (%)
Complete cure	6 (28.6%)
Cure with sequelae	5 (23.8%)
Treatment failure	10 (47.6%)
Total	21
Not evaluable	4

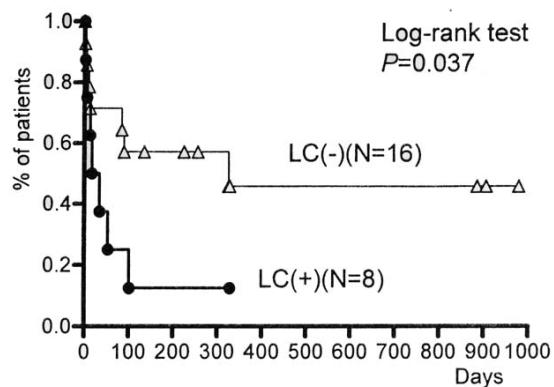
**Table 7. Comparison of Clinical Features of Cryptococcal Meningitis with or without Liver Cirrhosis**

Selected clinical features	with LC	without LC	P value*
Change of mental status	8/8 (100%)	9/17 (53%)	0.026
Normal	0	7	
Drowsy	6	7	
Stupor	1	1	
Coma	1	2	
Fever	11/17 (65%)	6/8 (75%)	1.0
Fungemia	4/17 (26%)	2/8 (25%)	1.0
Age	56 (95% CI 47~65)	51 (95% CI 41~60)	0.35
WBC	164 (initial CSF) (95% CI 59~269)	160 (95% CI 60~261)	0.45
Glucose	33 (initial CSF) (95% CI 13~52)	48 (95% CI 28~67)	0.27
Protein	236 (initial CSF) (95% CI 143~330)	176 (95% CI 90~263)	0.09

\*P values were derived from  $\chi^2$  test or Mann-Whitney test

**Figure 2. Survival curve of cryptococcal meningitis in non-AIDS patients.**

한 환자들의 중앙생존값(median survival time)은 101일이었고(Figure 2), 생명표(life table)에 의한 4주째 생존율은 61%, 12주째 생존율은 48%였다. 간경변증 유무에 따른 생존에의 log rank test에서 P 값 0.037로 간경변증이 있는 군과 없는 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Figure 3). Cox회귀분석에서는 간경변증이 있는 환자에서의 상대위험도가 3.25 (95% CI, 1.02~10.40) ( $P=0.045$ )였다.

**Figure 3. Survival curves of patients with and without liver cirrhosis in cryptococcal meningitis. \*LC : Liver cirrhosis**

## 고 칠

저자들은 AIDS 환자가 아직은 흔하지 않은 우리나라에서 non-AIDS 환자에서 생긴 크립토코쿠스 수막염의 임상상과 예후를 조사하였다. 또한 간경변증 유무에 따른 크립토코쿠스 수막염의 임상상의 차이를 비교하였다.

본 연구에서 관찰된 임상증상과 증후에서는 기존의 AIDS 환자에서의 보고와 큰 차이를 보이지는 않았다. 크립토코쿠스 수막염의 진단에는 크립토코쿠스 항원(polysaccharide capsular antigen)검사가<sup>17, 18, 20)</sup> 임상적으로 가장 유용한 것으로 알려져 있으며 본 연구에서도 95%의 환자에서 양성소견을 보여 가장 진단적 가치가 있는 검사로 생각된다. *Cryptococcus neoformans*에 의한 크립토코쿠스 수막염은 AIDS, 치료 용량의 스테로이드의 투여, 장기이식 후 투여하는 면역억제제(예, cyclosporine A)의 투여와 같이 T-면역세포의 기능장애가 있는 경우에 위험인자로 알려져 있다<sup>1, 21)</sup>. 그 외에 호지킨씨병과 같은 림프계 종양과 유육종증과<sup>6)</sup> 같은 연관 질환도 알려져 있다. 당뇨병의 경우 위험인자로서의 연관성을 위해서 기술한 질환들보다는 적으나 비특이적 면역저하와 연관하여 보고되고 있고 또한 아무런 위험인자를 발견할 수 없는 크립토코쿠스 수막염도 잘 알려져 있다<sup>6)</sup>. 그러나 본 연구에서 기저 질환으로 8예에서 보인 간경변증은 크립토코쿠스 수막염의 위험인자로 흔히 인식되고 있지는 않다. HIV 음성 간경변증환자에서 크립토코쿠스증에 대한 문헌 보고는 Mabee 등이 서서히 진행하는 크립토코쿠스 복막염으로 발생하여 과종성 크립토코쿠스증으로 사망한 환자 2예를 보고하면서 간경변증 환자에서 크립토코쿠스증에 대한 가능성을 고려할 것을 제시한 바 있고<sup>12)</sup>, Sort 등이 C형 간염바이러스에

의한 간경변환자에서 농흉으로 발현되어 fluconazole로 치료한 후 좋아진 예<sup>13)</sup>가 있다. 크립토코쿠스 수막염의 형태로 나타난 보고는 Artu 등이 알코올성 간경변환자에서 열이 없이 의식저하와 수막자극증상으로 나타난 크립토코쿠스 수막염 1예<sup>22)</sup>, Fortun 등이 간경변증환자에서 amphotericin B에 대한 부작용으로 liposomal amphotericin B를 사용한 보고<sup>15)</sup>, Lee 등이 경막하 삼출액이 동반된 보고<sup>16)</sup> 정도가 있는 상태이다. 본 연구에서는 간경변증이 34.8%의 환자에서 있어 그 발생에 중요한 위험인자의 하나로 보이고 또한 생존에 있어 간경변증 유무에 따른 log rank test와 Cox 회귀분석에서 통계적 차이를 보여 예후에서도 위험인자로 생각된다. 간경변증환자에서 의식저하의 소견이 있을 때 가장 흔히 간성혼수를 먼저 고려 할 수 있으며 열의 동반도 복막염 등의 다른 감염을 찾는 것이 우선이므로 흔히 뇌수막염의 가능성이 간과되는 경향이다. 본 연구의 환자들에서도 간성혼수의 치료에도 불구하고 의식상태가 좋아지지 않은 상태에서 의식저하의 원인을 찾는 일환으로 뇌척수액 검사에서 크립토코쿠스 항원검사와 진균배양검사를 통해 진단되어 치료가 시작되었다. 환자들의 의식상태가 크립토코쿠스 수막염 만으로 해석해야 할지, 간성혼수의 동반이 있었을지는 판단하기 어려우나 간성혼수 만으로 치료하다가 교정이 가능한 감염질환을 놓치는 일이 없어야겠다. 본 연구에서 크립토코쿠스 수막염 환자 중 간경변증환자가 많고 예후가 나빴던 이유로 우리나라에서 B형 간염 바이러스의 유병률이 높고 간경변증을 앓는 사람이 많은 이유와 함께 간경변환자에서 비특이적 면역 저하뿐 아니라 말초혈액에서 CD3+와 CD4+ T면역세포의 점진적 감소가 간경변의 진행과 동반되는 것이<sup>23)</sup> 관계될 수 있겠다.

환자의 치료에 있어서는 일반적으로 amphotericin B와 flucytosine의 병합요법에 이은 fluconazole 치료를 부작용으로 인해 flucytosine을 쓰지 못하는 경우 외에는 실시하는 경향이었다. 크립토코쿠스 수막염의 예후는 기존의 외국보고에서는 약 30%에서 치료에 실패하며, AIDS 환자에서 유지요법을 받지 않는 경우 재발로 인해 치료 실패가 40~50% 정도로 높고<sup>26)</sup>, non-AIDS 환자에서는 10~25% 정도에서 실패하는 것으로 보고하고 있다<sup>6, 11, 23, 27)</sup>. 본 연구에서의 귀속 사망률이 50%에 이르는 것은 한국에서 보고된 예가 없어 비교하기는 어려우나 간경변증환자에서 8명중 7명(87.5%)이 사망한 것이 부분적으로 기여하였으리라 생각된다. 예후인자에 대한 Cox 회귀분석모델을 이용한 외국의 보고에서 60세 이상, 악성종양, 첫 진단시 의식상태와 치료실패 등이 non-AIDS 환자 83명의 후향적 조사에서 제시된 바 있다<sup>11)</sup>. 본

연구에서는 Cox 회귀분석에서 간경변증을 가진 경우의 상대 위험도가 3.26이었고 간경변증의 유무에 대한 Kaplan-Meier test와 log-rank test에서 간경변증을 가진 경우 예후가 의미 있게 나빴다. 혈액배양양성은 일반적으로 좀더 광범위의 감염을 시사한다고 한다. 그러나 본원에서의 경험에서 진균혈증의 유무가 사망에 영향을 미치는 것으로 나타나지 않았다. 파종성 감염의 경우는 2예로 통계적 비교는 하기 어려웠으나 2예에서 사망하였다. 그 외 다른 임상 양상들도 통계적 의미를 가지지는 못했다.

## 요 약

**목 적 :** 크립토코쿠스 수막염은 AIDS 환자에서 중요한 기회감염의 하나이다. 그러나 non-AIDS 환자에서는 그 발생빈도가 낮아 임상상에 대한 보고가 충분하지 못하고 특히 간경변증 환자에서는 더욱 드문 상황이다. 저자들은 삼성서울병원에서 경험한 non-AIDS 환자에서의 크립토코쿠스 수막염의 임상상을 조사하고 간경변증과 크립토코쿠스 수막염과의 관계를 알아보고자 하였다.

**방 법 :** 1995년 5월부터 99년 3월까지 본원에 내원한 크립토코쿠스 수막염 환자 25예의 의무기록과 임상병리 검사실의 전산기록을 후향적으로 조사하였다.

**결 과 :** 환자는 총 25명이었으며 평균연령은 55세였다. 추적기간의 중앙값은 95.5일이었다. 뇌척수액에서 크립토코쿠스 항원검사 양성인 경우는 95% (18/20)였으며 뇌척수액 배양 검사 양성인 경우는 82% (18/22)였다. 뇌척수액 India Ink 염색에서 양성은 61% (11/18)였으며 혈액배양검사에서 양성인 경우는 6예로 24%였다. 뇌척수액과 혈액 외에서도 크립토코쿠스가 발견된 파종성 감염환자는 관절과 피하조직에서 각각 1예가 있었다. 기저질환으로는 부신피질호르몬을 포함한 면역억제제의 사용(47.8%), 간경변증(34.8%), 당뇨병(34.8%), 악성종양(17.4%)과 만성알코올중독(8.7%) 등이 였으며 기저질환이 없었던 환자도 5명(21.7%)이었다. 주된 치료는 amphotericin B와 flucytosine의 병합요법에 이은 fluconazole에 의한 유지요법 이었다(15예). 임상양상에서 간경변증이 있는 군에서 의식저하가 더 흔하였으나( $P=0.026$ ) 다른 임상양상이나 검사소견에서 의미 있는 차이는 없었다. 항진균 치료에 대한 치료반응은 6명에서 완전치유, 5명에서 후유증을 남기고 호전되었으며 치료실패는 10명에서 있었다. 전 환자에서의 전체사망율과 귀속사망율은 각각 62.5% (15/24)와 50.0% (12/24)였으며 간경변증환자에서의 귀속사망율은 87.5% (7/8)였다. 간경변증은 크립토코쿠스 수막염의 의미 있는

위험인자 였다(OR : 3.25, 95% CI 1.02~10.40) ( $P=0.045$ ).

**결 론 :** 간경변증은 크립토코쿠스 수막염의 한 가지 중요한 발생과 사망에 있어서의 위험인자로 생각된다. 간경변환자에서 의식저하가 있는 경우 수막자극증상, 열, 두통 등의 임상적 증상의 유무에 대한 세심한 관심과 필요시 요추천자를 통한 크립토코쿠스 항원검사 및 진균배양검사를 통해 크립토코쿠스 수막염의 가능성을 배제하는 것이 필요하다고 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Levitz SM : *The ecology of Cryptococcus neoformans and the epidemiology of cryptococcosis*. Rev Infect Dis 13: 1163-1169, 1991
- 2) Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, et al. : A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. N Engl J Med 326:793-798, 1992
- 3) Bach MC, Sahyoun A, Adler JL, Schlesinger RM, Breman J, Madras P, et al. : High incidence of fungus infections in renal transplantation patients treated with antilymphocyte and conventional immunosuppression. Transplant Proc 5:549-553, 1973
- 4) Jabbour N, Reyes J, Kusne S, Martin M, Fung J : Cryptococcal meningitis after liver transplantation. Transplantation 61:146-149, 1996
- 5) Schroter GP, Hoelscher M, Putnam CW, Porter KA, Starzl TE : Fungus infections after liver transplantation. Ann Surg 186:115-122, 1977
- 6) Diamond RD, Bennett JE : Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. Ann Intern Med 80:176-181, 1974
- 7) Chuck SL, Sande MA : Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 321:794-799, 1989
- 8) Clark RA, Greer D, Atkinson W, Valainis GT, Hyslop N : Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis 12:768-777, 1990
- 9) Pettoello-Mantovani M, Casadevall A, Smarnwawong P, Goldstein H : Enhancement of HIV type 1 infectivity in vitro by capsular polysaccharide of *Cryptococcus neoformans* and *Haemophilus influenzae*. AIDS Res Hum Retroviruses 10:1079-1087, 1994
- 10) Chomicki J : Coexistence of pulmonary tuberculosis with pulmonary and meningeal cryptococcosis. Report of a case. Dis Chest 50:214-216, 1966
- 11) Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiere O, Letenneur L : Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients : retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. Clin Infect Dis 22 Suppl 2:S154-160, 1996
- 12) Mabee CL, Mabee SW, Kirkpatrick RB, Koletar SL : Cirrhosis : A risk factor for cryptococcal peritonitis. Am J Gastroenterol 90:2042-2045, 1995
- 13) Sort P, Morales M, Gomez J, Pares A, Rodes J : Pleural empyema caused by *Cryptococcus neoformans* in a patient with liver cirrhosis. Gastroenterol Hepatol 19: 302-304, 1996
- 14) Artru P, Schleinitz N, Gauzere BA, Artru S, Paganin F, Roblin X : Cryptococcal meningitis associated with alcoholic cirrhosis. Gastroenterol Clin Biol 21:78-81, 1997
- 15) Fortun J, Pereira E, Martin de Argila C, Gil-Grandes L : Efficacy of liposomal amphotericin in the treatment of cryptococcal meningitis in a cirrhotic patient with intolerance to conventional amphotericin (letter). Med Clin (Barc) 101:198-199, 1993
- 16) Lee YT, Leung NW, Kay R, Ng HK : Subdural effusion in chronic cryptococcal meningitis in a cirrhotic patient. Int J Clin Pract 51:254-255, 1997
- 17) Coovadia YM, Solwa Z : Sensitivity and specificity of a latex agglutination test for detection of cryptococcal antigen in meningitis. S Afr Med J 71:510-512, 1987
- 18) Kauffman CA, Bergman AG, Severance PJ, McClatchey KD : Detection of cryptococcal antigen. Comparison of two latex agglutination tests. Am J Clin Pathol 75:106-109, 1981
- 19) Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W : Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 24:269-276, 1989
- 20) 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
- 21) Ramirez JA, Srinath L, Ahkee S, Huang AK, Raff MJ : HIV-negative "AIDS" in Kentucky : A case of idiopathic CD4+ lymphopenia and cryptococcal meningitis. South Med J 87:751-752, 1994
- 22) Artru P, Schleinitz N, Gauzere BA, Artru S, Paganin F, Roblin X : Neuromeningeal cryptococcosis and alcoholic cirrhosis. Gastroenterol Clin Biol 21:78-81,

1997

- 23) Lombardo L, Capaldi A, Poccardi G, Vineis P : *Peripheral blood CD3 and CD4 T-lymphocyte reduction correlates with severity of liver cirrhosis.* Int J Clin Lab Res 25:153-156, 1995
- 24) Francis P, Walsh TJ : *Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients : New insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy.* Clin Infect Dis 15:1003-1018, 1992
- 25) Armstrong D : *Treatment of opportunistic fungal infections.* Clin Infect Dis 16:1-7, 1993
- 26) Sugar AM, Stern JJ, Dupont B : *Overview: treatment of cryptococcal meningitis.* Rev Infect Dis 12 Suppl 3: S338-S348, 1990
- 27) Hay RJ, Mackenzie DW, Campbell CK, Philpot CM : *Cryptococcosis in the United Kingdom and the Irish Republic : An analysis of 69 cases.* J Infect 2:13-22, 1980