

간이식 환자에서 발생한 *Candida tropicalis* 척수골수염 1예

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

김백남 · 양성연 · 조용균 · 정두련 · 김양수 · 류지소

= Abstract =

A Case Report of *Candida tropicalis* Vertebral Osteomyelitis Complicating Orthotopic Liver Transplantation

Baek-Nam Kim, M.D., Sungyeon Yang, M.D., Yongkyun Cho, M.D.
Dooryun Jung, M.D., Yang-Soo Kim, M.D. and Jiso Ryu, M.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center,
College of Medicine, Ulsan University, Seoul, Korea

Invasive fungal infection is a well-recognized, life-threatening complication after orthotopic liver transplantation (OLT). Most cases with invasive fungal infections occur in the first 2 months after OLT, which are most frequently caused by candida species. The majority of isolated candida infections are due to *Candida albicans*, and rarely to *Candida tropicalis*. Clinical patterns of fungal infections include disseminated infection, peritonitis, pneumonia, fungemia, and others. Although there have been a few reports of candida osteomyelitis complicating solid organ transplantations, none in OLT was found in the MEDLINE search. Moreover, osteomyelitis caused by *C. tropicalis* was reported only once in a renal transplant recipient. We had experienced the first case of vertebral osteomyelitis caused by *C. tropicalis* after transient fungemia complicating OLT, which was successfully treated with amphotericin B without surgery.

Key Words : *Candida tropicalis*, Fungal osteomyelitis, Orthotopic liver transplantation

서론

침습적 진균감염은 이식 후 발생할 수 있는 치명적인 합병증으로 특히 간수용자는 다른 고형장기 수용자보다 진균감염의 위험이 더 높은 것으로 알려져 있으며¹⁻⁴⁾ 간이식 후 5-42%의 환자가 침습적 진균감염을 겪는 것으로 보고되고 있다¹⁾. 이러한 침습적 진균감염은 간이식 후의 이환과 사망의 흔한 원인이 되며³⁾, 이와 관련된 사망율은 25-69%에 달한다¹⁾. *Candida*에 의한 경우가 가장 흔하며 그 다음으로는 *aspergillus*

에 의한 것으로 알려져 있다^{1, 3, 5)}. *Candida*에 의한 진균감염의 대부분은 간이식 후 첫 2개월 안에 발생한다^{3, 5)}. *Candida* 중에서는 *Candida albicans*가 가장 흔한 원인균이나 최근 *Candida tropicalis* 등 다른 종에 의한 경우도 증가하는 추세이다³⁾. 장기이식 후 발생한 candida 골수염의 보고는 드물게 있으나, 간이식 환자에서의 보고는 없으며^{3, 4, 6, 7)}, *C. tropicalis* 골수염은 신수용자에게서 발생한 1예가 있을 뿐이다⁸⁾. 이에 저자들은 사체 공여자로부터 간이식을 받은 환자에서 발생한 *C. tropicalis* 척추골수염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

말기간부전으로 사체 공여자로부터 간이식을 받은 48세 남자가 32시간의 이식수술을 받은 직후부터 발열이 지속되었다. 2년전 B형 간염바이러스에 의한 간경변으로 진단받은 뒤 *Klebsiella pneumoniae*,

Escherichia coli 등에 의한 원발성 세균성 복막염으로 네 차례 치료받은 과거력이 있었다. 수술전 검사에서 세균감염의 증거는 없었다. 이식 직후 중심정맥관을 통하여 TPN을 하였으며 cefotaxime (8g/d iv), ampicillin (6g/d iv), ganciclovir (550mg/d iv), nystatin (2,000,000u/d po)을 투여하였다. 면역억제제로 cyclosporine (5mg/kg/d iv)과 methylpred-

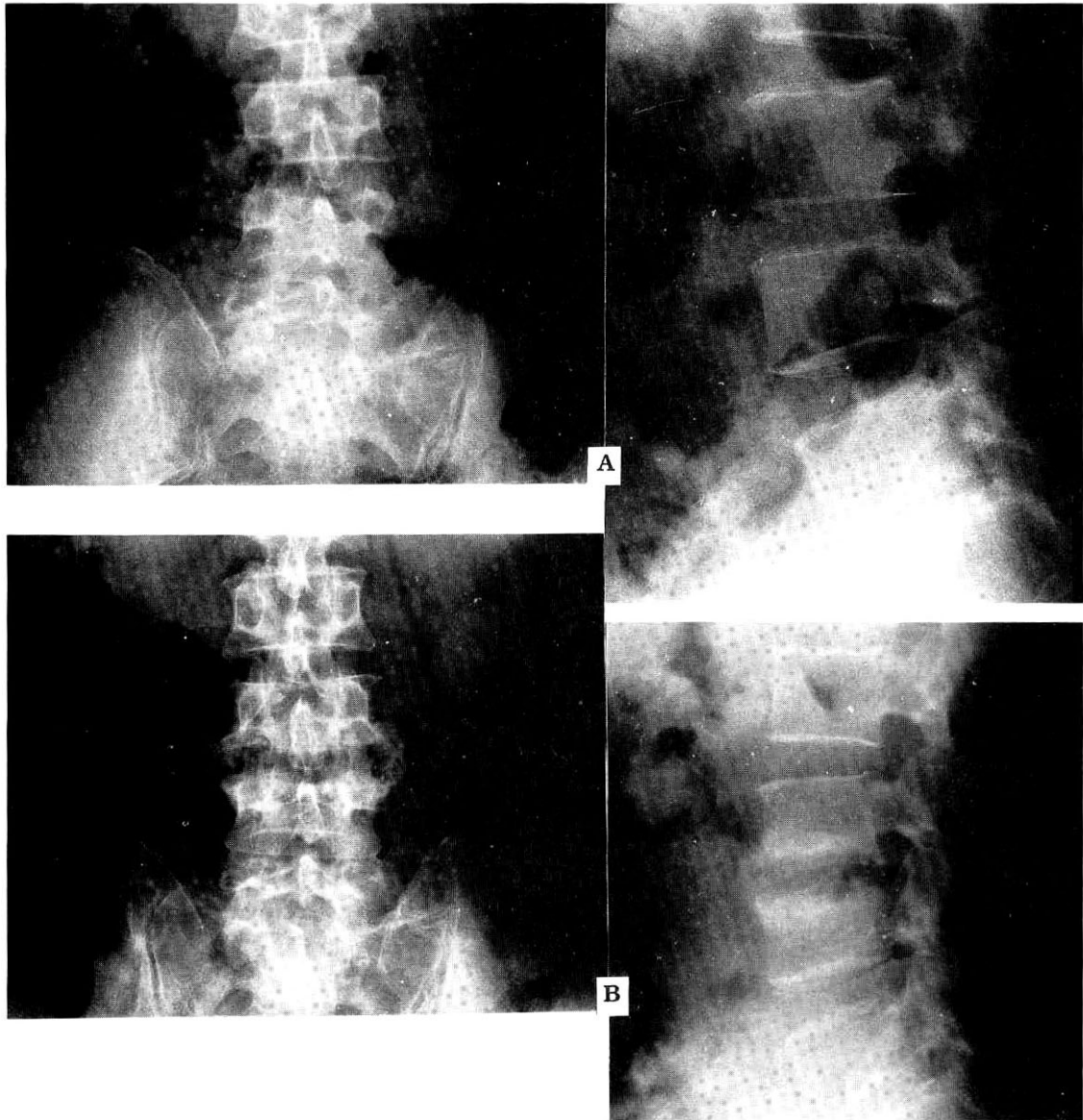


Fig. 1. Plain films (A) show anterior and lateral view of L3 and L4 vertebral bodies. Notice irregular destruction of L3 inferior end plate and L4 superior end plate. 3 months later, follow-up plain films (B) show bony sclerosis around cortical end plates of L3 and L4.

nisolone (100mg/d iv)을 투여하였고 hepatitis B immune globulin을 매일 투여하였다. 이식 6일째 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)와 *E. coli*에 의한 균혈증이 있었고, 이식 11일째에는 *C. tropicalis* 진균혈증과 진균뇨증이 발생하였다. 중심정맥관은 3일 간격으로 교환하였으며 교체된 중심정맥관 tip에서는 *C. tropicalis*가 배양되지는 않았다. 항균제를 ceftazidime (6g/d), vancomycin (2g/d) 등으로 바꾸고 amphotericin B (0.5 mg/kg/d)로 2주간 치료하였음에도 불구하고 발열이 지속되었다. 이식 19일 후부터는 항균제를 vancomycin, imipenem 등으로 대체하고, 이식 21일째부터 fluconazole (400mg/d)을 20일간 투여하였다. 이식 25일과 35일째에도 유치도뇨관에서 채취한 소변에서는 *C. tropicalis*가 각각 3×10^4 , 2×10^3 /ml로 배양되었다. 이식 39일째에 중심정맥관을 완전히 제거하였고 이식 51일째에 유치도뇨관도 제거하였다. 이식 64일 후부터 예방적 항균제로 trimethoprim-sulfamethoxazole (160/800mg qod), nystatin (500,000u bid), acyclovir (400mg bid)를 투여하였고, 이식 78

일 후부터는 면역억제제로 prednisolone (10mg/d), cyclosporine (300mg/d), azathioprine (40mg/d)를 투여하였다. 이식 82일 후부터 더 이상의 발열은 없었다.

이식수술 약 1개월 후부터 시작된 하부 요통이 이

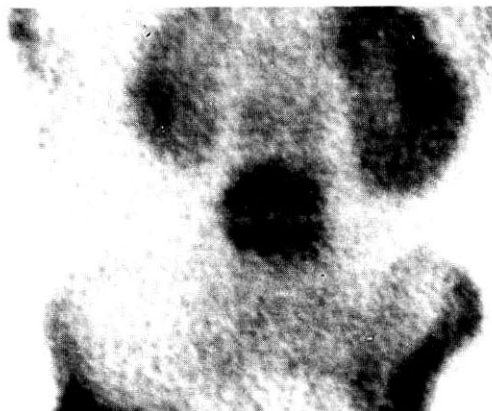


Fig. 2. ^{99m}Tc pyrophosphate bone scan shows increased radioisotope uptake at L3 and L4 vertebral bodies.



Fig. 3. Lumbar spine MRI. T1-weighted sagittal image (A) demonstrates loss of height of the L3-L4 intervertebral disc and decreased signal intensity of the adjacent vertebral body marrow. T2-weighted sagittal image (B) demonstrates increased signal intensity in the disc and adjacent vertebral bodies.

식 후 100일경부터는 점점 심해지는 양상이었다. 당시 발열과 오한은 없었으며 체온은 36.7℃이었고 혈압은 130/90mmHg, 맥박은 분당 110회, 호흡수는 분당 18회이었다. 이학적 검사에서 흉복부는 정상소견이었으며 미골부위에 발생한 육장은 육아조직으로 차올라와 치유되고 있었고 제 3, 4 요추 부위에 압통이 있었으나 하지에 대한 신경학적 검사는 정상이었다. 검사실 소견은 백혈구 $6700/\text{mm}^3$, 혈색소 10.6g/dL, 혈소판 $305 \times 10^3/\text{mm}^3$ 이었고 GOT 85IU/L, GPT 120IU/L, alkaline phosphatase 577IU/L, 총bilirubin 0.6mg/dL이었고, 혈중creatinine은 0.8mg/dL이었다. 요추 전후 및 측면촬영에서는 제3, 4요추 사이의 추간관 간격이 감소되었고 각 척추체에 골용해성 병변이 관찰되었으며 일부 피질이 소실된 소견을 보여 척추골수염이 의심되었다(Fig. 1-A). 골주사에서는 같은 부위에 방사성 표지자의 증강이 관찰되었다(Fig. 2). 요추 핵자기공명영상에서는 제3, 4요추의 척추체와 그 주위의 농양이 T1강조영상에서 미만성 저신호 강도를, T2강조영상에서는 추간관에 연해서 고신호 강도를 보였으며 Gadolinium조영증강이 관찰되어 화농성 척추염이 의심되었다(Fig. 3). 일단 *E. coli*와 MRSA에 의한 균혈증이 있었음을 감안하여 ceftriaxone과 vancomycin으로 경험적 치료를 하였으나 호전은 없었다. 1개월 후 추적한 요추 핵자기공명영상에서 척추체와 주위의 농양이 커진 소견을 보여 CT유도하골흡인술을 시행하였다. 여기서 얻은 검체에서 *C. tropicalis*가 배양되어 amphotericin B (0.5mg/kg/d)를 50일 동안 총 1.5g을 투여하였다. 치료시작 후 하부요통의 호전을 보였고, 3개월 후 추적한 요추 전후촬영에서는 가골이 형성된 소견을 보였다(Fig. 1-B).

고 안

Candida는 인체의 정상적인 공생균으로, candida 감염은 대개 피부점막이나 소화기계에서의 전이증식(colonization)으로 시작되어^{1, 3)} 혈관내 장치를 통과하거나 파열이 있는 장관으로부터 혈류로 침투하는 것으로 알려져 있다^{1, 4)}. 이식간 수용자의 경우 방어기체의 결함이 이 과정에 기여한다고 한다¹⁾. 이식간 수용자가 진균감염의 고위험군으로 간주되는^{1-4, 6)} 것은 아마도 이식간의 세망내피계 기능의 결함, 외과적 조작, 담도

계 폐쇄 등으로 인하여 소화기계로부터 candida가 침투할 수 있는 위험이 증가하기 때문일 것이다^{1, 3)}.

일반적으로 이식간 수여자에서의 진균감염의 위험인자로써 이식수술 전 부신피질호르몬이나 항균제의 사용, 긴 이식수술시간, 소화기계나 혈관계의 합병증, 재이식, 재기도삽관, 많은 수혈요구량, 재수술 등을 들 수 있다¹⁻⁴⁾. Collins 등에 의하면 다변수 Cox비례위험모델에 의해 간이식 직후의 creatinine치, 이식수술 시간, 재이식, 복부나 흉강내 재수술, CMV감염 등이 독립적으로 유의한 침습적 진균감염의 위험인자라고 하였다¹⁾. 특히 간이식 직후의 creatinine >3.0mg/dL, 11시간 이상의 수술시간, 재이식 및 이식 후 3일 이내의 조기 전이증식 등은 이식수술시나 이식 후 곧바로 평가할 수 있는, 매우 의미있는 독립적인 위험인자로 나중에 발생할 수 있는 진균감염의 위험도를 예측할 수 있다고 한다¹⁾. 실제로 이들 위험인자가 전혀 없었던 경우에는 침습적 진균감염이 1%밖에 되지 않았지만 2개 이상이었던 경우에는 67%이었다¹⁾. 본 증례에서는 이식 6일 후 세균성 및 진균성 패혈증으로 인한 급성호흡부전으로 기도삽관을 시행한 일반적인 진균감염의 위험인자가 있었으며, 32시간의 매우 긴 이식수술시간은 Collins 등의 모델에 의한 매우 의미있는 위험인자에 속하는 사항이다.

보고에 의하면 간이식 후의 진균감염은 파종성 감염이 제일 많고 그 다음으로 복막염, 폐렴, 진균혈증의 순이며, 진균이 흔하게 침범하는 부위는 폐, 심장, 뇌, 간, 소화기계, 복막, 혈중, 간동맥 등의 순이다³⁾. Candida 골수염은 수술이나 외상을 통한 진균의 직접적인 주입에 기인하거나, 인접한 병소나 혈류를 통한 전파에 기인하는 급성감염의 후기 합병증으로 간주된다⁹⁾. 성인에서는 주로 척추에, 소아에서는 장골에 많이 발생한다⁹⁾.

장기이식 환자를 포함한 면역기능저하 환자에서의 *C. tropicalis* 골수염에 대한 증례보고는 많지 않다(Table 1). Herzog 등은 소세포폐암 환자에서 항암화학요법 후 발생한 예를 보고하였고¹⁰⁾ Gathe 등은, 신장이식 환자에서 발생한 *C. tropicalis* 골수염 1예가 포함된 5예의 candida 골수염을 보고하였다⁸⁾. 한편 면역기능이 정상인 환자에서 발생한 보고들도 있다^{11, 12)}. 그러나 MEDLINE을 이용한 문헌검색으로는 간이식 환자에서는 *C. tropicalis*를 포함한 candida에 의한 골수염의 보고를 찾을 수 없었는데, 침습적

Table 1. Reported Cses of *C. tropicalis* Osteomyelitis

authors (reference)	underlying disease	initial fungemia	sites	surgery	antifungal drugs	remarks
Herzog et al(10)	SCLC	no	L4-5	no	amphotericin B, total 90mg + ketoconazole, 2mo	
Kashimoto et al(11)	gastric ulcer	no	T7-8	no	none	s/p Gastrectomy antituberculous therapy for 1mo
Bruns et al(12)	renal stone UTI	yes	T7-8	done	amphotericin B, 8wk + ketoconazole, 12wk	previous antibiotic therapy for 4wk simultaneously infected with <i>T. glabrata</i>
Ferra et al(9)	acute leukemia →BMT	yes	T10 & Rt 2-3th ribs, C4-5, T10-L1	done in 1 case	amphotericin B with/without 5-flucytosine	2 cases
Gathe et al(8)	renal transplant recipient	no	Lt ankle	done	miconazole + ketoconazole 1mo + amphotericin B, total 186mg	died from <i>S. aureus</i> line sepsis

SCLC: small cell lung cancer, UTI: urinary tract infection, BMT: bone marrow transplantation
wk: weeks, mo: months, C: cervical vertebra, T: thoracic vertebra, L: lumbar vertebra

진균감염의 위험이 다른 장기 이식의 경우보다 높은 것을 감안할 때 보고가 없는 점은 이해하기 어렵다.

Ferra 등은 급성백혈병 환자에서 동종골수이식 후 발생한 백혈구저하 상태에서 일시적인 진균혈증 수 개월 후 발생한 *C. tropicalis* 척추골수염 2예를 보고하면서 DNA절편제한분석 (fragment restriction analysis, FRA)으로 처음에 소변과 대변에 전이증식된 진균과 혈류 및 뼈에서 배양된 것이 동일하다는 것을 밝혀냈다⁹⁾. Ferra 등은 심하게 면역저하된 환자에서 일시적인 *C. tropicalis* 진균혈증은 나중에 골수염 같은 감염성 합병증을 초래할 수 있다고 하며 진균혈증에 대한 충분한 치료를 역설하였다⁹⁾. 본 증례에서는 간이식 후 면역억제제를 투여받는 면역저하 상태에서 첫 1주에 *C. tropicalis* 진균혈증과 진균뇨증이 있어 amphotericin B와 fluconazole로 약 5주간 치료한지 약 3개월 후 척추골수염이 발생하였기 때문에 간이식 초기의 진균혈증이 뒤에 발생한 골수염의 병인이었을 것으로 추정하지만, 감시배양 및 DNA절편제한 분석을 시행하였다면 초기 진균혈증을 유발한 *C. tropicalis*가 나중에 척추골수염을 발병하게 한 *C. tropicalis*와 동일한지의 여부를 확인할 수 있었을 것으로 생각된다.

Candida 척추골수염의 핵자기공명영상 소견에 대하여는 별로 보고된 바는 없으나 본 증례에서는 전형적인 화농성 척추골수염의 소견을 보였다. 본 증례의 경우 간이식 후 *E. coli*와 MRSA에 의한 균혈증이 있었음을 감안하여 ceftriaxone과 vancomycin을 투여하였으나 호전이 없어 골흡인술을 시행하였는데, 진균을 포함한 여러 미생물학적인 원인을 고려하여 진단 초기에 원인적 진단을 위한 골흡인술이 필요함을 다시 한번 실감하였다. 진균에 의한 골수염은 과거에 생각되었던 것보다는 더욱 적극적인 치료가 요구되며 일반적으로 항진균제와 수술이 필요한 것으로 알려져 있으나⁹⁾ 저자들은 신경학적 증상과 징후가 없어 수술은 시행하지 않았고 보존적으로 amphotericin B를 총 1.5g을 사용하여 성공적인 치료를 끝낼 수 있었다.

요 약

저자들은 간이식 후 면역억제제를 투여받던 중 이식 후 초기에 일시적인 *C. tropicalis* 진균혈증이 있던 환자에서 수 개월 후에 발병한 *C. tropicalis* 척추골수염을 외과적치료 없이 amphotericin B로 치료한 1예를 보고한다.

REFERENCES

- 1) Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, Karchmer AW: *Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. J Infect Dis* 170:644-652, 1994
- 2) Tollemar J, Ericzon BG, Barkholt L, Andersson J, Ringden O, Groth CG: *Risk factors of deep candida infections in liver transplant recipients. Transplantation proceedings* 22(4):1826-1827, 1990
- 3) Castaldo P, Stratta RJ, Wood RP, Markin RS, Patil KD, Shaefer MS, Langnas AN, Reed EC, Li S, Pillen TJ, Shaw BW Jr: *Clinical spectrum of fungal infections after orthotopic liver transplantation. Arch Surg* 126:149-156, 1991
- 4) Wajszczyk CP, Dummer JS, Ho M, Van Thiel DH, Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw B Jr: *Fungal infections in liver transplant recipients. Transplantation* 40(4):347-353, 1985
- 5) Dominguez EA: *Long-term infectious complications of liver transplantation. Semin Liver Dis* 15(2):133-138, 1995
- 6) Colonna JO, Winston DJ, Brill JE, Goldstein LI, Hoff MP, Hiatt JR, Quiones-Baldrich W, Ramming KP, Busuttil RW: *Infectious complications in liver transplantation. Arch Surg* 123:360-364, 1988
- 7) Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R: *Bacterial and fungal infections after liver transplantation: An analysis of 284 patients. Hepatology* 21(5):1328-1336, 1995
- 8) Gathe JC Jr, Harris RL, Garland B, Bradshaw MW, Williams TW Jr: *Candida osteomyelitis: Report of five cases and review of the literature. Am J Med* 82:927-937, 1987
- 9) Ferra C, Doebbeling BN, Hollis RJ, Pfaller MA, Lee CK, Gingrich RD: *Candida tropicalis vertebral osteomyelitis: A late sequela of fungemia. Clin Infect Dis* 19:697-703, 1994
- 10) Herzog W, Perfect J, Roberts L: *Intervertebral diskitis due to Candida tropicalis. South Med J* 82(2):270-273, 1989
- 11) Kashimoto T, Kitagawa H, Kachi H: *Candida tropicalis vertebral osteomyelitis and discitis: A case report and discussion on the diagnosis and treatment. Spine* 11(1):57-61, 1986
- 12) Bruns J, Hemker T, Dahmen G: *Fungal spondylitis. Acta Orthop Scand* 57:563-565, 1986