

화농성 척추염 환자에서 메티실린
내성 황색포도알균 감염의 위험인자

연세대학교 대학원

의 학 과

진 성 준

화농성 척추염 환자에서 메티실린
내성 황색포도알균 감염의 위험인자

지도교수 김 준 명

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2010 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

진 성 준

진성준 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2010 년 12 월

감사의 글

본 연구를 계획하고 진행하는 데 있어서 처음부터 끝까지 자상하게 지도해 주신 김준명 교수님께 먼저 감사의 말씀을 올립니다. 부족한 부분이 많았지만 가까이에서 세심하게 지적해 주시고 이끌어 주신 송영구 교수님께도 감사를 드립니다. 또한 여러 가지 충고와 조언을 주신 이경원 교수님, 자료 수집을 위해 원주기독병원에서 많은 도움을 주신 김효열 교수님, 김영근 선생님께 감사의 뜻을 전합니다. 늘 곁에서 함께 해주었던 나의 사랑하는 아내 김혜민과 수호, 서영이, 그리고 양가 부모님들께도 감사를 드립니다. 언제나 부족한 저를 이끄시는 하나님께 이 논문을 올립니다.

2010년 12월

저자 씀

<차례>

| | |
|---------------------------------|----|
| 국문요약 | 1 |
| I. 서론 | 2 |
| II. 대상 및 방법 | 6 |
| 1. 대상 | 6 |
| 2. 방법 | 6 |
| 가. 정의 | 6 |
| 나. 조사방법 | 7 |
| 다. 원인균 조사 | 8 |
| 라. 통계적 방법 | 8 |
| III. 결과 | 9 |
| 1. 대상 환자의 일반적 특성 | 9 |
| 2. 원인균이 배양된 화농성 척추염에서의 미생물학적 특성 | 11 |
| 3. 화농성 척추염 환자에서 MRSA 감염의 위험인자 | 13 |
| IV. 고찰 | 17 |
| V. 결론 | 24 |
| 참고문헌 | 25 |
| 영문요약 | 28 |

표 차례

| | |
|---|----|
| 표 1. Clinical characteristics of patients with pyogenic spondylitis | 9 |
| 표 2. Imaging findings of pyogenic spondylitis | 10 |
| 표 3. Identified organisms of pyogenic spondylitis | 12 |
| 표 4. Univariate analysis of demographic, clinical variables and imaging findings of pyogenic spondylitis comparing MRSA infection with other microorganisms | 13 |
| 표 5. Univariate analysis of factors relevant to healthcare-associated infection comparing MRSA infection with other microorganisms | 15 |
| 표 6. On multivariate analysis risk factors of MRSA infection in the patients with pyogenic spondylitis | 15 |

국문요약

화농성 척추염 환자에서 메티실린 내성 황색포도알균 감염의 위험인자

배경 : 최근 유병율이 증가하고 있는 화농성 척추염(pyogenic spondylitis, 이하 PS)에서 가장 흔한 원인균은 황색포도알균이며 최근 들어 메티실린 내성균에 의한 감염이 증가하고 있다. 심각한 PS에서 효과적으로 경험적 항생제를 선택하기 위해서 메티실린 내성 황색포도알균 (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) 감염의 위험인자를 조사하였다.

방법 : 2004년 4월 1일부터 2009년 3월 31일까지 3개의 대학병원에서 PS로 입원 치료한 18세 이상의 환자를 대상으로 환자의 일반적인 특성들, 임상 양상, 혈액 검사 등을 조사하여 PS 환자에서 MRSA 감염의 위험인자를 분석하였다.

결과 : 총 423명의 PS 환자 중 103명이 배양 검사 양성이었다. 환자의 평균 연령은 62.7세였으며, 남녀비율은 1.9:1이었다. 60명(58.2%)이 황색포도알균에 의한 감염이었고, 그중 메티실린 내성인 경우가 24명(40%)이었다. 외상력과 이전에 세균 배양에서 어떠한 검체에서든지 MRSA가 배양되었던 적이 있었던 경우가 PS 환자에서 MRSA 감염의 위험인자였다.

결론 : 본 연구에서는 외상력과 이전에 MRSA가 어떠한 검체에서든지 배양되었던 적이 있었던 PS 환자에서 MRSA 감염의 위험이 높은 것으로 나타났다. 향후 전향적 연구 설계를 통해 PS의 경험적 치료에 대한 근거가 마련되어야 하겠다.

핵심되는 말 : 화농성 척추염, 황색포도알균, 메티실린 내성 황색포도알균, 메티실린 내성 황색포도알균 감염, 위험인자

화농성 척추염 환자에서 메티실린 내성 황색포도알균 감염의 위험인자

<지도교수 김준명>

연세대학교 대학원 의학과

진성준

I. 서론

감염성 척추염은 세균, 결핵균, 진균, 바이러스 등의 다양한 원인에 의해 발생한다. 척추체, 추간판, 척추강 및 척추 주위 조직을 침범하며 각각 척추 골수염, 척추 추간관염, 경막외 농양, 척추 주위 감염으로 분류하기도 한다.¹⁻³ 감염성 척추염은 세균에 의한 화농성 척추염(pyogenic spondylitis, 이하 PS)과 결핵균에 의한 결핵성 척추염이 대부분을 차지한다. PS의 유병율은 인구 100만명 당 5-5.3명 정도로 보고되었으며, 남자에서 더 많고, 결핵성 척추염에 비해 최근 증가하고 있는 추세이다.^{1,2} 이러한 유병율의 증가에는 진단 기술의

발달, 평균 연령의 증가, human immunodeficiency virus (HIV) 감염자를 포함한 면역 저하자의 증가, 척추 수술 등이 영향을 줄 것으로 생각되고 있다.^{2,4}

척추의 화농성 감염은 피부, 호흡기, 요로, 소화기 등 다양한 원발 감염으로부터 혈행성 경로를 통해 발생하거나 침습적 척추 시술(또는 수술) 부위에 직접적으로 균이 침입하여 발생한다. 많은 경우에 증상 발현부터 진단까지 오랜 시간이 소요되어 비가역적 신경손상이나 사망에까지 이를 수 있어 빠른 진단과 정확한 원인균의 규명이 예후에 큰 영향을 준다.⁵ 미생물학적 진단에는 혈액 및 전산화단층촬영 유도세침 조직검사 검체에 대한 세균 배양이 필요하며, 배양 양성율은 각각 58%와 77%로 보고되었다.^{5,6}

PS의 원인균은 환자의 기저질환에 따라 다양하게 보고되고 있으나 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)이 대부분을 차지하고 있으며, 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)의 분리도 증가하고 있다. 배양된 황색포도알균 중에서 메티실린 내성이 차지하는 비율은 61%까지 보고된 바가 있다.^{4,7,8} MRSA는 전통적으로 의료관련 감염의 원인균으로 생각되어져 왔으나, 최근 지역사회 감염에서도 MRSA가 증가하고 있으며, 한국에서도 지역사회 연관 MRSA에 의한 균혈증이 증가하고 있다고 보고되었다.⁹

현재까지 PS의 치료에 대한 몇 가지 지침들이 제안되고 있기는 하나, 대규모 무작위 임상연구가 없어 근거 기반이 부족하고, 대부분이 전문가 의견에 의존하고 있다.^{5,10} PS는 감염 균주가 분리되기 전까지의 경험적 항생제의 선택에 어려움이 있고, 특히 환자의 진단 당시의 임상 경과가 나쁠 때는 배양결과가 나오기 전까지는 MRSA를 고려한 적절한 항생제의 사용 여부가 환자의 예후에 영향을 줄 수 있겠다. PS 환자에서 MRSA 감염의 위험인자를 분석한다면 초기에 적절한 항생제를 사용함으로써 PS 환자의 예후를 호전시킬 수 있을 것으로 생각된다.

PS는 원인균을 확인한 후 그에 맞는 적절한 항생제를 투약하는 것이 치료의 원칙이나 진단 당시 환자가 심각한 감염증을 보일 경우 경험적 항생제의 투약이 불가피하며, 초기 경험적 항생제의 선택이 적절하지 않았을 경우 비가역적 신경손상이나 사망 등 치명적인 결과를 가져올 수 있다.¹¹ 그렇다고 해서 무분별한 항생제의 사용은 항생제 내성이라는 사회적인 문제의 원인이 될 수 있다. 최근 MRSA에 의한 감염증이 증가하고 있고, PS에서도 MRSA가 분리되는 예가 증가하고 있어 MRSA 감염의 위험인자에 대한 조사가 초기 경험적 항생제의 적절한 선택에 도움이 될 것이다.

본 연구에서는 PS 환자에서 혈액배양, 전산화단층촬영 유도세침 조직배양, 수술적 조직배양 등을 통해 배양된 원인균들의 분포를 파악하고, MRSA 감염의 위험인자를 조사하여 추후 초기 경험적 항생제의 적절한 선택을 위한 기초 자료를 마련하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상

2004년 4월 1일부터 2009년 3월 31일까지 5년 동안 3개의 대학병원에서 PS로 입원 치료한 18세 이상의 환자를 대상으로 하였다.

2. 방법

가. 정의

(1) 환자군 : 배양검사(혈액, 조직검사, 수술 검체 등)에서 MRSA가 배양된 환자군

(2) 대조군 : 위의 검체에서 MRSA 이외의 다른 균이 배양된 환자군

(3) PS의 진단 기준 : 임상증상, 영상학적 진단, 미생물학적 진단 등, 3가지 기준 중 2가지 이상을 만족하는 경우

(가) 임상증상 : 발열, 요통, 신경학적 증상 중 하나 이상을 동반.

(나) 영상학적 진단 : 자기공명영상에서 영상의학 전문의의 판독상 병변(vertebral osteomyelitis, discitis, spinal epidural abscess, paravertebral abscess 등)이 확인된 경우.

(다) 미생물학적 진단 : 배양검사(혈액, 조직검사, 수술
검체 등)에서 원인균이 배양된 경우.

(4) 의료관련 감염 : 다음 항목 중 한가지 이상에 해당되는 경
우¹²

(가) 병원에 입원하여 48시간 이후 감염이 증명된 경우

(나) 최근 3개월 이내에 입원력, 수술 또는 침습적 시술력,
투석력, 장기 요양시설 거주력, 항생제 사용력 등이
있는 경우

(다) 중심정맥관, 요로관, 위장 배액관 등이 있는 경우

(라) 과거에 환자의 어떠한 검체에서든지 MRSA가 배양검사
에서 배양된 적이 있는 경우(병원균, 정착균을 모두
포함함)

(5) 배제 대상

(가) 배양검사(혈액, 조직검사, 수술검체)에서 원인균이
배양되지 않은 경우

(나) 결핵성, 진균성 척추염

나. 대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하고 환자의 나이
와 성별, 기저 질환, 척추염의 분류, 감염의 위험인자, 알려
진 MRSA 감염의 위험인자, 진단 전 감염상태, Erythrocyte

sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), Charlson comorbidity score¹³를 비교하여 PS 환자에서 MRSA 감염의 위험 인자를 조사하였다.

다. 혈액, 조직검사, 수술 검체에서 배양된 원인균들의 분포를 분석하였다.

라. 통계적 방법

PASW Statistics 18(IBM, Somers, NY, USA)을 사용, 단변량 분석은 명목변수에 대해 카이제곱 검정 또는 Fisher의 정확한 검정, 연속변수에 대해 t검정 또는 Mann-Whitney 검정을 사용하였다. 다변량 분석은 이분형 로지스틱 회귀분석을 사용하였다.

III. 결과

1. 대상 환자의 일반적 특성

Table 1. Clinical characteristics of patients with pyogenic spondylitis

| Characteristics | No.(%) of patient (n = 103) |
|--|--------------------------------|
| Age (year, mean \pm SD) | 62.7 \pm 11.8 |
| Gender (Male, %) | 67 (65.0) |
| Underlying disease | |
| Diabetes mellitus | 26 (25.2) |
| Chronic renal disease | 11 (10.7) |
| Chronic lung disease | 5 (4.9) |
| Cardiovascular disease | 10 (9.7) |
| Chronic hepatic disease | 10 (9.7) |
| Heavy alcoholics | 16 (15.5) |
| Pressure sore | 2 (1.9) |
| Rheumatic disease | 3 (2.9) |
| Neurologic disease | 11 (10.7) |
| Malignancy | |
| Solid | 10 (9.7) |
| Hematologic | 1 (1.0) |
| Trauma | 9 (8.7) |
| Charlson comorbidity score (mean \pm SD) | 1.5 \pm 1.6 |
| Healthcare-associated infection | 72 (69.9) |
| Duration of symptoms before diagnosis, days (mean \pm SD) | 21.2 \pm 26.9 |
| Fever | 52 (50.5) |
| Back pain | 92 (89.3) |
| Neurological symptoms | 15 (14.6) |

본 연구 기간 중 3개의 대학병원에서 감염성 척추염으로 진단된 18세 이상의 환자는 총 477명이었으며, 배양검사를 실시하지 않았거나 배양검사가 음성인 경우와 결핵성 척추염(53명), 진균성 척추염(1명)을 배제하였고, 배양검사(혈액, 조직검사, 수술적 검체)가 양성인

PS는 103명이었다. 대상환자의 평균 연령은 62.7 ± 11.8 (22-87)세였고, 남자가 65%로 여자보다 많았다. 기저질환으로는 당뇨병이 25.2%로 가장 많았으며, 과도한 음주력이 15.5%, 만성 신질환과 신경계 질환이 10.7%를 차지했다. 의료관련 감염은 72명(69.9%)였고, 환자에게 증상이 유발된 후 진단까지 걸린 기간은 평균 21.25일이었다. 환자의 진단 당시 증상은 요통이 92명(89.3%)으로 가장 많았고, 발열 52명(50.5%), 신경학적 증상의 동반 15명(14.6%) 순이었다(Table 1).

Table 2. Imaging findings of pyogenic spondylitis

| Characteristics | No.(%) of patient (n = 103) |
|--|--------------------------------|
| Classification of spondylitis | |
| Vertebral osteomyelitis | 68 (66.0) |
| Discitis | 55 (53.4) |
| Paravertebral abscess | 52 (50.5) |
| Epidural abscess | 30 (29.1) |
| Anatomic site | |
| Cervical | 8 (7.8) |
| Thoracic | 27 (26.2) |
| Lumbar | 80 (77.7) |
| Sacral | 20 (19.4) |
| Total levels of infected spine (mean \pm SD) | 2.7 ± 1.2 |

PS의 분류에 따른 분포는 척추 골수염(vertebral osteomyelitis)이 66.0%로 가장 많았고, 추간관염(discitis), 척추 주위 농양(paravertebral abscess) 및 척추 경막외 농양(spinal epidural abscess)은 각각 53.4%, 50.5% 및 29.1%였다. 한 환자에서 PS의 분류가 복합적으로 나타난 경우는 척추 골수염, 추간관염 및 척추 주위

농양이 함께 있었던 경우가 14명으로 가장 많았고, 척추 골수염과 추간판염이 13명, 척추 골수염과 척추 주위 농양이 11명, 척추 골수염과 척추 경막외 농양이 7명이었다. 가장 흔하게 감염되는 척추 부위는 요추(77.7%)였고, 다음으로 흉추, 천추, 경추 순이었으며, 여러 부위가 감염된 경우는 요추와 천추(15명), 흉추와 요추(10명), 경추와 흉추(4명), 경추와 요추(1명), 흉추와 요추와 천추(1명)였다. 감염된 척추의 평균 범위는 2.7 ± 1.2 레벨이었다(Table 2).

2. 원인균이 배양된 화농성 척추염에서의 미생물학적 특성

PS 환자 중 혈액이나 조직검사, 수술적 검체에서 원인균이 배양된 경우에만 연구에 포함되었으며, 어떠한 배양검사도 실시하지 않았거나 모든 배양검사서 균이 배양되지 않았던 경우는 제외되었다. 대상 환자군에서 실시된 배양검사는 혈액배양이 91명, 조직검사 배양이 19명, 수술적 검체 배양이 55명이었다.

배양된 원인균은 황색포도알균이 60주(58.3%)로 가장 많았고, 황색포도알균 중 메티실린 내성률은 40%이었다(24주/60주). Coagulase 음성 포도알균은 9.7%였고, MRSA와 메티실린 내성 coagulase 음성 포도알균을 합하면 메티실린 내성 포도알균은 전체의 30.1%를 차지하였다. 포도알균 다음으로는 사슬알균(streptococci)(12주, 11.7%), 대

장균(*E. coli*)(8주, 7.8%), 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*)(4주, 3.9%), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)(2주, 1.9%) 순이었다(Table 3).

Table 3. Identified organisms of pyogenic spondylitis

| Organisms | No.(%) of patients | | |
|-------------------------|--------------------|--------------|--------------|
| | Total | HA infection | CA infection |
| <i>Staphylococcus</i> | 70 (68.0) | 50 (69.4) | 20 (64.5) |
| MRSA | 24 (23.3) | 20 (27.8) | 4 (12.9) |
| MSSA | 36 (35.0) | 23 (31.9) | 13 (41.9) |
| MRCNS | 7 (6.8) | 6 (8.3) | 1 (3.2) |
| MSCNS | 3 (2.9) | 1 (1.4) | 2 (6.5) |
| <i>Streptococcus</i> | 12 (11.7) | 5 (6.9) | 7 (22.6) |
| <i>Enterococcus</i> | 1 (1.0) | 1 (1.4) | |
| <i>Klebsiella</i> | 4 (3.9) | 2 (2.8) | 2 (6.5) |
| <i>Escherichia coli</i> | 8 (7.8) | 6 (8.3) | 2 (6.5) |
| <i>Pseudomonas</i> | 2 (1.9) | 2 (2.8) | |
| <i>Enterobacter</i> | 1 (1.0) | 1 (1.4) | |
| <i>Citrobacter</i> | 1 (1.0) | 1 (1.4) | |
| <i>Salmonella</i> | 1 (1.0) | 1 (1.4) | |
| <i>Haemophilus</i> | 1 (1.0) | 1 (1.4) | |
| <i>Serratia</i> | 1 (1.0) | 1 (1.4) | |
| <i>Bruceella</i> | 1 (1.0) | 1 (1.4) | |
| Total | 103 (100.0) | 72 (100.0) | 31 (100.0) |

Abbreviations : HA, healthcare-associated; CA, community-associated; MR, methicillin-resistant; MS, methicillin-sensitive; SA, *S. aureus*; CNS, coagulase-negative staphylococcus

포도알균 중 의료관련 감염의 경우에는 메티실린 내성이 더 많은 것으로 나타났다(의료관련 감염 중 36.1%, 지역사회 관련 감염 중 16.1%)(Table 3).

3. 화농성 척추염 환자에서 MRSA 감염의 위험인자

Table 4. Univariate analysis of demographic, clinical variables and imaging findings of pyogenic spondylitis comparing MRSA infection with other microorganisms

| Variables | Causative Microorganism(%) | | p value |
|-------------------------------------|----------------------------|---------------|--------------------|
| | MRSA(n=24) | Others(n=79) | |
| Mean Age(±SD) | 65.58 ± 8.98 | 61.80 ± 12.44 | NS |
| Male(%) | 17 (70.8) | 50 (63.3) | NS |
| Underlying disease | | | |
| Diabetes Mellitus | 8 (33.3) | 18 (22.8) | NS |
| Chronic Renal Disease | 5 (20.8) | 6 (7.6) | NS |
| Chronic Lung Disease | 0 | 5 (6.3) | NS |
| Cardiovascular Disease | 1 (4.2) | 9 (11.4) | NS |
| Chronic Hepatic Disease | 1 (4.2) | 9 (11.4) | NS |
| Heavy Alcoholics | 4 (16.7) | 12 (15.2) | NS |
| Pressure sore | 1 (4.2) | 1 (1.3) | NS |
| Rheumatic Disease | 2 (8.3) | 1 (1.3) | NS |
| Neurologic Disease | 5 (20.8) | 6 (7.6) | NS |
| Malignancy | | | |
| Solid | 0 | 10 (12.7) | NS |
| Hematologic | 0 | 1 (1.3) | NS |
| Trauma | 5 (20.8) | 4 (5.1) | 0.030 ^a |
| Charlson comorbidity score | 1.25 ± 1.29 | 1.52 ± 1.74 | NS |
| Classification of Spondylitis | | | |
| Vertebral Osteomyelitis | 18 (75.0) | 50 (63.3) | NS |
| Discitis | 12 (50.0) | 43 (54.4) | NS |
| Epidural abscess | 6 (25.0) | 24 (30.4) | NS |
| Paravertebral abscess | 13 (54.2) | 39 (49.4) | NS |
| Infected Site | | | |
| Cervical | 1 (4.2) | 7 (8.9) | NS |
| Thoracic | 9 (37.5) | 18 (22.8) | NS |
| Lumbar | 18 (75.0) | 62 (78.5) | NS |
| Sacral | 4 (16.7) | 16 (20.3) | NS |
| Total involved levels | 2.63 ± 1.17 | 2.66 ± 1.25 | NS |
| Predisposing infections | | | |
| Pneumonia | 2 (8.3) | 6 (7.6) | NS |
| UTI | 1 (4.2) | 16 (20.3) | NS |
| Soft tissue | 4 (16.7) | 7 (8.9) | NS |
| GI track | 1 (4.2) | 5 (6.3) | NS |
| Bone and joint infection | 4 (16.7) | 2 (2.5) | 0.025 ^a |
| Sepsis | 5 (20.8) | 9 (11.4) | NS |
| Clinical manifestations | | | |
| Fever | 11 (45.8) | 41 (51.9) | NS |
| Mean duration of fever (days±SD) | 10.91 ± 8.77 | 3.68 ± 3.37 | 0.000 |
| Back pain | 18 (75.0) | 74 (93.9) | 0.018 ^a |
| Neurologic symptoms | 5 (20.8) | 10 (12.7) | NS |
| Healthcare-associated infection | 20 (83.3) | 52 (65.8) | NS |

Abbreviations : MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; NS, not significant; UTI, urinary track infection; GI, gastrointestinal

a. Fisher's exact test

원인균이 배양된 PS 환자에서 원인균이 MRSA인 경우를 환자군, 그 외의 균인 경우를 대조군으로 하여 PS 환자에서 MRSA 감염의 위험인자를 분석하였다. 명목 변수에 대해서는 카이제곱 분석 또는 Fisher의 정확한 검정을 사용하였고, 연속형 변수에 대해서는 t 검정을 이용하여 단변량 분석을 시행하였다.

단변량 분석에서 외상력, 척추 이외의 골 또는 관절 감염 동반, 발열 기간 및 요통이 없는 경우가 통계적으로 유의한 MRSA 감염의 위험인자였고, 의료관련 감염 여부는 통계적으로 의미가 없었다. 의료관련 감염의 세부항목 중 중심정맥관 및 요로관 삽입, 이전의 항생제 사용력, 침습적 시술력, 척추 수술력, 그리고 이전에 어떠한 검체에서든지 세균 배양검사에서 MRSA가 배양되었던 적이 있었던 경우가 통계적으로 유의한 위험인자로 나타났다(Table 4, 5).

이전 배양검사에서 MRSA가 양성이었던 환자들은 총 11명이었으며, 검체의 종류는 척추 감염 부위가 4건, 혈액이 4건, 골 또는 관절 감염 부위가 2건 그리고 호흡기 검체가 1건이었다. 후향적 기록 검토상에서 이들 환자에게 glycopeptides 계열의 항생제가 투약된 경우는 총 7명이었으며, 척추 감염 1건, 골 또는 관절 감염 2건, 균혈증 4건이었다.

Table 5. Univariate analysis of factors relevant to healthcare-associated infections comparing MRSA infection with other microorganisms

| Variables | Causative Microorganism(%) | | <i>p</i> value |
|--|----------------------------|--------------|--------------------|
| | MRSA(n=24) | Others(n=79) | |
| Variables contributed to healthcare-associated infection | | | |
| Positive culture after 48 hours of admission | 4 (16.7) | 4 (5.1) | NS |
| Central venous catheterization | 5 (20.8) | 2 (2.5) | 0.007 ^a |
| Foley catheterization | 6 (25.0) | 4 (5.1) | 0.010 ^a |
| Prior use of antimicrobials | 14 (58.3) | 16 (20.3) | 0.000 ^b |
| Prior hospitalization | 16 (66.7) | 36 (45.6) | NS |
| Prior invasive procedures | 13 (54.2) | 21 (26.6) | 0.012 ^b |
| Prior major surgery | 1 (4.2) | 2 (2.5) | NS |
| Prior spine surgery | 5 (20.8) | 2 (2.5) | 0.007 ^a |
| Hemodialysis | 1 (4.2) | 2 (2.5) | NS |
| Prior positive culture for MRSA | 10 (41.6) | 1 (1.2) | 0.000 ^a |

Abbreviations : MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; NS, not significant

a. Fisher' s exact test

b. Ki square

Table 6. On multivariate analysis risk factors of MRSA infection in the patients with pyogenic spondylitis

| Factors | OR | 95% CI | | <i>p</i> value |
|---------------------------------|--------|--------|---------|----------------|
| | | Lower | Upper | |
| Trauma | 7.680 | 1.017 | 58.007 | 0.048 |
| Bone and joint infection | 5.084 | 0.356 | 72.641 | 0.231 |
| Back pain | 0.200 | 0.036 | 1.730 | 0.161 |
| Central venous catheterization | 2.007 | 0.025 | 158.279 | 0.755 |
| Foley catheterization | 0.271 | 0.004 | 18.872 | 0.547 |
| Use of antimicrobials | 2.120 | 0.517 | 8.698 | 0.297 |
| Prior invasive procedures | 3.341 | 0.836 | 13.345 | 0.088 |
| Prior spine surgery | 6.957 | 0.712 | 68.008 | 0.095 |
| Prior positive culture for MRSA | 52.457 | 4.423 | 622.067 | 0.002 |

Abbreviations : OR, odds ratio; CI, confidence interval; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*

단변량 분석에서 p -value 0.05 미만인 변수들을 대상으로 시행한 다변량 분석(이분형 로지스틱 회귀분석)에서는 외상력이 있는 경우와 이전에 어떠한 검체에서든지 세균 배양 검사에서 MRSA가 배양되었던 적이 있었던 경우가 통계적으로 유의한 MRSA 감염의 위험인자로 나타났다(Table 6).

IV. 고찰

본 연구에서는 최근 유병율이 증가하고 있는 PS 환자에서 환자의 기저질환, 진단 초기 임상양상, 척추 감염의 위험인자 등을 조사하여 MRSA 감염의 위험인자를 규명함으로써 PS 환자의 예후에 영향을 줄 수 있는 경험적 항생제의 선택에서 고려해야 할 요인들을 알아보고자 하였다. 그 결과 외상력이 있는 경우와 이전에 어떠한 검체에서든지 세균 배양에서 MRSA가 배양되었던 적이 있었던 경우에서 MRSA에 의한 척추염 발생의 위험이 높다는 것을 알 수 있었다.

일반적으로 알려진 PS 발생의 위험인자로는 고령, 당뇨병, 사람면역결핍바이러스 감염증, 만성 신질환, 만성 간질환, 경정맥 약물 사용, 장기간의 스테로이드 사용, 악성 종양 또는 항암화학요법, 심한 외상, 수술력, 알코올 중독, 류마티스 질환 등이 있다.^{1,3,5} 본 연구에서는 PS 환자의 나이가 평균 63세 정도였으며, 기저질환으로 당뇨가 가장 많았고, 알코올 남용, 만성 신질환 순이었다.

PS는 절반 정도가 다른 부위 감염증 이후에 이차적으로 발생하기도 한다.⁶ Le Moal 등은 감염성 심내막염 환자 중 PS를 가진 환자가 15%였다고 보고하였다.¹⁴ 반대로 PS 환자 중 감염성 심내막염이 동반되어 있는 경우는 24%로 보고된 바 있다.¹⁵ PS가 포도알균이나 사슬알균 등 그람 양성균에 의해서 발생하는 경우가 대부분이기 때문에 PS

환자에서 심초음파 검사를 통한 감염성 심내막염의 동반 여부를 확인하도록 제안되고 있다.^{14,16} 본 연구에서는 심초음파 검사를 시행한 예가 거의 없어 감염성 심내막염에 대한 분석은 제외하였다.

일반적으로 알려진 MRSA 감염의 위험인자에는 체내에 삽입되는 각종 도관, 혈액 투석, 장기 입원, 장기간의 항생제 사용, 수술 등의료관련 인자와 고령, 피부 연조직 감염, MRSA 집락형성 환자 또는 접촉자 등 지역사회 관련인자들이 있다^{17,18}. MRSA 감염의 위험인자에 대한 보고는 균혈증, 폐렴, 피부 연조직 감염, 수술 창상 감염 환자를 대상으로 한 것이 대부분이고 PS 환자를 대상으로 한 보고는 이번 연구가 처음이다.

PS 환자에서 MRSA 감염의 위험인자를 조사하기 위해 환자의 나이와 성별, 기저 질환, 척추염의 분류에 따른 차이, 척추염 발생의 위험인자, 알려진 MRSA 감염의 위험인자, 진단 전 감염상태, 혈액 검사결과, Charlson Comorbidity score 등에 대해 MRSA 감염군과 다른 원인군 군을 비교한 결과, 단변량 분석에서는 외상력, 척추 이외의 골 및 관절 감염 동반, 발열 기간, 요통이 없는 경우, 중심정맥관 및 요로관 삽입, 이전의 항생제 사용력, 침습적 시술력, 척추 수술력, 그리고 어떤 세균 배양검사에서도 MRSA가 배양되었던 적이 있었던 경우가 통계적으로 유의한 결과를 보여 기존의 MRSA 감염의 위험인자와

유사하였다. 입원 48시간 이후 배양 양성, 3개월 이내의 입원력, 혈액 투석력, 수술력은 통계적으로 유의하지는 않았으나 양군 간에 차이를 보였다. 다변량 분석에서 외상력이 있는 경우와 이전의 배양검사서 MRSA가 배양되었던 경우가 MRSA 감염의 위험인자로 나타났다.

본 연구에서는 의료관련 감염이 MRSA 감염의 위험인자로서 통계적인 유의성을 보이지 않았다. 대상 환자들의 분포가 MRSA군과 대조군 모두에서 의료관련 감염이 높았기 때문인 것으로 생각된다. 의료관련 세부 인자들에서 이전 배양 검사서 MRSA가 배양되었던 경우를 좀더 자세히 살펴보면, 척추 감염증에서 MRSA가 배양되었던 경우와 MRSA 균혈증이 동반되었던 환자들이 가장 많았다.

환자의 만성질환이 기존의 연구들에서 MRSA 감염의 위험인자로 보고되어 왔지만, 본 연구에서는 당뇨, 만성 신질환, 만성 호흡기 질환 등이 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았고, Charlson comorbidity score에 따른 차이도 관찰되지 않았다. PS의 발생과정에서 PS가 진단될 당시에 동반되어 있거나 이전에 발생했던 척추 이외 부위의 감염증이 PS의 원인균과 관련이 깊지만¹, 본 연구에서 척추 이외의 감염증과 MRSA 감염과의 관련성에 대해 분석하였으나 단변량 분석에서 골 또는 관절 감염만이 통계적으로 유의한 감염증인 것으로 나타났다.

PS의 분류 중 추간관염의 합병증으로 척추 경막외 농양이 동반된 경우의 가장 주된 원인균은 황색포도알균인 것으로 보고되었다.¹⁹ 하지만 본 연구에서 PS의 분류에 따른 MRSA 감염의 위험도를 분석했으나 척추 경막외 농양에서 MRSA 감염의 위험이 유의하게 높지는 않았다.

PS의 진단은 임상적 특징, 방사선학적 소견과 미생물학적 자료를 바탕으로 이루어지나, 대부분의 경우에서 증상이나 징후가 비특이적이고, 발열이 동반되지 않는 경우가 많아 초기 진단이 어렵고, 증상 발현에서 진단까지의 기간이 6 - 8주로 매우 길다^{11,20-22}. 늦어진 진단은 환자의 장기 예후에 좋지 않은 영향을 주어 신경학적 후유증을 남기거나 척추염의 재발 위험을 높게 한다.^{11,23,24} 본 연구에서는 증상 발현에서 진단까지의 기간이 평균 3주 정도였으며, MRSA 감염 여부는 통계적인 연관성이 관찰되지 않았다. 본 연구에서 진단까지의 기간이 기존 보고들에 비해 짧았던 것은 의료관련 감염의 비중(69.9%)이 높았기 때문일 가능성이 있겠다.

PS의 치료는 감염을 일으킨 원인균을 규명하여 거기에 맞는 적절한 항생제를 선택하는 것이 일반적인 원칙이나, 혈액, 조직검사 검체, 수술적 검체에서 원인균이 배양되는 경우가 각각 50% 정도, 60-70%, 75% 이상이며, 원인균이 배양되지 않은 경우는 약 8-30%로 보고되었

다.^{5,20,25,26} 이러한 상황에서 최근 보고들에 의하면, PS 환자에서 원인균의 대부분을 차지하고 있는 황색포도알균 중 MRSA가 차지하고 있는 비중이 증가하고 있는 양상이며, 이것은 척추에 대한 침습적 시술(epidural block, 척추수술 등)이 증가함에 따라 의료관련 감염의 비율이 상대적으로 증가하기 때문으로 생각되고 있다.^{3,4,10} 지역사회 연관 MRSA의 증가도 영향이 있을 것으로 생각된다⁹. David 등이 보고한 황색포도알균에 의한 혈행성 척추 골수염의 임상양상에서도 MRSA가 30%를 차지하였다.²⁷

본 연구에서는 전체 연구 대상환자 중에서 메티실린 내성인 포도알균이 30.1%, MRSA는 23.3%였고, 황색포도알균 중에서는 40%가 MRSA로 예전의 보고들에 비해 유사하거나 높은 결과를 보였다. Nagashima 등이 최근 50년간의 감염성 척추염을 후향적으로 분석한 보고에 따르면, 결핵성 척추염을 제외한 PS에서 황색포도알균이 원인균의 대부분을 차지하고 있으며, 1956년부터 1995년까지는 MRSA가 하나도 없었으나, 1996년부터 2005년까지 에서는 황색포도알균 중 61%가 MRSA였던 것으로 보고하였다.⁴ PS에서 수술후 감염과 자발적 감염을 비교한 보고에서는 포도알균 중 메티실린 내성을 가진 경우가 수술후 감염과 자발적 감염에서 각각 33%와 44%였던 것으로 보고하였다.⁷ MRSA 감염의 증가에 따라 PS의 초기 경험적 항생제에서 MRSA 감염의 위험인자

에 따른 glycopeptide의 사용이 환자의 예후에 도움이 될 것으로 생각된다. Gelfand 등에 의하면 혈행성 PS에서 반코마이신의 단독 투여가 치료에 효과적이지 못하다는 의견도 있어 MRSA에 의한 감염이 의심될 경우에는 rifampin이나 저용량의 gentamicin 등의 병용투여도 고려하는 것이 좋을 듯하다.^{28,29}

이번 연구는 후향적 연구라는 점을 포함하여 몇 가지 관점에서 한계성을 가진다. 전체 PS 환자 중 배양 검사가 양성인 환자만을 대상으로 하였기 때문에 선택 오류가 있을 수 있었다. 하지만 대상군의 기본적인 특성들(연령, 성별, 기저질환, 초기 증상의 유병율, 화농성 척추염의 침범 부위 분포 등)이 기존 보고들과 유사했기 때문에 모집단에 대한 대표성을 어느 정도는 확보했을 것으로 생각된다. 척추염 유병율이 높지 않아 대상 환자가 적었다는 것도 본 연구의 한계였다고 할 수 있겠다. 대상군을 MRSA 감염 환자로 하고 대조군을 MSSA 감염 환자로 하여 분석하였을 때에도 MRSA 감염의 위험인자에 해당되는 요인에는 본 연구 결과와 큰 차이가 없었다. 이것 또한 대상 환자 수가 적었기 때문일 것으로 생각된다. 또한 이번 연구에서는 배양검사가 양성이었던 환자들만을 포함하여 혈액배양검사, 조직검사 검체 배양검사, 수술 검체 배양검사의 양성율은 조사하지 못했지만, 척추염 423례 중 103례(24.3%)만이 배양검사서 원인균이 규명되었던 점으

로 볼 때 3개의 대학병원에서 시행되고 있는 PS에서의 배양검사 시행 경향을 알 수 있었다. 결과 자료에는 나타나지 않았지만, 본 연구의 전체 103례 중 혈액배양은 91례, 조직검사는 19례, 수술 검체는 55례로 기존의 보고들에 비해 조직검사가 거의 이루어지지 않고 있었다. PS의 적절한 치료를 위해 상기의 한계점들을 고려하여 향후 적극적인 조직 배양 검사를 시행하는 전향적 관찰연구 및 대조군 연구가 필요할 것이다.

PS에서 원인균의 대부분이 황색포도알균임에도 불구하고 저자가 조사한 바로는 현재까지 PS에서 MRSA 감염의 위험인자들에 대한 보고는 본 연구가 처음이며, MRSA 감염의 위험인자로는 외상력이 있는 경우와 이전 배양검사에서 MRSA가 배양되었던 경우가 통계적으로 유의한 결과를 보여 MRSA 감염이 증가하고 있는 PS 환자에서 이러한 위험인자가 있다면, 신중하게 glycopeptides 투여를 결정해야겠다. 향후 전향적 연구 설계를 통해 MRSA 집락화가 PS 환자에서 MRSA 감염의 위험에 어떠한 영향을 주는지와 본 연구에서는 통계적 유의성이 부족했던 여러 위험인자들에 대해 다시 확인하여 PS의 경험적 치료에 대한 근거가 마련되어야 하겠다.

V. 결론

PS 환자에서 환자의 특성들, 임상 양상, 혈액 검사 등을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 연구 기간 중 3개의 대학병원에서 진단된 PS 환자는 423례였으며, 배양검사(혈액, 조직검사, 수술적 검체)가 양성인 화농성 척추염은 103례였다. 대상환자의 평균 연령은 62.68세였고, 남자가 65%였다. 기저질환으로는 당뇨병이 가장 많았으며, 과도한 음주력, 만성 신질환과 신경계 질환 순이었다.
2. 배양된 원인균은 황색포도알균이 58.3%로 가장 많았고, 황색포도알균 중 메티실린 내성률은 40%이었다(24예/60예). 다음으로는 사슬알균, 대장균, 폐렴막대균 순이었다.
3. PS 환자에서 외상력이 있거나 이전에 세균 배양에서 MRSA가 배양되었던 적이 있었던 경우가 MRSA 감염의 위험이 높은 것으로 나타났다.

향후 전향적 연구설계를 통해 PS 환자에서 MRSA 감염의 위험인자들을 확인하여 진단 초기 경험적 항생제로 glycopeptide의 조기 사용에 대한 근거를 마련할 필요가 있겠다.

참고문헌

1. Tsiodras S, Falagas ME. Clinical assessment and medical treatment of spine infections. *Clin Orthop Relat Res* 2006;444:38-50.
2. Kourbeti IS, Tsiodras S, Boumpas DT. Spinal infections: evolving concepts. *Current opinion in rheumatology* 2008;20:471-9.
3. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:1668-79.
4. Nagashima H, Yamane K, Nishi T, Nanjo Y, Teshima R. Recent trends in spinal infections: retrospective analysis of patients treated during the past 50 years. *Int Orthop* 2009.
5. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect* 2008;56:401-12.
6. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:10-7.
7. Dufour V, Feydy A, Rillardon L, Redondo A, Le Page L, Bert F, et al. Comparative study of postoperative and spontaneous pyogenic spondylodiscitis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:766-71.
8. Butler JS, Shelly MJ, Timlin M, Powderly WG, O'Byrne JM. Nontuberculous pyogenic spinal infection in adults: a 12-year experience from a tertiary referral center. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:2695-700.
9. Park SH, Park C, Yoo JH, Choi SM, Choi JH, Shin HH, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause of healthcare-associated bloodstream infections in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:146-55.
10. Grados F, Lescure FX, Senneville E, Flipo RM, Schmit JL, Fardellone P. Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint Bone Spine* 2007;74:133-9.
11. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis:

- long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis* 2002;34:1342-50.
12. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003;290:2976-84.
 13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
 14. Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, Sosner P, Burucoa C, Roblot P, et al. Clinical and laboratory characteristics of infective endocarditis when associated with spondylodiscitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:671-5.
 15. Roblot F, Besnier JM, Juhel L, Vidal C, Ragot S, Bastides F, et al. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:269-77.
 16. Morelli S, Carmenini E, Caporossi AP, Aguglia G, Bernardo ML, Gurgo AM. Spondylodiscitis and infective endocarditis: case studies and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:499-500.
 17. Millar BC, Loughrey A, Elborn JS, Moore JE. Proposed definitions of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *J Hosp Infect* 2007;67:109-13.
 18. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 5:S344-9.
 19. Wirtz DC, Genius I, Wildberger JE, Adam G, Zilkens KW, Niethard FU. Diagnostic and therapeutic management of lumbar and thoracic spondylodiscitis--an evaluation of 59 cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120:245-51.
 20. Nolla JM, Ariza J, Gmez-Vaquero C, Fiter J, Bermejo J, Valverde J, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2002;31:271-8.
 21. Colmenero JD, Jimnez-Mejas ME, Snchez-Lora FJ, Reguera JM,

- Palomino-Nics J, Martos F, et al. Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997;56:709-15.
22. Yoon SH, Chung SK, Kim K, Kim H, Jin YJ, Kim HB. Pyogenic vertebral osteomyelitis: identification of microorganism and laboratory markers used to predict clinical outcome. *European spine journal* 2010;19:575-82.
 23. Solis Garcia del Pozo J, Soto MV, Solera J. Vertebral osteomyelitis: long-term disability assessment and prognostic factors. *The Journal of infection* 2007;54:129-34.
 24. O'Daly BJ, Morris SF, O'Rourke SK. Long-term functional outcome in pyogenic spinal infection. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33:E246-53.
 25. Gillard J, Boutoille D, Varin S, Asseray N, Berthelot JM, Maugars Y. Suspected disk space infection with negative microbiological tests-report of eight cases and comparison with documented pyogenic discitis. *Joint Bone Spine* 2005;72:156-62.
 26. Zarrouk V, Feydy A, Salles F, Dufour V, Guigui P, Redondo A, et al. Imaging does not predict the clinical outcome of bacterial vertebral osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:292-5.
 27. Priest DH, Peacock JE. Hematogenous vertebral osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in the adult: clinical features and therapeutic outcomes. *Southern medical journal* 2005;98:854-62.
 28. Aspinall SL, Friedland DM, Yu VL, Rihs JD, Muder RR. Recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis: combination antibiotic therapy with evaluation by serum bactericidal titers. *Ann Pharmacother* 1995;29:694-7.
 29. Gelfand MS, Cleveland KO. Vancomycin therapy and the progression of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis. *Southern medical journal* 2004;97:593-7.

Abstract

The risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the patients with pyogenic spondylitis

Sung Joon Jin

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor June-Myung Kim)

Staphylococcus aureus is the most common pathogen isolated in pyogenic spondylitis. We investigated risk factors of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infection in patients with pyogenic spondylitis. Medical records of patients with pyogenic spondylitis treated in tertiary care hospitals during 5 years were reviewed retrospectively. Clinical and microbiological variables were analyzed as risk factors of MRSA infection. Of 423 patients with pyogenic spondylitis, 103 patients (24%) were culture-positive. 60 cases were caused by *S. aureus*. 24 of them were methicillin-resistant. Trauma history, prior bone infection, central venous or urinary catheterization, previous history of antibiotics, invasive procedure, spinal surgery, and positive culture for MRSA were more influencing MRSA infection in univariate analysis ($p < 0.05$). The identified risk factor of MRSA infection in the patient with pyogenic spondylitis were previous history of trauma and positive culture for MRSA. In future, prospective study about MRSA risk factor will be of help in selecting the initial empirical antibiotics for severe case of pyogenic spondylitis.

Key Words : pyogenic spondylitis, *Staphylococcus aureus*, MRSA, MRSA infection, risk factor