

Fluconazole 저항성 *Candida glabrata*에 의한 요로 칸디다증

국립경찰병원 비뇨기과

이명진 · 조승훈 · 최재영 · 이승태 · 민승기

[Abstract]

Urinary Candidiasis Caused by Fluconazole-Resistant *Candida glabrata*

Moung Jin Lee, Seung Hoon Cho, Jae Young Choi, Seung Tae Lee, Seung Ki Min

From the Department of Urology, National Police Hospital, Seoul, Korea

Urinary tract infection caused by *Candida glabrata* is an uncommon fungal infection. Risk factors for candiduria include diabetes mellitus, antimicrobial use, immunosuppressive therapy and urinary tract defect. We recently experienced a case of urinary tract infection caused by fluconazole-resistant *Candida glabrata* in a 57-year old woman with diabetes. The diagnosis and management are discussed, and the literature is reviewed (**Korean J UTH 2010;5:97-101**)

Key Words: *Candida glabrata*, Urinary, Fluconazole

비뇨기계의 칸디다 감염은 항생제 남용, 장기간 카테터 유치, 면역억제제 사용 증가, 방사선 치료, 당뇨병의 증가와 더불어 계속 증가하고 있으나 *Candida glabrata*에 의한 감염은 국내에서 발표된 숫자가 매우 적은 편이다. 특히 이러한 비뇨기계 칸디다감염은 대부분 amphotericin B로 방광을 세척하거나 amphotericin B 혹은 fluconazole의 전신 치료에 좋은 효과를 가지는 것으로 보고되고 있다. 저자들은 방광 자극 증상과 육안적 혈뇨를 주소로 내원한 57세 여자에서 fluconazole에 저항성을 가지는

요로 칸디다증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

57세 여자가 1주일 간의 하복부 통증, 배뇨통, 육안적 혈뇨와 간헐적인 열감을 주소로 내원하였다. 과거력에서 17년 전부터 당뇨병으로 혈당강하제를 복용하고 있었으며 4년 전 좌측 요관 결석으로 체외충격파 쇄석술을 받았다. 신체검사에서 체온은 섭씨 37.9도였으며 하복부의 팽창과 압통 소견을 보였다. 신장 초음파 검사에서 좌측 신장의 수신증과 요관 벽의 비후가 관찰되었고, 요관 결석 및 신우신염 의심하에 시행한 복부 및 골반 단층 촬영에서 좌측 신장의 수신증과 요관 및 방광 벽의 비후와 조영증강이 관찰되었으며 요관 결석은 없었다 (Fig. 1). 입원 당시

·교신저자 : 민승기, 국립경찰병원 비뇨기과
서울시 송파구 가락본동 58번지 ☎ 138-708
Tel: 02-3400-1264, Fax: 02-431-3192
E-mail: msk0701@hanmail.net

Received: March 8, 2010

Accepted: April 2, 2010

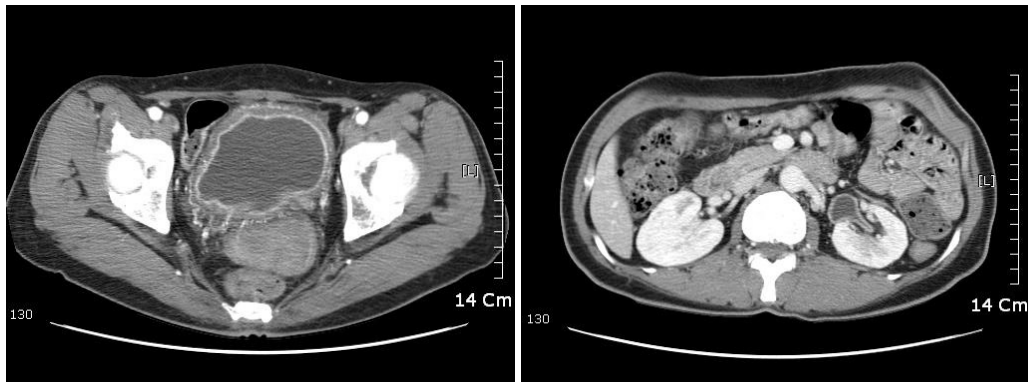


Fig. 1. Computed tomography shows thickening of enhanced bladder and left ureteral wall, and left hydronephroureterosis.

검사실 소견은 혈 중 BUN/Cr 32.6/1.93mg/dl, glucose 193mg/dl이었고, 일반 요검사에서 glucose +++, RBC 10-29/HPF, WBC many/HPF로 요관염 및 방광염 진단 하에 일반적인 항생제 치료 (levofloxacin 500mg/day, isepamicin 400mg/day)를 시작하였다. 항생제 치료 시행 후 하복부 통증 및 배뇨통의 증상은 약간의 호전을 보였으나 열감은 지속되었다. 입원 4일째 요배양 검사에서 2×10^4 이상의 *Candida glabrata*가 배양되어 칸디다 요로 감염 진단 하에 항생제 치료를 중단하고 fluconazole (200mg/day) 경구투약을 시작하였다. 항진균제 복용 후 하복부 통증이나 배뇨통의 증상은 거의 소실되었으나 항진균제 복용 3일 후부터 오한과 전신 근육통을 동반한 섭씨 39도 이상의 고열이 발생하여 혈액 배양검사와 신장 및 방광 초음파를 시행하였다. 초음파 검사에서 좌측 신장의 수신증이 여전히 관찰되었고 방광 전체적으로 소변에 떠다니는 부유물과 방광의 기저부에 환자의 체위에 따라서 움직이는 이물질이 관찰되어 (Fig. 2), 요관 부목 설치술을 시도하였으나 요관 개구부의 염증으로 인한 부종으로 실패하였다. 방광경 검사에서 경도의 방광점막 출혈과 방광 기저부에 다량의 부유물이 쌓여 있는 것을 관찰하였고 (Fig. 3), 방광 세척을 시행하여 부유물을 방광으로부터 제거하였다. 혈액 배양 검사에서 배양된 종은 없었으나, 제거한 부유물의 배양검사에서는 요배양 검사와 동일하게 *Candida glabrata*가 배양되었다. 이후 경피적 신루설치술 시행을 고려하였으나 환자 및 보호자의 반대로 시행하지 못



Fig. 2. Sonography shows many floating materials in bladder and slug like materials on bladder base. The position of patient is right decubitus.

하였다.

Fluconazole 투여와 병행하여 amphotericin B 방광 세척을 시행하였다. Amphotericin B 방광 세척을 시행하던 중 환자가 극심한 하복부 통증 호소하여 3일 동안 시행 후 중지하였으며 fluconazole 경구 투여는 지속하며 주기적으로 초음파 검사를 통해 환자의 신장 및 방광 상태를 추적 관찰하였다. 환자는 배뇨통, 하복부 통증, 육안적 혈뇨와 동반된 미열이 지속되었으며, 간헐적으로 섭씨 39도 이상의 고열과 동반된 오한을 호소하였다. 초음파 검사에서도 좌측 수신증 및 방광벽의 비후는 지속되어 fluconazole 경구 투여 20일 후 fluconazole 400mg

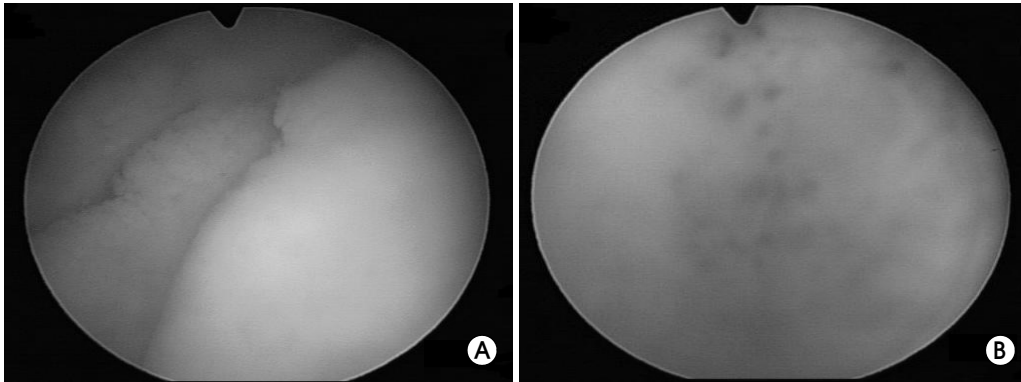


Fig. 3. Cystoscopic examination reveals (A) whitish material like white cheese in bladder base and (B) erythematous bladder mucosa.

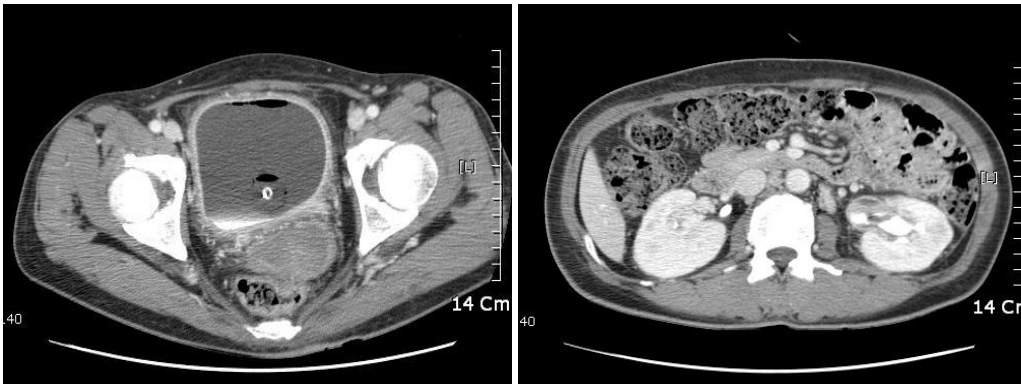


Fig. 4. Computed tomography shows thickening of enhanced bladder and left ureteral wall, and left hydro-nephroureterosis with small longitudinal filling defect.

정맥 내 주사로 교체하였다. Fluconazole 400mg 정맥내 주사를 1주일 사용 후에도 환자 상태의 호전이 없어 진균 감수성 검사와 함께 복부 및 골반 단층 촬영검사를 시행하였다. 진균 감수성 검사에서 fluconazole과 itraconazole에 저항성을 보이고, amphotericin B에는 감수성이 있는 *Candida glabrata*가 배양되었다. 입원 후 30일째 시행한 복부 및 골반 전산화 단층 촬영에서 이전 복부 전산화 단층촬영과 비교하여 좌측 신장에 수신증이 더 심해졌고 늘어난 신우에 충만결손 소견을 보였으며 방광 및 요관 벽의 비후와 조영증강은 큰 변화가 없었다 (Fig. 4). 항진균제는 amphotericin B 30mg 정맥 내 주사로 교체하였으며, 방광경 검사와 역행성 요로 조영술 및 요관 부목 설치술을 시행하였다. 방광경 검사에서 다량의 부유물과 이전 검사보다 더 심해진 방광점막의

출혈이 관찰되었다. 역행성 요로 조영술에서는 충만결손과 같은 특별한 소견은 없었고 좌측에 요관 부목을 설치하였다. Amphotericin B 정주 후에도 환자 증상의 호전은 없었으며, 간헐적인 두통, 오심, 구토, 어지러움이 동반되어 진균제 감수성 검사를 재시행하였다. 이전 진균제 감수성 검사와 동일한 결과가 나왔으며, amphotericin B 이외에 voriconazole에 감수성이 있는 것으로 나왔다.

Amphotericin B 정주 20일 후 voriconazole 200mg 경구투여로 교체하였다. Voriconazole 경구 투여 후, 환자의 배뇨통 및 하복부 통증이 경감되었고 체온도 정상을 유지하였다. Voriconazole 경구 투여 2주 후 시행한 초음파 검사에서 좌측 신장과 방광의 염증 소견은 호전되었고, 요배양 검사에서도 배양되는 균주는 없었다. 이후 환자는 퇴원하였으며 주기적 외래

추적관찰 및 검사결과 농도가 지속되는 만성 농뇨의 소견을 보이거나, 특이 증상이 없고 배양 검사에서 계속 음성으로 나와 추적 관찰 중이다.

고 찰

칸디다 요로 감염은 칸디다 방광염이 1910년 Rafin에 의해 처음 보고 되었으며, 국내에서도 Yun 등에 의해 처음 소개된 이후로, 최근 광범위한 항생제의 사용과 당뇨병의 증가로 점점 늘어가는 추세이다.^{1,2} 칸디다는 호흡기, 소화기, 질 등에 분포하는 정상적인 균주로 하부요로에서는 부생균 (saprophyte)으로 알려져 있는데, 항생제 남용이나 당뇨병 등으로 정상균주와 비정상균주의 균형이 깨지면서 칸디다증으로 발병된다.¹

칸디다의 일반적인 비뇨 생식기 침범 시 증상은 없거나 빈뇨, 배뇨통, 농뇨, 혈뇨, 거품뇨 등이 나타날 수 있다. 요로 칸디다증은 방광 감염, 신 실질 감염, 진균구 형성의 세가지 형태로 나타난다. 신장을 침범하는 경우에는 신기능의 이상과 소변 배양에서의 칸디다 증식과 초음파 검사에서 진균구와 신 실질 농양 등의 이상소견으로 진단 될 수 있는데, 진균구는 대개 요관 신우 이행부에서 호발하며 요로폐색과 수신증을 일으킬 수 있다고 한다.³ 칸디다는 신우나 요관에 진균구를 형성하여 방사선 소견에서 충만 결손을 보이거나 유두괴사, 수신증 혹은 신배확장 등의 소견을 보인다.⁴ 방광경 검사 소견은 미만성 점막 충혈이나 출혈성 점막 및 방광 점막이 흰색이나 노란색이 혼합된 삼출물로 나타날 수 있으며 진균구를 발견할 수도 있다. 저자들의 경우 진균구를 확인하지 못하였으나 방광 초음파에서 소변에 떠다니는 부유물과 방광의 기저부에 환자의 체위에 따라서 움직이는 모래와 같은 물질을 관찰하였고, 방광경 검사에서 다수의 백색의 부유물과 방광의 기저부에 마치 하얀색 치즈와 같은 다량의 부유물이 쌓여 있는 것을 관찰 할 수 있었다. 이는 다량의 삼출물이 방광에 쌓여 있는 것으로 생각되나 전형적인 칸디다 방광염의 소견은 아닌 것으로 보인다.

칸디다 전신 감염은 어떤 다른 전신적인 진균감

염보다 더욱 치명적이다.⁵ 특히 저자들의 환자와 같이 *Candida glabrata* 전신 감염의 경우 *Candida albicans*와 같이 이전 항생제의 사용이나 azole계 치료 환자에서 잘 발생할 수 있고 임상양상은 미열부터 진균 혈증에 의한 쇼크와 같이 다양하다. *Candida glabrata*의 진균혈증의 경우 치사율이 100%까지 보고되며, *Candida albicans*보다 치사율이 높다는 보고가 있다. 그러나 이 보고의 저자들은 실제 *Candida glabrata*에 의한 것 보다는 *Candida glabrata*에 걸린 환자들의 상태가 더 좋지 않음에 기인할 수도 있다고 하였다.⁶ 또 다른 연구에서는 치사율이 *Candida albicans*와 비슷하다고 보고하였다.⁷

칸디다 요로 감염의 치료는 항생제나 스테로이드 제제 투여를 중지하고, 요도카테터 교환, 경구 항진균제를 투여하거나 amphotericin B로 방광을 국소 세척한다. 흔히 쓰이는 항진균제로는 amphotericin B, flucytocine, imidazole계 진균제가 쓰여 왔으나 최근에는 fluconazole, itraconazole, ketoconazole 등이 쓰이고 있다. Muncan 등⁸은 fluconazole (100mg 하루 2회 경구투여, 10일간)이 방광 칸디다 감염에서 amphotericin B로 국소 세척하는 것과 유사한 효과가 있다고 하였다. 중증의 칸디다 감염에서 대부분 fluconazole이나 itraconazole의 경구 투여가 선택되고 있으며, 국내에서 최근 내성보고가 있으나 아직 대부분은 경험적으로 진균제의 감수성 검사 없이 fluconazole이나 itraconazole을 사용하고 있다. 저자들의 경우도 소변배양 검사에서 *Candida glabrata*가 동정되어 fluconazole과 amphotericin B의 전신치료를 고려하였으며 전신투여 시 상대적으로 강한 amphotericin B의 부작용을 생각하여 우선 fluconazole로 치료를 시작하였으나 치료에 반응이 없었다. 이에 진균제 감수성 검사를 시행하여 fluconazole과 itraconazole 저항성을 확인하였고 감수성이 있는 amphotericin B로 진균제를 교체하였다. Amphotericin B 사용 후에도 전신 증상은 심해지는 양상이었으며 두통, 오심, 구토와 같은 약제의 부작용으로 생각되는 증상이 동반되었다. 이에 최근 fluconazole 저항성 칸디다 감염에서 효과가 있다고⁹ 보고되어지는 voriconazole의 감수성 검사를 추가하였다. 감수성 검사 결과 voriconazole 사용을 시작하였고 이후 환자

상태는 약제에 반응을 보여 호전되었다. 본 증례와 같이 고식적인 약제에 의한 치료에 저항하는 경우 지체없이 진균제 감수성 검사를 시행하여 감수성이 있는 약제를 사용해야 할 것이다.

저자들의 경우 2차례의 요배양 검사에서 *Candida glabrata*가 동정되어 *Candida glabrata*에 의한 칸디다 요로 감염을 진단하였다. *Candida glabrata*는 *Candida albicans*을 제외하고 소변에서 가장 많이 동정되는 칸디다 종이다.¹⁰ 대부분의 환자에서 무증상이며 증상이 있는 경우 임상 양상이 세균 감염이나 다른 *Candida* 종과 유사하다. 다른 칸디다 종과 같이 요배양 검사로 확진되나 일반적인 요 검사에서 균사체 없는 budding yeast cells의 존재로 진단되기도 한다. 치료는 다른 *Candida* 종과 같으며 칸디다 방광염의 경우 방광내에 amphotericin B를 증류수에 용해하여 관주하거나 경구로 항진균제를 복용한다.

칸디다 국소 감염일 경우에는 사망률이 높지 않으나 만일 저자들이 경험한 바와 같은 발열, 오한, 전신 근육통 등의 전신 감염으로 진행될 경우에는 사망률이 높다. 특히 비세균성 농뇨 소견을 보이며 비특이적인 감염 양상을 보여 진단이 어렵고 균배양으로 확진하는 데는 시일이 요구된다. 그러므로 항생제를 지속적으로 쓰고 있는 환자, 장기간 카테터를 유치하고 있던 환자, 당뇨병 환자와 같은 고위험군의 환자에서는 비교적 부작용이 적은 항진균제를 선택하여 조기 투여하는 것을 고려해 봐야 할 것이다.²

또한 칸디다 요로 감염의 경우 진균구나 점막의 부종으로 요로 막힘을 일으켜 신 실질에도 균이 침범하는 경우가 있다. 따라서 주기적인 방사선 검사를 통하여 이를 확인하고 필요한 경우 요관 부목 등과 같은 시술을 통하여 환자 상태의 악화를 막을 수 있을 것으로 생각한다. 이를 통해 칸디다 요로 감염 환자에서 신 실질의 진균 감염 및 진균혈증을

막아 칸디다 요로감염에 의한 치사율을 낮출 수 있을 것으로 생각한다.

RERERENCES

1. Zincke HF, Farrow GM. *Candida albicans* cystitis. J Urol 1973;109:612-3
2. Yun BS, Ahn JH, Rho JH, Hong SJ, Lee MS. A case of candida albicans cystitis. Korean J Urol 1995;36:1412-4
3. Tomashefski JF, Abramowsky CR. *Candida*-associated renal papillary necrosis. Am J Clin Pathol 1981;75:190-4
4. Trinh TD, Gatewood OM, Fishman EK. *Candida* of the bladder wall: computerized tomography demonstration. J Urol 1986;135:1008-9
5. Odds FC. Ecology and epidemiology of candidiasis. University Park Press, Baltimore, 1988;89
6. Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR. Fungemia caused by candida species and torulopsis glabrata in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. Rev Infect Dis 1989;11:379-90
7. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992;15:414-21
8. Muncan P, Wise GJ. Comparison of fluconazole and bladder irrigations with ampB in patients with candiduria. J Urol Suppl 1995;153:422A, abstract 773
9. Nguyen MH, Yu CY. Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant candida isolates: in-vitro efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. J Antimicrob Chemother 1998;42:253-6
10. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The national institute of allergy and infectious diseases (NIAID) mycoses study group. Clin Infection Dis 2000;31:209-10