

임상적으로 의심되는 신생아 패혈증에서 정맥용 면역 글로불린의 치료 효과

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

나현정 · 김지영 · 이경훈 · 이준화 · 최은진 · 김진경 · 정혜리 · 김우택

The Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin for Clinically Suspected Neonatal Sepsis

Hyun Jung Na, M.D, Ji Young Kim, M.D., Gyeong Hoon Lee, M.D., Jun Hwa Lee, M.D. Eun Jin Choi, M.D., Jin Kyung Kim, M.D., Hai Lee Chung, M.D. and Woo Taek Kim, M.D.

Department of pediatrics, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

Purpose : The purpose of this study is to determine the effectiveness of intravenous immunoglobulin (IVIG) administration in fullterm neonates having clinically suspected neonatal sepsis.

Methods : Forty full-term neonates admitted to the neonatal intensive care unit with clinically suspected neonatal sepsis, who had at least two positive diagnostic criteria were enrolled. Twenty neonates were enrolled into the IVIG arm and 20 in the placebo arm. Neonates with a gestational age of less than 36 weeks and those with any major congenital malformation were excluded. The neonates were randomized to receive 1 g/kg of IVIG or equivalent amount of normal saline. The treatments including antibiotics and supportive care were administered.

Results : The neonates in the therapy and placebo groups were comparable in terms of birth weight, gestational age, sex distribution, duration of antibiotics therapy and admission, elevation of serum IgG level, mortality rate, change of CBC, and serum level of acute phase reactants etc.

Conclusion : Serum IgG values increased significantly 5 days after administration of IVIG in the IVIG-treated group and decreased significantly 5 days after administration of normal saline in the placebo group. However, there was no significant difference in the duration of antibiotics therapy and admission, or of mortality between the IVIG-treated and placebo groups. No adverse reactions to the IVIG infusions were noted during the study. Our preliminary observations suggest that the administration of 1 g/kg IVIG to neonates had some effect on augmentation of humoral immune status in neonates with clinically suspected sepsis. But further study is needed to verify the benefit of IVIG infusion to neonatal sepsis. (Korean J Pediatr 2005;48:1187-1192)

Key Words : Neonatal sepsis, Intravenous immunoglobulin

서 론

신생아 집중치료실에서 환자 치료의 질적, 양적 성장과 효과적인 항생제의 개발에도 불구하고, 여전히 신생아 패혈증은 신생아기 사망과 이환의 중요한 원인으로 남아있다. 신생아 패혈증의 빈도는 출생아 100명당 1-10명이며¹⁾, 사망률은 원인균(그람 음

성 간균의 경우 40%, 진균의 경우 28%), 환자의 면역 상태, 합병증 발생 정도에 따라 차이를 보인다²⁾.

신생아기에 세균 및 기타 병원균에 의한 감염이 호발하는 것은 여러 가지 측면이 복합적으로 관여한다. 양막 파수, 모체의 주산기 발열, 자궁 압통 등의 산과적 요인, 신생아 집중치료실의 감시 장치, 침습적인 치료적 시술 등이 신생아 패혈증을 유발할 수 있으나, 이보다 중요한 요인은 이 시기의 전반적인 면역학적 결함이다. 신생아는 망상내피계의 결함, 낮은 항체 수치와 기능적 미숙 등의 체액성 면역의 결함, 세포성 면역과 식세포 기능의 결함, 보체계의 결함 등 전체적인 면역계의 결핍 및 기능 저하를 나타낸다^{3, 4)}.

신생아기의 체액성 면역은 주로 모체로부터 태반을 통해 공급

본 연구는 2003년도 녹십자 연구비의 지원으로 이루어졌음.
접수 : 2005년 7월 8일, 승인 : 2005년 8월 29일
책임저자 : 김우택, 대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Woo Taek Kim, M.D.
Tel : (053) 650-4250 Fax : (053) 622-4240
E-mail : wootykim@cu.ac.kr

되어진 항체에 의해 유지되며, 신생아에 의한 항체의 생성이 성인 수준에 도달하는 데는 출생 후 수년이 걸린다. 면역반응에서의 면역 글로불린 G(immunoglobulin G, IgG)의 역할은 탐식구의 탐식작용을 돕고, 보체를 활성화 시키는 것으로, IgG의 부족시 다당질 피막균(대장균, B군 연구균 등)에 의한 이환율이 증가하게 된다⁵⁾.

신생아 패혈증의 기본적인 치료로 항생제와 수액공급, 전해질과 혈당의 조절, 수혈 등의 보존 치료가 정립되어 있으나, 최근 수십 년간 새로운 치료법에 대한 끊임없는 시도가 있어 왔고, 이 중 대다수가 신생아의 면역학적 결함에 대한 보충적인 요법에 초점을 두고 있다. 과립구 수혈, 정맥용 면역 글로불린, 과립구 집락 자극 인자 및 과립구 대식 세포 집락 자극 인자 등의 효과에 대한 많은 연구가 발표되어 왔다^{5-14, 24)}.

정맥용 면역 글로불린(IVIG)은 다수의 군중에 대한 특이 항체를 포함하고 있으며, 최근 신생아 및 소아에 대한 IVIG의 안전성이 몇몇 연구들에 의해 입증되고 있어 소아에 대한 사용이 점차 증가하고 있다^{8, 9)}. IVIG 투여로 인한 항체의 공급이 신생아기 체액성 면역의 결함을 보완할 수 있을 것이란 기대 하에 신생아 패혈증 치료 및 예방을 위한 IVIG의 투여가 시도되고 있으며, 다양한 결과들이 발표되고 있다^{5, 8-14)}.

본 연구에서는 만삭아를 대상으로 임상적으로 의심되는 신생아 패혈증 치료에 있어서 IVIG의 치료 효과 및 부작용을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2003년 3월부터 2005년 2월까지 만 2년간 대구가톨릭대학교 병원 신생아 집중치료실에 입원한 만삭아 중에 만 2개월 미만의 임상적으로 의심되는 신생아 패혈증 환아를 대상으로 하였고, 임상적으로 의심되는 신생아 패혈증 환아는 여러 논문에서 제시되었던 신생아 패혈증을 조기 진단할 수 있는 혈액학적 변동사항, 급성 염증 반응 산물 양성을 기준으로 선택하였다¹⁶⁻¹⁹⁾.

신생아 패혈증이 의심되는 경우는 C reactive protein(CRP) 양성, haptoglobin 양성, acid glycoprotein 양성, 적혈구 침강 속도 15 mm/hr 이상, 총 중성구 수에 대한 미성숙 중성구 수의 비 0.2 이상, 총백혈구수 5,000/mm³ 미만 혹은 24,000/mm³ 이상으로 상기 소견 중 2개 이상 양성일 경우를 선택하였다. 상기 환아 중 심한 기형이 있는 환아와 재태 연령 36주 미만인 환아는 제외하였으며 환자 친권자 자의에 의하여 임상 시험 참여에 동의하고 서면 동의서에 서명한 40명의 환아를 대상으로 하였다.

2. 방 법

40명의 환아는 무작위로 추출되어 두 군으로 나누어 실험군(n=20)에게는 IVIG 1 g/kg을 투여하였고, 대조군(n=20)에게는 동량의 생리 식염수를 정주 하였다. IVIG 투여 전 신생아 패혈

증을 진단하기 위한 기본적인 검사(혈액배양, 소변배양, 대변배양, 뇌척수액 배양, 급성 염증 반응 물질, CBC, PT/PTT, 혈청 전해질)와 혈청 IgG 수치 검사가 시행되었고, IVIG는 6시간에 걸쳐 서서히 정주 하였으며, 주입 전후와 주입 중의 활력 징후 측정과 신체검사를 실시하여 부작용 발생 여부를 관찰하였다. IVIG 투여와 더불어 신생아 패혈증에 대한 항생제, 수액투여 등의 일반적인 치료가 병행되었으며, IVIG 투여 후 5일째 IVIG 투여 전 시행되었던 혈액 검사가 재시행 되었다. 실험군과 대조군에 포함된 환아의 속성, IVIG 및 생리 식염수 투여 전후의 CBC, 혈청 IgG, 급성 염증 반응 물질의 변동 사항과 사망률, 항생제 사용 기간, 입원 기간 등을 비교분석 하였다.

3. 통계처리

통계 처리는 SAS ver 8.1 및 SPSS ver 12 통계 패키지를 이용하였고, 검정은 t-test, general lineal model(GLM)로 처리 하였으며 유의 수준은 P값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

환아들의 평균 재태 연령과 출생 체중은 실험군에서 39.2±1.2주, 3,240±373 g이었고 대조군에서 39.6±1.1주, 3,186±487 g이었다. 평균 연령은 실험군에서 13±7일, 대조군에서 10±3일이었고 남아와 여아의 비율은 실험군에서 11:9, 대조군에서 12:8로 남아의 비율이 높았다. 동반 질환으로는 실험군의 경우 폐렴 1명, 뇌수막염 1명, 우유 알레르기 1명, 다형 홍반 1명이 있었고, 대조군의 경우 폐렴 3명, 요로감염증 3명이 있었다. 혈액 배양 결과 상 실험군과 대조군 두 군 모두에서 음성으로 나타났다(Table 1).

실험군에서 IVIG는 0.05 mL/kg/min의 속도로 주입되었고 주입직전, 주입 시작 후 3시간, 주입 완료 후 6시간째 활력 징후와 신체 계측을 시행하여 부작용의 발생 여부를 관찰하였다. 체온과 호흡수는 IVIG 주입 전후에 특별한 변동이 관찰되지 않았으나, 일부에서 주입시작 후 3시간 및 주입 완료 후 6시간에서 심박동수의 경한 상승을 보였으나 경과 관찰 중 호전을 보였다. 한 환아에서 주입 시작 1시간 후 갑작스런 활력징후의 변동(저체온증, 빈호흡, 빈맥)을 보였으나, 보온 이외의 특별한 조치는 시행하지 않은 채 경과 관찰 하던 중 호전되었다. 그 외의 IVIG

Table 1. Intravenous Immunoglobulin Study Population

	IVIG-treated group	Placebo group
Number of patients	20	20
Birth weight(g)	3,240±373	3,186±487
Gestational age(days)	274.2±8.7	277.6±7.8
Postnatal age(days)	13±7	10±3
Sex(M:F)	11:9	12:8
Positive blood cultures	0	0

Abbreviation : IVIG, intravenous immunoglobulin

투여 전후의 이상 반응은 관찰되지 않았다(Table 2).

IVIG와 생리식염수 투여 하루 전날과 투여 후 5일째의 혈액 검사를 비교하였다. 총백혈구수, 혈소판수, 혈청 전해질, 간효소, BUN/Cr, PT/PTT는 IVIG 및 생리식염수 투여 전후에 두 군 모두에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 혈색소치는 두 군 모두에서 IVIG 투여 전에 비해 투여 후 5일째 통계학적으로 유의하게 감소하였다($P<0.05$)(Table 3).

IVIG와 생리식염수 투여 전날과 투여 후 5일째의 혈청 IgG를 측정된 결과, IVIG 투여 전날보다 투여 후 5일째 실험군에서는 혈청 IgG가 통계학적으로 유의하게 증가하였고($P<0.01$), 대조군에서는 통계학적으로 유의하게 감소하였다($P<0.05$). IVIG 투여 전날의 혈청 IgG는 각 군간 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나($P>0.05$), IVIG 투여 후 5일째의 혈청 IgG는 대조군보다 실험군에서 통계학적으로 월등하게 증가하였다($P<0.001$)(Fig. 1).

CRP는 실험군에서 IVIG 투여 후 5일째 투여 전보다 통계학적으로 유의하게 감소하였으나($P<0.05$) 대조군에서는 변동이 없었다. Haptoglobin은 실험군은 IVIG 투여 전날 85%와 투여 후 5일째 30%의 양성률을, 대조군에서는 IVIG 투여 전날 83%와 투여 후 5일째 42%의 양성률을 보였으며, $\alpha 1$ -acid glycoprotein은 실험군에서 IVIG 투여 전날 50%와 투여 후 5일째 5%의 양성률을, 대조군에서 IVIG 투여 전날 66%와 투여 후 5일째

25%의 양성률을 보였다(Table 4).

항생제의 평균 사용기간은 실험군에서 10.6 ± 4.4 일, 대조군에서 10.3 ± 3.4 일로 통계학적으로 유의한 차이가 없었고, 평균 입원기간도 실험군에서 11.0 ± 3.3 일, 대조군에서 10.9 ± 3.4 일로 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 패혈증으로 인한 사망은 두 군 모두에서 없었다.

고 찰

IgG는 신생아 면역력에 있어 중요한 기능을 담당한다. 산모의

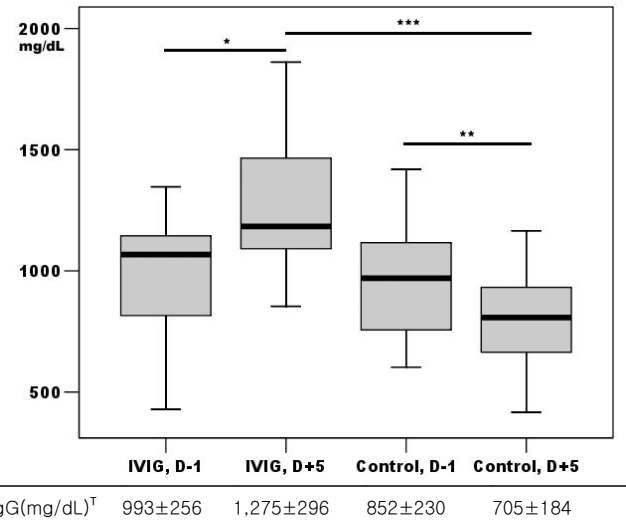


Fig. 1. Comparison of the IgG level between IVIG-treated and placebo groups. IVIG, D-1: one day before IVIG infusion. IVIG, D+5: five days after IVIG infusion. Control, D-1: one day before normal saline infusion. Control, D+5: five days after normal saline infusion. * $P<0.01$, ** $P<0.05$, *** $P<0.001$, [†]Mean value of IgG.

Table 2. Comparison of the Mean Values of Vital Signs in IVIG-treated Group

	Before	During	After
Heart rate/min	137±13	135±32	142±9
Respiratory rate/min	48±5	46±11	48±4
Body temperature(°C)	36.8±0.4	36.9±0.4	36.9±0.4

Abbreviation : IVIG, intravenous immunoglobulin

Table 3. Comparison of the Mean Values of Laboratory Data between IVIG-treated and Placebo Groups

	IVIG-treated group(n=20)		Placebo group(n=20)	
	D-1 [*]	D+5 [†]	D-1 [‡]	D+5 [§]
nHb(g/dL)	13.6±1.7	11.6±1.5	13.0±2.2	11.4±2.0 [¶]
WBC(/ μ Lf)	9,609±5,170	9,421±5,235	7,758±4,294	6,449±3,741
Platelet(10^3 / μ Lf)	452±191	446±94	425±200	390±118
PT(sec)	12.7±1.8	12.2±1.2	13.1±1.9	13.0±1.7
PTT(sec)	33.7±7.9	33.0±5.8	37.7±5.8	38.5±7.2
BUN(mg/dL)	9.4±2.6	9.1±1.9	10.1±4.2	8.8±1.1
Cr(mg/dL)	0.8±0.3	0.6±0.1	0.7±0.2	0.6±0.3
Na(mEq/L)	140±5	139±3	138±3	140±3
K(mEq/L)	4.9±0.7	5.2±0.8	4.6±0.4	5.0±0.6
AST(IU/L)	36±15	36±14	29±12	36±16
ALT(IU/L)	17±4	27±13	32±14	27±12

^{*}One day before IVIG infusion; [†]Five days after IVIG infusion; [‡]One day before normal saline infusion; [§]Five days after normal saline infusion; ^{||} $P<0,05$, [¶] $P<0,05$

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobulin; IgG, immunoglobulin G

Table 4. Comparison of Acute Phase Reactants Positivity Rate between IVIG-treated and Placebo Groups

	IVIG-treated group(n=20)		Placebo group(n=20)	
	D-1*	D+5 [†]	D-1 [‡]	D+5 [§]
CRP Positive CRP	15(75%)	2(10%)	18(90%)	2(10%)
Mean value(mg/L)	17.8±17.0	1.9±4.3	27.8±33.9	2.0±1.9
Positive haptoglobin	17(85%)	6(30%)	17(85%)	8(40%)
Positive α1-acid glycoprotein	10(50%)	1(5%)	13(65%)	5(25%)

*One day before IVIG infusion; [†]Five days after IVIG infusion; [‡]One day before normal saline infusion; [§]Five days after normal saline infusion; ^{||}P<0.05

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobulin; IgG, immunoglobulin G; CRP, C reactive protein

IgG는 제대 주령 8-10주부터 태반을 통하여 태아로 이행되기 시작하고, 그 양도 점차 증가하여 출생 시 태아의 IgG 농도는 산모와 비슷하거나 약간 높은 정도가 된다. 그러나 산모의 IgG는 산모가 이미 면역을 획득한 균종에 대한 항체에 국한되며 대부분이 임신 후반기, 특히 마지막 4-6주에 태아로 전달되게 된다⁹⁾. 그러므로 만삭아의 경우 특정균에 대한 특이 항체의 부족이, 미숙아의 경우 전체적인 항체의 양적 부족이 문제가 된다⁸⁾. 출생 직후의 신생아의 B 림프구도 IgG의 생성능력이 있으나, 성인이나 소아에 비해 그 범위와 양이 적으며, 출생 이후 IgG 생성은 점차 증가하여 7-8세경에야 성인 수준에 도달하게 된다.

면역반응에서의 IgG의 역할은 탐식구의 탐식작용을 돕고, 보체를 활성화시키는 것이다. 조기 신생아 패혈증의 주요 원인균인 B군 연구균과 대장균의 예를 들어 보면, 이들 균의 다당질 피막은 탐식구에 의한 탐식작용을 방해하는 기능을 가지고 있다. 이들 균에 대한 특이 IgG가 다당질 항원에 부착하면, IgG는 탐식구 표면의 Fc 수용기에 결합하고 뒤이어 탐식구에 의한 탐식작용이 일어나게 된다. 또한 IgG가 균에 부착하면 보체계가 활성화되고, 탐식구 표면의 C3b 수용기에 활성화된 보체가 부착되어 탐식작용이 촉진된다^{5, 20)}.

IVIG는 1,000명 이상의 공여자의 혈액으로부터 혈장분리 공정을 거쳐 만들어지므로 다수의 균종에 대한 특이 항체를 포함하고 있다. 이 때 각 혈장은 혈장분리 전 B형 간염 항원, 인체 면역 결핍 바이러스 항체 및 간 효소 검사를 거치게 된다. 일반적으로 사용되는 IVIG는 5-6% 용액으로, 일반 혈청과 IgG 아형의 비율은 비슷하나 함유된 IgG의 양은 혈청의 5-6배 정도이며 소량의 IgA도 포함하고 있다. 정맥으로 체내에 투여된 후 IgG는 첫 24-48시간에 최고농도에 도달했다가 이후 IgG가 혈관 외 구역으로 분포되며 혈중 농도가 하강한다. 균형점에 도달한 후엔 자연 IgG 항체와 유사한 21일의 반감기를 가지게 된다²⁰⁾. 본 연구에서 IVIG 투여 후 5일째까지도 통계학적으로 유의하게 IgG가 증가되어 있었다. 이것은 체내 IgG보다도 외부에서 투여한 IgG가 어떤 원인인지는 모르지만 혈액 속에 더 오래 남아 있는 것으로 생각된다.

IVIG의 알려진 부작용으로는 홍조, 오한, 구역, 두통, 미열, 흉통 및 요통 등이 있으며, 10% 정도에서 나타나고, 이는 투여된 IgG가 감염부위의 항원과 작용하며 발생한 염증 매개 물질

에 의한 것으로 생각되며, 용액의 주입 속도와 관련이 있는 것으로 여겨진다^{8, 20, 21)}. Berger 등²⁰⁾은 IVIG의 주입 시 1 mL/min 이하의 속도로 시작하여 15분 간격으로 속도를 높여 최종적으로 3-4mL/min를 넘지 않게 주입하였을 때 부작용의 빈도를 1% 미만으로 줄일 수 있었다고 보고하였고, IVIG의 유일한 금기는 IgA에 대해 아나필락시스를 일으킬 우려가 있는 경우이나, 이는 매우 드물다고 하였다. 신생아와 소아 연령에서 IVIG 사용 후의 부작용에 대한 몇몇 연구에 의하면 주입에 따른 주요한 부작용은 없는 것으로 보고되어 왔다^{8, 9)}. 다만 Ballin 등²²⁾은 신생아 자가 면역 혈소판 감소증으로 치료받은 한 영아에서 경한 혈압의 상승이 2일간 지속되었다고 보고하였고, Noya 등²³⁾은 패혈증의 예방을 위해 IVIG를 투여 받았던 영아들에서 일시적인 혈액 희석 효과가 있었다고 보고하고 있으나, IVIG로 인한 후기 부작용은 보고된 바가 없다^{8, 20)}. 본 연구에서는 일부 환자에서 심박동수의 경한 상승과 저체온증, 빈호흡, 빈맥을 보였으나, 특별한 조치 없이 경과 관찰하던 중 호전되었다.

이와 같이 소아에 대한 IVIG의 안전성이 알려지면서 신생아 및 미숙아의 선택적 혹은 전반적 IgG의 결핍을 교정하는 것이 신생아 패혈증의 치료 및 예방에 효과가 있을 것이라는 기대 하에 범저감마글로불린혈증 및 분류 불능형 면역 부전증 등에 사용되어 왔던 IVIG를 사용하게 되었다. 지금까지의 신생아 패혈증에 대한 IVIG의 효능에 대한 연구들은 주로 미숙아에서 패혈증 예방 효과에 대한 것과 이미 감염 상태인 신생아를 대상으로 한 패혈증 치료 효과에 대한 연구로 크게 나뉘어 진다. 1980년 대 초부터 시행된 IVIG에 대한 신생아 패혈증 예방 및 치료에 대한 연구는 여러 지역에서 이루어져 왔으나 대상 환자 선택 및 IVIG 사용량, 효능 판정의 기준 등 연구 방법에 있어 조금씩의 차이를 보이고 있고 그 결과도 차이를 보이고 있다^{5, 8-14, 24)}.

신생아 패혈증에서 IVIG의 예방적 효과에 대한 연구는 Jensen과 Pollock¹¹⁾이 산발적으로 시행되었던 12개의 연구를 메타 분석하여 총 4,993명의 신생아를 분석한 결과 IVIG의 예방적 사용이 패혈증의 발생률을 의미 있게 감소시킨 것으로 나타났고, Ohlsson과 Lacy²⁵⁾는 19개의 미숙아를 대상으로 한 연구들을 메타 분석하여 위와 같이 IVIG의 예방적 사용이 신생아 패혈증의 발생을 의미 있게 감소시킨 것을 보고하였다(P=0.02). Sandberg 등²⁶⁾은 미숙아 및 저출생체중아에 대한 IVIG의 예방적 효과를

신생아 패혈증의 위험인자로 알려진 제대혈 IgG 400 mg/dL 미만인 그룹에서 IVIG 투여군과 대조군으로 나누어 알아본 결과, 두 군간의 감염 발생률 및 사망률에 의미 있는 차이가 없었으며, 제대혈 IgG 400 mg/dL 이상인 미숙아와 이하인 미숙아를 다른 조치 없이 비교한 결과 IgG 400 mg/dL 이상인 미숙아에서 통계학적으로 유의하게 감염의 발생률이 낮았다고 보고하였다. 이는 제대혈 IgG 수치는 면역의 미숙성을 반영하는 것으로 그 자체가 신생아 감염의 중요한 예후 인자이며, 제대혈 IgG가 낮을 경우 단순히 예방적으로 혈청 IgG 수치를 높여 주더라도 신생아 중증 감염을 예방하는 효과는 없는 것으로 보였다.

신생아 패혈증에서 치료로서의 IVIG의 효과를 알아보는 연구는 Jenson과 Pollock¹¹⁾의 3개의 연구를 분석한 결과, IVIG를 신생아 패혈증 치료에 사용했을 경우 의미 있게 사망률이 감소하였다고 보고하였다. 그러나 Sheno이 등¹⁵⁾은 58명의 신생아 패혈증 환자를 대상으로 한 연구에서 IVIG의 투여가 사망률 및 임상 경과에 있어 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었다고 보고하였고, Chen¹²⁾이 시행한 141명의 신생아 패혈증 환자를 대상으로 한 연구에서도 IVIG 투약군과 위약 투약군 사이에 사망률, 항생제 사용 기간 및 입원 기간에서 유의한 차이가 없었다. 최근 Ohlsson과 Lacy²⁷⁾는 7개의 국가에서 시행된 13개의 연구, 529명의 패혈증 및 임상적으로 의심되는 패혈증 신생아를 메타 분석한 결과, IVIG 투여군에서 위약 투여군에 비해 의미 있게 사망률이 감소되었다고 보고하였다. 이렇듯 메타 분석 연구와 새로운 연구들의 결과가 차이를 보이고 있으며, IVIG의 미숙아에서의 예방적 사용 및 신생아 패혈증 및 패혈증 의심 환자에서의 치료적 사용은 논란의 여지를 가지고 있다.

본 연구는 이렇듯 신생아 패혈증에서의 IVIG의 치료적 투여에 대한 정립된 의견이 없는 상황에서 임상적으로 의심되는 신생아 패혈증 환자 중 만삭아를 대상으로 IVIG의 치료 효과 및 부작용 여부를 알아보기 위해 시행되었다.

실험군에서 IVIG 투여 후 한 환아에서 갑작스런 활력징후의 변동(저체온증, 빈호흡, 빈맥)이 일시적으로 관찰되었으나, 이는 면역 글로불린의 부작용인지 환자의 임상적 불안정 상태로 인한 것인지 명확하지 않으며 특별한 조치 없이 경과 관찰 중 호전되었다. 이외의 면역 글로불린에 의한 주요한 부작용은 관찰되지 않았으며, 이전의 다른 연구에서의 결과와 마찬가지로 정맥용 면역 글로불린의 신생아 패혈증에서의 사용은 비교적 안전한 것으로 보인다.

총백혈구수 및 혈소판수, 혈청 전해질, 간효소, BUN/Cr, PT/PTT는 IVIG 및 생리 식염수 투여 전후 결과에서 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 혈색소치의 경우 두 군 모두에서 투여 전 수치에 비해 투여 후 5일째 혈색소치의 유의한 감소를 보였는데 이는 혈액 채취에 의한 실험과 생리적 빈혈 및 감염 등의 복합적 원인에 의한 감소로 생각된다.

IVIG 투여 후 5일째 혈청 IgG 수치가 실험군에서 통계학적으로 유의하게 상승하였고, 대조군에서는 통계학적으로 유의한

감소하는 것을 보아서 IVIG 투여로 혈청 IgG가 높게 유지되면 패혈증 신생아의 체액성 면역을 증진시켜, 항생제 등의 기존의 패혈증 치료제에 부가적으로 치료 효과를 상승시킬 수 있을 것으로 여겨진다.

본 연구에서는 항생제의 사용기간, 입원 기간 및 사망률에 있어서는 유의한 차이를 입증하지 못 하였지만, 급성 염증 반응 물질의 측정 결과 정량적 검사를 시행했던 CRP의 경우 대조군에서는 통계학적으로 유의한 변동을 보이지 않고 IVIG 투여군에서 투여 5일째 통계학적으로 유의하게 감소하여, 이로 보아 패혈증 치료 효과가 IVIG 투여 시 더 빨리 나타나는 것으로 보였다.

본 연구에서는 소수의 환아를 대상으로 하였기에 IVIG의 신생아 패혈증에서의 명확한 치료 효과를 입증하지 못 하였으나, IVIG의 사용으로 환아의 체액성 면역의 상승효과가 있는 것으로 보이며, 향후 대규모의 환아를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 신생아 중환자실에서의 환자 치료의 질적, 양적 성장과 효과적인 항생제의 개발에도 불구하고, 여전히 신생아 패혈증은 신생아기 사망과 이환의 중요한 원인으로 남아 있다. 신생아 패혈증의 치료는 현재 항생제와 더불어 보존적 치료에 의존하고 있으나 최근 면역치료에 대한 연구가 많이 시도되고 있다. 본 연구에서는 만삭아를 대상으로 임상적으로 의심되는 신생아 패혈증 환아에 있어서 정맥용 면역 글로불린의 치료 효과 및 부작용을 알아보려고 하였다.

방법 : 임상적으로 패혈증이 의심되는 만 2개월 미만의 신생아 40명을 대상으로 실험군(n=20)은 정맥용 면역 글로불린(IVIG) 1 g/kg을 투여하였고, 대조군(n=20)은 동량의 생리 식염수를 정주 하였다. IVIG 투여 전 혈액배양, 소변배양, 대변배양, 뇌척수액 배양, 급성 염증 반응 물질, CBC, PT/PTT, 혈청 전해질과 혈청 IgG 수치를 검사하였고, IVIG 주입 전후와 주입 중의 활력 징후 측정과 신체검사를 실시하여 부작용 발생 여부를 관찰하였다. IVIG 투여 후 5일째 IVIG 투여 전에 시행되었던 혈액 검사를 재시행하였다. 각 군에서 IVIG 및 생리 식염수 투여 전후의 CBC, IgG, 급성 염증 반응 물질의 변동 사항과 사망률, 입원기간, 항생제 사용 기간 등을 비교 분석하였다.

결과 : IVIG를 투여하는 동안과 투여한 후 주요한 부작용은 관찰되지 않았으며, 한 명에서 일시적인 빈호흡, 빈맥, 저체온이 있었으나 특별한 조치 없이 호전되었다. IVIG와 생리식염수 투여 하루 전날과 투여 후 5일째의 혈액 검사를 비교한 결과 총백혈구수 및 혈소판수, 혈청 전해질, 간효소, BUN/Cr, PT/PTT 투여 전후에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나 혈색소치의 경우 두 군 모두에서 투여 전에 비해 투여 후 5일째 통계학적으로 유의하게 감소하였다. IVIG 투여 전날보다 투여 후 5일째 혈청 IgG는 실험군에서는 통계학적으로 유의하게 증가하

였으나, 대조군에서는 통계학적으로 유의하게 감소하였다. IVIG 투여 전날 혈청 IgG는 각 군간 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나, IVIG 투여 후 5일째의 혈청 IgG는 대조군보다 실험군에서 통계학적으로 월등하게 증가하였다. CRP는 실험군에서 IVIG 투여 후 5일째 투여 전보다 통계학적으로 유의하게 감소하였으나 대조군에서는 변동이 없었다. 항생제의 평균 사용기간은 실험군에서 10.6±4.4일, 대조군에서 10.3±3.4일로 통계학적으로 유의한 차이가 없었고, 평균 입원기간도 실험군에서 11.0±3.3일, 대조군에서 10.9±3.4일로 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 패혈증으로 인한 사망도 두 군 모두에서 없었다.

결론 : 본 연구에서는 IVIG 투여로 인한 주요 합병증이 없어서 임상적으로 의심되는 신생아 패혈증에 사용하기에 비교적 안전한 것으로 보인다. IVIG 투여 후 5일째 혈청 IgG 수치가 실험군에서 통계학적으로 유의하게 상승하고 대조군에서는 통계학적으로 유의하게 감소하는 것으로 보아, IVIG의 투여로 인한 높은 혈청 IgG 유지가 패혈증 신생아의 체액성 면역 증강에 기여하는 것으로 여겨진다. 그러므로 신생아 패혈증에서 항생제 등 기존의 치료에 부가적으로 사용되었을 때 치료효과의 상승이 있을 것으로 보인다. 본 연구에서는 항생제의 사용기간, 입원 기간 및 사망률에 있어서는 유의한 차이를 입증하지 못 하였지만 IVIG 투여로 CRP가 더 빨리 감소하는 것으로 보아 신생아 패혈증 치료에 도움이 되리라 생각되며 향후 대규모의 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates : a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:72-80.
- 2) Wolach B. Neonatal sepsis : pathogenesis and supportive therapy. *Semin Perinatol* 1997;21:28-38.
- 3) Wilson CB. Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr* 1986;108:1-12.
- 4) Hill HR. Host defenses in the neonates : prospects for enhancement. *Semin Perinatol* 1985;9:2-11.
- 5) Fischer GW. Use of intravenous immune globulin in newborn infants. *Clin Exp Immunol* 1994;97 Suppl 1:73-7.
- 6) Hill HR. Granulocyte transfusions in neonates. *Pediatr Rev* 1991;12:298-302.
- 7) Cairo MS. Neutrophil transfusions in the treatment of neonatal sepsis. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:227-34.
- 8) Homan SE, Hall RT, Hall SL, Meade VM, Kurth CG. Safety of intravenous immunoglobulin infusion in neonates at risk for sepsis. *Am J Perinatol* 1990;7:307-11.
- 9) Weisman LE, Fischer GW, Marinelli P, Hemming VG, Pierce JR, Golden SM, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin in neonates. *Vox Sang* 1989;57:243-8.
- 10) Jenson HB, Pollock BH. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1998;22:50-63.
- 11) Jenson HB, Pollock BH. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997;99:E2.
- 12) Chen JY. Intravenous immunoglobulin in the treatment of full-term and premature newborns with sepsis. *J Formos Med Assoc* 1996;95:839-44.
- 13) Lacy JB, Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infection in pre-term infants : meta-analyses. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72:F151-5.
- 14) Haque KN. Intravenous immunoglobulins versus sepsis. *Pediatrics* 2000;105:1173-4.
- 15) Sheno A, Nagesh NK, Maiya PP, Bhat SR, Subba Rao SD. Multicenter randomized placebo controlled trial of therapy with intravenous immunoglobulin in decreasing mortality due to neonatal sepsis. *Indian Pediatr* 1999;36:1113-8.
- 16) Lee JK, Cheon HW, Park JH, Lee JH, Lee JW, Kim SK. A clinical study on early diagnosis in neonatal sepsis. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:49-56.
- 17) Rodwell RL, Taylor KM, Tudehope DI, Gray PH. Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:372-6.
- 18) Ghosh S, Mittal M, Jaganathan G. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematological scoring system. *Indian J Med Sci* 2001;55:495-500.
- 19) Ahmed Z, Ghafoor T, Waqar T, Ali S, Aziz S, Mahmud S. Diagnostic value of C-reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:152-6.
- 20) Berger M, Gilbert I. Role of gamma globulin. *Semin Respir Infect* 1989;4:272-83.
- 21) Roifman CM, Gelfand EW. Replacement therapy with high dose intravenous gamma-globulin improves chronic sinopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:592-6.
- 22) Ballin A, Andrew M, Ling E, Perlman M, Blanchette V. High dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal autoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 1988;112:789-92.
- 23) Noya FJD, Rensch MA, Carcia-Prats JA, Jones T, Baker CJ. Disposition of an immunoglobulin intravenous preparation in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1988;112:278-83.
- 24) Chen JY. Intravenous immunoglobulin in the treatment of full-term and premature newborns with sepsis. *J Formos Med Assoc* 1996;95:839-44.
- 25) Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000361.
- 26) Sandbeg K, Fasth A, Berger A, Eble M, Isacson K, Lischka A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin A. *J Pediatr* 2000; 137:623-8.
- 27) Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001239.