

## 감염성 심내막염이 자연 치유된후 면역학적 후유증만 남아있다고 사료되는 환자들에 대한 고찰\*

고려대학교 의과대학 내과학교실

임기권 · 박지혁 · 박정의

고려대학교 의과대학 임상병리과

김 대 원 · 이 갑 노

=ABSTRACT=

Four Patients with Culture Negative, Afebrile Infective Endocarditis who Mainly Showed Immunologic Phenomena

Ki Kwon Lim, M.D., Jee Hyuk Park, M.D., Jeong Euy Park, M.D.

*Department of Internal Medicine*

Dae Won Kim, M.D., Kap No Lee, M.D.

*Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Korea University*

A total of 33 patients with infective endocarditis were observed in the Guro and Hye Hwa Hospitals of Korea University between September, 1981 and Feb, 1987. Among these patients four patients presented with heart murmur and heart failure and had vegetation like findings observed on the two dimensional echocardiography. But these patients did not have any fever or leukocytosis in the peripheral blood and the repeated blood cultures were negative. They showed the immunologic phenomena of infective endocarditis such as microscopic hematuria in 4 patients, rheumatoid factor in 3 patients, false positive VDRL in one patient. The serum complement was decreased in 2 patients in whom it was checked. We report these 4 patients because we think these patients might be in the clinical stage in which the infecting organism is spontaneously cleared but the immunologic sequelae are remained.

서 론

감염성 심내막염은 심장 초음파검사가 이용되면

서 진단이 더욱 용이하여졌으며 국내에서 많은 예가 관찰, 보고되었다<sup>1-5)</sup>. 이 질환은 원인균, 기존 심 질환, 병의 시작에서 환자가 병원에 내원하기까지의

\*본 논문의 요지는 1987년 제31차 순환기학회 추계 학술대회 석상에서 발표하였음.

시간, 내원전 약제 사용등에 따라 병의 양상도 다양하다. 발열, 심잡음, 말초혈액내 백혈구증다. 심초음파검사에서 vegetation 관찰등 전형적 소견을 보이는 환자도 있으나, 이들중 일부 소견만 보여 진단이 애매한 경우도 있다.

드물게는 심잡음이 들리고, 심부전으로 내원하는 환자에서 심장초음파검사에서는 vegetation 같이 관찰되나 발열이나 말초혈액에 백혈구증다가 없고, 반복 혈액균배양소견이 음성인 환자들이 있다. 이들 환자들이 관절통, 비장비대, Osler's node등의 임상소견을 보이거나 검사실소견상 사구체신염에 합당한 소변소견, RA 양성, VDRL 양성, 혈중보체의 감소등을 보여, 감염성 심내막염이 있다가 세균감염은 자연 소실되고, 면역학적인 후유증만 보이는 시기에 있지 않나 하는 인상을 준다. 1912년 Libman등은<sup>6)</sup> 감염성 심내막염 환자의 일부에서는 임상적인 호전없이 세균혈증만 자연적으로 소실될수도 있음을 환기시켰다. 이런경우 감염성 심내막염 진단이 안되고, 사구체신염, 류마티스성 관절염, 결체조직질환 및 매독등으로 오진될 수도 있을 것이다.

저자들은 과거 6년동안에 고려대학교 의과대학 부속병원에서 관찰된 33예의 성인 감염성 심내막염환자중 4예가 이와같은 경우로 사료되어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 관찰대상 및 방법

1981년 9월부터 1987년 2월까지 고려대학교 의과대학 부속병원 내과에 입원하여 감염성 심내막염으로 진단받은 환자는 33예이다. 이들 모두 이면성 및 M양심초음파 검사를 받았다. 이중 28예는 발열, 선행 심장질환, 새로 출현한 심잡음등의 세가지 소견과 말초혈관소견 (점상출혈, Osler's node, Janeway lesion등), 혹은 반복 혈액균 배양검사서 양성, 심초음파도 검사에서 판막의 증식성병변 관찰중 한가지를 갖고 있었으나, 4예에서는 심잡음이 있고, 심초음파도 검사에서 판막에 증식성병변이 관찰되었으나, 발열이 없으면서, 말초혈액의 백혈구증다가 없고, 반복혈액 검사상 음성이었다. 4예 모두 내원전

Table 1. The clinical and laboratory findings of the patients

Case	Sex/age	Valvular diseases	Vegetation	Fever	Blood culture	Splenomegaly	Node	Hgb (g/dl)	H & P	C	CRP	ASLO	VDRL	RF
L.Y.S.	M/56	AR	+	-	-	+	-	9.2	+		4+	50	-	-
J.K.N.	M/59	AR, MR	-	-	-	-	-	7.8	+		+	<200	-	+
S.J.K.	M/50	MSI, AR	+	-	-	-	-	12.1	+	C <sub>3</sub> : 42.7 C <sub>4</sub> : 11.1	+	<200	+	+
C.M.S.	F/32	AR	-	-	-	+	+	9.1	+	C <sub>3</sub> : 42.7 C <sub>4</sub> : 16.8	+	<200	-	+

RF: Rheumatoid Factor, C: Complement, H: Hematuria, P: Proteinuria

Complement (Normal Value): C<sub>3</sub>: 55-120mg/dl, C<sub>4</sub>: 20-50mg/dl

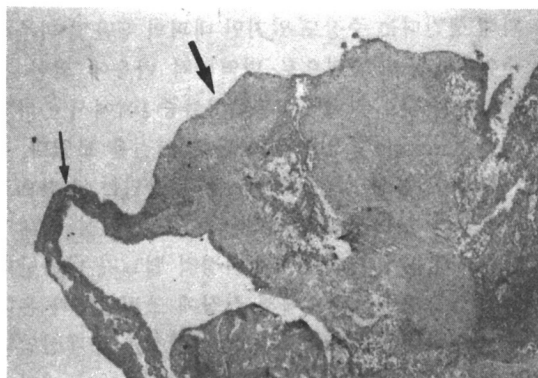


Fig. 1. The deformed valve (small arrow) with vegetation (large arrow) indicates infective endocarditis in one of the cases ( $\times 1,000$ , H & E).

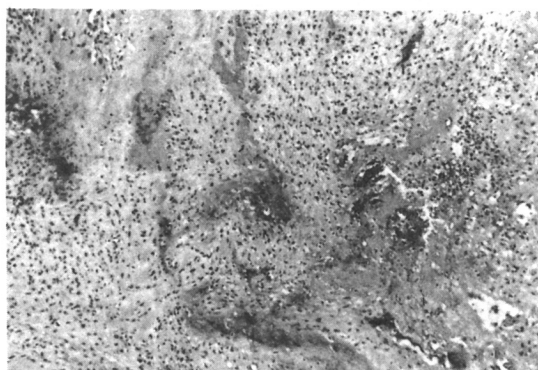


Fig. 2. The high power view showing aggregates of PMNs, lymphocytes, plasma cells in fibrinous material background suggesting infective endocarditis in one of the cases ( $\times 400$ , H & E).

지속적인 항생제 복용병력이 없었다. 4예 모두에서 개심술을 통한 판막 대체술을 받았다.

## 결 과

4예 환자의 임상소견 및 검사실소견은 표 1에서 보는 바와 같다.

3예는 대동맥판막 폐쇄부전증이 있으면서 대동맥판막에 심초음파 검사상 증식성 병변이 관찰되었으며, 1예는 승모판협착증이 주소건이고, 대동맥판막 폐쇄부전증이 경하게 병존한 환자이었다. 전예에서 3회이상의 혈액 균배양검사서 음성이었다. 4예 모두에서 현미경적 혈뇨 및 단백뇨 등 사구

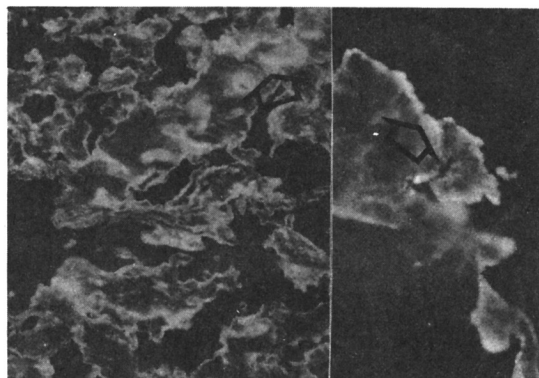


Fig. 3. Immunofluorescent staining of the valve leaflet shows infiltration of IgG (left) and C1q (right) in a patient who showed classical clinical pictures of infective endocarditis (Not from the 4 patients of this study). ( $\times 250$ )

체신염 소견을 보였고, 1예에서는 손의 thenar muscle에 압통성결절의 발현 및 다발성 관절통을 보였다. 혈색소는 평균  $9.6 \pm 1.8$  gm/dl로 중등도의 빈혈을 3예에서 보였으며, CRP는 4예에서, RF는 3예에서 양성소견을 보였고, 1예에서는 VDRL 양성 이었다. 4예 모두 개심수술로 판막대체술을 받았으며, 수술소견에서는 1예에서 육안으로 뚜렷한 증식성병변을 보였다.

수술후 3예는 현저한 호전을 보였으나, 1예는 중등도이상 사지부종과 단백뇨를 보여 사구체신염 소견을 보였고, 대동맥 판막에 큰 증식성병변을 보였던 1예는 수술전 동맥색전증이 발생하여 좌측 상하지 운동장애를 보였다. 심장 판막의 현미경적 조직소견은 4예에서 모두 증식성병변을 보였다 (Fig. 1, 2, 3).

## 고 안

감염성 심내막염은 심장판막이나 심내막에 세균, 진균 및 바이러스 등의 감염에 의해 발생하며, 지속적인 세균혈증을 일으킨다.

인체의 면역기전은 심하게 자극되며, 면역복합체가 형성되게 된다<sup>7,8,9</sup>). 세균감염 이외에도 지속적 세균혈증에 따른 면역기전의 자극과 면역복합체 형성 등이, 판막의 증식성병변으로 인한 파괴, 사구

체신염, 비장비대, Osler's node 등 이 병의 병태 및 병리소견과 연관이 있다고 알려지고 있다<sup>8,10)</sup>. 감염성 심내막염 환자의 34~80%에서 심초음파 검사로 증식성병변 관찰이 보고되었다<sup>2,3,4,5)</sup>. 혈액 균배양 검사에서 균이 양성으로 나오는 경우는 83~95%이며 7~24%에서 음성으로 나온다고 보고되었다<sup>3,11,12)</sup>. 우리나라에서는 구미의 보고에 비해 혈액 균배양 검사 음성율이 높은 것으로 나와 있다<sup>2,3,4,5)</sup>.

1912년 Libman<sup>6)</sup>은 혈액 균배양 검사에서 음성으로 나오는 감염성 심내막염 환자의 소수에서 다른 증상의 호전없이 세균학적으로만 자연 치유된 경우가 있다고 발표하였고, 1979년 Pesanti 등은<sup>12)</sup> 혈액 균배양 음성 환자에서 양성 환자보다 비장비대, 발열, 심잡음, 혈뇨, 점상출혈 등은 비슷하게 발생하나 뇌졸중 같은 색전에 의한 현상이나 울혈성 심부전의 증세가 더욱 빈번하게 발생한다고 보고하였다. 또한 그들은 혈액 균배양 음성인 감염성 심내막염 환자 25예에서 판막조직을 조직학적으로 검사하여 이중 15예에서는 증식성병변과 균이 관찰되었고, 6예에서는 증식성병변만 관찰되었고, 4예에서는 감염성 심내막염의 임상진단이 병리학적으로 규명되지 못하였다고 하였다.

감염성 심내막염 환자가 반복되는 혈액 균배양 검사에서 균이 계속 음성으로 나오는 경우 균배양이 음성으로 나오는 다른 원인으로는 선행되는 항생제 사용, 천천히 자라는 균주, 진균, Q-열 등의 비세균성 감염, 비감염성 혈전성 심내막염, 배양기술의 부족 등이 있다<sup>3)</sup>.

감염성 심내막염에서 나타나는 증상이나 소견은 대부분이 색전 또는 면역학적 반응에 의해 나타난다고 생각되어 지는데, 색전에 의해 나타날 수 있는 소견을 보면 점상출혈, 심근경색, 폐경색, 흉통, 편마비, 실명, 급성 복통 등이 올 수 있다. 그외 Janeway Lesion과 Osler's node가 생길 수 있다. 면역학적 기전에 의해 초래될 수 있는 병변은 관절염, 심낭염, 건초염, 그리고 망막의 이상소견인 Roth's spot이 올 수 있다, 또한 Osler's node가 면역학적 반응에 의해 초래될 수 있는데 이는 완두콩만한 크기의 결절로 압통이 있고 손이나 발끝에 주로 생기며, 색전에

의해 생긴다는 주장도 있지만 내피의 팽윤 및 피부하 주위맥관염의 증명으로 면역학적 반응에 의한 것이라는 주장도 있다<sup>10,13)</sup>. 본 환자들 중 1예에서 손바닥 thenar muscle에 압통을 동반한 결절을 보였다.

그외 감염성 심내막염에 잘 동반되는 소견으로 신장염이 있는데 보고에 따라서는 감염성 심내막염 환자의 37~93%에서 현미경적 혈뇨가 나타난다고 하였으며<sup>5,8)</sup> 82.4%에서 신장에 조직변화가 온다고 하였다<sup>8)</sup>. 병변을 살펴보면 색전성 사구체신염과 증식성 사구체신염으로서 신장염의 원인이 색전과 면역학적 기전에 의해 초래될 수 있음을 보여주고 있다<sup>8)</sup>. Bell 등은 아급성 심내막염의 경우 64%에서, 급성 심내막염 환자에서는 28%에서 급성 증식성 사구체신염이 발생한다고 하였다. 면역학적 조직검사 소견상 antiglomerular basement membrane antibody와 antigen-antibody complex가 관찰되어 신장염의 원인이 면역학적 반응에 의한 것이라는 사실을 뒷받침 해주고 있다<sup>8)</sup>. 저자들이 관찰한 환자 중 4예에서 모두 혈뇨 및 단백뇨를 보여 사구체신염의 증상을 나타내었다.

검사실 소견상 면역학적 기전을 나타내는 소견으로 circulating immune complex의 출현과<sup>7,8,9,12,14)</sup> anti-gammaglobin factor 즉 rheumatoid factor 등이<sup>15)</sup> 나타날 수 있으며, Williams 등은<sup>16)</sup> 51%에서 rheumatoid factor가 발견되고, 이는 치료와 함께 소실될 수 있다고 하였다. 또한 cryoglobulinemia의 소견과 complement 저하 소견도 나타날 수 있다<sup>16)</sup>. 저자의 예에서도 rheumatoid factor가 4예 중 3예에서 나타났고, VDRL이 1예에서 위양성이었으며, complement는 검사를 실시한 2예에서 저하를 보였다.

## 결 론

저자들은 1981년 9월부터 1987년 2월까지 고려대학교 의과대학 부속병원 내과에서 진단된 감염성 심내막염 환자 33예 중 세균감염은 자연치유되고 면역학적 소견만을 보인 4예 환자를 관찰 보고한다.

1) 4예 모두 심잡음이 청취되고 심부전 소견을 보였으며, 심장 초음파 검사에서 증식성병변으로 사

료되는 소견이 관찰되었다.

2) 4예 모두 발열 및 말초혈액 검사상 백혈구증다가 없었으며, 반복 혈액균 배양검사상 음성으로 나왔다.

3) 4예 모두에서 현미경적 혈뇨를 보였으며 3예에서 중등도의 빈혈을, 1예에서는 다발성 관절통 및 손의 thenar muscle에 통증을 동반한 결절이 발생하였다.

4) 4예 모두 CRP양성을 보였고, 3예에서 rheumatoid factor 양성, 1예에서 VDRL 양성, 2예에서 혈중 complement의 저하를 보였다.

5) 4예 모두 개심술을 받았으며 심장판막에서 증식성병변이 조직검사로 확인 되었다.

## REFERENCES

- 1) 박재후 · 박승해 · 송홍석 · 권영주 : 초음파 심음향도에 의한 대동맥관 *vegetation*의 관찰. 순환기 12 : 107, 1982
- 2) 권기익 · 윤병우 · 김철호 · 박영배 · 서정돈 · 이영우 : 세균성 심내막염에서의 심초음파 소견의 임상적의의. 순환기 13 : 303, 1983
- 3) 김경호 · 설준희 · 이승규 · 진동식 · 조승연 · 이용구 · 조범구 : 감염성 심내막염의 임상적 고찰. 순환기 15 : 95, 1985
- 4) 지용광 · 권영근 · 박귀동 · 조준길 · 이홍순 · 이학중 : 감염성 심내막염의 임상적 고찰. 순환기 15 : 319, 1985
- 5) 황홍근 · 이성준 · 한덕호 · 김광익 · 권오균 · 임현길 · 이방현 · 이정균 : 감염성 심내막염에 대한 임상적 관찰. 순환기 14 : 359, 1984
- 6) Libnam E : A Study of the endocardial lesions of subacute bacterial endocarditis, with particular reference to healing or healed lesions with clinical notes. Am J Med Sci 144 : 313, 1912
- 7) Bayer AS, Theofilopoulos AN, Tillman DB, Dixon FJ and Guze LB : Use of circulating immune complex levels in the serodifferentiation of endocarditic and unendocarditic septicemias. Am J Med 66 : 58, 1979
- 8) Levy RL and Hong R : The immune nature of subacute bacterial endocarditis (SBE) nephritis. Am J Med 54 : 645, 1973
- 9) Malsch B, Mayer E, Schubert U, Berg PA and Kochsiek K : Immune reactions in infective endocarditis II Relevance of circulating immune complexes, serum inhibition factors, lymphocytotoxic reactions, and antibody-dependent cellular cytotoxicity against cardiac target cells. Am Heart J 106 : 338, 1983
- 10) Alpert JS, Krous HF, Dalen JE, O'Rourke RA and Bloor CM : Pathogenesis of Osler's nodes. Ann Int Med 85 : 471, 1976
- 11) Bayliss R, Clarke C, Oakley CM, Somerville W, Whitfield AGW, Young SEJ : The microbiology and pathogenesis of infective endocarditis. Br Heart J 50 : 513, 1983
- 12) Pesanti EL and Smith IM : Infective endocarditis with negative blood cultures. An analysis of 52 cases. Am J Med 66 : 43, 1979
- 13) Rabinovich S, Smith IM, January LE : The changing pattern of Bacterial Endocarditis. Med Clin N Amer 53 : 1091, 1968
- 14) Bayer AS, Theofilopoulos AN, Eisenberg R, Dixon F and Guze LB : Circulating immune complexes in infective endocarditis. N Engl J Med 295 : 1500, 1976
- 15) Messner RP, Laxdal T, Quie PG, Williams RC Jr : Rheumatoid factors in subacute bacterial endocarditis-bacterium, duration of disease or genetic predisposition. Ann Int Med 68 : 746, 1968
- 16) Williams RC Jr, Kunkel HG : Rheumatoid factor, complement, and conglutinin aberrations in patients with subacute bacterial endocarditis. J Clin Invest 41 : 666, 1962