

Q 열에 의한 감염성 심내막염 2예

성균관대학교 의과대학 내과학교실 감염내과¹, 국립보건연구원 인수공통감염팀²
문수연¹·최영실²·박미연²·이정아¹·정미경¹·정혜숙¹·정두련¹·송재훈¹·백경란¹

Two Cases of Q Fever Endocarditis

Soo-youn Moon, M.D.¹, Yong Sill Choi², Mi-Yeoun Park², Jung A Lee, M.D.¹, Mi Kyung Chung, M.D.¹, Hye Suk Chung, M.D.¹,
Doo Ryoung Jung, M.D.¹, Jae Hoon Song, M.D.¹ and Kyong Ran Peck, M.D.¹

Division of infectious Disease¹, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,

Division of Zoonoses², Center for Immunology & Pathology, Korean National Institute for Health, Korean Center for Disease Control and Prevention, Seoul, Korea

Q fever is a zoonosis caused by *Coxiella burnetii*, presenting as acute and chronic illness and it has been reported worldwide. Acute Q fever is usually asymptomatic or mild and self-limiting, but infective endocarditis is one of the most serious complications of chronic Q fever and can be fatal. Known risk factors for Q fever endocarditis are valvular heart disease, immunocompromised hosts, and pregnancy. There have been some reports on Q fever in Korea but there exists no report on Q fever endocarditis. We have experienced 2 cases of Q fever with underlying valvular heart disease; both patients came to the hospital for evaluation of prolonged fever. Although Q fever and Q fever endocarditis are rare in Korea, Q fever endocarditis should be considered in the differential diagnosis of patient with infective endocarditis when causative microorganism cannot be identified.

Key Words : Q fever, *Coxiella burnetii*, Infective endocarditis

서 론

Q 열은 *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*)에 의한 인수공통전염병(zoonosis)으로 급성 또는 만성 경과를 보이며, 뉴질랜드를 제외한 전세계에서 보고되고 있다. *C. burnetii*는 그람 음성세균으로 예전에는 Rickettsiales로 분류되었으며, 최근에는 16S rRNA 결과에 따라 *Proteobacteria*로 분류되고 있다(1). 인간은 *C. burnetii*의 우연 숙주(incidental host)이며, 보유 숙주(reservoir)는 포유류와 새, 진드기와 같은 절지동물 등 다양하다. 인체 감염의 흔한 감염원은 소, 양, 염소이지만, 개, 고양이, 토끼와 비둘기 같은 애완동물도 감염원이 될 수 있다.

급성 Q 열은 무증상이거나 가벼운 감기 증상으로 지나가는 경우가 많으며, 만성 Q 열의 경우 심장이나 혈관, 뼈, 간을 잘 침범하는 것으로 알려져 있다. Q 열에 의한 감염성 심

내막염은 만성 Q 열의 하나로 가장 중증이며, 치명적일 수 있고, 판막질환이 있거나 면역력이 억제되어 있는 환자에서 잘 발생한다. 외국에서는 Q 열에 의한 감염성 심내막염 환자에 대한 보고가 꾸준히 있으나 국내에서는 현재까지 5 개 논문에서 보고된 20예의 Q 열 환자 중 감염성 심내막염 증례는 없었다(2-6).

저자들은 이엽 대동맥 판막증과 상행대동맥 동맥류가 있는 환자와 승모판 성형술을 받은 환자에서 발생한 Q 열에 의한 감염성 심내막염을 경험하였기에 국내 최초로 보고하고자 한다.

증 례

증례 1

57세 남자 환자가 1개월 전 악화된 발열, 소양증을 주소로 내원하였다. 환자는 2년 전부터 간헐적으로 발생하는 발열을 주소로 타 병원에 입원하여 검사를 받았으나 특별한 진단은 받지 못하고 저절로 해열되어 경과 관찰 중이었다. 1년 전 발열이 다시 발생하여 타 병원 검사 중 이엽 대동맥 판막증과 대동맥관 협착증이 진단되었으며, 감염성 심내막

Submitted : 25 February, 2009, Accepted : 1 April, 2009

Correspondence author : Kyong Ran Peck, M.D.

Division of infectious Disease, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul 50 Ilwon-don, Kangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel : +82-2-3410-0329, Fax : +82-2-3410-0041

E-mail: krpeck@skku.edu

염을 의심할 만한 우종(vegetation)은 없었으나 혈액배양 검사에서 *Streptococcus gallolyticus*가 동정되어 감염성 심내막염에 준하여 6주간 항생제 치료 후 해열되었으나 이후 간간히 발열 증상이 발생하였다. 내원 한달 전 발열이 다시 시작되어 타 병원에서 입원하여 검사하던 중 진단이 되지 않아 본원으로 전원 되었다.

입원 당시 환자의 생체 징후는 혈압 90/60 mmHg, 맥박 분당 86회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.2 °C로 발열은 없었다. 일반혈액검사에서 백혈구 3850/mm³, 혈색소 9.1 g/dL, 혈소판 65,000/mm³ 이었다. 생화학검사에서 AST, ALT는 각각 60 U/L, 15 U/L였으며, ALP 167 U/L, ESR 82 mm/hr, CRP 2.61 mg/dL 이었다. 요 검사에서 현미경적 혈뇨가 관찰되었다. 환자는 발열과 전신 소양감을 호소하였으며, 신체 검사에서 특별한 점은 없었다. 간 효소의 경미한 상승이 타 병원에서부터 지속되고 있어 복부 전산화 단층촬영을 시행하였고, 경도의 간비종대와 간문맥주위 부종(periportal edema) 및 담낭 벽의 비후 소견이 보이고 있었다. 환자는 광주 광역시에 거주하였고, 환자의 형이 경영하는 소 목장을 방문하면서 접촉한 경험이 있어 Q 열과 브루셀라증(brucellosis)에 대한 항체 검사를 시행하였다.

입원 3일째부터 환자는 38°C의 fever가 발생하였다. 이엽 대동맥 판막증이 있으며 이전에 감염성 심내막염의 과거력이 있어 경식도심장초음파를 시행하였으나, 판막의 석회화가 심하여 우종을 명확히 관찰할 수는 없었다(Fig. 1). 혈액배양검사에서 균은 확인되지 않았으나, 발열, 감염성 심내막염의 과거력과 심장 판막질환이 있었고, 경식도심장초음파에서 우종을 배제할 수 없어 감염성 심내막염에 준하여 암피실린-설박탐과 겐타마이신으로 항생제 치료를 시작하였다. 그러나 항생제 치료 10일 후에도 발열이 지속되며

ESR, CRP도 지속적으로 상승된 소견을 보였다.

흉부 X-선 검사에서 종격동이 넓어져 있으며 발열의 원인을 알 수 없어 시행한 흉부 전산화 단층 촬영에서 상행 대동맥 동맥류가 진단되었다. 일반 혈액검사에서 혈소판이 지속적으로 낮아 골수 검사를 시행하였으며, 특별한 소견은 없었다. 간 효소 상승이 지속되어 간 생검을 시행하였으며, 다수의 임파구 침윤, 중증도의 문맥염증과 다수의 점성 간세포 괴사 소견을 보이고 있었다(Fig. 2).

입원 23일째 확인된 브루셀라 항체는 음성이었고, Q 열에 대한 phase II 항체가 IgG 1:2048이상, IgM 1:128로 높게 측정되었다. 이후 추가로 시행한 검사에서 phase I 항체도 IgG 1:2048이상, IgM 1:256으로 높게 확인되었다(Table 1). 추가로 *C. burnetii*의 27 kDa 크기의 외막단백(outer membrane protein, Omp)을 형성하는 com-1 유전자에 대한 nested PCR을 시행하였으며 양성으로 나왔다(Fig. 3A). 1차 PCR에서는 omp 1 (5'-AGTAGAAGCA TCCCAAGCATTG-3'), omp 2 (5'-TGCCTGCTAGCT GTAACGATTG-3')을 primer로 이용하였고, 2차 PCR에서는 omp 3 (5'-GAAGCGCAACAAGAAGAACAC-3'), omp 4 (5'-TTGGAAGTTATCACGCAGTT-3')을 primer로 이용하였다(7). 국립보건원에 1년 전 브루셀라 검사를 위해 의뢰된 환자의 혈액이 남아있어 Q 열 항체 검사 및 PCR을 시행하였으며, 역시 양성이었다(Fig. 3A). 이후 추가로 IgA 항체 검사하였으며 phase I, phase II가 각각 1:2048, 1:256으로 높았다(Table 1).

38°C이상의 지속적인 발열, *C. burnetii* 항체 양성, 이엽 대동맥 판막증 및 사구체 신염에 의한 현미경적 혈뇨가 있어 환자는 Q열에 의한 감염성 심내막염으로 진단되었으며,

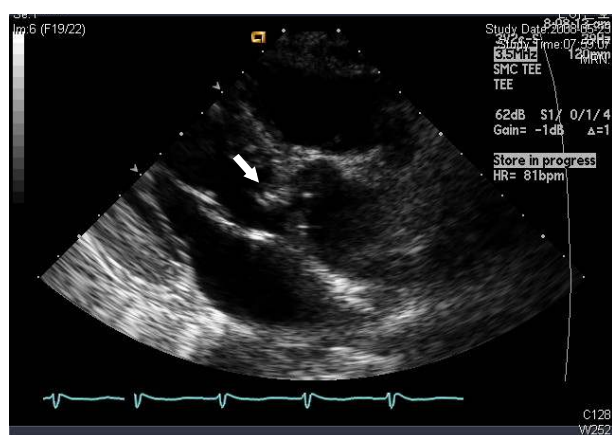


Figure 1. Transesophageal echocardiography of case-1 shows severe calcification of aortic valve.

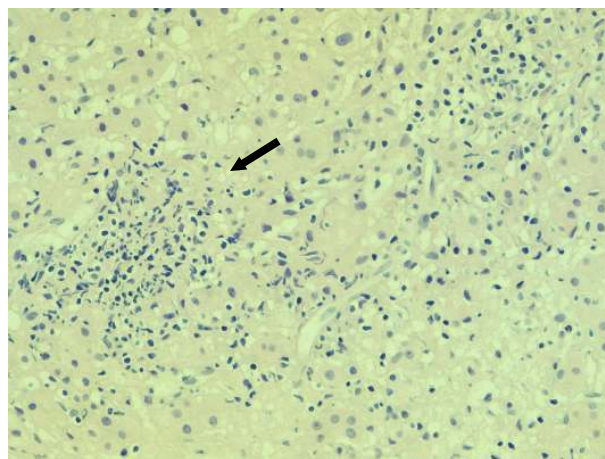


Figure 2. Liver biopsy of case-1 shows multifocal lymphocyte infiltration, moderate inflammation, and multifocal spotty hepatic necrosis (H & E stain, ×200).

Table 1. Q Fever Antibody Titers in Case-1 and Case 2

	Date	IFA Phase II Ag (In House Slide)			IFA Phase I Ag (Commercial Slide, FOCUS Co. USA)		
		IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA
Case 1	2007.05.03	>1:2048	1:256	1:256	>1:2048	1:512	1:512
	2008.05.22	>1:2048	1:128	1:256	>1:2048	1:256	1:2048
Case 2	2008.01.22	>1:2048	1:256	1:512	>1:2048	1:512	>1:2048
	2008.11.26	>1:2048	1:512	1:256	>1:2048	1:512	>1:2048
	2008.12.03	>1:2048	1:512	1:256	>1:2048	1:256	>1:2048

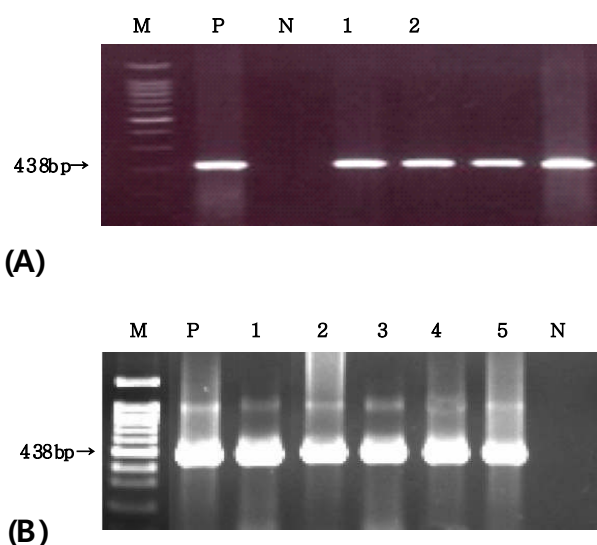


Figure 3. PCR for *C. burnetii*. A) Case-1 : 1-blood sample on May 3, 2007, 2-blood sample on May 22, 2008 and case 2, B) Case-2 : 1 and 2-blood sample on Jan. 22, 2008, 3-blood sample on Nov. 26, 2008, 4-blood sample on Dec. 3, 2008, 5-tissue from valve surgery. M: marker, P: positive control with DNA for *C. burnetii*, N: negative control.

doxycycline과 hydroxychloroquine을 복용하기 시작하면서 5일 후부터 해열되었고, 전신 소양감도 호전되었으며, 혈소판도 회복되기 시작하였다. 현재 환자는 지속적으로 doxycycline과 hydroxychloroquine을 복용하며 8 개월째 발열 없이 외래 추적관찰 중으로 현미경적 혈뇨도 호전 중이다. 추후 대동맥협착증 및 이엽 대동맥 판막증과 상행 대동맥 동맥류에 대해 수술을 시행할 예정이다.

중례 2

43세 남자 환자가 내원 3 개월 전 발생한 호흡 곤란과 1 주일 전부터 발생한 오한을 주소로 내원하였다. 환자는 6 년 전 중증 승모판부전으로 승모판 성형술을 받았으며, 10 개월 전 발열을 주소로 본원에 입원하였다. 당시 Q열 IgG, IgM 항체 phase II 역가가 각각 1:2048이상, 1:256으로 높

아 Q 열로 진단하였다(Table 1). 당시에는 phase I 검사는 추가로 시행하지 않았다. 환자의 부모님이 목장을 경영하고 있었으며, 환자는 종종 목장을 방문하여 가축과 접촉한 과거력이 있었다. 당시 시행한 경식도심초음파 검사에서 이전에 승모판교정술 시행한 부위가 전체적으로 두꺼워졌으나 우종을 의심할만한 소견은 없어 감염성 심내막염의 가능성은 낮은 것으로 판단하였다. 이후 doxycycline을 복용하면서 발열, 오한 등의 증상이 호전되었으나 4개월 후 임의로 치료를 중지하였으며, 이후 호흡곤란이 발생하였다. 3개월 전부터 호흡곤란과 마른 기침이 발생하였으며, 내원 1주일 전 발열은 없었으나, 오한 및 인후통이 발생하여 개인병원을 경유하여 본원에 입원하였다. 입원 당시 혈압 100/60 mmHg, 맥박 분당 83회, 호흡수 분당 20회, 체온 36℃였다. 일반혈액검사에서 백혈구 3940/mm³, 혈색소 9.1 g/dL, 혈소판 30000/mm³ 이었다. 생화학검사에서 AST, ALT는 각각 32 U/L, 24 U/L였으며, ESR 31 mm/hr, CRP 0.27 mg/dL 이었다. 입원 후 다시 Q 열 항체 검사 시행하였으며, phase I IgG, IgM이 각각 1:2048이상, 1: 512로 높았으며(Table 1B), 혈액배양 검사에서 동정되는 균은 없었다. 경식도 초음파검사에서 중증의 승모판부전과 0.7×0.9 cm 크기의 우종이 승모판에서 관찰되며 승모판 후엽의 천공과 건색(chordae tendineae) 파열 소견도 보였다. *C. burnetii* 항체 양성이고 심초음파에서 우종이 관찰되었으며, 기저 심판막 질환이 있어 Q 열에 의한 감염성 심내막염으로 진단하였다. 승모판 천공과 건색 파열로 인하여 승모판 치환 술을 시행 하였다. 수술 후 조직 검사에서는 부분적 염증침윤을 동반한 판막의 섬유-석회화를 보이고 있었다(Fig. 4). 조직 일부로 *C. burnetii*에 대한 PCR을 시행하였으며, 혈액과 조직 모두에서 PCR 양성이었다(Fig. 3B). 추후 IgA 항체 검사하였으며 phase I, phase II가 각각 1:2048이상, 1:256으로 높았다(Table 1). 수술 후 환자의 호흡 곤란 증상은 호전되었으며, 현재 hydroxychloroquine과 doxycycline을 복용하며 외래 추적 관찰 중이다.

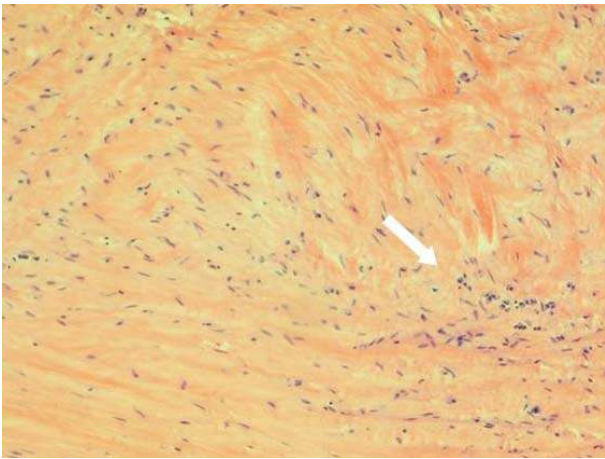


Figure 4. Pathology of the valve from patient with Q fever endocarditis in case-2 shows fibrocalcified valvulopathy with focal areas of inflammatory infiltrates (H & E, $\times 100$).

결 론

*Coxiella burnetii*에 의해 발생하는 Q 열은 무증상 감염에서 심내막염과 같은 만성 감염까지 매우 다양한 형태로 나타나며, 임상적으로 의심하지 않으면 진단이 어렵다. Q 열은 1935년 호주의 Queensland에서 도축업자들에게서 유행한 “Query fever”에서 그 병명을 얻게 되었으며 이후 뉴질랜드를 제외한 전세계에서 보고되고 있다(1, 8, 9). *C. burnetii*는 아주 적은 수의 감염으로도 질병을 유발할 수 있어 생물학적 무기로 개발될 가능성이 있어 CDC에서 class B로 분류하고 있다(8). *C. burnetii*의 자연 보유 숙주는 야생동물로, 가축이 이차 보유 숙주이며, 사람은 우연 숙주로 알려져 있다(1, 8).

*C. burnetii*는 배양이 어려워 대부분 혈청학적 검사로 진단이 되며, 면역형광 검사를 통한 항체 검출이 가장 흔히 이용된다(10). 인체에 감염된 *C. burnetii*는 항원 변화(antigenic variation)를 보이게 된다. 감염 당시의 감염성이 있는 형태(wild virulent form)인 phase I은 감염 후 감염성이 없는(avirulent form) phase II로 변하게 된다(9). Phase I은 감염력이 높으며 매끄러운 지질다당질(smooth lipopolysaccharide)에 해당되는 반면, phase II는 감염성이 높지 않으며, 세포 배양에 의해 실험실에서만 검출이 가능하다(1). 급성 Q열에서는 phase II 항원이 검출되며, 만성 Q 열에서는 phase I 항체가 매우 높다(9). 급성 Q열의 경우 대부분 2달 이후 phase II 항체가 감소하지만, IgG의 경우 지속적으로 상승해 있을 수 있으며, 항체가 지속적으로 상승해 있는 경우 만성 Q열을 의심 해야 한다(10). 혈청학적 진단의 경우 다른 균과의 교차반응이 문제가 될

수 있으나, 정량적 검사에서는 교차반응이 크게 문제가 되지 않으며, 혈청전환(seroconversion)이나 항체 역가가 4배 이상 증가하면 Q열로 진단할 수 있다(1). 또한 phase I에 대한 IgG 항체 역가가 1:1600 이상인 경우 만성 Q열에 대해 100% 예측 가능하다(1). 국내에서 원인불명 열 환자와 비정형성 폐렴 환자의 혈청을 대상으로 한 연구에서 각각 2.48%, 4.29%에서 *C. burnetii*에 대한 phase II IgG 항체가 양성이었으나 IgM 또는 IgA가 양성인 경우는 비정형 폐렴 환자에서 13명(2.3%)이었으며, 전체 환자 중 PCR 양성을 보인 경우는 2명이었다(7). Kim 등이 젓소와 건강 검진을 받은 무증상의 사람들을 대상으로 *C. burnetii* phase II 항원에 대한 혈청 양성율을 조사하였으며, 젓소에서는 25.6% 이었으나, 무증상의 사람 205명중 3명(1.5%)에서 양성이었다(11). 이중 1명은 1:512로 항체 역가가 높았으나 2명은 1:64로 역가가 낮았다. 본 2 증례는 phase I과 phase II 항체가 모두 증가하였으며, phase I에 대한 IgG 항체가 1:2048 이상으로 매우 높아 만성 Q열 중 감염성 심내막염으로 진단할 수 있었다.

급성 Q 열은 오염된 비말(aerosol)의 흡인이 가장 흔한 감염경로이며, 60%정도는 무증상이고, 증상이 심하여 입원이 필요한 경우는 2-5%정도이다(9). 만성 Q 열은 임신부, 면역력이 억제된 환자, 심판막 질환이 있거나 혈관 이상이 있는 환자에서 잘 발생하며, 감염의 형태 또한 기저질환에 따라 달라지게 된다(9). 본 증례 모두 기저 심판막 질환을 가지고 있던 환자에서 Q 열 심내막염이 발생하였다. Q 열은 15세 이상의 환자에서 증상이 잘 생기며 특히 30-70세에서 잘 발생한다(8-10). 남성에서 여성보다 2.5-5배 많이 발생하며, 이러한 차이가 발생하는 원인이 밝혀진 바는 없으나 성호르몬의 차이에 의한 것으로 여겨지고 있다(9, 10).

Q열에 의한 감염성 심내막염은 만성 Q 열의 약 60-70%를 차지하는 주요 증상이다(1). Q열에 의한 감염성 심내막염 환자의 경우 호흡곤란, 폐 부종, 흉통, 빈맥과 같은 심부전이나 판막이상에 의한 증상을 호소하는 경우가 많으나 미역, 피로감, 오한, 야간 발한, 식욕부진, 체중 감소와 같은 비특이적 증상을 보이기도 한다(1, 8). 경식도 심초음파가 경흉부 심초음파보다 진단에 도움이 되며, 심초음파에서 우종이 관찰되는 경우는 12% 정도로 적으며 대부분 우종은 작고, 판막 기능 이상이 종종 관찰된다(1). 치료하지 않으면 대부분 사망하게 되지만 적절한 항생제 치료를 받는 경우 사망률은 10%미만으로 감소하게 된다. 그러나 항생제를 중단하면 50%에서 재발한다는 보고도 있다(1). 치료는 hydroxychloroquine과 doxycycline의 병합요법이 가장

선호되고 있으며, 치료 기간은 아직까지 불확실하나 보통 최소 18개월 이상을 권장하고 있다(1, 8, 10, 12, 13). 두 번째 증례는 처음 Q열 진단 시 심내막염을 진단하지는 않았으나 doxycycline 단독으로 4개월 치료 후 중단하면서 심내막염이 재발한 것으로 추정된다. 치료하는 동안에는 IgG와 IgA가 1:200으로 감소할 때까지 3개월마다 추적 관찰하는 것을 권하고 있으며, 치료 종료 후 IgG가 4배 이상 증가하면 재발한 것으로 진단할 수 있다고 알려져 있다(8). 심판막 질환이 있는 환자에서 잘 생기며, 수술로 기저 판막 질환을 교정해 주는 것이 도움이 된다고 알려져 있다(10). 대동맥류가 있거나 혈관이식을 받은 환자의 경우 수술적 치료 없이 약물치료만 하는 경우 사망률이 증가하는 것으로 알려져 있으며, 수술 시기는 항생제 치료 시작 후 6개월 이후에 시행한 경우가 많았다(14, 15).

예전에는 진단을 위해 조직검사가 많이 이루어 졌으나 최근에는 혈청학적 검사가 주된 진단법으로 이용된다. *C. burnetii*에 의한 간염의 경우 결핵과 자주 혼동을 일으키는 육아종성 간염이 가장 흔한 형태이며, 도넛 육아종(donut granuloma)이 가장 특징적인 소견이다. 이외에도 간문맥염(portal triaditis), Kupffer 세포 증식, 중증도의 지방간 소견이 보일 수 있다. 이외에도 국소적 간세포괴사와 대식세포, 임파구 및 다핵구의 침윤이 보일 수 있다(1). Q 열 심내막염 환자에서 간을 침범한 경우가 많으나 육아종이 관찰되는 경우는 드물며, 도넛 육아종이 발견된 경우는 없었다(1). 심내막염에 이환된 판막 조직 검사에서는 특징적인 소견은 없으며, 석회화를 동반하는 괴사 조직이 포함된 혈전을 보이는 경우가 많고, 면역 염색을 하는 경우 균을 관찰할 수도 있다(1). 두 번째 증례에서 수술적으로 얻은 판막 조직 검사에서 유사 소견이 관찰되었고, PCR 검사도 양성이었으나 면역 염색은 시행하지 못하였다.

국내에서도 1992년 이후 Q 열로 진단된 증례와 혈청학적 역학에 대한 연구들이 보고되고 있는데, 1990년대에 발표된 논문들에서는 소아에서 진단된 경우가 대부분이었으며, 혈액 배양검사에서 자라거나 간접면역형광항체 검사법을 이용하여 진단된 경우들이었다(2, 4-6). 이후 2003년 국립보건원에서 발표한 자료에 의하면 비정형성 폐렴 및 불명 열 환자 560명의 혈액 중 23명(4.29%)에서 *C. burnetii*에 대한 phase II 항체 양성이었다(7).

본 증례들은 국내에서 드물게 보고되고 있는 Q 열증 중 만성 감염인 감염성 심내막염으로 진단 된 첫 증례로, 진단까지 시간이 오래 걸렸었다. 국내에서도 본 증례와 같이 Q 열에 의한 감염성 심내막염이 발생할 수 있으므로, 감염성 심내막염 환자에서 원인 균이 밝혀지지 않는 경우 Q 열

에 의한 감염성 심내막염을 의심하고 검사를 시행해 보는 것이 필요하겠다.

References

- 1) Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 12:518-53, 1999
- 2) Shin YJ, Yoo NC, Choi W, Yang DG, Lee HL, Cheon SH, Chang J, Kim SK, Lee WY. A case of Q fever. *Korean J Med* 42:690-8, 1992
- 3) Heo ST, Park MY, Choi YS, Oh WS, Ko KS, Peck KR, Song JH. Q fever as a cause of fever of unknown origin. *Korean J Med* 74:100-5, 2008
- 4) An SJ, Koo JW, Chung CY, Lee WY. A case of Q fever: person-to-person transmission. *J Korean Pediatr Soc* 41:120-4, 1998
- 5) Kim KS, Lee WY. *Coxiella burnetii* infection in patients with various diseases. *J Korean Pediatr Soc* 37:356-67, 1994
- 6) Park HS, Lee EG, Lee SY, Lyu CJ, Son YM, Kim DS, Kim KY, Lee WY. A case of Q fever: associated with pancytopenia, hepatitis, and myocarditis. *Korean J Infect Dis* 24:45-54, 1992
- 7) Park MS, Park MY, Shin YO. Distribution of antibodies to *Coxiella burnetii* in patients with unknown fever and atypical pneumonia. *J Bacteriol Virol* 33: 307-15, 2003
- 8) Tissot-Dupont H, Raoult D. Q Fever. *Infect Dis Clin North Am* 22:505-14, 2008
- 9) Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 5: 219-26, 2005
- 10) Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 83:574-9, 2008
- 11) Kim WJ, Hahn TW, Kim DY, Lee MG, Jung KS, Ogawa M, Kishimoto T, Lee ME, Lee SJ. Sero-prevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle and non-symptomatic people for routine health screening in Korea. *J Korean Med Sci* 21: 823-6, 2006
- 12) Calza L, Attard L, Manfredi R, Chiodo F. Doxycycline and chloroquine as treatment for chronic Q fever endocarditis. *J Infect* 45:127-9, 2002
- 13) Raoult D, Houpihan P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med* 159:167-73, 1999
- 14) Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H, Fenollar F, Lepidi H, Foucault C, Branchereau A, Piquet P, Maurin M, Raoult D. *Coxiella burnetii* infection of

aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:635–40, 2007

15) Fournier PE, Casalta JP, Piquet P, Tournigand P, Branchereau A, Raoult D. *Coxiella burnetii* infection of aneurysms or vascular grafts: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis* 26:116–21, 1998