

## Septic Peripheral Embolism in Left Leg from *Aggregatibacter aphrophilus* Endocarditis

Ja Young Lee<sup>1</sup>, Si Hyun Kim<sup>1</sup>, Haeng Soon Jeong<sup>1</sup>, Seung Hwan Oh<sup>1</sup>, Hye Ran Kim<sup>1</sup>,  
Young Il Yang<sup>2,4</sup>, Yang Haeng Lee<sup>3</sup>, Jeong Nyeo Lee<sup>1,4</sup>, Jeong Hwan Shin<sup>1,4</sup>

Departments of <sup>1</sup>Laboratory Medicine, <sup>2</sup>Pathology, <sup>3</sup>Thoracic Surgery, <sup>4</sup>Paik Institute for Clinical Research,  
Inje University College of Medicine, Busan, Korea

*Aggregatibacter aphrophilus* is a facultatively anaerobic gram-negative coccobacillus or bacillus that grows with no dependence on X factor and variable requirement for V factor. The organism is normal flora in the human oral cavity and upper respiratory tract and, rarely, causes invasive infections such as bacteremia, endocarditis, brain abscess, or osteomyelitis. We report a case of septic peripheral embolism in left leg from *A. aphrophilus* endocarditis. A 49-year-old man with known hypertension presented with acute muscle pain in the left leg. On physical examination, a regular heartbeat with a pansystolic murmur was heard. There were decreased pulses in the left popliteal and dorsalis pedis arteries and coldness of the left foot, although sensory and motor functions were intact. Angiography revealed an em-

bolus in a branch of the left femoral artery. He underwent emergency embolectomy, and gram-negative bacilli grew in the embolus cultures. The same microorganism was isolated in two pairs of blood cultures and subsequently identified as *A. aphrophilus*. Transthoracic echocardiography revealed mitral regurgitation and multiple vegetations on the mitral valve. The patient was treated with a third-generation cephalosporin for 4 weeks and mitral valve replacement in view of the diagnosis of infective endocarditis and septic peripheral embolism. (Korean J Clin Microbiol 2009;12:82-86)

**Key Words:** Embolism and thrombosis, Endocarditis, *Aggregatibacter aphrophilus*

### 서 론

*Aggregatibacter*는 통성 혐기성, 비운동성, 그람 음성 막대균 혹은 짧은막대균으로 증식을 위해 X인자(hemin)를 요구하지 않는 반면 V인자(nicotinamide adenine dinucleotide)에 대해 다양한 요구도를 보이는 균속으로 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter segnis*가 이에 속한다[1].

정상인의 구강과 치태에서 흔히 분리되는 구강점막 정상균 무리로 주로 치주염을 유발하며 드물게 심내막염, 균혈증, 뇌농양, 골수염 등을 일으킨다[2-4].

감염성 심내막염은 환막손상, 전이성 감염, 색전증 등의 합병증을 동반할 수 있는데 색전증은 환자의 예후에 큰 영향을 미치기 때문에 빠른 진단 및 치료가 필요하다. 색전이 주로 침범하는 부위는 중추신경계로 신경학적 휴유증을 남기며 이외에

도 비장, 신장, 팔다리 등을 침범하는 것으로 알려져 있다[5,6]. *Haemophilus* spp.는 다른 그람음성 세균보다 심초음파상 증식 물이 커서 색전증 발생 위험이 높는데[7], 가장 흔한 원인균인 *Haemophilus parainfluenzae*에 의한 심내막염에서 색전증 발생이 주로 보고되고 있으며 *A. aphrophilus* 심내막염에서 발생한 말초 동맥 색전증은 매우 드물다[5].

이에 저자들은 하지 동맥의 색전 제거술을 시행받은 환자의 색전 조직과 2쌍의 혈액 배양에서 *A. aphrophilus*를 동정하고 심초음파에서 승모판막의 다발성 증식물을 발견하여 *A. aphrophilus* 감염성 심내막염에서 발생한 폐혈성 하지동맥 색전증을 진단한 증례를 보고하는 바이다.

### 증 례

49세 남자 환자가 내원 당일 오전 갑자기 발생한 왼쪽 다리 근육 통증을 주소로 응급실을 통해 내원하였다. 환자는 6개월 전에 고혈압을 진단받고 약물 치료를 받아 왔으며 내원 2개월 전부터 발열, 기침 및 근육통이 있었고 1개월 전 일차병원에서 상기도 감염을 진단받았다. 환자는 내원 당시 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 내원 시 활력징후는 혈압 130/80

Received 15 December, 2008, Revised 7 April, 2009

Accepted 15 May, 2009

Correspondence: Jeong Hwan Shin, Department of Laboratory Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 633-165, Gaegeum-dong, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea. (Tel) 82-51-890-6475, (Fax) 82-51-893-1562, (E-mail) jhsmile@inje.ac.kr

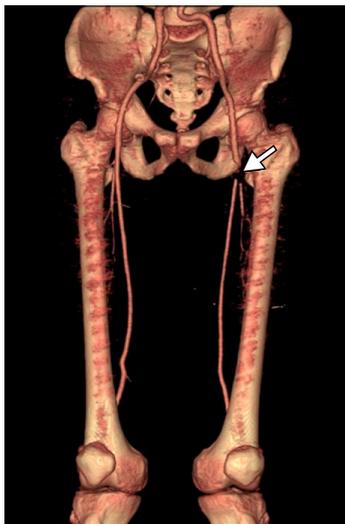
mmHg, 심박수 110회/분, 호흡수 16회/분, 체온 37°C였다. 심음은 규칙적이었으나 범수축기 잡음이 청진되었고 양측 하지 검사에서 운동 및 감각은 정상이었으나 좌측 슬와동맥과 발등동맥의 맥박이 약하게 촉진되었으며 발에 냉감이 있었다.

내원 당시 일반 혈액 검사상 백혈구  $22,150 \times 10^9/L$  (호중구 92.2%)로 증가되었고, 혈색소 10.7 g/dL, 적혈구 용적 27.5%로 감소되었으며 혈소판수  $248 \times 10^9/L$ 로 정상이었다. ESR 41 mm/hr, CRP 10.38 mg/dL로 증가되어 있었으며 혈액 응고 검사는 정상이었다. 생화학 검사상 혈청 총 단백 8.8 g/dL, 알부민 2.8 g/dL으로 A/G 율이 역전되어 있었고, AST 101 U/L, ALT 113 U/L, 총 빌리루빈 2.4 mg/dL, LDH 1,004 U/L로 증가되어 있었다. BUN 10 mg/dL로 정상이었으나 creatinine 1.4 mg/dL로 약간 증가되었고 요검사에서 pH 5.5, 잠혈 250 이상, 요경검에서 적혈구  $51 \sim 100/\mu L$ 가 관찰되었다.

하지 동맥의 급성 폐색증을 의심하여 실시한 혈관 조영술에서 왼쪽 온 대퇴동맥과 표재성 대퇴동맥의 분지부에서 색전성 폐색이 관찰되어 응급 색전 제거술을 받았다(Fig. 1). 적출된 색전으로 배양이 의뢰되었고 배양 1일만에 혈액한천배지에서 1 mm 이하의 작은 이슬방울 같은 회백색 집락이 관찰되었다(Fig. 2). 집락주위에 용혈은 관찰되지 않았으며 도말염색에서 그람음성 막대균이 관찰되었다(Fig. 3). Oxidase와 catalase 음성이었고 Vitek NHI card (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)에서 95% *Haemophilus aphrophilus*/*Haemophilus paraphrophilus*로 동정되었다. 균 동정을 추가로 확인하기 위해 27F (5'-AGA GTT TGA TYM TGG CTC AG-3')와 1492R (5'-GGY TAC CTT GTT ACG ACT T-3') 시발체를 이용하여 중합효소 연쇄반응을 실시하였으며 증폭된 약 1,500 bp 크기의 산물에

대하여 27F (5'-AGA GTT TGA TYM TGG CTC AG-3'), 515R (5'-TTA CCG CGG CKG CTG GCA C-3'), 533F (5'-GTG CCA GCM GCC GCG GTA A-3'), 926F (5'-AAA CTY AAAGA ATT GAC GG-3'), 1050R (5'-CAC GAG CTG ACG ACA-3'), 1492R(5'-GGY TAC CTT GTT ACG ACT T-3')을 이용하여 16S rDNA 염기순서분석을 시행하였다.

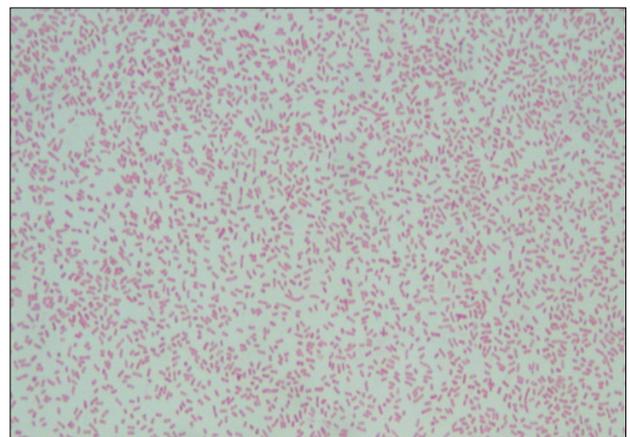
16S rDNA 염기순서분석 결과 *A. aphrophilus* (GenBank accession no. M75041)와 99.5% 일치도를 보였고 차상위로 *Aggregatibacter segnis* (M75043)와 97.4% 일치도를 보였다. X, V인자 요구도 검사를 위해 35°C에서 24시간 배양한 결과 분리 균주는 X, V인자 디스크에 상관없이 광범위한 세균 증식을 보였으며, catalase 음성, lactose, sucrose에서 산 생성 양성 등의



**Fig. 1.** Angiogram shows embolic occlusion of left femoral artery in bifurcation region between common femoral and superficial femoral arteries.



**Fig. 2.** Gray-whitish colored pinpoint colonies with no hemolysis growing on sheep blood agar plate after 24-hour incubation at 35°C in 5% CO<sub>2</sub>.



**Fig. 3.** Microscopy of embolus cultures shows gram-negative bacilli (Gram stain;  $\times 1,000$ ).

생화학 반응과 16S rDNA 염기서열 분석 결과 *A. aphrophilus* 로 최종 동정하였다.

내원 당시 응급실에서 실시한 2쌍의 혈액 배양에서도 그람 음성 막대균이 증식하였고 색전배양에서 분리된 균주와 같은 생화학 성상을 보여 상기 방법과 동일한 방법으로 동정한 결과 *A. aphrophilus*로 확인되었다.

폐혈성 말초 동맥 색전증 원인을 찾기 위해 실시한 경흉부심초음파에서 승모관 전, 후엽의 다발성 증식물(0.46×0.23 cm, 1.12×0.79 cm, 0.79×0.27 cm) 및 grade III 승모관 역류가 관찰되어 *A. aphrophilus*에 의한 감염성 심내막염을 진단하였다. 색전의 기타 장기 침범 여부를 알아보기 위해 실시한 뇌자기공명영상 검사에서 색전에 의한 다발성 뇌경색 소견이 관찰되었다.

Cefolotam으로 치료를 시작한 후 일주일 뒤에 시행한 혈액배양에서 균은 더 이상 자라지 않았고, 25병일에 승모관막치환술을 받았다. 술 후 2일째 실시한 심초음파에서 인공판막 기능은 양호하였으며 이후 퇴원하여 warfarin 복용하면서 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

*Haemophilus* 중에서 *H. aphrophilus*와 *H. paraphrophilus*는 주요 생화학 반응이 동일하여 상품화된 미생물 동정 기기에서 같은 동정결과를 보이며 16S rDNA 염기서열분석을 이용한 분자학적 검사에서도 DNA 유사성이 매우 높아 정확한 감별이 어렵다[8-10]. 이 두 균주의 주요 감별점인 X, V인자 요구도 검사를 통한 감별이 필요한데 *H. paraphrophilus*는 성장에 V인자를 필요로 하며 *H. aphrophilus*는 X, V인자를 요구하지 않는 특징을 가지고 있다. Nørskov-Lauritsen과 Kilian[1]은 *H. aphrophilus*의 V인자 독립성이 *nadV* (nicotinamide phosphoribosyltransferase) 유전자와 연관되며 *H. paraphrophilus*는 *H. aphrophilus*의 DNA가 NAD 독립적인 표현형으로 전환되어 V인자 요구성을 가지는 것으로 보았다. 따라서 *H. paraphrophilus*를 *H. aphrophilus*의 heterotypic synonym으로 간주하고 두 균주를 합쳐 *A. aphrophilus*로 명명하였다. 본 증례의 분리 균주는 생화학적 성상 및 16S rDNA 염기서열분석을 통해 *A. aphrophilus*로 동정되었으며 X, V인자 요구도 검사 결과 X, V인자에 상관없이 광범위한 증식을 보였다.

*A. aphrophilus*에 의한 심내막염은 주로 발치와 같은 치과적 처치, 구강 외상, 치과 질환 및 상기도 감염 등의 선행력을 가진 환자에서 발생한다[11-13]. 본 증례 환자의 경우 내원 전 치과 치료를 받은 병력은 없었으나 수술 전 검사에서 만성 치주염을 진단받았고 내원 1개월 전부터 상기도 감염 치료를 받은 과거력을 가지고 있어 심내막염과 연관성을 추정할 수 있었다.

색전증은 감염성 심내막염에서 심부전에 이어 두 번째로 치명적인 합병증으로 주로 중추 신경계를 침범하여 신경학적 후

유증을 남기거나 비장, 신장 등 주요 장기에 농양을 형성하며 팔다리 동맥을 침범하는 경우는 빈도가 낮다[14]. 색전증은 감염성 심내막염 진단 전, 진단 후 항균제 치료 중 혹은 치료가 끝난 후에도 발생할 수 있으나 대부분 감염성 심내막염 진단 후 항균제 치료 첫 2주에 발생하며[15] 본 증례처럼 감염성 심내막염을 진단받기 전 첫 증상으로 말초 동맥 색전증이 발생한 보고는 매우 드물다.

급성 팔다리 허혈 증상이 발생하는 경우 대부분 동맥 경화에 의한 혈전증으로 진단하기 쉬우나 본 증례의 환자처럼 상기도 감염 선행력이 있거나 치주질환이 있는 경우 감염성 심내막염에 의한 폐혈성 색전증 가능성을 고려하여야 한다. 또한 이 경우 색전증의 재발 위험이 높기 때문에 적절한 항균제 투여 및 수술을 통해 원인이 되는 판막의 증식물을 반드시 제거하여야 한다[15]. Vilacosta 등[15]은 증식물이 승모관에 있으면서 크기가 1 cm 이상일 경우 색전증 발생 빈도가 현저히 증가한다고 보고하였으며 본 증례의 환자도 심초음파상 증식물이 승모관 전, 후엽에 다발성으로 존재하였고 가장 큰 증식물의 크기가 1.12×0.79 cm로 색전증 발생의 고위험군임을 확인할 수 있었다.

감염균에 따른 색전증 발생 빈도를 살펴보면 감염성 심내막염의 주요 원인 균주인 *Staphylococcus* spp.에서 색전증 발생률이 가장 높게 보고 되었으며[16], 그람 음성 세균에서는 *Haemophilus* spp.가 다른 그람 음성 세균보다 심초음파상 판막의 증식물이 크고 색전증 발생도 더 흔한 것으로 알려져 있다[7]. 국내에서는 현재까지 보고되어 있는 *A. aphrophilus* 심내막염 중 2예에서 뇌자기공명영상 검사상 뇌농양 및 색전이 관찰되었고 ampicillin 및 3세대 cephalosporin 투여를 통해 완치되었다[13,17].

*A. aphrophilus*에 의한 심내막염 치료 시 과거에는 penicillin 유도체와 aminoglycoside 병합 요법이 일반적이었으나  $\beta$ -lactamase를 생성하는 균종의 출현으로 현재는 3세대 cephalosporin을 4~6주간 투여하는 것이 표준으로 되어 있다[18]. 본 증례의 균주는  $\beta$ -lactamase 음성이었고 환자는 균 동정 후 4주간 3세대 cephalosporin을 투여받았으며 승모관막 치환술을 받았다. 항균제 치료 일주일 후 시행한 혈액배양은 음성이었으며 적출된 승모관막에서는 미세 혈전과 함께 유리질 변성이 관찰되었다.

본 증례는 하지 동맥의 색전 제거술을 시행받은 환자의 색전 조직과 2쌍의 혈액 배양에서 *A. aphrophilus*를 동정하고 심초음파에서 승모관막의 다발성 증식물을 발견하여 *A. aphrophilus* 감염성 심내막염에서 발생한 폐혈성 하지동맥 색전증을 진단하였던 증례이다.

## 참 고 문 헌

- Nørskov-Lauritsen N and Kilian M. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov., and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006;56:2135-46.
- Huang ST, Lee HC, Lee NY, Liu KH, Ko WC. Clinical characteristics of invasive *Haemophilus aphrophilus* infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:271-6.
- Colson P, La Scola B, Champsaur P. Vertebral infections caused by *Haemophilus aphrophilus*: case report and review. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:107-13.
- Kao PT, Tseng HK, Su SC, Lee CM. *Haemophilus aphrophilus* brain abscess: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35:184-6.
- Darras-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.
- Groeneveld JH and Puylaert JB. Images in clinical medicine. Septic peripheral embolization from *Haemophilus aphrophilus* endocarditis. *N Engl J Med* 2002;347:816.
- Parker SW, Apicella MA, Fuller CM. *Haemophilus* endocarditis. Two patients with complications. *Arch Intern Med* 1983;143:48-51.
- Doğan B, Asikainen S, Jousimies-Somer H. Evaluation of two commercial kits and arbitrarily primed PCR for identification and differentiation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, and *Haemophilus paraphrophilus*. *J Clin Microbiol* 1999;37:742-7.
- Dix K, Watanabe SM, McArdle S, Lee DI, Randolph C, Moncla B, et al. Species-specific oligodeoxynucleotide probes for the identification of periodontal bacteria. *J Clin Microbiol* 1990;28:319-23.
- Tønjum T, Bukholm G, Bøvre K. Identification of *Haemophilus aphrophilus* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by DNA-DNA hybridization and genetic transformation. *J Clin Microbiol* 1990;28:1994-8.
- Akhondi H and Rahimi AR. *Haemophilus aphrophilus* endocarditis after tongue piercing. *Emerg Infect Dis* 2002;8:850-1.
- Brouqui P and Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177-207.
- Kim CK, Cho I, Park YH, Roh KH, Yong D, Lee K, et al. Isolation of *Haemophilus aphrophilus* and coagulase-negative staphylococci from the blood of a patient with prosthetic valve endocarditis. *Korean J Clin Microbiol* 2006;9:71-5.
- Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-48.
- Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarria C, Ronderos R, Fernández C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1489-95.
- Mügge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transeptal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:631-8.
- Cha CH, Shin HB, Jang S, Kim MK, Kim YS, Song JK, et al. A case of *Haemophilus aphrophilus* endocarditis. *Korean J Clin Microbiol* 2003;6:172-6.
- Almeda FQ, Tenorio AR, Barkatullah S, Parrillo JE, Simon DM. Infective endocarditis due to *Haemophilus aphrophilus* treated with levofloxacin. *Am J Med* 2002;113:702-4.

=국문초록=

## *Aggregatibacter aphrophilus* 심내막염에서 발생한 패혈성 하지 동맥 색전증 1예

인제대학교 의과대학 <sup>1</sup>진단검사의학교실, <sup>2</sup>병리학교실, <sup>3</sup>흉부외과학교실, <sup>4</sup>백인제기념임상의학연구소  
이자영<sup>1</sup>, 김시현<sup>1</sup>, 정행순<sup>1</sup>, 오승환<sup>1</sup>, 김혜란<sup>1</sup>, 양영일<sup>2,4</sup>, 이양행<sup>3</sup>, 이정녀<sup>1,4</sup>, 신정환<sup>1,4</sup>

*Aggregatibacter aphrophilus*는 통성 혐기성 그람음성 짧은막대균 혹은 막대균으로 증식 시 X인자를 요구하지 않고 V인자에 다양한 요구도를 갖는 특징을 가지고 있다. 구강 및 상기도 정상 균무리로 드물게 균혈증, 심내막염, 뇌농양, 골수염 등의 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다. 저자들은 *A. aphrophilus* 심내막염에서 발생한 패혈성 하지동맥 색전증 1예를 보고하는 바이다. 6개월 전 고혈압을 진단 받은 49세 남자 환자가 내원 당일 갑자기 발생한 왼쪽 다리 통증을 주소로 내원하였다. 이학적 검사상 심음은 규칙적이었으나 범수축기 잡음이 청진되었으며 양측 하지 검사에서 운동 및 감각은 정상이었으나 좌측 슬와동맥과 발등동맥의 맥박이 약하게 촉진되었으며 발에 냉감이 있었다. 혈관조영술상 왼쪽 대퇴동맥의 분지에 색전성 폐색이 관찰되어 응급 색전제거술을 시행받았으며 적출된 색전 배양에서 그람음성 막대균이 증식하였다. 같은 날 실시한 2쌍의 혈액배양에서도 동일 균이 증식하였고 이 균은 *A. aphrophilus*로 최종 동정되었다. 말초 동맥 색전증 원인을 찾기 위해 실시한 경흉부심초음파상 승모판에 다발성 증식물 및 승모판 역류가 관찰되어 감염성 심내막염 및 패혈성 하지동맥 색전증 진단하에 4주간 3세대 cephalosporin을 투여하였고 승모판막 치환술 후 퇴원하였다. [대한임상미생물학회지 2009;12:82-86]

교신저자 : 신정환, 613-735, 부산시 부산진구 개금동 633-165  
인제대학교 의과대학 부산백병원 진단검사의학교실  
Tel: 051-890-6475, Fax: 051-893-1562  
E-mail: jhsmile@inje.ac.kr