

*Streptococcus dysgalactiae*의 침습적 감염 2예와 emm 유전자형 분석

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

허주연 · 김은희 · 이혜원 · 차선아 · 최준영 · 김윤정 · 김상일

Emm Typing of Invasive Infections Caused by *Streptococcus dysgalactiae*

Joo Yeun Hu, Eun Hee Kim, Hye Won Lee, Seon Ah Cha, Joo Young Choi, Youn Jeong Kim, and Sang Il Kim

Department of Internal Medicine, The Catholic University College of Medicine, Seoul, Korea

Recently, invasive infections with the human pathogen *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (SDSE) have increased around the globe. Typing of the emm gene of SDSE, which encodes a virulence factor (M protein), has provided important information. Here, we report two cases of invasive SDSE infection that presented with endocarditis and bacteremia, and their emm gene types. (Korean J Med 2014;87:630-635)

Keywords: *Streptococcus equi* endocarditis; Bacteremia; Streptococcal M protein

서 론

사슬알균은 보통 인간과 동물에서 정상 세균총으로 분포하는 경우가 많지만, 경우에 따라 급성기 또는 아급성기 감염을 발생시킨다[1].

사슬알균은 대개 세포벽의 탄수화물 항원의 종류에 따라 Lancefield 분류법을 사용하여 분류한다[1]. Lancefield Group C, G 사슬알균은 그람 양성균이자 조건협기성균으로 통상적으로 *Streptococcus dysgalactiae* (*S. dysgalactiae*)라고 불린다. 이는 주로 인후, 피부, 위장관, 여성 생식기계에 상주하는 균

으로 Group A 사슬알균과 유사한 병원력을 가진 균주로 알려져 있다. 1966년 Vandamme 등은 *S. dysgalactiae*를 두 가지 아종으로 분류하였으며, 한 아종은 인간에서 기인하는 *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equimilis*, 다른 아종은 동물에서 기인하는 *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *dysgalactiae*로 명명하였다. 정상인에서 이로 인한 감염은 연부 조직 감염으로 보고되는 경우가 많으며 심내막염, 균혈증, 뇌수막염과 같은 침습적인 감염에 대한 보고는 많지 않다 [2]. 이 균은 emm유전자에 의해 발현되는 M단백질이 사람의 면역체계를 방해함으로써 병원성을 나타낸다고 알려져

Received: 2013. 11. 21

Revised: 2014. 2. 25

Accepted: 2014. 3. 3

Correspondence to Sang Il Kim, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Disease, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6002, Fax: +82-2-2258-1254, E-mail: drksi@catholic.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



Figure 1. Axial view of an abdominal CT scan showing asegmental infarction in the spleen (arrow in A) and right kidney (arrow in B).

있어 emm유전자에 관한 연구의 중요성이 대두되고 있으나 [2], 국내에는 이에 대한 분석연구가 없다.

*S. dysgalactiae*에 의한 심내막염은 전 세계적으로 수례에 불과하며, 국내에서는 1건 보고된 바 있다[3]. 저자들은 *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*에 의한 심내막염 1예와 근접한 시기에 동일 균주에 의한 봉와직염으로 인한 균혈증 1예를 경험하였고, 균주의 M단백질을 발현하는 emm 유전자 유형을 분석하였기에 보고하는 바이다.

증례

증례 1

69세 남성이 3일 전부터 양쪽 어깨 통증과 함께 발열, 오한이 발생하며 전신쇠약이 지속되어 본원 응급실 내원하였다. 과거력으로 내원 35년 전 추락으로 인한 하지마비와 2년 전 진단받은 당뇨가 있었으며, 음주력 및 흡연력은 없었고 심장 수술 기왕력은 없었다. 신체 검진에서 급성 병색을 보이며 혼돈 상태의 의식 상태를 보였고 천골부위의 10×5 cm의 욕창소견을 보였으며, 혈압은 118/70 mmHg, 맥박수 119/min, 호흡수 22/min, 체온은 38.5°C였다.

검사 소견에서 백혈구 $30,210/\text{mm}^3$ (호중구 96.3%), 혈색소 13.0 g/dL, 적혈구 용적률 38.1%, 혈소판 $69,000/\text{mm}^3$, 적혈구 침강속도 76 mm/hr였다. 혈액 응고 검사에서 프로트롬빈 시간 14.7초(INR, 1.37), 활성 부분 트롬보플라스틴 시간 35.8초

였다. 생화학 검사에서 혈액요소질소/크레아티닌 $30.4/0.83 \text{ mg/dL}$, 총 단백질/알부민 $6.1/2.3 \text{ g/dL}$, AST/ALT $36/27 \text{ IU/L}$, Na/K/Cl $136/4.7/99 \text{ mEq/L}$, CPK 38 U/L, LDH 1,301 U/L였으며 C-반응성 단백은 17.82 mg/dL 였다.

입원 당시 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 신장경색, 비장경색이 보였고(Fig. 1), 뇌 자기공명영상에서 급성 달발색전성 경색 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 심내막염 감별 위한 심장초음파 검사 결과 전방 승모판 소엽(leaflet)에 2.5 cm 크기의 증식증이 관찰되었으나(Fig. 3), 승모판 역류 소견은 관찰되지 않았다. 좌심실 박출계수는 66%로 심부전 소견은 없었으며, 우심실 확장 소견이 있었으나 우심실 수축능력은 보존되어 있었다. 혈액배양 검사 후, 감염성 심내막염 의심하에 즉각적으로 Ceftriaxone (2 g/일 정주, 하루 1회), Vancomycin (2 g/일 정주, 하루 2회), Gentamicin (240 mg/일 정주, 하루 3회)의 항생제 치료를 정맥 주사하였다.

입원 3일째 승모판막 치환술을 시행하였고, 입원 3일째 혈액배양 4쌍 모두에서 *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*가 확인되었다. 동정된 *Streptococcus* species는 tetracycline ($\text{MIC} \geq 16 \mu\text{g/mL}$)에 내성 소견을 보였으나, penicillin ($\text{MIC} \leq 0.06$), cefotaxime ($\text{MIC} \leq 0.12$), TMP-SMX ($\text{MIC} \leq 10$), clindamycin ($\text{MIC} \leq 1.25$), erythromycin ($\text{MIC} \leq 0.12$), levofloxacin ($\text{MIC} \leq 0.25$) 모두 감수성이 있어 penicillin (18 MIU/일 정주, 하루 6회), gentamicin (240 mg/일 정주, 하루 3회)으로 정맥용 항생제 치료를 변경하였다. 이후 조직 배양 검사

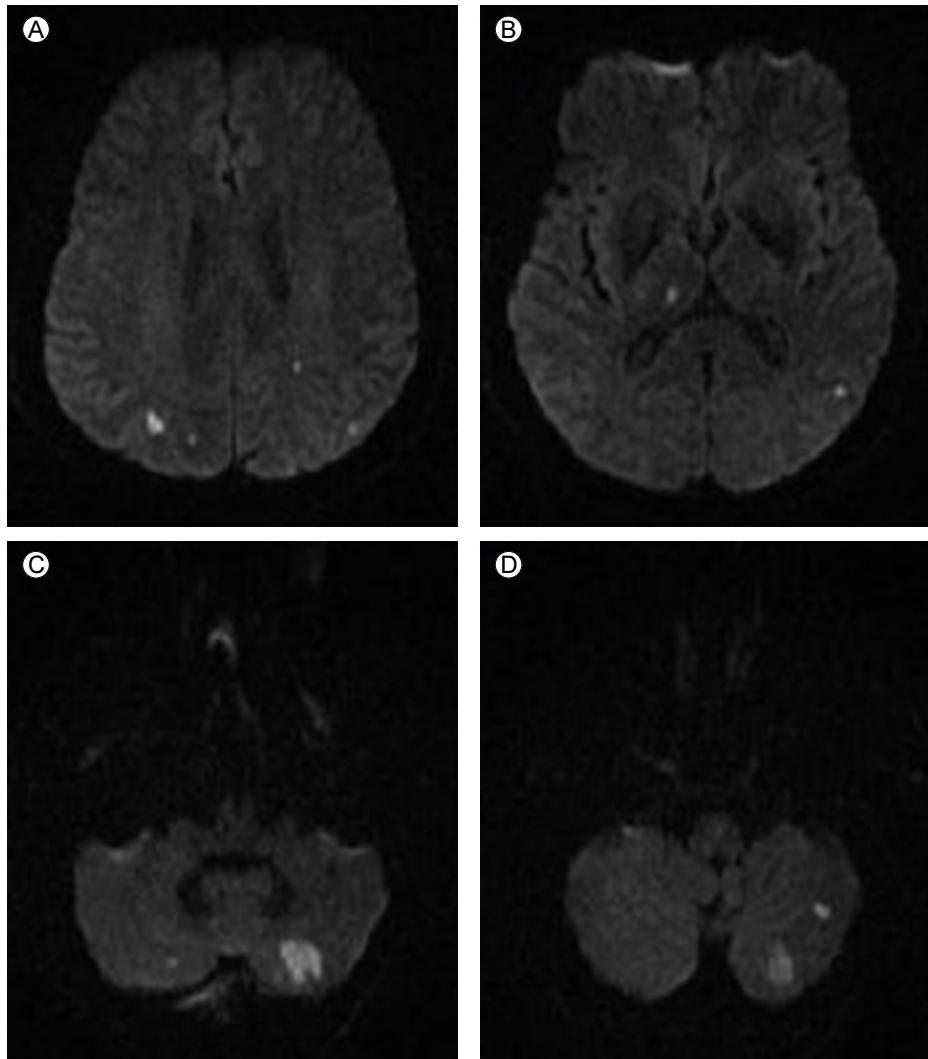


Figure 2. (A) Brain MRI revealed multifocal high signals corresponding to acute embolic infarctions above the bilateral parietal lobe, (B) right thalamus, and (C and D) left cerebellar hemisphere.

에서 또한 동일한 항생제 감수성을 가진 *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*가 동정되었다. 본원에서 6주 항생제 치료 후 퇴원하였고, 현재 안정적인 상태로 1개월째 외래에서 추적 관찰 중이다. Centers for Disease Control and prevention에서 나온 emm프로토콜(lysate preparation에서 PCR을 통해서 emm amplicon을 찾아낸 뒤 restriction profiling 후 sequencing을 시행)에 따라 환자에서 배양된 *Streptococcus dysgalactiae*균의 DNA를 증폭하였고 염기서열을 분석한 결과[4], stG3251로 확인되었다.

증례 2

85세 여자 환자가 내원 2주 전부터 발생한 우측 하지 부종과 내원 전일부터 발생한 발열, 오한으로 내원하였다(Fig. 4).

과거력으로 고혈압과 40년 전 결핵성 늑막염으로 치료받은 기왕력이 있었으며, 음주력 및 흡연력은 없었다. 신체 검진에서 급성 병색을 보이며 우측 하지의 부종, 열감, 발적 소견이 보였으며 혈압은 125/60 mmHg, 맥박수 96/min, 호흡수 16/min, 체온은 38.6°C였다.

검사 소견에서 백혈구 $11,670/\text{mm}^3$ (호중구 94.9%), 혈색소 12.8 g/dL, 적혈구 용적률 37.1%, 혈소판 $262,000/\text{mm}^3$, 적혈구 침강속도 71 mm/hr였다. 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간 12.3초(INR, 1.14), 활성 부분 트롬보글라스틴 시간 29.5 초였다. 생화학 검사에서 혈액요소질소/크레아티닌 19.4/0.90 mg/dL, 총 단백질/알부민 6.7/3.8 g/dL, AST/ALT 43/27 IU/L, Na/K/Cl 136/3.5/97 mEq/L, CPK 400 U/L, LDH 505 U/L였으며 C-반응성 단백은 24.12 mg/dL였다.

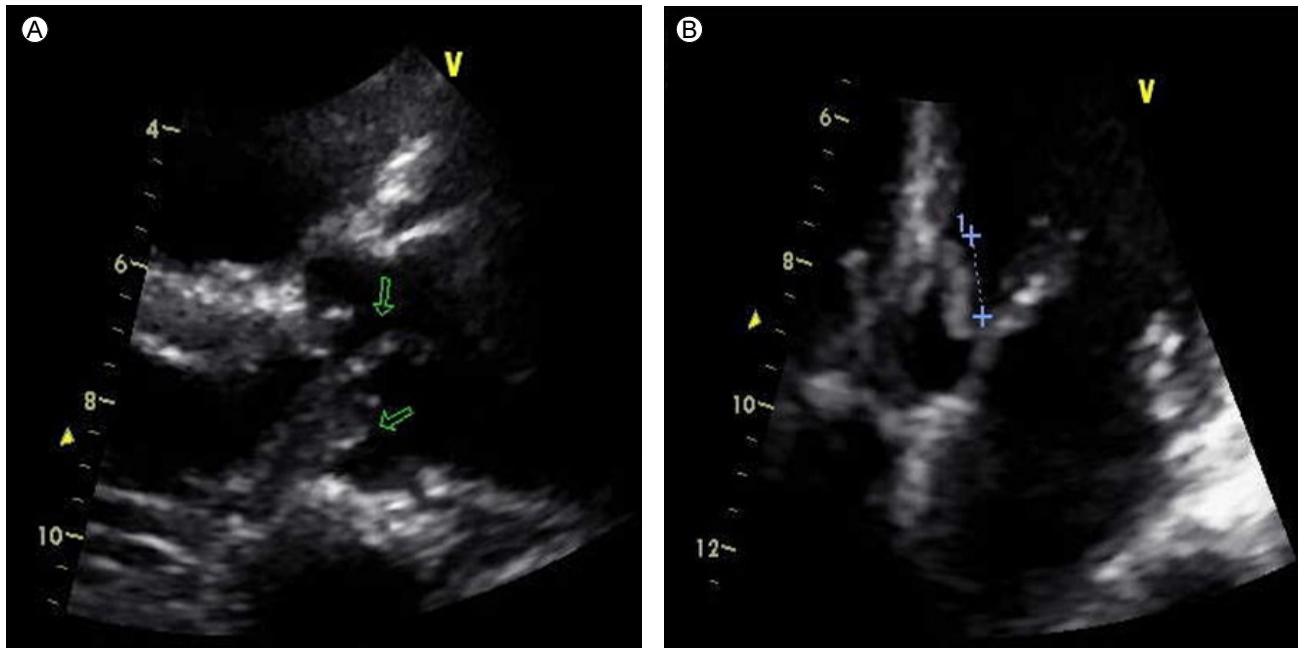


Figure 3. Echocardiogram showing a shaggy echogenic mass (arrow) at an anterior mitral leaflet on the left ventricle side suggesting mitral valve vegetation.



Figure 4. Photograph showing severe swelling, erythema, and edema of the right lower extremity.

심부정맥혈전 전산화 단층촬영에서 우측 하지의 봉와직염 소견 보였으며 심부정맥혈전이나 폐색전증 소견은 없었다. 봉와직염 진단하에 입원 당일부터 cefazolin (4 g/일 정주, 하루 3회)의 정맥용 항생제 치료를 시작하였다.

입원 3일째 혈액배양 4쌍 중 2쌍에서 *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*가 확인되었다. 균주는 tetracycline (MIC $\geq 16 \mu\text{g/mL}$)에 내성 소견을 보였으나, penicillin (MIC

≤ 0.06), cefotaxime (MIC ≤ 0.12), TMP-SMX (MIC ≤ 10), clindamycin (MIC ≤ 0.25), erythromycin (MIC ≤ 0.12), levofloxacin (MIC = 1) 모두 감수성이 있어 cefazolin 정맥 치료를 2주간 유지하였다. 이후 cefatrin (1.5 g/일 경구, 하루 3회) 항생제 치료를 1주간 유지 후 치료를 종료하였다. DNA 증폭 후 염기서열 분석 결과[4], stG245로 확인되었다.

고 찰

Streptococcus dysgalactiae subspecies *equisimilis*는 주로 사람의 상부호흡기, 소화기, 피부, 생식기 등에 집락화되어 있다[2]. 인간에서는 주로 인후염 또는 봉와직염과 같은 경미한 감염을 일으킨다고 보고되나 균혈증, 폐늑막감염증, 심내막염과 같은 침습적인 감염에 대한 보고도 있다[2]. 이러한 감염은 고령인 면역저하자, 피부 손상이 있는 자, 약물 남용자에서 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다[2].

기존의 *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*에 의한 심내막염 국내보고는 심내막염과 함께 안구내염을 동반한 사례였다[3]. 이 보고는 심내막염을 일으키는 드문 균주의 발견과 이로 인한 흔하지 않은 합병증인 안구내염에 관한 것으로, 균주의 병원성 및 유전자에 대해서는 조사하지

않았다.

β -용혈성 사슬알균으로 인한 심내막염은 전체 심내막염의 5%를 차지하고, 다른 세균에 의한 심내막염에 비해 색전 발생률이 높은 것으로 알려져 있다[5]. 색전증 발생은 환자의 예후를 결정하는 데 큰 영향을 준다. 2002년 Vilacosta 등이 217명의 좌심실 심내막염 환자를 대상으로 조사한 결과, 승모판 판막의 증식증이 있는 경우, 항생제 치료 전부터 색전증이 있는 경우, 1.0 cm 이상의 큰 증식증이 있는 경우 색전증 발생율이 높았다[6]. 중례 1의 환자의 경우 항생제 치료 이전부터 색전증으로 인한 다발성 경색이 발견되었으며, 승모판에 2.5 cm의 증식증이 발견되어 색전증이 추가로 발생할 확률이 높았다. 이에 본 환자의 경우 항생제 치료뿐 아니라 조기에 수술적 치료를 함께 시행하였다.

Streptococcus dysgalactiae subspecies *equisimilis*에 의한 심내막염은 현재까지도 전세계적으로 보고가 많지 않으나, 이로 인한 균혈증은 간헐적으로 보고되고 있다. 균혈증은 사례 2의 환자와 같이 연부 조직 감염에서 시작되는 경우가 많다. 대개 고령에서 발생하며, 심혈관 질환, 당뇨, 악성종양의 기저질환을 가진 경우 흔하게 발생한다[7]. 균혈증은 발열, 백혈구 증가증을 동반하는 경우가 흔하며, 생존율이 80% 이상이지만 당뇨, 간경화, 쇼크 상태를 동반한 경우는 사망률이 더 높을 것으로 알려져 있다[8].

Streptococcus dysgalactiae subspecies *equisimilis*에 의한 침습적 감염을 일으키는 데 M단백질이 병원성으로 중요한 역할을 한다는 것이 알려졌다. M단백질은 emm유전자에 의해 발현되는 물질로 Group A 사슬알균의 병독성으로도 알려져 있다. 이는 식세포작용을 억제하고, 인간 상피세포에 부착되어 응고체계 및 보체체계를 방해하여 사슬알균의 혈관 내 침습을 일으킨다[2].

emm유전자형의 분포는 나라와 지역에 따라 다양하며, M단백질을 발현시키는 데 관련되는 emm유전자형에 따라 *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*에 의한 감염의 증증도 및 양상 또한 다른 것으로 알려져 있다. 핀란드에 Sari Rantala 등이 시행한 연구에서는 140건의 *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*에 의한 감염 사례에서 emm 유전자 염기서열을 분석한 결과, stG480, stG6, stG485, stG643, stG6979유전자형이 가장 흔하게 나타났다. 흔한 유전자형을 가진 환자군과 그렇지 않은 환자군을 2군으로 나누어 비교해본 결과, 드문 유전자형을 가진 환자군에서 사망률과 중증

감염 발생률이 더 높았다[7]. 이와 같이 emm유전자형은 중증도의 하나의 척도로 이용할 수 있으며, 나라별로 emm유전자형 분포가 다르다. emm유전자에서 발현된 M단백이 병독성으로 역할을 하기에 M단백 항원을 이용한 예방접종 개발이 가능하여, 미래에 고위험군에서 이로 인한 감염의 위험을 예방할 수 있다[9]. 우리나라에서는 Group A streptococcus에서만 emm유전자형 분석이 시행한 보고가 있으며[10], *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*에 대한 emm유전자형 분석이 전무하다. 첫 번째 사례의 경우 stG3251, 2번째 사례의 경우 stG245로 분석되었다.

Streptococcus dysgalactiae Subspecies *equisimilis*는 penicillin 및 β -lactamase에 감수성인 경우가 대부분으로 이 사슬알균의 치료에 penicillin이 일차 선택약으로 사용되며, cefazolin이나 3세대 ceftriaxone 또한 효과적으로 알려져 있다[2]. 본 환자들의 경우 penicillin 감수성으로 확인되었고, penicillin 또는 1세대 cephalosporin으로 효과적으로 치료되었다.

Streptococcus dysgalactiae Subspecies *equisimilis*는 심내막염, 균혈증의 원인으로 흔하지 않은 균주지만, 최근 국내에서도 이에 대한 침습성 감염이 출현하는 것으로 보여 이에 대한 의료진들의 면밀한 주의가 필요하며, 추후 병독성과 관련된 *Streptococcus dysgalactiae* Subspecies *equisimilis*의 유전자형 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

Streptococcus dysgalactiae Subspecies *equisimilis*는 인후염, 봉와직염을 일으키지만, 심내막염, 균혈증과 같은 침습적인 감염을 일으키기도 한다. 이의 병원성에는 emm유전자에 의해 발현된 M단백질이 큰 역할을 하며 emm유전자에 대한 중요성이 대두되고 있다. 저자들은 *Streptococcus dysgalactiae* Subspecies *equisimilis*에 의한 심내막염과 봉와직염으로 인한 균혈증이 발생하여 효과적으로 치료한 중례 2예와 균주의 emm유전자 염기 서열 분석 결과를 보고한다. 최근 국내에서 *Streptococcus dysgalactiae*에 의한 침습성 감염이 출현하는 것으로 보여, 이에 대한 주의 및 추후 이 균에 대한 유전자형 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

중심 단어: 사슬알균; 감염심내막염; 세균혈증; emm유전자

REFERENCES

1. Baron S. Medical microbiology. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
2. Brandt CM, Spellerberg B. Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. Clin Infect Dis 2009;49:766-772.
3. Choi SW, Jung DS, Kim KH, et al. Group G streptococcal endocarditis associated with bilateral endogenous endophthalmitis. Infect Chemother 2005;37:298-302.
4. Center for disease control and prevention. Center for disease control and prevention [Internet]. Atlanta(GA): Center for disease control and prevention, c2012 [cited 2014 Mar 20]. Available from: http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/protocol_emm-type.htm.
5. Baddour LM. Infective endocarditis caused by beta-hemolytic streptococci. The Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. Clin Infect Dis 1998;26:66-71.
6. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2002;39:1489-1495.
7. Rantala S, Vahakuopus S, Vuopio-Varkila J, et al. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* Bacteremia, Finland, 1995-2004. Emerg Infect Dis 2010;16:843-846.
8. Tsai CT, Chi CY, Ho CM, et al. Correlation of virulence genes to clinical manifestations and outcome in patients with *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* bacteremia. J Microbiol Immunol Infect 2013.(NOV 6.) pii: S1684-1182(13)00164-3.
9. Takahashi T, Ubukata K, Watanabe H. Invasive infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: characteristics of strains and clinical features. J Infect Chemother 2011;17:1-10.
10. Lee YH, Hwang KJ, Lee KJ, Bae SM, Kim KS. Genotype analysis of pyrogenic exotoxin and emm genes of *streptococcus pyogenes* clinical isolates. J Bacteriol Virol 2003;33: 277-283.