

Vibrio Cholerae Serogroup Non-O1에 의한 패혈증 3예

단국대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실¹⁾

윤윤수 · 박효순¹⁾ · 배현주 · 이학중

= Abstract =

Three Cases of *V. cholerae* Serogroup Non-O1 Selticemia

Yun Soo Yun, M.D., Hyosoon Park, M.D.¹⁾, Hyunjoo Pai, M.D. and Hak Choong Lee, M.D.

Department of Internal Medicine and Clinical Pathology¹⁾,
Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Non-O1 *V. cholerae* usually causes endemic disease. Common clinical manifestations of this infection involve gastroenteritis, sepsis, and wound infection. In Korea, six cases of infection with this pathogen have been reported. From 1995 to 1996, non-O1 *V. cholerae* was isolated from blood of three patients of sepsis in this hospital. Two of them had liver cirrhosis as a underlying disease. One patient died of progressive sepsis, and another two patients recovered. The isolates were identified by API 20E(API system, BioMerieux, France) and their biochemical properties were characterized. The serotypes of two isolates were determined to be O2 and O24. These cases, with the previous reports, suggest that non-O1 *V. cholera* should be considered as a pathogen causing septicemic a in patients who have underlying disease of liver cirrhosis during summer.

Key Words : Non-O1 *Vibrio cholerae*, Sepsis, Liver cirrhosis

서 론

*Vibrio cholerae*는 크게 O1군과 non-O1군으로 나눌 수 있다. 이중 O1군은 전염병인 콜레라의 원인균이고 non-O1군은 산발적으로 발생하는 장내와 장외 감염을 일으키는 균이다. 최근까지 *V. cholerae* non-O1군은 유행성 설사병을 일으키지 않는 것으로 알려져왔으나 최근 인도를 중심으로 번지고 있는 *V. cholerae* O139균주는 O1 *V. cholerae*와 동일한 유행성 설사병을 일으키는 것으로 밝혀졌다¹⁾. 미국 CDC의 통계를 보면 non-O1 *V. cholerae*가 분리된 검체중 변과 혈액이 가장 흔하여 총검체중 각각 46%, 20%였고 귀에서도 11.9% 분리되었으며 그외 상처, 호흡기, 소변 및 담낭 등 여러 검체에서 분리되었다고

하였다²⁾. 우리나라에서는 현재까지 6례의 보고가 있었으며 이중 5례가 혈액에서 분리되었고 1례가 복수에서 분리되었다³⁻⁵⁾. 이중 5명의 환자는 기저 질환으로 간경화가 있었고 본병원의 3례중 2례 또한 간경화 환자로서, 간경화가 고위험군임을 시사하였다. Non-O1 *V. cholerae*는 한국의 해수나 어패류에서 흔히 분리되는 균이므로 어패류의 생식후 생기는 장내 혹은 장외 감염의 가능한 원인균으로 고려해야 할 것이다.

증 례

증 례 1

충청남도 천안시에 거주하는 50세의 남자가 10일간의 고열과 복부동통 및 복부팽만을 주소로, 1995년 9월 12일 응급실을 통하여 단국 대학교 병원에 입원하였다. 환자는 평소 과음을 하는 애주가로 1994년 10

교신저자: 천안시 안서동 산 16-5 단국의대병원 내과
배현주 Tel : 0417)550-3918 Fax : 0417)550-3905

월에 알콜성 간경변의 진단을 받은 이후, 복수와 식도 정맥류가 있었으나 특별한 치료는 하지 않았다. 입원 시 환자는 급성 병색을 보였고, 수장홍반, 섬망상혈관종, 공막의 황달, 복부의 팽만 및 복수가 있었다. 체온과 혈압은 입원시에 38.7℃ 와 130/90 mmHg이었다.

검사 소견은 다음과 같다. 일반 혈액 검사상 백혈구는 7,130/mm³(분엽호중구 87.3%), 혈소판은 32,000/mm³ 이었고 간기능 검사상 alkaline phosphatase 204IU/L, AST 295IU/L, ALT 115IU/L, 총단백질 5.7g/dL, albumin 2.8g/dL이었으며 혈액 응고 검사상 PT가 15 초, aPTT가 40.2 초였다. 복수 분석에서 RBC 1000/mm³, WBC 950/mm³ 이었고 그중 분엽호중구가 80%, 임파구가 10% 였다. HBsAg과 HBsAb는 음성이었다. 입원일에 3회의 혈액 배양을 하였으며 검체 모두에서 *V. Cholerae non-O1*이 분리되었다.

환자는 처음 5일간 ciprofloxacin으로, 균의 동정후 cefotaxime과 doxycycline으로 치료한 후 증상이 호전되어 입원 제 14일에 퇴원하였다.

증 례 2

충청남도 천안시에 거주하는 44세의 남자가 1일간의 고열과 상복부 동통 및 복부 팽만을 주소로 1995년 9월 5일 응급실을 통하여 단국 대학교 병원에 입원하였다. 환자는 7년전 만성 간염으로 치료받은 경력이 있고, 1993년 간경변 진단을 받은 이후, 복수와 식도 정맥류 있어 간헐적으로 치료를 해온 병력이 있었다. 입원시 환자는 급성 병색을 보였고, 수장홍반, 공막의 황달, 복부의 팽만 및 복수가 있었다. 체온과 혈압은 입원시에 38.3℃와 190/120mmHg이었다.

검사 소견은 다음과 같다. 일반 혈액 검사상 백혈구 5,790/mm³(분엽호중구 88.1%) 혈소판 17,000/mm³ 이었고 간기능 검사상 alkaline phosphatase 49IU/L, AST 65IU/L, ALT 55IU/L, 총단백질 6.3g/dL, 알부민 3.3g/dL이었으며 혈액응고 검사상 aPTT가 80 초였다. 동맥혈 검사상 pH 7.249, pCO₂ 30.1 mmHg, pO₂ 58.5mmHg, HCO₃⁻ 12.7mmol/L, 이었으며, HBsAg은 양성이었다. 입원 제 2일에 3회의 혈액 배양을 하였으며, 검체 모두에서 *V. Cholerae non-O1*이 분리되었다.

환자에게는 cefotaxime이 투여되었으나, 입원 제 2일째, 지속적인 혈압 하강을 보이고 산소포화 농도가

떨어지면서 결국 사망하였다.

증 례 3

충청남도 홍성군에 거주하는 83세의 여자 환자가 내원 5일전부터 발생한 고열, 구토, 우상복부 동통을 주소로 홍성의료원 방문, 복부 초음파상 담석으로 인한 담낭염 진단하에 단국대학교 병원으로 전원 되었다. 환자는 간경변 등의 특이할 만한 병력은 없었으며, 발병전 어패류 등의 해산물을 섭취한 사실여부는 불확실하였다. 입원시 환자는 급성 병색을 보였고 이학적 검사상 체온과 혈압은 입원시 38.8℃와 110/70이었다. 우상복부 압통이외에 다른 특이소견은 발견되지 않았다. 검사소견은 다음과 같다. 일반 혈액검사상 백혈구 10,590/mm³(분엽호중구 87.3%), 혈색소 10.7g/dL, 혈소판 232,000/mm³ 이었고 간기능 검사상 BUN 8.4mg/dL, creatinine 0.58mg/dL, 총단백질 5.2g/dL, 알부민 3.2g/dL, r-GT 51IU/L, ALP 217IU/L, total bilirubin 1.19mg/dL이었다. HBsAg은 음성이었으며 입원 5일째 시행한 담도내시경상 담낭내 다수의 담석이 관찰되었다. 환자는 cefotaxime을 7일간 투여받은 후 증상 호전되어 퇴원하였다. 입원일에 시행한 2회의 혈액배양검사서 *V. Cholerae non-O1*이 동정되었다.

Table 1. Features of *V. cholerae* Non-O1 Infected Patients

Features	Case No.		
	1	2	3
Age	50	44	83
Sex	M	M	F
Onset	Sep	Sep	Aug
Fever/BT(℃)*	38.7	38.3	38.6
BP(mmHg)**	100/60	190/120	110/70
Vomiting	—	—	—
Diarrhea	—	+	—
LC	+	+	—
WBC(per μl)	7,130	5,790	12,000
Plt(per μi)	32,000	17,000	237,000
Blood culture	+	+	+
Ascites culture	NT	NT	NY
Outcome	Rec	Exp	Rec

*: Abbreviations : NT; not tested, Exp; Expired
Rec; recovered, LC; liver cirrhosis

Plt; platelet count

**: At the time of admission

Table 2. Cultural & Biochemical Properties of Isolates

Property	Isolate I	Isolate II	Isolate III
Hemolysis on blood agar plate			
Colony color on TCBS media	yellow	yellow	yellow
Oxidase	+	+	+
Triple sugar iron			
slant/bottom	K/A	K/A	K/A
gas/H ₂ S	-/-	-/-	-/-
Indole production	+	+	+
Methyl red	+	+	+
Voges-Proskauer	+	NT	NT
Citrate	+	+	+
Ornithine decarboxylase	+	+	+
Lysine decarboxylase	+	+	+
Arginine dihydrolase	-	-	-
Urease	-	-	-
Nitrate reduction	+	+	+
Acid production from			
Salicine	-	-	NT
Mannitol	+	+	+
Cellobiose	little	little	NT
Glucose	+	+	+
Lactose	-	-	NT
Motility	+	+	NT
Code number of			
API 20E	5347124	5347124	5346124
API 20NE	7074745	7074745	7074745
Growth in			
0% NaCl	+	+	-
1% NaCl	+	+	+
6% NaCl	+	+	-
8% NaCl	-	-	-
10% NaCl	-	-	-

NT : not tested

위 3 증례의 임상적 특징 및 검사 소견을 정리하면 Table 1과 같다.

세균 검사: 균의 배양은 혈액배양배지인 VITAL AER(bio Merieux, France)와 thioglycolate medium에 혈액을 넣고 35°C에 배양하였고 균의 동정을 위해 Microscan WalkAway-96 system(Boxter, USA)과 API 20E (API System, BioMerieux, France)을 이용하였다. 분리균의 생화학적 성상은 전통적 방법⁶⁾에 따라 확인하였고 결과는 Table 2와 같았다. 동정된 균은 *V. cholerae* O1 antiserum에 대해 slide agglutination 검사를 시행하여 O1 antiserum에 반응하지 않음을 관찰하였고, 혈청형은 일본 국립예방연구소에 의뢰하여 증례 1은 024, 증례 2는

02로 판명되었다.

고 안

1930년대에 Gardner와 Venkatraman 등은 *V. cholerae*를 항혈청에 응집반응을 일으키는 *V. cholerae* O1과 응집되지 않는 “Non cholera” vibrio로 분류하였다^{7, 8)}. “Non cholera” vibrio로 분류된 균들은 당시 질병을 일으키지 않는 단순한 환경배양균으로 생각되었으나, 후에 이 그룹의 균들이 *V. cholerae*와는 다른 여러 종의 Vibrio균이며 사람에게 질병을 일으키는 것으로 판명되었다. 그 중 *V. cholerae non-O1*은 *V. cholerae* O1 항혈청에는 응집되지 않으나, 생

화학적 성상은 *V. cholerae* O1과 완전히 동일하다. *V. cholerae*는 Gram 음성의 굴곡된 간균으로 포도당을 분해하지만 가스를 생성하지 않고, TCBS배지에서 황색집락을 형성하며, decarboxylase dihydrolase 음성이다. 또한 식염저항검사에서 식염농도 0%에서도 성장하기 때문에 호염성 vibrio와 구별된다.

V. cholerae non-O1의 분류법에는 여러가지가 있으나 Smith typing system과 Sakazaki system이 가장 일반적으로 사용된다. Smith typing system은 이 세균을 70개 이상의 혈청군으로 나누었고, Sakazaki system은 139개 혈청군으로 나누고 있다^{9, 10}.

V. cholerae non-O1은 강어귀나 연근해수 표면에서 식하는 정상 세균총으로^{11, 12}, 우리나라 연안의 해수나 해산물에서도 흔히 분리된다¹⁵. 이들의 성장에는 해수의 염도와 온도가 중요하며, 2-20 ppt의 염도와 17°C 이상 수온에서 잘 성장한다^{11, 13, 14}. 따라서 *V. cholerae*는 환경에서 6, 7, 8월에 가장 높게 검출되며⁶ 감염증도 여름과 초가을 특히 8월과 9월에 많이 발생하는 것으로 보고되었다. 본 증례에서도 3예 모두 8, 9월에 발생하였다. *V. cholerae* non-O1은 해양 환경뿐 아니라 갈매기, 개, 소, 염소, 닭 등 여러 야생 동물이나 가축에서도 분리되었는데, 이러한 동물보균이 이 균이 환경에 지속적으로 생존하는데 어떤 역할을 하는지는 분명히 밝혀지지 않았다⁶. 사람 또한 증상이 없는 보균자가 될 수 있는 것으로 알려져 있다⁶.

주된 감염원으로는 오염된 어패류, 특히 생굴이 중요하다¹⁶, 미국의 FDA 한 조사에서는 연평균 14%의 굴집결에서 *V. cholerae*가 검출되었다고 하였다⁶. 그러나 미국의 4개 남부해안 지역에 위치한 병원에서 실시한 약 11,000명 설사환자의 TCBS배지를 사용한 대변배양검사에서, 단지 7개의 검체에서만 *V. cholerae* non-O1이 분리되었다. *V. cholerae* non-O1이 어패류에 상당히 많은 빈도로 발견되는데 비해 기대보다 매우 낮게 분리된 것으로, 환경에 존재하는 이들 균 모두가 질병을 일으키는 것이 아니고, 균감염을 위해서는 상당수의 체내 접촉이 필요한 것으로 생각되고 있다⁶. 어패류뿐만 아니라 오염된 여러가지 음식물 즉 감자나 계란요리, 육류, 샐러드, 우유, 음료수 등을 통하여도 감염된 예가 외국에서 보고 되었다¹⁶⁻¹⁹. 본 증례에서는 뚜렷한 원인 음식물을 찾지 못하였으나, 증례 2 환자는 해산물을 좋아하여 과거 조개류 섭취후 *Vibrio vulnificus* 감염증을 앓은 과거력이 있었다.

V. cholerae non-O1에 의한 장내 감염의 임상 양상은 대개 증상이 경미하여 설사, 복부동통, 구역, 구토 등의 증상을 보이며 경한 수양성 설사를 일으킨다. 그러나 일부에서 혈성설사나 콜레라와 유사한 다량의 수양성 설사를 일으키는 집단적 위장관 감염증이 보고된 예도 있었다. 이러한 장내 감염외에 장외 감염으로 창상감염, 패혈증 및 귀감염 등을 일으킬 수 있다. 이 균에 의한 패혈증의 경우, 환자들의 주소는 고열, 설사, 복수로 인한 복부팽만이었으며, 본 증례에서도 고열과 복부팽만을 주소로 내원하였다. 위장관외 감염의 경우 대부분 간경화증이나 혈액질환과 같은 선행질환을 동반하며, 특히 패혈증의 경우에는 사망률이 61.5%에 이르는 것으로 보고되고 있다²⁰. 창상감염과 귀감염은 주로 해수에 노출된 경우 발생하였으며, 담수에 노출된 후 봉와직염이 발생한 예도 보고된 바 있다⁶.

우리나라의 증례는 1984-1996년 사이에 본 3례를 포함하는 9례가 보고되었는데, 이중 7례가 알콜 중독이나 간경변증의 기저 질환을 가지고 있었고 9례 모두 혈액, 또는 복수에서 균이 분리되는 중증 감염이었다^{3, 4, 5}. 따라서 간경변환자들에 있어서 여름철에 생긴 패혈증의 경우 *V. vulnificus* 뿐만아니라, *V. cholerae* non-O1 감염의 가능성을 고려하여야 할 것으로 생각된다.

V. cholerae non-O1 패혈증의 경우 사망률이 매우 높기 때문에 신속한 미생물학적 진단과 적절한 항균요법이 가장 중요하며, 대부분의 항균제에 감수성을 보이지만 *V. cholerae* O1의 감염 치료와 마찬가지로 tetracycline과 ciprofloxacin의 투여가 권장되고 있다.

요 약

간경변을 가진 2명의 남자환자와 고령의 여자환자의 혈액배양에서 *V. cholerae* non-O1을 분리하였으며, doxycycline을 투여하여 두명의 환자는 완쾌 되었으나, 다른 한명은 결국 사망하였다. *V. cholerae* non-O1은 여러가지 경로를 통하여 감염될 수 있으나, 오염된 해산물의 섭취에 의한 감염이 가장 가능성이 높으므로 여름철 해산물의 생식에 대한 주의를 요한다. 또한 간경변환자에서 여름철에 생긴 패혈증의 경우 *V. vulnificus* 뿐만아니라, *V. cholerae* non-O1 감염의 가능성을 고려하여야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Ramamurthy T, Garg S, Sharma R, et al.: *Emergence of novel strain of Vibrio cholerae with epidemic potential in southern and eastern India. Lancet* 341:703-704, 1993
- 2) Farmer JJ, Hickman-Brenner FW, Kelly MT: *Vibriosn: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr, Shadomy HJ, eds. Mannual of Clinical Microbiology, 4th ed. p282-301, ASM, Washington DC, 1985*
- 3) 정운섭, 이삼열, 이상인, 정재복, 전재윤, 시마다 도시오: *Vibrio cholerae serogroup Non-O1에 의한 간경변 환자의 패혈증 3예. 감염* 23:117-123, 1991
- 4) 이영옥, 박일규, 윤규석, 김신규, 김대근, 최태열: *Vibrio cholerae non-O1과 Vibrio vlnificus의 동시 감염에 의한 패혈증 1예. 임상병리와 정도관리* 11:111-115 1989
- 5) Chong YS, Kwon OH, Lee SY, et al.: *Non-O group 1 Vibrio cholerae septicemia and peritonitis. Yonsei Med J* 26:82-84, 1985
- 6) Morris JG Jr: *Non-O group 1 Vibrio cholerae strains not associated with epidemic disease. In: Wachsmuth IK, Blake PA, Olsvik O. Vibrio cholerae and Cholera. p103-115, ASM, Washington DC, 1994*
- 7) Gardner AD, Venkatraman VK: *The antigens of the cholera group of vibrios. J Hyg* 35: 262-282 1935
- 8) Pollitzer R: *Cholera. Monograph no. 43. World Health Organization, Geneva, 1959*
- 9) Smith HL Jr: *Serotyping of non-cholera vibrios. J Clin Microbiol* 10:85-90, 1979
- 10) Sakazaki R, Shimada T: *Serovars of Vibrio cholerae. Jpn J Med Sci Biol* 30:279-282, 1977
- 11) Kaper JB, Lockman H, Colwell RR, Joseph SW: *Ecology, serology, and enterotoxin production of Vibrio cholerae in Chesapeake Bay. Appl Environ Microbiol* 37:91-103, 1979
- 12) Roberts NC, Seibeling RJ, Kaper JB, Bradford HB: *Vibrios in the Louisiana Gulf Coast environment. Microb Ecol* 8:299-312, 1982
- 13) Colwell RR, West PA, Maneval D, Remmers EF, Elliot EL, Carlson NE: *Ecology of pathogenic Vibrios in Chesapeake Bay. In: Colwell RR, eds. Vibrios in the Environment. p367-387, John Wiley & Sons. New Yorkm, 1984*
- 14) Janda JM, Powers C, Bryant RG, Abbott SL: *Current perspectives on the epidemiology and pathogenesis of clinically significant Vibrio species. Clin Microbiol Rev* 1:245-267, 1988
- 15) 宋 哲, 孫準鏞, 李吉雄, 庚在昌, 朴晚碩, 朴康秀, 李仁澤, 金炳勳, 金英子: 브리오 菌屬 疾患의 細菌學的 調査研究(1984). 국립보건원보 21:117-132 1984
- 16) Morris JG, Jr, Wilson R, Davis BR, Wachsmuth IK, Riddle CF, Wathen HG, Pollard RA, Blake PA: *Non-O Group 1 Vibrio cholerae gastroenteritis in the United States. Ann Intern Med* 94:656-658, 1981
- 17) Aldova E, Laznickova K, Stepankova E, Lietava J: *Isolation of nonagglutinable vibrios from an enteritis outbreak in Czechoslovakia. J Infect Dis* 118:25-31, 1968
- 18) Finch MJ, Valdespino JL, Wells JG, Perez-Perez G, Arjona F, Sepulveda A, Bessudo D, Blake PA: *Non-O1 Vibrio cholerae infections in Cancun, Mexico. Am J Trop Med Hyg* 36:393-397 1987
- 19) Taylor DN, Echeverria P, Pitarangsi C, Seriwatana J, Sethabutr O, Bodhidatta L: *Application of DNA hybridization techniques in the assesment of diarrheal disease among refugees in Thailand. Am J Epidemiol* 127:179-187 1988
- 20) Safrin S, Morris JG Jr, Adams M, Pons V, Jacobs R, Conte JE Jr: *Non-O1 Vibrio cholerae bacteremia: case report and review. Rev Infect Dis* 10:1012-1017 1988