

균혈증을 동반한 비피막형 *Haemophilus influenzae*에 의한 요추 척추염 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과, ²진단검사의학과

김태은¹ · 홍선인¹ · 윤지현¹ · 박소영¹ · 우창윤¹ · 성흥섭² · 최상호¹

A Case of Vertebral Osteomyelitis with Bacteremia and Psoas Abscess Caused by Non-typeable *Haemophilus influenzae*

Taeun Kim¹, Sun In Hong¹, Ji Hyun Yun¹, So-Young Park¹, Chang Yun Woo¹, Heungsup Sung², and Sang-Ho Choi¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Vertebral osteomyelitis is primarily seen in middle-aged individuals, with a mean age of presentation of ~60 years. Recent trends suggest an increase in the incidence of vertebral osteomyelitis due to longer life expectancy of patients with chronic debilitating diseases. *Haemophilus influenzae* is a small, fastidious, gram-negative bacillus, which is known to cause infections in young children. While invasive *H. influenzae* infections have become increasingly common in adult populations, bone infections caused by this organism remain extremely rare. The existing medical literature includes only 11 reports of vertebral osteomyelitis caused by *H. influenzae* since 1978, with no reports of *H. influenzae*-associated vertebral osteomyelitis observed in Korea. Here, we present the case of a 72-year old patient with hematogenous vertebral osteomyelitis and psoas abscess caused by non-typeable *H. influenzae*. (Korean J Med 2014;87:636-641)

Keywords: *Haemophilus*; Osteomyelitis; Bacteremia; Psoas abscess

서 론

척추 골수염은 성인 골수염의 흔한 형태로, 대부분의 환자가 50세 이상이고 60대에서 가장 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 2002년부터 2003년에 걸쳐 프랑스에서 진행된

연구에서는 연간 10만 명당 2.4명 정도에서 발병하는 것으로 보고하였다[1]. 세균성 척추 골수염이 가장 흔히 발생하는 부위는 요추이고, 감염 경로로는 혈행성 전파, 척추 수술 시 균의 접촉, 인접한 연부 조직 감염으로부터의 직접 전파 등이 있다. 혈행성 척추 골수염 환자들의 경우 당뇨, 악성 종

Received: 2014. 3. 26
Revised: 2014. 4. 24
Accepted: 2014. 5. 1

Correspondence to Sang-Ho Choi, M.D., Ph.D.
Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3304, Fax: +82-2-3010-6970, E-mail: sangho@amc.seoul.kr

Copyright © 2014 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.

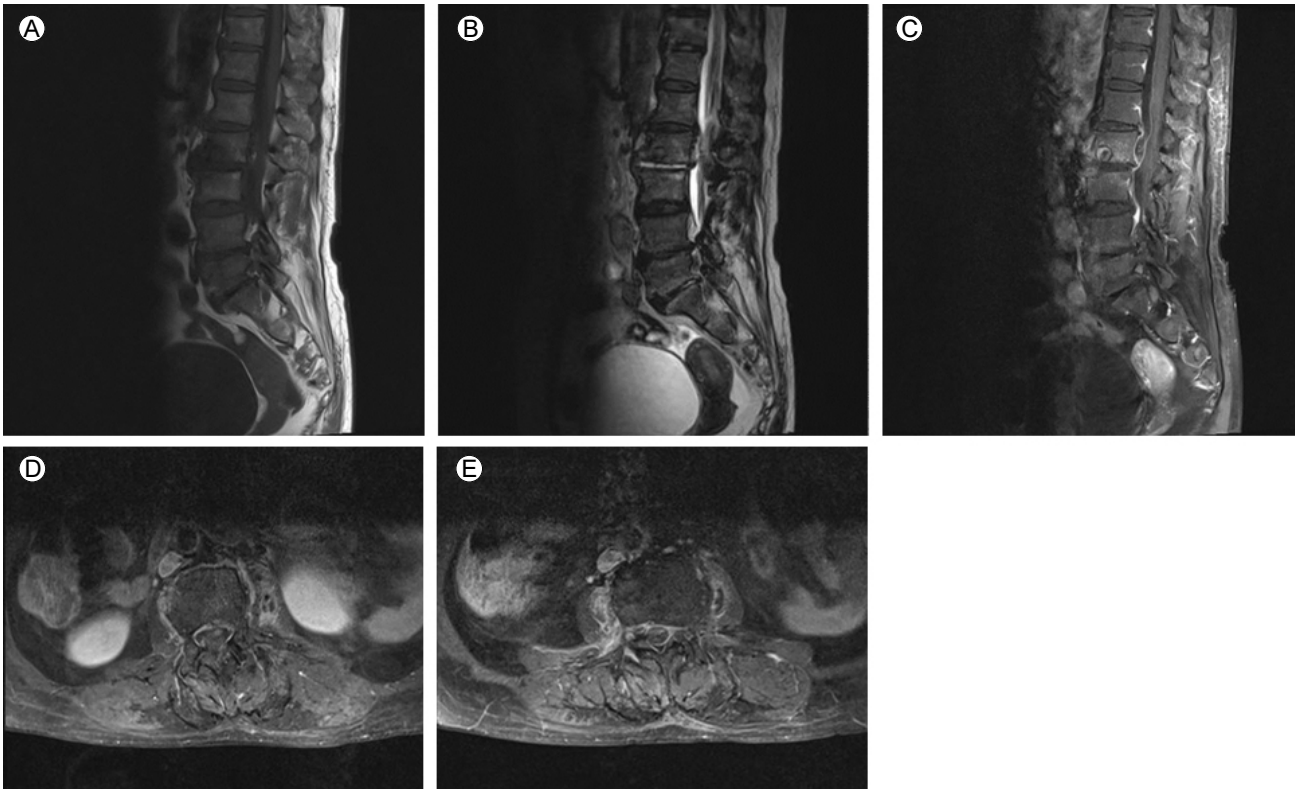


Figure 1. Magnetic resonance (MR) images obtained in the case patient. (A) Sagittal T1-weighted MR image shows decreased signal intensity in the subchondral bone marrow adjacent to the L2-3 intervertebral disc. (B) Sagittal T2-weighted MR image shows increased signal intensity in the L2-3 region, along with anterior epidural inflammation at the L3 vertebrae. (C) Sagittal gadolinium-enhanced fat-suppressed T1-weighted MR image shows a subtle enhancement in the L2-L3 endplate, and marginal enhancement of anterior epidural inflammation at the L3 vertebrae. (D, E) Axial contrast-enhanced MR images show paravertebral infiltrating lesion with extension to both psoas muscles and rim-enhancing abscess in the left psoas muscle.

양, 또는 투석을 필요로 하는 말기 신부전 등과 같은 기저 질환이 있는 경우가 많고, 외국의 경우 정맥 주사 마약 중독자가 위험인자라는 보고도 있다[2]. 세균성 척추 골수염의 가장 흔한 원인균은 *Staphylococcus aureus*이나 호기성 그람 음성 막대균, streptococci, 혐기성균, *Mycobacterium tuberculosis* 등에 의한 감염도 가능하다. 그람 음성 막대균에 의한 척추 골수염의 경우 *Escherichia coli* 등 장내 세균에 의한 경우가 많으며[3], *Haemophilus influenzae*에 의한 척추 골수염은 매우 드물다. 외국에서의 보고들이 10여 정도가 있으나 아직까지 우리나라에서는 보고된 적이 없다. 저자들은 기저 질환이 없었던 사람에서 발생한 균혈증을 동반한 비피막형 (non-typeable) *H. influenzae*에 의한 척추 골수염을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

72세 여자가 1주일 전 농사일을 하던 중 갑자기 발생한 심한 허리 통증으로 연고지 정형외과 병원에 입원하였다. 전월 3일 전부터 2일 간 dexamethasone을 하루에 16 mg씩 투약하였다고 하며, 1일 전부터 발열이 있고 허리 통증이 지속되어 응급실로 전원되었다. 내원 당시 메스꺼움과 구토, 명치 부위 불편감을 함께 호소하였다. 평소 건강하게 지냈던 자로, 특이 과거력 및 가족력은 없었다. 내원 당시 활력징후는 혈압 122/78 mmHg, 맥박수 96회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.6°C였다. 의식은 명료하였고 급성 병색을 보였다. 경부 및 액와부 림프절은 만져지지 않았고, 호흡음과 심음은 정상이었다. 복부 진찰상 이상 소견은 없었으며, 명, 혈종 등의 출혈 소견은 관찰되지 않았다. 요추 부위에 가벼운 압통이 있었고, 상하지 운동 범위 및 감각은 정상이었다. 말초 혈액 검

사에서 백혈구 22,800/mm³ (중성구 90.7%, 림프구 6.2%, 단핵구 2.8%)였고, 혈색소는 12.3 g/dL, 혈소판수는 56,000/mm³였으며, 혈청 생화학 검사에서 혈중 요소 질소 15 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 아스파르테이트아미노전달효소 175 IU/L, 알라닌아미노전달효소 199 IU/L, 알칼리성 인산분해효소가 280 U/L, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, 총 단백 5.1 mg/dL, 알부민 2.4 mg/dL, C-반응성 단백 9.4 mg/dL이었다. 단순 흉부 X-선 검사에서는 특이 소견이 없었다. 전원되기 전 타원에서 시행한 복부 전산화 단층촬영 영상을 검토하였고, 요추 3번과 4번 수준에서 왼쪽 요근(psoas muscle)에 기포를 동반한 액체 저류가 관찰되어 요추 부위 자기공명영상을 촬영하였다. 자기공명 영상의 T2 강조 영상에서 고신호 강도를 보이는 제 2번, 3번 요추 및 추간판의 감염성 척추염 소견과 함께 gadolinium 조영 증강 영상에서 테두리 조영 증강을 보이는 왼쪽 요근 농양 소견이 있었다(Fig. 1). 항균제를 사용하지 않고 요근 농양에 대하여 전산화 단층촬영 유도 하 흡인 생검을 고려하던 중, 내원 당시 시행한 혈액배양 검사 3쌍 중 호기성 2쌍과 내원 2일째 시행한 추적 혈액 배양 검사 3쌍 중 호기성 3쌍 모두에서 *H. influenzae*가 분리 동정되었다. 소변 배양 검사에서 분리된 균은 없었다. *H. influenzae*는 ampicillin, amoxicillin/clavulanate 및 cefuroxime에 내성을, azithromycin, ceftriaxone, trimethoprim/sulfamethoxazole에 감수성을 보였다. 질병관리본부에 분리된 균의 혈청형 분석을 의뢰하였고, 항혈청(a-f)을 사용한 응집반응법과 real time-polymerase chain reaction법에 의한 유전자 검출법 모두에서 음성으로 비피막형 *H. influenzae*로 판정되었다. 또한 혈청형 검사와 일치율이 높다고 알려진 glucose-6-phosphate isomerase (*pgi*) 유전자를 대상으로[4] polymerase chain reaction과 염기서열 분석을 하여 GenBank의 자료와 비교한 결과에서도, 균주 전체의 게놈 염기서열이 분석된 비피막형 *H. influenzae* PittEE 균주를 비롯한 다른 비피막형 *H. influenzae* 균주들의 *pgi* 유전자 염기서열과 100% 일치하였다(557/557). 내원 2일째 ceftriaxone 사용을 시작하였고, ceftriaxone 투약 2일 후 시행한 혈액 배양 검사에서는 자란 균이 없었다. Ceftriaxone 투약 3일째부터 발열이 감소하여 6일째에는 발열이 완전히 소실되었다. Ceftriaxone 투약 11일째 추적 혈액 검사에서 백혈구 및 혈소판, 간기능 검사 모두 정상 범위로 회복되었고, C-반응성 단백질도 1.0 mg/dL까지 감소하였다. 허리 통증은 남아 있으나 다른 임상 증상들은 모두 호전된 상태로, 연고지 병원에서

ceftriaxone 투약 지속하기로 하고 투약 12일째 전원하였다. 이후 퇴원 40여 일만에 외래에서 시행한 혈청 생화학 검사에서 아스파르테이트아미노전달효소 111 IU/L, 알라닌아미노전달효소 178 IU/L, 알칼리성 인산분해효소 281 U/L, C-반응성 단백 5.5 mg/dL로 다시 상승하였으나 허리 통증은 더욱 호전된 상태였다. 이에 ceftriaxone에 의한 간 수치 및 C-반응성 단백 상승의 가능성으로 판단하여 경구 levofloxacin 500 mg q 24 hr로 변경하여 유지하기로 하였다. 이후 항생제 투약 10주째와 16주째 외래에서 시행한 검사에서 C-반응성 단백질은 각각 0.1 mg/dL, 0.13 mg/dL로 치료 종료하였고, 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

*H. influenzae*는 배양 조건이 까다로운 그람 음성 세균으로, 대장균 길이의 1/3 정도로 그 크기가 작고 현미경 상에서 구균군(coccobacilli)에서부터 길고 가는 실 모양(long filamentous)에 이르기까지 다양하게 보일 수 있다. 인간이 유일한 자연 숙주로 주로 상부 기도에서 발견되지만, 드물게 비노생식기 점막에서 분리되기도 한다[5]. *H. influenzae*는 탄수화물 피막의 유무에 따라 나눌 수 있으며, 피막이 있는 균주들은 피막의 종류에 따라 혈청형 a-f까지의 6가지로 분류한다. 반면에 피막이 없는 균주들은 통칭하여 비피막형 균주라고 하는데 이들은 피막이 있는 균주의 변이가 아닌 유전적으로 구별되는 다른 균주들로 생각된다[6]. 피막이 있는 균주들 중에서 특히 *H. influenzae* serotype b (Hib)가 소아의 세균성 수막염, 후두개염, 폐렴 및 패혈증 등의 침습성 감염의 주요 원인균이고, 비피막형 *H. influenzae*의 경우 급성 중이염, 부비동염, 지역 사회 폐렴 및 만성 폐쇄성 폐질환 환자의 급성 악화 등을 일으킨다. 1980년대 후반부터 1990년대 초반에 걸친 소아 Hib 백신의 도입에 따라 Hib에 의한 침습성 감염이 줄어들고, 비피막형 *H. influenzae*과 같은 Hib이 아닌 균주들에 의한 침습성 감염이 증가하고 있다[7].

*H. influenzae*에 의한 침습성 감염 중에서 척추 골수염은 매우 드물며, 1978년부터 2014년 1월까지 전 세계적으로 11예가 보고되었다(Table 1). 이환 당시 연령은 두 경우를 제외하고 50세 이상이였으며, 60대가 11예 중 5예를 차지했다. 기저 질환으로는 당뇨가 3예로 제일 많았다. *H. influenzae*에 의한 선행 감염은 6예에서 있었는데 호흡기 질환이 4예, 요

Table 1. Cases of vertebral osteomyelitis caused by *H. influenzae*

Authors (yr)	Age/ Sex	Underlying disease or condition	Antecedent infection	Spine region affected	Duration of back pain	Serotype / specimen	Antibiotic susceptibility	
							Susceptible	Resistant
Oill, et al. (1978)	52/F	-	-	L3-4	3 mon	Type b / biopsy tissue	Not stated	Not stated
Holzgang, et al. (1984)	72/M 36/F	- -	- UTI	L3-4 L2-3	9 mon 4 mon	Type b / biopsy tissue Type c / biopsy tissue	AMC AMC	Not stated Not stated
Beltrani, et al. (1987)	39/M 59/F	- -	URI Pneumonia	L3 L3	3 mon 4 mon	Type b / biopsy tissue Type b / biopsy tissue	BLAC (-) Not stated	Not stated BLAC (+)
Stephanian, et al. (1989)	66/M	Diabetes mellitus	-	T9-10	4 mon ^a	Type b / biopsy tissue	BLAC (-)	Not stated
van Bommel, et al. (1991)	66/M	-	URI	L2-3	2 mon	Not stated / biopsy tissue	AMXC	Not stated
Personius & Camp (1997)	59/F	Diabetes mellitus	-	L4-S1	2 mon	Non-typeable / biopsy tissue	AMC, AMXC/CL, CFTRX, CFRXM, CFX, SMX/TMP	Not stated
van der Ploeg, et al. (2008)	66/M	Diabetes mellitus with chronic kidney disease	UTI	L2-3	1 wk	Non-typeable / blood & biopsy tissue	Not stated	BLNAR
Boulton, et al. (2012)	67/M	Long-term steroid for prurigo	URI	L4-5 disc	2 wk	Non-typeable / blood	CFTRX, VCM, CFX	Not stated
Graham, et al. (2013)	68/M	Malignancy (undefined) on chemotherapy	-	L3-4	Not stated	Not stated / blood	Not stated	Not stated
Present case (2014)	72/F	-	-	L2-3	6 day	Non-typeable/ blood	AZM, CFTRX, SMX/TMP	AMC, CFRXM

AMC, ampicillin; AMXC, amoxicillin; AMXC/CL, amoxicillin/clavulanic acid; BLAC, beta-lactamase; BLNAR, beta-lactamase-negative ampicillin-resistant; CFTRX, ceftriaxone; CFRXM, cefuroxime; CFX, ciprofloxacin; VCM, vancomycin; AZM, azithromycin; SMX/TMP, sulfamethoxazole/trimethoprim; UTI, urinary tract infection; URI, upper respiratory tract infection.

^aThoracic pain.

로 감염이 2예였다. 또한 1예를 제외하고는 척추 골수염은 모두 요추에 발생하였다. 1990년대 이전까지 보고된 5예 중 4예가 Hib에 의한 감염이었으며, 반면 1990년대 이후로 보고된 5예 중 type이 기술되지 않은 두 경우를 제외하고는 모두 비피막형 *H. influenzae*에 의한 감염이었다. 이러한 역학의 변화에는 앞서 언급한 Hib vaccine의 도입이 영향을 미쳤을 가능성을 생각할 수 있다.

본 증례의 특징으로 기저질환이 없었던 환자에서 급성 경과로 발생되었으며, 균혈증이 동반되었다는 점을 들 수 있다. 기존 보고들에서 균혈증은 세 경우에서 확인되었고, 기술되지 않은 한 경우를 제외한 두 경우는 증상 발현 기간이 1-2주로 짧았다. 또한 세 경우 모두 당뇨, 신부전, 장기간 스테로이드 사용, 악성 종양 등의 기저 질환이 있었다(Table 1). 본 증례에서의 균혈증 발생은 본원 내원 전 2일에 걸친 비교적 고용량의 dexamethasone의 사용과 관련되었을 가능성이 있겠다. 척추 골수염은 1) 요통, 발열, 신경학적 결손 등의 증상, 2) 적혈구 침강 속도와 C-반응성 단백질과 같은 염증 표지의 상승, 3) X-선 검사, 전산화 단층 촬영, 자기 공명 영상 등의 영상 검사에서 척추체와 골단판의 침범, 주위 연부 조직의 염증, 추간판이나 척추 주위 공간, 경막외 또는 요근의 농양 등 합당한 소견이 있으면 임상적으로 의심할 수 있다. 통상적으로 척추 골수염이 의심되면서 혈액배양 검사가 양성인 경우, 골 조직 검사 등의 침습적인 시술 없이 척추 골수염의 원인균으로 간주한다[2]. 본 증례에서는 영상 검사에서 척추 골수염 및 요근 농양 소견이 확인되어 조직 검사 시행을 고려하던 중 혈액 배양 6쌍 중 5병에서 *H. influenzae*가 분리되어 추가 검사는 시행하지 않았다.

본 증례의 또 한 가지 특징은 ampicillin, amoxicillin/clavulanate와 cefuroxime에 내성을 가진 균주에 의한 감염이었다는 점이다. 최근 호흡기 감염에서 전통적인 치료제로 사용해 오던 항생제들에 대한 내성이 증가하고 있으며, 이는 호흡기 감염증의 흔한 원인균인 *H. influenzae*의 경우도 해당된다[8,9]. 우리나라의 호흡기 감염 감시망(Acute Respiratory Infections Surveillance, ARIS)에서 발표한 *H. influenzae*의 최근 내성률에 관한 연구에서 총 544 균주들 중 ampicillin에 대한 내성률은 58.5%였고, cefuroxime 23.3%, clarithromycin 18.7%, cefaclor 17.0%, amoxicillin-clavulanate 10.4%의 내성률을 보였다[9,10]. *H. influenzae*가 β -lactam 계열의 항생제에 내성을 갖는 기전은 크게 두 가지로, 그 중 하나는 TEM-1, ROB-1과 같은

β -lactamase의 생성이며, 다른 하나는 penicillin-binding protein (PBP)의 아미노산 변이로 β -lactam 계열 항생제에 대한 친화력이 감소하는 것이다. PBP 중에서 특히 PBP-3의 변이가 내성에 중요한 역할을 함이 알려져 있는데, β -lactamase negative ampicillin-resistant (BLNAR) *H. influenzae*와 β -lactamase positive amoxicillin-clavulanate-resistant (BLPACR) *H. influenzae* 균주들의 내성에 PBP 변이가 중요한 역할을 한다[10]. 본 증례의 경우 별도로 내성기전에 관한 검사를 하지 않았으나 amoxicillin/clavulanate에 내성인 점을 고려할 때 β -lactamase 생성과 함께 PBP-3의 아미노산 변이가 존재할 가능성이 높다.

본 증례에서는 분리된 균주의 항생제 감수성 결과에 근거하여 정주용 ceftriaxone을 투약하면서 발열, 요통 등의 임상 증상과 함께 C-반응성 단백질 등의 혈액 검사 수치가 호전되었다. 투약 8주째 간기능 검사와 C-반응성 단백질이 다시 상승하여 경구용 levofloxacin으로 변경한 후 추적 검사에서 간기능 검사와 C-반응성 단백질이 정상 범위로 감소하였고, 요통은 지속적으로 호전되었다. 척추 골수염의 적정 치료 기간에 대해서는 아직 대조 연구가 행해지지 않았으나 통상적으로 4주 내지 6주에서 3개월을 추천하고 있으며, 배액되지 않은 농양 혹은 척추 내 이식물이 삽입되어 있는 경우에는 더 장기간 항생제를 유지할 것을 권장한다. 최근에는 그람 음성균에 의한 혈행성 척추 골수염에서 8주 이상 항생제를 사용하였을 때 재발률을 유의하게 낮출 수 있었다는 보고도 있다[3].

요 약

세균성 척추 골수염은 척추체와 추간판을 침범하는 세균 감염에 의해 발생하며, 50대 이상의 연령군에서 주로 발생한다. 다양한 균이 척추 골수염을 일으킬 수 있는데, 그 중 *H. influenzae*에 의한 감염은 드물다. 본 증례에서는 기저 질환이 없었던 사람에서 급성 요통과 함께 영상 검사에서 요추의 골수염 소견이 확인되었고, 혈액 배양 검사에서 비피막형 *H. influenzae*가 분리되어 이에 의한 척추 골수염으로 진단할 수 있었다. 감수성 있는 항생제 치료로 호전되었으며, 비피막형 *H. influenzae*에 의한 척추 골수염에 대한 국내 보고가 없었기에 본 증례를 통해서 보고한다.

중심 단어: 헤모필루스; 골수염; 세균혈증; 요근 농양; 척추염

REFERENCES

1. Grammatico L, Baron S, Rusch E, et al. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002-2003. *Epidemiol Infect* 2008;136:653-660.
2. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med* 2010;362:1022-1029.
3. Park KH, Cho OH, Jung MH, et al. Clinical characteristics and outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by gram-negative bacteria. *J Infect* 2014;69:42-50.
4. Anyanwu JN, Rodriguez CA, Fleming KE, Adderson EE. Pgi genotyping is a surrogate for serotyping of encapsulated *Haemophilus influenzae*. *J Clin Microbiol* 2003;41:2080-2083.
5. Murphy TF. Chapter 225. *Haemophilus* species (Including *H. influenzae* and chancroid). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Elsevier Inc., 2010: 2911-2919.
6. Ulanova M, Tsang RS. *Haemophilus influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis* 2014;14:70-82.
7. Ulanova M, Tsang RS. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: changing epidemiology and host-parasite interactions in the 21st century. *Infect Genet Evol* 2009;9:594-605.
8. Alpuche C, Garau J, Lim V. Global and local variations in antimicrobial susceptibilities and resistance development in the major respiratory pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30 Suppl 2:S135-138.
9. Kim SW. Antibiotic resistance and treatment update of community-acquired pneumonia. *Korean J Med* 2011;81:690-698.
10. Bae S, Lee J, Lee J, et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:65-71.