

심장 이식술을 받은 젊은 환자에서 발생한 2예의 지연성 칸디다 척추 골수염

강민석 • 손인석* • 김태훈* • 이석하^{*✉}

서울적십자병원 정형외과, *건국대학교 의학전문대학원 건국대학교병원 정형외과학교실

Late-Onset Candida Vertebral Osteomyelitis in Two Young Patients Who Underwent Heart Transplant Surgery

Min Seok Kang, M.D., In Seok Son, M.D.*, Tae Hoon Kim, M.D.*, and Suk Ha Lee, M.D., Ph.D.^{*✉}

Department of Orthopedic Surgery, Seoul Red Cross Hospital, *Department of Orthopedic Surgery, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Candida vertebral osteomyelitis (CVO) is a rare disease that is a complication of intravenous drug use, but recently it has been recognized as mostly an opportunistic infection. Because CVO appears to mimic pyogenic spondylodiscitis in terms of the clinical and radiologic presentations, it is often neglected in a usual clinical setting. The clinical, radiological, and biological characteristics of CVO are often used to make a differential diagnosis with vertebral osteomyelitis from other etiologies. Once an initial proper diagnosis was performed, the treatment relies on the prompt initiation of appropriate pharmacotherapy and serial monitoring of the clinical progress. This paper report late-onset CVO in two young patients who underwent a heart transplant surgery and had postoperative systemic candidiasis. These two cases are a good reminder of the potential of CVO in immunosuppressive patients treated with anti-fungal agents. This paper presents these two cases with a review of the relevant literature.

Key words: Candida vertebral osteomyelitis, opportunistic infection, late-onset, heart transplantation

척추의 진균 감염은 매우 드문 것으로 알려져 있으나 비교적 단순한 형태의 추간관염에서부터 심한 변형을 초래하는 심각한 척추 골수염에 이르기까지 다양한 형태로 나타날 수 있다.¹⁾ 특히 중심정맥 카테터 및 면역억제 요법의 광범위한 사용은 감염성 척추염의 미생물학적 스펙트럼을 상당히 의미 있게 변화시켜 왔다. 특히 원내 환경에서 비교적 흔하게 관찰되는 칸디다 종은 낮은 병독성을 갖는 것으로 알려져 있지만 병원 내 혈류 감염의 네 번째 주요 원인이며, 특히 면역 기능이 저하된 환자에서 침습적 질환을 일으킬 수 있다고 보고되고 있다.²⁾ 칸디다 척추 골수염은 임상적 및 영상의학적 양상이 화농성 척추 추간관염과 유사하기 때문에 임상에서 한 진단이 간과되는 경우가 많으며 이에 따라 항진균제 등의 적절한 치료가 지연되는 경우가 흔하다. 특히 젊은 환자에서의 척추 골수염의 경우 초기 임상증상이 비교적 경미하기 때문에 진균에 의한 척추 감염의 가능성이 간과될 수 있다. 이에 저자들은 젊은 환자에서 심장 이식수술을 받은 후 유발된 지연성 칸디다 척추 골수염 2예를 경험하였기에 이를 보고하고 문헌고찰을 통해 상기하고자 한다.

환을 일으킬 수 있다고 보고되고 있다.²⁾ 칸디다 척추 골수염은 임상적 및 영상의학적 양상이 화농성 척추 추간관염과 유사하기 때문에 임상에서 한 진단이 간과되는 경우가 많으며 이에 따라 항진균제 등의 적절한 치료가 지연되는 경우가 흔하다. 특히 젊은 환자에서의 척추 골수염의 경우 초기 임상증상이 비교적 경미하기 때문에 진균에 의한 척추 감염의 가능성이 간과될 수 있다. 이에 저자들은 젊은 환자에서 심장 이식수술을 받은 후 유발된 지연성 칸디다 척추 골수염 2예를 경험하였기에 이를 보고하고 문헌고찰을 통해 상기하고자 한다.

Received January 21, 2018 Revised February 21, 2018

Accepted February 28, 2018

[✉]Correspondence to: Suk Ha Lee, M.D., Ph.D.

Department of Orthopedic Surgery, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea

TEL: +82-2-2030-7608 FAX: +82-2-2030-7369 E-mail: sthkim96@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3934-5965>

증례보고

첫 증례는 27세 남자 환자로 감염성 심내막염으로 심장 이식수술을 받은 뒤 18개월간 면역억제 요법(tacrolimus 1.5 mg, myco-

phenolate mofetil 750 mg; 1일 2회)을 받았으며, 정형외과 내원 3개월 전부터 특별한 외상 없이 유발되어 호전과 악화를 반복하는 방사통을 동반하지 않은 축성 요통을 주소로 내원하였다. 환자는 심장 이식수술 후 칸디다 혈증이 발생하였으며 15주간 항진균제(micafungin 6주, fluconazole 9주)로 특별한 합병증 없이 호전되었다. 흉부외과 퇴원 당시 척추와 관련된 요통 등의 특별한 증상은 없었으며 균 배양검사상에서도 균은 동정되지 않았다. 점차적으로 악화되는 허리 통증으로 정형외과 외래에 내원하였으며 최초 내원 당시 신경학적 검사상 특이 소견은 관찰되지 않았다. 단순 방사선 검사상에서 제1요추의 하측 종판에 골 미란 소견이 관찰되었다. 요통에 대한 평가로 심장 수술 후 칸디다 혈증 등의 병력을 고려하여 전 척추 조영 증강 자기공명영상(contrast-enhanced magnetic resonance imaging, MRI)을 시행하였다. MRI T2 강조 영

상에서 제1-2요추체 주변으로 낮은 신호 강도를 보이는 골수 부종과 제1-2요추 추간판 및 인접한 제2요추의 상측 종판에 테두리 조영 증강이 관찰되는 골 농양이 의심되는 소견이 관찰되었다(Fig. 1).

두 번째 증례는 24세 여자 환자로 전격성 심근염으로 심장 이식수술을 받은 뒤 6개월간 면역억제 요법(tacrolimus 2.75 mg, myrept 500 mg; 1일 2회)을 받았으며, 3개월 전부터 특별한 외상 없이 유발 및 갈수록 악화되는 등과 허리의 축성 통증을 주소로 내원하였다. 상기 환자 역시 심장 이식수술 후 일주일째 발생한 불명열에 대한 평가 후 칸디다 혈증으로 진단되었으며 이에 대한 치료로 5주간 항진균제(micafungin 2주, fluconazole 3주) 투여로 특별한 합병증 없이 호전되었다. 흉부외과 퇴원 당시 요통 등의 척추와 관련된 특별한 증상은 없었으며 당시 균 배양검사상에서

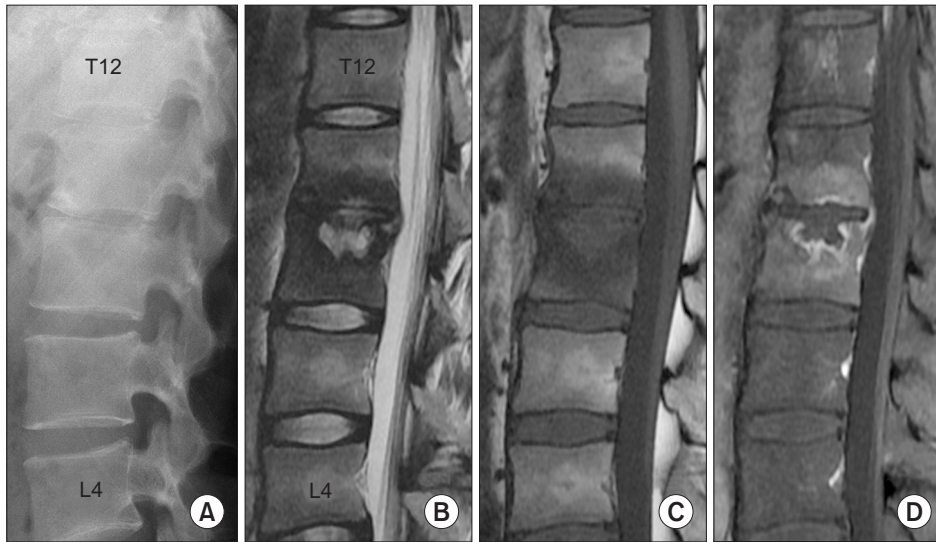


Figure 1. Plane lateral radiograph (A), sagittal T2-weighted image (WI) (B), sagittal T1WI (C), and contrast-enhanced T1WI magnetic resonance imaging (D) demonstrate endplate erosion and small T2 high signal intensity change foci of L1-2 intervertebral disc, but relatively preserving the intervertebral disc integrity. On the other hand, there was no significant epidural and paravertebral soft tissue abscess formation.

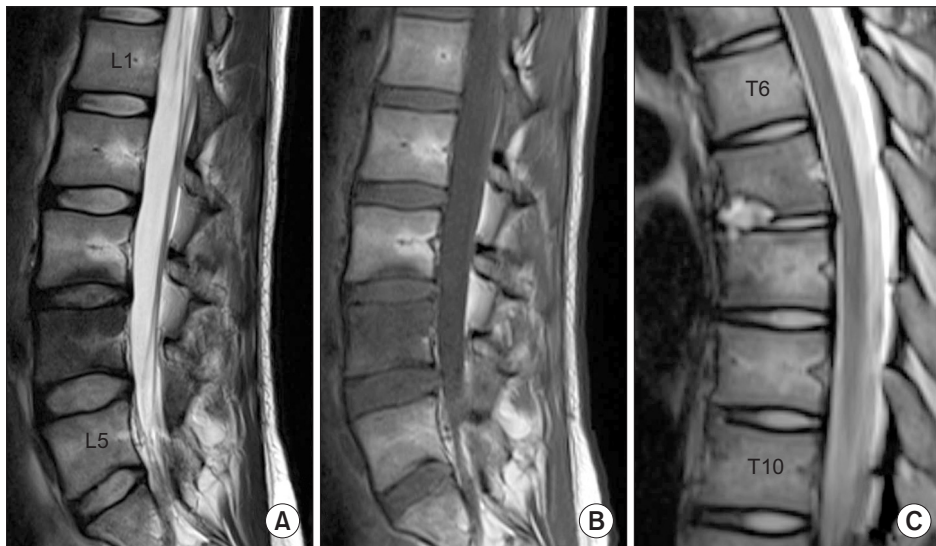


Figure 2. Sagittal T2-weighted image (WI) (A) and sagittal T1WI magnetic resonance imaging (MRI) (B) demonstrate superior endplate erosion of L4, bone marrow edema of the inferior endplate of L3, and bone marrow edema with small abscess formation at inferior endplate corner of T12. (C) Thoracic sagittal T2WI MRI demonstrates endplate erosion with fluid at the T7-8 intervertebral disc. On the other hand, there was no significant paravertebral or epidural abscess formation.

배양되는 균주는 없었다. 하지만 퇴원 후 3개월 후 점차적으로 악화되는 등과 허리 부위의 통증으로 정형외과 외래에 내원하였으며 최초 내원 당시 신경학적 검사와 단순 방사성 검사상 특이 소견은 관찰되지 않았다. 심장 이식수술 후 유발된 칸디다 혈증 등의 병력을 고려하여 전 척추 조영 증강 MRI를 시행하였다. 상기 검사상에서 제4요추 및 제3요추 하측 종판에 골수 부종이 관찰되었으며 제12흉추의 하측 종판에 작은 골 농양을 동반한 골수 부종과 제7-8흉추 종판에 체액을 동반한 미란이 관찰되었다(Fig. 2).

두 환자 모두에서 균주 동정을 위하여 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) 유도하 척추 골 생검을 시행하였다. 27세 남자 환자에서는 병리적 소견상 육아종성 염증과 골수의 섬유화가 관찰되었으며 조직 배양검사서 균주는 동정되지 않았다. 하지만 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용한 DNA 염기서열 분석에서 진균 DNA에 양성 밴드가 관찰되었고 파이로시퀀싱(pyrosequencing) 분석상에서 *Candida albicans*를 확인할 수 있었다(Fig. 3).³⁾ 24세 여자 환자에서도 병리적 소견상 만성 염증 세포의 침윤과 골수의 섬유화가 관찰되었으며 조직 배양검사서 균주는 동정되지 않았다. 그러나 DNA 염기서열 분석에서 진균 DNA에 양성 밴드가 관찰되었으며 파이로시퀀싱 분석

상에서 칸디다 종을 확인할 수 있었다(Fig. 4).³⁾ 상기 균주는 두 환자 모두에서 심장 이식수술 후 발생하였던 진균 혈증(candidemia) 시 배양된 것과 동일한 원인의 진균 종이었다. 이에 따라 두 환자 모두 칸디다 척추 골수염으로 최종 진단되었다.

두 환자 모두에서 신경학적 증상이나 척추 변형의 진행이 관찰되지 않아 항진균제를 이용한 보존적 치료를 시행하였다. 27세 남자 환자는 3개월간 정맥 내 fluconazole (400 mg/d) 투여 후 경구 fluconazole (300 mg/d)을 9개월간 투약하였으며, 24세 여자 환자는 3개월간 정맥 내 fluconazole (400 mg/d) 투여 후 경구 fluconazole (300 mg/d)을 6개월간 투약하였다.⁴⁾ 남자 환자는 진단 12개월 후 추시 MRI상에서 척추의 변형 없이 제1-2요추의 척추 내 및 척추체 간 골 농양의 완전 관해 소견을 보였으며, 여자 환자의 경우에도 진단 9개월 후 추시 MRI상에서 특별한 합병증 없이 골 농양 및 골 부종의 완전 관해 소견을 보였다(Fig. 5). 두 환자 모두에서 적절한 항진균제 치료 이후 허리 통증은 호전되었으며 특별한 합병증 없이 회복되었다.

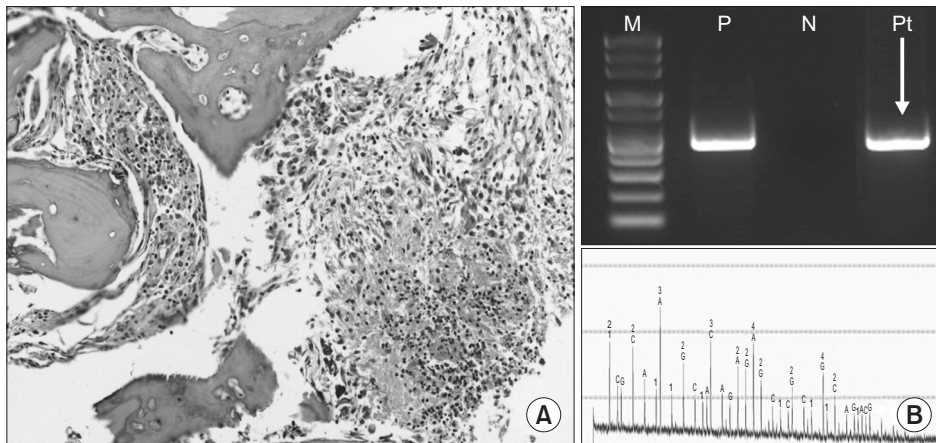


Figure 3. (A) Histology findings. The photomicrographs show a granulomatous inflammation and fibrosis in the marrow space, but no microorganisms are present (H&E, $\times 200$). (B) Polymerase chain reaction analysis revealed a positive band of fungal DNA in the biopsy of the bone marrow. Pyrosequencing analysis showed that the fungal DNA originated from *Candida albicans*. M, size marker; P, positive control of candida species; N, negative control; Pt, patient's sample.

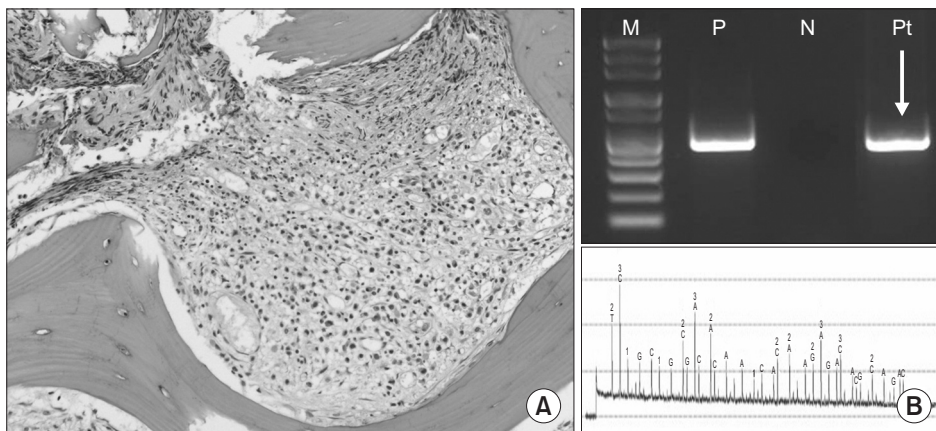


Figure 4. (A) Histology findings. Photomicrographs show marrow fibrosis as well as an infiltration of chronic inflammatory cells, but no microorganisms can be found (H&E, $\times 200$). (B) Polymerase chain reaction analysis revealed a positive band of fungal DNA in the biopsy of the bone marrow. Pyrosequencing analysis showed that the fungal DNA originated from *Candida* species. M, size marker; P, positive control of candida species; N, negative control; Pt, patient's sample.

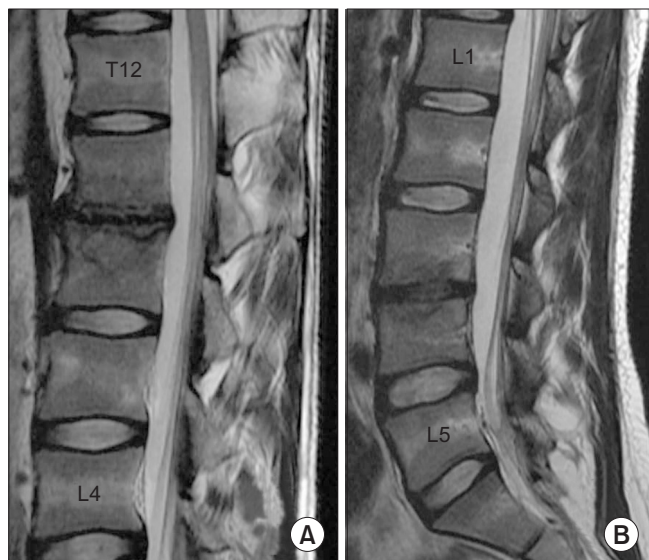


Figure 5. Follow-up sagittal T2-weighted image magnetic resonance imaging demonstrate complete resolution of the intravertebral and interspace abscess without a spinal deformity in the 27-year-old male patient (A) and in the 24-year-old female patient (B).

고 찰

진균의 척추감염은 매우 드문 질환이지만 전체적인 진균 감염의 빈도는 지난 수십 년간 실질적으로 증가하고 있으며 이는 척추에 미치는 감염 수의 증가와 관련된다.⁵⁶⁾ 진균의 척추 감염은 비교적 단순한 추간관염에서부터 거대한 척추 주위 농양을 동반하면서 때로는 심한 척추 변형을 초래하는 심각한 척추 골수염에 이르기까지 다양한 형태로 나타날 수 있다.¹⁾ 진균성 척추 골수염을 가지는 환자의 임상적 및 영상의학적 검사 소견은 화농성 척추 골수염의 양상과 유사하게 나타난다. 이전 발표된 문헌에 의하면 진균성 척추 골수염의 환자 대부분에서 하부 흉추에서 요추부에 이르는 축성 통증을 호소하였다. 환자의 32%에서 열을 동반하였으며 19%에서 신경학적 결손 소견을 보였는데 이는 화농성 척추염의 보고된 빈도와 유사하였다.⁷⁾ 미생물학적 검사를 제외한 다른 진단적 검사의 결과는 비특이적이며 종종 혈액 검사상에서 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate)는 상승되었으나 정상 수치의 백혈구가 관찰되었다. 따라서 임상적으로 의미 있는 감염으로 진균성 척추 골수염은 쉽게 간과되는 특징을 보였다.

진균에 의한 척추 감염의 여러 위험인자들이 보고되어 왔다. 대부분의 가장 중요한 인자는 당뇨, 부신기능 부전, 영양실조, 인간면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus)의 감염, 투석, 항암화학요법, 장기이식과 관련된 면역저하 상태이다. 중심정맥 카테터, 비경구 영양 및 광범위 항생제의 사용도 진균에 의한 척추감염과 관련되어 있다고 보고되고 있다.⁶⁾ 면역억제 환자에서 척추 골수염 및 추간관염의 대부분은 그람양성 세균에 의해 유발

되는 것으로 알려져 있다. 척추 골수염은 인접한 주사의 직접적인 전파 혹은 원위부 염증 부위로부터 혈행성으로 파종된 것에서 유발될 수 있다. 특히 혈행성 파종은 척추 및 디스크 주변의 광범위한 혈관 공급 때문에 척추 골수염의 주요한 감염경로로 보고되고 있다. 척추 골수염 및 추간관염의 가장 흔한 원인 균은 황색포도상 구균(*Staphylococcus aureus*)과 표피포도상 구균(*S. epidermidis*)이다. 그람 음성균, 결핵균 및 진균 감염은 비교적 낮은 빈도로 관찰되며 면역 저하된 환자에서 호발하는 경향이 있다. 특히 진균에 의한 척추감염은 *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides* 및 *Blastomyces*에 의해 유발된다고 보고되고 있다. 아스페르길루스 혈증을 가지는 환자에서는 폐를 침범하는 경향이 강하며, 척추의 아스페르길루스 감염을 보이는 환자의 71.4%에서 폐 침범 소견이 관찰되었다. 칸디다 혈증은 최근 수술받은 과거력과 상당한 경향(75%)이 있다고 보고되고 있다.⁶⁾ 또한 진균에 의한 척추 골수염 및 추간관염은 면역 저하 환자에서 전신적 진균증 이후에 지연성 합병증으로 나타날 수 있다고 보고되어 왔다.⁸⁾ 본 증례에서 두 환자 모두 젊은 환자이지만 중환자실(intensive care unit)에서 중심정맥 카테터를 장기간 유지하였고 장기이식수술 이후에 수개월에 걸쳐 면역억제 요법을 받아 면역이 저하된 상태였으며 수술 이후에 칸디다 혈증으로 항진균제 치료받은 점 등이 진균에 의한 척추 감염의 상당한 고 위험인자로 작용하였을 것으로 판단되었다. 또한 심장 이식수술 이후에 최소 3개월 이후 시점에서 지연성으로 허리 통증이 발생하였고 갈수록 악화되는 양상을 보여 정형외과에 의뢰되었다는 공통점을 보였다.

임상적으로 척추 골수염이 의심된다면 우선적으로 영상의학적 검사가 시행되어야 한다. 그러나 초기 단순 방사선 검사상에서 대부분은 비특이적이며 디스크 간격의 협소가 관찰되고 일련의 검사상에서 종판의 불규칙한 미란 및 척추체의 점진적인 파괴 소견이 관찰되기도 하지만 이러한 영상의학적 소견들이 초기 수주 및 수개월에도 관찰되지 않을 수도 있다. 또한 CT상에서 초기의 골성 변화를 인지할 수 있고 척추 주위 농양의 존재 및 척추관의 침범 여부를 평가할 수 있으나 특징적인 소견이 없다는 점에서 진단적 가치가 제한된다.⁹⁾ 진균성 척추감염의 특징적인 MRI 소견은 다른 원인 균주에 의한 척추 감염과의 감별에 도움이 된다. 두 인접한 척추체 사이에 크기가 작은 척추 주위 농양이 관찰되며 연조직염(phlegmon)을 동반할 수 있고 T2 강조 영상에서 저신호 강도를 보일 수 있다. T2 강조 영상에서 고신호 강도는 화농성 척추염 혹은 결핵성 척추염의 가능성을 생각해볼 수 있는 소견이다.¹⁰⁾ 본 증례에서 24세 여자 환자의 경우 이전에 타 문헌에서는 보고된 적이 없는 도약 병변(skip lesion)이 조영 증강 MRI에서 발견되었다. 따라서 진균에 의한 척추 골수염의 위험인자가 많은 면역억제 환자에서 특별한 원인 없는 반복되는 축성 요통에 대한 평가로 전 척추 조영 증강 MRI가 필요하다고 생각된다.

진균에 의한 척추 감염의 최종 확진은 골 생검 조직의 배양이

며 정확한 진단 및 적절한 약물요법을 위해 반드시 필요하다. 비록 골 생검을 통한 조직학적 검사가 MRI에 비해 침습적인 검사 이기는 하지만 비교적 안전하며 투시장치 및 CT 유도하 바늘 생검은 척추체, 추간관, 척추 주위 연부조직 및 영상검사상 이상소견을 보이는 부위에서 정확하게 바늘 생검 검체를 확보할 수 있다. 모든 생검 조직에 대해 일반적인 그람염색, 균 배양 및 조직학적 검사뿐만 아니라 진균 및 마이코박테리움에 대한 평가를 시행하여야 한다. 본 두 증례에서는 환자의 병력과 MRI 검사 소견을 바탕으로 진균성 척추 골수염에 대한 평가를 시행하였으며 병리적 검사상에서 골수 섬유화 및 만성 염증 세포의 침윤 소견은 관찰되었으나 조직 배양검사서 균주는 검출되지 않았다. 하지만 골 생검 검체에 대한 PCR을 이용한 염기서열 분석 검사를 통하여 진균 DNA에서 양성 밴드를 확인하였으며 파이로시퀀싱 분석상에서 *C. albicans* 균주에 의한 진균성 척추 골수염을 최종 확진할 수 있었다.³⁾

칸디다 척추 골수염의 진단은 초기에 임상적으로 의심하는 것이 매우 중요하다. 비록 드물기는 하지만 면역저하 환자에서 위험인자를 갖고 있다면 나이와 상관없이 진균에 의한 척추 골수염을 반드시 감별해야 한다. 진균에 의한 척추 골수염이 의심된다면 조영 증강 MRI 검사가 반드시 시행되어야 하며, 조직 배양검사서 음성일 경우 골 생검 검체의 PCR을 통한 DNA 염기서열 분석과 같은 분자생물학적 검사를 추가로 시행하여 정확한 원인균을 동정하는 것이 치료에 매우 중요하다고 하겠다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

1. Frazier DD, Campbell DR, Garvey TA, Wiesel S, Bohlman HH, Eismont FJ. Fungal infections of the spine. Report of eleven patients with long-term follow-up. J Bone Joint Surg Am. 2001;83:560-5.
2. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis. 1999;29:239-44.
3. Gharizadeh B, Norberg E, Löffler J, et al. Identification of medically important fungi by the pyrosequencing technology. Mycoses. 2004;47:29-33.
4. Rachapalli SM, Malaiya R, Mohd TA, Hughes RA. Successful treatment of Candida discitis with 5-flucytosine and fluconazole. Rheumatol Int. 2010;30:1543-4.
5. VandenBergh MF, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. Diagn Microbiol Infect Dis. 1999;34:221-7.
6. Ganesh D, Gottlieb J, Chan S, Martinez O, Eismont F. Fungal infections of the spine. Spine (Phila Pa 1976). 2015;40:E719-28.
7. Miller DJ, Mejicano GC. Vertebral osteomyelitis due to Candida species: case report and literature review. Clin Infect Dis. 2001;33:523-30.
8. Dwyer K, McDonald M, Fitzpatrick T. Presentation of Candida glabrata spinal osteomyelitis 25 months after documented candidaemia. Aust N Z Med. 1999;29:571-2.
9. Golimbu C, Firooznia H, Rafii M. CT of osteomyelitis of the spine. AJR Am J Roentgenol. 1984;142:159-63.
10. Williams RL, Fukui MB, Meltzer CC, Swarnkar A, Johnson DW, Welch W. Fungal spinal osteomyelitis in the immunocompromised patient: MR findings in three cases. AJNR Am J Neuroradiol. 1999;20:381-5.

심장 이식술을 받은 젊은 환자에서 발생한 2예의 지연성 칸디다 척추 골수염

강민석 • 손인석* • 김태훈* • 이석하[✉]

서울적십자병원 정형외과, *건국대학교 의학전문대학원 건국대학교병원 정형외과학교실

칸디다 척추 골수염은 드문 질환으로서 과거에는 마약 등 정맥 내 주사제 사용자들에서 발생하는 합병증으로 알려져 왔으나 최근에는 대부분이 병원 내 기회 감염의 형태로 발생되고 있다. 칸디다 척추 골수염의 임상적 및 영상학적 특징이 화농성 척추 추간판염과 유사하기 때문에 일반적인 임상에서 간과되는 경우가 흔하다. 칸디다 척추 골수염에서 다른 원인에 의한 척추 골수염과의 감별진단은 임상적, 영상의학적 및 생물학적 특성에 의존한다. 칸디다 척추염의 치료는 초기의 정확한 진단과 이를 바탕으로 신속하고 적절한 약물 요법, 임상경과의 지속적인 추적관찰로 이루어진다. 본 증례에서 심장 이식술을 받은 젊은 환자에서 수술 후 전신성 진균증 치료 3개월 후 발생한 지연성 칸디다 척추 골수염을 항 진균제 단독요법으로 치료한 2예를 경험하였기에 이를 보고하고 문헌고찰을 통해 상기하고자 한다.

색인단어: 칸디다 척추 골수염, 기회감염, 지연성, 심장 이식술

접수일 2018년 1월 21일 수정일 2018년 2월 21일 게재확정일 2018년 2월 28일

[✉]책임저자 이석하

05030, 서울시 광진구 능동로 120-1, 건국대학교 의학전문대학원 건국대학교병원 정형외과학교실

TEL 02-2030-7608, FAX 02-2030-7369, E-mail sthkim96@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3934-5965>