

화상 후 속발한 메티실린 내성 포도알균에 의한 독성 쇼크 증후군 1례

서울대학교 의과대학 소아과학교실*, 한림대학교 의과대학 진단검사의학과학교실†, 분당서울대학교병원 소아청소년과‡
최진형* · 최재홍* · 김대일* · 김재석† · 최은화*,‡

A Case of Toxic Shock Syndrome Caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Following a Burn Injury

Jin Hyung Choi, M.D.*, Jae Hong Choi, M.D.*, Dae Il Kim, M.D.*, Jae Seok Kim, M.D.† and Eun Hwa Choi, M.D.*,‡

Department of Pediatrics*, Seoul National University College of Medicine, Seoul,
Department of Laboratory Medicine†, Hallym University College of Medicine, Seoul,
Department of Pediatrics‡, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Staphylococcal toxic shock syndrome (TSS) is a severe systemic illness caused by toxins produced by *Staphylococcus aureus*. We report a case of staphylococcal TSS in a 16 month-old boy who presented with high fever, vomiting, skin rash, and shock after a burn injury. He was managed with intravenous vancomycin, fresh frozen plasma, and intravenous immunoglobulin. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was isolated from the burn wound site and anterior nostril of the patient. In addition, the MRSA isolate was genetically characterized. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:205-209)

Key Words : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Toxic shock syndrome, Burn

서 론

황색 포도알균(*Staphylococcus aureus*)에 의한 독성 쇼크 증후군(toxic shock syndrome, TSS)은 *S. aureus*가 생산하는 독소에 의해 급격히 발생하는 쇼크에 병발하는 다기관 부전 증후군으로 1980년대 초 월경 기간 동안 탐폰을 사용한 여성에게서 자주 보고되었다¹⁾. 그러나, 탐폰 생산 방법이 바뀐 이후로는 월경기 여성보다는 피부나 점막 감염, 수술, 바이러스 감염 및 화상에 속발한 TSS에 대한 보고가 증가하고 있다²⁻⁶⁾. 이 중 화상에 속발한 TSS는 1985년 소아 환자에서 증례가 처음 보고된 이후 다양한 임상 양상의 증례가 보고되었다⁷⁻⁹⁾.

한편 최근 병원과 지역사회에서 메티실린 내성 황색 포도알

균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 감염증이 증가하면서 미국, 일본 등지에서 community-associated (CA) MRSA의 감염증에 대한 보고가 증가하고 있다^{10, 11)}. 국내에서는 아직까지 CA-MRSA 감염증이 지역사회에 광범위하게 확산되지는 않았지만, CA-MRSA가 소아의 포도알균 화상피부 증후군의 유행에 기여하거나¹²⁾, 건강한 소아의 전비강내 MRSA 집락률이 6% 정도로 보고된 연구¹³⁾ 등을 통하여 지역사회 내에서 CA-MRSA 감염증이 드물지 않음을 알 수 있다.

저자들은 집에서 화상을 입은 후 속발한 TSS로 진단받고 치료받은 후 합병증 없이 회복한 이전에 건강하던 16개월 남아를 화상 부위에서 검출된 MRSA의 독소 및 유전자형에 대한 분석 결과와 함께 보고하는 바이다.

증 례

내원 3일전 뜨거운 가습기 물로 왼쪽 무릎 표피에 2도 화상

접수 : 2009년 8월 29일, 수정 : 2009년 9월 15일

승인 : 2009년 10월 19일

책임저자 : 최은화, 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 031)787-7283, Fax : 031)717-7283

E-mail : eunchoi@snu.ac.kr

을 입었던 16개월 남아가 하루 전에 갑자기 시작된 40°C 이상의 열이 3-4시간마다 발생하여 응급실을 방문하였다. 발열과 함께 비사출성, 비담즙성, 비출혈성 구토를 1회 하였고 내원 직후 수 초간 전신 경련을 보였으나 그 외에 다른 증상은 없었다.

가족력상 환아부는 한국인이고 환아모는 캄보디아인으로, 환아는 캄보디아에서 재태주수 34주경 질식 분만하여 체중 2.3 kg으로 출생하였고, 생후 2개월 이후부터는 한국에 거주하였으며, 해외 여행력은 없었다. 또한 생후 9개월 경 열성 경련 1회 있었던 것 외에 특이병력 없었다.

응급실에 내원 당시 활력 징후는 혈압 112/73 mmHg, 맥박 187회/분, 호흡수 36회/분, 체온 40.7°C 이었다. 당시 신장은 81.9 cm (50-75 percentile)이고 몸무게는 10 kg (10-25 percentile)이었다. 급성 병색이었으나 의식은 명료하였고, 전신 부종을 동반한 홍반이 피부 전반에 있었다(Fig. 1). 인후 발적이나 편도 비대, 삼출은 관찰되지 않았으며 청진상 호흡음은 깨끗하였고, 심잡음 없었으며 복부 검진상 이상 소견 없었다. 왼쪽 무릎 주변의 화상 부위는 물집이 벗겨진 상태에서



Fig. 1. On the 1st hospital day, the patient had generalized edema and diffuse erythematous skin rash.

0.5% chlorhexidine gluconate와 medifoam으로 드레싱이 되어 있었으나, 감염을 시사할만한 압통이나 농양의 생성은 관찰되지 않았다(Fig. 2).

응급실에서 시행한 혈액 검사상 백혈구 10,530/ μ L (분절백혈구 60.7%, 림프구 27.1%, 단핵구 5.2%), 혈색소 13.8 g/dL, 혈소판 219,000/ μ L 이었다. C 반응 단백질은 3.98 mg/dL로 약간 상승되어 있었다. 혈액 배양 검사상 균은 동정되지 않았고, 흉부 방사선 사진 및 소변 검사상 이상 없었으며, 뇌척수액 검사에서도 특이 소견 없었다.

입원하여 정맥 내 cefazolin을 투여하기 시작하였으나, 39°C 이상의 발열이 지속되었고, 전신 홍반이 악화 되었으며 환아는 계속 심하게 보챘다. 입원 2시간이 경과한 후 혈압이 87/35 mmHg로 측정되어 응급실에서 측정된 혈압에 비해 현저히 낮아져서 0.9% 생리식염수를 한 시간 내에 250 mL (25 mL/kg) 투여하였으나 저혈압이 지속되어 dopamine을 투여하였으며, 이후에도 수액 급속 주입에 반응하지 않는 저혈압이 지속되어 dopamine 15 μ g/kg/min, dobutamine 15 μ g/kg/min 으로 증량하여 투여하였고, 혈압이 73/29 mmHg 까지 하강하여 norepinephrine 0.1 μ g/kg/min 을 추가하여 투여하였다.

혈압이 하강한 직후 시행한 혈액 검사상 백혈구 2,550/ μ L (분절백혈구 70.8%, 림프구 19.6%, 단핵구 3.5%), 혈색소 10.0 g/dL, 혈소판 126,000/ μ L 으로 범혈구 감소증이 관찰되었고, 나트륨 134 mmol/L, 칼륨 4.1 mmol/L, 염소 109 mmol/L, TCO₂ 18 mmol/L, 혈청 알부민 2.7 g/dL, 칼슘 8.1



Fig. 2. Burn wound site at the left knee showed no evidence of infection.

mg/dL 이었다. 혈액 응고 검사상 PT INR 1.40, aPTT 56.9초로 연장되었고, 섬유소원(fibrinogen) 357 mg/dL, D-dimer 0.93 μ g/mL 으로 측정되었다.

TSS 진단 하에 혈액, 화상 부위 및 전 비강에서 배양 검사를 시행하고, 항생제는 vancomycin, piperacillin/tazobactam 및 clindamycin으로 변경하였다. 또한 정맥내 면역 글로불린(1 g/kg/dose)을 1회 투여하였고, 신선 냉동 혈장(15 mL/kg)과 혈소판(15 mL/kg)을 수혈하였다. 정맥내 수액 보충(249 mL/kg/일)과 승압제 사용으로 환자의 소변량은 적절하게 유지되었고(2.84 mL/kg/시간), 제 2병일 이후로 발열은 소실되었으며, 제 4병일째 승압제 투여 중단 후에도 혈압은 안정적으로 유지되었다. 제 2병일째 입 주위부터 피부 낙설(desquamation)이 관찰되었으며 점차 전신으로 퍼졌고(Fig. 3), 제 5병일째 전신에서 거의 사라졌다.

미생물학적 검사 소견상 혈액 배양 검사는 음성이었고 화상 부위 및 전 비강에서 시행한 배양 검사에서 모두 MRSA가 동정되었다. 환자모의 전 비강 내 MRSA 배양 검사는 음성이었으며, 환자부는 검사를 거부하여 시행하지 못하였다. 다른 항생제 감수성 결과, rifampin 내성, gentamicin 내성, erythromycin 내성을 보였으며, clindamycin 감수성이었지만 double disc 검사에서 clindamycin에 대한 유도 내성이 있는 것을 확인할 수 있었다. 항균제 감수성 결과에 따라, 제 7병일부터는 다른



Fig. 3. On the 4th hospital day, the patient had skin desquamation over the entire body.

항균제를 중단하고 vancomycin 만으로 치료하였으며, vancomycin 총 10일간 투여 후 제 11병일째 퇴원하였으며, 1주일 후 외래에서 경과 관찰한 결과, 특별한 합병증 없이 회복되었다.

환자에게서 검출된 MRSA 균주에 대한 분자 생물학적 분석(<http://saureus.mlst.net/>)을 시행한 결과, TSST-1 (Toxic shock syndrome toxin-1) 유전자가 양성, SCCmec (staphylococcal cassette chromosome mec)은 IV형, 그리고 PVL (Panton-Valentine leukocidin) 유전자는 음성임을 확인할 수 있었다. Multi-locus sequence type (MLST) 분석에서는 ST834로 CC9에 속하는 균주이었다.

고 찰

TSS는 독소 매개 질환으로 주로 황색 포도알균이 생성하는 외독소(exotoxin)나 장독소(enterotoxin)가 원인이 되며 이외 Streptococcus, Pseudomonas 등에 의한 독소도 원인이 된다^{7, 14}. TSS는 1978년 Todd J. 등에 의해, 8-17세 환자들이 황색 포도알균에 의한 국소 감염 이후 고열과 발진, 의식 혼란 및 설사, 쇼크로 인한 다장기 부전의 임상 경과를 보이는 증후군으로 처음 보고되었다¹⁵. 이후 TSS는 탐폰을 사용하는 월경 주기에 있는 여성에서 주로 보고되었고¹, 외과, 부인과, 이비인후과적 수술이나 시술 후 또는 바이러스 감염 후 발병하는 사례도 보고되고 있다²⁻⁶.

TSS는 일반적인 항원 매개 면역 반응이 아닌 초항원(superantigen)에 의한 면역 반응에 의해 일어나게 된다. TSST-1 (toxic shock syndrome toxin-1)과 같은 초항원은 일련의 processing 과정을 거치지 않고 MHC (major histocompatibility complex)에 결합한 뒤 T-cell receptor의 β chain과 결합하게 되어 많게는 전체 T 세포의 30%까지 자극하게 된다. 그 결과 TNF- α (tumor necrosis factor), interleukin, γ -interferon 등과 같은 사이토카인이 다량만 들어지고 이로 인해 극도로 면역 반응이 활성화되어 전체 장기에 영향을 미치게 된다^{16, 17}.

1985년 화상을 입은 소아에게 발병한 TSS가 영국에서 처음으로 보고되었고, 치료를 하지 않을 경우 치사율이 15-50%에 이르는 것이 알려지면서 조기 진단과 적극적 치료에 대한 중요

성을 인식하게 되었으나⁷⁾, 아직까지 국내에서는 화상 후에 발병한 TSS에 대한 보고는 없었다. 화상을 입은 부위는 초기에는 멸균 상태이나 1, 2일 후 독소를 생산하는 세균이 집락하게 된다^{7, 14)}. TSS를 일으키는 대표적인 외독소인 TSST-1에 대한 항체 보유 정도는 연령에 따라 증가하는데, 모체에서 받은 수동면역이 사라지는 생후 3-6개월 이후부터 TSST-1에 대한 IgG를 획득하기 시작하는 10세 미만의 소아는 감염에 더 취약하게 된다¹⁸⁾. 특히 화상 병변이 작을수록 적극적인 수액 요법, 수혈 등의 치료를 하지 않게 되고 이로 인해 TSS가 발병하였을 때 예후가 불량할 위험이 있다¹⁹⁾. 또한 TSS의 초기 단계에 나타나는 증상인 발열, 발진, 구토, 설사 등은 다른 소아기 감염성 질환의 증상과 비슷하여 감별이 쉽지 않다.

일반적으로 TSS는 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention)에 의해 제안된 기준에 따라 진단하는데, 소아는 증상을 자발적으로 표현하지 못하는 경우가 많고 다른 질환과의 감별이 어려워서 소아에서의 TSS 진단 기준을 Cole과 Shakespeare가 새로이 제안하였다(Table 1)²⁰⁾.

본 증례의 경우 환아는 발열 2일전 왼쪽 무릎 표피에 2도 화상을 입었고, 이후 해열제로 조절되지 않은 39°C 이상의 고열, 심한 보챔 및 구토가 있었으며 전신의 피부 발적이 있어 내원하였다. 또한, 입원 직후 빈맥, 빈호흡을 보였고, 수액 요법에 반응하지 않아 고 용량의 혈압 상승제를 투여함으로써 유지할 수 있었던 저혈압이 동반되었다. 또한, 검사상으로도 범혈구 감소증과 파종성 혈관내 응고 소견이 관찰되어 TSS로 진단 내릴 수 있었다.

TSS의 치료는 화상 부위를 소독하고, 적절한 항생제와 신선 냉동혈장과 정맥내 면역 글로불린을 초기에 투여하는 것을 원칙으로 한다^{7, 21)}. 본 증례에서 초기에는 vancomycin과

piperacillin/tazobactam을 동시에 사용하였으며, 균이 생산하는 독소 단백질의 생성을 억제하기 위하여 clindamycin을 병합하여 투여하였다. 화상 부위에서 검출된 균이 MRSA로 동정되면서 piperacillin/tazobactam을 중지하였으며, clindamycin에 대하여 감수성 있었으나, 유도 내성을 나타내는 것으로 확인되어 clindamycin도 더 이상 사용하지 않았다.

본 증례는 최근 1년 이내의 입원, 수술, 인공투석, 카테터 삽입 등 의료기관 관련 위험인자가 없었던 1세 이상의 소아에서 발생하였고, 감염 이전에 병원에 입원하였던 병력이 없었기 때문에 CA-MRSA에 의한 TSS로 진단할 수 있었다. 이 MRSA 균주를 분자 생물학적으로 분석한 결과, TSST-1 유전자가 확인되었으며, SCCmec IV형으로 확인되었는데, MLST 분석에서는 ST834로 CC9에 속하는 것으로 분석되었다. 이 증례에서 분리된 균주는 기존에 국내 사례에서 보고된 CA-MRSA균주인 SCCmec II와는 유전형이 다르며¹³⁾, 호주와 동남아에서 주로 분리되는 균주의 유전형과 유사하여²²⁾ 캄보디아인인 환아모의 출생지와 연관되었을 것으로 추측된다.

결론적으로, 본 증례 보고는 소아에서 화상 후 속발한 CA-MRSA로 인한 TSS를 초기에 진단하여 합병증 없이 회복된 증례를 보고함과 동시에 원인 균의 분자생물학 및 유전적 특징을 분석하여 밝힌 점에서 의의를 찾을 수 있겠다.

요 약

독성 쇼크 증후군은 황색 포도알균 등에서 생성하는 독소에 의한 고열, 발진 및 쇼크에 병발하는 다발성 장기 부전이 발생하는 증후군이다. 저자들은 화상 후 속발한 독성 쇼크 증후군으로 진단한 환아를 vancomycin, 신선 냉동 혈장, 정맥내 면역 글로불린 투여로 치료하고, 화상 부위에서 동정된 CA-MRSA의 분자 생물학 및 유전적 특징을 분석하여 이를 보고하는 바이다.

References

- 1) Shands KN, Schmid GP, Dan BB, Blum D, Guidotti RJ, Hargrett NT, et al. Toxic shock syndrome in men-

Table 1. Diagnostic Criteria of Toxic Shock Syndrome (TSS) according to Cole and Shakespeare²⁰⁾

Diagnostic Criteria of TSS
Pyrexia >39°C
Rash
Shock
Diarrhea +/- vomiting
Irritability
Lymphopenia

- struating women: association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. N Engl J Med 1980;303:1436-42.
- 2) Andrews MM, Parent EM, Barry M, Parsonnet J. Recurrent non-menstrual toxic shock syndrome: clinical manifestations, diagnosis and treatment. Clin Infect Dis 2001;32:1470-9.
- 3) MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW, Schrock CG, Peterson GF, Jentzen JM, et al. Toxic shock syndrome. A newly recognized complication of influenza and influenza like illness. JAMA 1987;257:1053-8.
- 4) Prechter GC, Gerhard AK. Post influenza toxic shock syndrome. Chest 1989;95:1153-4.
- 5) Tolan RW Jr. Toxic shock syndrome complicating influenza A in a child: case report and review. Clin Infect Dis 1993;17:43-5.
- 6) Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. Lancet Infect Dis 2009;9:281-90.
- 7) Young AE, Thornton KL. Toxic shock syndrome in burns: diagnosis and management. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2007;92:97-100.
- 8) White MC, Thornton K, Young AE. Early diagnosis and treatment of toxic shock syndrome in paediatric burns. Burns 2005;31:193-7.
- 9) Bacha EA, Sheridan RL, Donohue GA, Tompkins RG. Staphylococcal toxic shock syndrome in a paediatric burn unit. Burns 1994;20:499-502.
- 10) Charlebois ED, Perdreau-Remington F, Kreiswirth B, Bangsberg DR, Ciccarone D, Diep BA, et al. Origins of community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2004;39:47-54.
- 11) Hisata K, Kuwahara-Arai K, Yamanoto M, Ito T, Nakatomi Y, Cui L, et al. Dissemination of methicillin-resistant staphylococci among healthy Japanese children. J Clin Microbiol 2005;43:3364-72.
- 12) Ma SH, Lee YS, Lee SH, Kim HK, Jin JS, Shin EK, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones with distinct clinical and microbiological features in a Korean community. J Med Microbiol 2007;56:866-8.
- 13) Ko KS, Lee JY, Baek JY, Peck KR, Rhee JY, Kwon KT, et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* nasal carriage from children attending an outpatient clinic in Seoul, Korea. Microb Drug Resist 2008;14:37-44.
- 14) Edwards-Jones V, Shawcross SG. Toxic shock syndrome in the burned patient. Br J Biomed Sci 1997;54:110-7.
- 15) Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. Lancet 1978;2:1116-8.
- 16) Issa NC, Thompson RL. Staphylococcal toxic shock syndrome. Suspicion and prevention are keys to control. Postgrad Med 2001;110:55-6, 59-62.
- 17) Llewelyn M, Cohen J. Superantigens: microbial agents that corrupt immunity. Lancet infect Dis 2002;2:156-62.
- 18) Childs C, Edwards-Jones V, Dawson M, Davenport PJ. Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) antibody levels in burned children. Burns 1999;25:473-6.
- 19) Heywood AJ, al-Essa S. Toxic shock syndrome in child with only 2% burn. Lancet 1990;335:867.
- 20) Cole RP, Shakespeare PG. Toxic Shock Syndrome in scalded children. Burns 1990;16:221-4.
- 21) Barry W, Hudgins L, Donta ST, Pesanti EL. Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome. JAMA 1992;267:3315-6.
- 22) Chheng K, Tarquinio S, Wuthiekanun V, Sin L, Thaipadungpanit J, Amornchai P, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with pediatric infection in Cambodia. PLoS One 2009;4:e6630.