

## 효모정장제를 복용한 환자의 대변에서 *Saccharomyces cerevisiae* 분리 1예

김윤희, 이미애, 홍기숙

이화여자대학교 의과대학 진단검사의학교실

### A Case of *Saccharomyces cerevisiae* Isolated from Stool of a Patient Administered Yeast Biotherapeutic Agent

Yun Hee Kim, Mi Ae Lee and Ki Sook Hong

Department of Laboratory Medicine, Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

A particular strain of *Saccharomyces cerevisiae*, Hansen CBS 5926 (*syn. S. boulardii*), is commonly used as biotherapeutic agent for the prevention and treatment of antibiotic associated diarrhea. Recently, cases of fungemia with *S. cerevisiae* have increased especially in immunosuppressed or critically ill patients treated with *S. boulardii*. And *S. boulardii* administered can simply pass into stool and be isolated as *S. cerevisiae*. In cases of *S. cerevisiae* isolated from clinical specimens, it should be required to confirm the relatedness with administration of biotherapeutic agent composed of *S. boulardii*. A 61-year-old woman who had persistent urinary tract infection by *C. tropicalis*, developed absolute neutropenia, fever and watery diarrhea and treated with Bioflor composed of *S. boulardii*, amikacin, ceftriaxone, metronidazole and fluconazole during 3rd chemotherapy against bladder cancer with liver metastasis. On KOH smear of stool specimen, yeasts were observed and the yeasts were identified as *S. cerevisiae*. She was diagnosed as fungal enterocolitis and sepsis and treated with amphotericin B, but considering her clinical course, *S. cerevisiae* was presumed not to be a pathogen, but to be a simple passage of *S. boulardii* administered from intestine. We report a case of *S. cerevisiae* isolated from stool specimen of a patient administered Bioflor with literatures review.

(*Korean J Clin Microbiol* 2003;6(2):168-171)

**Key words** : *S. cerevisiae*, *S. boulardii*, Antibiotic-associated diarrhea, Fungemia, Bioflor

## 서 론

항균제 연관성 설사는 항균제 치료를 받는 환자의 약 5-25%에서 발생하는 매우 흔한 합병증이다[1-3]. 대부분의 항균제 연관성 설사의 경우 문제가 된 항균제의 사용을 중단하거나 위험이 적은 다른 종류의 항균제로 바꾸어 사용하는 것만으로 치료가 가능하나, 좀 더 중증의 임상 양상을 보이는 *C. difficile*에 의한 위막성 장염의 경우에

는 vancomycin이나 metronidazole과 같은 항균제의 치료가 필요하게 된다[4-6]. 항균제 연관성 설사의 치료를 위한 다른 접근법으로 비병원성 생균을 사용하여 장관내 정상세균총을 회복시키는 방법을 이용할 수 있는데, *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum* 및 *Enterococcus faecium* 등의 특정균주들이 많이 사용되어 왔으며 비병원성 진균인 *Saccharomyces cerevisiae*의 특정균주 Hansen CBS 5926 (*syn. Saccharomyces boulardii*)도 정장제로 개발되어 현재 국내에서는 비오플, 삭비오, 레나올, 마이비오, 메이플산 등의 상품명으로 10여 개 제약회사에서 생산, 임상에서 사용되고 있다[7].

*S. cerevisiae*는 양조 및 제빵에 사용되는 효모로 일상생활에서 흔히 이용되는 비병원성 진균으로 거의 임상적 감염을 일으키지 않는 것으로 되어 있으며, 드물게 면역력이 저하된 환자에서의 감염이 보고되어 있다[8]. 저자

접수번호 : CM 6-2-09

교신저자 : 홍기숙

(110-126) 서울특별시 중로구 중로6가

이화여자대학교 의과대학부속 동대문병원 진단검사의학과

TEL : 02)760-5094 FAX : 02)760-5012

E-mail : kshong@ewha.ac.kr

들은 항암화학요법후 범혈구감소증, 고열 및 설사의 임상증상을 보여 항균제 연관 설사의 치료를 위하여 비오플 정장제가 투약된 환자의 대변배양에서 *S. cerevisiae* 분리 1예를 경험하였기에 이의 해석에 대한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자 :** 김 OO, 여자, 61세

**주 소 :** 간전이된 방광암에 대한 3차 항암화학요법을 받기 위해 입원함.

**현병력 :** 2년전 T3NOM0 병기의 이행세포 방광암 진단후 근치방광제거 및 회장도관 수술과 항암화학요법을 시행받았으나, 3개월전 간전이 진단받고 2차례에 걸쳐 전신적 항암화학요법을 받은 후 3주전 퇴원했던 환자로 3차 항암화학요법을 받기 위하여 입원하였다.

**과거력 :** 방광암의 특이사항 없음.

**이학적 검사 :** 입원당시 환자는 만성병색을 띄었으며, 혈압 110/70 mmHg, 맥박 100회/분 호흡수 20회/분, 체온 36.4℃이었다.

**검사소견 :** 입원당시 혈액검사상 백혈구 14,400/ $\mu$ l, 혈색소 5.4g/dL, 혈소판 157,000/ $\mu$ l, 호중구 84.3% ESR 120 mm/hr이었고, 혈액응고검사는 모두 정상이었다. 요검사상 백혈구 20-29/HPF 관찰되었고 그 외의 요검사결과는 정상이었다. 일반화학검사는 총단백질 6.2 g/dL 알부민 2.5 g/dL 콜레스테롤 63 mg/dL으로 약간 감소되고 ALP 352 IU/L로 약간 증가된 것 이외에는 모두 정상범위를 보였다. 제13병일 혈액검사상 백혈구 31,900/ $\mu$ l, 호중구 백분율 93.5%이었고, 제15병일 항암화학요법이 시작된 후 21병일부터 26병일까지는 총백혈구수 300-400/ $\mu$ l까지 감소되며 절대적 호중구감소증을 보이다 28병일부터 백혈구수 회복되었다.

**미생물 검사 :** 제2병일 소변배양에서 *E. faecium* 100,000 CFU/ml, 9 및 13병일에 각각 *C. tropicalis* 30,000 CFU/ml이 자랐다. 21 및 27병일에 의뢰된 대변 KOH 도말검사상 효모균 관찰되었고, 진균배양시 점액성의 누르스름한 집락이 우세하게 순수한 집락으로 자랐으며, *S. cerevisiae*으로 동정되었다. 제26병일 혈액배양에서 methicillin resistant *S. aureus* (MRSA)가 분리되었고, 소변배양은 음성이었다. 분리된 모든 미생물은 Vitek (bioMerieux, Hazelwood, MO, USA) 카드를 이용하여 동정하였다.

**치료 및 경과 :** 소변에서 *E. faecium*이 자라 amoxicillin/clavulanic acid가 투약되어 *E. faecium*에 의한 요로감염은 치료되었으나, 이후 *C. tropicalis* 요로감염이 완치되지 않은 상태에서 ifosfamide, methotrexate, leukovorin의 요법으로 제 15병일에 항암화학요법이 시작되었다. 제19병일에 수양성대변의 증상을 보여 비오플(건일제약, 한국) 1g/day가 투약된 후 수양성 대변의 증상은 호전되었으며, 이 비오플은 항암화학요법후 호중구감소증 및 MRSA

패혈증 등의 모든 임상경과가 호전되어 퇴원하기까지 계속 투약되었다. 제21병일 절대적 호중구 감소증에 빠지며 38.4℃의 고열을 보여 혈액, 소변 및 대변배양이 의뢰되었다. 대변배양 의뢰시 함께 의뢰된 대변 KOH 도말검사서 효모가 관찰되자, 잠재되어 있던 *C. tropicalis* 등에 의한 진균장관감염 및 진균혈증의심하에 fluconazole 및 amphoterin B 투여되었으나 열이 내리지 않았다. 배양결과 혈액과 소변배양은 음성이었고, 대변진균배양에서는 *S. cerevisiae*가 분리되었다. 이후, 제 26병일에 혈액배양에서 MRSA가 자라 vancomycin이 투여된 후 고열의 임상증상이 호전되었고, 호중구감소증도 회복되어 퇴원하였다.

## 고 찰

19세기 Louis Pasteur의 연구가 이루어진 이후 당(saccharo)진균(myces)이란 의미를 가지는 *Saccharomyces* 속에 속하는 많은 효모균들이 산업적으로 배양되어 vit B 복합체 및 thiamine 등의 영양제와 여러 종류의 항생제 및 스테로이드 호르몬 그리고 식품 또는 식품첨가제 등의 원료로 사용되고 있다. 이중 *S. cerevisiae*는 양조효모(brewer's yeast)라 불리며 맥주생산 및 제빵시 흔히 이용되어 오고 있다. 한편, Henri Boulard는 1920년대에 인도차이나의 원주민들이 lychee 및 mangoustan과 같은 과일의 껍질을 설사치료의 목적으로 사용하는 것을 관찰하고 이 껍질에서 추출해낸 효모를 *S. boulardii*라 명명하였다. 이 *S. boulardii*는 통상적인 생화학적 성상으로는 *S. cerevisiae*와 감별이 되지 않았고, 또한 *S. boulardii*가 포자를 형성하지 않기 때문에 전통적인 유전학적 방법으로도 종 확인이 불가능하였다[9]. Cardinali 등[10]은 nDNA(subsequent DNA) 연구에서 *S. boulardii*는 *S. cerevisiae*와 별개의 종이라고 주장하였고, Mallie 등[11]은 마이토콘드리아 DNA 연구에서 *S. boulardii*를 *S. cerevisiae* var *boulardii*로 명명할 것을 제안하기도 하였다. Hennequin 등[12]은 microsatellite polymorphism을 이용한 방법으로 locus 4의 특정 sequence (CAG)를 가지고 *S. cerevisiae*의 다른 균주들과 감별이 가능하다고 하였다. 현재는 *S. cerevisiae* Hansen CBS 5926이란 이름으로 국제종균학회에 등록되어 있으며, *S. boulardii*란 이름은 더 이상 사용하지 않는 것으로 되어 있다. 그러나, 아직까지 여러 논문에서 *S. boulardii*란 이름을 사용하고 있기 때문에 편의상 본 증례에서도 그대로 사용하였다. *S. cerevisiae*는 Fowell's acetate 배지 혹은 V-8 juice배지에 접종후 실온에서 2-5일간 배양후 현미경으로 검경하면 자낭홀씨(ascospore)가 관찰되는 유성생식형(telemorph) 효모로 알려져 있으나, 일반 검사실에서는 탄수화물 동화를 이용한 생화학적 성상으로 동정되며 raffinose를 동화하는 것이 특징적이다[8]. *S. boulardii*가 성분인 정장제를 복용한 경우 일반검사실의 생화학적 동정법으로는 *S. boulardii*와 *S. cerevisiae*가 감별되지 않기 때문에, 대변배양시 *S. cerevisiae*로 분리, 보고

된다. *S. boulardii*는 *S. cerevisiae*의 다른 균주들과 달리 37℃와 같은 고온에서도 잘 증식하며, 술형성(fimbriated) 병원균과 결합할 수 있다[9]. *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Samonella typhi*, *S. typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli*, *Shigella*, *C. albicans* 및 *C. difficile* 등의 성장을 억제하여 항균제 연관 설사의 예방 및 치료에 효과가 있음이 여러 무작위 이중맹검 연구 등[13-16]에서 증명되며 50mg용량의 알약이 개발되어 1962년이후 항균제 연관성 설사의 예방을 위하여 100-150mg/day의 용량으로 사용되고 있다[14]. 1991년부터는 250mg, 500mg 등의 포장단위도 개발되어 *C. difficile* 연관 항균제 연관 설사의 치료를 위해 1g/day[15], 장관영양시에는 2g/day[16]의 요법으로 임상에서 사용되고 있다.

*S. cerevisiae*가 검사실에서 분리되는 경우 흔히 비병원성으로 간주되나 드물게 면역력이 저하된 환자나 광범위 항균요법을 받은 환자에서 진균혈증, 폐렴 및 전신감염 등을 일으킬 수 있는 것으로 되어 있다[17-20]. 최근에는 궤양성 장염과 같은 염증성 장질환에서 *S. cerevisiae*에 대한 항체가 흔히 검출되어 *S. cerevisiae*의 궤양성 장염과의 연관성과 진단적 유용성에 대한 연구들이 보고되고 있으며[21-23], 또한 면역억제제를 사용하지 않은 궤양성 장염환자에서의 *S. cerevisiae*에 의한 장관감염이 보고되며 면역력이 정상인 환자에서의 감염가능성도 보고되었다[24]. 또한, *S. boulardii*를 투여받은 적이 있는 면역력이 저하된 중환자에서 *S. cerevisiae*에 의한 진균혈증이 발생한 예의 보고가 증가하고 있는데, 고용량요법이 시작된 1990년대 이후에 *S. cerevisiae*에 의한 감염례가 더욱 빈번해지고 있다고 하였다[25-30]. Lherm 등[30]은 1996년부터 1998년동안 프랑스의 한 병원에서 *S. boulardii* 1-2g/day의 처방을 받은 중환자들중에서 발생한 *S. cerevisiae*에 의한 진균혈증 7예를 보고하였는데, 혈액검체에서 분리된 *S. cerevisiae*와 환자들에게 처방되었던 *S. boulardii*를 13종의 제한효소를 이용한 핵 DNA 및 마이토콘드리아 DNA 다형성비교 연구결과 유전형 및 표현형이 동일하였다고 하며, 면역력이 저하된 중환자에서 *S. boulardii* 성분의 정장제를 사용하지 않을 것을 제안하기도 하였다.

본 증례의 경우 항균제 연관 설사를 잘 유발하는 것으로 알려진 amoxicillin/clavulanic acid 항균제 치료를 받은 후, *Candida*성 진균요로감염이 완치되지 않은 상태에서 제15병일에 항암화학요법이 시작되었고, 제19병일에 수양성대변이 나타나 *C. difficile*에 의한 항균제 연관 설사의 의심하에 1g/day 용량으로 Bioflor가 투약된 후 수양성 대변의 증상이 호전되었으나 예방을 위해 지속적으로 투약되던 중 대변 KOH 도말 검사에서 효모가 관찰되자 잠재되어 있던 *C. tropicalis* 등에 의한 진균장관감염 및 진균혈증을 의심하였던 경우이었다. 26병일 혈액배양에서 MRSA가 분리되어 vancomycin이 투여된 후 열이 내리며 호중구감소증도 회복된 것으로 미루어 볼 때, 대변 도말

및 배양검사에서 검출된 효모 *S. cerevisiae*는 *C. difficile*에 의한 항균제 연관 설사의 치료 및 예방을 위해 투약된 비오플의 성분인 *S. boulardii*가 단순 배출된 것으로 생각된다. 면역이 저하된 중환자에서 항균제 연관 설사의 치료를 위하여 *S. boulardii* 성분의 정장제를 사용한 경우는 이 균주에 의한 기회감염성 진균혈증의 위험에 대한 주의가 필요하며, 임상검체에서 분리되는 *S. cerevisiae*의 해석시 *S. boulardii* 복용과의 연관성에 대한 검토가 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

*S. cerevisiae*의 특정균주 Hansen CBS 5926 (syn. *S. boulardii*)가 정장제로 개발되어 항균제 연관 설사의 예방 및 치료제로 흔히 사용되고 있다. 그러나, 최근 *S. boulardii*로 치료받은 면역이 저하된 중환자에서 *S. cerevisiae*에 의한 진균혈증의 보고가 증가되어 왔으며, 복용한 *S. boulardii*가 대변으로 단순히 배출되어 *S. cerevisiae*로 분리될 수 있으므로, 임상검체에서 *S. cerevisiae*가 분리되는 경우 *S. boulardii* 성분의 정장제 복용력과의 연관성을 확인하는 일이 요구되어진다. 캔다다성 요로감염이 있었던 61세 여자환자가 간전이된 방광암에 대한 3차 항암화학요법중 설사, 절대적 호중구 감소증 및 고열의 증상을 보여 비오플, amikacin, ceftriaxone, metronidazole 및 fluconazole로 치료를 받았다. 대변 KOH 도말검사서 효모균이 관찰되었고 이 균주는 *S. cerevisiae*로 동정되었다. 진균성 장관감염 및 진균혈증 의심하에 amphotericin B가 투여되었으나, 환자의 임상경과를 고려할 때, *S. cerevisiae*가 병원균으로 작용하였기 보다는 투약되었던 *S. boulardii*가 단순 배출되어 분리되었던 것으로 생각된다. 저자들은 비오플을 복용한 환자의 대변검체에서 *S. cerevisiae* 분리 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med*. 1978;298:531-4.
2. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea. *Dig Dis*. 1998;16:292-307.
3. Hove H, Tvede M, Mortensen PB. Antibiotic-associated diarrhoea, *Clostridium difficile*, and short-chain fatty acids. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:688-93.
4. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27:702-10.
5. Zimmerman MJ, Bak A, Sutherland LR. Review article:

- treatment of Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11:1003-12.
6. Surawicz CM, McFarland LV. *Pseudomembranous colitis: causes and cures. Digestion.* 1999;60:91-100.
  7. Bergogne-Berezin E. *Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. Int J Antimicrob Agents.* 2000;16:521-6.
  8. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *American society of microbiology. Manual of clinical microbiology, 7th edition volume 2 p1189,1196*
  9. Czerucka D, Rampal P. *Experimental effects of Saccharomyces boulardii on diarrheal pathogens. Microbes Infect.* 2002;4:733-9.
  10. Cardinali G, Martini A. *Electrophoretic karyotypes of authentic strains of the sensu stricto group of the genus Saccharomyces. Int J Syst Bacteriol.* 1994;44:791-7.
  11. Mallie M, Nguyen Van, Bertout S, Vaillant C, Bastide M. *Genotypic study of Saccaromyces boulardii compared to the Saccharomyces sensu stricto complex species. J Mycol Med* 2001;11:19-25
  12. Hennequin C, Thierry A, Richard GF, Lecointre G, Nguyen HV, Gaillardin C, et al. *Microsatellite typing as a new tool for identification of Saccharomyces cerevisiae strains. J Clin Microbiol.* 2001;39:551-9.
  13. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, et al. *Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared with placebo. Am J Gastroenterol.* 1995;90:439-48.
  14. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, van Belle G. *Prevention of antibiotic-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: a prospective study. Gastroenterology.* 1989;96:981-8.
  15. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. *A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. JAMA.* 1994;271:1913-8.
  16. Bleichner G, Blehaut H, Mentec H, Moyses D. *Saccharomyces boulardii prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. Intensive Care Med.* 1997;23:517-23.
  17. Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. *Fungemia with Saccharomyces cerevisiae after treatment with Saccharomyces boulardii. Am J Med.* 1998;105:71-2.
  18. Eng RH, Drehmel R, Smith SM, Goldstein EJ. *Saccharomyces cerevisiae infections in man. Sabouraudia.* 1984;22:403-7.
  19. Tawfik OW, Papasian CJ, Dixon AY, Potter LM. *Saccharomyces cerevisiae pneumonia in a patient with acquired immune deficiency syndrome. J Clin Microbiol.* 1989;27:1689-91.
  20. Aucott JN, Faye J, Grossnicklas H, Morrissey A, Lederman MM, Salata RA. *Invasive infection with Saccharomyces cerevisiae: report of three cases and review. Rev Infect Dis.* 1990;12:406-11.
  21. Glas J, Torok HP, Vilmaier F, Herberinger KH, Hoelscher M, Folwaczny C. *Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-degree relatives: potential clinical value. Digestion.* 2002;66:173-7.
  22. Hisabe T, Matsui T, Sakurai T, Murakami Y, Tanabe H, Mataka H, et al. *Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in Japanese patients with inflammatory bowel disease: diagnostic accuracy and clinical value. J Gastroenterol.* 2003;38:121-6.
  23. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. *The role of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:312-24.
  24. Candelli M, Nista EC, Nestola M, Armuzzi A, Silveri NG, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Saccharomyces cerevisiae-associated diarrhea in an immunocompetent patient with ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol.* 2003;36:39-40.
  25. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Verwaest C, Peetermans WE. *Saccharomyces fungemia complicating Saccharomyces boulardii treatment in a non-immunocompromised host. Intensive Care Med.* 2000;26:825.
  26. Fredenucci I, Chomarat M, Boucaud C, Flandrois JP. *Saccharomyces boulardii fungemia in a patient receiving Ultra-levure therapy. Clin Infect Dis.* 1998;27:222-3.
  27. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL, Berche P. *Possible role of catheters in Saccharomyces boulardii fungemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:16-20.
  28. Piarroux R, Millon L, Bardonnat K, Vagner O, Koenig H. *Are live saccharomyces yeasts harmful to patients? Lancet.* 1999;353:1851-2.
  29. Niault M, Thomas F, Prost J, Ansari FH, Kalfon P. *Fungemia due to Saccharomyces species in a patient treated with enteral Saccharomyces boulardii. Clin Infect Dis.* 1999;28:930.
  30. Lherm T, Monet C, Nougere B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, et al. *Seven cases of fungemia with Saccharomyces boulardii in critically ill patients. Intensive Care Med.* 2002;28:797-801.