

신생아 패혈증에서 발현시기에 따른 원인균 분석과 항생제 선택

전남대학교 의과대학 소아과학교실, 서남대학교 의과대학 소아과학교실*

성준승 · 김동연 · 김선희 · 변형석* · 황태주 · 최영륜

Analysis of causative microorganisms and choice of antibiotics according to the onset of neonatal sepsis

June Seung Sung, M.D., Dong Yeon Kim, M.D., Sun Hee Kim, M.D.
Hyung Suk Byun, M.D.*, Tai Ju Hwang, M.D. and Young Youn Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Chonnam University Medical School,
Department of Pediatrics*, Seonam University College of Medicine, Gwangju, Korea

Purpose : The mortality rate of neonatal sepsis has been decreased, however, the incidence has not significantly decreased because of increased invasive procedures. This study was designed to make guidelines for choosing antibiotics by analyzing the causative microorganisms and their antibiotics sensitivity test according to the onset of neonatal sepsis.

Methods : One hundred seven cases of culture proven sepsis in 89 patients admitted to the NICU of Chonnam University Hospital from Jan. 2000 to Dec. 2004, were enrolled. By reviewing the medical records, clinical data, laboratory findings, causative organisms and their antibiotics sensitivity, and mortality were analyzed.

Results : The incidence of neonatal sepsis was 1.7 percent and more prevalent in premature and low birth weight infants. 85.4 percent of neonatal sepsis was late onset. Almost all microorganisms(92.9 percent) were gram-positive in early onset, however, two thirds were gram-positive and one third were gram-negative and Candida in late onset. Gram-negative organisms and Candida were more prevalent in patients who had central line. Gram-positive organisms were sensitive to vancomycin, teicoplanin, and gram-negative were sensitive to imipenem, and cefotaxime.

Conclusion : Neonatal sepsis was more prevalent in premature and low birth weight infants. More than 90 percent were gram-positive in early onset, however, one third was gram-negative and Candida in late onset. The first choice of antibiotics were a combination of third generation cephalosporin and clindamycin in early onset, and third generation cephalosporin and glycopeptide in late onset. If there is no response to antibiotics treatment, the use of antifungal agents should be considered. (Korean J Pediatr 2006;49:623-629)

Key Words : Neonatal sepsis, Early, Late, Antibiotics

서론

신생아 패혈증은 전신적인 임상증상이 있으면서 혈액배양에서 균이 발견되는 전신성 염증반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome)이다. 전신성 염증반응 증후군을 일으킬 수 있는 원인에는 감염증 이외에도 많은 종류의 비감염성 질환이 있고, 신생아에서는 주산기 가사, 호흡기질환, 순환기질환, 대사

질환, 신경질환, 혈액질환 등이 있는데 이들 모두 패혈증 증상과 유사하므로 감별이 필요하다. 1933년 Dunham¹⁾이 신생아 패혈증에 관한 광범위한 관찰을 보고한 이래 여러 보고들이 있었으며, 아직도 신생아 사망의 상당한 비중을 차지하고 있다²⁻⁵⁾. 패혈증은 초기에 적절한 치료를 시행하지 않으면 중증 패혈증, 패혈증 쇼크, 다발성 장기부전 및 사망으로 진행할 수 있으므로 임상증상과 몇 가지 검사소견으로 의심이 되면 원인균 동정 및 항생제 감수성 결과가 나오기 전에 증상의 발현 시기나 그 지역 또는 신생아실에서 흔한 원인균을 고려하여 경험적인 항생제 치료를 시작해야 한다⁶⁻⁸⁾. 이에 저자들은 전남대학교병원 신생아중환자실에서 신생아 패혈증의 발생시기에 따른 원인균과 임상양상에 대해 알아보고 항생제 선택의 지침을 마련하고자 하였다.

접수 : 2006년 2월 20일, 승인 : 2006년 4월 6일
책임저자 : 최영륜, 전남대학교병원 소아과
Correspondence : Young Youn Choi, M.D.
Tel : 062)220-6642 Fax : 062)222-6103
E-mail : yychoi@chonnam.ac.kr

Table 1. Incidence of Neonatal Sepsis

		No. of patient			Total No. of admission	Incidence(%)
		Early onset	Late onset	Total		
Sex	Male	9	35	44	2,875	1.5
	Female	4	41	45	2,377	1.9
Gestational age(wks)	<30	2	48*	50	360	13.9*
	30-37	4	16	20	2,074	1.0
	≥38	7*	12	19	2,818	0.7
Birth weight(g)	<1,000	0	23*	23	133	17.3*
	1,000-1,499	3	36*	39	429	9.1*
	1,500-2,499	1	6	7	1,787	0.4
	≥2,500	9*	11	20	2,903	0.7
	Total	13	76	89	5,252	1.7

*P<0.05

대상 및 방법

2000년 1월 1일부터 2004년 12월 31일까지 만 5년 동안 전남 대학교병원 신생아중환자실에 입원했던 신생아 중 혈액배양검사 에서 1회(피부 상재균인 경우 2회) 이상 동정된 경우는 89명이 었다. 이중 74명은 패혈증에서 회복된 후 재발하지 않았으며(74 레), 12명은 임상증상 재출현과 함께 혈액배양 검사상 균이 1회 더 동정되었고(24레), 3명은 2회 더 동정되어(9레), 총 107레에 대한 입원기록지를 후향적으로 조사하였다. 증상발현시기에 따라 생후 72시간을 기준으로 조발형과 지발형으로 나누었고 이에 따 른 발생빈도, 성별분포, 재태기간, 출생체중, 주산기 합병증, 임상 및 검사조건, 원인균 및 항생제 감수성검사, 사망률 등을 비교 관찰하였다.

혈액배양검사는 자동화된 혈액배양기 BACTEC 9240 system (Bacton Dickinson, USA) 또는 BacT/ALERT system(Bio- merieux, S.A. 69280 Marcy-IEtoile, France)을 이용하였고, 배 지로 BACTEC PAD(소아용, enriched soybean-casein digest broth with resins & CO₂)를 사용하였다. Coagulase-negative staphylococci인 경우 임상증상을 동반하고 두 곳의 다른 장소 혹은 두개의 다른 배지에서 동일 균주인 경우만을 본 조사에 포 함시켰다^{3,9}. 항생제 감수성검사는 disc diffusion에 의한 Kirby Bauer법을 사용하였고, 통계처리는 SPSS version 12.0을 사용 하였으며, Chi-Square test를 이용하여 P<0.05인 경우 의의 있 는 것으로 하였다.

결 과

1. 발생빈도

NICU 입원환아 총 5,252명(남아 2,875명, 여아 2,377명) 중 혈액배양검사에서 균이 증명된 패혈증은 89명(1.7%)이었고, 남 아 44명(1.5%), 여아 45명(1.9%)으로 남녀 차이는 없었다. 조발

Table 2. Predisposing Perinatal Factors associated with Neonatal Sepsis

Perinatal factors	No. of patient		Total (%)
	Early onset(%)	Late onset(%)	
Birth asphyxia [†]	2(15.4)	42(55.3)*	44(49.4)
Chorioamnionitis	7(53.8)*	17(22.4)	24(30.0)
PROM(≥24 hrs) [‡]	6(46.2)	16(21.1)	22(24.7)
Meconium staining	4(30.8)*	2(2.6)	6(6.7)

*P<0.05, [†]Apgar score ≤5 at 5 minutes, [‡]PROM: premature rupture of membranes

형 13명(14.6%), 지발형 76명(85.4%)으로 지발형이 많았으며, 지발형의 평균 발병일은 44.8일(범위: 4-62일)이었다. 재태기간 별 빈도를 보면 37주 이상의 만삭아는 2,818명 중 19명(0.7%), 30-37주 미숙아는 2,074명 중 20명(1.0%), 30주 미만은 360명 중 50명(13.9%)으로, 30주 미만의 미숙아에서 유의하게 높았다 (P<0.05). 출생체중별 빈도를 보면 2,500 g 이상 2,903명 중 20 명(0.7%), 1,500-2,499 g 1,787명 중 7명(0.4%), 1,000-1,499 g 429명 중 39명(9.1%), 1,000 g 미만 133명 중 23명(17.3%)으로, 출생체중이 작을수록 유의하게 높았다(P<0.05). 발현시기에 따 른 발생률이 만삭아(P<0.05) 또는 2,500 g 이상(P<0.05)에서는 조발형이 다른 군에 비해 유의하게 높았고, 30주 미만의 미숙아 (P<0.05) 또는 1,000 g 미만(P<0.05)과 1,000-1,499 g(P<0.05) 의 극소저출생체중아에서는 지발형이 유의하게 높았다(Table 1).

2. 신생아 패혈증과 관련된 주산기 문제

신생아 패혈증 89명 중 분만시 5분 Apgar 점수가 6점 이하 로 가사상태였던 경우가 44명으로 가장 많았고(49.4%), 용모양 막염 24명(30.0%), 24시간 이상의 조기 양막 파수 22명(24.7%), 태반착색 6명(6.7%)이었다. 태반착색과 산모의 용모양막염은 조 발형에서(P<0.05), 분만시 가사상태였던 경우는 지발형에서(P< 0.05) 유의하게 높았다(Table 2).

3. 신생아 패혈증의 임상증상과 검사소견

신생아 패혈증 107례 중 호흡기증상이 69례(64.5%)로 가장 많았고, 수유곤란 51례(47.7%), 체온불안정 49례(45.8%), 기면 40례(37.4%), 위장관증상 38례(35.5%) 순이었으며, 지발형에서 위장관증상이 유의하게 높았다($P<0.05$)(Table 3). 혈액검사상 백혈구증가 24례(22.4%), 백혈구감소 24례(19.6%), 혈소판감소 62례(57.9%), CRP $\geq 1+$ 74례(69.2%), ESR ≥ 15 mm/hr 31례(30.0%), 저혈당증 19례(17.8%), 저나트륨혈증 10례(9.3%), 저칼륨혈증 11례(10.3%), 저칼슘혈증 10례(9.3%), 응고장애 29례(27.1%) 이었고, 발현시기에 따른 유의한 차이는 없었다(Table 4).

Table 3. Clinical Symptoms and Signs associated with Neonatal Sepsis(N=107)

Symptoms & signs	No. of cases		Total (%)
	Early onset (%)	Late onset (%)	
Respiratory symptom [†]	7(53.8)	62(66.0)	69(64.5)
Poor feeding	4(30.8)	47(50.0)	51(47.7)
Temperature instability	8(61.5)	41(43.6)	49(45.8)
Lethargy	2(15.4)	38(40.4)	40(37.4)
Gastrointestinal symptom [‡]	1(7.7)	37(39.4)*	38(35.5)
Irritability	4(30.8)	18(19.1)	22(20.6)
Hypotension	1(7.7)	9(9.6)	10 (9.3)

* $P<0.05$, [†]Respiratory symptom: coughing, dyspnea, apnea, tachypnea, etc., [‡]Gastrointestinal symptom: diarrhea, vomiting, abdominal distension, etc.

Table 4. Laboratory Findings of Neonatal Sepsis according to Onset of Disease(N=107)

Laboratory findings	No. of cases		Total (%)
	Early onset (%)	Late onset (%)	
Leukocytosis	3(23.1)	21(22.3)	24(22.4)
Leukopenia	2(15.4)	19(20.2)	21(19.6)
Thrombocytopenia	4(30.8)	58(61.8)	62(57.9)
CRP ≥ 1 mg/dL	6(46.2)	68(72.3)	74(69.2)
ESR ≥ 15 mm/hr	3(23.1)	28(29.8)	31(30.0)
Hypoglycemia	3(23.1)	16(15.0)	19(17.8)
Hyperglycemia	0(0.0)	2(2.1)	2(1.9)
Hyponatremia	2(15.4)	8(8.5)	10(9.3)
Hypertatremia	0(0.0)	1(1.1)	1(0.9)
Hypokalemia	0(0.0)	11(11.7)	11(10.3)
Hyperkalemia	0(0.0)	1(1.1)	1(0.9)
Hypocalcemia	5(38.5)	5(5.3)	10(9.3)
Coagulation abnormality	3(23.1)	26(27.7)	29(27.1)

Leukocytosis, $>24 \times 10^3/\text{mm}^3$; Leukopenia, $<5.0 \times 10^3/\text{mm}^3$; Thrombocytopenia, $<100 \times 10^3/\text{mm}^3$; Hypoglycemia, in preterm <25 mg/dL, in fullterm <35 mg/dL, within 72hrs of birth, <45 mg/dL after 72hrs of birth in preterm and fullterm; Hyperglycemia, >200 mg/dL; Hyponatremia, <130 mEq/L; Hypertatremia, >150 mEq/L; Hypokalemia, <3.0 mEq/L; Hyperkalemia, >5.5 mEq/L; Hypocalcemia, <7 mg/dL

4. 증상 발현시기에 따른 세균학적 소견 및 중심정맥도관술

신생아 패혈증 107례에서 배양된 균주 109개(혼합감염 2례 포함)중 gram-양성균 77례(70.6%), gram-음성균 20례(18.3%), 칸디다 12례(11.0%)였다. 그중 coagulase-negative staphylococci가 39례(35.8%)로 가장 많았으며 *S. aureus* 19례(17.4%), Streptococcus species 12례(11.0%) 순이었다. 조발형은 gram-양성균이 대부분(92.9%, 13/14)이었으며, 지발형에서는 gram-양성균(67.4%, 64/95)외에 gram-음성균(20.0%, 19/95)과 칸디다(12.6%, 12/95)가 약 1/3을 차지하였고, 특히 칸디다는 12례 모두 지발형이었다(Table 5). 중심정맥도관술을 실시한 경우 gram-음성균($P<0.05$)과 칸디다($P<0.05$) 감염이 유의하게 높았다(Table 6).

5. 증상 발현시기에 따른 원인균의 항생제 감수성 결과

신생아 패혈증 환자 89명에서 분리된 109개 균주에 대한 항생제 감수성 결과 gram-양성균은 vancomycin(100.0%), teicoplanin(100.0%), chloramphenicol(79.3%), trimethoprim/sulfamethoxazole(65.6%) 순이었고, gram-음성균은 ciprofloxacin

Table 5. Isolated Microorganisms in Neonatal Sepsis according to Onset of Disease(N=109)

Microorganisms	No. of cases		Total(%)
	Early onset(%)	Late onset(%)	
Gram-positive			
coagulase-negative staphylococci*	3(21.4)	36(37.9)	39(35.8)
<i>Staphylococcus aureus</i> *	3(21.4)	16(16.8)	19(17.4)
Streptococcus β -hemolytic	3(21.4)	2(2.1)	5(4.6)
others	2(14.3)	5(5.3)	7(6.4)
Enterococcus species	1(7.1)	3(3.2)	4(3.7)
Corynebacterium species	1(7.1)	0	1(0.9)
Listeria species	0	1(1.1)	1(0.9)
Micrococci species	0	1(1.1)	1(0.9)
Total	13	64	77(70.6)
Gram-negative			
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	8(8.4)	8(7.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i> [†]	0	3(3.2)	3(2.8)
<i>Enterobacter cloacae</i> [†]	0	3(3.2)	3(2.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1(1.1)	1(0.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1(1.1)	1(0.9)
<i>Escherichia coli</i>	1(7.1)	0	1(0.9)
Neisseria Species	0	1(1.1)	1(0.9)
Hemophilus influenza	0	1(1.1)	1(0.9)
<i>Stenotrophonas maltophilia</i>	0	1(1.1)	1(0.9)
Total	1	19	20(18.3)
Candida	0	12	12(11.0)
Total	14	95	109(100.0)

*Mixed infection of *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci, [†]Of Enterobacter cloacae and Acinetobacter species

(94.7%), imipenem(88.9%), trimethoprim/sulfamethoxazole (77.8%), cefotaxime(76.5%) 순이었다. 발현시기에 따른 원인균에 대한 항생제 감수성은 gram-양성균과 gram-음성균 모두 조발형보다 지발형에서 더 낮았다. 조발형인 경우 gram-양성균에 대한 항생제 감수성은 vancomycin(100.0%), teicoplanin(100.0%), chloramphenicol(81.0%), clindamycin(72.7%), trimethoprim-sulfamethoxazole(71.4%) 순이었고, 지발형인 경우 gram-양성균에는 vancomycin(100.0%), teicoplanin(100.0%), chloramphenicol(80.0%), trimethoprim/sulfamethoxazole(65.4%), gram-음성균에는 ciprofloxacin(94.4%), imipenem(88.2%), trimethoprim/sulfamethoxazole(76.5%), cefotaxime(75.0%) 순이었다(Table 7).

6. 증상 발현시기와 원인균주별 사망률

신생아 패혈증 환자 89명 중 4명이 사망하여 사망률은 4.5% 이었고 이중 3명(75.0%)이 지발형이었다. 균주별 사망률을 보면

Table 6. Isolated Microorganisms in Neonatal Sepsis according to the Existence of Central Line

Microorganisms	Catheter	
	Yes	No
Gram-positive	24	53*
Gram-negative	13*	7
Candida	10*	2
Total	47	62

*P<0.05

gram-양성균에 감염된 62명 중 1명(1.61%), gram-음성균은 15명 중 1명(6.67%), 칸디다는 12명 중 2명(16.7%)으로 gram-양성균에서 유의하게 낮았고(P<0.05), 칸디다에서는 유의하게 높았다(P<0.05)(Table 8).

고 찰

신생아 패혈증은 신생아 1,000명당 1-10명, 미숙아 250명당 1명 정도로 이환되는데^{5, 11)}, 산전관리, 분만기술, 미숙아 발생빈도, 간호 및 처치수준 등에 따라 차이가 있으며 동일 병원에서도 해마다 발생률에 차이가 있다^{2, 12)}. 저자들의 경우 만 5년 동안 1.7%의 발생률을 나타내어 타보고¹²⁻¹⁵⁾ 보다 낮았고, 대부분 보고^{1, 13, 16, 17)}에서는 남아가 많았으나 본 조사에서는 남녀 차이는 없었다.

신생아 패혈증은 발현시기에 따라 원인균, 임상증상, 예후 등이 다르며 일반적으로 주산기 병인에 의한 1주 이내의 조발형과 1주 이후의 지발형으로 나누지만^{2, 10)}, 보고자에 따라 다양하고^{4, 18, 19)}, 본 연구는 72시간을 기준으로 조발형과 지발형으로 구분하였다. 생후 72시간 이내의 감염은 분만 전이나 분만 당시 산모로부터 전파되며, group B Streptococcus, *Listeria monocytogenes*, *E. coli*(특히 K1 capsular strains), Gonococcus, Chlamydia, 생식기의 mycoplasma 등 산도에 존재하는 세균에 의한 감염이 흔하다^{2, 20)}. 조기 양막파수, 모체감염, 난산, 산욕열, 임신중독증, 융모양막염, 실혈 등 산과적 합병증이 위험인자로 작용하며^{18, 19)} 미숙아도 중요한 위험인자이다²⁰⁾. 생후 3일 후에 나타나는 경우, 산과적 위험요소를 동반하는 경우는 드물고, 균

Table 7. Antibiotics Sensitivity of Isolated Microorganisms in Neonatal Sepsis according to Onset of Disease

Antibiotics	Early onset		Late onset		Total	
	G+ (%)	G- (%)	G+ (%)	G- (%)	G+ (%)	G- (%)
Oxacillin	46.2	100*	20.3	73.3	24.7	75.0
Penicillin	36.4	-	10.2	100.0*	14.3	100.0*
Erythromycin	54.5	-	30.5	100.0*	34.3	100.0*
Clindamycin	72.7	-	43.3	-	47.9	-
Trimethoprim/sulfamethoxazole	71.4	100*	65.5	76.5	66.1	77.8
Vancomycin	100.0	-	100.0	-	100.0	-
Teicoplanin	100.0	-	100.0	-	100.0	-
Chloramphenicol	75.0	-	80.0	100.0*	79.3	100.0*
Ciprofloxacin	100.0	100*	52.5	94.4	60.0	94.7
Gentamycin	42.9	100*	17.5	50.0	20.3	52.9
Tetracyclin	16.7	-	27.1	100.0*	26.2	100.0
Cephalothin	100.0	-	0.0	100.0*	14.3	100.0
Amikacin	-	100*	-	50.0	-	52.9
Piperacilline/Tazobactam	-	100*	-	66.7	-	68.8
Cefotaxime	40.0	100*	20.0	75.0	26.7	76.5
Ceftazidime	-	100*	-	70.6	-	72.2
Imipenem	100.0	100*	14.3	88.2	33.3	88.9
Aztreonam	-	0	-	37.5	-	35.3

- : not tested, G+ : gram-positive, G- : gram-negative, * < 3 cases

Table 8. Mortality Rate according to Isolated Microorganisms

Microorganisms	No. of patients	No. of death	Morbidity(%)
Gram-positive	62 [†]	1	1.6*
Gram-negative	15 [‡]	1	6.7
Candida	12	2	16.7*
Total	89	4 [§]	4.5

* $P < 0.05$, [†]Mixed infection: *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci, [‡]Mixed infection: *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter* species, [§]All 4 cases were late onset of neonatal sepsis, ^{||}Existence of central line

의 전파는 산모나 가족과의 접촉, 병원내 직원이나 오염된 기구와 같은 불활성 매체에 의해 이루어진다²²⁾. 원내감염을 잘 일으키는 흔한 원인균은 coagulase-negative staphylococci, *S. aureus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia*, group B *Streptococcus* type III, *E. coli*, *Listeria monocytogenes* 등이다²⁾. 증상 발현시기에 따른 발생빈도에 대해 Alojipan과 Andrew¹⁸⁾는 50%가 생후 48시간 이내 발생한다고 하였고, 본 조사에서는 72시간을 기준으로 72시간 전의 조발형이 13명(14.6%), 72시간 이후의 지발형이 76명(84.4%)으로 지발형이 많았다.

제태기간별 발생빈도는 38주 이상의 만삭아에서는 0.7%, 30주에서 37주 사이의 미숙아는 1.0%, 30주 미만의 미숙아는 13.9%로 30주 미만의 미숙아에서 패혈증의 발생빈도가 유의하게 높았다. 미숙아는 모체로부터 면역글로불린을 받지 못해 면역력이 감소되어 있으며 시간이 지날수록 균에 노출될 가능성이 증가하고 더욱이 중심정맥도관술 등 침습적인 시술을 많이 하기 때문에 지발형 패혈증을 초래하는 경우가 많은데, 본 조사에서도 만삭아보다 미숙아에서 지발형 빈도가 높았다. 출생체중별 발생빈도는 2,500 g 이상에서 0.7%, 1,500-2,499 g 0.4%, 1,000-1,499 g 9.1%, 1,000 g 미만 17.3%로 다른 보고²²⁾와 마찬가지로 1,000 g 미만의 초극소 저출생체중아에서 현저히 높았다.

신생아 패혈증을 일으키는 산과적 위험인자는 조기 양막파수, 분만시 가사, 태변착색, 전치태반, 산모감염, 용모양막염, 난산 등이며 조발형 패혈증과 관련이 깊다^{2, 5, 18)}. 본 조사에서는 분만시 5분 Apgar 점수가 5점 이하로 가사상태였던 경우가 54.2%, 용모양막염이 25.2%, 24시간 이상의 조기 양막파수가 23.4%, 태반착색이 5.6%였다. 용모양막염과 태반착색은 조발형에서, 가사는 지발형에서 더욱 빈번히 나타났다.

신생아 패혈증의 임상증상은 다양한데^{5, 10)} 본 조사에서는 호흡기증상이 64.5%로 가장 많았고, 수유곤란, 체온불안정 등의 순이었다. 증상 발현시기에 따른 임상증상으로 조발형에서는 호흡기증상, 지발형에서는 발열, 중추신경계나 국소증상, 수유곤란이 잘 나타난다고 하는데²⁾, 본 조사에서는 조발형에서 호흡기증상, 체온불안정, 보챔, 수유곤란이, 지발형에서는 호흡기증상, 수유곤란, 체온불안정, 기면 등이 잘 관찰되었다. 패혈증의 발생시기에 따라 지발형에서 유의하게 위장관증상이 흔히 관찰되었데,

이는 괴사성 장염에 의한 패혈증과 연관이 있는 것으로 사료된다. 조발형과 지발형의 임상증상 차이는 Group B *Streptococcus* 감염과 *Listeria monocytogenes* 감염에서는 분명히 구분할 수 있으나 다른 균에 의한 패혈증에서는 구분이 모호하다^{3, 5)}.

신생아 패혈증의 예측에 민감도 및 특이도가 높은 유일한 검사방법이 없으므로 여러 검사를 시행하여 신생아 감염을 일으킬 수 있는 위험인자 및 패혈증 증상과 연관시켜 진단하고 있다. 최근 신생아 감염을 진단할 수 있는 예측인자 개발에 활발한 연구가 이루어지고 있는데⁶⁻⁸⁾ Philip과 Hewitt⁶⁾는 백혈구수 5,000/mm³ 이하, band/total neutrophil 비 0.2 이상, CRP 양성, heptoglobin 증가, 혈침속도 15 mm/hr 이상, 이 다섯 가지 검사 중 band/total neutrophil 비가 가장 유용하며 다섯 가지 모두 음성이면 감염 가능성이 99% 없다고 하였고 국내보고^{7, 8)}에서도 이를 입증하였다. 본 조사에서는 CRP $\geq 1+$ 69.2%, 혈소판 감소 57.9%, 응고장애 27.1%, 백혈구증가 22.4%, 백혈구 감소 19.6%, ESR ≥ 15 mm/hr 30.0%로 CRP 증가와 혈소판수 감소가 진단에 유용함을 알 수 있었다.

신생아 패혈증의 주요 원인균은 시대에 따라 변하는데, Freedman 등¹⁹⁾에 의하면 1940년대에는 Group A β -hemolytic *Streptococcus*, 1950년대는 staphylococcus, 1960년대는 *E. coli*, 1970년대는 group B *Streptococcus*가 주요 원인균이었고, 1980년대 초부터 coagulase-negative staphylococci 증가가 보고되었다. 국내에서는 1960년대^{25, 26)} *E. coli*와 coagulase-negative staphylococci가, 1970년대^{16, 27)} coagulase-positive staphylococci가 가장 많았고 group B *Streptococcus*는 많지 않았으며, 1980년대¹⁷⁾ coagulase-negative staphylococci가 주 원인균으로 등장하여 지금까지도 가장 중요한 원인균으로 보고되고 있다. 본 조사에서도 coagulase-negative staphylococci가 39례(35.8%)로 가장 많았으며 *Candida* species, *S. aureus* 순이었다. 특히 coagulase-negative staphylococci는 미숙아 또는 장기 입원 환아에서 호흡기 사용이나 혈관내도관, 요로도관, 정맥내 영양공급 등 침습적 시술을 받은 경우 원내감염으로 흔히 오는데²⁾ 본 조사에서 지발형에서 다소 많았다. 중심정맥도관이 있는 경우 gram-음성균과 칸디다의 감염이 더 빈발하였으며, 특히 칸디다는 모두 지발형에서 발생하였다.

원인균이 규명되고 항생제 감수성 검사에 시간이 걸리므로 패혈증이 의심되는 모든 환아는 즉각적으로 항생제 치료를 시작해야 하는데, 1차적 항생제 선택은 시대별 및 지역적 균주의 특성, 임상증상, 검사소견, 균의 내성 상태 등에 따라 경험적으로 행해진다. 본원에서는 cefotaxime과 oxacillin을 사용하는데 본 조사에서 oxacillin은 gram-양성균에 24.7% gram-음성균에 75.0%, cefotaxime은 gram-양성균에 26.7%, gram-음성균에 76.5%의 감수성을 나타내었다. Gram-양성균에 감수성이 높은 항생제로는 vancomycin(100.0%), teicoplanin(100.0%), chloramphenicol(79.3%), trimethoprim/sulfamethoxazole(65.6%) 순이었으며, gram-음성균은 ciprofloxacin(94.7%), imipenem(88.9%), tri-

methoprim-sulfamethoxazole(77.8%), cefotaxime(76.5%) 순이었다. 증상 발현시기에 따른 항생제 감수성 검사는 gram-양성균과 gram-음성균 모두 조발형 보다 지발형에서 더 낮은 감수성을 보였다. 조발형인 경우 gram-양성균에 높은 감수성을 보이는 항생제는 vancomycin(100.0%), teicoplanin(100.0%), chloramphenicol(81.0%), clindamycin(72.7%), trimethoprim-sulfamethoxazole(71.4%) 순이었다. 지발형인 경우 gram-양성균에 대한 감수성은 vancomycin(100.0%), teicoplanin(100.0%), chloramphenicol(80.0%), trimethoprim/sulfamethoxazole(65.4%) 순이었고, gram-음성균은 ciprofloxacin(94.4%), imipenem(88.2%), trimethoprim-sulfamethoxazole(76.5%), cefotaxime(75.0%) 순이었는데, 이는 출생 직후 사용되는 예방적 항생제로 인해 내성이 생겼을 가능성을 시사하였다. 항생제 감수성 검사상 1차 항생제 선택에 조발형은 3세대 cephalosporin 계열과 clindamycin, 지발형은 3세대 cephalosporin 계열과 glycopeptide 계열의 병용이 좋을 것으로 사료되며, 이는 3세대 cephalosporin 계열과 oxacillin의 병용을 추천한 Park 등⁷⁾, Lee 등¹⁴⁾의 보고와 차이를 보이고 있다.

본 조사에서 신생아 패혈증의 사망률은 4.5%로 Kim 등¹³⁾의 21.9%, Yong 등¹⁶⁾의 15.2%, Kim 등¹²⁾의 6.0%보다 낮았다. gram-양성균에서 사망률은 1.6%, gram-음성균 6.7%, 칸디다 16.7%로 칸디다 및 gram-음성균에 의한 사망률이 높아 Lee 등¹⁴⁾, Kim 등¹²⁾, Son 등¹⁵⁾의 보고와 비슷하였다. Gram-양성균에 감염된 경우 유의하게 사망률이 낮았으며($P<0.05$) 칸디다에 감염된 경우 높았다($P<0.05$). 따라서 1차 항생제 치료에 반응이 없는데 gram-양성균이 동정 중이라면 vancomycin이나 teicoplanin 선택을 고려해야 하며, 지발형에서 충분한 항생제 치료에 반응이 없다면 칸디다에 의한 패혈증을 의심하고 경험적인 항진균제 사용을 고려해야 할 것으로 사료되었다.

요 약

목적 : 신생아 의료의 발전으로 신생아 사망률은 감소하였으나 여러 가지 침습적 시술의 증가로 신생아 패혈증의 발생은 줄어들지 않고 있으며, 아직도 신생아 이환과 사망의 상당한 비중을 차지하고 있다. 전남대학교병원 신생아중환자실에서 신생아 패혈증의 발현시기에 따른 흔한 원인균 및 항생제 감수성 결과를 분석하여 가장 적절한 항생제 선택의 지침을 정하고자 하였다.

방법 : 2000년 1월 1일부터 2004년 12월 31일까지 전남대학교병원 신생아중환자실에 입원한 환자 중 혈액배양 검사에서 1회(피부 상처균인 경우 2회) 이상 동정된 경우는 89명이었다. 이 중 74명은 패혈증에서 회복된 후 재발하지 않았으며(74례), 12명은 임상증상 재출현과 함께 혈액배양 검사상 균이 1회 더 동정되었고(24례), 3명은 2회 더 동정되어(9례) 총 107례에 대한 입원기록지를 후향적으로 조사하였다. 재태연령, 출생체중, 성별, 주산기 위험인자와 임상증상, 원인균 및 항생제 감수성, 사망률

등을 조사하였다.

결과 : 신생아 패혈증의 발생빈도는 1.7%였으며, 30주 미만, 출생체중 1,500 g 미만에서 빈발하였다($P<0.05$). 조발형의 거의 대부분(92.9%) gram-양성균이 원인이었으나, 지발형에서는 약 2/3(67.4%)가 gram-양성균이고 나머지 1/3은 gram-음성균(20.0%)과 칸디다(12.6%)가 차지하였다. Gram-음성균과 칸디다 감염은 중심정맥 카테테르가 있는 경우에서 많았다. 항생제 감수성 검사상 gram-양성균은 vancomycin, teicoplanin, chloramphenicol 순이었고, gram-음성균은 ciprofloxacin, imipenem, cefotaxime, ceftazidime 순이었다.

결론 : 신생아 패혈증은 저출생체중 미숙아에서 흔하고, coagulase-negative staphylococci, Candida, *S. aureus*가 가장 흔한 원인균이었다. 항생제 감수성 검사상 1차 항생제 선택에 조발형은 3세대 cephalosporin 계열과 clindamycin, 지발형은 3세대 cephalosporin 계열과 glycopeptide 계열의 병용이 추천되며, 지발형에서 충분한 항생제 치료에도 반응이 없다면 칸디다 패혈증을 의심하고 예방적 항진균제 사용이 필요할 것으로 사료되었다.

References

- 1) Duham EC. Septicemia in newborn. Am J Dis Child 1933; 45:229-53.
- 2) Stoumorken A, Powell KR. Sepsis and shock. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003:835-60.
- 3) Kaplan SL. Bacteremia and septic shock. In: Feign RD, Cherry JD, Demmler GJ, editors. Textbook of pediatric infectious disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003:810-25.
- 4) Rudolph AM. Rudolph's pediatrics. 19th ed. East Norwalk Appleton and Lange, 1991:551-9.
- 5) Freij BJ, McCracken GH Jr. Acute infections. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatology-pathophysiology and management of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp, 2003:1189-230.
- 6) Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. Pediatrics 1980;65:1036-41.
- 7) Park DC, LEE C, Park KI, Namgung R, Han DG. Predictive factors and initial selection of antibiotics in neonatal sepsis. J Korean Pediatr Soc 1991;34:755-62.
- 8) 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;49-56.
- 9) Baumgart S, Hall SE, Campos JM, Polin RA. Sepsis with coagulase-negative staphylococci in critically ill newborns. Am J Dis Child 1983;137:461-3.
- 10) Gotoff SP, Behrman RE. Neonatal septicemia. J Pediatr 1970;76:142-53.
- 11) Wilson HD, Eichenwald HF. Sepsis neonatorum. Pediatr Clin North Am 1974;21:571-82.
- 12) Kim ES, Kim KH. A study of clinical observations in neo-

- natal sepsis. J Korean Pediatr Soc 1990;33:1180-7.
- 13) Kim BI, Chung HL, Kim YD, Park WS, Shin SM, Lee HJ, et al. Clinical observations on neonatal sepsis. J Korean Pediatr Soc 1987;30:130-7.
 - 14) Lee JH, Park JJ, Sung IK, Lee CB. Clinical observation in 40 cases with neonatal sepsis. J Korean Pediatr Soc 1990;33:1489-94.
 - 15) Son JA, Kim SW, Ahn DH, Sohn KC. Clinical observation of neonatal sepsis. J Korean Pediatr Soc 1993;36:671-9.
 - 16) Yong WK, Shin DG, Kim CK, Kwon SJ. Clinical observations in 157 cases with neonatal septicemia. J Korean Pediatr Soc 1975;18:567-75.
 - 17) Yang JS, Namgung R, Lee C, Han DG. Clinical observation in 72 cases with neonatal sepsis. J Korean Pediatr Soc 1986;29:1309-18.
 - 18) Alojipan LC, Andrews BF. Neonatal sepsis. A surgery of eight year's experience at the Louisville General Hospital. Clin Pediatr (Philadelphia) 1975;14:181-5.
 - 19) Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warsaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. Am J Dis Child 1981;135:140-4.
 - 20) Soman M, Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. Am J Epidemiol 1985;121:712-9.
 - 21) Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatr Clin North Am 2004;51:939-59.
 - 22) Short MA. Guide to a systemic physical assessment in the infant with suspected infection and/or sepsis. Adv Neonatal Care 2004;4:141-53.
 - 23) Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. Clin Microbiol Rev 2004;17:638-80.
 - 24) Kaufman D. Fungal infection in very low birth weight infant. Curr Opin Infect Dis 2004;17:253-9.
 - 25) Lee BY, Lee YI, Lee SJ, Choi HW. Clinical and bacteriological observation in cases with neonatal septicemia. J Korean Pediatr Soc 1966;9:61-9.
 - 26) Kim SJ, Cho YJ, Choi SJ. The studies on neonatal septicemia. J Korean Pediatr Soc 1968;11:229-35.
 - 27) Kim KA, Shin SM, Choi JH. A nationwide survey on the causative organisms of neonatal sepsis in Korea. J Korean Pediatr Soc 2002;45:55-63.