

## 신생아에서 Vancomycin 내성 장구균의 감시 및 위험인자 분석

순천 성가톨릭병원 소아과, 전남대학교 의과대학 소아과학교실\*

이화윤 · 김기환 · 최진수 · 김선희\* · 최영륜\* · 황태주\*

### Prevalence and Risk Factors of Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) Colonization in Neonates

Hwa Yun Lee, M.D., Gi Hwan Kim, M.D., Jin Su Choi, M.D.  
Sun Hee Kim, M.D.\*, Young Youn Choi, M.D.\* and Tai Ju Hwang, M.D.\*

Department of Pediatrics, St. Carollo Hospital, Sunchun,  
Department of Pediatrics\*, Chonnam University Medical School, Gwangju, Korea

**Purpose :** Vancomycin-resistant enterococci(VRE) are now nosocomial pathogens in Korea. But little is known about the prevalence of stool colonization with VRE in neonates in Korea. So we studied the prevalence and risk factors of VRE colonization in the Neonatal Intensive Care Unit(NICU).

**Methods :** From January 2000 to December 2004, the medical records of 294 neonates(127 cases of VRE group and 167 cases of non-VRE group, according to the results of stool culture) were reviewed retrospectively. We studied the annual prevalence of VRE and risk factors of VRE colonization in neonates.

**Results :** From 2000 to 2003, the prevalence rate of VRE in NICU increased. After preventing VRE transmission, the prevalence rate of VRE has decreased.

**Conclusion :** VRE colonization increased recently. Risk factors of VRE colonization were prematurity, lower birth weight, longer hospitalization and use of vancomycin or 3rd generation cephalosporin, compared with the non-VRE group. To prevent VRE transmission among newborns, aggressive infection control strategies by NICU staffs must be implemented immediately for all babies. (**Korean J Pediatr 2005;48:946-952**)

**Key Words :** VRE colonization, Neonate, Prevalence, Risk factors

### 서 론

Enterococci는 catalase 음성 그람 양성 구균으로 장내에 서식하는 상재균의 일종이다<sup>1)</sup>. 병원내 감염 중 *Staphylococcus aureus* 다음 두 번째로 흔한 균으로 그 중 *Enterococcus faecalis*와 *Enterococcus faecium*에 의한 감염이 90%를 차지하며<sup>2)</sup>, 신생아 지발형 패혈증의 세 번째 흔한 원인균이다<sup>3)</sup>. Enterococci는 beta-lactam, trimethoprim-sulfamethoxazole, 저농도의 aminoglycoside에 대한 내제적 내성이 있으며 ampicillin, fluoroquinolone, 고농도의 aminoglycoside, macrolide와 rifam-

pin에 대한 획득 내성이 있어 치료 시 항생제를 선택하는데 있어 어려움을 주고 있다<sup>4)</sup>.

Vancomycin-resistant enterococci(VRE)는 1986년 Uttley 등<sup>5)</sup>에 의해 처음 보고 되었으며, 그 후 여러 병원에서 VRE 감염의 증가가 보고되어 비교적 흔한 병원균으로 알려지게 되었다<sup>6)</sup>. VRE 감염에 대해 성인에서는 많은 보고가 있으나 소아나 신생아에서의 감염은 비교적 적은 실정이다<sup>7-9)</sup>. 본 전남대학교병원에서는 1997년도부터 병원내 VRE의 출현을 조기에 검출하는 병원감염 감시 흐름의 일환으로 검사실에서 입원환자에서 의뢰된 대변을 대상으로 VRE 검출을 계속 시행하여 왔다. 최근 본원 신생아 집중치료실에서 VRE 검출이 증가되고 있어 연도별 발생추이와 위험인자들을 알아보하고자 하였다.

접수 : 2005년 4월 18일, 승인 : 2005년 6월 22일  
책임저자 : 최영륜, 전남대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : Young Youn Choi, M.D.  
Tel : 062)220-6642 Fax : 062)222-6103  
E-mail : yychoi@chonnam.ac.kr

**대상 및 방법**

**1. 대상**

2000년 1월부터 2004년 12월까지 전남대학교병원 신생아 중환자실과 소아과 병동에 입원한 교정연령 4주 미만의 환아에서 대변 배양 검사를 실시하였던 294명(남아 157명, 여아 137명)에 대해 입원 기록지를 후향적으로 조사하였다.

**2. 방법**

대변 배양검사상 VRE 양성인 127명(43.2%, rotavirus 감염 20명, salmonella 감염 1명 포함)을 연구군으로, VRE 음성인 167명(56.8%, rotavirus 감염 76명, pseudomonas 감염 4명, 배양 음성 87명 포함)을 대조군으로 하였다. VRE 양성인 군의 연도별 발생빈도를 조사하였고 연구군과 대조군의 재태연령, 출생체중, 분만방법, 입원장소, 입원기간, 임상증상, 발병시기, 발병 당시의 혈액검사, 3세대 cephalosporin과 vancomycin, metronidazole 등 치료 항생제의 종류 및 생존유무 등을 조사하였다.

대변내 VRE 검출은 먼저 Enterococcal 배지에 vancomycin을 6 µg/mL의 농도로 섞어 VRE를 선별하였고, 균주의 동정과 minimal inhibitory concentration(MIC) 검사는 Vitek II system(bioMérieux, USA) 및 Microscan system(Dade Microscan Walkaway 96, Dade Behring, USA)로 시행하였다. VRE 균주의 vancomycin과 teicoplanin MIC는 E-test(AB disk, Sweden)를 통하여 확인하여 VanA, VanB 및 VanC의 표현형을 조사하였다.

자료의 통계분석은 윈도우용 통계 프로그램인 SPSS를 이용하였고 Student t-test, chi-square test, multiple logistic regression을 이용하여 비교하였다. 통계학적 유의수준은  $P < 0.05$ 인 경우로 하였다.

**결 과**

**1. 대변내 VRE 검출빈도**

2000년부터 2003년간 신생아 환아 중 VRE 검출률은 2000년 0명, 2001년 1명(3.7%), 2002년 74명(60.7%), 2003년 52명(38.2%)으로 연도별로 증가하는 추세였으나 2004년에는 2명(0.8%, 총 257명)으로 병원 감염 관리 후 줄어들었다(Fig. 1).

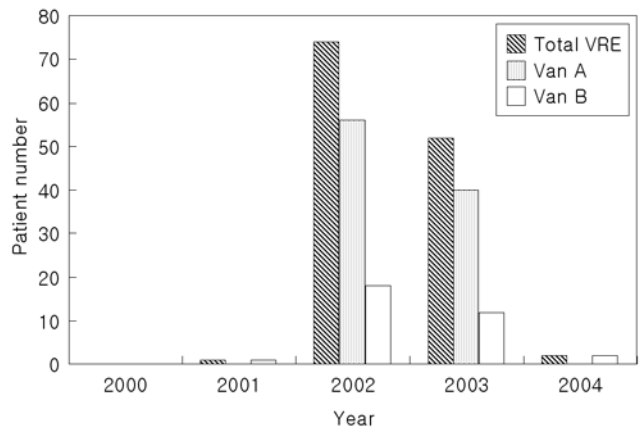
VRE의 월별 발생건수를 보면 2002년 1월에 9명에서 발생하여 감소하다가 3월부터 7월까지 전혀 검출되지 않았고 다시 8월부터 갑자기 증가하여 8월에 16명, 9월에 24명이었다. 그 후 VRE 검출률은 10, 11월에 잠시 감소하였으나 다시 12월에 12명으로 증가하였다. 2003년에는 VRE의 갑작스런 증가는 없었으나 6월까지 4-11명 사이로 계속 검출되었고 8월부터는 1-3명이었고 2004년은 7월에 2명으로 줄어드는 추세를 보였다(Fig. 2).

신생아 환아의 대변에서 검출된 VRE는 2003년까지 모두 *E.*

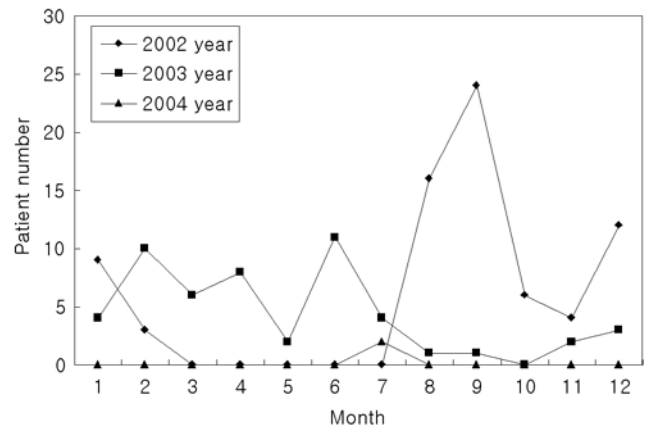
*faecium*으로 표현형은 2001년 VanB 1명, 2002년 VanA 56명, VanB 18명, 2003년 VanA 40명, VanB 12명으로 VanA 표현형 균주가 우세하였다. 2004년에는 2명 모두 *E. casseliflavus*였고 표현형은 VanB였다(Fig. 1). 이 기간 내 혈액, 농 등의 검체에서 VRE는 배양되지 않았다.

**2. 대상 환아의 특징**

VRE군에서 남자 61명, 여자 66명으로 성비는 비슷하였으며 출생체중은  $2,124.9 \pm 893.8$  g으로 Non-VRE군의  $3,023.8 \pm 718.0$  g에 비해 유의하게 작았고( $P < 0.001$ ), 재태연령도 VRE군  $34.0 \pm 4.1$ 주, Non-VRE군  $37.9 \pm 2.7$ 주로 VRE군이 유의있게 짧았다( $P < 0.001$ ). 분만방법은 VRE군에서 제왕절개가 77명(60.6%), 자연분만이 50명(39.4%)이었고, Non-VRE군은 제왕절개 70명(41.9%), 자연분만 97명(58.0%)으로 VRE군에서 제왕절개 분만이 유의있게 많았다( $P < 0.01$ ). 입원장소는 VRE군에서 소아병동이 11명(8.7%), 신생아 중환자실이 116명(91.3%)이었고 Non-VRE군은 소아병동이 43명(25.7%), 신생아 중환자실이 124명



**Fig. 1.** Annual prevalence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in the neonates.



**Fig. 2.** Monthly prevalence of vancomycin-resistant enterococci(VRE) in the neonates.

(74.2%)으로 VRE군에서 신생아 중환자실 입원이 의의있게 많았다( $P<0.001$ ). 입원기간은 VRE군이  $30.5\pm 26.5$ 일로 Non-VRE군의  $12.3\pm 11.0$ 일에 비해 의의있게 길었다( $P<0.001$ ). Rotavirus 감염이 VRE군 20명(15.7%)에 비해 Non-VRE군은 76명(45.5%)으로 의의있게 많았으며( $P<0.001$ ), 그 외 VRE군의 1명에서 salmonella 그리고 Non-VRE군의 4명에서 pseudomonas가 대변 배양검사상 동정되었다(Table 1).

### 3. 임상 특징

철사는 VRE군(76.4%)이 Non-VRE군(93.4%)에 비해 유의하게 적었으며( $P<0.001$ ), 무증상인 경우는 VRE군(14.2%)이 Non-VRE군(1.8%)에 비해 많았다( $P<0.001$ ). 발열은 VRE군에서 14.2%인 반면에 Non-VRE군에서 26.3%로 더 잦았으며( $P<0.05$ ), 탈수도 VRE군은 26.8%, Non-VRE군에서 47.9%로 Non-VRE군에서 많았다( $P<0.001$ ). 그 외 구토, 식욕 부진, 처짐, 경련의 증상은 두 군간 차이는 없었다. 괴사성 장염은 통계적으로 두 군간에 의미있는 차이는 없었으나 VRE군에서 더 많이 동반되는 경향을 보였다. 대변 양상은 Non-VRE군에서 수양성 대변이 VRE군에 비해 더 많았으나(8.7% vs. 24.0%,  $P<0.001$ ), 혈변과 무른변 빈도는 두 군간 차이가 없었다. 대변 양상이 정상인 경우가 VRE군에서 23.6%로 Non-VRE군의 7.0%에 비해 의의있게 많았다( $P<0.001$ ). 증상의 지속 기간은 VRE군에서  $6.8\pm 6.89$ 일, Non-VRE군  $6.9\pm 6.11$ 일로 차이는 없었다(Table 2).

### 4. 말초혈액 검사

VRE 검출당시 백혈구수는 VRE군이  $10,015.3\pm 4,150.0/\text{mm}^3$ , Non-VRE군이  $12,411.4\pm 7,818.6/\text{mm}^3$ 으로 VRE군이 Non-VRE군에 비해 백혈구 수치가 의의있게 낮았고( $P<0.01$ ), 중성구/림프구는 VRE군에서  $37.9\pm 15.9/45.1\pm 16.2\%$ , Non-VRE군에서  $44.1\pm 17.2/37.5\pm 15.5\%$ 로 VRE군에서 중성구의 분획이 낮았고 림프구의 분획이 높았다( $P<0.01$ ). 혈색소는 VRE군이  $13.4\pm 2.5$  g/dL, Non-VRE군이  $15.0\pm 4.4$  g/dL로 VRE군이 의의있게 낮았으며( $P<0.001$ ), 헤마토크리트도 VRE군이  $38.3\pm 7.2\%$ , Non-VRE군이  $42.0\pm 7.7\%$ 로 낮았다( $P<0.001$ ). BUN은 VRE군이  $8.2\pm 7.0$  mg/dL, Non-VRE군이  $10.4\pm 10.1$  mg/dL로 VRE군이 낮았으며( $P<0.05$ ),  $\text{Cl}^-$ 도 VRE군이  $106.2\pm 5.1$  mEq/L, Non-VRE군이  $109.2\pm 5.9$  mEq/L로 VRE군이 더 낮았다( $P<0.001$ ). 산혈증은 Non-VRE군에서 52명(31.1%)으로 VRE군의 13명(10.2%)에 비해 의의있게 많았으며( $P<0.001$ ), bicarbonate도 Non-VRE군에서  $7.7\pm 4.3$  mmol/L로 VRE군의  $11.5\pm 6.4$  mmol/L에 비해 의의있게 낮았다( $P<0.001$ ). 그 외 AST, ALT, CRP, glucose, creatinine, electrolyte, acidosis빈도는 두 군간 차이가 없었다(Table 3).

### 5. 혈액 및 소변 배양검사

혈액 배양검사는 VRE군에서 64명, Non-VRE군에서 81명 시

**Table 1.** Characteristics of Study Patients

	VRE group* (N=127)	Non-VRE group† (N=167)	P value
Sex(M/F)	61/66	96/71	0.125
Birth weight(g)	2,124.9±893.8	3,023.8±718.0	0.000
Gestational age(weeks)	34.0±4.1	37.9±2.7	0.000
Delivery method			
C-section	77(60.6%)	70(41.9%)	0.002
Vaginal	50(39.4%)	97(58.0%)	—
Site of admission			
Ward	11( 8.7%)	43(25.7%)	—
NICU	116(91.3%)	124(74.2%)	0.000
Hospital days	30.5±26.5	12.3±11.0	0.000
Co-infection			
Rotavirus	20(15.7%)	76(45.5%)	0.000
Pseudomonas	—	4	0.136
Salmonella	1	—	0.432

\*Neonates with nosocomial acquisition of VRE colonization

†Neonates without nosocomial acquisition of VRE colonization

**Table 2.** Clinical Signs and Symptoms 127 Patients with VRE Colonization Compared with 167 Matched Patient Controls

	VRE group (N=127)	Non-VRE group (N=167)	P value
Diarrhea	97(76.4%)	156(93.4%)	0.000
Stool nature			
Watery	11( 8.7%)	40(24.0%)	0.001
Bloody	8( 6.3%)	15( 9.0%)	0.512
Mucoid-loose	89(70.0%)	118(70.7%)	1.000
Normal	30(23.6%)	11( 7.0%)	0.000
Asymptomatic	18(14.2%)	3( 1.8%)	0.000
Fever	18(14.2%)	44(26.3%)	0.014
Vomiting	41(32.2%)	47(28.1%)	0.444
Poor oral feeding	30(23.6%)	46(27.5%)	0.502
Dehydration	34(26.8%)	80(47.9%)	0.000
Hypotonia	16(12.6%)	30(18.0%)	0.257
Seizure	1( 0.7%)	5( 3.0%)	0.240
NEC*	8( 6.3%)	4( 2.4%)	0.136
Symptom duration(day)	6.811±6.895	6.880±6.107	0.928

\*necrotizing enterocolitis

행되었으나 양군 모두 혈액에서 VRE는 배양되지는 않았다. 소변 배양검사는 VRE군에서 43명, Non-VRE군에서 58명 시행되었고 VRE군에서만 5명(11.6%)이 검출되었다.

### 6. 예 후

사망은 모두 세 명으로 모두 VRE군(VanA 2명, VanB 1명)이었으나 사망 원인은 VRE 집락형성과 직접적인 관계는 없었다. 세 명 중 두 명은 동반된 심장 기형으로 인한 심부전으로 사망하였고 한 환아는 재태연령 28주 4일, 790 g의 미숙아로 만성 폐질환으로 인해 사망하였다.

### 7. VRE 감염의 위험인자

단변량 분석에 의한 VRE 집락형성의 위험인자로는 37주 미만의 재태연령, 2,500 g 이하의 저출생 체중, vancomycin과 3세대 cephalosporin의 사용, 신생아 중환자실 입원, 30일 이상의 장기 입원, 제왕절개 분만이 있었다( $P < 0.05$ ). 그러나 정맥 주사를 맞은 빈도와 metronidazole 사용, 수술 여부는 차이가 없었다. 다변량 분석에 의하면 37주 미만의 재태연령(OR=3.455, 95% CI, 1.655-8.451), vancomycin(OR=2.763, 95% CI, 0.296-8.763)의 사용, 2,500 g 이하의 저출생 체중(OR=2.337, 95% CI, 0.993-5.271), 3세대 cephalosporin(OR=1.914, 95% CI, 1.125-5.990)의 사용, 신생아 중환자실 입원(OR=1.713, 95% CI, 0.827-5.235), 30일 이상의 장기 입원(OR=1.431, 95% CI, 0.604-3.078), 제왕절개 분만(OR=1.245, 95% CI, 0.805-2.624) 순으로 의미 있는 위험인자였다(Table 4).

**Table 3.** Laboratory Findings of 127 Patients with VRE Colonization Compared with 167 Matched Patient Controls

	VRE group (N=127)	Non-VRE group (N=167)	P value
WBC(/mm <sup>3</sup> )	10,015.3±4,150.0	12,411.4±7,818.6	0.002
Neutrophil(%)	37.9±15.9	44.1±17.2	0.003
Lymphocyte(%)	45.1±16.2	37.5±15.5	0.000
Hemoglobin(g/dL)	13.4±2.5	15.0±4.4	0.001
Hematocrit(%)	38.3±7.2	42.0±7.7	0.000
AST(U/L)	36.7±21.9	41.5±25.7	0.094
ALT(U/L)	16.4±15.3	18.7±22.2	0.320
CRP(mg/dL)	1.9±3.9	1.4±2.5	0.299
Glucose(mg/dL)	89.7±34.6	87.4±39.4	0.630
BUN(mg/dL)	8.2±7.0	10.4±10.1	0.040
Creatinine(mg/dL)	0.48±0.2	0.47±0.3	0.947
Sodium(mEq/L)	137.8±3.6	138.8±4.6	0.052
Potassium(mEq/L)	4.8±0.8	4.8±0.7	0.638
Chloride(mEq/L)	106.2±5.1	109.2±5.9	0.000
Acidosis	13(10.2%)	52(31.1%)	0.000

**Table 4.** Risk Factors for VRE Colonization in the Neonates

	VRE group(N=127)	Non-VRE group(N=167)	P value	Odd ratio	95% CI	
					Lower	Upper
Preterm(<37 wks)	97(74.0%)	39(23.4%)	0.000	3.455	1.655	8.451
LBW(≤2,500 g)	90(70.9%)	38(22.8%)	0.000	2.337	0.993	5.271
Vancomycin	9( 7.0%)	2( 1.2%)	0.011	2.763	0.296	8.763
3rd cephalosporin	87(68.5%)	81(48.5%)	0.001	1.914	1.125	5.990
NICU admission	116(91.3%)	124(74.2%)	0.000	1.713	0.827	5.235
Hospital stay more than 30 days	47(37.0%)	14( 8.4%)	0.000	1.431	0.604	3.078
C-section	77(60.6%)	70(41.9%)	0.002	1.245	0.805	2.624
Intravenous line	100(78.7%)	126(75.4%)	0.557	0.587	0.238	1.447
Metronidazole	8( 6.3%)	6( 3.6%)	0.408	0.814	0.212	3.132
Operation	5( 4.0%)	2( 1.2%)	0.245	0.927	0.211	1.273

Abbreviations : LBW, low birth weight infant; CI, confident interval

### 고 찰

장구균(enterococci)은 장내 상주균으로 비교적 독성이 약하여 건강한 아이에서는 질병을 일으키진 않지만, 병원에 장기간 입원 중인 환아에서는 cephalosporin 등의 항생제 사용 시 대부분의 그람 음성 장내 상주균은 죽는 대신 장구균은 내재적 내성이 있어 수적으로 우세한 상태가 되기 때문에 기회감염을 잘 일으킨다<sup>10</sup>. 또한 장구균은 plasmid와 transposon내 암호화 되어 있는 유전자를 획득하여 여러 항균제에 대해 새로운 내성을 보이는 이차적 획득 내성을 잘 나타낸다. 1980년 초부터 장구균은 신생아 중환자실에서 중요한 원내 감염균으로 주목받기 시작하였다<sup>11</sup>.

병원내에서 장구균 분리 빈도의 증가와 함께 장구균 감염 치료에 매우 효과적으로 사용되어 왔던 vancomycin에 고도 내성을 나타내는 장구균이 1986년 유럽에서 처음 출현하였고<sup>5</sup> 1990년대까지 VRE 분리 빈도는 계속 증가되었다<sup>12</sup>. National Nosocomial Infections Surveillance 기관은 미국에서 1989년(0.3%)과 1993년(7.9%) 사이에 VRE 감염이 25배 증가하였다고 보고하였다<sup>13</sup>. 원내감염을 일으키는 장구균은 *Enterococcus faecium* (85-90%)이 *Enterococcus faecalis*(5-10%)에 비해 흔하며 대부분의 VRE는 *E. faecium*이다<sup>14</sup>. VRE는 모든 항생제에 고도 내성을 보이며 vancomycin 내성 유전자를 *S. aureus*에 전달하여 vancomycin-resistant *S. aureus*(VRSA)를 출현시킬 수 있어서 임상적으로 중요한 의미를 가진다.

VRE 검출빈도는 지역이나 나라에 따라 다를 수 있다. 네덜란드에서는 소아병동에서 VRE가 검출되지 않았으나<sup>15</sup> 프랑스에선 17개월간 4개 병원의 소아병동에서 15명의 VRE가 검출되었다고 보고하였고<sup>16</sup>, 그 후 미국 보고에서는 중서부 282개 병상의 소아병원에서 두 달간 VRE가 검출되지 않았다고 보고하였다<sup>17</sup>. 국내에서도 1992년 백혈병 환자에서 vancomycin 내성 *E. durans* 검출이 처음으로 보고된 이후로 전국적으로 VRE 감염

의 산발적인 보고들이 있었고<sup>18-20)</sup>, 1998년 VRE에 대한 전국 설문 조사에 응한 79개 병원에서 임상 분리 장구균 중 VRE는 4.4%로 나타났으며 대상병원의 54.4%(43개 병원)에서 1년에 적어도 1건 이상의 VRE를 분리한 바 있어, 전국적으로 VRE가 출현하고 있음을 알 수 있다<sup>8)</sup>. 1999년 신생아에서도 혈액에서 VRE가 동정되었고 같은 해 신생아 집중치료실에서 8명의 VRE 감염이 집단 발생하였다<sup>7, 21)</sup>.

본 연구에서는 혈액 배양 검체에서 VRE가 배양되지 않았으나 대변내 VRE는 2002년부터 증가하였고 그 뒤로 꾸준히 VRE가 배양되는 양상이었다. 특히 2002년 8, 9월 VRE 검출률이 갑자기 증가되어 신생아 중환자실내 VRE 원내감염을 의심하고 손씻기, VRE 양성 환자 격리, 주기적인 대변 배양검사, 비닐장갑, 마스크 등을 이용하여 VRE의 전파를 막는 적극적인 방역 조치를 시행하였다. 그 이후 2004년 대변내 VRE의 검출 빈도는 0.8%로 감소하였다.

Glycopeptide계에 대한 내성에 따라 VanA에서 VanE까지 5가지 표현형(phenotypes)으로 구분된다<sup>13, 22, 23)</sup>. VanA는 *E. faecalis*와 *E. faecium*에 흔하고 vancomycin(MIC  $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ )과 teicoplanin(MIC 16-512  $\mu\text{g/mL}$ )에 모두 고도 내성을 보인다. VanB는 역시 *E. faecalis*와 *E. faecium*에 흔하지만 vancomycin에는 다양한 내성(MIC 4-1,000  $\mu\text{g/mL}$ )을 보이고 teicoplanin에는 감수성(MIC 0.5-1  $\mu\text{g/mL}$ )이다<sup>13, 22, 25)</sup>. VanA와 VanB 모두 내성 전달이 가능하다<sup>24-26)</sup>. VanC는 *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*와 *E. flavescence*에 흔히 동정되나 임상적 위협이 되지 않는 종이고<sup>27, 28)</sup>, vancomycin에 대한 내성 정도가 낮고(MIC 2-32  $\mu\text{g/mL}$ ) teicoplanin에는 감수성이다(MIC 0.5-1  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>13, 22, 23)</sup>. VanD와 VanE는 매우 드물고 내성기전도 잘 알려져 있지 않다<sup>13, 23, 29)</sup>.

현재까지 알려진 VRE 보균의 위험인자로 면역저하, 중증의 기저질환, 이식 수여자(특히 간), 골수 수여자, 설사, 신부전, 만성 투석 환자, 중환자실 입원, VRE가 집단 감염된 병동 입원, 신생아실, 장기 입원, 비위관을 통한 영양 공급, 여러 병동에 입원, 제산제 복용, 수술, 중심 정맥도관, 인공 기도삽관, 내시경, 그 외 침습적 시술, 산소 측정기, 이경의 사용, 다양한 항생제 사용, 항생제의 정맥투여, 장기간의 항생제 투여, vancomycin 사용 기간, 3세대 cephalosporin 사용 기간, 항혐기성(anti-anaerobic) 항생제, 수술 전 위장관 처치 등이 알려져 있다<sup>30)</sup>. 특히 저출생 체중아는 장기간의 입원을 하게 되며 원내 감염의 빈도가 잦아 VRE 집락형성의 위험도가 높다<sup>31)</sup>. Malik 등<sup>32)</sup>에 의하면 장기간의 항생제 사용과 저출생이 VRE 집락형성과 관계가 깊고 출생체중이 100 g 증가할수록 VRE 집락형성의 위험도는 8% 감소한다고 하였다. 한편 Martinez 등<sup>33)</sup>은 VRE 전파는 VRE에 오염된 병실을 통해 다른 환자에 전파된다고 보고하였고 환경내 오염 방지의 중요성을 강조했다.

본 연구결과 VRE 장내 보균의 위험인자로서 출생체중이 작을수록, 재태연령이 짧을수록, 제왕절개 분만, 미숙아, 신생아 중

환자실 입원, 장기 입원, 3세대 cephalosporin 사용, vancomycin 사용 등과 관련이 있었다. 그러나 metronidazole 사용, 정맥 주사 사용, 수술 기왕력, 괴사성 장염은 기존의 보고와 다르게 위험인자로서 의의가 없었다.

기존 연구에서 VRE 장내 보균의 특징적인 임상양상이나 혈액검사에 대한 보고는 드물지만, 본 연구에서는 VRE군에서 일반 신생아 장염에 비해 혈액검사상 백혈구 수치와 중성구 수치, 혈색소와 BUN이 정상 범주에 속하며 산증도 일반 장염에 비해 그 빈도가 낮았다. 또한, 본 연구 결과에서 알 수 있듯이 VRE군에서는 일반 장염에서 흔한 설사, 발열, 탈수 등의 증상도 적었다. 그것은 무증상 감염으로서 VRE가 위장관에 집락 형성하여 상제화 되는 것과 관련 있을 것으로 예상되었다.

VRE에 오염된 손이나 주위 물체들은 chlorhexidine, povidone-iodide 등의 살균제로 닦으면 효과적이다. VRE 감염증에서 일부 VRE는 penicillin이나 ampicillin, aminoglycoside에 감수성을 보이기도 하여 이들 약제를 치료제로 사용할 수 있고 저농도 또는 중등도 내성을 보이는 경우는 glycopeptide와 ampicillin, aminoglycoside를 병합사용 시 항생제의 상승작용 효과를 볼 수 있다. 그러나 이런 효과를 VanA 경우에서는 볼 수 없는 경우가 많다.

최근 새로 개발된 항생제로서 quinupristin-dalfopristin(Synercid)가 있는데 이는 streptogramin 계열의 항생제로서 세균 단백질합성을 저해하고 내성을 지닌 그람 양성균에 대해 항균효과를 보인다<sup>34)</sup>. Quinupristin-dalfopristin은 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA), penicillin-resistant pneumococci, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*에 효과를 보이지만 *Enterococcus faecalis*에는 항균 효과가 없다. 그러나 quinupristin-dalfopristin에 내성이 있는 VRE와 MRSA 균주도 1999년에 보고된 바 있다<sup>35, 36)</sup>. Linezolid는 oxazolidinone계 항생제로서 세균 단백질 합성을 저해한다<sup>37)</sup>. Linezolid는 그람 음성 균에서는 항균 효과가 미미하지만 그람 양성균에서는 항균효과가 강해서 MRSA, penicillin-resistant pneumococci, *E. faecium*과 *E. faecalis*를 포함한 VRE에 대해서도 효과가 있다. 미숙아에서도 linezolid로 VRE 심내막염이 성공적으로 치료되었다는 보고가 있지만 2000년도 linezolid에도 내성이 있는 VRE, MRSA가 보고되어 문제가 되고 있다<sup>38-40)</sup>.

1995년 미국 병원감염 자문위원회(Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, HICPAC)에서는 vancomycin 내성균주의 예방과 감시에 대한 권고 인<sup>6)</sup>을 다음과 같이 발표하였다. 먼저 의사들이 vancomycin을 신중하게 투여해야 하며 vancomycin 내성에 관하여 병원 직원들을 교육하고 VRE 감염이나 VRE 집락형성의 위험도가 높은 환자들을 빨리 발견하기 위해 주기적인 대변 배양검사를 시행해야 한다. 장구균이나 다른 그람 양성 균에서 vancomycin 내성이 검출되면 즉시 보고되어야 하고 의료인들에 의한 전파를 막기 위해 감염 방지 대책 방법이 설정되어야 한다. 또한 vancomycin의 합리적인 사용

지침으로 lactam계 항생제에 내성인 그람 양성균에 의한 심한 감염,  $\beta$  lactam계 항생제에 심한 알레르기가 있는 환자에서 그람 양성균에 의한 감염, *Clostridium difficile* 장염이 metronidazole로 치료되지 않거나 그 정도가 심할 때, 미국 심장학회 지침에 의한 심내막염의 예방 및 MRSA 감염 빈도가 높은 병원에서 인공물 삽입수술을 할 때만 예방목적으로 쓰고, 저출생 체중아에서는 vancomycin을 예방목적으로 쓰지 않아야 한다고 언급하였다.

근래 들어 VRE 보균이 특히 중환자실에서 전체 병원으로 증가되고 있는 추세이므로 국내에서도 HICPAC 기준에 따라 항생제와 vancomycin의 남용 방지, VRE의 출현을 조기 진단하기 위해 선별 및 감수성 검사를 실시해야 하고, 발견된 환자에서의 적절한 격리 및 방역 조치 등을 가능한 빨리 시행하여 고위험 환자에서 집단 발생되는 것을 막아야 할 것으로 사료된다.

**요 약**

**목적 :** 병원 입원환자의 임상 검체에서 vancomycin-resistant enterococci(VRE)의 출현은 1980년대 후반부터 증가하기 시작했으나 국내에서 신생아에 대한 보고는 드물다. 최근 본 병원 신생아 중환자실에서 신생아 대변내 VRE 검출이 증가되어 연도별 발생추이와 위험인자를 알아보려고 하였다.

**방법 :** 2000년 1월부터 2004년 12월까지 전남대학교병원 신생아 중환자실과 소아과 병동에 입원한 교정연령 4주 미만의 신생아들 중 대변 배양 검사가 시행된 환자 294명에 대해 병력 기록지를 후향적 조사하였다. VRE의 연도별 분리빈도를 조사하였고 대변 배양검사상 VRE 양성인 균을 연구균, VRE 음성인 균을 대조균으로 하여 VRE 집락형성의 위험인자 및 예후 등을 조사하였다.

**결과 :** 전체 신생아 환자 중 대변 내 VRE 검출률은 2000년 0명, 2001년 1명(3.7%), 2002년 74명(60.7%), 2003년 52명(38.2%)으로 최근 들어 증가하는 추세이며 2004년에는 2명(0.8%)으로 줄어들었다. 평균 재태연령은 VRE균 237.9±28.7일, Non-VRE균 265.7±18.7일로 VRE균에서 유의하게 짧았다( $P<0.001$ ). 출생체중은 VRE균이 2,124.9±893.8 g으로, Non-VRE균 3,023.8±718.0 g에 비해 유의하게 작았고( $P<0.01$ ), 입원기간도 VRE균이 30.5±26.5일로 Non-VRE균의 12.3±11.0일에 비해 길었다( $P<0.001$ ). Vancomycin 사용 빈도는 VRE균이 7.0%로 Non-VRE균 1.2%에 비해 높았고( $P<0.05$ ), cephalosporin 사용 빈도는 VRE균이 68.5%로 Non-VRE균 48.5%에 비해 더 높았다( $P<0.001$ ). VRE 감염으로 인한 직접적인 사망례는 없었다.

**결론 :** 신생아 대변내 VRE 감시 배양 결과 연도별로 VRE 검출이 증가하는 추세였는데, 재태연령이 짧을수록, 출생체중이 작을수록, 3세대 cephalosporin 사용 또는 vancomycin 사용이 잦을수록 유의하게 증가하였다. VRE의 발생을 막기 위해서는 극소 저출생 체중아에 대한 무균적 간호와 불필요한 항생제 남

용을 줄여야 할 것으로 사료된다.

**References**

- 1) Murray BE. The life and times of the Enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990;3:46-65.
- 2) Cross JT, Jacobs RF. Vancomycin-resistant enterococcal infections. Semin Pediatr Infect Dis 1996;7:162-9.
- 3) Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankarans S, Tyson JE, Bauer CR. 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;129:63-71.
- 4) Grayson ML, Eliopoulos GM, Wennersten CB, Ruoff KL, De Girolami PC, Ferraco MJ, et al. Increasing resistance to beta-lactam antibiotics among clinical isolates of Enterococcus faecium: a 22-year review at one institution. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:2180-4.
- 5) Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988;1:57-8.
- 6) Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee(HICPAC). Am J Infect Control 1995;23:87-94.
- 7) Bae SJ, Choi GJ, Kim CS, Lee SL, Kim HS, Kang CM. A case of vancomycin-resistant enterococcal sepsis in neonate. Korean J Pediatr Infect Dis 1999;6:261-6.
- 8) Cheong HJ, Kim WJ, Choi SJ, Lee KW, Choe KW, Park SC. Nationwide questionnaire survey for the prevalence, detection methods, and infection control program of VRE among hospitals. Korean J Infect Dis 2001;33:78-87.
- 9) Lee DW, Lee KJ, Jang GC, Kim DS, Lee KW, Park ES. Clinical observations in vancomycin-resistant enterococci isolated from pediatric patients. Korean J Pediatr Infect Dis 2001;8:199-205.
- 10) Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. Emerg Infect Dis 2001;7:183-7.
- 11) Dobson SR, Baker CJ. Enterococcal sepsis in neonates: features by age at onset and occurrence of focal infection. Pediatrics 1990;85:165-71.
- 12) Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med 2000;342:710-21.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42:597-9.
- 14) Moellering RC Jr. Emergence of Enterococcus as a significant pathogene. Clin Infect Dis 1992;14:1173-6.
- 15) Guiot HF, Peetermans WE, Sebens FW. Isolation of vancomycin-resistant enterococci in haematologic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991;10:32-4.
- 16) Bingen EH, Denamur E, Lambert-Sechovsky NY, Elion J. Evidence for the genetic unrelation of nosocomial vancomycin-resistant Enterococcus faecium strains in a pediatric hospital. J Clin Microbiol 1991;29:1888-92.
- 17) Trabulsi A, Glover AM, Reising SF, Christie CD. Absence of rectal colonization with vancomycin-resistant enterococci

- among high-risk pediatric patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:109-12.
- 18) Park JW, Kim YR, Shin WS, Kang MW, Han KJ, Shim SI. Susceptibility tests of vancomycin-resistant enterococci. *Korean J Infect Dis*. 1992;24:133-7.
  - 19) Kim SH, Kim SC, Gu SB, Shin JH, Suh SP, Yang DW. Four case of vancomycin-resistant enterococcal infection. *Korean J Clin Pathol* 1995;15 suppl:265-8.
  - 20) Cheong HJ, Kim WJ, Woo HJ, Kim MJ, Park SC. Study on the infection due to Van A type vancomycin-resistant enterococci. *Korean J Infect Dis* 1998;30:10-8.
  - 21) Park JH, Park MS, Park KI, Sohn YM. Clinical observations of a vancomycin-resistant enterococcal outbreak in the neonatal intensive care unit. *Proceeding of the 13th Annual Fall Meeting of the Korean Society of Pediatric Infectious Disease*; 1999 Nov 28; Seoul. Seoul: The Korean Society of Pediatric Infectious Disease, 1999:277.
  - 22) Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686-707.
  - 23) Edmond MB. Multidrug-resistant enterococci and the threat of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. In: Wenzel RP, editors. *Prevention and control of nosocomial infections*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997:339-55.
  - 24) Marshall CG, Broad G, Leskiw BK, Wright GD. D-Ala-D-Ala ligases from glycopeptide antibiotic-producing organisms are highly homologous to the enterococcal vancomycin-resistance ligases VanA and VanB. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6480-3.
  - 25) Marshall CG, Lessard IA, Park I, Wright GD. Glycopeptide antibiotic resistance genes in glycopeptide-producing organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2215-20.
  - 26) Green M, Shlaes JH, Bardadora K, Shlaes DM. Bacteremia due to vancomycin-dependent *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 1995;20:712-4.
  - 27) Rice LB, Eckstein EC, Devente J, Shlaes DM. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumonia* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996;23:118-24.
  - 28) Dutka-Malen S, Blaimont B, Wauters G, Courvalin P. Emergence of high-level resistance to glycopeptide in *Enterococcus gallinarum* and *Enterococcus casseliflavus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1675-7.
  - 29) Fines M, Perichon B, Reynolds P, Sahm DF, Courvalin P, Van E. A new type of acquired glycopeptide resistance in *Enterococcus faecalis* BM4405. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2161-4.
  - 30) Delisle S, Perl TM. Vancomycin-resistant enterococci: a road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. *Chest* 2003;123:504S-18S.
  - 31) Rawlings JS, Smith FR, Garcia J. Expected duration of hospital stay of low birth weight infants: graphic depiction in relation to birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1993;123:307-9.
  - 32) Malik RK, Montecalvo MA, Reale MR, Li K, Maw M, Munoz JL, et al. Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:352-6.
  - 33) Martinez JA, Ruthazer R, Hansjosten K, Barefoot L, Snyderman DR. Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med* 2003;163:1905-12.
  - 34) Harrison CJ. Quinupristin/dalfopristin. *Semin Pediatr Infect Dis* 2001;12:200-10.
  - 35) Dowzicky M, Talbot GH, Feger C, Prokocimer P, Etienne J, Leclercq R. Characterization of isolates associated with emerging resistance to quinupristin/dalfopristin (Synercid) during a worldwide clinical program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:57-62.
  - 36) Rose CM, Reilly KJ, Haith LR, Patton ML, Guilday RJ, Cawley MJ, et al. Emergence of resistance of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a thermal injury patient treated with quinupristin-dalfopristin and cultured epidermal autografts for wound closure. *Burns* 2002;28:696-8.
  - 37) Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001;358:1975-82.
  - 38) Ang JY, Lua JL, Turner DR, Asmar BI. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis in a premature infant successfully treated with linezolid. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1101-3.
  - 39) Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 2002;346:867-9.
  - 40) Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358:207-8.