

Group G streptococcus에 의한 독소충격증후군 1례

이신원·윤나라·김계형·전재현·강유민·김가연·박상원·김홍빈·김남중·오명돈
서울대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Group G Streptococcal Toxic Shock Syndrome

Shinwon Lee, Na Ra Yun, Kye-Hyung Kim, Jae Hyun Jeon, Yu Min Kang, Gayeon Kim, Sang Won Park, Hong Bin Kim, Nam Joong Kim and Myoung-don Oh

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

Toxic shock syndrome is an acute, multi-systemic, toxin-mediated illness caused by toxin-producing strains of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus* species. Streptococcal toxic shock syndrome is usually caused by *Streptococcus pyogenes* but Group G streptococcal toxic shock syndrome is rare. Herein, we report a case of group G streptococcal toxic shock syndrome that was successfully treated with toxin reducing antibiotics and intravenous immunoglobulin therapies.

Key Words: *Streptococcus*, Toxic shock syndrome

서론

독소충격증후군(toxic shock syndrome)은 독소를 생성하는 그람 양성균이 일으키는 급성, 다장기 침범, 독소 매개 질환이다(1). 독소충격증후군은 독소를 생성하는 *Staphylococcus aureus* 혹은 group A *Streptococcus*에 의해 대부분 발생한다(1). *S. aureus*가 일으키는 독소충격증후군의 사망률은 3% 미만으로 높지 않지만, group A *Streptococcus*가 일으키는 독소충격증후군의 사망률은 30-70% 정도로 높다(2). Streptococci가 일으키는 독소충격증후군은 1987년 처음 보고되었으며, 발생빈도는 1.5-5.2명/100,000명/1년 정도로 알려져 있다(3). Streptococci가 일으키는 독소충격증후군 발생의 고위험군으로는 영아, 고령층, 수두 환자, 비스테로이드소염제 복용 환자 등이 알려져 있다(4). Streptococci가 일으키는 독소충격증후군은 거의 대부분 *Streptococcus pyogenes* (Group A *Streptococcus*)에 의해서 발생한다고 알려졌으나 group G *Streptococcus*가 일으킨 독소충격증후군도 드물게 보고된 바 있고 국내에서는 지금까지 보고가 없었다(5-7). 저자들은 group G *Streptococcus*가 일으킨 독소충격증후군을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례

임신 36주인 39세 여자 환자가 입원 당일 갑작스럽게 발생한 좌측 하지 통증, 발열 및 오한을 주소로 내원하였다. 다른 병원 방문하였을 때 태아의 심장박동은 정상적이었다. 다른 병원을 방문하여 혈액배양 검사 시행 후 연조직염 진단하에 cefazolin (3 g/

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: October 9, 2009

Revised: January 31, 2010

Accepted: February 3, 2010

Corresponding author: Nam Joong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28 Yeongun-dong, Chongro-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-0835, Fax: +82-2-762-9662

E-mail: molder@unitel.co.kr

www.icjournal.org

day) 투여 받았고 응급제왕절개 수술이 필요할 수 있어 전원되었다. 25년 전 좌측 하지 부종이 생겼으며 당시 고람 병(Gorham's disease) 진단받았고 이후로도 좌측 하지에 부종이 있는 상태로 생활하였다.

입원시 활력징후는 혈압 110/40 mmHg, 호흡수 20회/min, 심박수 171회/min, 체온 39.1°C였다. 급성 병색을 보였고 좌측 하지의 무릎부터 좌측 하복부까지 광범위한 부위에 압통을 동반한 발적과 종창이 있었다. 혈액검사에서 백혈구수 $300/\text{mm}^3$, 혈색소 13.7 g/dL, 혈소판수 $128,000/\text{mm}^3$ 소견을 보였고, PT/aPTT는 14.5초/36.7초, 혈청 요소질소(BUN)/크레아티닌(Creatinine)은 각각 10/1.1 mg/dL, AST/ALT는 34/8 IU/L, Na/K 142/3.2 mmol/L였다. 단순 흉부 X 선 검사는 정상이었다.

입원 4시간 후부터 좌측 하지의 피부색이 자색으로 변하면서 부종이 진행되고 혈압이 65/40 mmHg으로 저하되었고 호흡수 38회/min, 심박수 141회/min, 체온 38.1°C였다. 의식은 명료하였다. 당시 시행한 초음파검사에서 태아의 심장박동은 관찰되지 않았다. 다량의 수액을 정맥 주사하였으나 혈압 상승하지 않아 dopamine 투여를 시작하였다. 부종 및 피부 변색을 보이는 좌측 하지병변에 대해 전산화단층 촬영 검사를 하였고, 괴사근막염을 배제할 수 없는 소견을 보여 응급 근막절개술을 시행하였다(Fig. 1). 수술장에서 관찰하였을 때 근막이나 근육의 괴사 소견은 관찰되지 않았다. 수술 후에도 활력징후(혈압 90/40 mmHg, 심박수 140회/min) 안정되지 않았고 수액치료와 혈압 상승제 투여하면서 cefazolin 투여(3 g/day)를 지속하였으나 혈압저하가 지속되었다. 당시 시행한 혈액 검사상 백혈구수 $1,790/\text{mm}^3$, 혈색소 10.5 g/dL, 혈소판수 $90,000/\text{mm}^3$ 로 혈소판 감소가 발생하였고 혈청 BUN/Creatinine은 각각 19/2.0 mg/dL, AST/ALT는 65/10 IU/L로 악화되었으며 교정에도 불구하고 혈액 응고 이상(PT/aPTT 45 sec/60.3 sec)이 지속되었다. 심인성 쇼크가능성이 있어 시행한 심초음파에서 박출계수가 65%였고 좌심실 수축 기능은 정상이었다. 사산된 태아로 인한 패혈증 및 파종혈관내응고를 감별하기 위해 양막 천자를 하였고 양수 내 백혈구수는 $5/\text{mm}^3$ 로 정상이었다. 다른 병원에서 시행하였던 혈액 배양 검사에서 그람양성세균이 자란다는 연락을 받았고 혈액 배양에서 그람양성세균이 자라고 있는 점과 혈압저하 및 혈소판감소, 신기능 이상을 동반한 소견으로 streptococci가 일으킨 독소충격증후군을 의심하여 항생제를 ampicillin (12 g/day)과 clindamycin (1,800 mg/day)로 변경투여 하였다. 또한 혈압저하가 지속되었기 때문에 먼역글로불린(1일제 1 g/kg/day, 2-3일 제 0.5 g/kg/day)을 정맥주사하였다. 제 3 병일 제 환자의 활력징후 점차 안정되었고 혈압저하 호전되기 시작하였다. 말초 혈액배양에서 자란 세균은 혈액 한천 배지에서 배타 용혈을 동반한 집락을 보였고 그람 염색에서 그람 양성 사슬 알균으로 관찰되었고 catalase 음성이고 group G 항혈청에 응집을 보여 group G β -hemolytic streptococcus로 확인할 수 있었다. 동정된 균은 penicillin, erythromycin, clindamycin에 감수성을 보였다. 제 5 병일째부터 발열상태가 호전되었고 혈압상승제 투여 없이 활력징후는 안정을 유지하여 제 7 병일 제 사산된 태아를 배자궁절개술을 통해서 적출하였다. 8병일 제 침범된 하지에 광범위한 상피 벗음을 관찰하였다. 이후 상피 벗음이 발생한 부위에 2차 감염이 발생하여 항생제 치료를

하였고, 재발을 위해 입원 치료 지속하다가 제 60병일 제 목발 보행이 가능한 상태로 퇴원하였다.

고찰

독소충격증후군은 수퍼항원(superantigen)으로 작용할 수 있는 독소를 생성하는 그람 양성균에 의해 발생하는 감염증이다. 보통의 항원은 T-세포의 0.01% 정도를 활성화 시키는 것에 비해 수퍼항원은 20-30% 정도의 T-세포를 활성화시키고 그 결과 시토카인 과다분비(cytokine avalanche)를 일으켜 광범위한 조직 손상, 파종혈관내응고 및 다발장기부전과 쇼크를 일으킨다(1). 독소충격증후군을 적절히 치료하기 위해서는 조기에 진단하는 것이 중요하다. 1993년 중증사슬알균감염증 연구회(Working group on severe streptococcal infections)는 streptococci가 일으키는 독소충격증후군의 진단기준을 제시하였다. 진단기준은 크게 1) Group A β -hemolytic streptococci의 동정, 2) 중증 임상상의 두 가지 기준으로 구성되어 있으며 두 가지 기준을 모두 만족하면 streptococci가 일으킨 독소충격증후군으로 진단할 수 있다고 정의했다(8). 중증 임상상의 기준으로는 수축기 혈압이 90 mmHg 이하로 감소하면서 신기능 이상, 혈액응고장애, 간기능 이상, 성인호흡곤란증후군, 전신의 발적 및 상피벗음(desquamation)을 동반한 부종, 피부 괴사 중 두 가지 이상을 동반한 경우를 제시하였다(8).

본 증례의 경우 수축기 혈압이 65 mmHg까지 저하되고 신기능 이상, 혈액응고장애를 동반하여 중증 임상상의 기준에 해당하였다. Streptococci가 일으키는 독소충격증후군은 거의 대부분 group A Streptococcus에 의해 발생하지만 드물게 group B, group C 및 G Streptococcus가 일으킨 경우도 보고된 바 있다(9, 10). 현재까지 group G Streptococcus가 일으킨 독소충격증후군은 외국에서는 수례의 증례가 보고되었으며(5-7) 국내에서는 보고된 적이 없었다.

Group A Streptococcus에 의한 독소충격증후군에는 SpeA, SpeB, SpeC 같은 수퍼항원들이 관여한다(11). 독소충격증후군을 동반한 group G Streptococcus 근육염 환자로부터 분리한 군주에서 정제한 독소가 T-세포의 증식을 자극하고 내독소의 치사효과를 증강시키는 능력이 있음이 밝혀진 바 있다(5). 또한 Hashikawa 등은 group G Streptococcus로부터 group A Streptococcus의 수퍼항원 유전자인 speG와 상동성을 보인 spegg 유전자를 입증하였고 이 유전자가 독소충격증후군을 일으킨다고 주장하였다(10).

Group G, group C Streptococcus는 거의 대부분의 군주가 penicillin에 감수성을 보이며 penicillin G가 으뜸 항균제로 추천된다(12). Streptococci에 의한 독소충격증후군의 치료에는 penicillin에 단백합성을 억제하는 항생제인 clindamycin을 함께 투여하는 것이 추천된다(13). 단백 합성을 억제하는 항생제는 원인 미생물의 증식 단계에 영향을 받지 않는 항균력을 보이며, 수퍼항원으로 작용하고 병독성을 나타내는 독소의 합성을 줄이는 장점이 있다(14). 이러한 clindamycin 병합 요법의 효과는 group A Streptococcus에 의한 독소충격증후군 환자들을 대상으로 했던 한 후향적 연구에서 입증한 바 있다(13). 정주

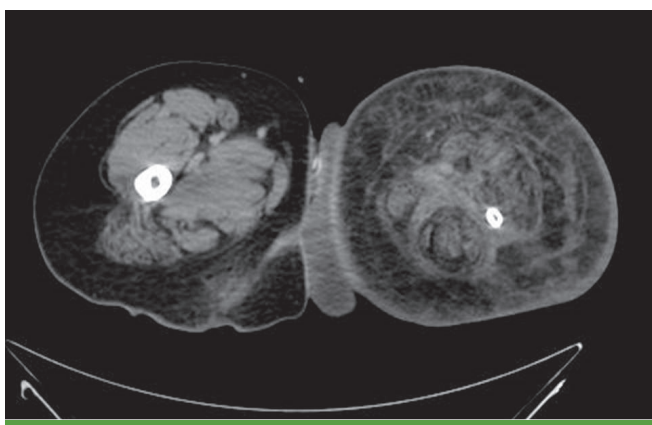


Figure 1. A CT scan of lower leg at initial presentation shows diffuse soft tissue infiltration or edema of the left leg.

면역글로불린은 수퍼항원을 중화하고 원인 미생물의 흡소년화를 촉진하기 때문에(15) 약물투여에도 반응하지 않는 혈압저하가 있을 때에는 정주면역글로불린을 투여하는 것이 추천된다. 정주면역글로불린 치료의 효과에 대해 연구한 한 무작위 대조 연구에서 정주면역글로불린 투여 군의 사망률이 위약 투여 군에 비해 낮았으나 대상환자 등록이 어려워 통계적 차이를 보이지는 못했다(16).

References

- Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 2009;9:281-90.
- Stevens DL. The toxic shock syndromes. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:727-46.
- Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *N Engl J Med* 1987;317:146-9.
- Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of Infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2005;2373.
- Wagner JG, Schlievert PM, Assimacopoulos AP, Stoehr JA, Carson PJ, Komadina K. Acute group G streptococcal myositis associated with streptococcal toxic shock syndrome: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;23:1159-61.
- Kugi M, Tojo H, Haraga I, Takata T, Handa K, Tanaka K. Toxic shock-like syndrome caused by group G *Streptococcus*. *J Infect* 1998;37:308-9.
- Horii T, Izumida S, Takeuchi K, Tada T, Ishikawa J, Tsuboi K. Acute peritonitis and salpingitis associated with streptococcal toxic shock syndrome caused by Lancefield group G alpha-haemolytic *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *J Med Microbiol* 2006;55:953-6.
- The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rationale and consensus definition. *JAMA* 1993;269:390-1.
- Sendi P, Johansson L, Norrby-Teglund A. Invasive group B Streptococcal disease in non-pregnant adults : a review with emphasis on skin and soft-tissue infections. *Infection* 2008;36:100-11.
- Hashikawa S, Iinuma Y, Furushita M, Ohkura T, Nada T, Torii K, Hasegawa T, Ohta M. Characterization of group C and G streptococcal strains that cause streptococcal toxic shock syndrome. *J Clin Microbiol* 2004;42:186-92.
- Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:470-511.
- Tan JS, File TM. *Streptococcus* species. In: Yu VL, Weber R, Raoult D, eds. *Antimicrobial therapy and vaccines*. 2nd ed. New York: Apple tree productions, LLC; 2002;736.
- Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1096-100.
- Mascini EM, Jansze M, Schouls LM, Verhoef J, Van Dijk H. Penicillin and clindamycin differentially inhibit the production of pyrogenic exotoxins A and B by group A streptococci. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:395-8.
- Norrby-Teglund A, Stevens DL. Novel therapies in streptococcal toxic shock syndrome: attenuation of virulence factor expression and modulation of the host response. *Curr Opin Infect Dis* 1998;11:285-91.
- Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, Andersson J, Norrby-Teglund A; StreptIg Study Group. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:333-40.