

소아청소년에서 발생한 유산균 제제에 포함된 균주에 의한 침습성 감염증의 후향적 분석

고준영 · 서유리 · 이진아

울산대학교 의과대학 서울아산병원 어린이병원 소아청소년과

A Retrospective Analysis of Characteristics of Probiotics Associated with Invasive Bacterial Infections in Children

June Young Koh, Euri Seo, Jina Lee

Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

Purpose: The purpose of this study was to analyze the clinical features and risk factors of invasive infections caused by *Lactobacillus* spp. and *Saccharomyces* spp., components of commercially available probiotics.

Methods: We analyzed demographic and clinical data from children ≤ 18 years of age with an invasive infection caused by *Lactobacillus* spp. or *Saccharomyces* spp. at the Asan Medical Center Children's Hospital from January 1998 to June 2016. Probiotic consumption data were also analyzed.

Results: During the study period, a total of 24 episodes of invasive infections were caused by *Lactobacillus* spp. ($n=16$) and *Saccharomyces cerevisiae* ($n=8$). Along with the increase of probiotic use (755,594 [days/1,000 patient-admission days] in 2001 to 2005, 1,444,066 in 2006 to 2010, and 6,904,736 in 2011 to 2016), the incidence of probiotic-associated invasive infection increased ($R^2=0.70$). The median age of the patients was 1.8 years (range, 2 months to 17 years), and most of them had underlying medical conditions. The 30-day mortality rate was 20.8% (5/24), and 11 (45.8%) of these patients resulted from a severe invasive infection. We determined the risk factors for invasive infection to be: previous intensive care unit stay (odds ratio [OR], 3.0; 95% confidence interval [CI], 1.5 to 6.1) and the presence of a central venous catheter (OR, 2.2; 95% CI, 1.2 to 4.3).

Conclusions: Although the probiotic-associated invasive infections rarely occurred in children, the incidence has increased along with probiotic pressure. Judicious use of probiotics is mandatory, especially in young children with underlying medical conditions and continuous surveillance will be needed to minimize the safety concerns.

Key Words: Probiotics; *Lactobacillus*; *Saccharomyces*; Safety; Korea

접수: 2017년 8월 16일

수정: 2017년 10월 2일

승인: 2017년 10월 13일

책임저자: 이진아

울산대학교 의과대학 서울아산병원 어린이병원 소아청소년과

Tel: 02)3010-3923, Fax: 02)473-3725

E-mail: entier@amc.seoul.kr

서론

유산균(probiotics)이란 “인체에 적절한 양을 적용하였을 때 건강에 유익한 결과를 이끌어 내는 살아있는 미생물”로 정의할 수 있다¹⁾. 이상적인 유산균은 장내에서 생존할 수 있어야 하며, 장벽에 부착하여 장내 머무르며 인체에 유익한 작용을 할 수 있어야 하고, 위액 및 담즙에 대하여 저항성을 가져 장관까지 도달할 수 있어야 하고, 병

원성이 없어야 한다. 유산균으로 사용되는 일반적인 균주는 *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* 및 *Bacillus* 등의 6종이다. 최근 가공 처리된 고농도의 유산균 제제가 의학적 용도로 사용되고 있을 뿐 아니라 여러 음식물에 포함되어 질병의 치료 및 예방의 목적으로 광범위하게 사용되고 있다.

2002년도에 World Health Organization과 Food and Agriculture Organization¹⁾은 유산균 제제에 의하여 발생할 수 있는 부작용에 대한 보고서를 발행하였고, 이에 따르면 전신 감염증 발생, 해로운 대사 작용, 감수성이 있는 개인에서의 과도한 면역 활성화 및 유전자 전이 등이 발생할 수 있다. Lherm 등²⁾과 Cassone 등³⁾은 중환자실에서 유산균 제제 사용으로 인한 *Saccharomyces* 감염증을 보고하였으며, *Lactobacillus* 사용과 관련된 심내막염⁴⁾ 및 간농양⁵⁾ 등도 보고된 바 있다. 하지만, 2011년도에 Agency for Healthcare for Research and Quality에서 유산균에 포함된 6종의 미생물체(*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*)에 관하여 이루어진 622개의 연구에 대한 분석 시 유산균 제제의 사용으로 인한 위험성을 명확하게 입증하지는 못하였다⁶⁾. 그럼에도 불구하고 광범위한 유산균 사용에 따른 안전성에 대한 지속적인 주의 및 연구는 필수적이며, 유산균 제제의 안전성을 해결하기 위해서는 유산균 제제를 의약품의 관점에서 평가하고, 임상 연구를 토대로 근거에 기반한 적응증에 따라 유산균 제제를 적용해야 할 필요가 있다⁷⁾. 하지만 유산균 제제와 관련된 소아청소년에서의 침습성 감염증에 대한 국내의 체계적인 보고는 매우 드물다. 서울아산병원 어린이병원에서도 유산균 제제를 다양한 목적으로 사용하고 있으며, 최근 원내에서 사용 중인 유산균 제제에 포함된 균주인 *Lactobacillus* spp. 및 *Saccharomyces cerevisiae*에 의한 침습성 감염증을 경험한 바 있다.

이에 본 연구에서는 최근 19년간 서울아산병원에서 입원 치료를 받은 18세 이하의 소아청소년 환자 중 본원에서 처방 가능한 유산균 제제인 Ramnos[®] (Han Wha Pharma, Seoul, Korea), Lacidofil[®] (Pharmbio Korea Inc., Seoul, Korea) 및 Bioflor[®] (Kuhnil Pharm, Seoul, Korea)에 포함된 *Lactobacillus* spp. 및 *S. cerevisiae*에 의한 침습성 감염증의 임상 양상 및 위험인자를 분석하고, 원내에서의 유산균 제제의 사용량 변화에 따른 상기 감염증의 발생 빈도 변화를 분석하고자 한다.

방법

1. 연구 대상

1998년 1월부터 2016년 6월까지 서울아산병원 어린이병원에서 입원한 18세 이하의 소아청소년 중 본원에서 처방되었던 유산균 제제인 Ramnos[®], Lacidofil[®] 및 Bioflor[®]에 포함된 *Lactobacillus* spp. 및 *S. cerevisiae*에 의한 침습성 감염증이 발생한 경우에 대하여 의무기록을 후향적으로 분석하였다. Bioflor[®]은 *Saccharomyces boulardii*를 포함하고 있는 제제이며, *S. boulardii*는 유전분석 및 단백질분석을 통하여 *S. cerevisiae* 종의 일원으로 알려져 있다^{8,9)}. 대상 환자의 성별, 연령, 유산균 제제의 사용 여부와 유산균 제제의 종류 및 사용 기간, 기저질환의 종류 및 면역저하 여부, 중심정맥관의 여부 및 종류, 위치, 거치 기간 및 중환자실 치료 여부와 임상 경과 및 사망 여부를 평가하였다.

침습성 감염증은 정상적으로 무균성 체액인 뇌척수액, 혈액, 흉수 및 관절액 등에서 균이 동정된 경우로 정의하였다. 중심정맥관 관련 혈류 감염증은 2일 이상 중심정맥관을 유지하였던 환자의 혈액에서 균이 동정된 경우로 정의하였다¹⁰⁾.

유산균 사용군은 침습성 감염증 발생 이전에 유산균 제제 복용을 시작하여 발생 시점에도 복용 중이었던 경우로 정의하였다. 침습성 감염증 발생 당시 호중구감소증(절대 호중구수 <500/mm³)이거나 침습성 감염증 발생 1개월 이전에 스테로이드(prednisolone ≥2 mg/kg/day 용량으로 14일 이상 사용)를 포함한 면역억제제를 복용한 경우 또는 항암제가 투여된 경우는 면역저하자로 분류하였다.

동시 감염(coinfection)은 *Lactobacillus* spp. 또는 *S. cerevisiae* 외의 다른 균종이 동시에 혈액에서 동정된 경우로 정의하였으며, 중복 감염(superinfection)은 상기 균종에 의한 감염증이 미생물학적으로 음전 되기 전 다른 균이 추가로 혈액에서 동정된 경우로 정의하였다. 중증감염증은 해당 감염으로 인하여 추가로 중환자실 치료 및 인공호흡기 사용이 필요하였거나, 혈관수축제 및 승압제 치료가 사용된 경우 또는 사망한 경우로 정의하였다. 침습성 감염증 발생 후 30일 이내 사망한 환아들은 감염 관련 사망군으로 분류하였다.

2. 유산균 사용량

2001년 이후로 서울아산병원 어린이병원에서 처방 가능한 유산균 제제는 Ramnos[®] (*Lactobacillus casei* var. *Rhamnosus* 포함), Lacidofil[®] (*Lactobacillus helveticus*

및 *Lactobacillus rhamnosus* 2가지 균주 포함) 및 Bioflor[®] (*S. cerevisiae* 포함)의 3종이다. 유산균 제제 사용량의 자료 수집이 가능했던 2001년부터 2016년까지 총 15년 기간을 2001-2005년, 2006-2010년, 2011-2016년으로 5년 단위로 분류하여 서울아산병원 어린이병원 일반병동 및 신생아중환자실, 소아중환자실에 입원한 환아에게 처방된 3종의 유산균에 대하여 각 제형의 처방량을 분석하였다. 유산균 사용량은 연간 입원 환자 1,000명당 유산균이 처방된 일 수(처방일수/1,000명×일)로 측정하였다. 외래 또는 외부 의료기관에서의 유산균 사용량은 본 연구 분석에 포함되지 않았다.

3. 통계학적 분석

IBM SPSS for Windows version 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 통계분석을 시행하였다. 유산균 제제의 사용량의 시기별 변화와 유산균 제제에 포함된 균종에 의한 침습적 감염증 발생 간의 상관관계를 선형회귀분석을 통해 분석하였다. 각 군 간의 차이에 대한 유의성 검증을 위해서는 비모수적 검정방법인 피셔의 정확검정 기법 및 Mann-Whitney 검증을 사용하였다. 질병의 위험요인 분석을 위해서 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 각각의 단일 변수들에 대한 단변량 회귀분석 이후 통계적으로 유의미한 변수($P < 0.05$)를 선정하여 다변량 회귀분석을 시행하였다.

결과

1. 유산균 제제의 사용량과 이에 포함된 균종에 의한 침습성 감염증 발생 빈도

1998년부터 2016년까지의 18년 동안 *Lactobacillus* spp. 및 *S. cerevisiae*에 의한 침습적 감염증은 총 24예가 발생하였다. 이 중 *Lactobacillus* spp. 감염증이 16예였으며 *S. cerevisiae*에 의한 감염증 8예였다. 전체 감염증은 연구 기간 동안 산발적으로 발생하였으나 2011년 이후 최근 6년 동안에 전체 감염증의 67%인 16예가 확인되었으며, 2013년 이후로는 연간 3예 이상씩 매년 보고되었다(Fig. 1A).

2001-2005년 3종의 유산균 처방량은 755,594일/1,000명×일이었으나 2006-2010년 1,444,066일/1,000명×일, 2011-2016년 6,904,736일/1,000명×일로 유의하게 증가하였다(P for trend < 0.05) (Fig. 1B). *Lactobacillus* spp. 포함 제제인 Ramnos[®] 및 Lacidofil[®]의 경우 2001-2005

년에는 사용량 없었으나, 2006-2010년 677,872일/1,000명×일에서 2011-2016년에는 5,241,740일/1,000명×일로 증가하였다(P for trend < 0.05). *S. cerevisiae* 포함 제제인 Bioflor[®]의 사용량은 2001-2005년 755,594일/1,000명×일, 2006-2010년 766,195일/1,000명×일에 비해 2011-2016년 1,662,996일/1,000명×일로 통계적으로 유의하지는 않지만, 증가하는 경향성을 보였다(P for trend=0.75). 최근 15년간 각 유산균 제제의 사용량 증가에 따라 *Lactobacillus* spp. 및 *S. cerevisiae* 침습성 감염증의 발생 빈도는 모두 유의미한 양의 상관관계를 보이며 증가하였다($R^2=0.53$ [*Lactobacillus* spp. 사용량과 해당 균혈증], $R^2=0.39$ [*S. cerevisiae* 사용량과 해당 균혈증] 및 $R^2=0.70$ [전체 유산균 사용량과 전체 균혈증]; 각각 P for trend < 0.05).

2. 인구학적 특성

Lactobacillus spp. 및 *S. cerevisiae*에 의한 침습성 감염증이 발생한 총 24명 환자의 중간 연령은 1.8세(범위, 0-17세)였고, 남아는 14명(58.3%)이었다(Table 1). 이 중 23명(95.8%)은 기저질환이 동반되었으며, 선천성 심질환과 악성종양이 각각 6명(25%)과 5명(20.8%)으로 가장 흔하였다. 이외 기저질환은 미숙아 2명(8.3%), 근신경계 질환 3명(12.5%), 만성 소화기질환 3명(12.5%) 및 만성 폐질환 2명(8.3%)이었다. 감염증 이전에 유산균 제제를 사용하였던 유산균 사용군은 11명(45.8%)이었다. 감염증 발생 당시 중환자실 치료를 받고 있었던 환자 및 중심정맥관을 가지고 있던 환자는 각각 15명(62.5%)이었다. 또한, 감염증 발생 당시 면역억제제를 사용 중이었던 환자는 9명(37.5%)였으며, 호중구감소증이 동반된 환자는 4명(16.7%)이었다.

Lactobacillus spp.에 의한 침습성 감염증 16예의 중간 연령은 5.6세(범위, 0-17세)였고, 이 중 8명(50%)은 감염증 발생 전 30일(중간 값) (범위, 12-106일) 동안 유산균 제제를 복용 중이었던 *Lactobacillus* spp. 제제 복용군은 5명이었다. *Lactobacillus*에 의한 침습성 감염증군에서 1명을 제외한 나머지 15명(93.8%)의 경우 미숙아 및 선천성 심질환, 악성종양, 신경계 및 근골격계 질환 등의 다양한 기저질환이 동반되었다. 중환자실에 재실 중이던 환자 및 중심정맥관을 보유하고 있던 환자는 각각 7명(43.8%) 및 8명(50.0%)이었으며 면역억제제를 사용 중이었던 환자는 4명(25.0%)이었다. *Lactobacillus* spp. 감염 환자 중 기저질환이 없이 감염증이 발생한 1예는 산전 산후 특이 문제없이 건강하던 2개월 영아가 국소 증상 없는

발열로 입원하여 시행한 혈액 배양검사상 *Lactobacillus* spp.가 동정되었으며, 균혈증 발생 전 *Lactobacillus* spp.

제제 또는 이외의 유산균 제제의 사용력은 없었다. 환아는 ampicillin/sulbactam 및 gentamicin 적용 후 균 음전 되

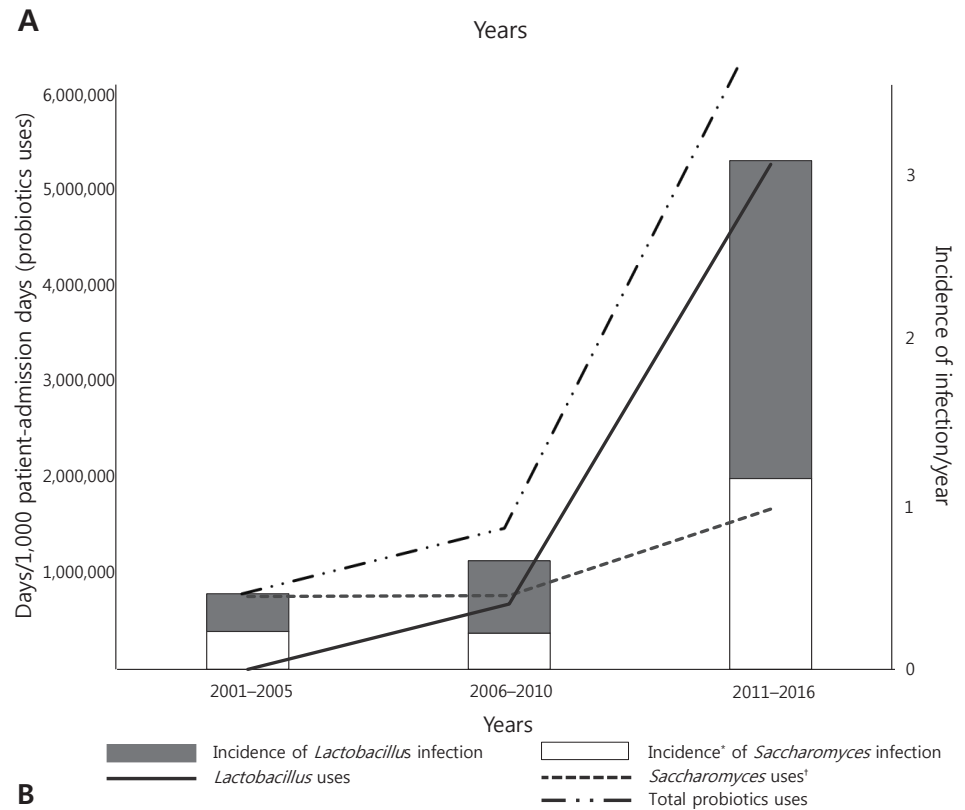
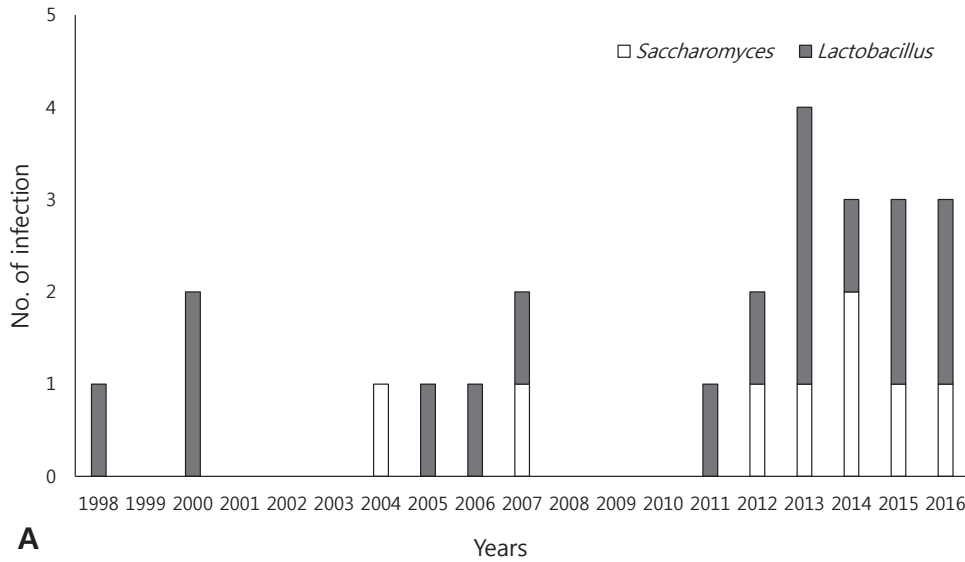


Fig. 1. Trend of probiotics usage and incidence of invasive infection of *Lactobacillus* spp. and *Saccharomyces cerevisiae*. (A) For 19 years from 1998 to 2016, 24 cases of invasive infection of *Lactobacillus* spp. and *S. cerevisiae* has occurred. (B) During recent 15 years, the incidence of invasive infection of *Lactobacillus* spp. and *S. cerevisiae* has increased significantly with increasing use of probiotics ($R^2=0.53$ [*Lactobacillus* spp.], $R^2=0.39$ [*S. cerevisiae*], $R^2=0.70$ [total]; each P for trend <0.05). *Incidence of invasive infection is expressed as number of cases per year. †Probiotic consumption is expressed as days on the probiotics per 1,000 patient admission days per year.

었다.

*S. cerevisiae*에 의한 침습성 감염증은 8예에서 발생하였으며 이들의 중간 연령은 1.1세(범위, 0-4세)이고, 8명의 환자 모두 기저질환이 있었다. 이 중 4명(50.0%)의 환자가 선천성 심질환이 있었으며, 2예(25.0%)는 악성종양 환자에서 발생하였다. 특히 8예(100.0%) 모두 중환자실에 재실 중 감염증이 발생하였으며, 7명(87.5%)이 중심정맥관 거치 중이었다. 5명(62.5%)의 환자는 감염증 발생 이전 면역억제제를 적용하였다. 3명(37.5%)에서 유산균 복용 중 감염증이 발생하였고, 감염증 발생 이전 65일(중간값 범위, 36-82일) 동안 유산균 제제를 복용하였다. 이 중 2명은 *S. cerevisiae* 포함 제제를 복용하였다.

*Lactobacillus*에 의한 침습성 감염군에 비해 *Saccharomyces* 침습성 감염군에서 선천성 심질환의 기왕력이 더 흔하였고, 감염증 발생 전 중환자실 재실 중이었던 빈도가

더 높았다(각각 $P<0.05$). 또한 *Saccharomyces* 침습성 감염군에서 감염증 이전 더 많은 환자들이 중심정맥관 거치 및 면역억제제를 복용하고 있었던 경향성을 보여주었다.

3. *Lactobacillus* 및 *Saccharomyces* 침습성 감염증의 임상 경과

13명(54.1%)의 환자에서 감염증의 초기 증상으로 발열($>38^{\circ}\text{C}$)이 동반되었으며, 동시 감염 및 중복 감염이 있었던 경우는 4명(16.7%)이었다(Table 2). *Lactobacillus* 및 *Saccharomyces* 침습성 감염증의 임상 진단은 중심정맥관 관련 혈류감염증 12예를 포함한 균혈증이 18예(75%)로 가장 흔하였으며, 이외 심부 농양 3예(12.5%), 복막염 2예(8.3%) 및 늑막염 1예(4.2%)였다.

Lactobacillus 및 *Saccharomyces*에 의한 침습성 감염증 발생 후 새로이 중환자실 치료가 필요하였거나 추가

Table 1. Demographics Characteristics of Patients with Invasive Infection caused by *Lactobacillus* spp. and *Saccharomyces* spp.

Variable	<i>Lactobacillus</i> (n=16)	<i>Saccharomyces</i> (n=8)	Total (n=24)	P-value
Age (yr)	5.6 (0-17)	1.1 (0-4)	1.8 (0-17)	0.15
Male sex	9 (56.2)	5 (62.5)	14 (58.3)	0.56
Hospital stay before onset of infection (day)	2.5 (0-150)	50 (0-151)	9.5 (0-151)	0.13
Prior use of probiotics	8 (50.0)	3 (37.5)	11 (45.8)	0.23
Contain <i>Lactobacillus</i> spp.	5	1	6	
Contain <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	2	5	
Presence of underlying diseases	15 (93.8)	8 (100.0)	23 (95.8)	0.67
None	1 (6.3)	0	1 (4.2)	0.67
Preterm*	2 (12.5)	0	2 (8.3)	0.44
Congenital heart disease [†]	2 (12.5)	4 (50.0)	6 (25.0)	0.03
Malignancy [‡]	3 (18.8)	2 (25.0)	5 (20.8)	0.56
Neuromuscular disorder [§]	3 (18.8)	0	3 (12.5)	0.28
Chronic GI disorder	2 (12.5)	1 (12.5)	3 (12.5)	0.72
Chronic lung disease [¶]	1 (6.3)	1 (12.5)	2 (8.3)	0.57
Others**	3 (18.8)	0	3 (12.5)	0.28
ICU stay	7 (43.8)	8 (100.0)	15 (62.5)	0.01
Indwelling central vascular catheter	8 (50.0)	7 (87.5)	15 (62.5)	0.09
Concomitant use of immunosuppressants	4 (25.0)	5 (62.5)	9 (37.5)	0.08
Neutropenic status (ANC <500 cells/mm ³)	3 (18.8)	1 (12.5)	4 (16.7)	0.59

Values are presented as median (range) or number (%).

*Preterm is defined as babies born alive before 37 weeks of pregnancy are completed.

[†]Congenital heart diseases include functional single ventricle (n=2), double outlet ventricle with subaortic ventricular septal defect (n=1), complete atrioventricular septal defect (n=1), pulmonary atresia with ventricular septal defect (n=1), and tetralogy of Fallot (n=1).

[‡]Malignancy includes acute lymphoblastic leukemia (n=1), anaplastic large cell lymphoma (n=1), haemophagocytic lymphohistiocytosis (n=1), langerhans cell histiocytosis (n=1), and dysembryoblastic neuroepithelioma (n=1).

[§]Neuromuscular disease includes Krabbe's disease (n=1), seizure disorder (n=1), and status epilepticus (n=1).

^{||}Chronic GI disorder includes necrotizing enterocolitis (n=1), autoimmune enteropathy (n=1), and meconium plug syndrome (n=1).

[¶]Chronic lung disease includes cystic fibrosis (n=1) and cytomegalovirus pneumonitis (n=1).

**Others includes brachial cleft cyst (n=3).

Abbreviations: GI, gastrointestinal; ICU, intensive care unit; ANC, absolute neutrophil count.

적인 인공호흡기 또는 승압제를 적용하였던 중증 감염증은 11예(45.8%)에서 발생하였다. 중증 감염증의 빈도는 *Lactobacillus* 감염군의 25.0% (4/16)에 비해 *Saccharomyces* 감염군에서 87.5% (7/8)로서 높았다($P=0.03$). *Saccharomyces* 침습성 감염증 1예를 제외한 23명(95.8%)의 환자에서 제균이 이루어졌다.

감염증이 발생한 환자의 치료는 항생제 치료를 기본으로 하였으며, 각각의 군주에서 적용된 항생제로는 *Lacto-*

bacillus 군에서 vancomycin에 기반을 둔 병합 항균제 요법을 6명(37.5%)의 환아에게 적용하였고, ampicillin/sulbactam 및 piperacillin/tazobactam을 포함하는 B-lactam/B-lactamase inhibitor를 8명(50.0%)의 환아에게 적용하였으며, 2명(12.5%)의 환아는 meropenem 기반의 병합 항균제 요법을 시행하였다. *Saccharomyces*가 동정된 환아들에게는 amphotericin B (3명[37.5%]), caspofungin (2명[25.0%]) 등의 항진균제를 적용하였으며, 3명(37.5%)의 환아는 항진균제를 사용하지 않았다. 중심정맥관을 가지고 있지 않던 1명의 환아를 제외한 모든 환자에서(항진균제를 적용하지 않았던 3명의 환자를 포함) 중심정맥관을 제거하거나 교체하였다. 제균까지의 날짜의 중간 값은 *Lactobacillus*군에서 3일(범위, 2-5일), *Saccharomyces* 군에서 8일(범위, 2-25일)이 소요되었다.

Table 2. Clinical Manifestations and Outcomes of Invasive Infection caused by *Lactobacillus* spp. and *Saccharomyces* spp.

Variable	<i>Lactobacillus</i> (n=16)	<i>Saccharomyces</i> (n=8)	P-value
Fever >38°C at presentation	9 (56.3)	4 (50.0)	0.56
Polymicrobial infection*	3 (50.0)	1 (12.5)	0.59
Coinfection†	2 (37.5)	1 (12.5)	0.72
Superinfection‡	1 (12.5)	0	0.67
Clinical diagnosis			
Bacteremia	11 (68.75)	7 (87.5)	0.32
CLABSI [§]	6 (37.5)	6 (75.0)	0.15
Peritonitis	1 (6.25)	1 (12.5)	0.57
Deep seated infection	3 (18.75)	0	0.28
Pleural fluid infection	1 (6.25)	0	0.67
Microbial outcome			
Bacterial eradication	16 (100.0)	7 (87.5)	-
Clinical outcome			
Duration of hospitalization after onset of invasive infection (day)	5 (4-29)	18 (4-24)	0.40
Severe invasive infection [¶]	4 (25.0)	7 (87.5)	0.03
Requirement of ICU stay, no.	0	1	-
Use of mechanical ventilation, no.	3	4	-
Use of vasopressors or inotropics, no.	2	5	-
Fatal	1 (6.3)	4 (50.0)	0.03
Average duration from onset of infection to death in fatal case (day)	11	18.5 (10-25)	-

Values are presented as number (%) or median (range).

*Polymicrobial infection includes coinfection and superinfection.

†Coinfection includes 3 cases of bacteremia caused by *Bacteroides caccae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria sicca*, respectively.

‡Superinfection includes 1 cases of fungemia caused by *Candida glabrata*.

§CLABSI is defined¹⁰⁾ as a laboratory-confirmed bloodstream infection where central line or umbilical catheter was in place for >2 calendar days on the date of event, with day of device placement being day 1, and the line was also in place on the date of event or the day before.

||Deep seated infection includes infected bronchial cleft cyst (n=2), and wound infection (n=1).

¶An episode resulting in intensive care unit stay, mechanical ventilation, vasopressors, and inotropics and/or death was considered to be severe disease.

Abbreviations: CLABSI, central line-associated blood stream infection; ICU, intensive care unit.

4. 사망 환자의 임상 경과

Lactobacillus 및 *Saccharomyces*에 의한 침습성 감염증에 의한 30일 사망률은 20.8% (5/24)였으며, 군 동정으로 부터 사망까지의 중간 값은 15일(범위, 10-25일)이었다. *Saccharomyces* 감염군에서 4명(50%)이 사망하였으며, *Lactobacillus* 감염군에서 1명(6.25%)이 사망하여 *Saccharomyces* 감염군에서 더 높은 사망률을 보였다($P=0.03$). 총 5예의 사망 환자 중 남자는 3명(60%)이었으며, 연령의 중간 값은 4개월(범위, 1개월-4세)이었다(Table 3). 기저질환으로는 3명의 환아가 선천성 심질환을 앓고 있었고, 2명의 환아는 혈구 탐식성 림프조직구증 및 랑게르한스 세포조직구증 진단 하에 항암치료를 진행 중이었다. 사망한 5명의 환아 모두 혈류감염증으로 진단받았다. 5명의 환아 모두 감염증 발생 이전 중심정맥관을 보유하고 있었으며, 4명의 환아가 중환자실 치료 중 감염증이 발현하였고, 4명의 환아가 면역저하 상태에 있었다.

Lactobacillus spp. 균혈증으로 사망한 환아는 경험적 항생제로서 vancomycin을 사용하였으며 균은 음전되었으나, 다장기 부전 발생하며 사망하였다. *S. cerevisiae* 균혈증으로 사망한 4명은 amphotericin B 또는 liposomal amphotericin B 및 caspofungin과 함께 경험적 항생제가 사용되었으며, 3명의 환아에서 제균이 이루어졌다. 제균이 이루어지지 않은 1명의 환아는 4개월 여아로 폐동맥 관폐쇄증을 동반한 팔로네징후로 완전 교정 수술 시행 후 중환자실 치료 중 *S. cerevisiae*에 의한 중심정맥관 관련 혈류 감염증이 발생하였고 이에 중심정맥관 제거 및 amphotericin B를 포함한 항진균제 요법을 적용하였으나 균 동정 이후 10일째 패혈증성 쇼크로 사망하였다.

5. *Lactobacillus* 및 *Saccharomyces*에 의한 중증 침습성 감염증 발생의 위험 요인

사망한 환자를 포함한 중증 감염증군(significant infection [SI]) 11명과 비중증 감염증군(nonsignificant infection [NSI]) 13명의 임상 특성을 비교하였다(Table 4). 연령을 비교하였을 때 NSI군(중간 연령, 5.3세)에 비하여 SI군(중간 연령, 5.1세)이 더 어린 나이에 감염증이 발생하였다. *Saccharomyces* 감염증이 더 흔하였고(NSI군[7.7%], SI군[63.6%], $P=0.03$), 선천성 심질환이 있는 경우가 많았다(NSI군[0.0%], SI군[54.5%], $P=0.01$). 감염증 발생 전 중환자실 재실 중(NSI군[38.5%], SI군[90.9%], $P=0.01$)이었거나 중심정맥관 거치 환자의 비율(NSI군[23.1%], SI군[90.9%], $P=0.03$)도 SI군에서 높았다.

중증 감염증으로 진행하는 위험인자에 대한 단변량 분석시 선천성 심질환을 가진 환자, 감염증 발생 이전 중환자실 재실(odds ratio [OR], 3.0; 95% confidence interval [CI], 1.5 - 6.1) 및 중심정맥관 거치(OR, 2.2; 95% CI, 1.2 - 4.3)가 통계적으로 유의한 위험 요인이었다(Table 4). 군중 별로는 *Saccharomyces* 감염증 8명 중 7명(87.5%)은 중증감염증으로 발현되었으며, *Lactobacillus* 감염증에 비해 *Saccharomyces* 감염증이 중증 감염으로 발현되는 경향을 보였다. 단변량 분석에서 유의하게 확인된 위험 요인에 대하여 다변량 분석을 시행하였지만, 통계적으로 유의한 결과를 확인할 수 없었다.

고찰

본 연구 기간 동안 서울아산병원에 입원한 18세 이하의 소아청소년 환자에서 총 24예의 *Lactobacillus* spp. 및 *S.*

*cerevisiae*에 의한 침습성 감염증이 발생하였다. 이 중 약 45%가 중증 감염증으로 발현되었으며 선천성 심질환의 기저질환을 가지고 있거나, 중심정맥관 거치 및 기저 중환자실 재원 환자의 경우 특히 중증 질환으로 진행될 위험성이 높았다.

연구 기간 전반에 걸쳐 유산균 제제의 원내 사용량이 유의하게 증가하는 양상이었으며, 특히 *Lactobacillus* spp. 포함 제제의 사용이 큰 폭으로 증가하였다. 이와 함께 유산균 제제 포함 균주에 의한 침습성 감염증도 유의하게 증가하였고, 유산균 제제의 처방량 증가와 *Lactobacillus* spp. 및 *S. cerevisiae*에 의한 침습성 감염증의 빈도 증가에는 유의한 양의 상관관계가 있었다. 하지만, 침습성 감염증이 발생한 전체 환자 중 감염증 발생 이전 유산균 제제를 직접적으로 복용한 것이 확인된 경우는 50% 미만이었으며, 특히 감염증의 원인이 되는 균주와 동종의 균주를 포함한 유산균 제제를 복용하였던 경우는 30% 미만이었다. 본 연구는 후향적으로 진행된 연구였으며 침습성 감염증에서 분리된 균주가 보관되어 있지 않았기 때문에 유산균에 포함된 균주와 동일한 균주에 의한 감염증을 확인할 수 있는 전체 염기서열분석 또는 pulse field gel electrophoresis (PFGE) 등을 시행하지는 못하였다. 따라서 유산균 제제의 복용이 직접 해당 감염증이 원인이 되었는지의 여부를 확인 할 수 없다는 제한점이 있다.

Salminen 등^{11,12)}에 의하여 핀란드에서 이루어진 후향적 연구에 따르면 *L. rhamnosus*가 포함된 유산균 제제의 사용이 증가하였음에도 불구하고 *Lactobacillus* 균혈증의 유의한 증가는 보이지 않았다. 특히 PFGE 분석 시 유산균 제제 내 포함된 균주와 동일한 균주가 혈액 내에서 동정된 경우는 12.3%에 불과하였다. 하지만 유산균 제제에 포함된 균주와 동일한 균주에 의한 감염증이 발생한 다수의

Table 3. Description of Five Fatal Cases*

Patient			Previous use of probiotics				Invasive infection				
Age	Sex	Underlying disease	Strain	Route	Specimen	Strain	Risk factor [†]			Antibiotics	Bacteriologic cure
							ICU	CL	IC		
10 mo	M	FSV	L	Oral	Blood	L	Yes	Yes	No	MEM, VAN	Yes
3 yr 9 mo	M	HLH	L	G-tube	Blood	S	Yes	Yes	Yes	TZP, VAN, LAB	Yes
4 yr	M	LCH	No	-	Blood	S	No	Yes	Yes	AMK, CLR, CST, VAN, AMB	Yes
1 mo	F	DORV	S	G-tube	Blood	S	Yes	Yes	Yes	IPM, VAN, AMB	Yes
4 mo	F	TOF	L	G-tube	Blood	S	Yes	Yes	Yes	TZP, VAN, AMB	No

*There was no evidence of polymicrobial infection including superinfection and coinfection.

[†]Risk factor includes ICU stay before infection, presence of CL, and IC.

Abbreviations: ICU, intensive care unit; CL, central line; IC, immunocompromised state; FSV, functional single ventricle; L, *Lactobacillus*, spp.; MEM, meropenem; VAN, vancomycin; HLH, haemophagocytic lymphohistiocytosis; S, *Saccharomyces cerevisiae*; TZP, piperacillin-tazobactam; LAB, liposomal amphotericin B; LCH, langerhans cell histiocytosis; AMK, amikacin; CLR, clarithromycin; CST, colistin; AMB, amphotericin B deoxycholate; DORV, double outlet ventricle; IPM, imipenem; TOF, tetralogy of Fallot.

증례 보고들도 있다^{13,14}. 따라서 유산균 제제의 사용이 직접적인 침습성 감염증 발생의 원인이 되는지 여부 및 유산균 제제 사용량의 변화에 따른 해당 감염증 발생에 대한 지속적인 주의 및 관련 연구가 필요하겠다.

본 연구에서 중증 질환으로 발현된 환자들이 상당수 있었으며 특히 해당 감염증 발생 이후 30일 이내에 사망한 환아가 20% 정도임을 고려하면, 유산균 제제와의 직접적인 연관성과는 무관하게 *Lactobacillus* spp. 및 *S. cerevisiae*에 의한 침습성 감염증의 임상적 중요성을 간과할 수 없겠다. 미국 식품의약처에서는 면역저하자 및 구조적 심질환을 가진 환자, 입원 환자, 산모, 위장관의 점막층이 손상된 환자에 있어서의 유산균 제제 사용을 주의할 것을 권고하고 있다¹⁵. 유산균 제제 연관 패혈증을 분석한 Boyle 등¹⁶의 연구에 의하면 모든 증례에서 면역 저하, 만성 질환을 지닌 환자에서 패혈증이 발생하였으며, 위험 요인으로서 면역 저하, 미숙아, 중심정맥관 보유, 위장관의 손상 및 심장판막 질환 등이 있었다. 본 연구에서도 1명의 환아를 제외한 23명의 환아에서 기저질환이 있었으며, 특히, 선천성 심질환이 있는 환아의 경우 중증 질환의 위험도가 증가하였다. 이에 선천성 심질환이 있는 환자들에게

서 유산균 제제의 사용 시 주의가 필요하겠다.

또한 기존의 연구에서 환아들의 중환자실 치료 및 중심정맥관 보유가 *Saccharomyces*에 의한 감염증과 관련이 있다고 보고된 바 있는데^{2,3,17,18} 본 연구에서도 감염증의 반수 이상이 중환자실 재실 또는 중심정맥관을 보유한 환아에게 침습성 감염증이 발생하였으며, 이 경우 사망을 포함한 중증 감염증으로 발현할 위험이 더 높았다. 특히 중환자실에서는 유산균 제제를 투약하는 과정 중 의료진에 의하여 환자 본인 또는 다른 환자들에게 직간접적으로 감염을 시킬 가능성이 있어, 이러한 경우 유산균 제제의 사용 시 더욱 주의가 필요하겠다.

기존 대다수의 보고에서도 적절한 항균제 치료를 통하여 감염증이 조절되었으며, 감염증 이후 사망한 경우 대개는 감염증이 아닌 기저질환의 악화에 기인한 경우가 대부분이었다^{19,20}. 하지만 일부 연구¹⁷에서는 감염증의 악화에 의한 패혈증성 쇼크로 사망한 증례가 보고되기도 하였다. *S. cerevisiae*의 경우에는 8예의 감염 중 7예가 중증 감염으로 발현하였다. 이에 비록 발생 빈도는 적지만 위험인자가 있는 소아에서의 유산균 제제, 특히 *Saccharomyces* 제제의 사용 시에는 신중을 기할 필요가 있겠다.

Table 4. Comparison of Demographic and Predisposing Factors for Clinically Severe Infections*

Variable	Non-severe infection (n=13)	Severe infection (n=11)	P-value	OR (95% CI) [†]	Adjusted OR (95% CI)
Age (yr)	5.3 (0–17.0)	5.1 (0–8.2)	0.02	0.8 (0.6–1.0)	0.9 (0.6–1.3)
<i>Saccharomyces</i> infections [‡]	1 (7.7)	7 (63.6)	0.03	2.1 (1.0–4.7)	1.5 (0.9–26.2)
Underlying diseases					
None	1 (7.7)	0	1.00	NA	NA
Preterm	0	2 (18.2)	0.16	NA	NA
Congenital heart disease	0	6 (54.5)	0.01	NA	NA
Malignancy	3 (23.1)	2 (18.2)	0.36	NA	NA
Neuromuscular disorder	3 (23.1)	0	0.24	NA	NA
Chronic GI disorder	2 (15.4)	1 (9.1)	1.00	NA	NA
Chronic lung disease	1 (7.7)	1 (9.1)	0.67	NA	NA
Others	3 (23.1)	0	0.24	NA	NA
Polymicrobial infection					
Coinfection, no.	2	1	0.63	NA	NA
Superinfection, no.	0	1	0.42	NA	NA
ICU status at baseline	5 (38.5)	10 (90.9)	0.01	3.0 (1.5–6.1)	NA
Indwelling central vascular catheter	3 (23.1)	10 (90.9)	0.03	2.2 (1.2–4.3)	4.8 (0.2–144.9)
Concomitant use of immunosuppressants	4 (30.8)	6 (54.5)	0.29	NA	NA
Neutropenic status (ANC <500/mm ³)	3 (23.1)	6 (54.5)	0.11	NA	NA

Values are presented as median (range) or number (%).

*An episode resulting in intensive care unit stay, mechanical ventilation and/or death was considered to be severe disease.

[†]Logistic regression analysis was carried out including the factors that were significantly different depending on clinical severity.

[‡]With a reference of *Lactobacillus*.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; NA, not applicable; GI, gastrointestinal; ICU, intensive care unit; ANC, absolute neutrophil count.

본 연구의 한계점으로서 단일 기관에서 이루어진 후향적 연구였기 때문에 포함된 증례 수가 많지 않았다. 또한, 건강한 일반적인 소아청소년을 대상으로 분석한 연구가 아닌 다양한 기저질환이 있는 환자들이 대부분이었으며, 상대적으로 중증도가 높은 환자들이 있는 3차 의료기관에 입원한 환자들을 대상으로 시행한 연구이므로 일반 집단에 본 결과를 적용할 수는 없다. 하지만 본 연구는 국내 소아에서도 해당 감염증이 드물지만 발생하고 있으며 사망을 포함한 중증 질환으로의 발현되는 비율이 낮지 않고, 최근 원내 유산균 제제 사용량의 증가와 함께 해당 균주 감염증 발생이 증가하고 있음을 제시함으로써 무분별한 유산균 제제 사용에 주의가 필요함을 예측할 수 있다. 특히 직접적인 유산균 제제 복용 외에도 중환자실 등에서의 의료진을 통한 간접적인 전파 등의 가능성을 고려하여 특히 중증 감염증의 발현 위험이 높은 중심정맥 도관을 가지고 있는 중환자실 재실 환아에게서는 특별한 주의가 필요할 수 있다.

소아에서의 유산균 제제 관련 침습적 감염증은 매우 드물게 발생하는 질환이지만, 최근 유산균 제제의 사용량 증가와 함께 관련 감염증이 증가하고 있으며 특정 위험인자를 가진 군에서는 사망을 포함한 중증 질환으로 발현될 수 있다. 국내 소아청소년에서의 관련 연구가 부족하나 유산균 제제의 사용과 관련된 안전성에 대한 장기적인 다기관 연구가 필수적이다.

References

1. Araya M, Morelli L, Reid G, Sanders ME, Stanton C. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food 2002 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2017 Nov 18]. Available from: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
2. Lherm T, Monet C, Nougier B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:797-801.
3. Cassone M, Serra P, Mondello F, Girolamo A, Scafetti S, Pistella E, et al. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *boulardii* fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 2003;41:5340-3.
4. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JM. *Lactobacillus endocarditis* caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:290-2.
5. Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, Pietarinen I, Saxelin M, Tynkkynen S, et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis* 1999;28:1159-60.
6. Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JN, Suttorp MJ, et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2011;(200):1-645.
7. Wallace TC, MacKay D. The safety of probiotics: considerations following the 2011 U.S. Agency for Health Research and Quality report. *J Nutr* 2011;141:1923-4.
8. Mitterdorfer G, Mayer HK, Kneifel W, Viernstein H. Protein fingerprinting of *Saccharomyces* isolates with therapeutic relevance using one- and two-dimensional electrophoresis. *Proteomics* 2002;2:1532-8.
9. van der Aa Kuhle A, Jespersen L. The taxonomic position of *Saccharomyces boulardii* as evaluated by sequence analysis of the D1/D2 domain of 26S rDNA, the ITS1-5.8S rDNA-ITS2 region and the mitochondrial cytochrome-c oxidase II gene. *Syst Appl Microbiol* 2003;26:564-71.
10. Center for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network. Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection) [Internet]. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 2016 [cited 2017 Nov 17]. Available from: <http://www.cdc.gov>.
11. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P, et al. *Lactobacillus bacteremia* during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis* 2002;35:1155-60.
12. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, et al. *Lactobacillus bacteremia*, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004;38:62-9.
13. Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Perez MJ, Sanchez-Somolinos M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005;40:1625-34.
14. Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive *Saccharo-*

myces infection: a comprehensive review. Clin Infect Dis 2005;41:1559-68.

15. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Investigational new drug applications (INDs): determining whether human research studies can be conducted without an IND, guidance for clinical investigators [Internet]. Silver Spring: FDA; 2013 [cited 2017 Nov 17]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm229175.pdf>.
16. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? Am J Clin Nutr 2006; 83:1256-64.
17. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL, et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:16-20.
18. Atici S, Soysal A, Karadeniz Cerit K, Yilmaz S, Aksu B, Kiyan G, et al. Catheter-related *Saccharomyces cerevisiae* fungemia following *Saccharomyces boulardii* probiotic treatment: in a child in intensive care unit and review of the literature. Med Mycol Case Rep 2017;15:33-5.
19. Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, Galieni P, Bigazzi C. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. J Clin Microbiol 1998;36:325-6.
20. Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* after treatment with *Saccharomyces boulardii*. Am J Med 1998;105:71-2.

요약

목적: 국내 소아에서 발생한 유산균 제제 내 포함 균주(*Lactobacillus* spp. 및 *Saccharomyces* spp.)에 의한 침습적 감염증의 임상 경과를 기술하고 중증 감염증 발생과 관련된 인자들을 분석하였다.

방법: 1998년 1월부터 2016년 6월까지 서울아산병원 어린이병원에서 18세 이하의 소아청소년 환아에게서 발생한 *Lactobacillus* spp. 및 *Saccharomyces* spp.에 의한 침습적 감염증의 의무기록과 2001년 1월부터 2016년 6월까지 원내에서 처방된 유산균 제제 처방량 자료를 후향적으로 분석하였다.

결과: 연구 기간 동안 총 24명의 침습적 감염이 발생하였다(*Lactobacillus* spp. 16예 및 *Saccharomyces* spp. 8예). 유산균 제제의 처방량은 2001년부터 2016년까지 통계적으로 유의미하게 증가하는 양상을 보였으며, 이에 따라 침습적 감염증의 발생률도 증가하였다($R^2=0.70$). 환아들의 중간 연령은 1.8세(범위, 2개월 - 17세)이었고, 1명을 제외한 환아에서 기저질환을 동반하였다. 30일 사망률은 20.8% (5/24)였으며, 중증 감염증은 11예(45.8%)에서 발생하였다. 어린 연령의 환아이거나($P=0.02$), 선천 심질환이 있는 경우($P=0.01$) 또는 침습적 감염증 발생 전 중환자실 재실 중이었거나(odds ratio [OR], 3.0; 95% confidence interval [CI], 1.5 - 6.1), 중심정맥관을 가지고 있던 경우(OR, 2.2; 95% CI, 1.2 - 4.3)에 통계적으로 유의미하게 중증 감염으로의 발현이 증가하였다.

결론: 소아에서의 유산균 제제 내 균주에 의한 감염증은 흔하게 발생하지는 않지만, 유산균 제제의 사용량 증가와 함께 증가하는 양상을 보였다. 어린 환아 및 기저질환을 가지고 있거나 중환자실 치료 또는 중심정맥관을 보유하고 있는 환아에 대해서는 안전성을 고려하여 유산균 제제의 사용에 주의를 기울여야 한다.