

## 16s ribosomal RNA의 염기서열 분석으로 진단된 진균 감염이 합병된 *Citrobacter freundii* 복막투석 복막염 1예

전남대학교 의과대학 내과학교실

오태림 · 마성권 · 김수완

### Unusual CAPD *Citrobacter freundii* Peritonitis Complicated by a Fungal Infection, Identified by 16s Ribosomal RNA Gene Sequencing

Tae Ryom Oh, Seong Kwon Ma, and Soo Wan Kim

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

We present a case of continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis caused by *Citrobacter freundii* complicated by a fungal infection with abscess formation. A 34-year-old woman was admitted to our hospital with abdominal pain. Isolate cultures were confirmed as *Citrobacter freundii* by DNA sequencing of the 16s ribosomal ribonucleic acid (RNA). Antibiotic therapy was ineffective and *Candida tropicalis* was isolated in follow-up blood cultures. We administered an antifungal agent and removed the peritoneal catheter. A sudden fever developed, and abdominal computed tomography showed intra-abdominal abscesses. Percutaneous drainage was performed, but no bacteria were cultured. After draining the abscesses, the patient recovered. *Citrobacter* species are unusual pathogens in peritonitis, and fungal peritonitis is a serious complication of bacterial peritonitis. Indwelling catheters should be removed and appropriate antibiotic therapy provided. Suspicion of a fungal infection combined with bacterial peritonitis will improve the prognosis of patients on peritoneal dialysis. (Korean J Med 2015;88:593-597)

**Keywords:** Continuous ambulatory peritoneal dialysis; *Citrobacter*; Peritonitis

## 서 론

복막투석은 말기신부전 환자의 주요한 신대체 요법의 한 가지로, 지속성 외래 복막투석을 시행하는 환자에서 복막염은 흔한 합병증의 하나이다. 투석 관련 기술의 발전으로 복

막염을 포함한 합병증의 발생 빈도가 예전보다 감소하는 추세이나 복막염은 여전히 복막투석 환자의 입원 원인 중 15-35% 및 사망 원인 중 7-10%를 차지하고 있다[1].

복막투석 복막염의 주요 원인균은 그람 양성 구균(Gram positive cocci)과 그람 음성 간균(Gram negative bacilli)이며

Received: 2014. 7. 31

Revised: 2014. 8. 20

Accepted: 2014. 9. 3

Correspondence to Soo Wan Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: +82-62-220-6271, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: skimw@chonnam.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

최근에는 그람 양성 구균보다는 그람 음성 간균에 의한 발생률이 증가하고 있는 상황이다[2]. 그람 음성 간균은 주로 장내세균(Enterobacteriaceae), 기타 비발효 그람 음성 간균으로 구성된다. 그람 음성 간균 중에서도 소위 Serratia, Pseudomonas, Indol-positive organism including Proteus and Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter (SPICE) 균주들이 원내 감염의 주요한 원인균으로 여겨지고 있으며 재발성 복막염 및 복막염의 치료 실패와 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다.

SPICE 균주 중 *Citrobacter*는 균력(virulence)은 낮으나 베타 락타메이즈(beta-lactamase)를 생성함으로써 항균제 내성을 나타내고 감염을 일으킬 수가 있다. 최근 알려진 *Citrobacter* 감염은 *Citrobacter freundii*와 *Citrobacter Koseri*에 의하여 주로 일어나며 원내 감염의 큰 부위를 차지하고 있다. 주로 감염되는 부위는 요로계 그리고 복부내장, 수술 부위, 피부, 연부조직으로 알려져 있다[3]. *Citrobacter freundii*는 보통 간담도계 감염과 연관되며 간담도계 이외의 부위에서는 감염을 거의 일으키지 않는 것으로 알려져 있다. 또한 진균성 복막염의 경우 흔치 않은 복막투석 복막염의 형태로 세균성 복막염과 광범위 항생제의 사용이 진균성 복막염의 주요한 위험인자로 알려져 있다. 그리고 복막투석 복막염에서 복강 내 농양 형성은 대부분의 경우 동반되지 않는, 흔치 않은 합병증이다.

저자들은 진균 감염이 합병된 복막투석 복막염 환자에서 아직까지 국내에서 보고된 적이 없는 원인균인 *Citrobacter freundii*를 16s ribosomal ribonucleic acid (RNA) 염기서열 분석을 통해 진단하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 34세 여자

**주 소:** 복부 통증

**현병력:** 4년 전부터 말기신부전으로 지속성 외래 복막투석을 시행하였던 환자로 내원 8시간 전부터 발생한 갑작스러운 복부 통증과 혼탁한 복막액을 주소로 내원하였다.

**과거력:** 3년 전 대장균(*Escherichia coli*)에 의한 세균성 복막염으로 1차례 치료를 받음.

**가족력:** 특이사항 없음.

**사회력:** 흡연, 음주는 하지 않음.

**이학적 소견:** 입원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 분당 80회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.7°C였다. 의식은 명료하였으며 결막의 창백이나 공막의 황달소견은 보이지 않았고 흉부청진상 심음은 규칙적이며 잡음 또한 없었고 호흡음 역시 특이소견을 보이지 않았다. 복부 진찰에서 좌하복 4분부(left lower quadrant of abdomen)의 압통이 관찰되었으며 카테터 삽입부의 발적, 압통, 열감 등의 카테터 연관 감염 징후는 관찰되지 않았다.

**검사실 소견:** 입원 당시 말초혈액 검사는 백혈구 20,200/mm<sup>3</sup>, 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판 313,000/mm<sup>3</sup>, 혈중 요소 질소 45.7 mg/dL, 크레아티닌 12.1 mg/dL, 총 단백 7.0 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, C-반응성 단백 0.585 mg/dL의 소견을 보이고 있었으며 내원 시 시행한 복막투석액의 분석에서 백혈구 2,811/mm<sup>3</sup> (중성구 85%)가 관찰되었다. 복막액의 그람 염색에서 세균은 관찰되지 않았다.

**방사선학적 소견:** 내원 시 시행한 단순 흉부 및 복부 X선 촬영에서 특이소견은 보이지 않았다.

**치료 및 경과:** 내원 직후 복막액 배양을 의뢰한 후 경험적 복강 내 항생제(cefazolin 1 g과 ceftazidime 1 g) 치료를 시작하였다. 2개의 배양 샘플이 채취되었으며 BACTEC Fx 혈액 배양 시스템(Beckton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)을 이용하여 균배양을 시행하였다. 균배양에서 그람 음성 간균이 확인되어 MacConkey 배지(Beckton Dickinson)에 접종하여 배양을 시행하였다. 균동정은 자동혈액 배양기인 VITEK 2 system (bioMérieux, Saint Louis, MO, USA)을 통하여 *Citrobacter freundii*가 반복적으로 동정되었다. 배양 검사로부터 분리된 균주의 genomic DNA를 proteinase K를 이용하여 추출하였고 16S ribosomal RNA에 대한 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 시행하였다. Biometra T3000 (Analytik Jena, Göttingen, Germany)을 통해 시발체(primer) 5'-AGTTTGATCCTGGCTCAG-3'와 5'-GTATTGCCGCGGCTGCTG-3'를 이용하여 16s ribosomal RNA를 증폭하였다. Applied biosystem (AB) 3130lx (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 DNA 염기서열을 확인하였으며 얻어진 DNA 염기서열을 GeneBank nucleotide BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>)를 이용하여 분석한 결과 100% 유사도로 *Citrobacter freundii* (Gene Bank accession number: FJ971857.1)임을 확인하였다.

항생제 감수성 검사는 ATS GN 224 card (bioMérieux)를 사

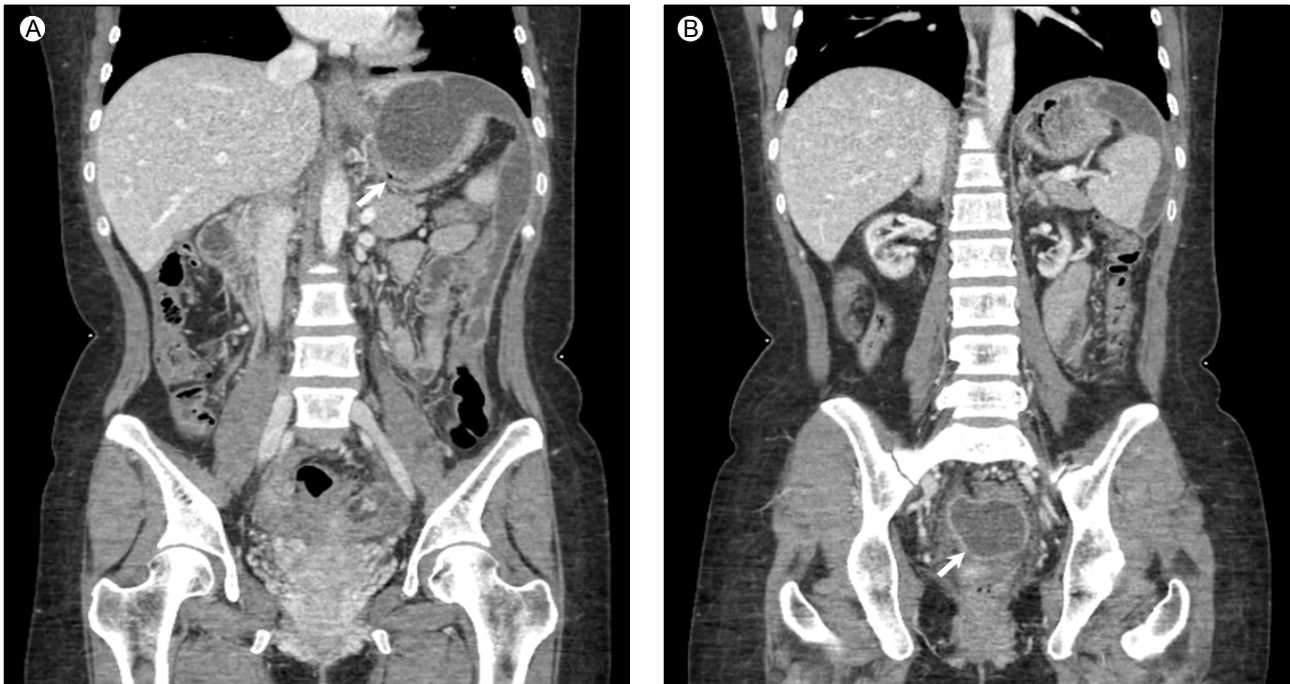
용하여 시행하였다. 항생제 감수성 검사는 장내세균에 대한 일반적인 항목들을 포함한 ampicillin, amoxicillin/clavunate, amikacin, aztreonam, ciprofloxacin, cefazolin, ertapenem, cefepime, ceftazidime, tigecycline, piperacillin/tazobactam이 포함되었으며 결과는 표 1과 같다. 이 결과에 맞춰 cefazolin은 중단되고 gentamicin (복강주사 40 mg)이 추가되었으나 환자는 여전히 지속되는 복부 통증과 간헐적인 발열을 호소하고 있었다. 그리고 추적 혈액 검사상 C-반응성 단백은 상승하는 추세를 보이며 백혈구 증가증 역시 지속되고 있었다. 내원 4일째 시행되었던 추적 혈액배양 검사상 *Candida tropicalis*가 동정되어 당시 적절한 항생제 치료에도 불구하고 호전을 보이지 않아 진균 감염이 합병된 복막염으로 판단하여 항진균제(diflucan 400 mg)를 투여하기 시작했다. 신체검사상 카테터 연관 감염의 징후는 관찰되지 않고 있었으나 진균이 동정되고 임상양상의 호전을 보이지 않아 카테터 제거 후 혈액투석으로 전환하였고 그 후부터 환자의 임상양상이 호전되었다. 환자는 호전 추세를 보이고 있었으나 내원 20일에 갑작스런 발열과 함께 복통을 호소하였다. 원인을 확인하기 위해 복부 전산화 단층촬영을 시행하였고

복수만 관찰되었으며 그 외의 특이소견은 없었다. 추가적인 검사상 다른 원인이 밝혀지지 않아 치료를 지속하며 경과관

**Table 1. Antibiotic susceptibility of *Citrobacter freundii***

Antibiotics	Susceptibility	MIC (μg/mL)
Ampicillin	R	8
Amoxicillin/Clavulanate	R	≥ 32
Amikacin	S	≤ 2
Aztreonam	S	≤ 1
Ciprofloxacin	S	≤ 0.25
Cefazolin	R	≥ 64
Ertapenem	S	≤ 0.5
Cefepime	S	≤ 1
Cefoxitin	R	≥ 64
Gentamicin	S	≤ 1
Imipenem	S	4
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	S	≤ 20
Cefotaxime	S	≤ 1
Ceftazidime	S	≤ 1
Tigecycline	S	1
Piperacillin/Tazobactam	S	≤ 4

MIC, minimum inhibitory concentration; R, resistant; S, susceptible.



**Figure 1.** (A) Multiple intra-abdominal abscesses were seen subdiaphragmatically (white arrow). (B) Multiple intra-abdominal abscesses were seen in the pelvic cavity (white arrow).

찰을 시행했고 환자는 점차적인 호전을 보이고 있었다. 회복 추세에 있던 환자는 양측 옆구리의 통증을 다시금 호소하였고 추적 복부 전산화 단층촬영을 시행하였다(Fig. 1). 추적 복부 전산화 단층촬영에서 복강 내의 큰 농양이 관찰되어 배액술을 시행하였고 400 mL 이상의 농양이 배액되었다. 배액된 농양으로 세 차례 이상 반복적인 균배양 검사를 의뢰하였으나 균은 동정되지 않았다. 배액술 이후 환자의 임상양상 및 검사 소견은 모두 호전되어 퇴원 후 외래 추적 관찰 중에 있다.

## 고 찰

*Citrobacter*는 원래 위장관에 존재하는 상재균으로 복막염의 흔치 않은 원인균이다. 현재까지 알려진 *Citrobacter* 감염의 위험인자는 고령과 입원, 동반된 병발 질환 등이 알려져 있다[4]. *Citrobacter* 균주는 복막염을 자주 일으키는 균주는 아니지만 그 중에서는 *Citrobacter freundii*가 가장 많은 부분을 차지하고 있다. *Citrobacter*가 감염을 일으키는 기전은 위장관 내의 미생물의 이동에 따른 정상세균총의 변화, 점막 관문(mucosa barrier)과 면역체계의 이상에 따른 것으로 추정하고 있다[5,6]. 이러한 가설과 일치하게 *Citrobacter*에 의한 복막투석 복막염은 설사 혹은 변비를 동반하게 되는 경우가 종종 있지만 많은 환자에서 있어 저명한 감염 병소를 찾지 못하는 경우가 많다. 본 증례에서도 설사나 변비의 증상은 보이지 않았고 *Citrobacter* 감염의 위험인자 역시 없었으나 *Citrobacter*에 의한 복막투석 복막염이 발생하였다.

*Citrobacter* 균주는 높은 항생제 내성을 보이는 것으로 알려져 있으며 국내외의 보고를 살펴보면 페니실린계와 세팔로스포린계에 대하여 고저항성, 아미노글라이코사이드계에 중등도 저항성, 퀴놀론계에 대해서는 다양한 저항성이 보고되고 있다[3,7,8]. 이러한 이유로 *Citrobacter*에 의한 복막염에서 주로 사용하게 되는 항생제는 3세대 혹은 4세대 세팔로스포린, 카바페넴 혹은 퀴놀론이 되겠으며 추가로 아미노글라이코사이드의 추가 사용을 고려해 볼 수 있다. 또한 진균성 복막염은 상당히 드문 질환으로 세균성 복막염이 위험인자로 잘 알려져 있다. 비록 진균성 복막염은 잘 발생하지는 않으나 발생하게 되면 높은 사망률과 합병증으로 인해 나쁜 예후를 초래할 수 있다. 진균성 복막염의 대표적인 합병증은 복막투석의 기술적인 실패를 초래한 혈액투석으로의 전환이

나 복강 내 농양형성 등이 있다. 진균성 복막염의 임상양상은 세균성 복막염과 거의 비슷한 경과를 보인다. 그렇기에 임상양상으로는 구분이 거의 불가능하며 세균 검사를 포함한 복막액 분석이 진균성 감염의 선별 검사로서 도움을 줄 수가 있다[9]. 진균성 복막염의 치료는 세균성 복막염과는 다르게 아직까지 명확하게 정립되어 있지는 않다. 초기 치료로 현재까지 합의가 이뤄진 내용은 카테터와 감염 병소의 제거, 적절한 항진균제의 사용이며 빠른 진단과 적절한 치료가 합병증과 사망률을 감소시킬 수 있다[10].

*Citrobacter*는 복막염의 흔치 않은 원인균으로 배양 검사에서 양성으로 나오더라도 임상에서는 실제 원인균이 아니라고 오인할 수 있는 가능성이 높다. 이 균주는 높은 항생제 내성을 보이고 있어 빠른 진단과 적절한 치료가 이뤄지지 않을 시 합병증의 병발로 인해 나쁜 예후를 초래할 수 있기에 진료에 있어 주의가 필요하다. 또한 본 증례에서 살펴볼 수 있듯이 복막염의 진단과 치료에서 환자의 임상양상이 예상보다 회복이 더디면 진균 감염의 합병증 가능성을 고려해야 하며 신중한 접근을 통해 환자의 예후를 향상시킬 수 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

저자들은 16s ribosomal RNA 염기서열 분석을 통해 진단된 *Citrobacter*에 진균 감염이 합병된 복막투석 복막염 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다. 환자는 항생제 단독 치료에는 충분히 반응하지 않았으며 세균성 복막염의 합병증으로 진균 감염 및 복강 내 농양이 형성되어 복막투석 카테터 제거, 항진균제 사용 및 농양 배액술을 시행한 이후 호전되었다. 빠른 진단과 적절한 치료만이 환자의 예후를 호전시킬 수 있기에 복막투석 복막염 환자에서 호전 속도가 일반적인 경우보다 느리다면 흔치 않은 원인균과 병발된 합병증에 대한 주의 깊은 검사가 임상 의사에게 큰 도움을 줄 수 있을 것이다.

**중심 단어:** 지속적 외래 복막투석; *Citrobacter*; 복막염

## REFERENCES

1. Park SH, Lee DH, Cho YJ, et al. Causative organisms and patterns of antibiotics sensitivity of CAPD peritonitis in dif-

- ferent dialysis centers. Korean J Med 2003;64:682-689.
2. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. Perit Dial Int 2000;20:396-411.
3. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Kofteridis DP, et al. Citrobacter infections in a general hospital: characteristics and outcomes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28: 61-68.
4. Lavigne JP, Defez C, Bouziges N, Mahamat A, Sotto A. Clinical and molecular epidemiology of multidrug-resistant Citrobacter spp. infections in a French university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:439-441.
5. Chao CT, Lee SY, Yang WS, et al. Citrobacter peritoneal dialysis peritonitis: rare occurrence with poor outcomes. Int J Med Sci 2013;10:1092-1098.
6. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. Hepatology 2005;41:422-433.
7. Park YJ, Lee S, Yong D, Lee K, Kim BK, Kang CS. Antimicrobial susceptibility of inducible AmpC beta-lactamase-producing Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii, and Serratia marcescens: a Korean Survey. Korean J Lab Med 2003;23:251-257.
8. Mohanty S, Singhal R, Sood S, Dhawan B, Kapil A, Das BK. Citrobacter infections in a tertiary care hospital in Northern India. J Infect 2007;54:58-64.
9. García-Martos P, Gil de Sola F, Marín P, et al. Fungal peritonitis in ambulatory continuous peritoneal dialysis: description of 10 cases. Nefrologia 2009;29:534-539.
10. Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. Perit Dial Int 2009;29 Suppl 2:S161-S165.