

Mucormycosis에 의한 척추골수염 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과, ²병리과

오경환¹ · 권오찬¹ · 박형준¹ · 이민기¹ · 조상철¹ · 송준선² · 김성한¹

Vertebral Osteomyelitis Caused by Mucormycosis

Kyunghwan Oh¹, Oh Chan Kwon¹, Hyung Jun Park¹, Mingee Lee¹, Sang-Cheol Cho¹, Joon Seon Song², and Sung-Han Kim¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Mucormycosis is a rare but fatal disease and usually affects the rhinocerebrum, lungs, traumatic wounds or surgical sites. Vertebral osteomyelitis due to mucormycosis is very rare, with only three cases caused by mucormycosis since 1970 being reported, and none in Korea. Here, we present a case of vertebral osteomyelitis caused by mucormycosis in a 67-year-old woman, having type 2 diabetes mellitus for 10 years, who was in complete remission from acute leukemia after chemotherapy 3 years previously. (Korean J Med 2017;92:84-88)

Keywords: Mucormycosis; Osteomyelitis; Vertebra; Amphotericin B

서 론

털곰팡이증(mucormycosis)은 *Rhizopus spp*, *Mucor spp*, *Cunninghamella spp*, *Apophysomyces spp*, *Absidia spp*, *Saksenaea spp*. 등에 의해 발생하는 감염으로 공격적이고 전격적인 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 대부분은 부비동(39%), 폐(24%), 피부(19%)에서 감염이 나타나며, 기저 질환으로는 악성 종양, 당뇨병, 장기이식 등이 있다[1].

척추 골수염은 전체 골수염의 3-5% 정도를 차지하는 감염으로 유럽 지역에서 매년 10만 명당 0.4-2.4명이 발생한다. 원

인균으로 *Staphylococcus aureus*가 약 절반 정도를 차지하는 가장 흔한 균이며, 그람 음성 간균(Gram negative rods)이 7-33%, coagulase-negative staphylococci가 5-16%를 차지한다. 또한 유행 지역에서 *Mycobacterium tuberculosis* 및 *Brucella*도 원인균으로 자주 확인되고 있다[2].

그러나, 털곰팡이에 의한 척추 골수염은 아주 드문 질환으로 현재까지 문헌검색상 3예만이 보고되었다. 저자들은 67세 여자에서 털곰팡이에 의한 흉추 부위의 척추 골수염을 진단한 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

Received: 2016. 3. 4

Revised: 2016. 4. 25

Accepted: 2016. 5. 9

Correspondence to Sung-Han Kim, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3305, Fax: +82-2-3010-6970, E-mail: kimsunghanmd@hotmail.com

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

환 자: 67세 여자

주 소: 2주 전 발생한 양쪽 하지 근력 저하

현병력: 3년 전 급성 백혈병으로 유도 항암화학요법과 1차례의 공교 항암화학요법 후 완전완화 상태로 이후 항암 치료를 원치 않아 외래 추적 관찰만 하던 환자로 내원 3주 전 우상엽의 괴사성 폐렴(Fig. 1)으로 입원하였다. 당시 기관지 내시경을 시행하였으나 동정된 균은 없었으며, 세균성 폐렴으로 생각하고 연고지 인근 병원에서 ceftriaxone, clindamycin을 투약하였다. 내원 2주 전부터 점차 양쪽 하지 근력 저하가 발생하였고, 내원 1주 전부터 배뇨 장애가 동반되어 다시 전 원되었다.

과거력: 10년 전부터 당뇨병으로 metformin, linagliptin을 복용 중이고, 7년 전부터 고혈압으로 olmesartan을 복용 중이었다.

신체 검사 소견: 활력 징후는 혈압 149/89 mmHg, 맥박 수 92회/분, 호흡 수 20회/분, 체온 37.4°C였다. 키는 152 cm, 몸무게는 61 kg이었다. 만성 병색을 보였고 의식은 명료하였다. 양쪽 상지의 근력은 grade 5로 확인되었고, 양쪽 하지의

근력은 고관절 아래로 모두 grade 0이었다. 감각은 T5-6 level 아래로 떨어져 있었고, 심부건반사는 정상으로 병적 반사는 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 9,000/mm³, 혈색소 10.8 g/dL, 혈소판 155,000/mm³였다. Erythrocyte sedimentation rate은 90 mm/hr였다. 혈청 생화학 검사에서 AST 63 IU/L, ALT 120 UI/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, blood urea nitrogen 14 mg/dL, Cr 0.63 mg/dL, Na 137 mmol/L, K 4.1 mmol/L, Cl 103 mmol/L, C-reactive protein 3.93 mg/dL, 혈청 galactomannan assay는 0.26 (negative)였다.

방사선 소견: 흉부 단순촬영에서 우측 중앙 폐야에 경화가 있으며 우측편에 흉수가 있었다. T-spine X-ray에서 T2-5에 골 파괴와 디스크 공간 협착이 있었다. 흉부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)에서 우상엽에 경화 및 공동성 병변이 있었고, 우측 가슴에 흉수가 확인되었다. 이는 3주 전 흉부 CT와 비교하여 큰 변화는 없는 상태이며, reverse halo sign을 보이고 있었다. 또한 T3, T5의 척추체가 파괴되었고, T2-T5 level의 척추체 주변 및 척주관에 경계가 불분명한 연부조직 병변이 있었다(Fig. 2).

조직 생검: 오른쪽 T5 척추 옆의 농양 유사 병변에서 CT 유도하 조직 생검을 하였다. 조직 생검의 Hematoxylin and Eosin 염색에서 마디가 없으며 두께가 다양한 모양을 보이며 둔각으로 갈라져 나오는 균사가 있었고, 주변으로 호중구 침윤 및 조직의 괴사가 있었다(Fig. 3A). Gomori's methenamine silver 염색에서 흑색으로 염색된 균사가 뚜렷하게 관찰되었다(Fig. 3B). 조직 진균 배양에서는 진균이 자라지 않았지만, 곰팡이의 종류를 감별하기 위해 aspergillosis와 mucormycosis 면역화학(immunohistochemistry, IHC) 염색을 이전 연구에서

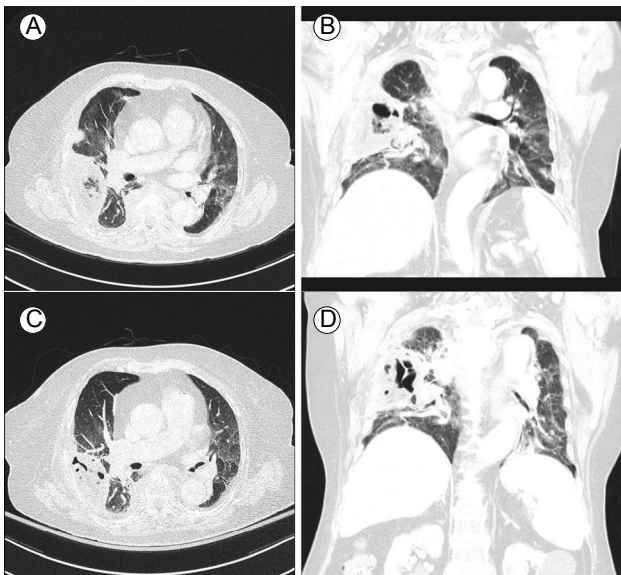


Figure 1. Three weeks before admission, axial (A) and coronal (B) chest computed tomography (CT) scans show consolidation with air bronchogram and a 'reversed halo sign' in the right upper lobe (RUL). At the time of admission, the axial (C) and coronal (D) chest CT scans showed no change of cavitary lesion in the RUL.

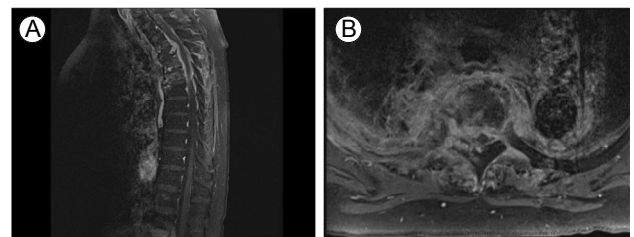


Figure 2. Sagittal Gd-enhancement T2-weighted (A) and sagittal Gd-enhancement fat-suppressed T1-weighted (B) magnetic resonance images of the thoracic vertebrae show enhancement of T4 and T5 vertebral bodies. Infiltrative prevertebral and epidural inflammatory masses at these levels cause cord compression and bilateral foraminal encroachment.

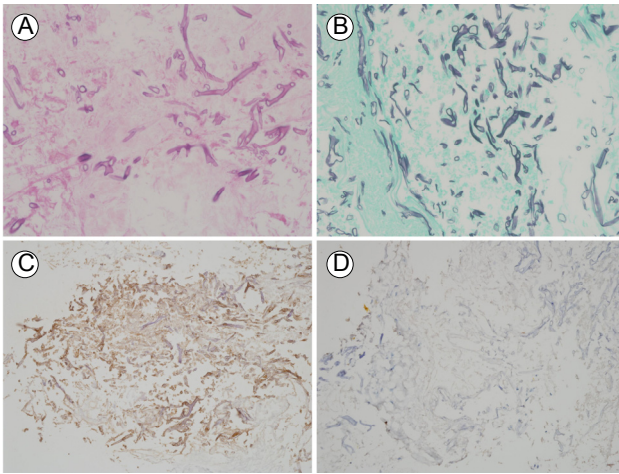


Figure 3. (A) The vertebral body showed acute and chronic inflammation with fungal hyphae (H&E, ×400). (B) Gomori's methenamine silver (GMS) stain showed thick and sparsely septated fungal hyphae that branched at right angles, which is consistent with mucormycosis (GMS, ×400). (C) These hyphae showed positive for anti-*Rhizopus* immunohistochemical staining (×200), (D) but negative for anti-*Aspergillus* immunohistochemical staining (×200).

기술한 것[3]과 같이 시행하였고, mucormycosis IHC stain에서 양성을 나타내었다(Fig. 3C and 3D).

치료 및 임상 경과: 조직 생검 결과를 바탕으로 다시 흉부 CT를 리뷰하였을 때 3주 전에 reverse halo sign이 관찰되었고, 이와 인접한 부위에 연부조직과 뼈 감염이 생긴 것을 고려할 때 3주 전에 세균성 폐렴으로 간주되었던 병변이 폐에 생긴 털곰팡이증의 가능성이 높은 것으로 판단하였다. 그러나 폐에 추가적인 침습적인 검사는 진행하지 않았다. Liposomal amphotericin B 5 mg/kg/day 투약하면서 보존적인 치료를 하였으나 1개월째 뚜렷한 호전 경과는 없는 상태로 연고지 병원에서 liposomal amphotericin B를 유지하기 위하여 전원되었고, 치료를 시작한 지 3개월째 호전, 악화 없이 비슷한 경과를 보이고 있다(스테로이드는 투약하지 않았다).

고 찰

털곰팡이증은 혈관 침범을 통해 급속한 괴사를 일으키는 특징을 나타내며, 주로 포자(spore)의 흡입을 통해 코대뇌 부위 및 폐에 감염을 일으키거나 피부에 직접적으로 포자가 접촉되면서 피부 털곰팡이증을 일으키게 된다[1].

털곰팡이증의 결정적인 진단은 조직형태학적 진단과 진균 배양을 조합하여 이루어지지만, 특히 털곰팡이증에서는

배양이 잘 되지 않는다. 따라서 이러한 경우에는 조직형태학적 진단에 의존하게 되지만, 모양 자체가 서로 비슷할 때 있어 구분이 불명확할 수 있다[4]. 그러므로 면역조직화학염색, 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 등의 다른 보조적인 진단 방법이 연구되고 있으며, 최근 면역조직화학염색을 이용하여 진단의 정확성을 높일 수 있다고 보고하였다[3]. 이번 증례에서도 Gomori's methenamine silver 염색을 통한 조직형태학적 진단뿐만 아니라 mucormycosis IHC stain 양성 및 aspergillosis IHC stain 음성 소견이 확인되어, 비록 배양에서 음성으로 확인되었지만 털곰팡이증으로 진단할 수 있었다.

침습성 곰팡이 감염에서 아스페르길루스증(aspergillosis)과 털곰팡이증을 정확히 구별하는 것은 치료 약제가 달라지기 때문이다. 아스페르길루스증에서는 일차 치료로 voriconazole을 투약하는 것이 amphotericin B deoxycholate를 투약하는 것에 비해 치료 성공률이 더 높다고 보고되었다[5]. 이에 비해 털곰팡이증에서는 amphotericin B deoxycholate의 최소억제농도(minimal inhibitory concentration)가 0.33 µg/mL임에 비해서 voriconazole의 최소억제농도는 41.14 µg/mL로 높아 voriconazole이 의미 있는 효과를 나타내지 못한다[6]. 따라서 저자들은 확인된 털곰팡이증에 대하여 liposomal amphotericin B를 투약하였다.

털곰팡이증에 의한 척추 골수염은 매우 드문 질병으로 1970년부터 2016년 1월까지 전 세계적으로 3예가 보고되었다(Table 1). Buruma 등[7]은 암으로 인하여 후두절제술 및 부분 하인두절제술(laryngectomy with partial hypopharyngectomy) 및 방사선 치료를 받았던 적 있는 환자에서 목 통증이 있으며 천천히 진행되는 근력 저하(양쪽 팔부터 시작하여 사지마비로 진행) 환자를 보고하였다. 이 환자는 추후 광범위 폐색전증으로 인하여 사망하였는데, 부검을 통하여 조직학적으로 넓고 non-septate된 균사가 보여 털곰팡이증으로 진단하였고(배양 검사는 시행하지 않았음), 이로 인한 척추 골수염 및 경막의 농양이 신경학적 결손의 원인임을 확인하였다. Chen 등[8]은 요추 천자 및 radiofrequency nucleoplasty를 시행받은 이후 털곰팡이증에 의한 척추 골수염 및 척추 추간관염을 보고하였다. 털곰팡이증은 농양에서 시행한 배양 검사상 *Rhizopus rhizopodiformis*가 동정되었고, 조직학적으로 털곰팡이증에 합당한 균사가 확인되어 진단되었다. 이 환자는 liposomal amphotericin B 투약과 함께 두 차례의 수술적 변연절제술을 시행하여 완전히 치료되었다. 마지막으로 2014년

Table 1. Cases of vertebral osteomyelitis caused by mucormycosis

Authors, yr	Age/ Sex	Underlying disease or condition	Spine region affected	Diagnostic methods	Surgery	Antifungal agents	Treatment duration	Prognosis
Buruma, et al. (1979) [7]	60/M	Laryngectomy with partial hy- pophyaryngectomy and radio- therapy due to hypopharyngeal carcinoma	C3-4	Histomorphology (autopsy)	No	No	.	Death
Chen, et al. (2006) [8]	57/F	L4-5 disc puncture and radio- frequency nucleoplasty	L4-5	Abscess culture, histomorphology	Yes	ABCD, followed by itraconazole	8 months	Survival
Navanukroh, et al. (2014) [9]	42/F	Kidney transplantation	S1	BAL culture, abscess culture, PCR	Yes	LAMB, followed by posaconazole	3 months	Survival
Present case (2016)	67/F	AML, DM	T4-5	Histomorphology, IHC	No	LAMB	On treat- ment	On treat- ment

M, male; F, female; ABCD, amphotericin B deoxycholate; BAL, bronchoalveolar lavage; PCR, polymerase chain reaction; LAMB, liposomal amphotericin B; AML, acute myeloid leukemia; DM, diabetes mellitus; IHC, immunohistochemistry.

에 Navanukroh 등[9]은 신장이식을 받은 지 1개월이 지난 환
자에서 털곰팡이증에 의한 폐 감염 및 엉치뼈(sacral spine)의
골수염, 허리엉치뼈(lumbosacral spine)의 경막외 농양을 보고
하였다. 털곰팡이증은 농양 및 기관지폐포세척액 배양검사
에서 *Cunninghamella spp.*이 동정되었고, 중합효소연쇄반응
검사를 통해 *Cunninghamella bertholletiae*로 확인되어 진단되
었으며, 수술적 변연절제술 및 liposomal amphotericin B 투약
으로 호전되었다.

앞서 기술한 3예와 본 증례를 종합하여 보면, 암, 신장 이
식과 같은 면역 저하 환자이거나 척추에 침습적인 시술을 받
은 환자에서 척추 골수염이 발생하였다. 척추 골수염의 발생
부위는 다양하였고, 진단 방법은 주로 조직형태학적 진단 또
는 배양 검사를 하였고, PCR 검사를 시행한 경우도 있었다.
3예 중 2예에서 수술적 치료를 시행한 후 항진균제 병용을
통하여 성공적으로 치료되었다.

털곰팡이증에 대한 가장 좋은 치료 방법에 대해서는 정립
된 바가 없으나, Roden 등[1]이 시행한 연구에서 amphotericin
B deoxycholate 투약과 함께 수술적 절제를 시행한 경우 생존
율이 가장 높았으며(70%), amphotericin B deoxycholate 단독
(61%), 수술 단독(57%)으로 치료한 경우 생존율이 낮았다.
또한 장기간의 투약이 필요한데 liposomal amphotericin B의
투약이 기존의 amphotericin B deoxycholate보다 신독성의 발
생 빈도가 낮아 선호된다[10]. 본 증례에서도 liposomal am-
photericin B를 투약하였으나, 이미 근력이 grade 0으로 발생
한 지 2주 이상 지난 시점으로 감압술은 수술로 얻을 수 있

는 이득과 위험을 고려해서 시행하지 않았다.

본 증례는 당뇨 및 급성 백혈병 병력이 있는 환자에서 털
곰팡이에 의해 척추 골수염이 발생하였다. 이러한 경험을 바
탕으로 척추 골수염 환자에서 악성 종양, 당뇨 등의 곰팡이
감염 위험성이 있는 경우 세균 및 결핵 이외에 다른 원인에
대한 가능성을 고려하여 조직 배양 및 조직 검사가 반드시
필요하다고 생각한다.

요 약

털곰팡이에 의한 척추 골수염 증례보고가 국내에서는 아
직 없었으며, 전 세계적으로도 매우 드물다. 저자들은 급성
백혈병으로 3년 전 항암 치료를 받고 재발이 없는 상태로 지
내던 환자에서 발생한 털곰팡이에 의한 척추 골수염을 조직
형태학적 방법 및 면역조직화학염색 방법으로 진단하였기에
보고하는 바이다.

중심 단어: 털곰팡이증; 골수염; 척추; Amphotericin B

REFERENCES

1. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005;41:634-653.
2. Mete B, Kurt C, Yilmaz MH, et al. Vertebral osteomyelitis: eight years' experience of 100 cases. Rheumatol Int 2012;32:3591-3597.

3. Jung J, Park YS, Sung H, et al. Using immunohistochemistry to assess the accuracy of histomorphologic diagnosis of aspergillosis and mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2015;61:1664-1670.
4. Jensen HE, Salonen J, Ekfors TO. The use of immunohistochemistry to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of systemic mycoses in patients with haematological malignancies. *J Pathol* 1997;181:100-105.
5. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415.
6. Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, Graybill JR. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1581-1582.
7. Buruma OJ, Craane H, Kunst MW. Vertebral osteomyelitis and epidural abscess due to mucormycosis, a case report. *Clin Neurol Neurosurg* 1979;81:39-44.
8. Chen F, Lü G, Kang Y, et al. Mucormycosis spondylodiscitis after lumbar disc puncture. *Eur Spine J* 2006;15:370-376.
9. Navanukroh O, Jitmuang A, Chayakulkeeree M, Ngamskulrungrong P. Disseminated *Cunninghamella bertholletiae* infection with spinal epidural abscess in a kidney transplant patient: case report and literature review. *Transpl Infect Dis* 2014;16:658-665.
10. White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998;27:296-302.