

척추주위 농양을 동반한 크립토코쿠스 골수염 1예

울산의대 서울아산병원 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

오 련¹ · 송은희¹ · 박기호¹ · 조오현¹ · 김 탁¹ · 윤귀준¹ · 손병석¹ · 성홍섭² · 김미나² · 김양수¹ · 우준희¹

A Case of Cryptococcal Osteomyelitis with Paraspinal Abscess

Ryan Oh, M.D.¹, Eun Hee Song, M.D.¹, Ki Ho Park, M.D.¹, Oh Hyun, Cho, M.D.¹

Tark Kim, M.D.¹, Gui Jun Yun, M.D.¹, Byeong Seok Sohn, M.D.¹, Heungsup Sung, M.D.²

Mi-Na Kim, M.D.², Yang Soo Kim, M.D.¹ and Jun Hee Woo, M.D.¹

¹Department of Infectious Disease, ²Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Cryptococcosis is a disseminated infection caused by *Cryptococcus neoformans*. It usually causes pulmonary infection and meningitis in immunocompromised patients. However, osteomyelitis due to *C. neoformans* is extremely rare. It is generally known that cryptococcal osteomyelitis is a complication of disseminated cryptococcosis, appearing in 5-10%. We experienced a case of cryptococcal osteomyelitis with paraspinal abscess in a liver transplant patient.

Key Words : *Cryptococcus neoformans*, Cryptococcal Osteomyelitis, Paraspinal Abscess

서론

*Cryptococcus neoformans*는 토양에 존재하며 피막을 가진 yeast 형태의 병원체이다. 수종의 포유동물에서의 자연적인 감염의 예들이 보고되어 있다. 비둘기는 자신은 감염증에 걸리지 않으나 이들의 배설물에서 이 병원체가 다수 발견되고 이것이 다른 포유 동물이나 인간에게 감염원으로 작용한다(1).

크립토코쿠스(*Cryptococci*)는 자연계에 널리 있지만 인간에 감염증을 일으키는 예는 드물다. 이는 정상적인 인간에서는 크립토코쿠스의 감염을 막을 수 있는 방어 체계가 있음을 시사한다고 할 수 있다. 크립토코쿠스는 세포 매개 면역 체계에 이상이 있는 사람들, 즉 피망상계(reticulo-endothelial) 악성 종양, 면역 억제 치료, 유육종증(sarcoidosis), 후천성 면역 결핍증 환자에서 주로 심한 감염증을 일으킨다. 면역 체계의 이상이 없는 예들도 있으나 이들 역시 대부분 크립토코쿠스에 대한 임파구 반응에 장애를 가진 경우가 많다(2). 대부분의 크립토코쿠스 감염증은 남성에서

많으나 그 이유는 확실하지 않다. 과거의 보고에서는 흑인들에서 많았으나 점차 백인에서 더 많이 보고되고 있다. 과거 수십년 간 *C. neoformans*는 호흡기가 주된 유입구로 여겨져 왔으나 이후 파종성(disseminated) 감염의 예들이 관심을 끌기 시작했다. 수막염을 동반한 파종성 크립토코쿠스증은 폐렴 단독으로 오는 예보다는 흔하였다(3).

크립토코쿠스증은 아직까지도 드문 질환에 속하나 그 발생의 빈도가 점차 증가되고 있다. 이는 진단율이 증가됨과도 관련이 있으나 주로는 후천성 면역 결핍증과 같은 면역 체계의 이상을 가진 환자들의 증가와 관련된 것으로 생각된다.

C. neoformans 감염에 의한 골수염은 매우 드문 합병증으로(4-7) 대개 파종성 크립토코쿠스증의 합병증이라고 알려져 있다(1-4). 보통 파종성 크립토코쿠스증의 5-10% 정도에서 골 침범이 발생하게 된다(8, 9).

저자들은 간이식 환자에서 척추주위 농양을 동반한 크립토코쿠스 골수염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자는 57세 남자로 내원 3주 전 발생한 우측 등 종괴를 주소로 내원하였다. 18년전부터 B형 간염 보균자로 지내던

Submitted : 23 June 2008, Accepted : 8 September 2008

Correspondence : Jun Hee Woo, M.D.

Department of Infectious disease, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel : +82-2-3010-3802, Fax : +82-2-3010-6970

E-mail : junheewoo@amc.seoul.kr

중 9년 전 간세포암 진단받고 이후 간동맥 화학색전술 3차례 시행하였으며, 1년 전 간성흔수 발생하여 간이식 권유받고, 11개월 전 중국에서 간이식 시행 이후 tacrolimus 3 mg 2회/일 및 mycophenolate mofetil 250 mg 2회/일 복용해오던 환자로 내원 3주전부터 우측 등에 통증과 함께 종괴가 만져졌고, 이후 그 크기가 증가하여 내원하였다. 환자는 당뇨로 인슐린을 투여 중이었다.

입원 당시 활력징후는 혈압 130/76 mmHg, 체온 37.1℃, 맥박수 89회/분, 호흡수 22회/분이었다. 전신상태는 다소 기운이 없어 보이는 모습이었으나, 의식은 명료하였고, 지남력은 정상이었다. 결막은 창백하지 않았으며, 공막의 황달은 없었다. 흉부 청진 소견은 정상이었고, 심음은 규칙적이고 잡음은 들리지 않았으며, 복부 이학적 검사 소견에서 수술흉터의 만져지는 장기는 없었고 장음은 정상이었다. 우측 등 부위에 약 5×8 cm 크기의 단단하고 압통을 동반한 종괴가 만져졌으며, 이 종괴를 덮는 피부는 홍반성 변화와 함께 국소열감이 있었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 6,500/mm³ (호중구 76%), 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 197,000/mm³이었고, C-반응단백 및 적혈구 침강속도는 6.35 mg/dL, 50 mm/h로 증가되어 있었다.

생화학 검사는 칼슘 8.9 mg/dL, 혈당 345 mg/dL, 혈액요소질소 39 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, 혈청 총 단백 5.2 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, AST/ALT 10/36 IU/L이었다. 뇌척수액 검사는 시행하지 않았다.

단순 흉부 X선 검사에서 특별한 이상소견은 없었다. 자기 공명 영상 검사 결과 우측 장골과 천골을 침범하는 소엽형상의 연부 조직 종괴 같은 병변이 있었고, 내부에 낭성 부분을 포함하고 있으며, 우측 둔근, 우측 장골근, 우측 척추주위 근육을 침범하고 있는 소견으로 척추주위 농양을 형성한

골수염에 합당한 소견이었다(Fig. 1A). 진단 및 치료를 위해 경피적 배액관을 삽입하였고, 이와 동시에 노란 고름이 배액되었다.

경피적 배액관에서 배액된 노란 고름의 직접도말 표본을 그람염색한 결과 백혈구는 100배 시야에서 25개 이상이었지만 균은 관찰되지 않았다. 검체를 KOH-calcofluor 염색하여 형광현미경에서 관찰 결과 효모형 세균이 드물게 관찰되었다. 일반세균 및 진균 배양에서 2일째 약 2 mm 크기의 연한 회색을 띤 크림색 집락을 관찰할 수 있었다. 집락의 그람 염색에서 효모균이 관찰되었으며, urease 양성 효모균으로 API 20C AUX (bioMerieux SA, Marcy-L' Etoile, France)에서 *C. neoformans*로 동정되었다.

처음 입원 당시, 외부병원에서 시행한 자기 공명 영상 검사를 검토한 결과 척추주위 농양을 동반한 세균성 척추 골수염 가능성으로 경험적 항생제 nafcillin 2g q 4hr 정맥 투여 시작하였다. 그러나, 입원 24일째 농양 배양 검사 결과 *C. neoformans*가 동정되었고, 이에 따라 척추주위 농양을 동반한 크립토코쿠스 골수염으로 진단하여 flucytosine 100 mg/kg을 하루 4회 나누어 경구 복용하고, amphotericin B 0.7 mg/kg q24 hr 정맥 투여 유지하였다. 입원 37일째 크레아티닌 1.7로 상승하여, fluconazole 200 mg q24 hr 정맥 투여로 변경하였다. 입원 41일째 경피적 배액관으로 배액되는 농양 거의 없어 제거하였고, 증상 및 자기 공명 영상 추적 검사 결과 호전되어 퇴원하였다(Fig. 1B). flucytosine은 6주간 유지한 후 중지하였고, fluconazole 400 mg 하루 한번 경구 복용하면서 진단이후 6개월간 외래 경과 관찰 중이다.

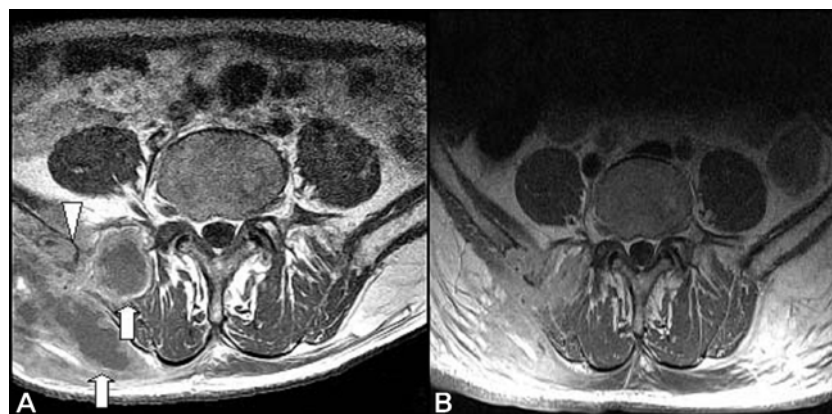


Figure 1. (A) Initial magnetic resonance imaging shows a paraspinal abscess (arrow) and destruction of iliac bone (arrowhead). It involves erector spine muscle and iliac muscle. (B) Magnetic resonance imaging 4 weeks after the treatment shows decreased size of abscess.

고 찰

*C. neoformans*는 비둘기 등 조류의 분비물에 오염된 흡을 통해 발견되는 협막으로 둘러싸인 효모상 곰팡이이다(4, 10). 이는 주위 환경에 널리 분포해 있지만 실제 임상적으로 감염을 일으키는 경우는 드물며, 대부분의 침입경로는 호흡기이다(8). *C. neoformans*에 의한 감염은 주로 후천성 면역 결핍증, 장기이식, 백혈병, 림프종, 유육종증, 결핵, 당뇨 그리고 스테로이드를 장기 투약하는 환자와 연관이 있고(5, 7), 인체에서 급성, 아급성, 그리고 만성적인 전신 질환을 모두 유발시킬 수 있다(11, 12). 그 중 크립토코쿠스증의 흔한 침범부위는 폐와 중추신경계이다(3, 4, 13). *C. neoformans*에 의한 골침범은 주로 파종성 크립토코쿠스증 5-10% 정도에서 볼 수 있는데(8, 9), 이중에서 척추주위 농양을 동반한 크립토코쿠스 골수염은 매우 드문 것으로 알려져 있다(4, 5, 7, 8). *C. neoformans*의 폐외 감염은 아마도 폐감염으로부터 혈행성 전파를 통해 감염될 것이라고 보고 있으며(9, 14), 림프절의 잠복감염으로부터 전파 또는 피부로부터의 직접 전파의 예도 있었다(12). Liu PY 등이 1956년 이후 영어로 보고된 *C. neoformans*에 의한 단독 골수염 40예를 검토한 결과 대부분의 증례에서 연령대는 21세에서 59세 사이였고, 이중 75%에서 단일 병변으로 침범하였으며, 위험인자는 유육종증, 결핵, 스테로이드 투여환자라고 발표하였다(4). 가장 흔히 침범하는 골부위는 척추이며, 그 다음으로 골반 및 갈비뼈이다(14, 15).

크립토코쿠스 골수염의 전형적인 증상은 종창과 통증으로 알려져 있다(9, 14). 이 증례의 경우, 초기에는 허리의 종괴 크기가 크지 않고 통증이 심하지 않아 일차 의원에서 보존적 치료만 시행하였으나, 점차 종괴 크기가 증가하고 통증이 심해져 외래 방문 후 입원하였다. 이로 인해 자기 공명 영상 검사에서 척추주위 농양 및 골수염이 발견되어, 척추주위 농양에 대해 경피적 배액관을 삽입하였고, 당시 나온 농양으로 시행한 배양검사서 24일 뒤 *C. neoformans*가 배양되었다. 크립토코쿠스 골수염의 일반적인 방사선학적 소견은 비특이적이며(11), 보통 불연속적 변연과 경한 경화로 둘러싸인 골융해성 병변이 뚜렷하고, 대개 골막 반응이 거의 없는 것이 일반적인 특징으로 알려져 있다(11, 12). 감별진단으로는 악성 종양 포함해서 곰팡이, 방선균증, 결핵균, 비전형적 결핵균, *Brucella* 같은 융해성 골병변을 보이는 감염들이 있다(9, 14). 크립토코쿠스 골수염은 흔히 통증과 같은 증상이 있는 후 몇 주 또는 몇 달 뒤 영상으로 나타나기도 하기 때문에 진단이 늦어지는 경우가 종종 있다. 크

립토코쿠스 골수염의 진단은 주로 외과적 생검을 통한 원인균의 확인을 통해 이루어진다(14).

이 증례에서는 척추주위 농양을 동반하고 있어, 이를 흡인하여 시행한 배양검사 결과 원인균을 알게 되었고, 항진균제로 치료를 시작하게 되었다. 크립토코쿠스 골수염 환자의 치료는 보통 수술적 제거와 함께 항진균제 투여가 추천된다(7, 13). 크립토코쿠스 골수염 치료시 항진균제는 amphotericin B에 flucytosine을 포함하거나 포함하지 않는 것이 일반적으로 추천된다(5). 일부에서는 외과적 치료없이 fluconazole과 flucytosine으로 치료에 성공했다는 보고도 있다(5). 그러나 현재까지 크립토코쿠스 골수염 환자에 있어서 항진균제 투여 기간에 대해 정해진 바는 아직 없다(1, 5). Fluconazole은 amphotericin B보다 독성이 적고, 경구로 투여할 수 있다는 장점이 있고, 후천성 면역 결핍 증후군 환자에서 효과적이며 안전하다는 보고가 있다. 그러나 크립토코쿠스 골수염에서 더 효과적이라는 보고는 아직 없다(7).

이 증례에서는 원인균을 확인한 뒤 수술적 치료없이 amphotericin B와 flucytosine으로 치료를 시작하였고, 이후 신부전이 발생하여 amphotericin B를 fluconazole로 변경하면서 통증 및 자기 공명 영상 검사에서 호전되어 퇴원하였다. 이후 악화소견 없이 외래에서 fluconazole 경구 투여하면서 경과 관찰 중이다.

면역저하환자에서 크립토코쿠스 골수염은 드물지만, 발생 가능한 질환이다. 그러므로 면역저하 환자에서 골수염이 동반되어 있다면 감별진단으로 크립토코쿠스 골수염을 고려하여야 할 것이며(5, 9), 농양을 동반하고 있는 경우 가능한 빠른 흡인을 통하여 진단을 내리는 것이 중요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Lee MS, Woo JH. Pulmonary cryptococcosis. *Korean J Infect Dis* 30:86-93, 1998
- 2) Choe KW. Cryptococcosis. *J Korean Med Assoc* 30: 858-62, 1987
- 3) Woo JH. Pneumonia and clinical understanding. P169, Ulsan, *Ulsan University Press*, 1998
- 4) Liu PY. Cryptococcal osteomyelitis: case report and review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 30:33-5, 1998
- 5) Govender S, Mutasa S, Parbhoo AH. Cryptococcal osteomyelitis of the spine. *J Bone Joint Surg Br* 81: 459-61, 1999
- 6) Al-Tawfiq JA, Ghandour J. Cryptococcus neoformans abscess and osteomyelitis in an immunocom-

- petent patient with tuberculous lymphadenitis. *Infection* 35:377-82, 2007
- 7) Maliner LI. Successful treatment of cryptococcal osteomyelitis and paraspinal abscess. *South Med J* 95:945, 2002
 - 8) Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Chang H, Lo CP, Chen CY. Isolated cryptococcal thoracic empyema with osteomyelitis of the rib in an immunocompetent host. *J Infect Dis* 191:e117-9, 2005
 - 9) Goldshteyn N, Zanchi A, Cooke K, Agha R. Cryptococcal osteomyelitis of the humeral head initially diagnosed as avascular necrosis. *South Med J* 99:1140-1, 2006
 - 10) Gurevitz O, Goldschmied-Reuven A, Block C, Kopolovic J, Farfel Z, Hassin D. Cryptococcus neoformans vertebral osteomyelitis. *J Med Vet Mycol* 32:315-8, 1994
 - 11) Italiano A, Yen BC, Rosenthal SA, Rafii M. Cryptococcal osteomyelitis with septic arthritis. *Orthopedics* 24:59-60, 2001
 - 12) Su CT, Chen LK, Tsai YF, Kuo CJ, Lu CL, Chen HY. Disseminated cryptococcosis with pulmonary and marrow involvement mimicking radiological features of malignancy. *J Chin Med Assoc* 67:89-92, 2004
 - 13) Bunning RD, Barth WF. Cryptococcal arthritis and cellulitis. *Ann Rheum Dis* 42:508-10, 1984
 - 14) Witte DA, Chen I, Brady J, Ramzy I, Truong LD, Ostrowski ML. Cryptococcal osteomyelitis. Report of a case with aspiration biopsy of a humeral lesion with radiologic features of malignancy. *Acta Cytol* 44:815-8, 2000
 - 15) Armonda RA, Fleckenstein JM, Brandvold B, Ondra SL. Cryptococcal skull infection: a case report with review of the literature. *Neurosurgery* 32:1034-6, 1993