

포도구균혈증에서 Teichoic Acid 항체검사의 의의*

순천향대학교 의과대학 내과학교실

임 건 일 · 김 중 원 · 우 준 희

임상병리과학교실

장 익 진 · 강 득 용

= Abstract =

Significance of Teichoic Acid Antibody Assay in Staphylococcal Bacteremia

Gune Iil Lim, M.D., Joong Won Kim, M.D. and Jun Hee Woo, M.D.

Department of Internal Medicine College of Medicine,
Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

Ik Chin Chang, M.D. and Duk Yong Kang, M.D.

Department of Clinical Pathology

Differentiation of deep-seated infection from simple, transient Staphylococcus aureus septicemia is prognostically and therapeutically important.

The development of antibodies to teichoic acid was studied in 24 S. aureus bacteremic patients (8 with infective endocarditis and one epidural abscess versus 15 with simple bacteremia).

Immunodiffusion titers of >1:2 were obtained in 6/9 patients with S. aureus deep seated infection such as infective endocarditis and acute epidural abscess but in only two of 15 simple bacteremic patients.

Thus, the quantitation of teichoic acid antibodies is of great clinical value in assessing the deep-seated S. aureus infection.

서 론

포도구균(Staphylococci)은 주위환경 및 사람의 피부에 존재하는 Gram 양성구균이다. 만일 피부 또는 점막이 수술이나 상해에 의해 손상되면, 포도구균은 하부조직에 침입하여 증식한 후 표재성 농양을 형성할 수 있

다. 이러한 피부 감염은 대부분 인체에 큰 해가 없지만, 균이 임파선이나 혈액을 침입하면, 포도구균혈증의 합병증을 유발할 수 있다¹⁾.

포도구균중 가장 인체에 병원성이 큰 황색포도구균(Staphylococcus aureus)은 균의 직접적인 침습에 의해 나타나는 패혈증, 감염성 심내막염, 골수염 및 폐렴 뿐만 아니라 세포의 독소 또는 효소를 생산하여 toxic shock 증후군등 합병증을 유발한다. 우리나라의 한 대학병원에서의 연구에 따르면 혈액배양 결과 5%가 황색

*본 논문의 요지는 1990년 제42차 대한내과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

포도구균이고 이중 18%가 methicillin 내성 균주임이 밝혀지고 있다²⁾. 균이 혈액배양에서 동정될 경우 단순 일과성 황색포도구균혈증과 치료기간이 4내지 6주 이상의 장기간을 요하는 감염성 심내막염 또는 골수염등의 심부 감염증(deep-seated infection)을 임상적으로 구분하는 것은 예후와 치료에 있어 중요하지만 감별하는 것은 쉽지 않다³⁾.

감별진단을 위해 여러가지 방법이 이용되는데 예를 들면 심내막염이 의심될 경우 심초음파를 시행하는 것과 골수염의 경우 bone scan 등을 이용하는 것이다. 근래 혈청학적 검사로 teichoic acid에 대한 항체 측정시 심내막염환자군에서 역가(titer)가 상승되었다는 연구 결과가 알려졌다⁴⁾.

응고효소(coagulase) 양성인 황색포도구균의 세포벽을 구성하는 teichoic acid는 α -또는 β -N-acetylglucosamine의 side chain을 지닌 ribitol phosphate의 polymer이다. Teichoic acid에 대한 항체검사를 황색포도구균 심내막염 및 심부황색포도구균 감염 환자에서 고역가반응(high titer)이 있음이 보고되었다⁵⁾. 이러한 항체검사는 심부 황색포도구균 감염을 진단하는데 도움을 주는 것으로 여겨지고 있으나, 저자에 따라 결과가 상치되는 점이 있다.

이에 저자들은 황색포도구균혈증환자에서 심내막염등 심부감염과 단순 일과성 균혈증(simple transient bacteremia)간에 teichoic acid 항체를 측정하여 약간의 결과를 얻어 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1989년 7월에서 1990년 6월사이에 순천향대학병원에 입원중 혈액배양에 의해 황색포도구균혈증으로 진단된 환자 24예를 대상으로 하였다. 이 가운데 단순 일과성 황색포도구균혈증 환자인 15예를 대조군으로 하였고, 감염성 심내막염 환자 8예와 급성 경막의 농양 환자 1예 등 9예를 황색포도구균 심부감염환자군으로 하여 각 군에 대해 teichoic acid 항체를 측정하였다(Table 1).

대조군 15예는 심초음파, bone scan 등에 의한 심부 감염의 증거가 없었고, 2주간의 항생제 치료후 최소 2개월간의 추적검사에서 발열 혹은 균혈증의 증상 및 징후가 없었던 경우였다.

Table 1. Age and Sex Distribution of Control and Deep-seated Infection

Group	Total	Sex		Range of age (years)
		M	F	
Control	15	9	6	19 - 60
Deep-seated infection	9	5	4	30 - 15

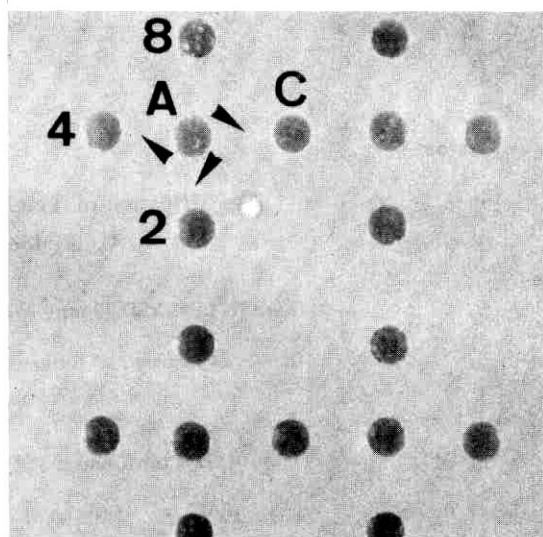


Fig. 1. Photograph showing precipitin lines(arrows)in agar gel between serial dilutions.
A; purified teichoic acid antigen
C; control
2,4,8: serial dilution of 1:2,1:4,1:8 ratio

2. 방 법

Teichoic acid 항체를 측정하기 위해서 환자로 부터 무균적으로 혈청을 얻어 double immunodiffusion test를 이용한 Endostaph teichoic acid antibody kit(Meridian Diagnostics Inc., Ohio)로 측정하였다⁶⁾. 검사판(Plate)은 5개의 circular well(중앙에 1개와 주위에 4개)로 되어있는데 각 well은 직경 3 mm로 7 mm 간격으로 되어있다. 중앙 well에는 teichoic acid가 있고 환자의 혈청을 0.9% 생리식염수로 1:1, 1:2, 1:4, 1:8 등의 비율로 희석하여 주위 well에 넣는다(Fig. 1).

이 검사판을 실온에서 60~70%의 습도로 유지한 후 18, 36, 48, 72시간마다 판독하였다.

Table 2. The Result of Teichoic Acid Antibody Assay in Staphylococcal Infections

Titer	Deep-seated infection	Simple bacteremia
Positive	6	2
Negative	3	13
Total	9	15

* $p = 0.025$ by χ^2 -test

3. 통계학적 분석

대조군과 심부감염군간의 비교는 χ^2 -test를 이용하여 검정하였으며 $p < 0.05$ 를 유의 수준으로 이용하였다.

결 과

대상환자 가운데 단순황색포도구균혈증 환자 15예의 대조군은 남자 9예, 여자 6예, 연령은 19세에서 60세였고, 심부황색포도구균혈증 환자 9예는 남자 5예, 여자 4예였으며 연령은 30세에서 51세였다(Table 1).

9예의 심부 황색포도구균 감염증 환자중 67%인 6예에서 teichoic acid 항체에 대한 double immunodiffusion 검사에서 1:2이상의 양성반응을 얻은 반면, 대조군 15예중 2예에서만 1:2의 양성반응을 얻어 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$, Table 2).

심부 황색포도구균 감염환자군에서는 심내막염환자 8예중 5예가 양성이었고, 급성 경막의농양환자 1예에서 양성반응을 보였다.

고 안

황색포도구균에 의한 패혈증은 전격성질환이므로 빠르게 치료할수록 잠재적인 합병증을 줄일 수 있다. 패혈증에 직면했을때, 심부감염과 비심부감염간의 감별은 궁극적으로 치료와 예후에서 중요하다. 심부감염환자에서는 장기간의 항생제요법이 필요하고, 치료에도 불구하고 사망률이 높은 반면에, 국소화능동의 단순 균혈증 환자에서는 단기 항생제 요법 및 적절한 배농술로 쉽게 치료되며 사망률은 높지않다.

혈액배양에서 황색포도구균이 양성인 환자에서 심부 황색포도구균감염과 같은 합병증을 알아낼 수 있고 혈액 배양이 음성인 환자에서 황색포도구균 패혈증 또는 심내

막염의 진단에 유용하게 사용될 수 있는 것으로 최근 황색포도구균감염에 대한 혈청학적 검사가 제시되었다. 1930년대에는, 병원성이 높은황색포도구균은 고농도의 polysaccharide A를 함유하여, 심한 감염이 있는 환자에서는 polysaccharide A에 대한 항체가 증명되었으나 정상대조군에서는 보이지 않음을 관찰하였다⁷⁾. 1950년대말에서 1960년대초 황색포도구균 세포벽의 polysaccharide는 ribitol과 α - 또는 β -acetylglucosamine determinants임이 밝혀졌다⁸⁾.

그 중 세포벽의 구성성분인 teichoic acid는 항원 결정요소인 amino sugar의 side chain을 지닌 glycerol phosphate 즉 ribitol phosphate polymer인데, teichoic acid를 이용한 혈청검사가 유용한 것으로 여겨지고 있어, Kaplan등은 황색포도구균혈증환자를 대상으로 teichoic acid항체와 circulating immune complex를 측정한 결과, teichoic acid 항체검사는 심부감염에서 감수성이 좋은 표식자임을 보였지만, circulating immune complex는 심부감염을 감별하는데 있어 감수성과 특이성 모두 떨어져 유용하지 못함을 보고하였다⁹⁾.

이러한 teichoic acid 항체를 측정하기 위해 사용된 방법은 immunodiffusion (ID), counterimmunoelectrophoresis (CIE), Radioimmunoassay (RIA), ELISA 등이 있다. CIE는 agar-gel diffusion 보다 빠르지만, 정상인의 57%에서 위양성이 나타나는 단점이 있다¹⁰⁾. Wheat등은 심한 포도구균감염에서 항체측정시 RIA가 ID보다 더욱 감수성이 뛰어나지만, RIA에서 음성인 심부감염환자에서 ID에선 양성을 보이는 경우가 있어 보완점임을 보고하였고¹¹⁾, RIA를 이용하여 teichoic acid에 대해 IgM과 IgG 항체반응을 비교해보면, IgM 반응은 약하여 Ig G 항체가 심부감염환자를 감별하는데 유용하였다¹²⁾. 그러나, RIA는 특별한 기구 및 설비가 필요하기 때문에 대부분의 임상에서 시행하기에는 쉽지 않다. Sheagren 등은 위음성과 위양성률을 줄이기위해 측정방법에 따라 비교한바 표준화된 CIE가 gel diffusion 만큼 정확하지만, 임상적으로 많은 검사가 시행되지 않는한, gel diffusion이 효과적임을 보고하였다¹³⁾.

Teichoic acid에 대한 항체의 측정을 위해 gel diffusion assay의 유용성을 처음 보고한 Crowder와 White는 황색포도구균에 의한 심내막염 환자 15명중 14명에서 유의한 항체치가 나옴을 보고하였다⁴⁾. Nagel등은 gel diffusion(Ouchterlony) 방법에 의해 침전된 항체

는 황색포도구균 심내막염환자 혈청의 85%에서 발견됨을 보고하였다¹⁴⁾. Bayer등이 immunodiffusion을 이용한 teichoic acid 항체 측정시 포도구균 심내막염환자의 95%에서 양성반응을 얻었고, 심내막염을 제외한 심부감염환자의 88%에서 양성반응을 얻었음을 보고하였다¹⁵⁾. Larinkari등은 114명의 균혈증환자를 대상으로 하여 이중 47명에서 응고효소양성 포도구균혈증이 있었고, 47명의 30%에서 high titer를 보인바 대부분 심부감염과 연관되어 있음을 발견하였고, antistaphylococcal과 비교하여 특이성은 같지만 감수성이 더 좋은 것으로 보고하였다¹⁶⁾.

따라서 Teichoic acid 항체측정은 일차적으로 심부 황색포도구균감염을 진단하고, 혈액배양에서 음성인 심내막염 등 심부감염 환자에서의 치료기간을 결정하며, 치료의 반응 및 추검사로 관찰하거나 재발의 초기 지표로 이용될 수도 있다.

Tuazon등은 gel diffusion에 의해서 항체를 측정하여 치료의 효과를 추적 검사한 결과 titer는 적절한 항생제 치료의 시작후 2~4주에서 감소하기 시작하여 2~5개월 후에 전체적으로 사라진다고 보고하였다¹⁷⁾.

저자들의 경우 감염성 심내막염환자에서 4주째에 1:8 이상을 보이다가 그 후 항생제 치료로 호전되면서 4개월 후에는 음성으로 나타났던 증례를 경험하였다.

저자들은 Ouchterlony double diffusion agar를 이용하였는데, 포도구균에 의한 심부감염 환자중 67%에서 양성을 얻었으며, 심부감염이 없이 일과성 혈균증인 환자에서는 13%에서만 양성을 보여 심부감염을 진단하는데 의의가 있음을 보였다.

요독증 환자에서 심부감염된 경우 teichoic acid 항체에 대해 높은 titer를 얻는데 실패하는 경우가 많다. 그러나, 저자에 따라 radioimmunoassay를 이용하여 Ig G 포도구균항체를 측정된 결과 항체의 농도는 올라가 있어, agar-gel diffusion으로 측정시 양성결과가 낮은 것이 만성신부전에 의한 항체반응의 억제에 의한 것으로만 설명될 수는 없다¹⁸⁾. Chinh 등은 면역억제제(예를 들어 prednisone, vincristine, cyclophosphamide 등)를 투여하던 중 심부포도구균감염이 발생된 환자에서 항체를 측정할 수 있었고, 종종 포도구균 감염증이 있던 유아에서는 질병의 진행경과도 항체를 발견하지 못한 것에서 이러한 약들이 Teichoic acid 항체의 생성에 장애를 주는 것이라기 보다는 나이가 포도구균에 대한 면역

반응에 중요한 역할을 할 것으로 보고하였다¹⁹⁾. 그러나, Tenebaum등이 포도구균혈증환자에서 측정한 결과 심한 심부감염의 표식자로서는 감수성이 떨어진다고 보고하였으며²⁰⁾ Mackowiak 등은 만성 포도구균 골수염환자에서 gel diffusion에 의한 측정시 높은 titer를 얻지 못했다고 보고하였다²¹⁾.

그리고, teichoic acid 항체측정에서 항원의 preparation시 teichoic acid의 농도에 따라 특이성과 감수성이 변화하는 약점도 있으므로²²⁾ 향후 더 많은 환자를 대상으로 혈청학적인 연구가 필요하리라 생각된다.

결 론

Teichoic acid 항체에 대한 혈청검사는 황색포도구균에 의한 심부감염과 국소감염에 의한 단순균혈증을 감별 진단하는데 좋은 지표로 판단되며, 치료의 경과를 추적 검사 하는데도 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

(본 연구에 사용된 검사를 하는데 도움을 준 혈청검사부 권영일씨에게 감사드립니다.)

REFERENCES

- 1) Locksley RE: *Staphylococcal infections in Harrison's principle of Internal Medicine* Wilson JD et al(eds) 12th ed p557 New York McGraw Hill 1991
- 2) 홍명기, 김준명, 김 응, 박성삼, 홍천수, 정윤섭: Methicillin 내성 황색 포도상구균 감염증의 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 35:534, 1988
- 3) Sheagren JN: *Staphylococcal infections in Cecil Textbook of Medicine* Wyngaarden JB et al(eds) 18th ed Philadelphia, W.B.Saunders Co.
- 4) Crowder JG, White A: Teichoic acid antibodies in staphylococcal and nonstaphylococcal endocarditis. *Ann Intern Med* 77:87, 1972
- 5) Wheat LJ, Kohler RB, White A: Staphylococcal teichoic acid antibodies, in *Current clinical topics in infectious disease. Vol. 5* Remington JS et al(eds) p177 New York McGraw-Hill, 1984
- 6) Sheagren JN: Guidelines for the teichoic acid antibody assay. *Arch Intern Med* 144:250, 1984
- 7) Julianelle LA, Wieghard CW: The immunological specificity of staphylococci: The occurrence of serological types. *J Exp Med* 62:11, 1935
- 8) Haukenes G: *Immunochemical studies on polysac-*

- charide A of *Staphylococcus aureus*: Further studies on purification methods. *Acta Pathol Microbiol Scand* 55:117, 1962
- 9) Kaplan JE, Palmer DL, Tung KSK: Teichoic acid antibody and circulating immune complex in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 70:769, 1981
 - 10) Leffel MS, Folds JD, Wasilauskas B: Counterimmunoelectrophoretic detection of a high incidence of precipitin reactions in normal human sera against staphylococcal teichoic acids and protein A. *J Clin Microbiol* 8:591, 1978
 - 11) Wheat LJ, Kohler RB, White A: Solid-phase Radioimmunoassay for immunoglobulin G *Staphylococcus aureus* antibody in serious staphylococcal infection. *Ann Intern Med* 89:467, 1987
 - 12) Wheat J, Kohler RB, White A, Garten M: Ig M and Ig G antibody response to teichoic acid in infections due to *staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 147:1101, 1983
 - 13) Sheagren JN, Menes BL, Han DP, Sanders JL: Technical aspects of the *Staphylococcus aureus* teichoic acid antibody assay: Gel diffusion and counterimmunoelectrophoretic assays. *J Clin Microbiol* 13:293, 1981
 - 14) Nagel JG, Tuazon CU, Cardella TA, Sheagren JN: Teichoic acid serologic diagnosis of staphylococcal endocarditis. *Ann Intern Med* 82:13, 1975
 - 15) Bayer AS, Tillman DB, Guze LB: Clinical value of teichoic acid antibody titers in the diagnosis and management of the staphylococcemias. *West J Med* 132:294, 1980
 - 16) Larinkari UM, Valtanen MV, Sarvas M: Teichoic acid antibody test: Its use in patients with coagulase-positive *Staphylococcal* bacteremia. *Arch Intern Med* 137:1522, 1977
 - 17) Tuazon CU, Sheahen JN: Teichoic acid antibodies in the diagnosis of serious infections with *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 84:543, 1976
 - 18) Wheat LJ, Luft FC, Tabbarah Z, Kohler RB: Serologic diagnosis of access device-related staphylococcal bacteremia. *Am J Med* 67:603, 1979
 - 19) Chinh TL, Lewin EB: Teichoic acid serology in *Staphylococcal* infections of infants and children. *J Pediatr* 93:572, 1978
 - 20) Tenebaum MJ, Archer GL: Prognostic value of teichoic acid antibodies in *Staphylococcus aureus* bacteremia: A reassessment. *Southern Med J* 73:140, 1980
 - 21) Mackowiak PA, Smith TW: Teichoic acid antibodies in chronic staphylococcal osteomyelitis. *Ann Intern Med* 89:494, 1978
 - 22) Wheat LJ, Kohler RB, White A: Teichoic acid antibody determination by agar-gel diffusion: Effect of using dilute antigen preparations. *J Clin Microbiol* 10:138, 1979