

태국에서 유입된 유비저 사례와 미생물검사실 직원 노출자의 위험 분류 및 노출 후 예방조치

김무현^{1,2} · 김도균³ · 김정호^{1,2} · 안진영^{1,2} · 정수진^{1,2} · 구남수^{1,2} · 염준섭^{1,2} · 최준용^{1,2}

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 연세대학교 의과대학 에이즈연구소², 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실³

Melioidosis from Thailand and Risk Classification and Precautionary Measures for Laboratory Staff who were Exposed

Moo Hyun Kim^{1,2}, Do Kyun Kim³, Jung Ho Kim^{1,2}, Jin Young Ahn^{1,2}, Su Jin Jeong^{1,2}, Nam Su Ku^{1,2}, Joon-Sup Yeom^{1,2}, Jun Yong Choi^{1,2}

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine¹, AIDS Research Institute, Yonsei University College of Medicine², Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine³, Seoul, Korea

Received May 30, 2022
Revised June 1, 2022
Accepted June 2, 2022

Corresponding author:

Jun Yong Choi

E-mail: SERAN@yuhs.ac

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-2775-3315>

Melioidosis is an infectious disease caused by *Burkholderia pseudomallei*, a Gram-negative bacillus, with a fatality rate of 14-49%. They are mainly exposed to contaminated soil or water through wounds, mucosa, inhalation, and ingestion. In addition, the exposure of healthcare workers (HCWs) participating in sample handling in the laboratory may occur. Herein, we report a case of melioidosis and introduce infection control guidelines for laboratory exposure. A 45-year-old male patient, a travel agent who resided in Chiang Mai, Thailand, and had uncontrolled diabetes, visited the hospital with a fever for 1 month. Initial laboratory study suggested systemic infection (C-reactive protein 259.8 mg/L, white blood cell 16,500/mm³), and liver abscess was identified in abdominal computed tomography (CT). Blood cultures identified Gram-negative bacilli, and *B. pseudomallei* was confirmed using 16s rRNA sequencing. Ceftazidime and doxycycline were administered, and the symptoms improved. The patient was discharged with trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for 3 months. Ten laboratory staff handled the contaminated samples without proper protective personal equipment. Through risk classification, they were classified into the low-risk group and were monitored without post-exposure prophylaxis for 21 days, and none of the patients developed any symptoms. Therefore, it is recommended to classify laboratory exposures to *B. pseudomallei* according to risk classification, monitor symptoms, and provide appropriate post-exposure prophylaxis.

Key Words: Melioidosis, *Burkholderia pseudomallei*, Laboratory staff, Risk classification

Introduction

유비저(Melioidosis)는 그람음성간균인 유비저균(*Burkholderia pseudomallei*)에 의한 감염병으로 Burma Rangoon (현, 미얀마)에 사는 사람에게 패혈증을 유발한 것으로 처음 보고되었다[1]. 동남 아시아 중 태국 북동부와 싱가포르, 호주 북부지역 등의 아열대 기후 지역에 풍토병으

로 두드러지게 나타나고[2] 치사율은 14-49% 정도로 알려져 있으며 급성 패혈증으로 발병한 경우, 적절한 항생제 치료가 이루어지지 않으면 80% 이상 높은 사망률을 보인다[3]. 유비저균은 환경에 존재하는데, 주로 토양과 지표수에 분포한다. 사람의 감염 경로는 오염된 물이나 흙에 상처가 직접 노출되거나 눈과 입 등의 점막에 노출되어 감염되는 경우가 흔하고 드물게 오염된 먼지, 에어로졸을 흡입하



거나, 오염된 물, 음식을 섭취함으로써 발생하게 된다[4]. 호흡기 증상을 통한 사람 간 전파는 매우 드문 것으로 알려져 있으나 감염된 환자의 체액, 혈액 등에 접촉, 또는 오염된 검체를 실험실에서 부적절하게 취급하여 감염될 수 있어 실험실에서 근무하는 의료종사자에서 감염이 발생할 수 있다[5].

국내외 인적, 물적 교류가 활발한 만큼 해외유입 감염이 언제든지 증가할 수 있는 상황이며 이에 따른 환자의 빠른 진단과 실험실 의료인력의 보호가 중요하다고 할 수 있겠다. 저자들은 태국에서 거주하던 40대 남성에서 확인된 유비저 증례와 이에 대한 접촉자의 감염관리에 대한 경험을 보고하고자 한다.

Case Report

45세 남자 환자가 태국에서 귀국 후 1달 전부터 발열, 구역, 복부불편감을 주소로 타병원을 방문하였고 간농양이 확인되어 농양 배액술 및 ceftriaxone과 metronidazole을 사용하였으나 발열이 호전되지 않아 본원에 내원하였다. 환자의 과거력 상 당뇨병이 있었으나 잘 조절되지 않고 있었으며(HbA1c 11.9%) 10년 동안 태국 치앙마이에 거주하였고 여행사 직원으로 근무하고 있었다.

방문 당시 생체 활력징후는 혈압 168/89 mmHg, 맥박 127회/분, 호흡수 20회/분, 체온 39.5도, 산소포화도 98%였고, 의식은 명료하였다. 신체 진찰상 복부에 가벼운 압통을 호소하였으나 그 외 검진 상 특이소견은 없었다. 말초 혈액 검사에서 C 반응성 단백 259.8 mg/L (정상 범위: 0-8 mg/L), 백혈구 16,500/mm³ (호중구 93.9%), 혈색소 9.7 g/dL, 혈소판 331,000/mm³, AST/ALT 24/34 IU/L로 전신 감염을 시사하는 소견이 보였다. 단순 흉부 방사선 사진은 이상 없었으나 복부 전산화 단층촬영에서 간농양이 지속되는 소견이 확인되었다(Fig. 1A). 배양검사 진행 후 경험적 항생제로 piperacillin/tazobactam (4.5 g, 매 6시간 정주)을 투여하였다.

4병일째, VITEK2 GNI card (bioMérieux, Durham, NC., USA)로 시행한 혈액배양검사에서 *Burkholderia* 종이 동정됨을 확인하였다. 감수성 검사는 VITEC2 N212 panel (bioMérieux, Durham, NC., USA)로 측정하였고, 결과에 따라(Table 1) meropenem으로 항생제를 변경하였다. 12병일, 지속되는 세균혈증을 보여 복부 전산화 단층촬영을 진행하였고 간농양이 지속되고 감수성 검사 결과 상 meropenem의 MIC가 상승되어 imipenem/cilastatin으로 항생제를 변경하였다(Table 1).

20병일 경에도 세균혈증은 지속되었으며, 갑자기 우측

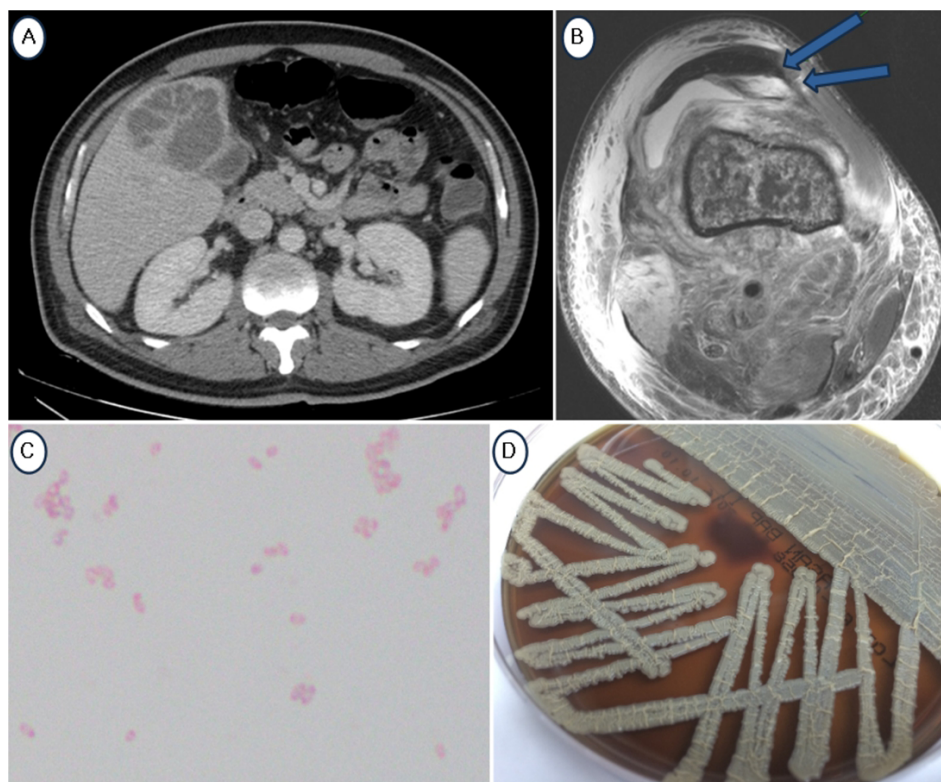


Fig. 1. Abdominal CT scan (A) showing liver abscess, knee MRI (B) showing quadriceps tendon rupture with joint effusion, Gram staining (C) showing pin appearance Gram negative rods ($\times 1,000$), and dry, wrinkled colonies on blood agar (D) after 10 days inoculation.

무릎 통증이 발생하여 시행한 무릎 자기공명영상촬영에서 관절강 내 삼출과 대퇴사두근 힘줄 파열이 확인되었다(Fig. 1B). 관절강 천자로 삼출물 배양검사를 진행하였고 *Burkholderia* 종이 동정되었다. 그람 염색에서 핀 모양의 그람 음성균이 확인되었다(Fig. 1C). 감염성 심내막염 확인을 위해 경흉부 심초음파를 시행하였고 vegetation은 확인되지 않았다.

균 접종 10일 경과한 혈액 한천 배지에 건조하고 주름

Table 1. Antibiotic susceptibility test results by hospital day

Antibiotics	Hospital day 1		Hospital day 12	
	Susceptibility	MIC (μg/mL)	Susceptibility	MIC (μg/mL)
Ceftazidime	S	4	S	8
Ciprofloxacin	I	2	I	2
Colistin	R	≥16	R	≥16
Cefotaxime	I	16	I	32
Imipenem	S	0.5	S	0.5
Levofloxacin	I	4	I	4
Meropenem	S	2	S	4
Minocycline	S	≤1	S	2
Piperacillin/tazobactam	S	8	S	≥128
Cotrimoxa	S	≤20	S	≤20

진 양상의 균 집락이 확인되었다(Fig. 1D). 혈액배양검사에서 분리된 균에 Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight (MALDI-TOF) 분석을 시행하였고 *Burkholderia thailandensis*가 확인되었으나 감수성에 맞는 치료에도 불구하고 지속되는 세균혈증, 태국에 10년 이상 거주하였고 유비저 토착화 지역으로 *B. pseudomallei*에 의한 감염을 염두에 두고 16S ribosomal RNA sequencing을 시행하였고 *B. pseudomallei*로 확인되었다. 이에 따라 항생제는 ceftazidime (2 g 매 8시간 정주)과 doxycycline (100 mg, 매 12시간 경구 투약)으로 변경하여 사용하였고 3주 경과하면서 발열 및 임상증상 호전 보여 trimethoprim-sulfamethoxazole (160-800 mg 매 12시간 경구 투약)로 변경하여 퇴원하였다. 이후 외래에서 시행한 검사에서 C 반응성 단백 2.3 mg/L (Normal range: 0-8 mg/L), 백혈구 11,060/mm³ (호중구 50.6%) 보여 trimethoprim-sulfamethoxazole 3개월 추가 유지 후 치료 종결하였다.

환자가 유비저 진단 받을 당시 노출 직원은 10명이었고, 위험인자로 알려진 기저질환은 특별히 없었다. 직원 대부분 배양 검체 plate를 열어서 확인, 감수성 검사 키트에 균을 적용하는 행위를 한 경우에 해당되었다(Table 2). 국내 지침에 따라(Table 1) 노출되었다고 판단되는 직원을 대

Table 2. Exposed laboratory workers information (A) and risk classification (B) (guidelines for the management of zoonosis in 2022) (A)

Contact	Action	Past history
A	Opening the bacterial growth medium	None
B	Performing subculture	None
C	Opening the bacterial growth medium	None
D	Opening the bacterial growth medium	None
E	Applying the bacteria to the sensitivity test kit	None
F	Applying the bacteria to the sensitivity test kit	None
G	Applying the bacteria to the sensitivity test kit	None
H	Opening the bacterial growth medium	None
I	Opening the bacterial growth medium	None
J	Smell the plate	None

(B)

High risk contacts	Low risk contacts
· A laboratory worker with underlying diseases participate in sample handling without appropriate personal protective equipment · Needle stick injury with instruments contaminated with pathogens · Exposure to mucous membrane (eyes, ears) of samples contaminated with pathogens · Aerosol generation when working outside the bio-safety workstation (centrifugation, ultrasonic grinding)	· Open the culture sample cover outside the bio-safety workstation · Smell culture samples · Splattered contaminated specimens with personal protective equipment · Spilling less than 1 mL of liquid culture in the bio-safety workstation · No skin wounds and culture samples are stained

상으로 문진, 신체 진찰을 통해 위험 분류를 진행하였으며 고위험 병원체 접촉자에 해당하는 경우는 없었다. Sero-conversion에 대해서는 원내 검사가 없어 확인하지 못하였고, 행위 및 기저질환으로 판단 시 저위험 군이며 post exposure prophylaxis를 할 경우 약물 부작용 발생 등의 risk & benefit을 고려하여 잠복기 동안(21일) 모니터링만 하였고 아무도 발병하지 않았다.

Discussion

*B. pseudomallei*는 절대 호기성 그람 음성 막대 모양 세균으로 병리학자인 Alfred Whitmore에 의해 마비저(glanders)와 비슷한 질환으로 1911년에 최초로 기술되었고[6] 이전에는 *Pseudomonas*로 분류되었으나 1992년에 *Burkholderia*로 최종 명명되었다[7]. 열대 및 아열대 지역인 호주 북부, 태국, 싱가포르, 말레이시아 등 동남아시아에서 주로 유행하고 인도네시아, 인도, 필리핀 등지에서 산발적인 보고가 있었다[8]. 국내 발생 현황은 2019년에는 8건으로 다른 해보다 많았으나 2013년부터 대부분 연 2-4건으로 발생 중이고, 총 27건으로 모두 해외 유입 사례이며 국내에서 발생한 사례는 현재까지 없다[9]. 본 증례는 태국 북부에 10년 거주한 한국인에게 발생한 해외 유입 증례로 태국 북부는 유비저 토착화 지역에 해당한다.

잠복기는 1-21일(평균 9일) 정도이고 경우에 따라 수십 년이 걸릴 수도 있으며 20년 이상 잠복감염으로 존재하다가 재발된 사례도 있다[10,11]. 당뇨, 간질환, 신장질환, 암, 면역저하자, 만성 폐질환, 스테로이드 장기투여자 등이 고위험군으로 알려져 있다[12]. 본 증례에서도 높은 HbA1c결과로 조절이 되지 않은 당뇨병이 위험인자임을 확인할 수 있었다.

임상 증상은 국소 감염, 폐 감염, 혈행성 감염, 파행성 감염 등 다양하게 보일 수 있으며 국내 역학적 특성 상 급성 국소성 감염과(48.0%) 급성 혈행성 감염이(44.0%) 가장 흔하고[6] 침범 장기에 농양을 형성할 수 있다[13]. 본 증례에서도 간 농양과 지속되는 세균혈증이 특징적이었다.

치료는 초기 집중 치료기에(intensive phase) ceftazidime 또는 meropenem을 10-14일 정맥 주사를 하고, 이후 박멸 치료기(eradication phase)에 trimethoprim-sulfamethoxazol, amoxicillin-clavulanate, doxycycline을 3-6개월 사용한다[2]. 일반적으로 *B. pseudomallei*는 3세대 cephalosporin, penicillin, aminoglycosides, macrolides에 내성을 보이나[12]

ceftazidime은 감수성을 보이며 자연 내성은 1% 미만으로 알려져 있다[14]. 본 증례에서 일반적인 간농양에 대한 경험적 항생제로 piperacillin-tazobactam을 사용하였는데 이는 효과가 없었을 가능성이 높으며 meropenem으로 변경, 이어서 ceftazidime과 doxycycline으로 항생제를 선택하면서 효과가 있었을 것으로 보인다. 유행지역에 거주 또는 장기간 여행하였던 환자에서 패혈증, 농양 등 중증 경과를 보일 때 유비저를 의심하면서 경험적 항생제 치료를 고려할 때 최근 증가하는 carbapenem계 항생제 내성을 고려한다면 ceftazidime과 trimethoprim-sulfamethoxazole 또는 doxycycline의 병합 선택을 생각해볼 수 있겠다.

실험실 노출자에 대한 국내 지침에는 문진, 신체진찰을 통한 위험 분류(Table 1)를 통해 21일의 관찰 기간 동안 고위험 접촉자는 예방적 화학요법을, 저위험 접촉자는 발열 및 호흡기증상을 하루 2회씩 모니터링하도록 하고 있다[9]. 21일간의 관찰기간은 동물실험 결과에 근거 하며 관찰 기간에 대해 사람을 대상으로 한 연구는 부족한 실정이다[15]. 본 증례에서는 국내 및 해외 지침에 근거하여 위험 분류 시 모두 저위험 접촉자로 판단되었고, 21일 간의 감시 이후 발병 없이 모니터링이 종료가 되었다. 국내외 지침과 같이 조치 시 감염관리가 가능하겠으며 실험실에서의 안전 지침을 준수해야 한다.

저자들은 태국에서 거주하던 한국인에서 발생한 유비저 해외유입 사례와 함께 접촉자에 대한 감염 관리에 대해 경험하였다. 인적, 물적 교류의 증가로 해외유입 사례는 언제든지 발생할 수 있으므로 의심 환자에 대한 표준 주의 지침을 준수하고 취급 종사자의 일반적인 예방과 관리에 대한 교육이 중요하겠으며 접촉자 발생 시 위험분류를 통한 체계적인 감염관리의 중요성을 증례를 통해 경험하고 보고하는 바이다.

Acknowledgements

Not applicable.

Disclosure of Conflict of Interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed, Vol. 2, Philadelphia; Elsevier Saunders, 2015: 2541-51.
2. Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ. Melioidosis. *N Engl J Med* 2012;367:1035-44.
3. Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Chierakul W, Stepniewska K, Maharjan B, Wuthiekanun V, et al. Risk factors for recurrent melioidosis in northeast Thailand. *Clin Infect Dis* 2006;43:979-86.
4. Smith MD, Wuthiekanun V, Walsh AL, White NJ. Quantitative recovery of *Burkholderia pseudomallei* from soil in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:488-90.
5. Peacock SJ, Schweizer HP, Dance DA, Smith TL, Gee JE, Wuthiekanun V, et al. Management of accidental laboratory exposure to *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*. *Emerg Infect Dis* 2008;14:e2.
6. Whitmore A, Krishnaswami CS. A hitherto undescribed infective disease in Rangoon. *Ind Med Gaz* 1912;47:262-7.
7. Yabuuchi E, Kosako Y, Oyaizu H, Yano I, Hotta H, Hashimoto Y, et al. Proposal of *Burkholderia* gen. nov. and transfer of seven species of the genus *Pseudomonas* homology group II to the new genus, with the type species *Burkholderia cepacia* (Palleroni and Holmes 1981) comb. nov. *Microbiol Immunol* 1992;36:1251-75. Erratum in: *Microbiol Immunol* 1993;37:335.
8. CDC. CDC web sites on Travelers Health. CDC Yellow Book. <https://www.cdc.gov/melioidosis/exposure/index.html> (Updated on 29 June 2021).
9. Lee SY, Lee JY, Cho EH. A case with melioidosis after traveling to Angkor Wat, Cambodia. *Public Health Wkly Rep* 2019;12:2-6.
10. Kingston CW. Chronic or latent melioidosis. *Med J Aust* 1971;2:618-21.
11. Mays EE, Ricketts EA. Melioidosis: recrudescence associated with bronchogenic carcinoma twenty-six years following initial geographic exposure. *Chest* 1975;68:261-3.
12. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;18: 383-416. Erratum in: *Clin Microbiol Rev* 2007;20:533.
13. White NJ. Melioidosis. *Lancet* 2003;361:1715-22.
14. Chantratita N, Rholl DA, Sim B, Wuthiekanun V, Limmathurotsakul D, Amornchai P, et al. Antimicrobial resistance to ceftazidime involving loss of penicillin-binding protein 3 in *Burkholderia pseudomallei*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:17165-70.
15. Sivalingam SP, Sim SH, Jasper LC, Wang D, Liu Y, Ooi EE. Pre- and post-exposure prophylaxis of experimental *Burkholderia pseudomallei* infection with doxycycline, amoxicillin/clavulanic acid and co-trimoxazole. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:674-8.