

Meropenem 단독요법에 반응하지 않았으나, ceftazidime과 trimethoprim-sulfamethoxazole 병합투여로 치료한 *Burkholderia* 균혈증 및 감염성 척추염 1례

장미옥¹ · 강현욱¹ · 김성은¹ · 강승지¹ · 장희창¹ · 정숙인¹ · 신종희² · 박경화¹

전남대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

A Case of *Burkholderia cepacia* Bacteremia and Infective Spondylitis, Treated with Ceftazidime and Trimethoprim-Sulfamethoxazole Combination Therapy, which did not Respond to Carbapenem Monotherapy

Burkholderia cepacia is an aerobic gram-negative rod that causes healthcare-associated infections through contaminated disinfectants, fluids, and medical equipment. This bacterium shows resistance to various antibiotics. For this reason, available therapeutic antimicrobial agents are limited, and the optimal antimicrobial therapeutic regimen was still not well-determined in the case of infective spondylitis. We experienced a case of *B. cepacia* bacteremia with infective spondylitis and paraspinal abscesses which did not respond to carbapenem monotherapy, but was did respond to ceftazidime and sulfamethoxazole/trimethoprim combination therapy.

Key Words: *Burkholderia cepacia*, Spondylitis

서론

*Burkholderia cepacia*는 토양, 물, 동식물 등 주위 환경에서 발견되는 그람 음성 호기성 간균이다[1]. 이 균은 낭포성 섬유증과 만성 육아종성 질환을 가진 환자에서 *Cepacia* 증후군(괴사성 육아종성 폐렴과 이로 인한 균혈증)을 일으키며[2], 그 외 환자에서도 카테터 관련 감염과 오염된 수액이나 약제와 관련된 병원 감염 및 병원성 폐렴을 일으킨다[3, 4].

이 균은 여러 항생제에 대해 내재 내성을 지니기에 치료약제가 제한되어 있다. 치료제로 사용할 수 있는 항생제는 piperacillin, temocillin, ceftazidime, sulfamethoxazole/trimethoprim, imipenem, meropenem, chloramphenicol, minocycline, fluoroquinolone이 있다. 하지만 이러한 약제에도 획득 내성이 흔하며, 감염성 척추염 등의 드물고 치료가 어려운 중증 감염에서는 어떠한 항생제가 단독 혹은 병합 투여 시 치료효과가 가장 좋은지 정립되어 있지 않다. *Burkholderia* species에 의한 감염성 척추염은 매우 드물어 국내에서 1례의 증례보고가 있었고[5], 국외 보고도

Mi Ok Jang¹, Hyun Wook Kang¹, Seong Eun Kim¹, Seung-Ji Kang¹, Hee-Chang Jang¹, Sook-In Jung¹, Jong Hee Shin², and Kyung Hwa Park¹

Departments of Internal Medicine¹ and Laboratory² Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwang-ju, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: June 21, 2011

Revised: September 20, 2011

Accepted: September 26, 2011

Correspondence to Kyung Hwa Park, M.D.

Department of Infectious disease, Chonnam National University Medical School, 8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: +82-62-220-6483, Fax: +82-62-225-8578

E-mail: medkid@dreamwiz.com

www.icjournal.org

그 수가 적기에[6-10], 이러한 감염증에 대한 치료 약제 선택에 대해서는 임상자료가 매우 부족하다.

이에 저자들은 meropenem 치료에 반응하지 않았으나, ceftazidime과 sulfamethoxazole/trimethoprim 병합치료에 반응한 *B. cepacia* 균혈증 및 감염성 척추염 1예를 경험하였기에 보고한다.

증례

75세 여자 환자가 2주전부터 악화된 허리통증으로 내원하였다. 환자는 기저질환으로 고혈압, 만성 C형 간염과 과호산구 증후군이 있었다. 10년 전부터 항고혈압제를 복용 중이었고, 5개월 전부터 과호산구 증후군으로 prednisolone 10 mg을 격일로 복용하고 있었다. 10년 전 낙상으로 요추 압박골절이 발생한 후 허리 통증이 지속되었다. 내원 2개월 전부터 통증이 악화되어, 내원 1주 전까지 약 2개월간 수차례에 걸쳐 요추 부위에 침술을 받았다. 2주 전부터 허리 통증과 함께 양하지 방사통이 발생하였고, 증상이 심해져 응급실에 내원하였다.

내원 당시 환자의 활력 징후는 120/70 mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.5°C 였다. 환자는 급성 병색이었으나 의식은 명료하였다. 신체검진 상 요추부위 압통이 있었으나 대소변 장애, 하지 감각 소실, 근육 약화 등의 국소 신경학적 징후는 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 $17,500/\text{mm}^3$ (호중구 79.2%, 림프구 12.3%, 단핵구 8.3%), 혈색소 14.8 g/dL, 혈소판 $270,000/\text{mm}^3$, C-반응 단백 8.2 mg/dL이었고, 적혈구 침강 속도 75 mm/hr, 크레아티닌 0.9 mg/dL였다. 내원 시 시행한 요추 단순방사선 사진 상 제 3, 4, 5번 요추에 압박 골절이 있었고, 요추 자기공명영상검사에서 제 3, 4번 요추 조영증강, 요추주위농양 및 경막외 연부조직 부종이 있어 감염성 척추염으로 진단하였다(Fig. 1).

내원 1일째의 2일째 두 쌍씩 혈액배양 검사를 실시하였고, 내원 2일째 골 생검술을 시행한 후 경험적으로 cefazolin (2 g 8시간마다 정맥투여)을 정맥 주사하였다. 내원 1일째 시행한 혈액배양검사 두 쌍 중 한 쌍 및 2일째 시행한 혈액배양검사 두 쌍 중 한 쌍에서 *B. cepacia*가 동정되었다. 혈액 배양은 BACTEC 9240 (BD, Cockeysville, MD, USA) 배양기를 사용하였고, 세균의 식별과 항생제 감수성 검사는 Micro-Scan Walkway (Dade Behring Inc., West Sacramento, CA, USA)와 Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)로 시행하였다. 동정된 *B. cepacia*는 ampicillin-sulbactam, aztreonam, cefepime, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin, colistimethate에 내성이었고, ceftazidime, sulfamethoxazole/trimethoprim, meropenem에 감수성을 보였다. 골조직 병리검사 결과에서 섬유성 피사를 동반한 염증을 보였으나, 골 조직 배양 검사에서는 균이 동정되지 않았다.

내원 후 7일간 발열은 지속되었고, 항생제 감수성 결과에 따라 내원 8일째 meropenem (1 g 8시간마다 정맥투여)으로 항생제를 변경하였으며, 내원 12일째에 내원 4일째 시행했던 추적 혈액배양검사 결과 음전되었음을 확인할 수 있었다. 이 환자에서 원인미생물이 확인되었고, 동반된 척추 주위 농양의 크기가 작았으며, 척수강내 농양은 없었고 하지마비 등의 신경학적 증상은 동반되지 않아 수술적 치료는 고려하지 않았

다. 하지만 항생제 교체 후에도 5일간 발열이 지속되었고, 허리통증도 악화되었다. 내원 13일째 meropenem 투여를 종료하였고, ceftazidime (2g 8시간마다 정맥투여)과 sulfamethoxazole/trimethoprim (1,600/320 mg 12시간마다 정맥투여)을 투여하였다. 이후 발열은 소실되었고, 허리 통증 및 양 하지 방사통도 점차 호전되었으며, 혈액 내 백혈구 수와 혈청 C-반응 단백 역시 감소하였다(Fig. 2).

병합치료 8일째 혈청 크레아티닌 수치의 상승으로 sulfamethoxazole/

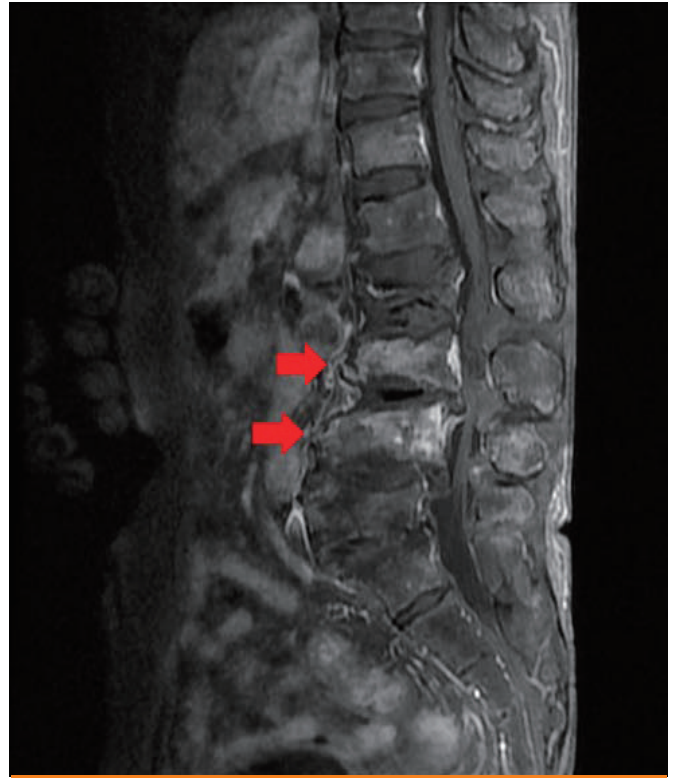


Figure 1. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine. Infective spondylitis involving L3-4, small paraspinal abscess pockets, and epidural and paraspinal soft tissue thickening was evident.

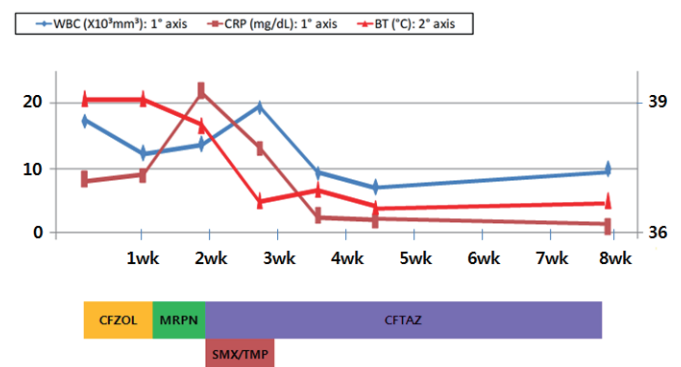


Figure 2. Course of the patient's hospital stay. On hospital day 13, meropenem was changed to ceftazidime plus sulfamethoxazole/trimethoprim. Then WBC count, CRP level, and fever of the patient was improved. WBC, white blood cell; CRP, c-reactive protein; BT, body temperature; CFZOL, cefazolin; MRPN, meropenem; CFTAZ, ceftazidime; SMX/TMP, sulfamethoxazole/trimethoprim.

trimethoprim 투여를 중단하였다. 급성 신부전에 대한 보존적인 치료로 신장기능은 호전되었다. Ceftazidime 투여 6주째, 추적 검사한 요추 자기공명영상에서 이전에 관찰되었던 제 3, 4번 요추 주위 농양은 소실되었고 주위 연부조직 부종도 호전되었다. Ceftazidime 총 6주 정주 치료 후 환자는 퇴원하였고, 현재 4개월간 재발 없이 외래에서 경과관찰 중이다.

고찰

*B. cepacia*는 면역저하자에게 발생하는 병원 획득 감염의 주요 병원체 중 하나이다[11]. 이 균은 최소한의 영양분만 있으면 증식이 가능하고, 소독제 내에서도 생존이 가능하다. 따라서 병원 내에서는 마취제, 소독제, 도관, 인공호흡기의 분무기, 혈액투석기, 살균제, 생리 식염수, 알부민 등을 오염시켜 감염을 일으킬 수 있다. 기존의 국외 보고에서는 *Burkholderia* species에 의한 감염성 척추염의 감염경로로, 1) 과거 입원 시 발생한 균혈증의 전이[7, 10], 2) 척추성형술 및 기타 시술에 의한 직접 접촉을 제시하였다[9]. 이 환자의 감염경로에 대해서는 정확히 결론을 내리기는 어려우나, 최근 6개월간 병원 입원력이 없었고, 감염 부위 침술의 병력 이외에는 균혈증을 일으킬 만한 도관이나 주사약제 사용력이 없는 점을 고려할 때, 침술과 관련되어 발생하였을 가능성이 있다고 추정하였다.

Burkholderia species에 의한 감염성 척추염에 대한 기존의 증례 보고는 매우 드물다. 지금까지 국내에서는 *B. cepacia*에 의한 감염성 척추염의 보고가 1예 있었는데, 면역저하자에서 발생한 본 증례와는 달리 특별한 기저질환이 없었던 73세 여자 환자에서 감염성 척추염과 경막외 농양이 생긴 경우였다[5]. Table 1에서는 기존의 *Burkholderia* species에 대한 감염성 척추염에 대한 국내의 문헌을 고찰하였다[5-10].

B. cepacia 감염증 및 척추염의 치료약제에 대해서는 전향적 무작위 임상시험이 시행된 바가 없어, 어떠한 약제가 가장 효과적인지 정립되지 않았다. Sader와 Jones에 의하면, 269종의 *B. cepacia*로 시행한 항생제 감수성 검사에서 30% 이내로 내성을 보이는 약제는 cefepime, ciprofloxacin, imipenem, meropenem, gatifloxacin, levofloxacin, piperacillin/tazobactam, sulfamethoxazole/trimethoprim, cefta-

zidime 이었다[12]. 시험관내 검사에서 상승 효과를 일으킬 수 있다고 보고된 항생제 조합은 ciprofloxacin/tobramycin과 piperacillin, amikacin/ciprofloxacin과 ceftazidime, sulfamethoxazole/trimethoprim과 ceftazidime, ciprofloxacin과 carbapenem 등이 있으며 [13, 14], Huang 등은 체외 실험결과를 바탕으로, *B. cepacia*의 치료로 ceftazidime±sulfamethoxazole/trimethoprim을 최선으로 제시하였다[11].

화농성 척추염인 경우 괴사조직이 제거된 골(debrided bone) 위로 혈액 공급을 할 연부조직(vascularized soft tissue)이 덮히는 시간이 6주 정도 소요되므로, 골내로 항생제 농도를 유지하기 위하여는 6주 정도의 정주 항생제가 필요하다고 받아들여지며 그러므로, 항생제의 골내 농도는 중요하다[15]. 항생제의 골내 농도에 대한 기존 연구들을 살펴보면, meropenem 1 g을 6시간마다 정맥주사 후 얻은 평균 골내 농도는 2.6 µg/mL였다[16]. Ceftazidime 1 g을 정맥주사 한 뒤 500 mg을 6시간마다 2차례 근육주사 한 후 얻은 평균 골내 농도는 14.4 µg/mL 였으며[17], sulfamethoxazole 3.2 g과 trimethoprim 640 mg 정맥주사 후 측정된 평균 골내 농도는 sulfamethoxazole 13.9-23.9 µg/mL, trimethoprim 2.2-5.0 µg/mL 였다[18]. 한편, Lewin 등의 연구에 의하면, *B. cepacia*의 meropenem에 대한 MIC₅₀는 2 µg/mL, Ceftazidime에 대한 MIC₅₀는 2 µg/mL 그리고 sulfamethoxazole/trimethoprim에 대한 MIC₅₀는 4 µg/mL이다[19]. 이상을 종합하여 볼 때, 항생제 골내 농도/MIC₅₀의 비율은 meropenem이 1.3으로 낮고, ceftazidime이 7.2 그리고 sulfamethoxazole/trimethoprim이 4.1-7.2로 높아, meropenem 보다는 ceftazidime과 sulfamethoxazole/trimethoprim이 약동학적으로 *B. cepacia*에 의한 골감염에 더 유리할 수 있음을 추정할 수 있다.

본 증례의 환자에서는 균 동정 후 meropenem으로 치료를 하였으나, 임상경과의 호전이 없어 ceftazidime과 sulfamethoxazole/trimethoprim 병합요법으로 변경하였고 이후 호전되었다. 기존의 보고에서 meropenem을 단독투여하여 치료에 성공한 예가 있으나[10], 수술적 병소제거가 함께 시행되어, 항생제 만으로도 치료가 가능했는지 대해서는 정확히 평가하기 어렵다. 이 증례는 수술적으로 감염병소를 제거하기 어려운 경우, 한가지 약제의 단독요법보다는, ceftazidime과 sulfamethoxazole/trimethoprim의 병합요법이 *B. cepacia*에 의한

Table 1. Clinical Findings and Management in Previous Case Reports of Spondylitis by *Burkholderia* species Infection

Author (Reference)	Age/Sex	Past history	Infection route	Lesion	Isolated organism	Management	Outcome
Smith MA et al, 1985 (6)	59/M	IV heroin abuse	IV injection	C 4, 5	<i>P. cepacia</i>	IV SMX/TMP+cefoperazone	Resolved
Wertheim WA et al, 1992 (7)	71/M	HTN, DM, CRF, LC, steroid medication	Cardiac catheterization	L 4, 5	<i>P. pickettii</i>	PO SMX/TMP	Resolved
H Sudo et al, 2005 (8)	48/F	Hysterectomy due to myoma	Unknown	L 10	<i>B. pickettii</i>	IV cefepime+PO minocycline	Resolved
Alfonso Olmos M et al, 2006 (9)	63/M	non-specific	Vertebroplasty	L 3	<i>B. cepacia</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>S. maltophilia</i>	Debriment, IV levofloxacin+cotrimoxazol	Resolved
Weinstein L et al, 2008 (10)	49/F	HTN, DM	Rhinoplasty	C 5, 6	<i>B. cepacia</i>	Debriment, IV meropenem	Resolved
BH Yang et al, 2008 (5)	73/F	Non-specific	Unknown	L 5	<i>B. cepacia</i>	Debriment, IV and PO levofloxacin	Resolved

HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; CRF, chronic renal failure; LC, liver cirrhosis; *P. cepacia*, *Pseudomonas cepacia*; *B. pickettii*, *Burkholderia pickettii*; *S. marcescens*, *Serratia marcescens*; *S. maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*; SMX/TMP, sulfamethoxazole/trimethoprim

골감염에 효과적일 수 있음을 시사한다. 이 군에 의한 척추염의 항생제 치료에 대해서는 추가적인 증례 및 임상자료의 축적이 필요하다고 생각한다.

References

1. Mohr CD, Tomich M, Herfst CA. Cellular aspects of *Burkholderia cepacia* infection. *Microbes Infect* 2001;3:425-35.
2. Speert DP. Advances in *Burkholderia cepacia* complex. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:230-5.
3. Marioni G, Rinaldi R, Ottaviano G, Marchese-Ragona R, Savastano M, Staffieri A. Cervical necrotizing fasciitis: a novel clinical presentation of *Burkholderia cepacia* infection. *J Infect* 2006;53:e219-22.
4. Held MR, Begier EM, Beardsley DS, Browne FA, Martinello RA, Baltimore RS, McDonald LC, Jensen B, Hadler JL, Dembry LM. Life-threatening sepsis caused by *Burkholderia cepacia* from contaminated intravenous flush solutions prepared by a compounding pharmacy in another state. *Pediatrics* 2006;118:e212-5.
5. Yang BH, Lee MS, Lee JH, Lee HJ. Pyogenic spondylitis in a healthy adult caused by *Burkholderia cepacia*. *Infect Chemother* 2008;40:233-6.
6. Smith MA, Trowers NR, Klein RS. Cervical osteomyelitis caused by *Pseudomonas cepacia* in an intravenous-drug abuser. *J Clin Microbiol* 1985;21:445-6.
7. Wertheim WA, Markovitz DM. Osteomyelitis and intervertebral discitis caused by *Pseudomonas pickettii*. *J Clin Microbiol* 1992;30:2506-8.
8. Sudo H, Hisada Y, Ito M, Kotaki H, Minami A. *Burkholderia pickettii* spondylitis. *Spinal Cord* 2005;43:499-502.
9. Alfonso Olmos M, Silva González A, Duarte Clemente J, Villas Tomé C. Infected vertebroplasty due to uncommon bacteria solved surgically: a rare and threatening life complication of a common procedure: report of a case and a review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:E770-3.
10. Weinstein L, Knowlton CA, Smith MA. Cervical osteomyelitis caused by *Burkholderia cepacia* after rhinoplasty. *J Infect Dev Ctries* 2008;2:76-7.
11. Huang CH, Jang TN, Liu CY, Fung CP, Yu KW, Wong WW. Characteristics of patients with *Burkholderia cepacia* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:215-9.
12. Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:95-109.
13. Lu DC, Chang SC, Chen YC, Luh KT, Hsieh WC. In vitro activities of antimicrobial agents, alone and in combinations, against *Burkholderia cepacia* isolated from blood. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;28:187-91.
14. Bonacorsi S, Fitoussi F, Lhopital S, Bingen E. Comparative in vitro activities of meropenem, imipenem, temocillin, piperacillin, and ceftazidime in combination with tobramycin, rifampin, or ciprofloxacin against *Burkholderia cepacia* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:213-7.
15. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med* 2010;362:1022-9.
16. MacGregor RR, Gibson GA, Bland JA. Imipenem pharmacokinetics and body fluid concentrations in patients receiving high-dose treatment for serious infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:188-92.
17. Leigh DA, Griggs J, Tighe CM, Powell HD, Church JC, Wise K, Channon G, Curtis LB. Pharmacokinetic study of ceftazidime in bone and serum of patients undergoing hip and knee arthroplasty. *J Antimicrob Chemother* 1985;16:637-42.
18. Saux MC, Le Rebeller A, Leng B, Mintrosse J. Bone diffusion of trimethoprim and sulfamethoxazole high pressure liquid chromatography (HPLC). *Pathol Biol (Paris)* 1982;30:385-8.
19. Lewin C, Doherty C, Govan J. In vitro activities of meropenem, PD 127391, PD 131628, ceftazidime, chloramphenicol, cotrimoxazole, and ciprofloxacin against *Pseudomonas cepacia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:123-5.