

다발골수종 환자에서 발생한 중심정맥관 관련 *Kocuria marina* 균혈증 1예

A Case of Catheter-related *Kocuria marina* Bloodstream Infection in a Patient with Multiple Myeloma

이미나¹ · 허희재¹ · 김보람¹ · 강철인² · 김기현² · 기창석¹ · 이남용¹

Mi-Na Lee, M.D.¹, Hee Jae Huh, M.D.¹, Borham Kim, M.D.¹, Cheol-In Kang, M.D.², Kihyun Kim, M.D.², Chang-Seok Ki, M.D.¹, Nam Yong Lee, M.D.¹

성균관대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 내과학교실²

Departments of Laboratory Medicine and Genetics¹, Medicine², Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Kocuria species are gram-positive cocci that are commonly found on human skin, mucosa, and oropharynx. They can cause opportunistic infections in patients with underlying disease or intravenous catheterization. Although several cases of bacteremia caused by *Kocuria rosea*, *Kocuria kristinae*, and *Kocuria rhizophila* have been documented, *K. marina* has not been reported as a bloodstream pathogen. We isolated *K. marina* from the blood of a patient with multiple myeloma as a cause of catheter-related bacteremia. The VITEK II system (bioMérieux, Inc.) identified the isolate as *K. variance*. However, 16S rRNA gene sequencing analysis identified the isolate as *K. marina*. Accurate identification of *Kocuria* to the species level requires molecular methods that precisely identify these rare pathogens.

Key Words: *Kocuria marina*, Bacteremia, Catheter-related infection

서론

*Kocuria*는 초기에 *Micrococcus*로 분류되었으나, 1995년 Stackebrandt에 의하여 16S rRNA 유전자 분석 및 고유의 chemotaxonomic 특징을 기초로 새로운 *Kocuria* 속으로 분류되었으며[1], 현재까지 17여 개의 균종이 보고되었다[2, 3].

Kocuria 속은 사면체(tetrahedrons)나 쌍구균(diplococcus) 형

Corresponding author: Nam Yong Lee

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-2706, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: mrmicro@skku.edu

Received: September 10, 2013

Revision received: September 27, 2013

Accepted: September 27, 2013

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

© 2014, 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.

태로 존재하는 그람 양성 알균으로[1], 동물, 토양에서도 발견되며, 사람에서 피부, 점막, 구강인두에 집락을 이룬다[4]. 병원성이 약한 균으로, 인체감염은 드물며, 주로 면역력이 저하되어 있는 환자에게서 감염을 일으킨다. *Kocuria* 속에 의한 혈류감염은 정맥관과 흔히 연관되어 있으며, 문헌고찰에서 현재까지 균혈증을 유발한 균종으로는 *K. rosea*, *K. kristinae*, *K. rhizophila* 등이 보고되었으며[5-13], *K. marina*는 혈액에서 오염균으로 분리된 것 외에는 *K. marina*에 의한 균혈증은 보고된 바가 없다[10]. 문헌고찰에서 *K. marina*가 인체감염의 병원균으로 확인된 경우는 지속성 외래 복막투석환자에서 복막염의 원인균으로 보고한 증례 외에는 전무하다[14].

이에 저자들은 다발골수종 환자에서 발생한 *K. marina*에 의한 중심정맥관 관련 균혈증을 16S rRNA 유전자 염기서열 분석을 통하여 확인하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례

60세 남자 환자가 내원 3일 전부터 발생한 오한, 근육통, 오심과

구토 등의 증상을 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 7개월 전 다발골수종을 진단받고 bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide 등의 항암화학요법 치료를 받은 후 자가 말초혈액 조혈모세포 채집을 위하여 중심정맥관을 삽입한 상태였다. 이학적 검사에서 체온 36.1°C, 혈압 141/76 mmHg, 호흡수 20회/분, 맥박 76회/분이었고, 청진 시 심잡음은 들리지 않았다. 전혈구계산치는 백혈구 6,390/ μ L (호중구 78.7%), 혈색소 14.0 g/dL, 혈소판 143,000/ μ L 였으며, C-반응단백 6.79 mg/dL, 총빌리루빈 2.4 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.39mg/dL로 증가하였다. 카테터 삽입부위의 발적이나 부종과 같은 염증소견은 관찰되지 않았다. 발열은 없었으나, 오한과 근육통 등의 임상양상과 중심정맥관을 유지한 상태를 고려할 때 정맥관 관련 혈류감염을 의심하였다.

입원 2일째 말초혈액 1쌍과 중심정맥관을 통해 3쌍의 혈액배양이 실시되었다. 혈액배양은 BacT/ALERT FA (bioMérieux Inc., Durham, NC)배지와 BacT/ALERT FN (bioMérieux Inc.)배지에 동시 접종하였고, 자동혈액배양기(BacT/ALERT 3D, bioMérieux Inc., Durham, NC)에 장착하여 배양하였다. 48시간 배양 후 중심정맥관을 통한 혈액배양 1쌍에서만 균이 확인되었다. 입원 4일째 입원 당시 호소하였던 오한, 오심 및 구토 증상이 지속되어 혈액배양을 재시행하였고, 말초혈액 1쌍과 중심정맥관을 통한 혈액배양 3쌍 모두에서 균이 증식되었다. 혈액배양병의 배양액을 혈액한천배지에 접종하여 35°C, 5% CO₂에서 48시간 배양 후 비용혈성의 직경 1 mm 내외의 주황색 집락을 형성하였다(Fig. 1A). 그람염색에서 그람양

성구균으로 쌍구균이나 사면체 또는 무리를 지어 배열된 형태를 보였다(Fig. 1B). 분리된 균주는 VITEK II GP card (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)를 이용하여 동정한 결과 *Kocuria varians* (99%)로 확인되었다.

이후 16S rRNA 유전자 염기서열 분석을 추가로 실시하였다. 순수 분리된 집락에서 MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)를 이용하여 DNA를 추출한 뒤, 시발체 16S-4F (5'-TTG GAG AGT TTG ATC CTG GCT-3'), 16S-534R (5'-TAC CGC GGC TGC TGG CAC-3')와 16S-27F (5'-AGA GTT TGA TCM TGG CTC AG-3'), 16S-801R (5'-GGC GTG GAC TTC CAG GGT ATC T-3')을 이용하여 16S rRNA 유전자 절편을 증폭한 후 직접 염기서열 분석을 시행하였다. 710 bp 크기의 염기서열을 얻었으며 이를 National Center For Biotechnology Information: The Basic Local Alignment Search Tool (NCBI BLAST)의 데이터베이스와 비교하였을 때, *Kocuria marina* (GenBank Accession No. NR025723.1, KMM3905^T)과 99.7% (708/710 bp)의 일치도를 보였으며, 차순위 일치도를 보인 *Kocuria rhizophila* (GenBank Accession No. AY030341.1, KL057^T)와 98.2% (698/711 bp)의 상동성을 보여 *K. marina*로 동정할 수 있었다.

*K. marina*는 항생제감수성검사의 breakpoint가 설정되어 있지 않아 동정결과만 보고하였다. 환자는 입원 5일째 vancomycin으로 치료를 시작하였으며, 입원 6일째 중심정맥관을 제거하였다. 이후 C-반응단백 수치가 0.98 mg/dL로 감소하였고, 입원 6일째 시행한

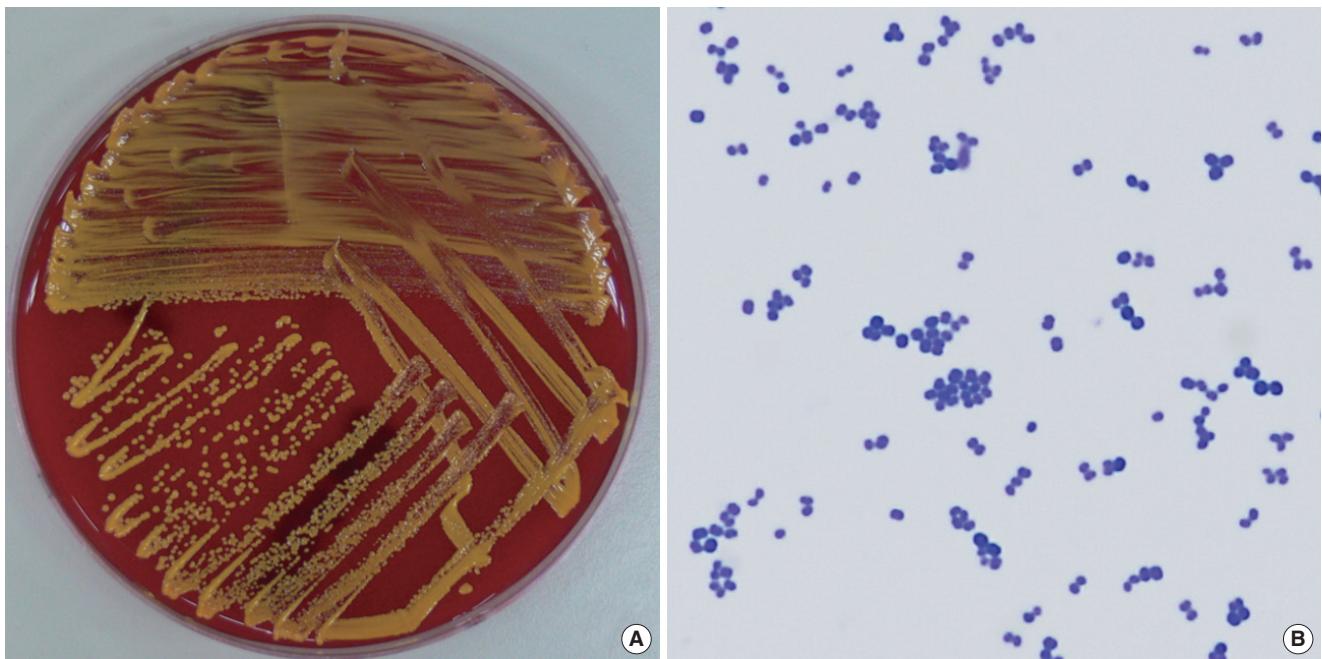


Fig. 1. (A) Growth of *Kocuria marina* on a blood agar plate after 48 hr of incubation, showing non-hemolytic, small yellowish colonies. (B) Gram staining of *K. marina* shows gram-positive cocci occurring as diplococci, tetrads, and clusters (1,000 \times).

혈액배양에서는 더 이상 *K. marina*가 검출되지 않았다.

고 찰

Kocuria 균종은 사람의 피부와 점막에 상재균으로 존재하며, 드물게 면역력이 저하된 환자에서 기회감염을 일으킬 수 있다. 균혈증으로 보고된 환자의 대부분은 본 증례처럼 중심정맥관을 삽입한 환자였다[5, 6, 10, 12]. 지금까지 보고된 *Kocuria* 균혈증은 *K. rosea*, *K. kristinae*, *K. rhizophila*에 의한 균혈증이였다[5-13]. *K. marina*가 환자의 혈액에서 분리된 바 있으나, 2쌍의 혈액배양 중 1쌍에서만 *K. marina*를 확인하여 오염균으로 간주하였고, 환자는 카테터 제거나 별도의 항생제치료를 받지 않았다[10].

Kocuria 속은 검사실에서 시행하는 일반적인 균 동정방법인 자동화 장비나 API 검사와 같은 생화학적 성상을 통한 방법으로는 정확한 균종 동정에 있어 한계가 있음이 보고되었다[2]. 본 증례에서도 VITEK II GP card를 이용한 균 동정결과 *K. varians*가 확인되었다. *K. varians*는 황색 집락을 형성하는 것으로 알려진 반면, 본 증례에서는 주황색 집락이 관찰되었다. 이는 자동화 장비에서 동정된 *K. varians*가 정확한 동정 결과가 아닐 수 있음을 시사하였다.

또한 VITEK II system에서 coagulase-negative *Staphylococcus* 가 *Kocuria* 속으로 잘못 보고되는 경우도 있었다[15]. 반대로 VITEK II system에서 *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus chromogenes* 등으로 동정하였으나, 분자유전학 방법으로 *K. rhizophila*나 *K. marina*로 확인된 사례가 보고되기도 하였다[2].

Kocuria 균종의 항생제감수성에 대한 연구는 아직 충분히 이루어지지 않았지만, 현재까지 보고된 문헌고찰에 따르면, aminoglycoside항생제 계열 중에서는 kanamycin에 대해서만 내성이 보고된 반면, β -lactams, quinolones, lincosamides, cotrimoxazole에 대한 감수성은 다양한 것으로 알려져 있다[2]. Glycopeptide, streptogramin, fusidic acid, rifampin, linezolid에 대한 내성은 아직 보고된 바가 없다[2]. *K. marina*의 경우 penicillin, ampicillin, ampicillin-sulbactam, gentamicin, cephalothin, ciprofloxacin, moxifloxacin, erythromycin, clindamycin, vancomycin, chloramphenicol, tetracycline, rifampin에 대해서는 감수성을 보였으며, trimethoprim-sulfamethoxazole에 대해서는 내성으로 보고되었다[14].

K. kristinae 균혈증으로 진단된 7명의 환자의 치료에 대해 보고한 문헌에 따르면, 모든 환자에서 주로 vancomycin 단독요법 또는 3세대 cephalosporin 등의 항생제와의 병용요법으로 치료하였으며, 치료기간은 9-12일이었다[8]. 또한 모든 환자에서 감염을 유발한 것으로 추정되는 정맥내 카테터를 제거하였다. 7명의 환자 모두 vancomycin치료 및 카테터 제거를 통해 성공적으로 치료되었다.

Kocuria 속은 과거에는 병원성이 없는 것으로 알려져 왔지만, 근래에는 이러한 균주에 의한 감염 보고가 점차 증가되고 있다. 또한, 정맥관 내 카테터가 없고, 면역력 저하를 일으킬 만한 기저질환이 없는 환자에서도 *Kocuria* 속에 의한 감염이 보고된 바가 있다 [16]. 임상미생물 검사실에서 동정된 *Kocuria* 균종이 병원균의 가능성이 있는 경우 생화학적인 방법을 통한 균종 동정방법에는 한계가 있을 수 있으므로, 정확한 균종 동정을 위하여 직접 염기서열 분석과 같은 분자학적 방법을 수행하여야 할 것으로 판단하였다.

요 약

Kocuria 균종은 그람양성구균으로 사람의 피부나 점막, 구강인두에 존재한다. 기저질환이 있거나, 정맥관을 가진 환자에서 기회 감염을 일으킨다. 문헌고찰상 *K. rosea*, *K. kristinae*, *K. rhizophila* 균혈증은 이미 기술된 바 있으나, *K. marina*에 의한 균혈증은 현재까지 보고된 바 없다. 저자들은 다발골수종 환자의 혈액에서 중심정맥관 관련 균혈증의 원인균으로 *K. marina*를 확인하였다. VITEK II system에서는 *K. variance*로 동정되었으나, 16S rRNA 유전자 염기서열분석결과 *K. marina*로 확인되었다. *Kocuria* 균종에서 종 단위의 정확한 균종 동정을 위해서는 직접 염기서열 분석과 같은 분자학적 방법이 유용할 것이다.

REFERENCES

- Stackebrandt E, Koch C, Gvozdiak O, Schumann P. Taxonomic dissection of the genus *Micrococcus*: *Kocuria* gen. nov., *Nesterenkonia* gen. nov., *Kytococcus* gen. nov., *Dermacoccus* gen. nov., and *Micrococcus* Cohn 1872 gen. emend. Int J Syst Bacteriol 1995;45:682-92.
- Savini V, Catavittello C, Masciarelli G, Astolfi D, Balbinot A, Bianco A, et al. Drug sensitivity and clinical impact of members of the genus *Kocuria*. J Med Microbiol 2010;59:1395-402.
- Schumann P, Spröer C, Burghardt J, Kovacs G, Stackebrandt E. Reclassification of the species *Kocuria erythromyxa* (Brooks and Murray 1981) as *Kocuria rosea* (Flügge 1886). International Journal of Systematic Bacteriology 1999;49:393-6.
- Yun JH, Roh SW, Jung MJ, Kim MS, Park EJ, Shin KS, et al. *Kocuria salisica* sp. nov., isolated from salt-fermented seafood. Int J Syst Evol Microbiol 2011;61:286-9.
- Altuntas F, Yildiz O, Eser B, Gündogan K, Sumerkan B, Cetin M. Catheter-related bacteremia due to *Kocuria rosea* in a patient undergoing peripheral blood stem cell transplantation. BMC Infect Dis 2004;4:62.
- Basaglia G, Carretto E, Barbarini D, Moras L, Scalone S, Marone P, et

- al. Catheter-related bacteremia due to *Kocuria kristinae* in a patient with ovarian cancer. J Clin Microbiol 2002;40:311-3.
7. Becker K, Rutsch F, Uekötter A, Kipp F, König J, Marquardt T, et al. *Kocuria rhizophila* adds to the emerging spectrum of micrococcal species involved in human infections. J Clin Microbiol 2008;46:3537-9.
8. Chen HM, Chi H, Chiu NC, Huang FY. *Kocuria kristinae*: A true pathogen in pediatric patients. J Microbiol Immunol Infect 2013. pii: S1684-1182(13) 00117-5. doi:10.1016/j.jmii.2013.07.001.
9. Dunn R, Bares S, David MZ. Central venous catheter-related bacteremia caused by *Kocuria kristinae*: case report and review of the literature. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2011;10:31.
10. Lai CC, Wang JY, Lin SH, Tan CK, Wang CY, Liao CH, et al. Catheter-related bacteraemia and infective endocarditis caused by *Kocuria* species. Clin Microbiol Infect 2011;17:190-2.
11. Karadag Oncel E, Boyraz MS, Kara A. Black tongue associated with *Kocuria (Micrococcus) kristinae* bacteremia in a 4-month-old infant. Eur J Pediatr 2012;171:593.
12. Moissenet D, Becker K, Mérens A, Ferroni A, Dubern B, Vu-Thien H. Persistent bloodstream infection with *Kocuria rhizophila* related to a damaged central catheter. J Clin Microbiol 2012;50:1495-8.
13. Martinaud C, Gisserot O, Gaillard T, Brisou P, de Jaureguiberry JP. Bacteremia caused by *Kocuria kristinae* in a patient with acute leukaemia. Med Mal Infect 2008;38:334-5.
14. Lee JY, Kim SH, Jeong HS, Oh SH, Kim HR, Kim YH, et al. Two cases of peritonitis caused by *Kocuria marina* in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Clin Microbiol 2009;47:3376-8.
15. Ben-Ami R, Navon-Venezia S, Schwartz D, Schlezinger Y, Mekuzas Y, Carmeli Y. Erroneous reporting of coagulase-negative *Staphylococci* as *Kocuria* spp. by the Vitek 2 system. J Clin Microbiol 2005;43:1448-50.
16. Ma ES, Wong CL, Lai KT, Chan EC, Yam WC, Chan AC. *Kocuria kristinae* infection associated with acute cholecystitis. BMC Infect Dis 2005; 5:60.