

Case Report



균혈증을 동반한 비피막형 인플루엔자균에 의한 접형동 부비동염 소아 1례

석민정 ,¹ 최규영 ,² 신새암 ,³ 조기영

¹한림대학교 의과대학 강남성심병원 소아청소년과

²한림대학교 의과대학 이비인후과교실

³연세대학교 의과대학 진단검사의학교실

Isolated Sphenoid Sinusitis with Nontypeable *Haemophilus influenzae* Bacteremia in a Healthy Child

OPEN ACCESS

Received: May 8, 2019

Revised: Oct 1, 2019

Accepted: Oct 1, 2019

Correspondence to

Ky Young Cho

Department of Pediatrics, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 1 Singil-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07441, the Republic of Korea.
E-mail: choky96@hallym.or.kr

Copyright © 2020 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases

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.

ORCID iDs

Min Jeong Seok

<https://orcid.org/0000-0003-2024-3950>

Kyu Young Choi

<https://orcid.org/0000-0001-8464-2665>

Saeam Shin

<https://orcid.org/0000-0003-1501-3923>

Ky Young Cho

<https://orcid.org/0000-0002-0565-8077>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Min Jeong Seok ,¹ Kyu Young Choi ,² Saeam Shin ,³ Ky Young Cho

¹Department of Pediatrics, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

²Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, the Republic of Korea

³Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

ABSTRACT

Acute bacterial sinusitis is one of the most common diseases in children, and 5–13% of patients with viral upper respiratory infection experience secondary bacterial sinusitis as a complication. Isolated sphenoid sinusitis is rarer than frontal, maxillary, and ethmoid sinusitis. However, it presents potentially devastating complications, such as cranial nerve involvement, brain abscess, and meningitis, owing to its anatomical location. Nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) commonly causes acute bacterial sinusitis but rarely causes bacteremia, particularly in immunocompetent patients. We present a rare case of a 14-year-old boy with bacteremia due to isolated sphenoid sinusitis caused by NTHi.

Keywords: Sphenoid sinusitis; Headache; *Haemophilus influenzae*; Bacteremia

서론

급성 부비동염은 코와 부비동 점막에 발생하는 염증을 의미하며 세균 감염으로 인한 경우는 약 2–10%, 바이러스에 의한 경우는 90–98%이다.¹⁾ 소아에서는 바이러스로 인한 상기도 감염이 1년에 6–8회 가량 발생하는데, 바이러스성 상기도 감염이 선행한 후 5–13%에서 이차적인 부비동 세균 감염이 발생하는 것으로 추정된다.²⁾ 부비동염은 주로 전두동, 상악동, 전사골동에서 호발하는데, 접형동에만 국한된 부비동염은 모든 부비동 감염의 약 1–3%로 매우

Author Contributions

Conceptualization: Seok MJ, Choi KY, Shin SA, Cho KY; Supervision: Cho KY; Visualization: Seok MJ, Choi KY, Shin SA, Cho KY; Writing - original draft: Seok MJ, Choi KY, Shin SA, Cho KY; Writing - review & editing: Choi KY, Shin SA, Cho KY.

드물다.³⁾ 접형동 부비동염은 비폐색과 후비루와 같은 비증상은 뚜렷하지 않을 수 있으며 가장 흔한 증상은 두통으로 환자의 약 60-70%에서 호소한다. 해부학적 특성상 접형동은 뇌신경, 해면동, 뇌막에 인접하여 감염 파급시 치명적인 합병증을 유발하여 생명을 위협할 수 있다.^{4,5)} 급성 부비동염의 원인세균으로는 폐렴사슬알균(*Streptococcus pneumoniae*)이 30%, 비피막형 인플루엔자균(non-typeable *Haemophilus influenzae* [NTHi])과 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*)가 각각 20%인 것으로 보고되었다.⁶⁾ 급성 부비동염의 원인균으로 NTHi는 흔한 편이나, 편측 접형동에 국한된 부비동염을 일으키는 경우는 매우 드물고 정상면역 소아에게서 균혈증으로 파급되는 경우는 드물다.

저자들은 특별한 기저질환이 없는 소아가 발열과 두통으로 내원하여 균혈증을 동반한 NTHi에 의한 편측 접형동에만 국한된 부비동염이 확인되어 항생제 및 수술적 치료로 호전된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

14세 남아가 3일 전부터 발생한 40°C의 발열과 두통, 구역 증상으로 내원하였다. 환아는 증상이 발생했을 때 개인 병원에 내원하여 항생제(amoxicillin/clavulanate)와 해열진통제를 복용하였으나 발열과 구역 증상은 지속되고 두통은 numeric rating scale 8점으로 악화되었다. 개인 병원에 방문했을 때 독감 유행시기인 점을 고려하여 인플루엔자 신속항원검사를 실시하였으며 결과는 음성이었다. 환아는 선천성 질환, 수술의 과거력이 없었고, 스테로이드, 한약, 면역억제제를 복용한 적도 없었다. 또한 천식, 알레르기 비염과 같은 알레르기 질환에 대한 과거력과 가족력도 없었다. 내원 당시 재채기, 비폐색, 후비루와 설사는 동반하지 않았다. 활력 징후는 혈압 90/60 mmHg (연령·신장 대비 50 백분위수 미만), 맥박수 분당 73회, 호흡수 분당 22회, 체온 38.2°C였다. 키는 170 cm (75 백분위수), 체중은 65 kg (50-75 백분위수 범위)이었다. 신체진찰 시 의식은 명료하였으나 급성병색이었고, 호흡음과 심음은 정상이었으며 장음도 정상이었으며 복부 압통은 없었다. 경부림프절은 만져지지 않았으며 유두부종 및 경부강직은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 10,270/mm³ (중성구 93%, 림프구 4.4%, 단핵구 0.9%)였고, 혈색소 13.7 g/dL, 혈소판 수는 140,000/mm³이었다. C-반응단백 수치 68.6 mg/L (정상치 <7.6 mg/L), 프로칼시토닌 22.42 ng/mL (정상치 <0.05 ng/mL)로 증가되었으며 혈액응고검사에서 프로트롬빈 시간은 15.9 초/international normalized ratio 1.35로 연장되어 있었다. 혈액도말 검사에서 호중구 증가증과 혈소판 감소증 소견을 보였다. 환아는 알레르겐 특이항체 검사(multiple antigen simultaneous test)에서 *Dermatophagoides farinae*와 *Dermatophagoides pteronyssinus*가 각각 class 3,4로 의미있게 상승되었으며, 총 혈청 Immunoglobulin (Ig) E는 401.6 IU/mL이었다. 다른 기저질환의 동반 유무를 알아보기 위하여 실시한 투베르쿨린 피부검사, 갑상선기능검사, IgG, IgA, IgM, C3, C4, CH50은 모두 정상이었다. 비인두강 흡인물로 시행한 호흡기 바이러스 중합효소연쇄반응검사에서 리노바이러스(rhinovirus)가 검출되었으며, 단순 흉부 X선 검사와 요검사는 정상이었다.

입원 당일 환아는 급성 병색, 저혈압, 발열(>38.5°C)로 균혈증을 의심하여 cefotaxime (2 g/회, 1일 3회) 정주와 대증 치료를 시작하였다. 0.9% 생리식염수 급속 정맥 투여를 포함한 치료 후 24시간 이내에 혈압은 정상화되었다. 환아는 입원 이후 3일 동안 열과 아침에 발생하는 두통

이 있었으나 진통제로 조절이 잘 되었다. 제 4병일에 발열이 지속되면서 구역, 구토와 두통이 잠을 잘 수 없을 정도로 악화되었고 진통제로도 조절이 되지 않았다. 신체진찰에서 경부강직과 수막 자극 징후가 있어 뇌척수액검사 및 뇌 컴퓨터단층촬영 검사를 실시하였다. 뇌척수액 검사결과 백혈구 $1/\text{mm}^3$, 적혈구 $0/\text{mm}^3$, 단백 41.3 mg/dL , 당 69 mg/dL 였으며 세균이나 바이러스는 검출되지 않았다. 뇌 컴퓨터 단층촬영에서 우측 접형동에 국한된 부비동염이 발견되었다(Fig. 1). 제 4병일 저녁에 제 1병일에 시행한 혈액과 비인두강 도말 배양검사에서 균이 배양되었고, 그람 염색에서 그람 음성 구균이 확인되었다. 환아는 5일 동안 cefotaxime 정주로 치료했음에도 발열과 두통이 지속되어 meropenem (2 g/회, 1일 3회) 정주 용법을 추가하였다.

제 5병일에 혈액과 비인두강 도말 배양검사에서 인플루엔자균이 분리 동정되었으며 항생제 치료에도 불구하고 환아의 증상이 호전되지 않아, 이비인후과와 협진하여 우측 내시경 접형동 개방술(endoscopic sphenoidotomy)을 실시하기로 하였다. 수술은 제 7병일에 전신 마취 하에 중비갑개와 비중격 사이로 내시경을 이용하여 접근하여 접형동을 개방하는 비내접근법(transnasal approach)으로 시행되었다. 수술 시에 우접형동 입구(sinus orifice)에서 화농성 고름이 관찰되어 배농하였고(Fig. 2A), 접형동 입구와 접형동 안에서 수 개의 종괴와 용종이 관찰되어 절제하고 생검하였다(Fig. 2B). 절제한 생검조직의 병리 조직 검사에서 만성 염증의 급성악화(chronic active inflammation)와 출혈성 경색이 동반된 섬유성 조직으로 염증성

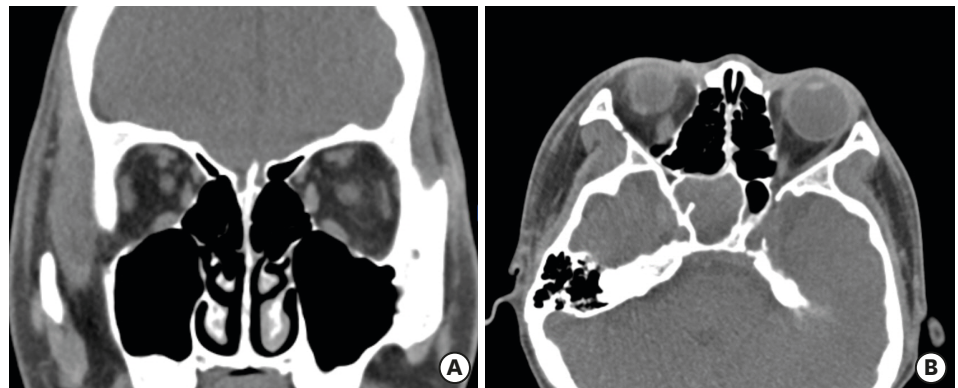


Fig. 1. (A) Coronal image of computed tomography revealed no evidence of inflammation in both maxillary and ethmoidal sinus. (B) Axial image of computed tomography showed dense soft tissue opacity in the right sphenoid sinus.

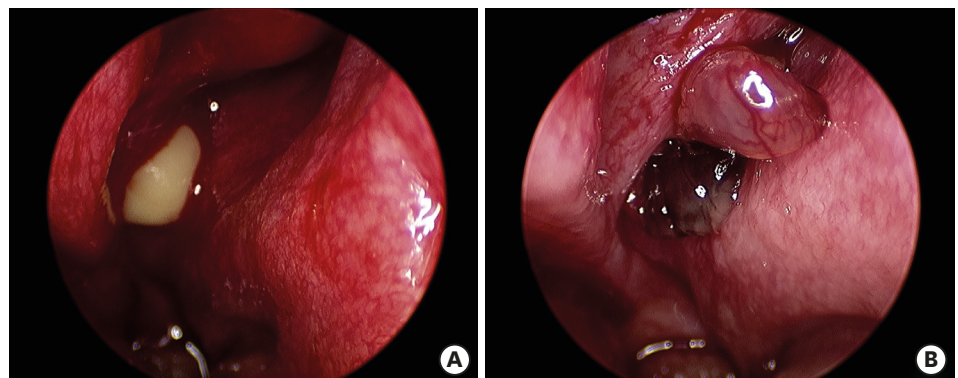


Fig. 2. (A) Intraoperative finding showed purulent pus drainage from the right sphenoid sinus. (B) A polyp was noted at the right sphenoid sinus orifice.

Table 1. Antibiotic susceptibility profiles of *Haemophilus influenzae* isolated from blood and nasopharyngeal swab

Antibiotics	Blood		Nasopharyngeal swab	
	Antibiotic susceptibility	Disk diffusion diameter (mm)	Antibiotic susceptibility	Disk diffusion diameter (mm)
Ampicillin	R	6	R	6
Ampicillin/sulbactam	R	16	R	16
Cefuroxime	R	6	R	6
Cefotaxime	S	30	S	26
Meropenem	S	30	S	26
TMP-SMX	R	6	R	6
Chloramphenicol	S	38	S	36
Beta lactamase		+		+

Abbreviations: S, susceptible; R, resistant; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole.

용종(inflammatory polyp)임을 확인할 수 있었고, 수술 시 흡인하여 검사한 고름의 배양 검사에서 동정되는 균은 없었다.

제8병일에 혈액, 비인두강 도말에서 배양된 인플루엔자균에 대하여 Kirby-Bauer 법을 기초로 한 Clinical and Laboratory Standards Institute 디스크확산법 항생제 감수성 검사를 시행하였다. 인플루엔자균의 경우 정주 cefotaxime은 억제대 26 mm 이상, meropenem은 20 mm 이상을 감수성으로 정의하는데, 두 항생제에 모두 감수성이 있어 meropenem은 중지하고 cefotaxime 정주 단독으로 치료를 유지하였다(Table 1).⁷⁾ 또한 Cefinase™ Discs (Becton Dickinson Co., Sparks, NV, USA) 방법으로 β -lactamase를 생성하는 균주임을 확인하였다. 분리된 균주의 혈청형 검사를 질병관리본부에 의뢰하여 시행한 a-f형 항혈청 슬라이드 응집 실험 결과에서 NTHi로 판정되었다. 수술 다음 날부터 발열 및 두통이 저명하게 호전되어, 총 10일 동안 cefotaxime (2 g/회, 1일 3회) 치료 후 퇴원하였고 경구 cefpodoxime (100 mg/회, 1일 2회)을 추가로 4일 복용하였으며, 7일 후 외래 추적관찰 했을 때 증상이 모두 호전되었고 추가적인 합병증은 없었다.

이 연구는 한림대학교 강남성심병원 연구윤리위원회에서 심의를 면제(IRB No. 2019-08-002) 받았다.

고찰

인플루엔자균은 배양 조건이 까다로운 그람 음성 구균(coccobacilli)으로, 피막의 항원성에 따라 a-f의 혈청형으로 분류되는 피막형과 피막이 없는 비피막형(NTHi)으로 분류된다.⁸⁾ b형 인플루엔자균이 소아의 침습적 감염의 주요 원인균이었으나, 예방접종이 시작되고 그 비율이 크게 감소하였으며 상대적으로 NTHi에 의한 침습적 감염의 비율이 증가하였다.⁹⁻¹¹⁾ NTHi는 주로 사람 접막에 경미한 염증성 질환을 유발하여 성인에서는 호흡기 질환을 주로 일으키는 반면, 소아에서는 중이염, 결막염, 부비동염 등을 주로 유발하고 침습적 질환의 원인이 되기도 한다.^{8,11)} b형 인플루엔자균 백신 도입 후 NTHi는 인플루엔자균주 중 가장 많이 침습적 질환을 일으키며 전세계적으로 10만명당 1명의 발병율을 보인다.¹¹⁾ 대부분 생후 20주 미만의 어린 영아나 65세 이상의 고령에서 발병하고, 폐렴이나 원발병소가 명확하지 않은 균혈증 형태로 나타나며 치명율은 10-20%에 이른다.¹¹⁾ 본 환아와 같이 기저질환이 없는 소아에서 NTHi에 의한 균혈증이 발생한 경우는 매우 드물다.^{9,10,12)}

인플루엔자균에 대한 항생제 감수성 검사는 디스크 확산법으로 하며, intermediate zone을 규정하고 있지 않아 감수성과 내성으로만 분류한다.¹³⁾ 국내 건강한 소아의 비인두강에서 분리한 NTHi 항생제 감수성 연구 결과에 따르면, ampicillin 51.9%, cefaclor 52.1%, amoxicillin/clavulanate 16.3%, 그리고 cefotaxime에 대해 0.9%의 내성률을 보였다.¹⁴⁾ 본 환자의 균주는 ampicillin과 ampicillin/sulbactam에 내성이었고 cefotaxime, meropenem에 감수성인 β -lactamase 양성 균주였다. 인플루엔자균이 β -lactam 계열의 항생제에 내성을 갖는 기전은 TEM-1, ROB-1과 같은 β -lactamase의 생성과 penicillin-binding protein (PBP)의 아미노산 변이로 β -lactam 계열 항생제에 대한 친화력이 감소하는 것이다. PBP 중에서 특히 PBP-3의 변이가 내성에 중요한 인자임이 알려져 있다.^{8,9)} 백신의 도입으로 인하여 b형 인플루엔자균의 유병률이 급격하게 줄었고, NTHi의 유병률이 상대적으로 증가함에 따라 이에 대한 항생제 내성 양상의 추이의 지속적 연구가 필요할 것으로 보인다.¹²⁾

환아는 입원 시작일부터 감수성이 있는 항생제로 치료하였으나 발열과 두통 모두 악화되었고, 수술 이후 모든 증상이 급격하게 호전되었다. 수술 시 흡인한 부비동의 고름에서 원인균이 배양되지는 않았으나, 이는 배양검사 이전에 감수성 있는 항생제를 정주로 5일 동안 치료하였고, 치료 전 시행한 혈액 및 비인두강 배양검사서 NTHi가 분리 동정된 점을 고려하면, 균혈증의 원발병소가 접형동 부비동염이었을 가능성이 높다. 인플루엔자균 균혈증에 관한 해외 성인 증례에서 원발병소를 발견하지 못하고 정주 항생제 치료 후 증상이 호전되어 퇴원하였으나, 2주 후 발열 등의 증상이 재발하여 재입원한 후 원발병소로 편측 접형동 부비동염을 진단하게 되어 수술한 후 호전된 보고가 있었다.¹⁵⁾ 또한 환아는 알레르기 검사에서 의미 있는 양성결과를 보였으나, 알레르기 질환 과거력과 콧물, 코막힘, 재채기 등 알레르기 비염 증상이 없었기 때문에 해당 항원에 감작이 되었을 뿐이며 본 질환과 연관성이 적다고 생각된다.

접형동 부비동염은 주로 주변의 다른 부비동염과 동반되며, 접형동에만 국한되어 발병하는 경우는 매우 드물다. 가장 흔한 증상은 두통으로 급성 접형동 부비동염 시 만성에 비해 두통이 더욱 심한데, 수면을 이루지 못할 정도이며 진통제로 호전이 잘 되지 않는다. 접형동은 주변 시신경과 시신경교차, 해면정맥동에 인접하여 염증이 파급되면 치명적인 결과를 초래할 수 있기 때문에, 급성 접형동 부비동염의 경우 초기에 적극적인 항생제 정맥요법으로 합병증을 예방하는 것이 중요하며, 약물 요법에 반응하지 않으면 수술적 치료를 고려한다.¹⁶⁾ 환아는 내원 당시 40°C의 발열과 극심한 두통을 호소하였고, 저혈압과 혈액검사서 감염 및 염증을 시사하는 소견을 보였으며, 이로 미루어 보아 NTHi에 의한 화농성 편측 접형동 부비동염에서 균혈증으로 진행되고, 전신적인 염증반응을 보이는 패혈증으로 이행하는 단계였던 것으로 보인다.

접형동 부비동염이 NTHi 균혈증의 원발병소인 경우는 국내에서는 2016년 성인 1례가 보고된 바 있다.¹⁷⁾ 접형동 부비동염은 대부분 두통을 유발하나 양상이 전형적이지 않고 비증상이 동반되는 경우가 적어 일차두통과 감별진단이 어렵기 때문에 치료가 지연될 확률이 높다.¹⁶⁾ 그러나 주변 구조물로 감염이 파급되거나 원인균에 따라 치명적인 합병증이 발생할 수 있으므로 두통을 호소하는 소아청소년 환자에서 접형동 부비동염을 감별 진단으로 고려해야 한다.

REFERENCES

1. Lee H. Diagnosis and treatment of acute rhinosinusitis in children. *J Korean Med Assoc* 2018;61:125-9.
[CROSSREF](#)
2. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001;108:798-808.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Celenk F, Gulsen S, Gonuldas B, Baysal E, Durucu C, Kanlikama M, et al. Isolated sphenoid sinus disease: an overlooked cause of headache. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43:1914-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Fooanant S, Angkurawaranon S, Angkurawaranon C, Roongrotwattanasiri K, Chaiyasate S. Sphenoid sinus diseases: a review of 1,442 patients. *Int J Otolaryngol* 2017;2017:9650910.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Wang PP, Ge WT, Ni X, Tang LX, Zhang J, Yang XJ, et al. Endoscopic treatment of isolated sphenoid sinus disease in children. *Ear Nose Throat J* 2019;98:425-30.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013;132:e262-80.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 29th ed. CLSI supplement M100. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2019.
8. Murphy TF, Faden H, Bakaletz LO, Kyd JM, Forsgren A, Campos J, et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* as a pathogen in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:43-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Jalalvand F, Riesbeck K. Update on non-typeable *Haemophilus influenzae*-mediated disease and vaccine development. *Expert Rev Vaccines* 2018;17:503-12.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Rhie K, Choi EH, Cho EY, Lee J, Kang JH, Kim DS, et al. Etiology of invasive bacterial infections in immunocompetent children in Korea (2006–2010): a retrospective multicenter study. *J Korean Med Sci* 2018;33:e45.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Langereis JD, de Jonge MI. Invasive disease caused by nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1711-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Van Eldere J, Slack MP, Ladhani S, Cripps AW. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1281-92.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Park C, Kim KH, Shin NY, Byun JH, Kwon EY, Lee JW, et al. Genetic diversity of the *fstI* gene in β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant and β -lactamase-producing amoxicillin-/clavulanic acid-resistant nasopharyngeal *Haemophilus influenzae* strains isolated from children in South Korea. *Microb Drug Resist* 2013;19:224-30.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Bae SM, Lee JH, Lee SK, Yu JY, Lee SH, Kang YH. High prevalence of nasal carriage of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in healthy children in Korea. *Epidemiol Infect* 2013;141:481-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Rimal D, Hashmi SM, Prinsley PR. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. *Emerg Med J* 2006;23:e36.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Marmura MJ, Silberstein SD. Headaches caused by nasal and paranasal sinus disease. *Neurol Clin* 2014;32:507-23.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Jeong W, Kim YA, Park Y. Sphenoid sinusitis with *Haemophilus influenzae* septicemia. *Korean J Med* 2016;91:334-7.
[CROSSREF](#)

요약

급성 세균성 부비동염은 소아에서 흔하게 발생하는 질환 중 하나로, 바이러스성 상기도 감염 후 5-13%에서 동반하는 것으로 알려져 있다. 접형동에 국한된 부비동염이 발생할 확률은 모든 부비동염의 3% 미만이나 접형동의 구조적 특성상 주위 조직으로 감염이 전파되면 치명적일 수 있다. 비피막형 인플루엔자균(non-typeable *Haemophilus influenzae* [NTHi])은 급성 세균성 부비동염의 흔한 원인균이나 정상면역인 환자에서 균혈증으로 파급되는 경우는 매우 드물다. 저자들은 특별한 기저질환이 없는 소아가 발열과 두통으로 내원하여 균혈증을 동반한 NTHi에 의한 편측 접형동에 국한된 부비동염이 확인되어 항생제 및 수술적 치료로 호전된 예를 경험하여 보고하는 바이다.