



# 간경화증 환자에서 *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* 균혈증 1예

## A Case of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* Bacteremia in Liver Cirrhosis

이세진 · 유길성 · 황규열 · 김주원 · 어 영 · 윤갑준

Saejin Lee, M.D., Gilsung Yoo, M.D., Gyu Yul Hwang, M.S., Juwon Kim, M.D., Young Uh, M.D., Kap Jun Yoon, M.D.

연세대학교 원주의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

*Streptococcus bovis* bacteremia in humans has been traditionally associated with infective endocarditis, colorectal cancer, and liver cirrhosis. *S. bovis* strains were previously categorized by biotype, but since the 2000s, they have been reclassified by DNA homology. We report a case of *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* bacteremia, identified by 16S rRNA sequencing, in a patient diagnosed with liver cirrhosis. A 61-yr-old man with a history of liver cirrhosis presented to the hospital with a complaint of fever. Blood culture revealed the presence of gram-positive cocci, and the isolated organism was identified as *S. bovis* by the MicroScan identification kit (Beckman Coulter, USA), but as *Enterococcus saccharolyticus* by the Vitek 2 identification kit (bioMérieux, USA). The organism was finally confirmed as *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* by 16S rRNA sequencing.

**Key Words:** Bacteremia, Liver cirrhosis, *Streptococcus gallolyticus*, 16S rRNA sequencing

### 서 론

*Streptococcus gallolyticus*는 양이나 소, 기타 반추동물의 소화관 내에 흔하게 존재하는 정상 균무리의 일종이다[1]. *S. gallolyticus*는 이전에는 *Streptococcus bovis* group (SBG)에 속하였으며 생화학적 성상에 따라 그 아종을 분류하였지만 아종간 성질이 너무 이질적이어서 분류법에 대한 문제가 제기되었고 이후에 분자유전학적 방법을 이용한 연구들을 통해 현재 SBG는 4가지 DNA 무리로 분류하고 있다[2]. 이 중에서 사람에게 흔히 감염을 일으키는 SBG의 아종은 현재의 분류법에 따라 DNA 무리 II에 속하는 *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*와 *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, DNA 무리 III에 속하는 *S. infantarius* subsp. *coli*와 *S. infantarius* subsp. *infantarius* 등이 있고 이들은 심내막염이나 대장암 외에도 골관절계, 비뇨기계, 신경계 감염이나 간경화증 환자나 신생아에서 발생하는 원발성 균혈증과도 연관이 있다고 알려져 왔다[3]. 그러나 *S. gallolyticus*를 포함한 SBG에 대한 많은 연구가 유전형에 따른 분류법으로 바뀌기 전인 표현형에 따른 분류법으로 균을 동정하여 시행된 것이므로 분류법이 바뀐 현재에도 이전 연구 결과들을 그대로 적용하기에는 무리가 있다[4]. 따라서 앞으로 *S. gallolyticus*에 대한 연구들은 분자유전학적 방법을 이용하여 정확한 아종을 동정한 후에 이전 연구결과들을 재평가하거나 새로운 역학 연구를 시행하는 것이 바람직할 것이다.

저자들은 간경화증 환자의 혈액배양에서 분리된 그람양성알균에 대한 16S rRNA 염기순서분석법을 이용하여 동정한 *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* 균혈증 1예를 보고하고자 한다.

저자들은 간경화증 환자의 혈액배양에서 분리된 그람양성알균에 대한 16S rRNA 염기순서분석법을 이용하여 동정한 *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* 균혈증 1예를 보고하고자 한다.

**Corresponding author:** Young Uh

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilsan-ro, Wonju 26426, Korea

Tel: +82-33-741-1592, Fax: +82-33-731-0506, E-mail: u931018@yonsei.ac.kr

Received: October 29, 2016

Revision received: November 24, 2016

Accepted: November 24, 2016

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

© 2017, 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/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 증례

알코올간경화증으로 추적 관찰 중이던 61세 남자 환자가 내원 당일 오후부터 시작된 발열을 주소로 소화기내과 외래로 내원하였다. 내원 시의 활력징후는 혈압 134/54 mmHg, 맥박 분당 78회, 호흡수 분당 20회, 체온 38.2°C였다. 내원 후 시행한 혈액검사에서 백혈구 수는  $4.23 \times 10^9/L$ 로 참고범위 이내였으나, C-반응단백과 프로칼시토닌은 각각 1.01 mg/dL (참고치 <0.30 mg/dL)와 0.24 ng/

Table 1. Comparison of biochemical characteristics between our isolate and other related species [14]

Biochemical characteristics	This case*	<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i>	<i>Enterococcus saccharolyticus</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i> subsp. <i>pasterianus</i>
Hydrolysis of arginine	-	-	-	-	-
Production of					
β-Glucuronidase	-	-	-	-	+
α-Galactosidase	+	+	+	+	v
β-Galactosidase	-	-	-	-	+
Pyrrolidonyl arylamidase	-	-	-	+	-
Acidification of					
Lactose	+	+	+	+	+
Mannitol	+	-	+	+	-
Methyl-β-D-glucopyranoside	+	+	+	+	+
Raffinose	+	v	+	+	v
Trehalose	+	v	+	+	+

\*Biochemical reaction tested by the Vitek 2 GP kit.

Abbreviations: +, ≥ 80% of strains positive; -, ≤ 20% of strains positive; v, 21–79% of strains positive.

mL (참고치 <0.05 ng/mL)로 증가해 있었다. 환자는 패혈증 의심 하에 입원하여 혈액배양 후 piperacillin/tazobactam으로 경험적 항생제 치료를 시작하였다. 입원 3일째에 혈액배양에서 그람양성 알균이 자라는 것으로 보고되었으며, 계속된 piperacillin/tazobactam 투여에도 발열이 지속되어 입원 3일째부터 vancomycin을 추가로 투여하였다. Vancomycin 추가한 당일부터 발열과 전신 증상이 호전되는 양상을 보였으며, 입원 5일째에 시행한 혈액배양 추적 검사에서 균이 자라지 않았고, 이후 piperacillin/tazobactam 단독으로 5일간 치료 유지 후 입원 9일째에 퇴원하였다.

혈액배양검사는 BACTEC Plus Aerobic/F 호기성배양병(BD Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA)과 BACTEC Plus Anaerobic/F 무산소배양병(BD, USA)에 무균적으로 채취한 혈액을 접종한 후 BACTEC FX system (BD, USA)에서 배양하였으며, 두 배지 모두에서 균이 자란 것이 관찰되었다. 원인균 동정에는 Microscan 96 plus PBC 28 kit (Beckman Coulter, Brea, CA, USA)와 Vitek 2 GP identification system (bioMérieux, Durham, NC, USA)을 이용하였다. Microscan 동정 kit에서는 *S. bovis*로 동정되었고, Vitek 2 GP kit에서는 *Enterococcus saccharolyticus*로 동정되었다. Vitek 2 GP kit를 이용한 본 증례의 균주와 기존에 알려진 *S. bovis*, *E. saccharolyticus*와 *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*의 생화학적 특성은 Table 1과 같다. Microscan 동정 kit와 Vitek 2 GP kit의 결과가 불일치하여 혈액배양에서 자란 균의 집락으로 16S rRNA 염기순서분석을 시행하였다. 본 증례에서 분리된 균주의 DNA의 증폭에 사용한 시발체는 5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3' (27F)과 5'-TACG-GCTACCTTGTACGACTT-3' (1492R)였으며, 16S rRNA 염기순서 분석에 사용한 시발체는 5'-AGAGTTTGATCATGGCTCAG-3' (27F)와 5'-TACCAGGGTATCTAATCC-3' (800R)였고, ABI PRISM Big-

Dye™ Terminator Cycle Sequencing Kits (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)를 이용하여 ABI PRISM 3730xl Analyzer (Applied Biosystems)에서 분석하였다. 이 균주의 16S rRNA 염기 순서를 BLAST (Basic local alignment search tool)와 RDB (Ribosomal database project) 프로그램을 이용하여 분석한 결과 *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*와 100% (GenBank accession No. EU163441) 일치하였고, 그 다음으로 *S. gallolyticus* subsp. *Pasteurianus*가 99.7% (GenBank accession No. EU163467)의 상동성을 보였다.

MicroScan MICroSTREP plus panel (Beckman Coulter, USA)을 이용한 액체배지미량희석법에 의한 항균제감수성검사서 ampicillin (최소억제농도 ≤0.25 µg/mL), clindamycin (≤0.25 µg/mL), daptomycin (≤1 µg/mL), levofloxacin (2 µg/mL), linezolid (≤2 µg/mL), penicillin (≤0.03 µg/mL), vancomycin (≤0.5 µg/mL)에 감수성을 보였다.

## 고 찰

*S. gallolyticus*가 임상적으로 중요한 이유는 해당 균주에 의한 혈류감염은 물론 대변에서 검출되는 것만으로도 대장암의 유병률이 유의미하게 증가한다는 사실이 많은 연구를 통해 밝혀져 있기 때문이다[5, 6]. 증례 환자의 경우 대장암의 소견은 보이지 않았으나 2년 전 건강검진 목적으로 시행한 대장내시경검사서 8개의 대장 용종이 발견되어 절제술을 시행한 과거력이 있으며 제거된 여덟 개의 용종 중 두 개는 1 cm 이상의 크기를 보였고(10 mm, 12 mm), 그 중 한 개는 조직병리 판독결과 대용융모섬종으로 각각 대장암 발생의 고위험군에 속하는 소견이었다[7]. 일부 연구에 의하면 대장용종을 가진 환자군에서 *S. gallolyticus* 균혈증의 유병률

이 대조군은 물론 대장암 환자군보다도 높게 나타났고, *S. gallolyticus*의 IgG 항체 역가를 이용한 다른 연구에서는 대장암 환자군이나 대조군과 비교하여 대장용종 환자군에서 가장 높은 값을 보이기도 하였다[8, 9]. 이러한 연구 결과로 미루어보아 *S. gallolyticus*가 대장암 이전 단계라 볼 수 있는 대장용종과도 밀접한 관련이 있음을 유추해 볼 수 있다. 이러한 연관성이 나타나게 된 기전이 확실히 밝혀진 것은 아니지만 종양에 의한 장내 환경의 변화나 혈관 노출 등으로 인해 장내에 존재하던 *S. gallolyticus*가 혈행으로 전파되어 감염을 일으키는 것으로 생각되기도 한다[10].

증례 환자의 기저 질환인 간경화증도 *S. gallolyticus* 균혈증과의 연관성이 수 차례 보고된 적이 있다. Tripodi 등[11]의 연구에서 *S. gallolyticus* 심내막염 환자의 56.7%가 만성간질환을 가지고 있었는데 이는 다른 균주에 의한 심내막염 환자군의 15.3%보다 훨씬 높은 수준이었다. Zarkin 등[12]의 연구에서는 *S. gallolyticus* 균혈증 환자의 1/4에서 간질환과 대장암이 함께 존재하였고 이러한 사실로 미루어보아 장내에 상주하던 *S. gallolyticus*가 혈류로 들어갈 때 간문맥이 중요한 역할을 담당한다는 가설도 생각해볼 수 있다.

두 종류의 서로 다른 자동화 장비를 이용한 동정 결과에서 MicroScan 96 plus (Beckman Coulter)는 *S. bovis*로 종별 수준까지는 올바르게 동정하였지만 Vitek 2 (bioMérieux)는 *E. saccharolyticus*로 동정하였다. Beck 등[13]에 의하면 *Enterococcus* 동정에 흔히 이용되는 선별 동정 방법(6.5% NaCl 증식, bile esculin 배지 증식, D 항원 응집)으로는 *S. bovis*와 *Enterococcus*의 감별이 쉽지 않고 이들을 구별하기 위해서는 pyrrolidonyl arylamidase 등을 추가적으로 검사해야 한다고 하였는데 본 증례의 Vitek 2 (bioMérieux)에서의 pyrrolidonyl arylamidase 반응은 음성으로 *S. bovis*에 합당한 소견이었다. 본 증례에서 알 수 있듯이 매우 유사한 생화학적 성상을 가진 균종들은 생화학적 성상에 기반한 동정법만으로는 잘못 동정하는 일이 발생할 수 있다. 이로 인해 적절한 항균제 선택에 어려움을 줄 수 있으며, 다른 질병과의 연관성을 인식하지 못하여 대장내시경과 같은 추가 검사를 빠트릴 수도 있다. 따라서 생화학적 성상에 기반한 동정 결과만으로 감별이 어려운 경우에는 분자유전학적 방법을 추가하는 것이 동정의 정확성을 높이는 데 도움이 될 수 있다. 증례의 균종은 16S rRNA 염기서열분석에서 *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*와 *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*의 염기서열 상동성의 차이가 0.3%로 낮았으나 두 균주는 생화학 반응 시험인  $\beta$ -glucuronidase,  $\beta$ -galactosidase, Mannitol 결과에서 차이를 보이므로 *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*로 동정할 수 있었다.

이미 2000년대 초반 Schlegel 등[14, 15]에 의해 SBG의 유전형을 기반으로 한 현재의 분류법이 정립되었지만 아직도 많은 검사실에서는 *S. bovis*와 *S. gallolyticus*라는 균명을 명확히 구분하지 않고

있으며, 국내에서 생물형 분류가 아닌 유전형으로 분류하여 보고한 것은 두 차례밖에 없다[16, 17]. 또한 지역이나 인종 간 차이에 따라 *S. gallolyticus*의 아종별 비율이나 흔히 동반되는 질환 등의 임상적 특성들이 다르다는 것이 이미 알려져 있으나 국내에서 *S. bovis*에 대한 역학 연구는 단일 기관에서 생물형 분류에 따라 한 차례 보고된 것에 그치고 있다[18]. 따라서 향후에는 분자유전학적 검사를 기반으로 국내의 다기관이 참여하여 *S. gallolyticus*의 분류에 따른 역학적 특성에 대한 연구가 필요할 것이다.

## 요 약

*Streptococcus bovis* 균혈증은 사람에서 심내막염, 대장암, 간경화증 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 2000년대 이전에는 *S. bovis* group의 생물형으로 아종을 분류하였으나 현재는 DNA 상동성에 따른 분류로 바뀌었다. 저자들은 간경화증 환자에서 16S rRNA 염기순서분석법을 이용하여 동정한 *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* 균혈증 1예를 보고하고자 한다. 증례 환자는 간경화증의 과거력이 있는 61세 남자로 발열을 주소로 내원하였다. 혈액배양에서 그람양성알균이 자랐으며, Microscan 동정 키트(Beckman Coulter, USA)에서는 *S. bovis*, Vitek 2 동정 키트(bioMérieux, USA)에서는 *Enterococcus saccharolyticus*로 각각 동정되었다. 최종적으로 16S rRNA 염기순서분석법을 이용하여 *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*로 확인하였다. 본 증례는 *S. gallolyticus*의 정확한 동정에 16S rRNA 염기순서분석법이 유용함을 보여주고 있다.

## REFERENCES

1. Zammit SC, Azzopardi N, Ellul P. *Streptococcus gallolyticus* bacteraemia in hepatobiliary-pancreatic and colonic pathologies. QJM 2014;107:355-61.
2. Spellerberg B and Brandt C. *Streptococcus*. In: Jorgensen JH, ed. Manual of clinical microbiology. 11th ed. Washington, D.C.: ASM Press, 2015:383-402.
3. Corredoira J, Alonso MP, Garcia-Garrote F, Garcia-Pais MJ, Coira A, Rabunal R, et al. *Streptococcus bovis* group and biliary tract infections: an analysis of 51 cases. Clin Microbiol Infect 2014;20:405-9.
4. Lazarovitch T, Shango M, Levine M, Brusovansky R, Akins R, Hayakawa K, et al. The relationship between the new taxonomy of *Streptococcus bovis* and its clonality to colon cancer, endocarditis, and biliary disease. Infection 2013;41:329-37.
5. Klein RS, Recco RA, Catalano MT, Edberg SC, Casey JJ, Steigbigel NH. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. N Engl

- J Med 1977;297:800-2.
6. Klein RS, Catalano MT, Edberg SC, Casey JJ, Steigbigel NH. *Streptococcus bovis* septicemia and carcinoma of the colon. Ann Intern Med 1979; 91:560-2.
7. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. N Engl J Med 1992;326:658-62.
8. Devis A, Dony A, De Boelpaep F, Verhulst C, Sersté JP. *Streptococcus bovis* septicemia and colonic cancer. Acta Chir Belg 1989;89:58-60.
9. Abdulmir AS, Hafidh RR, Mahdi LK, Al-jeboori T, Abubaker F. Investigation into the controversial association of *Streptococcus gallolyticus* with colorectal cancer and adenoma. BMC Cancer 2009;9:403.
10. Biarc J, Nguyen IS, Pini A, Gossé F, Richert S, Thiersé D, et al. Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formerly *S. bovis*). Carcinogenesis 2004;25:1477-84.
11. Tripodi MF, Adinolfi LE, Ragone E, Durante Mangoni E, Fortunato R, Iarussi D, et al. *Streptococcus bovis* endocarditis and its association with chronic liver disease: an underestimated risk factor. Clin Infect Dis 2004;38:1394-400.
12. Zarkin BA, Lillemoe KD, Cameron JL, Effron PN, Magnuson TH, Pitt HA. The triad of *Streptococcus bovis* bacteremia, colonic pathology, and liver disease. Ann Surg 1990;211:786-91.
13. Beck M, Frodl R, Funke G. Comprehensive study of strains previously designated *Streptococcus bovis* consecutively isolated from human blood cultures and emended description of *Streptococcus gallolyticus* and *Streptococcus infantarius* subsp. coli. J Clin Microbiol 2008;46: 2966-72.
14. Schlegel L, Grimont F, Ageron E, Grimont PA, Bouvet A. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2003;53:631-45.
15. Schlegel L, Grimont F, Collins MD, Régnault B, Grimont PA, Bouvet A. *Streptococcus infantarius* sp. nov., *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius* subsp. nov. and *Streptococcus infantarius* subsp. coli subsp. nov., isolated from humans and food. Int J Syst Evol Microbiol 2000;50: 1425-34.
16. Kim SY, Joo SI, Yi J, Kim EC. A case of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* infective endocarditis with colon cancer: identification by 16S ribosomal DNA sequencing. Korean J Lab Med 2010;30:160-5.
17. Park JW, Eun SH, Kim EC, Seong MW, Kim YK. Neonatal invasive *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* infection with delayed central nervous system complications. Korean J Pediatr 2015; 58: 33-6.
18. Uh Y, Kwon O, Yoon KJ, Hwang GY, Kim HY. Underlying diseases associated with *Streptococcus bovis* bacteremia and antimicrobial susceptibility of the organism. Korean J Clin Microbiol 2006;9:36-41.