

Enterococcus casseliflavus에 의한 균혈증 1예

어 영, 이현교, 황규열, 윤갑준, 김효열*

연세대학교 원주의과대학 임상병리학과교실, 내과학교실*

A Case of *Enterococcus casseliflavus* Bacteremia

Young Uh, Hyeun Gyeo Lee, Gyu Yel Hwang, Kap Jun Yoon, and Hyo Youl Kim*

Departments of Clinical Pathology and Internal Medicine*, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Although *Enterococcus casseliflavus* with intrinsic low-level vancomycin resistance has rarely been isolated from clinical specimens, this organism may cause serious invasive infections such as endocarditis and bacteremia. This low prevalence may be due, in part, to the inability of automated systems to recognize this organism. Vancomycin may not be effective against *E. casseliflavus*, despite in vitro results that indicate vancomycin susceptibility. It is important that all *E. casseliflavus* isolates obtained from clinical specimens that are related to serious infections should be identified to species level for appropriate antibiotic therapy. We report a case of bacteremia caused by *E. casseliflavus* in a 44-year-old female patient with liver disease.

(Korean J Clin Microbiol 2001;4(2):146-149)

Key words : *Enterococcus casseliflavus*, Bacteremia, Vancomycin

서 론

장구균은 최근들어 병원감염과 지역사회 감염의 주요 원인균으로 부상하고 있으며, 병원성은 약하지만 심내막염과 균혈증 등의 심각한 침입성 감염을 유발할 수 있다 [1-3]. National Nosocomial Infections Surveillance System의 1990-1996년간의 자료에 의하면 장구균은 임상검체 분리균주의 10%를 차지하며, 혈액에서 분리되는 균주의 9%를 차지한다[2]. 장구균에 의한 감염병 중 균혈증은 세 번째로 흔한 감염형태로서 위장관계가 근원인 일차성 균혈증과 요로감염, 복강내감염 또는 혈관내 삽관물 사용에 의한 이차적 균혈증으로 분류할 수 있고[3], 사망률은 4-50%로 매우 높으며[4], 균종별로는 *Enterococcus faecalis*와 *E. faecium*이 대부분을 차지하고 *E. casseliflavus*에 의한 균혈증의 빈도는 1%이하로 알려져 있다[5]. 문헌상의 *E. casseliflavus*에 의한 균혈증은

1993년 Nauschuetz 등[6]이 혈액투석시의 초여과백(ultrafiltrate bag)의 오염에 의한 혈류감염이 최초의 증례 보고로 생각되며, 이후로 외국에서는 담관염, 간경화, 담도협착, 혈액약성중양, 골수이식환자, antithrombin III 결핍증, 성상세포종(astrocytoma) 등의 선행질환을 갖고 있는 환자에서 보고가 되었다[7,8]. 우리나라는 혈액에서 *E. casseliflavus*가 분리된 예는 있으나 대부분이 vancomycin 내성 장구균의 분리빈도나 내성 양상을 분석한 자료의 일부일 뿐이며[9,10] 임상적 특징을 기술한 증례보고는 없다.

최근 저자 등은 44세된 여자 환자의 혈액배양에서 *E. casseliflavus*를 분리하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 44세 여자

주 소 : 복통과 설사

과거력 : 20년전에 담도 결석으로 담낭절제술을 시행받음.

가족력 : 특이 사항 없음.

현병력과 임상경과 : 환자는 20일부터 간헐적인 복

접수번호 : CM 4-02-14

교신저자 : 어 영

(220-701)강원도 원주시 일산동 162

원주기독병원 임상병리과

Tel : 033) 741-1593 Fax : 033) 731-0506

E-mail : u931018@wonju.yonsei.ac.kr

통, 발열, 오한이 있었으며 내원 3일전부터 복통과 설사가 심해져 타병원을 내원한 후 본원 응급실로 전원되었다. 환자는 발열, 오한, 두통, 호흡 곤란, 오심, 구토, 설사, 복통 등을 호소하였다. 환자는 응급실에서 해열제, 수액요법 등을 시행한 후 체온이 37.8℃로 떨어졌고 설사가 줄어들었으며 환자 거주지(강릉) 병원으로 다시 전원되었다.

신체검사소견 : 내원당시 환자는 급성 병색을 보였고, 혈압 120/80 mmHg, 맥박 98/분, 체온은 38.4℃이었다. 결막은 다소 창백하였고 황달이 있었으며 상복부 압통과 오른쪽 늑골척추부위의 압통이 있었다. 타병원의 전원 소견서에 의하면 초음파 검사에서 총담관 말단부위의 패쇄로 인하여 총담관과 간내담관의 확대가 있었다.

검사소견 : 말초혈액 검사상 백혈구수 15,820/μL (호중구 96%, 림프구 3%, 단핵구 1%)로 증가되었고 백혈구의 좌방이동이 관찰되었다. 혈색소와 적혈구 용적은 11.4 g/dL와 35.4%, 혈소판은 397,000/μL였다. PT, aPTT는 각각 11.3초와 28.2초로 참고범위였다. 혈중내의 전해질은 sodium 138 mEq/L, potassium 3.9 mEq/L, chloride 101 mEq/L, CO₂ 17.9 mEq/L이었으며 calcium과 phosphorus는 각각 9.1 mg/dL과 3.9 mg/dL이었다. 혈액내의 BUN과 creatinine은 8 mg/dL과 0.9 mg/dL였고, 혈당은 255 mg/dL였으며, 총단백과 알부민은 7.7 g/dL과 4.5 g/dL였다. 간기능검사는 AST 888 U/L, ALT 478 U/L, 총 빌리루빈 2.4 mg/dL, 직접 빌리루빈 1.7 mg/dL, gamma GT 338 U/L, alkaline phosphatase는 176 U/L로 증가되었고 amylase는 54 U/L로 참고범위였다. 동맥혈 가스검사는 pH 7.458, PO₂ 96.6 mmHg, PCO₂ 25.0 mmHg였다.

세균학적 검사 : 혈액배양은 BACTEC Plus Aerobic/F 배양병을 사용하여 BACTEC 9240 system (Becton Dickinson, USA)에 배양하였으며, 다른 배양 검사는 시행하지 못하였다. 혈액배양 2일째에 3개의 배양병에서 모두 양성을 보였으며 그람 염색에서 그람양성구균과 그람 음성간균이 관찰되어 혈액한천배지와 MacConkey 한천배지에 접종 후 35℃에서 24시간 배양하였다. 혈액한천배지에서는 β-용혈성이 없는 집락이 분리되었고, MacConkey 한천배지에서 분홍색의 크기가 비교적 큰 집락이 분리되었다. 그람양성구균 집락을 계대배양한 후 Microplate를 이용한 장구균의 동정시험[11]에서 NaCl-esculin 가수분해 시험 및 PYR 시험에서 양성이었다고 당분해시험에서 mannitol, sorbitol, arabinose, raffinose, sucrose, methyl-α-D-glucopyranoside와 ribose를 분해하였으며 arginine dihydrolase 음성이었고 노란 색소를 생성하였으며 β-용혈성은 없었다. 균종의 정확한 감별동정을 위하여 methyl-α-D-mannopyranoside (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo., USA), rhamnose (Sigma)와 glycerol (대정화학, 인천) 당분해시험을 하였고, phenol red base agar (BBL Microbiology Systems, Cockeysville, MD., USA)를 기초배지로 α-D-cyclodextrin (Sigma)과 β-D-cyclodextrin (Sigma)

당 분해시험, hippurate 가수분해 시험 및 운동성 시험을 시행하였고, 추가로 vanC-1, vanC-2와 vanC-3에 대한 multiplex PCR을 시행하였다[12]. 분리된 그람양성구균의 확정 동정을 위한 추가 시험에서 methyl-α-D-mannopyranoside, rhamnose, glycerol 분해시험은 양성이었다고, α-D-cyclodextrin, β-D-cyclodextrin 당분해시험과 hippurate 가수분해 시험은 음성이었으며, vanC의 multiplex PCR에서는 vanC-2에 해당하는 484 bp의 DNA 분획이 관찰되었다. 이 균종은 또한 Murex Streptex kit (Murex Biotech Limited, Dartford, England)를 이용한 혈청균 시험에서 D군에 응집이 있었다. 이 균종의 API rapid 32 Strep (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France)의 profile code는 22774743370으로서 *E. casseliflavus*가 doubtful profile (%id: 99.9, T index; 0.34)로 동정되었으며, API 20 Strep (bioMérieux)의 profile code는 5006770으로서 *Aerococcus viridans*가 good identification (%id: 98.7, T index; 0.66)으로 동정되었다.

본 증례에서 *E. casseliflavus*와 혈액에서 동시에 분리된 그람음성간균은 KIA에서 사면과 고층이 모두 산성이었고, H₂S 음성이었으며, 전통적인 생화학 시험[13]에서는 sucrose, raffinose, arabinose, trehalose, sorbitol 당분해시험 양성이었다고, adonitol, dulcitol, cellibiose에서 산을 생성하지 않았으며, indole, methyl red, ornithine decarboxylase, lysine decarboxylase 양성이었다고 phenylalanine deaminase, arginine dihydrolase urease, citrate와 urease 시험은 음성이었다. 이 균종의 API 20 E (bioMérieux)의 결과는 profile code가 5144532로서 *Escherichia coli*가 very good identification (%id: 99.9, T index; 0.88)으로 동정되었다.

분리된 *E. casseliflavus*는 디스크확산법에 의한 항균제감수성시험에서 ampicillin, vancomycin, teicoplanin, gentamicin (120 μg)에 모두 감수성이었고, β-lactamase를 생성하지 않았다. 추가로 시행한 E test (AB Biodisk, Sweden)에서 vancomycin과 teicoplanin의 최소억제농도는 각각 3 μg/mL과 1 μg/mL이었다. *E. coli*는 ampicillin을 제외한 cephalothin, cefamandole, cefotaxime, ceftazidime, aztreonam, cefoperazone/ sulbactam, cefepime, imipenem, piperacillin/ tazobactam, ticarcillin/clavulanic acid, trimethoprim/sulfamethoxazole, ciprofloxacin, gentamicin, tobramycin, amikacin, isepamicin에 모두 감수성이었다.

고 찰

*E. casseliflavus*는 균명에서 보듯이 노란 색소를 특징으로 하는 장구균으로서 1968년에 *Streptococcus faecium* var *casseliflavus*로 명명된 후[14] 1984년에 *E. casseliflavus*로 변경된 균종이다[15]. *E. casseliflavus*는 식물, 흙 등의 자연환경에 존재하며[15] 임상검체에서

의 분리빈도가 낮기 때문에 이 균종의 인체 감염에 대한 임상적 의의는 알려진 바가 적다. 임상검체에서의 *E. casseliflavus*의 분리빈도가 낮은 것은 이 균종에 의한 감염 빈도가 적은 것이 가장 큰 원인이지만 상품화된 동정방법으로는 *E. casseliflavus*를 *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. gallinarum*, *E. mundtii*, *E. sulfureus*, *E. flavescens* 및 *Vagococcus fluvialis* 등과의 정확한 감별 동정이 어려웠던 것도 하나의 요인이다[16-18]. 또한 전통적인 방법에 의한 장구균의 감별 동정도 1989년의 Facklam 및 Collins[19]가 장구균 동정 scheme을 보고한 이후부터 가능해졌다. 그러나 이러한 전통적인 방법에 의한 장구균의 동정법은 검사 종목이 너무 많아 임상검사실에서는 적용하기가 어렵기 때문에 간략동정법을 사용하거나 상품화된 동정법과 운동성 시험, 색소 시험 등의 몇 가지 전통적인 방법을 추가하여 사용해 왔다 [11,17,18]. 그러나 *E. casseliflavus* 균주 중 운동성 음성 또는 색소를 생성하지 않거나 ribose 당분해시험이 음성이거나 반응이 늦게 나타나는 비정형 균주가 있다[18,20-22]. 이러한 비정형 *E. casseliflavus*는 *vanC-2* 유전자 검사를 시행하면 정확한 동정이 가능하지만, 통상적인 균동정을 위하여 분자유전학적 검사를 시행하는 것은 어려움이 있기 때문에 임상검사실에서 *E. casseliflavus*를 정확히 동정하기가 쉽지 않다.

*E. casseliflavus*의 임상검체별 분리빈도는 보고자에 따라 달라서 Ruoff 등[16]은 302균주의 장구균중 3균주(1%)가 분리되었고 검체별 분리율은 창상 4.1%(2/49), 소변 0.5%(1/206)였다. 국내의 권 등[10]은 2,682균주의 장구균 중 *E. casseliflavus*는 17균주가 분리되어 0.6%의 분리율이었고 검체별로는 창상과 담즙에서 8균주와 5균주로 가장 흔히 분리되었으며, 혈액, 복수액, 흉수액 및 소변에서 1균주씩 분리되었음을 보고하였고, 이 등[9]은 790균주의 장구균 중 혈액과 담즙에서만 2균주와 1균주가 분리되었음을 보고하였다. 이와같은 국내외의 자료를 볼 때 장구균 중 *E. casseliflavus*의 분리빈도는 1%이하로 매우 낮았으며 창상, 혈액, 체액, 담즙, 소변 등의 다양한 검체에서 분리되었다. 장구균혈증 중 *E. casseliflavus*의 비율은 정확히는 알려진 바 없으나 1%이하로 보고되었다[5,8,22-24].

Ratanasuwan 등[8]은 1987-1996년의 10년간 혈액배양에서 *E. casseliflavus*가 분리된 5명중 3명이 간이식후에 균혈증이 발생하였고, *E. gallinarum*이 분리된 3명 중 2명과 1명은 각각 골수이식과 간이식후에 균혈증이 발생한 점으로 보아 장기이식이 증가할수록 *E. casseliflavus*와 *E. gallinarum*에 의한 감염증의 비율이 높아질 수 있음을 보고하였다. Reid 등[1]도 *E. casseliflavus* 균혈증은 악성 종양, 장기이식, 만성 질환과 같은 선행질환이 있는 환자에서 주로 발생함을 보고하였다. 국내에서도 이러한 선행질환이 증가하고 있는 추세로 볼 때 향후 *E. casseliflavus* 분리빈도의 증가가 예

상된다[1,7,8]. 또한 *E. casseliflavus*에 의한 일차성 균혈증은 장관내에서 상재하던 균종이 손상된 장점막을 통해 혈류 감염을 일으키는 경우가 흔하며 cephalosporin과 vancomycin을 포함한 다양한 항균제의 광범위한 사용으로 *E. casseliflavus*의 장관내 보균율을 높이는 작용을 하여 *E. casseliflavus*의 분리빈도가 증가할 가능성이 있다. 이 등[24]은 장구균 균혈증의 원발 병소는 담낭 또는 담도내 결석이나 악성종양과 같은 담도계가 가장 많았음을 보고하였는데 본 증례에서도 담관의 폐쇄가 있었다. 장구균의 다균혈증 빈도는 21-50%사이로서 장내세균이 가장 흔한 혼합감염균으로 알려져 있는데 [5,23,24] 본 증례도 *E. coli*가 *E. casseliflavus*와 동시에 분리되었다. 장구균의 다균혈증 빈도가 균종별로 차이가 있는지는 밝혀진 바 없으나 전 등[23]은 *E. faecium*에 의한 균혈증에서는 다균혈증이 없었음을 보고하였고, 외국에서의 *E. casseliflavus*의 다균혈증의 빈도는 45-67%로 보고되었다[1,6,8].

*E. casseliflavus*는 vancomycin에 자연내성을 가진 균종으로서 대부분의 분리주는 vancomycin MIC가 2-8 µg/mL 사이이므로 항균제 감수성 시험에서 감수성으로 판정되는 경우가 많으나 vancomycin에 치료 효과가 없는 경우가 많기 때문에 *E. casseliflavus*에 의한 균혈증이나 심내막염 등과 같은 심각한 감염이 발생했을 경우에는 vancomycin 치료 실패로 사망을 초래할 수도 있다[1]. 이런 점을 고려하여 임상병리과에서는 혈액에서 분리된 장구균은 균종 수준까지 정확히 동정해야 하며 항균제 감수성 시험에서 vancomycin에 감수성인 *E. casseliflavus*가 분리될 때에는 임상외에게 vancomycin 치료 실패의 가능성을 주지시키는 것이 중요하다.

요 약

*E. casseliflavus*는 vancomycin에 저농도 내성을 갖고 있는 균종으로서 임상검체에서 드물게 분리되지만 심내막염 및 균혈증 등의 심각한 침입성 감염을 유발할 수 있다. 상품화된 동정 제품으로는 *E. casseliflavus*를 정확히 동정하지 못할 가능성이 있는 것도 *E. casseliflavus*의 분리빈도가 낮은 원인중의 하나이다. *E. casseliflavus*는 항균제 감수성 시험에서 vancomycin에 감수성이어도 이 약제에 치료효과가 없을 수 있다. 그러므로 심각한 감염증에서 분리된 모든 *E. casseliflavus*는 정확한 균동정을 시행하여 적절한 항균제 투여를 할 수 있도록 해야 한다. 저자 등은 간질환이 있는 44세 여자환자의 혈액배양에서 *E. casseliflavus*를 분리하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Reid KC, Cockerill III FR, Patel R. *Clinical and*

- epidemiological features of Enterococcus casseliflavus/flavescens and Enterococcus gallinarum bacteremia: a report of 20 cases. Clin Infect Dis 2001; 32:1540-6.*
2. National Nosocomial Infection Surveillance System. *National Nosocomial Infection Surveillance System report, data summary from October 1986-April 1996. Am J Infect Control 1996;24:380-8.*
 3. Moellering RC. *Vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 1998;26:1196-9.*
 4. Jett BD, Huycke MM, Gilmore MS. *Virulence of enterococci. Clin Microbiol Rev 1994;7:462-78.*
 5. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J, et al. *An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. Medicine 1995;74:191-200.*
 6. Nauschuetz WF, Trevino SB, Harrison LS, Longfield RN, Fletcher L, Wortham WG. *Enterococcus casseliflavus as an agent of nosocomial bloodstream infections. Med Microbiol Lett 1993;2:102-8.*
 7. Van Goethem GF, Louwagie BM, Simoens MJ, Vandeven JM, Verhaegen JL, Boogaerts MA. *Enterococcus casseliflavus septicaemia in a patient with acute myeloid leukaemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:519-20.*
 8. Ratanasuwan W, Iwen PC, Hinrichs SH, Rupp ME. *Bacteremia due to motile Enterococcus species: clinical features and outcomes. Clin Infect Dis 1999;28:1175-7.*
 9. 이위교, 정민권, 광연식. *Vancomycin 내성 장구균의 분리율, 항균제 감수성 및 내성형에 관한 연구. 대한임상병리학회지 1998;18:51-6.*
 10. 권오건, 어 영, 장인호, 이미경, 윤갑준, 김효열. *원주 지역 3차병원에서 분리된 vancomycin 내성 장구균의 분리 추이와 내성 유전자형. 대한임상병리학회지 2000;20:486-93.*
 11. 어 영, 장인호, 윤갑준. *장구균의 간략 동정법 개발. 대한임상병리학회지 1999;19:57-61.*
 12. 어 영, 장인호, 황규열, 이미경, 윤갑준. *VanC 표현형 장구균의 감별 동정을 위한 생화학 시험. 대한임상미생물학회지 2000;3:30-5.*
 13. 어 영, 손정석, 황규열, 장인호, 윤갑준, 서동민. *Microplate를 이용한 장내세균 동정법. 대한임상미생물학회지 1999;2:135-43.*
 14. Mundt JO and Graham WF. *Streptococcus faecium var. casseliflavus, nov. var. J Bacteriol 1968;95:2005-9.*
 15. Collins MD, Jones D, Farrow JAE, Kilpper-Balz R, Schleifer KH. *Enterococcus avium nom. rev., comb. nov.; E. casseliflavus nom. rev., comb. nov.; E. durans nom. rev., comb. nov.; E. gallinarum comb. nov.; E. malodoratus sp. nov. Int J Syst Bacteriol 1984;34:220-3.*
 16. Ruoff KL, de la Maza L, Murtagh MJ, Spargo JD, Ferraro MJ. *Species identities of enterococci isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol 1990;28:435-7.*
 17. Cartwright CP, Stock F, Fahle GA, Gill VJ. *Comparison of pigment production and motility tests with PCR for reliable identification of intrinsically vancomycin-resistant enterococci. J Clin Microbiol 1995;33:1931-3.*
 18. 김미나, 성홍섭, 박준석, 배직현. *반코마이신내성 장구균의 동정에 methyl- α -D- glucopyranoside 산화검사의 유용성. 대한임상미생물학회지 1999;2:71-6.*
 19. Facklam RR and Collins MD. *Identification of Enterococcus species isolated from human infections by a conventional test scheme. J Clin Microbiol 1989;27:731-4.*
 20. Carvalho MG, Teixeira LM, Facklam RR. *Use of tests for acidification of methyl-alpha-D-glucopyranoside and susceptibility to efrotomycin for differentiation of strains of Enterococcus and some related genera. J Clin Microbiol 1998;36:1584-7.*
 21. Vincent S, Knight RG, Green M, Sahn DF, Shlaes DM. *Vancomycin susceptibility and identification of motile enterococci. J Clin Microbiol 1991;29:2335-7.*
 22. Clark NC, Teixeira LM, Facklam RR, Tenover FC. *Detection and differentiation of vanC-1, vanC-2, and vanC-3 glycopeptide resistance genes in enterococci. J Clin Microbiol 1998;36:2294-7.*
 23. 전미정, 신명근, 김영휴, 신종희, 양동욱. *장구균 균혈증에 대한 임상세균학적 검색. 감염 1994;26:47-55.*
 24. 이천균, 박형천, 김 옹, 김준명. *장구균혈증의 임상양상 및 예후인자에 관한 고찰. 감염 1005;27:379-86.*