

간암 환자에 합병된 *Citrobacter braakii* 패혈증 1례 보고

이해미, 배성하, 이수남, 이정우, 신아영, 류시영, 이수연, 윤문희, 한선영, 한남익, 이영석, 유진홍
가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

A Case of *Citrobacter braakii* Sepsis Complicated with Hepatocellular Carcinoma

Citrobacter species is a gram-negative bacilli that can cause opportunistic infections in immunocompromised hosts. *Citrobacter braakii* refers to the genomospecies 6 of the *Citrobacter freundii* complex. There are no detailed studies on infections caused by this newly identified specific genetic species in Korea. We herein report a case of a patient with hepatocellular carcinoma who, after undergoing transcatheter arterial chemoembolization, developed biloma which later progressed to *C. braakii* sepsis and did not respond to treatment. To our knowledge, this is the first reported case in Korea on *C. braakii* infection resulting in septic shock in a patient with malignancy in Korea.

Key Words : *Citrobacter braakii*, Biloma, Sepsis

Hae Mi Lee, Sung Ha Bae, Su Nam Lee, Jung Woo Lee,
Ah Young Shin, Si Young Yu, Soo-Yeon Lee, Moon Hee
Youn, Sun-Young Han, Nam Ik Han, Young Sok Lee and
Jin-Hong Yoo

Department of Internal Medicine, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

서론

*Citrobacter*는 호기성 그람 음성 간균으로 물, 토양, 음식뿐 아니라 사람의 위장관계에 서식하는 것으로 알려져 있고 병원성이 낮지만, 병원 내에서 면역력이 저하된 환자에서 중증의 감염을 일으킬 수 있다(1, 2). 현재까지 11종이 밝혀졌으며, 그 중 흔히 감염을 일으키는 것으로 보고된 것은 *Citrobacter koseri*와 *Citrobacter freundii* 등으로 최근 들어 항생제의 광범위한 사용, 고령층의 증가, 악성 신생물 질환의 증가, 장기이식의 증가 등에 따라 *Citrobacter* 균혈증 및 항생제 내성 증가에 대한 중요성도 커지고 있다(3). 국내에서 보고된 *Citrobacter* 감염은 대부분 *C. freundii* 감염으로 현재까지 *C. braakii* 감염 및 균혈증에 대한 보고는 없었다. 이제 저자들은 경도관 동맥 화학 색전술(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)을 받았던 간세포암 환자에 서 *C. braakii* 감염 및 균혈증이 발생한 국내 첫 증례를 경험하였기에 보고한다.

증례

68세 여자 환자가 내원 2일 전부터 발생한 열감, 오한을 주소로 내원하였다. 환자는 만성 B형 간염으로 7년 전 간세포암으로 진단받았고, 내원 한 달 전에는 11번째 TACE를 시행 받고 추적관찰 하던 중이었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 70/40 mmHg, 맥박 120회/분, 호흡 22회/분, 체온 38.6°C이었고, 급성 병색을 보였다. 의식은 명료하였고 지

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

Submitted: October 8, 2009

Revised: March 11, 2010

Accepted: 13 March 2010

Corresponding author: Jin-Hong Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, Division of Infectious diseases, Bucheon St. Mary's Hospital, 2 Sosa-Dong, Wonmi-Gu, Bucheon-city, Gyunggi-Do, Republic of Korea
Tel: +82-1577-0675, Fax: +82-32-340-2669

E-mail: jhyoo@catholic.ac.kr

www.icjournal.org

남력 장애는 없었다. 결막은 창백하지 않았고 공막도 황달 소견 없이 정상으로 보였다. 흉부 청진상 폐음, 심음은 정상이었으며, 복부 촉진에서 우상복부의 경미한 압통이 있었으나 반발통은 없었으며, 간, 비장 비대는 없었고, 하지 부종은 관찰되지 않았다. 피부 병변의 이상 소견도 보이지 않았다.

전체혈구계산에서 백혈구 $11,070/\text{mm}^3$ (중성구 89%), 혈색소 12.2 g/dL, 혈소판 $140,000/\text{mm}^3$, 혈청 화학 검사에서 혈액요소질소 19.3 mg/dL, 크레아티닌 1.5 mg/dL, 나트륨 129 mM/L, 칼륨 4.2 mM/L, 염소 91 mM/L, 총단백 7.8 g/dL, 알부민 2.5 g/dL, AST 303 IU/L, ALT 47U/L, ALP 286 U/L, CPK 78U/L, LDH 479 U/L, 총빌리루빈 1.4 mg/dL이었다. 적혈구 침강속도는 59 mm/hour, C-반응단백 163.72 mg/dL이었으며 프로트롬빈 시간(국제기준치, INR) 1.41, 활성 부분 프로트롬빈 시간 38.8 초로 연장되어 있었다. 내원 당시 시행한 복부 전산화 단층 촬영에서 간 우엽에는 이전의 TACE lipiodol 침착이 남아있는 것이 관찰되었고 또한 간십이지장인대를 둘러싸고 있는 6x4 cm 크기의 담즙종이 확인되었다(Fig. 1). 이 담즙종 내에는 기포가 포함되어 있었고 담관벽의 경계는 불분명하였다. 내원 후 경험

적으로 cefoperazone/sulbactam, amikacin 투여하였고 2병일째, 38℃의 발열 지속되던 중 담즙종에 대해 경피적 경간 담즙 배액술(percutaneous transhepatic biliary drainage; PTBD)을 시행하였다.

PTBD 삽입 후, 매일 300~400 mL의 배액이 이루어졌으며 환자는 4병일부터 발열소견 보이지 않고 활력 징후 역시 안정화 되었다. 5병일째 내원 당시 시행하였던 혈액 배양 검사 및 담즙 배양 결과를 확인한 결과 *C. braakii*가 동정되었다. 혈액배양은 전자동미생물검사 및 항균제 감수성 검사기인 VITEK II GNB card (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France)를 사용하였다. 감수성 검사 결과, Amikacin 및 4세대 Cephalosporin과 Carbapenem을 제외한 모든 약제에 내성을 보였으며(MIC: amikacin ≤ 2 , cefepime ≤ 1 , imipenem ≤ 1 , meropenem ≤ 0.25) 임상경과가 호전되고 있어 Amikacin을 유지하기로 하였다.

점차 환자의 전신상태는 호전을 보였고 발열 없이 생체 징후 안정된 상태 유지되어, 12 병일에 일반 병실로 옮겼다. 13병일에 확인된 혈액배양검사서 균은 동정되지 않았다. 그러나, 16병일째 다시 체온이 오르고, 혈압 80/50 mmHg, 심박수 110회/분으로 활력징후가 불안정해지고 혈액 검사에서 백혈구 $30,040/\text{mm}^3$ (중성구 86%), 혈색소 8.1 g/

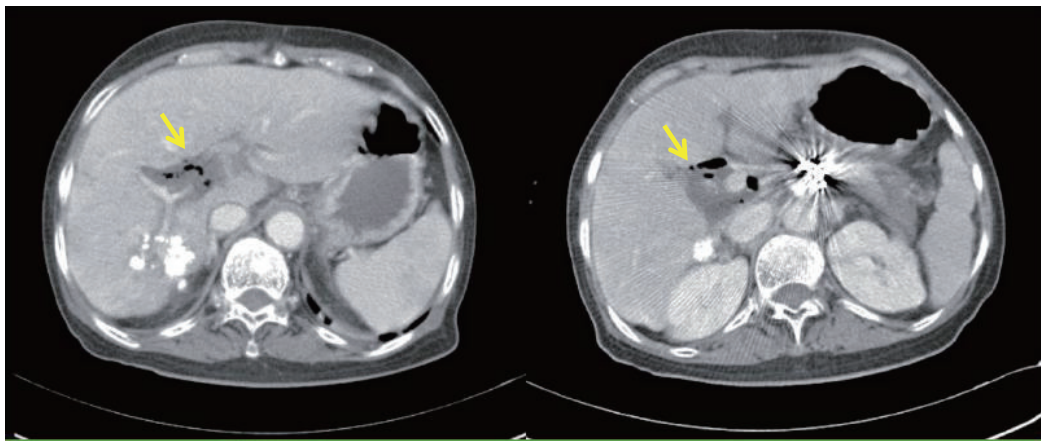


Figure 1. Abdomen CT scan shows viable tumor around previous lipiodolized mass in the right hepatic lobe. A 6x4 cm-sized biloma (arrow) is noted around the hepatoduodenal ligament, suggesting bile duct necrosis with perforation.

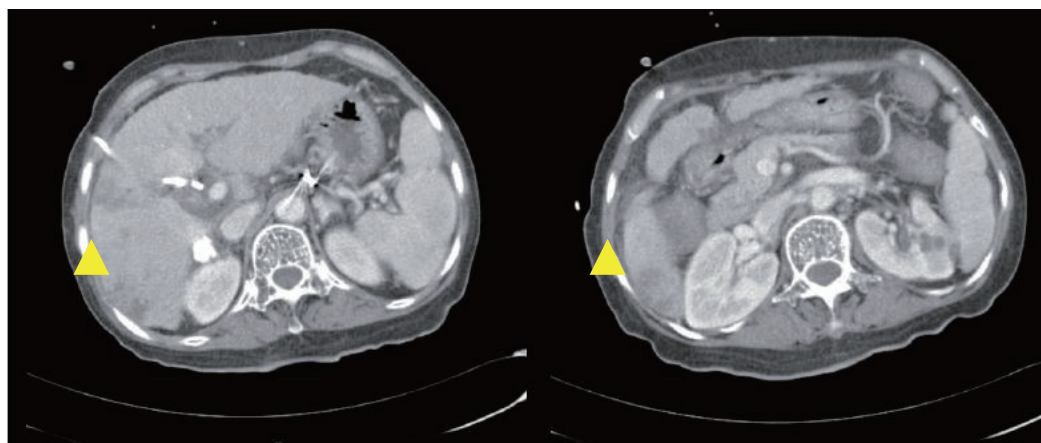


Figure 2. Newly developed 3.5 cm-sized abscess (arrow head) is observed in the right hepatic lobe on follow-up abdominal CT scan. The biloma around the hepatoduodenal ligament has decreased in size.

dL, 혈소판 $67,000/\text{mm}^3$ 및 C-반응단백 76.67 mg/dL 로 검사 소견이 악화되었다. 17병일 제 복부 전산화 단층 촬영을 다시 시행한 결과, 담즙종의 크기는 감소하였으나 간 우엽에 3.5 cm 크기의 간 농양이 새롭게 발생한 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2). 발열이 새로 생기면서 시행했던 혈액배양검사서 *C. braakii*가 다시 배양되었고 감수성 결과는 입원 당시와 동일하였으나, 이미 충분한 기간 항생제를 투여하던 상태에서 임상 경과가 악화되었다는 점과 새로 발생한 간 농양을 감안하여, 항생제를 imipenem, metronidazole로 교체하였다. 환자는 항생제 교체 후 열은 소실되었으나, 패혈증 및 쇼크상태는 개선이 안되고 환자의 간 부전도 점차 악화되어 30병일에 사망하였다.

고찰

담즙종은 담관 내의 담즙이 누출되어 간내 또는 간의 복강에서 피막을 형성하여 축적된 것으로, 주로 간담도 수술이나, 경피 도관 배액술, 외상 후 발생하는 경우가 많으나, 드물게 간세포암 환자에서 TACE 후에 발생하기도 한다. TACE 후 담즙종이 발생하는 원인은 간내 담관 분지를 공급하는 담관주위총(peribiliary plexus) 손상에 의한 간 내 담관의 허혈성 변화로 추정하고 있다. 허혈로 인해 괴사된 담관으로부터 간 조직 내로 담즙이 유출되면 간 조직의 재생이 방해 받아, 점점 커지며 담즙종을 형성하게 된다(4). TACE 후 담즙종의 빈도는 0.5% 정도로 매우 적은 것으로 알려져 있다. 담즙종의 치료는, 임상증상과 증후가 없이 직경이 수 cm 이내로 작은 경우는 주의 깊게 경과를 관찰해 볼 수 있으나, 대부분의 담즙종은 본 증례와 같이 적절한 배액술이 필요하다. 담즙종은 드물게 감염과 같은 합병증을 초래하기도 하며 국내의 경우, 담즙종 감염시 동정된 균주는 모두 *E. coli* 이었다(4, 5).

Citrobacter 균은 *Enterobacteriaceae* 군에 속하는 그람 음성 간균으로, 구연산(citrate)을 유일한 탄소원으로 이용하는 특징에서 그 이름이 유래되었다. 환경에서 *Citrobacter*는 물, 토양, 음식 등에서 흔히 발견되며 동물이나 사람의 위장관계에서 집락을 형성하기도 한다. *Citrobacter* 종은 사람의 위장관내에서 집락을 형성하더라도 낮은 병원성을 나타내는 것이 일반적이나, 요로계, 호흡기계, 복강 내 감염 및 상처, 골조직 감염, 중추신경계 감염, 균혈증 등 다양한 형태의 감염을 일으키기도 한다(1). 이러한 *Citrobacter* 감염은 대개, 기저질환이 있거나 면역 저하 상태 혹은 입원 환자들에서 병발하는 경우가 많다. 따라서 과거에는 임상적으로 중요시되지 않았으나 근래에 와서 항생제의 광범위한 사용, 고령층의 증가, 악성 신생물 질환의 증가, 장기이식의 증가 등에 따라 각종 기회감염 및 원내감염을 유발하는 균종으로 중요시되고 있다(6).

Citrobacter 종 11가지 가운데, 인체에서 가장 빈번하게 동정되는 것은, *C. koseri*, *C. freundii*, *C. youngae*, *C. braakii* 와 *C. amalonaticus*를 들 수 있고, 이중 감염을 일으키는 것으로 흔히 보고된 것은 *C. koseri* 와 *C. freundii*이다.

Citrobacter 감염은 전체 그람 음성균 감염의 0.8% 정도에서 발견되고 특히 병원에서 분리되는 *Enterobacteriaceae* 중 3-6%를 차지한다

(6). 원내감염에서 *Citrobacter* 감염과 관련한 사망률은 5-6%로 보고되었다. Shih 등(7)에 의하면 *Citrobacter* 균혈증은 10,000명 당 1-2명 정도로 매우 드문 것으로 보고되었으나 이로 인한 사망은 18-56%에 이르는 것으로 조사되었다. 그러므로 이에 대한 적절한 항균제 사용 및 치료는 임상에서 그 의미가 중요하다고 할 수 있다.

국내의 *Citrobacter*로 인한 균혈증에 대한 보고로는 *C. freundii* 균혈증에 대한 증례를 정리한 보고가 있었고 이 문헌에 따르면, *Citrobacter* 균혈증의 가장 흔한 원발성 감염은 복강내 감염, 특히 간담도계 감염이었다(8, 9). 그 밖에 *C. freundii*로 인한 감염으로, 결막염, 소아에서의 골수염 및 감염성 심내막염, 신생아의 뇌수막염 등이 보고된 적이 있었다(10-13).

C. braakii 감염과 관련하여 국외에서 장기이식 후 면역 저하 상태에서의 패혈증 증례 등 몇 차례 보고가 있었으나(6, 14) 국내에서는 아직 보고되지 않았다. 그러므로 본 증례는 *C. braakii*가 담즙종과 패혈증의 원인균이 되었던 국내 첫 증례로서 의의를 가진다고 할 수 있겠다.

*Citrobacter*는 ampC β -lactamase를 생산하는 변이성 균주가 많아 치료에 어려움이 많다(9). 본 증례에서 동정된 *C. braakii* 역시 3세대 cephalosporin 및 aztreonam 과 같은 β -lactam계 항균제에 내성을 보이고 있었다. 다른 *Enterobacteriaceae*와 마찬가지로 이러한 경우, 4세대 cephalosporin이나 carbapenem 과 같은 항균제에 대부분 감수성이 있으므로 임상경과나 감수성 검사 등을 참고하여 적절한 항균제를 선택하는 것이 중요할 것이다.

References

1. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Kofteridis DP, Matthaiou DK, Sidiropoulou V, Maraki S, Falagas ME. *Citrobacter* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:61-8.
2. Brenner DJ, Grimont PA, Steigerwalt AG, Fanning GR, Ageron E, Riddle CF. Classification of citrobacteria by DNA hybridization: designation of *Citrobacter farmeri* sp. nov., *Citrobacter youngae* sp. nov., *Citrobacter braakii* sp. nov., *Citrobacter werkmanii* sp. nov., *Citrobacter sedlakii* sp. nov., and three unnamed *Citrobacter* genomospecies. Int J Syst Bacteriol 1993;43:645-58.
3. Gupta N, Yadav A, Choudhary U, Arora DR. *Citrobacter* bacteremia in a tertiary care hospital. Scand J Infect Dis 2003;35:765-8.
4. Lee JH, Suh JI. A case of infected biloma due to spontaneous intrahepatic biliary rupture. Korean J Intern Med 2007;22:220-4.
5. Park WK, Chang JC, Lee HZ, Kim HJ, Choi JH, Gu MJ. A case of resection of biloma with hepatocellular carcinoma after embolization. Korean J Hepatol 2002;8:331-5.
6. Gupta R, Rauf SJ, Singh S, Smith J, Agraharkar ML. Sepsis in

- a renal transplant recipient due to *Citrobacter braakii*. South Med J 2003;96:796-8.
7. Shih CC, Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Bacteremia due to *Citrobacter* species: significance of primary intraabdominal infection. Clin Infect Dis 1996;23:543-9.
 8. Kim BN, Woo JH, Ryu J, Kim YS. Resistance to extended-spectrum cephalosporins and mortality in patients with *Citrobacter freundii* bacteremia. Infection 2003;31:202-7.
 9. Rhu JH, Park HS, Youg D, Choi EC, Lee K, Chong Y. Isolation trend of Enterobacter, *Citrobacter*, and *Serratia* for the recent five years and antimicrobial susceptibility of derepressed ampC β -lactamase producing strains. Korean J Infect Dis 2002;34:26-33.
 10. Han SH, Kim HB, Cho YM. A case of *Citrobacter freundii* conjunctivitis. J Korean Ophthalmol Soc 1987;28:657-9.
 11. Cho HG, Kim DS, Kim HM, Yang JS, Lim BK, Kim JS. A case of *Citrobacter freundii* osteomyelitis. J Korean Pediatr Soc 1991;34:408-12.
 12. Samonis G, Anaissie E, Elting L, Bodey GP. Review of *Citrobacter* bacteremia in cancer patients over a sixteen-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:479-85.
 13. Choi EN, Kwon JH, Choi KM, Hwang HD, Sin KM, Choi JY, Sul JH, Kim DS. A clinical study of infective endocarditis in childhood. Korean J Pediatr 2004;47:844-50.
 14. Carlini A, Mattei R, Mazzotta L, Lucarotti I, Pioli R, Bartelloni A, Antonelli A. *Citrobacter braakii*, an unusual organism as cause of acute peritonitis in PD patients. Perit Dial Int 2005;25:404-5.