

당뇨병성 족부궤양 환자에서 vancomycin에 의한 범혈구 감소증 1예

전북대학교 의과대학 내분비대사내과

진흥용 · 정수진 · 박지현 · 박태선 · 백홍선

A Case of Vancomycin-induced Pancytopenia in the Diabetic Patient with Infected Foot Ulcer

Heung-Yong Jin, Su-Jin Jung, Ji-Hyun Park, Tae-Sun Park, Hong-Sun Back

Department of Endocrinology & Metabolism, Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School

- Abstract -

Diabetic foot ulcer is a common complication in diabetic patients and the outcome of foot ulcer depends on the severity of ulcer and combined infection such as osteomyelitis. So antibiotics targeting Gram positive cocci including Staphylococcus aureus have been used frequently. However, during the antibiotic therapy, diverse adverse reactions could be happened including red man syndrome, chest pain, hypotension, thrombocytopenia, neutropenia and drug eruption. Among these reactions, hematologic adverse events such as pancytopenia are rare and it could be lethal if happened. This article reports a case of pancytopenia associated with vancomycin in treating the diabetic patient with infected foot ulcer. (J Kor Diabetes Assoc 30:403~407, 2006)

Key Words: Infected foot ulcer, Pancytopenia, Vancomycin

서 론

당뇨병성 족부궤양은 당뇨병환자의 수명 및 수적인 증가에 따라 빈도 및 심각성이 점차 증가되고 있는 만성 합병증이다. 이런 당뇨병환자에게 발생하는 족부궤양은 원인 및 궤양의 정도 외에도 감염여부에 따라 완치부터 절단, 사망에 이르기까지 다양한 치료 경과를 보인다¹⁾. 당뇨병성 족부궤양의 감염은 대개 혼합감염이 많지만 대표적인 원인균주는 Staphylococcus aureus, Streptococcus haemolyticus, Proteus vulgaris 등이 대부분을 차지한다²⁾. Vancomycin은 MRSA를 포함한 심한 그람 양성균 감염증에 사용될 수 있는 glycopeptide 계열의 항생제로 골수염이 동반되거나 절단이 필요할 정도의 심각한 당뇨병성 족부궤양 환자에서 균 배양 결과에 따라 흔히 사용되는 항생제중 하나이다.

저자들은 절단이 필요한 감염된 당뇨병성 족부궤양 환자에서 vancomycin 사용에 의해 범혈구 감소증이 발생하였고 이로 인해 위장관 출혈과 흡인성 폐렴이 동반된 환자를 경

험하였기에 이에 대한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례 1

환 자: 주○규, 남자 76 세

주 소: 1개월 전부터 발생한 우측 족관절과 두번째 발가락의 발적과 함께 농이 분비되는 궤양을 주소로 응급실에 내원

현병력: 환자는 당뇨병에 대해서 간헐적인 약물 치료를 받아오던 중 1개월 전부터 우측 두번째 발가락과 복사뼈 부위에 발적이 나타났으나 치료를 받지 않았고 최근 농이 분비되면서 집에서 상처부위만 치료하던 중 발열이 동반되어 개인병원 경유하여 응급실로 내원하였다.

개인력 및 과거력: 20년 전 당뇨병을 진단 받았고 1년 전 좌측 고관절 성형술과 우측 다섯째 발가락 절단술 받았음.

가족력: 특이 소견 없음.

이학적 소견: 내원 당시 혈압 140/90 mmHg, 맥박 90회/

분, 호흡수 24회/분, 체온 38.0℃였고, 의식은 명료하였으나 만성병색을 보이고 있었다. 그 외 신체검사 소견상 특이소견은 없었고 양측 발등동맥의 박동은 감소되어 있었다. 우측 족관절의 궤양은 가로 3 cm, 세로 3 cm 정도의 발적과 함께 가운데 깊게 파인 Wagner classification grade 3의 상태를 보이고 있었고 둘째 발가락은 전체적으로 농성분비물이 동반되고 있었다 (Fig. 1).

검사실 소견: 일반 혈액검사상 백혈구 $15,05 \times 10^3$ / μ L, 혈색소 9.9 g/dL, 헤마토크리트 29.0%, 혈소판 311×10^3

/ μ L, 혈청 생화학검사상 공복혈당 216 mg/dL, BUN 20 mg/dL, creatinine 1.22 mg/dL, 총단백 6.2 g/dL, 알부민 3.2 g/dL, AST16 IU/L, ALT 9 IU/L, 총콜레스테롤 120 mg/dL, ESR 23 mm/hr, CRP 34.20 mg/L, 당화혈색소는 8.2%였으며, 소변검사상 요당이 3+였다.

방사선학적 소견: 단순 흉부 및 복부 방사선 사진에서는 이상소견 없었고 단순 족부 촬영과 뼈 스캔 검사에서 우측 둘째 발가락뼈에 골수염을 동반한 골파괴 소견이 관찰되었다 (Fig. 2).

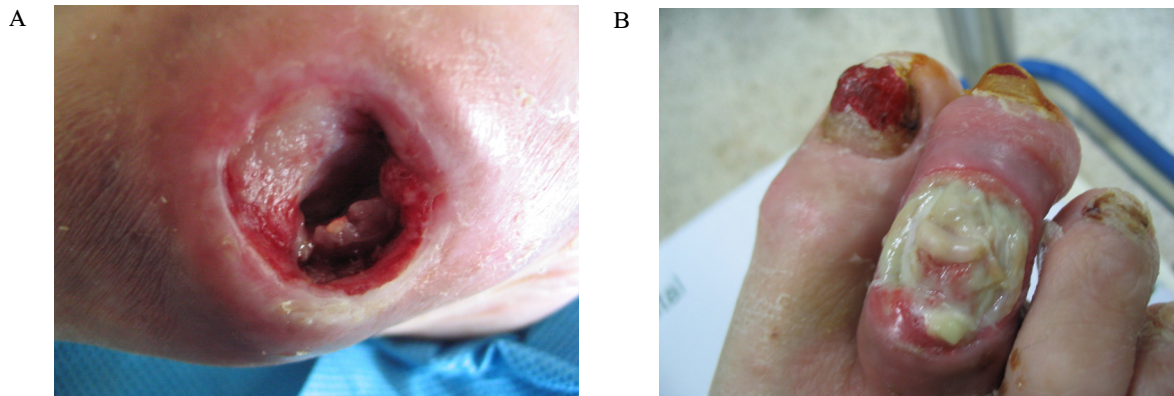


Fig. 1. A, 3 cm \times 3 cm sized region was shown, which was erythematous and skin defected ulcer with offensive odor and discharge; B, Erythematous swelling with pus discharge was shown on the second toe of right foot.



Fig. 2. A, Aplain X-ray of ankle joint showed soft tissue inflammation and ulceration, but no definite bone lesion was shown; B, A plain X-ray of right foot showed bony destruction of 2nd toe and amputation state of 5th toe; C, Bone scan showed osteomyelitis with soft tissue inflammation in right distal fibula and proximal phalanx of right 2nd toe.

임상경과 및 치료: 내원 후 상처부위 배농과 함께 변연절 제술을 시행하였고 경험적으로 vancomycin 사용을 시작하였다. 균 배양 검사결과 vancomycin에 민감한 *Staphylococcus aureus*가 동정되었고 vancomycin 사용 후 발열도 감소되어 사용을 지속하였다.

내원 후 3일째 환자 및 보호자 동의하에 우측 둘째 발가락 절제술을 시행하였고 그 후 혈당조절 및 혈액검사, 생체징후 모두 안정을 보였다. 내원 후 9일째 발열을 동반한 오한증세가 있었고 혈액검사 및 소변검사, 흉부 방사선 검사 등에서 특이소견 없었다. 내원 10일째 발열이 지속되고 혈액검사상 백혈구와 혈소판 감소 소견 보여 항생제에 의한 가능성도 배제할 수 없어 vancomycin 사용을 중단하였지만 11일째 급격한 범혈구감소증 소견이 나타났다. 또한 객혈과 위장관 출혈소견이 동반되어 수혈을 포함한 보존적 치료를 하였다. 절단을 하지 않은 족관절의 족부궤양 병변은 아직 발적과 함께 지저분한 양상이 지속되어 균배양 검사 시행 후 3세대 cephalosporin과 상처부위 소독을 하며 경과관찰 하였다. Vancomycin 중단 후 발열과 백혈구의 감소는 즉각적인 호전을 보였고 혈소판과 혈색소도 수혈이 동반되기는 했으나 더 이상의 감소는 보이지 않고 서서히 호전되는 소

견을 보였다. Vancomycin 중단 5일 후 다시 발열을 동반한 오한이 시작되었고, 균배양 검사는 vancomycin과 teicoplanin에 민감한 *Staphylococcus aureus*가 배양되어 teicoplanin 항생제로 교체하였다. 그러나, 다시 혈소판이 감소하여 이의 사용을 중단하였다 (Table.1) (Fig. 3). 보호자 동의하에 추가적인 족관절 절단을 계획하였으나 거절하였고 linezolid 항생제 사용 또한 비용관계로 거절하였다. 그 후 흡인성 폐렴을 동반한 급성 호흡부전 증후군이 동반되어 인공호흡기 사용을 하면서 보존적인 치료를 하였고 인공호흡기 이탈 직후 더 이상의 모든 치료를 거부하고 자의 퇴원하였다.

고 찰

당뇨병환자의 수명 연장과 함께 수적인 증가는 만성 합병증의 증가를 초래하고 이에 따른 의료비의 증가는 사회적 관심을 집중시키고 있다^{1,3)}. 이중 특히 당뇨병성 족부궤양은 관리 및 치료가 소홀해지면 감염 및 하지 절단까지 초래할 수 있어 그 심각성이 매우 커지고 있다. 또한 한번 발생하면 재발할 가능성 및 치명률, 하지절단의 위험성이 족부궤양이 없는 경우보다 2배 정도 높으므로 환자 삶의 질적인 면 외에

Table 1. Laboratory Examinations During Hospitalization

	1 st day	10 th day	11 th day	12 th day	13 th day	15 th day
WBC (4.8~10.8) $\times 10^3/\mu\text{L}$	15.05	4.42	2.0	4.9	9.0	19.5
ANC (50~75)%	90.3	73.3	Not checked	80.2	82.7	88.5
Hb (13~18) g/dL	9.9	9.5	7.3	8.8	8.9	9.3
PLT (130~450) $10^3/\mu\text{L}$	311	69	3	13	37	87
CRP (~5) mg/L	34.20	33.18	34.92	52.12	71.16	111.17

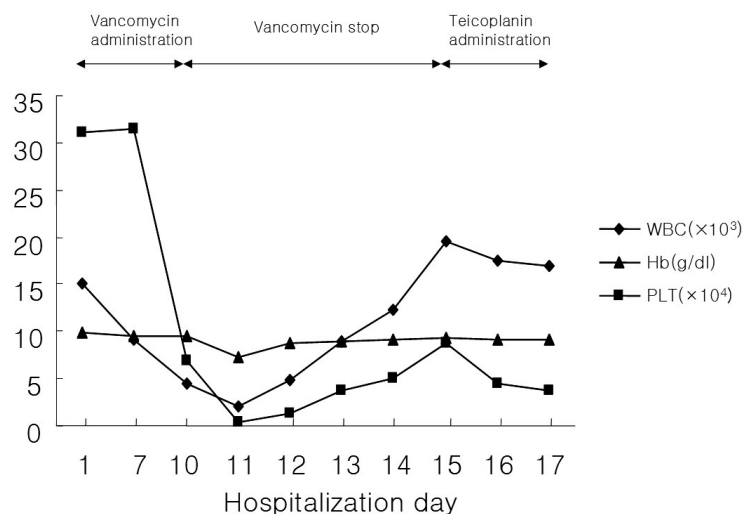


Fig. 3. This graph shows the changes of leukocyte, hemoglobin and platelet counts according to the antibiotics during the hospitalization periods.

도 경제적 손실에서 예방의 중요성이 강조되고 있다⁴⁾.

당뇨병성 족부병변은 주로 발병기전에 따라 신경병증성과 허혈성으로 구분되고 이에 따른 감염의 동반여부와 초기 적절한 치료여부는 완치에서부터 하지 절단이라는 심각한 결과까지 예후를 다양하게 한다⁵⁾. 따라서 본 증례와 같이 당뇨병성 족부궤양이 발생한 환자가 농분비를 동반한 감염 소견이 관찰될 때 골수염 동반여부에 대한 검사와 함께 적극적인 항생제 치료, 감염부위의 철저한 소독 및 변연절제술이 필요하고 골수염으로 인해 골 파괴가 발생된 경우에는 침범부위를 포함한 절단까지 고려되어야 한다^{1,6)}. 이때 감염된 당뇨병성 족부궤양 환자에서 항생제의 사용은 불가피하고 약제는 균배양 결과를 근거로 선택되어야 한다. 다만 초기에는 경험적으로 흔한 원인균을 고려하여 사용될 수 있다. 감염의 원인균은 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus* 등이 흔하다고 보고되고 있고^{1,6)} 심한 감염을 일으키는 그람 양성균 및 MRSA를 고려한 vancomycin의 경험적 사용은 당뇨병성 족부질환을 다루는 의료진들이 흔히 접하게 되는 선택이다.

Vancomycin은 *Streptomyces (Norcadia) orientalis*로 부터 추출되어 중증의 그람양성균 감염 특히 MRSA나 coagulase-negative *Staphylococci*에 의한 감염 시에 사용되는 항생제이다⁷⁾. 또한 페니실린에 과민반응이 있거나 페니실린에 내성이 생긴 균에 감염이 되었을 경우 사용될 수 있다. Vancomycin 사용 시 가장 흔한 부작용은 히스타민 분비에 의한 red man syndrome 외에도 홍통, 저혈압, 근육 경련 등이 발생할 수 있고 그 외 백혈구 감소증, 발열, 이독성, 신독성, 혈소판 감소증, 매우 드물지만 범혈구 감소증이나 Stevens-Johnson syndrome이 나타날 수 있다⁸⁾. 이 중 vancomycin 사용 중에 발생 가능한 가역적인 혈액학적 소견은 혈소판 감소증이나 백혈구 감소증이 보고된 바 있다^{9,10)}. 본 환자에서도 범혈구감소증의 원인으로 항생제를 포함한 모든 약제의 가능성이 있어 모두 중단하였고 다만 인슐린을 포함한 병용약제에 대해서는 이전부터 사용했던 기왕력이 있었고 또한 vancomycin에 의한 혈소판 혹은 범혈구감소증은 매우 심하며 급격하게 나타난다는 보고들이 있어⁷⁻¹⁰⁾ 저자들은 vancomycin에 의한 것으로 추정하였다. 혈소판 감소증은 직접적인 독성 효과에 의한 혈소판 파괴 및 면역학적인 기전에 의한 hapten 형성으로 주장되고 있고 백혈구 감소증에 대해서는 아직 설명되어지지 않고 있으나 면역학적인 기전이 관여되리라 추정하고 있다. Vancomycin을 사용한 환자의 2~8% 정도에서는 백혈구 감소증이 발생할 수 있다는 보고가 있고^{11,12)} 실제 백혈구 감소증이나 혈소판 감소증은 종종 경험할 수 있다. 그러나, 범혈구 감소증의 발생은 흔하지 않고 특히 감염이 동반된 당뇨병성 족부궤양 환자처럼 감염에 대한 방어능력이 떨어진 경우 폐혈증과의 감별이 용이하지 않다. 또한 그 발생시점도 항생제 사용 후부터 다양한 시

점에 가능하므로 주의를 요한다. 이러한 범혈구 감소증이 발생하는 기전은 아직 명확하지 않고 다만 골수억제 등에 의하기 보다는 말초에서 혈구의 파괴에 의하여 발생한다고 생각되고 있고 그 외 항체의 형성을 검출함으로써 이를 면역학적 기전으로 주장하기도 한다¹²⁻¹⁴⁾.

대부분의 항생제들은 이점과 동시에 부작용에 대한 위험이 있기 때문에 사용 전에 이에 대한 충분한 고려를 해야 하고 vancomycin 또한 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 사용 중에 일정한 간격으로 혈액학적 검사를 하여 범혈구 감소증 같은 이상소견이 발생하면 즉시 중단해야 한다. Vancomycin에 의한 범혈구감소증이 당뇨병환자에게서 호발된다는 보고는 없지만 면역능을 포함해 전신상태가 양호하지 못한 합병증이 동반된 당뇨병환자에게서 범혈구감소증이 발생한다면 비당뇨병환자에 비해 치명적인 결과가 초래되리라 생각된다. 그러나 심각한 감염상태에서 항생제의 중단은 또 다른 위험에 노출될 수 있으므로 대신 조심스럽게 다른 항생제로 바꿔 사용해야 한다. teicoplanin이나 linezolid로의 대체투여 및 vancomycin의 재투여에 대한 보고들이 있으나 vancomycin의 재투여는 다시 범혈구 감소증을 초래하고 linezolid나 teicoplanin 또한 혈소판 감소증이나 범혈구 감소증을 일으킬 수 있다^{15,16)}. 다만 linezolid투여는 vancomycin에 비해 빈도가 적게 보고되고 있다⁷⁾. 또한 백혈구 감소증만 있는 경우는 granulocyte colony-stimulating factor를 투여할 수도 있으나 범혈구 감소증이 동반된 경우는 이의 효과도 기대하기 어렵다. 따라서 본 환자에서처럼 vancomycin에 민감한 *Staphylococcus aureus*가 배양된 경우라면 추가적인 수술적 치료를 통해 항생제의 재사용을 피하거나 지속적인 균배양 검사를 하면서 다른 계열의 항생제를 조심스럽게 시도해야 할 것으로 생각된다. 물론 감염을 동반한 당뇨병성 족부궤양 중 특히 심한 감염을 동반한 경우는 경험적으로 Piperacillin/tazobactam, levofloxacin or ciprofloxacin과 clindamycin병용요법 같은 광범위항생제를 사용하는 것이 좋고 그 외 vancomycin과 ceftazidime의 병용에 metronidazole을 추가하는 요법도 권고되고 있으나¹⁷⁾ 이는 균배양결과에 따라 다시 선택되어야 한다. 다만 저자들이 경험한 경우에는 균배양결과가 적합한 결과를 보였고 MRSA가 자주 동정되는 여건에서 초기에 vancomycin이 사용되어질 수는 있으나 다시한번 고려되어야 할 선택으로 생각된다. 또한 teicoplanin으로 교체 후 혈소판 감소가 다시 야기되어 이의 사용을 중단하였고 보고에 의하면 vancomycin과 마찬가지로 범혈구 감소증이 초래될 수 있으나 Linezolid의 사용을 거부한 상황에서 좀더 적극적으로 혈액검사 및 보존적인 수혈 등을 고려하면서라도 teicoplanin을 유지했으면 패혈증으로 인한 급성호흡부전등의 발생은 다시 한번 생각해 볼 수 있는 결과로 생각된다. 보고된 발표마다 다양하기는 하나 아직까지 항생제의 종류

에 따라 당뇨병성 족부 질환 환자의 예후가 달라진다고 보고는 어렵기 때문에^{17,18)} 당뇨병성 족부 궤양 환자들을 자주 접하는 내분비 의사들은 항생제를 선택할 때 감염의 정도에 따라 좀더 신중한 판단이 필요하리라 생각된다.

요 약

저자들은 감염된 당뇨병성 족부 궤양 환자에서 vancomycin 사용 후 발생한 범혈구 감소증 환자를 경험하였기에 이런 상황에 자주 접하는 내분비 의사들에게 주의와 함께 항생제 사용의 신중함을 당부하기 위해 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. 김재만, 김덕윤, 우정택, 김성운, 양인명, 김진우, 김영설, 김광원, 최영길: 당뇨병성 족부병변의 임상적 관찰. *당뇨병* 17:387-94, 1993
2. Waugh NR: *Amputations in diabetic patients-a review of rates, relative risks and resource use. Community Med* 10:279-88, 1988
3. Bloomgarden ZT: *American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000: the diabetic foot. Diabetes Care* 24:946-51, 2001
4. Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ: *Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. Diabetes Care* 21:1071-5, 1998
5. Shaw JE, Boulton AJ: *The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. Diabetes* 46 (Suppl 2):S58-61, 1997
6. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW: *Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. N Engl J Med* 331:854-60, 1994
7. Young LS: *Hematologic effects of linezolid versus vancomycin. Clin Infect Dis* 38:1065-6, 2004
8. Rocha JL, Kondo W, Baptista MI, Da Cunha CA, Martins LT: *Uncommon vancomycin-induced side effects. Braz J Infect Dis* 6:196-200, 2002
9. Bay A, Oner AF, Dogan M, Caksen H: *A child with vancomycin-induced thrombocytopenia. J Emerg Med* 30:99-100, 2006
10. Domen RE, Horowitz S: *Vancomycin-induced neutropenia associated with anti-granulocyte antibodies. Immunohematol* 6:41-3, 1990
11. Segarra-Newnham M, Tagoff SS: *Probable vancomycin-induced neutropenia. Ann Pharmacother* 38:1855-9, 2004
12. Schwartz MD: *Vancomycin-induced neutropenia in a patient positive for an antineutrophil antibody. Pharmacotherapy* 22:783-8, 2002
13. Mizon P, Kiefel V, Mannessier L, Mueller-Eckhardt C, Goudemand J: *Thrombocytopenia induced by vancomycin-dependent platelet antibody. Vox Sang* 73:49-51, 1997
14. Domen RE: *Vancomycin-induced cytopenias. Arch Intern Med* 152:413-4, 1992
15. Howard CE, Adams LA, Admire JL, Chu MA, Alred GL: *Vancomycin-induced thrombocytopenia: a challenge and rechallenge. Ann Pharmacother* 31:315-8, 1997
16. Sanche SE, Dust WN, Shevchuk YM: *Vancomycin-induced neutropenia resolves after substitution with teicoplanin. Clin Infect Dis* 31:824-5, 2000
17. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS: *Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis* 39:885-910, 2004
18. Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C; DASIDU Steering Group: *Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. Diabet Med* 23:348-59, 2006