

*Listeria monocytogenes*에 의한 간농양 1예

신아리¹ · 문수연¹ · 손준성¹ · 이미숙¹ · 이희주²

경희대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

Liver Abscess Caused by *Listeria monocytogenes*: A Case Report

Listeria monocytogenes has been recognized as a pathogen in elderly and immune-compromised hosts with malignancies, alcohol abuse, diabetes mellitus, transplanted organs, liver cirrhosis, renal failure, or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). In adults, it usually presents as neuromeningeal infection, such as meningitis, meningoencephalitis, or encephalitis, or as primary bacteremia. Involvement of the liver with *L. monocytogenes* is uncommon. We report on a case of multiple liver abscesses and bacteremia associated with *L. monocytogenes* in a 67-year-old diabetic female with concomitant active multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. Blood cultures were positive for *L. monocytogenes*. In patients with liver abscess with advanced age or who are immune-compromised, including those with diabetes, clinicians should consider *Listeria* infection as a differential diagnosis.

Key Words: *Listeria monocytogenes*, Liver abscess, Listeriosis

서론

Listeria species는 호기성 및 통성혐기성의 그람양성간균으로 6균종이 있다. 이중 *Listeria monocytogenes*와 *Listeria ivanovii*가 병원성이 있는데, *L. monocytogenes* 만이 사람에게 감염성 질환을 유발하고, *L. ivanovii*는 동물에 감염성 질환을 유발한다[1-3]. *L. monocytogenes*는 신생아와 60세 이상의 노년층 또는 장기이식환자, 혈액학적 악성질환, 후천성면역결핍증 등의 세포매개성 면역기능이 저하된 선행질환을 가지고 있는 환자들에서 호발한다[1, 3]. *L. monocytogenes*는 중추신경계에 친화성이 높아 뇌염 및 수막염을 유발하거나, 일차성 균혈증으로 나타나며, 이와 관련된 증례는 우리나라에서도 종종 보고가 되어 왔다. 하지만 간을 비롯한 내장기관(visceral organ)을 침범하는 경우는 드물며, 아직까지 국내에서 *Listeria* 균종에 의한 간농양의 증례는 보고된 적이 없다.

저자들은 당뇨병이 있는 67세 여성에서 *L. monocytogenes*에 의한 균혈증 및 간농양 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

A Ri Shin¹, Soo Youn Moon¹, Jun Seong Son¹, Mi Suk Lee¹, and Hee Joo Lee²

Departments of ¹Internal Medicine, and ²Laboratory Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: March 14, 2012

Revised: May 9, 2012

Accepted: June 1, 2012

Correspondence to Mi Suk Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University School of Medicine, 1.Hoe-gi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul, 130-702, Korea

Tel: +82-2-958-1634, Fax: +82-2-968-1848

E-mail: msllee@khmc.or.kr

증례

67세 여성이 10일 전부터 지속된 발열 및 오한을 주소로 내원하였다. 환자는 식욕부진, 구역, 구토를 호소하였다. 기저 질환으로 30년 전 당뇨병, 8년 전 고혈압을 진단받고 경구 약제 복용 중이었으며, 10년 전 폐결핵 진단받고, 항결핵제 복용 후 완치된 병력이 있었다. 16년 전 위암으로 위 아전절제술 시행 후 재발 없이 추적 관찰 중이었으며, 6년 전 급성 담낭염으로 복강경하 담낭 절제술을 받았던 수술력이 있었다.

내원 당시 환자의 활력 징후는 혈압 150/80 mmHg, 맥박수 84/min, 호흡수 22/min, 체온은 38.6°C였다. 급성 병색이었으나 의식은 명료하였다. 흉부 청진에서 폐음 및 심음은 정상이었으나, 복부 청진에서 장음이 경도로 감소되어 있었다. 일반혈액검사에서 백혈구 6,080/mm³ (호중구 91.3%), 혈색소 10.7 g/dL, 혈소판 156,000/mm³ 이었고, 혈액응고검사(PT, aPTT)는 정상 범위였다. 혈청 생화학검사에서 총단백 6.4 g/L, 알부민 3.3 g/L, 총빌리루빈 1.27 mg/dL, 아스파테이트아미노전이효소(AST) 93 U/L, 알라닌아미노전이효소(ALT) 34 U/L, 알칼리인산분해효소(ALP) 115 U/L, 감마글루타릴전이효소(GGT) 38 U/L, 혈액요소질소 47 mg/L, 크레아티닌 1.8 mg/L, 나트륨 123 mmol/L, 칼륨 4.2 mmol/L, 염소 88 mmol/L, C-반응단백(C-reactive protein, CRP) 18 mg/dL이었다. 단순흉부촬영에서 우중엽에 경화와 동반된 폐 허탈 소견이 관찰되었고(Fig. 1), 단순복부촬영에서는 장내가스가 증가하고 장이 미만성으로 확장되어 마비성 장폐색이 의심되었다.

발열에 대한 평가를 위하여 두 쌍의 말초혈액배양검사 및 객담배양검사를 시행하였고, 간기능 검사 수치 이상 및 마비성 장폐색과 관련하여 복부 전산화단층촬영(Computed tomography, CT)을 시행하였다. 복부 CT에서는 간의 좌, 우엽 전반에 걸쳐, 0.6 cm 미만의 저음영 병소들이 다발성으로 분포되어 있었고, 병소 테두리로 조영이 증강된 소견이 관찰되었다(Fig. 2).

내원 3일째, 혈액배양검사에서 그람음성간균이 중간 보고되어 그람음성간균에 의한 균혈증과 이에 따른 미세 간농양으로 추정 판단하였다. 따라서 간농양을 유발하는 흔한 균주인 *Klebsiella pneumoniae*에 준해 ceftriaxone 2 g을 12시간 간격으로 정주하였으며, metronidazole 500 mg을 8시간 간격으로 병용 투여하였다. 내원 11

일째 혈액배양의 최종 결과가 확인되고 있지 않던 중 객담의 항산균도말(acid-fast bacillus stain, AFB stain) 검사에서 4+ 소견이 보여, 활동성 폐결핵의 재발 및 결핵균에 의한 간농양 가능성을 배제할 수 없어, isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide를 병용 투여하였다. 내원 12일째 추가적으로 진단을 위해 초음파 유도하에 경피적 간 세침생검을 통한 조직검사 및 배양검사를 시행하였다. 조직검사 결과, 정도의 간섬유화 소견이 관찰되었으나, 괴사성 육아종성 염증 등의 소견은 없었다(Fig. 3). 그리고 조직에 대한 세균 배양 및 항산균도말 검사는 음성으로 보고되었다. 입원 14일째 혈액배양 검사에서 *Listeria spp.*가 중간보고 되었으나, *Listeria spp.*에 의한 패혈증 및 간으로의 혈행성 전파에 의한 간농양 가능성과 결핵성 간농양의 가능성을 감별하기 어려워, *Listeria* 균혈증과 활동성 폐결핵에 대하여 항생제와 항결핵제를 모두 유지하기로 하였다. 항생제는 ampicillin 2 g을 6시간 간격, 그리고 gentamicin 60 mg을 12시간 간격으로 병용하여 정주로 변경하였다. 말초혈액배양에서 자란 *Listeria spp.*는 16srRNA 검사를 통해 *L. monocytogenes*로 최종 확인되었다.

간 조직의 결핵균 배양 결과 및 결핵균 PCR 시행 결과는 음성으로 보고되었으며, 객담 배양에선 *Mycobacterium tuberculosis*가 확인되었다. 내원 30일째, ampicillin 및 gentamicin 항생제 치료 후, 환자는 발열 등 임상 증상이 호전되었으며, 간기능을 포함한 검사소견 또한 호전되어 amoxicillin 1 g 하루 3회 경구 복용으로 변경하여 퇴원하였다. 퇴원 2개월 후 추적 촬영한 복부 CT에서 이전에 관찰되었던 간의 다발성 병변들은 완전 호전된 상태이나(Fig. 4), 단순흉부촬영에서 우중엽의 경화와 동반된 폐허탈 소견은 지속되었다. 객담에서 동정된 결핵균으로 시행한 결핵균약제감수성 결과가 퇴원 3개월뒤 확인되었으며, isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide, streptomycin 등 1차 약제에 모두 내성을 보이는 다제내성 결핵균이 확인되었다. 이에 감수성이 확인된 2차 항결핵 약제로 변경하였으며, 현재 외래 추적 관찰 중이다.



Figure 1. Chest X-ray (CXR) shows segmental atelectasis and consolidation at the right middle lobe (RML).

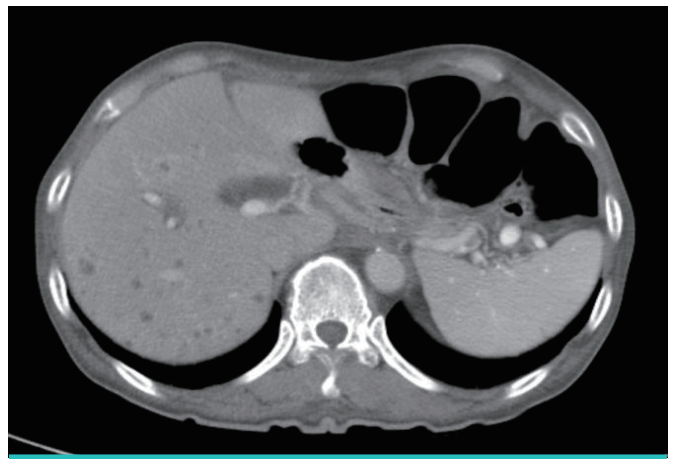


Figure 2. Abdomen computed tomography (CT) shows diffuse multiple tiny low density lesions in both lobes of the liver, accompanied by mild peripheral rim enhancement.

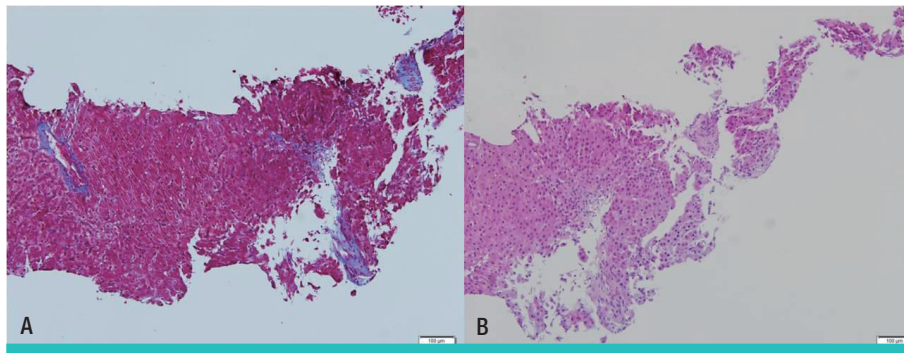


Figure 3. Microscopically, section from liver shows rather well preserved lobular architecture with portal and perivenular fibrosis. No evidence of granuloma or malignancy is seen. (A: Masson's trichrome stain, B: H&E stain, x100)

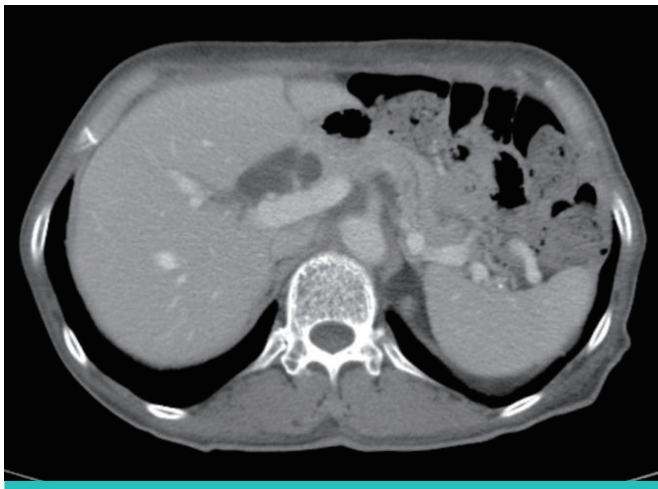


Figure 4. Abdomen computed tomography (CT) shows a completely improved liver abscess at both lobes of the liver.

고찰

Listeria 균주는 호기성 및 통성 혐기성 그람 양성 간균으로, 담수, 토양, 목초 등에 산재해 있으며, 익히지 않은 야채나 과일, 유제품, 가공육류, 그리고 오염된 음식을 통해 인체 감염을 유발한다[4, 5]. 음식을 통해 장관 내로 유입된 균주는 11-70일(평균 31일) 정도의 잠복기를 거친 후 임상 증상을 나타낸다. 균주표면 단백질인 internalin이 장상피 세포와의 상호 작용으로 포식 과정을 유도하여 세포질의 포식포(phagosome) 안으로 진입하고, 인지질분해효소의 일종인 listeriolysin O를 분비하여 포식포를 빠져 나와 세포질 내에서 증식을 하며 주변세포로 침습을 한다. 대식세포에서도 포식과정 후 유사한 세포질 내 과정을 통해 리소좀의 살균과정을 피해서 증식을 하고 감염된 대식세포의 이동에 따라 간, 뇌막 및 뇌실질, 태반까지도 이동한다[4, 5].

성인에서 인체 감염을 일으키는 병원균은 대부분 *L. monocytogenes*이며, 전체 인구의 5-10% 정도가 무증상 보균자으로, 장내감염, 패혈증, 심내막염, 뇌막염 등의 침습적 질환을 유발하는 경우는 매우 드물다. 하지만 악성 종양과 같은 만성 소모성 질환 환자와 장기 이식이나 전신성 홍반성 낭창과 같이 장기간 면역 억제제 및 스테로이드를 사용

중인 세포매개 면역저하 환자에서는 발생 빈도가 상대적으로 높다[5, 6].

*L. monocytogenes*는 과거 동물에서 국소적인 간 괴사를 유발하는 것이 발견되어 *Listeria hepatolytica*라고 명명되기도 하였을 만큼[8] 동물이나 신생아에서 간세포 침윤이 드물지 않게 보고되어 왔다. 하지만 국내에서는 성인에서 *L. monocytogenes*에 의한 간세포 침윤의 빈도가 보고된 바는 없으나, 외국에서는 1961년에서 2005년까지 총 34예가 문헌으로 보고된 바 있다[7]. 국내에서 약 30예 정도의 *Listeria* 감염증이 문헌으로 보고되었으며, 이 중 뇌수막염이 21예, 균혈증이 6예, 그리고 뇌농양, 심내막염, 복막염, 척수염이 각각 1예씩이었다. 이들은 대부분 악성종양, 장기이식 후 면역 억제제를 복용 중이거나, 장기간 스테로이드를 복용하는 전신성 홍반성 루프스 환자였다. 하지만 우리나라에서 아직까지 본 증례와 같이 성인에서 *L. monocytogenes*에 의한 균혈증 및 간세포 침윤으로 인한 간농양이 발생한 예는 없다.

Listeria spp.의 간세포 침윤은 원발 균혈증으로부터 다른 장기로의 전파 내지는 간문맥계를 통한 침윤이 있으며, 단일성 간농양, 다발성 간농양, 육아종성 간염, 미만성 간염의 네 가지 형태로 나타난다[8, 9]. *Listeria* 간 농양의 임상증상은 다양하며, 진단되기 몇 주에서 몇 달 전부터 발열, 상복부 통증, 야간발한 및 체중감소가 흔히 나타난다. 간농양이 있더라도 transaminase 등의 간기능 수치는 대부분 정상이다.

본 환자의 경우 *L. monocytogenes*에 의한 균혈증 확인 전 활동성 폐결핵이 진단되어 항결핵제가 투여되었으며, 환자는 임상증상이 호전되고 있어 간농양의 원인이 *L. monocytogenes*인지 결핵균인지 확인하기가 어려웠다. 하지만 항결핵제를 1일 투여한 후 시행한 간 세침 생검에서 괴사성 육아종성 염증 소견이 관찰되지 않았으며, 결핵균 PCR과 배양에서도 결핵균이 확인되지 않았다. 또한 최종적으로 객담에서 확인된 결핵균의 약제 감수성 결과, 1차로 투여한 isoniazide, rifampin, ethambutol, pyrazinamide의 약제에 모두 내성을 보이는 다제내성균주였기에 투여된 항결핵제로 호전되어 결핵균이 검출되지 않았다고 보기 어렵다. 본 증례는 감수성이 없는 1차 항결핵제와 항생제 치료 중 임상증상 및 복부 전산단층촬영에서 간농양 병변이 호전되었다. 따라서 감수성이 없는 항결핵제 치료 중 결핵에 의한 간농양이 호전되었다고 보기 어렵고, *L. monocytogenes*에 감수성 있는 항생제에 대한 반응으로 호전되었을 것으로 판단되어 저자들은 임상적으로 *L. monocytogenes*에 의한 간농양에 합당하다고 최종적으로 판단하

였다.

Listeriosis는 전체사망률이 33%로 높고, 적절한 치료를 하지 않거나 치료 시기를 놓치는 경우에는 사망률이 85-90%에 이르는 중증 감염이다[5, 10]. *Listeria*에 의한 간농양의 치료 원칙은 배농과 적절한 항생제 투여이다. 항생제는 감수성 결과를 바탕으로 penicillin 또는 ampicillin정맥 투여이며, ampicillin이 좀 더 효과적이고, aminoglycoside 계와 병용시 상승 효과를 기대할 수 있다[7]. Vancomycin이나 3세대 cephalosporin계 항생제에는 일부 감수성이 있을지라도 재발이나 치료 실패의 가능성이 높아 권장하지 않는다[8]. *L. monocytogenes* 감염의 표준화된 항생제 치료 기간은 없으나 합병증이 없는 패혈증과 뇌막염은 2-3주, 심내막염 또는 면역기능 저하 환자에서는 4-6주가 필요하며, 임상경과에 따라 6주까지 연장하여 투여하기도 한다[1].

저자들은 발열로 내원한 당뇨병 및 활동성 폐결핵환자에서 *L. monocytogenes*에 의한 균혈증 및 다발성 간농양을 진단하였다. *Listeria* 감염은 대부분 세포면역저하자 및 고령의 환자에서 발생하므로 적절한 진단 및 치료가 이루어지지 않는다면 예후가 불량하다. 따라서 본 증례와 같이 당뇨를 포함한 세포매개 면역저하 및 고령과 같은 *Listeria* 감염의 위험인자가 있는 성인에서 미만성 간농양이 발생하는 경우, *Listeria* 감염증도 감별진단에 고려해야 하겠다.

References

1. Bortolussi R, Mailman T. Aerobic gram-positive bacilli. In: Cohen J, Powderly WG, ed. Infectious diseases. 2nd ed. New York: Elsevier; 2004:2153-72.
2. Troxler R, von Graevenitz A, Funke G, Wiedemann B, Stock I. Natural antibiotic susceptibility of *Listeria* species: *L. grayi*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. monocytogenes*, *L. seeligeri* and *L. welshimeri* strains. Clin Microbiol Infect 2000;6:525-35.
3. Bille J, Rocourt J, Swaminathan B. *Listeria* and *Erysipelothrix*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington, DC: ASM Press; 2003:461-71.
4. Lober B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious disease. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005:2478-84.
5. Gellin BG, Broome CV. Listeriosis. JAMA 1989;261:1313-20.
6. Ahn CM, Park MC, Lee SW, Shim JM, Lee KM, Park YB, Lee SK, Yong DE. *Listeria monocytogenes* bacteremia in a patient with systemic lupus erythematosus. J Korean Rheum Assoc 2005;12:126-31.
7. Scholing M, Schneeberger PM, van den Dries P, Drenth JP. Clinical features of liver involvement in adult patients with listeriosis. Review of the literature. Infection 2007;35:212-8.
8. Yu VL, Miller WP, Wing EJ, Romano JM, Ruiz CA, Bruns FJ. Disseminated listeriosis presenting as acute hepatitis; Case report and review of hepatic involvement in listeriosis. Am J med 1982;73:773-7.
9. López-Prieto MD, Aller García AI, Alcaraz García S, López Cepero J. Liver abscess due to *Listeria monocytogenes*. Clin Microbiol Infect 2000;6:226-7.
10. Kang SG, Shin HB, Kim MN. *Listeria monocytogenes* infections of adult patients at a tertiary-care hospital in Korea. Infect Chemother 2003;35:37-44.