

말기신부전증 환자에서 발생한 *Listeria monocytogenes*에 의한 뇌막염 1예

어 영^{1*}, 한병근², 황규열¹, 이현교¹, 윤갑준¹, 김효열²

연세대학교 원주의과대학 진단검사의학과¹, 내과²

*Listeria monocytogenes*는 사람에게 위장관염에서부터 뇌막염, 수막염, 패혈증의 침습적 감염까지 다양한 감염을 일으킨다. 이 균종은 노령층 또는 이식수술, 림프종, AIDS 등의 세포매개성 면역기능이 저하된 선행질환을 갖고 있는 환자에서 감염 가능성이 높다. *L. monocytogenes*는 중추신경계 친화성이 높아 심각한 감염을 유발하며 높은 사망률을 보인다. 저자 등은 말기신부전증이 있던 58세 여자환자에서 발생한 *L. monocytogenes* 뇌막염 1예를 보고하는 바이며 환자는 항생제 치료 후 합병증없이 퇴원하였다.

서 론

보고하는 바이다.

*Listeria*는 짧은 그람양성간균의 호기성 및 통성혐기성 세균으로 6균종이 있으며 이중 *L. monocytogenes*와 *L. ivanovii*만이 병원성이 있고 다른 균종은 비병원성이다[1-3]. 사람에게 감염을 유발하는 균종은 대부분 *L. monocytogenes*이고 *L. ivanovii*는 일차적으로 동물에 감염을 유발한다[3]. *L. monocytogenes*는 위장관염, 식중독, 패혈증, 뇌염 및 수막염 등의 다양한 감염을 일으키며, 침습적 감염은 주로 세포매개 면역 기능이 저하된 장기이식환자, 림프종, AIDS 환자 등과 신생아와 노년층에서 호발한다[2,3]. *Listeria* 감염 빈도는 미국의 경우 연간 10만명당 0.7명이 발생하며 유럽은 미국보다 낮으며[2] 국내에서는 1973년 첫 예가 분리되었고 현재까지 약 20예 이상이 보고되었다[4,5]. *Listeria* 균혈증과 뇌막염의 비율은 연구자와 지역에 따라 다르며 이러한 침습적 감염 환자의 42-98%에서 면역기능저하질환이 있다고 한다[6]. 국내에서 보고된 *L. monocytogenes* 뇌막염은 선행질환으로 폐결핵, 신이식, 전신성홍반성낭창, 직장암, 뇌암, 폐암 등의 고형암, 당뇨병과 알콜 중독증, 악성 임파종과 백혈병, 간경변증 등이 있으나[4,5] 말기신부전 환자에서 발생한 예는 없다.

저자 등은 최근 고열을 주소로 내원한 58세 유지혈액 투석 치료를 받고 있는 환자에서 *L. monocytogenes*에 의한 뇌막염 1예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께

증 례

환 자 : 이 ○ ○, 58세, 여자

주 소 : 5일간의 발열, 근육통과 오심

과거력 : 입원 10년전 고혈압과 말기신부전증으로 진단되어 지속적인외래복막투석을 주기적으로 시행하였으며 6년전부터는 혈액투석을 시행하고 있는 말기신부전증 환자이다.

가족력 : 특이사항 없음.

현병력 : 환자는 입원 5일전부터 발열, 근육통과 오심이 있었으며 신장내과 외래를 통해 입원하였다.

신체검사소견 : 내원 당시 급성 병색을 보였고, 혈압 180/130 mmHg, 맥박수 분당 108회, 호흡수 분당 20회였고 체온은 39℃였다. 심음은 심방세동의 소견을 보였다.

검사 소견 : 내원당일 시행한 화학검사에서 총단백 7.1 g/dL, 알부민 3.2 g/dL, AST 147 U/L, ALT 266 U/L, alkaline phosphatase (ALP) 285 U/L, gamma GT 302 U/L, 총 빌리루빈과 직접빌리루빈은 0.8/0.6 mg/dL, LDH 317 U/L 이었고, BUN과 creatinine은 39/5.5 mg/dL였으며 혈당은 103 mg/dL이었다. 혈중 전해질은 Na 131 mmol/L, K 5.6 mmol/L, Cl 92 mmol/L, CO₂ 24.8 mmol/L, Ca 9.6 mg/dL, P 7.4 mg/dL, Mg 3.2 mg/dL였다. CRP는 11.14 mg/dL이었다. 혈구검사에서 백혈구수 10,880 × 10⁶/L (호중구 90%, 임파구 5%, 단핵구 3%), 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 110 × 10⁶/L 이었고, PT/PTT 응고 검사는 참고범위였다. 입원당시 시행한 혈액배양검사에서는 호기성과 혐기성 배양에서 모두 음성이었다. 객담 결핵균 PCR, 혈액진균배양, Widal test, 렙토스피라증, 쓰쓰가무시병, 유행성출혈열에 대한 항체검사, CMV IgM, HSV IgM, VZV IgM, 한랭응집소,

접 수 일: 05/1/12 게재승인일: 05/2/1

교신저자: 어 영

(220-701) 강원도 원주시 일산동 162

원주기독병원 진단검사의학과

TEL: (033)741-1592 FAX: (033)731-0506

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

말라리아 도말검사, anti-DNA 검사는 음성이었다고, Mycoplasma 항체가는 1:80 (참고범위 1:40이하)이었으며 EBV EBNA IgG는 양성이었다고 EBV VCA IgM은 음성이었다. 입원 다음날 발작과 의식이 다소 혼미해지는 양상을 보여 뇌전산화단층촬영을 시행하였으나 특별한 소견은 없었다. 입원 3일째에 시행한 뇌척수액 검사에서 세포수는 RBC 180/ μ L, WBC 315/ μ L(호중구 2%, 단핵구 98%)였고, 단백질 113 mg/dL, 당 82 mg/dL이었으며 pH는 7.6 이었고 그람염색에서는 균이 관찰되지 않았으며 cryptococcus 항원 검사도 음성이었다. 환자의 입원전 검사에서 HBsAg, Anti-Hbs, anti-HCV는 모두 음성이었다. 환자의 세포매개성 면역상태를 평가하기 위하여 유세포분석기로 측정된 T4 임파구, T8 임파구, NK 세포(CD56), B 임파구는 각각 24.4%, 24.2%, 18.2% 및 33.2%로서 특이적인 면역부전 소견은 없었다.

미생물학적 소견 : 뇌척수액 배양 1일 후 혈액한천배지에서 흐릿한 β -용혈성의 집락이 3개가 분리되었고 chocolate 한천배지와 thioglycollate 액체배지에서도 증식되었다. 집락은 그람양성간균으로 catalase 양성이었다고, BBL Crystal ID GP system (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD., USA)에서 *L. monocytogenes* (Profile No. 2640713622, Biotype Validity 256, Confidence 0.9999)로 동정되었으며, API Rapid ID 32 STREP (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France)에서는 *Listeria* spp. (Profile No. 20031401451, %Id 99.9, T index 0.66, Very good identification)로 동정되었다. 추가로 시행한 25°C 운동성 시험과 CAMP 시험에서도 양성이었다고, triple sugar iron 배지에서 사면과 고층에서 산을 생성하였으며 H₂S와 가스 생성은 음성이었다. 이 균종은 *Staphylococcus aureus* 기준을 적용한 디스크 확산법[7]에서 ciprofloxacin, vancomycin, erythromycin, cotrimoxazole에 감수성이었고 penicillin, tetracycline, oxacillin, clindamycin에 내성이었다.

치료 및 경과 : 환자는 혈액배양 의뢰후 광범위항생제를 투여하였으며 뇌척수액 배양결과에 따라 ampicillin/sulbactam, isepamicin으로 교체하여 정맥주사하였으며 내원 5일째부터는 의식이 명료해졌고 산발적으로 발생하였던 경미한 두통도 소실되었다. 퇴원당시의 화학검사는 AST 53 U/L, ALT 85 U/L, ALP 282 U/L, 총빌리루빈 0.5 mg/dL이었고, 치료시작 3주 후에 시행한 뇌척수액 체액 검사와 배양검사에서도 모두 음성 결과를 보여 퇴원하였다.

고 찰

*L. monocytogenes*는 토양, 식물, 물, 하수 등 자연환경에서 분리될 뿐만 아니라 자연식품 및 가공식품, 우유제품, 육류, 야채, 어패류에서 분리된 바 있으며 2-20%의 사람이 이 세균을 일시적으로 보균한다[3,8]. *L. monocytogenes* 감염은 크게 신생아와 임신부 감염, 노인층과 면역기능저하환자에서의 감염으로 구분할 수 있고, 감염의 양

상은 오염된 식품의 섭취로 인한 장내감염, 패혈증, 심내막염, 뇌막염 등의 침습적 감염과 다양한 국소적 감염을 일으킨다[2,3].

*L. monocytogenes*는 간과 비장의 대식세포내에서 생존이 가능할 뿐만 아니라 신장상피세포, 간세포, 혈관내피세포, 섬유아세포, 장세포 등에 부착한 후 세포내로 들어와 listeriolysin O에 의해 식포(phagosome)를 용해하여 세포내 증식되어 감염을 유발한다[2]. *Listeria*를 탐식한 대식세포는 interleukin 1, interleukin 12, tumor necrosis factor 등의 cytokines을 분비하여 T 임파구, natural killer 세포와 호중구를 활성화시키고, 식작용에 의해 파괴된 *Listeria* peptide는 주조직적합성항원 class I 분자와 결합된 후 세포표면으로 이동되어 세포독성 T 임파구와 helper T 임파구에 인식된다[2]. 면역기능이 정상인 경우에는 *Listeria* 감염 후 3-4일경에 단핵구-대식세포계의 O₂, lysozyme, NO 생성 등의 다양한 식작용에 의해 균수가 감소되어 치유되나, 면역기능, 특히 T 임파구매개성 면역기능저하나 장애가 있는 환자는 감염이 되기 쉽다[2].

*L. monocytogenes*의 중추신경계 감염 경로는 정확히 알려진 바는 없으나 몇가지 가설과 다양한 실험이 진행되어 왔다. 인체에 침입한 *L. monocytogenes*는 직접 뇌 미세혈관 내피세포, 맥락막층을 침입한 다음 세포사이의 접합부위를 통해 뇌척수액으로 이동하거나, 감염된 단구, 호중구, 식세포가 내피세포와 신경세포에 부착한 후 세포에 빠져나가거나 뇌척수액으로 이동한 뒤 이들 세포가 용해되어 균종이 침투되는 기전에 의해 발생하는 것으로 추측하고 있다[9].

*L. monocytogenes*에 의한 침습적 감염의 분포는 보고자에 따라 다르며 이는 연구시기와 대상군의 선행질환과 연관성이 있는 것으로 생각된다. Nieman 및 Lorber[10]는 흔한 선행질환으로 악성종양 27%, 암 이외의 환자에서 면역억제제를 투여한 경우가 31%였고, 알콜중독증, 당뇨병, 간경변증이 소수를 차지하며, 뇌막염의 30%와 균혈증의 11%는 선행질환이 없다고 하였다. 반면 Schwartz 등[11]은 신생아를 제외한 대상군에서 88%는 선행질환이 있었고, 암 23%, 당뇨 20%, 신장질환 18%, 심장질환 17%로 혼하였다. Doganay[12]는 면역기능저하환자에서는 균혈증의 빈도가 52%로 가장 높은 반면 중추신경계 감염 환자의 64%는 이전에 건강하였으며, 선행질환의 빈도는 백혈병과 신장 이식이 각각 21%, 만성신장질환과 다발성 골수종이 각각 14%로 보고하였다. 본 증례는 세포매개성 면역기능이 정상으로 판단되는 환자에서 감염이 발생된 경우였다. Siegman-Igra 등[6]은 선행질환으로 혈액암과 악성종양이 36%와 34%로서 이들 대부분은 항암제와 스테로이드를 투여받았으며 만성신장질환과 만성간질환은 각각 17%와 16%로서 일부는 다른 선행질환이 동반되어 있었다. 강 등[4]은 국내문헌 증례들은 뇌수막염이 85%인데 비해 서울아산병원 증례들은 균혈증이 81.3%였고 뇌수막염의 소견을 보인 2예의 환자도 균혈증이 동

반되어 이전의 국내보고와는 차이점이 있었다. 본 증례는 선행질환으로 말기신부전과 혈액투석을 시행받았으며 입원당시 간기능이상도 동반되었다. 본 증례의 간기능 이상은 혈청빌리루빈의 상승보다는 혈청 AST와 ALT의 상승이 뚜렷한 것으로 보아 급성간염의 양상으로 나오는 *L. monocytogenes* 뇌막염일 가능성이 높으리라 생각되었다[14].

L. monocytogenes 뇌막염은 20-50%의 높은 사망률을 보이며[3] 이는 선행질환의 위중함, 조기검출과 적절한 항균제의 투여에 따라 달라진다. 조기검출을 위해서는 뇌척수액 그람염색의 예민도를 높일 수 있는 cytospin 적용과 24시간 그람염색을 시행하며 집락이 분리된 후 신속하게 동정할 수 있는 검사실 체계가 필요하다. *L. monocytogenes*는 흔히 사용하는 penicillin, ampicillin, gentamicin, erythromycin, tetracycline, rifampin, chloramphenicol, cephalosporin 등에 시험관내 감수성을 보인다[2,3]. 그러나 cephalosporins는 치료효과가 없기 때문에 사용하지 않아 하며 다른 항균제들도 정균성 약제인 경우가 많기 때문에 *L. monocytogenes* 침습적 감염에서는 ampicillin과 aminoglycoside 병합요법이 일차 선택제이며 penicillin 계열에 과민반응이 있는 경우 cotrimoxazole을 사용해 볼 수 있다[2,3]. *L. monocytogenes* 감염의 표준화된 항균제 치료기간은 없으나 합병증이 없는 패혈증과 뇌막염은 2-3주, 심내막염 또는 면역기능저하환자에서는 4-6주가 필요하며, 치료 3일 이후의 뇌척수액 배양에서 세균이 감소하지 않을 때에는 뇌활영을 시행하여 뇌실질부의 감염이 동반되었다면 치료기간을 6주로 연장해야 하며 감수성인 항균제의 추가를 고려해야 한다[2,13]. 그러나 *L. monocytogenes* 항균제 감수성시험도 표준화된 방법이 없다. 2001년 NCCLS[7]에서는 *Listeria* spp.의 변형된 표준화 항균제 감수성 시험 방법과 판독 기준을 발표하였으나 ampicillin과 penicillin의 두가지 약물에 대한 지침만이 있고 배지제조방법이 까다롭기 때문에 실제 임상검사실에서의 통상적 감수성시험 방법으로는 부적격하다. 그러므로 임상검체에서 *L. monocytogenes*가 분리되었을 경우에는 NCCLS의 *Staphylococcus* spp.의 해석기준과 문헌에 보고된 항균제 감수성 양상에 대한 자료를 이용하여 감수성 결과를 보고하는 것이 현재로서는 현실적인 방법이라고 생각된다.

*L. monocytogenes*는 다양한 식음료에 오염될 수 있고 냉장온도에서도 생존이 가능하며, 노령층과 세포매개성 면역기능저하의 선행질환을 갖고 있는 환자에서 발생빈도가 높기 때문에 임상검체에서의 분리빈도가 증가될 가능성이 농후하므로, 검사실에서는 신속하고 정확한 동정과 감수성 시험에 대한 연구가 필요하다고 생각되었다.

참 고 문 헌

1. Troxler R, von Graevenitz A, Funke G, Wiedemann B, Stock I. Natural antibiotic susceptibility of *Listeria* species: *L. grayi*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. monocytogenes*, *L. seeligeri* and *L. welshimeri* strains. Clin Microbiol Infect 2000;6:525-35.
2. Bortolussi R and Mailman T. Aerobic gram-positive bacilli. In: Cohen J, ed. Infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: Mosby, 2004:2153-72.
3. Bille J, Rocourt J, Swaminathan B. *Listeria* and *Erysipelothrix*. In: Murray PR, ed. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington, D.C.: ASM press, 2003:461-71.
4. Kang SG, Shin HB, Kim MN. *Listeria monocytogenes* infections of adult patients at a tertiary-care hospital in Korea. Infect Chemother 2003;35:37-44.
5. Choi JW, Park MC, Hwang MH, Park YB, Lee SK. *Listeria monocytogenes* meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. J Korean Rheum Assoc 2003;10:320-4.
6. Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M, Golan Y, Schwartz D, Samra Z, et al. *Listeria monocytogenes* infection in Israel and review of cases worldwide. Emerg Infect Dis 2002;8:305-10.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eleventh informational supplement. NCCLS document M100-S11. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2001.
8. Farber JM and Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. Microbiol Rev 1991;55:476-511.
9. Drevets DA, Jelinek TA, Freitag NE. *Listeria monocytogenes*-infected phagocytes can initiate central nervous system infection in mice. Infect Immun 2001;69:1344-50.
10. Nieman RE and Lorber B. Listeriosis in adults: a changing pattern. Report of eight cases and review of the literature, 1968-1978. Rev Infect Dis 1980;2:207-27.
11. Schwartz B, Ciesielski CA, Broome CV, Gaventa S, Brown GR, Gellin BG, et al. Association of sporadic listeriosis with consumption of uncooked hot dogs and undercooked chicken. Lancet 1988;2:779-82.
12. Doganay M. Listeriosis: clinical presentation. FEMS Immunol Med Microbiol 2003;35:173-5.
13. Schuchat A, Swaminathan B, Broome CV. Epidemiology of human listeriosis. Clin Microbiol Rev 1991;4:169-83.
14. Yu VL, Miller WP, Wing EJ, Romano JM, Ruiz CA, Bruns FJ. Disseminated listeriosis presenting as acute hepatitis. Case reports and review of hepatic involvement in listeriosis. Am J Med 1982;73:773-7.

***Listeria monocytogenes* Meningitis in a Patient with End Stage Renal Disease**

Young Uh^{1*}, Byoung Geun Han², Gue Yel Hwang¹, Hyeun Gyeo Lee¹, Kap Jun Yoon¹, and Hyo Youl Kim²

Departments of Laboratory Medicine¹, and Internal Medicine², Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Listeria monocytogenes is the causative agent in a spectrum of human disease ranging from gastroenteritis to invasive infections such as meningitis, encephalitis, and septicemia. Elderly patients or persons who have lower cell-mediated immunity with predisposing conditions such as transplants, lymphomas, and AIDS, are especially susceptible. The tropism of *L. monocytogenes* for the central nervous system leads to severe disease, often with high mortality. We report a case of *L. monocytogenes* meningitis in a 58-year old woman with end stage renal disease. The patient was discharged without neurological sequelae after antibiotic treatment.

(Korean J Clin Microbiol 2005;8(1):90-93)

Keywords: Meningitis, *Listeria monocytogenes*, End stage renal disease

Address reprint requests to : Young Uh, M.D., Department of Laboratory Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162 Ilsan-dong, Wonju, Kangwon-do 220-701, Korea.
Tel. 82-33-741-1592 Fax. 82-33-731-0506 E-mail: u931018@wonju.yonsei.ac.kr