



Dysgonomonas capnocytophagoides에 의한 담도성패혈증 1예

A Case of Biliary Sepsis by *Dysgonomonas capnocytophagoides*

민성희¹ · 이해영¹ · 장정현¹ · 성흥섭¹ · 김미나^{1*} · 배미현² · 김명환³

Sunghee Min, M.D.¹, Hye-Young Lee, M.D.¹, Jeong-Hyun Chang, M.D.¹, Heungsup Sung, M.D.¹, Mi-Na Kim, M.D.^{1*}, Mi-Hyun Bae, M.D.², Myung-Hwan Kim, M.D.³

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과¹, 한양대학교 구리병원 진단검사의학과², 울산의대 서울아산병원 소화기내과³

Department of Laboratory Medicine¹, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul; Department of Laboratory Medicine², Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri; Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine³, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Dysgonomonas capnocytophagoides is a gram-negative, facultatively anaerobic coccobacillus that was formerly designated CDC group dysgonic fermenter (DF)-3, occurring as a normal flora in human gut and rarely causing human infections such as bacteremia, abscess, diarrhea, and cholecystitis. In this study, we report a case of biliary sepsis caused by *D. capnocytophagoides* in a patient with biliary obstruction. A seventy four-year-old man, admitted to the hospital due to common bile-duct stone, also had cholangitis caused by *D. capnocytophagoides* and *Enterococcus avium*, which were isolated from his blood cultures. *D. capnocytophagoides* was initially identified as *D. gadei* by MALDI-TOF mass spectrometry, but later confirmed as *D. capnocytophagoides* by 16S rRNA gene sequencing. To the best of our knowledge, this is the first report of human infection by *D. capnocytophagoides* in Korea.

Key Words: *Dysgonomonas capnocytophagoides*, Sepsis, Cholelithiasis

서 론

*Dysgonomonas capnocytophagoides*는 조건무산소성(facultative anaerobe) 그람 음성 알막대균이다. *Dysgonomonas* spp.는 2000년에 Hofstad 등에 의해 처음 명명되었으며[1], 그 전까지는 CDC group DF-3로 분류되어 있었다[2]. 최근까지 *D. gadei*, *D. capnocytophagoides*, *D. mossii*, *D. hofstadii*, *D. oryzae*, *D. macrotermitis*, *D. termitidis*, *D. alginatilytica* 등 8종이 보고되었으며[3], *Dysgonomonas* 속에 의한 인체 감염은 매우 드물게 보고되었

다. *D. mossii*와 *D. gadei*가 각각 담낭염 환자의 담낭에서 발견된 증례가 보고되었으며[1, 4], *D. capnocytophagoides*가 면역억제 환자에서 설사를 일으킨 증례와 급성골수성 백혈병 환자에서 치료 중 균혈증을 일으킨 증례가 보고되었다[4, 5]. 국내에서 *Dysgonomonas* 속에 의한 인체 감염이 보고된 적은 없다. 저자들은 담석에 의한 담도 폐쇄 환자에서 *Dysgonomonas capnocytophagoides*에 의한 패혈증 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

고혈압 외 특이병력이 없는 74세 남자 환자가 2일간 지속된 열과 우상복부 통증으로 응급실로 내원하였다. 응급실에서 시행한 CT에서 여러 개의 총담관결석이 발견되었으며, 간내담도와 간외담도가 모두 확장되어 있는 소견을 보여 총담관결석에 의한 담도폐쇄와 그로 인한 간담도염으로 진단받았다. 입원 당시 환자의 활력징후는 혈압 108/63 mmHg, 맥박 107회/분, 호흡 23회/분, 체온 37.2°C이었으며, 혈액검사 결과는 백혈구 $20.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (호중구 92.9%, 림프구 4.7%, 단핵구 2.0%, 호산구 0.4%), 총빌리루빈 4.2 mg/dL, C-반응단백 13.07 mg/dL였다. 입원 당일 시행한 담즙 그람염색에서

Corresponding author: Mi-Na Kim

Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-4511, Fax: +82-2-478-0884, E-mail: mnhkim@amc.seoul.kr

Received: May 31, 2017

Revision received: August 26, 2017

Accepted: September 5, 2017

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2018, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

백혈구가 10-25/LPF로 관찰되었으며, 그람양성알균이 관찰되었다. 환자는 입원 당일 피부간경유쓸개관배액관(percutaneous trans-biliary drainage, PTBD)과 내시경역행쓸개이자조영술(ERCP)을 통해 내시경코쓸개배액관(ENBD)을 설치하였다. 패혈성 쇼크를 의심하여 내과계 중환자실로 입원하였다. 입원 당일 meropenem을 투여하였고, 내원 2일째부터 6일까지 imipenem과 teicoplanin으로 치료하였으나, 백혈구 $14.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, 총빌리루빈 2.1 mg/dL, C-반응단백 8.31 mg/dL로 패혈증소견과 담도폐쇄 증상이 지속되었다. 이후 내원 7일째에 다시 ERCP를 시행하여 일부 담석을 제거하였으며, 항생제는 imipenem과 metronidazole로 변경하였다. 내원 10일째 추적 ERCP를 시행하여 남은 담석을 모두 제거하였고, 내원 14일째 PTBD를 제거한 후 백혈구 $4.1 \times 10^3/\mu\text{L}$, 총빌리루빈 0.7 mg/dL, C-반응단백 0.1 mg/dL로 증상 호전되어 퇴원하였다. 환자는 입원 당일 담즙과 혈액에서 배양을 진행하였으며, 이후 추가적인 추적배양은 진행하지 않았다. 담즙 배양에서 *Enterococcus avium*, *Escherichia coli*, *Citrobacter amalonaticus*가 배양되었다. 입원 당일 말초정맥에서 채취한 3쌍의 혈액배양은 각각 Bactec Plus Aerobic/F 병과 Lytic/10, Anaerobic/F (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) 병에 접종하여 Bactec FX 시스템(Becton Dickinson)에서 배양하였다. 말초정맥에서 채취한 3쌍의 혈액배양 중 2쌍의 혈액배양에서는 무산소병에서 각각 30.1시간과 76.1시간 후에 그람음성 알막대균이 검출되었고(Fig. 1A), 산소병에서는 균이 검출되지 않았다. 나머지 1쌍은 산소병에서 그람음성 알막대균이 49.9시간 후에 검출되었으며, 무산소성병에서 그람양성알균이 32.3시간 후에 검출되었다. 그람양성알균은 *Enterococcus avium*으로 동정되었다. 혈액에서 분리된 *E. avium*과 담즙에서 분리된 *E. avium*

은 동일한 항균제 감수성을 보여 같은 균으로 판단되었다. 분리된 그람음성 알막대균은 혈액한천배지에서는 자랐으나, MacConkey 배지에서는 자라지 않았다(Fig. 1B). 그람음성 알막대균에 대해 MALDI-TOF mass spectrometry (Bruker Daltonics Inc., Billerica, MA, USA)를 이용하여 동정을 시행하였고, 1.815점으로 *Dysgonomonas gadei*라는 결과를 주었으며, 다음 순위는 1.275점으로 *Neisseria gonorrhoeae*이었다. MALDI-TOF 점수가 2.0 이하였고, 검사실에서 처음 분리된 드문 균종이었기 때문에, 정확한 균종 확인을 위해 16S rRNA 유전자 염기서열 분석을 실시하였다. 순수 분리된 집락에서 GenElute Bacterial Genomic DNA 키트(Sigma, St. Louis, MO, USA)로 DNA를 추출한 후 16S rRNA의 8-806번째 염기와 515-1,390번째 염기부위를 각각 증폭하였다. 시발체의 염기서열은 8FPL 5'-AGTTTGATCCTGGCTCAG- 3', 806R 5'-GGACTAC-CAGGGTATCTAAT- 3', 515FPL 5'-TGCCAGCAGCCGCGGTAA-3', 13B5'-AGGCCCGGGAACGTATTTCAC-3'이었으며, PCR 조건은 기존 문헌을 따랐다[6]. 증폭 산물은 Power Gel Extraction kit (TaKaRa Bio Inc., Shiga, Japan)로 정제한 후 마크로젠(Seoul, Korea)에 염기서열 분석을 의뢰하였다. 16S rRNA 염기서열 BLAST database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>)에서 검색한 결과 *D. capnocytophagoides* JCM 16697 (AB548674)와 99.70% (1,336/1,340), *D. alginatilytica* HUA-2 (LC021528)와 95.09% (1,277/1,343)의 일치도를 보여, *D. capnocytophagoides*로 판정할 수 있었다[7].

*D. capnocytophagoides*는 oxidase 검사와 catalase 검사는 음성, Triple Sugar Iron agar test에서 사면과 바닥층이 산성이고, gas 생성과 황화수소 생성은 없었다. Bile esculin 가수분해 검사에서 양성으로 bile 내성이 있었다. 분리된 *D. capnocytophagoides*의

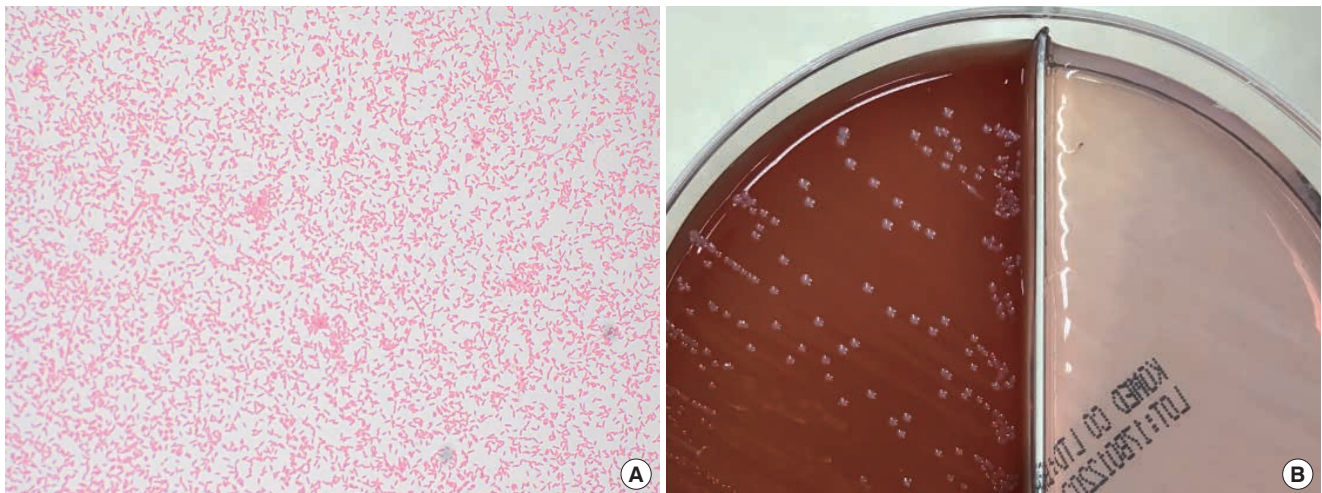


Fig. 1. Microscopic findings and colony morphology of *Dysgonomonas capnocytophagoides*. (A) Gram-negative coccobacilli visualized under the microscope after 30.1 hr in the anaerobic culture vial (Gram stain, 1,000 x). (B) Grey-white, smooth, and non-hemolytic colonies grew on blood agar, but none on MacConkey agar.

생화학적 특성을 보기 위하여 API 20E (bioMérieux, Durham, NC, USA)와 API 20NE (bioMérieux)로 추가적인 생화학 검사를 진행하였고, acetoin production, gelatin hydrolysis, glucose fermentation, sucrose, melibiose, amygdalin, arabinose, esculine ferric citrate, β -galactosidase에 양성, mannitol, inositol, sorbitol, rhamnose, arginine dihydrolase, lysine decarboxylase, ornithine decarboxylase, urea hydrolysis, tryptophan deamination, indole production에서 음성이었다.

5% 면양적혈구를 첨가한 Mueller Hinton 한천배지에서 E-test strip (Biodisk, Solna, Sweden)을 사용하여 항균제 감수성검사를 시행하였다. 최소억제농도는 meropenem >32 μ g/mL, gentamicin >32 μ g/mL, benzylpenicillin >32 μ g/mL, metronidazole 0.5 μ g/mL, ertapenem >32 μ g/mL, clarithromycin 12 μ g/mL, tetracycline 0.19 μ g/mL, colistin 0.016 μ g/mL, ceftriaxone >32 μ g/mL, tigecycline 0.023 μ g/mL, imipenem >32 μ g/mL이었다. 디스크확산법 감수성검사서 ciprofloxacin, gentamycin, imipenem, ceftazidime, penicillin, cefazolin, tobramycin, cefoxitin에서는 억제대가 관찰되지 않았으며, tetracycline은 32 mm, trimethoprim-sulfamethoxazole은 30 mm의 억제대가 관찰되었다.

고 찰

이 증례는 국내에서 첫 *Dysgonomonas* spp. 감염 보고이다. *Dysgonomonas* spp.는 CDC group DF-3에 속하는 균으로 2000년에 *Dysgonomonas*로 새로이 명명되었으며, 인체 감염을 일으키는 것으로 알려졌다[1, 4, 8]. 이 균종들은 담관 및 담낭 관련 감염과 면역억제 환자에서의 균혈증, 면역억제 환자에서의 설사를 일으킨 증례가 보고되었다[1, 4, 8-10].

*D. capnocytophagoides*로 인한 균혈증은 Hansen 등[4]과 Hironaga 등[11]이 각각 호중구감소성 발열 환자와 췌장암 환자에서 보고하였으며, CDC group DF-3과 다른 *Dysgonomonas* spp.도 주로 면역저하 환자에서 설사, 균혈증, 농, 담낭염 등을 일으키는 것으로 보고되었다[1, 5, 9, 10, 12]. 하지만 이 증례는 평소 고혈압 약을 복용하는 것 이외에는 건강하여 정상적인 면역상태였다. 이는 *Dysgonomonas* spp.가 면역저하 환자에서 뿐만 아니라 비면역저하 환자에서도 심각한 감염을 일으킬 수 있음을 시사한다.

이 증례는 입원 당시 응급실에서 시행한 말초혈액배양 검사에서 각각 무산소성 병에서는 30.1, 76.1시간 후에, 산소성 병에서는 49.9시간 후에 검출되어 3쌍의 혈액에서 모두 *D. capnocytophagoides*가 자랐으며, 이중 1쌍에서 *E. avium*이 함께 자랐으므로 *D. capnocytophagoides*와 *E. avium*에 의한 패혈증으로 진단할 수 있었다. 말초혈액배양에서 분리된 것과 별개로 같은 날 PTBD를 통해

얻은 담즙배양에서는 *D. capnocytophagoides*가 분리되지 않고, *E. avium*, *E. coli*, *C. amalonaticus* 등 3종의 장내세균총이 자랐으며, 이 중 *E. avium*은 혈액배양과 담즙배양 둘 다에서 분리되었다. 이는 Hironaga 등[11]이 담도염 환자의 혈액배양에서 무산소 병에서 *D. capnocytophagoides*가 자랐다고 보고하는 등 *Dysgonomonas* spp.는 무산소성 환경을 선호하는 것으로 판단된다. 따라서 이 증례에서 담즙배양은 산소성 환경에서만 시행하였기 때문에 *D. capnocytophagoides*를 분리하지 못했을 가능성이 있다. *Dysgonomonas* spp.는 담즙에 내성이 있어서 담도계에서 집락을 형성할 수 있다는 증거들이 있다[1, 12, 13]. *D. gadei*가 처음 분리된 곳이 사람의 담낭이었고[1], *D. mossii*도 담도배액에서 분리된 바 있다[12]. 더욱이 *D. capnocytophagoides*는 담도염이 발생한 췌장암 환자에서 균혈증을 일으킨 보고가 있어서 담도폐쇄가 *Dysgonomonas* spp. 균혈증의 위험요인일 것으로 추정할 수 있다[11]. 이 증례 또한 담도폐쇄가 있는 환자로 담즙배양에서 분리되지는 않았지만, *D. capnocytophagoides*가 *E. avium*과 함께 담도성 패혈증을 일으킨 것으로 판단하였다.

증례에서 분리된 *D. capnocytophagoides*는 생화학 검사에서

Table 1. Biochemical test responses of the current isolate, compared to those of *D. capnocytophagoides* and *Serratia plymuthica*

Biochemical test	Response of		
	This case	<i>D. capnocytophagoides</i> *	<i>Serratia plymuthica</i> †,‡
Oxidase	Negative	Negative	Negative
β -galactosidase	Positive	Positive	Positive
Arginine dihydrolase	Negative	Negative	Negative
Lysine decarboxylase	Negative	Negative	Negative
Ornithine decarboxylase	Negative	Negative	Negative
H ₂ S production	Negative	Negative	Negative
Urea hydrolysis	Negative	Negative	Negative
Tryptophan deamination	Negative	Negative	Negative
Indole production	Negative	Negative	Negative
Acetoin production	Positive	Negative	Positive
Gelatin hydrolysis	Positive	Negative	Positive
Carbohydrate fermentation			
Glucose	Positive	Positive	Positive
Mannitol	Negative	Negative	Positive
Inositol	Negative	Negative	Negative
Sorbitol	Negative	Negative	Negative
Rhamnose	Negative	Negative	Negative
Sucrose	Positive	Positive	Positive
Melibiose	Positive	Positive	Positive
Amygdalin	Positive	Positive	Positive
Arabinose	Positive	Positive	Positive

*CCUG 17996[†] (LMG 11519T) [1]; †API 20E bioMérieux database (<http://210.242.211.31/jsp/ident/index.jsp> API 20E V5.0); ‡Require differential diagnosis among API 20 E database.

bile esculin 가수분해검사에서 양성으로 기존 보고처럼 bile에 내성이 있었다. Acetoin production, gelatin hydrolysis에서 기존 보고와 달리 양성이었으나 나머지 생화학적 반응은 일치하였다[1, 4, 14]. 이러한 생화학적 반응양상은 apiweb 데이터베이스(<http://210.242.211.31/jsp/ident/index.jsp>, API 20E V5.0)에서는 mannitol fermentation을 제외하면 *Serratia plymuthica*와 가장 일치도가 높았고, 50.6%로 *S. plymuthica*로 동정하였다(Table 1). 하지만 *D. capnocytophagoides*는 apiweb 데이터베이스에 없기 때문에 API만으로 정확한 균종 동정을 하기 힘들다. *Dysgonomonas* spp.의 생화학적 특성이 기존의 보고와 일부에서 다른 결과를 보이는 등 생화학적 특성이 균주에 따라 변화가 있을 수 있고, 상품화된 제품을 사용 시 database에 *Dysgonomonas* spp.가 포함되지 않기 때문에 다른 균종으로 동정될 수 있다는 것을 보여준다. 따라서 *Dysgonomonas* spp.의 동정에는 생화학적검사를 이용한 동정보다는 분자생물학적검사가 필요하다고 판단된다. MALDI-TOF를 이용한 동정에서는 *D. gadei*로 동정되었으며, 1.815 log 스코어 값을 보였다. 이는 MALDI-TOF의 데이터베이스에 *Dysgonomonas* spp.로는 *D. gadei*만 있고, *D. capnocytophagoides*는 없기 때문에 *D. gadei*가 비교적 높은 점수를 보인 것으로 판단된다. 이러한 점들 때문에 *Dysgonomonas* spp.처럼 드물고 MALDI-TOF 점수가 2.0 미만이면서 MALDI-TOF의 database가 해당 속에 속하는 균종을 충분히 포함하지 못하는 경우에는 균종에 대한 분자생물학적 확진 검사가 필요할 것으로 생각된다.

Dysgonomonas spp.의 항균제 감수성에 대한 자료는 부족한 편이다. 본 증례에서 분리된 *D. capnocytophagoides*는 항균제 감수성검사에서 metronidazole, tetracycline, colistin, tigecycline, trimethoprim-sulfamethoxazole에 감수성이 있었으며, imipenem, meropenem, ciprofloxacin과 cephalosporin 계열의 항균제에 대하여 내성을 가지고 있었다. 증례의 환자는 imipenem과 teicoplanin으로 3일간 경험적 항균제 치료 후, 배양결과에 따라 항균제를 imipenem과 metronidazole로 변경하였으며, 이후 증상이 호전되었다. *Dysgonomonas* spp.는 trimethoprim-sulfamethoxazole, clindamycin, tetracycline, metronidazole 등에 공통적으로 감수성을 보이며, ampicillin, meropenem, imipenem, aminoglycosides에는 예측할 수 없는 감수성을 보이고, cephalosporin 계열과 fluoroquinolone 계열의 항균제에 대해서는 내성을 보인다[1, 4, 12]. 이 증례에서 분리된 *D. capnocytophagoides*는 이런 감수성 양상과 잘 일치하였다. *Dysgonomonas* spp.에 대한 표준적인 항균제 치료 지침이 없고, β -lactams 계열의 항균제 감수성은 예측할 수 없기 때문에 심각한 감염의 원인이라면 명확한 균종 동정과 함께 추가적인 항균제 감수성검사가 필요할 것으로 생각된다.

이 증례는 *D. capnocytophagoides*에 의한 패혈증의 국내 첫 보

고이다. 담석으로 인한 담도폐쇄 후 발생한 패혈증으로 발생하였으며, ERCP와 imipenem, metronidazole 등 항균제로 치료하였다. 담도폐쇄는 *Dysgonomonas* spp.에 의한 패혈증의 위험요인으로 추정되며, 균종 동정을 위해서는 생화학적검사보다 분자생물학적인 검사가 유용할 것이다. Carbapenem 계열의 항균제에 내성을 가질 수 있어서 패혈증 등 심각한 감염 시에는 항균제 감수성검사를 실시하는 것이 권장된다.

REFERENCES

- Hofstad T, Olsen I, Eribe ER, Falsen E, Collins MD, Lawson PA. *Dysgonomonas* gen. nov. to accommodate *Dysgonomonas gadei* sp. nov., an organism isolated from a human gall bladder, and *Dysgonomonas capnocytophagoides* (formerly CDC group DF-3). Int J Syst Evol Microbiol 2000;50:2189-95.
- Wallace PL, Hollis DG, Weaver RE, Moss CW. Characterization of CDC group DF-3 by cellular fatty acid analysis. J Clin Microbiol 1989;27:735-7.
- Kita A, Miura T, Okamura Y, Aki T, Matsumura Y, Tajima T, et al. *Dysgonomonas alginatilytica* sp. nov., an alginate-degrading bacterium isolated from a microbial consortium. Int J Syst Evol Microbiol 2015;65:3570-5.
- Hansen PS, Jensen TG, Gahrn-Hansen B. *Dysgonomonas capnocytophagoides* bacteraemia in a neutropenic patient treated for acute myeloid leukaemia. APMIS 2005;113:229-31.
- Wagner DK, Wright JJ, Ansher AF, Gill VJ. Dysgonic fermenter 3-associated gastrointestinal disease in a patient with common variable hypogammaglobulinemia. Am J Med 1988;84:315-8.
- Relman DA. Universal bacterial 16S rRNA amplification and sequencing. In: Persing DH, Smith TF, et al. eds. Diagnostic molecular microbiology principles and applications. 1st ed. Washington DC: ASM Press, 1993:489-95.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Interpretive criteria for identification of bacteria and fungi by DNA target sequencing; approved guideline. CLSI document MM18-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- Gill VJ, Travis LB, Williams DY. Clinical and microbiological observations on CDC group DF-3, a gram negative coccobacillus. J Clin Microbiol 1991;29:1589-92.
- Blum RN, Berry CD, Phillips MG, Hamilos DL, Koneman EW. Clinical illnesses associated with isolation of dysgonic fermenter 3 from stool samples. J Clin Microbiol 1992;30:396-400.
- Heiner AM, DiSario JA, Carroll K, Cohen S, Evans TG, Shigeoka AO.

- Dysgonic fermenter-3: a bacterium associated with diarrhea in immunocompromised hosts. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1629-30.
11. Hironaga M, Yamane K, Inaba M, Haga Y, Arakawa Y. Characterization and antimicrobial susceptibility of *Dysgonomonas capnocytophagoide*s isolated from human blood sample. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:212-3.
 12. Matsumoto T, Kawakami Y, Oana K, Honda T, Yamauchi K, Okimura Y, et al. First isolation of *Dysgonomonas mossii* from intestinal juice of a patient with pancreatic cancer. *Arch Med Res* 2006;37:914-6.
 13. Kodama Y, Shimoyama T, Watanabe K. *Dysgonomonas oryzae* sp. nov., isolated from a microbial fuel cell. *Int J Syst Evol Microbiol* 2012; 62:3055-9.
 14. Zbinden R. *Aggregatibacter, Capnocytophaga, Eikenella, Kingella, Pasteurella*, and other fastidious or rarely encountered gram-negative rods. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Landry ML, Guido Funke, Richter SS, et al. ed. *Manual of Clinical Microbiology*, 11th ed. Washington, DC. American Society for Microbiology 2015. 652-66.