

Ciprofloxacin 치료에 실패한 국내에서 감염된 장티푸스 1예

중앙대학교 의과대학 내과학교실
이광선 · 이하연 · 전은주 · 정진원

A Case of Typhoid Fever Failed to Ciprofloxacin, Infected in Korea

Kwang Sun Lee, M.D., Ha Yeon Lee, M.D., Eun Ju Jeon, M.D. and Jin Won Chung, M.D.
Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Typhoid fever caused by *Salmonella enterica* serovar Typhi (*S. typhi*) and usually ciprofloxacin is first used for treatment. However, the incidence of fluoroquinolone resistance or reduced susceptibility in *S. typhi* has been increased in Asia over the past decade and there have been reports of failed treatment with ciprofloxacin. Recently, if typhoid fever does not improved with ciprofloxacin treatment, *S. typhi* with reduced susceptibility to ciprofloxacin should be considered. We experienced a case of nalidixic acid-resistant *S. typhi* infection that was refractory to treatment with ciprofloxacin in Korea. A 47-year-old woman presented with fever and headache for 14 days. Blood culture revealed the presence of *S. typhi* that was susceptible to ciprofloxacin. However, she remained feverish and new symptoms of abdominal pain and bloody diarrhea developed after 5 days treatment with ciprofloxacin and subsequent testing showed that isolate was resistant to nalidixic acid.

Key Words : *Salmonella enterica* serovar Typhi, Resistance, Ciprofloxacin, Nalidixic acid

서론

장티푸스는 보건위생이 발전하면서 감소되고 있으나 아직도 우리나라를 포함한 아시아에서의 발생이 꾸준히 보고되고 있다. 장티푸스의 치료는 1970년대 chloramphenicol에 내성을 보이는 장티푸스균이 증가하면서 ampicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole이 주요 약제로 사용되었으나, 1990년대부터 chloramphenicol, ampicillin, trimethoprim 등에 모두 내성을 지닌 다약제 내성 장티푸스균이 증가하면서 현재 장티푸스의 경험적 1차 치료 항생제는 ciprofloxacin과 ceftriaxone을 권고하고 있다. Ciprofloxacin은 ceftriaxone에 비해 경구 투여가 가능하고 치료 비용이 적고 증상 호전이 빨라서 가장 많이 사용되고 있다(1, 2).

하지만 1993년 베트남에서 퀴놀론 항균제의 원형인 nalidixic acid 내성균에 의한 장티푸스의 발생을 보고하였고 이후로 최근까지 아시아의 여러 개발도상국에도 nalidixic acid 내성균 발생이 문제가 되고 있고 퀴놀론 항균제의 내성을 또한 증가되고 있다(3-6).

국내의 위생상태가 좋아지면서 장티푸스 발생률은 현저히 감소되고 있으며 아직까지는 nalidixic acid 내성이 문제되고 있지 않지만 우리나라의 항균제 내성률이 세계적으로 높은 수준이고, 특히 퀴놀론 항균제 사용이 최근에 급격히 증가되고 있는 것을 볼 때 국내에서의 nalidixic acid와 퀴놀론 내성 *S. typhi* 감염의 가능성을 고려해야 할 것이다. 또 해외여행과 국내 거주 외국인이 증가하는 추세에 따라 유입된 장티푸스 역시 임상적으로 치료에 반응이 충분하지 않다면 내성균에 의한 감염 가능성을 고려해야 할 것이다. 국내에 ciprofloxacin으로 치료 실패한 장티푸스 보고는 1예가 있었으나 외국에서 유입된 외국인에서 발생한 경우이다(7). 최근 본원에서 국내에서 내국인이 감염된 장티푸스가 ciprofloxacin 치료에 반응이 없고 nalidixic acid 내성으로 보고된 경우를 경험하였기에 증례를 보고하는 바이다.

Submitted 2 January 2008, Accepted 18 March 2008

Correspondence : Jin Won Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Yongsan Hospital
65-207 Hangangro3-ga, Yongsan-gu, Seoul 140-757, Korea

Tel : +82-2-748-9942, Fax : +82-2-790-2068

E-mail : drjwchung@gmail.com

증 례

47세 여성은 최근 1년간 해외에 나간 경험이 없으며 충청남도 홍성에 거주하는 주부로 2주 전 잔칫집에 다녀 온 후부터 발열이 발생되었다. 타병원 방문하여 입원 치료하였으나 발열이 지속되고 간기능검사 이상소견으로 본원 감염내과로 전원되었다. 입원 시 환자는 만성 병색을 띠었으나 발열은 관찰되지 않았고 간기능 검사에서 AST/ALT 211/312 IU/L로 상승되어 있었다. 이후 HBsAg, Anti-HCV, IgM anti-HAV과 혈액 배양 검사가 모두 음성이고 발열이 계속 없었고 간기능검사도 호전되어 원인을 알 수 없는 바이러스 감염으로 추정진단하고 대증적 치료 후 퇴원하였다. 환자는 퇴원 1주 후부터 다시 발열과 두통이 발생하여 퇴원 11일째에 다시 입원하였다. 내원 당시 39℃의 발열과 검사에서 혈색소 9.3 g/dL, 백혈구 3240/mm³, 혈소판 68,000/mm³, AST/ALT 62/30 IU/L, CRP 20.08 mg/mL 이었고 뇌척수액 검사는 정상이었다. 이전 입원 시 시행한 *Orientia tsutsugamushi* 항체에 대한 간접면역형광법에서 양성(×80) 소견이 있어서 경험적으로 doxycycline 100 mg 하루 2번 치료를 시작하였다. 입원 후에도 39℃ 이상의 고열은 지속되었으며 입원 4일째 혈액 배양 검사에서 *S. typhi* 가 동정되었으며 Vitek I 자동화 기기로 측정한 최소억제농도는 ampicillin/sulbactam 4 µg/mL 이하, cefepime 4 µg/mL 이하, ceftriaxone 8 µg/mL 이하, ciprofloxacin 0.5 µg/mL 이하, trimethoprim/sulfamethoxazole 10 µg/mL 이하로 확인되어 항균제를 ciprofloxacin 200 mg 하루 2번 정맥주사로 변경하여 치료하였다. 환자의 대변과

소변에서 *S. typhi*는 동정되지 않았다. Ciprofloxacin 투여 4일째까지 발열이 지속되고 백혈구 감소증이 더 진행하면서 혈성 설사와 장마비가 동반되어 복부컴퓨터단층촬영을 시행하였고 두꺼워진 말단회장, 장간막임파선과 비장 비대 소견이 관찰되었다. 추적 혈액배양에서도 *S. typhi*가 동정되어서 ciprofloxacin 치료 실패로 생각되어 다시 균에 대한 ciprofloxacin 디스크 확산법을 시행하였으나 MIC 0.5 µg/mL로 역시 감수성이었다. 이에 Vitek I에는 포함되어 있지 않은 nalidixic acid에 대한 감수성 검사를 AB BIODISK의 E-test를 사용하여 시행한 결과 nalidixic acid에 대한 최소억제농도가 64 µg/mL로 내성을 보였다(Fig. 1). 항균제를 변경하여 ceftriaxone 2 g을 하루 1번 정맥주사 하였으며, 장마비와 혈변은 호전되는 소견이었으나 39℃ 이상의 발열이 지속되어 약열을 감별하기 위하여 항균제를 ampicillin/sulbactam 3 g을 하루 4번 변경하여 투여하였고 대장내시경을 시행한 결과 말단회장부터 간곡이까지 전반적인 점막부종과 다발성 궤양이 관찰되었다(Fig. 2). 다시 시행한 혈액, 소변과 대변 배양은 모두 음성이었다. Ampicillin/sulbactam 치료 3일 후부터 발열이 감소하면서 혈성 설사가 소실되었고, 총 13일간 정맥치료 후 혈액검사에서 혈색소 10.6 g/dL, 백혈구 5790/mm³, 혈소판 317,000/mm³, AST/ALT 65/32 IU/L로 호전되어 퇴원하였고 7일간 경구항생제를 더 치료하였다.

고 찰

국내 균주에 의한 장티푸스가 ciprofloxacin 치료에 실패한 경우는 문헌보고를 찾지 못해 처음으로 생각된다. 환자

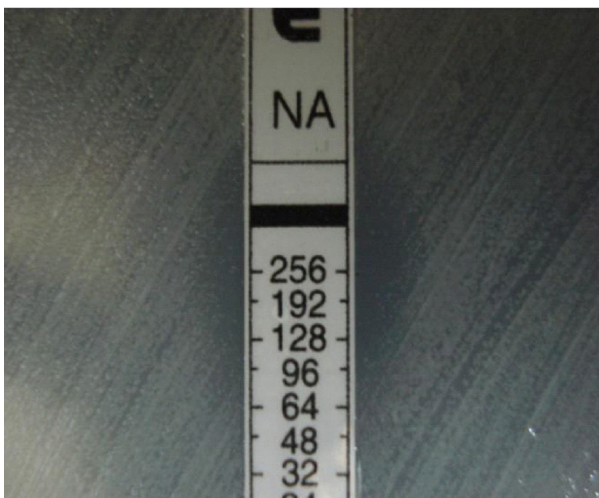


Fig. 1. MIC of nalidixic acid against *S. typhi* isolated from case patient was MIC 64 µg/mL by E-test.

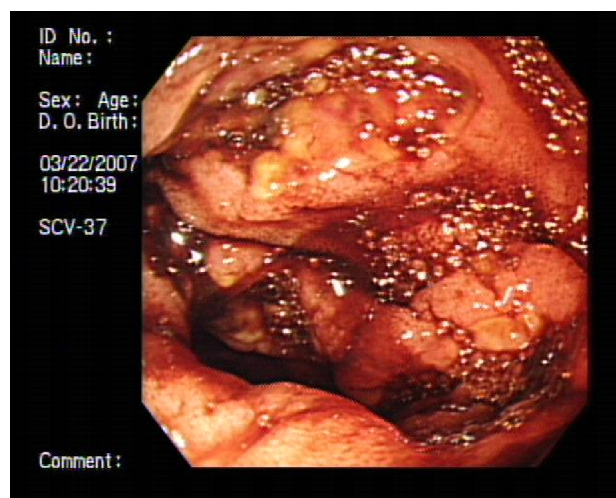


Fig. 2. Edematous mucosal changes, multiple discrete ulceration with yellowish exudates and petechial hemorrhage are shown in colon mucosa.

의 감염 경로는 확실하지는 않지만 발열 2주전 잔치집에서 식사를 하였고 장티푸스 잠복기가 5-21일 사이인 점을 볼 때 이때 감염된 것으로 추정된다.

본 환자의 경우 ciprofloxacin을 최대 용량인 400 mg을 12시간 간격으로 사용하지는 않았으며, 4일째를 실패로 판단하기에 치료기간이 부족하다고 생각되었으나 장티푸스가 발열 소실까지의 기간이 평균 3-4일이지만(8), 4일째까지 39℃ 이상의 고열이 지속되고 혈성설사와 백혈구 감소증이 악화되는 등 경과가 악화되었고 투약 4일째 시행한 혈액 배양에서도 *S. typhi*가 동정되어서 비록 ciprofloxacin에 감수성이 있었지만 임상적으로 치료 실패로 판단하였다.

장티푸스균이 nalidixic acid에 내성을 보여도 ciprofloxacin에 감수성이 있는 것으로 나오는 경우가 있으며 이런 경우 임상 경과가 더 중하거나 재치료를 요하는 경우가 흔하며 ciprofloxacin에 대한 최소억제농도도 증가하는 것으로 알려져 있다(9-11). 현재 장티푸스균에서 ciprofloxacin 감수성은 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)에서 최소억제농도 1.0 µg/mL 이하, 내성은 4.0 µg/mL 이상으로 정의하지만, 이 기준에 의하면 감수성이 있어도 치료 실패의 경우가 있어, 최소억제농도가 0.125 µg/mL 이하인 경우 임상적으로 실패하지 않고 치료할 수 있다는 주장이 있다(12, 13). 하지만 본원에서와 같이 대부분의 국내 실험실에서 장티푸스균에 대한 ciprofloxacin 최소억제농도가 0.5 µg/mL 이하는 감별이 안 되므로 아직까지 임상에 적용하기는 힘들다. 따라서 장티푸스균의 퀴놀론 내성 검사는 CLSI에서 nalidixic acid 디스크를 사용하라는 권고를 하고 있고 이를 따르는 것이 타당하다고 생각된다.

Nalidixic acid 내성 장티푸스의 치료는 3세대 cephalosporin이나 azithromycin, 혹은 퀴놀론을 고용량으로 장기간 사용할 수 있다. 하지만 퀴놀론은 azithromycin에 비해 해열기간과 균배설 기간이 길고(14), azithromycin은 3세대 cephalosporin에 비해 임상 경험적 적으므로 3세대 cephalosporin이 가장 적합할 것으로 생각된다. Aztreonam과 imipenem도 사용이 가능할 것으로 생각되나 아직까지 경험이 적고 증례보고 정도이다. 만약 과거의 1차 약제인 chloramphenicol, ampicillin, trimethoprim에 감수성이 있다면 사용이 가능하며, 본원의 환자도 3세대 cephalosporin에 의한 약열 때문에 ampicillin/sulbactam을 사용하였고 치료에 성공하였다.

과거 국내에 보고된 자료에 의하면 nalidixic acid 내성균이 5.8% (15)로 아직까지는 nalidixic acid 내성이 국내

에서 문제되고 있지 않지만, 해외여행과 동남아인의 국내 거주가 증가되고 있어서 임상에서 치료 반응이 더딘 경우 nalidixic acid 내성에 의한 장티푸스를 고려해야 할 것이다. 그리고 본원의 경우와 같이 국내인에 발생한 장티푸스 역시 임상적으로 치료에 반응이 없다면, ciprofloxacin에 감수성을 보이더라도 nalidixic acid에 대한 감수성 검사를 반드시 시행해야 하며, 내성인 경우 다른 대체 항생제로 변경이 필요하겠다. 중증 질환인 경우에는 먼저 3세대 cephalosporin으로 치료를 시작하는 것을 고려해야 할 것이다.

요 약

장티푸스의 경험적 1차 치료 항생제는 현재 ciprofloxacin이 가장 많이 사용되고 있다. 하지만 최근 아시아의 여러 개발도상국에서 내성이 문제되고 있다. 국내에서도 약제내성균이 증가되고 있어서 임상적 치료에 반응이 없는 경우 nalidixic acid 내성균에 의한 장티푸스를 고려해야 한다. 저자들은 국내에서 내국인이 감염된 장티푸스가 ciprofloxacin 치료에 실패한 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

47세 여성은 발열과 두통을 주소로 입원하였다. 입원 4일 뒤 혈액 배양 검사에서 *Salmonella enterica* serovar Typhi 가 동정되어서 감수성을 보인 ciprofloxacin을 4일간 투여하였으나 39℃ 이상의 발열과 혈성 설사가 동반되고, 균혈증이 지속되었고 nalidixic acid 내성으로 나타나서 ampicillin/sulbactam으로 변경 치료 후 호전되었다.

참 고 문 헌

- 1) Cao XT, Kneen R, Nguyen TA, Truong DL, White NJ, Parry CM : *A comparative study of ofloxacin and cefixime for treatment of typhoid fever in children. The Dong Nai Pediatric Center Typhoid Study Group. Pediatr Infect Dis J* 18:245-8, 1999
- 2) Smith MD, Duong NM, Hoa NT, Wain J, Ha HD, Diep TS, Day NP, Hien TT, White NJ : *Comparison of ofloxacin and ceftriaxone for short-course treatment of enteric fever. Antimicrob Agents Chemother* 38:1716-20, 1994
- 3) Hoa NT, Diep TS, Wain J, Parry CM, Hien TT, Smith MD, Walsh AL, White NJ : *Community-acquired septicaemia in southern Viet Nam: the importance of multidrug-resistant Salmonella typhi. Trans R Soc Trop Med Hyg* 92:503-8, 1998
- 4) Lewis MD, Serichantalergs O, Pitarangsi C, Chuanak N, Mason CJ, Regmi LR, Pandey P, Laskar R, Shrestha CD, Malla S : *Typhoid fever: a massive,*

- single-point source, multidrug-resistant outbreak in Nepal. *Clin Infect Dis* 40:554-61, 2005
- 5) Parry CM: *The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. Trans R Soc Trop Med Hyg* 98:413-22, 2004
 - 6) Walia M, Gaind R, Mehta R, Paul P, Aggarwal P, Kalaivani M: *Current perspectives of enteric fever: a hospital-based study from India. Ann Trop Paediatr* 25:161-74, 2005
 - 7) Park JE, Chung MH, Lee JS, Kim JJ: *An imported case of typhoid fever refractory to ciprofloxacin treatment. Infect Chemother* 39:46-9, 2007
 - 8) Wain J, Hoa NT, Chinh NT, Vinh H, Everett MJ, Diep TS, Day NP, Solomon T, White NJ, Piddock LJ, Parry CM: *Quinolone-resistant Salmonella typhi in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. Clin Infect Dis* 25:1404-10, 1997
 - 9) Asna SM, Haq JA, Rahman MM: *Nalidixic acid-resistant Salmonella enterica serovar Typhi with decreased susceptibility to ciprofloxacin caused treatment failure: a report from Bangladesh. Jpn J Infect Dis* 56:32-3, 2003
 - 10) Kadhavan T, Wig N, Kapil A, Kabra SK, Renuka K, Misra A: *Clinical outcomes in typhoid fever: adverse impact of infection with nalidixic acid-resistant Salmonella typhi. BMC Infect Dis* 5:37, 2005
 - 11) Slinger R, Desjardins M, McCarthy AE, Ramotar K, Jessamine P, Guibord C, Toye B: *Suboptimal clinical response to ciprofloxacin in patients with enteric fever due to Salmonella spp. with reduced fluoroquinolone susceptibility: a case series. BMC Infect Dis* 4:36, 2004
 - 12) Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT, Angulo FJ: *Re-evaluating fluoroquinolone breakpoints for Salmonella enterica serotype Typhi and for non-Typhi salmonellae. Clin Infect Dis* 37:75-81, 2003
 - 13) Rahman M, Siddique AK, Shoma S, Rashid H, Salam MA, Ahmed QS, Nair GB, Breiman RF: *Emergence of multidrug-resistant Salmonella enterica serotype Typhi with decreased ciprofloxacin susceptibility in Bangladesh. Epidemiol Infect* 134:433-8, 2006
 - 14) Poutanen S, Low DE: *Is it time to change fluoroquinolone MIC breakpoints for Salmonella spp. Clin Microbiol Newsl* 25:97-102, 2003
 - 15) Park SG, Park SK, Jung JH, Jin YH: *Antibiotic susceptibility of Salmonella spp. isolated from diarrhea patients in Seoul from 1996 to 2001. J Fd Hyg Safety* 17:61-70, 2002