

A Case of *Haemophilus parainfluenzae* Endocarditis

Ji Hoon Huh, Sook Young Bae, Jang Su Kim, Kap No Lee, Chang Kyu Lee

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

The HACEK group of bacteria (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corodens*, and *Kingella kingae*) are the normal flora of the upper respiratory tract and oropharynx. The organisms infect abnormal cardiac valves, causing subacute native endocarditis or prosthetic valve endocarditis more than one year after valve surgery. *Haemophilus* species are responsible for only 0.5~1% of all infective endocarditis cases. Embolization occurs in 60% and the mortality rate ranges from 16~45% of cases of infective endocarditis caused by *H. parainfluenzae*. We experien-

ced a case of infective endocarditis due to *H. parainfluenzae* in a 37-year-old male admitted with high fever, chills, nausea & vomiting, chest discomfort, and blurred vision. The organism was isolated from a blood culture and was identified as *H. parainfluenzae* by factor V requirement, negativity at urea, positivity at ornithine decarboxylase, and acid production from glucose and maltose. The patient was treated with antibiotics and symptoms and signs were improved. (Korean J Clin Microbiol 2009;12:78-81)

Key Words: *Haemophilus parainfluenzae*, HACEK bacteria, Infective endocarditis

서 론

감염성 심내막염은 다양한 세균과 곰팡이, 마이코박테리아, 리케치아, 클라미디아, 마이코플라즈마 등에 의해 발생한다. 이 중에서 그람 양성균이 원인균의 대부분을 차지하며 그람 음성균은 전체 심내막염의 5~10%를 차지한다. 그람 음성균 중 *Haemophilus* species (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corodens*, *Kingella kingae* 로 구성된 HACEK 그룹은 상기도, 구인두에 정상 세균총으로 존재하며 비정상인 심장의 판막을 감염시킬 뿐 아니라 수술 후 인공판막 심내막염도 일으킬 수 있다. 이 중 *Haemophilus* 종에 의한 감염성 심내막염은 전체의 0.5~1%로 드물며 이 중 *H. parainfluenzae*에 의한 감염성 심내막염은 60%에서 색전증이 동반되어 예후에 영향을 줄 수 있다[1]. 최근 저자들은 *H. parainfluenzae*에 의한 감염성 심내막염 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 37세 남자로서 특이 병력은 없었다. 두통, 고열, 오한, 근육통의 증상으로 개인 의원을 방문하여 9일간 약물 치료 중 증상이 심해지고 구토 및 흉부 불편감, 시야가 불분명해지는 증상이 나타나 내원하였다.

이학적 소견은 급성 병색을 띠었으며 의식은 뚜렷하였다. 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 호흡수는 18/분, 맥박수는 82/분, 체온은 37.0°C였다. 공막에는 황달이 있었다. 종대된 림프절은 없었고, 경정맥 확장은 없었다. 흉부 검사상 특이 사항 없었으며, 복부 검사상 우측 상복부 압통이 있었다. 하지의 함요부종(pitting edema)은 없었다.

검사 소견상 혈액 검사상 혈색소 14.0 g/dL, 백혈구 17,600/mm³ (호중구 91.2%), 혈소판 129,000/mm³이었다. 적혈구 침강 속도 47 mm/hr, CRP 229.72 mg/dL로 증가되어 있었다. 혈액 응고 검사상 aPTT 37.8초, PT 13.1초였다. 혈청 화학 검사상 총 단백질 6.6 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, AST 28 IU/L, ALT 37 IU/L, γ -GT 346 IU/L, Alkaline phosphatase 392 IU/L, 총 빌리루빈 3.59 mg/dL, BUN 32.3 mg/dL, 크레아티닌 1.54 mg/dL, LDH 497 IU/L, CPK 53 IU/L, Amylase 37 IU/L, CK-MB 5.87 ng/mL 및 Troponin T 0.137 ng/mL이었다. 혈청 전해질 검사상 Na/K/Cl는 각각 139/3.4/101 mmol/L이었다. 간염 표지자 검사상 HBs Ag, Anti-HBs Ab 및 Anti-HCV 모두 음성이었다. 소변 검사상 적혈구 10~29개/HPF, 백혈구 5~9개/HPF, 상피세포 5~9개/HPF이었으며 시험지붕 검사에서는 RBC 3+, WBC 1

Received 21 August, 2008, Revised 25 November, 2008

Accepted 1 February, 2009

Correspondence: Chang Kyu Lee, Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Korea University, 80, Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea. (Tel) 82-2-2626-1455, (Fax) 82-2-2626-1465, (E-mail) cklee@korea.ac.kr

+, Bilirubin 3+ Protein 2+ Urobilinogen 1+ Nitrate 1+를 보였다. 심초음파 검사상 중등도 폐동맥 고혈압, 중등도 승모판 역류와 승모판 전엽에 증식증이 의심되는 소견이 관찰되었다. 내원 7일 만에 심장 수축기 잡음이 청진되어 시행한 경식도 심초음파 검사상 판막 파괴가 동반된 중등도 승모판 역류와 승모판 증식증이 관찰되었다. 복부초음파 검사상 간비종대와 소량의 복수가 있었고, 우측 신장이 약간 커져 있었으며 좌측 신장에 낭종이 있었다. 뇌 CT혈관조영술 검사에서 색전증, 뇌혈관 협착 및 동맥류는 관찰되지 않았다.

미생물학적 검사 결과는 내원 시 BacT/Alert system (Organon Teknika Corp., Durham, NC, USA)으로 2회 실시한 혈액 배양에서, 호기성 2개의 배양병에서 그람 음성 간균이 5일 만에 분리 검출되었다. 양성의 혈액 배양 원인균을 혈액한천배지, chocolate 한천배지에 계대 배양했을 때, 혈액한천배지에서는

균의 성장을 관찰할 수 없었고, chocolate 한천배지에서만 점상의 작은 집락이 48시간 만에 관찰되었다(Fig. 1). 그람 염색상 다양한 형태의 그람 음성 간균이었다(Fig. 2). 혈액한천배지에서 *Staphylococcus aureus* 주위에 집락을 형성하였다(Fig. 3). V 및 X 인자 요구도 검사에서 이 균은 V인자, X 및 V인자가 포함된 strip 주위에서만 성장을 보여 V인자만을 필요로 하는 소견을 보였다. 생화학 검사상 Vitek 2 (bioMerieux, Marcy-l'Étoile, France)에 의해서 glucose, maltose, saccharose 양성, ornithine decarboxylase, alkaline phosphatase 양성, urease, alpha galactosidase, gamma glutamyl transferase 음성으로써 *Haemophilus parainfluenzae* (96%)로 동정되었다. 이 균은 β -lactamase 시험 음성이었다.

환자는 균 동정과 심초음파 검사 결과에 따라 cefotaxime, gentamicin으로 치료 받던 중 항생제 치료 13일 만에 체온이 정상으로 돌아왔으며 증상이 호전되었다.

고찰

HACEK 그룹의 균들은 공통적으로 구강과 인두의 정상 세균총이며 천천히 자라고, 동정을 위해서는 배지에 특별한 성장 인자와 이산화탄소를 필요로 한다. 그 중 *Haemophilus* 종은 작고 다양한 형태를 가지는 그람 음성 간균으로 배양 시 이산화탄소가 절대적 또는 선택적으로 필요하며, 성장을 위해 X인자(hemin)와 V인자(nicotinamide adenine dinucleotide)를 필요로 한다. 이들 성장 인자는 적혈구에 존재하며 V인자는 적혈구가 용혈되었을 때 분비될 수 있다[2,3]. 혈액한천배지에 *S. aureus*를 획선했면 *S. aureus*에서 생산하는 V인자 때문에 *S. aureus*의 β -hemolysis 구역에서 위성 현상을 보이며 증식한다. 사람에게 감염되는 *Haemophilus* 종은 X 및 V 인자 요구도, 용혈, 당의 발효 양상에 따라 각각 *H. influenzae*, *H. aegyptius*, *H.*

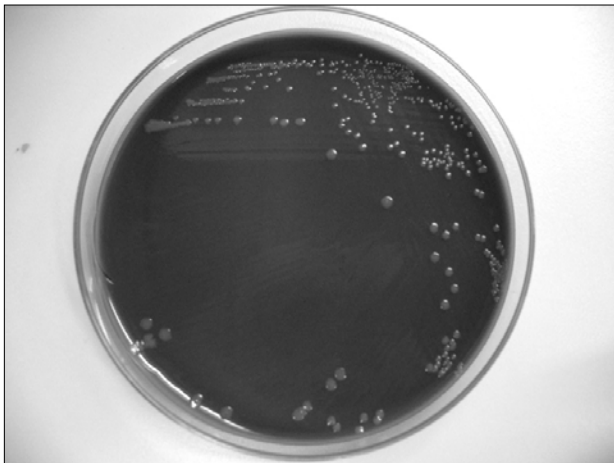


Fig. 1. Colonies of *Haemophilus parainfluenzae* grown on chocolate agar after 48-hr incubation.

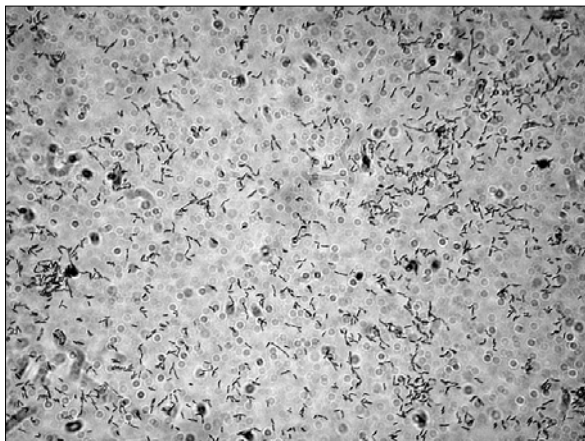


Fig. 2. Gram stain finding of the isolate showing pleomorphic gram-negative rods (Original magnification, $\times 1,000$).



Fig. 3. Satelliting growth of *Haemophilus parainfluenzae* around the colonies of *Staphylococcus aureus*.

haemolyticus, *H. parainfluenzae*, *H. parahaemolyticus*, *H. ducrey*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. segnis*, *H. pittmaniae*와 *H. paraphrohaemolyticus*로 분류된다. V인자만을 필요로 하는 균은 *H. parainfluenzae*, *H. parahaemolyticus*, *H. segnis*, *H. paraphrophilus*, *H. pittmaniae*이고, V인자와 X인자 모두를 필요로 하는 균은 *H. influenzae*, *H. aegyptius*, *H. haemolyticus*이다. 용혈을 보이는 균에는 *H. haemolyticus*, *H. parahaemolyticus*, *H. pittmaniae*이 있다. Glucose, sucrose, mannose를 발효시키는 균은 *H. parainfluenzae*, *H. pittmaniae*이며, *H. influenzae*, *H. aegyptius*, *H. haemolyticus*은 glucose만을 발효시킨다[4].

*H. parainfluenzae*는 정상인의 11~12%에서 구강과 인두에 정상 세균총으로 존재하며[4], 이들에 의한 감염은 집락화 장소에서의 국소적 또는 혈행성 침투에 의한다. *H. parainfluenzae*가 *Haemophilus* 중 심내막염을 일으키는 가장 흔한 병원균이며 인두염, 중이염, 결막염, 치루, 폐렴, 관절 및 골수염, 요로 감염 등을 일으키기도 한다[2].

감염성 심내막염의 원인균으로는 그람 양성균이 대부분을 차지하며 그람 음성균은 전체 심내막염의 5~10%를 차지하고, *Haemophilus* 중에서는 *H. aphrophilus*, *H. parainfluenzae*, *H. influenzae*에 의한 감염성 심내막염이 전체의 0.5~1%를 차지한다. *Haemophilus*에 의한 심내막염은 치아질환, 치과적 시술 등으로도 유발될 수 있으며 다른 소인으로는 마약 주사와 부비동염, 폐렴 및 중이염 등의 호흡기계 감염과 연관되어 발생할 수 있다[5].

*Haemophilus*에 의한 심내막염은 낮은 균혈증을 나타내기 때문에 초기 혈액 배양에서 잘 자라지 않아 불명령로 진단되는 경우가 많다. 따라서 임상적으로 심내막염이 의심되는 경우, 초기 혈액 배양 검사에서 음성이 나오더라도 적어도 14일간 chocolate 한천 배지(5% CO₂, 35~37°C)에 계대 배양을 해야 한다[3,4]. 이번 증례의 경우에 다행히 배양 5일째 *H. parainfluenzae*가 분리되어 쉽게 열의 원인을 찾을 수 있었다. 최근 개발된 상압적 혈액 배양 시스템은 혈액으로부터 *Haemophilus* 종을 우수한 성적으로 분리할 수 있는 것으로 알려져 있으나, 흉막액, 관절액, 복수 천자액, 투석액 등의 무균 체액은 *Haemophilus* 종의 분리의 실패율이 높아[6] 검체와 혈액을 1:8의 비율로 첨가하거나 X 및 V인자를 다량 첨가해야 한다. 따라서 척수액 배양이나 혈액 배양 후 계대 배양을 할 경우 반드시 chocolate 한천 배지와 혈액 한천 배지에 동시 접종해야 한다[4].

*H. parainfluenzae*에 의한 심내막염의 합병증으로는 색전증이 60%에서 나타나는데, 전체 아급성 심내막염에서 색전증이 일어난 경우는 25%로서 다른 균주에서보다 흔하게 일어난다. 이는 잘 부서지는 성질의 조직 증식을 만드는 *H. parainfluenzae*의 특성 때문이며, 최근 연구로는 36%에서 색전증을 보여 그 빈도는 다소 감소하였는데 진단과 치료를 조기에 하기 때문인 것으로 생각한다[7]. 색전증의 빈도는 감소하였으나 부

검 시 여전히 45~65%에서 색전의 병리학적 병변이 관찰되는데 가장 흔하게 침범되는 장기는 신장, 비장, 관상동맥, 뇌혈관이다. 색전과 면역 복합체의 침착은 심장 이외 어느 장기에도 가능하다고 알려져 있다.

신장을 침범하는 경우 농양, 경색, 사구체 신염이 발병할 수 있는데 농양 발생은 매우 드물고, 부검 중 56%에서 신장 경색이 발견되었으며, 증상이 없더라도 48~88%에서 국소성 사구체신염이, 17~80%에서 미만성사구체신염이 발생했다고 한다[7]. 이번 증례의 경우 환자의 우측 신장 크기가 약간 커져 있었고, BUN 32.3 mg/dL, 크레아티닌 1.54 mg/dL의 증가와 소변 검사상 혈뇨, 단백뇨, bilirubinuria를 보였으므로 국소성사구체신염이나 미만성사구체신염이 동반되었음을 배제할 수 없었다.

*Haemophilus*종과 다른 HACEK 그룹에 의한 심내막염의 치료로 과거에는 ampicillin과 gentamicin이 사용되었다. 최근 들어 β -lactamase를 생성하는 균주가 증가하여 cephalosporin으로 치료하도록 하고 있다. 심부전, 경식도 초음파상 확인된 증식증이 주위 판막까지 침범한 경우, 항생제를 충분히 사용하였는데도 조절이 되지 않는 경우 약물 치료와 수술적 치료를 병행하는 것이 권유된다. 환자는 항균제 치료 후 13일 만에 열이 떨어지고 임상 증상이 호전되었다. 저자들은 본 증례를 국내 세 번째[8,9]로 보고하는 것이며, 배양 소견을 포함하는 첫 증례로 생각하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Braunwald E, Zipes DP, Libby P. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia; Saunders; 2001:1723.
- Koneman EW, Winn Jr WC, et al. eds. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed, Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2006:429-52.
- Forbes BA, Sahm DF, et al. eds. Diagnostic Microbiology. 12th ed. Philadelphia; Mosby Elsevier; 2007:403-6.
- Murray PR, Baron EJ, et al. eds. Manual of Clinical Microbiology. 9th ed. Washington; American Society for Microbiology; 2007: 636-48.
- Choi D, Thermidor M, Cunha BA. *Haemophilus parainfluenzae* mitral prosthetic valve endocarditis in an intravenous drug abuser. Heart Lung 2005;34:152-4.
- Andreas P, Reinhard Z, Alexander G. Detection of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* from body fluids in blood culture bottles. J Microbiol Methods 1996;25:303-7.
- LinksDarras-Joly C, Lortholary O, Mainardi JL, Etienne J, Guillevin L, Acar J. *Haemophilus* endocarditis: report of 42 cases in adults and review. *Haemophilus* Endocarditis Study Group. Clin Infect Dis 1997;24:1087-94.
- Oh EY, Bae SS, Chung YJ, Lee CK, Lee H, Kim SM, et al. A case of *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis with cerebral embolism. J Korean Soc Chemother 1998; 16:249-53.
- Ryu KH, Choi HJ, Park SH, Park SH, Lee MA. Two cases of *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis. Infect Chemother 2003; 35:345-49.

=국문초록=

*Haemophilus parainfluenzae*에 의한 감염성 심내막염 1예

고려대학교 의과대학 진단검사의학교실

허지훈, 배숙영, 김장수, 이갑노, 이창규

HACEK 그룹의 균들은 상기도와 인두의 상재균이다. 이들은 심장의 판막에 이상이 있을 때 이를 감염시키고, 인공판막 수술 후 일년 이상 경과 후에도 심내막염을 일으킬 수 있다. *Haemophilus* 종은 전체 감염성 심내막염의 0.5~1%를 차지하며 *H. parainfluenzae*에 의해 감염성 심내막염이 발병하였을 경우 색전증이 60%에서 발생하며 치사율은 16~45%에 이른다. 저자들은 *H. parainfluenzae*에 의한 감염성 심내막염을 경험하였기에 보고하는 바이다. 37세 남자 환자로 고열과 오한, 구토, 흉부 불편감과 불분명한 시야를 주소로 내원하였다. 균주는 혈액 배양을 통해 분리되었다. V인자 요구성, urea 음성, ornithine decarboxylase 양성, glucose와 maltose로부터의 산 생성을 통해 *H. parainfluenzae*로 동정하였다. 환자는 적절한 항생제 치료 후 임상 증상이 호전되었다. [대한임상미생물학회지 2009;12:78-81]

교신저자 : 이창규, 152-703, 서울시 구로구 구로동 80
고려대학교 구로병원 진단검사의학과
Tel: 02-2626-1455, Fax: 02-2626-1465
E-mail: ckleee@korea.ac.kr