

황색포도구균 균혈증에서 초기 항생제 치료가 예후에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 내과학교실*, 임상병리과학교실*

김성한 · 박완범 · 이기덕 · 강철인 · 최영주 · 김홍빈
박상원 · 김의석[†] · 오명돈 · 김의종* · 최강원

The Effects of Initial Empirical Antibiotics Regimens on the Outcomes of *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Sung-Han Kim, M.D., Wan-Bum Park, M.D., Ki-Deok Lee, M.D., Cheol-In Kang, M.D.,
Young Ju Choe, M.D., Hong-Bin Kim, M.D., Sang-Won Park, M.D., Ui-Seok Kim, M.D.[†]
Myoung-Don Oh, M.D., Eui-Chong Kim, M.D.* and Kang-Won Choe, M.D.

Departments of Internal Medicine and Clinical Pathology*, Seoul National University
College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Background : Because of the concern for the emergence of resistance, the prudent use of vancomycin is essential. However, it is uncertain whether the initial delay in the effective treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia adversely affects the outcome. We performed this study to determine the outcome of an initial delay in the use of antistaphylococcal antibiotics for *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB).

Methods : We conducted a retrospective cohort study of 238 with SAB at a tertiary care hospital. Empirical antibiotics treatment was considered ineffective if the isolated strain was not susceptible, in vitro, to antibiotics given during the first 48 hours. The outcome was measured as SAB-related mortality within 8 weeks from the SAB.

Results : The mortality for the patients with ineffective empirical regimen (50/117, 42.7%) showed a trend toward being higher than that with effective

empirical regimen (38/121, 31.4%), but it did not reach the statistical significance (OR 1.63 95% CI 0.96~2.77, $P=0.07$). However, in the subgroups of end-stage renal disease ineffective empirical antibiotics adversely affected the outcomes (OR 5.42, 95% CI 1.25~23.49, $P=0.02$). On multivariate logistic regression analysis, adjusted OR of ineffective empirical regimen for SAB-related mortality was 2.03 (95% CI 1.08~3.82, $P=0.03$).

Conclusion : Our findings suggest that an initial delay in the use of antistaphylococcal antibiotics for the first 2 days might adversely affect the outcome when treating SAB, especially in the patients with end-stage renal disease. (Korean J Infect Dis 34:293~304, 2002)

Key Words : *Staphylococcus aureus*, Bacteremia, Empirical antibiotics regimen, Methicillin-resistance

서론

황색포도구균은 지역사회획득 또는 병원 감염의 중요한 원인균이다. 1940년대에 황색포도구균의 치료제인 페니실린이 개발되었으나, 황색포도구균은 수십년에 걸쳐서 지속적으로 항생제에 대한 내성을 발전시켜왔다. 1961년에 메티실린 내

[†]현주소 : 인제대 서울백병원 내과
접수 : 2002년 9월 13일, 승인 : 2002년 10월 5일
교신저자 : 오명돈, 서울대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 02)760-2945, Fax : 02)762-9662
E-mail : mdohmd@snu.ac.kr

성 황색포도구균이 처음으로 보고되었고¹⁾, 1980년에 들어서는 이러한 내성 균종이 만연하게 되었다²⁾. 이에 따라서 반코마이신의 사용도 급속하게 증가하게 되었고, 결국 반코마이신 내성 장구균이 출현하게 되었다³⁾. 뿐만 아니라, 최근에는 반코마이신에도 내성을 보이는 황색포도구균이 보고되었다²⁾.

내성 균주가 출현하는 것을 막기 위해서는 항생제를 남용하지 않는 것이 중요하며⁴⁾, 여러 병원에서는 반코마이신을 경험적으로 사용하는 것을 제한하고 있다. 그러나, 이러한 제한은 황색포도구균 감염증에서 임상미생물학적인 결과가 나오기 전까지는 환자가 효과적인 항생제로 치료받지 못하는 경우가 생길 수 있다⁵⁾. 하지만, 이러한 황색포도구균 균혈증에서 초기의 부적절한 항생제 사용이 예후에 미치는 영향에 대한 연구는 드문 실정이다. 본 연구에서는 황색포도구균 균혈증이 생겼을 때, 임상미생물학적인 결과가 나오기 전에 경험적으로 사용한 항생제가 예후에 미치는 영향에 대해서 알아보고자 하였다. 또한, 메티실린 감수성 황색포도구균 균혈증과 비교해서 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증의 임상상에 대해서도 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 환자군

서울대학교병원에서 1998년 1월부터 2001년 10월까지 혈액 배양에서 황색포도구균이 분리된 모든 환자를 대상으로 후향적 코호트 연구를 하였다. 황색포도구균 균혈증이 수차례 발생한 경우에는 첫번째 발생만을 포함시켰다. 임상적으로 의미가 있는 황색포도구균 균혈증은 적어도 1쌍 이상의 혈액 배양에서 양성이면서 증상 및 징후가 패혈증에 일치하는 경우로 정의하였고, 임상적으로 의미가 없는 황색포도구균 균혈증은 연구에서 제외하였다. 또한, 환자들은 8주 동안 추적하여 황색포도구균과 관계없이 다른 이유로 사망한 환자들은 연구에서 제외하였다.

2. 미생물학적 검사

혈액 배양에서 분리된 황색포도구균은 VITEK GPI Cards를 이용하여 동정하였고, 항생제 감수성 검사는 NCCLS법에 따랐다⁶⁾.

3. 용어의 정의

1) 균혈증과 관계된 인자

지역사회획득 감염증은 다른 병원에서 전원되지 않았으며, 입원 당시에 감염증을 시사할 만한 소견이 있으면서, 입원 48시간 이내에 시행한 혈액 배양에서 황색포도구균이 동정되었을 때로 정의하였다⁷⁾.

이전에 항생제 사용은 황색포도구균 균혈증 발생 전 한달 안에 1주 이상의 기간 동안 정맥 항생제를 투여한 경우로 하였다⁷⁾. 이전에 수술을 한 경우는 황색포도구균 균혈증 발생 전 한달 안에 수술을 시행 받은 경우로 정의하였다⁷⁾. 호중구 감소증은 절대 호중구 수가 500/ μ L 이하인 경우로 정의하였다.

2) 감염 원인의 정의

카테터 관련 감염증은 아래의 3가지 조건을 만족하는 경우로 정의하였다; 1) 카테터가 72시간 이상 동안 삽입되어 있고, 2) 카테터 부위에서 고름이 나오고 그것을 배양했을 때 황색포도구균이 동정되거나, 또는 카테터를 제거했을 때 임상적으로 호전이 된 경우, 3) 균혈증을 설명할 만한 다른 원인이 없는 경우⁸⁾. 폐렴은 1) 하기도 감염의 증상과 징후가 있으면서, 2) 다른 원인으로 설명되지 않는 방사선적인 침윤이 생겼을 때로 정의하였다⁸⁾. 심부조직감염은 심부조직에 감염의 징후가 있으면서, 이 조직에서 배양한 결과가 혈액 배양에서 동정된 결과와 동일할 때로 정의하였다⁸⁾. 수술 후 창상 감염은 미국 질병관리센터(Centers for Disease Control and Prevention, USA)의 정의에 따랐다⁹⁾. 심내막염은 Duke criteria에 따라서 정의하였다¹⁰⁾. 원인 불명의 감염증은 원발병소가 명확하지 않는 경우로 정의하였다.

3) 경험적 항생제 치료

경험적 항생제 치료는 혈액배양 검사의 중간결과가 보고되는 배양 후 48시간 동안 사용한 항생제로 정의하였고, 비효과적인 경험적 항생제 치료는 48시간 동안 사용한 항생제가 감수성 검사에서 감수성이 없다고 나온 경우로 정의하였다.

4) 사망률

사망률은 전체 환자에서 황색포도구균 균혈증이 생긴지 8주 이내에 사망한 환자의 비율로 구하였다. 또한, 혈액 배양 결과가 나오기 전에 사망한 환자들을 제외한 환자군으로 추가적인 분석을 하였다.

4. 통계 처리

모든 통계 처리는 SPSS version 10.0 for Windows를 사

용하였다. 속성 척도는 Fisher's exact tests 또는 Pearson χ^2 tests를 사용하였고, 연속 척도는 Student t tests를 사용하였다. 층화분석에서 보정한 통계 수치를 구하기 위하여 Mantel-Haenszel common odds ratio를 사용하였다. 모든 통계는 2-tailed *P* values를 구하여 0.05 이하일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다. 다변량 분석을 위해서 선형로지스틱회귀 분석법을 이용하였다.

결 과

1. 환자들의 특성

대상 환자의 수는 238명이였다(Table 1). 127명(53.4%)가 메티실린 내성균이었으며, 111명(46.6%)은 메티실린 감수성

균이었다. 발열이 호전될 때까지 걸린 시간은 평균 5.3 ± 5.1 일(최소 1일에서 최대 26일까지)이었다. 37명(16.4%)의 환자에서 전이성 감염증이 생겼다. 52명(21.8%)은 지역사회 획득 감염증이었고, 이들 지역사회획득 감염증 중에서 메티실린 내성 균주에 의한 감염은 8명(15.3%) 있었다. 그리고, 지역사회획득 메티실린 내성균주에 의한 8예 모두에서 아래에 기술한 메티실린 내성의 위험 인자들을 가지고 있었다. 238명의 환자 중에서 88명이 사망하여, 사망률은 37.8%였다. 그리고, 사망환자의 90%는 균혈증이 발생한 지 한달 이내에 사망하였다. 혈액 배양 결과가 나오기 전에 사망한 환자들을 제외한 환자군에서 사망률을 구했을 때는 28.2% (59/209)였다. 또한, 본 연구에서 37명의 호중구 감소증을 동반한 혈액학적인 질환을 가진 환자들 포함되었는데, 이들에 대한 분석은 추가적으로 시행하였다.

Table 1. Baseline Clinical Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Clinical Characteristics	MRSA (n=127)	MSSA (n=111)	<i>P</i> value	Ineffective Regimen (n=117)	Effective Regimen (n=121)	<i>P</i> value
Age (years, mean \pm SD)	56.7 \pm 15.7	52.8 \pm 16.4	0.07	54.2 \pm 16.4	55.5 \pm 15.9	0.56
Male gender	84 (66.1)	72 (64.9)	0.84	75 (64.1)	81 (66.9)	0.65
Community-acquired [†]	8 (6.3)	44 (39.6)	<0.001	11 (9.4)	41 (33.9)	<0.001
Hospital stay before SAB (days, mean \pm SD)	33.9 \pm 34.6	17.7 \pm 34.3	<0.001	34.7 \pm 38.9	18.3 \pm 29.7	<0.001
Primary sites of infection						
unknown primary site	45 (35.4)	42 (37.8)	0.70	49 (41.9)	38 (31.4)	0.09
catheter-related infection	35 (27.6)	25 (22.5)	0.37	32 (27.4)	28 (23.1)	0.46
pneumonia	17 (13.4)	18 (16.2)	0.54	12 (10.3)	23 (19.0)	0.06
soft-tissue infection	6 (4.7)	14 (12.6)	0.03	5 (4.3)	15 (12.4)	0.02
post-operation wound infection	16 (12.6)	0 (0.0)	<0.001	10 (8.5)	6 (5.0)	0.27
infective endocarditis	1 (0.8)	4 (3.6)	0.19	2 (1.7)	3 (2.5)	1.00
osteomyelitis or arthritis	2 (1.6)	4 (3.6)	0.42	1 (0.9)	5 (4.1)	0.21
others	5 (3.9)	4 (3.6)	1.00	6 (5.1)	3 (2.5)	0.33
Underlying diseases						
liver cirrhosis [†]	17 (13.4)	27 (24.3)	0.03	19 (16.2)	25 (20.7)	0.38
diabetes mellitus	26 (20.5)	26 (23.4)	0.58	21 (17.9)	31 (25.6)	0.15
cancer	34 (26.8)	25 (22.5)	0.45	32 (27.4)	27 (22.3)	0.37
hematologic malignancy	21 (16.5)	26 (23.4)	0.18	28 (23.9)	19 (15.7)	0.11
end stage renal disease	27 (21.3)	16 (14.4)	0.17	25 (21.4)	18 (14.9)	0.19
Infection acquired in ICU [†]	29 (22.8)	1 (0.9)	<0.001	19 (16.2)	11 (9.1)	0.10
Previous antibiotics use [†]	106 (83.5)	37 (33.3)	<0.001	88 (75.2)	55 (45.5)	<0.001
Previous surgery [†]	47 (37.0)	6 (5.4)	<0.001	35 (39.9)	18 (14.9)	0.005
History of MRSA colonization	32 (25.2)	3 (2.7)	<0.001	19 (16.2)	16 (13.2)	0.51
Neutropenia	17 (13.4)	20 (18.0)	0.33	23 (19.7)	14 (11.6)	0.09

*Data are presented as the number (percent) of patients unless indicated otherwise.

[†]Independent risk factors for MRSA bacteremia which were *P*-value <0.05 in logistic regression model.

Abbreviations : MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; Ineffective regimen, ineffective empirical antibiotics regimen; Effective regimen, effective empirical antibiotics regimen; SD, standard deviation; SAB, *Staphylococcus aureus* bacteremia; ICU, intensive care units

2. 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증의 위험 인자

단변량분석에서 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증의 위험 인자로 나타난 변수들에 대하여 선형로지분석을 통해서 독립적인 위험 인자를 찾아보았다. 여기서 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증의 독립적인 위험 인자로 나타난 변수들은 중환자실에서 획득한 감염(OR 16.4, 95% CI 1.83~146.3), 이전에 항생제를 사용한 경우(OR 7.5, 95% CI 3.6~15.3), 이전에 수술을 받은 경우(OR 4.0, 95% CI 1.5~11.2)로 나타났다. 반면 메티실린 감수성 황색포도구균 균혈증의 독립적인 위험 인자로 는 지역사회획득 감염(OR 0.3, 95% CI 0.1~0.7)과 간경변증 환자에서 생긴 감염(OR 0.4, 95% CI 0.2~0.9)이 있었다.

3. 메티실린 내성균과 사망률

메티실린 내성 황색포도구균에 의한 사망률과 메티실린 감수성 황색포도구균에 의한 사망률은 각각 40.2% (51/127), 33.3% (37/111)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(OR 1.34 95% CI 0.79~2.28, $P=0.28$). 다른 인자들에 의해서 층화분석한 결과는 Table 2에 정리하였다. 대부분의 층에서 메티실린 내성이 예후에 유의한 영향을 미치지 않았다. 그러나, 예외적으로 원발병소를 모르는 감염증(OR 3.62, 95% CI 1.48~8.83), 당뇨병을 가진 환자(OR 4.79, 95% CI 1.14~20.21), 호중구 감소증을 동반한 암환자(OR 4.50, 95% CI 1.05~19.22)에서는 메티실린 내성이 예후에 나쁜 영향을 미쳤다. 선형로지분석을 이용하여 교란변수를 통제하여 구한 메티실린 감수성균에 대한 메티실린 내성균의 대응위험도는 1.38 (95% CI 0.64~2.97, $P=0.41$)이었다.

혈액 배양 결과가 나오기 전에 사망한 환자들을 제외한 환자군($n=209$)으로 분석했을 때, 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증의 사망률과 메티실린 감수성 황색포도구균 균혈증의 사망률은 각각 32.7% (37/113)과 22.9% (22/96)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다(OR 1.64 95% CI 0.88~3.04, $P=0.12$, Table 2). 이러한 환자군에서 층화분석한 결과는 표 2에 정리하였다. 초기에 급속한 사망한 경우를 제외한 환자군에서 선형로지분석으로 교란변수를 통제하여 구한 메티실린 감수성 황색포도구균 균혈증에 대한 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증의 대응위험도는 1.40 (95% CI 0.60~3.24, $P=0.44$)이었다.

4. 초기 항생제 사용이 예후에 미치는 영향

비효과적인 경험적 항생제를 사용한 경우의 사망률(42.7

%, 50/117)은 효과적인 경험적 항생제를 사용한 경우의 사망률(31.4%, 38/121)에 비해서 통계적으로 유의하지 않지만 더 높은 경향을 보였다(OR 1.63, 95% CI 0.96~2.77, $P=0.07$). 다른 인자들에 의해서 층화분석한 결과는 Table 3에 정리하였다. 대부분의 층에서 비효과적인 경험적 항생제 사용이 효과적인 경험적 항생제 사용에 비해서 예후가 나쁜 경향을 나타냈지만, 통계적으로 유의하지는 않았다. 그러나, 말기 신부전 환자에서 생긴 황색포도구균 균혈증에서는 초기에 비효과적인 항생제 사용이 예후에 나쁜 영향을 미쳤다(OR 5.42, 95% CI 1.25~23.49). 선형로지분석으로 교란변수를 통제하여 구한 효과적인 경험적 항생제 사용에 대한 비효과적인 경험적 항생제 사용의 대응위험도는 2.03 (95% CI 1.08~3.82, $P=0.03$)이었다.

혈액 배양 결과가 나오기 전에 사망한 환자들을 제외한 환자군($n=209$)으로 분석했을 때, 비효과적인 경험적 항생제를 사용한 경우의 사망률은 35.0% (36/103)으로 효과적인 경험적 항생제를 사용한 경우의 사망률(21.7%, 23/106)에 비해서 유의한 차이를 나타냈다(OR 1.94 95% CI 1.05~3.58, $P=0.03$). 이러한 환자군에서 층화분석한 결과는 Table 3에 정리하였다. 대부분의 층에서 비효과적인 경험적 항생제 사용이 효과적인 경험적 항생제 사용에 비해서 예후가 나쁜 경향을 나타냈지만, 통계적으로 유의하지는 않았다. 그러나, 비교적 젊은 환자군(OR 2.45, 95% CI 1.11~5.39), 원발병소를 알 수 없는 경우(OR 3.29, 95% CI 1.21~8.94), 말기 신부전 환자 군(OR 12.50, 95% CI 1.40~111.84)에서는 초기에 경험적 항생제 사용이 예후에 유의한 영향을 미쳤다. 초기에 급속한 사망한 경우를 제외한 환자군에서 선형로지분석으로 교란변수를 통제하여 구한 효과적인 경험적 항생제 사용에 대한 비효과적인 경험적 항생제 사용의 대응위험도는 2.41 (95% CI 1.21~4.78, $P=0.01$)이었다.

5. 황색포도구균 균혈증의 예후에 영향을 미치는 독립적인 위험 인자

선형로지분석을 통하여 구한 황색포도구균 균혈증의 예후에 영향을 미치는 독립적인 위험 인자로서 양호한 예후를 예측할 수 있는 경우는 카테터 관련 감염증(OR 0.29; 95% CI 0.09~0.89), 이에 비해서 나쁜 예후를 예측할 수 있는 경우는 원발병소가 불명확한 경우(OR 3.42; 95% CI 1.58~7.39), 폐렴(OR 5.08; 95% CI 1.94~13.28), 비효과적인 경험적 항생제 사용(OR 2.03, 95% CI 1.08~3.82), 간경변을 가진 환자에서 발생한 균혈증(OR 2.67, 95% CI 1.22~5.86), 암환자에서 발생한 균혈증(OR 2.05; 95% CI 1.04~4.04)이

Table 2. Mortality of *S. aureus* Bacteremia and Methicillin-Resistance

Risk factors	Included for the patients who died prior to initial microbiological reports (total n=238)				Excluded for the patients who died prior to initial microbiological reports (total n=209)			
	No. of patients who died/total no. (%)		OR (95% CI) for MRSA vs. MSSA	P-value	No. of patients who died/total no. (%)		OR (95% CI) for MRSA vs. MSSA	P-value
	MRSA	MSSA			MRSA	MSSA		
Age								
≥65 years	23/ 46 (50)	12/30 (40)	1.50 (0.59~3.81)	0.39	15/ 38 (40)	8/26 (31)	1.47 (0.51~4.22)	0.48
<65 years	28/ 81 (35)	25/81 (31)	1.18 (0.61~2.28)	0.62	22/ 75 (29)	14/70 (20)	1.66 (0.77~3.58)	0.19
adjusted			1.28 (0.75~2.19)	0.44			1.59 (0.86~2.96)	0.14
Community-acquired								
yes	5/ 8 (63)	13/44 (30)	3.97 (0.83~19.12)	0.11	2/ 5 (40)	5/36 (14)	4.13 (0.55~31.26)	0.20
no	46/119 (39)	24/67 (36)	1.13 (0.61~2.10)	0.70	35/108 (32)	17/60 (28)	1.21 (0.61~2.42)	0.58
adjusted			1.34 (0.75~2.38)	0.31			1.35 (0.70~2.61)	0.36
Hospital stay								
≥14 days	34/ 79 (43)	15/35 (43)	1.01 (0.45~2.25)	0.99	26/ 71 (37)	11/31 (36)	1.05 (0.44~2.53)	0.91
<14 days	17/ 48 (35)	22/76 (29)	1.35 (0.62~2.91)	0.45	11/ 42 (26)	11/65 (17)	1.74 (0.68~4.48)	0.25
adjusted			1.17 (0.67~2.04)	0.58			1.33 (0.70~2.53)	0.39
Ineffective empirical regimen								
yes	41/ 97 (42)	9/20 (45)	0.90 (0.34~2.36)	0.82	30/ 86 (35)	6/17 (35)	0.98 (0.33~2.92)	0.97
no	10/ 30 (33)	28/91 (31)	1.13 (0.47~2.71)	0.79	7/ 27 (26)	16/79 (20)	1.38 (0.50~3.83)	0.54
adjusted			1.01 (0.53~1.95)	0.97			1.17 (0.55~2.48)	0.67
Unknown primary site								
yes	32/ 45 (71)	17/42 (41)	3.62 (1.48~8.83)	0.004	23/ 36 (64)	10/35 (29)	4.42 (1.63~12.03)	0.003
no	19/ 82 (23)	20/69 (29)	0.74 (0.36~1.53)	0.42	14/ 77 (18)	12/61 (20)	0.91 (0.39~2.14)	0.82
adjusted			1.41 (0.82~2.44)	0.21			1.79 (0.95~3.36)	0.06
Pneumonia								
yes	10/ 17 (59)	10/18 (56)	1.14 (0.30~4.37)	0.85	7/ 14 (50)	5/13 (39)	1.60 (0.35~7.40)	0.55
no	41/110 (37)	27/93 (29)	1.45 (0.80~2.62)	0.22	30/ 99 (30)	17/83 (21)	1.69 (0.85~3.35)	0.13
adjusted			1.40 (0.81~2.40)	0.23			1.67 (0.90~3.12)	0.11
theter-related infection								
yes	3/ 35 (9)	2/25 (8)	1.08 (0.17~6.98)	1.00	2/ 34 (6)	2/25 (8)	0.72 (0.09~3.12)	1.00
no	48/ 92 (52)	35/86 (41)	1.50 (0.88~2.88)	0.13	35/ 79 (44)	20/71 (28)	2.03 (1.03~4.01)	0.04
adjusted			1.53 (0.87~2.70)	0.14			1.82 (0.96~3.47)	0.06
Cancer								
yes	17/ 34 (50)	16/25 (64)	0.56 (0.20~1.62)	0.28	13/ 30 (43)	10/19 (53)	0.69 (0.22~2.18)	0.53
no	34/ 93 (37)	21/86 (24)	1.78 (0.93~3.41)	0.08	24/ 83 (29)	12/77 (16)	2.20 (1.01~4.80)	0.04
adjusted			1.30 (0.75~2.23)	0.35			1.54 (0.82~2.89)	0.18
Liver cirrhosis								
yes	11/ 17 (65)	15/27 (56)	1.47 (0.42~5.13)	0.55	7/ 13 (54)	10/22 (46)	1.40 (0.35~5.54)	0.63
no	40/110 (36)	22/84 (26)	1.61 (0.86~3.00)	0.13	20/100 (30)	12/74 (16)	2.21 (1.04~4.70)	0.04
adjusted			1.58 (0.91~2.76)	0.11			2.00 (1.04~3.86)	0.04
Diabetes mellitus								
yes	10/ 26 (39)	3/26 (12)	4.79 (1.14~20.21)	0.03	8/ 24 (33)	2/25 (8)	5.75 (1.08~30.72)	0.04
no	41/101 (41)	34/85 (40)	1.03 (0.57~1.85)	0.93	29/ 89 (33)	20/71 (28)	1.23 (0.62~2.44)	0.55
adjusted			1.32 (0.77~2.24)	0.31			1.59 (0.86~2.95)	0.13
End stage renal disease								
yes	13/ 27 (48)	3/16 (19)	4.02 (0.93~17.41)	0.054	9/ 23 (39)	2/15 (13)	4.18 (0.76~23.06)	0.15
no	38/100 (38)	34/95 (36)	1.10 (0.61~1.97)	0.75	28/ 90 (31)	20/81 (25)	1.38 (0.70~2.70)	0.35
adjusted			1.34 (0.79~2.28)	0.28			1.64 (0.88~3.03)	0.12
Neutropenia								
yes	9/ 17 (53)	4/20 (20)	4.50 (1.05~19.22)	0.04	7/ 15 (47)	2/18 (11)	7.00 (1.17~41.76)	0.047
no	42/110 (38)	33/91 (36)	1.09 (0.61~1.93)	0.78	30/ 98 (31)	20/78 (26)	1.28 (0.66~2.49)	0.47
adjusted			1.33 (0.79~2.25)	0.28			1.62 (0.88~2.98)	0.12

Abbreviation : MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; CI, confidence interval

Table 3. Mortality of *S. aureus* Bacteremia and Empirical Antibiotics Regimens

Risk factors	Included for the patients who died prior to initial microbiological reports (total n=238)				Excluded for the patients who died prior to initial microbiological reports (total n=209)			
	No. of patients who died/total no. (%)		OR (95% CI) for ineffective vs effective	P-value	No. of patients who died/total no. (%)		OR (95% CI) for ineffective vs effective	P-value
	Ineffective regimen	Effective regimen			Ineffective regimen	Effective regimen		
Age								
≥ 65 years	18/36 (50)	17/40 (43)	1.35 (0.55 ~ 3.35)	0.51	12/30 (40)	11/34 (32)	1.39 (0.50 ~ 3.88)	0.53
< 65 years	32/81 (40)	21/81 (26)	1.87 (0.96 ~ 3.64)	0.07	24/73 (33)	12/72 (17)	2.45 (1.11 ~ 5.39)	0.03
adjusted			1.67 (0.98 ~ 2.85)	0.06			1.99 (1.07 ~ 3.71)	0.03
Community-acquired								
yes	6/11 (55)	12/41 (29)	2.90 (0.74 ~ 11.35)	0.16	2/7 (29)	5/34 (17)	2.32 (0.35 ~ 15.43)	0.58
no	44/106 (42)	26/80 (33)	1.48 (0.80 ~ 2.70)	0.21	34/96 (35)	18/72 (25)	1.65 (0.84 ~ 3.24)	0.15
adjusted			1.64 (0.94 ~ 2.86)	0.08			1.70 (0.90 ~ 3.23)	0.10
Hospital stay								
≥ 14 days	33/71 (47)	16/43 (37)	1.47 (0.68 ~ 3.18)	0.33	25/63 (40)	12/39 (31)	1.48 (0.64 ~ 3.45)	0.36
< 14 days	17/46 (37)	22/78 (28)	1.49 (0.69 ~ 3.24)	0.31	11/40 (28)	11/567(16)	1.93 (0.75 ~ 4.99)	0.17
adjusted			1.48 (0.86 ~ 2.56)	0.16			1.66 (0.88 ~ 3.13)	0.11
Methicilline-resistance								
yes	41/97 (42)	10/30 (33)	1.46 (0.62 ~ 3.46)	0.38	30/86 (35)	7/27 (26)	1.53 (0.58 ~ 4.03)	0.39
no	9/20 (45)	28/91 (31)	1.84 (0.69 ~ 4.94)	0.22	6/17(35)	16/79 (20)	2.15 (0.69 ~ 6.69)	0.18
adjusted			1.61 (0.84 ~ 3.09)	0.15			1.74 (0.83 ~ 3.67)	0.14
Unknown primay site								
yes	32/49 (65)	17/38 (45)	2.33 (0.98 ~ 5.54)	0.055	24/41 (59)	9/30 (30)	3.29 (1.21 ~ 8.94)	0.02
no	18/68 (27)	21/83 (25)	1.06 (0.51 ~ 2.21)	0.87	12/62 (19)	14/76 (18)	1.06 (0.45 ~ 2.50)	0.89
adjusted			1.47 (0.85 ~ 2.56)	0.17			1.73 (0.92 ~ 3.26)	0.09
Pneumonia								
yes	8/12 (67)	12/23 (52)	1.83 (0.43 ~ 7.84)	0.41	4/8 (50)	8/19 (42)	1.38 (0.26 ~ 7.22)	1.00
no	42/105 (40)	26/98 (27)	1.85 (1.02 ~ 3.35)	0.04	32/95 (34)	15/87 (26)	2.44 (1.21 ~ 4.91)	0.01
adjusted			1.84 (1.06 ~ 3.20)	0.03			2.24 (1.18 ~ 4.26)	0.01
Catheter-related infection								
yes	4/32 (13)	1/27 (4)	3.86 (0.41 ~ 36.75)	0.36	3/31 (10)	1/28 (4)	1.91 (0.16 ~ 22.63)	0.61
no	46/85 (54)	37/93 (40)	1.79 (0.98 ~ 3.24)	0.056	33/72 (46)	22/78 (28)	2.89 (0.28 ~ 29.56)	0.03
adjusted			1.90 (1.07 ~ 3.36)	0.03			2.21 (1.16 ~ 4.23)	0.02
Cancer								
yes	17/32 (53)	16/27 (59)	0.78 (0.28 ~ 2.19)	0.64	13/28 (46)	10/21 (48)	0.95 (0.31 ~ 2.97)	0.93
no	33/85 (39)	22/94 (23)	2.08 (1.09 ~ 3.97)	0.03	23/75 (31)	13/85 (15)	2.45 (1.14 ~ 5.28)	0.02
adjusted			1.57 (0.92 ~ 2.70)	0.10			1.82 (0.97 ~ 3.41)	0.06
Liver cirrhosis								
yes	14/19 (73)	12/25 (48)	3.03 (0.84 ~ 11.00)	0.09	8/13 (61)	9/22 (41)	2.31 (0.57 ~ 9.41)	0.24
no	36/98 (37)	26/96 (27)	1.56 (0.85 ~ 2.88)	0.15	28/90 (31)	14/84 (17)	2.26 (1.09 ~ 4.67)	0.03
adjusted			1.77 (1.02 ~ 3.06)	0.04			2.27 (1.19 ~ 4.33)	0.01
Diabetes mellitus								
yes	7/21 (33)	6/31 (19)	2.08 (0.58 ~ 7.43)	0.25	6/20 (30)	4/29 (14)	2.68 (0.65 ~ 11.13)	0.17
no	42/96 (45)	32/90 (36)	1.47 (0.82 ~ 2.65)	0.20	30/83 (36)	19/77 (25)	1.73 (0.90 ~ 2.38)	0.12
adjusted			1.56 (0.92 ~ 2.67)	0.10			1.87 (1.01 ~ 3.47)	0.04
End stage renal disease								
yes	13/25 (52)	3/18 (17)	5.42 (1.25 ~ 23.49)	0.02	10/22 (46)	1/16 (6)	12.50 (1.40 ~ 111.84)	0.01
no	37/92 (40)	35/103 (34)	1.31 (0.73 ~ 2.34)	0.37	26/81 (32)	22/90 (24)	1.46 (0.75 ~ 2.86)	0.27
adjusted			1.63 (0.96 ~ 2.77)	0.07			1.93 (1.05 ~ 3.57)	0.03
Neutropenia								
yes	10/23 (44)	3/14 (21)	2.82 (0.62 ~ 12.89)	0.29	7/20 (35)	2/13 (15)	2.96 (0.51 ~ 17.30)	0.26
no	40/94 (43)	35/107 (33)	1.52 (0.50 ~ 2.71)	0.15	29/83 (35)	21/93 (23)	1.84 (0.95 ~ 3.57)	0.07
adjusted			1.66 (0.97 ~ 2.83)	0.06			1.96 (1.06 ~ 3.65)	0.03

Abbreviation : Ineffective regimen, Ineffective empirical antibiotics regimen; Effective regimen, Effective antibiotics regimen; CI, confidence interval

었다.

혈액 배양 결과가 나오기 전에 사망한 환자들을 제외한 환자군(n=209)으로 분석했을 때, 선형로짓분석을 통하여 구한 황색포도구균 균혈증의 예후에 영향을 미치는 독립적인 위험 인자로서 양호한 예후를 예측할 수 있는 경우는 카테터 관련 감염증(OR 0.13, 95% CI 0.05~0.40), 이에 비해서 나쁜 예후를 예측할 수 있는 경우는 비효과적인 경험적 항생제 사용(OR 2.41, 95% CI 0.21~4.78), 간경변을 가진 환자에서 발생한 균혈증(OR 2.57, 95% CI 1.12~5.93), 암환자에서 발생한 균혈증(OR 2.15; 95% CI 1.04~4.48)이었다.

6. 호중구 감소증을 동반한 혈액학적 질환을 가진 환자들에 대한 황색포도구균 균혈증의 임상상

37명의 호중구 감소증을 동반한 혈액학적 질환을 가진 환자들에서 생긴 황색포도구균 균혈증에 대한 자료는 Table 4에 정리하였다. 이러한 환자군에서 단변량분석에서 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증의 위험 인자로 나타난 변수들에 대하여 선형로짓분석을 통해서 독립적인 위험 인자를 찾아보았을 때, 병원 재원 기간이 긴 경우(2주 이상, OR 7.50,

95% CI 1.35~41.71)만이 메티실린 내성에 위험 인자로 나타났다. 호중구 감소증을 동반한 환자에서 황색포도구균 균혈증에 의한 사망률(13/37, 35.1%)과 호중구 감소증을 동반하지 않은 환자에서 황색포도구균에 의한 사망률(75/201, 37.3%)에는 유의한 차이가 없었다($P=0.80$). 앞서 분석한 것처럼, 호중구 감소증 환자에서 메티실린 내성균에 의한 사망률은 통계적으로 유의하게 메티실린 감수성균에 의한 사망률보다 높았다(Table 5). 한편, 비효과적인 경험적 항생제를 사용한 경우의 사망률(42.5%, 10/23)은 효과적인 경험적 항생제를 사용한 경우의 사망률(21.4%, 3/14)에 비해서 통계적으로 유의하지 않지만 더 높은 경향을 보였다(OR 2.82 95% CI 0.62~12.89, $P=0.29$). 호중구 감소증 환자에서 선형로짓분석을 통하여 구한 황색포도구균 균혈증의 예후에 영향을 미치는 독립적인 위험 인자는 메티실린 내성균에 의한 균혈증(OR 7.67, 95% CI 1.42~41.36), 카테터 관련 감염증(OR 0.13, 95% CI 0.02~0.95)이었다.

Table 4. Baseline Clinical Characteristics of *S. aureus* Bacteremia in Neutropenic Patients (n=37)

Clinical Characteristics	MRSA (n=17)	MSSA (n=20)	P value
Age (years, mean \pm SD)	39.7 \pm 15.7	37.9 \pm 13.2	0.71
Male gender	11 (64.7)	11 (55.0)	0.59
Hospital stay before SAB (days, mean \pm SD) [†]	41.3 \pm 37.3	19.4 \pm 21.1	0.02
Primary sites of infection			
unknown primary site	7 (41.2)	13 (65.0)	0.15
catheter-related infection	7 (41.2)	5 (25.0)	0.30
others (pneumonia, soft tissue infection)	3 (17.6)	2 (10.0)	0.64
Underlying disease			
acute myeloid leukemia	12 (70.6)	12 (60.0)	0.50
acute lymphoid leukemia	2 (11.8)	4 (20.0)	0.67
lymphoma	2 (11.8)	1 (5.0)	0.58
other hematologic diseases (CML, CLL, aplastic anemia)	1 (5.9)	3 (15.0)	0.61
Previous antibiotics use	16 (94.1)	14 (70.0)	0.10
Previous surgery	3 (17.6)	0 (0.0)	0.09
Indwelling central venous catheter presence [‡]	15 (88.2)	17 (85.0)	1.00
Indwelling central venous catheter duration (>4 weeks) [‡]	7 (41.2)	12 (60.0)	0.25
Duration of neutropenia (>1 weeks) [§]	8 (47.1)	6 (30.0)	0.25
Severe mucositis	6 (35.3)	3 (15.0)	0.25

*Data are presented as the number (percent) of patients unless indicated otherwise

[†]P-value <0.05 in logistic regression model

[‡]32 patients had indwelling Hickman catheters. Indwelling central venous catheter duration (>4 weeks) was defined as a case in which patient had indwelled Hickman catheter for more than 4 weeks.

[§]Duration of neutropenia (>1 week) was defined as a case in which patient had had absolute neutrophil counts of $\leq 500/\mu\text{L}$ for more than 7 days before bacteremia.

Abbreviation : MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; SAB, *S. aureus* bacteremia; SD, standard deviation; CML, chronic myeloid leukemia; CLL, chronic lymphoid leukemia

Table 5. Univariate Predictors for *S. aureus*-related Mortality in Neutropenic Patients (n=37)

	No. of patients	No. of death Death	Mortality %	P value	Odds ratio (95% CI)
Methicillin resistance					
MRSA bacteremia [†]	17	9	52.9	0.04	4.50 (1.05 ~ 19.22)
MSSA bacteremia	20	4	20.0		
Initial empirical regimens					
ineffective regimen	23	10	42.5	0.29	2.82 (0.62 ~ 12.89)
effective regimen	14	3	21.4		
Primary sites of infection					
unknown primary site	20	9	45.0	0.17	2.66 (0.64 ~ 11.06)
catheter-related infection [†]	12	2	16.7	0.15	0.26 (0.05 ~ 1.41)
other infection focus	5	2	40.0	1.00	1.27 (0.18 ~ 8.79)
Underlying disease					
acute myeloid leukemia	24	8	33.3	1.00	0.80 (0.20 ~ 3.25)
acute lymphoid leukemia	6	3	50.0	0.64	2.10 (0.36 ~ 12.31)
lymphoma	3	1	33.3	1.00	0.94 (0.18 ~ 4.99)
other hematologic diseases	4	1	25.0	1.00	0.92 (0.08 ~ 11.18)
Hickman catheter presence					
catheter-removed	8	2	25.0	0.68	0.58 (0.09 ~ 3.37)
catheter-not-removed	24	9	37.5		
ANC on bacteremia					
less than 100/ μ L	28	9	32.1	0.69	0.59 (0.13 ~ 2.75)
more than 100/ μ L	9	4	44.4		

*Data are presented as the number of patients unless indicated otherwise

[†]P-value <0.05 in logistic regression model

Abbreviation : MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; CI, confidence interval; ANC, absolute neutrophil count

고 찰

본 연구에서는 호중구 감소증이 없는 환자에서 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증이 메티실린 감수성 황색포도구균 균혈증과 비교했을 때 사망률에 차이가 없었다. 이는 최근에 발표된 다른 연구들과 일치하는 결과이다^{5, 7, 8, 11-14}. 그러나, 몇몇 저자들은 메티실린 내성 자체가 예후에 나쁜 영향을 미친다고 발표하였다^{16, 17}. 이러한 상반된 연구 결과는 여러 가지 이유에 의한 것으로 설명할 수 있다. 첫째, 대상 인구가 연구에 따라 다르며, 둘째, 사망을 측정하는 방법이 연구에 따라 차이가 있으며¹², 셋째, 연구의 역학적인 상황 (예 epidemic vs. endemic)이 다르기 때문이다^{16, 17}. 일반적으로 epidemic strain은 병독력이 더 강하기 때문에 endemic area에서 연구 결과를 그대로 적용할 수 없다¹². 본 연구 기간 동안 메티실린 내성 황색포도구균의 폭발적인 증가는 없었기 때문에 메티실린 내성 황색포도구균이 토착화한 지역에서의 연구 결과라고 할 수 있다¹⁸. 그러나, 원발병소를 모

르는 경우와 당뇨병 환자에서는 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증이 메티실린 감수성 황색포도구균 균혈증에 비해서 유의하게 사망률이 높았다. Conterno 등은 원발병소를 모르는 경우에 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증의 사망률이 60.5% (26/43)로 메티실린 감수성 황색포도구균 균혈증의 사망률 27.3% (6/22)보다 유의하게 높다고 보고하였다 ($P=0.01$)¹⁶. 그러나, 메티실린 내성이 원발병소와 기저질환에 따라서 사망률에 다른 영향을 미치는 원인은 뚜렷하지 않다.

또한, 본 연구에서 호중구 감소증 환자에서 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증의 사망률(52.9%, 9/17)과 메티실린 감수성 황색포도구균 균혈증의 사망률(20.0%, 4/20)은 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있었다($P=0.04$, OR 4.50, 95% CI 1.05 ~ 19.22). 물론 대상 환자수가 37명으로 작기 때문에 확실한 결론을 내리기는 힘들지만, 이러한 호중구 감소증환자에서 메티실린 내성이 예후에 미치는 영향에 대해서는 저자들이 아는 바로는 처음으로 보고하는 것이다. Mizobuchi 등은 쥐를 이용한 실험을 통해서 정상 쥐에서는

메티실린 내성 황색포도구균이 메티실린 감수성 황색포도구균보다 병독성이 더 낮았고, 면역 억제제로 전처치한 쥐에서는 메티실린 내성 황색포도구균이 메티실린 감수성 황색포도구균과 병독성이 동일하다고 발표하였다¹⁹⁾. 본 연구의 결과는 이러한 실험적인 결과와 부분적으로 일치하는 점이 있다. 즉, 본 연구와 다른 연구들에서 임상 데이터는 메티실린 내성 황색포도구균의 예후가 메티실린 감수성균의 예후와 비슷하게 나타났고(비록 메티실린 내성균의 병독성이 더 낮다고 하더라도), 호중구 감소증 환자에서 메티실린 내성균의 병독성이 더 높아진 것이(메티실린 내성균만큼 병독성이 높아진 것이) 메티실린 내성균에서 예후가 더 나쁘게 나타나는 것에 기여했을 수 있다. 그러나, 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증이 메티실린 감수성 황색포도구균 균혈증에 비해서 사망률이 높은 것에 대하여 이러한 병독성의 차이뿐만 아니라, 다른 인자들도 고려할 수 있다. 첫째, 호중구 감소증 환자에서 메티실린 내성균을 획득한 그룹이 더 좋지 않은 예후를 가진 환자를 많이 포함하였을 수 있다. 둘째, 반코마이신 치료가 이러한 중증 감염증 환자에서는 1세대 세팔로스포린이나 반합성 페니실린 치료보다 치료 효과가 더 떨어졌을 가능성이 있다. Glycopeptide계 항생제가 베타-락탐 항생제보다 치료의 효율이 떨어진다는 것은 잘 알려진 사실이다²⁰⁾. 또한, 메티실린 내성 황색포도구균에 의한 심내막염²¹⁾과 폐렴¹⁴⁾같이 중증 감염증에서 반코마이신이 치료 효과가 더 떨어진다는 임상적 결과들이 보고되었다. 그러므로, 호중구 감소증 환자에서 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증이 메티실린 감수성 황색포도구균 균혈증보다 사망률이 높다는 것이 반드시 메티실린 내성균이 병독성이 강하다는 것을 뜻하지는 않는다.

이전에 연구들은 그람음성 균혈증²²⁾, 중환자실 환자군^{23, 24)}, 기계호흡기 관련 폐렴²⁵⁾에서 초기에 적절한 항생제 사용이 예후에 중요한 영향을 미친다고 발표하였다. 그러나, 황색포도구균 균혈증에 있어서 초기에 항생제가 예후에 미치는 영향은 상반되는 보고가 있다. Conterno 등은 초기에 부적절한 항생제를 사용한 그룹에서 사망률(57%, 24/42)이 초기에 적절한 항생제를 사용한 그룹에서 사망률(30%, 22/74)보다 높다고 보고하였다($P=0.04$)¹⁶⁾. Soriano 등은 부적절한 경험적 항생제 사용의 대응위험도가 2.13 (95% CI 1.21~3.75)이라고 하였다⁷⁾. 그러나, Roghmann 등은 비효율적인 경험적 항생제 사용에 대한 상대 위험도가 0.82 (95% CI 0.36~1.88)이라고 보고하였다⁵⁾. 본 연구에서는 비효율적인 경험적 항생제 사용이 효율적인 경험적 항생제 사용에 비해서 유의하게 사망률이 높음을 증명하지 못했다. 그러나,

다른 교란변수를 통제한 비효율적인 경험적인 항생제 사용에 대한 대응 위험도가 2.03 (95% CI 1.08~3.82)로써 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있었다. 그래서, 비효율적인 경험적 항생제 사용이 효율적인 경험적 항생제 사용에 비해서 통계적으로 유의한 차이를 확인하기 위해서 대상 환자수가 너무 작았을 가능성이 있다. 그러므로, 초기에 항생제 사용이 예후에 미치는 영향을 명확히 밝히기 위해서는 조금 더 대규모 연구가 필요하다. 단, 말기 신부전 환자군에서는 초기에 항생제 사용이 예후에 유의하게 영향을 미치는 것으로 나타나기 때문에, 우리나라와 같은 메티실린 내성 황색포도구균이 토착화된 경우에는 이러한 환자군에서 황색포도구균에 의한 패혈증이 의심되는 임상상황에서 반코마이신을 경험적 항생제에 포함시키는 것이 바람직할 것이다.

이전에 여러 저자들이 메티실린 내성 황색포도구균의 위험 인자에 관한 연구를 발표하였다. 본 연구에서 메티실린 내성 황색포도구균의 위험 인자로 나타난 병원획득감염^{5, 14, 16)}, 중환자실에서 감염증이 생긴 경우^{7, 16)}, 이전에 항생제를 사용한 경우^{7, 8)} 이전에 수술을 받은 경우^{7, 16)}는 이전의 연구와 일치한다. 그러나, 최근 미국에서 발표된 연구 중에는 지역사회획득감염에서 위험 인자가 없는 환자들에서도 메티실린 내성 황색포도구균 감염증이 증가하고 있다는²⁶⁾ 연구와는 차이가 있다. 그러나, 본 연구는 김 등이 우리나라에서 전비공에 집락을 이루고 있는 황색포도구균 중 메티실린 내성균주는 5% 미만²⁷⁾이었고, 지역사회 발생한 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증에서 모두 한가지 이상의 위험 인자를 가지고 있었다는²⁸⁾ 보고와 일치한다. 또한, 본 연구에서는 우리나라와 같이 메티실린 내성률이 높은 지역에서 호중구 감소증 환자에서 메티실린 내성균에 의한 감염증의 위험 인자가 무엇인지 살펴보았는데, 앞서 기술한 메티실린 내성의 위험 인자들은 내성에 큰 영향이 없는 것으로 나타났다. 오직 오랜 기간 병원에 재원한 경우만이 메티실린 내성의 위험 인자로 나타났다. 이것은 우리나라에서 호중구 감소증 환자에서 반코마이신을 초기에 경험적인 항생제로 포함하는 것을 결정하는데 참고로 할 수 있는 자료이다. 다른 한가지 언급할 점으로, 호중구 감소증 환자에서 초기에 반코마이신을 경험적 항생제로 포함해야 하는가에 관한 것이다. 여기에 대해서는 아직도 논란이 많은 부분이지만²⁹⁾, 최근에 Elting 등은 메타분석을 통하여 호중구 감소증 환자에서 α -hemolytic streptococcus 균혈증을 제외한다면 반코마이신을 초기에 경험적 항생제로 포함하는 것이 예후에 영향을 미치지 않는다고 보고하였다³⁰⁾. 하지만, 이 연구에서도 75명의 황색포도구균 균혈증 환자들이 포함되었으나, 메티

실린 내성 황색포도구균 균혈증은 2예에 불과하였다. 즉, 호중구 감소증 환자에서 발생한 메티실린 내성 황색포도구균에 의한 균혈증에서 반코마이신 사용을 지체했을 때 예후에 미치는 영향에 대한 자료는 부족한 실정이다. 본 연구는 호중구 감소증 환자에서 발생한 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증에서 반코마이신을 초기에 사용한 경우 사망률은 60.0% (3/5)이고, 48시간 이후에 사용한 경우는 사망률이 50.0% (6/12)으로 유의한 차이가 없었다($P=1.00$). 그러나, 환자수가 적기 때문에 반코마이신의 조기 사용이 이러한 환자군의 예후에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

본 연구에서 황색포도구균 균혈증에 의한 사망률은 37% (88/238)로 다른 연구에 비해서 높게 나왔다. 이것은 혈액배양 결과가 나오기 전에 사망한 급속히 나쁜 경과를 거친 환자들을 포함한 것이 영향을 미쳤을 것이다. 다른 연구에서는 황색포도구균 균혈증에 의한 사망률이 16~43%로 보고되는데, 이 중 몇몇 연구는 이러한 급속히 나쁜 경과를 거치는 환자들은 제외하였다^{12, 13}. 이와 함께, 본 코호트에는 심한 기저 질환을 가진 환자군이 많이 포함되어서 사망률이 높게 나왔을 것이다. 실제로 간경변증 환자에서 황색포도구균 균혈증이 생겼을 때 사망률은 59.1%였고, 암환자에서 균혈증이 생겼을 때는 사망률이 55.9%였다. 본 연구에서는 다른 연구와 같이^{5, 8, 11} 황색포도구균 균혈증이 반복적으로 생겼을 때 첫 번째 발생만을 연구에 포함시켰는데, 반복적으로 균혈증이 생긴 환자들의 예후가 더 좋지 않을 가능성이 있으므로 이런 환자들이 연구에서 제외되는 선택 뼈돌림이 생겼을 가능성이 있다. 또한, 본 연구에서는 균혈증이 발생한지 8주까지만 추적을 하였는데, 이것이 사망률에 영향을 미칠 수 있다. 그러나, 다른 연구에서와 같이 균혈증이 발생한지 1개월 이후에 균혈증으로 사망하는 경우는 드물고^{8, 12}, 후향적 연구에서 균혈증이 발생한지 2개월 이후에 사망하였을 경우에 사망의 원인을 판단하는데 어려움이 있다^{8, 12}. 또 다른 본 연구의 제약점은 초기에 항생제가 효과적으로 투여되지 못한 이유에 대해서는 살펴보지 못한 것이다. 그러므로, 저자들이 파악하지 못한 교란변수들이 결과에 영향을 미쳤을 가능성도 배제하지 못한다. 마지막으로, 본 연구는 초기의 경험적 항생제 사용이 사망에 미치는 영향에 대한 인과관계를 밝히기 위해서 시행한 연구가 아니다. 하지만, 윤리적으로 인과관계를 밝히기 위한 임상시험은 불가능하므로, 추가적인 관찰적인 연구가 계속 진행되어야만 초기에 항생제 사용이 예후에 미치는 영향에 관한 보다 명확한 결론을 얻을 수 있다.

요약하면, 황색포도구균 균혈증에서 처음 2일 동안 감수성이 있는 항생제 사용이 늦추어졌을 때, 예후에 나쁜 영향을 미칠 수 있음을 제시하였다. 그러므로, 중환자실에서 재원, 최근에 광범위 항생제를 사용한 경우, 최근 수술을 받은 경우 등의 메티실린 내성 포도구균 균혈증의 위험인자가 있을 때는 혈액 배양의 중간 결과가 나오기 전 초기 경험적 항생제에 vancomycin을 포함시키는 것이 바람직하다.

요 약

목 적 : 내성균 출현을 예방하기 위해서 반코마이신은 제한적으로 사용하는 것이 바람직하다. 그러나 반코마이신을 제한하면 일부 황색포도구균 감염증 환자는 미생물학적인 검사결과가 나오기 전까지 효과적인 치료가 늦어진다. 본 연구에서는 비효과적인 경험적 항생제 사용이 황색포도구균 균혈증 환자의 예후에 미치는 영향에 대해서 살펴보았다. 또한, 메티실린 내성 자체가 환자의 예후에 미치는 영향에 대해서도 살펴보았다.

방 법 : 서울대학교병원에 입원한 성인 환자들 중에서 황색포도구균 균혈증으로 확인된 모든 환자를 대상으로 후향적 코호트 연구를 시행하였다. 비효과적인 경험적 항생제 사용은 처음 48시간 동안 항생제 감수성 검사에서 감수성이 없는 항생제를 사용한 경우로 정의하였다. 사망률은 균혈증 발생한지 8주 내에 황색포도구균과 연관되어서 사망한 경우로 정의하였다.

결 과 : 총 238명의 환자들이 연구에 포함되었다. 메티실린 내성 황색포도구균 균혈증에 의한 사망률(40.2%, 51/127)과 메티실린 감수성 황색포도구균 균혈증에 의한 사망률(33.3%, 37/111)은 유의한 차이가 없었다($P=0.28$). 교란변수들을 통제한 선행로지회귀분석에서 메티실린 감수성균에 대한 메티실린 내성균의 대응위험도는 1.38 (95% CI 0.64 ~ 2.97, $P=0.41$)이었다. 한편, 비효과적인 경험적 항균제 사용의 사망률(42.7%, 50/117)은 효과적인 경험적 항균제 사용의 사망률(31.4%, 38/121)에 비해서 높았지만 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.07$). 그러나, 말기 신부전 환자에서 발생한 황색포도구균 균혈증에서는 비효과적인 경험적 항균제 사용은 유의하게 사망률을 증가시켰다(OR 5.42, 95% CI 1.25 ~ 23.49). 또한, 교란변수들을 통제한 선행로지회귀분석에서 효과적인 경험적 항생제 사용에 대한 비효과적인 경험적 항생제 사용의 대응위험도는 2.03 (95% CI 1.08 ~ 3.82, $P=0.03$)이었다.

결 론 : 본 연구를 통해서 메티실린 내성 자체가 황색포

도구균 균혈증에서 예후에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. 그리고, 황색포도구균 균혈증에서 처음 2일 동안 감수성이 있는 항생제 사용이 늦추어졌을 때, 예후에 나쁜 영향을 미칠 수 있음을 제시하였다. 특히, 말기 신부전 환자에서 발생한 황색포도구균 균혈증은 초기의 부적절한 경험적 항생제가 예후에 나쁜 영향을 주었다.

참 고 문 헌

- 1) Jevons MP: "Celbenin-resistant" staphylococcus, *BMJ* 1:124-125, 1961
- 2) Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al.: Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 340:493-501, 1999
- 3) Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, et al.: The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med* 135: 175-183, 2001
- 4) Perl TM: The treat of vancomycin resistance. *Am J Med* 106(5A):26S-37S, 1999
- 5) Roghmann MC: Predicting methicillin resistance and the effect of inadequate empirical therapy on survival in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 160:1001-1004, 2000
- 6) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M7-A5 National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA, 1993
- 7) Soriano A, Martinez JA, Mensa J, et al.: Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 30: 368-373, 2000
- 8) Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D: Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 158:182-189, 1998
- 9) Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, et al.: Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index: National Nosocomial Infection Surveillance System. *Am J Med* 91 (suppl 3B): 152S-157S, 1991
- 10) Durack DT, Lukes AS, Bright DK, et al.: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 96:200-209, 1994
- 11) Wisplinghoff H, Seifert H, Coimbra M, Wenzel RP, Edmond MB: Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infection due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 33:733-736, 2001
- 12) Mylotte JM, Tayara A: *Staphylococcus aureus* bacteremia: Predictors of 30-Day Mortality in a large cohort. *Clin Infect Dis* 31:1170-1174, 2000
- 13) Gopal AK, Fowler VG, Shah M, et al.: Prospective analysis of *Staphylococcus aureus* bacteremia in non-neutropenic adults with malignancy. *J Clin Oncol* 18: 1110-1115, 2000
- 14) Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J, Gonzalez M, Picazo JJ: Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 29:1171-1177, 1999
- 15) McClelland RS, Fowler VG, Sanders LL, et al.: *Staphylococcus aureus* bacteremia among elderly vs younger adult patients. *Arch Intern Med* 159:1244-1247, 1999
- 16) Conterno LO, Wey SB, Castelo A: Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:32-37, 1998
- 17) Romero-Vivas J, Rubio M, Fernandez C, Picazo JJ: Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 21:1417-1423, 1995
- 18) Kim JM, Park ES, Jeong JS, et al.: Multicenter surveillance study for nosocomial infections in major hospitals in Korea. Nosocomial Infection Surveillance Committee of the Korean Society for Nosocomial Infection Control. *Am J Infect Control* 28:454-458, 2000
- 19) Mizobuchi S, Minami J, Jin F, Matsushita O, Okabe A: Comparison of the virulence of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Microbiol. Immunol* 38:599-605, 1994
- 20) Chambers HF: Parenteral antibiotics for treatment of bacteremia and other serious staphylococcal infections, p. 583-601. In: K. B. Crossley and G. L. Archer (ed). *The staphylococci in human disease*. New York, Churchill Livingstone Inc. 1997
- 21) Small PM, Chambers HF: Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 34:1227-1231, 1990
- 22) Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al.: Monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1127-1133, 1997
- 23) Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ:

- Inadequate antimicrobial treatment of infections : a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 115:462-474, 1999*
- 24) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH : *The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 118:146-155, 2000*
 - 25) Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH : *Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest 122:262-268, 2002*
 - 26) Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, et al. : *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children with no identified predisposing risk. JAMA 279:593-8, 1998*
 - 27) 김홍빈, 신동현, 박경운, 오명돈, 김의중, 최강원 : 지역 사회 성인의 전비공에서 분리된 황색포도구균의 메티실린 내성율. 감염 30:527-531, 1998
 - 28) 김의석, 방지환, 김홍빈 등 : 지역사회 및 병원 내에서 발생한 황색포도구균 균혈증에서 메티실린 내성률과 위험인자. 감염 31:325-331, 1999
 - 29) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. : *2002 guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34:730-51, 2002*
 - 30) Elting LS, Robensteine EB, Rolston KVI, Bodey GP : *Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia : Observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis 25:247-259, 1997*
-