

STY0312 유전자 중합효소연쇄반응으로 증명한 *Salmonella* Typhi 충수돌기염 1예

서민지¹ · 정영희¹ · 민지원¹ · 김연지¹ · 이종민¹ · 양현¹ · 김유승¹ · 김영신¹ · 박철민² · 유진홍¹

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 가톨릭대학교 의과학연구소²

A Case of *Salmonella* Typhi Complicating Acute Appendicitis Proven by Gene STY0312 Polymerase Chain Reaction (PCR)

Typhoid fever frequently manifests as gastrointestinal complications, such as ileitis or colitis, but appendicitis is quite rare. A 37-year-old man was admitted due to abdominal pain, fever and diarrhea. Two weeks before admission, he underwent an appendectomy. The blood culture upon admission revealed *Salmonella* Typhi. A polymerase chain reaction(PCR) was performed on the tissue of the vermiform appendix and the STY0312 gene of *S. Typhi* was detected. This is the first case of acute appendicitis complicated with typhoid fever proven by PCR in Korea.

Key Words: Typhoid fever, *Salmonella* Typhi, Acute appendicitis, Polymerase chain reaction (PCR)

Min-Ji Seo¹, Young-Hee Jung¹, Ji-Won Min¹, Yeon-Ji Kim¹, Jong-Min Lee¹, Hyun Yang¹, Yu-Seung Kim¹, Young-Shin Kim¹, Cheol-Min Park², and Jin-Hong Yoo¹

¹Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine; ²Catholic Research Institutes of Medical Science, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

서론

장티푸스는 인간을 병원소로 갖는 *Salmonella* Typhi와 *S. Paratyphi*에 의해 발생되는 질환으로 오염된 물과 음식에 의해 전파되며 위생 상태가 열악한 개발도상국에서 흔하다. 최근 국내에서는 위생 상태의 개선 및 식생활의 변화로 인해 발생률이 줄고 있다. 일반적으로 지속되는 발열과 함께 복통, 설사, 장출혈 등의 위장관 증상을 나타내나 드물게는 골수염, 동맥류, 뇌막염, 폐장염, 간염 등 심각한 합병증이 발생된 보고들이 있다[1]. 장티푸스의 병리 기전 과정에서 장을 침범하기 때문에 위장관 질환이 자주 합병되지만 보통 회장염이나 대장염의 양상으로 나타나며, 충수돌기염은 매우 드물어서 국외에서 몇 예 보고된 바는 있으나[2-4] 국내에서는 보고된 바가 없다.

저자들은 충수돌기염으로 절제술을 받았음에도 불구하고 발열이 지속되어 재입원한 환자의 혈액배양 검사결과 *S. Typhi*가 동정되었고 절제한 충수돌기 조직에서 STY0312 유전자 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction; PCR)으로 증명한 드문 증례를 경험하였기에 *S. Typhi*에 의한 충수돌기염의 국내 첫 증례로서 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

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: February 26, 2012

Revised: May 29, 2012

Accepted: June 19, 2012

Correspondence to Jin-Hong Yoo, M.D.

Division of Infectious Disease, Department of Internal medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, 2 Sosa-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea

Tel: +82-1577-0675, Fax: +82-32-340-2669

E-mail: jhyoo@catholic.ac.kr

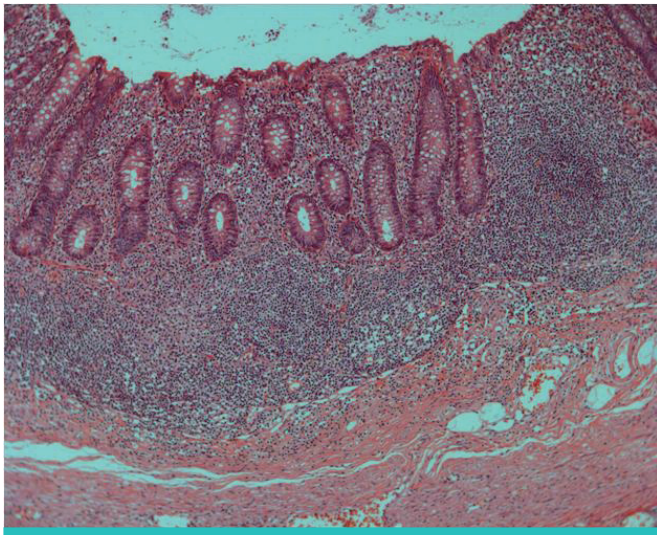


Figure 1. Microscopic findings of a vermiform appendix showed infiltration of numerous neutrophils in the mucosa.



Figure 2. Abdominal CT showed post-appendectomy state and thickened wall of bowel. There was no remnant of the vermiform appendix.

증례

37세 남성이 이틀 동안 지속된 복부의 전반적인 통증과 발열을 주소로 종합병원에 입원하여 충수돌기염을 진단받고 충수돌기절제술을 시행받았다. 당시 수술로 절제된 충수돌기는 육안 소견 상 장막이 다량의 화농성 삼출물로 덮여 있었고 내강은 점액 농축성의 물질로 가득 차 있었으며, 현미경 조직 소견 상 다수의 호중구 침윤을 보여 전형적인 충수염으로 확인되었다(Fig. 1).

그러나 퇴원 후에도 38℃ 이상의 발열이 지속되고 하루 2회의 수양성 설사 및 경미한 복통이 계속되어, 수술 후 2주일째 본원 응급실로 내원하였다. 내원 당시 환자의 의식은 명료하였으며, 활력 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 74/min, 호흡 20/min, 체온 38.4℃ 이었다. 급성 병색을 띄고 있었고 공막 황달이나 창백한 소견은 보이지 않았으며 경부 림프절은 촉진되지 않았다. 폐호흡음과 심음은 정상이었고 복부 촉진에서 압통은 없었으며 간, 비장 비대는 없었고 발적을 포함한 다른 피부의 이상 소견은 보이지 않았다.

말초 혈액 검사에서 백혈구 7,900/mm³ (중성구 73%), 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 244,000/mm³, 혈청 화학 검사에서 혈중 질소농도 7.0 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 나트륨 142 mEq/L, 칼륨 4.0 mEq/L, 염소 104 mEq/L, 총단백 7.2 g/dL, 알부민 4.8 g/dL, AST 58U/L, ALT 62U/L, ALP 73U/L, 총빌리루빈 0.6 mg/dL 이었다. 흉부 엑스선 검사에서 이상소견은 없었고 복부 엑스선 검사에서는 약간의 가스 팽창 및 경미한 장마비 소견이 관찰되었다.

혈액 배양 검사 시행 후 경험적 항생제로 ceftriaxone을 정주하였다. 복부 전산화 단층 촬영에서 이전 수술 주위의 천공이나 남아있는 맹장염 조직은 보이지 않았으나 팽창된 장과 두꺼워진 장벽의 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 초기 시행한 분변 배양 검사는 음성이었다. 혈액 검체는 자동화 혈액배양기(BACTEC)에서 양성으로[5] Blood agar, MacConkey's agar에 배양하였고 입원 3일째 그람 음성 막대균이 배양되었다(Fig. 3). 배양된 균으로 미생물 동정장비(Vitek 2)를 이용하여 검사 시행하였고 *Salmonella*로 동정되었으며 *Salmonella* Antisera 혈청형 시약으로 혈청형 검사를 시행한 결과 Group D *Salmonella*

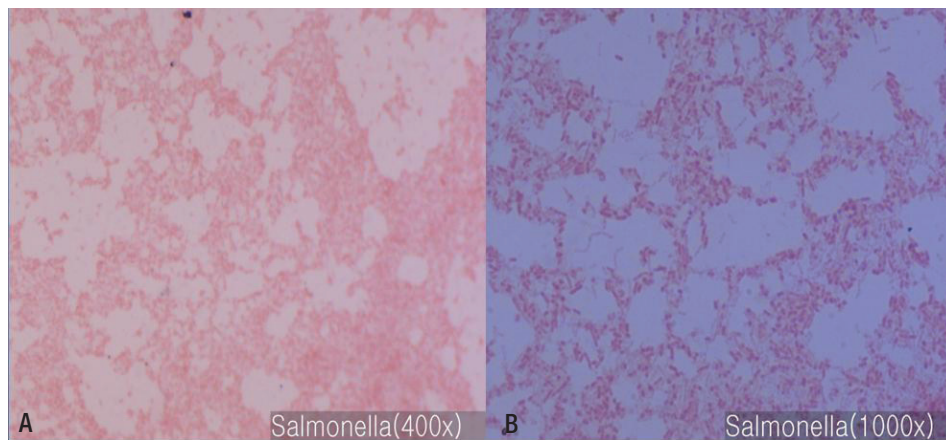


Figure 3. Gram stain from a blood culture revealed gram negative bacilli, which was finally identified as *Salmonella* Typhi, (A) Hematoxylin and Eosin stain, x400 and (B) H & E stain, x1,000.

Table 1. Primers for Amplification of *Salmonella* gene STY0312 and Controls

| | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| STY0312 (Forward) | ATG | TTC | AGT | AAA | ATA | GTG | TCG | TCA | TTG | CTT | TTG |
| STY0312 (Reverse) | TTG | TAG | CGC | CGG | AAA | TGA | TAT | TCT | | | |
| Hu18s_F1565 | CGG | CTA | CCA | CAT | CCA | AGG | AA | | | | |
| 1816 | GCT | GGA | ATT | ACC | GCG | GCT | | | | | |

로 모든 항생제에 감수성을 보였다. 격리를 시작하였고 경구 항생제 ciprofloxacin으로 변경하였다. 격리 후 3회 연속으로 나간 분변 배양 검사에서 음성으로 나온 것을 확인한 후 격리를 해제하고 입원 15일째 호전된 상태로 퇴원하였다.

저자들은 충수염과 *S. Typhi*의 인과관계를 증명하기 위해 환자가 처음 입원한 병원에 수소문화하여 당시 절제한 충수돌기 조직을 확보하였다. 이 충수돌기 조직에서 *S. Typhi*의 DNA 존재 확인을 위해 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 시행하였다. Primer 제작은 Nagarajan AG[6]가 제시한 방법으로 수행하였고 *S. Typhi*에서 나타나는 gene STY0312에 대한 Primer를 제작하였다. 또한 DNA추출이 잘 되었는지 확인하기 위해 인체 조직에서 검출되는 gene Hu18s에 대한 primer도 함께 제작하였다(Table 1). QIAamp DNA Mini kit (250)를 사용하여 DNA를 분리 정제하였고 반응합성물은 총 50 μ L가 되도록 하였으며, 조성은 주형(template) 3 μ L, 4 μ L의 dNTP 혼합물, 10 x 완충 용액 5 μ L, primer 각 1 μ L, Taq 0.25 μ L, 증류수 35.75 μ L를 혼합하여 PCR을 시행하였다. PCR 결과 환자의 충수돌기 검체에서 STY0312 유전자가 증폭된 PCR 산물이 나타나 *Salmonella* 감염증을 증명하였다. 이에 혈액배양검사와 STY0312 PCR 결과를 토대로 *S. Typhi* 충수돌기염으로 진단하였다(Fig. 4).

고찰

본 증례는 발열과 설사, 복통으로 급성 충수돌기염으로 충수돌기절제술을 시행하였으나 이후 2주 동안 발열과 설사, 복통이 지속되어 다시 입원하여 불명열에 준하여 진료하였던 환자이다. 다른 발열의 원인으로 생각되는 병소는 없었고 복부 전산화 단층 촬영 상 이전 수술 부위에는 이상이 없으나 장의 비후 소견이 있어 장염을 의심하였다. 그리고 입원 3일째 혈액 배양 검사에서 그람 음성 막대균이 자란다고 보고 되었으며 최종 동정에서 *S. Typhi*가 배양되었고 STY0312 유전자 PCR로 *S. Typhi*의 DNA를 증명하였다.

장티푸스 감염의 합병증으로 파중성 혈관내 응고, 폐장염, 간 농양, 비장 농양, 심내막염, 심막염, 간염, 신우신염, 고환염, 심한 폐렴, 관절염, 골수염 등이 있으나 급성충수돌기염이 합병된 예는 드문 편이다[1]. 이는 장티푸스의 가장 흔한 증상인 열과 우하방의 복통이 장간막 림프절염과 충수돌기염 모두에서 나타나므로 감별이 어렵기 때문인 것으로 생각된다[7-10]. 그러나 드물게 장티푸스와 연관된 충수돌기염의 보고가 있고[2-4] 비장티푸스 *Salmonella* 충수돌기염도 드물게 보고 되었다[11-14].

국외에서 보고된 예들을 보면 우하복부의 통증 및 압통과 같은 임상적 충수돌기염 진단으로 수술을 받았고 수술 중 육안적 소견으로도

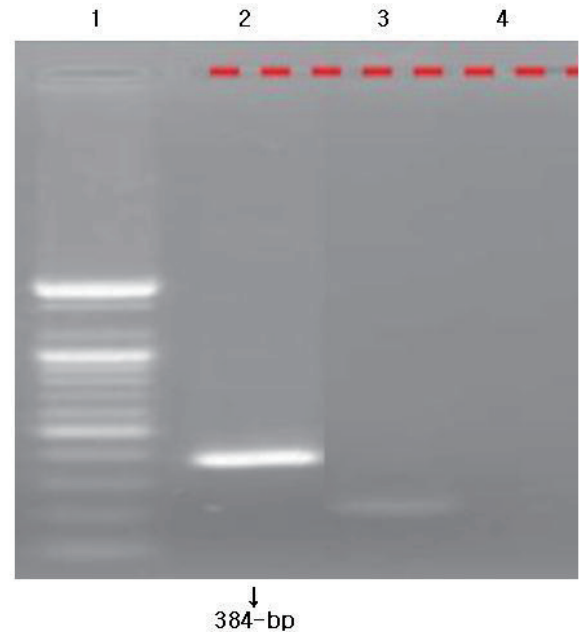


Figure 4. PCR result: Lane 1: molecular marker of the 100-bp ladder; Lane 2: amplification product (384-bp band) of the gene STY0312 of *S. Typhi*; Lane 3: Hu18S, which indicated whether the DNA.

충수돌기염을 확인하였으나 수술 이후에도 지속되는 열이 있거나 설사를 하는 등의 비전형적인 경과를 보였고 결국 혈액 또는 수술 검체의 배양 결과 *Salmonella*가 동정된 양상이었다[3, 11, 12]. 또한 이와는 반대로 *Salmonella*에 의한 감염증으로 치료하던 중 복통이 지속되어 수술적 치료의 과정에서 충수돌기염이 진단되기도 하였다[13, 14]. 또한 수술 시 비전형적인 복강 내 소견을 보일 때에도 감염성 질환, 특히 *Salmonella*가 동반될 수 있다는 보고들도 있다[10].

장티푸스를 증명하는 데 있어서 STY0312 유전자 PCR을 이용한 방법은 고유한 유전자를 검출하므로 다른 종의 세균과의 감별에 있어 특이도가 높으며 적은 수의 균으로도 검출할 수 있어 민감도가 높다. 본 증례에서 사용한 STY0312 유전자는 위장관염을 일으키는 흔한 원인균들(*Yersinia enterocolitis*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris* 등)에서는 관찰되지 않는다[6]. 본 증례에서는 첫 입원 당시 혈액배양검사가 누락 되었으며 2주 후 혈액배양검사 상 *S. Typhi*가 배양되었기에 *S. Typhi*와 appendicitis와의 연관성을 직접 증명하기가 어려웠다. 그러나 첫 입원 당시 수술로 적절한 충수돌기 조직을 확보하는 데 성공하였고, 이 조직에 *S. Typhi*의 STY0312 유전자를 겨냥한 PCR을 시행하여 *S. Typhi*를 확인함으로써 장티푸스와 충수돌기염과의 인과관계를 증명하였다. STY0312 유전자는 *S. Typhi*와 *S. Paratyphi* 모두에게 관찰되

어 STY0312 유전자 PCR 단일 검사로는 두 균주를 감별할 수 없으며 STY0313과 STY0316 사이구간의 PCR 시행 또는 STY0312 유전자의 염기순서 분석이 필요하다. 본 증례에서는 혈액배양검사 상 *S. Typhi*가 배양되었기에 추가 검사 없이 *S. Typhi* 충수돌기염으로 진단하였다.

장티푸스와 급성 충수돌기염은 발열, 위장관 증상, 복통 등의 유사한 증상을 호소하기 때문에 두 가지 감염증이 합병되었을 때 임상상의 의심하지 않는다면 이번 증례처럼 간과될 가능성이 높다. 이에 혈액배양검사나 병리조직에 대한 배양검사, 또는 PCR 등을 시행해 보아 더 적극적인 원인 규명을 해야 할 것이다.

현재까지 보고된 전례들을 보면 혈액 또는 수술 검체의 배양으로 *Salmonella* 를 증명하였으되, 절제된 충수돌기에 직접 PCR을 시행하여 증명한 예는 국내는 물론 국외에서도 보고된 바가 없다. 이에 STY0312 유전자 PCR로 증명한 *S. Typhi* 충수돌기염을 국내 최초로 보고하는 바이다.

References

- Black PH, Kunz LJ, Swartz MN. Salmonellosis - a review of some unusual aspects. *N Engl J Med* 1960;262:921-7.
- Manganaro A, Impellizzeri P, Manganaro A, Cutrupi A, Formica I, Zuccarello B. Acute abdomen caused by *Salmonella Typhi* acute appendicitis. *Minerva Pediatr* 2006;58:203-5.
- Lau SK, Woo PC, Chan CY, Woo WL, Woo GK, Yuen KY. Typhoid fever associated with acute appendicitis caused by an H1-j strain of *Salmonella enterica* serotype Typhi. *J Clin Microbiol* 2005;43:1470-2.
- Grimes DA. Spontaneous perforation of the gallbladder from cholecystitis with acute appendicitis in pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1996;41:450-2.
- Reller ME, Zaidi AK, Sultana S, Azeem S, Hanif B, Qureshi S, Hasan R, Bhutta Z, Akhter R, Goldmann DA. Controlled evaluation of Bactec Peds Plus/F and Bactec lytic/10 anaerobic/F media for isolation of *Salmonella enterica* serovars typhi and paratyphi A from blood. *J Clin Microbiol* 2009;47:245-6.
- Nagarajan AG, Karnam G, Lahiri A, Allam US, Chakravorty D. Reliable means of diagnosis and serovar determination of blood-borne *Salmonella* strains: quick PCR amplification of unique genomic loci by novel primer sets. *J Clin Microbiol* 2009;47:2435-41.
- Likitnukul S, Wongsawat J, Nunthapisud P. Appendicitis-like syndrome owing to mesenteric adenitis caused by *Salmonella Typhi*. *Ann Trop Paediatr* 2002;22:97-9.
- Meng GR. Acute mesenteric lymphadenitis due to *Salmonella enteritidis* mimicking appendicitis: case report. *Mil Med* 1974;139:277.
- Martin HC, Goon HK. *Salmonella* ileocecal lymphadenitis masquerading as appendicitis. *J Pediatr Surg* 1986;21:377-8.
- Knight PJ, Vassy LE. Specific diseases mimicking appendicitis in childhood. *Arch Surg* 1981;116:744-6.
- Bartoli F, Guerra A, Dolina M, Bianchetti MG. *Salmonella enterica* serovar Israel causing perforating appendicitis. *Int J Infect Dis* 2010;14:e538.
- Kazlow PG, Freed J, Rosh JR, Reiner M, Dische R, Benkov K, LeLeiko NS. *Salmonella typhimurium* appendicitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutri* 1991;13:101-3.
- Deutsch A, Wasserman D, Ruchelli E, Johnson J, Broussard DL. An uncommon presentation of *Salmonella*. *Pediatr Emerg Care* 1996;12:285-7.
- Scheidegger C, Frei R. Perforating appendicitis due to *Salmonella hofii*. *Lancet* 1990;335:59-60.