

## Chloramphenicol 저항성 장티푸스의 증례 보고

가톨릭의과대학 내과학교실

원언식 · 김진수 · 김춘추 · 선우경식 · 정희영

=Abstract=

### Chloramphenicol Resistant Typhoid Fever

On Sik Won, M.D., Jin Soo Kim, M.D., Choon Chu Kim, M.D., Kyung Shik Shunu, M.D.

and Hee Young Chung, M.D.

*Department of Internal Medicine, Catholic Medical College*

Chloramphenicol resistant *Salmonella typhi* have been reported by several authors since 1950 and there was a large epidemic in Mexico last year.

Last summer we have experienced a small epidemic of typhoid fever in an institution.

In 8 clinically uncontrollable cases of typhoid fever with chloramphenicol, 3 strains of *Salmonella typhi* were isolated and their MIC to chloramphenicol were 5~10 $\mu$ g/ml.

The resistance to chloramphenicol in the isolated strains were transferred to *Escherichia coli* in vitro. This factor was multi-resistant.

보고하는 바이다.

### 머 리 말

chloramphenicol 은 장티푸스 치료의 특효약<sup>1)</sup>으로 그동안 널리 쓰여왔으나 1950년 Colquhoun 과 Weeth<sup>2)</sup>에 의하여 chloramphenicol 에 대한 항성균이 발견된 이후 여러곳에서 많은 사람들에 의하여 같은 발표가 있었으나 1972년 Mexico 에서 저항균에 의한 대 유행이 발생되었다.

Mexico 유행이후 이곳에서 옮았으리라 생각 되는 예가 영국<sup>3)</sup>과 미국<sup>4)</sup>에서 발생되었다. 한편 우리나라에서도 chloramphenicol 저항균이 있다고 보고되었으나<sup>5)</sup> 임상에서는 이러한 문제가 제기된 일이 없었고 chloramphenicol 은 20년전이나 지금이나 한결같이 장티푸스의 가장 좋은 치료약으로 사용되어 왔다.

저자들은 1973년 8월과 9월사이에, 한 직장에서 발생한 임상적으로 장티푸스라고 생각되는 환자 16예중 세균학적 또는 혈청학적으로 확인된 8예가 chloramphenicol 로는 치유되지 않는 것을 경험하였기에 이에

### 증 례

증례 1 : 박○○, 여, 24세

현 병력 : 본에는 고열과 중증도의 설사로 1973년 8월 14일 입원하였다.

입원전 8일경부터 고열 두통 및 경도의 설사가 발생하여 외태에서 한번 치료를 받고 일을 하던 중, 상기 증상이 점점 악화되어 입원하였다.

입원시 이학적소견 : 체온이 38°2'C, 맥박이 86/분, 혈압 90/60 mmHg 였으며 전흉부와 복부에서 장미양 반전을 발견할 수 없었고, 그외 간장 및 비장의 비대는 없었다.

검사 소견 : 입원시 일반혈액검사에서 백혈구가 7,050/cm<sup>3</sup>이며 노 검사에서 단백질이 (++)이고 약간의 백혈구가 보였고, Widal ⅴ 반응은 *S. typhi*의 OH 혼합항원을 사용한바 320배양성이었고, 대변 및 흉부 X-선 상은 정상이었다. 입원시와 제 4병원일에 혈액배양을 실시

Table 1. Treatment of 8 Chloramphenicol Resistant Cases

Name	Date of onset	Duration from onset to treatment	Total febrile period	Treatment and effect	Final widal titer (S.typhi)	Remark
박○○. F	Aug. 6	10	17	C-P; 7days, no effect	1 : 640	S. typhi isolated and expired
이○자. F	Unknown	5	23	C-P; 13days, no effect Ampi; 10days, effective	1 : 160	
윤○○. F	Aug. 5	8	23	C-P; 9 days, no effect Ampi; 8days, effective	1 : 640	S. typhi isolated recurrent, Ampi again
김○숙. F	July 24	14	29	C-P; 12days, no effect Ampi; 10days, effective	1 : 640	
최○옥. F	Aug. 2	11	24	C-P; 8days, no effect Ampi; 8days, effective	1 : 160	Recurrent, Septrin used
박○자. F	Aug. 20	5	19	C-P; 17days, no effect	1 : 320	Expired
조○○. M	Aug. 14	15	25	C-P; 5 days, no effect Septrin; 12days, effective	1 : 40	S. typhi isolated
맹○순. F	Sep. 17	7	19	C-P; 10 days, no effect Septrin; 9days, effective	1 : 160 Para A 1 : 40	

C-P; Chloramphenicol, Ampi; Ampicillin

한바 제 4병일에서 S. typhi 가 나왔으며 그 성상은 표 1과 같다.

경과 : 일반적으로 많이 쓰이는 chloramphenicol 을 4.0 gm/일 계속적으로 투여하여 6병원일에는 약간 체온이 떨어지다가 7병원일부터 다시 상승했으므로, 8병원일에는 매일 ampicillin 6.0 gm 을 투여하였다. 7병원일부터 환자의 정신상태가 혼미하게 되기 시작하였고, 전신상태의 악화를 갖어 오고, 8병원일 오전부터 완전혼수 상태에 빠지고, 혈압이 떨어지기 시작하여 입원 9일만에 독증상으로 사망하였다(도표1, 표 1, 2참조).

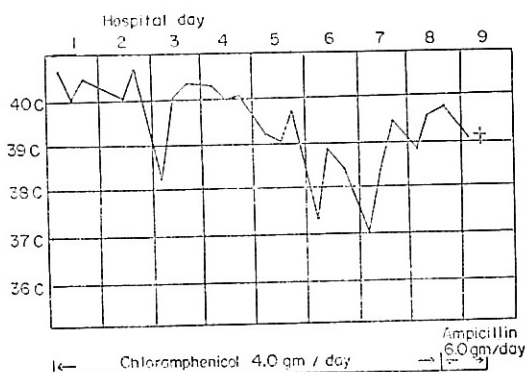


Fig. 1. Case No. 1. 26 yrs Female.

Table 2. Sensitivity Test of S. typhi

Antibiotics	Strain 1		Strain 2	
	Sensitivity (Disc)	M.I.C.* $\mu\text{g/ml}$	Sensitivity (Disc)	M.I.C.* $\mu\text{g/ml}$
Chloramphenicol	R	10~12	R	5
Lincocin	R		R	
Erythromycin	R	400	S.S	
Penicillin	R		M.S	
T.A.O.	R		R	
Tetracycline	R		R	
Cloxacillin	R		R	
Ampicillin	V.S	0.625	V.S	
Kanamycin	V.S		M.S	
Gentamycin	M.S		M.S	
Streptomycin	S	100		

V.S; very sensitive S.S; slight sensitive

M.S; mderate sensitive R; resistant

※ 국립보건원 협조로 이루어진 것임.

증례 2 : 윤○○, 여, 20세.

현병력 : 본 예는 1973년 8월 10일 고열, 두통 및 전신 근육통으로 입원하였다. 해수욕장에서 하기휴양중 입원 8일전부터 발열, 두통 및 경도의 설사가 발생하여, 간단한 식중독증상으로 생각하여 배약을 사용하였으

나, 입원 2일전부터 상기 증상이 더욱 악화되고 비출혈까지 나타나 입원하였다.

**이학적 소견:** 입원시 체온이  $39^{\circ}4'C$ , 맥박 88/분, 혈압 90/60 mmHg 이고, 급성 열성병의 비특이성 소견이 있을뿐 장미양 반문이나 간장 및 비장의 비대등은 발견할 수 없었다.

**검사소견:** 혈액검사소견은 백혈구가  $10,600/cm^3$  소변검사에 단백질이 (++) , 백혈구가  $10\sim20/H.P.F$  였고, Widal 씨 반응은 장티푸스균에 대해 40배 양성하였고, 대변검사 및 흉부 X-선 소견은 정상이었다.

**경과:** 입원후 chloramphenicol 을 매일 4.0 gm 계속 투여했으며, 중독증세가 심하여 제 4병원일부터 prednisolone 을 40 mg 투여하고, 차차 감소시켜가며 6일간 투여했던 바, 일반 체온이 떨어지고 전신증상이 호전되었으나, 입원후 10일째부터 다시 체온이 상승하여 chloramphenicol 을 중지하고 11병원일부터 ampicillin 6.0 gm/일씩 투여결과, 15병원일부터 체온이 정상으로 돌아 왔으며, 그후 3.0 gm 을 4일간 더 투여하였다. 첫 입원중 혈액 및 대변배양검사를 각각 2회하였으나 균이 분리되지 않았다. 퇴원후 14일만에 다시 고열이 발생하여 그날로 입원했으며, 매일 ampicillin 4.0 gm 씩 투여 결과 3일만에 정상 체온으로 돌아오고 전신증상도 호전되었다. 그후 10일간 ampicillin 3.0 gm 씩

10일간 계속 투여하였다. 재입원시 Widal 반응은 장티푸스에 대해 640배 양성으로 증가했으며, 재 입원일에 한 혈액배양검사에서 chloramphenicol 에 저항성인 *S. typhi* 균주가 분리됐으며, ampicillin 에 감수성이 강하였다(도표 2, 표 1, 2참조).

**증례 3:** 조○○ 남 39세.

**현병력:** 본에는 발열, 두통 및 설사로 1973년 8월 29일 입원하였다.

입원전 약 15일부터 두통 및 오한이 발생하여, 몇일 후 간단한 치료를 받은 후에도 별로 호전이 되지 않았고, 입원일부터는 더욱 악화되어 입원하였다.

**이학적 소견:** 입원시 체온은  $37^{\circ}8'C$ , 맥박 72/분, 혈압 120/70 mmHg 이고, 일반 급성열성병에 공통되는 비특이성 소견을 보여주고, 그외 장미양 발진이나 간장 및 비장의 비대는 발견할 수 없었다. 혈액소견은 백혈구가  $6,800/cm^3$  이고 소변검사, 대변검사 및 흉부 X-선 소견은 정상이었다. Widal 씨 반응은 장티푸스가 40배 양성이었다.

혈액배양검사는 입원 첫날과 3일에 두번 실시한 결과 3일째의 혈액중에서 *S. typhi* 가 분리됐으며 ampicillin 과 gentamycin 에 가장 감수성을 갖고 있었다. 퇴원시 Widal 반응을 반복 검사했으나 장티푸스에 40 배 양성으로 계속되었다.

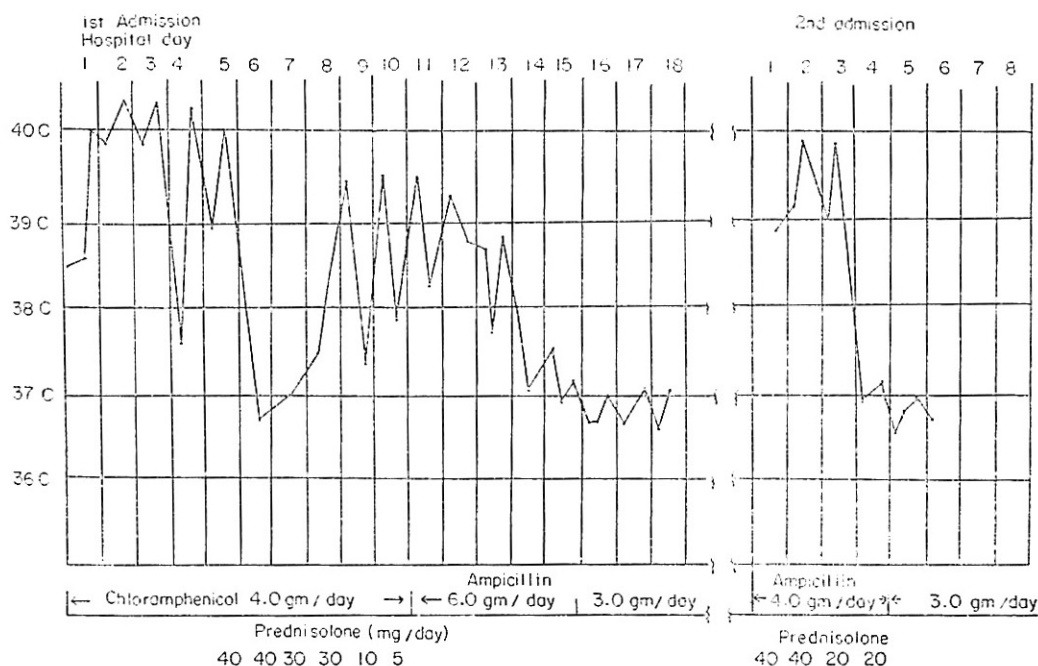


Fig. 2. Case No. 2. 20yrs Female.

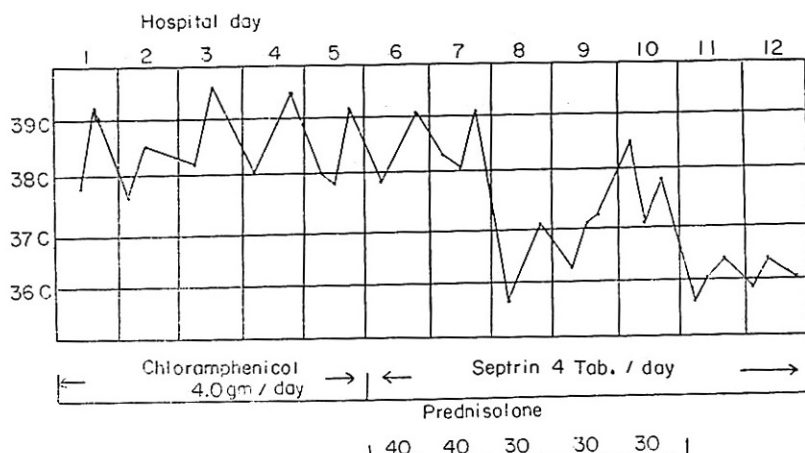


Fig. 3. Case 3. 39 yrs Male.

경과: chloramphenicol을 4.0 gm/일 투여하였으나 입원후 5일이 지나도 열이 내리지 않아 6병원일부터 Septrin® 4정/일씩 투여하여 입원후 11일에는 정상체온으로 돌아왔다(도표 3. 표 1, 2참조).

### 분리된 세균에 대한 검토

i) 생화학적 소견: 여러가지 당 분해성상 및 가스발생등이 *S. typhi*의 전형적인 성상을 보였다.

ii) 혈청학적 성상: 2주를 검사하였든바, 모두 O항원이 9, 12이고 H항원은 1상은 d이며 2상항원은 없었다.

iii) 감수성: 여러가지 항균제에 대한 감수성과 최저저지농도(M.I.C)를 조사한 성적은 표 2와 같다.

iv) R-인자 전달: 윤 ○○에서 분리된 *S. typhi*와 chloramphenicol에 감수성인 *E. coli*를 37°C에서 18시간 nutrient broth에서 배양한것은 각각 0.1 ml씩 1.0 ml의 nutrient broth에 혼합한 후 7시간 동안 37°C에서 배양한 다음에 chloramphenicol이 들어있는 MacConkey 평판배지에 도말하여 관찰한 바 R-인자가 전달된 저항성인 *S. typhi*를 확인할 수 있었으며, 이를 세균의 감수성 성적은 표 2와 같다.

### 고 안

chloramphenicol이 장티부스환자 치료에, 사용된지 20여년이 되었지만 그동안 이 제제가 치료효과를 걸지 못하여 문제된 일은 없다.<sup>1)</sup> 그러나 국내에서 분리된 장티부스균에는 chloramphenicol에 대한 저항균주가

있다는 사실은 미생물학자들에 의하여 보고<sup>2)</sup>되고 있다

이러한 문제는 국내에 한한것은 아니며 chloramphenicol에 저항하는 *S. typhi*의 존재는 1950년 영국에서 Colquhoun<sup>3)</sup>에 의하여 처음으로 보고 되었으며 이어 세계 각처에서 보고되고 있다. 그러나 이러한 저항균주의 존재는 1972년 Mexico에서 chloramphenicol에 저항하는 *S. typhi*에 의한 장티부스의 큰 유행이 생기고 이어 미국, 영국등으로 만연 될때까지 임상학자의 주목을 끌지 못하였던 것이나 저자들은 국내에서도 이러한 환자가 발생되고 있다는 것을 경험하게 된 것이다.

한편 chloramphenicol의 최저 저지농도(minimal inhibitory concentration)를 시험관 희석법으로 조사할 때에 3~6 µg/ml(10 µg/ml이라고 주장하는 학자도 있다.) 보다 고농도에서 자라면 저항균으로 취급되고 있으며 저자들의 경험에는 5~10 µg/ml으로 실험적으로는 강한 저항균은 아니지만 대량의 chloramphenicol투여로도 치유되지 않았던 임상경험을 보아 저항균임에는 틀림이 없다고 생각한다.

이러한 저항균주가 발생하는 기전에 대하여는 확실한 정설은 없지만 다음과 같은 설명을 하고 있다.

1. chloramphenicol에 대한 저항성이 있는 대장균 또는 다른 세균으로부터 R-인자가 *S. typhi*에 전달되어 저항성이 생긴다.<sup>11,12)</sup>

2. *S. typhi*의 변이(mutation)에 의하여 생긴다.

3. chloramphenicolase<sup>4)</sup>를 만들게 되어 chloramphenicol을 분해하여 작용할 수 없게 된다.

4. chloramphenicol의 남용으로 생긴다.<sup>3)</sup>

그러나 chloramphenicol의 남용으로 생긴다는 설은

그 기전을 설명할 수 없고 chloramphenicolase 가 생성된다는 설은 S typhi 의 변이에 기결시킬 수 있으므로 현재로 가능한 설명은 실제로 실험적으로 증명되는 R-인자의 전달설과 변이설이라고 하겠지만 이 밖에 다른 기전의 가능성을 배제할 수는 없다.

한편 국내에서 발견된 이 저항균이 자연발생적으로 국내에서 생긴것인지 또는 외국에서 만연된것인지는 알기 어려운 문제의 하나이다. 국내에서 자연적으로 생겼으리라는 추리는 부정할 길이 없지만 chloramphenicol 을 사용한지 20여년간 거의 문제가 없었던것은 때를 같이하여 세계 각처에서 거의 동시에 발생되었다는 점을 일단 가능성이 희박하다고 생각할 수 밖에 없다. 이 보다는 영국이나 미국은 Mexico 에서 만연된 것이라는 사실과 현재 외국을 여행하는 사람이 많다는 점을 고려하면 외국에서 만연되었다는 쪽이 가능성이 많다. 특히 일부 학자는 Mexico 의 저항균주에 의한 유행의 근원이 원남이라고 역학적으로 추정하고 있다는 설은 더욱 외국으로부터 만연했으리라는 생각을 길게 한다.

어쨌든 국내에서도 chloramphenicol 에 대하여 저항하는 S. typhi 가 존재하고 이로 생긴 환자의 발생이 증명되었다는 사실은 임상가들이 길이 주의하여야 할 문제이다. 일반적으로 병리실험실에서 S. typhi 가 분리되면 감성 (sensitivity) 검사를 할 필요도 없이 chloramphenicol 을 사용하였던 것이 과거 의학계의 상식이었으나, 이제는 이러한 상식은 그릇된 것으로 여견이 바뀌었으니 검사실에서는 감성검사를 실시하고 임상가들은 감성결과를 주시해야 된다는 점을 강조하지 않을 수 없는 것이다.

한편 저항균은 때로는 최저저지농도가 150  $\mu\text{g/ml}$  인 경우도 있으므로 chloramphenicol 의 투여량을 증가하여 치료하겠다는 생각은 어리석다고 해야 되겠다.

한편 검사를 할 수 없는 경우에는 chloramphenicol 을 투여한지 3~4일이 지나도 해열되는 기미가 없으면 즉시 다른 항균제 즉 ampicillin 이나 trimetoprim 과 sulfa 제를 혼합한 제제(septrin®, bactrim®) 등으로 바꾸는 것이 현명하며 이 시기를 놓치면 환자의 고통이 계속되는 것은 물론이고 때로는 환자의 생명까지도 위태롭게 한다는 사실을 저자들은 경험으로서 강조하고싶다.

저자들은 여기 보고하는 환자 이외에도 외태에서 불명열으로 한번 진료한 한 환자에서도 chloramphenicol 에 저항하는 S. typhi 를 분리한 경험이 있었으며 이러한 사실은 현재 우리 주변에 chloramphenicol 저항성 S. typhi 에 의한 장티푸스가 이외로 많지 않을까 하는 생각마저 들게 한다.

## 결 론

1. 저자들은 한 직장에서 비슷한 시기에 생긴 16예의 장티푸스 소유행을 경험하였으며 chloramphenicol 로 치유되지 않은 8예중에서 ampicillin 으로 4예 septrin 으로 2예가 치유되었으며 2예는 사망하였다.
2. S. typhi 가 분리된 1명은 중독증상으로 사망했으며 분리되지 않은 1예는 대량의 출혈이 소장에서 발생하여 수술후에 사망하였다.
3. 분리된 장티푸스균의 chloramphenicol 에 대한 최저저지 농도는 각각 5, 10  $\mu\text{g/ml}$  이었다.
4. chloramphenicol 에 대한 내성은 이약제에 대해 감수성인 대장균에게 전달됐다.

(끝으로 분리된 세균의 항원 및 MIC 를 조사하여 주신 국립보건연구원 유영해 김영자 선생님께 감사한다)

## REFERENCES

- 1) 전중휘, 정희영 : 감염병 1969. 최신의학사
- 2) 김영자, 김기홍, 유영해 : 1972년도 한국에서 분리된 살모넬라菌屬에 관한 연구. 대한 미생물학회지 8:1-6, 1973.
- 3) Colquhoun, J. & Weeth, R.S.: *Lancet* 2:921, 1950.
- 4) Murti, B.R., et al.: *Journal of Clinical Pathology* 15:544, 1962.
- 5) Njoku-Obi, A.N., et al.: *Journal of Bacteriology* 90:552, 1962.
- 6) Kondomichalou, P.: *Pathologia et Microbiologia*, 30:71, 1967.
- 7) Sompolsky, D., et al.: *Mutation Research* 4:119, 1967.
- 8) Anderson, E.S. & Smith, H.R.: *Chloramphenicol resistance in the typhoid bacillus*, *British Medical Journal*, 3:329, 1972.
- 9) Ruth M. Laurence, et al.: *Typhoid Fever caused by chloramphenicol resistant organism*. *J.A.M.A.* 224:861, 1973.
- 10) Center for Disease control: *Weekly Report Morbidity & Mortality*, 21:177, 1972.
- 11) Watanabe, T.: *Bacteriological Reviews*, 27:87, 1963.
- 12) Gangarosa, E.J., et al.: *An Epidemics associated episode*. *J. Infect. Dis.* 126:215, 1972.

