

Meropenem 내성 *Ochrobactrum anthropi* 균혈증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

김건민 · 진성준 · 유정선 · 김창오 · 최준용 · 김준명 · 송영구

A Case of Meropenem-Resistant *Ochrobactrum anthropi* Bacteremia

GunMin Kim, M.D., SungJoon Jin, M.D., JeongSeon Yoo, M.D., ChangOh Kim, M.D.,

JunYong Choi, M.D., JuneMyung Kim, M.D. and YoungGoo Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Ochrobactrum anthropi is an oxidase-producing, non-lactose-fermenting, gram-negative bacillus that is frequently isolated from the environment including sinks, baths, soil, and hospital water sources. Recently *O. anthropi* have been reported as an emerging opportunistic pathogen in immunocompromised patients, particularly in those with indwelling venous catheters. Most *O. anthropi* were highly resistant to β -lactam antibiotics except carbapenem. We report a case of *O. anthropi* bacteremia with an unusual pattern of antibiotic resistance compared to previous reports. A 47-year-old woman undergoing camptobell/cisplatin chemotherapy via indwelling venous catheter (chemoport) for stage IV ovarian cancer, had septicemia due to *O. anthropi* of unknown origin. The isolates were resistant to all β -lactams and meropenem and susceptible to aminoglycoside, ciprofloxacin, and trimethoprim-sulfamethoxazole. She recovered from sepsis with combination treatment with imipenem and ciprofloxacin for 3 weeks.

Key Words : *Ochrobactrum anthropi*, Bacteremia, Meropenem, Resistant

서 론

*Ochrobactrum anthropi*는 그람 음성 호기성 간균으로 자연환경(토양, 물) 및 병원 내 수액, 투석액 등에서 발견되며 대장 내 정상균총인 균주로, 1980년 첫 인체감염 증례보고 이후 면역기능저하 환자에서 유치카테터 관련 감염 등, 관련 보고가 점차 증가하고 있다. *O. anthropi*의 인체 감염에 대한 병태 생리기전에 대한 연구들이 이루어지고 있다(1-4).

저자들이 PUBMED 검색을 통해 조사한 바에 따르면 50건의 *O. anthropi* 감염증 보고가 있었고 이중 균혈증은 29건이었다. 국내에서 보고된 *O. anthropi* 감염증은 총 3예가 있었고 균혈증, 안내염, 자발성 복막염 각 1예가 보고되었다(5-7). 지금까지 보고된 *O. anthropi* 균주는 carbapenem을 제외한 베타락탐계 항생제에 내성을 나타내는 경우가 대부분

분이었고, 국내 보고된 사례들도 다른 보고들과 큰 차이 없이 carbapenem에 감수성인 균주들이었다(8).

저자들은 meropenem에 내성인 *O. anthropi*에 의해 발생한 중증 패혈증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

47세 여자가 난소암 4기로 항암주사 치료를 위해 입원하였다. 환자는 내원 1년 전부터 난소암으로 보조항암화학요법 중이었다. 입원 첫날, 신체 검진, 혈액검사 및 방사선 검사상 감염 징후는 보이지 않았으며 신체검사상 복부 팽만 및 유체 파동, 이동성 탁음계가 진찰되었으나 장음은 정상하였고, 압통은 없었다.

입원 3일째 치료목적 복수 천자로 1,500 cc가량 배액 후 환자의 전신상태가 다소 호전되어, 입원 5일째부터 3주기 Camptobell/Cisplatin 항암치료를 시작하였다. 입원 9일째, 38.4°C의 발열과 함께 혈압이 64/42 mmHg로 떨어져 원발병소가 뚜렷하지 않은 중증 패혈증 의심 하에 cefotaxime 1 g

Submitted : 20 October 2008, Accepted : 15 December 2008

Correspondence : Young Goo Song, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Yongdong Severance Hospital, 612 Eonju-ro (146-92 Dogok-dong), Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel : +82-2-2019-3319, Fax : +82-2-3463-3882

E-mail : imfell@yuhs.ac

고 찰

bid, metronidazole 500 mg tid로 병합치료를 시작하였다. 당시 시행한 말초혈액검사상 백혈구 $3,580/\text{mm}^3$ (중성구 73.4%), 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판 $151,000/\text{mm}^3$ 이었고, 면역혈청검사상 적혈구침강속도 27 mm/hr, C-반응단백 24.1 mg/L이었다. 혈청 생화학 검사상 혈중요소질소 14.5 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, AST 49 IU/L, ALT 41 IU/L, 총빌리루빈 0.9 mg/dL, 알부민 3.5 g/dL였고, 흉부 방사선검사상 폐 실질에 특이 병변은 없었다. .

입원 12일째, 혈액배양검사 결과 3개의 호기성 배지 모두에서 그람 음성 막대균이 자랐고, McConkey 배지에 무색집락을 보이고 oxidase 시험에 양성을 나타냈다. Vitek GNI 카드(bioMérieux Vitek Inc., Hazelwood, MO, USA)를 이용하여 *O. anthropi* 로 동정하였다. 분리된 *O. anthropi*의 항생제 감수성 검사 결과는 Table 1과 같았다. 3일간 투여했던 cefotaxime, metronidazole은 중단하고, imipenem 500 mg qid, ciprofloxacin 400mg bid 병합요법으로 교체하였다. 입원 14일째, 정맥내 유치카테터(좌측 쇄골하정맥, chemoport)를 제거하였고, 제거된 카테터는 roll plate method를 이용하여 배양하였으나 균은 동정되지 않았다. 입원 18일째, 균 음전되어 총 3주간 항생제 유지 후 감염정후 관찰되지 않아 난소암에 대해 보존적 치료 후 퇴원하였다.

Table 1. Antimicrobial Susceptibility of *O. anthropi* Isolated from the Case Patients

| Antibiotics | MIC (mg/L) | Sensitivity |
|---------------|------------|-------------|
| Amikacin | 8 | S |
| Aztreonam | ≥64 | R |
| Ceftazidime | ≥64 | R |
| Ciprofloxacin | ≤0.25 | S |
| Colistin | 1 | S |
| Cefpirome | ≥64 | R |
| Cefepime | 32 | R |
| Gentamicin | ≤1 | S |
| Imipenem | 8 | I |
| Isepamicin | 8 | S |
| Meropenem | ≥16 | R |
| Netilmicin | ≤1 | S |
| Pefloxacin | 1 | S |
| Piperacillin | ≥128 | R |
| Pipe/Tazo* | ≥128 | R |
| Cotrimoxazole | ≤20 | S |
| Ticarcillin | ≥128 | R |
| Tica/Clavu† | ≥128 | R |
| Tobramycin | ≤1 | S |

R, resistant; S, sensitive; I, intermediate

*Pipe/Tazo : piperacillin/Tazobactam

†Tica/Clavu : Ticarcillin/Clavulanate

*O. anthropi*는 주변 환경에서 쉽게 발견되는 세균으로 1980년 첫 인체 감염이 보고된 후 현재까지 다양한 증례들이 보고됨으로써 인체 감염을 일으키는 병원균으로 인식되고 있다(1, 2). Thoma 등은 Medline을 통해 검색된 총 73개의 *O. anthropi*에 의한 감염 증례를 분석하여 보고하였고, 이 논문에 따르면, *O. anthropi* 감염은 악성 종양, 수술, 투석, 면역결핍과 관련된 감염이 대부분이나, 기저 질환이 없었던 경우도 23.3%에 달하는 것으로 보고하였다(9).

*O. anthropi*의 카테터 관련 감염과의 연관성에 대해서는 실험적으로 실리콘튜브에 부착하는 능력이 황색포도알균과 비슷한 정도여서 카테터 제거가 치료에 필수적이라고 보고되는 예가 있는 한편, 카테터 제거 없이 항생제 치료만으로도 충분하다는 보고도 있어 *O. anthropi* 주 감염경로가 체내 카테터일 것이라는 가설에 대해선 좀 더 연구가 필요한 상태이다(3, 4, 10).

본 증례는 정맥내 유치카테터를 통해 장기간 항암화학요법을 시행 받아오던 환자에서 *O. anthropi*에 의해 유발된 중증 패혈증으로, imipenem과 ciprofloxacin 병합요법을 통해 회복되었고, 유치 카테터를 제거하여 감염 원발 병소를 찾으려 했으나 균이 발견되지 않았다.

일반적으로 *O. anthropi*는 다제내성 경향이 있는 것으로 보고되고 있으며, 특히 carbapenem을 제외한 모든 베타락탐계 항생제에는 내성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다(8). Thoma 등은 63종의 *O. anthropi* 균주에 대해 항생제 감수성 검사를 시행하였고, AmpC β -lactamase에 의해 모든 베타락탐 항생제에는 내성을 가지는 것으로 보고하였다. 또한 ciprofloxacin에 모두 감수성이었으며, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)에는 대부분이 감수성이었고, imipenem에 대해서는 2 균주를 제외하고 전부 감수성이 있는 것으로 나타나 *O. anthropi* 감염에 있어 경험적 항생제로 ciprofloxacin과 TMP-SMX 병합요법을 제시하였다(9).

저자들이 검색한 총 29건의 *O. anthropi* 균혈증 보고 중 항생제 감수성 결과가 언급된 23건에서 각 항생제의 감수성 여부를 합산하고, 보고된 총 횟수와 의 비를 구하여 항생제 감수성 경향을 분석한 결과(Table 2), 이 균주에 의한 균혈증의 치료에는 ciprofloxacin과 TMP-SMX 혹은 carbapenem의 조합이 이상적으로 판단되었다. 한편 meropenem 내성 *O. anthropi* 감염은 3건의 보고가 있었는데 내성기전에 관해서는 아직 알려져 있지 않았으며, 본 증례의 경우도 동정된 *O. anthropi* 균주가 보관되지 않아 내성기전에 관한

Table 2. Antimicrobial Susceptibility Pattern of *O. anthropi*

| Antibiotics | Susceptibility (No. of susceptible case/ No. of total case) |
|-------------------------|---|
| Amikacin | 82% (14/17) |
| Ampicillin | 0% (0/12) |
| Amoxicillin | 10% (1/10) |
| Aztreonam | 0% (0/9) |
| Ceftazidime | 12% (2/16) |
| Cefotaxime | 8% (1/12) |
| Ciprofloxacin | 100% (16/16) |
| Colistin | 100% (3/3) |
| Cefpirome | 0% (0/3) |
| Cefepime | 0% (0/8) |
| Gentamicin | 83% (15/18) |
| Imipenem | 84% (16/19) |
| Meropenem | 75% (3/4) |
| Piperacillin | 0% (0/15) |
| Piperacillin/Tazobactam | 25% (1/4) |
| TMP-SMX* | 78% (14/18) |
| Ticarcillin | 0% (0/8) |
| Ticarcillin/Clavulanate | 0% (0/4) |
| Tobramycin | 64% (7/11) |

*TMP-SMX : trimethoprim-sulfamethoxazole

연구로 이어지지는 못했다. 일반적으로 그람 음성 세균에서 항생제에 내성을 나타내는 기전은 beta-lactamases, 펌프활성화, 조건단백결손으로 인한 투과력 감소, 표적 변경 등으로 설명되고 있다. 본 증례와 같이 meropenem 내성이면서 imipenem에는 감수성을 나타내는 기전은 다제내성인 *Pseudomonas*에서 주로 연구되었고, imipenem에는 영향을 잘 주지 않으면서 meropenem에 주로 작용하는 efflux 변이 등과 여러 기전이 복합적으로 작용할 것으로 생각되어지고 있다(11). 향후 이와 같은 내성 균주의 내성기전에 대한 심도깊은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Holmes B, Popoff M, Kiredjian M, Kersters K.

Ochrobactrum anthropi gen. nov., sp. nov. from human clinical specimens and previously known as group Vd. *Int J Syst Bacteriol* 38:406-16, 1988

- 2) Appelbaum PC, Campbell DB. Pancreatic abscess associated with *Achromobacter* group Vd biovar 1. *J Clin Microbiol* 12:282-3, 1980
- 3) Cieslak TJ, Robb ML, Drabick CJ, Fischer GW. Catheter-associated sepsis caused by *Ochrobactrum anthropi*: report of a case and review of related non-fermentative bacteria. *Clin Infect Dis* 14:902-7, 1992
- 4) Alnor D, Frimodt-Møller N, Espersen F, Frederiksen W. Infections with the unusual human pathogens *Agrobacterium* species and *Ochrobactrum anthropi*. *Clin Infect Dis* 18:914-20, 1994
- 5) Kim CK, Ahn SJ, Ha KW, Hyun JK, Kim S, Peck KR, Lee NY, Song JH. A case of sepsis due to *Ochrobactrum anthropi*. *Korean J Med* 53 Suppl 3:S787-91, 1997
- 6) Kim KS, Han JW, Lee WK. A case of *Ochrobactrum anthropi* endophthalmitis after cataract surgery. *J Korean Ophthalmol Soc* 44:1943-7, 2003
- 7) Wi YM, Sohn KM, Rhee JY, Oh WS, Peck KR, Lee NY, Song JH. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Ochrobactrum anthropi*: a case report. *J Korean Med Sci* 22:377-9, 2007
- 8) Kern WV, Oethinger M, Kaufhold A, Rozdzinski E, Marre R. *Ochrobactrum anthropi* bacteremia: report of four cases and short review. *Infection* 21:306-10, 1993
- 9) Thoma B, Straube E, Scholz HC, Al Dahouk S, Ziller L, Pfeffer M, Neubauer H, Tomaso H. Identification and antimicrobial susceptibilities of *Ochrobactrum* spp. *Int J Med Microbiol*. In press 2008
- 10) Gransden WR, Eykyn SJ. Seven cases of bacteremia due to *Ochrobactrum anthropi*. *Clin Infect Dis* 15: 1068-9, 1992
- 11) Torres JA, Villegas MV, Quinn JP. Current concepts in antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5:833-43, 2007