

## Voriconazole로 치료한 경막외 농양을 동반한 칸디다 척추간판염

고려대학교 의과대학 내과학교실

노지윤 · 허중연 · 최원석 · 조유미 · 송준영 · 정희진 · 김우주

= Abstract =

### Candida Spondylodiscitis with Epidural Abscess Treated with Voriconazole

Ji Yun Noh, Jung Yeon Heo, Won Suk Choi, Yu Mi Jo, Joon Young Song, Hee Jin Cheong and Woo Joo Kim

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Candida spondylodiscitis with epidural abscess is rarely reported and known to be the late complication of candidemia. A 48-years-old man presented with 4 weeks of progressively aggravating low back pain. He had a history of fungemia caused by *Candida albicans* 4 months earlier, for which he had been treated successfully with systemic fluconazole. The MRI of lumbar spine demonstrated the spondylodiscitis with multiple epidural abscesses at the L2/3 level. Along with the surgical interventions including abscess drainage, the intravenous amphotericin B administration was begun. Culture of drained pus yielded the growth of *Candida albicans*. After therapy with parenteral amphotericin B for 2 weeks followed by oral fluconazole for 8 weeks, the back pain resolved. However the low back pain and inflammation relapsed during oral fluconazole therapy. Thereafter oral voriconazole had been administered for 24 weeks and the patient showed complete recovery and no recurrence.

[Kor J Med Mycol 2009; 14(3): 145-149]

**Key Words:** Candida, Spondylodiscitis, Voriconazole

### 서 론

경막외 농양을 동반한 칸디다 척추간판염은 드물게 보고되며 칸디다혈증의 후기 합병증으로 알려져 있다. 척추뼈몸통과 추간판은 독립적으로 혈류를 공급받으며 개별적인 조직 구성을 갖고 있어 항진균요법에도 불구하고 병원성 진균의 완

전한 약리학적 및 면역학적 제거가 어렵다<sup>1</sup>. 또한 추간판은 혈관 신생이 부족하여 염증 반응이 늦게 나타나므로 진단의 지연을 초래한다<sup>2</sup>. 척추간판염 환자는 일반적으로 찌르는 듯한 통증, 권태감, 발열 및 침범된 부위의 압통을 호소한다<sup>3</sup>. 칸디다 척추간판염의 치료지침에 따르면 수술적 치료와 초기 2~3주 간의 amphotericin B 투여 및 후속 fluconazole 치료가 권고되며, 총 치료 기간은 6~12개월이 권장된다<sup>4</sup>. 최근 저자들은 위 절제술을 받은 후 생긴 칸디다혈증으로 치료받은 48세 남자에서 발병한 *Candidal albicans*에 의한 2, 3번째 요추의 경막외 농양을 동반한 척추간판염 1예를 경험하였다. 수술적인 배액과 초기

†별책 요청 저자: 김우주, 152-703 서울시 구로구 구로동길 97, 고려대학교 구로병원 감염내과  
전화: (02) 2626-3051, Fax: (02) 2626-1105  
e-mail: wjkim@korea.ac.kr

\*본 논문은 대한의진균학회 제 15차 학술대회에서 포스터 연제로 발표되었음.



**Fig. 1.** 요추의 단순 방사선 촬영 소견으로, L3 전방 상부 종판과 L2 전방 하부 모서리의 골 파괴가 관찰된다.

amphotericin 투여 및 2개월 간의 경구 fluconazole 치료에 임상적으로 일시 호전되었으나, 이후 요통 등 증상이 재발되었다. 따라서 경구 voriconazole로 변경하여 24주간 치료하여 재발 없이 완치되어 이에 보고하는 바이다.

### 증 례

48세 남자 환자가 1개월 전부터 시작된 요통을

주소로 내원하였다. 환자는 5개월 전에 다른 병원에서 위 궤양으로 인한 천공으로 위부분절제술을 시행 받았으며, 4개월 전 발열을 주소로 본원에 입원하여 칸디다혈증을 진단받았다. 혈액 배양 검사 결과 *Candida albicans*가 동정되어 정맥 내 fluconazole을 (400 mg q 24 hr) 3주 간 주사하였고, 추적 혈액 배양 검사 결과 재균을 확인하였다. 이후 경구 fluconazole (200 mg q 24 hr) 유지요법을 3주 간 시행하였다. 퇴원 후 특별한 증상 없이 건강하게 지내던 환자는, 1개월 전 요통을 호소하였고 증상이 점차 악화되어 입원하였다. 입원 시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박 수는 96회/분, 호흡 수는 20회/분이었고 발열이나 오한은 없었으며, 양 무릎의 심부건반사는 항진되어 있었다. 혈액 검사 결과 혈색소 10.2 g/dL, 백혈구 7,700/ $\mu$ L, 혈소판 433,000/ $\mu$ L, 아스파라진산 아미노전이효소 (AST) 18 IU/L, 알라닌 아미노전이효소 (ALT) 6IU/L, 혈액요소질소 (BUN) 9 mg/dL, 크레아티닌 0.67 mg/dL, C-반응 단백질 (CRP) 117 mg/L, 적혈구 침강 속도 120 mm/hr 이상으로 나타났다. 사람면역결핍바이러스 (HIV) 항체 검사는 음성이었다. 요추 단순 방사선 촬영 결과, 감염성 척추염 소견을 시사하는 L3 전방 상부 종판과 L2 전방 하부 모서리의 골 파괴가 관찰되었다 (Fig. 1). 허리 자기공명영상 검사 결과 척추열과 경막 앞쪽 연부 조직의 염증성 변화와 다수의 작은 농양들이 L2/3 위치에서 관찰되었다. 우측 경막외 연부 조직 및 농양으로 인한 L2/3 수준의 말총 압박 역시 관찰되었다 (Fig. 2A).

복막외로 접근하여 L2/3 척추원반절제술과 자가 골을 이용한 척추뼈몸통간 융합술을 시행하였고, 경막외 농양의 고름 배양 검사 결과 *Candida albicans*가 동정되었다. Amphotericin B를 2주간 정맥 내 주사하였으며 (첫째 날 0.25 mg/kg/일, 다음 1주일 간 0.5 mg/kg/일, 다음 6일 간 1 mg/kg/일), 투여된 amphotericin B의 총량은 585 mg이었다. 환자는 호전을 보여 퇴원하였고 경구 fluconazole 유지요법을 (400 mg, 1일 1회) 8주 간 시행하였다. 그러나 경구 fluconazole 복용 8주째



**Fig. 2.** 허리 자기공명영상 검사 결과, 척추 옆과 경막 전방 연부 조직의 염증성 변화와 다수의 작은 농양들이 L2/3 위치에서 관찰된다. 우측 경막의 농양으로 인한 L2/3 수준의 말총 압박 역시 관찰된다 (A). 경막의 농양과 척추 압박은 8개월 후 추적 영상에서 호전된 양상을 보인다 (B).

환자는 악화되는 요통과 운동 장애를 호소하였고, 혈액 검사 결과 C-반응 단백질이 26.4 mg/L에서 46.5 mg/L로 증가한 소견을 보였다. 치료 실패로 간주하여 항진균제를 경구 voriconazole로 바꾸어 200 mg를 12시간 간격으로 1일 2회 24주 간 지속하여 투여하였다. 추적 자기공명영상 검사 결과, 척추 옆 및 경막의 농양들은 모두 소실되었

고 말총 압박 또한 호전되었다 (Fig. 2B). 치료 종결 후 11개월째 외래에서 추적 관찰 중이며 재발 소견은 보이지 않고 있다.

## 고 찰

칸디다 척추간판염은 칸디다혈증의 후기 합병증으로 알려져 있으며 칸디다균의 혈행성 전파에 의해 발생한다. 칸디다혈증과 침습성 칸디다증의 위험 인자로는 항생제 사용, 중심정맥관의 유치, 스테로이드 사용이나 기타 면역억제 상황 그리고 수술 등이 알려져 있다<sup>5</sup>. 본 증례의 환자는 위 절제술 후의 칸디다혈증으로 치료받은 후 미생물학적으로 세균이 확인되었으나, 3개월 후 환자는 요통을 주소로 입원하여 칸디다 척추간판염을 진단받았다. 칸디다 척추간판염의 경우 추간판의 부족한 혈관 신생으로 인하여 염증 반응이 느리게 일어나 진단이 지연될 수 있다<sup>2</sup>. 환자는 일반적으로 찌르는 듯한 통증, 권태감, 발열 및 침범된 부위의 압통을 호소하며<sup>3</sup>, 신체 검사 결과, 관절의 운동 범위 감소와 근육 연축이 관찰되고 척추 변형도 가능하다<sup>3</sup>. 하부 흉추와 요추가 가장 흔히 침범되는 부위로 알려져 있는데<sup>5,6</sup>, 본 증례에서도 2,3번째 요추에 감염을 보였다.

칸디다 척추간판염의 가장 흔한 원인균은 *Candida albicans*이며<sup>5</sup>, *Candida albicans*는 fluconazole에 감수성이 좋은 것으로 알려져 있다<sup>7,8</sup>. 시험관 내에서 fluconazole에 내성을 갖는 *Candida albicans*가 점차 증가한다는 보고가 있기는 하지만, 한국에서 fluconazole은 여전히 *Candidal albicans*에 의한 감염증의 우선적 치료제로 여겨지고 있다<sup>7</sup>. *Candida albicans*는 유럽이나 아메리카 보다는 아시아-태평양 지역에서 fluconazole에 더욱 우수한 감수성을 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>7</sup>. 한국에서 시행한 한 연구에 따르면, 혈액에서 분리된 모든 *Candida albicans*가 fluconazole에 감수성이 있었다<sup>9</sup>. 본 증례에서 *Candida albicans*에 의한 위 절제술 후 칸디다혈증은 fluconazole 투여로 치료되었으나, 3개월 후 칸디

다 척추간관염이 발생하였을 때 정맥 내 amphotericin와 경구 fluconazole 치료에 일시적 치료 효과를 보이다가 증상이 재발되었다. 요추 증상 및 염종의 재발의 원인은 확실하지 않으나 칸디다균의 fluconazole에 대한 내성 획득의 가능성도 있을 것이다. 후천성 면역결핍증후군 환자에서 fluconazole 내성 칸디다에 의한 감염증에 관한 연구 결과, fluconazole 치료의 횟수와 기간이 내성에 대한 독립적인 예측 인자로 나타났다<sup>10</sup>. 본 증례에서는 fluconazole 치료 실패 후 경구 voriconazole 6개월 투여가 효과가 있었다. 그러나 최근 azole 계 항진균제 간의 교차 내성에 대한 보고가 증가하여, Pfaller 등은 fluconazole에 내성을 보이는 칸디다균 중에서 *Candida albicans*의 62.9%, *Candida glabrata*의 59.5%, *Candida tropicalis*의 68.7%, *Candida parapsilosis*의 42.6%, 그리고 *Candida krusei*의 9.4%가 voriconazole에 내성을 나타냄을 보고하였다<sup>7</sup>. 따라서 fluconazole 치료 실패 후 이차 치료제를 선택할 때, azole 계 항진균제 간 교차 내성의 가능성을 항상 염두에 두어야 하겠다.

칸디다 척추간관염의 치료에는 수술적 치료와 약물 치료가 있다. 수술적 치료는 일반적으로 신경학적 이상이 있거나 농양의 크기가 클 때 적응증이 된다<sup>1</sup>. 약제 선택에 있어서는 약제의 골조직 침투와 균막 (biofilm) 관통 정도가 중요하다. 시험관 내에서 fluconazole이 amphotericin B보다 칸디다 균막 침투력이 더욱 우수함이 증명된 바 있고<sup>11</sup>, 정상 토끼 실험 모델에서 fluconazole이 amphotericin B lipid complex 보다 척수액 안으로의 침투가 더 우월한 것으로 나타났다<sup>12</sup>. 이러한 결과는 칸디다균에 의한 척추 감염에서 fluconazole이 우수한 경험적 항진균제임을 시사한다. 따라서 본 증례에서 나타난 fluconazole 치료 실패는 잘못된 초기 항생제 선택보다는 내성 획득 때문일 가능성이 있다. 본 증례에서 voriconazole로 약제를 바꾸어 투여한 결과 좋은 임상 경과를 보였는데, 골 안에서 voriconazole의 농도는 이미 골 내 확산이 우수한 것으로 알려

진 quinolone이나 rifampicin과 비교하여 더 높거나 비슷한 것으로 나타났다<sup>13</sup>. 또한 뼈 아스페르길루스증 환자 20명 중 11명이 voriconazole로 성공적으로 치료되었다는 보고가 있으며<sup>14</sup>, 이는 곧 voriconazole의 골 침투력이 우수함을 시사한다.

칸디다 척추간관염의 치료지침에 따르면 수술적인 치료와 초기 2~3주 간의 amphotericin B 투여 및 후속 fluconazole 치료가 권고되며, 총 치료 기간은 6~12개월이 권장된다<sup>4</sup>. 본 증례에서는 경구 voriconazole을 이후 24주간 유지하였고 우수한 치료 효과를 보였다.

결론적으로 칸디다혈증의 위험 인자를 가진 환자에서 척추간관염이 발생하였을 때, 임상 의사는 화농성 또는 결핵성 척추간관염 외에 칸디다 척추간관염의 가능성을 항상 고려해야 한다. 본 증례에서와 같이, voriconazole은 경구 투여가 가능하며 골 침투력이 우수해 효과적인 항진균 치료제로 고려될 수 있지만, 과거 fluconazole 치료 병력이 있는 *Candida albicans* 감염증을 치료할 때에는 azole 간의 교차 내성 가능성을 고려해야 한다.

## REFERENCES

1. Chia SL, Tan BH, Tan CT, Tan SB. *Candida* spondylodiscitis and epidural abscess: management with shorter courses of anti-fungal therapy in combination with surgical debridement. *J Infect* 2005; 51(1): 17-23
2. Ugarriza LF, Cabezudo JM, Lorenzana LM, Rodríguez-Sánchez JA. *Candida albicans* spondylodiscitis. *Br J Neurosurg* 2004; 18(2): 189-192
3. Torres-Ramos FM, Botwin K, Shah CP. *Candida* spondylodiscitis: an unusual case of thoracolumbar pain with review of imaging findings and description of the clinical condition. *Pain Physician* 2004; 7(2): 257-260
4. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38(2): 161-189

5. Miller DJ, Mejicano GC. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review. *Clin Infect Dis* 2001; 33(4): 523-530
6. Rössel P, Schönheyder HC, Nielsen H. Fluconazole therapy in *Candida albicans* spondylodiscitis. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(5): 527-530
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6): 1735-1745
8. Samonis G, Kofteridis DP, Saloustros E, et al. *Candida albicans* versus non-albicans bloodstream infection in patients in a tertiary hospital: An analysis of microbiological data. *Scand J Infect Dis* 2008; 40(5): 414-419
9. Lee JS, Shin JH, Lee K, et al. Species distribution and susceptibility to azole antifungals of *Candida* bloodstream isolates from eight university hospitals in Korea. *Yonsei Med J* 2007; 48(5): 779-786
10. Maenza JR, Merz WG, Romagnoli MJ, Keruly JC, Moore RD, Gallant JE. Infection due to fluconazole-resistant *Candida* in patients with AIDS: prevalence and microbiology. *Clin Infect Dis* 1997; 24(1): 28-34
11. Samaranayake YH, Ye J, Yau JY, Cheung BP, Samaranayake LP. In vitro method to study antifungal perfusion in *Candida biofilms*. *J Clin Microbiol* 2005; 43(2): 818-825
12. Conaughty JM, Khurana S, Banovac K, Martinez OV, Eismont FJ. Antifungal penetration into normal rabbit nucleus pulposus. *Spine* 2004; 29(14): E289-293
13. Denes E, Boumediene A, Durox H, et al. Voriconazole concentrations in synovial fluid and bone tissues. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(4): 818-819
14. Mouas H, Lutsar I, Dupont B, et al. Voriconazole for invasive bone aspergillosis: a worldwide experience of 20 cases. *Clin Infect Dis* 2005; 40(8): 1141-1147
15. Magill SS, Shields C, Sears CL, Choti M, Merz WG. Triazole cross-resistance among *Candida* spp.: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 2006; 44(2): 529-535
16. Müller FM, Weig M, Peter J, Walsh TJ. Azole cross-resistance to ketoconazole, fluconazole, itraconazole and voriconazole in clinical *Candida albicans* isolates from HIV-infected children with oropharyngeal candidosis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(2): 338-340