대 한 의 진 균 학 회 지 제 2 권 제 1 호 1997
Kor J Med Mycol Vol 2, No 1, p.71~76, 1997

■ 증례 보고 ■

당뇨병 및 간경변증 환자에서 발생한 *Fusarium verticillioides*에 의한 피부 감염 1예

전주예수병원 피부과 · 내과*, 전북대학교 의과대학 피부과학교실**

이석종 · 전영민 · 원지연 · 송은섭 · 최용우* · 김한욱**

=Abstract=

Cutaneous Infection Caused by *Fusarium verticillioides* in a Patient with Diabetes Mellitus and Liver Cirrhosis

Seok-Jong Lee, Young Min Jeon, Jee Youn Won, Eun-Sup Song, Young Woo Choi* and Han Uk Kim**

Department of Dermatology and Internal Medicine, Presbyterian Medical Center and Department of Dermatology, Chonbuk National University Medical School**, Chonju, Korea*

Fusarium species, which are common soil saprophytes, have been implicated as a pathogen causing a variety of opportunistic infections such as keratitis, onychomycosis, burn wound infection or disseminated systemic infections in immunocompromised hosts.

We report a case of cutaneous infection caused by *F. verticillioides* in a 59-year-old man, with a long history of diabetes mellitus and alcoholic liver cirrhosis. He presented with a few papules and fluctuant cutaneous nodules on both forearms traumatized by woodstick 4 months ago. The diagnosis of *F. verticillioides* infection was established by histopathologic examination and findings of tissue cultures.

Key Words: *Fusarium verticillioides*, Cutaneous infection, Diabetes mellitus, Alcoholic liver cirrhosis

서 론

Fusarium 균속은 전세계적으로 분포하는 토양 부패균으로 주로 식물에 대해 병원균으로 작용하며 인체에는 드물게 각막염, 조갑진균증[1]이나 화상부위 감염[2] 등의 기회 감염을 유발하므로 피부과 의사에게는 단순한 피부의 오염균 정도로만 알려져 왔다[3]. 그러나 최근 들어 면역억제제와 광범위 항생제의 잦은 사용으로 인해 피부의 감염례가 증가하며, 특히 심부조직의 감염이나 전신성 감염이 증가하는 추세이다[4,5,6].

국내에서 *Fusarium* 균속에 의한 각결막염이나 복막염은 수 례 보고되어 있으나[7,8] 순수한 피부의 감염 보고례는 드문 실정이다[9].

저자들은 오랜기간 당뇨병과 간경변증을 가진 59세 남자가 4개월전 나뭇가지에 찔린 뒤 상처부위에 발생한 *Fusarium (F.) verticillioides*에 의한 피부 감염 1예를 경험하고, 오랜 기간의 만성질환으로 인해 진균 감염을 포함한 여러 감염에 대한 저항력이 저하되었을 것으로 추측되는 환자에서 발생한 *F. verticillioides*에 의한 전형적인 기회감염 사례로 생각되어 진균학적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

†별책 요청 저자: 이석종, 560-750 전라북도 전주시 사서함 77호 전주예수병원 피부과

증 례

환 자: 박 O O, 59세, 남자

초진일: 1996년 6월 3일

주 소: 양측 전완부에 발생한, 농을 배출하는 무증상의 구진과 피하 결절

현병력: 환자는 당뇨병과 알콜성 간경변증으로 간헐적인 약물치료를 하고 있던 중 입원 7일 전부터 시작된 사지의 부종과 두통, 호흡곤란을 주소로 내원하여 신장기능부전 및 만성폐색성 폐질환의 의진하에 입원하였다. 양측 전완부에 입원 4개월전 나뭇가지에 찔린 뒤 발생하여 지속적으로 커지는 소수의 구진과 피하 결절 및 양측 수족부와 전완부의 인설성 홍반으로 입원 4일 후 피부과에 의뢰되었다.

과거력: 15년전 진단된 알콜성 간경변증으로 이후 간헐적인 치료를 받았으며 4년전 양측 대퇴골두의 무혈성괴사로 고관절전치환술을 시행하였고 3년전 식도 정맥류 출혈이 발생하여 입원치료하였다. 3년전 공막염 (scleritis)로 안과에서 1년여동안 프레드니솔론 (10~30 mg/day)을 복용 후 중단하였고, 비슷한 시기에 당뇨병으로 진단되어 현재까지 계속 경구용 혈당강하제와 인슐린 주사로 최근까지 불규칙하게 치료하였으며 1년전 당뇨병성 망막증이 발생하여 관찰중이었다.

가족력: 특기사항없음

이학적 검사: 입원당시 환자는 만성적으로 허약한 상태를 보이며 가벼운 빈혈과 황달소견을 보였다. 흉부는 대칭적으로 확장되었고 전흉부에는 피부 모세혈관확장증이 관찰되었으며 천명 (wheezing)과 경한 폐수포음 (rale)이 청진되었다. 복부검사상 복부는 팽창되어 보였으나 복수의 소견은 없었으며 장음 (bowel sound)이 증가되었고 사지는 심한 함요부종 (pitting edema)을 보였다.

피부 소견: 양측 전완부에 광범위한 인설성 홍반성 판이 보였으며 홍반성 판내에는 지름 0.5~1 cm의 구진과 파동성 피하 결절이 소수 관찰되었고 입원 후 수 일이 경과된 때부터 농 (pus)이 배출되기도 하였다 (Fig. 1).

검사 소견: 입원 당시 실시한 일반혈액검사에서 백혈구증가증 (14,100/mm^3)과 경한 호중구증가증 (80.3%), 빈혈 (9.2 g/dl)과 혈색소치의 감소 (26.5%)를 보였고 소변검사상 알부민 (1+), 잠혈 (2+), 백혈구 (2+)가 검출되었다. 간, 신장 기능검사 결과 빌리루빈 (총, 직접) 증가 (1.9 mg/dl, 1.2 mg/dl), 혈중 알부민 감소 (2.8 g/dl)를 보였으며 혈중 뇨질소와 크레아티닌이 증가 (22 mg/dl, 2.1 mg/dl)하였다. 혈당검사 결과 당뇨병에 합당하는 소견을 보였고 흉부와 복부 X-선 검사에서 폐울혈과 늑막삼출 및 복수를 의심할 소견을 보였으며 간 초음파검사와 간 주사검사에서 간경화와 비장종대가 관찰되었다. 입원 5일째 실시한 소변 배양검사에서 *Candida albicans* (>100,000 CFUS/ml)가 검출되었으며 입원 7일째부터 3일 연속 실시한 혈액의 세균 배양검사 및 결핵균 배양검사에서 음성소견을 보였다.

진균학적 소견: 전완부의 피하 결절에서 조직검사와 동시에 실시한 두 번의 진균 배양검사 (실온, Sabouraud's dextrose agar 사면배지) 모두에서 4일 후 회백색의 솜털같은 균사가 있는 집락이 형성되었으며 (Fig. 2) 배지의 뒷면은 황색을 띠었다. 균의 동정을 위하여 potato dextrose agar (PDA) 평판배지에 계대배양 후 같은 양상의 집락을 보였으며 집락의 일부를 직접 채취하여 lactophenol cotton blue (LCB) 염색 후 관찰하여 특징적인 낫모양의 대분생자를 많이 관찰하였고, 슬라이드배양 (LCB 염색)에서는 대분생자가 소수 관찰되었고 하나의 개구부를 가지는 분생자병 즉 monophialides로 부터 발생하여 연쇄상으로 연결된 특징적인 소분생자가 많이 발견되어 *F. verticillioides*로 동정하였다 (Fig. 3).

병리조직학적 소견: 우측 전완부의 피하 결절에서 두 번 실시한 조직의 H & E 염색 결과 진피와 피하지방층에 농양이 산재되어 보였으며 그 주위로 육아종성 변화를 관찰하였다 (Fig. 4). PAS 염색상 격벽이 있는 균사가 관찰되었고 크기가 다양한 포자양 구조가 많이 보였으나 (Fig. 5) 포자로 추정되는 구조의 직경이 너무 크고 일정하지 않는 점 등으로 미루어 균사의 절단면으로 판단하였다.

치료 및 경과: 환자의 당뇨병 등 선행질환과 신장기능부전 등에 대한 대증적 치료를 받던 중 양측 전완부의 피하결절이 *Fusarium* 균속에 의한 피부 감염으로 진단되어 Amphotericin B 치료를 권유하였으나 더욱 악화된 신장기능으로 실시하지 못하였다. 이후 환자가 의식이 혼탁해지고 부종과 발열이 심해지는 등 전신상태가 악화되었고 패혈증을 의심되는 소견도 발생되었으며 입원 23일째 자진퇴원하여 사망하였다. 피하 결

Fig. 1. Several fluctuant subcutaneous nodules within scaly erythematous patches on ventral aspect of left forearm.

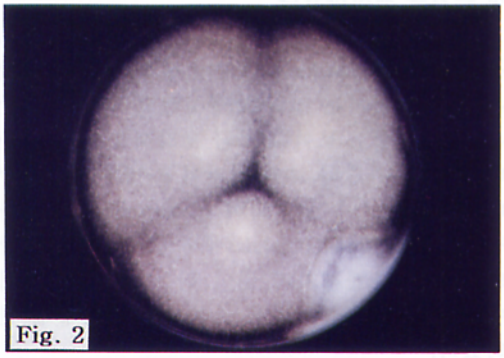

Fig. 2. Rapidly-growing colony showing white-gray floccose aerial mycelium on potato dextrose agar medium at room temperature after 7 days.

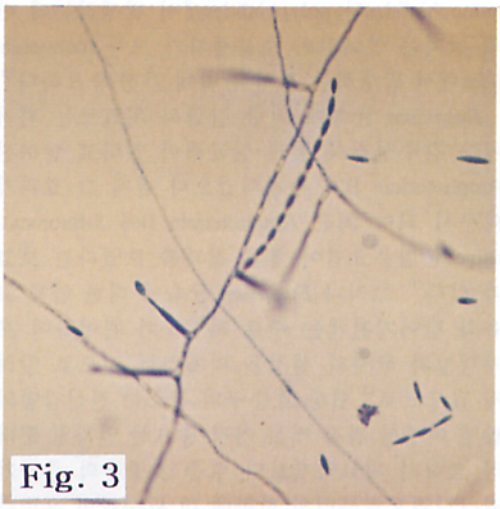

Fig. 3. Microconidia in chain on a conidiophore, strictly monophialidic, arising from hyphae: 7-day-old culture on potato dextrose agar at room temperature (Lactophenol cotton blue stain, ×400).

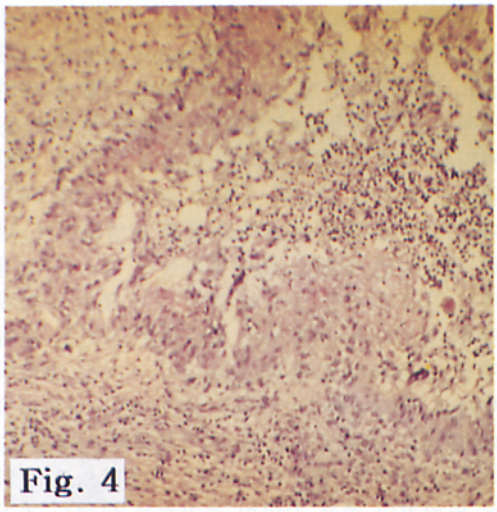

Fig. 4. Mixed granuloma showing abscess surrounded by granulomatous infiltrate (H & E stain, ×200).

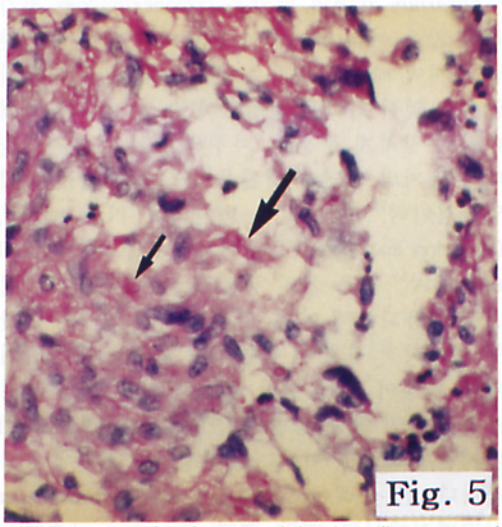

Fig. 5. Angulated septated hyphae (large arrow) and spore-like fungal elements (small arrow) around abscess (PAS stain, ×400).

절은 적절한 치료가 없었음에도 불구하고 퇴원 당시까지 악화되지 않고 거의 같은 상태로 유지되었다.

고 찰

Fusarium 균속은 Deuteromycetes강, Moniliales 목에 속하고 학자에 따라 약간의 차이는 있지만 대개 현재 약 200여종이 현재 알려져 있으며 이 중 *F. verticillioides* (과거 *F. moniliforme*라 불림),

F. solani, F. oxysporum 등이 주로 인체의 감염을 일으킨다[4]. 이 균속은 전세계적으로 토양의 부패균으로 광범위하게 존재하며 주로 식물에 대한 병원균으로 작용하여 식물의 뿌리나 줄기 또는 과일의 부패를 일으킨다[10]. 인체의 감염은 일반적으로 드문데 외상이나 화상 등으로 인해 피부가 손상받은 경우 손상부를 통해 감염되거나, 다른 전신적인 질환으로 면역기능이 감소된 상황에서 감염되어 본 증례와 같이 구진 또는 피하결절을 형성하거나 괴사를 동반하는 홍반성 반과 구진, 농포괴사성 홍반성 판이나 괴사성 궤양의 형태로 나타난다[11]. 그러나 최근 들어 장기이식의 증가로 스테로이드 등 면역억제제 사용이 증가하고 광범위 항생제가 잦게 사용됨으로 인하여 일반적인 피부 감염이 증가하는 외에도 과거에는 거의 볼 수 없었던 심부조직의 감염이나 전신감염의 예가 급격히 증가하는 추세이다[4,5,6].

Fusarium 균속의 배양은 cycloheximide를 첨가하지 않은 여러 배지에서 가능하여 일반적인 진균 배지에 배양할 경우 처음에는 흰 솜털 모양의 균사로 덮힌 집락을 형성하여 수 일 이내에 종에 따라 다양하게 분홍색, 자주색 또는 오렌지색을 띠며 배지의 뒷면은 색깔을 나타내지 않는 것이 일반적이다[12]. 일반적인 배지외에 PDA 배지[13], Carnation leaf agar (CLA) 배지[14], KCl 배지[15], Soil agar 배지[16] 등은 균의 동정과 같은 특별한 목적으로 사용되는데 이 중 PDA 배지는 집락의 색깔 등 형태학적 관찰에 우수하나 포자의 형성이 미미한 단점이 있는 반면 CLA 배지는 포자 특히 소분생자의 형성 방법의 관찰에 유용하고, KCl 배지는 연쇄상을 이루는 소분생자의 관찰에 효과적이다. 본 증례에서는 Sabouraud's dextrose agar 사면배지에서의 배양 결과 *Fusarium* 균속임을 확인한 후 PDA 배지와 cornmeal agar 배지 배양을 실시하여 *F. verticillioides* 임을 확인하였다. 배양시 온도는 일반적으로 25°C가 좋다고 알려져 있으며 37°C에서의 배양 가능 여부는 전신 감염의 원인균으로서의 가능성을 예측하는데 도움이 된다고 하였으나[3] 본 증례에서는 25°C에서만 배양을 실시하였다. 슬라이드 배양 후 균태의 현미경 관찰을 위해 가검물을 처리할 때 일반적으로 사용하는 LCB보다 증류수를 사용하는 것이 좋은데 LCB를 사용할 경우 구조들이 변형되어 잘못 판단할 수 있기 때문이라고 한다[17].

Fusarium 균속의 배양이 쉬운 것과는 달리 균종의 동정은 집락의 형태 변화가 빨라 종의 감별이 쉽지 않다[4]. 균종의 동정상 중요한 특징으로는 첫째 여러 분생자의 특징이 가장 중요한데 대분생자의 모양, 소분생자의 유무와 그 모양과 형성방법, 소분생자를 형성하는 세포 (microconidiophore)의 특성과 후막포자의 유무 등을 들 수 있다. 그밖에 25°C 암실에서 4일간 PDA 배지나 Potato sucrose agar (PSA) 배지에서 배양하였을 때 성장한 집락의 크기와 PDA 배지나 PSA 배지에서 광선에 노출된 상태로 10~14일간 배양하였을 때 나타내는 집락의 색깔도 균의 동정에 절대적 기준은 아니지만 도움이 되는 소견이며[10,13] 이를 바탕으로 여러 연구자들[6,17]은 *Fusarium*의 동정 근거를 제시하였다.

이러한 *Fusarium* 균속의 동정 기준을 바탕으로 볼때 *F. verticillioides*는 배양시 빨리 자라 솜털같은 균사를 가지는 집락을 형성하고 집락의 색깔은 흰색을 주로 보이나 가끔 보라색을 띠기도 한다. 집락을 관찰해 보면 격막이 3~5개인 방추상 대분생자가 소수 발견되며 *F. verticillioides*의 가장 큰 특징인 monophialides에서 발생하는 연쇄상의 방추상 소분생자가 많이 관찰되며[18] 본 증례에서도 특징적인 연쇄상 소분생자가 다수 발견되었다.

이런 특징을 가지는 *F. verticillioides*와 가장 감별진단이 어려운 종으로 *Fusarium proliferatum*이 있는데 후자는 연쇄상으로 연결된 소분생자가 monophialides와 polyphialides에서 발생하는데 반해 전자는 연쇄상의 소분생자가 모두 monophialides에서 발생하는 점이 감별에 가장 중요하다[18].

Fusarium 균속에 의한 감염의 치료로는 과거에는 감수성검사 결과 살균력이 있다고 알려진 Amphotericin B가 추천되었으나 실제 그 효과가 의문시 되며 최근 Amphotericin B와 5-fluorocytosine의 병용요법이 좋은 결과를 보였다는 보고가 있다[19]. 그러나 *Fusarium* 균속에 대한 인체 고유의 방어기전에는 주로 과립구가 관여하여 포자형성과 균사의 성장을 억제하는 것으로 알려져 있으므로[13] 혈중 호중구의 감소는 전신감염의 발생 여부를 결정 짓는 가장 중요한 인자일 뿐더러 오히려 치료약제보다 혈중 호중구의 증가가 전신감염으로부터의 회복에 더 필수적인 요소라고 한다[20,21]. 따라서 *Fusarium* 균속에 의한 감염의 치료에는 선행질환의 치료와 호중구 감소증으로 부터의 회복이 가장 중요하다고 한다[3].

상기 환자는 각각 3년, 15년전에 진단되어 치료하고 있던 당뇨병과 알콜성 간경변증 및 장기간의 부신피질호르몬제의 사용 등으로 인하여 진균감염에 대한 면역능의 감소에 의해 *Fusarium* 균속의 감염이 쉽게 이루어졌을 것으로 예상할 수 있으며 당뇨병으로 인해 호중구의 기능 이상이 초래되거나[22] 음주 자체로 인해 골수가 억제되어 혈중 호중구가 감소하거나[23] 알콜성 간경변증으로 간의 망상내피계의 기능 약화로 진균에 대한 억제효과가 감소된 것[24] 등이 그 요소가 될 것으로 추정할 수 있겠다.

그러나 위의 환자에서 호중구 감소증은 관찰할 수 없었으며 호중구 기능이상과 망상내피계의 기능저하에 대한 검사와 혈액의 진균 배양검사는 실시하지 못했다.

Fusarium 균속에 의한 피부 감염의 예는 국내 피부과 문헌상 매우 드물지만 향후 만성 질환자, 장기 입원 환자 및 장기간 부신피질호르몬제를 사용하는 환자에서 감염성 피하 결절의 소견을 보일 경우 기회 감염균 특히 기회 감염성 진균에 의한 피부 감염도 고려해야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. DiSalvo AF, Fickling AM. A case of non-dermatophytic toe onychomycosis caused by *Fusarium oxysporum*. Arch Dermatol 1980; 116: 699-700
2. Wheeler MS, McGinnis MR, Schell WA, Walker DH. *Fusarium* infection in burned patients. Am J Clin Pathol 1981; 75: 304-311
3. Freidank H. Hypohypomycoses due to *Fusarium* spp.-Two case reports and review of the literature. Mycoses 1995; 38: 69-74
4. Veglia KS, Marks VJ. *Fusarium* as a pathogen. A case report of *Fusarium* sepsis and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 260-263
5. Benjamin RP, Callaway JL, Conant NF. Facial granuloma associated with *Fusarium* infection. Arch Dermatol 1970; 101: 598-600
6. Young NA, Kwon-Chung KJ, Kubota TT, Jennings AE, Fisher RI. Disseminated infection by *Fusarium moniliforme* during treatment for malignant lymphoma. J Clin Microbiol 1978; 7(6): 589-594
7. 김영희, 김미향. *Fusarium* species에 의한 각막염 1예. 대한임상병리학회지 1993; 13(3): 473-477
8. 이태관, 양성욱, 최수영 등. 지속성 외래 복막투석 환자에서 복합균 복막염과 병발한 *Fusarium* species 복막염 1예. 예수병원 학술지 1996; 17: 7-12
9. Choi SW, Houh D, Byun DG, et al. A case of chronic granulomatous infection of *Fusarium soalni*. Kor J Dermatol 1984; 22(2): 236-240
10. Ellis DH. Clincal Mycology. The human opportunistic mycoses. New York: Pfizer, 1994: 97-98
11. Sugar AM, Rinaldi MG. Deep mycoses. In: Moschella SL, Hurley HJ. Dermatology, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 937
12. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Infections due to miscellaneous molds. Hyalohyphomycosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992: 745-747
13. Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biololby, and clinical aspects of *Fusarium* species. Clin Microbiol Rev 1994; 7(4): 479-504
14. Fisher NL, Burgess LW, Toussoun TA, Nelson PE. Carnation leaves as a substrate and r preserving *Fusarium* species. Phytopathology 1982; 72: 151-153. Cited from Ref. 11.
15. Fisher NL, Marasas WFO, Toussoun TA. Taxonomic importance of microconidial chains in *Fusarium* section *Liseola* and effects of water potential on their formation. Mycologia 1983; 75: 693-698
16. Klotz LV, Nelson PE, Toussoun TA. A medium for enhancement of chlamydospore formation in *Fusarium* species. Mycologia 1988; 80: 108-109
17. Guarro J, Gene J. *Fusarium* infections. Criteria for the identification of the responsible species. Mycoses 1992; 35: 109-114
18. Hoog GS, Guarro J. Atlas of clinical fungi. Baarn and delft, Reus: Centraalbureau voor Schimmelcultures, Universitat Rovira i Virgili. 1995: 530-531, 536-537

19. Merz WG, Karp JE, Hoagland M, et al. Diagnosis and successful treatment of Fusariosis in the compromised host. J Infect Dis 1988; 158(5): 1046-1055
20. Martino P, Gastaldi R, Raccah R, Girmenia C. Clinical pattern of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. J Infect 1994; 28 (suppl 1): 7-15
21. Gamis AS, Gudnason T, Giebink GS, Ramsay NKC. Disseminated infection with *Fusarium* in recipients of bone marrow transplants. Rev Infect Dis 1991; 13: 1077-1088
22. Foster DW. Diabetes melitus. In: Isselbacher KJ, Martin JB, Braunwald E, eds. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 1997
23. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Alcohol-related liver disease and corrhosis. In: Isselbacher KJ, Martin JB, Braunwald E, eds. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 1484
24. Masur H, Fauci AS. Infections in patients with inflammatory and immunologic defects. In: Isselbacher KJ, Martin JB, Braunwald E, eds. Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 495