대한의진균학회 제3차 심포지움 진행계획표

시 간		내 용
12 : 30 ~ 13 : 00		등록 및 슬라이드 접수
13 : 00 ~ 13 : 10		개회사
13 : 10 ~ 13 : 30	SP1	류지소 교수 (울산의대)
13 : 30 ~ 13 : 50	SP2	신종희 교수 (전남의대)
13 : 50 ~ 14 : 10	SP3	김준명 교수 (연세의대)
14 : 10 ~ 14 : 30	SP4	김미란 교수 (한림의대)
14 : 30 ~ 15 : 20	SL1	P. Kullavanijaya (Thailand)
15 : 20 ~ 15 : 40		Coffee break
15 : 40 ~ 16 : 30	SL2	T. Matsumoto (Japan)
16 : 30 ~ 17 : 20	IL1	S. Schey (UK)
17 : 20 ~ 17 : 40		Coffee break
17 : 40 ~ 18 : 00	SP5	신완식 교수 (가톨릭의대)
18 : 00 ~ 18 : 20	SP6	정희진 교수 (고려의대)
18 : 20 ~ 18 : 40	SP7	안규중 교수 (건국의대)
18 : 40 ~ 19 : 00	FC1	노병인 교수 (중앙의대)
19 : 00 ~ 19 : 10		폐회사
19 : 10 ~ 20 : 00		간친회

대한의진균학회 제3차 심포지움 연제 순서

◘ 특별 강연 SL1 : 14 : 30 ~ 15 : 20

제　목 : Mycoses in HIV Infection

연　자 : Preya Kullivanijaya, M.D., Ph.D. (Institute of Dermatology, Bangkok, Thailand)

좌　장 : 김정원 교수 (가톨릭의대)

◘ 특별 강연 SL2 : 15 : 40 ~ 16 : 30

제　목 : *Wangiella dermatitidis* Infections

연　자 : Tadahiko Matsumoto, M.D., D.M.Sc. (Department of Dermatology, Toshiba Hospital, Tokyo, Japan)

좌　장 : 노병인 교수 (중앙의대)

◘ 초청강연 IL1 : 16 : 30 ~ 17 : 20

제　목 : Current perspectives in Antifungal Prophylaxis

연　자 : Steve Schey, FRACP, MRCPath, FRCP (Guys, Kings and St. Thomas' School of Medicine, London, U.K.)

좌　장 : 류지소 교수 (울산의대)

◘ 연제 발표

◈ 심포지움 (SP1 - SP2) : 13 : 10 ~ 13 : 50

좌　장 : 최강원 교수 (서울의대)

SP1.　진균의 기회감염 ································· 류지소 (울산의대 내과)

SP2.　항진균제 감수성 ································· 신종희 (전남의대 임상병리과)

◈ 심포지움 (SP3 - SP4) : 13 : 50 ~ 14 : 30

좌　장 : 홍천수 교수 (연세의대)

SP3.　전신성 칸디다증 ································· 김준명 (연세의대 내과)

SP4.　Cryptococcus 기회 감염 ································· 김미란 (한림의대 소아과)

◈ 심포지움 (SP5 - SP6) : 17 : 40 ~ 18 : 20

좌　장 : 김유영 교수 (서울의대)

SP5.　침습성 아스페루길루스증 ································· 신완식 (가톨릭의대 내과)

SP6.　Mucormycosis를 비롯한 기타 기회 진균 감염증 ··············· 정희진 (고려의대 내과)

◈ 심포지움 (**SP7 - FC1) : 18 : 20 ~ 19 : 00**

좌 장 : 전재복 교수 (경북의대)

SP7. 기회감염 유발 진균에 의한 피하 진균 감염증 ………… 안규중 (건국의대 피부과)

FC1. 피부 진균 질환의 가족 내 유병율에 대한 역학조사

……………………………………………… 노병인 · 정성배 (중앙의대 피부과 · (주)한국 얀센)

Mycoses in HIV Infection

Preya Kullavanijaya, M.D., Ph.D.

Institute of Dermatology, Bangkok, Thailand

The human immunodeficiency virus had begun its global spread, largely unnoticed, throughout several continents even before its discovery in 1983. It has become pandemic over the last decade posing threats to every specialties. Various diseases, rare or common, have manifested these immunocompromised patients with severe and atypical clinical presentation uncommonly seen in the past.

Infectious and non-infectious dermatoses have astounded dermatologists with the increase in incidence and extraordinary manifestations. Management of bacterial, viral and fungal infections are great challenge in terms of diagnosis and effective treatment among HIV-infected patients. Onychomycosis and superficial dermatophytosis can occur in a wide-spread pattern. Recurrent fungal infection, such as recurrent oral candidiasis, is a frequent problem signifying deterioration of the immune status. Cryptococcosis is another common opportunistic fungal infection and cause of death although histoplasmosis is less common. Penicillosis, previously a rare disease caused by a dimophic fungus *Penicillium marneffei* has now been included in AIDS-defining criteria among patients living in or visited the endemic area of southern China and Southeast Asia with more than 1,000 cases diagnosed in northern Thailand just in the last decade. Clinical suspicion and prompt mannagement are essential for this fatal but treatable disease.

◐ Curriculum Vitae ◑

Name:	Preya Kullavanijaya, M.D., D.Sc. Med., F.R.C.P.(Thailand), NDC
Present Position:	Director, Institute of Dermatology, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand Since 1987
Date of Birth:	March 27, 1942

Education:

1966	- M.D., Siriraj: Faculty of Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand
1971	- Diploma in Dermatology, Institute of Dermatology, St. John's Hospital for Diseases of the Skin, London, U.K.
1978	- Research Fellow at Contact Clinic, St. John's Hospital for Diseases of the Skin, London, U.K.
1984	- Diploma Thai Medical Board of Dermatology

1985	- **Fellow of the Royal College of Physician (FRCP) Thailand**
1995	- **Degree at National Defence College, Thailand**
1995	- **Honorary Doctorate Degree in Medical Science, Mahidol University, Thailand**

Appointment:

1972	- Senior House Officer, Institute of Dermatology, St. John's Hospital for Diseases of the Skin, London, U.K.
1973 ~ present	- Medical Staff, Assistant Director, Director Institute of the Dermatology, Bangkok, Thailand
1992 ~ present	- Vice President of the Dermatological Society of Thailand
1996 ~ present	- Treasurer for the Asian Dermatological Association

Awards:

1993	- "Joseph P. Ciaudelli Award" for the best article appearing in the Journal of the Society of Cosmetic Chemists, USA 등 10회

Academic Activities:

1987 ~ present	- Chairman of the Committee of Dermatological Residency Training Programme of the Medical Services Department
1987 ~ present	- Organizer in Chief and Lecturer the International Diploma Course in Dermatology, Thailand
1990 ~ present	- Senior Medical Consultant in Dermatology

Board of Director:

- International Society of Dermatology

Editor:

Thai Dermatological Books:

- Dermatology in General Practices
- The Common Skin Diseases
- Hi-Tech and Skin Care
- Hair and Skin Care

English Dermatological Books:

- Practice and Investigative Dermatology text for the Diploma Course in Dermatology
- Guideline of Dermatological Therapy
- Dermatology 2000

SL 2

Wangiella dermatitidis Infections: A Paradigm of the Opportunistic Mycoses Caused by Black Yeasts and Moulds

Tadahiko Matsumoto, M.D., D.M.Sc.

Department of Dermatology, Toshiba Hospital, Tokyo, Japan

Wangiella dermatitidis (Kano) McGinnis is a phaeoid (dark-pigmented) hyphomycete with a yeast form (synanamorph) that is an important etiological agent of phaeohyphomycosis. This fungus was originally isolated in Japan from human skin, being described by Kano in 1934 as a hitherto new agent of chromoblastomycosis under the name *Hormiscium dermatitidis*. Isolates of *W. dermatitidis* cultures are difficult to identify primarily because of its significant pleomorphism. The identification of *W. dermatitidis* must be based on a comprehensive study of the isolate(s) with currently available morphological, physiological, serologic, and molecular biological procedures. Human infections caused by *W. dermatitidis* have been essentially equally distributed between systemic involvement, and cutaneous and subcutaneous infections. The clarification of the terms chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis has placed this fungus among the agents of phaeohyphomycosis rather than those of chromoblastomycosis. At one time, *W. dermatitidis* had been considered to be a pathogen seen essentially in Japan and adjacent Asian countries. This lecture demonstrates that it has become an important emerging phaeoid pathogen having a world-wide distribution.

◐ CURRICULUM VITAE ◑

Name: Tadahiko Matsumoto, M.D., D.M.Sc.

Date and Place of Birth:
January 28, 1945
Omuta City, Fukuoka, Japan

Office Address:
Department of Dermatology, Toshiba Hospital, 6-3-22 Higashi-oi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8522, Japan
Phone: +81-3-3764-0511 Ext. 3309/2176
Fax: +81-3764-3415
E-mail: tad.matsumoto@po.toshiba.co.jp

Present Position:

Director, Department of Dermatology, Toshiba Hospital, Tokyo, Japan

Education:

1963	Graduated from Miyazaki-Omiya High School, Miyazaki, Japan
1965	Completed Premedical Course, School of General Education, Kyushu University, Fukuoka, Japan
1969	Graduated from Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan M.D., Kyushu University, Fukuoka, Japan
1975	D.M.Sc., Kyushu University, Fukuoka, Japan "Immunological Study of *Candida* Infection"

Experience:

1969 ~ 1971	Research Graduate, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan
1970 ~ 1971	Visiting Scientist, Department of Microbiology, National Institute of Hygienic Sciences, Tokyo, Japan
1971 ~ 1972	Senior Resident, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan
1972 ~ 1979	Instructor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan
1977	Visiting Scientist, Mycology Division, Bureau of Laboratories, Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, U.S.A.
1979 ~ 1981	Director, Department of Dermatology, Kyushu Rosai Hospital, Kitakyushu, Japan
1981 ~ 1983	Visiting Scientist, Division of Mycotic Diseases, Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, U.S.A.
1981 ~ 1991	Lecturer, Assistant Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan
1991 ~ present	Director, Department of Dermatology, Toshiba Hospital, Tokyo, Japan

Training:

Training in Mycology (1970-1971)

Shun-ichi Udagawa, D.Agr., Department of Microbiology, National Institute of Hygienic Sciences, Tokyo, Japan

Training in Medical Mycology (1977, 1981-1983)

Drs. Libero Ajello and Arvind A. Padhye, Division of Mycotic Diseases, Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, U.S.A.

Research Areas:

Pathogenesis of opportunistic fungal infections

Taxonomy of human-pathogenic fungi
Clinical evaluation of antifungal agents

Professional Organizations:

American Society for Microbiology
British Mycological Society
International Society for Human and Animal Mycology
Japanese Dermatological Association
Japanese Society for Medical Mycology 외 5개 학회

Scientific Appointments:

1976 ~ present	Councilor, Japanese Society for Medical Mycology
1989 ~ present	Scientific Advisory Board Member, the Journal "Mycoses," Blackwell Wissenschafts-Verlag, GmbH, Berlin, Germany
1991 ~ present	Councilor, Japanese Society for Investigative Dermatology
1997 ~ present	Committee Member, Standardization Committee, Japanese Society for Medical Mycology
1997 ~ present	Liaison Officer for the U.S-Japan Medical Mycology Conferences, Japanese Society for Medical Mycology

Teaching Experience:

1975 ~ 1993	Dermatology and Medical Mycology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan
1991 ~ present	Pathology and Medical Mycology, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan
1991 ~ present	Dermatology and Medical Mycology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan
1992 ~ present	Dermatology and Medical Mycology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan
1997 ~ present	Dermatology and Medical Mycology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

Presentations/Lectures by Invitation:

Chronic mucocutaneous candidiasis and transfer factor, in the panel discussion on "Host defense mechanism in fungus infections," at the 21st Annual Meeting of the Japanese Society for Medical Mycology, Tokushima, Japan, November 19, 1977 외 42회

Bibliography:

Matsumoto T. 1971. On the family Gymnoascaceae: Especially as the perfect states of the dermatophytes. Jpn. J. Dermatol. Ser. B. 81:25-32. 외 233편

IL 1

Current Perspectives in Antifungal Prophylaxis

Steve Schey, FRACP, MRCPath, FRCP

Guys, Kings and St. Thomas' School of Medicine, London, U.K.

Introduction

In recent years, the increased use of chemotherapy and intensive treatment regimens has resulted in more profound and prolonged immunosuppression with a rise in the prevalence of systemic fungal infections, and a shift in the spectrum of commonly encountered pathogens. Systemic mycoses may be associated with mortality rates as high as 80% and require prolonged treatment which is often expensive. Targeting high-risk populations with prophylaxis against organisms which represent the greatest infection risk will optimise the use of limited healthcare resources, and reduce the emergence of new pathogens.

In patients with haematological malignancies, fungal and bacterial infections now account for a similar number of deaths - approximately 12% [1]. *Candida* spp., *Aspergillus* spp. and, to a lesser extent, the mucorales are responsible for the majority of infections in haematological cancer patients and bone marrow transplant (BMT) recipients although the latter may become more of a problem if patients with iron overload eg, thalassaemia, are being transplanted. Aspergillosis is of particular concern as overall mortality from aspergillosis ranges from 65~70%, and has been reported to be as high as 94% in BMT patients with pulmonary and cerebral infections [2,3].

Specific risk factors have been identified among patients with haematological malignancies which are associated with the increased likelihood of developing systemic fungal infections [4]. These include:

• Myelodyspastic syndrome (MDS)	$p<0.001$
• Matched unrelated donor (MUD)	$p<0.01$
• Acute graft-vs-host disease (GvHD)	$p<0.03$
• Extensive chronic GvHD	$p<0.0002$

In addition, prolonged neutropenia, use of corticosteroids and pre-existing fungal colonisation are independent risk factors. Using these risk factors patients can be defined into standard, high and intermediate risk categories and by combining these with the type of fungus most likely to occur a prophylactic strategy can be developed.

Due to the high risk of developing infection and the poor prognosis once infection is established, prophylaxis is generally considered to be warranted for patients with haematological cancers receiving chemotherapy and in BMT recipients.

Prophylactic strategies

There are three principal prophylactic strategies:

- Reduce exposure to fungi
- Enhance host immunity
- Chemoprophylaxis

Fungi are ubiquitous and virtually impossible to avoid altogether. However, reducing exposure to fungi may be achieved through rigorous hygiene; environmental control measures including laminar airflow, filtered air and attention to the water supply; and dietary measures, for example, pasteurised food. Such measures will only reduce the risk of fungal infection by 65-75% but will not prevent re-emergence of infection in patients with pre-existing fungal colonisation.

Enhancing host immunity with the use of cytokines (colony stimulating factors and interferons), granulocyte transfusion and oral bovine immunoglobulins remain experimental and whilst of interest insufficient evidence exists to justify the widespread implementation of such strategies.

Chemoprophylaxis remains contentious and two recent meta-analyses studies have produced conflicting results. The study by Gotzche and colleagues suggested that prophylactic and empirical use of antifungal drugs in neutropenic cancer patients had no effect on survival, and that such drugs should be limited to proven fungal infection [4]. However, this study has been widely criticised, as the meta-analysis combined data from prophylaxis trials, empirical therapy trials (initiated at onset of fever, after 3-4 days, and after 7 days) and the use of both oral and intravenous amphotericin B (AMB) treatment. In contrast, a study by Bow et al. has suggested that azole-based prophylaxis reduced superficial and systemic infections, empirical use of systemic antifungal therapy and fungal-infection related mortality [5].

The continued controversy surrounding antifungal prophylaxis and the value of meta-analysis studies centres around trial design. The fundamental issues of concern include:

- Definitive diagnosis of fungal infection is difficult
- Definition of endpoints is varied
- Selection bias for risk factors differs between trials
- Lack of statistical power - prophylaxis trials require large numbers of patients
- Length of follow-up period - risk extends beyond the period of neutropenia
- Control of exogenous factors - e.g. lamina air flow
- Retrospective analyses are affected by the sporadic nature of fungal infections (e.g. aspergillosis)

Antifungal agents for prophylaxis

Amphotericin B (c-AMB)

In contrast to oral prophylaxis with non-absorbable c-AMB, intravenous c-AMB will protect against *Aspergillus* spp, however, studies to date have demonstrated variable success. The toxicity of conventional c-AMB and the high cost of the less toxic lipid-based AMB formulations limit the suitability of these agents for routine use in prophylaxis. Similarly, a number of trials investigating the prophylactic use of nebulised c-AMB have failed to demonstrate significant benefits.

Fluconazole

Fluconazole has been used widely for antifungal prophylaxis in AIDS patients, however the risk of systemic mycoses in these patients is very much lower than in neutropenic cancer patients. While fluconazole prophylaxis has been shown to reduce the incidence of fungal infections in neutropenic patients at doses ranging from 50-400 mg/day, no dose-dependent effect has been established. Furthermore, the lack of efficacy against *Aspergillus* spp. limits fluconazole use in patient populations at high risk from aspergillosis. Fluconazole has demonstrated comparable efficacy to c-AMB against *Candida* infections, in combination with significantly reduced toxicity [6]. However, prolonged use has been associated with the development of treatment-emergent resistance among *Candida* spp. Slavin et al have shown a survival advantage for patients receiving prolonged fluconazole prophylaxis for 3 months post transplantation at 110 days post transplant which has translated to continuing improved survival after long term follow-up due to a decrease in graft versus host disease (personal communication).

Itraconazole

Itraconazole is a second-generation azole compound which combines favourable safety and tolerability with activity against *Aspergillus* spp. The ITR-GBR-17 trial was recently performed to compare the efficacy of itraconazole with fluconazole for prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies [7]. This randomised, prospective, blinded trial was performed at 19 centres over a 2-year period. Patients expected to be neutropenic ($<1.0x10^9/L$) for a minimum of 7 days received either itraconazole oral solution (2.5 mg/kg twice daily) or fluconazole (100 mg once daily). The defined end points of the study were proven systemic fungal infection (clinical and mycological evidence); suspected systemic infection (*either* clinical or mycological evidence); proven superficial fungal infection (clinical and mycological infection); or successful prophylaxis (no infection).

The study established that itraconazole was comparable in efficacy to fluconazole. A summary of efficacy data is presented below:

- No significant differences between itraconazole and fluconazole in successful prophylaxis, proven or suspected systemic fungal infections, or diagnosed superficial infections were demonstrated
- Itraconazole significantly reduced the empirical use of c-AMB (p=0.043)
    - itraconazole: 39 patients
    - fluconazole: 58 patients
- No cases of invasive aspergillosis were observed in itraconazole-treated patients
- Itraconazole significantly reduced fungal-related mortality (p=0.024) on extended follow-up.
    - itraconazole: 0 patients
    - fluconazole: 7 patients

Furthermore, pharmacokinetic analysis confirmed that therapeutic serum concentrations were achieved rapidly in neutropenic patients receiving itraconazole oral solution, and were maintained throughout the study (Figure 1).

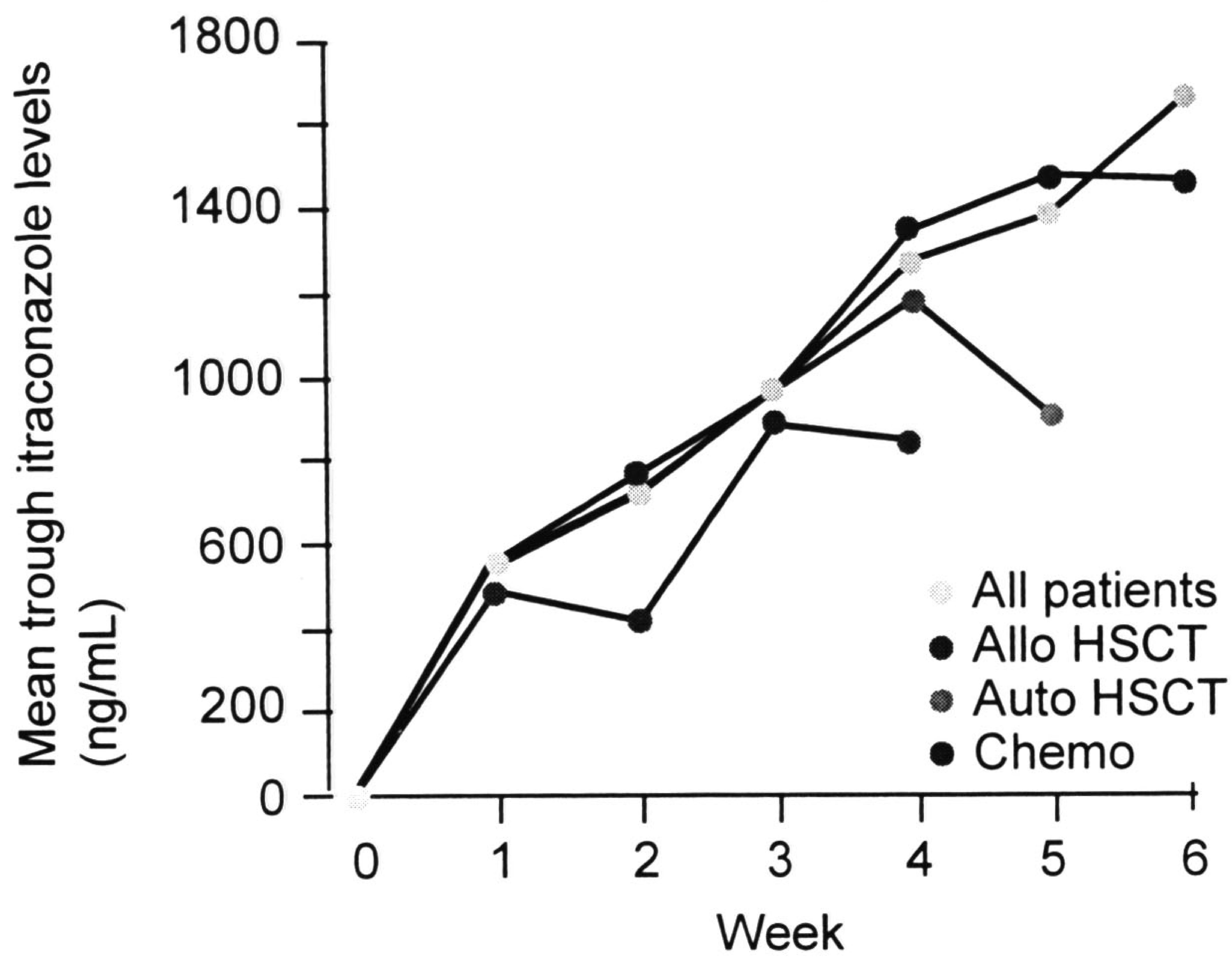

Fig. 1. Serum concentrations of itraconazole in neutropenic patients receiving itraconazole oral solution. HSCT - haematopoetic stem cell transplantation

Conclusion

- Prophylaxis is effective in reducing fungal colonisation and infection
- There is a need to develop antifungal strategies including improved risk analysis and more appropriate targeting of therapy
- Further developments in diagnostic techniques may improve outcome through early diagnosis and intervention - thus reducing the need for prophylaxis in certain groups of patients at low risk
- The availability of effective antifungal drugs with reduced toxicity will improve treatment outcome
- The choice of antifungal agent will depend on the risk of aspergillosis in the patient population

REFERENCES

1. Aversa F, et al. N Engl J Med 1998; 339: 1186-1193
2. Denning DW, et al. Rev Infect Dis 1990; 12: 1147-1201
3. Denning DW, et al. J Infect 1992; 24: 73-79
4. Gotzsche PC, Johansen HK. BMJ 1997; 314: 1238-1244
5. Bow EJ, et al. Abstract LM-88 presented at the 37th ICAAC 1997, Toronto, Canada
6. Bodey GP, et al. Cancer 1994; 73: 2099-2106
7. Prentice A, et al. Br J Haematol 1999: accepted for publication

◐ CURRICULUM VITAE ◑

Name: Stephen Arthur Schey

Academic Qualifications:

MB.BS	1974	University of London, London, England
MRCP (UK)	1978	Royal College of Physicians, London, England
FRACP	1984	Royal Australasian College of Physicians, Sydney, Australia
MRCPath	1985	Royal College of Pathologists, London, England
FRCP	1993	Royal College of Physicians, London, England

Membership of Societies:

British Society of Haematology
European Bone Marrow Transplant Group (EMBTG)

Present Appointment:

Senior Lecturer/Honorary Consultant in Haematology
United Medical and Dental Schools,
Guy's Hospital, London SE1 9RT, England

Research Interests:

My research interests are in haemopoietic stem cell transplantation and multiple myeloma fungal infections.

Haemopoietic Stem Cell Transplantation

I am a founder member of the EBMT and EULAR Working Party for haemopoietic stem cell transplantation in immunological disorders and am collaborating with the Rheumatology Department at Guy's Hospital in a programme to assess the role of transplantation in this setting. I am particularly interested in the role of biological modifiers and cellular adhesion molecules (CAM) and their role in optimising stem cell mobilisation by the use of anti-CAM antibodies.

In-vivo autologous vs myeloma effect

Phase II/III clinical studies of novel agents in relapsed refractory myeloma

Bone Disease in myeloma

Fungal Infections

The Department has a long-standing interest in developing strategies for the prophylaxis and treatment of fungal infections and has been actively involved in a number of clinical trials with new and developmental anti-fungal agents. We are currently negotiating in collaborating with Dr David Denning at the University of Manchester and the Microbiology Department of the Guy's/St Thomas' Trust, for an application to the EU Framework 5-Genetic Risk Antifungal Resistance and Diagnosis of Invasive Fungal Infections (GARDIFI) programme grant. It will have three main components:-

1. Immunological risk assessment
2. Laboratory diagnosis of invasive fungal infections
3. Survey of antifungal resistance

Professional Duties:

SE Thames representative in Medical Research Council Adult Leukaemia Steering Group - 1987 -
Representative for the HSSC on the Regional Clinical Genetics Specialist sub-Committee 1989 -
Member of the Panel of Examiners of the Royal College of Pathologists
Member of the European Bone Marrow Transplant Group Working Party on Transplantation in Immunological Diseases. 1995 -
Chairman of Regional Haematology Medical Audit Committee. April 1990 - March 1997
Director of Clinical Haematology for Guy's and St Thomas' Hospital Trust. 1993 -
Member of Guy's and St Thomas' Hospital Trust Formulary Committee. 1995 -
Member of the Trust Cancer Co-ordinating Committee
Member of the Joint Trust Cancer Co-ordinating Steering Group
Member of the Medical Research Council Working Party of Chronic Lymphocytic Leukaemia
Member of the Medical research Council Working Party on Multiple Myeloma
Member of the Council of the British Society of Haematology
Joint Chairman Regional Haematology Malignancy Committee
Secretary of the UK Myeloma Forum. December 1997 -

Publications:

AT Williams, MJ Shearer, J Oyeyi, RG Aitchison, AC Newlands, SA Schey
Serum Osteocalcin in the Management of Myeloma.
European Journal of Cancer 1993, Vol 29 No 1. PP 140-142 외 12회

Chapters:

Schey S A and Linch D (1990)
Assessment of Patients with Paraproteinaemia
In: Textbook of Clinical Haematology.
Ludlam (ed) Churchill Livingstone.

Schey S A and Linch D (1990)
Myeloma and Related Disorders

In: Textbook of Clinical Haematology.
Ludlam (ed) Churchill Livingstone.

Schey S A, (Spring 1994)
MIMS Handbook in Haematology

Schey S A, Aitken C and Dalgleish A G
Local and Systemic Infections in the Immunocompromised Host.
In: Infection and Haematology 1994.
(eds) G C Jenkins and J D Williams

Abstracts:

SA Schey, G Ahsan
A study of clonal contamination of peripheral blood progenitor cells in multiple myeloma.
4th International Myeloma Meeting.
La Baule, France. September 1995. 외 21편

Invited Speaker/Communication at Meetings

Plenary Lectures:
Dose intensification in multiple myeloma
Hellenic Society of Medical Oncology. Motsovo, Greece. December 1994

Peripheral Stem Cell Transplantation and Beyond.
1st Pakistan Bone Marrow Transplant Meeting. Karachi, Pakistan. November 1995

Guest Speaker:
Update on Genes - their role in the treatment of haematological malignancies
Leukaemia and Bone Marrow Transplant Nursing Forum Annual Conference.
Royal College of Nursing of the United Kingdom. RCN Welsh Board, Cardiff, UK. October 1995.
외 9차례

SP 1

진균의 기회감염
(Overview of Opportunistic Fungal Infections)

울산대학교 의과대학 내과학교실

류 지 소 (Ji So Ryu)

과거 임상에서 주로 접하였던 진균감염은 피부질환이 대부분이었으나 점차 침습성 중증감염의 원인으로서 중요한 위치를 차지하고 있다. 1960년대 이후로 항암화학요법 후 호중구 감소증, 장기이식 후 면역억제제를 투여 받는 환자, HIV 감염자, 인공기관이나 혈관내 도관 시술, 광범위 항균제나 스테로이드를 장기간 투여 받는 환자, 비경구적 영양요법 혹은 복막투석 및 혈액투석 환자가 증가함에 따라서 전신적 진균감염증은 일반적으로 면역기능이 저하된 환자에서 발생이 늘고 있다. 대개 중증감염으로 발현하며 진단 및 치료가 그리 쉬운 편이 아니어서 항진균요법의 중요성은 점점 커지고 있다. 이와 더불어 최근 현재 사용되고 있는 항진균제에 내성을 보이는 진균에 의한 기회감염의 발생이 증가하고 있어 치료상의 큰 문제가 되고 있다.

임상에서 접하는 진균증

진균은 인간의 실생활에 있어서 술과 식초의 제조 및 식품 발효에 많은 도움을 주고 있고 또한 유기물질을 분해시킴으로써 지구상의 청소에도 많은 기여를 하고 있는 미생물이다. 진균의 종류는 약 100,000~200,000개로 추정되고 있는데, 이 중 약 270여개가 인체에서 감염을 유발하는 것으로 알려졌다.

임상에서 흔히 접하는 진균감염을 살펴보면 균혈증이나 요로감염을 흔히 일으키는 Candida, 뇌수막염을 주로 일으키는 Cryptococcus, 침습성 폐 Aspergillosis 등을 들 수 있고, 드물게 접하는 질환으로 당뇨병 환자에서 발생하는 Mucormycosis, 피부 및 피하조직에 무통성 병변을 형성하는 Sporotrichosis 등이 있다. 그 외 표재성 진균증을 일으키는 것으로는 Microsporum, Trichophyton, Epidemophyton, Pityrosporum 등이 있다.

병원 내 진균감염의 특성 중 하나는 그 원인균의 주종이 점차 새로운 진균 쪽으로 변화되어 가고 있는 점인데, 과거에는 진균혈증이나 진균뇨 (funguria)의 원인이 대부분 *Candida albicans* 였으나 최근에는 albicans 외의 다른 칸디다 (*C. krusei, C. tropicalis, C. glabrata*) 감염이 증가하고 있으며, 또한 Aspergillus 등의 다른 진균 (Fusarium, Scedosporium과 Trichosporon) 감염증의 발생이 증가되고 있다.

진단상의 문제점

진균감염의 진단에는 조직검사를 포함한 현미경적 검사, 배양 및 혈청학적 검사가 이용되고 있는데, 진균감염증을 유발하는 원인진균의 수가 증가함에 따라 조직 소견만으로는 원인균을 정확히 알기 어렵고 배양을 통한 원인진균의 동정이 확진에 필수적이다.

한편 혈청학적 검사는 진균진단에 크게 도움이 되지 못하고 있으며 Cryptococcus 항원검사와 *Coccidioides immitis* 항체검사가 현재 임상적으로 이용되고 있을 뿐이다.

감수성 검사

진균감염의 임상적 중요성이 점차 강조되고 항진균제에 내성을 보이는 진균이 증가하고 있다는 점과 함께 임상에서 사용할 수 있는 항진균제의 종류가 다양해짐에 따라 환자로부터 분리된 진균의 항진균제에 대한 감수성 검사의 필요성 역시 높아지고 있다. 그러나 항진균 감수성 검사의 발전에도 불구하고 개개환자에서의 치료에 지침이 될만한 표준적인 검사방법과 판정기준은 아직까지 정해지지 않은 상태이다. 다만 미국의 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)에서 잠정적인 표준 검사방법 및 판정기준을 최근 제시한 바 있다.

*C. krusei*와 *C. globulata*는 *C. albicans*나 *C. tropicalis*보다 fluconazole에 감수성이 낮다. *C. lusitaniae*는 *C. albicans*보다 amphotericin B에 대한 감수성이 적다. 그뿐만 아니라 현재 증가하고 있는 드문 진균들 중 일부에서 지금까지 모든 진균의 치료약제라고 믿고 있었던 amphotericin B에 내성을 보이는데 대표적인 것이 Trichosporon, Scedosporium과 Fusarium 등이다.

치료상의 문제점

침습성 진균감염의 발생률과 그 중요성에 비하여 항진균제의 개발은 아직까지 미흡한 실정이다. Amphotericin B가 1950년대에 개발된 이래 현재까지 전신적 진균감염에 있어서 그 치료의 중추적 역할을 해왔으나 독성이 심하고 치료실패도 흔히 나타나고 있다. 1990년대에 개발되어 매우 광범위하게 이용되고 있는 fluconazole, itraconazole과 같은 triazoles계 약물은 진균에 미치는 치료효과가 정진균적 (fungistatic)이어서 면역저하 환자의 중증 진균감염을 치료하는데 한계가 있고 최근 내성을 보이는 균주감염이 증가하고 있어 문제가 되고 있다. 따라서 인체에 대한 독성을 최소화하면서 광범위하면서도 살진균적 (fungicidal)인 작용을 가지는 새로운 항진균제의 개발이 시급하다.

새로운 항진균제

Amphotericin B 지질 제형

Amphotericin B의 지질 제형들은 현재 미국 및 유럽의 여러 국가에서 시판허가를 받은 상태로서 Liposomal amphotericin B (암비솜 주) 외에 amphotericin B lipid complex, amphotericin B colloidal dispersion의 세 가지 제형이 임상에서 이용되고 있다. 기존의 amphotericin B (amphotericin B deoxycholate)는 많은 진균에 대해서 살진균 효과를 보이며 지금까지 침습성 진균감염에 있어서 최선의 항진균제로 이용되어 왔으나 가장 큰 제약은 amphotericin B의 정주와 관련된 많은 부작용 및 신독성이다. Amphotericin B의 지질 제형들은 Amphotericin B deoxycholate 투여 시 흔하게 나타나는 신독성 및 기타 부작용을 크게 감소시키면서도 치료적 효과는 비슷하거나 더 우수한 것으로 알려져 있다. 이와 같이 지질 제형들이 가지고 있는 이점인 치료역 (치료용량의 안전 범위)의 증가는 독성의 감소로 인해 보다 더 고용량을 사용할 수 있다는 점 외에도 이들 제형의 경우 간, 비장, 폐와 같은 세망내피계 (reticulo-endothelial system) 및 염증 부위로의 약물 흡수가 보다 우수하여 이들 조직에서 고농도를 유지한다는 점에도 기인하고 있다.

Triazoles

1990년대부터 이용되어 온 fluconazole과 itraconazole은 amphotericin B를 사용할 수 없는 환자에서 중요한 역할을 담당하는데, 특히 itraconazole은 amphotericin B에 잘 반응하지 않는 Aspergillus 감염증의 치료에 이차적으로 선택할 수 있는 약제이다. 그러나 장관 내에서의 흡수 문제가 지적되어 왔는데 최근 이러한 결점을 극복하기 위한 itraconazole 경구용 용액과 정주용 제재가 개발되어 큰 기대를 모으고 있다.

신약 개발

포유류 세포에는 존재하지 않는, 진균의 구조물이나 기능을 표적으로 하는 새로운 항진균제의 개발이 진행되고 있으며, 그 중에도 진균의 세포벽을 표적으로 하는 항진균제 개발이 가장 기대가 되고 있는 분야이다. 새로 개발중인 약제로는 Nikomycins, Glucan sythesis inhibitors, Squalene oxidase inhibitors, Lanosterol C-14 demethylase inhibitors, Lannomycin, Glucolanomycin, Deoxymulundocanin, Sphingofungins, Macrolactams, Laxaphycins 등이 있으며 Chitin synthase inhibitors, Papulacandins, Echinocandins, Benanomicins과 Pradimicins 등이 이러한 약제로서 연구가 활발히 진행되고 있다.

침습성 진균감염의 발생률이 점차 증가하고 있고 항진균제에 내성을 보이는 균주가 많아지고 있는 현시점에서 새로운 진단방법의 개발이 매우 중요한 일이며 신속하면서 생체내와 연관을 보이는 표준적인 감수성 검사의 개발이 필요하다. 한편 인체에 대한 독성을 최소화하면서 기존 약제보다 우수한 살진균 작용을 보이는 새로운 약제의 개발이 시급하다.

◐ 연자 소개 ◑

성　　명 : 류　지　소 (柳 志 昭)
생년월일 : 1940년 1월 12일

1964년	서울대학교 의과대학 졸업
1973년	미국 내과 전문의 자격 취득
1973년 ~ 1975년	미국 하바드의대 감염학 전임의 과정 수료
1982년	미국 감염학 전문의 자격 취득
1992년 ~ 1994년	대한감염학회 회장
1994년 ~ 현재	울산대학교 의과대학 교수
	서울중앙병원 감염내과 분과장

항진균제 감수성
(Antifungal Susceptibility)

전남대학교 의과대학 임상병리학교실

신 종 희 (Jong Hee Shin)

최근 칸디다증을 비롯한 진균감염이 증가함에 따라 항진균제 감수성 검사의 필요성이 제기되었다. 전신적 진균감염의 치료에는 오랫동안 amphotericin B와 flucytosine만이 사용되어 왔으나 근래에는 ketoconazole, itraconazole 및 fluconazole 등의 다양한 항진균제 사용이 가능해져서, 적절한 항진균 치료제의 선택을 위해 항진균제 감수성 검사의 필요성이 요구되었다. 또한 진균감염 환자 수의 증가에 따른 항진균제 사용의 증가는 항진균제에 대한 내성 출현의 문제를 야기하였다. 항진균제에 대한 내성의 출현은 임상 및 역학적으로 중요한 문제로서 이를 알아내기 위해서는 항진균제 감수성 검사가 필수적이다. 따라서 항진균제 감수성 검사는 그 필요성에 따라 최근 큰 진전을 보이고 있다.

검사법의 최근 진전

1. NCCLS법

과거 항진균제 검사가 검사실간의 재현성이 결여되었던 이유는 균액의 농도, 검사 약제의 선택과 사용, 배지의 조성, 배양온도와 시간 및 판정 등에 있어서 검사실간의 차이에 기인된 것이었다. NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)에서는 1982년부터 항진균제 검사를 위한 소위원회를 구성하여 노력을 해왔고 그 결과, 1992년에 NCCLS M27-P (proposed)를, 그리고 1995년에는 NCCLS M27-T (tentative)를 문서화하여 검사실간의 검사의 재현성을 안정화시켰고 1997년에는 최종단계인 NCCLS M27-A (approved)를 발표하였다. 따라서 M27법은 검사실간의 재현성이 우수하여 항진균제 검사의 표준법으로 추천되며 다른 새로운 검사법을 평가하고, MIC와 임상적 결과와의 관계를 분석하는데도 이용될 수 있다.

2. E test

E test법은 MIC를 측정하기 위한 agar diffusion법의 일종으로 시행이 간편하고 값비싼 장비의 필요성이 없는 장점이 있다. E test는 균을 바른 한천배지 상에 약제의 농도가 연속적으로 증가되어 들어 있는 strip을 놓아 하룻밤 이상 배양하면 strip을 중심으로 타원형의 균의 성장억제대가 생기는데, 이 억제대와 strip이 만나는 지점의 농도를 MIC로 읽어 MIC를 측정하는 검사법이다. NCCLS법과의 일치율은 보고자에 따라, 사용한 평판 한천배지의 종류에 따라 그리고 균종의 종류에 따라 논란이 있으나. 간단하고 재현성이 높으며 NCCLS M27법과 일치도가 비교적 높다.

3. 디스크 확산 (disk diffusion)법

항균제 감수성 검사에는 광범위하게 사용되고 있으나 항진균제 감수성 검사에서는 적합하지 않음을 보고되었다. 따라서 디스크 확산법은 추가적인 개발이 요구되며 유용성이 좀 더 증명될 필요가 있다.

4. 한천 희석 (agar dilution)법

최근 azole계 항진균제 감수성 검사에서 나타나는 trailing endpoint를 확인하기 위해 한천 희석법 검사가 시도되고 있다. Trailing endpoint는 검사 약제의 농도가 계속 증가해도 균의 성장이 부분적으로 계속 관찰되는 현상이다. Fluconazole MIC가 24시간 배양후에는 1 μg/mL 이하이다가 48시간 배양 후엔 64 μg/mL 이상이 되는 *C. albicans* 균주들을 한천 희석법으로 검사하면 모두 MIC가 8 μg/mL 미만인 감수성이 있음을 확인할 수 있다.

5. 사상형 진균의 감수성 검사

사상형 진균은 형태학적으로 매우 다양하다는 문제점이 있기는 하지만, NCCLS에서는 효모양 진균과 유사한 단계로 사상형 진균 감수성 검사의 표준화를 진행하고 있다. NCCLS 소위원회는 사상형 진균의 감수성 검사에 진균 포자 (conidia) 부유액을 사용한 M27법을 적용하였고 공동연구를 통해 검사실내와 검사실간의 재현성, macrodilution법과 microdilution법의 사용 및 생체내 연관성에 대한 연구를 진행하고 있다. 사상형 진균에 대한 감수성 검사도 M27법에 맞추어 상당한 진전이 이루어지고 있어 가까운 미래에 생체내 결과와의 관계도 평가될 것으로 생각된다.

항진균제 감수성 검사와 임상적 결과와의 관계

NCCLS 소위원회는 199년 균의 최소억제농도 (minimal inhibitory concentration, 이하 MIC)와 임상적 결과와의 관계를 분석하여 fluconazole과 itraconazole에 대한 MIC breakpoint를 제시하였다. 그러나 항진균제 검사 MIC를 임상적으로 이용함에 있어서 먼저 고려해야할 것은 감염환자의 치료에 있어서 숙주측 요인이 더 중요하다는 점이다.

1. Fluconazole

Candida spp.는 균종별로 fluconazole MIC가 다르다고 알려져 있다. 현재까지 보고된 fluconazole MIC_{50}는 *C. albicans* 0.25 μg/mL, *C. tropicalis* 1 μg/mL, *C. parapsilosis* 1 μg/mL, *C. glabrata* 32 μg/mL, *C. krusei* 32 μg/mL 등으로 보고되었다. 최근 NCCLS 소위원회에서는 fluconazole에 대해 MIC 64 μg/mL 이상이면 내성을, 16～32 μg/mL인 경우 약용량 의존 감수성을, 그리고 8 μg/mL 이하인 경우는 감수성을 의미한다는 해석법을 제안하였다. 이 해석은 주로 점막 칸디다 감염과 *C. albicans*에 적용되며, 심부성 감염과 *C. albicans*가 아닌 *Candida* spp.에 의한 감염에는 제한적이다. 또 이는 fluconazole에 자연내성을 갖는다고 알려진 *C. krusei*에는 적용되지 않는다.

2. Itraconazole

MIC breakpoint는 점막 칸디다 감염에만 적용되는데, 0.125 μg/mL 이하는 감수성, 0.25～0.5 μg/

mL인 경우 약용량 의존 감수성을, 그리고 1 μg/mL 이상인 경우는 내성이다.

3. Flucytosine

M27법에 의한 생체외 flucytosine 자료는 해석 breakpoint가 개발되지 않았기 때문에 NCCLS 소위원회는 역사적인 자료와 *Candida*에 대한 약물의 약역학을 기반으로 다음과 같은 해석 breakpoint를 정했다. 즉 32 μg/mL이 넘으면 내성, 그리고 MIC 4 μg/mL 미만이면 감수성으로 간주된다.

4. Amphotericin B

Amphotericin B는 효모양 진균과 사상형 진균에 의한 진균감염의 치료제로 자주 이용되어 왔으나 일차성 내성이나 사용후 내성의 발생은 큰 문제가 되지 않았다. NCCLS M27-T에 의하면 현재까지 검사된 대부분의 *Candida* 균들이 MIC 0.25∼1 μg/mL 사이의 좁은 범위로 모여 있으며, 동물실험에서 amphotericin B에 내성이었던 균들을 검사했을 때의 MIC도 1∼2 μg/mL 이어서 NCCLS M27-T법이 amphotericin B 내성균과 감수성인 균을 감별하는데 문제가 있다고 한다. 따라서 신뢰성 있는 결과를 얻기 위해서는 antibiotic medium 3를 이용한 방법이나, E test 등의 한천배지 이용법으로 시행해 보는 것이 좋다는 보고들이 있다. 비록 NCCLS M27법이 amphotericin B 내성을 적절히 검출하기에는 수정이 필요하지만, amphotericin B 내성은 그 자체가 드물고, 칸디다증에서 amphotericin B치료의 실패는 항진균제 내성보다는 숙주측 요인의 가능성이 더 많다는 주장이 있다. 그러나 amphotericin B 감수성 검사는 MIC의 측정방법의 개선과 MIC와 임상적 치료결과와의 관계에 대해 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, Lancaster M, Odds FC, Rinaldi MG, Walsh TJ, Barry AL. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and Candida infections. Clin Infect Dis 1997; 24: 235-247
2. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: technical advances and potential clinical applications. Clin Infect Dis 1997; 24: 776-784
3. 신종희. 항진균제 감수성 검사와 임상적 응용. 대한화학요법학회지 1998; 16: 291-298

◐ 연자 소개 ◑

성　　명 : 신　종　희 (申 宗 姬)
생년월일 : 1960년 2월 15일

1983년 2월	전남대학교 의과대학 졸업
1989년 2월	전남대학교 대학원 의학박사 취득
1987년 2월	전남대학교병원 임상병리과 전공의 수료
1987년 ~ 1992년	광주보훈병원 임상병리과 과장
1994년 ~ 1995년	미국 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)와 Emory 대학에서 연수
1992년 ~ 1998년	전남대학교 의과대학 전임강사, 조교수, 부교수

전신성 칸디다증
(Systemic Candidiasis)

연세대학교 의과대학 내과학교실

김 준 명 (June Myung Kim)

칸디다는 사람의 구강 내 점막, 소화기관, 비뇨생식기 등에 존재하는 공생 진균이며 병원 환경, 음식 등에도 존재한다. 사람에서는 면역이 저하된 상태이거나 피부의 방어벽이 손상되었을 때 국소 및 전신 감염을 일으키게 된다.

전신성 칸디다증은 과거에는 드문 질환이었으나 항균제가 임상에 도입된 이후 발생율이 급격히 증가하였으며, 이외에도 항암제와 면역억제제의 사용 증가, 수술, 중심정맥 카테터의 삽입, 고농도 영양제 주입 등의 선행인자와 관련하여 병원 내 감염의 흔한 원인으로 대두되고 있다. 또한 전신성 칸디다증은 특징적인 증상이나 소견이 없고 치료가 늦어지면 사망에 이르는 경우가 많기 때문에 최근 임상적으로 이에 대한 중요성이 점차 증가되고 있다.

전신성 칸디다증을 일으키는 가장 흔한 병원성 균주는 *C. albicans*이며 *C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, C. pseudotropicalis, C. guilliermondii, C. glabrata* 등도 치명적인 전신성 감염을 일으킬 수 있다. 우리나라에서도 *C. albicans*가 전신성 칸디다증의 60%로 가장 많고, *C. parapsilosis*가 17%, *C. tropicalis*가 12%, *C. glabrata*가 8%로 다음으로 많은 균주들이다 (김 등, 1989; 신 등, 1991; 고 등, 1993; 고 등, 1995; 이 등, 1998;). *C. tropicalis*는 호중구 감소증 환자에서 특징적으로 많다고 알려져 있는데 우리나라에서도 이와 유사한 결과를 보고한 바 있다 (신 등, 1991; 고 등, 1995). 또한, *C. parapsilosis*는 심내막염을 잘 일으키며 중심정맥 카테터의 사용과 수액에 의해서 감염된다고 알려져 있는데 우리나라에서는 특히 화상 환자들에서 오랜 기간 카테터를 사용하고 전비경구적 영양 치료를 시행했던 경우에 *C. parapsilosis*가 많이 동정된 보고도 있었다 (이 등, 1998). *C. krusei* 및 *C. glabrata*는 최근 골수 이식에서 fluconazole의 예방적 투여가 늘어나면서 이 약제에 자연 내성을 지닌 균주이기 때문에 감염의 빈도가 증가하였다. 우리나라에서도 최근에 *C. glabrata*가 병원내 칸디다증 214예 중 26예 (12.1%)가 보고되기도 하였다 (최 등, 1999).

전신성 칸디다증은 식도염, 후두염, 폐렴, 심내막염, 신장염, 피부 및 근육염, 안구 및 망막염, 간 및 비장 비대, 뇌염 및 뇌막염, 간염, 그리고 골수염 등 다양하게 일으킬 수 있다. 그 중에서 특히 간과 폐의 감염이 흔하다. 우리나라에서는 폐, 신장, 비장 감염이 비교적 많았다는 보고가 있다 (신 등, 1991). 입원한 환자에서 만성 및 악성 질환을 갖고 대개 7일 이상의 호중구 감소를 동반하며 광범위 항생제를 투여 받고 정맥 내 카테터로 고열량을 공급 받으며 열이 지속되는 환자에서 흔히 일어나는 감염이다. 점차 감염이 진행되면서 서서히 장기 기능이 저하되기 시작하고 급격한 저혈압은 병이 진행된 후기에 약 반수에서 관찰된다. 피부 병변은 약 10～15%에서 동반되는데 2～20 mm의 다양한 크기로 pale center를 가진 erythematous, maculo-papular, nodular, purpuric, 괴사성 eschar, subcutaneous abscess 등 다양한 병변으로서 사지에 주로 분포한다. 이러한 피부 소견이 흔하지는 않지만 전신성 진균증을 의심하는데는 유용한 소

견이다. 특히 피부 병변이 동반된 경우 중에서는 *C. tropicalis*가 동정된 비율이 높아서 이 균주가 독성이 강하거나 피부에 친화력이 있다는 것을 시사한다. 칸디다 내안구염은 진단이 어려우므로 안저 검사를 시행하지 않으면 진단을 못하는 경우가 많은데 우리나라에서 전신성 칸디다증 환자를 대상으로 안저 검사를 시행한 결과 54.4%에서 내안구염을 진단하기도 하였다 (이 등, 1998). 전신성 칸디다증의 사망률은 약 80%까지 보고되고 있는데 우리나라에서는 약 30～60%로 보고되고 있다. 특히 카테터를 제거하고 치료한 군의 사망률은 44.1%인데 반해 제거하지 않은 군은 86.8%로 보고되어 (최 등, 1999) 진단 시 반드시 카테터를 제거하는 것이 중요하겠다.

전신성 칸디다의 진단은 검경, 배양 및 혈청학적 검사로 나뉜다. 검경은 조직 내 budding yeast (2～4 m)나 균사형의 칸디다가 검출되면 심부 칸디다증으로 진단할 수 있다. 배양에 있어서는 무균 검체와 비무균 검체의 배양이 있다. 무균 검체 중에서 혈액, 체액, 폐쇄성 부위 혹은 피하 병변으로부터 칸디다를 분리하면 심부 감염을 의미하고 동일 균이 여러 부위에서 분리되면 전신 감염을 시사한다. 혈액 배양은 침습성 칸디다증을 가진 호중구 감소증 환자의 50% 이상에서, 심내막염 환자의 80%에서 양성이다. 비무균 검체 중에서 객담 배양 결과를 해석하는 데는 구강의 칸디다 오염을 고려하여 해석해야 한다. 폐침윤이 있는 환자에서 bronchoalveolar lavage (BAL) 배양에서 칸디다가 분리되는 것도 진단적이지 못하며 폐 생검이 가장 신뢰할 만한 검사이다. 혈청학적 검사는 항원 검사와 항체 검사가 있는데 항원 검사는 mannan, heat labile glycoprotein 및 cytoplasmic protein의 항원을 검출하고 항체 검사는 mannan이나 somatic 항원에 대한 항체를 검출하는 것인데 모두 임상적으로 이용하는데 있어서 전지군거(colonization)과 침습성 감염을 감별하기 어렵고 신기능 저하 환자에서 항원이 위양성으로 보이고 면역저하 환자에서는 항체 반응이 감소되는 등의 문제점들이 있다. 최근에 PCR을 이용하여 전신성 진균증을 진단하려는 시도들이 있으나 아직 임상적으로 이용되지는 않고 있다.

전신성 칸디다증의 치료는 아직도 확실히 정해지지는 않았지만 azole, amphotericin B 및 fluconazole의 약제의 조합으로 치료가 연구되고 있다. 배양된 칸디다의 균주가 fluconazole에 내성이 없고 hematogenous seeding의 근거가 없을 시에는 fluconazole을 선호한다. 환자가 stable하더라도 전에 fluconazole을 2일 이상 투여 받았으면 amphotericin B를 단독 혹은 5-FC와 병합하여 투여한다. 환자가 unstable하고 전에 fluconazole을 2일 이상 투여받지 않았다면 fluconazole, fluconazole + amphotericin B, amphotericin B, amphotericin B + 5-FC 모두 가능한 치료 방법이 되겠다. 환자가 stable하고 10일 이상의 neutropenia가 있을 때 경험적으로는 Amphotericin B 보다는 fluconazole을 투여한다는 의견이 지배적이다. 전신성 칸디다증의 치료 용량은 fluconazole을 투여할 경우는 stable한 환자는 400 mg을 권장하며 deteriorating 환자는 800 mg을 권장한다. Amphotericin B를 투여할 경우에는 stable한 환자에서는 0.5～0.7 mg/kg/d, deteriorating 환자에서는 0.8～1.0 mg/kg/d를 권장한다.

전신성 칸디다증은 최근 의학의 발전과 더불어 급격히 증가하는 질환이며 앞으로 이환율과 사망률을 줄이기 위해서 진단과 치료에 있어서 많은 노력을 기울여야 하겠다.

참 고 문 헌

1. 고경식, 권선희, 김병준, 김구엽, 서환조. 병원성 칸디다혈증에 관한 임상적 고찰. 감염 1995; 27: 477-483
2. 고경식, 서환조. 병원성 진균혈증 (Fungemia)의 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 1993; 44:

620-626
3. 김병일, 김준명, 김 응, 홍천수. 진균혈증 (Fungemia)에 대한 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 1989; 36: 689-694
4. 신형식, 백경란, 배현주, 정문현, 오명돈, 최강원. 칸디다혈증의 임상적 고찰. 감염 1991; 25: 257-263
5. 이길형, 김미란. 원내 칸디다혈증의 임상적 고찰. 감염 1998; 30: 45-53
6. 최영화, 장경희, 김효열, 송영구, 김준명. 진균혈증 (Fungemia)의 임상적 고찰. 감염 in press, 1999

◐ 연자 소개 ◑

성　　명 : 김　준　명 (金俊明)
생년월일 : 1953년 6월 23일

1978년 2월	연세의대 졸업
1995년 2월	연세대학교 대학원 의학박사 취득
1983년 2월	연세대학교 세브란스병원 전공의 수료
1989년 ~ 1991년	Clinical research fellow, University of Washington AIDS Clinical Trial Unit (ACTU)
1986년 5월 ~ 현재	연세대학교 의과대학 전임강사, 조교수, 부교수 연세대학교 세브란스병원 감염내과 과장

Cryptococcus 기회 감염
(Opportunistic cryptococcosis)

한림대학교 의과대학 소아과학교실

김 미 란 (Mi Ran Kim)

최근 면역억제 및 항암 치료를 받는 환자와 노령 환자가 증가하고 관혈적 치료를 포함한 중환자실 집중 치료술이 보편화되며, 특히 1980년대 이후 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS) 환자가 증가함에 따라 면역저하 환자에서 주로 발생하는 진균성 기회 감염도 증가하고 있다.

이 중 Cryptococcus는 20여종 이상이 알려져 있고 *C. luteolus, C. albidus, C. laurenti*에 의한 인체 감염이 소수에서 보고되었으나, 대표적인 인체 감염균은 *C. neoformans*이다. *C. neoformans*는 1894년 복숭아즙에서 처음 분리된 이후 환자의 경골에서 분리되어 인체 감염이 가능함이 증명되었으며 원발성 폐 감염은 1924년 처음 보고되었다. *C. neoformans*는 Cryptococcaceae과에 속하는 4～6 μm 크기의 피막을 가진 효모양 진균으로 발아법으로 증식하고, urease를 생산하며 발효 작용이 없다. 자연 환경 속에서는 더 작고 피막이 잘 형성되어 있지 않으며, 완전한 형태 (생식형)인 *Filobasidiella neoformans*는 균사와 1～8 μm의 담자홀씨 (basidiospores)를 가지며 인체나 자연계에서 분리되지 않는다. 주로 glucuronoxylomannan으로 이루어진 다당질 피막은 보체 활성화의 주 장소이며 항 탐식 작용을 가져 주요 독력 인자로 생각되며, 피막의 exopolysaccharides도 면역 반응이나 백혈구 이동을 억제하고 HIV를 활성화시킨다. 다당질 피막의 항원성에 따라 A, B, C, D 혈청형으로 분류되며, *C. neoformans* var. *neoformans*와 이의 생식형인 *F. neoformans* var. *neoformans*는 혈청형 A, D에 *C. neoformans* var. *gattii*와 그 생식형 *F. neoformans* var. *bacillispora*는 혈청형 B, C에 속한다.

이 중 혈청형 A와 D (*C. neoformans* var. *neoformans*)가 주된 인체 감염원으로 도시 지방간 차이없이 전세계적 분포를 보이며, 조류가 감염되지는 않지만 비둘기나 기타 조류의 배설물에서 가장 흔히 분리되고 그 다음으로 토양에서 분리되며, 간혹 과일, 채소, 낙농제품에서 분리된다. 위장관을 통한 감염도 가능하다고 추측되나 인체 감염의 주 경로는 담자홀씨나 비피막형의 호흡기 흡입이며, 동물에서 사람으로 전염된 보고는 없고 인체간 자연 전염도 드물다. *C. neoformans* 감염증인 cryptococcosis는 전 연령에서 발생하나 소아에서는 드물고, 과거에는 흑인에서 더 많이 보고되었으나 최근에는 백인에서 발생이 증가하고 있다. 남성의 유병율이 여성보다 2～3배 더 높지만, AIDS 환자에서는 이 질환이 남성에게 많은 점을 교정하면 남녀비가 유사하다.

정상 면역능을 가진 사람은 감염되어도 질병을 유발하는 예가 드물고, 90%가 면역저하자에서 발생하여 주로 세포 매개 면역능이 저하된 AIDS, 림프세망계 악성 종양, 백혈병, 면역억제 치료, 당뇨병, 자가 면역 질환, 간경화, 영양실조, 장기 이식, 유육종증 및 노령 환자 등에서 심한 질환을 유발한다. 특히 AIDS 환자에서 네번째로 흔한 기회 감염증이자 가장 흔한 전신성 진균 감염으로 환자의 5～10%가 이환되며, 환자의 1/4～1/2에서 첫 번째 기회 감염으로 경험하고, 전신 파종성 감염율이 50%까지 이른다. 특히 CD4 세포 수가 50/mm^3 이하로 저하되었을

때 발생하는 경우가 3/4 이상이며, 임상 양상이나 조직 병리학적 소견은 다른 면역저하 환자의 소견과 유사하나 장기간 치료에도 완치를 기대하기 어렵다. AIDS 환자 이외의 cryptococcosis 환자는 25% 이상이 60세 이상 노령 환자이며, Hodgkin's 림프종 환자에서는 1.3～10%의 발병율이 보고되었고 발병전 암 유병 기간이 1년 이상, stage 4, 림프구 감소, 선행 항암 치료가 강력한 경우에 흔하다.

폐에 흡입된 후에는 다양한 정도로 폐 질환을 유발한 후 10～15%에서 혈행성으로 전신에 파종되어 뇌막, 뇌, 폐, 피부, 전립선, 안, 부신, 심, 간, 비장, 복막, 림프절, 관절, 뼈, 골수, 신장, 근육, 갑상선 등 전신 장기에 감염을 유발하는 것으로 여겨지며, 뇌막염이 가장 호발한다. 파종성 질환의 많은 경우에 폐 질환이 증명되지 않고, 불현성 폐 감염후 주 병변부인 중추 신경계로 전파된 후에야 증상을 보이는 경우가 흔하나, 뇌막염 환자의 78%에서 선행 4개월 이내에 폐 질환력이 있었다는 보고도 있다. 만성 폐 질환 환자의 0.5～1%에서 *C. neoformans*가 호흡기에 존재할 수 있고 객담에서 배양되어도 단순 집락균일 가능성이 있으며, 불현성 감염은 증상이 없고 흉부 X선 사진상 단일 또는 여러 개의 결절이나 침윤으로 발견되는 경우가 흔하다.

뇌막염은 가장 흔한 질환으로 cryptococcosis AIDS 환자의 72～90%에서 발현되며 치료하지 않을 경우 치명적이고, 결핵처럼 재활성화 감염일 수 있다. 급만성 감염이 모두 가능하나 전형적으로는 아급성 경과를 보여 진단전 증상 지속 기간이 수 일에서 수 년에 이른다. 발열, 두통, 수명, 경부 강직, 오심, 구토, 뇌신경 마비, 의식 변화 등의 일반적인 뇌막염 증상을 보이며, 노령 환자는 치매나 정신 착란이 주 증상이 될 수 있고 경부 강직이 없는 경우가 많다. 합병증으로 수두증, 안 장애, 뇌신경 마비, 운동 및 감각 신경 마비, 소뇌 기능 장애, 경련, 치매 등이 올 수 있다. 뇌막염 후의 시력 상실은 안내염이 없는 경우는 시신경염이나 뇌압 상승의 결과로 추측되며, AIDS 뇌막염 환자의 1.1～3.3%에서 발생하였고 다른 환자보다 예후가 불량하였다. AIDS 이외의 환자에서는 폐와 중추 신경계 중 어느 쪽 감염이 더 흔한지는 논란이 있으며, 폐와 중추 신경계 감염이 동반된 정상인은 *C. neoformans* var. *gattii* 감염일 가능성이 높다.

폐 감염은 cryptococcosis의 약 10%, AIDS cryptococcosis 환자의 30～45%에서 보이는 임상 양상으로 파종성 및 단독 감염이 가능하다. AIDS 환자에서는 흔히 전신 및 호흡기 증상이 발현되나, 폐 조직 침윤이 있어도 무증상인 경우가 흔하며 다양한 정도의 기침, 발열, 권태감, 흉통, 객담, 체중 감소, 객혈, 호흡 곤란 등의 증상을 보인다. 진찰상 림프절 종대, 빈호흡, 수포음, 비장 종대를 보일 수 있다. 흉부 방사선 소견은 비특이적이고 다양하여 폐 하부를 주로 침범하며, 진균 자체만으로 경계가 분명한 단일 또는 다발성 결절이나 종괴 (cryptococcoma)를 보이거나, 육아종성 염증 반응을 동반한 경우 segmental infiltration, 경계가 불분명한 종괴, 종괴형 침윤으로 보이며 AIDS 이외의 환자에서는 결절이나 종괴를 보이는 경우가 가장 흔하다. 파종성 감염이나 면역부전이 동반된 경우에는 미만성 결절이나 간질성 침윤을 보이는 경우가 많고, 공동화는 10% 이상에서 발견되기도 하나 드문 편이며, 흉막 삼출, 폐문 림프절 비대, 무기폐 모두 흔하지 않다.

피부 병변은 cryptococcosis 환자의 10～15%에서 보이며, 보고에 따라 75～100%가 파종성 감염이고 단독 감염이 가능한지 논란이 있지만 간혹 일차 피부 감염도 보고된다. 병변 형태는 중앙 괴사가 동반된 umbilicated 홍반성 구진이 가장 흔하고 결절, 궤양성 판, 궤양, 봉소염, 수포, 농포, 피하 결절, violaceous 구진 또는 판, 자반등 다양하며 두경부에 가장 흔하다. 전염성 연속종, Koposi's sarcoma, 기저세포암 등과 감별하여야 하며, 다른 전신 감염 증상에 선행한 초기 증상일 수 있으므로 피부 병변 의심과 조직 검사가 중요하다.

안구 감염은 드물고 대개 뇌막염을 비롯한 안구 외 감염과 동반되나 중추 신경계 감염에 선

행하는 경우가 있으므로 뇌막염 등 전신 감염을 배재하여야 한다. 내안구염의 증상은 시력 이상, 동통, 맹점, 수명 등으로, 면역저하자에서 유두부종, 맥락망막염이 의심되는 안저 병변, 시신경 위축이 보이면 cryptococcus 맥락막염을 의심할 수 있으며, 맥락막염, 맥락망막염, 초자체염이 가장 흔하다.

그 밖의 임상 질환으로 진균혈증은 중추 신경 감염에 흔히 선행하며 적절한 치료에도 1~16주간 장기간 지속될 수 있으며, 위장관 감염, 복막염, 골관절 감염, 근염, 전립선, 심내막염, 부신 감염 등이 보고되어 있다. 전립선 감염은 대개 무증상이며 적절한 전신적 치료 후에도 지속될 수 있으므로 뇌막염 재발의 원인이 될 수 있고, 부신 기능 부전을 보이는 모든 AIDS 환자에서는 부신 컴퓨터 촬영과 필요시 생검도 실시하는 것이 권장된다. 드물지만 이물질 시술후 발생한 감염으로 혈액 투석용 prosthetic dialysis fistula, 뇌실복강단락 수술후 감염 등이 보고되어 있다.

진단은 무균적 장소에서 균을 배양하거나 조직 병리학적인 관찰, 특이 피막 항원을 증명하여 확진한다. *C. neoformans*의 RNA와 결합하는 DNA 소식자를 이용한 신속하고 민감도, 특이도가 높은 진단법이 상용화되어 있고, 재감염과 재발을 구분하는데 이용하거나 역학적 목적으로 활용하려는 시도를 하고 있다. 국소적 crytpcoccosis가 진단되면 혈액, 뇌척수액, 소변, 객담, 전립선액 등을 배양하고 혈액, 뇌척수액에서 cryptococcus 항원 검사를 시행하여 중추 신경 감염을 비롯한 파종성 감염 여부에 대하여 검사하여야 한다.

뇌막염은 뇌척수액 검사상 균이 증명되고, 약 70%에서 압력 증가를 보이며, 6~12개월간 지속되는 림프구성 백혈구 증가, 단백 증가 및 당 감소의 소견을 보이는데 AIDS 환자는 약 40%에서만 이와 같은 이상을 보인다. 뇌압상승이나 국소적 신경 증상이 없어도 뇌 컴퓨터 단층촬영이나 자기 공명 영상에서 윤상 조영제 증강을 보이는 cryptococcma로 불리는 육아종성 병변을 드물게 볼 수 있다. 폐 감염에서 객담 배양의 민감도는 20% 정도이며 기관지 세척액에서 배양된 균도 단순 집락균일 가능성이 있으므로 반복 배양이 의미가 있다. 의심되는 폐 고립 결절이 있으면 기관지 폐포 세척액 (BAL)에서 배양, 항원 검사, India ink 검사를 시행하고 필요시 기관지경 또는 개흉 조직 검사를 시행한다. 안 감염 진단은 대개 초자체액 흡인물이나 생검 조직의 미생물학적 또는 조직학적 검사로 가능하며 조기 진단이 예후에 중요하다. 골관절 감염에서 X선 사진은 골 용해성 병변을 보이고 골막 반응과 신생골 형성은 드물며, 많은 경우 수술로 진단되고 기타 병변 흡인, 절개 및 배농, 배농액 등의 검사로 진단된다. 위장관 감염은 내시경적 생검 조직 검사가 도움이 되며, 피부 감염의 가장 민감하고 특이적인 진단법은 병변의 흡인이나 생검 조직의 배양 및 현미경적 검사이다.

광학 현미경 검사에서 뇌척수액 India ink 염색의 민감도는 정상인에서는 약 50%, AIDS 환자에서는 80% 이상으로, India ink에 염색되지 않는 윤상 피막을 가지고 간혹 이분하는 양상을 보이는 효모들을 관찰할 수 있다. Tzank smears, 그람, KOH, Wright, papanicolaou 염색에 의한 균 관찰은 인공물에 의한 가양성과 낮은 민감도로 인해 그다지 좋은 방법은 아니며, 더 특이적 염색법으로는 세포벽을 염색하는 Gomori methenamine silver, Fontana-Masson, periodic acid-Schiff 염색과 다당질 피막을 염색하는 methylene blue, mucicarmine, alcian blue 염색이 있다. 라텍스 응집 반응이나 효소 면역법에 의한 cryptococcosis 피막 항원 검사는 뇌막염 환자에서는 뇌척수액의 90~95%, 혈청의 약 75~99%에서 양성이고, 뇌막염 이외의 경우는 25~50%의 양성율을 보여 민감도와 특이도가 높다. 항원 역가가 질환 중증도와 비례하고 효과적 치료시 저하하므로 치료에 대한 반응을 판단하는데 도움이 된다. 그러나 환자 상태 변화를 반영하는데 시간이 걸려 신뢰도가 그다지 높지 않다거나, 골 관절 감염에서는 질병의 중증도나 치료에 대

한 효과 판단에 도움되지 않는다는 주장도 있다. 또한 유지 치료 중의 재발을 예측하는데는 별로 도움이 되지 않는다. 배양 검사의 민감도는 약 75%로 항원 검사보다 낮고 혈액 배양은 lysis-centrifugation system이 가장 민감하고 신속한 방법이다. 그 밖에 cryptococcus 특이 항체가 측정은 민감도, 특이도가 낮고, 피부 반응 검사도 표준화되어 있지 않아 추천되지 않는다.

간혹 자연 치유되는 예도 있으나 면역 결핍 환자는 치료하지 않으면 거의가 치명적이다. Fluconazole (FC) 단독 치료로 완치된 뇌막염의 보고도 있지만, 뇌막염 초기 치료는 amphotericin B (AB) 0.5～1 mg/kg/day와 경구 flucytosine 75～100 mg/kg/day을 4～6주 (최소 2주)간 병용하는 것이 보편적이며 치료 초부터 FC로만 치료하는 것은 부적절하다. 항암 치료 중이거나 AIDS 뇌막염 환자 등 고농도 AB 치료가 필요한 경우에는 부작용이 적은 liposomal 제제가 효과적이다. AB 치료가 실패한 뇌막염 등의 cryptococcosis에서 itraconazole (IC) 치료가 우수하였다는 보고도 있으나, IC이나 FC로 완치된 예는 면역이 정상이거나 국소 감염인 경우가 많다. 중추 신경계 외의 cryptococcosis 치료는 정해진 가이드라인이 없고 개별화하여야 한다. 억제 유지 요법을 하지 않으면 cryptococcosis AIDS 환자의 50～65%가 재발하므로 초기 치료후 호전을 보이면 유지 요법으로 FC 200～400 mg/day를 10주～6개월간 투여한다. 뇌막염 재발율은 AIDS 환자는 50% 이상, 그 이외의 환자는 15～25%이므로 AIDS 환자는 평생 유지 치료가 필요하다는 주장도 있다. 유지 치료에서는 FC이 AB보다 뇌막염의 재발 예방과 약물 부작용 면에서 우수하였다는 보고가 있고, IC은 유지 요법에서 효과가 우수하지 않다.

Cryptococcosis는 재활성화보다는 재감염이 더 중요하므로 AIDS 환자는 *C. neoformans* 오염율이 높은 지역은 피하는 것이 좋고, 모든 AIDS 환자에서 FC 예방 요법을 시행하는 것은 cryptococcosis의 낮은 유병율, 약물 상호 작용 가능성 및 약물 부작용, azole 내성 진균의 출현 위험, 비용 등의 문제로 인하여 권장하지 않는 편이다. 현재까지는 CD4 림프구 수가 50/mm^3 미만인 환자에서 다른 진균에 대한 예방도 필요할 때 고려하는 것이 좋다. 가장 중요한 예후 인자는 환자의 기저 질환 및 면역 상태이며, 신경계 외 감염이 있거나 혈청과 CSF 내 항원 역가가 높으면 예후가 불량하다. 파종성 감염의 사망률은 치료하지 않으면 70～80%, 적절한 치료시에도 10～20%이며 피부 병변이 있으면 예후가 불량하다.

국내에서 cryptococcosis는 1961년 처음 보고된 이후 비교적 많아 1개 대학 병원에서는 1973～1982년간 11례, 1983～1995년간 45례를 보고하였고, 후자에서 남녀비는 약 2:1, 선행 질환이 있었던 예는 59%, 사망률은 36%이었다. 그 밖에 연자가 검색할 수 있었던 논문에 보고된 환자가 43례가 더 있었으며, 이들의 성비는 여성 22명, 남성 18명으로 여성이 많았다. 전체적으로 임상상을 확인할 수 있었던 증례중 뇌막염은 41례, 뇌막 및 뇌실질 감염 3례, 원발성 피부 감염 11례, 폐 감염 8례, 림프절염 2례, 늑막염 1례, 간염 1례, 뇌막염이 동반된 파종성 감염 (타 병소 1개 이상)이 16례, 뇌막염이 동반되지 않은 파종성 감염 (2병소 이상)이 3례가 있었다.

참 고 문 헌

1. Minamoto GY, Rosenberg AS. Fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Med Clin North Am 1997; 81: 381-409
2. Aberg JA, Powderly WG. Cryptococcosis. Adv Pharmacol 1997; 37: 215-251
3. 원동일, 이경원, 김현숙, 정윤섭. *Cryptococcus neoformans* 감염 환자의 임상적 특징 및 진단 방법의 평가. 감염 1998; 30: 61-68
4. 이미숙, 우준희. 폐 Cryptococcosis. 감염 1998; 30: 86-93

5. Durden FM, Elewski B. Cutaneous involvement with *Cryptococcus neoformans* in AIDS. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 844-848
6. Anderson DJ, Schmidt C, Goodman J, Pomeroy C. Cryptococcal disease presenting as cellulitis. Clin Infect Dis 1992; 14: 666-672
7. Crump JR, Elner SG, Elner VM, Kauffman CA. Cryptococcal endophthalmitis: Case report and review. Clin Infect Dis 1992; 14: 1069-1073
8. Kauffman CA, Hedderwick S. Opportunistic fungal infections: Filamentous fungi and cryptococcosis. Geriatrics 1997; 52: 40-42, 47-49
9. Korfel A, Menssen HD, Schwarts S, Thiel E. Cryptococcosis in Hodgkin's disease: Description of two cases and review of the literature. Ann Hematol 1998; 76: 283-286
10. Behrman RE, Masci JR, Nicholas P. Cryptococcal skeletal infections: Case report and review. Rev Infect Dis 1990; 12: 181-190

◐ 연자 소개 ◑

성　　명 : 김 미 란 (金 美 蘭)
생년월일 : 1963년 9월 24일

1988년 2월	서울대학교 의과대학 졸업
1992년 2월	서울대학교병원 전공의 수료
1992년 3월 ~ 1993년 2월	서울 동부제일병원 소아과 과장
1993년 3월 ~ 1994년 2월	서울대학교병원 소아과 전임의
1994년 3월 ~ 현재	한림대학교 의과대학 전임강사, 조교수

침습성 아스페루길루스증
(Invasive Aspergillosis)

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

신 완 식 (Wan-Shik Shin)

아스페르길루스증은 호중구감소증 환자와 고형장기 이식 환자에서 두 번째로 흔한 기회 진균 감염증이다. 특히 *A. fumigatus*는 자연 환경 도처에 존재하고 있으며 모든 침습성 아스페르길루스증의 90%를 차지하고 있다. 아스페르길루스 포자의 흡인은 매우 흔히 일어나지만 면역기전이 정상인 사람에서는 알레르기나 아스페르길루스종을 주로 일으키고 면역기능저하 환자에서는 치명적인 침습성 감염을 유발한다. 침습성 아스페르길루스증은 암으로 사망하는 환자의 약 30%, 모든 백혈병 환자의 10~25%에서 발생되며 혈액종양 센터와 이식 센터의 주된 사망 원인이 되고 있다.

호흡기 아스페르길루스증은 크게 다음의 4가지로 나누어 볼 수 있다. 첫째는 천식이나 알레르기성 부비동염, 폐포염 등을 일으키는 알레르기 질환, 둘째는 기관지폐 아스페르길루스증, 셋째는 아스페르길루스종, 넷째는 침습성 아스페르길루스증이다. 이 중에서 알레르기 질환을 제외한 형태들은 균사체의 증식을 보이므로 항진균제 치료가 필요하다.

침습성 아스페르길루스증을 일으킬 가능성이 높은 유발 인자로는 호중구 감소기간이 긴 동종 골수이식 환자나 이식편대숙주반응으로 부신피질 호르몬을 투여 받고 있는 환자, 자가 골수이식 환자나 2주 이상의 호중구감소증이 지속되는 고형장기 이식 환자, 급성 백혈병이나 림프종으로 강력한 항암요법을 받고 있는 환자, 재생불량성 빈혈 환자, 과거에 아스페르길루스증의 기왕력이 있은 후 새로운 항암요법이나 골수이식을 받는 환자, 호중구의 기능에 이상이 있는 환자, 진행된 HIV 감염 환자 등이다.

면역기능저하 환자의 침습성 아스페르길루스증은 면역기능이 정상인 환자와는 달리 항아스페르길루스 항체가 직접적인 연관성을 보이지 않고 오히려 항암치료 이전에 생성된 항체를 의미할 가능성이 더 높다. 따라서 항암치료 이후 항체가가 상승되었다면 회복 단계에 있다는 것을 의미하므로 진단적 목적보다는 예후를 판정하는데 더 도움이 된다. 순환 항원인 galactomannan, β1-3 glucan, 29, 18, 11 kDa 항원 등을 검출하려는 노력들은 예민도가 낮은 방법으로 인하여 실제적으로 임상에서 사용하기는 어려워 앞으로 다양한 시약과 방법의 개선이 필요하다. 검체에서 DNA를 PCR을 이용해 검출하는 방법은 위음성 특히 위양성이 나올 가능성이 높아 해석에 유의하여야 한다. 특히 BAL 검체는 건강인에서도 25%까지 양성이었다는 보고도 있어 ELISA보다도 위양성이 많다. 최근 혈청이나 혈장에서 PCR을 이용한 방법들이 가능성을 보여주고 있다.

치료는 현재 amphotericin B와 itraconazole이 유용하다. 시험관내 효과가 입증되었지만 *A. fumigatus*에 대한 생체내 효능은 낮으며 침습성 아스페르길루스증의 사망률은 여전히 높다. Amphotericin B와 5-flucytosine을 병합하면 상승작용이 있다고 알려져 있다. 최근 amphotericin B의 lipid formulation인 amphotericin B-lipid complex, amphotericin B colloidal dispersion, ambisome

등이 개발되어 독성을 줄일 수 있었지만 효능이 amphotericin B보다 우월한지에 대해서는 아직 더 많은 연구가 필요하다. 개발중인 항진균제중 아스페르길루스증에 효과가 있다고 알려진 것은 voriconazole, LY 303366, MK-0991 (L-743872) 등이 있고 cytokine을 이용한 면역치료도 동물실험 중에 있다.

◐ 연자 소개 ◑

성　　명 : 신　완　식 (申 完湜)
생년월일 : 1950년 1월 1일

1977년 2월	가톨릭대학교 의과대학 졸업
1990년 2월	가톨릭대학교 대학원 의학박사 취득
1984년 2월	가톨릭대학교 성모병원 내과 전공의 수료
1987년 3월 ~ 1988년 4월	Research Fellow, Infectious Disease Section, Wadsworth Hospital Center and UCLA
1984년 3월 ~ 1994년 2월	가톨릭대학교 의과대학 전임강사, 조교수, 부교수, 교수

Mucormycosis를 비롯한 기타 기회 진균 감염증
(Mucormycosis and other Opportunistic Fungal Infections)

고려대학교 의과대학 내과학교실

정 희 진 (Hee Jin Cheong)

Mucormycosis (모균증)

모균증은 Zygomycetes 강에 속하는 Mucorales 목의 진균에 의해 유발되는 감염병을 말한다. Mucorales 목에 속하는 진균중 임상적으로 중요한 것은 Mucoraceae과와 Cunninghamellaceae과의 두가지로서 Mucoraceae과에 속하는 Rhizopus, Rhizomucor, Absidia속 들이 모균증 환자에서 흔하게 분리되는 균주이다. 모균은 어디에나 존재하므로 모균 포자에 대한 노출은 피할 수 없지만 그럼에도 불구하고 모균증의 빈도는 매우 낮은데, 이는 모균의 발병 능력이 낮아 면역이 저하된 숙주에만 병을 일으키기 때문이다. 감염 경로는 보통 호흡기를 통하거나 피부를 통하는데 흡입에 의한 호흡기 감염이 빈번하며 일단 체내로 들어온 포자는 대식 세포, 호중구, 보체 등의 작용에 의하여 증식이 억제되나 면역이 저하되어 있는 환자에서는 혈관을 따라 급속하게 증식되어 혈전, 경색, 괴사 등의 특징적인 조직학적 소견을 보이게 된다. 모균증의 유발요인은 당뇨병성 대사성산증, 백혈병, 알루미늄이나 철의 제거를 위한 deferoxamine의 사용, 후천성 면역 결핍증, 장기 이식 등이 있다. 이러한 유발 요인마다 호발되는 모균증의 형태가 있는데, 당뇨병성 케톤산증에는 전형적으로 비대뇌형 모균증이 잘 생기고, 백혈병의 경우는 비대뇌형, 폐형, 범발형이 잘 발생하며, kwashiokor에는 위장관형, deferoxamine 치료와 연관된 모균증의 경우는 범발형이 잘 발생한다. 이외에 후천성 면역 결핍증에서는 피부형이 비교적 많으며, 다음으로 중추 신경계, 신장, 비강 등의 순서인 것으로 알려져 있다. 국내에서는 당뇨 환자에서의 비뇌형과 백혈병 환자에서 폐형 등의 보고가 있다. 비뇌형의 임상 증세는 두통, 안면통증, 비출혈, 점막궤양, 비인두 또는 구개내의 검은 괴사성 조직 및 분비물 등의 증세를 유발시키고, 폐형의 증세는 심한 흉통, 혈담, 항생제 투여에도 계속되는 고열 및 호흡 부전등의 증세를 일으키나 증상이 경미할 수도 있다. 모균증의 진단에는 의심이 중요한데, 유발요인이 있는 환자에서 대뇌형의 경우 부비동의 부종, 동통이 나타나며 빠르게 진행하는 검은 가피를 관찰할 수 있으며 폐형의 경우는 비특이적인 폐렴의 일반 증상을 보일뿐 질병 특징적인 증상이 없고 흉부 방사선 검사 또한 특징적이지 못하다. 모균증은 광범위한 전신형일 때도 혈액, 가래나 기타 체액에서의 배양은 거의 힘들며, 조직 검사에서 넓고 중격이 없으며 수직으로 분지하는 격막을 갖는 특징적인 소견과 혈관침범 및 혈전 형성 등의 소견으로 확진할 수 있다. 모균증은 진단이 늦어질 시 치명적이므로 위험 요소가 높은 환자에서 임상적 소견이 의심되면 균배양 및 조직 검사 등을 통하여 조기에 진단하고 치료를 하여야 한다. 모균증의 치료에는 4가지의 방법이 있는데, 첫째, 유발요인의 교정, 둘째, 광범위한 외과적 절제, 셋째, 항진균제 투여, 넷째, 보조적 치료 등이다. 먼저, 유발인자가 되는 전신 질환의 치료가 중요하므로 당뇨병성 케톤산증이 있는 경우 가능한 한 빨리 교정하여야 하며, 면역 억제제를 사용 중인 경

우 가능한 한 용량을 낮추어야 한다. 이러한 전신 질환의 조절이 모균증의 예후에 중요하다.

또한, 외과적인 절제시에는 가능한 모든 괴사 조직을 제거해야 하는데 환자의 상태가 수술 받을 수 있거나, 48~72시간내 내과적 치료로 호전되지 않을 경우 강력하게 수술을 고려해야 한다. 항진균제로는 Amphotericin-B가 효과가 있는 유일한 약제로 1 mg의 시험 용량을 투여한 후 5 mg을 최초 용량으로 하여 매일 10 mg씩 증량하고 하루에 0.5~1.0 mg/Kg까지 투여할 수 있으며 총 투여량은 2~4 g이 권장되고 있다. 1.5 mg/Kg까지 사용할 수 있고, 환자의 상태가 안정화 되면 0.8~1.0 mg/Kg/day로 낮출 수 있으며, 격일 투여도 가능하다. 치료 기간은 치료에 대한 반응, 기저 질환 및 Amphotericin-B의 독성에 따라 달라지지만, 6주 이상 충분히 사용하는 것이 바람직하다. 조기에 진단, 치료되지 못한 모균증의 예후는 극히 불량하여 사망률이 80%에 이른다. 최근에는 liposome 형태의 Amphotericin-B를 사용하고 G-CSF와 같은 면역증강제를 사용함으로서 좀 더 예후를 호전시켰다는 보고도 있어 향후 치료 효과적인 면에서 발전이 있을 것으로 기대된다.

Fusariosis

Fusarium spp.는 전세계적으로 토양이나 식물의 병원균으로 분포하며 *F. solani, F. moniliforme, F. oxysporum, F. proliferatum* 등이 드물기는 하지만 국소적 또는 범발성 감염을 유발한다. 임상형태는 대부분 면역저하 환자에서 비안와, 폐, 또는 범발성 감염의 형태로 나타나는데 폐 감염의 경우는 급작스러운 객혈, 흉통으로 발현되며 aspergillosis와 유사한 폐 침윤을 보이는 경우가 많다. 그러나 75%에서 범발성 감염의 형태로 나타나며 폐, 간, 비장, 뇌를 침범하므로 진단을 위해서는 혈액 배양을 시행하는데 배양 양성율이 70% 정도로 높다. 호중구 감소증 환자들에서의 환자들의 예후는 불량하여 호중구 수의 회복과 관계없이 급격한 경과를 밟으며 사망하며 fusariosis의 치료로 amphotericn B나 intraconazole의 치료효과는 실망스럽다.

Penicillosis

*Penicillum marneffis*의 감염경로는 확실히 알려져 있지 않으나 중국 남부, 베트남, 태국과 같은 더운 나라에서, 공기를 통한 흡입에 의하거나 흡인 등에 의하여 발생하는 것으로 추정되고 있다. 자연 숙주인 대나무 쥐와의 직접 접촉이 위험 요소는 아니며 면역저하자에서·여러 장기에 괴사성 침윤을 유발한다. 여러 임상형을 유발할 수 있으나 에이즈와 같은 면역 부전 환자에서는 범발성 감염의 형태로서 피부, 간, 비장, 골수와 같은 세망내피계, 폐, 장을 침범한다. 주로 체중감소, 열, 빈혈 등의 증상을 보이며 기침, 전신성 임파선비대, 간-비장 종대 등으로 나타난다. 이들의 75%에서는 혈액으로부터, 50%에서는 골수배양으로부터 균의 분리가 가능하며 경우에 따라서는 피부 병변으로부터 관찰할 수도 있다. Penicillosis의 치료는 amphotericin B (0.5~1 mg/kg/d)를 2주간 사용한 후 intraconazole 200~400 mg을 6주간 더 사용하는 방법이 가장 우수하다.

Pseudallescheriasis

*P. boydii*가 mycetoma의 형태로 주로 20~40세의 남자에서 외상 후 감염을 유발하거나 면역저하 환자에서 뼈, 관절, 눈, 뇌와 피하조직을 침범하는 병변을 만든다. 드물게 수술과 관련하여 발생되나 대부분은 당뇨병이나 급성 백혈병, 장기 이식, 또는 고용량 스테로이드 사용 환자나 에이즈 환자에서 발생된다. 폐렴은 대개 면역 저하 환자에서 발생되며 종종 혈행성으로 전신에 파급되기도 한다. 진단을 위해서는 객담 배양 검사만으로 충분한 경우가 많으나 확진을

위해서는 세포 도말 검사나 조직 검사상 균사를 확인하여야 한다. 폐에 병변이 없는 경우 부비동염을 유발하는 경우가 많으며 당뇨, 급성 백혈병 환자 등에서 흔한데 뇌까지 침범하는 경우가 있다. 정상 면역 기능을 가진 환자에서는 외과적 절제와 배농이 필수적이며 azole은 선택적 치료제로서 200 mg을 12시간마다 추여하는 것이 가장 이상적이다. 환자의 면역기능저하가 심각하지 않다면 대부분 치료에 대한 반응이 우수하다.

참 고 문 헌

1. Armstrong D, Cohen J. Infectious Disease. 1st ed, p 8.26.13-14, 2.9.12-13, Barcelona, Mosby, 1999
2. Root RK. Clinical Infectious Disease. 1st ed, p 43, 46-49, New York, Oxford, 1999
3. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. Infectious Disease. 2nd ed, p2384-2385, Philadelphia, Saunders, 1998

◐ 연자 소개 ◑

성　　명 : 정　희　진 (鄭 熙 眞)
생년월일 : 1965년 6월 30일

1990년 2월	고려대학교 의과대학 졸업
1996년 2월	고려대학교 대학원 의학박사 취득
1995년 2월	고려대학교 구로병원 내과 전공의 수료
1995년 3월 ～ 현재	고려대학교 의과대학 전임강사, 조교수

기회감염 유발 진균에 의한 피하 진균 감염증 (1960년 - 1999년)

(Opportunistic Subcutaneous Fungal Infection) (1960 - 1999)

건국대학교 의과대학 피부과학교실

안 규 중 (Kyu Joong Ahn)

피부과에 관련된 학술지에 보고된 기회감염 유발 진균에 의한 진균 감염증례들을 종합하였다. 대한피부과학회지에는 1960년에 창간된 이후 최근까지 꾸준히 보고되고 있으며, 대한의진균학회지에도 창간된 1996년 이후부터 점차 보고가 증가되고 있었다. 보고된 피하 진균 감염증의 종류와 각 감염증 별로 요약한 내용은 다음과 같다.

1. 피하 진균 감염증의 종류 (Table 1)

(1) 1960년 이후 1999년까지 대한피부과학회지와 대한의진균학회지에 보고된 기회 감염을 유발하는 진균에 의한 피하 진균 감염증은 Cryptococcosis, Aspergillosis, Mucormycosis, Pheohypomycosis, Pseudallescheriasis, Chromomycosis, Paecilomycosis, Fusariosis, Sporotrichosis 등 9종류이었다.

(2) 전신 감염증에 동반된 피부 증상은 Cryptococcosis에서 2예가 보고 되었고, 그 이외에는 모두 원발성 피부 감염증이었다.

Table 1. Summary of the reports of subcutaneous infection caused by the fungi capable of opportunistic infection

	1960's	1970's	1980's	1990's	Total
1) Cryptococcosis	0	0	3 (3*)	5 (7*)	8 (10)
2) Aspergillosis	0	0	2 (2)	5 (5)	7 (7)
3) Mucormycosis	0	0	1 (1)	3 (3)	4 (4)
4) Pheohypomycosis	0	0	1 (1)	3 (3)	4 (4)
5) Pseudallescheriasis	0	0	0	3 (3)	3 (3)
6) Chromomycosis	0	0	0	2 (2)	2 (2)
7) Paecilomycosis	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
8) Fusariosis	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
9) Sporotrichosis	1 (2)	8 (58)	3 (9)	5 (5)	17 (74)
Total	1 (2)	8 (58)	12 (18*)	28 (30*)	49 (108)

Note: * - systemic infection with cutaneous manifestation

(3) Sporotrichosis 이외의 경우 모두 1980년대 이후부터 보고 되었으며, 1980년대 보다 1990년대에 보고가 증가되었다. 보고된 총수는 점차 증가하는 경향을 보였다.

2. 효모균증 (Cryptococcosis)

(1) 8 보고 (10 증례)가 있으며, 이중 2 보고 (2 증례)가 전신 감염에서의 피부 증상 예이었고, 나머지 6 보고 (8 증례)는 원발성 피부 감염 증례이었다.
(2) 연령층은 12세 이하가 3예, 45세 이상이 7예이었다.
(3) 기존 질환이 밝혀진 4예는 모두 steroid와 관련이 있었다.
(4) 원인 진균은 모두 *C. neoformans*이었다.
(5) 병변의 형태는 nodule, plaque, ulcer이었고 cellulitis 또는 neck mass를 보인 예도 있었다.
(6) 치료제로는 Amphotericin B, 5-fluorocytosine, Itaconazole, Fluconazole 등이 사용되었고 excision을 시행한 예도 있었다.

Table 2. Summary of cryptococcosis

Age/sex	Pre-existing disease	Fungus	Lesion	Treatment
3/M*	Unknown	*C. neoformans*	Papule, pustule, Nodule, ulcer	Amp B 5-FC
12/F	Unknown	*C. neoformans*	Hemorrhagic plaque	Amp B
7/M	Unknown	*C. neoformans*	Ulcer and plaque	5-FC ointment
45/F	Unknown	*C. neoformans*	Nodule	Excision
53/M	Unknown	*C. neoformans*	Papules	Amp B 5-FC
52/M*	Unknown Aggrevated by steroid intake	*C. neoformans*	Neck mass	Amp B
57/F	SLE (steroid)	*C. neoformans*	Cellulitis	No treatment
45/F	Adrenal cancer (Cushing's syndrome)	*C. neoformans*	Celluliti	Amp B 5-FC
72/F	Iatrogenic Cushing's syndrome	*C. neoformans*	Ulcer	Itraconazole
67/F	Iatrogenic Cushing's syndrome	*C. neoformans*	Ulcer	Amp B Fluconazole

1) A case of cryptococcosis with cutaneous manifestations (*KJD 1981; 19(6): 989-997)
2) A case of primary cutaneous cryptococcosis (KJD 1982; 20(6): 925-929)
3) A case of primary cutaneous cryptococcosis successfully treated with topical application of 5-fluorocytosine ointment (KJD 1985; 23(2): 224-228)
4) Two cases of primary cutaneous cryptococcosis (KJD 1990; 28(2): 216-221)
5) A case of cryptococcosis with cutaneous manifestations (*KJD 1995; 33(5): 935-939)
6) Two cases of cutaneous cryptococcosis mimicking cellulitis (KJMM 1998; 3(2): 190-194)
7) A case of primary cutaneous cryptococcosis in a patient with iatrogenic Cushing's syndrome (KJMM 1998; 3(2): 195-197)
8) A case of cutaneous cryptococcosis resembling pyoderma gangrenosum (KJD 1999; 37(9): 1358-1360)

3. 아스페르길루스증 (Aspergillosis)

(1) 7 보고 (7 증례)가 있으며, 모두 원발성 피부 감염 증례이었다.

(2) 연령층은 10세 이하가 2예, 19세가 1예, 40세 이상이 4예이었다.

(3) 기존 질환이 밝혀진 6예 중 10세 이하 2예는 leukemia, 40세 이상 4예는 각각 lumbar spondylitis, breast cancer, chronic active hepatitis, diabetes mellitus이었다.

(4) 원인 진균은 *A. fumigatus*가 4예, *A. flavus*가 2예이었다.

(5) 병변의 형태는 nodule, plaque, ulcer이었다.

(6) 치료제로는 Amphotericin B, Itaconazole, Fluconazole 등이 사용되었고 excision이나 debridemant을 시행한 예도 있었다.

Table 3. Summary of aspergillosis

연령	Pre-existing disease	원인진균	병변 형태	치료제
41/F	Lumbar spondylitis (steroid, antibiotics)	*A. fumigatus*	Skin wound	Ketoconazole
50/F	Breast cancer (chemotherapy, radiation therapy)	*A. fumigatus*	Granulated nodule	Excision Amp B
8/M	Acute myelocytic leukemia (chemotherpy)	*A. flavus*	Ulcer	Amp B Itraconazole
41/F	Chronic active hepatitis	*A. fumigatus*	Papule, plaque ulcer	Itraconazole Fluconazole Amp B
68/M	Diabetes mellitus	*A. flavus*	Ulcer	Surgical debridement
19/F	Unknown	*A. fumigatus*	Ulcer	Itraconazole
9/F	Acute lymphocytic leukemia	*A. flavus*	Nodule	Amp B fluconazole

1) Iatrogenic subcutaneous aspergillosis in a patient with lumbar spondylitis treated with ketoconazole (KJD 1987; 25(5): 643-648)

2) Primary cutaneus aspergillosis in a patient with breast cancer (KJD 1987; 25(6): 797-801)

3) Primary cutaneous aspergillosis in a leukemic child (KJD 1992; 30(2): 211-216)

4) A case of primary disseminated cutaneous aspergillosis in chronic active hepatitis (KJD 1995; 33(1): 172-177)

5) Primary cutaneous aspergillosis from the burn wound of a diabetic patient (KJD 1996; 34(2): 350-358)

6) A case of primary cutaneous aspergillosis (KJMM 1996; 1(1): 107-111)

7) A case of cutaneous aspergillosis in acute lymphocytic leukemic child (KJD 1999; 37(8): 1061-1064)

4. 모균증 (Mucormycosis)

(1) 4 보고 (4 증례)가 있으며, 모두 원발성 피부 감염 증례이었다.

(2) 연령층은 50세 이상 4예이었다.

(3) 기존 질환은 밝혀진 2예에서 leukemia 및 diabetes와 liver cirrhosis이었다. 1예는 immunocompetent 상태이었다.

(4) 원인 진균은 1예에서 Mucor species이었고 나머지는 배양되지 않았고 조직 소견으로 진단하였다.
(5) 병변의 형태는 necrotic plaque, ulcer 등이었다.
(6) 치료제로는 Amphotericin B가 사용되었고 1예에서는 debridement이 병행되었다.

Table 4. Summary of mucormycosis

Age/sex	Pre-existing disease	Fungus	Lesion	Treatment
54/M	Acute lymphocytic leukemia	No culture	Necrotic plaques	Amp B
58/M	Unknown (immunocompetent)	No culture	Necrotic plaque	Amp B
72/F	Unknown	Mucor species	Crusted ulcer	Amp B
53/F	Diabetes mellitus Liver cirrhosis	No culture	Necrotic plaque	AmpB Debridement

1) A case of cutaneous mucormycosis in a patients with acute lymphocytic leukemia (ALL) (KJD 1989; 27(4): 440-443)
2) A case of primary cutaneous mucormycosis in a immunocompetent patient (KJD 1995; 33(3): 172-177)
3) A case of cutaneous mucormycosis (KJMM 1998; 3(2): 200-204)
4) A considered case as primary cutaneous mucormycosis (KJMM 1999; 4(1): 75-78)

5. 흑색진균증 (Pheohypomycosis)

(1) 4 보고 (4 증례)가 있으며, 모두 원발성 피부 감염 증례이었다.
(2) 연령층은 30대 1예, 60대 3예이었다.
(3) 기존 질환이 밝혀진 1예에서 iatrogenic Cushing syndrome이 있었다.
(4) 원인 진균은 *E(W). dermatitidis* 2예, *E. jeanselmei* 1예, Alternaria species 1예이었다.
(5) 병변의 형태는 cystic mass, ulcer, nodule이었다.
(6) 치료제로는 Ketoconazole과 Itraconazole이 사용되었고, 1예에서는 excision이 병용되었다.

Table 5. Summary of pheohypomycosis

Age/sex	Pre-existing disease	Fungi	Lesion	Treatment
34/M	Unknown	*W. dermatitidis*	Cystic mass	Excision Ketoconazole
9M	Unknown	*Drechslera dematioidea*	Plaque	Itraconazole
66/F	Unknown	*E. jeanselmei*	Cystic mass	Itraconazole
66/F	Unknown	*E. dermatitidis*	Nodules	Itraconazole

1) A case of phaeomycotic subcutaneous abscess caused by *Wangiella dermatitidis* (KJD 1986; 24(5): 692-696)
2) A case of primary subcutaneous phacohyphomycosis caused by *Drechslera dematioidea* (KHD) 1996; 34(3): 489-495)
3) A case of pheohypomycosis caused by *Exophiala jeanselmei* (KJD 1999; 37(3): 395-399)
4) Pheohypomycosis due to *Exophiala dermatitidis* successfully treated with itraconazole (KJMM 1999; 4(1): 79-83)

6. 슈달리쉐리아증 (Pseudallescheriasis)

(1) 3 보고 (3 증례)가 있으며, 모두 원발성 피부 감염 증례이었다.
(2) 연령층은 60세 이상 3예이었다.
(3) 원인 진균은 3예에서 *P. boydii*이었다.
(4) 병변의 형태는 fistulsted nodules, oozing plaque이었다.
(5) 치료제로는 itraconazole이 사용되었다.

Table 6. Summary of pseudallescheriasis

Age/sex	Pre-existing disease	Fungus	Lesion	Treatment
65/F	Unknown	*P. boydii*	Fistulated nodules	Itraconazole
70/M	Unknown	*P. boydii*	Oozing plaque	Itraconazole
69/M	Unknown	*P. boydii*	Fistulated nodules	Itraconazole

1) A case of mycetoma due to *Pseudallescheria boydii* (KJD 1993; 31(5): 765-768)
2) A case of cutaneous Pseudallescheriasis (KJMM 1996; 1(1): 101-106)
3) A case of *Pseudallescheria boydii* mycetoma (KJD 1998; 36(2): 341-345)

7. 색소진균증 (Chromomycosis)

(1) 2 보고 (2 증례)가 있으며, 모두 원발성 피부 감염 증례이었다.
(2) 연령층은 50세 이상 2예이었다.
(3) 1예에서 trauma의 기왕력이 있었다.
(4) 원인 진균은 1예에서 *F. pedrosi*이었다.
(5) 병변의 형태는 plaque이었다.
(6) 치료제로는 Amphotericin B가 사용되었고 1예에서는excision이 병행되었다.

Table 7. Summary of chromomycosis

Age/sex	Pre-existing disease	Fungus	Lesion	Treatment
55/M	Unknown	No culture	Verrucous plaque	Excision Amp B
58/F	Trauma	*F. pedrosi*	Plaque	Amp B

1) A case of chromomycosis (KJD 1990; 28(3): 345-348)
2) A case of chromoblstomycosis casued by *Fonsecaea pedrosi* (KJD 1996; 34(5): 832-835)

8. 페실로마이세스증 (Paecilomycosis)

(1) 2 보고 (2 증례)가 있으며, 모두 원발성 피부 감염 증례이었다.
(2) 연령은 19세, 46세이었다.
(3) 1예에서 renal transplantation이 시행 되었다.

(4) 원인 진균은 2예에서 *P. lilacinus*이었다.
(5) 병변의 형태는 macule, nodule이었다.
(6) 치료제로는 1예에서 ketoconazole이 사용되었고 1예에서는 excision이 시행되었다.

Table 8. Summary of paecilomycosis

Age/sex	Pre-existing disease	Fungus	Lesion	Treatment
19/M	Unknown	*P. lilacinus*	Macule	Ketoconazole
46/M	Renal transplantation	*P. lilacinus*	Nodule	Excision

1) Facial cutaneous mycosis by *Paecilomyces lilacinus* (KJD 1984; 22(1): 89-93)
2) Cutaneous abscess caused by *Paecilomyces lilacinus* in a renal transplant patient (KJMM 1998; 3(2): 185-189)

9. 푸자리움증 (Fusariosis)

(1) 2 보고 (2 증례)가 있으며, 모두 원발성 피부 감염 증례이었다.
(2) 연령은 7세, 59세이었다.
(3) 2예에서 trauma의 기왕력이 있으며, 1예에서 diabetes mellitus, liver cirrhosis가 있었다.
(4) 원인 진균은 *F. solani*가 1예, *F. verticillioides*가 1예이었다.
(5) 병변의 형태는 nodule이었다.

Table 9. Summary of fusariosis

Age/sex	Pre-existing disease	Fungus	Lesion	Treatment
7/M	Trauma	*F. solani*	Crusted nodule with abscess	Not done
59/M	Diabetes mellitus Liver cirrhosis trauma	*F. verticillioides*	Subcutaneous nodule	Not done

1) A case of chronic granulomatous infection of *Fusarium solani* (KJD 1984; 22(2): 236-244)
2) Cutaneous infection caused by *Fusarium verticillioides* in a patient with diabetes mellitus and liver cirrhosis (KJMM 1997; 2(1): 71-76)

10. 알테나리아증 (Alternariosis)

(1) 1 보고 (1 증례)가 있으며, 원발성 피부 감염 증례이었다.
(2) 연령은 59세 1예이었다.
(3) 기존 질환으로 iatrogenic Cushing's syndrome이 있었다.
(4) 원인 진균은 Alternaria species이었다.
(5) 병변의 형태는 ulcer with sinuses이었다.
(6) 치료제로는 itraconazole이 사용되었다.

Table 10. Summary of alternariosis

Age/sex	Pre-existing disease	Fungi	Lesion	Treatment
59F	Iatrogenic Cushing syndrome	Alternaria species	Ulcer with sinuses	Itraconazole

1) A case of primary cutaneous alternariosis with iatrogenic Cushing syndrome (KJD) 1996; 34(3): 495-499)

11. 스포로트리쿰증 (Sporotrichosis)

(1) 1960년대 처음 보고되었다.
(2) 1970년대에는 발생연령 (유아), 발생부위 (안면), 병변의 형태 (verrucous type) 등에서 특이한 양상을 보이는 증례들이 보고되는 한편 여러 증례를 종합 분석한 논문이 보고되었다 (Lymphatic type와 fixed type의 비율 - 약 5:1).
(3) 1980년대, 1990년대의 보고는 발생부위 (안면, 체간), 병변의 형태 (psoriasiform), 치료 (KI, itraconazole), 동반질환 (Lupus vulgaris) 등에서 특이한 양상을 보이는 증례들이 보고되었다.

Table 11. Summary of sporotrichosis

	1960's	1970's	1980's	1990's	Total
Sporotrichosis	1 (2)	8 (58)	3 (9)	5 (5)	17 (74)

1) 1960's: 1 reports - 2 cases
  (1) Two cases of cutaneous sporotrichosis (KJD 1960; 1(2): 49-53)
2) 1970's: 8 reports - about 58 cases
  (1) Two cases of cutaneous sporotrichosis, especially on a case of verrucous type (KJD 1970; 8(2): 91-94)
  (2) Mycotic dieases among farmers and fisheries in Korea: II. Clinical, mycological, histopathological and epidemiological studies of twenty six cases of cutaneous sporotrichosis - 26 cases (KJD 1972; 10(3): 137-153)
  (3) Clinical analysis of twelve cases of sporotrichosis - 2 cases (KJD 1972; 10(3): 171-176)
  (4) A case of sporotrichosis developed after double eyelid operation (KJD 1975; 13(3): 193-198)
  (5) Three cases of sporotrichosis confined the face (KJD 1976; 14(1): 51-56)
  (6) A case of sporotrichosis (KJD 1976; 14(2): 147-152)
  (7) A case of non-lymphatic sporotrichosis in baby aged 1 month (KJD 1978; 16(2): 167-172)
  (8) Clinical observation of sporotrichosis during twelve year period (1967-1978) - 50 cases (42: lymphatic type, 8: fixed type (KJD 1979; 17(6): 425-430)
3) 1980's: 3 reports - 9 cases
  (1) Four cases of sporotrichosis developed on the face of children (KJD 1981; 19(5): 747-751)
  (2) Four cases of sporotrichosis treated with low dose of potassium iodide (KI) (KJD 1985; 23(6): 799-803)
  (3) Fixed sporotrichosis on nasal bridge with bilateral lymphatic involvement (KJD 1988; 26(3): 405-409)
4) 1990's: 5 reports - 5 cases
  (1) A case of sporotrichosis manifestating unusual location - trunk (KJD 1990; 28(5): 606-610)

(2) A case of fixed sporotrichosis treated with itraconazole (KJD 1991: 29(2): 228-232)
(3) An infantile case of fixed-type sporotrichosis treated with itraconazole (KJD 1992: 30(3): 393-397)
(4) A case of lymphocutaneous sporotrichosis with unusual clinical features - psoriasiform (KJD 1996; 34(4): 660-663)
(5) A case of sporotrichosis associated with lupus vulgaris (KJD 1988; 36(1): 181-185)

◐ 연자 소개 ◑

성　　명 : 안 규 중 (安 圭 重)
생년월일 : 1954년 4월 19일

1978년 2월	서울대학교 의과대학 졸업
1983년 2월	서울대학교병원 피부과 전공의 수료
1984년 8월	서울대학교 대학원 의학박사 취득
1995년 9월	Master of Science (Medical Mycology), Graduate School, University of Leeds, UK
1987년 3월 ~ 1991년 3월	한림대학교 의과대학 전임강사, 조교수
1991년 4월 ~ 현재	건국대학교 의과대학 조교수, 부교수, 교수

FC 1

피부 진균 질환의 가족 내 유병율에 대한 역학조사

(Epidemiology of Patients with Superficial Fungal Diseases and Their Family Members in Korea)

중앙대학교 의과대학 피부과학교실 · (주) 한국얀센

노 병 인 (Byung In Ro) · 정 성 배 (Sung Bae Chung)

서 론

1998년 대한의진균학회의 주관으로 실시된 Achilles project 98'에서 진균성 발 질환을 가진 환자의 25%가 가족 중에 진균성 발 질환을 가지고 있는 것으로 조사되었다. 이에 따라 가족 내의 진균 질환의 전염은 진균이 전염되는 가장 중요한 원인의 하나로 생각되고 있다. 그러나 지금까지 국내에서는 전국적인 규모로 피부 진균 질환의 가족 내 유병율에 대한 연구가 진행되지 못하였다. 따라서, 본 연구를 통해 동일한 거주 환경 내의 가족 중 피부 진균 질환의 유병율을 조사하고 가족 간에 분리된 균종이 동일한지 여부를 조사하여 전염 여부를 알아보았다.

방 법

1999년 6월 14일부터 7월 24일까지 전국 71개의 수련 병원에 방문한 외래환자 중 피부 진균증을 가진 환자로 KOH 도말 검사상 양성인 환자 7,323명과 다음 방문 시 동반한 환자 가족 1,037명을 대상으로 감염 기회 및 유발인자 등을 문진을 통해 조사하고, 진균학적 검사를 실시하여 균종을 확인하였다. 다른 가족에게도 피부 진균 질환이 있다고 대답한 환자에 한해, 다음 방문 때 진균 질환이 있는 가족을 동반하도록 하고, 환자 가족을 대상으로 진균학적 검사를 실시, 원인 균종을 동정하였다.

결 과

총 7,323명 중 남자는 4,063명 (55.5%), 여자 3,260명 (44.5%)였고 남자의 평균연령은 43.1±16.4세, 여자는 44.1±16.4세였다. 병력 기간 평균은 남자, 여자 각각 7.5년, 5.4년이었다. 진균 질환이 감염되었다고 생각되는 장소를 추정할 수 있는 5,224명 중 가장 많은 곳은 자택으로 2,410명 (46.1%)이었고 다음은 군대 707명 (13.5%), 직장 529명 (10.1%) 등의 순이었다. 감염된 당시 가족 중 진균 질환을 가진 환자의 유무에 대해서는 33.6%인 2,451명이 있었다고 대답하였다. 진균감염증의 종류는 tinea pedis가 4,339명 (59.3%)으로 가장 많았고, onychomycosis가 3,369명 (46.0%), tinea cruris 672명 (9.2%), tinea corporis 526명 (7.2%), tinea manus 292명 (4.0%)의 순이었다. 분리된 균종은 *Trichophyton(T.) rubrum*이 1686예 (80.9%), *T. mentagrophytes* 269예 (12.9%), *Candida albicans* 112예 (5.4%), *Microsporum(M.) canis* 12예 (0.6%), *T. tonsurans* 3예

(0.1%), *Epidermophyton floccosum* 2예 (0.1%)이었다. 이 중 환자와 가족 모두의 배양 결과가 양성인 경우가 439예였으며 375예가 일치하여 85.4%의 일치율을 보였다. 그 중 *T. rubrum*으로 일치된 예가 328예로 87.5%, *T. mentagrophytes*는 32예로 8.5%, *C. albicans*는 10예로 2.7%, *M. canis*는 5예, 1.3%였다.

결 론

전국적인 피부 진균 질환의 가족 내 유병율을 알아보기 위해 1999년 6월 14일부터 7월24일까지 71개 수련병원에서 KOH 도말 검사상 양성으로 판정된 피부 진균 질환 환자와 그 가족 환자를 대상으로 실시된 본 연구에서 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다.

1. 전체 7,323명의 KOH 도말 검사상 양성으로 판정된 환자 중 감염된 장소를 추정할 수 있는 환자는 5,224명으로 71.3%로 높았으며, 그 중 자택에서 감염되었다고 대답한 환자는 2,410명으로 46.1%였다. 따라서 자택이 중요한 감염원인 장소라고 생각된다.
2. 감염된 당시 가족 중 진균 질환이 있었다고 대답한 환자는 7,297명 중 2,451명으로 33.6%로 대다수의 환자들은 자택 내에서 가족으로부터 감염되었다고 생각하고 있는 것으로 판단된다.
3. 환자와 환자 가족의 원인 균종을 동정한 결과 배양 양성인 439예중 375예가 일치하여 85.4%의 일치율을 보였고 이로써 가족 간에 진균 질환이 전염되었을 가능성이 높은 것으로 판단된다.

◐ 연자 소개 ◑

성 명 : 노 병 인 (盧 炳 寅)
생년월일 : 1944년 2월 1일

1969년	가톨릭의대 졸업
1976년	가톨릭대학 대학원 의학박사 취득
1974년 2월	가톨릭의대 부속 성모병원 피부과 전공의 수료
1977년 ~ 1978년	서울시립강남병원 피부과장
1978년 7월 ~ 현재	중앙대학교 의과대학 피부과학교실 조교수, 부교수, 교수
1984년 1월	일본 동경 Nihon University Medical School 피부과 연수
1994년 ~ 현재	대한의진균학회 총무
1995년 ~ 현재	아세아태평양의진균학회(APSMM) 총무
1995년 ~ 1997년	대한피부연구학회 이사장
1997년 10월 ~ 1999년 10월	대한피부과학회 이사장
1999년 10월 ~ 현재	대한피부과학회 부회장