

뇌사를 초래한 *Salmonella Enterica* Serovar Enteritidis 균혈증 1예

¹대구파티마병원 내과, ²대구 보건환경연구원

오대명¹ · 권기태¹ · 배수현¹ · 이미정¹ · 설수환¹ · 도원석¹ · 전병권²

A Case of Brain Death Caused by *Salmonella Enterica* Serovar Enteritidis Bacteremia

Dae Myung Oh¹, Ki Tae Kwon¹, Soo Hyun Bae¹, Mi Jung Lee¹, Soo Hwan Seol¹, Won Seok Do¹, and Byoung Kwon Jun²

¹Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital; ²Daegu Institute of Health & Environment, Daegu, Korea

We present a case report of brain death caused by *Salmonella enterica* serovar Enteritidis bacteremia. A 53-year-old diabetic male was admitted to our hospital with stupor mentality and fever. No evidence of meningitis was found upon cerebrospinal fluid analysis, but diffuse brain edema was shown by magnetic resonance imaging. *S. Enteritidis* phage type 7 was isolated from blood cultures. We diagnosed the patient with encephalopathy associated with *S. Enteritidis* bacteremia and treated him by intravenous administration of ceftriaxone and dexamethasone. Fifteen days after admission, the patient was diagnosed with brain death and became a cadaveric donor. Although encephalopathy associated with *S. Enteritidis* bacteremia is rare, it should be considered as a serious and potentially lethal complication. (Korean J Med 2012;82:637-641)

Keywords: Bacteremia; Brain death; *Salmonella* Enteritidis

서 론

Nontyphoidal salmonellosis (NTS)는 전 세계적으로 식중독을 일으키는 중요한 원인 중의 하나이다. NTS는 포유류, 파충류, 조류 등 다양한 숙주의 장내에 기생하며, 전세계적으로 농산물의 교역이 증가하여 국가간 전파가 빨라졌고, 음식물의 대량 취급과 소비가 증가하면서 오염된 음식이 대규모

로 유통되어서 유행이 증가하고 있다[1]. NTS는 급성 설사와 같은 장염이 주된 증상이고 대부분 저절로 호전되지만, 5% 정도에서 균혈증을 일으키고, 균혈증 환자의 5-10%가 국소 감염을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 특히 영아, 노인, 중증 기저질환, 면역 결핍환자에서 흔히 발생한다[1,2].

NTS에 의한 중추신경계 감염으로는 수막염이 가장 흔하며, 4개월 이내의 영아에게서 호발하며 심각한 신경학적 합병증

Received: 2011. 5. 27

Revised: 2011. 7. 13

Accepted: 2011. 8. 9

Correspondence to Ki Tae Kwon, M.D.

Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital, 99 Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 701-600, Korea
Tel: +82-53-940-7523, Fax: +82-53-940-7524, E-mail: ktkwon@fatima.or.kr

을 남긴다[1]. 성인에서 NTS 수막염은 매우 드물고, NTS 감염에 의한 뇌증은 이보다 더욱 경험하기 힘든 질환이며, 광범위하고 빠르게 뇌기능의 장애를 가져오는 것을 특징으로 한다[3].

해외에서는 NTS 감염에 의한 뇌증이 보고되어 있으며, 주로 소아의 경우가 대부분이다[3-8]. 국내에서는 아직까지 NTS 감염에 의한 뇌증은 보고된 바 없으며, 이에 저자들은 *Salmonella enterica* serovar Enteritidis 균혈증에 동반된 뇌증으로 뇌사까지 진행되어 장기 기증을 위한 장기 적출술을 시행한 53세 남자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 53세 남자

주 소: 3일간의 발열과 동반된 의식장애

현병력: 3일 전부터 구토, 설사, 발열, 오한 및 근육통이 있었으나 특별한 검사와 치료 없이 지내던 중 입원 당일 양측 하지 근력 저하와 의식장애를 보여 응급실을 통하여 내원하였다.

과거력: 2년 전부터 당뇨와 고혈압으로 치료 중이었고, 혈당 및 혈압은 잘 조절되고 있었다.

사회력: 직업은 스포츠 마사지사였으며 흡연력은 30갑년이었다.

가족력: 특별한 가족력은 없었다.

신체검진 소견 및 신경학적 소견: 입원 당시 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 체온 38.5°C, 맥박 148회/분, 호흡 22회/분이었다. 두경부, 복부, 흉부의 신체검진에서 특이소견은 보이지 않았으며, 약물 남용의 증거도 없었다. 신경학적 진찰에서 의식 수준은 혼미 상태였다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 혈액학적 검사에서 백혈구 1,870/mm³, 혈색소 15 g/dL, 혈소판 36,000/mm³이고, 생화학 검사에서 혈액요소질소 28 mg/dL, 크레아티닌 1.40 mg/dL, AST 244 IU/L, ALT 123 IU/L, 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 3.5 mEq/L, 칼슘 9.9 mg/dL이었고 적혈구침강속도는 23 mm/hr, C-반응성 단백은 14.90 mg/dL, 암모니아는 22 μmol/L이었다. 모세혈관에서 시행한 혈당은 300 mg/dL이었으며, 동맥혈가스분석에서는 pH 7.406, 이산화탄소분압 23.5 mmHg, 산소분압 179.3 mmHg, 중탄산염 14.4 mmol/L, 산소포화도 99.3%이었다.

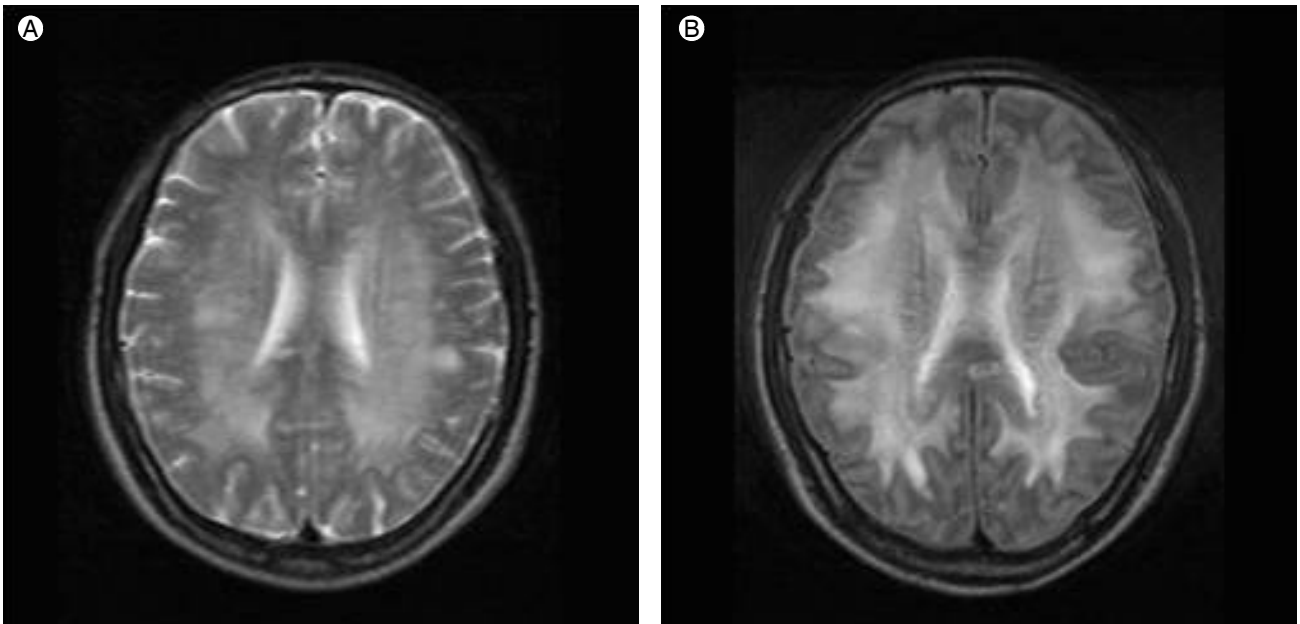


Figure 1. Magnetic resonance imaging (MRI) of the patient's brain. (A) MRI of the patient's brain was performed on the day of admission and showed hyperintensity in the bilateral periventricular deep white matter on T2WI. (B) MRI of the brain performed three days after admission showed advanced lesions in the deep white matter of the bilateral cerebral hemispheres as well as the subcortical white matter.

뇌척수액검사에서 적혈구 $0/\text{mm}^3$, 백혈구 $1/\text{mm}^3$, 단백 230 mg/dL , 당 183 mg/dL 로 결과가 나왔으며, 색깔은 정상이었고, 그람 염색 결과는 음성이었으며, 배양 검사에서도 동정된 균은 없었다. 뇌척수액에서 시행한 제1형 단순포진 바이러스 polymerase chain reaction (PCR), 제2형 단순포진 바이러스 PCR, 크립토크쿠스 항원, 결핵 PCR 검사도 모두 음성이었으며, 대변 배양 검사는 시행되지 못하였다.

방사선 소견: 입원 당시 실시한 뇌자기공명촬영에서 T2-강조영상, FLAIR 영상 및 확산 강조 영상에서 고강조신호 병변이 미만성으로 양측 뇌실 주위 심부 백색질, 시상, 중뇌 및 뇌교에 보였다(Fig. 1A). 내원 3일 후 재차 촬영한 뇌자기공명촬영에서는 고강도신호 병변이 양측 대뇌 반구의 심부 백색질과 피질하 부위의 백색질에서도 추가적으로 나타나 뇌 부종이 진행되는 소견이었다(Fig. 1B).

뇌파 검사: 간질파는 보이지 않았으며 전 뇌영역에서 지속적인 5-6헤르츠의 서파가 나타나 미만성 피질 기능 이상 소견을 보였다(Fig. 2A). 내원 10일째 재차 시행한 뇌파 검사 상에서는 광범위한 대뇌 피질 장애를 보였으며, 뇌사상태에 가깝게 나타났(Fig. 2B).

치료 및 경과: 경험적으로 중추신경계 감염을 고려하여 vancomycin 1 g 하루 2회, ceftriaxone 2 g 하루 2회로 투여하였으며, 항생제와 보존적 치료 중에 고열이 지속되며, 의식

수준이 급격하게 악화되어, 내원 3일째부터 자발호흡 및 뇌간반사도 소실되면서 혼수상태로 진행하였다. 당시 재차 촬영한 뇌자기공명촬영에서 미만성의 뇌부종이 더욱 심해진 소견이 나타나, dexamethasone 5 mg을 6시간 마다 투여하였다. 내원 4일째 입원 당시 시행한 혈액배양 검사에서 *S. Enteritidis* phage type 7이 배양되었다. 항생제 감수성에 있어서는 amikacin, aztreonam, ciprofloxacin, ceftriaxone, cefoxitin, cefepime, gentamycin, imipenem, piperacillin/tazobactam, trimethoprim/sulfamethoxazole 및 tobramycin에는 감수성이 있었으며, ceftazolin, ampicillin 및 ampicillin/sulbactam에는 내성이 있었다. 배양 검사 확인 후 vancomycin은 중단하였으며, ceftriaxone만 단독으로 투약하였다. 항생제 및 스테로이드를 투약하면서 내원 7일째 시행한 혈액배양 검사에서는 균이 음전되었으며, 내원 11일째 이후에는 체온도 정상으로 되었다. 하지만 전신상태의 호전에도 불구하고, 환자의 의식상태는 전혀 호전이 없었다. 14일간 항생제 치료 후 혈액배양 검사는 음성으로 유지되며, 혈액학적 이상 소견도 회복을 보였으며 생체 징후도 안정화되었으나 의식상태와 신경학적 이상소견은 회복되지 못하였다. 입원 15일째 환자는 뇌사로 판정되었으며 장기기증을 위해 타원으로 전원되어 장기 적출술이 시행되었다.

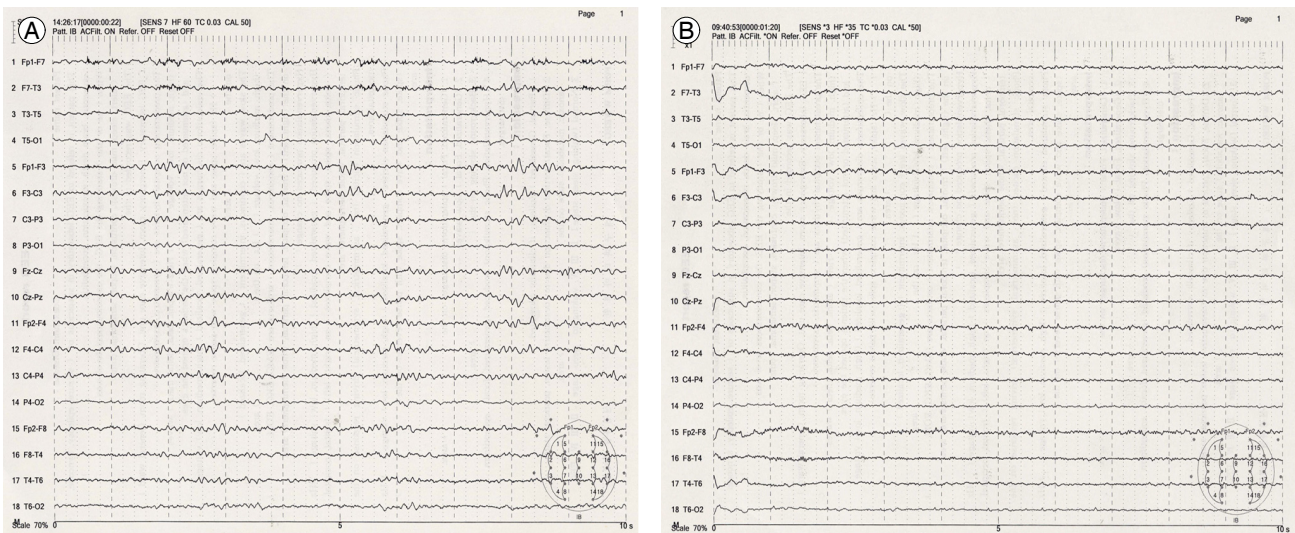


Figure 2. Electroencephalographic (EEG) analysis. (A) EEG performed three days after admission showed 6-7 Hz theta activity with diffuse low voltage slow waves in the whole area. The EEG was obtained on a Synmaster 900 P model instrument, utilizing disc electrodes and the international system (Sens, 7 μV). (B) The patient's EEG indicated a nearly brain dead state 10 days after treatment (Sens, 3 μV).

고 찰

1994년 Martin 등[4]은 고열과 설사, 구토증상이 있는 후 6 시간 만에 의식장애를 동반하였으며, 대변 배양 검사에서 *S. Enteritidis* phage type 4가 동정된 환자의 증례를 보고하면서 NTS 뇌증이라는 새로운 질환을 제기 하였다. Arii 등[3]은 증례 보고를 통하여, NTS 감염에 의한 구토, 설사, 발열과 같은 장염 증상이 선행하며, 이후 NTS 균이 동정된 환자가 의식 및 인격의 변화, 경련 등의 뇌증 증상을 보이고, 뇌척수액 검사와 영상검사서 중추신경계에 직접 감염의 증거가 없으며, 더불어 2차적으로 뇌증을 유발할 수 있는 전해질 장애, 심한 탈수, 저혈당, 고암모니아 혈증, 대사성 산증, 균혈증, 약물 남용 및 유전적 요인 등도 배제된 경우 NTS 뇌증으로 정의하였다. 대부분 영상검사에서는 뇌부종 이외에는 특별한 소견을 보이지 않으며, 뇌파에서도 서파 이외에 특별한 간질파 등은 보이지 않는다[3,5,6,8]. 이전에 발표된 증례는 대부분 영아 및 소아였으며, 혈액 및 뇌척수액 배양 검사에서는 균이 동정되지 않았고, 대변 검사에서 NTS가 동정되었다[3-8]. 현재까지 보고된 19명의 NTS 뇌증 환자 중에서 *S. Enteritidis*가 17명으로 가장 흔하였고, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, *Salmonella enterica* serovar Urbana가 각각 한 명씩이었다[3-8].

본 증례는 남자 53세로 3일 전부터 구토, 설사, 발열의 장염 증상이 있었으며, 입원 당시 의식장애가 동반되어 있었다. 뇌척수액 검사에서 중추신경계 감염의 증거는 없었으며, 2차적으로 뇌증을 유발할 수 있는 전해질 장애, 심한 탈수, 저혈당, 고암모니아 혈증, 대사성 산증, 약물 남용 및 유전적 요인 등도 관찰되지 않았다. 영상검사에서도 뇌부종 이외에 다른 병변은 없었고, 뇌파 검사에서는 간질파 없이 서파만 보였다. 현재까지 보고된 NTS 뇌증은 균혈증이 동반되지 않았으나, 본 증례는 혈액배양 검사에서 *S. Enteritidis* phage type 7이 동정되었다. 일반적으로 균혈증에 동반된 뇌증의 경우, 균혈증이 치료되면, 환자의 의식상태는 빠른 속도로 호전되는 양상을 보이는데[9], 본 증례의 환자는 균혈증은 호전되었으나 의식상태는 계속 악화되어 뇌사로 진행하였다. 본 증례를 통하여 성인에서도 NTS 뇌증이 발생할 수 있으며, 균혈증에 동반되어 NTS 뇌증이 발생할 수 있다는 것을 알 수 있다.

이러한 NTS 뇌증의 발생에 관한 병태 생리학적 기전은

명확히 밝혀진 것은 없지만, NTS 뇌증 환자의 혈액 및 뇌척수액검사에서 Interleukin-6 (IL-6), IL-8 등 일부 cytokine들의 수치가 상승하는 것이 관찰되었으며, 치료 후 수치가 감소되는 것으로 미루어, 살모넬라 내독소와 면역체계 간의 상호 작용에 의해 각종 cytokine들이 분비 되며, 분비된 각종 cytokine들이 의식 변화에 관여하는 것으로 유추해 볼 수 있다[5,6,8].

NTS 뇌증은 감수성 있는 항생제의 사용과 함께 적절한 보존적 치료가 필요하다. 또한 항생제 치료와 더불어 소수의 증례에서는 스테로이드를 함께 사용한 보고가 있으며[5,8], 이 중 소아의 한 증례에서는 조기에 methylprednisolone 30 mg/kg을 3일 동안 사용하여 신경학적 합병증 없이 치료되었다[5]. 하지만 NTS 뇌증의 치료에 있어서 스테로이드 사용에 대한 효과나 정확한 용량에 대해서는 질환이 매우 드물어 아직 정립된 연구는 없는 상황이다. NTS 뇌증은 사망률이 높은 편이며, 심각한 신경학적 합병증을 초래하는 경우가 많다[3-8]. NTS 뇌증으로 진단된 19명의 환자들 중 3명(15.7%)이 사망하였으며, 5명(26.3%)은 사지마비, 정신 지체 등 심각한 신경학적 장애를 보였다[3-8]. 본 증례에서도 감수성 있는 항생제를 사용하였으며, 내원 3일 후부터는 dexamethasone을 투여하였으나, 결국 뇌사상태까지 진행을 하였다. NTS 뇌증에 고용량의 스테로이드를 조기에 사용하는 것에 대해서 연구된 자료는 없으나, NTS 뇌증의 발병에 cytokine들이 관여하는 것으로 생각되며, cytokine이 증가되어 있는 NTS 뇌증의 환자에게는 고용량의 스테로이드를 조기에 사용하는 것을 고려해 볼 수 있겠다[5,6].

본 증례는 *S. Enteritidis* 균혈증에 동반된 뇌증에 대한 국내 최초의 보고이며, 균혈증 및 전신상태는 모두 회복되었으나 뇌사로 진행하였다. *S. Enteritidis* 균혈증 환자를 치료할 때, 드물지만 뇌사를 일으킬 정도로 심각한 신경학적 후유증이 발생할 수 있으므로 주의 깊게 경과를 관찰하여야 한다.

요 약

NTS 뇌증은 매우 빠르게 진행하며, 높은 사망률과 심각한 신경학적 후유증을 남긴다. 아직까지 NTS 뇌증에 대한 정확한 병태생리학적 기전에 대한 이해와 치료 방법은 없는 상태이다. 저자들은 *Salmonella enterica* serovar Enteritidis 균혈증에 동반된 뇌증 환자를 적절한 항생제와 dexamethasone

으로 치료하였으나 급격한 신경학적 악화로 뇌사까지 진행되어 장기 기증을 위해 장기 적출술을 시행한 1예를 경험하였다. *S. Enteritidis* 균혈증 환자를 치료할 때, 드물지만 뇌사를 일으킬 정도로 심각한 신경학적 후유증이 발생할 수 있으므로 주의 깊게 경과를 관찰하여야 한다.

중심 단어: 살모넬라엔테리티디스; 균혈증; 뇌사

REFERENCES

1. The Korean Society of Infectious Diseases. Infectious Diseases. 1st ed. Seoul: Koonja publishing, 2007:423-433.
2. Ryu CB, Lee ML, Namgoong EK, Kee SY, Lee WG, Woo JH. Bacteremia with nontyphi *Salmonella* and therapeutic implication. *Korean J Intern Med* 1995;10:146-149.
3. Arii J, Tanabe Y, Miyake M, et al. Clinical and pathologic characteristics of nontyphoidal salmonella encephalopathy. *Neurology* 2002;58:1641-1645.
4. Martin K, Sharland M, Davies EG. Encephalopathy associated with *Salmonella enteritidis* infection. *Scand J Infect Dis* 1994;26:486-488.
5. Ichikawa K, Kajitani A, Tsutsumi A, Takeshita S. *Salmonella* encephalopathy successfully treated with high-dose methylprednisolone therapy. *Brain Dev* 2009;31:782-784.
6. Imamura M, Nishi J, Tamada I, Tenokuchi Y, Toyoshima M, Kawano Y. Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid from patients with nontyphoidal *Salmonella* encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:558-559.
7. Nakahata T, Tsugawa K, Waga S, Tanaka H. Acute renal failure with encephalopathy following *Salmonella enteritidis* infection. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1209-1210.
8. Minami K, Yanagawa T, Okuda M, et al. Cerebrospinal fluid cytokines in *Salmonella urbana* encephalopathy. *Tohoku J Exp Med* 2004;203:129-132.
9. Davies NW, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies: their investigation, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 2006;253:833-845.