

## 의료환경 변화에 따른 감염성 심내막염의 양상 변화

연세의대 내과학교실, 에이즈연구소, 연세원주의대<sup>2</sup>, 성균관의대<sup>3</sup>, 관동의대<sup>4</sup>,  
아주의대<sup>5</sup>, 국민건강보험공단 일산병원<sup>6</sup>, 포천중문의대<sup>7</sup>

신소연 · 박윤수 · 최준용 · 조정호 · 박윤선 · 김창오 · 윤희정 · 김효열<sup>2</sup> · 염준섭<sup>3</sup>  
이꽃실<sup>4</sup> · 최영화<sup>5</sup> · 허애정<sup>6</sup> · 홍성관<sup>7</sup> · 송영구 · 김준명

=Abstract=

### Changing trends of infective endocarditis according to the change in health care system in Korea

So Youn Shin, M.D., Yoon Soo Park, M.D., Jun Yong Choi, M.D., Cheong Ho Cho, M.D.,  
Yoon Seon Park, M.D., Chang Oh Kim, M.D., Hee Jung Yoon, M.D., Hyo Yul Kim, M.D.<sup>2</sup>,  
Jun Sup Yum, M.D.<sup>3</sup>, Kkot Shil Lee, M.D.<sup>4</sup>, Young Hwa Choi, M.D.<sup>5</sup>, Ah Jung Huh, M.D.<sup>6</sup>,  
Sung Kwan Hong, M.D.<sup>7</sup>, Young Goo Song, M.D. and June Myung Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine and AIDS Research Institute  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea;  
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea<sup>2</sup>;  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea<sup>3</sup>;  
Kwandong University College of Medicine, Gangneung, Korea<sup>4</sup>;  
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea<sup>5</sup>;  
NHIC Ilsan Hospital, Ilsan, Korea<sup>6</sup>;  
Pochon CHA University College of Medicine, Pochon, Korea<sup>7</sup>*

**Background** : In July 2000, there was a dramatic change in Korean health care system with the medical reform, the separation system of pharmacies and prescriptions. Before then, patients could easily get antibiotics without doctors' prescriptions. Since the symptoms and signs of infective endocarditis are very nonspecific, prior self treatment with antibiotics before admission was common. This study was performed to determine the changing trends of infective endocarditis according to the change in health care system.

**Methods** : One hundred eighty eight patients from 8 different medical institutions were included. Medical records were reviewed retrospectively for each patient who was diagnosed as infective endocarditis by Modified Duke criteria. Patients were separated into two different groups (Group I: patients diagnosed before July 2000, Group II: patients diagnosed after November 2000). Clinical characteristics, blood culture positivity, and in-hospital mortality were compared.

**Results** : There was no difference in clinical manifestation between two groups other than malaise. Blood culture positivity was 57.4% in Group I and 71.1% in group II. Blood culture positivity was significantly higher in Group II ( $p=0.038$ ). In-hospital mortality tends to be lower in Group II,

---

• 접수 : 2004년 6월 28일

• 통과 : 2004년 9월 15일

• 교신저자 : 김준명, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)

E-mail : jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

which was 22.3% in group I and 12.9% in group II ( $p=0.066$ ). The relationship between higher blood culture positivity and lower in-hospital mortality couldn't be clarified.

**Conclusion :** There was an increase in blood culture positivity and a tendency to decrease in in-hospital mortality after July, 2000, possibly due to health care reform. This, to my knowledge, is the first effort to investigate the changing trends of an actual clinical disease according to the change in health care system.(Korean J Med 68:157-167, 2005)

**Key Words :** Endocarditis, Health care reform, Microbiology

## 서 론

감염성 심내막염은 심장내막에 세균이 증식하여 발생하는 질환으로<sup>1)</sup>, 구미 지역에서 매 년 인구 10만명 당 1.7~6.2명의 발병률을 보이며<sup>2,3)</sup>, 남녀 비는 1.7:1로 남자에게서 더 높은 유병률을 보인다<sup>1)</sup>. 전 세계적으로 류마티스성 심장질환의 감소 및 예방적 항생제 치료에도 불구하고, 감염성 심내막염의 발생률은 감소하지 않았으며, 오히려 증가되었다는 보고가 있다<sup>4,5)</sup>. 지난 20년 동안 판막 대치술을 시행 받은 환자나 정맥내 약물 중독자의 증가, 정맥 삽관 및 치료적 장치 삽입과 같은 유발인자의 증가, 노인 인구 비율의 증가에 따른 퇴행성 심장질환의 증가, 원내 발생 심내막염의 증가, 심초음파 사용의 증가로 감염성 심내막염의 유병률에 변화가 있었다<sup>1,4)</sup>.

감염성 심내막염의 진단은 임상양상, 검사실 검사소견, 심초음파 결과 등의 정보를 토대로 하며, 심초음파 등의 심영상 기술의 발달과 함께 1994년 Durack 등<sup>6)</sup>에 의해 새로운 진단기준인 Duke criteria가 제시되었다. Duke criteria는 유발인자, 혈액배양 결과, 검사실 검사소견 및 임상증상을 포함하며, 82%의 민감도와 99%의 특이도가 보고된 바 있다<sup>7,8)</sup>. 그러나 혈액배양 음성인 경우에 발생하는 분류 오류 및 경식도 초음파의 역할 증대, 황색 포도구균 폐혈증의 높은 이환률, possible group으로의 과도한 분류 등이 Duke criteria의 문제점이었으며, 그 대안으로 modified Duke criteria가 제시되었다<sup>9)</sup>. Modified Duke criteria에서는 CRP 및 선상 출혈(splinter hemorrhage)을 부 진단기준(minor criteria)에 포함시켰으며, 양성 Q-fever serology와 황색 포도구균 균혈증을 주 진단기준(major criteria)에 포함시켰다.

감염성 심내막염에서의 혈액배양 양성결과는 진단 및 치료적 항생제 선정에도 영향을 미칠 뿐만 아니라, 예후에도 영향을 미치므로 매우 중요하다<sup>1, 10, 11)</sup>. 외국에서 발표된 바에 의하면 감염성 심내막염 환자에 있어서 초기

혈액배양 양성률이 69~95%에 이르는 반면<sup>12-16)</sup>, 우리나라에서는 47~76%로<sup>17-24)</sup> 비교적 낮은 소견을 보인다. 감염성 심내막염에서 혈액배양 양성률은 주로 내원 이전의 항생제 투여와 관련이 깊다<sup>11, 12, 25-27)</sup>.

감염성 심내막염의 원내 사망률은 11~20%<sup>28, 29)</sup>로 예후가 불량하다. 그러나 감염성 심내막염의 초기증상은 발열, 식욕부진, 구역, 체중감소, 야간발한 등 매우 비특이적이다<sup>1)</sup>. 이러한 비특이적 초기 증상으로, 의약분업 이전에는 감기로 오인한 환자들이 경구항생제를 자가투약하고 오는 빈도가 높았다. 감염성 심내막염에서 혈액배양 양성률은 주로 내원 이전 항생제 투여와 관련이 있음을 고려해보면, 환자에 의한 내원 전 자가 항생제 투여는 곧 내원시 혈액배양 결과에 영향을 미칠 것으로 생각된다.

2000년 7월 국민건강증진, 보건관련 비용의 감소, 약물 오 남용 방지 등의 취지로 의약분업이 시행되었다. 의약분업의 필요성에 대한 논란은 항생제, 스테로이드, 습관성 의약품의 자유판매 행위 등 의약품 오 남용의 심각성에 대한 인식에서 시작되었다. 실제로 우리나라의 페렴구균의 페니실린 내성율은 70~77%로 세계에서 유례가 없이 높으며<sup>30)</sup>, 1997년에 조사된 항생제 사용량의 경우 33.2 DDD (the defined daily dose)/1,000명/1일 로 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)에 보고된 국가와 비교할 때 가장 높다<sup>31)</sup>. 이러한 사실은 우리나라에서 항생제의 오 남용의 문제가 심각하다는 것을 반영하는 증거이며, 의약품에 대한 소비자들의 임의 구매가 규제 없이 허용되었던 의료환경에도 그 원인이 있었다.

2000년 7월 정부가 “투자없는 규제”로 의약분업을 강행하면서, 우리나라는 의.약.경 분쟁, 의사들의 휴진, 보험제정의 악화 등 다양한 부작용을 경험하며 의료환경에 많은 변화를 겪었다<sup>32)</sup>. 대표적인 변화는 항생제의 전문의약품 분류로 인한 구입경로의 제한이다. 의약분업

이후 대부분의 항생제가 전문의약품으로 분류되면서, 항생제의 구입시 의사의 처방전을 필요로 하게 되었다. 정책적인 측면에서의 의약분업에 대한 평가는 논란이 거듭되어 왔으나<sup>33, 34)</sup>, 이러한 의료환경의 변화가 실제 임상적으로 질환 양상에 어떠한 영향을 미쳤는지에 대한 연구는 시도된 바가 없다. 따라서 저자는 항생제 사용의 기왕력이 초기 혈액배양 결과에 직접적으로 영향을 미치는 것이 기존에 증명된 바 있는<sup>12)</sup> 감염성 심내막염을 연구대상 질환으로 선정하게 되었다.

저자는 감염성 심내막염은 달라진 의료환경에 영향을 받았을 것이라는 가정아래, 의약분업의 실시에 따른 국내 의료환경 변화가 감염성 심내막염의 임상양상과 초기 혈액배양 양성률, 병원내 사망률에 어떠한 영향을 미치는지 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1997년부터 2003년까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원, 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원, 아주대학교 의과대학 아주대학교병원, 포천중문 의과대학 분당차병원, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원, 국민건강보험공단 일산병원, 관동대학교 의과대학 명지병원 등 8개 병원에서 modified Duke criteria에 따라 감염성 심내막염으로 진단된 188명의 환자들을 대상으로 하였다. 연구 대상 환자로 modified Duke criteria의 definite group과 possible group을 포함하였고, rejected group은 제외하였다. 또한, 의약분업 사태로 의약분업이 정착되지 못했던 2000년 7월부터 2000년 11월까지의 기간동안에 입원치료 받은 환자군을 제외하였다.

### 2. 연구 방법

1997년부터 2003년까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원을 포함한 8개 병원에서 modified Duke criteria로 진단된 감염성 심내막염 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

내원 전 약물 투여력, 기저 질환의 유무, 인공판막의 여부, 임상양상, 내원 당일의 검사실 검사소견, 내원 당일의 혈액배양 결과, 심초음파 소견, 치료적 수술 여부, 병원내 사망률 등을 조사하였다.

혈액배양은 1시간 간격으로 각기 다른 장소에서 3차례에 걸쳐 10 mL 이상 채혈하여 Tryptic Soy Broth (Beckton Dickinson, NJ, USA)와 Thioglycollate Broth (Beckton Dickinson, NJ, USA) 3쌍에 모아서 균 배양을 시행하였으며, 1주 이상 배양하여도 균이 동정되지 않는 경우를 혈액배양 음성이라고 정의하였다.

초기 혈액배양 양성은 내원 당일 경험적 항생제 투여 전 시행한 혈액배양 검사상 감염성 심내막염에 합당한 균이 동정된 경우로 정의하였다.

원내 사망률은 수술적 치료 후 사망한 경우와 내과적 치료 후 사망한 경우를 합한 것으로 정의하였다.

1997년부터 2000년 7월까지의 환자군을 I군, 2000년 11월부터 2003년 12월까지의 환자군을 II군으로 나누어 두 군의 임상양상, 초기 혈액배양 결과 및 양성률, 병원내 사망률을 비교하였다.

### 3. 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 통계프로그램 SPSS (window release 11.0, SPSS, Chicago, IL, USA) package를 이용하였으며, 기술 통계값은 평균±표준편차[mean±SD] 또는 사례(전체에 대한 백분율) [No.(%)]로 표현하였다. 의료환경 변화 전, 후의 임상양상, 초기 혈액배양 양성률, 병원내 사망률의 변화 및 혈액배양 양성률과 병원내 사망률간의 관계 분석에는 범주형 변수인 경우  $\chi^2$  test, 연속형 변수인 경우 Student *t*-test를 사용하였다. 모든 통계 분석에서 *p* value가 0.05 미만인 경우를 유의한 차이가 있다고 평가하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상 환자군의 임상적 특성

연구 대상 환자는 188명(남자 117명, 여자 71명, 남녀 비 1.6:1)이었으며, I군은 95명(남자 56명, 여자 39명, 남녀 비 1.4:1), II군은 93명(남자 61명, 여자 32명, 남녀 비 1.9:1)이었다. 전체 환자들의 평균 연령은 44±19 (25-63) 세였고, 자연판막 심내막염은 164예로 87.2%였으며, 인공판막 심내막염은 24예로 12.8%였다. Modified Duke criteria의 definite group은 113예(60.1%), possible group은 75예(39.9%)였다. I군과 II군간에 남녀 비, 연령, 자연판막의 여부, modified Duke criteria에 따른 group의 구성 비율에는 차이가 없었다.

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population**

	Group I (N=95)	Group II (N=93)	Total (N=188)
Sex Ratio (M:F)	1.4:1	1.9:1	1.6:1
Age	42±17	46±20	44±19
Valve Status			
Native, N (%)	83 (87.4)	81 (87.1)	164 (87.2)
Prosthetic, N (%)	12 (12.6)	12 (12.9)	24 (12.8)
Underlying Conditions			
Heart Disease, N (%)	50 (52.6)	66 (71.6)*	116 (61.7)
VHD <sup>†</sup> , N (%)	34 (35.1)	50 (50.8)	84 (44.7)
Right	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
Left	28 (29.8)	44 (49.7)	72 (38.3)
Both	3 (3.0)	2 (2.2)	5 (2.7)
Unknown	1 (1.1)	3 (3.2)	4 (2.1)
CHD <sup>‡</sup> , N (%)	16 (16.8)	18 (20.7)	34 (18.7)
CAD <sup>§</sup> , N (%)	2 (2.1)	4 (4.3)	6 (3.2)
DM <sup>  </sup> , N (%)	10 (10.5)	14 (15.1)	24 (12.8)
HTN <sup>¶</sup> , N (%)	12 (12.6)	28 (30.1)*	40 (21.3)
Old CVA <sup>**</sup> , N (%)	6 (6.3)	10 (10.8)	16 (8.5)
Immcomp <sup>††</sup> , N (%)	12 (12.6)	11 (11.8)	23 (12.2)
Laboratory Findings			
WBC <sup>‡‡</sup> (/uL)	10465.40±5344.99	12964.02±7059.43*	11721.54±6372.94
Hb* (g/dL)	10.61±2.44	10.44±2.48	10.53±2.46
Platelets (x10 <sup>3</sup> /uL)	186.38±101.5	208.68±94.30	197.60±98.32
ESR <sup>†</sup> (mm/hr)	53.26±25.52	47.16±31.3	49.86±28.96
CRP <sup>‡</sup> (mg/dL)	10.48±10.93	11.57±24.66	11.11±20.00
Cr <sup>§</sup> (mg/dL)	1.45±2.00	1.41±1.34	1.43±1.70
Duke group <sup>  </sup>			
Definite, N (%)	54 (56.8)	59 (63.4)	113 (60.1)
Possible, N (%)	41 (43.2)	34 (36.6)	75 (40.0)

Data are expressed as means±SD or number (percentage)

\*p<0.05

<sup>†</sup> VHD, valvular heart disease; <sup>‡</sup> CHD, congenital heart disease; <sup>§</sup> CAD, coronary artery disease; <sup>||</sup> DM, diabetes mellitus; <sup>¶</sup> HTN, hypertension; <sup>\*\*</sup> CVA, cerebrovascular accident; <sup>††</sup> Immcomp, immunocompromised (includes malignancy, autoimmune disease, previous use of steroid, previous history of organ transplantation, end stage renal disease); <sup>‡‡</sup> WBC, white blood cell count; <sup>\*</sup> Hb, hemoglobin; <sup>†</sup> ESR, erythrocyte sedimentation rate; <sup>‡</sup> CRP, C-reactive protein; <sup>§</sup> Cr, creatinine; <sup>||</sup> Duke group, applying modified Duke criteria

기저 질환으로는 기저 심장질환이 동반된 경우가 116예인 61.7%로 가장 많았으며, 고혈압이 40예로 21.3%, 당뇨가 24예로 12.8%, 악성 신생물이나, 자가면역질환, 스테로이드 사용 병력, 이식, 말기 신부전 등 면역저하 상태인 경우가 23예로 12.2%, 뇌혈관 질환은 16예로 8.5%의 환자에서 동반되었다. 기저 심장질환은 심장판막 질환이 84예인 44.7%로 가장 많았으며, 이 중 대동맥판막 및 승모판막 질환이 차지하는 비율이 85.7%로 대

부분 좌측 판막에 질환이 있는 경우가 많았다. 그 외에 선천성 심장질환이 34예로 18.7%, 판상동맥 질환은 6예로 3.2%에서 동반되었다. 기저 질환에서 당뇨, 뇌혈관 질환, 면역저하질환에는 차이가 없었으나, 고혈압, 심장판막 질환은 II군에서 더 높은 빈도를 보였다.

내원 당일의 검사실 검사 결과상 혈색소, 혈소판수, ESR, CRP, 크레아티닌은 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 백혈구 수치는 II군에서 높은 값을 보였다(표 1).

**Table 2. Clinical manifestations and complications of infective endocarditis**

	Group I (N=95) No. (%)	Group II (N=93) No. (%)	Total (N=188) No. (%)
Symptoms and signs			
Fever	84 (88.4)	69 (79.3)	153 (84.1)
Chill	71 (74.7)	63 (67.7)	134 (71.3)
Dyspnea	39 (41.1)	39 (39.8)	76 (40.4)
Anorexia	33 (34.7)	26 (28.0)	59 (31.4)
Weight loss	9 (9.5)	10 (10.8)	19 (10.1)
Malaise	37 (38.9)	20 (21.5)*	57 (30.3)
Arthralgia	8 (8.4)	3 (3.2)	11 (5.9)
Murmur	55 (52.5)	50 (53.8)	105 (55.9)
Complications			
Arterial embolism	35 (36.8)	30 (32.3)	65 (34.6)
Brain	17 (17.9)	18 (19.4)	35 (18.6)
Skin	16 (16.8)	6 (6.5)	22 (11.7)
Spleen	7 (7.4)	4 (4.3)	11 (5.9)
Lung	6 (6.3)	2 (2.2)	8 (4.3)
Extremities	2 (2.1)	4 (4.3)	6 (3.2)
Kidney	3 (3.2)	2 (2.2)	5 (2.7)
Liver	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
Pneumonia	15 (15.8)	16 (17.2)	31 (16.5)
Meningitis	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)

Data are no. (%) of patients.

\* $p < 0.05$

## 2. 감염성 심내막염의 임상양상

연구 대상 환자에서 발열은 84.1%, 오한은 71.3%, 호흡곤란은 40.4%, 식욕부진은 31.4%, 체중감소는 10.1%, 권태감은 30.3%, 관절통은 5.9%로 발열이 가장 빈번한 임상증상이었으며, 심장잡음은 55.9%의 환자에서 청진되었다. 권태감이 II군에서 21.5%로 유의하게 낮았으며, 그 외 항목에서는 차이가 없었다.

I군과 II군간의 합병증 발생에는 차이가 없었으며, 색전증이 34.6%, 폐렴이 16.5%, 신경학적 합병증은 20.2%에서 발생하였다. 전체 환자의 34.6%인 65명에서 입원 시 또는 입원 중 색전증이 확인되었으며, 뇌색전증이 18.6%로 가장 많았고, 피부(11.7%), 비장(5.9%), 폐(4.3%), 사지(3.2%), 신장(2.7%), 간(0.5%) 순이었다(표 2).

심초음파상에서 우종의 빈도 및 위치는 I군과 II군간

**Table 3. Site of vegetation in echocardiography**

	Group I (N=95) No. (%)	Group II (N=92) No. (%)	Total (N=188) No. (%)
Vegetation	83 (87.4)	78 (83.9)	161 (85.6)
Aortic valve	29 (34.9)	23 (29.5)	52 (32.3)
Mitral valve	38 (45.8)	27 (34.6)	65 (40.4)
More than one valve	5 (6.0)	11 (14.1)	16 (9.9)
Others <sup>†</sup>	11 (11.6)	17 (21.8)	28 (17.4)

Data are no. (%) of patients.

<sup>†</sup> "others" include any site which is other than valve

에 차이가 없었다. 우종은 161명인 85.6%에서 발견되었으며, 승모판을 침범한 경우가 65예로 우종중 40.4%를 차지하였으며, 대동맥 판막이 52예로 32.3%, 한 개 이상의 판막을 침범한 경우가 16예로 9.9%였으며, 판막 이외의 장소에 우종이 발견된 경우도 28예로 17.4%였다(표 3).

**3. 초기 혈액배양 양성률 및 결과**

초기 혈액배양 검사상 배양 양성률은 I군은 57.4%, II군은 71.0%로 II군에서 유의하게 높았다( $p=0.038$ ).

I군에서는 자연판막 심내막염인 경우 viridans streptococci가 59.6%, 황색 포도구균이 25.5%였으며, 인공판막 심내막염에서는 viridans streptococci가 42.9%, 황색 포도구균이 28.6%였고, II군에서는 자연판막 심내막염인 경우 viridans streptococci가 63.8%, 황색 포도구균이 17.2%였으며, 인공판막 심내막염의 경우 황색 포도구균이 37.5%, 표피 포도구균과 장내구균이 각각 25.0%였다. I군과 II군간의 균주 분포에는 유의한 차이는 없었다.

자연 판막 심내막염에서는 viridans streptococci가 69예인 57.5%로 가장 많이 동정되었으며, 황색 포도구균이

22예로 21%, 표피 포도구균이 6예로 6.0%, 장내구균이 5예로 5.0%가 동정되었다. 반면, 인공판막 심내막염에서는 황색 포도구균이 5예인 33.3%로 가장 빈도 높은 균주였고, viridans streptococci가 4예로 27%, 표피 포도구균이 3예로 20%, 장내구균이 2예로 13.0%였다(표 4).

**4. 병원내 사망률**

병원내 사망률은 I군에서 22.3%, II군에서 12.9%로 II군에서 통계적으로 유의하지는 않았지만 낮은 경향을 보였다( $p=0.066$ ). 외과적 치료군에서의 사망률은 8.2%였으며, 내과적 치료군에서의 사망률은 22.0%로 외과적 치료군에서의 사망률이 낮았다( $p=0.023$ ). 외과적 치료군은 I군에서 26명으로 27.5%, II군에서는 35명으로 37.6%로 양군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

**5. 혈액배양 양성률과 병원내 사망률 간의 관계**

I군에서 혈액배양 양성 환자군 중 생존한 환자는 27예로 69.2%였으며, 혈액배양 음성 환자군 중 생존한 환자는 45예로 83.3%였다. II군에서 혈액배양 양성 환자군

**Table 4. Blood culture positivity and results in blood culture at admission**

Culture positivity	Group I (N=95) No. (%)		Group II (N=93) No. (%)		Total (N=188) No. (%)	
	54 (57.4)		66 (71.0)*		120 (64.2)	
	NV <sup>†</sup> (N=47)	PV <sup>‡</sup> (N=7)	NV (N=58)	PV (N=8)	NV (N=105) No.	PV (N=15)
	No. %	No. %	No. %	No. %	%	No. %
Viridans Streptococci	28 (59.6)	3 (42.9)	37 (63.8)	1 (12.5)	65 (62.0)	4 (27.0)
<i>S. aureus</i>	12 (25.5)	2 (28.6)	10 (17.2)	3 (37.5)	22 (21.0)	5 (33.3)
<i>S. epidermidis</i>	2 (4.3)	1 (14.3)	4 (6.9)	2 (25.0)	6 (6.0)	3 (20.0)
Enterococci	3 (6.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (25.0)	5 (5.0)	2 (13.0)
HACEK	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Lactobacillus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Campylobacter	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Klebsiella	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Salmonella	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (7.0)
Bacteroides	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
Mixed infection	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

Data are no. (%) of patients.

\* $p<0.05$

<sup>†</sup> NV, native valve endocarditis; <sup>‡</sup> PV, prosthetic valve endocarditis

**Table 5.** In-hospital mortality according to the blood culture positivity

	Group I (N=95)	Group II (N=93)
Culture positive, N (%)	12 (30.8)	4 (4.8)
Culture negative, N (%)	9 (16.7)	8 (12.1)
Total, N (%)	21 (22.6)	12 (12.9)
<i>p</i> -value	NS	NS

Data are no. (%) of patients.

중 생존한 환자는 23으로 85.2%였으며, 혈액배양 음성 환자군 중 생존한 환자는 58명으로 87.9%였다. 두 군에서 모두 혈액배양 양성 여부와 병원내 사망 여부 사이의 관계는 유의한 차이가 없었다(표 5).

## 고 찰

의약분업은 의사와 약사가 진료와 조제를 역할 분담을 함으로써 의약품의 오 남용을 줄여 국민건강을 증진하고 의료비를 절감한다는 취지아래 2000년 7월 1일부터 시행되었고 현재 4년이 경과하였다. 의약분업이 “유도와 조절” 보다는 “투자없는 규제”로 강행됨에 따라 우리나라의 의료환경은 많은 부분 변화하였으며, 이러한 과정에서 의.약.정 분쟁, 의사들의 휴진, 보험제정의 고갈 등 다양한 부작용을 경험하였다. 정책적인 측면에서의 의약분업에 대한 평가는 많이 있어왔지만<sup>33, 34</sup>, 변화된 의료환경에 따른 임상질환의 실제적 변화에 대해서는 연구된 바가 없다. 의료환경에서 의약분업이 야기한 가장 큰 변화 중 하나가 항생제의 전문 의약품 분류에 따른 구입경로의 제한이다. 우리나라에서는 2000년 7월 의약분업 이전에는 독, 극약, 마약을 제외하고는 의약품 관리가 거의 방치되고 있는 실정이라서 전문 의약품에 대한 소비자들의 임의구매가 규제없이 허용되고 있었다<sup>34</sup>. 그러나 의약분업 이후에는 전문의약품 구입시 의사의 처방전이 필수적으로 필요하게 되었다.

감염성 심내막염은 비특이적인 초기 임상증상으로 환자들에 의한 내원 전 경구 항생제 자가 투약이 이루어졌었다. 감염성 심내막염의 혈액배양 결과가 항생제의 기왕력에 가장 큰 영향을 받는다는 것은 이미 알려진 사실이다<sup>11, 12, 25-27</sup>. 따라서 본 연구는 의약분업에 의한 의료환경의 변화에 따라 환자에 의한 내원 전 항생제 복용이 감소하고, 이에 따라 감염성 심내막염의 혈액배양 양성률이 증가하고 사망률이 감소하였을 것이라는 가정

아래 시작되었다.

감염성 심내막염의 진단에서 혈액배양 결과는 매우 중요하며, 이는 진단, 치료, 예후에 영향을 미친다<sup>1, 10</sup>. 혈액배양 음성인 감염성 심내막염은 약 5~31%를 차지하며<sup>12, 14, 15</sup>, 이는 주로 내원 전 항생제 복용력에 기인한다<sup>12, 22, 25-27</sup>. 혈액배양 음성 감염성 심내막염의 원인 규명은 지체될 수밖에 없으며, 이는 판막손상, 색전증, 사망의 위험을 높인다. Van Scoy<sup>15</sup>는 항생제 치료 첫 주내에 해열이 된 환자군의 경우 92%의 생존율을 보이지만, 1주 이상 발열이 지속되는 경우 50%의 사망률을 보인다고 보고한 바 있다. 최근들어 이전에는 발견되지 않았던 병원균이 발견됨과 동시에 다제 내성 균주의 출현이 기존의 경험적 항생제 치료의 걸림돌이 되고 있으며<sup>15</sup>, 이러한 이유로 혈액배양 검사결과와 중요성이 더욱더 부각되고 있다. 원인 균주의 신속한 규명이 적절한 항생제의 투여로 연결되는 것은 감염성 심내막염의 치료 및 예후에 결정적인 영향을 미친다<sup>11</sup>.

감염성 심내막염을 정확히 진단하는데에는 아직도 많은 난제가 존재하며, 그간 많은 연구자들이 감염성 심내막염의 새로운 진단 기준을 제시하고 변형시켜 왔다. 1981년 von Reyn 등<sup>35</sup>에 의해 병리학적인 확인을 요하는 Beth Israel criteria가 제시되었으나, 환자의 약 1/3 이하에서 수술적 치료가 시행되었고, 정맥 마약 사용자가 중요한 위험인자로 간주되지 못하였으며, 심초음파 결과가 고려되지 않은 점이 중요한 한계점으로 부각되었다. 이에 따라 1994년 Durack 등<sup>6</sup>에 의해 새로운 진단 기준인 Duke criteria가 제시되었고, Duke criteria는 심초음파 소견 및 혈액배양 결과를 주 진단기준에 포함시켰다. 그러나 혈액배양 음성인 경우에 발생하는 분류 오류, 경식도 초음파의 역할 증대, 황색 포도구균 패혈증의 높은 이환율, possible group의 과도한 분류 등이 Duke criteria의 문제점으로 밝혀지면서 2000년 Li 등<sup>9</sup>에 의해

modified Duke criteria가 제시되었다. 본 연구는 연구 대상 환자 모두를 modified Duke criteria로 소급하여 재진단하였다.

외국의 보고를 보면 감염성 심내막염 환자들의 평균 연령이 30~40세에서 47~69세로 점차 증가하고 있으며<sup>3, 36, 37</sup>, 국내 보고에서도 1975년 장 등<sup>18</sup>은 평균 28세이면서 30대가 주 환자 군임을 보고하였고, 1989년 현 등<sup>23</sup>은 평균 38세, 2000년 김 등<sup>17</sup>은 평균 48세의 연령층이 많았다고 보고하였다. 본 연구에서도 44±19세로 비슷한 시기에 연구되었던 김 등<sup>17</sup>의 결과와 유사하며, 국내 감염성 심내막염 환자의 연령이 외국에서와 마찬가지로 증가하고 있음을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 전반적인 인류의 평균 연령 증가에 따른 퇴행성 판막 질환 및 이에 의한 인공 판막의 증가, 원내 감염 노출의 증가, 고 위험군에 있어서의 생존률 증가에 의한 것으로 사료된다<sup>1, 37</sup>. 본 연구에는 기저 심장질환 중 판막질환이 44.7%로 가장 많은 빈도를 차지하였고, 이는 2000년 이전에는 35.1%에서 2000년 이후에는 50.8%로 증가하는 양상을 보였다. 의료환경 변화 전, 후 환자군을 비교하였을 때 고혈압과 판막질환이 II군에서 더 많았으며, 그 외의 인자들에 대해서는 비교적 동일한 분포를 보였다. II군에서 내원 당일 백혈구 수치가 높았는데, 이러한 사실이 자가 항생제 복용의 감소에 따른 결과라고 결론짓기에는 무리가 따르지만, 인과관계의 가능성은 있다고 하겠다.

감염성 심내막염에서의 임상 증상은 기존의 연구결과와 유사하였으며<sup>38</sup> 의료환경 변화 후 권태감이 감소하였지만, 이는 비특이적인 증상이고, 문진상의 누락이 있을 가능성이 높아 큰 의미를 둘 수는 없다고 생각된다.

본 연구를 통해 2000년 7월 이후의 의료환경 변화 이후 감염성 심내막염의 초기 혈액배양 양성률이 증가하였다는 사실을 확인하였다. 혈액배양 양성률은 I군에서 57.4%, II군에서 71.0%로 II군에서 유의하게 높았으며, II군에서의 혈액 배양 양성률은 외국에서 발표된 69~95%와 유사하였다<sup>12-16</sup>. 배양된 균주의 분포는 I군과 II군에서 차이를 보이지 않았으며 자연 판막 심내막염과 인공 판막 심내막염에서 동정된 균주의 빈도는 기존에 연구된 바와 유사하였다<sup>38</sup>. 인공판막 심내막염의 경우, 본 연구에서는 황색 포도구균의 빈도가 가장 많았으며, 1990년 황 등<sup>39</sup>이 사슬균이 가장 많은 것으로 보고한 결과와는 다소 차이가 있었다.

외국에서 보고된 감염성 심내막염의 원내 사망률은

11~26%이며<sup>28, 29</sup>, 국내 문헌상 대부분에서 13.8~27.2%로 보고되고 있다<sup>17-24</sup>. 본 연구에서는 I군에서는 22.3%, II군에서는 12.3%로 감소하는 추세를 보였다. 의료환경 변화에 따른 초기 혈액배양 양성률의 증가가 감염성 심내막염의 병원내 사망률 감소경향에 영향을 주었을 것이라는 가정아래 두 군에서 혈액배양 양성률에 따른 병원내 사망률을 분석하여 보았으나 두 군에서 모두 의미 있는 결과가 나오지 않았다. 병원내 사망률의 감소추세에 영향을 미치는 인자들에 대해 분석하여 볼 수 있겠으나 혼란변수가 많고 인과 관계를 증명하기에는 무리가 있었다. 따라서 본 연구는 의약분업 실시에 따른 의료환경 변화 이후 초기 혈액배양 양성률이 증가하고 병원내 사망률이 감소하는 추세를 보이는 현상을 확인하는 것에 의미를 두기로 하였다.

본 연구는 후향적 연구로 그에 따른 다양한 제한점을 가진다.

첫째로, 연구 기간 중 새로운 진단기준인 modified Duke criteria가 제시되었다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 모든 환자군에서 modified Duke criteria를 소급 적용시켰다.

둘째로, 1997년부터 2003년까지의 기간동안 혈액배양 검사 및 심초음파 검사 등 진단에 영향을 주는 요소들이 변화하였다. 세브란스 병원 및 영동세브란스 병원에서 1997년부터 2003년까지 혈액배양 검사 방법에는 큰 변화가 없었으나, 심초음파 검사의 검사장비와 기술에는 다소 변화가 있었다. 또한 진단 방법에서의 변화 여부가 모든 병원에서 확인되지는 못하였다. 그러나 두 병원에서 진단된 환자수가 120명이며, 63.8%를 차지하므로 과반수 이상의 환자가 진단과정에 큰 변화를 겪지 않았으리라 판단된다. 따라서 이러한 요소가 연구 결과에 심각한 영향을 미치지 않았으리라 사료된다.

셋째로, 내원 전 항생제 자가 투약력을 분석에 포함시키지 못하였다. 초기에 연구 계획을 수립시점에는 내원 전 항생제 자가 투약력을 분석에 포함시키려고 하였으나 의무기록의 누락으로 불가피하게 제외시켰다. 본 연구가 인과관계를 증명하기 보다는 의약분업이 시작됨에 따라 변화한 의료환경에 따른 단일질환의 양상변화를 기술하는데 그칠 수밖에 없었던 이유도 이러한 점에 있다.

넷째로, I군과 II군 사이에 기본 특성에 차이가 존재한다. II군에서 고혈압과 판막질환, 내원 당일 백혈구 수치가 더 높게 나타났다. 그러나 II군에서 사망률이 감소하



는 추세를 보여 이 역시 결과에 큰 영향을 미치지 않았으리라 사료된다.

연구대상 군에서 타 병원에서 효과적인 항생제 치료 후 수술을 위해 전원된 경우도 소수 포함되어 있으나, 전례에서 처음 내원한 병원에서의 혈액배양 검사를 확인할 수 있었다.

I군의 혈액배양 양성률이 57.4%로 비슷한 시기에 보고된 63~69%에 비해<sup>17, 24)</sup> 비교적 낮은 것도 본 연구 결과의 제한점이라고 하겠으나, 본 연구는 국내에서 행해진 감염성 심내막염 연구 중 가장 많은 환자수를 포함하고 있고, 다기관 연구로 단일기관에서 시행된 연구보다 객관성을 가진다 생각된다.

2000년 11월 이후라도 해도 현재까지 일부 약국에서 의사의 처방전 없이 항생제를 구입할 수 있는 것이 현실이다. 그러나 이것은 일반적인 현상은 아니며, 2000년 7월 이전에 항생제의 임의구매가 제약 없이 이루어졌던 환경과 비교하면 의약품업 이후에 뚜렷한 의료환경 변화가 있다고 할 수 있다.

사망률에 영향을 미치는 인자로 심부전의 정도와 감염상태의 조절 정도, 수술시기를 포함시키지 못하였는데, 이는 각 병원의 심초음파 결과의 차이와 의무기록의 누락, 객관적 판단 기준의 부재로 불가피하게 제외하였다. 또한 의료환경 변화 후 사망률이 감소하는 경향은 보였으나, 의료환경 변화와 사망률 감소의 인과관계를 증명하기에는 혼란 변수가 많아 더 이상의 자세한 분석은 시행하지 않았다.

본 연구는 의약품업의 시행에 따른 의료환경 변화가 실제 임상 질환에 어떠한 영향을 미치는지에 대해 처음으로 시도된 연구이다. 의료환경 변화에 따른 감염성 심내막염의 예후 변화에 대한 결론을 도출하기에는 혼란 변수가 많아, 인과관계를 증명하는 것 보다 현상을 확인하는데 만족하기로 하였다.

결론적으로 2000년 7월 이후 국내의 의료 환경이 변화하면서 감염성 심내막염에서의 혈액배양 양성률이 증가하였으며, 병원내 사망률도 감소하는 경향을 보였다. 초기 혈액배양 양성률이 증가함에 따라 병원내 사망률이 감소하였을 것이라는 가정아래 혈액배양 양성률과 병원내 사망률 간의 관계를 분석하였으나 의미 있는 관계를 증명할 수 없었다. 향후 의료 환경 변화에 따른 혈액 배양 양성률의 증가가 타 질환에서 광범위하게 나타나는지 여부와 배양된 균주의 항생제 감수성 변화에 대

한 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

## 요 약

**목적 :** 2000년 7월 국민 건강 증진, 보건 관련 비용의 감소, 약물 오 남용 방지 등의 취지로 의약품업이 시행되었다. 의약품업 이전에는 항생제의 구입에 별 다른 제약이 없었으나, 의약품업 이후 대부분의 항생제가 전문 의약품으로 분류되면서 항생제의 구입시 의사의 처방전이 필요하게 되었다. 감염성 심내막염은 비특이적인 초기 임상증상으로 환자들이 내원 전 경구 항생제를 복용하는 경우가 많았다. 혈액배양 음성 감염성 심내막염의 가장 흔한 원인으로 내원 전 항생제 복용력을 들 수 있다. 이에 저자는 의료환경 변화가 감염성 심내막염의 초기 혈액배양 결과에 영향을 미쳤으며, 이에 의해 사망률이 감소하였을 것이라는 가정 아래, 의약품업을 전후하여 감염성 심내막염 환자들의 초기 혈액배양 양성률 및 병원내 사망률을 비교하여 의료환경 변화에 따른 감염성 심내막염의 양상 변화를 알아보고자 하였다.

**방법 :** 1997년부터 2003년까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원, 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원, 아주대학교 의과대학 아주대학교병원, 포천중문 의과대학 분당차병원, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원, 국민건강보험공단 일산병원, 관동대학교 의과대학 명지병원 등 8개 병원에서 modified Duke criteria에 의해 감염성 심내막염으로 진단된 188명의 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 2000년 7월 이전에 진단된 환자를 I군으로 의약품업 사태의 혼돈기 이후 의약품업이 정착된 2000년 11월 이후에 진단된 환자를 II군으로 나누어 분석하였으며, I군과 II군의 임상양상, 초기 혈액배양 양성률 및 병원내 사망률을 비교하였다.

**결과 :** 총 188명의 환자 중 남녀 비는 1.6:1이었으며, I군의 평균연령은 42±17세, II군의 평균연령은 46±20세였다. 비특이적인 증상인 권태감 외에 I군과 II군의 임상양상에는 차이가 없었다. I군의 초기 혈액배양 양성률은 57.4%, II군은 71.0%로 II군에서 통계적으로 유의하게 높았다( $p=0.038$ ). 두 군에서 동정된 균주의 분포에는 차이가 없었다. 병원내 사망률은 I군에서 22.3%, II군에서 12.9%로 통계적으로 유의하지는 않았지만 II군에서 낮은 경향을 보였다( $p=0.066$ ). 증가한 혈액배양 양성률과 감소한 병원내 사망률 간의 관계는 증명할 수 없었다.

**결론 :** 2000년 7월 의약분업의 실시에 따라 국내의 의료환경이 변화하면서 감염성 심내막염에서의 초기 혈액 배양 양성률이 의료환경 변화 전보다 유의하게 높아졌다. 의료환경 변화 이후 병원내 사망률은 감소하는 경향을 보였다. 혈액배양 양성률과 병원내 사망률 간의 관계를 분석하였으나 의미 있는 관계를 증명할 수 없었다.

**핵심 되는 말 :** 감염성 심내막염, 의약분업, 의료환경, 혈액배양 양성률

## REFERENCES

- 1) Mylonakis E, Calderwood SB. *Infective endocarditis in adults. N Engl J Med* 345:1318-1330, 2001
- 2) Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, Feldman RS, Kaye D. *Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. Am J Cardiol* 76:933-936, 1995
- 3) Hogevis H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. *Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: a 5-year prospective study. Medicine* 74:324-339, 1995
- 4) Crawford MH, Durack DT. *Clinical presentation of infective endocarditis. Cardiol Clin* 21:159-166, 2003
- 5) 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 complication. Circulation* 98:2936-2948, 1998
- 6) Durack DT, Lukes AS, Bright DK. *New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Am J Med* 96:200-209, 1994
- 7) Bayer AS. *Revised diagnostic criteria for infective endocarditis. Cardiol Clin* 14:345-350, 1996
- 8) 김백남, 김양수. 감염성 심내막염 진단기준의 비교 및 경식도 초음파의 유용성. *감염* 29:13-19, 1997
- 9) Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. *Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis* 30:633-638, 2000
- 10) Towns ML, Reller LB. *Diagnostic methods: current best practices and guidelines for isolation of bacteria and fungi in infective endocarditis. Cardiol Clin* 21:197-205, 2003
- 11) Houplikian P, Raoult D. *Diagnostic methods: current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis, Cardiol Clin* 21:207-217, 2003
- 12) Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briancon S, Lepout C, Canton P. *Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. Clin Infect Dis* 20:501-506, 1995
- 13) Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Cassalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, le Moing V, Lepout 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
- 14) Kurland S, Enghoff E, Landelius J, Nystrom SO, Hambræus A, Friman G. *A 10-year retrospective study of infective endocarditis at a university hospital with special regard to the timing of surgical evaluation in S. viridans endocarditis. Scand J Infect Dis* 31:87-91, 1999
- 15) van Scoy RE. *Culture-negative endocarditis. Mayo Clin Proc* 57:149-154, 1982
- 16) Berbari EF, Cockerill FR 3rd, Steckelberg JM. *Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganism. Mayo Clin Proc* 72:532-542, 1997
- 17) 김민규, 송재관, 강덕현, 이재환, 조운행, 박경하, 고관호, 윤영진, 김재준, 박성욱, 박승정. 감염성 심내막염의 최신 임상 경향. *대한내과학회지* 58:28-38, 2000
- 18) 장동익, 정승호, 차홍도. 세균성 심내막염. *대한내과학회지* 18:1036-1051, 1975
- 19) 권기익, 윤병우, 김철호, 박영배, 서정돈, 이영우. 세균성 심내막염에서의 심초음파도 소견의 임상적 의미. *순환기* 13:303-312, 1983
- 20) 황홍곤, 이성준, 한덕호, 김광익, 권오윤, 임현길, 이방현, 이정균. 감염성 심내막염에 대한 임상적 고찰. *순환기* 14:359-372, 1984
- 21) 김경효, 설준희, 이승규, 진동식. 감염성 심내막염의 임상적 고찰. *순환기* 15:95-110, 1985
- 22) 지용광, 권영근, 박귀동, 조준길, 이홍순, 이학중. 감염성 심내막염의 임상적 고찰. *순환기* 15:319-328, 1985
- 23) 현민수, 강덕현, 고광근, 손대원, 오병희, 이명묵, 박영배, 최윤식, 서정돈, 이영우. 감염성 심내막염의 임상적 고찰. *대한내과학회지* 37:609-616, 1989
- 24) 박성하, 유태현, 염준섭, 최영화, 이충렬, 장경희, 송영구, 조승연, 김준명. 1979-1984년 및 1991-1996년에 있어서 자연관막 심내막염의 역학 및 임상 양상 비교. *감염* 30:351-357, 1998
- 25) Pazin GJ, Saul S, Thompson ME. *Blood culture positivity: suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. Arch Intern Med* 142:263-268, 1982
- 26) Breathnach AS, Hoare JM, Eykyn SJ. *Culture-negative endocarditis: contribution of bartonella*

- infections. Heart* 77:474-476, 1997
- 27) Grace CJ, Lieberman J, Pierce K, Littenberg B. *Usefulness of blood culture for hospitalized patients who are receiving antibiotic therapy. Clin Infect Dis* 32:1651-1655, 2001
- 28) Moreillon P, Que YA. *Infective endocarditis. Lancet* 363:139-149, 2004
- 29) van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. *Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands: I. patient characteristics. Arch Intern Med* 152:1863-1868, 1992
- 30) 안치영. 개원의 입장에서 바라본 의약품업 논의. 가정의학회지 19:949-956, 1998
- 31) 이의경, 장선미. DDD (the Defined Daily Dose) 방식에 의한 국내 항생제 사용량 산출 및 항생제 약제비 분석. 임상약리학회지 8:28-43, 2000
- 32) 손명세. 의약품업과 의료개혁. 대한소화기학회 연수강좌 10:57-63, 2000
- 33) 안병철. 의약품업 정책변동과 정책 실패: 정책 어그러집 개념을 중심으로. 한국행정학보 36:41-57, 2002
- 34) 김종용. 의약품업 추진과정과 정부안의 문제점. 대한내과학회지 57:849-851, 1999
- 35) von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. *Infective endocarditis: an analysis based on strict case definition. Ann Intern Med* 94:505-518, 1981
- 36) Watanakunakorn C, Burkert T. *Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990: a review of 210 episodes. Medicine* 72:90-102, 1993
- 37) Keye D. *Changing pattern of infective endocarditis. Am J Med* 78(Supp 6B):157-162, 1985
- 38) Karchmer AW. *Infectious endocarditis. In: Braunward E, Fauci A, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. eds. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. pp. 809-816, New York, Mc Graw Hill, 2001*
- 39) 황성철, 김준명, 이승우, 심원흠, 조승연, 이웅구, 조범구. 인공관막 심내막염의 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 38:293-303, 1990