

Two Cases of Bacteremias Caused by *Clostridium ramosum*

Yong Kwan Lim, Se Min Oh, Oh Joo Kweon, Mi-Kyung Lee

Department of Laboratory Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Clostridium ramosum is Gram-positive anaerobic bacillus and is known as a non-pathogenic enteric bacterium. It is a member of the RIC group, which is a subgroup of *Clostridium* having atypical characteristics. Rarely, it has been reported as a pathogen of otitis media in young children or the cause of infection in immunosuppressed adults. Here, we report the first

two Korean cases of *C. ramosum* bacteremia in colon cancer and pressure sore cases, respectively. (Ann Clin Microbiol 2015;18:98-101)

Key Words: Bacteremia, *Clostridium ramosum*, Immunocompromised host

INTRODUCTION

*Clostridium*속은 대부분 절대무산소성 그람 양성 간균으로 현재까지 200가지 이상의 균종이 확인되었지만, 임상검체에서 분리되는 균종은 그 수가 많지 않다고 알려져 있다[1]. *Clostridium* 중, *Clostridium ramosum*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium clostridioforme*은 균종의 앞글자를 따서 이름을 지은 RIC group에 속하며, 이 그룹에 속하는 균종은 그람염색에서 다양한 염색상을 보이고 아포(spore)가 거의 없으며 집락의 형태가 전형적이지 않다는 특징을 가진다[2]. 그중 *C. ramosum*은 매우 흔한 장내세균으로 알려져 있으며 일반적으로 비병원성 세균으로 간주되고 있지만[3], 해외에서는 매우 드물게 인체감염의 원인균으로 동정된 증례가 보고된 바 있다[4]. 이에 저자들은 압박궤양 환자 및 결장암 환자에서 발생한 *C. ramosum* 균혈증 증례를 경험하였기에 우리나라에서 최초로 보고하는 바이다.

CASE REPORT

1. 증례 1

89세 여자 환자가 내원 7일 전부터 발생한 발열, 전신 쇠약 등의 증상을 호소하며 응급실에 내원하였다. 환자는 10년전 뇌 경색을 진단받은 후 평소에 활동이 거의 없었으며, 1년 전부터 오른쪽 발목에 궤양이 발생하였고 9개월 전부터는 꼬리뼈 부위에 압박궤양이 발생하여 지속되었다. 내원 2일전 꼬리뼈 부분

의 압통이 있었고 내원 당시 이학적 검사에서 체온 38.2°C, 혈압 80/60 mmHg, 호흡수 22회/분, 맥박 98회/분이었다. 전혈구 계산치는 백혈구 16,940/ μ L (호중구 87%), 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 329,000/ μ L였으며, C-반응단백 278.31 mg/L로 증가하여 전신염증반응증후군에 합당한 소견을 보였다. 입원 당일 시행한 말초혈액 2쌍의 혈액배양에서 그람 양성 간균인 *C. ramosum*이 분리되었다. 환자는 입원 당일 ceftriaxone으로 경험적 항생제 치료를 시작하였고, 입원 3일째 tigecycline으로 항생제를 교체하였다. 입원기간 후 여러 차례 시행한 혈액배양검사에서 추가로 분리된 균은 없었고, 압박궤양에 대한 변연절제술 및 항생제 치료 후 C-반응단백이 감소하며 증상이 호전되어 퇴원하였다.

2. 증례 2

70세 남자 환자가 상복부 통증을 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 2년 전 결장암을 진단받고 간 및 복막으로의 전이 소견을 보여 총 4차례의 항암치료를 받았다. 내원 당시 시행한 복부 단층촬영에서 간전이의 크기가 증가한 소견을 보이며 총 담관결석이 관찰되어, 이에 통증 조절 및 추가적인 치료를 위하여 입원하였다. 입원 4일후 경피경간담즙배액술을 통하여 총 담관 결석을 제거하였고 입원 7일째 추가적인 항암치료를 시작하였다. 입원 10일 후에 한차례 38.1°C의 발열이 있었고 경험적 항생제로 ciprofloxacin을 투약하였으나, 발열 당시 시행한 혈액 배양 검사에서는 균이 자라지 않았다. 하지만 발열이 지속되어

Received 10 May, 2015, Revised 2 June, 2015, Accepted 22 June, 2015

Correspondence: Mi-Kyung Lee, Department of Laboratory Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 224-1, Heukseok-dong, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea. (Tel) 82-2-6299-2719, (Fax) 82-2-6298-8630, (E-mail) cpworld@cau.ac.kr

© The Korean Society of Clinical Microbiology.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

입원 14일째 다시 혈액배양을 시행하였고 meropenem과 teicoplanin으로 항생제를 변경하였다. 당시 시행한 혈액배양에서 *C. ramosum*이 분리되었고, 2일 후 시행한 혈액배양에서도 동일한 균이 분리되었으나, 환자는 meropenem과 teicoplanin으로 지속적으로 치료하여 증상의 호전을 보였고 입원 30일째 퇴원하였다.

3. 세균검사

혈액배양은 BacT/ALERT 3D blood culture system (bioMérieux Inc., Durham, NC, USA)의 산소성 배지(BacT/Alert FA Plus; bioMérieux, Inc.)와 무산소성 배지(BacT/Alert Standard Anaerobic; bioMérieux, Inc.)를 이용하여 35°C에서 시행하였다. 두 증례 모두 2개의 무산소성 액체배지에서만 세균증식이 관찰되었고, 혈액 배양 양성 액체배지로 시행한 도말염색에서 그람 양성 간균이 확인되었다. 산소성 배지인 혈액천배지와 무산소성 배지인 phenylethyl alcohol blood agar (PEBA)에서 계대배양을 시행하였고, 두 증례 모두에서 2일 후 PEBA에서만 회색집락의 증식이 확인되었다. 해당 집락에서 시행한 도말염색에서 다양한 그람 염색성을 보이는 간균이 관찰되었고, Vitek II ANC card (bioMérieux, Inc.)에서 두 증례 모두 *C. ramosum* (Probability 98%, 99%)으로 동정되었다. 균의 정확한 동정을 위해 Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) 및 16S-rRNA 유전자 염기서열 분석을 추가로 실시하였다. 두 환자에서 분리된 균 모두 MALDI-TOF MS를 이용한 VITEK MS (bioMérieux, Inc.)에서 *C. ramosum* (Confidence value 99.9, 99.9)으로 동정되었다. 또한 16S-rRNA 유전자 염기서열분석을 통하여 각각 1,454 bp, 1,467 bp의 염기서열을 얻었고, NCBI BLAST의 데이터베이스와 비교하여 두 환자에서 분리된 균 모두 *C. ramosum* (GenBank accession no. X73440.1)임을 최종적으로 확인할 수 있었다(Identities 100%, 99.6%).

DISCUSSION

*C. ramosum*은 *Clostridium*속에 속하는 무산소성 그람 양성 간균으로 사람의 위장관에 상재균으로 존재한다. *C. ramosum*은 다양한 염색성을 가지는 것이 특징이며 말단에 위치하는 아포를 확인하기 어렵기 때문에 무산소성 배양에서 간과될 가능성이 있다[5]. 다른 *Clostridium* 균종과는 다르게 *C. ramosum*의 정확한 독성인자는 알려지지 않았지만 *C. ramosum*이 생성하는 IgA protease가 병원성의 원인으로 지목된바 있다[6]. 건강한 성인에서 *C. ramosum*의 protease는 문제를 일으키지 않지만 소아에서 위장관내 정상세균총이 정착되지 않거나 성인에서 면역저하의 원인이 되는 질환이 동반될 때 IgA protease가 병원성의 원인이 될 수 있을 것이다[4].

일반적으로 *C. ramosum*에 의한 인체감염을 크게 두 가지 그룹으로 나눌 수 있다[4]. 첫 번째 그룹은 소아에서 급성 혹은 만성 중이염을 일으키는 경우이고[7], 두 번째 그룹은 동반질환에 의해 면역이 저하되어 감염에 취약한 상태에서 나타날 수 있는 성인에서의 감염이다[5]. 국외에서 *C. ramosum*에 의한 성인감염은 두개내농양, 척추디스크염, 균혈증과 같이 다양한 형태의 감염이 드물게 보고되었으나[5,8,9], 문헌고찰상 아직까지 국내에서 보고된 증례는 없었다. 국내에서도 인구의 고령화 및 적극적인 항암치료가 증가하는 추세이므로 면역이 저하된 성인에서 *C. ramosum*과 같은 매우 드문 균종에 의한 균혈증도 늘어날 것으로 예상된다.

*C. ramosum*이 속하는 *Clostridium*은 일반적으로 임상검사에서 생화학적 성상을 이용하는 자동화 장비를 통해 동정하게 된다. 많은 검사실에서 사용하고 있는 Vitek II ANC card는 무산소성 균 및 *Corynebacteria*를 동정하는데 매우 정확하다고 알려져 있으며, *C. ramosum*을 정확하게 동정할 가능성도 90.9%로 매우 높다고 보고된바 있다[10]. 본 증례에서도 Vitek II system의 결과가 균종 동정의 기준검사법으로 알려져 있는 16S-rRNA 염기서열 분석 결과와 동일하였다.

본 증례에서는 추가로 시행한 VITEK MS에서 원인균들이 모두 *C. ramosum*으로 균종까지 정확하게 동정되었지만, MALDI-TOF MS를 이용한 무산소성균 동정의 정확성을 평가한 문헌들에서 *C. ramosum*이 정확하게 동정될 가능성이 매우 다양하다고 보고되었다[11-13]. 이는 무산소성균 동정의 정확성 평가에 *C. ramosum*과 같은 임상검체에서 드물게 분리되는 균이 매우 적은 수만 포함되어 정확성이 다양하게 나타나는 것으로 생각되며 이에 대한 추가적인 연구 및 MALDI-TOF MS 데이터베이스의 개선도 필요할 것이다.

*C. ramosum*은 일반적으로 penicillin, chloramphenicol, vancomycin, metronidazole에 감수성을 보이며 rifampin, aminoglycoside에 저항성을 보인다고 알려져 있다[14]. 또한 일부 *C. ramosum*에서 β -lactamases를 생성하여 penicillin에 대한 저항성을 보이기도 한다고 보고되었다[2]. 따라서 저항성을 갖는 일부 항생제를 제외하면 *C. ramosum*의 치료에 다양한 항생제를 선택할 수 있으며, 본 증례와 같이 무산소성균의 균혈증이 의심되는 상황에서 초기에 적절한 항생제를 사용함으로써 *C. ramosum* 균혈증을 효과적으로 치료할 수 있을 것이다. 다만 통상적으로 임상검사에서 무산소성균에 대한 항생제감수성 검사를 시행하지 않으므로 신속하고 정확한 균종 동정이 적절한 치료를 위한 항생제 선택에 가장 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

*C. ramosum*은 사람의 위장관에 상재균으로 존재하지만, 매우 드물게 인체 감염을 일으킬 수 있다고 알려져 있다. 그러므로 *C. ramosum*에 의한 균혈증이 발생하였을 때 적절한 항생제 치료를 위하여 정확하고 신속한 균종 동정이 매우 중요하다.

이에 저자들은 신속하고 정확한 균동정을 통하여 성공적인 치료를 시행할 수 있었던 *C. ramosum* 균혈증 2예를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Versalovic J; American Society for Microbiology. Manual of clinical microbiology. 10th ed. Washington, DC: ASM Press; 2011.
2. Alexander CJ, Citron DM, Brazier JS, Goldstein EJ. Identification and antimicrobial resistance patterns of clinical isolates of *Clostridium clostridioforme*, *Clostridium innocuum*, and *Clostridium ramosum* compared with those of clinical isolates of *Clostridium perfringens*. J Clin Microbiol 1995;33:3209-15.
3. Becker N, Kunath J, Loh G, Blaut M. Human intestinal microbiota: characterization of a simplified and stable gnotobiotic rat model. Gut Microbes 2011;2:25-33.
4. Forrester JD and Spain DA. *Clostridium ramosum* bacteremia: case report and literature review. Surg Infect (Larchmt) 2014;15:343-6.
5. Lavigne JP, Bouziges N, Sotto A, Leroux JL, Michaux-Charachon S. Spondylodiscitis due to *Clostridium ramosum* infection in an immunocompetent elderly patient. J Clin Microbiol 2003;41:2223-6.
6. Senda S, Fujiyama Y, Ushijima T, Hodohara K, Bamba T, Hosoda S, et al. *Clostridium ramosum*, an IgA protease-producing species and its ecology in the human intestinal tract. Microbiol Immunol 1985;29:1019-28.
7. Brook I. Clostridial infection in children. J Med Microbiol 1995; 42:78-82.
8. Muakkassa WF, Mohanty PK, Kipreous B, Lee HM, Goldman MH. Left ventricular mass with septic (*Clostridium ramosum*) arterial emboli in a renal allograft patient: report of a case and review of the literature. Transplant Proc 1983;15:1715-9.
9. Miret C, Fernández-Sola J, Molleda M, De Dios A. *Clostridium ramosum*: a rare cause of brain abscess. An Med Interna 1998; 15:392-3.
10. Rennie RP, Brosnikoff C, Turnbull L, Reller LB, Mirrett S, Janda W, et al. Multicenter evaluation of the Vitek 2 anaerobe and *Corynebacterium* identification card. J Clin Microbiol 2008;46:2646-51.
11. Justesen US, Holm A, Knudsen E, Andersen LB, Jensen TG, Kemp M, et al. Species identification of clinical isolates of anaerobic bacteria: a comparison of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry systems. J Clin Microbiol 2011;49:4314-8.
12. Nagy E, Becker S, Kostrzewa M, Barta N, Urbán E. The value of MALDI-TOF MS for the identification of clinically relevant anaerobic bacteria in routine laboratories. J Med Microbiol 2012; 61:1393-400.
13. Lee W, Kim M, Yong D, Jeong SH, Lee K, Chong Y. Evaluation of VITEK mass spectrometry (MS), a matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight MS system for identification of anaerobic bacteria. Ann Lab Med 2015;35:69-75.
14. Tally FP, Armfield AY, Dowell VR Jr, Kwok YY, Sutter VL, Finegold SM. Susceptibility of *Clostridium ramosum* to antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 1974;5:589-93.

=국문초록=

*Clostridium ramosum*에 의해 발생한 균혈증 2예

중앙대학교 의과대학 진단검사의학교실

임용관, 오세민, 권오주, 이미경

*Clostridium ramosum*은 그람 양성 절대무산소성 간균으로 비병원성 세균이며 사람의 위장관에 정상 상재균으로 존재한다. 이 균은 *Clostridium* 군종에서도 비정형적인 특징을 갖는 RIC 그룹에 속하며, 소아에서 중이염, 면역이 저하된 성인 환자에서 다양한 감염을 일으킬 수 있다고 드물게 보고되어 왔다. 하지만 아직까지 국내에는 이 균에 의한 인체감염이 보고된 바가 없어, 저자들은 압박궤양 및 결장암 환자에서 발생한 *C. ramosum*에 의한 균혈증 2예를 보고하는 바이다. [Ann Clin Microbiol 2015;18:98-101]

교신저자 : 이미경, 06973, 서울시 동작구 흑석동 224-1
중앙대학교 의과대학 진단검사의학교실
Tel: 02-6299-2719, Fax: 02-6298-8630
E-mail: cpworld@cau.ac.kr