

중국에서 신장 이식을 받은 환자에서 발견된 Aureobasidium Pullulans 패혈증

연세대학교 장기이식연구소 및 의과대학 외과학교실, ¹진단검사의학교실

정종주 · 권기환 · 김창기¹ · 임치영 · 허규하 · 옹동은¹ · 김순일 · 김유선 · 박기일

Aureobasidium Pullulans Sepsis Developing in Patient, Who Received Kidney Transplantation in China

Jong Ju Chung, M.D., Ki Hwan Kwon, M.D., Chang Ki Kim, M.D.¹, Chi Young Lim, M.D., Kyu Ha Huh, M.D., Dong Ean Yong, M.D.¹, Soon Il Kim, M.D., Yu Seun Kim, M.D. and Kihl Park, M.D.

Departments of Surgery and ¹Clinical Pathology, Yonsei University Medical Center, Seoul, Korea

Aureobasidium Pullulans (AP) is a fungus known as a "black fungus" characterized by production of melanin pigment. It is infected mainly by subcutaneous pathway, but causes a very rare disease in human. There was a very few report of AP infection in human all around the world and no report in Korea, yet. We reported the first Korean case of AP sepsis patient who received the second kidney transplantation in China. The patient was a 61-year old male who underwent the first kidney transplantation at Severance Hospital in July 1992 and had experienced chronic renal graft dysfunction for the last several years. He went to China and underwent the 2nd kidney transplantation from acute brain-injury donor on December 31, 2002. He discharged and came back to Korea at POD #14 and admitted to our department. At admission, there was no specific symptom or sign of infection and the function of allograft kidney was good with serum creatinine of 1.2 mg/dL. He was on tacrolimus 4 mg bid, deltacortef 10mg bid and MMF 1.0 gm bid. During the hospitalization, the dosage of tacrolimus was controlled by adjusting serum tacrolimus level around 10~15 ng/mL, and reduced the dosage of deltacortef to 5 mg

bid and MMF to 500 mg bid. Since Zenapax was already administered during the hospitalization in China, we added additional injection of Zenapax twice with 2 weeks interval. On POD #22, he developed skin rash and edema compatible to cellulites on the intravenous puncture site of left upper arm during his hospital stay in China. MMF was stopped and broad-spectrum antibiotic therapy was started immediately. On POD #23, he developed acute myocardial infarction and he undertook PTCA with arterial stent insertion. He was transported to intensive care unit due to acute respiratory failure on POD #27, and the left arm color was changed to black on POD #30. The empirical intravenous amphotericin therapy was started at POD #35, but the patient died due to multiple organ failure caused by fungal sepsis. After his death, we received positive culture report of AP from his blood and skin lesion specimens collected on POD #29 and 35. (J Korean Soc Transplant 2003; 17:97-100)

Key Words: Aureobasidium pullulans, Kidney transplantation
중심 단어: 오레오바시디움, 신장이식

서 론

Aureobasidium Pullulans (AP)는 세포속에서 흑색으로 착색되어 나타나는 일명 '검은 곰팡이(Black fungus)'로 불리는 진균으로 주로 토양이나 식물에서 정상적으로 발견되는 부패성 곰팡이 균이다.(1) 사람에게는 매우 드물게 감염되며 피하경로가 주요 감염경로로 알려져 있다. 전 세계적으로 AP감염증은 간이식 환자, 복막투석 환자 그리고 백혈병 환자에서 아주 드물게 보고되고 있으나 아직 국내에서는 보고된 바가 없다. 연구자들은 최근 중국에서 신장이식을 받고 귀국한 남자환자에서 AP감염에 의한 패혈증 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

책임저자 : 김순일, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-361-5561, Fax: 02-313-8289
E-mail: soonkim@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 연세대학교 장기이식연구소의 연구비로 일부 지원되어 이루어졌음.

증 례

환자는 61세로 말기 신부전증으로 이미 본원에서 한 차례 신장이식수술(1992년 7월)을 시행 받고 지내다가 2002년 5월 만성 이식신 기능부전인 상태에서(혈중크레아티닌=2.2 mg%, 신증후군상태), 의료진과는 상의 없이 동년 12월 31일 중국을 방문하여 뇌사자를 이용한 재이식 수술을 시

행 받고 수술 후 14일째 귀국하여 본원에 입원하였다. 입원 당시 문진상 특이 소견은 없었다. 이학적 검사상 만성 병색의 소견을 보였으며 시행한 혈청 간기능 검사는 정상이었으며, BUN/Cr은 26.6/1.4 mg%, 24시간 요단백배출량 63.2 mg, 크레아티닌제거율 21.12 mL/min이었으며 CMV항원 PCR검사에서 양성을 보였다. 내원 시 tacrolimus 4 mg bid, Deltacortef 10 mg bid, MMF 1.0 gm bid 투약 중이었다. 내원 후 tacrolimus는 혈중최저 농도가 10~15 ng/mL되도록 약제

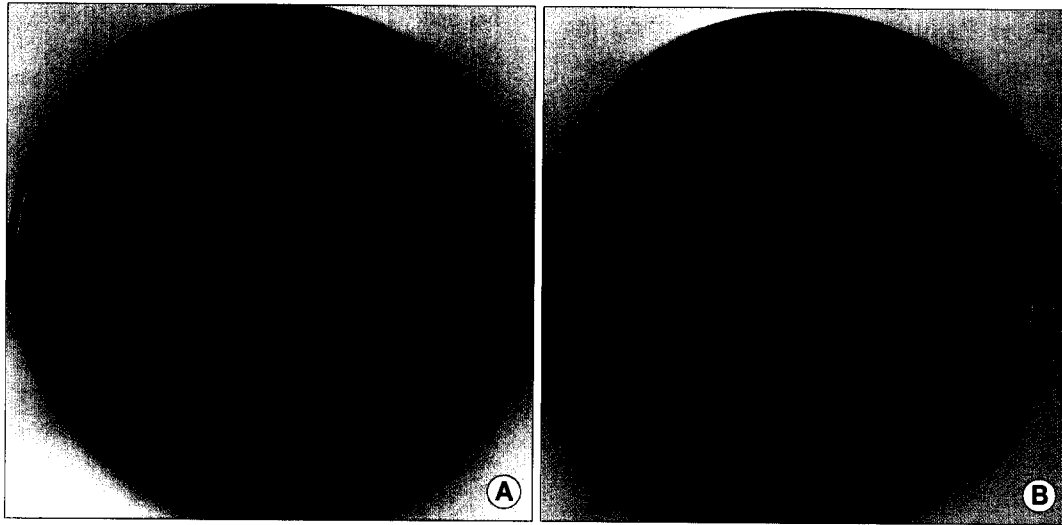


Fig. 1. *Aureobasidium pullulans*. Initially, they yielded white “yeastlike” colonies (A) which later turned to shiny, mucoid, pasty black colonies (B).

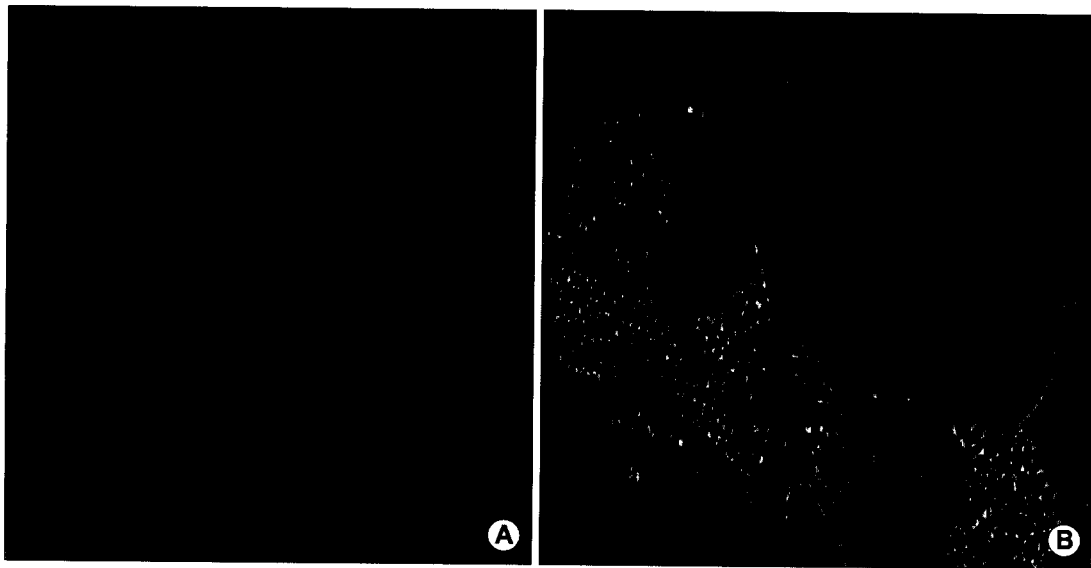


Fig. 2. (A) The hyphae were initially hyaline, septate, and thin-walled, but became pigmented and thick-walled with incubation. (B) they revealed branching hyphae with one-celled conidia forming either singly at intervals along the length of the filaments or in clusters as buds from the hyphae wall.

를 조절하였고 Deltacortef는 5 mg bid로, MMF는 500 mg bid로 감량하였다. 중국에서 이미 daclizmab로 유도 면역억제 요법을 시행한 상태이므로 본원에 입원한 후에도 2주 간격으로 2회 추가 주사하였다. 수술 후 22일째 중국에서 정맥 주사를 맞았던 좌측 상완에 피부 발적 및 부종 소견이 발생하여 봉와직염으로 의심하고 MMF투여를 일시 중단하였으며 항생제를 투여하였다. 수술 후 23일째 급성 심근경색증이 발생하여 관상동맥조영술을 시행하고 동맥 내에 stent를 삽입하였다. 수술 후 27일째부터는 급성 호흡부전이 발생하여 중환자실로 이송, 집중치료를 시작하였다. 이때부터 피부 병변에 수포가 발생하면서 피부 괴사의 양상으로 진행되었고 29일째부터는 병변 부위가 흑색으로 착색되기 시작하였으며 좌측 상완부 및 혈액에서 검체를 채취하여 세균 배양 검사를 시행한 결과 병변부 검체를 배양한 혈액한천에서 소수의 매우 작은 집락이 보이기 시작하였다. 하루 추가배양에서 집락의 크기가 더 커졌고 점액성 상태를 보였다. 그람 염색에서 yeast형 진균이 관찰되었고 rice agar에 접종하여 관찰한 결과 hyphae 양성, chlamydospore 음성이어서 *Candida* 종으로 보고하였다. 또한 3회의 혈액 배양 중 2개의 Bactec 배지에서 4일간 배양한 후에 균의 증식이 관찰되었고, 그람 염색에서 yeast형 진균이 관찰되었다(Fig. 1). 혈액한천 배지에 계대배양하여 진균은 증식된 상완 병변부 검체 배양에서 분리된 진균과 같이 매우 작은 집락을 보였으나 집락이 갈색을 띠었다. 이후 상완 병변부 검체를 배양한 혈액한천과 rice agar를 다시 확인하였을 때 균집락이 갈색으로 변한 것을 발견하였다. Vitek Yeast Biochemical Card (bioMerieux Vitek Inc., Hazelwood, USA)을 이용한 동정에서 *Aureobasidium pullulans* (Bionumber 437364135)일 확률이 99%로 동정되었다(Fig. 2). 수술 후 35일째 창상 및 혈액 배양에서도 같은 진균이 동정되었다. 이후부터 환자의 활력증상이 점차 악화되기 시작하며 항생제와 항바이러스제 그리고 fluconazole 투여에 반응이 없어 수술 후 35일째부터 균동정에 대한 정보가 없는 상태에서 경험적으로 Amphotericin B를 투여하기 시작하였고 균동정 결과는 수술 후 37일째 보고되었다. 환자의 상태는 계속 악화되어 술 후 39일째 패혈증에 의한 다발성 장기 부전으로 사망하였다.

고 찰

장기 이식 환자들에서 감염성 합병증은 수술 후 이환율과 환자 사망률의 중요한 원인이며,(2) 특히 침습성 진균 감염은 이식 수술 후 가장 심각한 감염증 중 하나이다. 이러한 진균 감염의 유병률은 신장 이식의 경우 5%에서 간이식의 경우 50%까지 발생할 수 있다.(3) 진균성 감염은 대부분이 *Candida*와 *Aspergillus* 종으로 이 진균류는 이식 후 2개월이내 발생하는 것으로 알려져 있고 대부분 진균성 감염은 이식 후 처음 6개월 내에 발생하는 것으로 알려져 있다.(4) 사

망률은 간이식의 경우 68%, 신장 이식의 경우 63%, 그리고 폐나 심장-폐이식의 경우 40%로 매우 높으며,(3) 중추 신경계 감염이나 전신성 감염일 경우 사망률은 80~90% 이상이라고 보고되어 있다.(5)

진균은 *Candida*와 *Aspergillus* 이외에 *Cryptococcus*, *Coccidioides* 그리고 *Histoplasma* 등이 여러 가지 진균 감염을 일으킬 수 있다.(3)

본 기관에서 발견된 *Aureobasidium pullulans* (AP)는 매우 드문 진균으로 AP는 흑색소를 생성하는 것을 특징으로 하는 피부 침습성 진균으로 분류되어있는 부생 진균류로 인간이 노출되어 있는 모든 환경, 즉, 토양, 부패성 식물, 집먼지, 직물, 샤워실 커튼, 숲 등에 널리 분포되어 있다.(6,7) 사람에게서는 AP감염증은 매우 드물어 현재까지 세계적으로 알려진 경우도 매우 드문 상태였으며, 전 세계적으로 이 AP에 대해 보고가 된 예는 매우 적은 것으로 알려져 있다.(1,6-11) 사람에게 AP감염증의 주된 경로는 피하경로로 알려져 있다. 국외 문헌 고찰에 의하면 간이식 수술 후 *Aureobasidium* 패혈 환자 1예가 보고되었으며,(7) 유도 항암 치료 받던 급성 백혈병 환자에서의 *Aureobasidium* 진균혈증 환자 보고가 있었으며,(8) 진행된 난소암 환자의 브로비악관에서 AP 감염증 보고가 있었다.(9) 또한, 면역 억제된 환자에서 *Aureobasidium*에 의한 비장 농양이 발생한 경우가 보고되었고,(10) 정상 성인 남자에서도 *Aureobasidium*에 의한 하악골 농양 경우도 보고되었다.(11) 국내에서는 아직까지 AP감염증 환자가 보고된 바가 없었고, 저자들이 중국에서 신장이식 수술 후 발생한 AP감염증 환자를 경험하였기에 보고한다. 이 환자의 경우 과거력상 농촌에서 살거나 논밭에서 일한 적이 없었고 병변이 중국에서 주사를 맞았던 좌측 상완 피하지방층에서 시작되어 주변으로 점차 퍼져나가는 양상이었기 때문에 오염된 주사 바늘에 의해 감염되었을 것으로 추정되었다. 최근 새로운 강력한 면역억제제 예를 들면 tacrolimus, mycophenolate mofetil, rapamycin 그리고 monoclonal antibodies 등의 개발은 이식 장기의 거부반응을 예방과 치료에 대해 선택되는 약제가 되었다. 현재 면역억제제 치료의 목표는 더 이상 거부반응의 발생을 조절하는데 한정되어 있지 않고 연관된 부작용과 장기간 투여로 인한 합병증을 감소시키는 것을 포함하고 있다. 이러한 새로운 치료제는 환자의 방어 기전에 영향을 주고 수많은 기회 진균 감염증을 경험 할 것이다.(2) 진균 감염 후에는 이환율과 사망률이 매우 높는데 특히 전신적으로 퍼져 진균성 패혈증이 발생하면 매우 치사율이 높아 여러 가지 대안이 추천되고 있는 상태이다. 특히 AP감염증 환자에서는 전신적 항진균제 치료에 반응하는 환자가 있는 반면,(12) 반응하지 않는 환자도 있어, AP감염증의 적절한 치료방법은 아직 확립되지 않은 상태이다.(11) 저자들은 신이식 수술 후 발생한 AP감염으로 인한 패혈증으로 사망한 환자를 경험하였다. AP감염증은 아직 확실한 치료방법이 없어서, 특히 이식

환자에서 감염증이 발생할 경우, 이환율과 사망률이 매우 높을 것으로 생각되어지며, (11) 향후 적절한 치료방법에 대해서는 많은 경험과 연구를 통해 해답을 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Cryptococcosis, In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE, eds. Medical mycology, Philadelphia: Lea & Febiger 1992;664-5.
- 2) Paolo G. Infectious complications of solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 200;7:305-7.
- 3) Regis AV, Kwak EJ, Kusne S. Advances in diagnosis and management of invasive fungal infections in organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2002;7:320-4.
- 4) Alexander BD. Prophylaxis of invasive mycoses in solid organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:583-9.
- 5) Patterson TF. Early use of antifungal therapy in high-risk patients. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:561-3.
- 6) Ibanez PR, Chacon J, Fidalgo A, Martin J, Paraiso V, Munoz-Bellido JL. Peritonitis by *Aureobasidium pullulans* in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1544-5.
- 7) Henkie PT, Wahlstrom H, Jose U, Zamora, Tarek H. *Aureobasidium pneumoniae* post liver transplant recipient. *Hepato-Gastroenterology* 1997;44:1215-8.
- 8) Kaczmaski EB, Liu Yin JA, Tooth JA, Love EM, Delamore IW. Systemic infection with *Aureobasidium pullulans* in leukemic patient. *J Infect* 1986;13:289-91.
- 9) Girardi LS, Malowitz R, Tortora GT, Spitzer ED. *Aureobasidium pullulans* septicemia. *Clin Infect Dis* 1993;16:338-9.
- 10) Salkin IF, Martinez JA, Kemna ME. Opportunistic infection of the spleen caused by *Aureobasidium pullulans*. *J Clin Microbiol* 1986;23:828-31.
- 11) Koppang HS, Olsen I, Stuge U, Sandven P. *Aureobasidium* infection of the jaw. *J Oral Pathol Med* 1991;20:191-5.
- 12) Kremery V, Spanik S, Danisovicova A, Jesenska Z, Blahova M. *Aureobasidium mansonii* meningitis in leukemia patient successfully treated with amphotericin B. *Chemotherapy* 1994; 40:70-1.