

심내막염을 합병한 메티실린 내성 황색포도알균에 의한 치명적인 말초 패혈성 혈관염 부검 1예

윤영경¹ · 김철환² · 김현철² · 이정현² · 김정연¹ · 박대원¹ · 손장욱¹ · 김민자¹
고려대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실²

Fatal Peripheral Septic Thrombophlebitis Complicated with Infective Endocarditis due to Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A Case Report with Autopsy Findings

Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia (PMRSAB) has recently become a serious problem in patient care. However, it is an unusual complication of peripheral thrombophlebitis. An 80-year-old woman with head trauma suffered from suppurative thrombophlebitis on the insertion site of a peripheral venous catheter of her right wrist. She died of septic shock following fatal PMRSAB. Autopsy was requested to evaluate the extent of the infection, and disclosed septic thrombophlebitis with abscess formation in the right wrist and infective endocarditis on the leaflets of mitral valve.

Key Words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Thrombophlebitis, Bacteremia, Endocarditis

Young Kyung Yoon¹, Chul Hwan Kim², Hyun Chul Kim², Jeong Hyeon Lee², Jeong Yeon Kim¹, Dae Won Park¹, Jang Wook Sohn¹, and Min Ja Kim¹

Division of Infectious Diseases, Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

황색포도알균 균혈증은 11-53%에서 합병증을 동반하는 심각한 질환으로 심내막염을 비롯하여 피부 전이, 골수염, 관절염, 뇌수막염, 비장 및 신장 농양, 재발, 사망 등을 초래한다[1, 2].

최근 입원 환자에서 적절한 항생제 치료에도 불구하고 황색포도알균 균혈증이 지속되는 경우가 증가하고 있으며[3], 이와 관련된 위험인자로서 메티실린 내성 균주, 의료 기구 삽입, 만성 신질환, 두 군데 이상의 감염증, 당뇨병, 전이성 감염증, 반코마이신 치료 등이 보고되고 있다[4, 5]. 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 균혈증의 사망률은 적절한 항생제 치료에도 불구하고 약 20-40%에 이르며, 메티실린 감수성 황색포도알균 균혈증에 비하여 유의하게 높다[6].

국내에서 MRSA는 중환자실에서 발생하는 원내 혈류감염증의 가장 흔한 원인균으로 중심정맥관 삽입과 관련되어 있다[7]. 그렇지만 말초 정맥 카테터와 관련하여 치명적인 황색포도알균 균혈증이 발생한 증례 보고는 매우 드물다[8].

저자들은 화농성 말초 정맥염에 속발된 지속적인 MRSA 균혈증 환자에서 도관 제거

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: February 5, 2010

Revised: April 26, 2010

Accepted: April 27, 2010

Correspondence to Min Ja Kim, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, 126-1, Anam-dong 5-ga, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: +82-2-920-5658, Fax: +82-2-920-5616

E-mail: macropha@korea.ac.kr

www.icjournal.org

및 vancomycin 치료에도 불구하고 심내막염과 패혈증 쇼크가 합병된 증례를 경험하여 부검 소견과 함께 보고하는 바이다.

증례

80세 여자가 3일 전에 계단에서 넘어지면서 의식저하가 발생하여 인근 병원에서 다발성 두개강내 출혈로 진단받고 2일간 보존적인 치료 후 본원 중환자실로 전원되었다. 환자는 약 5년 전부터 당뇨병과 고혈압으로 경구용 약물 치료를 받았으나, 최근 10년 동안 입원하였거나 수술, 외상, 의료기구 삽입, 혈액 투석 등을 받은 적이 없었다.

입원 당시 혈압 180/100 mmHg, 맥박수 112 회/분, 호흡수 24회/분, 체온 36.8 °C이었고, 의식은 기면 상태이었다. 심박동은 규칙적이었고 심잡음은 없었으며, 호흡음은 깨끗하였다. 복부에 압통이나 반발 압통은 없었다. 오른쪽 손목에 이전 병원에서 시행한 말초정맥 카테터를 가지고 있었고, 카테터 삽입 부위에 부종, 발적 및 열감이 관찰되었다. 그 외의 전신 피부와 팔, 다리에 특별한 이상소견은 없었다.

말초혈액 백혈구 9,210/mm³ (중성구 85.4%, 림프구 10.6%, 단핵구 4.0%), 혈색소 14.8 g/dL, 혈소판 113,000/mm³, 적혈구 침강속도 25 mm/hr이었다. 화학검사에서 C-반응단백 47.45 mg/dL, 알부민 3.8 g/dL, alanine transaminase (AST) 35 IU/L, aspartate transaminase (ALT) 42 IU/L, alkaline phosphatase (ALP) 87 IU/L, 총 빌리루빈 1.41 mg/dL이었다. 두부 전산화단층촬영에서 왼쪽 전두엽과 측두엽의 출혈성 좌상, 오른쪽 소뇌의 두개강내 출혈, 양쪽 실비우스 수조(sylvian cisterns)에 지주막하 출혈과 왼쪽 두정엽에 경막하 혈종소견이 관찰되었다. 이전 병원에서 시행한 말초정맥 카테터를 제거하고, 뇌출혈에 대하여 보존적 치료를 유지하였다.

입원 4일째에 체온이 38.6°C로 상승하였으며, 혈액 배양을 실시한 후 ceftriaxone을 경험적으로 투여하였다. C-반응단백은 419.24 mg/dL 이었다. 입원 6일째에 입원시에 관찰되었던 오른쪽 손목 말초정맥 카테터 삽입 부위에 발적과 부종이 악화되고, 혈액배양검사 도말염색에서 그람양성알균이 관찰되어 vancomycin 치료를 시작하였고, 이후 MRSA가 동정되었다. 경흉부 심초음파 검사에서 심내막염을 의심할

만한 소견은 없었으며, 경식도 심초음파 검사는 의식 저하로 시행하지 못하였다. 입원 8일째에도 38°C 이상의 발열이 지속되고 우측 손목의 말초정맥 카테터 삽입 부위에 발적 및 부종과 함께 과동(fluctuation)이 촉진되어 시행한, 초음파 검사에서 조기 농양 형성이 관찰되어 미세 침 흡입 및 배양검사를 실시하였고, 3일 후 MRSA가 분리되었다.

Vancomycin 투여 6일째(입원 11일째)에 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 34,100/mm³ (중성구 76.0%, 림프구 6.0%, 단핵구 3.0%, 미성숙 세포 15.0%), 혈색소 8.4 g/dL, 혈소판 23,000/mm³이었고, C-반응단백 352.19 mg/dL, 알부민 2.4 g/dL, AST 49 IU/L, ALT 76 IU/L, ALP 323 IU/L, 총 빌리루빈 7.92 mg/dL였다. Vancomycin 투여 6일째와 9일째에도 혈액배양에서 MRSA가 지속적으로 동정되었다. 입원 9일째에 흉부 X-선검사에서 폐울혈이 악화되었고, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide은 5,260 pg/mL로 상승되었다. 다시 실시한 경흉부 심초음파 검사에서도 심내막염 소견은 관찰되지 않았다.

혈액과 농양에서 분리된 MRSA는 자동화 VITEK 2 system (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA)으로 시행한 항생제 감수성 검사에서 penicillin, oxacillin, erythromycin, clindamycin, ciprofloxacin, gentamicin, tetracycline에 내성을 보였고, trimethoprim/sulfamethoxazole, vancomycin, teicoplanin에 감수성을 보였다. Vancomycin 최소억제 농도(minimum inhibitory concentration, MIC)는 1 mg/L 이하였다.

Vancomycin 투약 직전 약물 농도(trough level)는 투약 3, 6, 8일째 각각 9 mg/L, 13 mg/L, 26 mg/L이었다. 입원 11일째부터 rifampicin (600 mg/일)을 병합투여하였고, ceftriaxone을 중단하였다(Fig. 1). 입원 14일째에도 발열은 지속되었고, 혈압이 80/40 mm/Hg으로 저하되었다. 말초혈액 백혈구는 37,020/mm³, 혈색소 7.9 g/dL, 혈소판 34,000/mm³이었고, 화학검사에서 알부민 2.4 g/dL, AST 150 IU/L, ALT 36 IU/L, 총 빌리루빈 17.01 mg/dL, prothrombin time 34.2 sec, blood urine nitrogen 68 mg/dL, creatinine 2.4 mg/dL이었다. 황달의 악화 원인 감별을 위해 시행한 복부초음파와 검사에서 담낭의 팽만과 벽의 비후, 담낭주위의 체액 저류가 관찰되어, 급성 담낭염을 의심하여 경피적 담낭배액술을 시행하였다. 이후, 환자는 적극적인 치료에도 불구하고 불응성 저혈압으로 입원 15일째에 사망하였다.

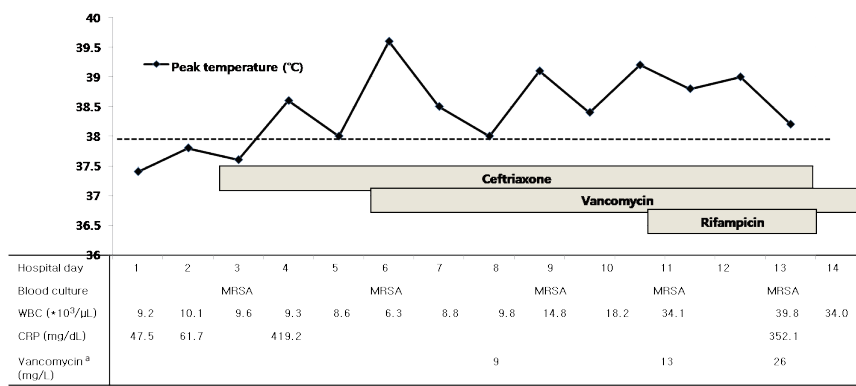


Figure 1. The clinical course of the patient with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia. CRP, C-reactive protein; ^avancomycin trough level.

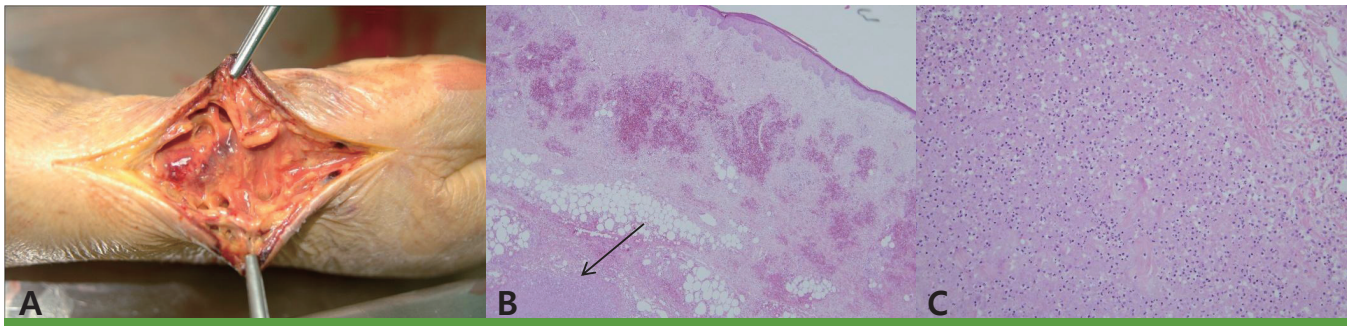


Figure 2. Internal view of the wrist shows liquefied materials below the insertion site of intravenous line (A: Gross photo). Histologic finding of the skin shows dermal hemorrhages and subcutaneous abscess (arrow) (B: H&E stain, $\times 40$). Many neutrophils in necrotic tissue are observed in abscess. (C: H&E stain, $\times 200$)

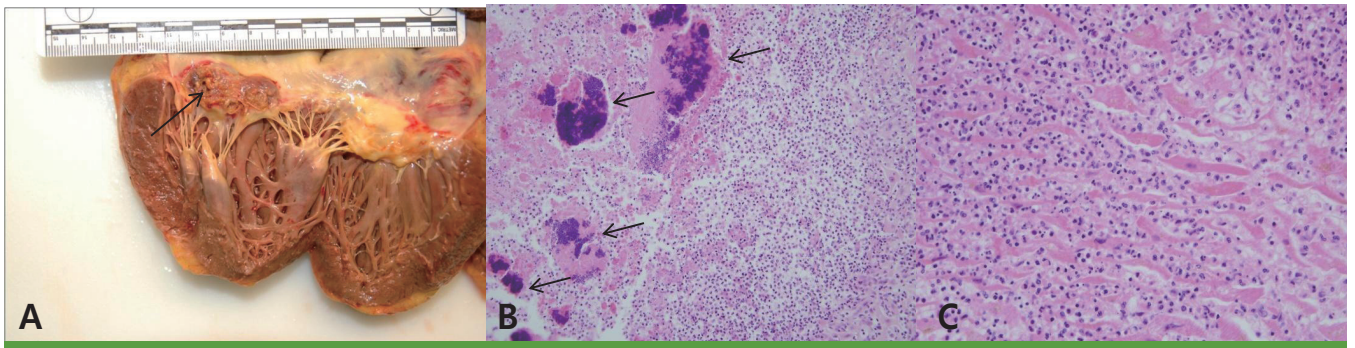


Figure 3. Multiple variable-sized friable vegetations (arrow) are noted on the leaflets of mitral valve (A: Gross photo). Microscopically, the vegetations consist of neutrophils and bacterial colonies (arrows) (B: H&E stain, $\times 100$). Myocardium shows marked suppurative inflammation by neutrophils (C: H&E stain, $\times 200$).

부검은 환자 가족으로부터 서면동의를 받고, 사망후 5시간째에 실시하였다. 우측 손목의 말초정맥 카테터 삽입 부위 바로 아래가 부어있었고, 절개하였을 때 연부 조직의 심한 염증과 괴사가 관찰되었다(Fig. 2A). 조직학적 소견은 중성구 침윤이 동반된 농양과 괴사 소견이 피부의 진피에서부터 피하지방층까지 퍼져 있었다(Fig. 2B, 2C). 양쪽 폐는 부종이 있었고, 조직학적 소견에서도 폐포 내에 부종을 보였다. 간의 우엽에서 이전에 천자 시술에 의한 천공이 보였고, 조직학적 소견에서 간문맥역의 염증과 중심소엽괴사가 부분적으로 관찰되었다. 폐와 간의 조직학적 소견에서 혈관 내의 폐혈색전은 없었다. 담낭 내에 검은 색의 담석들이 있었으나 급성 담낭염은 없었다. 심장은 우측 관상동맥에서 부분적으로 노란색의 동맥경화성 석회화 변화가 보였다. 승모판이 약 3.5x1.6 cm 크기의 노란색과 회색의 과립상 물질로 덮여있었고(Fig. 3A), 조직학적 소견에서는 세균 집락과 함께 중성구의 침윤이 동반된 괴사성 급성염증이 있었고(Fig. 3B), 염증세포들이 심장내막과 심근까지 퍼져 있었다(Fig. 3C). 뇌의 전두엽, 측두엽 및 후두엽에 다발성 경막하 혈종과 좌측 두정측두 부위에 지주막하출혈이 있었다.

고찰

본 증례는 MRSA에 의한 화농성 말초정맥 혈관염과 동반된 균혈증을 유효한 항생제인 vancomycin으로 치료하였지만 MRSA 균혈증이 지속되면서 심내막염과 폐혈증 쇼크가 합병되어 사망한 경우이다. 특히 본 증례는 부검을 실시하여 말초정맥 혈관염 뿐 만 아니라 인접 연부

조직의 농양과 심내막염이 합병된 것을 확인함으로써 적절한 항생제 치료에도 MRSA 균혈증이 지속되어 결국 사망에 이르게 한 원인들을 보여주었다.

황색포도알균 균혈증에서 원발 병소나 전이 병소를 적극적으로 찾아 감염의 범위를 정확히 평가하는 것은 치료 방법 결정과 예후에 매우 중요하다. 원발 병소가 확인되지 않는 경우는 12-43%를 차지하며, 원발 병소가 명확한 경우보다 사망률이 높다[9]. 본 증례의 경우, 부검 소견에서 원발 병소인 화농성 말초정맥 혈전염 및 농양이 있었고, 수술적 배농 등의 적극적 치료를 시행치 않아 합병된 감염성 심내막염이 지속적인 MRSA 균혈증을 유발했을 것으로 사료된다.

황색포도알균 균혈증은 심내막염을 유발할 수 있으며, 황색포도알균은 정상 판막에서 발생하는 심내막염의 두 번째 흔한 원인이다[10]. 본 증례에서 경흉부 초음파 검사만으로 심내막염을 진단하지 못했다. 심내막염의 진단은 진찰소견만으로는 민감도가 20% 미만이며, 경흉부 초음파검사의 민감도는 32-70%, 특이도는 95-100%, 경식도 초음파검사의 민감도는 75-100%, 특이도는 85-99%이다. 따라서, 포도알균 균혈증이 지속될 때 경식도 초음파검사를 적극적으로 고려하여야 한다[11].

최근 MRSA 균혈증은 vancomycin 치료에도 불구하고 7일 이상 지속되는 경우들이 증가하고 있으며, 원발 병소와 전이성 병변에 대하여 효과적인 치료를 하지 못하거나, 감염된 의료기구 제거를 하지 못하는 경우 등이 독립적인 위험인자로 보고되고 있다[12, 13].

말초정맥 카테터는 대부분의 입원 환자에서 사용되는 필수불가결한 의료 행위이지만, 4-7%에서 화농성 정맥혈전염이 발생하며, 예방이

가능한 합병증이다[14, 15]. 철저한 손씻기와 주사부위에 손이 닿지 않는 적절한 무균적 시술이 권고되며[16] 주사 유지 기간을 단축하고, 자극성이 높은 항생제나 약물 또는 칼륨 등은 적절히 희석하고, 높은 농도로 한번에 주입하는 것을 피해야 한다[17].

황색포도알균 균혈증에서 고빌리루빈 혈증은 패혈증으로 인한 사망과 관련된 중요한 위험인자이며[18], 황색포도알균의 세포벽을 구성하는 lipoteichoic acid는 간의 배설 기능에 장애를 일으켜 고빌리루빈 혈증을 유발할 수 있다[18]. 본 증례에서 입원 7일 이후 발생한 고빌리루빈 혈증의 원인으로 지속적인 MRSA 균혈증 외에도 ceftriaxone 투여, 급성 담낭염 등과 감별이 필요하였다. 부검 소견에서 담도 폐쇄나 담낭염의 근거는 없었으므로 지속적인 MRSA 균혈증이 주요 인자로 판단되었으나, 10일 이상 투여된 ceftriaxone의 부가적인 영향을 배제할 수 없었다.

결론적으로, 저자들은 지속적인 MRSA 균혈증을 동반한 화농성 말초정맥 혈전염 환자의 부검을 통하여, MRSA 균혈증의 경우 원발 및 전이 병소에 대한 적극적인 평가와 치료의 필요함을 강조하는 바이다.

참고문헌

- Ringberg H, Thorén A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia. To seek is to find. *Infection* 2000;28:132-6.
- Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, O'Donnell A, Wagener MM, Yu VL. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:322-32.
- Jang HC, Kim SH, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song KH, Jeon JH, Park WB, Kim HB, Park SW, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009;49:395-401.
- Hawkins C, Huang J, Jin N, Noskin GA, Zembower TR, Bolon M. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: an analysis of risk factors and outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1861-7.
- Khatib R, Johnson LB, Sharma M, Fakhri MG, Ganga R, Riederer K. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence and outcome trends over time. *Scand J Infect Dis* 2009;41:4-9.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53-9.
- Lee SO, Kim ES, Kim HY, Park ES, Jin HY, Ki HK, Choi HJ, Jeong SY, Kim SR, Kim S, Uh Y, Pai H, Lee YS, Oh HB, Choi TY; Korean Nosocomial Infections Surveillance System (KONIS). Korean nosocomial infections surveillance system, Intensive care unit module report: data summary from July 2007 through June 2008. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2008;13:69-82.
- Villani C, Johnson DH, Cunha BA. Bilateral suppurative thrombophlebitis due to *Staphylococcus aureus*. *Heart Lung* 1995;24:342-4.
- Mylotte JM, Tayara A. *Staphylococcus aureus* bacteremia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. *Clin Infect Dis* 2000;31:1170-4.
- Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, Commerford P, Delahaye F, Dragulescu S, Giamarellou H, Habib G, Kamarulzaman A, Kumar AS, Naciovich FM, Suter F, Tribouilloy C, Venugopal K, Moreno A, Fowler VG Jr; ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) Investigators. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;150:586-94.
- Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, Kong LK, Gottlieb G, Donovan CL, Sexton DJ, Ryan T. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1072-8.
- Bessette EL, Ahern JW, Alston WK. Risk factors for persistence methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia despite treatment with vancomycin. *Infect Dis Clin Pract* 2007;15:174-7.
- Yoon YK, Kim JY, Park DW, Sohn JW, Kim MJ. Predictors of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in patients treated with vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1015-8.
- Arnold PM, Quimosing EM, Beach M. Consequences of intravascular catheter sepsis. *Clin Infect Dis* 1993;16:778-84.
- Stein JM, Pruitt BA Jr. Suppurative thrombophlebitis. A lethal iatrogenic disease. *N Engl J Med* 1970;282:1452-5.
- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein RA. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-29.
- Hammond JS, Varas R, Ward CG. Suppurative thrombophlebitis: a new look at a continuing problem. *South Med J* 1998;81:969-71.
- Quale JM, Mandel LJ, Bergasa NV, Straus EW. Clinical significance and pathogenesis of hyperbilirubinemia associated with *Staphylococcus aureus* septicemia. *Am J Med* 1988;85:615-8.