

감염성 관절염과 뇌수막염을 동반한 폐렴구균 감염성 심내막염 1예

박지영 · 황은정 · 박소연 · 문수연 · 손준성 · 이미숙
경희대학교 의학전문대학원 내과학교실

A Case of Pneumococcal Endocarditis Accompanied by Arthritis and Meningitis

Ji Young Park, Eun Jung Hwang, So-Youn Park, Soo-Youn Moon, Jun Seong Son, and Mi Suk Lee

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Streptococcus pneumoniae is a common cause of pneumonia. *S. pneumoniae* also had been a frequent cause of infective endocarditis in the past, but its incidence has markedly decreased after the introduction of effective antibiotics. *S. pneumoniae* is now a rare cause of this invasive and fatal disease, not to mention *S. pneumoniae* bacteremia with multiple metastatic infections. We report a 74-year-old woman who presented with arthritis and fever and was diagnosed with infective endocarditis accompanied by meningitis and septic arthritis due to *S. pneumoniae* without pneumonia. After treatment with antibiotics, the patient recovered without complications. Although *S. pneumoniae* is a rare cause of infective endocarditis with multiorgan involvement, *S. pneumoniae* should be considered as one of the potential pathogens in such cases.

Key Words: *Streptococcus pneumoniae*, Infective endocarditis, Meningitis, Septic arthritis

서론

폐렴구균(*Streptococcus pneumoniae*)은 폐렴이나 부비동염과 같은 호흡기 감염 증을 일으키는 흔한 원인균의 하나이다. 그러나 폐렴의 발생 없이 균혈증과 같은 침습적 질환의 발생은 흔하지 않으며, 특히 다발성 감염을 동반하는 경우는 매우 드물다. 과거 항생제 사용 이전 폐렴구균은 전세계적으로 감염성 심내막염의 15%를 차지하는 흔한 원인균 중 하나였으나[1], 효과적인 항생제의 도입 이후에는 3% 이내로 드물게 발생하고 있다[2-4]. 최근 폐렴구균에 의한 심내막염은 국내에서 보고된 사례는 3예가 있었으며[5-7], 뇌수막염이나 감염성 관절염과 같은 합병증을 동반한 경우는 2예로 매우 드물다[6, 7]. 저자들은 발열을 동반한 무릎 관절염으로 내원하여 화농성 관절염, 뇌수막염을 동반한 폐렴구균 감염성 심내막염으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

74세 여자가 10일전부터 발생한 좌측 무릎 관절의 통증과 부종, 내원 당일부터 발생

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

Submitted: April 26, 2010

Revised: July 18, 2010

Accepted: August 11, 2010

Correspondence to Mi Suk Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Medical Center, 1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea

Tel: +82-2-958-1634, Fax: +82-2-959-8026

E-mail: mslee@khmc.or.kr

www.icjournal.org

한 발열로 왔다. 환자는 10일전부터 좌측 무릎 관절의 신전 장애와 함께 통증, 부종이 발생하여 정형외과 외래를 방문 후 퇴행성 관절염 의심 하에 근이완제를 처방 받고 귀가하였다. 일주일 뒤, 환자는 무릎 통증

이 더욱 심해지면서 39℃의 고열이 동반되어 입원하였다.

환자는 20년 전 당뇨와 고혈압을 진단 받고, 인슐린 주사 및 경구 혈당 강하제, 항고혈압제 복용 중으로 혈당과 혈압은 비교적 잘 조절되고 있었다. 기저질환으로 인한 다른 합병증은 없었다. 40년 전 자궁 적출술을 시행 받은 것 이외에 다른 수술력은 없었고, 가족력에서 특이 사항은 없었으며, 직업은 가정 주부였다. 내원 전 다른 지역으로의 여행력은 없었으며, 침술(acupuncture) 등의 침습적인 시술을 받은 적도 없었다.

입원 시 혈압은 150/90 mmHg, 맥박은 80회/분, 호흡은 20회/분, 체온은 39℃ 였다. 전신 상태는 급성 병색을 보였지만 의식은 명료하였다. 두경부에서 결막은 창백하지 않았고, 결막 출혈은 관찰되지 않았으며, 림프절은 촉진되지 않았다. 흉부 진찰에서 심첨부에서 grade III의 전수축기 잡음이 청진되었으며, 양측 폐하의 호흡음은 정상이었다. 복부 진찰에서 장음은 정상이었으며, 압통이나 반발통은 관찰되지 않았고, 간, 비장은 촉진되지 않았다. 양측 하지에 함요 부종은 보이지 않았다.

입원 시 시행한 혈액검사서 백혈구 $13,480/\text{mm}^3$ (다핵구 87.7%, 림프구 7.8%), 혈색소 11.1 g/dL, 혈소판 $234,000/\text{mm}^3$ 였으며, PT 1.03 INR, aPTT 54.5 sec였다. 혈청 전해질은 Na 142 mmol/L, K 3.6 mmol/L, Cl 98 mmol/L로 정상이었으며, 아스파르테이트 아미노전이효소(aspartate amino-transferase, AST) 59 U/L, 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT) 58 U/L, 알카라인 포스파테이즈(alkaline phosphatase, ALP) 291 U/L, 총 빌리루빈 0.48 mg/dL, 총 단백 7.0 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, 혈중요소질소(blood urea nitrogen, BUN) 16 mg/dL, 크레아티닌(creatinine) 0.6 mg/dL이었다. C-반응



Figure 1. The bone scan of the whole body. Initial bone scan shows increased uptake of the side of the left knee.

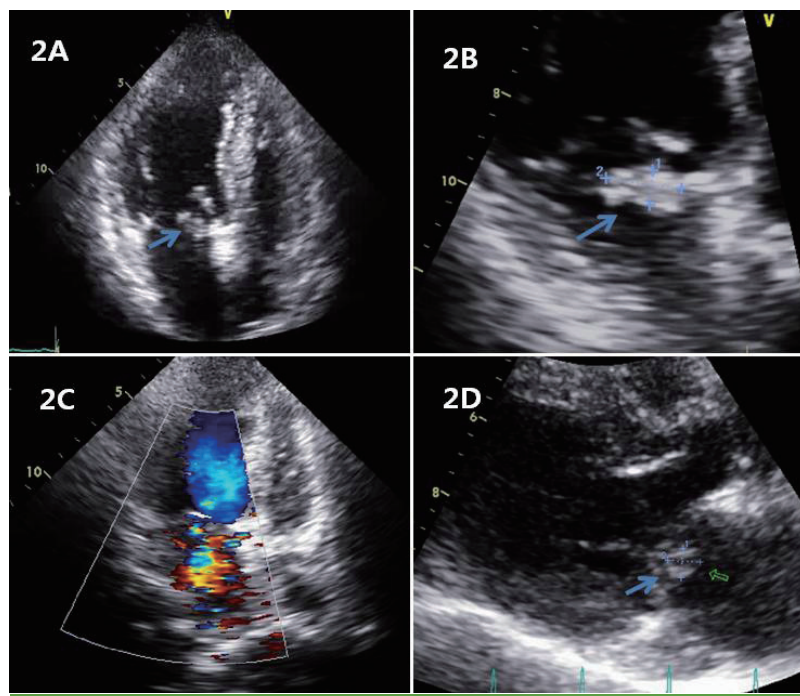


Figure 2. Changes in transthoracic echocardiographic findings with treatment. Initial transthoracic echocardiogram shows about 14x7 mm sized hypoechoic oscillating mass on the posterior leaflet of the mitral valve (2A, 2B, blue arrow), and mild degree of mitral regurgitation (2C). Follow up echocardiogram shows decreased size of the vegetation to 7.8 mmx6.9 mm (2D, blue arrow).

성 단백질(C-reactive protein, CRP) 18.8 mg/dL로 증가되어 있었으며 그 외 흉부 방사선 검사에서 심장 비대나 폐 실질의 이상은 관찰되지 않았고, 소변 검사에서 이상은 없었다.

입원 후 혈액 배양 및 좌측 무릎의 관절액 검사를 시행하였고, 경험적 치료로 ceftriaxone 2 g을 24시간 간격으로 정맥 내 투여하였다. 좌측 무릎의 관절액 흡인 검사에서 적혈구 $43,200/\text{mm}^3$, 백혈구 $7,200/\text{mm}^3$ (다핵구 86%, 림프구 2%)로 증가 소견을 보였고, 당시 시행한 bone scan에서 좌측 무릎 관절의 내측으로 염증 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 환자는 입원 2일째 고열이 지속되면서 의식 저하가 발생하여 척추천자를 시행하였다. 뇌척수액 검사에서 적혈구 $30/\text{mm}^3$, 백혈구 $1,150/\text{mm}^3$ (다핵구 71%, 림프구 1%)로 증가되었으며, 단백질 256.7 mg/dL, 당 41 mg/dL, 혈청-뇌척수액 포도당비(serum-CSF glucose ratio) 0.18이었다. Ceftriaxone 2 g을 12시간 간격으로 증량하였으며, 스테로이드 등은 투여하지 않았다.

관절염과 뇌수막염이 동시에 발생하여 감염성 심내막염에 의한 다발성 감염을 의심하고 경흉부심초음파 검사를 시행하였으며, 경도의 승모판 부전과 함께 14 x 7 mm 크기의 증식(vegetation)이 발견되었다(Fig. 2A-C).

입원 4일째, 입원 시 시행한 혈액 배양, 관절액 배양, 그리고 입원 2일째 시행한 뇌척수액 배양 검사 결과, 세가지 검체 모두에서 폐렴구균이 확인되었다. 혈액에서 동정된 균주는 penicillin E-test에서 최소억제 농도(minimum inhibitory concentration, MIC)가 $0.19 \mu\text{g}/\text{mL}$ 였고, 뇌척수액에서 동정된 균주의 MIC는 $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 였으며, ceftriaxone E-test는 시행하지 못하였다.

Ceftriaxone 투여 3일 후 발열과 무릎 관절 통증이 감소되고 의식이 명료해졌으며, CRP 및 백혈구 증가가 호전되고, 추적 관절액 검사 결과가 5일째 호전되기 시작하여 ceftriaxone 2 g 하루 2회 정맥 투여를 계속 지속하였다. 10일째 추적 시행한 혈액 및 관절액에서도 균이 배양되지 않았다. 의식 회복의 속도가 빠르고 두통, 국소 신경 장애 등의 동반이 없어 뇌척수액 추적 검사와 뇌 자기공명영상촬영은 시행하지 않았다. 기타 시력 저하의 증상도 보이지 않아 안저 검사 등의 전이성 감염에 대한 추적 검사는 추후 경과 관찰 후 진행하기로 하였다. 총 28일간 ceftriaxone 투여하였으며, 퇴원 전 시행한 심초음파 검사에서 승모판 증식의 크기가 감소되었다(Fig. 2D). 퇴원 2주, 4주 후 외래 추적 관찰 시 동반된 임상 증상은 없었으며, CRP, 백혈구 등의 혈액검사 결과들도 모두 정상화되었다.

고찰

폐렴구균은 전세계적으로 높은 유병률과 사망률을 나타내는 감염 질환의 원인균이며, 개발도상국에서는 매년 백 만 명 이상의 영아가 이 세균에 의한 감염과 그에 따른 합병증으로 사망한다[8]. 이 세균은 폐렴이나 중이염, 부비동염과 같은 국소 질환뿐만 아니라, 균혈증이나 수막염 등의 침습성 질환을 일으키기도 한다[9]. 폐렴구균에는 현재 90 가지 이상의 혈청형이 존재하며, 모든 혈청형이 질병을 일으키지는 않

고, 여러 보고에 따르면 균혈증 등의 침습적인 질환을 일으키는 혈청형과 상부 호흡기나 비강내에만 집락하는 혈청형이 따로 존재한다고 알려져 있다[10].

앞에서 언급하였듯이 과거 항생제 사용 이전의 폐렴구균은 전세계적으로 감염성 심내막염의 약 15% 정도를 차지하는 흔한 원인균이었으나, 효과적인 항생제의 도입 이후에는 3% 이내로 드물게 발생하고 있다[2-4]. 폐렴구균 균혈증으로 진행되는 위험인자로는 고령, 심부전이나 심근병증과 같은 심장질환, 만성폐쇄성폐질환, 천식과 같은 폐질환, 간경화, 신부전 또는 신증후군, 당뇨병, 음주나 흡연, HIV 감염 또는 선천성 면역질환, 장기 이식과 같은 면역결핍 등이 알려져 있다[11-13].

이러한 침습적인 폐렴구균성 균혈증에 대한 연구 중에서, 1881년 Olsler 등은 폐렴구균 균혈증으로 인한 감염성 심내막염, 폐렴, 뇌수막염이 동반된 증례를 보고하였고, 1957년 Austrian이 상기 동반 질환을 가진 증례를 보고하면서, 이것을 Austrian 증후군이라고 명명하였다[14-16]. 이후 여러 연구에서 Austrian 증후군 환자의 대부분이 만성 알코올 중독증이 있었으며, 50% 이상이 주로 대동맥 판막을 침범하여 대동맥 판막 부전 등의 판막 질환과 함께 심부전 등의 합병증이 동반되어 있다고 보고한 바 있다[16, 17].

최근 보고된 전신적인 폐렴구균 감염에 대한 연구에서 보면, 지역사회에서 발생한 전신적인 폐렴구균 감염환자 중의 약 1.5%에서 심내막염이 발생하였다[18]. 또한 국외에서 시행한 2,064명의 전신적인 폐렴구균 감염환자 연구에서는 321명의 환자들에서 폐렴구균으로 인한 감염성 관절염이 발생된 것으로 보고되었고[9], 뇌수막염과 관절염이 첫 증상으로 발현된 폐렴구균에 의한 감염성 심내막염의 증례도 보고되기도 하였다[19]. 또한 이외에도 전신적인 폐렴구균 감염으로 인해 함께 발생한 심내막염, 뇌수막염, 관절염이 소수 보고되었다.

국내에서 보고된 Austrian 증후군 증례는 아직 없으나, 폐렴구균에 의한 심내막염 1예[5]와 수막염이 합병된 심내막염 1예[6], 그리고 안구내막과 관절염이 합병된 심내막염 1예[7]가 보고된 바 있다. 세 증례 모두 진단 당시 폐렴이 동반되어 있지 않았고, 대동맥 판막을 침범하여 대동맥 판막 부전의 소견을 보였으며, 그 중 2예는 패혈증 및 심부전으로 사망하였고[5, 6], 1예는 대동맥 판막 치환술을 시행하였다[7]. 본 증례는 위의 증례들과는 달리 폐렴구균에 의한 감염성 심내막염, 뇌수막염과 함께 관절염이 동반되어 있었다. 그러나 폐렴, 부비동염 등의 호흡기 감염 관련 증상이나 증후는 전혀 없었으며, 방사선 검사도 정상이었다. 또한 삼첨판막을 침범하여 삼첨판막 부전이 발생하였으나 심부전은 동반되지 않았다.

따라서 본 증례와 같이 폐렴이나 부비동염 등의 호흡기 증상이 없는 환자들에서도 폐렴구균에 의한 균혈증과 같은 침습적 감염이 가능함을 염두에 두고, 발열이 지속되거나 다발성 감염이 동반된 폐렴구균 균혈증 환자에서 감염성 심내막염의 감별을 위해 심장초음파를 시행하는 것이 조기 진단에 도움이 될 수 있다.

본 증례는 폐렴구균에 의한 감염을 초기에 의심하지 않은 상태에서 ceftriaxone 투여 중 뒤늦게 폐렴구균 수막염이 진단되었으나, 투여 후 이미 임상경과가 호전되고 있었기에 ceftriaxone 치료를 지속하였고 최종적으로 완치되었다. 그러나 아직까지 폐렴구균 수막염이 동반된

환자에서 ceftriaxone MIC가 확인하지 않은 상태에서 ceftriaxone 단독 약제로 치료를 하는 것은 3세대 세팔로스포린 항생제 내성 균주에 의한 치료 실패 위험이 높아 주의가 필요하다. 따라서 ceftriaxone 또는 cefotaxime MIC 결과가 확인되기 이전 또는 검사를 시행할 수 없는 상황이라면 3세대 세팔로스포린 항생제와 vancomycin을 함께 투여하는 것이 필요하리라 사료된다.

결론적으로 폐렴구균은 항생제 치료 이후 감염성 심내막염의 흔하지 않은 원인이지만, 외국에서 보고되는 Austian 증후군과 같은 다발성 감염을 유발할 수 있다. 따라서 폐렴이 없이 발생한 폐렴구균 균혈증 환자에서 여러 장기에 감염이 발생한다면 감염성 심내막염의 가능성을 염두에 두고 심장초음파 등의 검사로 확인하는 것이 필요하다.

References

1. Thayer WS. Bacterial or infective endocarditis: Gibson lectures for 1930. *Edinburgh Med J* 1931;38:237-65.
2. Aronin SI, Mukherjee SK, West JC, Cooney EL. Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era. *Clin Infect Dis* 1998;26:165-71.
3. Powderly WG, Stanley SL Jr, Medoff G. Pneumococcal endocarditis: report of a series and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1986;8:786-91.
4. Bruyn GA, Thompson J, Van der Meer JW. Pneumococcal endocarditis in adult patients. A report of five cases and review of the literature. *Q J Med* 1990;74:33-40.
5. Baik SH, Oh YJ, Choi YH, Shin SS, Park KJ, Hwang SC, Park JH. Infective endocarditis due to *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Chemother* 2006;38:210-3.
6. Kwon JK, Kwon HY, Eun DY, Lee JG, Lee KS, Choi JW, Kwon KT. A case of pneumococcal endocarditis complicated by meningitis. *Korean J Med* 2010;78:138-43.
7. Kim JH, Jo JM, Shin MS, Kim MJ, Chang YJ, Lim H, Choi CM. A case of infective endocarditis with endophthalmitis and septic arthritis caused by pneumococcal bacteremia. *Korean J Med* 2010;78:499-502.
8. Anonymous. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:93-104.
9. Taylor SN, Sanders CV. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection. *Am J Med* 1999;107:12S-27S.
10. Arai S, Konda T, Wad A, Matsunaga Y, Okabe N, Watanabe H, Inouye S. Use of antiserum-coated latex particles for serotyping *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiol Immunol* 2001;45:159-62.
11. Gentile JH, Sparo MD, Mercapide ME, Luna CM. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia acquired in the community. A prospective study on 101 patients. *Medicina (B Aires)* 2003;63:9-14.
12. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med* 2004;32:992-7.
13. Martínez E, Miró JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, Villanueva JL, Dronda F, Moreno-Torrico A, Montejo M, Llinares P, Gatell JM; Spanish Pneumococcal Endocarditis Study Group. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;35:130-9.
14. Dalal A, Ahmad H. Austrian syndrome (pneumococcal pneumonia, meningitis, and endocarditis): a case report. *Am J Med Sci* 2008;336:354-5.
15. Austrian R. Pneumococcal endocarditis, meningitis, and rupture of the aortic valve. *AMA Arch Intern Med* 1957;99:539-44.
16. Lindberg J, Prag J, Schönheyder HC. Pneumococcal endocarditis is not just a disease of the past: an analysis of 16 cases diagnosed in Denmark 1986-1997. *Scand J Infect Dis* 1998;30:469-72.
17. Lefort A, Mainardi JL, Selton-Suty C, Casassus P, Guillemin L, Lortholary O. *Streptococcus pneumoniae* endocarditis in adults. A multicenter study in France in the era of penicillin resistance (1991-1998). The Pneumococcal Endocarditis Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:327-37.
18. Lin SH, Liao WH, Lai CC, Tan CK, Liao CH, Huang YT, Wang CY, Hsueh PR. Comparison of clinical features, antimicrobial susceptibility, serotype distribution and outcomes of patients with hospital- and community-associated invasive pneumococcal disease. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:119-23.
19. Suzuki J, Ando H, Nakajima T, Tamada T, Asada K, Sasaki S. Arthritis and meningitis--the first manifestations of bacterial endocarditis in 2 patients. *Jpn Circ J* 1997;61:450-4.