大 韓 神 經 科 學 會 誌
Vol. 13, No. 2, June, 1995

— 원 저 —

크립토코크스 뇌막염의 임상특징에 관한 연구
— 38예의 진단 및 치료를 중심으로 —

연세대학교 의과대학 신경과학교실 · 아주대학교 의과대학 신경과학교실*

김정연 · 이준홍 · 석승한 · 허 균*

—Abstract—

A Study of Clinical Characteristics of Cryptococcal Meningitis
— Diagnosis and Treatment in 38 cases —

Jeong Yeon Kim, M.D., Joon Hong Lee, 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**

A clinical analysis was carried out in 38 patients with cryptococcal meningitis who were admitted at Severance hospital from January 1983 to June 1993. Age of patients ranged from 3 to 72 years (mean 37.5). The number of patients with underlying disease were 19(50%), which are equal to the number of patients without associated disease.

The major presenting symptoms were headache in 36 patients(95%), fever in 26 patients(68%), nausea and vomiting in 20 patients(53%) in that order. The brain imaging findings were abnormal in 21 patients(57%). The antifungal therapy was done; amphotericin B only in 3 patients; amphotericin B and flucytocine in 23 patients; fluconazole only in 5 patients. The therapeutic responses were good in 19 patients(50%). The patients with favorable outcome were younger less having focal deficit, seizure, or associated disease.

서 론

크립토코크스 뇌막염은 Cryptococcus neoformans라는 효모양 진균의 감염에 의해 발생되는 뇌수막의 염증질환으로 amphotericin B가 개발되어 치료에 이용(Gold등, 1956)되기 전까지 감염환자의 대다수가 사망하는 질환이었다(Waterson과 Gilligan,

1987). Amphotericin B와 더불어 flucytosine(5-FC)이 치료제로 이용되면서 치료에 많은 발전을 가져오게 되었다. 크립토코크스 뇌막염은 다른 종류의 진균감염과 다르게 기회감염의 원인일 뿐 아니라 면역체계가 정상인 사람에서도 발생되며 최근들어 특히 장기이식후 면역억제제의 사용증가와 후천성 면역 결핍증 환자의 증가에 따라 이들에서 크립토코크스 뇌막염의 발생이 보고되고 있다. 또 진단에 있어서도 과거에는 뇌척수액에서 india ink 검사와 진균배양 검사에 의존하여 검사 결과가 나오기까지 오랜시간이 걸리고 검출율이 낮아(Bernard등, 1980) 치료가 지연되는 등의 문제점이 있었다. 최근 latex agglutination에 의한 cryptococcal antigen 검사가 개발되어 양성율이 높아지게 되었다. 최등(1984)과 오등(1986)이 과거에 크립토코크스 감염증에 대해 보고한 바가 있으나 본 저자등은 크립토코크스 뇌막염의 증상, 진단과 치료에 관한 임상양상의 파악 및 예후에 영향을 줄수 있는 요인을 분석해 보고자 본연구를 시행하게 되었다.

연구대상 및 방법

연구 대상은 1982년부터 1993년 6월까지 세브란스 병원에 입원하여 크립토코크스 뇌막염으로 진단 받은 38명의 환자를 대상으로 하였다. 크립토코크스 뇌막염의 진단에는 뇌척수액의 이상소견(임파구성 염증세포증가, 단백증가, 당의 감소), 뇌척수액에서 india ink, cryptococcal antigen 양성, 진균배양 검사, 뇌전산화 단층 촬영및 뇌자기공명 영상등을 이용하였으며 기타 동반된 질병이 의심될때는 이에 따른 검사를 시행하였다. 38예 전예에서 치료전 척수액 검사를 실시하였으며 32예에서 cryptococcal antigen 검사를 시행하였고 amphotericin B, 5-FC 또는 fluconazole을 투여하면서 1-2주 간격으로 재검사를 실시하였다. 치료결과에 대한 판정은 계속적인 치료의 필요성이 없거나 합병증 없이 임상적으로 그리고 뇌척수액 검사상 호전을 보인 경우를 good, 치료가 전혀 안되었거나 사망했던 경우는 poor로 하였다.

결 과

1. 발생률

총 38예중 24예(63%)가 본원에서 cryptococcal antigen검사가 시행된 이후인 1990년 이후에 발생되었고 나머지 14예(37%)가 이전 8년동안 발생되었다.

2. 연령 및 성별분포

대상환자 38예중 남자가 21명, 여자 17명으로 남자가 많았고 연령별로는 3세에서 72세까지 넓게 분포되어 있었다(평균 38세) (Table 1).

3. 동반된 질병 및 기존의 면역 상태

크립토코크스 뇌막염 발병이전에 특이한 과거력이 없거나 면역상태가 정상이었던 경우가 19예(50%)였으며 기존의 질환으로 면역 상태가 저하되어 있거나 다른 질병을 앓고 있는 경우가 19예(50%)였다. 이중 각종 질병으로 장기간의 면역 억제제를 사용하는 환자가 9예로 제일 많았으며, 후천성 면역 결핍증 환자가 2예, 폐결핵이 2예 있었다(Table 2).

4. 입원당시의 증상

입원당시의 환자의 주증상으로는 두통이 36예(95%), 발열이 26예(68%), 오심과 구토가 20예

Table 1. Age and sex distribution

Age	M	F	Total
0 - 14	1	1	2
15 - 29	2	4	6
30 - 44	6	4	10
45 - 59	6	5	11
60 -	6	3	9
Total	21	17	38

Table 2. Associated diseases

Associated diseases	No. of patients
Longterm steroid therapy renal allograft/SLE hemolytic anemia/nephrotic syndrome	9
Infectious disease tuberculosis/AIDS	4
Malignancy or hematologic disease lung cancer/AML/aplastic anemia	3
Others liver cirrhosis/DM	4

SLE : systemic lupus erythematosus, AIDS : acquired immune deficiency syndrome, AML : acute myelocytic leukemia, DM : diabetes mellitus

(53%)의 순으로 많았고, 그 이외에 의식장애, 경련, 복시등이 있었다(Table 3).

5. 진단까지의 경과 시간

병원에 입원후부터 진단이 될때까지의 경과 시간은 1일에서 30일 사이로 10일 이내에 진단된 경우가 25예(66%)였고 10일 이상 경과 되어 진단된 경우가 13예(34%)였다. 이기간을 cryptococcal antigen검사 시행 이전과 이후로 나누어 비교해보면 cryptococcal antigen검사 시행 이전에 1-3일 이내에 진단되었던 경우가 3/16예(17%)인데 반해, cryptococcal antigen 검사 시행 이후에는 10/22예(45%)로 증가되었다(Table 4).

6. 입원당시의 뇌척수액 검사 결과

38예 전례에서 뇌척수액 검사를 시행하였으며 백혈구 수치는 0-829/mm^3 까지 다양하였고 대부분 임파성 백혈구였다. 단백은 22-1300mg% 까지의 분포를 보였다. india ink 검사에서는 실시한 35예 중 26예(74%)에서 양성으로 나타났고 진균배양검사에서는 실시한 32예 중 25예(78%)에서 양성이었다(Table 5). Cryptococcal antigen양성인 22명중 india ink 양성인 경우는 12명(55%)이었고, 진균배양검사 양성인 경우는 14명(64%)이었다. Cryptococcal antigen titer는 10명의 환자에서 시행하였고 titer는 1:1부터 1:8192까지의 분포를 보였다. 이들중 7명의 환자에서 완치를 보였는데 이환자들의 antigen titer는 1:1부터 1:8192까지의 분포를 보였고, poor out come을 보였던 3명의 환자에서의 antigen titer는 1:32부터 1:512까지의 분포였다.

7. 방사선학적 소견

총 31예에서 뇌전산화 단층 촬영을 시행하였고 이중 55%인 17예에서는 비정상 소견을 보였고, 6예에서 뇌 자기공명 영상을 시행하였는데 이중 4예에서 비정상 소견을 보였다(Table 6).

8. 치료와 결과

총 38예 중 37예에서 내과적 치료를 시행하였으며 5예에서는 수술적 치료로ventriculo-peritoneal shunt(4 patients), extraventricular drainage(1 patient)가 시행되었다. 가장 많이 시행한 약물요법은 amphotericin B와 5-FC의 병용 치료였다(22예). 그 외에 fluconazole만으로 치료한 경우가 5예, amphotericin B, 5-FC 및 fluconazole의 병용 치료를 시행한 경우가 6예, amphotericin B만으로 치료한 예가 3예있었다. 치료를 시행한 37예중 19예(50%)에서 완전 치료 되었으며 나머지에서 19예중 10예가 사망하였으며 7예는 가망없이 자의퇴원하였다. 이중 ampho-

Table 3. Presenting symptoms

Symptoms	No. of patients(%)
Headache	36(95%)
Fever	26(68%)
Nausea/vomiting	20(53%)
Mental status changes	19(50%)
Others	10(26%)
focal neurologic deficit	6
convulsion	4

Table 4. Duration of illness until diagnosis

Duration(days)	No. of patients(%)
1 - 3	13(34%)
4 - 9	12(32%)
>10	13(34%)

Table 5. Initial CSF findings on admission

CSF findings	No. of patients
WBC (/mm^3)	
0-10	7
10-100	14
>100	17
Protein (mg%)	
0-50	6
50-100	10
>100	22
India ink prep.	
+	26
-	9
ND	3
Cryptococcal antigen	
+	22
-	0
ND	16
Fungus culture	
+	25
-	7
ND	6

ND : not done

Table 6. Neuroimaging findings*

Neuroimaging study	Findings	No. of patients
Brain CT		
	Normal	14
	Abnormal	17
	hydrocephalus (12)	
	meningeal inflammatory change/granuloma/cerebritis/brain swelling/inflammation on basal cistern	
Brain MRI		
	Normal	2
	Abnormal	4
	hydrocephalus/ multiple microabscess/gyral enhancement/ multiple hemorrhagic foci	

* not done neuroimaging study in 1 case

Table 7. Treatment and Outcome

Treatment modality	Outcome	
	Good	Poor
Amphotericin B only	1	3
Ampho-B + 5-FC	11	11
Fluconazole only	4	1
Ampho-B + 5-FC + fluconazole	3	3
Total	19	18

Table 8. Clinical characteristics and Outcome

Clinical characteristics		Outcome	
		Good	Poor
Age(years)		3-69	25-72
	Mean	36	49
	Median	43	52
Sex	Female	8	9
	Male	11	10
Associated disease	-	12	7
	+	7	12
증세 발현부터 치료까지의 기간(일)		5-144	3-102
	Mean	75	53
	Median	34	19
Focal deficit or seizure	+	2	8
	-	17	11
India ink	+	11	15
	-	7	3
	ND	1	1
Culture	+	13	14
	-	3	1
	ND	3	4

ND : not done

tericin B만으로 치료한 4예의 환자들중 3예에서 치료에 대한 반응이 좋지 않았으며, fluconazole만으로 치료한 5예중 4예에서 완전 치유를 보였다(Table 7).

9. 예후에 따른 임상양상의 비교

치료후 예후가 좋았던 군의 환자들에서 예후가 좋지 않았던 군에 비해 평균 발생 나이가 적었으며, 동반된 질환을 가진 경우가 적었고, 국소 신경학적 이상 소견이나 간질을 보였던 경우도 적었다. 두 군간에 성비, india ink 및 진균 배양 양성 유무는 큰차이가 없어 보였으나, 예후가 좋았던 환자들에서 india ink와 진균 배양에서 음성인 경우가 더 많았다(Table 8).

고 안

크립토코크스 뇌막염은 효모양 진균인 Cryptococcus neoformans에의해 발생되는 질환으로 Hansemann등(1905)이 뇌막염으로 사망한 환자에서 처음으로 이 균을 발견한 이후 전세계적으로 수많은 예가 보고되고 있다. 감염경로는 호흡기를 통해 들어온 후 혈행성으로 전파되어 중추신경계감염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 대부분의 진균감염은 기회감염으로 생기는데 반해 크립토코크스 뇌막염은 기회감염뿐 아니라 기존에 질병의 과거력이 없고 정상 면역체계를 가진 환자에서도 발생된다(Salaki등, 1984)는 점이 특이하며, 특히 최근에는 신장이식, 후천성 면역 결핍증, 면역 억제제 사용 증가등의 이유로 발생 빈도가 늘어가고 있다. 본원에서 뇌막염의 발생빈도의 추세를 보면 결핵성 뇌막염은 감소추세에 있는 반면, 크립토

코크스 뇌막염은 증가추세를 보이고 있다. 임상양상을 살펴보면 모든연령에서 발생될수 있으며 남녀간에 발생빈도에 있어서도 차이를 보이지 않는다. 대개 아급성 내지 만성의 임상경과를 취하면서 두통, 오심과 구토, 고열등의 증상을 보이며 종종 경련, 국소적 신경이상, 의식 장애등을 보이기도 한다(Salaki등, 1984). 중추신경계 감염은 4가지 형태를 취하게 되는데 뇌막염(Meningitis), 뇌염(meningoencephalitis), 농양(abscess), 육아종(granuloma)형성 등이며, 특히 뇌막염의 형태로 나타나는 경우에는 임상양상 및 뇌척수액 소견상 유사한 점이 많은 결핵성 뇌막염과의 감별이 어려울 때가 있고 심지어는 두가지가 동시에 감염된 경우도 있다. 본연구에서도 1예에서 크립토코크스 뇌막염으로 치료받던중 치료에 잘 반응을 보이지 않고 결국은 사망한 예에서 배양결과 결핵균이 검출된 예도 있었다.

따라서 정확한 치료를 위하여 정확한 진단이 필수적이라 하겠는데, 크립토코크스 뇌막염의 진단에는 1) 임상양상, 2) 뇌척수액 소견, 3) india ink검사, 4) 진균 배양, 5) cryptococcal antigen, 6) 뇌 전산화 단층 촬영 및 자기공명 영상등의 방사선학적 검사등이 이용될수 있다. 뇌척수액 검사에서는 대부분 임파구성 백혈구의 증가, 단백증가, 그리고 당분 감소 등의 소견을 볼수있다. 따라서 위와 유사한 양상을 보이는 다른 아급성 뇌막염, 특히 결핵성 뇌막염과의 감별이 꼭 필요하다. 결핵성 뇌막염은 발열이 보다 흔하고, 폐에 결핵 병소가 있다는 점 및 항이뇨호르몬의 이상분비로 인한 저나트륨혈증 등이 좀더 흔하다는 점이 간접적으로 구별할수 있는 소견이라고 하나(Adams, 1985) 이런 소견만으로는 불충분하다. India ink검사는 진균의 피막을 직접 관찰 할수 있는 검사로써 신속하다는 점에서 널리 시행되고 있으나 양성률이 약 50% 내외로 낮은 문제점이 있다(Stockstill과 Kauffmann, 1983; Salaki등, 1984). 진균 배양검사는 정확하기는 하나 시간이 오래 걸리는 문제점이 있어, 최근에는 혈청학적 검사인 cryptococcal antigen이 많이 이용되고 있는데 이 검사는 latex agglutination법으로 시행하며, 기존의 검사보다 정확도가 높아 90%이상의 높은 양성율을 보이며 배양검사나 도말표본 검사에서 증명이 되지않은 경우에서도 양성을 보이는 경우가 있어 진단적 가치가 매우높다(Goodman등, 1971; Snow등, 1975). 또한 antigen titer를 알수 있어 나중에 치료에 대한 반응의 지표로도 이용될수 있다는 장점이있다. 본연구에서도 cryptococcal antigen만 양성을 보였던 경우가 6/38(16%)예가 있었다. 또한 본원에서 1990년 이후 발생률이 증가된 이유중의 하나는 양성률이 높은 cryptococcal antigen 검사를 시행하여 detection rate이 높아진 때문으로 생각된다.

본 연구에서 뇌전산화 단층 촬영 결과 뇌수종이 가장 흔히 볼수있는 소견이었고 45%에서는 정상 소견을 보였다. 보고에의하면 약50%정도에서는 정상이며 나머지 비정상인 경우에서는 diffuse atrophy, cryptococcoma, hydrocephalus, diffuse cerebral edema등이 보고되고있다(Poporich등, 1990). 최근 자기공명영상(MRI)이 도입되면서 크립토코크스 뇌막염에서 MRI소견이 보고되고 있는데 cryptococcoma, military nodular lesion, dilated Virchow-Robin spaces, mixed pattern등이 있으며, 특히 perivascular Virchow-Robin space invasion에 의해 이 space가 넓어져 보이는 것은 특징적이라고 한다(Tien 등, 1991).

치료에 있어서는 1957년 Applebaum등이 그 효과를 보고한 이후 amphetericin B가 가장 유효한 치료약제로 알려져 있으며(Spickard등, 1968) amphotericin B가 개발되기 이전에는 매우 치명적인 질환이었다(Waterson과 Gilligan, 1987). 그 작용기전은 세포벽을 침투하여 세포내 K^+을 세포 밖으로 나오게하여 fungistatic 혹은 fungicidal효과를 나타낸다고 한다. 1968년부터 pyrimidine antagonist로 작용해서 fungal DNA 합성에 장애를 일으키는 flucytosine(5-FC)이 사용되었으며 이는 경구적 투여후 충분한 혈중농도를 유지하고 독성이 적으며 경과를 단축시키기도하나 단독 치료시 치료율이 30%이내로 낮으며 치료도중 약제내성에 의한 실패율이 높으며 심한 골수 억제 작용등이 문제점이 되었다. Amphotericin B는 5-FC의 세포내 투과성을 증가시키고 5-FC의 제거속도를 감소시킴으로써 효과를 높여 amphotericin B 단독사용보다 5-FC와의 병용치료시 재발이나 실패가 적고 뇌척수액내에서 균이 빨리 소실되는 장점이 있어 최근에는 amphotericin B와 5-FC의 병용치료가 가장 널리 쓰이고 있다(Utz등, 1975; Bennett등, 1979). 이와같은 병용 치료로도 약30%에서는 치료의 실패를 보이며 ampho-tericin B가 신기능장애로 대표되는 각종의 부작용이 있으며 정맥투

여만이 가능한 점등이 치료의 문제점이 되어 그 이후 개발된 fluconazole이 그 치료제로 이용되고 있는데, 작용기전은 fungal cell membrane에서 cytochrome P450 enzyme을 방해함으로써 14-α-methylsterole에서 ergosterole의 생합성을 억제한다고 알려져 있다. 하지만 아직 효과면에 있어 amphotericin B와 비슷하거나 오히려 amphotericin B의 효과에 미치지 못한다는 보고가 있는가 하면 (Dismukes등, 1989; Larsen등, 1990), amphotericin B 치료에 실패한 경우에서 효과적이라는 등 아직 그 효과를 정확히 언급할수 없는 상태이다(Tozzi 등, 1985; Jones등, 1989). 본연구에서도 전체적인 치료율은 50%였으며 fluconazole만으로 치료한 경우에서 치료에 대한 반응이 좋았던 것은 대상환자들이 발병이전에 전신상태가 양호하였으며 antigen titer가 낮았던 때문으로 생각된다. 1예에서는 cryptococcal antigen titer가 1:1024의 높은 수치를 보이고 2회의 중환자실 치료까지 받아야했으나 결국은 fluconazole만으로 완치를 보였다. 치료에 실패한 환자들은 대개 만성적인 두통으로 병원에 늦게 내원했거나 내원후에 진단이 늦어진 경우, 결핵성 뇌막염으로 잘못 진단되어서 치료가 늦어진 경우 또는 다른 내과적 문제가 동반되거나 약물치료에 대한 부작용등으로 치료에 대한 반응이 없던 경우들이었다.

본 연구결과 예후를 살펴보면 50%에서 완치를 보였으며, 치료후 예후가 좋았던 군의 환자들에서 예후가 좋지 않았던 군에 비해 평균 발생 나이가 적었으며, 동반된 질환, 국소 신경학적 이상 소견이나 간질을 보였던 경우가 적었으나 각 군간의 치료가 다르고 모집단이 작은 관계로 통계학적으로 유의한 결과를 얻을 수는 없었다. Diamond와 Bennett (1974)은 111예의 크립토코크스 뇌막염 환자의 조사에서 입원당시의 소견으로 예후를 예측할수 있는 위험요소로써, 1) lymphoreticular malignancy나 corticosteroid therapy중인 경우, 2) 척수액 검사소견상 high opening pressure, 백혈구 20/㎣이하, 도말검사에서 균체를 볼수 있는 경우, 3) 뇌척수액외의 장소로부터 균체가 분리되는 경우, 4) 뇌척수액과 혈청에서 cryptococcal antigen titer가 높은 경우를 들고있다. 그러나 본연구에서는 cryptococcal antigen titer가 1:1024, 1:8192까지 올랐음에도 불구하고 완치된 경우가 있었다. 또한 예후가 좋지 않았던 환자들의 경우 진단이 늦어지거나 결핵성 뇌막염으로 오진 되었던 경우가 많았으므로 크립토코크스 뇌막염은 아급성 내지 만성적 경과를 취하는 뇌막염으로 내원한 환자에서 의심을 가지고 뇌척수액 검사와 india ink, 진균 배양검사, 특히 정확도가 높은 cryptococcal antigen등의 검사를 시행하여 조기에 치료를 하는 것이 중요하며, 우리나라와 같이 결핵이 만연한 곳에서는 특히 결핵성 뇌막염과의 감별이 중요하리라 생각되어 진다.

결 론

본 저자등은 크립토코크스 뇌막염으로 진단된 38예의 임상 양상과 치료에 대한 경험을 문헌 고찰과 함께 보고하였다.

REFERENCES

오명돈, 최강원, 고경혁 (1986) : Cryptococcosis의 임상적 고찰. 감염 2(1) : 153-162.

최경규, 최일생, 김기환 (1984) : 크립토코크스 감염증에 대한 임상적 고찰. 대한신경과학회지 2(1) :14-19.

Adams RD(1985) : *Principles of neurology 3rd edition, McGraw-Hill Inc P536.*

Applebaum E, Shtokalto S(1957) : *Cryptococcal menigitis arrested with amphotericin B. Ann Int Med 47:346.*

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.*

Bernard P, Szyfelbein W, Weiss H, et al(1980) : *Diagnosis of cryptococcal menigitis by cytologic method, Neurology 30:102.*

Diamond RD, Bennett JE (1974) : *Prognostic factors in cryptococcal menigitis, a study in 11 cases. Ann Int Med 80:176-181.*

Dismukes W, Claud G, Thompson, 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.*

Gold W, Stout HA, Pagano JF, et al(1956) : *Ampho-*

tericin A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycetes, New York antibiotics Annual, Medical Encyclopedia.

Goodman JS, Kaufman L., Koenig G(1971) : *Diagnosis of cryptococcal menigitis, Value of immunologic detection of cryptococcal antigen, N Eng J Med 285:434-6.*

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 randomised trial. Ann Int Med 113:183-187.*

Poporich MJ, Arther RH, Helmer E (1990) : *CT of intracranial cryptococcosis, AJR 154:603-606.*

Salaki JS, Louria DB, Chmel H. (1984) : *Fungal and yeast infection of the central nervous sysyem : a clinical review, Medicine 63: 108-132.*

Snow RM, Dismukes WE(1975) : *Cryptococcal meningitis, Diagnostic value of cryptococcal antigen in cerebrospinal fluid, Arch Int Med 135:1155-1157.*

Spickard AS, Butler WJ, Andriole V, et al(1963) : *Improved prognosis of cryptococcal meningitis with amphotericin B therapy. Ann Intern Med 58:66-83.*

Stockstill MT, Kauffman CA(1983) : *Comparison of cryptococcal and tuberculous meningitis, Arch Neurol 40:81-85.*

Tien RD, Chu PK, Hesselink JR, Duberg A, Wiley C(1991) : *Intracranial cryptococcosis in immunocompromised patients : CT and MR findings in 29 cases, AJR 156:1245-1251.*

Tozzi V, Bordi E, Galgani S, Leoni GC, et al (1989) : *Fluconazole treatment of cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 87:353.*

Utz JP, Garriques, Sande MA, et al (1975) : *Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B. J Infect Dis 132:368-372.*

Von Hansemann D (1905) : *Ueber eine bisher night beobachtete Gehirnerkrankung durch Hefen. Verhandld deutsch Pathol Gesellsch. 9:21-24.*

Waterson JA, Gilligan BS(1987) : *Cryptococcal infection of the central nervous system : A ten year experience. Clin Exp Neurol 23:127-137.*