

오염된 Chlorhexidine에 의한 Pseudomonas Cepacia 假菌血症

서울대학교 의과대학 내과학교실

정 문 현 · 고 은 미 · 최 강 원

임상병리학교실

박 성 섭 · 김 의 종

= Abstract =

Pseudomonas Cepacia Pseudobacteremia Caused by Contaminated Aqueous Chlorhexidine Solution

Moon Hyun Chung, M.D., Eun Mi Ko, M.D. and Kang Won Choe, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

Sung Sup Park, M.D. and Eui Chong Kim, M.D.

Department of Clinical Pathology

During 1985, an outbreak of Pseudomonas cepacia bacteremia occurred in Seoul National University Hospital.

An investigation revealed that bacteremia was clinically insignificant in most cases and the source of this outbreak was found to be contaminated aqueous chlorhexidine solution. Pseudomonas cepacia was recovered from aqueous chlorhexidine solution and bottles in the pharmacy. Bacteremia in 3 patients with acute nonlymphocytic leukemia may have been caused by chlorhexidine used for skin antiseptics before insertion of Hickman catheter or for disinfecting intravenous tubing before injection of medication, so that the possibility of clinically significant bacteremia could not be excluded.

서 론

Pseudomonas cepacia는 병원에 오래 입원한 만성 질환의 환자에서 드물게 검출되는 균종으로 혈액, 호흡기, 비노기, 상처에서 검출된 것이 보고되었으며 혈액을 제외하고는 colonization과 감염의 구분이 불분명하여 colonization된 경우에 필요없는 항생제를 사용하는 경우가 있으며, 특이한 항생제 감수성으로 항생제의 선택에 곤란을 느끼게 된다. 또한 보고된 많은 예가 오염된 기구나 소독제에 의한 것이어서 이 균종을

대할 때는 다른 모든 액체류의 오염여부에 대해서도 관심을 갖어야 한다¹⁾.

본원에서 1985년 7월부터 혈액배양에서 P. cepacia의 검출이 갑자기 증가하여 이에 대한 원인조사 결과 다음과 같은 결론을 얻었기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1985년 1월부터 1985년 9월까지 서울대학교병원 임상병리과의 혈액배양에서 배양분리 동정된 균종 P. cepacia로 판명된 경우를 대상으로 하였으며 이들의 임

상상은 병록지를 분석하여 파악하였다.

1. 분리동정방법

소독제의 배양은 각각의 소독제 2~3 cc 를 아래와 같이 하였다. 일차 배양배지는 thioglycolate broth 를 사용하였으며 이차 배양은 sheep blood agar 와 Mac-Conkey agar 에서 하였다. 여기에서 분리된 균종을 AIP 20E system 으로 동정하였고 약제 감수성은 Kirby-Bauer disc diffusion 법으로 시행하였다²⁾. 사용한 항생제 disc 는 chloramphenicol, ampicillin, cephalothin, carbenicillin, tetracyclin, gentamicin, tobramycin, amikacin, kanamycin 이었다.

2. 임상상의 분류

환자의 분류는 균혈증의 임상증세가 있으면서 혈액 배양에서 균이 분리된 배지의 수, 감수성이 있는 항생제의 사용여부, 병의 경과에 따라 Table 1에 나온 것과 같이 하였다. 즉 1군은 배양이 양성인 수가 2쌍 이상이므로 감염의 가능성이 크면서 감수성이 있는 항생제를 사용한 후 임상증세가 좋아졌으므로 감염의 가능성이 크기는 하나 2쌍이 모두 오염에 의한 것이라해도 같은 결과를 나타내므로 구분이 곤란한 군으로 하였고 군 2는 항생제를 사용했음에도 나빠진 경우로 이는 감염의 경우도 가능하며 가균혈증의 경우도 다른 원인에 의해 나빠질 수 있으므로 이물질이 체내에 있으면서 항생제를 사용하고도 나빠진 경우만을 감염에 의한 것으로 하고 이물질이 없으면서 나빠진 경우는 구분이 곤란한 경우로 하였다. 군 3은 배양상 감염의 가능성이 크나 항생제를 사용하지 않고도 좋아진 것은 가균혈증의 가능성이 큰 것을 나타내어 가균혈증의 군에 포함시켰다. 4군은 균혈증의 가능성이 있으면서 항생제를 사용하지 않고 나빠진 군으로 균혈증의 군에 포함시켰다. 5군은 같은 이유로 구분이 곤란한 군으로, 6군은 해당되는 환자가 없었으며, 7군은 배양상 균혈증의 가능성은 떨어지나 감수성이 있는 항생제를 사용하지 않아 나빠진 것으로 보아 균혈증의 군에 포함시켰다. 8군은 배양이나 임상경과가 가균혈증의 가능성이 제일 큰 군으로 가균혈증에 포함시켰다.

결과

1. 빈도

월별 분리 건수는 1월에 6예, 3월에 4예, 4월에 1예, 5월에 1예, 6월 5예, 7월 10예, 8월 32예, 9월 18예였

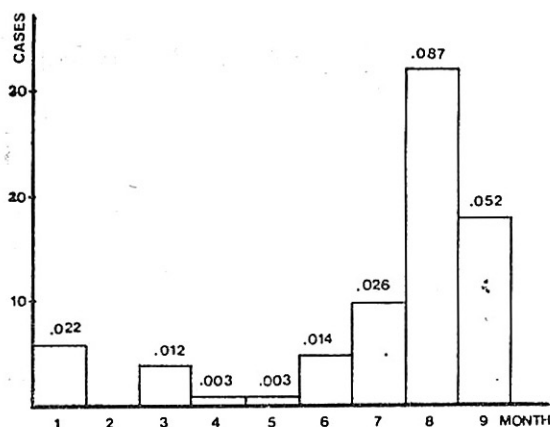


Figure above bars denote positive rate

$$\text{positive rate} = \frac{P. \text{ cepacia cases}}{\text{total cases}}$$

Fig. 1. Cases of *P. cepacia* bacteremia in SNUH (1985).

고 전체 혈액배양 건수에 대한 *P. cepacia*의 양성율은 1월 0.022, 3월 0.012, 4월 0.003, 5월 0.003, 6월 0.014, 7월 0.026, 8월 0.087로 7월부터 증가하였고 9월에는 0.052로 떨어졌다(Fig. 1).

2. 감수성 결과

*P. cepacia*는 chloramphenicol에는 90%에서 감수성을 나타내었고 ampicillin 3%, cephalothin 0%, carbenicillin 9%, tetracyclin 0%, gentamicin 3%, tobramycin 6%, amikacin 16%, kanamycin 22%로 감수성을 나타내었다.

3. 임상상

환자들의 성별은 남자 23명, 여자 10명이었고, 나이는 1일에서 82세까지(평균 34세)였고, 환자들의 혈액 배양검사시 병동은 응급실 5명, 내과 18명, 소아과 5명, 외과 4명, 산부인과 1명이었고 응급실을 제외하고는 모든 병동에 분포하였다. 당시 혈액배양의 병실별 빈도는 내과 47%, 응급실 28%, 소아과 9%, 외과 8%, 산부인과 5%, 기타 3%였다.

환자들의 임상상에 따른 분류는 아래와 같다. 26명이 가균혈증의 가능성이 높았으며 월별 빈도는 1월에 1예, 3월에 2예, 4월에 1예, 6에 3예, 7월에 3예, 8월에 12예, 9월에 4예였고 나머지는 균혈증군 3예, 구분이 곤란한 군이 3예였다. 각 군의 혈액배양 전 일원일과 사용되었던 기구는 Table 1에 있는 바와 같다.

Table 1. Summary and Comparison of Each Group

Group	No. of positive culture	Use of sensitive antibiotics	Outcome	Significance	Date of 1st +culture/ no. of pt.	Elapsed hosp. days before+ Culture(days)	Instrumentation
1	≥2	yes	improved	questionable	July/1	15	Hickman catheter
2	≥2	yes	died	questionable*	July/1	27	Hickman catheter
3	≥2	no	improved	pseudo	Jan/1	5.4	celiac angio
					June/2		liver aspiration
					August/2		
4	≥2	no	died	true	July/1	3	no
5	1	yes	improved	questionable	August/2	1	no
6	1	yes	died	questionable	—	—	—
7	1	no	died	true	August/1	1	—
8	1	no	improved	pseudo	Mar/2	3.8**	kidney biopsy
					Apr/1	1 : 14	cardiac cath.
					Jun/1	1-7 : 6	peritoneoscopy
					Jul/3	over 7 : 2	
					Aug/10		
					Sep/4		

*true if foreign body is present.

questionable if foreign body is absent.

**less than 1 day : 14 patients

1 to 7 days : 6 patients

over 7 days : 2 patients true

bacteremia: pseudo = pseudobacteremia

4. 소독제에 대한 배양검사 결과

가균혈증의 가능성이 높아 혈액배양에 사용되는 소독제에 대한 배양검사를 하였다. 10% povidone-iodine, 0.5% chlorhexidine, 75% alcohol에 대한 배양검사에서, 21병동 중 18병동의 0.5% chlorhexidine에서 *P. cepacia*를 검출할 수 있었고 3 병동과 2 병동에서 채취한 10% povidone-iodine과 75% alcohol에서는 *P. cepacia*를 검출할 수 없었다. 혈액에서 *P. cepacia*가 검출된 환자들 전 병동에 걸쳐있어 오염의 원인이 아니라 여기에서 퍼졌을 가능성이 커 약제부의 소독제에 대한 배양검사를 시행하였다. 약제부의 0.5% chlorhexidine 5검체 중 3검체에서 *P. cepacia*를 검출하였고 10% povidone-iodine의 배양에서는 균을 발견할 수 없었다. 0.5% chlorhexidine을 만들 때 필요한 증류수, 원액의 chlorhexidine, 만든 후 희석 chlorhexidine을 담는 병에 대한 배양검사에서 증류수 1검체에서 *P. aeruginosa*를, 병에서의 6검체 모두에서 *P. cepacia*를 검출하였다. 증류수의 다른 4검체와 원액의 chlorhexidine 2검체에서는 균이 자라지 않았다.

따라서 주로 chlorhexidine을 담는 병의 오염이 주요한 오염경로가 된 것으로 생각되며, 가균혈증이 증명된 후 chlorhexidine을 담는 병을 멸균소독하면서 시행한 배양검사에서 0.5% chlorhexidine 병 모두에서 *P. cepacia*를 검출할 수 없었다.

고 찰

*P. cepacia*는 *P. Eugonic Oxidizer-1(EO-1)*, *P. multivorans*³⁾, *P. kingii*⁴⁾라고도 불리우는 그람음성 간균으로 토양이나 물에 넓게 분포하며 최근에는 여러 임상검체에서도 검출된다. *P. cepacia*는 증류수에서도 번식할 수 있으며, 흔히 사용되는 소독제에 내성을 나타내어 약제와 관련된 원내감염의 중요한 원인균이 될 수 있다. *P. cepacia*의 화학적 특성은 oxidase 양성이며 glucose, fructose, galactose, mannose를 발효시키며 nitrogen gas를 생성치 않는다⁴⁾. *P. cepacia*는 pseudomallei group에 속하며 pseudomallei group의 다른 균과 비슷하게 low virulence여서 면역기

전이 떨어진 환자나 인체내 이물질을 갖고 있는 경우에만 심한 감염을 일으킨다⁵⁾. *P. cepacia*의 항생제 감수성은 특이하여 aminoglycoside나 carbericillin에 내성이며 cephalosporinase를 내어 cephalosporin계 항생제에도 내성이며, chloramphenicol, nalidixic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole에만 감수성인 것으로 보고되어 있다. 본원에서 시행한 결과도 같은 감수성 결과를 보였으며 cefotaxime, cefoperazone, piperacillin, ciprofloxacin에도 감수성이었다.

보고된 감염은 폐염^{6,7)}, 폐농양⁸⁾, 다리 상처⁹⁾, 약물상습자에서의 심내막염¹⁰⁾이 있고 다른 많은 보고는 병원에서의 균혈증, 가균혈증, 요로계 감염, 호흡기 감염, 수술 후 상처감염이며 이 경우 대부분이 오염된 기구나 약제에 의하여 매개된 예였다. 폐혈증과 관련된 것으로 알부민¹¹⁾, 생리 식염수¹²⁾, benzalkonium chloride 희석액^{13,14,15)}, chlorhexidine 희석액^{16,17)}, 멸균 후 용액을 식히기 위한 water bath에 사용되는 물¹⁸⁾, IV catheter¹⁹⁾, 증류수²⁰⁾가 보고되어 있고, 가균혈증과 연관된 것에는 benzalkonium chloride²¹⁾, povidone-iodine²²⁾이 보고되었다. 다른 장치에의 감염과 관련 있다고 보고된 것에는 상처감염과²³⁾ 호흡기²⁴⁻²⁶⁾, 요로계 감염²⁷⁻²⁹⁾이 있다.

본원에서는 chlorhexidine을 담았던 병의 세척과정에서, 세척에 사용되는 기구들에 의해 병으로 *P. cepacia*가 전파되고 여기에 chlorhexidine을 담아 chlorhexidine이 오염되었을 것으로 생각된다.

Bacteria filter를 사용하지 않아 다른 소독제에 의한 오염을 완전히 배제하지는 못하나 같은 조건에서 시행한 배양에서 chlorhexidine 희석액에서만 *P. cepacia*가 자랐으므로 본원에서의 이번 가균혈증은 주로 chlorhexidine 희석액 때문이라 할 수 있겠다. 또한 7월 이전의 환자들도 이들이 주로 가균혈증의 가능성이 높은 군에 속하여, 혈액배양 양성 예의 상당수는 가균혈증이었을 것으로 생각된다.

혈액배양을 위한 혈액채취시 잘못하여 chlorhexidine을 사용한 점과 특히 chlorhexidine을 povidone-iodine 도포 후에 사용한 것이 이번 가균혈증을 일으킨 한 원인이었다. 원칙대로 70% alcohol을 chlorhexidine 대신 피부소독에 사용토록 한 후부터는 *P. cepacia*에 의한 가균혈증이 10월에 2예, 11월에 1예로 급격히 감소하였으며 12월 이후로는 가균혈증의 예가 없었던 것이 이를 뒷받침하고 있다.

외과에서도 수술시 도포하는 것이 혈액배양과 같은 방법으로 하므로 수술 후 상당수에서 *P. cepacia*에 의

해 감염이 되었을 것이라 생각되나 수술후 발열에 대해 혈액배양을 적게하므로 그 빈도를 추정하기 힘들고 대부분의 수술환자가 면역기능이 정상이며 수술후 이물질이 체내에 계속있는 경우가 적어 큰 문제가 되지 않았을 것으로 생각된다. 반면 Hickman catheter를 뽑은 경우는 환자의 대부분이 면역기능이 떨어져 있으면서 계속 이물질을 체내에 갖고 있으므로 감염이 지속되었을 가능성이 높다. Hickman catheter를 뽑은 3명의 백혈병 환자들의 임상상은 보고된^{12,15,19)} 바와 같은 급성 경과가 아니고 catheter 삽입후 2~3일부터 열이 나기 시작하여 감수성이 있는 항생제를 사용해도 1~2주에 걸쳐 점차 진행되는 양상을 보였다.

결 론

1985년 서울대학교 병원에 *Pseudomonas cepacia*의 유행이 있었다. 원인조사 결과 이 균혈증은 대부분에서는 임상적으로 의미가 적었으며 그 원인은 오염된 chlorhexidine 희석액이었다. 약제부의 chlorhexidine 희석액과 이를 담은 병에서 *P. cepacia*가 검출되었다. 급성 백혈병 환자에서의 균혈증은 Hickman catheter 삽입 전에 사용했거나 투약 전에 사용하는 chlorhexidine에 의해 감염되었을 가능성이 있어 임상적으로 의미가 있는 균혈증이었을 가능성을 배제할 수 없었다.

REFERENCES

- 1) William J. Martone, Charles A. Osterman, Koren A. Fisher, and Richard P. Wenzel: *Pseudomonas cepacia: Implications and control of epidemic nosocomial colonization*. Rev. Infect. Dis., 3:708, 1981
- 2) Baner AW, Kirby WMM, Sherris JC, and Turck M.: *Antimicrobial susceptibility testing by a single standard disc method*. Am. J. Clin. Pathol., 45:493, 1965
- 3) Stanier RY, Palleroni NJ, Doudoroff M.: *The aerobic pseudomonads: a taxonomic study*. J. Gen. Microbiol., 43:159-271, 1966
- 4) Gilardi GL.: *Characterization of E0-1 strains (Pseudomonas kingii) isolated from clinical specimens and the hospital environment*. Appl. Microbiol., 20:521-522, 1970
- 5) Gilardi GL.: *Characterization of pseudomonas species isolated from clinical specimens*. Appl.

Microbiol., 21:414-419, 1971.

- 6) Weinstein AL, Moellering RC, Hopkins CC, and Goldblatt A.: *Case report: Pseudomonas cepacia pneumonia*. *Am. J. Med. Scien.*, 265: 491-494, 1973
- 7) Dailey RH, Benner EJ.: *Necrotizing pneumonitis due to pseudomonad "eugonic oxidizer-group 1."* *N. Engl. J. Med.*, 279:361-362, 1968
- 8) Poe RH, Marcus HR, Emerson GL.: *Lung abscess due to Pseudomonas cepacia*. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 115:861-865, 1977
- 9) Taplin D, Bassett DCJ, Mertz PM.: *Foot lesions associated with Pseudomonas cepacia*. *Lancet* 2:568-571, 1971
- 10) Noriega ER, Rubinstein E, Simberkoff MS, and Rahal JJ.: *Subacute and acute endocarditis due to Pseudomonas cepacia in heroin addicts*. *Am. J. Med.* 59:29-36, 1975
- 11) Steere AC, Tenney JH, et al.: *Pseudomonas species bacteremia caused by contaminated normal human serum albumin*. *J. Infect. Dis.*, 135:729-735, 1977
- 12) Cabrera HA, Drake MA.: *An epidemic in a coronary care unit caused by pseudomonas species*. *Am. J. Clin. Path.*, 64:700-704, 1975
- 13) Frank MJ, Schaffner W.: *Contaminated aqueous benzalkonium chloride. An unnecessary hospital infection hazard*. *J.A.M.A.*, 236: 2418-2419, 1976
- 14) Weinstein RA, Emori TG, Aderson RA, and Stamm WE.: *Pressure transducers as a source of bacteremia after open heart surgery*. *Chest*, 69:338-344, 1976
- 15) Phillips I, Eykyn S, Curtis MA, and Snell JJS.: *Pseudomonas cepacia (multivorans) septicemia in an intensive-care unit*. *Lancet*, 1: 375-377, 1971
- 16) Speller DC, Stephen ME, Viant AC.: *Hospital infection by Pseudomonas cepacia*. *Lancet*, 1: 798-799, 1971
- 17) Bassett, DCJ, Dickson JAS, Hunt GH.: *Infection of holter valve by pseudomonas-contaminated chlorhexidine*. *Lancet*, 1:1263-1264, 1973
- 18) Phillips I, Eykyn S, and Laker M.: *Outbreak of hospital infection caused by contaminated autoclaved fluids*. *Lancet*, 1:1258-1260, 1972
- 19) Meyer GW.: *Pseudomonas cepacia septicemia associated with intravenous therapy*. *Calif. Med.*, 119:15-18, 1973
- 20) Rapkin RH.: *Pseudomonas cepacia in an intensive care nursery*. *Pediatrics*, 57:239-243, 1976
- 21) Kaslow RA, Mackel DC, Mallison GF.: *Nosocomial pseudobacteremia. Positive blood culture due to contaminated benzalkonium antiseptic*. *J.A.M.A.*, 236: 2407-2409, 1976
- 22) Craven DE, Moody B. et al.: *Pseudobacteremia caused by povidone-iodine solution contaminated with Pseudomonas cepacia*. *N. Eng. J. Med.*, 305:621-623, 1981
- 23) Bassett DJC, Stokes KJ, and Thomas WRG.: *Wound infection with Pseudomonas multivorans*. *Lancet*, 1:1188-1191, 1970
- 24) Casewell MW, Dalton MT.: *Forester laryngeal sprays as a source of pseudomonas respiratory tract infection*. *Brit. Med. J.*, 680-681, 1977
- 25) Reinartz JA, Pierce AK, Mays BB, and Sanford JP.: *The potential role of inhalation therapy in nosocomial pulmonary infection*. *J. Clin. Invest.*, 44:831-839, 1963
- 26) Schaffner W, Reisig G, and Verrall RA: *Outbreak of pseudomonas cepacia infection due to contaminated anaesthetics*. *Lancet*, 1:1050-1051, 1973
- 27) Mackel DC.: *Contamination of disposable catheter kits with E0-1*. *N. Eng. J. Med.*, 282: 752-753, 1970
- 28) Hardy PC, Ederer GM, and Masten JM: *Contamination of commercially packaged urinary catheter kits with the pseudomonad E0-1*. *N. Eng. J. Med.*, 282:33-35, 1970
- 29) Mitchell RG, Hayward AC.: *Postoperative urinary-tract infections caused by contaminated irrigating fluid*. *Lancet*, 1:793-795, 1966

