

A Case of Diabetic Foot Ulcer Caused by *Arcanobacterium haemolyticum* and *Streptococcus agalactiae*

Moon Suk Choi¹, Dal Sik Kim^{1,2}, Sam Im Choi^{1,2}, Yong Gon Cho^{1,2,3}, Hye Soo Lee^{1,2,3}

¹Department of Laboratory Medicine, Chonbuk National University Medical School, ²Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, ³Chonbuk National University Hospital Culture Collection for Pathogens, Jeonju, Korea

Arcanobacterium haemolyticum, a aerobic Gram-positive rod, has been described as an unusual pathogen causing soft tissue infections such as pharyngotonsillitis, chronic ulcer and cellulitis. In addition, the microorganism causes deep-seated infection and systemic disease including endocarditis, vertebral osteomyelitis and sepsis in patients with predisposing conditions such as diabetes mellitus. Since colonies and microscopic findings of *A. haemolyticum* might be confused with those of streptococci and coryneform bacteria, and it is usually isolated with other microorganisms, it is often considered to be normal flora or a contaminant in wound infections, resulting in missed

or delayed diagnosis. *Streptococcus agalactiae* infections in neonates and pregnant women have been well recognized. However, invasive *S. agalactiae* infections in non-pregnant older adults with chronic medical conditions, particularly diabetes mellitus, are increasing. We report a case of diabetic foot ulcer due to *A. haemolyticum* and *S. agalactiae* in an uncontrolled diabetes mellitus patient. (Korean J Clin Microbiol 2012;15:143-146)

Key Words: *Arcanobacterium haemolyticum*, Diabetic foot ulcer, *Streptococcus agalactiae*

서 론

당뇨병성 족부궤양은 당뇨병환자의 15% 정도에서 발생하고 있는 가장 흔한 합병증으로[1], 심한 경우에는 하지를 절단해야 하는 경우도 초래되기 때문에 신속하고 적절한 원인분석 및 치료가 요구된다. 당뇨병성 족부궤양은 항생제를 사용했는지, 급성인지 만성인지, 표재성인지 심부감염인지 등 환자가 처한 상황에 따라 매우 복잡하게 진행되며, 병소에서 분리되는 균도 한 가지 균종에 의한 단독감염부터 여러 가지 세균에 의한 혼합감염까지 매우 다양하다[2].

*Arcanobacterium haemolyticum*은 베타용혈성 그람양성 막대균으로 피부나 상기도 점막 등에 주로 정상균무리로 존재하나 드물게 인후염이나 만성궤양, 봉와직염과 같은 연부조직감염을 일으키며[3-5], 당뇨병 고혈압, 악성 종양 등 기저질환이 있는 경우에는 심내막염, 척추골수염, 균혈증과 같은 심부감염 및 전신감염을 일으킬 수 있다[6-9].

Streptococcus agalactiae 역시 베타용혈성 그람양성 알균으로 주로 입안부나 신생아에 감염을 일으키는 것으로 알려져 있

으나, 최근에는 당뇨병, 신경계질환, 말초혈관질환 등의 기저질환이 있는 비임신 성인환자에서의 침습성 감염이 증가하고 있다[10].

지금까지 국내에서 *A. haemolyticum*에 의한 감염은 2004년 피부궤양과 편도주위 농양에서 분리된 5예가 처음 보고된 후 드물게 보고된 바 있으나[3,4,8,9], *S. agalactiae*와의 동반감염이 보고된 것은 한 예뿐이다[4]. 저자들은 48세 남자환자의 당뇨병성 족부궤양에서 *A. haemolyticum*과 *S. agalactiae*가 동시에 분리된 후, 단순 병소 제거술과 항생제 투여만으로 치료된 경험을 하였기에 보고하는 바이다.

증 례

48세의 남자가 약 20일 전부터 자연적으로 발생한 통증, 홍반, 부종 및 고름을 동반한 왼쪽 발등의 궤양(Fig. 1)을 주소로 응급실로 내원하였다. 과거력상 고혈압은 없었으나, 약 20년 전 당뇨를 진단받아 인슐린 치료를 받고 있으며, 2년 전 교뇌 부위의 뇌경색으로 치료를 받았다. 본원에 내원하기 전 족부궤양에 대한 체계적 치료는 받지 않았다. 내원 당시 환자의 활력 징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.9°C로 비교적 안정된 소견을 보였다. 말초혈액검사에서 백혈구 14,910/ μ L, 혈색소 13.6 g/dL, 혈소판 351,000/ μ L,

Received 10 August, 2012, Revised 26 September, 2012

Accepted 18 October, 2012

Correspondence: Hye Soo Lee, Department of Laboratory Medicine, Chonbuk National University Medical School, 634-18, Geumam-dong, Dukjin-gu, Jeonju 561-712, Korea. (Tel) 82-63-250-1218, (Fax) 82-63-250-1200, (E-mail) leehs@jbnu.ac.kr

적혈구 침강속도 60 mm/hr였으며, 생화학적 검사에서는 CRP 98.61 mg/L, 혈당 315 mg/dL, 당화혈색소 10.9%였고, 요당(4+)과 요단백(1+)이 검출되었다. 내원 당일 시행한 왼쪽 발등의 도플러 초음파 영상에서는 정상 혈류 패턴을 보였으며, 삼상 뼈주사(bone scan) 검사에서 연부조직감염 및 골수염이 관찰되었다.

내원 당일 병소에서 채취한 농검체를 혈액한천배지에 24시간 배양한 결과, 베타용혈대를 보이는 그람양성 알균과 그람양성 막대균의 두 가지 집락이 관찰되었다. Vitek2 (bioMerieux, Inc., Hazelwood, MO, USA) 시스템을 이용해서 그람양성알균은 GPI 카드로, 그람양성막대균은 ANC 카드로 동정한 결과, 각각 *S. agalactiae* (95%)와 *A. haemolyticum* (99%)으로 동정되었으며, *A. haemolyticum*의 확인을 위하여 16S rRNA 염기서열분석을 시행한 결과(Genotech, Daejeon, Korea), *A. haemolyticum* (GenBank accession No. CP002045.11111)과 100.0% 일치함을 확인하였다. 내원 2일째 채취한 농검체에서는 *S. agalactiae*만

분리가 되었으며, 입원기간 중 여러 차례 시행한 혈액배양검사 에서 분리된 균은 없었다.

*A. haemolyticum*의 특성을 확인하기 위하여 면양혈액한천배지에서 접종한 후 35°C 5% CO₂에서 배양한 결과 24시간 후에 용혈이 불분명한 회백색의 매우 작은 집락이 자랐으며, 48시간 후에는 0.5-1 mm 크기의 둥글고 매끈한 집락으로 성장하였고, 집락 가장자리에 좁지만 뚜렷한 베타 용혈대가 관찰되었다 (Fig. 2A). 그람 염색에서는 가늘고 짧은 다양한 모양의 그람양성 막대균이 관찰되었다(Fig. 2B). Catalase와 oxidase 검사는 음성이었고, 황색포도알균을 이용한 CAMP 검사에서 *A. haemolyticum*은 *S. aureus*의 베타용혈대가 억제되는 현상인 CAMP inhibition reaction을 보인 반면, *S. agalactiae*는 CAMP 양성반응을 보였다(Fig. 3).

디스크확산법으로 시행한 *A. haemolyticum*의 항생제 감수성 검사 결과, ampicillin, penicillin G, cefepime, chloramphenicol,



Fig. 1. Diabetic foot ulcer after debridement of necrotic tissue (Left foot).

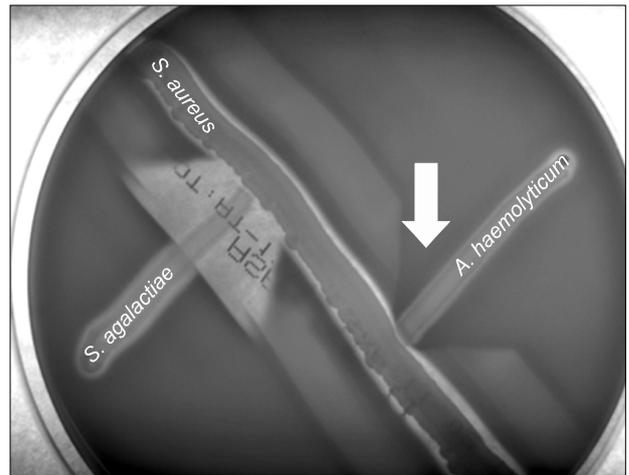


Fig. 3. CAMP inhibition reaction positive *A. haemolyticum* (white arrow) compared to CAMP reaction positive *S. agalactiae* on blood agar plate.

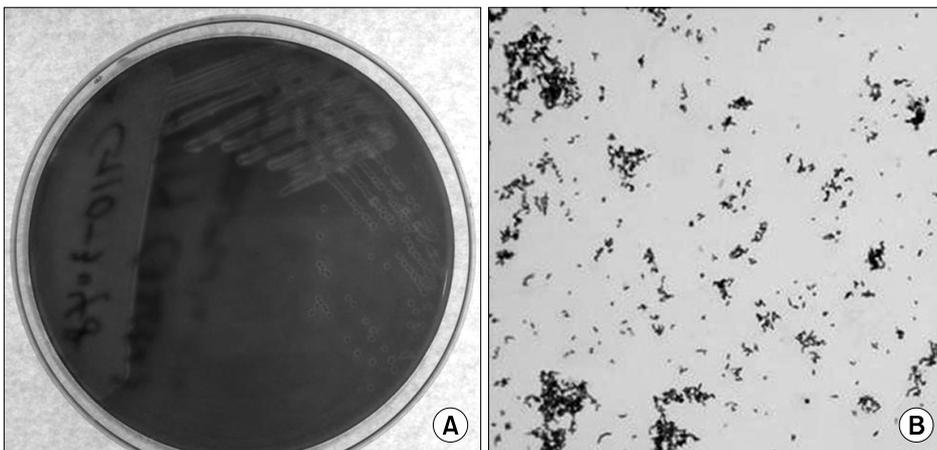


Fig. 2. (A) Colony morphology of *A. haemolyticum* on blood agar plate. Tiny, gray-white colored colonies with β hemolysis are shown (35°C, 48 hrs). (B) Gram stain of *A. haemolyticum* shows gram positive polymorphic rod ($\times 1,000$).

clindamycin, erythromycin, vancomycin에 감수성이었고, trimethoprim/sulfamethoxazole, tetracycline에는 내성이었으며, Vitek 2를 이용한 *S. agalactiae*의 항균제감수성검사 결과는 ampicillin, penicillin G, ciprofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole, vancomycin 등에는 감수성이었으나, clindamycin, erythromycin, tetracycline에는 내성이었다.

환자는 입원 후 병소제거술 및 지속적인 potadine wet dressing과 함께 cefotaxime과 cefotiam으로 치료하다가 5일째부터는 ampicillin으로 교체하여 총 21일간 투여하였으며, 이후 CRP와 백혈구의 정상화와 함께 족부궤양이 호전되어 퇴원하였다.

고 찰

*A. haemolyticum*은 피부나 상기도 점막 등에 정상균무리로 존재하며, 인후염이나 피부궤양, 봉와직염 등을 일으키나, 당뇨병 등의 기저질환을 가진 환자에서는 드물게 심내막염이나 척추골수염, 균혈증 등을 일으킨다[3-9]. *A. haemolyticum*에 의한 연부조직이나 창상감염은 흔히 황색포도알균이나 여러 종류의 사슬알균, 또는 그람음성 막대균 등 다른 세균들과 동반감염을 일으키는데[5], 국내에서 보고된 증례들도 본 증례를 포함하여 대부분 당뇨병환자의 패혈증 및 족부 창상감염에서 분리된 경우였으며[3,4,8,9], 다른 균과 동반되어 감염된 경우도 있었다[3,4].

*A. haemolyticum*의 집락은 둥글고 납작하면서 불투명하고, 배지의 원재료나 감염부위에 따라 회백색의 거칠거나 혹은 매끈한 집락을 가진다. 면양혈액한천배지에 24시간 배양 시에는 0.1 mm 정도의 용혈이 뚜렷하지 않은 집락이 생기나, 48-72시간 배양 후에는 0.5-1 mm 크기로 성장하며, 넓이 1 mm 정도의 좁지만 뚜렷한 베타 용혈대를 가지게 된다. 생화학적 특성으로는 catalase와 oxidase, indole, urease에 음성이며 glucose, lactose, trehalose, salicin, maltose에서 산을 생성하나 mannitol, xylose는 발효하지 못한다[11].

*A. haemolyticum*은 가늘고 불규칙적이고, 구부러진 곤봉모양의 불완전한 분지를 가지는 비운동성의 그람양성 막대균으로, corynebacteria와 매우 흡사하나 catalase음성조건 및 용혈현상으로 구별된다[12]. 또한 *A. haemolyticum*은 배양시간이 길어지면 과립형이나 작은 구형으로 변화되기 때문에 흔히 베타용혈성 사슬알균으로 오인하기도 한다[12]. 본 균주도 처음에는 catalase시험 음성인 베타용혈성 사슬알균으로 판단하고 GPI 카드로 동정하였으나 균 동정에 실패한 후, 다른 검사자에 의해 그람염색을 다시 관독한 후에야 그람양성 막대균임을 확인할 수 있었다.

*A. haemolyticum*의 병원성은 phospholipase D, neuraminidase, hemolysin 그리고 DNase 등의 세포 외독소가 중요한 역할을

하는데[13], 동반된 병원균의 독소와 상승작용을 하여 세포조직에 손상을 입혀 감염을 일으키며, 고혈압이나 당뇨 등의 기저질환이 있는 환자에서는 심각한 심부감염이나 전신감염을 일으킬 수 있다. Phospholipase D를 생성하는 균은 CAMP 시험에서 황색포도알균에 수직으로 획선한 균 주위에서 황색포도알균의 베타용혈대가 오히려 억제하는 CAMP inhibition reaction을 보이는데[8], 본 증례의 균주도 CAMP inhibition reaction을 보임으로써 *A. haemolyticum*을 확진하는 데 도움이 되었다.

*A. haemolyticum*은 항균제 감수성 검사에 대한 기준이 잘 정립되어 있지 않으나, 대부분 β -lactam계열, vancomycin, macrolides, clindamycin, tetracycline, fluoroquinolones에 감수성이고 trimethoprim/sulfamethoxazole에는 내성을 보인다고 알려져 있다[12]. Erythromycin이나 azithromycin과 같은 macrolides 계열이 추천되며, penicillin에는 내성을 보인 경우도 있으나, 대부분은 치료 효과가 좋다고 알려져 있다[14].

한편, *S. agalactiae*는 베타용혈성의 그람양성 사슬알균으로 다른 사슬알균에 비해 집락은 약간 큰 편이나 용혈대가 좁고 약하며, CAMP 시험에 양성인 것으로 비교적 쉽게 감별할 수 있으며 생화학적 동정검사에서도 비교적 정확하게 동정된다. *S. agalactiae*는 흔히 임신부나 신생아에서 감염을 잘 일으키는 세균으로 알려져 있었으나, 최근에는 당뇨병, 악성종양, 심폐질환, 신경계 및 말초혈관질환 등이 있는 비임신 성인환자에서 감염률이 증가하고 있어 주의가 요한다[10]. 최근 *S. agalactiae*가 분리된 당뇨병성 족부감염에 대하여 조사한 문헌에 의하면, 외과 검체의 80% 이상에서 혼합감염을 보였으며, 위험인자로서 60세 이상의 노인, 만성신장부전, 혈관질환, 면역부전 등이 꼽힌다[15]. *S. agalactiae*는 penicillin에는 감수성이나 erythromycin이나 clindamycin에는 내성을 보일 수 있다[10].

당뇨병성 족부감염은 여러 가지 균종에 의한 혼합감염이 비교적 흔히 발생한다. *A. haemolyticum*와 *S. agalactiae*도 이들 당뇨병성 족부감염의 원인균 중의 하나이다. 특히 *A. haemolyticum*은 피부나 상기도점막에 정상균무리로 존재하고, 집락의 모양이나 현미경소견이 사슬알균이나 coryneform 세균과 유사하여 그 중요성을 간과하는 경향이 있으나, 최근 기저질환이 있는 환자들에서 감염률이 증가하고 있으므로 정확하고 신속한 진단이 요구된다[12]. *A. haemolyticum*의 동정에는 미생물 동정장비나 상품화된 키트를 이용할 수 있으나 때로는 잘못 동정되어 적절한 치료방법 및 시기를 놓치는 경우도 있다. 따라서 감염이 의심되는 경우에는 정확한 동정을 위해 통상적인 동정검사와 함께 16S rRNA 염기서열 같은 분자생물학적 진단을 고려해 보는 것이 좋을 것으로 판단된다.

본 증례는 당뇨병성 족부궤양에서 *A. haemolyticum*와 *S. agalactiae*가 동시에 분리된 혼합감염으로 국내에서 이 두 가지 균에 의한 혼합감염에 대한 보고는 매우 드물다. 환자는 입원 후

병소제거술과 함께 경험적 항생제로 cephalosporin 계열을 썼으며 항균제 감수성 검사 후 ampicillin으로 변경하여 호전된 상태로 퇴원하였다.

참 고 문 헌

- Mancini L and Ruotolo V. The diabetic foot: epidemiology. Rays 1997;22:511-23.
- Roberts AD and Simon GL. Diabetic foot infections: the role of microbiology and antibiotic treatment. Semin Vasc Surg 2012;25:75-81.
- Kim YC, Kim JS, Park JY, Kang SH, Cho HC, Bang JW, et al. Five cases of *Arcanobacterium haemolyticum* isolated from skin ulcer and peritonsillar abscess. Korean J Lab Med 2004;24:392-5.
- Lee S, Roh KH, Kim CK, Yong D, Choi JY, Lee JW, et al. A case of necrotizing fasciitis due to *Streptococcus agalactiae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, and *Finnegoldia magna* in a dog-bitten patient with diabetes. Korean J Lab Med 2008;28:191-5.
- Dobinsky S, Noesselt T, Rücker A, Maerker J, Mack D. Three cases of *Arcanobacterium haemolyticum* associated with abscess formation and cellulitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:804-6.
- Alós JI, Barros C, Gómez-Garcés JL. Endocarditis caused by *Arcanobacterium haemolyticum*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:1085-8.
- Tan TY, Ng SY, Thomas H, Chan BK. *Arcanobacterium haemolyticum* bacteraemia and soft-tissue infections: case report and review of the literature. J Infect 2006;53:e69-74.
- Jun KR, Chun SH, Park SJ, Kim DJ, Bae HG, Kim MN. A case of *Arcanobacterium haemolyticum* sepsis. Korean J Lab Med 2005;25:56-60.
- Bae SY, Choi S, Kang SJ, Jang HC, Park KH, Jung SI, et al. A case of *Arcanobacterium haemolyticum* bacteremia and osteomyelitis diagnosed by 16s rRNA sequencing. Infect Chemother 2010;42:241-3.
- Farley MM. Group B streptococcal disease in nonpregnant adults. Clin Infect Dis 2001;33:556-61.
- Goyal R, Singh NP, Mathur M. Septic arthritis due to *Arcanobacterium haemolyticum*. Indian J Med Microbiol 2005;23:63-5.
- Konem EW, Allen SD, et al. eds. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins Company, 1997:684-5.
- Linder R. *Rhodococcus equi* and *Arcanobacterium haemolyticum*: two "coryneform" bacteria increasingly recognized as agents of human infection. Emerg Infect Dis 1997;3:145-53.
- Nyman M, Banck G, Thore M. Penicillin tolerance in *Arcanobacterium haemolyticum*. J Infect Dis 1990;161:261-5.
- Altrichter Loan C, Legout L, Assal M, Rohner P, Hoffmeyer P, Bernard L. Severe *Streptococcus agalactiae* infection of the diabetic foot. Presse Med 2005;34:491-4.

=국문초록=

***Arcanobacterium haemolyticum*과 *Streptococcus agalactiae*에 의한 당뇨병성 족부궤양 1예**

¹전북대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실, ²전북대학교 임상의학연구소-전북대학교병원 의생명연구원, ³전북대학교병원 병원체자원은행

최문석¹, 김달식^{1,2}, 최삼임^{1,2}, 조용곤^{1,2,3}, 이혜수^{1,2,3}

*Arcanobacterium haemolyticum*은 호기성 그람양성 막대균으로 인후염이나 만성궤양, 봉와직염과 같은 연부조직감염을 일으키며, 당뇨병과 같은 기저질환이 있는 환자들에서는 심내막염, 척추골수염, 균혈증 등 심부감염 및 전신감염을 일으킬 수 있다. *A. haemolyticum*은 집락의 모양이나 현미경 소견이 사슬알균이나 coryneform 세균과 유사하고, 흔히 다른 세균들과 같이 분리되기 때문에 창상감염에서 정상균무리나 오염균으로 간주되어 진단이 지연되거나 놓치는 경우가 많다. *Streptococcus agalactiae*는 주로 임신부나 신생아에 감염을 일으키는 것으로 알려져 있으나, 최근에는 당뇨병 등의 기저질환이 있거나 나이가 많은 비임신 성인환자에서 침습성 감염이 증가하고 있다. 저자들은 당뇨병환자의 족부궤양에서 *A. haemolyticum*과 *S. agalactiae*가 동시에 분리된 혼합감염을 경험하였기에 보고한다. [대한임상미생물학회지 2012;15:143-146]

교신저자 : 이혜수, 561-712, 전주시 덕진구 금암동 634-18
 전북대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실
 Tel: 063-250-1218, Fax: 063-250-1200
 E-mail: leehs@jbnu.ac.kr