

## 지속성외래복막투석환자에서 발생한 *Aspergillus terreus* 복막염 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

박성배 · 장국진 · 이태희 · 석 준 · 김현철

### 서 론

지속성외래복막투석(CAPD) 치료중인 말기신부전 환자에서 발생하는 복막염은 심각한 합병증이다. 진균성복막염의 발생빈도는 약 2-10%를 차지하며, 이중 *Candida*종에 의한 경우가 약 70-80%로 대부분을 차지한다<sup>1)</sup>. 진균성 복막염중에서 선상 진균(filamentous fungi)에 의한 복막염 발생은 비교적 드물며, 특히 *Aspergillus*종에 의한 복막염은 잘 알려져 있지 않다. CAPD 치료중 발생한 *Aspergillus* 복막염은 현재까지 문헌상 약 10예 정도만이 보고되어 있으며<sup>2-13)</sup>, 높은 치명율과 난치성을 지닌 것으로 알려져 있다. 말기 신부전 환자에서 CAPD 치료중 발생한 *A. terreus*에 의한 진균성 복막염은 Kravitz 등<sup>5)</sup>이 단 1예를 보고 하였을 뿐이다. 저자들은 CAPD 치료중인 환자에서 발생한 *A. terreus*에 의한 진균성 복막염을 복막도관 제거와 함께 fluconazole을 투여하여 성공적으로 치료한 경험을 보고하는 바이다.

### 증례

환자 : 최○두, 53세 남자.

주 소 : 복통과 투석배액의 혼탁.

현병력 : 환자는 만성 사구체신염으로 인해 말기신부전으로 진행되었으며, 약 5개월전부터 CAPD치료를 시행하였다. 그동안 2회의 세균성 복막염이 발생하였으나, 복강내 항생제 투여치료로 복막염이 완치된 바 있었다. 입원 4일전부터 갑작스런 복통과 함께 투석배액의 혼탁이 발생하였다. 투석배액내 백혈구수가  $1,800/\text{mm}^3$  관찰되었으며 이중 호중구가 95%를 차지하였다. 복강내에 cefuroxime 과 netilmicin을 투여

하여 복막염 치료를 시작 하였으나, 항생제 치료 시작 3일후에도 전혀 증상이 호전되지 않아서 입원하게 되었다.

진찰 소견 : 입원당시 혈압 100/60mmHg, 맥박 80회/분, 체온 섭씨 36.6도였다. 복부는 약간 팽만 되어 있었고 전체적으로 압통과 경한 반사통이 있었으며, 장운동음은 감소되어 있었다. Tenckhoff 복막도관의 출구부 주위에 홍반이나 배출액 등은 전혀 없었다. 투석배액은 육안적으로 매우 혼탁하였다.

검사실 소견 : 말초혈액검사상 백혈구수  $5,050/\text{mm}^3$ , 혈색소  $5.2\text{g/dl}$ , 혈소판  $161,000/\text{mm}^3$ 이었으며, 감별 혈구계산에서 중성구 70%, 임파구 20%, 단핵구 1%, 호산구 3%였다. 혈청 생화학검사상 BUN 33mg/dl, 크레아티닌 11.0mg/dl, 칼슘 8.8mg/dl, 인 2.6mg/dl, 콜레스테롤 127mg/dl, 혈청단백질 5.5g/dl, 알부민 2.6g/dl, AST 20IU/L, ALT 20IU/L 이었다. 투석배액내 백혈구가  $4,010/\text{mm}^3$  관찰되었으며, 이중 90% 가 호중구였다.

임상경과 및 치료 : 입원후 복강내에 cefuroxime 과 netilmicin을 투여하여 복막염 치료를 계속하였으며, vancomycin을 추가 투여하였으나, 입원 2일째까지 복막염 증상이 호전되지 않았다. 입원 3일째 복막염 증상이 지속되면서 복막도관 내강벽에 부착된 소수의 미세한 집락들이 육안적으로 관찰되었다. 이 미세집락을 투석배액과 함께 채취하여 KOH검경과 배양 검사를 시행한 결과, KOH검경상에서 다수의 균사와 아포가 관찰되었다. 항생제 투여치료를 중지하고 전신적인 항진균제 요법을 위하여 fluconazole 100mg/day을 정맥내로 투여하였다. 입원 6일째에도 복막염 증상과 투석배액내의 백혈구증가가  $1,090/\text{mm}^3$ 로 지속되어 Tenckhoff 복막도관을 제거하였다. 배양검사에서 채취된 모든 투석배액의 검체에서 *Aspergillus*

Fig. 1. Colony growth of *Aspergillus terreus* on Sabouraud's glucose agar at room temperature for 7 days.

Fig. 2. Conidiophores and mycelia of *Aspergillus terreus* (Cotton blue stain x200).

*terreus*가 배양되었다. 복막도관 제거 이후부터는 fluconazole을 경구로 투여하였다. 환자는 혈액투석 치료로 전환하였으며, 복막도관 제거후 진균성복막염의 제반증상들이 더 이상 관찰되지 않았다. 항진균제 fluconazole을 약 3주간에 걸쳐서 경구 투여하였고, 1년이상의 추적기간 동안 혈액투석 치료를 하면서 경과 관찰을 하였으나, 진찰소견 및 초음파 검사상에서 복막염의 후유증들이 전혀 관찰되지 않았다.

## 고 찰

*Aspergillus*종은 전세계적으로 널리 분포하고 있으며, 여러가지 종과 다양한 방법에 의해서 질병을 유발한다. 이중 *A. fumigatus*가 질환을 일으키는 가장 흔한 원인이며 그 다음으로는 *A. flavus*로서, 특히 면

역억제된 환자에서 침범성 질환을 일으킨다. 그외 *A. niger*, *A. sydowi*, *A. terreus*, *A. ustus*, *A. versicolor*, *A. amstelodami*, *A. oryzae*, *A. restrictus*, *A. candidus* 및 *A. nidulans*등이 침범성 질환의 원인 종으로 알려졌다. *Aspergillus*종은 집락의 형태와 포자를 지닌 군사의 형태를 현미경적으로 관찰하여 확인할 수 있다. *Aspergillus*종은 aflatoxin, ochratoxin, kojic acid 및 clavacin과 같은 다양한 독소를 시험관내에서 생산하고, 주로 포자에 의한 공기전염에 의해서 발생시킨다. 또한 병원내 공기중에서 흔히 *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* 및 일부 다른 *Aspergillus*종을 발견할 수 있으며, 특히 종양병동에서는 연중 *Aspergillus*종에 의한 오염 가능성성이 높아서, 한 종양전문 치료병원에서는 목재펄프 재질의 방염 내장재가 병원공기중에 *A. flavus* 포자 발생의 원인이 되기도 하였다<sup>14)</sup>.

*Aspergillus*종에 사람들이 흔히 노출되지만, 질병 발생으로 진행하는 경우는 흔치 않다. 숙주방어는 일차적으로 호중구, 단핵구 및 대식세포 같은 탐식세포에 의해서 이루지고, 보체는 호중구가 군사를 파괴하거나 혹은 단핵구가 포자를 죽이기 용이하게 해준다<sup>15)</sup>. *Aspergillus*종에 의한 침범성 질환은 주로 면역장애 상태에 있거나, 면역억제 치료를 받고 있는 환자에서 주로 발생한다. 이는 과립구의 주화성에 결함이 있거나 임파구 감소증과 관련이 있으며, 요독증 환자는 이 두가지 요인을 모두 갖고 있다. *A. terreus*는 생활주변에 흔히 존재하므로 잠균인 것으로 알려져 있으나, 때로 심각한 감염성 질환을 초래할 수 있다. 즉, 혈액종양질환 환자에서 면역장애로 인한 이차성의 장기간 호중구감소증 혹은 면역억제 치료후에 발생하는 범발성 감염의 경우에는 amphotericin B를 포함한 항진균제 치료에도 불구하고 치명적일 수 있다<sup>16)</sup>.

CAPD환자에서 발생하는 *Aspergillus*종에 의한 복막염은 난치성이며, 심한 형태의 감염증으로 인해 치명률이 높다. 문헌상 보고된 12예 중에서 5예는 항진균제 치료에도 불구하고 사망하였다<sup>2-4, 6, 12)</sup>. 물론 높은 치명률은 진단의 지연, 동반된 급성 질환 혹은 복막도관제거의 지연 등과 관련이 있다. 초기증상 발현부터 복막도관제거까지는 3일내지 12일이었고, 3예는 도관을 제거하지 않았으며 이들은 모두 사망하였다. *Aspergillus*종에 의한 CAPD복막염이 잘 치료되

Table 1. CAPD-related Aspergillus Peritonitis

Author	Sex/Age	Fungus	Polymicrobial peritonitis	Catheter	Antifungal Agents	Outcome
Ross et al (1968)	F/22	<i>A. fumigatus</i>	No	In	None	Death
Argania et al (1981)	F/61	<i>A. fumigatus</i>	S.aureus	In	Ampho IV+IP	Death
Carpenter et al (1982)	F/64	<i>A. flavus</i>	No	In	Ampho IV	Death
Kravitz et al (1986)	F/16	<i>A. terreus</i>	No	Out	Ampho Ip, then IV	HD
Rodrigues-Tudela et al (1988)	M/40	<i>A. niger</i>	No	Out	Ampho IV	Death
Prewitt et al (1989)	M/66	<i>A. niger</i>	S. epidermidis	Out	Ampho IV	HD 6 wks, CAPD
Sridhar et al (1990)	M/49	<i>A. niger</i>	No	Out	Ampho IV	HD
Pérez-Fontan et al (1991)	M/69	<i>Aspergillus sp.</i>	No	Out	Ampho IP, Ketoco PO	HD 2 mos, CAPD
Stein et al (1991)	F/68	<i>A. fumigatus</i>	No	Out	Ampho IV	HD
Bibashi et al (1993)	F/35	<i>A. niger</i>	No	In	Ampho IV, Fluco PO	CAPD
Nguyen et al (1994)	M/68	<i>A. fumigatus</i>	No	Out	Ampho IV, Itraco PO	Death
Milles et al (1995)	M/56	<i>A. niger</i>	No	Out	Ampho IV	HD 2 mos, CAPD

\* Ampho=Amphotericin B, Ketoco=Ketoconazole, Fluco=Fluconazole, Itraco=Itraconazole, HD=Hemodialysis

지 않은 이유로서 진균이 증식하여 덩어리가 복막도관에 붙어서 성장하는 경우를 들 수 있다<sup>17)</sup>. 주사 전자 현미경을 사용하여 제거한 복막도관의 내강표면을 관찰하면, 진균종괴들이 수많은 군사와 아포들로 뭉쳐진 덩어리임을 알 수 있다. 이를 진균종괴는 복막도관을 부분적으로 폐쇄하고 있으며 복강내로 진균들을 과종시키는 중요한 원천으로서, 항진균제 치료에 저항하는 원인으로 생각된다. 진균은 실리스틱 물질로 구성된 도관표면에 집락형성을 잘 하므로 복막도관의 조기 제거 없이는 집락제거 자체가 불가능하다.

CAPD 치료중인 말기신부전 환자에서 발생하는 *Aspergillus* 복막염은 현재까지 문헌상 12례 정도 만이 알려져 있으며, Table 1에서 이들의 원인균주, 치료 및 경과를 요약하였다<sup>2-13)</sup>. 이중 *A. niger*와 *A. fumigatus*가 각각 5례로 대부분을 차지하였고, 그외 *A. terreus*와 *A. flavus*가 각각 1례이었다. 이들 *Aspergillus* 종에 의한 복막염의 임상상은 세균성복막염과 구분할 수 없었으며, 주요 증상으로는 발열, 복통

및 투석배액의 혼탁이었고, 3례에서 저혈압이 발생하였다. 복막 투석배액의 검사에서는 대부분 세균성복막염과 구별할 수 없는 백혈구수 증가의 소견이 있었고 그람염색 음성이었다. *Aspergillus* 종에 의한 복막염의 진단은 대부분 투석배액의 배양에 의해서 이루어졌으며, 특히 Prewitt 등<sup>7)</sup>은 복막도관을 검체로 배양함으로써 *Aspergillus* 복막염의 진단이 가능하였다. 대부분의 경우 4 내지 7일간의 광범위 항생제투여에도 불구하고 증상과 투석배액의 혼탁이 지속되어서 비전형적인 원인의 복막염이라고 생각하게 되었다. 저자들의 예에서도 임상상이 세균성복막염과 구별할 수 없었으며, 5일간 항생제 투여에도 불구하고 임상증상의 호전이 전혀 없었다. 증상발현후 수일이 지나서 복막도관 내강벽에 부착된 수많은 미세집락을 육안적으로 관찰 할 수 있었고, 투석배액과 함께 복막도관 끝부위 일부를 잘라서 배양검사를 시행하여 *Aspergillus terreus*에 의한 진균성 복막염을 확인하였다.

일반적으로 Amphotericin B의 정맥투여가 *As-*

*pergillus*종에 의한 침범성감염 치료에 선택적 약제로 알려져 있다. 그러나 복강내 침투성은 매우 불량하여 보고된 범위가 0.1 내지  $0.78 \mu\text{g}/\text{mL}$ 로 대부분의 *Aspergillus*종의 최소억제 농도보다 낮은 수치이다<sup>18)</sup>. 복강내로 Amphotericin B를 투여하면 특히 약제농도가  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  이상일때 심한 복통과 함께 때로는 복막경화을 유발하는 문제점을 야기시킬 수 있다<sup>19)</sup>. 따라서 Amphotericin B의 정맥투여가 특히 복막도관제거후 복막염치료의 효과적인 방법이다. 적정한 용량에 대해서는 아직도 분명히 설정된 바 없지만, 보고된 예들에서 즉시 복막도관을 제거하고 Amphotericin B를 하루  $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 씩 적어도 총  $1,000\text{mg}$ 을 정맥투여하였다. Amphotericin B는 1950년대 소개된 이래 최근까지 전신성 진균성질환에 사용되고 있으나, 1981년 ketoconazole, 1990년 fluconazole 및 1992년 itraconazole등 azole계열의 항진균제가 도입되었다. 이들 약제들의 효과를 직접 amphotericin B와 비교하기는 어렵지만, 효과, 안전성 및 투여방법의 용이함 등을 고려하여 일선치료자들이 많이 선택하여 사용하였다. Fluconazole은 상대적으로 작은 분자량과 낮은 지방친화성으로 독특하고, 경구와 정맥투여가 모두 가능하며, 모든 체액내에 빠르게 분포할 수 있다. 그러나 아직 *Aspergillus*종의 감염 치료에 대해서는 완전히 확립되어 있지 않다. Itraconazole이 *Aspergillus* 종에 의한 침범성질환에 보다 더 효과적인 것으로 알려져 있으며, 복강내로 침투가 잘 되어 향후 복강내 투여 제제로 효과적일 가능성이 있다<sup>11, 20)</sup>.

결론적으로, CAPD환자에서 발생한 *Aspergillus* 종에 의한 복막염은 매우 드물며, 특히 CAPD복막염 환자에서 *Aspergillus terreus*가 병인균으로 분리된 경우는 희귀하다. *Aspergillus*종에 의한 복막염은 때로 치명적인 합병증을 동반하므로, 조기에 복막도관을 제거하는 것이 대단히 중요한 치료적 단계이다. 아울러 적절한 항진균제를 투여하는 것이 환자의 생명 보존과 함께 궁극적으로 CAPD치료로 복귀 할 수 있는 중요한 치료방법이다.

### = Abstract =

#### Peritonitis due to *Aspergillus terreus* in a CAPD Patient

Sung Bae Park, M.D., Kook Jin Jang, M.D.  
Tae Hee Lee, M.D., Jun Suk, M.D.  
and Hyun Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

*Aspergillus* peritonitis is rare in CAPD patients and is associated with high mortality. We report a case of CAPD peritonitis due to *A. terreus* successfully treated with a combination of fluconazole therapy and peritoneal catheter removal.

The patient, a 53 year-old male on CAPD for 5 months, had sudden onset of diffuse abdominal pain and cloudy effluent. He was initially treated with intraperitoneal cefuroxime and netilmicin. Four days later, there was no improvement of his symptoms, and the patients was admitted to the hospital. On the surface of the inner lumen of the peritoneal catheter, numerous small visible colonies were found. Dialysate samples showed evidence of positive fungal mycelia and spores in the KOH mount. The catheter was removed immediately, and fluconazole was intravenously begun and continued orally for 3 weeks. All samples of dialysate and catheter tip grew *A. terreus*. Peritonitis symptoms and signs were improved gradually after peritoneal catheter removal and fluconazole therapy. Early peritoneal catheter removal and antifungal therapy may be most important in treatment of dialysis-related *Aspergillus* peritonitis. The possibility of a pathogenic *A. terreus* infection should be considered in CAPD peritonitis patients.

**Key Words :** Fungal peritonitis, *Aspergillus terreus*, Fluconazole

### 참 고 문 헌

- 1) Vas SI: Peritonitis: in Nolph KD (ed): *Peritonitis*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 1989, pp261-288
- 2) Ross DA, Anderson DC, Macnaughton MC, Stewart WK: Fulminating disseminated aspergillosis complicating peritoneal dialysis in eclampsia. *Arch Intern Med* 121:183-188, 1968
- 3) Arfania D, Everett ED, Nolph KD, Rubin J:

- Uncommon causes of peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. Arch Intern Med 141:61-64, 1981*
- 4) Carpenter J, Foulks C, Weiner M: *Peritoneal dialysis complicated by Aspergillus flavus peritonitis: A role for fungal antigen serodiagnosis. Nephron 32:258-260, 1982*
  - 5) Kravitz SP, Berry PL: *Successful treatment of Aspergillus peritonitis in a child undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. Arch Intern Med 146:2061-2062, 1986*
  - 6) Rodriguez-Tudela JL, Barros C, Aguado JM, Gomez-Grases JL, Velo M, de Arriba G: *Aspergillus niger peritonitis. Nephrol Dial Transplant 2:232, 1988*
  - 7) Prewitt K, Lockard J, Rodgers D, Hasbargen J: *Successful treatment of Aspergillus peritonitis complicating peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 13:501-503, 1989*
  - 8) Sridhar R, Thornley-Brown D, Shashi Kant K: *Peritonitis due to Aspergillus niger. Diagnostic importance of peritoneal eosinophilia. Perit Dial Int 10:100-101, 1990*
  - 9) Pérez-Fontán M, Rodriguez-Carmona A, Fernández-Rivera C, Moncalián-León J: *Aspergillus peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 57:493-494, 1991*
  - 10) Stein M, Levine JF, Black W: *Successful treatment of Aspergillus peritonitis in an adult on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 59:145-147, 1991*
  - 11) Bibashi E, Papagianni A, Kelesidis A, Antoniadou R, Papadimitriou M: *Peritonitis due to Aspergillus niger in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis shortly after kidney graft rejection. Nephrol Dial Transplant 8:185-187, 1993*
  - 12) Nguyen MH, Murder RR: *Aspergillus peritonitis in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient. Diagn Microbiol Infect Dis 20:99-103, 1994*
  - 13) Miles AM, Barth RH: *Aspergillus peritonitis: Therapy, survival, and return to peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 26:80-83, 1995*
  - 14) Aisner J, Schimpff SC, Bennett JE, Young VM, Wiernik PH: *Aspergillus infection in cancer patients. Association with fireproofing materials in a new hospital. JAMA 235:411-412, 1976*
  - 15) Washburn RG, Gallin JI, Bennett JE: *Oxidative killing of Aspergillus proceeds by parallel myeloperoxidase-dependent and -independent pathways. Infect Immun 55:2088-2092, 1987*
  - 16) Hara KS, Ryu JH, Lie JT, Roberts GD: *Disseminated Aspergillus terreus infection immuno-compromised host. Mayo Clin Proc 64:770-775, 1989*
  - 17) Schünemann B, Schwartz P, Quellhorst E: *Results of electron microscopic studies of peritoneal dialysis catheters: Conclusions for peritonitis therapy. Contr Nephrol 57:122-129, 1987*
  - 18) Peterson LR, Kelty RH, Hall WH, Votava HJ: *Therapy of Candida peritonitis: Penetration of amphotericin B into peritoneal fluid. Postgrad Med J 54:340-342, 1978*
  - 19) Eisenberg ES, Leviton I, Soeiro R: *Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis: Experience with 11 patients and review of the literature. Rev Infect Dis 8:309-321, 1980*
  - 20) van't Wout JW, Novakova I, Verhagen CA, Fibbe WE, de Pauw BE, van der Meer JW: *The efficacy of itraconazole against systemic fungal infections in neutropenic patients: A randomised comparative study with amphotericin B. J Infect 22:45-52, 1991*