

미숙아에서 *Saccharomyces boulardii* 생균제 투여 후 발생한 *Saccharomyces cerevisiae* 패혈증

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실

김천수

Saccharomyces cerevisiae Sepsis after Treatment of *Saccharomyces boulardii* Probiotics in Premature Infants

Chun Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Saccharomyces boulardii is a probiotic compound which is widely used for prevention and treatment of various diarrhea disorders and enhancement of gastrointestinal functions. Although clinical data have suggested that this agent is safe and effective, it can rarely cause systemic infections in immune compromised hosts. It is difficult to differentiate between the strain of *S. boulardii* and *Saccharomyces cerevisiae* in clinical specimens with routine diagnostic methods. I experienced two cases of *S. cerevisiae* fungemia after treatment of *S. boulardii* probiotics in premature infants with recurrent feeding intolerance. *S. boulardii* agents may cause systemic infections in premature infants; therefore the attention must be paid prior to the use of it.

Key Words : *Saccharomyces boulardii*, Premature infant, *Saccharomyces cerevisiae*, Fungemia

생균제(Probiotics)는 적정량을 투여했을 때 숙주의 장 내 정상 세균총 유지에 도움을 주고 건강에 유익한 효과를 나타내는 미생물 제제로 정의할 수 있으며¹ 소아에서 감염 또는 염증성 장질환의 예방과 치료, 아토피 질환의 예방 등에 도움이 된다고 알려져 있다.² 현재 신생아 특히, 미숙아에서 생균제의 임상 적용은 보편화되어 있는 상태는 아니지만 과사성 장염의 예방이나 장 운동성 질환 및 수유장애의 예방과 치료 등에 대해서 제한적으로 이루어지고 있다.³⁻⁷

*Lactobacillus GG*나 *Bifidobacterium spp.*, *Saccharomyces boulardii* 등의 생균제가 유익한 효과를 나타내는 기전은 숙주의 위장관에서 병원균의 점막 부착이나 집락 형성, 점막 침입과 감염을 억제하는 것으로 알려져 있다.^{1,8} 또

한 장 상피세포의 분화를 촉진하며 점막장벽을 강화하고 항 염증 cytokines나 면역글로불린의 분비를 촉진한다.^{1,3,8} 최근에는 생균제의 미생물과 발효 부산물이 장 림프조직 및 신경계의 발달을 유도하며 장 평활근과 Cajal 간질세포 기능의 활성화에도 영향을 준다는 보고도 있다.^{5,9}

생균제는 인류가 오랫동안 섭취해 온 발효음식에 포함되어 있는 비교적 안전한 미생물로 구성되며 경구 투여시 소화효소나 위산, 담즙산 등에 의해 파괴되지 않고 단기간에 장 내 정착하여 빠르게 집락 형성을 이루게 된다.¹ 그러나 면역결핍이나 심한 기저질환이 있는 환자 등에서 사용할 경우 드물게 장 점막장벽을 침입한 후 혈행성 전파를 통한 전신감염을 유발할 수 있다.^{1,10} 저자는 반복적인 수유장애를 보인 미숙아에서 *S. boulardii* 생균제 치료 후 진균혈증이 발생한 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2011년 1월 10일, 수정 : 2011년 1월 26일

승인 : 2011년 2월 28일

주관책임자 : 김천수, 700-712, 대구시 중구 동산동 194

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실

전화 : 053)250-7526, 전송 : 053)250-7783

E-mail : cskim@dsmc.or.kr

증 례

증 례 1

환아: 김○○아기, 1일, 남아

주소: 신체 미숙, 호흡곤란

출생력 및 현병력: 환아는 제태기간 29주 4일, 체중 1,420 g으로 제왕절개 분만으로 태어났으며 Apgar 점수는 1분 5점, 5분 6점이었다. 신체 미숙과 호흡곤란 소견을 보여 신생아 중환자실로 입원하였다.

산모 병력 및 가족력: 두 번째 임신이었다. 가족 내 유전 질환이나 특이사항은 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 체온은 36.5°C, 호흡수는 68회/분, 맥박수는 136회/분, 혈압은 45/24 mmHg였다. 청진상 양측 폐야에서 호흡음이 감소되고 신음, 함물 호흡 등의 호흡 곤란 증상이 있었다. 우측 소이증과 외이도 폐색의 신체기형이 있었고 신생아 반사는 중등도로 감소되어 있었다.

검사소견: 출생 초기 말초 혈액 검사에서 혈색소 16.0 g/dL, 백혈구 수 14,800/ μ L (중성구 22%, 림프구 57%), 혈소판 수 191,000/ μ L였고 C-반응 단백질은 0.1 mg/dL였다. 간 기능 검사와 혈청 전해질 검사는 모두 정상이었었고 혈액 배양검사 등은 특이소견이 없었다. 입원 당시 흉부 방사선 영상 소견상 전 폐야의 망상 과립 음영을 보였다.

치료 및 경과: 호흡곤란증후군에 대해 폐 표면활성제 보충요법과 인공환기요법을 시행하였다. 기도삽관은 16병일에 이탈하였고 기관지폐 이형성에 대해 산소 공급과 정맥영양, 이노제 등의 약물치료를 병행하였다. 4병일부터 모유와 미숙아 분유의 혼합수유를 하였으나 복부 팽만과 위 잔류량 등에 따른 반복적인 금식과 수유량 증가의 지연에 대해서 24병일부터 장관영양과 함께 Bioflor™ (*S. boulardii*, 282.5 mg/pkt, Kuhnle Co., Seoul, Korea)을 1회 1/4 pkt 용량으로 1일 2회 경구 투여하였다. 생균제 치료 12일경 활동력 저하와 무호흡 소견을 보여 시행한 말초 혈액 검사에서 혈색소 13.1 g/dL, 백혈구 수 3,910/ μ L (중성구 36%, 림프구 31%), 혈소판 수 209,000/ μ L였고 C-반응 단백질은 0.3 mg/dL였다. 혈액 배양검사서 2회 연속 효모균이 동정되었고 Vitek yeast biochemical card (YBC) (bioMerieux Inc., Hazelwood, MO, USA) 검사에서 *Saccharomyces*

cerevisiae (99%)로 판명되었다. Bioflor™ 약제의 일부를 Sabouraud dextrose agar (SDA)에서 30°C, 72시간 배양 결과 환아의 혈액 검체와 유사하게 효모균이 자랐고(Fig. 1), 이 균주의 YBC 결과는 환아의 혈액 검체와 정확히 일치하였다(Table 1). 유치된 중심정맥도관을 제거하고 말단부의 배양검사를 하였으나 균이 자라지는 않았다. 환아는 Bioflor™ 투여를 중지하고 amphotericin-B (초기용량: 0.5 mg/kg/day, 유지용량: 1 mg/kg/day)를 2주간 투여 후 호전되었으며 진균혈증의 합병증은 없었다. 환아는 생후 76일에 퇴원하였으며 외래 추적관찰 중이다.

증 례 2

환아: 최○○아기, 1일, 남아

주소: 신체 미숙, 자궁 내 발육부전

출생력 및 현병력: 환아는 제태기간 32주 1일, 체중 1,200 g으로 제왕절개 분만으로 태어났으며 Apgar 점수는 1분 6점, 5분 7점이었다. 신체 미숙과 자궁 내 발육부전을 보여 신생아 중환자실로 입원하였다.

산모 병력 및 가족력: 첫 번째 임신이었다. 산모는 루프스 신염과 임신성 고혈압이 있었다.

진찰 소견: 입원 당시 체온은 36.2°C, 호흡수는 62회/분, 맥박수는 145회/분, 혈압은 42/28 mmHg였다. 심폐 청진

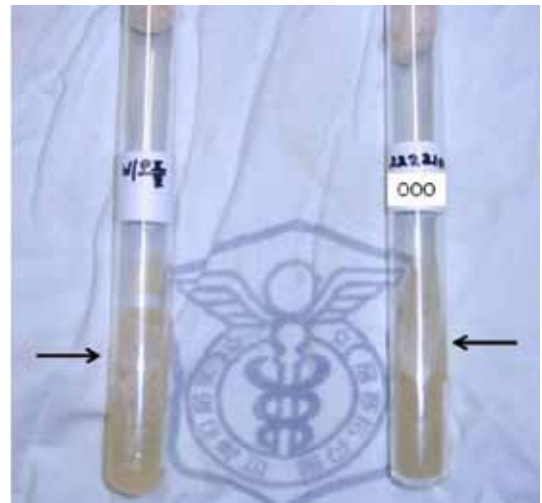


Fig. 1. Colonies of yeast strains (arrows) growing in Sabouraud dextrose agar after 3 days of incubation at 30°C: left, a specimen of Bioflor™; right, a blood specimen of the patient.

Table 1. Results of Vitek Yeast Biochemical Card* Showing *Saccharomyces cerevisiae* in Blood Specimens of Patients and Bioflor™

Reactions	Reference strain	Strains from patients	Strains from Bioflor™
Growth at 37 °C	+	+	+
Pseudo or true hyphae	†	+	+
Urease production	-	-	-
Assimilation			
Glucose	+	NT	NT
Maltose	+	+	+
Sucrose	+	+	+
Lactose	-	-	-
Galactose	+	NT	NT
Melibiose	-	-	-
Cellobiose	-	-	-
Inositol	-	-	-
Xylose	-	-	-
Raffinose	+	+	+
Trehalose	†	-	-
Fermentation			
Glucose	+	+	+
Galactose	+	+	+
Nitrate reduction	-	-	-
Cycloheximide resistance	+	+	+

Abbreviation : NT, not tested

*Vitek yeast biochemical card (bioMeriux Inc., Hazelwood, MO, USA)

†Strain variation

상 특이소견이 없었다. 생후 42시간 경 태변 배출을 하였으며 2병일부터 복부 팽만 소견이 있었다. 신생아 반사는 중등도로 감소되어 있었다.

검사 소견 : 출생 초기 말초 혈액 검사에서 혈색소 18.0 g/dL, 백혈구 수 4,650/ μ L (중성구 21%, 림프구 56%), 혈소판 수 283,000/ μ L였고 C-반응 단백질은 0.1 mg/dL였다. 혈청 Ca 9.3 mg/dL, Mg 2.5 mg/dL였고 기타 전해질 검사는 모두 정상이었다. 심전도 검사 및 혈액 배양검사 등은 특이소견이 없었다. 복부 단순 방사선 영상 소견상 소장외의 공기 팽만이 지속적으로 있었다.

치료 및 경과 : 생후 초기 복부 팽만과 배변 장애에 대해서 glycerin 및 생리 식염수 관장을 수 차례 시행하였다. 2병일부터 정맥영양을 하였고 39병일 경 정맥영양 연관 답습

정체증이 합병되었다. 6병일부터 모유와 미숙아 분유의 혼합수유를 하였으나 복부 팽만과 위 잔류량 등에 따른 반복적인 금식과 수유량 증가의 지연에 대해서 46병일부터 장 관영양과 함께 Bioflor™을 1회 1/4 pkt-용량으로 1일 2회 경구 투여하였다. 생균제 치료 11일경 환아는 특이증상이 없었으나 정례적으로 시행한 말초 혈액 검사에서 혈색소 10.6 g/dL, 백혈구 수 3,590/ μ L (중성구 55%, 림프구 23%), 혈소판 수 134,000/ μ L였고 C-반응 단백질은 1.6 mg/dL였다. 혈액 배양검사서 효모균이 동정되었고 YBC 검사에서 *S. cerevisiae* (99%)로 판명되었다. Bioflor™ 약제에서 추출한 검체의 YBC 검사 소견은 환아의 혈액 검체와 일치하였다(Table 1). 유치된 중심정맥도관을 제거하고 말단부의 배양검사를 하였으나 균이 자라지는 않았다. 환아는 Bioflor™ 투여를 중지하고 amphotericin-B (초기용량 : 0.5 mg/kg/day, 유지용량 : 1 mg/kg/day)를 2주간 투여 후 호전되었으며 진균혈증의 합병증은 없었다. 환아는 생후 84일에 퇴원하였으며 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

발효음식에 들어 있는 미생물은 정상적인 장 내 세균이고 오랫동안 일상 생활에서 사용되었기 때문에 생균제는 다른 약물과 비교해서 비교적 안전하다는 인식되고 있다. 미숙아에서 생균제의 사용은 아직 제한적이나 위장관 내 병원균의 집락 형성을 억제하여 과사성 장염이나 장 점막을 통한 침습 감염을 예방하는데 도움이 된다.^{3,4} 또한 배변이나 수유의 장애, 장 운동 기능의 개선에도 유효하다고 알려져 있다.⁵⁻⁷

제빵 또는 양조용 균주로 알려진 *S. cerevisiae*는 인체 대장의 정상균총을 이루는 미생물 중의 하나로 식물과 과일, 토양 등 자연에 산재하고 빵이나 맥주, 포도주 등의 제조에 이용된다.¹⁰ 생균제 제조에 사용되는 *S. boulardii*는 효모류에 속하고 호열성의 비병원성 균주이다.¹¹ 현재 동결 건조된 형태의 제형으로 임상에서 항생제 연관 설사나 여행자 설사 등의 예방과 치료에 널리 사용된다.¹ 이외에도 *Clostridium difficile*에 의한 위막성 장염의 치료와 재발 방지, 로타바이러스 등 급성 바이러스 설사의 예방, 크론병 등 염증성

잘 질환의 재발 방지에 도움이 된다고 알려져 있다.^{1,2}

S. boulardii 제제는 유산균 약물과 달리 항균제에 의해 성장이 억제되지 않으므로 항균제와 함께 사용해도 생균제의 임상효과를 기대할 수 있는 장점이 있다.^{1,11} 분유 수유하는 미숙아에서 *S. boulardii* 생균제를 투여하면 대변 내 대장균과 장구균의 집락수는 줄고 *Bifidobacteria*와 같은 비병원성 균이 증가하는 등 장 내 세균총이 모유 수유하는 아기와 가깝게 된다고 한다.¹¹ 또한, 위장관 내 polyamine의 농도가 증가해서 장 점막 상피세포의 성숙과 분화를 유도하고, 소화효소의 분비를 증가시키며 위장관 기능 개선에 도움이 된다고 한다.¹¹ 저자는 이러한 이론적 배경을 근거로 수유장애를 가진 미숙아에게 *S. boulardii* 생균제를 사용하였다.

*Saccharomyces*에 의한 침습 감염은 후천 면역 결핍증, 악성 종양, 중성구 감소증, 스테로이드 사용, 당뇨 등의 면역 억제 상태이거나 장기간 입원 또는 항생제 사용, 심장 인공 판막을 가진 환자 등에서 생길 수 있다.^{10, 12} 특히, *S. boulardii* 생균제 사용의 병력이 있는 경우에 전신감염이 잘 발생하는데 패혈증 외에 폐렴, 요로감염, 심내막염, 간 농양, 맥락막막염 등이 보고된다.¹⁰ 주된 감염경로는 *S. boulardii* 생균제 경구 투여 후 장 점막에 집락을 형성한 균주가 약화된 점막장벽을 침입한 후 혈행성 전파를 통해 전신감염을 유발한다는 가설이 인정되고 있다.^{1, 10, 13} 동결 건조된 산재(powders) 형태의 *S. boulardii* 생균제를 투약할 때 발생할 수 있는 환경오염에 대한 모의실험에 따르면,¹⁴ 생균제 포(packet)를 개봉한 투약자의 손과 테이블 등의 주변 물품 뿐 아니라 모의 환자의 노출된 피부와 주변의 공기에서도 해당 균주의 집락이 확인되었다. 이러한 결과로 볼 때, 약제에 오염된 의료장비나 린넨 등의 주변 물품, 의료진의 손 등을 매개로 중심정맥도관 등을 통한 혈류성 침습감염이 발생 할 가능성도 있다.^{14, 15} 따라서 약제의 개봉은 반드시 환자와 떨어진 독립된 공간에서 이루어져야 하며 관련 종사자는 1회용 장갑과 가운을 착용하고 개봉이나 투약 전후에 손 씻기가 수행되어야 한다.¹⁴ 본 증례의 경우 생균제는 병원 약국에서 1차 개봉하여 1회 분량으로 조제되어 신생아 중환자실로 배달되었으나 담당 간호사가 밀봉된 생균제를 다시 개봉하여 모유나 분유에 섞어서 장관영양과 함께

투여하였으므로 오염된 손 등을 통한 감염을 완전히 배제할 수 없었다. 그러나 두 환자 모두 10일 이상 생균제를 투여 받았고, 환아에게 유치된 도관 말단부의 배양검사에서 균이 자라지 않았으며, 생균제 투여를 받지 않은 다른 환아에서는 감염 발생이 없었다는 등의 상황을 고려하면 병인은 혈관 내 카테터 관련 감염 등의 원내 수평감염이 아니라 환아의 위장관에 집락 형성한 균주의 점막장벽을 통한 전위와 혈행성 전파에 의한 진균혈증의 가능성이 높다고 생각되나 환아의 대변검사서 *S. boulardii* 집락 형성을 확인하지 못한 제한점이 있다.

*S. boulardii*는 *S. cerevisiae*의 아종 또는 변종으로 평가되나 일반적인 방법으로 두 균주는 감별되지 않는다.^{10, 12} 자동화 장비를 이용해서 균주의 표현형 특성에 따라 진단하는 Vitek YBC나 ID 32C strip 검사의 효모균 동정에 대한 정확도는 약 93%로 평가되나 *S. boulardii*와 *S. cerevisiae*의 동정 결과는 동일하게 나타나며,¹⁶ pulse-field gel electrophoresis 등을 이용한 세포핵이나 미토콘드리아 DNA의 유전형 분석에서도 이 두 균주의 유전자 염기서열은 동일해서 감별이 불가능하다.¹² Microsatellite DNA typing을 이용한 유전형 분석으로 두 균주를 감별할 수 있으나 아직 임상에서 잘 이용되지 않는다.¹⁷ 따라서 *S. boulardii* 생균제 치료의 병력이 있는 환자에서 *Saccharomyces* 감염의 원인 균주는 동정법에 나타난 결과에 따라 대부분 *S. cerevisiae*로 표현된다.^{12, 18} 본 증례도 *S. boulardii* 생균제 복용 후 발생한 *Saccharomyces* 진균혈증에 대해 Vitek YBC 검사의 결과에 따라 원인 균주는 *S. cerevisiae*로 기술하였다.

현재 임상에서 널리 사용되는 *S. boulardii* 생균제는 인체에 비교적 안전하다고 알려져 있으나 본 증례와 같이 수유장애가 있는 미숙아에서의 경구 투여는 전신감염을 유발할 수 있다. 따라서 미숙아에서는 보편적인 임상적용에 앞서 치료 대상의 선정이나 약제의 용량, 투여 기간, 안전성 등에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

References

- 1) Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practices Clin Microbiol Rev 2003;

- 16:658-72.
- 2) Mrukowicz J, Szajewska H, Vesikari T. Options for the prevention of rotavirus disease other than vaccination. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:S32-7.
- 3) Martin CR, Walker WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:127-37.
- 4) Mshvildadze M, Neu J. Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev* 2009;85:S71-4.
- 5) Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr* 2008;152:801-6.
- 6) Lee SJ, Cho SJ, Park EA. Effects of probiotics on enteric flora and feeding tolerance in preterm infants. *Neonatology* 2007;91:174-9.
- 7) Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J Physiol Pharmacol* 2009;60:S27-31.
- 8) Ko JS. Mechanisms of action of probiotics. *Korean J Pediatr* 2005;48:691-5.
- 9) Khan WI, Collins SM. Gut motor function: immunological control in enteric infection and inflammation. *Clin Exp Immunol* 2006;143:389-97.
- 10) Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005;41:1559-68.
- 11) Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Hum Dev* 2003;74:89-96.
- 12) Riquelme AJ, Calvo MA, Guzmán AM, Depix MS, García P, Pérez C, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:41-3.
- 13) Lherm T, Monet C, Nougère B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:797-801.
- 14) Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL, et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:16-20.
- 15) Belet N, Dalgıç N, Oncel S, Ciftçi E, Ince E, Güriz H, et al. Catheter-related fungemia caused by *Saccharomyces cerevisiae* in a newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1125.
- 16) Freydiere AM, Guinet R, Boiron P. Yeast identification in the clinical microbiology laboratory: phenotypical methods. *Med Mycol* 2001;39:9-33.
- 17) Hennequin C, Thierry A, Richard GF, Lecointre G, Nguyen HV, Gaillardin C, et al. Microsatellite typing as a new tool for identification of *Saccharomyces cerevisiae* strains. *J Clin Microbiol* 2001;39:551-9.
- 18) Cesaro S, Chinello P, Rossi L, Zanesco L. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a neutropenic patient treated with *Saccharomyces boulardii*. *Support Care Cancer* 2000;8:504-5.

= 국 문 초 록 =

*Saccharomyces boulardii*는 설사 질환의 치료와 예방, 위장관 기능의 개선에 널리 사용되는 안전하고 효과적인 생균제이나 면역 결핍 환자에서 드물게 전신감염을 유발할 수 있다. 임상 검체에서 *S. boulardii*의 동정은 일반적인 방법으로 *Saccharomyces cerevisiae* 감별되지 않는다. 저자는 반복적인 수유장애를 보인 미숙아에서 *S. boulardii* 생균제 치료 후 *S. cerevisiae* 진균혈증이 발생한 2예를 경험하였다. *S. boulardii* 제제는 미숙아에서 전신감염을 유발할 수 있으므로 사용할 때 주의가 필요하다.

중심 단어 : *Saccharomyces boulardii*, 미숙아, *Saccharomyces cerevisiae*, 진균혈증