

Klebsiella Ornithinolytica 균혈증의 발생 양상과 임상적 특성

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 진단검사의학과*
윤정윤 · 박진경 · 조정연 · 김인선 · 권성신 · 최희정 · 이미애*

= Abstract =

Clinical Significance of Bacteremia Caused by *Klebsiella Ornithinolytica*

Jung Yoon Yoon · Jin Kyeong Park · Jung Youn Jo · In Seon Kim

Sung Shin Kwon · Hee Jung Choi · Mi-Ae Lee*

Department of Internal Medicine, Laboratory Medicine, * School of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : *Klebsiella ornithinolytica* is a very rare type of *Klebsiella* species isolated from human and environment and is currently reported to be the cause of bacteremia. However, there have been no data on the clinical implication of *K. ornithinolytica* bacteremia.

Materials and Methods : We have analyzed 9 cases of *K. ornithinolytica* bacteremia diagnosed at Ewha Womans Medical Center from 2003 to 2006. All available clinical and microbial data were analyzed.

Results : All 9 cases were community acquired. The causes of bacteremia were hepatobiliary disease(66.7%), primary bacteremia(22.2%) and spontaneous bacterial peritonitis(11.1%). Underlying diseases were colon cancer, type 2 diabetes, hypertension and hepatobiliary disease. In 44.4% patients, there were no underlying diseases. Acute renal failure and shock occurred in 33.3% patients. All of the isolated strain were resistant to ampicillin, and only 1 case was resistant to cephalothin, piperacillin/tazobactam.

Conclusion : *K. ornithinolytica* bacteremia is commonly community acquired, especially in patients with hepatobiliary disease. Higher mortality was associated with acute renal failure and shock.

KEY WORDS : *Klebsiella ornithinolytica* · Bacteremia.

서 론

*Klebsiella*는 기회 감염의 중요한 원인균으로 요로감염, 폐렴, 패혈증, 창상감염 등 각종 감염병을 일으키며 원내 그람 음성 균혈증의 원인으로 *Escherichia coli*에 이어 두 번째로 많은 빈도를 보이고 있다¹⁻⁵⁾.

Klebsiella 감염증의 대부분은 *K. pneumonia*에 의한 것으로 *Klebsiella* 감염증의 75~86%를 차지하고 있고

드물게 *K. oxytoca*에 의해서도 발병되며 그 외에도 *Klebsiella* 여러 종들이 인간과 환경 추출물에서 분리되고 있다⁶⁾. 그 중 *K. ornithinolytica*는 1989년 일본에서 처음 보고 되었으나⁷⁾ 감염증에 대한 보고가 거의 없는 실정으로 급성 담관염에 의한 *K. ornithinolytica* 균혈증이 2003년 국내에서 1예⁸⁾, 국소 채장염을 동반한 채장의 급성 화농에 의한 균혈증이 2008년 미국에서 보고되었다⁹⁾. 이에 저자들은 한 대학병원에서 최근 경험한 *K. ornithinolytica* 균혈증에 대하여 임상 양상과 임상적 의의, 항

생체 감수성 양상을 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2002년 1월부터 2006년 8월까지 이대목동병원에서 시행한 혈액 배양 검사 상 *K. ornithinolytica*가 동정된 환자 9명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

2. 균 동정 및 항생제 감수성 검사

혈액 배양 검사는 30분 간격으로 3번 시행하였으며 각각 호기성, 혐기성 혈액 배양병에 분주하여 BACTEC 9240(Becton-Dickinson, USA)에서 5일간 배양하였으며 균 동정은 Vitek 2 system(bioMerieux, USA)을 이용하였고 항생제 감수성 검사는 CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute)에 따라 시행하였다.

3. 임상적 특징 분석

혈액 배양 검사에서 *K. ornithinolytica*가 동정되고 균혈증의 증상, 증후가 있는 경우 즉, 체온이 38.0℃ 이상이거나 36.0℃ 이하인 경우, 맥박수가 90회/min 이상인 경우, 호흡 수가 24회/min 이상인 경우, 백혈구 수치가 12,000/ μ L 이상이거나 4,000/ μ L 이하인 경우 중에서 2가지 이상을 만족하는 경우를 임상적으로 의미가 있는 감염으로 정의하였고 균혈증은 있으나 증상 또는 증후가 없는 경우 의미 없는 감염으로 간주하였다. 또한 임상적으로 의미 있는 균혈증은 있으나 국소감염의 증거가 없는 경우를 일차적 균혈증 이라고 하였다. 원내 감염은 National nosocomial infection study(NNIS)에 따라 입원 48시간 이후에 시행된 혈액 배양검사서 *K. ornithinolytica*가 동정된 경우로 정의하였다. 감수성이 있는 항균제를 1개 이상, 최소 5일 이상 사용한 경우를 적절한 항균제 치료로 분류하였고 그렇지 못한 경우는 부적절한 항균제 치료로 분류하였다.

결 과

연구 기간 동안 *K. ornithinolytica* 균혈증으로 진단된 년도 별 발생 건수는 2003년도에 1예, 2004년 4예, 2005년 1예, 그리고 2006년 3예로 모두 9명이었고 남자는 5명(55.6%), 여자는 4명(44.4%)이며, 평균 나이는 63.6±8.65세였다. 기저질환은 고혈압(3명), 고혈압

(3명), 당뇨(2명), 담도 질환(2명), 만성 간질환(1명) 순이었고 기저질환이 없는 경우도 4명이었다. 1명에서만 내원 2개월 전 1세대 cephalosporin을 복용한 경력이 있었고 나머지는 지역 획득 감염에 의한 균혈증이었다. 9명 모두 임상적으로 의미 있는 감염이었으며 7명(77.8%)에서는 *K. ornithinolytica* 단일 균주만 배양되었으며 1명에서 *Coagulase Negative Staphylococcus*가 1명에서는 *Klebsiella oxytoca*가 동반되어 배양되었다. 균혈증의 원인 질환으로 간담도계 감염이 6명(66.7%), 국소감염의 원발 부위가 뚜렷하지 않는 일차적 균혈증이 2명(22.2%), 자발성 복막염이 1명(11.1%)이었다(Table 1).

가장 흔한 임상양상은 발열과 복통으로 각각 6명(66.7%)이었으며 백혈구 증가증이 5명(55.6%)에서 나타났으며 백혈구 증가증이 없는 4명 중 3명(33.3%)은 호중구 증가증을 1명(11.1%)은 백혈구 감소증을 보이고 있었다. 속과 급성 신부전이 3명(33.3%)에서 나타났으며 속 환자 3명 중 2명에서 급성 신부전이 동반되었다.

9명 환자들의 치료로 모두 적절한 항균제를 사용하였고 이용한 항균제의 수는 1가지가 6명(66.7%), 2가지 1명(11.1%), 3가지가 2명(22.2%)이었다.

MIC 법으로 검사한 항균제 감수성의 결과에서 9명 모두 ampicillin에 내성을 보였으나 그 외 대부분 항생제에 감수성을 보여 cefotaxime은 100%, piperacillin/tazo-

Table 1. Characteristics of patients with *K. ornithinolytica* bacteremia

Characteristics	No.(%) of patients (n=9)
Sex	
Male	5 (55.6%)
Female	4 (44.4%)
Mean age, years	63.6 ± 8.65
Underling disease	
Solid tumor	3 (33.3%)
Hypertension	3 (33.3%)
Diabetes mellitus	2 (22.2%)
Biliary disease	2 (22.2%)
Chronic liver disease	1 (11.1%)
None	4 (44.4%)
Source of bacteremia	
Cholangitis	5 (55.5%)
Pancreatitis	1 (11.1%)
Primary bacteremia	2 (22.2%)
SBP	1 (11.1%)

SBP : spontaneous bacterial peritonitis

Table 2. Clinical characteristics of 9 cases of *K. ornithinolytica*

No.	Sex	Year	Age	Underlying disease	Symptom	Site of infection	Treatment	Complication	Outcome
1	F	2003	64	Hepatoma, HBV carrier	Abdominal pain, Leukocytosis	SBP	Cefotaxime	None	Expired
2	M	2004	68	Colon cancer	Fever, leukocytosis	Cholangitis	Ceftriaxone	Drug fever	Improved
3	F	2004	71	DM, HTN	Fever, leukocytosis	Primary bacteremia Pancreatitis	Ceftriaxone	Acute renal failure	Improved
4	M	2004	79	Colon cancer, HTN, Cholecystectomy	Abdominal pain, fever,		Cefpiramide Metronidazole amikacin	Acute renal failure, Shock	Expired
5	M	2005	54	None	Abdominal pain	Cholangitis	Cefpiramide	None	Improved
6	M	2005	0.4	None	Fever, leukocytosis	Primary bacteremia	Cefminox	None	Improved
7	M	2006	65	DM, HTN, Cholecystectomy	Abdominal pain, fever, Vomiting, diarrhea	Cholangitis	Ceftriaxone Metronidazole	Acute renal failure, Shock	Improved
8	F	2006	90	None	Abdominal pain, fever, Leukocytosis	Cholangitis	Cefpiramide Metronidazole amikacin	Shock	Improved
9	F	2006	81	None	Abdominal pain	Cholangitis	Cefixime	None	Improved

DM : diabetes mellitus, HBV : hepatitis B virus, HTN : hypertension, No. : number, SBP : spontaneous bacterial peritonitis

bactam은 88.8%, tobramycin은 100%에서 감수성을 보였으며 1명에서 cephalothin 내성, piperacillin /tazobactam에 중증도 내성을 보였고 ESBL에 대한 검사는 시행하지 않았다. 시기에 따른 항균제 감수성 변화는 없었다.

K. ornithinolytica 균혈증과 관련된 사망률은 22.2%였으며 사망한 2명의 환자를 보면 간암이 기저질환이면서 자발성 복막염에 의한 균혈증으로 사망한 경우가 1명, 대장암 환자로 급성 췌장염으로 인한 균혈증으로 속과 급성 신부전이 동반되어 사망한 경우가 1명이었다. 따라서 환자의 기저질환, 특히 고형암과 합병증으로 속과 급성 신부전이 동반될 경우 사망률이 높음을 알 수 있었다(Table 2).

고 찰

Klebsiella 균속은 환경에 상재하는 균주로 피부, 인두, 장관 내, 창상, 소변 등에 균락화 되어 있으며 정상 세균총으로 장내, 담도계에 존재하며 인체 감염의 중요한 원인균으로 하기도 감염, 요로 감염, 창상 감염, 혈전염, 복강 내 감염, 수막염, 패혈증 등의 심한 감염을 유발할 수 있다⁵⁾. 최근 그람 음성균에 의한 균혈증의 빈도는 계속 증가하고 있으며 *Klebsiella* 균속은 *E. coli*에 이어 두 번째로 많은 빈도를 보이는. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* 등과 함께 원내 감염의 흔한 원인균이다¹⁰⁾. Bodey 등은 *Klebsiella* 균속의 인간 장관 내에서의 균락화가 원내 감염을 일으키는 위험 인자이며 이는 입원환자의 항생제 사용과 관련이 있음을 밝혔으나¹¹⁾ Korvick 등은 근래에 들어 원내 감염에 의한 *Klebsiella* 균혈증의 빈도가 점차 증가하는 소견을 보이고 있다고 하였으며¹²⁾ 본 연구에서도 *K. ornithinolytica* 균혈증의 9예 모두 원내 감염으로 이는 원내에서 항생제 사용증가와 연관이 있을 것으로 생각된다.

*K. ornithinolytica*는 그람 음성 피막형 간균으로 인돌 시험과 오르니틴 분해능 검사에 양성 반응을 보이는 *Enterobacteriaceae*과의 *Klebsiella* 종으로 1989년 일본의 Sakazaki 등에 의해 처음으로 명명되었으며 이때 연구되었던 균주들 21개 중 17개는 임상 가검물(소변, 가래, 대변, 농 등)에서만 분리된 것으로⁷⁾ 국내에서는 2003년 *K. ornithinolytica* 균혈증을 오 등⁸⁾이 총담관 담석에 의한 급성 담관염 환자에서 처음 보고하였다. 과거에는 이 균주들이 인체 감염을 일으킨다는 보고가 거의 없었으나 최근 본 병원에서 연구된 바와 같이 점차 인체

감염의 보고가 증가되고 있는 실정으로 *K. ornithinolytica*의 독력 인자의 변화 등에 의하여 인체에서의 감염증이 증가되고 있는지 여부에 대한 조사가 필요할 것으로 생각된다. 본 증례에서 분리된 *K. ornithinolytica*는 1예에서만 cephalothin 내성, piperacillin / tazobactam에 중증도 내성을 함께 보였으며 나머지 8예에서는 ampicillin에만 내성을 보이고 모두 감수성을 보였으며 원의 감염에서 기원되어 항생제 감수성은 치료에 문제가 되지 않았다. Cephalothin, piperacillin/tazobactam에 내성을 보이는 1예의 경우 7년 전 대장암으로 인공장루, 4년 전 담석으로 담낭절제술을 시행한 병력이 있어 이전 입원여부, 항생제 사용여부, 기저 질환 등이 내성 균주에 영향을 미쳤을 가능성이 있으나 적은 환자군으로 인하여 통계적 유의성은 밝히지 못하였다. 최근 분자 유전학의 발전으로 *Klebsiella* 균속은 새로운 계통발생학적 분류가 이루어지고 있는데 16S rDNA와 rpoB 유전자의 sequence에 기초하여 *Klebsiella*와 *Raoultella* 2개의 속으로 재 분류되어 *K. ornithinolytica*는 *K. planticola*, *K. terrigena*와 함께 *Raoultella*의 속으로 분류되었다. 그러나 *Klebsiella*와 *Raoultella* 종은 동일한 B-lactam 저항 양상을 보여 두 종이 동일한 B-lactamase를 생성할 것이라는 것을 예측할 수 있다¹³⁻¹⁵. Podschun 등은 *K. planticola*의 분리 균주를 대상으로 *K. pneumonia*와의 독력 인자(virulence factor) 비교 연구에서 여러 인자들이 서로 유사함을 밝혔고 특히 사람의 상피세포에 유착하는데 중요한 역할을 하는 제1형 및 제3형 채(fimbriae)는 두 균주간에 거의 동일함을 보고하였고¹⁶ 이를 통해 볼 때 *K. planticola*와 마찬가지로 *K. pneumonia*와 비슷한 독력인자가 *K. ornithinolytica*에 존재하여 인체 감염증에 작용할 것으로 생각되며 점차 증가되고 있는 *K. ornithinolytica* 균혈증의 원인을 밝히기 위하여 이에 대한 실질적인 연구가 반드시 필요하겠다.

과거의 보고³⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁷들에 의하면 *Klebsiella* 균혈증의 침입경로는 주로 비뇨기계, 간담도계, 호흡기계가 대부분을 차지하였는데 본 연구에서는 간담도계가 66.7%로 대부분을 차지하며 비뇨기계, 호흡기계와 같은 다른 *Klebsiella* 종들에서 빈번하게 발견되는 침입경로는 보고되지 않아 *K. ornithinolytica*의 감염이 특히 간담도계 감염에서 많이 발생하는 것을 알 수 있었다.

기저 질환은 Lee¹⁰⁾, Torre 등³⁾의 보고와 비슷하게 고혈압(3명), 당뇨(2명), 담도 질환(2명) 등 면역 장애가

있는 환자에서 역시 많이 동반되었다.

본 연구에서 *K. ornithinolytica* 균혈증과 관련된 사망률은 22.2%로 이전까지 보고²⁾³⁾¹⁸⁾된 *Klebsiella* 균혈증의 사망률과 비슷하였으며 사망과 관련된 예후인자도 Bodey 등¹¹⁾이 발표한 바와 차이가 없었다.

K. ornithinolytica 균혈증의 전반적인 임상적 특징은 다른 *Klebsiella* 종들과 별 차이가 없었으나 발생 건수가 적어 임상적인 의미를 확인하기 위하여 대규모의 역학적 연구가 필요하겠다.

요 약

목 적

Klebsiella 감염증의 대부분은 *K. pneumonia*에 의한 것이고 드물게 *K. oxytoca*에 의해서도 발병된다. 최근 *Klebsiella* 속내 여러 종들이 인간과 환경 추출물에서 분리되고 있으나 그 중 *K. ornithinolytica* 균혈증은 2002 국내에서 1예, 2008년 미국에서 1예만 보고되었다. 본 연구는 한 대학병원에서 최근 경험한 *K. ornithinolytica* 균혈증에 대하여 알아보려고 하였다.

방 법

2000년 1월부터 2006년 8월까지 이대 목동 병원에서 시행한 혈액배양 검사에서 *K. ornithinolytica*가 동정되었던 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결 과

연구 기간 동안 *K. ornithinolytica* 균혈증으로 진단된 년도별 발생 건수는 2003년도에 1예, 2004년 3예, 2005년 2예, 2006년 3예였다. 환자는 모두 9명이었고 남자 5명(55.6%), 여자 4명(44.4%)이며 평균 나이는 63.6 ± 8.65세였다. 1명에서만 내원 2개월 전 1세대 cephalosporin 경구 복용한 적이 있었고 나머지 예에서는 지역 획득 감염에 의한 균혈증이었다. *K. ornithinolytica* 단일 균주만 배양된 경우는 7예(77.8%)이었고 2예(22.2%)의 환자에서 다른 균주가 동반되었다. 침입 경로는 대부분 간담도계 감염이 6명(66.7%), 국소감염의 증거가 없는 일차적 균혈증이 2명(22.2%), 자발성 복막염이 1명(11.1%)이었다. 환자들의 기저 질환은 고혈압 3예, 당뇨 2예, 담도 질환 2예, 기저 질환이 없는 경우가 4예이었다. 합병증으로 속과 급성 신부전이 3명(33.3%)에서 나타났으며 속 환자 3명중 2명에서 급성 신부전이 동반되었다. 치료로 모두 적절한 항균제를 사용하였고

이용한 항균제의 수는 각각 1가지가 6예(66.7%), 2가지가 1예(11.1%), 3가지가 2예(22.2%)이었다. 항균제 감수성 결과에서 모두 ampicillin에 내성을 보였고 그 외 대부분 항생제에 감수성을 보였으나 1예에서 cephalothin 내성, piperacillin/tazobactam에 중증도 내성을 보였다. 균혈증과 관련된 사망률은 22.2%였으며, 치료 도중 속, 급성 신부전, 기저질환과 관련이 있었다.

결론

K. ornithinolytica 균혈증은 2003년부터 본원에서 관찰되었고 주로 지역획득 감염이 많고 간담도계 질환과 연관이 높았으며 심한 경우 속, 급성 신부전을 일으켜 이로 인해 사망할 수 있음을 보여줬다. 앞으로 *K. ornithinolytica* 감염의 임상적 특징과 이에 대한 역학적 연구가 필요할 것으로 보인다.

중심 단어 : *Klebsiella ornithinolytica* · Bacteremia.

References

- 1) Young LS, Martin WJ, Meyer RD, Weinstein RJ, Anderson ET : Gram-negative rod bacteremia : microbiologic, immunologic and therapeutic consideration. *Ann Intern Med* 1977 ; 86 : 456-471
- 2) Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR : Gram-negative bacteremia III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980 ; 68 : 332-342
- 3) Garcia de la Torre M, Romero-Vivas J, Martinez-Beltran J, Guerrero A, Meseguer M, Bouza E : *Klebsiella Bacteremia* : An analysis of 100 episodes. *Rev Infect Dis*, 1985 ; 7 : 143-150
- 4) Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winkler PL, Gales AC, et al : Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli : frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 595-607
- 5) Joklik WK, Willett HP, Amos B, Wilfert CM : *Zinsser Microbiology*. 20th ed. Appleton & Lange, Connecticut 1992 : 554
- 6) Stock I, Wiedemann B : Natural antibiotic susceptibility of *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. planticola*, *K. ornithinolytica* and *K. terrigena* strains. *J med Microbiol* 2001 ; 50 : 396-406
- 7) Sakajaki R, Tamura K, Kosako Y, Yoshizaki E : *Klebsiella ornithinolytica* nov., formerly known as ornithine-positive *Klebsiella oxytoca*. *Curr Microbiol* 1989 ; 18 : 201-206
- 8) 오동렬 · 김남중 · 송진우 · 최정준 · 손용학 · 이미숙, et al : *Klebsiella ornithinolytica* 균혈증 1예. *대한내과학회지* 2003 ; 65 : S 890-S 893
- 9) Deep LS, Bajaj J, Bhargava S, Alcid D, Pitchumoni CS : Acute suppuration of the pancreatic duct in a patient with tropical pancreatitis. *Case Rep Gastroenterol* 2008 ; 2 : 27-32
- 10) Lee KH, Hui KP, Tan WC, Lim TK : *Klebsiella bacteremia* : a report of 101 cases from National University Hospital Singapore. *J Hos Inf* 1994 ; 27 : 299-305
- 11) Bodey GP, Elting LS, Rodriguez S, Hernandez M : *Klebsiella bacteremia* : A 10 year Review in a Cancer Institution. *Cancer* 1989 ; 64 : 2368-2376
- 12) Korvick JA, Bryan CS, Farber B, Beam TR, Schenfeld L, Murder RR, et al : Prospective Observational Study of *Klebsiella bacteremia* in 230 Patients : Outcome for Antibiotic Combinations versus Monotherapy. *Antimicrob Agent Chemother* 1992 ; 36 : 2639-2644
- 13) Granier SA, Leflon-Guibout V, Goldstein FW, Nicolas-Chanoine MH : Enterobacterial repetitive intergenic consensus 1R PCR assay for detection of *Raoultella* sp. Isolates among strains identified as *Klebsiella oxytoca* in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41 : 1740-1742
- 14) Martinez J, Martinez L, Rosenblueth M, Silva J, Martinez-Romero E : How are gene sequence analyses modifying bacterial taxonomy? The case of *Klebsiella*. *Int Microbiol* 2004 ; 7 : 261-268
- 15) Walckenaer E, Poirel L, Leflon-Guibout V, Nordmann P, Nicolas-Chanoine M : Genetic and biochemical characterization of the chromosomal class A beta-lactamases of *Raoultella* (formerly *Klebsiella*) *planticola* and *Raoultella ornithinolytica*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 305-312
- 16) Podschun R, Fischer A, Ullman U : Expression of putative virulence factors by clinical isolates of *Klebsiella planticola*. *J Med Microbiol* 2000 ; 49 : 115-119
- 17) Kim B, Ryu J, Kim Y, Woo J : Retrospective analysis of clinical and microbiological aspects of *Klebsiella oxytoca* bacteremia over 10-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 ; 21 : 419-426
- 18) Umsawasdi T, Middleman E, Luna M, Bodey G : *Klebsiella bacteremia* in cancer patients. *Am J Med Sci* 1973 ; 265 : 473-482