

횡문근융해증과 급성 신손상이 합병된 살모넬라 감염 1례

이인희·강건우

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

A Case of *Salmonella* Infection Complicated by Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury

In Hee Lee, M.D., Gun Woo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Received: April 22, 2015

Accepted: May 8, 2015

Corresponding Author: In Hee Lee, M.D.,

Department of Internal Medicine,

Catholic University of Daegu School of Medicine,

33 gil 17 Duryugongwon-ro, Nam-gu,

Daegu 705-718, Korea

Tel: +82-53-650-4216

E-mail: ihlee@cu.ac.kr

• The authors report no conflict of interest in this work.

Rhabdomyolysis a clinical syndrome characterized by injury to skeletal muscle and release of intracellular contents into the systemic circulation, can develop from infections, although trauma is a more common cause. Myoglobinuric acute kidney injury (AKI) is a potentially life-threatening complication of rhabdomyolysis. Reports of rhabdomyolysis and AKI induced by *salmonella* infection are rare in the Korean literature. This paper describes a case of *salmonella* enteritis complicated by rhabdomyolysis and AKI. A 58-year-old man presented to the hospital with a two day history of watery diarrhea, abdominal pain and high fever. Initial blood chemistry revealed a serum creatinine (Cr) level of 3.4 mg/dL, with elevations of serum creatine phosphokinase (CK, 5,635 IU/L) and serum myoglobin (>3,000 ng/mL). Intravenous hydration and empirical antibiotic treatment with ciprofloxacin were initiated. Blood and stool cultures grew *salmonella* group B, which was sensitive to ciprofloxacin, ampicillin, and ceftazidime. Parenteral ciprofloxacin was continued for 14 days. During the first week of hospitalization, peak levels of serum Cr and CK were 9.5 mg/dL and 89,155 IU/L, respectively. Thereafter clinical and biochemical parameters gradually improved without dialysis. The patient was discharged on the 20th hospital day with normal CK levels except for serum Cr. His renal function normalized (serum Cr 1.0 mg/dL) two months after discharge. Based on the results of this case, prompt fluid therapy and early administration of antibiotics should be performed in patients with *salmonella* infection complicated by rhabdomyolysis and AKI.

Key Words : Acute kidney injury, Rhabdomyolysis, *Salmonella* infection

서론

횡문근융해증은 근육 세포의 손상으로 칼륨, 인산염, 미오글로빈, Creatinephosphokinase 및 요산 등 세포 내 구성 성분이 혈장 내로 유리되면서 근 무력, 동통, 종창 및 적색뇨 등이 관찰되는 임상 증후군으로 급성 신손상, 저혈량성 쇼크, 부정맥 등 심각한 합병증을 동반할 수 있다[1]. 횡문근융해증의 유발 원인으로 알코올 중독, 외상, 경련, 전해질 이상, 대사성 근육 질환, 감염, 약제 남용 및 독소 노출 등이 알려져 있으며, 이중 감염에 의한 횡문근융해증은 전체의 5% 정도이다[2].

감염성 횡문근융해증은 주로 인플루엔자, 후천성 인체면역결핍 증후군 등 바이러스 질환과 관련되어 발생하며, 레지오넬라, 연쇄구균, *Francisella*, 살모넬라(*salmonella*) 등 세균 감염에 의한 횡문근융해증은 비교적 드문 편이다[3]. 특히 살모넬라 감염에 의해 횡문근융해증과 급성 신손상이 합병된 경우는 1977년 첫 증례[4] 이후 산발적인 보고만 있는 실정이다. 국내 문헌상 살모넬라 감염 후 횡문근융해증 과 급성 신손상이 동반된 예는 1998년 Choi 등[5]의 증례 이후 현재까지 총 4례[5-8]로 드물게 보고되고 있다.

이에 저자는 복통과 설사를 주소로 내원한 살모넬라 장염(enteritis) 환자에서 횡문근융해증에 의한 급성 신손상이 합병된 증례를 경험하고 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증례

58세 남자가 2일 동안의 복통과 설사를 주소로 내원하였다. 환자는 내원 3일 전 삶은 돼지고기를 먹은 후 내원 2일 전 오심, 구토와 함께 물 설사 및 복통 등을 호소하였고, 내원 전날 고열, 오한 등이 발생하여 본원 응급실로 내원하였다. 최근 외상이나 경련, 발작 등의 병력은 없었다. 내원 10년 전 고혈압 진단 후

칼슘 통로 차단제 복용 중이었으며, 1년 전 당뇨병으로 진단받은 이후 숄포닐우레아 제제를 복용하고 있었다. 내원 3개월 전 검진 당시 혈청 크레아티닌(creatinine, Cr) 수치는 1.0 mg/dL였다. 가족력에서 특이 사항은 없었다.

응급실 내원 당시 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 89회/분, 호흡수 25회/분, 체온 38.6°C였다. 구강 내 점막과 입술은 건조하였고 피부 긴장도는 감소되어 있었다. 두정부나 흉부에서 특이 소견은 없었으나 복부에서 경도의 미만성 압통이 있었다. 응급실 내원 직후 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 5,100/mm³ (호중구 67%), 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 118,000/mm³, 적혈구 침강속도 16 mm/hr였다. 혈청 생화학 검사에서 혈당 179 mg/dL, 혈액요소질소(BUN) 26.5 mg/dL, Cr 3.4 mg/dL, cystatin-C 4.538 mg/L, aspartate aminotransferase (AST) 67 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 23 IU/L, 총 단백 7.2 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, Na/K/Cl/tCO₂ 138/4.0/98/20 (mEq/L), 칼슘 9.2 mg/dL, 인 1.1 mg/dL, 요산 14.8 mg/dL, C-반응 단백질 61.8 mg/L 및 당화혈색소(Hb A1C) 5.9% 소견을 보였다. 대기하 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.47, PCO₂ 17.0 mmHg, PaO₂ 63.7 mmHg, HCO₃⁻ 17.4 mmol/L, 산소포화도 94.3%였다. 혈청 creatinine phosphokinase (CK) 5,635 IU/L, lactate dehydrogenase (LDH) 326 IU/L, 혈청 및 요 미오글로빈은 모두 3,000 ng/mL 이상으로 증가되어 있었으나, 혈청 CK-MB, troponin-I 등은 정상이었다. 혈청 면역학적 검사에서 HBsAg, anti-HAV IgM, anti-HCV Ab, anti-HIV Ab 및 influenza A, B 등은 모두 음성이었다. 소변은 적갈색이었고 단순 요 검사에서 pH 5.5, 단백 1+, 잠혈 3+, 현미경 검사에서 백혈구 1-3/HPF, 적혈구 0-1/HPF였으며, 계산된 요 나트륨 분획배설률(fractional excretion of sodium, FENa)은 2.38%였다.

응급실 내원 직후 혈액, 요 및 대변 배양을 시행하였고 경험적 항균 요법으로 ciprofloxacin을 정주하였다. 또한 등장성(0.9%) 식염수를 정주하면서(200-400 mL/hr) 중심 정맥압 4-8 cmH₂O, 시간 당 평균 요량은 150 mL(2 mL/kg) 이상 유지하였다. 내원 후 12시간째 혈청 BUN/Cr 35.6/4.9 (mg/dL), CK/LDH 17,454/569

(IU/L), 대변 검사 결과 잠혈 반응 음성이었으며 백혈구가 다수 관찰되었다. 내원 후 2일째 적갈색뇨가 지속되어 등장성 식염수, 저장성 (0.45%) 식염수와 중탄산염(8.4% NaHCO_3) 혼합 수액 등을 교대로 정주하였다(150-200 mL/hr). 이때 혈청 BUN/Cr 45.5/6.0 (mg/dL), CK/LDH 89,155/1,868 (IU/L), AST/ALT 853/84 (IU/L), 응고 및 출혈 경향 검사에서 PT 15.7초, aPTT 26.4초, D-dimer 19.97 $\mu\text{g/mL}$ (정상 <0.4 $\mu\text{g/mL}$) 및 fibrinogen 639 mg/dL였으나 말초혈액 도말 검사에서 특이 이상은 없었다. 내원 후 4일째 혈액 및 대변 배양 검사 결과 모두 살모넬라 B군이 동정되었고, ampicillin, cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacin, ertapenem 및 piperacillin/tazobactam 등에 감수성을 보였다. 내원 후 5일째 혈청 BUN/Cr 104.9/9.5 (mg/dL)로 신기능은 악화되었으나, 고열과 복통 등 전신증상은 점차 호전을 보였고 혈청 CK/LDH 수치는 63,144/1,321 (IU/L)로 감소하였다. 이때 시행한 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP 전신 골 스캔 상 양측 견갑부, 상지, 복부 및 장요근 부위 등에서 방사성 동위원소의 섭취 증가가 관찰되었다(Fig. 1). 제10 병일째 혈청 BUN/Cr 100.4/4.0 (mg/dL), CK/LDH 3,046/376 (IU/L), AST/ALT 100/56 (IU/L)로 호전되었고, 추적 혈액 배양 검사에서 균은 검출되지 않았다. 제20 병일째 혈청 Cr 2.4 mg/dL, CK 205 IU/L로 호전되어 퇴원하였으며, 퇴원 후 2개월 현재 혈청 Cr 1.0 mg/dL로 정상화되었고 특이 후유증 없이 경과 관찰 중이다(Fig. 2).

고찰

살모넬라균은 장내 세균(enterobacteriaceae) 과에 속하며 피막이 없고 아포를 형성하지 않는 그람 음성 막대균으로 O-항원 혈청군에 따라 A, B, C1, C2, D 및 E 등으로 분류된다[9]. 살모넬라 감염은 *Salmonella typhi*에 의한 장티푸스와 비장티푸스성 살모넬라 감염증으로 분류되며, 근래에는 비장티푸스성 살모넬라 감염이 점차 증가하는 추세로 최근 20년간 전체 살모넬라 감염의 90% 이상을 차지하고 있다. 살모넬라 감염 시 장염이 약 70%로 가장 흔한 임상 양상이나 요로 감염, 복강 내 농양, 골수염 및 뇌수막염 등 국소성 감염, 그리고 장열, 패혈증 및 만성 보균상태 등의

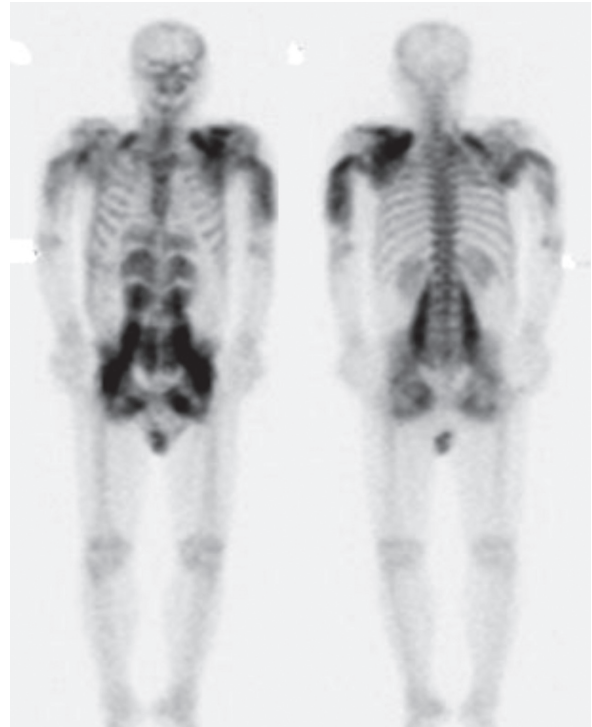


Fig. 1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP bone scan performed on the 5th hospital day shows diffuse soft tissue uptake of radiotracer in the shoulder girdles, upper arms and iliopsoas muscles, suggestive of rhabdomyolysis.

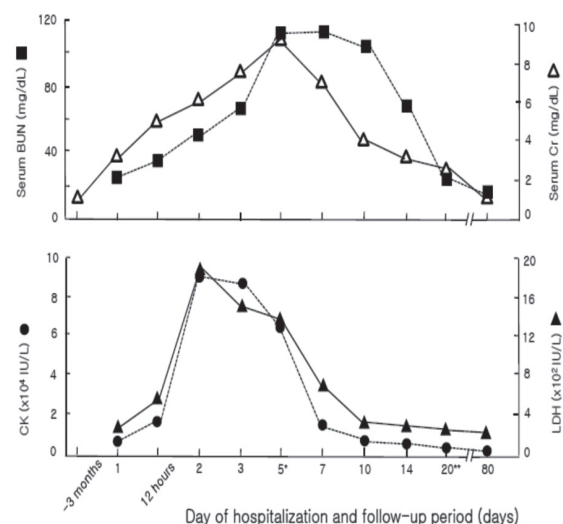


Fig. 2. Serial changes of laboratory data including serum blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), creatine phosphokinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) during hospitalization and follow-up period. *Bone scan, **Day of discharge.

형태로 여러 장기에 염증성 변화를 초래하거나 합병증을 일으킨다[9]. 특히 중증 장염 시에는 심한 탈수, 산증, 전해질 장애, 저혈량성 쇼크 및 횡문근융해증 등이 유발되면서 이로 인해 신손상이 초래될 수 있다[10].

살모넬라 감염 후 횡문근융해증이 유발되는 기전은 명확하지 않으나 패혈증에 의한 조직 저산소증, 세균 침투에 의한 직접적인 근육 손상, 골격근 내 당 분해 및 산화성 효소의 활성도 감소, 리소좀 효소의 활성화, 내독소(endotoxin)에 의한 근육 대사 장애 등이 제시되고 있으며, 결국 과다 축적된 세포 내 칼슘 이온이 액틴과 미오신에 작용하여 근육 과사가 초래된다고 알려져 있다[11]. 이때 만성 폐질환, 말기 신부전, 만성 알코올 중독 및 고혈압 등 만성 질환이 동반된 경우 횡문근융해증 발생 위험이 높아질 수 있다[12]. 횡문근융해증이 발생하면 13-50%에서는 혈량감소, 미오글로빈에 의한 세포 손상과 세뇨관 폐쇄, 신혈관 수축 및 자유(free) 라디칼 생성 등의 기전으로 급성 신손상이 합병되며, 이로 인해 유병율과 사망률이 증가된다[1,2]. Singh와 Scheld[3]는 총 60례의 세균성 횡문근융해증을 분석한 연구에서 살모넬라 감염은 레지오넬라(14례), *Francisella* (9례), 폐렴 연쇄구균(8례) 등보다 적은 6례(10%)에서 관찰되었고, 이 중 4례(67%)에서 급성 신손상이 동반되어 전체 급성 신손상 발병률 57% (34/60)에 비해 높았으나 사망 예는 없었다고 보고하였다. 현재까지 국내 문헌에서 살모넬라 감염 후 횡문근융해증과 급성 신손상이 합병된 증례는 현재까지 총 4례[5-8]가 보고되고 있다. 환자는 모두 남자로서 발생 당시 연령은 평균 49.3세(범위 30-62세)였으며 백혈구 증가와 혈소판 감소가 각각 3례, 1례에서 관찰되었다. 내원 당시 혈청 Cr 평균치는 5.9 mg/dL(범위 3.4-12.2 mg/dL), CK 2,482 IU/L(범위 838-6,500 IU/L)였으나 모두 투석 없이 2-3주 이내에 신기능이 회복되어 이전 외국 보고[13]와 유사한 양상을 보였다. 또한, 검출된 살모넬라 균주는 각각 B, C 및 D군 등으로 혈액과 대변 모두 양성 반응을 보인 1례를 포함하여 대변 배양에서 모두 양성을 보였다(Table 1). 본 증례의 환자는 58세 남자로서 내원 당시 백혈구 증가, 혈소판 감소 등은 관찰되지 않았으나 혈액 및 대변 배양 검사에서 모두 살모넬라 B군 양성이었다. 그리고 내원 당시 혈청 CK, Cr 수치는 이전 증례[1-4]와 유사하였으나 각각 입원 후 2일, 5일째 최고치 이후 서서히 호전되었고 신기능 회복이 더 지연되는 중증 경과를 보였다(Fig. 2).

횡문근융해증 발생 시 급성 신손상과 환자 사망의

위험요인으로 기저 패혈증, 탈수, 혈청 CK 증가, 고칼륨혈증, 고인산혈증 및 혈청 알부민 감소 등이 알려져 있다[14]. 또한, 총 202명의 횡문근융해증 환자를 대상으로 한 최근 연구에서는 급성 신손상 합병의 주요 예측인자로 연령, 적색뇨, 횡문근융해증의 유발 원인, 그리고 혈청 내 BUN, Cr, 칼륨, CK 및 미오글로빈 증가 등이 제시되었고, 특히 경과 중 CK 최고치(>5,000 IU/L), 초기 혈청 미오글로빈 상승(>600 ng/mL) 등이 급성 신손상의 독립적 위험인자로 보고되었다[15]. 따라서 본 환자에서 관찰된 체액량 저하, 적색뇨, 혈청 CK 최고치(89,155 IU/L) 및 혈청 미오글로빈 증가(> 3,000 ng/mL) 등은 급성 신손상 발생의 주요 위험인자로 생각된다. 그러나 살모넬라 균혈증, 고혈압 및 당뇨병 등 동반 질환이 횡문근융해증과 신손상의 중증도, 신기능의 회복 지연과 관련성이 있는지는 단정하기 어렵다.

비장티푸스성 살모넬라 장염에 대한 일차적 치료는 체액과 전해질 손실에 대한 수액 요법이며, 항생제 투여는 증상 완화에 효과가 없고 지속적인 보균상태나 재발을 초래할 수 있어 추천되지 않는다. 그러나 장외(extra-intestinal) 국소성 감염이 의심되거나 또는 패혈증 위험이 높은 유아, 고령, 장기이식 수혜자, 악성 종양 및 면역저하 환자 등에서는 항생제 정주가 필요하며, 이때 fluoroquinolones, 3세대 cephalosporin 등이 주로 이용된다[9]. 살모넬라 장염과 균혈증이 확인된 본 증례에서는 ciprofloxacin을 총 14일 동안 유지하였다. 이전 국내 보고[5-8]에서도 4례 모두 ciprofloxacin 등의 항생제가 투여되었으며, 아울러 횡문근융해증에 대한 알칼리 및 수액 보충이 신속히 시행되면서 모두 투석 없이 경과가 양호하게 나타난 것으로 추정된다.

요약하면 본 증례는 급격한 고열과 소화기 증상을 주소로 내원한 살모넬라 B군 장염 환자에서 중증 횡문근융해증과 함께 급성 신손상이 발생하였고 신기능 회복이 지연된 예이다. 따라서 향후 살모넬라 감염이 발생한 경우 횡문근융해증과 신손상 등 심각한 장외 합병증을 염두에 두고 항생제 정주와 대량 수액 요법을 신속히 시행하면서 아울러 근 효소치와 신기능을 면밀히 추적 관찰하는 것이 매우 중요할 것으로 생각된다.

Table 1. Reported and present cases of *salmonella* infection complicated by acute kidney injury and rhabdomyolysis in Korea

	Choi JH <i>et. al</i> [5]	Park JK <i>et. al</i> [6]	Kim CH <i>et. al</i> [7]	Kim YS <i>et. al</i> [8]	Present Case
Age (years)	30	62	55	50	58
Gender	Male	Male	Male	Male	Male
WBC (/mm ³)	15,300	5,200	13,430	15,760	5,100
Hb (g/dL)	15.2	14.1	15.3	16.0	12.8
PLT (/mm ³)	33,000	196,000	58,000	311,000	11,8000
BUN/Cr (mg/dL)	37/3.6	29/4.4	30/3.4	104/12.2	26.5/3.4
AST/ALT (IU/L)	500/414	55/15	196/68	69/25	67/23
pro (T)/alb (g/dL)	5.9/3.7	7.1/4.1	5.0/3.1	7.1/3.7	7.2/4.4
K (mEq/L)	3.7	3.9	3.7	5.3	4.0
Ca/P (mg/dL)	14.8/1.2	8.7/4.6	6.9/2.4	6.9/2.2	9.2/1.1
CK/LDH (IU/L)	6,500/2,454	1,108/347	838/241	1,483/583	5,635/326
Serum myoglobin (ng/mL)	427	97.3	825	>1,000	>3,000
Salmonella group	NR	C	B	D	B
Bacteria source of isolation	stool	stool	stool	blood, stool	blood, stool
Renal replacement therapy	ND	ND	ND	ND	ND
Hospitalization (days)	16	10	19	9	20
Clinical outcome	Survived	Survived	Survived	Survived	Survived

WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, PLT: platelet, BUN: blood urea nitrogen, Cr: serum creatinine, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, pro (T): total protein, alb: albumin, K: potassium, Ca: calcium, P: phosphorus, CK: creatine phosphokinase, LDH: lactate dehydrogenase, NR: not reported, ND: not done.

참 고 문 헌

- Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982;**61**: 141-52.
- Allison RC, Bedsole DL. The other causes of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci* 2003;**326**:79-88.
- Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis; three case reports and review. *Clin Infect Dis* 1996;**22**:642-9.
- Rheingold OJ, Greenwald RA, Hayes PJ, Tedesco FJ. Myoglobinuria and renal failure associated with typhoid fever. *JAMA* 1977;**238**:341.
- Choi JH, Park JJ, Moon CI, Lee JG, Jung WH, Kwon JI, *et al.* A case of rhabdomyolysis associated with salmonellosis. *Korean J Gastroenterol* 1998;**31**:392-7.
- Park JK, Ye DK, Yoon WC, Kim HJ, Jeong YD, Jo SJ, *et al.* A case of rhabdomyolysis and acute renal insufficiency associated with gastroenteritis caused by salmonella group C. *Korean J Nephrol* 2000;**19**:353-7.
- Kim CH, Suk KT, Kim JW. A case of sepsis and acute

- renal failure associated with salmonella enterocolitis. *Korean J Gastroenterol* 2008;**52**:110-4.
8. Kim YS, Yang JW, Park SY, Song SH, Yu JM, Choi SO, *et al.* A case of rhabdomyolysis and acute renal failure associated with salmonella enteritidis. *Korean J Nephrol* 2010;**29**:509-12.
 9. Kaye KS, Kaye D. Salmonella infections (including typhoid fever). In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008. p. 2241-6.
 10. Janssen van Doorn K, Pierard D, Spapen H. Acute renal dysfunction in salmonella gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol* 2006;**40**:910-2.
 11. Brncic N, Viskovic I, Sasso A, Kraus I, Zamolo G. Salmonella infection-associated acute rhabdomyolysis. some pathogenic considerations. *Arch Med Res* 2002;**33**:313-5.
 12. Khan FY, Al-Ani A, Ali HA. Typhoid rhabdomyolysis with acute renal failure and acute pancreatitis: a case report and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2009;**13**:e282-5.
 13. Neau D, Delmas Y, Merville P, Dutronc H, Kadiri ME, Potaux L, *et al.* Rhabdomyolysis and *salmonella* enteritidis infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;**19**:973-5.
 14. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988;**148**:1553-7.
 15. Chen CY, Lin YR, Zaho LL, Yang WC, Chang YJ, Wu HP. Clinical factors in predicting acute renal failure caused by rhabdomyolysis in the ED. *Am J Emerg Med* 2013;**31**:1062-6.