

Vancomycin 내성 enterococci 패혈증에서 성공적인 고용량 ampicillin, imipenem, teicoplanin 병합치료 1예

한국보훈병원 내과, 임상병리과¹

김민정, 박환양, 마상수, 박영배, 이명희¹, 김춘관, 김봉석, 노용호

A Case of Combination Treatment of the High-dose Ampicillin,
Imipenem and Teicoplanin in VRE
(vancomycin-resistant enterococci) Septicemia

Min Jeong Kim, M.D., Hwan Yang Park, M.D., Sang Su Ma, M.D.,
Young Bae Park, M.D., Myung Hee Lee, M.D.¹, Choon Kwan Kim, M.D.,
Bong Seok Kim, M.D., Young Ho Rho, M.D.

Department of Internal Medicine, Clinical Pathology¹, Korea Veterans Hospital, Seoul, Korea

= Abstract =

Vancomycin-resistant enterococcus (VRE) infection have become a threatening problem. VRE bacteremia, especially in immunosuppressed host, is difficult to treat and has high mortality rate, because few antimicrobial agents are available. To date, a few studies were reported about combination therapy for VRE infection in animal model.

We had experienced a case of successfully treated VRE septicemia by combination of high dose ampicillin (30g/day), imipenem (2.0g/day) and teicoplanin (400mg/day) in a

교신저자 : 김춘관
주소 : 220-701 서울시 강동구 둔촌동 6-28 보훈병원 내과
Tel : 02-2225-1491 Fax : 02-484-8709
E-mail : manics@chollian.net

neutropenic patient. A patient with acute myelogenous leukemia had developed fever after high dose chemotherapy. Physical examination showed no definite focus of clinical infection. But, he had a Hickmann catheter and his peripheral blood examination revealed neutropenia. Initially, although ceftazidime was administered for 3 days, fever was persistent and septic shock developed. Microbiologic study showed that VRE grew in his blood culture. The VRE were determined to *E. faecium* of Van A type and MIC of ampicillin was more than $16\mu\text{g/mL}$. Hickmann catheter was removed and high dose ampicillin, imipenem and teicoplanin were administered. After that, VRE bacteremia was cleared and the patient successfully recovered from septic shock.

Key Words: VRE, Ampicillin, Teicoplanin, Imipenem

서 론

Vancomycin 내성 Enterococci (VRE)는 vancomycin 사용증가와 더불어 전 세계적으로 중요한 병원 감염균으로 대두되고 있다. 국내에서도 1992년 구강 배양에서 *E. durans*가 처음 VRE로 동정되었고¹⁾, 1995년 *E. faecium*이 혈액, 소변, 창상 등의 환자의 임상 검체에서 보고된²⁾ 이후 점차 그 감염 예와 보고 예가 늘어나고 있다.

VRE는 요로 감염, 창상 감염, 복강내 감염, 균혈증, 뇌수막염, 심내막염 등을 일으킬 수 있고, 요로 감염이나 창상 감염 등은 항균제 투여 없이 catheter를 제거하거나 국소적인 창상치료만으로 호전될 수 있다. 그러나 균혈증의 경우 전신적으로 항균제가 투여되어야만 완치를 기대할 수 있다. 중심정맥도관 관련 균혈증의 경우 중심정맥도관의 제거만으로도 균혈증이 호전되는 경우가 있으나, 중증 환자 혹은 면역부전 환자인 경우 이를 기대하기 힘들다. 현재 VRE 균혈증의 치료에 사용될 수 있는 항균제로는 최근 개발되어 좋은 항균력이 입증되고 있는 streptogramin계열

의 quinupristin/dalfopristin (Synercid[®]) 이외에도 임상실험중인 linezolid를 포함하여 감수성 결과에 따라 고용량의 ampicillin, teicoplanin, imipenem, ciprofloxacin, doxycycline, novobiocin, chloramphenicol, rifampin 등을 적절히 조합하여 사용할 수 있으나 이에 대한 임상 경험이 적은 실정이다.

이에 저자들은 면역부전환자에서 발생한 VRE 패혈증을 고용량의 ampicillin (30g/일), imipenem (2.0g/일)과 teicoplanin (400mg/일)의 병합투여로 성공적으로 치유하여 이에 대한 증례를 보고하는 바이다.

증 례

38세 남자가 1998년 4월 타 병원에서 급성골수구성 백혈병 (AML, M1) 진단 받고 2년여에 걸쳐 여러 차례 고용량 항암화학요법 치료를 받은 병력이 있는 환자였다. 2000년 4월 전신 쇠약감, 발열을 주소로 본원 외래 통해 입원하였다.

이학적 소견: 급성 병색을 띠고 있었으나 의

식은 명료하였고 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 수는 90회/분, 체온은 섭씨 38.5℃ 이었다. Hickmann catheter를 유치하고 있었으나 도관 감염을 시사할 만한 소견은 없었다.

검사 소견: 혈액 검사상 백혈구 수는 2,200/ μ L (절대 호중구 수 600/ μ L), 혈색소치는 10.9g/dL, 혈소판 수는 24,000/ μ L 이었으나 출혈성 소인 및 감염의 증거는 없었다. 이후 catheter 및 말초정맥에서 시행된 혈액 배양 및 소변과 객담 배양에서 동정되는 균은 없었고 단순흉부 방사선 검사상 특이소견 없었다.

경과

시행한 골수 검사상 재발된 소견 보여 2000년 4월 24일부터 cytarabine (1,000mg/ m^2 /일, D2-D6), cyclophosphamide (600mg/ m^2 /일, D1-D3), topotecan (1.5mg/ m^2 /일, D2-6)을 이용한 고용량 항암화학요법을 시행하였고 5월 1일 발열 동반된 호중구 감소증 (WBC 100/ μ L, ANC 0/ μ L)으로 ceftazidime (6.0g/일)을 사용하였다. 그러나 고열이 지속되고 호중구 감소증 호전 없어 5월 4일 imipenem (2.0g/일)으로 항균제 변경하였고 이후 Hickmann catheter 지니고 있고 증상 지속되어 5월 7일 vancomycin (2.0g/일) 추가하였다. 그러던 중 5월 8일 시행한 혈액배양검사 2쌍에서 vancomycin 내성 *E. faecium* (Van A type : vancomycin MIC >16 μ g/mL, teicoplanin MIC >32 μ g/mL, ampicillin MIC >8 μ g/mL) 배양되고(표 1), 수축기 혈압 60 mmHg로 떨어지면서 환자의 의식도 흐려져, 5월 13일 Hickmann catheter를 제거하고 ampicillin (12g/일), imipenem (2.0g/일), teicoplanin

표. 1 혈액 배양 검사 결과

균명 : *Enterococcus faecium* - Van A type VRE

MIC (μ g/mL)		
AMXCCV	>4/2	
Ampicillin	>8	R
Cefazolin	>16	
Cefotaxime	>32	
Cephalothin	>16	
Ciprofloxacin	>2	R
Clindamycin	>2	
Erythromycin	>4	R
Gentamicin	>8	
Imipenem	>8	
Nitrofurantoin	<32	
Norfloxacin	>8	
Oxacillin	>4	
Penicillin	>8	R
Rifampin	2	I
Tetracycline	>8	R
SXT	<2/38	
Vancomycin	>16	R
Teicoplanin	>32	R
SM Synergy Screen		S
GM Synergy Screen		R

R : Resistant, S : Susceptible,
I : Intermediate, SM : Streptomycin,
GM : Gentamicin,
AMXCCV : Amoxicillin/clavulanic acid,
SXT : Trimethoprim/sulfamethoxazole

(800mg/일(loading)→400mg/일)으로 항균제를 병합하여 투여하기 시작하였다. 혈액 배양 및 동정은 자동화 기기인 Vital (bioMerieux) 및 Microscan을 이용하였고 MIC 측정은 disk 확산법을 이용하였다. 혈압은 dopamine 35 μ g/kg/min 사용으로 수축기 혈압 90-100

mmHg 정도로 유지되었고 5월 18일까지 ampicillin 4g/일 씩 증량하여 30g/일 으로 투여하였다. 제거된 catheter tip 배양검사에서는 자라는 균은 없었으나 catheter가 제거된 5월 15일 시행된 혈액배양 2쌍에서 다시 VRE가 배양되었다. 5월 15일부터 고열이 떨어지기 시작하였으며 5월 22일 호중구 수 (ANC 1,700/ μ L) 회복되었고 5월 30일 dopamine을 끊고 혈압을 유지 할 수 있었고 혈액, 대변 배양검사에서 VRE 모두 음전 되어 5월 31일 항생제 끊었으며 6월 12일 퇴원하였다. 고용량의 상기 항생제 병합 사용 중 관찰된 특별한 합병증은 없었다.

고 찰

Vancomycin 내성 enterococci (VRE)는 1986년 프랑스와 영국에서 처음으로 동정 (Van A type *E. faecium*)^{3,4)} 되었고, 1987년 미국 미주리주에서 vancomycin 내성 *E. faecalis* (Van B type)가 동정⁵⁾되면서 1990년대에 들어 여러 대형병원을 중심으로 주요한 병원 감염균으로 대두되었다. Fuller 등은 1996년 미국에서 장구균이 병원감염의 2번째로 흔한 원인 균이 되었으며 VRE가 분리되는 장구균의 7.9%에 달하고 있다고 보고하고 있다⁶⁾. 국내에서도 1992년 구강 내에서 *E. durans*가 처음으로 VRE로 동정되고¹⁾, 1995년 *E. faecium*이 혈액, 소변, 창상 등의 임상 검체에서 보고된 이후 3차 병원을 중심으로 VRE의 분리 빈도가 증가하고 있다. 고용량 항암화학 요법, 자가 말초 조혈모이식술 (PBSCT), 골수이식, 만성신부전, *Clostridium difficile* colitis 등에서 vancomycin 사용증가와 더불어 VRE 감염의 빈도도 증가하고 있다.

중증 VRE 감염의 치료로는 최근 개발된 quinupristin/dalfopristin (Synercid[®])가 좋은 임상성적을 보여주고 있다⁶⁾⁷⁾⁸⁾. 이외에도 감수성 결과에 따라 고용량의 ampicillin, imipenem, teicoplanin, ciprofloxacin, doxycycline, novobiocin, chloramphenicol, rifampin 등을 적절히 병합하여 사용할 수 있다는 보고는 있으나 실제 임상에서의 적용에 대해서는 정론화되어 있지 않다. 대부분의 VRE 균주 (*E. faecalis*, *E. faecium*)는 도달될 수 있는 ampicillin 억제농도에 민감하다. 현재 인정되고 있는 Enterococci에 대한 ampicillin의 항균력은 한천희석법을 통한 ampicillin의 최소 발육 억제 농도가 16 μ g/mL 이상시 내성 균주로 분류하고 있다. 그러나, 고용량의 ampicillin 사용으로 100-150 μ g/mL 이상의 혈중농도에 지속적으로 도달될 수 있기 때문에 64 μ g/mL 이하에서 억제되는 Enterococci는 생체내에서도 고용량의 ampicillin 이나 ampicillin/sulbactam (18-30g/d) 으로 치료될 수 있는 근거가 되고 있다⁹⁾. 동물모델에서도 imipenem과 ampicillin의 병합치료가 상승효과가 있음이 보고되었다¹⁰⁾. 또한, Houston 지역의 vancomycin 내성 *E. faecium* 심내막염 및 지속적인 균혈증을 보였던 한 환자를 ampicillin 12g/일 (MIC < 64 μ g/mL) 과 gentamicin (gentamicin에 고도 내성은 보이지 않음)의 병합치료로 시작하여 이후 quinupristin/dalfopristin의 추가 및 ampicillin 용량을 증량(12g/일 → 20g/일) 함으로서 성공한 예도 보고되고 있다¹¹⁾¹²⁾.

저자들의 증례는 VRE 균혈증의 치료에 Hickmann catheter의 제거가 영향을 미쳤을 가능성이 많다. 그러나 중증 환자에서 중심정맥 도관 관련 균혈증의 치료는 일반적

으로 도관 제거만으로는 불가능하며, 적절한 항균제의 병용투여는 필수적이다. 저자들은 Synercid[®]를 구할 수 없는 상황에서 ampicillin, imipenem, teicoplanin의 병합 치료를 시도하였으며, 임상적인 성공을 거두었기에 이를 보고하는 바이다.

요 약

저자들은 면역부전 환자에서 발생한 VRE 패혈증을 고용량의 ampicillin(30g/일), imipenem(2.0g/일)과 teicoplanin(400mg/일)의 병합치료로 성공적으로 치유하여 이에 대한 증례를 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Park JW, Kim YR, Shin WS, Kang MW, Han KJ, Shim SI : *Susceptibility tests of vancomycin-resistant enterococci*. *Korean J Infect Dis* 24: 133-137, 1992
2. Kim SH, Kim SC, Koo SB, Shin JH, Seo SP, Yang DW : *Four cases of vancomycin-resistant enterococcal infection*. *Korean J Clin Pathol* 15(suppl 2): 256, 1995
3. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P : *Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 319:157-161, 1998
4. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. : *Vancomycin-resistant enterococci*. *Lancet* 1: 57-58, 1988
5. Sahm DF, Kissinger J, Gilmore MS, et al. : *In vitro susceptibility studies of vancomycin-resistant Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 33:1588-1591, 1989
6. Fuller RE, Drew RH, Perfect JR : *Treatment of vancomycin-resistant enterococci with a focus on Quinupristin-Dalfopristin*. *Pharmacotherapy* 16(4): 584-592, 1996
7. Linden PK, Pasculle AW, McDevitt D, Kramer DJ : *Effect of quinupristin/dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia, comparison with a control cohort*. *J Antimicrob Chemother* 39:145-151, 1997
8. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompert F, Talbot GH : *The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 44:251-261, 1999
9. Villanova, Pa : *Methods for dilution of antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. 4th ed. Vol. 17:1-29, 1997
10. Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, Stratton CW, Wilson WR, Steckelberg JM. : *Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell wall-active agents*. *J Infect Dis* 173:909-913, 1996
11. Mekonen ET, Noskin GA, Hacek DM, Peterson LR : *Successful treatment of persistent bacteremia due to vancomycin-resistant, ampicillin-resistant*

Enterococcus faecium. Microb Drug Resist 1:249-253, 1995

12. Landry SL, Kaiser DL, Wenzel RP :
Hospital stay and mortality attributed to nosocomial enterococcal bacteremia, a controlled study. Am J Infect Control 17:323-329, 1989
13. Barbara E. Murray : *Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med 342:710-721, 2000*