

*Fusarium oxysporum*에 의한 혈류감염 1예

오봉준, 신중희, 김광진, 조 덕, 기승정, 신명근, 서순팔, 양동욱

전남대학교 의과대학 진단검사의학교실

Fusarium species는 면역약화환자에서는 호흡기 감염 및 파종성 감염질환을 일으킬 수 있어 최근 새롭게 부각되는 사상형 진균이다. 국내에서는 현재까지 호흡기 감염 혹은 파종성 피부감염을 일으킨 5예가 보고되었다. 저자들은 최근 면역약화환자에서 *Fusarium oxysporum*에 의한 진균혈증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 환자는 재발한 급성골수구성백혈병이 있는 13세의 남자 환자로서 고식적 항암화학요법을 시행한 후 입원 35일 발열과 양측 상, 하지에 통증을 동반한 다발성 피부 결절이 발생하였으며, 정맥천자부위에 발적, 부종 등 정맥염의 증상이 발생하였다. 입원 37, 38, 40 및 42일에 실시한 혈액배양에서 동일한 *F. oxysporum*이 분리되었다. 환자는 고농도 amphotericin B (1.5 mg/kg) 항진균제 치료를 받았으며, 회복되었다. 본 증례는 사상형 진균의 일종인 *Fusarium*이 면역약화 환자에서 혈류감염을 유발할 수 있음을 확인시켜 주었다.

서 론

최근 면역약화 환자에서 식물이나 토양 등 환경에 상재하는 사상형 진균에 의한 감염이 증가되고 있다. 사상형 진균에 의한 인체 감염은 효모균에 비해 상대적으로 드물지만, 원인 진균으로 *Aspergillus* species가 가장 흔하며, 그 다음으로 *Fusarium*이 부상되고 있다[1]. *Fusarium*은 형태학적으로 카누 모양의 대분생자(macroconidia)가 특징인 초자양 진균(hyaline molds)이다. 이 균은 인체에서 주로 각막염이나 조갑진균증과 같은 국소질환을 유발하는데, 면역약화 환자, 특히 악성 혈액질환 혹은 백혈구 감소증 환자에서는 폐렴, 균혈증 및 파종성 감염 등을 일으킨다[2-4].

*Fusarium*에 의한 전신성 감염이 발생하면, 80% 이상의 환자에서 피부에 발적이 있는 반점과 구진이 발병 초기에 나타나며, 이런 피부병변의 중앙부위에 조직의 괴사가 발생한다[5]. 또한 다른 사상형 진균과는 달리 *Fusarium*은 면역약화 환자에서 자주 진균혈증을 유발하는 특성이 있다[1]. 따라서 백혈구 감소증 환자에서 전신성 *Fusarium* 감염증을 진단하기 위한 단서는 2가지인데, 첫째는 특징적인 피부병변이며 둘째는 약 50%에서 혈액배양에서 균이 분리된다는 점이다. 국내에서는 현재까지 5예

의 *Fusarium*에 의한 전신 감염이 보고되었는데[6-9], 이 예들은 모두 급성 백혈병 환자로서 대부분 특징적인 다발성의 피부병변을 보이고 있었으나, 혈액배양에서 균이 분리된 예는 한 예도 없었다. 저자들은 다발성의 피부병변을 보인 급성 골수성 백혈병 환자에서 *Fusarium oxysporum*에 의한 혈류감염을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

주소 및 현병력

환자는 3년 전 급성골수구성백혈병(AML-M2)으로 진단 받은 13세의 남자 환자이었다. 환자는 2년 전 자가 말초혈액조혈모세포 이식술을 시행 받았으나 3개월 전 백혈병이 재발하였으며, 복부 통증과 항문주위 농양을 주소로 내원하였다.

검사소견

내원 당시의 말초혈액내 총 백혈구수는 16,100/ μ L (미성숙세포 62%, 림프구 23%, 호중구 14.6%, 단구 0.4%), 혈색소 9.0 g/dL, 혈소판 26,000/ μ L이었으며, 혈청의 생화학적 검사소견은 aspartate aminotransferase (AST) 15 U/L, alanine aminotransferase (ALT) 19 U/L, blood urea nitrogen (BUN) 6.8 mg/dL, creatinine 0.5 mg/dL, glucose 90 mg/dL, protein 7.9 g/dL, albumin 3.7 g/dL 및 C-reactive protein (CRP) 8.24 mg/dL 등이었다.

접 수 일: 05/8/3 게재승인일: 05/8/31

교신저자: 신중희

(501-757) 광주광역시 동구 학동 8번지

전남대학교병원 진단검사의학과

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

E-mail: shinjh@chonnam.ac.kr

내원 18일에서 37일 사이에 환자의 말초혈액 백혈구 수는 1,300-3,300/ μL 로 감소하였으며 절대 중성구수는 154-1,000/ μL 이었고, 입원 27일에 granulocyte colony stimulating factor (G-SCF)를 1회 사용하였다. 이 기간 동안 시행한 혈액배양에서는 균이 분리되지 않았으나, 입원 37, 38, 40 및 42일에 실시한 혈액배양에서는 동일한 사상형 진균이 분리되었다. 분리된 진균은 Sabouraud dextrose agar에서 하얀 균사로 덮여서 자랐고, 뒷면은 연한 자주색을 보였다(Fig. 1). 슬라이드 배양에서 격벽이 있는 균사와 소분생자가 다수 관찰되었고, 비후막포자(chlamydoconidia)와 함께 끝이 뾰족한 낫 모양의 대분생자 등을 확인할 수 있어 *F. oxysporum*으로 동정되었다(Fig. 2). 분리된 *F. oxysporum* 균주에 대해 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) broth macrodilution 법[10]을 이용하여 생체의 항진균제 감수성 검사를 실시하였는데, amphotericin B MIC (minimal inhibitory concentration)는 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었고 itraconazole MIC는 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다.

임상경과

입원 2일째부터 6일간 항암화학요법을 받았는데, 입원 18일에 발열과 양측 상, 하지에 통증을 동반한 다발성 피부 결절이 발생하였다. 이 때 환자는 중심정맥관을 유치하지 않은 상태이었는데, 상지의 말초 정맥천자부위에 발적, 부종 등 정맥염의 증상도 관찰되었다. 입원 38일부터 43일까지 환자의 백혈구 수는 2,100-2,900/ μL 이었으며 절대 중성구수는 계속 100/ μL 미만이었다. 입원 44일부터 itraconazole로 3일간 치료하다가 균이 최종 동정된 후 46일부터 고농도의 amphotericin B (1.5 mg/kg)로 17일 동안 치료하였다. 입원 44일 이후 백혈구 수는 3,500/ μL 이상(호중구 250/ μL 이상)으로 증가되었다. 치료 후 환자는 발열이 없어지고 피부병변 소실 등 점차 임상적 호전을 보였으며 정맥염의 증상 또한 항진균제 치료 후 치유되었다. 이후의 배양에서는 균이 분리되지 않았으며, 입원 76일째 퇴원하였다.

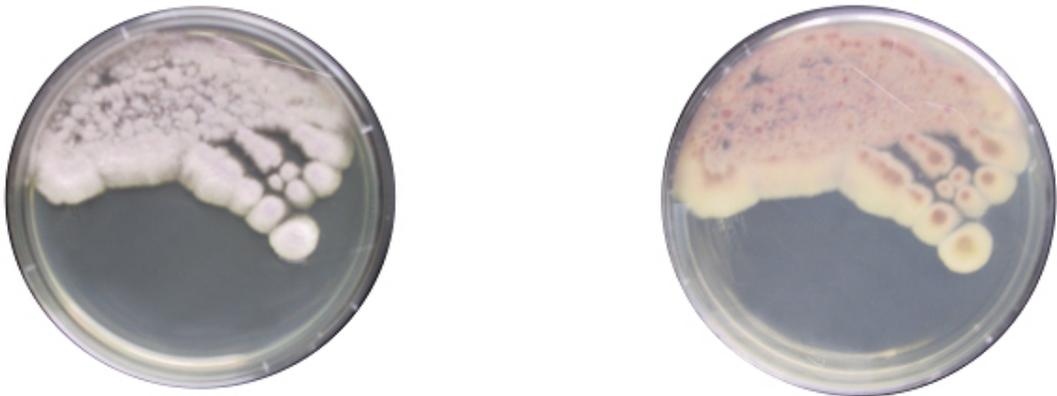


Fig. 1. Colonies cottony with white aerial mycelium (left) with a purple reverse (right) (Sabouraud dextrose agar).

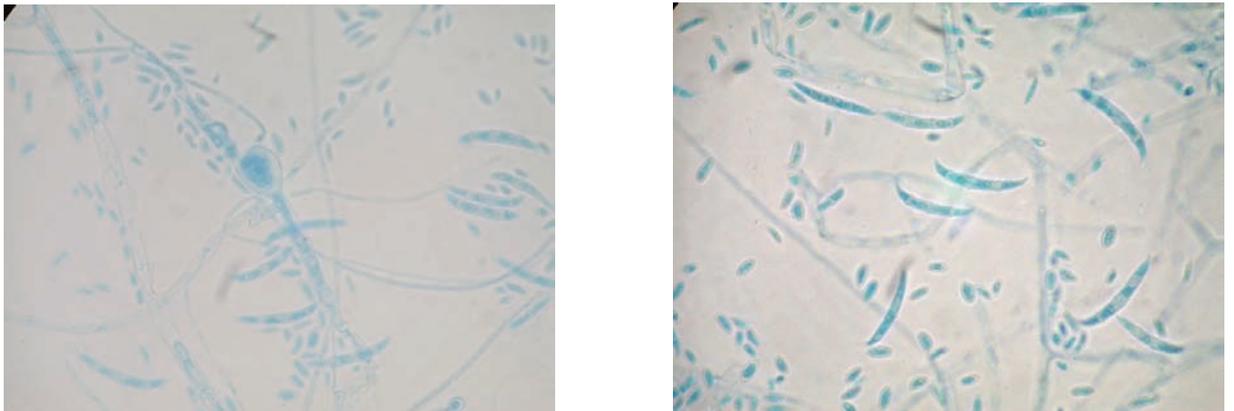


Fig. 2. Microscopic morphology of *Fusarium oxysporum*, exhibiting septate hyphae, a chlamydoconidia, numerous microconidia and sickle-shaped macroconidia on slide culture stained with lactophenol cotton blue ($\times 400$).

Table 1. Clinical features of systemic *Fusarium* infections reported in Korea

No.	Age/ sex	Primary disease	Episode	Source of <i>Fusarium</i>	<i>Fusarium</i> species	Treatment	Outcome	Ref. no./year
1	7/M	AML	Pneumonia	BAL	<i>F. oxysporum</i>	AmB + terbinafine	Resolved	[6]/1997
2	13/F	AML	Pneumonia, skin lesions	BAL	NA	AmB + terbinafine	Died	[6]/1997
3	4/M	ALL	Skin lesions	Skin lesion	<i>F. oxysporum</i>	AmB	Died	[7]/2000
4	32/M	AML	Pneumonia, skin lesions	Skin lesion	NA	Liposomal AmB	Resolved	[8]/2003
5	18/M	ALL	Pneumonia, skin lesions	Skin lesion	<i>F. oxysporum</i>	AmB	Died	[9]/2003
6	13/M	AML	Fungemia, skin lesions	Blood	<i>F. oxysporum</i>	AmB (1.5 mg/kg)	Resolved	Present study

Abbreviations: AML, acute myelogenous leukemia; ALL; acute lymphocytic leukemia; BAL, bronchoalveolar lavage; NA, not available; AmB, amphotericin B.

고 찰

Fusarium species는 식물이나 토양에 존재하는 사상형 진균으로 식물과 동물에 모두 병원성을 갖는다[11]. 이 균은 치명적일 수 있는 독소를 분비하는데, 일정이상 농도로 존재하면 곡류의 부패 원인이 된다. 인체 내에서는 포자(conidia)와 균사 성분에 대하여 각각 폐포의 대식세포와 백혈구에 의해 방어된다. 따라서 백혈구 감소증은 *Fusarium*에 의한 침습성 감염의 결정적 인자로 알려져 있는데, 이 균은 혈관침습성이 매우 강하여 백혈구 감소증 환자에서 용혈성 괴사를 유발한다. 국내에서는 1997년 박 등[6]에 의해 최초로 전신형 *Fusarium* 감염 2예가 보고된 이래, 총 5예의 전신감염이 보고된 바 있는데, 5예 모두 백혈구 감소증을 동반한 급성 백혈병을 기저 질환으로 가지고 있었고, 본 증례도 급성 골수구성 백혈병 환자이었다.

*Fusarium*에 의한 전신감염은 독특한 피부병변이 나타나는 것이 특징이다. 이런 *Fusarium*의 전신감염에 의한 피부병변은 대개 동통성의 홍반성 구진이나 결절의 형태로 나타나고 특징적으로 중심부에 괴사를 보이는 경우도 반수가 넘는다[11]. 국내에서 보고된 5예를 분석해 보면 임상적으로 1예는 폐렴뿐이었으나 나머지 4예는 모두 *Fusarium* 전신감염에 합당하는 다발성의 피부 감염을 보였다. 이들 증례에서 원인균인 *Fusarium*은 3명에서는 피부병변에서, 2명에서는 기관지폐세척액(bronchoalveolar lavage)에서 분리되었는데, 혈액 배양에서 균이 분리된 예는 없었다. 본 증례는 다발성 피부병변이 있는 급성 골수성 백혈병 환자에서 항암 치료 후 혈액배양에서 6일간 4차례에 걸쳐 *F. oxysporum* 균이 연속 분리되어 진균혈증을 보이는 것이 특징이었다(Table 1).

Fusarium 균이 어떤 경로를 통해 인체에 침투하여 전신성 감염을 유발하는지는 아직 정확히 밝혀진 바 없으나 공기를 매개로 하여 포자가 호흡기를 통해 폐나 부비동을 통해 들어오거나 중심정맥관이나 상처 및 화상부위 등의 손상된 피부 틈으로 침입하는 것으로 생각된다[12-16]. 국내에서 이미 보고된 5예 중 4예는 폐 침습이 동

반되어 균이 호흡기를 통해 침입하지 않았나 추측된다. 본 증례에서는 호흡기 증상도 없었고, 중심정맥관도 사용하지 않았으나, 상지의 정맥 천자부위에 발적, 부종 등과 같은 정맥염의 증상이 동반되었는데 항진균제 치료 후 정맥염이 치유된 점으로 미루어 이 환자에서 *Fusarium*의 체내 침입부위는 정맥으로 추측되었으며, 정맥염의 발생과 관련된 혈류감염으로 생각되었다.

*Fusarium*은 약 100여종의 아균으로 구성되어 있는데, *F. solani*, *F. oxysporum* 및 *F. moniliforme*이 흔히 사람에게 감염증을 유발한다[1]. *Fusarium*은 초자양진균에 속하므로 투명하고 격벽이 있는 균사를 가지며, 분생자는 대분생자와 소분생자의 두 가지 형태를 보인다. 대분생자는 2-5개의 격벽이 있는 다세포이며, 바나나 혹은 낫 모양이다[17]. 형태학적으로 *Acremonium*과 비슷하나 다세포성인 대분생자를 갖는 것이 특징이며 집락의 성장속도가 더 빠르다. *F. oxysporum*은 다른 *Fusarium* 균종과는 달리 형태학적으로 분생자 균사체 가지(conidiophore)는 짧은 monophialide 형태이고, 소분생자가 많으며 false heads만을 이루는 특징이 있다. 또 대분생자는 *F. solani*보다 가늘고 끝이 좁아지며 3-5개의 격벽이 있고 벽이 얇고 미세하다. 비후막포자(chlamydoconidia)는 단독 혹은 쌍으로 생기며 어떤 균주는 매우 많다. 본 균주는 이러한 형태학적 특징으로 *F. oxysporum*으로 동정되었다. 국내 이미 보고된 전신성 감염 5예 중 균 동정이 시행된 3예는 원인균이 모두 *F. oxysporum*이었다.

백혈구감소증이 있는 혈액종양환자에게 *Fusarium*에 의한 전신성 감염이 발생한 경우에는 치명적인 경과를 보이는 경우가 많다[18]. 이 감염은 항진균제에 자주 내성을 보이며 amphotericin B로 치료하고 있는 동안에도 감염을 일으킬 수 있다. 본 증례의 균주는 amphotericin B MIC가 2 µg/mL로서 내성을 보였고, itraconazole MIC는 0.5 µg/mL로서 중간내성을 보였다. Arikan 등[19]은 *F. oxysporum* 4주를 시험하여 amphotericin B MIC는 2-4 µg/mL이고, itraconazole MIC는 모두 0.5 µg/mL로서 본 균주와 유사한 성적을 보고한 바 있다. 일반적으로 *F. oxysporum*은 생체의 감수성 검사에서 amphotericin B에 내성을

보이므로 고용량의 amphotericin B (1-1.5 mg/kg)나 lipid formulation 사용이 권장된다[1]. 이 등[8]은 liposomal amphotericin B를 사용하여 파종성 *Fusarium* 감염을 치료한 바 있는데, 본 증례에서는 고농도(1.5 mg/kg) amphotericin B 항진균제를 사용하여 치료하였다. 또 *Fusarium*에 의한 전신감염의 치료에는 항진균제의 투여뿐만 아니라 백혈구 수의 회복과 같은 면역억제상태의 극복도 중요한 것으로 알려져 있다[20]. 본 증례에서도 혈액종양환자에게 항암화학요법 이후 발생한 백혈구감소증이 선행인자로 존재하였는데, 말초혈액 백혈구수의 증가와 더불어 고농도 amphotericin B 항진균제 치료로 회복하였다.

참 고 문 헌

- 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.
- Anaissie E, Kantarjian H, Jones P, Barlogie B, Luna M, Lopez-Berestein G, et al. *Fusarium*. A newly recognized fungal pathogen in immunosuppressed patients. Cancer. 1986;57:2141-5.
- Guarro J and Gene J. Opportunistic fusarial infections in humans. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995;14:741-54.
- Okada H, Hamatani S, Kondo M, Imai T, Itoh S, Isobe K, et al. Successful treatment of disseminated *Fusarium* infection in an infant with leukemia. Int J Hematol. 2000; 72:494-8.
- Prins C, Chavaz P, Tamm K, Hauser C. Ecthyma gangrenosum-like lesions: a sign of disseminated *Fusarium* infection in the neutropenic patient. Clin Exp Dermatol. 1995;20:428-30.
- Park JY, Kook H, Shin JH, Kim GM, Cho SH, Hwang TJ. Disseminated Fusarial Infections in Two Children with Acute Leukemia. Korean J Ped Hemato-Oncol. 1997;4: 363-9.
- Lim SH, Lee DW, Lee JY, Lim JH, Han KJ, Cho BK. A Case of Disseminated Cutaneous Infection Caused by *Fusarium oxysporum* in an Immunocompromised Patient. Korean J Med Mycol. 2000;5:24-30.
- Lee JY, Kim SB, Park DW, Shin SH, Kim YH, Yoon SY, et al. A Case of Disseminated *Fusarium* Infection Treated by Liposomal Amphotericin B in a Leukemic Patient. Infect Chemother. 2003;35:321-4.
- Cho SB, Lee JW, Cho YH, Lee KH. A Case of Systemic Fungal Infection due to *Fusarium oxysporum* in a Patient with Acute Lymphocytic Leukemia. Korean J Med Mycol. 2003;8:122-6.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard M38-A. Wayne, Pa., National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
- Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. Clin Microbiol Rev. 1994;7:479-504.
- Gupta AK, Baran R, Summerbell RC. *Fusarium* infections of the skin. Curr Opin Infect Dis. 2000;13:121-8.
- Raad I and Hachem R. Treatment of central venous catheter-related fungemia due to *Fusarium oxysporum*. Clin Infect Dis. 1995;20:709-11.
- Albisetti M, Lauener RP, Gungor T, Schar G, Niggli FK, Nadal D. Disseminated *Fusarium oxysporum* infection in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Infection. 2004; 32:364-6.
- Sander A, Beyer U, Amberg R. Systemic *Fusarium oxysporum* infection in an immunocompetent patient with an adult respiratory distress syndrome (ARDS) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Mycoses. 1998; 41:109-11.
- Repiso T, Garcia-Patos V, Martin N, Creus M, Bastida P, Castells A. Disseminated fusariosis. Pediatr Dermatol. 1996;13:118-21.
- Pfaller MA and Fromtling RA. Mycology. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RC, ed. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 2003: 1744-51.
- Austen B, McCarthy H, Wilkins B, Smith A, Duncombe A. Fatal disseminated *Fusarium* infection in acute lymphoblastic leukaemia in complete remission. J Clin Pathol. 2001;54:488-90.
- Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Nangia S, Rex JH. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. J Clin Microbiol 1999;37:3946-51.
- Boutati EI and Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. Blood. 1997;90:999-1008.

A Case of Bloodstream Infection Due to *Fusarium oxysporum*

Bong Joon Oh, Jong Hee Shin, Kwang Jin Kim, Duck Cho, Seong Jung Kee, Myung Gun Shin,
Soon Pal Suh, and Dong Wook Ryang

Department of Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Fusarium species are representative of the emerging group of filamentous molds, which cause respiratory and disseminated infections in immunocompromised patients. To date, only five cases of respiratory or disseminated skin infections due to *Fusarium* spp. have been described in Korea. Here we describe a fungemia case of *Fusarium oxysporum* in a 3-year old boy who was neutropenic following chemotherapy for leukemia. Fever, painful macules on both extremities and phlebitis on the site of venous blood sampling developed on the day 35 of admission. All four blood cultures obtained on hospital days 37, 38, 40 and 42 yielded the same *F. oxysporum*. The infection was cured with a high dose (1.5 mg/kg) of amphotericin B. This case shows that *Fusarium* is among a few filamentous fungi that cause clinically detectable fungemias in immunocompromised hosts.

(Korean J Clin Microbiol 2005;8(2):189-193)

Keywords: *Fusarium oxysporum*, Bloodstream infection, High dose antifungal therapy, Neutropenia

Address reprint requests to : Jong Hee Shin, Department of Laboratory Medicine, Chonnam National University Hospital, 8 Hak Dong, Dong gu, Gwangju 501-757, Korea.
Tel. +82-62-220-5342 Fax. +82-62-224-4518 E-mail: shinjh@chonnam.ac.kr