

재가 정맥영양요법 환자에서 *Pantoea ananatis*에 의한 균혈증 1예

A Case of Bacteremia Caused by *Pantoea ananatis* in a Patient Receiving Home Parenteral Nutrition

이지교^{1,2} · 박재현^{1,2} · 김택수^{1,2} · 박현웅^{1,3}

Jikyoo Lee, M.D.^{1,2}, Jae Hyeon Park, M.D.^{1,2}, Taek Soo Kim, M.D.^{1,2}, Hyunwoong Park, M.D.^{1,3}

서울대학교병원 진단검사의학과¹, 서울대학교 의과대학 검사의학교실², 서울대학교병원운영 서울특별시보라매병원 진단검사의학과³

Department of Laboratory Medicine¹, Seoul National University Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine², Seoul National University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine³, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Pantoea ananatis is a Gram-negative, rod-shaped, non-spore-forming, motile bacterium that belongs to the family *Erwiniaceae* of the order *Enterobacterales*. In this study, we report the first Korean case of bacteremia caused by *P. ananatis* isolated from a 17-year-old female hospitalized due to fever. She had undergone total colectomy and massive intestinal resection due to intestinal pseudo-obstruction. Subsequently, the patient received home parenteral nutrition with a central venous catheter (CVC) for ten years and was hospitalized several times for central line-associated bloodstream infections. Gram-negative rods were isolated from two pairs of CVC blood cultures collected at admission. The isolate was identified as *Pantoea* spp. (95.0%) by GN ID card of the VITEK 2 system (bioMérieux, USA). It was identified as *P. ananatis* (score: 2.328) by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry using MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Germany). We used universal primers to perform 16S rRNA gene sequence analysis. The sequence was searched in the GenBank database and showed 99.32% identity with *P. allii* and 99.18% identity with *P. ananatis*. Since the result was not species-specific, additional *cpn60* gene sequencing was performed. The sequence revealed 99.91% identity with *P. ananatis* and 94.00% identity with *P. allii*. Consequently, the isolate was confirmed as *P. ananatis*. To accurately identify *Pantoea* spp., *cpn60* was more reliable than the 16S rRNA gene. This is the first confirmed case of bacteremia caused by *P. ananatis* in Korea.

Key Words: *Pantoea ananatis*, Bacteremia, MALDI-TOF MS, 16S rRNA, *cpn60*

서 론

*Pantoea ananatis*는 *Enterobacterales* 목의 *Erwiniaceae* 과에 속하며, 호기성, 운동성, 비포자 형성인 그람음성막대균이다[1, 2]. *Pantoea* 속의 균은 물, 토양 등 환경에 존재하며, 주로 식물에 병원성을 가지는 것으로 알려져 있다[3]. *Pantoea* 속에 의한 인체감

염은 식물에 의한 수상 후 화농성 관절염과 중심정맥관 관련 혈류 감염이 주를 이루는데, 대부분은 *P. agglomerans*와 *P. dispersa*에 의한 감염이고[4-6], *P. ananatis*에 의한 감염은 균혈증 1예와 각막 침윤 1예만 보고되었다[7, 8]. 저자들은 중심정맥관으로 재가 정맥 영양요법 중인 환자에서 *P. ananatis*에 의한 균혈증을 경험하여, 이에 대한 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다. 서울대학교병원 기관생명윤리위원회는 본 연구를 승인하였고(IRB No. 2105-096-1219), 사전동의의 필요성을 면제했다.

Corresponding author: Hyunwoong Park, M.D.

<https://orcid.org/0000-0001-7765-2259>

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, 20 Borama-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea
Tel: +82-2-870-2604, Fax: +82-2-870-2630, E-mail: hwparkbrmh@naver.com

Received: July 30, 2021

Revision received: September 10, 2021

Accepted: September 19, 2021

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2022, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

증 례

17세 여자 환자가 내원 하루 전 발생한 발열을 주소로 응급실을 통해 입원하였다. 환자는 크론병이 의심되는 반복적인 가성 장폐쇄로 14년 전 장조루술, 11년 전 결장전절제술, 5년 전 광범위 소장절제술을 받았다. 10년 전부터 중심정맥관으로 재가 정맥영양요법을 시행하고 있었고, 그 동안 수 차례의 중심정맥관 관련 혈류감염이 발생했다. 한 달 전 *Erwinia* 속 세균에 의한 중심정맥관 관련

혈류감염으로 항생제 투여 및 기존의 중심정맥관을 제거 후 새로운 중심정맥관을 삽입하고 10일 전 퇴원하였다. 환자는 내원일 오전 체온 38.5°C의 발열과 오한을 호소하며 내원하였다. 입원 시 시행한 이학적 검사에서 혈압 88/62 mmHg, 맥박수 92회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C로 확인되었다. 혈액 검사상 헤모글로빈은 11.7 g/dL, 백혈구 수치는 $7,130 \times 10^9/L$ (중성구 비율 83.1%), 혈소판 수는 $151 \times 10^9/L$ 였다. 적혈구침강속도는 30 mm/hr로 다소 상승하였고, C-반응단백질(C-reactive protein)도 1.14 mg/dL로 다소 상승하였다. 내원 당일에 말초정맥 혈액배양 2쌍과 중심정맥관 혈액배양 2쌍을 시행하였다.

총 4쌍의 혈액배양은 Bactec Ped Plus/F, Lytic/10 Anaerobic/F (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) 병에 접종하여 Bactec FX (Becton Dickinson)에서 배양하였다. 중심정맥관에서 채취한 2개의 호기성 혈액배양병에서 14시간과 23시간 후 그람음성막대균이 검출되었다(Fig. 1A). 말초정맥에서 시행한 2쌍의 혈액배양은 음성이었다. 그람음성막대균은 혈액하천배지에서 35°C, 5% CO₂ 환경에서 24시간 배양한 결과, 옅은 황색의 볼록한 원형 집락을 형성하였다(Fig. 1B). 해당 균주는 VITEK 2 system (bioMérieux, Durham, NC, USA)의 GN ID card 검사 결과 *Pantoea* 속(95.0%)으로 확인되었다. 추가로 microflex LT (Bruker Daltonics, Bremen, Germany)를 이용해 matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) 검사를 시행했고, 결과는 MALDI Biotyper RTC software 3.1을 기반으로 하는 MBT Com-

pass Library (DB6903, version 6.0)로 분석했다. MALDI-TOF MS 결과 *P. ananatis* (score value: 2.328)로 확인되었다. 정확한 동정을 위해 범용 시발체를 이용하여 16S rRNA 염기서열분석을 시행했고, DNA 증폭에는 27F/1492R 시발체를, 염기서열분석에는 785F/907R 시발체를 사용했다[9]. 16S rRNA 염기서열을 basic local alignment search tool (BLAST) 알고리즘을 이용해 GenBank database에서 검색한 결과, *P. allii* (GenBank accession no.: NR_115258.1)와 99.32% (1,458/1,468)의 일치도를 보였고, *P. ananatis* (GenBank accession no.: NR_119362.1)와 99.18% (1454/1466)의 일치도를 보였다. 이를 CLSI guideline MM18에 따라 해석했을 때 중 수준 감별이 명확하지 않아[9], *cpn60* 유전자 염기서열분석을 추가로 시행하였다[10]. *cpn60* 유전자 염기서열을 동일한 방법으로 분석한 결과 *P. ananatis* (GenBank accession no.: CP003085.1)와 99.91%의 일치도, *P. allii* (GenBank accession no.: MK936844.1)와 93.72%의 일치도를 보였다. 따라서, 해당 균주를 *P. ananatis*로 동정할 수 있었다.

항균제감수성검사는 Mueller-Hinton 한천 배지에 Etest (bioMérieux, Marcy L'Étoile, France)를 이용하여, 35°C, 5% CO₂ 환경에서 24시간 배양 후 최소억제농도를 측정하였다. 결과는 CLSI guideline M100의 *Enterobacteriales* 기준에 따라 해석했으며[11], cefotaxime과 gentamicin을 포함하여 검사한 모든 항균제에 대해 감수성을 보였다(Table 1).

내원 당일 혈액배양을 위한 채혈 후 cefotaxime 정맥 투여를 시

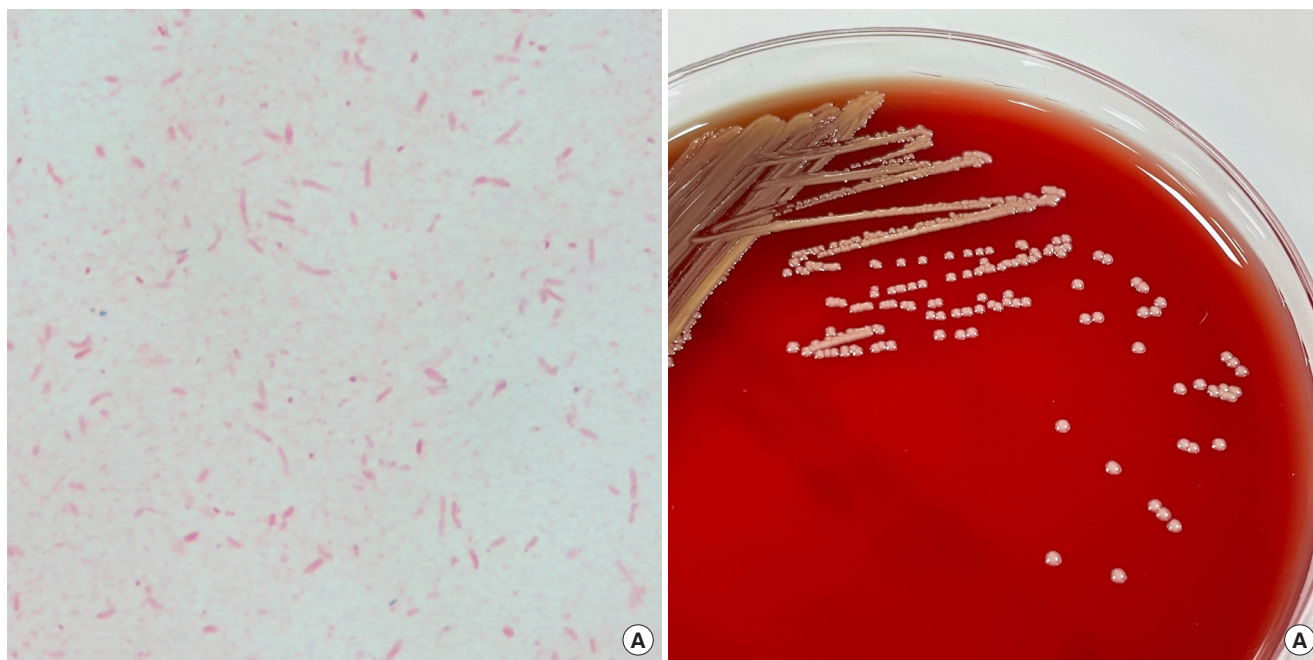


Fig. 1. Microscopic image and colony morphology of *Pantoea ananatis*. (A) Gram-negative non-spore-forming rods (Gram stain, $\times 1,000$). (B) Round, convex, and pale-yellow colonies on a blood agar plate.

Table 1. Antimicrobial susceptibilities of the *Pantoea ananatis* isolate from blood culture as determined using the Etest

Antimicrobial agent	MIC (μg/mL)	Interpretation	Previous reports [7, 8]*
Cefotaxime	0.094	S	S
Ceftriaxone	0.094	S	NT
Ceftazidime	0.25	S	S
Ertapenem	0.012	S	NT
Imipenem	0.19	S	NT
Meropenem	0.023	S	NT
Gentamicin	>0.019	S	S
Ciprofloxacin	0.064	S	S
Levofloxacin	0.094	S	S
Trimethoprim-sulfamethoxazole	0.094	S	NT

*Previous reports of *P. ananatis* infection which performed antimicrobial susceptibility tests by disk diffusion without description of zone diameter.

Abbreviations: MIC, minimum inhibitory concentration; S, susceptible; NT, not tested.

작하였다. 입원 3일째와 5일째에 말초혈액과 중심정맥관에서 각각 2쌍의 혈액배양을 시행했고, 중심정맥관에서 채취한 2쌍의 혈액배양병에서 지속적으로 *P. ananatis*가 분리되었다. 한달 전 삽입한 중심정맥관을 유지하기 위해, 입원 6일째부터 gentamicin으로 항균제 잠금 치료를 시행하였다. 항균제 잠금 치료 후, 입원 8일째와 12일째에 말초정맥과 중심정맥관에서 각각 2쌍씩 시행한 혈액배양에서 모두 균이 검출되지 않았다. 입원 12일째에 cefotaxime 투약을 중단하였고, 입원 25일에 항균제 잠금 치료 종료 후 퇴원하였다.

고 찰

Pantoea 속은 Enterobacterales 목의 Erwiniaceae 과에 속하는 그람 음성막대균으로, 약 20개의 종이 보고되었다[3]. *Erwinia* 속에 포함되는 속은 *Erwinia*, *Pantoea*, *Phaseolibacter*, *Tatumella*, *Buchnera*, *Wigglesworthia*가 있으며[1], 최근에는 *Mixta*와 *Izhakiella*도 포함되어 명명법이 꾸준히 변화하고 있다[12]. *Pantoea* 속은 물이나 토양과 같은 환경에서 분리되며, 식물, 벌레, 동물 및 인간에서도 확인된다[3]. *Pantoea* 속은 식물에 대해 병원성을 보이는 것으로 알려져 있다[3]. *Pantoea* 속에 의한 인체 감염은 면역 저하 환자에서 카테터 관련 감염과 식물에 의한 수상 후 화농성 관절염이 주를 이뤘고, 안내염 등도 보고되었다[4-6]. 인체 감염이 보고된 균은 *P. agglomerans*가 대부분이었고[5], *P. dispersa*에 의한 감염은 5예 보고되었다[4]. *P. ananatis*에 의한 감염은 대장내시경 후 발생한 균혈증 1예[7]와, 찔려에 의한 안구 손상으로 인한 각막 침윤 1예[8]가 보고되었다. 국내에서는 *P. agglomerans*에 의한 복막염[13], 안구염[14], *Pantoea* 속에 의한 패혈증을 동반한 담관염[15] 등이 보고된 바 있다.

본 환자는 입원 시 발열은 확인되지 않았으나 내원일 38°C 이상의 발열, 오한, 저혈압이 있었고, 중심정맥관에서 채취한 2쌍의 혈액배양에서 *P. ananatis*가 분리되어, 중심정맥관 관련 혈류감염으로 진단하였다[16]. 다른 부위의 감염 소견이 없고, 이전에도 중심정맥관 관련 혈류감염이 반복적으로 발생했던 환자이며, 세 차례의 연속된 혈액배양에서 각각 2쌍의 중심정맥관 혈액배양에서 *P. ananatis*가 확인되었기 때문에 오염균의 가능성은 낮다고 판단했다. 재가 정맥영양요법을 받는 환자에서 중심정맥관 관련 혈류감염은 흔하지만 매우 중요한 합병증이다[16, 17]. 성인보다 소아에서 재가 정맥영양요법 중 중심정맥관 관련 혈류감염이 더 호발하는 것으로 보고되었고[16], 위장관의 해부학적 변형과 장기간의 정맥영양요법도 위험인자로 알려져 있다[17]. 본 환자는 이런 위험요인을 가지고 있어 중심정맥관 관련 혈류감염이 반복적으로 발생한 것으로 판단했다.

본 증례의 균주는 VITEK 2 system에서 *Pantoea* 속으로 확인되었고, MALDI-TOF MS 검사상 *P. ananatis*로 동정되었다. Soutar 등은 MALDI-TOF MS에 의해 *Pantoea* 속으로 동정된 임상 균주를 *cpn60* 유전자 염기서열분석으로 확인한 결과 19%의 균주가 Enterobacterales 목의 다른 속으로 동정되었다고 보고했다[10]. 따라서, MALDI-TOF MS 결과만으로 해당 균주의 종 수준 동정결과를 신뢰하기 어려워 염기서열분석을 시행했다. 하지만, *Pantoea*를 비롯해 *Klebsiella*, *Raoultella*, *Cronobacter*, *Escherichia*, *Shigella* 등 밀접히 연관된 속에서 16S rRNA 염기서열이 유사하여 정확한 동정이 어렵다고 알려져 있다[9, 18]. 본 증례에서도 16S rRNA 염기서열분석으로는 종 수준 동정이 불가능했고, *cpn60* 유전자 염기서열분석으로 *P. ananatis*를 동정할 수 있었다. 이는 MALDI-TOF MS의 종 수준 동정 결과와 일치했다. *cpn60* 유전자는 *groEL* 또는 *hsp60*로도 불리며, 세균과 진핵생물에서 발견되는 60 kDa 샤페로닌을 코딩하는 유전자이다[19]. *cpn60* 유전자는 세균의 염기서열기반 진단 및 앰플리콘 염기서열분석을 이용한 마이크로바이옴 분석에도 이용되고 있으며, *cpn60* 유전자 데이터베이스도 지속적으로 개정되고 있다[19].

본 균주는 항균제감수성검사를 시행한 cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, ertapenem, imipenem, meropenem, gentamicin, ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole에서 모두 감수성을 보였고, 낮은 최소억제농도를 보였다. 기존 *P. ananatis*에 의한 인체 감염 증례에서도 cefotaxime, ceftazidime, gentamicin, ciprofloxacin, levofloxacin 등에 감수성으로 보고되어 유사한 결과였다[7, 8]. 본 증례에서는 항균제 정맥주사에도 중심정맥관 혈액배양에서 지속적으로 *P. ananatis*가 검출되어, 항균제 잠금 치료를 추가로 시행하여 호전되었다. *P. ananatis*에 의한 균혈증은 적절한 항균제 치료로 효과적으로 치료할 수 있는 것으

로 보인다[7].

본 증례는 *P. ananatis*에 의한 균혈증의 국내 첫 보고이다. 저자들은 재가 정맥영양요법 중 발열로 내원한 환자의 중심정맥관 혈액배양에서 확인된 그람음성막대균을 MALDI-TOF MS와 16S rRNA 유전자 및 *cpn60* 유전자 염기서열분석으로 *P. ananatis*로 동정할 수 있었다. 항균제감수성검사에서는 검사한 모든 항균제에 대해 감수성을 보였으며, 환자는 항균제 정맥주사와 항균제 잠금 치료로 성공적으로 치료되었다. 저자들은 *Pantoea* 속의 정확한 균 동정이 어려운 경우, *cpn60* 유전자 염기서열분석의 유용성을 확인하였다.

요 약

*Pantoea ananatis*는 Enterobacterales 목의 Erwiniaceae 과에 속하는 균으로, 비포자형성, 운동성, 그람음성막대균이다. 본 연구에서는 발열을 주소로 입원한 17세 여자 환아에서 분리된 *P. ananatis*에 의한 국내 첫 균혈증 증례를 보고하고자 한다. 환자는 가성 장폐쇄로 결장전절제술과 광범위 소장절제술을 받았다. 그 뒤, 환자는 10년간 중심정맥관으로 재가 정맥영양요법을 시행하고 있었으며, 수 차례 중심정맥관 관련 혈류감염으로 입원했다. 입원 시 중심정맥관에서 채취한 두 쌍의 혈액 배양병에서 그람음성막대균이 확인되었다. 해당 균주는 VITEK 2 system (bioMérieux, USA)의 GN ID card에서 *Pantoea* spp. (95.0%)으로 동정되었다. MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Germany)를 이용한 matrix-assisted laser desorption ionization time-of flight mass spectrometry에서는 *P. ananatis* (score value: 2.328)로 동정되었다. 범용 시발체로 16S rRNA 염기서열분석을 시행했다. 염기서열을 GenBank 데이터베이스에서 검색했고, *P. allii*와 99.32%의 일치도, *P. ananatis*와 99.18%의 일치도를 보였다. 결과가 종특이적이지 않았기 때문에, 추가로 *cpn60* 유전자 염기서열 분석을 시행했다. 염기서열은 *P. ananatis*와 99.91%의 일치도, *P. allii*와 94.00%의 일치도를 보였다. 따라서, 해당 균주는 *P. ananatis*로 동정할 수 있었다. *Pantoea* 속을 정확히 동정하는데 16S rRNA에 비해 *cpn60* 유전자를 신뢰할 수 있었다. 이는 국내에서 *P. ananatis*에 의한 첫 균혈증 증례이다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

1. Adeolu M, Alnajjar S, Naushad S, Gupta RS. Genome-based phylogeny

and taxonomy of the 'Enterobacterales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2016;66:5575-99.

2. Weller-Stuart T, De Maayer P, Coutinho T. *Pantoea ananatis*: genomic insights into a versatile pathogen. Mol Plant Pathol 2017;18:1191-8.
3. Walterson AM and Stavrinides J. *Pantoea*: insights into a highly versatile and diverse genus within the Enterobacteriaceae. FEMS Microbiol Rev 2015;39:968-84.
4. Asai N, Koizumi Y, Yamada A, Sakanashi D, Watanabe H, Kato H, et al. *Pantoea dispersa* bacteremia in an immunocompetent patient: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2019;13:33.
5. Kaur IP, Inkollu S, Prakash A, Gandhi H, Mughal MS, Du D. *Pantoea agglomerans* bacteremia: Is it dangerous? Case Rep Infect Dis 2020; 2020:7890305.
6. Dutkiewicz J, Mackiewicz B, Kinga Lemieszek M, Golec M, Milanowski J. *Pantoea agglomerans*: a mysterious bacterium of evil and good. Part III. Deleterious effects: infections of humans, animals and plants. Ann Agric Environ Med 2016;23:197-205.
7. De Baere T, Verhelst R, Labit C, Verschraegen G, Wauters G, Claeys G, et al. Bacteremic infection with *Pantoea ananatis*. J Clin Microbiol 2004;42:4393-5.
8. Manoharan G, Lalitha P, Jeganathan LP, Dsilva SS, Prajna NV. *Pantoea ananatis* as a cause of corneal infiltrate after rice husk injury. J Clin Microbiol 2012;50:2163-4.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interpretive criteria for identification of bacteria and fungi by targeted DNA sequencing. 2nd ed. CLSI guideline MM18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
10. Soutar CD and Stavrinides J. Molecular validation of clinical *Pantoea* isolates identified by MALDI-TOF. PLoS One 2019;14:e0224731.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 30th ed. CLSI document M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.
12. Jiang L, Wang D, Kim JS, Lee JH, Kim DH, Kim SW, et al. Reclassification of genus *Izbakiella* into the family Erwiniaceae based on phylogenetic and genomic analyses. Int J Syst Evol Microbiol 2020;70:3541-6.
13. Kim HO, Lee HJ, Kim DW, Cho HS, Lim MH, Chang S-H, et al. A case of peritonitis caused by *Pantoea agglomerans* in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Korean J Med 2008;74: 426-9.

14. Seok S, Jang YJ, Lee SW, Kim HC, Ha GY. A case of bilateral endogenous *Pantoea agglomerans* endophthalmitis with interstitial lung disease. Korean J Ophthalmol 2010;24:249-51.
15. Im JH, Yeo JY, Park SW, Yang DH, Kim MS, Kim JJ, et al. A case of *Pantoea* species cholangitis with bacteremia. Soonchunhyang Med Sci 2012;18:148-50.
16. Ross VM, Guenter P, Corrigan ML, Kovacevich D, Winkler MF, Resnick HE, et al. Central venous catheter infections in home parenteral nutrition patients: Outcomes from Sustain: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition's National Patient Registry for Nutrition Care. Am J Infect Control 2016;44:1462-8.
17. Bond A, Chadwick P, Smith TR, Nightingale JMD, Lal S. Diagnosis and management of catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition. Frontline Gastroenterol 2020;11:48-54.
18. Brady C, Cleenwerck I, Venter S, Vancanneyt M, Swings J, Coutinho T. Phylogeny and identification of *Pantoea* species associated with plants, humans and the natural environment based on multilocus sequence analysis (MLSA). Syst Appl Microbiol 2008;31:447-60.
19. Vancuren SJ and Hill JE. Update on cpnDB: a reference database of chaperonin sequences. Database (Oxford) 2019;2019:baz033.