

Fusarium Species에 의한 폐렴 1예

가톨릭대학 의학부 임상병리학교실

강지민 · 한경자 · 이교영 · 심상인 · 김선무

= Abstract =

A Case of Mycotic Pneumonia Caused by Fusarium Species

Ji Min Kahng, M.D., Kyung Ja Han, M.D., Kyo Young Lee, M.D.

Sang In Shim, M.D. and Sun Moo Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Fusarium species, belonging to the class Deuteromycetes, order Moniliales, is one of the common saprophytes and plant pathogen. Currently, infection due to Fusarium species is an increasing cause of serious potentially fatal disease in patients with cancer.

Recently, we experienced a case of mycotic pneumonia caused by Fusarium species in 24 year-old male patient with refractory anemia. The patient had been undergoing chemotherapy with low dose cytosine arabinoside, until when his body temperature was checked over 39°C with oral thrush. He was leukopenic ($0.4 \times 10^9/L$) at the onset of infection, and the X-ray film of the chest was showing an ill-defined inhomogenous increased density on the medial side of both upper lobes including bilateral perihilar areas.

Fungus culture with broncho-alveolar lavage fluid revealed whitish filamentous colonies on Sabouraud dextrose agar at room temperature. There was slight orange-yellow pigments on the reverse, which turned brown with age. Microscopically, the organism manifested numerous fusiform, sickle-shaped, multiseptate macroconidia, consistent with Fusarium species.

서론

백혈병 환자에서의 진균류에 의한 치명적 감염은 1950년대까지 통상 5% 미만으로 알려져 왔다. 그러나 최근 그 빈도가 극적으로 증가하는 추세를 보여 37%까지도 보고된 바 있으며, 그 영향 인자는 보다 우수한 항생제의 개발과 예방적 항생제의 투여, 항백혈병 치료의 강화로 인한 철저한 골수억제기간의 연장 등인 것으로 생각되고 있다¹⁾.

이러한 진균 감염은 특히 첫번째 관해도입시기에 호발하는데²⁾, 병인이 되는 진균의 균주도 변화하여 이전에 무해하다고 간주되어 오던 균주가 주요한 병인으로 대두되었으며 Fusarium species도 그 중의 한 균주에 속한

다³⁾. Fusarium에 의한 진균증은 국내에서는 체부백선 1예⁴⁾, 진균성 각막염 몇예등⁵⁻⁸⁾ 국부 감염의 예만이 보고되어 있을 뿐이고 심부 장기의 감염이나 진균혈증의 보고에는 찾아볼 수 없었다.

저자들은 1990년 7월 가톨릭 의대 부속 성모병원에서 refractory anemia로 진단받고 화학요법을 받은 24세 남자 환자에서, 양측 폐문주위부 및 폐상엽의 Fusarium species에 의한 폐렴 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례

환자는 24세 남자로서 1990년 7월 4일 본원 내과에서 refractory anemia로 진단받고 low dose cytosine

arabinoside로 21일간 화학요법을 시행하였다. 화학요법 제 15일에 구강 점막에 주위 발적을 동반하는 백색의 궤양성 병소가 발생하여 매일 amphotericin B 500 mg 씩 투여하기 시작하였으나 병소의 호전 없이 제 29병일부터는 $39.5 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 의 고열이 지속되었다.

혈액학적 검사상 내원당시 혈색소치 14.1 g/dl, 헤마토크릿 40.1%, 백혈구 $5.7 \times 10^9/\text{L}$, 혈소판 $23.5 \times 10^9/\text{L}$ 이었고, 화학요법 제 15일인 제 18병일부터 백혈구수가 $0.9 \times 10^9/\text{L}$ 이하로 감소되기 시작하였으며, 제 29병일에는 $0.4 \times 10^9/\text{L}$ 로 감소되어 약 40일간 지속되었다. 혈액화학 검사는, 공복시 혈당 98 mg/dl, 총 단백 7.4 g/dl(알부민 4.4 g/dl), 총 빌리루빈 0.1 mg/dl(직접 빌리루빈 0.3 mg/dl), alkaline phosphatase 5.2 KA/dl, BUN/creatinin 19.7/1.1 mg/dl로 모두 정상범위였으나, ALT 58 u/L로 증가되었고 혈청 철 $333 \mu\text{g/dl}$ 로 증가되어 있었다. 소변 및 대변 검사는 정상 범위였다.

제 48병일 흉부 X선 사진상 좌측 폐상엽의 증가된 음영이 관찰되었고 제 63병일에는 폐문주위부를 포함하는

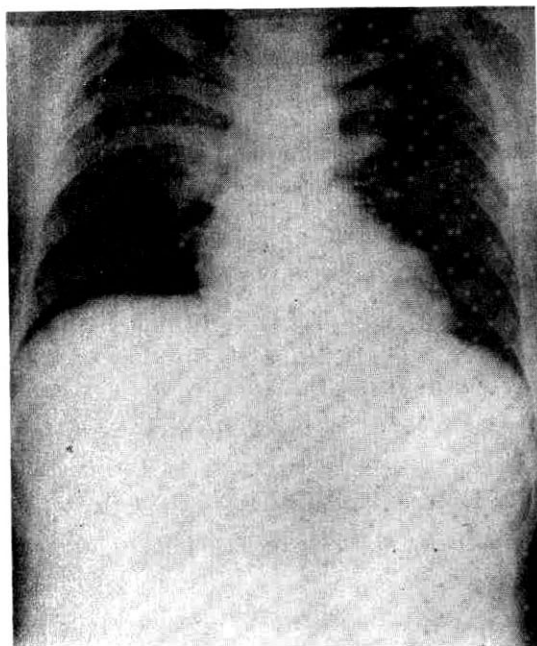


Fig. 1. X-ray film of the chest showing ill-defined inhomogenous increased density on the medial side of both upper lobes including bilateral perihilar areas.

양측 폐상엽으로 확대된 소견을 보였다(Fig. 1). 제 58병일 broncho-alveolar lavage fluid로 Sabouraud dextrose 평판배지에 심어 진균 배양을 시행하였다. 실온에서 배양한 3일 후에 직경 3 cm의 회고 솜털 모양의 집락이 관찰되었다(Fig. 2). 뒷면은 황색의 중심부를 보이다가 시간이 지남에 따라 갈색으로 변하였다(Fig. 3).

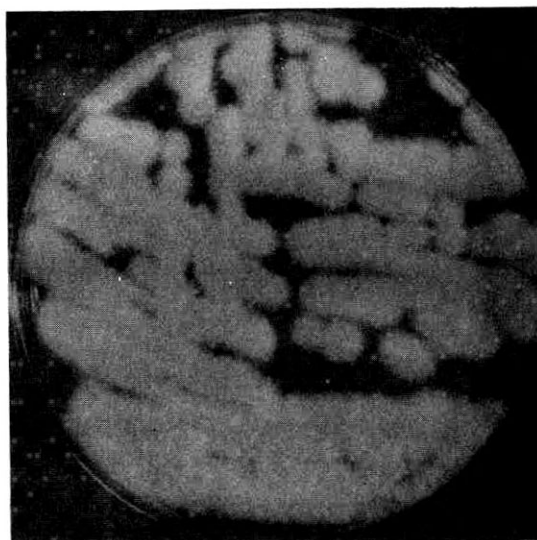


Fig. 2. The fungus on Sabouraud dextrose agar after 3 days of incubation at room temperature. The colony was white, wooly, downy, and diffuse.

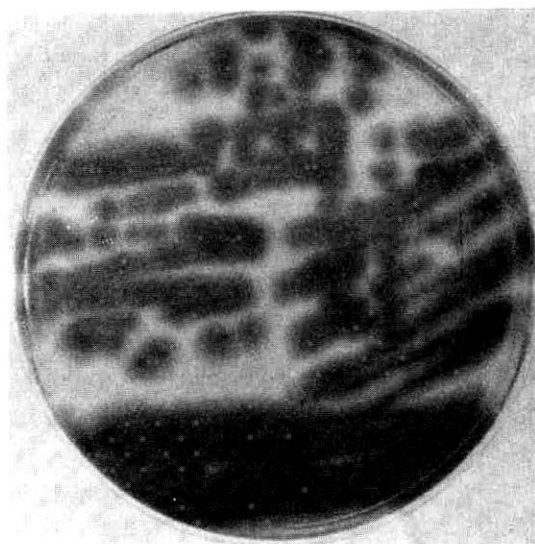


Fig. 3. The reverse side of Fig 2. It shows orange-yellow pigments.

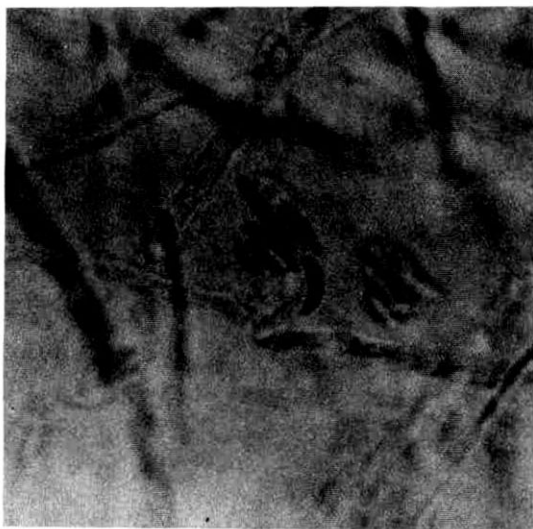


Fig. 4. *Fusarium* species showing fusiform, sickle-shaped, multiseptate macroconidia attached to conidiophore (Lactophenol cotton blue stain, $\times 1000$).

현미경적 구조를 관찰하기 위해 slide culture 방법으로 배양하여 Lactophenol cotton blue로 염색하여 검경하였다. Fig. 4에서와 같이 2~3개의 격막을 가진 겹상 또는 방추상의 대분생자와, 역시 격막을 갖고 예각으로 분지하고 있는 균사가 관찰되었다.

이상의 소견을 종합하여 *Fusarium* species로 동정하였고, 한편 제 32병일과 43병일에 시행한 혈액 배양 검사에서는 *Pseudomonas aeruginosa*가 동정되었으나 진균 배양 결과는 음성이었다. 환자는 이후 더이상의 화학요법은 시행하지 않았고 동량의 amphotericin B를 투여하던 중, 제 70병일부터 백혈구수가 $1.0 \times 10^9/L$ 이상으로 회복되기 시작하면서 발열, 호흡곤란 등의 임상 증상도 호전되어, 제 84병일에 백혈구수 $1.3 \times 10^9/L$ 상태로 자의에 의해 퇴원하였다.

고 찰

Fusarium species는 Fungi imperfecti강의 Moniliales목에 속하는 진균으로서 낫 모양의 포자를 갖고 있는데에서 그 명칭이 유래되었다⁹⁾. *Fusarium* species(이하 spp.로 약)는 식물의 중요한 병인이 되는 흔한 토양 부패균으로서, 특히 눈 속에서 월동 후 봄에

경작된 곡류에 잘 오염되며¹⁰⁾, 사람이 이 오염된 곡류를 섭취할 경우 진균독소에 의해 위장관 증세와 전신쇠약 등 전신적 질환을 일으키고, 계속 섭취하면 재생불량성 빈혈로 사망하게 된다. 2차대전 말기에는 약 백만에 가까운 사람이 이환된 바 있는 이 질환은 러시아에서는 alimentary toxic aleukia로, 일본에서는 akakabi-byo로 알려져 있다¹¹⁾.

Fusarium spp.에 의한 사람의 피부, 조 및 각막의 직접적 감염은 이미 오래전부터 알려져 왔으며^{11,12)}, 외상 등이 주요한 요인으로 생각되는 몇예, 즉, 열상 또는 외과적 수술 후의 안구내염에 대한 보고와^{13,14)}, 자상 이후의 골수염¹⁵⁾, 관절염¹⁶⁾, 이동성 복막투석을 시행하던 환자의 복막염등¹⁷⁾의 보고가 있고, 선행 질환이 있는 경우에는 만성 육아종성 질환에 이환되어 있던 환자의 피부 진균증¹⁸⁾, 만성 단핵구증 유사 증후군 환자의 뇌농양¹⁹⁾, 당뇨병 환자의 비강내 *Fusarium oxysporum* 감염²⁰⁾등이 있다. 이상과 같은 국소 감염에 비해 과중성 감염이나 진균혈증, 심부 장기의 감염 등은 면역기능이 저하된 환자에서 보고된 바 있는데, 심한 화학요법 후^{21,22)}나 화학요법을 받은 골수증식성 질환 환자^{9,23~28)}의 몇예가 있다. 특히 화학요법을 받은 백혈병 환자의 예에서 감염 경로는 부비동, 호흡기, 피부 등인데¹⁾, 본 예에서와 같이 oral thrush를 동반했던 예도 2예^{23,28)} 찾아볼 수 있었다.

첫번째 관해노입기에 호중구수치가 감소되기 시작한 시기부터 감염의 증상이 임상적으로 나타나기까지 대개 4주의 간격이 있었다고 보고된 바 있는데¹⁾, 본 예 역시 발열의 증상이 있기까지 약 10일의 간격이 있었다. 한편 *Fusarium* spp.는 골수억제를 유발하는 진균독소를 생성할 수 있다는 점이 중요한 특성의 하나인데 전술한 alimentary toxic aleukia에서는 이로 인한 marrow aplasia로 사망한 예의 보고도 있으며 골수의 파괴 및 혈소판 응집도 억제한다고 한다^{29,30)}. 그러나 실제로 이러한 진균독소가 인체내 직접 감염의 경우에도 생성되는지, 또 화학요법에 의한 골수억제기간의 연장에 이 진균독소가 영향을 미치는지에 대하여는 아직 확인된 바 없다.

Fusarium spp.에 의한 감염의 진단을 위해서는 반드시 배양이 필요한데, 일반적인 진균배지에서 쉽게 배양되며⁹⁾, 집락은 흰 솜털과 같은 모양으로 비교적 빨리 자라다가, 중심부에서 주변부로 갈수록 농도가 옅은 적자

색 혹은 황색을 띠게 된다. 현미경 검경시 특징적인 겹상의 대분생자를 확인할 수 있고, 하나 또는 두개의 세포로 구성된 소분생자도 발견된다³¹⁾. *Fusarium* spp.는 빨리 형태를 바꾸는 경향을 지니므로 종의 감별은 매우 어려우나, 임상적으로 의의가 있는 *F. moniliforme*, *F. dimerum*, *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. chlamydosporum*, *F. anthropophilum*이 일반적으로 알려져 있다¹⁾. 조직 생검시에는 격막이 있고 45도의 예각으로 분지하는 균사가 혈관을 침입하면서 혈전성 괴사를 일으키고 있는 소견으로 *Candida*와는 쉽게 구별할 수 있지만, *Aspergillus*와의 감별은 불가능하다. *Aspergillus*에 대한 단일클론성 항체를 이용한 면역조직화학적 염색으로 *Aspergillosis*의 진단은 가능하나³²⁾, *Fusarium* spp.에 대한 단일클론성 항체에 의한 검출은 아직 보고된 바 없다.

백혈병 환자의 화학요법 시행 도중 *Fusarium* infection이 발견되었을 때 치료로는, Anaissie등에 의하면, 진균 자체는 거의 모든 예에서 Amphotericin B에 감수성이 있음에도 불구하고 파종성 질환, 폐렴을 일으킨 경우 Amphotericin B를 예방적으로 사용해도 예후가 좋지 않으며 GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factors)와 Amphotericin B의 병용이 효과적이었다고 한다¹⁾. 본 예에서는 화학요법을 중지하고 Amphotericin B만을 투여하여 임상적인 호전이 있었다.

결 론

저자들은 1990년 7월 가톨릭 의대 부속성모병원에서 broncho-alveolar lavage fluid의 진균 배양으로 확진된 *Fusarium* species에 의한 폐렴 1예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Anaissie E, Kantarjian H, Ro J, Hopfer R, Rolston K, Feinstein V, Bodey G: *The emerging role of Fusarium infections in patients with cancer. Medicine* 67:77, 1988
- 2) Estey E, Keating M, McCredie K, Bodey GP, Freireich E: *Causes of initial remission induction failures in acute myelogenous leukemia. Blood* 60:309, 1982
- 3) Anaissie E, Kantarjian H, Jones P, Barlogie B, Luna M, Lopez-Berestein G, Bodey GP: *Fusarium. A newly recognized fungal pathogen in immunosuppressed patients. Cancer* 57:2141, 1986
- 4) 한경자, 정인숙, 심상인, 이종무: *Fusarium species*에 의한 체부백선 1예. *대한병리학회지* 17:442, 1983
- 5) 오영환, 최숙경, 김재호, 김상민: *Fusarium species*에 의한 진균성 각막제양. *대한안과학회지* 10:13, 1969
- 6) 김영복: 진균성 각막제양 3예. *대한안과학회지* 12:23, 1971
- 7) 정행명, 유경화: 진균성 각막제양 2예. *대한안과학회지* 19:85, 1978
- 8) 김대원, 구정순, 김진규, 한규섭, 이규만, 박명희, 조한익: 진균성 각막제양 8예의 병원체에 관한 검색. *대한병리학회지* 16:426, 1982
- 9) Young Na, Kwon-Chung KJ, Kubota TT, Jennings AE, Fisher RI: *Disseminated infection by Fusarium moniliforme during treatment of malignant lymphoma. J Clin Microbiol* 7:589, 1978
- 10) Marshall E: *The soviet elephant grass theory. Science* 217:32, 1982
- 11) Zias N: *Superficial white onychomycosis. Sabouraudia* 5:99, 1966
- 12) Zapater RC, Arrechea A: *Mycotic keratitis by Fusarium. A review and report of two cases. Ophthalmologica* 170:1, 1975
- 13) Rowsey JJ, Acers TE, Smith DL, Mohr JA, Newson DL, Rodriquez J: *Fusarium oxysporum endophthalmitis. Arch Ophth* 97:103, 1979
- 14) Guss RB, Koenig S, De La Pena W, Marx M, Kaufman HE: *Endophthalmitis after penetrating keratoplasty. Am J Ophth* 95:651, 1983
- 15) Page JC, Friedlander G, Dockery GL: *Postoperative Fusarium osteomyelitis. J Foot Surg* 21:174, 1982
- 16) Jackle C, Leek JC, Olson DA, Robbins DL: *Septic arthritis due to Fusarium solani. J Rheumatol* 10:151, 1983
- 17) Kerr CM, Perfect JR, Craven PC, Jorgensen JH, Drutz D, Shelburne JD, Gallis HA, Gutman RA: *Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med* 99:334, 1983
- 18) Benjamin RP, Callaway JL, Conant NF: *Facial granuloma associated with Fusarium infection. Arch Dermatol* 101:598, 1970
- 19) Steinberg GK, Britt RH, Enzmann DR, Finlay JL, Arvin AM: *Fusarium brain abscess. Case report. J*

- neurosurg 56:598, 1983
- 20) Valenstein P, Shell WA: *Primary intranasal Fusarium infection; Potential for confusion with rhinocerebral zygomycosis.* Arch Pathol Lab Med 110:751, 1986
 - 21) Abramowsky CR, Quinn D, Bradford WD, Conant F: *Systemic infection by Fusarium in a burned child; The emergence of a saprophytic strain.* J Pediatr 84: 561, 1974
 - 22) Wheeler MS, McGinnis MR, Shell WA, Walker DH: *Fusarium infection in burned patients.* Am J Clin Pathol 75:304, 1981
 - 23) Veglia KS, Marks VJ, Danville PA: *Fusarium as a pathogen; A case report of Fusarium sepsis and review of literature.* J Am Acad Dermatol 16:260, 1987
 - 24) Okuda C, Sato MY, Oka K, Hotchi M: *Disseminated cutaneous Fusarium infection with vascular invasion in a leukemic patient.* J Med Vet Mycol 25:177, 1987
 - 25) Matsuda T, Matsumoto T: *Disseminated hyalohyphomycosis in a leukemic patient.* Arch dermatol 122:1171, 1986
 - 26) June CH, Beatty PG, Shulman HM, Rinaldi MG: *Disseminated Fusarium moniliforme infection after allogenic marrow transplantation.* South Med J 79: 513, 1986
 - 27) Blazar BR, Hurd DD, Snover DC, Alexander JW, McGlave PB: *Invasive Fusarium infections in bone marrow transplant recipients.* Am J Med 77:645, 1984
 - 28) Mutton KJ, Lucas TJ, Harkness JL: *Disseminated Fusarium infection.* Med J Aust 2:624, 1980
 - 29) Ueno Y: *Mode of action of Trichothecens.* Ann Nutr Aliment 31:885, 1977
 - 30) Yarom R, More R, Elder A, Yagen B: *The effect of T₂ toxin on human platelets.* Toxicol Appl Pharmacol 73:210, 1984
 - 31) Swatek F, Halde C, Rinaldi MJ, Shadomy HJ: *Aspergillus spp. and other opportunistic saprophytic hyaline hyphomycetes. In manual of Clinical Microbiology Edited by Lennette EH, Balows A, Hausler JR, Shadomy HJ. 4th ed, Washington. American Society for Microbiology 1985, p584*
 - 32) Phillips P, Weiner MH: *Invasive Aspergillosis diagnosed by immunohistochemically with monoclonal and polyclonal reagents.* Human Pathol 18:1015, 1987