

## 면역 결핍 환자에서 발생한 *Fusarium oxysporum*에 의한 범발성 피부 감염 1예

가톨릭대학교 의과대학 피부과학교실, 임상병리학교실\*

임숙희 · 이동원 · 이준영 · 임지향\* · 한경자\* · 조백기

=Abstract=

### A Case of Disseminated Cutaneous Infection Caused by *Fusarium oxysporum* in an Immunocompromised Patient

Sook Hee Lim, Dong Won Lee, Jun Young Lee, Jihyang Lim\*,  
Kyungja Han\* and Baik Kee Cho

Department of Dermatology and Clinical Pathology\*, College of Medicine,  
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

With the wide and extensive use of immunosuppressive agents and broad-spectrum antibiotics, opportunistic fungal infections have been increased. *Fusarium spp.* are known to be significant emerging pathogens of opportunistic local infection. But very rarely it may cause fatal systemic infection.

A 4-year-old boy with acute lymphocytic leukemia developed asymptomatic disseminated purpura with high fever unresponsive to the antibiotics during chemotherapy. The skin lesions gradually increased in size and number, and progressed to forming central necrosis. Many septated hyphae and variable sized spore-like fungal elements are found in the epidermis, dermis and subcutis on histologic sections. The pathogenic fungus was identified as *Fusarium oxysporum* by culture and scanning electronic microscopic findings. [Kor J Med Mycol 5(1): 24-30]

**Key Words:** Immunocompromised, *F. oxysporum*, Opportunistic infection

### 서론

광범위 항생제 및 면역억제제의 사용이 늘어남에 따라 면역저하 환자에서 중증 진균 감염이 크게 증가하고 있다. 특히 과거 인체에 대한 비병원균에 의한 기회 감염이 늘어나고 있는데 이들 중에서 *Fusarium* 균속들이 중요한 병원균으로 등장하고 있다<sup>1</sup>. *Fusarium* 균속에 의한 범발성 피부 감염은 1973년 처음 보고<sup>2</sup>된 이래 면역 결핍 환자에서 점점 보고가 증가되고 있는 실정이다<sup>3-15</sup>.

*Fusarium* 균속에 의한 감염은 초기에 피부소견

이 85% 이상에서 나타나나 다른 진균 및 세균 감염이나 선형질환의 부속 병변으로 오인되어 진단이 늦어지는 경우가 많고 일반적 항진균제에 잘 반응하지 않아 치사율은 90%에 이르고 있다<sup>3</sup>. 저자들은 급성 림프구성 백혈병으로 항암치료를 받고 있던 4세 환아에서 항생제에 반응하지 않는 고열을 동반한 피부의 범발성 자반증을 보인 *Fusarium oxysporum*에 의한 범발성 피부 감염 1예를 경험하고 국내 첫 증례로 생각되어 문헌 고찰과 함께 보고한다.

\*별책 요청 저자: 조백기, 150-713 서울특별시 영등포구 여의도동 62번지 가톨릭대학교 성모병원 피부과



Fig. 1. Multiple purpura with a black necrotic center on the whole body.

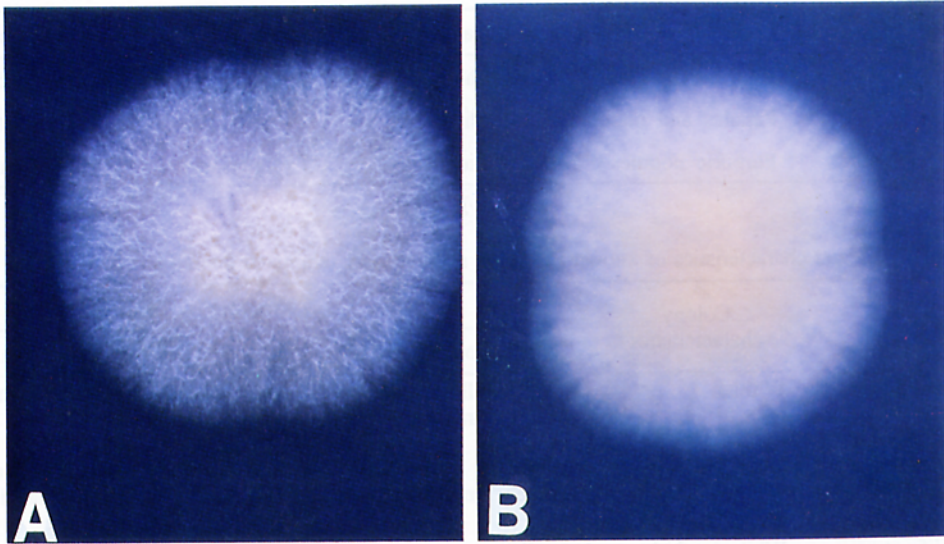


Fig. 2A & B. Fine cottony whitish colony on the Potato dextrose agar after 4 days of incubation at room temperature (A: surface, B: reverse).

증례

환자: 최 O O, 4세 남아

초진일: 1999년 3월 17일  
주소: 전신에 발생한 홍반성 괴사성 구진 및 자반증  
현병력: 환아는 약 3개월 전부터 쉽게 멍이 들

며 미열이 지속되었으며 내원 1개월전 3~4일간의 지속적인 고열과 복통, 혈액 검사상 이상 소견이 발견되어 본원 소아과에 전원되어 급성 림프구성 백혈병 (ALL, L3)으로 진단 받았다. 환아는 입원 3병일부터 늑막염과 파종성 혈관내 응고증 소견이 관찰되어 전신적 스테로이드와 항생제 치료를 받으면서 고열과 전신증상 및 혈액 검사 소견이 일시적인 호전 반응을 보이다가 입원 18병일부터 다시 항생제에 호전이 없는 고열이 동반되며 혈액 소견이 악화되던 중 입원 20병일부터 전신에 괴사성 자반증이 발생되었다.

과거력: 출생 직후부터 좌측 서혜부 탈장 있는 것 이외에 특이 사항 없음.

가족력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 환자는 급성 열성 병색이 뚜렷하였으며 중등도의 빈혈 소견과 양측 하악골 부위에 직경 1 cm 크기의 임프절 종대가 촉진되었다. 흉부의 청진음은 정상이었으나 복부는 팽창되어 있고 간비종대가 촉진되며 복부 전반에 중등도의 자발통 및 압통을 호소하였고 장음이 감소되어

있었다.

피부 소견: 좌측 둔부에서 동측 옆구리로 번지는 멍과 자반증이 관찰되었고 이외에 전신적으로 다수의 자반이 보였다. 입원 21병일 부터 전신에 홍반성 발적이 발생하여 크기와 숫자가 지속적으로 증가하면서 자반성 구진으로 변하더니 흑색 가피로 덮인 괴사성 결절로 진행하였다 (Fig. 1).

검사 소견: 내원 20병일에 피부 병변의 발생과 함께 고열이 지속되었으나 세균 및 진균에 대한 혈액과 소변 배양검사에서는 음성 소견을 보였다. 25병일째 검사실 소견상 심한 백혈구감소증 (200/mm<sup>3</sup>)을 보이는 범혈구감소증 (Hb: 9.3g/dl, PLT: 21,000/mm<sup>3</sup>), 중증 파종성 혈관내 응고증 소견이 관찰되었다.

진균학적 검사: 대퇴부의 괴사성 결절에서 조직 및 조직액 진균 배양검사 (실온, Sabouraud's dextrose agar 사면배지)를 실시하여 4일 후 백색의 솜털같은 균사가 있는 집락이 관찰되었으며 배지의 뒷면은 오렌지색을 띠었다. 균의 동정을 위하여 집락의 일부를 채취하여 Potato dextrose agar

Table 1. Reported cases of *Fusarium* species infection in Korea

Sex/Age (yr)	Lesion	Location	Organism	Reference
M/7	Nodular abscess	Lt.thigh	<i>F. solani</i>	5
M/59	Papules and nodules	Both forearms	<i>F. verticillioides</i>	6
M/4	Purpuric nodules	Disseminated	<i>F. oxysporum</i>	Present case

Table 2. Differential characteristics of known *Fusarium* species in disseminated human infection

Organism	Colony characteristics	Microscopy		
		Conidiophore	Microconidia	Macroconidia
<i>F. solani</i>	Whitish	Long, laterally, Sparsely branched	0-1 septated	Wide, oval, mainly 3-septated
<i>F. verticillioides</i>	White or Purple	Laterally, Sparsely branched	Abundant, in chains	Delicate, slender, 3-5 septated
<i>F. proliferatum</i>	White to dark violaceous	Laterally, Densely branched	Clavate, with truncated base	Abundant, Distinct foot cell
<i>F. oxysporum</i>	White or purple	Short, single, lateral monophialides	Abundant, never in chains	Curved, fusiform, 3-5 septated
<i>F. chlamydosporum</i>	Deep pink, red, or violaceous	Scattered, Branched	Abundant chlamydospores	Rarely

# Modified from reference 11

(PDA) 평판배지에 계대배양한 결과 같은 양상의 집락 형성을 확인하였다 (Fig. 2A & B). 슬라이드 배양 후 Lactophenol cotton blue 염색상 격막이 있는 중심 균사로 부터 측면에서 분지되는 짧은 분생자병 (monophialides)으로 부터 비 연쇄적으로 발생하는 분생자가 발견되었다. 소분생자의 양상은 곧거나 굽어있는 난원형 또는 원주형 세포로 한 개 또는 무리지어 있었고, 대부분생자는 2~5개의 세포로 이루어진 구부러진 낫모양의 특징적인 소견을 보여 *F. oxysporum*으로 동정하였다 (Fig. 3A & B).

병리조직학적 소견: 좌측 대퇴부 및 우측 전완부의 자반성 및 괴사성 결절에서 시행한 조직의 H & E 염색 소견상 표피는 괴사를 보이며 진피와 피하지방층에 염증세포의 침윤과 육아종성 변화를 관찰하였다. PAS 염색과 Silver Methenamin 염색 소견상 격막이 있는 균사와 크기가 다양한 포자양 구조가 표피로 부터 심부 피하지방층까지 두루 관찰되었다 (Fig. 4A & B).

전자 현미경적 소견: 2~5개의 세포로 구성된 바나나 모양의 대부분생자와 뭉쳐 있거나 한 개씩 떨어져 있는 많은 소분생자를 관찰하였다 (Fig. 5).

치료 및 경과: 환아는 3병일째 부터 급성 백혈병에 동반된 폐렴, 파종성 혈관내 응고증 진단하에 복합 유도 항암요법, 전신적 항생제, 수혈 및 대증적 치료를 시행하였으며, 27병일에 *Fusarium* 균속에 의한 전신적 피부 감염으로 진단되어 Amphotericin B로 치료를 시작하였으나 지속적인 백혈구 감소와 폐합병증 및 중증 파종성 혈관내 응고증으로 29병일째부터 의식 불명 상태가 되어 입원 64병일째 사망하였다.

## 고 찰

*Fusarium* 균속은 약 200여종이 알려져 있고 전세계적으로 분포하며 주로 식물병원균으로 작용하는 토양부패균이다. 인체에는 드물지만 각막염을 가장 흔히 일으키며, 피부 감염, 조갑진균증, 관절염, 복막염 및 외상에 의한 골수염 등의 국소적 기회 감염을 유발하는 것으로 알려져 있으며<sup>4</sup> 범발성 감염과 관련되어 *F. solani*, *F. verticillioides*, *F. oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. anthophilum*, *F. chlamyosporum*이 동정되고 있다<sup>3</sup>. 국내에는 교통사고 환자와 만성질환을 앓는 환자에서 각각 *F. solani*<sup>5</sup>와 *F. verticillioides*<sup>6</sup>에 의한 국소적 피부

감염이 2예 보고되어 있다 (Table 1). 최근 면역 억제제 사용, 광범위 항생제의 사용 및 후천성 면역 결핍 환자가 늘어나면서 범발성 피부 감염과 전신 감염이 증가하는 추세이고, 주로 혈액 종양 환자들이나 면역 억제 치료를 받고 있는 호중구 감소 환자에서 많이 발생하며, 이들 환자들에서 높은 치사율을 보이고 있다<sup>7-8</sup>.

*Fusarium* 균속은 일반 배지에서 실온 배양했을 때 빠르게 성장하여 4~5일 내에 흰 솜털모양의 균사로 덮힌 집락을 형성하며, 배양 후기에는 종에 따라 다양하게 황색, 분홍색, 녹색, 자주색, 적색 등을 나타내고 집락 뒷면은 연한 색을 띤다<sup>9</sup>. 배양시의 온도는 일반적으로 25°C가 적당하다고 알려져 있으며 37°C에서의 배양 가능 여부는 전신 감염의 원인균으로서의 가능성을 예측하는데 도움이 된다<sup>10</sup>. 본 증례는 Sabourad's dextrose agar 사면 배지에서의 실온 배양 결과 *Fusarium* 균속임을 확인한 후, PDA 평판 배지에서 25°C와 37°C 배양을 하여 같은 형태의 *Fusarium* 집락을 확인하였다.

*Fusarium* 균속의 균사는 격막이 있고 분생자병은 한 개 또는 가지친 모양으로 종에 따라 윤상체로 나타나기도 한다. 소분생자는 한개의 난원형이나 끈봉형 세포 또는 덩어리져 나타난다. 대부분생자는 2~5개의 세포로 이루어져 있고 특징적인 낫모양 또는 실린더 모양을 하고 있어 대부분생자가 없는 *Acremonium* 균속과 감별할 수 있다<sup>9</sup>. *Fusarium* 균속의 배양이 쉬운 것과는 달리 균종의 동정은 집락의 형태 변화가 빨라 종의 감별이 쉽지 않다. 동정상 중요한 특징은 대부분생자의 모양, 소분생자의 유무와 그 모양과 형성 방법, 소분생자를 형성하는 세포의 특성과 후막포자의 유무 등을 들 수 있다<sup>6</sup> (Table 2). *F. oxysporum*은 중심 균사로부터 측면에서 단발성으로 발생하는 짧은 분생자병을 가지며 소분생자는 대부분 격막이 없고 곧거나 굽어 있는 난원형 또는 원주형 세포로 한 개 또는 무리지어 있었고, 대부분생자는 2~5개의 세포로 이루어진 구부러진 낫모양의 특징적인 소견을 보인다<sup>11</sup>.

대부분의 국소 감염은 상처 등 방어작용이 떨어진 부위를 통해 이루어 지는데, 범발성 *Fusarium* 감염의 경로는 정확히 밝혀지지 않았으나 부비동, 폐, 위장관, 조갑, 피부 및 정맥 카테터 등이 경로가 될 수 있고, 면역 결핍 환자에서는 국소 감염후에 파급되어 발생할 수 있다<sup>4</sup>. 감염의 증상

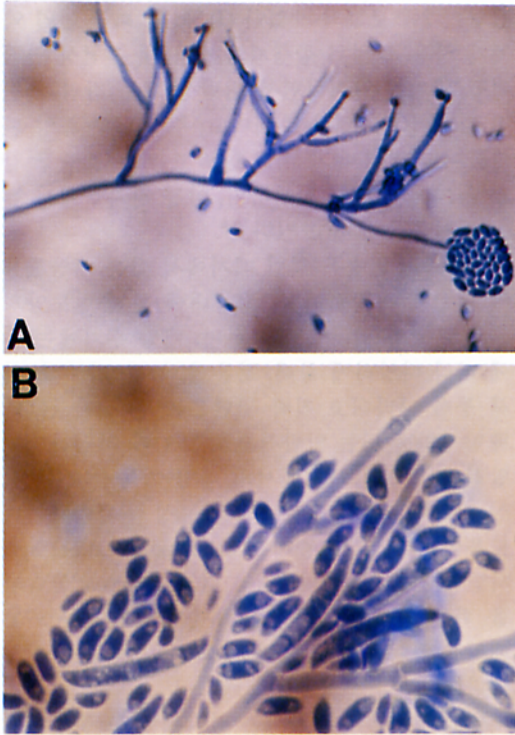


Fig. 3A & B. Microscopically, conidiophores are short, single, lateral monophialides in the aerial mycelium (A: Lactophenol cotton blue stain,  $\times 400$ ). Numerous slightly curved fusiform 3-5 septated macroconidia and abundant nonseptated) ellipsoidal to cylindrical microconidia (B: Lactophenol cotton blue stain,  $\times 1000$ ).

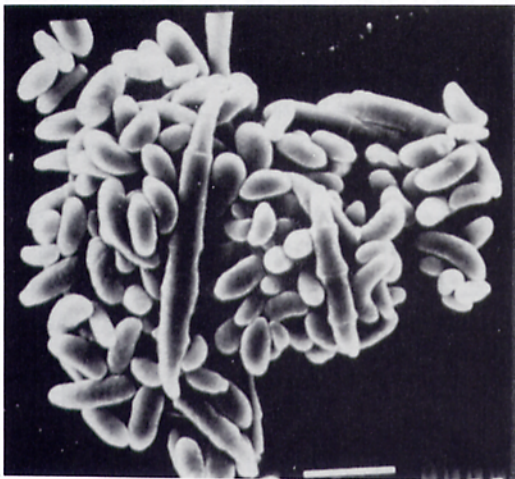


Fig. 5. Slightly curved fusiform 3-5 septated macroconidia and nonseptated, ellipsoidal to cylindrical microconidia (Scanning Electronic microscopy,  $\times 1500$ ).

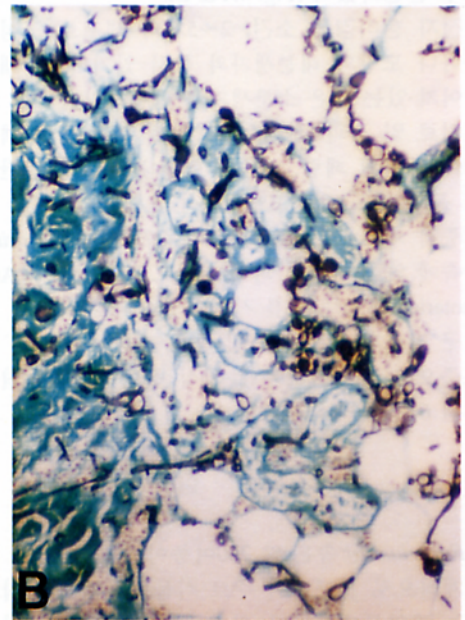
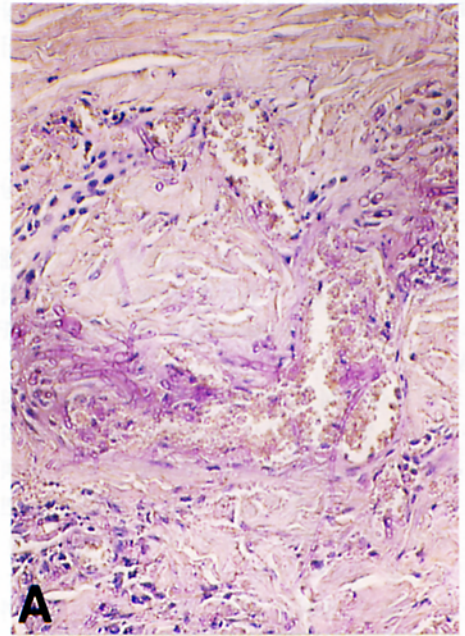


Fig. 4A & B. Numerous fungal elements are examined in the dermis and subcutaneous tissue (A: PAS stain,  $\times 200$ , B: Silver Methenamin stain  $\times 200$ ).

정도는 백혈구 감소증의 중증도와 기간, 여러 장기의 기능 부전 및 영양 상태, 정맥 카테터의 유무 등에 의해 영향을 받고<sup>12</sup>, 일반적으로 국소적 감염이나 진균 혈증이 범발성 피부 감염보다 예

후가 좋다<sup>13</sup>.

*Fusarium* 균속에 의한 범발성 감염의 피부 증상은 일반적으로 동통성 적색 또는 자주색 결절로 발생하여 괴저성 농창 양상으로 급속하게 괴사성 진행을 거치는 일정한 양상을 보이거나<sup>2-4,13-15</sup>, 드물게 중심부에 수포성 중심부를 갖는 결절을 형성한 예도 있다<sup>14</sup>. 감염 초기에 85%의 환자에서 피부 병변이 나타나며, 고열과 심한 근육통을 동반할 수 있고 때때로 안 증상을 호소하기도 한다<sup>15</sup>. 본 환자의 경우는 동반된 파종성 혈관내 응고증으로 인한 전신적 자반증이 초기 병변으로 나타났으며 이후 결절과 괴저성 농창 형태로 전형적인 궤양성 진행을 보였다.

범발성 감염을 확진하기 위해서는 서로 떨어진 두 군데 이상의 병변에서의 조직이나 조직액 배양을 통해 진균을 동정하여야 하고, 혈액 배양에서 진균이 검출되지 않더라도 배제할 수 없다<sup>14</sup>. 특히 호중구 감소 환자에서 고열, 근육통 및 동통성, 괴사성 피부병변이 있을 경우 범발성 *Fusarium* 감염을 의심해 보아야 한다<sup>14</sup>. 본 환자의 경우는 피부이외의 내부장기의 감염여부는 확인하지 못하였으나 항생제에 반응하지 않는 고열과 2회에 걸친 피부 조직 검사 및 진균 배양 검사에서 동일한 소견을 보여 *Fusarium oxysporum*에 의한 범발성 피부 감염으로 진단할 수 있었다.

치료는 주로 Amphotericin B를 5-fluorocytosine과 병합 또는 단독으로 시도하나, 항진균제에 저항성을 보이는 균종이 많고 환자의 심한 호중구 감소, 스테로이드 등 항암 치료에 의한 면역억제 상태로 치료가 매우 어려워 감염된 환자의 90%에서 치명적인 경과를 보이고 있다<sup>4,16</sup>. *Fusarium* 균속에 대한 인체 고유의 방어 기전에는 주로 과립구가 관여하여 포자형성과 균사의 성장을 억제하는 것으로 알려져 있으므로 혈중 호중구의 감소는 전신감염 발생의 주 요인이다<sup>17</sup>. 따라서 *Fusarium* 균속에 의한 감염의 치료는 치료약제보다 선행질환의 치료와 혈중 호중구의 증가가 회복에 필수적인 요소이다<sup>15</sup>. 최근들어 이러한 면역 기능을 보강시키기 위한 목적으로 M-CSF나 G-CSF, GM-CSF 등을 같이 투여하는 시도들이 활발해지면서 치료의 호전이 기대되고 있다<sup>8</sup>.

본 증례는 급성 림프구성 백혈병 치료를 위해 스테로이드 및 예방적 광범위 항생제를 전신적으로 투여하는 중 백혈구 수치의 감소로 인하여 기회 감염이 되었을 것으로 보이며 이후 파종성

혈관내 응고증에 의한 피부 병변과 구별이 되지 않는 무증상의 전신적 자반으로 병변이 시작되었던 점이 이전의 증례들과 차이를 보이고, 항생제에 반응하지 않는 고열에도 불구하고 혈액 배양에서 음성 소견을 보여 진균감염이 확진되지 않던 중 괴사성 진행을 보이면서 조직 검사와 조직 배양을 통해 *Fusarium* 균속에 의한 감염이 진단되었고, 현미경적 소견을 통하여 *F. oxysporum*에 의한 범발성 피부 감염으로 진단되었다.

면역 결핍증 환자에서 증가되고 있는 *Fusarium* 균속에 의한 범발성 감염은 다른 진균성 기회 감염으로 오인되기 쉬우며 일반적 항진균제에 반응성이 낮아 높은 치사율을 보이거나, 현재까지 임상적 특징이나 감염 기전 및 치료방법에 대한 연구가 미비한 상태이다<sup>8</sup>. 따라서 면역결핍증 환자, 특히 혈중 호중구 감소 환자에 있어 *Fusarium*의 감염을 염두에 두어 조기진단과 적극적 치료가 중요하다고 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Rabodonirina M, Piens MA, Monier MF, et al. *Fusarium* infections in immunocompromised patients: case reports and literature review. Eur J Clin Microbiol & Infect disease 1994; 13: 152-161
2. Cho CT, Vats TS, Lowman JT, et al. *Fusarium solani* infection during treatment for acute leukemia. J Pediatr 1973; 83: 1028-1031
3. Prins C, Chavaz P, Tamm K, et al. Ecthyma gangrenosum-like lesions: a sign of disseminated *fusarium* infection in the neutropenic patient. Clin & Exp Dermatol 1995; 20: 428-430
4. Bushelman SJ, Callen JP, Roth DN, et al. Disseminated *Fusarium solani* infection. J Am Acad Dermatol 1995; 32(2 Pt 2): 346-351
5. Choi SW, Houh D, Byun DG, et al. A case of chronic granulomatous infection of *Fusarium solani*. Kor J Dermatol 1984; 22: 236-240
6. 이석중, 전영민, 원지연 등. 당뇨병 및 간경변증 환자에서 발생한 *Fusarium verticillioides*에 의한 피부 감염 1예. 대한의진균학회지 1997; 2: 71-76
7. Anaissie E, Kantarijan H, Ro J, et al. The emerging role of *fusarium* infection in pediatrics

- with cancer. *Medicine* 1988; 67: 77-83
8. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997; 90: 999-1008
  9. 김성권, 김승곤, 김신무 등. 임상 진균학. 제 1판. 서울: 고려의학, 1993: 229-230
  10. Freidank MS, McGinnis MR, Schell WA, Walker DH. *Fusarium* infection in burned patients. *Am J Clin Pathol* 1981; 75: 304-311
  11. Hoog GS, Guarro J. Atlas of Clinical fungi. Baarn and delft, Reus: Centraalbureau voor schimmelcultures, Universitat Rovirai Virgili. 1995: 528-529
  12. Antony SJ. Disseminated *fusarium* infection in an immunocompromised host. *Int J Dermatol* 1996; 35: 815-816
  13. Venditti M. Invasive *Fusarium solani* infections in patients in neutropenic patients with acute leukemia. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 653-660
  14. Hansson C, Rosen K, Braide I. *Fusarium* infection with unusual skin lesions in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Dermatology* 1995; 191: 333-335
  15. Martino P, Gastal R, Raccach R, et al. Clinical patterns of *fusarium* infections in immunocompromised patients. *J of Infection* 1994; 28 suppl 1: 7-15
  16. Thomas SP, Lesile LB, Ziad MS, et al. Amphotericin B lipid complex treatment of a leukemic child with disseminated *Fusarium solani* infection. *Clin Pediatr* 1996; may: 257-260
  17. Nelson PF, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *fusarium* species. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7(4): 479-504