

신생아 중환자실에서 포도알균 감염에 대한 임상적 고찰과 위험 요인 조사

한일병원 소아과, 경희대학교 의과대학 소아과학교실*

정민국 · 최정호 · 장진근 · 정성훈* · 배종우* · 차성호*

Clinical characteristics and risk factors for staphylococcal infections in neonatal intensive care unit

Min Kook Chung, M.D., Jeong Ho Choi, M.D., Jin Keun Chang, M.D.,
Sung Hoon Chung, M.D.*, Chong Woo Bae, M.D.* and Sung Ho Cha, M.D.*

*Department of Pediatrics, Hanil General Hospital
Department of Pediatrics*, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea*

Purpose : The importance of staphylococcal infections in NICU has been emphasized in terms of increased resistant strains and increased incidence of morbidity and mortality. In this study, we investigated the clinical characteristics and risk factors for staphylococcal infections, and looked into sensitivity trends of antibiotics in the era of a high rate of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in our society.

Methods : This study included 240 neonates with positive blood, urine and other sites cultures for staphylococci who were admitted to NICU of Hanil General Hospital and Kyunghee University Hospital from January 2000 to December 2004. The analyses included clinical characteristics of staphylococcal infections and the relationship of incidence rate among various factors, including invasive procedures.

Results : For 5 years, 3,593 patients were hospitalized in the NICU and 7,481 specimens were cultured from blood, urine, and other sites. During the study period, staphylococci were isolated from 240 patients, of whom 88 patients had MRSA, 41 patients methicillin sensitive staphylococcus aureus (MSSA), 63 patients *S. epidermidis*, 48 patients coagulase-negative staphylococcus (CNS) except *S. epidermidis* infections. The risk factors associated with staphylococcal infections were less than 37 weeks of gestational age, less than 7 on a 5 minutes Apgar score, receiving TPN, applied mechanical ventilation, use of central venous catheters and other tubes. The sensitivity to vancomycin was 100 percent. A relatively high sensitivity against teicoplanin, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, clindamycin and low sensitivity against gentamicin and erythromycin were shown.

Conclusion : To reduce staphylococcal infections in NICU, we need to monitor and manage premature neonates from the beginning of the birth process and to avoid as many invasive procedures as possible in NICU. Considering MRSA, control of preceding factors and early use of appropriate antibiotics is expected to reduce the morbidity and mortality caused by MRSA infections. (**Korean J Pediatr 2006;49:1287-1295**)

Key Words : Staphylococcus, Neonates, Clinical characteristics, Risk factor

서 론

포도알균은 주위환경에 널리 분포하는 병원성 세균으로 정상 균총의 하나이다. 다양한 조직에서 증식할 수 있고 응고효소(coagulase), 알파독소(alpha-toxin), 백혈구독소(leukocidin), 장독소(enterotoxin)와 피부괴사독소(skin necrotizing factor) 등

접수 : 2006년 7월 27일, 승인 : 2006년 9월 12일
책임저자 : 장진근, 한일병원 소아과
Correspondence : Jin Keun Chang, M.D.
Tel : 02)958-8303 Fax : 02)967-1382
E-mail : atomjin@empal.com

을 생산할 수 있는 능력이 있어 화농성 피부질환을 비롯하여, 폐렴, 폐혈증, 심내막염, 골수염과 같은 중증 감염을 일으킬 수 있다. 면역력이 떨어진 소아나 유아, 특히 신생아에서 가장 심한 감염을 일으킬 수 있다¹⁾. 신생아 집중치료술의 발달로 극소 저출생 체중아의 생존율이 향상되고 있으나 광범위 항생제의 투여와 침습적 처치의 빈도가 증가하면서 포도알균에 의한 신생아 감염이 증가 추세에 있다²⁾. 이에 저자들은 신생아 중환자실에서 침습적 처치 등에 의한 포도알균 감염의 위험요인을 조사하고 그 임상적 특징을 조사하고자 한다. 또한 최근 메티실린 항생제에 저항성 포도알균이 증가추세에 있어^{7,8)}, 각 중 항생제 감수성을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 2000년 1월부터 2004년 12월까지 한일병원과 경희의대부속병원에 입원했던 4,364명의 신생아 가운데 임상 소견상 발열, 식욕 저하, 청색증, 설사, 호흡곤란, 무호흡, 구토, 피부감염, 빈호흡, 경련 등 강력하게 감염이 의심되고 각종 가검물에서 포도알균이 검출된 총 240명의 환아를 대상으로 하여 의무 기록을 후향적으로 조사하였다. 240명의 환아는 검출된 포도알균의 종류에 따라 methicillin resistant staphylococcus aureus(MRSA), methicillin sensitive staphylococcus aureus(MSSA), *S.epidermidis*, *S.epidermidis* 외 coagulase-negative staphylococcus(CNS)로 분류하였다. 대상 환아 240명중 MRSA는 88명, MSSA는 41명, *S.epidermidis*는 63명, *S.epidermidis* 외 CNS는 48명이었다.

2. 방법

각 군별로 임상적 특징(제태연령, 출생 체중, 입원시의 연령, 성별 비, 1분 및 5분 아프가 점수, 입원 일수, 연도 및 계절별 균주 수 등), 분리 부위, 입원 전의 선행요인(미숙아, 이전 입원, 조기 양막 파수, 임신성 당뇨, 태변 흡인, 저출생 체중아, 임신성 고혈압 등), 입원 시 증상(경련, 발열, 피부 감염, 호흡곤란, 설사, 청색증, 빈호흡, 무호흡, 구토, 식욕 저하 등), 말초혈액 검사 소견(백혈구수, C-reactive protein 등), 포도알균 감염의 위험요인(미숙아, 이전 입원, 조기 양막 파수, 임신성 당뇨, 태변 흡인, 저출생 체중아, 임신성 고혈압 등과 같은 입원전에 선행요인이 1개라도 있었던 경우, 원내 감염여부, 제태연령 37주 미만인 경우, 출생 체중이 2,500 g 미만인 경우, 5분 아프가 점수가 7점 미만인 경우, 총정맥 영양을 시행한 경우, 제대정맥관이나 제대동맥관을 삽입한 경우, 인공호흡기 치료를 한 경우, H2 차단제를 사용한 경우, 입원 일수가 10일 이상인 경우, 비강 또는 구강 내 튜브 삽입 여부 등), 분리된 균주의 약제 감수성 등을 비교하였다. 입원 환자중 입원 72시간 내와 72시간 이후 채취한 가검

물별로 구분하여 입원 72시간 이후 감염을 병원내 감염으로 간주 하였다³⁾. 입원시 임상 증상에 있어 발열은 적정 신생아실 온도 하에 직장 체온이 38℃ 이상으로 정의하였다. 무호흡은 만삭아에서는 15초 이상 호흡이 정지된 경우, 미숙아에서는 20초 이상 호흡을 멈춘 경우를 기준으로 하였다. 빈호흡은 같은 연령과 대비하여 표준편차 2 이상인 경우, 서맥은 같은 연령과 대비하여 평균 이하에서 표준편차 2 이상인 경우를 기준으로 하였다. 분석한 항균제로는 methicillin, cephalothin, cefotaxime, vancomycin, gentamicin, erythromycin, teicoplanin, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, clindamycin을 사용하였다.

3. 통계

결과의 통계학적 비교에는 SPSS 13.0을 사용하여 각 군별 빈도의 비교에는 Chi-square test를 시행하였고, 평균의 비교에는 T-test와 ANOVA를 시행하였으며 P값 0.05 미만을 통계학적으로 유의한 것으로 처리하였다. 각 변수의 위험도는 회귀분석으로 교차비를 산정하였다. 항생제의 감수성 판정은 VITEK (bioMerieux)를 이용한 Broth dilution method(액체 배지 희석법)으로 MIC(minimal inhibitory concentration)를 알아내는 방법을 이용하여 시행하였고, 미국의 National Committee for Clinical Laboratory Standard에 따라 sensitive, intermediate, resistant로 구분한 후 작성하였다.

결 과

1. 임상적 특징

출생 시 제태 연령이 37주 미만인 경우가 30례(12.5%)였고 MSSA군에서 가장 빈도가 높았으며(19.5%), 평균 제태 연령은 38.5±2.5 주였다. 평균 출생 체중은 3,137.2±701.3 g 였으며 *S. epidermidis* 외 CNS군에서 의미있게 낮았다(2,913.7±952.8 g) ($P<0.05$). 입원시의 평균 연령은 5.9±6.3 일이었다. 남녀 비는 *S. epidermidis* 외 CNS군을 제외하고 나머지 군에서 남아의 비율이 여아보다 많았으며 전체로는 141:99로 남아에서 여아보다 1.5배 더 많이 발생하였다. 1분 및 5분 아프가 점수는 *S. epidermidis* 외 CNS군에서 7.3±1.5점과 8.7±1.2점으로 의미있게 낮았으며($P<0.05$) 전체 평균은 8.0±1.3점과 9.3±1.0점이었다. 입원 일수는 *S. epidermidis* 외 CNS군에서 16.7±16.8일로 의미 있게 길었으며($P<0.05$) 평균 입원 일수는 13.3±15.8일 이었다(Table 1). 연도 별 및 계절별 빈도에 있어서는 각 군 모두 2001년도와 여름에 많은 빈도를 나타냈으며 연도별로 증가 추세를 보이고 있지 않았다(Fig. 1, 2).

2. 균의 분리 부위

각 군별로 균의 분리 부위는 MRSA, MSSA, *S.epidermidis* 외 CNS는 배꼽에서 38.6%, 36.5%, 33.3%로 가장 많이 분리되

Table 1. Demographic Characteristics of Staphylococcal Infections

	MRSA (N=88)	MSSA (N=41)	<i>S.epidermidis</i> (N=63)	CNS except <i>S.epidermidis</i> (N=48)	Total (N=240)	P value
Gestational ages(day)	38.5±2.6	38.7±1.6	38.7±2.1	37.6±3.5	38.5±2.5	0.15
Birth weight(g)	3,146.6±711.6	3,261.9±403.1	3,213.4±580.8	2,913.7±952.8	3,137.2±701.3	0.04
Age on admission(day)	5.3±5.8	5.9±5.1	8.3±8.2	3.8±4.3	5.9±6.3	0.25
Sex(M:F)	59:29	24:17	37:26	23:25	141:99	0.18
1 min apgar score	8.1±1.2	8.2±1.1	8.3±1.1	7.3±1.5	8.0±1.3	0.03
5 min apgar score	9.3±0.9	9.5±0.7	9.6±0.8	8.7±1.2	9.3±1.0	0.03
Days of hospitalization	13.5±15.5	9.6±5.6	12.9±19.1	16.7±16.8	13.3±15.8	0.01

Abbreviation : MRSA, methicillin resistant staphylococcus aureus; MSSA, methicillin susceptible staphylococcus aureus; CNS, coagulase negative staphylococcus

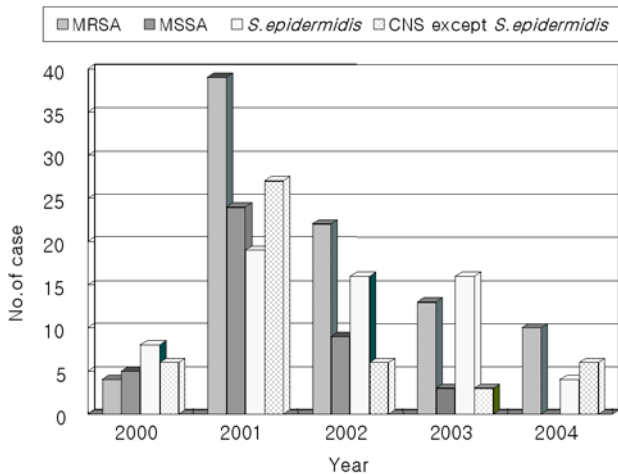


Fig. 1. Temporal distribution of 240 patients with staphylococcal infection from 2000 to 2004. 2001 was the most frequent year in staphylococcal infection but the frequency was not increased year after year.

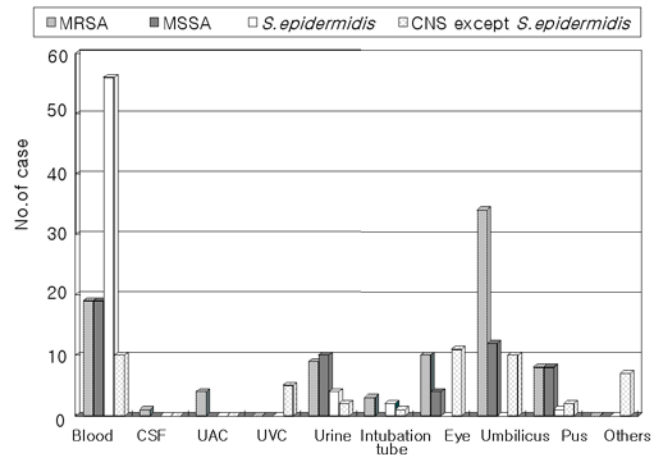


Fig. 3. Culture Site Distribution of 240 patients with staphylococcal infection from 2000 to 2004. In MRSA, umbilicus was most frequent site. In MSSA and *S. epidermidis*, blood was most frequent site. In CNS except *S. epidermidis*, eye was most frequent site.

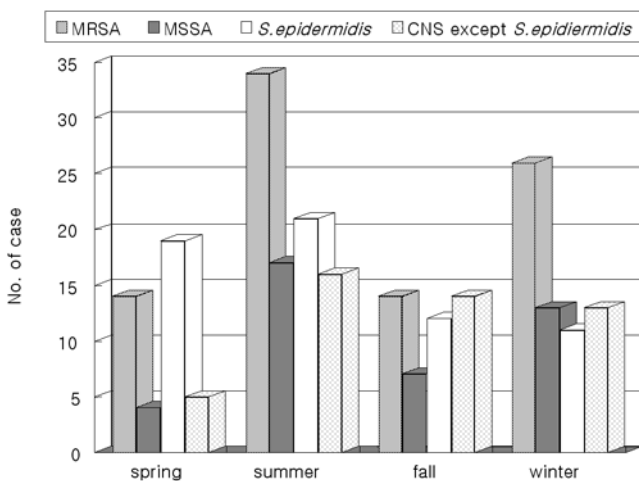


Fig. 2. Seasonal distribution of 240 patients with staphylococcal infection from 2000 to 2004. In MRSA, MSSA and *S. epidermidis*, CNS except *S. epidermidis*, summer was the most frequent season of four seasons.

었으며, *S.epidermidis*의 경우 혈액에서 88.8%로 가장 많이 분리되었다(Fig. 3).

3. 입원 전의 선행요인

입원 전의 선행요인으로는 미숙아, 이전 입원, 조기 양막 파수, 임신성 당뇨, 태변 흡인, 저출생 체중아, 임신성 고혈압이 있었으며 MRSA, MSSA, *S.epidermidis* 외 CNS군의 경우 선행요인으로 미숙아였던 경우가 가장 많았으며, *S.epidermidis*의 경우 조기 양막 파수가 가장 많았다. 각 군에서 선행요인이 1개라도 있었던 경우는 MRSA의 경우 28례(31.8%), MSSA의 경우 8례(19.5%)로 MRSA에서 MSSA보다 많았으며, *S.epidermidis*의 경우 13례(20.6%), *S.epidermidis* 외 CNS의 경우 10례(20.8%) 였다(Table 2).

4. 질병 분포 및 임상 증상

240명의 포도알균 감염 환자들의 질병 분포는 MRSA, MSSA의 경우 세대염이 31례(35.2%), 14례(34.1%)로 가장 많

Table 2. Preceding Factor of Staphyococcal Infections

Preceding factor	MRSA(%) (N=88)	MSSA(%) (N=41)	<i>S.epidermidis</i> (%) (N=63)	CNS except <i>S.epidermidis</i> (N=48)	Total(%) (N=240)
No	60(68.2)	33(80.5)	50(79.4)	38(79.2)	181(75.4)
Premature infant	16(18.2)	3(7.3)	2(3.2)	8(16.7)	31(12.9)
Previous admission	2(2.3)	2(4.9)	1(1.6)	0(0.0)	5(2.1)
PROM	2(2.3)	1(2.4)	6(9.5)	0(0.0)	8(3.3)
Gestational DM	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(0.4)
Meconium aspiration	3(3.4)	0(0.0)	2(3.2)	1(2.1)	6(2.5)
LBWI	4(4.5)	2(4.9)	1(1.6)	1(2.1)	7(2.9)
Gestational hypertention	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)

Abbreviations : MRSA, methicillin resistant *staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin susceptible *staphylococcus aureus*; CNS, coagulase negative staphylococcus; PROM, premature rupture of membrane; DM, diabetes mellitus; LBWI, low birth weight infant

Table 3. Clinical Diagnosis of Staphyococcal Infections

Clinical diagnosis	MRSA(%) (N=88)	MSSA(%) (N=41)	<i>S.epidermidis</i> (%) (N=63)	CNS except <i>S.epidermidis</i> (N=48)	Total(%) (N=240)
Omphalitis	31(35.2)	14(34.1)	14(22.2)	11(22.9)	70(29.1)
Sepsis	19(21.5)	8(19.5)	24(38.0)	15(31.2)	66(27.5)
Skin & soft tissue infection	13(14.7)	11(26.8)	15(23.8)	8(16.6)	47(19.5)
Urinary tract infection	9(10.2)	5(12.1)	4(6.3)	6(12.5)	24(10.0)
Conjunctivitis	6(6.8)	2(4.8)	3(4.7)	4(8.3)	15(6.2)
Pneumonia	6(6.8)	1(2.4)	2(3.1)	3(6.2)	12(5.0)
Abscess	2(2.2)	0(0.0)	1(1.5)	1(2.0)	4(1.6)
Osteomyelitis	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
Meningitis	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)

Table 4. Clinical Signs of Staphyococcal Infections

Clinical sign	MRSA(%) (N=88)	MSSA(%) (N=41)	<i>S.epidermidis</i> (%) (N=63)	CNS except <i>S.epidermidis</i> (N=48)	Total(%) (N=240)
Fever	29(32.9)	13(31.7)	19(30.1)	9(18.7)	70(29.1)
Poor feeding	16(18.1)	8(19.5)	8(12.6)	16(33.3)	48(20.4)
Cyanosis	15(17.0)	2(4.8)	6(9.5)	12(25.0)	35(14.5)
Diarrhea	10(11.3)	4(9.7)	8(12.6)	2(4.1)	24(10.0)
Dyspnea	7(7.9)	2(4.8)	9(14.2)	4(8.3)	22(9.1)
Apnea	5(5.6)	4(9.7)	5(7.9)	1(2.0)	15(6.2)
Vomiting	2(2.2)	4(9.7)	2(3.1)	1(2.0)	9(3.7)
Skin infection	2(2.2)	1(2.4)	2(3.1)	0(0.0)	5(2.0)
Tachypnea	1(1.1)	2(4.8)	2(3.1)	3(6.2)	8(3.3)
Seizure	1(1.1)	1(2.4)	2(3.1)	0(0.0)	4(1.6)

Abbreviations : MRSA, methicillin resistant *staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin susceptible *staphylococcus aureus*; CNS, coagulase negative staphylococcus; PROM, premature rupture of membrane; DM, diabetes mellitus; LBWI, low birth weight infant

았으며, *S.epidermidis*, *S.epidermidis* 외 CNS의 경우 패혈증이 24례(38.0%), 15례(31.2%)로 가장 많았다(Table 3).

입원시 임상 증상으로는 경련, 발열, 피부 감염, 호흡곤란, 설사, 청색증, 빈호흡, 무호흡, 구토, 식욕 저하 등이 있었으며 MRSA, MSSA, *S.epidermidis*의 경우 발열이 29례(32.9%), 13례(31.7%), 19례(30.1%)로 가장 많았으며, *S.epidermidis* 외 CNS의 경우 청색증이 12례(25%)로 가장 많았다(Table 4).

5. 말초 혈액 검사소견

진단 당시 혈액 검사 소견 상 평균 백혈구수는 MRSA에서 가장 많았으며 각 군의 평균 백혈구수는 MRSA의 경우 11,559.5±3,846.8/mm³, MSSA의 경우 11,027.5±5,041.3, *S.epidermidis*의 경우 11,012.2±4,202.3, *S.epidermidis* 외 CNS의 경우 13,640.2±7,160.8로 *S.epidermidis* 외 CNS에서 가장 많았다($P<0.05$). 각 군 모두 중성구의 비율이 우세하였으며 중성구 비율은 MRSA의

경우 49.5±17.6%, MSSA의 경우 47.9±16.8%, *S.epidermidis*의 경우 46.0±16.7%, *S.epidermidis* 외CNS의 경우 51.0±21.3%로 각 군간에 유의한 차이는 없었다($P>0.05$). C-reactive protein은 MRSA의 경우 0.86±2.33 mg/L, MSSA의 경우 0.45±0.44 mg/L, *S.epidermidis*의 경우 0.49±0.52 mg/L, *S.epidermidis* 외 CNS의 경우 0.32±0.08 mg/L로 MRSA에서 가장 높았으나 각 군간에 C-reactive protein은 유의한 차이가 없었다($P>0.05$). C-reactive protein의 양성률은 MRSA의 경우 15.9%, MSSA의 경우 17%, *S.epidermidis*의 경우 23.8%, *S.epidermidis* 외 CNS의 경우 6.2%로 *S.epidermidis*에서 가장 많았으나 각 군간에 유의한 차이는 없었다($P>0.05$)(Table 5).

6. 감염의 위험 요인

같은 기간 동안 입원한 신생아 중 배양 결과상 음성인 군과 비교하여 포도알균 감염군에 있어서 제태연령이 37주미만인 경우, 5분 아프가 점수가 7점미만인 경우, 총정맥영양을 시행한 경

우, 제대정맥관 또는 제대동맥관을 잡은 경우, 인공호흡기 치료를 한 경우, H2 차단제를 사용한 경우, 비강내 튜브 또는 구강내 튜브를 사용한 경우 등이 통계학적으로 유의한 위험요인이었다(Table 6).

7. 분리된 균주의 항생제 감수성

분리된 균주 240주에 대해 항생제 감수성 검사를 실시한 결과 모든 군에서 vancomycin에 100% 감수성을 보였고, teicoplanin, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, clindamycin에 비교적 높은 감수성을 보였고, gentamicin, erythromycin에는 낮은 감수성을 보였다. 원내 감염의 경우 methicillin에 대한 저항성의 경우는 41/68(60.2%)이고 원외 감염의 경우 100/172(58.1%)로 두 경우에 저항성에 대한 유의한 차이가 없었다($P>0.05$)(Table 7).

Table 5. Laboratory Finding in Staphyococcal Infections

	MRSA (N=88)	MSSA (N=41)	<i>S.epidermidis</i> (N=63)	CNS except <i>S.epidermidis</i> (N=48)	Total (N=240)	P value
WBC(/mm ³)	11,559.5±3,846.8	11,027.5±5,041.3	11,012.2±4,202.3	13,640.2±7,160.8	11,741.1±5,026.8	0.03
Neutrophil(%)	49.5±17.6	47.9±16.8	46.0±16.7	51.0±21.3	48.6±18.0	0.15
Lymphocyte(%)	35.5±16.3	36.6±15.9	38.8±16.8	35.5±19.6	36.5±17.0	0.25
CRP(mg/L)	0.86±2.33	0.45±0.44	0.49±0.52	0.32±0.08	0.58±1.44	0.09
CRP positive(%)	14(15.9%)	7(17.0%)	15(23.8%)	3(6.2%)	39(16.2%)	0.12

Abbreviation : MRSA, methicillin resistant staphylococcus aureus; MSSA, methicillin susceptible staphylococcus aureus; CNS, coagulase negative staphylococcus; CRP, positive: CRP>0.05

Table 6. Risk Factor of Staphyococcal Infections

	MRSA(%) (N=88)	MSSA(%) (N=41)	<i>S.epidermidis</i> (%) (N=63)	CNS except <i>S.epidermidis</i> (N=48)	Case- infant total(%) (N=240)	Non-case infant(%) (N=240)	Odds ratio	95.0% CI
Sex(M:F)	59:29	24:17	37:26	23:25	141:99	170:70	0.22	0.02-0.63
Preceding factor	28(31.8%)	6(14.6%)	13(20.6%)	12(25.0%)	59(24.5%)	41(17.0%)	0.38	0.04-0.85
Nosocomial infection	26(29.5%)	13(31.7%)	14(22.2%)	15(31.2%)	68(28.3%)	53(22.0%)	0.29	0.30-0.43
Less than 37 weeks of gestational age	12(13.6%)	3(7.3%)	2(3.1%)	9(18.7%)	26(10.8%)	11(4.5%)	2.03	1.33-7.87
Less than 2,500 g of birth weight	12(13.6%)	5(12.1%)	5(7.9%)	9(18.7%)	31(12.9%)	28(11.6%)	1.73	0.91-1.78
Less than 7 of 5 minute Apgar score	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.5%)	3(6.2%)	4(1.6%)	0(0.0%)	7.88	4.81-19.76
Receiving TPN	9(10.2%)	0(0.0%)	2(3.1%)	8(16.6%)	19(7.9%)	4(1.6%)	5.46	1.74-8.25
Use of central line	10(11.3%)	2(4.8%)	2(3.1%)	9(18.7%)	23(9.5%)	4(1.6%)	6.45	2.81-17.88
Ventilator care	9(10.2%)	1(2.4%)	2(3.1%)	8(16.6%)	20(8.3%)	3(1.2%)	5.88	1.68-6.95
Use of H2 blocker	7(7.9%)	2(4.8%)	1(1.5%)	8(16.6%)	18(7.5%)	3(1.2%)	6.82	1.18-7.98
Use of NG or OG tube	19(21.5%)	4(9.7%)	9(13.5%)	15(31.2%)	47(19.5%)	9(3.7%)	1.57	0.68-5.53
More than 10 days of hospitalization	39(44.3%)	14(34.1%)	24(38.0%)	22(45.8%)	99(41.2%)	39(16.2%)	0.18	0.25-2.04

Abbreviations : MRSA, methicillin resistant staphylococcus aureus; MSSA, methicillin susceptible staphylococcus aureus; CNS, coagulase negative staphylococcus

Table 7. Antibiotic susceptibilities of Staphylococcal Infections

Antibiotic susceptibility	MRSA (N=88)	MSSA (N=41)	<i>S.epidermidis</i> (N=63)	CNS except <i>S.epidermidis</i> (N=48)	Total (N=240)
Vancomycin	88(100)	41(100)	63(100)	48(100)	240(100)
Teicoplanin	81(92.0)	41(100)	48(76.1)	48(100)	225(93.7)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	84(95.4)	40(97.5)	45(71.4)	36(75.0)	205(85.4)
Chloramphenicol	73(82.9)	41(100)	48(76.1)	39(81.2)	201(83.7)
Clindamycin	73(82.9)	39(95.1)	58(92.0)	37(77.0)	207(86.2)
Cephalothin	51(57.9)	36(87.8)	51(80.9)	35(72.9)	173(72.0)
Erythromycin	42(47.7)	28(68.2)	21(33.3)	20(41.6)	111(46.2)
Gentamycin	30(34.0)	22(53.6)	13(20.6)	46(95.8)	111(46.2)
Cefotaxime	19(21.5)	36(87.8)	37(58.7)	10(20.8)	102(42.5)
Methicillin	0(0.0)	41(100)	14(22.2)	44(91.6)	99(41.2)

Abbreviations : MRSA, methicillin resistant staphylococcus aureus; MSSA, methicillin susceptible staphylococcus aureus; CNS, coagulase negative staphylococcus

고찰

포도알균은 주위환경에 널리 분포하는 병원성 세균으로 정상 균총의 하나이다. 그람 양성구균으로 비운동성이고 호기성이거나 보통 혐기성 세균으로 염색하면 포도송이 모양을 하며, coagulase를 생산하는지의 여부에 따라 coagulase 양성균과 음성균으로 분류된다⁴⁾. coagulase 양성균은 *S. aureus*이며 coagulase 음성균은 현재 11가지가 있으며 *S. epidermidis*가 가장 많으며 *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus* 등 그 외 CNS(coagulase negative staphylococcus)로 나뉘어진다⁴⁾.

*S. aureus*는 신생아실에 입원한 환아들에게 흔한 병원균으로 사망률과 유병률에 많은 영향을 미친다⁵⁾. 최근 들어 *S.epidermidis* 등의 CNS도 신생아 중환자실에서 질환과 사망의 주요 원인중 하나로 보고되고 있다⁶⁾. 현재 *S. aureus*의 경우 신생아실에서 methicillin에 대한 저항성 균이 계속해서 늘어나고 있어^{7,8)} 저자들의 경우 포도알균을 MRSA, MSSA, *S.epidermidis*, *S.epidermidis* 외 CNS로 나누어 조사를 시행하였다.

2000년 1월부터 2004년 12월까지 한일병원과 경희대병원에서 발생한 포도알균의 연도별 발생을 분석한 결과 빈도는 모든 군에서 2001년도에 가장 높았으며 연도별 증가추세는 보이지 않았다. 계절별 빈도는 모든 군에서 여름철에 분리 빈도가 높았다. 이는 Herold 등⁹⁾의 포도알균 감염이 연도별로 증가하고 있다는 기존의 보고와는 다른 양상이었다. MRSA의 경우 치료에 처음으로 쓰인 항생제는 penicillin G 였으며, 1950년대 중반쯤에는 penicillin에 내성인 MRSA가 50%이상 이 되어 penicillinase 양성 MRSA에 강력 억제 작용이 있는 semisynthetic penicillin인 methicilline이 1959년 개발되었으나 2년 뒤인 1961년 methicillin에 내성을 가진 MRSA의 발생을 영국에서 처음 보고하였다¹⁰⁾.

감염의 선행요인으로 Kline 등¹¹⁾은 소아환자에서 MRSA 감염이 MSSA 감염보다 더 많은 선행요인(기계적 환기요법, 미숙

아, 이전 입원하여 항생제 치료, 선천성 심장 질환 등)을 가지고 있음을 보고하였다. 본 연구에서도 MRSA에서 MSSA에 비해서 더 많은 선행요인을 가지고 있었으며 각 군에서 선행요인으로는 미숙아, 저출생 체중아, 태변 흡인, 이전에 입원 병력 등이 있었다. 감염시 임상 증상으로는 Weber 등¹²⁾은 신생아 감염증에 대하여 수유 장애 및 식욕 저하, 불안, 활동력의 변화 및 저하, 38℃ 이상의 고열, 기면이나 혼수와 같은 의식의 변화, 하부 흉벽의 함몰, 빈호흡, 그렇거림, 청색증, 경련, 대천문 팽대 등의 증상을 제시하였으며, 본 연구에서도 진단 당시 환아들의 증상은 발열, 식욕저하, 청색증, 설사, 호흡관란, 무호흡, 경련 등이었으며 *S.epidermidis* 외 CNS에서는 식욕 저하가 가장 많았으며 나머지 군에서는 발열이 가장 흔한 증상이었다.

감염의 위험 요인으로 입원일수의 증가가 감염을 증가시킨다는 보고가 있으며^{13,14)}, Crossley 등¹⁵⁾은 중심정맥 카테터를 사용한 경우, 과거 병원에 입원한 병력이 있는 경우, 병원에 입원한 기간이 길수록 감염률이 높다고 보고 하였다. 본 연구에서는 입원 일수가 10일 이상인 경우는 포도알균 감염의 유의한 위험요인이 아니었다. 성인에서는 제산제와 H2 차단제의 사용이 감염을 증가시킨다는 보고가 있다¹⁶⁾. H2 차단제가 감염을 증가시키는 기전으로는 H2 차단제가 위의 pH를 증가시켜서 감염에 대한 내부의 방어 기전을 감소시킴으로 인해서이다¹⁷⁾. 본 연구에서는 H2 차단제를 사용한 경우는 포도알균 감염의 유의한 위험요인이었다. 독일의 Jessen 등¹⁸⁾은 병원내 감염이 병원외에서 보다 더 증가함을 보고하였고, 본 연구에서는 원내 감염인 경우는 포도알균 감염의 유의한 위험요인이 아니었다. Chapman 등¹⁹⁻²¹⁾의 보고에 의하면 신생아 중환자실에 입원한 환자 중 출생 체중이 작거나 제태 연령이 적은 환자 일수록, 또한 카테터의 삽입 기간이 길수록 감염의 위험성이 높다고 하였다. 본 연구에서는 출생체중이 2,500 g 미만의 저출생체중아의 경우는 포도알균 감염의 유의한 위험요인이 아니었으며, 제태연령이 37주 미만인 경우는 포도알균 감염의 유의한 위험요인이었다. Carrieri 등⁶⁾은 기계 호흡을 하거나 중심 정맥 도관의 시행시 감염의 위

험이 증가한다고 보고하였다. 본 연구에서도 기계 호흡을 하거나 중심 정맥 도관을 사용한 경우 포도알균 감염의 유의한 위험요인이었다. 그 외 본 연구에서는 5분 아프가 점수가 7점 미만인 경우, 총정맥영양을 시행한 경우, 비강내 튜브 또는 구강내 튜브를 사용한 경우는 포도알균 감염의 유의한 위험요인이었다.

포도알균 감염증에 사용되는 항생제로는 methicillin, clindamycin, chloramphenicol, cephalosporin, aminoglycoside, vancomycin 등이 있는데, MRSA는 cephalosporin에 대해 시험관 내에서 감수성을 보이더라도 치료효과가 없는 경우가 많으므로 신중을 기해야 한다^{22, 23}. MRSA의 경우 Kim 등²⁴의 보고에 의하면 cephalothin에 91.2%, amikacin에 58.8%의 감수성을 나타내어 cephalosporin과 aminoglycoside에 감수성이 높은 것으로 보고하였으나, 1985년 Jung 등²⁵은 clindamycin 52%, chloramphenicol 33%, cephalothin 31%의 감수성을 보여 clindamycin에는 감수성이 높고 cephalosporin에는 감수성이 낮음을 보고하였다. 본 연구에서는 MRSA의 경우 clindamycin 82%, chloramphenicol 82%, erythromycin 47%, gentamicin 34%, cephalothin 57%, cefotaxime 21% 등의 감수성을 보여 Jung 등²⁵의 결과와 같이 clindamycin에는 감수성이 높고 cephalosporin에는 낮은 감수성을 나타내었다. 그 외 teicoplanin과 trimethoprim-sulfamethoxazole에는 92%, 95%로 높은 감수성을 나타내었다. 나머지 군에서도 teicoplanin, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, clindamycin에 비교적 높은 감수성을 보였고, gentamicin, erythromycin에는 낮은 감수성을 보였다. *S.epidermidis*의 경우 methicillin에 저항성이 있는 경우는 임상 증상에 상관없이 모든 병원에서 10-15%의 빈도로 보고되고 있으며^{26, 27}, Archer 등²⁸은 *S.epidermidis*의 63%에서 methicillin에 저항성이 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 22%에서 methicillin에 저항성이 있다고 나왔으며 이는 Archere 등²⁸의 결과와는 상반된 결과였다. erythromycin의 경우 다른 연구자들의 보고에 의하면 29-80%의 감수성을 보고하였다^{29, 30}. 본 연구에서는 47%의 감수성을 보였다. 본 연구에서 입원 72시간 이후의 감염인 원내 감염인 경우 methicillin에 대한 저항성은 MRSA의 경우 70%, MSSA의 경우 70%, *S.epidermidis*의 경우 78%, *S.epidermidis* 외 CNS의 경우 71%로 높게 보고되어 Paek 등³¹의 결과와 유사한 결과를 보였다. Vancomycin은 모든 군에서 감수성이 높으며 치료에 효과가 있다고 보고되고 있으며^{32, 33}, 본 연구에서도 모든 군에서 100%의 감수성을 보였다. 하지만 vancomycin의 경우 신독성과 이독성의 심각한 부작용의 우려가 있기 때문에 혈중 최고 농도를 30 µg/mL 이하로 유지할 때 최소화 할 수 있다³². 용량으로는 생후 1주일 이전의 신생아에게는 매 12시간마다 15 mg/kg를 정맥 주사하고, 생후 1주일 이후의 신생아에게는 매 8시간마다 15 mg/kg를 정맥 주사하는 것이 추천된다³¹. 본 연구에서는 조사되지는 않았으나 rifampin(10 mg/kg/day)을 vancomycin에 추가하여 주는 경우 methicillin 내성균에 대해 효과적이라는 보고가 있다³⁴.

본 연구의 한계점으로는 미숙아이며, 저출생체중아 일수록 배양 결과상으로 양성에 의한 임상 소견보다는 청색증, 빈호흡, 무호흡 등의 호흡기 증상이 많아서 전체 환자의 임상 증상에 있어 해석을 하는데 있어 혼동을 주는 경향이 있었을 것이며, 검체의 수가 적어 결과의 해석에 제한점이 있다는 점이다.

본 연구에서 신생아 중환자실에서 포도알균 감염에 대한 위험요인으로는 제태 연령이 37주 미만인 미숙아, 5분 아프가 점수가 7점 미만인 경우, 총정맥영양을 시행한 경우, 제대정맥관 또는 제대동맥관을 잡은 경우, 인공호흡기치료를 한 경우, H2 억제제를 사용한 경우, 비강내 튜브 또는 구강내 튜브를 사용한 경우였음을 알 수 있었고, 항생제에 대한 감수성에 있어서는 모든 군에서 vancomycin에 100% 감수성을 보였고, teicoplanin, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, clindamycin에 비교적 높은 감수성을 보였고, gentamicin, erythromycin에는 낮은 감수성을 보였다. 신생아실에서 포도알균 감염은 흔하며 큰 소아와는 달리 높은 유병률과 사망률을 보이므로 철저한 산전 진찰과 모니터링으로 미숙아나 저출생체중아의 출산을 피하도록 노력하여야 하며, 또한 신생아실에 입원한 환아들에게 감염을 감소시키기 위해 철저한 위생관리와 격리를 해야하며 인공호흡기, 카테터, 구강용 튜브 사용 등 침습적인 기구의 사용을 최소한도로 줄이고, 불필요한 항생제의 사용을 감소시키려는 노력이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 신생아 중환자실에서 포도알균 감염이 증가하고 있어서 감염시 사망률과 유병율이 높기 때문에 신생아 중환자실에서 포도알균 감염의 임상적인 특징과 위험인자에 대하여 조사하였고 최근 늘어나고 있는 Methicilline 저항성 포도알균과 관련하여 항생제에 대한 감수성을 조사하였다.

방법 : 2000년 1월부터 2004년 12월까지 한일병원과 경희의대부속병원 신생아 중환자실에 입원한 세균 배양 검사상 포도알균에 양성을 보인 환자 240명을 대상으로 하여 의무 기록을 후향적으로 조사하였다. 포도알균을 MRSA, MSSA, *S.epidermidis*, *S.epidermidis* 외 CNS로 나누어 감염에 대한 임상적 특징과 여러요인과 발생빈도에 있어서의 연관성에 대한 조사를 시행하였다. 포도알균에 양성을 보인 240명의 환자중 MRSA는 88명, MSSA는 41명, *S.epidermidis*는 63명, *S.epidermidis* 외 CNS는 48명이었다.

결과 : 5년동안 신생아실에 입원한 3,593명 중에 배양검사를 시행한 환아수는 7,481명이었으며 배양검사상 양성 환아수는 2000년도에 23명, 2001년도에 109명, 2002년도에 53명, 2003년도에 35명, 2004년도에 20명이었다. 포도알균 감염의 위험요인은 제태연령 37주 미만, 5분 아프가 점수가 7점 미만, 입원후 총정맥영양 시행, 입원후 인공호흡기의 사용, 제대정맥관 또는 제대동맥관 삽입, 입원후 비강 또는 구강용 영양튜브의 사용 등이었

다. 항생제 감수성에 있어서는 모두 vancomycin에 감수성이 100%였으며 teicoplanin, trimethoprim-sulfamethoxazole, chloramphenicol, clindamycin에 감수성이 높았으며 gentamycin과 erythromycin에는 감수성이 낮았다.

결론 : 포도알균 감염의 빈도를 줄이기 위해서는 철저한 산전 관리 등을 통해 미숙아 출생을 낮춰야 하며 신생아실에 입원하는 환아에게 충격맥영양의 시행, 인공호흡기 사용, 중심정맥도관의 삽입, 비강 또는 구강용 영양튜브의 사용을 최소한도로 해야 하겠으며 최근 신생아실에서 증가하고 있는 methicillin 저항성 포도알균에 대해서는 초기에 적절한 항생제를 사용하는 것이 MRSA 감염으로 인한 유병률과 사망률을 낮출수 있을 것으로 사료된다.

References

- Boyce JM, White RL, Spruill EY. Impact of resistant staphylococcus aureus on the incidence of nosocomial staphylococcal infection. *J Infect Dis* 1983;148:763-4.
- Urrea M, Iriando M, Thio M, Krauel X, Serra M, LaTorre C, et al. A prospective incidence study of nosocomial infections in a neonatal care unit. *Am J Infect Control* 2003;31:505-7.
- Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia(PA): WB Sanders Co, 2003: 627-30.
- Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia(PA): WB Sanders Co, 2004: 861-2.
- La Gamma EF, Drusin LM, Mackles AW, Machalek S, Auld PA. Neonatal infections: an important determinant of late NICU mortality in infants less than 1,000g at birth. *Am J Dis Child* 1983;137:838-41.
- Carrieri MP, Stolfi I, Moro ML. Italian study group on hospital acquired infections in NICU. Intercenter variability and time of onset: two crucial issues in the analysis of risk factor for nosocomial sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:599-609.
- Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Ann Intern Med* 1982;97:309-17.
- Locksley RM, Mitchell LC, Quinn TC, Tompkins LS, Coyle MB, Kirihara JM, et al. Multiply antibiotic-resistant Staphylococcus aureus: introduction, transmission, and evolution of nosocomial infection. *Ann Intern Med* 1982;97:317-24.
- Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998;279:593-8.
- Jevons MP. Celbenin-resistant staphylococci. *BMJ* 1961;1:124-5.
- Klin MW, Mason EO Jr, Kaplan SL. Outcome of heteroresistant staphylococcus aureus infection in children. *J Infect Dis* 1987;156:205-8.
- Weber MW, Carlin JB, Gatchalian S, Lehmann D, Muhe L, Mulholland EK, et al. Predictors of neonatal sepsis in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:711-7.
- Villari P, Iacuzio L, Torre I, Scarcella A. Molecular epidemiology as an effective tool in the surveillance of infections in the neonatal intensive care unit. *J Infect* 1998;37:274-81.
- Kawagoe JY, Segre CA, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Fukushima JT. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5 years prospective cohort study. *Am J Infect Control* 2001;29:109-14.
- Crossley K, Loesh D, Landesman B, Mead K, Chern M, Strate R. An outbreak of infections caused by strains of staphylococcus aureus resistant to methicillin and ammunoglycosides. *J infect Dis* 1979;139:273-9.
- Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sulcralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. *N Engl J Med* 1987;317:1376-82.
- Weber JR, Angstwurm K, Rosenkranz T, Lindauer U, Burger W, Einhaupl KM, et al. Histamine(H1) receptor antagonist inhibits leukocyte rolling in pial vessels in the early phase of bacterial meningitis in rats. *Neurosci Lett* 1997;226:17-20.
- Jessen O, Rosendal K, Bulow P, Faber V, Erikson KR. Changing staphylococci and staphylococcal infection. *N Engl J Med* 1969;281:627-35.
- Jain SK, Khanna SK. Staphylococcal suppurative lymphadenitis. *Postgrad Med J* 1983;59:191-3.
- Sitges-Serra A, Puig P, Juarrieta E, Garau J, Alastrue A, Sitges-Creus A. Catheter sepsis due to staphylococcus epidermidis during parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet* 1980;151:481-3.
- Moyer MA, Edwards LD, Farley L. Comparative culture methods on 101 intravenous catheters: routine, semiquantitative, and blood cultures. *Arch Int Med* 1983;143:66-9.
- Klimek JJ, Marsik FJ, Bartlett RC, Weir B, Shea P, Quintiliani R. Clinical, epidemiologic and bacteriologic observations of an outbreak of methicillin resistant staphylococcus at a large community hospital. *Am J Med* 1976;61:340-5.
- Richmond AS, Simberkoff MS, Schaefer S, Rahal JJ Jr. Resistance of Staphylococcus aureus to semisynthetic penicillins and cephalothin. *J Infect Dis* 1977;135:108-12.
- Kim KS, Jung WS, Kwon OH, Lee SY. Circulation rate of methicillin resistant staphylococcus and antibiotic susceptibility. *Korean J Pathol* 1983;17:32-7.
- Jung WS, Lee MK, Lee SY. Separate rate of methicillin resistant staphylococcus aureus and susceptibility of fusidic acid. *Korean J Inf* 1985;17:141-7.
- Kjellander JO, Klein JO, Finland M. In vitro activity of penicillins against Staphylococcus epidermidis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963;113:1023-31.
- Sabath LD, Barrett FF, Wilcox C, Gerstein DA, Finland M. Methicillin resistance of staphylococcus aureus and staphylococcus epidermidis. *Antimicrobial Agents Chemother* 1968; 1:302-6.
- Archer GL. Antimicrobial susceptibility and selection of resistance among staphylococcus epidermidis isolates recovered from patients with infection of indwelling foreign devices. *Antimicrobial Agents Chemother* 1978;14:353.
- Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RF, Boyle-Vavra S, et al. Community acquired

- methicillin-resistant staphylococcus in children with no identified predisposing risk. JAMA 1998;279:593-8.
- 30) Hussain FM, Boyle-Vavra S, Bethel CD, Daum RS. Current trends in community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus at a tertiary care pediatric facility. Pediatr Infect Dis J 2000;19:1163-6.
- 31) Baek YW, Kim JS, Jung WJ, Park SJ, Kim H. The stastical study of methicillin resistant staphylococcus aureus. J Korean Pediatr Soc 1991;34:645.
- 32) Schaad UB, McCracken GH, Nelson JD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. J Pediatr 1980;96:119.
- 33) Cook FV, Farrar WF. Vancomycin revisited. Ann Intern Med 1978;88:813.
- 34) Ring JC, Cates KL, Belani KK, Gaston TL, Sveum RJ, Marker SC, et al. Rifampin for CSF shunt infections caused by coagulase-negative staphylococci. J Pediatr 1979;95:317-9.