

## 간경변 환자 혈액에서의 *Vibrio vulnificus* 및 *Vibrio parahaemolyticus* 동시 분리 1예: 두 균종 검출과 동정의 중요성

김신영<sup>1</sup> · 용동은<sup>1,3,4</sup> · 손영숙<sup>1,3</sup> · 이경원<sup>1,3,4</sup> · 정윤섭<sup>1,3</sup> · 전재윤<sup>2</sup>

연세대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 내과학교실<sup>2</sup>, 세균내성연구소<sup>3</sup>, 두뇌한국 21 의과학사업단<sup>4</sup>

### Simultaneous Isolation of *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus* in Blood from a Liver Cirrhosis Patient: Importance of Detection and Identification of Both Species

Sinyoung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Dongeun Yong, M.D.<sup>1,3,4</sup>, Young Sook Sohn, M.D.<sup>1,3</sup>, Kyungwon Lee, M.D.<sup>1,3,4</sup>, Yunsop Chong, M.D.<sup>1,3</sup>, and Jaeyoon Jeon, M.D.<sup>2</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Internal Medicine<sup>2</sup>, Research Institute of Bacterial Resistance<sup>3</sup>, and Brain Korea 21 for Medical Sciences<sup>4</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

A 56-year-old woman with underlying liver cirrhosis was hospitalized with chief complaints of fever, which developed after eating raw fish on the previous day. On physical examination, she showed hypotension. *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus* strains were simultaneously isolated from blood cultures, and the patient recovered after treatment with antibiotics including cefotaxime. To our knowledge, simultaneous isolation of both *V. vulnificus* and *V. parahaemolyticus* from the blood has never been documented before in Korea or any other countries. When blood cultures from a patient with underlying disease such as liver disease show growth of gram-negative bacilli in the summer months, microbiologists in Korea, where *Vibrio* infection is prevalent, should be aware of the possibility that *V. vulnificus* and other *Vibrio* spp. can be isolated simultaneously. An accurate identification of all isolates is important, because antimicrobial susceptibility patterns, severity and prognosis of the infection are different significantly depending on species. (*Korean J Lab Med* 2004; 24: 173-6)

**Key Words** : *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus*, Simultaneous isolation

### 서 론

*Vibrio* 균속에는 여러 균종이 있으며, 균종에 따라서 호염성인 것과 그렇지 않은 것, 병원성인 것과 비병원성인 것이 있다. 호염성 *Vibrio* 균종 중 대표적인 병원성 세균은 *Vibrio vulnificus*와 *Vibrio parahaemolyticus*이고 어패류에서 자주 분리되며[1-4], 전

자는 간질환 등 기저질환이 있는 환자에 원발성 패혈증과 창상 감염을 일으키고, 후자는 건강인에게 감염을 흔히 일으키지만 패혈증을 일으키는 일은 극히 드물다. *V. vulnificus* 패혈증은 급격히 진행되고 환자는 50% 이상이 사망하나, *V. parahaemolyticus* 감염은 치료없이 회복되므로 이 두 가지 균종을 신속하고 정확히 동정하는 일은 환자의 적절한 치료를 위해서 대단히 중요하다.

혈액배양을 위해서는 액체 배지가 사용된다. 따라서 두 가지 이상의 미생물이 증식되었을 때는 신속히 증식하는 균종만이 검출되기 쉽고, 성상이 비슷한 경우는 한가지 만이 검출되기 쉽다. *Vibrio* 균종이 동시에 혈액 배양에서 분리된 예는 매우 드물다. *V. vulnificus*와 *V. parahaemolyticus* 감염증은 환자의 소견과 예후가 전혀 다르고, 항균제 감수성도 다르므로 이들을 정확히 감별하는

접 수 : 2004년 2월 21일      접수번호 : KJLM1740  
수정본접수 : 2004년 4월 12일  
교 신 저 자 : 용 동 은  
우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 진단검사의학교실  
전화 : 02-361-5866, Fax : 02-313-0908  
E-mail : deyong@yumc.yonsei.ac.kr

것은 환자의 치료에 매우 중요하다[5]. 저자들은 간경변이 기저 질환인 환자의 혈액에서 *V. vulnificus*와 *V. parahaemolyticus*가 동시에 분리된 드문 1예를 경험하였기에 환자의 소견과 세균배양 결과를 보고하는 바이다.

### 증 례

56세 여자환자(Unit No. 3150822)가 발열과 오한을 주소로 본원 응급센터를 통해 2002년 9월에 입원하였다. 환자는 입원 하루 전에 도미 회를 먹고 상기 증상이 발생하였으며, 3년 전에는 간경변증으로 진단받았고, 1년 전에 역류성 식도염과 폐렴으로 입원치료 후 회복되어 외래로 추적관찰 중이었다.

입원 당시 환자의 활력징후는 혈압 90/60 mmHg, 맥박수 103 회/분, 체온 38.9°C이었다. 심박동은 규칙적이었고 호흡음도 정상이었다. 환자는 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 결막은 약간 창백하였고, 공막에 경도의 황달 소견이 있었다. 혀는 건조하였고, 경정맥 확장, 림프절 종대, 설사 및 피부병변은 없었다.

입원시에 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구수 2,970/ $\mu$ L, 혈색소 9.6 g/dL, hematocrit 29.2%, 혈소판수 190,000/ $\mu$ L이었다. 혈액응고 검사에서 prothrombin time은 22.9초로, activated partial thromboplastin time은 63.1초로 연장되어 있었다. 혈청 전해질은 sodium 135 mEq/L, potassium 3.6 mEq/L, chloride 107 mEq/L, 총 CO<sub>2</sub> 23 mEq/L로 정상범위이었으며, blood urea nitrogen은 14.6 mg/dL, creatinine은 0.8 mg/dL로 정상범위이

**Table 1.** Cultural and biochemical properties of *V. vulnificus* and *V. parahaemolyticus* isolates

Test	<i>V. vulnificus</i>		<i>V. parahaemolyticus</i>	
	From Reference [1]	Isolate (YMC 02/9/B1886)	From Reference [1]	Isolate (YMC 02/9/B1886)
Growth in nutrient broth with:				
0% NaCl	0	-	0	-
8% NaCl	0	-*	80	+
Oxidase	100	+	100	+
Indole production	97	+	98	+
Citrate, Simmons	75	+	3	-*
Urea hydrolysis	1	-	15	-
Voges-Proskauer	0	-*	0	-*
Arginine dihydrolase	0	-	0	-
Lysine decarboxylase	99	+	100	+
Ornithine decarboxylase	55	+	95	+
Acid production from				
Glucose	100	+	100	+
Arabinose	0	-	80	+
Lactose	85	+	1	-*
Maltose	100	+	99	+
Mannitol	45	-	100	+
ONPG test	75	+	5	-

\*tested by conventional method.

었다. 총단백질과 albumin은 각각 5.7 g/dL과 2.0 g/dL로 감소되었으며, 간기능 검사에서 aspartate aminotransferase는 75 IU/L로 약간 높았고, alanine aminotransferase는 23 IU/L로 정상범위이었다. Alkaline phosphatase와  $\gamma$ -glutamyl transferase는 각각 147 IU/L와 13 IU/L로 정상범위였고, 총 bilirubin은 4.4 mg/dL, direct bilirubin은 1.8 mg/dL로 높았다.

내원 즉시 trypticase soy broth (TSB)와 thioglycollate broth가 50 mL씩 들어있는 3쌍의 배지에 정맥혈을 각각 5 mL씩 접종하여 35°C에 배양하였다. 배양 1일 후 3개의 TSB병에서 세균 증식이 보여서 도말염색을 하였고, 만족된 그람음성 간균이 관찰되었다. 계대배양을 시행한 바 혈액한천에 지름 약 3 mm의 집락이 생겼다. 2병에서 접종한 혈액한천에는 집락이 녹색을 띄었고, 용혈성이 완전한 것과 덜 완전한 두 가지가 관찰되어서 두 가지 다른 균종이 있음을 의심케 하였다. 그러나 다른 한 병에서는 용혈성이 덜한 집락 한가지 만이 관찰되었다. MacConkey 한천에 생긴 집락은 무색이고 작았으며 2가지 다른 형태가 구별되지 않았다.

두 가지 집락은 모두 oxidase 양성이었으며, *Vibrio* 균종을 의심하여 각각 전통적 방법 및 Vitek GNI system (bioMerieux Inc., Durham, NC, USA)을 이용하여 동정하였다. 전통방법으로 시험한 분리 균주의 배양 및 생화학적 성상은 Table 1과 같다.

완전 용혈성 집락의 세균은 0%와 8% 식염 첨가 배지에서 증식되지 않았고, Voges-Proskauer 시험 음성이었다. Vitek system (GNI+)에 의한 동정은 *V. vulnificus* (95%; bionumber 6400100227)이었으나, lactose에서 산생성 음성이었다. 그러나 Cystine tryptic agar (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA)를 이용한 전통적 방법으로는 lactose에서 산생성이 1일 배양 후에 관찰되었다. 용혈성이 덜한 집락의 세균은 0% 식염 배지에서는 증식되지 않았으나, 8% 식염첨가 배지에서는 증식되었으며, Vitek system (GNI+)에 의한 동정은 *V. parahaemolyticus* (99%; bionumber 6000300037)이었다.

디스크 확산법에 의한 항균제 감수성 시험[6]에서 *V. parahaemolyticus*는 ampicillin에 내성, isepamicin에 중간, cephalothin, cefotaxime, cefepime, aztreonam, imipenem, gentamicin, amikacin, tobramycin, levofloxacin 및 tetracycline에 감수성이었다. *V. vulnificus*는 위의 모든 항균제에 대해서 감수성이었다.

배양용 혈액을 채혈한 후에 환자에게는 즉시 cefotaxime, isepamicin 및 metronidazole이 투여되었으며, 치료 시작 24시간 뒤 고열이 소실되었다. 입원 제8일에 시행한 혈액배양에서는 세균 증식이 없었고, 환자는 회복되어 입원 제12일 퇴원하였다.

### 고 찰

*Vibrio* 균종은 해수에서 서식하는 것이 대부분이며 현재까지 30여 종이 알려져 있다. *V. vulnificus*는 1979년 Farmer에 의해 명명된 끈겨나 구부러진 호기성, 호염성 그람음성 간균이다[3]. *Vib-*

rio 균종 중 12가지 정도가 인체감염을 일으킨다[1]. *Vibrio* 감염 증의 소견은 균종에 따라서 현저히 다르다[7-9]. 콜레라 이외의 대부분의 인체감염은 어패류를 생식하거나 해수와 접촉하여 발생한다. Blake 등[12]은 *V. vulnificus* 감염을 역학적 특성과 임상 증상에 따라 원발성 패혈증 군과 창상감염 군으로 분류하였다. 우리나라에서는 1979년 여름철에 전남지방에서 원인 불명의 감염 발생이 보고되었는데[10], 1982년에 *V. vulnificus*가 분리되어서 그 원인균임이 규명되었다[11].

국내에서 보고된 *V. vulnificus* 감염 예들은 대부분이 원발성 패혈증이었고, 주로 기저질환인 간질환이 있는 남자에서 6-10월에 어패류 생식과 관련하여 발생하였다. 이 환자들은 갑작스러운 발열, 복통, 설사 등의 전신증상을 보이고, 피부 부종, 수포 등의 국소 병변을 대개 동반하며, 높은 치사율을 보였다. 본 증례의 환자는 입원시에 38.9°C의 고열과 90/60 mm Hg의 저혈압이 관찰되었으나, 설사, 피부 병변을 동반하지 않았고, 신속한 항균제 투여 등 적극적인 치료로 회복되었다.

음식물과 함께 장내에 들어간 *V. vulnificus*는 장관 내에서 증식하여 장관 벽을 통해 혈류로 침입한다. 정상인에서는 호중구의 탐식작용과 보체의 대체경로 활성화로 혈중에 들어간 세균이 초기에 제거될 수 있지만, 만성간염, 간경변증, 간세포암, 알코올성 간질환 등의 만성 간질환 환자는 세균증식에 필수적인 철분의 혈중 농도 증가, 망상내피계 손상, 백혈구 화학주성의 결함, 혈청 보체의 감소, 혈중 암모니아의 증가, 혈청자체의 살균력 감소 및 간문맥계 우회 등으로 인하여 원발성 패혈증의 발생이 높은 것으로 알려져 있다[13-17].

*V. parahaemolyticus*도 호염성, 그람음성 간균인데, 장염의 원인균임이 1950년대에 규명되었으며, 어패류 생식을 즐기는 우리나라와 일본에서는 이 세균이 여름철 설사의 흔한 원인이다. 이 세균에 감염된 환자는 구토, 복통, 발열, 오한, 수양성 설사변을 보거나 혈변일 때는 드물며, 대개 저절로 회복되고, 치명적인 경우는 극히 드물다. 또한 *V. parahaemolyticus*는 *V. cholerae* non-O1 및 *V. vulnificus*와는 달리 장외감염을 유발하는 경우가 흔하지 않으며, 특히 혈액에서 분리된 예는 매우 드물다[18]. 이 세균에 의한 균혈증이 드물다는 것은 이천사에서 1998년 9월에 생긴 장염환자가 대단히 많아서 5,000명으로 추정된 사실로도 알 수 있다[23].

두 종류 이상의 *Vibrio* 균종에 의한 동시 감염은 외국에서도 매우 드물다. Hlady 등[8]은 미국 Florida에서 1981년부터 1993년까지 보고된 총 675명의 *Vibrio*속 세균 감염환자 중 14명에서 두 종 이상의 *Vibrio*가 분리되었음을 보고하였다. 그러나 그 중 위장관염은 6명, 창상감염은 8명이었고, 패혈증 환자는 없었다. 또한, Levine 등[7]은 1989년 미국 Alabama, Florida, Louisiana와 Texas주에서 보고된 총 116명의 감염환자 중 6명에서 두 종 이상의 *Vibrio*를 분리하였음을 보고하였다. 그 중 위장관염은 2명, 창상감염 2명, 원발성 패혈증 2명이었는데, 원발성 패혈증 환자에서 분리된 *Vibrio*는 *V. cholerae* non-O1과 *V. mimicus*이었다. 국내

에서도 *V. vulnificus*와 *V. cholerae* non-O1가 동시 분리된 패혈증 1예[19]와 *V. vulnificus*와 *V. parahaemolyticus*가 동시 분리된 위장관염이 1예 보고된 바 있다[20]. 그러나 본 증례와 같이 *V. vulnificus*와 *V. parahaemolyticus*가 동시에 혈액에서 분리된 보고는 없었던 것으로 생각된다.

혈액배양에서 그람음성 간균이 증식되었을 때는 혈액한천과 MacConkey agar 등 그람음성 간균 감별배지에 계대배양하여 순배양을 하는 것이 보통이다. 본 예에서 MacConkey 한천에 생긴 집락 형태로는 두 가지 균종이 있음을 알 수 없었다. *Vibrio* 선택배지인 TCBS를 혈액배양에서 증식된 세균을 계대배양하기 위해 사용할 필요는 없으며 사용하더라도 이 배지에서 *V. vulnificus*와 *V. parahaemolyticus*는 집락의 색이 같아서 구별되지 않는다. 혈액한천에 생긴 *V. vulnificus*의 집락은 크고 녹색을 띄며 용혈성인 것이 특징이다. 본 증례에 있어서도 혈액한천에서 용혈성의 정도가 다른 두 가지 집락이 관찰되었고, 각 집락을 써서 동정함으로써 두 균종을 검출할 수 있었다.

*V. vulnificus*는 lactose에서 산을 생성하는 것이 다른 *Vibrio* 균종과의 중요한 감별점이 되지만 대개는 그 반응이 느리다. Vitek GNI system으로는 대부분의 그람음성 간균이 신속하게 동정된다. 본 증례의 분리주는 이 kit로 8시간 후에 동정되었으나 lactose에서의 산생성 반응이 음성이었다. 그러나 이 kit에는 ONPG 시험이 있어서 정확한 균종동정이 가능하였다고 생각된다.

*Vibrio*의 항균제 감수성은 균종에 따라서 차이가 있어서 치료에 사용되는 약제가 다르며, 질환의 중증도 및 예후가 상이하다. 따라서 서로 다른 *Vibrio* 균종에 동시 감염된 환자에서 병원균을 정확히 분리, 동정하는 것은 환자의 치료에 매우 중요하다. 본 증례와 같이 혈액한천에서 *V. vulnificus*와 *V. parahaemolyticus*가 함께 증식되는 경우 집락 형태만으로 분리동정을 하여야 하므로 평판배지 판독시 주의를 요한다. 또한 생화학적 성상이 비슷하여 감별이 쉽지 않은데, 8% 식염배지에서의 증식 여부, arabinose와 lactose에서의 산생성, ONPG 반응 등이 중요한 감별시험이다[1]. Ampicillin에 대한 감수성 시험이 감별에 도움을 줄 수 있다. *V. vulnificus*는 ampicillin에 감수성이지만, *V. parahaemolyticus*는 내성인데, 본 증례의 환자에서 분리된 균주들도 같은 성상을 보였다.

*Vibrio* 감염증은 균종과 감염 부위에 따라서 치료제가 달라진다. *V. parahaemolyticus* 장염에는 항균제 투여가 이환기간을 감소시키지 않으며, 콜레라에는 doxycycline이나 fluoroquinolone이 쓰이고, *V. vulnificus* 감염에는 doxycycline과 ceftazidime 혹은 cefotaxime 및 fluoroquinolone이 투여된다[24]. 본 증례의 환자에게는 cefotaxime 등의 항균제가 투여되었고 회복되었다.

균혈증 환자는 대부분이 위중한 상태임으로 혈액배양은 세균배양 검사 중 가장 중요한 것이라고 할 수 있다. 만성 간 질환이 있는 환자에서 패혈증이 여름철에 생겼을 때는 혈액에서 두 가지 *Vibrio* 균종이 동시에 분리될 수 있음을 *Vibrio* 감염이 많은 우리나라 미생물 검사자는 염두에 두고 동정에 임해야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

간경변증이 있는 56세 여자가 고열 등의 주소로 내원하였다. 환자는 생선회를 먹었고 입원시에 저혈압을 보였다. 환자의 혈액배양에서 *V. vulnificus*와 *V. parahaemolyticus*가 동시에 분리되었고, cefotaxime 등이 투여되어 환자는 회복되었다. 혈액에서 2종 이상의 *Vibrio*가 동시에 분리되는 예는 매우 드문데 *Vibrio*는 균종에 따라서 항균제 감수성과 감염 소견 및 예후가 다르므로 이를 정확히 분리 동정하는 것은 환자의 치료에 매우 중요하다. 만성 간질환이 있는 환자에서 패혈증이 여름철에 생겼을 때는 혈액에서 두 가지 *Vibrio* 균종이 동시에 분리될 수 있음을 *Vibrio* 감염이 많은 우리나라 미생물 검사자는 염두에 두고 동정에 임해야 할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- Farmer JJ III, Janda M, Birkhead K. *Vibrio*. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of clinical microbiology 8th ed. Washington D.C.: Am Soc Microbiol, 2003: 706-18.
- Armstrong CW, Lake JL, Miller GB Jr. Extraintestinal infections due to halophilic vibrios. South Med J 1983; 76: 571-4.
- Farmer JJ III. *Vibrio* ("Benecke") *vulnificus*, the bacterium associated with sepsis, septicaemia, and the sea. Lancet 1979; 27: 903.
- Joseph SW, Colwell RR, Kaper JB. *Vibrio parahaemolyticus* and related halophilic vibrios. Crit Rev Microbiol 1982; 10: 77-124.
- 정윤섭, 이경원, 김현숙, 이삼열. 최신진단미생물학. 제3개정판. 서울: 서홍출판사, 2000: 219-28.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 12th informational supplement, M100-S12. Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002.
- Levine WC, Griffin PM, Gulf Coast Working Group. *Vibrio* infections on the Gulf Coast: results of first year of regional surveillance. J Infect Dis 1993; 167: 479-83.
- Hlady WG and Klontz KC. The epidemiology of *Vibrio* infections in Florida, 1981-1993. J Infect Dis 1996; 173: 1176-83.
- 국연근, 전인기, 김영표. Case for diagnosis 3예. 대한피부과학회지 1980 (Suppl): 16.
- 구정순, 김대원, 한규섭, 석종성, 박명희, 김상인. Lactose fermenting *Vibrio* (*Vibrio vulnificus*) 패혈증 5예. 대한병리학회지 1982; 16: 463-9.
- Blake PA, Merson MH, Weaver RE, Hollis DG, Heublein PC. Disease caused by a marine *Vibrio*. Clinical characteristics and epidemiology. N Engl J Med 1979; 4: 1-5.
- Bullen JJ, Spalding PB, Ward CG, Gutteridge JM. Hemochromatosis, iron and septicemia caused by *Vibrio vulnificus*. Arch Intern Med 1991; 151: 1606-9.
- 정선식, 이승렬, 이준행. 항내계 차단 및 간세포 파괴가 *V. vulnificus* 패혈증의 병인론에 미치는 영향. 대한미생물학회지 1990; 25: 203-12.
- DeMeo AN and Anderson BR. Defective chemotaxis associated with a serum inhibitor in cirrhotic patients. N Engl J Med 1972; 6: 735-40.
- Brayton RG, Stokes PE, Schwartz MS, Louria DB. Effect of alcohol and various diseases on leukocyte mobilization, phagocytosis and intracellular bacterial killing. N Engl J Med 1970; 15: 123-8.
- 이준행 및 정선식. 정상인 및 간경화 환자 혈청의 *Vibrio vulnificus*에 대한 살균 효과. 대한미생물학회지 1986; 21: 121-6.
- 황현용, 정석훈, 이상욱, 정태진, 최병길, 김미향. 간경변 환자에서 발생한 *Vibrio parahaemolyticus* 패혈증 1예. 대한임상미생물학회지 2000; 3: 79-81.
- 이영옥, 박일규, 윤규석, 김신규, 김대근, 최태열. *Vibrio cholerae* non-01과 *Vibrio vulnificus*의 동시감염에 의한 패혈증 1예. 임상병리과학도판 1989; 11: 111-6.
- 기창석, 이남용, 이혁, 송재훈. *Vibrio parahaemolyticus*와 *Vibrio vulnificus* 중복 감염에 의한 급성 위장관염 1예. 감염 1998; 30: 493-6.
- Hally RJ, Rubin RA, Fraimow HS, Hoffman-Terry ML. Fatal *Vibrio parahaemolyticus* septicemia in a patient with cirrhosis. A case report and review of the literature. Dig Dis Sci 1995; 40: 1257-60.
- Carson JL, Strom BL, Duff A, Gupta A, Shaw M, Lundin FE, et al. Acute liver disease associated with erythromycins, sulfonamides, and tetracyclines. Ann Intern Med 1993; 1: 576-83.
- 권성열, 엄희섭, 오윤주, 조병관, 이 돈, 박원경 등. 인천에서 발생한 *Vibrio parahaemolyticus* 장염 유행의 크기 추정. 감염 2000; 32: 100-7.
- Gilbert DN, Moellering RC Jr, et al. eds. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 3rd eds. Hyde Park, VT. USA: Antimicrobial Therapy Inc., 2003: 50.