

Extended Spectrum β -lactamase-producing *E. coli*-related Nosocomial Peritonitis Treated Successfully with Meropenem in a Patient on Peritoneal Dialysis

Seong Kyu Jeong¹, Yeong Hee Ham¹, Jin Hyuk Jo¹, Yeong Sin Sin¹, Dong Heo¹ and Hark Rim²

¹Department of internal medicine, Daedong Hospital, Busan, Korea

²Department of nephrology medicine, Kosin University Gospel Hospital, Busan, Korea

지속성 외래 복막투석 환자에서 발생한 원내감염 ESBL (Extended spectrum β -lactamase) 양성 *E. coli* 복막염을 Meropenem으로 치료한 1예

정성규¹ · 함영희¹ · 조진혁¹ · 신영신¹ · 허 동¹ · 임 학²

¹대동병원 신장내과, ²고신대학교 복음병원 신장내과

Peritonitis is a common and potentially serious infection in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The most common organisms usually associated with CAPD peritonitis are *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Rarely, aerobic gram negative bacilli have been the causative agents of CAPD peritonitis. The treatment of CAPD peritonitis requires removal of the peritoneal catheter and treatment with parenteral antibiotics active against the causative pathogen. While hospitalized for CAPD peritonitis, a 55-year-old man on CAPD had nosocomial peritonitis secondary to infection by ESBL-producing *E. coli*, that was sensitive to imipenem and meropenem. He was treated successfully with a 4-week course of intraperitoneal meropenem therapy without subsequent relapse, loss of peritoneal catheter, ultrafiltration failure, or dialysis inadequacy.

Key Words: Escherichia coli, Extended spectrum β -lactamase, Peritoneal dialysis, Peritonitis

말기 신부전으로 복막투석을 시행 중인 환자에서 복막염은 중요한 합병증 중의 하나로, 최근 복막투석의 방법이나 도관 관련기술, 지속적인 환자 교육과 항생제 치료지침의 정립 등으로 그 빈도가 과거에 비해 현저히 감소되었으나, 여전히 지속적 외래 복막투석을 조기에 중단하는 가장 흔한 이유이다.¹ 복막염의 원인균은 그람 양성균이 가장 많고, 그람 음성균, 진균의 순이다.² 그람 음성균에 의한 복막염의 문제점은 드물지 않게 발생하고 항생제 내성균주로 인해 치료가 쉽지 않다는 것이다.¹

최근 3세대 cephalosporin 항생제의 사용이 증가하면서 내성균주가 출현하고 있는데 1세대에서 3세대 cephalosporin 항생제에 이르기까지 광범위한 항생제에 내성을 보이는 β -lactamase를 생성하는 extended spectrum β -lactamase (ESBL) 그람 음성균주가 증가하는 추세이다.³ 원인 균주로는 *Klebsiella*, *Proteus*, *E. coli* 등이 있으며 penicillin 계 항생제와 cephalosporin 등 상당수의 항생제에 내성을 보이고 Carbapenem 계열 항생제에만 효과를 보이는 것으로 알려져 있으며⁴ 주로 중환자실, 소아

Corresponding Author: Seong Kyu Jeong, Department of internal medicine, Daedong Hospital, 187, Chungnyeol-daero, Dongnae-gu, Busan, Korea
TEL: +82-10-9650-2666 FAX: +82-51-553-7575 E-mail: sk-jeong82@hanmail.net

Received: March 14, 2012
Revised: March 26, 2012
Accepted: April 2, 2012

병동 또는 악성 종양 등을 치료하는 병원 내 환경에서 발견이 되고 있다.⁵ 최근 지속적 외래 복막투석 환자에서 발생한 원내감염으로 추정되는 ESBL 양성 *E. coli* 복막염을 Meropenem으로 치료한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자: 55세 남자

주소: 하루 동안의 전반적 복부 통증, 복막 투석액 혼탁

현병력: 본 환자는 3년간 당뇨병성 신증에 의한 말기 신부전증으로 복막투석을 시행 중인 환자로 내원 하루 전부터 미만성 복부 통증 및 복막투석액 혼탁이 발생하여 본원 외래를 통해 입원하였다.

과거력: 20여 년 전 당뇨, 고혈압을 진단받고 인슐린 및 항고혈압 약제 복용 중이다.

사회력 및 가족력: 특이 사항 없음

신체검사 소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 130/90 mmHg, 심박수 80회/분, 체온 36.4 °C, 호흡수 20회/분이었고 만성 병색을 보였다. 의식수준은 명료하였고 흉부 청진에서 호흡음과 심음은 정상이었다. 복부에는 미만성 압통이 있었으나 반발 압통은 없었으며 복막 카테터 출구의 발적은 없었다. 양쪽 하지에 경도의 함요 부종 소견이 있었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 35,730/mm³ (분엽핵호중구 88%), 혈색소 13 g/dL, 혈소판 217,000/mm³이었다. C-반응단백은 23.9 mg/L로 증가되어 있었으며, 복막투석액의 색깔은 혼탁하였고 백혈구 800/mm³ (다형 백혈구 88% 단핵구 12%)이었다. 혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소 35.4 mg/dL, 크레아티닌 6.3 mg/dL, 나트륨 129 mEq/L, 칼륨 3.0 mEq/L, 염소 88 mEq/dL, 인 2.2 mg/dL, 칼슘 9.0 mg/dL, 총 단백 5.2 g/dL, 알부민 2.5 g/dL, AST 17 IU/L, ALT 22 IU/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL이었다.

흉부 X-선 소견: 양측 폐야에 병변은 없었으며 경도의 심장 비대 소견이 있었다.

치료 및 임상 경과: 내원 당시 시행한 환자의 첫 복막투석액 배양 검사와 혈액 배양 검사에서는 균이 자라지 않았다. cefoperazone/sulbactam 500 mg 복강내 투여와 Teicoplanin 200 mg정맥 투여로 치료를 시작하였다. 항생제 투여 4일째 복부의 미만성 압통은 경미하게 남아 있었으나 복막투석액의 혼탁이 호전되고 백혈구 250/mm³로 감소하였다. 환자의 전반적 몸 상태는 식욕 부진 및 불면증상으로 저하 되어 있어 이를 개선하기 위한 보존적 치료 (TPN fluid 1440 mL iv qod, 10% DW 1L iv qd 유지)를 병행하며 2주간 복강내 항생제 사용을 유지하였다. 항생제 투여 8일째 환자는 복통이 호전되었고 복막투석액 백혈구 수치가 22/mm³로 호전되었다. 입원 14일째 항생제 투여를 중단하였다. 입원 21일째 미만성 복부 통증과 함께 전신 오한 및 발열이 발생하였다. 복막투석액이 혼탁하였고 백혈구 5500/mm³ (다형 백혈구 48%, 단핵구 52%)이었다. 복막투석액 세균 배양검사서 Ampicillin, cefotaxime, ceftazidime, cefepime 및 levofloxacin, aztreonam에 내성이고, imipenem, meropenem에만 감수성을 나타내는 ESBL 양성 *Escherichia coli*가 10⁵ CFU/mL 이상 동정되었다(Table 1). 혈액 배양 검사에서는 균이 자라지 않았다. 환자의 복막염이 반복적으로 발생하였고 정맥 및 복강내 항생제 투여를 다시 하였으나 재투여 3일째에도 복통이 지속되고 복막투석액의 백혈구 수치가 5950/mm³로 유지되었으므로 내성 균주에 의한 난치성

Table 1. Sensitivity pattern for extended spectrum β -lactamase *Escherichia coli* strain

Sensitivities	Antibiotic	MIC (μ g/mL)
Sensitive	Imipenem	< 1
	Meropenem	< 0.25
Intermediate Persistant	Amoxicillin	16
	Piperacillin	> 1.28
	Ampicillin	> 32
	Cefoxitin	> 64
	Cefotaxime	> 64
	Ceftazidime	> 4
	Cefepime	> 8
	Aztreonam	> 16
Levofloxacin	> 8	

ESBL, extended spectrum β -lactamase; MIC, minimum inhibitory contraction

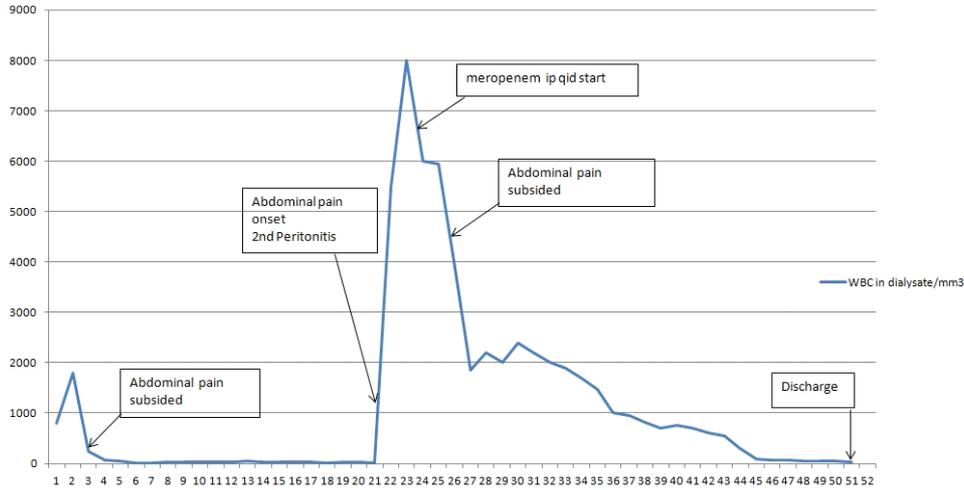


Fig. 1. The clinical evolution of hospital course (x axis is admission date. y axis is dialysate WBC count).

복막염으로 생각되어 투석 도관의 제거 및 혈액투석으로의 전환을 고려하였으나 환자가 현재의 투석 방법 유지를 원하고 향후 침습적 처치 등의 적극적 치료에 거부 의사를 표시하여 투석 도관을 유지하면서 항생제 감수성에 따라 meropenem 을 복강내 투여하기로 하였다. Meropenem 100 mg ip qid로 투석액 교환마다 항생제를 사용하는 지속 투여 방법으로 복강내 투여를 시작하였으며 복강내 meropenem 투여 4일 경과 후 복막투석액의 혼탁이 호전되고 38 °C 이상의 발열과 미만성 복통이 관찰되지 않았다. 5일 경과 후 복통의 호전을 보였으며 복막투석액의 백혈구 수치가 2400/mm³로 호전을 보였다 복강내 meropenem 투여 14일 경과 후 복막투석액의 백혈구가 824/mm³로 감소하였고, 3주째에 89/mm³, 4주째에 39/mm³로 감소하였으며 4주째 시행한 복막투석액 배양 검사에서 균은 동정되지 않았다. 함께 시행한 혈청 검사에서 C-반응단백은 0.84 mg/L, 말초 혈액 검사에서 백혈구 6,470/mm³, 혈색소 9.4 g/dL, 혈소판 199,000/mm³이었다. 영양 공급, 수면 상태 개선이 함께 이루어짐에 따라 전반적 임상 양상의 호전을 보여 meropenem 복강내 투여 4주만에 퇴원하였다(Fig 1).

고찰

복막투석 환자에 있어서 복막염은 최근 기술의 발달과 환자 교육이 강조되면서 감소 추세에 있지만 여전히 중요한 사망 원인 중의 하나이다.⁶ 복막투석 환자의 감염으로 인한 사망의 약 18%가 복막염에서 기인하는 것으로 알려져 있으며 지속되는 복막염에 의해 복막부전이 일어날 수 있어 복막투석의 실패를 야기하는 가장 흔한 원인이기도 하다.⁷ 그람 음성균으로 인한 복막염은 일시적 또는 영구적 복막 도관 소실의 가장 흔한 원인이며 복막투석을 시행받는 말기 신부전환자 사망률을 높이는 것과 연관이 있는 것으로 알려져 있다.⁸ 투석 환자에서의 복막염의 치료에는 그람 양성균주와 그람 음성균주가 함께 고려되어야 하며 그람 양성균주는 cephalosporin 또는 vancomycin이 적합하고 그람 음성균주는 3세대 cephalosporin 또는 aminoglycoside를 사용하여야 한다. 항생제의 복강내 투여가 정맥 투여 방법보다 효과가 우수하며 복강내 항생제 투여 방법은 각 투석액의 교환마다 항생제를 사용하는 지속 투여(continuous dosing)와 1일 1회 투여를 하는 간헐 투여(intermittent dosing)가 있다. 간헐 투여할 경우 최소 6시간 이상 항생제 함유 투석액이 복강내에 저류할 수 있게 유지하여야 한다. 지속 투여가 간헐 투여 방법보다 더 효율적인지에 대한 자료는 불충분한 실정이

다.⁷ 원인균은 coagulase negative Staphylococcus와 *Staphylococcus aureus*가 가장 흔하며 *Enterococcus*가 약 4-5% 차지한다. 그람 음성균주에 의한 복막염은 일시적 또는 영구적인 복막 도관의 소실을 야기하며 지속적 복막투석을 하고 있는 말기 신장 기능부전 환자의 높은 사망률과 연관이 있다.⁸

Plasmid 매개의 ESBL은 1983년에 독일에서 처음 기술이 되었으며 이후 유럽으로 빠르게 퍼졌다. 미국에서는 1980년대 후반에 첫 증례가 보고되었고 현재 전 세계적으로 대부분의 의료기관에서 정착된 수준이다.⁹ ESBL을 형성하는 *E. coli*에 의한 감염은 *Klebsiella*와 *E. coli*에서 3세대 cephalosporin에도 내성을 가지는 균주가 출현한 후 임상적으로 중요한 문제로 인식되고 있다.⁹ ESBL은 주로 심각한 기저질환이 있는 환자에서 병원 감염으로 발현되는 경우가 많다. 지역사회 획득 감염의 빈도는 병원 감염에 비해 매우 적은 것으로 알려져 있으나 최근 ESBL 생성균에 의한 지역사회 획득 감염도 점차 증가하는 것으로 보고되고 있다.⁹ 몇 가지 이유에 의해 ESBL은 중요한 임상적 문제를 가지고 있다. 첫째 이유는 ESBL이 일반적으로 대부분의 penicillin, cephalosporin, monobactam 계열의 항생제들에 대해 광범위한 기질 특이성을 가지기 때문이며 두 번째로 ESBL 생성균주가 종종 실험실 검사에서 일부 항생제에 감수성을 보이는데, 이는 여러 요인이 있겠지만, 어떤 형태의 ESBL은 특정 혼합물에 대한 활성도의 높은 양적 차이점을 나타낸다는 것이다.⁵ 지역사회에서 ESBL 생성균의 감염 위험 인자로는 최근 3개월 이내의 입원력 혹은 항생제 치료 여부가 가장 중요한 요소이며 고령, 당뇨, 남성, 반복적 요로 감염의 병력 등이 그 빈도를 증가시키는 것으로 보고 있다.¹¹ 또한 위산 억제제의 사용이 복막염의 발생 위험을 증가시키는데 이는 위산이 장내 세균 증식에 대한 주요 방어인자이기 때문이다. 불필요한 위산 억제제의 사용이나 위 부분 절제술 또는 미주신경 절제술을 받은 환자들에서 장관내 세균이 증식할 수 있으며 이는 지속적 복막투석 환자에서 복막염의 빈도가 증가하는 것과 관련이 있다.⁵ ESBL 생성균에 의한 감염은 대부분 항생제에 내성을 보이므로 일반균에 비해 치료에

반응을 잘 하지 않으며 이로 인한 이환율과 사망률이 더 높은 것으로 알려져 있다. 그러므로 감염 초기에 ESBL에 대한 조기진단과 치료가 매우 중요하다.¹² 그리고 ESBL 생성균이 발생하지 않도록 무절제한 항생제의 남용을 줄여야 하며 감염 초기부터 균 배양검사를 시작하여 적절한 항생제 치료가 이루어지도록 해야 한다. 본 증례의 환자는 장기간의 당뇨 및 고혈압, 이로 인한 말기 신부전증으로 면역 기능이 저하된 상태에서 장기간의 cephalosporin 항생제 사용과 의료인과의 접촉 등으로 인해 감염이 발생하였을 가능성이 높다. 감염에 대한 임상 증상 및 진찰 소견이 확인되고 감염 초기에 원인균에 대한 동정이 가능했던 것이 환자의 임상 경과 호전에 긍정적 영향을 미친 것으로 생각된다. ESBL 양성 *E. coli* 복막염의 치료는 투석 도관의 제거 후 감수성에 맞는 항생제 치료를 하는 것이 원칙이나 본 증례의 환자는 도관 제거를 원치 않았고 투석을 유지하면서 보존적 치료를 받기 원하였다. 이에 ESBL 양성 *E. coli*에 유일한 감수성을 보이는 meropenem을 복강내 투여하여 복막염을 치료하였다. 복막염의 재발, 복막 도관 소실, 초여과 부전 및 투석 적절도 감소 없이 원내 감염으로 인한 ESBL 생성 *E. coli* 복막염을 meropenem 복강내 투여를 하여 성공적으로 치료한 증례이다. 원인균의 조기 동정과 효과적인 항생제를 투여하는 것이 ESBL 생성 *E. coli* 복막염 환자의 예후를 호전시키는데 도움이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis related infections recommendations: 2010 update. *Perit dial int* 2010;30:393-423.
2. Kim DK, Yoo TH, Ryu DR, Xu ZG, Kim HJ, Choi KH, et al. Changes in causative organisms and their antimicrobial susceptibilities in CAPD peritonitis: a single center's experience over one decade. *Perit dial int* 2004;24:424-32.
3. Nathisuwan S, Burgess DS, Lewis JS 2nd. Extended-spectrum beta-lactamases: epidemiology, detection, and treatment. *Pharmacotherapy* 2001;21:920-8.
4. Palucha A, Mikiewicz B, Gniadkowski M. Diversification of

- escherichia coli expressing an SHV-type extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) during a hospital outbreak: Emergence of an ESBL-hyperproducing strain resistant to expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:393-6.
5. Yip T, Tse KC, Lam MF, Tang S, Li FK, Choy BY et al. Risk factors and outcomes of extended-spectrum beta-lactamase-producing E.coli peritonitis in CAPD patients. *Perit dial int* 2006;26:191-7.
 6. Tedla FM, Salifu M, Friedman EA. Successful treatment of vancomycin-resistant enterococcal peritonitis with linezolid in a kidney transplant patient: a case report and review of the literature. *Perit Dial Int* 2004;24:70-2.
 7. Valdes-Sotomayor J, Cirugeda A, Bajo MA, del Peso G, Escudero E, Sanchez-Tomero JA, et al. Increased severity of escherichia coli peritonitis in peritoneal dialysis patients independent of changes in in vitro antimicrobial susceptibility testing. *Perit Dial Int* 2003;23:450-5.
 8. Troidle L, Gorban-Brennan N, Kliger A, Finkelstein F. Differing outcomes of gram-positive and gram-negative peritonitis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:623-8.
 9. Saklayen MG. CAPD peritonitis. Incidence, pathogen, diagnosis, and management. *Med Clin North Am* 1990;74:997-1010.
 10. Park SH, Lee DH, Cho YJ, Cho DK, Shin SK, Kim DJ, et al. Causative organisms and patterns of antibiotics sensitivity of capd peritonitis in different dialysis centers. *Korean J Med* 2003;64:682-9.
 11. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:163-7.
 12. Khurana S, Taneja N, Sharma M. Extended spectrum beta-lactamase mediated resistance in urinary tract isolates of family enterobacteriaceae. *Indian J Med Res* 2002;116:145-9.