

신생아에서 칸디다 뇌막염의 임상적 특징 및 초음파검사의 유용성

계명대학교 의과대학 소아과학교실¹, 진단방사선과학교실²
김지영¹ · 최병규¹ · 김천수¹ · 이희정² · 이상락¹ · 권태찬¹

Clinical Features of Neonatal Candida Meningitis and Usefulness of Ultrasound Examination

Ji Young Kim, M.D.¹, Byung Kyu Choi, M.D.¹, Chun Soo Kim, M.D.¹
Hee Jung Lee, M.D.², Sang Lak Lee, M.D.¹ and Tae Chan Kwon, M.D.¹

Departments of Pediatrics¹, Radiology², Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Background : Candida species are becoming one of the most common pathogens associated with nosocomial infection in the neonatal intensive care units (NICU). This study was undertaken to investigate the clinical features and radiologic findings of meningitis complicating candida sepsis in the neonates.

Materials and Methods : Seventy-two neonates with Candida sepsis admitted to the NICU of Dongsan Medical Center, Keimyung University from Jan. 1997 to Dec. 2003 were enrolled. Medical records and serial radiologic images were reviewed retrospectively performed.

Results : Among a total of 72 patients with candida sepsis, meningitis developed in 12 cases (17%) and *C. albicans* was the only causative organism. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis : showed pleocytosis in 9 cases (75%), protein elevation and candidal isolation in 7 cases (58%) each, and hypoglycorrachia in 3 cases (25%). Of the 66 cases that underwent serial ultrasound examination, multiple cerebral microabscess was observed in 9 cases (14%); these lesions were also found on the brain MRI taken after the end of treatment in 7 cases (78%). In 2 cases (17%) without initial abnormal CSF findings, diagnosis was made through early ultrasound examination. In limited study of 49 neonates with *C. albicans* sepsis, demographic characteristics and risk factors between two groups (group 1 : with meningitis, group 2 : without meningitis) were similar, but fever or seizure at the onset of infection was more common in group 1 ($P<0.05$). The mortality rate was also higher in group 1, but it was not statistically significant.

Conclusions : Candida meningitis is common in neonates with *C. albicans* sepsis and findings of CSF study were variable. Therefore, serial ultrasound examination may be of help in making correct diagnosis of central nervous system involvement.

Key Words : *Candida albicans*, Meningitis, Neonate, Ultrasound examination

서 론

신생아 집중 치료술의 발달로 고위험 신생아의 생존율이 향상되고 광범위 항생제의 투여와 침습적 처치, 정맥

Submitted 27 June, 2005, accepted 1 October, 2005

Correspondence : Chun Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine

194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu, 700-712, Korea

Tel : +82-53-250-7526, Fax : +82-53-250-7783

E-mail : cskim@dsmc.or.kr

영양 등의 빈도가 높아지면서 칸디다에 의한 전신성 감염도 증가하는 추세이다(1-4). 특히 감염에 취약한 극소저출생 체중아 등에서 칸디다 패혈증은 지발형 전신성 감염의 가장 흔한 형태 중의 하나로 입원기간의 연장이나 의료비용의 상승 뿐 아니라 높은 사망률을 보인다(5). 칸디다혈증(candidemia)은 뇌수막, 내안구, 폐, 신장, 관절, 골수, 심내막, 피부 등 전신에 침습적 염증을 유발할 수 있으며 뇌수막은 가장 흔한 침범 부위로 신속한 진단과 적절한 치료가 시행되지 않을 경우 높은 사망

률과 신경학적 후유증을 유발한다(6). 신생아에서 칸디다 뇌막염은 전신성 칸디다증을 가진 모든 환아에서 요추천자를 시행하는 것이 어렵고, 실제 뇌막염이 있더라도 뇌척수액의 염증반응이 미약하여 칸디다가 동정되지 않을 가능성이 많아서 조기진단이 어렵다는 등의 이유로 발생과 관련된 임상양상이 잘 알려지지 않았다(7-9).

이에 저자들은 신생아 칸디다 패혈증에 동반되는 뇌막염의 임상적 특징과 방사선 소견을 조사하여 조기진단과 치료에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 대상

1997년 1월부터 2003년 12월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원한 환자 중 칸디다 패혈증이 확진된 72명을 대상으로 의무기록과 방사선 사진을 후향적으로 조사하였다.

2. 방법

칸디다 뇌막염의 진단 기준은 혈액 배양에서 칸디다가 1회 이상 동정되었던 환아 중 감염 초기의 뇌척수액 검사에서 백혈구 수의 증가나 칸디다의 동정이 있거나 방사선 검사에서 특징적인 다발성 뇌 미소농양(micro-abscesses)의 소견이 있었던 경우로 규정하였다. 뇌척수액 검사의 이상 소견은 백혈구 수의 증가($\geq 32/\text{mm}^3$), 단백 증가($\geq 170 \text{ mg/dL}$), 당 감소(만삭아 : $\leq 40 \text{ mg/dL}$, 미숙아 : $\leq 30 \text{ mg/dL}$), 뇌척수액/혈액 당 비율의 감소($\leq 44\%$) 및 칸디다 동정 등으로 구분하였으며 외상성 천자에 의해 뇌척수액의 적혈구 수가 $1,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우는 진단 기준에서 제외하였다. 방사선 검사는 두부 초음파검사(Acuson sequoia, California, USA; 탐촉자 : 7.5 MHz)를 감염 초기부터 약 1주 간격으로 연속적인 시행을 하였으며, 치료 종료 후에 자기공명영상검사(1.5 T magnetom vision, Siemens, Erlangen, Germany)를 하였다. 대상 환아에서 원인균주, 뇌척수액 검사소견, 임상양상 및 방사선 소견, 예후 등을 조사하였다.

통계학적 분석은 SPSS 12.0 버전을 이용하여 Chi-square test와 Mann-Whitney test를 시행하였으며 $P < 0.05$ 인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결과

1. 원인균주 및 뇌막염의 발생 빈도

대상 환아 총 72명의 혈액배양에서 동정된 칸디다 균주는 *C. albicans*가 49예(68%)로 가장 많았고, 그 외에 *C. parapsilosis* 18예(25%), *C. glabrata*와 *C. tropicalis*가 각각 2예(3%), *C. guilliermondii*가 1예(1%) 있었다. 이를 중 12예(17%)에서 뇌막염이 동반되었으며 원인균주는 모두 *C. albicans*였다.

2. 뇌척수액 검사소견

요추 천자는 58명(81%)에서 시행하였고 이를 중 외상성 천자가 동반된 5명(9%)은 진단기준에서 제외하였다. 뇌막염군의 뇌척수액 소견은 백혈구 수 : 96(1-336)/ mm^3 , 단백 : 172(95-230) mg/dL , 당 : 48(25-86) mg/dL , 뇌척수액/혈청 당 비율 : 0.48(0.32-0.74)의 분포를 보였으며, 이 상 소견은 백혈구 수의 증가가 9예(75%)로 가장 많았고, 단백 증가와 칸디다 동정이 각각 7예(58%), 뇌척수액 당 및 뇌척수액/혈청 당 비율의 감소가 각각 3예(25%)였다.

3. 두부 방사선 소견 및 진단적 특징

초음파검사는 조기 사망한 6명을 제외한 66예(92%)에서 연속적으로 시행하였으며, 이를 중 9명(14%)에서 다발성 뇌 미소농양(microabscesses)의 소견이 있었다. 치료 종료 후에 자기공명영상검사를 시행한 9예 중 7명(78%)에서 특징적인 뇌 병변을 확인하였으며, 이를 중 2예에서 뇌연화증(encephalomalacia)과 수두증이 병발하였다. 칸디다 뇌막염의 진단은 뇌척수액 검사와 방사선 소견에 따라 4가지 유형으로 구분하였고 12예의 환아 중 뇌척수액 검사의 이상소견 없었던 2명(17%)은 초기 초음파검사로 뇌 병변이 진단된 후 자기공명영상검사로 재확인 되었다(Table 1, Figure 1).

Table 1. Classification of Patients According to the Diagnostic Criteria of Candidal Meningitis (n=12)

Type	Blood culture	CSF* findings		Radiologic findings		Case (N=12) No. (%)
		Pleocytosis	Culture	US†	MRI‡	
1	+	+	+	±	±	6 (50)
2	+	+	-	±	±	3 (25)
3	+	-	+	±	±	1 (8)
4	+	-	-	+	+	2 (17)

*CSF : cerebrospinal fluid, †US : ultrasound, ‡MRI : magnetic resonance image

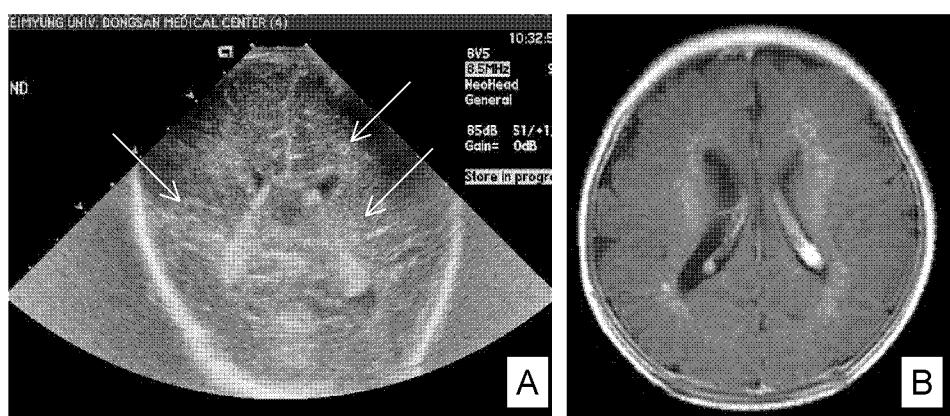


Fig. 1. Radiologic findings of case 10. (A) Coronal ultrasonographic image showing multiple tiny ring-like lesions (arrows) in the bilateral subcortical and periventricular regions. (B) Gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance image showing multiple enhancing nodules in periventricular regions.

Table 2. Clinical Data of 12 Patients with Candidal Meningitis

Case No.	GA (wks)	BW (g)	Interval from birth to infection (days)	Candidal species	Positive culture specimens	Pleocytosis of CSF	Time till detection of abscess on US	Abscess on MRI	Treatment		Out-come
									A (C-dose)	F (days)	
1	30	1,070	48	<i>C.albicans</i>	CSF, B	+	ND	ND	0.75	0	Died
2	29	1,020	26	<i>C.albicans</i>	CSF, B	-	ND	ND	0.75	0	Died
3	29	1,230	23	<i>C.albicans</i>	CSF, B, U	+	13	+	19.5	28	Alive
4	30	1,180	17	<i>C.albicans</i>	CSF, B	+	11	+	26.5	0	Alive
5	31	1,540	38	<i>C.albicans</i>	B	+	12	-	26.5	0	Alive
6	33	1,680	18	<i>C.albicans</i>	CSF, B, U	+	7	+	33.5	28	Alive
7	31	1,610	18	<i>C.albicans</i>	CSF, B	+	-	-	20.5	21	Alive
8	29	1,080	23	<i>C.albicans</i>	B	+	7	+	26.5	28	Alive
9	27	890	15	<i>C.albicans</i>	CSF, B	+	13	ND	16.5	18	Died
10	33	1,940	20	<i>C.albicans</i>	B, U	-	10	+	26.5	21	Alive
11	33	2,210	12	<i>C.albicans</i>	B, U	+	2	+	19.5	28	Alive
12	41	3,090	13	<i>C.albicans</i>	B	-	4	+	19.5	21	Alive

Abbreviation : GA, gestational age; BW, birth weight; CSF, cerebrospinal fluid; US, ultrasound; MRI, magnetic resonance image; A, amphotericin-B; F, fluconazole; C-dose, cumulative dose (mg/kg); B, blood; ND, not done; U, urine

4. 칸디다 뇌막염의 임상양상 및 치료

뇌막염이 동반된 12예의 임상자료는 Table 2와 같다. 환아는 대부분(92%) 미숙아였고, 6예(50%)는 극소 저출생 체중이었다. 다른 부위의 침습적인 감염으로는 요로감염이 4예(33%)에서 있었으나 내안구염, 관절염, 심내막염 등의 병소가 동반된 예는 없었다. 약 1주 간격으로 시행한 초음파 검사에서 뇌 병변의 발견 시기는 감염 후 10±4일이었다.

치료는 amphotericin-B (Amp-B) (초기 용량: 0.25-0.5 mg/kg/day, 유지 용량: 1 mg/kg/day)를 1차적으로 사용하였다. fluconazole (6-12 mg/kg/day)은 8예에서 사용하였으며 중증 감염이 의심되거나 암상적 호전이 뚜렷하지 않았던 경우에 Amp-B와 병용하였다. 항 진균제의 치료기간은 혈액이나 뇌척수액, 소변 등의 배양검사에서 연속

적으로 진균이 동정되지 않았던 최초 시점을 기준으로 2주 이상 지속하였는데 생존한 9예(75%)에서 항진균제의 치료기간은 28±5일이었다. 사망은 3예(25%)에서 있었는데 감염 후 조기 사망한 2예의 사인은 다발성 장기부전증후군(multiple organ dysfunction syndrome)이었고 나머지 1예는 중증 괴사성 장염으로 감염 18병일에 사망하였다.

5. *C. albicans* 폐혈증군에서 뇌막염 동반에 따른 임상적 특징 및 사망률 비교

뇌막염의 원인균주는 전예에서 *C. albicans*였으므로 뇌막염 동반에 따른 임상적 특징 및 사망률 비교는 *C. albicans* 폐혈증군(49예)을 대상으로 제한적으로 시행하였다. 동반군(12예)의 재태연령은 31±3주로 비동반군(37예)

의 31 ± 2 주와 비슷하였으며 출생체중도 각각 $1,545 \pm 631$ g, $1,495 \pm 469$ g으로 유의한 차이는 없었다. 발병 시기(동반군: 22 ± 10 일, 비동반군: 24 ± 18 일)와 성비, 대상군에서 극소 저출생 체중아의 비율 등은 양군에서 비슷하였다. 칸디다 감염의 위험인자로서 감염 당시 대부분분의 환아에서 중심정맥 카테터가 유치된 상태였고, 기도 삽관 중인 경우는 동반군에서 높았으나($58\% \text{ vs. } 35\%$) 유의성은 없었다. 또한, 감염 발생 전 최근 2주 이내의 치치상태에서 5일 이상의 정맥영양이나 항생제 사용에 대한 병력은 양군 모두 대부분분의 예에서 있었고, 3일 이상의 H₂ 차단제나 스테로이드 사용에 대한 병력은 양군에서 약 1/3로 비슷한 분포를 보였다(Table 3).

감염 초기의 임상증상은 양군 모두 활동력 저하(동반군: 67%, 비동반군: 51%)가 가장 많았다. 발열($67\% \text{ vs. } 30\%$)과 경련($25\% \text{ vs. } 0\%$)의 빈도는 동반군에서 높았으며($P < 0.05$), 무호흡($42\% \text{ vs. } 35\%$)도 동반군에서 많았으나 유의성은 없었다. 초기의 검사소견 중 혈소판 수의 감소가 양군에서 가장 많았으며 동반군(83%)이 비동반군

Table 3. Characteristics of 49 Patients with *C. albicans* Sepsis

	Group 1 : With meningitis (n=12)	Group 2 : Without meningitis (n=37)	P value
Gestational age (wks)	31 ± 3	31 ± 2	0.79
Birth weight (g)	1545 ± 631	1495 ± 469	0.85
Onset of infection after birth (days)	22 ± 10	24 ± 18	0.46
Male/female, n	8/4	19/18	0.51
Birth weight, <1,500 g, n (%)	6 (50)	21 (59)	0.56
Present events, n (%)			
Indwelling catheter	12 (100)	35 (95)	1.0
Endotracheal intubation	7 (58)	13 (35)	0.16
Antecedent events, n (%)			
Parenteral nutrition	12 (100)	37 (100)	
Antibiotic therapy	11 (91)	33 (89)	1.0
H ₂ blocker therapy	6 (50)	13 (35)	0.36
Steroid therapy	3 (25)	14 (38)	0.50
Clinical symptoms, n (%)			
Decreased activity	8 (67)	19 (51)	0.51
Fever	8 (67)	11 (30)	0.04
Apnea	5 (42)	13 (35)	0.68
Seizure	3 (25)	0 (0)	0.01
Laboratory findings, n (%)			
WBC*, > $20,000/\text{mm}^3$	3 (25)	6 (16)	
< $5,000/\text{mm}^3$	1 (8)	4 (11)	1.0
Platelet, < $150,000/\text{mm}^3$	10 (83)	21 (57)	0.17
CRP†, >1 mg/dL	7 (58)	16 (43)	0.36
Mortality, n (%)	3 (25)	5 (14)	0.38

*WBC : White blood cell, †CRP : C-reactive protein

(57%)보다 빈도가 높았으나 유의성은 없었다. 그 외에 C-반응 단백의 증가($58\% \text{ vs. } 43\%$), 백혈구 수의 증가($25\% \text{ vs. } 16\%$) 또는 감소($8\% \text{ vs. } 11\%$) 등은 양군에서 비슷한 분포를 보였다. 사망률($25\% \text{ vs. } 14\%$)은 동반군에서 높았으나 유의성은 없었다(Table 3).

고 찰

신생아는 충성구나 면역 글로불린, T 세포, NK 세포, 보체, cytokine 등 면역체계 전반이 정량적 및 기능적 면에서 저하되어 있어서 본질적으로 감염에 취약하고, 극소 저출생 체중아 등의 고위험 신생아는 출생 초기부터 집중치료실에서 장기간의 침습적 치치나 약물 투여가 필요하다는 등의 이유로 최근 집중 치료술의 발달에 따라 고위험 신생아의 생존율이 증가하고 있지만 감염성 질환이 줄지 않고 있다(10). 칸디다 속에 포함된 약 80가지의 균주 중 인간에서 뇌막염을 일으키는 것은 *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* 등이 보고되고 있다(6). 신생아 전신성 칸디다증에서 뇌막염의 발생은 과거에는 주로 부겸 소견으로 진단되거나 32-78%의 높은 발생율을 보이다가 조기진단과 경험적 치료가 이루어지는 최근에는 20-25% 정도로 감소하는 추세이다(9, 11-13). 본 연구에서는 72명의 칸디다 패혈증 환아 중 12명(17%)에서 뇌막염이 발생하여 최근의 보고와 비슷하였다.

칸디다 뇌막염의 감염경로는 칸디다혈증과 뇌척수액 도관이나 뇌조직 결손을 통한 직접 전파로 대별할 수 있으나 대부분의 경우 혈류감염으로 알려져 있다(14). 혈류 속의 칸디다가 뇌막염을 일으키기 위해서는 뇌-혈관장벽(blood-brain barrier)을 통과해야 하는데 1차적인 침범부위는 맥락총(choroid plexus)으로 추정된다(15). 맥락 모세혈관을 흐르는 혈액과 뇌실의 척수액 사이에는 기능적으로 3층의 막이 있는데 첫 번째 층인 혈관의 내피세포벽은 일반적인 뇌 혈관구조와는 달리 모세혈관에서 물질이 쉽게 빠져 나올 수 있도록 구멍(fenestrae)이 있는 구조이며, 두 번째 층은 연질막 세포(pia cell)와 약간의 아교질(collagen)로 구성된 불완전한 층으로 진균 등의 통과가 용이하다. 세 번째 층은 뇌실막을 형성하는 맥락 상피(choroid epithelium)이며 이를 세포사이에는 폐쇄 띠(tight junction)로 연결되어 있어 펩티드나 다른 큰 분자들의 통과를 막는 중요한 역할을 한다(16). 칸디다에서 분비되는 유착인자, 단백 또는 인지질 분해효소 및 숙주의 염증성 cytokines 등에 의해 이러한 뇌-혈관장벽이 손상되어 감염이 전파되며 초기에는 뇌실염(ventriculitis)을

거쳐서 염증성 삼출이 지주막하 공간으로 퍼지게 된다. 감염이 진행되면 동맥염(arteritis)이나 정맥 혈전염(venous phlebitis)이 일어나서 경색이나 다발성 미소농양 등의 뇌실질 감염, 뇌신경 손상을 일으키며 뇌실이나 지주막하 공간에서 뇌척수액 흐름이 차단되어 수두증이 발생하게 된다(17). 또한 실험적 보고에 의하면 *C. albicans*는 *C. parapsilosis*와 달리 뇌혈관 내피세포 등에 부착 후 분아(bud)나 가성 균사(pseudohyphae)를 생산할 수 있어서 방어벽을 쉽게 침입하기 때문에 혈류감염에 의한 뇌막염을 잘 일으킨다고 한다(18). 본 연구에서도 뇌막염이 동반된 12예에서 원인균주는 모두 *C. albicans*였다.

뇌막염과 밀접한 관련이 있는 칸디다 혈류감염의 위험 인자는 미숙아, 기도 삽관, 중심정맥 카테터, 정맥영양, 항균제나 H₂ 차단제, 스테로이드, 국소 완화제(emollients)의 사용 등으로 알려져 있다(6, 19). 특히 지방 용액(intralipid)은 interleukin-2를 억제하여 립프구의 활성을 억제하고 진균의 성장을 촉진하는 영양소로 이용될 수 있으며 (20), 3세대 cephalosporins이나 항균제 병합요법은 내성균이나 칸디다의 증식을 조장하게 된다(21). *C. albicans*, *C. parapsilosis* 등의 칸디다는 세균총(flora)이 미숙한 신생아 위장관에서 쉽게 증식하여 혈류감염을 일으킬 수 있으며(22, 23), 신생아실 근무자의 손을 통해서 환아들 사이에 전파되어 감염의 유행(outbreak)이 발생할 수 있다(24). 본 연구에서도 칸디다 패혈증을 가진 환아들의 대부분이 국소 저출생 체중아 등의 미숙아였고 기도삽관이나 중심정맥 카테터 등의 침습적 치치, 정맥 영양이나 항생제 사용 등의 병력이 있었으나 이들에서 뇌막염 동반 여부에 따른 위험인자의 차이는 발견할 수 없었다.

칸디다 뇌막염의 임상증상은 활동력 저하나 수유 장애, 발열, 호흡곤란, 복부 팽만 등으로 비 특이적이며 패혈증과 유사하다고 알려져 있다(9, 14). 본 연구에서도 흔한 증상은 기존의 보고와 일치하였으나 *C. albicans* 패혈증군을 대상으로 한 제한적 조사에서 뇌막염 동반군이 비동반군에 비해서 감염 당시 발열이나 경련의 동반율이 높았다. 혈소판 감소증은 전신성 칸디다증을 시사하는 대표적인 검사소견으로 알려져 있는데(25), 본 연구에서는 뇌막염 동반군이 비동반군 보다 더 많았다(83% vs. 57%). 이러한 결과는 혈소판 감소증이 감염의 심한 정도를 나타내는 일반적인 지표라는 점과 연관이 있을 것으로 사료되나 추가적인 연구가 필요하다(26).

뇌척수액 소견은 진단에 필수적이나 그람음성간균 등의 세균성 감염에 비해서 칸디다 뇌막염은 염증반응이 미약하고 실제 뇌막염이 있더라도 뇌척수액내의 진균의

양이 적고 늦게 자라는 속성이 있어서 26~36%는 동정에 실패하게 된다(9, 11). 본 연구에서도 뇌척수액의 백혈구 수의 증가 소견은 미약하였으며($1\text{--}336/\text{mm}^3$, 양성을 : 75%) 칸디다 동정율도 58%로 저조한 것은 기존의 보고와 일치하는 소견이다. 따라서 뇌척수액 소견이 정상이더라도 뇌막염을 배제해서는 안되며, 반대로 임상 증상이 없는 아기에서 진균의 동정은 뇌척수액 도관 등에 의한 오염의 가능성도 고려해야 한다(27, 28). 뇌척수액의 그람 염색 소견은 조기진단에 도움이 되나 감수성이 낮으며 중합효소 연쇄반응 등이 일부에서 진단에 이용되고 있다(29). 칸디다 뇌막염은 뇌실염, 육아종성 혈관염과 더불어 뇌실질의 감염(cerebritis)이나 뇌농양이 발생할 수 있는데 세균성 뇌농양과 달리 미만성 미소농양이 특징적인 소견이다(17). 초음파검사는 대뇌를 포함한 소뇌 천막위(supratentorial)의 병변이나 뇌실의 관찰에 적합하며 고반향성 테두리(hyperechoic rim)와 저반향성 중심부(hypoechoic center)를 가진 3 mm 이하의 미소농양을 조기에 발견할 수 있으나 뇌출혈이나 백질 연화증, 세균성 감염 등과 감별이 필요하다(30). 신생아에서 뇌출혈은 주로 출생 초기에 발생하나 칸디다 감염은 생후 1주 후에 발생하며(14), 본 연구에서도 뇌막염군의 감염 시기는 생후 22 ± 10 일로 뇌출혈의 호발시기와는 차이가 있었고, 백질 연화증은 뇌실 주변에서 호발하나 미소농양은 뇌 전반에 걸쳐서 미만성으로 발생하는 차이점이 있다(30, 31). 본 연구에서는 연속적인 초음파검사를 시행한 66명 중 9 예(14%)에서 다발성 뇌 미소농양이 감염 후 10 ± 4 일에 관찰되었는데 위양성과 위음성을 최소화하기 위해서 방사선과 전문의 1인에 의한 일관적인 검사를 시행하고 칸디다 패혈증 등의 임상소견을 바탕으로 초음파 소견을 판독하였으며, 치료 종료 후에 자기공명영상검사를 시행한 대부분의 예에서 미소농양을 확인할 수 있었다. 또한, 12예의 환아 중 뇌척수액 검사에서 백혈구 수의 증가나 칸디다 동정 등의 이상소견 없었던 2명(17%)은 초기 초음파검사로 뇌 병변이 진단된 후 자기공명영상검사로 재확인된 점을 고려하면 방사선 소견이 칸디다 뇌막염의 정확한 진단에 많은 도움이 된다고 할 수 있다.

신생아 칸디다 뇌막염의 치료에는 Amp-B, flucytosine, fluconazole 등이 사용된다. 1차적 치료제인 Amp-B는 진균 세포막의 ergosterol과 결합하여 살균작용을 나타내며 신생아 뇌막염에서는 성인과 달리 혈중농도의 40~90% 정도로 높은 뇌척수액 농도를 보인다(5). 적절한 축적 치료용량은 25~30 mg/kg이며, 장기간 사용에 따른 골수억제와 신독성의 부작용이 있으나 대부분 가역적이

며 신생아의 경우 성인에 비해 독성이 미약하다고 알려져 있다(32,33). 본 연구에서는 0.25-0.5 mg/kg/day의 초기용량과 1 mg/kg/day의 유지용량으로 약 3-5주간 사용하였으며 저칼륨혈증이나 혈소판 감소증 등이 환아의 약 1/3에서 발생하였으나 치료 종결 후 전예에서 회복되었 다. 진균의 핵산 생산을 억제하는 flucytosine은 항진균력이 약해서 단독으로 사용해서는 안 되지만, 뇌-혈관 장벽 투과성이 우수하여 Amp-B와 병합요법이 추천되나(34), 국내에서는 희귀 의약품으로 분류되어 사용상 어려움이 있다. Fluconazole은 진균의 cytochrome P-450 효소와 결합하여 살균작용을 나타내며 단독사용이 가능하다. 이론적으로 Amp-B는 세포막 투과성을 증가시켜서 flucytosine의 항 진균작용을 상승시킬 수 있으나 세포막 성분의 생합성을 억제하는 fluconazole과는 길항작용이 예상된다. 그러나 동물실험에서는 Amp-B의 단독사용에 비해서 fluconazole의 병합사용이 부가적인 효과가 있는 것으로 나타났으며(35), 본 연구에서도 Amp-B를 단독 사용 시 임상적 호전이 불분명한 경우 추가적으로 fluconazole 을 병합투여한 후 호전된 경험이 일부에서 있었다. 신생아 칸디다 뇌막염의 예후는 조기진단에 의한 적절한 치료가 관건이다. 과거에는 대부분의 예가 부검소견으로 진단되고 사망률이 높았으나 항진균제의 경험적 투여와 조기진단이 이루어지는 최근에는 사망률이 약 30%로 낮아지는 추세이며(9,36), 본 연구에서도 12명의 환아 중 3명(25%)이 사망하여 이를 보고들과 유사한 치료 결과를 보였다.

결론적으로 본 연구의 결과 신생아에서 칸디다 뇌막염은 *C. albicans* 패혈증에서 잘 동반되며 감염 초기의 뇌척수액 검사는 다양한 소견을 보인다. 따라서 칸디다 패혈증에 흔히 동반되는 뇌막염의 정확한 진단을 위해서는 연속적인 초음파검사 등의 방사선 검사를 병행하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다.

요약

목적: 신생아 집중치료실에서 칸디다 패혈증은 증가 추세이며 뇌막염의 동반은 심각한 신경학적 후유증을 유발한다. 저자들은 신생아 칸디다 패혈증에 동반되는 뇌막 염의 임상양상과 방사선 소견을 분석하여 조기진단과 치료에 도움을 주고자 본 연구를 하였다.

재료 및 방법: 1997년 1월부터 2003년 12월까지 계명 대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원한 환아 중 칸디다 패혈증이 확진된 72명을 대상으로 의무기록과 방

사선 사진을 후향적으로 조사하였다. 칸디다 뇌막염의 진단 기준은 혈액 배양에서 칸디다가 1회 이상 검출되었던 환아 중 뇌척수액 검사나 방사선 검사에서 뇌막염의 소견이 있었던 경우로 하였다.

결과: 혈액배양에서 동정된 칸디다 균주는 *C. albicans*가 49예(68%)로 가장 많았고, 그 외에 *C. parapsilosis* 17예(25%), *C. glabrata*와 *C. tropicalis*가 각각 2 예(3%), *C. guilliermondii*가 1예(1%) 있었다. 이 중 뇌막 염은 12예(17%)에서 동반되었으며 원인균주는 모두 *C. albicans*였다. 12명의 환아 중 뇌척수액 검사의 이상 소견은 백혈구 수의 증가가 9예(75%)로 가장 많았고, 단백 증가와 칸디다 동정이 각각 7예(58%), 당 감소가 3예(25%) 였다. 방사선 소견은 연속적인 초음파검사를 시행한 66예 중 9예(14%)에서 다발성 뇌 미소농양이 관찰되었으며 발견 시기는 감염 후 10 ± 4 일이었다. 또한 치료 종료 후에 자기공명영상검사를 시행한 9예 중 7예(78%)에서 뇌 병변을 확인하였으며, 이들 중 2명은 뇌척수액 검사의 이상 소견 없이 초기 초음파검사로 뇌 병변이 진단된 후 자기공명영상검사로 재확인된 경우였다. *C. albicans* 패혈증군(49예)을 대상으로 한 제한적 조사에서 뇌막염 동반군(12 예)과 비동반군(37예)의 인구학적 분포와 위험인자는 비슷하였으며 감염 초기의 임상소견 중 발열과 경련은 동반군에서 많았고($P<0.05$), 사망률도 동반군에서 높았으나 유의성이 없었다.

결론: 신생아 칸디다 뇌막염은 *C. albicans* 패혈증의 약 17%에서 동반되며 뇌척수액 검사는 다양한 소견을 보인다. 따라서 뇌막염의 정확한 진단을 위해서는 감염 초기부터 연속적인 초음파 검사를 병행하는 것이 필요하다.

참고문헌

- 1) Butler KM, Baker CJ: *Candida: an increasingly important pathogen in the nursery*. *Pediatr Clin North Am* 35:543-63, 1988
- 2) Kim DH, Lee JA, Jo HS, Park KR, Park JD, Kim BI, Choi JH: *Systemic Candidiasis in Neonatal Intensive Care Unit:A 8-Year Experience*. *J Korean Soc Neonatal* 8:33-45, 2001
- 3) Park JM, Cho YJ, Lee SL: *Neonatal systemic candidiasis: comparison of clinical manifestations between fullterm and preterm infants*. *Korean J Perinatol* 12:22-9, 2001
- 4) Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P: *Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization*. *Pediatrics* 107:61-6, 2001

- 5) Isaacs D, Moxon ER: *Handbook of neonatal infections* p283-301, Philadelphia, WB Saunders Co., 2000
- 6) Miller MJ: *Fungal infection*, In : Remington JS, Klein JO eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 5th ed. p813-53, Philadelphia, WB Saunders Co., 2001
- 7) Huttova M, Hartmanova I, Kralinsky K, Filka J, Uher J, Kurak J, Krizan S: *Candida fungemia in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis*. *Pediatr Infect Dis J* 17:1012-5, 1998
- 8) Lee BE, Cheung PY, Robinson JL, Evanochko C, Robertson CM: *Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight, <1,250g) with candidemia or candidal meningitis*. *Clin Infect Dis* 27:559-65, 1998
- 9) Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ: *Candidal meningitis in neonates: a 10-year review*. *Clin Infect Dis* 31:458-63, 2000
- 10) Saiman L: *Risk factors for hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit*. *Semin Perinatol* 26:315-21, 2002
- 11) Faix RG: *Systemic Candida infections in infants in intensive care nurseries: high incidence of central nervous system involvement*. *J Pediatr* 105:616-22, 1984
- 12) Bozynski ME, Naglie RA, Russell EJ: *Real-time ultrasonographic surveillance in the detection of CNS involvement in systemic Candida infection*. *Pediatr Radiol* 16:235-7, 1986
- 13) Faix RG, Chapman RL: *Central nervous system candidiasis in the high-risk neonates*. *Semin Perinatol* 27:384-92, 2003
- 14) Moylett EH: *Neonatal candida meningitis*. *Semin Pediatr Infect Dis* 14:115-22, 2003
- 15) Kinney HC, Armstrong DD: *Perinatal neuropathology*, In Graham DI, Lantos PL eds. *Greenfield's neuropathology*. 7th ed. p 519-606, London, Arnold, 2002
- 16) Nolte J: *The human brain: an introduction its functional anatomy*. 5th ed. P98-118 St. Louis, Mosby, 2002
- 17) Volpe JJ: *Neurology of the newborn*. 4th ed. P774-810, Philadelphia: WB Saunders Co., 2001
- 18) Jong AY, Stins MF, Huang SH, Chen SH, Kim KS: *Traversal of Candida albicans across human blood-brain barrier in vitro*. *Infect Immun* 69:4536-44, 2001
- 19) Kaufman D: *Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis*. *Semin Perinatol* 27:414-24, 2003
- 20) Sirota L, Straussberg R, Notti I, Bessler H: *Effect of lipid emulsion on IL-2 production by mononuclear cells of newborn infants and adults*. *Acta Paediatr* 86:410-3, 1997
- 21) Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, Blumberg HM, Patterson JE, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W: *Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients*. *Pediatr Infect Dis J* 19:319-24, 2000
- 22) Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Blumberg HM, Pfaller M, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W: *Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients*. *Pediatr Infect Dis J* 20:1119-24, 2001
- 23) Bendel CM: *Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis*. *Semin Perinatol* 27:357-364, 2003
- 24) Huang YC, Lin TY, Leu HS, Peng HL, Wu JH, Chang HY: *Outbreak of Candida parapsilosis fungemia in neonatal intensive care units: clinical implications and genotyping analysis*. *Infection* 27:97-102, 1999
- 25) Dyke MP, Ott K: *Severe thrombocytopenia in extremely low birth weight infants with systemic candidiasis*. *J Paediatr Child Health* 29:298-301, 1993
- 26) Modanlou HD, Ortiz OB: *Thrombocytopenia in neonatal infection*. *Clin Pediatr* 20:402-7, 1981
- 27) Geers TA, Gordon SM: *Clinical significance of Candida species isolated from cerebrospinal fluid following neurosurgery*. *Clin Infect Dis* 28:1139-47, 1999
- 28) Chen TL, Tsai CA, Fung CP, Lin MY, Yu KW, Liu CY: *Clinical significance of candida species isolated from cerebrospinal fluid*. *J Microbiol Immunol Infect* 35:249-54, 2002
- 29) Loeffler J, Hebart H, Magga S, Schmidt D, Klingspor L, Tollemar J, Schumacher U, Einsele H: *Identification of rare Candida species and other yeasts by polymerase chain reaction and slot blot hybridization*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 38:207-12, 2000
- 30) Huang CC, Chen CY, Yang HB, Wang SM, Chang YU, Liu CC: *Central nervous system candidiasis in very low birth weight premature neonates and infants: US characteristics and histopathologic and MR imaging correlates in five patients*. *Radiology* 209:49-56, 1998
- 31) Rorke LB: *Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury*. *Brain Pathol* 2:211-21, 1992
- 32) Butler KM, Rench MA, Baker CJ: *Amphotericin B*

- as a single agent in the treatment of systemic candidiasis in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 9:51-6, 1990
- 33) Kingo AR, Smyth JA, Waisman D: Lack of evidence of amphotericin B toxicity in very low birth weight infants treated for systemic candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 16:1002-3, 1997
- 34) Smego RA Jr, Perfect JR, Durack DT: Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for *Candida* meningitis. *Rev Infect Dis* 6:791-801, 1984
- 35) Sugar AM, Hitchcock CA, Troke PF, Picard M: Combination therapy of murine invasive candidiasis with fluconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 39:598-601, 1995
- 36) Chen JY: Neonatal candidiasis associated with meningitis and endophthalmitis. *Acta Paediatr Jpn* 36:261-5, 1994