

그룹 A 연쇄구균 폐렴에 동반된 독성쇼크증후군 1예

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 호흡기내과

고성준 · 박낙원 · 김주혜 · 배 원 · 이하연 · 김연욱 · 윤호일

A Case of Streptococcal Toxic Shock Syndrome Caused by Group A *Streptococcus Pneumonia*

Sung-Jun Ko, Nakwon Kwak, Joo Hae Kim, Won Bae, Hayoun Lee, Yeon Wook Kim, and Ho Il Yoon

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital,
Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

Streptococcal toxic shock syndrome (TSS) is characterized clinically by shock and multiple organ failure, combined with invasive group A streptococcus (GAS) infection. Invasive GAS infection declined with the introduction of modern antibiotics, but has recently arisen again globally with severe presentations like TSS. Cases of streptococcal TSS have been reported in Korea since the 1990s and its prevalence may increase. We report the first case of GAS pneumonia initially presenting as streptococcal TSS, as a warning that this potentially fatal illness requires an early diagnosis and prompt treatment when patients with pneumonia develop shock and multiple organ failure. (Korean J Med 2015;88:576-580)

Keywords: Toxic shock syndrome; Pneumonia; *Streptococcus pyogenes*

서 론

연쇄구균에 의한 독성쇼크증후군(toxic shock syndrome, TSS)은 연쇄구균의 침습적 감염에 동반되어 쇼크와 다발성 장기부전을 유발하는 치명적인 질환으로서 란스필드 그룹 A 연쇄구균(group A *Streptococcus*, GAS), 즉 *Streptococcus pyogenes*에 의한 침습적 감염 질환에서 발생한다[1].

1940년대 이후 GAS의 침습적 감염은 항생제의 사용과 함

께 감소하기 시작하여 거의 보고되지 않았으나, 1980년대 후반부터 복미를 중심으로 집단 발생이 다시 보고되기 시작하였으며 그 이후 이 질환의 빈도가 전 세계적으로 증가하고 있다[2,3]. 또한 집단 발생 환자들 중 쇼크와 다발성 장기부전을 보이는 등 포도구균 TSS와 비슷한 양상을 보이는 환자들이 관찰됨에 따라 이를 연쇄구균 TSS로 정의하였으며, 이는 GAS의 새로운 병원성의 획득과 관련이 있을 것으로 생각된다[2]. 1990년대 이후 국내에서도 연쇄구균 TSS의 증례

Received: 2014. 6. 11

Revised: 2014. 8. 14

Accepted: 2014. 9. 3

Correspondence to Ho Il Yoon, M.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7036, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: dextro70@gmail.com

Copyright © 2015 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.

가 보고되는 등 향후 국내에서도 GAS의 침습적 감염에 동반된 TSS의 빈도가 증가할 가능성이 있으며, 한국 주변국의 보고 결과 GAS의 항생제 내성 획득률이 상승하고 있는 현 시점에서 조기 진단과 치료가 필요한 이 치명적인 질환에 대해 각별한 주의가 필요하다고 여겨진다.

저자들은 국내에서 일찍이 보고되지 않았던 GAS에 의한 폐렴에서 동반된 연쇄구균 TSS를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

71세 남자 환자가 3일 전부터 발생한 기침, 가래를 주소로 내원하였다. 7개월 전 시행한 건강검진에서 고혈압으로 진단 받고 약을 복용했으며 이외 특이소견은 없었다. 하루 1갑씩 40년간 흡연 중인 흡연자이며 2일에 와인을 1잔가량 마신다고 하였다.

내원 1주 전 오한이 있었고 내원 3일 전 약한 열감 및 기침, 가래, 근육통이 발생하여 감기라고 생각하고 인근 병원에 내원하여 진통제 등의 약을 복용했으며 이후 증상이 호전되었다. 그러나 내원 1일 전 다시 기침과 가래가 증가했고 근육통이 악화되었으며 내원 당일 피가 섞인 가래가 배출되면서 기침할 때마다 늑골 부위에 통증이 동반되어 응급실로 내원하였다.

응급실 내원 직후 측정된 혈압이 80/49 mmHg로 저하되어 있었으며 분당 심박수 117회로 상승되어 있었다. 검진 시 환자는 급성 병색을 보였으며 탈수된 혀가 관찰되었다. 청진

시 양측 폐에서 수포음이 심했고 특히 우측에서 더욱 뚜렷하였다. 이 외의 신체 검진에서 특이소견은 없었다. 내원 직후 시행한 동맥혈가스분석 결과 pH 7.276, pCO₂ 28 mmHg, pO₂ 57.5 mmHg, HCO₃ 12.7 mmHg, SaO₂ 83.8%로 저산소혈증 및 대사성 산증이 관찰되었으며 말초혈액 검사에서 백혈구 11,570/mm³, 분엽호중구 79.9%로 좌측편위된 백혈구증가가 관찰되었으며 또한 C-반응단백(C-reactive protein, CRP)은 13.71 mg/dL로 증가되어 있었다. 혈청 크레아티닌은 3.5 mg/dL로 증가되어 있었으며 응급실에서 관찰 중 소변배출량은 전혀 없었다. 흉부 X-선 사진(Fig. 1)을 촬영한 결과 우하폐야에 국한된 혼탁소견이 관찰되었고 비조영 흉부 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) (Fig. 2)을 시행한 결과 양측 폐의 폐기종 소견과 함께 우하엽의 경결 병변이 관찰되었다. 이에 환자는 지역사회획득 폐렴(community-acquired pneumonia, CAP)에 의한 저산소혈증 및 쇼크의 진행으로 인한 급성 신손상을 보인다고 평가하였다. 혈액배양 검사 및 객담배양 검사를 위한 검체를 채취하였고 CAP에 준하여 즉시 ceftriaxone 2 g 및 moxifloxacin 400 mg을 투여하였으며 또한 패혈성 쇼크에 준하여 적절한 수액 치료 시에도 혈압이 상승하지 않아 혈관수축제 사용을 시작하였다. 그러나 산소요법에도 불구하고 SaO₂ 83.9%로 회복되지 않았으며 pH 7.119로 감소하는 동시에 분당 호흡수가 36회까지 증가하는 등 급성 호흡부전으로 진행함에 따라 중환자실로 입원하여 기관삽관 후 기계환기를 시작하였다.

입원 2일째 새벽에 다시 혈압 68/51 mmHg로 저하됨에 따라 혈관수축제를 증량하였다. 입원 당일 및 입원 2일째까지

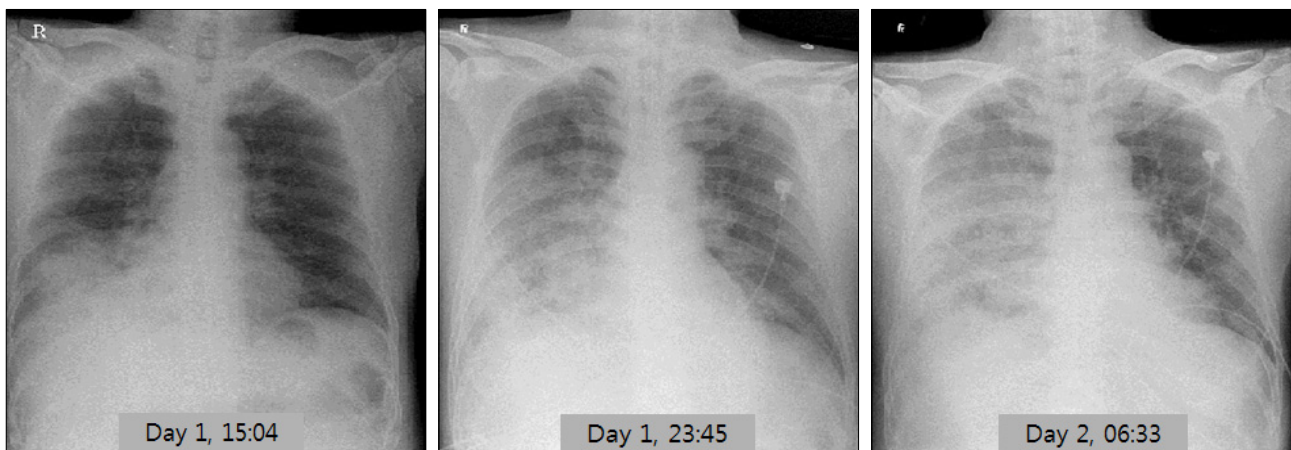


Figure 1. Progressive haziness on chest X-rays was initially restricted to the right lower lung.

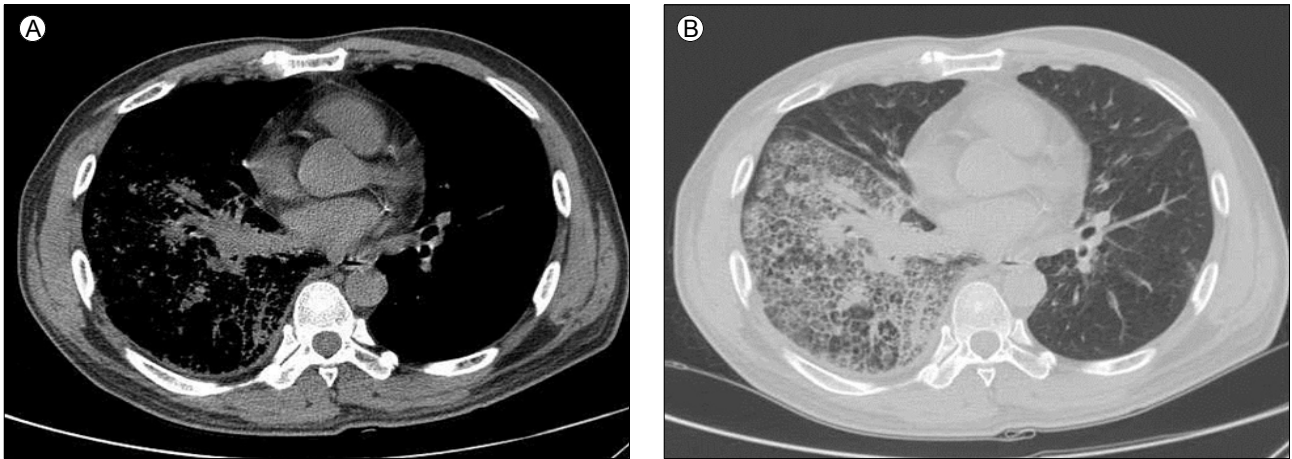


Figure 2. Pulmonary consolidation in the right lower lobe on chest computed tomography. (A) Mediastinal setting. (B) Lung setting.

순차적으로 촬영한 흉부 X-선 사진(Fig. 1)에서는 응급실 내원 시 우하폐야에 국한되었던 혼탁소견이 우폐야 전반으로 확산되는 양상이었다. 이노제 투여에도 불구하고 소변량이 증가하지 않으며 대사성 산증이 호전되지 않아 24시간 지속적 신대체요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)을 시작하였다.

응급실에서 시행한 혈액배양 및 객담배양의 그람 염색에서는 그람양성 구균이 관찰되었으며 이에 CAP의 가장 흔한 원인균인 *Streptococcus pneumoniae*가 의심된다고 생각하여 ceftriaxone + moxifloxacin 투여를 지속하였으나 폐렴구균 소변항원 검사(urinary pneumococcal antigen)는 음성 소견이었다. 입원 3일째에 혈액배양 및 객담배양의 최종 결과 *Streptococcus pyogenes*가 최종 동정됨에 따라 GAS에 의한 폐렴 및 연쇄구균 독성쇼크증후군으로 진단하였으며, 이에 항생제를 penicillin G + clindamycin으로 교체함과 동시에 면역글로불린 25 g 정주 요법을 시작하였다. 기계환기 중에도 산소포화도가 90% 이상으로 유지되지 않으면서 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg 이하로 감소하는 등 저산소혈증이 악화됨에 따라 기계환기 상태를 조정하였으나 큰 호전이 없었다.

입원 4일째 새벽 분당 심박수가 140회 이상으로 상승하며 평균 혈압은 56 mmHg로 저하되었다. 심전도에서 심방세동 소견이 관찰되었고 이후 심전도는 심방빈맥과 심방세동을 반복적으로 보였다. 평균 혈압은 70가량으로 유지되다가 오후에는 혈압이 67/41 mmHg로 저하되어 혈관수축제를 증량하였다. 입원 4일째에 시행한 혈액배양 검사에서는 균이 검출되지 않았다. 저산소혈증은 호전되지 않았으며 이에 기계

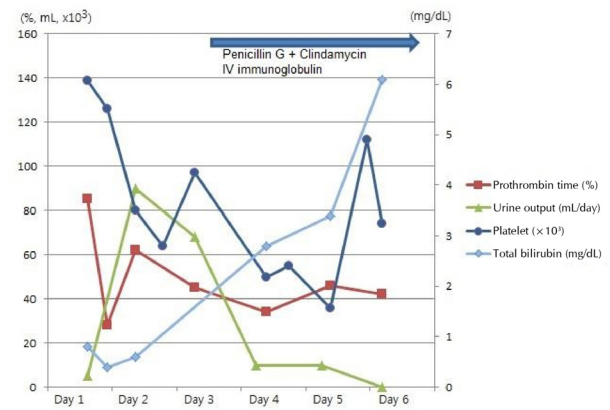


Figure 3. Clinical course and progression of the multiple organ failure.

환기를 지속하였다. 신기능이 호전되지 않으면서 대사성 산증이 지속되어 CRRT를 유지하였으나 프로트롬빈 시간이 증가하고 혈소판이 감소하며 총 빌리루빈이 지속적으로 상승하는 등 다발성 장기부전이 진행되었다(Fig. 3).

입원 5일째에도 penicillin G + clindamycin 및 면역글로불린 치료를 지속함에도 저산소혈증과 고탄산혈증이 악화되었으며 분당 환기량의 조절 노력 시에도 고탄산혈증은 큰 호전이 없었다. 입원 6일째 기계환기량은 호기말양압 10 cmH₂O, 최고흡기압 43 cmH₂O까지 증가되어 있었으며 1회 호흡량은 600 mL가량으로 증가되어 있었는데 새벽에 촬영한 흉부 X-선 사진(Fig. 4)에서 기흉 및 피하기종이 관찰되었다. 이후 혈관수축제의 지속적 증량 시에도 혈압은 회복되지 않았으며 쇼크 상태가 지속되며 사망하였다.

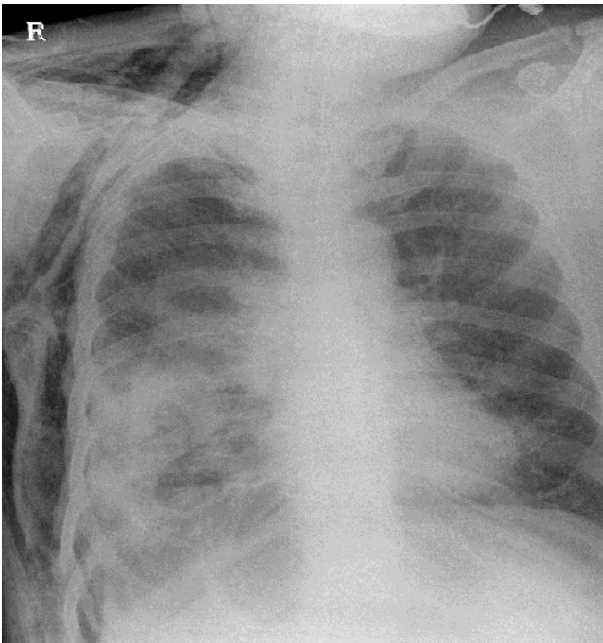


Figure 4. Subcutaneous emphysema developed on day five.

고 찰

란스필드 그룹 A 연쇄구균은 다양한 질환의 원인균으로 농가진 등의 피부 감염 혹은 인두염 등의 상부기도 감염과 같은 경한 질환부터 폐렴 혹은 괴사성 근막염과 같은 침습적 감염 질환을 모두 일으킬 수 있다.

20세기 중반 항생제의 개발과 전반적인 사회경제적 성장을 이룬 이후로 GAS에 의한 감염 질환 및 류마티스열의 발생 빈도는 감소하는 경향을 보였으나 1980년대 후반 이후 북미와 유럽 지역을 중심으로 GAS에 의한 침습적 감염의 집단 발생이 잇달아 보고되고 있으며[2,3], 이 중 한 연구에 따르면 exotoxin A 등의 새로운 강력한 병원성을 획득한 균주가 등장하고 있다[2].

연쇄구균에 의한 TSS는 조기에 발생하는 쇼크와 함께 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 혈액응고장애, 간부전, 신부전 등의 다발성 장기부전(multiple organ failure, MOF)의 발현을 특징으로 한다. 1987년 Cone 등[4]이 GAS에 의한 감염에서 포도구균 독성쇼크증후군(staphylococcal TSS)의 임상양상과 유사한 양상을 나타내는 증례를 처음으로 보고하였고, 이후의 GAS에 의한 침습적 감염의 집단 발생에서도 이와 같은 양상이 확인됨에 따라[2] 이를 연쇄구균 독성쇼크증후군으로 정의하였으며, GAS의

분리 및 저혈압, MOF의 발현을 기준으로 하는 진단 기준이 마련된 바 있다[1]. 현재까지 보고된 바에 의하면 연쇄구균 독성쇼크증후군의 사망률은 30-70%에 이를 정도로 치명적인 질환이다.

국내에서 행해진 GAS에 관한 연구들은 대부분 아동을 대상으로 한 것이며 1980년대까지는 성인에서의 GAS에 의한 폐렴 등의 침습적 감염은 보고된 바가 없었고 이는 역시 항생제의 폭넓은 사용 이후 GAS 감염의 발생 빈도 자체가 낮았기 때문인 것으로 생각된다. 그러나 1990년대 이후 국내에서도 GAS에 의한 TSS의 증례가 보고되고 있으며[5,6] 최근 들어서는 GAS에 의한 폐렴의 증례 역시 보고되었다[7]. 이와 같이 이전에는 드물었던 GAS에 의한 침습적 감염의 빈도가 증가하고 있으며 이는 세계적인 추세로 국내에서도 향후 이 질환의 빈도가 지속적으로 증가할 우려가 있다.

캐나다에서 시행된 한 대규모 연구에 따르면 TSS의 발생 빈도는 GAS의 침습적 감염 중 13%, GAS에 의한 폐렴 중 32%로 조사되었으며 GAS에 의한 폐렴에서 TSS가 동반되었을 때 사망률이 상승하였다[3]. 국내에서는 GAS에 의한 폐렴을 포함한 침습적 감염의 증례보고가 매우 드물며 GAS에 의한 폐렴에 동반된 TSS의 증례는 본 증례가 최초이다. GAS에 의한 폐렴과 GAS의 균혈증에 동반된 급성호흡곤란증후군(ARDS)을 명확히 구분할 수 있는 임상적인 기준은 존재하지 않으나[3] 본 환자는 호흡기적 증상을 주소로 내원하였고 초기 흉부 CT에서 우하엽에 국한된 경결 병변을 보였으며, 혈액배양 검사뿐 아니라 객담배양 검사에서도 GAS가 검출되는 등 GAS에 의한 폐렴에 동반된 TSS의 증례라고 볼 증거가 충분하다고 생각된다.

또한 균혈증에 의한 패혈성 쇼크 역시 TSS와 유사한 임상양상을 나타낼 수 있는데 1993년 마련된 연쇄구균 TSS의 증례 정의에 따르면 정상적으로는 균이 존재하지 않는 혈액, 흉수 등에서 GAS가 분리되고 수축기 혈압 90 mmHg 미만의 저혈압이 있으며 두 가지 이상의 장기부전을 보이면 연쇄구균 TSS로 진단할 수 있다고 하였다[1]. 본 증례는 내원 시 수축기 혈압이 80 mmHg로 저하되어 있었으며 혈액배양 검사에서 GAS가 분리되었고 혈청 크레아티닌이 3.5 mg/dL로 증가되어 있었으며 프로트롬빈 시간(prothrombin time)은 30.5 초, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time)은 94.0초로 증가되며 혈청 피브리노겐은 169 mg/dL로 감소되는 파종성 혈관 내 응고 증후군으로 나타난

혈액응고장애가 관찰되는 등 연쇄구균 TSS로 진단하기에 합당한 소견을 보였다. 연쇄구균 TSS에서는 저혈압과 장기부전이 질병의 초기에 동시에 나타나며 이는 보통 장기부전이 저혈압에 뒤이어 나타나는 패혈성 쇼크와 구별되는 점이라 할 수 있으나[1], 패혈성 쇼크에서도 TSS의 진단 기준에 합당한 소견들이 모두 나타날 수 있으므로 완전한 감별은 어려울 것으로 생각된다.

GAS의 침습적 감염에 대한 치료로서 clindamycin의 효과가 penicillin 등의 베타-락탐(beta-lactam) 치료제보다 우월하다는 것이 알려져 있으며 clindamycin에 내성을 가진 균주를 고려한 현재의 치료 방침은 본 환자에서 행해진 바와 같이 penicillin G와 clindamycin을 병합하여 사용하는 것이다. 또한 연쇄구균 TSS를 보이는 환자에게 면역글로불린 정주 요법이 도움될 수 있으므로 연쇄구균 TSS가 진단되면 반드시 면역글로불린 투여를 고려해 보아야 한다.

현재까지 penicillin에 저항성을 보이는 GAS는 보고된 바가 없으나 penicillin에 대해 알레르기 반응을 보이는 GAS 환자에게 있어 macrolide는 좋은 대체제이며 이는 다른 종류의 호흡기 감염에도 효과적이므로 사용될 여지가 많은 약제이기 때문에 GAS의 항생제 저항성을 연구할 때 그 지표로 erythromycin 등의 macrolide 계열 항생제가 많이 이용된다[8]. 현재까지 국내에서 보고된 erythromycin에 대해 저항성을 가지는 GAS의 비율은 연구마다 차이가 있으나 대략 20%가량 이었는데 최근의 연구들에서는 5%가량까지 감소하고 있는 것으로 보인다[8,9]. 그러나 최근 연구 결과에 따르면 인접한 중국에서는 무려 94%까지 상승하고 있다[10]. 최근 활발한 국제 교류와 함께 macrolide의 사용이 점차 증가하고 있는 추세임을 고려할 때 국내에서도 GAS의 항생제 저항성이 다시 상승할 가능성이 있으므로 이에 대한 적절한 감시 체계가 필요하다.

이에 저자들은 국내에서 일찍이 보고되지 않았던, GAS에 의한 폐렴에서 치명적 TSS가 동반된 증례를 경험함에 따라 내원 시부터 저혈압 및 장기부전을 보이는 폐렴 환자에서 GAS에 의한 폐렴 및 연쇄구균 TSS의 가능성을 염두에 두어야 한다는 점을 보고하는 바이다.

*pyogenes*의 침습적 감염에 동반되어 쇼크와 다발성 장기부전을 유발하는 치명적인 질환이다. 저자들은 국내 최초로 GAS에 의한 폐렴에서 동반된 TSS를 경험하였기에 보고하는 바이며 내원 시부터 저혈압 및 장기부전을 보이는 폐렴 환자에서 GAS에 의한 폐렴 및 연쇄구균 TSS의 가능성을 염두에 두어야 한다고 강조하는 바이다.

중심 단어: 연쇄구균 독성쇼크증후군; 폐렴; 화농연쇄구균

REFERENCES

1. Breiman RF, Davis JP, Facklam RR, et al. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. JAMA 1993; 269:390-391.
2. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med 1989; 321:1-7.
3. Muller MP, Low DE, Green KA, et al. Clinical and epidemiologic features of group a streptococcal pneumonia in Ontario, Canada. Arch Intern Med 2003;163:467-472.
4. Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to streptococcus pyogenes. N Engl J Med 1987;317:146-149.
5. Song YD, Lee KJ, Choi KJ, et al. Overwhelming sepsis associated with streptococcal necrotizing fasciitis-a report of two cases. Korean J Med 1990;39:395-401.
6. Lee SY, Lee JS, Lee MA, Chung WS, Kim SJ. Streptococcal toxic shock syndrome associated with intrauterine fetal death: a case report. Korean J Clin Microbiol 1998;1:109-112.
7. Jung IS, Bang DS, Park Y, et al. Necrotizing pneumonia complicated by streptococcus pyogenes bacteremia in patient with COPD. Tuberc Respir Dis 2004;56:536-541.
8. Kim EC, Koh EH, Kim S, et al. Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Antibiotic Resistance of Group A streptococci in 2008-2009 in Korea. Korean J Clin Microbiol 2011;14:85-90.
9. Uh Y, Hwang GY, Jang IH, et al. Macrolide resistance trends in beta-hemolytic streptococci in a tertiary Korean hospital. Yonsei Med J 2007;48:773-778.
10. Feng L, Lin H, Ma Y, et al. Macrolide-resistant streptococcus pyogenes from Chinese pediatric patients in association with Tn916 transposons family over a 16-year period. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;67:369-375.

요 약

연쇄구균에 의한 독성쇼크증후군은 GAS, 즉 *Streptococcus*