

## ***Clostridium Perfringens* 패혈증에 의한 대량의 혈관 내 용혈 1예**

경희대학교 의과대학 동서신의학병원 진단검사의학교실

박경선 · 강소영 · 이우인

### **A Case of Massive Intravascular Hemolysis Associated with *Clostridium perfringens* Sepsis**

Kyung Sun Park, M.D., So Young Kang, M.D. and Woo In Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, East-West Neo Medical Center, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

*Clostridium perfringens* is an anaerobic, gram-positive rod that inhabits the soil and the intestinal tracts of many animals, including humans. *C. perfringens* is a major cause of food poisoning, traumatic or nontraumatic myonecrosis, clostridial cellulitis, gangrenous cholecystitis, sepsis or bacteremia, and intravascular hemolysis. Massive intravascular hemolysis is a rare complication of *C. perfringens* septicemia and has a high mortality rate with an extremely rapid progression. Therefore, aggressive treatment is required as soon as the diagnosis is made. In this study, we report a case of massive intravascular hemolysis due to *C. perfringens* septicemia in a 34-year-old man with liver cirrhosis. (*Korean J Hematol* 2007; 42:409-413.)

**Key Words:** *Clostridium perfringens*, Massive intravascular hemolysis, Sepsis

#### 서 론

*Clostridium perfringens*는 그람 양성의 혐기성 간균으로 토양이나 인간을 포함한 동물의 장내 정상 세균총으로 존재하며 창상에 의해 감염되어 가스 괴저와 근육염을 일으키는 주요 원인균으로 알려져 있다. *C. perfringens*가 패혈증이나 균혈증을 일으키는 경우는 환자가 당뇨나 외상, 만성 알코올 중독, 비뇨기계 질환, 심혈관계 질환, 혈액학적 종양이나 악성 종양 등의 질환을 동반하고 있을 때 잘 호발하며 드물게 건강한 사람에서도 발생할 수 있다.<sup>1,2)</sup> 또한 *C. perfringens*의 패혈증에서 대량의 혈관 내 용혈을 일으키는 경우는 매

우 드문 경우로 질병의 진행 속도가 빠르고 적극적인 치료에도 불구하고 사망률이 매우 높은 편으로 알려져 있다.<sup>3-6)</sup> 저자들은 간경화를 가진 34세 남자 환자에서 *C. perfringens*에 의한 가스 괴저 및 패혈증, 대량의 혈관 내 용혈 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

#### 증 례

환자는 34세 남자로 전신 쇠약감을 주소로 응급실을 내원하였다. 환자는 내원 10일 전부터 식사를 하지 않고 술만 마셔왔으며 내원 시에도 음주상태였다. 진찰시 환자는 초조감, 안정 떨림, 불편한 거동, 식욕부진

접수 : 2007년 5월 26일, 수정 : 2007년 9월 17일

승인 : 2007년 9월 30일

교신저자 : 이우인, 서울시 강동구 상일동 149

☎ 134-727, 경희대학교 의과대학 동서신의학병원  
진단검사의학과

Tel: 02-440-7190, Fax: 02-440-7195

E-mail: wileemd@khu.ac.kr

Correspondence to : Woo In Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, East-West Neo Medical  
Center, Kyung Hee University College of Medicine

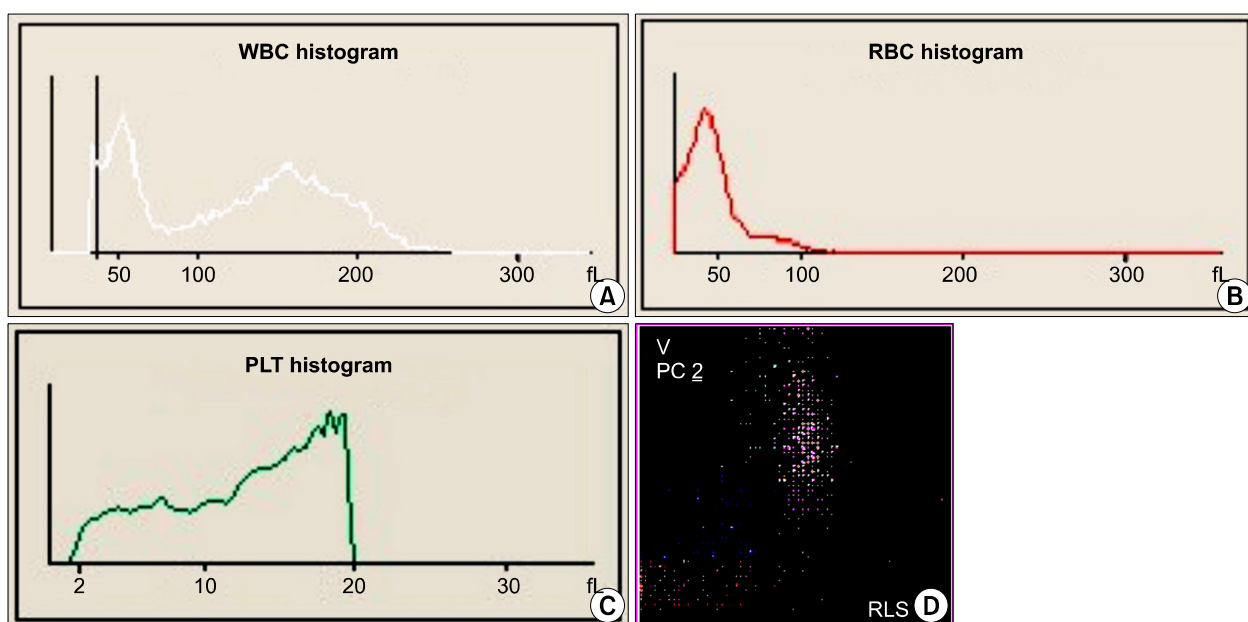
149, Sangil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea

Tel: +82-2-440-7190, Fax: +82-2-440-7195

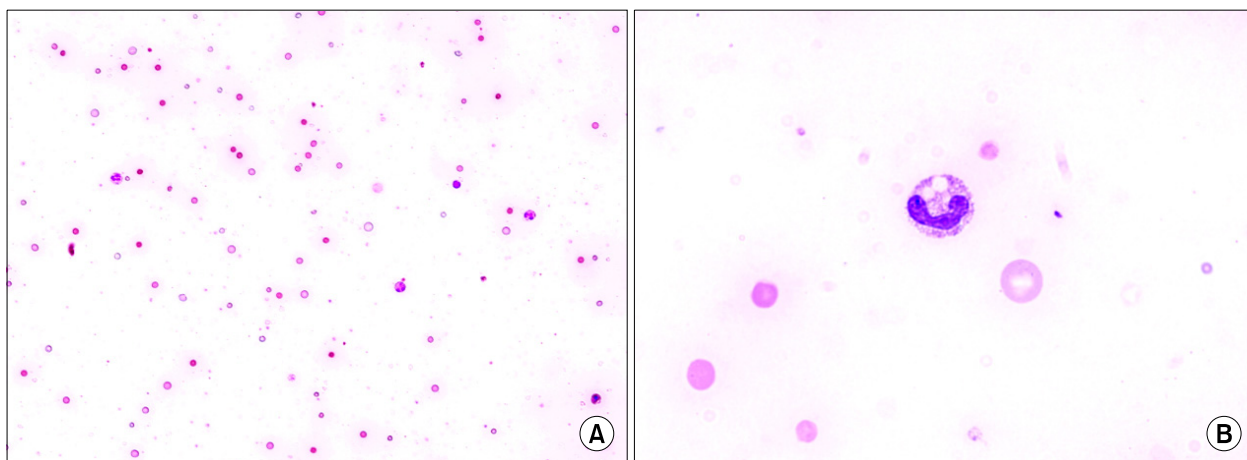
E-mail: wileemd@khu.ac.kr

및 구토감을 호소하였고 과거력으로는 2년 전 고혈압과 1년 전 초기 간경화로 진단받은 경력이 있었다. 흡연력은 하루 2갑씩 17년, 음주량은 소주 3~5병, 주 3회 정도였고 최근까지 간경화 치료를 위한 약을 복용하였으며 특별한 가족병력은 없었다. 내원 당시 환자는 급성 병색을 보이고 있었으나 의식은 명료하였고 심박동은 규칙적이었으며 호흡음도 정상이었다. 또한

노란색의 피부 및 황달의 공막이 관찰되었고 구타로 인한 왼쪽 엉덩이의 좌상을 관찰할 수 있었다. 복부 진찰 시 복부가 평평하나 부드러움 없게 촉진되었고 장음은 정상이었으며 압통은 없었다. 내원 당시 활력징후는 116/79mmHg, 맥박 126/min, 체온 36.3°C, 호흡수 27/min이었다. 내원 즉시 채취한 요검사에서는 혼탁하고 황색의 요가 관찰되었으며, pH 6.5, 포도당 양성



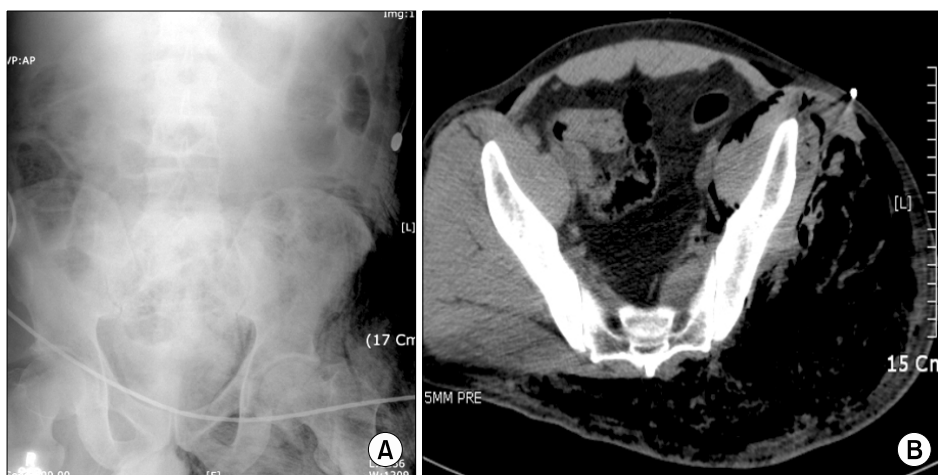
**Fig. 1.** WBC, RBC, and PLT histograms (Coulter LH750, Beckman Coulter, Inc, CA, USA) showed unusual patterns. Especially most of RBC were small sized. Mean corpuscular volume was 53.9fL (A, B, and C). WBC scattergram showed bad separation of the population; the segmented neutrophil population (pink area) was mixed with monocyte population (green area), and lymphocyte population (blue area). The manual count of white blood cells revealed 63% segmented neutrophils, 25% lymphocytes, and 12% monocytes (D).



**Fig. 2.** The peripheral blood smear showed gross intravascular hemolysis with reddish background, a lot of irregular sized erythrocytes, many spherocytes, ghost erythrocytes, and toxic change in neutrophils with toxic vacuoles [(A) Wright-Giemsa stain,  $\times 200$ ; (B) Wright-Giemsa stain,  $\times 1,000$ ].

(++), 단백질 양성(++), 빌리루빈 음성, 우로빌리로겐 음성, 아질산염 음성, 케톤 음성, 적혈구  $>50/\text{HPF}$ , 백혈구  $5-9/\text{HPF}$ , 세균 many/HPF의 소견을 보였다. 일반 혈액검사에서 백혈구 수는  $6.1 \times 10^9/\text{L}$  (호중구 63%), 혈색소치 5.4g/dL, 헤마토크릿 5.4%, MCV 53.9fL, MCH 53.8pg, 혈소판수는  $103 \times 10^9/\text{L}$ 이었으며(Fig. 1), 혈액 응고검사에서 PT 25.7초(35%, INR 2.31), aPTT 61.7초로 모두 연장되어 농축적혈구와 신선동결혈장을 투여하였다. 특히 대량의 용혈로 인해 혈색소, 헤마토크릿 측정에 어려움이 있었으며 혈액형 검사 시 혈구형 검사에서 응집유무를 관찰하기 어려워 혈청형 검사만으로 Rh 양성 A형이 확인되었다. 말초혈액도말에서는 적혈구부동증과 구상적혈구 및 유령 적혈구들이 관찰되었고 독성 공포를 가진 중성구들을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 생화학 검사에서는 단백질 12.3g/dL, 총 빌리루빈 10.7mg/dL, 직접 빌리루빈 5.7mg/dL, AST 674 IU/L, ALT 122IU/L, ALP 287IU/L, CRP 18.33mg/dL, BUN 43.0mg/dL, 크레아티닌 2.2mg/dL 및 칼슘 14.3 mg/dL, 칼륨 4.5mEq/L이었으며, CK  $>5000\text{IU/L}$ , CK-MB 26.0ng/mL, cTnI 0.41ng/mL, 미오글로빈 631.0 ng/mL 및 NT-pro BNP  $>30,000\text{pg/mL}$ 는 모두 상승되어 있었다. 내원 2시간 후 갑자기 환자 의식이 흐려지면서 좌안의 동공반사는 약해지고 우안의 동공반사는 관찰되지 않았으며, 산소포화도 68%, 혈압 79/66mmHg, 맥박 59/min으로 관찰되어 쇄골하정맥 카테터와 도뇨관 및 비위관을 삽입하고 기관내 삽관을 시행한 후 아트로핀, 도파민과 노프에피네프린이 정맥 주입되었다. 내원 3시간 후부터는 어두운 갈색의 혈뇨와 음낭의 부종 및 기관내관과 비위관에서의 혈액성 분비물이 관찰되었고, 다시 시행한 일반혈액검사에서 백혈구 수는  $2.9 \times 10^9/\text{L}$ , 혈색소치 2.9g/dL, 헤마토크릿 2.5%, MCV

48.7fL, MCH 56.1pg, 혈소판수는  $53 \times 10^9/\text{L}$ 으로 측정되었다. 또한 흉부와 복부 방사선 사진에서 왼쪽 목부위와 흉벽, 엉덩이와 서혜부에서 피하공기증이 관찰되었고 복부 전산화 단층촬영에서 왼쪽 엉덩이와 서혜부의 가스 피저와 근육층 파괴와 등과 왼쪽 복부, 옆구리에서도 가스 피저가 관찰되어 피사성 근막염이 의심하여(Fig. 3) piperacillin/tazobactam과 ciprofloxacin이 정맥 주입되었다. 내원 6시간 후에 환자는 혼수상태가 되었으며 동공이 완전히 확대되고 양안의 동공반사도 관찰되지 않았으며 자발호흡도 거의 하지 못했다. 또한 왼쪽 엉덩이 부위에 검은색의 수포와 함께 분비액이 관찰되었고 음낭의 현저한 부종을 관찰할 수 있었다. 내원 10시간 후부터는 도파민과 노르에피네프린 정맥 주입으로 100/70mmHg으로 유지되던 혈압이 감소추세를 보이며, 내원 15시간 만에 환자는 사망하였다. 환자 내원 후 2쌍의 호기성배지(BacT/ALERT SA, bioMerieux, Inc., North Carolina, USA)와 혐기성배지(BacT/ALERT SN, bioMerieux, Inc., North Carolina, USA)에 혈액을 채취해 BacT/ALERT 3D system (bioMerieux, Inc., North Carolina, USA)에서 혈액배양검사를 하였다. 혈액배양 후 3시간 48분만에 2병의 혐기성 배지에 균이 배양되었으며, 도말염색결과 그람 양성 간균이 관찰되었다(Fig. 4). 양성 혐기성배지로부터 혈액한천배지에 계대배양 후 GasPak EZ Gas Generating Pouch Systems (Becton, Dickinson and company, Maryland, USA)에 하룻밤 배양한 결과, 아포를 생성하지 않는 이중의 베타용혈대를 가진 집락이 관찰되었다(Fig. 5). Vitek ANI card (bioMerieux, Inc., Hazelwood, Mo., USA)와 RapID ANA II system (Remel, Lexena, Kansas, USA)을 이용하여 검사한 결과 4시간 만에 각각 bio-umber 5750234571, 99%의 가능성과 microcode 275163,



**Fig. 3.** Simple abdomen supine x-ray showed extensive subcutaneous emphysema on left side buttock and left inguinal area (A). Abdomen CT showed possible extensive gas gangrene and muscle destruction in the left buttock and left inguinal area (B).

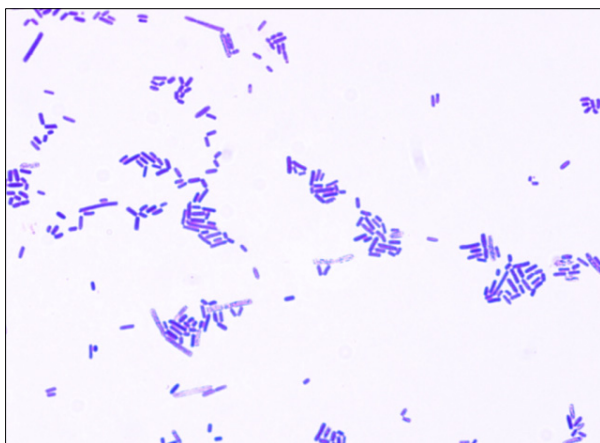


Fig. 4. Gram stain showed gram positive bacilli ( $\times 1,000$ ).

>99.9% 가능성의 *Clostridium perfringens*로 동정되었다.

## 고 찰

*Clostridium perfringens*는 비운동성, 그람 양성, 혐기성 간균으로 토양이나 인간을 포함한 동물의 장내 정상 세균총으로 존재한다. *C. perfringens*는 주로 식중독을 일으키는 원인균이지만 드물게 근괴사나 봉소염, 복강내 패혈증, 괴사성 담낭염, 패혈증을 동반한 유산 후 감염, 혈관 내 용혈 및 균혈증 등의 원인이 되기도 한다.

이번 증례의 경우, 환자가 구타에 의한 외상의 흔적이 있고 내원 10일 전부터 식사를 하지 않고 술만 마셔왔으며 기저 질환으로 간경화를 가지고 있었다. 생화학 소견과 흉부 및 복부 방사선 사진에서 가스 괴저를 의심할 수 있었고 말초혈액소견과 생화학 소견 및 육안으로 관찰되는 혈뇨와 기관내관과 비위관에서의 혈액성 분비물로 대량의 혈관 내 용혈이 확인되었으며 환자는 패혈증 쇼크로 결국 사망하였다.

*C. perfringens*의 가스 괴저는 전쟁에서 상처로 인한 합병증으로 잘 알려져 있는데 갑자기 발병하고 급속도로 질병이 진행되며 여러 기관의 파괴와 함께 사망률도 높은 것이 특징이다. *C. perfringens*의 가스 괴저는 외상이 있을 경우 잘 호발하나 외상이 없이 자발적으로 발생할 수도 있다. 외상이 없이 가스 괴저가 발생할 경우 직장결장의 종양이나 혈액학적 종양이 있을 경우 잘 호발하며, 췌장염, 당뇨, 알코올중독, 간경화, 담낭염, 천공성 십이지장 궤양 등의 기저 질환과도 관계가



Fig. 5. Blood agar plate showed double zone of beta hemolysis.

있다고 보고된 바 있다.<sup>7,8)</sup>

*C. perfringens*이 패혈증에서 대량의 혈관 내 용혈을 일으키는 경우는 매우 드문 경우로 기전은 아직 정확히 밝혀지진 않았으나 위장관계나 비노생식계, 간담췌계의 약해진 점막을 통해 *Clostridium*이 혈류로 들어가서 대량의 용혈이 일어나는 것으로 가정하고 있다.<sup>9,10)</sup>

*C. perfringens*의 용혈과 가스 괴저는 주로  $\alpha$  독소 (phospholipase C)에 의해 발생한다.  $\alpha$  독소는 적혈구 세포막의 스핑고미엘린(sphingomyelin)과 레시틴(lecithin)을 가수분해시켜 세포막의 파괴를 유도하여 용혈을 발생시키며 적혈구뿐 아니라 근육 세포, 백혈구, 혈소판 막에 작용하여 숙주 세포와 조직의 괴사를 유도한다.<sup>11,12)</sup> 또한  $\theta$  독소(perfringolysin O)도  $\alpha$  독소와 같이 근육의 용해성 괴사와 가스 형성 및 저혈압, 신장장애 등을 일으켜 전신에 영향을 미친다.<sup>12)</sup>

Chen 등<sup>13)</sup>은 간경화를 가진 환자에게 있어 *Clostridium* 균혈증 발생 시 예후에 관한 연구를 하였는데 간경화 환자 54% (13명 중 7명)가 1일에서 11일 이내에 사망하였으며 사망한 환자들은 모두 패혈성 쇼크를 동반한 것을 확인할 수 있었다. 이는 간경화가 없는 환자에게 있어 *Clostridium* 균혈증이 발생했을 때의 사망률 19% (47명 중 9명)와 비교해 보았을 때 간경화가 사망률에 있어 높은 위험 요소임( $P=0.002$ )을 확인할 수 있는 결과였다.

또한 이번 증례의 경우, *C. perfringens*이 동정되기 전에 piperacillin/tazobactam과 ciprofloxacin의 항생제 치료와 쇼크에 대한 치료가 이루어졌으나 환자의 질병이 급속도로 진행되어 결국 사망하였다. Chen 등<sup>13)</sup>과 Haddy 등<sup>2)</sup>의 연구에서는 *Clostridium* 패혈증 환자에게

있어 적절한 항생제 치료가 생존율에 중요한 영향을 미치지 않는다고 보고하였으나, 다량의 혈관 내 용혈을 보인 *Clostridium* 패혈증 환자에게 있어 penicillin G와 metronidazole을 즉각적으로 투여하였을 때 용혈의 진행이 극적으로 멈추어서 환자가 생존하였다는 증례 보고가 있어,<sup>6)</sup> 저자들은 *Clostridium* 패혈증의 임상증상 및 기저질환의 위험요소가 있는 환자에게 있어 적극적인 항생제 치료 요법이 동반되어야 할 것으로 생각하는 바이다. 그러기 위해서는 *Clostridium* 패혈증에 관한 신속한 진단이 요구되는데 일반적으로 혈액 배양에서 균을 동정하기까지 일정 시간이 소요되기 때문에 환자의 질병 진행속도에 비해 빠른 진단을 내릴 수 없는 한계점을 지닌 것이 사실이다. Ohtani 등<sup>14)</sup>은 신속한 진단을 위해서 말초혈액도말의 그람 염색에서 그람 양성 간균의 관찰이 도움이 된다고 하였다.

*C. perfringens*으로 인한 가스 괴저 및 패혈증, 다량의 혈관 내 용혈은 질병의 진행 속도가 매우 빠르고 사망률이 높기 때문에 신속한 진단과 치료가 중요한 임상적 의의를 지닌다. 따라서 검사실에서는 혐기성 배양에서 양성을 보이고 도말염색이나 말초혈액도말에서 그람 양성 간균이 관찰되며 혈액학적 검사나 생화학 검사, 요검사 등에서 용혈이나 근육해, 패혈증 등의 임상증상을 시사하는 검사 소견이 보이면 정확히 균이 동정되기 전이라도 즉각적인 보고 체계와 적극적인 항생제 요법 및 보존적 처치가 이루어져야겠다.

## 요 약

*Clostridium perfringens*는 비운동성, 그람 양성의 혐기성 간균으로 토양이나 인간을 포함한 동물의 장내 정상 세균총으로 존재하며 식중독뿐 아니라 가스 괴저, 봉소염, 괴사성 담낭염, 패혈증 및 균혈증, 드물게 혈관 내 용혈을 일으키는 주요 원인균이다. 패혈증으로 인한 혈관 내 용혈은 진행속도가 매우 빠르고 사망률도 높기 때문에 진단 즉시 응급상황으로 간주하고 적극적인 치료가 행해져야 한다. 저자들은 간경화를 가진 34세 남자에서 *C. perfringens*에 의한 가스 괴저 및 패혈증, 다량의 혈관 내 용혈 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1) Rechner PM, Agger WA, Mruz K, Cogbill TH.

- Clinical features of clostridial bacteremia: a review from a rural area. Clin Infect Dis 2001;33:349-53.
- 2) Haddy RI, Nadkarni DD, Mann BL, et al. Clostridial bacteremia in the community hospital. Scand J Infect Dis 2000;32:27-30.
- 3) Vaiopoulos G, Calpadaki C, Sinifakoulis H, et al. Massive intravascular hemolysis: a fatal complication of *Clostridium perfringens* septicemia in a patient with acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2004;45:2157-9.
- 4) McArthur HL, Dalal BI, Kollmannsberger C. Intravascular hemolysis as a complication of *Clostridium perfringens* sepsis. J Clin Oncol 2006;24:2387-8.
- 5) Loran MJ, McErlean M, Wilner G. Massive hemolysis associated with *Clostridium perfringens* sepsis. Am J Emerg Med 2006;24:881-3.
- 6) Batge B, Filejski W, Kurowski V, Kluter H, Djonlagic H. Clostridial sepsis with massive intravascular hemolysis: rapid diagnosis and successful treatment. Intensive Care Med 1992;18:488-90.
- 7) Kuroda S, Okada Y, Mita M, et al. Fulminant massive gas gangrene caused by *Clostridium perfringens*. Intern Med 2005;44:499-502.
- 8) Abella BS, Kuchinic P, Hiraoka T, Howes DS. Atraumatic clostridial myonecrosis: case report and literature review. J Emerg Med 2003;24:401-5.
- 9) Poulou A, Manolis EN, Markou F, Ropotos A, Georgiadis M, Tsakris A. Fatal massive hemolysis as the first manifestation of *Clostridium perfringens* septicemia in patient with non-systemic or local predisposing disorder. Anaerobe 2007;13:40-2.
- 10) Singer AJ, Migdal PM, Oken JP, Chale SN, Moll UM. *Clostridium perfringens* septicemia with massive hemolysis in a patient with Hodgkin's lymphoma. Am J Emerg Med 1997;15:152-4.
- 11) Titball RW, Naylor CE, Basak AK. The *Clostridium perfringens* alpha-toxin. Anaerobe 1999;5:51-64.
- 12) Stevens DL, Bryant AE. The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. Clin Infect Dis 2002;35(1 Suppl):93-100.
- 13) Chen YM, Lee HC, Chang CM, Chuang YC, Ko WC. *Clostridium bacteremia*: emphasis on the poor prognosis in cirrhotic patients. J Microbiol Immunol Infect 2001;34:113-8.
- 14) Ohtani S, Watanabe N, Kawata M, Harada K, Himei M, Murakami K. Massive intravascular hemolysis in a patient infected by a *Clostridium perfringens*. Acta Med Okayama 2006;60:357-60.