

간경변 환자에서 발생한 Extended-spectrum Beta-lactamase 생성 *Escherichia coli*에 의한 지역발생 괴사성 근막염 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

장지혜 · 김창욱 · 김세영 · 박윤정 · 서민지 · 김선아

Community-onset Necrotizing Fasciitis Caused by Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli*

Ji Hye Jang, Chang Wook Kim, Se Young Kim, Youn Jung Park, Min Ji Seo, and Seon A Kim

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

Necrotizing fasciitis (NF) is an uncommon but fatal infectious disorder that rapidly destroys connective tissue, causing extensive necrosis, severe sepsis, multiple organ failure, and death. NF is more common in patients with comorbid medical conditions. Most NF is caused by bacteria extending from localized skin infections, or remote bacteremia. *Escherichia coli* (*E. coli*) has been isolated from polymicrobial NF, but is rarely causative of monomicrobial NF. In addition, NF attributable to community-onset, extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *E. coli* has not been described previously. As ESBL-producing *E. coli* are becoming significant pathogens of community-acquired infections worldwide, we report an exceptional case of community-onset NF attributable to monomicrobial ESBL-producing *E. coli* in a patient with liver cirrhosis. (Korean J Med 2017;92:419-423)

Keywords: Fasciitis, Necrotizing; Beta-lactamases; *Escherichia coli*; Community-acquired Infections

서 론

괴사성 근막염은 흔하지 않지만 연부조직을 빠르게 파괴함으로써 광범위한 조직괴사 및 심한 패혈증, 다장기 부전으로 사망에 이를 수 있는 치명적인 감염성 질환이다[1]. 괴사성 근막염은 내과적 질환을 가지고 있는 환자에서 더 잘 발생하며, 기저 질환이 있는 경우 그람 음성균에 의해 잘 발생하는데[2], 원인 균주로 *Escherichia coli* (*E. coli*)가 배양되는

경우는 대부분 다균주 혼합 감염이었으며 단독 균주로 보고된 예는 드물다[3]. 또한 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) 생성 *E. coli*에 의한 괴사성 근막염은 세계에서 한 예만이 보고되었으며[4] 이는 원내 감염에 의한 것이었고, 지역사회 획득 ESBL 생성 *E. coli*에 의해 괴사성 근막염이 발생하였던 보고는 없었다. 최근 ESBL 생성 *E. coli*는 전 세계적으로 중요한 지역사회 획득 균주로 대두되고 있다[5]. 이에 저자들은 간경화 환자에서, 지역사회에서 발생한 ESBL

Received: 2013. 4. 1

Revised: 2013. 7. 18

Accepted: 2013. 7. 29

Correspondence to Chang Wook Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 11765, Korea

Tel: +82-31-820-3997, Fax: +82-31-847-2719, E-mail: cwkim@catholic.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

생성 *E. coli*에 의해 괴사성 근막염이 발생한 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 61세 여자

주 소: 좌측 하지 부종

현병력: 간경변(child-pugh class C) 및 간세포암종을 진단 받은 환자로 간암에 대해 간동맥 화학색전술을 시행한 후 추적 관찰 중이었으며, 3일 전 무리한 등산 후에 좌측 하지 부종 및 통증, 발적이 발생하여 내원하였다. 문진에서 산에 다녀온 것 외에 여행력은 없으며 해산물 및 어패류에 대한 섭취력도 없었다.

과거력 및 가족력: 8년 전 B형간염 바이러스에 의한 간경변을 진단받고 6년 전부터 라미부딘(lamivudine)을 복용하는 중이었으며, 1년 전부터 간세포암종을 진단받고 총 4회의 간동맥 화학색전술을 시행받았다. 2달 전 및 한 달 전 요로감염으로 각각 보름씩 입원 치료한 병력이 있었으며, 퇴원 후 외래 경과 관찰 동안 염증 소견은 보이지 않았다. 가족력에 특이 사항은 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 98/76 mmHg, 맥박은 120회/분, 호흡은 20회/분, 체온은 38℃였다. 외관상으로 급성 병색의 양상이었으나 의식은 명료하였다. 호흡곤란은 없었으나 심계항진을 호소하였다. 입술 및 구강 점막은 건조하였으며 목정맥 확장이 관찰되었다. 흉부 청진은 특이 소견은 없었으며, 복부 팽만을 보였으나 압통은 없었다. 좌측 하지에 압통을 동반한 부종이 관찰되었고, 열감이 있었으며, 종아리 및 허벅지 뒷부분으로 검붉은 빛의 피부색조 변화를 보였다(Fig. 1A). 피부조직에 외상 및 관통상의 흔적은 관찰되지 않았으며 수포도 관찰되지 않았다. 말초 감각 및 운동 기능에 장애는 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사는 혈색소 10 g/dL, 헤마토크리트 29%, 백혈구 1,780/uL, 혈소판 36,000/uL였고, 혈액 응고 검사는 프로트롬빈 시간(prothrombin time) 29.8% (international normalized ratio 2.09), 활성화 부분 트롬보플라스틴(activated partial thromboplastin time) 시간 62.3초로 증가되어 있었다. 혈액 가스 검사는 pH 7.318, PCO₂ 34.5 mmHg, PO₂ 143.2 mmHg, HCO₃ 17.3 mmol/L, O₂ 98.8%였다. 혈청 생화학 검사에서 나트륨 131 mEq/L, 칼륨 4.2 mEq/L, 염소 102 mEq/L, 혈중요소질소 32.1 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.78 mEq/L, 단백질 4.3 g/L, 알부민 1.8 g/dL, 총 빌리루빈 6.59 mg/dL, AST 35 U/L, ALT 29 U/L, 암모니아 42 µg/dL, 아밀라제 13 U/L였다. 바이러스 검사에서 HBsAg (+), anti-HBs Ab (-), anti-HCV Ab (-)였다. 일반 소변 검사는 비중 1.012, pH 5.0, 단백질(-), 당(-), 백혈구(-), 적혈구(-)였다.

방사선학적 소견: 흉부 X-선 및 좌측 하지 X-선상 정상 소견이었다.

치료 및 경과: 환자는 3일 전 무리한 등산 후 좌측 하지 부종이 발생하여 내원하였다. 봉와직염 의심 하에 배양 검사를 시행한 후 cefobactam을 투여하였다. 이전 두 차례의 요로 감염으로 입원시 *E. coli*가 배양되었으며 cefobactam으로 치료한 병력이 있어 초기 항생제로 선택하였다. 봉와직염 외에 심부 연부조직 감염을 감별하기 위해 정형외과에 협진하였으며, 깊은 정맥혈전증에 대한 감별이 필요하여 하지 정맥 초음파 검사를 시행하였다. 내원 8시간 경과 후 환자는 하지 병변 부위에 심한 통증을 호소하였으며, 검붉은 빛의 피부색조 변화가 빠른 속도로 확장되었고, 다발성으로 수포가 발생하였다(Fig. 1B-D). 혈압이 감소하면서 소변량이 감소하였고, 탈수증 및 대사성 산증을 보여 수액과 승압제를 투여하면서 항생제를 tazocin (piperacillin/tazobactam)으로 변경하였다. 하지 초음파 상에서 혈전은 관찰되지 않았으며, 좌측 하지 연부조직 전반에 걸친 광범위한 부종 소견만이 관찰되



Figure 1. (A) The patient presented with extensive erythema of the left lower extremity. (B-D) After 8 hours, the wound had progressed to the proximal thigh and foot, with formation of bullae.

었다. 하지 수포 발생 부위에서 흡인 검사를 통한 분비물 배양 검사를 시행하였다. 하지 magnetic resonance imaging을 시행하였으며, 좌측 hamstring 근육 주변의 근막에 조영 증강 및 액체 저류가 관찰되어 괴사성 근막염이 의심되었고, 피하지방층에 봉와직염이 동반되었다(Fig. 2). 괴사성 근막염에 대해 수술이 필요한 상태였으나 환자는 간경변 child-pugh class C, the model for end-stage liver disease (MELD) score 20으로 수술 중 및 수술 후 사망률이 높은 상태였다. 이에 대해 설명하였으며 환자 및 보호자는 수술적 치료를 거부하여 내과적인 치료를 지속하였다. 내원 2일째 수액 및 승압제 투여에도 저혈압이 지속되었으며, 백혈구증가 및 발열도 지속되어 항생제를 meropenem으로 변경하였다. 빈 호흡과 산소포화도 감소로 기도삽관하여 기계 호흡을 시작하였으며, 산증이 교정되지 않고 핏뇨가 지속되어 지속적 경정맥 혈액여과 투석을 시작하였다. 3일째 하지에 광범위한 괴사가 진행되었으며 혈액투석에도 대사성 산증이 교정되지 않고 혈압이 감소하여 5일째 사망하였다.

사망일인 내원 5일째, 2회의 말초혈액 배양 검사, 소변 배양 검사에서 ESBL 생성 *E. coli*가 동정되었으며, 수포 부위 흡인을 통한 창상 분비물 배양 검사에서도 ESBL 생성 *E. coli*

가 동정되었다. 미생물의 동정은 표준화된 VITEK system (bioMerieux Vitek, Inc., Hazelwood, MO, USA)을 이용하였으며, 항균제 감수성 검사는 microbroth 희석법을 이용하는 microscan 자동화 시스템을 통해 이루어졌고, 동정된 *E. coli*는 cefotaxime, aztreonam, cefepime 및 piperacillin/tazobactam에 내성을 보이고 amikacin, gentamicin, cefoxitin, quinolone에는 감수성을 나타내었다(Table 1). ESBL의 확진 검사는 디스크 확산법과 최소 억제농도 측정법을 이용하였는데, National Committee for Clinical Laboratory Standards의 디스크 확산법은 세균 부유액을 Mueller-Hinton 한천에 접종한 후 cefotaxime과 ceftazidime에 clavulanic acid 10 g을 첨가한 디스크로 검사하여 억제대 직경이 5 mm 이상 차이가 날 때 ESBL로 판정하였다.

고 찰

괴사성 근막염은 매우 짧은 시간에 급속히 진행하여 생명을 위협하는 가장 심각한 연부조직 감염이다. 일반적으로 괴사성 근막염은 국소 상처 부위로부터 시작하여 광범위하게 피부, 피하조직, 근막으로 광범위한 괴사를 일으키며 세균혈

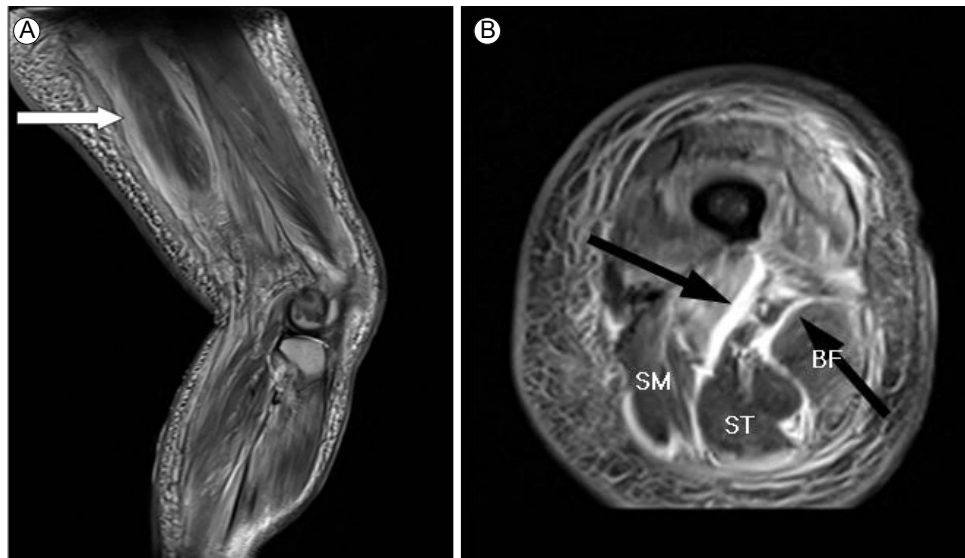


Figure 2. Left-thigh enhanced magnetic resonance imaging revealed marked diffuse reticular infiltration into the subcutaneous fat layer, and superficial fascial enhancement. In the sagittal plane (A), the fascia of the hamstrings was thickened and of abnormally high signal intensity (white arrow). In the transverse plane (B), the deep fascia of the hamstring muscles exhibited high-level signal enhancement (black arrows) without air or any abscess. Diffuse subcutaneous reticular enhancement was also apparent. In conclusion, the findings revealed developing necrotizing fasciitis of the left hamstrings combined with diffuse cellulitis MRI, magnetic resonance imaging; SM, semimembranosus; ST, semitendinosus; BF, biceps femoris.

Table 1. Antimicrobial susceptibility of *E. coli*: blood, urine, and wound cultures yielded identical results

Antibiotic	Status
Ampicillin	R
Cefazolin	R
Cefuroxime	R
Cefoxitin	S
Cefotaxime	R
Ciprofloxacin	S
Levofloxacin	S
Amikacin	S
Gentamycin	S
Aztreonam	R
Trimethoprim/sulfamethoxazole	R
Imipenem	S
Meropenem	S

E. coli, *Escherichia coli*; R, resistant; S, sensitive.

증으로부터 발생하기도 한다. 원인 균주에 따라, 다양한 종류의 그람 음성균, 혐기균 및 기회감염이 동반되는 다균주 혼합 감염형(polymicrobial mixed infection, type 1)과 A군 베타 용혈성 사슬알균 단독 또는 포도알균과의 동반 감염에 의한 사슬알균형(streptococcal type, type 2)으로 분류할 수 있는데[2], 동반된 기저 질환이 있는 경우 제1형이 더 잘 발생하고, 만성 간질환은 제1형의 주요 동반 질환임이 밝혀졌다[2]. 그동안 *E. coli*는 제1형의 다균주 혼합 감염으로는 많이 보고되었으나 단일 균주로는 흔하지 않았고, 2010년에 외국에서 7예가 보고되었다[3]. 또한 ESBL 양성 *E. coli*에 의한 괴사성 근막염에 대해서는 2010년 회음부 절개 부위를 통해 병원 내에서 감염된 한 예가 외국에서 보고되었을 뿐이다[4]. 최근 항생제 내성 균주 증가와 함께 ESBL 생성 *E. coli* 배양이 늘고 있는 추세이며, ESBL은 *Enterobacteriaceae*에 의해 유발되는 감염의 항균 치료에 있어 가장 중요한 내성 기전이다[6]. 우리나라 지역사회 대장균 혈류 감염의 4.1%가 ESBL 생성균으로 그중 약 60%가 의료 관련(healthcare-associated) 감염이고 나머지가 지역사회 감염으로 알려져 있다[7]. 최근 보고에서는 지역사회에서 발생한 ESBL 생성 대장균에 의한 균혈증이 9.5%로 증가하여 국내 지역사회에서도 ESBL 생성 대장균이 증가하고 있는 것으로 생각된다[7]. ESBL 생성 대장균은 당뇨, 간경화 등의 기저 질환이 있거나 이전에 항생제에 노출된 기왕력이 있는 경우, 요로 감염의 병력이 있었

던 경우에 호발한다[6]. 국내 연구에서도 간질환이 있는 경우 ESBL group에서 non-ESBL group보다 더 흔하게 나타났으며 간질환은 사망률과 관련된 독립된 인자였고[5], 이렇게 기저 질환이 있는 환자에서 지역사회획득 괴사성 근막염이 발생할 경우 원인 균주로 그람 음성균이 많고 사망률도 높았다[1,2]. 간경화 환자는 감염에 취약한데, 그 이유는 단핵구(monocyte)의 기능이 감소하고 그물내피 계통(reticuloendothelial system)의 포식작용이 떨어지며 주화성(chemotaxis)과 보체가 감소하여 면역력이 떨어지기 때문이다[8]. 또한 진행된 간경화에서 동반되는 부종은 외상에 취약한 상태가 되며 세균 배양의 좋은 배지가 되고, 부종으로 인해 연부조직을 압박해서 허혈 상태가 되어 감염이 호발할 수 있다.

Gaffield 등[9]은 2000년에 국소 외상 없이 근육 운동 후 발생한 괴사성 근막염을 보고한 적이 있는데, 본 증례에서도 상처나 세균 혈증 없이 무리한 근육 운동 후에 ESBL 양성 *E. coli*의 단독 감염에 의해 독립된 괴사성 근막염이 발생하였으며 ESBL 생성균에 의한 지역사회 획득 괴사성 근막염에 대한 국내 보고는 처음이다.

괴사성 근막염에서 나타나는 다량의 조직괴사는 가능하면 빠르게 외과적으로 절제하여 세균부하를 줄이고 적절한 항생제 정제를 병행해야 한다[1]. 괴사성 근막염에서는 항균제 단독치료의 성적이 불량한 이유는 병소 부위 미세순환의 혈전형성에 의해 항생제가 조직으로 침투하는 것이 억제되기 때문이다. 따라서 괴사조직을 완전 절제하는 것이 필수적이며 외과적 처치가 예후에 가장 중요하다[2]. 기저 질환이 있는 환자의 경우 그람 음성균의 감염이 높으며 3세대 세팔로스포린 내성 그람 음성균이 증가하는 추세이므로 녹농균에 감수성 있는 항균제의 선택을 고려해야 한다[2]. 또한 본 증례에서와 같이 기저 내과적 질환이 있는 환자에서 항생제 노출력 및 1년 이내의 입원력, 요로 감염 등의 병력이 있는 경우 ESBL 양성 *E. coli*가 호발할 수 있으므로[6] 항생제 선택 시에 이점을 염두에 두고 carbapenem 계열 항생제의 투여 여부를 신중히 고려해야 하겠다. 외과적 처치가 예후에 가장 중요한데[2], 본 증례에서의 한계점은 진행된 간경화(child-pugh class C, MELD score 20)로 수술 중 및 수술 후 사망률이 높아[10] 수술 동기가 되지 못해 외과적 치료를 진행하지 못하였고, 항생제 치료 및 투석, 호흡기 보조의 내과적 치료를 시행하였으나 결국 사망에 이르게 되었다는 점이다.

요 약

괴사성 근막염은 급속히 진행하여 생명을 위협할 수 있는 심각한 연부조직 감염이다. 기저 질환이 있는 경우 그람 음성균에 의해 잘 발생하는데, 원인 균주로 *E. coli*가 배양되는 경우는 대부분 다균주 혼합 감염이었으며 단독 균주로 보고되는 경우는 드물고, 지역사회에서 발생한 ESBL 생성 *E. coli*에 의해 괴사성 근막염이 발생한 보고는 없었다. 최근 ESBL 생성 *E. coli*는 전 세계적으로 중요한 지역사회 획득 균주로 대두되고 있다. 이에 저자들은 간경화 환자에서, 지역사회에서 발생한 ESBL 생성 *E. coli*에 의한 단독 감염으로 괴사성 근막염이 발생한 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

중심 단어: 괴사성 근막염; 베타락탐아제; 대장균; 지역 감염

REFERENCES

1. Choi SH, Choi SH, Kwak YG, et al. Clinical characteristics and causative organisms of community-acquired necrotizing fasciitis. *Infect Chemother* 2012;44:180-184.
2. Lee MW, Kim TH, Choo EJ, et al. Characteristics of necrotizing fasciitis in three university hospitals in Korea. *Korean J Med* 2006;70:681-687.
3. Grimaldi D, Bonacorsi S, Roussel H, et al. Unusual "flesh-eating" strain of *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2010;48:3794-3796.
4. Loughnan BA, Grover M, Nielsen PB. Maternal death due to extended spectrum beta-lactamase-producing *E. coli*: a warning for the future? *Int J Obstet Anesth* 2010;19:327-330.
5. Kang CI, Song JH, Chung DR, et al. Risk factors and treatment outcomes of community-onset bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:284-287.
6. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. *Korean J Lab Med* 2008;28:401-412.
7. Sohn KM, Kim YS, Cheon S, Jung H, Koo SH, Hwang DS. Community-onset extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* osteomyelitis of the pubic symphysis. *Infect Chemother* 2011;43:279-283.
8. Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *Gut* 1987;28:623-641.
9. Gaffield JW, Finlay DJ, Braun TI, Josloff RK. Group A streptococcal necrotizing fasciitis subsequent to pectoralis muscle strain. *J Trauma* 2000;48:538-540.
10. Nicoll A. Surgical risk in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1569-1575.