

동종 조혈모세포이식 후 발생한 크립토кок쿠스 척추염 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 방사선학교실*

고윤호 · 임동준 · 이성수 · 조유경 · 이동건 · 최정현 · 김유진
민창기 · 김동욱 · 박정미* · 김춘추 · 신완식

A Case of Cryptococcal Spondylitis Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Yoon-Ho Ko, M.D., Dong-Jun Lim, M.D., Seong-Su Lee, M.D., Yu-Kyung Cho, M.D.
Dong-Gun Lee, M.D., Jung-Hyun Choi, M.D., Yoo-Jin Kim, M.D., Chang-Ki Min, M.D.
Dong-Wook Kim, M.D., Jeong-Mi Park, M.D.*, Chun-Choo Kim, M.D. and Wan-Shik Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Radiology, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Skeletal cryptococcosis is an uncommon infection. *Cryptococcus* is a common cause of meningitis and infects 7~10% of patients with AIDS. As well as AIDS, the infection may be seen in association with leukemia, lymphoma, Hodgkin's disease, sarcoidosis, tuberculosis and diabetes, also in patients on steroid medication. But there is no case report of skeletal cryptococcosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

A 40-year-old woman was admitted to the hospital because of low back pain. She had chronic myelogenous leukemia for 2 years and underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 8 months ago. She have been treated with steroid and cyclosporine

orally because of chronic graft versus host disease. On examination she was afebrile and had posterior lower lumbar tenderness. But, she had no reduced strength of low extremities. Open biopsy was underwent. Histology demonstrated budding, round-to-oval, refractile yeast-like organisms within debris. The results of a lumbar puncture were unremarkable and cerebrospinal fluid culture failed to grow bacteria and yeast. The patient was treated with amphotericin B (1 gram) and AmBisome® (2.8 gram) over 6 weeks. Three months after cessation of therapy, the patient was doing well. (Korean J Infect Dis 33:298~301, 2001)

Key Words : Cryptococcus, Spondylitis, Bone Marrow Transplantation

서 론

크립토кок쿠스증은 숙주의 세포면역 결핍과 관련이 있어 백혈병, 장기이식, 림프종, 호즈킨 병, 유육종증, 결핵, 당뇨병 환자나 스테로이드를 사용하는 환자에서 관찰할 수 있고 정상인에서도 드물게 관찰할 수 있으나 최근 에이즈 환

자의 기회감염으로 급격히 증가하는 질환이다^{1, 2)}. 또한 호흡기를 통해 체내로 들어가 폐나 중추신경계 감염을 일으키며 대개 수막염의 형태로 양상으로 나타나며 뼈를 침범하는 경우는 드물다³⁾.

저자들은 만성기의 만성 골수성백혈병으로 동종 조혈모세포 이식 후 만성 이식편대숙주반응으로 면역억제제를 사용 중 지속적인 요통을 주소로 내원한 환자에서 자기공명영상과 골조직검사를 통해 크립토кок쿠스 척추염을 확진하여 성공적으로 치료하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수: 2001년 5월 21일, 승인: 2001년 6월 27일
교신저자: 이동건. 가톨릭의대 성모병원 내과
Tel: (02)3779-1670, Fax: (02)780-3132
E-mail: symonlee@cmc.cuk.ac.kr

증례

40세 여자가 3개월 전부터 시작된 요통을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 2년 전 만성기의 만성 골수성 백혈병으로 진단받았고 8개월 전 동종 조혈모세포이식을 시행받았으며 이식 후 2개월부터 현재까지 이식편대숙주반응으로 프레드니손과 사이클로스포린을 투여 받고 있었다. 내원 3개월 전부터 요통이 시작되고 대증요법을 시행하였으나 증상은 호전되지 않았다.

내원 당시 혈압은 110/80 mmHg, 맥박수 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였고, 의식은 명료하였고 외관상 만성병색 소견을 보이고 있었다. 두경부, 안과 및 이비인후과 검사 상 특이소견 없었으며, 흉부 청진상 심음은 정상하였고 폐음은 깨끗하였으며, 복부 이학적 소견 상 장음은 정상하였고 압통이나 간비장 종대는 없었다. 척추 및 사지 소견 상 제 3번 요추 부위에 압통이 있었으며 신경학적 검사상 하지직각상검사는(60°/60°)이었으며 그 외 이상 소견은 보이지 않았다. 일반 혈액검사상 백혈구 3,300/mm³ (호중구 50%, 림프구 31%), 혈색소 9.7 g/dL, 적혈구용적률 93.5%, 혈소판 91,000/mm³이었다. 혈액 화학 검사상 혈액요소질소 15.7 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.86 mg/dL, 아스파탐아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST) 36 IU/L, 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT) 42 IU/dL, 총빌리루빈 1.02 mg/dL이었고 CPK 33 IU/L, lactic dehydrogenase 757 IU/L, 알칼리성인산분해효소 566 IU/L이었고 적혈구 침강속도 42 mm/hr, C반응성 단백질 41 mg/L이었다.

방사선과적 검사 소견 상 단순 X-선 사진에서는 제 2, 3번 요추의 경화성 변화소견보였고 요추 자기공명영상에서 제 1, 2, 3번 요추에서 T1 강조영상에서는 저신호강도, 지방억제 T1 강조영상에서는 종판을 따라 광범위한 조영증강이 있었고 척추알층에 약간의 조영증강소견이 보였으나 전형적인 척추주위 농양 소견은 관찰되지 않았다(Figure 1). 결핵 혹은 진균 감염에 의한 척추염으로 생각하고 제 3 요추부위에서 골조직검사 시행하였다. 7병일째 시행한 조직검사상 크립토코쿠스 척추염 진단되었다(Figure 2). 진균감염을 확인한 후 시행한 뇌척수액 검사에서 백혈구 0/mm³, 적혈구 0/mm³, 단백질 40 mg/dL, 당 92 mg/dL, 크립토코쿠스 항원은 음성하였고 배양검사에서는 세균 및 진균은 관찰되지 않았다. 10병일부터 암포테리신 비를 1 mg/kg의 용량으로 투여하였고 스테로이드는 감량하였다. 치료 중 혈청 크레아티닌 1.7 mg/dL로 상승하여 AmBisome[®]으로 바꿨으며 6주간

총 암포테리신 비 1 g, AmBisome[®] 2.8 g을 투여하였다. 환자의 요통은 호전되었으나 32병일째 만성 이식편대숙주반응에 의한 간기능 악화로(AST 247 IU/L, ALT 523 IU/dL) 사이클로스포린을 증량하였고 fluconazole은 추가하지 않았으며 간기능 호전 소견 보여 52일째 퇴원하였다. 치료 후 3개월째 임상적으로 재발소견 없는 상태로 외래에서 추적관찰 중이다.

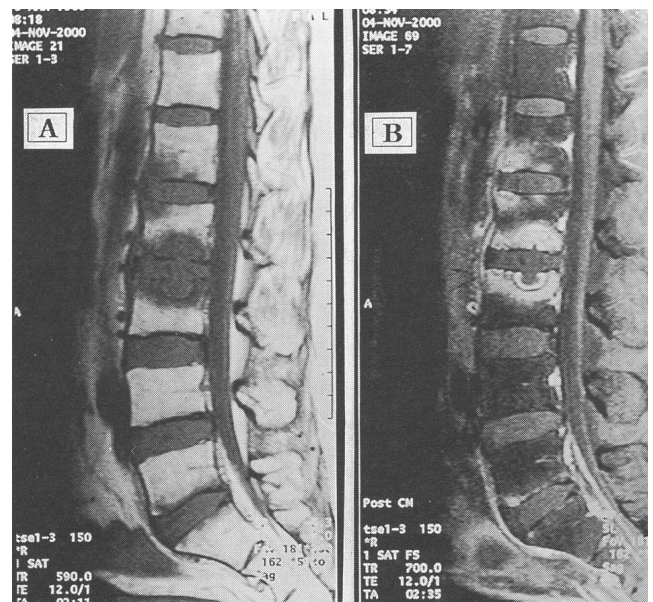


Figure 1. Sagittal T1-weighted image shows low signal intensity along the end plate of L1, 2, 3 vertebral body (A) Sagittal fat saturated gadolinium enhanced T1-weighted image shows intense enhancement above lesion and minimal prevertebral enhancement (B).

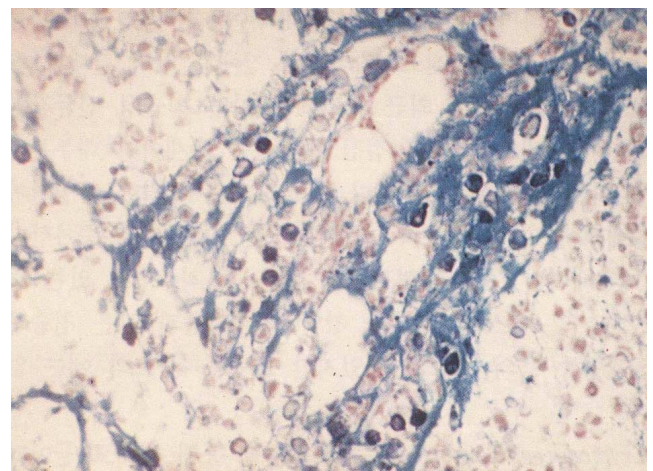


Figure 2. Tissue shows numerous cryptococci. Within the debris were round-to-oval, refractile yeast-like organisms (Methenamine-Silver stain, ×400).

고 찰

*Cryptococcus neoformans*는 면역 기능장애가 있는 환자에서 기회감염을 일으키는 진균의 하나로 에이즈 환자에 발병한 크립토콕쿠스 척추염 예는 보고된 바 있지만⁴⁾ 본 예처럼 동종 조혈모세포이식 및 만성 이식편대숙주반응으로 스테로이드와 사이클로스포린을 투여받고 있던 환자에서 발생한 예는 보고된 바 없다.

크립토콕쿠스 감염은 숙주의 세포면역결핍과 관련이 있어 최근 에이즈 환자 기회감염의 원인으로 급격히 증가하는 질환이다^{2, 5)}. 에이즈환자에서 7~10%까지 감염빈도를 보이고 뇌막염의 가장 흔한 원인균이다¹⁾. Bava AJ 등의 보고에 의하면 아르헨티나에서는 1987년까지 연간 4~8예의 빈도로 보고되었으나 1988년부터는 에이즈의 영향으로 연간 35예 이상으로 급증하였다⁶⁾. Hajjeh RA 등은 흡연과 직업의 종류가 에이즈환자에서의 감염과 유의한 상관성이 있었고 3개월간 fluconazole를 복용했던 환자에서는 감염의 빈도가 감소함을 보고하였다⁷⁾. 그러나 이는 국가나 지역마다 다르며 국내 HIV 감염 환자의 경우에서는 2%로 외국보다는 발병빈도가 훨씬 낮다고 보고되고 있다⁸⁾. 이식 또한 중요한 위험인자로 거부반응을 억제하기 위해 고용량의 스테로이드와 면역억제제를 사용하는 경우 위험성이 높다⁹⁾. 그 외 백혈병, 림프종, 호즈킨 병, 유육종증, 결핵, 당뇨 환자에서 관찰할 수 있고 정상인에서도 드물게 관찰할 수 있다¹⁾.

조혈모세포이식한 경우는 기저질환의 상태, 이식 후 기간, 이식편대숙주반응 유무, 면역억제제의 사용 등에 따라 감염의 원인이 다양하다. 이식 후 1년간은 적절한 면역체계를 형성하지 못하며 급, 만성 이식편대숙주반응, 면역억제제 등을 사용하는 경우 T세포면역기능의 장애가 있어 결핵과 진균감염 등이 많다¹⁰⁾. 최근 보고에 의하면 침습성 진균감염증의 이환율과 사망률이 점점 증가하는 추세이며 대부분의 경우 아스페르길루스, 칸디다, 주폐포자충에 의한 감염이며 동종이식이 자가이식보다 그 위험도는 10배 이상 증가한다¹¹⁾. 본 예처럼 동종 조혈모세포 이식 후 척추염이 있는 경우 결핵 및 아스페르길루스 감염, 칸디다증과 같은 침습성 진균감염증 등의 보고가 있었지만 크립토콕쿠스의 예는 없었다⁵⁾.

*Cryptococcus neoformans*는 호흡기를 통해 체내로 들어가 폐 감염이나 주로 중추신경계 감염을 일으키며 대개 수막염의 형태로 양상으로 나타나며 사망률이 20%에 달한다. 본 예처럼 국한성 골병변은 드물고²⁾ 전신적 질환의 한 부분으

로서 골병변이 관찰된다^{4, 12)}. Fialk 등은 국한성 크립토콕쿠스 척추염은 확실치 않은 폐병변의 혈행성 전이에 의한 것으로 생각했다¹²⁾. 현재까지 문헌에 의하면 크립토콕쿠스 척추염은 약 40예가 보고되었으며 대개 유육종증, 결핵, 스테로이드 사용 등의 기저질환이 있었으나 에이즈 환자의 경우는 매우 드물었다⁹⁾. 진단시 특히 면역기능저하 환자에서는 원발병소의 확인 또한 중요하다. 본 예에서는 폐나 기타 다른 부위에서는 크립토콕쿠스병을 의심할만한 소견을 발견하지 못하였고 뇌척수액 검사에서도 정상소견 보였다.

임상적 증상이나 방사선학적 소견으로는 결핵성 척추염과 매우 유사하며^{3, 4, 12)}. 크립토콕쿠스 척추염의 특징적인 증상이나 방사선 소견은 없다¹⁾. 국소적 동통이 가장 흔한 증상이며 국소적 신경학적 이상소견도 보일 수 있다. 전형적인 화농성 척추염의 자기공명영상은 T2 강조영상에서 추간관 높이의 감소가 보이며 추간관과 주위 척추체에 신호증강이 관찰된다. 결핵성 척추염의 경우는 여러 개의 병변이 관찰되며 추간관 높이는 유지되고 정상적인 신호강도, 척추체 및 척추골돌기의 파괴 및 척추주위와 농양 등이 관찰될 수 있다^{3, 4)}. 본 예서는 자기공명영상에서 제 1~3번 요추에서 T1 강조영상에서는 저신호강도, 지방억제 T1 강조영상에서는 중환을 따라 광범위한 조영증강이 있었고 척추앞층에 약간의 조영증강소견이 보였으나 전형적인 척추주위 농양 소견은 관찰되지 않았으며 결핵성 척추염과 감별할 수 없었다.

진단은 면역기능저하 환자에서는 비전형적인 감염을 꼭 고려해야하며 전신적 질환이 의심될 경우 혈청 및 뇌척수액에서 크립토콕쿠스 항원의 역가 혹은 배양검사를 통해 가능하나 국한성 질환일 경우는 병변부위의 조직검사를 통해 진균을 확인함으로써 가능하다. 본 예에서도 자기공명소견상 결핵성 척추염과 감별할 수 없었고 혈청 및 뇌척수액 검사를 통해 진단할 수 없어 침습적인 골조직 검사를 시행하여 진단할 수 있었다.

크립토콕쿠스 척추염은 치료에 다양한 반응을 보이며 자연적으로 치료되기도 한다. 면역기능이 정상인 환자에서 국소적이고 근접한 병변인 경우 항진균제의 사용 없이 수술적 제거로 치료한 예도 있다^{1, 4)}. 에이즈가 없는 환자일 경우 암포테리신 비와 플루시토신을 병합하거나 암포테리신 비를 단독으로 2~3 그램 정주한다¹²⁾. 또한 경구용 fluconazole이 부작용이 적어 사용되기도 한다. 적정 용량과 기간에 대해서는 논란이 많지만 약 6~12주 혹은 그 이상 동안 하루에 400 mg에서 800 mg의 복용을 추천하고 있다. 급성기에는 암포테리신 비가 fluconazole보다 적당하나 사이클로스포린과 약물상호작용이 있어 그 독성이 보다 심해진다. 그러나

fluconazole은 사이클로스포린과는 약물상호작용이 적어 이식 후 환자에서 아급성의 경우에 사용되기도 한다. 약물치료 외에 수술적 제거는 신경학적 이상이 진행되거나 농양 혹은 척추정렬의 심한 소실 등이 관찰되면 사용되기도 한다.¹⁾ 본 환자에서는 국소적 통증 외에 신경학적 이상소견 보이지 않아 약물치료를 시행하였다. 암포테리신 비를 1 mg/kg/일 용량으로(총 용량 1 g) 투여하였고 치료 중 신독성이 나타나 AmBisome[®]로 바꾸어 투여하였다(총 용량 2.8 g). 만성 이식편대숙주반응의 악화로 간기능이 악화되어 fluconazole은 추가하지 않은 상태로, 요부통증과 신경학적 이상소견 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

요 약

저자들은 동종 조혈모세포이식 후 만성 이식편대숙주반응으로 면역억제제를 사용 중 요통을 주소로 내원한 환자에서 골조직 검사를 통해 크립토코쿠스 척추염을 진단하고 항진균제를 사용하여 치료하였다. 본 증례처럼 면역기능저하가 있는 상태에서는 비전형적인 감염증의 빈도가 많기 때문에 진단을 위해서는 꼭 조직검사가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Matsushita T, Suzuki M: Spastic paraparesis due to cryptococcal osteomyelitis. *Clin Orthop* 196:279-284, 1985
- 2) Govender S, Gannpath V, Charles RW, Cooper K: Localised osseous cryptococcal infection: report of 2 cases. *Acta Orthop Scand* 59:720-722, 1988

- 3) Cure J, Mirich D: MR imaging in Cryptococcal Spodylitis. *Am J Neuroradiol* 12:1111-1112, 1991
- 4) Govender S, Mutasa E, Parbohoo AH: Cryptococcal osteomyelitis of the spine. *J Bone Joint Surg Br* 81:459-461, 1999
- 5) Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A: Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). *French Cryptococcosis Study Group. Clin Infect Dis* 23:82-90, 1996
- 6) Bava AJ, Negroli R: The epidemiological characteristics of 105 cases of cryptococcosis diagnosed in the Republic of Argentina between 1981~1990. *Rev Inst Med Trop Sao Paul* 34:335-340, 1999
- 7) Hajjeh R, Conn L, Stephens D, Baghman W, Hamill R, Graviss E: Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis* 179:449-454, 1999
- 8) 최강원, 오명돈, 박상원, 김홍빈, 김의석, 강성욱, 최희정, 신동현: 인간면역부전바이러스에 감염된 환자들의 기회감염증 및 악성종양. *감염* 30:507-515, 1998
- 9) Liu PY-F: Cryptococcal osteomyelitis: case report and review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 30:33-35, 1998
- 10) Aljurf M, Gyger M, Alrajhi A, Sahovic E, Chaudhri N, Musa M, et al.: Mycobacterium tuberculosis infection in allogenic bone marrow transplantation patients. *Bone Marrow Transpl* 24:551-554, 1999
- 11) Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 326:845-851, 1992
- 12) Fishman JA, Rubin RH: Infections in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 338:1741-1751, 1998