

소아 메티실린내성 황색포도알균 감염증의 임상양상과 치료

서울대학교 의과대학 소아과학교실

최은화

Clinical Manifestation and Treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Children

Eun Hwa Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), a leading cause of nosocomial infections, has been increasingly recognized in communities of the United States. This article will review the clinical spectrum and treatment of MRSA infections in children in the context of recent epidemiological changes of MRSA infections. In general, community-associated (CA) MRSA most frequently causes skin and soft tissue infections and has an increased association with invasive infections, particularly pneumonia and musculoskeletal infections. Hospital-associated (HA) MRSA strains tend to be associated with bloodstream infections, pneumonia, and surgical site infections. Different from the United States, CA-MRSA infections are not common in Korea (only 5.9%); however, there are some CA-MRSA clones that are different from HA-MRSA clones in Korea and from CA-MRSA clones in other countries. The treatment of MRSA infections should be guided by antimicrobial susceptibility testing, the site of infection, and the infection severity. Vancomycin is the treatment of choice for invasive MRSA infections. Other agents such as trimethoprim-sulfamethoxazole, clindamycin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, and daptomycin have been used for some conditions. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:1-5)

Key Words : *Staphylococcus aureus*, Methicillin resistance, Community, Vancomycin, Children

서 론

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)은 피부 및 연조직 감염, 골관절염, 균혈증, 폐렴 및 식중독 등 다양하고 심각한 감염증의 원인이 된다. 메티실린이 개발된 이후 1년만에 메티실린내성 황색포도알균(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)이 등장하였고, 이후 MRSA는 원내 감염을 일으키는 가장 흔한 병원균 중의 하나로 인식되었다¹⁾.

최근 미국을 포함한 외국에서는 지역사회 거주민에게도 지

역사회관련 MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA) 감염증의 빈도가 증가할 뿐 아니라 감염증의 중증도가 심각하여 큰 문제가 되고 있다^{2, 3)}. 이러한 최근 변화를 계기로 우리나라에서도 MRSA 감염증의 신속 진단, 임상 양상 및 유전형 분석을 통한 역학적 특징 등을 규명하는 연구들이 과거에 비하여 더 활발하게 이루어지고 있다. 본 종설에서는 국내외에서 이루어진 소아청소년과 영역에서의 MRSA 감염증에 대한 연구 결과들의 최신 경향을 고찰하고, 실제 소아청소년에게 발병하는 MRSA 감염증의 임상 양상과 치료에 대한 최신 지견을 정리하고자 한다.

MRSA의 정의 및 내성 획득 기전

포도알균의 메티실린 내성은 옥사실린에 대한 최소억제농도(Minimum Inhibitory Concentration, MIC)가 4 µg/mL

접수 : 2009년 5월 10일, 수정 : 2009년 5월 20일

승인 : 2009년 6월 5일

책임저자 : 최은화, 분당서울대학교병원 소아청소년과

Tel : 031)787-7283, Fax : 031)717-7283

E-mail : eunchoi@snu.ac.kr

이상인 경우로 정의한다⁴⁾. MRSA는 ceftobiprol을 제외한 세 팔로스포린과 페니실린을 포함한 모든 베타 락탐 항생제에도 내성을 보인다.

메티실린 내성은 비정상적인 penicillin binding protein (PBP) 2a를 코딩하는 *mecA* 유전자에 의하여 발현된다. 비정상적 PBP 2a는 항생제에 대한 친화력(affinity)이 감소하여 메티실린이나 다른 베타 락탐 항생제에 노출된 상황에서도 포도알균이 증식과 분화를 할 수 있게 된다. 1960년대 분리되었던 MRSA는 아마도 단일 클론에 속했을 것으로 보이나, 2002년에는 5개의 주요 MRSA 클론이 전세계적으로 확산된 것으로 보고되고 있다⁵⁻⁷⁾. MRSA의 확산 기전은 *mecA* 유전자와 조절 단위의 수평 전파에 의하여 이루어진다⁸⁾.

MRSA의 역학적 분류

전통적으로 MRSA는 의료기관관련 MRSA (healthcare-associated MRSA, HA-MRSA)와 CA-MRSA로 분류하였으나, 임상적 혹은 역학적 특징이 더 이상 이 분류에 부합되지 않은 경우가 많을 뿐 아니라, HA-MRSA가 지역사회로 전파되기도 하고, CA-MRSA가 원내 감염의 원인이 되기도 하기 때문에 미국 Centers for Disease Control and Prevention Active Bacterial Core (CDC ABC) Surveillance System에서는 HA-MRSA를 발병 시기가 의료기관이었는지, 지역사회이었는지에 따라 더 세분하여 정의하고 있다⁹⁾(Table 1).

MRSA의 역학 및 위험 인자

전통적으로 MRSA는 원내 감염을 주로 일으키는 균으로 지역사회에서 발견되는 경우가 극히 드물었으나, 최근에는 지역사회에서의 분리율이 점차 증가하고 있는 실정이다. MRSA 감염증의 위험 인자에는 입원력, 수술 혹은 투석을 받은 경우, 최근 항생제 사용력, 만성 질환 및 중심정맥관 거치 등이 있다^{10, 11)}.

1. 원내 감염(Nosocomial infection)

입원 환자들 중 HA-MRSA의 유병률은 지역에 따라서 다양한데, 미국, 일본, 유럽 남부 지역에서는 일반적으로 30% 이상이며, 스칸디나비아와 스위스는 1% 미만이다^{12, 13)}. 국내 3차 병원에서 분리되는 HA-MRSA는 비교적 다양한 유전형으로 분포하고 있는데, SCC*mec*형 분석에서는 SCC*mec* II형이 45%로 가장 흔하였고, 다른 유형이 혼재되어 있는 것으로 나타났다¹⁴⁾. 침습성 원내 감염의 위험이 가장 높은 인구학적 특징은 65세 이상의 고령자, 흑인, 남자인 것으로 밝혀졌다. 소아청소년 중에는 1세 미만에서의 침습성 원내 감염률이 연장에 비하여 더 높은 것으로 나타났다(10만 명당 14.7례 vs. 10만 명당 1례 이하)⁹⁾.

2. CA-MRSA 감염증

미국에서 분리되는 CA-MRSA는 베타 락탐 이외의 다른 계열 항생제에 내성을 매개하는 유전자가 포함되어 있지 않는

Table 1. Definitions Used for Epidemiologic Classification of Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections

Classification	Definition
Health care-associated	
Community-onset	Cases with at least 1 of the following health care risk factors: (1) presence of an invasive device at time of admission; (2) history of MRSA infection or colonization; (3) history of surgery, hospitalization, dialysis, or residence in a long-term care facility in previous 12 mo preceding culture date
Hospital-onset	Cases with positive culture result from a normally sterile site obtained >48 h after hospital admission. These cases might also have ≥1 of the community-onset risk factors
Community-associated	Cases with no documented community-onset health risk factor

Modified from reference⁹⁾

SCCmec IV형을 가지고 있으며, Pantone-Valentine Leukocidin (PVL) 독소를 생산한다^{15, 16)}.

최근 발표된 CA-MRSA 빈도에 관한 메타분석¹⁷⁾에 따르면 후향적으로 CA-MRSA 빈도를 분석한 27개 연구들을 종합했을 때 CA-MRSA가 전체 황색포도알균 중 30%를 차지하였으나, 이 중에서 86%는 이미 알려진 MRSA의 위험 인자를 가지고 있었다. 그리고 전향적으로 CA-MRSA를 분석한 5개 연구의 메타분석에서도 CA-MRSA가 37%를 차지하였으나, 이 중에서 87%는 MRSA 위험 인자를 가지고 있는 경우였다. 또한, 황색포도알균의 비강내 집락률 분석에서도 MRSA 집락률이 0.2-1.3%로 낮게 나타났다. 이러한 연구 결과는 지역사회에서 발견되는 대부분의 MRSA 균주가 병원에서 기원하였을 가능성을 시사하기도 한다.

우리나라에서 2000년부터 2002년까지 전국의 일반인 6,290명을 대상으로 한 연구에서는 황색포도알균 보균율은 30.2%였고, 이 중 MRSA 비율은 2000년 1.5%, 2001년 3.5%, 2002년 2.5%였다¹⁸⁾. 분리된 MRSA의 항생제 내성률은 erythromycin 24-33%, clindamycin 1-2%, ofloxacin <1%, sulfamethoxazole-trimethoprim <1%였다. 그러나 우리나라에서 기존에 알려진 MRSA 위험 인자가 없는 사람을 대상으로 한 MRSA 감염증의 체계적인 연구는 부족한 실정이다.

소아를 대상으로 국내에서 이루어진 연구 중 대표적인 자료를 소개하고자 한다. 2003년에 창원, 마산 지역에 거주하는 어린이들에게 MRSA에 의한 포도알균화상피부증후군

(staphylococcal scaled skin syndrome)의 다발례가 있었는데, 감염된 어린이 혹은 그 어머니의 비강에서 분리된 MRSA 8균주는 SCCmec II형에 속하였고, 동일한 Multi Locus Sequence Type (MLST) 양상을 보여 역학적으로 연관성이 있는 것으로 확인되었으나, 미국에서 분리되는 CA-MRSA와는 달리 PVL 유전자가 음성이었다. 외국 중례와 마찬가지로 국내 CA-MRSA 집단발병도 피부 및 연조직 감염이었다는 점이 동일하였지만 분자역학적 분석에서는 상당한 차이가 있었다¹⁹⁾.

3차 의료기관 외래를 방문한 어린이 296명을 대상으로 비강 집락균을 검사한 최근 연구에서는 황색포도알균 집락률, 32.1% (95/296), MRSA 집락률, 6.1% (18/296)이었고, 이 중 CA-MRSA는 14균주가 분리되어 전체의 4.7%를 차지하였다²⁰⁾.

MRSA 감염증의 임상 양상

MRSA 감염증의 임상 양상은 무증상 보균자로부터 피부 및 연조직 감염 및 치명적인 침습성 감염에 이르기까지 매우 다양하다. 일반적으로 MRSA 감염증을 가진 환자는 메티실린 감수성 균주에 의한 감염증을 가진 환자에 비하여 사망률, 입원 일수 및 의료비용이 더 증가한다고 알려져 있다. CA-MRSA와 HA-MRSA 간에 구별되는 임상적 특징과 항생제 감수성 양상을 Table 2에 요약하였다.

미국에서의 CA-MRSA 감염증은 기존에 알려진 HA-

Table 2. Comparison of Characteristics between Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) and Hospital-associated (HA) MRSA

Characteristics	CA-MRSA	HA-MRSA
High risk groups	children, athletes, prisoners, soldiers, selected ethnic populations, intravenous drug users, men who have sex with men	residents in longterm care facility, diabetes, dialysis, prolonged hospitalization, intensive care unit admission, indwelling medical devices
Frequent infection	skin and soft tissue infections, necrotizing pneumonia	pneumonia, urinary tract infections, catheter-related or bloodstream infections, surgical site infections
Antibiotic susceptibility to other agents	frequent	rare
SCCmec types	IV, V	I, II, III
PVL gene	Frequent	rare

Adapted from reference²⁴⁾

MRSA 감염증과 비교하여 임상 양상에 차이가 있었는데, HA-MRSA는 주로, 균혈증, 호흡기계 및 요로계 감염증기계 감염증의 원인이 된 반면, CA-MRSA는 피부 연조직 감염증이 가장 흔하였고²¹⁾, 소아 연령에 더 흔하였으며, 인종 혹은 사회경제적 상태에 따른 차이를 보였다¹⁶⁾. 대부분의 CA-MRSA 감염증은 경미한 피부 및 연조직 감염증(농양, 모낭염, 연조직염, 농가진 등)을 일으키지만, 때로는 치명적인 감염증의 원인이 되기도 하였다^{22, 23)}.

MRSA 감염증의 치료

소아에서 MRSA 감염증이 의심되는 경우에 치료제의 선택은 그 지역의 MRSA 유병률과 항생제 감수성 양상, 감염 부위 및 중증도에 따라 선택한다. Vancomycin은 MRSA 감염증의 치료에 가장 우선적으로 선택되는 약제이다. 물론, 약물 알레르기가 있거나, 약물 치료 중에 vancomycin을 더 이상 사용할 수 없는 경우에는 다른 항생제(clindamycin, trimethoprim/sulfamethoxazole 등)나 새로이 개발된 약제들(linezolid, daptomycin, uinupristin/dalfopristin 등)을 선택하여 치료에 이용할 수 있다. 생명에 위협을 주는 MRSA 감염증(패혈증, 중추신경계 감염, 심내막염 등)에는 vancomycin에 gentamicin이나 rifampin을 병합하여 사용할 수 있다²⁵⁾.

그러나, MSSA 감염증에는 vancomycin이 베타 락탐계 항생제에 비하여 결코 우수하지 않다는 점을 잘 기억해 둘 필요가 있다²⁶⁾. 따라서, MSSA 감염증이 강력히 의심되거나 미생물학적으로 증명된 경우에는 vancomycin을 사용할 필요가 없다.

결 론

최근 미국에서는 CA-MRSA 감염증의 빈도가 증가할 뿐 아니라, 이로 인하여 심각한 감염증이 발병하였다고 보고하고 있다. 그러나, 우리나라에서의 CA-MRSA의 유병률은 외국에 비하여 그리 높지 않은 상태이고, 분자역학적으로 다른 특징을 갖고 있다. 소아에서는 황색포도알균에 의한 균혈증, 폐렴, 골관절계 감염, 피부 및 연조직 감염의 주요한 원인이며,

이러한 감염증의 치료는 감염 부위, 감염의 중증도, 위험 인자, 숙주 요인 및 지역사회의 메티실린 내성률 등에 대한 사항들을 고려하여 적절한 경험적 항균 요법을 시행하며, 이후에 항균제 검사 결과에 따라서 궁극적 치료를 지속하여야 할 것으로 판단된다.

References

- 1) Benner EJ, Kayser FH. Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 1968;2:741-4.
- 2) Kallen AJ, Driscoll TJ, Thornton S, Olson PE, Wallace MR. Increase in community acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Naval Medical Center. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:223-6.
- 3) Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Vuopio-Varkila J. Community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Finland. Emerg Infect Dis 2002;8:602-7.
- 4) The National Committee for Clinical Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 8th information supplement, NCCLS document M100-S14. Wayne (PA): The Committee; 2004.
- 5) Kreiswirth B, Kornblum J, Arbeit RD, Eisner W, Maslow JN, McGeer A, et al. Evidence for a clonal origin of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Science 1993;259:227-30.
- 6) Crisostomo MI, Westh H, Tomasz A, Chung M, Oliveira DC, de Lencastre H. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and -resistant isolates and contemporary epidemic clones. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:9865-70.
- 7) Enright, MC, Robinson, DA, Randle, G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:7687-92.
- 8) 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.
- 9) Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States.

- JAMA 2007;298:1763-71.
- 10) Davis, KA, Stewart, JJ, Crouch, HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. Clin Infect Dis 2004;39:776-82.
 - 11) Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 1982;97:309-17.
 - 12) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004;39:309-17.
 - 13) Sader HS, Streit JM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated from European medical centres: results of the Daptomycin Surveillance Programme (2002-2004). Clin Microbiol Infect 2006;12:844-52.
 - 14) Ko KS, Kim YS, Song JH, Yeom JS, Lee H, Jung SI, et al. Genotypic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Korean hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3583-5.
 - 15) Charlebois ED, Perdreau-Remington F, Kreiswirth B, Bangsberg DR, Ciccarone D, Diep BA, et al. Origins of community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2004;39:47-54.
 - 16) Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borhardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003;290:2976-84.
 - 17) Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin Infect Dis 2003;36:131-9.
 - 18) Jeong HY, Jang SJ, Lee SD, Park SH, Chang JY, Min CS, et al. Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from community in Korea. [SL-09] In: Program and abstracts of the 4th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (Seoul). Republic of Korea: Asian-Pacific Research Foundation for Infectious Diseases, 2003.
 - 19) Ma SH, Lee YS, Lee SH, Kim HK, Jin JS, Shin EK, et al. distinct clinical and microbiological features in a Korean community. J Med Microbiol 2007;56:866-8.
 - 20) Ko KS, Lee JY, Baek JY, Peck KR, Rhee JY, Kwon KT, et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* nasal carriage from children attending an outpatient clinic in Seoul, Korea. Microb Drug Resist 2008;14:37-44.
 - 21) King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. Ann Intern Med 2006;144:309-17.
 - 22) Fridkin, SK, Hageman, JC, Morrison, M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 2005;352:1436-44.
 - 23) Gorwitz, RJ. A review of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. Pediatr Infect Dis J 2008;27:1-7.
 - 24) Diederer BM, Kluytmans JA. The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect 2006;52:157-68.
 - 25) American Academy of Pediatrics. Staphylococcal infections. In: Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed, Pickering, LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2006. p.598.
 - 26) Karchmer, AW. *Staphylococcus aureus* and vancomycin: The sequel. Ann Intern Med 1991;115:739-41.