

다발성 골수종 환자에서 발생한 *Bacteroides thetaiotaomicron* 화농성 관절염

한양대학교 의과대학 내과학교실

노민호 · 김봉영 · 김지은 · 최현주 · 염준기 · 정태양 · 배현주

Septic Arthritis Caused by *Bacteroides thetaiotaomicron* Bacteremia in a Patient with Multiple Myeloma

Minho Noh, Bongyoung Kim, Jieun Kim, Hyunjoo Choi, Junki Yeom, Taeyang Jung, and Hyunjoo Pai

Department of Internal Medicine, Hanyang University College Medicine, Seoul, Korea

Septic arthritis is rarely caused by anaerobic bacteria, which is mostly secondary to hematogenous dissemination among the immunocompromised host. We report a patient of septic arthritis on the right knee joint caused by *Bacteroides thetaiotaomicron*. To the best of knowledge, this is the first report of septic arthritis caused by *Bacteroides* spp. in Korea. (Korean J Med 2017;92:99-102)

Keywords: *Bacteroides thetaiotaomicron*; Arthritis, Infectious; Bacteria, Anaerobic

서 론

화농성 관절염은 병원체가 관절을 침범하는 대표적인 감염성 질환이다. 화농성 균이 관절 내에 침입하여 염증 반응이 급속히 진행될 경우 적절히 치료하지 않으면 관절의 파괴가 초래된다 가장 흔한 원인 균주는 *Staphylococcus aureus*와 *Streptococci*로, 전체 화농성 관절염 중 약 60-90%를 차지하고 있으며 혐기성 세균에 의한 화농성 관절염은 유럽에서 1-4%로 보고될 정도로 드물다. 대부분의 혐기성 화농성 관절염은 면역저하자에서 혈행성 전이(hematogenous spread)에 의한 이차적인 감염이며, 드물지만 관절내 주사 등의 시술로

인해서도 발생이 가능하다.

Bacteroides spp.는 그람음성 혐기 간상균으로 사람과 공생하는 가장 흔한 혐기균 중 하나이며 대장에서 정상 세균총으로 존재하는 전체 혐기성균 중 약 25%를 차지한다. 일반적인 경우에는 감염을 일으키지 않으나 장벽의 손상이 발생할 경우 주로 농양 형성을 특징으로 하는 감염을 유발할 수 있다. 이 중 *Bacteroides thetaiotaomicron*은 *Bacteriodes* spp. 중 약 10-15%를 차지하며[1], 이에 의한 인체 감염증은 매우 드물게 보고되어 있다[2].

아직 국내에서는 *Bacteroides* spp.에 의한 화농성 관절염이 문헌 상으로 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 반복적인 장

Received: 2016. 5. 17
Revised: 2016. 7. 25
Accepted: 2016. 7. 26

Correspondence to Hyunjoo Pai, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College Medicine, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
Tel: +82-2-2290-8356, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: paihj@hanyang.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.

출혈, 장천공 및 복막염이 있었던 다발성 골수종 환자에서 *Bacteroides tetraiotamicron*에 의한 화농성 무릎 관절염을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 73세 남자

주 소: 오른쪽 무릎 통증

현병력: 2주 전부터 오른쪽 무릎 통증 및 부종 있었으며, 내원 당일 새벽부터 통증 악화되어 응급실에 내원하였다.

과거력: 8년 전 고혈압과 심방세동을 진단받고 약물 치료 유지 중이었으며, 20개월 전 유발 원인을 명확히 알 수 없었던 급성 복막염으로 hartmann's operation을 시행하였다. 수술 시에 얻어진 검체로 시행한 조직검사 결과 특이 소견은 발견되지 않았다. 수술 직후 결장루에서 다량의 출혈이 발생하여 수술 다음날 출혈부위 절제술 및 결장루 복원술(colostomy take down)을 하였으며 회장루 조성(loop ileostomy formation)을 하였다. 25일 후 대장수술 문합부에서 다시 천공이 발생하여 문합부 일부 절제 및 결장 문합술(sigmoid colon anastomosis)을 시행하였다. 4개월 뒤 복통으로 내원하였고 문합부의 누공을 발견하여 결장 유착박리술 및 일차 봉합(sigmoid colon adhesiolysis and primary closure)을 시행하였다. 누공이 발생하였을 당시 복강 내의 복수에서는 *Candida albicans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus casseliflavus*, 대장 문합부 부위에서는 *E.coli*, *Enterococcus faecalis*가 배양되었다. 반복되는 합병증으로 회장루 복원술(ileostomy takedown)은 예정보다 10개월 뒤인 내원 6개월 전에 시행하였다. 이후 특별한 증상 없이 지내다가 내원 20일 전부터 선홍색의 혈변이 간헐적으로 발생하였다.

평소에 무릎 통증이 있었으나 특별히 진단받은 질환은 없었으며, 관절강내 주사를 받거나 외상을 입은 과거력은 없었다.

사회력 및 가족력: 없음

신체 진찰 소견: 내원 당시 혈압 138/73 mmHg, 맥박 99회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.4도였으며, 오른쪽 무릎에 열감, 압통 및 종창이 있었다. 복부의 압통이나 반발압통은 없었으나 직장 수지 검사에서 혈변 양성이 확인되었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 $11,200/\text{mm}^3$ (호중구 84%), 혈색소 6.0 g/dL, 혈소판 $155,000/\text{mm}^3$, 면역 검사에서 C-반응성 단백질 0.8 mg/dL였다. 응급 생화학 검사에서

총 단백질 10.6 g/dL, 알부민 2.8 g/dL로 알부민/글로블린 비율(A/G ratio) 0.35로 역전되어 있었다. 나트륨(Sodium) 126 mEq/L, 이산화탄소(CO₂) 19.5 mEq/L로 감소되어 있었으며 혈중요소질소(blood urea nitrogen)는 26.9 mg/dL로 증가, 크레아티닌(Creatinine) 1.07 mg/dL로 10개월 전보다 0.52 mg/dL 증가하였다. 내원 당일 무릎 관절의 활액 천자술을 시행하였고, 활액의 색은 혼탁한 노란색이었으며, 백혈구 $136,000/\text{mm}^3$ (호중구 92%), 단백 10 g/dL, 당 1 mg/dL였다.

영상 검사 소견: 단순 X선 검사에서 골관절염 KL 분류 3등급(KL grade 3)으로 관찰되었다. 무릎 자기공명영상에서 골관절염, 연골연화증과 함께 삼출액 소견 및 활막염과 연조직의 부종 및 가쪽넓은근(vastus lateralis)의 농양, 원위부 넓다리뼈(distal femur)와 근위부 정강이뼈(proximal tibia)의 골괴사(Osteonecrosis)가 관찰되었다(Fig. 1). 조영제를 사용한 복부 전산화단층촬영 검사(computed tomography)에서는 뚜렷한 출혈 병소는 없었으며 천공, 누공 등은 보이지 않았다

치료 및 경과: 무릎 관절의 활액 천자액에서 화농성 관절염 소견을 보여 nafcillin 12 g/일을 혈관내 주입하였다. 항생제 투여에도 불구하고 38.2도 이상의 발열이 지속되었고 증상 호전이 뚜렷하지 않았다. 내원 4일째, 입원 당시 시행한 활액 천자액 1쌍과 혈액 배양 검사 2쌍에서 모두 *Bacteroides tetraiotamicron*이 배양된 것이 확인되어 ampicillin/sulbactam으로 항생제를 변경하였다. 항생제 교체 후 발열은 소실되었으나 무릎 관절의 통증, 열감 및 종창의 호전이 더디며 다량의 농양이 여전히 존재하는 것이 의심되어 내원 7일째 전신마취 하 오른쪽 무릎 관절의 절개 및 배농술을 시행하였고 수술장에서 시행한 관절액 배양 검사에서 여전히 *Bacteroides*

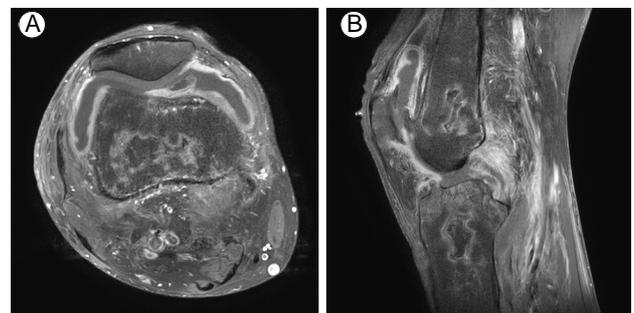


Figure 1. (A) A Transverse section of T1-Weighted magnetic resonance image shows enhanced joint effusion, thickened synovium within the right knee joint and osteonecrosis in distal femur. (B) Sagittal section shows osteonecrosis in distal femur and proximal tibia.

*tetaiotaomicron*이 배양되는 것을 확인할 수 있었다. 이후에도 지속적인 항생제 치료(ampicillin/sulbactam)를 유지하였고 무릎 관절의 통증, 열감 및 종창은 서서히 회복되었다.

응급실에서 시행한 검사에서 알부민/글로블린 비율(A/G ratio)이 역전되어 있는 것이 확인되어 내원 직후 관절염 치료와 동시에 다발성 골수종에 대한 검사를 진행하였다. 혈청 단백 전기영동(serum protein electrophoresis)에서 M 단백 피크(M-protein peak)가 6.19 g/dL로 감마 글로블린(gamma globulin) 상승이 확인되었고 이를 토대로 내원 13일째 골수 검사를 시행한 결과, 다발성 골수종이 확진되었다. 이에 대하여 혈액종양내과와 상의하여 화농성 관절염에 대한 항생제 치료 종결 후에 다발성 골수종에 대한 치료를 진행하려고 계획하였다. 내원 19일째 대량의 혈변이 발생하여 위, 대장 내시경을 시행하였고 출혈의 원발 병소가 뚜렷이 관찰되지 않는 미만성 양상의 출혈이 위와 대장 점막의 전반에 걸쳐 관찰되었다. 당시 시행한 대장 점막에 대한 조직검사 결과는 만성 염증증(chronic inflammation)이었으나 암이나, 염증성 장질환, 혈관이형성증, 계실 등 출혈을 일으킬 수 있는 다른 원인 질환들을 배제할 수 있었기 때문에 환자에서의 혈변의 원인을 다발성 골수종의 악화로 인한 위장관 출혈로 판단하였다. 이에 대하여 혈액종양내과로 전과하여 내원 21일에 항암 치료를 시작하였다. 이와 함께 금식 및 경피적 비경구 영양요법을 유지한 결과 추가적인 위장관 출혈은 관찰되지 않았다.

항암 치료를 하는 동시에 화농성 관절염에 대해서 ampicillin/sulbactam을 총 7주간 유지하였고 치료 기간 동안 지속적인 증상의 호전을 보였다. 관절염 이외의 전반적인 증상도 호전을 보여 내원 58일째에 퇴원하였으며 퇴원 직전 metronidazole 경구 제제로 변경하여 2주간 복용하게 하였다. 퇴원 후 외래에서 추적 관찰 결과 무릎의 통증, 열감 및 종창의 악화 소견이 관찰되지 않아 화농성 관절염에 대한 치료를 종료하였다.

고 찰

다발성 골수종의 골수의 침범은 5% 이내이며, 이 중에서도 소화기 침범으로 나타나는 경우는 매우 드물게 증례로 보고되어 있다[3]. 저자들은 본 환자의 경우 다발성 골수종의 소화기 침범에 의하여 만성 장출혈 및 반복적인 누공이 나타났던 것으로 추정하며, 이로 인하여 혐기성 세균이 혈관(bloodstream) 내에 침범하여 세균혈증을 일으킨 것으로 판단한다.

장내 정상세균총은 300-500 종류의 박테리아로 구성되어 있고, 이들 대부분은 대장에 존재하며 혐기성균이 호기성균보다 100-1,000배로 절대적으로 많다. 이들 장내 정상 세균총들은 장내에서는 숙주(사람)의 대사를 도우며 유익한 관계를 유지하지만, 장벽의 파괴, 계실염의 파열, 수술로 인한 천공, 악성 종양, 충수돌기염 등으로 인하여 장 내의 정상세균총이 무균 상태의 복강 내로 노출될 경우 복강내 감염을 일으키게 되며 이로 인해 패혈증이 발생할 수 있다[1]. *Bacteroides* spp.는 장내 정상세균총 중 가장 흔하게 관찰되는 세균인 동시에 혐기성 세균에 의한 복강내 감염증 중에서 가장 흔한 원인균이고, 전체 복강내 감염의 5-7%에서 검출된다고 알려져 있다[4]. 이는 *E. coli* (19.24%), *Enterococcus* spp. (17.21%) 등 호기성 세균이 배양되는 빈도보다 다소 낮은데 혐기성 세균이 배양의 어려움으로 간과되기 쉽고 실제 대부분의 복강내 감염이 복합감염의 형태로 나타난다는 점에서 실제로는 이보다 높은 비중을 차지할 것으로 예상된다[5]. *Bacteroides thetaiotaomicron*은 *Bacteroides* spp. 중 약 10-15%를 차지하며[1] 이에 의한 감염증은 드물게 보고되어 있다. 문헌 상으로는 자궁적출술 후 수술감염증, 진주종과 함께 발생한 뇌수막염, 복막투석 환자에서의 세균성 복막염, 알코올 중독자에서의 세균혈증 그리고 횡문근융해증 환자에서의 세균혈증 사례보고가 있었다[2].

화농성 관절염의 경우 피부 상재균의 대부분을 차지하는 그람양성균이 원인으로 작용한다고 알려져 있다. 국내의 한 후향적 연구에서는 무릎의 화농성 관절염 환자들에서 *Staphylococcus aureus*가 58.1%, *Streptococci*가 4.7%로 검출되었으며[6]. 국내의 다른 연구에서는 *Staphylococcus aureus*가 50%, 코아귤라제-음성 포도구균(*CoNS*)이 20%, *Streptococci*가 20%로 검출되었다[7]. 또한 성접촉이 잦은 젊은 성인에서는 *Gonococci*에 의한 관절염이 발생할 수도 있다. 혐기균에 의한 화농성 관절염은 상대적으로 매우 드물어서 1.5-3%로 보고되어 있으며 저자들이 아는 한 2016년 현재까지 총 28개의 영문 증례보고가 존재한다. 대부분의 혐기균 화농성 관절염은 혈행성으로 퍼져서 생기는 2차 감염이고 주로 외상 또는 수술력, 인공관절술 등이 선행한다[8]. 본 증례처럼 복강내 감염으로 혐기성 균이 혈행성 전이를 통해 화농성 관절염을 유발시킨 경우는 보고가 드물며, Rosenkranz 등[9]과 Luis Cousseau 등[10]의 보고만 문헌 상에 있었다.

혐기균 화농성 관절염의 치료는 호기성균에 의한 화농성 관절염의 치료와 다르지 않다. 관절액 천자 이후 정맥주사를

통한 항생제 치료를 시작하며 그람염색과 세균배양 검사 결과에 따라 항생제 변경을 고려한다. 기저 질환의 치료, 적절한 배농과 변연절제술(debridement), 일시적인 관절의 고정(immobilization)도 함께 이루어져야 한다. 항생제는 *Peptostreptococcus* spp.와 *Clostridium* spp.에는 penicillin을, *C. difficile*에는 vancomycin을 일차 약제로 선택한다 *Bacteroides* spp.에는 metronidazole 또는 carbapenem, beta-lactam/beta-lactamase inhibitor 또는 clindamycin를 고려할 수 있다[8].

Bacteroides spp.는 cefoxitin, clindamycin, metronidazole, carbapenems, fluoroquinolones 등을 포함한 많은 항생제에 내성을 가질 수 있다. *B. thetaiotaomicron*은 *B. fragilis*보다 내성이 흔한 것으로 알려져 있으며 내성률은 문헌마다 많은 차이를 보인다. Wexler [1]에 따르면 *B. thetaiotaomicron*은 ceftriaxone에서 43%, clindamycin에서 42%, levofloxacin에서 69%, linezolid에서 93%, moxifloxacin에 47%의 내성을 보였다. 때문에 *Bacteroides* spp. 감염에서는 clindamycin보다는 metronidazole, carbapenem, beta-lactam/beta-lactamase inhibitor가 보다 선호된다. 일반적으로 *Bacteroides* spp.가 주로 복합감염에서 자주 발견되기 때문에 본 환자의 경우 그람 양성, 음성균에도 작용하는 ampicillin/sulbactam를 초기 치료로 선택하였다.

본 증례는 다발성 골수종의 소화기 침범으로 반복적인 출혈이 있었던 환자에서 혐기성 세균인 *Bacteroides thetaiotaomicron*에 의하여 발생한 화농성 무릎 관절염에 대한 보고이다. 본 증례와 같이 장천공 등 혐기성 세균에의 노출이 반복적으로 존재할 가능성이 높은 환자에서 화농성 관절염이 발생하였을 경우 혐기성 세균에 의한 감염의 가능성을 고려해야 하겠다.

요 약

장천공 등 혐기균에의 노출이 있는 환자에서는 드물지만 혐기균에 의한 화농성 관절염이 발생할 수 있다. 저자들은 반복적 장출혈이 있었던 환자에서 *Bacteroides thetaiotaomicron*에 의한 화농성 관절염을 경험하여 보고하는 바이다. 본 증

례와 같이 장출혈과 장천공 등 혐기성 세균의 노출이 반복적으로 존재하는 환자에서 화농성 관절염이 발생하였을 경우 혐기성 세균에 의한 감염의 가능성을 고려하여야겠다.

중심 단어: *Bacteroides thetaiotaomicron*; 다발성 골수종; 화농성 관절염; 혐기성 세균

REFERENCES

1. Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. Clin Microbiol Rev 2007;20:593-621.
2. Chao CM, Liu WL, Lai CC. Peritoneal dialysis peritonitis caused by Bacteroides thetaiotaomicron. Perit Dial Int 2013;33:711-712.
3. Weintraub R, Pramanik S, Levitt L. Diffuse small-bowel myelomatosis. N Engl J Med 2004;350:842-843.
4. Bodmann KF; und die Expertenkommission der Infektliga. Complicated intra-abdominal infections: pathogens, resistance. Recommendations of the Infektliga on antibiotic therapy. Chirurg 2010;81:38-49.
5. Goldstein EJ, Snyderman DR. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. J Antimicrob Chemother 2004;53 Suppl 2:ii29-ii36.
6. Seo SS, Ha DJ, Kim CW, Kim KW, Seo JH. Etiologic transition of septic arthritis of the knee. J Korean Knee Soc 2008;20:44-49.
7. Kim H, Kim J, Ihm C. The usefulness of multiplex PCR for the identification of bacteria in joint infection. J Clin Lab Anal 2010;24:175-181.
8. Brook I. Microbiology and management of joint and bone infections due to anaerobic bacteria. J Orthop Sci 2008;13:160-169.
9. Rosenkranz P, Lederman MM, Gopalakrishna KV, Ellner JJ. Septic arthritis caused by Bacteroides fragilis. Rev Infect Dis 1990;12:20-30.
10. Luis Cousseau M, Gentile J, Pérez R. Septic arthritis due to Bacteroides fragilis in a patient with non-hodgkins lymphoma and mixed connective tissue disease. Reumatol Clin 2007;3:237-240.