

인공 슬관절 전치환술 후 발생한 *Mycoplasma hominis* 화농성 관절염 2예

이지현¹ · 이장호¹ · 이남용¹ · 하철원² · 정두련³ · 백경란³

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과¹, 정형외과², 감염내과³

Two Cases of Septic Arthritis by *Mycoplasma hominis* after Total Knee Replacement Arthroplasty

Ji Hyun Lee, M.D.¹, Jang Ho Lee, M.T.¹, Nam Yong Lee, M.D.¹, Chul-Won Ha, M.D.², Doo Ryeon Chung, M.D.³,
and Kyong Ran Peck, M.D.³

Departments of Laboratory Medicine¹, Orthopedic Surgery², and Infectious Diseases³, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Mycoplasma hominis has been related with pelvic inflammatory illnesses and postpartum and neonatal infections. Extragenital *M. hominis* infections are rare, but septicemia, septic arthritis, wound infection, meningitis, and other infections in immunocompromised patients have also been described. Here we report two cases of septic arthritis caused by *M. hominis* in patients following total knee replacement arthroplasty. After the surgery, the patients presented with knee pain and clinical signs of infection, such as fever, erythema and swelling on the surgical site. Arthroscopic debridement operations were performed on the surgical site. *M. hominis* was isolated from the joint fluid and identified by the microscopic visualization of the typical "fried-egg-type" colonies on Mycoplasma specific agar (pleuropneumonia-like organism agar). It was also confirmed by 16S rRNA sequencing. To the best of our knowledge, this is the first report of prosthetic joint infections with *M. hominis* in Korea. (*Korean J Lab Med* 2009;29:135-9)

Key Words : *Mycoplasma hominis*, Septic arthritis, Prosthetic joint infection

서 론

*Mycoplasma hominis*는 주로 비노생식기계 감염을 일으킨다고 알려져 있으나 여러 문헌에 의하면 특히 면역력이 저하된 환자에서 균혈증, 창상 감염, 중추신경계 감염, 호흡기계 감염, 심내막염, 화농성 관절염 등도 일으킨다[1-14]. *M. hominis*는 화농성 관절염을 일으키는 매우 드문 원인 균으로써, 기존의 관절질환이 있거나 비노생식기계 수술 후, 다발성 외상 직후, 면역

력이 저하된 경우 등에서 발생할 수 있다고 하나[6-14], 아직까지 국내에 보고된 증례는 없었다. 저자들은 인공 슬관절 전치환술 이후 발생한 화농성 관절염의 원인균을 미생물 배양검사와 16S rRNA 염기 서열 분석을 통해 *M. hominis*로 동정하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

1. 증례 1

퇴행성 관절염으로 본원 정형외과에서 좌측 인공 슬관절 전치환술을 시행한 71세 남자 환자가 수술 후 3일째부터 39.7°C까지 이르는 발열과 수술부위의 발적, 부종, 열감, 동통을 호소하였다. 수술 부위 창상 감염 의심 하에 경험적 항생제로써 vancomycin

Received : November 20, 2008
Revision received : January 20, 2009
Accepted : January 23, 2009

Manuscript No : KJLM2191

Corresponding author : Nam Yong Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong,
Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel : +82-2-3410-2706, Fax : +82-2-3410-2719
E-mail : micro.lee@samsung.com

투여를 시작하였으나 호전되지 않았다. 당시 혈액검사상 백혈구 수 $10,250/\mu\text{L}$ (호중구 81.4%), 적혈구 침강속도 61 mm/hr, C반응단백 12.24 mg/dL이었으며(Fig. 1) 관절액 천자 후 분석 결과는 백혈구 수 $16,350/\mu\text{L}$ (호중구 93%)으로 화농성 소견을 보였다. 혈액 배양과 관절액 배양 결과 음성이었으며 그람 염색에서는 균이 관찰되지 않았다.

수술 후 5일째, 환자는 수술 부위에 관절경하 세척술을 받았다. 수술 중 채취한 관절액 검체의 호기성 배양 결과는 음성이었으나 그람 염색에서는 균이 관찰되지 않았으나, 혐기성 배양 2일째에 부루셀라 혈액배지에서 바늘 끝 크기의 반투명한 집락

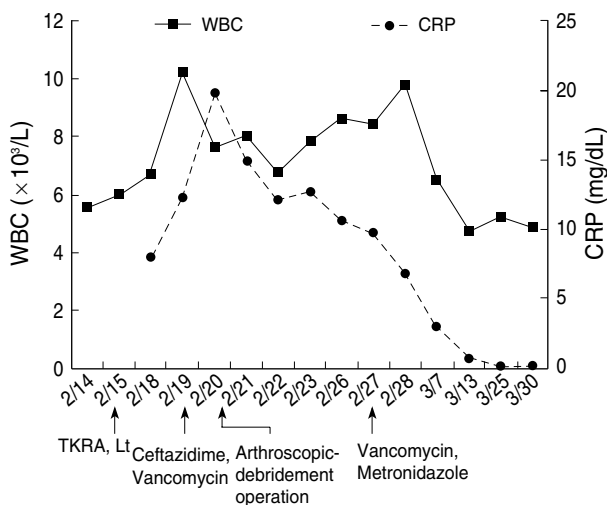


Fig. 1. Changes of inflammatory markers (WBC and CRP) during antibiotics treatment (Case 1).
Abbreviations: CRP, C-reactive protein; TKRA, Total knee replacement arthroplasty.

이 관찰되었다(Fig. 2A). 이 집락에 대하여 혐기성 균 감염 의심 하에 그람 염색 시행하였으나 균이 관찰되지 않았고, 혐기성 배양 3일째에 재검한 그람 염색에서도 균이 관찰되지 않아서 정확한 균 동정에 어려움이 있었다. 이 집락을 다른 부루셀라 혈액배지 천배지에 여러 차례 계대 배양한 결과, 배양 2일째부터 광학 현미경 하에서는 바늘 끝 크기의 반투명한 집락이 관찰되나 그람 염색에서는 균이 보이지 않는 양상이 지속되었다. 결국, 원인 균의 정확한 동정을 위해 부루셀라 혈액배지 천 배지에서 계대 배양된 균주를 이용하여 염기 서열 분석을 진행하였다.

환자는 관절경하 세척술을 받은 후 2일째에도 39°C 이상의 발열과 수술부위 동통 등을 호소하였다. 이에 혐기성 균에 의한 감염 가능성을 배제할 수 없어 metronidazole 투여가 추가되었다. 균 동정 및 염기 서열 분석 진행 중에 환자는 지속적으로 호전되어 인공 슬관절 전치환술 시행 44일만에 퇴원하였다. 이후 시발체 16S-F0 (5'-GAT CCT GGC TCA GGA CGA AC-3') 과 16S-R0 (5'-CTT GTT ACG ACT TCA CCC CA-3')를 이용하여 16S rRNA 유전자 절편을 증폭한 후 염기서열을 결정하여 1,384 bp의 염기서열을 얻었다[15]. 이를 EzTaxon (www.ez-taxon.org)의 database와 비교하여 *M. hominis*의 type strain 인 ATCC 23114^T (GenBank accession number, M2447)와 99.8% 상동성을 가진 것으로 판명되었다. 다른 *Mycoplasma* 종과는 97% 미만의 상동성을 가진 것으로 나타나 *M. hominis*로 동정할 수 있었다[16]. 환자는 퇴원 후 외래를 통해 추적 관찰하면서 감염 증상의 재발 없이 치료되었다.

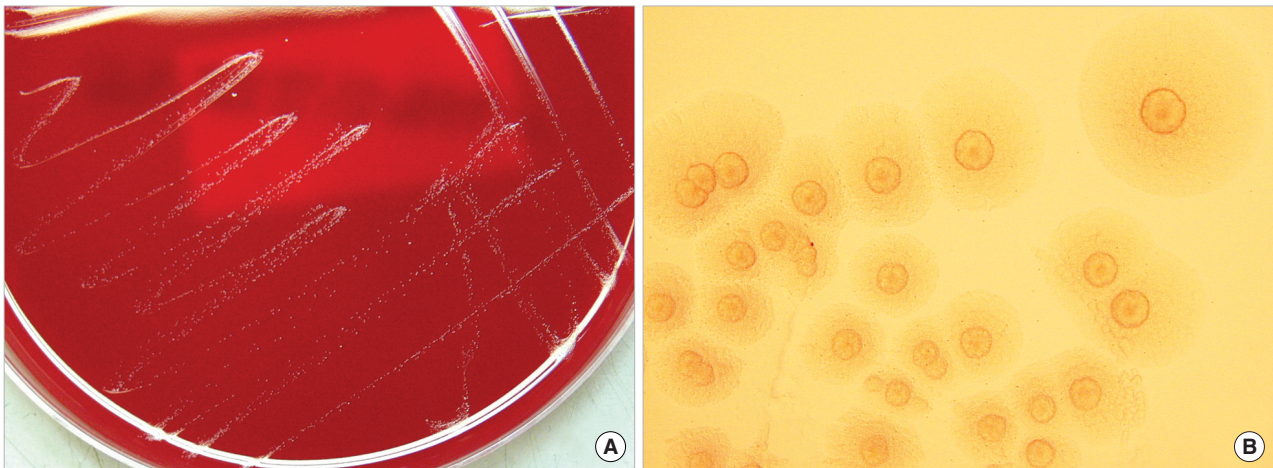


Fig. 2. Culture characteristics of *Mycoplasma hominis*. (A) Pinpoint, translucent colonies on Brucella agar after 2-day incubation. (B) Microscopic findings showing "fried-egg-type" colonies on PPLO agar for mycoplasmas ($\times 100$).
Abbreviation: PPLO, pleuropneumonia-like organism.

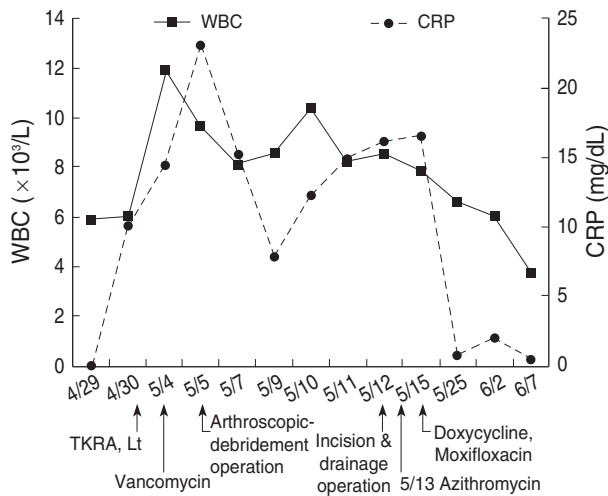


Fig. 3. Changes of inflammatory markers (WBC and CRP) during antibiotics treatment (Case 2).
Abbreviations: See Fig. 1.

2. 증례 2

퇴행성 관절염으로 좌측 인공 슬관절 전치환술을 받은 76세 남자환자가 수술 후 1일째부터 38.7°C 이상의 발열과 수술부위의 부종, 동통을 호소하였다. 혈액 검사상 백혈구 수 11,830/ μ L (호중구 88.3%), 적혈구 침강속도 63 mm/hr, C반응단백 protein 14.36 mg/dL로 증가하여(Fig. 3) 창상 감염이 의심되었으나 혈액 배양에서는 음성이었으며 그람 염색에서도 균이 관찰되지 않았다.

수술 후 5일째, 환자는 수술 부위에 관절경하 세척술을 받았고 관절액 분석에서 백혈구 수 2,470/ μ L (호중구 100%)이었으나 호기성 조건에서 관절액을 배양한 결과 음성이었으며 그람 염색에서도 균은 관찰되지 않았다. 관절액 검체의 혐기성 배양 3일째, 부루셀라 혈액한천배지에서 바늘 끝 크기의 반투명한 집락이 관찰되었으나 그람 염색에서는 균이 보이지 않았다. 3개월 전 경험한 증례 1로부터 *Mycoplasma* 감염을 의심하게 되었고, *Mycoplasma* 특수배지인 pleuropneumonia-like organism (PPLO) 배지에 계대 배양하였다.

환자는 지속적인 vancomycin 투여로도 증상 호전되지 않아 첫번째 세척술을 받은 후 7일째, 같은 부위에 관절경하 세척술을 시행 받았다. 두번째 세척술 후 얻어진 관절액에서도 혐기성 배양 3일째, 부루셀라 혈액한천배지에서 바늘 끝 크기의 반투명한 집락이 관찰되었으며 그람 염색에서는 균이 관찰되지 않았다. PPLO 배지에 계대 배양한지 4일째, 전형적인 *Mycoplasma*의 달걀 프라이 모양의 집락이 광학 현미경 하에서 관찰되었고(Fig. 2B) *Mycoplasma*가 배양되었음을 보고한 이후 환자에게 투여

중이던 vancomycin은 azithromycin으로 교체되었다. Genital mycoplasma 특수배지인 urea-arginine LY02 broth (bio-Mérieux, Inc., Hazelwood, MO, USA)를 이용하여 균 동정과 항생제 감수성 검사를 시행한 결과, doxycycline과 ofloxacin에는 감수성이나 erythromycin, azithromycin, clarythromycin에는 내성인 *Mycoplasma*가 동정되었다. 또한 증례 1의 경우와 마찬가지로 방법으로 염기서열을 결정하여 1,342 bp의 염기서열을 얻었다. 이 염기서열은 *M. hominis*의 type strain인 ATCC 23114^T (GenBank accession number, M2447)와 99.4% 상동성을 가진 것으로 판명되었다. 다른 *Mycoplasma* 종과는 97% 미만의 상동성을 가진 것으로 나타나 *M. hominis*로 동정할 수 있었다. 환자는 doxycycline과 moxifloxacin의 투여로 지속적으로 증상 호전되어 인공 슬관절 치환술 40일만에 퇴원하였다.

고 찰

*M. hominis*는 여성의 경우 21-54%, 남성의 경우 4-13%에서 주로 비노생식기 부위에 상재균으로 존재하며[4], 건강한 사람의 1-3%에서 호흡기 분비물에서도 발견된다[5]. *M. hominis*가 병원성을 나타내는 경우는 극히 드물기는 하나, 국소적으로 골반감염, 신우신염, 용모양막염 등을 일으킬 수 있다[4]. 한편, 균혈증, 창상감염, 중추신경계 감염, 호흡기계 감염, 심내막염, 화농성 관절염 등의 형태로 심한 병원성을 나타내는 경우는 수술 후, 다발성 외상 직후, 면역력이 저하된 경우 등에서 매우 드물게 보고되었다[1-14].

현재까지 인공 슬관절 전치환술 후 창상감염을 비롯한 비노생식기 외 감염의 원인으로써 *M. hominis*가 동정된 경우는 본 증례가 국내 최초이며, *Ureaplasma urealyticum*에 대해서는 이로 인한 미숙아의 뇌수막염 1예가 보고된 바 있다[17]. 외국에서는 1986년에 Sneller 등[6]이 *M. hominis*에 의한 인공 슬관절 감염 증례를 세계 최초로 보고하였다. 이 증례의 환자는 류마티스 관절염으로 prednisone과 methotrexate 치료 중이던 66세 남자로 양측 인공 슬관절 전치환술과 좌측 인공 고관절 전치환술을 받고 3년 후, 우측 인공 슬관절에서 감염 증상이 발생하였다. 천자된 관절액 검체의 호기성과 혐기성 배양 모두에서 *M. hominis*가 동정되어 tetracycline과 doxycycline으로 한차례 호전되었으나 이후 재발하였고 ciprofloxacin 투여로 완치된 증례였다. 또한 Madoff 등[2]은 1988년에 연소성 류마티스 관절염 치료 중인 17세 여자 환자에서 인공 고관절 전치환술 2년 후에 발생한 *M. hominis* 감염 증례를 보고한 바 있다.

인공 슬관절 전치환술 후 창상 감염의 발생률은 Jämsen 등 [20]에 의한 보고에 따르면 1% 미만으로 알려져 있고 류마티스 관절염이 심하거나 비만인 환자, 수술 전 전신 상태가 불량한 환자, 수술 시간의 지연이나 수술 중 과다출혈과 잦은 수혈, 수술 후 혈종이나 요로감염 등이 발생한 경우에서 그 위험이 높다. 그러나 퇴행성 관절염 이외에 다른 기저 질환을 갖지 않은 환자에서의 창상 감염 발생률은 0.45% 정도로 상대적으로 낮다고 보고하였다. 또한 Pulido 등[21]이 조사한 전체 4,185예의 인공 슬관절 전치환술 중에서 창상감염의 발생률은 1.1%이었으며 원인균은 창상감염 63예의 91%인 57예에서 동정되었으며 그 중 *Staphylococcus aureus*와 *Staphylococcus epidermidis*가 가장 흔하다고 보고하였는데, 이들에 의한 세균성 관절염과 *M. hominis*로 인한 관절염의 증상은 매우 비슷하여 구분하기 어렵다. *M. hominis*로 인한 화농성 관절염은 매우 드물지만 이전부터 관절질환을 가지고 있던 경우[2, 6], 최근 비노생식기계 수술을 받았거나 분만 직후인 경우[10, 11], 면역력이 정상인 환자에서 다발성 외상 후[12], 또는 저감마글로불린혈증이나 장기이식을 받은 경우처럼 면역력이 크게 저하된 경우에서 보고된 바 있으나[8, 9], 본 증례의 환자들은 퇴행성 관절염 이외에 면역력 저하를 일으킬 만한 다른 기저질환을 가지고 있지 않았다는 점과 치료 후 호전되었다는 점에서 주목할 만 하다.

건강한 성인에서 호흡기나 비노생식기 부위에 상재균으로 존재할 수 있는 *M. hominis*가 화농성 관절염을 일으키는 기전에 대해서는 수술 후 창상부위의 손상과 체액의 저류, 혈종과 무기폐 발생 등이 그 원인으로 제시되어 왔다. 상재균으로 존재하는 *M. hominis*가 비노생식기계 수술이나 요도 카테터 삽입과 침습적인 술기에 의해 일시적인 균혈증을 일으키고 이를 체내의 면역기능이 제거하지 못하는 경우, 수술 받았거나 사고에 의해 손상 받은 부위로 균이 침입하여 국소적 감염을 일으킬 것이라는 가설이 가장 대표적이다[3, 5, 12, 14]. *M. hominis*로 인한 관절염의 호발 부위는 무릎과 고관절 부위로 각각 50%, 33%를 차지하며 다른 균과의 동시감염은 흔하지 않다[8].

*M. hominis*는 600 kb 미만의 게놈을 보유한 가장 작은 자유생활 미생물이며 세포벽이 없고 3층으로 된 세포막만 가지고 있다. 세포벽이 없기 때문에 그람 염색이 되지 않으며 베타락탐계열 항생제나 vancomycin에 내성을 갖는다. 대부분의 혈액 배지에서 자랄 수 있으나 배양 조건이 매우 까다롭고 3-5일 이상의 배양 기간이 필요할 정도로 천천히 자라기 때문에 일반적인 균 배양 시에는 쉽게 발견해내기 어렵다. 또한 자동혈액배양기로 널리 사용되고 있는 BacT/Alert (bioMérieux Corp., Durham, NC, USA)의 액체 배지 내의 sodium polyanethol sulfonate

(SPS)가 *M. hominis*의 성장을 억제한다는 보고가 있다[18].

이러한 내용을 종합해 볼 때, *M. hominis*에 의한 감염을 먼저 의심하지 않은 상태에서 혈액이나 체액 등의 배양을 하게 되면 *M. hominis*를 동정하기가 쉽지 않기 때문에 *M. hominis*가 그 원인으로써 매우 드문 감염 질환일수록 그 발생률은 실제로 더 낮게 보고되었을 가능성이 있다. 따라서 본원에서 상기 증례들이 3개월의 간격을 두고 연달아 발생했다는 사실은 집단 발병의 가능성보다는, 경험의 부재와 균 동정의 어려움으로 인해 이전의 *M. hominis* 감염 사례들이 밝혀지지 않았을 가능성을 더욱 시사한다. 또한 두 증례 발생 이후 1년간 추적 관찰하는 동안 위와 같은 증례가 재발하지 않았다는 점에서도 원내 의료 환경과 관련된 집단 발병의 가능성은 매우 낮다고 판단하였다.

Mycoplasma 특수배지로는 PPLO 배지와 urea-arginine LY02 broth가 있으며, 혐기성 조건에서 3-4일간 배양하면 arginine의 가수분해로 인해 배양액의 색깔이 노란색에서 빨간색으로 변하고 광학현미경 하에서 전형적인 Mycoplasma의 달걀 프라이 모양의 집락이 관찰되면 양성 소견으로 볼 수 있다[5]. Mycoplasma는 tetracycline, clindamycin, lincomycin, fluoroquinolone에는 감수성을 보이지만 erythromycin, azithromycin에는 내성을 갖는다. Tetracycline은 정균 효과만을 가지기 때문에 균을 완전히 제거할 수 없고 fluoroquinolone은 살균 효과를 가지나 최근 내성 발현이 증가되고 있다는 보고가 있다[19]. 관절염 부위 배액술과 적합한 항균제 치료로 6 내지 16주 정도 치료하면 호전되는 경향이 있으나 면역력이 저하된 환자나 다른 질환을 동시에 가지고 있는 환자에서는 나쁜 예후를 보인다[7, 13]. 본 증례 2에서는 증례 1의 경험을 바탕으로 그람 염색과 부루셀라 혈액천배지의 혐기성 배양 결과만으로도 처음부터 *M. hominis*를 의심할 수 있었다. 그 결과 PPLO 배지에 계대 배양한 후 균 동정과 항균제 감수성 검사까지 진행하였고 마지막으로 16S rRNA 염기 서열 분석을 통해 *M. hominis*를 동정함으로써, 최종진단과 치료까지의 시간을 단축시킬 수 있었다.

임상적으로 감염이 의심되고 증상이 지속되는데 반하여 정확한 원인 균이 동정되지 않는 경우, 놓치기 쉬운 비전형적인 균종에 의한 감염 가능성은 충분히 고려되어야 한다. 특히 상기 증례와 같이 면역력 저하를 일으킬 만한 다른 기저질환이 없고, 비노생식기계 수술을 받지 않은 환자에서 *M. hominis*에 의한 관절염이 발생하는 경우는 매우 드물기 때문에 정확한 진단과 치료가 늦어질 수 있다. 베타락탐계열 항생제에 반응하지 않는 수술 후 감염 환자에서 침습적으로 채취한 감염부위 검체의 직접도말 그람 염색 상 염증성 병변이 확인되거나 균이 보이지 않고, 배양 결과도 음성이라면 Mycoplasma 감염 유무를 고려할 필요가 있다.

요 약

*Mycoplasma hominis*는 산모의 비뇨생식기를 통한 골반감염, 산후감염, 신생아 감염질환을 주로 일으킨다. 비뇨생식기 외 *M. hominis* 감염은 드물고, 특히 면역력이 저하된 환자에서 균혈증, 화농성 관절염, 창상감염, 뇌수막염 등의 원인균으로 드물게 보고된 바 있다. 이에 저자들은 인공 슬관절 전치환술 후 *M. hominis*에 의한 화농성 관절염 2예를 경험하여 한국에서는 첫번째로 보고하는 바이다. 이들 환자는 수술 후 무릎 통증과 발열, 발적, 부종 등의 감염 증상이 발생하여 관절경하 세척술을 시행 받았고 수술 중 얻어진 관절액 배양 결과, *Mycoplasma* 특수배지(pleuropneumonia-like organism agar)에서 전형적인 *Mycoplasma*의 집락인 달걀 프라이 모양의 집락이 관찰되었다. 이후 16S rRNA 염기 서열 분석을 통해 *M. hominis*가 동정되었다.

참고문헌

- Meyer RD and Clough W. Extragenital *Mycoplasma hominis* infections in adults: emphasis on immunosuppression. Clin Infect Dis 1993;17(S):S243-9.
- Madoff S and Hooper DC. Nongenitourinary infections caused by *Mycoplasma hominis* in adults. Rev Infect Dis 1988;10:602-13.
- Fernández Guerrero ML, Manuel Ramos J, Soriano F. *Mycoplasma hominis* bacteraemia not associated with genital infections. J Infect 1999;39:91-4.
- Mattila PS, Carlson P, Sivonen A, Savola J, Luosto R, Salo J, et al. Life-threatening *Mycoplasma hominis* mediastinitis. Clin Infect Dis 1999;29:1529-37.
- Miranda C, Camacho E, Reina G, Turino J, Rodriguez-Granger J, Yeste R, et al. Isolation of *Mycoplasma hominis* from extragenital cultures. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:334-7.
- Sneller M, Wellborne F, Barile MF, Plotz P. Prosthetic joint infection with *Mycoplasma hominis*. J Infect Dis 1986;153:174-5.
- Luttrell LM, Kanj SS, Corey GR, Lins RE, Spinner RJ, Mallon WJ, et al. *Mycoplasma hominis* septic arthritis: two case reports and review. Clin Infect Dis 1994;19:1067-70.
- Mian AN, Farney AC, Mendley SR. *Mycoplasma hominis* septic arthritis in a pediatric renal transplant recipient: case report and review of the literature. Am J Transplant 2005;5:183-8.
- García-Porrúa C, Blanco FJ, Hernández A, Atanes A, Galdo F, Moure R, et al. Septic arthritis by *Mycoplasma hominis*: a case report and review of the medical literature. Ann Rheum Dis 1997;56:699-700.
- Phuah CL, Javid B, Aliyu SH, Lever AM. A case of *Mycoplasma hominis* septic arthritis postpartum. J Infect 2007;55:e135-7.
- Verinder DG. Septic arthritis due to *Mycoplasma hominis*. A case report and review of the literature. J Bone Joint Surg Br 1978;60-B:224.
- Méchai F, Le Moal G, Duchêne S, Burucoa C, Godet C, Freslon M. *Mycoplasma hominis* osteitis in an immunocompetent man. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006;25:715-7.
- Clough W, Cassell GH, Duffy LB, Rinaldi RZ, Bluestone R, Morgan MA, et al. Septic arthritis and bacteremia due to *Mycoplasma* resistant to antimicrobial therapy in a patient with systemic lupus erythematosus. Clin Infect Dis 1992;15:402-7.
- Hakkarainen K, Turunen H, Miettinen A, Karppelin M, Kaitila K, Jansson E. Mycoplasmas and arthritis. Ann Rheum Dis 1992;51:1170-2.
- Ko KS, Oh WS, Lee MY, Peck KR, Lee NY, Song JH. A new *Microbacterium* species isolated from the blood of a patient with fever: *Microbacterium pyrexiae* sp. nov. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57:393-7.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Interpretive criteria for microorganism identification by DNA target sequencing; proposed guideline. Document M18-P. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2007.
- Chung HY, Chung JW, Chun SH, Sung HS, Kim MN, Kim KS. A case of erythromycin-resistant *Ureaplasma urealyticum* meningitis in a premature infant. Korean J Lab Med 2007;27:46-9. (정희영, 정재우, 전소현, 성홍섭, 김미나, 김기수. 미국아에서 발생한 Erythromycin 내성 *Ureaplasma urealyticum*. 대한진단검사의학회지 2007;27:46-9.)
- Waites KB and Canupp KC. Evaluation of BacT/ALERT system for detection of *Mycoplasma hominis* in simulated blood cultures. J Clin Microbiol 2001;39:4328-31.
- Taylor-Robinson D and Bebear C. Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasma infections. J Antimicrob Chemother 1997;40:622-30.
- Jämsen E, Varonen M, Huhtala H, Lehto MU, Lumio J, Kontinen YT, et al. Incidence of prosthetic joint infections after primary knee arthroplasty. J Arthroplasty 2008;Epub ahead of print.
- Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. Clin Orthop Relat Res 2008;466:1710-5.