

A Case of *Beauveria bassiana* Keratitis

Kyung Ran Jun¹, Mi-Sook Jang¹, Sook Ja Park¹, Mi-Na Kim¹,
Dong Yoon Kim², Hungwon Tchah², Myoung Joon Kim²

Departments of ¹Laboratory Medicine and ²Ophthalmology, University of Ulsan College of
Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Beauveria bassiana is a hyaline *Hypomycetes*, which is known as an insect pathogen causing infections in silkworm. It is a rare opportunistic pathogen of human accounted for pulmonary infection, keratitis, and deep tissue infection. We report the first case of *B. bassiana* keratitis in Korea. A 64-year-old man with a 10-year history of herpetic keratitis was referred for the treatment of infectious keratitis in the right eye. Corneal scrapings showed septate hyaline hyphae on calcoflour white-KOH preparation and their cultures grew *B. bassiana*. At the beginning, the patient was treated empirically with an antiviral and antibiotics, and

then the treatment was changed with antifungal agents including voriconazole, when the culture results were available. Since the inflammation had been aggravated despite medical treatments, he underwent a penetrating keratoplasty (PKP). The excised button of cornea showed the hyphae. The treatment with voriconazole was continued until 2 months after PKP, and fungal keratitis did not relapse during a 6-month follow-up period. (Korean J Clin Microbiol 2007;10:73-76)

Key Words: Keratitis, Fungus, *Beauveria bassiana*

서 론

*Beauveria bassiana*는 *Hypomycetes*에 속하는 진균으로서, 전 세계적으로 곤충이나 진드기, 토양에 서식하며 임상검체에서 대개 오염균으로 분리된다. *Beauveria*는 곤충병원균으로 잘 알려져 있고, 특히 *B. bassiana*에 의한 비단벌레병이 유명하다. 드물지만 사람에서도 각막염[1-3], 심부조직감염[4], 폐진균증[5,6], 파종성 감염증[7] 등의 증례가 보고되어 있으나, 국내 감염 사례는 아직 보고된 바 없다. 저자들은 최근 *B. bassiana*에 의한 각막염 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

1. 주소 및 현병력

환자는 재발성 헤르페스각막염의 병력이 있는 64세의 남자로서 내원 약 20일 전부터 발생한 각막염으로 의뢰되었다. 환자는 8년 전부터 고혈압으로 진단되어 혈압약을 복용 중이었으며, 기타 다른 기저질환이나 가족력은 없었다. 직업은 무직이었고, 평

소에 안경을 착용하였으며, 콘택트렌즈는 사용하지 않았다. 이학적 검사상 나안시력은 우안 0.03, 좌안 1.0이었으며, 우안에서 결막충혈과 함께 약 3.5 mm 지름의 원형 각막침윤과 각막 부종이 관찰되었다. 기타 다른 신체적 특이 사항은 관찰되지 않았다.

2. 검사소견

내원 당시의 말초혈액내 총 백혈구 수는 6,800/ μ L (호중구 69.3%, 림프구 25.4%, 단구 4.4%, 호산구 0.6%, 호염구 0.3%), 혈색소 14.5 g/dL, 혈소판 263,000/ μ L이었으며, 혈청 생화학적 검사소견은 AST 17 U/L, ALT 16 U/L, BUN 11 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL이었다.

3. 미생물학적 소견

내원 당시 채취한 각막 찰과의 calcoflour white-KOH 염색 표본에서 진균 군사가 관찰되었고 이것을 Sabouraud dextrose agar ((주)신양화학약품, Korea)에서 배양한 결과 1주일 만에 크림색의 보풀이 있는 집락이 순수하게 자랐으며, 집락의 뒷면은 앞면과 달리 연노란색이었다(Fig. 1).

Lactophenol cotton blue로 염색하여 현미경 관찰을 하였을 때, 분생자병은 기저부가 부풀 플라스크 모양이었고 끝으로 갈수록 가늘어졌으며 말단의 갈지자로 구부러진 마디마다 가는 꼭지가 있는 분생자가 관찰되었다. 분생자의 지름은 2~4 μ m이었으며 군사는 가늘고 격벽이 있었다. 이상의 집락과 현미경

Received 3 January, 2007, Accepted 29 January, 2007

Correspondence: Mi-Na Kim, Department of Laboratory Medicine and Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. (Tel) 82-2-3010-4511, (Fax) 82-2-478-0884, (E-mail) mnkim@amc.seoul.kr



Fig. 1. Direct inoculation of corneal scraping specimens on SDA showed white powdery colonies (left) with pale yellow reverse (right) after 7 day-incubation at 25°C.



Fig. 2. Microscopic findings of scotch tape preparation (Lactophenol cotton blue, $\times 1,000$). Numerous ovoid microconidia (2~4 μm in diameter) and delicate septate hyaline hyphae are observed. The circle denotes flask-shaped conidiophore with a narrow zigzag terminal extension bearing a conidium at each bent point. Each conidium is formed singly on a tiny denticle.

상의 형태학적 특징들로 원인 진균을 *Beauveria* spp.로 동정할 수 있었다(Fig. 2).

4. 임상경과

내원 초기에는 헤르페스각막염과 세균각막염에 준하여 acyclovir 경구투여, ciprofloxacin 정맥주사 및 cefazolin, tobramycin 안약을 점안하였으나 호전되지 않았고 배양 결과에 따라 amphotericin B액의 점안과 itraconazole의 경구투여를 시작하였다. Amphotericin B의 사용에도 불구하고 악화 소견을 보여 voriconazole로 점안액을 변경하였고, 내원 2주경 amphotericin B로 전방 세척을 시행하였다. 전방 세척액의 calcofluor

white-KOH 염색이나 배양에서 균은 관찰되지 않았다. 전방 내 항진균제 주사에도 불구하고 각막염이 악화되어 전방세척 3일 후에 전층각막이식술을 시행하였다. 이때 채취된 각막 절편의 PAS 염색 시 진균균사가 관찰되었으나 배양에서 균이 자라는 않았다. 수술 후에도 voriconazole를 1일 1회 200 mg씩 경구 투여하였으며, 5% 용액을 점안하도록 하였다. 점안항진균제는 술 후 약 1개월간 사용하였으며 경구 항진균제는 술 후 약 2개월까지 사용하였다. 술 후 6개월 이상 경과를 관찰하였으나 진균각막염은 재발하지 않았다.

고 찰

*B. bassiana*는 *Hypomyces*목, *Moniliaceae*과에 속하는 초자양 균사를 가진 불완전진균이다[8]. *Moniliaceae*에 속하는 진균들은 조직소견에서 초자양 유격벽 균사를 보인다. *Beauveria* spp.의 구별은 고체배지 배양에서의 육안적 소견과 현미경 소견에서 분생자 생성의 특징으로 이루어진다. *Beauveria* spp.는 수많은 작은 구형의 소분생포자가 분생자병의 가지 주위에 뽕뽕하게 모여있는 형태를 가지고 있다. 가장 중요한 특징은 합축양 성장을 하기 때문에 분생자병이 말단으로 갈수록 좁아지면서 지그재그로 구부러지고, 무릎모양으로 구부러진 부위마다 가는 꼭지가 나오면서 하나의 분생자를 생성한다. *Beauveria*는 *Hirsutella*와 *Tritirachium*의 형태와 유사한데, 감별점은 *Beauveria*와는 달리 *Hirsutella*는 분생자병의 목이 여러 개의 분지를 내는 점이나 다수의 분생자가 모여서 slime droplet을 형성하고, *Tritirachium*은 분생자 기시부에서 분생자에 꼭지가 없다는 점이다[9]. *Beauveria* spp. 중 인체감염이 보고되었던 종으로는 *B. bassiana*, *B. brongniartii*, *B. alba* 등이 있다. 균종의 동정은 집락의 성상, 분생자의 모양과 색깔, 분생자병의 형태적 차이로 이루어진다. *Beauveria* spp.은 25°C에서 중등도 속도로 자라고, 솜 또는 가루분 같은 표면질감을 가진 약간 융기된 흰

색, 미황색, 분홍색을 띤 집락을 만든다. 집락의 뒷면은 더 연한 색을 띤다. *B. bassiana*의 집락은 흰색 또는 크림색이고 때로는 분홍색이며, 뒷면은 연노란색을 띤다. 현미경적으로는 단일 세포의 구형 또는 난형의 분생자가 플라스크모양으로 기저부가 부풀어 있는 분생자병에 달려있으며, 분생자의 연쇄가 길고 분생자가 서로 흩어져있는 특징을 가진다. 이에 비해, *B. brongniartii*는 집락의 뒷면이 더 어두운 색을 띠고 있으며, 난원형 분생자의 연쇄가 짧고 밀집되어 있다는 차이가 있다. *B. alba* (*Engyodontium album*)는 과거에 *Beauveria* spp.로 분류되었으나, 현재는 *Engyodontium* spp.로 속분류가 바뀌었는데 분생자병의 기저부가 부풀어있지 않고, 단독으로 존재하는 특징이 있다[9,10]. 이러한 집락의 성장과 현미경적 형태의 특성에 따라서 증례에서 분리된 진균을 *B. bassiana*으로 동정할 수 있었다.

진균성 각막염은 건강한 눈에서는 매우 드물고 각막의 손상이 있을 때 일어나는데, 각막의 찰과를 일으킬 수 있는 콘택트 렌즈의 착용, 안구건조증, 안검이상, 고온다습한 지역에서의 야외노역 등이 진균성 각막염의 위험 요인으로 알려져 있다[1,11,12]. 스테로이드 안약을 장기간 사용하거나, 면역저하된 환자에서는 발생위험이 높고, 치명적인 결과를 초래하기도 한다[11]. 본 증례는 과거 헤르페스각막염이 만성적으로 재발하던 환자였는데, 헤르페스각막염에 의한 각막상태가 진균각막염의 위험인자로 작용했을 것으로 추정된다. 문헌상 헤르페스각막염 후 진균성 각막염이 발생한 보고는 *Acremonium* 각막염 1예가 있다[13].

각막염을 일으키는 진균의 병원성 인자로는 각막에의 부착능과 각막을 녹이는 단백분해효소가 알려져 있다[14]. *Beauveria*의 인체감염 예는 매우 드물며, *B. bassiana* 각막염은 세계적으로 3예가 보고되어 있다[1-3]. *Beauveria*의 곤충병원성 인자로는 곤충의 각피를 녹이는 단백분해효소들이 중요한 역할을 한다[11]. *B. bassiana*는 세린계 단백분해효소, 키틴분해효소, 여러 독소를 생산하는 것으로 알려져 있는데, 이들 병원성 인자가 각막염의 중증도에 관여할 가능성이 있다. 1985년 Sachs 등은 *B. bassiana* 각막염에서 각막이 얇아지고 천공이 일어나서 전층각막이식술을 실시했다고 기술하고 있어서 이런 추론을 뒷받침한다[3].

진균각막염은 내과적 치료에 잘 반응하지 않아서 실명의 원인이 되고, 외과적 치료를 요구하는 경우가 많다[11,15]. 본 증례에서는 amphotericin B와 voriconazole의 투여로 *B. bassiana* 감염을 치료하지 못하여 결국 전층각막이식을 실시하였다. *B. bassiana* 각막염에 대한 다른 보고에서도 항진균제 치료에 실패하여 전층각막이식[3]이나 심층관절제술[2] 등 수술적 치료가 필요했다고 하였다. 일례에서 항진균제의 국소적 투여와 전

신적 투여를 병용하여 진균감염을 치료했다는 보고[1]가 있지만, 이 경우도 각막혼탁으로 시력이 떨어져서 각막이식술을 시행하였다.

요약하면, 본 증례는 각막 찰과도말조직에서 특징적 균사를 관찰하고 미생물학적 배양을 통해 *B. bassiana*에 의한 각막염임을 확인할 수 있었으며, 문헌고찰상 국내에서 보고된 예가 없어 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Kislá TA, Cu-Unjieng A, Sigler L, Sugar J. Medical management of *Beauveria bassiana* keratitis. *Cornea* 2000;19:405-6.
2. Low CD, Badenoch PR, Coster DJ. *Beauveria bassiana* keratitis cured by deep lamellar dissection. *Cornea* 1997;16:698-9.
3. Sachs SW, Baum J, Mies C. *Beauveria bassiana* keratitis. *Br J Ophthalmol* 1985;69:548-50.
4. Henke MO, De Hoog GS, Gross U, Zimmermann G, Kraemer D, Weig M. Human deep tissue infection with an entomopathogenic *Beauveria* species. *J Clin Microbiol* 2002;40:2698-702.
5. Gurcan S, Tugrul HM, Yoruk Y, Ozer B, Tatman-Otkun M, Otkun M. First case report of empyema caused by *Beauveria bassiana*. *Mycoses* 2006;49:246-8.
6. Freour P, Lafourcade M, Chomy P. On a new pulmonary mycosis due to "Beauveria". *J Med Bord* 1966;143:823-35.
7. Tucker DL, Beresford CH, Sigler L, Rogers K. Disseminated *Beauveria bassiana* infection in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Microbiol* 2004;42:5412-4.
8. Fisher F and Cook NB, eds. *Fundamentals of Diagnostic Mycology*. 1st ed, Philadelphia; WB, Saunders Company, 1998:9-10.
9. Humber RA. Entomopathogenic fungal identification. APS/ESA Joint Annual Meeting. http://www.ppru.cornell.edu/mycology/insect_mycology.html/ [Online] (last visited on 30 November 2006).
10. Sekhon AS, Padhye AA, Kaufman L, Garg AK, Ajello L, Ambrosio E, et al. Antigenic relationships among pathogenic *Beauveria bassiana* with *Engyodontium album* (*B. alba*) and non-pathogenic species of the genus *Beauveria*. *Mycopathologia* 1997;138:1-4.
11. Thomas PA. Current perspectives on ophthalmic mycoses. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:730-97.
12. Gopinathan U, Garg P, Fernandes M, Sharma S, Athmanathan S, Rao GN. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. *Cornea* 2002;21:555-9.
13. Rodriguez-Ares T, De Rojas Silva V, Ferreiros MP, Becerra EP, Tome CC, Sanchez-Salorio M. *Acremonium* keratitis in a patient with herpetic neurotrophic corneal disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:107-9.
14. Dong X, Shi W, Zeng Q, Xie L. Roles of adherence and matrix metalloproteinases in growth patterns of fungal pathogens in cornea. *Curr Eye Res* 2005;30:613-20.
15. Xie LX, Wang FH, Shi WY. Analysis of causes for penetrating keratoplasty at Shandong Eye Institute from 1997 to 2002. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2006;42:704-8.

=국문초록=

*Beauveria bassiana*에 의한 각막염 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹진단검사의학과, ²안과
전경란¹, 장미숙¹, 박숙자¹, 김미나¹, 김동윤², 차홍원², 김명준²

*Beauveria bassiana*는 *Hypomycetes*에 속하는 초자양의 진균으로 비단벌레병을 일으키는 것으로 잘 알려진 곤충병원균이다. *B. bassiana*는 사람에게는 기회감염균으로 외국에서 각막염, 심부조직감염, 폐진균증의 보고가 있으나 국내 감염 사례는 아직 보고된 바 없다. 환자는 64세의 남자로 10여 년 전부터 헤르페스 각막염이 빈번하게 재발되어 치료받았던 병력이 있으며, 우안의 각막염으로 의뢰되었다. 환자의 각막찰과표본의 calcoflour white-KOH 염색에서 군사가 발견되었으며, *B. bassiana*가 배양되었다. 내원 초기에는 헤르페스각막염과 세균각막염에 준하여 항바이러스제와 항생제를 투여하였으며, 이후 배양결과에 따라 voriconazole 등의 항진균제를 투여하였다. 항진균제의 투여에도 불구하고 염증이 호전되지 않아 전층각막이식을 시행하였고 제거된 각막조직에서도 군사가 관찰되었다. 환자는 voriconazole의 투여를 전층각막이식 후 2개월간 지속하였으며, 이후 6개월의 추적관찰에서 진균각막염은 재발하지 않았다. [대한임상미생물학회지 2007;10:73-76]

교신저자 : 김미나, 138-736, 서울특별시 송파구 풍납2동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과
Tel: 02-3010-4511, Fax: 02-478-0884
E-mail: mnkim@amc.seou.kr