

# 혈액종양 환자에서 발생한 *Saccharomyces cerevisiae* 진균혈증 2예

이혜연<sup>1</sup> · 김정호<sup>1</sup> · 김수정<sup>1</sup> · 이효진<sup>1</sup> · 권재철<sup>2</sup> · 박연준<sup>3</sup> · 이동건<sup>1</sup> · 김유진<sup>1</sup> · 민창기<sup>1</sup>

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 일산병원 감염내과<sup>2</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>3</sup>

## Two Cases of *Saccharomyces cerevisiae* Fungemia in Patients with Hematologic Malignancies

Hye Yeon Lee, Jung-Ho Kim, Su Jeong Kim, Hyo-Jin Lee, Jae-Cheol Kwon, Yeon-Joon Park, Dong-Gun Lee, Yoo-Jin Kim, and Chang-Ki Min

*Saccharomyces cerevisiae*, also known as “baker’s yeast” or “brewer’s yeast”, and is considered to be a frequent colonizer of human mucosal surfaces. Although it is a very uncommon cause of infections in humans, it can cause wide range of clinical syndromes, including pneumonia, empyema, liver abscess, peritonitis, urinary tract infection, cellulitis, unexplained fever, or septic shock, particularly in immunocompromised hosts. Fungemia is the most severe and well-proven manifestation of *S.cerevisiae* infections. According to previous studies, the conditions related to immunosuppression, such as cancer, HIV infection, use of corticosteroid, neutropenia, stem cell transplantation, solid organ transplantation, burns and heart surgery, appear to be predisposing factors to fungemia. The antifungal agent of choice has not been established. We report two cases of *S.cerevisiae* fungemia in patients with hematologic malignancies. One was primary fungemia, and the other was presumed to be a catheter related one. Both cases showed a good prognosis with the complete negative conversion of fungemia.

Department of Internal Medicine<sup>1</sup> and Laboratory Medicine<sup>3</sup>, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; Division of Infectious Diseases<sup>2</sup>, Department of Internal Medicine, Ilsan Hospital, Goyang, Korea

**Key Words:** Fungemia, *Saccharomyces cerevisiae*, Hematologic neoplasm

## 서론

*Saccharomyces cerevisiae*는 체내 정상 상진균으로 식물, 과일과 토양 등 자연에 산재하며 빵이나 맥주, 포도주 등의 제조에 이용된다[1]. *S. cerevisiae*에 의한 침습 감염은 후천면역결핍증, 악성종양, 호중구감소증, 스테로이드 사용, 당뇨 등과 관련된 면역저하상태이거나 장기간 입원 또는 항생제 사용, 심장인공판막을 가진 환자에서 발생할 수 있다[2]. 특히 과거 *S. boulardii* 생균제 사용의 병력이 있는 경우에 전신 감염이 보고된 바 있고, 폐혈증 및 폐렴, 요로감염, 심내막염, 간농양, 맥락망막염 등이 대표적이다[3]. 항암화학요법 시행 중인 혈액 질환 환자를 대상으로 한 연구에서 *S. cerevisiae*는 인두, 대변, 소변 그리고 회음부 검체에서 배양되었으나[4] 소화기관에 지속적인 상재균으로 존재하는지, 섭취 후 일시적으로 체내에 잔존하는지 여부는 아직 정확히 알려지지 않았다[3]. *S. cerevisiae* 진균혈증의 대표적 기전은 장의 점막장벽 침입 후 혈행전파, 중심정맥도관을 통한 감염, 그리고 중환자에서 나타날 수 있는 진균의 체내 집락 형성 등이 보고된 바 있었다[5]. 특히 의료관련 감염의 경우에는 중

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 16, 2012

Revised: May 21, 2012

Accepted: June 12, 2012

Correspondence to Dong-Gun Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, 222, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6003, Fax: +82-2-535-2494

E-mail: symonlee@catholic.ac.kr

심정맥도관을 통한 감염이 대표적으로 알려져 있다[6].

면역저하환자에서 *S. cerevisiae*에 의한 침습적 진균감염은 칸디다증이나 아스페르길루스증에 비해 드물지만 국내에서는 소아 백혈병 환자에서 *S. cerevisiae* 패혈증[7]과 전신홍반루프스 환자에서 스테로이드 투여와 동반된 *S. cerevisiae* 진균혈증[8]이 보고된 바 있으며 중증 재생불량빈혈 환자에서 신우신염에 대한 항생제 치료 중 *S. cerevisiae*에 의한 요로감염이 보고되었다[9].

저자들은 생균제 복용 병력이 없는 혈액종양 환자에서 발생한 *S. cerevisiae* 진균혈증 2예를 성공적으로 치료하였고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 본 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 임상연구심사위원회로부터 심사면제 통보를 받았다(과제번호 KC12ZISE0216, 심사일자 2012년 4월 12일).

## 증례

### 1. 증례 1

43세 남성이 1년 전 골수이형성증후군을 진단받은 후 항암치료 없이 지내오다 1개월 후 동종조혈모세포이식이 예정되어 있는 상태로 이식 준비를 위해 입원하였다. 호흡곤란 등의 증상호소는 없었으나 10개월 전 진단된 좌측대퇴정맥, 총장골정맥의 심부정맥혈전증과 동반된 폐동맥색전증으로 항응고제 투여력이 있어 상태 평가를 위해 시행한 흉부 CT를 시행하였고, 그 결과 좌하엽, 우하엽 폐 동맥가지의 폐동맥색전증 소견이 남아있었다. 경흉부 초음파에서 중심정맥도관 말단부에 혈전이 형성 발견되어 항응고제를 다시 투여하였다. 그러나 병발한 만성치주염 및 경부연조직염에 대한 치료 위해 항응고요법 중단 및 항생제투여 중 좌하엽 폐렴이 발생하였다. 5일 후(입원 15일째) 새로운 폐렴 병소 발견되었고 진균폐렴을 배제할 수 없어 경험적으로 amphotericin B deoxycholate (AMB) 1 mg/kg/day 투여를 시작하였다. AMB 투여 7일째(입원 22일째) 38.6°C의 발열이 다시 발생하였고 혈액배양을 시행하였다. 혈액은 중심정맥 도관과 말초정맥에서 한 쌍(1 set)에 10-12 mL씩, 두 쌍을 채취하였다. 중심정맥 카테터 및 말초정맥 혈액에서 각각 1회 효모가 분리되어 AMB 중단하고 caspofungin (초회 70 mg/d, 이후 유지 용량 50 mg/d) 투여 시작하였다. 당시 말초혈액검사서 백혈구는 10,130/mm<sup>3</sup> (호중구 82.0%), 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 78,000/mm<sup>3</sup>이었고 C-반응단백 15.09 mg/dL였다. 중심정맥도관을 제거하였는데 제거시 말단부 혈전은 관찰되지 않았으며 도관 말단부 배양검사에서도 분리된 균은 없었다. 혈액한천배지에서 확인된 효모는 Sabouraud dextrose 한천배지와 Fowell acetate 한천배지 등에서 추가 배양하였고, 항산균 염색에서 2개의 ascus가 보이는 등으로 *S. cerevisiae*로 확인되었다(Fig. 1). 투여 중이던 caspofungin의 *S. cerevisiae* 감수성 검사 결과가 부족하여 liposomal amphotericin B (3 mg/kg/d)로 변경하여 투여 시작하였다. Liposomal amphotericin B 투여 10일 뒤 시행한 혈액배양검사서 진균혈증 음전을 확인하였으며 6일 뒤 재시행한 혈액배양검사 결과 역시 음성이었다. 입원 15일째 이후 폐렴 병소는 호전되었고 첫 음전

확인 10일 뒤 예정되어있던 조혈모세포이식 시행하였다. 총 21일 간(음전 후 14일) liposomal amphotericin B 유지하였으며 이후 호중구감소증 회복시까지 예방적 항생제로 micafungin (50 mg/d) 투여하였다. 호중구감소 기간 동안 발열 등의 증상이 없었고, 생착이 확인된 후 감염의심 소견 보이지 않아 항균제 중단 후 퇴원하였으며 이식 후 2개월이 지난 현재까지 재발의 증거는 없다.

### 2. 증례 2

62세 여성이 다발골수종 및 동반된 척추형질세포종에 의한 척수압박으로 2달간의 고용량 스테로이드 요법 후 3차 Bortezomib-Dexamethasone 항암요법 위해 입원하였다. 항암요법 시작 4일째 고열과 동반된 혈압저하 보여 항암제 투여는 중단하였으며 경험적 항생제 투여 시작하였다(cefepime 4 g/d, isepamicin 400 mg/d, teicoplanin 부하용량 400 mg 12시간 간격으로 3회 투여 후 유지용량 400 mg/d). 중심정맥 및 말초 혈액배양 검사에서 모두 methicillin 내성, coagulase 음성 포도알균이 동정되었다. 2일 뒤 재시행한 혈액배양 검사서 포도알균은 음전되었으나 효모가 추가적으로 분리되어 AMB 1 mg/kg/d 투여 시작하였다(혈액배양은 증례 1과 같은 동정방법 및 배지를 이용하였다). 당시 말초혈액 검사서 백혈구 5,220/mm<sup>3</sup> (호중구 54.0%), 혈색소 9.7 g/dL, 혈소판 142,000/mm<sup>3</sup>이었으며 C-반응단백은 9.95 mg/dL이었다. 중심정맥도관 제거하였으며 중심정맥도관 말단부 배양검사서 자라는 균은 없었다. 추가 배양검사 결과 진균은 *S. cerevisiae*로 확인되었으며 배양양성시간차(differential time positivity) 17시간으로 진균혈증이 도관과 관련된 감염일 가능성 시사하였다. AMB투여 및 중심정맥도관 제거 3일 뒤 혈액배양 검사서 진균혈증 음전 확인되었으며 이후 2주간 1 mg/kg/d 용량으로 총 22일 (음전 확인 후 18일간) AMB유지하였다. 이후 항암치료 재시작하였으며 균혈증 및 감염 소견 없이 항암요법 진행 중이다.

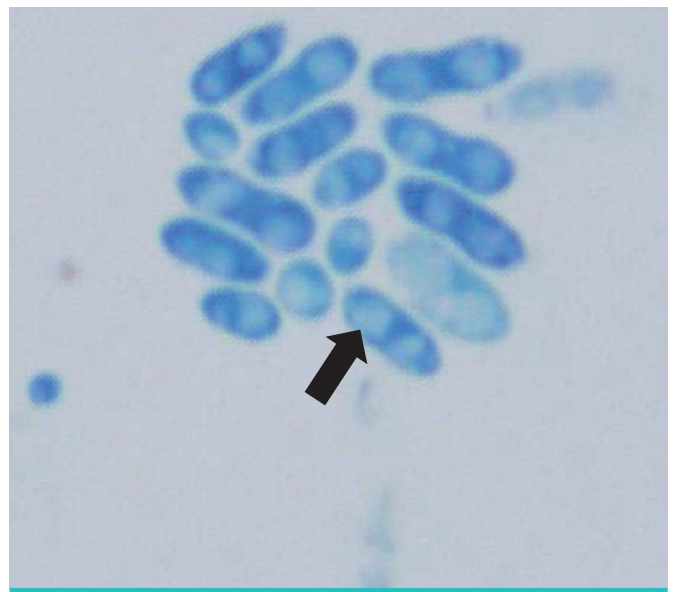


Figure 1. Roundish ascospores (black arrow, two per ascus) are demonstrated with acid-fast staining in Fowell acetate agar (x400) [12].

## 고찰

*S. cerevisiae*는 과거 비병원성 진균으로 알려져 왔으나 1980년 Eschete와 West 등이 진균혈증 증례를 처음 보고하였고 이후 1989년 Anaissie 등이 백혈병 환자에서 발생한 진균혈증 2예를 보고하면서 병원균으로서의 중요성을 인식하게 되었다[8].

국내에서 *S. cerevisiae* 침습감염은 면역저하 상태이거나 기저질환이 있는 환자에서 드물게 보고되고 있는데 문헌조사 결과 2012년 3월 현재까지 보고된 *S. cerevisiae* 감염은 6예이다[4, 7-10] (Table 1). 진균혈증이 4예[7, 8, 10]이며 생균제 복용과 관련 없는 진균혈증은 2예[7, 8]였고, 이중 혈액종양과 관련된 진균혈증은 1예[7]였다. 국내에서 보고된 *S. cerevisiae* 감염의 사례를 살펴보면 백혈병 환자의 감염증에 대한 연구에서 *S. cerevisiae* 패혈증으로 인한 사망이 보고된 바 있었고[7] 혈액에서 배양된 진균과 균종에 따른 선행인자에 대한 연구를 통해 전신홍반루프스 환자에서 스테로이드 투여와 동반되어 발생한 진균혈증이 보고된 바 있다[8]. 이외에 두 차례의 면역억제 치료 후 호전 없어 간헐적으로 수혈만 받아오던 재생불량성빈혈 환자에서 급성신우신염 치료 중 병발한 *S. cerevisiae*에 의한 요로감염이 보고된 예가 있으며 증례의 환자는 감염증 악화로 사망하였다[9]. 또한 간질성 폐질환으로 스테로이드를 장기간 복용한 환자에서 *Saccharomyces*종에 의한 피부감염이 보고되기도 하였다[4].

*S. cerevisiae*에 의한 침습감염은 생균제 복용과 관련있다고 알려져 있다. 생균제는 인류가 오랫동안 섭취해 온 발효음식에 포함되어 있는 비교적 안전한 미생물로 구성되어있으며 경구 투여시 장 내 정착하여 빠르게 집락 형성을 이루어 숙주의 장내 정상 세균총 유지에 도움을 주고 건강에 유익한 효과를 나타낼 수 있으나[11] 면역저하 환자 등에서 사용할 경우 드물게 장 점막장벽을 침입한 후 혈행 전파를 통한 전신감염을 유발하는 것으로 알려져 있어 *S. cerevisiae* 감염의 위험인자로 꼽히고 있다[12]. 환자의 주변에서 생균제 포장(packet)을 개봉할 경우 투약자 손과 주변물품, 피부와 주변의 공기에서 발생한 해당 균주의 집락이 중심정맥도관 등 도관삽입 부위를 통해 원내감염을 일으키는 기전이 알려져 있다[10, 12]. 최근 국내에서도 *S. boulardii* 생균제 치료 후 미숙아에서 발생한 *S. cerevisiae* 진균혈증 2예가 보고되었다[10]. 그밖에 광범위항생제, 면역억제제 그리고 스테로이드 등을 사용하였

을 때 정상 상주균총이 변하여 진균 증식이 일어날 수 있고 혈관내 도관과 도뇨관 삽입의 경우 정상피부, 혈관내피, 점막상피세포층에 손상을 일으키게 되어 그 부위에 진균 증식이 일어나고 진균혈증으로 진행하게 되어 위험인자로 꼽히고 있다[13]. 본 증례들은 각각 혈액종양으로 조혈모세포이식이 예정된 환자와 항암치료중인 환자로 환자로 모두 호중구수는 정상 범위였고 입원 중 발생한 폐렴과 포도알균 균혈증으로 2종류 이상의 항균제 치료 중 *S. cerevisiae*에 의한 균혈증이 발생하였다. 두 증례 환자에서 모두 생균제, 발효 식품과의 관련성은 없었으며 평소 면역억제제나 스테로이드는 복용하고 있지 않았다. 두 환자 모두 입원 전부터 중심정맥도관이 설치되어있는 상태였으며 첫 번째 사례에서는 말초정맥과 중심정맥 혈액배양에서 *S. cerevisiae*가 동정되었고 다른 장기 침범이 확인되지 않은 일차성 균혈증으로 판단되며 배양양성시간차는 음성으로 균혈증의 유발원인이 명확치 않았다. 두 번째 사례에서는 말초정맥과 중심정맥 혈액배양 모두에서 균혈증이 확인되었으며 제거한 중심정맥도관의 말단부 배양 검사에서는 배양음성이었으나 배양양성시간차 양성으로 중심정맥도관을 통한 감염을 시사하였다. AMB와 liposomal amphotericin B 투여하면서 혈액배양 검사에서 음전되었고 음전 확인 후 2주 이상 항진균제 치료를 유지하였다. 혈액종양 환자에서 발생한 생균제 복용과 관련없는 *S. cerevisiae* 진균혈증으로 성공적으로 치료한 첫 국내 사례로서 각각 1차성 진균혈증 및 카테터관련 진균혈증이며 AMB, liposomal amphotericin으로 치료하였고, 치료 후 예정된 조혈모세포이식과 항암치료를 성공적으로 시행하였다는 점에서 의의를 가질 수 있겠다.

*S. cerevisiae* 균혈증 치료는 사례가 적어 항진균제 선택에 어려움이 있을 수 있다. *S. cerevisiae*의 항진균제 감수성 대해서는 연구 자료가 많지 않으나 AMB와 voriconazole이 감수성을 보이며 fluconazole 감수성은 연구에 따라 다양하게 나타난다[6]. 최근 암환자에서 발생한 진균혈증에 대한 연구에서 혈액에서 배양된 *S. cerevisiae*의 항진균제 감수성을 검사하였는데 8예 모두에서 AMB, voriconazole, caspofungin, posaconazole에는 감수성을 보였으며 fluconazole, itraconazole에는 각각 2예(25%), 1예(13%)에서 내성이었다[14]. 이는 칸디다증 및 칸디다 효모균 중 *Rhodotorula*, *Trichosporon* 등과도 항진균제 감수성이 다를 수 있어 주의할 필요로 한다.

최근 침습성 진균감염은 중요한 의료관련 감염 중의 하나로 떠오르

Table 1. Characteristics of *S. cerevisiae* Infections Reported in South Korea

Case	Reported numbers of patient	Characteristics						
		Neutropenia	Anti-cancer chemotherapy	Previous use of intravenous antibiotics	Surgery	Central vein catheter	Concurrent Bacteremia	History of probiotics intake
Ref [4]	1	No	No	No	No	No	No	No
Ref [7]	1	Yes	No	No	No	No	No	No
Ref [8]	1	No	No	No	No	No	No	No
Ref [9]	1	Yes	No	Yes	No	No	No	No
Ref [10]	2	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes
		No	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Present case	2	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No
		No	No	Yes	No	Yes	Yes	No
Total No. (%)	8 (100%)	2 (25%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	0 (0%)	4 (50%)	1 (12.5%)	2 (25%)



고 있으며 발생률이 증가하고 있는데 진균 배양 및 검출체계의 개선, 암 병동 및 외과중환자실의 증가 등과 함께 광범위 항균제의 사용, 빈번한 도관삽입, 면역억제제의 사용 증가와 경정맥 영양공급의 증가가 원인으로 알려져 있다[13]. 그 중 효모에 의한 진균혈증은 칸디다가 가장 많은 부분을 차지하나 진균 감염의 발생률이 증가하면서 칸디다종이 아닌 진균에 의한 진균혈증의 발생도 증가하고 있다. 최근 암 환자에서 발생한 효모에 의한 진균혈증 연구에서 혈액에서 효모가 동정된 경우 칸디다종이 최종적으로 확인된 경우가 96.9%를 차지하였으며 비칸디다 진균감염 중에서는 1/3 정도가 혈액종양과 관련을 보였고, 대다수에서 생균제나 도관삽입과 관련 있었으며 빈도는 *Rhodotorula*, *Trichosporon*에 이어 *Saccharomyces*가 세 번째로 많았다[14]. 국내에서는 보고된 바가 적으나 본 증례와 같이 *S. cerevisiae* 균혈증이 확인되었고 적절한 항진균제 선택으로 치료하였다. 따라서 혈액배양 검사에서 효모가 동정된다고 연락이 올 경우, 최종 동정결과가 칸디다종으로 확인될 가능성을 가장 먼저 고려해야 하나 특히 혈액종양 환자에서 *Saccharomyces* 등 비칸디다종에 의한 진균혈증의 가능성도 염두에 두어야 하고, 집락의 색깔, 그람 염색 등을 통해 초기에 구분하는 노력이 필요하겠다. 또한 환자의 임상경과나 추가 배양검사 결과에 따라 항진균제의 선택을 다시 고려해야 할 것으로 생각한다.

## References

- Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, Rincón C, Hortal J, Peláez T. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005;40:1625-34.
- Riquelme AJ, Calvo MA, Guzmán AM, Depix MS, García P, Pérez C, Arrese M, Labarca JA. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:41-3.
- Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005;41:1559-68.
- Lee HK, Whang KW, Jin SY, Kim YK. A case of opportunistic skin infection with *saccharomyces*. *Ann Dermatol* 1997;9:41-5.
- Stefanatou E, Kompoti M, Paridou A, Koutsodimitropoulos I, Giannopoulou P, Markou N, Kalofonou M, Trika-Graphakos E, Tsidemiadou F. Probiotic sepsis due to *Saccharomyces fungaemia* in a critically ill burn patient. *Mycoses* 2011; 54:e643-6.
- Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis* 2011;11:142-51.
- Lee JH, Kim KH, Seol IJ, Lee HJ, Lee H, Park CM. A clinical and laboratory study on infection in childhood leukemia. *J Korean Pediatr Soc* 1986;29:1-11.
- Lee MA, Hong KS. Relation between the predisposing factors and fungal species in the patients with fungemia. *Ewha Med J* 1995;18:505-11.
- Kim CH, Lee JH, Lee JC, Kang JH, Kowak SH, Bae GB, Kim HS, Kim JS, Jo DY, Kim SY. A case of urinary tract infection caused by *saccharomyces cerevisiae* in the course of broad-spectrum antibiotics treatment against acute pyelonephritis which occurred in the patient with severe aplastic anemia. *Chungnam Med J* 1999;26:123-30.
- Kim CS. *Saccharomyces cerevisiae* sepsis after treatment of *saccharomyces boulardii* probiotics in premature infants. *Korean J Perinatol* 2011;22:52-6.
- Herbrecht R, Nivoix Y. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an adverse effect of *Saccharomyces boulardii* probiotic administration. *Clin Infect Dis* 2005;40:1635-7.
- Larone DH. Medically important fungi: A Guide to Identification. 5th ed. Washington DC: ASM Press; 2011:140-4.
- Ko KS, Seo HJ. Clinical Evaluation of Nosocomial Fungemia. *Korean J Med* 1993;44:620-6.
- Chitasombat MN, Kofteridis DP, Jiang Y, Tarrand J, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Rare opportunistic (non-Candida, non-Cryptococcus) yeast bloodstream infections in patients with cancer. *J Infect* 2012;64:68-75.