

말초혈액도말에서 우연히 발견된 *Pichia anomala* 1예

허운보, 김유경, 이난영, 이원길*

경북대학교 의과대학 임상병리학교실

면역저하 환자의 생존기간이 길어지면서 진균감염을 비롯한 병원성 기회감염이 증가하고 있다. 파종성 칸디다증이 가장 흔한 병원성 진균감염으로 알려져 왔으며 원인균으로 *Candida albicans* 외에 비-*C. albicans* 균종의 분리 빈도가 증가하고 있다. 저자들은 총 비경구영양법, 도관삽입 등의 치료를 받고 그에 따르는 장기간의 입원기간 동안 항생제 투여 등의 병력을 가진 환자의 말초혈액도말에서 우연히 다수의 효모균을 발견하고 혈액 배양과 흉막삼출액 배양으로 *P. anomala*를 분리동정하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

서 론

다양한 면역억제요법의 개발과 장기간의 도관삽입, 광범위 항생제의 사용으로 면역저하 환자의 생존기간이 길어지면서 진균감염증이 증가하고 있다[1]. 특히 전신성 진균감염은 입원 환자의 이환율과 사망률의 중요한 원인 인자이다. 파종성 칸디다증은 가장 흔한 병원성 진균감염이며 *Candida albicans*가 침습적 칸디다증 원인균의 50-70% 이상을 차지하여 가장 흔한 원인균으로 알려져 있다[2]. 그러나 비칸디다성 진균에 의해서도 심각한 감염이 초래될 수 있다는 보고가 잇따르고 있으며 드문 병원성 효모균인 *Malassezia*, *Trichosporon*, *Hansenula* 그리고 *Rhodotorula* 등에 의한 감염 발생의 보고 빈도가 증가하는 추세에 있다[3-4].

매우 드문 분리주이긴 하지만 *Pichia anomala*가 신생아 실에서의 진균 패혈증, 간질성 폐렴, 심내막염, 장염 등을 일으키는 진균감염의 원인균으로 보고된 바 있으며, 이 균종에 의한 원내 감염의 돌발(nosocomial outbreak)도 수차례 보고되었다[5-7].

저자들은 선천성 심장 질환을 진단받고 질식에 의한 호흡부전과 심장성 쇼크 상태로 기계호흡, 총 비경구영양법 및 중심정맥 도관삽입 등의 치료를 받던 환자의 말초혈액도말에서 우연히 다수의 효모균을 관찰하여 혈액 배양과 흉막삼출액 배양으로 *P. anomala*를 분리동정하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환아는 자연분만으로 만삭출생(2,560g)한 생후 4개월 된 남아로 ○○병원에서 선천성 심장 질환(심실 중격 결손, 이중출구 좌심실, 폐동맥관 협착증), 식도 협착 및 원위부 기관식도 누출로 진단받고 본원으로 전원되었다. 생후 40일째 기관식도 누출관 결찰술 및 단단 식도연결술(end to end esophageoesophagostomy)을 시행받았으며 생후 110일째 이노성 신장조영술의 시행을 위해 진정제(chloral hydrate, Pocral)를 경구 투여 중 부적절한 삼킴으로 약제가 기도에 흡입되어 질식과 심장 정지가 발생하였다. 즉시 심폐소생술 및 기관삽관을 시행하였으나 호흡 부전, 심장성 쇼크 상태가 지속되어 심장수축촉진 약제를 계속 투여하였으며 기계호흡 및 총 비경구영양법을 시작하고 중심정맥 도관을 삽입하였다. 질식 발생 후 7일째부터 발열 증상을 보였다.

가족력상 특이사항 없었고 발열 당시 이학적 소견은 혈압 100/60 mmHg, 맥박수 110-180회/분, 체온 38.5℃이었다. 흉부 방사선 촬영상 양폐상엽에 침윤이 있어 폐렴 소견을 보였고 우측 흉막삼출액이 관찰되었다. 일반혈액 검사상 혈색소 10.7 g/dL, 백혈구수 14,000/ μ L, 혈소판수 461,000/ μ L, 백혈구 감별 계산상 호중구가 50% (참고치 18-38%)로 증가되었으며, 적혈구침강속도 20 mm/hr (정상치 0-9 mm/hr), CRP 0.94 mg/dL로 증가되어 감염을 시사하는 소견을 보였다. 당시 혈액 배양에서 원인균이 동정되지 않았고 다만 오염균으로 추정되는 coagulase 음성 포도구균만 동정되었다. 기관지 흡인액 배양에서는 α -용혈성 연쇄구균이 소수 자랐는데 이는 구강이나 상기도의 상재균이 자란 것으로 생각된다. 요 배양에서는 "No growth"의 결과를 보였으며 도관 배양은 의뢰되지 않았다. 발열 있는 후 15일째 우연히 말초혈액도말 검사상 다

접 수 일: 05/1/20 게재승인일: 05/2/1

교신저자: 이원길

(700-422) 대구시 중구 삼덕2가 50

경북대병원 진단검사의학과

TEL: (053)420-5292 FAX: (053)426-3367

E-mail: leewk@knu.ac.kr

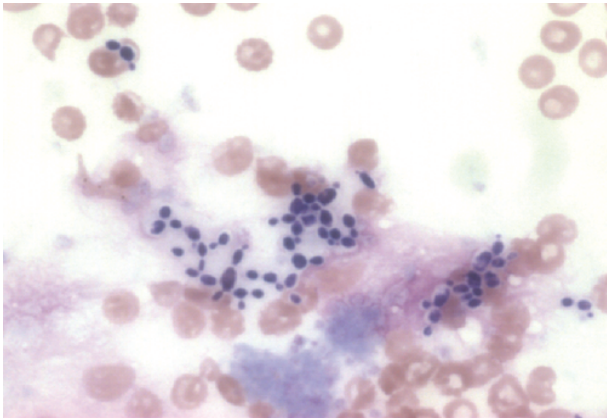


Fig. 1. Peripheral blood smear showing numerous yeast cells which are proliferating by budding. (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$)

수의 효모균이 관찰되었다(Fig. 1). 즉시 환자의 혈액과 흉막삼출액을 BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Cockeysville, Md., USA) 시스템으로 배양한 후 혈액한천배지와 PDAC 배지(Potato dextrose agar-corn meal-tween 80)[8]에 계대배양을 시행한 결과 두 배지 모두 1-3mm 크기의 평활한 집락이 자랐다. 혈액한천배지에서의 집락은 용혈을 보이지 않으며 광택이 있고 백색을 띠었으며 PDAC 배지에서는 광택이 없는 미백색이었다(Fig. 2). Vitek Yeast Biochemical Card (bioMérieux Vitek, Inc., Hazelwood Mo., USA)로 동정한 결과 bionumber 450307150, *P. anomala* 99%로 동정되었다.

환아는 흉부방사선 검사상 폐렴 소견을 보인 당시부터 vancomycin과 meropenem 투여를 시작하였다. 질식에 의한 심장성 쇼크 상태 이후 경과 관찰 중 복합부분발작 있어 phenytoin 투여를 시작하였고 좌완 허약 소견을 보여 시행한 뇌 컴퓨터단층촬영상 뇌경색 부위가 다발성으로 있어 저산소성 허혈성 뇌손상으로 진단하였다. 혈액과 흉막 삼출액에서 *P. anomala* 동정된 후 cefoperazone

sodium에 amphotericin B 추가하여 치료하였으나 심장수축촉진약제 투여에도 불구하고 여전히 혈압이 유지되지 않으며 파종성 혈관내 응고증 발생하고 다발성 장기 부전이 초래되어 발열 증상 있는 후 40일째(생후 160일째) 사망하였다.

고 찰

*H. anomala*는 1891년 Hansen에 의해 처음 발견되었으며 자낭진균류(ascomycetes) 강(class)에 속하는 자낭홀씨생산효모(ascosporogenous yeast)이다. *P. anomala*는 유성생식형 효모균인 *H. anomala*의 무성생식형으로 당도가 높은 환경에서 자라는 자유생활 미생물(free-living organism)이다[9-10]. 따라서 토양, 식물, 과일즙, 시럽에서 주로 분리되며 양조 과정에서 오염균으로 분리되기도 한다. 사람에서는 피부나 인후, 위장관에서 일과성 균무리(transient flora)으로 분리된 보고가 몇몇 있지만 병원성이 낮으며 흔한 병원균이 아니다[6]. 그러나 면역저하 환자에서 잠재성 병원균으로 새롭게 등장하고 있는 이 균은 1950년대에 진균성 간질성 폐렴을 앓던 미숙아에서 폐렴의 원인균으로 처음으로 사람에서의 감염이 보고되었다[11]. 그 이후 화학요법을 받는 종양환자[12-13]와 골수이식을 받은 혈액종양 환자[14] 등에서 *P. anomala* 감염이 보고되면서 면역기능저하가 이 진균 감염의 위험인자임을 시사하였다. 국내에서도 폐암 환자나 당뇨병 환자 등 면역저하 환자에서 *P. anomala* 감염이 보고된 바 있다[15-16]. *P. anomala* 감염은 특히 도관삽입과 관련이 있는 것으로 이미 밝혀져 있다[9, 17]. 이 뿐만 아니라 백혈구 감소증, 후천성 면역 결핍 증후군, 정맥내 약물 남용, 과영양, 이전 광범위항생제 투여 병력 그리고 스테로이드 사용과 같은 위험인자를 가진 환자에서 혈류 감염(bloodstream infections)을 일으킬 수 있다[18]. 이 외에 Kalenic 등[19]은 알칼리혈증, 감소된 요소 수치, 입원기간, 균혈증, 그리고 *Pseudomonas aeruginosa* 집락형성 등도 중요

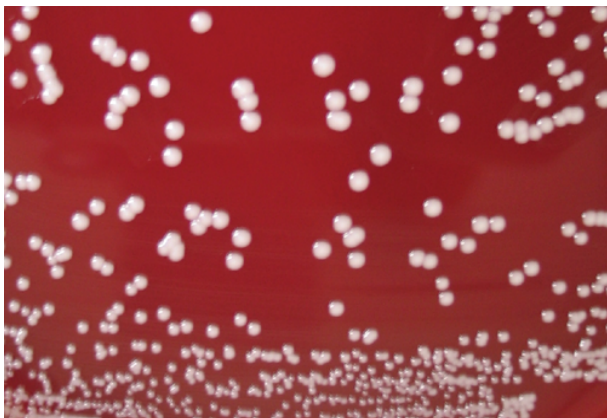


Fig. 2. Colonies of *Pichia anomala* grown on blood agar plate, which are smooth, glossy and white (left) and on PDAC plate, which are smooth and white-creamy (right).

한 위험인자임을 보고하였다. 또한 소아에서는 저체중출생아나 미숙아, 총 비경구영양법, 지질유탁액(lipid emulsion), 도관삽입, 괴사성 장염을 동반한 복부 패혈증, 복막투석 하에 있는 만성 신부전, 복부 수술 등의 병력이 있을 때 *P. anomala* 감염이 잘 되는 것으로 보고되었다[18]. 이러한 위험인자들이 작용하는 기전은 명확히 밝혀져 있지 않으나 면역억제요법들은 점막 표면에 효모균의 번식을 유도할 수 있고 또한 도관삽입은 피부장벽을 파괴하여 진균감염에 민감하게 만들기 때문으로 생각된다[1]. 임상증상은 무증상에서 치명적인 경우까지 다양하며 면역저하된 환자들이 많은 집중치료실이나 신생아실에서 대발생을 일으킬 수도 있다. 치료는 일반적으로 도관 제거와 amphotericin B 투여만으로도 성공적인 결과를 얻을 수 있는 것으로 알려져 있다[10].

본 증례와 같이 말초혈액도말에서 세균이나 진균 등의 미생물이 검출되는 경우는, 말라리아나 babesiosis와 같이 원인이 되는 기생충이 생활환 중에 사람의 적혈구내에 기생하여 혈류 감염을 일으키는 경우 외에는 흔하지 않다. 특히 진균혈증이 말초혈액도말에서 검출되는 경우는 더욱 드물어서 보고된 예를 찾기가 쉽지 않다. 1988년 Buchman 등[20]이 말초혈액도말로 진단된 칸디다 진균혈증을 보고한 바 있으며 최근에 Ewing's sarcoma 환자의 전신성 진균감염이 말초혈액도말로 검출되면서 전격성 심재 진균감염의 진단에 있어서 말초혈액도말 검사의 유용성을 보고한 논문도 있다[21].

본 증례 환자의 경우에 질식에 의한 심장성 쇼크 및 호흡 부전이 발생한 후 시행받았던 총 비경구영양법, 중심정맥 도관삽입 등의 시술이 *P. anomala* 감염의 직접적인 위험인자로 작용한 것으로 생각되며 이 외에도 진균감염 이전의 항생제 투여, 장기간의 입원 병력도 이 감염을 일으키는데 영향을 미친 것으로 생각된다. 따라서 위험인자를 가진 환자에서는 지금까지 알려진 균종 외에 *P. anomala*도 진균감염의 원인균으로 반드시 고려해야 할 것으로 사료되며 집중치료실이나 신생아실에서는 대발생을 일으킬 수 있는 균종이므로 감염관리에도 주의를 기울여야 할 것이다. 이 환자에서 *P. anomala*가 동정된 후 amphotericin B 등으로 치료하였으나 심장성 쇼크로 인해 혈압이 유지되지 않고 파종성 혈관내 응고증과 다발성 장기 부전으로 결국 사망하였다.

참 고 문 헌

1. Aragao PA, Oshiro IC, Manrique EI, Gomes CC, Matsuo LL, Leone C, et al. *Pichia anomala* outbreak in a nursery: exogenous source? *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:843-8.
2. Chakrabarti A, Chander J, Kasturi P, Panigrahi D. Candidaemia: a 10-year study in an Indian teaching hospital. *Mycoses* 1992;35:47-51.
3. Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:115-25.
4. Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:462-78.
5. Chakrabarti A, Singh K, Narang A, Singhi S, Batra R, Rao KL, et al. Outbreak of *Pichia anomala* infection in the pediatric service of a tertiary-care center in Northern India. *J Clin Microbiol* 2001;39:1702-6.
6. Murphy N, Buchanan CR, Damjanovic V, Whitaker R, Hart CA, Cooke RW. Infection and colonisation of neonates by *Hansenula anomala*. *Lancet* 1986;1:291-3.
7. Thuler LC, Faivichenco S, Velasco E, Martins CA, Nascimento CR, Castilho IA. Fungaemia caused by *Hansenula anomala*-an outbreak in a cancer hospital. *Mycoses* 1997;40:193-6.
8. Jeon JB and Choi SK. The epidemiological, clinical and mycological study of *Trichophytosis gladiatorum* in judo athletes. *Korean J Med Mycol* 2004;9:100-11.
9. Patrick RM, Ellen JB, et al. eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th. ed. Washington: American Society for Microbiology, 2003:1705.
10. Bakir M, Cerikcioglu N, Tirtir A, Berrak S, Ozek E, Canpolat C. *Pichia anomala* fungaemia in immunocompromised children. *Mycoses* 2004;47:231-5.
11. Csillag A and Brandstein L. The role of a *Blastomyces* in the aetiology of interstitial plasmocytic pneumonia of the premature infant. *Acta Microbiol Acad Sci Hung* 1954;2:179-90.
12. Lopez F, Martin G, Paz ML, Sanz MA. *Hansenula anomala* infection in acute leukemia. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1990;8:363-4.
13. Hirasaki S, Ijichi T, Fujita N, Araki S, Gotoh H, Nakagawa M. Fungemia caused by *Hansenula anomala*: successful treatment with fluconazole. *Intern Med* 1992;31:622-4.
14. Goss G, Grigg A, Rathbone P, Slavin M. *Hansenula anomala* infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:995-7.
15. Park SS, Lee SH, Lee MA, Hong KS. *Hansenula anomala* pneumonia in a patient with lung cancer. *Korean J Clin Pathol* 1994;14:463-9.
16. Lee SS, Lee BY, Lee CH, Kim CK, Kim SW, Kim SM, A dibetic patient with fungal Arthritis due to *Hansenula anomala*. et al. *Korean J Infect Dis* 2000;32:243-7.
17. Yamada S, Maruoka T, Nagai K, Tsumura N, Yamada T, Sakata Y, et al. Catheter-related infections by *Hansenula anomala* in children. *Scand J Infect Dis* 1995;27:85-7.
18. Wong AR, Ibrahim H, Van Rostenberghe H, Ishak Z, Radzi MJ. *Hansenula anomala* infection in a neonate. *J Paediatr Child Health* 2000;36:609-10.

19. Kalenic S, Jandrljic M, Vegar V, Zuech N, Sekulic A, Mlinaric-Missoni E. *Hansenula anomala* outbreak at a surgical intensive care unit: a search for risk factors. Eur J Epidemiol 2001;17:491-6.
20. Buchman AL, Lee S, Miller J, Valdecantos A. Candida fungemia diagnosed from peripheral blood smear. JAMA 1988;260:2926.
21. Yera H, Poulain D, Lefebvre A, Camus D, Sendid B. Polymicrobial candidaemia revealed by peripheral blood smear and chromogenic medium. J Clin Pathol 2004;57:196-8.

A Case of *Pichia anomala* Detected Incidentally in Peripheral Blood Smear

Woon Bo Heo, You Kyung Kim, Nan Young Lee, and Won Kil Lee*

Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Nosocomial opportunistic infections including fungal infections continue to increase with a longer survival of immunocompromised patients. Disseminated candidiasis is the most common nosocomial fungal infection and the frequency of isolation of non-*Candida albicans* organisms besides *C. albicans* is increasing as causative organisms. We detected numerous yeast cells incidentally in a peripheral blood smear of an infant with congenital heart disease who was treated with total parenteral nutrition and catheterization, and had a history of antibiotics use during a long hospitalization period. *Pichia anomala* was isolated from the blood and pleural effusion.

(*Korean J Clin Microbiol* 2005;8(1):94-98)

Keywords: Opportunistic infection, Fungi, *Pichia anomala*, Catheterization, Total parenteral nutrition

Address reprint requests to : Won-Kil Lee, M.D. Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University School of Medicine
101 2Ka Dongin-Dong Joong-Ku, Daegu 700-422, Korea.
Tel. (053)420-5292 Fax. (053)426-3367 E-mail : leewk@knu.ac.kr