

A Fatal Case of *Candida orthopsilosis* Fungemia

Hyun Jung Choi¹, Jong Hee Shin¹, Kyung Hwa Park²,
Myung Geun Shin¹, Soon Pal Suh¹, Dong Wook Ryang¹

Departments of ¹Laboratory Medicine and ²Internal Medicine,
Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Candida orthopsilosis is a recently described *Candida* species phenotypically indistinguishable from *Candida parapsilosis*. This new species can be identified only by using molecular methods. We describe here a fatal case of fungemia caused by *C. orthopsilosis* in a 75-year-old male patient who had panperitonitis after total gastrectomy with Roux-en-Y esophagojejunostomy. All 18 blood cultures obtained from admission day 16 to day 68 yielded the same *Candida* species. Both Vitek 2 (bioMerieux, Inc., Hazelwood, MO, USA) and API 20C (bioMerieux, Marcy-l'Etoile, France) failed to identify these isolates. However,

DNA sequencing analysis of both D1/D2 domain and internal transcribed spacer region of rDNA showed 100% identity with *C. orthopsilosis*. The fungemia was persistent over 50 days despite of systemic anti-fungal therapy including fluconazole and caspofungin, and the patient expired on day 73 of his hospital stay. This represents the first reported case of fatal fungemia by *C. orthopsilosis* in Korea. (**Korean J Clin Microbiol 2010;13:140-143**)

Key Words: *C. orthopsilosis*, Fungemia, DNA sequencing

서 론

*Candida parapsilosis*는 아시아, 라틴아메리카 및 유럽에서 *Candida albicans*에 이어 두 번째로 혈액에서 흔하게 분리되는 칸디다 균종이다[1,2]. *C. parapsilosis*는 정맥 내 교양양요법을 받는 환자에서 발생하는 카테터 관련 칸디다혈증과 자주 연관된다[3,4]. *C. parapsilosis*는 유전형에 따라 서로 다른 세 가지 아형으로 구성되었다고 알려져 왔으나, 통상적인 검사법으로는 이를 구분하지 못한다[5]. 2005년에 Tavanti 등[6]은 *C. parapsilosis*의 특정 유전자의 염기서열 분석을 통해 기존에 아형으로 알려진 세 가지 그룹을 새로운 균종으로 분류하였는데, *C. parapsilosis* 아형 II와 III이 *Candida orthopsilosis*와 *Candida metapsilosis*의 새로운 종으로, 아형 I은 *C. parapsilosis sensu stricto*로 분류하여 명명하였다. *C. orthopsilosis*와 *C. metapsilosis*는 *C. parapsilosis*보다 임상 검체에서 상대적으로 드물게 분리되며, 특히 혈액에서 더욱 드물게 분리된다[7-9]. 보고자에 따라 다소 차이가 있으나[2,7-9], Gomez-Lopez 등[8]은 칸디다 균혈증의 23%가 *C. parapsilosis*에 의한 것이었고, 이 중 *C. orthopsilosis*와 *C. metapsilosis*는 각각 1.4%와 1.7%이었다

고 하였다. Tay 등[2]은 소아환자에서 *C. orthopsilosis* 균혈증 빈도가 높았다고 보고하는 등 *C. orthopsilosis*와 *C. metapsilosis*의 두 균종에 의한 감염은 *C. parapsilosis* 감염과는 다른 임상적 특성이 있을 가능성도 있는데, 아직 이에 대한 보고는 매우 드문 실정이다. 저자들은 위암 수술 후 문합부 누출로 인한 복막염으로 입원 중이던 75세 남자가 *C. orthopsilosis*에 의한 균혈증으로 사망한 예를 경험하였는데, 본 증례는 국내 *C. orthopsilosis* 균혈증의 첫 보고로 생각되어 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○○, 75세, 남자

주 소: 위암 수술

과거력: 2009년 8월 총수담관결석증에 동반된 담관염, 간농양으로 내시경적 역행성 담취관 조영술 및 괄약근 절제술을 시행받았다.

현병력: 2009년 11월 조기위암 진단 하에 위전절제술 및 Roux-en-Y 위공장 문합술을 시행받았다. 입원 4일째 발열과 함께 복부 통증을 호소하였고, 복부 CT에서 문합부 주위의 액체 저류가 관찰되어 문합부 누출에 의한 복막염으로 진단하였다. 일반혈액 검사 소견은 백혈구 14,500/mm³ (중성구 89.4%), 혈색소 8.8 g/dL, 혈소판 101,000/mm³이었고, C-반응성단백은 23.6 mg/dL이었다. 입원 6일째 시험적 개복술과 복강세척 시행 후 좌쇄골하정맥에 중심정맥관을 삽입하였다. 입원 6일째 시험

Received 10 May, 2010, Revised 23 July, 2010

Accepted 20 August, 2010

Correspondence: Jong Hee Shin, Department of Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School, 671 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea. (Tel) 82-62-220-5342, (Fax) 82-62-224-2518, (E-mail) shinjh@chonnam.ac.kr

적 개복술과 복강세척 시행 후 좌쇄골하정맥에 중심정맥관을 삽입하였다. 입원 16일째부터 39.4°C의 고열이 있어 시행한 혈액배양검사서 칸디다가 분리되었다. 입원 23일째 중심정맥관을 우쇄골하정맥으로 교체 삽입하면서 시행한 카테터 팁(tip) 배양결과 혈액에서 분리되었던 동일한 칸디다(집락 수, 100개)와 포도알균(15개)이 분리되었다. 혈액과 카테터 팁에서 분리된 이 균의 동정을 위해 시행한 Vitek 2 (bioMérieux, Inc., Hazelwood, MO, USA) 결과는 *C. parapsilosis* (50%)/*C. famata* (50%)로 잘 동정이 되지 않았고, API 20C system (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) 결과는 'Unacceptable profile'로 정확히 동정되지 않았다. 정확한 균 동정을 위해 5.8S rRNA 유전자를 포함한 internal transcribed spacer (ITS) 영역과 26S rRNA 유전자의 D1/D2 영역을 증폭시켜 염기서열분석을 시행한 결과[10], *C. orthopsilosis* (BLAST accession no. FM199967, FM178398, FJ515224)와 100% 일치율을 보였다. CLSI M27A 항진균제 감수성 검사를 시행한 결과, amphotericin B MIC 0.5 µg/mL, fluconazole 0.5 µg/mL, voriconazole MIC ≤0.12 µg/mL이었고 micafungin 0.25 µg/mL 및 caspofungin MIC 0.5 µg/mL이었다. 입원 25일째부터 cefepime (1 g), metronidazole (250 mg) 및 fluconazole (400 mg) 병합요법으로 교체 투여 후 발열 및 칸디다균혈증이 호전되었다. 그러나 입원 37일째 시행한 혈액배양 검사결과 *C. orthopsilosis*가 다시 분리되고, 38.0°C 이상의 발열이 지속되어 입원 41일째 fluconazole을 caspofungin (50 mg)으로 교체하였고, 입원 49일째 중심정맥관을 제거하였다. 이 때 시행한 카테터 팁 배양결과 *C. orthopsilosis* (10,000개)와 *Enterococcus faecalis* (100개)가 동시에 동정되었다. *C. orthopsilosis*는 caspofungin 치료에도 불구하고 입원 41일, 43일, 44일, 47일, 53일, 56일, 62일까지 계속해서 혈액배양에서 분리되었다. 입원 53일의 혈액배양에서는 *S. aureus*가 함께 배양되었으나 나머지의 경우는 칸디다 균만이 분리되었다. 환자는 입원 64일에는 amphotericin B로 항진균제를 바꾸어 치료하였으나 65일, 68일에도 혈액에서 동일한 칸디다가 분리되었고, 71일째에 혈액배양에서 균이 분리되지는 않았으나 결국 입원 73일째 패혈증이 진행하여 다장기부전으로 사망하였다.

고 찰

최근 유전자염기서열분석을 통해 *C. parapsilosis*의 아형에서 *C. orthopsilosis*와 *C. metapsilosis*가 새로운 균종으로 분리 명명되었으나 이들 균종과 *C. parapsilosis*를 비교한 임상적 및 실험 자료는 많지 않다. Song 등[5]은 *C. parapsilosis*로 동정된 국내 균주 159주를 대상으로 유전학적 분류를 시행한 결과, 혈액에서 분리된 균주의 100%, 의료진 손에서 분리된 균주의 97%, 그리고 혈액 이외의 임상 검체에서 분리된 균주의 64%가 *C. parapsilosis sensu stricto*이었다고 하였다. 이러한 성적으로 미

루어 국내에서 *C. orthopsilosis*와 *C. metapsilosis*의 혈액 분리 빈도는 그리 높지 않을 것으로 생각된다. 본 증례는 지속적인 항진균제 치료와 두 번의 중심정맥관 제거에도 불구하고 혈액에서 *C. orthopsilosis*가 연속 분리되고 환자가 사망한 예로서 국내에서 발생한 *C. orthopsilosis*에 의한 치명적인 진균혈증의 첫 증례로 생각된다.

본 균주는 Vitek 2로 동정한 결과, *C. parapsilosis* (50%)/*C. famata* (50%)로 잘 동정되지 않았으며 API 20C에 의해서는 반응에 합당한 균이 없이 정확히 동정되지 않았다. 본 증례는 칸디다혈증에 대한 일반적인 치료에도 불구하고 감염의 징후와 더불어 혈액에서 지속적으로 칸디다균이 분리되어, 균의 정확한 동정이 필요하였다. ITS영역과 26S rRNA 유전자의 D1/D2 영역을 증폭시켜 유전자염기서열분석 결과 *C. orthopsilosis*와 100% 일치율을 보여 본 균종이 유전자 염기서열 분석법을 이용하여야만 동정될 수 있음을 확인할 수 있었다. 일반적으로 *C. orthopsilosis*와 *C. metapsilosis*는 Vitek 2나 API 20C의 통상적 방법으로 *C. parapsilosis*로 동정되는데 비해[5], 본 균주의 경우 두 가지 상품화된 제품으로 잘 동정되지 않은 점은 특이하였다.

카테터 연관 칸디다혈증은 카테터 이외의 다른 감염의 근원이 없으면서, 카테터 팁 반정량 배양법에서 15개 이상의 집락이 관찰되는 혈류감염으로 정의되며, 이 경우 카테터 제거와 적정 항진균제 치료에 의해 대개 회복된다[3,11]. 본 증례는 입원 23일과 49일째에 중심정맥관을 교체하면서 시행한 카테터 팁 배양검사결과 혈액과 동일한 *C. orthopsilosis*가 다수 관찰되어 중심정맥관 연관 칸디다혈증을 의심할 수 있었다. 그러나 두 번의 중심정맥관 교체와 항진균제 치료에도 불구하고 발열이 지속되고, 혈액배양에서 칸디다가 계속 분리된 점과, 환자가 입원 4일째부터 발열과 함께 복부 통증을 호소하였고, 이후 복막염이 지속되었다는 점은 이 환자에서 지속성 진균혈증의 근본 원인으로 복막염의 가능성을 배제하기는 어려웠다. 또한 본 증례에서 분리된 *C. orthopsilosis*에 대해 Sabouraud broth를 이용하여 균막형성능을 검사하였으나 균막을 형성하지 않았고, 이것은 Song 등[5]의 결과와 일치하였다. 본 증례는 중심정맥관 연관 혈류감염의 가능성보다는 지속적 복막염의 징후를 감안할 때 *C. orthopsilosis*가 복강 내 감염병소에서 지속적으로 존재하면서 혈액과 중심정맥관으로 이동했을 가능성이 더 높은 것으로 추론할 수 있다[11,12]. 본 증례의 *C. orthopsilosis* 항진균제 감수성 검사를 시행한 결과, 현재 사용되고 있는 항진균제에 모두 감수성을 보였으나, 다른 칸디다 균종에 비해 상대적으로 높은 echinocandin 항진균제 MIC를 확인할 수 있었고, 이는 *C. parapsilosis*와 유사한 소견이었다. 본 증례의 경우 echinocandine계 항진균제인 caspofungin을 사용함에도 불구하고 지속적으로 혈액에서 균이 분리됨이 관찰되었다. 이는 최근 *C. parapsilosis* 균혈증에 대한 echinocandine계 항진균제 치료 실패

보고나, echinocandin계 항진균제 치료 중에 발생한 *C. parapsilosis* 균혈증의 돌파감염(breakthrough infection)의 보고 등을 감안할 때[13,14], *C. parapsilosis*와 마찬가지로 *C. orthopsilosis* 균혈증에 대해 echinocandin계 항진균제의 치료 실패 예가 아닐까 생각된다. 따라서 추후 *C. parapsilosis*와 마찬가지로 *C. orthopsilosis*에서도 echinocandin계 항진균제 사용과 연관된 치료실패나 돌파감염 유발 등을 계속 감시해 볼 필요성이 있다고 생각된다. 또한 본 예는 향후 non-*C. albicans* 칸디다혈증의 역학조사 및 치료 등을 위해 진균 진단에 분자생물학적 진단이 도움이 될 수 있음을 보여주었다.

참 고 문 헌

1. Silva AP, Miranda IM, Lisboa C, Pina-Vaz C, Rodrigues AG. Prevalence, distribution, and antifungal susceptibility profiles of *Candida parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, and *C. metapsilosis* in a tertiary care hospital. *J Clin Microbiol* 2009;47:2392-7.
2. Tay ST, Na SL, Chong J. Molecular differentiation and antifungal susceptibilities of *Candida parapsilosis* isolated from patients with bloodstream infections. *J Med Microbiol* 2009;58:185-91.
3. Shin JH, Kee SJ, Shin MG, Kim SH, Shin DH, Lee SK, et al. Biofilm production by isolates of *Candida* species recovered from nonneutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. *J Clin Microbiol* 2002;40:1244-8.
4. van Asbeck EC, Clemons KV, Stevens DA. *Candida parapsilosis*: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. *Crit Rev Microbiol* 2009;35:283-309.
5. Song JW, Shin JH, Shint DH, Jung SI, Cho D, Kee SJ, et al. Differences in biofilm production by three genotypes of *Candida parapsilosis* from clinical sources. *Med Mycol* 2005;43:657-61.
6. Tavanti A, Davidson AD, Gow NA, Maiden MC, Odds FC. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. *J Clin Microbiol* 2005;43:284-92.
7. Kocsubé S, Tóth M, Vágvölgyi C, Dóczi I, Pesti M, Pócsi I, et al. Occurrence and genetic variability of *Candida parapsilosis* sensu lato in Hungary. *J Med Microbiol* 2007;56:190-5.
8. Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, Rodriguez D, Almirante B, Pahissa A, Rodriguez-Tudela JL, et al. Prevalence and susceptibility profile of *Candida metapsilosis* and *Candida orthopsilosis*: results from population-based surveillance of candidemia in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1506-9.
9. Tavanti A, Hensgens LA, Ghelardi E, Campa M, Senesi S. Genotyping of *Candida orthopsilosis* clinical isolates by amplification fragment length polymorphism reveals genetic diversity among independent isolates and strain maintenance within patients. *J Clin Microbiol* 2007;45:1455-62.
10. Kim MN, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim EC, Ryoo N, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis* 2009;48:e57-61.
11. Shin JH, Park MR, Song JW, Shin DH, Jung SI, Cho D, et al. Microevolution of *Candida albicans* strains during catheter-related candidemia. *J Clin Microbiol* 2004;42:4025-31.
12. Nucci M and Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001;33:1959-67.
13. Cheung C, Guo Y, Gialanella P, Feldmesser M. Development of candidemia on caspofungin therapy: a case report. *Infection* 2006;34:345-8.
14. Brielmaier BD, Casabar E, Kurtzborn CM, McKinnon PS, Ritchie DJ. Early clinical experience with anidulafungin at a large tertiary care medical center. *Pharmacotherapy* 2008;28:64-73.

=국문초록=

*Candida orthopsilosis*에 의한 치명적 진균혈증 1예

전남대학교 의과대학 ¹진단검사의학교실, ²내과학교실

최현정¹, 신종희¹, 박경화², 신명근¹, 서순팔¹, 양동욱¹

*Candida orthopsilosis*는 최근에 새롭게 분류된 칸디다균종으로서 표현형으로는 *Candida parapsilosis*와 구분되지 않으며, 분자생물학적 기법을 통해서만 동정이 될 수 있다. 저자들은 위암수술 후 문합부 누출로 인한 복막염으로 입원 중이던 75세 남자에서 *C. orthopsilosis*에 의한 균혈증을 경험하였기에 보고하는 바이다. 입원 16일째 발열이 있어 시행한 혈액배양에서 *Candida* species가 분리된 후, 입원 68일까지 동일한 균이 지속적으로 분리되었다. 이 균은 Vitek 2 (bioMerieux, Inc., Hazelwood, MO, USA) 및 API 20C system (bioMerieux, Marcy-l'Etoile, France)에 의해 동정되지 않았다. 정확한 균동정을 위해 시행한 rDNA D1/D2, internal transcribed spacer 영역의 유전자 염기서열분석 결과 *C. orthopsilosis*와 100%의 일치율을 보였다. 환자의 칸디다혈증은 fluconazole과 caspofungin 등의 전신적인 항진균제 치료에도 불구하고 50일 이상 지속되었고, 환자는 결국 패혈증 및 다장기부전으로 사망하였다. 본 증례는 *C. orthopsilosis* 치명적인 균혈증을 유발할 수 있음을 보여주며, 국내에서 발생한 *C. orthopsilosis*에 의한 칸디다균혈증의 첫 보고이다. [대한임상미생물학회지 2010; 13:140-143]

교신저자 : 신종희, 501-757, 광주시 동구 제봉로 671
전남대학교병원 진단검사의학과
Tel: 062-220-5342, Fax: 062-224-2518
E-mail: shinjh@chonnam.ac.kr