

단일 3차 의료기관 집중치료실에서 발생한 다약제내성 *Acinetobacter baumannii*의 4례

경희대학교 의과대학 소아과학교실, 경희대학교병원 감염관리실*

이경석 · 이규민 · 윤희수 · 정사준 · 차성호 · 천희경*

Four Children with Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Infections in the Intensive Care Units of a University Hospital

Kyung Suk Lee, M.D., Gyu Min Lee, M.D., Hoi Soo Yoon, M.D., Sa Jun Chung, M.D., Sung-Ho Cha, M.D., and Hee-Kyung Chun, R.N.*

Department of Pediatrics, Department of Infection Control*, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

The Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) is an opportunistic pathogen. Patients with long periods of hospital stay and/or under intensive care unit (ICU) receiving invasive management are more susceptible to this pathogen. In this report, four children with MDRAB infection are reviewed and described their clinical characteristics. There had been concurrent outbreaks of MDRAB infection in adult patients in the ICU at this period of time. The first child had received a craniotomy and epidural hematoma evacuation. The second child was admitted for status epilepticus with hydrocephalus. The third child had pneumonia with status epilepticus with hydrocephalus. The fourth child had poor activity due to hypoxic ischemic encephalopathy and convulsive disorder. Except the fourth child, all had not been exposed to carbapenem prior to infection of MDRAB. That imply the cause of MDRAB infections may be associated with invasive management and prolonged hospitalization together with the previous exposure to carbapenem in our cases. We would like to emphasize the importance and minimizing the spread of hospital infection in patients under prolonged intensive care management regardless of the use of carbapenem. (Korean J Pediatr Infect Dis 2011;18:97-102)

Key Words : Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB), Hospital infection, Outbreak

서 론

*Acinetobacter baumannii*는 호기성 non-lactose 발효 그람음성 짧은막대균(aerobic, non-lactose fermenting Gram-negative coccobacillus)로 자연상태에서 어디서나 발견되며 중요한 원내 감염균의 하나로 최근 그 중요성이 커지고 있다¹⁾. 이는 면역력이 저하된 환자 특히 집중치료실에서 인공호흡기 치료를 받고 있는 환자

들에게서 균혈증, 뇌수막염, 폐렴 등을 일으키는데, 항균제에 의한 다제내성을 나타내는 경우가 많아 치료하는데 어려움이 있다^{1, 2)}. *A. baumannii* 감염시 가장 효과적인 imipenem이 현재로서는 원내 기회감염 치료의 선택약제로서 사용되고 있다. 하지만 광범위 항균제의 사용빈도가 증가하면서 imipenem에 내성을 보이는 Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB)가 다수 발견되고 있어 치료에 큰 문제가 되고 있다³⁾.

경희의료원에서는 2006년 후반기부터 집중치료실에서 MDRAB가 유행하였다. 당시 내과 집중 치료실에서는 발열 증상이 있는 20세 이상의 환자를 대상으로 혈액, 소변, 객담 등의 배양검사를 시행하여 Carbapenem-

접수: 2011년 4월 25일, 수정: 2011년 6월 2일, 승인: 2011년 6월 6일
책임저자: 차성호, 경희대학교 병원 소아청소년과
Tel: 02)958-8303, Tel: 02)958-8304
E-mail: sunghocha@khu.ac.kr

resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) 유행을 확인하였고⁴⁾ 2006년 11월에서 2007년 7월까지 의료원에서 배양된 734개 균주 중에서 49개 균주를 가지고 multiplex polymerase chain reaction (PCR)을 시행한 결과 전 균주에서 내재성 OXA-51-like cabapenemase와 후천적으로 획득된 OXA-23-like cabapenemase의 encoding gene이 확인된 바 있다⁵⁾. 2007년 9월 1일에서 2008년 7월 31일 동안 경희의료원 전체에서 매달 10명 이상 총 210건의 MDRAB 감염이 보고되었는데 당시 집중치료실에서 15일 이상 장기간 치료를 받은 4명의 소아 전부에서 MDRAB에 감염된 사례가 있어 이를 보고한다(Table 1).

증례

증례 1

환 아: 이○○, 5세, 여자
 주소: 내원 5시간 전 쇼핑카트에서 떨어져 발생한 두통
 과거력: 수두증(hydrocephalus), 큰뇌이랑증(pachygyria)로 본원 소아신경과에서 외래추적관찰 중이었다.
 검사소견: 뇌 컴퓨터 단층 촬영상에서 '왼측 측두두정부 뇌고랑 부위의 경막외혈종'(epidural hematoma along left temporoparietal convexity) 소견 보임.

Table 1. Clinical Profiles of 4 Cases of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age	5 years	3 years	12 months	25 months
Sex	Female	Male	Male	Male
Location	MICU	MICU	MICU	MICU
Hospital days (ICU days)	17 (3)	275 (275)	252 (252)	73 (73)
Underlying diseases	Acute epidural hemorrhage, Hydrocephalus	Status epilepticus, Hydrocephalus, Cerebromalacia	Status epilepticus, Hydrocephalus	Hypoxic ischemic encephalopathy, Convulsive disorder
Initial clinical manifestation	Fever, CRP elevation	Fever, CRP elevation	Fever, CRP elevation	Intermittent fever, CRP elevation, Pneumonia
Mechanical ventilation	No	Yes	Yes	Yes
History of carbapenem use	No	No	No	Yes
Central venous catheter	Yes	Yes	Yes	Yes
Urinary catheter	Yes	Yes	Yes	Yes
Surgery	Yes	Yes	No	No
MDRAB Isolate	Sep 2007	Oct 2007, Feb 2008	Feb, May 2008	May, Jun 2008
Culture positive specimen sampling (ICU days)	Hemovac tip (2)	Wound discharge (5) CSF (25,53,55,57,58,60,135)	Blood (66,67) E-tube tip (137)	E-tube suction (36,46,48,54,57)
Colistin use (ICU days)	No	Yes (30 to 44)	Yes (145 to 159)	Yes (50 to 67)

All cultured MDRABs are resistant to meropenem, imipenem, piperacillin, cefotaxime, ampicillin/sulbactam, trimethoprim/sulfamethoxazole, gentamicin, cefepime, aztreonam, ceftazidime except colistin
 Method of Antimicrobial Susceptibility Test: MicroScan system (Dade Behring, West Sacramento, CA, USA)

치료경과: 환자는 입원 2일째 개두술(craniotomy)과 경막외혈종 배액술(epidural hematoma evacuation)을 시술받았고 경막 외측과 모상건막하 부위(subgaleal surface)에 헤모박(hemovac)을 삽입하고 수술을 마쳤다. 입원시부터 cefuroxime을 투약받다가 수술이 끝난 직후부터 augmentin과 cefotaxime을 혼합하여 투약받았다. 환자의 혈액검사에서 C-reactive protein (CRP)는 입원 2일 <0.5 mg/dL에서 입원 3일 12.4 mg/dL, 입원 4일 17.2 mg/dL로 상승하고 38도 이상의 발열도 동반되었다. 그러나 경험적인 항균제로 augmentin과 cefotaxime 투약을 지속하던 가운데 CRP도 감소하고 발열도 해소되었다. 입원 2일 헤모박 tip을 절단하여 배양한 결과 입원 13일 MDRAB가 동정되었지만 배양기간이 11일이나 되어 배양기간 동안에는 경험적인 항균제 투약을 지속하였으며 입원 3일 오후 집중치료실에서 병동으로 전실된 이후 시행한 혈액배양검사 및 뇨배양검사와 입원 4일 시행한 헤모박 내의 혈액배양검사에서는 균이 동정되지 않았다. 환자는 수술받을 때를 제외하고는 인공호흡기 치료를 받지 않았고 이후 증상이 호전되어 입원 17일 퇴원하였다.

증례 2

환 아: 조○○, 3세, 남아

주 소: 내원 당일 발열 동반하여 발생한 간질지속증(status epilepticus)

과거력: 간질지속증으로 99일 동안(2007년 4월 17일부터 7월 24일까지) 본원 집중치료실 입원 도중 ○○대학 병원으로 전원되었음.

검사소견: 뇌 컴퓨터 단층 촬영에서 심한 수두증 소견 보임.

치료경과: 환자는 심한 수두증으로 입원 9일, 58일, 86일, 98일, 134일에 뇌실외배액술(external ventricular drainage)을 시술받았고 입원 142일 뇌실복강지름술(ventriculo-peritoneal shunt)을 시술받았다. 환자는 치료초기부터 vancomycin과 aminoglycoside, cefotaxime 등의 항균제를 반복 투여받았다. 환자는 입원 5일

시행한 오른쪽 중심정맥관 카테타 배양검사서 입원 15일 MDRAB가 동정되었고 입원 25일 시행한 뇌척수액 배양검사서 입원 30일 MDRAB가 동정되었다. 당시 뇌척수액에서 RBC 0/mm³, WBC 4/mm³, Protein 37 mg/dL, Glucose 47 mg/dL로 나와서 뇌수막염은 아니라고 판단하였으나 발열증상 동반되어 MDRAB 동정이 확인된 입원 30일부터 44일까지 colistin을 투약받았다. 입원 28일 시행한 혈액검사서 CRP가 2.1 mg/dL 이었고 colistin을 투약받던 중 입원 33일에는 CRP가 19.0 mg/dL 까지 상승하였다가 감소하였다. 이후 입원 53일 시행한 뇌척수액 검사의 결과는 RBC 1/mm³, WBC 50/mm³, Protein 579,000 mg/dL, Glucose 5 mg/dL 이었고 입원 55일 시행한 뇌척수액 검사의 결과는 RBC 30/mm³, WBC 250/mm³, Protein 290 mg/dL, Glucose 39 mg/dL로 뇌실염(ventriculitis)을 진단받았다. 하지만 배양 결과가 나오기 전이었기에 3차 세파 항생제인 세프트라지딴(ceftazidime)을 투약하였고 배양 결과가 나오기 전에 발열 등의 임상 증상이 호전되어 colistin을 사용하지 않았다. 입원 135일 시행한 뇌척수액 검사에서는 RBC 18/mm³, WBC 1/mm³, Protein 21 mg/dL, Glucose 71 mg/dL 으로 정상 소견을 보이고 당시 임상 증상도 없어 항생제 투여는 없었다. 환자는 집중치료실에서 인공호흡기 치료를 받았으며 입원 275일 ○○대학 병원으로 전원되었다.

증례 3

환 아: 박○○, 12개월, 남아

주 소: 경련과 동반되어 점차적으로 악화되는 기침
과거력: 간질지속증, 수두증

치료경과: 환자는 평소 잦은 경련 증상을 보이던 자로 폐렴으로 본원 집중치료실로 입원하였다. 환자는 입원 66일에 시행한 혈액배양검사서 입원 74일 MDRAB가 동정되었다. 당시 액와체온으로 39.5도까지 오르는 심한 발열 및 CRP가 12.8 mg/dL까지 상승하였다. 이에 경험적 항생제인 meropenem을 투약 받았고 MDRAB가 동정된 74일에는 이미 증상이 호전 되어있었다. 입원 137

일 시행한 기관지삽관 tip 배양검사서 입원 144일에 MDRAB가 동정되었고 입원 145일부터 감수성이 있는 colistin을 투약받아 입원 159일까지 투약받았다. 이후 집중치료실 치료 지속하다가 증상 호전되어 입원 252일 퇴원하였다.

증례 4

환 아: 이○○, 25개월, 남아

주 소: 활동감소

과거력: 출생시, 신생아 가사로 저산소성 허혈성 뇌병증과 경련성 장애가 발생하였음.

치료경과: 환자는 입원 후 장기간 집중치료실에서 치료 받던 중 입원 32일 시행한 혈액배양검사서 입원 35일 vancomycin에 감수성이 있는 *Corynebacterium*이 동정되고 발열이 동반되어 vancomycin와 meropenem을 투약받았다. 당시 촬영한 단순흉부방사선사진에서 우하엽에서 침윤(infiltration)과 음영의 증가(radio-opaque)가 보여 폐렴을 의심하여 입원 36일 기관지 삽관을 통하여 흡인하여 채취한 객담으로 시행한 배양검사서 입원 41일에 MDRAB가 동정되었다. 하지만 임상적으로 MDRAB 감염이라고 추정할 수 있는 발열과 같은 증상이 없어 기존 항생제 투약을 지속하였다. 치료 도중인 입원 46일에 입원 36일과 동일한 방법으로 객담 배양검사를 시행하였고, 입원 47일부터 환자는 체온이 매일 39도까지 오르고 입원 49일부터 CRP가 음성에서 2.5 mg/dL로 상승하였으며 입원 50일에 객담 배양검사의 결과로 MDRAB가 최종 동정되어 입원 50일부터 67일까지 colistin을 투약 받았다. colistin 투약 후 4일인 입원 54일부터 발열 감소하였고 이후에도 MDRAB가 다시 동정되었지만 colistin 투약 중단 후에 환자 상태 호전되어 입원 73일에 퇴원하였다.

고 찰

Acinetobacter 종은 대표적인 기회감염균이다. *Acinetobacter* 감염에 가장 중요한 위험인자는 과거 항균제

의 사용이다⁶⁾. 위중한 *Acinetobacter* 감염증을 경험한 환자의 80% 정도는 균 동정 이전에 항균제 치료를 받았다⁶⁾. 항균제를 사용하면서 내성 균주가 문제시 되었는데 그 중에서도 MDRAB는 carbapenem의 사용이 증가하면서 발생하기 시작하였다. Go 등⁷⁾은 미국의 한 병원에서 발생한 MDRAB 유행은 imipenem의 사용이 증가한 후부터라고 보고하였다.

이번 증례 환자들의 경우, 4명 모두 MDRAB가 동정되기 전부터 항균제를 투약받았다. 이들은 침상안정상태로 집중치료실에서 치료를 받은 자들로서 감염이 있었거나 수술 등의 침습적인 치료를 시술 받았기에 항균제 치료는 불가피하였다. MDRAB 동정 전에 1명은 cephalosporin과 amoxicillin-clavulinate을 투약받았고, 3명은 vancomycin을 투약받았다. 이 중에서 반복해서 MDRAB에 감염된 2명의 경우에는 치료 도중에 meropenem을 투약받았다. 따라서, 이전 보고에서처럼 본 증례의 환자들에게서 동정된 MDRAB가 carbapenem 계열의 항균제 투약으로 인하여 발생했다고 보기는 어렵다.

본 연구기간 동안 경희의료원에서는 총 210건의 MDRAB의 감염이 있었으며, 그 중 146건(69.5%)의 감염이 경희의료원 내 집중치료실에서 발생하였다. 4명의 환아에서 발생한 MDRAB 감염도 모두 집중치료실에서 발생한 것이다. Chang 등²⁾에 따르면 다약제내성을 보이는 *Acinetobacter baumannii*에 감염되는 환자들의 92.3%가 기관삽관과 인공호흡기 치료를 받고 32.7%가 대수술을 경험하였다. 그리고 대부분이 7일 이상 집중치료실에서 치료받았으며 집중치료실 치료기간의 중간값은 58.2일이었다. 본 증례의 환아들 또한 집중치료실의 치료기간의 중간값이 146일로 매우 길다. 이런 면을 종합해보면 증례에서 보인 환자들에게서 동정된 MDRAB는 carbapenem 투약으로 인하여 발생했다기보다는 장기간 집중치료실에서 인공호흡기 등의 치료를 받던 도중 원내 감염에 의해 발생한 것으로 보는 것이 타당할 것이다. 하지만 증례 1의 경우 헤모박에서 혈액검체가 채취되기 전에 뚜렷한 감염증상을 보이지 않았고 MDRAB 배양 결과 감수성에 부합하는 항생제를 쓰지 않았음에도 발열이

호전되고 CRP도 상승한 후 다시 정상화되었고 이후 병동에서 실시한 각종 배양검사에서는 MDRAB가 동정되지 않았다. 증례 4의 경우에도 감염증상과 동정결과가 일치하지 않는다. 그러하기에 감염뿐 아니라 MDRAB의 집락형성(colonization)도 고려되어야 한다.

Acinetobacter 종은 주로 장갑, 인공호흡기 등의 의료기구를 통하여 전파된다^{2, 6)}. 이런 원내 감염을 막기 위하여 각 병원마다 감염관리를 철저히 하고 있다. Moon 등⁴⁾에 따르면 경희의료원 내과 집중치료실에서 2006년 12월부터 2007년 5월까지 CRAB가 유행하여 시행한 역학 조사결과 나이, 집중치료실 재원기간, 중심정맥관 삽입, 분리 전 carbapenem 사용 등이 위험요인으로 분석되어 carbapenem 뿐만 아니라 호흡기구와 주변 환경 오염을 통하여 감염이 전파된다는 것을 알게 되었다. 그래서 의료진의 손 씻기, 가운착용 등을 통한 접촉격리 지침 준수, 인공호흡기 및 호흡보조기구의 적절한 관리와 중환자실의 환경소독을 강화하였고 그 결과 유행은 종결되었다. 따라서 장기간의 집중치료실 입원과 인공호흡기, 침습적인 치료를 받게 되는 모든 환아에게는 원내전파에 의한 감염을 막기 위한 철저한 관리가 필요하다.

그렇지만 MDRAB의 발생에 중요한 역할을 하는 것은 역시 carbapenem의 과도한 사용이다⁷⁾. Carbapenem은 β -lactamases의 가수분해 반응에 저항성을 가진 것으로 생각되었지만 *Acinetobacter baumannii* 에서 ARI-1 (*Acinetobacter* resistant to imipenem)과 같은 carbapenemase가 생성된다는 것이 밝혀졌다⁸⁾. 이렇게 carbapenem에 내성이 생긴 MDRAB 중에는 다른 항균제들에게도 내성을 지니는 균주가 나타나기도 한다⁹⁾. 따라서 carbapenem과 같은 광범위 항균제를 사용할 경우에는 MDRAB의 발생가능성을 고려하여 주의를 기울여야 한다.

*Acinetobacter baumannii*로 인한 감염에는 ceftazidime, carbapenems, sulbactam, cefepime, piperacillin/tazobactam, aminoglycosides, quinolone, polymyxin E and B, minocycline, doxycycline, tigecycline 등의 여러 항균제를 사용할 수 있다^{10, 11)}. 그 중에서도 imi-

penem과 같은 carbapenem 계열의 항균제가 가장 효과가 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. MDRAB에 감염된 경우에는 일차적으로 β -lactamases 제제인 sulbactam이 포함된 ampicillin/sulbactam을 사용한다⁶⁾. 하지만 sulbactam에도 내성이 있는 경우에는 polymyxin (colistin and polymyxin B)이 유일한 치료제가 된다⁶⁾. 생체 외 연구에서 colistin과 rifampicin을 같이 사용하게 되면 상승효과를 보인다는 보고도 있으므로 다제내성을 보이는 *Acinetobacter baumannii*에 감염된 경우, 효과적인 치료방법이 될 수도 있을 것이다¹²⁾.

요 약

*Acinetobacter baumannii*는 기회 감염균으로 carbapenem의 사용이 증가하면서 MDRAB와 같은 내성균으로 출현하고 있다. 저자들은 경희의료원에서 carbapenem을 투약받지 않았더라도 집중치료실에 장기간 입원하여 기관삽관과 인공호흡기 치료를 받거나 침습적인 수술을 받아 도관을 유지하는 환아에서 MDRAB가 동정되었다는 것을 확인하였다. carbapenem을 사용하지 않았더라도 장기간 집중치료실에 입원할 것으로 예상되는 환자들에게 원내전파를 통한 감염을 최소화하기 위하여 원내 감염관리에 최선을 다해야 할 것이기에 이상의 증례를 통하여 보고한다.

References

- 1) Fulnecky EJ, Wright D, Scheld M, Kanawati L, Shoham S. Amikacin and colistin for treatment of *Acinetobacter baumannii* meningitis. *J Infect* 2005;51:e249-51.
- 2) Chang PY, Hsueh PR, Wu PS, Chan PC, Yang TT, Lu CY, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in pediatric patients of a university hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:406-10.
- 3) Tankovic J, Legrand P, De Gatines G, Chemineau V, Brun-buisson C, Duval J. Characterization of a hospital outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by phenotypic and genotypic methods. *J Clin Microbiol* 1994;32:2677-81.

- 4) Moon SM, Son JS, Lee HJ, Chun HK, Kim ML, Lee MS. The analysis of risk factor and infection control of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical intensive care unit. Korean J Nosocomial Infect Control 2009;14:72-8.
- 5) Yang HY, Lee HJ, Suh JT, Lee KM. Outbreaks of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 beta-lactamase in a tertiary care hospital in Korea. Yonsei Med J 2009;50:764-70.
- 6) López-Hernández S, Alarcón T, López-Brea M. Carbapenem Resistance mediated by beta-lactamases in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:282-5.
- 7) Go ES, Urban C, Janice B, Kreiswirth B, Eisner W, Mariano N, et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. Lancet 1994;344:1329-32.
- 8) Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SGB. ARI-1/beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. Int J Antimicrob Agents 1993;2:81-8.
- 9) Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. Clin Microbiol Infect 2002;8:687-93.
- 10) Zhanel GG, DeCorby M, Nichol KA, Wierzbowski A, Baudry PJ, Karlowky JA, et al. Antimicrobial susceptibility of 3931 organisms isolated from intensive care units in Canada: Canadian National Intensive Care Unit Study, 2005/2006. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;62:67-80.
- 11) Patzer JA, Dzierzanowska D, Turner PJ. Trends in antimicrobial susceptibility of Gram-negative isolates from a paediatric intensive care unit in Warsaw: results from the MYSTIC programme (1997-2007). J Antimicrob Chemother 2008;62:369-75.
- 12) Hogg GM, Barr JG, Webb CH. In-vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 1998;41:494-5.