

## Micafungin을 투여받은 백혈병 환자에서 발생한 *Trichosporon* 감염증

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

손서영 · 노정원 · 이가연 · 장복순 · 김동환 · 장준호 · 정철원

### Breakthrough *Trichosporon asahii* infection in a patient with acute myeloid leukemia receiving micafungin

Seo Young Sohn, M.D., Jung Won Noh, M.D., Ga Yeon Lee, M.D., Bok Soon Chang, M.D.,  
Dong Hwan Kim, M.D., Jun Ho Jang, M.D., and Chul Won Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Micafungin is a recently approved echinocandin with broad spectrum activity against *Candida* and *Aspergillus* species. However, this agent has limited activity against a number of fungi, including *Trichosporon*. We report a case of *Trichosporon asahii* fungemia in a 65 year old woman with acute myeloid leukemia that developed after 10 days of empirical micafungin therapy. *Trichosporonosis* was successfully treated with voriconazole and she achieved complete hematologic remission.

After consolidation therapy, *T. asahii* fungemia redeveloped, despite empirical amphotericin therapy for neutropenic fever. This was also controlled successfully with voriconazole.

Because the use of micafungin is expected to increase, due to its effective antifungal activity, the possibility of breakthrough trichosporonosis should be considered in patients receiving micafungin. Voriconazole may be effective in controlling disseminated *T. asahii* infection in neutropenic patients. (Korean J Med 77:S1318-S1322, 2009)

**Key Words:** *Trichosporon*; Micafungin; Voriconazole

### 서 론

*Trichosporon asahii* 감염증은 주로 혈액 종양 환자에서 항암화학요법 치료 후 발생하는데 치명적인 경과를 보이며 amphotericin과 같은 기존의 항진균제에 잘 반응하지 않는다<sup>1-5)</sup>.

Micafungin은 최근 승인된 항진균제로 독성이 적고 *aspergillus* 및 *candida*에 우수한 항진균효과를 보여 사용이 증가하고 있다. 그러나 *T. asahii*에 대하여는 감수성이 떨어지며 최근 micafungin을 호중구 감소성 발열 환자에서 사용하고 난 뒤 돌발성 trichosporon 감염증이 보고된 바 있다<sup>6-8)</sup>.

이에 저자들은 급성 골수구성 백혈병 환자에서 관해 유도

• Received: 2009. 5. 9

• Accepted: 2009. 7. 8

• Correspondence to Chul Won Jung, M.D., Division of Hematology and Oncology, Samsung Medical Center, 50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea E-mail: chulwon1.jung@samsung.com

## 증례

환자는 65세 여자로서 내원 4개월 전부터 발생한 호흡곤란, 어지러움을 주소로 내원하였다. 내원 당시 생체 징후는 혈압 117/62 mmHg, 맥박수 80회/분, 체온 37.9°C였으며 급성 병색을 보였다. 두부 및 경부 검진에서 특이한 소견은 없었으며 흉부청진에서 호흡음은 정상이었고, 심잡음은 들리지 않았다. 복부진찰 소견에서 압통 및 반발통은 없었으며 간, 비장, 종괴는 촉지되지 않았다.

혈액 검사에서 백혈구  $137,680/\text{mm}^3$ , 헤모글로빈 9.1 g/dL, 혈소판  $39,000/\text{mm}^3$ 이었고, 말초 혈액도말 검사에서 모세포가 81%였다. 골수 검사에서 모세포는 면역표현형 검사상 CD13과 CD 33이 양성하였고, 염색체는 46XX, 적혈모구, 거핵구, 과립구의 전 골수 계열의 이형성이 동반되어 다계열형성이상 급성 골수성 백혈병으로 진단받고 idarubicin과 cytarabine으로 관해 유도 요법을 시작하였다. 관해 유도 1일째부터 39°C 이상의 발열이 발생하여 광범위 항생제인 cefepime 정맥 투여를 시작하였고, 관해 유도 5일째에 호중구 수가  $190/\text{mm}^3$ 으로 감소하고 발열이 지속되어 vancomycin 정맥 투여를 추가하였다. 혈액배양 검사에서 동정된 균은 없었다. 관해 유도 7일째에 40°C 이상의 발열이 지속되어 예방적 항진균제로 micafungin을 투여하였다. 관해 유도 15일째에 환자의 전신상태가 악화되어 중증 정맥관 감염 가능성을 배제하기 위해 히크만 관은 제거하였다. 지속적인 발열 이외에도 흉부 X-선 검사에서 양쪽 폐에 다수의 침윤성 병변을 보였고(그림 1), 피부전신에 홍반성 구진성 발진이 나타났다(그림 2A, 2B). Micafungin 투여 10일째에도 발열이 지속되어



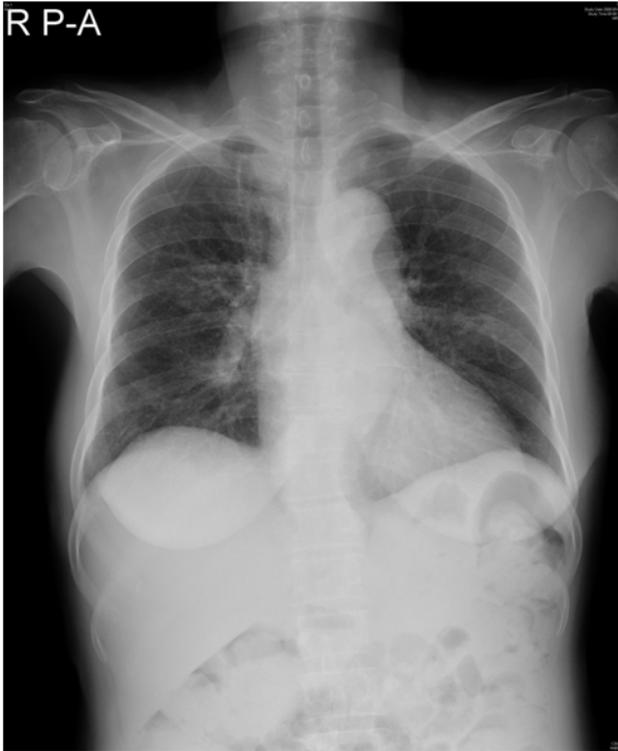
**Figure 1.** Chest X-ray of a patient with acute myeloid leukemia showed multiple consolidation in both lung fields on day 21 of induction therapy.

요법 후 호중구 감소성 발열 기간 동안 경험적 항진균제로 micafungin을 사용하고 난 뒤 발생한 돌발성 *T. asahii* 감염증을 voriconazole을 사용하여 성공적으로 치료한 경험이 있어 문헌고찰과 함께 보고한다.



**Figure 2.** (A) Erythematous papules on the face of an AML patient with disseminated *T. asahii*. (B) Erythematous papules on the extremity of an AML patient with disseminated *T. asahii*.

## 고 찰



**Figure 3.** Chest X-ray of an AML patient revealed resolution of multiple consolidation on day 46 of induction therapy.

micafungin 투여를 중단하고 amphotericin B로 바꾸어 투여하였다. 관해 유도 19일째에 혈액배양에서 *T. ashaii*가 동정되어 voriconazole 투여를 시작하였고, 이후 환자의 증세 및 흉부 X-선 소견이 점차 호전되었다(그림 3). Voriconazole 투여 3일 후에 시행한 혈액 배양 검사에서 *T. ashaii*는 더 이상 동정되지 않았고, 이후 2주 동안 voriconazole을 유지하였다. 관해 유도 요법 38일째 시행한 골수 검사에서 완전관해를 보였다. 환자는 이후 idarubicin과 cytarabine 1차 공고 치료를 받았다. 공고 치료 12일째에 패혈성 속으로 cefepime과 vancomycin 투여를 시작하였고, 공고 치료 16일째에 39°C 이상의 발열이 지속되어 amphotericin B를 추가하였다. 공고 치료 17일째에 관해 유도 요법 중 발생한 진균성 폐렴과 마찬가지로 흉부 CT에서 양쪽 폐에 다수의 침윤성 병변이 보였다. 공고 치료 18일째에 혈액 배양에서 *T. ashaii*가 동정되어 amphotericin B를 voriconazole로 변경하였다. Voriconazole 정맥 투여 3주 후부터 발열이 감소하였고, 투여 4주 후 시행한 흉부 CT에서 양쪽 폐의 침윤성 병변이 현저히 호전된 것으로 나타났다. 이후 2주 동안 경구용 voriconazole을 유지하였다. 환자는 현재 외래에서 8개월간 완전관해 상태를 유지하며 경과관찰 중이다.

파종성 트리코스포론증(trichosporonosis)은 주로 면역이 저하된 환자에서 발생하는 치명적인 감염증이다<sup>1)</sup>. 1970년대에 백혈병 환자에서 파종성 트리코스포론증이 처음 보고되었으며<sup>3)</sup> 대부분의 경우 환자들은 혈액종양 질환 및 심한 호중구 감소증을 가지고 있는 것으로 나타났다<sup>4)</sup>.

*Trichosporon*에 의한 침습성 감염증은 amphotericin B나 fluconazole과 같은 기존의 항진균제에 잘 반응하지 않아 사망률이 대략 80%까지 달하는 것으로 보고된 바 있다<sup>2,5)</sup>. 이 중 *T. ashaii*는 *Trichosporon* 속 중에서 전신적인 감염을 일으키는 가장 흔한 종으로 amphotericin B에 감수성이 떨어지는 것으로 나타났다<sup>8)</sup>. 동물 모델에서는 *T. ashaii*는 amphotericin B보다 azole 계통의 항진균제에 감수성을 보이는 것으로 나타났다<sup>9,10)</sup>. 특히 voriconazole, posaconazole 및 ravuconazole과 같은 새로운 triazole은 trichosporon종에 생체 외 감수성이 우수한 것으로 보고되었다<sup>8,11)</sup>.

그러나 이러한 생체 외 결과에도 불구하고 새로운 triazole 계통의 항진균제를 사용하여 사람에서 발생한 trichosporon을 성공적으로 치료한 사례는 드문 것으로 나타났다<sup>12,13)</sup>.

특히 voriconazole은 trichosporon 종에 항진균효과가 우수하나 현재까지 소수의 환자들만이 voriconazole을 사용하여 *T. ashaii* 감염증이 효과적으로 치료되었다<sup>13-15)</sup>.

Micafungin은 최근 호중구 감소성 발열 환자에서 예방적인 항진균제로 사용되고 있다. Micafungin은 독성이 적고 *candida* 및 *aspergillus*균 종에 좋은 항균력을 보여 공존 질환을 많이 가진 진균 감염증 환자의 치료에 유용하다<sup>6,16)</sup>. 그러나 micafungin은 *T. ashaii* 종에 대하여는 항균력이 떨어지고 높은 최소 억제 농도(MIC)를 보이는 것으로 나타났다<sup>6,8,17,18)</sup>. 최근 혈액종양 환자에서 호중구 감소성 발열에 대하여 micafungin을 투여하고 난 뒤 trichosporon 돌발 감염 사례들이 보고되었다. Akagi 등<sup>7)</sup>은 micafungin 투여 후 돌발성 trichosporon 감염증이 발생한 두 명의 급성 골수구성 백혈병 환자들을 보고하였다. 그러나 Van Burik 등<sup>19)</sup>에 의하면 조혈모세포 이식 후 호중구 감소 기간 동안 micafungin을 투여한 425명의 환자들에서는 돌발성 trichosporon 감염증이 관찰되지 않았다. 최근에 Matsue 등<sup>20)</sup>은 혈액종양 환자에서 micafungin 사용 중 파종성 trichosporonosis가 발생한 네 명의 환자들을 보고하였다. 그 중 호중구 감소증에서 회복된 한 명의 환자만이 voriconazole 사용 후 trichosporon 감염증에서 치료되었고, 혈액학적 관해를 이루지 못한 세 명의 환자는

파종성 감염으로 사망하였다. 또한 사망한 세 명의 환자 모두 1차 항진균제로 voriconazole을 사용하지 않은 경우였다.

본 증례에서 환자는 유도 항암 치료 후에 혈액학적 관해에 도달하였고, 호중구 감소 기간 동안 T. asahii 감염증이 발생하였으나 voriconazole 투여로 성공적으로 치료되었다. 그러나 항생제 감수성 검사가 시행되지 않았기 때문에 T. asahii 균주에 대한 voriconazole의 생체 외 감수성 정도와 임상적 결과의 관련성을 설명하기는 어렵다.

Micafungin은 독성이 적고 우수한 항진균력을 가지고 있기 때문에 앞으로 사용이 더욱 증가할 것으로 기대되므로 호중구 감소증 환자에서 micafungin 사용 시 돌발성 trichosporon 감염증이 발생할 수 있음을 염두에 두어야 한다. 또한 voriconazole은 호중구 감소증에서 발생한 파종성 trichosporon 감염증에 효과적인 것으로 보인다.

## 요 약

T. asahii 감염증은 주로 혈액 종양 환자에서 항암 치료 후 발생하는 기회감염증으로 치명적인 경과를 취한다. 최근 호중구 감소성 발열 환자에서 micafungin 사용 후 돌발성 T. asahii 감염증이 보고된 바 있다. 생체 외 결과에서 T. asahii는 azole 계통의 새로운 항진균제에 감수성이 있는 것으로 나타났으나 사람에서 발생한 감염증을 효과적으로 치료한 예는 드물다. 본 저자들은 voriconazole을 사용하여 성공적으로 T. asahii 감염증을 치료한 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 트리코스포론; Voriconazole; Micafungin

## REFERENCES

- 1) Erer B, Galimberti M, Lucarelli G, Giardini C, Polchi P, Baronciani D, Gaziev D, Angelucci E, Izzi G. *Trichosporon beigelii: a life-threatening pathogen in immunocompromised hosts. Bone Marrow Transplant* 25:745-749, 2000
- 2) Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, Melillo L, Buelli M, Pizzarelli G, Venditti M, Martino P. *Invasive infections caused by Trichosporon species and Geotrichum capitatum in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. J Clin Microbiol* 43:1818-1828, 2005
- 3) Hoy J, Hsu KC, Rolston K, Hopfer RL, Luna M, Bodey GP. *Trichosporon beigelii infection: a review. Rev Infect Dis* 8:959-967, 1986
- 4) Kontoyiannis DP, Torres HA, Chagua M, Hachem R, Tarrand JJ, Bodey GP, Raad II. *Trichosporonosis in a tertiary care cancer center: risk factors, changing spectrum and determinants of outcome. Scand J Infect Dis* 36:564-569, 2004
- 5) Toriumi Y, Sugita T, Nakajima M, Matsushima T, Shinoda T. *Antifungal pharmacodynamic characteristics of amphotericin B against Trichosporon asahii, using time-kill methodology. Microbiol Immunol* 46:89-93, 2002
- 6) Matsue K, Uryu H, Koseki M, Asada N, Takeuchi M. *Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. Clin Infect Dis* 42:753-757, 2006
- 7) Akagi T, Yamaguti K, Kawamura T, Nakamura T, Kubo K, Takemori H. *Breakthrough trichosporonosis in patients with acute myeloid leukemia receiving micafungin. Leuk Lymphoma* 47:1182-1183, 2006
- 8) Asada N, Uryu H, Koseki M, Takeuchi M, Komatsu M, Matsue K. *Successful treatment of breakthrough Trichosporon asahii fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. Clin Infect Dis* 43:e39-e41, 2006
- 9) Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, Rex JH. *In vitro antifungal susceptibilities of Trichosporon species. Antimicrob Agents Chemother* 46:1144-1146, 2002
- 10) Anaissie E, Gokaslan A, Hachem R, Rubin R, Griffin G, Robinson R, Sobel J, Bodey G. *Azole therapy for trichosporonosis: clinical evaluation of eight patients, experimental therapy for murine infection, and review. Clin Infect Dis* 15:781-787, 1992
- 11) Walsh TJ, Lee JW, Melcher GP, Navarro E, Bacher J, Callender D, Reed KD, Wu T, Lopez-Berestein G, Pizzo PA. *Experimental Trichosporon infection in persistently granulocytopenic rabbits: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment of an emerging opportunistic mycosis. J Infect Dis* 166:121-133, 1992
- 12) Falk R, Wolf DG, Shapiro M, Polacheck I. *Multidrug-resistant Trichosporon asahii isolates are susceptible to voriconazole. J Clin Microbiol* 41:911, 2003
- 13) Bassetti M, Bisio F, Di Biagio A, Pierri I, Balocco M, Soro O, Cruciani M, Bassetti D. *Trichosporon asahii infection treated with caspofungin combined with liposomal amphotericin B. J Antimicrob Chemother* 54:575-577, 2004
- 14) Fournier S, Pavageau W, Feuillhade M, Deplus S, Zagdanski AM, Verola O, Dombret H, Molina JM. *Use of voriconazole to successfully treat disseminated Trichosporon asahii infection in a patient with acute myeloid leukaemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21:892-896, 2002
- 15) Antachopoulos C, Papakonstantinou E, Dotis J, Bibashi E, Tamiolaki M, Kolioukas D, Roilides E. *Fungemia due to Trichosporon asahii in a neutropenic child refractory to amphotericin B: clearance with voriconazole. J Pediatr Hematol Oncol* 27:283-285, 2005
- 16) Tawara S, Ikeda F, Maki K, Morishita Y, Otomo K, Teratani N,

- Goto T, Tomishima M, Ohki H, Yamada A, Kawabata K, Takasugi H, Sakane K, Tanaka H, Matsumoto F, Kuwahara S. *In vitro* activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 44:57-62, 2000
- 17) Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 42:4419-4431, 2004
- 18) Serena C, Fernandez-Torres B, Pastor FJ, Trilles L, Lazera Mdos S, Nolard N, Guarro J. *In vitro* interactions of micafungin with other antifungal drugs against clinical isolates of four species of *Cryptococcus*. *Antimicrob Agents Chemother* 49:2994-2996, 2005
- 19) van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Sato Y, Lee JM, Walsh TJ. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 39:1407-1416, 2004