

## 지속성 외래 복막투석 소아에서 리네졸리드로 치료한 반코마이신 내성 장구균 복막염 1례

경희대학교 의과대학 소아청소년과학교실\*, 경희대 동서신장병 연구소†

백승아\* · 박성신\* · 김성도\* · † · 조병수\* · †

= Abstract =

### A Case of Vancomycin-Resistant Enterococci Peritonitis in a Pediatric Patient on CAPD Successfully Treated with Linezolid

Seung-Ah Baek, M.D.\* , Sung-Sin Park, M.D.\*  
Sung-Do Kim, M.D.\* · † and Byoung-Soo Cho, M.D.\* · †

Department of Pediatrics, College of Medicine\*,  
East West Kidney Diseases Research Institute†, Kyunghee University, Seoul, Korea

Peritonitis is one of the major complications of CAPD(continuous ambulatory peritoneal dialysis). Recently, multidrug-resistant organisms, such as vancomycin-resistant enterococcus (VRE) have been rarely reported by the pathogen as of CAPD-associated peritonitis. But, there is limited information on choices of effective therapy for VRE peritonitis in patients undergoing CAPD. We present a pediatric case of successful treatment of CAPD-associated peritonitis due to VRE with linezolid, and review of the literature. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2008;12:245-249**)

**Key Words :** Vancomycin-resistant Enterococci, CAPD, Peritonitis, Linezolid

### 서      론

복막염은 지속성 외래 복막투석 환자에게 있어서 중요한 합병증 중 하나이며, 복막투석을 중단하는 가장 중요한 요인이 되고 있다[1]. 최근 들어 다제 내성균이 이러한 복막염의 원인 균으로 국내에서도 드물게 보고되고 있으며, 그 중에서 반코마이신 내성 장구균(VRE, Vancomycin-resistant Enterococcus)에 의한 복막염은 성인의 경우 Park 등[3]이 1999년에 국내에서 처음 보고한 이래로 계속 증가하고 있다. 그러나 아직까지 치료에

대한 경험이 많지 않으며, 명확한 기준에 대한 연구 또한 부족한 실정이다. 현재 VRE 감염에 대해 Quinupristin-dalfopristin(Synercid®), linezolid (Zyvox®), daptomycin, tigecycline, nitrofurantoin, mannopeptimycin, dalbavancin 등의 항균제가 치료제로 제시되고 있으나 이들 중 linezolid만이 미국 식품의약안전청(Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받은 상태이다[2]. 저자들은 소아에서 VRE에 의한 복막염을 리네졸리드(linezolid)를 사용하여 성공적으로 치료한 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

### 증      례

접수 : 2008년 9월 30일, 승인 : 2008년 10월 14일

책임저자 : 조병수, 서울시 동대문구 휘경동  
경희대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)958-8297 Fax : 02)967-1382  
E-mail : bscho@dreamwiz.com

환 자 : 18세 남자

주 소 : 3일 전부터 발생한 복통

**현병력** : 신경인성 방광에 의한 말기 신부전으로 16세 경부터 복막투석을 시행하던 중 내원 3일 전부터 발열은 없었으나 복부전반에 걸친 통증과 불편감으로 소화제만을 복용하며 별 치료 없이 지냈으나 증상이 지속되어 내원하였다. 내원 전일부터는 투석액의 혼탁을 보여왔다.

**과거력** : 출생 당시 척수막 탈출증으로 신경외과적 수술을 받은 뒤 신경인성 방광을 진단받았으며, 2세 때는 방광요관 역류 4등급이 지속되어 vesicostomy 수술을 받은 뒤 카테터를 통한 자가 배뇨를 하며 지내오던 중 말기 신부전으로 진행하여 16세부터는 외래성 복막투석 시행하였다. 3차례 요로감염(*Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus casseliflavus*), 복막염으로 4차례 입원치료 받은 병력이 있었으며, 당시 투석액 배양검사서 *Acinebacter*, coagulase-negative *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus* 등이 확인되었다. 내원 1개월 전에 있었던 가장 최근에 앓은 복막염에서는 배양검사상 균은 확인되지 않은 채 치료를 받았다.

**가족력** : 방광요관 역류, 신부전 등의 특이사항 없음

**신체검사 소견** : 입원 당시 환자의 활력증후는 안정적이며, 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 98회/min, 호흡 20회/min, 체온 36.8°C이고 의식은 명료하였다. 복부 전반에서 직접압통과 반발통이 있었으며, 정상적인 장음 보였고, 복부팽만은 없었다. 좌하복부의 복막투석 카테터 주위로 발적이나 이상 분비물은 없었다.

**검사실 소견** : 일반혈액검사상 백혈구 6,000/mm<sup>3</sup>(중성구 51%, 임파구 20%, 단핵구 4%), 혈색소 13.6 g/dL, 혈소판 326,000/mm<sup>3</sup>, 혈청 요소질소 20 mg/dL, 크레아티닌 2.9 mg/dL, 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L, 염소 108 mEq/L, 총단백 5.5 g/dL, 알부민 2.2 g/dL, 칼슘 8.0 mg/dL, 인 3.2 mg/dL, 혈당 94 mg/dL, 요산 6.4 mg/dL, 총콜레스테롤 165 mg/dL, AST 14 IU/L, ALT 6 IU/L, 총빌리루빈 0.56 mg/dL, 직접빌리루빈 0.11

mg/dL, CRP 10.7 mg/dL이었으며, 투석액 분석상 백혈구가 3,600/mm<sup>3</sup>(중성구 70%, 임파구 7%)이었다. 투석액 그람 염색도말 검사에서 Gram positive cocci 확인되었고, 투석액의 배양 검사에서 *Enterococcus casseliflavus*를 동정되었다. 분리된 *E. casseliflavus*는 디스크 확산법을 사용하여 vancomycin과 teicoplanin 모두에 내성이 있음을 확인하였다. VRE가 동정된 후 환자 체내의 집락화 확인을 위해 시행한 소변과 대변의 VRE 배양 검사상에서는 VRE가 동정되지 않았지만, 1개월 전에 시행한 소변 배양 검사 결과에서 같은 *E. casseliflavus*가 동정되어 본 환자의 경우는 신경인성 방광으로 소변 내에 상재하고 있던 균으로 생각되었다.

**치료 및 경과** : 입원 후 복막염 진단 하에 ceftriaxone을 50 mg/kg, 1회/일 정주로 투여 시작하였고, 투석액에 cefazolin 500 mg/L을 투석액 교환 시마다 혼합하여 치료하였다. 이번 감염이 한달 간격으로 연속되는 3번째 복막염이었으며, 복막투석 시작 당시보다 크레아티닌 청소율에 호전을 보인 상태여서 복막투석관을 제거하기로 결정하였고, 입원 2일째 투석관을 제거한 뒤 혈액 투석은 시행하지 않고 경과 관찰하였다. 투석액에 혼합하여 투여하던 cefazolin은 중지하고, ceftriaxone의 정주 투여는 유지하였다. 입원 4일째 복통은 다소 호전되었으며, CRP 1.6 mg/dL으로 감소되어 치료를 지속하였다. 그러나, 입원 5일째에 환자는 38.3°C 발열과 오한을 보이며, 다시 복통이 증가하였고, CRP 5.5 mg/dL으로 상승하는 등 복막염의 호전 소견이 보이지 않아, 이전 복막염 치료에 tetracycline의 항생제 감수성이 높았던 과거력을 고려하여 경험적으로 tetracycline을 추가하여 ceftriaxone과 함께 투여하였다. 입원 8일째, 입원 당시 시행한 투석액의 배양 검사에서 VRE 중 *E. casseliflavus*가 동정되었고, 투여 중이던 tetracycline과 ceftriaxone은 항생제에 내성을 나타내어 정주 투여를 중단하였고, 감수성 있는 항생제로 linezolid를 600 mg, 2회/일 용량으로 경구 복용을

시작하였다. linezolid 경구 복용을 시작한 4일째에 복통 등 증상이 호전되었고, CRP도 정상화 되었으며, 이후 총 2주간 경구 복용하였다. 입원 15일째 퇴원하였으며, 복막투석관을 제거한 이후에 더 이상 투석은 시행하지 않고 신기능을 유지하고 있으며, 복막염도 재발하지 않은 상태로 외래에서 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

복막투석환자에 있어서 복막염은 최근 들어 기술의 발달과 환자 교육이 강조되면서 상당히 감소되고는 있으나 여전히 이환율과 사망률에 기여하는 중요한 요인이 되고 있으며[4], 복막투석환자가 혈액 투석으로 전환하게 되는 일차적인 이유가 된다[1].

복막투석환자에서 발생하는 복막염의 원인균으로는 coagulase-negative *Staphylococcus*와 *Staphylococcus aureus*가 가장 흔하며, Enterococcus가 발생빈도는 낮으나 원인균 중 약 4-5%를 차지한다[5]. 장구균(Enterococcus)은 그람 양성균으로 장내 정상 상재균의 일부이며, 총 17개의 종이 알려져 있으며, 이 중에서 *E. faecalis*와 *E. faecium*이 인간에게 문제를 일으키는 주된 균에 해당한다[6]. 본 환자의 경우는 VRE 중 *E. casseliflavus*가 동정되었다. *E. casseliflavus*는 식물, 흙 등의 자연환경에 존재하며, 임상 검체에서 분리 빈도가 낮아 이 균종의 인체 감염에 대한 임상적 의의에 대해 알려진 바가 적다. 분리 빈도가 낮은 것은 이 균 종에 의한 감염 빈도가 적은 것과 함께 상품화된 전통적인 동정방법으로 다른 Enterococcus 등과 분리 동정이 어려워 정확히 동정하지 못한 가능성 또한 하나의 요인이 된다. 장구균 중 *E. casseliflavus*의 분리빈도는 1%이하로 매우 낮으며 창상, 혈액, 체액, 담즙, 소변 등의 다양한 검체에서 분리되었다[8]. 복막염에서 *E. casseliflavus*의 분리비율에 대해서는 현재까지 정확히 알려진 바가 없다. *E. casseliflavus*는 van-

comycin에 자연 내성을 가진 균 종으로서 대부분의 분리주는 vancomycin에 대한 최소억제농도(MIC: minimal inhibitory concentration)가 2-8  $\mu\text{g/mL}$ 사이이므로 vancomycin에 치료 효과가 없는 경우가 많기 때문에 심각한 감염이 발생했을 경우 치료 실패로 인해 사망을 초래할 수도 있다[10].

일반적으로 VRE 감염증은 감염증이 있기 전에 진행되는 VRE 집락형성이 있는 것으로 알려져 있으며[7], 균주가 검출되면서 임상 증상이 있는 감염증과는 달리, 집락화는 피부, 신체조직, 체액 등에 균주가 존재하나 임상 증상이 없는 경우로 정의된다[2]. 이러한 집락형성이 건강한 사람에게는 문제가 되지 않지만, 만성 질환자나 면역억제 상태 환자에게 감염증을 일으킬 수 있다. 특히 악성종양 등의 중증기저질환, 장기간 입원한 병력, vancomycin 사용력, 3세대 cephalosporin의 사용력, 혐기성 세균에 작용하는 항생제를 사용한 기왕력 등이 VRE에 의한 집락형성에 있어 위험요인이 된다[9]. 본 환자의 경우 신경인성 방광과 요관 역류로 인해 잦은 요로 감염의 과거력이 있으며 항생제 투여를 지속하고 있어 VRE 집락형성의 위험성이 높은 상태였다. 또한 1달 전 시행한 소변 배양검사 결과 같은 균 주에 의한 요로감염력이 확인되었다.

VRE가 갖는 임상적 의미로는 치료에 효과적인 항생제가 극히 제한되어 환자의 치료상 어려움이 있다는 것 뿐만 아니라, vancomycin 내성 유전자가 현재까지 vancomycin을 효과적으로 사용하고 있는 MRSA, penicillin 내성 *S. pneumoniae*를 비롯한 다른 그람 양성균으로 전이될 가능성 때문이다[11-12].

VRE는 vancomycin에 의한 내성 유전자의 유도 가능여부(inducibility)와 내성 유전자의 전이 가능여부, 그리고 vancomycin과 teicoplanin에 대한 감수성 정도에 따라 VanA, VanB, VanC, VanD, VanE 그리고 VanG의 6가지 표현형으로 분류되며, VanA 형은 vancomycin에 고도 내성을

나타내고 teicoplanin에도 내성을 나타내는 균주, VanB형은 vancomycin에는 저도에서 고도까지 다양한 정도의 내성을 나타내는 반면 teicoplanin에는 감수성을 보이는 균주, VanC형은 vancomycin에는 저도 내성을 나타내고 teicoplanin에는 감수성을 나타내는 균주로 *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. flavescens* 등이 있다. 임상적으로 중요한 감염을 일으키는 것은 VanA와 VanB형 VRE로 알려져 있다[13].

VRE 치료에 사용한 linezolid는 새로이 합성된 oxazolidinone계 항생제로 세균의 ribosomal subunit의 peptidyl-tRNA binding P site에 작용하여 단백질합성을 억제하여 항균작용을 하며[14], 이는 기존의 다른 항생제와는 구별되는 기전으로 아직 교차내성이 보고된 바가 없다[4]. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) 뿐만 아니라 vancomycin과 teicoplanin에 내성을 지닌 VRE에 대해서도 효과적인 항균작용을 나타내는 것으로 알려져 있으며, 성인과 소아에서 안정된 약동학을 가지며, 경구와 정맥 투여 모두에서 생물학적 이용효능이 100%에 이른다[15]. Linezolid 투여용량은 만11세까지의 소아환자에게는 8시간마다 10 mg/kg, 만12세 이상의 소아환자에게는 12시간마다 600 mg을 10일에서 28일간 투여하며 본 증례와 같은 신부전 환자에서의 용량 조절은 요구되지 않는다. 부작용으로 2주 이상 장기간 사용시 일시적인 골수생성 억제로 인한 혈소판 감소증과 빈혈이 성인에서 드물게 발생할 수 있어, 특히 2주 이상 리네졸리드를 투여받는 환자, 출혈의 위험이 증가되어 있는 환자, 골수억제의 병력이 있는 환자, 골수억제를 일으킬 수 있는 약물이나 헤모글로빈 수치나 혈소판수 또는 기능을 감소시키는 약물을 병용투여하고 있는 환자, 현재 항생제 병용치료를 받고 있거나 이전에 받은 경험이 있는 만성 감염증 환자의 경우에는 매주 전체 혈구수(complete blood count)를 모니터링 하여야 한다. 또한 4주 이상 사용시에는 말초 및 눈의 신경병증이 나타날 수 있다. 소아의 경우는 6.5-10.8%에서 소화기능

장애, 두통, 간 기능 이상, 발진 등 나타날 수 있다 [16]. 그러나 본 환자에서는 이러한 부작용이 나타나지 않았다.

Bailey 등[17]은 VRE와 *Candida albicans*가 동시에 동정된 복막염에서 복막투석관 제거와 fluconazole, 3주간의 Linezolid를 사용하여 치료한 증례를 처음으로 보고하였고, Tedla 등[4]은 VRE와 *Acinetobacter baumannii*의 동시감염에 의한 복막염을 확인하고 2주간 meropenem과 Linezolid를 사용하여 완치된 증례를 소개하였다. 국내에서도 Yoo 등[18]은 당뇨병을 가진 성인에서 다른 항생제에 반응하지 않았던 복막염을 복막투석관 제거하며 시행한 배양검사를 통해 VRE 복막염으로 진단하고 4주간의 Linezolid를 사용하여 치료한 증례를 보고하였다. 이러한 증례들을 통하여 VRE에 의한 복막투석 복막염에 대해 Linezolid를 사용하여 치료한 효과는 확인하였으나 치료 방법에 대한 명확한 기준은 아직 미흡한 실정이다. 본 증례의 경우 VRE 감염이 확인된 후 2주간의 Linezolid를 사용하여 치료에 성공하였으나 이전의 증례에서처럼 복막투석관 제거가 함께 이루어져 복막염 치료에 도움되는 효과가 있었으리라는 제한점을 가진다. 향후 투석관을 제거하지 않고 치료한 환자에 대한 연구나 소아를 대상으로 한 보고가 필요할 것으로 생각된다. 아울러 점차 증가되고 있는 VRE에 의한 복막염을 고려할 때, 항균제 사용의 제한이나 VRE에 감염된 환자 관리, 의료인의 손 씻기 등을 강화하여 VRE의 전파 방지도 보다 적극적인 노력이 필요할 것으로 사료된다.

## 한 글 요 약

복막염은 지속성 외래 복막투석 환자에게 있어 중요한 합병증 중 하나이다. 이러한 복막염은 잦은 재발과 최근 내성균의 출현으로 치료에 어려움을 겪고 있다. vancomycin 내성 장구균(VRE, Vancomycin-resistant Enterococcus)에 의한 복막염

은 1999년에 국내에서 처음 보고된 이래로 계속 증가하고 있으나 아직까지 치료에 대해 명확한 기준이 없는 실정이다. 저자들은 복막투석 소아에서 리네졸리드(linezolid)로 VRE에 의한 복막염을 성공적으로 치료한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Holley, HL, Piraino, BM. Complications of peritoneal dialysis: diagnosis and management. *Semin Dial* 1990;3:245.
- 2) Park YH, Kim KJ, Kim KH, Chun JK, Lee TJ, Kim DS et al. Clinical implications on vancomycin-resistant enterococci isolated from the specimen of pediatric patients in a university hospital. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2007;14:162-70.
- 3) Park JH, Kim JH, Chang SP, Jung HH, Yang WS, Park SK et al. A case of vancomycin resistant enterococci(VRE) peritonitis in a patient on CAPD. *Korean J Nephrol* 1999;18:792-6.
- 4) Tedla FM, Salifu M, Friedman EA. Successful treatment of vancomycin-resistant enterococcal peritonitis with linezolid in a kidney transplant patient: a case report and review of the literature. *Perit Dial Int* 2004;24:70-2.
- 5) Park SH, Lee DH, Cho YJ, Cho DK, Shin SK, Kim DJ et al. Causative organisms and patterns of antibiotics sensitivity of CAPD peritonitis in different dialysis centers. *Korean J Med* 2003;64:682-9.
- 6) Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev* 1990;3:46-65.
- 7) Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH, Banks SE, Steinhauer JR, Smith AM et al. Vancomycin resistant enterococci: 15 years and counting. *J Hosp Infect* 2003;53:159-71.
- 8) Uh Y, Lee HG, Hwang GY, Yoon KJ, Kim HY. A case of Enterococcus casseliflavus Bacteremia. *Korean J Clin Microbiol* 2001;4:146-9.
- 9) Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-resistant enterococci: colonization, infection, detection, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:529-36.
- 10) Reid KC, Cockerill III FR, Patel R. Clinical and epidemiological features of Enterococcus casseliflavus/flavescens and Enterococcus gallinarum bacteremia: a report of 20 cases. *Clin Infect Dis* 2001;32:1540-6.
- 11) Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC 12201 to Staphylococcus aureus. *FEMS Microbiol Lett* 1992;72:195-8.
- 12) Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 Suppl:16-23.
- 13) Patel R. Vancomycin-resistant enterococci in liver transplant recipients. *Liver transpl* 2000;6:247-9.
- 14) Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2132-6.
- 15) Velissariou IM. Linezolid in children: recent patents and advances. *Recent Patents anti-Infect Drug Disc* 2007;Jan;2:73-7.
- 16) Saiman L, Goldfarb J, Kaplan SA. Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S193-200.
- 17) Bailey EM, Faber MD, Nafziger DA. Linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal peritonitis. *Am J Kidney Dis* 2001;38:E20.
- 18) Yoo DE, Kim MK, Huh AJ, Kim YA, Kang EW, Yoo TH et al. Successful treatment of vancomycin resistant enterococcal peritonitis with linezolid in a patient on CAPD. *Korean J Nephrol* 2007;26:289-93.