

간 이식 환자에서 발생한 아스페르길루스 심내막염 1예

한림대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실², 진단검사의학교실³

홍경욱¹·이정아¹·박혜원¹·권혜리¹·조성진²·김재석³·엄중식¹

A case of infective endocarditis caused by *Aspergillus fumigatus* in a liver transplant recipient

Kyung-Wook Hong, M.D.¹, Jeong-A Lee, M.D.¹, Hye-Won Park, M.D.¹, Hye-Lee Kwon, M.D.¹,
Seong-Jin Cho, M.D.², Jae-Seok Kim, M.D.³ and Joong-Sik Eom, M.D.¹

Departments of Internal Medicine¹, Pathology² and Laboratory Medicine³,
College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

It is known that the incidence of fungal endocarditis is increasing as the precipitating factors, such as organ transplantation, use of immunosuppressive agents, previous cardiac surgery, AIDS, chemotherapy, and long-term antibiotic use are on the rise. However, the diagnosis and adequate treatment of fungal endocarditis is likely to be delayed as blood cultures are rarely positive.

We report a case of native valve endocarditis in a patient who underwent liver transplantation and was taking immunosuppressive agents. Because of no improvement despite empirical antibiotic treatment, a mitral valve replacement was performed. Tissue culture and biopsy of the vegetations revealed *Aspergillus* spp., and *A. fumigatus* was identified by analysis of internal transcribed spacer DNA sequences of the pathogenic fungus using a polymerase chain reaction. Despite surgical intervention, she died of an acute cerebral infarction with cerebral edema. (Korean J Med 75:115-118, 2008)

Key Words : *Aspergillus fumigatus*; Endocarditis; Liver transplantation

서 론

최근 고령화, 병원내 감염의 증가, 후천성 면역 결핍증의 증가, 장기 이식후의 면역 억제제 투여 등으로 인해 감염성 심내막염의 발생빈도가 증가하고 있으며, 미국과 서유럽의 보고에서 감염성심내막염의 발생빈도는 연간 10만명당 1.7~6.2명이었다. 심내막염의 흔한 원인균으로는 포도알균과 사슬알균, 장구균 등이 있으며, 성인의 자연판막 심내막염에서 진균 감염의 빈도는 1~3%로 알려져 있다²⁾. 그 중에서도 아스페르길루스 심내막염은 매우 빈도가 낮으며 우리나라

에서는 2003년 서 등이 폐결핵의 과거력이 있는 환자에서 자연 판막에 생긴 아스페르길루스 심내막염을 보고한 바 있다³⁾.

저자들은 간 이식 후 면역억제제 복용 중에 발생한 아스페르길루스 심내막염을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

57세 여자가 내원 7일 전부터 발생한 발열, 오한, 왼쪽 옆구리 통증 등으로 인근의원을 방문하여 대증적 치료를 받았으나 3일 전부터 발열이 더 심해지고 두통, 오심, 구토,

• Received : 2007. 6. 20

• Accepted : 2007. 11. 23

• Correspondence to : Joong-Sik Eom, M.D., Department of Internal medicine, Gangdong Sacred Heart Hospital, 445, Gil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea E-mail : 386js@naver.com

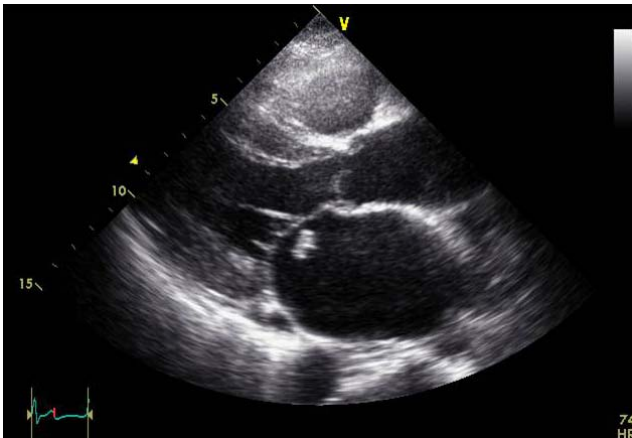


Figure 1. Transthoracic echocardiography revealed a vegetation, 11×8 mm in size, over the anterior leaflet of the mitral valve.

왼쪽 눈의 통증 등이 동반되어 내원하였다.

환자는 B형 간염에 의한 간경변으로 6개월 전 (2005년 6월) 중국 광주성의 한 병원에서 간이식을 시행 받은 뒤 국내 종합병원에서 면역 억제제를 복용하고 있었다. 11년 전 고혈압을 진단받고, 1년 전 당뇨병을 진단받아 항고혈압제와 경구 혈당 강하제를 복용 중이었다.

환자는 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고 활력 징후는 혈압 130/60 mmHg, 맥박수 분당 76회, 호흡수 분당 20회, 체온 38.4℃이었다. 왼쪽 눈 결막에 충혈이 있었으나 시야의 이상은 없었다. 호흡음은 정상이었고, 심장 박동은 규칙적이었으나, Grade III/IV의 수축기 심잡음이 심첨부에서 청진되었다. 복부에 압통이나 반발통은 없었고 간 및 비

장 등은 만져지지 않았다. 피부에 발진을 비롯한 비정상적인 병변은 없었으며 사지에도 이상 소견이 없었다. 신경학적 검사에서 경부강직이 의심되었으나 다른 병리학적 소견은 없었다.

입원 시 혈액검사에서 백혈구 $6,730/\text{mm}^3$ (중성구 84%, 임파구 9%, 단핵구 4.8%), 혈색소 10.0 g/dL, 헤마토크리트 27%, 혈소판 $110,000/\text{mm}^3$ 이었으며 ESR 57 mm/hr, CRP 9.7 mg/L이었다. 일반화학검사서 총 단백 6.8 g/dL, 알부민 4.4g/dL, AST/ALT 36/16 IU/L, alkaline phosphatase 132 IU/L이었다. 소변검사서 적혈구 10~19/HPF로 현미경적 혈뇨가 있었다. 뇌척수액 검사 결과는 적혈구 $70/\text{mm}^3$, 백혈구 $450/\text{mm}^3$ (중성구 70%, 임파구 10%, 대식세포 20%), 단백질 55 mg/dL, 당 67 mg/dL이었다. 뇌척수액 배양검사서 균이 분리되지 않았고 항산균 염색, 크립토크쿠스 항원 검사, Indian ink 도말, 매독반응 검사 등은 모두 음성이었다. 입원 초기에 시행한 7쌍의 혈액 배양검사는 2주 이상 관찰하였으나 분리되는 균이 없었다.

흉부 방사선검사서 이상 소견이 없었으며, 복부 전산화 단층 촬영에서 비장주변에 소량의 복수가 있었으나 다른 이상 소견은 없었다. 심전도에서 좌심실 비대 외에는 특이소견 없었다. 입원 직후 왼쪽 눈의 통증으로 시행한 안과 검진에서 전방 및 유리체가 혼탁한 소견을 보여 내인성 안내염이 의심되어서 vancomycin과 ceftazidime을 경험적으로 안구 내 주사하였다. 또한 심초음파 검사에서 Grade IV 정도의 승모판 부전증이 있고, 11×8 mm 크기의 줄기가 있는 증식편이 승모판에서 관찰되어 감염성 심내막염의 경험

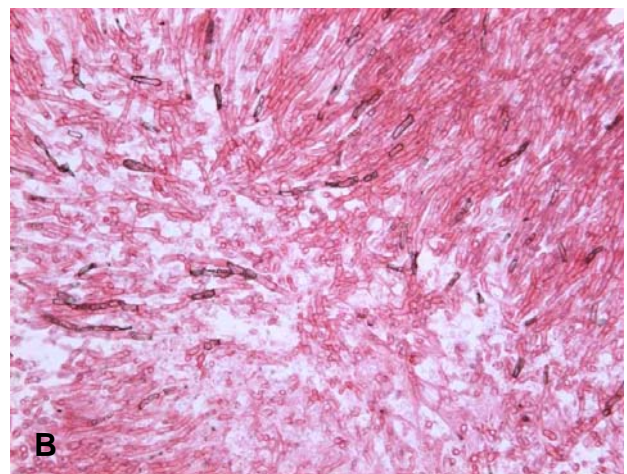
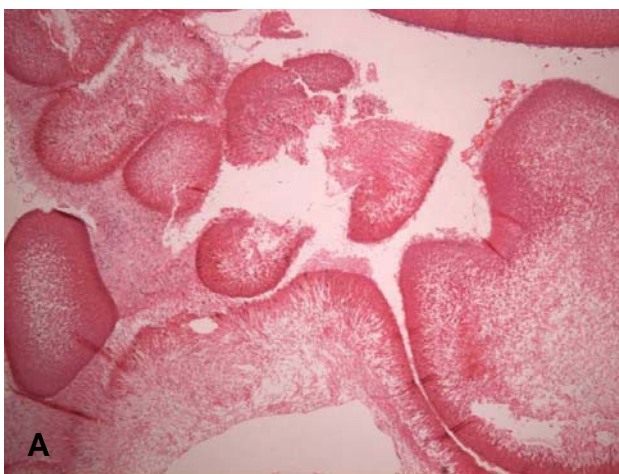


Figure 2. (A) Under low magnification ($\times 100$), multiple globular aggregates of tightly arranged fungal hyphae are noted. (B) Under high magnification ($\times 400$), homogenous rod-formed branching hyphae having septa are noted.

적 항생제인 vancomycin과 gentamicin을 투여하기 시작하였다(그림 1). 또한 두통과 오심, 구토가 지속되어 시행한 뇌 자기공명영상 검사에서 양측 전·후 대뇌동맥 영역에 급성 뇌경색이 있었으며 좌측 소뇌, 후두엽, 두정엽에 다수의 소농양이 관찰되어 감염성 색전에 의한 것으로 판단하였다. 이후 39°C 이상의 고열이 지속되고, 입원 9일째에 추적한 심초음파 검사에서 승모판에 증식편이 14×13 mm로 크기가 증가한 것이 확인되어 항균요법이 실패한 것으로 판단하였다. 이에 vancomycin을 중단하고 ceftriaxone 및 gentamicin을 병합 투여하였고, 이후에도 발열이 지속되고 임상경과에 호전이 없어 입원 12일째에 항생제를 ceftriaxone과 linezolid로 변경하였으며 13일째에 수술을 시행하였다. 수술소견에서 승모판과 유두근에 증식편이 여러 개 붙어 있음을 확인하여 감염된 판막과 증식편을 제거한 뒤 인공판막(SJM BIOCOR, 29 mm)을 사용하여 승모판을 치환하였다. 환자는 수술 후 1일째에 갑자기 의식 저하와 우측 상·하지의 근력 저하(Grade 0)를 보였고, 뇌 전산화단층 촬영에서 종괴 효과와 뇌이탈이 동반된 급성 뇌경색이 확인되었으며 입원 15일째에 사망하였다. 이후 증식편 배양검사와 판막 조직 검사에서 아스페르길루스로 추정되는 균사 집합체가 확인되었다(그림 2). 원인 진균을 동정하기 위해서 증식편 조직에서 진균의 DNA를 추출하여 중합효소연쇄반응과 염기서열 분석을 통해 internal transcribed spacer (ITS)1 유전자의 염기서열 205 염기쌍을 분석하였다. DNA 추출은 Qiagen DNA minikit (Qiagen, Hilden, Germany)를 이용하여 시행하였으며, 진균의 ITS1 유전자의 염기서열 분석은 기존의 문헌보고를 토대로 시행하였다¹²⁾. National Center for Biotechnology Information (NCBI)의 Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) 검색을 이용하여 가장 유사도가 높은 염기서열을 검색하였다. 그 결과 *Aspergillus fumigatus* ATCC 9197, ATCC 16907 균주와 100% 일치하여 *Aspergillus fumigatus*로 동정할 수 있었으며, 이는 *Aspergillus niger* ATCC 16888과 비교해서는 87%의 일치율을 보였다¹²⁾. 염기서열 결과는 GenBank에 EU258606으로 등록되었다.

고 찰

아스페르길루스는 증격이 있으며 지름 2~4 μm의 가지가 쳐진 모양의 균사로 이루어진 사상균이다. *Aspergillus fumigatus*가 아스페르길루스증의 가장 흔한 원인균이며, *A. flavus*, *A. niger* 등도 질병을 일으킬 수 있다. 아스페르길루스 감염은 주로 폐의 곰팡이덩이, 알레르기성 기관지폐 아

스페르길루스증, 침습적 아스페르길루스증 등의 형태로 나타나며, 침습적 아스페르길루스증의 한 형태로 아스페르길루스 심내막염이 드물게 발생한다⁴⁾.

아스페르길루스에 의한 심내막염은 매우 드문 질환이나 최근에 인공판막 대치술을 포함한 심장 수술 환자의 증가와 장기이식 후의 면역 억제제 투여 증가로 인해 그 발생 빈도가 증가하고 있으며, 그 밖의 선행 요인으로는 마약 정맥 투여, 중심 정맥 삽관, 심장의 구조적 이상, 후천성 면역 결핍증에 의한 면역 저하, 항암 치료, 장기간의 스테로이드나 항생제 사용, 고 영양요법 등이 있으며 드물게는 아무런 선행요인 없이 발생하기도 한다^{5, 6)}. 아스페르길루스 감염은 장기이식을 받은 환자에서 이환율과 사망률의 주요 원인이 되며, 폐 이식을 받은 환자에서 8.4%로 발생률이 가장 높고 심장 이식을 받은 경우에는 6.2%, 간 이식을 받은 경우에는 발생률이 1.7% 가량 된다⁷⁾.

Pesanti 등에 의한 연구에 따르면 감염성 심내막염에서 배양검사가 음성인 경우는 41.4% 가량인데 그 가장 큰 원인은 배양검사가 이루어지기 전에 항생제를 투여한 것이었고, 48시간 이상 항생제를 투여하면 증식편 내에 균이 존재하여도 혈액배양 검사에서 균이 분리되지 않는 것이 보고된 바 있다^{8, 9)}. 다른 원인으로는 원인균의 배양 조건이 까다롭고 천천히 자라는 경우, 심내막염의 원인이 진균인 경우, 우심의 심내막염인 경우, 영구 인공 심박동기가 있는 경우 등이 있다⁹⁾. 특히 아스페르길루스 심내막염은 혈액배양 검사로 원인균이 동정될 가능성이 10% 이하로 매우 낮기 때문에 진단하기가 어렵다⁹⁾. 아스페르길루스의 세포벽 항원인 galactomannan 검사를 할 수 있으나 충분한 진단적 가치가 있는 혈청학적 검사 방법은 없고 수술 시 증식편의 조직검사로 진단이 되는 경우가 많다⁹⁾. 최근에는 중합효소연쇄반응을 이용하여 낮은 농도의 진균 DNA를 신속하게 확인할 수 있도록 하는 방법들이 제시되고 있으며, 진균 동정에 유전자 염기서열 분석을 이용할 수 도 있다^{10, 12)}.

아스페르길루스 심내막염은 선상 출혈이나, Roth점, Osler 결절 같은 말초 징후가 세균성 심내막염보다 적게 나타나는 편이고 아스페르길루스 심내막염에 특징적인 증상이나 징후는 없다. 그러나 증식편 크기가 크거나, 혈액배양 검사에서 균이 동정되지 않으면서 반복적으로 색전이 생기는 경우 아스페르길루스 심내막염을 의심해야 한다¹¹⁾.

아스페르길루스 심내막염의 치료는 항진균제 요법과 함께 수술을 병행하는 것이며, 외과적 수술이 동반되지 않을 경우나 면역 저하 환자에서는 거의 100%의 사망률을 보여

예후가 매우 나쁘다¹⁰.

감염심내막염에서 패혈색전증에 의한 뇌경색 등의 신경학적인 손상이 동반되는 경우가 20~40%에 이르는데, 이 경우 뇌혈관 합병증 발생 72시간 이내의 조기 수술로 신경학적인 후유증을 최소화 할 수 있다는 주장과 2~3주 기다린 후에 수술하는 것이 안전하다는 주장이 있었으나, 최근에는 CT 등의 뇌 영상 검사에서 정상 소견을 보이는 일과성 뇌허혈증의 경우에만 조기 수술이 추천되고 있다¹³.

아스페르길루스 심내막염의 치료에 추천하는 항진균제는 amphotericin B로 최소한 6주 이상 1 mg/kg/day를 투여하는 것이 원칙이다. 그러나 amphotericin B는 증식편으로의 투과율이 낮아, 이론적으로 투과율이 더 좋은 lipid soluble amphotericin B의 사용이나 flucytosine과 같은 증식편으로의 투과율이 좋은 항진균제를 고용량의 amphotericin B에 병합 투여하는 것이 대안으로 권고되기도 한다¹¹.

최근 장기 이식이 급격히 증가하고 이식 후 면역 억제제를 복용하며 발생하는 면역 저하와 같은 선행 요인이 많아지면서 진균성 심내막염의 빈도가 증가하는 추세이다. 그러나 아스페르길루스 심내막염은 특징적인 증상이나 징후가 없고, 혈액배양 검사에서의 분리율이 매우 낮아서 진단과 치료가 늦어지게 되는 경우가 많다. 따라서 장기 이식 후 면역 억제제를 복용 중인 환자의 경우 감염성 심내막염이 진단되었으나 혈액배양 검사에서 균 분리가 이루어지지 않고 색전이 합병되면 진균 감염, 특히 아스페르길루스에 의한 심내막염의 가능성을 고려해보아야 하겠다.

요 약

최근 장기 이식과 그 이후의 면역 억제제 복용에 의한 면역저하, 심장 수술, 후천성 면역 결핍증, 항암제, 장기간의 항생제 사용, 약물 남용 등의 선행 요인이 증가하면서 진균에 의한 심내막염의 빈도도 늘고 있다. 그러나 진균에 의한 심내막염은 혈액배양에서의 균 동정률이 낮아 진단과 치료가 지연되는 경우가 많다. 저자들은 간 이식을 받은 후 면역억제제 복용 중 심내막염을 진단 받았으나 경험적 항생제 요법에 호전되지 않아 인공판막 치환술을 시행한 뒤 사망한 환자에서, 증식편 배양검사 및 조직검사에서 아스페르길루스 감염이 의심되어서 증식편 조직에 있는 진균 DNA의 염기서열을 분석하여 *Aspergillus fumigatus*를 확인했던 아스페르길루스 심내막염 환자를 경험하였기에 문헌

고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 아스페르길루스; 심내막염; 간이식

REFERENCES

- Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol* 76:933-936, 1995
- Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 345:1318-1330, 2001
- Suh JW, Kim JH, Park WB, Shin JI, Kim DH, Yoon CW, Kim YJ. A case of native valve endocarditis caused by *aspergillus fumigatus*. *Korean J Med* 65:698-701, 2003
- Bennett JE, Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. p. 1188, McGraw-Hill, 2005
- Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest* 122:302-310, 2002
- Herling IM, Kotler MN, Segal BL. *Candida parapsilosis* endocarditis without predisposing cause. *Int J Cardiol* 5:753-756, 1984
- Minari A, Husni R, Avery RK, Longworth DL, DeCamp M, Bertin M, Schilz R, Smedira N, Haug MT, Mehta A, Gordon SM. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis* 4:195-200, 2002
- Pesanti EL, Smith IM. Infective endocarditis with negative blood cultures: an analysis of 52 cases. *Am J Med* 66:43-50, 1979
- Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine* 84:162-173, 2005
- Cho JH, Park YS, Hong SK, Ko JS, Jang KH, Kim HY, Choi YH, Song YG, Park YH, Sul JH, Kim JM. Six cases of fungal endocarditis. *Korean J Med* 59:203-207, 2000
- Gumbo T, Taege AJ, Mawhorter S, MaHenry MC, Lytle BH, Cosgrove DM, Gordon SM. *Aspergillus* valve endocarditis in patients without prior cardiac surgery. *Medicine* 79:261-268, 2000
- Rakeman JL, Bui U, LaFe K, Chen YC, Honeycutt RJ, Coolson BT. Multilocus DNA sequence comparisons rapidly indentify pathogenic molds. *J Clin Microbiol* 43:3324-3333, 2005
- Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 22:77-83, 2007