



강 철 인

성균관의대 감염내과

Infection in the neurologic patient

Cheol-In Kang

Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

항생제 사용의 대원칙

진단 없이는 치료도 없다
- 임상 진단
- 미생물학적 진단

항생제 치료 원칙

- 1) Decide whether the patient has a bacterial infection
- 2) Make a reasonable statistical guess as to the possible pathogens
- 3) Be aware of the antibiotic susceptibility patterns in your hospital and community
- 4) Take into consideration important host factors

항생제 치료를 위한 감염병 진단

1. 감염된 장기는 어디인가?
2. 원인 미생물은 무엇인가?
3. 환자의 중증도는?

○○라는 장기에 일어난, △△라는 미생물에 의한, 중증도가 ◇◇인 감염증

Case 1

- Parkinson's disease로 입원 중인 79세 남자 환자
- Indwelling urinary catheter
- U/A: leukocyte esterase (+)
WBC: many/HPF
- Urine culture: E. coli > 10⁵/ml
- Fever (-), abdominal pain (-)

Asymptomatic bacteriuria

- 증상이 없는 환자에서 요배양 검사를 2회 반복하여 연속적으로 세균이 10⁵/ml 이상 동정된 경우
- 일반 성인에서 통상적으로 검사할 필요 없음
- 선별검사와 치료가 필요한 경우
 - 임산부
 - 침습적 비뇨기 시술 전: 요로계 수술, 요역동검사, 스텐트 삽입, 경요도전립선 절제술, 요로결석 제거술 등

Case 2

- 당뇨를 앓고 있는 54세 여자환자
- 3일 전부터 발생한 dysuria, frequency, urgency
- No fever
- No flank pain
- No nausea
- U/A: leukocyte esterase (+)
WBC: many/HPF

Acute cystitis

- 증상이 갑자기 발생
- 배뇨통, 소변량 감소, 빈뇨, 긴박뇨, 아랫배 불쾌감, 요통
- 대개는 항생제 치료에 빨리 반응
- 치료하지 않는 경우 일부에서 수 일 후 상부요로 감염 증세를 보임
- 증상이 지속되는 경우 질염, 요도염을 감별

Antimicrobial susceptibility of *E. coli* from community-acquired cystitis

Antibiotics	CA-UAC (n=115)		susceptibility (%)
	S	R	
AMK	108	1	99.1
GEN	87	22	79.8
TZP	82	1	98.8
ESBL	74*	5*	93.7
FEP	101	5	95.3
CEF	87	20	81.3
CP	86	22	79.6
ORO	102	5	95.3
GAZ	77	4	95.1
ATM	100	3	97.1
TOB	87	18	82.9
AMP	50	57	46.7
SAM	91	18	83.5
SXT	73	36	67

Kim B et al. Infect Chemother 2012; 44:269-74

급성 방광염의 항균제 치료

국내 지침

- Fluoroquinolone
- Fosfomycin
- Beta-lactam

IDSA 지침

- Nitrofurantoin
- TMP-SMX
- Fosfomycin
- Pivmecillinam

In vitro activity of fosfomycin against *E. coli* isolated from urine and blood

Antimicrobial resistances among 307 *E. coli* isolates^a

Antimicrobials	I (%)	R (%)	MIC (mg/L)	
			MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)
Fosfomycin	0	0.3	4	16
Ciprofloxacin	1.3	30.3	0.0625	>32
Ampicillin	3.9	69.7	>64	>64
Amoxicillin-clavulanate	32.6	32.2	16/8	32/16
Imipenem	0	0	0.125	0.125
Gentamicin	10.4	22.8	4	>64
Trimethoprim-sulfamethoxazole	-	43.0	0.5/9.5	>64/1216
Amikacin	9.4	2.6	8	32

Ko KS et al. Diag Microb Infect Dis 2007; 58:111-115

Antimicrobial susceptibility of E. coli isolates from community-UTI

Antibiotics	Resistance rates (%)		P value
	CIP-R (n = 76)	CIP-S (n = 270)	
FM	0	0	0.397
NI	0	0.74	0.637
FEP	6.58	0	0*
TMO	9.21	1.48	0*
SMX	55.26	21.85	0*

FM, fosfomycin; CIP, ciprofloxacin; FEP, cefepime; TMO, temocillin; NI, nitrofurantoin; SMX, Trimethoprim-sulfamethoxazole

Seo MR et al JKMS 2014; 29:1178-81

Case 3

- 평소 건강하였던 45세 여자 환자
- 3일 전, dysuria, frequency 발생
- 1일 전, fever, nausea, vomiting, Lt. flank pain 발생
- Lt. CVAT (+)

Acute pyelonephritis

- 배뇨통, 발열, 늑골척추각 압통
- 방광염 증상에 약간의 CVAT를 동반한 경증에서부터 심각한 패혈증에 이르기까지 임상양상은 다양
- 혈액 및 요배양 검사를 시행 후 경험적 항생제를 사용
- 증상이 경미한 경우 경구용 항생제 치료 가능
- 증상이 심한 경우 iv antibiotics투여
 - ciprofloxacin 200-400 mg iv q 12h
 - 3세대 cephalosporin (cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxone 등)
 - Aminoglycoside iv (amikacin, gentamicin, tobramycin)
- 증상 호전 후 감수성 있는 경구용 항생제로 변경해서 총 7-14일 치료

Antimicrobial susceptibility of E. coli from uncomplicated APN

Antibiotics	Number		% Susceptibility
	Nonsusceptible	Susceptible	
AMK	3	657	99.5
AMP	416	244	37
ATM	34	551	94.2
CAZ	31	499	94.2
CEF	98	518	84.1
CIP	105	555	84.1
CRO	27	562	95.4
ESBL	30	367	92.4
FEP	36	618	94.5
GEN	169	491	74.4
SAM	228	303	57.1
SXT	213	436	67.2
TOB	149	484	76.5
TZP	17	585	97.2

Shin J et al. Microb Drug Resist 2012; 18:169-75

급성 신우신염의 항균제 치료

국내 지침

- Ciprofloxacin
- Ceftriaxone or AG iv 후 ciprofloxacin PO

IDSA 지침

- Ciprofloxacin
- Ceftriaxone or AG iv 후 ciprofloxacin PO

Case 4

- 평소 BPH가 있었던 84세 남자 환자
- 2일 전부터 시작된 발열과 disorientation을 주소로 응급실에 내원
- 3일 전 배뇨통 및 잔뇨감을 느꼈고 2일 전부터 발열, 우측 측복통, 구역, 구토가 발생하였으며 이후 disorientation 이 동반
- 내원 당시 V/S은 혈압 80/50 mmHg, 호흡수 30/min, 맥박수 100/min, 체온 38.5°C

남성에서의 요로 감염

- 단순 방광염
 - 치료 전 요배양 검사를 시행
 - TMP/SMX나 퀴놀론계 항생제로 7일간 치료
 - 요로계 이상이 있거나 전립선염이 감염부위로 작용하는 경우는 치료 기간을 연장
- 급성 신우신염: 2주 치료
- 급성 전립선염: 2 - 4주 치료
- 재발성 요로 감염:
 - 전립선염을 감별해야 하고 만성 전립선염의 가능성이 있을 경우에는 6-12주 치료

노인의 요로감염

- 노인의 10-20%에서 무증상 세균뇨
- 3일 요법에서 실패하는 경우는 상부요로감염으로 생각하여 2주간 치료
- 방광염이 반복되는 경우는 질내 에스트로겐 크림을 사용하기도 함
- 남성의 경우 요로계 이상이나 전립선염이 없는지 확인

Case 5

- Neurogenic bladder로 cystostomy를 가지고 있는 67세 남자 환자
- 2일 전부터 발열, 오한 발생
- U/A: pyuria(+)
- Ciprofloxacin iv 투여 후 입원
- 발열 지속되었고 소변 배양 검사 결과 *E. coli* 배양
- 항균제 감수성: cefotaxime-R, ciprofloxacin-R, ESBL(+)

ESBL생성 그람음성균주에 의한 요로 감염

- ESBL: extended-spectrum beta-lactamase
- 모든 cephalosporin에 내성
- 경증 감염: TMP/SMX, ciprofloxacin 투여 가능
- 중증 감염
 - Imipenem 500 mg iv q 6h
 - Meropenem 1g iv q 8h
 - Doripenem 500 mg iv q 8h
 - **Ertapenem 1g iv q 24h**

Recommendations for UTI due to ESBL-producers

Oral therapy

- Fosfomycin
- Nitrofurantoin
- Amoxicillin/clavulanate
- Ciprofloxacin or bactrim

IV therapy

- Ertapenem
- Meropenem, imipenem, doripenem
- Aminoglycosides
- Piperacillin/tazobactam

지역사회획득 폐렴의 흔한 원인균

Streptococcus pneumoniae

- Most important, 27-69%

Haemophilus influenzae

Atypical pathogens

- *Mycoplasma pneumoniae*, 6.3-9.2%
- *Chlamydia pneumoniae*, 7.1-13.2%
- *Legionella pneumoniae*, 0.5-3%

Respiratory virus

- Influenza
- RSV
- Parainfluenza
- Adenovirus

국내에서 분리된 *S. pneumoniae* 균주들의 항생제 내성 현황

	Kim SH et al	Kim T et al	Kim SH et al	Lee S et al	Torunkuney
Study period	2008~2009	1997~2008	2013~2015	1996~2008	2012~2014
No. of isolates	327	208	805	386	85
Antimicrobial agents					
Penicillin	0.3%	3.4%	8.3%	3.5%	3.5%
Amoxicillin/clavulanate	-	-	18.7%	-	2.4%
Ceftriaxone	1.9%	0.5%	7.8%	10.4%	8.2%
Erythromycin	77.7%	-	80.9%	74.9%	81.2%
Azithromycin	-	73.1%	-	-	78.8%
Levofloxacin	4.6%	1.9%	9.2%	0.8%	8.2%
Moxifloxacin	0.9%	1.0%	-	-	-
Clindamycin	68.2%	-	68.2%	-	67.1%

Haemophilus influenzae 내성율

- β -lactamase 생성에 의한 ampicillin 내성
- Ampicillin : 55-60%
- Cefuroxime : 23%
- Cefaclor : 17-41%
- Cefixime : 10.9%
- Amoxicillin/clavulanate : 10.4-13.5%
- Clarithromycin : 18.7-25.8%
- Levofloxacin : 0 – 1.3%

Bee S, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 65-71.
Kim IS, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 453-60

외래 치료 시 1차 선택약

- 경험적 항생제로 β -lactam 또는 respiratory fluoroquinolone 사용을 권장한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함)
- 결핵을 배제할 수 없는 경우에는 respiratory fluoroquinolone의 경험적 사용을 피한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함)
 - β -lactam 단독이 β -lactam + macrolide에 비해 치료효과가 떨어지지 않음
 - β -lactam + macrolide는 비정형 폐렴이 의심되는 경우에 한해 권고
 - Respiratory fluoroquinolone이 결핵균에도 우수한 항균력을 보이기 때문에 지역사회획득 폐렴에서 결핵이 다른 세균성 폐렴으로 오인되었을 때 결핵 진단이 지연되고 결핵균의 fluoroquinolone 내성을 야기할 우려

외래 치료 시 1차 선택약

- β -lactam: amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, cefditoren, cefpodoxime
- Atypical pathogen에 대한 병합요법을 고려할 때 macrolide 추가 고려: azithromycin, clarithromycin, erythromycin, roxithromycin
- Respiratory fluoroquinolone: gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin

Amoxicillin/clavulanate vs Ampicillin/sulbactam

Amx/Clav	Amp/Sulb
• 경구 흡수율이 좋음 • 1:4 – 500mg/125mg (Augmentin) • 1:7 – 875mg/125mg (Augmex-duo) • 설사 등 clavulanate 부작용 • 1.2 g iv q 8h	• 375 mg (250-125) 경구 제제 • 고용량 iv 투여 가능 (3 g iv q 6h) • 중증 감염증에서 IV 치료

Fluoroquinolones

- 1세대
 - Nalidixic acid, cinoxacin
- 2세대
 - Ciprofloxacin, ofloxacin
- 3세대: 폐렴알균을 비롯한 그람양성균 강화 (respiratory quinolone)
 - Levofloxacin
- 4세대: 그람양성균과 혐기균에 대한 효과 강화
 - Moxifloxacin, Gemifloxacin

입원치료 시 경험적 항생제 치료

- β -lactam 항생제 또는 respiratory fluoroquinolone 항생제의 단독투여를 권장한다(근거수준: 중등도, 권고강도: 약함)
- β -lactam 항생제와 macrolide 항생제의 병용 투여는 비정형세균 감염이 의심되거나, 중증 폐렴인 환자에서 제한적으로 사용한다(근거수준: 중등도, 권고강도: 약함)

입원 치료 시 1차 선택약

- β -lactam: amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin/sulbactam, cefotaxime, ceftriaxone
- Respiratory fluoroquinolone: gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin
- 초기에는 정맥투여를 추천

HAP/VAP 적절한 항생제 치료의 고민

- 내성균이 원인인 경우가 흔한데, 원인균을 알기가 어렵다 (e.g. colonization) → 경험적 치료에 의존
- 호흡기 검체에서 균이 나와도 고민, 안나와도 고민 → 임상적 판단이 중요
- "Hit hard, hit early!", but, increasing multidrug resistance, carbapenem resistance
- 균은 죽어도 가래는 나오고, CPA 이상은 지속된다 → 언제까지 항생제?

Recent CPG, IDSA/ATS 2016 (2005 지침과 비교)

- Healthcare-associated pneumonia 개념 삭제
- 경험적 항생제 결정할 때 각 병원의 항생제 내성균의 현황을 고려할 것을 강조
- Severity 의 고려
- 항생제 내성 risk factor 단순화
- Early-onset, late-onset 강조가 약해짐
- 단기 치료(7일 치료)를 권장
- Antibiotics de-escalation 을 권장

Risk factors for multidrug-resistant pathogens

Risk factors for MDR VAP

Prior intravenous antibiotic use within 90 d
Septic shock at time of VAP
ARDS preceding VAP
Five or more days of hospitalization prior to the occurrence of VAP
Acute renal replacement therapy prior to VAP onset

Risk factors for MDR HAP

Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Risk factors for MRSA VAP/HAP

Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Risk factors for MDR *Pseudomonas* VAP/HAP

Prior intravenous antibiotic use within 90 d

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; HAP, hospital-acquired pneumonia; MDR, multidrug resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VAP, ventilator-associated pneumonia.

Suggested empiric treatment options for VAP

A. Gram-Positive Antibiotics With MRSA Activity

Glycopeptides^a
Vancomycin 15 mg/kg IV q8-12h
(consider a loading dose of 25-30 mg/kg × 1 for severe illness)

OR

Oxazolidinones
Linezolid 600 mg IV q12h

B. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: β -Lactam-Based Agents

Antipseudomonal penicillins^b
Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q6h^b

OR

Cephalosporins^b
Cefepime 2 g IV q8h
Ceftazidime 2 g IV q8h

OR

Carbapenems^b
Imipenem 500 mg IV q6h^d
Meropenem 1 g IV q8h

OR

Monobactams^d
Aztreonam 2 g IV q8h

For double antipseudomonal/Gram-negative coverage

C, Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: Non-β-Lactam-Based Agents

Fluoroquinolones
Ciprofloxacin 400 mg IV q8h
Levofloxacin 750 mg IV q24h

OR

Aminoglycosides^{a,c}
Amikacin 15–20 mg/kg IV q24h
Gentamicin 5–7 mg/kg IV q24h
Tobramycin 5–7 mg/kg IV q24h

OR

Polymyxins^{a,*}
Colistin 5 mg/kg IV × 1 (loading dose) followed by 2.5 mg × (1.5 × CrCl + 30) IV q12h (maintenance dose) [135]
Polymyxin B 2.5–3.0 mg/kg/d divided in 2 daily IV doses

For empirical antimicrobial therapy of HAP (non-VAP)

- Not at high risk of mortality and no factors increasing the likelihood of MRSA
- Not at high risk of mortality but with factors increasing the likelihood of MRSA
- High risk of mortality or receipt of intravenous antibiotics during the prior 90 days

Recommended initial empiric antibiotics therapy for HAP

Not at High Risk of Mortality^a and no Factors Increasing the Likelihood of MRSA^{b,c}

One of the following:

Piperacillin-tazobactam^d 4.5 g IV q6h

OR

Cefepime^d 2 g IV q8h

OR

Levofloxacin 750 mg IV daily

Imipenem^d 500 mg IV q6h

Meropenem^d 1 g IV q8h

HAP/VAP가 의심될 때 어떤 경험적 항생제를 사용할 것인가?

1. MRSA와 *P. aeruginosa*가 target (Recommend)
: MDR risk factor가 있거나 MRSA > 10-20%면 MRSA를 target
2. MRSA치료는 vancomycin 또는 linezolid로 (recommend)
3. Piperacillin/tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, meropenem으로 MSSA coverage가 가능(suggest)
4. MDR risk factor가 있거나 그람음성균 내성이 > 10%면 class가 다른 2 anti-pseudomonal antibiotic을 사용(suggest)
5. 4에 해당이 안되면 1 anti-pseudomonal antibiotic(suggest)
6. 다른 약제가 사용 가능하면 aminoglycoside나 colistin은 피할 것 (suggest)

HAP with a high risk for mortality (mechanical ventilation or shock)에서 combination therapy 권고

CNS infections

- Acute meningitis
- Brain abscess
- Subdural empyema
- Epidural abscess
- Encephalitis

Common causes of meningitis worldwide

Bacteria	Viruses	Fungi
The three most important causes: <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Enteroviruses:</i> Echoviruses Coxsackie viruses A and B poliovirus <i>Herpes viruses:</i> Herpes simplex virus 1 and 2 <i>Parvovirus:</i> As a complication of mumps	<i>Cryptococcus neoformans</i>

CSF analysis

	Acute bacterial meningitis	Tuberculosis	Viral meningitis /encephalitis	Normal
Turbidity	Turbid, cloudy	Clear, turbid	Clear	Clear
Opening Pressure (mmH ₂ O)	>180	>180	>180	180*
WBC (cell/mm ³)	1000-10,000	25-500 ^b	5-1000	0-5
Neutrophil (%)	>60 ^c	VS <50	<20	0-15
Protein (mg/dL)	>50	>50	<100	15-50
Glucose (mg/dL)	<45	<45	45-81	45-81
CSF/Blood glucose	<0.3	<0.5	>0.5	0.6

*May reach 250 mm H₂O in obese adults.

^bHigher cellularity in tuberculous meningitis has been occasionally observed in immunocompetent and HIV-related subjects soon after the initiation of anti-tuberculosis therapy.

^cNeutrophilic response in tuberculous meningitis is known with acute onset and in HIV patients. Lymphocytic pleocytosis may be seen in cases which have already been partially treated with antitubercs.

Practice Guideline, Infect Chemother 2012;44:140-163

Empirical antimicrobial therapy in adults with community-acquired bacterial meningitis

Predisposing Factor	Common Bacterial Pathogen	Antimicrobial Therapy
Age		
16-50 yr	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^[2]
>50 yr	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , aerobic gram-negative bacilli	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin plus ampicillin ^[2]
Presence of a risk factor [†]	<i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin plus ampicillin ^[2]

N Engl J Med 2006; 354:44-53

바이러스성 수막염

원인

- 대부분이 coxsackievirus, echovirus 등 장바이러스(Enterovirus) 속에 의해 발생

진단

뇌척수액 검사 소견

- 림프구성 백혈구 증가 (초기에는 poly-dominant 일 수 있음)
- 정상 또는 약간 상승한 단백질 수치, 정상 당 수치

치료

- 대증 요법(두통 및 발열 조절)
- 합병증 없이 자연적으로 치유

Pathogenesis of Brain Abscess

- Direct spread from middle ear, frontal sinus, or dental infection
- Hematogenous spread from chronic infections, endocarditis, or bacteremia
 - multiple abscesses at the gray-white matter junction

Causes of Brain Abscess

- Anaerobes from mouth flora or sinus
- Aerobic G(+) cocci
 - *Streptococci*
 - *Staphylococci*
- Possibilities in the immunocompromised host
 - Toxoplasmosis
 - Nocardia
 - *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*
- Cysticercosis

Empirical antibiotics for brain abscess

- Community infection
 - : ceftriaxone + metronidazole
- 혈행성 전파가 의심되는 다발성 농양이나 두부 손상으로 인한 농양
 - : nafcillin 이나 vancomycin 추가 고려(*S. aureus*)
- 신경외과적 시술 후 발생한 농양
 - : MRSA 와 *P. aeruginosa* 를 고려해 vancomycin 과 ceftazidime or cefepime 을 투여

Subdural empyema and epidural abscess

- Medical emergency
- Combined medical and surgical approach
- Surgery (i.e. drainage) needed because antimicrobial agents alone do not reliably sterilize the empyema
- Cultures of purulent material



Viral encephalitis

Herpes encephalitis: HSV-1

Japanese encephalitis

West Nile encephalitis

Rabies



Management of encephalitis

- Treat acyclovir for possible HSV-1 infection
- Supportive care (fever, seizure control,...)
- Prevention
 - Japanese encephalitis vaccine
 - Mosquito bite

