

*Pichia ohmeri*에 의한 악성외이도염 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과

손준성 · 신상엽 · 민태훈 · 장현하 · 정숙인 · 오원섭 · 김성민 · 백경란 · 송재훈

A Case of Malignant External Otitis with *Pichia ohmeri*

Jun Seong Son, M.D., Sang-Yop Shin, M.D., Tae Hoon Min, M.D., Hyun-Ha Chang, M.D.
Sook-In Jung, M.D., Won Sup Oh, M.D., Sungmin Kim, M.D.
Kyong Ran Peck, M.D. and Jae-Hoon Song, M.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Pichia ohmeri is a rare fungal pathogen for human infection. To date, only 5 cases of *P. ohmeri* infection have been reported including fungemia, disseminated infection and peritonitis. We report the first case of malignant external otitis and mastoid osteomyelitis caused by *P. ohmeri*. The patient had a long history of diabetes, hypertension and arrhythmia. The patient was admitted to the hospital because of otorrhea, otal

gia and hearing difficulty for 3 months. Internal auditory canal MRI showed osteomyelitis of left mastoid bone and skull base. Culture of ear discharge and bone biopsy specimen grew *P. ohmeri*. The patient had been treated with amphotericin-B followed by fluconazole. (Korean J Infect Dis 34:349~353, 2002)

Key Words : *Pichia ohmeri*, Malignant external otitis, Pathogen

서 론

*Pichia ohmeri*는 과일과 오이 등의 발효를 위해서 식품첨가물로 주로 사용되는 효모균이다. 이 균주가 사람에게 병원체로 작용하는 경우는 매우 드물어, 현재까지 세계적으로 매우 드물게 보고되어 있다. 지금까지 보고된 증례들은 만성질환을 앓거나, 중심정맥관, 인공심박동기, 복막투석도관, 또는 인공심장판막을 가지고 있는 환자들이었다. 국내에서는 중심정맥관과 관련된 *Pichia ohmeri* 진균혈증 1예가 보고된 바가 있다. 저자들은 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 발생한 *Pichia ohmeri*에 의한 악성외이도염 및 꼭지염(mastoiditis) 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

75세 남자 환자가 2년 전부터 서서히 시작된 오른쪽 이통, 이루 그리고 청력감소를 주소로 내원하였다. 환자는 15년간 당뇨, 고혈압, 심방세동을 앓고 있었고, 본원에서 glimepiride, felodipine, digoxin, warfarin을 복용하면서 혈당, 혈압은 잘 조절되었다.

환자는 내원 6개월 전 오른쪽 청력감소를 주소로 이비인후과 외래를 처음 방문하였고, 당시 otomycosis 소견을 보였고 ceruminous water를 처방 받았다. 내원 3개월 전 오른쪽 이통, 이루를 주소로 다시 이비인후과 외래 내원하였고, 당시 고막에는 미세한 천공이 관찰되었고 경구 항생제와 ofloxacin 제제 처방 후에도 환자의 증상은 호전과 악화를 반복하였다. 환자는 악성 외이도염 진단 하에 입원하여 정밀검사를 시행하였다. 내원시 발열과 오한은 없었으며, 이경 검사상 오른쪽 외이도가 좁아져 있고, 고막이 두꺼워진 소견을 보였다.

접수: 2002년 10월 7일, 승인: 2002년 10월 15일
교신저자: 송재훈, 성균관대 삼성서울병원 감염내과
Tel: (02)3410-0320, Fax: (02)3410-0328
E-mail: jhsong@smc.samsung.co.kr

오른쪽 외이도 주변으로는 화농성 분비물이 굳어져 있었다. 내원 당시 시행한 혈액 검사상 ESR 20 mm/hr, CRP 0.9 mg/dL였고, 백혈구수치는 정상이었다. 내이도 자기공명촬영상 오른쪽 하악측두골관절과 두개골기저부까지 침윤되어 있는 외이도염 소견을 나타내었다(Figure 1). 농배양 검사상

그람음성간균과 *Pichia ohmeri*가 동정되었다.

환자는 입원 후 ceftazidime, tobramycin으로 치료를 시작하였다. 이후로도 증상은 지속되었으며, 제 16병일에 오른쪽 유양돌기절제술을 시행하였다. 제 32병일에 시행한 내이도 자기공명촬영상 이전과 비교하여 오른쪽 두개골기저부의 침

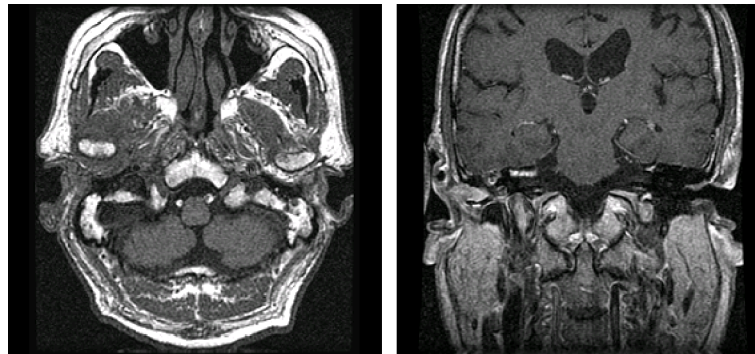


Figure 1. Internal auditory canal MRI, T1 SE (at first admission): Extensive inflammatory lesions were noted along right mastoid process and external auditory canal. Skull base was also involved.

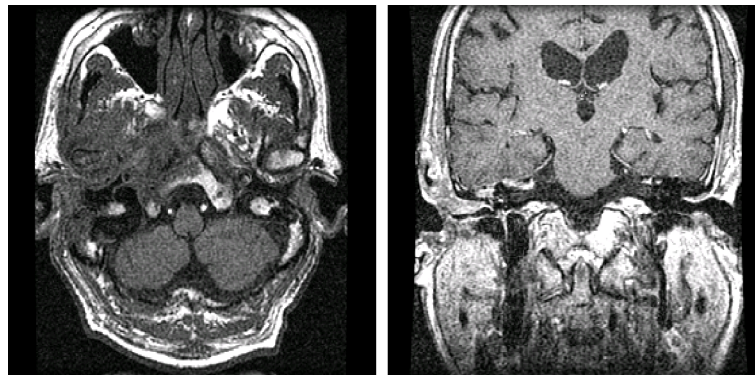


Figure 2. Internal auditory canal MRI, T1 SE (at HD 32): Despite antibiotic treatment and surgical intervention, lesions at right external auditory canal were extended to adjacent areas. Mandibular process and zygomatic process of temporal bone were eroded.

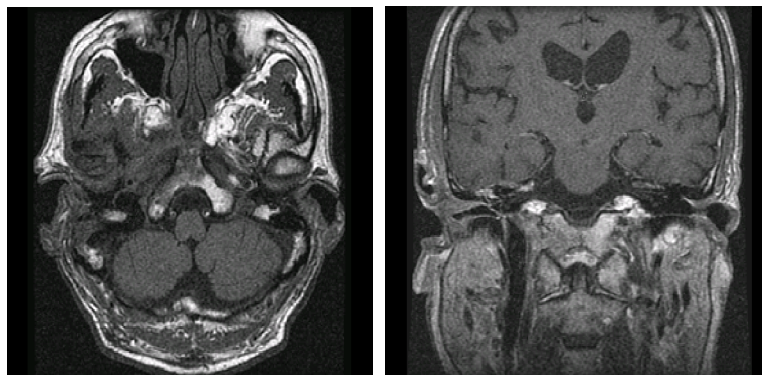


Figure 3. Internal auditory canal MRI, T1 SE (at HD 82): Despite the long-term treatment, extent of erosion and inflammation was not changed

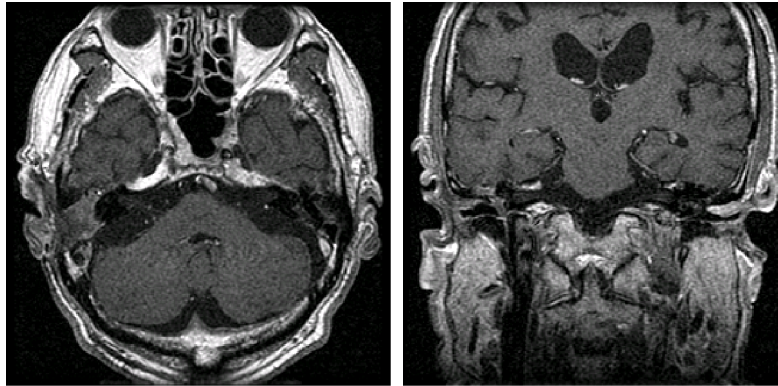


Figure 4. Internal auditory canal MRI, T1 SE (at day 150 after discharge): Lesions of inflammation were extended to left temporal bone and skull base.

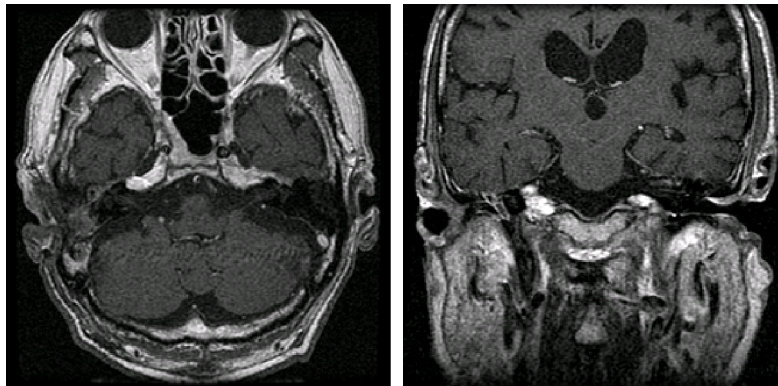


Figure 5. Internal auditory canal MRI, T1 SE (at second admission): After long-term treatment with amphotericin B, lesions of both temporal bones and skull base were decreased in size

윤범위가 넓어지는 소견이었고(Figure 2), ESR 56 mm/hr, CRP 1.87 mg/dL으로 증가되었다. 수술장에서 시행한 조직 배양 검사상 *Pichia ohmeri*가 동정되었고, amphotericin-B로 치료를 시작하였다. 제 82병일에 시행한 내이도 자기공명촬영 영상 이전과 비교하여 침윤범위는 변하지 않았고(Figure 3), ESR 29 mm/hr, CRP 1.87 mg/dL였다. 환자는 amphotericin-B (총 2,400 mg)를 투여 받은 후 제 90병일에 경구 fluconazole (1일 400 mg)로 바뀌어 퇴원하였고, 외래에서 추적 관찰하였다. 이후 fluconazole 용량을 1일 800 mg까지 증량하여 투여하였으나 환자의 증상이 점차 심해졌고, 퇴원 150일째 시행한 내이도 자기공명촬영영상 다시 왼쪽 측두골과 두개 골기저부까지 침윤범위가 넓어지는 소견이어서(Figure 4) 재입원하였다. 입원 후 환자는 amphotericin-B (총 2,600 mg)로 다시 치료를 받았고, 추적한 내이도 자기공명촬영영상 양측 병변의 호전소견을 보이고 있다(Figure 5).

고 찰

최근 면역기능이 저하된 환자의 수가 늘어남에 따라 침윤성 진균감염의 수도 함께 증가추세에 있다. 침윤성 진균감염의 소인으로는 백혈구감소증, 세포성면역의 저하, 피부나 점막방어기전의 손상 등을 들 수 있다. 지금까지 병원성 진균감염의 대다수는 *Candida*로 알려져 있지만¹⁾, 최근에는 여러 가지 다른 균주에 의한 감염이 보고되고 있다. 이전에는 사람에게 무해한 상주균이나 오염균, 식물 병원체 등으로 알려졌던 진균들이, 최근에는 병원체로 보고되고 있으며, 특히 면역기능이 억제된 환자에서는 심각한 기회감염을 일으키는 경우가 드물지 않게 있다. 진균감염의 진단 또는 치료가 늦어지거나 어려운 것은 이러한 희귀 균주들의 증가와 아직 이런 균주에 대한 확립된 치료원칙이 없기 때문이기도 하다²⁾.

*Pichia ohmeri*는 식물(절인 오이)에서 처음 동정되었고³⁾,

Kreger-van Rij에 의해 *Pichia*종으로 명명되었다⁴⁾. Billon-Grand (1989)는 rRNA 순서를 바탕으로 *Pichia ohmeri*를 포함한 *Pichia*종의 16개 균주를 분류하였다⁵⁾. 이 균주가 인체에 감염증을 일으키는 경우는 지금까지 국내 1예를 포함한 총 5예가 보고되고 있으며, 1998년 1예, 2000년 3예, 2001년 1예로 최근에 보고의 빈도가 증가되고 있다.

1998년 처음 Bergman 등⁶⁾이 보고한 예는 장기간의 당뇨, 심혈관질환의 과거력과 여러 번의 입원치료력, 과거 신장이식을 받으면서 면역기능의 저하가 있었고, 중심정맥관을 통해 비경구적 영양공급을 받고 있는 환자였다. 환자는 고농도의 amphotericin-B를 투여 받았으나 발병 14일만에 폐혈증으로 사망하였다. 2000년 Choy 등⁷⁾이 보고한 1예는 복막투석을 받는 만성신부전증 환자였고 복막염이 발생한 투석액에서 *Pichia ohmeri*가 동정되었다. 환자는 3주간의 amphotericin-B 투여 후 호전되었다. 또한 Matute 등⁸⁾이 보고한 1예는 인공심박동기를 가지고 있으면서 당뇨로 insulin 치료를 받는 환자였다. 발병당시 환자는 심내막염 진단하에 장기간의 항생제 치료를 받고 있었으며, 혈액배양에서 *Pichia ohmeri*가 동정되었다. 환자는 amphotericin-B를 투여하였으나 사망하였다. 국내에서 2000년 보고된 1예⁹⁾는 뇌졸중으로 인해 장기간의 침상생활을 하던 환자였고, 여러 차례 감염으로 인해 입원치료 받은 과거력이 있었다. 중심정맥관 관련 진균혈증으로 발병 5일만에 사망하였다. 2001년 Johanna 등¹⁰⁾이 보고한 1예는 인공판막과 인공심박동기를 가지고 있는 도중 발생한 심내막염 환자였고, 인공판막교환술과 3주간의 amphotericin-B 투여 후 호전되었다.

Pichia ohmeri 같은 흔하지 않은 균주가 배양될 경우 이것이 병원성 균주인지 여부가 판단하기 어려울 수 있다. *Candida* 이외의 다른 진균감염이 증가하는 원인으로 반복적인 항생제의 사용, 부신피질 호르몬제 또는 항암제 등의 면역억제제의 사용 및 제반 질병으로 인한 면역저하상태의 빈도가 높아지고, 전 비경구적 영양공급, HIV 감염, imidazole, triazole, 또는 저용량의 amphotericin-B의 예방적 사용 등을 들 수 있다²⁾. 면역기능이 억제된 환자에서 상태가 중하거나, 항생제의 투여에도 불구하고 환자상태가 악화될 경우, 또는 혈액배양검사서 진균혈증이 의심될 경우는 선행원인의 제거와 함께 amphotericin-B에 의한 항진균요법이 함께 고려되어야 한다.

Bergman 등⁶⁾이 보고한 예에서 환자는 고용량의 amphotericin-B의 치료에도 불구하고 사망하였다. 하지만 이는 항진균제의 치료 실패인지 혹은 기저질환의 악화로 인해 사망하였는지 판단하기 어려운 예이다. Choy 등⁷⁾이 복막염에서

보고한 예에서는 발병 3일째 투석액에서 진균이 동정되어 fluconazole로 치료를 시작하였으나 임상적 반응의 호전이 없어 amphotericin-B로 바꾸어 투여하였고, 환자의 증상은 호전을 보이고 분리된 *Pichia ohmeri*는 amphotericin-B에 감수성을 나타냈다. Matute 등⁸⁾이 보고한 예에서 환자는 amphotericin-B 치료를 시작하였으나, 여러 장기부전의 소견을 보이면서 사망하였다. 2000년 국내에서 보고된 중심정맥관 관련 진균혈증의 예에서는⁹⁾ 환자가 amphotericin-B를 투여받지 못한 채 사망하였다.

지금까지 보고된 5예의 치료에 있어서 Choy 등⁷⁾과 Johanna 등¹⁰⁾이 보고한 2예를 제외하고는 환자들이 모두 사망하였다. 또한 치료된 예에 있어서도 초기 fluconazole으로는 임상적 호전을 볼 수 없었고 amphotericin-B를 사용한 뒤 호전이 있었다. 본 증례의 경우도 마찬가지로 amphotericin-B에 의해서는 질병범위의 호전을 보였으나, 경구 fluconazole로 바꿔 투여했을 때는 오히려 점진적인 악화 소견을 나타냈다. 앞의 예에서 보여주듯이 기저질환의 악화인지 진균감염의 치료실패인지 뚜렷이 구분되지 않은 경우도 있지만 면역기능이 저하된 환자에서 *Pichia ohmeri*에 의한 진균감염의 치료가 쉽지 않음은 알 수 있다. 현재까지 보고된 증례수가 적어서 *Pichia ohmeri* 감염증의 적절한 치료방법을 알 수 없으나 fluconazole 치료는 2예 모두 실패하였고 amphotericin-B만이 일부 환자에서 임상적 호전을 보여 주었다.

환자의 예들에서 대부분은 침윤성 진균감염의 소인을 가지고 있었다. 장기간의 당뇨력, 장기요양시설의 재원경력, 급성병력에 의한 다수의 입원력, 광범위 항생제나 면역억제제의 투여경력, 중심정맥관을 비롯한 인공도관, 인공판막과 인공심박동기의 삽입 등의 소인이 있었고, 본 증례에서도 환자는 당뇨, 고혈압 등 만성질환의 경력을 가지고 있었다. 진단의 확신과 치료의 신속성이 치료의 성공을 위해서 필요하며, 그러기 위해서는 임상사들이 면역기능이 저하된 환자에게서 기회감염을 일으키는 균주를 감별진단할 때 진균의 경우를 반드시 염두에 두어야 할 것이다. 또한 *Candida* 이외 다른 균주의 가능성도 함께 고려하여야 할 것이다.

요 약

저자들은 만성질환을 앓고 있는 환자에서 발생한 *Pichia ohmeri*에 의한 악성외이도염 및 꼭지염(mastoiditis) 1례를 진단하였다. 과일과 오이등의 발효를 위한 효모균으로서, 식품첨가물로 주로 사용되는 *Pichia ohmeri*는 최근에는 드물지 않게 병원체로 보고되고 있으며, 특히 면역기능이 억제된

환자에서는 심각한 기회감염을 일으키는 경우가 있다. 따라서 임상에서 면역기능이 저하된 환자에게서 기회감염을 일으키는 균주를 감별진단할 때 반드시 포함시켜야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Hazen KC: *New and emerging yeast pathogens. Clinical Microbiology Review* 8:462-478, 1995
- 2) Kremery V Jr: *Emerging fungal infection in cancer patients. J Hosp Infect* 33:109-117, 1996
- 3) Etchell JL, Bell TA: *Film yeast on Commercial cucumber drines. Food Techol* 4:77-83, 1950
- 4) Kruzman CP: In *"The Yeasts: A Toxonomic Study"*, 3rd Ed. ed. by N J W Kreger-van Rij 295-378, 1984
- 5) Piredda S, Gaillardin C: *Development of a transforation system for the yeast Yamadazyma (Pichia) Ohmeri. Yeast* 10:1601-1612, 1994
- 6) Bergman MM, Gagnon D, Doern GV: *Pichia ohmeri fungemia. Diagn Microbiol Infect Dis* 30(3):229-31, 1998
- 7) Choy BY, Wong SS, Chan TM, Lai KN: *Pichia ohmeri peritonitis in a patient on CAPD; response to treatment with amphotericin. Perit Dial Int* 20(1):91, 2000
- 8) Matute AJ, Visser MR, Lipovsky M, Schuitemaker FJ, Hoepelman AI: *A case of disseminated infection with Pichia ohmeri. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19 (12):971-973, 2000
- 9) 이진한, 김춘관, 이후석, 김진수, 김민정, 정오영, 김종률, 소미진, 나병주, 조용균, 이귀래, 이명희, 노용호: *중심정맥 도관에 관련된 Pichia ohmeri 진균혈증 1예. 감염* 32(3):252-255, 2000
- 10) Johanna P. Reina, Davise H. Larone, James R. Sabetta, Karl K. Kreiger, Barry J. Hartman: *Pichia ohmeri prosthetic valve endocarditis and review of the literature. Scand J Infect Dis* 34:140-141, 2001