

## 심혈관계 감염 진료지침 권고안

대한감염학회 · 대한화학요법학회 · 대한임상미생물학회 · 대한심장학회 · 대한흉부외과학회

### Clinical Guideline for the Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Infections

The Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society for Chemotherapy, The Korean Society of Clinical Microbiology, The Korean Society of Cardiology, The Korean Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery

There are many various diseases in the cardiovascular infections, and we tried to make a diagnosis and treatment guideline for several diseases which can be experienced by physician at clinical setting. Infective endocarditis (native and prosthetic valve), myocarditis, pericarditis, suppurative thrombophlebitis, and infective endarteritis and mycotic aneurysm are included in this guideline.

**Key Words:** Infective endocarditis, Myocarditis, Pericarditis, Suppurative thrombophlebitis, Endarteritis, Mycotic aneurysm

#### 머리말

##### 1. 배경 및 목적

심혈관계 감염은 임상 의사가 흔히 접하는 감염질환은 아니지만, 임상양상과 원인이 다양하고 진단이 늦어지는 경우 심각한 합병증을 유발할 가능성이 높은 질환이어서 초기에 심혈관계 감염을 의심할 수 있는 임상양상과 검사상의 특징을 이해하는 것이 매우 중요하다. 또한 지역과 시대에 따라 원인균의 분포가 달라질 수 있고, 같은 균이라도 항생제 내성양상이 다를 수 있으므로 국내의 자료들을 근거로 한 진료지침 제정은 반드시 필요한 작업이다. 본 진료지침 제정의 목적은 다양한 심혈관계 감염질환의 임상양상 및 검사상의 특징들을 제공하고, 국내 상황을 고려한 적절한 치료 방법을 제시하여 진단과 치료가 효과적으로

이루어질 수 있도록 하기 위함이다. 본 진료지침 권고안은 내과와 가정 의학과 등 일차 진료를 담당하는 일반 개원의들에게는 심혈관계 감염질환 환자의 진단에 이용될 수 있을 것이며, 3차 의료기관의 수련의(인턴, 전공의)와 감염내과, 심장내과, 진단검사의학과, 흉부외과 의사들에게는 진단 및 치료를 위한 지침서로 활용될 수 있을 것이다. 또한 의과대학 학생들에게도 심혈관계 감염질환을 이해하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

##### 2. 범위

심혈관계 감염질환에는 감염성 심내막염(자연관막, 인공관막)을 비롯하여 심혈관계 기구 관련 감염, 심근염, 심장막염, 화농성혈전정맥염, 동맥내막염 등이 포함된다. 본 임상진료지침에서는 질환의 빈도, 중증

\* 심혈관계 감염 진료지침 제정위원회

위원장: 송영구(대한화학요법학회)

위 원: 김기봉(대한흉부외과학회), 김의석(대한감염학회), 김태형(대한감염학회), 엄준섭(대한화학요법학회), 장혁재(대한심장학회), 조구영(대한심장학회), 최영화(대한화학요법학회), 홍성근(대한임상미생물학회)

\* 본 권고안은 기본적인 원칙을 제시하는 것으로 모든 환자에 대해서 일률적으로 적용하기 보다는 지침을 기본적으로 참고하되 개개 환자의 여러 상황을 고려한 의사의 최종적인 판단이 중요함.

\* 본 권고안은 개인적인 진료 및 교육 목적으로 활용할 수 있으나 상업적 목적이나 진료 심사 목적 등으로는 사용할 수 없음.

\* 어떤 형태로든 다른 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 제정위원회에 서면 요구서를 제출하여 서면 동의를 얻어야 함.

Correspondence to The Committee of Korean Society for Chemotherapy for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Infection.  
Korean Society for Chemotherapy, Asterium #1203, Majellan 21, Samseong-dong 158-10, Kangnam-gu, Seoul 135-880, Korea  
Tel: +82-2-557-1755, Fax: +82-2-6499-1755, E-mail: ksc@ksac.or.kr

도, 근거 자료의 효용성 등을 고려하여, 성인에서 자연판막과 인공판막에 발생하는 감염성 심내막염의 진단, 치료, 예방에 관한 사항에 주로 중점을 두었으며, 시술 및 수술과 연관되는 심혈관계 기구관련 감염은 대상에서 제외하였다. 나머지 질환에 대해서는 근거 자료가 희박하고, 바 이러스나 비감염성 원인의 비중이 큰 경우가 많고, 항생제 치료가 필요 없는 질환들이 대부분이어서 본 진료지침에서는 일부 제한된 범위 내에서만 기술하는 것으로 하였다.

**3. 임상진료지침 제정위원회 구성**

2009년 9월 대한감염학회 및 대한화학요법학회의 공동 주관 하에 대한임상미생물학회, 대한심장학회, 대한흉부외과학회 등 5개 학회에서 전문가를 추천 받아 ‘심혈관계 감염 진료지침 제정위원회(이하 제정위원회)’를 구성하였다. 위원회는 감염내과 전문의 5인, 심장내과 전문의 2인, 흉부외과 전문의 1인, 진단검사의학과 전문의 1인 등 총 9인으로 구성되었으며, 방법론 전문가는 필요시 자문을 구하는 것으로 하였다.

**4. 문헌 검색 방법**

체계적인 문헌 검색을 위해 최근 10년 동안 외국에서 출판된 지침과 관련된 문헌을 Pubmed (www.pubmed.gov)를 이용해 검색하는 것을 원칙으로 하였으나, 필요한 경우 주요 논문에 대해서는 10년 이전의 문헌도 포함하였다. 국내 문헌 검색은 자료가 충분하지 않아 기간과 상관없이 Koreamed (http://www.koreamed.org)와 한국학술정보 (http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 이용하였다. 구체적인 검색어는 각 질환별 지침에서 각각 기술되어 있다.

**5. 핵심질문(Key Question) 설정 및 합의 도출 과정**

제정위원회의 합의를 통해 진료지침에 포함시킬 심혈관계 감염질환 범위를 결정하였고, 각 질환별 핵심질문은 타 진료지침에 대한 검토와 역학적 특성, 항생제 내성양상 등 국내의 진료 현실에서 발생할 수 있는 다양한 경우를 고려하여 선정하였다. 각 분야별 핵심질문을 나열하여 수차례의 제정위원회 논의를 거쳐 최종 핵심질문을 도출하였다. 구체적인 핵심질문 내용은 각 질환에서 각각 기술되어 있다.

**6. 권고의 강도 및 근거 수준**

권고의 강도와 근거 수준은 Infectious Disease Society of America (IDSA)의 최근 지침에서 사용하는 방법을 사용하는 것으로 하였다 (Table 1). 권고의 강도에 대한 국문 표현도 가능한 통일시키는 것으로

하여 권장강도 A의 경우 ‘권장한다’ 혹은 ‘권장하지 않는다’, B의 경우 ‘고려할 수 있다’ 혹은 ‘권장할 수 있다’, C의 경우 ‘고려할 수 있으나 근거가 부족하다’ 등의 표현을 주로 사용하는 것으로 하였으나, 문맥의 흐름에 따라 유사한 표현은 사용 가능한 것으로 하였다.

**7. 외부 전문가 평가**

본 진료지침 권고안의 초안은 2010년 대한화학요법학회/대한감염학회 춘계학술대회 심포지움(2010년 5월 14일)과 대한흉부외과학회 연수강좌(2010년 10월 8일)에서 발표되었고, 주요 관련학회의 전문가 패널토의 의견을 수렴하여 이를 바탕으로 수정, 보완되었다.

**질환별 임상진료지침**

**1. 자연판막 감염성 심내막염(자연판막 심내막염, Native valve endocarditis, NVE)**

1) 서론

(1) 범위

감염성 심내막염은 내용이 광범위하여 자연판막 심내막염, 인공판막 심내막염 및 특수상황에서의 심내막염, 감염성 심내막염의 예방 등의 분야로 나누어 다루기로 하였다. 자연판막 심내막염에서는 진단과 항생제 치료에 대한 내용을 주로 포함하였고, 수술적 치료에 대해서는 적응증은 기술하고 있으나 자세한 수술 방법이나 수술 후 항응고 요법 등은 포함하지 않았다.

(2) 문헌검색

외국 문헌은 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색엔진을 사용하여 2000년 이후의 문헌을 검색하였으나 필요에 따라 주요 논문은 이전의 문헌도 포함시켰다. 검색어는 ‘infecti\* endocarditis’, ‘bacterial endocarditis’, ‘aortic valve endocarditis’, ‘mitral valve endocarditis’, ‘right side endocarditis’, ‘left side endocarditis’, ‘native valve endocarditis’ 등으로 하였다. 국내문헌 고찰은 기간에 상관없이 Koreamed (http://www.koreamed.org)와 Kiss (http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 사용하였다.

**Table 1.** Recommendation of Strength and Quality of Evidence

Definition	
Strength of recommendation	
Grade A	Good evidence to support a recommendation for use (or against use)
Grade B	Moderate evidence to support a recommendation for use (or against use)
Grade C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of evidence	
Class I	Evidence from at least 1 properly designed randomized, controlled trial
Class II	Evidence from at least 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments
Class III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

(3) 핵심질문 요약

- 자연판막 심내막염의 정의는 무엇인가?
- 자연판막 심내막염의 흔한 원인균은 무엇이며 최근 역학의 변화가 있는가?
- 어떤 증상이나 징후가 있을 때 자연판막 심내막염을 의심할 수 있는가?
- 자연판막 심내막염이 의심되는 경우 기본적으로 어떤 검사들을 시행해야 하는가?
- 혈액배양 검사는 언제, 어떻게 시행하는가?
- 혈액배양 검사 결과 균주별 항균제 감수성 기준은?
- 혈액배양 검사 결과 음성인 경우 어떤 검사들을 추가할 것인가?
- 심초음파 검사는 언제, 어떻게 시행해야 하는가?
- 자연판막 심내막염의 진단기준은 무엇인가?
- Modified Duke Criteria의 주 기준과 소 기준은 무엇인가?
- 항생제 치료는 언제부터 시작하는가?
- 배양검사 결과가 확인되기 전 초기 경험적 치료 약제의 선택은?
- 페니실린 감수성 사슬알균의 치료는?
- 페니실린 중간내성 및 내성 사슬알균의 치료는?
- 포도알균에 의한 자연판막 심내막염의 치료는?
- 장알균에 의한 자연판막 심내막염의 치료는?
- 그람음성균에 의한 자연판막 심내막염의 치료는?
- 진균에 의한 자연판막 심내막염의 치료는?
- 혈액배양에서 균이 동정되지 않은 경우 치료 약제의 선택은?
- 수술은 언제 고려해야 하는가?
- 수술후 언제까지 항생제를 사용해야 하는가?
- 신경계 합병증 및 진균성동맥류에 대한 조치는?
- 치료 종료 후 추적 관찰은 어떻게 하는가?

2) 본론

(1) 자연판막 심내막염의 정의는 무엇인가?

1. 혈류 내로 들어온 세균이 심장판막과 주변 조직에 염증을 일으키는 경우를 감염성 심내막염 이라고 하며, 이전에 수술을 한 적이 없는 자연판막에서 감염이 일어나는 경우를 자연판막 심내막염이라고 한다.

어떤 경로를 통해서든지 혈류 내로 들어온 세균은 정상 심장을 가진 사람에서는 심장에서 곧바로 제거되며 심장조직 내에서 자라지 못한다. 그러나 혈관이나 심장에서 비정상적인 와류가 있는 경우에는 균이 와류가 있는 주변 조직의 심내막, 특히 심장 판막 주변에서 잘 자라게 되며 판막과 주변 조직에 염증을 일으키게 된다. 이 경우를 감염성 심내막염이라고 하며, 세균, 섬유소, 혈소판 등이 함께 엉킨 덩어리를 균 증식물(우종, vegetation)이라고 한다.

(2) 자연판막 심내막염의 흔한 원인균은 무엇이며 최근 역학의 변화가 있는가?

2. 사슬알균, 포도알균, 장알균 등이 가장 흔한 원인균으로 알려져 있다.

3. 과거에는 viridans streptococcus가 가장 흔한 원인균이었으나, 지난 수년 간 선진국에서는 포도알균이 더 흔한 원인균으로 바뀌었다.
4. 국내에서는 포도알균이 더 흔한 원인균으로 보고된 일부 연구도 있으나 아직까지는 사슬알균이 더 흔한 원인균으로 알려져 있다. 그러나 대규모 역학조사가 필요하다.

자연판막 심내막염의 역학은 지난 수년간, 특히 산업화된 나라에서 변화되었다[1-7]. 이 질환은 판막질환(주로 류마티스 판막질환)을 가지고 있는 젊은 성인에서 주로 발생하였으나, 최근에는 판막질환이 없거나 인공판막을 가지고 있는 나이드은 환자에서 의료행위와 관련되어 발생하게 되었다[2, 8-14]. 이에 따라 선진국에서는 감염성 심내막염의 주된 원인균이 Streptococcus에서 Staphylococcus로 바뀌었다[1]. 그러나 아직도 개발도상국에서는 자연판막 심내막염의 대부분이 류마티스 판막 환자에서 발생하며, Streptococcus가 가장 많이 분리되는 전형적인 양상을 보인다[15-17]. 국내에서도 최근 Staphylococcus에 의한 감염성 심내막염이 점차 늘어나고 있는 추세이며, 일부 조사기관에서는 Staphylococcus가 가장 흔한 원인균이라고 보고되기도 하였으나[18], 아직까지는 Streptococcus가 가장 흔한 원인균으로 판단된다[19-21].

혈액배양에서 흔히 분리되는 원인 미생물은 주로 Staphylococcus, Streptococcus 및 Enterococcus이며, 모든 자연판막 심내막염의 85% 정도까지 차지하고 있다. 전통적으로 Staphylococcus에 의한 자연판막 심내막염은 oxacillin에 감수성인 S. aureus가 흔한 원인균이었으며, 인공판막 심내막염(prosthetic valve endocarditis, PVE)은 oxacillin에 내성인 coagulase negative staphylococci (CNS)가 더 흔한 원인균이었다. 그러나 최근에는 S. aureus가 NVE와 PVE의 가장 흔한 원인 병원체로 조사되었다. 국내에서 보고된 자료는 상반된 결과를 보여주고 있다[21, 22]. 자연판막 심내막염을 일으키는 Streptococcus는 viridans Streptococcus (S. sanguis, S. mitis, S. salivarius, S. mutans 및 Gemella morbillorum), S. milleri 또는 S. anginosus 군(S. anginosus, S. intermedius 및 S. constellatus), nutritionally variant Streptococcus (NVS; Abiotrophia와 Granulicatella) 및 Streptococcus bovis 등이 있다. Enterococcus 중에는 E. faecalis, E. faecium 및 E. durans가 자연판막 심내막염을 일으킨다[23, 24].

혈액배양에서 검출이 안 되는 경우는 검체 채취 전 항균제를 사용한 경우이거나 배양이 까다롭거나 잘 안 되는 병원체에 의한 감염이 있을 때이다. 배양이 잘 안 되는 미생물은 nutritionally variant Streptococcus, HACEK 군(Haemophilus parainfluenzae, H. aphrophilus, H. paraphrophilus, H. influenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae 및 K. denitrificans), Brucella 및 진균 등이 있다. Coxiella burnetii, Bartonella, Chlamydia 및 Tropheryma whipplei (Whipple's disease의 원인균)와 같은 세포내 세균은 잘 배양이 되지 않으며, 혈청학적방법, 세포배양 또는 유전자 증폭 등으로 진단이 가능하다[23, 25-28].

(3) 어떤 증상이나 징후가 있을 때 자연판막 심내막염을 의심할 수 있는가?

5. 대부분 비 특이 증상으로 90% 이상에서 발열이 나타나며, 오한, 식욕 부진, 체중 감소 등의 증상이 동반된다.
6. 의심되는 감염 부위가 뚜렷하지 않으면서 이장열 형태의 발열이 지속된다.
7. 심잡음이 85% 정도에서 들린다.
8. 위 증상들과 함께 Osler 결절, Janeway 병변, 선상출혈(splinter hemorrhages), Roth 반점, 곤봉지, 점출혈 등이 관찰되면 감염성 심내막염을 의심할 수 있다.

자연판막 심내막염 환자들에서 나타나는 증상들은 대부분 발열, 오한, 전신쇠약, 호흡곤란, 식욕감퇴, 체중감소, 두통, 근육통 등의 비 특이적인 증상들이어서 일차 진료 의사가 자연판막 심내막염을 의심하기는 쉽지 않다. 다만 의심되는 감염 부위가 뚜렷하지 않으면서 이장열(오르내림열) 형태의 발열이 지속되며, 증상 발현 2주 이내에 발치나 치주염 치료 등 세균혈증을 유발할 수 있는 시술을 받은 병력이 있다면 감염성 심내막염의 가능성을 염두에 두어야 한다[23, 29, 30].

청진하면 85%의 환자에서 심잡음을 확인할 수 있다. 그 외에 환자의 신체검진에서 볼 수 있는 특징적인 징후들로 손가락 또는 발가락에서 통증이 있는 홍반성 결절로 나타나는 Osler 결절, 손바닥 또는 발바닥에 무통성 출혈병변인 Janeway 병변, 손톱바닥에 작은 선상의 점상출혈로 나타나는 손톱밑 선상출혈 등이 있다. Roth 반점은 망막에 생기는 출혈반점인데 당뇨, 고혈압, 혈액암, 결체조직질환, 혈관염, 뇌출혈 등의 다른 질환에서도 볼 수 있는 소견이다. 그러나 신체검진에서 관찰할 수 있는 이들 징후들은 급성 심내막염인 경우에는 잘 관찰되지 않을 수 있으며[31, 32], 아급성 심내막염인 경우와 심장의 좌측 판막을 침범한 경우에 주로 관찰될 수 있는 소견들이다[33, 34].

(4) 자연판막 심내막염이 의심될 때 기본적으로 어떤 검사들을 시행해야 하는가? (혈액배양 검사와 심초음파 이외의 검사들)

9. 가장 기본적인 검사들로 일반혈액검사(CBC), 적혈구침강속도(ESR), 요검사를 시행하면 감염성 심내막염을 진단하는데 도움이 될 수 있다.

이와 같은 기본적인 검사들은 감염성 심내막염의 진단을 위한 보조적인 검사들이며 자연판막 심내막염 진단의 결정적인 단서는 되지 못한다. 일반혈액검사상 70-80%의 환자에서 빈혈이 관찰되는데, 정상색소 정상적혈구(normochromic normocytic) 빈혈 형태로 나타나며 증상 기간이 길수록 빈혈이 심하게 관찰된다. 5-15%에서는 혈소판감소증을 관찰할 수 있는데, 신생아인 경우 더 흔히 관찰된다. 20-30%에서는 백혈구증가가 관찰되는데 아급성 심내막염에서는 잘 관찰되지 않으며 급성 심내막염에서는 15,000-20,000 cells/ $\mu$ L 정도로 관찰되면서 shift to left 소견이 보인다. 5-15%에서는 백혈구감소증으로 나타나는데, 이런 경우 보통 비장종대와 연관된다. ESR은 약 60%의 환자에서 증가된 소견으로 관찰되는데, ESR이 정상인 경우 감염성 심내막염이 아닐 가능성이 크다. 요검사에서는 50-65%에서 단백뇨를 관찰할 수 있으며, 현미경적 혈뇨가 30-60% 정도에서 나타난다[23, 35-39].

(5) 혈액배양 검사는 언제, 어떻게 시행하는가?

10. 급성 자연판막 심내막염이 의심되면, 경험적 항균제를 투여하기 전에 30분 동안 모든 혈액배양 검체를 채취할 것을 권장한다(A-III).
11. 아급성 자연판막 심내막염이 의심되면, 30분에서 1시간 간격으로 혈액배양을 시행할 것을 권장한다(A-III).
12. 적절한 피부 소독 후에, 서로 다른 부위에서 정맥천자로 검체를 얻어야 하며, 정맥내 유치카테터를 통하여 검체를 채취하는 것은 권장되지 않는다(A-III).
13. 감염성 심내막염이 의심되면, 초기에 3회의 혈액배양을 시행해야 한다. 배양 24시간 후에 음성인 경우에는 2회의 혈액배양을 더 시행하여 총 5회를 하도록 권장한다(A-III).
14. 성인에서 혈액배양용 정맥천자를 할 경우, 1회에 20-30 mL를 채취하여 산소성 배지와 무산소성 배지에 각각 10mL 이상의 혈액을 접종할 것을 권장한다(A-III).
15. 자동혈액배양장비를 사용하여 배양을 하면, 5일간 배양하는 것을 권장한다(A-III).

적절한 혈액배양을 시행한다면, 자연판막 심내막염의 90% 이상에서 양성을 보이므로[40], 진단에 혈액배양이 가장 중요하다. 자연판막 심내막염과 관련된 균혈증은 대부분 지속적으로 유지되기 때문에, 검체 채취시기의 중요성은 낮다. 황색포도알균과 같이 병독성이 큰 세균에 의한 급성 자연판막 심내막염이 의심이 되면, 경험적 항균제 투여 30분 전에 혈액배양 검체를 모두 얻어야 한다[40-41]. 아급성 질환이 의심이 되는 경우에는 미생물학적 진단을 확실히 하는 것이 더욱 중요하므로, 경험적 치료 전에 혈액배양 검체를 30분 이내로 긴급하게 채취하지 말고 30분에서 1시간 간격으로 혈액배양 검체를 채취하는 것이 권장되며, 특히 심초음파검사서 음성 또는 애매한 결과를 보일 때 지속성 균혈증을 증명하는데 도움이 된다. 아급성 자연판막 심내막염 환자와 인공판막 심내막염 환자의 주요한 병원체는 coagulase 음성 포도알균(coagulase-negative staphylococci, CNS)과 같은 피부의 정상군무리이다. 때문에 혈액배양 검체는 피부소독을 철저히 한 부위에서 정맥천자를 통해서 얻어야 하며, 정맥내 유치카테터를 통하여 검체를 채취하는 것은 권장되지 않는다. 배양 양성 결과를 오염과 감별하고 양성율을 높이기 위해서 혈액배양은 3회를 하는 것을 권장하고, 배양 24시간 후에 균이 자라지 않는 경우에는 2회의 혈액배양을 더 시행하여 총 5회를 하도록 권장한다. 무산소성 세균에 의한 자연판막 심내막염은 드물지만, *Bacteroides* 또는 *Clostridium*과 같은 세균을 검출하기 위해 산소성 배지와 무산소성 배지에 각각 10mL 이상의 혈액을 접종하여야 한다. 대부분의 임상적으로 중요한 병원균은 자동혈액배양장비를 사용하여 배양을 하면, 5일 이내에 검출되므로[42-44], 5일 동안 배양하는 것을 권장한다. 자연판막 심내막염이 의심되지만, 5일간의 혈액배양에서 음성이면, 모든 혈액배양 병을 초코렛 배지로 계대배양 한다[43].

(6) 혈액배양 검사 결과 균주별 항균제 감수성 기준은?

16. 항생제 감수성 검사는 가능한 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)를 측정할 것을 권장한다(A-II).

17. Viridans *Streptococcus*의 페니실린 감수성은 MIC ≤0.12 mg/L를 기준으로 한다.
18. 폐렴알균의 페니실린 감수성은 MIC ≤0.1 mg/L를 기준으로 한다.
19. 장알균이 동정되는 경우 페니실린, 암피실린, 반코마이신에 대한 MIC를 확인해야 하며, gentamicin과 streptomycin에 대한 고도 내성선별시험을 시행할 것을 권장한다(A-I).
20. 포도알균의 페니실린 감수성은 MIC ≤0.12 mg/L를 기준으로 한다.

자연관막 심내막염은 중증 감염질환에 해당되고 균주에 따라 정확한 항균제 선택이 환자의 예후에 중요한 영향을 미치기 때문에, 가능한 디스크확산법이 아닌 최소억제농도법으로 MIC를 측정할 것을 권장한다.

Viridans *Streptococcus*의 penicillin과 ampicillin 감수성은 최소억제농도법으로 시험하여야 하며, MIC ≤0.12 mg/L와 MIC ≤0.25 mg/L일 때 감수성으로 판정한다. CLSI의 기준은 MIC ≥4 mg/L와 MIC ≥8 mg/L일 때 각각 내성으로 판정하고 있지만[45], 실제 임상에서는 MIC >0.5 mg/L인 경우 페니실린의 살균효과를 예측할 수 없기 때문에 내성으로 간주하고 치료를 하는 것을 권장하고 있다.

국내에서 시행한 viridans *Streptococcus*에 대한 감수성 검사 결과는 최근 2000-2009년 10년간 혈액배양에서 동정된 균주를 대상으로 시행한 감수성 검사 결과가 있다[46]. 이 결과는 penicillin에 대해서 E-test를 시행한 것으로 균종별로 차이가 많다(Table 2). 이 자료는 viridans *Streptococcus*에 대한 첫 자료이나 임상적으로 심내막염 환자에서 분리된 균만으로 본 연구는 아니다. 그러나 심내막염에서 흔한 원인균이 *S. mitis*, *S. bovis*, *S. mutans* 등인 점을 고려하면 경험적 약제 선택에 도움이 되는 자료이다. 이 결과로 보면 penicillin MIC가 0.25 mg/L를 넘는 비감수성 균주가 *S. mitis*의 경우 50%에 달하지만 *S. bovis*나 *S. mutans*는 거의 없어 균종별로 다른 양상으로 보였다. 따라서 viridans *Streptococcus*가 혈액에서 동정되는 균주는 균종 감별 및 MIC 측정이 필요할 것으로 보인다.

*Enterococcus*는 cephalosporins, aminoglycosides (고농도내성시험은 예외), clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole

에 대하여 감수성이어도 임상적으로 효과적이지 못하다. Ampicillin, penicillin 또는 vancomycin과 aminoglycoside와의 상승효과는 gentamicin과 streptomycin의 고농도내성선별시험으로 예측할 수 있다[45]. Gentamicin은 MIC >500 mg/L, streptomycin은 MIC >1,000 mg/L인 경우 고도내성으로 간주하며, 이럴 경우 상승효과를 기대할 수 없으므로 aminoglycoside계 항균제는 사용하지 말아야 한다.

*Staphylococcus*의 페니실린 감수성 판정기준은 MIC ≤0.12 mg/L이다. 그러나 페니실린에 감수성인 균주도 β-lactamase를 생성하는 경우가 있기 때문에, 중요한 감염증에서 분리된 경우는 유도성 β-lactamase 시험을 해야 한다. Oxacillin 감수성은 *S. aureus*와 *S. lugdunensis*는 MIC ≤2 mg/L, *S. lugdunensis* 이외의 CNS는 MIC ≤0.25 mg/L일 때 감수성, 각각 MIC ≥4 mg/L, MIC ≥0.5 mg/L일 때 내성으로 판정한다. Oxacillin에 내성인 *Staphylococcus*는 시험관내에서 penicillin, β-lactam/β-lactamase 억제제 복합제, cephem 및 carbapenem에 감수성을 보일지라도 임상효과는 없다고 알려져 있다. 따라서 최근에 개발된 oxacillin (methicillin)-resistant *S. aureus* (MRSA)에 항균력이 있는 새로운 cephalosporin이외의 β-lactam 항균제에 대해서는 내성으로 보고하거나 보고를 하지 않아야 한다. *S. epidermidis* 이외의 CNS에 대한 oxacillin MIC가 0.5-2 mg/L인 경우, mecA 유전자가 없는 경우가 있다. 이 경우에는 mecA 또는 PBP2a를 시험하거나, cefoxitin 디스크확산법으로 시험하는 것이 적절하다. *Staphylococcus*의 vancomycin에 대한 감수성은 최소억제농도법으로 시험하여야 하며, *S. aureus*는 MIC ≤2 mg/L, CNS는 MIC ≤4 mg/L일 때 감수성으로 판정하며, 각각 MIC ≥8 mg/L, MIC ≥32 mg/L 이상이면 표준검사실로 보내 확인하여야 한다. Macrolide 내성 *Staphylococcus*는 clindamycin에 구성적 또는 유도성으로 내성을 보일 수 있다. 유도성 clindamycin 내성을 보이는 균주는 clindamycin 내성으로 보고한다[45].

(7) 혈액배양 검사 결과 음성인 경우 어떤 검사들을 추가할 것인가?

21. 혈액배양 검사 전 짧은 기간 동안 항균제를 사용하고 있었다면 수일간 항균제를 중단하고 혈액배양 검사를 다시 시행할 수 있다 (B-III).
22. 배양이 어려운 *Legionella*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Coxiella*, *Chlamydophila*, *Rickettsia* 및 *Tropheryma* 등에 의한 자연관막 심내막염이 의심되면, 면역학적 방법 또는 분자생물학적 기법을 이용한 검사를 시행할 수 있다(B-II).

감염성 심내막염 환자에서 혈액배양이 음성인 경우는 2.5-30%로 보고되고 있으며, 진단과 치료가 늦어지고, 임상결과에 나쁜 영향을 미친다[47-52]. 혈액배양 검사가 음성으로 나오는 주요 원인으로는, 불충분한 미생물학적 기술, 배양이 매우 까다로운 세균에 의한 감염인 경우, 그리고 가장 흔하게는 혈액배양 전에 항균제를 투여한 경우이다[41]. 혈액배양 전 항균제를 사용한 기간에 따라 차이는 있지만, 짧은 기간 동안 사용한 경우라면 수일간 항균제 투여를 중단하고 혈액배양 검사를 다시 시도해 볼 수 있다. 이와 같은 경우 구강 streptococci와 CNS가 가장 흔한 원인균으로 알려져 있다. 그러나 장기간 고용량의 항균제 투여를 받은 경우에는 항균제 투여를 중지한 후에도 수 주 동안 혈

Table 2. Penicillin MIC (mg/L) of Viridans Streptococci (n=215)

	Number	S (≤0.12)	I (0.25-2)	R (≥4)
Total	215	134 (62.3%)	64 (29.8%)	17 (7.9%)
<i>S. mitis</i>	80	40 (50.0%)	26 (32.5%)	14 (17.5%)
<i>S. constellatus</i>	17	15 (88.2%)	2 (11.8%)	0
<i>S. salivarius</i>	15	5 (33.3%)	10 (66.7%)	0
<i>S. anginosus</i>	11	5 (45.5%)	6 (54.5%)	0
<i>S. sanguis</i>	13	4 (30.8%)	8 (61.5%)	1 (7.7%)
<i>S. bovis</i>	23	22 (95.7%)	1 (4.3%)	0
<i>S. mutans</i>	13	13 (100%)	0	0
<i>S. intermedius</i>	4	4 (100%)	0	0
<i>S. milleri</i>	2	2 (100%)	0	0
<i>S. equinus</i>	2	2 (100%)	0	0
<i>S. oralis</i>	1	1 (100%)	0	0
Species unidentified	34	21 (61.8%)	11 (32.4%)	2 (5.9%)

액배양이 음성일 수 있다. Nutritionally variant streptococci (NVS; *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens*, 및 *Abiotrophia elegans* 등이 포함됨)와 HACEK 군(*Hemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *K. denitrificans*)은 예전의 배양기기와 배지로는 배양이 어려운 세균이었으나, 현재 임상검사실에서 사용하고 있는 자동배양기기로 5일 이내에 배양이 되는 것으로 보고되고 있다. *Legionella*, *Bartonella*, 또는 *Mycoplasma*는 통상적인 배양으로는 검출이 매우 어려우며, *Coxiella*, *Chlamydomphila*, *Rickettsia* 및 *Tropheryma* 등은 배양이 되지 않는다. 따라서 면역학적 방법 또는 분자생물학적 기법을 이용한 검사를 시행하는 것이 좀 더 진단에 효과적이다. *Coxiella burnetii*와 *Bartonella*는 간접면역형광법 또는 효소결합 면역흡착측정법(ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) 검사로 쉽게 검출할 수 있으며[25, 49, 53, 54], 소변에서 *Legionella*의 분해 산물을 검출하는 면역학적 방법이 개발되어 이용할 수 있다. 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 사용하면, 자연관막 심내막염 환자에서 배양이 되지 않거나 까다로운 병원체를 빠르고 신뢰성 있게 검출할 수 있다. 전자현미경을 진단에 사용할 수도 있는데, 민감도가 매우 높고 새로운 병원체를 확인할 수 있다는 장점이 있으나, 시간이 오래 걸리고 비용이 많이 든다[23, 36, 49, 53-58].

(8) 심초음파 검사는 언제, 어떻게 시행해야 하는가?

23. 감염성 심내막염이 의심되는 모든 환자에서 심초음파 검사는 반드시 시행할 것을 권장한다(A-I).
24. 진단 목적으로는 우선 경흉부 심초음파 검사를 시행할 것을 권장한다(A-II).
25. 경흉부 심초음파 검사에서 음성으로 나왔으나 임상적으로 감염성 심내막염이 의심되는 경우 경식도 심초음파 검사를 시행할 것을 권장한다(A-II).
26. 경흉부 심초음파 검사에서 감염성 심내막염을 진단한 경우에도 판막주위 농양을 찾아내거나 우종의 크기를 측정하기 위해 통상적으로 경식도 심초음파 검사를 시행하는 것을 고려할 수 있다(B-III).
27. 경흉부 심초음파 검사에서 분명한 음성(good-quality negative) 소견이고 임상적으로 감염성 심내막염이 강력히 의심되는 상황이 아니라면 경식도 심초음파 검사는 권장되지 않는다(A-III).
28. 감염성 심내막염의 고위험군에 해당되는 경우에는 경식도 심초음파 검사를 먼저 시행할 수 있다(B-III).
29. 초기 경식도 심초음파 검사에서 음성이었지만 임상적으로 심내막염이 의심되는 경우에는 7-10일 이내에 심초음파 검사를 반복하여 시행할 것을 권장한다(A-II).
30. 초기 경흉부 심초음파 검사에서 양성 소견이며 심장 합병증의 고위험군인 경우 가능한 빨리 경식도 심초음파 검사를 시행할 것을 권장한다(A-I).

31. 항균제 치료 도중 새로운 합병증이 의심되는 경우(새로운 심잡음, 색전증, 지속되는 발열, 심부전, 농양, 방실전도장애 등) 가능한 빨리 경식도 심초음파 검사를 시행할 것을 권장한다(A-II).
32. 임상적 악화나 새로운 이학적 소견 또는 지속되는 발열이 없는 자연관막 심내막염 환자에서는 항생제 치료기간 동안 반복평가를 위해 통상적으로 경흉부 초음파를 시행하는 것은 권장되지 않는다(A-III)
33. 합병증이 동반되지 않은 경우에도 초기 소견, 미생물 종류, 치료에 대한 반응 등에 따라 심초음파 추적 검사를 고려할 수 있다(B-II).
34. 수술 중 심초음파 검사는 수술이 필요한 모든 감염성 심내막염 환자에서 권장된다(A-III).
35. 항균제 치료 종료시 심장판막의 모양과 기능을 평가하기 위해 경흉부 심초음파 검사가 권장된다(A-III).

심초음파 검사는 경흉부 심초음파 검사(trans-thoracic echocardiography, TTE)와 경식도 심초음파 검사(trans-esophageal echocardiography, TEE)로 나뉘는데, 감염성 심내막염의 가장 중요한 진단 수단이라고 할 수 있다. 질환의 경과에 따라 시기적으로 초기 진단을 위한 검사, 진단을 위한 반복 검사, 치료 도중 경과 관찰을 위한 검사, 수술 중 검사, 치료 종료 후 검사로 나누어 시행 여부를 고려해 봐야 한다[59-67].

우선 감염성 심내막염이 의심되는 모든 환자는 초기 진단을 위한 검사로 반드시 심초음파 검사를 시행해야 한다. TTE를 우선적으로 시행할 것을 권하며, 임상적으로 강력히 의심되지만 TTE에서 음성으로 나오는 경우에는 TEE를 시행해야 한다. 미국의 지침에는 고위험 환자군(인공판막을 가진 경우, 선천성 심장질환이 있는 경우, 감염성 심내막염의 과거력이 있는 경우, 새롭게 발생한 심잡음, 심부전증이 있는 경우, 기타 감염성 심내막염의 전형적인 징후가 있는 경우)의 경우에는 초기에 TEE를 먼저 시행할 것을 권하고 있으나, 국내 심장내과 전문가의 의견은 심장의 혈역동학적 상태를 파악하는 데 반드시 TTE 검사가 필요하므로 부득이한 상황이 아니라면 모든 경우에서 TTE를 먼저 할 것을 권장하고 있다[23, 36].

초기 TTE/TEE 검사에서 모두 음성이었지만 임상적으로 감염성 심내막염이 계속 의심되는 상황이라면, 7-10일 이내에 반복하여 심초음파 검사를 시행할 것을 권한다. 또한 TTE 검사에서 심장합병증의 고위험 소견(크고 많이 움직이는 증식물이 관찰되는 경우, 판막기능 부전이 동반되어 있는 경우, 판막주위로 염증이 퍼진 것으로 의심되는 경우)이 관찰되는 경우에는 TEE 검사를 바로 시행해야 한다[23, 36, 60, 68-70].

치료 도중에는 임상적 악화, 새로운 이학적 소견, 또는 지속되는 발열이 없는 한 단순한 반복 평가를 위해 심초음파 검사를 통상적으로 시행하는 것은 권장되지 않는다. 그러나 초기 심초음파 소견, 미생물의 종류, 치료에 대한 반응 등에 따라 심장 전문가가 필요하다고 판단되는 경우에는 추적 심초음파 검사를 시행할 수 있다. 항균제 치료 도중 새로운 합병증이 의심되는 경우(새로운 심잡음, 색전증, 지속되는 발열, 심부전, 농양, 방실전도장애 등)에는 가능한 빨리 TEE를 시행할 것을 권장한다[59, 61, 62, 71-74].

수술 중 심초음파 검사는 수술이 필요한 모든 감염성 심내막염 환자

에서 권장되며, 항균제 치료 종료시 심장과 판막의 모양과 기능을 평가하고, 새로운 기준선을 잡아놓기 위해 TTE 검사를 시행할 것을 권장한다[23, 36, 60, 75, 76].

(9) 자연판막 심내막염의 진단 기준은 무엇인가?

- 36. 자연판막 심내막염의 진단은 임상 양상, 심초음파 소견, 그리고 미생물학적 소견을 근거로 하는 Modified Duke Criteria를 기준으로 한다[77].
- 37. 다음 두 가지 중 하나인 경우 감염성 심내막염을 확진("Definite")할 수 있다.
  - 1) 병리학적 기준(다음 두 가지 중 하나)
    - 가) 미생물: 증식, 색전된 증식, 심장내 농양의 조직소견이나 균 배양에서 양성
    - 나) 병리학적 병변: 증식 혹은 심장내 농양이 활동성 심내막염의 조직학적 소견에 합당
  - 2) 임상적 기준(다음 세 가지 중 하나)
    - 가) 2개의 주 기준
    - 나) 1개의 주 기준과 3개의 소 기준
    - 다) 5개의 소 기준
- 38. 다음 두 가지 중 하나인 경우 감염성 심내막염 진단이 가능("Possible")할 수 있다.
  - 1) 1개의 주 기준과 1개의 소 기준
  - 2) 3개의 소 기준
- 39. 다음 네 가지 중 하나인 경우 감염성 심내막염을 배제("Rejected")할 수 있다.
  - 1) 감염성 심내막염의 증거들을 설명할 수 있는 다른 확실한 진단이 있는 경우
  - 2) 감염성 심내막염 증상 및 징후 등이 항생제 사용 후 4일 이내 소실되는 경우
  - 3) 항생제 사용 4일 이내에 수술 및 부검에서 감염성 심내막염의 병리 소견이 없는 경우
  - 4) 가능성 있는("Possible") 감염성 심내막염의 진단 기준에 합당하지 않는 경우

1977년 Pelletier & Petersdorf criteria가 감염성 심내막염의 진단 기준을 최초로 제시하였는데, 주로 병리학적 기준을 적용해서 특이도는 매우 높았지만 임상적인 민감도가 매우 낮아 실제 임상적으로 유용하게 사용되지 못하였다. 이후 1981년 von Reyn criteria에서는 임상적 유용성을 높이기 위해 수정을 하였으나 전형적으로 유용성이 입증되지 못하였고, 1994년 임상적 기준과 병리학적 기준을 모두 이용하는 Duke Criteria가 제시되어 여러 연구에서 특이도와 민감도가 80% 정도에 달할 정도로 그 유용성이 입증되었다[78, 79].

진단은 major 및 minor criteria (주 기준 및 소 기준)의 기준들을 근거로 "definite", "possible", "rejected"로 진단하게 된다. 2000년에는 주 기준 및 소 기준을 일부 개선한 Modified Duke Criteria가 제시되었다. 주 기준에서는 혈액 배양검사서 황색포도알균이 동정되는 경우 지역사회 획득인지 병원 획득인지 상관없이 모두 포함시키는 것으로 확

대하였고, *Coxiella burnetii*에 의한 인수공통전염병인 Q-fever의 역할을 고려하여 혈청학적 기준을 포함하였으며, 심초음파의 권고 기준을 일부 포함시켰다. 소 기준에서는 심초음파 기준을 제외시켰다. 이들 기준들을 근거로 "possible IE"의 정의를 좀 더 명확히 제시하였는데, 원래의 Duke criteria에서는 "definite IE"로 진단하기에는 모자라지만 'rejected'는 아닌 경우를 'possible IE'로 정의하였으나, Modified Duke Criteria에서는 '1개의 주 기준과 1개의 소 기준' 또는 '3개의 소 기준'을 만족하는 경우로 좀 더 명확히 제시하고 있다[23, 36, 77-82].

(10) Modified Duke Criteria의 주 기준과 소 기준은 무엇인가?

- 40. 주 기준(Major criteria)은 혈액배양 양성과 심내막 침범의 증거가 있는 경우이다.
  - 1) 혈액배양 양성(다음 세 가지 중의 하나)
    - 가) 2회의 분리된 혈액배양 검사에서 감염성 심내막염에 합당한 전형적인 균이 배양
      - Viridans streptococci, *Streptococcus bovis*, HACEK group, *Staphylococcus aureus*; or 일차병소가 없는 community-acquired enterococci 배양
    - 나) 감염성 심내막염에 합당한 전형적인 균이 지속적으로 배양 양성
      - 12시간 이상 떨어진 혈액배양에서 2회 이상 균이 검출
      - 4회 이상 혈액배양에서 대부분 균이 자라거나 3회 모두에서 균이 배양(단 첫 번째와 마지막 혈액은 최소한 1시간 이상 떨어져 채취)
    - 다) *Coxiella burnetii* 가 1회 혈액배양 되거나 phase I IgG antibody 역가 > 1:800
  - 2) 심내막 침범의 증거(다음 두 가지 중 하나)
    - 가) 심초음파 소견상 증식(vegetation), 농양(abscess), 인공판막의 새로운 결손
    - 나) 새로운 판막 폐쇄부전증의 발생
- 41. 소 기준(Minor criteria)은 아래의 5가지 경우이다.
  - 1) 질병 소인(predisposition): 심장의 선행요인이 있는 상태, 주사 약물 사용
  - 2) 발열: 체온 > 38°C
  - 3) 혈관 현상: 주 동맥 색전, 감염성 폐 경색, 진균성 동맥류, 뇌출혈, 결막 출혈, Janeway 병변들
  - 4) 면역 현상: 사구체신염, Osler 결절, Roth 반점, 류마티스 유사 인자
  - 5) 세균학적 증거: 주 기준에 맞지 않는 혈액배양 양성 혹은 감염성 심내막염 균주에 의한 급성 감염 혈청학적 증거

(11) 항생제 치료는 언제부터 시작하는가?

- 42. 혈액배양은 한 시간 간격으로 세 쌍을 권유하며(적어도 두 쌍) 상태가 중하면 이 세 쌍을 첫 2시간 내에 모두 채혈하고 항생제를 시작할 수 있다[53](A-III).

심내막염의 치료는 살균작용이 있는 항생제를 선택하며 감수성 약제를 사용하더라도 세균을 완전히 제거하는데 수주가 필요하다. 이는 탐식세포가 작용하기 어려운 섬유소 결합조직 내에 세균들이 있고 우종내 세균의 밀도가 높기 때문인데, 우종에는 그람 당 10-100억에 달하는 집락이 있고 이렇게 고밀도 상태에서는 세균의 대사와 세포 분열이 저하되어 있어 세포벽에 작용하는 항생제의 작용에 상대적으로 덜 민감하기 때문이다.

감염성 심내막염에 대한 일반적인 치료 원칙은, 경구약 보다는 항생제의 적정 농도 유지를 위해 주사 치료를 해야 하며, 단기간 치료는 재발 위험성이 높아 적정기간 유지하는 장기 치료가 필요하고, 정균 작용의 항생제는 치료 실패나 재발이 문제가 되는 일이 흔하기 때문에 살균작용이 있는 항생제를 사용하는 것이 원칙이다. 신속한 살균력을 나타내기 위해 상승작용이 있는 항생제를 병용하여 사용할 수 있다.

항생제 치료 시작은 환자의 전신 상태에 따라 결정된다. 급성 경과로 급격히 진행되는 경우도 있으나 미열이 동반된 비특이적 증상을 보이며 아급성 또는 만성 경과를 보이기도 한다. 심내막염의 진단에 혈액배양 결과가 중요하기 때문에 의심이 되는 경우 반드시 항생제 사용 전 혈액 채취를 하도록 한다. 혈액배양은 한 시간 간격으로 세 쌍을 권유하며 상태가 급하면 이 세 쌍을 첫 2시간 내에 모두 채혈하고 항생제 투여를 시작한다[53].

(12) 배양검사 결과가 확인되기 전 초기 경험적 치료 약제의 선택은?

43. 균주 확인시까지는 사슬알균, 포도알균, 장알균, 그람음성균까지 항균범위를 포괄하여 항생제를 사용할 것을 권한다[23, 36].

- 1) Ampicillin-sulbactam (or amoxicillin-clavulanate) + Gentamicin (B-II)
- 2) Nafcillin + Ampicillin (or Penicillin G) + Gentamicin (B-II)
- 3) 베타락탐계 항생제를 사용하지 못하는 경우 : Vancomycin + Gentamicin + Ciprofloxacin (B-II)

임상 소견이나 심초음파에서 자연관막 심내막염이 의심된 환자에서 혈액배양결과가 확인되기 전까지 경험적 항생제를 사용해야 한다. 병의 경과가 아급성인지 급성인지에 따라 급성 심내막염인 경우는 황색포도알균을, 아급성인 경우는 사슬알균이나 장알균을 우선 의심하여 처방할 수도 있으나 임상 경과만으로 원인 균주를 명확히 추정할 수 없고, 주관적인 판단에 따르는 아급성과 급성의 경과도 구별이 어려워 균주 확인 시까지는 사슬알균, 포도알균, 장알균, 그람음성균까지 항균범위를 포괄하여 항생제를 사용할 것을 권한다[23, 36]. 베타락탐계 항생제와 aminoglycoside의 병합요법이 가장 일반적인 경험적 선택이며, 베타락탐계 항생제를 사용할 수 없는 경우에는 vancomycin과 aminoglycoside, ciprofloxacin의 병합요법을 추천한다. 자세한 용법, 용량은 Table 3과 같다.

(13) 페니실린 감수성 사슬알균 (Penicillin MIC <0.125 mg/L)의 치료는?

44. 페니실린에 충분히 감수성인 사슬알균에 대해서는 베타락탐 항생제 단독요법으로 4주 치료를 권장하고(A-II), aminoglycoside

**Table 3.** Antibiotic Regimens for Initial Empirical Treatment of Infective Endocarditis

Antibiotic	Dosage and route	Level of evidence
Ampicillin-Sulbactam	12g/day IV #4 doses	B-II
(or Amoxicillin-Clavulanate)	12g/day IV #4 doses	
+ Gentamicin	3mg/kg/day IV or IM #2-3 doses	
Nafcillin	12g/day IV #4 doses	B-II
+ Ampicillin (or Pc G)	12g/day IV #4 doses	
+ Gentamicin	3mg/kg/day IV or IM #2-3 doses	
For patients unable to tolerate $\beta$ -lactams		
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2 doses	B-II
+ Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #2-3 doses	
+ Ciprofloxacin	1,000 mg/day orally #2 doses or 800 mg/day IV #2 doses	

를 병용하는 경우 농양이나 뇌신경장애 같은 다른 합병증이 없다면 2주 치료를 권장한다(A-II).

- 1) Penicillin G or ampicillin or ceftriaxone 단독으로 4주간 치료(A-II)
- 2) Penicillin G (or ampicillin or ceftriaxone) + gentamicin (or netilmicin) 병용으로 2주간 치료(A-II)
- 3) 베타락탐계 알려지기가 있는 경우 : vancomycin 단독으로 4주간 치료(A-II)

페니실린에 감수성인 사슬알균의 경우는 95% 이상의 완치율을 기대할 수 있다[82]. 베타락탐 항생제 단독요법인 경우 4주 치료를 하고, gentamicin이나 netilmicin을 병용하는 경우 농양이나 뇌신경장애 같은 다른 합병증이 없으면 2주간의 단기간 치료를 할 수 있다[83-89]. Ceftriaxone과 aminoglycoside는 1일 1회 요법이 가능하므로 이들 약제를 사용하는 경우 외래에서의 치료도 가능할 수 있다[23, 36]. 베타락탐계 항생제를 사용할 수 없는 경우는 vancomycin을 사용할 것을 권하며, teicoplanin은 단백질합성이 높고 증식물 내로 침투가 서서히 일어나기 때문에[90] 효과를 장담할 수 없고 단지 제한된 일부 후향적 연구 결과만이 그 효과를 인정하는 정도이다[91, 92]. 자세한 용법, 용량은 Table 4에 정리하였다.

(14) 페니실린 중간내성(Penicillin MIC 0.125-0.5 mg/L) 및 내성(Penicillin MIC >0.5 mg/L) 사슬알균의 치료는?

45. 페니실린 중간내성 사슬알균에 대해서는 4주간의 베타락탐계 항생제와 함께 첫 2주간 aminoglycoside의 병용요법을 권장한다(A-II).

- 1) Penicillin G (or ampicillin or ceftriaxone) 4주 + gentamicin 2주 (A-II)
- 2) 베타락탐계 알려지진 경우 : vancomycin 4주 + gentamicin 2주 (A-III)

46. 페니실린 내성 사슬알균에 대해서는 장알균의 치료와 동일하게 4-6주간의 베타락탐계 항생제와 aminoglycoside의 병용요법을 권장한다(A-II).



**Table 4.** Antibiotic Treatment of Infective Endocarditis Due to Streptococci Fully Susceptible to Penicillin (MIC <0.125 mg/L)

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Standard 4 weeks treatment			
Penicillin G	12-18 million U/day IV #6 doses	4	A-II
or Ampicillin	100-200 mg/kg/day IV #4-6 doses	4	A-II
or Ceftriaxone	2 g/day IV or IM 1 dose	4	A-II
Two-week treatment			
Penicillin G	12-18 million U/day IV #6 doses	2	A-II
or Ampicillin	100-200 mg/kg/day IV #4-6 doses	2	A-II
or Ceftriaxone	2 g/day IV or IM 1 dose	2	A-II
with Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM 1 dose or #3 doses	2	A-II
or Netilmicin	4-5 mg/kg/day IV 1 dose	2	A-II
In $\beta$ -lactam allergic patients			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2 doses	4	A-II

- 1) Penicillin G (or ampicillin or ceftriaxone) + gentamicin 4-6 주 (A-II)
- 2) 베타락탐계 알러지인 경우 : vancomycin + gentamicin 6주 (A-III)

페니실린 비감수성균에 대해서는 국내 자료는 미국 지침[36]에 있는 penicillin MIC 0.125-0.5 mg/L 균을 따로 분리하기가 어렵다. 미국 지침은 내성의 기준이 0.5 mg/L이며 0.5 mg/L를 넘는 경우는 장알균에 준하여 고용량 베타락탐에 4-6주간 aminoglycoside를 병용하도록 권고하고 있다[93]. 그러나 유럽 지침[23]에서는 0.25-2 mg/L를 중간내성으로 보고 4 mg/L를 넘는 경우를 완전내성으로 판단하였다. 이때는 중간내성에서는 고용량 베타락탐을 유지하고 2주간 aminoglycoside를 병용하는 방법을 추천하고 4 mg/L를 넘는 내성은 드물지만 vancomycin을 사용하는 것으로 추천하였다[94]. 미국의 기준을 따르자면 현실적으로 미국 지침에 있는 penicillin MIC 0.125-0.5 mg/L 균을 따로 분리하기가 어렵다는 점이 고려되어야 한다. 따라서 penicillin MIC 국내의 자료도 4 mg/L를 넘는 경우를 내성으로 보고 이에 해당하는 경우는 vancomycin사용을 추천하되 0.25-2 mg/L 사이는 유럽의 지침을 따라 고용량 베타락탐을 유지하고 2주간 aminoglycoside를 병용하는 방법을 추천할 것을 고려하였으나 임상에서 대개의 치료를 미국 지침에 의존하고 있는 점으로 고려하여 이번 지침에서는 미국 권고사항을 따랐다. 자세한 용법, 용량은 Table 5, 6에 정리하였다.

(15) 포도알균에 의한 자연판막 심내막염의 치료는?

47. 메티실린 감수성인 포도알균에 대해서는 nafcillin이나 1세대 세팔로스포린을 4-6주간 사용하고, 초기 3-5일간 aminoglycoside를 병용하는 것을 권장한다(A-II).
48. 메티실린 내성인 경우나 베타락탐계 항생제를 사용할 수 없는 경우는 vancomycin을 6주간 사용할 것을 권장한다(A-II).

페니실린에 감수성이면 페니실린을 사용하지만 현재는 페니실린 감수성 황색포도알균은 매우 드물다. 페니실린에 내성이나 메티실린에 감수성인 균주에 대해서는 nafcillin이나 1세대 cephalosporin인 cephalothin, cefazolin이 선택약제이고 4-6주간 사용을 권장한다. 초

**Table 5.** Antibiotic Treatment of Infective Endocarditis due to Streptococci Relatively Resistant to Penicillin (MIC 0.125-0.5 mg/L)

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Standard treatment			
Penicillin G	24 million U/day IV #6 doses	4	A-II
or Ampicillin	200 mg/kg/day IV #4-6 doses	4	A-II
or Ceftriaxone	2 g/day IV or IM 1 dose	4	A-II
with Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM 1 dose or #3 doses	2	
In $\beta$ -lactam allergic patients			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2 doses	4	A-III
with Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM 1 dose or #3 doses	2	

**Table 6.** Antibiotic Treatment of Infective Endocarditis due to Streptococci Resistant to Penicillin (MIC >0.5 mg/L)

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Standard treatment			
Penicillin G	24 million U/day IV #6 doses	4-6	A-II
or Ampicillin	200 mg/kg/day IV #4-6 doses	4-6	A-II
or Ceftriaxone	3 mg/kg/day IV or IM #3 doses	4-6	
with Gentamicin	2 g/day IV or IM #1 dose	4-6	A-II
In $\beta$ -lactam allergic patients			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2 doses	6	A-III
with Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM 1 dose or #3 doses	6	

기 2주 동안 gentamicin 병용이 균혈증 해소에는 더 도움이 되었으나 신부전이 증가하고 생존에는 영향을 미치지 못하여 3-5일 정도의 단기 간만 사용하도록 한다[95-103].

페니실린 알레르기가 있는 환자에서는 즉시형 과민반응이 확실하지 않고 메티실린 감수성 포도알균 이라면, 항생제 시작 전에 피부 반응검사를 시행하여 음성이면 nafcillin을 사용할 수 있다. 경한 페니실린 알레르기에서는 1세대 cephalosporin을 사용할 수 있다. 생명을 위협하는 아나필락시스나 그와 유사한 반응에서는 vancomycin을 사용한다. 황색포도알균에 대한 vancomycin의 효과는 살균력이나 살균 속도에 있어서 nafcillin에 미치지 못하기 때문에 주의가 필요하다.

메티실린 내성 황색포도알균 심내막염에서는 vancomycin이 사용되지만 치료 효과는 만족스럽지 않다[104-106]. Vancomycin에 반응이 없는 경우 rifampin, gentamicin을 각각 또는 둘 다 병용하거나 daptomycin, linezolid를 시도해 볼 수 있다[107-115]. 자세한 용법, 용량은 Table 7에 정리하였다.

(16) 장알균에 의한 자연판막 심내막염의 치료는?

49. 베타락탐계 항생제와 gentamicin에 감수성인 경우 : Penicillin G (or ampicillin) + gentamicin 4-6주 (A-II).
50. Gentamicin에 고도내성인 경우
  - 1) Penicillin G (or ampicillin) + streptomycin 4-6주 (A-I)
  - 2) Ampicillin + ceftriaxone 4-6주 (B-II)
51. 베타락탐계 사용할 수 없는 경우 : vancomycin + gentamicin 6주 (A-III)

**Table 7.** Antibiotic Treatment of Infective Endocarditis due to *Staphylococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Methicillin-susceptible staphylococci			
Nafcillin	12 g/day IV #4-6 doses	4-6	A-II
with Gentamicin	3 mg/kg/day IV #3 doses	3-5 days	
Penicillin-allergic patients or methicillin-resistant staphylococci			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2 doses	6	A-II
with Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #3 doses	3-5 days	

장알균은 세 번째로 흔한 자연판막 심내막염의 원인균이다[116, 117]. 페니실린, ampicillin이 유효하나 정균작용을 하기 때문에 심내막염의 치료에 단독으로 사용하지 않고 aminoglycoside와 병용하여 상승작용을 유도한다. 병용시에는 하루 한번 투여가 아니라 세 번으로 나누어 투여하는 것이 좀 더 유효하다. 신독성과 이독성이 있어 주의가 필요하며 streptomycin, gentamicin에 대해 고도내성 검사(gentamicin 500 mg/L, streptomycin 1,000 mg/L)를 시행하고 이들 약제에 내성 경우는 상승효과가 없으므로 병용하지 않는다. Gentamicin에 내성이더라도 streptomycin에 감수성이면 streptomycin을 사용한다[23, 36].

Aminoglycoside 내성으로 인하여 병용하여 살균작용을 유도할 수 없는 경우에 대한 치료는 아직 논란이 많고 있으며, 페니실린과 ampicillin을 고농도로 8-12주까지 연장하여 치료하거나 ampicillin 과 ceftriaxone을 병용하여 사용하는 방법 등이 시도되고 있다[118, 119].

베타락탐 항생제에 알레르기가 있는 경우는 vancomycin으로 대체한다. Vancomycin도 장알균에는 정균작용을 하기 때문에 aminoglycoside 병용이 필요하며 이 경우는 gentamicin이 streptomycin보다 유효하다. Vancomycin 내성 장알균에 의한 심내막염은 현재는 명확히 치료 지침을 정하기 어렵다. Teicoplanin, linezolid, daptomycin 등이 유효할 수 있고 두 가지 베타락탐 항생제를 병용하는 방법도 시도된다 [107, 115, 118, 120-123]. 자세한 용법, 용량은 Table 8, 9에 정리하였다.

(17) 그람음성균에 의한 자연판막 심내막염의 치료는?

- 52. HACEK에 의한 경우 ceftriaxone (or ampicillin-sulbactam or ciprofloxacin)을 4주간 사용한다(B-III).
- 53. HACEK 이외의 그람음성균인 경우 조기 수술을 고려하고 6주 이상 베타락탐계 항생제와 aminoglycoside 병용을 고려할 수 있다.

그람음성균으로는 HACEK로 대별되는 *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* 등이 원인으로 알려져 있는데, 자연판막 심내막염의 5-10%를 차지하는 것으로 알려져 있다. 과거에는 배양 조건이 까다로워 혈액배양을 7일까지 보존하도록 하였으나 최근의 자동화기기에서는 동정이 잘 된다. 이들 균주는  $\beta$ -lactamase를 생성하는 경우가 흔하기 때문에 처음선택에 ampicillin은 사용하기 어렵고 대신에 3세대 세팔로스포린이나  $\beta$ -lactamase 억제제와의 복합제제를 추천한다.  $\beta$ -lactamase를 생성하지 않는 균주로 확인되면 ampicillin (12 g/day)과 gentamicin을 4주간 사용할 수 있다[124]. 임상 자료가 많지는 않으나 베타락탐

**Table 8.** Antibiotic Treatment of Infective Endocarditis due to *Enterococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Beta-lactam and gentamicin susceptible strains			
Penicillin G	18-30mU/day IV continuously or #6 doses	4-6	A-II
or Ampicillin	200 mg/kg/day IV #4-6 doses	4-6	
with Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #3 doses		
High level resistance to gentamicin			
Penicillin G	18-30mU/day IV continuously or #6 doses	4-6	A-I
or Ampicillin	200 mg/kg/day IV #4-6 doses		
with Streptomycin	15 mg/kg/day IM #2 doses		
Ampicillin	200 mg/kg/day IV #4-6 doses	4-6	B-II
with Ceftriaxone	2g/day IV or IM 1 dose		
In $\beta$ -lactam allergic patients			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2 doses	6	A-III
with Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #3 doses	6	

**Table 9.** Antibiotic Treatment of Infective Endocarditis due to Vancomycin-resistant *Enterococcus* spp.

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Linezolid	1,200 mg/day IV or orally #2 doses	$\geq 8$	B-III
Quinupristin-dalfopristin ( <i>E. faecium</i> )	3x7.5 mg/kg/day IV	$\geq 8$	
Teicoplanin (VanB)	6 mg/kg/12hr for 3days then 6-10 mg/kg/d	$\geq 8$	
Imipenem/cilastatin + Ampicillin ( <i>E. faecalis</i> )	2 g/24h IV # 4 doses 12 g/24h IV #6 doses	$\geq 8$ $\geq 8$	B-III
Ceftriaxone + Ampicillin ( <i>E. faecalis</i> )	4 g/24h IV or IM #2 doses 12 g/24h IV #6 doses	$\geq 8$ $\geq 8$	B-III

항생제를 사용할 수 없는 환자에서는 ciprofloxacin을 사용할 수 있다 [36]. 자세한 용법, 용량은 Table 10에 정리하였다.

HACEK 이외의 그람음성균에 대해서는 조기에 수술을 고려하고 6주 이상 장기기간의  $\beta$ -lactam과 aminoglycoside 병용을 추천하며[125], 부수적으로 퀴놀론이나 cotrimoxazole을 추가할 수도 있다[23, 36]. 실험실 내에서의 살균 검사나 항생제 혈청 농도를 모니터링 하는 것이 도움이 될 수 있으며, 매우 드문 반면에 중증으로 되는 경우가 많기 때문에 가능한 감염내과 전문의가 진료를 할 것을 권장한다.

(18) 진균에 의한 자연판막 심내막염의 치료는?

- 54. 사망률이 높아 조기에 수술을 고려하고, amphotericin B를 주요 치료제로 하여 항진균제의 병합사용을 고려할 수 있다.

드물지만 *Candida*와 *Aspergillus*에 의한 심내막염이 있다. 위험인자는 면역저하자, 장기 항생제 사용자, 인공삼입물이 있는 경우 등이다. 혈액배양에서 균이 검출되지 않을 수 있고 심장 초음파에서 우종이 큰 것이 특징이다. 사망률이 50%이상으로 매우 높아 치료는 조기에 수술을 고려하고 항진균제를 병합하여 사용하는 것을 고려해야 한

**Table 10.** Antibiotic Treatment of Infective Endocarditis due to HACEK Group

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Ceftriaxone	2 g/day IV or IM #1 dose	4	A-II
or Ampicillin-Sulbactam	12 g/day IV #4 doses	4	B-II
or Ciprofloxacin	1,000 mg/day orally #2 doses or 800 mg/day IV #2 doses	4	C-III

다. 현재까지는 Amphotericin B를 주요 치료제로 하여 flucytosine을 병합하고 수술적 치료를 하는 것이 권장사항이나 최근 새로이 개발된 echinocandin 계열과 아졸계 항진균제가 사용되면서 수술적 치료가 반드시 필요한 지에 대해서 좀 더 자료가 모아져야 한다[126, 127]. 현재까지는 항진균제는 적어도 수술 후 6주까지 유지하는 것을 권장하며, 재발이 문제가 되므로 2차 예방으로 *Candida*의 경우 fluconazole을, *Aspergillus*인 경우 itraconazole을 수개월 또는 장기간 사용하도록 권고하고 있다[128-131].

(19) 혈액 배양 결과 동정된 균이 없는 경우의 치료제 선택은?

55. 혈액 배양음성이라면 임상양상, 역학적 특성에 따라 원인균 확인을 위한 노력을 해야 하며 황색포도알균과 사슬알균, 장알균, HACEK을 검토하여 경험적 항생제를 선택하게 되며, 4-6주간 사용할 것을 권장한다[23, 36].

심내막염으로 확인되었으나 원인균이 확인되지 않는 경우는 약 4-10%이다. 가장 흔한 이유는 이전에 항생제를 사용해서이고 다른 원인으로는 배양조건이 까다로우며 일반 혈액배양에서 잘 자라지 않는 균이 원인인 경우이다. 이 상황에서는 검사실과 의논하여 최상의 배양조건을 상의하고, 혈청검사를 비롯한 미생물 검사를 반복하고, 이전에 항생제를 사용한 것이 원인이면 임상상태로 판단하며, 미생물 검사의 민감도를 높이기 위하여 치료 시작을 늦출 수 있을지 판단한다. 이전에 항생제를 사용해서 배양음성이라고 판단이 되는 경우 임상적으로 급성 경과이면 반드시 황색포도알균을 염두에 두고 항생제를 선택하고, 아 급성 경과이면 황색포도알균과 사슬알균, 장알균, HACEK을 모두 생각하여 항생제를 선택해야 한다. 결국 이와 같은 상황을 고려한다면 ampicillin-sulbactam과 gentamicin 병합이 선택가능하며[23, 36], 베타락탐계 항생제를 사용할 수 없는 경우 vancomycin과 gentamicin, ciprofloxacin을 병합하여 4-6주간 사용할 것을 고려한다(B-III). 자세한 용법, 용량은 Table 11에 정리하였다.

*Bartonella*, *Chlamydophila*, *Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Legionella*, *Tropheryma whippelii*, 사상형 진균 등과 같은 드문 균주에 의한 심내막염 이어서 배양음성인 경우라면, 혈청검사를 비롯한 미생물 검사를 반복하고 역학적 임상적 특성을 고려하여 선택한다[23, 36]. 이와 관련된 국내 자료는 거의 없어서 후후 자료가 축적되면 권고안에 추가하는 것으로 하였다.

(20) 수술은 언제 고려해야 하는가?

56. 내과적 약물치료에도 불구하고 판막 폐쇄부전 및 심부전에 의한 혈액역학적 불안정이 발생하는 경우 응급수술을 권장한다(A-II).

**Table 11.** Antibiotic Treatment of Blood Culture-negative Infective Endocarditis

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Ampicillin-Sulbactam,	12 g/day IV #4 doses	4-6	B-III
or Amoxicillin-Clavulanate,	12 g/day IV #4 doses	4-6	B-III
with Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #2-3 doses	4-6	
For patients unable to tolerate $\beta$ -lactams			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2 doses	4-6	B-III
with Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #2-3 doses.	4-6	
with Ciprofloxacin	1,000 mg/day orally #2 doses or 800 mg/day IV #2 doses	4-6	

- 57. 근부농양이나 방실전도차단이 동반되는 등 주변조직을 침범하는 경우 수일 이내에 수술할 것을 권장한다(A-II).
- 58. 7-10일간의 항생제 사용에도 지속되는 발열과 균음전이 되지 않는 경우 수일 내에 수술할 것을 권장한다(A-II).
- 59. 진균 혹은 다제내성 균주에 의한 감염인 경우 수술을 권장한다(A-II).
- 60. 10mm 이상의 커다란 우종이 있으면서 내과적 약물치료에도 불구하고 뇌색전이나(출혈 없이) 반복적인 전신성 색전증이 발생하는 경우, 수일 내에 수술할 것을 권장한다(A-II).

감염성 심내막염의 일차치료는 내과적 약물치료이며, 이러한 감염이 완전히 조절된 후에도 잔존 병변(유의한 판막 역류 혹은 협착)이 있는 경우에 한하여 수술적 교정을 해주는 것이 이상적이다. 하지만 판막 폐쇄부전이나 진행되는 심부전증에 의해 혈액역학적으로 불안정한 경우에는 이러한 항생제치료가 완료되기 전에 수술적 교정이 필요하다[132-136]. 수술 결정은 개별 환자의 상태에 따라 수술 여부와 시기를 여러 과의 의견을 조율하여 결정해야 한다. 수술을 고려해야 할 적응증으로는 혈액역학적 합병증(급성 판막역류), 적절한 항생제 사용에도 불구하고 감염이 조절되지 않을 때(균혈증의 지속, 패혈증의 지속, 국소 부위에서 퍼질 때, 병독성이 높거나 내성인 균주), 색전 합병증(우종이 큰 경우, 반복적 또는 뇌색전증) 등이다[136, 137, 138]. 심장전문의, 미생물전문의, 심장 수술팀과 조기에 협의하여 다각도에서 검토하고 수술을 결정한다. 진균성 심내막염이나 우종의 크기만으로 수술의 적응증이 되느냐는 아직 논란의 여지가 있을 수 있으나, 우종의 크기가 크고 움직임이 많을수록 전신 색전증의 위험이 높아지며 특히 승모판이나 대동맥판막에 생긴 우종의 길이가 10 mm 이상인 경우 색전의 위험성이 높아지며 사망률이 증가하므로 수술을 고려해야 한다[126, 139-146].

(21) 수술 후 언제까지 항생제를 사용해야 하는가?

- 61. 전체 권장 치료기간은 혈액 배양 음성일을 첫 날로 하여 계산한다(A-III).
- 62. 수술한 경우 권장 치료기간은 유지하되, 적어도 수술 후 7일-2주까지는 유지한다(A-III).
- 63. 수술 중 아주 염증반응이 심하거나 떼어낸 조직에서 균이 동정되는 경우는 인공판막 심내막염에 준하여 4-6주간 항생제를 유지한다(A-III).

수술의 목적은 감염된 조직이나 감염된 인공삽입물을 완전히 제거하는 것이며 수술 중 감염조직에서 검체를 채취해 조직학 검사와 미생물 배양검사를 하도록 한다. 만약 권장 치료가 끝나기 전에 수술을 인공판막 대체술을 하였다면 항생제는 적어도 수술 후 2주까지 유지한다. 만약 염증 소견이 수술 중에 발견되거나 제거된 조직에서 배양결과가 양성이면 항생제 치료는 배양 양성일을 기준으로 4-6주 이상 유지해야 한다. 초기 재감염을 찾아내기 위해 혈액 배양을 퇴원 후 4주, 8주에 시행한다[131, 147, 148].

(22) 신경계 합병증 및 진균성동맥류에 대한 조치는?

- 64. 무증상 뇌색전이나 일과성허혈발작이 있고 심장수술의 적응증이 있다면 지체 없이 수술하는 것을 권장한다(A-II).
- 65. 뇌출혈이 동반된 경우에는 수술은 적어도 한 달은 미룰 것을 권장한다(A-III).
- 66. 허혈성 뇌경색이 오더라도 신경학적 예후가 매우 나쁘지 않다면 심장수술의 금기는 아니다. CT로 뇌출혈이 배제되고 뇌손상이 혼수 정도로 심하지 않은 상태에서 수술 적응증이 있다면 수술은 미루지 않고 시행한다(B-II).
- 67. 뇌동맥류가 매우 크거나, 커지고 있거나, 터졌다면 뇌수술이나 혈관내 수술의 적응증이 된다(A-III).
- 68. 감염성 심내막염이 있는 환자가 신경학적 증상이 있다면 뇌동맥류를 염두에 두고 CT 또는 MR 혈관조영술 시행을 고려한다(B-II). 뇌동맥류가 의심되는데 비침습적 방법에서 음성 소견이라면 침습적 혈관조영술도 고려한다(B-II).

증식증(vegetation)의 색전으로 인한 신경계 합병증은 환자의 사망률을 높인다[149-155]. 뇌출혈, 뇌경색, 동맥류, 뇌농양, 뇌수막염, 간질 발작 등이 나타날 수 있다. 신속한 진단과 적절한 항생제 사용이 추가적인 합병증 발생을 막는데 중요하다. 신경학적 합병증이 발생한 후에는 대개는 수술 적응증이 되며 수술의 금기사항은 아니다. 뇌경색과 심장수술 사이의 간격을 어떻게 할 것인가는 아직 논란이 있으나[156-161], 뇌출혈이 있고 신경학적 예후가 불량한 경우는 수술을 한 달까지는 미루는 것을 권장한다[156]. 이 경우에도 응급 심장수술이 필요하다면 뇌수술 팀과 협동이 필요할 것이다.

진균성동맥류는 증식증의 균덩어리가 동맥이나 동맥에 혈류를 공급하는 모세혈관에 색전을 일으켜서 또는 직접 혈관 내막에 퍼져서 만들어진다. 뇌 부위가 가장 흔한 부위인데 약 2-4%에서 발생하는 것으로 보고되어 있지만 대개 증상이 없다는 점을 고려하면 실제로는 더 많을 것으로 본다. 임상 양상은 국소 신경증상, 두통, 혼수, 간질 발작과 같이 매우 다양하여 이러한 신경학적 증상이 있는 환자는 뇌동맥류가 있는지 확인 검사를 해야 한다. CT나 MRI를 이용한 혈관 조영술을 하고[162, 163], 이 검사에서 음성이나 임상적으로 의심이 되는 경우에는 침습적 혈관조영술 까지도 고려해야 한다[23, 36, 164, 165]. 이미 터진 뇌동맥류라면 예후는 매우 좋지 않다. 터지지 않은 상태에서 발견된 뇌동맥류에 대한 치료를 어떻게 할 것인가는 지침이 될 만한 임상자료가 부족하여 일치된 의견을 내기는 어려우며 환자에 따라 달리 접근이 필요하다. 터지지 않은 동맥류는 항생제 치료 동안 소실되기도 하기 때문에 시간

간격을 두고 재검을 한다. 뇌동맥류가 매우 크거나 커지고 있거나 터졌다면 뇌수술이나 혈관내 수술의 적응증이 된다[166].

(23) 치료 종료 후 추적 관찰은 어떻게 하는가?

- 69. 조기 재감염을 감별하기 위해 퇴원 후 발열 증상이 있는 경우는 2-3회 혈액배양을 한다(A-III).
- 70. 치료 종료시 TTE를 시행하여 향후 심부전 등의 기초자료로 삼는다(A-III).
- 71. 치료 종료 후 첫 1년에는 심장기능에 따라 추적 진료를 한다(A-III).

심내막염 치료 후 재발은 2.7-22.5%로 매우 다양하다[23, 36, 167, 168]. 5년간 관찰한 최근 연구 결과에 의하면 마약주사사용자가 아닌 환자에서 1.3%/patient-year로 보고되어 있다[169, 170]. 같은 군에 의한 재발과 다른 군에 의한 재감염으로 나누어 생각해볼 수 있는데 보통은 치료 종료 후 6개월 이내에 같은 군에 의한 심내막염이 발생하면 재발로 본다. 재발의 위험이 증가하는 요인으로는 부적절한 항생제 사용(약제, 용량, 기간), 내성균, 인공판막 심내막염, 전이성 농양, 배양음성 심내막염을 경험적으로 치료한 경우, 판막배양 양성, 여러 군주에 의한 감염 등이다. 항생제 사용 기간이 불충분했거나 선택이 올바르지 않았던 경우는 원인균의 감수성 검사에 따라 4-6주간 더 치료를 하도록 한다. 이전에 심내막염을 앓은 환자는 재감염의 위험인자이며, 인공판막을 가진 환자, 마약주사를 사용하는 환자, 투석환자에서 좀 더 흔하다. 이들에서는 심내막염 예방을 위한 방법을 엄격히 지켜야 한다.

치료 후 퇴원하는 환자에게는 심내막염의 증상, 징후에 대해 충분히 설명해야 한다. 재발이 있을 수 있다는 것을 알려야 하고 발열, 오한과 같은 감염의 징후가 있으면 즉시 검사가 필요하며 경험적 항생제 사용 전에 반드시 혈액배양을 해야 함을 알려야 한다[23, 36, 131].

이후 심부전이 이차적으로 발생하는 지에 대한 모니터가 필요하므로 항생제 치료 종료시 TTE를 하여 기초자료로 삼아야 하고, 첫 일 년까지는 정기적으로 시행한다. 1, 3, 6, 12개월에 임상적 검진과 혈액 검사(CBC, CRP) 및 TTE를 하도록 권한다[23, 36, 170-174].

2. 인공판막 심내막염(Prosthetic valve endocarditis, PVE)

1) 서론

(1) 범위

인공판막 심내막염은 가장 심각한 형태의 감염성 심내막염으로 전체 감염성 심내막염의 10-30% 정도를 차지한다. 자연판막 심내막염과 원인균의 분포, 임상 양상, 치료 원칙 등이 차이가 있어 별도로 다루고자 하였다. 자연판막 심내막염과 공통적인 부분은 가능한 제외를 하였고, 향후고 치료와 관련된 내용도 포함시키지 않았다.

(2) 문헌검색

외국 문헌은 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색엔진을 사용하여 2000년 이후의 문헌을 검색하였으나 필요에 따라 주요 논문은 이

전의 문헌도 포함시켰다. 검색어는 'infecti\* endocarditis', 'bacterial endocarditis', 'prosthetic valve endocarditis'로 하였다. 국내문헌 고찰은 기간에 상관없이 Koreamed (<http://www.koreamed.org>)와 Kiss (<http://kiss.kstudy.com>)를 검색엔진으로 사용하였다.

### (3) 핵심질문 요약

- 인공판막 심내막염의 정의는 무엇이며 어떻게 분류하는가?
- 인공판막 심내막염의 원인균은 자연판막 심내막염과 어떻게 다른가?
- 인공판막 심내막염의 흔한 임상증상과 자연판막 심내막염의 임상증상과의 차이점은?
- 경흉부 심장초음파검사와 경식도 심장초음파검사를 반드시 시행하여야 하는가?
- 진단을 위한 Duke 진단기준이 인공판막 심내막염의 진단에 도움이 되는가?
- 혈액배양검사 외에 진단을 위해 도움이 되는 검사방법에는 어떤 것들이 있는가?
- 혈액배양 검사 결과 음성인 경우 어떻게 치료를 하는가?
- 규준에 따라 자연판막 심내막염의 치료와 다른 점은 무엇인가?
- 수술은 언제 고려해야 하는가?
- 예후는 어떻게 되는가?

## 2) 본론

### (1) 인공판막 심내막염의 정의는 무엇이며 어떻게 분류하는가?

1. 인공판막 심내막염은 과거에 심장판막치환술을 받은 환자의 인공판막에 발생한 감염을 말한다.
2. 인공판막 심내막염은 수술을 받은 후 증상이 나타난 시점까지의 시간에 따라 1년 이내에 발생한 것을 '조기발병 인공판막 심내막염', 1년 이후의 것을 '후기발병 인공판막 심내막염'으로 분류한다.

인공판막 심내막염은 과거에 심장판막치환술을 받은 환자의 인공판막에 발생한 감염증으로 정의할 수 있다. 인공판막 심내막염은 내성균 등 치료가 쉽지 않은 병원체에 의한 감염인 경우가 많다. 또한 환자의 나이가 많거나 동반질환이 있는 경우가 더 흔해서 합병증 발생과 재발의 가능성이 높고 사망률도 높다. 인공판막 심내막염은 인공판막치환술을 받은 환자의 1-6%에서 발생하는 것으로 알려져 있고 환자-년(patient-year)당 0.3-0.6%의 발생률을 보이는 것으로 알려져 있다[175-178]. 전체 심내막염 사례 중 10-30% 정도를 차지한다[9, 20, 22, 179-182].

판막치환술을 받은 후 증상이 발생할 때까지의 시간에 따라 인공판막 심내막염을 조기발병(early-onset) 인공판막 심내막염과 후기발병(late-onset) 인공판막 심내막염으로 분류한다. 이러한 분류가 필요한 이유는 조기발병 인공판막 심내막염은 주로 수술과 수술의 합병증, 병원감염과 관련한 경우가 많은 반면 후기발병 인공판막 심내막염은 자연판막 심내막염과 비슷하게 지역사회 감염이 흔하고 이에 따라 원인 미생물에도 차이를 보이기 때문이다. 조기발병과 후기발병을 나누는 기준은 통일되어 있지 않고 저자에 따라 수술 후 60일, 6개월, 1년 등을 기준으로

로 한다. 판막치환술을 받은 후 인공판막 심내막염이 발생하는 누적 위험도는 수술 후 12개월 이내에 높고 첫 2개월 이내에 정점에 이른다[180, 183]. 인공판막 심내막염의 흔한 원인 미생물의 분포도 수술 후 1년 이내와 1년 이후를 기준으로 하여 큰 차이를 보인다[184, 185]. 반면 López 등의 연구에서는 수술 후 2개월 이내에 발생한 경우와 2-12개월에 발생한 경우를 비교하였을 때에 인공판막 심내막염의 원인미생물에 큰 차이가 없었다[185]. 판막치환술 후 심내막염이 발생할 때까지의 시간이 매우 다양하고(범위 4-328일) 수술 후 2-12개월까지도 의료행위나 병원과 접촉이 빈번한 것을 고려한다면 수술 후 1년을 기준으로 조기발병과 후기발병 인공판막 심내막염을 분류하는 것이 타당할 것으로 생각된다.

### (2) 인공판막 심내막염의 원인균은 자연판막 심내막염과 어떻게 다른가?

3. 인공판막 심내막염의 경우 자연판막 심내막염에 비해 staphylococci와 진균에 의한 감염이 상대적으로 더 흔하고 streptococci에 의한 감염은 덜 발생한다.

전통적으로 *Staphylococcus aureus*는 자연판막 심내막염을 주로 일으키고 coagulase-negative staphylococci (CNS)는 인공판막 심내막염을 주로 일으키는 것으로 알려져 있었다. 그러나 최근의 연구에서 자연판막 심내막염과 인공판막 심내막염 모두에서 *S. aureus*를 더 흔한 원인균으로 보고하였다[186]. 인공판막 심내막염의 경우 자연판막 심내막염에 비해 staphylococci와 진균에 의한 감염이 상대적으로 더 흔하고 streptococci에 의한 감염은 덜 발생한다. 인공판막 심내막염의 주요 원인미생물은 조기발병의 경우 *S. aureus* (oxacillin 내성), CNS (oxacillin 내성), *Pseudomonas aeruginosa*를 포함한 그람음성 막대균, 그리고 진균 등이다. 반면 후기발병 인공판막 심내막염의 경우 자연판막 심내막염과 마찬가지로 구강 streptococci, staphylococci (oxacillin 감수성), *Streptococcus bovis*, enterococci 등 지역사회획득 감염증이 흔하다[23, 36, 180, 185].

국내에서 인공판막 심내막염의 원인균에 대한 연구는 많지 않다. 1980년대에 한 의료기관에서 이뤄진 연구에서는 *Pseudomonas spp.*와 *Acinetobacter spp.*를 포함한 그람음성 막대균과 streptococci, CNS 등이 가장 흔한 원인균이었다[187]. 이 연구에서는 총 24예의 인공판막 심내막염 사례를 조사하였고 그 중 8예(33%)가 수술 후 2개월 이내에 발생한 것이었다. 최근에 인공판막 심내막염으로 수술을 받은 환자 24명을 대상으로 이뤄진 연구에서는 외국의 연구결과와 마찬가지로 CNS, *S. aureus*, streptococci, 그람음성막대균 등이 비교적 흔한 원인균이었다[22].

### (3) 인공판막 심내막염의 흔한 임상증상과 자연판막 심내막염의 임상증상과의 차이점은?

4. 인공판막 심내막염은 자연판막 심내막염에 비해 비정형 임상양상을 보이거나 고름집형성, 색전증 등의 합병증에 의한 증상이 발생하는 경우가 더 흔하다. 또한 혈액배양검사와 심초음파검사에서 음성으로 나오는 경우가 더 많다. 발열, 변하거나 새롭게 생긴 심잡음, 새로 생긴 전도장애, 심부전 등이 흔한 임상소견이다.

인공판막 심내막염은 비정형 임상양상을 보이는 경우가 흔하기 때문에 자연판막 심내막염에 비해 진단이 더 어렵다. 또한 인공판막 주변의 고름집 형성이나 색전증 등의 합병증에 의해 증상이 발생하는 경우도 흔하다[22, 188-190]. 수술 후에 심내막염의 임상소견을 보일 때까지의 시간은 원인미생물의 독력(virulence)과 숙주의 면역상태에 따라 결정된다. 가장 흔한 증상은 발열(73-92%)이다. 그러나 노인, 증상 발현 전부터 항생제치료를 받고 있는 경우에는 발열이 동반되지 않을 수도 있고 Q열의 경우에는 발열이 경미하거나 간혹 나타나는 정도이다[23, 188]. 흔한 임상양상은 판막치환술 이후 지속적인 발열, 심한 식욕부진, 변하거나 새롭게 생긴 심잡음, 새로 생긴 전도장애, 심부전 등이다. 합병증으로 뇌경색이나 말초 색전증, 전이감염, 자반증 등이 나타날 수 있다[188, 191]. 독력이 낮은 미생물에 의해 발생한 인공판막 심내막염의 경우 임상경과가 아급성 혹은 만성 경과를 보이고 환자의 증상도 분명하지 않아서 진단이 어려운 경우가 많다.

인공판막 심내막염의 진단은 자연판막 심내막염과 마찬가지로 주로 혈액배양검사와 심초음파검사 소견에 의해 이루어진다. 그러나 인공판막 심내막염의 경우 자연판막 심내막염에 비해 혈액배양검사와 심초음파검사에서 음성으로 나오는 경우가 더 흔한 것으로 알려져 있다[192, 193].

(4) 경흉부 심장초음파검사와 경식도 심장초음파검사를 반드시 시행하여야 하는가?

5. 인공판막 심내막염이 의심될 경우에는 처음부터 경식도 심장초음파검사를 시행할 수 있다(B-II). 경식도 심장초음파를 즉시 시행하지 못하는 경우에는 경흉부 심장초음파를 지체하지 말고 실시한다.

감염성 심내막염을 의심하는 경우 모든 환자에게 심장초음파검사를 시행하여야 한다. 자연판막 심내막염의 경우와 마찬가지로 인공판막 심내막염을 진단할 경우에도 경식도 심장초음파가 경흉부 심장초음파에 비해 심내막염의 진단에 더 민감하다. 그러나 인공판막 심내막염에서 심장초음파검사의 민감도는 자연판막 심내막염의 경우에 비해 떨어지며 그 결과에서 음성이라고 해도 심내막염을 배제하지 못한다.

인공판막을 가지고 있는 환자의 경우 인공판막으로 인해 초음파 영상이 방해받을 수 있고 감염이 시작되는 부위인 판막 주변조직에 대한 초음파 평가가 쉽지 않다[194]. 특히 인공판막 심내막염의 경우 자연판막 심내막염에 비해 증식이 발견되는 빈도가 낮고 초음파로 초기에 진단하기가 어려운 고름집 등의 합병증이 있는 경우가 더 흔하다[180]. 따라서 인공판막을 가지고 있는 환자의 경우 감염성 심내막염을 의심하면 처음부터 민감도와 특이도가 높은 경식도 심장초음파검사를 시행할 수 있다(B-II). 하지만 환자가 금식이 되어 있지 않거나 경식도 심장초음파를 즉시 시행할 수 없는 병원에서는 경흉부 심장초음파검사를 지체하지 말고 시행하여야 한다.

(5) 진단을 위한 Duke 진단기준이 인공판막 심내막염의 진단에 도움이 되는가?

6. 인공판막 심내막염의 경우 심초음파검사와 혈액배양검사에서 음성으로 나오는 경우가 더 흔하기 때문에, Duke 진단기준의 민감도는 자연판막 심내막염에 비해 더 낮다.

인공판막 심내막염의 경우 자연판막 심내막염에 비해 증상이 전형적이지 않은 경우가 흔하고 진단이 더 어렵다. 특히 수술 후 초기에는 감염성 심내막염이 동반되지 않아도 발열이 흔하다. 인공판막 심내막염의 경우에도 자연판막 심내막염과 마찬가지로 심초음파검사와 혈액배양검사를 통해 임상적으로 심내막염을 주로 진단한다. 그러나 인공판막 심내막염의 경우 두 가지 검사에서 음성으로 나오는 경우가 더 흔하고 두 가지 검사에서 음성이라고 해도 인공판막 심내막염을 배제하지는 못한다[192]. 인공판막 심내막염의 경우 Duke 진단기준이 자연판막 심내막염에 비해 민감도가 더 낮은 것으로 알려져 있다[195, 196].

(6) 혈액배양검사 외에 진단을 위해 도움이 되는 검사방법에는 어떤 것들이 있는가?

7. 인공판막 심내막염 사례의 78-91%에서 혈액배양검사를 통해 원인균을 증명할 수 있다. 배양에 실패하였을 때에는 검사 전에 항생제를 이미 투여하고 있었거나 배양이 되지 않는 미생물일 가능성을 고려하여야 한다. 배양음성 인공판막 심내막염의 경우 혈청검사나 중합효소연쇄반응을 시행하면 원인 미생물의 진단에 도움이 될 수 있다.

인공판막 심내막염의 진단을 위해서 혈액배양검사를 시행하여 원인 미생물을 동정하는 것이 필수적이다. 인공판막 주변의 조직, 증식(vegetation), 고름집, 색전 등의 수술검체에서 균을 동정하는 것도 가능하다. 배양검사는 적절한 항생제 선택을 위해 필수적이며 이는 환자의 예후와도 직결된다. 인공판막 심내막염 사례의 78-91%에서 혈액배양검사를 통해 원인균을 증명할 수 있는 것으로 알려져 있다[23, 180, 181, 186, 197].

임상적으로 인공판막 심내막염이 의심되지만 배양검사가 음성일 경우 검사 전에 항생제를 이미 투여하였을 가능성을 가장 먼저 생각해 봐야 한다. 그 밖에도 일반적인 배양검사서 잘 자라지 못하거나 배양이 불가능한 미생물에 의한 감염일 수 있다. 배양이 불가능한 미생물을 진단하는데 혈청검사나 중합효소연쇄반응(PCR)이 도움이 된다. 외국의 경우 *Coxiella burnetii*, *Brucella melitensis*, *Bartonella* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. 감염 가능성을 평가하도록 하고 있으나, 국내에서는 배양음성 심내막염에 대한 자료가 거의 없다. 중합효소연쇄반응의 경우 높은 민감도를 보이며 항생제를 투여한 후에도 상당한 기간 동안 양성으로 나오는 장점이 있다. Kotilainen 등의 연구에 따르면 판막조직으로 시행한 중합효소연쇄반응의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 65.8%, 100%, 100%, 58%이었다[198]. 이는 판막조직배양검사의 13.2%, 100%, 100%, 35%와 그람염색검사의 25%, 100%, 100%, 37%에 비해 우수하였다. 그러나 중합효소연쇄반응은 모든 기관에서 쉽게 시행하지 못하고 가격이 비싸며 항생제감수성에 대한 정보를 얻는데 제한점을 갖는다.

(7) 혈액배양 검사 결과 음성인 경우 어떻게 치료를 하는가?

8. 초기발병 인공판막 심내막염의 경우 감염전문의의 의견을 먼저 구하고 vancomycin, cefepime (수술 후 2개월 이내 발병한 경우),

rifampin을 6주간 병합하여 투여하고 초기 2주 동안 gentamicin을 병합한다(B-III).

9. 후기발병 인공판막 심내막염의 경우 감염전문의의 의견을 먼저 구하고 ampicillin/sulbactam, gentamicin, rifampin을 6주간 투여한다(B-III). 베타락탐 알러지가 있을 경우에는 vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, rifampin을 6주간 투여한다(B-III).

인공판막 심내막염에서 혈액배양검사가 음성인 경우 심내막염의 발병시기(초기발병 혹은 후기발병), 임상양상(급성 혹은 아급성), 가능성이 가장 높은 원인미생물, 지난 6개월 이내 항생제 사용능력(다제내성균 감염 가능성), 기존 항생제에 대한 반응여부, 국내 항생제내성 양상에 근거하여 투여할 항생제를 결정하게 된다. 인공판막 심내막염에 대한 국내 연구자료가 별로 없지만 소규모의 기술연구에서 흔한 원인균의 분포는 외국과 크게 다르지 않았다[22, 187]. 따라서 외국의 자료에 근거한 치료지침을 따르는 것이 적절할 것으로 생각된다[23, 36]. 초기발병 인공판막 심내막염의 경우 oxacillin 내성 staphylococci, enterococci, 그람음성세균(*Pseudomonas* 등)을 주로 겨냥하여 경험적 항생제를 결정한다. 미국의 지침에서는 판막치환수술 후 2개월 이내에 발병한 심내막염의 경우에는 *Pseudomonas*를 포함한 그람음성균을 겨냥하여 cefepime을 병합하여 투여할 것을 권고하고 있으나 유럽의 지침에서는 cefepime을 권고하지 않고 있다[23]. 국내 자료는 별로 없지만 1980년대 이뤄진 연구에서 *Pseudomonas*가 흔한 원인균 중 하나로 보고되어 있어서[187] 추후 대규모 연구결과가 나오기까지는 수술 후 2개월 이내에 발병한 사례에 대해서는 cefepime을 병합하는 것이 타당할 것으로 생각된다. 후기발병 인공판막 심내막염의 경우에는 oxacillin 감수성 staphylococci, viridans streptococci, enterococci, HACEK 군 등 배양음성 자연판막 심내막염에서 가능한 원인균을 겨냥하여 항생제를 투여한다. 미국의 지침에서는 ampicillin/sulbactam, gentamicin, rifampin을 병합하여 투여하도록 권고하고 있으나 유럽 지침에서는 rifampin을 권고하고 있지 않다. Staphylococci에 의한 인공물 관련 감염에서 rifampin의 효과에 대해 증명되어 있고[199] staphylococci가 후기발병 인공판막 심내막염의 흔한 원인균이기 때문에 rifampin을 병합하여 투여하는 것이 타당할 것으로 생각된다. 자세한 용법, 용량은 Table 12에 정리하였다.

그 밖에도 진균, *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. 등 배양이 어렵거나 불가능한 미생물에 의한 감염 가능성을 고려하여 진단을 위한 검사를 시행하고 각 원인 미생물에 대해 적절히 치료해야 한다. 만일 경험적인 항생제를 투여함에도 불구하고 발열이 지속될 경우에는 판막치환술을 시행하여 조직을 직접 얻고 배양검사와 유전자 염기서열분석 등의 검사를 시행하는 것이 도움이 된다.

(8) 균주에 따라 자연판막 심내막염의 치료와 다른 점은 무엇인가?

10. 원인균에 따른 적절한 항생제의 선택은 자연판막 심내막염의 경우와 크게 다르지 않다. 인공판막 심내막염의 경우 살균항생제를 병합하여 투여하고 장기간(대개 6주 이상) 유지하는 것이 일반적이다.

Table 12. Therapy for Culture-negative Prosthetic Valve Endocarditis

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Early-onset (≤1 y)			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2	6	B-III
plus Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #3	2	
plus Cefepime	6 g/day IV #3	6	
plus Rifampin	900 mg/day PO or IV #3	6	
Late-onset (>1 y)			
Ampicillin/Sulbactam	12 g/day IV #4	6	B-III
or Amoxicillin/Clavulanate	12 g/day IV #4	6	
plus Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #3	6	
plus Rifampin	900 mg/day PO or IV #3	6	
In β-lactam allergic patients			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2	6	
plus Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #3	6	
plus Ciprofloxacin	1,000 mg/day PO or 800 mg/day IV #2	6	
plus Rifampin	900 mg/day PO or IV #3	6	

11. Staphylococci에 의한 인공판막 심내막염의 경우 oxacillin 감수성 균주는 nafcillin, rifampin을 6주 이상 투여하고 초기 2주간 gentamicin을 병합한다(A-II). Oxacillin 내성 균주는 vancomycin, rifampin을 6주 이상 투여하고 초기 2주간 gentamicin을 병합한다(A-II).
12. Streptococci에 의한 인공판막 심내막염의 경우 penicillin 감수성 균주는 penicillin-G 또는 ceftriaxone을 6주간 투여하고 초기 2주간 gentamicin을 병합할 수 있다(A-II). Penicillin 내성 균주는 penicillin-G 또는 ceftriaxone에 gentamicin을 병합하여 6주간 투여한다(A-II). 베타락탐을 투여할 수 없는 경우에는 vancomycin을 투여한다(A-II).
13. Enterococci에 의한 인공판막 심내막염의 경우 penicillin, gentamicin, vancomycin에 감수성인 경우 penicillin-G나 ampicillin에 gentamicin을 병합하여 6주 이상 투여한다(A-I). 베타락탐을 투여할 수 없는 경우에는 vancomycin에 gentamicin을 병합하여 6주 이상 투여한다(A-II). Gentamicin에 내성일 경우에 streptomycin에 감수성을 보인다면 gentamicin 대신에 streptomycin을 투여한다(A-I, A-II). Penicillin에 내성이고 aminoglycoside와 vancomycin에 감수성인 경우 β-lactamase를 생성하는 균주는 ampicillin/sulbactam과 gentamicin을 병합하여 6주 이상 투여하고 내인성 내성이면 vancomycin과 gentamicin을 병합하여 6주 이상 투여한다(B-III). Penicillin, aminoglycoside, vancomycin에 모두 내성일 경우 *E. faecium*은 linezolid나 quinupristin/dalfopristin을 8주 이상 투여하고 *E. faecalis*는 imipenem/cilastatin 또는 ceftriaxone에 ampicillin을 병합하여 8주 이상 투여한다(B-III).
14. HACEK에 의한 인공판막 심내막염의 경우 ceftriaxone (A-II) 또는 ampicillin/ sulbactam (B-II)을 6주 이상 투여한다. 베타락탐을 투여하지 못하는 경우에는 ciprofloxacin을 6주 이상 투여한다(B-III).

인공판막 심내막염 사례를 대규모로 모으는 것이 쉽지 않기 때문에

인공판막 심내막염의 치료에 대한 무작위배정 국내의 연구 자료가 별로 없다. 미국과 유럽의 지침에 의하면 인공판막 심내막염에서 권고하는 각 원인 균주별 항생제는 staphylococci 감염증에서 rifampin을 병합한다는 것을 제외하고는 자연판막 심내막염의 경우와 거의 유사하다. 인공판막 심내막염의 경우에 가능성이 높은 원인 미생물에 잘 들으면서 상승작용을 나타내는 살균항생제를 병합하여 즉시 투여하여야 한다. 항생제 투여기간은 자연판막 심내막염에 비해 더 길게 투여하여야 하며 대개 6주 이상을 추천한다. 항생제 투여를 시작한 후 24-48시간 간격으로 혈액배양검사를 다시 시행하여 처음으로 음성으로 나온 때부터 총 투여기간을 채워야 한다. 만일 치료 중간에 인공판막치환술을 시행하였을 경우에는 수술 중 시행한 조직배양검사 결과에 따라 치료기간을 결정한다. 배양검사에서 양성이면 그 시점부터 총 치료기간을 채워야 하고 음성이면 앞서 투여한 기간을 포함하여 총 치료기간을 결정하도록 한다. 주요 원인균에 따른 용법, 용량을 아래에 정리하였다 (Table 13-16).

Staphylococci의 경우 자연판막 심내막염의 치료와 차이점은 총 치료기간 동안 rifampin을 nafcillin 혹은 vancomycin과 병합하여 투여하고 gentamicin을 초기 2주간 병합하는 것이다 (Table 13). 병합투여의 효과에 대해서는 아직 임상적인 근거가 부족하지만 동물실험 결과에서 rifampin이 인공물에 감염된 staphylococci의 제거에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 [199]. Streptococci, enterococci, HACEK에 의한 인공판막심내막염의 경우에는 자연판막 심내막염의 경우보다 항생제의 투여기간을 늘려야 한다 (Table 14-16).

**Table 13.** Therapy for Prosthetic Valve Endocarditis Caused by Staphylococci

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
<b>Oxacillin-susceptible</b>			
Nafcillin	12 g/day IV #6	≥6	A-II
plus Rifampin	900 mg/day IV or PO #3	≥6	
plus Gentamicin	3 mg/kg/day IV #2-3	2	
<b>Oxacillin-resistant</b>			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2	≥6	A-II
plus Rifampin	900 mg/day IV or PO #3	≥6	
plus Gentamicin	3 mg/kg/day IV #2-3	2	

**Table 14.** Therapy for Prosthetic Valve Endocarditis Caused by Streptococci

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
<b>Penicillin-susceptible (MIC ≤0.12 µg/mL)</b>			
Aqueous penicillin G	24 MU/24 h IV continuously or #4-6	6	A-II
or Ampicillin	12 g/day #4-6	6	A-II
or Ceftriaxone	2 g/day IV or IM #1 dose	6	A-II
with/without Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #1 dose or #3	2	
<b>Penicillin relatively or fully resistant (MIC &gt;0.12 µg/mL)</b>			
Aqueous penicillin G	24 MU/24 h IV continuously or #4-6	6	A-II
or Ampicillin	12 g/day #4-6	6	A-II
or Ceftriaxone	2 g/day IV or IM #1 dose	6	A-II
plus Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #1 dose or #3	6	
<b>In β-lactam allergic patients</b>			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2	6	A-II

HACEK 이외의 그람음성세균에 의한 인공판막 심내막염 사례는 매우 드물고 대개 병원감염인 경우가 많다. 가장 흔한 원인균은 *Escherichia coli*와 *Pseudomonas species*이다 [125]. *Enterobacteriaceae*의 경우 ceftriaxone과 gentamicin을 병합하고 *Pseudomonas aeruginosa*의 경우 piperacillin과 tobramycin을 병합하여 6주 이상 투여한다 (B-III). 진균에 의한 인공판막 심내막염은 예후가 나쁜 편으로 초기에 항진균제를 병합하여 투여 (induction)하고 인공판막치환술을 시행한 후에 이후 수년간 혹은 평생 항진균제 유지 (maintenance)가 필요하다 [128, 129] (B-III).

(9) 수술은 언제 고려해야 하는가?

15. 내과치료에도 불구하고 판막 폐쇄부전 및 심부전에 의한 혈액학 적 불안정 상태 (A-II)
16. 지속적인 항생제 치료에도 감염증이 조절되지 않거나 재발된 내과치료 실패 (A-II)
17. 내과치료에도 불구하고 반복적으로 전신색전증이 발생하는 경우 (A-II)

**Table 15.** Therapy for Prosthetic Valve Endocarditis Caused by Enterococci

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
<b>Susceptible to penicillin, gentamicin, and vancomycin</b>			
Ampicillin	2 g/day IV #4-6	≥6	A-I
or Aqueous penicillin G	18-30 MU/24 h IV continuously or #6	≥6	A-I
plus Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #3	≥6	
<b>In β-lactam allergic patients</b>			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2	≥6	A-II
plus Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #3	≥6	
<b>Susceptible to penicillin, streptomycin, and vancomycin and resistant to gentamicin</b>			
Ampicillin	2 g/day IV #4-6	≥6	A-I
or Aqueous penicillin G	18-30 MU/24 h IV continuously or #6	≥6	A-I
plus Streptomycin	15 mg/kg/day IV or IM #2	≥6	
<b>In β-lactam allergic patients</b>			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2	≥6	A-II
plus Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #3	≥6	
<b>Resistant to penicillin and susceptible to aminoglycoside and vancomycin</b>			
<b>β-lactamase-producing strain</b>			
Ampicillin-sulbactam	12 g/day IV #4	≥6	B-III
plus Gentamicin	3 mg/kg/day IV or IM #3	≥6	
<b>Intrinsic penicillin resistant or In β-lactam allergic patients</b>			
Vancomycin	30 mg/kg/day IV #2	≥6	B-III
plus Gentamicin	3 mg/kg/day IV #3	≥6	
<b>Resistant to penicillin, aminoglycoside, and vancomycin</b>			
<b><i>Enterococcus faecium</i></b>			
Linezolid	1,200 mg/day IV or PO #2	≥8	B-III
or Quinupristin-dalfopristin	22.5 mg/kg/day IV #3	≥8	
<b><i>Enterococcus faecalis</i></b>			
Imipenem/cilastatin	2 g/day IV #4	≥8	B-III
plus Ampicillin	12 g/day IV #6	≥8	
or			
Ceftriaxone	4 g/day IV/IM #2	≥8	B-III
plus Ampicillin	2 g/day IV #6	≥8	



**Table 16.** Therapy for Prosthetic Valve Endocarditis Caused by HACEK<sup>a</sup>

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Level of evidence
Ceftriaxone	2 g/day IV or IM #1 dose	≥6	A-II
or Ampicillin/sulbactam	12 g/day IV #6	≥6	B-II
or Ciprofloxacin	1,000 mg/day PO or 800 mg/day IV #2	≥6	B-III

<sup>a</sup>Haemophilus parainfluenzae, H aphrophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, and Kingella kingae.

- 18. 고름집이나 방실전도차단이 동반되는 등 주변조직을 침범하는 심내막염(A-II)
- 19. 진균에 의한 심내막염의 경우(A-II)
- 20. 경식도초음파에서 길이 10 mm 이상의 증식이 있는 경우(B-II)
- 21. 인공판막의 이탈소견이 심초음파 등으로 확인된 경우(A-II)
- 22. 인공판막 협착 및 역류 등의 인공판막 기능부전을 동반한 경우(A-II)

인공판막 심내막염의 경우에도 자연판막 심내막염과 마찬가지로 판막 폐쇄부전이나 심부전으로 인해 혈액학적으로 불안정한 경우, 내과치료를 실패한 경우, 반복적인 전신색전증이 발생하는 경우, 주변조직을 침범하는 심내막염과 진균감염증이 주요 수술 적응증이라 할 수 있다. 또한 증식의 크기가 10 mm 이상인 경우에도 수술을 고려하여야 한다. 또한 심초음파 검사에서 인공판막의 이탈(dehiscence) 소견이 있거나 감염증에 의해 인공판막의 협착이나 역류가 진행되는 경우에도 수술이 필요하다[8, 22, 177, 183, 200, 201]. 초기발병 인공판막 심내막염에서 중증 감염과 합병증을 흔히 일으키는 staphylococci 감염인 경우에도 초기에 수술이 필요한 경우가 많다[202].

(10) 예후는 어떻게 되는가?

- 23. 인공판막 심내막염의 사망률은 원인 균주에 따라 다르지만 일반적으로 매우 높다. 흔한 사인은 다장기 기능상실, 심장기능상실, 부정맥, 뇌색전증 등이다.

진단과 치료법의 발전에도 불구하고 인공판막 심내막염의 입원 중 전체 사망률은 22.8%로 매우 높다[180-182]. 사망률은 균주에 따라 다른데 *S. aureus* 36.1%, CNS 24.4%, enterococci 14%, viridans streptococci 10%, 진균 33.5%로 보고되어 있다[183, 203-205]. 고리 주변(perianular) 합병증, 대동맥-강루(aorto-cavitary fistula), 파열되지 않은 농양 등이 높은 사망률과 관련이 있는 인자이다[186]. 흔한 사인은 다장기 기능상실, 심장기능상실, 부정맥, 뇌색전증 등이다.

### 3. 기타 특수 상황에서의 감염성 심내막염

#### 1) 서론

##### (1) 범위

인공판막 심내막염 외에 특수한 상황에서의 감염성 심내막염을 다루었다. 여기에는 선천심장질환자에서의 심내막염, 노인에서의 심내막염, 임신부에서의 심내막염, 면역저하자에서의 심내막염, 신부전 환자에서

의 심내막염을 포함시켰으며, 일반적인 자연판막 심내막염과 공통되는 부분은 제외하고 특징적인 소견들만 간단히 언급하는 것으로 하였다.

#### (2) 문헌검색

외국 문헌은 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색엔진을 사용하여 2000년 이후의 문헌을 검색하였으나 필요에 따라 주요 논문은 이전의 문헌도 포함시켰다. 검색어는 ‘infecti\* endocarditis’, ‘bacterial endocarditis’, ‘congenital heart disease’, ‘elderly’, ‘pregnancy’, ‘immunocompromise’, ‘renal failure’, ‘hemodialysis’, ‘transplantation’ 등의 조합으로 하였다. 국내문헌 고찰은 기간에 상관없이 Koreamed (http://www.koreamed.org)와 Kiss (http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 사용하였다.

#### (3) 핵심질문 요약

- 선천심장질환자에서의 감염성 심내막염의 특징은 무엇인가?
- 노인에서의 감염성 심내막염의 특징은 무엇인가?
- 임신부에서의 감염성 심내막염의 특징은 무엇인가?
- 면역저하자에서의 감염성 심내막염의 특징은 무엇인가?
- 혈액투석을 받는 환자에서의 감염성 심내막염의 특징은 무엇인가?

### 2) 본론

#### (1) 선천심장질환자에서의 감염성 심내막염의 특징은 무엇인가?

1. 선천심장질환을 가진 환자에게 감염성 심내막염이 발생할 위험성은 일반인에 비해 높고 우측 심장에 발생하는 경우가 더 흔하다.
2. 선천심장질환의 해부구조가 복잡하여 감염성 심내막염의 심장초음파 진단이 더 어렵다.
3. 예후는 후천심장질환에 발생한 감염성 심내막염에 비해 더 좋은 편이다.

선천심장질환을 가진 환자에게 발생한 감염성 심내막염에 관한 체계적인 연구는 별로 없고 대개 후향적인 연구이다. 선천심장질환을 가진 사람들에게 감염성 심내막염이 발생하는 빈도는 일반 인구에 비해 15-140배 높은 것으로 알려져 있다[206-210]. 감염성 심내막염이 발생할 위험성은 기저 심장질환에 따라 다른데 둘째(secundum) 심방중격결손이나 폐동맥판의 질환인 경우 위험성이 낮고 심실중격결손에 대동맥 판역류가 동반된 경우 위험성이 높다[211].

선천심장질환에 동반된 감염성 심내막염의 원인균은 일반적인 감염성 심내막염의 원인균과 크게 다르지 않으며 streptococci와 staphylococci가 가장 흔하다[207, 212]. 주요 증상, 합병증, 진단방법 등도 크게 다르지 않다. 그러나 후천심장질환에 비해 우측 감염성 심내막염이 더 흔하다. 경식도 심장초음파가 경흉부 심장초음파에 비해 진단에 더 도움이 된다는 연구결과는 없지만 선천심장질환의 해부구조가 복잡하고 심장내 인공물이 존재하는 경우가 더 흔해서 특히 어른의 경우 경식도 초음파가 더 유용할 것으로 생각된다[207]. 내과적, 외과적 치료원칙은 일반적인 자연판막 심내막염의 지침과 동일하다.

선천심장질환에 동반된 감염성 심내막염의 사망률은 4-10%로 알려

저 있다[207, 212]. 후천심장질환과 비교하여 예후가 좋은 이유는 우측 감염성 심내막염이 상대적으로 더 흔하기 때문이다. 선천심장질환 환자에게 감염성 심내막염이 발생하지 않도록 예방하는 것이 매우 중요하다. 구강, 치아, 피부의 위생을 잘 지키고 혀나 점막 부위에 피어싱을 하지 않도록 한다. 감염성 심내막염이 발생할 위험이 높은 환자에게 의료 처치를 할 경우 필요에 따라 예방항생제를 투여하기도 한다(4. 감염성 심내막염의 예방 참고).

(2) 노인에서의 감염성 심내막염의 특징은 무엇인가?

4. 노인에게 발생한 감염성 심내막염은 의료행위와 관련된 가능성이 더 높고 기저질환과 원인균의 분포에도 차이를 보인다.
5. 임상양상과 심초음파에서 전형적인 양상을 보이지 않는 경우가 흔하다.
6. 고령 자체가 감염성 심내막염의 사망률을 높이는 주요한 인자로 알려져 있다.

만 65세 이상의 노인들의 경우에 감염성 심내막염이 발생할 위험도가 일반 인구에 비해 4.6배 정도 더 높은 것으로 알려져 있다[9, 213]. 노인들이 감염성 심내막염에 더 취약한 이유에 대해 잘 밝혀져 있지는 않지만 진단되지 않은 퇴행관막질환이 있을 가능성이 높고 침습적 처치를 받거나 의료기구를 체내에 보유할 기회가 더 많기 때문일 것으로 생각된다[214, 215].

노인에게 발생한 감염성 심내막염은 젊은 성인에게 발생한 경우와 임상소견에 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 최근에 이뤄진 대규모 비교연구에서 노인 환자들이 심내막염의 증상이 발생하기 전에 입원하거나 침습적 처치를 받은 일이 더 흔했다[216]. 기저질환의 분포에도 차이를 보였는데 노인들의 경우 당뇨병, 비노기계나 소화기계 악성 종양이 더 흔했다. 또한 혈액배양검사서 원인균이 증명된 경우가 더 흔했는데, 가장 흔한 원인균은 *Staphylococcus aureus* 이었으나 젊은 성인에 비해서 coagulase-negative staphylococci (CNS), Group D streptococci (*Streptococcus bovis*), enterococci가 더 흔했다. *S. aureus*의 경우 젊은 성인에 비해 중요도가 떨어졌지만 methicillin 내성 균주의 경우 노인들에게 더 흔했으며, 색전증, 면역매개현상, 폐혈 합병증의 발생은 더 낮았다. 또한 심초음파검사서 증식(vegetation)을 보이는 경우는 상대적으로 덜 흔한 반면 고름집을 보이는 경우가 더 흔했는데, 이러한 이유로 노인의 경우 경식도 심장초음파 검사를 통해서 심내막염을 진단하는 경우가 더 흔했기 때문이다. 치료를 위해 심장수술을 받은 사례는 노인들의 경우에 더 적었다. 노인들의 감염성 심내막염에서 입원 중 사망률이 더 높았는데 그 요인에 대해 다변량 분석을 시행하였을 때 고령 자체가 입원 중 사망의 독립적 위험인자였다(교차비 2.04; 95% 신뢰구간, 1.62-2.56). 증례수가 적기는 하지만 국내에서 이뤄진 연구에서도 감염성 심내막염이 발생한 노인들이 젊은 성인에 비해 입원 중 사망률이 더 높다고 보고하였다[217].

노인에게 발생한 감염성 심내막염은 발열이 상대적으로 덜 흔하고 [218] 피로감, 권태감, 식욕부진, 체중감소 등 노화 자체와 관련한 비특이적 증상을 보이는 경우가 많아서 진단이 늦어지는 경우가 많다[214, 219]. 진단이 늦어지면 질병의 경과를 악화시키고 치료에도 어려움을 주

게 된다. 또한 노인들의 경우 의료행위와 관련한 감염성 심내막염일 가능성이 더 높기 때문에 이를 줄이기 위한 예방조치와 함께 빠른 진단과 적절한 치료를 위한 적극적인 노력이 필요하다. 고령과 높은 이환율로 인한 수술위험도로 인해 노인에게 수술적인 치료를 하지 않는 경우가 많지만, 감염성 심내막염의 수술적응증에 해당할 경우 젊은 사람과 동일하게 의학적 접근을 하는 것이 타당하다[216, 220].

(3) 임신부에서의 감염성 심내막염의 특징은 무엇인가?

7. 임신과 관련하여 발생한 감염성 심내막염은 매우 드물지만 산모와 태아의 사망률이 높은 질환이다.
8. 임신부에게 설명할 수 없는 발열과 심잡음이 있을 경우 심내막염의 가능성에 대해 고려해야 하고, 빠른 진단과 적절한 치료가 임신부와 태아의 사망률을 낮추는데 매우 중요하다.

임신과 관련하여 발생한 감염성 심내막염에 대한 자료는 거의 없으며 그 발생빈도가 매우 드물다[221]. Campuzano 등은 문헌고찰을 통해 임신과 관련하여 발생한 감염성 심내막염 68예의 임상양상을 정리하여 보고하였는데[222], 이 연구에서 대동맥판, 승모판, 삼첨판을 비롯한 정도로 침범하였고 viridans streptococci나 Group B streptococci 등의 streptococci와 *S. aureus*가 흔한 원인균이었다. 전체 사례 중 27%가 산후(postpartum) 감염성 심내막염 사례였고, 기저 심장질환은 전체 사례 중 31%에서 동반되어 있었다. 산모와 태아의 사망률은 각각 22.1%와 14.7%이었다. 다른 연구에서는 증식(vegetation)의 크기가 1-2cm 이상일 경우에 임신과 관련한 감염성 심내막염에서 산모와 태아의 사망률이 증가한다고 하였다[223, 224]. 내과적인 치료에도 불구하고 증식(vegetation)에 의한 증상이 지속되는 경우에 임신 28주가 넘는 상황이라면 조기 분만을 고려해야 한다[222]. 임신부에게 설명할 수 없는 발열과 심잡음이 있을 경우 심내막염의 가능성에 대해 고려해야 하고 빠른 진단과 적절한 치료가 임신부와 태아의 사망률을 낮추는데 중요하다[225].

(4) 면역저하자에서의 감염성 심내막염의 특징은 무엇인가?

9. 심장이식이나 조혈모세포이식 후에 발생한 심내막염의 흔한 원인 미생물로 세균 이외에 *Aspergillus fumigatus*와 같은 진균을 고려하여야 한다.
10. 이식 환자에게 발생한 감염성 심내막염의 사망률은 매우 높다.

Sherman-Weber 등은 한 의료기관에서 총 659건의 심장이식을 받은 환자를 대상으로 조사하여 확인한 10건(1.5%, 187/100,000환자-년)의 감염성 심내막염 사례와 문헌고찰을 통해 22건의 사례를 추가하여 심장이식 후 발생한 감염성 심내막염 임상양상을 분석하였는데[226], 심장이식 후에 발생한 감염성 심내막염의 발생빈도는 일반 인구에 비해 50-110배 더 흔했고, 40-50% 정도의 사례가 삼첨판을 침범한 것으로 보고하였다. 가장 흔한 원인균은 *S. aureus*였고 *Aspergillus fumigatus*가 두 번째로 흔했다. 감염성 심내막염과 관련한 사망률은 80% 정도로 매우 높았고 *A. fumigatus*의 경우에는 사망률이 100%이었다.

Kuruville 등은 조혈모세포이식을 받은 1,547예를 후향적으로 분석하여 총 20건(1.3%)의 감염성 심내막염 사례를 확인하였는데, 그 중 15

에는 환자가 사망한 후 부검에서 진단이 되었다[227]. 진단당시 환자가 생존하였던 5예에서 이식 후 진단일까지 기간의 중간값은 6개월이었다. 가장 흔히 침범한 부위는 승모관, 대동맥관 순이었다. 동종조혈모세포이식을 받은 11예 중 10예에서 감염성 심내막염이 발생하기 전에 이식편대숙주병이 동반되어 있었다. 원인균이 밝혀진 것은 11예로 *A. fumigatus*, *Candida albicans*, *S. aureus* 등이 흔했고 원인균이 증명되지 않은 9예는 혈전에 의한 심내막염이었다. 전체 20예의 감염성 심내막염 사례 중 19예(95%)의 환자가 사망하였다.

(5) 혈액투석을 받는 환자에서의 감염성 심내막염의 특징은 무엇인가?

11. 장기 혈액투석을 받는 환자에게 감염성 심내막염이 발생할 가능성은 일반인에 비해 매우 높다.
12. 혈액투석 환자에게 발생한 심내막염은 승모관을 흔히 침범하고 MRSA나 VRE 등의 약제내성 그람양성균 감염이 흔하며 사망률이 높은 질환이다.

말기콩팥질환으로 혈액투석을 받는 경우 감염성 심내막염의 발생이 더 흔하다. 혈액투석을 받는 환자에게 심내막염이 발생하면 이환과 사망의 위험성이 증가하고 흔한 사망원인 중 하나이다[228, 229]. 혈액투석을 받는 환자의 감염성 심내막염 발생률은 308/100,000환자-년으로 일반 인구에 비해 80-180배 높은 것으로 알려져 있다[230]. Nori 등은 장기 혈액투석을 받고 있던 중 감염성 심내막염이 발생한 환자 52명을 분석하였는데[231], 74%의 환자들이 혈관카테터를 가지고 있었고 승모관이 가장 흔한 침범부위였다. 원인균으로 *S. aureus* (oxacillin 내성균이 50% 차지), enterococci, *Staphylococcus epidermidis* 등의 그람양성균이 원인미생물의 87%를 차지하였다. 특히 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)와 vancomycin-resistant enterococci (VRE)가 전체 원인균 중 28%를 차지하였다. 입원 중 사망률은 37%로 높았고 24%에서 관막치환술이 필요하였다. 승모관 침범(교차비 15.04; 95% 신뢰구간 2.70-83.61), 폐혈색전증(교차비 9.56; 95% 신뢰구간 1.72-53.21)이 입원 중 사망과 유의하게 관련이 있는 요인이었다.

#### 4. 감염성 심내막염의 예방

##### 1) 서론

##### (1) 범위

감염성 심내막염은 매우 드문 병이지만 25% [232]까지도 사망할 수도 있는 치명적인 병이기 때문에 발견된 후 치료보다는 예방이 바람직하다. 감염성 심내막염은 특정한 심장질환/상태의 환자들에게 일시적인 균혈증이 합병되어 발생한다. 감염성 심내막염 발생에 기여하는 균혈증은 침습적인 치료, 소화기, 생식요로계 시술 등과 관련하여 흔히 발생하는 것으로 알려져 있고, 이를 예방하기 위한 예방적 항균제는 동물의 감염성 심내막염 실험모델에서 효과가 입증되었다. 그러나 예방적 항균제가 사람의 감염성 심내막염을 예방함에 있어서도 효과적인지에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없기 때문에 결국 감염성 심내막염이 합병되

었을 경우 예후가 나쁠 것으로 예상되는 특정 심장질환/상태의 환자들에게 좁혀서 사용하는 것이 적절할 것으로 여겨진다[233-238]. 여기서는 감염성 심내막염의 위험군에 해당되는 심장질환 및 상태와, 감염성 심내막염을 일으킬 수 있는 위험이 되는 시술에는 어떤 것들이 있으며, 이들에서 권고되는 예방적 항균제의 사용 방법에 대한 내용을 기술하였다.

##### (2) 문헌검색

외국 문헌은 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색엔진을 사용하여 2000년 이후의 문헌을 검색하였으나 필요에 따라 주요 논문은 이전의 문헌도 포함시켰다. 검색어는 'infecti\* endocarditis', 'bacterial endocarditis', 'prevention', 'antibiotic prophylaxis', 'predisposing condition', 'dental procedure' 등의 조합으로 하였다. 국내문헌 고찰은 기간에 상관없이 Koreamed (<http://www.koreamed.org>)와 Kiss (<http://kiss.kstudy.com>)를 검색엔진으로 사용하였다.

##### (3) 핵심질문 요약

- 감염성 심내막염의 예방을 위해 예방적 항균제를 권고하는 심장질환/상태는 무엇인가?
- 감염성 심내막염의 위험을 증가시킬 수 있는 비-심장 위험인자는 무엇인가?
- 예방적 항균제를 권고하는 시술은 무엇인가?
- 권고하는 예방적 항균제의 종류와 투여방법은?
- 이미 치료목적의 항균제를 투여하고 있는 경우의 예방적 항균제 선택은 어떻게 하는가?

#### 2) 본론

##### (1) 예방적 항균제를 권고하는 심장질환 및 상태는 무엇인가?

1. 인공판막 또는 심장판막 교정을 위한 인공보형물을 가지고 있는 경우(B-II)
2. 과거에 감염성 심내막염을 앓은 병력이 있는 경우(B-II)
3. 아래와 같은 선천심장질환을 가지고 있는 경우(B-II)
  - 1) 수술적으로 교정되지 않는 청색증 심장질환, 또는 대증적인 선트나 conduits
  - 2) 수술이나 카테터 시술로 완전히 교정되었으나 6개월이 지나지 않은 경우.
  - 3) 수술이나 카테터 시술로 교정한 부위에 결손이 남아있는 경우
4. 심장이식 + 심장판막병증(B-III)

예방적 항균제가 필요한 시술의 경우 어떤 심장질환 및 상태에 예방적 항균제를 권고해야하는지를 결정하려면, 감염성 심내막염의 발생빈도를 높이는 경우와 감염성 심내막염이 발생하였을 때 나쁜 예후를 초래하는 경우 중 어느 쪽을 우선해서 예방하는 것이 중요한지에 따라 결정해야 한다. 과거의 지침들은 감염성 심내막염이 발생할 위험의 정도에 따라 나누어서 발병의 위험이 높은 군에게 예방적 항균제를 권고하였으나, 2004년 유럽심장학회는 대상 심장질환의 폭을 줄였고[239], 2007

년 미국심장학회는 감염성 심내막염으로 인해서 가장 나쁜 결과를 초래할 수 있는 고위험군 심장질환으로만 대상을 제한하였다[235, 240]. 이는 불필요하게 예방적 항균제가 오남용 되는 문제와 함께 감염성 심내막염이 발생할 경우 위험할 수 있는 환자들에게 선별적인 예방적 항균제의 처방이 누락되는 경우를 동시에 줄이기 위함이다.

인공판막은 감염성 심내막염이 발생하였을 경우 사망률이 20% 이상으로, 5% 미만인 자연판막 심내막염에 비해서 차이가 난다. 또한 이전에 감염성 심내막염을 앓았던 사람이 재발한 경우에도 사망률이 유의하게 더 높은 것으로 알려져 있다[241]. 사망뿐 아니라 의료비용의 부담도 높아서 미국의 예로 건당 50,000달러의 의료비용 증가를 초래한다고 알려져 있다. 일년동안 85,000건의 인공판막 치환 수술이 시행되고 그중 4%는 감염성 심내막염이 발병된다고 할 때 1억 7천만 달러의 의료비용이 소모됨을 의미한다[242]. 상대적으로 드물지만, 교정되지 않은 청색증 심장질환 등과 심장이식수술과 판막치환수술 등도 감염성 심내막염이 발병하였을 때 예후가 나빠질 수 있다.

모든 심장질환이 그 위험에 비례하게 예방적 항균제의 이득이 증명된 것이 아니므로 예방적 항균제가 도움이 되는 것이 아니다. 또한 너무 복잡하다보니 실제로 일선 의사들이 잘 이해하고 적용하기 어렵기 때문에 정작 꼭 필요한 경우에는 처방률이 낮고 불필요한 경우 항균제가 남용되는 것이 지적되었다[243]. 2005년에 국내에서 조사된 문헌에 따르면 예방적 항균제가 처방되어야 하는 고위험군 환자들 중 14.1%만이 적절한 예방을 받고 있었다[244]. 1997년 지침은 류마티스 심장질환의 빈도가 낮은 지역에서 가장 흔한 선천심장기형인 승모판탈출증(mitral valve prolapse; MVP)의 경우 심잡음이 없더라도 심장초음파까지 해서 판막부전증을 확인하도록 엄격하게 권고하기 때문에, 임상에서는 예방적 항균제 남용을 부추길 수밖에 없었다. 따라서 이후에 소개된 지침서들에서는 예방적 항균제를 써야 하는 대상 심장질환의 종류를 단순화하였다. 이는 예방적 항균제가 감염성 심내막염을 의미 있게 예방했다는 근거는 부족하지만 감염성 심내막염으로 인한 사망률이 엄연히 높은 군은 존재하기 때문이다. 판막질환 가운데에는 과거의 감염성 심내막염 병력자와 인공판막환자만 해당된다. 가장 흔히 예방적 항균제를 사용하는 이유가 되었던 일부 승모판탈출증은 예방의 대상 질환에서 제외되었다[245].

(2) 감염성 심내막염의 위험을 증가시킬 수 있는 비-심장 위험인자는 무엇인가?

5. 혈액투석 셉트 수술(Renal Dialysis Shunt, AVF), 뇌척수액 셉트(CSF Shunt), 혈관이식술(vascular graft), 항암치료, 전신홍반루푸스, 당뇨병(1형)이 거론되기는 하지만, 이때 예방적 항균제를 권장할만한 근거는 없다[246](C-III).

(3) 예방적 항균제를 권고하는 시술은 무엇인가?

6. 아래 예방적 항균제를 권고하는 시술은 앞에서 언급한 고위험군 심장질환 및 상태일 때만 권고하고, 그 밖의 일반적인 환자에게는 권장되지 않는다(A-III).

7. 치과 시술 중에서는 잇몸 조직 시술, 치근단주위(periapical region) 시술, 구강점막의 천공 등과 같은 시술을 할 때 권장되며, 구체적으로는 스케일링, 치아뿌리관 시술이 포함된다[23, 36](B-II).
8. 호흡기계 시술 중에서는 편도절제술, 아데노이드절제술 등과 같은 호흡기 점막의 절개 혹은 생검을 포함한 호흡기관의 침습적 시술을 시행하는 경우 예방적 항균제를 권장한다(B-III).
9. 진단적 위십이지장, 대장내시경을 포함한 소화기계 시술은 예방적 항균제 사용이 권고되지 않는다(A-II).
10. 장알균에 의한 요로감염이 있는 환자가 방광경 검사나 요로 시술을 시행하는 경우 예방적 항균제 사용이 권장된다(B-II).
11. 감염된 피부, 피부 구조물, 근육결 조직에 수술이 필요한 경우 이들 균주를 표적으로 예방적 항균제 사용을 권한다(B-III).

어떤 시술에 대해서 항균제를 권고하는지는 학회나 기관마다 차이가 있지만 대상이 되는 시술의 범위는 전 세계적으로 공통적인 것은 1997년 이후 점차 줄어들고 있다는 것이다. 이는 치과 시술 이외의 시술이 심내막염을 일으킨다는 근거가 부족하기 때문이다[247, 248]. 예방적 항균제를 추천하는 시술을 할 때 사슬알균을 겨냥한 항균제를 예방적으로 쓰는 것이 널리 받아들여지지만 반드시 앞서 언급한 고위험군 심장질환/상태일 때만 권고하고 그 밖의 일반적인 환자에게 권하지 않는다[249, 250](A-III).

감염성 심내막염은 손상된 심내막 내피에 붙은 비감염성 증식증(vegetation)에 일시적인 균혈증을 초래한 세균이 부착하여 발병하기 때문에 일시적인 균혈증이 일어나는 빈도, 종류, 강도, 지속시간 등의 구체적인 상황을 규명해야 예방적 항균제가 필요한 대상 시술을 정할 수 있다[246, 251]. 한 번의 치과시술로 인한 균혈증의 빈도는 발치의 경우 10-100%, 스케일링 8-80% 정도 되지만 단순한 치아세척만으로도 이미 40%까지도 균혈증을 동반한다고 알려져 있다. 그러나 일상적인 생활 속에서도 칫솔질이나 치실 사용을 하기만 하더라도 20-68%, 심지어는 음식을 씹기만 하여도 20-40% 균혈증을 동반한다. 따라서 통상 일년에 한두 번 이상 치과를 가지 않는 것에 비해서 칫솔질을 한다거나 음식을 씹는 것은 훨씬 더 자주 경험하는 일이다. 계산을 해보면 이미 일상생활을 통해 균혈증에 노출되는 빈도는 한 번의 발치행위에 비해서  $5.6 \times 10^6$  배 더 높다. 입안에는 700 종이 넘는 세균이 정상적으로 집락을 이루고 있으며, 이 중 70%가 혐기균이고 30%는 녹색사슬알균일 것이다. 흔히 치과질환이 있거나 구강위생이 문제될 때 병을 일으키는 것은 가장 많이 존재하는 혐기균이다. 오히려 녹색사슬알균은 더 나쁜 세균이 잇몸질환을 일으키는 것으로부터 보호해주는 역할을 한다. 그러나 정작 이 경로로 균혈증을 일으키는 것은 혐기균 보다는 녹색사슬알균이기 때문에 시술로 인해서 다수의 입속 상재균의 유입을 막는 것만으로는 효과적으로 감염성 심내막염을 예방할 수 없을 것이다. 또한 치과 시술이나 일상적인 생활 가운데 발생하는 균혈증의 정도는  $10^4$  CFU 미만인데 비해서 동물 감염모델 실험을 통해 알려진 바에 따르면  $10^{6-8}$  CFU 이상의 균혈증은 되어야 감염성 심내막염이 발생한다고 알려졌다[252-258].

치과 치료를 위해 항균제 예방을 하는 것이 감염성 심내막염 예방에

효과가 있는지를 규명한 임상연구는 체계적 문헌고찰을 하였을 때 환자-대조군 연구 한 개가 전부였고, 그 결과도 예방적 항균제가 효과적인지를 증명할 수 없었다[259]. 수학적 모델로 이득을 계산한 연구결과, 감염성 심내막염이 매우 드문 병인 점 때문에 만일 효과가 있다고 하더라도 엄청나게 많은 사람들에게 일률적으로 예방적 항균제를 사용하였을 때 지극히 적은 수의 사람들 가운데에만 예방적 효과를 기대할 수 있다[260, 261]. 따라서 위에서 언급한 치료 시술 외에 감염되지 않는 조직에 통상적인 마취주사, 치과 영상검사, 제거 가능한 치과 보철물이나 보조기를 하거나 조절하는 경우, 치과기구의 조절, 치과 브라켓의 설치, 빠진 치아의 제거, 입술이나 입 점막까지 외상으로 인한 출혈 등은 예방적 항균제를 권하지 않는 시술에 해당된다[262](A-III).

호흡기계 시술에 대해서는 2009년 개정된 유럽심장학회 지침에서는 예방 항균제를 권하지 않고 있지만, 아직 논란이 있기 때문에 좀 더 충분한 자료가 확보될 때까지는 위에서 언급한 침습적 시술을 시행하는 경우 예방적 항균제를 권한다(B-III). 그러나 생검을 시행하지 않는 기관지 내시경의 경우 예방적 항균제가 필요하지 않다.

고위험군의 심장질환 및 상태가 있더라도 진단적 위상이자장, 대장내시경을 포함한 소화기계 시술을 할 때는 예방적 항균제가 권고되지 않는다[263, 264](A-II). 그러나 고위험군 심장질환/상태를 가지고 있으면서 이미 장알균에 의한 요로감염이 있는 환자가 방광경 검사를 포함한 요로계 시술을 시행하는 경우에는 시술 전 항균제 사용을 권한다(B-II). 또한 이미 알려진 소화기계 또는 요로생식계 감염으로 항균제 치료를 받을 때도 장알균에 감수성이 있는 약제를 포함하여 치료할 것을 권한다(B-II).

2009년 개정된 유럽심장학회 지침에서는 감염된 피부, 피부구조물, 근골격계 시술의 경우 예방 항균제 사용을 권하지 않고 있지만, 이 부분도 아직 논란이 있으므로 충분한 자료가 확보될 때까지는 예방적 항균제 사용을 권한다[265](B-III). 항균제의 선택은 주로 항사슬알균 페니실린 혹은 세팔로스포린을 사용해야 하며, 베타락탐 항균제를 사용할 수 없는 경우나 MRSA에 의한 경우는 vancomycin 혹은 clindamycin을 투여한다. 심내막염의 환자 중 약 30%는 의료관련 감염이기 때문에 병원에서 이뤄지는 다양한 시술 등이 관련이 있을 가능성이 있지만 그러나 비 치료 시술을 하기 전에 예방적 항균제가 필요한지를 뒷받침할만한 근거는 없다[266]. 다만 카테터 관련 균혈증이 감염성 심내막염을 초래할 수 있기 때문에 의료기관내에서 손 위생 등 최적의 감염관리가 강조되어야 한다[267].

#### (4) 권고하는 예방적 항균제의 종류와 투여방법은?

12. 가능한 경구로 1회 투여하고 시술이나 수술 직전 30-60분 이내에 투여할 것을 권장한다[268](A-II).
13. 성인의 경우 amoxicillin 2g을 1회 경구투여 한다.
14. 경구투여가 불가능한 경우 ampicillin 2g 또는 cefazolin (or ceftriaxone) 1g을 근육 또는 정맥으로 투여할 수 있다.
14. Penicillin이나 ampicillin에 알레르기가 있는 경우 cephalexin 2g 또는 clindamycin 600mg 또는 azithromycin이나 clarithromycin 500mg을 경구로 투여한다.

15. Penicillin이나 ampicillin에 알레르기가 있으면서 경구 투여가 불가능한 경우에는 cefazolin (or ceftriaxone) 1g 또는 clindamycin 600mg을 근육 또는 정맥으로 투여한다.

적응증이 되어서 예방적 항균제가 필요한 사람에게는 가급적 경구로 단 한번으로 투약하고 시술이나 수술 직전 30-60분 사이에 투약하되, 만일 늦어지더라도 최소한 시술이나 수술 후 2시간 이내 투여해야 한다. 대개 시술이나 수술 후 30초 시점에서 균혈증이 많이 발생하기 때문에 투약시간은 수술직전이 적절하다[268]. 통상적으로 추천하는 항균제는 전통적으로 치과시술과 관련하여 감염성 심내막염을 일으키는 구강세균(사슬알균, 장알균)들을 겨냥하는 약이므로 주로 페니실린계이지만, *S. aureus*에 대한 항균력은 없으므로 *S. aureus*의 위험인자가 있거나 보균상태라면 *S. aureus*를 겨냥한 약제로 예방을 권고한다. 환자의 상태에 따라서 경구투약이 가능하지 여부, 페니실린계에 알레르기가 있는지 여부에 따라서 항균제를 선택한다. 치과 시술이 아닌 경우 현재로서는 별도의 항균제 선택에 대한 연구가 없으므로 이 처방을 따른다. 간단히 표로 정리하면 아래와 같다(Table 17).

(5) 이미 치료목적의 항균제를 투여하고 있는 경우의 예방적 항균제 선택은?

16. 가능하면 현재 진행 중인 항균제 투여 종료 10일 이후로 치과 치료를 연기하여 정상적인 구강 균무리가 재편될 시간적 여유를 갖는다(B-III).

감염성 심내막염 예방에 사용하는 항균제를 이미 사용하고 있는 경우는 사용 중인 항균제의 용량을 증량하기보다는 다른 계열의 항균제를 사용하는 것을 추천한다. 예를 들면 류마티스열의 재발방지를 위해서 penicillin을 사용할 경우 clindamycin, azithromycin, clarithromycin 등을 사용하며, 교차반응의 가능성이 있으므로 세팔로스포린은 피한다. 가능하면 현재 진행 중인 항균제 투여 종료 10일 이후로 치과 치료를 연기하여 정상적인 구강 균무리가 재편될 시간적 여유를 갖는 것이 좋다(B-III). 이미 감염성 심내막염에 비경구 항균제 치료가 시작된 환자가 판막치환수술이 예정되어 치과치료를 받게 되는 경우에는 치과 치료 30-60분 전에 투여중인 항균제를 투여한다. 이때는 고용량의 항균제가 투여되므로 낮은 수준의 내성 가능성에도 불구하고 이를 극복할 수 있는 높은 혈중 농도가 기대될 수 있다.

## 5. 심근염(Myocarditis)

### 1) 서론

#### (1) 범위

심근염은 감염성 원인뿐만 아니라 다양한 비감염성 원인에 의해 발생하는 질환으로, 본 진료지침에서는 감염성 원인에 의해 발생하는 경우만을 포함시키는 것으로 하였다. 그러나 실제 임상에서는 이들의 구별이 명확하지 않으므로 일부 진단 및 치료 부분에서는 별도의 원인 구별 없이 언급된 경우도 있다.

**Table 17.** Chemoprophylactic Regimen

Situation	Agent	Dose		Route
		Adult	Child (mg/kg)	
Oral	Amoxicillin	2 g	50	Oral
Unable to take oral medication	Ampicillin or	2 g	50	IM or IV
	Cefazolin or ceftriaxone	1 g	50	
Allergic to penicillin or ampicillin	Cephalexin or	2 g	50	oral
	Clindamycin or	600 mg	20	
	Azithromycin or clarithromycin	500 mg	15	
Allergic to $\beta$ -lactams and unable to take oral medication	Cefazolin or ceftriaxone or	1 g	50	IM or IV
	Clindamycin	600 mg	20	

(2) 문헌검색

외국 문헌은 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색엔진을 사용하여 2000년 이후의 문헌을 검색하였으나 필요에 따라 주요 논문은 이전의 문헌도 포함시켰다. 검색어는 ‘myocarditis’, ‘perimyocarditis’, ‘endomyocardial biopsy’ 등의 조합으로 하였다. 국내문헌 고찰은 기간에 상관없이 Koreamed (http://www.koreamed.org)와 Kiss (http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 사용하였다.

(3) 핵심질문 요약

- 무엇을 심근염이라고 하는가?
- 심근염을 일으키는 감염성 원인에는 어떤 것들이 있는가?
- 어떤 증상이 있을 때 심근염을 의심할 수 있는가?
- 진단을 위해 어떤 검사들을 시행할 수 있는가?
- 심내막심근생검(endomyocardial biopsy, EMB)은 언제 시행해야 하는가?
- 심근염의 진단 기준은 무엇인가?
- 누가 치료를 해야 하는가?
- 경험적 항생제나 항바이러스제 사용이 필요한가?
- 면역억제제와 면역글로불린은 언제 사용할 수 있는가?
- 언제까지 추적관찰을 해야 하는가?

2) 본론

(1) 무엇을 심근염이라고 하는가?

1. 심근염은 감염성 및 비감염성 원인 등 다양한 원인에 의해 유발되는 심근의 염증성 질환을 의미한다.

심근염에서 염증성 병변은 근세포, 혈관 요소, 전도계, 자율신경, 간질조직 등을 침범할 수 있으며, 심장막과 심근이 동시에 침범되는 경우도 드물지 않다. 또한 원인불명(특발성) 확장성 심근병증(idiopathic dilated cardiomyopathy)의 10-20%에서 조직학적으로 심근염이 발견되는 것으로 보고되고 있다[269-272].

(2) 심근염을 일으키는 감염성 원인에는 어떤 것들이 있는가?

2. 바이러스가 가장 중요한 원인으로 알려져 있으며, 특발성 심근염의 많은 경우에 있어서도 바이러스가 원인일 가능성이 높을 것으로 추정된다. Adenovirus, enterovirus, parvovirus B19 등이 심근염에 관여하는 주요 바이러스들로 알려져 있다.

대부분의 감염인자들은 심근염을 일으킬 수 있는 잠재 가능성을 모두 가지고 있다[271, 273]. 심근염의 원인은 감염성 원인뿐만 아니라 전신 질환, 약물, 독소 등에 의해서도 발생하는 것으로 알려져 있다. 감염이 원인이 되는 경우에도 적어도 다음 4가지 기전 중 하나 이상의 기전이 관여하는 것으로 알려져 있는데, 1) 감염성 요인에 의한 직접적인 세포손상, 2) 전신 시토카인 혹은 세포매개 면역반응이 감염된 심근세포와 감염되지 않은 주변의 심근세포를 공격하여 일어나는 심근세포의 손상, 3) 바이러스 항원-특이 면역반응이 감염된 세포를 직접 공격하여 일어나는 세포독성, 4) 순환 독소에 의한 세포독성 등이 포함된다[274].

(3) 어떤 임상 증상이 있을 때 심근염을 의심할 수 있는가?

3. 무증상부터 급속도로 진행되는 치명적인 상태까지 매우 다양하기 때문에 심근염에 특징적인 임상 증상은 없다.
4. 발열, 전신쇠약, 관절통, 상기도 감염증상 등이 선행되어 나타날 수 있다.
5. 가장 흔한 증상은 피로, 운동시 호흡곤란, 부정맥, 두근거림, 휴식시 흉통 등이다.
6. 원인이 뚜렷하지 않은 급성 혹은 아급성 좌심실 수축기능 부전 발생, 또는 이로 인한 심인성 속 발생시 의심할 수 있다.
7. 관상동맥질환 없이 발생한 심근 손상의 증거가 있는 경우 심근염을 의심할 수 있다.

심근염의 임상 증상은 매우 광범위하기 때문에 일부 증상으로 심근염을 의심하는 것은 매우 어렵다. 광범위한 분류로 전격성, 급성, 만성 심근염으로 분류하기도 하는데[275, 276], 전격성 심근염은 약물 치료와 함께 적극적인 시술을 필요로 하는 갑작스러운 심혈관 허탈이나 쇼크 상태인 경우로 치명적이다[277]. 광범위한 전향적 연구에서 [278] 10.2% (15/147) 정도가 전격성 심근염으로 나타났으며, 보통 심부전 증상이 발생하기 3일 이전에 발열과 같은 바이러스 감염 증상이 있었던 것이 특징으로 나타났다. 급성 심근염은 설명이 잘 안 되는 심부전, 흉통, 또는 부정맥 등이 젊은 사람에게서 새롭게 발생한 경우나, 전신 감염증의 경과 중에 심장 이상이 나타나는 경우에 의심할 수 있다. Coxsackievirus에 의한 심근염인 경우 발열, 전신쇠약, 근육통, 상기도 감염증상 등이 먼저 나타나거나 동시에 나타날 수 있다[279-282]. 부정맥은 conduction system을 침범하는 초기 증거로 심근염 환자의 갑작스러운 사망의 원인이 될 수 있다.

(4) 진단을 위해 어떤 검사들을 시행할 수 있는가?

8. 일반혈액검사(CBC)에서 백혈구증가증, 적혈구침강속도(ESR) 상승, 호산구증가증 등의 소견을 관찰할 수 있다.

9. 심전도 검사 : 심실 혹은 심실상부 부정맥, 방실차단, 비특이 ST 절/T과 이상 등 다양한 심전도 이상소견을 관찰할 수 있다.
10. 심장 생물표지자 : CK-MB, troponin I, troponin T, BNP 등의 검사를 진단을 위한 보조적인 검사로 고려할 수 있다(B-II).
11. 심근염이 의심되는 모든 환자들의 초기 진단평가를 위해 심초음파 검사를 시행할 것을 권장한다(A-II).
12. 심내막심근생검은 적응증(아래에 기술되어 있음)에 해당되는 환자에 한하여시행을 고려할 수 있으나(B-II), 진단의 민감도는 10-20% 정도로 매우 낮다.
13. 생검 조직을 이용하여 원인 바이러스 확인을 위한 분자생물학적 검사를고려할 수 있으나(C-III), 원인 바이러스 확인을 위해 심내막심근생검을 시행하는 것은 권장하지 않는다(A-III).
14. 최근의 다양한 기법의 심혈관 MRI 촬영은 심근 염증과 심근세포의 손상을 확인할 수 있는 매우 유망한 검사법으로, 진단 목적뿐만 아니라 MRI 유도 심내막심근생검을 시행하는 목적으로 활용을 고려할 수 있다(B-II).
15. Indium-111 antimyosin antibody scan은 심근세포의 괴사 범위를 확인할 수 있다.
16. Gallium-67 scan은 심근의 염증 범위를 확인할 수 있다.

일반적인 혈액검사에서는 심근염에 특이적인 소견이 없으며, 백혈구 증가증, 적혈구침강속도 상승, 호산구증가증 등의 소견이 관찰된다.

심전도 검사에서는 급성 심근허혈(acute myocardial ischemia)을 의심하는 변화를 관찰할 수 있는데, ST절 상승이 연속된 2개 lead 이상에서 관찰될 수 있으며(54%), T파 역전(27%), 광범위 ST절 함몰(18%), 병적 Q파(18-27%) 등이 포함되나[283], 심근경색증이나 심장막염에서 발견되는 변화와 유사할 수 있다.

심장 생물표지자로서 creatine kinase 보다는 troponin (T or I) 수치가 심근 세포 파괴의 더 좋은 증거로 제시되고 있다[284, 285]. 특히 troponin T cutoff를 >0.1 ng/mL로 하였을 때 민감도 53%, 특이도 94%, 양성예측도 93%, 음성예측도 56%로 나타났다. 따라서 임상적으로 심근염이 의심되는 상황이라면 troponin T 또는 I를 통상적으로 검사할 것을 고려해야 한다[285](B-II).

비침습적 영상 검사로는 초기에 모든 환자에서 경흉부 심초음파 검사를 할 것을 권장한다[286-289](A-II). 관상동맥은 정상임에도 불구하고 심초음파 검사에서 분절 혹은 전체적인 심근 운동장애가 관찰되는 경우에 심근염을 의심할 수 있다. 그러나 이와 같은 심벽운동 장애만으로는 심근염과 다른 형태의 심근병증을 감별하기에 불충분하며, 조직의 밀도, 탄성도 등에 따라 투과도나 반사 정도가 달라지는 초음파의 특성을 이용하는 것이 감별에 더 유용한 것으로 증명되었다[288]. 최근에는 조직 Doppler 영상과 심근속도 측정이 조직의 특성을 구별하는데 더욱 유용한 것으로 보고되고 있다[289].

일부 관찰임상연구에서는 조영-증강 MRI가 심근의 염증과 심근세포 손상을 진단하는 데 가장 유용한 방법으로 보고되었다[290]. 해부학적, 형태학적 정보 외에 MRI는 조직의 특성을 정확하게 제공할 수 있다[291, 292]. 급성 심근염은 전형적인 심근세포의 손상과 연관이 있기 때문에, 부종과 세포증상을 포함해서 이완시간의 측정 등을 통해 매우

민감하게 진단을 할 수 있다[293].

Indium111-labeled antimyosin monoclonal antibody scan은 심근 세포 괴사의 범위를 확인할 수 있으며, Gallium-67 scan은 심근의 염증 범위를 확인할 수 있는 방법이다[294]. 그러나 특이도가 떨어지고 방사선 노출 등을 고려하여 최근에는 거의 시행되지 않고 있다[295].

가장 많은 수의 증례연구에서 1230명의 심근염 환자 중 111명(9%)만이 조직 검사에서 진단[296]되는 등 여러 가지의 제한점이 있음에도 불구하고, 심내막심근생검은 진단의 절대표준으로 여겨진다. 그러나 10-20% 정도의 낮은 진단 정보 등을 고려하여 통상적으로 권장되지는 않고 있다. 심내막심근생검을 시행한 경우에는 원인 바이러스 등을 확인하기 위한 분자생물학적 검사 등을 고려할 수 있으나, 단순히 원인 바이러스를 확인할 목적으로 심내막심근생검을 시행하는 것은 권고되지 않는다(A-III).

#### (5) 심내막심근생검(EMB)은 언제 시행하는가?

17. 알 수 없는 원인으로 새로 발생한 심부전증이 2주 이내의 기간 동안 급속도로 악화되며 약물 치료에도 반응이 없는 경우에는 심내막심근생검을 고려할 수 있다(B-II).
18. 알 수 없는 원인으로 점차 진행되는 전도장애(심실 부정맥, Mobitz type II 2-3도 방실차단)로 2주-3개월 동안 새로 발생한 심부전증이 1-2주간의 통상적인 치료에도 반응을 하지 않는 경우에는 심내막심근생검을 고려할 수 있다(B-II).

심내막심근생검은 알 수 없는 원인으로 심장 기능의 급속한 악화가 있으면서 약물치료에 반응하지 않는 경우나, 진행되는 전도 장애나 심실 부정맥으로 인한 심근병증의 경우, 그리고 좌심실 기능부전을 일으킬 수 있는 전신 질환이 있는 환자에서 심혈관 증상 및 징후가 발생한 경우에 시행하는 것을 고려할 수 있다[297, 298](B-II). 기타 원인의 확인을 위한 심내막심근생검 적응증에 대해서는 여기서는 언급하지 않기로 하겠다.

#### (6) 심근염의 진단 기준은 무엇인가?

19. 현재 정확히 제시된 진단 기준은 없으며, 다음의 4가지 사항을 고려하여 진단할 수 있다(B-III).
  - 심근염을 의심할 만한 임상 증상
  - 관상동맥의 문제없이 새롭게 혹은 최근에 발생한 심근손상의 증거
  - 심근 부종과 염증을 시사하는 심혈관 MRI 촬영 결과
  - 심내막심근생검상 심근 염증의 증거

아직까지 심근염을 진단하는 하나의 임상적 혹은 영상의학적 기준은 없다[295]. 결국 병력, 임상증상, 심전도, 심장 생물표지자, 심초음파 등의 결과들과, MRI를 비롯한 기타 영상의학적 증거들을 종합하여 진단하는 수밖에 없다. 심내막심근생검은 표본추출 오차 등의 이유로 민감도가 제한적이며, 심각한 합병증을 일으킬 수 있고(0.1-0.5%), 병리소견에 대해서도 이견이 있을 수 있기 때문에, 앞에서 언급했던 일부 적응증이 되는 경우 외에는 시행하지 않는 것이 좋다[295].

(7) 누가 치료를 해야 하는가?

20. 심근염이 의심되는 경우에는 심근염의 진단적 평가와 치료에 대한 충분한 경험과 전문가를 보유하고 있는 상급 의료기관(심장이식, 기계 순환 지원 등이 가능한 의료기관)으로 전원 시킬 것을 권장한다(A-III).

임상적으로 심근염이 의심되는 경우에는 적절한 진단적 평가와 치료를 위해 심장이식이나 기계 순환 지원 등이 가능하며, 충분한 경험을 가진 심장내과 전문의가 있는 상급 의료기관으로 전원 시킬 것을 권장한다[299-301](A-III). 임상 증상에 따라 응급의 정도는 다르겠지만 심인성 쇼크 증상이 동반된 경우에는 즉시 전원을 해야 한다.

(8) 경험적 항생제나 항바이러스제 사용이 필요한가?

21. 경험적 항생제나 항바이러스제의 통상적인 사용은 권장되지 않는다(A-III).

22. 심근염의 주된 치료는 심부전증의 증상과 정도에 따라 심박출량과 혈압을 유지하기 위한 혈액동학적 표준 치료를 따른다(A-III).

심근염의 주된 치료는 다른 원인에 의한 비슷한 정도의 심부전증의 치료와 마찬가지로 전통적인 지지치료이다(A-III). 특히 전격성 심근염과 같은 심인성 쇼크가 동반되는 경우에는 적극적인 혈액동학적 치료가 요구된다.

심내막심근생검 조직에서 enterovirus나 adenovirus 유전체가 증명된 환자에서 interferon- $\alpha$ 나 interferon- $\beta$ 를 사용한 연구 결과가 단일 기관에서 보고된 바 있으나[302, 303] 대규모의 다기관 연구가 필요한 상황으로, 아직까지 임상에서 통상적으로 이들 제제의 사용을 권장하지는 않는다(A-III).

(9) 면역억제제와 면역글로불린은 언제 사용할 수 있는가?

23. 심근염 환자에서 통상적으로 면역억제제나 면역글로불린을 사용하는 것은 권장되지 않는다(A-I).

24. 전신적인 자가면역질환(예, 전신홍반루푸스, 피부경화증, 다발근육염 등)으로 인한 심근염 환자에서는 면역억제제의 사용을 고려할 수 있다(B-II).

25. 특발성 거대세포 심근염 환자에서는 적극적인 면역억제제 사용을 고려한다(A-II).

26. 소아에서의 가와사키병과 같은 면역매개 질환에서는 면역글로불린 사용을 고려할 수 있다(B-III).

심근염이 비정상적인 세포면역과 체액면역이 연관되어 있기 때문에 많은 학자들은 심근염의 치료에서 면역억제 치료 가 틀림없이 효과적일 것이라고 믿고 있다[304]. 20개 이상의 비대조 관찰연구들이 다양한 면역억제제의 효과를 보고하고 있지만, 몇 가지 문제점들이 있다. 우선 조직학적 회복과 심실기능의 호전이 서로 잘 연관되지 않고, 많은 경우에서 자연 회복이 되기 때문에 치료 성과를 평가하기 위해서는 반드시 대조군이 필요하며, 특히 바이러스(adenovirus, enterovirus, parvovirus)와 숙주의 면역 상태는 면역억제 치료에 다르게 반응한다는 것이다. 몇 개의 무작위대조시험 중 조직학적으로 증명된 111명의 심근염 환자를 대상으로 위약과 면역억제제(prednisone과 cyclosporine 또는

azathioprine)를 비교한 다기관 무작위대조시험 연구의 결과[305], 치료군 간에 사망률의 차이가 없는 것으로 나타났으며, 다른 무작위대조 시험의 결과들도 유사한 것으로 보고되고 있다. 단, 전신홍반루푸스, 다발근육염, 피부경화증 등과 같은 전신 자가면역 질환으로 인한 심근염의 경우에는 효과적인 것으로 나타났고, 특히 특발성 거대세포 심근염의 경우에는 적극적인 면역억제 치료가 도움이 되는 것으로 여겨진다[306-308]. 따라서 바이러스에 의한 심근염 환자에서 통상적으로 면역억제제를 사용하는 것은 권장되지 않는다[309, 310](A-I).

면역글로불린도 거대세포 심근염과 림프구성 심근염의 치료에서 효과가 있는 것으로 사용되어 왔으나[311, 312](A-II), 62명의 원인 모르는 심부전과 심근병증 환자에 대한 이중맹검 무작위대조시험 연구에서[313] 별다른 효과를 보이지 않는 것으로 나타났다. 따라서 새로 발생한 심근병증과 심근염에서 면역글로불린의 통상적인 사용은 권장되지 않는다(A-I).

(10) 언제까지 추적관찰을 해야 하는가?

27. 추적관찰의 강도는 심부전의 정도, 임상 증상의 심각도, 치료에 대한 반응 등을 고려하여 결정한다.

28. 추적관찰은 임상적 평가, 심초음파 검사를 통한 심장 기능의 평가, MRI를 통한 염증 진행 여부의 평가로 구성된다(C-III).

29. 치료에 반응을 보이는 환자들은 임상적인 안정화 여부를 확인하기 위해 3-6개월 이내에 임상적 추적관찰을 시행한다(B-III).

환자에 대한 추적 검사의 강도는 심부전의 정도, 임상 증상의 심각도, 치료에 대한 반응 등을 고려하여 결정해야 한다. 임상적 평가, 심초음파 검사를 통한 심장 기능의 평가, MRI를 통한 염증 진행 여부의 평가를 종합하는 것이 합당할 것으로 판단된다[314](C-III). 4주째 평가에서 염증이 지속되는 경우 좋지 않은 예후를 시사하며, 임상적으로 호전을 보이는 경우 임상적인 안정 상태를 확인하기 위해 3-6개월째 적절한 평가를 시행하는 것을 고려한다(B-III).

6. 심장막염(Pericarditis)

1) 서론

(1) 범위

심장막염은 감염성 원인뿐만 아니라 다양한 비감염성 원인에 의해 발생하는 질환으로 본 진료지침에서는 감염성 원인에 의해 발생하는 경우만을 포함시키는 것으로 하였다. 그러나 실제 임상에서는 이들의 구별이 명확하지 않으므로 일부 진단 및 치료 부분에서는 별도의 원인 구별 없이 언급된 경우도 있다. 진단을 위한 검사에서 심전도 소견은 특징적은 일부 소견만 기술하고 자세한 기술은 하지 않는 것으로 하였다.

(2) 문헌검색

외국 문헌은 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색엔진을 사용하여 2000년 이후의 문헌을 검색하였으나 필요에 따라 주요 논문은 이전의 문헌도 포함시켰다. 검색어는 ‘pericarditi’, ‘myopericar-



ditis', 'pericardial effusion', 'tuberculous pericarditis', 'pericardiocentesis', 'pericardial biopsy', 'pericardiectomy' 등의 조합으로 하였다. 국내문헌 고찰은 기간에 상관없이 Koreamed (<http://www.koreamed.org>)와 Kiss (<http://kiss.kstudy.com>)를 검색엔진으로 사용하였다.

### (3) 핵심질문 요약

- 심장막염의 정의는 무엇인가?
- 심장막염을 일으키는 감염성 원인에는 어떤 것들이 있는가?
- 어떤 증상이 있을 때 심장막염을 의심할 수 있는가?
- 진단을 위해 어떤 검사들을 시행할 수 있는가?
- 심장막천자술은 언제 시행하는가?
- 심장막생검은 언제 시행하는가?
- 일반적인 치료 원칙은?
- Aspirin과 비스테로이드성 소염제(NSAID)는 어떻게 사용해야 하는가?
- Corticosteroid는 언제, 어떻게 사용해야 하는가?
- Colchicine은 언제, 어떻게 사용해야 하는가?

## 2) 본론

### (1) 심장막염의 정의는 무엇인가?

1. 심장막염은 감염성 및 비감염성 원인 등 다양한 원인에 의해 유발되는 심장막의 염증성 질환을 의미한다.

심장막염은 종종 심근염과 어느 정도 동반되어 나타나는데, 주로 cardiotropic 바이러스가 공통된 원인이기 때문이다. "Pericarditic syndrome"이 주로 나타나는 경우를 "myopericarditis", "myocarditic syndrome"이 주로 나타나는 경우를 "perimyocarditis"라고 한다[315-319].

### (2) 심장막염을 일으키는 감염성 원인에는 어떤 것들이 있는가?

2. 급성 심장막염과 심근염을 일으키는 감염성 원인은 거의 동일하다. 선진국에서는 바이러스가 가장 흔한 원인이며, coxsackievirus B, adenovirus, cytomegalovirus, echovirus, influenza virus, Epstein Barr virus, human herpesvirus 6 (HHV6), hepatitis C virus, parvovirus B 19 등이 포함된다.

심장 질환과 연관되어 있는 많은 바이러스들 중에서 coxsackievirus 가 급성 심장막염의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다. 특히 group B coxsackievirus는 epidemic pleurodynia (유행가슴막통증)의 주요 원인으로 여겨지고 있다. 그러나 바이러스의 진단이 어렵기 때문에 저절로 회복되는 심장막염의 원인은 확인되지 않는 경우가 대부분이며, 따라서 원인불명으로 분류되는 이들 심장막염의 원인도 대부분 바이러스일 가능성이 높다. 심장을 공격하는 대부분의 바이러스는 심근과 심장막을 동시에 공격하기 때문에 바이러스성 심근염을 일으키는 원인 바이러스들이 심장막염의 원인 바이러스와 거의 동일하다[317-320].

항생제 이전 시대에서는 화농성 심장막염이 폐렴의 합병증으로 자주

나타났으며 *S. pneumoniae*와 *S. aureus*가 원인의 절반 정도를 차지했다. 그러나 항생제가 발달하면서 화농성 심장막염의 빈도는 현저히 감소되었으며, 1970년대 이후로는 세균에 의한 화농성 심장막염의 전체 빈도는 1% 내외로 보고될 정도로 매우 드문 것으로 보고되고 있다. 결핵성 심장막염은 최근까지도 4% 내외로 보고되고 있으며[321-323], 국내에는 더 흔할 것으로 생각되나 구체적인 자료는 없다. 중등도 이상의 심장막 삼출이 있었던 환자의 40.6%가 결핵이 원인이었던 것으로 보고된 자료가 유일하데[324], 이런 점을 고려하면 국내는 결핵성 심장막염의 빈도가 외국에 비해 더 높을 것으로 생각된다[325]. 진균으로는 histoplasma, 기생충으로는 echinococcus와 toxoplasma 등이 보고되어 있으나 매우 드물다[317-319].

### (3) 어떤 증상이 있을 때 심장막염을 의심할 수 있는가?

3. 복장뼈뒤 흉통(retrosternal chest pain)이 있으며, 어깨와 목으로 방사되고, 호흡시, 음식물 삼킬 때, 누워있을 때 악화되는 것이 특징이다. 발열, 피로, 관절통, 근육통, 기침, 객담 등의 독감 유사 증상이 선행되어 나타나는 경우가 많고, 심낭마찰음은 질병특유증상이다.

심장막염의 증상은 원인에 따라 다양하게 나타난다. 바이러스성 혹은 원인불명 심장막염의 경우 발열, 근육통, 관절통, 기침, 객담 등의 독감 유사 증상이 먼저 혹은 동시에 나타나면서 특징적인 복장뼈뒤 흉통을 호소한다. 이 통증은 어깨와 목으로 방사되며, 숨쉴 때, 음식 삼킬 때, 누워있을 때 더 악화되는 것이 특징이다.

세균성 심장막염은 보통 매우 심한 전신 감염증상을 보이는데, 급성 병색을 보이며, 거의 모든 환자에서 발열이 동반되고, 호흡곤란도 흔하다. 그러나 흉통은 1/3 정도에서만 나타나며, 질병특유증상인 심낭마찰음도 1/3 정도에서만 관찰된다. 따라서 매우 심한 혈액역학장애가 나타난 이후나 부검에서 확인되는 경우가 많다[317-319, 326].

결핵성 심장막염은 대부분 서서히 진행되며, 흉통은 40-75% 정도에서 나타나는 것으로 보고되고 있으나 심하지 않으며, 체중감소, 야간발한, 기침, 호흡곤란 등의 증상이 흔히 관찰된다[315, 316].

### (4) 진단을 위해 어떤 검사들을 시행할 수 있는가?

4. 심장막염이 의심되는 모든 환자는 아래의 기본 검사를 시행할 것을 권장한다(A-II).
  - : 심전도 검사, 흉부 X-선 촬영, 경흉부 심초음파 검사, 혈액 검사 (염증표지자, 심근병변 표지자 포함)
5. 추가적인 검사, 입원, 원인 확인을 위한 검사 등은 고위험 환자 (Table 18)에 국한하여 시행하는 것을 권장한다(B-III).
6. 전산화단순촬영과 심장 MRI는 아래의 경우 시행할 수 있다.
  - 1) 위의 기본적인 검사에서 확실한 결론을 제공하지 못한 경우(B-II).
  - 2) 방형성 삼출액(loculated effusion), 심장막 비후, 심장막 협착, 심장막 종괴 등이 의심되는 경우(B-III).

척진 소견에서 심낭마찰음과 함께 심전도 검사에서 심장막염의 전형적인 ST 분절 변화(concave ST segment elevation at lead I, II, aVL,

V3-V6)를 관찰하면 심장막염을 의심할 수 있다(병기에 따른 자세한 심전도 소견은 여기서는 기술하지 않음). 흉부 X-선 촬영에서 심장 음영은 정상이거나 심낭 삼출액의 양에 따라 “물병(water bottle)”모양으로 보일 수 있으며, 주변의 폐실질이나 중격동의 추가 병변 여부를 확인할 수 있다. 경흉부 심초음파 검사는 심낭 삼출액의 정도를 확인하는데 매우 유용하다. 혈액 검사에서는 ESR, CRP, LDH, 백혈구 수치 등 염증표지자 검사와 troponin I, CK-MB 등의 심근병변을 확인할 수 있는 표지자 검사를 포함해야 한다[315, 316, 321].

유럽의 지침에서는 심장막염이 의심되는 모든 환자는 원인 확인과 심장눌림증(cardiac tamponade)으로의 진행여부 관찰, 항염증 및 증상 치료의 시작을 위해 가능한 입원시킬 것을 권고하고 있다. 그러나 300명의 전향적 연구에서 85%의 저위험군 환자들은 원인 확인 없이 경험적인 항염증 치료만으로 외래에서 잘 치료되었으며, 이들 중 90%는 장기간 추적 관찰에서 바이러스성 혹은 원인불명 심장막염으로 최종 진단되었던 점으로 볼 때[327] 비용-효과적인 면을 고려하면 고위험군에 한해서 입원하여 추가 검사를 시행하는 것이 더 합리적일 것으로 생각된다(Table 18)[328].

전산화단층촬영이나 심장 MRI는 심초음파 검사를 해석하기 어려운 경우나 임상소견과 잘 맞지 않는 경우, 방형성 삼출액이나 출혈 삼출액이 의심되는 경우, 심장막 비후와 협착이 의심되는 경우, 심장막 종괴가 의심되는 경우에 시행하는 것을 고려해야 한다[316].

(5) 심장막천자술은 언제 시행하는가?

- 7. 심장눌림증이 의심되는 경우(A-I).
- 8. 심초음파 검사에서 >20 mm 정도의 심낭삼출액이 관찰되는 경우(B-II).
- 9. 원인을 확인하기 위한 추가적인 진단 검사가 가능한 경우(B-II).
- 10. 화농성, 결핵성 심장막염이 의심되는 경우(B-II).

심장눌림증이 의심되는 경우에는 환자를 살리기 위해 심장막천자가 반드시 필요하다(A-I). 대동맥박리는 주요 급기증에 해당되며, 옹고병, 항응고 치료, <math>50,000/mm^3</math>의 혈소판 감소증, 적은 양의 방형성 삼출액인 경우는 상대적인 급기증에 해당된다. 혈액학적 이상조건이 없는 경우에는 심초음파 검사상 이완기에 >20mm 정도의 심낭삼출액이 관찰되는 경우나 심낭삼출액으로 원인을 확인하기 위한 추가 검사가 가능하여 원인 치료를 할 수 있는 경우에 진단 목적으로 시행할 수 있다. 화농성이나 외상에 의한 혈액심장막의 경우에는 심장막천자가 도움이 되나 수술적 배액이 더 효과적이다. 결핵성 심장막염이 의심되는 경우에는 진단을 위해 심낭삼출액의 배양, 단백, LDH, ADA, interferon-

gamma, lysozyme 검사 등을 시행할 수 있다[315, 316, 321].

(6) 심장막생검은 언제 시행하는가?

- 11. 심장막천자 이후에 재발된 심장눌림증 환자의 수술적 치료의 한 부분으로 심장막 생검을 시행할 수 있다(치료적 생검) (B-II).
- 12. 확진되지 않은 상태에서 3주 이상의 약물치료에도 불구하고 증상이 지속되는 경우 진단을 위해 심장막 생검을 시행할 수 있다(B-II).

심장막 생검은 심장막천자를 시행한 이후에도 재발되는 심장눌림증 환자에서 치료를 위한 외과적 배액술의 한 부분으로 시행할 수 있다(치료적 생검). 또한 확진이 되지 않은 상태에서 3주 이상의 약물치료에도 불구하고 증상이 지속되는 경우 진단 목적으로 시행할 수 있다(진단적 생검). 화농성, 결핵성, 또는 종양으로 인한 심장막염의 진단에 매우 유용하다. 심장막 생검은 심낭삼출액이 없는 급성 심장막염에서 보다는 많은 양의 심낭삼출액이 있는 경우에 진단율이 더 높다. 심장막내시경(pericardioscopy)은 난치성 환자에서 표적 심장막생검을 위해 경험이 풍부한 3차 의료기관에서 시행할 수 있다[315, 316].

(7) 일반적인 치료의 원칙은?

- 13. 충분한 휴식, 통증 치료, 혈액학적 문제의 발생여부에 대한 주의 깊은 모니터링이 치료의 기본이다.
- 14. 급성 병기에 corticosteroid는 사용하지 말 것을 권장한다(B-II).
- 15. Aspirin이나 NSAIDs가 가장 일반적인 치료로 권장된다(B-II).
- 16. 화농성 심장막염이 의심되는 경우에는 수술적 배농과 항생제 치료가 필요하다(A-III).

급성 심장막염은 대부분 양성 경과를 밝기 때문에 충분한 휴식과 통증 치료 등 일반적인 대증치료가 주요 치료가 된다. 단 혈액학적 문제가 발생하는지에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다. 바이러스성 급성 심장막염에서 심근염이 동반될 수 있고 corticosteroid를 사용하면 바이러스의 증식으로 심근 손상을 악화시킬 수 있으므로, 급성 병기에는 corticosteroid를 사용하지 말아야 한다[316]. Aspirin과 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)가 발열, 심장막 통증, 그리고 염증반응의 치료에 매우 효과적이므로 합병증이 없는 저위험군에서의 초기 치료제로 사용할 것을 권장한다. 화농성 심장막염의 원인이 확인된 경우에는 수술적 배농과 함께 선택적 항생제 치료가 필요하다[315-318].

(8) Aspirin과 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)는 어떻게 사용해야 하는가?

- 17. 항염증 효과가 나타날 정도의 충분한 용량과 기간을 사용해야 한다(B-II).
- 18. CRP가 정상화 될 때까지 처음 용량을 유지하고, 이후 1-2주 간격으로 용량을 줄여 나간다(B-III).

과거에 만족스럽지 못한 항염증효과에 대한 보고들이 있었지만, 실패의 원인은 충분한 용량과 기간을 사용하지 않았기 때문이다. CRP가 정상화되지 않은 경우는 아직 활동성 염증이 있음을 의미하므로 CRP가 정상화 될 때까지 처음 용량을 유지해야 한다. 초기 용량으로 aspirin은 하루

**Table 18.** Clinical Poor Prognostic Predictors of Pericarditis

1. Fever exceeding 38°C
2. Subacute onset (days to weeks)
3. Large circumferential pericardial effusion (total depth ≥2cm)
4. Cardiac tamponade
5. Failure of aspirin or NSAID therapy for at least 1 week
6. History of anticoagulant treatment, immunosuppression, trauma, malignancy
7. Evidence of myopericarditis

2-4 g, ibuprofen은 하루 1,600-3,000 mg, indomethacin은 하루 75-150 mg을 투여하며 CRP가 완전히 정상화 될 때까지 충분한 기간 동안 사용해야 한다. 이후 매 1-2주 간격으로 감량해 나간다[315, 316].

(9) Corticosteroid는 언제, 어떻게 사용해야 하는가?

19. Aspirin이나 NSAIDs의 사용에 금기증이 있거나 반응이 없는 경우, 보다 중증으로 재발한 경우에 사용할 것을 권한다(B-II).
20. 저용량이나 중간 용량(prednisone 0.2-0.5 mg/kg/d)을 사용할 것을 권한다(B-II).
21. 감량 도중 재발하는 경우 colchicine 사용을 고려해야 한다(B-III).

Corticosteroid의 사용은 아직 이견이 많다. 여러 지침이나 연구 결과들이 제한적인 사용을 권고하고 있으나 빠른 증상 회복을 목적으로 실제 임상에서는 많이 처방되고 있다. 그러나 적절하지 못한 용량과 기간을 사용하는 경우 오히려 증상을 더 악화시킬 수 있으므로 주의해서 사용해야 한다. 보통 aspirin이나 NSAIDs를 사용할 수 없는 경우나 효과가 없는 경우에 사용할 수 있으며 더 중증으로 재발하는 경우에 사용할 것을 권한다. 용량에 대한 최근의 후향적 비무작위 연구에서[329], 저용량(0.2-0.5 mg/kg/d)과 고용량(1.0 mg/kg/d) 치료를 비교한 결과, 고용량 치료에서 심각한 부작용의 빈도가 높았으며, 재발율과 질환 연관 입원율이 의미 있게 높게 나타났다. 이를 근거로 고용량 보다는 저용량의 corticosteroid를 사용할 것을 권장한다(B-II). 결핵성 심장막염에서의 corticosteroid 치료에 대한 메타분석 결과에서도 심장막절제술(pericardiectomy)의 빈도나 사망률을 낮추지 못한 것으로 나타났다[330-339]. 증상의 호전과 CRP의 정상화까지 매우 천천히 감량해 나가는 것이 중요하며, 만약 감량을 하는 과정에서 재발하는 경우에는 colchicine의 사용을 고려해야 한다[340].

(10) Colchicine은 언제, 어떻게 사용해야 하는가?

1. 재발성 심장막염의 치료에 사용할 것을 권장한다(A-II).
2. 급성 심장막염에서도 유용하게 사용할 수 있다(B-III).

다수의 후향적 연구 결과를 근거로 재발성 심장막염의 치료 colchicine을 사용할 것을 권장한다(A-II). 또한 후향적 다기관 연구에서[341] corticosteroid의 사용이 재발성 심장막염을 예방하는 colchicine의 효과를 약화시킨다는 보고를 근거로, 급성 심장막염에서도 사용할 것을 고려할 수 있다(B-III). 첫 1-2일간은 하루 2 mg씩 사용하고 이후 하루 1 mg으로 유지한다. 최근의 공개 무작위 연구에서도[342, 343] colchicine이 심장막염 재발의 일차예방 및 이차예방에 모두 효과가 있는 것으로 보고되어 이 약제의 사용을 뒷받침하고 있다. 이들 연구에서 첫 발생시 3개월간, 재발시 6개월간 다른 항염증 약제와 같이 사용할 경우 재발율을 절반으로 줄일 수 있음이 확인되었다. 보다 중증의 재발 환자인 경우 마지막 재발 후 12-24개월간의 장기 치료를 권장하기도 한다[344].

## 7. 화농혈전정맥염(Suppurative Thrombophlebitis)

### 1) 서론

#### (1) 범위

화농혈전정맥염은 미생물에 의한 정맥 혈관 벽의 염증으로 주로 혈전증과 세균혈증이 연관되어 나타난다. 이번 지침에서는 표재성(superficial) 화농혈전정맥염과, 심부 정맥에서는 임상에서 드물게 접할 수 있는 골반 화농혈전정맥염, 해면정맥동 혈전정맥염, 내경정맥 혈전정맥염(Lemierre's 증후군), 간문맥 혈전정맥염(pylephlebitis)에 대해서만 주로 다루었다. 무작위 대조연구나 체계적인 메타분석 연구가 거의 없어, 나머지 다양한 화농혈전정맥염에 대해서는 본 지침을 토대로 사례별로 적용이 필요할 것이다.

#### (2) 문헌검색

국외 문헌검색은 Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) 검색 엔진을 사용하여 2001년 1월부터 2010년 12월까지의 기간 동안의 문헌을 검색하였다. 검색어는 'suppurative thrombophlebitis', 'thrombophlebitis', 'superficial thrombophlebitis, pelvic thrombophlebitis, cavernous sinus thrombophlebitis', 'Lemierre's syndrome', 'pylephlebitis' 등으로 하였고, 국내 문헌검색은 같은 기간 동안 Koreamed ([www.koreamed.org](http://www.koreamed.org))와 Kiss (<http://Kiss.kstudy.com>)를 검색엔진으로 사용하였다.

#### (3) 핵심질문 요약

- 화농혈전정맥염의 정의는 무엇인가?
- 화농혈전정맥염은 언제 주로 발생하는가?
- 화농혈전정맥염을 일으키는 주요 원인균은 무엇인가?
- 어떤 증상이 있을 때 화농혈전정맥염을 의심할 수 있는가?
- 진단을 위해 어떤 검사들을 시행할 수 있는가?
- 일반적인 치료의 원칙은 무엇인가?
- 경험적 항균제 선택은?
- 어떻게 하면 예방할 수 있는가?

### 2) 본론

#### (1) 화농혈전정맥염의 정의는 무엇인가?

1. 화농혈전정맥염은 미생물에 의한 정맥 혈관 벽의 염증을 의미한다.

화농혈전정맥염은 미생물에 의한 정맥 혈관 벽의 염증으로 주로 혈전증과 세균혈증이 연관되어 나타나는 감염증이다. 카테터관련 폐혈증과는 다른 개념으로 카테터관련 폐혈증이나 오염된 정맥주사 수액과 연관된 세균혈증에서는 정맥 벽의 화농은 보통 관찰되지 않는다. 주로 표재성(superficial), 중심성(central), 해면정맥동(cavernous sinus), 그리고 문맥염(portal vein, pylephlebitis) 등의 4가지 형태로 분류될 수 있다[345, 346].

(2) 화농혈전정맥염은 언제 주로 발생하는가?

2. 표재성 화농혈전정맥염은 피부감염이나 정맥주사 카테터 사용의 합병증으로 주로 발생한다.
3. 골반 화농혈전정맥염은 분만, 유산, 부인과 수술, 골반 농양 등과 관련이 많고, 내경정맥의 혐기성 화농혈전정맥염(Lemierre's 증후군)은 인두, 치아, 유양돌기 감염의 합병증으로 잘 나타난다.
4. 해면정맥동염은 안면 중앙 1/3 부위의 감염 합병증으로 나타난다.
5. 문맥염(pylephlebitis)은 주로 복강내 감염과 연관되어 나타난다.

표재성 화농혈전정맥염이 정맥주사 카테터와 관련이 있는 경우 카테터 벽과 혈관주위 조직 사이의 피부로부터, 수액의 오염, 연결부위 오염, 다른 부위로부터의 혈류 전파 등의 감염 경로를 갖는다. 임신 자궁에 의한 혈류 정체나 분만의 응고항진상태 등으로 혈전이 잘 발생하게 되어 골반 화농혈전정맥염을 일으키는 원인이 된다. 주간정맥염기, 허리정맥염기, 복벽 정맥, 직장정맥염기 등의 정맥체계가 골반에서 배출되므로 골반 화농혈전정맥염 발생시 이들 정맥체계에 영향을 미치게 된다. 그러나 자궁으로부터의 배출은 난소정맥과 하대정맥으로 주로 배출되므로 이들 정맥에 더 흔히 영향을 미친다. 해면정맥동 화농혈전정맥염은 코주위 종기와 접형동이나 사골동의 감염이 퍼져서 주로 발생한다. 드물게는 편도, 연구개, 중이, 안와의 감염에서 시작되는 경우도 있다. 판막이 없는 연결 정맥이 많은 부비동의 정맥체계가 상하 안정맥을 통해 해면정맥동의 감염으로 역행 전파를 잘 일으키는 요인이 된다. 문맥염은 문맥으로 배출되는 영역의 복강내 감염과 주로 연관되어 나타나는데, 게실염, 충수돌기염, 간농양 등이 주로 연관된다[347]. 그 외에도 담관염이나 감염성 총담관결석증 등도 문맥염을 일으킬 수 있으며, 염증성 장질환, 치핵 밴드 시술, CT 유도 간조직 생검 등의 합병증으로도 발생된 보고들이 있다[348, 349]. 모든 경우에서 응고항진상태가 연관된다.

(3) 화농혈전정맥염을 일으키는 주요 원인균은 무엇인가?

6. 과거에는 황색포도알균이 가장 흔한 원인균이었으나, 병원감염으로 나타나는 경우가 많은 최근에는 Enterobacteriaceae가 흔해지고 있고, 복강내 병변이나 골반 감염이 원인이 되는 경우에는 그람 음성균이나 혐기성 균에 의한 경우가 많다. 장기간 항생제를 사용하는 경우에는 칸디다에 의한 화농혈전정맥염이 증가하고 있다.

1960년대의 보고는 표재성 화농혈전정맥염의 65-78%가 황색포도알균이 원인으로 보고 되었으나, 현재는 대부분의 경우 Enterobacteriaceae로 나타나고 있으며, 특히 병원에서 광범위 항생제를 사용하는 경우에 주로 나타나고 있다. 특히 복강내 감염증이 있는 경우 그람 음성균과 Enterococcus faecalis가 S. aureus보다 더 흔하고, 다른 위험요인이 없는 경우 S. aureus나 다른 그람양성균 및 칸디다 감염이 흔하다. 골반 화농혈전정맥염의 원인균은 혈액배양에서 적절한 혐기성 세균에 대한 배양 기법을 잘 사용하지 않기 때문에 확인하기 쉽지 않은데, Bacteroides spp., 혐기성 사슬알균, E. coli와 다른 간균, 베타용혈성 사슬알균 등이다[350].

(4) 어떤 증상이 있을 때 화농혈전정맥염을 의심할 수 있는가?

7. 표재성 화농혈전정맥염의 경우 국소 피부손상과 함께 감염된 혈관의 주행경로를 따라 통증, 압통, 종창, 발적 등의 증상이 나타나며, 발열이 동반될 수 있다.
8. 중심성 화농혈전정맥염의 경우 서서히 증상이 나타나며 발열이 주요 증상이다. 따라서 증상만으로 의심하기가 쉽지 않으며, 병력 취사가 중요한 단서가 될 수 있다.

표재성 화농혈전정맥염은 국소 염증 증상이 없을 수 있기 때문에 확인이 쉽지 않다. 대부분 정맥주사 카테터 삽입, 찢린 상처, 벌레 물림, 정맥절개 시도, 정맥주사 등과 같이 국소 피부손상으로부터 발생하기 때문에 감염 시작 부위의 압통과 홍반이 나타난다. 처음 시작 부위의 증상은 시간이 지남에 따라 점차 감소하게 되고, 이어서 감염된 혈관의 주행 경로를 따라 통증, 압통, 종창, 발적 등의 증상이 나타나게 된다. 발열은 화농혈전정맥염이 완전히 자리 잡은 후에 주로 나타난다. 하지에 정맥 카테터를 삽입하는 경우 발생할 위험이 더 높으며 카테터 장착 기간도 매우 중요한 위험인자이다[350-352].

골반 화농혈전정맥염은 고열, 오한, 오심, 구토, 하복부 복통 등의 증상이 나타나며, 확장된 정맥에 의해 요관 폐쇄가 동반되면 옆구리 통증이 나타날 수 있는데, 보통 분만이나 골반 수술 후 1-2주 정도에 발생하므로 병력이 주요 단서가 된다[353]. 복부 압통은 주로 우하복부에 주로 나타나며, 80% 정도가 우측에만 나타나고 14%는 양쪽, 6%는 왼쪽 한쪽만 나타난다. 복부 검진에서 압통성 정맥이 촉진되는 경우도 있다.

Lemierre's 증후군 환자의 문진에서는 80% 이상이 인두통과 발열 증상을 확인할 수 있으며, 50% 이상에서 목이 붓고 압통을 동반하고, 애매한 위장관 증상을 호소한다. 30% 정도에서 나타나는 흉막염통증은 폐색전증을 의심할 수 있는 증상이다[354-369].

문맥염은 비특이적인 복통, 발열, 그리고 오심, 구토 등의 증상이 동반될 수 있다. 해면정맥동 화농혈전정맥염은 갑작스런 발열, 두통과 함께 일측성 안검하수, 안구돌출, 결막부종의 3대 증상이 95% 정도에서 나타난다. 그 외에 해부학적으로 해면정맥동 내에 위치하고 있는 뇌신경 III-VI 신경의 영향과 연관된 증상들이 나타날 수 있다[360].

(5) 진단을 위해 어떤 검사들을 시행할 수 있는가?

9. 혈액검사: 일반혈액검사, 혈액배양검사, ESR, CRP
10. 영상검사: 흉부 X선 검사, Gallium scan, Indium-labeled leukocytes, CT, MRI

표재성 화농혈전정맥염의 경우 80-90%에서 균혈증이 나타난다. 정맥 내강의 육안적 화농은 절반 정도에서 발견되는데, 이런 소견이 관찰되면 화농성 정맥염으로 진단할 수 있다. 정맥 카테터와 관련된 감염이 의심되는 경우 카테터를 제거한 후 배양검사를 시행하게 되는데, 카테터관련 패혈증과 감별하기 위해서 반정량적 배양검사를 시행해야 한다. 카테터 끝을 5.7 cm 길이로 잘라 혈액한천배지에 굴러 배양하여 15개의 집락 이상의 균이 자라게 되면 정맥 감염이 있음을 의미한다. 동위원소를 이용한 영상검사는 경험이 부족한 상태이다.

중심성 화농혈전정맥염은 혈액배양 결과와 함께 정맥조영술로 정맥 내 혈전을 확인하면 진단할 수 있는데, 최근에는 비침습적인 조영증강

전산화단층촬영으로 확인할 수 있다[361-363].

해면정맥동 감염은 단순 촬영으로 접형동염 유무를 확인할 수 있으며, MR 정맥조영사진으로 해면정맥동의 혈전을 진단할 수 있다. 안와 정맥조영술은 해면정맥동의 폐쇄를 진단할 수 있는 가장 좋은 방법이나 시행하기 어렵다[364].

골반 화농혈전정맥염의 경우 말초혈액 백혈구증다증은 관찰되거나 소변 검사는 대부분 정상소견이다. 혈액배양검사는 20-30% 정도만 양성으로 나오므로 혈액배양 음성으로 이 질환을 배제하지 말아야 한다. 실시간초음파검사는 혈전의 범위와 위치를 확인하는데 도움이 되나, 장마비가 동반된 경우 해석에 어려움이 있다. MRI가 CT보다 더 민감도가 높으며 특히 1주 이내의 최근에 발생한 혈전을 감별할 수 있다[365-367].

#### (6) 일반적인 치료의 원칙은 무엇인가?

11. 항생제 치료와 함께 외과적 절제 및 항응고/섬유소용해 치료를 병용하는 것이 원칙이다.

말초정맥 카테터와 관련된 화농성 정맥염이 의심되는 홍반, 경화, 부종 등의 징후가 있는 경우, 우선 카테터를 제거해야 한다[368, 369]. 카테터를 제거하지 않고 치료할 경우 패혈성 정맥염으로 급속히 발전할 수 있기 때문이다.

중심정맥 카테터와 관련된 중심성 화농혈전정맥염이 의심되는 경우에는, 카테터에 붙어있는 패혈성 혈전이 떨어져 나가 다른 부위의 패혈성 색전증을 일으킬 수 있기 때문에 카테터 제거에 주의를 해야 하며, 카테터 제거 전에 섬유소용해 치료가 먼저 필요할 수 있다.

광범위 항생제 치료가 요구되는데, Lemierre's 증후군과 골반 화농성 정맥염의 경우에는 혐기성 세균에 효과적인 약제가 사용되어야 하며, 복강내 정맥염인 경우에는 그람음성균과 혐기성 균에 대한 고려를 해야 한다. 중심성 화농혈전정맥염의 항생제 사용기간은 4-6주 정도를 권장한다.

Heparin을 이용한 항응고 요법도 대부분의 중심성 화농혈전정맥염에 권고되고 있으나[353], 골반 정맥염 외에 문맥염과 Lemierre's 증후군에서는 효과가 입증되지는 않았다. 경막정맥동 감염에서도 어느 정도 효과가 관찰되었으나 전향적 연구는 없다.

심부 조직에 농양이 동반된 경우에는 수술적 배농이 요구된다. 그 외에 혈관외과, 중재시술 영상의학과, 감염내과의 협의 진료와 함께 중환자실 치료가 필요하다.

#### (7) 경험적 항균제 선택은?

12. 표재성 화농혈전정맥염 :

- 1) Nafcillin +[aminoglycoside or 3rd cephalosporin or quinolone]
- 2) 경험적 치료로 항진균제 사용은 통상적으로 권고되지 않는다 [370, 371].
- 3) 면역저하 환자이면서 안구내염 등과 같은 전이성 합병증이 발생한 경우에는 항진균제 사용을 고려한다. 항진균제로 amphotericin B나 fluconazole을 사용할 수 있다.

13. 골반 화농혈전정맥염의 경우 aqueous penicillin G와 함께 clindamycin 혹은 metronidazole을 병합하여 사용한다.

14. 해면정맥동 정맥염의 경우 nafcillin, 3세대 cephalosporin, metronidazole을 병합하여 사용한다.

표재성 화농혈전정맥염의 경우 황색포도알균과 *Enterobacteriaceae*가 흔한 원인균이기 때문에 병용요법을 시행할 것을 권한다. Nafcillin 2 g을 정맥내로 4-6시간마다 투여하며, aminoglycoside (예, gentamicin 1-1.7 mg/kg를 정맥내로 8시간마다 투여), 3세대 세팔로스포린(예, cefotaxime), 또는 quinolone (예, ciprofloxacin)을 병용하여 투여하는 것을 권고한다. 적절한 투여기간은 알려져 있지 않다. *Candida albicans*를 고려한 통상적인 항진균제의 사용은 권고되지 않는데, 대부분의 경우 정맥 절제술로 치료되기 때문이다. 그러나 내부 장기로의 혈행성 전염이 잘 일어나기 때문에 수술 후 단기간 amphotericin B나 fluconazole의 사용을 권고하기도 한다. 특히 면역저하 환자나 전이성 합병증이 발생한 경우에는 항진균제를 사용해야 한다[345].

골반 화농혈전정맥염의 적절한 치료에 대해서는 아직 이견이 많다. 혐기성 사슬알균과 *Bacteroides* spp.가 주요 원인균이기 때문에 초기 경험적 치료로는 aqueous penicillin G 2천만 unit을 매일 정맥내로 투여하며, clindamycin (450-600 mg IV q 6 hours)이나 metronidazole (500-750 mg IV q 8 hours)을 병용하여 투여할 것을 권한다[346, 350, 353].

해면정맥동 정맥염은 매우 빠르게 진행하며 사망률이 매우 높으므로 원발병소의 치료와 함께 중추신경계 감염 합병증을 고려하여 항생제를 선택해야 한다. Nafcillin (정맥내로 1.5 g씩 4시간 간격으로 투여), cefotaxime (정맥내로 1.5-2.0 g 씩 4시간 간격으로 투여), metronidazole (15 mg/kg loading+7.5 mg/kg를 6시간 간격으로 투여)의 병용요법을 권고한다. 스테로이드의 사용은 권고되지 않는다 [345, 360].

#### (8) 어떻게 하면 예방할 수 있는가?

15. 정맥 카테터와 연관된 화농혈전정맥염의 경우 적절한 카테터 관리로 발생율을 줄일 수 있다.

표재성 화농혈전정맥염의 발생율은 "scalp vein"카테터의 사용, 하지 관상입술 회피, 삽입시 무균 시술, 삽입관의 안전한 고정, 48-72시간마다 교체 등의 정맥주사 삽입시 요구되는 동일한 일반적 예방법만으로도 충분히 감소시킬 수 있다[345].

### 8. 감염성 동맥내막염과 진균성동맥류(Infected Endarteritis and Mycotic Aneurysm)

#### 1) 서론

#### (1) 범위

과거에는 'mycotic'이라는 용어는 모든 미생물을 의미했지만, 지금은 진균성 감염에 국한된 의미로 사용된다. 'Mycotic aneurysm'은 매

독에 의한 대동맥염을 제외한 모든 감염으로 인한 동맥류를 의미한다. 동맥내막염은 동맥벽에 생기는 염증으로 동맥류 확장과 동반되어 나타날 수도 있고 동반되지 않을 수도 있는데, 동맥류나 대동맥축착(coarctation of the aorta)이 없는 경우 감염성 동맥내막염은 보통 사후에 진단이 된다. 따라서 본 지침에서는진균성동맥류에 대한 내용을 주로 다루는 것으로 하였다. 진균성동맥류의 치료와 관련해서는 감염성 심내막염의 합병증 부분에서 일부 다루고 있으므로 가능한 중복되는 내용은 피하는 것으로 하였다.

(2) 문헌 검색

국외 문헌검색은 Pubmed (www.pubmed.gov) 검색 엔진을 사용하여 검색하였다. 검색어는 ‘infective endarteritis’, ‘endarteritis’, ‘mycotic aneurysm’, ‘intracranial mycotic aneurysm’, ‘infected aneurysm’, ‘infected intracranial aneurysm’, ‘ruptured aneurysm’ 등으로 하였고, 국내 문헌검색은 Koreamed (www.koreamed.org)와 Kiss (http://kiss.kstudy.com)를 검색엔진으로 사용하였다. 검색 기간은 대규모 역학 자료나 치료에 대한 무작위 대조군 연구가 거의 없었기 때문에 제한을 두지 않고 검색 가능한 문헌을 모두 검색하는 것으로 하였으며, 대부분 사례보고 등의 자료를 통한 전문가의 견해만을 주로 언급할 수밖에 없었다.

(3) 핵심질문 요약

- 진균성동맥류의 정의는 무엇인가?
- 동맥혈관 벽의 감염은 언제 주로 발생하는가?
- 동맥혈관 벽의 감염을 일으키는 주요 원인균은 무엇인가?
- 어떤 증상이 있을 때 동맥혈관 벽의 감염을 의심할 수 있는가?
- 진단을 위해 어떤 검사들을 시행할 수 있는가?
- 일반적인 치료의 원칙은 무엇인가?

2)본론

(1) 진균성동맥류의 정의는 무엇인가?

1. 매독에 의한 대동맥염을 제외한 모든 감염으로 인하여 발생한 버섯 모양의 동맥류를 의미한다.

‘Mycotic aneurysm’은 아급성 세균성심내막염이 있는 환자에서 발생하는 버섯 모양의 동맥류를 기술하기 위해서 1885년 Osler에 의해 사용된 용어이다. 당시에는 ‘mycotic’이 모든 미생물을 표현하는 용어였지만, 현재는 진균성 감염에 국한되어 사용되는 용어이다. 그러나 ‘mycotic aneurysm’은 아직까지도 매독성 동맥염을 제외한 심장내 또는 심장외의 모든 감염으로부터 발생하는 동맥류를 표현하는 용어로 사용된다.

(2) 동맥혈관 벽의 감염은 언제 주로 발생하는가?

2. 패혈성 미세색전증의 합병증으로 발생할 수 있다.  
3. 주변의 감염병소에서 혈관으로 직접 감염이 파급되어 발생할 수 있다.

- 4. 원위부 감염에서 시작된 세균혈증이 혈관내막에 혈행성 전염을 일으켜 발생할 수 있다.
- 5. 동맥혈관 벽의 외상으로 인한 직접적인 오염에서 발생할 수 있다.

미세색전증에 의한 진균성동맥류는 활동성 감염성 심내막염 환자에서 주로 일어나는 합병증으로, 감염원은 심장 증식증이다. 심장 증식증에서 발생한 동맥색전은 주로 혈관의 분기점에서 머무르게 되면서 동맥류를 형성하게 된다. 치즈결핵 림프절이나 화농성 척추골수염 등과 같은 감염병태에서 주변 혈관으로 직접 파급되어 동맥혈관 벽의 감염을 일으킬 수 있다. 정상 혈관인 경우는 감염이 잘 일어나지 않지만, 대동맥축착(coarctation of aorta)이나 죽상경화관이 이미 있는 경우에는 감염이 잘 일어날 수 있다[372, 373].

동맥혈관 벽의 외상은 주로 마약 중독자들의 주사바늘에 의한 외상, 총상, 혈관 수술, 심장도관삽입술, 경피경관상동맥성형술(PTCA), 혈관내 스텐트삽입술, 동맥혈내 화학요법을 위한 혈관삽입포트, 동맥혈가스검사를 위한 대퇴동맥 천자 등에서 발생하는 것으로 보고되고 있다 [374-382].

(3) 동맥혈관 벽의 감염을 일으키는 주요 원인균은 무엇인가?

6. 감염성 심내막염과 연관된 경우는 대부분 사슬알균이나 포도알균이 원인균이며, 죽상경화가 동반된 혈관에서는 그람양성균이 약 60%, 그람음성막대균(주로 살모넬라균)이 35% 정도를 차지한다. 결핵성 동맥류는 매우 드물며, 주로 주변 감염병소에서 직접 파급되어 나타난다.

항생제 이전 시대에는 감염성 심내막염과 연관된 진균성동맥류는 보통 베타용혈성 A군 사슬알균, 폐렴알균, 혹은 헤모필루스 인플루엔자균 등과 같은 더 병독성이 강한 세균에 의해 발생되었다. 그러나 이런 원인균이 점차 감소하면서, 60% 이상이 사슬알균이나 포도알균에 의해 발생하고 있다. 이미 죽상경화증이 있는 혈관에서는 그람양성균이 약 60% 정도를 차지하지만, 그람음성막대균(주로 살모넬라균)도 약 35% 정도를 차지하고 있다. 살모넬라 세균혈증이 있는 50세 이상 환자의 약 25% 정도는 혈관내 감염병소를 가지고 있는 것으로 보고된 바 있다 [383-388].

진균에 의한 두개내 동맥류는 매우 드문데, *Aspergillus spp.*, *Mucormycoses*, *Candida spp.* 가 가장 흔하며, 첫 두 균종은 주로 부비동염 으로부터 직접 두개내 동맥으로 감염이 파급되어 일어난다[389]. 진균에 의한 동맥류는 좀더 광범위하게 나타나는 경향이 있으며, 세균에 의한 감염성 심내막염에서 나타나는 병변에 비해 뇌 기저부의 근위부 혈관을 침범하는 경향이 있다[390].

결핵성 동맥류는 매우 드문데, 2000년도 이전의 대부분의 증례 보고에서 보면 대부분 주변의 감염병소에서 혈관으로 감염이 직접 파급되어 나타나는 것으로 보고되고 있다[391, 392].

(4) 어떤 임상 증상이 있을 때 동맥혈관 벽의 감염을 의심할 수 있는가?

7. 두개내 진균성동맥류의 경우 보통 무증상이며, 출혈이 동반되는 경우 갑작스런 심한 두통과 의식저하를 보일 수 있다. 중증의 지속적인 국소 두통과 동측반맹, 경련 등의 증상이 동반될 수 있다 [393, 394].
8. 내장동맥의 동맥류가 발견되는 경우 거의 대부분 감염이 원인이다 [395-398]. 복부의 급경련통, 발열, 위장관 출혈 등의 증상이 나타날 수 있다 [399].
9. 외장골동맥이 침범되는 경우, 하지 통증, 동맥 기능부전, 세균혈증의 3대 증상이 나타난다 [400].
10. 감염성 대동맥 죽상경화 동맥류와 비감염성 동맥류를 감별할 수 있는 질병특유증상은 없으며, 70% 이상이 발열이 동반되므로 감별에 도움이 될 수 있다.
11. 감염성 심내막염을 의심할만한 증상/징후가 없는 노인 환자에서 적절한 항생제 치료를 하는데도 불구하고 지속적인 세균혈증을 보이는 경우 혈관내 감염을 의심할 수 있다 [398, 401].

감염성 심내막염의 합병증으로 나타나는 두개내 진균성동맥류는 보통은 무증상이다. 감염성 심내막염의 진단으로부터 출혈까지의 기간은 평균 18일이며 [402], 출혈이 동반되는 경우 갑작스런 두통과 빠른 의식저하를 보이게 된다. 국소 신경학적 증상과 경련이 나타나는 경우도 있으나 두개내 동맥류가 없는 경우에도 흔히 나타날 수 있는 증상이다. 한 연구에서 두개내 진균성동맥류를 가진 환자에서 중증의 지속적인 국소 두통과 동측반맹이 높은 빈도로 나타남을 보고한 바 있고 [394], 국소 신경학적 결손, 두통, 착란, 수막 자극증, 발작, 혼수 등과 같은 뇌졸중 증후군을 보이기도 한다 [401, 403]. 대부분의 두개내 출혈은 진균성동맥류의 파열 때문이 아니라 폐혈성 괴사성동맥염 때문인 것으로 관찰되었다 [404]. 양측성 피질맹(cortical blindness)이 나타나기도 한다.

내장동맥의 동맥류는 흔하지 않는데, 일단 발견이 되면 거의 대부분 감염이 원인이거나 [398] 결절다발동맥염(polyarteritis nodosa)이 원인이다. 상장간동맥이 내장동맥 동맥류의 8% 정도로 가장 흔하며, 대부분 감염이 원인이다 [396, 397]. 증상은 다양하며, 복부의 급경련통을 동반한다. 간동맥 동맥류는 우상복부 급경련통, 발열, 황달, 위장관 출혈 [399], 혈액담즙증 등을 동반할 수 있다. 복강동맥의 진균성동맥류 파열이 일어나는 경우 객혈이나 혈흉이 나타날 수 있다.

외장골동맥에 감염이 생기는 경우 3대 증상이 나타날 수 있는데, 1) 사두근(quadriceps muscle) 쇠약과 무릎반사 감소를 동반한 하지 통증(특히 넓적다리의 앞부분), 2) 차가움, 창백, 약한 맥박 등이 동반된 하지 동맥 기능부전, 그리고 3) 세균혈증 등이다 [400]. 보다 더 말초 혈관을 침범하는 경우에는 압통을 동반한 광범위한 굳은종괴가 90% 이상 촉진되며, 50-60% 정도는 박동과 잡음이 있고, 20-30% 정도는 피부 변화와 괴저까지 동반될 수 있다 [374]. 약 50% 정도만 입원시 발열이 동반된다.

대부분의 감염성 대동맥 죽상경화 동맥류는 주로 남자 노인에서 나타나지만, 비감염성 동맥류와 감별할 수 있는 특징적인 증상은 없다. 70% 이상에서 동반되는 발열이 감별에 도움이 된다. 약 1/3의 환자에서

등통증과 복통을 호소한다.

특히 당뇨가 있는 노인 환자에서, 감염성 심내막염의 증상 및 징후가 없으면서 적절한 항생제 사용에도 불구하고 지속적인 세균혈증을 보일 때 혈관내 감염을 의심할 수 있다 [398, 401]. 대부분의 경우 서서히 진행되며 수개월간 미열이 동반된다.

(5) 진단을 위해 어떤 검사들을 시행할 수 있는가?

12. 영상의학적 검사 : 두개내 진균성동맥류의 진단에 뇌전산화단층촬영이 유용하나 민감도가 충분하지 못하다 [403, 404]. 자기공명혈관조영술은 2-3mm 크기의 동맥류도 찾아낼 수 있지만 8-10% 정도 위음성을 보일 수 있어 뇌혈관조영술을 완전히 대체할 수는 없다 [405]. 심초음파 검사는 대동맥판막 근처의 진균성동맥류를 확인하는 데 매우 유용한 비침습적 방법이다.
13. 특징적인 진단검사실 검사소견은 없으며, 백혈구증가증, 지속적인 세균혈증을 관찰할 수 있다.

감염성 심내막염 환자에서 신경학적 증상을 보이는 경우 뇌전산화단층촬영이 진단에 매우 유용하며, 특히 출혈이 있는 경우에 진단에 도움이 된다. 민감도는 충분하지 않으나 완전히 정상소견인 경우에는 동맥류를 배제할 수 있다. 2D, 3D 나선식전산화단층촬영 혈관조영술, 자기공명혈관조영술(MRA), 디지털감산혈관조영술(digital subtraction angiography) 등의 방법들도 있으나 확진은 뇌혈관조영술로 한다 [403, 406, 407]. 자기공명혈관조영술은 2-3mm 크기의 동맥류도 찾아낼 수 있지만 8-10% 정도 위음성을 보일 수 있어 선택적 뇌혈관조영술을 완전히 대체할 수는 없다 [405].

감염성 대동맥 동맥류 환자에서는 백혈구증가증과 지속적인 세균혈증을 관찰할 수 있으나 비특이적이다. 약 절반 정도에서 주위에 폐렴이나 골수염 등과 같은 원발병소를 관찰할 수 있다 [373]. 비감염 동맥류의 경우 복부대동맥 내의 석회화 소견이 70-80% 정도에서 관찰되므로 [402] 석회화가 없는 경우 오히려 감염성 동맥류를 의심할 수 있다. 폐혈증 환자에서 갑자기 발생한 동맥류는 대부분 감염성 복부대동맥 동맥류로 판단할 수 있으며 [408-411], 대동맥 벽에 가스소견이 관찰되면 진단이 가능하나 매우 드물다.

비침습적인 검사로 심초음파 검사는 대동맥판막 주위(예, sinus of Valsalva, 판막위, 판막밑)의 진균성동맥류를 확인하는 데 매우 유용하며, 수술전, 수술중 수술촉진에 도움이 된다.

(6) 일반적인 치료의 원칙은 무엇인가?

14. 일률적으로 정형화된 치료 원칙은 없다.
15. 두개내 진균성동맥류의 경우 1-2주 간격의 혈관영상 추적검사를 통하여 항생제 치료와 함께 수술적 치료가 필요할지 여부를 결정한다.
  - 1) 주 동맥 첫 분지의 원위부에 병변이 있는 경우, 혈관영상 추적검사서 동맥류가 커지거나 출혈이 있는 경우는 수술적 치료가 필요하다.

- 2) 주 동맥 첫 분지의 근위부에 병변이 있는 경우는 수술적 치료로 심각한 신경학적 후유증이 초래될 수 있으므로 꼭 필요한 경우에만 수술을 시행해야 한다.
16. 말초혈관 병변인 경우, 항생제 정맥투여, 혈관 근위부 결찰, 거짓동맥류 제거, 배농, 혈관 재건술의 과정으로 치료하는 것이 원칙이다.
17. 죽상경화 동맥류의 감염인 경우 조기 파열이 잘 일어나므로 항생제 정맥투여와 함께 수술적 치료가 필요하다. 수술 후 6-8주 정도 항생제 투여를 권한다.

현재 감염성 심내막염에서 발생하는 진균성동맥류에 대해 일률적으로 받아들여지고 있는 치료 원칙은 없다. 특히 두개내 진균성동맥류의 치료에 대해서는 무작위 대조군 연구가 없는 실정이며 아직까지 매우 이견이 많은 상태이다[412-414]. 항생제 치료만 하는 경우와 항생제 치료와 수술적 치료를 같이 했을 경우 모두 치료 성공과 실패에 대한 결과들이 서로 다르게 보고되고 있는 실정이다. 따라서 가장 적절한 치료는 경험이 많은 신경외과, 신경과, 영상의학과, 감염내과 전문가의 판단에 따라 개별적으로 결정되어야 한다. 예후를 결정하는 가장 중요한 요인은 동맥류의 파열이므로 이를 조기에 발견하기 위하여 1-2주 간격의 혈관영상 추적검사가 필요하다. 파열되지 않은 경우는 대부분 수술적 조치가 필요하지 않으며 항생제 치료만으로도 좋은 효과를 볼 수 있다 [415-418]. 그러나 동맥류의 크기가 매우 큰 경우나 항생제 치료에도 불구하고 동맥류가 점점 커지는 경우, 동맥류 파열이 의심되는 경우에는 수술적 치료가 필요하다. 그러나 적절한 수술 시기에 대한 권고안은 아직 없다[419-423].

말초혈관에서 발생하는 경우는 주로 동맥 손상(주사침 손상, 총상, 의인성 손상 등)에 의한 경우가 많기 때문에 거짓동맥류(pseudoaneurysm)를 초래하는 경우가 많으며, 따라서 치료는 항생제, 혈관 근위부 결찰, 거짓동맥류 제거, 배농, 혈관 재건술의 과정으로 약 75%에서 완치가 되는 것으로 보고되고 있다[424].

죽상경화 동맥류의 감염인 경우 사망률이 90%를 넘는데[425, 426], 특히 그람음성균 감염인 경우 첫 2주 이내의 조기 동맥류 파열 빈도가 그람양성균 감염에 비해 훨씬 높기 때문에(84% vs. 10%) 수술적 치료의 필요성을 빨리 평가해야 한다. 대부분 수술 후 6-8주간 항생제 치료를 지속할 것을 권고하고 있다[427].

**맺음말**

**1. 본 임상진료지침의 제한점**

저자들은 외국의 임상진료 지침과 최근 10년간의 외국 및 국내 문헌을 중심으로 심혈관계 감염 진료지침을 만들고자 하였다. 그러나 국내 자료는 턱없이 부족하여 처음 계획과 달리 10년 이전의 자료까지도 필요한 경우 모두 포함하는 것으로 하였다. 그나마 감염성 심내막염은 외국의 임상진료 지침과 무작위대조연구 자료가 어느 정도 있었고 국내 역학과 관련된 자료도 일부 확인할 수 있었으나, 그 외의 심혈관계 감염 질환들은 국내뿐만 아니라 외국의 자료도 충분하지 않았다. 따라서 본 지침은 일률적으로 모든 환자에게 적용하기 보다는 본 지침을 기본으로

하되 사례별 적용이 필요할 것으로 생각된다. 또한 추후 보다 양질의 증거자료를 토대로 지속적인 개정 작업이 필요할 것이다.

**2. 향후 보완되어야 할 내용 및 연구 주제**

감염 질환은 지역 및 국가마다 원인균 및 항생제 감수성 양상이 다르기 때문에 보다 국내 현실에 맞는 지침이 나오기 위해서는 국내의 충분한 자료의 축적이 필요할 것이다. 따라서 다음 개정 작업이 진행되기 전까지 국내의 자료 축적을 위한 연구들이 필요하며 이를 위해서 전문 단체 간의 공동의 노력이 있어야 할 것이다.

우선은 실제 임상에서 가장 많이 경험하는 감염성 심내막염의 원인균 분포 및 국내 역학의 변화에 대한 다기관 연구가 필요하다. 외국의 경우에도 최근 감염성 심내막염의 역학 변화에 대한 자료가 지속적으로 발표되고 있으며, 국내에서도 일부 기관에서 역학 변화에 대한 자료를 발표하였지만 좀 더 대규모의 조사 연구가 필요할 것으로 생각된다. 나머지 심혈관계 감염 질환에 대해서는 체계적인 연구 자료가 거의 없는 실정이어서 우선 가능한 후향적 연구부터라도 진행되어야 할 것으로 생각된다.

**3. 학술연구비 출처 및 Conflict of Interest**

주요 감염질환별 임상진료지침 제정 사업은 대한감염학회와 대한화약요법학회가 공동으로 추진하고 있는 사업으로, 본 심혈관계 감염 임상진료지침은 대한화약요법학회의 순수 학술연구비의 지원에 의하여 이루어졌다.

본 임상진료지침 개발에 참여한 개발위원회는 순수 학술연구비 외에 정부기관, 제약회사, 병원단체 및 이익단체로부터 다른 어떤 연구비 혹은 현물을 제공받지 않았으며, 이들로부터 어떠한 영향도 받지 않았음을 밝혀둔다.

**4. 지침 갱신에 대한 계획**

본 지침 범위 내 질환과 관련되어 역학적 변화를 포함한 중요한 변동 사항이 발생하는 경우나 잘 계획된 대규모의 새로운 연구들이 추가되는 경우, 진료지침 제정위원회를 통해 본 지침을 개정할 계획이며, 통상적으로는 3-5년 주기로 개정할 계획이다. 그러나 추후 개정에는 좀 더 구체적인 진료지침을 제공하기 위해 각 질환별로 나누어 세부 진료지침 형태로 구성하는 방안에도 검토할 예정이다.

**References**

1. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139-49.
2. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;132:1025-35.
3. Park SH, Yoo TH, Yum JS, Choi YH, Lee CR, Chang GH, Song YG, Cho SY, Kim JM. Comparison of epidemiological and clinical



- characteristics of native valve endocarditis between 1979-1984 and 1991-1996. *Korean J Infect Dis* 1998;30:351-7.
4. Kim MK, Song JK, Kang DH, Lee JH, Cho YH, Park KH, Ko KH, Yoon YJ, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Recent trends and clinical outcomes of infective endocarditis. *Korean J Med* 2000;58:28-38.
  5. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1287-97.
  6. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, Cabell CH, del Río A, Altclas J, Commerford P, Delahaye F, Dragulescu S, Giamarellou H, Habib G, Kamarulzaman A, Kumar AS, Nacinovich FM, Suter F, Tribouilloy C, Venugopal K, Moreno A, Fowler VG Jr; ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) Investigators. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009;150:586-94.
  7. Fefer P, Raveh D, Rudensky B, Schlesinger Y, Yinnon AM. Changing epidemiology of infective endocarditis: a retrospective survey of 108 cases, 1990-1999. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:432-7.
  8. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:196-203.
  9. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F; Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.
  10. Yi MZ, Lee SH, Park CB, Kim SD, Kang SJ, Song JM, Kang DH, Choi SH, Kim NJ, Kim YS, Song JK. Clinical characteristics of nosocomial infective endocarditis in a tertiary referral hospital. *Korean Circ J* 2006;36:236-41.
  11. Park CB, Kim JJ, Song JK, Choi KJ, Yi MJ, Lee SW, Kim YH. Right-sided infective endocarditis in Korea. *Korean Circ J* 2005;35:633-8.
  12. Paek SY, Lee DY, Oh MK, Cheong SS. Infective endocarditis not easily diagnosed in primary care. *J Korean Acad Fam Med* 2008;29:431-7.
  13. Karth GD, Koreny M, Binder T, Knapp S, Zauner C, Valentin A, Honninger R, Heinz G, Siostrzonek P. Complicated infective endocarditis necessitating ICU admission: clinical course and prognosis. *Crit Care* 2002;6:149-54.
  14. Rivas P, Alonso J, Moya J, de Górgolas M, Martinell J, Fernández Guerrero ML. The impact of hospital-acquired infections on the microbial etiology and prognosis of late-onset prosthetic valve endocarditis. *Chest* 2005;128:764-71.
  15. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Ben Chaabane T, Ben Jemaa M, Boujnah R, Chakroun M, Daoud M, Gaha R, Kafsi N, Khalfallah A, Slimane L, Zaouali M. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis* 2007;11:430-3.
  16. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. *Heart* 2007;93:1510-9.
  17. Garg N, Kandpal B, Garg N, Tewari S, Kapoor A, Goel P, Sinha N. Characteristics of infective endocarditis in a developing country-clinical profile and outcome in 192 Indian patients, 1992-2001. *Int J Cardiol* 2005;98:253-60.
  18. Seo SW, Kim TH, Hyon MS, Choo EJ, Jeon MH, Moon C, Song D, Kim JH, Lee YG, Choi JH, Jeon W, Jo YS, Choi MH. Characteristics of infective endocarditis in 4 university hospitals where *Staphylococcus aureus* is the most common causative organism. *Infect Chemother* 2008;40:316-22.
  19. Kim ES, Joo EJ, Ha YE, Wi YM, Cheong HS, Lee JS, Kang CI, Chung DR, Park SW, Park PW, Lee NY, Peck KR, Song JH. Clinical characteristics of infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A 12-year experience in a tertiary-care hospital. *Korean J Med* 2009;76:329-37.
  20. Son JS, Ki HK, Oh WS, Peck KR, Lee NY, Park KH, Park PW, Song JH. Observation of clinical characteristics of infective endocarditis. *Infect Chemother* 2005;37:152-60.
  21. Shin SY, Park YS, Choi JY, Cho CH, Park YS, Kim CO, Yoon HJ, Kim HY, Yum JS, Lee KS, Choi YH, Huh AJ, Hong SK, Song YG, Kim JM. Changing trends of infective endocarditis according to the change in health care system in Korea. *Korean J Med* 2005;68:157-67.
  22. Kim HW, Joo S, Kim HJ, Choo SJ, Song H, Lee JW, Chung CH. Active prosthetic valve endocarditis: the clinical profile, laboratory findings and mid-term surgical results. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;42:447-55.
  23. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Müller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30:2369-413.
  24. Boleij A, Schaeps RM, Tjalsma H. Association between *Streptococcus bovis* and colon cancer. *J Clin Microbiol* 2009;47:516.
  25. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;47:1-13.
  26. Fournier PE, Mainardi JL, Raoult D. Value of microimmunofluorescence for diagnosis and follow-up of *Bartonella* endocarditis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:795-801.

27. Werner M, Fournier PE, Andersson R, Hogevis H, Raoult D. *Bartonella* and *Coxiella* antibodies in 334 prospectively studied episodes of infective endocarditis in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2003;35:724-7.
28. Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:1337-40.
29. Kim JS, Kim YJ, Moon KS, Kim IW, Choi RK, Han CH, Goh CW, Lim DS, Park HS, Hong SK, Hwang HK. Clinical observation of infective endocarditis. *Korean Circ J* 2000;30:166-73.
30. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:879-85.
31. Cunha BA, Gill MV, Lazar JM. Acute infective endocarditis. Diagnostic and therapeutic approach. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:811-34.
32. Robert C, Faivre S, Raymond E, Armand JP, Escudier B. Subungual splinter hemorrhages: a clinical window to inhibition of vascular endothelial growth factor receptors? *Ann Intern Med* 2005;143:313-4.
33. Park DW, Lee JH, Kang SJ, Song JM, Kang DH, Song JK, Joo SJ, Song H, Lee JW, Song MG. Clinical characteristics of subaortic complications in patients with infective endocarditis of the aortic valve. *Korean Circ J* 2004;34:883-93.
34. Netzer RO, Zollinger E, Seiler C, Cerny A. Infective endocarditis: clinical spectrum, presentation and outcome. An analysis of 212 cases 1980-1995. *Heart* 2000;84:25-30.
35. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falcó V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-73.
36. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:394-433.
37. Alestig K, Hogevis H, Olaison L. Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. *Scand J Infect Dis* 2000;32:343-56.
38. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:615-6.
39. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, O'Rourke RA, Shah PM. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:676-85.
40. Towns ML, Reller LB. Diagnostic methods current best practices and guidelines for isolation of bacteria and fungi in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:363-76.
41. Grace CJ, Lieberman J, Pierce K, Littenberg B. Usefulness of blood culture for hospitalized patients who are receiving antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:1651-5.
42. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* 2005;41:1677-80.
43. Clinical and Laboratory Standards Institute. Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
44. Petti CA, Bhalley HS, Weinstein MP, Joho K, Wakefield T, Reller LB, Carroll KC. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol* 2006;44:257-9.
45. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
46. Hwang K, Shim H, An D, Kim MN. Retrospective study of species and susceptibility of viridans streptococci isolated from blood culture in a tertiary-care hospital. *Korean J Clin Microbiol* 2010; 13 (Suppl 1);S96.
47. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgeron CA, Harmsen WS, Schleck CD, Ilstrup DM, Washington JA 2nd, Wilson WR. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004;38:1724-30.
48. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003;89:258-62.
49. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, Arzouni JP, Maurin M, Célard M, Mainardi JL, Caus T, Collart F, Habib G, Raoult D. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-

- negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010;51:131-40.
50. Werner M, Andersson R, Olaison L, Hogevik H. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:263-73.
51. Houplikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:162-73.
52. Naber CK, Erbel R. Infective endocarditis with negative blood cultures. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30 (suppl 1):S32-6.
53. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, Branger S, Gouriet F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;43:5238-42.
54. Houplikian P, Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:377-92.
55. Watkin RW, Lang S, Lambert PA, Littler WA, Elliott TS. The microbial diagnosis of infective endocarditis. *J Infect* 2003;47:1-11.
56. Lisby G, Gutschik E, Durack DT. Molecular methods for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:393-412.
57. Naber CK, Erbel R. Diagnosis of culture negative endocarditis: novel strategies to prove the suspect guilty. *Heart* 2003;89:241-3.
58. Grijalva M, Horváth R, Dendis M, Erný J, Benedík J. Molecular diagnosis of culture negative infective endocarditis: clinical validation in a group of surgically treated patients. *Heart* 2003;89:263-8.
59. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994;72:175-81.
60. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, Ross JJ Jr, Applegate PM, Jutzy KR, Mintz GS, Chandrasekaran K. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation* 1992;86:353-62.
61. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 2002;167:19-24.
62. Tingleff J, Egeblad H, Gøtzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Pettersson G. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;130:93-100.
63. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Muñoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarria C, Garcia-Bolao I, Fariñas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR; Aorto-cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005;26:288-97.
64. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Galderisi M, Voigt JU, Sicari R, Cosyns B, Fox K, Aakhus S; European Association of Echocardiography. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:202-19.
65. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:319-37.
66. Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, Chou TM, Foster E, Schiller NB, Owens DK. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 1999;107:198-208.
67. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:954-70.
68. Harris KM, Li DY, L'Ecuyer P, Moon KE, German M, Fraser V, Barzilai B. The prospective role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of patients with suspected infective endocarditis. *Echocardiography* 2003;20:57-62.
69. Donal E, Abgueguen P, Coisne D, Gouello JP, McFadden EP, Allal J, Corbi P. Echocardiography features of *Candida* species endocarditis: 12 cases and a review of published reports. *Heart* 2001;86:179-82.
70. Naqvi TZ, Boyatt J, Siegel RJ. Predictors of mortality in paravalvular abscess. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1404-8.
71. Griffiths BE, Petch MC, English TA. Echocardiography detection of subvalvular aortic root aneurysm extending to mitral valve annulus as complication of aortic valve endocarditis. *Br Heart J* 1982;47:392-6.
72. Thuny F, Disalvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvenet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabró R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69-75.
73. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003;146:311-6.
74. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Clinical and echocardiographic risk factors for embolism and mortality in infective endocarditis. *Eur J Clin*

- Microbiol Infect Dis 2008;27:1159-64.
75. Greaves K, Mou D, Patel A, Celermajer DS. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003;89:273-5.
  76. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142.
  77. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-8.
  78. Sekeres MA, Abrutyn E, Berlin JA, Kaye D, Kinman JL, Orzenowski OM, Levison ME, Feldman RS, Strom BL. An assessment of the usefulness of the Duke criteria for diagnosing active infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1185-90.
  79. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200-9.
  80. Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, Crowe M, McClurg R, Raouf D, Earle J, Hone R, Murphy P. Molecular diagnosis of infective endocarditis—a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis* 2001;33:673-80.
  81. Kim BN, Kim YS. Comparison between the Duke Criteria versus the Von Reyn Criteria for the diagnosis of infective endocarditis and the usefulness of transesophageal echocardiography. *Korean J Infect Dis* 1997;29:13-9.
  82. Martínez E, Miró JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, Villanueva JL, Dronda F, Moreno-Torrico A, Montejo M, Llinares P, Gatell JM; Spanish Pneumococcal Endocarditis Study Group. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;35:130-9.
  83. Francioli P, Etienne J, Hoigné R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992;267:264-7.
  84. Wilson WR. Ceftriaxone sodium therapy of penicillin G-susceptible streptococcal endocarditis. *JAMA* 1992;267:279-80.
  85. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995;21:1406-10.
  86. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998;27:1470-4.
  87. Elliott TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA; Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:971-81.
  88. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gårdlund B, Julander I, Olaison L, Olesund C, Rundström H, Snygg-Martin U, Thalme A, Werner M, Høgevik H. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007;39:929-46.
  89. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-5.
  90. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Procida JJ, Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;159:938-44.
  91. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:507-21.
  92. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galié M, Menichetti F, Martino P, Serra P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:449-52.
  93. Fujitani S, Rowlinson MC, George WL. Penicillin G-resistant viridans group streptococcal endocarditis and interpretation of the American Heart Association's guidelines for the treatment of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;46:1064-6.
  94. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2007;44:1585-92.
  95. Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients. *Clin Infect Dis* 2009;48:65-71.
  96. Ribera E, Gómez-Jiménez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocaña I, Pahissa A. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:969-74.
  97. Ruotsalainen E, Järvinen A, Koivula I, Kauma H, Rintala E, Lumio

- J, Kotilainen P, Vaara M, Nikoskelainen J, Valtonen V; Finlevo Study Group. Levofloxacin does not decrease mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia when added to the standard treatment: a prospective and randomized clinical trial of 381 patients. *J Intern Med* 2006;259:179-90.
98. Fortún J, Navas E, Martínez-Beltrán J, Pérez-Molina J, Martín-Dávila P, Guerrero A, Moreno S. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001;33:120-5.
99. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med* 1982;97:496-503.
100. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, Rupp ME, Chambers HF, Karchmer AW, Boucher HW. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713-21.
101. Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:639-47.
102. Yung D, Kottachchi D, Neupane B, Haider S, Loeb M. Antimicrobials for right-sided endocarditis in intravenous drug users: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:921-8.
103. Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:437-44.
104. Perry JD, Jones AL, Gould FK. Glycopeptide tolerance in bacterial causing endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:121-4.
105. Park PG, Kang SJ, Park KH, Jung YS, Jung SI, Shin JH, Ko KS. A case of tricuspid valve endocarditis with septic pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a healthy woman. *Korean J Med* 2009;76 (Suppl 1):S199-S203.
106. Yoon HJ, Choi JY, Kim CO, Kim JM, Song YG. A comparison of clinical features and mortality among methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Yonsei Med J* 2005;46:496-502.
107. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:273-80.
108. Muñoz P, Rodríguez-Creixéms M, Moreno M, Marín M, Ramallo V, Bouza E; GAME Study Group. Linezolid therapy for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:211-5.
109. Lee DG, Chun HS, Yim DS, Choi SM, Choi JH, Yoo JH, Shin WS, Kang MW. Efficacy of vancomycin, arbekacin, and gentamicin alone or in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in *in vitro* infective endocarditis model. *Infect Chemother* 2003;35:145-53.
110. Cho CH, Choi JY, Han SH, Lee HS, Choi SH, Chin BS, Choi HK, Jeoung SJ, Kim MS, Kim CO, Kim CK, Yong D, Song YG, Lee K, Kim JM. Efficacy of the arbekacin and teicoplanin combination on glycopeptide intermediate *Staphylococcus aureus* in a rabbit model of endocarditis. *Infect Chemother* 2008;40:102-6.
111. Perloth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2008;168:805-19.
112. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4069-79.
113. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fätkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE; S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-65.
114. Rehm SJ, Boucher H, Levine D, Champion M, Eisenstein BI, Vigliani GA, Corey GR, Abrutyn E. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1413-21.
115. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Vardakas KZ. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:7-19.
116. Fernández Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Fernández Roblas R, de Górgolas M. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:363-77.
117. Anderson DJ, Murdoch DR, Sexton DJ, Reller LB, Stout JE, Cabell CH, Corey GR. Risk factors for infective endocarditis in patients with enterococcal bacteremia: a case-control study. *Infection* 2004;32:72-7.
118. Gavalda J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, de la Torre-Cisneros J, Peña C, Martínez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falcó V, Almirante B, Pahissa A. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;146:574-9.
119. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Habib G, Selton-Suty C, Pappas PA, Cabell CH, Corey GR, Marco F, Sexton DJ. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on en-

- docarditis merged database. *Am J Med* 2005;118:759-66.
120. Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, Stratton CW, Wilson WR, Steckelberg JM. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell-wall active agents. *J Infect Dis* 1996;173:909-13.
  121. Gavaldà J, Torres C, Tenorio C, López P, Zaragoza M, Capdevila JA, Almirante B, Ruiz F, Borrell N, Gomis X, Pigrau C, Baquero F, Pahissa A. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:639-46.
  122. Join-Lambert O, Mainardi JL, Cuvelier C, Dautrey S, Farinotti R, Fantin B, Carbon C. Critical importance of in vivo amoxicillin and cefotaxime concentrations for synergy in treatment of experimental *Enterococcus faecalis* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:468-70.
  123. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;120 (10 Suppl 1):S28-33.
  124. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;48:25-33.
  125. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Naciovich F, Tattevin P, Fernández-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, del Río A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira Ramos A, Iarussi D, Klein J, Chirouze C, Bedimo R, Corey GR, Fowler VG Jr; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;147: 829-35.
  126. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, Fowler VG, Corey GR, Li JS, Zaas AK, Benjamin DK Jr. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J Infect* 2005;51:230-47.
  127. 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* 2000;59:203-7.
  128. Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, McMahon D, Keys TF, Amidi M. *Candida* prosthetic valve endocarditis: prospective study of six cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;22:262-7.
  129. Baddour LM; Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections. *Am J Med Sci* 2001;322:209-12.
  130. Benjamin DK Jr, Miro JM, Hoen B, Steinbach WJ, Fowler VG Jr, Olaison L, Habib G, Abrutyn E, Perfect J, Zass A, Corey GR, Eykyn S, Thuny F, Jiménez-Expósito MJ, Cabell CH; ICE-MD Study Group. *Candida* endocarditis: contemporary cases from the International Collaboration of Infectious Endocarditis Merged Database (ICE-mD). *Scand J Infect Dis* 2004;36:453-5.
  131. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG; Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy); Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK; German Society for Cardiology, Heart, and Circulatory Research). German guidelines for the diagnosis and management of infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:643-57.
  132. Alsip SG, Blackstone EH, Kirkin JW, Cobbs CG. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. *Am J Med* 1985;78:138-48.
  133. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:453-75.
  134. San Román JA, López J, Revilla A, Vilacosta I, Tornos P, Almirante B, Mota P, Villacorta E, Sevilla T, Gómez I, Del Carmen Manzano M, Fulquet E, Rodríguez E, Igual A. onale, design, and methods for the early surgery in infective endocarditis study (ENDOVAL 1): a multicenter, prospective, randomized trial comparing the state-of-the-art therapeutic strategy versus early surgery strategy in infective endocarditis. *Am Heart J* 2008;156:431-6.
  135. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:273-82.
  136. Mills J, Utley J, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course, and treatment. *Chest* 1974;66:151-7.
  137. Hsu RB, Lin FY. Icilin resistance and risk factors for embolism in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:860-6.
  138. Thuny F, Beurtheret S, Gariboldi V, Mancini J, Avierinos JF, Riberi A, Casalta JP, Gouriet F, Tafaneli L, Giorgi R, Collart F, Raoult D, Habib G. Outcome after surgical treatment performed within the first week of antimicrobial therapy during infective endocarditis: a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101: 687-95.
  139. Yamaguchi H, Eishi K. Surgical treatment of active infective mitral valve endocarditis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007;13: 150-5.
  140. Sung KI, Park PW. Short-term results of early surgery for active infective endocarditis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 35:792-8.
  141. Feringa HH, Shaw LJ, Poldermans D, Hoeks S, van der Wall EE, Dion RA, Bax JJ. Mitral valve repair and replacement in endocarditis: a systematic review of literature. *Ann Thorac Surg* 2007;83:564-70.
  142. Tleyjeh IM, Kashour T, Zimmerman V, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. The role of valve surgery in infective endocarditis management: a systematic review of observational studies that included propensity score analysis. *Am Heart J* 2008;156:901-9.
  143. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E, Seitelberger R. Midterm follow-up of tricuspid valve recon-

- struction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1943-8.
144. Coutinho GF, Pancas R, Antunes PE, Antunes MJ. Long-term follow-up of elderly patients subjected to aortic valve replacement with mechanical prostheses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:576-81.
145. Revilla A, López J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollán MJ, Echevarría JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodríguez E, Fiz L, San Román JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;28:65-71.
146. Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J, Herijgers P, Claus P, Herregods MC, Peetermans WE. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1165-9.
147. Renzulli A, Carozza A, Marra C, Romano G, Ismeno G, De Feo M, Della Corte A, Cotrufo M. Are blood and valve cultures predictive for long-term outcome following surgery for infective endocarditis? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:228-33.
148. Muñoz P, Bouza E, Marín M, Alcalá L, Rodríguez Créixems M, Valerio M, Pinto A; Group for the Management of Infective Endocarditis of the Gregorio Marañón Hospital. Heart valves should not be routinely cultured. *J Clin Microbiol* 2008;46:2897-901.
149. Tunkel AR, Kaye D. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurol Clin* 1993;11:419-40.
150. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88:53-60.
151. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745-9.
152. Kim SH, Koo J, Yoon BW. Neurologic complications of infective endocarditis: retrospective review of 100 cases. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:202-6.
153. Deprèle C, Berthelot P, Lemetayer F, Comtet C, Fresard A, Cazorla C, Fascia P, Cathébras P, Chaumentin G, Convert G, Isaz K, Barral X, Lucht F. Risk factors for systemic emboli in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:46-53.
154. Delahaye F, Alla F, Béguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, Selton-Suty C, Vandenesch F, Vernet V, Hoen B; AEPEI Group. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;39:849-57.
155. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155-61.
156. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1745-55.
157. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, Greene PS. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1125-9.
158. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E, Nataf P, Pavie A, Cabrol C. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1737-41.
159. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001;10:703-11.
160. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevchik O, Höfer D, Poewe W, Laufer G, Müller LC. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006;37:2094-9.
161. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D; Investigators of the Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:775-80.
162. Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, Lepage L, Laissy JP, Wolff M, Leport C; IMAGE (Resonance Magnetic Imaging at the Acute Phase of Endocarditis) Study Group. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;152:497-504.
163. Mayosi BM. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD000526.
164. Huston J 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO, Weaver AL. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1607-14.
165. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001;219:739-49.
166. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, Levison M, Chambers HF, Dajani AS, Gewitz MH, Newburger JW, Gerber MA, Shulman ST, Pallasch TJ, Gage TW, Ferrieri P. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998;98:2936-48.
167. Mansur AJ, Dal Bó CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001;141:78-86.
168. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, Bogers AJ. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective

- follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:851-9.
169. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, del Castillo R, García-Fernández MA, Rodríguez-Créixems M, Moreno M, Bouza E; GAME Study Group. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1213-7.
170. Olaison L, Hogevik H, Alestig K. Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1997;157:885-92.
171. Abramczuk E, Hryniewiecki T, Stepińska J. Influence of pathogenetic factors on prognosis in patients with native valve infective endocarditis. *Kardiol Pol* 2006;64:675-81.
172. Yie KS, Na CY, Oh SS, Kim JH, Shin SH, Kim JH, Kim SC. Short term and midterm surgical results for infective endocarditis: Does wide debridement and reconstruction affect the post operative mortality and morbidity? *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;40:341-50.
173. Ahn BH, Chun JK, Yu U, Ryu SW, Choi YS, Kim BP, Hong SB, Bum MS, Na KJ, Park JC, Kim SH. Early and mid-term results of operation for infective endocarditis on mitral valve. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;37:27-34.
174. Verhagen DW, Hermanides J, Korevaar JC, Bossuyt PM, van den Brink RB, Speelman P, van der Meer JT. Prognostic value of serial C-reactive protein measurements in left-sided native valve endocarditis. *Arch Intern Med* 2008;168:302-7.
175. Sidhu P, O'Kane H, Ali N, Gladstone DJ, Sarsam MA, Campalani G, MacGowan SW. Mechanical or bioprosthetic valves in the elderly: a 20-year comparison. *Ann Thorac Surg* 2001;71 (5 Suppl):S257-60.
176. Varstela E. Personal follow-up of 100 aortic valve replacement patients for 1081 patient years. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:205-12.
177. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003;89:269-72.
178. Rutledge R, Kim BJ, Applebaum RE. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1,598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. *Arch Surg* 1985;120:469-72.
179. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi JP, Nadji G, Casalta JP, Covaux F, Avierinos JF, Lescure X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;91:954-9.
180. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Paré C, Almirante B, Muñoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, Tattevin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabé J, Morris A, Corey GR, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Investigators. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;297:1354-61.
181. Oz BS, Iyem H, Akay HT, Bolcal C, Yokusoglu M, Kuralay E, Demirkilic U, Tatar H. Risk factors for short- and long-term survival in patients undergoing re-replacement due to prosthetic valve dysfunction. *Heart Vessels* 2006;21:339-43.
182. Fariñas MC, Pérez-Vázquez A, Fariñas-Alvarez C, García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, González-Macías J. Risk factors of prosthetic valve endocarditis: a case-control study. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1284-90.
183. Blackstone EH, Kirklin JW. Death and other time-related events after valve replacement. *Circulation* 1985;72:753-67.
184. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P; Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267-76.
185. López J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, González-Juanatey C, Gómez I, Rollán MJ, San Román JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007;28:760-5.
186. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JT, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS; ICE Investigators. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-21.
187. Hwang SH, Kim JM, Lee SW, Shim WH, Cho SY, Lee WK. A clinical study of the prosthetic valve endocarditis. *Korean J Intern Med* 1990;38:293-303.
188. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Muñoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarría C, Garcia-Bolao I, Fariñas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, del Río A, Corey GR; Aorto-Cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98:1261-8.
189. Anguera I, del Río A, Moreno A, Paré C, Mestres CA, Miró JM. Complications of native and prosthetic valve infective endocarditis: update in 2006. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8:280-8.
190. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neu-



- rochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008;47:23-30.
191. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1151-8.
192. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-9.
193. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124-30.
194. Daniel WG, Mügge A, Grote J, Hausmann D, Nikutta P, Laas J, Lichtlen PR, Martin RP. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol* 1993;71:210-5.
195. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997;25:713-9.
196. Pérez-Vázquez A, Fariñas MC, García-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, González-Macías J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000;160:1185-91.
197. Murashita T, Sugiki H, Kamikubo Y, Yasuda K. Surgical results for active endocarditis with prosthetic valve replacement: impact of culture-negative endocarditis on early and late outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1104-11.
198. Kotilainen P, Heiro M, Jalava J, Rantakokko V, Nikoskelainen J, Nikkari S, Rantakokko-Jalava K. Aetiological diagnosis of infective endocarditis by direct amplification of rRNA genes from surgically removed valve tissue. An 11-year experience in a Finnish teaching hospital. *Ann Med* 2006;38:263-73.
199. Chuard C, Herrmann M, Vaudaux P, Waldvogel FA, Lew DP. Successful therapy of experimental chronic foreign-body infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2611-6.
200. Castillo JC, Anguita MP, Torres F, Mesa D, Franco M, González E, Muñoz I, Vallés F. Long-term prognosis of early and late prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 2004;93:1185-7.
201. Nottin R, Al-Attar N, Ramadan R, Azmoun A, Therasse A, Kortas C, Ly M, Bouchachi A, Bourachot-Montantème ML. Aortic valve translocation for severe prosthetic valve endocarditis: early results and long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1486-90.
202. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B; International Collaboration on Endocarditis Study Group. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis* 2004;38:1323-7.
203. Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, Bouza E, Clara L, Elliott T, Kanafani Z, Klein J, Lerakis S, Levine D, Spelman D, Rubinstein E, Tornos P, Morris AJ, Pappas P, Fowler VG Jr, Chu VH, Cabell C; International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study Group (ICE-PCS). *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:519-29.
204. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miro JM, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Abrutyn E, Habib G, Eykyn S, Pappas PA, Fowler VG, Sexton DJ, Almela M, Corey GR, Cabell CH. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:665-70.
205. Abramczuk E, Hryniewiecki T, Stepińska J. Effects of pathogenic factors on prognosis in patients with prosthetic valve endocarditis. *Kardiologia Pol* 2007;65:115-22.
206. Moller JH, Anderson RC. 1,000 consecutive children with a cardiac malformation with 26- to 37-year follow-up. *Am J Cardiol* 1992;70:661-7.
207. Niwa K, Nakazawa M, Tatenos S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005;91:795-800.
208. Baek JS, Bang JS, Bae EJ, Noh CI, Lee HJ, Choi JY, Yoon YS, Sohn DW, Oh BH. Current characteristics of infective endocarditis with congenital heart disease: a retrospective survey of 121 cases between 1985 and 2006. *Korean Circ J* 2007;37:635-40.
209. Kim SH, Huh J, Kang IS, Lee HJ, Yang JH, Jun TG, Park PW. Infective endocarditis in adolescents and adults with congenital heart disease. *Korean Circ J* 2006;36:318-23.
210. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M; Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:114-8.
211. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, Maurer G, Baumgartner H. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1066-71.
212. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, Sassolas F, Bozio A. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart* 2006;92:1490-5.
213. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Iarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003;24:1576-83.
214. Dhawan VK. Infective endocarditis in elderly patients. *Clin Infect*

- Dis 2002;34:806-12.
215. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
  216. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, Cabell CH, Ramos AI, Fowler V Jr, Hoen B, Konečný P, Moreno A, Murdoch D, Pappas P, Sexton DJ, Spelman D, Tattevin P, Miró JM, van der Meer JT, Utili R; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Group. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2008;168:2095-103.
  217. Na SH, Kim CH, Oh MD, Cho YS. Infective endocarditis in the elderly patients. *J Korean Geriatr Soc* 2003;7:37-46.
  218. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patient. *Am J Med* 1987;83:626-34.
  219. Pérez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vázquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow up. *Gerontology* 2007;53:245-9.
  220. Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almería C, Rodrigo JL, de Marco E, Serra V, Samedí M, Sánchez-Harguindey L. Better prognosis of elderly patients with infectious endocarditis in the era of routine echocardiography and nonrestrictive indications for valve surgery. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:702-7.
  221. Ward H, Hickman RC. Bacterial endocarditis in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1971;11:189-91.
  222. Campuzano K, Roqué H, Bolnick A, Leo MV, Campbell WA. Bacterial endocarditis complicating pregnancy: case report and systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:251-5.
  223. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-76.
  224. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;117:560-6.
  225. De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Tizzano F, Petraio A, Amarelli C, De Feo M, Dialetto G, Scardone M, Cotrufo M. Mitral mechanical replacement in young rheumatic women: analysis of long-term survival, valve-related complications, and pregnancy outcomes over a 3707-patient-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:13-9.
  226. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, Furukawa S, Weber T, Eisen H, Samuel R. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2004;6:165-70.
  227. Kuruville J, Forrest DL, Lavoie JC, Nantel SH, Shepherd JD, Song KW, Sutherland HJ, Toze CL, Hogge DE, Nevill TJ. Characteristics and outcome of patients developing endocarditis following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:969-73.
  228. McCarthy JT, Steckelberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1008-14.
  229. Maraj S, Jacobs LE, Kung SC, Raja R, Krishnasamy P, Maraj R, Braitman LE, Kotler MN. Epidemiology and outcome of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 2002;324:254-60.
  230. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2002;91:203-9.
  231. Nori US, Manoharan A, Thornby JJ, Yee J, Parasuraman R, Ramanathan V. Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2184-90.
  232. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318-30.
  233. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD003813.
  234. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-54.
  235. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 64. Prophylaxis against infective endocarditis. London: NICE; 2008.
  236. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *Clin Infect Dis* 1997;25:1448-58.

237. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:358-66.
238. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *J Am Dent Assoc* 1997;128:1142-51.
239. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, Sandoe JA, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1035-42.
240. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American Dental Association. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc* 2007;138:739-45, 747-60.
241. Mansur AJ, Dal Bó CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001;141:78-86.
242. Darouiche RO. Treatment of infection associated with surgical implants. *N Engl J Med* 2004;350:1422-9.
243. Seto TB, Kwiat D, Taira DA, Douglas PS, Manning WJ. Physicians' recommendations to patients for use of antibiotic prophylaxis to prevent endocarditis. *JAMA* 2000;284:68-71.
244. Ki HK, Kim SH, Sohn KM, Wi YM, Rhee JY, Moon CS, Oh WS, Peck KR, Jeon ES, Lee NY, Yeom JS, Kim CK, Son JS, Kim YS, Jung SI, Jang HH, Kim SW, Lee H, Song JH. Current status of prophylaxis for endocarditis. *Korean Circ J* 2005;35:328-34.
245. Burton MJ, Geraci SA. Infective endocarditis prevention: update on 2007 guidelines. *Am J Med* 2008;121:484-6.
246. Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc* 2007;138:458-74.
247. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998;129:761-9.
248. Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;20:317-25.
249. Shanson D. New British and American guidelines for the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: do the changes make sense? A critical review. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:191-9.
250. Vergis EN, Demas PN, Vaccarello SJ, Yu VL. Topical antibiotic prophylaxis for bacteremia after dental extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:162-5.
251. Gopalakrishnan PP, Shukla SK, Tak T. Infective endocarditis: rationale for revised guidelines for antibiotic prophylaxis. *Clin Med Res* 2009;7:63-8.
252. Tong DC, Rothwell BR. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. *J Am Dent Assoc* 2000;131:366-74.
253. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 2003;47:665-79.
254. Tomás Carmona I, Diz Dios P, Scully C. Efficacy of antibiotic prophylactic regimens for the prevention of bacterial endocarditis of oral origin. *J Dent Res* 2007;86:1142-59.
255. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc* 2008;139 (Suppl):3S-24S.
256. Schwartz AB, Larson EL. Antibiotic prophylaxis and postoperative complications after tooth extraction and implant placement: a review of the literature. *J Dent* 2007;35:881-8.
257. Cherry M, Daly CG, Mitchell D, Highfield J. Effect of rinsing with povidone-iodine on bacteraemia due to scaling: a randomized-controlled trial. *J Clin Periodontol* 2007;34:148-55.
258. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117:3118-25.
259. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP,

- Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992;339:135-9.
260. Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc* 2007;138:458-74.
261. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Leport C, Briançon S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e102-7.
262. Seto TB. The case for infectious endocarditis prophylaxis: time to move forward. *Arch Intern Med* 2007;167:327-30.
263. Hirota WK, Petersen K, Baron TH, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, Mallery JS, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harbough J, Faigel DO; Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003;58:475-82.
264. Levy MJ, Norton ID, Wiersema MJ, Schwartz DA, Clain JE, Vazquez-Sequeiros E, Wilson WR, Zinsmeister AR, Jondal ML. Prospective risk assessment of bacteremia and other infectious complications in patients undergoing EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;57:672-8.
265. Wright TI, Baddour LM, Berbari EF, Roenigk RK, Phillips PK, Jacobs MA, Otley CC. Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery: advisory statement 2008. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:464-73.
266. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. *Circulation* 2000;102:2842-8.
267. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD003813.
268. Diz Dios P, Tomás Carmona I, Limeres Posse J, Medina Henríquez J, Fernández Feijoo J, Alvarez Fernández M. Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin, and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental extractions. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2996-3002.
269. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 2003;60:5-10.
270. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999;99:1091-100.
271. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart* 1997;78:539-43.
272. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526-38.
273. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:601-10.
274. Bowles NE, Vallejo J. Viral causes of cardiac inflammation. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:182-8.
275. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1617-26.
276. Ellis CR, Di Salvo T. Myocarditis: basic and clinical aspects. *Cardiol Rev* 2007;15:170-7.
277. Klein RS, Recco RA, Catalano MT, Edberg SC, Casey JI, Steigbigel NH. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *N Engl J Med* 1977;297:800-2.
278. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690-5.
279. Megran DW. Enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992;15:63-71.
280. Malone DA, Wagner RA, Myers JP, Watanakunakorn C. *Enterococcal bacteremia* in two large community teaching hospitals. *Am J Med* 1986;81:601-6.
281. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388-98.
282. Imazio M, Trincherò R. Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol* 2008;127:17-26.
283. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioin R, Thiene G. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart* 2000;84:245-50.
284. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163-8.
285. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354-9.
286. Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F. Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988;62:285-91.
287. Adsett M, West MJ, Galbraith A, Duhig E, Lange A, Palka P. Eosinophilic heart: marked left ventricular wall thickening and myocardial dysfunction improving with corticosteroid therapy. *Echocardiography* 2003;20:369-74.
288. Lieback E, Hardouin I, Meyer R, Bellach J, Hetzer R. Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis. *Eur Heart J* 1996;17:135-42.
289. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113:876-90.
290. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97:1802-9.
291. Mahrholdt H, Sechtem U. Noninvasive differentiation between

- active and healed myocarditis by cardiac magnetic resonance: are we there yet? *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:139-42.
292. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-8.
293. Laissy JP, Messin B, Varenne O, Iung B, Karila-Cohen D, Schouman-Claeys E, Steg PG. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. *Chest* 2002;122:1638-48.
294. Dec GW, Palacios I, Yasuda T, Fallon JT, Khaw BA, Strauss HW, Haber E. Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:97-104.
295. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletas A, Laissy JP, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475-87.
296. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.
297. Wu LA, Lapeyre AC 3rd, Cooper LT. Current role of endomyocardial biopsy in the management of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1030-8.
298. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult—summary article. *Circulation* 2005;112:1825-52.
299. Howlett JG, McKelvie RS, Arnold JM, Costigan J, Dorian P, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, Giannetti N, Haddad H, Heckman GA, Herd AM, Isaac D, Jong P, Kouz S, Liu P, Mann E, Moe GW, Tsuyuki RT, Ross HJ, White M; Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009: diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials. *Can J Cardiol* 2009;25:85-105.
300. Brown CA, O'Connell JB. Implications of the myocarditis treatment trial for clinical practice. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:332-6.
301. Hahn EA, Hartz VL, Moon TE, O'Connell JB, Herskowitz A, McManus BM, Mason JW. The myocarditis treatment trial: design, methods and patients enrollment. *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl O):162-7.
302. Daliento L, Calabrese F, Tona F, Caforio ALP, Tarsia G, Angelini A, Thiene G. Successful treatment of enterovirus-induced myocarditis with interferon-alpha. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:214-7.
303. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, Poller W, Schultheiss HP. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:2793-8.
304. Latham RD, Mulrow JP, Virmani R, Robinowitz M, Moody JM. Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy. *Am Heart J* 1989;117:876-82.
305. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, Moon TE. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269-75.
306. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis—natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1860-6.
307. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1995-2002.
308. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, Zembala M, Polonski L, Rozek MM, Wodniecki J. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001;104:39-45.
309. Liu C, Chen J, Liu K. Immunosuppressive treatment for inflammatory cardiomyopathy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Heart J* 2005;46:113-22.
310. Garg A, Shiao J, Guyatt G. The ineffectiveness of immunosuppressive therapy in lymphocytic myocarditis: an overview. *Ann Intern Med* 1998;129:317-22.
311. Tedeschi A, Airaqhi L, Giannini S, Ciceri L, Massari FM. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acute myocarditis. A case report and review of the literature. *J Intern Med* 2002;251:169-73.
312. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, Beiser AS, Wessel DL, Takahashi M, Baker AL, Perez-Atayde AR, Newburger JW. Gamma-Globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994;89:252-7.
313. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann DL, Feldman AM. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:2254-9.
314. Wagner A, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG. Long-term follow-up of patients with acute myocarditis by magnetic resonance imaging. *MAGMA* 2003;16:17-20.
315. Kaski JP, Elliott P; ESC Working Group. The classification con-

- cept of the ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases for dilated cardiomyopathy. *Herz* 2007;32:446-51.
316. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH; Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:587-610.
317. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation* 2006;113:1622-32.
318. Imazio M, Brucato A, Trincherò R, Spodick D, Adler Y. Individualized therapy for pericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:965-75.
319. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet* 2004;363:717-27.
320. Jin YJ, Park SY, Boo SJ, Woong JJ, Park KS, Yoo DJ, Kim JJ, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Kim YS, Kim SH. A case of acute myopericarditis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in a Korean adult. *Infect Chemother* 2009;41:245-8.
321. Burgess LJ, Reuter H, Carstens ME, Taljaard JJ, Doubell AF. The use of adenosine deaminase and interferon-gamma as diagnostic tools for tuberculous pericarditis. *Chest* 2002;122:900-5.
322. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987;2:1418-22.
323. Trautner BW, Darouiche RO. Tuberculous pericarditis: optimal diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2001;33:954-61.
324. Kim DY, Park JH, Shin JD, Kim BS, Lee HJ, Kim JH, Jang HS, Kang HJ, Lee BR, Jung BC. Long-term follow-up results and clinical manifestations of patients with a moderate to large amount of pericardial effusion. *Korean J Med* 2008;74:154-61.
325. Jeon CH, Hong SY, Song MS, Kim CH, Hwang YH, Cho KH. Pericardial effusion: report of three unusual cases. *J Korean Pediatr Cardiol Soc* 2002;6:97-103.
326. Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. *N Engl J Med* 2004;351:2195-202.
327. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Giuggia M, Cecchi E, Gaschino G, Demarie D, Ghisio A, Trincherò R. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1042-6.
328. Spodick DH. Risk prediction in pericarditis: who to keep in hospital? *Heart* 2008;94:398-9.
329. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, Brambilla G, Demichelis B, Ferro S, Maestroni S, Cecchi E, Belli R, Palmieri G, Trincherò R. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation* 2008;118:667-71.
330. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987;2:1418-22.
331. Ntsekhe M, Wiysonge C, Volmink JA, Commerford PJ, Mayosi BM. Adjuvant corticosteroids for tuberculous pericarditis: promising, but not proven. *QJM* 2003;96:593-9.
332. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005;112:3608-16.
333. Tuon FF, Litvoc MN, Lopes MI. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis: a systematic review with meta-analysis. *Acta Trop* 2006;99:67-74.
334. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Gumedze F, Sliwa K, Blackett KN, Commerford PJ, Volmink JA, Mayosi BM. Contemporary use of adjunctive corticosteroids in tuberculous pericarditis. *Int J Cardiol* 2008;124:388-90.
335. Evans DJ. The use of adjunctive corticosteroids in the treatment of pericardial, pleural and meningeal tuberculosis: do they improve outcome? *Respir Med* 2008;102:793-800.
336. Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr* 2006;17:233-8.
337. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005;112:3608-16.
338. Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM* 2004;97:525-35.
339. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000;84:183-8.
340. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, Chinaglia A, Coda L, Ghisio A, Demarie D, Ierna S, Trincherò R; COPPS Investigators. Rationale and design of the COPPS trial: a randomised, placebo-controlled, multicentre study on the use of colchicine for the primary prevention of postpericardiotomy syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;8:1044-8.
341. Artom G, Koren-Morag N, Spodick DH, Brucato A, Guindo J, Bayes-de-Luna A, Brambilla G, Finkelstein Y, Granel B, Bayes-Genis A, Schwammenthal E, Adler Y. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. *Eur Heart J* 2005;26:723-7.
342. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F, Moratti M, Gaschino G, Giammaria M, Ghisio A, Belli R, Trincherò R. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the Colchicine for acute Pericarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005;112:2012-6.
343. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, Ghisio A, Belli R, Trincherò R. Colchicine as first-choice therapy

- for recurrent pericarditis. Arch Intern Med 2005;165:1987-91.
344. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherio R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. Circulation 2010;121:916-28.
345. De Maeseneer MG; Thrombosis Guidelines Group of the Belgian on; Thrombosis and Haemostasis; Belgian Working Group on Angiology. Superficial thrombophlebitis of the lower limb: practical recommendations for diagnosis and treatment. Acta Chir Belg 2005;105:145-7.
346. Stitzenberg KB, Piehl MD, Monahan PE, Phillips JD. Interval laparoscopic appendectomy for appendicitis complicated by pylephlebitis. JSLS 2006;10:108-13.
347. Plemmons RM, Dooley DP, Longfield RN. Septic thrombophlebitis of the portal vein (pylephlebitis): diagnosis and management in the modern era. Clin Infect Dis 1995;21:1114-20.
348. Tandon R, Davidoff A, Worthington MG, Ross JJ. Pylephlebitis after CT-guided percutaneous liver biopsy. AJR Am J Roentgenol 2005;184(3 Suppl):S70-2.
349. Kim DY, Sedlack RE, Brandhagen DJ, Nyberg SL. Late presentation of pylephlebitis after orthotopic liver transplantation. Liver Transpl 2003;9:776-7.
350. Chirinos JA, Garcia J, Alcaide ML, Toledo G, Baracco GJ, Lichtstein DM. Septic thrombophlebitis: diagnosis and management. Am J Cardiovasc Drugs 2006;6:9-14.
351. Yoon YK, Kim CH, Kim HC, Lee JH, Kim JY, Park DW, Sohn JW, Kim MJ. Fatal peripheral septic thrombophlebitis complicated with infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a case report with autopsy findings. Infect Chemother 2010;42:249-52.
352. Hong SK, Nam SH, Kim HC. Fatal peripheral candidal suppurative thrombophlebitis in a postoperative patient. J Korean Med Sci 2008;23:1094-6.
353. Brown CE, Stettler RW, Twickler D, Cunningham FG. Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. Am J Obstet Gynecol 1999;181:143-8.
354. Chirinos JA, Lichtstein DM, Garcia J, Tamariz LJ. The evolution of Lemierre syndrome: report of 2 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2002;81:458-65.
355. Kim EJ, Park JH, Kim CH, Park JY, Jung TH, Cha SI. A Case of Lemierre syndrome associated with septic pulmonary emboli. Tuberc Respir Dis 2005;58:73-7.
356. Heo TY, Jung BH, Ryou NS, Joung HC, Cho MH, Kim MH, Ryu DS. A case of Lemierre syndrome poorly responsive to medical treatment. Korean J Med 2008;74:203-7.
357. Seo YT, Kim MJ, Kim JH, Ha BW, Choi HS, Kim YT, Ham YH. Lemierre syndrome: a case of postanginal sepsis. Korean J Intern Med 2007;22:211-4.
358. Bae YA, Lee IJ, Kim HB, Hong MS, Lee K, Lee Y, Bae SH. Lemierre syndrome: a case report. J Korean Radiol Soc 2006;54:7-10.
359. Rosado P, Gallego L, Junquera L, de Vicente JC. Lemierre's syndrome: a serious complication of an odontogenic infection. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009;14:e398-401.
360. Southwick FS, Richardson EP Jr, Swartz MN. Septic thrombosis of the dural venous sinuses. Medicine (Baltimore) 1986;65:82-106.
361. Balthazar EJ, Gollapudi P. Septic thrombophlebitis of the mesenteric and portal veins: CT imaging. J Comput Assist Tomogr 2000;24:755-60.
362. Zinner MJ, Zuidema GD, Lowery BD. Septic nonsuppurative thrombophlebitis. Arch Surg 1976;111:122-5.
363. Mori H, Fukuda T, Isomoto I, Maeda H, Hayashi K. CT diagnosis of catheter-induced septic thrombus of vena cava. J Comput Assist Tomogr 1990;14:236-8.
364. Shin BS, Oh SY, Kim YH. A case of cavernous sinus thrombophlebitis secondary to acute isolated sphenoid sinusitis. J Korean Neurol Assoc 2000;18:783-5.
365. Angel JL, Knuppel RA. Computed tomography in diagnosis of puerperal ovarian vein thrombosis. Obstet Gynecol 1984;63:61-4.
366. Isada NB, Landy HJ, Larsen JW Jr. Postabortal septic pelvic thrombophlebitis diagnosed by computed tomography. A case report. J Reprod Med 1987;32:866-8.
367. Martin B, Mulopulos GP, Bryan PJ. MRI of puerperal ovarian-vein thrombosis (case report). AJR Am J Roentgenol 1986;147:291-2.
368. Baker CC, Petersen SR, Sheldon GF. Septic phlebitis: a neglected disease. Am J Surg 1979;138:97-103.
369. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD004982.
370. Torres-Rojas JR, Stratton CW, Sanders CV, Horsman TA, Hawley HB, Dascomb HE, Vial LJ Jr. Candidal suppurative peripheral thrombophlebitis. Ann Intern Med 1982;96:431-5.
371. Walsh TJ, Bustamente C, Vlahov D, Standiford HC. Candidal suppurative peripheral thrombophlebitis: recognition, prevention, and management. Infect Control 1986;7:16-22.
372. Kim MK, Chung GE, Park HE, Chung WY. Mycotic aneurysm of the ascending aorta, presenting as unstable angina and persistent hiccup. Korean J Med 2010;79:187-90.
373. Bennett DE, Cherry JK. Bacterial infection of aortic aneurysms. A clinicopathologic study. Am J Surg 1967;113:321-6.
374. Johnson JR, Ledgerwood AM, Lucas CE. Mycotic aneurysm: new concepts in therapy. Arch Surg 1983;118:577-82.
375. Brummitt CF, Kravitz GR, Granrud GA, Herzog CA. Femoral endarteritis due to *Staphylococcus aureus* complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Med 1989;86:822-4.
376. Frazee BW, Flaberty JP. Septic endarteritis of the femoral artery following angioplasty. Rev Infect Dis 1991;13:620-3.
377. Pruitt A, Dodson TF, Najibi S, Thourani V, Sherman A, Cloft H, Caliendo A, Smith RB 3rd. Distal septic emboli and fatal brachiocephalic artery mycotic pseudoaneurysm as a complica-

- tion of stenting. *J Vasc Surg* 2002;36:625-8.
378. Tsao JW, Neymark E, Gooding GA. Radial artery mycotic pseudoaneurysm: an unusual complication of catheterization. *J Clin Ultrasound* 2000;28:414-6.
  379. McCready RA, Bryant MA, Divilbiss JL, Chess BA, Chitwood RW, Paget DS. Arterial infections in the new millenium: an old problem revisited. *Ann Vasc Surg* 2006;20:590-5.
  380. von Segesser LK, Vogt P, Genoni M, Lachat M, Turina M. The infected aorta. *J Card Surg* 1997;12 (2 Suppl):256-60.
  381. Sessa C, Farah I, Voirin L, Magne JL, Brion JP, Guidicelli H. Infected aneurysms of the infrarenal abdominal aorta: diagnostic criteria and therapeutic strategy. *Ann Vasc Surg* 1997; 11:453-63.
  382. Visrutaratna P, Charoenkwan P, Saeteng S. Mycotic aneurysm of the left subclavian artery: CT findings. *Singapore Med J* 2006;47:77-9.
  383. Oh SH, Lee MR, Peck KR, Kang SW, Choe YH, Kim YW, Kim DK. A case of mycotic aneurysm of the aorta caused by *Klebsiella pneumoniae* accompanied by endophthalmitis. *Korean J Med* 2010;78:357-63.
  384. Lee SH, Byun JY, Kim BS, Kim EN, Yoon YD, Kim KT, Lee JM, Shinn KS. Various complications of abdominal aortic aneurysm: CT findings. *J Korean Radiol Soc* 1997;36:477-82.
  385. Kil JS, Han AR, Yun HS, Min YW, Kwon KT, Peck KR, Song JH. A case of infective endocarditis with a mycotic aneurysm of the superficial palmar arch. *Korean J Med* 2008;74:S135-S138.
  386. Choi SJ, Lee JS, Cheong MH, Byun SS, Hyun IY. Role of F-18 FDG PET/CT in the management of infected abdominal aortic aneurysm due to *Salmonella*. *Nucl Med Mol Imaging* 2007; 41:570-3.
  387. Cohen OS, O'Brien TF, Schoenbaum SC, Medeiros AA. The risk of endothelial infection in adults with *salmonella* bacteremia. *Ann Intern Med* 1978;89:931-2.
  388. Flamand F, Harris KA, Derose G, Karam B, Jamieson WG. Arteritis due to *Salmonella* with aneurysm formation: two cases. *Can J Surg* 1992;35:248-52.
  389. Komatsu Y, Narushima K, Kobayashi E, Tomono Y, Nose T. *Aspergillus mycotic* aneurysm: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1991;31:346-50.
  390. Hadley MN, Martin NA, Spetzler RF, Johnson PC. Multiple intracranial aneurysms due to *Coccidioides immitis* infection: case report. *J Neurosurg* 1987;66:453-6.
  391. Long R, Guzman R, Greenberg H, Safneck J, Hershfield E. Tuberculous mycotic aneurysm of the aorta: review of published medical and surgical experience. *Chest* 1999;115:522-31.
  392. Liu WC, Kwak BK, Kim KN, Kim SY, Woo JJ, Chung DJ, Hong JH, Kim HS, Lee CJ, Shim HJ. Tuberculous aneurysm of the abdominal aorta: endovascular repair using stent grafts in two cases. *Korean J Radiol* 2000;1:215-8.
  393. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF. Mycotic aneurysm, subarachnoid hemorrhage, and indications for cerebral angiography in infective endocarditis. *Stroke* 1987;18:1057-60.
  394. Wilson LR, Lie JT, Houser OW, Piepgras DG, Geraci JE. The management of patients with mycotic aneurysms. *Curr Clin Top Infectious Dis* 1981;2:151-83.
  395. Barrow DL, Prats AR. Infectious intracranial aneurysms: comparison of groups with and without endocarditis. *Neurosurgery* 1990;27:562-72.
  396. Friedman SG, Pogo GJ, Moccio CG. Mycotic aneurysm of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg* 1987;6:87-90.
  397. Kang JY, Ku BI, Oh SJ, Lee HS, Kim CH. Mycotic aneurysm of the superior mesenteric artery: report of 2 cases. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;30:97-102.
  398. Jarrett F, Darling RC, Mundth ED, Austen WG. The management of infected arterial aneurysms. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1977; 18:361-6.
  399. Sukerkar AN, Dulay CC, Anandappa E, Asokan S. Mycotic aneurysm of the hepatic artery. Case diagnosed with radionuclide imaging and ultrasound. *Radiology* 1977;124:444.
  400. Feinsod FM, Norfleet RG, Hoehn JL. Mycotic aneurysm of the external iliac artery: a triad of clinical signs facilitating early diagnosis. *JAMA* 1977;238:245-6.
  401. Cliff MM, Soulen R, Finestone AJ. Mycotic aneurysms: a challenge and a clue: Review of ten-year experience. *Arch Intern Med* 1970;126:977-82.
  402. Jarrett F, Darling RC, Mundth ED, Austen WG. Experience with infected aneurysms of the abdominal aorta. *Arch Surg* 1975; 110:1281-6.
  403. Tunkel AR, Kaye D. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurol Clin* 1993;11:419-40.
  404. Selky AK, Roos KL. Neurologic complications of infective endocarditis. *Semin Neurol* 1992;12:225-33.
  405. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of intracranial aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7:709-20.
  406. Villablanca JP, Jahan R, Hooshi P, Lim S, Duckwiler G, Patel A, Sayre J, Martin N, Frazee J, Bentson J, Viñuela F. Detection and characterization of very small cerebral aneurysms by using 2D and 3D helical CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23: 1187-98.
  407. Kimura I, Okumura R, Yamashita K, Shibata T, Hayashi N, Hayakawa K, Hamanaka D, Odori T, Ishii Y, Ishihara H. Mycotic aneurysm. *Radiat Med* 1989;7:121-3.
  408. Vogelzang RL, Sohaey R. Infected aortic aneurysms: CT appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:109-12.
  409. Blair RH, Resnik MD, Polga JP. CT appearance of mycotic abdominal aortic aneurysms. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13: 101-4.
  410. Macedo TA, Stanson AW, Oderich GS, Johnson CM, Panneton JM, Tie ML. Infected aortic aneurysms: imaging findings. *Radiology* 2004;231:250-7.
  411. Nguyen BT. Computed tomography diagnosis of thoracic aortic aneurysms. *Semin Roentgen* 2001;36:309-24.



412. Peters P, Harrison T, Lennox J. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006;6:742-8.
413. Choi WJ, Yee GT, Sohn MJ, Choi CY, Yoon SW, Whang CJ. Distal middle cerebral artery aneurysm: case report. *Korean J Cerebrovasc Surg* 2005;7:333-7.
414. Kim HM, Rim SJ, Lee JY, Lee KS, Kim JM, Hong YS, Lee KC. A case of infective endocarditis complicated with asymptomatic cerebral mycotic aneurysm. *Korean J Med* 2003;64:477-81.
415. Ahmadi J, Tung H, Giannotta SL, Destian S. Monitoring of infectious intracranial aneurysms by sequential computed tomographic/magnetic resonance imaging studies. *Neurosurgery* 1993;32:45-9.
416. Morawetz RB, Karp RB. Evolution and resolution of intracranial bacterial (mycotic) aneurysms. *Neurosurgery* 1984;15:43-9.
417. Meena AK, Sitajayalakshmi S, Prasad VS, Murthy JM. Mycotic aneurysm on posterior cerebral artery: resolution with medical therapy. *Neurol India* 2000;48:276-8.
418. Kooroor JM, Jayakumar PN, Srikanth SG, Sampath S. Intracranial infective aneurysms: angiographic evaluation with treatment. *Neurol India* 2001;49:262-6.
419. Chun JY, Smith W, Halbach VV, Higashida RT, Wilson CB, Lawton MT. Current multimodality management of infectious intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2001;48:1203-13.
420. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:745-8.
421. Moneta GL, Taylor LM Jr, Yeager RA, Edwards JM, Nicoloff AD, McConnell DB, Porter JM. Surgical treatment of infected aortic aneurysm. *Am J Surg* 1998;175:396-9.
422. Hsu RB, Tsay YG, Wang SS, Chu SH. Surgical treatment for primary infected aneurysm of the descending thoracic aorta, abdominal aorta, and iliac arteries. *J Vasc Surg* 2002;36:746-50.
423. Fillmore AJ, Valentine RJ. Surgical mortality in patients with infected aortic aneurysms. *J Am Coll Surg* 2003;196:435-41.
424. Reddy DJ, Smith RF, Elliot JP Jr, Haddad GK, Wanek EA. Infected femoral artery false aneurysms in drug addicts: evolution of selective vascular reconstruction. *J Vasc Surg* 1986;3:718-24.
425. Johansen K, Devin J. Mycotic aortic aneurysms: a reappraisal. *Arch Surg* 1983;118:583-8.
426. Parsons R, Gregory J, Palmer DL. *Salmonella* infections of the abdominal aorta. *Rev Infect Dis* 1983;5:227-31.
427. Cevasco M, Menard MT, Bafford R, McNamee CJ. Acute infectious pseudoaneurysm of the descending thoracic aorta and review of infectious aortitis. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44:697-700.