

최근 6년간 단일 신생아중환자실에서 발생한 패혈증 환자의 분석

부산대학교 의학전문대학원 소아과학교실

천베드로 · 공섬김 · 변신연 · 박수은 · 이형두

= Abstract =

Analysis of neonatal sepsis in one neonatal intensive care unit for 6 years

Peter Chun, M.D., Seom Gim Kong, M.D., Shin Yun Byun, M.D., Su Eun Park, M.D. and Hyung Du Lee, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Pusan National University, Yangsan, Korea

Purpose: Sepsis is a significant cause of morbidity and mortality in the newborn, particularly in preterm. The objective of this study was to analyze the incidence rate, causative pathogens and clinical features of neonatal sepsis in one neonatal intensive care unit (NICU) for 6 years.

Methods: This study was retrospectively performed to review the clinical and laboratory characteristics including sex, gestational age, birth weight, Apgar score, length of hospitalization, length of total parenteral nutrition, presence of central venous catheter, underlying diseases, laboratory findings, microorganisms isolated from blood culture, complications and mortality in 175 patients between January 2003 and December 2008.

Results: 1) Sepsis was present in 175 of 3,747 infants for 6 years. There were more gram-positive organisms. 2) The gram-negatives were more prevalent in preterm. There were no significant differences of other clinical features between two groups. 3) Underlying diseases were found in 73.7%, and the most common disease was cardiovascular disease. The most common organisms of gram-positives and gram-negatives were methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Serratia marcescens*. 4) There was statistically significant difference on platelet counts between two groups ($P < 0.05$). 5) Complications were found in 18.3% and septic shock was the most common. MRSA was the most common pathogen in sepsis with complication. 6) The mortality rate was 7.4%. 7) There were differences in monthly blood stream infection/1,000 patient-days.

Conclusion: The studies about the factors that can influence neonatal sepsis will contribute to decrease the infection rates in NICUs. (Korean J Pediatr 2010;53:495-502)

Key Words: Infant, Newborn, Sepsis, Gram-Positive bacteria, Gram-Negative bacteria

서 론

신생아 패혈증은 1개월 미만의 신생아에서 감염으로 인해 나타나는 전신 반응과 더불어 혈액균 배양이 양성인 경우를 말하며, 일반적으로 패혈증에 부합되는 임상적인 특징을 나타내면서 혈액균 배양이 양성인 경우로 정의한다. 패혈증은 특히 미숙아, 저체중 출생아에서 사망률과 이환율의 중요한 원인이다^{1, 2)}. 비록 신생아들에 대한 관리가 향상되고 있지만, 패혈증으로 인한 사망률은 2%에서 높게는 50%에 이르고 있다³⁾. 신생아 감염은 발병

시기에 따라 조기 발현 신생아 감염, 후기 발현 신생아 감염 및 병원 내 감염의 세가지 형으로 구분한다. 신생아가 병원에 지속적으로 입원하여 있는 상태에서 생후 48-72시간 이후의 감염은 병원 내 감염으로 생각할 수 있다. 특히 신생아 중환자실에서 발생한 병원 내 감염은 상당한 사망률과 이환율을 초래한다⁴⁻⁶⁾. 병원 내 감염의 가장 흔한 형태는 혈류 감염으로 30%에서 49%의 빈도를 보인다⁷⁻¹¹⁾. 신생아 중환자실에서 혈류 감염의 빈도는 100명당 5.2-30.4명으로 알려져 있고⁴⁻⁶⁾, Kim 등¹²⁾의 보고에 의하면 만삭아 1,000명당 4.7명, 미숙아 1,000명당 26.7명이라고 하였으나 그 외에는 자료가 미비한 실정이고 전국적인 조사도 부족하다. 저자는 최근 6년간 단일 신생아중환자실에서 패혈증으로 진단된 환자의 발생빈도와 원인균 및 임상 특징에 대해 알아보고자 하였다.

Received : 10 January 2010, Revised : 18 February 2010

Accepted : 2 March 2010

Address for correspondence : Shin Yun Byun, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Pusan National University, Beomeo-ri, Mulgeum-eup Yangsan-si, Gyeongsangnam-do 602-739 Korea

Tel : +82.55-360-3156, Fax : +82.55-360-2181

E-mail : byun410@hanmail.net

대상 및 방법

2003년 1월부터 2008년 12월까지 단일 신생아중환자실에 입원한 환자 중 혈액에서 균이 배양된 175명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

대상 환자들의 성별, 재태 주수, 출생 시 체중, Apgar 점수, 총 입원 기간, 총정맥영양 기간, 중심도관 유무, 기저 질환, 혈액 검사 소견, 배양된 균 종류, 합병증 및 사망률을 후향적으로 분석하였다. 병원 내 감염은 신생아중환자실에 있는 상태에서 생후 72 시간 이후에 발생하는 감염으로 정의하였고 *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)에 의한 패혈증의 경우 검사 시행 당시 오염을 배제하기 위해 호흡부전 및 무호흡, 서맥 또는 빈맥, 저혈당 또는 고혈당, 활동력 저하, 불안정한 체온 조절, 복부 팽만, 저혈압, 췌노 등의 임상증상을 보이며 C-reactive protein (CRP)의 상승을 보이는 경우만 포함시켰다¹³⁻¹⁶. 합병증 중 지속성 패혈증은 적절한 항생제 치료에도 불구하고 혈액배양 검사에서 7일 이상의 간격으로 2번 이상 균이 자란 경우로 정의하였고, 패혈성 쇼크는 발열 및 무호흡의 증상과 함께 혈압저하가 동반된 패혈증으로 정의하였다. 또한 6년간 신생아중환자실에 입원한 총 환자수를 조사하여 패혈증의 전체 발생빈도를 알아보았고

Table 1. Annual Rate of Sepsis in NICU

Year (n=total patients)	G (+)	G (-)	Total (%)
2003 (n=515)	14	4	18 (3.5)
2004 (n=551)	34	11	45 (8.2)
2005 (n=657)	25	7	32 (4.9)
2006 (n=740)	14	5	19 (2.6)
2007 (n=658)	17	6	23 (3.5)
2008 (n=626)	34	4	38 (6.0)
Total (n=3,747)	138	37	175 (4.7)

Table 2. Characteristics of Patients Studied

	No. (%)		Mean±SD		P-value
	G (+)	G (-)	G (+)	G (-)	
Sex					
Male	81 (46.3)	16 (9.1)			0.3
Female	57 (32.6)	21 (12.0)			0.2
Birth weight (g)			2,358.4±1,012.2	1,643.0±750.7	0.002
Gestational age (weeks)			35.1±4.9	31.7±4.7	0.004
Apgar score					
1st min			5.5±2.3	4.6±2.0	0.08
5th min			7.7±1.5	6.5±1.3	0.10
Length of hospitalization (days)			45.4±37.0	52.7±46.1	0.10
Length of TPN (days)			12.9±17.0	15.3±15.4	0.20
Central venous catheter					
Yes	81 (46.3)	29 (16.6)			0.43
No	57 (32.6)	8 (4.6)			0.32

2005년 1월부터 2008년 12월까지 패혈증 환자들의 재원환자일수에 대한 병원감염률도 조사하였다.

조사된 자료는 SAS version 9.1.3 통계 프로그램을 사용하여 분석하였다. 각 군별 빈도의 비교에는 Chi-square test를 시행하였으며, 평균 비교에는 T-test를 시행하였다. P값 0.05 미만을 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. 패혈증의 연도별 발생 빈도

대상 환자들의 연도별 패혈증의 발생 빈도를 살펴보면 2003년에 총 515명의 입원 환자 중 18명(3.5%)에서 패혈증이 발생했고, 이 중 그람 양성균과 그람 음성균은 각각 14명, 4명이었다. 2004년에는 551명 중 45명(8.2%)이었고, 그람 양성균과 그람 음성균은 각각 34명, 11명이었다. 2005년에는 657명 중 32명(4.9%)이었고, 그람 양성균과 그람 음성균은 각각 25명, 7명이었다. 2006년에는 740명 중 19명(2.6%)이었고, 그람 양성균과 그람 음성균은 각각 14명, 5명이었다. 2007년에는 658명 중 23명(3.5%)이었고, 그람 양성균과 그람 음성균은 각각 17명, 6명이었다. 2008년에는 626명 중 38명(6.0%)이었고, 그람 양성균과 그람 음성균은 각각 34명, 4명으로 나타났다. 6년간 신생아중환자실에 입원한 전체 3,747명의 환자 중 그람 양성균과 그람 음성균은 각각 138명, 37명으로 4.7%의 패혈증 발생 빈도를 보였다. 2004년에 패혈증의 발생빈도가 가장 높았으며 이는 당시 *Serratia marcescens* (*S. marcescens*)의 폭발적 발생 때문이다. 이후 점차 패혈증의 발생이 감소하다가 2007년부터 다시 증가하기 시작하여 2008년의 발생빈도는 높았다. 모든 연도에서 패혈증의 원인으로 그람 양성균이 더 많았으며, 그람 음성균은 2004년이후 점차 감소하는 추세이나 그람 양성균의 발생은 점차 증가하였다(Table 1).

2. 대상 환자들의 특성

총 175명의 환자 중 그람 양성균군 남자는 81명(46.3%), 여자는 57명(32.6%)이었고, 그람 음성균군은 남자 16명(9.1%), 여자 21명(12.0%)이었다. 그람 양성균군 환자들의 평균 체태 주수는 35.1±4.9주, 그람 음성균군은 31.7±4.7주였고, 평균 출생체중은 각각 2,358.4±1,012.2 g, 1,643.0±750.7 g으로 체태 주수와 출생체중이 작을수록 그람 음성균 감염이 의미있게 많았다(Table 2). 그람 양성균군 환자들의 1분, 5분 Apgar 점수는 5.5±2.3점, 7.7±1.5점이었고 그람 음성균군은 4.6±2.0점, 6.5±1.3점이었으며 환자들의 평균 입원 기간은 각각 45.4±37.0일, 52.7±46.1일이었다. 총장막영양 기간은 그람 양성균군의 경우 12.9±17.0일, 그람 음성균군은 15.3±15.4일이었고 중심도관을 가진 환자의 수는 각각 81명(46.3%), 29명(16.6%)이었다(Table 2).

3. 기저질환 및 원인균의 분포

패혈증 환자들 중 기저질환이 있었던 경우는 총 129명(73.7%)이었으며 심혈관 질환이 53명(41.1%)으로 가장 많았고, 이 중 동맥관 개존증이 27명으로 가장 빈도가 높았다. 다음은 호흡기 질환이 40명(31.0%)으로 두 번째 빈도를 차지했으며 이 중 호흡곤란증후군이 32명으로 가장 높은 빈도를 보였고, 소화기 질환은 19명(14.7%)으로, 이 중 괴사성 장염이 가장 많은 것으로

Table 3. Underlying Diseases of Patients Studied

	No. (%)
Cardiovascular disease	53 (41.1)
Patent ductus arteriosus	27
Ventricular septal defect	10
Atrial septal defect	6
Tetra of Fallot	4
Transposition of great arteries	4
Coarctation of aorta	2
Respiratory disease	40 (31.0)
Respiratory distress syndrome	32
Bronchopulmonary dysplasia	6
Persistent pulmonary hypertension	2
Gastrointestinal disease	19 (14.7)
Necrotizing enterocolitis	7
Gastroesophageal reflux disease	3
Hirschsprung's disease	3
Esophageal atresia	2
Imperforated anus	4
Neurologic disease	17 (13.2)
Neonatal seizure	6
Intraventricular hemorrhage	6
Periventricular leukomalacia	3
Brain abscess	1
Meningomyelocele	1
Total	129 (73.7)

나타났다. 신경 질환은 17명(13.2%)이었고 신생아 경련과 뇌실 내 출혈이 각각 6명으로 가장 높은 빈도를 보였다(Table 3).

배양된 균들 중 그람양성균은 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 50명(28.6%), *S. epidermidis* 41명(22.4%), *Coagulase negative Staphylococcus* (CNS) 23명(13.1%), *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*) 10명(5.7%), *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*) 5명(2.8%), *Enterococcus faecalis* 6명(3.4%), *Enterococcus faecium* 3명(1.7%)이었고, 그람음성균은 *S. marcescens* 14명(8.0%), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 10명(5.7%), *Enterobacter cloacae* 8명(4.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 5명(2.8%)으로 MRSA가 가장 많았다(Table 4).

4. 그람 양성균군과 그람 음성균군의 혈액검사 소견

그람 양성균군과 그람 음성균군의 패혈증 당시 혈액검사 소견을 살펴보면 백혈구는 각각 10,033±7,344/μL와 9,572±8,586/

Table 4. Microorganisms Isolated from Neonatal Sepsis

	No. (%)
Gram-positive organisms	138 (78.9)
<i>Staphylococci</i>	
MRSA	50 (28.6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	41 (22.4)
CNS	23 (13.1)
<i>Staphylococcus hominis</i>	10 (5.7)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5 (2.8)
<i>Enterococci</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	6 (3.4)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (1.7)
Gram-negative organisms	37 (21.1)
<i>Serratiae marcescens</i>	14 (8.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (5.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (4.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (2.8)
Total	175

Table 5. Comparison of Laboratory Data between Two Groups

	G (+)	G (-)	P-value
WBC (/μL)	10,033±7,344	9,572±8,586	0.14
Hb (g/dL)	12.1±3.0	11.2±2.3	0.86
Hct (%)	34.4±7.9	32.9±6.1	0.83
Platelet (/μL)	268,000±152,000	131,000±88,000	0.004
CRP (mg/dL)	2.8±1.8	4.7±4.4	0.21
AST (IU/L)	39.0±36.5	51.2±40.1	0.75
ALT (IU/L)	23.3±19.1	16.6±13.6	0.39
Total bilirubin (mg/dL)	5.3±4.1	4.0±3.3	0.77
Direct bilirubin (mg/dL)	0.8±0.5	0.6±0.3	0.57

Data are expressed as Mean±SD

μL로 비슷하였고, 혈색소는 각각 12.1±3.0 g/dL, 11.2±2.3 g/dL, hematocrit은 34.4±7.9%, 32.9±6.1%로 차이가 없었다. 반면 혈소판은 그람 양성균군은 268,000±152,000/μL, 그람 음성균군은 131,000±88,000/μL로 그람 음성균군에서 의미있게 더 낮았다(P<0.05, Table 5). C-반응단백은 그람 양성균군에서 2.8±1.8 mg/dL, 그람 음성균군에서 4.7±4.4 mg/dL로 그람 음성균군이 더 높게 나타났으나 의미 있는 차이는 없었다. AST/ALT는 그람 양성균군과 그람 음성균군에서 각각 39.0±3 6.5/23.3±19.1 IU/L와 51.2±40.1/16.6±13.6 IU/L로 나타났고, 총빌리루빈/직접빌리루빈은 그람 양성균군과 그람 음성균군에서 각각 5.3±4.1/0.8±0.5 mg/dL와 4.0±3.3/0.6±0.3 mg/dL로 나타나 두 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 5).

5. 합병증의 종류 및 원인균별 합병증의 빈도

합병증은 전체 175명 중 32명(18.3%)에서 나타났으며 폐혈성 쇼크 16명(50.0%), 폐렴 7명(21.9%), 수막염 6명(18.8%), 지속성 균혈증 2명(6.3%) 그리고 감염 심내막염 1명(3.1%)이었다. 그람 양성균군과 그람 음성균군으로 나누어 살펴보았을 때 폐혈성 쇼크의 경우 각각 11명, 5명이었고, 폐렴의 경우 5명, 2명이었으며 수막염의 경우 4명, 2명으로 나타났다. 지속성 균혈증과

Table 6. Complications Associated with Neonatal Sepsis

	G (+)	G (-)	Total (%)	P-value
Septic shock	11	5	16 (50.0)	0.53
Pneumonia	5	2	7 (21.9)	0.45
Meningitis	4	2	6 (18.8)	0.20
Persistent bacteremia	2	0	2 (6.3)	0.10
Endocarditis	1	0	1 (3.1)	0.23
Total			32	

Table 7. Complication Rate according to Isolated Microorganisms

	No. (%)
Gr (+)	
(n=138)	
MRSA	16 (50.0)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (12.5)
CNS	3 (9.4)
<i>Enterococcus</i>	1 (3.1)
Gr (-)	
(n=37)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (12.5)
<i>Serratia marcescens</i>	3 (9.4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3.1)
Total	32

Table 8. Mortality according to Isolated Microorganisms

	No. (%)
Gr (+)	
(n=138)	
MRSA	6 9 (6.5)
CNS	3
Gr (-)	
(n=37)	
<i>Serratia marcescens</i>	2 4 (10.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1

감염 심내막염은 모두 그람 양성균군에서만 나타났으며 MRSA가 원인이었다(Table 6). 또한 합병증 발생에 대한 그람 양성균과 그람 음성균의 차이는 없었다(Table 6). 원인균별로 분석했을 때 합병증 빈도는 MRSA 16명(50.0%), *S. epidermidis* 4명(12.5%), *K. pneumoniae* 4명(12.5%), CNS 3명(9.4%), *S. marcescens* 3명(9.4%), *Enterococcus* 1명(3.1%) 및 *P. aeruginosa* 1명(3.1%)이었다(Table 7).

6. 원인균별 사망

폐혈증으로 사망한 경우는 총 13명(7.4%)으로 그람 양성균군에서 MRSA 6명, CNS 3명으로 138명중 6.5%의 사망률을 나타냈으며 그람 음성균군에서 *S. marcescens* 2명, *P. aeruginosa* 1명, *K. pneumoniae* 1명으로 37명중 10.8%의 사망률을 나타냈다(Table 8). MRSA 폐혈증에서 사망이 가장 많았고, 그람 음성균이 그람 양성균보다 사망률은 높았으나 두 군간에 유의한 차이는 없었다(P=0.37).

7. 각 연도별 월별 재원환자일수에 대한 병원감염률

2004년 6월에 신생아중환자실에서 *S. marcescens* 균에 감염된 환자의 수가 폭발적으로 증가하여, 2005년부터 신생아중환자실의 감염률에 대한 조사를 시작하였다. 재원환자일수에 대한 병원감염률을 살펴보면 2005년에는 1월에 6.2%로 가장 높았고 6월에 1.8%로 가장 낮았으며 9월부터 2006년 7월까지의 감염이 없었다. 2006년에는 11월에 감염률이 15.6%로 가장 높았고 12월에는 11월의 결과를 보고 주의를 해서인지 감염이 없었다. 2007년에는 2월에 21.7%로 감염률이 가장 높았으며, 3월과 5, 6월에는 감염건수가 없는 것으로 나타났다. 2008년은 전반적으로 고른 병원감염률을 나타냈으며 9월에 8.9%로 가장 높았고 2월과 5월에는 감염이 없었다(Fig. 1). 재원환자일수에 대한 병원감염률을 나타낸 그림을 보면 감염이 폭발적으로 발생하는 월이

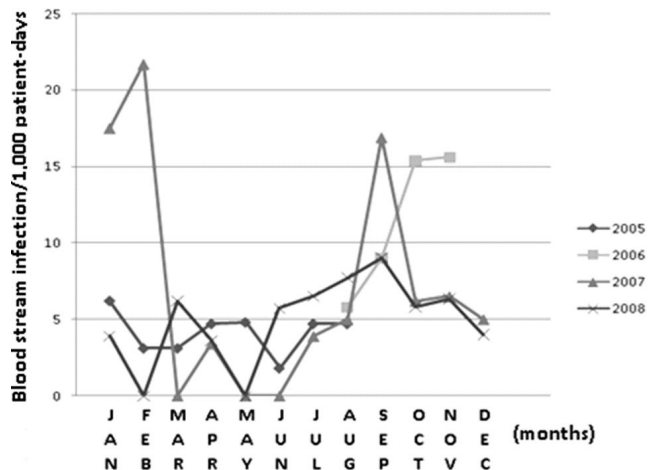


Fig. 1. Annual and monthly blood stream infection/1,000 patient-days. Blood stream infection/1,000 patient-days=number of blood stream infection/(patient-days × 1,000).

있고 감염에 대한 주의를 기울이고 나면 그 다음 달에는 빈도가 감소하는 것을 관찰할 수 있었다.

고 찰

신생아 중환자에 대한 치료 성적이 괄목할만한 향상을 나타내면서 장기 입원하는 미숙아 및 저체중 출생아들이 늘어나고 있으며, 특히 미숙아 및 저체중 출생아는 만삭아에 비해 모체로부터 IgG를 적게 받고 다핵구, 보체단백 등의 기능이 떨어져 면역 기능이 미숙하고 침습적 처치, 정맥 영양, 입원 일수의 증가 등 기회 감염의 위험성이 많다¹⁷⁻¹⁹⁾ 이들의 병원 내 감염이 새로운 문제로 대두되고 있다^{20, 21)}.

신생아중환자실에서 극소 저체중 출생아들의 조기 패혈증 원인균에 대한 국외보고에 따르면 B군 사슬알균(Group B streptococcus)을 포함한 그람 양성균이 우세하였으나^{22, 23)} 최근 그람 음성균이 증가한다고 하였고^{22, 24)} Gaynes 등⁷⁾과 Stoll 등¹⁰⁾은 그람 양성균인 CNS가 대상 환아들의 51-55%를 차지하는 가장 흔한 원인균이라 보고하였다. 국내 보고에서 Kim 등²⁵⁾은 15년간 극소 저체중 출생아들의 조기 패혈증 원인균에 대한 연구에서 그람 양성균이 그람 음성균보다 감염의 발생빈도가 높았으나 최근 그람 음성균이 증가하는 추세이며 *S. aureus*, *Escherichia coli*가 가장 많았다고 보고하였고 Park 등²⁶⁾은 10년간 신생아중환자실의 패혈증 원인균으로 역시 그람 양성균이 그람 음성균보다 많았으며 CNS가 가장 높은 빈도를 차지했다고 하였다. 본 연구에서 6년간 패혈증 발생빈도를 보면 2004년에 *S. marcescens*의 유행으로 가장 높은 패혈증 발생빈도를 보였으며 이후 점차 감소하다 2007년부터 다시 증가하는 추세이며 다른 국내 보고와 마찬가지로 그람 양성균이 그람 음성균보다 많았고 6년간 입원한 환아 1,000명당 46.7명의 발생빈도를 보였다. Park 등²⁶⁾은 10년간 1,000명당 약 55.2명의 감염 발생을 보고하였으며 패혈증의 발생 빈도는 1,000명당 1-30명의 넓은 범위의 발생률을 보인다고 하였다^{14, 27-29)}. 본원의 패혈증 발생빈도는 높은 편이나 혈액배양 검사에서 균이 확인된 175명의 환자들 중 본원에서 태어난 환자는 80명이고 타병원에서 인공호흡기 치료가 필요하거나 선천성 심장병, 소화기 질환 등에 대한 수술을 위해 전원된 환자는 95명이었다. 이 중 수술을 받았던 경우는 66명으로 선천성 심장병이 48명, 소화기 질환이 16명, 뇌출혈로 단락수술을 받은 환자가 2명이었다. 소화기 질환과 뇌출혈로 수술받은 환자들은 수술실 이동 외에는 모두 신생아 중환자실 관리를 받았으나 미숙아 동맥관 개존증을 제외한 선천성 심장병의 경우 수술 후 흉부외과 중환자실에서 관리를 받고 활력징후가 안정화되면 신생아 중환자실로 이동되었는데 이럴 경우 피부에서 MRSA가 67% 배양되었다. 따라서 전원 환자와 수술환자의 비중이 높음에 반해 감염에 대한 격리 및 관리가 잘 안 되어 신생아 패혈증의 발생빈도가 높은 것으로 생각된다.

원인균으로는 MRSA가 가장 많았으며 *S. epidermidis*, CNS

의 순으로 배양되었고 다른 연구와 다르게 그람 음성균은 해마다 감소하는 추세를 보였다. MRSA는 일차적으로 병원 내 종사자들의 손을 통해서 전파가 되므로 각 의료기관의 감염관리능력에 따라 감염 빈도가 달라진다. 과일, 협소한 공간, 부족한 정화장치, 철저한 손씻기 부족이 MRSA의 전파에 기여하는 것으로 알려져 있으므로³⁰⁾ 가장 많은 원인균을 차지한 MRSA 패혈증을 막기 위해 노력해야겠다. 그람음성균만 살펴보았을 때 2004년 6월에 *S. marcescens*에 의한 패혈증이 폭발적으로 발생하여 *S. marcescens*에 의한 그람음성균 감염이 많아 보이지만 의료진들에게 적절한 손씻기를 권고하고 시행한 결과 감염발생은 줄어들었으며 실제로 *S. marcescens*의 유행을 제외하면 *K. pneumoniae*가 가장 많았다. Sung 등³¹⁾의 연구에서 *S. marcescens* 패혈증은 항생제 사용, 인공호흡기의 사용, 중심 정맥이나 말초 정맥 카테터 삽입, 수술의 과거력, 비위관의 삽입 등이 감염의 위험 요인이라 보고하였으며 환경 배양 중 소독제에서 균이 자랐으나 이것이 유행의 원인으로 추측되지는 않고 *S. marcescens*에 감염된 환아를 다른 의료진의 손씻기가 적절하지 못하여 소독제를 오염시켜 균을 전파시켰다고 분석하였다. 따라서 감염 관리를 위해 손씻기가 얼마나 중요한지 알 수 있다.

이번 연구의 전체 패혈증 환자들의 남·녀 비율은 1.2:1로 Bizzarro 등³⁰⁾과 Park 등²⁶⁾의 연구와 비슷하였으며, 신생아 패혈증의 경우 출생 체중이 작을수록³²⁾, 재태기간이 짧을수록 면역계가 미성숙하여^{27, 29)} 감염의 위험이 높다고 보고되었는데 본 연구에서도 대부분의 패혈증 환자들이 미숙아 또는 저체중 출생아였으며 특히 출생 체중이 작을수록, 재태기간이 짧을수록 그람 음성균 감염이 의미있게 많았다. 그 외 Apgar 점수, 평균 입원 기간, 총정맥영양 기간, 중심도관 여부는 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

앞에서 언급된 것처럼 지역적 특성상 신생아들의 모든 수술이 가능하여 외부환자의 유입이 많아 패혈증 환자들의 73.7%가 기저 질환을 동반하고 있었으며 심혈관 질환이 가장 많았고 미숙아에서 수술이 필요했던 동맥관 개존증이 절반을 차지했으며 나머지 VSD, ASD, 대동맥협착, 팔로 4징, 대혈관 전위 등이 있었다. 다음으로 호흡기 질환, 소화기 질환, 뇌신경 질환 순이었다.

신생아 패혈증의 혈액학적 소견에서 혈소판 감소증은 비특이적이기는 하나 초기에 발견되는 검사소견으로 알려져 있고³³⁾ 그람 음성균이나 진균 감염에서 그람 양성균 감염보다 더 심하다는 보고³⁴⁾가 있었다. 본 연구에서 두 군간의 백혈구 및 혈색소, C-반응단백, AST/ALT, 총빌리루빈/직접빌리루빈은 차이가 없었으나 혈소판은 그람 음성균 패혈증에서 유의하게 더 낮았으며 Lee 등³⁵⁾의 국내 연구에서도 이미 보고되었다. 이는 패혈증에 의한 미만성 내피세포 손상, 세균의 독소, 증가된 혈소판 활성화, 범발성 혈관내 응고의 결과로 인한 혈소판 소모에 의한³⁶⁾.

패혈증으로 인한 합병증은 패혈성 쇼크가 가장 많았고, 그람 양성균과 그람 음성균 사이에 합병증 발생에 대한 유의한 차이는 없었으며 지속성 균혈증과 감염 심대막염은 모두 MRSA가 원인

이었다. 원인균별 합병증 동반율도 MRSA가 가장 높았으며 이 같은 사실은 향후 신생아중환자실에서 MRSA의 격리와 관리가 얼마나 중요할지 보여준다.

Yoon 등³⁷⁾은 원인균에 따라 GBS 감염으로 인한 사망률은 5%, *S. aureus* 13%, CNS 5%, *E. coli* 13%로 보고하였으며 다른 연구들^{14, 27-29)}은 신생아 패혈증에 의한 사망률을 약 5-15%로 보고하였고 Park 등²⁶⁾의 연구는 12.4%의 사망률을 보고하였다. 본 연구에서 전체 사망률은 7.4%였고 원인균으로 보면 그람 양성균은 138명의 환자 중 9명으로 6.5%, 그람 음성균은 37명의 환자 중 4명으로 12.1%의 사망률을 나타내 그람 음성균의 사망률이 더 높았으나 유의한 차이는 없었다($P=0.37$). 이 결과는 그람 음성균이 원인일 경우 사망률이 높다는 이전의 보고^{1, 15)}와도 일치하였다. 13명의 사망 원인균으로는 MRSA에 의한 사망률이 46.2%, CNS 23.1%, *S. marcescens* 15.4%, *P. aeruginosa* 7.7%, *K. pneumoniae* 7.7%로 MRSA에 의한 사망률이 가장 높았다. 연구 결과에는 나타나지 않았으나 같은 기간 내 MRSA 패혈증만 조사하였을 때 기저 질환이 있거나 수혈을 많이 할수록 합병증과 사망률의 빈도가 높았으며, 균이 배양되기 전 환자의 열, 무호흡, 혈압 저하 등의 증상으로 패혈증이 의심되어 경험적으로 반코마이신을 초기에 사용하는 것은 예후에 의미있는 차이가 없었다.

Tseng 등³⁸⁾이 1997년부터 1999년까지 시행한 연구에서 재원환자일수에 대한 병원감염률(infection rate/1,000 patient-days)은 각 연도별로 차이가 없다고 보고하였는데, 본 연구에서는 연도별 차이보다는 월별의 차이가 뚜렷하게 나타났다. 각 월별 재원환자일수에 대한 병원감염률을 살펴보면 주로 1월에서 3월, 9월에서 10월에 크게 증가하였는데 이 시기는 신생아중환자실에 근무하는 의료진 및 간호사의 신규 이동이 빈번한 달로 감염관리에 대한 교육 부족, 특히 손씻기의 준수 및 환자들의 배양 결과에 따른 관리가 제대로 시행되지 않았기 때문인 것으로 생각된다. 이것은 감염이 폭발적으로 발생한 달 이후 감염 관리에 대한 교육을 열심히 하고나서 다음 달에 빈도가 감소하는 것이 뒷받침 해 준다.

본원의 특성상 신생아중환자실에 기저 질환으로 인해 수술이 필요하며 MRSA 집락화를 보이는 외부 환자들의 전원이 많아 패혈증의 발생빈도가 높은 것이라 생각되고, 특히 MRSA는 합병증과 사망률에 가장 많은 비중을 차지하므로 더욱 철저한 관리와 격리가 필요하겠다.

본 연구에서 감염에 대한 인식과 손씻기, 패혈증으로 확진된 환자들의 관리가 감염을 줄이는데 기여함을 알 수 있었으나 단일 기관의 6년간 자료만 포함한 연구여서 전체 패혈증 환자들을 대표하지 못한다는 한계점을 가지고 있다. 그러나 패혈증으로 진단된 환자의 발생빈도 및 원인균의 분석, 임상적 특징, 합병증과 사망률에 영향을 주는 원인균에 대한 논의는 향후 신생아중환자실의 감염 발생을 감소시키는데 기여할 것으로 생각되므로 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이다.

요 약

목적: 신생아 패혈증은 1개월 미만의 신생아 특히 미숙아, 저체중 출생아에서 사망률과 이환률의 중요한 원인이다. 저자는 최근 6년간 단일 신생아중환자실에서 패혈증으로 진단된 환자의 발생빈도, 원인균 및 임상적 특징을 알아보려고 하였다.

방법: 2003년 1월부터 2008년 12월까지 신생아중환자실에 입원한 환자 중 혈액에서 균이 배양된 175명을 대상으로 하였다. 환자들의 성별, 재태 주수, 출생 시 체중, Apgar 점수, 총 입원 기간, 총정맥영양 기간, 중심도관 유무, 기저 질환, 혈액검사 소견, 배양된 균 종류, 합병증, 사망률을 후향적으로 분석하였고 2005년 1월부터 2008년 12월까지 신생아중환자실의 재원환자일수에 대한 병원감염률도 분석하였다.

결과: 1) 6년간 패혈증 발생빈도는 4.7%, 1,000명당 46.7명이었다. 2004년에 가장 높은 패혈증 발생빈도를 보였고 이후 점차 감소하다 2007년부터 다시 증가하는 추세이다. 그람 양성균 패혈증이 그람 음성균보다 많았다. 2) 총 175명의 환자 중 남녀비는 1.2:1 이었고, 그람음성균에서 재태 주수와 출생체중이 의미있게 더 작았다. Apgar 점수, 총 입원 기간, 총정맥영양 기간, 중심도관 유무는 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 3) 기저질환이 있었던 경우는 총 129명(73.7%)이었고, 이 중 심혈관 질환이 가장 많았다. 배양된 균들 중 그람양성균은 MRSA가 50명(28.6%)으로 가장 많았고, 그람음성균은 *Serratia marcescens*가 14명(8.0%)으로 가장 많았다. 4) 혈액검사 소견에서 그람음성균의 혈소판이 의미있게 더 낮았으며($P<0.05$) 다른 소견은 유의한 차이가 없었다. 5) 합병증은 32명(18.3%)에서 나타났고, 패혈성 쇼크가 16명(50.0%)으로 가장 많았다. 원인균별로 분석했을 때 MRSA 패혈증에서 합병증의 빈도가 가장 높았다. 6) 패혈증으로 사망한 경우는 총 13명(7.4%)으로 그람양성균의 사망률은 6.5%, 그람음성균의 사망률은 10.8% 였으며 MRSA에 의한 사망이 가장 많았다. 7) 각 연도별 월별 재원환자일수에 대한 병원감염률을 보면 월별의 차이가 뚜렷하게 나타났다.

결론: 패혈증으로 진단된 환자의 발생빈도 및 원인균의 분석, 임상적 특징, 합병증과 사망률에 영향을 주는 원인균에 대한 논의는 향후 신생아중환자실의 감염 발생을 감소시키는데 기여할 것으로 생각되고, 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것이다.

References

- 1) Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003;27:293-301.
- 2) Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.

- 3) Klein JO. Current antibacterial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:783-4.
- 4) Hemming VG, Overall JC, Britt MR. Nosocomial infections in a newborn intensive-care unit. Results of forty-one months of surveillance. *N Engl J Med* 1976;294:1310-6.
- 5) Goldmann DA, Durbin WA, Freeman J. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1981;144:449-59.
- 6) Hoogkamp-Korstanje JA, Cats B, Senders RC, van Ertbruggen I. Analysis of bacterial infections in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1982;3:275-84.
- 7) Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996;98:357-61.
- 8) Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use, and outcome. *Pediatrics* 1995;95:225-30.
- 9) Freeman J, Platt R, Sidebottom DG, Leclair JM, Epstein MF, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in the changing neonatal intensive care unit population. Is there an epidemic? *JAMA* 1987;258:2548-52.
- 10) Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, 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;129:63-71.
- 11) Mullet MD, Cook EF, Gallagher R. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 1998;18:112-5.
- 12) 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.
- 13) Kwon HJ, Kim SY, Cho CY, Choi YY, Shin JH, Suh SP. Nosocomial infection in neonatal intensive care unit. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:719-26.
- 14) Polin RA. The "ins and outs" of neonatal sepsis. *J Pediatr* 2003;143:3-4.
- 15) Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F208-12.
- 16) Klingenberg C, Aarag E, Ronnestad A, Sollid JE, Abrahamsen TG, Kjeldsen G, et al. Coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. Association between antibiotic resistance, biofilm formation and the host inflammatory response. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:817-22.
- 17) Trotman H, Bell Y. Neonatal sepsis in very low birthweight infants at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J* 2006;55:165-9.
- 18) Bhutta ZA, Yusuf K. Neonatal sepsis in Karachi: factors determining outcome and mortality. *J Trop Pediatr* 1997;43:65-70.
- 19) Benitz WE, Gould JB, Druzyn ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103:e77.
- 20) Moore DL. Nosocomial infection in newborn nurseries and neonatal intensive care units. In: Mayhall CG, editor. *Hospital epidemiology and infection control*. Baltimore: Williams-Wilkins, 1996:535-64.
- 21) Kilani RA, Basamad M. Pattern of proven bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit in Riyadh Saudi Arabia: a 2-year analysis. *J Med Liban* 2000;48:77-83.
- 22) Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the Notional Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635-9.
- 23) Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-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.
- 24) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240-7.
- 25) Kim YS, Kim JK, Yoo HS, Ahn SY, Seo HJ, Choi SH, et al. Pathogens and prognostic factors for early onset sepsis in very low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 2009;16:163-71.
- 26) Park HW, Lim G, Koo SE, Lee BS, Kim KS, Pi SY, et al. Causative agents and antimicrobial sensitivity of neonatal sepsis: Ten-year experience in one neonatal intensive care unit. *J Korean Soc Neonatol* 2009;16:172-81.
- 27) Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:939-59.
- 28) Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr* 2008;75:261-6.
- 29) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Nelson WE. Infections of the neonatal infant. In: Stoll BJ, editor. *Nelson textbook of pediatrics*. 18rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007:794-811.
- 30) Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005;116:595-602.
- 31) Sung MJ, Chang CH, Yoon YK, Park SE. Clinical aspects of an outbreak of *Serratia marcescens* infections in neonates. *Korean J Pediatr* 2006;49:500-6.
- 32) Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:593-8.
- 33) Storm W. Use of thrombocytopenia for the early identification of sepsis in critically ill newborns. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1982;23:349-55.
- 34) Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: Is there an organism-specific response? *Pediatrics* 2003;111:1411-5.
- 35) Lee WS, Cho JY, Yoo ST, Lee CW, Choi DY, Kim JD et al. Platelet count and mean platelet volume in low birth weight infants ($\leq 2,000$ g) with sepsis. *Korean J Pediatr* 2007;50:643-8.

- 36) Sheu JR, Hung WC, Wu CH. Reduction in lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia by triflavin in a rat model of septicemia. *Circulation* 1999;99:3056-62.
- 37) Yoon HJ, Choi JY, Park YS, Kim CO, Kim JM, Yong DE, *et al.* Outbreaks of *Serratia marcescens* bacteriuria in a neurosurgical intensive care unit of a tertiary care teaching hospital: a clinical, epidemiologic, and laboratory perspective. *Am J Infect Control* 2005;33:595-601.
- 38) Tseng YC, Chiu YC, Wang JH, Lin HC, Lin HC, Su BH, *et al.* Nosocomial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three-year review. *J Microbiol Immunol Infect* 2002;35:168-72.