

Original Article



# 소아환자에서의 A군 사슬알균 혈류감염: 단일기관 연구

김동섭

경북대학교병원 소아청소년과

## Group A Streptococcal Bacteremia in Pediatric Patients: A Single-Center Study

Dongsub Kim

Department of Pediatrics, Kyungpook National University Hospital, School of Medicine, Kyungpook National University, the Republic of Korea



Received: May 31, 2020

Revised: Jun 30, 2020

Accepted: Jul 4, 2020

### Correspondence to

Dongsub Kim

Division of Pediatric Infectious Disease,  
Department of Pediatrics, Kyungpook National  
University Hospital, School of Medicine,  
Kyungpook National University, 130 Dongdeok-  
ro, Jung-gu, Daegu 41944, the Republic of  
Korea.

E-mail: sdk33@naver.com

Copyright © 2020 The Korean Society of  
Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed  
under the terms of the Creative Commons  
Attribution Non-Commercial License ([https://  
creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/))  
which permits unrestricted non-commercial  
use, distribution, and reproduction in any  
medium, provided the original work is properly  
cited.

### ORCID iDs

Dongsub Kim

<https://orcid.org/0000-0002-9836-6769>

### Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this  
article was reported.

### ABSTRACT

**Purpose:** Group A streptococcus (GAS) is a common pathogen in pediatric patients and often causes acute pharyngotonsillitis and skin and soft tissue infections. In addition, bacteremia with significant morbidity and mortality can also occur. This study was conducted to describe the clinical manifestations and treatment outcomes of pediatric GAS bacteremia patients in Korea.

**Methods:** This was a single-center, retrospective study. From January 2000 to December 2016, pediatric patients aged  $\leq 18$  years with GAS bacteremia were studied. Clinical manifestations, underlying diseases, intensive care unit stay, and antibiotic susceptibility were evaluated.

**Results:** During the study period, 19 patients had GAS bacteremia. Ten (53%) were male, and the median age was 7.4 years (range, 0.3–17.4 years). Fourteen (74%) had chronic underlying diseases. Five (26%) were immunocompromised (leukemia and chronic kidney disease). Eight (42%) had lymphatic or vascular malformations, of which seven had lesions with signs of inflammation. Three (16%) developed pneumonia, and two of them received ventilator care. The 30-day mortality rate was 6% (1/19), and the cause of death was bacteremic pneumonia. All GAS isolates were sensitive to penicillin. Fifteen (79%) were sensitive to both erythromycin and clindamycin.

**Conclusions:** This study identified various clinical manifestations of GAS bacteremia. GAS should be considered as a potential pathogen that can cause bacteremia and result in a serious clinical course.

**Keywords:** *Streptococcus pyogenes*; Bacteremia

### 서론

A군 사슬알균(Group A streptococcus, GAS)은 그람 양성균으로 흔히 피부와 구강 내에 상재한다. 감염시에는 피부 및 연조직 감염, 편도염과 같은 비교적 경한 질환부터 균혈증, 수막염, 폐렴, 괴사성 근막염, 독성쇼크 증후군 등 심각한 질환에 이르기까지 다양한 임상 양상을 보인다.

세계적으로 균혈증을 포함한 침습 A군 사슬알균 감염은 연간 660,000에 이상이 발생하며, 이로 인한 연간 사망자는 160,000명에 달하는 것으로 추산되고 있다.<sup>1)</sup> 유럽 및 미국의 경우 침습 A군 사슬알균 감염은 연간 100,000명당 2-5명이 발생하고, 치명율은 10-15%에 달하는 것으로 보고되고 있다.<sup>2-5)</sup> 국내 소아의 침습 세균감염 다기관 연구에서 A군 사슬알균으로 인한 침습 세균 감염은 전체의 2.6%에 달하였으며, 국소 증상이 없는 균혈증, 뇌수막염, 골관절 감염, 폐렴의 양상으로 나타났다.<sup>6)</sup> 그러나 국내 소아의 침습 A군 사슬알균 감염에 집중하여 역학 및 임상양상, 치료 경과에 대하여 조사한 자료는 제한적이다.<sup>7)</sup>

본 연구는 소아환자에서 발생한 A군 사슬알균 감염 중 대표적인 침습 감염질환인 균혈증에 대한 임상양상, 치료경과를 분석하였다.

## 방법

2000년 1월부터 2016년 12월까지 삼성서울병원에서 치료를 받은 0세부터 18세 이하 소아환자를 대상으로 의무 기록을 후향적으로 검토하였으며 A군 사슬알균이 배양검사서 확인된 환자들 중 혈액에서 A군 사슬알균이 검출된 환자를 선정하였다. 연구 대상의 균혈증 발생시 동반 증상, 성별, 나이, 기저 질환, 중환자실 치료 여부, 항균제 감수성을 조사하였다.

세균 동정은 VITEK 2 설비(bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France)로 시행하였으며, 항생제 감수성 검사는 검사시점의 Clinical and Laboratory Standards Institute 지침에 따라 페니실린, 클린다마이신, 에리스로마이신에 대한 감수성을 조사하였다.

본 연구는 삼성서울병원 임상연구 윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB) 승인을 받고 동의를 면제받아 진행되었다(IRB No. 2020-05-157).

## 결과

2000년 1월부터 2016년 12월까지 A군 사슬알균이 배양된 환자는 249명으로, 이 중 19명(8%)에서 균혈증이 발생하였다. 이들 19명 중 남자가 10명(53%)이었으며, 연령의 중앙값은 7.4세(범위, 0.3-17.4세)였다. 14명(74%)의 환자들이 만성 기저질환을 가지고 있었다. 5명(26%)은 면역저하(급성 림프구성 백혈병 3명 및 만성 신질환 2명) 환자였다. 8명(42%)이 림프낭종, 혈관종, 정맥 기형 등 림프관 및 혈관 기형이 있었다. 1명은 소뇌증이 있었으며, 가정에서 인공호흡기 치료를 받고 있던 환자였다(Table 1).

급성 림프구성 백혈병 환자 3명은 항암화학치료로 인한 호중구 감소 발열이 있어 시행한 혈액배양검사서 A군 사슬알균이 검출되었다. 급성 림프구성 백혈병 환자 중 1명에서 저혈압이 발생하여 승압제 치료를 요하였으나 독성쇼크증후군 진단 기준에 부합하지는 않았다. 신이식 후 면역억제 치료 중이던 환자 1명에서는 심낭염이 발생하였으며 혈액 및 심낭액에서 A군 사슬알균이 검출되었다. 기저질환으로 림프관 및 혈관 기형을 지닌 환자 8명 중 7명(88%)에서는 발열 및 기형부위의 통증 또는 부종 등 염증 소견을 보였다(Table 1).

Table 1. Patient characteristics

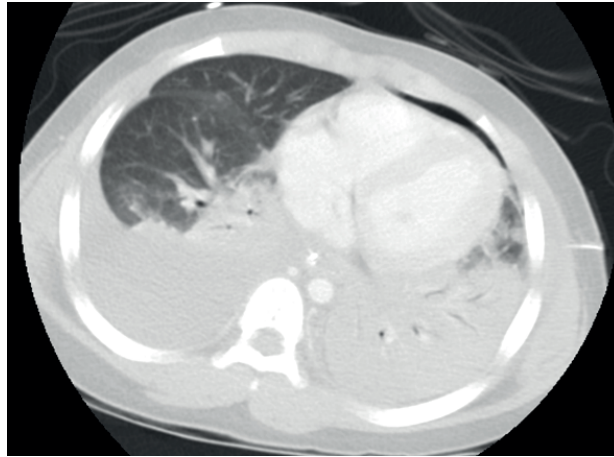
Patient	Age (yr)	Sex	Symptoms or diagnosis at the event	Underlying diseases	ICU care	30-day survival	Sensitivity to clindamycin/erythromycin	Empiric antibiotic treatment	Year of diagnosis
1	0.3	M	Fever and focal inflammation	Cystic hygroma	None	Survived	S/S	Ampicillin/sulbactam	2001
2	1.1	F	Fever and focal inflammation	Cystic hygroma	None	Survived	S/S	Cefazedone, gentamicin	2009
3	1.6	F	Fever and focal inflammation	Cystic hygroma	None	Survived	S/S	Ampicillin/sulbactam	2014
4	2.5	F	Fever and neutropenia	Acute lymphoblastic leukemia	None	Survived	S/S	Meropenem, teicoplanin	2014
5	2.9	M	Fever and neutropenia	Acute lymphoblastic leukemia	None	Survived	S/S	Cefepime	2013
6	3.3	F	Pneumonia	Microcephaly, home ventilator care state	Yes, mechanical ventilator	Deceased	S/S	Cefepime, vancomycin	2016
7	4.3	F	Fever and focal inflammation	Hemangioma	None	Survived	S/S	Cefotaxime, teicoplanin	2006
8	5.0	M	Arthralgia	None	None	Survived	S/S	Cefotaxime, nafcillin	2001
9	5.9	F	Fever and focal inflammation	Hemangioma	None	Survived	S/S	Cefotaxime, nafcillin	2003
10	5.9	F	Fever and focal inflammation	Hemangioma	None	Survived	R/R	Cefotaxime, clindamycin	2008
11	6.7	M	Osteomyelitis	None	Yes	Survived	S/S	Cefotaxime, vancomycin	2016
12	7.5	M	Fever and focal inflammation	Venous malformation	None	Survived	S/S	Cefazolin	2011
13	8.3	M	Pneumonia	None	Yes, mechanical ventilator	Survived	S/S	Cefotaxime, vancomycin	2016
14	8.3	F	Fever and neutropenia	Acute lymphoblastic leukemia	None	Survived	S/S	Cefepime	2007
15	10.0	M	Perianal abscess	Klippel-Trenaunay syndrome	None	Survived	S/S	Cefotaxime, ciprofloxacin, metronidazole	2001
16	11.4	M	Headache	None	None	Survived	S/S	Cefotaxime, vancomycin	2007
17	13.9	F	Fever	Lupus nephritis	None	Survived	S/R	Ampicillin/sulbactam	2005
18	16.5	M	Pneumonia	None	None	Survived	R/R	Ceftriaxone, clindamycin	2002
19	17.4	M	Pericarditis	Status post kidney transplant	Yes	Survived	R/R	Ceftriaxone, vancomycin	2000

Abbreviations: M, male; F, female; ICU, intensive care unit; S, susceptible; R, resistant.

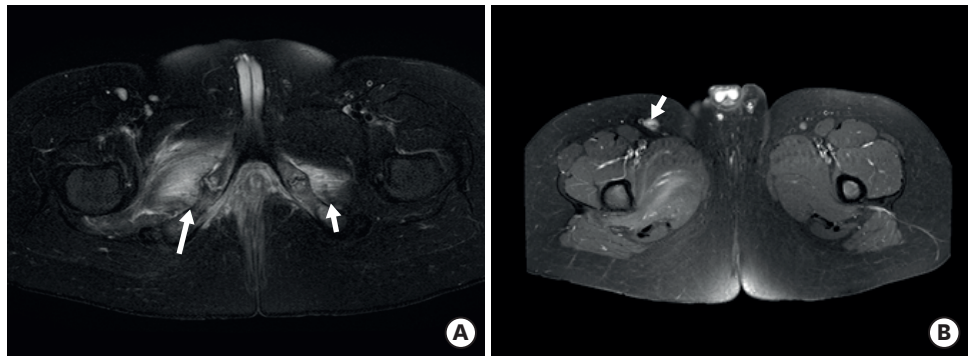
백혈병 환자를 제외한 국소 증상이 없는 균혈증 환자는 3명(16%)이었다.

이전 기저질환이 없던 환자는 5명이었으며, 이들 중 한 명은 인플루엔자 감염 후 폐렴을 동반한 균혈증이 발생하여 중환자실에서 extracorporeal membrane oxygenation 치료를 받고 회복하였다(Fig. 1). 또다른 한 명은 외상 후 골절을 동반한 치골부위 골수염으로 6주간 정주 및 경구 항생제 치료를 받았다(Fig. 2). 이들 19명 환자 중 4명(21%)이 중환자실에서 치료를 받았으며, 2명(10%)이 인공 기계환기 치료를 받았다. 사망자는 1명으로 소뇌증이 있으며, 가정에서 인공호흡기 치료를 받고 있던 환자로 폐렴이 발생하여 중환자실 치료를 하였음에도 폐렴 악화로 사망하였다.

환자에서 검출된 A군 사슬알균은 모두 페니실린에 감수성이 있었으며, 클린다마이신에 84% (16/19), 에리스로마이신에 79% (15/19) 감수성이 있었다. 클린다마이신과 에리스로마이신 모두에 감수성인 경우는 79% (15/19)였다. 2013년 이후 동정된 6건의 검체에 대해 유도



**Fig. 1.** Chest computed tomography of previous healthy 8-year-old boy, who developed bacteremic pneumonia after influenza infection. Chest computed tomography revealed bilateral dense pneumonic consolidation.



**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging of previous healthy 6-year-old boy, who developed bacteremia with osteomyelitis. (A) Pelvis magnetic resonance imaging revealed a fracture at the right pubic bone and both ischiopubic synchondrosis with osteomyelitis. (B) Small abscess pocket in right obturator muscle.

성 클린다마이신 내성 검사를 시행하였으며, 모두 유도내성이 없었다.

## 고찰

본 연구에서는 17년간 한 의료기관에서 발생한 A군 사슬알균 균혈증 소아환자 19명의 다양한 임상양상을 분석하였다. 균혈증이 있었던 환자들 중 림프관 및 혈관 기형 환자가 8명(42%)으로 다수를 차지하였고, 암환자와 만성 신질환 환자와 같은 면역저하 환자도 5명(26%)이 포함되어 있었다. A군 사슬알균에 의한 감염은 주로 건강한 소아들에서 편도염 및 연조직 감염의 일환으로 발생하는 일이 흔하지만, 기저 질환이 있는 환자에서는 균혈증의 원인으로도 고려를 해야 함이 관찰되었다.

림프관 및 혈관 기형 환자들은 피부장벽 손상 및 만성궤양을 동반할 수 있으며, 병변부 통증이나 부종 등의 염증반응으로 의료기관을 자주 방문하게 되는데, 특히 발열을 동반하는 경우 균혈증에 대한 고려가 필요할 것으로 보인다. 급성 백혈병 환자의 호중구 감소 발

열시에도 녹농균, 대장균, 황색 포도알균 등이 주요 감염균으로 알려져 있으나 A군 사슬알균 균혈증에 대한 고려 또한 필요하다.

최근 국외 침습 A군 사슬알균 감염 발병율 증가에 대한 보고들이 다수 있다. 아일랜드의 연간 100,000명당 침습 A군 사슬알균 감염 발병율은 2004–2011년 0.8–1.65명에서 2012–2015년 2.33–3.66명으로 증가 추세를 보였고, *emm* 1형 및 3형 균주의 증가가 확인되었다.<sup>8)</sup> 영국에서는 성홍열 발병증가가 보고되고 있으며, 이로 인한 가정내 노출자에서 일반 인구집단에 비해 12.2배 높은 연간 100,000명당 35.3명의 침습 A군 사슬알균 감염이 발생하였다.<sup>9)</sup> 침습 A군 사슬알균 감염율은 한 국가 내에서도 지역 및 인구학적 특성에 따라 차이를 나타낼 수 있어 호주 Queensland 지역의 0–18세 소아들 전체에서는 100,000명당 3.5명, 원주민 인구 집단에서는 13.2명이 발병한 것으로 보고하였고, 피부감염증 및 외상으로 인한 위험요인이 일부 확인되었다.<sup>10)</sup> 한 국내 연구에서도 1992–2004년에 비해 2011년과 2012년 침습 A군 사슬알균 감염 환자 증가를 보고하였다.<sup>7)</sup>

침습 감염의 균주 요인으로는 *emm* 유전형형을 고려할 수 있다. 지역에 따라 큰 차이를 보이고 있으나, 미국과 유럽 다수 국가의 경우 *emm* 1형이 주된 유전형으로 확인되었다.<sup>11)</sup> *emm* 1형의 경우 유전자 변형을 통해 무균 채액에서도 생존할 수 있는 *nga*, *slo*, 그리고 *speA2* 유전자를 발현하여 침습 감염을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>12,13)</sup> 미국과 스페인의 침습 A군 사슬알균 감염 역학조사에서 *emm* 1형 및 3형과 침습 감염의 높은 연관성 및 사망률을 보고하고 있다.<sup>2,14)</sup> 또한 국내 소아를 대상으로 한 타 연구에서도 *emm* 1형이 침습 A군 사슬알균 감염과 연관성이 높은 것으로 보고하고 있다.<sup>15)</sup> 본 연구에서는 유전형 분석을 시행하지 못하였으나, 추후 후속 연구로 확인이 필요하다.

소아에서 침습 A군 사슬알균 감염의 알려진 숙주 위험요인으로는 선행하는 수두나 대상포진 감염, 인플루엔자 감염, 비스테로이드 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) 사용 등이 있다.<sup>16,18)</sup> 본 연구에서도 인플루엔자 치료 후 발병한 균혈증을 동반한 폐렴 환자가 확인되었다. 림프 및 혈관 기형 환자들의 균혈증 위험성 증가에 대한 비교 연구는 없으나 기저 혈관종 환자에서의 A군 사슬알균 균혈증에 대한 보고들이 있으며, 모두 입원하여 전신 항생제 투여를 필요로 하였다.<sup>19–21)</sup> NSAID의 경우 통증, 발열과 같은 세균감염의 증상을 가릴(masking) 뿐 아니라, 종양 억제 인자(tumor necrosis factor)  $\alpha$  음성 되먹임 작용을 억제하여 A군 사슬알균 감염의 예후를 악화시키는 것으로 알려져 있다.<sup>22)</sup> 림프관 및 혈관 기형 환자의 국소 부위 염증에 있어 NSAID는 자주 투여될 수 있는 약제로 주의를 요한다.

본 연구는 단일기관의 후향적 연구로, 제한점이 있다. 3차 의료기관으로 기저질환 환자 비율이 높아 국내 상황을 대표하는 자료로는 제한이 있다. 환자의 나이 및 기저질환 이외 다른 균혈증 발생 위험요인을 분석할 수 없었고, 균혈증 치료 이후 합병증이나 장기 예후에 대한 분석을 진행하지 못하였다. 또한 균주에 대한 유전형 분석을 시행하지 못하였다.

본 연구에서는 국내 소아에 있어 A군 사슬알균 균혈증 발생시 다양한 임상양상을 확인할 수 있었다. 면역저하자, 림프 및 혈관 기형 환자 및 기저질환이 없는 건강한 환자의 경우에도 A군 사슬알균은 심각한 침습 감염인 균혈증을 일으키는 것으로 확인되어 국내 발병에 대한 지속적인 감시와 고려가 필요하다.



## REFERENCES

1. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-94.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Nelson GE, Pondo T, Toews KA, Farley MM, Lindegren ML, Lynfield R, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcal infections in the United States, 2005–2012. *Clin Infect Dis* 2016;63:478-86.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2008;46:2359-67.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Darenberg J, Henriques-Normark B, Lepp T, Tegmark-Wisell K, Tegnell A, Widgren K. Increased incidence of invasive group A streptococcal infections in Sweden, January 2012–February 2013. *Euro Surveill* 2013;18:20443.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Oliver J, Wilmot M, Strachan J, St George S, Lane CR, Ballard SA, et al. Recent trends in invasive group A streptococcus disease in Victoria. *Commun Dis Intell* (2018) 2019;43.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Rhie K, Choi EH, Cho EY, Lee J, Kang JH, Kim DS, et al. Etiology of invasive bacterial infections in immunocompetent children in Korea (2006–2010): a retrospective multicenter study. *J Korean Med Sci* 2018;33:e45.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Yang N, Lee HS, Choi JH, Cho EY, Choi EH, Lee HJ, et al. Clinical manifestations of invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* in children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2014;21:129-38.  
[CROSSREF](#)
8. Meehan M, Murchan S, Gavin PJ, Drew RJ, Cunney R. Epidemiology of an upsurge of invasive group A streptococcal infections in Ireland, 2012–2015. *J Infect* 2018;77:183-90.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Watts V, Balasegaram S, Brown CS, Mathew S, Mearkle R, Ready D, et al. Increased risk for invasive group A streptococcus disease for household contacts of scarlet fever cases, England, 2011–2016. *Emerg Infect Dis* 2019;25:529-37.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Whitehead BD, Smith HV, Nourse C. Invasive group A streptococcal disease in children in Queensland. *Epidemiol Infect* 2011;139:623-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Gherardi G, Vitali LA, Creti R. Prevalent *emm* types among invasive GAS in Europe and North America since year 2000. *Front Public Health* 2018;6:59.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Barnett TC, Bowen AC, Carapetis JR. The fall and rise of group A streptococcus diseases. *Epidemiol Infect* 2018;147:1-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Cole JN, Barnett TC, Nizet V, Walker MJ. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:724-36.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. González-Abad MJ, Alonso Sanz M. Invasive *Streptococcus pyogenes* infections (2011–2018): *emm*-type and clinical presentation. *An Pediatr (Barc)* 2020;92:351-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Choi JH, Yang NR, Lee WJ, Lee H, Choi EH, Lee HJ. Distribution of *emm* types among group A streptococcus isolates from children in Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:26-31.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Factor SH, Levine OS, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Skoff TH, et al. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1062-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A, et al. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. *Pediatrics* 2000;105:e60.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

18. Okamoto S, Nagase S. Pathogenic mechanisms of invasive group A streptococcus infections by influenza virus-group A streptococcus superinfection. *Microbiol Immunol* 2018;62:141-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Kracoff SL. Compartment syndrome secondary to group A streptococcus infection in the presence of a congenital hemangioma. *Pediatr Emerg Care* 2019;35:290-2.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Yagupsky P, Giladi Y. Group A beta-hemolytic streptococcal septicemia complicating infected hemangioma in children. *Pediatr Dermatol* 1987;4:24-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Christie CD, Havens PL, Shapiro ED. Bacteremia with group A streptococci in childhood. *Am J Dis Child* 1988;142:559-61.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Stevens DL. Could nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis* 1995;21:977-80.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

## 요약

**목적:** A군 사슬알균은 소아 환자들에 있어서 흔한 감염원으로 다양한 임상양상을 보인다. 급성편도염이나 피부 및 연조직 감염이 흔하며 상당한 이환율과 사망률을 동반하는 혈류감염 또한 발생할 수 있다. 본 연구는 국내 소아 A군 사슬알균 혈류감염 환자들의 임상양상과 치료 결과를 확인하고자 하였다.

**방법:** 이 연구는 단일기관의 후향적 연구로, 2000년 1월부터 2016년 12월까지 A군 사슬알균 혈류감염으로 입원치료 받은 18세 이하 소아 환자들을 대상으로 하였다. 균혈증 발생시 임상양상, 기저질환, 중환자실 치료 여부, 그리고 균주의 항생제 감수성을 조사하였다.

**결과:** 19명에서 A군 사슬알균 혈류감염이 확인되었다. 10명(53%)이 남자였으며 연령의 중앙값은 7.4세였다(범위, 0.3-17.4세). 14명(74%)의 환자들이 만성 기저질환을 가지고 있었다. 5명(26%)은 면역저하(백혈병 및 만성신질환) 환자였다. 8명(42%)이 림프낭종, 혈관종, 정맥 기형 등 림프관 및 혈관 기형이 있었으며 그 중 7명은 발열과 병변부 국소 염증소견이 있었다. 3명(16%)의 환자들에게 폐렴이 발생했고 이 중 2명은 인공호흡기 치료를 받았다. 환자들의 30일째 사망률은 6% (1/19)였으며 해당 환자는 균혈증을 동반한 폐렴으로 사망하였다. 모든 검출된 A군 사슬알균은 페니실린에 감수성을 보였다. 15균주(79%)는 에리스로마이신과 클린다마이신에 감수성을 보였다.

**결론:** 본 연구에서 A군 사슬알균 혈류감염이 발생한 소아 환자들의 임상양상을 분석하였다. A군 사슬알균은 소아에 있어 균혈증을 유발할 수 있는 심각한 감염의 원인균으로 고려가 필요하다.