

Clinical Characteristics of *Streptococcus agalactiae* Bacteremia in Adults Living in Jeju Island

Kyutaeg Lee¹, Woo Jin Kim¹, Dong Lyul Kim¹, Hyun Mi Ko¹, Seung Hee Baik², Mi Na Kim², Moo Sang Chong³

Departments of ¹Laboratory Medicine, ²Infection, Cheju Halla General Hospital,

³Department of Clinical Pathology, Cheju Halla College, Jeju, Korea

Background: *Streptococcus agalactiae* (Group B streptococcus, GBS) is known to be the leading cause of neonatal sepsis and meningitis in the United States and Europe. In addition, GBS infection has been increasingly noted in adults, particularly in those with underlying diseases, such as diabetes mellitus, malignancy and liver disease. A few studies reported that resistances to antibiotics, such as erythromycin, clindamycin, tetracycline are increasing. We report clinical and microbiological characteristics of GBS bacteremic patients in Jeju Island.

Methods: We retrospectively analyzed medical records, such as age, sex, underlying disease, mortality, skin defects, laboratory results and antibiotic resistances of GBS in hospitalized adult patients who were diagnosed with GBS bacteremia from 2008 to 2013 in Jeju Island.

Results: Twenty two adult patients were diagnosed as GBS bacteremia from 2008 to 2013. The mean age of GBS bacteremic patients was 66.2 years old. Of 22 bacteremic patients, fifteen patients (68%) were older than 60. Twenty patients (91%) of bacteremic patients had underlying diseases such as

diabetes mellitus, malignancy and liver disease. Ten (45%) patients had skin defects which were on the lower extremities and buttock, fifteen (68%) patients had fever at the time of admission, twenty one (95%) patients were admitted via the emergency department. Two (9%) patients died. The mean white blood cell (WBC) count, percentile of neutrophil count, and C-reactive protein (CRP) levels were 11,488/ μ L, 84.3 %, 13.5 mg/dL respectively. All GBS isolates from bacteremia showed sensitivities to penicillin, ampicillin, and vancomycin, and showed resistances to erythromycin (25%), clindamycin (30%), and tetracycline (55%).

Conclusion: Bacteremia caused by GBS was prevalent in adult patients with underlying diseases. Most of the GBS bacteremic patients were emergency cases, with a high body temperature, WBC, CRP level, and neutrophil count. Half of them had skin defects, which are considered a source of GBS bacteremia. (Ann Clin Microbiol 2014;17:9-13)

Key Words: Bacteremia, Drug resistance, Group B streptococci, *Streptococcus agalactiae*

INTRODUCTION

Streptococcus agalactiae (Group B streptococcus, GBS)는 혈액한천배지에서 약한 베타 용혈을 보이는 그람양성알균으로 임신부의 생식기에 정착하여 신생아 수막염과 균혈증의 주요 원인균으로 알려져 있다[1]. 최근 미국이나 유럽에서는 GBS에 의한 신생아 감염은 감소하는 추세이지만 성인에서 균혈증, 요로 감염 등의 감염증이 증가하고 있으며 대부분 고령이고 당뇨, 암종, 간질환 등의 기저질환을 동반하고 있음이 알려져 있다[2-6].

일부 연구에서 GBS에 의한 균혈증은 해마다 증가되고 있으며 erythromycin, clindamycin, tetracycline 등 항생제에 대한 내성률도 해마다 증가하고 있다고 보고하였고[2] 균혈증이 유발된 환자는 기존의 기저질환 등의 악화로 사망률이 증가하므로[4] 정확한 진단과 조기치료가 중요하다. 그러나 기저질환, 항생제 내성에 대한 보고 이외의 균혈증 환자의 특성과 균혈증 이외의 감염의 특성의 비교에 대한 제주지역의 보고는 드물다.

이에 본 연구자들은 제주의 한 병원에 입원하여 GBS 균혈증으로 진단된 환자를 대상으로 분리율, 기저질환 및 사망률 등의 임상 특성에 대해 조사하였다.

Received 5 August, 2013, Revised 20 January, 2014, Accepted 4 February, 2014

Correspondence: Kyutaeg Lee, Department of Laboratory Medicine, Cheju Halla General Hospital, 65 Doryeong-ro, Jeju 690-766, Korea. (Tel) 82-64-740-5256, (Fax) 82-64-740-5657, (E-mail) kyutaeg@daum.net

© The Korean Society of Clinical Microbiology.

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

MATERIALS AND METHODS

1. 대상

2008년 1월부터 2013년 12월까지 6년 동안 제주의 한 병원에 입원한 환자 중 GBS에 의한 균혈증이 진단된 환자를 대상으로 연령, 성별, 선행질환, 사망률, 피부 병변, 혈액 검사, 기타 배양 검사 등에 대하여 의무기록을 토대로 후향적으로 조사하였다. 동일환자가 2번 이상, 혈액배양에서 GBS가 배양될 경우 첫 번째 분리된 경우만 연구에 포함하였다.

2. GBS 동정 및 항균제 감수성 검사

혈액배양은 전통적인 방법으로 시행하였다. 혈액배양은 혈액 10 mL를 무균적으로 채혈하여 Tryptic soy broth (BBL, Cockeysville, MD, USA)와 thioglycollate medium (BBL)에 나누어 각각 접종하고 35°C에서 BACTEC 9240 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA)에서 배양하였고 세균의 증식이 없는 경우 7일까지 배양하였다. 세균의 증식이 있는 경우 혈액우무평판배지에 접종하여 35°C, CO₂ 배양기에 24시간 배양하여 혈액우무평판배지에서 완전용혈의 집락에 대해 VITEK 2 (bioMérieux, Inc., Hazelwood, MO, USA)를 이용하여 동정 및 항균제 감수성 검사를 시행하였다.

RESULTS

1. 연령과 성별 차이

성인에서 GBS에 의한 균혈증 22예 중 2008년에 1예, 2009년에 3예, 2010년에 5예, 2011년에 4예, 2012년에 4예, 2013년에 5예였다. 균혈증 환자는 36세에서 92세까지 다양하였으며 평균 나이는 66.2세였으며 60대, 70대, 80, 50대 순으로 많았다 (Fig. 1). 균혈증 환자는 남녀 각각 11명으로 성별 차이는 없었다.

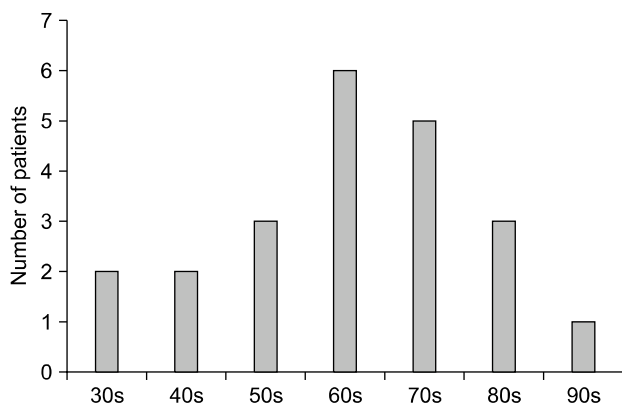


Fig. 1. Occurrence of *Streptococcus agalactiae* bacteremia according to age groups.

2. 기저질환과 임상적 특성

균혈증 환자 22예 중 20예(91%)가 기저질환이 동반되어 있었으며 암종 9예, 간질환 8예, 당뇨가 6예였고 그 외에 뇌졸중, 심장질환 등였다. 암환자 9예 중 2예는 간암 환자이며 간경화가 동반되어 있어 간질환에 중복계수되었다. 그 외 자궁경부암이 3예로 가장 많았고 담낭암, 난소암, 췌장암 및 뇌암이 각각 1예였다. 간질환 8예 중 간암이 2예였으나 모두 간경화가 동반되어 있었고 그 외 간경화 5예, 알코올 중독자 1예였다. 피부 병변은 균혈증 환자 10예(45%)에서 피부 병변을 가지고 있었고 이 중 9예는 하지의 병변이고 1예는 둔부의 욕창였다. 하지 피부병변 중 7예는 봉와직염, 2예는 하지림프부종였다. 균혈증 환자 중 응급실을 경유하여 입원한 환자는 21예(95%)였고 15예(68%)는 발열을 보였다. 균혈증환자 2예(9%)는 사망하였다 (Table 1).

3. 검사결과

GBS 균혈증을 보인 22예 중 19예는 GBS만 동정되었으나 3예에서 *Staphylococcus epidermidis* 1예, *Staphylococcus hominis* 2예가 GBS와 동시에 검출되었다. 입원 당시 혈액배양과 함께 요배양이 의뢰된 19예 중 3예는 *Escherichia coli*가 검출되었고 *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *S. agalactiae*가 1예씩 검출되었다. 입원치료 후 약 1주 후에 혈액배양이 재의뢰된 9예 중 8예는 모두 미생물이 검출되지 않았으나 1예는 *Staphylococcus aureus*가 동정되었는데 이 환자는 치료를 따르지 않은 환자였다. 피부병변 10예 중 4예에서 배양검사를 시행하여 3예에서 미생물이 검출되었고 *S. agalactiae*와 *Staphylococcus xylosum*가 동시에 검출된 1예, *S. agalactiae*와 *S. epidermidis*가 동시에 검출된 1예 및 *Proteus mirabilis*가 검출된 1예였다. 균혈증 환자에서 CRP는 13.5 mg/dL, 백혈구 수치는 평균 11,488/ μ L, 호중구의 백분율은 평균 84.3%였다(Table 2).

Table 1. Underlying conditions and clinical features in patients infected with *Streptococcus agalactiae* in blood (n=22)

Characteristic	Number (%)
Diabetes mellitus	6 (27.3)
Liver disease	8 (36.4)
Malignancy	9 (40.9)
Skin defect	10 (45.5)
Admitted via ED	21 (95.5)
Fever	15 (68.2)
Death	2 (9.1)

Abbreviation: ED, emergency department.

Table 2. Laboratory results in patients infected with *Streptococcus agalactiae* in blood (n=21)

Results	Mean ($\pm$ S.D.)
WBC ($/\mu$ L)	11,488 ($\pm$ 8,089)
Neutrophil (%)	84.3 ($\pm$ 12.3)
CRP (mg/dL)	13.5 ($\pm$ 12.5)

Abbreviations: S.D., standard deviation; CRP, C-reactive protein.

4. 항생제 감수성

균혈증군 20검체에서 항생제 감수성 검사가 시행되었다. 검출된 GBS는 penicillin, ampicillin, vancomycin에 대해 모두 감수성을 보였고 erythromycin, clindamycin, tetracycline에 대한 내성률이 각각 25%, 30%, 55%였다(Table 3).

DISCUSSION

GBS는 일반적으로 신생아의 패혈증과 뇌막염의 주요 원인균으로 알려져 있으나 최근에는 신생아 감염보다는 성인에서 요로 감염, 피부 감염과 균혈증 등의 감염을 야기하고 있다. 본 연구에서 성인에서의 GBS에 의한 균혈증만을 대상으로 하였으나 2008년부터 2013년까지 6년 동안 5예의 신생아에서 균혈증이 진단되었는데 모두 생후 3개월 이내의 환아들이었으나 성인에서는 22예가 진단되어 GBS에 의한 균혈증은 신생아보다 성인에서 더 자주 발생함을 알 수 있었다. 본 연구의 대상은 모두 30세 이상의 성인이며 60대, 70대, 80대 및 50대 순으로 많았다. Uh 등[2]은 GBS가 균혈증을 야기한 성인의 82.6%에서 기저질환을 가지고 있었다고 보고하였으나 본 연구에서 성인 22예 중 20예(91%)에서 기저질환을 가지고 있었으며 기저질환은 암종, 간질환, 당뇨병 순였다. 이는 Takahashi 등[4]도 GBS에 의한 침습성 감염 환자에서 기저질환으로 암종, 당뇨병, 간질환의 순으로 보고한 것과 유사하였다. GBS에 의한 침습적 발병 기전은 정확히 알려진 바가 없으나 면역기능의 저하와 기회감염, GBS의 혈청형이 거론된다[7,8]. 당뇨병에서 탐식작용의 부진, 호중구 세포 내 살균작용의 장애가 원인으로 보았고 간질환 환자에서 소화기계 상재균였던 GBS가 위장관 출혈 또는 위장관 점막의 미란에 의한 일시적인 균혈증, 암종의 수술에 의한 림프액 배농 장애에 의한 국소적인 감염 또는 내인성 피부 상재균의 혈액 내 전파와 노년층에서의 혈액 내 항체 농도가 낮은 것을 고려할 수 있다[7,9,10]. 본 연구에서 균혈증군 45%에서 피부 병변이 관찰되었는데 이는 피부 상재균으로 있던 GBS가 피부 병변으로 침투하여 균혈증이 유발할 가능성이 추정되었다. Takahashi 등[4]은 *Streptococcus dysgalactiae* spp. *equisimilis*, *Streptococcus pyogenes*, GBS에 의한 침습성 감염 환자에서 연조직감염이 각각 22.5%, 28.0%, 9.8%를 차지하였

Table 3. Antibiotic resistances of *Streptococcus agalactiae* isolated in blood (n=20)

Antibiotics	Resistance rate (%)
Erythromycin	25
Clindamycin	30
Tetracycline	55

다고 보고하였는데 이는 GBS 뿐만 아니라 사슬알균에 의한 침습적 감염은 연조직감염으로 인한 세균의 침입으로 침습성 감염이 유발될 수 있으리라 판단되었다. 본 연구에서 GBS 균혈증 환자 중 피부 감염이 있는 환자 10예 중 4예에서 피부병변에 대한 배양 검사가 시행되었고 3예에서 미생물이 동정되었다. 이 중 2예에서 *S. agalactiae*가 *Staphylococcus*와 동시에 검출되었고 1예에서는 *P. mirabilis*가 검출되었다. 그러나, 피부병변이 동반되었던 10예 중 8예에서 요배양이 의뢰되었지만 2예에서만 *S. epidermidis*와 *E. coli*가 검출되었으나 *S. agalactiae*는 검출되지 않았다. 본 연구의 결과는 Takahashi 등[4]이 주장한 바와 같이 GBS에 의한 피부 감염이 균혈증을 야기한다는 주장을 뒷받침한다고 판단된다. 또한, 피부 병변이 동반되었던 균혈증 환자 10예 중 9예는 하지의 병변이고 1예는 둔부의 욕창으로 모두 하지와 골반 부위의 병변였고 봉와직염과 림프부종이 대부분이며, 암종 환자 중 3예가 자궁경부암 치료 중에 GBS가 관찰되어 저자는 하지의 림프배액의 장애와 하지의 감염이 GBS에 의한 균혈증의 한 원인이라 추정하였다. 그러므로, 고령환자이며 간질환, 암종 및 당뇨 등의 기저질환이 있는 환자는 하지의 피부병변에 대한 주의를 기울여 GBS 등의 사슬알균에 의한 균혈증에 주의를 기울여야 한다고 판단된다. 그러나 본 연구는 증례의 수가 적어 저자의 주장을 객관화할 수 없으나 GBS 균혈증과 하지의 피부감염과의 연관성에 대한 연구가 필요하리라 판단된다.

균혈증군은 고열이 동반하고 백혈구수, 호중구수의 백분율, CRP의 증가와 함께 다수의 환자가 응급실을 통해 입원하며 사망률이 9%이므로 더욱 조기 진단과 치료에 신중을 기해야 하겠다.

본 연구에서 검출된 GBS는 모두 penicillin, ampicillin, vancomycin에 대해 모두 감수성을 보였으며 erythromycin, clindamycin, tetracycline에 대한 내성률은 각각 25%, 30%, 55%였다. Uh 등[2]은 1990년부터 2003년까지 GBS에 의한 침습적 감염에서 erythromycin, clindamycin, tetracycline에 대한 감수성이 78.3%, 78.3%, 0%였고, Tazi 등[3]은 2007년에서 2010년까지의 B군 사슬알균에 의한 침습적 감염에서 penicillin, amoxicillin, cefotaxime, imipenem, rifampicin, vancomycin에 대해서 모두 감수성였으나 erythromycin, clindamycin은 각각 35.3%, 23%에서 내성을 보였으며 erythromycin에 대한 내성은 2007년보다 2010년에 더 증가하였다고 보고하였다. Uh 등[11]도 2008

년부터 2009년까지 임신부 여성의 질, 요도구 및 항문주위에서 채취된 GBS에서 erythromycin, clindamycin, tetracycline에 대한 내성률이 각각 33.3%, 44.4%, 85.2%이며 이전의 항생제 내성률보다 증가하였다고 보고하였다. 그러나, 본 연구의 항생제 내성률은 기존의 보고와 비슷하거나 낮았는데 이는 GBS의 검출된 검체, 지역, 항균제의 사용량과 종류 등의 차이도 있으리라 생각되며 B군 사슬알균의 항생제 내성은 혈청형의 차이때문에 다르다는 여러 연구 결과들[2,11-13]로 보아 제주 지역의 GBS의 혈청형은 타 지역과 다를 수 있어 임상검체에서 검출되는 GBS에 대한 내성률 뿐만 아니라 혈청형에 대한 조사 및 감시가 필요하리라 판단된다. 반면, 본 연구에서 GBS의 항생제에 대한 내성률이 다른 보고[3,11]보다 낮은 결과는 GBS의 항생제 내성률과 균혈증의 유발과의 관련이 낮을 수 있음을 시사하며 본 연구에서 입원치료 후 약 1주 후에 혈액배양이 재의뢰된 9예 중 8예는 모두 미생물이 검출되지 않고 항생제 치료에 순응하는 결과는 GBS에 의한 균혈증의 발생은 GBS의 항생제 내성보다 환자의 임상적 특성과 관련이 크다고 생각되었다.

본 연구는 제주지역의 한 병원에서 발생한 GBS에 의한 균혈증을 대상으로 분석하여 지역적인 제한점이 있을 수 있다. 그러나 GBS 균혈증으로 인해 기저질환의 악화로 인한 사망률이 증가될 수 있기에 GBS에 의한 균혈증 환자의 임상적인 특성에 대해 이해하고 예방하는데 도움이 되기를 바란다.

REFERENCES

1. Kasper DL, Harrison TR. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005:823-31.
2. Uh Y, Jang IH, Yoon KJ, Kim HY. Analysis for Group B streptococci isolated from bacteremic patients. Korean J Clin Microbiol 2004;7:43-7.
3. Tazi A, Morand PC, Réglie-Poupet H, Dmytruk N, Billoët A, Antona D, et al. Invasive group B streptococcal infections in adults, France (2007-2010). Clin Microbiol Infect 2011;17:1587-9.
4. Takahashi T, Sunaoshi K, Sunakawa K, Fujishima S, Watanabe H, Ubukata K; Invasive Streptococcal Disease Working Group. Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* in Japan: differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* infections. Clin Microbiol Infect 2010;16:1097-103.
5. Wang TK, Fung AM, Woo PC, Yuen KY, Wong SS. *Streptococcus agalactiae* (Lancefield group B) bacteraemia in nonpregnant adults. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:140-2.
6. Kamaratos A, Kokkoris S, Tzanakari A, Protopsaltis J, Varytimidis K, Lentzas J, et al. Group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) meningitis in a diabetic adult. Acta Diabetol 2005;42:117-8.
7. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. Clin Microbiol Rev 1998;11:497-513.
8. Lee K, Shin JW, Chong Y, Mikamo H. Trends in serotypes and antimicrobial susceptibility of group B streptococci isolated in Korea. J Infect Chemother 2000;6:93-7.
9. Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, Harrison LH, Reingold AL, Plikaytis BD, et al. Risk factors for group B streptococcal disease in adults. Ann Intern Med 1995;123:415-20.
10. Kim BN, Bae IG, Kim MN, Woo JH, Ryu J, Kim YS. Group B streptococcal bacteremia in nonpregnant adults with hepatic disease in Korea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:639-42.
11. Uh Y, Choi SJ, Jang IH, Lee KS, Cho HM, Kwon O, et al. Colonization rate, serotypes, and distributions of macrolide-lincosamide-streptogramin_B resistant types of group B streptococci in pregnant women. Korean J Clin Microbiol 2009;12:174-9.
12. Shin JW, Roh KH, Lee K, Chong Y. Group B streptococcus isolated from bacteremic patients: serotypes and antimicrobial susceptibilities. Korean J Clin Microbiol 1999;2:220-4.
13. Uh Y, Kim HY, Jang IH, Hwang GY, Yoon KJ. Correlation of serotypes and genotypes of macrolide-resistant *Streptococcus agalactiae*. Yonsei Med J 2005;46:480-3.

=국문초록=

Streptococcus agalactiae 균혈증의 임상적 특성

제주한라병원 진단검사의학과¹, 감염내과², 제주한라대학 임상병리과³

이규택¹, 김우진¹, 김동렬¹, 고현미¹, 백승희², 김미나², 정무상³

배경: *Streptococcus agalactiae* (Group B streptococcus, GBS)는 주로 임신부의 생식기에 흔히 정착하여 신생아 수막염과 균혈증의 주요 원인균으로 알려져 있다. 최근에는 GBS에 의한 신생아 감염은 드물고 성인에서 균혈증, 요로 감염 등의 감염증을 유발하는데 대부분 고령, 당뇨, 암종, 간질환 등의 선행질환을 동반하고 있음이 알려져 있다. GBS에 의한 균혈증은 최근 발생 건수가 해마다 증가되고 있으며 erythromycin, clindamycin, tetracycline 항생제에 대한 내성률도 해마다 증가되고 있다. 이에 본 연구자들은 제주 지역에서 GBS에 의한 균혈증으로 입원한 환자의 임상적 특성을 조사하여 보았다.

방법: 2008년 1월부터 2013년 12월까지 제주의 한 병원에 입원한 환자 중에서 혈액 배양배양에서 GBS가 동정된 환자를 대상으로 연령, 성별, 기저질환, 사망률, 피부 병변, 혈액 검사, 기타 배양 검사 등에 대하여 의무기록을 토대로 후향적으로 조사하였다.

결과: 연구 기간 동안 GBS 균혈증이 22명의 성인이 진단되었다. 균혈증군의 평균 나이는 66.2세이며 15명(68%)이 60세 이상였다. 20명(91%)는 암종, 간질환, 당뇨 등의 기저질환을 가지고 있었고 10명(45%)은 피부 병변이 동반되었으며 대부분 하지와 둔부의 피부병변였다. 15명(68%)은 입원 당시에 발열이 있었고 21명(95%)은 응급의학과를 통해 입원하였다. 2명(9%)은 입원 후 기저질환의 악화로 사망하였다. 혈액검사에서 백혈구수, 호중구 백분율 및 CRP는 각각 11,488/ μ L, 84.3%, 13.5 mg/dL였다. GBS는 모두 penicillin, ampicillin, vancomycin에 대해 모두 감수성을 보였으나 erythromycin, clindamycin, tetracycline에 대한 내성률이 각각 25%, 30%, 55%였다.

결론: GBS에 의한 균혈증 환자는 고령이며 암종, 간질환, 당뇨의 기저질환자에서 유발되었으며 열성 응급질환을 유발하며 백혈구수, 호중구 및 CRP의 증가가 관찰되었다. GBS 균혈증 환자의 45%는 피부병변을 동반되었고 GBS 균혈증의 한 원인이라 판단된다. [Ann Clin Microbiol 2014;17:9-13]

교신저자 : 이규택, 690-766, 제주도 제주시 도령로 65
 제주한라병원 진단검사의학과
 Tel: 064-740-5256, Fax: 064-740-5657
 E-mail: kyutaeg@daum.net