

소아에서 감염성 심내막염의 임상적 고찰

연세대학교 의과대학 소아과학교실

최은나 · 권재훈 · 최경민 · 황대환 · 신경미 · 최재영 · 설준희 · 김동수

A Clinical Study of Infective Endocarditis in Childhood

Eun Na Choi, M.D., Jae Hun Kwon, M.D., Kyong Min Choi, M.D., Hwan Dae Hwang, M.D.
Kyoung Mi Sin, M.D., Jae Young Choi, M.D., Jun Hee Sul, M.D. and Dong Su Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Advances in the treatment of congenital heart disease and a decline in the incidence of rheumatic fever has led to changes in the causative organisms and the clinical outcome of infective endocarditis(IE). We sought to analyze the clinical outcome, prognostic factors, causative organisms and corresponding antibiotic sensitivity in IE.

Methods : Retrospective analysis of medical records of 104 children diagnosed and treated with IE at Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine from January 1986 to June 2003 was undertaken. According to the Duke criteria, 55 patients were classified into the definite group(DG) and possible group(PG).

Results : Thirty one cases(56.4%) fulfilled the criteria for the definite group in the Duke criteria, whereas 24 cases(43.6%) fulfilled the criteria for the possible group. The most common chief complaint on admission was fever(93%). The most common infecting organism was *Staphylococcus aureus*, which was found in 14 cases(48.3%). Three cases(21.4%) of this organism were methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA). Other causative organisms were α -streptococcus(seven cases, 24.1%), *Staphylococcus epidermidis*(three cases, 10.3%), *Citrobacter freundii*(one case, 3.8%), *Enterococcus faecium*(one case, 3.4%) and *Candida albicans*(three cases, 10.3%). Penicillin-resistant organisms were found in 90.5%(19/21) of total cases and the most sensitive antibiotics were vancomycin(13/13, 100%) and teicoplanin(12/12, 100%). One case of IE due to MRSA unresponsive to vancomycin was treated with Arbekacin.

Conclusion : The incidence of IE caused by *S. aureus*, especially MRSA, is increasing. Multi-drug resistant organisms are also emerging as a frequent cause of IE. Thus, in patients strongly suspected of having IE in patients with underlying heart disease, glycopeptides such as vancomycin combined with aminoglycosides should be considered, and if fever and positive blood cultures continue despite treatment with glycopeptides, a consideration of the use of new antibiotics may improve the treatment results. (*Korean J Pediatr* 2004;47:844-850)

Key Words : Endocarditis, Infection, Antibiotics

서 론

전 세계적으로 류마티스성 심질환이 감소하고 항생제 예방법을 사용함에도 불구하고 감염성 심내막염의 빈도는 크게 감소하지 않고 있는데, 이는 류마티스성 심질환은 감소추세이나 선천성

심장질환을 가진 환자의 수술적 치료로 인한 생존율 증가, 면역 결핍 환자의 증가 등으로 감염성 심내막염 발생 가능 환자들이 증가하기 때문이다¹⁾. 감염성 심내막염은 항생제와 수술적 치료로 최근 예후가 크게 향상되었으나 여전히 선천성이나 후천성 심장질환이 있는 환자에서 심각한 합병증과 사망을 초래할 수 있다. 과거에는 Streptococcus가 감염성 심내막염의 주 원인이었으나 최근에는 *S. aureus*에 의해 발생하는 빈도가 증가하는 추세이며 면역 결핍 환자에서는 칸디다 감염이 증가하고 있다. 각각의 원인균에 따라 사망률에 차이가 있으며, 심부전이나 색전증과 같은 합병증이 동반되면 사망률은 더욱 증가하는 것으로

접수 : 2004년 1월 12일, 승인 : 2004년 3월 8일
책임저자 : 김동수, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Dong Su Kim, M.D.
Tel : 02)361-5524 Fax : 02)393-9118
E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

Table 1. Baseline Characteristics Associated with Duke Criteria

	Total(n=55)(%)	Definite group(n=31)(%)	Possible group(n=24)(%)	P-value
Age(year)	6.8±5.7	7.5±5.3	5.8±6.0	0.230
Sex(male/female)	31/24	19/12	12/12	0.378
WBC(/μL)	15,436±9,245	16,673±8,650	138,381±9,916	0.197
Hemoglobin(gm/dL)	10.9±1.9	10.4±1.6	11.4±2.3	0.061
Platelet(/μL)	317K±138K	153K±28K	117K±24K	0.439
CRP*(+)	43(78)	27(87)	16(67)	0.090
ESR†(≥15 mm/hr)	34(62)	23(74)	11(46)	0.032
Hematuria(RBC>5/HPF‡)	12(22)	9(29)	3(13)	0.281
Heart failure	17(31)	12(39)	5(21)	0.177
Embolism	9(16)	8(26)	1(4)	0.031
Vegetation	48(87)	28(90)	20(83)	0.499
Underlying heart disease	50(91)	27(87)	23(96)	0.233
Blood culture(+)	27(49)	23(74)	4(17)	0.000
Surgical treatment	10(18)	8(27)	2(8)	0.192
Death and DAA§	9(16)	8(27)	1(4)	0.027

*CRP : C-reactive protein, †ESR : erythrocyte sedimentation rate, ‡HPF : high power field, §DAA : discharge against advice

알려져 있다^{2, 3)}.

저자들은 1986년 1월부터 2003년 6월까지 약 18년간 연세의료원 소아과에서 감염성 심내막염으로 입원치료 받은 환자들을 분석하여, Duke 진단기준⁴⁾에 따라 분류된 군에서의 임상 양상 및 예후 등의 차이를 비교하고, 이들의 원인균 및 항생제 감수성 등을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1986년 1월부터 2003년 6월까지 약 18년간 연세의료원 소아과에서 감염성 심내막염이 의심되어 입원 치료받은 환자를 대상으로 이들의 임상조건, 심초음파 및 혈액 배양 검사 결과, 임상경과 등을 후향적 방법으로 조사하였으며, 전체 104명 중 Duke 진단기준에 따라 확진균과 의심균에 해당하는 55명을 대상으로 하였다. 이들의 연령 및 성별분포, 년도별 발생빈도, 입원당시의 주 증상과 검사소견을 관찰하였고, 혈액배양검사상 양성률과 균의 종류, 년도별 균 종류의 변화, 각각의 균에 대한 항생제 감수성 등을 비교하였다. 통계학적 분석으로는 SPSS 11.0 for windows software (SPSS Inc., Chicago, Illinois)로 chi-square test, Student t-test, ANOVA를 이용하였고 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며, P<0.05인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 진 단

55례 중 확진균이 31례(56.4%), 의심균이 24례(43.6%)였으며, 의심균 중 확진균에 속하지 못한 요인은 부 진단기준 중 소인성 심장 질환, 발열, 혈관 또는 면역학적 이상 중 2가지를 만족하면

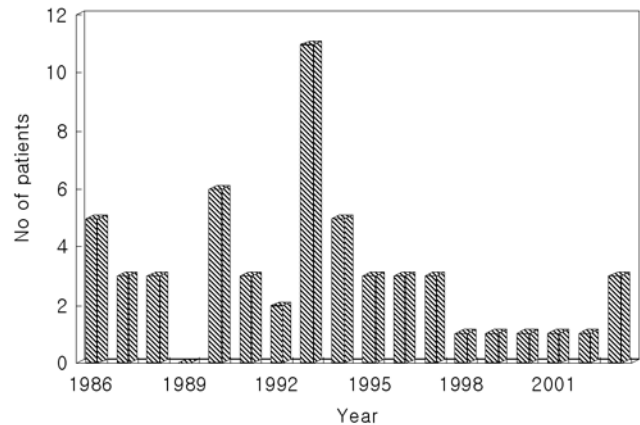


Fig. 1. Annual distributions of patients with infective endocarditis.

서 주 진단기준 중 한가지만을 만족하는 경우였으며, 이중 혈액 배양 검사상 양성인 경우가 4례, 심초음파상 심내막염이 강력히 의심되는 병변이 있는 경우가 20례였다.

2. 연령 및 성별분포

전체 환자들의 평균 연령은 6.8±5.7세이었고 확진균과 의심균간의 의미있는 차이는 보이지 않았다(P=0.260). 총 55명 중 남자는 31명(56.4%), 여자는 24명(43.6%)으로 두 군 사이의 성별에 대한 통계학적 유의성은 없었다(Table 1). 연도별 환자수의 분포는 Fig. 1과 같고, 연령별 성별 분포는 Table 2와 같다.

3. 검사소견

C-반응성 단백질은 전체 55명 중에서 43명(78%)에서 양성을 보였으며 확진균에서 27명(87%), 의심균에서 16명(67%) 양성으로 확진균에서 양성률이 더 높았으나 임상적 의미는 없었다(P=

Table 2. Age and Sex Distribution

Age(year)	Male	Female	Total(%)
<1	8	1	9(16.4)
1-2	7	1	8(14.5)
3-5	4	4	8(14.5)
6-8	4	7	11(20.0)
9-11	1	5	6(10.9)
12-14	2	4	6(10.9)
15-17	4	2	6(10.9)
18-20	0	0	0(0.0)
≥21	1	0	1(1.8)
Total	31	24	55(100)

0.070). 반면에 적혈구 침강 속도(ESR)는 전체 환자들 중에서 34명(62%)에서 증가소견(>10 mm/hr)을 보였으며 확진군에서 23명(74%), 의심군에서 11명(46%)에서 증가되어 있어 의미있는 차이를 보여주었다($P=0.032$). 기타 총백혈구수, 혈색소, 혈소판 수 그리고 소변검사상 혈뇨의 유무는 두 군 사이에 통계학적 유의성은 없었다. Duke 진단기준 중 주 진단기준에 속하는 우종(vegetation)의 유무와 혈액 배양 검사상 양성의 두 군간의 관계를 비교해 보았을 때 우종이 나타난 48례 중에서 확진군은 28례, 의심군은 20례로 큰 차이는 없었으나 혈액 배양 검사상 양성을 보인 경우는 27례로 이 중 확진군은 23례(74%), 의심군은 4례(17%)로 통계적 유의성을 보여주었다($P=0.000$)(Table 1).

4. 입원 당시 증상, 증후

입원 당시 임상 증상 및 증후 중 가장 많은 것은 발열이었으며 전체 환자 55명 중 51명(93%)에서 나타났으며, 다음으로는 권태감으로 14명(26%)에서 나타났다. 기타 관절통이 11명(20%), 두통이 10명(18%), 호흡 곤란이 7명(13%), 구토가 7명(13%), 자극 과민성이 7명(13%)에서 볼 수 있었다. 이학적 검사상으로는 간종대가 13명(24%)에서 나타났으며, 점상출혈이 5명(9%)에서 나타났다(Table 3).

5. 임상 경과

임상 경과에서 심부전이 나타난 경우는 두 군간에 의미있는 차이가 없었으나 색전증이 나타난 경우는 전체 9명으로 확진군에서 8명(26%), 의심군에서 1명(4%)으로 통계적 유의성이 있었으며($P=0.031$), 사망하거나 환자의 상태가 매우 좋지 않아 자의 퇴원한 경우는 전체 9명으로 확진군에서 8명(27%), 의심군에서 1명(4%)으로 의미있는 차이를 보여주었다($P=0.027$)(Table 1).

전체 환자를 심장 수술을 받지 않은 상태에서 발병한 집단(primary group)과 심장 수술 후 발병한 집단(post-operation group)으로 나누어 비교해보면, 전자 중 1명은 경제적 사정으로 외부병원으로 전원된 이후 추적 관찰할 수 없어 수술적 치료 여부와 사망 여부의 판단에서 제외되었으며 이 두 군간에는 임상 경과 및 예후에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

Table 3. Clinical Symptom and Sign on Admission

	Number of cases(%)
Fever	51(93)
Malaise	14(26)
Vomiting	7(13)
Irritability	7(13)
Headache	10(18)
Respiratory difficulty	7(13)
Confused mental state	4(7)
Myalgia	2(4)
Arthralgia	11(20)
Hepatomegaly	13(24)
Osler node	1(2)
Janeway lesion	3(6)
Petechiae	5(9)

Table 4. Baseline Characteristics Associated with Cardiac Surgery

	Primary group(n=29)	Post-op. group(n=26)	P-value
Definite/Possible group	19/10	12/14	0.139
Age(year)	7.2±5.8	6.3±5.6	0.712
Sex(male/female)	16/13	15/11	0.933
Heart failure	9(31%)	8(31%)	0.743
Embolism	5(17%)	4(15%)	0.552
Vegetation	24(83%)	24(92%)	0.290
Blood culture(+)	16(55%)	11(42%)	0.323
Surgical treatment	7(25%)	3(11%)	0.156
Death and DAA*	5(18%)	4(15%)	0.810

*DAA : discharge against advice

6. 원인균 및 항생제 감수성

전체 환자 중 혈액 배양 검사 상 양성을 보인 환자는 27명(49%)으로 2명에서 2종류의 균에 의한 중복 감염이 있었다. 분리된 균의 종류는 6종류였으며, 이 중 *S. aureus*가 14례(48.3%)로 가장 많이 검출되었으며, 다음으로 α -Streptococcus가 7례(24.1%)이었다. 그 외에 *S. epidermidis*가 단독으로는 1례, *E. faecium*과 중복감염된 경우가 1례, α -Streptococcus와 중복감염된 경우가 1례로 전체 환자 중 *S. epidermidis*가 검출된 경우는 3례(10.3%)에서 있었으며, *C. freundii*가 1례(3.8%), *Candida albicans*가 3례(10.3%)에서 발견되었다. *S. aureus*가 검출된 경우 중 3례(10.3%)에서 MRSA가 발견되었고 1988년, 1992년, 2003년에 각각 1례씩 발견되었으며 이 중 1명은 색전증과 범발성 혈관 내용고 증후군으로 사망하였고 1명은 심부전과 색전증으로 보호자 강력히 원하여 자의 퇴원하였다. *C. albicans*가 자란 3명 중 2명은 선천성 심장질환으로 수술을 받은 과거력이 있었으나 다른 균과의 중복감염은 없었고, 면역 결핍 환자는 아니었다(Table 5, Fig. 2). *S. aureus*와 α -Streptococcus의 감염군에서 내원 이전의 심장수술 유무와의 관계를 보면 P-value가 각

Table 5. Results of Blood Culture

	Number of cases(%)
<i>S. aureus</i>	14(48.3)
MRSA*	3(10.3)
α -streptococcus	7(24.1)
<i>S. epidermidis</i>	3(10.3)
<i>Candida albicans</i>	3(10.3)
<i>Citrobacter freundii</i>	1(3.4)
<i>Enterococcus faecium</i>	1(3.4)

*MRSA : Methicillin-resistant *S. aureus*

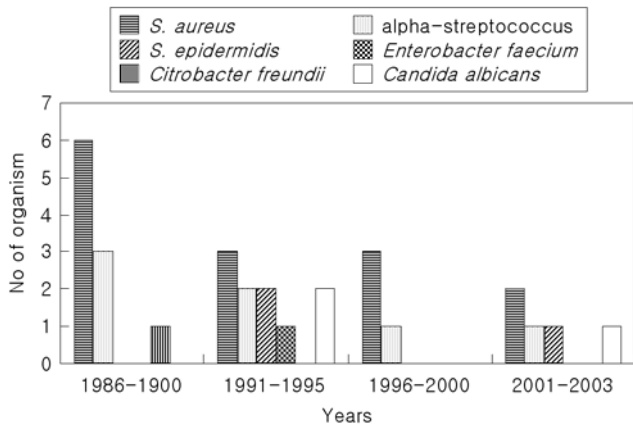


Fig. 2. Annual distributions of causative organisms of infective endocarditis.

Table 6. Antibiotics Sensitivity of Organisms

	<i>S. aureus</i> (n=14)	<i>S. epidermidis</i> (n=3)	α -streptococcus(n=7)	<i>Citrobacter freundii</i> (n=1)	<i>Enterococcus faecium</i> (n=1)
P	0(14)	0(2)	2(5)		
OX	11(14)	1(3)	2(5)		
CP	11(12)	1(2)	3(4)	0(1)	
TC	8(15)	1(2)	5(6)	0(1)	0(1)
CM	11(13)	2(3)	6(7)		
EM	7(12)	2(3)	4(7)		0(1)
VA	6(6)	3(3)	3(3)		1(1)
Teico	5(5)	3(3)	3(3)		1(1)
AM	0(1)		2(2)	0(1)	0(1)
CTX				1(1)	
C	7(8)		2(3)	0(1)	
GM				1(1)	0(1)
TM				1(1)	
Co	5(5)	1(2)	0(1)	1(1)	1(1)
AK				1(1)	1(1)
FA	5(6)	1(1)	0(2)		
PF	1(3)	1(2)	0(2)		
CF	0(1)		0(1)		0(1)

Figures inside the bracket depict the total number of samples tested for the sensitivity to particular antibiotics, while the number outside represents the number of samples tested sensitive
 P : Paenicillin, OX : Oxacillin, CP : Cephalothin, TC : Tetracycline, CM : Clindamycin, EM : Erythromycin, VA : Vancomycin, Teico : Teicoplanin, AM : Ampicillin, CTX : Cefotaxime, C : Chloramphenicol, GM : Gentamicin, TM : Tobramycin, Co : Cotrimoxazole, AK : Amikacin, FA : Fusidic acid, PF : Pefloxacin, CF : Ciprofloxacin

각 0.462, 0.658로 통계학적 유의성은 없었다. 혈액 배양 검사에 따른 항생제 감수성 결과에서 penicillin에는 9.5%, oxacillin에는 63.6%, vancomycin과 teicoplanin에는 100%의 감수성을 보였다(Table 6).

7. 치료에 대한 반응 및 치료 결과

입원 당시 발열이 있었던 환자는 51명(93%)으로 이들 중 열이 지속된 상태로 외부병원으로 전원되거나 자의 퇴원한 경우(3명)와 외부에서 전원된 환자 중 본원에 입원 당시에는 열이 있었으나 전체 발열 기간을 알 수 없었던 경우(2명)를 제외 한 46명의 항생제 투여 후 열이 떨어지기까지의 기간은 평균 7.9±7.4일이었고, 1주일 이내로 열이 떨어진 예는 30례(65.2%)로 1975년 1월에서 1884년 2월까지의 연세의료원에 입원한 감염성 심내막염 환자에 대한 보고에서의 48.5%보다⁵⁾ 발열기간이 감소한 것을 알 수 있었다(Table 7). *S. aureus*와 α -Streptococcus의 감염시 7일 이내로 열이 떨어진 경우와 7일 이상 열이 지속된 경우를 비교했을 때 α -Streptococcus는 P-value 0.088로 의미가 없었으나 *S. aureus*는 P-value 0.049로 통계적 유의성을 보여주었다. 평균 재원 기간은 45.1±32.2일이었고(자의 퇴원하거나 외부병원으로 전원된 환자 5명은 통계에서 제외함) 확진군에서는 55.3±33.2일, 의심군에서는 30.8±21.9일로 의심군에서 평균 재원 기간이 더 짧았지만 임상적 의미는 없었다(P=0.151). *S. aureus* 감염 환자의 평균 재원 기간은 44.4±27.0일이었으며, α -Streptococcus 감염 환자의 경우 52.1±17.2일로 역시 통계적 유의성은 없었다.

Table 7. The Day of Defervescence after Initiation of Therapy

	Number of cases(%)
<3 days	9(19.6)
3-7 days	21(45.7)
2-4 weeks	15(32.5)
>4 weeks	1(2.2)
Total	46(100)

Table 8. Outcome Associated with Duke Criteria

Outcome	Definite group	Possible group	Total(%)
Alive after operation	8	2	10(18.5)
Alive after medical treatment	14	21	35(64.8)
Death after operation	0	0	0(0.0)
Death after medical treatment	3	1	4(7.4)
DAA*	5	0	5(9.3)

*DAA : discharge against advice

8. 사망률 및 원인

연구 대상 환자들의 치료 성적은 Table 8과 같다. 여기서 외부 병원으로 전원되어 추적 관찰이 불가능했던 1명은 제외되었으며, 수술적 치료를 받았던 8명 중에서 사망한 환자는 없었고 의료진의 권유에도 불구하고 자의 퇴원하였던 5명은 모두 색전증이나 심부전 등으로 환자의 상태가 매우 좋지 않아 가망이 없었던 경우였다. 수술을 받지 못하고 사망했던 경우는 내원 당시부터 다발성 색전증과 심부전, 급성 신부전, 뇌와 비장의 농양 등이 동반된 경우로 3례였다.

이중 1명은 내원 1일 전 발작 증상이 동반되었다. 사망하거나 자의 퇴원한 군과 생존한 군을 비교하였을 때 진단 당시의 나이가 1세 미만인 경우 두 군간에 의미있는 차이를 보이지 못했지만, 진단 당시의 나이가 10세 이상인 경우는 사망하거나 매우 좋지 못한 상태에서 자의 퇴원한 9명 중 6명(66.7%)을 차지하여 생존한 환자 45명 중 11명(24.4%)에 비해 의미있는 차이를 보여주었다($P=0.013$). 그 외에 심부전과 색전증이 나타난 경우에는 사망률이 증가함을 알 수 있었고, 우종의 유무, 혈액 배양 검사의 양성률과 환자의 생존여부와는 크게 연관성이 없었고, 항생제 투여 후 발열의 기간은 사망률과 통계적 유의성이 있었다($P=0.047$). 심내막염 진단 후 수술을 시행한 10명은 모두 생존하였으며, 항생제 치료만 시행한 44명 중에서 사망한 환자는 9명으로 수술 후 예후가 더 좋은 것으로 나타났으나 이 또한 통계적 유의성은 없었다($P=0.117$)(Table 9). 본 연구에 따르면 원인균에 따른 사망률은 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

고 찰

과거에는 감염성 심내막염의 진단 기준으로 1981년 von Reyn

Table 9. Determination of Death and Discharge Against Advice

	Survived(%) (n=45)	Death and DAA*(%) (n=9)	P-value
Age <1 year	7(17.8)	1(11.1)	0.696
Age ≥10 years	11(24.4)	6(66.7)	0.013
CRP [†] (+)	34(75.6)	8(88.9)	0.349
Elevated ESR [‡] (>10 mm/hr)	27(60.0)	6(66.7)	0.649
Blood culture(+)	20(44.4)	6(66.7)	0.175
Vegetation	38(84.4)	9(100)	0.193
Heart failure	9(20.0)	8(88.9)	0.000
Embolism	3(6.7)	6(66.7)	0.000
Fever >7 days	16(40.0)	5(83.3)	0.047
Operation after diagnosis	10(22.2)	0(0.0)	0.060

*DAA : discharge against advice(hopeless situation), [†]CRP : C-reactive protein, [‡]ESR : erythrocyte sedimentation rate

등⁶⁾에 의해 제시된 Beth Israel 진단기준을 이용하였으며, 이는 병리학적인 확인을 요하였기 때문에 진단에 많은 어려움이 있었다. 1994년 Durack 등⁴⁾에 의해 제시된 새로운 진단 기준은 현재 감염성 심내막염의 진단에 널리 이용되고 있으며 이는 병리학적인 진단으로 확진되지 않더라도 심초음파상의 우종의 발견과 여러 가지 검사소견을 진단기준에 포함시켜 현실화하였다. 이 진단 기준에서와 같이 감염성 심내막염이 의심되는 환자에서의 심초음파 시행은 매우 중요하며, 경식도 심초음파는 경흉부 심초음파에 비해 침습적이어서 시행에 어려움이 있을 수 있으나 더 작은 병변까지 발견할 수 있는 장점이 있다. 지금까지의 보고에 의하면 경흉부 심초음파의 우종과 역류의 진단에 대한 민감도는 98%, 특이도는 60-70%이며 경식도 심초음파의 민감도는 75-95%이나 특이도는 85-98%로 매우 높다고 알려져 있다²⁾. 본 연구에서는 Duke 진단 기준에 적용하여 확진군과 의심군에 부합하는 55명을 연구대상으로 하였으며, 이 중 경식도 심초음파가 시행되어 우종이 발견된 경우는 1례에 불과하였는데, 이는 경식도 방법이 침습적이어서 소아 환자에서의 시행에는 어려운 점이 있기 때문으로 생각된다.

감염성 심내막염의 임상증상 중 발열이 93%로 가장 높은 빈도를 차지하였는데 이것은 기존의 보고와 동일하며, 1주 이상 발열이 지속되는, 특히 위험 소인을 가지고 있는 환자에서는 반드시 감염성 심내막염을 고려하여야만 한다⁷⁾. 예후를 결정하는 인자로는 진단 당시 나이가 아주 많은 경우, *S. aureus*와 같은 침습적인 균주의 감염, 색전증의 유무, 심장 판막의 손상 정도, 신침범의 유무, 감염의 기간, 진단 당시 비정상적인 백혈구수, 혈청 알부민 농도, 심초음파상 우종의 유무 등으로 알려져 있으며^{7, 8)}, 본 연구에서는 진단 당시의 나이가 10세 이상인 경우, 심부전이나 색전증을 동반한 경우와 치료 시작 후 발열이 오래 지속되는 것이 환자의 예후와 통계적인 유의성을 보였으며, 1세미만의 연령, 혈액배양의 결과, 우종의 유무 및 발생 부위는 환자의 예후와 연관성이 없었고, 2가지 군에 의한 중복 감염의 2례 모두 치료 후 합병증 없이 퇴원하였다.

감염성 심내막염은 항생제가 개발되기 전까지 매우 치명적인 결과를 야기하는 질환으로 알려져 있었으며, 적절한 항생제의 사용과 수술적 치료법으로 생존율이 향상되었음에도 불구하고 아직까지 선형 심질환을 가지고 있는 환자에게는 심각한 합병증과 사망까지도 이를 수 있는 질병이다. 과거에는 질병의 발현 기간이 6주 미만인 급성 심내막염과 6주 이상인 아급성 심내막염으로 분류하였으나 현재는 이 두 가지를 합쳐서 감염성 심내막염으로 부르고 있으며 급성 심내막염에서의 주요 원인균은 *S. aureus*이며 아급성 심내막염의 주요 원인균은 Viridans(α -hemolytic) streptococci로 알려져 있었으며, 전반적으로 *Streptococcus viridans*가 가장 흔한 원인 균이었으나, 최근에는 *S. aureus*에 의한 기회 감염이 증가할 뿐 아니라 침습적 시술과 혈액투석을 받거나 면역 억제 환자가 증가함에 따라 *S. aureus* 균혈증도 함께 증가하여 감염성 심내막염의 주요 원인으로 알려져 있다^{9, 10}. 2002년 미국에서는 경피적 중심정맥관이 있었던 미국아에서 *S. aureus*에 의한 감염성 심내막염 발생에 관한 증례가 보고된 바 있다¹¹.

MRSA 감염 또한 현저히 증가하였으며 1999년 National Nosocomial Infectious Surveillance System(NNIS)에서의 보고에 따르면 중환자실에서 검출된 *S. aureus*의 50% 이상이 MRSA였으며 1994년에서 1998년까지와 비교할 때 43%나 증가하였음을 보고하였다¹².

최근에는 vancomycin에 감수성이 떨어진 *S. aureus*에 관심이 기울여지고 있으며 1997년 일본에서 처음으로 glycopeptide-intermediate *S. aureus*가 보고되었고¹³, 미국에서는 vancomycin-intermediate *S. aureus*(VISA) 감염환자가 몇 명 보고되었으며 대부분은 혈액투석을 받거나 심부 조직에 인공 삽입물이 있으면서 MRSA 감염으로 vancomycin을 장기간 투여받은 환자들이었다^{14, 15}.

본 연구에서는 배양 검사상 양성으로 나온 27명의 환자 중에서 14명(48.3%)이 *S. aureus* 양성으로 나와 가장 많은 원인균을 차지하였으며, 이중 MRSA는 1988년, 1992년, 2003년에 각각 1례씩 발견되었다. MRSA가 검출된 경우 중 2례는 사망하거나 의학적 권고에도 불구하고 자의 퇴원하였으며, 2003년에 있었던 1례에서는 항생제 감수성 검사에서 vancomycin에 감수성이 있는 것으로 보고되었으나 4주 동안의 vancomycin과 teicoplanin 투여에도 불구하고 혈액배양 검사상 계속 MRSA가 검출되고 발열이 지속되어 vancomycin에 반응성이 떨어지는 것으로 판단하여 vancomycin 투여 중단하고 MRSA에 감수성을 가지는 것으로 알려진 aminoglycoside 계열인 Arbekacin을 투여하였다. Vancomycin은 MRSA에 대한 유일한 치료 항생제였으나, 1991년 보고에 따르면 MRSA 심내막염 환자가 vancomycin에 임상적 호전 반응이 점차 느려지고 있으며, 치료 실패율이 14%임이 보고되었다¹⁶.

진균성 심내막염도 증가하고 있으며, 대부분 *Aspergillus* 속과 칸디다속이 원인균으로 알려져 있다. 칸디다 심내막염의 경우 적절한 배지를 사용 시 혈액 배양 양성률이 83-95%에 이르나

Aspergillus 속의 경우 11% 미만의 낮은 혈액 배양 양성률을 보여 진단에 어려움이 있다^{17, 18}. 대부분 심장 수술, 장기간 혈관 영양공급, 장기간의 광범위 항생제 사용, 혈관내 도관 삽입, 항암 화학요법, 면역억제제 사용, 세균성 심내막염 등의 선행요인을 가지고 있다^{17, 19}. 본 연구에서 칸디다가 검출된 경우는 3례이었으며 이들에게 Amphotericin이 투여되었다. 이중 복합 심기형이 동반되었던 1명은 심장 수술 후 2개월이 되기 전에 발병한 전기 발병균으로 혈관내 도관 삽입 상태였으며 수술 전후 장기간 항생제를 사용하였고 심부전이 동반된 상태로 자의 퇴원하였다. 1명은 심실 중격 결손과 동맥관 개존증이 동반되고 수술 후 9개월이 지난후 발생한 후기 발병균으로 우심실에서 우증이 발견되었고 발병 6일째 수술이 성공적으로 시행된 후 퇴원하였으며, 나머지 1명은 폐동맥 협착과 심실중격결손으로 수술 후 3개월 후에 피부에 칸디다감염에 의한 결절이 보이면서 발열이 동반되어 시행한 심초음파에서 우증이 발견되고 혈액 배양 검사상 칸디다가 검출되어 수술 시행 후 퇴원하였다.

본 연구에서의 항생제 감수성에 대한 결과에서 penicillin은 21례 중 2례(9.5%), oxacillin은 22례 중 14례(63.6%), cephalothin은 19례 중 15례(78.9%), clindamycin은 23례 중 19례(82.6%), vancomycin은 13례 중 13례(100%), teicoplanin은 12례 중 12례(100%)에서 감수성이 있는 것으로 나타났다. 기타 tobramycin은 1례에서, amikacin은 2례에서 감수성 검사가 시행되었으며 모두 감수성 있는 것으로 나타났다. 가장 높은 감수성을 보인 항생제는 vancomycin과 teicoplanin이었으며, 가장 낮은 감수성을 보인 항생제는 penicillin으로 9.5%만이 감수성을 보였으며 모두 Streptococcus였고 penicillin에 감수성을 보인 Staphylococcus는 없었다. Oxacillin에는 63.6%에서 감수성을 보였으나, 1980년대 후반에는 66.7%, 2000년대에 들어서면서는 33.3%로 점차 oxacillin 내성 균주가 증가 추세를 알 수 있었다.

과거 Kim 등의 발표⁵와 비교해 볼 때 13.8%에서 16.7%로 감염성 심내막염으로 인한 사망률이 오히려 증가했음을 알 수 있었다. 이는 Streptococcus가 주 원인균(51.5%)이었던 과거와 비교해서 Staphylococcus에 의한 감염성 심내막염이 크게 증가(58.6%)하였으며, 광범위한 항생제의 사용으로 내성균주의 증가 때문이라고 생각된다. 따라서 감염성 심내막염 의심 시 ampicillin 혹은 oxacillin과 aminoglycoside와의 병합 요법을 우선적으로 사용했던 과거와는 달리 우증이 발견되지 않더라도 고열이 지속되면서 새로운 심잡음이 들리거나 색전증이나 심부전이 동반되는 등 감염성 심내막염이 강력히 의심되는 경우, 특히 인공 판막이 있는 환아에서는 혈액 배양 검사 결과가 나오기 전에 vancomycin 혹은 teicoplanin과 같은 glycopeptide 제제와 tobramycin 혹은 amikacin과 같은 aminoglycoside의 병합요법을 1차적으로 사용하고 이후 혈액 배양 검사의 결과에 따라 항생제를 바꾸는 것을 고려해 볼 수 있다고 생각한다. 만일 methicillin에 저항성이면서 vancomycin에는 감수성이 있는 것으로 판단되어 지속적인 vancomycin과 같은 glycopeptide제제를 투여함에도 불구하고 발열

이 지속되거나 반복해서 혈액에서 균이 검출될 경우에는 vancomycin에 반응성이 떨어진 균종을 의심하여 새로운 종류의 항생제에 대한 감수성 검사와 사용이 고려되어야 한다고 사료된다.

요 약

목적 : 감염성 심내막염은 심각한 합병증과 사망을 초래할 수 있는 질환으로 선형 심질환에 대한 치료의 발달과 류마티스 열의 발생 감소로 그 임상양상과 원인균주에 많은 변화가 보고되고 있다. 본 연구에서는 감염성 심내막염의 임상양상, 예후인자, 그리고 원인균과 항생제 감수성에 대해 알아보고자 하였다.

방법 : 1986년 1월부터 2003년 6월까지 약 18년간 연세의료원 소아과에 입원하여 감염성 심내막염으로 진단 및 치료받은 환자를 조사하여, 전체 104명 중 Duke 진단기준에 따른 확진군과 의심군에 해당하는 55명을 대상으로 하였다. 전체 환자의 임상조건, 심초음파 및 혈액 배양 검사 결과, 임상 경과 등을 후향적 방법으로 조사하여 연령 및 성별분포, 기존 심질환의 유무 및 종류, 입원 당시의 주 증상과 검사소견을 관찰하였고, 혈액배양검사상 양성결과와 균의 종류, 각각의 균에 대한 항생제 감수성 등을 조사하였다.

결과 : 전체 55례 중 Duke 진단 기준상 확진군 31례(56.4%), 의심군 24례(43.6%)이었으며, 평균 연령은 6.8±5.7세, 남아가 31명(56.4%)이었고, 내원 당시 임상 증상 중 발열이 가장 높은 빈도(93%)를 보였다. 진단 당시 10세 이상인 경우($P=0.013$), 심부전($P=0.000$), 색전증($P=0.000$)이 동반된 경우 통계적으로 유의하게 좋지 않은 예후를 보였다. 원인균으로는 *S. aureus*가 14례(48.3%)로 가장 많았고 이중 3례가 MRSA(21.4%)였으며 α -Streptococcus 7례(24.1%), *S. epidermidis* 3례(10.3%), *Citrobacter freundii* 1례(3.4%), *Enterococcus faecium* 1례(3.4%), *Candida albicans* 3례(10.3%)였다. 전체균 중 penicillin 내성 균주는 90.5%(19/21)에 달했고, vancomycin(13/13, 100%)과 teicoplanin(12/12, 100%)에 가장 높은 감수성을 보였으며, MRSA 감염 중 vancomycin에 반응성이 떨어져 디스크 확산법 검사에서 감수성을 보인 Arbekacin을 투여하여 치료된 1례가 있었다.

결론 : 과거와 비교하여 *S. aureus*에 의한 감염이 증가하고 있으며, 특히 MRSA 및 다제 내성 균주의 빈도가 증가하는 추세이므로 감염성 심내막염이 강력히 의심되는 환자에서는 vancomycin과 같은 glycopeptide계제와 aminoglycoside와의 병합요법을 고려해 보아야 하겠고, 지속적인 glycopeptide계제의 투여에도 불구하고 발열이나 혈액 배양 양성소견이 지속될 경우에는 새로운 종류의 항생제 사용을 고려해야 한다고 사료된다.

References

1) Gewitz MH. Prevention of bacterial endocarditis. Curr Opin

Pediatr 1997;9:518-22.
 2) Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 2001;345:1318-30.
 3) Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. Arch Intern Med 2002; 162:90-4.
 4) Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med 1994;96:200-9.
 5) Kim KH, Sul JH, Lee SK, Chin DS, Cho SY, Lee WK, et al. A clinical survey of infective endocarditis. Korean J Circulation 1985;15:95-109.
 6) von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crum-packer CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 1981;94:505-18.
 7) Crawford MH, Durack DT. Clinical presentation of infective endocarditis. Cardiol Clin 2003;21:159-66.
 8) 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.
 9) Petti CA, Flower VG Jr. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. Cardiol Clin 2003;21:219-33.
 10) Fowler VG, Sanders LL, Kong LK, McClelland RS, Gottlieb GS, Li J, et al. Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: 59 prospectively identified cases with follow-up. Clin Infect Dis 1999;28:106-14.
 11) Armstrong D, Battin MR, Knight D, Skinner J. Staphylococcus aureus endocarditis in preterm neonates. Am J Perinatol 2002;19:247-51.
 12) National Nosocomial Infectious Surveillance System. Data summary from January 1990-May 1999. Am J Infect Control 1999;27:520-32.
 13) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997;40:135-6.
 14) Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and ?resistant Staphylococcus aureus: what the infectious disease specialist needs to know. Clin Infect Dis 2001;32:108-15.
 15) Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. Glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus working group. N Engl J Med 1999;340:493-501.
 16) Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Int Med 1991; 115:674-80.
 17) Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. Eur Heart J 1995;16(Suppl B):84-9.
 18) Weems J. Candida parapsilosis: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 1992;14:756-66.
 19) Norenberg RG, Sethi GK, Scott SM, Takaro T. Opportunistic endocarditis following open heart surgery. Ann Thorac Surg 1975;19:592-604.