

A Case of Incidentally Discovered Multiple Disseminated Fungal Brain Abscess in Asymptomatic Very Low Birth Weight Infant

Min Hyuk Chae, MD,
Sang Kyu Park, MD,
Ji Yoon Jeong, MD,
Do-Hyun Kim, MD, PhD
Sung-Min Cho, MD, PhD
Hee Sup Kim, MD, PhD

Department of Pediatrics, Dongguk
University Ilsan Hospital, Goyang,
Korea

Neonatal brain abscess is a very rare disease. Despite improvement of survival rate of premature infants due to the development of neonatal intensive therapy, it is still one of the important causes of death or sequelae of neonate. Fungal infection is unusual cause of neonatal brain abscess and the neonatal fungal brain abscess is a secondary result of hematogenous seeding that is rarely discovered primarily. We present a case of incidentally discovered multiple disseminated fungal brain abscess in asymptomatic very low birth weight infant.

Key Words: Fungi, Brain abscess, Very-low-birth-weight infant

Received: 17 October 2016
Revised: 24 December 2016
Accepted: 4 January 2017

Correspondence to

Do-Hyun Kim, MD, PhD
Department of Pediatrics, Dongguk
University Ilsan Hospital, 27,
Dongguk-ro, Ilsandong-gu,
Goyang-si, Gyeonggi-do, 411-373,
Korea

Tel: +82-31-961-7184
Fax: +82-31-961-7182
E-mail: dayeong1@hanmail.net

Copyright© 2017 by The Korean Society
of Perinatology

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 that the original work is properly cited.

서론

신생아의 뇌 농양은 매우 드물며 그 중에서도 진균성 뇌 농양은 빈도가 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 미숙아에서 진균성 감염의 위험인자로는 임신주수, 출생체중, 선천성 결함, 침습적 처치, 비경구영양, 항생제 사용 기간, 중심정맥카테터 사용, 인공호흡기 사용 기간, 신생아 중환자실 재원 기간 등이 있다.¹ 최근 미숙아 출생률이 증가하고 신생아 집중 치료의 발달로 미숙아의 생존율이 향상되면서 신생아 중추신경계 감염의 빈도는 점차 증가하는 추세이다. 신생아 중추신경계 감염의 원인으로 가장 흔한 세균으로는 β -용혈성 연쇄상 구균(group B *Streptococcus*, GBS), 대장균 등이 있으며² 진균성 원인으로 *Candida* spp.와 *Asperillus* spp. 등이 있다.³ 진균성 중추신경계 감염의 대부분은 혈행성 전파의 이차적인 결과이며 수막염의 형태로 가장 흔하게 발현된다.⁴ 그 외에 뇌 농양, 뇌실염, 뇌 혈관염의 형태로 발현될 수 있다.⁴ 신생아 진균성 중추신경계 감염은 파종성 진균성 감염이 확인된 환자에서 주로 발견되며 그 빈도는 치료기관에 따라 다양하다.⁵ 감염된 환아들은 체온 불안정, 수유 장애, 저혈압, 무호흡, 호흡부전, 경련 등의 증세를 보일 수 있다.⁶ 그러나 진균성 뇌농양을 포함한 진균성 감염증은 대부분 초기 증상이 미미하거나 비특이적이어서 간과되기 쉽기 때문에 주의 깊은 관찰이 필요하고 정기적인 검사가 필요하다. 저자들은 극소저체중출생아로 출생하여 특별한 증상이 없고 뇌초음파검사 상 우연히 발견된 다발성 파종성 진균성 뇌 농양 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환아: 강○○ 아기, 여아

주소: 뇌 초음파상 우연히 발견된 다발성 파종성 고음영 난형 결절

현병력: 임신주수 30주 2일 산모의 자궁수축이 조절되지 않고 태아관란증이 있어 응급 제왕절개로 출생체중 1,426 g으로 출생한 여아이다. 출생 당시 신체 계측 상 신장 42 cm (75-95th

percentile), 두위 26.5 cm (10–25th percentile)이었다. 생후 1일째 신생아 호흡곤란 증후군으로 폐 표면활성제를 사용하고 기계환기를 시작하였으며 경피 중심정맥카테터 삽입 후 정맥영양을 시작하였다. 제 2병일에 기계환기를 중지하였다. 제 3병일에 심장초음파 상 동맥관 이외에 심기형은 없는 것을 확인한 후 금식 유지하며 Ibuprofen 투여를 시작하였다. 제 7병일에 동맥관 폐쇄를 확인하고 비위관을 통한 영양을 시작하였다. 제 5병일 및 제 12병일에 시행한 뇌초음파에서 특이소견은 없었다. 이후 패혈증 등 감염이나 신경학적 이상을 의심할만한 소견은 없어 항생제 및 항진균제 등의 치료와 추가 검사는 시행하지 않았다. 성장 및 수유도 잘 진행되어 제 20병일에 경피 중심정맥카테터를 제거하고 비위관 수유만으로 영양을 공급하기 시작하였다. 중심정맥관 끝부분에서 시행한 배양검사는 정상이었다. 제 25병일에 시행한 뇌초음파 상 이전 검사에서 볼 수 없었던 다수의 고음영 난형 결절이 뇌 실질에서 광범위하게 발견되었다(Fig. 1).

산모력: 산모는 40세 초산모로 자연 단태임신이며 산전 초음파 및 기형아 검사에서 특이 소견은 없었고 자궁선근증으로 지역병원에서 추적관찰 중이었다. 임신 26주 6일 C 반응 단백 수치가 상승하여 일주일간 Cefmetazole 정맥투여 하였으며 수치는 정상화되었다. 산모의 혈액배양검사는 정상이었다. 출산 당시 태반, 용모막 및 양막에서 시행한 병리검사상 경색이나 혈종 등의 이상소견은 없었으며 용모양막염의 근거 또한 없었다.

진찰 및 검사 소견, 치료 및 경과: 제 25병일에 뇌 초음파에서 병변이 발견될 당시 교정주수 33주 6일로 신체계측 상 체중 1,754 g (5–25th percentile), 신장 42.5 cm (25–50th percentile), 두위 28 cm (<5th percentile)이었다. 활력증후는 정상범위에 속하였다. 파악반사, 흡철반사, 모로반사 등의 신생아 반사는 정상이었으며 경련을 포함한 신경학적인 이상을 관찰할 수 없었다. 수유장애, 무호흡, 체온불안정 등의 증상도 없었다. 당일 시행한 혈액검사에서 백혈구 33,070/ μ L (중성구 50.0%, 림프구 30.1%, 단핵구

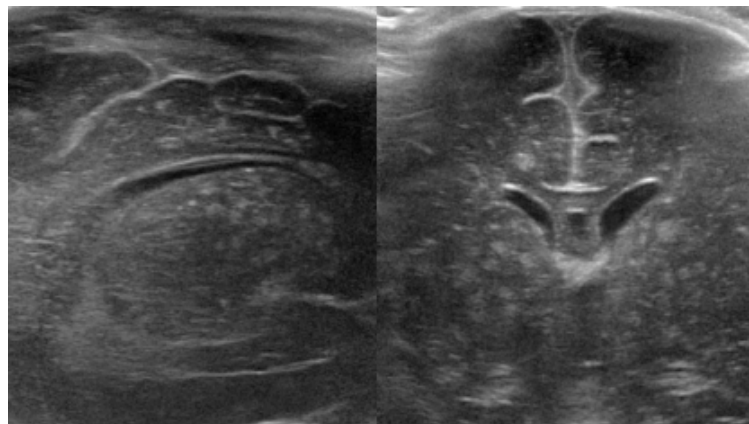


Fig. 1. Brain sonography on 25th hospital day. Newly developed numerous ovoid nodular hyperechoic lesion in whole brain.

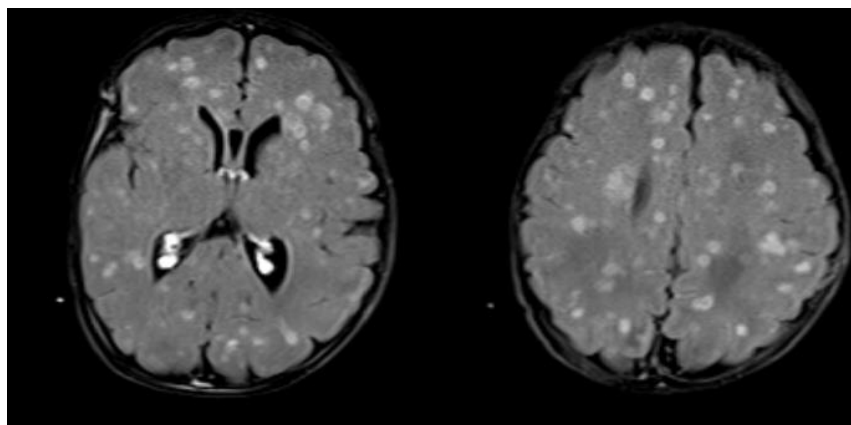


Fig. 2. Contrast Brain MRI on 30th hospital day. Numerous small disseminated hyperintense lesions involving both cerebral white matter and both basal ganglia.

15.9%), 혈색소 13.7 g/dL, 적혈구 용적 41.9%, 혈소판 433,000 / μ L 였으며, C 반응 단백 <0.01 mg/dL로 확인되었다. 혈액 세균 배양 검사 및 소변 배양 검사는 정상이었다. 제 26병일에 시행한 뇌척수액 검사 상 단백 239.6 mg/dL, 당 30 mg/dL, 백혈구 75/ μ L (중성구 1%, 림프구 33%, 단핵구 66%)였으나 진균, 세균 배양 검사 및 바이러스 검사는 정상이었다. 제 30병일에 시행한 뇌 자기공명영상(MRI) T2WI에서 양 대뇌 백질 및 양쪽 기저핵에서 다수의 고강도 결절이 관찰되었으며 경색, 출혈 및 뇌실염 등의 소견은 없었다(Fig. 2). 무증상 다발성 파종성 진균성 뇌 농양의 가능성이 높을 것으로 생각되어 중추신경계통 침투력이 좋고 부작용이 적은 liposomal amphotericin B (5 mg/kg/d)와 fluconazole (12 mg/kg/d)을 병행하여 정맥투여를 시작하였다. 제 30병일에 복부 및 심장초음파를 시행한 결과 타 장기 파종의 근거는 없었다. 첫 뇌 병변 발견 직후 시행한 복부초음파 및 심장초음파, 안저 검사 및 혈액 세균, 진균 배양검사에서 각 장기의 파종 여부를 확인할 수 없었

으므로 진균 감염이 원발성 뇌 농양의 형태로 발견된 증례라고 생각된다. 제 50병일에 시행한 복부초음파에서 신장 실질은 정상이었으나 양 콩팥관 부위에 진균덩이를 의심할만한 고음영 병변이 보였고(Fig. 3) 제 56병일에 소변검사에서 효모양 세포가 관찰되었으며 처음으로 농뇨 소견을 보였다. 소변 세균 및 진균 배양 검사는 정상이었다. 이후 소변검사에서 간헐적으로 효모양 세포가 관찰되었으나 배양검사에서 진균을 확인할 수 없었다. 혈액검사에서 백혈구증가증, 혈소판감소증, C 반응단백의 상승 등의 소견은 이후로 관찰되지 않았다. 제 81병일에 재시행한 뇌 MRI 결과 병변의 개수와 범위는 감소되었고 이차적 석회화 육아종 변화가 관찰되었으며(Fig. 4) 소변 검사에서 효모양 세포도 관찰되지 않았다. 소변 진균 배양 검사에서도 진균을 확인할 수 없었다. 제 92병일 재 시행한 뇌척수액 검사 상 단백 89.3 mg/dL, 당 57 mg/dL, 백혈구 4/ μ L (중성구 3%, 림프구 3%, 단핵구 70%)로 호전되었으며 진균 염색 및 배양 검사에서도 진균을 확인할 수 없었다. 제 94병일에 항진균제

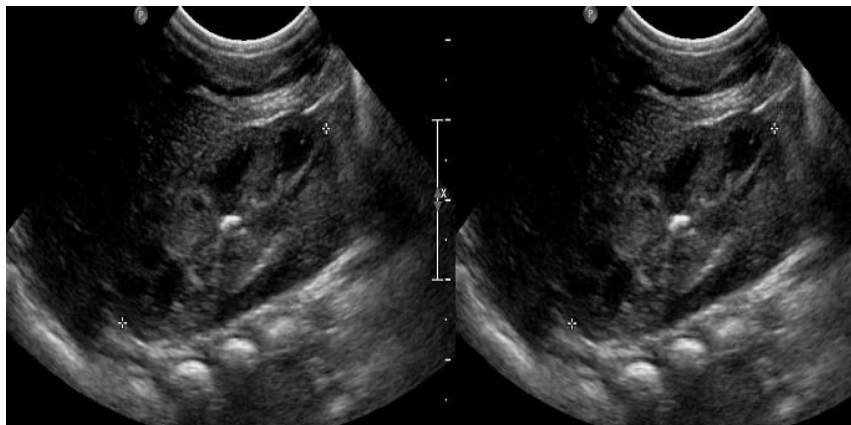


Fig. 3. Kidney sonography on 50th hospital day. Bright echoic lesions at both kidney calyx suggesting renal fungus ball.

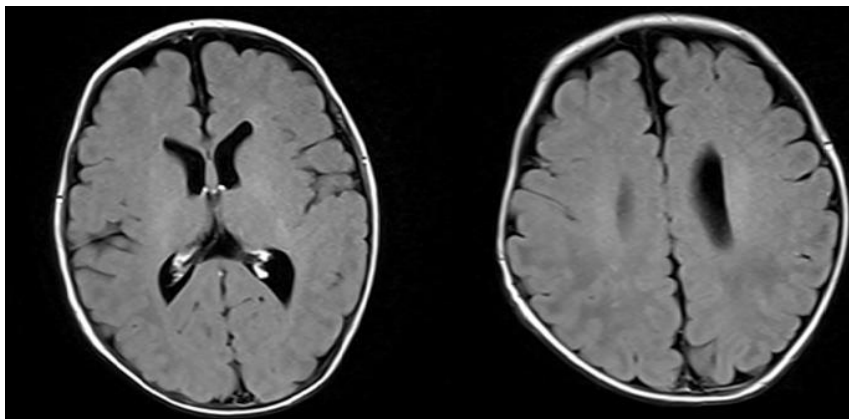


Fig. 4. Contrast Brain MRI on 81th hospital day. Improved state with several residual calcified granulomas.

를 경구 fluconazole (10 mg/kg/d)로 변경하였다. 제 96병일에 시행한 신장초음파에서 왼쪽 콩팥관 부위의 고음영 병변은 사라졌으며 오른쪽 콩팥관 부위의 병변은 크기가 감소하였다. 제 110병일에 제시행한 신장초음파 결과 오른쪽 콩팥관 부위의 고음영 병변 또한 사라졌다. 제 112병일에 시행한 뇌 MRI에서 이차적 석회화 육아종 변화 외의 병변은 관찰되지 않았다. 항진균제 치료의 기간은 현재까지 정확히 알려진 바는 없으나 배양검사가 정상이 된 이후 약 2주간 사용하여야 한다. 배양검사가 정상이며 제균의 판단이 어려운 경우는 영상검사 결과를 참고할 수 있다. 영상 검사에서 병변이 사라졌으며 소변 검사에서 효모양 세포도 관찰되지 않아 제 113병일에 항진균제 치료를 종료하였다. 병변 발생 후 정기적으로 시행한 혈액배양 검사, 소변배양 검사는 정상이었으며 퇴원 전 시행한 안저검사 및 심장초음파도 정상이었다. 치료 종료 당시 교정주수 46주 5일, 몸무게 4,244 g (10–25th percentile), 신장 54.4 cm (25–50th percentile), 머리둘레 37.2 cm (25–50th percentile)이었다. 신체징후의 이상은 없었고 신경학적 검사, 청력검사도 이상소견은 없었다. 퇴원 전 시행한 Denver 발달검사와 운동발달검사 또한 이상소견이 없고 조기경직, 관절구축 등의 이상소견은 없었으나 발달지연의 고위험군으로 재활치료 지속하며 외래 경과관찰하기로 하였다. 제 118일에 퇴원하여 외래에서 경과관찰 중이며 현재까지 성장 및 발달 상 이상소견은 없고 신경학적 신체진찰에서도 특이사항 없이 관찰 중이다.

고찰

최근 미숙아 출생률이 증가하고 신생아 집중 치료의 발달로 미숙아의 생존율이 향상되고 있으나 광범위 항생제의 사용, 침습적 술기의 증가, 인공호흡기 사용 증가 등의 원인으로 새로운 범주의 전신 감염이 증가하고 있다. 진균 감염 또한 그 원인 균주 중 하나로 유병률과 사망률에 영향을 끼치는 중요한 인자로 대두되고 있다. 진균 감염이 발생한 신생아의 사망률은 약 3–50%로 치료 기관에 따라 매우 다양하게 보고가 된다.^{7,8} *Candida* spp.이 가장 흔한 원인 진균으로⁹ 신생아 지발형 패혈증의 흔한 감염 균주이다.¹⁰ 그 외에도 *Aspergillus* spp., *Malassezia* spp. 등도 발생빈도가 늘어나고 있다.¹¹ 진균 감염의 위험인자로는 임신주수, 출생체중, 선천성 결함, 침습적 처치, 비경구 영양, 광범위 항생제 사용, 중심정맥카테터 사용, 인공호흡기 사용, 신생아 중환자실 재원 기간 등의 관련성이 있다.¹ 신체 다양한 부위의 진균 집락 형성이 발병의 중요한 선행인자이며 중환자실에서 오염된 의료진의 손을 통해 위관이나 중심정맥도관, 인공호흡기 등을 관리하는 형태의 진료를 통하여 환아의 진균 집락 형성을 유발할 수 있다.¹²

진균 감염은 진균혈증으로 발현되는 경우가 많으며 이차적으로 다장기(multiorgan) 파종성 감염을 일으키는 경우가 흔하여 폐, 신장, 안구, 부비동, 간, 관절, 골수, 심내막 등 다양한 장기에 침범된다.¹³ 각 장기의 침범 빈도는 치료 기관마다 매우 다양하여 파종성 진균 감염 환자에서 중추신경계 감염의 빈도는 10–60% 정도로 보고되고 있다.¹⁴ 하지만 진균의 원발성 중추신경 감염에 대한 보고는 드물고, 특히 유병률은 잘 알려져 있지 않다. 진균성 중추신경계 감염은 대부분 혈행성 전파의 이차적인 결과로 발견되고 수막염으로 발현되는 경우가 가장 흔하다.^{4,15} 그 외에 동맥염이나 정맥 혈전염이 발생하여 경색이나 농양을 동반하는 뇌실질 감염, 수두증이 발생할 수도 있다.¹⁶ 특히 *Candida* spp. 감염에 의한 뇌 농양은 세균성 뇌 농양과 비교하여 다발성 미세 농양이 광범위하게 발생하는 특징이 있다.¹⁶ 원인 균주에 따라 진균혈증의 시기와 증상 발생까지의 시기는 다양하다.¹⁷ 증상은 체온 이상, 무호흡, 호흡곤란, 혈당 이상, 수유 장애, 경련 등 비특이적이어서 증상을 근거로 세균성 패혈증과 감별하기는 어려우며 증상 또한 경미한 경우부터 심한 경우까지 다양하여 질환의 진단이 늦어지는 경우가 많다.¹⁸

본 증례는 임신주수 30주 2일, 출생체중 1,426 g의 극소체중 출생아로 출생하여 중심정맥도관을 통한 비경구 영양을 진행했던 환자로 진균 감염의 위험인자가 있었다. 제 25병일에 뇌초음파에서 처음으로 다발성 뇌실질 병변을 발견한 당시까지 경련 등 신경학적 이상증세와 기타 진찰 소견의 이상을 보이지 않았고, 검사상 균혈증을 의심할만한 소견 또한 발견할 수 없었다. 혈액, 소변 및 뇌척수액의 진균 배양검사에서는 원인 진균을 찾아내지 못하였으나 부검을 통하여 증명된 다발성 칸디다증 환자들의 몇몇 보고에서 체액배양 위음성률이 3–50%까지도 보고되고 있어^{19,20} 체액배양검사의 음성 소견이 진균 감염을 배제하는 근거는 될 수 없다. 뇌 MRI상 다발성 파종성 진균 뇌농양을 의심할 만한 다발성 미세 병변들을 확인할 수 있었고 추후 신장초음파에서 진균덩이로 의심되는 병변을 확인함과 동시에 소변 검사 상 효모양 세포를 관찰할 수 있었다. 신장초음파에서 콩팥관 부위의 신석회증과 진균덩이는 감별이 어렵지만 고음영 병변 뒤편 음향 그림자가 없고 병변 발견 이후 소변 검사 상 효모양 세포를 관찰하였기에 진균덩이의 가능성이 높을 것으로 생각된다. 또한 항진균제 사용 이후 뇌 MRI와 신장초음파에서 보였던 병변이 호전되고 소변 검사에서 효모양 세포가 음전된 것으로 보아 파종성 전신 진균 감염이 강력히 의심된다. 위에서 설명한 것과 같이 진균 뇌 농양은 대부분 혈행성 전파의 이차적인 결과로 발견되는 경우가 흔하다. 그러나 본 증례와 같이 진균 감염이 일차적으로 무증상 진균성 뇌 농양의 형태로 발견되는 경우가 있을 수 있으므로 증상이 없고 감염의 증거가 없더라도 위험인자가 있는 신생아의 경우 정기적인 영상검사 및 배양검사가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Manzoni P, Farina D, Leonessa M, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *J Pediatr* 2006;118:2359-64.
- 2) Kim S, Park H, Park S, Hong Y, Lee Y, Shin J. The etiology of neonatal bacterial meningitis in Busan, Korea. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2007;14:43-6.
- 3) Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:224-9.
- 4) Wilson CB, Nizet V, Remington JS, Klein JO, Maldonado Y. Infectious diseases of the fetus and newborn, 7th ed. Philadelphia, PA Saunders; 2010.
- 5) Fridman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:499-505.
- 6) Devlin RK. Invasive fungal infections caused by *Candida* and *Malassezia* species in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care* 2006;6:68-77.
- 7) Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995–2004. *J Pediatr* 2006;117:1680-7.
- 8) Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *J Pediatr* 2010;126:865-73.
- 9) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *J Pediatr* 2002;110:285-91.
- 10) Kaufman DA, Gurka MJ, Hazen KC, Boyle R, Robinson M, Grossman LB. Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:733-7.
- 11) Fleming R, Walsh T, Anaissie E. Emerging and less common fungal pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:915-33.
- 12) Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brandt ME, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:4468-72.
- 13) Young RC, Bennett JE, Vogel CL, Carbone PP, DeVita VT. The spectrum of the disease in 98 patients. *Medicine* 1970;49:147-73.
- 14) Benjamin DK, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *J Pediatr* 2003;112:634-40.
- 15) Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000;31:458-63.
- 16) Volpe J. *Neurology of the Newborn*, 4th edit. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
- 17) Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:638-80.
- 18) Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *J Pediatr* 1984;73:144-52.
- 19) Ellepola A, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol* 2005;43:65-84.
- 20) Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1018-23.