

당뇨환자의 창상에서 분리된 반코마이신 내성 *Enterococcus avium*

Vancomycin-resistant *Enterococcus avium* Isolated from the Wound of a Patient with Diabetes Mellitus

고영진 · 심희숙 · 문희원 · 허미나 · 윤여민

Young Jin Ko, M.D., Hee Sook Shim, M.D., Hee-Won Moon, M.D., Mina Hur, M.D., Yeo-Min Yun, M.D.

건국대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Enterococcus avium, very commonly found in birds, is rarely reported as a human pathogen. Although several studies have focused on cases of infection with *E. avium*, little is known about the clinical features of *E. avium* infection and the antimicrobial susceptibility pattern of *E. avium*. We isolated *vanA*-producing vancomycin-resistant *E. avium* from specimen obtained from the wound of a patient with diabetes mellitus. Vancomycin-resistant *E. avium* is rarely observed among the vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestine, and there are very few reports of vancomycin-resistant *E. avium* isolated from clinical specimens. Here we confirmed that the clinical isolate was *E. avium* on the basis of phenotypic characterization and the results of 16S rRNA sequence analysis.

Key Words: *Enterococcus avium*, Vancomycin resistance, Wound infection

서론

장알균(*Enterococcus*)은 전세계적으로 병원 감염의 주요 원인으로 부상했으며[1], 장알균 감염에는 요로감염, 균혈증, 세균성 내막염, 그리고 뇌수막염 등이 대표적이다[2]. 장알균 중 *Enterococcus faecalis*와 *Enterococcus faecium*은 가장 흔하게 동정되는 균주인 반면 *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum*과 *Enterococcus*

flavescens 등에 의한 감염은 드문 편이다[3]. Vancomycin 내성 장알균(vancomycin-resistant enterococcus, VRE)의 출현과 전파는 감염 관리의 큰 관심사이며, 한국에서 VRE에 의한 증례는 대부분 *E. faecium*에 의한 것으로, *E. faecium*에 의한 VRE 감염률은 계속적으로 증가하여 29% 정도로 보고되었다[4]. *E. avium*은 그 이름에서 알 수 있듯 조류의 배설물에서 흔하게 발견되는 균으로, 사람의 병원체로는 드물게 보고되었다. *E. avium*에 의한 감염에 대해서는 매우 적은 수의 연구만 발표되어 임상양상과 항생제 감수성에 대한 정보는 거의 없다[3, 5, 6]. *E. avium*에서 vancomycin 내성에 관하여는, 장내 군집에서 VRE를 분석한 국내 기존연구에서 *E. avium*이 드물게 포함되어 있으며[7, 8], vancomycin 내성 *E. avium*이 임상검체에서 분리된 보고는 전세계적으로 드문 편이다[9]. 저자들은 *vanA*를 생산하는 vancomycin 내성 *E. avium*을 당뇨가 있는 79세 남자 환자의 창상조직으로부터 동정한 증례를 경험하여 보고하고자 한다.

Corresponding author: Hee-Won Moon, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Konkuk University Medical Center,
120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea
Tel: +82-2-2030-5583, Fax: +82-2-2030-5587, E-mail: hannasis@kuh.ac.kr

Received: August 16, 2012

Revision received: September 18, 2012

Accepted: September 18, 2012

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2013, Laboratory Medicine Online

© 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.

증례

79세 남자 환자가 3일 전부터 발생한 발열, 기침, 객담을 주소로

본원에 입원하였다. 과거력에서 당뇨, 고혈압이 있었으며 말기신장병으로 혈액투석을 하고 있었고 2년 전 뇌경색증으로 왼쪽 반불완전마비가 있었다. 환자는 입원 전 요양병원에서 한 달 반 정도 있었다. 내원 당시 혈액 검사 소견은 혈색소 10.7 g/dL, 백혈구 $13.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ (호중구 79.3%, 림프구 14.3%, 단구 4.0%), 혈소판 $240 \times 10^3/\mu\text{L}$, C 반응성 단백 13.24 mg/dL, 단백질 7.3 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, 아스파르테이트아미노전달효소 36 units/L, 알라닌아미노전달효소 22 units/L, 알칼리인산분해효소 100 units/L, 혈중요소질소 55.2 mg/dL, 크레아티닌 5.72 mg/dL, A1c형 혈색소 8.1%이었다. 객담배양 검사에서 *Candida* 균주(*Non-albicans Candida* spp.)가 동정되었고, 소변배양 검사에서 vancomycin에 감수성인 *E. faecalis*가 검출되었으며, 혈액배양에서는 아무것도 자라지 않았다. 본원에서 시행한 흉부 방사선사진에서 우측 하엽의 국소적인 경화와 좌측의 흉막삼출이 관찰되어 폐렴으로 진단받고 piperacillin/tazobactam으로 치료를 시작하여 배양 결과 확인 후 증상이 지속되어 moxifloxacin, meropenem으로 투약을 변경하였다. 10일 후, 객담 배양에서 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이 동정되어 vancomycin이 추가되었고, 이를 17일간 사용한 후 항생제 사용은 중단하였다. 2일 후 객담배양 검사에서 vancomycin 내성 *E. faecium*이 동정되었다. 1개월 후, 좌측 두 번째 발가락에 분비물을 동반한 궤양이 발견되었고 상처의 조직을 배양하였다. 배양된 조직은 혈액 배지와 MacConkey 배지에 접종되었고, 세가지 독립된 그람 양성 구균이 자랐다. *E. faecalis*와 함께 *E. avium*이 우세하게 다수로 자랐으며(Fig. 1), MRSA가 소수로 배양되었다. *E. faecalis*, *E. avium* 및 MRSA 균주는 자동화된 Vitek2 GP identification system (bioMérieux, Durham, NC, USA)을 사용하여 생화학적 성상에 맞게 동정되었다. *E. faecalis* 균은 Vitek 2 감수성 검사패널에서 vancomycin에 감수성

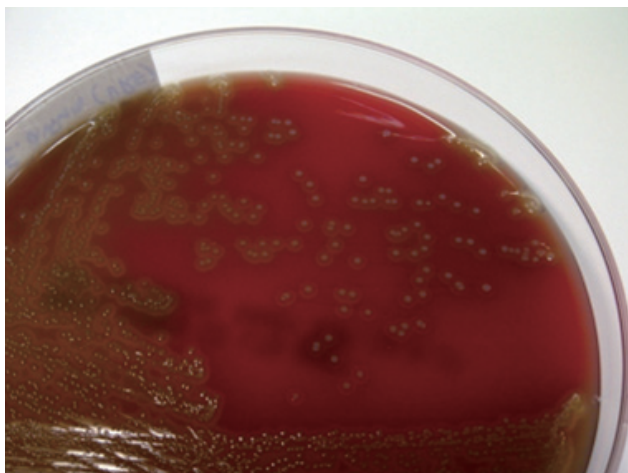


Fig. 1. Grayish, medium-sized colonies of *Enterococcus avium* on blood agar plate showing alpha hemolysis.

이었고 clindamycin, quinupristin/dalfopristin, trimethoprim/sulfamethoxazole에 내성, norfloxacin에 중간내성(intermediate)을 보였다. *E. avium* 균은 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)의 디스크 확산법[9]에 따라 시행한 후 판독하였으며 ampicillin, tetracycline, vancomycin과 teicoplanin에 내성, quinupristin/dalfopristin에 중간내성을 보였고 Vitek 2 감수성 검사패널에서는 imipenem, ciprofloxacin, linezolid에 감수성, quinupristin/dalfopristin에 중간내성, ampicillin, erythromycin, clindamycin, tetracycline, trimethoprim/sulfamethoxazole, teicoplanin과 vancomycin에 내성을 보였다. Vancomycin과 teicoplanin에 대한 *E. avium* 균의 최저억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)는 E-검사법에서 각각 >256 mg/L와 48 mg/L를 보였다. *E. avium* 균주의 동정은 16S rRNA 유전자 염기서열로 확인되었는데 간단히 기술하면, 16S rRNA 부위를 표적으로 시발체를 사용하여 정제된 DNA의 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 수행하였다[10]. 증폭산물(amplicons)을 정제한 후 ABI PRISM Big-Dye terminator cycle sequencing kit (Applied Biosystems, Foster city, CA, USA)를 이용하여, ABI PRISM 3730XL analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)로 염기서열을 분석하였다. 16S rRNA 유전자 염기서열은 BLAST database에서 검색결과 *E. avium* 과 염기서열 상동성이 98% 일치하였다. Seeplex® VRE ACE Detection kit (Seegene Inc., Seoul, Korea)를 사용한 실시간 중합효소 연쇄반응(real-time PCR)에서 *vanA* 유전자가 검출되었다. 환자는 상처부위 치료를 받아 호전되었으나, 보존적 치료를 위해 요양병원으로 전원되었다.

고 찰

장알균은 현재까지 총 23종이 사람에게 병원성이 있다고 알려져 있고, *E. faecalis*와 *E. faecium*이 감염예의 90% 이상을 차지한다[3]. *E. avium*은 사람 감염에서는 드물게 보고가 되었는데, 30예 이상이 국외에서 보고되었고 이들 중 대다수는 균혈증, 심내막염, 대뇌농양과 골수염이었다[3, 6, 12-15]. 최근에 보고된 *E. avium*에 의한 균혈증 53예에 대한 연구에 따르면 *E. avium*에 의한 균혈증은 *E. faecalis*이나 *E. faecium* 균혈증보다 *E. gallinarum/casseliflavus* 균혈증과 유사하며[3], 담도와 복부가 감염의 주된 원인(source)이고 따라서 복합균 감염이 종종 동반된다는 것을 보고하였다[3]. 장알균은 또한 외상이나 수술 상처에서 흔하게 보고되며[16], 이번 증례에서도 *E. avium*을 동정했던 창상 검체에서 *E. faecalis*와 *S. aureus*가 함께 동정이 되어 복합균 감염으로 생각된다.

VRE는 세계적으로 중요한 병원균의 원인균으로[17], VRE 관리는 감염관리의 중요한 주제가 되고 있다[18]. 또한, vancomycin

내성은 장알균 균혈증을 가진 환자들의 사망을 예견하는 독립적인 인자로도 보고되었다[19]. 임상 검체에서의 *E. avium* 균의 항생제 감수성에 대한 자료는 충분하지 않지만, Na 등[3]에 따르면, 21.3% 또는 20.8%가 각각 penicillin과 ampicillin에 내성을 보였고, 일부에서 aminoglycosides에 내성을 보였지만, vancomycin 내성은 없었다. *VanA* 유전자를 갖고 있는 *E. avium* 균주가 보고되었고[20, 21], 장관 내 집락에서의 VRE에 관한 국내 연구에서 vancomycin 내성 *E. avium*이 드물게 포함되어 있으나[7, 8], 임상검체에서 vancomycin 내성 *E. avium*에 관한 증례보고는 국내외적으로 매우 드물다[9]. 이에 저자들은 vancomycin 내성 *E. avium*의 증례를 경험하여 16S rRNA 염기 서열분석으로 균종명을 확인하였고 real-time PCR법으로 *vanA* 유전자를 확인하여 보고하게 되었다. 환자는 균주 분리 전 3주 동안 meropenem 및 MRSA에 대한 치료로 2주 동안 vancomycin 투여를 받았고, 장기간의 당뇨, 말기신부전과 뇌경색으로 인한 면역 저하 상태였다. Vancomycin 내성 *E. avium*의 기원은 명확하지는 않지만, 장내 보균이 선행되었을 것으로 추측할 수는 있다. 다만, 환자의 창상 검체에서 *E. faecalis*가 함께 분리되었고, *E. avium*이 1회만 동정되어 *E. avium*이 환자의 창상감염에 어느 정도의 역할을 했는지는 명확하지 않다. 추후 임상 검체로부터 유래된 *E. avium*의 임상 양상과 항생제 감수성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

Enterococcus avium (*E. avium*)은 조류에서 가장 많이 발견되며, 사람에서 병원균으로 보고된 예는 드물다. *E. avium*에 의한 감염에 대한 연구가 일부 보고가 되었지만, 임상 양상 및 항생제 감수성에 대해서는 알려진 바가 적다. 저자들은 당뇨병 환자의 창상조직에서 *vanA*를 생성하는 vancomycin 내성 *E. avium*을 동정하여 보고하는 바이다. vancomycin 내성 *E. avium*이 장내 군집 VRE에서 드물게 관찰되기는 했지만, 임상검체에서 분리된 증례보고는 매우 드문 것으로 판단된다. 균주는 표현형상 및 16S rRNA 염기서열분석을 통해 확인되었다.

참고문헌

- Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998;4:239-49.
- Fisher K and Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology* 2009;155:1749-57.
- Na S, Park HJ, Park KH, Cho OH, Chong YP, Kim SH, et al. *Enterococcus avium* bacteremia: a 12-year clinical experience with 53 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:303-10.
- Lee K, Kim MN, Kim JS, Hong HL, Kang JO, Shin JH, et al. Further increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009. *Yonsei Med J* 2011;52:793-802.
- Papaparaskevas J, Tassios PT, Kalapothaki V, Avlami A, Legakis NJ, Vatopoulos AC. Epidemiology of multiresistant *Enterococcus avium* isolates in a Greek tertiary care hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:432-7.
- Patel R, Keating MR, Cockerill FR 3rd, Steckelberg JM. Bacteremia due to *Enterococcus avium*. *Clin Infect Dis* 1993;17:1006-11.
- Lee SY and Pai CH. Fecal colonization with vancomycin-resistant enterococci (VRE): Clinical and epidemiologic features. *Korean J Lab Med* 1997;17:743-56.
- Jeong SH, Lee DH, Jeong TJ, Jung JH, Kim MH, Koo JY, et al. Intestinal colonization of vancomycin-resistant enterococci. *Korean J Nosocomial Infect Control* 1998;3:41-7.
- Lee PP, Ferguson Jr DA, Laffan JJ. Vancomycin-Resistant *Enterococcus avium* Infections: Report of 2 Cases and a Review of *Enterococcus avium* Infections. *Infect Dis Clin Pract* 2004;12:239-44.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performances standards for antimicrobial susceptibility testing; 22th information supplement M100-S22. Wayne, PA, USA CLSI: 2012.
- Schuurman T, de Boer RF, Kooistra-Smid AM, van Zwet AA. Prospective study of use of PCR amplification and sequencing of 16S ribosomal DNA from cerebrospinal fluid for diagnosis of bacterial meningitis in a clinical setting. *J Clin Microbiol* 2004;42:734-40.
- Jones S, England R, Evans M, Soo SS, Venkatesan P. Microbiologically confirmed meningoencephalitis due to *Enterococcus avium*: a first report. *J Infect* 2007;54:e129-31.
- Mirzoyev Z, Anavekar N, Wilson F, Uslan D, Baddour L, Mookadam F. *Enterococcus avium* endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2004;36:876-8.
- Mohanty S, Dhawan B, Kapil A, Das BK, Pandey P, Gupta A. Brain abscess due to *Enterococcus avium*. *Am J Med Sci* 2005;329:161-2.
- Swaminathan S and Ritter SB. *Enterococcus avium* endocarditis in an infant with tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 1999;20:227-8.
- Dworniczek E, Piwowarczyk J, Bania J, Kowalska-Krochmal B, Walicka E, Seniuk A, et al. *Enterococcus* in wound infections: Virulence and antimicrobial resistance. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2012;59:263-9.
- Lee WG, Ahn SH, Jung MK, Jin HY, Park IJ. Characterization of a van-

- comycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak caused by 2 genetically different clones at a neonatal intensive care unit. *Ann Lab Med* 2012;32:82-6.
18. Montecalvo MA, de Lencastre H, Carraher M, Gedris C, Chung M, VanHorn K, et al. Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16: 680-5.
19. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:327-33.
20. Sifaoui F and Gutmann L. Vancomycin dependence in a *vanA*-producing *Enterococcus avium* strain with a nonsense mutation in the natural D-Ala-D-Ala ligase gene. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1409.
21. Rosato A, Pierre J, Billot-Klein D, Buu-Hoi A, Gutmann L. Inducible and constitutive expression of resistance to glycopeptides and vancomycin dependence in glycopeptide-resistant *Enterococcus avium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:830-3.