

신이식 후 거대세포바이러스 감염을 동반한 감염성 심내막염 1예

중앙대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²흉부외과학교실, ³병리학교실

홍문기¹ · 김도형¹ · 김채림¹ · 홍준화² · 김미경³ · 김수현¹

A Case of Infective Endocarditis with Cytomegalovirus Infection after Kidney Transplantation

Moon-Ki Hong¹, Do-Hyoung Kim¹, Chae-Rim Kim¹, Joonhwa Hong², Mi-Kyung Kim³, and Su-Hyun Kim¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Thoracic and Cardiovascular Surgery, and ³Pathology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Advances in immunosuppressive therapy have increased the survival of kidney transplant recipients, yet suppression of the immune system after transplantation can promote infectious complications. Cytomegalovirus (CMV) infection remains one of the most important complications following kidney transplantation and it is a risk factor for developing superinfections with other organisms. *Aspergillus* endocarditis is a rare life-threatening complication in kidney transplantation. Coinfection of CMV and *Aspergillus* endocarditis is rare worldwide and has not been reported in Korea. We report a case of *Aspergillus* endocarditis that developed in a patient with CMV infection after kidney transplantation. His clinical condition did not improve despite mitral valve replacement and empirical antibiotic treatment, but he was eventually treated successfully with antifungal agents for 6 weeks. (Korean J Med 2014;86:627-631)

Keywords: *Aspergillus*; Cytomegalovirus; Endocarditis; Kidney transplantation

서 론

신이식 후 스테로이드, 칼시뉴린 억제제와 mycophenolate mofetil 등의 병합요법은 이식신의 생착률 증가와 환자의 생존율 향상에 큰 기여를 하였으나 한편으로 지나친 면역 기

능 저하를 유발하여 다양한 감염 질환의 위험을 증가시키기도 하였다. 감염성 심내막염은 신장이식 환자의 0.2%에서 발생하며 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)가 가장 흔한 균주이나 일반적인 심내막염에서는 흔히 배양되지 않는 *Corynebacteriaceae*, *Nocardia asteroides*, *Aspergillus fumigates* 등에

Received: 2013. 6. 8

Revised: 2013. 7. 31

Accepted: 2013. 9. 9

Correspondence to Su-Hyun Kim, M.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea

Tel: +82-2-6299-1440, Fax: +82-2-812-0853, E-mail: sh76so@cau.ac.kr

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (NRF-2012R1A1A-1011816).

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의한 심내막염도 보고되고 있다[1]. 감염성 심내막염이 발생한 경우 심초음파를 하지 않으면 진단이 늦어지는 경우가 많아 이식신의 실패뿐만 아니라 환자의 사망까지 초래할 수 있다[2]. 신장이식 환자에서 진균에 의한 심내막염의 경우는 1-3%에 불과하며 그 중에서도 아스페르길루스 심내막염(*Aspergillus infective endocarditis*)은 매우 빈도가 낮아 현재 전 세계적으로 문헌보고는 30예에 불과하다[3]. 저자들은 신장이식 후 면역억제제를 복용한 환자에서 거대세포바이러스의 감염과 함께 발생한 아스페르길루스 심내막염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

58세 남자가 7일 전부터 발생한 발열, 오한을 주소로 내원하였다. 환자는 12년 전 고혈압으로 인한 만성 신부전으로 진단받은 후 주 3회 혈액 투석을 시행해오다 8년 전 중국의 한 병원에서 뇌사자로부터 신장을 제공받아 신장이식을 시행하였으며 면역억제제로는 tacrolimus 1.0 mg/day, mycophenolate mofetil 1,500 mg/day, prednisolone 5 mg/day를 사용하였고 혈청 크레아티닌은 1.05 mg/dL였다. 내원 1달 전 전신 쇠약감과 열감으로 입원하였으나 검사에서 특별한 이상소견 없어서 수일간 안정가로 후 퇴원하였다. 중국에서 5년간 근무하였고 최근에는 놀이동산에서 통역 근무를 하고 있었다.

과거력에서 심장판막 질환은 없었으며 가족력에서도 특이 사항 없었다. 환자는 급성 병색과 함께 운동 시 호흡곤란을

호소하였으나 의식은 명료하였고 3달 동안 2 kg의 체중감소가 있었다. 활력 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 수 분당 96회, 호흡 수 분당 20회, 체온 38.2°C였으며 내원 당시 체중은 53.7 kg이었다. 호흡음에서 부잡음이 청진되었으며 심음은 규칙적이었으나 심첨부에서 Grade III의 수축기 심잡음이 청진되었다. 그 외 다른 진찰 결과는 정상이었다.

입원 시 혈액 검사에서 백혈구 7,600/mm³ (중성구 73.7%, 림파구 14.5%, 단핵구 8.7%), 혈색소 10.1 g/dL, 헤마토크리트 31.7%, 혈소판 219,000/mm³였으며 고감도 C-반응단백 6.77 mg/L였다. 일반화학검사서 혈청 크레아티닌은 1.12 mg/dL였으며 총 단백 6.3 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, 아스파르테아미노전달효소/알라닌아미노전달효소 14/8 IU/L, 알칼리성 인산분해효소 307 IU/L였다. 소변 검사에서 적혈구 5-9/HPF로 현미경적 혈뇨가 있었다. 입원 초기에 시행한 혈액배양 검사에서 2주 이상 배양 결과를 관찰하였으나 분리되는 균은 없었다. 거대세포바이러스에 대한 IgM과 IgG 항체 모두 양성 반응을 보였으며 중합효소연쇄반응 정량 검사에서도 3,565 Copies/mL로 양성이었다.

흉부 방사선 검사에서는 심비대와 함께 폐부종 소견이 관찰되었으며 심전도에서 좌심방 비대 외에는 특이소견 없었다. 수축기 심잡음의 원인 확인을 위하여 경흉부 심초음파를 시행하였다. 초음파에서 승모판막 전엽 건삭의 파열과 이로 인한 승모판막 전엽 탈출과 중증의 폐쇄부전이 관찰되었다. 또한 중증도의 대동맥 판막 폐쇄부전과 삼첨판막 폐쇄 부전이 관찰되었다(Fig. 1).

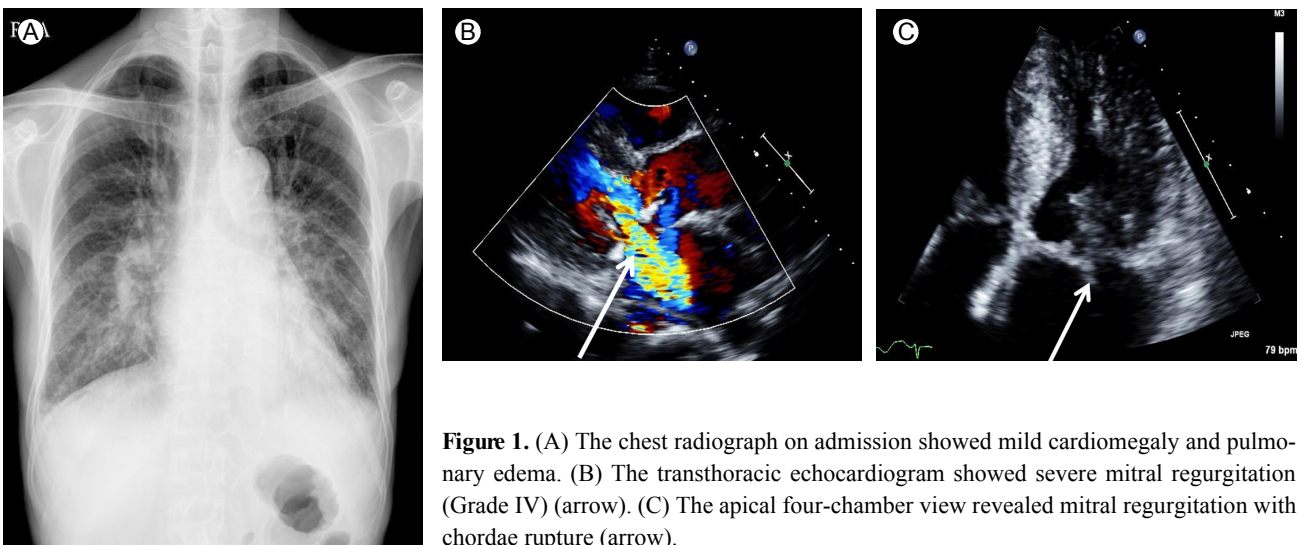


Figure 1. (A) The chest radiograph on admission showed mild cardiomegaly and pulmonary edema. (B) The transthoracic echocardiogram showed severe mitral regurgitation (Grade IV) (arrow). (C) The apical four-chamber view revealed mitral regurgitation with chordae rupture (arrow).

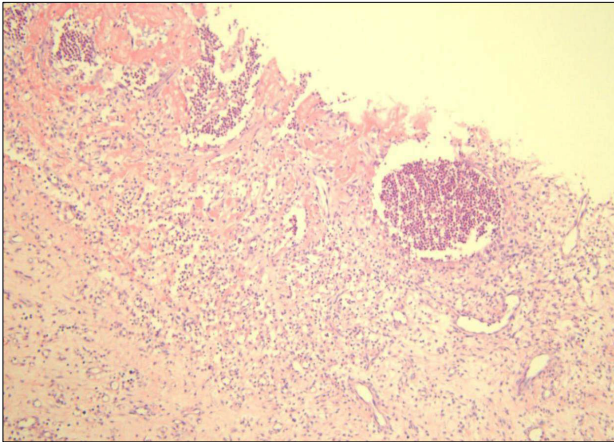


Figure 2. Histology shows a degenerate valve with active inflammation and microabscesses (stained with hematoxylin and eosin, × 100).

거대세포바이러스의 감염에 대하여 발열의 원인으로 생각되어 간사이클로비어 2.5 mg/day 정주 치료를 시작하였으며 입원 7일째에 수술을 시행하였다. 수술 소견에서 승모판 전엽이 심한 감염과 염증으로 인해 거의 대부분 파괴되어 있었으며 전엽에 감염성 증식편이 발견되었다. 승모판 후엽은 비후되어 있었으나 감염과 염증은 관찰되지 않았다. 대동맥 판막은 감염이 명확하지 않았으나 중등도의 폐쇄 부전을 고려할 때 치환이 필요할 것으로 판단되어 치환하였다. 승모판막과 대동맥판막은 조직판막으로 치환되었으며 삼첨판막은 링을 이용한 판막 성형술을 시행하였다. 수술실에서 시행한 경식도 초음파에서 수술 후 모든 판막의 이상소견이 없음을 확인하고 수술을 마쳤다.

환자는 수술 이후 간사이클로비어와 함께 감염성 심내막염에 대하여 경험적으로 vancomycin 및 ceftriaxone 정주를 사용하면서 경과관찰하였으나 발열이 지속되었다. 감염된 증식편에서 시행한 세균 및 결핵, 진균 조직배양 검사 결과는 음성소견을 보였으며 거대세포바이러스에 대한 면역화학염색에서도 특이소견 없었다. 조직 검사에서 염증 반응과 함께 농양이 관찰되었다(Fig. 2).

수술 후 9일째 혈액 검체에서 시행한 아스페르길루스 항원 검사에서 양성소견을 확인하였으며 Amphotericin B deoxycholate 30 mg/day를 정주로 투여하였다. 입원 시부터 지속되었던 환자의 발열은 항진균제 투여 후 5일 뒤 전신 소견과 함께 호전되었다. 수술 후 16일째 시행한 경흉부 심장 초음파 검사에서 감염성 심내막염의 재발 소견 없이 심장과 모든

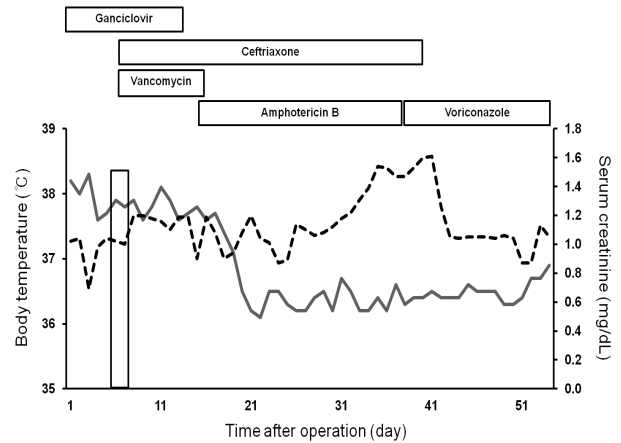


Figure 3. Temporal changes in body temperature and serum creatinine level, and the treatments with ganciclovir and antifungal agents. The open bar indicates the day of surgery.

판막의 기능은 양호하였다. Amphotericin B deoxycholate 사용 20일째 1.00 mg/dL였던 혈청 크레아티닌 농도는 1.20 mg/dL로 상승하였으며 25일째에 1.60 mg/dL까지 상승하여 voriconazole 200 mg 하루 2번 경구로 교체하였고 이후 경과 양호하여 퇴원하였다(Fig. 3). 퇴원 후 3일째에 심한 어지럼을 호소하여 측정된 혈중 tacrolimus의 trough level은 18.0 ng/mL로 상승하여 tacrolimus에 의한 독성으로 추정하였다. 매일 1 mg을 복용하던 용량을 0.25 mg을 하루 건너 한 번으로 감량하였으며 11일 뒤 5.8 ng/mL까지 tacrolimus 농도가 감소하였다. 아스페르길루스 심내막염을 진단 후 총 6주간 항진균제를 유지(amphotericin B deoxycholate 25일, voriconazole 17일) 후 중단하였으며 치료 도중 혈청 크레아티닌 상승 이외에 특별한 부작용은 없었다. 현재는 발열의 재발 없이 고감도 C-반응단백 0.24 mg/L로 정상치를 유지하고 있으며 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

진균에 의한 기회 감염의 20-40%는 장기이식 환자에서 이식 후 발생하며 사망률은 70-100%에 달한다[3]. 진균 기회 감염 중에서도 아스페르길루스에 의한 감염은 장기이식을 받은 환자에서 이환율과 사망률의 주요 원인이 되며 폐이식을 받은 환자에서 8.4%로 발생률이 가장 높고 심장이식을 받은 경우에는 6.2%, 간이식을 받은 경우에는 발생률이 1.7% 가량 된다[4]. 신장이식의 경우 한 연구에 따르면 850명의 신장이

식을 시행한 환자 중 20명(2.3%)에서 침습적인 아스페르길루스 감염증을 보였다[5]. 아스페르길루스 감염증의 경우 주로 폐와 기관지에서 감염증을 잘 일으키지만 침습적 아스페르길루스증의 한 형태로 아스페르길루스 심내막염이 드물게 발생한다.

신장이식 후 발생하는 감염성 심내막염의 위험인자로 거대세포바이러스의 감염이 제시되고 있다[6]. 거대세포바이러스 감염에 동반한 감염성 심내막염의 경우 외국에서는 몇몇 증례보고가 있으나 국내에서는 보고된 바가 없다. 증례가 거의 없어서 명확한 기전은 알려져 있지 않으나 신장이식 후 면역 저하 상태에서 거대세포바이러스 감염이 동반된 경우 면역 기능의 추가적인 변화를 가져오며 다른 미생물의 중복감염의 빈도 증가와 관계가 있을 것으로 생각된다[6]. 신장이식 후 감염성 심내막염의 발생시기는 이식 후 3-12개월째이며 거대세포바이러스 감염의 호발 시기와 일치하는 점도 이러한 가능성의 근거가 된다[6]. 본 증례의 경우 신장이식 후 7년 후에 발생한 경우로 최근 면지가 많은 놀이공원 등에서 근무한 환경적인 변화가 감염과 관련되어 있을 가능성이 높다.

감염성 심내막염의 원인균 동정을 위하여 혈액배양 검사를 하는 것이 일반적이다. 그러나 감염성 심내막염의 경우 41.4%에서 혈액배양 검사 결과가 음성이며 이는 대부분 배양 검사 전 항생제를 투여하는 것이 가장 흔한 원인이다[7]. 이외에 영구 인공 심박동기를 삽입한 환자, 우심에 발생한 심내막염 또는 원인균의 배양 조건이 까다롭고 천천히 자라는 진균에 의한 감염 등이 배양 검사 음성의 원인이다[7]. 일반적으로 감염성 심내막염의 원인균으로는 *S. aureus*가 가장 흔하며 *streptococcus species*, Coagulase negative staphylococci, gram negative bacilli 등도 흔한 원인균으로 알려져 있다. 반면 신장이식 후 발생한 감염성 심내막염으로는 *S. aureus*가 가장 흔하지만 *Corynebacteriaceae*, *Nocardia*, 진균 감염 등의 기회 감염의 빈도도 높다. 진균 감염 중에서도 특히 아스페르길루스 심내막염은 혈액배양 검사로 원인균이 동정될 가능성이 10% 이하로 매우 낮기 때문에 진단하기 어렵다. 또한 임상적인 선상 출혈이나 Roth점, Osler 결절 등의 말초 징후가 적게 나타나고 특징적인 임상적인 증상이나 징후도 없다[8]. 그러므로 아스페르길루스 세포벽 항원에 대한 혈청학적 검사인 galactomannan 검사나 수술 시 확인한 증식편의 조직 검사가 진단에 중요하다. 본 증례도 심내막염의 임상 증

상 및 혈액배양 검사에서 음성소견을 보였으나 혈청 galactomannan 검사로 아스페르길루스에 의한 심내막염을 의심할 수 있었다.

신장이식 후 발생하는 자연 판막 및 인공 판막의 심내막염의 총 사망률은 57%이며 이는 일반적인 심내막염의 사망률에 비하여 높다[2,9]. 아스페르길루스 심내막염은 면역 저하 환자에서 항진균제 요법과 함께 수술적인 치료를 병행하지 않는 경우 거의 100%의 사망률을 보여 예후가 나쁘다. 그러므로 아스페르길루스 심내막염의 경우 판막 치환술과 같은 수술적인 치료와 함께 amphotericin B deoxycholate로 최소한 6주 이상 1 mg/kg/day를 투여하는 것이 원칙이며 증식편으로 투과력이 좋은 lipid soluble amphotericin B의 사용이나 amphotericin B deoxycholate에 flucytosine의 병합투여를 할 수 있다[8]. 국내에서는 의료보험 문제로 인하여 진균 감염의 초치료로 amphotericin B deoxycholate 주사를 먼저 사용하는 것이 일반적이나 본 환자와 같이 6주간 유지요법을 시행하면서 신독성이 나타나는 경우 다른 약제로 전환할 필요가 있다.

최근에는 트리아졸유도체 항진균제인 voriconazole이 신기능 장애가 적고 경구투여가 가능하며 효과적인 항진균 효과를 보여 침습적 아스페르길루스증에 치료제로 각광받고 있다. 다만 voriconazole은 신장이식 후 흔하게 사용하는 tacrolimus의 간대사를 방해하므로 약물 사용 시 tacrolimus 약물 농도를 세심하게 관찰할 필요성이 있다[10]. 본 환자에서도 투여 5일 만에 약물 농도가 급격히 상승하여 tacrolimus로 인한 신경독성으로 심한 어지럼을 호소하였으며 하루 건너 tacrolimus 0.25 mg 투약을 처방하면서 평균 약물 농도를 유지할 수 있었다.

아스페르길루스와 같은 진균 감염이 감염성 심내막염을 일으킬 경우 다른 세균성 감염에 비하여 특징적인 증상이나 징후가 없고 혈액배양 검사에서도 분리율이 매우 낮아서 진단과 치료가 늦어지는 경우가 많다. 특히 진균과 같은 경우 배양 검사에서 양성소견을 보일 때까지 상당한 시간을 소요하므로 galactomannan 검사와 같은 혈청학적 검사가 진단에 중요한 단서를 제공한다.

본 증례는 신장이식 후 발생한 거대세포 바이러스 감염증과 함께 아스페르길루스 심내막염이 병발하여 항진균제로 치료 후 호전된 증례이다. 면역억제제를 사용하고 있는 이식 환자에서 거대세포바이러스 감염 시 면역저하가 악화될 수

있으며 이 경우 진균 기회감염 및 심내막염의 발생 가능성이 있으므로 관심을 가지고 주기적인 추적관찰이 필요하다고 생각되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

저자들은 신장이식 후 면역억제제를 지속적으로 사용하는 환자에서 거대세포바이러스 감염과 함께 병발한 아스페르길루스 심내막염 1예를 경험하였다. 최근 면역억제제 사용이 증가하면서 면역 저하와 함께 기회 감염의 빈도도 증가하고 있으며 특히 거대세포바이러스 감염을 동반할 경우 면역 억제의 정도가 심해지면서 그 빈도가 더욱 증가할 것으로 생각된다. 특히 아스페르길루스와 같은 진균 감염의 경우 혈액배양 검사에서 동정될 확률이 낮고 치료 시기를 놓칠 경우 사망률이 높음으로 기회 감염에 대한 혈청학적 검사가 진단 및 치료에 중요한 단서가 될 수 있다.

중심 단어: 아스페르길루스; 거대세포바이러스; 감염성 심내막염; 신장이식

REFERENCES

1. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-2614.
2. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318-1330.
3. Hong KW, Lee JA, Park HW, et al. A case of infective endocarditis caused by *Aspergillus fumigatus* in a liver transplant recipient. *Korean J Med* 2008;75:115-118.
4. Minari A, Husni R, Avery RK, et al. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis* 2002;4:195-200.
5. Gupta KL. Fungal infections and the kidney. *Indian J Nephrol* 2001;11:147-154.
6. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Pourfarziani V, et al. Does CMV infection increase the incidence of infective endocarditis following kidney transplantation? *Ann Transplant* 2009;14:32-37.
7. Houpijian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:162-173.
8. Gumbo T, Taeye AJ, Mawhorter S, et al. *Aspergillus* valve endocarditis in patients without prior cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:261-268.
9. Paterson DL, Dominguez EA, Chang FY, Snyderman DR, Singh N. Infective endocarditis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998;26:689-694.
10. Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, Singh N. Voriconazole inhibition of the metabolism of tacrolimus in a liver transplant recipient and in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3091-3093.