

Amphotericin B와 Fluconazole 병합요법으로 회복된 *Trichosporon beigelii*에 의한 파종성 감염증 1예

오봉준¹, 신종희¹, 신동현², 정숙인², 김형준², 서순팔¹, 양동욱¹

전남대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 내과학교실²

*Trichosporon beigelii*에 의한 파종성 감염은 백혈구 감소증이 있는 면역약화 환자에서 드물게 발생하는데, amphotericin B 치료에 잘 반응하지 않아서 치명적인 결과를 보이는 경우가 많다. 저자들은 급성골수구성 백혈병으로 진단받고 항암화학요법을 시행한 27세의 남자에서 *T. beigelii* 파종성 감염증 1예를 경험하였다. 환자는 범혈구 감소증 상태에서 발열이 발생하고 점차 전신에 다발성 피부 발진이 발생하였다. 연속적으로 4일간 시행된 혈액배양에서 *T. beigelii*가 동정되었으며, 복부 피부병변 생검, 객담 및 대변 배양에서도 모두 동일한 *T. beigelii*가 다수 분리되어 파종성 감염을 진단할 수 있었다. 생체의 항진균제 감수성 검사결과 분리된 균주의 amphotericin B MIC는 2 µg/mL, fluconazole 및 itraconazole MIC는 각각 4 µg/mL 및 1 µg/mL이었다. 환자는 비교적 초기에 amphotericin B와 fluconazole과의 병합요법 치료를 받았고, 동시에 G-CSF 및 성분채집백혈구 수혈을 실시한 결과, 호전되었다. 본 증례는 *T. beigelii*에 의한 파종성 감염을 조기에 진단하여 amphotericin B와 fluconazole의 병합요법과 백혈구 증가요법 등을 적극적으로 실시하면 파종성 감염증이 치료될 수 있음을 보여준다.

서 론

최근 의학의 발전으로 인해 면역력이 약화된 환자의 수가 증가하고 있고, 이런 환자들에서 진균에 의한 기회 감염의 빈도가 증가하고 있다. 인체에 치명적인 기회 감염의 원인균으로는 *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* 및 *Cryptococcus neoformans*가 가장 흔하지만[1], 최근 백혈구 감소증을 동반한 혈액종양 환자에서 *T. beigelii*에 의한 치명적 감염이 보고되고 있다[2]. *T. beigelii*는 형태학적으로 분절포자(arthroconidia)를 형성하는 특징을 가진, 토양과 피부에 상재균으로 존재하는 효모양 진균이다. 면역적격(immunocompetent)인 사람에서는 백색 사모증(white piedra) 등 표재성 감염을 일으키지만, 호중구감소를 동반한 면역결핍상태인 환자에서는 드물게 전신성 감염증을 일으킬 수 있다. 국내에서는 진행성 위암[3]이나 급성 백혈병[4, 5] 환자에서 발생한 *T. beigelii*에 의한 진균혈증이 보고된 바 있고, 최근 골수이형성증(myelodysplastic syndrome) 환자에서 *T. beigelii*에 의한 파종성 감염 증례가 처음 보고되었다[2]. 백혈구 감소증을 동반

한 면역약화 환자에서 *T. beigelii* 파종성 감염증이 유발된 경우 amphotericin B 치료에 잘 반응하지 않아 사망률이 매우 높다고 알려져 있다[6]. 본 증례는 급성골수구성 백혈병 환자에서 발생한 파종성 *T. beigelii* 감염으로서 혈액에서 균이 분리된 직후 파종성 감염을 증명하기 위해 인체 각종 부위에서 배양 검사 등을 실시하였고 균주의 항진균제 감수성 검사와 이에 준하는 항진균제 병합요법 및 백혈구 증가 요법을 적극적으로 실시함으로써 이를 치료하였기에 보고하는 바이다.

증 례

1. 주소 및 현병력

환자는 27세의 남자로 급성골수구성백혈병으로 진단받고 중심정맥관을 통해 항암화학요법을 받은 환자이었다. 내원 당시의 말초혈액내 총 백혈구 수는 3500/µL (림프구 82.6%, 단구 10.0%, 호중구 7.4%), 혈색소 6.7 g/dL, 혈소판 18,000/µL 이었으며, 혈청 생화학적 검사소견은 aspartate aminotransferase (AST) 20 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 10 U/L, blood urea nitrogen (BUN) 15.1 mg/dL, creatinine 1.0 mg/dL, glucose 100 mg/dL, protein 6.2 g/dL, albumin 3.5 g/dL, lactate dehydrogenase (LDH) 600 U/L 등이었다. 환자는 내원 2일 급성 적백혈병(acute erythro-leukemia, AML-M6)으로 진단받았으며 내원 9일째부터

접 수 일: 05/7/28 게재승인일: 05/8/22

교신저자: 신종희

(501-757) 광주광역시 동구 학동 8번지

전남대학교병원 진단검사의학과

TEL: (062)220-5342 FAX: (062)224-2518

E-mail: shinjh@chonnam.ac.kr



Fig. 1. Multiple erythematous nodules subsequently proved to be due to *T. beigelii* by skin biopsy.

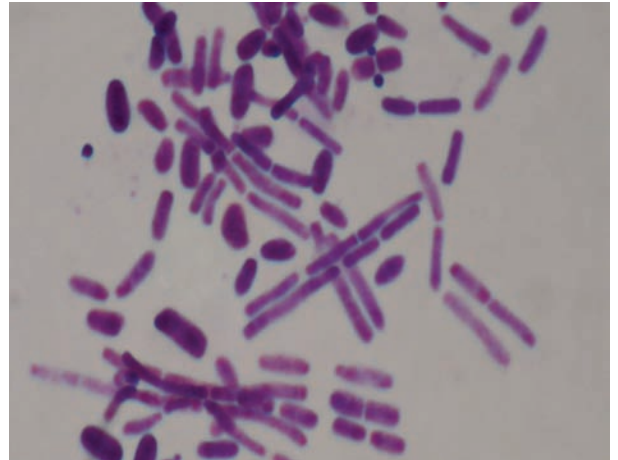
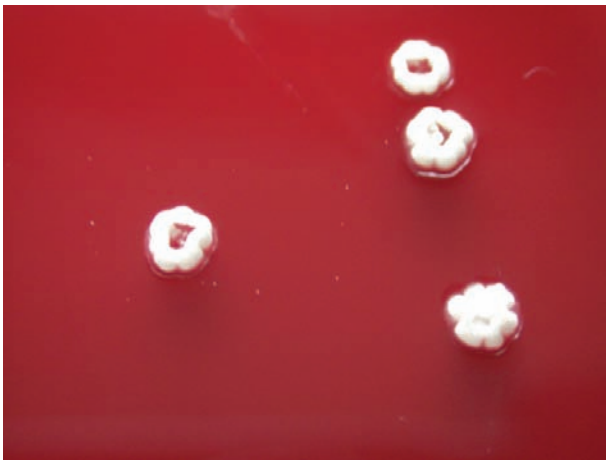


Fig. 2. Blood agar plate on which a 48 hour culture of *T. beigelii* form creamy heaped colonies (left) and microscopic morphology, exhibiting hyphae and arthroconidia on Gram stain (right, $\times 1,000$).

cytosine arabinoside와 idarubicin의 항암화학요법을 1주일 간 투여 받았다. 항암화학요법을 시행한 직후부터 백혈구 수는 $1,000/\mu\text{L}$ 이하로 감소되었는데, 입원 20일째 범혈구 감소상태에서 발열이 시작되었다. 입원 23일부터 복부에 다발성 피부 발진이 발생하여 점차 전신으로 퍼졌으며(Fig. 1), 27일에는 호흡곤란증상이 발생하였다.

2. 검사소견

입원 20, 21, 22 및 24일에 혈액배양을 실시하였는데, 모든 혈액 배양병에서 동일한 효모양 진균이 연속 분리되었다. 혈액배양은 BACTEC 9240 system (Becton Dickinson, Sparks, USA)을 이용하였다. 중심정맥관 관련 균

혈증을 예비 진단하고자 3번의 혈액배양(입원 20, 21, 22일에 실시)은 중심정맥관을 통해 채취한 혈액과 반대편 팔에서 채취한 말초혈액을 이용하여 동시에 실시하였다. 중심정맥과 말초혈액에서 *T. beigelii* 균이 검출된 시간은 입원 20일에는 각각 22.4시간 및 20.2시간, 21일에서는 각각 30.1시간 및 28.8시간, 그리고 23일에는 각각 37.8시간 및 30.6 시간으로서 모두 중심정맥관 혈액보다 말초혈액에서 다소 빠르게 검출되었다. 이 균은 혈액 배양병으로부터 시행한 계대배양에서 24시간 후 혈액한천과 초콜릿 배지에 점상의 집락을 형성하였고 MacConkey agar에서는 자라지 않았다. 분리된 진균은 혈액한천배지에서 48시간 배양한 결과 특징적으로 크림색의 쪼더미가 쌓인 모양의 균집락(heaped colony)을 이루었고, 분절포자를

형성하였다(Fig. 2). 이 균은 cornmeal agar에 배양하여 관찰한 결과 분절포자와 분아포자를 형성하였으며, Vitek YBC (bioMerieux, Hazelwood, USA)를 이용한 검사에 의해 *T. beigeli*로 동정되었다.

입원 23일과 24일에 복부의 피부병변, 객담, 대변 및 소변 등에 대해 배양검사를 시행하였는데, 소변에서는 균이 분리되지 않았으나, 복부 피부병변의 생검, 객담 및 대변 배양에서는 다수의 *T. beigeli* 균이 분리되었다. 입원 26일에 중심정맥관을 제거하였는데, 배양 결과 집락의 수는 12개로서 15개 미만이었다. 분리된 *T. beigeli* 균주에 대해 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) broth macrodilution (M27-T)법을 이용하여 생체의 항진균제 감수성 검사를 실시하였는데, 각 항진균제의 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, 이하 MIC)는 amphotericin B 2 µg/mL, fluconazole 4 µg/mL 및 itraconazole 1 µg/mL이었다.

3. 임상경과

환자는 입원 21일부터 amphotericin B (50 mg/dL)로 치료하다가 *T. beigeli*로 균주가 최종 동정 보고된 이후 26일부터는 fluconazole (100 mg/dL)과의 병합요법을 실시하여 입원 40일째까지 지속하였다. 백혈구 수는 입원 10일부터 계속 1,000/µL 이하이었는데, 입원 17일부터 31일째까지 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, 350 mg)를 사용하였고, 입원 26일부터 31일까지 성분채집백혈구 수혈을 6회 실시하여 입원 31일부터는 절대호중구 수가 2,000/µL 이상으로 증가하기 시작하였다. 환자는 점차 발열이 없어지고 폐 및 복부 피부병변 소실 등 점차 임상적 호전을 보였으며, 입원 25일 이후 퇴원일까지 실시한 혈액배양(20회 실시)과 복부 및 대변 배양 등에서는 균이 더 이상 분리되지 않았다. 환자는 내원 101일째에 퇴원하였다.

고 찰

*T. beigeli*는 인체에서 모발감염 등의 표재성 감염뿐 아니라 국소성 혹은 파종성 심부감염을 일으키는 효모균이다. 이 균에 의한 국소성 심부감염으로는 심내막염, 수막염, 폐렴, 안구감염, 복막투석과 관계된 복막염, 피부감염 및 과민성 폐렴 등이 보고되고 있으며, 악성혈액종양, 백혈구 감소, 골수 및 장기이식, 면역억제제, 항암제제 또는 스테로이드 사용 혹은 중심정맥관 사용 등의 선행인자가 있는 경우에는 전신성 감염을 일으킬 수 있다[7]. 국내에서는 1999년 이 등[3]에 의해 최초로 이 균에 의한 진균혈증이 보고되었는데, 항암화학요법을 받은 진행성 위암 환자에서 발생한 것으로 Hickman 카테터 연관 진균혈증이였다. 이어 임 등[4]과 장 등[5]이 급성백혈병 환자에서 발생한 *T. beigeli*에 의한 균혈증을 보고한 바 있고 김 등

[2]은 골수이형성증(myelodysplastic syndrome) 환자에서 파종성 감염의 첫 증례를 보고하였다. 본 증례는 급성 골수성 백혈병 환자에서 항암 치료 후 발생한 *T. beigeli*에 의한 파종성 감염증으로서 amphotericin B와 fluconazole의 항진균제 병합요법 치료 및 백혈구 증가 요법으로 회복하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

*T. beigeli*에 의한 파종성 감염은 주로 손상된 피부나 소화기 점막의 두 가지 경로를 통해 균이 혈액으로 침투하여 발생하는 것으로 알려져 있으며, 그 이외에도 흡입을 통해 폐기관지염이 발생하여 전신성 감염으로 발전하는 경우도 있는 것으로 인식되고 있다[8]. 파종성 감염으로 발생한 트리코스포론증은 신부전, 폐침윤, 다발성 피부반점, 망막염과 같은 몇 가지 질환을 동시에 유발하는 특징적 양상을 보인다. 본 증례에서는 입원 20일 혈액배양에서 균이 분리되기 시작하였고, 입원 23일 다발성 피부반점이 나타났었고 그 후 폐침윤의 소견을 보였는데, 피부병변의 생검과 객담 배양에서 *T. beigeli*를 분리할 수 있어 파종성 감염을 확진할 수 있었다. 김 등[2]의 파종성 감염 증례도 균이 혈액에서 배양되고, 다발성 피부반점과 폐 침윤 소견이 관찰되었는데, 객담배양에서는 균을 분리할 수 없었다고 하였다.

중심정맥관 관련 균혈증은 중심정맥관 제거 후 말단을 배양하여 균수가 15개 이상인 경우 진단되는데[9], 본 증례에서는 중심정맥관을 제거하지 않은 채 중심정맥관 연관 진균혈증을 미리 진단해 보고자, 중심정맥관을 통해 채취한 혈액과 반대편 팔에서 채취한 말초혈액을 동시에 혈액병에 배양하여 보았다[10]. 일반적으로 중심정맥관 연관 진균혈증의 경우 중심정맥관 혈액내에 그 외 혈액에 비해 더 많은 균이 존재하므로, 중심정맥관을 통해 채취한 혈액에서 말초혈액에 비해 먼저 균이 검출이 되면 중심정맥관 연관 진균혈증을 예비 진단할 수 있다. 본 환자에서는 3번의 배양 모두 중심정맥관 혈액보다 말초혈액에서 *T. beigeli* 균이 더 빨리 검출되었고 또 중심정맥관을 제거하여 말단을 배양 결과 집락의 수가 15개 미만인 점으로 중심정맥관 관련 감염을 배제할 수 있었다. 본 증례에서 *T. beigeli* 균이 환자의 혈류로 침투한 정확한 경로를 확실하게 알기는 어려웠으나, 대변에서 다수의 *T. beigeli* 균이 분리된 소견으로 보아 소화기 점막을 통해 혈류로 균이 침투했을 가능성이 높다고 생각되었다. 화학요법 등에 의해 손상된 장 점막을 통해 혈류로 나온 균은 백혈구 감소증과 탐식기능의 손상으로 인해 혈류를 통해 전신으로 파종성 감염을 일으켰으리라 추측된다.

*T. beigeli*는 균사나 가균사, 분아포자, 분절포자에 따라 구별하면 형태나 생화학적 특성, 유전학적으로 다른 진균과는 구별되는 몇 가지 아균으로 구성된다. 이런 특성 때문에 *T. beigeli*를 *T. asahii*가 포함되는 다섯 개의 종으로 구분하고자 하는 제안도 있었으나, 대부분의 검사실에서는 계속해서 *T. beigeli*로 보고하고 있다[11]. *T. beigeli*는 통상적으로 사용하는 혈액배지에서 잘 자라는

효모양 진균으로, 집락은 처음에는 흰색 또는 크림색을 보이다가 시간이 지나면서 표면이 주름지고 중앙부가 움기되며 담황색을 띤다. 현미경으로 관찰하면 진성 및 가성균사와 단독 또는 짧게 연결된 분아포자 등을 관찰할 수 있으며, 시간이 지나면 긴 분절포자도 관찰할 수 있다. *T. beigeli*는 *Candida* 또는 *Geotrichum*과 감별해야 하는데, 발아관 시험에 음성인 것으로 *Candida albicans*와 구별할 수 있고, urease test에 양성인 것으로 *Geotrichum*과 구별할 수 있으나, 탄수화물 분해시험이나 API 20C (bioMérieux, Hazelwood, USA) 및 Vitek YBC (bioMérieux, Hazelwood, USA) 등의 자동화기기를 이용하여 동정하는 것이 정확하다[12]. 본 증례에서도 집락의 특징적 모양, 균의 현미경적 소견 및 Vitek YBC 등을 이용하여 *T. beigeli*를 쉽게 동정할 수 있었다.

본 증례의 균주는 amphotericin B MIC가 2 µg/mL로서 내성을 보였고, itraconazole에도 내성이었으나(MIC 1 µg/mL), fluconazole MIC는 4 µg/mL로서 감수성을 보였다. McGinnis 등[13]은 *T. asahii* 균주의 MIC가 amphotericin B 1~4 µg/mL, fluconazole 0.5~4 µg/mL 및 itraconazole 0.125~1 µg/mL로서 본 균주와 유사한 성적을 보고한 바 있다. 일반적으로 *T. beigeli*는 생체의 감수성 검사에서 amphotericin B에 내성을 보이는 반면, azole 항진균제에는 감수성을 보이며 이러한 생체의 활성은 동물 실험에서도 증명되었다[8].

*T. beigeli*에 의한 전신성 감염은 amphotericin B에 저항성을 보이는 경우가 많기 때문에 대부분 치명적이다[6]. 또 백혈구 감소증이 있는 환자에게 진균감염을 예방하기 위해 경험적으로 amphotericin B를 투여하고 있더라도 *T. beigeli*에 의한 심각한 감염이 발생할 수 있다. Kataoka-Nishimura 등[14]은 *T. beigeli*에 의한 전신성 감염이 발생한 환자 11명에 대해 보고하였는데, 이들 모두가 항진균제 치료에 반응하지 않고 사망하였다고 하였다. 국내에서 보고된 진균혈증 2예는 회복하였는데 이는 혈관 카테터 연관 진균혈증이거나 환자의 중심정맥도관에서 시행한 혈액배양에서 균이 한번 분리된 예로서 파종성 감염의 징후는 없었다. 김 등[2]이 보고한 파종성 감염 환자는 amphotericin B로 치료를 시작하였으나 3일 후 발열과 피부병변이 다시 발생하여 amphotericin B (총 3,144 mg)와 itraconazole과의 병합요법을 실시하였다. 이후 배양에서 *T. beigeli*는 검출되지 않았고 임상적으로 회복하였으나, 1개월 후 환자는 패혈성 쇼크로 사망하였다. 일반적으로 부작용이 나타나지 않는 범위 내에서 amphotericin B를 사용하는 경우에는 *T. beigeli*가 억제될 수는 있지만, 제거되지는 않으며 *T. beigeli*에 의한 감염은 만성 간성 트리코스포론증으로 진행되는 경우도 있다. 현재 *T. beigeli* 감염증에 amphotericin B를 단독으로 사용하는 것은 권장되지 않고 있으며, amphotericin B와 fluconazole 항진균제의 병합요법을 사용하면 보다 좋은 치료효과를 보이는 것으로 알려져 있다[8]. 본 증례에서는 파종성 감염 환자

에서 amphotericin B와 fluconazole 병합요법을 사용하였고 환자는 생존하였다.

*T. beigeli*는 hemibasidiomycetes에 속하므로 *Cryptococcus neoformans*와도 연관이 있으며, glucuronoxylomanan (GXM)과 교차 반응하는 항원을 표현한다. *T. beigeli*의 GXM형 항원은 탐식작용, 특히 대식세포에 의해 일어나는 탐식작용을 억제하기 때문에 amphotericin B로 치료를 하는 경우에도 지속적으로 진균혈증을 보이게 된다[8]. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), 또는 인터페론-감마를 사용하면 이런 면역억제상태를 역전시키고, 대식세포에 의한 탐식작용과 살균작용을 강화할 수 있다. 따라서 GM-CSF나 M-CSF 또는 인터페론-감마를 치료에 이용하면 좋은 치료효과를 보일 수 있으며[8], 이는 면역억제상태의 극복이 *T. beigeli* 감염증 환자의 치료에 중요한 인자로 작용한다는 Ujii 등[15]의 보고에서도 증명되었다. 본 증례에서는 G-CSF를 투여하고 있는 상태에서 백혈구 수혈을 동시에 실시하여 환자의 면역능력을 회복시키려는 시도를 하였으며, 이는 실제로 환자의 치료에 도움이 된 것으로 판단되었다. 따라서 본 증례에서는 *T. beigeli*에 의한 파종성 감염증을 조기에 진단하고 amphotericin B와 fluconazole의 병합요법, G-CSF 및 백혈구 수혈 등을 적극적으로 시행함으로써, 적극적인 치료가 *T. beigeli*에 의한 파종성 감염증의 예후에 매우 중요함을 보여주었다.

참 고 문 헌

1. Shin JH. Laboratory diagnosis of opportunistic fungal infections. Korean J Clin Microbiol 1998;1:37-43.
2. Kim JC, Kim YS, Park CS, Kang JM, Kim BN, Woo JH, et al. A case of disseminated *Trichosporon beigeli* infection in a patient with myelodysplastic syndrome after chemotherapy. J Korean Med Sci. 2001 Aug;16: 505-8.
3. Rhee CH, Cong SY, Lee H, Peck KR, Kim S, Kang WK, et al. A case of *Trichosporon beigeli* fungemia in an advanced gastric cancer patient treated with anticancer chemotherapy. Korean J Infect Dis 1999;31:252-6.
4. Lim H, Kim DS, Lee HS, Choi SI. A Case Report of Invasive Infection due to *Trichosporon beigeli* in a patient with acute leukemia. Korean J Clin Microbiol 2002;5:151-4.
5. Jang MJ, Lee YK, Han KC, Hong SG, Kang MS, Oh D, et al. A case of *Trichosporon beigeli* fungemia treated with amphotericin B and fluconazole in a patient with acute myelogenous leukemia. Korean J Hematol 2004; 39:109-12.
6. Nahass GT, Rosenberg SP, Leonardi CL, Penneys NS.

- Disseminated infection with *Trichosporon beigelii*. Arch Dermatol 1993;129:1020-3.
7. Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, ed. Guide to clinically significant fungi. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:398-9.
8. Walsh TJ. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients. In: Scheld WM, Armstrong D, Hughes JM, ed. Emerging infections. Washington: American Society for Microbiology, 1998:221-32.
9. Richard B, Thomson JR, Miller JM. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, and Tenover FC, ed. Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology 2003:286-330.
10. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, Torjman L, Ladeb S, Lakhal A, et al. Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2005;35:397-401.
11. Sugita T, Nishikawa A, Ikeda R, Shinoda T. Identification of medically relevant *Trichosporon* species based on sequences of internal transcribed spacer regions and construction of a database for *Trichosporon* identification. J Clin Microbiol 1999;37:1985-93.
12. Kwon Chung KJ and Bennet JE. ed. Medical Mycology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992:774-8.
13. McGinnis MR, Pasarell L, Sutton DA, Fothergill AW, Cooper CR Jr, Rinaldi MG. In vitro activity of voriconazole against selected fungi. Med Mycol 1998;36:239-42.
14. Kataoka-Nishimura S, Akiyama H, Saku K, Kashiwa M, Mori S, Tanikawa S, et al. Invasive infection due to *Trichosporon cutaneum* in patient with hematologic malignancies. Cancer 1998;82:484-7.
15. Ujiie H, Teshima H, Maeda T, Karasuno T, Hiraoka A, Nakamura H, et al. Background and prognostic factors of fungemia in patients with hematological disease. Kansenshogaku Zasshi 1998;72:912-7.

A Case of Disseminated *Trichosporon beigelii* Infection Treated with the Combination of Amphotericin B and Fluconazole

Bong Joon Oh¹, Jong Hee Shin¹, Dong Hyun Shin², Sook In Jeong²,
Hyung Joon Kim², Soon Pal Suh¹, and Dong Wook Ryang¹

*Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine²,
Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea*

Trichosporon beigelii is often resistant to the fungicidal effect of amphotericin B and can cause fatal disseminated infections in immunocompromised patients. We report a case of a disseminated *T. beigelii* infection with a favorable outcome in a patient with acute erythroleukemia and neutropenia. The patient presented a persistent fever, multiple erythematous skin lesions, and pulmonary infiltrates. *T. beigelii* was isolated from blood cultures in four days and also from cultures of abdominal skin lesion, sputum, and stool. The isolate was resistant to amphotericin B (MIC, 2 µg/mL), and the respective fluconazole and itraconazole MICs were 4 and 1 µg/mL. The patient was successfully treated with fluconazole plus amphotericin B in combination with granulocyte colony stimulating factor and leukocyte transfusion. This case shows the importance of early diagnosis and treatment with combination of amphotericin B and fluconazole as a prognostic factor of disseminated *T. beigelii* infections. (*Korean J Clin Microbiol* 2005;8(2):179-184)

Keywords: *Trichosporon beigelii*, Disseminated infection, Combination antifungal therapy, Neutropenia

Address reprint requests to : Jong Hee Shin, M.D., Ph.D. Departent of Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School, 8 Hakdong Dongku, Gwangju 501-757, Korea.
Tel. +82-62-220-5342 Fax. +82-62-224-2518 E-mail: shinjh@chonnam.ac.kr