

리네졸리드와 수술로 치료에 성공한 하지 동정맥 기형 감염과 동반된 반복된 메티실린 내성 황색포도알균 패혈증 및 심내막염 1례

이강원¹·김혁²·김지은¹·이길우¹·이형탁¹·김형태¹·김동찬¹·손일웅¹·배현주¹
한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 흉부외과학교실²

Successful Treatment of Recurrent Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis by Linezolid, Valve Replacement, and Excisional Surgery of Limb in a Patient with Complicated Arteriovenous Malformation

Kangwon Lee¹, Hyuck Kim², Jieun Kim¹, Gilwoo Lee¹, Hyungtak Lee¹, Hyungtae Kim¹, Dongchan Kim¹, Ilwoong Sohn¹, and Hyunjo Pai¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Thoracic and Cardiovascular surgery, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Vancomycin treatment failure in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia patients has increased over the past decade. We experienced a case of repeated MRSA bacteremia resulting in left-side endocarditis in 38-year-old male with a huge complicated arteriovenous malformation in the left thigh. After vancomycin treatment failure, the patient was successfully treated with the administration of linezolid, leg amputation, and mitral valve replacement.

Key Words: Linezolid, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Endocarditis, Bacterial

서론

감염성 심내막염은 비교적 높은 사망률을 보이는 중한 질환으로서, 지난 20여 년간 건강 관리의 증진에도 불구하고 발병률은 감소하지 않고 있다. 한편 황색포도알균에 의한 감염성심내막염은 증가되는 추세이다[1].

황색포도알균 균혈증의 치료는 어려우며, 메티실린 내성 황색포도알균 균혈증 (methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia, MRSA)은 반코마이신의 늦은 살균 작용으로 인하여 치료가 더욱이 쉽지 않다[2]. 반코마이신은 40여년 동안 MRSA 감염에서 가장 효과적인 치료제로 사용되어 왔으나 최근 중증 MRSA 감염증에서 반코마이신 치료 실패에 관한 보고가 증가하고 있다[3]. 반코마이신 치료 실패로 인한 지속적인 MRSA 균혈증에 대한 구제치료로서 답토마이신(daptomycin), 리네졸리드(linezolid) 등이 사용되고 있으나 현재까지 임상경험이 많지 않고 전문가들 사이에 확립된 합의점이 없는 실정이다[3].

저자들은 하지의 선천성 동정맥 기형 환자에서 발생한 MRSA 균혈증과 동반된 감염성심내막염을 리네졸리드, 심장 판막 수술 및 균혈증의 원천인 하지의 동정맥 기형 제거술로 치료에 성공한 사례를 보고하고자 한다.

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: June 28, 2010

Revised: September 1, 2010

Accepted: September 1, 2010

Correspondence to Hyunjo Pai, M.D.

Department of Infectious disease, Hanyang University Medical Center, 17 Haengdang-dong, Sungdong-gu, Seoul 133-070, Korea

Tel: +82-2-2290-8356, Fax: +82-2-2298-9183

E-mail: paihj@hanyang.ac.kr

www.icjournal.org

여 하지 절단을 권고하였으나 환자는 이를 거절하고 퇴원하였다.

퇴원 후 환자는 한달 간 열이 없었고 전신상태가 양호하였다. 그는 내원 3일전 19번째 동정맥 기형 색전술을 받기 위해 타 병원에 입원하였으나 내원 당일 39도의 발열로 인해 시행하지 못하고 성형외과에 3번째로 입원하였다(5월 11일). 입원 3일째에 패혈성 쇼크가 발생하여 감염 내과로 전과되었다. 활력 징후는 혈압 80/50 mmHg, 맥박 96/min, 호흡수 25/min, 체온 39.3°C이었다. 심폐 청진상 양측 폐하엽의 수포성 잡음이 들렸으며 grade IV/VI의 수축기 잡음이 심첨부에서 청진되었다. 왼쪽 대퇴부에는 피부결손과 함께 열감과 통증이 동반된 동정맥 기형이 관찰되었다. 말초 혈액검사상 백혈구 $13,300/\text{mm}^3$, 혈색소 9.3 mg/dL, 혈소판 $151,000/\text{mm}^3$ 이었으며, 혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소 8 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 아스파르트아미노전이효소(AST) 12 IU/L, 알라닌아미노전이효소(ALT) 15 IU/L, C-반응단백은 16.1 mg/dL 이었다. 단순 흉부 X-선에서는 심비대 및 양측 폐의 울혈 소견이 관찰되었다. 경흉부 심초음파에서는 중증도의 승모판 부전증 및 승모판 전소엽에 약 2.7×1.4 cm의 증식(vegetation)이 관찰되었다(Fig. 1). 경식도 심초음파 (transesophageal echocardiography, TEE)에서도 승모판 전소엽에 3.1×1.4 cm 정도의 움직임이 매우 자유로운 증식 및 후소엽에 0.5×0.5 cm의 증식이 발견되었으며 중증도의 승모판 부전증이 관찰되었다(Fig. 2). 수술을 위하여 시행한 혈관 조영 전산화 단층촬영에서는 왼쪽 대퇴부 전체에 걸친 동정맥 기형이 관찰되었다(Fig. 3). 입원 2일째 (5월 12일) 시행한 상치 부위 배양 검사에서는 이전과 다르게 MRSA가 동정되었으며 당일 시행한 혈액 배양 검사에서도 마찬가지로 MRSA가 동정되었다(Table 1). 환자는 즉시 리네졸리드를 투여하였고 승모판 대치수술 및 동정맥 기형을 포함한 하지 절제술을 계획하였다. 입원일 12일째에 동정맥 기형 혈관 결찰 및 제거술과 고관절 탈구 수술을 하였고 뒤이어 승모판 대치수술을 성공적으로 수행하였다. 수술 후 4주간 리네졸리드를 더 투여하였고 이후 발열과 심부전은 호전되었다. 총 40일간 리네졸리드를 투여하였으나 이로 인한 저혈소판증과 빈혈 등의 이상반응은 보이지 않았다. 현재 환자는 수술 후 13개월째 외래 추적 관찰 중이며 감염의 재발 없이 정상 생활을 유지하고 있다.

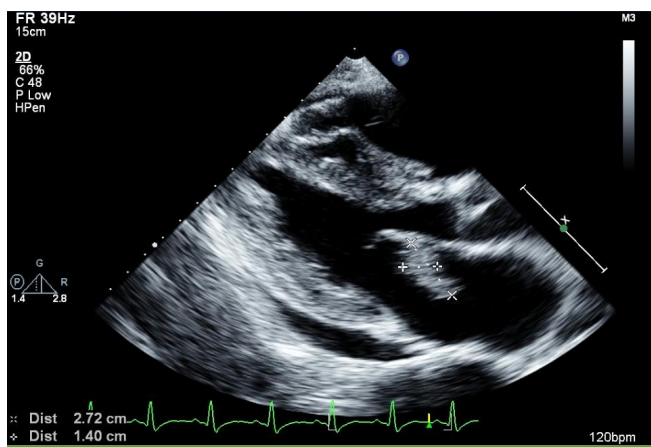


Figure 1. Parasternal long-axis view of transthoracic echocardiography. 2.7×1.4 cm sized vegetation is noted on the anterior mitral valve leaflet.

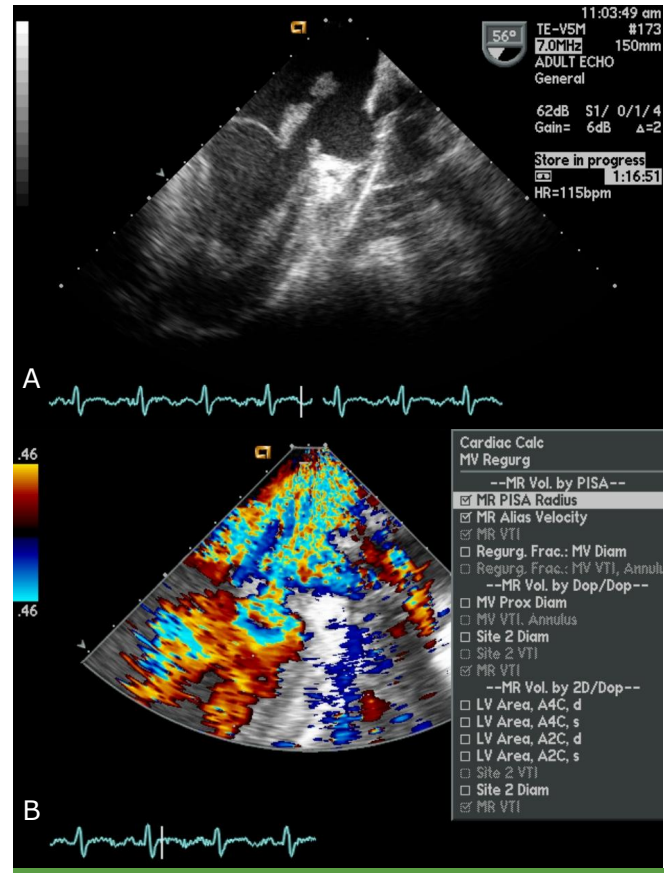


Figure 2. Transesophageal echocardiography of the left heart. (A) A frail vegetation of about 3.1 cm in size can be noted on the anterior mitral valve and another vegetation measuring about 0.5 cm can be seen on the posterior mitral valve leaflet. (B) Transesophageal color Doppler echocardiography demonstrates the presence of severe mitral regurgitation.



Figure 3. CT angiography of the lower extremity. Huge arteriovenous malformation is noted on the left thigh.

고찰

우리는 메티실린 내성 황색포도알균 패혈증과 동반된 심내막염에서 리네졸리드로 성공적인 구제 치료를 하였다. 이 환자에서는 6회에 걸쳐 혈액에서 MRSA가 분리되었다. 불행히도 분리한 균들을 보관하지 못하여서 분자역학적으로 균들의 동일성을 확인할 수 없었으나 Table 1에서 보듯이 동정된 균들의 항생제 감수성 결과는 정확히 일치한다. 그들이 동일한 균이라는 가정 하에 5월에 발생한 패혈증 원인으로 두 가지 가능성을 생각할 수 있다. 첫번째로 상처 표면에서는 녹농균이 배양되었으나 지속적인 균혈증으로 인하여 동정맥 기형의 조직내에 MRSA 혈관염이 있었을 가능성이 있다. 환자가 처음 3월에 입원했을 당시에는 PICC가 왼쪽 상지에 있었으며 이를 MRSA 균혈증의 감염원으로 생각하였다. 일반적으로 도관 관련 황색포도알균 균혈증(catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia)에서 심부감염(심내막염, 뇌수막염, 혈관주위 농양, 패혈성 폐동맥 색전증)이 합병된 경우 적어도 4주 이상의 항생제 치료가 적절하다[4]. 돌이켜 생각해보면 이 환자의 경우 반코마이신을 사용하는 상태에서 장기간 세균혈증이 있었고 거대한 동정맥 기형과 주변 연부조직의 광범위한 염증이 동반되어 있음을 고려하였을 때 심부감염에 준하여 4주 이상의 치료가 필요하였을 수 있다.

두번째 가능성으로는 이미 3월 중 심내막염이 있었으나 경흉부 초음파로 증식을 발견하지 못하였고 따라서 2주간의 치료로 불완전 치료가 되었을 가능성이 있다. 그러나 당시 흉부 진찰에서나 초음파에서 심판막의 이상이 관찰되지 않았고 치료 종료 후 새로운 발열까지 1개월 정도로 비교적 긴 시간이 있었다. 따라서 저자들은 첫번째 가능성이 더욱 높다고 생각하였다.

심내막염이나 골수염과 같은 깊은 조직 감염의 치료는 살균 작용을 가진 항생제의 치료가 정석이지만 항생제 저항으로 인한 세균 감염의 경우에는 때때로 리네졸리드와 같은 정균 작용의 항생제를 쓸 수 있다[5]. 페니실린 계열의 항생제에 내성인 그람 양성 구균의 치료에 대해 American Heart Association (AHA)에서는 반코마이신을 추천하고 있으며 반코마이신이나 기타 약제 치료 실패시에만 리네졸리드의 사용을 추천하고 있다[5]. 1995년 1월부터 2006년 3월까지 PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) 검색을 통해 심내막염을 리네졸리드로 치료한 증례 보고와 증례 시리즈(case series)를 통한 체계적 검토(systematic review)가 있다[5]. 이 보고의 증례들에서는 반코마이신 치료 실패를 한 경우나 약제 부작용 등의 이유로 심내막염 환자에게 리네졸리드를 투여하였으며 이중 63.6% (21/33)의 환자가 치료되었고 사망한 33.3%의 환자 중 12.1%가 심내막염으로 사망하였다. 이는 다약제 내성 그람 양성 구균에 의한 심내막염의 치료로 리네졸리드를 사용할 수 있음을 보여준다[5]. 저자들은 PubMed 검색을 통해 1995년 1월부터 2010년 5월까지 MRSA 균혈증에 동반된 왼쪽 심내막염(left-sided endocarditis)을 리네졸리드로 치료한 증례를 검색하였다. 그 결과, 총 24명이 MRSA 왼쪽 심내막염을 리네졸리드로 치료하였고 이 중 7명이 사망하였으며 국내 보고는 없었다. 이번에 보고하는 증례는 25번째 사례이며 성공적으로 치료되었다.

반코마이신은 여러 해 동안 MRSA 균혈증의 으뜸 치료로 사용되었다[2, 6]. 그러나 반코마이신은 상대적으로 느린 살균 작용과 변동이 있는 MIC, 부족한 약물동력학적 성질(poor pharmacokinetic properties), 잠재적인 심각한 독성과 같은 문제점들이 있다[7]. 그리고 지난 10여년 간 일반적인 미생물학 검사의 사용으로 반코마이신 내성을 보이지 않는 균주에 감염된 환자들에서 반코마이신 치료 실패가 나타나는 사례들이 증가되어 왔다[2]. 이와 관련해 MIC가 2 mg/L 이하인 MRSA라도 MIC가 높을수록 반코마이신 치료의 실패율이 증가하는 보고가 있다[8].

몇몇 저자들은 MRSA 감염에서 반코마이신 혈중 농도를 15-20 µg/mL로 유지하는 것이 더 좋은 치료 결과를 얻을 수 있다고 하였다[9]. 본 증례의 경우는 MRSA의 MIC는 2 mg/L이었고 반코마이신 혈중 농도는 15.06 µg/mL이었으나 MRSA균혈증이 호전되지 않아 대체할 수 있는 다른 약제를 생각해야만 했다.

현재 항MRSA 작용을 갖는 항생제로는 퀴누프리스틴-달포프리스틴(Quinupristin-dalfopristin), 리네졸리드, 타이그사이클린(tigecycline), 담토마이신이 있다[10].

리네졸리드는 옥사졸리디논(oxazolidinone) 계열의 첫번째 약물이다[11]. 이 약제는 MRSA를 포함한 감수성 있는 균주에 의한 피부 및 연부조직 감염과 병원 내 폐렴의 치료제로 FDA에서 승인받았다[10]. 리네졸리드는 무작위 대조 시험의 메타 분석에서 그람 양성균에 의한 균혈증과 피부 및 연부조직 감염이 있는 환자에서 글리코펩티드(glycopeptides)계 약물보다 더 효과가 있었다[12]. 그러나 유럽에서 MRSA 카테터 관련 혈류감염에서 리네졸리드와 반코마이신 혹은 베타락탐과의 비교시험 중 리네졸리드 사용군의 사망률이 유의하게 높은 것이 발견되어 임상시험을 중단한 사례가 있었다[2]. 그러나 이 임상시험에서 사망률이 높았던 군은 그람 음성균 혹은 그람 양성균과 그람 음성균의 혼합감염이었던 환자였고 그람 양성균에 감염된 환자들에서는 사망률이 높지 않아서 이 임상시험의 해석에는 논란이 있다. 최근 Jang 등이 국내에서 반코마이신을 사용하는데도 7일간 MRSA 패혈증이 지속되었던 환자들에서 리네졸리드 단독 혹은 리네졸리드와 카바페넴으로 구제 치료하였고 결과는 비교적 양호하였다[13]. 이 보고에서 리네졸리드로 치료한 16명의 환자 중 심내막염 환자는 1례가 있었으며 그 환자의 구제요법은 성공하였으나 뒤이은 그람 음성균 패혈증으로 사망하였다[14].

메티실린 내성 황색포도알균에 의한 감염심내막염은 메티실린 감수성 황색포도알균에 비하여 지속적인 발열 및 균혈증을 보였고 사망률 또한 높다[14]. 심장수술의 적응이 되었던 경우에서는 수술의 예후가 좋았다[15]. 이번 증례와 같이 심부전이 동반된 심내막염의 경우에는 항생제 치료뿐만 아니라 감염된 병소의 제거와 판막치환술이 필요하다. 심부전이 동반된 심내막염에서 항생제 치료에 병행해 수술적 치료를 하지 않았을 경우 사망률은 56-86%였으나 수술적 치료를 했을 경우 사망률은 11-35%로 낮았다[16].

동정맥 기형의 치료에 관하여 고찰하여 보면 일반적으로 오랜 병기의 동정맥 기형에서는(stage III) 조직 파괴, 괴사 및 만성적 궤양이 형성되며 stage IV에서는 심부전도 있을 수 있다. 통증이 심하거나, 궤양,

출혈이 있을 경우 치료의 적응이 된다. 조기의 치료로는 동맥의 결찰, 부분 절제 및 레이저 치료를 생각할 수 있으며 조기 치료시 진행된 경우보다 예후가 좋다. 동정맥 기형을 부분적 치료를 했을 때에는 재발할 수 있으며 이 경우에는 처음 치료했을 때보다 치료하기 어려울 수 있다. 진행된 동정맥 기형은 동맥의 술전 색전술 및 수술로 완전절제를 생각해 볼 수 있으나 이러한 치료를 할 수 없을 경우에는 고식적인 색전술을 시행하기도 한다[17]. 이번 환자의 경우 조직의 파괴 및 만성적인 궤양형성이 있는 stage III의 동정맥 기형으로 고식적인 색전술로는 치료에 실패하였고 반복적인 상처 감염과 항후 심부전 동반 가능성을 고려했을 때 동정맥 기형의 완전절제를 고려해야만 했다.

정리하면 이 증례는 반복적인 MRSA 균혈증과 감염심내막염이 발생한 환자로서 감염병소는 동정맥 기형내의 MRSA 혈관염으로 생각되었다. 감염병소의 완전한 제거와 심부전이 동반된 감염심내막염의 치료로서 리네졸리드의 투여와 함께 적극적인 수술적 치료가 필요하였다. 따라서 리네졸리드의 투여, 하지절단술과 판막 치환술을 시행하여 성공적으로 치료되었기에 이를 보고한다.

References

1. Avdic E, Cosgrove SE. Management and control strategies for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Expert Opin Pharmacother 2008;9:1463-79.
2. Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008; 46 Suppl 5:S386-93.
3. Sakoulas G, Moellering RC, Jr. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Clin Infect Dis 2008;46 Suppl 5:S360-7.
4. Raad I, Narro J, Khan A, Tarrand J, Vartivarian S, Bodey GP. Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:675-82.
5. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. J Antimicrob Chemother 2006;58:273-80.
6. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. Clin Infect Dis 2006;42 Suppl 1:S13-24.
7. Levine DP. Vancomycin: a history. Clin Infect Dis 2006;42(Suppl 1):S5-12.
8. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microbiol 2004;42:2398-402.
9. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006;166:2138-44.
10. Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis 2007;45(Suppl 3):S184-90.
11. Grossi PA. Early appropriate therapy of Gram-positive bloodstream infections: the conservative use of new drugs. Int J Antimicrob Agents 2009;34(Suppl 4):S31-4.
12. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis 2008;8:53-66.
13. Jang HC, Kim SH, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song KH, Jeon JH, Park WB, Kim HB, Park SW, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. Clin Infect Dis 2009;49:395-401.
14. Hill EE, Peetermans WE, Vanderschueren S, Claus P, Herregods MC, Herijgers P. Methicillin-resistant versus methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:445-50.
15. Han SS, Yim JJ, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, Lee SM. Clinical characteristics and risk factors for nosocomial candidemia in medical intensive care units: experience in a single hospital in Korea for 6.6 years. J Korean Med Sci 2010;25:671-6.
16. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 2001;345:1318-30.
17. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: Part I. J Am Acad Dermatol 2007;56:353-70; quiz 71-4.