

면역억제제투여중 발생한 *Listeria monocytogenes*에 의한 뇌막염 2예

고신대학교 의학부 내과학교실, 신경과학교실*

임 학 · 안수열 · 유경무*

Two Cases of *Listeria monocytogenes* Meningitis during Immunosuppressant Therapy

Hark Rim · Su Yul Ahn, Kyung Mu Yoo*

Department of Internal Medicine and Department of Neurology*,
Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea

= Abstract =

It is well known that *Listeria monocytogenes* may cause meningitis in the immunocompromised host. We experienced 2 cases of *L. monocytogenes* meningitis in patients with renal transplant and with systemic lupus erythematosus. The confirmation of diagnosis was made by CSF culture and identification of pathogen. In both cases, third-generation cephalosporins were given before the identification of pathogen but no clinical improvement was found. Following the substitution cephalosporin by ampicillin, one patient died and the other recovered without any CNS complication.

Key Words : *Listeria monocytogenes* Meningitis, Kidney Transplantation, SLE

서 론

*Listeria monocytogenes*는 그람양성간균의 일종으로 면역억제환자에서 뇌막염 또는 뇌염 등을 일으킬 수 있다.¹³⁾ 국내에서는 전신성 홍반성 낭창^{3, 6, 8)}, 백혈병 및 림프종⁷⁾, 직장암¹⁰⁾, 신생아⁴⁾, 당뇨병을 가진 알콜중독자¹¹⁾ 그리고 신이식후^{2, 5, 9)} 발병한 몇 예들이 보고되었다.

*Listeria*는 많은 항생제에 감수성이 있으나

cephalosporin 등의 투여시 치료에 실패할 수 있으며¹¹⁾, 리스테리아 뇌막염의 전체 사망율은 30%에 달한다.¹³⁾

저자들은 신이식 환자 1명과 장기간 프레드니솔론을 복용하던 SLE 환자에게 발생한 *L. monocytogenes* 뇌막염 각각 1예를 경험하였는데 이들의 초기 치료에 3세대 cephalosporin을 투여하였으나 치료반응이 불량하였다.

증례 1

환자: 은○식, 59세 여자

주소: 두통 및 의식혼탁

현병력: 만성사구체신염, 말기신부전 및 혈액투석상태로서, 1992년 10월 1일 본원에서 신이식을 시행받았다. 술후 혈청 크레아티닌은 정상범위를 유지하였으나 술후 제17일부터 발열 및 혈청크레아티닌의 상승을 보여 급성 거부반응의 의진하에 메틸-프레드니솔론 충격 치료를 시행하였다. 메틸-프레드니솔론 충격 치료후 발열의 호전이 있었으나 술후 제23일부터 폐뇨의 악화, 발열의 재현 등을 보였으며 술후 제 28일부터 심한 두통과 의식혼탁을 보였다.

과거력: 10년전부터 고혈압 및 간헐적 부종이 발생하였고, 신이식 22개월 전부터 주 2회 혈액 투석중이었다.

가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 술후 제28일 혈압 150/100 mmHg, 심박수 96/min, 체온 38.2°C, 호흡수 26/min였다. 신경학적 검사상 경부강직 및 양측 Babinski sign 양성소견 이외는 정상이었다.

검사 소견: 술후 제 28일 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 5,700/cumm(과립구 89%, 림프구 6% 및 단핵구 5%), 헤마토크리트 27.2%, 혈소판 53,000/cumm였다. 혈청크레아티닌 4.3mg/dL, AST 11 U/L, ALT 25 U/L이었다. 같은 날 시행한 뇌척수액검사상 육안적 소견은 혼탁하였으며, 압력 22cmH₂O, 백혈구 970/cumm(과립구 88%, 림프구 10% 및 단핵구 2%), 단백질 107mg/dL, 당 30mg/dL (혈당 107mg/dL)이었다. 뇌척수액 그람염색상 음성반응이었으며, 이후 배양검사상 *L. monocytogenes*로 동정되었다. 술후 제 23일에 시행한 혈액배양검사상 *L. monocytogenes*가 동정되었다.

치료 및 경과: 술후 제 18일부터 cefoperazone을 투여하고 있었으나 간헐적인 발열이 지속되었다. 술후 제23일에 시행한 혈액배양

검사에서 *L. monocytogenes*가 동정됨에 따라 술후 제28일부터 ampicillin으로 교체하여 투여하였으나 점차 악화되어 술후 제 30일에 사망하였다.

증례 2

환자: 황○아, 40세 여자

주소: 두통, 발열 및 의식혼탁

현병력: 전신성 홍반성 낭창 환자로서 프레드니솔론을 1일 20mg 복용 중 내원 1일전부터 갑자기 두통, 구토, 고열 및 의식혼탁 등이 발생하였다.

과거력: 내원 10년전 부터 전신성홍반성낭창으로 진단받아 지속적으로 프레드니솔론을 복용중이었다.

가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 내원당시 혈압 120/80mmHg, 심박수 96/min, 체온 38.6°C, 호흡수 26/min였다. 시진상 스테로이드 투여로 인한 월상안을 보였다. 우측 폐야하부에서 경미한 나음이 청진되었다. 신경학적 검사상 경부강직 및 양측 Babinski sign 양성이었으나 lateralizing sign은 없었다.

검사 소견: 내원 당시 말초혈액검사상 백혈구 2,100/cumm(과립구 80%, 림프구 12% 및 단핵구 8%), 헤마토크리트 32.6%, 혈소판 337,000/cumm였다. 혈청 크레아티닌 1.0mg/dL, AST 46U/L, ALT 56 U/L이었다. 혈청 C3 26 mg/dL, C4 10 mg/dL였고 항핵항체 및 항 DNA항체 모두 양성이었다. 뇌척수액검사상 육안적 소견은 혼탁하였으며, 압력 32 cmH₂O, 백혈구 2,100/cumm(과립구 98%, 림프구 2%), 단백질 143 mg/dL, 당 42mg/dL (혈당 92mg/dL)이었다. 뇌척수액 그람염색상 음성반응이었으며, 배양검사상 *L. monocytogenes*로 동정되었다.

치료 및 경과: 환자의 임상양상 및 뇌척수액 소견 등으로 미루어 세균성 뇌막염의 의진하에 cefotaxime을 투여하였으나 임상경과의 호전이

없었다. 제 5병일에 기관내삽관 및 기계호흡을 개시하였다. 제 5병일에 뇌척수액 배양검사상 *L. monocytogenes*가 동정되어 ampicillin으로 교체 투여하였다. 이 후 점차 임상양상이 호전되어 제 25병일에 기계호흡을 제거하였다. 환자는 ampicillin을 3주 투여받은 후 중추신경계 합병증 없이 완전회복 하였다.

고 찰

*L. monocytogenes*는 면역억제상태의 환자에게 기회감염을 유발시키며 주로 뇌막염 또는 뇌염을 일으킨다고 알려져 있다. 1929년 Nyfeldt에 의해 최초의 인체감염이 발견된 이래 여러 외국 보고들이 있었으며 국내에서도 전신성 홍반성 낭창^{3, 6, 8)}, 백혈병 및 림프종⁷⁾, 직장암¹⁰⁾, 신생아⁴⁾, 당뇨병을 가진 알콜중독자¹⁾ 그리고 신이식후^{2, 5, 9)} 발병한 몇 예들이 보고되었다.

*L. monocytogenes*는 그람양성간균으로서 때로는 구균양 형태를 보이기도 한다. *L. monocytogenes*는 조건무산소성균으로 아포를 형성하지 않는다. 적정 성장온도는 35~37°C이나 때로는 4°C이하에서도 자랄 수 있다. 현재까지 최소 16종의 혈청형이 밝혀져 있다. 전과경로는 주로 오염된 음식을 섭취함으로써 인해 감염된다고 알려져 있다.¹³⁾

성인에서의 리스테리아 감염증은 주로 세포독성 항암제 또는 장기이식시 사용하는 면역억제제의 투여와 연관되어 있으며, 발병의 중심적 기전은 조력 T세포 및 억제 T세포의 기능장애로 생각된다. 반면 면역글로불린이나 보체의 역할은 세포성면역에 비해 다소 그 의의가 적다고 한다.¹³⁾

질병의 발현은 수 일에서 수 주에 걸쳐 일어나는데¹³⁾, 본 증례 1에서도 뇌막자극증상이 나타나기 수 일전부터 발열, 오한 등의 전구증상이 선행되었다. 그러나 경우에 따라 프레드니솔론 등의 면역억제제를 사용시 감염증에 대한 발열반응의 억제로 인해 증상의 발현이 지연될 가능성도 있을 것으로 추정되며, 증례

2의 경우 뇌막자극증상이 나타나기 전 발열 등의 전구증상이 거의 없이 급격히 발병한 것은 특기할만 하다.

뇌척수액검사상 증례 1에서는 백혈구 970/cumm(과립구 88%, 림프구 10% 및 단핵구 2%), 단백질 107mg/dL, 당 30mg/dL(혈당 107mg/dL)이었으며, 증례 2에서는 백혈구 2,100/cumm(과립구 98%, 림프구 2%), 단백질 143mg/dL, 당 42mg/dL(혈당 92mg/dL)이었다. 이러한 소견은 세균성뇌막염때 보이는 일반적인 뇌척수액소견과 합치한다고 하겠다.

신이식후 발생한 *Listeria* 감염증은 1982년 Stamm 등에 의해 여러 증례가 정리, 보고¹²⁾ 되었으나 국내에서는 몇몇 보고가 있을 뿐이다.^{2, 5, 9)} 고신의대에서는 1984년부터 본 증례 1까지 약 290예의 신이식이 시행되었으나 이들 중 뇌막염은 첫 경험으로서 이식 후 뇌막염에 관한 주의와 관찰이 더욱 강조되는 계기가 되었다.

치료는 ampicillin이 일차 선택약으로서, 이는 지난 20년간 이상 *L. monocytogenes*에 대한 감수성에 큰 변화가 없었다.¹³⁾ ampicillin과 aminoglycoside계 항생제의 병합투여시 약효의 상승작용이 있다. 페니실린 과민환자에게는 trimethoprim-sulfamethoxazole을 사용할 수 있으며, 그밖에 erythromycin, tetracycline 및 rifampicin 등이 제시되고 있다. 그러나 cephalosporin은 치료실패가 흔하여 사용해서는 안된다고 알려져 있다.¹¹⁾ 한편 *L. monocytogenes* 뇌막염의 전체 사망율은 30%에 이른다.¹³⁾

본 증례의 경우 양자 모두에서 심한 의식장애와 함께 급속히 악화되는 임상상을 보여 *L. monocytogenes*가 동정되기 전에 경험적 치료로써 3세대 cephalosporin을 투여하였으나 이에 대한 치료반응이 불량하였다. 실제로 증례 1의 경우, 이식수술후 제 23일 부터 발열이 있었으며 일차적으로 cefoperazone을 투여하였으나 환자 상태는 점차 악화되었다. 원인균의 동정 후 ampicillin을 술후 제 28일 부터 투여하였으나 2일 후 사망하였다. 한편 증례 2에서도 발병 직후 cefotaxime을 투여하였으나 환자 상태는

점차 악화되었다. 그러나 제 5병일부터 ampicillin을 투여한 결과 점진적인 호전을 보였다. 이러한 사실은 치료반응에 대한 개인차와 함께 적절한 항생제의 조기투여의 중요성을 시사한다 하겠다.

결 론

저자들은 신이식 환자 및 전신성 홍반성 낭창 환자에게 발생한 *L. monocytogenes* 뇌막염을 경험하였다. 양자에서 발병에 초기 3세대 cephalosporin을 투여했으나 치료 반응이 불량하였다. 원인균 동정후 ampicillin을 투여하였으나 신이식 환자는 사망하였고 전신성 홍반성 낭창 환자는 중추신경계 합병증없이 회복하였다.

참고 문헌

1. 김진우, 황영희, 서환조, 최영길 : 당뇨병과 알콜 중독증에 수반된 *Listeria* 뇌막염 1예. 대한내과학회지 24 : 345~350, 1981.
2. 김현철, 박성배, 조원익, 박철휘, 김재룡, 전동석 : 신이식후 감염증. 대한신장학회지 11 : 62~69, 1992.
3. 김형섭, 맹국형 : *Listeria. monocytogenes*에 의한 균혈증-뇌막염. 임상미생물학 9 : 483~6, 1989.
4. 송필준, 주정혜, 민정식, 이규환, 유신애, 안창일 : *Listeria monocytogenes*에 의한 신생아 감염증 4예. 경희의대논문집 7 : 127~134, 1982.
5. 신영신, 김완옥, 이정득, 양철우, 김용수, 김석영, 윤영석, 방병기, 박연준 : 신이식후 병발한 *Listeria monocytogenes* 치료경험 1예. 대한신장학회지 12 : 720~723, 1993.
6. 우성경, 임현옥, 심상균, 신원호, 김건호, 함종렬, 이종석, 최진학 : SLE 환자에서의 *Listeria monocytogenes*에 의한 뇌막염 2예. 감염 23 : 195~199, 1991.
7. 정문현, 고은미, 김병국, 최강원, 김노경, 김의중 : 면역저하 환자에서의 *Listeria monocytogenes*에 의한 균혈증-뇌막염. 감염 18 : 169~173, 1986.
8. 정윤섭, 김혜숙, 이삼열 : SLE 환자 혈액에서 분리한 *Listeria monocytogenes*의 세균학적 특성. 대한미생물학회지 8 : 27~32, 1973.
9. 정해천, 이정일, 정도영, 서환조 : 신장이식 후 병발된 *Listeria monocytogenes* 1예. 대한신장학회지 25 : 412~418, 1983.
10. 최병길, 서환조 : 직장암 환자에 수반된 *Listeria* 뇌막염. 감염 20 : 75~79, 1988.
11. Gobach SL, Bartlett JG, Blacklow NR : *inf Dis. 1st ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, 1437~1440.*
12. Stamm AM, Dismukes WE, Simmons BP, Cobbs CG, Elliott A, Budrich P, Harmn J : *Literosis in renal transplant recipients. Rev Inf Dis 4 : 665~682, 1982.*
13. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC : *Cecil textbok of medicine. 19th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, 1721~3.*