

지역사회 관련 메티실린내성 황색포도알균에 의한 균혈증 2예

순천향대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실², 아산생명과학연구소³
 김정현¹ · 강은정¹ · 정윤석¹ · 전민혁¹ · 김태형¹ · 신희봉² · 박수진³ · 추은주¹

Two Cases of Bacteremia Caused by Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Jung Hyun Kim, M.D.¹, Eun Jung Kang, M.D.¹, Yun Seok Jung, M.D.¹, Min Hyeok Jeon, M.D.¹,
 Tae Hyeong Kim, M.D.¹, Hue Bong Sin, M.D.², Su Jin Park³ and Eun Ju Choo, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹, Laboratory Medicine², Soonchunhyang University School of Medicine, Bucheon
 Center for Antimicrobial Resistance and Microbial Genetics³, University of Ulsan, Seoul, Korea

Recent reports have described an increasing incidence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) in patients who do not exhibit established risk factors for healthcare exposure. We report two cases of CA-MRSA bacteremia complicated by vertebral osteomyelitis. Both of CA-MRSA isolates were resistant to beta-lactam agents, but susceptible to clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, ciprofloxacin, and tetracycline. Both isolates carried staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) type IVA, and were identified as sequence type (ST) 72 by multilocus sequence typing (MLST). However, the Panton-Valentine leukocidin (PVL) gene was not identified.

Key Words : Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), Bacteremia

서 론

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)는 1961년 영국에서 처음 보고되었고 1980년대 우리나라를 비롯한 전세계 대부분의 지역에서 빈도와 중증도 모두에서 병원 내 감염의 가장 중요한 원인균으로 자리잡게 되었다(1). MRSA감염증은 입원을 하거나 수술을 받게 됨으로써 MRSA에 오염된 병원환경이나 기구를 통해 얻게 되는 대표적인 원내감염(hospital acquired infection)으로 여겨져 왔다. 하지만, 1990년 후반부터 외국에서 MRSA 획득의 위험 인자가 전혀 없는 환아에서 발생한 지역사회 관련 MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA)에 의한 감염증 보고가 증가하였다(2). CA-MRSA감염증은 기존의

MRSA감염증과는 구별되는 특징들을 가지는데, 임상적으로는 피부 및 연조직 감염증이 흔하고 실험실적으로는 β -lactam계열 이외의 항생제에 감수성인 경우가 많고 그 외에도 독특한 여러가지 분자유전학적인 특징을 가진다(3). 국내에서의 CA-MRSA에 대한 연구보고는 아직까지 매우 제한적이다. 저자들은 CA-MRSA에 의한 척추 골수염을 동반한 균혈증 2예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

72세 남자가 내원 7일전부터 간헐적인 발열 및 오한과 함께 전신 쇠약감과 요추 통증이 있었으나 별다른 치료 없이 지내다가 내원 당일 고열과 전신 쇠약감이 심해져 응급실을 방문하였다. 20년 전 추간관 탈출증으로 수술을 받았고, 최근 10년간 병원에 입원하였거나 수술을 받은 적은 없었으며, 혈액투석, 의료기구 삽입 등의 과거력은 없었다. 매일 소주 2병의 음주력이 있었으며, 외상력은 없었다. 직업은 농부이

Submitted : 2 October 2008, Accepted : 9 December 2008

Correspondence : Eun Ju Choo, M.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University School of Medicine, 1174 Jung-Dong, Wonmi-Gu, Bucheon 420-767, Korea

Tel : +82-32-621-5202, Fax : +82-32-621-5016

E-mail : mdchoo@schbc.ac.kr

고 동거 거주자는 부인이 있으며, 최근 3년간 병원에 입원하였거나 수술을 받은 적은 없었다.

활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38°C였고, 의식은 명료하였다. 심박동수는 규칙적이었고 심잡음은 없었다. 호흡음은 깨끗하였고 수포음이나 천명은 들리지 않았다. 복부에 압통이나 반발압통은 없었다. 오른쪽 팔꿈치에 부종 및 발적이 관찰되었고, 파동(fluctuation)이 촉진되었다. 요추 촉진시 압통을 호소하였다. 혈액학적 검사에서는 백혈구 15,300/mm³ (중성구 89.5%, 림프구 6%, 단핵구 4.4%), 혈색소 16.8 g/dL, 혈소판 57,000/mm³, 적혈구 침강속도 11 mm/hr 이었다. 화학검사에서는 C-반응단백 13.66 mg/dL, AST/ALT 324/97 IU/L, ALP 100 IU/L, γ -GTP 402 IU/L, 총 빌리루빈/직접 빌리루빈 4.16/2.66 mg/dL 이었다. 심내막염의 가능성을 배제하기 위해 시행한 심초음파 검사는 정상이었다. 흉부 및 복부 단순 방사선 사진은 이상이 없었고, 초음파 검사에서 오른쪽 팔꿈치 주두 활액낭염(olecranon bursitis) 소견이 보였다. 척추자기 공명영상에서 요추 5번과 천골 1번에 걸쳐 골수염의 소견이 관찰되었다.

활액낭염과 골수염에 대해 혈액배양검사와 활액낭 흡입 천자를 시행한 후 cefazolin을 투여하였다. 혈액과 활액낭 천자액에서 *S. aureus*가 배양되었고, 디스크 확산법 및 VITEK system으로 시행한 항생제 감수성검사에서 두 균주 모두 penicillin, oxacillin, erythromycin에 내성과 vancomycin, teicoplanin, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, ciprofloxacin, tetracycline에 감수성을 보였다. 대상 균주로 staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) gene, multilocus sequence typing (MLST), Panton-Valentine leukocidin (PVL) gene 검사를 시행하였다(4). 그 결과 SCC*mec* type IVA, MLST 는 1-4-1-8-4-4-3 (ST 72), PVL gene은 음성이었다. 치료약제를 vancomycin으로 변경하였고 치료시작 2주 후 시행한 혈액검사에서는 C-반응 단백질은 내원 당시 13.66 mg/dL에서 0.50 mg/dL으로 감소하였으며, 혈액배양검사에서도 균이 음전된 것을 확인하였다. 오른쪽 팔꿈치의 활액낭염 병변에 대해서는 1회의 절개 및 배농술을 시행하였고, 골수염에 대하여 6주간 항생제 투여 후 호전되어 치료를 종결하였다.

중 례 2

44세 남자는 내원 2주전부터 허리 통증과 족부 통증이 있었고, 내원 7일전부터 발열, 오한 증상과 함께 양쪽 어깨, 요추, 오른쪽 무릎, 왼쪽 발등의 통증이 악화되어 내원하였다.

입원력과 수술력, 외상력은 없었고, 음주력과 흡연력도 없었다. 직업은 상업이고 동거 거주자는 부인과 자녀가 있었으며, 최근 1년간 병원에 입원하였거나 수술을 받은 적은 없었다.

활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박수 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 40°C였고, 의식은 명료하였다. 심박동수는 규칙적이었고 심잡음은 없었다. 호흡음은 깨끗하였고 수포음이나 천명은 들리지 않았다. 복부에 압통이나 반발압통은 없었다. 양쪽 어깨와 요추 촉진시 심한 압통이 있었고, 오른쪽 무릎과 왼쪽 발등 진찰시 부종과 발적이 관찰되었으며 촉진시 압통을 호소하였다. 혈액학적 검사에서 백혈구 24,400/mm³ (중성구 90%, 림프구 1%, 단핵구 9%), 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 278,000/mm³, 적혈구 침강속도 90 mm/hr였다. 혈액 화학 검사에서 C-반응단백 25.26 mg/dL, AST/ALT 141/454 IU/L, 총 빌리루빈 1.15 mg/dL 외에는 특이소견 보이지 않았다. 심내막염의 가능성을 배제하기 위해 시행한 심초음파 검사는 정상이었다. 흉부 및 복부 단순 방사선 사진은 이상이 없었고, 뼈 동위원소 검사 결과 양쪽 어깨, 요추, 왼쪽 중족지절관절(metatarsophalangeal joint)에 비정상적인 흡수가 관찰되었다. 어깨자기공명영상결과 삼각근하 활액낭염(subdeltoid bursitis)의 소견이 보였고, 척추자기공명영상에서는 요추 3번에서 천골 1번에 걸쳐 척추 주변의 연조직 농양과 골수염 소견이 관찰되었다.

혈액 배양 검사와 어깨 관절액, 오른쪽 무릎 관절액 천자 배양검사를 시행한 후 경험적 항생제로 cefazolin을 투여하였다. 세 검체에서 모두 *S. aureus*가 배양되었고, 디스크 확산법과 VITEK system으로 시행한 항생제 감수성 검사에서 penicillin, oxacillin에 내성을 보였고, vancomycin, teicoplanin, erythromycin, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, ciprofloxacin, tetracycline에 감수성으로 나타났다. 대상 균주로 SCC*mec* gene, MLST, PVL gene 검사를 시행한 결과 SCC*mec* type IVA, MLST allelic profile는 1-4-1-8-4-4-3(ST 72)로서 PVL gene이 음성인 ST72-MRSA-IVA clone이었다. Vancomycin으로 변경하고 오른쪽 무릎의 감염성 관절염 병변과 요추의 골수염과 동반된 연조직 농양에 대해 배농술을 시행하였으나, 7일 후에도 38°C 이상의 발열이 지속되고 C-반응단백도 12.3 mg/dL으로 계속 높게 유지되었다. 항생제는 계속 유지하면서 연조직 농양에 대하여 반복적 배농술을 시행하였고, 치료 3주 후 C-반응단백이 25.26 mg/dL에서 1.5 mg/dL로 감소하였고, 혈액배양검사서 음전된 것을 확인한 후 6주 항생제 투여 후 치료를 종료하였다.

고 찰

최근 국외에서 발표된 대규모 연구에 의하면 전체 MRSA 감염증 중에 CA-MRSA가 12%를 차지하였고, 다른 보고에서는 피부 및 연부 조직 감염증을 일으키는 병원체 중 72%가 MRSA였으며, 그 중 대부분은 CA-MRSA가 차지하는 등 전세계적으로 병원뿐만 아니라 MRSA 획득 위험인자가 없는 지역사회에서도 MRSA 감염증이 증가하고 있다(3, 5).

CA-MRSA 감염증의 발생률이 증가함에 따라 CA-MRSA와 의료기관 관련 MRSA (healthcare-associated MRSA, HA-MRSA)의 서로 다른 특징에 대해 비교한 연구가 보고되고 있다. 임상적 특징으로 HA-MRSA가 주로 혈류감염, 요로 감염, 호흡기계 감염증을 일으키는 것에 비해 CA-MRSA는 피부 및 연조직 감염증, 중이염 등을 주로 유발하나, 치사율이 높은 괴사성 근막염, 패혈증, 심막염 등의 발생에 대한 보고도 있다(3, 5, 6). 분자생물학적인 면에서 CA-MRSA의 대다수가 SCCmec type IV로 나타났고, *S. aureus*에 의해 유발된 피부 및 연조직 감염증과 치사율이 높은 괴사성 폐렴의 발생과 관련된 병독소 유전자인 PVL gene의 존재가 입증되고 있다(6, 7). 항생제에 대한 내성은 CA-MRSA는 HA-MRSA와는 달리 다제내성률이 낮고, 베타락탐계 이외의 항균제에는 감수성을 나타내는 특징을 보여 국외의 일부 치료지침에서는 CA-MRSA 감염이 의심될 경우 clindamycin을 경험적으로 사용하는 것을 권고하고 있다(8).

국내에서 시행한 CA-MRSA의 빈도에 대한 연구에서 전체 *S. aureus* 중 58.4%가 MRSA이었고, CA-MRSA에 의한 감염증은 전체 MRSA 감염증의 1.2%의 빈도로, 국외의 보고와는 달리 광범위한 CA-MRSA의 전파나 심각한 감염증의 발생이 흔하지 않은 것으로 보고되고 있다. 임상적 특징에서는 피부 및 연조직 감염이 가장 흔하게 나타나 국외의 CA-MRSA 감염증과 비슷하였으나, 발생 연령층과 감염증의 종류가 다양하였고 사망한 사례가 보고된 바 없었다(9).

또한 국내의 CA-MRSA는 국외의 CA-MRSA와 분자생물학적으로 차이점을 보인다. 국내의 CA-MRSA 균주의 대부분이 ST72-SCCmec type IVA로 나타나는데, 이는 CA-MRSA 균주 중 SCCmec type IV가 대부분을 차지하고 있다는 미국의 보고와는 차이가 있다. 또한 국외에서 CA-MRSA의 대다수가 PVL gene을 가지고 있는 것과는 달리 국내에서는 CA-MRSA와 HA-MRSA에 상관없이 PVL gene을 가진 균주에 대한 보고는 드물다(4, 10, 11).

저자들이 보고한 2예의 균혈증 환자의 혈액과 관절액 또

는 활막액에서 배양된 MRSA는 모두 SCCmec type IVA clone이었고, ST 72이었으며, PVL gene은 음성이었다. 이는 국내에서 자주 발견되는 PVL gene 음성, ST72-SCCmec type IVA clone과 동일한 균주이다. 항생제 감수성 결과 증례1의 CA-MRSA균주는 erythromycin 내성, clindamycin 감수성을 나타내었으나, 증례2의 균주는 erythromycin과 clindamycin 모두 감수성을 보였고, 그 외 베타락탐계 이외의 항균제에도 두 증례 모두 감수성을 나타내어 항균제에 대한 다제내성을 보이지는 않았다.

CA-MRSA에 의한 피부 및 연조직 감염증의 대다수의 환자들은 vancomycin 등 항균제 사용없이도 절개와 배농만으로도 임상적 호전을 보인다는 보고가 많아 적절한 항생제의 사용과 더불어 적극적으로 외과적 배농술을 시행하여야 한다고 알려져 있다(12). 본 증례에서는 CA-MRSA에 의해 균혈증이 동반된 침습적 감염증으로 두 증례 모두에서 적극적인 절개와 배농술을 시행하면서 적절한 항생제 치료를 병행하여 성공적으로 치료하였다. 특히 증례2 환자의 경우 vancomycin으로 변경하여 치료한 후에도 발열이 지속되면서 C-반응단백의 수치가 감소하지 않았고, 반복적 배농술을 시행한 후 임상적 호전이 나타났다.

저자들은 아직까지 국내에서 흔하지 않은 것으로 알려진 CA-MRSA에 의한 균혈증을 모아서 보고하였고 이에 대한 분자 유전학적인 분석을 함께 시행하였다. 국내에서 CA-MRSA 발생빈도가 외국에 비해 흔하지 않고 치명적 경과를 보이는 보고는 드물지만, 본 증례들과 같이 국내에서도 CA-MRSA에 의한 감염증이 발생할 수 있다는 점에 대해서 인식하고, 병원 뿐만 아니라 지역사회에서의 MRSA 감염에 대한 지속적인 연구와 관심이 계속되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Diederens BM, Kluytmans JA. The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 52:157-68, 2006
- 2) Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 36:131-9, 2003
- 3) Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, Johnson SK, Vandenesch F, Fridkin S, O'Boyle C, Danila RN, Lynfield R. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 290:2976-84, 2003
- 4) Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of

- the mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 46:2155-61, 2002
- 5) King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *ANN Intern Med* 144:309-17, 2006
 - 6) Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piémont Y, Brousse N, Floret D, Etienne J. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantón-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 359:753-9, 2002
 - 7) Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, Liassine N, Bes M, Greenland T, Reverdy ME, Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantón-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 9:978-84, 2003
 - 8) Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 5:275-86, 2005
 - 9) Song JS, Choe PG, Song KH, Cho JH, Kim SH, Bang JH, Lee CS, Park KH, Park KU, Shin S, Choi HJ, Kim ES, Kim DM, Lee MS, Park WB, Kim NJ, Oh MD, Kim EC, Kim HB, Choe KW. Multicenter study for frequency and clinical features of community-Associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea? *Infect Chemother* 38:325-33,2006
 - 10) Kim ES, Song JS, Lee HJ, Choe PG, Park KH, Cho JH, Park WB, Kim SH, Bang JH, Kim DM, Park KU, Shin S, Lee MS, Choi HJ, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Kim HB, Choe KW. A survey of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Antimicrob Chemother* 60:1108-14, 2007
 - 11) Park C, Lee DG, Kim SW, Choi SM, Park SH, Chun HS, Choi JH, Yoo JH, Shin WS, Kang JH, Kim JH, Lee SY, Kim SM, Pyun BY. Predominance of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying staphylococcal chromosome cassette mec type IVA in South Korea. *J Clin Microbiol* 45: 4521-6, 2007
 - 12) Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Talan DA; EMERGENCY ID Net Study Group. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 355:666-74, 2006