

## Salmonella Group D에 의한 슬관절염을 동반한 전신성 홍반성 루푸스 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

조영준 · 서창희 · 김진석 · 이두희 · 송정식 · 이원기 · 박용범 · 이찬희 · 이지수 · 이수곤

— Abstract —

### A Case of Septic Arthritis Caused by Salmonella Group D in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Young Jun Cho, M.D., Chang Hee Suh, M.D., Jin Suk Kim, M.D.,  
Doo Hee Lee, M.D., Jungsik Song, M.D., Won Ki Lee, M.D.,  
Young Beom Park, M.D., Chan Hee Lee, M.D.,  
Ji Soo Lee, M.D., Soo Kon Lee, M.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Patients with systemic lupus erythematosus(SLE) are at increased risk for infection. Insufficiency of the reticuloendothelial system caused by either immunosuppressive therapy or inadequate opsonization is the mechanism that *Salmonella* infections in particular appear in these patients. *Salmonella* infections can provoke a polyarticular reactive arthritis while septic arthritis caused by *Salmonella* is monoarticular. We report a rare case of septic arthritis caused by *Salmonella* Group D in a patient with systemic lupus erythematosus. A 20-year-old female patient with systemic lupus erythematosus admitted with a painful swelling of right knee joint. The culture of synovial fluid obtained by aspiration yielded growth of *Salmonella* Group D. With trimethoprim-sulfamethoxazole, the patient was recovered completely.

**Key Words** : Systemic lupus erythematosus, *Salmonella*, Septic arthritis

<접수일 : 1998년 6월 18일, 심사통과일 : 1998년 11월 20일>

※통신저자 : 이 수 곤  
서울특별시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 내과학교실

## 서 론

전신성 홍반성 루푸스 환자에게 감염은 가장 중요한 사망 원인이며<sup>1)</sup> *Salmonella enteritidis*, 특히 *Salmonella typhimurium*은 면역저하 환자와 전신성 홍반성 루푸스 환자에 있어서 살모넬라 균혈증과 병소감염증(localized infection)을 유발하는 가장 흔한 균주이다<sup>2)</sup>. 특히 전신성 홍반성 루푸스 환자에 있어서 이러한 병소감염의 수적 증가는 세포면역 체계와 세망내피기관(reticuloendothelial system)의 기능장애와 고용량의 스테로이드를 포함한 면역억제 치료가 중요한 원인이 되고 있다<sup>3)</sup>. 최근의 보고에 의하면 살모넬라 균혈증은 전신성 홍반성 루푸스로 입원하고 있는 환자에게 있어서 다른 질병으로 입원한 환자들보다 흔히 동반되며<sup>1)</sup> 더군다나 살모넬라에 의한 화농성 관절염은 다른 결체조직 질환 보다 전신성 홍반성 루푸스 환자에게 높게 발생한다고 보고되었다<sup>4)</sup>. 국내에서는 살모넬라 균에 의한 관절염이 보고된 바 있으나 전신성 홍반성 루푸스 환자에 있어서의 살모넬라 균에 의한 관절염은 아직 보고되고 있지 않다. 이에 저자들은 국내에서는 보고된 바가 없는 전신성 홍반성 루푸스 환자에 있어서의 살모넬라균에 의한 관절염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 서O주, 여자 20세

주 소 : 우측 슬관절의 동통을 동반한 부종

현병력 : 환자는 1달간의 발열을 주소로 92년 7월 연세의료원에 내원하였다. 내원시 협부발진과 혈액 검사상 FANA는 양성으로 1:640 이상의 동질형태(homogenous pattern)를 보였으며 anti-DNA antibody titer는 1:160 이상이었고 용혈성 빈혈과 소변검사상 단백뇨 발견되어 전신성 홍반성 루푸스로 진단받았다. 추적 검사시 계속되는 단백뇨 있어 시행한 신조직 검사상 미만성 증식성 사구체 신염 진단받고 프레드니솔론 50mg과 cyclophosphamide 750mg 정맥 투여후 퇴원하였다. 그러나 92년 8월부

터 급속히 양쪽 슬관절의 통증이 발생되었고 외래 통원 치료 없이 자의로 프레드니솔론과 cyclophosphamide 등의 약물치료 중단하였으며 92년 11월 발열, 우측 슬관절의 동통과 동반된 근력저하와 구축으로 프레드니솔론 20mg과 재활치료 시행후 점차적으로 관절운동의 제한은 회복되었다. 환자는 93년 1월에 다시 발열과 두통있어 내원하여 중추 신경성 루푸스로 스테로이드 충격요법 치료후 프레드니솔론 20mg으로 외래에서 치료 중 내원 2개월 전부터 점차적으로 우측 슬관절의 동통이 악화되고 부종이 증가되어 93년 3월 26일 입원하였다.

과거력 : 특이사항 없음

가족력 : 어머니 레이노 현상(+)

이학적 소견 : 내원당시 혈압은 100/60mmHg, 맥박은 68회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.4℃이었다. 환자는 만성 병색을 보였으며, 결막과 공막에서 빈혈이나 황달은 관찰되지 않았고 경부경직이나 임파선 종대 등은 없었다. 심장 및 폐는 청진상 정상이었고, 복부 촉진상 간과 비장은 촉진되지 않았다. 우측 슬관절 부위에는 전체적으로 발적과 열감이 있었고 압통과 부종이 동반되었으며 슬관절의 운동장애가 있었으나 신경학적 검사상 특이소견은 없었다.

검사소견 : 말초혈액검사상 혈색소 11.5g/dl, 적혈구용적 36%, 백혈구 5,640/mm<sup>3</sup>(다핵구 77%, 임파구 18.3%, 단핵구 2.3%), 혈소판 277,000/mm<sup>3</sup>이었고 뇨검사 소견상 혈뇨, 단백뇨는 음성이었다. 혈청 생화학검사상 총단백 7.5g/dl, 알부민 3.8g/dl, AST 34IU/L, ALT 36IU/L, alkaline phosphatase 60IU/L, total bilirubin 0.6mg/dl, BUN 11mg/dl, creatinine 0.6mg/dl, total cholesterol 201mg/dl, 적혈구침강속도(ESR) 58mm/hr, C-reactive protein(정상 0.8mg/dl 이하) 1.06mg/dl 였다. 혈중 전해질은 정상이었고 PT 12.1 sec(정상의 100%), aPTT 19.4 sec(정상 20-30 sec) 였으며, 24시간 요화학 검사에서 단백질은 53mg/24 hours 였다. 면역학적검사는 VDRL 음성, 류마티스 인자 음성, IgG 2260mg/dl, IgA 460mg/dl, IgM 154mg/dl 였다. 항핵항체는 1:160 양성이며 speckled pattern이었고, C3 70mg/dl(정상치 45-86mg/dl), C4 26mg/dl(정상치 11-47mg/dl),

circulating immune complex  $15.6\mu\text{g/ml}$ (정상치  $25\mu\text{g/ml}$ )이었다. 면역 형광법으로 시행한 anti-dsDNA antibody는 1:10 양성이었으며 항ENA 중에서 항Sm 항체 음성, 항Ro 항체 양성, ELISA로 시행한 항nRNP 항체 1:100 양성이고, 항cardiolipin 항체는 IgM(anti-cardiolipin antibody)  $40.16\text{MPL/ml}$ 로 양성, 루푸스 항응고인자(lupus anti-coagulant)는 양성이었다. Widal 검사는 1:80(O titer), 1:160(H titer)이었고 혈액, 소변 및 대변의 세균 배양검사상 배양되는 균주는 없었다. 관절액 세침 흡인술 검사상 백혈구  $4,700/\text{mm}^3$ (다핵구 81%, 단핵구 19%), 단백질  $6.4\text{g/dl}$ 이었다.

방사선학적 소견 : 단순 흉부방사선 검사상 특이 소견은 발견되지 않았다. 슬관절의 단순 방사선 소견은 관절의 부종과 대퇴골 원위에서의 저음영의 골손실과 미란이 관찰되며 골막반응이 나타나고(Fig. 1), 자기공명영상에서는 T1과 T2 강조영상에서 원위 대퇴골의 골수와 근위 경골, 골간단의 이상신호 강도병변과 주변부의 조영증강이 나타나고 대퇴골 외과(condyle)에 골파괴 소견과 많은 양의 관절 삼출액이 관찰되었다(Fig. 2A, B).

**Fig. 1.** Right knee X-ray shows joint swelling and narrowing, cortical disruption, bony fragmentation and periosteal reaction on medial condyle and erosion and curvilinear radiolucency on lateral condyle.

**Fig. 2.** MRI of right knee A : T1WI shows low signal intensity on medial condyle and massive joint distension with effusion. B : T2WI shows high signal intensity on medial condyle and massive joint distension with effusion.

세균학적 소견 : 관절액 세침 흡인술에 의한 직접 도말에서 그람 음성 간균이 발견되었고 세균배양 검사에서 살모넬라 “D” 그룹이 동정되었으며 항생제 감수성 검사결과 cephalothin, gentamycin, kanamycin, streptomycin, amikacin, ampicillin, carbenicillin, tetracyclin, chloramphenicol에 모두 감수성을 보였다.

치료 및 경과 : 환자는 대퇴골과 근위 경골을 침범한 무혈성 괴사와 동반된 패혈성 관절염으로 반복적인 우측 슬관절의 세침 흡인술을 시행하였으며 세균 배양 검사상 살모넬라 “D” 그룹이 동정되어 ciprofloxacin(1.0g/일) 투여하였으며 항생제 투여 후 동통은 감소되었으나 약제에 대한 피부발적이 발생하여 trimethoprim-sulfamethoxazole (1.6g/일)로 전환 후 우측 슬관절의 통증이 감소하였다. 항생제 투여 8일째 세균 배양 검사에서 더 이상 균이 동정되지 않고 적혈구 침강속도 감소되었으며 6주일간의 항생제 치료 후 우측 슬관절의 통증과 부종이 소실되었고 현재 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

살모넬라 감염증은 선진국에서는 유행을 거의 볼 수 없게 되었으나 아직도 국내뿐만 아니라 일부 개발 도상국에서는 중요한 전염병의 하나로 산발적인 유행이 지속되고 있는 실정으로 적지 않은 문제가 되고 있으며 임상양상은 1) 위장염, 2) 장열, 3) 살모넬라 균혈증, 4) 만성 보균상태, 5) 병소 감염 등으로 크게 5가지로 나누어진다<sup>3)</sup>. 또한 그 합병증으로 거의 모든 장기를 침범할 수 있는데 어느 특정 장기를 침범하는 병소감염은 비교적 드물며 특히 살모넬라 에 의한 관절염은 Saphra 등<sup>5)</sup>은 장티푸스 감염 후 0.24%에서 발생한다고 보고하였다. 이러한 살모넬라 관절염은 5세 이하의 소아에 많고 성인에서는 장기적으로 스테로이드 등의 면역억제제를 복용하거나 겸상적혈구증이 있거나 인공관절 수술을 시행한 환자에서 잘 발생된다<sup>6)</sup>. 최근들어 살모넬라 균혈증은 전신성 홍반성 루푸스로 입원하고 있는 환자에서 있어서 다른 질병으로 입원한 환자들보다 흔히 동반되며<sup>7)</sup> 더군다나 살모넬라에 의한 화농성 관

절염은 다른 결체조직 질환에서 보다 전신성 홍반성 루푸스 환자에게서 빈도가 높게 발생한다고 보고되었다<sup>4)</sup>. 이러한 이유를 살펴보면 첫째, 전신성 홍반성 루푸스 환자에게 스테로이드나 면역억제제의 투여는 환자의 면역체계를 저하시킨다. Bowen 등<sup>7)</sup>은 생쥐에게 스테로이드 투여시 *Salmonella typhimurium*에 의한 감염에 대해 저항력이 감소한다는 것을 보고하였으며, Hammond 등<sup>8)</sup>은 nitrogen mustard를 투여한 생쥐에 있어서 *Salmonella enteritidis*에 대한 이환성(susceptibility)이 증가한다고 보고하였다. 둘째, 미만성 증식성 사구체 신염이 화농성 관절염의 중요한 소인이다<sup>9)</sup>. 셋째, 비특이적이고 불충분한 항생제 사용이 보균상태의 살모넬라를 과증시키는 요인이 된다<sup>10)</sup>. 넷째, 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 면역체계의 저하를 들 수 있다. 살모넬라는 세포내에 기생하며 번식하므로 이러한 살모넬라 균을 제거하기 위해서는 세망내피기관의 적절한 방어작용이 필요하며 특히 간과 비장에서의 탐식작용이 중요한데, 전신성 홍반성 루푸스 환자는 이러한 세망내피기관의 기능이 감소되어 있으므로 살모넬라에 의한 감염이 호발하게 된다. 다섯째, 살모넬라에 의한 균혈증은 용혈(hemolysis)을 나타낼 수 있는 질환에서 더 자주 발생하게 된다. Kay 등<sup>11)</sup>은 생쥐에 있어서의 용혈과 *Salmonella typhimurium*에 의한 균혈증과의 관계를 보고하였다. 여섯째, 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 있어서의 opsonin 능력의 감소와 C3, C4의 감소가 살모넬라 감염이 호발하는 소인이 된다<sup>12)</sup>. 본 증례에서도 신조직 검사상 미만성 증식성 사구체 신염이 있었으며 스테로이드와 cyclophosphamide 등의 면역억제약물을 투여하였고 용혈성 빈혈 등의 소인을 가지고 있었다.

화농성 관절염의 임상양상은 대부분의 환자에서 고열과 부종을 동반한 심한 관절통이 있으며 설사를 동반하기도 한다. Cohen 등에 의하면 호발부위는 슬관절(57%), 고관절(23%), 견관절(9%)이었고, 관절염과 함께 혈액배양 양성 65%, 대변배양 양성은 43%이었으며 대부분 하나의 관절만 침범하지만 드물게는 동시에 여러관절을 침범하기도 한다<sup>3,13)</sup>.

*Salmonella enteritidis*, 특히 *Salmonella*

*typhimurium*은 면역저하 환자와 전신성 홍반성 루푸스 환자에 있어서 살모넬라 균혈증과 병소감염증(localized infection)을 유발하는 가장 흔한 균주이다<sup>1,2</sup>. 관절액 검사에서 대부분은 화농성 양상을 나타내나 백혈구 수의 증가가 없는 경우도 종종 보고되고 있으며<sup>3</sup> 본 증례에서도 관절액 세침 흡입 검사상 백혈구는 4,700/mm<sup>3</sup>로 흔히 관찰되는 세균성 관절염 양상을 나타내지 않았다. 관절액 배양 검사에서는 65% 정도에서 살모넬라균이 동정되며<sup>6</sup> 방사선 검사에서는 인접된 뼈의 광물질 소실과 골 융해 소견이 관찰된다.

치료로는 경구 및 정맥으로 항생제를 사용하며 항생제 사용 후에도 반응이 없거나 농양이 있을 때는 수술적 절개 및 배농을 시행하는데 예후는 다른 그람 음성 관절염(회복률, 33%)이나, *staphylococcus*에 의한 관절염(회복률, 50%) 보다 좋은 것으로 알려져 있다<sup>3,13</sup>. 살모넬라균 감염증의 항생제 치료에는 chloramphenicol, ampicillin, amoxicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, 3세대 cephalosporin 제제, quinolon 제제인 ciprofloxacin 등이 사용되어지고 있으며, 이외에 다른 항생제는 비록 항생제에 감수성을 나타내더라도 사용할 때에는 반응이 없는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 chloramphenicol이 많이 사용되었으나, 보균자를 감소시키지 못하며 부작용으로 재생불량성 빈혈을 일으키는 단점이 있다. 반면에 ampicillin의 치료 효과는 chloramphenicol 보다는 못하지만 보균자가 잘 생기지 않는다는 잇점이 있으나 다량 복용해야 하는 어려움이 있다. Trimethoprim-sulfamethoxazole은 치료효과도 좋고 보균자도 잘 생기지 않아 장티푸스가 많은 국내에서 추천되고 있다. 최근에는 살모넬라 병소감염에 3차 cephalosporin 제제가 사용되고 있고 ofloxacin이나 ciprofloxacin과 같은 quinolone 제제가 *salmonella typhi*에 의한 설사의 치료나 만성 보균자의 치료에 효과가 있다고 보고되고 있다<sup>4,15</sup>. 본 증례에서는 trimethoprim-sulfamethoxazole을 투여하여 좋은 치료 효과를 얻을 수 있었다.

## 요 약

저자들은 국내에 보고된 바가 없는 살모넬라에 의한 슬관절염을 동반한 전신성 홍반성 루푸스 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Abramson S, Kramer SB, Radin A et al. Salmonella bacteremia in SLE. Arthritis Rheum 1985;28:75-9.
- 2) Hellman DB, Petri M, Whiting-O'Knee Q. Fatal infection in systemic lupus erythematosus, the role of opportunistic organisms. Medicine 1987;66:341-8.
- 3) Cohen JI, Bartlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of Salmonella infection. Medicine 1987;66:349-88.
- 4) Fraga A, Loyo E, Bravo G et al. Arthritis septicus agudas. Cirug Ciruj 1984;52:313-319.
- 5) Saphra I, Winer JW. Clinical manifestation of salmonellosis in man. An evaluation of 7,779 human infections indentified at the New York Salmonella Center. N Eng J Med 1975;256:1128-34.
- 6) David JR, Black RL. Salmonella arthritis. Medicine 1960;39:385-403.
- 7) Bowen ST, Gowen JW, Tauber OE. Cortisone and mortality in mouse typhoid, effect of hormone dosage and times of infection. Proc Soc Exp Biol Med 1957;94:476-83.
- 8) Hammond CW, Tompkins M, Miller CP. Occurrence of generalized infection of enteric origin in mice poisoned with nitrogen mustard. Proc Soc Exp Biol Med 1953;82:137-42.
- 9) Lovy MR, Ryan PFJ, Hughes GRV. Concurrent systemic lupus erythematosus and Salmonellosis. J Rheumatol 1981;8:605-12.
- 10) Riley LW, Cohen ML, Seals JE et al. Importance of host factors in human salmonellosis caused by multiresistant strains of Salmonella. J Infect Dis 1984;149:878-82.
- 11) Kaye D, Gill FA, Hook EW. Factors influencing host resistance to Salmonella infection: The

- effects of hemolysis and erythrophagocytosis. Am J Med 1967;205:205-12.
- 12) Jasin HE, Orozco JH, Ziff M. Serum heat-labile opsonins in SLE. J Clin Invest 1974; 53:343-53.
- 13) Ortiz-Neu C, Marr JS, Cherubin CE et al. Bone and joint infections due to salmonella. J Infect Dis 1978;138:820-28.
- 14) Trautmann M, Krrause B, Birnbaum D et al. Serum bactericidal activity of two newer quinolones against Salmonella typhi compared with standard therapeutic regimen. Eur J Clin Microbial 1986;5(3):297-302.
- 15) Neu HC. A new class of antimicrobial agents with wide potential uses. Med Clin N Am 1988;72:3:623-636.