

균혈증을 동반한 비피막형 *Haemophilus influenzae*에 의한 접형동 부비동염 1예

¹연세대학교 의과대학 내과학교실, 국민건강보험일산병원 ²진단검사의학과, ³감염내과

정우용¹ · 김영아² · 박윤선³

Sphenoid Sinusitis with *Haemophilus influenzae* Septicemia

Wooyong Jeong¹, Young Ah Kim², and Yoonseon Park³

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Departments of ²Laboratory Medicine and ³Infectious Diseases, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Haemophilus influenzae grows both aerobically and anaerobically and is an exclusively human pathogen. We present a case of septicemia originating from unilateral sphenoid sinusitis caused by non-typeable *H. influenzae*. No reports of sinusitis presenting as septicemia in a healthy young immunocompetent adult in South Korea have previously been published. (Korean J Med 2016;91:334-337)

Keywords: *Haemophilus influenzae*; Sphenoid sinusitis; Septicemia

서 론

*Haemophilus influenzae*는 그람음성세균으로 알코올중독 및 당뇨병이나 만성 폐쇄성 폐질환과 같은 기저 질환을 가진 고령의 환자에서 심한 감염증을 일으킨다. 폐렴을 포함한 다양한 감염을 일으킬 수 있고, 원발 병소가 명확하지 않은 일차성 균혈증의 형태로 나타날 수도 있다[1]. 또한 부비동염은 개구연합의 병변으로 시작되기 때문에 주로 전두동, 상악동, 전사골동에서 발생하는데 부비동염이 접형동에만 국한되는 경우는 전체 부비동염의 1%에서 3%의 발생률을

보고할 정도로 드물고[2], 편측 부비동염이 *H. influenzae* 균혈증의 원발 병소인 경우는 국내에서의 보고가 없다. 저자들은 기저 질환이 없는 젊은 성인의 우측 접형동 부비동염에서 발생한 *H. influenzae* 균혈증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

36세 남자가 10일 전부터의 기침, 콧물과 1일 전부터 발생한 발열 및 심한 두통으로 응급센터에 방문하였다. 4년 전

Received: 2016. 7. 1

Revised: 2016. 9. 13

Accepted: 2016. 9. 13

Correspondence to Yoonseon Park, M.D., Ph.D.

Department of Infectious Diseases, National Health Insurance Service Ilsan hospital, 100 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10444, Korea
Tel: +82-31-900-0340, Fax: +82-31-900-0342, E-mail: yoonseony@gmail.com

Copyright © 2016 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.

좌측 사골동염, 상악동염으로 비중격 성형술 및 비갑개 절개술을 받은 과거력 외의 특이 내과적 과거력이나 가족력은 없었다. 처음 진찰 시에 혈압 169/103 mmHg, 맥박수 107회/분, 호흡수 18회/분, 체온 37.6°C였다. 의식은 명료하였고 급성 병색을 보였다. 경부림프절 및 액와부 림프절은 만져지지 않았고 호흡음 및 심음은 정상이었으며 복부 진찰 상으로도 이상 소견은 없었다. 상하지 운동 범위 및 감각은 정상이었고 발진이나 멍 및 경부 강직 등의 소견은 관찰되지 않았다. 말초 혈액 검사에서 백혈구는 $10,170/\text{mm}^3$ (중성구 70.3%, 림프구 15.3%, 단핵구 13.0%)였고, 혈색소는 15.5 g/dL, 혈소판수는 $250,000/\text{mm}^3$ 였으며 적혈구 침강속도 84 mm/hr, C-반응성 단백 8.81 mg/dL였다. 혈청 생화학 검사에서는 혈중 요소질소 8.9 mg/dL, 크레아티닌 0.70 mg/dL, 아스파르테이트아미노전달효소 46 IU/L, 알라닌아미노전달효소 77 IU/L, 알칼리성 인산분해효소 70 IU/L, 총 빌리루빈 0.56 mg/dL, 총 단백 7.5 g/dL, 알부민 3.9 g/dL였다. 단순 흉부 X-선 검사 및 요 검사상 특이 소견은 보이지 않았다. 뇌척수액 검사는 정상 범위에 있었고, 뇌 컴퓨터단층촬영에서 우측 접형동 부비동염 소견이 확인되었다(Fig. 1). 2일째 혈액 배양 검사에서 균이 배양되고 그람염색에서 그람음성구균으로 확인되었으며 우측 접형동 입구에서 내려오는 점액고름양 분비물에 대하여 흡인 후 배양 검사를 진행하였다. 경험적 항생제인 piperacillin/tazobactam 4.5 g을 1일 3회 용법으로 정맥 투여를 시작하였다. 혈액 배양 검사와 부비동 흡인물 배양 검사에서는 *H. influenzae*가 동정되었고 Cefinase™ Discs (BD diagnostics, Sparks, NV, US) 방법으로 β -lactamase 생성 균주임을 확인하였으며, 디스크 확산 검사에서 ampicillin, cefotaxime, ampicillin/sulbactam, Trimethoprim/sulfamethoxazole에 대해서는 내성을 보였고, meropenem에는 억제대 20 mm로 감수성이 있었다. 분리된 균의 혈청형 분석을 질병관리본부로 의뢰하였고, 그 결과 항혈청(a-f)을 사용한 응집반응법과 real time-polymerase chain reaction법에 의한 유전자 검출법 모두에서 음성인 비피막형 *H. influenzae*로 판정되었다. 감수성 결과에 따라 doripenem으로 변경하여 총 14일간 사용하였고 두통, 발열의 임상 증세는 호전되었다. 퇴원 후 경구 ciprofloxacin 500 mg, 1일 2회 용법으로 7일간 사용하였고, 특별한 합병증 없이 외래에서 추적 관찰 중이다.

2000년부터 2015년까지 본 국민건강보험일산병원을 방문한 만 18세 이상의 환자에서 확인된 *H. influenzae* 균혈증 환자는 본 증례를 포함해서 총 9명이었다(Table 1). 평균 나이

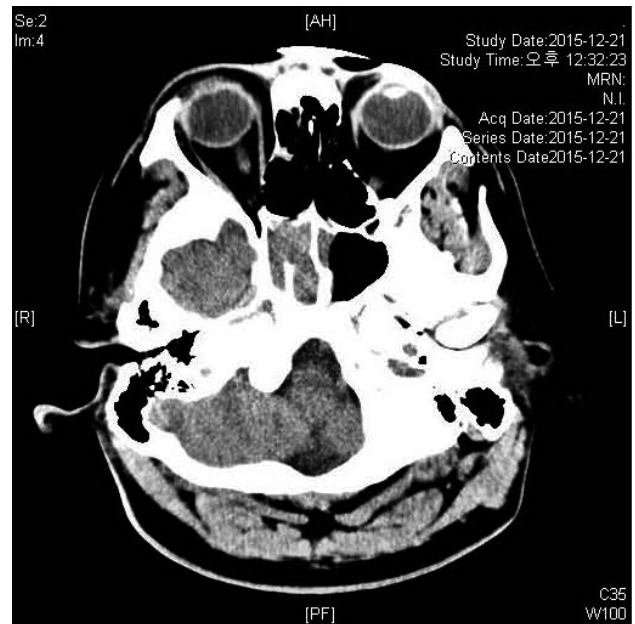


Figure 1. Computed tomography images showed opacity in the right sphenoid sinus.

는 64세였고, 남성이 55.6%였다. 기저 질환으로는 단세포감마글로불린병증, 기관지 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 심부전, 신부전, 당뇨 등이 있었고 감염 병소에는 폐렴, 담도염, 난소농양 및 원발성 패혈증 등이 있었다. 대부분은 기저 질환이 있는 고령의 환자에서 폐렴의 형태로 발생한 경우가 많았으며, 패혈성 쇼크가 동반된 경우에는 예후가 좋지 않았으며 사망률은 33.3%였다. Ampicillin, cefotaxime, imipenem에 대한 내성 비율은 각각 30%, 11.1%, 22.2%였다.

고 찰

*H. influenzae*는 상부 기관지에서 주로 발견되는 그람음성세균이다. 현미경 상으로는 cocobacilli에서부터 long filamentous한 모습으로 관찰될 수 있으며 산화효소(oxidase) 양성, 통성 혐기성 세균의 특징을 지닌다[3]. *H. influenzae*는 피막형과 비피막형으로 나누며 피막형은 다시 a, b, c, d, e와 f의 혈청형으로 분류된다[4]. 비피막형은 multilocus sequence typing으로 분류가 가능하지만 통상적으로 nontypeable로 명칭한다[5].

*H. influenzae*는 사람이 유일한 자연 숙주인 세균으로, 비말 형태로 사람에게서 사람으로 전파되어 폐렴, 일차성 균혈증 이외에도 담관계 감염, 연조직염, 심내막염, 뇌수막염, 화

Table 1. Cases of sepsis caused by *Haemophilus influenzae*

	Age/sex	Underlying disease or condition	Site of infection	Antimicrobial therapy	Antimicrobial susceptibility		Outcome
1	78/M	Monoclonal gammaglobulinopathy	Pneumonia, septic shock	Meropenem	BLNAR		Alive
					CTX	S	
					IPM	R	
					SXT	S	
2	23/M	No	Pneumonia, sepsis	Levofloxacin	BLNAR		Death
					CTX	S	
					IPM	S	
					SXT	S	
3	64/M	Bronchial asthma	Pneumonia, septic shock	Meropenem, teicoplanin	BLPACR		Death
					CTX	S	
					IPM	S	
					SXT	S	
4	89/F	COPD, CHF, CRF, fungal sinusitis	Sepsis	Ceftriaxone	BLPACS		Alive
					CTX	R	
					IPM	S	
					SXT	S	
5	69/M	COPD	Pneumonia, septic shock	Piperacillin/tazobactam, levofloxacin	BLPACS		Death
					CTX	S	
					IPM	S	
					SXT	R	
6	42/F	Chronic otitis media	cholangitis	Cefpiramide	BLPACR		Alive
					CTX	S	
					IPM	S	
					SXT	R	
7	70/F	Diabetes mellitus, early gastric cancer, COPD	Pneumonia	Ceftriaxone, azithromycin, levofloxacin	BLNAR		Alive
					CTX	S	
					IPM	S	
					SXT	R	
8	40/F	No	Ovarian abscess, sepsis	Cefixime	BLPACR		Alive
					CTX	S	
					IPM	R	
					SXT	S	

M, male; BLNAR, beta-lactamase negative ampicillin resistant; CTX, cefotaxime; S, susceptible; R, resistant; IPM, imipenem; SXT, trimethoprim-sulphamethoxazole; BLPACR, beta-lactamase positive amoxicillin-clavulanate resistant; F, female; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CHF, congestive heart failure; CRF, chronic renal failure; BLPACS, beta-lactamase positive amoxicillin-clavulanate sensitive.

농성 관절염, 요로감염 및 생식기계 감염 등의 형태로 나타날 수 있다[6]. *H. influenzae* type B (Hib) 예방접종이 도입된 이후로 침습적 감염병은 90% 이상 감소하였으며 특히, 우리나라는 2013년 3월부터 침습성 B형 헤모필루스 인플루엔자 감염이 제2군 감염병에 포함되어 2013년 9월부터 법정 감염병 신고를 받고 있으며 2015년까지 신고된 헤모필루스 인플루엔자 감염증 중 B형으로 확인된 사례는 없었다[7]. 성인에서 *H. influenzae*에 의한 침습적인 감염병은 드물게 발생하지만 가장 흔한 양상은 양상은 폐렴이며, 원발 병소가 명확하

지 않은 일차성 균혈증은 고령의 환자군에서 발생률이 높으며 사망률 역시 고령의 환자군이 더 높다고 알려져 있다. 기저 질환에 따라서 사망률이 더 높아지기 때문에 고령의 동반 질환이 많은 환자군에게 있어서는 적극적인 치료가 필요하다[6]. 본원의 성인에서 발생한 *H. influenzae* 증례 역시 대다수가 고령의 기저 질환이 있는 환자에서 폐렴의 형태로 발생하였다. 본 증례와 같이 기저 질환이 없는 젊은 남성에서 *H. influenzae*가 침습적 감염을 일으키는 경우는 2006년 Rimal 등[8]에 의해 보고된 증례뿐이었다.

본 환자 증례의 균주는 β -lactamase positive이며 ampicillin, cefotaxime, ampicillin/sulbactam, trimethoprim-sulphamethoxazole에 모두 저항성을 지닌 것이 특징이다. 각각 최초 혈액 배양과 추적 검사 혈액 배양 및 부비동 흡인물 배양 결과에서 *H. influenzae*가 동정되었으며 meropenem에 대해 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2015에 따라 20 mm 이상의 억제대가 관찰되어 감수성으로 판정하였다. *H. influenzae*에 대한 감수성 검사에서는 intermediate zone을 규정하고 있지 않아 감수성과 내성으로만 분류한다[9]. 2016년 Torumkuneý 등[10]의 연구에 따르면 우리나라에서 발생한 *H. influenzae*의 58.3%가 β -lactamase 양성을 보였으며 30.6%는 β -lactamase negative and ampicillin resistant (BLNAR, EUCAST 정의: ampicillin minimum inhibitory concentration [MIC] ≥ 2 mg/L)로 보고하였다. Amoxicillin/clavulanate에 대한 감수성은 62.5%로 매우 낮은 편이었다[10]. 지역사회에서 발생하는 호흡기 관련 질환의 흔한 균주인 *H. influenzae*에서도 다제내성 균주가 발생하는 점은 경험적 항생제 선택에 주의가 필요하며 다제내성 균주의 발생 여부에 대하여 향후 집중감시 및 추가적인 연구들이 필요할 것이다.

요 약

본 증례는 젊은 성인에서 접형동 부비동염을 동반한 *H. influenzae* 균혈증이 확인된 첫 국내 보고이다. 특별한 기저 질환이 없더라도 급성 부비동염을 동반한 성인 환자에서 그람음성균이 배양될 경우 *H. influenzae*를 원인균으로 고려해야 하겠다.

중심 단어: *Haemophilus influenzae*; 접형동 부비동염; 패혈증

REFERENCES

1. Ulanova M, Tsang RS. *Haemophilus influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis* 2014;14:70-82.
2. Celenk F, Gulsen S, Gonuldas B, et al. Isolated sphenoid sinus disease: an overlooked cause of headache. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43:1914-1917.
3. Fleischmann RD, Adams MD, White O, et al. Whole-genome random sequencing and assembly of *haemophilus influenzae* Rd. *Science* 1995;269:496-512.
4. Ryan KJ, Ray CG. *Sherris medical microbiology*. 4th ed. New York: McGraw Hill, 2004:396-401.
5. Slack MP, Azzopardi HJ, Hargreaves RM, Ramsay ME. Enhanced surveillance of invasive *haemophilus influenzae* disease in England, 1990 to 1996: Impact of conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9 Suppl):S204-S207.
6. Marinella MA. *Haemophilus influenzae* sepsis resulting from pneumonia. *Heart Lung* 1997;26:80-82.
7. Statistics Korea. Incidence of Legal infectious disease, Statistics Korea 2016 [Internet]. Daejeon (KR): Statistics Korea, c2016 [cited 2016 Jul 26]. Available from: http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=1442.
8. Rimal D, Hashmi SM, Prinsley PR. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. *Emerg Med J* 2006;23:e36.
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015 [Internet]. Växjö (SWE): EUCAST, c2015 [cited 2015 Jan 1]. Available from: <http://www.eucast.org>.
10. Torumkuneý D, Chaiwarith R, Reechaipichitkul W, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2012-14 in Thailand, India, South Korea and Singapore. *J Antimicrob Chemother* 2016;71 Suppl 1:i3-i19.