

혈액투석 환자에서 발생한 진균성 악성 외이도염 1예

대구파티마병원 이비인후과,¹ 내과²
조헌포¹ · 이신원² · 김성희¹ · 임은정¹

A Case of Malignant Otitis Externa caused by *Aspergillus* in Hemodialysis Patient

Hun Po Cho, MD¹, Shin Won Lee, MD², Sung Hee Kim, MD, PhD¹ and Eun Jung Lim, MD¹

¹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; ²Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

— ABSTRACT —

Malignant otitis externa (MOE) is an aggressive and fatal disease that can spread along the soft tissues and skull base. In most case, it is caused by *Pseudomonas aeruginosa*, and fungus is rarely involved. The clinical feature of fungal MOE is very similar to that caused by bacteria, and the diagnosis is only confirmed by deep tissue biopsy, not by swab culture. Therefore, the diagnosis is often difficult to establish. In individuals who initially do well on antimicrobial therapy but subsequently recrudescence or who are unresponsive to appropriate antimicrobial treatment, clinician's suspicion of fungal MOE is important not to delay the definite treatment. We experienced a case of 70-year-old man on hemodialysis treatment, who had severe right otalgia and headache for several weeks. He initially did well on antimicrobial treatment but subsequently experienced recrudescence. Through deep tissue biopsy, he was diagnosed as fungal MOE. (J Clinical Otolaryngol 2013;24:94-99)

KEY WORDS : *Aspergillus* · Fungi · Hemodialysis · Osteomyelitis · Otitis externa.

서 론

악성 외이도염은 외이도의 염증성 질환으로 이는 주위의 근막을 따라 측두하와(subtemporal fossa), 비인두, 약관절, 중이와 유양동으로 파급되어 다발성의 뇌신경 마비 및 뇌막염, 뇌정맥동혈전증, 뇌경색 등을 유발하는 치

명적인 질환이다.¹⁾ 이는 주로 면역이 억제된 노인이나 당뇨병이 조절되지 않는 환자에서 발생하며 1968년 Chandler에 의해 처음 보고된 이후 꾸준히 증가하는 양상을 보이며 이는 임상에서의 악성 외이도염에 대한 인지가 높아졌음을 반영하는 소견으로 생각된다.¹⁾

악성 외이도염은 98% 이상이 녹농균에 의하며²⁾ 진균성 악성 외이도염은 1985년 Petrack 등에 의해 처음 보고된 이후 드물게 보고되고 있다.³⁾ 진균성 악성 외이도염은 주로 아스페르길루스(*Aspergillus*)에 의하며 세균성 악성 외이도염과 증상이 거의 비슷하며 생검을 통한 조직검사로 조직내 진균의 침투를 확인해야 하므로 진단이 용이치 않다.

진균성 악성 외이도염은 고령의 당뇨병환자, 면역 억제제

논문접수일 : 2013년 1월 10일
논문수정일 : 2013년 2월 1일
심사완료일 : 2013년 3월 7일
교신저자 : 임은정, 701-600 대구광역시 동구 아양로 99
대구파티마병원 이비인후과
전화 : (053) 940-7352 · 전송 : (053) 954-7417
E-mail : ejlim@fatima.or.kr

를 복용하는 자, AIDS 환자 등에서 발생하였으며 혈액 투석 환자에서는 보고된 예가 없었다.^{1,3-6)}

본원에서는 혈액투석중인 환자에서 아스페르길루스(Aspergillus)종에 의한 악성 외이도염을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

당뇨로 인한 말기 신장으로 주 3회 혈액투석을 하는 70세의 남자 환자로 약 3주간의 우측귀의 이통 및 이충만감을 주소로 내원하였다. 상기 환자는 약 20년간 당뇨약을 복용해오고 있었으나 혈당조절이 되지 않아 2001년경부터 neutral protamine Hagedorn(NPH) 인슐린 40단위를 하루 1회 주사하고 있었으며 이후 공복혈당 130정도로 유지되던 중 2006년 당뇨로 인한 신장으로 투석을 시작하였다. 상기 환자는 중이염의 병력이 없는 상태로 이내시경상 우측 외이의 전반적 부종과 함께 외이를 채우는 상피성 조직(squamous debris)으로 인해 고막이 확인되지 않았으며 이루는 관찰되지 않았다. 외이도 진주종 및 악성 외이도염을 의심하여 시행한 측두골 단층촬영상 우측 외이에 국한된 연부조직 음영이 있었으며 외이 피질골의 골미란 소견이 확인되었으나 중이나 유양동 내에는 비교적 깨끗하였다(Fig. 1). 외이도 진주종 의심 하 외래에서 상피조직 및 육아조직을 제거하였으며 조직검사상 진주종 및 만성

염증조직으로 확인되었다. 혈액검사상 백혈구 수치 및 ESR 26 mm/hr, CRP 0.12 mg/dL로 정상 소견을 보였다. 공복혈당은 160, HbA1c 6.0이었으며 투석중임에도 BUN/Creatinine 76.8 mg/dL/11.17 mg/dL으로 높게 상승된 소견을 보였으며 그 외 혈액검사는 이상소견을 보이지 않았다. 염증수치가 상승되지 않고 귀 세척 이후 이통의 호전 소견을 보여 Cefixime 400 mg을 하루 2회 2주간 경구 복용 후 귀 소독제로 자가 치료 및 2주 간격으로 외래 경과 관찰하였다. 외이의 부종은 지속되어 고막의 관찰은 어려웠으나 이통은 점차적으로 호전되어 외래 경과관찰 하던 중 3개월째 환자는 급격히 악화된 이통과 함께 두통을 호소하였다. 측두골 단층 촬영상 이전에 비해 외이도는 비교적 개방되었으나 중이, 상고실 및 이관 열 주위로 연부조직 음영이 관찰 되었으며 이는 추체절형열(petro-sphenoidal fissure)로 확장된 소견을 보였다(Fig. 2 A, B). 골 스캔상 지연영상에서 우측 측두골의 섭취가 강하게 증가된 소견을 보였으며 두부 자기공명영상 촬영상 우측 두개저의 침범소견을 보여 악성외이도염으로 진단 하였다(Fig. 2C, D). 균배양 검사상 바실러스 간균(bacillus species)이 확인되었고 입원하여 2주간 감수성 있는 ceftazidime hydrate 1 g을 하루 2회 정맥 주사 하였으며 혈액 투석일은 투석 후 ceftazidime hydrate 1 g을 추가하였다. 입원 3일 후부터 환자의 주관적 증상이 점차적으로 호전되어 2주간 입원치료 후 환자 개인사

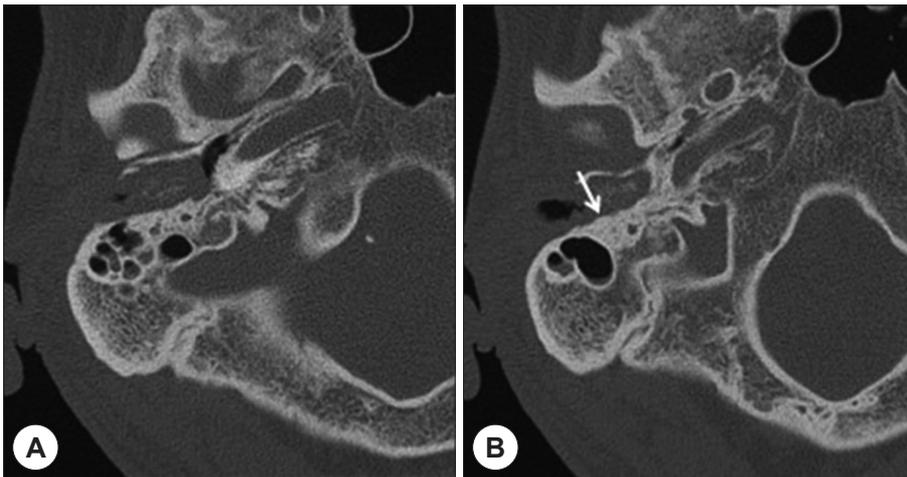


Fig. 1. Initial temporal bone computed tomography. Right ear canal is filled with soft tissue mass containing calcific density (A) and mild cortical bony erosion is noted (B, arrow). Compared to ear canal, middle ear space and mastoid are clear relatively, and cortical bone around petrosphenoidal fissure is intact (B).

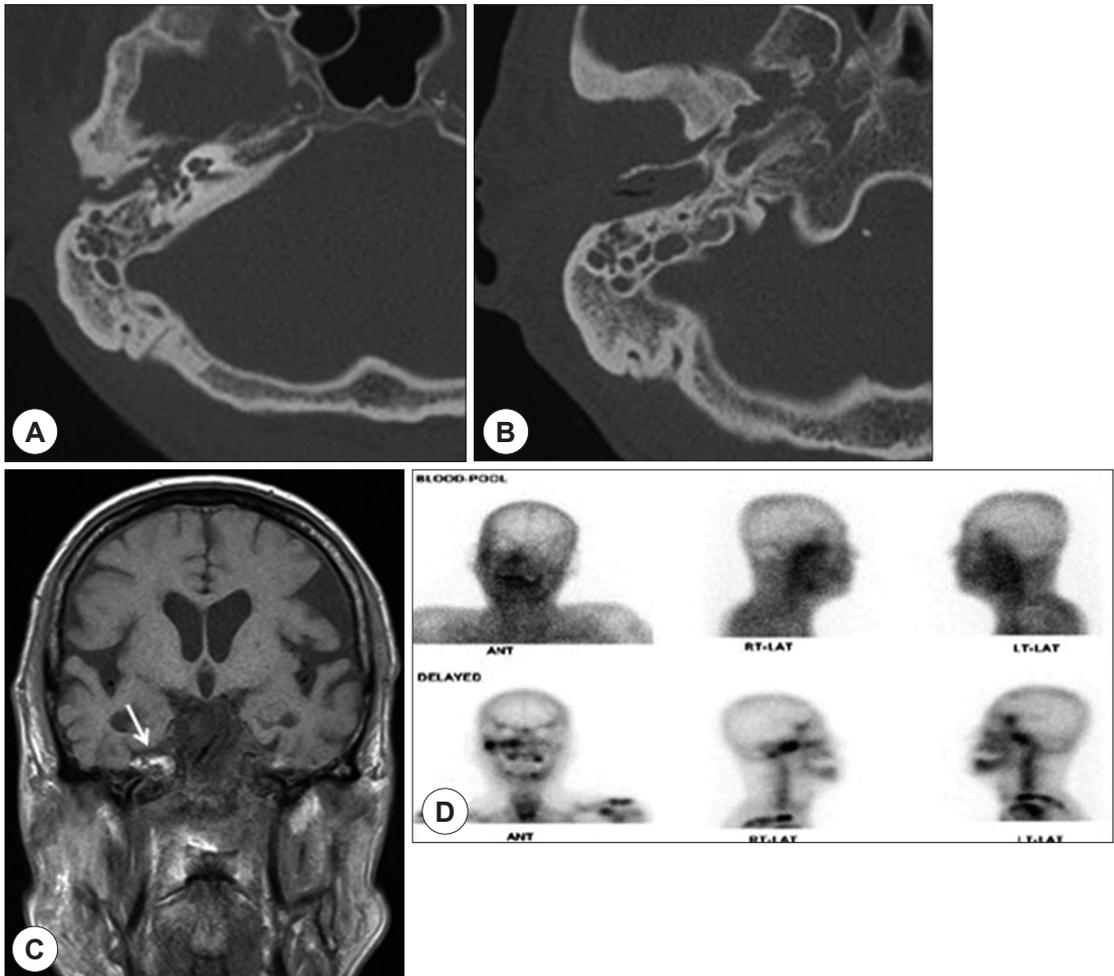


Fig. 2. Follow-up temporal bone CT scan taken after 1 month empirical antibiotic treatment (A, B). Compared to initial temporal bone CT scan, the middle ear space, attic, mastoid and petro-sphenoidal fissure area are filled with soft tissue density in spite of 1 month antibiotics therapy. In brain magnetic resonance imaging, involvement of subtemporal area in right side is noted (arrow). In Technetium 99 m bone scan (D), during blood pooling phase, there was no abnormal blood flow in right ear. On the contrary, in delayed phase, focal intense tracer uptake was noted in right temporal bone area, suggesting chronic osteomyelitis.

정으로 퇴원하였다. 퇴원시에도 경도의 이통 및 ESR 45 mm/hr, CRP 1.5 mg/dL로 정상수치보다 높아 2주간 하루 2회 ceftazidime hydrate 1 g을 외래에서 정맥 주사하였다. 총 4주간의 ceftazidime hydrate 치료를 통해 환자의 증상은 호전되었으나 외이 피부의 부종은 큰 변화가 없었다. 치료 중단 1개월 후 환자는 이통, 두통의 점진적 악화를 호소하였으며 혈액검사상 ESR 90 mm/hr, CRP 2.93 mg/dL 소견을 보였다. 측두골 단층촬영상 이전에 비해 추체접혈영 주위 및 추체첨부의 골미란 증가된 소

견을 보여 국소 마취하 고막에 접한 육아종을 제거하였으며 조직검사서 예각으로 분지하는 균사(hyphae)가 조직으로 침투하는 소견을 보여 침습성 아스페르길루스증으로 진단하였다(Fig. 3). 상기 환자는 혈액투석을 하는 상태이지만 크레아티닌 수치가 10 mg/dL이고 전신 상태가 불량하여 수술적 치료를 시행하지 않고 liposomal amphotericin B 4 mg/kg/day을 점적 정맥주사 하였다. 수일 후 환자의 주관적 증상 및 외이의 부종이 호전되었으며 치료 2개월 후 시행한 측두골 단층 촬영상 중이강 및

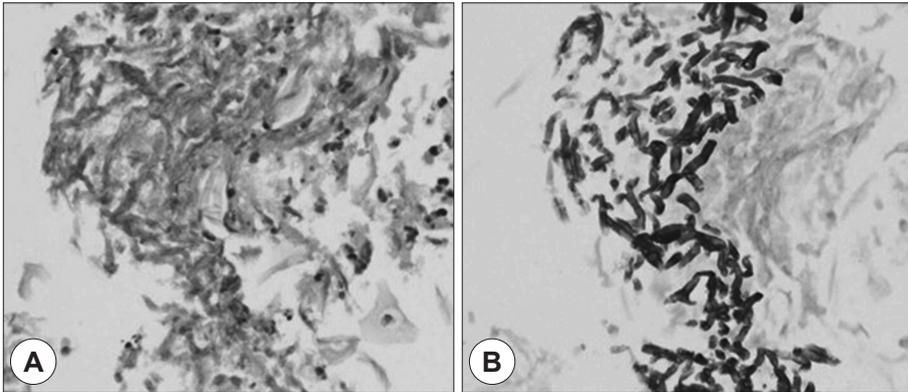


Fig. 3. Histopathology of granulation tissue. Biopsy specimen demonstrates tissue invasion of numerous fungal hyphae (H&E x 400)(A). Gomori methenamine silver (GMS) stain shows numerous spores and hyphae displaying acute angle branching consistent with *Aspergillus* species (GMS x 400)(B).

이관열 주위의 연부조직 음영이 호전된 소견을 보이며 ESR, CRP 수치가 정상으로 회복되었다. 환자는 2주간의 liposomal amphotericin B 투여 후 경구약 voriconazole 400 mg/day를 6개월간 복용하였으며 투약 중단 후 3개월째로 현재 환자의 주관적 증상이 없는 상태이며 ESR, CRP 정상으로 유지하고 있다. 또한 측두골 단층 촬영 검사상 유양동 내 연부조직 음영 일부를 제외하고 특이소견이 없었다(Fig. 4).

고 찰

악성 외이도염은 98% 이상이 녹농균에 의하며²⁾ 진균성 악성 외이도염은 1985년 Petrack 등에 의해 처음 보고된 이후 드물게 보고되고 있다.³⁾ 2012년 8월까지 전신적 아스페르길루스증에 속발되지 않은 진균성 악성 외이도염이 조직학적으로 증명된 예는 총 40예가 보고되었으며^{1,3-6)} 발표된 40예의 대부분은 아스페르길루스에 의하며 고령의 당뇨병환자, 악성 질환이나 조직이식, 류마티스 질환 등으로 면역억제제를 복용하는 자, AIDS 환자, 기존의 병력이 없는 고령자 등에서 발생하였으며 혈액투석 여부는 기록이 되지 않아 확인이 되지 않는 경우를 포함하여 보고된 예가 없었다.^{1,3-6)}

진균에 의한 조직 침투시 대식세포(macrophage), 다형핵 백혈구(polymorphonuclear cell)를 핵심으로 하는 세포성 면역반응(cell mediated immunity)이 일어나게 되고 이러한 면역반응이 대표적으로 AIDS, 백혈병, 면역억제

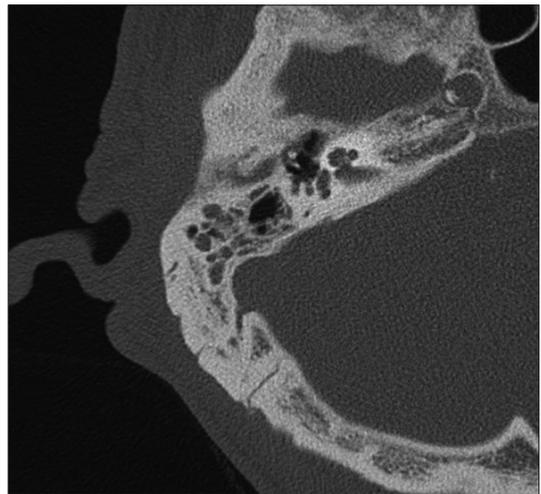


Fig. 4. Temporal bone CT scan taken 1 month after antifungal treatment. Attic and middle ear space and peritubal area are clean. But, small amount of soft tissue density is noted in mastoid antrum.

제 치료를 받는 경우 손상되기 때문에 진균성 감염이 좀 더 호발하게 된다.⁷⁾ 혈액투석을 하는 환자에서도 만성적 신장기능 저하에 따른 합병증에 의한 영향으로 면역력에 저하가 일어나며 구체적으로 다형핵 백혈구 및 대식세포의 화학주성(chemotactic) 및 대식작용(phagocytotic)이 감소되어 세포성 면역반응(cell mediated immunity) 뿐만 아니라 체액성 면역반응(humoral immunity)도 저하된다.⁸⁾ 이러한 원인으로 혈액투석 환자에서도 진균에 의한 악성 외이도염이 일반인보다 호발할 수 있을 것으로 생각된다.

진균성 악성 외이도염은 임상 양상은 세균성 악성 외이

도염과 비슷하나 상대적으로 당뇨환자가 많지 않고 세균성 악성 외이도염에 비해 육아종의 발생이 드물며 외이내 병변이 경미하고 오히려 중이내 혹은 유양동 내 병변으로 시작하는 경향이 있다고 보고된다.^{7,9)}

진균성 악성 외이도염은 진균이 초감염일 수도 있으나 세균성 악성 외이도염을 치료하는 과정에서 외이의 정상 세균주가 파괴되어 이차적으로 진균의 감염을 조장할 수도 있다는 점에서 관심의 대상이 된다. 대부분의 악성 외이도염의 경우 이미 경험적 항생제 투여가 이루어진 경우가 많아 균 배양검사상 음성 소견을 보이는 경우가 많고 아스페르길루스종의 경우 정상 외이도 상재균이므로 진균성 감염을 확인하기 위해서는 단순 swab 배양이 아닌 조직검사 또는 고막내의 삼출액 추출 후 진균배양으로 확인을 하도록 해야 한다.^{1,9-11)}

방사선학적 검사는 악성 외이도염 질환의 범위를 아는 데 필요하다. 측두골 전산화 단층 촬영은 두개저의 골 파괴 정도를 보여줘 처음 환자를 평가할 때 질환의 범위를 파악하는 데 유용하다. 그러나 골결손이 30% 가량 발생해야 확인이 되며 병의 치료 후에도 병변 부위가 지속되므로 질환의 호전 상태를 판단하기에는 적절치 못하다.¹²⁾ 반면 두부 자기 공명 영상술은 골 변화를 보는 데는 적절치 않으나 연부조직 병변의 평가에 보다 의미가 있다. 특히 측두하와 및 뇌막, 두개저 수질강(medullary cavity)의 염증 침투를 확인하고 추적 관찰에 유용하다. 그러나 악성 외이도염에서 병의 치료 경과를 관찰하는데 가장 의미가 있는 검사는 Gallium 67 골주사(Ga67 bone scan)로 이는 악성 외이도염의 감염 상태를 민감하게 반영하여 치료 경과와 호전 상태를 파악하는데 유용하다.¹²⁾

일반적인 악성 외이도염과 마찬가지로 진균성 악성 외이도염의 경우에도 대부분의 논문에서 수술을 통해 광범위한 제거를 하고 항진균제를 사용하도록 권장한다. Hamzany 등은 진균성 악성 외이도염에서 항진균 치료가 지연된 경우가 많고 비진균성 악성 외이도염에 비해 질병의 이환기간이 통계적으로 유의하게 긴 것으로 보고하였다. 또한 병변의 정도가 심하고 안면마비등의 신경 증상이 비진균성 악성 외이도염에 비해 흔해 수술적 치료를 요하는 경우가 유의하게 많다고 비교 보고하였다.⁴⁾ 그러나 일반적으로 진균성 악성 외이도염을 가진 환자군은 전신마취를 할 수 없는 경우가 많아 임상적으로 수술에

대한 위험도를 간과할 수 없다. 문헌 검색으로 확인된 총 40명의 진균성 악성 외이도염 증례 중 30명이 수술을 시행 받았고 나머지 10예의 경우 본 증례와 같이 항진균제를 이용한 보존적 치료를 시행하였으며 이 중 2예에서는 추가적으로 환기관 삽입을 시행하였다.^{1,3-6)} 특히 최근에는 경구 voriconazole 단독 사용으로 완치한 예도 보고가 되었다.³⁾

아스페르길루스에 의한 침습성 진균 감염시 일반적으로 항진균 치료는 정맥내 amphotericin B를 2주간 시행후 경구 itraconazole을 수개월간 사용하는 것이 권장되어 왔다.¹³⁾ 그러나 최근에는 voriconazole이 침습성 아스페르길루스 감염시 초치료로 미국 식품의약국(FDA) 승인을 받음에 따라 독성이 많은 amphotericin B를 대신하여 진균성 악성 외이도염 시 초치료로 시도되어 좋은 결과가 보고되었다.^{1,3)} Voriconazole의 경우 조직과 골조직 모두에 효과적으로 침투하여 초 치료 및 구제치료로 효과적이라 보고되며 기존의 itraconazole에 비해 경구 투약 시에도 높은 혈중 수치를 나타내는 것으로 보고된다.^{1,10)}

또한 당뇨로 인한 소혈관염 및 염증 자체로 인한 조직의 저산소화가 면역세포의 기능을 약화시킨다는 점에 근거하여 연부조직의 괴사성 염증이나 치료가 잘 되지 않는 골수염의 치료시 고압산소치료가 시행되고 있다.¹⁴⁾ 악성 외이도염의 경우 고압산소치료를 통해 손상조직의 부종을 감소시키고 신생혈관생성을 도모한다고 보고된다. 진균성 악성 외이도염의 경우에도 진균의 혈관내 침투로 인해 혈관의 폐쇄, 혈전등이 발생하여 조직의 저산소화가 이루어므로 고압산소치료가 도움이 될 것으로 예상된다.^{14,15)} 그러나 악성 외이도염의 치료에 있어 고압산소치료의 효용에 대해서는 논란의 여지가 있으며 특히 진균성 악성 외이도염의 경우 고압산소치료를 시행한 사례가 적어 그 효과에 있어 더 많은 연구가 필요한 상황이다.^{14,15)}

악성 외이도염이 의심되는 환자에서 항생제를 써도 반응이 없거나 다시 악화되는 경과를 취할 때 진균에 의한 감염도 고려해야 하며⁹⁾ 단순 균 배양검사를 반복하기 보다는 반복된 조직검사를 통한 확인이 필요할 것이다. 특히 세균성 외이도염과 증상이나 환자 군에서 큰 차이가 없어⁵⁾ 기존의 논문에서도 진균성 외이도염을 초기에 의심하고 치료한 경우보다 세균성 악성 외이도염 진단 하 시행된 수술 검체에서 진균이 확인된 예가 많았다. 장기간 치

료에 반응이 없는 악성 외이도염의 경우 많게는 57% 정도가 진균감염과 관련이 있었다는 보고도 있어⁴⁾ 무엇보다도 의사의 진균 감염에 대한 의심이 필요하다 하겠다.

중심 단어 : 아스페르길루스 · 혈액투석 · 골수염 · 외이도염.

REFERENCES

- 1) Tarazi AE, Al-Tawfiq JA, Abdi RF. *Fungal malignant otitis externa: pitfalls, diagnosis, and treatment. Otol Neurotol* 2012;33(5):769-73.
- 2) Rubin J, Yu VL. *Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Am J Med* 1988;85(3):391-8.
- 3) Parize P, Chandesris MO, Lantermier F, Poiree S, Viard JP, Bivenvenu B, et al. *Antifungal therapy of aspergillus invasive otitis externa: efficacy of voriconazole and review. Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(3):1048-53.
- 4) Hamzany Y, Soudry E, Preis M, Hadar T, Hilly O, Bishara J, et al. *Fungal malignant external otitis. J Infect* 2011;62(3):226-31.
- 5) Clark JH, Lin FR, Salaria SN, Stewart CM, Francis HW. *Malignant otitis externa caused by aspergillus fumigatus: a case report. Otol Neurotol* 2011;32(3):e22-3.
- 6) Blyth CC, Gomes L, Sorrell TC, da Cruz M, Sud A, Chen SC. *Skull-base osteomyelitis: fungal vs. bacterial infection. Clin Microbiol Infect* 2011;17(2):306-11.
- 7) Bickely LS, Betts RF, Parkins CW. *Atypical invasive external otitis from aspergillus. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114(9):1024-8.
- 8) Eleftheriadis T, Antoniadis G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I. *Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. Semin Dial* 2007;20(5):440-51.
- 9) Yao M, Messner AH. *Fungal malignant otitis externa due to Scedosporium apiospermum. Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(4):377-80.
- 10) Bellini C, Antonini P, Ermanni S, Dolina M, Passaga E, Bernasconi E. *Malignant otitis externa due to Aspergillus niger. Scand J Infect Dis* 2003;35(4):284-8.
- 11) Gordon G, Giddings NA. *Invasive otitis externa due to Aspergillus species: case report and review. Clin Infect Dis* 1994;19(5):866-70.
- 12) Munoz A, Martinez-Chamorro E. *Necrotizing external otitis caused by aspergillus fumigatus: computed tomography and high resolution magnetic resonance imaging in an AIDS patient. J Laryngol Otol* 1998;112(1):98-102.
- 13) Finer G, Greenberg D, Leibovits E, Leiberman A, Shelef I, Kapelushnik J. *Conservative treatment of malignant (invasive) external otitis caused by Aspergillus flavus with oral itraconazole solution in a neutropenic patient. Scand J Infect Dis* 2002;34(3):227-9.
- 14) Ling SS, Sader C. *Fungal malignant otitis externa treated with hyperbaric oxygen. Int J Infect Dis* 2008(5);12:550-2.
- 15) Narozny W, Kuczkowski J, Stankiewicz C, Kot J, Milkaszewski B, Przewozny T. *Value of hyperbaric oxygen in bacterial and fungal malignant external otitis treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263(7):680-4.