

*Staphylococcus epidermidis*에 의한 자연판막 심내막염 1례

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과학교실¹, 진단검사의학교실², 흉부외과학교실³
송화영¹ · 광이경¹ · 김 민¹ · 조종래² · 엄태현² · 장우익³

A Case of Native Valve Endocarditis due to *Staphylococcus epidermidis*

Hwa Young Song, M.D.¹, Yee Gyung Kwak, M.D.¹, Min Kim, M.D.¹, Chong Rae Cho, M.D.², Tae Hyun Um, M.D.², and Woo-Ik Chang, M.D.³

Departments of Internal Medicine¹, Laboratory Medicine² and Thoracic and cardiovascular Surgery³,
Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Although *Staphylococcus epidermidis* is a frequent cause of prosthetic valve endocarditis (PVE), it is regarded as a rare pathogen of native valve endocarditis (NVE). We report a case of NVE caused by methicillin-resistant *S. epidermidis* in a 62-year-old man. The bacterium was isolated from blood and tissue culture. The patient underwent valve replacement due to heart failure and was successfully treated by surgery and vancomycin administration for 7 weeks.

Key Words : *Staphylococcus epidermidis*, Native valve endocarditis

서 론

*Staphylococcus epidermidis*는 Coagulase-Negative Staphylococci (CoNS) 중 가장 흔히 동정되는 균주로 건강한 인간의 피부나 점막 등에 상재균으로 존재하며 드물게 질병의 원인이 되기도 한다. *S. epidermidis*는 인공판막 심내막염(prosthetic valve endocarditis, PVE)의 흔한 원인이지만, 자연판막 심내막염(native valve endocarditis, NVE)을 유발하는 경우는 드문 것으로 알려져 있다(1, 2). NVE의 원인균으로는 *Staphylococcus aureus*, streptococci, *Enterococcus* spp. HACEK group (*Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*), fungi 등이 있으며 CoNS가 원인인 경우는 전체 심내막염의 5-8%를 차지하는 것으로 보고되고 있다(3-5). 중심정맥관 사용이나 최근의 침습적인 시술 등과 관련된 경우가 흔하고, NVE를 일

으킬 수 있는 CoNS는 *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. capris*, *S. lugdunensis* 등이 있다(6). 저자들은 발열을 주소로 내원하여 NVE로 진단된 환자에서 methicillin 내성 *S. epidermidis*가 원인 균주로 증명되어 vancomycin 치료와 대동맥판막 치환술(aortic valve replacement) 및 삼첨판막 성형술(valvuloplasty), 심실중격 결손 패치봉합술(patch closure)을 시행하여 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

62세 남자가 10일 전부터 발열과 오한이 있어 인근 병원에서 치료받았으나 증상 호전이 없어 입원하였다. 10년 전에 B형 간염을 진단받은 후 6년 전에 간경변을 진단받았고 1년 전부터 고혈압으로 amlodipine 복용 중이었다. 약 3개월 전에는 십이지장 궤양 출혈로 타 대학병원에서 입원 치료받은 적이 있었다. 활력징후는 혈압 135/75 mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 18회/분, 체온은 39℃였고 의식은 명료하였다. 심박동수는 규칙적이었고, 왼쪽 5번째 늑간에서 1도 정도의 약한 수축기 심잡음이 들렸다. 호흡음은 깨끗하였고, 수포음이나 천명은 들리지 않았다. 복부에 압통이나 반발통, 이동탁음은 없었고, 간과 비장은 만져지지 않았다. 하지에 오목 부종

Submitted : 14 May, 2009, Accepted : 10 August, 2009

Corresponding author : Yee Gyung Kwak, M.D.

Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 2240 Daehwa-dong, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea

Tel : +82-31-910-7926, Fax : +82-31-910-7219

E-mail : ygkwak@paik.ac.kr

소견이 있었고 양쪽 고환에 압통이 없는 중등도의 부종이 관찰되었다. 혈액검사에서 백혈구 $12,870/\text{mm}^3$ (중성구 80.5%, 림프구 6.8%), 혈색소 10.7 g/dL, 혈소판 $50,000/\text{mm}^3$ 이었으며 적혈구 침강속도 17 mm/hr, C-반응단백 14.6 mg/dL이었다. 혈청 생화학 검사에서 총 단백 6.3 g/dL, 알부민 2.4 g/dL, aspartate aminotransferase 82 IU/L, alanine aminotransferase 35 IU/L, alkaline phosphatase 145 U/L, γ -glutamyltranspeptidase 49 U/L, 총 빌리루빈 1.5 mg/dL, 혈중요소질소 15 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL이었고 소변검사에서 적혈구 5-9/HPF이었다. 심전도는 정상 동성 리듬이었고 흉부 방사선 검사에서 중등도의 심비대가 관찰되었다. 3쌍의 혈액 배양 검사를 한 후 경험적 항균제로 cefazolin (6 g/day)을 투여하였다. 경흉부 심초음파 검사에서 심구출율은 67%이었고, 중증의 대동맥판막 부전(aortic valve regurgitation), 중등도의 삼첨판막 부전(tricuspid valve regurgitation)과 중증의 폐 고혈압, 막주위 심실중격결손(perimembranous ventricular septal defect, VSD)이 있었다. 대동맥판막과 심실중격결손부 주위에 각각 $1.93\text{ cm} \times 0.59\text{ cm}$, $1.96\text{ cm} \times 0.88\text{ cm}$ 크기의 우종(vegetation)이 관찰되었다(Fig. 1). 채취된 3쌍의 혈액을 혈액한천, MacConkey 한천배지에 접종한 후 37°C 에서 하

룻밤 배양하였고 혈액한천 배지에서는 연회색 집락이 관찰되었으나 MacConkey 한천배지에서는 집락이 관찰되지 않았다. 균종을 확인하기 위해 Vitek GPI card (bioMerieux, Hazelwood, Mo., U.S.A)로 시험한 결과, *S. epidermidis*가 동정되었으며 Vitek AST 572 card (bioMerieux, Hazelwood, Mo., U.S.A)를 이용한 항균제 감수성 검사에서 penicillin, oxacillin, erythromycin, gentamicin에 내성, vancomycin, teicoplanin, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, rifampin, tetracycline에 감수성을 보였다. 감수성 검사 결과 확인 후 입원 4일째부터 항균제를 vancomycin (2 g/day)으로 변경하였으나, 발열은 지속되었고, 호흡곤란, 흉통을 호소하였다. 청진 시 심박동이 빠르고, 수축기 심잡음이 2도 정도 들렸으나 수포음은 저명하지 않았다. 흉부 방사선검사에서 양폐야에 부종과 흉수 소견이 확인되었으며 혈액생화학검사서 N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) 6,930 pg/mL, 심근효소 CKMB 4.33 ng/mL으로 심부전 소견을 보였다. 입원 7일째 비관을 통해 분당 2L의 산소 공급 하에서 동맥혈 산소포화도는 96%였으며 말초혈액검사에서 백혈구 $33,450/\text{mm}^3$ (중성구 70.7%, 림프구 22.3%), 혈색소 8.7 g/dL, 혈소판 $75,000/\text{mm}^3$, 심근효소 CKMB 29.54 ng/mL

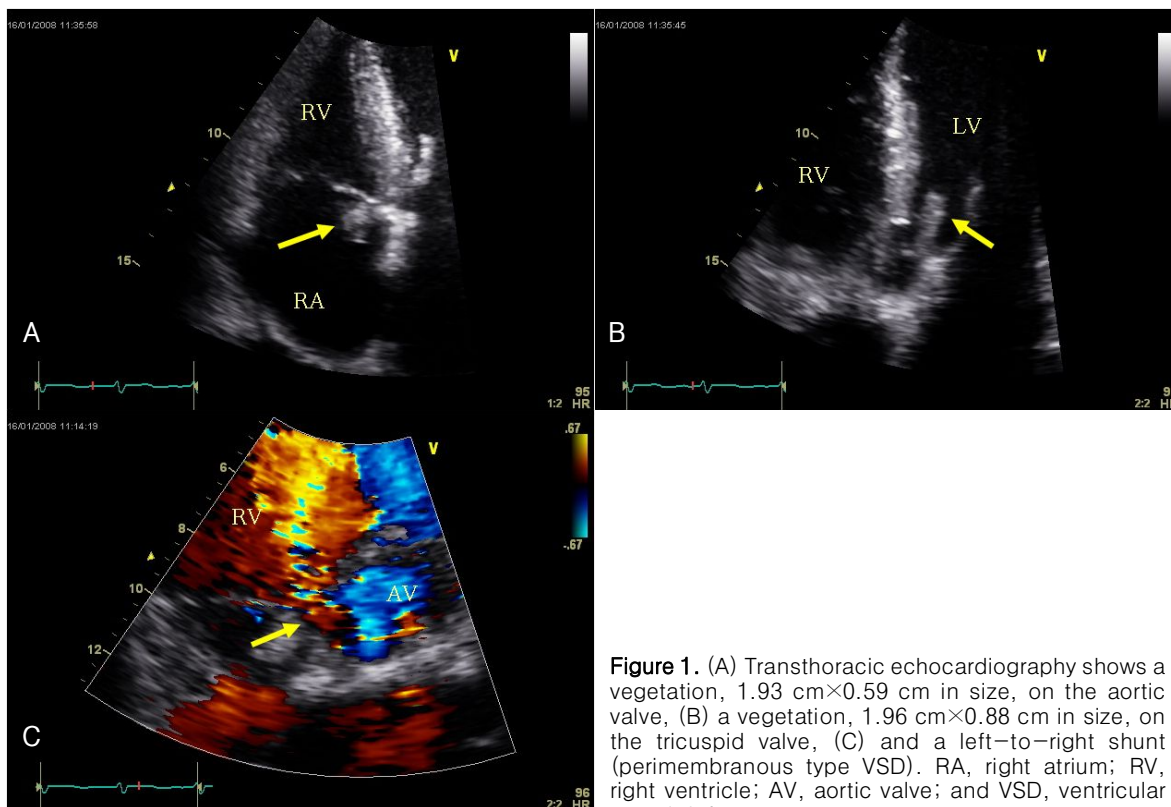


Figure 1. (A) Transthoracic echocardiography shows a vegetation, $1.93\text{ cm} \times 0.59\text{ cm}$ in size, on the aortic valve, (B) a vegetation, $1.96\text{ cm} \times 0.88\text{ cm}$ in size, on the tricuspid valve, (C) and a left-to-right shunt (perimembranous type VSD). RA, right atrium; RV, right ventricle; AV, aortic valve; and VSD, ventricular septal defect.

였다. 호흡 곤란과 발한이 심해지고, 의식이 저하되었으며, 활력징후는 혈압 80/50 mmHg, 맥박수 140회/분, 호흡수 18-48회/분, 체온은 38.5°C로 임상적으로 호전이 없는 것으로 판단하고 수술적 치료를하기로 결정하였다. 수술시 대동맥 판막의 우중, 막주위 심실중격결손, 삼첨판막의 천공, 삼첨판막 주변부(perivalvular area)의 농양과 우중을 확인하였으며 대동맥판막 치환술과 삼첨판막 성형술, 심실중격결손 패치봉합술을 시행하였다. 입원 4일째 시행한 3쌍의 추가 혈액 배양검사와 수술 시 확보한 조직에서도 동일한 항균제 감수성 양상을 보이는 *S. epidermidis*가 분리되어 최종적으로 methicillin 내성 *S. epidermidis*에 의한 NVE로 진단하였고, vancomycin 투여 7일 후(수술 4일 후)부터 체온과 백혈구 수치가 정상화 되었으며 총 7주간 투여 한 후에 증상 호전되어 퇴원하였다.

고 찰

*S. epidermidis*는 인간의 피부와 점막의 상재균으로 *S. aureus*에 비해 병독성이 약하며 드물게 질병을 일으키지만 최근에는 임상적으로 중요한 감염의 원인으로 인식되어지고 있다(1, 2). *S. epidermidis*에 의해 유발되는 감염증으로는 각종 카테터나 인공삽입물과 같은 이물(foreign body)과 관련된 감염이 대표적이며, 카테터 관련 혈류감염(catheter-related blood stream infection), PVE, 심장 내 장치 감염(cardiac device infection), 인공관절 감염(prosthetic joint infection), 중추신경계 단락 감염(central nervous system shunt infection), 기타 수술부위 감염(surgical site infection) 등이 포함된다. *S. epidermidis*가 감염을 일으키는 데에 중요한 역할을 하는 것은 균막(biofilm)을 형성하는 능력으로 알려져 있다(2). 균막은 세균이 인공삽입물에 부착한 후 점액성의 매트릭스를 분비하여 형성된다. *S. epidermidis*는 숙주의 단백질이나 생체물질에 부착하는 과정에 작용하는 Aae, AtlE, Ebp, GehD, SdrF, Ssp-1 등의 부착인자(adhesion molecules)들을 만들며 peptidoglycan, phenol-soluble modulins, poly-D-glutamic acid 등과 각종 지방 및 단백질 분해효소를 생성함으로써 병원성을 나타낸다. 또한, 균막의 주요 성분인 polysaccharide intercellular adhesin (PIA)은 *icaADBC* operon에서 생성되고, 이외에도 Aap (accumulation-associated protein), Bap/Bhp (biofilm-associated protein) 등이 균막 형성과 관련이 있다(7, 8).

CoNS가 병원 내 혈류감염의 중요한 원인으로 부각되고 있으나 혈액배양 시 흔한 오염균이기도 하므로 혈액배양에서

분리되는 경우 임상적 의미를 평가하는 것이 중요하다. Tokars 등에 의하면 2쌍 이상 혈액배양을 시행하였으나 그 중 1쌍에서만 CoNS가 분리된 경우에는 균혈증 가능성이 떨어지며, 2쌍 중 2쌍에서 혹은 3쌍 중 2쌍 이상에서 CoNS가 분리된 경우에는 원인균일 가능성이 높다(9, 10). 혈액배양을 한 쌍만 시행한 경우에는 CoNS가 분리되었을 때 의미를 해석하기가 어려우며, CoNS 균혈증에서 심내막염이 어느 정도 동반되는지에 대해서는 정확하게 알려져 있지 않다. 본 증례에서는 4일 간격으로 2회, 각 회당 3쌍씩 혈액배양을 시행하였으며 모든 혈액배양에서 methicillin 내성 *S. epidermidis*가 분리되었고 임상적으로 발열과 같은 감염을 시사하는 소견이 있었으므로 비교적 신뢰할 수 있는 혈액배양 결과라고 하겠으며 이후 조직배양에서도 동일한 균주가 분리되어 MRCoNS에 의한 NVE로 최종 진단할 수 있었다.

CoNS는 PVE의 흔한 원인 균주이지만 NVE를 유발하는 경우는 상대적으로 드물다(2). 전체 NVE의 5-8% 정도가 CoNS가 원인인 것으로 보고되었으며, 그 중에서 *S. epidermidis*가 원인인 경우는 CoNS에 의한 NVE의 80%로 가장 흔하게 분리되는 균주로 알려져 있다(1, 2, 6). 지역사회에서 발생한 CoNS에 의한 NVE는 치과 시술, 인공 심장박동기나 삽입형 제세동기를 가지고 있는 경우, 발생 60일 이내에 침습적 시술을 받은 경우 등이 위험요인이며 의료기관에서 발생한 경우는 혈액투석 중이거나 장기간 카테터를 가지고 있었던 환자에서 의심해 볼 수 있다(1, 6). *S. epidermidis*의 감염을 억제하는 대표적인 방법은 무균적인 시술을 하는 것이며 그 외에 수술 시 예방적 항균제 사용, 항균제가 함유된 삽입물 사용, 균막 형성을 억제하는 anti-PIA antibodies 사용 등이 *S. epidermidis* 감염 예방에 도움이 되는 방법으로 제시되고 있다(7). 본 증례에서는 약 3개월 전에 타 병원에 입원한 과거력이 있었고, CoNS에 의한 NVE의 유발 위험요인을 고려해 볼 때 당시 타 병원에서 중심정맥관 등의 시술을 받았을 가능성을 배제할 수는 없다.

CoNS에 의한 NVE에서 나타나는 대표적인 임상증상은 38°C 이상의 발열, 심잡음의 발생 혹은 악화, 폐부종 등으로 NVE의 흔한 원인인 *S. aureus*나 *Streptococcus viridans*에 의한 NVE와 유사하다. 그러나, Osler 결절, Janeway 병변, Roth 반점, 결막출혈, 색전 형성 등과 같은 혈관 및 면역학적 이상은 드물게 나타나는 것으로 알려져 있다. CoNS에 의한 NVE의 합병증으로는 심부전, 심장 내 농양, 색전증 등이 있다(1, 6) 수술이 필요한 경우는 *S. aureus*나 *S. viridans*에 비해 흔한 것으로 보고되고 있으며, 30-50% 이상에서 판막 치환술을 시행받게 되는데 심부전이 가장 주된 수술의 원인이다. CoNS에 의한 NVE의 사망률은 11-25%정도로 *S.*

*aureus*에 의한 NVE 사망률과 비슷하고 7%인 *S. viridans*에 의한 경우보다는 높다고 보고되고 있다(1, 3-6).

CoNS에 의한 NVE의 치료로는 methicillin 내성 균주의 경우 vancomycin이 대표적이지만 *S. epidermidis*가 균막을 형성한 경우에는 vancomycin의 효과가 떨어진다고 보고되었다(11). Rifampin을 glycopeptides계 항균제와 병용 투여했을 때 PVE에서 완치율이 개선되고 균막을 형성한 경우에도 효과적인 것으로 보고되고 있으며 rifampin에 대한 내성도 나타나고 있는 만큼 rifampin을 사용할 때는 다른 항균제와 병용 투여할 것을 권하고 있다. 일반적으로 MRCoNS는 quinupristin-dalopristin, minocycline, linezolid, tigecycline 등에 감수성이 있어 vancomycin과 같은 glycopeptides계 항균제를 대체할 치료제로 제시되고 있다(2, 12).

요약하면, *S. epidermidis*에 의한 NVE는 비교적 드물지만, 최근 중요한 원인 균주의 하나로 보고되고 있으며 수술적 치료가 필요한 경우가 많고, 예후가 좋지 않으므로 혈액배양에서 반복적으로 분리되는 경우에는 인공판막을 가지고 있는 환자가 아니더라도 심내막염 가능성을 의심해보는 것이 필요하겠나.

References

- 1) Chu VH, Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Federspiel J, Athan E, Stryjewski ME, Nacinovich F, Marco F, Levine DP, Elliott TS, Fortes CQ, Tornos P, Gordon DL, Utili R, Delahaye F, Corey GR, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Group. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 46:232-42, 2008
- 2) Rogers KL, Fey PD, Rupp ME. Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin N Am* 23: 73-98, 2009
- 3) Abelsi I, Rekik S, Znazen A, Maaloul I, Abid D, Maalej A, Kharrat I, Ben Jemaa M, Hammemi A, Kammoun S. Native valve infective endocarditis in a tertiary care center in a developing country (Tunisia). *Am J Cardiol* 102:1247-51, 2008
- 4) Lee CH, Tsai WC, Liu PY, Tsai LM, Ho MT, Chen JH, Lin LJ. Epidemiologic features of infective endocarditis in Taiwanese adults involving native valves. *Am J Cardiol* 100:1282-85, 2007
- 5) Son JS, Ki HK, Oh WS, Peck KR, Lee NY, Park KH, Park PW, Song JH. Observation of clinical characteristics of infective endocarditis. *Infect Chemother* 37:152-60, 2005
- 6) Chu VH, Cabell CH, Abrutyn E, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Olaison L, Stryjewski ME, Pappas P, Anstrom KJ, Eykyn S, Habib G, Benito N, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis Merged Database Study Group. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the international collaboration on endocarditis merged database. *Clin Infect Dis* 39: 1527-30, 2004
- 7) Vuong C, Otto M. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes Infect* 4:481-9, 2002
- 8) Ziebuhr W, Hennig S, Eckart M, Kränzler H, Batzilla C, Kozitskaya S. Nosocomial infections by *Staphylococcus epidermidis*: how a commensal bacterium turns into a pathogen. *Int J Antimicrob Agents* 28 Suppl 1:S14-20, 2006
- 9) Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:559-66, 2005
- 10) Tokars JI. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance. *Clin Infect Dis* 39:333-41, 2004
- 11) Raad I, Alrahwani A, Rolston K. *Staphylococcus epidermidis*: emerging resistance and need for alternative agents. *Clin Infect Dis* 26:1182-7, 1998
- 12) Tomasz A, Nachman S, Leaf H. Stable classes of phenotypic expression in methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 35:124-9, 1991