

악성종양과 연관된 *Clostridium septicum* sepsis 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

박정원* · 송준영 · 김철현 · 손장욱 · 정희진 · 김우주 · 김민자 · 박승철

A Case of *Clostridium Septicum* Sepsis Associated with Malignancy

Cheong-Won Park, M.D.*, Joon-Young Song, M.D., Cheol-Hyun Kim, M.D.,
Jang-Wook Sohn, M.D., Hee-Jin Cheong, M.D., Woo-Joo Kim, M.D.,
Min-Ja Kim, M.D. and Seung-Chul Park, M.D.

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

Clostridium septicum is a toxin producing anaerobic, motile, spore forming, spindle shaped Gram positive rod that may cause devastating systemic illness in patients with neutropenia and underlying hematologic or gastrointestinal malignancy. *Clostridium septicum* sepsis usually have fulminating clinical courses, and unless the appropriate antibiotics are administered soon after admission, the outcome is fatal.

We experienced a case of sepsis due to *Clostridium septicum*, in a 65-year-old woman with peripheral T-

cell lymphoma and diabetes mellitus. She was admitted due to abdominal pain, fever, chilling, nausea, vomiting and watery diarrhea, followed by rapidly progressive course. This patient was not improved by intensive care and continuous antibiotic therapy, expired at 4th hospital day. *Clostridium septicum* grew from premortem blood cultures. (Korean J Infect Dis 32:340~343, 2000)

Key Words : *Clostridium septicum* sepsis, Malignancy, Diabetes mellitus

서 론

*Clostridium septicum*은 혐기성의 그람 양성간균으로서, 1877년 Pasteur에 의해 최초로 보고된 혐기성 병원균이다¹⁾. *Clostridium septicum* 감염은 정상인에서는 매우 드물며 대부분은 면역저하 환자에서 발생된다. 특히 패혈증의 발생은 중증의 기저질환과 관련이 있으며, 그중에서 악성종양과 밀접한 관련이 있음이 알려져 왔다²⁻⁷⁾. *Clostridium septicum*에 의한 패혈증은 높은 사망률을 보이는 전격성 질환의 형태로 나타나며 조기 진단과 함께 질병초기에 적절한 항생제 치료가 예후에 매우 중요한 역할을 한다. 저자들은 악성 혈액 질환 환자에서 발생한 전격성 *Clostridium septicum* 패혈증 환

자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

65세 여자환자로서, 내원 3일전부터 시작된 복통 및 발열, 오한, 오심, 구토, 하루 10여회에 이르는 수양성 설사 등으로 내원하였다. 당시 국수 등의 음식을 섭취한 후 발생되었다고 하였으나 같은 음식을 먹은 사람들 중 유사 증상을 보인 경우는 없었다. 환자는 수년전 당뇨병으로 진단받은 후 경구 혈당 강하제를 가끔씩 복용하였던 과거력이 있었다. 98년 8월 불명열로 입원하여 간조직 생검에서 말초성 T-세포 림프종과 용혈성 빈혈로 진단되었으나 일시적 증상 호전 후 치료를 거부한채 퇴원하여 특별한 증상의 악화없이 간헐적으로 외래 추적 관찰해오던 환자이었다.

내원 당시 39°C의 발열 소견이 관찰되었고 혈압 140/80 mmHg, 맥박수 120회/분이었다. 창백한 결막 및 경도의 공막황달 소견을 보이고 있었고, 장음은 감소되어 있었으며 1

접수: 2000년 6월 5일, 승인: 2000년 7월 5일
교신저자: 정희진. 고려의대 구로병원 감염내과
Tel: (02)818-6649, Fax: (02)837-1966
E-mail: heejin@ns.kumc.or.kr

항지의 간비대 및 압통, 제대주위부의 압통을 호소하였다.

내원시 일반 혈액 검사상 백혈구 수 1,900/ μ L, 혈색소 5.7g/dL, platelet 119,000/ μ L로 백혈구 감소증과 빈혈소견이 관찰되었고 혈당은 392 mg/dL로 높았으며 혈중 BUN/크레아티닌 13/0.9 mg/dL, 혈중 전해질 Na 141 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 115 mEq/L으로 정상 소견을, 동맥혈 가스분석상 pH 7.559, HCO₃ 13 mEq/L, PaCO₂ 14.5 mmHg, PaO₂ 88.6 mmHg 소견으로 과호흡에 의한 호흡성 알칼리증 및 대사성 산증의 소견이 관찰되었다. 따라서 음식 섭취와 관련된 감염성 설사 및 그로 인한 패혈증으로 추정하고 대변 검사 및 혈액배양검사를 시행한 후 수액공급 및 cefotaxime을 1.0 g 씩 8시간 간격으로 투여하는 항생제 치료를 시작하였다. 그러나 1 시간 후, 갑자기 환자의 의식 상태가 나빠지면서 수축기 혈압 40 mmHg의 쇼크 소견을 보여 감염성 장염과 연관된 패혈증 쇼크로의 진행으로 판단하고, 광범위한 항생제 치료(metronidazole 0.5g q 8hrs 병용)로 전환함과 동시에 지속적인 수액공급 및 혈압 상승제를 투여하고, 인공 호흡기 사용 등의 신체 활력 징후 안정화를 위한 치료를 시행하였다. 그 후 추적한 혈액 검사상 심한 호중구 감소증(백혈구 2,200/ μ L 중에서 림프구 97%)이 지속됨을 확인할 수 있었으며 혈당은 192 mg/dL로 여전히 높았으며 Hgb 6.4 g/dL에 plasma Hb 4.1 g/dL, haptoglobin 98mg/dL, 직접 Coomb's 검사 양성소견 등의 용혈성 빈혈 소견이 공존함을 알 수 있었다. 내원 12시간째 환자의 상태는 좀 더 악화되어 불응성 저혈압성 쇼크가 발생하였고 소변량이 줄기 시작하였으며, 혈중 BUN/크레아티닌이 32/2.2 mg/dL로 상승하기 시작하였다. 당시 시행한 복부 초음파 검사상 장내 gas 음영외에는 충수돌기를 비롯한 복강내의 이상소견을 발견할 수 없었다. 내원 둘째날에도 불응성 저혈압성 쇼크상태의 지속 및 림프

의 급성 신부전이 합병되었으며 진신 부종, 복부 팽만 소견과 함께 체간부에 걸쳐 자반 및 수포가 형성되었고 혈중 빌리루빈 2.6 mg/dL의 황달 소견을 보였다. 지속적인 항생제 치료 및 보조 치료에도 불구하고 내원 4일째에 환자는 심한 대사성 산증 소견과 함께 사망하였다. 환자의 사망 후 보고된 혈액배양 검사상 *Clostridium septicum*이 배양되으나 (Figure 1), 대변의 잠혈 반응 및 백혈구 검사, 배양검사상의 심되는 병원균은 찾을 수 없었다.

고찰

*Clostridium septicum*은 toxin을 분비하면서 운동성을 갖는 혐기성의 포자(spore) 형성 그람 양성 간균이다⁸⁾. *C. septicum* 감염은 *C. tetani*, *C. difficile*과 같은 다른 clostridia 감염증에 비하여 상대적으로 드문 질환으로서 전체 clostridia 감염증의 약 1.3%정도만이 *C. septicum*에 의해 발생한다⁹⁾. 과거에는 *C. septicum*은 사람에게 있어 정상적인 장내 집락균으로 여겨져 왔으나, 정상인 분변을 분석한 여러 연구에서 *C. septicum*을 발견한 경우가 거의 없어 더 이상 정상 집락균으로 생각되지는 않는다^{9, 10)}.

1969년 Alpren과 Dowell 등은 *C. septicum*에 감염된 27명 환자들의 임상상에 대하여 기술하였는 바, 27명중 23명(85%)이 악성 종양을 가진 환자들이었으며 이들 중 14명은 악성 혈액 질환을, 9명은 대장암과 같은 고형암 환자임을 보고하였고²⁾, 이후 Kornbluth 등의 보고에서도 162명의 *C. septicum* 감염 환자중 81%가 악성종양과 연관이 있음이 증명된 바 있다⁶⁾. Koransky 역시 *C. septicum* 패혈증 환자 59명중 42명이 악성 종양을 가지고 있었다고 보고하는 등⁵⁾ 대부분의 조사가 악성종양 환자들에서 발생하였음을 보고하고 있다. 악성 종양이외에는 당뇨병이 흔한 선행요인으로 작용할 수 있고 심한 동맥경화증으로 인한 혈액순환장애도 유발요인이 될 수 있다는 보고도 있다^{5, 6)}.

*C. septicum*의 병독성은 α , β , γ , Δ 와 같은 4개의 toxin에 의해 결정되는데 이 중 α -toxin은 *C. septicum*의 치명적 발병요인으로 작용한다고 알려져 있으나 phospholipase의 활성이 없어 *C. perfringens*의 그것과 구분된다⁸⁾.

맹장과 말단 회장부가 *C. septicum*의 가장 흔한 침입경로로 생각되어지는데, 이를 뒷받침하는 것으로 *C. septicum*이 맹장 및 말단 회장부에서 흔히 발견되며³⁾ 맹장과 말단 회장부의 pH, 전해질 등의 조건이 *C. septicum*의 성장에 보다 용의하다는 연구보고⁵⁾가 있으나 이에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요하겠다. 더욱이 대장내 점막 손상이 있는 경



Figure 1. Gram stain of *C. septicum* from blood cultures showing gram positive rods with subterminal spore.

우에는 대장내의 *C. septicum*이 보다 쉽게 혈중으로 침투할 수 있으며 순환 장애로 인한 혐기성 해당작용, 종양조직 내부의 산성 환경등은 clostridia의 포자가 쉽게 부화할수 있는 호조건으로 작용하게 된다. 따라서 각종 악성종양 환자들은 항암화학요법과 연관되어 대장 점막에 염증 또는 괴사 조직의 동반율이 높아지므로 이것이 *C. septicum*의 고위험요인으로 작용하게 된다. 또한 동반된 호중구 감소증은 *C. septicum* 감염이 보다 전격성으로 진행하도록 하는데 결정적 역할을 한다. 실제 Caya 등의 보고에서 clostridia 패혈증을 가진 47명의 백혈병 환자중 전예에서 호중구 감소증 소견이 관찰되었고⁴⁾, Koransky 등의 연구에서도 clostridia 패혈증 환자들 중 다수가 감염당시 항암화학요법을 받고 있었으며 40%의 환자가 호중구 감소증 상태로서 *C. septicum*이 기회 감염균으로 작용하였음을 제시하였다⁵⁾. 그러나 호중구 감소증이외의 다른 면역저하상태, 신장이식수술후나 만성 부신 피질 호르몬사용자들에서는 *C. septicum* 감염의 보고는 없는데 이는 악성종양환자에서의 *C. septicum* 감염이 면역저하 자체보다는 장염의 존재와 더 많은 연관이 있음을 시사한다 하겠다. 이는 호중구 감소에 의한 "neutropenic enterocolitis"의 발생이 *C. septicum*에 의한 전신 감염과 가장 중요한 연관성을 갖는다는 것을 의미한다고 할 수 있는데, 이의 증거로는 장염을 보이는 cyclic neutropenia 환자들에서 *C. septicum* 감염이 종종 발생함으로 설명할 수 있겠다¹¹⁾. 당뇨병은 동반되는 동맥경화 및 미세혈관 병변으로 인해 국소적인 조직 허혈을 야기함으로써 *C. septicum* 감염의 조건을 제공한다고 하겠다. 따라서 *C. septicum* 패혈증의 위험요인으로는 각종 악성 종양(대장암, 백혈병, 악성 림프종 등), 항암화학요법 또는 방사선 치료, 호중구 감소증, 괴사성 대장염, 당뇨병, 심한 동맥경화, 위장관 수술 등을 들 수 있으며 이런 위험요인이 중복되어 있을 경우 더욱 발생 가능성이 높다 하겠다. 본 증례의 환자도 악성 림프종과 관련된 호중구 감소증, 당뇨병 등의 여러 위험인자가 존재하는 상황에서 발생한 장염과 함께 이차적인 *C. septicum*에 의한 패혈증이 병발한 것으로 최종 판단되었다.

C. septicum 패혈증의 임상양상은 대부분 발병 초기에 발열, 오한, 두통, 심한 근육통, 복통, 오심, 구토 및 설사등의 전신 및 위장관 증세로 나타나기 시작하며, 원발부위의 근육괴사가 동반되기도 한다¹²⁾. 패혈증은 급격히 진행되어 핍뇨 및 저혈압성 쇼크, 황달, 범발성 혈관내 응고증등의 다장기 부전에 이른다. 초기 검사 소견으로는 백혈구수의 상승과 좌측 편위, 심한 용혈 소견, 유산 산증의 급격한 진행, 단순 방사선 촬영상 연조직의 gas 음영 등이 나타날 수 있

다. 확진은 혈액배양의 결과로 이루어진다. 본 증례의 환자에서도 위에서 언급한 전형적인 급성 전격성 패혈증성 쇼크의 경과를 보였다.

Clostridia 패혈증의 예후는 얼마나 조기에 적극적인 치료를 하였는가에 달려있는데, 이는 조기에 항생제 치료를 하지 않았던 환자들은 사실상 100%에서 사망하기 때문이다. Koransky는 패혈증 발현 12시간내에 적절한 항생제 치료가 이루어지지 않은 *C. septicum* 감염 환자의 경우 내원 후 48시간 내에 모두 사망한 것으로 보고하였다⁵⁾. 따라서 항생제의 투여는 *C. septicum* 감염이 의심되면 혈액배양 검사후 즉시 시작되어야 하며, 배양 검사 결과가 나올 때까지 투여시기를 지연시켜서는 않된다. Penicillin이 우선선택약제로 최소한 하루에 $10-24 \times 10^6$ units씩 정맥주사 투여하며⁸⁾, penicillin의 대체제로는 imipenem (500 mg씩 6시간마다 정주), metronidazole (500 mg씩 6시간마다 정주), clindamycin (450~600 mg씩 6~8시간마다 정주) 등을 사용할 수 있으며 그 외 vancomycin, cefazolin, cefamandole, rifampin 등이 사용될 수는 있으나 그 효과는 의심스럽다. 근육괴사나 괴저가 생긴 경우에는 외과적 절제가 필요한 경우도 있다. 본 증례의 환자에서는 병원에 내원한 이후의 항생제의 선택 및 투여시기에는 별 문제가 없었으나 병원에 내원하기까지 3일이 경과하여 적극적인 치료에도 불구하고 사망한 것으로 판단된다.

따라서 악성 혈액질환이나 대장의 악성종양이 있는 경우, 특히 호중구 감소증 환자에서 복통과 함께 발병한 패혈증의 환자인 경우에는 혐기성균에 대한 배양을 실시해야하며, 반대로 *C. septicum*이 배양된 환자에서는 반드시 악성종양을 찾기위한 노력이 필요하다 하겠다.

요 약

Clostridium septicum 감염은 정상인에게는 매우 드문 질환으로, 주로 악성종양과 연관되어 발생하는 것으로 알려져 있다. 본 증례에서는 악성종양을 가지고 있던 65세 여자환자가 원인 모를 복통 및 발열로 내원하여, 경험적 항생제를 사용하였음에도 급격한 경과와 패혈증 쇼크로 사망하였고, 혈액배양검사상 *C. septicum* 패혈증으로 밝혀진 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Mac Lennan JD: *The histotoxic clostridial infections of*

- man. Bacteriol Rev* 26:177-276, 1962
- 2) Alpren RJ, Dowell VR: *Clostridium septicum* infections and malignancy. *JAMA* 209:385-88, 1969
 - 3) Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 49-1979. *N Engl J Med* 301:1276-81, 1979
 - 4) Caya JG, Farmer SG, Ritch PS, Wollenberg NJ, Tieu TM, Oechler HW, et al.: *Clostridial septicemia complicating the course leukemia. Cancer* 57:2045-48, 1986
 - 5) Koransky JR, Stargel MD, Dowell VR: *Clostridium septicum* bacteremia: Its clinical significance. *Am J Med* 66:63-66, 1979
 - 6) Arthur A, Kornbluth, Jeffrey BD: *Clostridium septicum* Infection and Associated Malignancy: Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 68:30-37, 1989
 - 7) Mark RK, Wayne MD, Williams SC: *Clostridium septicum* infection and malignancy. *Ann Surg* 193:363-364, 1981
 - 8) Bennett L: *Gas Gangrene and Other Clostridium-Associated Disease*, in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th ed. p2549, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000
 - 9) Draser BS, Goddard p, Heaton S, Peach S, West B: *Clostridia isolated from feces. J Med Microbiology* 9:63-71, 1976
 - 10) Moore WEC, Holdeman LV: *Human fecal flora: The normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. Appl Microbiol* 27:961-79, 1974
 - 11) Rifkin GD: *Neutropenic enterocolitis and Clostridium septicum* infection in patients with agranulocytosis. *Arch Internal Med* 140:834-35, 1980
 - 12) Jendrzejewski JW, Jones SR, Newcombe RL, Glibert DN: *Nontraumatic clostridial myonecrosis. Am J Med* 65:542-46, 1978