

경막 내 colistimethate 투여로 치료한 다제 내성 *Acinetobacter baumannii* 뇌실염

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

홍유아·유진홍·김진진·모은영·안건희·정희경·김진석·이현정·정미향·윤승배

A Case of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Ventriculitis Successfully Treated with Intrathecal Colistimethate

Yu-ah Hong, M.D., Jin-Hong Yoo, M.D., Jin-Jin Kim, M.D., Eun-Yeong Mo, M.D., Gun-Hee Ahn, M.D., Hee-Kyoung Jeong, M.D., Jin-Seok Kim, M.D., Hyun-Jeong Lee, M.D., Mi-Hyang Jung, M.D., and Seung-Bae Yoon, M.D.

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

Acinetobacter species is a non-fermentative aerobic gram-negative coccobacillus that is an important pathogen found in nosocomial infections. Recently, multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB) infections have been increasing and pose a serious problem. Most such infections present as bacteremia, pneumonia, or a wound infection; however, CNS infections are very rare. We herein present a case of ventriculitis caused by MDR-AB in a 37-year old man after a neurosurgical intervention. The patient was successfully treated with intrathecal colistimethate.

Key Words : *Acinetobacter*, Colistimethate sodium (colistin), CNS infection

서 론

*Acinetobacter baumannii*는 호기성 그람 음성균으로 건강한 성인의 피부와 구강 내, 호흡기계에서 서식하며, 평소에는 병원성이 낮지만, 병원 내에서 면역력이 저하된 환자에게 기회 감염을 일으키는 균이다(1). 단기간에 다양한 항생제에 대하여 내성을 보이는 특성으로 인해 일단 원내 감염이 발생하면 확산이 빠르고 치료가 어려우며, 최근 이 균주로 인한 감염의 발생률과 사망률이 증가하는 추세이다(2, 3).

A. baumannii 감염은 주로 기계 환기와 관련한 호흡기 감염의 형태를 보이고, 요로감염, 도관 감염, 수술 부위 감염, 드물게 뇌수막염 등을 일으킨다(4). 다제 내성 *A. baumannii* (MDR-AB) 뇌수막염 혹은 뇌실염의 치료에

주로 carbapenem 등이 사용되어 왔으나, 이 약제에도 호전이 없을 경우에는 polymyxin 계열의 colistin (colistimethate)을 투여해 볼 수 있다. MDR-AB 수막염이나 뇌실염에 대해 colistimethate 투여로 호전된 증례들이 외국 사례들에서는 드물게 보고된 바 있으나(5-9), 국내에서는 아직 보고된 전례가 없다. 이에 저자들은 뇌수술 후 발생한 다제 내성 *A. baumannii* 뇌실염에 경막 내 colistimethate를 사용하여 치료한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

37세 남자 환자가 내원 당일 오전 교통 사고로 인한 두부 손상 후 발생한 의식 저하를 주소로 내원하였다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 148/78 mmHg, 맥박 75회/분, 호흡 22회/분, 체온 36.0℃였고, 의식은 혼미하였다. Glasgow Coma Scale (GCS)은 개안 반응 2점, 구두 반응 3점, 운동 반응 5점으로 총 10점이었고, 동공은 우안 5 mm, 좌안 6 mm였으며, 각막반사는 없었다. 환자의 이마 좌측 부위에는 10 cm 크기의 두개골 표면이 노출된 피부 손상이 있었고, 양측 상악동 부위의 부종과 비출혈이 관찰되었다. 폐음과 심음은 정상하였고, 복부 촉진에서 압통은 없었으며, 간,

Submitted : 9 March, 2009, Accepted : 1 May, 2009

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

Department of Internal Medicine, Division of Infectious diseases, Holy Family Hospital, 2 Sosa-Dong, Wonmi-gu, Bucheon-city, Gyeonggi-do 420-717, Korea

Tel : +82-32-340-2114, Fax : +82-32-340-2669

E-mail : jhyoo@catholic.ac.kr

비장 비대는 없었고, 하지 부종은 관찰되지 않았다. 다른 피부 병변의 이상 소견 보이지 않았다. 신경학적 검사는 정상이었으며, 수막 자극 증상과 병적 반사는 없었다.

말초 혈액 검사에서 백혈구 $10,900/\text{mm}^3$ (중성구 49.7%), 혈색소 15.6 g/dL, 혈소판 $227,000/\text{mm}^3$, 혈청 화학 검사에서 혈중 질소농도 12.7 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 나트륨 142 mmol/L, 칼륨 4.0 mmol/L, 염소 104 mmol/L, 총단백 7.2 g/dL, 알부민 4.8 g/dL, AST 45 IU/L, ALT 28IU/L, ALP 73IU/L, 총빌리루빈 0.6 mg/dL이었다. 뇌 전산화 단층 촬영 상에서 우측 전두엽의 4.9×2.3 cm 크기의 두개내 출혈과 좌측 전두엽의 거대 기두종과 경막외혈종이 관찰되었다.

입원 2병일에 감압 두개 절제술 시행하였고, 수술 후 시행한 뇌 전산화 단층 촬영에서 우측 전두엽의 두개내 출혈과 기두종이 거의 제거되었다. 환자의 의식 상태가 명료해지고, GCS 15점으로 호전되어, 19병일째 성형 외과에서 좌측 상악 골절에 대하여 개방성 정복 및 내부 고정술을 시행하였다. 이후 보존적 치료 유지하며 지내던 중, 입원 25병일째 환자가 수양성 비루 및 두통을 호소하여 비루액 검사를 시행하였다. 당시 비루색은 맑았으며, 단백 32 mg/dL, 당 53 mg/dL, 적혈구 $700/\text{mm}^3$, 백혈구 $4/\text{mm}^3$ 로 뇌척수액 비루 소견 보여, 요추 천자 시행 후 배액 유지하며 경과 관찰하기로 하였다. 이후에도 두통과 치통 등의 증상은 호전되지 않았고, 입원 33병일째 최고 38.6°C 까지 발열을 동반하면서 맑았던 척수액의 색이 노랗게 변하였다. 혈액 검사 상에서 백혈구 $20,800/\text{mm}^3$ (중성구 93%), 뇌척수액 검사 상에서 백혈구 7,840개(중성구 89%, 림프구

$10\%)/\text{mm}^3$, 적혈구 $50/\text{mm}^3$, 단백 638 mg/dL, 당 14 mg/dL 였으며, 다음 날부터 두개 절제술 시행한 부위의 피부가 팽창되고, 요추 배액 관에서 농성 분비물이 배액되어 경험적으로 ceftazidime 정주(ceftazidime 2 g q 8hrs, 6 g/day)와 더불어 경막 내 vancomycin (vancomycin 500 mg/day)를 투여하기 시작하였다.

Ceftazidime 정주와 경막 내 vancomycin 투여 후에도 척수액 검사 상에서 백혈구 수치가 $16,000/\text{mm}^3$ (중성구 99%)로 증가하고, 환자의 의식 저하와 지속적인 발열, 혼탁한 척수액 등 임상 경과가 호전되지 않았다. 38병일째, 처음 발열 시에 시행하였던 뇌척수액 배양 검사에서 *A. baumannii*가 동정되었고(Fig. 1), amikacin과 carba-penem을 제외한 모든 약제에 내성을 보여(MIC: amikacin ≤ 2 , imipenem=2, meropenem=1), meropenem 정주(meropenem 2 g q 8hrs, 6 g/day)로 항생제를 변경하였다. Meropenem 정주 후, 의식 상태가 일시적으로 호전되면서 뇌척수액 상에서 백혈구 수치가 감소하는 추세를 보였으나 정상화되지 않았고, 입원 42병일에 환자의 의식이 다시 혼미해지면서 요추 배액관이 폐색되어, 다음 날 뇌실외 배액술을 시행하였다. 수술 중에 시행한 뇌척수액 검사에서 백혈구 $2,600/\text{mm}^3$ (중성구 95%)로 44병일째부터 추가로 경막 내 amikacin (30 mg/day)을 투여하였다. 경막 내 amikacin 투여 후, 뇌척수액에서는 백혈구 수치가 200개 이하/ mm^3 로 감소하였으나, 의식은 여전히 혼미 상태였고, 상, 하지의 근력 저하(상지 3/3, 하지 4/2)가 진행되면서 GCS 9점까지 감소하였고, 뇌척수액 배양 검사 상에서도 여전히 *A. baumannii*가 동정되었다. 53병일째 미열을 동반



Figure 1. Gram stain on CSF showed numerous gram negative cocobacilli that were identified as *Acinetobacter baumannii* (Cerebrospinal fluid, H&E stain, $\times 1,000$).

Table 1. Summary of Antibiotic Treatment and Laboratory Data in a Patient with Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Ventriculitis

	Day of admission						
	HD 29	HD33	HD37	HD44	HD54	HD58	HD76
CSF glucose (mg/dL)	53	14	2	5	50	67	61
CSF protein (mg/dL)	32	638	219	122	74	81	33
CSF cell count (/mm ³)	4	7840	16000	2600	5000	0	5
PMN (%)		89	99	95	97	25	
LYM (%)		10	1	5	3	75	
Culture	(-)	<i>A. baumannii</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>A. baumannii</i>	(-)	(-)
Antibiotics		Intrathecal vancomycin +IV ceftazidime	IV meropenem	IV meropenem +Intrathecal amikacin	Intrathecal amikacin+ colistimethate	Intrathecal amikacin+ colistimethate	End of treatment

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; PMN, polymorphonuclear cells; Lym, lymphocytes; IV, intravenous

하면서 백혈구가 5,000개(중성구 97%)/mm³로 증가하고, 뇌 전산화 단층 촬영에서 뇌실염 소견 보여 임상적으로 모든 항생제에 대하여 내성을 보인다고 판단하여 meropenem 정주를 중지하고, 경막 내 colistin (colistimethate sodium 10 mg/day)을 투여하였다. Colistimethate를 투여하고 4일 후 뇌척수액 상에서 백혈구 수치가 30개 이하/mm³로 감소하였고, 뇌척수액 배양 검사 상 *A. baumannii*가 음전화되었으며, 의식 상태가 명료해지고 상, 하지의 근력 저하도 호전되었다(상지 4/4, 하지 4/4). 이후 총 2주간 경막내 colistimethate를 투여하고 치료를 종결하였으며, 치료 종결 이후 뇌척수액 추적 검사에서도 더 이상의 염증 소견을 보이지 않아 75병일에 뇌실복강내 이음술을 시행하고, 126병일에 퇴원하였다. 환자의 치료에 따른 임상 경과와 검사 소견의 변화 과정은 Table 1에 요약된 바와 같다.

고 찰

본 증례는 MDR-AB 균에 의해 합병된 신경외과 수술 후 발생한 뇌실염을 경막 내 colistimethate을 사용하여 성공적으로 치료한 증례이다. MDR-AB 균에 의한 감염증은 주로 균혈증이나 폐렴 등의 양상으로 나타나지만, 중추신경계 감염 합병증의 형태로 발생하는 경우는 매우 드물다(10).

A. baumannii 감염이 임상에서 심각한 문제가 되는 이유는 병원 내에서 면역력이 저하된 환자에게서 발병하고, 대부분의 항생제에 내성을 나타내기 때문이다. β -lactam 항생제를 가수분해시키는 class D OXA type enzyme이나 plasmid-mediated class B metalloenzyme을 발현하

나, 세포외막의 porin 단백질을 소실시킴으로써 항생제가 세포 내로 들어가지 못하게 한다거나, *gyrA*, *parC* topoisomerase 효소 등을 변이 시킴으로써 항생제와 결합력을 감소시키는 등의 기전으로 내성이 발현한다(11). 이러한 균은 다른 항생제에도 이미 내성을 나타내기 때문에 항생제 선택의 폭이 좁아지고, 이러한 이유로 MDR-AB 감염은 높은 사망률과 이환률을 보이게 된다.

A. baumannii 감염에 사용되는 단독 항생제로는 carbapenem, β -lactamase inhibitor인 sulbactam, 혹은 tigecycline, polymyxin 등이 있으나, 이들 중 선택적인 치료 약제로 확립된 것은 아직 없는 실정이다. *A. baumannii* 감염의 치료에서 carbapenem은 단독으로 사용하거나, 혹은 amikacin, rifampin 등과 병합하여 주로 사용하고 있으나, 최근 들어 ampicillin/sulbactam 혹은 colistin, tigecycline 등의 시도로 효과적인 치료 성적들이 보고되고 있다(12).

Colistin (polymyxin E)은 *Bacillus colistinus*에 의해 생산되는 polymyxin 항생제로(13), 개발 초기에는 신경 독성과 신장 독성 등의 합병증으로 인하여 사용되지 않았으나, 최근 MDR-AB 감염의 치료로 다시 주목 받고 있는 약제이다(12).

신경 외과 수술 혹은 두부 손상으로 발생하는 병원 내 세균성 수막염의 빈도는 정확하게 알려져 있지 않으나 보고된 바로는 0.0007%에서 14.8%까지 다양하며(14), 사망률은 20-27%로 주로 개두술, 뇌실조루술(ventriculostomy), 뇌실복강 단락술(VP shunt) 등의 시술 후 발생한다(1). 원내에서 발생하는 세균성 수막염의 원인균은 주로 그람 양성 균인 *Staphylococcus aureus* 나 coagulase-negative *Staphylococcus*이며, *A. baumannii*에 의한 수막염은 그

빈도가 많지 않다(14).

본 증례의 환자는 두부 외상 후 발생한 뇌내출혈과 기두 증으로 감압 두개골 절제술을 시행 받은 자로, 22병일까지 중환자실에 재원한 병력을 가지고 있었다. 입원 중 뇌척수액 비루와 발열을 동반하였고, 뇌척수액 검사를 통하여 *A. baumannii*가 배양되어 수술 후 발생한 세균성 중추 신경계 감염으로 진단하였다. 처음 진단 당시 시행한 뇌척수액 배양 검사 상에서 *A. baumannii*가 carbapenem과 amikacin에 모두 감수성을 나타내어 carbapenem 정주와 amikacin 경막 내 투여로 치료를 시작하였다. 이후 추적 관찰한 뇌척수액 검사 상 백혈구 수치는 감소하였으나, 배양 검사 상 지속적으로 *A. baumannii*가 동정되었고, 치료 중 의식 상태의 변화와 신경학적 증상의 악화, 발열 등이 동반되었으며, 다시 뇌척수액 내 백혈구 수치도 오르는 양상을 보였다.

따라서, 추적 검사로 시행한 뇌척수액 배양 검사 상에서 동정된 *A. baumannii*가 carbapenem에 감수성이 있었지만, 실제 임상적으로는 carbapenem 내성인 *A. baumannii* 뇌실염으로 판단하였고 이에 항생제의 교체가 불가피하였다. 이후 colistimethate로 변경하여 경막 내 투여를 실시하였고, Table 1에 도시된 바와 같이 성공적으로 치료되었다.

Colistin (polymyxin E)은 colistin sulfate와 colistimethate sodium의 두 가지 형태로 생산되며, 체내의 간, 폐, 신장, 뇌, 심장, 근육 등의 여러 조직 세포의 인지질과 결합하여 작용하고, 결합력이 강할수록 강한 살균력을 가진다. 본 증례에서 사용한 colistimethate sodium은 colistin을 sulfomethylation하여 세포막과의 결합력을 약화시킴으로써 약독화하여 정주, 근주, 경막내 투여 등의 비경구 투여가 가능하게 한 제제이다(15, 16). 또한, colistin은 뇌혈관 장벽을 거의 통과하지 못하여 정맥 주사 시 뇌척수액에 도달하는 colistin의 비율은 혈액 내 농도의 25% 정도이다(17). 따라서, 경막 내로 투여하였을 때 적은 농도로 같은 치료 효과를 나타낼 수 있으며 부작용도 적다. 본 증례에서는 colistimethate sodium 10 mg을 경막 내로 2주간 투여하였으며, 투여 중 신경학적 독성이나 신장 독성은 없었다.

MDR-AB로 인한 중추신경계 감염에서 경막 내 혹은 정맥 내 colistimethate 투여는 효과적인 대체 항생제라 할 수 있다. MDR-AB에 의한 중추 신경계 감염을 경막 내 colistin으로 치료한 예는 국외에서는 몇 차례 보고가 있으나(5-9), 국내에서 colistimethate로 치료한 증례는 보고된 적이 없었다. 이에 저자들은 MDR-AB에 의한 뇌실염에 경막 내 colistimethate를 사용한 치험례를 보고하는 바이다.

References

- 1) Bergogne-Bérézín E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 9:148-65, 1996
- 2) Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med* 29:471-5, 2003
- 3) Jawad A, Heritage J, Snelling AM, Gascoyne-Binzi DM, Hawkey PM. Influence of relative humidity and suspending menstrua on survival of *Acinetobacter* spp. on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 34:2881-7, 1996
- 4) Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 42:692-9, 2006
- 5) Fernandez-Viladrich P, Corbella X, Corral L, Tubau F, Mateu A. Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin sulfomethate sodium. *Clin Infect Dis* 28:916-7, 1999
- 6) Vasen W, Desmery P, Ilutovich S, Di Martino A. Intrathecal use of colistin. *J Clin Microbiol* 38:3523, 2000
- 7) Ho YH, Wang LS, Chao HJ, Chang KC, Su CF. Successful treatment of meningitis caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with intravenous and intrathecal colistin. *J Microbiol Immunol Infect* 40:537-40, 2007
- 8) Katragkou A, Roilides E. Successful treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J Clin Microbiol* 43:4916-7, 2005
- 9) Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, Boyle MJ, Ferguson JK. Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother* 58:1078-81, 2006
- 10) Seifert H, Richter W, Pulverer G. Clinical and bacteriological features of relapsing shunt-associated meningitis due to *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14:130-4, 1995
- 11) Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 43(Suppl 2):49-56, 2006
- 12) Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-re-

- sistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 40:1333–41, 2005
- 13) Benedict RG, Langlykke AF. Antibiotic activity of *Bacillus polymyxa*. *J Bacteriol* 54:24–5, 1947
 - 14) Wang KW, Chang WN, Huang CR, Tsai NW, Tsui HW, Wang HC, Su TM, Rau CS, Cheng BC, Chang CS, Chuang YC, Liliang PC, Tsai YD, Lu CH. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. *J Clin Neurosci* 12:647–50, 2005
 - 15) Kunin CM, Bugg A. Binding of polymyxin antibiotics to tissues: the major determinant of distribution and persistence in the body. *J Infect Dis* 124:394–400, 1971
 - 16) Craig WA, Kunin CM. Significance of serum protein and tissue binding of antimicrobial agents. *Ann Rev Med* 27:287–300, 1976
 - 17) Jiménez-Mejías ME, Pichardo-Guerrero C, Máquez-Rivas FJ, Martín-Lozano D, Prados T, Pachón J. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21:212–4, 2002