

# 녹색사슬알균 균혈증 환자에서 감염성 심내막염의 관련인자와 사망의 예측인자

서영선<sup>1</sup> · 김민교<sup>1</sup> · 허재형<sup>1</sup> · 조오현<sup>1</sup> · 김장락<sup>3,4</sup> · 김선주<sup>2,4</sup> · 배인규<sup>1,4</sup>

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>1</sup>, 진단검사의학교실<sup>2</sup>, 예방의학교실<sup>3</sup>, 건강과학연구원<sup>4</sup>

## Factors Associated with Infective Endocarditis and Predictors of 3-month mortality of Patients with Viridans Streptococcal Bacteremia

**Background:** Viridans streptococci is a major pathogen of infective endocarditis. This study was conducted in order to investigate the factors associated with infective endocarditis and predictors for three-month mortality among patients with viridans streptococcal bacteremia (VSB).

**Materials and Methods:** In this study, among 261 eligible patients diagnosed as VSB from January 2000 through June 2011 in a university-affiliated hospital, a retrospective analysis of 197 patients was conducted. All patients with VSB were classified into two groups according to sites of bacteremia; infective endocarditis and other infections. Demographic and clinical characteristics were reviewed through electronic medical records factors associated with infective endocarditis and predictors of three-month mortality in VSB patients were evaluated.

**Results:** Of the 197 patients, 37 (18.8%) patients had viridans streptococcal infective endocarditis (VSIE) and 160 (81.2%) patients had VSB due to other infection. In logistic regression analysis, underlying valvular heart disease (odds ratio [OR], 48.43; 95% confidence interval [CI], 5.77-406.38) and persistent bacteremia (OR, 46.32; 95% CI, 7.18-299.01) showed an independent association with VSIE. Three-month mortality rate was 21.7% in patients with VSB. In logistic regression analysis, previous steroid use (OR, 9.31; 95% CI, 1.34-64.52), previous immunosuppressive therapy (OR, 9.50; 95% CI, 2.13-42.30), hypotension at onset of bacteremia (OR, 7.72, 95% CI, 2.45-24.33), and Charlson comorbidity score  $\geq 3$  (OR, 4.53, 95% CI, 1.55-13.28) showed an independent association with three-month mortality in patients with VSB.

**Conclusions:** VSB patients who have valvular heart disease or persistent bacteremia routinely require echocardiography. Previous steroid use, immunosuppressive therapy, hypotension, and higher Charlson comorbidity score suggested poor prognosis in patients with VSB.

**Key Words:** Infective endocarditis, Viridans streptococci, Bacteremia, Mortality

Young Sun Suh<sup>1</sup>, Min Kyo Kim<sup>1</sup>, Jae Hyung Huh<sup>1</sup>, Oh-Hyun Cho<sup>1</sup>, Jang Rak Kim<sup>3,4</sup>, Sunjoo Kim<sup>2,4</sup>, and In-Gyu Bae<sup>1,4</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Laboratory Medicine, <sup>3</sup>Preventive Medicine, and <sup>4</sup>Gyeongsang Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 25, 2012

Revised: October 15, 2012

Accepted: October 19, 2012

Correspondence to In-Gyu Bae, M.D.

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 660-702, Korea

Tel: +82-55-750-8055, Fax: +82-55-758-9122

E-mail: ttezebae@gmail.com

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

## 서론

녹색사슬알균(*Viridans streptococci*)은 용혈성 또는 비용혈성 사슬알균의 여러 군종으로 *mitis* 군, *anginosus* 군, *mutans* 군, *salivarius* 군, *milleri* 군, *sanguinis* 군의 여러 아종이 포함 된다[1].

녹색사슬알균은 피부, 구강, 비인두, 소화기, 호흡기, 비뇨생식관 등을 포함한 신체의 점막에 존재하는 정상 세균총의 일종이다. 과거에는 녹색사슬알균이 낮은 독성을 가지고 있어 감염의 주 원인균으로서 관심이 적었으나, 최근 녹색사슬알균 균주들에 의한 다양하고 심각한 감염증의 보고가 증가되어 감염의 원인 균주로 인식되고 있다[2-4].

녹색사슬알균은 원발성 균혈증, 수막염, 복강 내 감염 등을 일으킬 수 있고[1], 최근에는 혈액 종양이나 고형암 또는 골수 이식 등의 치료에 사용된 항암제로 인한 심각한 호중구 감소증과 구강 점막의 궤양 등과 연관되어 발생하는 원발성 균혈증의 중요한 원인균으로 인식되고 있다[5]. 또한 penicillin과 기타 항균제에 대한 내성도 증가하고 있어 문제가 되고 있으며[6], 자연 심장판막을 가진 환자에서 지역사회 획득 감염성 심내막염의 주된 원인균 중 하나이다[7]. 자연 심장 판막에서 발생하는 감염성 심내막염의 30-65%정도가 녹색사슬알균이 원인균이고, 그 사망률은 4-16%로 보고되고 있다[8].

녹색사슬알균 균혈증 환자 중 어떤 환자에서 감염성 심내막염을 감별하기 위한 심 초음파를 시행해야 하는지에 대한 정확한 근거나 자료는 부족한 상태이다. 이에 저자는 녹색사슬알균 균혈증 환자 중에서 감염성 심내막염이 있는 환자와 감염성 심내막염의 증거가 없는 다른 원인에 의한 균혈증 환자의 임상양상을 비교, 분석하여 균혈증이 있는 환자에서 감염성 심내막염과 관련된 관련인자가 무엇인지, 그리고 녹색사슬알균 균혈증 환자에서 사망을 예측할 수 있는 인자가 무엇인지 알기 위해 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 대상

2000년 1월부터 2011년 6월까지 경상대학병원에서 시행한 혈액배양 검사 결과에서 1회 이상 녹색사슬알균 균혈증이 증명된 환자들의 명단을 조사하였다. 그 중에서 만 18세 이상이고 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)의 기준을 만족하는 의미 있는 균혈증이 있는 환자를 선별하여 연구대상으로 등록하였다. 본 연구에 등록된 환자군의 성별과 나이, 기저질환 유무, 균혈증 당시의 유발인자, 일반 혈액 검사와 생화학 검사, 녹색사슬알균 균혈증의 원인 병소, 항생제 사용력 및 감수성 결과와 3개월간의 생존여부를 전자의무기록을 통해 후향적으로 분석하였다. 한 환자에서 여러 번의 녹색사슬알균 균혈증이 발생한 경우 가장 먼저 발생한 균혈증만 연구 대상에 포함시켰다. 단, 한 번의 균혈증으로 치료 후 완치 판정을 받은 환자에서 3개월 이상의 간격을 두고 발생하였을 때는 서로 다른 균혈증으로 간주하고 이 연구대상에 포함시켰다. 연구에 포함된 환자를 감염성 심내막염을 동반한 균혈증군과 감염성 심내막염이 없는 균혈증

군으로 구분하여 각각의 의미 있는 독립인자를 비교, 분석하였다. 또한 균혈증 발생 후 3개월까지 추적 관찰하여 생존 환자 군과 사망 환자 군으로 나누어 사망과 관련된 예측인자를 분석하였다.

### 2. 정의

감염성 심내막염의 진단은 수정된 Duke 기준에 근거하여 진단하였다. 지속적인 균혈증은 수정된 Duke 기준과 동일하게 12시간 간격 이상에서 시행한 혈액배양검사가 양성이거나 처음과 마지막 검체의 채취가 1시간 이상 차이 나는 혈액배양검사 3쌍 모두에서 양성인 경우로 정의하였다. 지속적인 발열은 감수성 있는 항생제로 치료를 시작하여 48시간이 지난 후에도 발열이 지속되는 경우로 정의하였다. 감염성 심내막염과 관련되어 발생하는 혈관장애는 주요 혈관의 색전증, 폐색전증, 감염동맥류, 뇌출혈, 결막출혈, Janeway 병변이 발생한 경우를 포함하였고 면역학적 병변으로 Roth 반점, Osler 결절, 사구체신염과 류마티스 인자 양성인 경우를 포함하였다. 초기 적절한 항생제 치료는 혈액배양 시행 후 48시간 이내에 정맥으로 적정 용량 투여된 항생제에 대해 나중에 동정된 균이 감수성을 보이는 경우로 정의하였다.

유발인자는 균혈증이 발생하기 전 3개월 이내에 심장 내 장치, 인공 판막, 중심정맥관, 기계호흡기, 침습적 시술이나 검사를 시행한 경우나 입원치료, 호중구 감소증이 3일 이상 있었던 경우, 항암치료나 면역억제제 치료를 받은 경우, 장기간의 스테로이드 사용력(prednisolone을 기준으로 하루 15 mg 이상의 용량으로 1주 이상 사용)이 있는 경우로 정의하였다. 의무기록을 토대로 침습적인 검사는 위내시경, 대장내시경, 기관지내시경, 방광경, 혈관조영술 등으로 정의하였고, 침습적 시술은 발치, 경피적 배액술, 내시경적 지혈술이나 결찰술 등을 시행한 경우를 포함하였다.

환자가 갖고 있는 기저질환의 중증도와 예후를 나타내기 위하여 Charlson comorbidity 점수와 McCabe 점수를 사용하였고, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 점수를 이용하여 균혈증 발생 당시에 환자의 급성 질환의 중증도를 평가하였다.

### 3. 미생물학적인 검사 방법

혈액배양검사는 30분에서 1시간 간격으로 2-3회 10 mL의 혈액을 채취하여 각각 호기성과 혐기성 혈액배양용기에 분주하여 혈액 자동화장비(BacT/Alert 3D, bioMerieux Inc., Durham, NC, USA)에서 5일 이상 배양한 결과를 이용하였다. 혈액배양에서 균이 자란 경우, Vitek system (bioMerieux Inc.)을 이용하여 생화학적인 방법으로 동정하였다. 항생제 감수성 검사는 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)에서 권장하는 방법대로 사슬알균에 대한 디스크 확산법을 사용하여 cefotaxime, clindamycin, erythromycin, vancomycin에 대하여 시행하였다. Penicillin에 대한 항균제 감수성 시험은 penicillin E-test (bioMerieux Inc.)를 이용, 최소억제농도(minimal inhibition concentration, MIC)를 측정하여 CLSI의 기준을 적용하여 해석하였다.

#### 4. 통계 분석

통계 처리는 윈도우용 SPSS version 19 (Apache Software Foundation, Chicago, Illinois, USA)을 이용하였으며, 두 군 간의 비교에서 범주형 변수는 Chi-square test를 이용하였고, 연속형 변수는 Student t-test를 이용하였다. 이 연구에서 Charlson comorbidity 점수를 2점 이하와 3점 이상으로 범주화하였고 SOFA 점수는 3점 이하와 4점 이상으로 범주화하여 분석하였다.

로지스틱 회귀분석을 통한 다변량 분석에서는 감염성 심내막염 여부를 종속변수로 하여 단변량 분석에서  $P$ 값이 0.1 미만인 변수들을 독립변수로 포함하였고 교차비(odds ratio)의 95% 신뢰구간을 구하였다. 양측 검정을 통해 얻은  $P$ 값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 하였다[9, 10]. 사망에 영향을 주는 인자에 대해서도 생존한 군과 사망한 군으로 나누어 각각의 변수들을 로지스틱 회귀분석을 이용하여 산출하였다.

## 결과

### 1. 연구대상의 특성

2000년 1월부터 2011년 6월까지 혈액배양검사서 1회 이상 녹색사슬알균이 동정된 환자의 수는 261명이었었다. 그 중에서 18세 미만인 환자 55명과 SIRS의 진단기준을 만족하지 않는 의미 없는 균혈증 환자 5명, 그리고 의무기록이 소실되어 연구를 시행할 수 없는 4명을 제외하여 총 197명의 환자를 본 연구에서 분석하였다. 197명의 녹색사슬알균 균혈증 환자 중에서 감염성 심내막염이 있는 환자의 수는 37명(18.8%)이었었고 감염성 심내막염이 아닌 다른 원인에 의한 균혈증 환자는 160명(81.2%)이었다. 녹색사슬알균 균혈증의 가장 흔한 원발 병소는 복강 내 감염(53명, 26.9%)이었으며 두 번째가 원발성 균혈증(41명, 20.8%)이었다. 감염성 심내막염은 37명(18.8%)이었었고, 호흡기 감염이 27명(13.7%), 시술과 연관되어 발생한 균혈증이 10명(5.1%)이었다(Fig. 1). 균혈증이 발생한 환자에서 심 초음파를 시행하였던 환자의 수는 89명(45.1%)이었다.

### 2. 녹색사슬알균 균혈증 환자에서 감염성 심내막염의 관련인자 분석

감염성 심내막염에 의한 균혈증 환자군(심내막염군)의 특성을 다른 원인에 의한 균혈증군(비심내막염군)과 비교하였다(Table 1). 심내막염군의 나이는 비심내막염군보다 적었고(평균, 51세 vs. 59세;  $P=0.003$ ), 유의한 성별의 차이는 없었다.

기저질환의 특성에 있어서 심장판막질환 동반(45.9% vs. 1.3%;  $P<0.001$ )과 이전 감염성 심내막염의 병력(8.1% vs. 0.0%;  $P=0.006$ )이 심내막염군에서 현저하게 많았다. 지속적인 균혈증의 빈도도 심내막염군에서 의미 있게 높게 나타남을 알 수 있었다(62.2% vs. 3.8%;  $P<0.001$ ). 감염성 심내막염과 관련되어 발생한 혈관 병변은 심내막염군에서 21.6%로 높았고(21.6% vs. 1.3%;  $P<0.001$ ) 통계적으로 유의하였다.

균혈증의 유발인자 중에서 이전의 침습적인 검사나 시술(8.1% vs.

23.5%;  $P=0.042$ ), 호중구 감소증(0% vs. 10.0%;  $P=0.046$ )과 면역억제치료의 병력(2.7% vs. 16.3%;  $P=0.032$ )은 비심내막염군에서 높았다. 두 가지 이상의 군주에 의한 균혈증은 심내막염군에서는 없었으며 비심내막염군에서는 12.5%이었다( $P<0.001$ ). 기저질환의 중증도 지표에서 Charlson comorbidity 점수가 3점 이상(8.1% vs. 42.5%;  $P<0.001$ ), McCabe 점수가 1점(4.4% vs. 0%;  $P<0.001$ )인 중증 환자의 비율도 비심내막염군에서 높았고 균혈증 발생 당시에 급성질환의 중증도를 반영하는 SOFA 점수가 4점 이상인 환자의 비율(5.4% vs. 48.8%;  $P<0.001$ )도 비심내막염군에서 높았다. 혈중 크레아티닌 수치는 비심내막염군이  $1.4\pm 1.6$  (mg/dL)으로 심내막염군에 비해 높았고 ESR과 CRP 수치는 환자간의 변동이 커서 양 군의 차이를 비교하기에 어려움이 있었다. 이외에도 중심정맥관의 삽입빈도, 스테로이드 사용력은 비심내막염군에서 높았으나 통계적인 유의성은 없었다.

항생제 감수성 결과가 시행되지 않은 13명을 제외한 184명의 penicillin 감수성 검사에서 MIC가  $0.12 \mu\text{g/mL}$  이하인 penicillin 감수성 군주의 비율은 양 군에서 비슷하게 나타났다(80.6% vs. 80.5%,  $P=0.980$ ) vancomycin에는 모두 감수성이 있었다. 초기 적절한 항생제 치료는 두 군에서 각각 78.4%와 77.4%로 비슷하였다.

로지스틱 회귀분석을 통해 다변량 분석을 시행한 결과 기저 심장판막질환이 있는 경우(OR, 48.43, 95% CI, 5.77-406.38;  $P<0.001$ )와 지속적인 균혈증이 발생한 경우(OR, 46.32, 95% CI, 7.18-299.01;  $P<0.001$ )가 유의한 독립인자로 나타났다(Table 2).

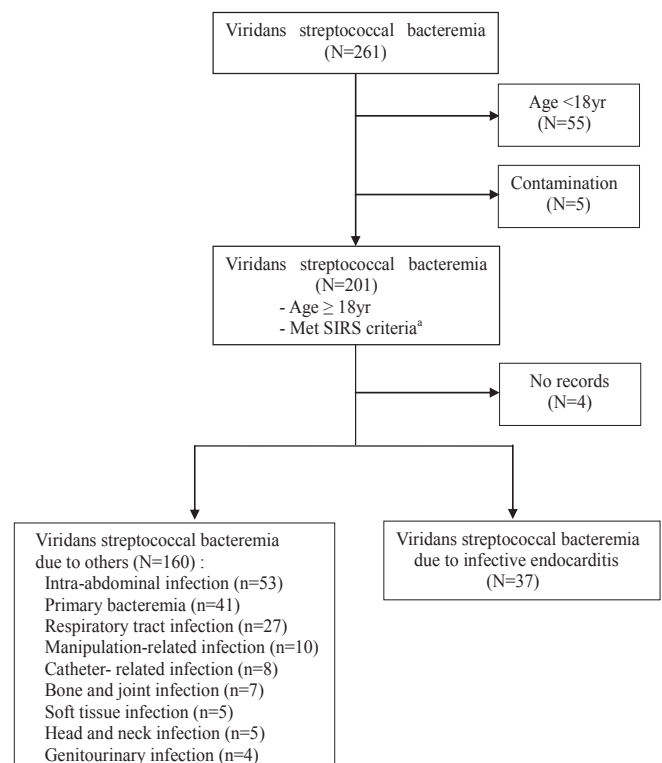


Figure 1. Enrollment of patients with Viridans Streptococcal bacteremia.

<sup>a</sup>SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

**Table 1.** Demographic and Clinical Characteristics of Viridans Streptococcal Bacteremia according to Origins of Bacteremia

|  | Origins of bacteremia |              | P-value |
|--|-----------------------|--------------|---------|
|  | Others (n=160)        | IE (n=37)    |         |
| Age (mean±SD)  | 59.1±14.4             | 51.1±15.9    | 0.003   |
| Sex (male)   | 107 (66.9)            | 23 (62.2)    | 0.586   |
| Underlying diseases                                    |                       |              |         |
| Heart failure  | 8 ( 5 )               | 6 (16.2)     | 0.170   |
| Valvular heart disease                                 | 2 ( 1.3)              | 17 (45.9)    | <0.001  |
| Prior infective endocarditis                           | 0 ( 0 )               | 3 ( 8.1)     | 0.006   |
| Renal failure  | 13 ( 8.1)             | 1 ( 2.7)     | 0.475   |
| Solid cancer   | 35 (21.9)             | 3 ( 8.1)     | 0.065   |
| Predisposing factors <sup>a</sup>                      |                       |              |         |
| Central venous catheter                                | 27 (16.9)             | 2 ( 5.4)     | 0.224   |
| Invasive procedures <sup>b</sup>                       | 38 (23.5)             | 3 ( 8.1)     | 0.042   |
| Neutropenia <sup>c</sup>                               | 16 (10 )              | 0 ( 0 )      | 0.046   |
| Previous steroid use <sup>d</sup>                      | 9 ( 5.6)              | 0 ( 0 )      | 0.213   |
| Immunosuppressive therapy                              | 26 (16.3)             | 1 ( 2.7)     | 0.032   |
| Onset  |                       |              |         |
| Community-acquired                                     | 115 (71.9)            | 32 (86.5)    | 0.066   |
| Hospital-acquired                                      | 45 (28.1)             | 5 (13.5)     |         |
| Symptoms and signs                                     |                       |              |         |
| Persistent bacteremia <sup>e</sup>                     | 6 ( 3.8)              | 23 (62.2)    | <0.001  |
| Mixed bacteremia                                       | 20 (12.5)             | 0 ( 0 )      | 0.016   |
| Persistent fever <sup>f</sup>                          | 46 (28.8)             | 13 (35.1)    | 0.434   |
| Hypotension <sup>g</sup>                               | 35 (21.9)             | 6 (16.2)     | 0.445   |
| Vascular lesions <sup>h</sup>                          | 2 ( 1.3)              | 8 (21.6)     | <0.001  |
| Lab findings   |                       |              |         |
| WBC count (mean±SD, 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 11.54±7.93            | 10.98±5.08   | 0.590   |
| Creatinine (mean±SD, mg/dL)                            | 1.4±1.6               | 0.87±0.13    | <0.001  |
| ESR (mean±SD, mm/hr)                                   | 35.9±41.7             | 50.2±28.3    | 0.052   |
| CRP (mean±SD, mg/L)                                    | 102.6±94.8            | 82.3±57.5    | 0.095   |
| Penicillin MIC ≤ 0.12 (μg/mL) <sup>i</sup>             | 107/133 (80.5)        | 25/31 (80.6) | 0.980   |
| Charlson comorbidity score ≥ 3                         | 68 (42.5)             | 3 ( 8.1)     | <0.001  |
| McCabe score   |                       |              |         |
| 1  | 7 ( 4.4)              | 0 ( 0 )      | <0.001  |
| 2  | 70 (43.8)             | 4 (10.8)     |         |
| 3  | 83 (51.9)             | 33 (89.2)    |         |
| SOFA score ≥ 4   | 78 (48.8)             | 2 ( 5.4)     | <0.001  |
| Initial adequate antibiotics therapy <sup>j</sup>      | 124 (77.4)            | 29 (78.4)    | 1.000   |
| 3 month-mortality rate                                 | 33/134 (25.6)         | 3/32 ( 9.4)  | 0.098   |

IE, infective endocarditis; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment  
Data are presented as number (%) of patients, unless otherwise indicated.

<sup>a</sup>Predisposing factors occurred within three months before bacteremia.

<sup>b</sup>Invasive procedures included extraction of teeth, percutaneous drainage, endoscopic variceal ligation, endoscopic injection sclerotherapy, etc.

<sup>c</sup>Neutropenia was defined as absolute neutrophil count <500/mm<sup>3</sup> for more than three days.

<sup>d</sup>Previous steroid use was defined as ≥ Prednisolone 15 mg/day for more than one week.

<sup>e</sup>Persistent bacteremia was defined as recovery of a microorganism consistent with infective endocarditis from all of three or a majority of four or more separate blood cultures, with first and last drawn at least one hour apart.

<sup>f</sup>Persistent fever was defined as persistent fever, even though the patient took adequate antibiotic therapy for 48 hours.

<sup>g</sup>Hypotension was defined as Systolic blood pressure <90 mmHg.

<sup>h</sup>Vascular lesions included major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhage, and Janeway lesions.

<sup>i</sup>Penicillin MIC by E-test

<sup>j</sup>Initial adequate antibiotic therapy: Therapy was judged to be either adequate or inadequate on the basis of the in vitro susceptibility of an isolated organism and initiation of antibiotic treatment within 48 hours after bacteremia.

### 3. 녹색사슬알균 균혈증 환자에서 3개월간 사망의 예측인자에 대한 분석

녹색사슬알균의 균혈증 환자 197명 중에서 3개월 동안 추적 관찰하여 생존여부를 확인할 수 있었던 환자 수는 166명이었고 그 중에서 36명(21.7%)이 사망하였다. 단변량 분석에서 사망과 연관되어 유의한 결과를 나타내었던 인자는 균혈증이 발병하기 3개월 이전에 입원병력 (OR, 2.10, 95% CI, 1.01-4.36;  $P=0.048$ )이나 장기간의 스테로이드 사용력(OR, 10.53, 95% CI, 2.50-44.45;  $P=0.001$ ) 또는 면역억제제 치료 병력(OR, 7.25, 95% CI, 3.01-17.43;  $P<0.001$ )이 있는 경우, 균혈증 발병 시 저혈압이 동반된 경우(OR, 5.32, 95% CI, 2.45-11.55;  $P<0.001$ )와 Charlson comorbidity 점수가 3점 이상(OR, 4.17, 95% CI, 1.95-8.90;  $P<0.001$ )이거나 SOFA 점수가 4점 이상인 경우(OR, 5.15, 95% CI, 2.35-11.46;  $P<0.001$ )였다. Penicillin MIC가 >0.12 μg/mL인 penicillin 내성 균주에서 사망률은 33.3%로 감수성인 균주에 의한 균혈증의 사망률인 17.4%에 비해 높았으나 통계적인 유의성은 없었다.

다변량 분석에서는 균혈증이 발병하기 3개월 이전의 스테로이드 사용력(OR, 9.31, 95% CI, 1.34-64.52;  $P=0.024$ ), 면역억제제 치료를 받은 병력(OR, 9.50, 95% CI, 2.13-42.30;  $P=0.003$ )이 있는 경우와 균혈증 당시 저혈압이 동반(OR, 7.72, 95% CI, 2.45-24.33;  $P<0.001$ )된 경우, Charlson comorbidity 점수 3점 이상(OR, 4.53, 95% CI, 1.55-13.28;  $P=0.006$ )인 경우에 사망과 연관이 높았다(Table 3).

**Table 2.** Associated Factors for Infective Endocarditis among Patients with Viridans Streptococcal Bacteremia

|                                    | Multivariate logistic regression |             | P-value |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------|---------|
|                                    | OR                               | 95% C.I.    |         |
| Valvular heart disease             | 48.43                            | 5.77-406.38 | <0.001  |
| Solid cancer                       | 0.602                            | 0.00-99.60  |         |
| Prior infective endocarditis       | 8.92                             | -           | 0.999   |
| Invasive Procedures <sup>a</sup>   | 0.45                             | 0.06-3.21   | 0.427   |
| Neutropenia <sup>b</sup>           | 0.00                             | -           | 0.998   |
| Immunosuppressive therapy          | 5.59                             | 0.05-647.90 | 0.478   |
| Mixed bacteremia                   | 0.00                             | -           | 0.998   |
| Persistent bacteremia <sup>c</sup> | 46.33                            | 7.18-299.01 | <0.001  |
| Persistent fever <sup>d</sup>      | 4.22                             | 0.88-20.34  | 0.073   |
| Vascular lesions <sup>e</sup>      | 12.07                            | 0.42-348.82 | 0.147   |
| Onset (Hospital-acquired)          | 1.25                             | 0.19-8.23   | 0.817   |
| Charlson comorbidity score ≥ 3     | 0.11                             | 0.00-16.16  | 0.391   |
| SOFA score ≥ 4                     | 0.14                             | 0.01-1.85   | 0.137   |

OR, odds ratio; C.I., confidence interval; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment

<sup>a</sup>Central venous catheter insertion occurred within three months before bacteremia.

<sup>b</sup>Invasive procedures included extraction of teeth, percutaneous drainage, endoscopic variceal ligation, endoscopic injection sclerotherapy, etc.

<sup>c</sup>Neutropenia was defined as absolute neutrophil count <500/mm<sup>3</sup> for more than three days.

<sup>d</sup>Persistent bacteremia was defined as recovery of a microorganism consistent with infective endocarditis from all of three or a majority of four or more separate blood cultures, with first and last drawn at least one hour apart.

<sup>e</sup>Persistent fever was defined as persistent fever, even though the patient took adequate antibiotic therapy for 48 hours.

<sup>f</sup>Vascular lesions included major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhage, and Janeway lesions.



**Table 3.** Predictors for Three-month Mortality in Patients with Viridans Streptococcal Bacteremia

|  | Multivariate logistic regression |            | P-value |
|--|----------------------------------|------------|---------|
|  | OR                               | 95% CI     |         |
| Ventilator <sup>a</sup>                | 4.21                             | 0.24-75.03 | 0.328   |
| Previous hospital stay <sup>b</sup>    | 0.92                             | 0.25-3.39  | 0.898   |
| Previous steroid use <sup>c</sup>      | 9.31                             | 1.34-64.52 | 0.024   |
| Immunosuppressive therapy              | 9.50                             | 2.13-42.30 | 0.003   |
| Infective endocarditis                 | 1.05                             | 0.16-6.81  | 0.956   |
| Charlson comorbidity score $\geq 3$    | 4.53                             | 1.55-13.28 | 0.006   |
| SOFA score $\geq 4$                    | 2.20                             | 0.67-7.18  | 0.191   |
| Hypotension <sup>d</sup>               | 7.72                             | 2.45-24.33 | <0.001  |
| Penicillin MIC $> 0.12 \mu\text{g/mL}$ | 0.99                             | 0.10-9.70  | 0.998   |
| Initial adequate antibiotics treatment | 1.95                             | 0.53-7.24  | 0.316   |

OR, odds ratio; C.I., confidence interval; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment

<sup>a</sup>Ventilator care was defined as patients who took ventilator care within three months before bacteremia for more than three days.<sup>b</sup>Previous hospital stay occurred care within three months before bacteremia<sup>c</sup>Previous steroid use was defined as  $\geq$  prednisolone 15 mg/day for more than one week.<sup>d</sup>Hypotension was defined as systolic blood pressure  $< 90$  mmHg.

## 고찰

중증의 감염 질환인 감염성 심내막염은 승모판 탈출증, 승모판 협착, 대동맥판 협착, 대동맥관 역류 등 기존의 판막 질환이 있는 환자이거나[11, 12], 감염성 심내막염의 병력이 있거나 인공 심장 판막 치환술을 받은 환자, 주사제 남용의 유발인자가 있을 때 호발한다고 알려져 있다[13]. 최근에는 황색포도알균이 감염성 심내막염의 가장 흔한 원인균이지만, 마약 등의 약물 사용력이 없는 자연 심장 판막을 가진 환자에서 발생하는 감염성 심내막염에서는 여전히 녹색사슬알균이 주된 원인균이다[14].

황색포도알균 균혈증 환자에서 감염성 심내막염을 일으키는 위험인자에 대한 많은 연구가 있었다. Hill 등의 연구에서 지속적인 균혈증이 황색포도알균 감염성 심내막염의 독립적인 위험인자라고 보고하였고[10], Fowler 등의 연구에서도 지속적인 균혈증과 지속적인 발열이 감염성 심내막염의 위험인자라고 제시하였다[15]. Chang 등의 연구에서는 심장판막질환, 이전의 감염성 심내막염 병력, 마약중독자, 지속적인 균혈증, 원발성 균혈증, 유색인종이 감염성 심내막염의 위험인자라고 보고하였다[16]. 최근 다른 연구에서도 원발성 균혈증, 인공 심장 판막 치환술, 지속적인 균혈증과 지속적인 발열이 황색포도알균에 의한 감염성 심내막염의 위험인자로 보고하였다[17, 18].

그러나 자연 심장 판막을 가진 환자에서 발생하는 감염성 심내막염의 주된 원인균인 녹색사슬알균에 의한 감염성 심내막염의 위험인자를 연구한 다른 논문은 찾기 어려웠으며, 본 연구에서는 녹색사슬알균 균혈증 환자들 중에서 기저 심장 판막 질환이 있거나 지속적인 녹색사슬알균 균혈증이 있는 경우 독립적으로 감염성 심내막염과 연관 관계가 있는 것으로 나타났다. 녹색사슬알균 균혈증 환자 중에서 기저 심장 판막 질환이 있고 지속적인 균혈증을 보이는 환자에서는 감염성 심내막염의 가능성이 높으므로 적극적인 심 초음파 검사가 필요할 것으로 사료된다. 그리고 본 연구의 정의에 맞는 혈관 장에도 다변량 분석에

서 15.4배로 위험도가 증가하였으나 통계적인 유의성은 없었다. 황색포도알균에서 나타난 위험인자를 고려하여 지속적인 발열이 있거나 이전에 감염성 심내막염의 병력이 있는 경우, 중심정맥관 삽입의 병력도 각각 4.24배, 1.10배, 8.91배로 비심내막염군에 비해 상대위험도가 증가하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 기저질환의 중증도를 반영하는 Charlson comorbidity 점수는 3점 이상으로 중증인 경우에 상대위험도는 0.07이었고, 급성질환의 중증도와 관련이 있는 SOFA 점수가 4점 이상인 경우에도 상대위험도가 0.10로 위험도가 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았으며 본 연구에 등록된 환자군의 특성에서 비롯된 결과로 판단된다.

본 연구에서 녹색사슬알균에 의한 균혈증 환자의 3개월 사망률은 21.7%였다. Mrazova 등이 3년간 120명의 녹색사슬알균 균혈증 환자를 대상으로 분석한 연구에서 사망률은 24%였고, penicillin 내성(MIC)  $> 0.12 \mu\text{g/mL}$  균주에 의한 균혈증 환자는 호흡기계에 대한 내시경적 시술시 빈도가 높았으며 사망률도 71%로 penicillin에 감수성인 균주에 의한 균혈증 환자의 사망률인 22.5%보다 훨씬 높은 것으로 나타났다[19]. Spanik 등이 시행한 연구에서도 녹색사슬알균 균혈증 환자에서 사망과 연관된 인자로 penicillin에 내성인 균주에 의한 균혈증과 급성백혈병이 통계적으로 유의한 결과를 보였다[20]. 본 연구에서도 penicillin에 내성인 녹색사슬알균에 의한 균혈증 환자의 사망률은 33.3%로 penicillin에 감수성(MIC  $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$ )인 균주에 의한 균혈증 환자의 사망률인 21.6%보다 높았으나 통계적인 유의성은 없었다. Mrazova 등의 연구에서 사망과 연관된 예측인자는 악성종양, 뇌졸중, 호흡기감염, 내시경적 시술, 기도삽관 및 기계호흡기 치료, 혼수상태 등이었다[19]. 본 연구에서 균혈증이 발생한지 3개월 이내의 사망은 이전에 면역억제제 치료를 받았거나 스테로이드를 장기간 사용한 경우, 기저질환의 중증도 지표인 Charlson comorbidity 점수가 3점 이상으로 높았던 경우, 균혈증 발생 당시 저혈압이 동반되었을 때 증가하는 것으로 나타났다. 사망률은 감염성 심내막염 환자군에서 높을 것으로 예상하였으나 본 연구에서는 감염성 심내막염이 없는 균혈증 환자군에서 사망률이 더 높았으며(25.6%) 생존여부를 확인할 수 있었던 감염성 심내막염 환자 32명중에서 3명(9.4%)만이 사망하였다. 다른 원인에 의한 녹색사슬알균 균혈증 환자에서 사망률이 높았던 원인으로 비심내막염군으로 등록된 환자들에서 감염성 심내막염 환자에 비해 기저질환의 중증도가 높았고 균혈증 발생 당시에 급성질환의 중증도가 높았던 것이 결과에 영향을 끼친 것으로 생각된다.

본 연구는 녹색사슬알균 균혈증 환자에서 감염성 심내막염과 관련된 인자가 무엇이고 어떠한 환자에서 심초음파를 통해 감염성 심내막염을 감별해야 하는지 알기 위해 시행된 연구로 기저 심장판막질환이 있는 경우와 지속적인 균혈증이 있을 때 감염성 심내막염의 가능성이 높으므로 적극적인 심 초음파를 시행할 필요가 있음을 제시하였다. 사망과 연관된 인자에서 이전의 스테로이드 사용 여부와 면역억제제의 사용 여부가 중요한 인자로 작용함을 알 수 있었으며 Charlson comorbidity 점수로 사망에 대한 예후를 예측해 볼 수 있었다.

본 연구는 몇 가지 제한점들을 가지고 있다. 첫째, 자료가 후향적으로 수집되었다는 것이다. 그래서 원발 병소 확인이 환자의 진단명과 검

사결과에 의존할 수 밖에 없었고, SOFA 점수에서 의식상태에 대한 점수도 기록을 바탕으로 측정될 수 밖에 없었으며, 3개월간의 추적기간 동안 소실된 환자는 사망과 연관된 인자에 대한 분석에서 제외되어 이것이 결과에 영향을 끼쳤을 가능성이 많다. 둘째, 녹색사슬알균 균혈증이 혈액배양검사 1쌍에서만 배양된 경우, 특히 다른 균주와 혼합감염일 경우는 원인 병원균은 다른 균주이고 녹색사슬알균은 오염균(위양성)일 가능성을 배제할 수 없다는 제한점을 갖고 있다. 이 연구에 포함된 녹색사슬알균 균혈증에서 혈액배양 1쌍에서만 동정이 된 경우가 70례(35.5%)이었고 그 중에서 다른 균주와 혼합감염인 증례가 11례(5.6%)이었는데, 특히 이들 증례에서는 녹색사슬알균 균혈증이 위양성일 가능성이 있다. 셋째, 혼합감염이 분석에 포함되어 녹색사슬알균 균혈증보다는 혼합감염의 다른 원인 균혈증이 환자의 사망과 관련된 인자에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 넷째, 이 연구는 한 개의 대학병원에서 조사한 연구여서 연구 결과를 일반화하기 어렵고, 연구에 포함된 환자의 수가 적어서 의미 있는 관련 인자이지만 통계적 유의성이 없는 것으로 나타났을 가능성이 있다. 다섯째, 연구 대상에 포함된 모든 균혈증 환자를 대상으로 심초음파 검사를 시행하지 않아서 심초음파를 시행하지 않은 환자 중에서도 감염성 심내막염이 있었을 가능성을 배제할 수 없다.

이러한 제한점이 있지만 본 연구에서는 녹색사슬알균 균혈증 환자에서 감염성 심내막염의 관련인자와 사망의 예측인자를 제시하였고 그를 바탕으로 심 초음파를 꼭 시행 해야 하는 경우와 균혈증 환자의 예후를 예측해 볼 수 있는 근거를 제공하고 있다.

## References

- Ergin A. Classical and new approaches in laboratory diagnosis of viridans streptococci. Mikrobiyol Bul 2010;44:495-503.
- Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. Am J Med 1994;97:256-64.
- Singh KP, Morris A, Lang SD, MacCulloch DM, Bremner DA. Clinically significant *Streptococcus anginosus* (*Streptococcus milleri*) infections: a review of 186 cases. NZ Med J 1988;101:813-6.
- Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D, Bisno AL, Ferrieri P, Shulman ST, Durack DT. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. JAMA 1995;274:1706-13.
- Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. Clin Infect Dis 2002;34:1524-9.
- Shenep JL. Viridans-group streptococcal infections in immunocompromised hosts. Int J Antimicrob Agents 2000;14:129-35.
- Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 1993;7:9-19.
- Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. N Engl J Med 2001;345:1318-30.
- Chen PL, Lee CC, Li CY, Chang CM, Lee HC, Lee NY, Wu CJ, Shih HI, Tang HJ, Ko WC. A simple scoring algorithm predicting vascular infections in adults with nontyphoid *Salmonella* bacteremia. Clin Infect Dis 2012;55:194-200.
- Hill EE, Vanderschueren S, Verhaegen J, Herijgers P, Claus P, Herregods MC, Peetermans WE. Risk factors for infective endocarditis and outcome of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. Mayo Clin Proc 2007;82:1165-9.
- Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid aortic valve--A silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:336-41.
- Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. Circulation 1993;87 (2 Suppl):I121-6.
- Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUHC) population. Eur Heart J 1998;19:166-73.
- Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, Ruef C, Böttger EC, Altwegg M. Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broad-range polymerase chain reaction: a 3-year experience. Clin Infect Dis 2003;37:167-72.
- Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, Cheng AC, Dudley T, Oddone EZ. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med 2003;163:2066-72.
- Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, O'Donnell A, Wagener MM, Yu VL. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. Medicine (Baltimore) 2003;82:333-9.
- Hsu RB. Risk factors for nosocomial infective endocarditis in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:654-7.
- Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, Fluckiger U. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. Clin Microbiol Infect 2006;12:345-52.
- Mrazova M, Docze A, Buckova E, Bucko L, Kacmarikova M, Grey E, Korcova J, Koprnova J, Saboova Z, Beno P, Karvaj M, Svetlansky I, Ondrus A, Benca J, Taziarova M, Rudinsky B, Krcmery V Jr. Prospective national survey of viridans streptococcal bacteraemia risk factors, antibacterial susceptibility

- and outcome of 120 episodes. *Scand J Infect Dis* 2005;37:637-41.
20. Spanik S, Trupl J, Kunova A, Botek R, Sorkovska D, Grey E, Studena M, Lacka J, Oravcova E, Krchnakova A, Rusnakova V, Svec J, Krupova I, Grausova S, Stopkova K, Koren P, Krcmery V Jr. Viridans streptococcal bacteraemia due to penicillin-resistant and penicillin-sensitive streptococci: analysis of risk factors and outcome in 60 patients from a single cancer centre before and after penicillin is used for prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 1997;29:245-9.