대한내과학회지 : 제 59 권 제 2 호 2000

진균성 심내막염 6예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 흉부외과학교실*, 소아과학교실†

조정호 · 박윤수 · 홍성관 · 고준상 · 장경희
김효열 · 최영화 · 송영구 · 박영환* · 설준희† · 김준명

=Abstract=

Six cases of fungal endocarditis

Jeong Ho Cho, M.D., Yoon Soo Park, M.D., Sung Kwan Hong, M.D.,
Jun Sang Ko, M.D., Kyung Hee Jang, M.D., Hyo Youl Kim, M.D.,
Young Wha Choi, M.D., Young Goo Song, M.D., Young Hwan Park, M.D.*,
Jun Hee Sul, M.D.† and June Myung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Cardiovascular Surgery,*
and Department of Pediatrics†, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Fungal endocarditis is rare but has been reported with increased frequency in the last few decades. Also fungal endocarditis has become an important infection in the aspect of medical progress and predisposing factors such as previous cardiac surgery, antibiotics use and hyperalimentation, immunosuppression, long-term intravenous catheterization, and drug use. We hereby describe six cases which occurred from January 1992 at Severance hospital, Yonsei University College of Medicine. In five cases infection was associated with previous cardiac surgery and in one case associated with subcutaneous central catheterization in a patient who underwent cancer chemotherapy. Only one patient survived after intensive treatment with fluconazole and surgical removal of vegetation. Others were discharged without improvement of disease or expired during therapy. Fungal endocarditis is still a serious disease with high mortality and whenever the diagnosis is suspected, transesophageal echocardiography should be performed with empirical antifungal therapy. Antifungal therapy and surgery would yield the best results. But overall survival in patient with fungal endocarditis is rather poor. Attentions and efforts for early diagnosis are needed in order to improve the prognosis of fungal endocarditis.(Korean J Med 59:203-207, 2000)

Key Words : Fungi; Endocarditis; Candida

서 론

진균성 심내막염은 정확한 발생 빈도조차 알려지지 않은 드문 질환이나 최근에 침습적이고 적극적인 시술과 치료가 늘어남에 따라 점차 증가하고 있으며, 대부분 심장 수술, 장기간의 혈관영양공급, 장기간의 광범위 항생제 사용, 혈관내 도관 삽입, 항암 화학요법, 면역억제제 사용, 약물 남용 등의 선행 요인(predisposing factor)을 가진다[1]. 진균성 심내막염의 경우 빈도의 증가 추세 이외에도 조기 진단이나 수술적 치료에 있어 많은 어려움이 있다.

• 접 수 : 1999년 10월 18일
• 통 과 : 1999년 12월 13일
• 교신저자 : 김준명, 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)
E-mail : jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

이에 저자들은 1992년 이후 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 입원하여 진균성 심내막염으로 진단된 6예를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

증례 1 : 생후 3개월된 남자 환자로 선천성 심장기형의 수술을 받기 위해 입원하였다. 환자는 출생 직후 식욕 부진, 구토 등의 증세로 출생 10일째 선천성 심장기형을 진단받고 입원하여 심부전에 대한 보존적 치료와 폐렴 치료 후 입원 29일째에 수술을 받았다. 수술 후 심장수축력이 저하된 상태에서 나타난 발열로 3세대 cephalosporin, aminoglycoside로 치료를 시작하였으나 발열이 지속되었다. 수술 후 28일째에 시행한 소변, 혈액 배양에서 *Candida tropicalis*가 동정되고 심초음파검사상 삼첨판에 0.5×0.5 cm의 우종(vegetation)이 발견되어 Amphotericin B(1 mg/kg/day)를 투여하기 시작하였으나 증상의 호전없이 퇴원하였다.

증례 2 : 생후 1년 5개월된 여자 환자로 선천성 심장기형의 수술을 받기 위해 입원하여 입원 3일째 수술을 받았다. 수술 후 발열이 지속되고 수술 후 6일째에 시행한 혈액 배양에서 *Staphylococcus aureus*가 동정되어 glycopeptide를 사용하였다. 수술 후 20일째에 시행한 혈액 배양에서 동정되는 균주는 없었으나 발열이 계속되어 경험적으로 3세대 cephalosporin, aminoglycoside를 첨가하였다. 이후 고열은 없는 상태로 경험적 항생제로 치료를 지속하던 중 수술 후 43일째 다시 고열이 있어 시행한 혈액 배양에서 *Candida albicans*가 동정되었다. Fluconazole을 추가해서 치료를 시작하였으나 발열은 호전되지 않고 심초음파검사상 우심실의 patch site에 1.2×1.2 cm 크기의 우종이 있어 Amphotericin B(1 mg/kg/day)로 교체 투여하였다. 항진균제로 치료를 계속하면서 수술을 계획하였으나 전신적인 상태가 불량하고 수술 부작용의 위험성이 높아 수술 받지 못하고 퇴원하였다.

증례 3 : 생후 16일된 남자 환자로 선천성 심장기형의 검사와 치료를 받기 위해 입원하였다. 환자는 입원 후 시행한 심초음파검사에서 좌심방에 횡문근종(rhadomyoma)이 발견되어 수술을 받았다. 수술 후 발열이 있고 심부전 증세가 계속되어 경험적 항생제 사용과 보존적 치료를 시행하였다. 환자는 수술 후 6일째에 시행한 심초음파검사상 상행대동맥을 막고 있는 종괴가

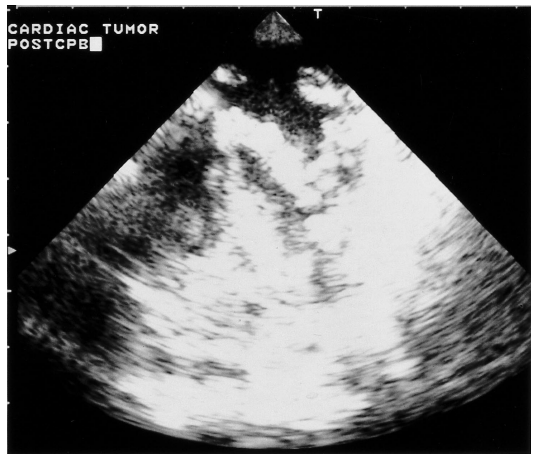

Figure 1. Mass in ascending aorta and left ventricle.

발견되어 재수술을 받았다(Figure 1). 종괴에서 시행한 조직검사에서 균사가 보였고, 환자는 수술 다음날 심부전으로 사망하였다. 혈액 배양에서 *Candida albicans*가 확인되었다.

증례 4 : 25세된 여자 환자로 3일간의 발열을 주소로 입원하였다. 과거력상 내원 1년전 골육종을 진단받고 항암 화학요법과 광범위 절제술 및 종양 대치술을 시행 받았다. 입원 후 발열과 함께 백혈구와 혈소판 감소가 있어 3세대 cephalosporin, aminoglycoside를 투여하기 시작하였다. 입원 2일째 뇌실질내 출혈에 의한 갑작스런 의식 소실로 뇌척수액 배액술을 시행하였다. 환자는 의식상태가 호전된 후에도 발열이 계속되어 원인이 밝혀지지 않은 상태에서 glycopeptide를 추가하였다. 내원 17일째 시행한 혈액 배양에서 사상균 형태의 진균이 동정되고 뇌척수액 배양에서는 *Sporothrix species*가 동정되어 Amphotericin B(0.5 mg/kg/day)를 투여하기 시작하였다. 한편 혈액 배양에서 사상균 형태의 진균이 계속 배양되고 심초음파검사에서도 승모판에 2.3×1.2 cm의 우종이 있어 진균성 심내막염 진단하에 Amphotericin B와 flucytosine을 병용투여하였다(Figure 2). 4주간의 치료에도 발열이 지속되고 혈액 배양검사에서 사상균 형태의 진균이 계속 동정되어 수술을 고려하였으나 전신상태가 불량하고 수술 부작용의 위험성이 높아 수술을 받지 못하고 증상의 호전없이 퇴원하였다.

증례 5 : 44세된 여자 환자로 입원 1주전부터 눕거나 운동시 생기는 호흡 곤란을 주소로 입원하였다. 환자는

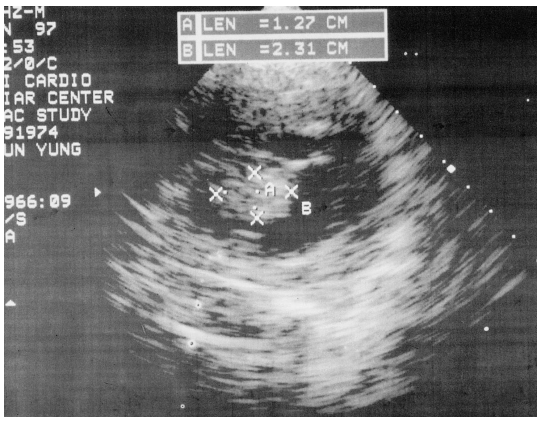

Figure 2. Huge vegetation at anterior mitral leaflet of left atrium side.

7년전 류마티스성 심질환으로 승모판과 대동맥판 치환술을 시행받았으며 1개월 전에는 갑자기 발생한 복부 통증으로 입원하여 장간 색전증(mesenteric thromboembolism)을 진단받았다. 당시 시행한 심초음파 검사상 우종 등의 소견은 없었으나 승모판 폐쇄부전(G II)과 삼첨판 폐쇄부전(G IV) 소견을 보였다. 입원 3일째 폐렴 소견을 보여 3세대 cephalosporin, aminoglycoside로 경험적 항생제 치료를 시작하였다. 이후로도 발열이 호전되지 않고 혈소판 감소는 진행되었다. 입원 25일째에 시행한 심초음파검사에서 승모판에 작은 우종이 발견되어 glycopeptide를 추가하며 수술을 고려하였으나 전신 상태가 불량하여 수술 받지 못하고 사망하였다. 사망 직전 시행한 혈액 배양에서 *Candida parapsilosis*가 확인되었다.

증례 6 : 36세된 남자 환자로 입원 6일전부터의 좌측 측복부 통증으로 입원하였다. 7년전 승모판 치환술을 시행받았다. 외부에서 시행한 전산화 단층촬영상 좌신동맥 경색이 의심되고 발열이 있어 경험적 항생제 투여를 시작하였다. 입원 7일째에 시행한 심초음파검사에서 승모판 기저부에 0.9×0.5 cm 크기의 우종이 발견되어 glycopeptide, aminoglycoside로 교체 투여하였다. 그 후에도 발열이 지속되고 혈액 배양에서 *Candida parapsilosis*가 동정되어 fluconazole을 첨가하였다. 환자는 이후 발열이 호전되어 입원 34일째에 승모판 치환술을 시행하였다. 총 6주간 fluconazole 치료 후 호전되어 퇴원하였다.

고 찰

진균성 심내막염은 최근에 침습적이고 집중적인 치료가 늘어남에 따라 다른 진균성 감염의 증가와 함께 발생이 증가하고 있다. 그러나 진균성 심내막염은 낮은 혈액 배양률과 특이적인 증상과 증후가 없어 조기 진단이 어렵고, 치료에 있어서도 외과적 수술이 동반되지 않을 경우 *Candida*에서는 80%, *Aspergillus*에서는 거의 100%의 사망률을 보여 좋은 예후를 기대하기 힘들다[2,3].

진균성 심내막염은 대개 선행 요인을 가진 환자에게서 발생한다. 심장 수술은 진균성 심내막염의 가장 흔한

Table 1. Patient characteristics, predisposing factors, treatment and outcome of six cases of fungal endocarditis

Case number	Sex/age	Predisposing Factors	Fungus	Location	Treatment	Outcome
1	M/3m	Cardiac surgery	*Candida tropicalis*	Tricuspid valve	Amphotericin B	Moribund discharge
2	M/1y5m	Cardiac surgery	*Candida albicans*	Right ventricle patch site	Amphotericin B	Moribund discharge
3	M/1m	Cardiac surgery	*Candida albicans*	Ascending aorta	Surgery	Expire
4	F/25y	Oateosarcoma I.V. catheter	Mold form	Mitral valve	Amphotericin B + Flucytosine	Moribund discharge
5	F/44y	Cardiac surgery	*Candida parapsilosis*	Mitral valve	-	Expire
6	M/36y	Cardiac surgery	*Candida paraosilosis*	Mitral valve	Fluconazole + Surgery	Recovery

선행 요인으로, 우리나라에서도 1987년 남 등[4]이 대동맥판 대체술을 받았던 환자에서 진균성 심내막염을 처음으로 보고하였다. 심장 수술의 경우 관상동맥 우회로술(coronary artery bypass graft)을 제외한 모든 심장 수술의 0.23-1%에서 진균성 심내막염이 발생한다. 또한 면역 저하 환자에서도 진균성 심내막염이 발생할 수 있다[5]. 이 경우에는 항암제, 면역 억제제 등의 사용으로 인한 장점막 손상이나 장기간의 정맥 도관으로 정상 점막에 진균이 집락을 이루게 되고, 이후 심부 조직 침습으로 진행하게 된다. 그밖에도 진균성 심내막염은 장기간의 항생제 사용이나 고영양요법(hyperalimentation), 박테리아성 심내막염, 약물 남용 등과도 연관이 있고[6], 드물게는 아무런 선행 요인이 없이 발생하기도 한다[7]. 본 증례의 경우 6예 중 5예에서 심장 수술과 연관성을 보였고, 1예(증례 4)에서만 장기간 삽입된 중심정맥관으로 항암 화학요법을 시행한 후 발생했다.

진균성 심내막염의 경우 대부분 *Aspergillus* spp., *Candida* spp. 등에 의해 발병되나, 면역이 저하된 환자에서는 피부 진균인 *Trichosporon* spp.나 *Blastoschizomyces capitatus* 등이 진균성 심내막염을 일으키기도 한다[8]. 또한 약물 남용에서 발생하는 진균성 심내막염의 원인으로는 *Candida parapsilosis*가 많다[9]. 본 증례의 경우 5예에서 *Candida* spp.- *Candida albicans* 2예, *Candida parapsilosis* 2예, *Candida tropicalis* 1예-가 동정되었고, 1예에서 사상균 형태의 진균이 동정되었다.

본 증례에서는 모두 혈액 배양에서 진균이 동정되고 심초음파검사에서 우종이 확인되었으나, 세균성 심내막염에 비해 낮은 혈액 배양률이 진균성 심내막염의 진단에 많은 어려움을 준다. 혈액 배양의 경우 *Candida* spp.는 83-95%로 높은 양성률을 보이나, *Aspergillus* spp.는 11% 정도 동정되고[10], *Curvularia, Penicillium* spp., 그리고 *Phycomyces*는 혈액 배양에서 거의 동정되지 않는다. 그러므로 많은 혈청학적 검사법들이 연구되어 왔고, *Cryptococos* spp.나 *Histoplasma* spp.는 많은 도움을 받고 있으나 *Candida* spp.와 *Aspergillus* spp.는 충분한 진단적 가치가 있는 방법이 없는 형편이다. 다만 최근에 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)을 이용하여 낮은 농도의 진균 DNA를 발견해내는 방법들이 제시되고 있다. 혈액 배양과 함께 심초음파검사도 진균성 심내막염의 진단에 중요한 역할을 한다. 경흉부 심초음파검사(transthoracic echocardiography)는 우종을 확인하는데 있어 98%의 특이도를 가지며, 본 증례에서도 경흉부 심초음파검사로 우종을 모두 확인할 수 있었다. 그러나 비만, 만성 폐쇄성 폐질환 등이 있는 환자에서처럼 경흉부 심초음파검사로 충분하지 않을 경우, 진균성 심내막염이 의심된다면 경식도 심초음파검사(transesophageal echocardiography)를 시행해야 한다. 또 본 증례 5와 6에서는 시행하지 못했지만, 색전증이 있을 경우 색전의 배양으로 진균성 심내막염을 진단할 수도 있다.

진균성 심내막염의 치료는 *Kay* 등[11]이 1961년 항진균요법과 함께 수술을 병행하는 방법을 제시한 이후 효과적인 항진균제의 발달 외에 기본적인 틀은 크게 달라지지 않고 있다. 항진균제로는 Amphotericin B가 진균성 심내막염을 포함한 전신적 진균증에 효과적인 제제로 널리 사용되어져 왔으나 오랜 주입시간(3-6 h)이나 부작용으로 인한 용량의 제한(1 mg/kg/day), 그리고 우종 내로의 투과량이 적어 최근에 이런 단점들을 보완한 제제들이 소개되고 있다[12]. Ampbotericin B와 flucytosine의 병용 요법은 *Candida*에 의한 심내막염의 치료에 있어서 더 효과적인 것으로 알려져 있으나[13], 병용 요법이 Amphotericin B 용량을 낮출 수 있는지에 대해서는 논란이 있다. Fluconazole은 점막이나 국소 진균 감염에 있어 효과적으로 사용되는 항진균제이나 진균성 심내막염과 같은 전신성 심부 감염에의 사용은 아직 제한적이다. 그러나 중심정맥관과 연관된 *Candida albicans*에 의한 심내막염을 수술 없이 fluconazole만으로 치료한 보고가 있고[14], 동물실험에서도 *Candida*에 의한 심내막염의 치료에 amphotericin B와 flucytosine의 병용요법보다 fluconazole 요법이 나은 결과를 보이기도 했다[15]. 한편 수술은 색전증의 가능성을 떨어뜨리기 위해 큰 우종이 발견된 경우에 가능한 빨리 시행되어야 한다. 그러나 수술의 경우 환자의 전신적인 상태나 수술 부작용의 위험도 등으로 인해 모든 환자가 받기는 어렵다. 최근에 항진균제만으로 진균성 심내막염을 치료한 보고들이 되어졌으나[16] 충분한 비교 연구가 부족한 상태이며 치료에 필요한 총용량이나 치료기간에 대해서도 정확한 기준이 없다. 본 증례의 경우 5예에서는 불량한 전신상태와 높은 수술 부작용의 위험성, 늦은 진단으로 수술을 포함한 충분한 치료가 이루어지지 못했고, 증례 6에서만 fluconazole을 사용한 항진균 화학요법과 수술을 통해 완치할 수 있었다.

본 증례와 고찰에서 살펴본 바와 같이 진균성 심내막

염은 흔한 질환은 아니지만 최근 점차 증가하는 추세이고 조기 진단이 중요함에도 불구하고 진단 자체가 용이하지 않다. 이 때문에 질환의 치료에 있어 좋은 예후를 기대하기 어려운 경우가 많다. 향후 더 나은 진단법이나 항진균제에 대한 연구가 지속적으로 진행되어야겠지만 이와 아울러 진균성 심내막염이 호발하는 조건을 가진 환자에서 조기 진단을 위해 보다 세심한 관찰과 주의가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

진균성 심내막염은 진단이 어려울 뿐 아니라 발생 정도도 정확하지 않지만, 최근 심장 수술, 면역 저하, 장기간의 항생제 사용이나 고영양요법, 그리고 약물 남용 등과 연관되어 빈도가 증가하고 있다. 이에 저자 등은 혈액 배양과 심초음파검사를 통해 진균성 심내막염으로 진단된 6예의 선행 요인, 원인 진균, 진단, 치료 및 예후에 대해 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) Moyer DV, Edwards JE. Jr. *Fungal endocarditis. In: Kaye D, ed. Infective endocarditis, 2nd ed. p. 299-312, New York, Raven Press, 1992*
2) McLeod R, Reminton J. *Fungal endocarditis. In: Rashimtoola SH, et al., ed. Infective endocarditis. p. 211-290, New York, Grune & Stratton, 1978*
3) Rubinstein E. *Fungal endocarditis. Symposium: The 2nd International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis, Elsinore, Denmark, 1993.*
4) 남현석, 송재관, 김재중, 오병희, 박영배, 최윤식, 서정돈, 이영우. Candida parapsilosis 에 의한 인공판막심내막염 1예. 대한내과학회잡지 *32:832-836, 1987*
5) Norenberg RG, Sethi GK, Scott SM, Takaro T. *Opportunistic endocarditis following open heart surgery. Ann Thorac Surg 19:592-604, 1975*
6) Rubinstein E, Lang R. *Fungal Endocarditis. Eur Heart J 16(Suppl B):84-89, 1995*
7) Herling IM, Kotler MN, Segal BL. *Candida parapsilosis endocarditis without predisposing factor. Int J Cardiol 5:753-756, 1984*
8) Matino P, Vendetti M, Micozzi A. *Blastoschzomyces capitatus: an emerging cause of invasive fungal disease in leukemia patients. Rev Infect Dis 12:570-582, 1990*
9) Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Holzman R, Rahal JJ. Jr. *Fungal Endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature. Medicine 54:331-344, 1975*
10) Kammer RB, Utz JP. *Aspergillus species endocarditis: the new face of a not so rare disease. Am J Med 56:506-521, 1974*
11) Kay JH, Berstein S, Feinstein D. *Surgical care of Candida albicans endocarditis with open heart surgery. N Engl J Med 1:253-258, 1991*
12) Meunier F, Frentice HG, Ringden O. *Liposomal amphotericin B(AmBisome): safety data from a phase II/III clinical trial. J Antimicrob Chemother 28(Suppl B):83-91, 1991*
13) Horn R, Wong B, Kiehn TE, Amstrong D. *Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. Rev Infect Dis 7:133-146, 1993*
14) Vendetti M, DeBernardis F, Micozzi A, Pontieri E, Chirletti P, Cassone A, Martino P. *Fluconazole treatment of catheter-related right-sided endocarditis caused by Candida albicans and associated of endopthalmitis and folliculitis. Clin Inf Dis 14:422-426, 1992*
15) Longman LP, Hibbert SA, Martin M. *Efficacy of fluconazole in prophylaxis and treatment of experimental Candida endocarditis. Rev Infect Dis 12 (Suppl 3):294-298, 1990*
16) Sanchez PJ, Siegel JD, Fishbein J. *Candida endocarditis: successful medical management in three preterm infants and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 10:239-243, 1991*