

Three Adult Cases of *Elizabethkingia meningoseptica* Infection in a Korean Hospital

Jayoung Kim¹, Yeon-Joon Park¹, Soyoung Shin¹, Yonggoo Kim¹, Sun Hee Park²

Departments of ¹Laboratory Medicine, ²Internal Medicine,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Elizabethkingia meningoseptica (*Chryseobacterium meningoseptica*) is a ubiquitous Gram-negative bacillus in the natural and hospital environments. This microorganism causes neonatal meningitis but rarely causes infections in adults, with most adult cases occurring in severely immunocompromised patients. Since *E. meningoseptica* is inherently resistant to the usual empiric therapy aimed at Gram-negative bacilli and MIC breakpoints for resistance and susceptibility of *E. meningoseptica* have not been established by the Clinical and Laboratory Standards Institute, it is

very difficult to select effective antibiotics for the treatment of *E. meningoseptica* infection. We report here three cases of *E. meningoseptica* isolates (two from blood and one from CSF) from adult patients admitted to Seoul St. Mary's hospital over a 3-year period. To the best of our knowledge, this is the first report of adult meningitis due to *E. meningoseptica* in Korea (Korean J Clin Microbiol 2011;14:153-157)

Key Words: *Elizabethkingia meningoseptica*, Blood, CSF

서 론

*Elizabethkingia meningoseptica*는 비발효 그람음성 간균으로 사람의 정상미생물총은 아니며, 자연 환경 및 체내 유치 도관, 소독제 등의 병원 환경에서 흔히 발견된다[1]. 과거에 *Flavobacterium meningosepticum* 혹은 CDCIIa로 불리던 *Chryseobacterium meningosepticum*는 2005년 계통발생학적 및 형태학적 분석을 통해 *E. meningoseptica*로 새로이 분류되었다[2]. *E. meningoseptica*는 주로 미숙아나 신생아에서 수막염이나 균혈증, 병원 내 환경에 따른 유행감염과 관련 있고, 성인에서는 기저질환이 있어 면역이 저하된 경우에만 매우 드물게 폐렴, 균혈증 및 유치 장치와 관련된 감염을 일으키며, 폐렴이나 균혈증인 경우 사망률이 50%가 넘는 정도로 치명적이다[1,3,4]. 하지만, 이 감염증을 치료하기 위한 효과적인 항생제를 선택하는 것은 매우 어려운데, 이는 *E. meningoseptica*은 그람음성간균에 통상적으로 사용되는 aminoglycoside계, β -lactam계 항생제, tetracyclines, chloramphenicol 등에 자연내성이고 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 지침에서도 항생제 치료 지침이 되는 최소억제농도가 아직 제시되고 있지 못했기 때문이다[1,3-5]. 국내 성인 환자에서는 혈액, 호흡기 검체, 소변, 담즙

액, 복막투석액 등에서의 보고는 있으나[6] 뇌척수액에서 보고된 바는 없다. 이에 저자들은 최근 3년 동안 원내감염에 의해 균혈증 및 수막염이 의심되었던 환자들의 혈액과 뇌척수액에서 분리되었던 *E. meningoseptica* 3예에 대해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

2006년부터 2009년까지 혈액 및 뇌척수액 배양에서 *E. meningoseptica*가 분리된 성인 환자를 대상으로 하였으며, 균이 보관되어 있지 않은 증례 2, 3에 대해서는 병록지를 통해 임상적인 정보를 후향적으로 조사하였다. 균혈증은 발열 등의 임상 증상이 있으면서 혈액배양에서 2회 이상 균 증식이 있을 경우로, 원내감염은 입원 후 72시간 이후에 감염의 증상 및 징후가 보일 때로 정의하였다. 항생제 감수성 검사는 CLSI 및 European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST)에서도 확립된 MIC 판독 기준이 없어서 기존 보고들을 참고하여 amikacin, aztreonam, ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, levofloxacin, meropenem, ticarcillin/clavulanic acid, tobramycin, trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT), piperacillin/tazobactam (PTZ)은 MicroScan Neg Combo 32 panel (Simens, West Sacramento, CA, USA)을 이용하여 CLSI지침의 기타 비장내세균과(Other non-Enterobacteriaceae) MIC 판독 기준을 적용하였

Received 8 August, 2011, Revised 5 October, 2011

Accepted 12 October, 2011

Correspondence: Yeon-Joon Park, Department of Laboratory Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, 505, Banpo 4-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea. (Tel) 82-2-2258-1640, (Fax) 82-2-225-1719, (E-mail) yjpk@catholic.ac.kr

Table 1. Clinical characteristics of patients with infections caused by *E. meningoseptica*

	No. of case		
	1	2	3
Sex/Age	M/64	M/55	M/45
Year of case	2009.04	2007.05	2006.08
Underlying disease	Subdural hemorrhage	Mitral valve disease, post-DVR state	Pontine hemorrhage
Other associated condition	Ventilator, CVC	Ventilator, CVC	Ventilator, EVD
Diagnosis	Bacteremia	Bacteremia	Meningitis
Place of acquisition	Hospital	Hospital	Hospital
Other bacterial isolates	No	No	<i>S. maltophilia</i>
Specimens	Blood	Blood	CSF
Growth of MacConkey	-	+	+
Antibiotic susceptibility test results			
Susceptible	SXT, VA		PTZ, SXT
Intermediate		LEV, PTZ	
Antibiotic therapy*			
Before	AUG, MER	CAX, GM	CFPS, TC, LEV
After	SXT, VA	LEV [†] , CAX, GM	LEV, SXT
Outcome	Died	Recovered	Died
Cause of death	Sepsis, multi-organ failure	-	Brain edema

*Antibiotics used before and after the report of susceptibility tests; [†]Patient 2 was treated with LEV for 3 days.

Abbreviations: DVR, double valve replacement; EVD, extra ventricular drainage; CVC, central venous catheter; *S. maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*; AUG, amoxicillin/clavulanic acid; MER, meropenem; VA, vancomycin; PZT, piperacillin/tazobactam; LV, levofloxacin; CAX, ceftriaxone; GM, gentamicin; CFPS, cefoperazone/sulbactam; TC, ticarcillin/clavulanic acid.

으며, vancomycin은 E-test vancomycin MIC test (AB Biodisk, Piscataway, NJ)를 이용하여 CLSI 포도알균의 MIC 판독 기준을 적용하였다[5]. *E. meningoseptica*가 분리된 3예에 대한 임상적 특징은 다음과 같다(Table 1).

1. 증례 1

64세 남자 환자로 2년 전부터 만성경막하 혈종으로 진단받고 요양병원에서 지내던 중 입원 3일 전 발생한 흡입성 폐렴으로 본원 중환자실로 전원되었다. 내원 당시 호흡곤란과 함께 발열 및 폐렴의 의심되는 증상을 보였으며 입원 당시 시행한 객담배양검사서 *Klebsiella pneumoniae*와 methicillin 내성 *Staphylococcus aureus* (MRSA)가 다수 검출되어 vancomycin과 ceftriaxone으로 치료하여 증상이 호전되었다. 입원 41일 후 다시 발열이 발생하였으며, BACTEC 9240system (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)을 이용하여 2번 연속 시행한 혈액 배양 검사에서 모두 균 증식이 있었고, 도말 염색에서 그람 음성 간균이 관찰되었다. 혈액한천배지에 48시간 계대배양 후에야 0.5-1 mm 직경의 조밀하고 연한 노란색 집락이 관찰되었으며, Mac Conkey (MAC)배지에서는 자라지 않았다. 혈액한천배지에서 자란 균은 호기성인 비발효성 그람음성간균으로 oxidase, catalase 양성이었으며, spot indole 음성이었으나 추가로 시행한 Ehrlich 법을 이용한 indole 반응에서는 약양성을 보였다. MicroScan Neg Combo 32 panel (Simens, West Sacramento, CA, USA)과 API 20NE system (bioMerieux, l'Etoile, France) 결과

에서 각각 예측도 99.0% 및 99.5%로 *E. meningoseptica*로 동정되었고, 마크로젠(서울, 대한민국)에 위탁 의뢰하여 시행한 16S rRNA 염기서열분석에서 *E. meningoseptica* accession number AJ704543와 99.9% 상동성을 가진 것으로 확인되었다. 약제 감수성 검사 결과 vancomycin (E-test strip MIC 0.25 ug/mL), SXT (MIC $\leq 2/38$ ug/mL)에만 감수성일 뿐, 그 외의 amikacin, aztreonam, ceftazidime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, levofloxacin, meropenem, ticarcillin/clavulanic acid, tobramycin, PTZ에 모두 내성이었다. 한편, 동시에 시행한 중심정맥도관 및 객담 배양에서는 분리된 균이 없었다. 환자는 배양 결과에 따라 SXT 및 vancomycin으로 변경하여 치료 시작하였으나, 증상 발생 19일 만에 복합장기부전으로 사망하였다.

2. 증례 2

55세 남자 환자로 *Streptococcus bovis*에 의한 균혈증 및 감염성 심내막염으로 이중판막교체술(double valve replacement) 시행 후 ceftriaxone과 gentamicin으로 치료받으면서 중환자실에서 중심정맥관 삽관 및 기계호흡 유지 중이었다. 입원 20일 후 X-ray 상 기존의 심비대를 동반한 폐 부종 증상이 지속되면서 37.8°C의 호중구 증가성 발열(백혈구 수 $13.1 \times 10^9/L$, 호중구 89%)이 발생하였으며 혈압 90/60 mmHg로 감소되었고, 맥박수 100/min, 호흡수 20/min로 증가되었다. 발열 당시 시행한 3회 연속 시행한 호기성 및 혐기성 혈액배양 중 2회에서 그람음성

간균이 관찰되었으며 Microscan Neg Combo 32 panel과 API 20NE system에서 *E. meningoseptica*로 동정되었다. 약제 감수성 결과는 levofloxacin과 PTZ에 중등도 내성일 뿐 그 외의 amikacin, aztreonam, cepefime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, meropenem, ticarcillin/clavulanic acid, tobramycin, SXT는 내성이었다. 한편, 동시에 시행한 중심정맥도관 배양에서는 분리된 균이 없었으며 객담검사에서는 호중구가 거의 없으면서 다수의 그람양성 구균 및 그람음성쌍구균과 적은 수의 그람음성간균이 관찰되었으며 균 동정은 시행하지 않았다. 혈액배양검사 의뢰 직후 기존의 ceftriaxone과 gentamicin을 유지하면서 levofloxacin을 추가로 투여하였다. Levofloxacin 투여 2일 후 발열증상은 호전되었으나 X-ray 상 폐 부종 소견 호전 없으면서 간 기능 검사에서 간 효소 수치가 증가하여 levofloxacin은 투여 3일 후 중단하고 기존의 ceftriaxone과 gentamicin으로 유지하였다. 입원 23일 및 26일 후 시행한 혈액배양에서 더 이상 균이 자라지 않음을 확인하였으며 특별한 합병증 없이 증상이 호전되어 입원 69일 만에 퇴원하였다.

3. 증례 3

45세 남자 환자로 교통사고로 인한 뇌교출혈 및 수두증으로 뇌실외배액술(extraventricular drainage, EVD) 시행 받고 중환자실에 입원하여 기계환기 및 EVD catheter 유치 중이었다. 입원 10일만에 발열 및 의식혼탁이 동반되어 시행한 뇌척수액 배양검사서 *Stenotrophomonas maltophilia*가 동정되었으며 약제 감수성 결과는 ceftazidime, levofloxacin, ticarcillin/clavulanic acid에 감수성이고, imipenem, meropenem, tobramycin에 내성으로 cefoperazone/sulbactam 및 levofloxacin으로 치료하여 증상 호전되었다. 입원 20일 후, 다시 발열 및 의식혼탁 보여 시행한 요추천자에서 화농성 척수액을 보였으며 감염계수에서 백혈구 수 650/uL (호중구 90%), 총 단백 8.1 g/L, 포도당 0.45 g/L로 세균성 수막염이 의심되었다. 원침 뇌척수액의 Wright 염색 및 그람염색에서 호중구의 세포질 내에서 그람음성간균이 관찰되었고, 뇌척수액 배양검사서 *S. maltophilia*와 함께 *E. meningoseptica*가 분리되었다. *S. maltophilia*의 약제 감수성 결과는 기존과 동일하였고, *E. meningoseptica*는 PZT와 SXT에만 감수성을 보였을 뿐 그 외의 amikacin, aztreonam, cepefime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, gentamicin, imipenem, levofloxacin, meropenem, ticarcillin/clavulanic acid, tobramycin은 내성이었다. 두 균주 모두 Catheter tip을 포함한 다른 부위에서는 분리되지 않았다. 배양 결과 후 기존 levofloxacin에 SXT를 추가하여 치료하였으나 증상 발생 7일만에 뇌부종으로 사망하였다.

고 찰

성인에서 *E. meningoseptica*에 의한 균혈증 및 수막염은 매우 드물며, 기저질환이 있는 중환자실인공호흡기 설치환자들에서 장기입원, 여러 가지 침습적 처치 및 감염 전 광범위한 항생제 투여를 받았던 경우 등과 연관되어 원내감염으로 단독 분리된 경우가 대부분이다[1,3]. 이는 본 증례들과 모두 일치하는 점으로 동정 당시 균혈증 및 수막염을 시사하는 뚜렷한 임상증상 및 징후를 보이면서 증례 3을 제외하고는 단독으로 분리된 바 *E. meningoseptica*가 원내감염병원균으로 관여하였을 것으로 생각되었다. 또한, *E. meningoseptica* 감염의 대부분은 중심정맥관, EVD catheter, 기계환기와 같은 침습적인 유치기구의 사용여부와 관련 있는 것으로 보고되고 있고[3] 본 증례들 모두 침습적인 유치기구를 사용하고 있었으므로 비록 유치 기구에서 이 균이 분리되지 않았더라도 유치기구가 감염의 위험요인으로 이 균의 침입경로 역할을 했을 것으로 추정되었다. *E. meningoseptica*는 triple sugar iron (TSI)배지에서 산을 생성하지 않는 비운동성 그람음성간균으로 oxidase, catalase, indole 양성이다[1,4]. Flexirubin 색소에 의해 혈액한천배지에서 진한 황색 집락을 보이는 *Chryseobacterium indolegenes*와는 달리 *E. meningoseptica*는 flexirubin 색소가 없어 연한 황색의 작고 조밀한 집락을 형성한다[1,4]. 그러나, 때로는 이 균종을 정확하게 동정하기 어려운데, 첫째, 도말상 때로 중앙이 가늘거나 사상형으로 보이기도 하고, 둘째, 일부 균주는 매우 느리게 증식하기도 하여 통상적인 자동화기구를 이용한 균종 판독이 안되기도 하며, 셋째, indole 반응 또한 느리고 약하게 나타날 수 있어 자동화 기기나 spot indole 검사 시 indole 음성으로 판독되기도 하며, 넷째, 이 균주의 약 18%는 MAC 한천배지에서 자라지 않고, 다섯째, 통상적인 그람음성 세균에서 쓰는 항생제에는 내성을 보이면서 그람양성세균에 항균력이 있는 rifampin, clindamycin, erythromycin, SXT, fluoroquinolone, minocyclin, vancomycin에 감수성이기 때문이다[1,4,5]. 본 증례 1도 계대배양 후 48시간이 지나서야 혈액한천배지에 균 증식이 관찰되면서 Ehrlich 법으로 시행한 indole 검사 반응에서만 매우 약하고 느린 반응을 보였으며 MAC 한천배지에서 균 증식이 없으면서 그람양성균에 잘 듣는다고 알려진 SXT, vancomycin에만 감수성을 보임으로써 동정 단계에서 혼동을 초래하여 최종 균종 동정이 지연되었다. 한편, 2008년 임상미생물학검사 신빙도 조사에서도 *Acinetobacter baumannii* 정답률이 92%인데 비해 *E. meningoseptica*는 이보다 낮은 74.8%의 정답률을 보였던 바[7], 이 균을 정확하게 동정하기 위해서는 위에 언급한 생화학적인 특성을 확인하는 것이 도움이 될 것이다.

성인 면역저하환자에서 *E. meningoseptica*에 의한 감염은 매우 치명적이다. *E. meningoseptica*에 의한 전체 균혈증 환자의 41%가 감염 28일 이내에 사망하였고[3] 수막염의 누적사망률

도 50% 이상으로 매우 높다[1]. Lin 등의 보고에 의하면 shock 과 부적절한 항생제 치료가 감염 28일 이내 사망률을 결정하는 독립적인 위험요소였고, 항생제 감수성 결과에 따라 fluoroquinolone, PZT, 혹은 SXT로 적절히 치료한 경우의 감염 28일 이내 사망률은 전체 균혈증 환자의 사망률(41%)보다 현저히 낮았다(15.4%, 2/13예) [3]. 하지만, *E. meningoseptica* 감염 치료에 있어서 적절한 항생제를 선택하는 것이 어려운데, 이는 *E. meningoseptica*는 Class A β -lactamase와 염색체성 metallo- β -lactamses (MBLs)을 생성하면서 세균외막 단백질의 소실과 유출계의 고도 발현과 같은 다른 내성기전이 추가로 존재하는 균주가 많아 고도의 다제내성을 보이는 경우가 많으며, 디스크 확산법과 액체배지 미량희석법 간의 항생제 감수성 판독 결과에 대해 상관성이 낮고 디스크 확산법에 의한 감수성 판독 결과를 신뢰할 수 없기 때문에 CLSI 지침과 European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST)에서도 적절한 약제 선택에 대한 정설이 없다는 것이다[1,3,5,6]. *E. meningoseptica*은 종종 그람양성균을 치료하기 위해 사용되는 항생제들에 감수성을 보여 과거에는 vancomycin이 치료에 효과적이라는 보고도 있었으나, 근래에는 aminoglycosides, glycopeptide, carbapenem을 포함한 β -lactam계 항생제에는 치료 효과가 없으며 fluoroquinolone, rifampin, SXT가 이 감염증 치료에 효과적이라고 한다[1,3,8]. 전 세계적인 항생제 감수성 연구인 SENTRY 항생제 감시 프로그램에 의하면 gatifloxacin, gar-enoxacin, levofloxacin과 같은 새로운 quinolone계 항생제에 감수성이 각각 100%, 100%, 95.8%로 가장 높으며 그 다음은 SXT (79.2%), PZT (71.0%), ciprofloxacin (70.9%) 순으로 보고하였다[8]. 최근 보고에서도 SXT가 가장 감수성이 높고(감수성을 97%), 그 다음은 PZT (91%), tigecyclin (84%), ciprofloxacin (66%), levofloxacin (63%) 순이며, 그 외의 β -lactam계 항생제, colistin, vancomycin 및 aminoglycoside 계통의 항균제는 모두 내성이었다. 본 증례들도 SXT (증례 1, 3) 및 PZT (증례 3)에만 감수성을 보여 이들이 *E. meningoseptica* 감염에 감수성 있는 약제라는 최근 보고와 일치하였다. 그러나, 증례 1, 3은 항생제 감수성 결과에 따라 SXT로 변경하였음에도 모두 사망하였는데, SXT가 균혈증 및 수막염의 초기 치료에 제시되는 통상적인 항생제에 포함되지 않아 배양 결과가 나올 때까지 적절한 항생제 치료가 지연되었기 때문으로 추정된다. 하지만, 증례 2

는 특별한 합병증 없이 증세가 호전되었는데, 이는 환자의 *in vitro* 항생제 감수성 결과에서는 비록 중간내성이었으나 기존 연구에서 치료 효과가 있다고 알려진 levofloxacin [1,3,6]을 혈액배양검사 의뢰 직후부터 먼저 사용하여 치료하였기 때문으로 추정된다. 그러나, *E. meningoseptica*의 적절한 치료를 위해서는 더 많은 임상경험의 축적 및 치료지침에 대한 임상 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로는 기저 질환이 있으며 장기 입원, 침습적인 유치기구 등의 여러 위험 요인을 가진 환자에서 *E. meningoseptica*가 분리되는 경우에는 감염의 가능성을 인지하고 다제내성이 특징인 *E. meningoseptica*에 감수성을 보이는 적절한 항균제를 선택하여 치료하는 것을 고려해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Bloch KC, Nadarajah R, Jacobs R. *Chryseobacterium meningosepticum*: an emerging pathogen among immunocompromised adults. Report of 6 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:30-41.
2. Kim KK, Kim MK, Lim JH, Park HY, Lee ST. Transfer of *Chryseobacterium meningosepticum* and *Chryseobacterium miricola* to *Elizabethkingia* gen. nov. as *Elizabethkingia meningoseptica* comb. nov. and *Elizabethkingia miricola* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2005;55:1287-93.
3. Lin YT, Chiu CH, Chan YJ, Lin ML, Yu KW, Wang FD, et al. Clinical and microbiological analysis of *Elizabethkingia meningoseptica* bacteremia in adult patients in Taiwan. *Scand J Infect Dis* 2009;41:628-34.
4. Murray PB, Baron EJ, et al. eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. American Society for Microbiology; 2007:791-93.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 19th informational supplement. CLSI document M100, S17. Wayne, PA: Standards Institute; 2009.
6. Yum JH, Lee EY, Hur SH, Jeong SH, Lee H, Yong D, et al. Genetic diversity of chromosomal metallo-beta-lactamase genes in clinical isolates of *Elizabethkingia meningoseptica* from Korea. *J Microbiol* 2010;48:358-64.
7. Lee NY, Kim MS, Kim MN, Kim MJ, Kim S, Kim SI, et al. Annual report on external quality assessment in clinical microbiology laboratory in Korea (2008). *J Lab Med Qual Assur* 2009;31:13-27.
8. Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium* spp: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Clin Microbiol* 2004;42:445-8.

=국문초록=

국내 일개 병원에서의 *Elizabethkingia meningoseptica* 성인 감염 3예

가톨릭대학교 의과대학 ¹진단검사의학교실, ²내과학교실

김자영¹, 박연준¹, 신소영¹, 김용구¹, 박선희²

Elizabethkingia meningoseptica (*Chryseobacterium meningoseptica*)은 비발효성 그람음성 간균으로 자연환경이나 병원환경에서 흔히 분리된다. 이 균종은 주로 신생아 수막염을 잘 일으키는 것으로 알려져 있으나 성인에서는 기저질환이 있어 면역이 저하된 경우에만 매우 드물게 감염을 일으킬 수 있다. *E. meningoseptica*은 그람음성간균에 통상적으로 사용되는 aminoglycoside계, β -lactam계 항생제, tetracyclines, chloramphenicol 등에 자연내성이고 CLSI 지침에서도 항균제 치료 지침이 되는 최소억제농도가 아직 제시되지 않아 효과적인 항균제를 선택하기 어렵다. 저자들은 최근 3년 동안 본원에 입원하였던 성인 환자에서 분리된 *E. meningoseptica* 3예(혈액 2예 및 뇌척수액 1예)를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. *E. meningoseptica*에 의한 성인 수막염은 국내에서는 본 증례가 첫 보고이다. [대한임상미생물학회지 2011;14:153-157]

교신저자 : 박연준, 137-701, 서울시 서초구 반포동 505
가톨릭대학교 서울성모병원 진단검사의학과
Tel: 02-2258-1640, Fax: 02-225-1719
E-mail: yjk@catholic.ac.kr