

황색포도알균에 의한 감염성 심내막염의 임상적 특성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 ¹내과학교실, ²흉부외과학교실, ³진단검사의학과교실

김은석¹ · 주은정¹ · 하영은¹ · 위유미¹ · 정혜숙¹ · 이진서¹ · 강철인¹
정두련¹ · 박승우¹ · 박표원² · 이남용³ · 백경란¹ · 송재훈¹

Clinical characteristics of infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A 12-year experience in a tertiary-care hospital

Eun Seok Kim, M.D.¹, Eun-Jeong Joo, M.D.¹, Young Eun Ha, M.D.¹, Yu mi Wi, M.D.¹, Hae Suk Cheong, M.D.¹,
Jin Seo Lee, M.D.¹, Cheol-In Kang, M.D.¹, Doo Ryeon Chung, M.D., Ph.D.¹, Seung-Woo Park, M.D.¹, Pyo-Won Park, M.D.²,
Nam-Yong Lee, M.D., Ph.D.³, Kyong Ran Peck, M.D., Ph.D.¹ and Jae-Hoon Song M.D., Ph.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Thoracic and Cardiovascular Surgery and ³laboratory Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: The risk factors and clinical outcome of infective endocarditis (IE) have changed over the past few decades. Recently, the incidence of *Staphylococcus aureus* IE (SAIE) has increased. We investigated the clinical and microbiological characteristics and clinical outcomes of SAIE.

Methods: All patient cases that were diagnosed as IE according to the modified Duke criteria in Samsung Medical Center during the period of January 1995 to December 2006 were reviewed retrospectively. The clinical and microbiological characteristics of patients with SAIE were compared to those of non-SAIE patients with IE.

Results: We enrolled 304 patients with IE. Of these, 240 cases were IE culture-positive, including 73 cases of SAIE. The mean age of patients with SAIE was 48.15±19.87 years, with male patients accounting for 71.2% of our study group. Congenital heart disease (8.2%) was less common among SAIE patients. Hospital-acquired IE was significantly more common in SAIE than in non-SAIE cohorts ($p<0.05$). Surgical treatment was performed in 33 cases (45.2%). Valvular regurgitation with heart failure was the most frequent cause of surgery (39.3%). Twenty-three cases exhibited complications, including extra cardiac embolization (16.4%) and heart failure (5.6%). Fever persisting for a period longer than seven days was more common among those in the SAIE group. Twelve patients (16.4%) died and four patients (5.4%) were discharged without hope of improvement. The in-hospital mortality rate was higher among SAIE patients (17.3%) compared to that among non-SAIE patients (11%), although this comparison was not statistically distinct ($p>0.05$). Methicillin resistance and non-surgical treatment were significant risk factors for in-hospital mortality.

Conclusions: SAIE is more strongly associated with systemic embolization, persistent fever, and longer hospital stays compared to non-SAIE. Further studies are warranted to evaluate adequate treatment and to improve the outcome of patients with SAIE. (Korean J Med 76:329-337, 2009)

Key Words: Infective endocarditis; Methicillin-resistance; Outcome; *Staphylococcus aureus*

• Received: 2008. 5. 20

• Accepted: 2008. 10. 2

• Correspondence to: Kyong Ran Peck, M.D., Ph.D. Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea E-mail: krpeck@skku.edu

서론

황색포도알균은 녹색사슬알균과 함께 감염성 심내막염의 가장 흔한 원인균으로 알려져 있다. 평균수명의 연장, 인공 판막 시술의 확대, 정맥내 약물 중독자 증가, 항생제 사용의 변화와 병원내 감염증 등으로 과거와는 다른 역학적, 임상적 특징들을 보이고 있으며, 이는 감염성 심내막염을 일으키는 원인균의 변화와도 무관하지는 않은 것으로 알려져 왔다^{1,2)}. 외국의 경우에는 이미 황색포도알균이 지역사회 획득성 및 병원 획득성 심내막염 모두에서 가장 흔한 원인균으로 보고되고 있으며³⁻⁵⁾, 국내에서도 최근 황색포도알균에 의한 감염성 심내막염이 점차 늘어나고 있는 추세이다⁵⁾. 황색포도알균에 의한 감염성 심내막염의 특징에 대해 외국에서는 드물게 보고되어 왔다⁶⁻¹⁰⁾. 더구나 메치실린 내성 황색포도알균 균혈증이 증가 추세에 더불어 감염성 심내막염도 증가하고 있고, 이 환자군에서는 메치실린 감수성 황색포도알균 균혈증 환자에 비해 치료 성적이 좋지 않다는 보고도 늘어나고 있다¹¹⁻¹³⁾. 국내에서는 아직 이에 대한 연구가 부족한 실정이다. 이에 본 저자들은 황색포도알균과 이외의 원인균에 의한 감염성 심내막염의 역학적, 임상적, 초음파적 특징들을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1995년 1월부터 2006년 12월까지 삼성서울병원에서 감염성 심내막염으로 진단받은 환자를 대상으로 조사하였다. 2000년 이전의 자료도 modified Duke criteria¹⁴⁾에 준하여 다시 분류하였으며 이 기준에 부합하는 환자들만 이번 조사에 포함하였다. 총 323예의 감염성 심내막염으로 진단 받았던 환자 중 modified Duke criteria의 감염성 심내막염의 진단기준을 적용하여, 확실한(definite) 혹은 가능한(possible) 군에 합당한 304예의 감염성 심내막염 환자들이 연구대상에 포함되었다. 이 중 240예(78.9%)의 환자에서 원인균이 밝혀졌고, 그 중 73예(73/304, 24%)의 환자에서 황색포도알균이 원인균으로 확인되었다(I군). 황색포도알균에 의한 감염성 심내막염 환자 73예 중 modified Duke criteria에 준해서 확실한(definite)군으로 분류된 52예와 가능한(possible)군으로 분류된 21예의 환자 중 병리학적 기준을 만족한 환자는 총 17예였고, 23.2%를 차지하였다. 대상 환자들의 자료를 후향적으로 분석하였고, 성별, 기저 심질환 여부, 위험인자, 임상특

징, 심초음파에서 보이는 소견, 원인균, 사용된 항생제 종류와 기간, 치료 반응, 수술 여부와 수술 적응증, 합병증, 사망 여부 및 재발여부 등을 조사하고 황색포도알균 이외의 원인균으로 발생한 감염성 심내막염 환자들(II군)과 그 특징을 비교하였다. 또 사망에 영향을 미치는 여러 인자들의 통계적 유의성을 분석하였다.

2. 통계 및 분석

분석 방법은 SPSS 통계프로그램을 사용하였고, 연속형 변수인 경우 independent *t*-test로 비교하였고, 범주형 변수인 경우 Pearson's chi square test를 이용하였다. 사망에 관련된 인자들의 분석을 위해 상관분석(multiple logistic regression analysis)을 실시하였다. *p* 값은 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 차이가 있다고 평가하였다.

결과

1. 전체 감염성 심내막염 환자군의 임상적 특성

본 연구 대상 304예의 환자 중 남자는 205명, 여자는 99명으로 남녀비는 2.07:1이었으며, 평균 연령은 47.95±18.57세였다(표 1). 자연판막 심내막염은 271예로 89.1%였고, 인공판막 심내막염은 33예였다. 기저질환은 총 170예로 55.9%의 환자에서 보였으며 심장판막 질환이 63예에서 보여 20.7%의 환자에서 나타났고, 그 중 승모판막 질환이 44예로 가장 많이 차지했다. 선천성 심질환을 가진 경우는 총 55예였고, 그 중 심실중격결손이 27예로 가장 많이 차지했다. 기존에 감염성 심내막염을 앓았던 경우는 모두 19예였다.

2. 혈액배양 양성 감염성 심내막염 환자군의 임상적 특성

혈액배양 검사상 균이 동정된 경우는 총 240예(240/304, 78.9%)였고, *Streptococcus viridans*가 83예(83/240, 34.5%), *Staphylococcus aureus*가 73예(73/240, 30.4%), *Enterococcus species*가 18예, coagulase negative staphylococci가 14예, 기타 streptococci가 24예, HACEK group이 3예, *Candida species*가 6예, 기타 gram negative species가 3예에서 동정되었다. 특히 병원감염성 심내막염 환자 32명 중 균이 동정된 26예의 경우에서 *S. aureus*가 14예를 차지하여 가장 흔한 원인균이었다.

원인균이 동정된 감염성 심내막염 환자 총 240예 중에서 남자는 167명, 여자는 73명으로 남녀비는 2.3:1이었으며, 평균 연령은 48±18.5세였다(표 1). 자연판막 심내막염은 214예로 89.1%였고, 인공판막 심내막염은 26예였다. 기저질환은

Table 1. Comparison of the epidemiological characteristics and risk factors for *Staphylococcus aureus* infective endocarditis (SAIE) versus non-SAIE

	Total (n=304) n (%)	Culture-proven IE (n=240) n (%)	Group I (n=73)* n (%)	Group II (n=167) [†] n (%)	p-value [‡]
Male sex	205 (67.4)	167 (69.5)	52 (71.2)	115 (68.8)	0.76
Mean age±SD (years)	47.9±18.6	48±18.5	48.2±19.9	48±18	0.94
Nosocomial	32 (10.5)	26 (10.8)	14 (19.1)	12 (7.1)	0.01
Past history of heart disease					
Prosthetic valve	33 (10.9)	26 (10.8)	10 (13.6)	16 (9.5)	0.37
Congenital heart disease	55 (18.1)	43 (17.9)	6 (8.2)	37 (22.1)	0.01
Valvular heart disease	63 (20.7)	46 (19.1)	11 (15)	35 (20.9)	0.37
Previous endocarditis	19 (6.3)	14 (5.8)	5 (6.8)	9 (5.3)	0.77
Risk factors for endocarditis					
IV catheter insertion	19 (6.2)	19 (7.9)	7 (9.5)	12 (7.1)	0.6
Dental procedures	30 (9.9)	23 (9.5)	3 (4.1)	20 (11.9)	0.06
Hemodialysis	16 (5.2)	15 (6.2)	8 (10.9)	7 (4.1)	0.08
Acupuncture	14 (4.6)	10 (4.1)	2 (2.7)	8 (10.9)	0.73

IE, infective endocarditis

*Group I, *Staphylococcus aureus* infective endocarditis

[†]Group II, non-*S. aureus* infective endocarditis

[‡]Comparison between groups I and II

총 129예로 53.7%의 환자에서 보였으며 그 중 심장판막 질환이 46예에서 보여 35.6%의 환자에서 나타났고, 선천성 심질환을 가진 경우는 총 43예였고, 그 중 심실중격결손이 21예로 가장 많이 차지했다. 의학적 시술을 받은 적이 있던 경우는 총 75예였다. 원인균이 동정된 감염성 심내막염 환자에서의 역학적 특성과 위험 인자는 전체 감염성 심내막염 환자에서의 분포와 유사하였다(표 1).

3. 황색포도알균에 의한 감염성 심내막염 환자의 임상 소견

황색포도알균이 원인균이었던 환자(I군)는 총 73예였고, 그 중 남자는 52명, 여자는 21명으로 남녀비는 2.5:1이었으며, 평균연령은 48.1±19.9세였다. 자연판막 심내막염은 63예로 86.3%였고, 인공판막 심내막염은 10예였다. 기저 심질환은 총 32예로 43.8%의 환자에서 있었으며 그 중 심장판막 질환이 11예(15%)에서 나타났다(표 1). 선천성 심질환을 가진 경우는 총 6예(8.2%)였고, 이 결과는 다른 원인균에 의한 감염성 심내막염 환자(II군)에서 보다(21.4%) 유의하게 낮은 빈도를 보였다($p=0.01$). 병원감염성 심내막염의 빈도는 황색포도알균 감염성 심내막염 환자에서(19.1%) 다른 원인균에 의한 감염성 심내막염 환자에서(7.1%)보다 의미있게 높았다($p=0.01$). I군에서 내원 당시 혈관현상(vascular phenomena)을

갖고 있던 경우가 25예(34.2%)로 II군에서의 17.9%보다 유의하게 높은 빈도를 보였고($p=0.01$), 그 중 동맥 혈전이 13예, Janeway 병변이 6예, 진균성 동맥류(myctic aneurysm)가 3예, 폐색전증이 2예, 뇌출혈이 1예에서 관찰되었다. 면역현상(immunologic phenomena)을 가졌던 경우가 6예(8.2%)였고 그 중 류마티스 인자 양성이 3예, Osler 결절이 2예였다. 면역현상은 II군(19.1%)에서 유의하게 높은 빈도를 보였다($p=0.03$). 대상 환자에서 투석을 받았던 경우는 황색포도알균 군에서 더 높았지만 통계학적 의미는 없었다($p=0.07$).

4. 심초음파 소견

경흉부 심초음파(TTE)는 황색포도알균이 동정된 73예 모두에서 시행되었고, 62예(84.9%)에서 우종(vegetation)이 관찰되었다(표 3). 우종의 크기가 1 cm 미만인 경우가 31예(50%), 1~2 cm 였던 경우가 24예(38.7%), 2 cm 이상은 7예(11.4%)를 차지하였다. 우종이 가장 흔히 발견된 부위는 승모판막으로 28예(38.3%)에서 발견되었고, 15예(24.5%)에서 대동맥판막을 침범하였다. TTE에서 우종이 발견되지 않은 11예의 환자 중 5예의 환자에서는 경식도 심초음파(TEE)에서 우종이 발견되었고, 이 환자들에서 우종은 모두 대동맥판막에 위치하고 있었다. TTE, TEE 모두에서 우종이 발견되지 않은 6예의 환자는 modified Duke criteria에 준해서 ‘가

Table 2. Comparison of the clinical characteristics of *Staphylococcus aureus* infective endocarditis (SAIE) versus non-SAIE

	Total (n=304) n (%)	Culture-proven IE (n=240) n (%)	Group I (n=73)* n (%)	Group II (n=167)† n (%)	p-value‡
Comorbidity					
Diabetes	21 (6.9)	15 (6.2)	9 (12.3)	6 (3.5)	1.0
Hypertension	27 (8.9)	18 (7.5)	4 (5.4)	14 (8.3)	0.2
Cancer	15 (4.9)	11 (4.6)	5 (6.8)	6 (3.5)	0.1
Liver disease	13 (4.3)	11 (4.6)	6 (8.2)	5 (2.9)	0.73
≥ 1 comorbidity	105 (34.5)	80 (33.3)	30 (41)	50 (29.9)	0.18
Clinical manifestations					
Vascular phenomena	72 (23.7)	55 (22.9)	25 (34.2)	30 (17.9)	0.01
Immunologic phenomena	42 (13.8)	37 (15.4)	6 (8.2)	32 (19.1)	0.04
Systemic embolization	30 (9.9)	24 (10)	12 (16.4)	12 (7.1)	0.02
Fever response					
Defervescence < 1 week	58 (19.1)	52 (21.6)	15/39 (38.4)	37/75 (49.3)	0.87
Relapsed fever	28 (9.2)	23 (9.5)	6/39 (15.3)	17/75 (22.6)	0.81
Persistent fever	50 (16.4)	39 (16.2)	18/39 (46.1)	21/75 (28)	0.02
Operation	163 (53.6)	128 (53.3)	33 (45.2)	95 (56.8)	0.12
Early surgery	122 (40.1)	90 (37.5)	22 (30.1)	68 (40.7)	0.66
Hospitalization duration (days)	39.1±25.9	40.9±26.5	46.8±30.6	38.4±24.2	0.02
In-hospital mortality§	37/294 (12.5)	30/232 (12.9)	12/69 (17.3)	18/163 (11)	0.2
IE-related mortality§	24/294 (8.1)	18/232 (7.7)	7/69 (10.1)	11/163 (6.7)	1.0

IE, infective endocarditis

*Group I, *Staphylococcus aureus* infective endocarditis

†Group II, non-*S. aureus* infective endocarditis

‡Comparison between groups I and II

§Mortality rate among patients, excluding those discharged during treatment

Table 3. Comparison of echocardiographic characteristics of *S. aureus* IE versus IE caused by other pathogens

	Total (n=304) n (%)	Culture proven IE (n=240) n (%)	Group I (n=73)* n (%)	Group II (n=167)† n (%)	p-value‡
Intracardiac vegetation	253 (83.2)	196 (81.6)	62 (84.9)	134 (80.2)	0.57
Mitral valve	106 (34.9)	85 (35.4)	28 (38.3)	57 (41.2)	0.76
Aortic valve	89 (29.3)	63 (26.2)	15 (24.5)	45 (34.1)	0.1
Tricuspid valve	20 (6.6)	15 (6.3)	10 (13.6)	5 (2.9)	0.01
Pulmonary valve	5 (1.6)	5 (2)	3 (4.1)	2 (1.1)	0.33
Other	16 (5.3)	13 (5.4)	3 (4.1)	10 (5.9)	0.76
> 2 lesions involved	17 (5.6)	15 (6.3)	3 (4.1)	12 (7.1)	0.4

IE, infective endocarditis

*Group I, *Staphylococcus aureus* infective endocarditis

†Group II, non-*S. aureus* infective endocarditis

‡Comparison between groups I and II

능한 감염성 심내막염'으로 진단되었다. 삼첨판막 침범이 10예(13.6%)에서 관찰되었는데 II군에 비하여(3.9%) 유의하게 높은 빈도였다($p=0.01$). 감염성 심내막염의 치료로 수술

을 시행하지 않은 환자 중 8예에서 치료 종료 후 추적 심초음파 검사를 시행하였고, 그 중 5예에서(62.5%) 우종의 크기가 감소하였으며, 2예에서 크기 변화가 없었고(25%), 1예에

Table 4. Clinical characteristics and outcomes for patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) infective endocarditis (IE) and those with methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) IE

	MSSA (n=42) n (%)	MRSA (n=31) n (%)	p-value
Male	31 (73.8)	21 (67.7)	0.60
Mean age±SD (years)	43.6±19.2	54.3±19.4	0.02
Hemodialysis	2 (4.7)	6 (19.3)	0.07
Prosthetic valve	7 (16.6)	3 (9.6)	0.51
Dental procedure	3 (7.1)	0 (0)	0.27
In-dwelling intravenous catheter	3 (7.1)	4 (12.9)	0.43
Diabetes mellitus	4 (13.7)	3 (9.6)	1.00
Right-side	8 (22.2)	5 (16.1)	1.00
Nosocomial	2 (4.7)	12 (38.7)	< 0.001
Initial appropriate therapy	26 (61.9)	14 (45.1)	0.23
In-hospital mortality	1 (2.3)	11 (35.4)	< 0.001
IE-related mortality	1 (2.3)	6 (46.1)	1.00
Duration of fever, mean±SD (days)	3±1.7	6.3±1.2	0.01
Operation	22 (52.3)	11 (35.4)	0.16

Data are number (%), unless otherwise indicated

서는 크기가 커졌다.

5. 임상경과 및 수술적 치료

I군에서 내원시 38℃ 이상의 발열이 있었던 환자 39명 중 총 15명(38.4%)에서 7일이내에 해열되었고, 평균 해열기간은 3.7±2.1일이었다(표 2). II군에서는 38℃ 이상의 발열이 있었던 환자 75명 중 37명(49.3%)에서 7일이내에 해열되었고, 평균 해열 기간은 2.9±3.1일이었다. I군에서 7일이내에 해열되었다가 다시 열이 났던 경우-재발열(relapsed fever)은 6예였고, 그 중 4예에서는 별개의 원내 감염이었고, 2예에서는 심장내 합병증이 남아있었던 경우였다. 이 환자들 중 5예의 환자에서 항생제를 변경하여 투약하였고, 1예에서는 기존의 항생제를 유지했다. 5예의 환자는 결국 수술치료를 시행하였다. II군에서 재발열은 17예였고, 그 중 7예는 약열, 4예는 심장내 합병증, 1예는 심장의 합병증, 5예는 별개의 원내 감염 때문이었다. 이 환자들 중 2예에서는 항생제를 지속하였고, 12예에서는 항생제를 변경하였으며, 3예에서는 수술치료를 시행하였다. I군과 II군 사이의 1주 이내 해열된 경우와 재발열의 경우 양 군 간의 차이는 유의하지 않았다. I군에서 18예의 환자에서는 7일 이상 발열이 지속(persistent fever)되었는데, 그 중 15예에서는 심장내 합병증이 지속된 경우였고, 2예에서는 심장의 합병증 발생, 1예에서는 약열이었다. 14예에서는 기존의 항생제를 유지하였고, 4예에서

는 항생제 변경을 하였고, 5예에서 수술치료를 병행하였다. II군에서는 21예의 환자에서 지속열이 관찰되었고, 2예에서는 약열, 17예에서는 심장내 합병증, 2예에서는 별개의 원내 감염이 원인이었고, 11예에서는 항생제를 지속하였고, 7예에서는 항생제를 변경하였고, 9예에서는 수술적 치료가 병행되었다. 지속열 빈도는 I군이 II군보다 유의하게 높음을 알 수 있었다($p=0.02$).

I군에서 73예의 환자 중 총 33예 즉, 45.2%의 환자에서 수술을 시행하였다. 그 중 21예의 환자에서 인공판막 삽입술이 시행되었다. 수술 적응증으로는 대동맥판막 역류 혹은 승모판막 역류와 동반된 심부전증이 13예로 가장 많았고, 내과적 치료 실패가 10예, 반복되는 혈전증으로 5예, 심장내 농양 1예에서 수술을 시행하였다. 수술환자 중 항생제 치료 도중 조기 수술한 환자는 총 21예였다. II군에서는 95예(56.8%)에서 수술이 시행되었고, 수술적응증으로는 판막부전과 동반된 심부전증이 40예, 내과적 치료실패가 25예, 반복되는 혈전 증이 5예, 심장내 농양이 10예였고, 기타 원인이 15예였다. 수술빈도와 수술적응증의 양 군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

6. 메치실린 감수성 황색포도알균과 메치실린 내성 황색 포도알균에 의한 감염성 심내막염

73예의 황색포도알균 감염성 심내막염 환자 중 메치실린

Table 5. Risk factors for in-hospital mortality in patients with *Staphylococcus aureus* infective endocarditis (SAIE)

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Odds ratio	95% CI	p-value	Odds ratio	95% CI	p-value
Age	1.04	1.01 to 1.09	0.02	1.03	0.98 to 1.07	0.19
Male Sex	0.76	0.22 to 2.58	0.66			
Diabetes	1.63	0.28 to 9.37	0.58			
Comorbidity ≥ 1	1.739	0.55 to 5.45	0.34			
Prosthetic valve	0.96	0.18 to 5.08	0.96			
Right-side vegetation	1.58	0.35 to 7.02	0.55			
Vascular phenomena	1.36	0.42 to 4.40	0.56			
Systemic embolism	2.27	0.58 to 8.91	0.24	2.23	0.29 to 16.89	0.44
Initial inappropriate use of antibiotics	3	0.93 to 9.63	0.07	1.62	0.35 to 7.58	0.54
Surgery	0.13	0.02 to 0.64	0.01	0.12	0.02 to 0.75	0.02
MRSA	33.76	4.11 to 277.4	< 0.001	28.19	3.09 to 255.6	0.01

감수성 황색포도알균(MSSA)균은 42예, 메치실린 내성 황색포도알균(MRSA)균은 31예였고, 남자는 MSSA군에서 31명(73.8%), MRSA군에서 21명(67.7%)였다(표 4). 평균 연령은 MSSA군에서 43.6±19.2세, MRSA군의 평균 연령은 54.3±19.4세로 MRSA군에서 유의하게 높았다($p=0.02$). 병원내에서 발생한 경우는 MSSA군이 2예(4.7%), MRSA군이 12예(38.7%)로 MRSA군에서 유의하게 높았다($p<0.001$). 평균 해열 기간은 MSSA군이 3±1.7일, MRSA군이 6.33±1.15일로 MRSA군에서 유의하게 길었다($p=0.01$). 항생제 사용에 있어 초기에 적절한 항생제를 투여받았던 경우는 MSSA군이 26예(61.9%), MRSA군이 14예(45.1%)로 MSSA군에서 보다 적절한 항생제 투여가 이루어졌지만 통계적 유의성은 없었다($p=0.23$). MSSA군에서 사용된 가장 많은 항생제 조합은 ceftriaxone과 gentamicin 조합이었고(14예), cefazolin과 gentamicin 조합(11예), vancomycin과 gentamicin 조합(7예)이 그 뒤를 이었다. MRSA군에서 사용된 초기 항생제는 vancomycin과 gentamicin 조합이 가장 많았고(14예), ceftriaxone과 gentamicin 조합(9예), cefotaxim과 gentamicin 조합(2예)이 그 뒤를 이었다. 수술을 시행받았던 경우는 MSSA군이 22예(52.3%), MRSA군이 11예(35.4%)이었다. 입원기간 중 사망한 경우는 MSSA군이 1예(2.3%), MRSA군이 11예(35.4%)로 MRSA군에서 유의하게 높은 사망률을 보였다($p<0.001$). MRSA군과 MSSA군 각각을 II군과 비교해본 결과 MSSA군, MRSA군 모두에서 우측 심장판막을 침범하는 경우가 의미 있게 높았다. MRSA군에서만 II군에 비해 유의하게 높았던 요인은 병원감염성($p<0.001$), 발열기간($p=0.01$), 병원내 사망률($p<0.001$)이었으며, II군이 MRSA군에 비해 유의하게 높았던

요인은 치과진료 과거력($p=0.01$), 수술여부($p=0.02$)였다.

7. 예후

총 304명의 감염성 심내막염 환자의 평균 입원기간은 39.1일이었다(1~204일). 그 중 황색포도알균 감염성 심내막염으로 입원하여 치료받은 기간은 46.8±24.2일이었다.

I군에서 합병증은 총 23예의 환자에서 관찰되었고, 그 중 색전증이 12예로 가장 많았는데, 뇌색전증이 7예, 폐색전증 2예 발생하였고, 2개 이상의 장기를 침범한 경우도 3예에서 발생하였다. 심부전이 4예, 진균성 동맥류 3예, 심장내 농양 1예 발생하였다. II군에서 합병증은 총 53예의 환자에서 관찰되었고, 그 중 심부전이 15예, 색전증이 12예, 심장내 농양이 12예, 진균성 동맥류 3예, 2종류 이상의 합병증이 동반된 경우가 11예였다.

I군에서 12례의 환자가 입원하여 치료하던 중에 사망하였고, 4명은 가망없는 퇴원을 하였으며, 57명은 회복되었다. 사망한 12명의 환자 중 MRSA가 원인균이었던 경우가 11명(91.6%)이었다. II군에서 입원 중 사망한 경우가 18예, 가망없는 퇴원을 한 경우가 4예, 145예에서는 회복되었다. I군에서 II군에 비해 사망률이 높은 경향을 보였다(표 2). MRSA군의 사망률은 35.4%로 MSSA군의 사망률 2.3%보다 유의하게 높았다.

감염성 심내막염 전체 환자를 대상으로 사망환자의 위험인자를 분석하였고, 중요한 예측인자로, 나이, 성별, 인공판막, 혈액투석, 혈관증상, 당뇨, 수술, 기저질환과 더불어 황색포도알균의 영향을 고려하여 분석하였다. 다변량 분석에서 나이가 증가함에 따라, 혈관현상이 있었던 경우, 수술을

받지 않았던 경우가 의미있는 위험인자로 나타났다. 하지만 황색포도알균 자체가 의미있는 위험인자로 나타나지는 않았다. 황색포도알균 감염성 심내막염 환자에서 중요한 예측인자로, 나이, 인공판막의 유무, 성별, 우측 심장판막의 침범 유무, 적합한 항생제 사용의 유무, 전신적 색전증의 유무, 당뇨 유무, MRSA 원인균, 수술유무, 기저질환 등을 고려하였다. 황색포도알균 감염성 심내막염군에서는 다변량 변수에서 의미있는 위험인자로 확인된 것은 원인균이 MRSA인 경우와 수술을 받지 않은 경우가 위험인자로 작용하였다(표 5).

고 찰

황색포도알균은 외국에서는 감염성 심내막염의 가장 흔한 원인균으로 보고되고 있고, 국내에서도 점점 그 빈도가 증가하여, 과거에 비해 심내막염의 원인균으로 차지하는 비중이 지속적으로 늘어나고 있다^{5, 15-17}. 이러한 이유로 인공판막 심내막염, 병원내 심내막염의 증가와 정맥내 카테타 시술 및 황색 포도알균 균혈증의 증가 등이 그 원인으로 알려져 있지만 국내에서 황색 포도알균 감염성 심내막염에 대한 임상적 연구는 거의 없는 실정이다. 외국의 보고에서는 황색포도알균 감염성 심내막염 환자군에서의 여성의 비율이 다른 원인균에 의한 심내막염군에서 여성이 차지하는 비율에 비해 통계적으로 의미있게 높거나 혹은 높은 편으로 나타났으나^{4, 11, 18}, 본 연구에서는 황색 포도알균에 의한 감염성 심내막염의 경우에도 남성이 차지하는 비율이 다른 원인균에 의한 심내막염에서 남성이 차지하는 비율과 비교했을 때 다소 높았으나 통계학으로 의미는 없었다. 외국의 보고에서는 황색포도알균 감염성 심내막염 환자의 발병연령이 의미있게 낮은 것으로 보고하고 있으나^{4, 11}, 본 연구에서는 양 군 간의 발병연령에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 황색포도알균 감염성 심내막염은 그외의 원인균이 원인이 된 감염성 심내막염과는 다른 몇 가지 특징을 갖는다. 외국의 보고에서는 황색포도알균 감염성 심내막염의 특징은 신장 기능 저하 환자에서 보다 많이 발생하는 점, 정맥 카테타 삽입환자에서 보다 많이 발생하는 점, 우측판막에 보다 흔하게 나타나는 우측, 혈액학적 현상, 높은 사망률을 보였다는 점 등이다^{4, 6, 7, 11, 18}. 본 연구에서 황색 포도알균 감염성 심내막염 환자에서는 그외의 원인균에 의한 감염성 심내막염 환자보다 선천성 심질환이 유의하게 낮았다(8.4%, 21.4%; $p=0.02$). 황색포도알균군에서 혈액투석 환자의 빈도가 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다(38%, 15.5%; $p=0.06$). 이는 이 환자 그룹에서 정맥내 카테타 삽입 등의

이유들과 연관이 있을 것으로 볼 수 있으며 이는 황색 포도알균이 카테타 내강에 쉽게 부착되는 성질을 갖고 있는 것과 관련되어 있을 것이다^{18, 19}. 본 연구에서 정맥내 카테타 삽입 빈도가 유의하게 높지는 않았다. 황색포도알균 군에서 우측 심판막의 우종 발생 빈도가 의미있게 높았는데(16.3%, 3.9%; $p=0.01$) 이는 외국의 보고와 같은 결과였다^{3, 4, 11, 18}.

황색포도알균 군에서 당뇨, 암, 간질환 등의 기저질환을 갖고 있는 환자들이 비율이 높은 경향을 보였으나 유의하지는 않았다. 황색포도알균 감염성 심내막염에서 혈관증상은 다른 원인균의 감염성 심내막염 환자에서 보다 의미있게 많이 관찰되었다(35%, 18.1%; $p=0.01$). 전신적 색전증의 빈도 또한 황색포도알균 감염성 심내막염에서 더 높았다(52.1%, 12.6%; $p=0.02$). 특히 신경학적 이상이 황색포도알균 심내막염에서 보다 많은 빈도로 발생한다는 보고들이 있어왔다²⁰⁻²². 본 연구에서도 색전증이 발생한 12명의 환자 중 7명의 환자에서 뇌혈관의 색전증으로 확인되어 다른 장기의 혈관에서 발생한 혈전증보다 많은 비중을 차지 했고, 이들 환자들은 가벼운 의식 저하에서부터 혼수상태까지 다양한 임상양상으로 나타났다. 병원 획득성 감염성 심내막염이 차지하는 빈도 역시 황색포도알균군에서 의미있게 높았다(19.7%, 7.7%; $p=0.01$).

임상경과 관찰시에 일주일 이상 38℃ 이상 발열이 지속되는 경우 황색포도알균 감염성 심내막염 환자군에서 의미있게 더 높았다(25.3%, 13.6%; $p=0.02$)(표 2). 황색포도알균 감염성 심내막염 환자에서 위중한 임상 상태로 인해 수술을 시행받지 못한 환자들이 많았다는 보고가 있다^{23, 24}. 본 연구에서도 원인균에 따른 수술 받은 환자들의 빈도는 황색포도알균 군에서 수술받은 빈도가 더 적었으나 통계학적인 의미는 없었다.

MRSA에 의한 감염성 심내막염의 경우 MSSA에 의한 감염성 심내막염의 경우보다 우측 심판막을 침범하는 경우가 많다고 알려져 있다^{4, 25}. 하지만 본 연구에서는 양 군에서 모두 좌측 심판막을 침범하는 경우가 더 많게 나타났다. MRSA군에서 MSSA군에 비해 발병 연령이 의미있게 높았고, 병원 감염의 빈도가 유의하게 높았다. 국내의 한 연구에서 MRSA군과 MSSA군간의 해열기간에는 유의한 차이가 없다고 보고하였으나²⁵, 본 연구에서는 MRSA군에서의 해열기간이 MSSA군에 비해 통계적으로 의미있게 길게 나타났다(6.3±1.2일: 3±1.7일, $p=0.01$). 이는 vancomycin의 살균효과가 베타락탐제에 비해서 서서히 나타나는 것과 연관되어 있을 것으로 생각된다. Vancomycin MIC가 확인된 2000

년 이후의 MRSA균은 총 21였다. MIC가 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 인 경우가 8명, 1 $\mu\text{g/mL}$ 인 경우가 9명, 2 $\mu\text{g/mL}$ 인 경우가 4명이었다. 이 환자들 중 MIC에 따른 사망률을 보았을 때 MIC 수치가 높을수록 사망률이 높게 나타남을 알 수 있었다($p=0.04$). 이는 vancomycin MIC가 높아지면서 치료 실패가 늘고 있으며, MRSA 살균효과의 치료효과가 vancomycin 약동역학(AUC/MIC)과 관련 있다는 최근의 보고와 유사한 결과로 보여진다²⁶⁾.

본 연구에서 병원내 사망률은 12.5%로 저자들이 기존에 발표한 자료⁵⁾와 유사하다. 황색포도알균에서의 병원내 사망률은 17.3%로 황색포도알균 심내막염군에서 그외의 원인균 주에 의한 심내막염에 비해 사망률이 높다고 알려져 온 기존의 보고와 비슷한 결과로 나왔다^{3, 27-29)}. 이는 황색포도알균군에서 임상증상이 더 중증이고 기저 질환의 빈도와 병원 감염의 빈도가 높기 때문으로 추정된다¹⁸⁾. 전체 환자에서 재원 중 사망률의 위험인자는 수술을 받지 않은 경우와 혈관 현상의 존재였고, 황색포도알균군에서는 메치실린 내성 포도알균과 수술을 받지 않은 경우가 재원 중 사망률에 유의한 영향을 미친 요인이었다.

본 연구의 제한점으로 한 병원에서 시행된 연구여서 황색포도알균 감염성 심내막염의 특징을 전체 병원으로 일반화시키기에 어려움이 있으며, 더욱이 3차 병원으로 전원된 환자들을 대상으로 조사된 연구이므로 1, 2차 병원의 환자들과는 차이가 있을 수 있다.

본 연구를 통해 최근 국내에서도 지속적으로 증가하고 있는 황색포도알균 감염성 심내막염의 임상양상에 대해서 알 수 있었고, 황색포도알균 감염성 심내막염 환자의 임상양상이 비 황색포도알균군에 비해 더 중증으로 나타났다는 점과 이에 따라 입원기간이 더 길어지고, 사망률에 영향을 미칠 수도 있음을 보여 주었다. 따라서 황색포도알균 감염성 심내막염의 경우 수술시기 등을 포함하는 적정 치료에 대한 추후 연구를 통해 사망률과 예후를 호전시킬 수 있는 치료법에 대한 더 많은 연구가 필요하겠다. 특히 MRSA에 의한 심내막염의 경우 해열까지의 기간이 길고 사망률이 매우 높으므로 적정 항균제 치료에 대한 추후 연구가 더 필요할 것이다.

요 약

목적: 최근 황색포도알균 감염성 심내막염은 그 빈도가 지속적으로 늘고 있으나, 국내에서 그 임상상에 대해서는 보고된 연구가 없었다. 이에 본 저자들은 황색포도알균 감

염성 심내막염의 역학적, 임상적, 초음파적 특징 등을 알아보고, 다른 원인균의 감염성 심내막염 환자들과 그 특성을 비교하고자 하였다.

방법: 1995년 1월부터 2006년 12월까지 삼성서울병원에서 감염성 심내막염으로 진단받은 304예의 환자에서 modified Duke criteria에 준하여 이 기준에 합당한 감염성 심내막염 환자 285예를 대상으로 자료를 후향적으로 분석하였다.

결과: 73예(24.9%)가 황색포도알균에 의한 감염성 심내막염 환자였고, 병원감염성 심내막염의 빈도가 다른 원인균에 의한 감염성 심내막염 환자보다 많았으며(19.7%, 7.7%; $p=0.01$) 혈관증상과(35.2%, 18.1%; $p=0.01$), 1주 이상 38℃ 이상의 고열이 지속되는 경우가 더 흔했으며(25.3%, 13.6%; $p=0.04$), 심초음파 검사상 삼첨판을 침범하는 경우가 더 많았다(16.3%: 3.9%, $p=0.01$). 재원 기간이 길고 병원내 사망률이 높은 경향을 보였다. 병원내 사망의 위험요인은 원인균이 MRSA인 경우와 수술을 받지 않은 경우였다.

결론: 황색포도알균은 감염성 심내막염을 일으키는 두번째 흔한 균주였고, 다른 원인균에 의한 감염성 심내막염에 비해 지속적인 발열과 높은 사망률을 보였다. MRSA가 원인균일 경우와 수술을 받지 않았던 경우에는 입원기간중 사망률이 더 높으므로 적정 치료에 대한 추후 연구가 필요하다.

중심 단어: 감염성 심내막염; 메치실린 저항성; 결과; 황색포도알균

REFERENCES

- 1) Mylonakis E, Calderwood SB. *Infective endocarditis in adults. N Engl J Med* 345:1318-1330, 2001
- 2) Crawford MH, Durack DT. *Clinical presentation of infective endocarditis. Cardiol Clin* 21:159-166, v, 2003
- 3) Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. *Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. JAMA* 288:75-81, 2002
- 4) Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, Olaison L, Eykyn S, Hoen B, Abrutyn E, Raoult D, Bayer A, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. Clin Infect Dis* 41:507-514, 2005
- 5) 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* 37:152-160, 2005

- 6) Espersen F, Frimodt-Moller N. *Staphylococcus aureus endocarditis. A review of 119 cases. Arch Intern Med* 146: 1118-1121, 1986
- 7) Watanakunakorn C. *Staphylococcus aureus endocarditis at a community teaching hospital, 1980 to 1991: an analysis of 106 cases. Arch Intern Med* 154:2330-2335, 1994
- 8) Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. *Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. Medicine* 62:170-177, 1983
- 9) Fowler VG Jr, Sanders LL, Kong LK, McClelland RS, Gottlieb GS, Li J, Ryan T, Sexton DJ, Roussakis G, Harrell LJ, Corey GR. *Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: 59 prospectively identified cases with follow-up. Clin Infect Dis* 28:106-114, 1999
- 10) Roder BL, Wandall DA, Frimodt-Moller N, Espersen F, Skinhoj P, Rosdahl VT. *Clinical features of Staphylococcus aureus endocarditis: a 10-year experience in Denmark. Arch Intern Med* 159:462-469, 1999
- 11) 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. *Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. JAMA* 293:3012-3021, 2005
- 12) Cosgrove SE, Sakouls G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. *Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis* 36:53-59, 2003
- 13) Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. *Mortality after Staphylococcus aureus bacteremia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. BMJ* 333:281-284, 2006
- 14) 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* 30:633-638, 2000
- 15) 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* 30:351-357, 1998
- 16) 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* 58:28-38, 2000
- 17) Shin SY, Park YS, Choi JY, Cho CH, Park YS, Kim CO, Yoon HJ, Kim HY, Yum YS, 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* 68:157-167, 2005
- 18) Nadji G, Remadi JP, Coviaux F, Mirode AA, Brahim A, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C. *Comparison of clinical and morphological characteristics of Staphylococcus aureus endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. Heart* 91:932-937, 2005
- 19) Gouello JP, Asfar P, Brenet O, Kouatchet A, Berthelot G, Alquier P. *Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. Crit Care Med* 28:377-382, 2000
- 20) Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. *Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. Arch Intern Med* 160:2781-2787, 2000
- 21) Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Moller N, Skinhoj P, Rosdahl VT. *Neurologic manifestations in Staphylococcus aureus endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. Am J Med* 102:379-386, 1997
- 22) Kanter MC, Hart RG. *Neurologic complications of infective endocarditis. Neurology* 41:1015-1020, 1991
- 23) Kupferwasser I, Darius H, Muller AM, Mohr-Kahaly S, Westermeier T, Oelert H, Erbel R, Meyer J. *Clinical and morphological characteristics in Streptococcus bovis endocarditis: a comparison with other causative microorganisms in 177 cases. Heart* 80:276-280, 1998
- 24) Senni M, Merlo M, Sangiorgi G, Gamba A, Procopio A, Glauber M, Ferrazzi P. *Mitral valve repair and transesophageal echocardiographic findings in a high-risk subgroup of patients with active, acute infective endocarditis. J Heart Valve Dis* 10:72-77, 2001
- 25) 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* 46:496-502, 2005
- 26) Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, Alamo D, Ortega M, Lopez J, Mensa J. *Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis* 46:193-200, 2008
- 27) Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. *Prosthetic valve endocarditis in the ICU: prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. Chest* 108:688-694, 1995
- 28) Watanakunakorn C, Burkert T. *Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990: a review of 210 episodes. Medicine* 72:90-102, 1993
- 29) Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R, Pape LA, Cheeseman SH. *Increasing frequency of Staphylococcal infective endocarditis: experience at a university hospital, 1981 through 1988. Arch Intern Med* 150:1305-1309, 1990