관절 내 주사 치료 후 발생한 *Staphylococcus lugdunensis*에 의한 화농성 슬관절염충남대학교병원 내과¹, 정형외과², 진단검사의학과³송창현¹ · 손경목¹ · 주용범² · 김민성¹ · 천신혜¹ · 김연숙¹ · 구선희³Septic Knee Arthritis Caused by *Staphylococcus lugdunensis* After Intraarticular Injection TherapyChang Hun Song, MD¹, Kyung Mok Sohn, MD¹, Yong Bum Joo, MD², Min Seong Kim, MD¹,
Shinhye Cheon, MD¹, Yeon-Sook Kim, MD¹, Sun Hoe Koo, MD³Departments of ¹Medicine, ²Orthopedic Surgery, and ³Laboratory Medicine,
Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

Staphylococcus lugdunensis is a coagulase-negative staphylococcus. However, it causes various clinically important human infections and behaves similar to *Staphylococcus aureus*. *S. lugdunensis* reportedly causes infective endocarditis, skin and soft tissue infection, bone and joint infection, septicemia, endarteritis, urinary tract infection, ocular infection, and peritonitis. There are no reports of septic arthritis by this organism in Korea. We presented a case of septic arthritis due to *S. lugdunensis* in an elderly patient with diabetes mellitus after an intra-articular injection.

Key Words: Infectious arthritis, *Staphylococcus lugdunensis*, Knee prosthesis, Knee joint

서 론

혈장응고효소 음성 포도알균(coagulase-negative staphylococci, CoNS)은 다양한 감염을 일으킬 수 있는 피부 상재 균이다. 일반적으로 임상 검체에서 동정될 경우 오염균으로 간주되는 경우가 많다. *Staphylococcus lugdunensis*는 CoNS이지만 다른 CoNS와는 달리 감염성 심내막염, 골수염, 관절염, 피부감염 등 황색포도알균과 비슷한 임상 양상의 감염을

일으키는 병독성이 강한 균이다¹⁾. 국내에서는 감염성 심내막염, 피부 및 연부조직 감염, 요근 농양, 균혈증 등이 보고되어 있으나²⁻⁶⁾, 아직까지 *S. lugdunensis*에 의한 화농성 관절염이 보고된 적은 없다. 저자들은 당뇨병이 있는 80세 노인 환자에서 무릎통증으로 관절 내 주사를 맞고 나서 발생한 *S. lugdunensis*에 의한 감염성 슬관절염을 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

80세 여자 환자가 내원 전일부터 발생한 걸을 수 없을 정도의 좌측 무릎 통증을 주소로 응급실을 방문하였다. 퇴행관절염으로 8년 전 좌측 무릎 관절 치환술을 시행했으나, 평소 통증 등 불편감은 지속되었다고 하였다. 내원 5일 전 지속적인 좌측 무릎 통증으로 집 근처 의원에서 관절 내 주사를 맞았다

▶ Received: April 6, 2015 ▶ Revised: April 27, 2015

▶ Accepted: May 8, 2015

Address for correspondence: Kyung Mok Sohn, MD
Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, 282 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-280-7126, Fax: +82-42-280-8125
E-mail: medone@cnuh.co.kr

고 하며 정확한 성분은 확인할 수 없었다. 당뇨병으로 경구 혈당강하제를 복용 중이었으며, 2년 전 갑상샘암으로 전체 갑상샘절제술 후 levothyroxine을 투여받고 있었다. 응급실 내원 당시 좌측 무릎 및 넓적다리까지 부어 있었고 열감이 느껴졌다(Fig. 1A). 혈압 130/70 mmHg, 맥박 수 102 beats/min, 호흡 수 16 breaths/min, 체온 38°C였으며, 의식은 명료하였다. 좌측 무릎의 단순 방사선 사진에서 인공 삽입물의 헐거워짐(loosening) 관찰되지 않았다(Fig. 1B). 관절액 천자액은 색이 혼탁하였고(Fig. 1C), 백혈구가 33,000/mm³(다형핵백혈구 90%)이었고, 그람염색에서 그람양성알균이 관찰되었다. 말초혈액검사에서 백혈구 15,800/mm³ (3,500–10,000/mm³), 혈색소 11.5 g/dL (12.0–16.0 g/dL), 혈소판 105,000/mm³ (130,000–400,000/mm³), 혈액요소질소 15 mg/dL (8–20 mg/dL), 크레아티닌 0.89 mg/dL (0.6–0.9 mg/dL), aspartate aminotransferase 43 IU/L (0–31 IU/L), alanine aminotransferase 48 IU/L (0–31 IU/L), 적혈구침강속도 69 mm/hr (0–20 mm/hr), C-반응단백질 9.1 mg/dL (0–0.5 mg/dL)로 급성 전신 염증 반응을 보였다. 관절 내 주사 후 발생한 급성 화농성 관절염이 의심되어 주사기로 관절액을 충분히 흡인한 후 경험적으로 cefazolin 투여를 시작하였다. 다음 날부터 더 이상의 발열이 없고 상태가 호전되기 시작하였다. 입원 4일째 응급실에서 나간 두 번의 관절액 검체에서 모두 *Staphylococcus lugdunensis*가

자란다고 보고되었다. *S. lugdunensis*에 의한 화농성 관절염은 국내에서 보고된 적이 없어 균주 확인을 위해 16S rRNA 유전자 분석을 의뢰하였다. 분석된 16S rRNA 유전자 염기서열은(1,414 bp) *S. lugdunensis*와 99.93% 일치하였다(accession number AB009941). 이 균주는 페니실린에만 내성이었고 oxacillin 최소억제 농도(minimum inhibitory concentration, MIC)는 1 µg/mL이었으며, 다른 항생제에도 모두 감수성을 보였다(Table 1). 환자에게 cefazolin을 지속적으로 사용하였고, 내원 일주일째 관절경으로 죽은 조직 제거술 및 배농을 시행하였다. 고령으로 보호자와 상의 후 인공관절은 제거하지 않고 유지하였다. 환자는 항생제에 잘 반응하여 입원 2주째 염증 관련 검사 결과들은 모두 정상화되었다. 입원 4주째 경구 amoxicillin-clavulanic acid로 변경하여 퇴원하였다. 외래에서 2주간 경구 항생제를 더 유지하였고, 이후 경과 관찰 중이다. 퇴원 후 4개월 동안 재발의 증상이나 징후는 없었다.

고 찰

*S. lugdunensis*는 혈장응고효소(coagulase) 음성인 그람 양성알균으로 1988년 사람 피부의 정상균무리(normal flora)로 처음 기술되었다. 사람에서 감염을 일으키는 경우 감염성

Fig. 1. Initial features at the emergency room: (A) The left knee and thigh were swollen and warm, as compared to the right side. (B) Simple X-ray of the left knee showed soft tissue swelling and retained prosthetic joint with no prosthetic loosening. (C) Aspirate fluid from the left knee was brownish and turbid.

Table 1. Antimicrobial susceptibility profiles of *Staphylococcus lugdunensis*

Antibiotic	MIC (µg/mL)	Susceptibility ^a
Ciprofloxacin	≤0.5	S
Clindamycin	≤0.25	S
Cotrimoxazole	≤10	S
Erythromycin	≤0.25	S
Fusidic acid	≤0.5	S
Gentamicin	≤0.5	S
Mupirocin	≤2	S
Nitrofurantoin	≤16	S
Oxacillin	1	S
Penicillin	≥0.5	R
Rifampicin	≤0.5	S
Teicoplanin	≤0.5	S
Vancomycin	≤0.5	S

MIC, minimum inhibitory concentration; S, susceptible; R, resistant.

심내막염, 의료기구 관련 감염, 피부 및 연부조직 감염, 균혈증, 임파선염, 골관절 감염, 복막염 등 임상적으로 혈장응고효소 양성인 황색포도알균과 비슷한 양상을 보인다¹⁾. *S. lugdunensis*는 다른 CoNS보다 병독성이 더 강한 것으로 알려져 있다. 이는 용혈 펩타이드(hemolytic peptide), 다양한 부착소(adhesins) 및 효소(DNase, lipase) 생성, 용균효소 저항성(lysozyme resistance), 균막 형성(biofilm formation) 등의 독성 인자(virulence factor)들이 관여하기 때문이다¹⁾. 또한 혈관 내피 세포에 부착할 수 있도록 von Willebrand factor 부착 단백질을 생성하여 자연 판막에 감염성 심내막염을 일으킬 수 있다^{2,4,7)}. 본 증례의 경우 피부에 존재하던 *S. lugdunensis*가 주사침에 의해 관절강 내에 침투하였고 상기한 독성 인자들로 인해 관절 치환술 후 8년이 지났으나 인공관절 관련 감염을 일으킨 것으로 생각된다. 외국 보고들을 살펴보면 *S. lugdunensis*에 의한 감염성 관절염은 자연 관절(native joint)에도 발생할 수는 있으나⁸⁾ 대부분 인공관절과 관련되어 있다⁹⁾.

*S. lugdunensis*는 일반적으로 대부분의 포도알균 치료에 사용하는 항생제에 감수성이 있으며, 베타락탐아제(beta-lactamase)는 25% 정도에서 생성하고 methicillin 내성은 드문 편이다⁹⁾. 다른 CoNS의 경우 oxacillin의 최소억제 농도(MIC)가 $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ 이하일 때 감수성이 있는 것으로 판단하지만, *S. lugdunensis*의 경우 황색포도알균과 마찬가지로 MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 까지 oxacillin에 감수성이 있는 것으로 간주된다. 따라서 다른 CoNS으로 잘못 동정할 경우 oxacillin에 가짜 내성으로 보고될 수 있어 치료에 혼란이 발생할 수 있다¹⁰⁾. 본원에서 사용 중인 상용화된 자동화 장비인 Vitek 2의 경우 한 보고에 따르면 23.5%에서 *S. lugdunensis*를 다른 CoNS로 잘못 동정하였다¹¹⁾. 본 증례에서는 Vitek 2 (bioMérieux Inc., Durham, NC, USA) 장비에서 *S. lugdunensis*로 동정되었고 16S rRNA 유전자 분석을 통해 확인을 하였다. 본 증례에서 동정된 균주의 oxacillin MIC는 $1 \mu\text{g/mL}$ 로 *S. lugdunensis*가 아닌 다른 CoNS의 경우에는 내성으로 보고되는 수치이다. 본 환자는 베타락탐 항생제에 감수성이 있는 것으로 판단하여 cefazolin 및 amoxicillin-clavulanic acid를 6주간 유지하였다. 관절 내 인공삽입물은 제거하지 않은 상태이고, 억제치료의 목적으로 항생제를 장기간 유지하고 있지 않아 같은 균주에 의한 재발이 가능하여 외래에서 지속적으로 경과 관찰 중이다. 만약 다른 CoNS으로 잘못 동정되었을 경

우 glycopeptide 계열 항생제를 사용해야 하는 등 치료에 어려움이 있었을 것이다. 이 경우 재발의 가능성은 베타락탐계 항생제를 사용한 경우보다 높아진다⁹⁾.

최근 관절염을 가진 고령의 환자들이 증가하면서 관절 내 주사 등의 침습적 치료 후 감염이 발생하는 경우도 많아지고 있다. 국내 보고에 따르면 관절 내 주사나 침 시술에 의한 감염이 화농성 관절염의 50% 정도를 차지하고 있다¹²⁾. 퇴행관절염, 알코올 중독, 당뇨병, 관절 시술, 피부 궤양, 80세 이상, 낮은 사회경제적 상태 등이 화농성 관절염 발생의 위험 인자로 작용한다¹³⁾. 본 환자의 경우 고령, 당뇨, 관절주사 등의 위험 인자가 존재하였다. 일반적으로 화농성 관절염의 60-90%는 황색포도알균이나 사슬알균에 의해 발생한다. 따라서 cefazolin, nafcillin, ampicillin-sulbactam 등이 경험적 항생제로 권고된다. 고령, 반복적인 요로감염, 복부수술, 맥역저하자 등의 위험 요소가 있을 경우 그람음성균에도 듣는 ceftriaxone을 선택할 수 있다. 의료기관 관련 감염 등의 이유로 methicillin 내성 황색포도알균 고위험군의 경우 glycopeptide 계열 항생제를 사용한다¹³⁾. 본 증례에서는 초기 관절액 그람 염색에서 그람양성알균이 관찰되어 cefazolin으로 유지하였고, 최종 동정 결과에 따라 3주 이상 같은 항생제로 주사 치료 하였다. 일반적으로 인공관절 감염의 경우 2단계 재치환술(two stage prosthetic exchange)이 많이 시행되고, 1차 수술에서 감염된 인공관절을 제거하고 4-6주간 항생제 주사 치료 후 안정화되면 재치환술을 시행한다. 항생제 함유 충전물을 함께 사용했을 경우 치료 성공률은 90% 이상으로 보고되고 있다. 본 증례의 환자는 만성성이 아니라, 급성 인공관절 감염으로 관절 치환술 없이 절개 배농 및 세척으로 치료를 시도해 볼 수 있다. 이 환자의 경우에는 나이 등의 이유로 인공관절은 제거하지 못하였으나 항생제에 반응이 좋았으며, 빠른 회복을 보였다. 감염된 인공관절을 제거하지 못한 경우 균막(biofilm)이 형성되어 항생제 치료에 저항이 있을 수 있어 수 개월 이상 억제치료를 사용하기도 한다. 균막 제거에 도움이 되는 rifampicin의 병합 사용도 권장된다¹⁴⁾.

고령의 관절염 환자가 많아지고 있고, 진단 장비의 정확도도 좋아지고 있어 앞으로 *S. lugdunensis*에 의한 화농성 관절염이 많아질 가능성이 있다. CoNS이지만 *S. lugdunensis*는 황색포도알균과 유사한 감염을 일으킬 수 있다. 자동화 장비에서 정확히 동정하지 못할 수도 있어 임상적으로 의심이 되

는 CoNS 감염의 경우, 본 증례와 같이 추가 검사가 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

균주 동정에 도움을 주신 아시아 태평양 감염재단 김소현 박사님, 백진양 연구원께 감사의 말씀을 드립니다.

이해관계 명시

저자(들)은 본 논문과 관련하여 이해관계(Conflict of Interest Disclosures)의 충돌이 없음을 천명합니다.

REFERENCES

1. Frank KL, Del Pozo JL, Patel R. From clinical microbiology to infection pathogenesis: how daring to be different works for *Staphylococcus lugdunensis*. Clin Microbiol Rev 2008;21: 111-33.
2. Ha YE, Ryu SY, Ko KS, Joo EJ, Park SY, Kim HA, et al. Native valve infective endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis* confirmed by 16s ribosomal RNA sequencing. Infect Chemother 2011;43:372-6.
3. Chae MH, Joo HY, Lee HJ, Kim JC, Baek JH, Im JH, et al. A case of psoas abscess caused by *Staphylococcus lugdunensis*. Korean J Med 2014;86:367-71.
4. Cho HJ, Seol SH, Park SY, Jun HS, Kim DK, Kim DI, et al. A case of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. Korean J Med 2011;80:212-5.
5. Kwon O, Uh Y, Hwang GY, Lee JI, Kim HY, Yoon KJ. A case of septicemia by *Staphylococcus lugdunensis*. Korean J Clin Microbiol 2007;10:70-2.
6. Kim JH, Lee JY, Kim HR, Heo KW, Park SK, Lee JN, et al. Acute lymphadenitis with cellulitis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. Korean J Lab Med 2008;28:196-200.
7. Nilsson M, Bjerketorp J, Guss B, Frykberg L. A fibrinogen-binding protein of *Staphylococcus lugdunensis*. FEMS Microbiol Lett 2004;241:87-93.
8. Grupper M, Potasman I, Rosner I, Slobodin G, Rozenbaum M. Septic arthritis due to *Staphylococcus lugdunensis* in a native joint. Rheumatol Int 2010;30:1231-3.
9. Shah NB, Osmon DR, Fadel H, Patel R, Kohner PC, Steckelberg JM, et al. Laboratory and clinical characteristics of *Staphylococcus lugdunensis* prosthetic joint infections. J Clin Microbiol 2010;48:1600-3.
10. Cockerill FR, Wikler MA, Alder J, Dudley MN, Eliopoulos GM, Ferrato MJ, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-first informational supplement. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
11. Mateo M, Maestre JR, Aguilar L, Cafini F, Puente P, Sanchez P, et al. Genotypic versus phenotypic characterization, with respect to susceptibility and identification, of 17 clinical isolates of *Staphylococcus lugdunensis*. J Antimicrob Chemother 2005; 56:287-91.
12. Seo SS, Ha DJ, Kim CW, Kim KW, Seo JH. Etiologic transition of septic arthritis of the knee. J Korean Knee Soc 2008;20: 44-9.
13. Korean Society for Chemotherapy; Korean Society of Infectious Diseases; Korean Orthopaedic Association. Clinical guidelines for the antimicrobial treatment of bone and joint infections in Korea. Infect Chemother 2014;46:125-38.
14. Chen AF, Heller S, Parvizi J. Prosthetic joint infections. Surg Clin North Am 2014;94:1265-81.