

신생아에서 Vancomycin 내성 장구균 감염 1례

배수정 · 최귀전* · 김천수[†] · 이상락 · 김흥식 · 강진무

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*,
성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 소아과[†]

= Abstract =

A Case of Vancomycin-Resistant Enterococcal Sepsis in Neonate

Soo Jung Bae, M.D., Gui Jeon Choi, M.D.*, Chun Soo Kim, M.D.[†]
Sang Lak Lee, M.D., Heung Sik Kim, M.D. and Chin Moo Kang, M.D.

Departments of Pediatrics & Clinical Pathology*, Keimyung University,
College of Medicine, Taegu, Korea

Department of Pediatrics[†], Sungkyunkwan University, College of Medicine,
Samsung Hospital, Masan, Korea

Vancomycin-resistant *enterococcus*(VRE) was first isolated from various specimens of patients with renal failure or leukemia in 1988. Thereafter VRE has been increasing gradually and became one of the clinically important pathogenic organisms currently.

We experienced a case of *E. faecalis* sepsis in a 4 day old neonate. She was born at 39 weeks gestational age with 2,900gm weight by Cesarean section delivery due to breech presentation. She had had swelling and motion limitation of the left knee joint with fever for one day at age of 4 day and was transferred to our hospital. Ultrasonographic examination of her left knee joint showed some inflammatory change. *E. faecalis* was isolated from the blood. The organism showed resistance to vancomycin on drug susceptibility test using BHI agar screening test and disk diffusion method. After treatment with ampicillin-sulbactam for 3 weeks the baby was improved.

Although VRE infection has been considered rare in Korea, considerable number of demonstrative studies about VRE isolation have been reported recently thus adequate countermeasures are needed to reduce the emergence and prevent nosocomial spreading of this organism.

Key Words : Vancomycin-resistant *enterococcus*, Sepsis, Neonate

서 론

장구균(*enterococci*)은 하부 위장관과 여성 생식기의 정상 상재균으로 도뇨관 등의 의료기구를 장기간 삽입하였던 환자에서 요로감염을 일으킬 수 있으며, 간담도수술 후에는 균혈증, 복강수술 후

* 본 논문의 요지는 1998년도 제48차 대한소아과학회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

책임저자: 김천수, 마산삼성병원 소아과

Tel : 0551)290-6046 Fax : 0551)290-6278

창상감염과 같은 기저질환을 가진 환자들에게 원내 감염의 원인이 되기도 하지만, 비교적 독성이 약한 병원균으로 알려져 왔다^{1, 2)}.

그러나 최근에는 3세대 cephalosporins 등의 광범위 항균제 사용의 증가와 더불어 이들 약제에 대해 상대적으로 내성을 가지는 장구균이 원내감염의 원인균으로서 그 빈도와 중요성이 점차 증가하는 추세이며³⁾ 실제로 1993년 미국에서는 원내감염 원인균중 장구균이 차지하는 빈도가 네번째로 흔한 균주로 보고되기에 이르렀다⁴⁾.

특히 1988년 신부전, 백혈병 등의 기저질환을 가진 환자들의 혈액, 소변, 복막액, 늑막액, 담즙 및 대변검체에서 vancomycin-resistant-*enterococci* (VRE)가 분리된 것이 보고된 이후^{5, 6)} 대학병원 중환자실 환자들을 중심으로 VRE 감염에 대한 보고가 증가하고 있으며⁷⁾ 미국의 경우 1993년 원내감염을 일으킨 장구균중 7.9%, 일부 대학병원에서는 약 20%가 VRE로 판명되었다⁸⁾.

현재 VRE 감염은 광범위 항생제를 장기간 사용한 환자, 중환자실 또는 혈액중양 병동에 입원한 환자, 복부 수술, 장기 이식 등의 심한 기저질환을 가진 성인환자에서 주로 보고되고 있으며⁷⁻⁹⁾ 소아기, 특히 신생아에서의 감염증은 잘 알려지지 않았다.

저자들은 생후 4일된 신생아에서 발생한 vancomycin 내성 *Enterococcus faecalis* 감염 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 김○○ 아기, 생후 4일, 여아

주 소 : 발열, 좌측 슬관절 부위의 종창 및 운동장애

주산기력 : 특이 사항 없음

현병력 : 개인 산부인과에서 둔위로 인한 제왕절개술로 분만하였으며 재태기간 39주, 출생체중 2,900g이었다. 출생후 Apgar 점수는 1분 7점, 5분 8점이었으며 진찰소견상 특이 사항은 없었으나 생후 3일부터 발생한 발열과 복부 팽만, 좌측 슬관절 부위의 종창 및 운동장애를 주소로 본원으로 전원

되었다.

진찰 소견 : 입원 당시 체온은 38.6°C, 맥박 140회/분, 호흡수 50회/분이었고 약간의 복부 팽만이 있었으나 간비종대 소견은 없었으며, 좌측 슬관절 부위의 종창 및 운동제한이 있었다. 청진소견상 심폐기능은 정상이었고 신경학적 검사상 Moro 반사와 울음소리는 정상이었으나 흡철반사는 감소되어 있었다.

검사 소견 : 입원 당시 말초혈액 검사상 혈색소 15.4g/dL, 백혈구 수 19,500/ μ L(중성구 83%, 림프구 8%, 단핵구 6%), 혈소판 수 271,000/ μ L이었다. 혈청 전해질은 Na/K 142/4.5mEq/L, Ca/P 8.4/6.0 mg/dL로 정상이었고 C-반응 단백질은 3.3mg/dL로 약간 증가되어 있었으며 prothrombin time은 11.6초이었다. 혈액배양은 BACTEC^R PEDS PLUS^R/F medium(Becton Dickinson, USA)을 이용하여 자동 혈액배양기인 BACTEC 9240 system에서 배양하였고, 균 증식이 확인된 후 5% 면양혈액 한천배지에서 계대배양하였다. 본 증례의 혈액배양에서 증식된 집락은 catalase 음성의 그람양성구균으로 α -용혈성을 보였으며 6.5% NaCl 내성, bile-esculin 가수분해, mannitol 분해 및 0.04% tellurite 내성 등의 검사결과 *E. faecalis*로 동정되었고 API 20 STREP (bioMerieux, France) kit로 확인하였다. 이 균주는 6 μ g/mL의 vancomycin을 포함한 brain heart infusion(BHI) agar(Becton Dickinson, USA) 선별검사상 vancomycin에 내성이었다(Fig. 1). 또한 디스크에 포함된 항균제중 vancomycin : 30 μ g/mL, teicoplanin : 30 μ g/mL, ampicillin : 10 μ g/mL였던 디스크 확산법(BioMerieux, France)에 의한 감수성 검사에서 집락을 접종하고 24시간 배양후의 억제대 지름(inhibition zone diameter)이 각각 12mm, 14mm, 22mm로 측정되어 VRE로 판독되었으나 ampicillin과 teicoplanin에는 감수성이었으며(Fig. 2, Table 1), BHI 선별검사 및 디스크 확산법에 의한 감수성 검사의 대조균주는 *E. faecalis* ATCC 29212를 이용하였는데 vancomycin에 감수성이었다. 복부 단순 X-선 소견상 위장관내 가스 충만 외에는 특이 소견이 없었고 초음파검사상 좌측 슬관절강 주변에 골막반응, 관절강내 삼출액 등의 염증성 변화가 있

었다.

치료 및 경과 : VRE 패혈증 및 좌측 슬관절염 진단하에 ampicillin-sulbactam을 3주간 사용하였으

며 추적 혈액배양 검사상 균은 검출되지 않았고 증상이 호전되어 퇴원하였다.

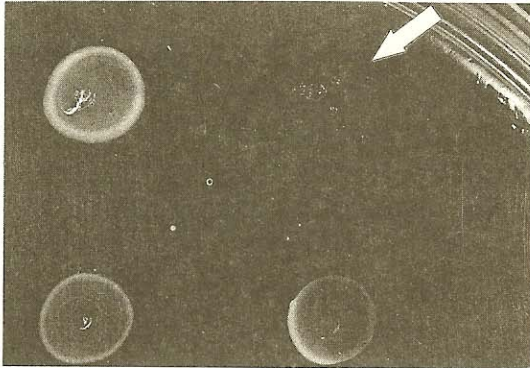


Fig. 1. BHI agar plate containing vancomycin(6 µg/mL). The arrow indicates vancomycin-sensitive enterococci.

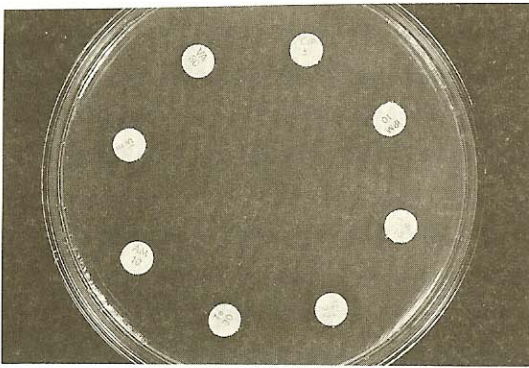


Fig. 2. Result of disk diffusion susceptibility test.

Table 1. Interpretation of Disk Diffusion Susceptibility Test

Antibiotics	IZD*(mm)	Result
Ampicillin(AM)	22	sensitive
Erythromycin(EM)	13	resistant
Vancomycin(VA)	12	resistant
Ciprofloxacin(CIP)	0	resistant
Imipenem(IMP)	23	sensitive
Gentimicin(GM)	0	resistant
Teicoplanin(TEC)	14	sensitive
Tetracyclin(Te)	9	resistant

*IZD : Inhibition Zone Diameter

고 찰

감염성 질환의 역학은 끊임없이 변화하고 있다. 일부 감염성 질환은 소멸되는 반면에 새로이 출현하는 감염성 질환들도 있으며 penicillin 내성 폐구균, methicillin 내성 포도상구균, 다제내성 결핵균, VRE 등과 같은 항생제의 과도한 사용 후 출현하는 내성균에 의한 감염도 이러한 새로운 형태의 감염질환의 한 부류로 볼 수 있다.

세균이 항균제에 내성을 나타내는 기전은 세균 세포막 투과성(permeability)의 감소, 항균제에 대한 표적 단백질의 변화(target modification), 세균 세포내로 들어간 항균제의 유출(efflux), 효소에 의한 항균제의 불활성화(inactivation), 항균제에 영향을 받지 않는 새로운 대사경로의 이용(bypass of antibiotic inhibition) 등이 있으며 균주에 따라서 이들 중 한 가지 또는 두가지 이상의 기전으로 내성을 나타내게 된다¹⁰⁾.

1980년대 이후 3세대 cephalosporins의 임상적용이 증가하면서 원내감염중 그람 음성균의 감염증은 점차 줄고 있으나 그람 양성균의 감염증은 다시 증가하고 있으며 대표적인 원인균 중의 하나가 장구균이다⁴⁾. 장구균은 장내 정상균주로 널리 분포하고 있으며 독성(virulence) 자체는 비교적 약하지만 항균제에 대한 내인성(intrinsic) 내성으로 인하여 거의 모든 광범위 항균제에 대해서 어느 정도 내성을 가지고 있다¹¹⁾. 따라서 장구균은 항균제를 많이 쓰고 있는 대형병원, 특히 중환자실 또는 혈액중양 병동 등의 병원환경에서 상대적으로 잘 번식하게 되어 최근에는 병원감염 원인균중 네번째로 흔한 균주로 대두되었다⁴⁾.

장구균의 항균제 내성 기전은 본래 가지고 있는 내인성 및 획득성(acquired) 내성으로 대별할 수 있다. β-lactam 구조의 항균제에 대한 내성중 penicillin 결합단백의 변경에 의한 것은 내인성이며, β-lactamase 산생에 의한 것은 획득성 내성에 해당한다. 또한 aminoglycosides에 대한 저도(low level)

내성은 내인성이며, chloramphenicol, macrolides, tetracycline에 대한 내성 및 aminoglycosides에 대한 고도(high level) 내성은 획득성 내성이다¹¹⁾. 장구균의 glycopeptide계 항균제에 대한 내성은 vancomycin과 teicoplanin에 대한 내성의 정도와 감수성에 따라 VanA, VanB, VanC 세가지 표현형으로 분류되고 있다. VanC와는 달리 VanA와 VanB는 획득 내성으로 알려져 있다¹²⁾. VanA형은 vancomycin에 고도 내성을 가지고 teicoplanin에도 내성인 균주로 VanA 유전자가 관여하며 *E. faecalis*나 *E. faecium*에 흔하다. VanB형은 vancomycin에는 중등도 내성을 가지고 teicoplanin에는 감수성인 균주로 VanB 유전자가 관여하며, 역시 *E. faecalis*나 *E. faecium*에서 흔하다. VanC형은 vancomycin에는 저도 내성을 보이고 teicoplanin에는 감수성인 균주로 VanC 유전자가 관여하며, *E. gallinarum*이나 *E. casseliflavus*에서 발견된다¹¹⁾.

디스크 확산법에 의한 감수성 결과 판독시 평균 배지를 35°C, 24시간 배양 후 빛을 투과시켜 억제대의 직경을 읽어야 하며, vancomycin과 teicoplanin 감수성은 각각 30 µg 디스크로 시험하여 억제대가 각각 ≥17mm와 ≥14mm 이면 감수성, ≤14mm와 ≤10mm 이면 내성으로 판정하는데 intermediate와 내성의 경우는 한천희석법에 의한 최소발육저지농도(minimum inhibitory concentration, MIC) 시험으로 확인하도록 권장하고 있다. 또한 ampicillin과 penicillin에 대한 내성은 통상적인 디스크 확산법으로는 신빙성이 낮으므로 nitrocefins β-lactamase 또는 MIC 검사가 필요하다¹³⁾. VRE의 ampicillin 내성은 *E. faecium* 등의 장구균이 60% 이상의 높은 내성율을 보이는 것과는 달리 *E. faecalis*는 0.2% 이하로 매우 낮은 것으로 보고되고 있으며^{14, 15)}, 본 증례에서도 ampicillin-sulbactam 투여 후 호전되었다. 디스크 확산법을 이용한 감수성 검사상 본 증례의 혈액에서 분리된 균주는 vancomycin에는 내성이나 teicoplanin에는 감수성을 보여서 VanB형으로 추측되었으나 정확한 감별을 위해서는 hybridization, polymerase chain reaction, pulsed-field gel electrophoresis 등의 분자생물학적 방법에 의한 유전자형(genotype) 분석이 필요할 것으로 사료되었

다^{5, 16)}.

VRE 감염증은 3세대 cephalosporins이나 vancomycin 등의 항균제 치료를 장기간 받은 경우나 중환자실 또는 혈액중양 병동에 입원한 환자, 복부 수술, 장기 이식, 면역 저하, 혈액 투석, 장기간의 도뇨관이나 중심정맥도관을 가진 환자 등의 심한 기저질환이 있는 경우에 호발하는 것으로 알려져 있다^{7-9, 11)}. 감염형태는 요로감염이나 창상감염이 흔하나 균혈증, 심내막염 등의 중증감염이 유발되기도 하며 이러한 감염증은 주로 성인에서 보고되고 있다^{2, 3, 17)}. 그러나 VRE의 숙주(host)가 가축이나 하수 오물과 같은 주변환경에도 널리 존재하고¹²⁾, 병원내에서 의료진의 손이나 의료장비, 기타 원내환경 등에 의해서 환자에게 전파될 수도 있으며, 최근 신생아 집중치료실 환자의 가검물에서도 VRE의 집락형성이 보고된 점을 감안하면 신생아에서도 VRE 감염의 위험성은 상존한다고 할 수 있다¹⁸⁾.

VRE 출현의 의의는 크게 두가지로 생각해 볼 수 있다. 첫째, VRE의 대부분이 여러 항균제에 고도 내성을 보이는 다약제 내성(multi-drug resistant) 균으로 효과적인 치료제가 없는 경우가 많으며^{3, 12)}, VRE 균혈증 환자들의 사망율이 17~100%로 보고되는 등 감염발생시 높은 사망율을 나타낸다¹⁹⁾. 둘째, VRE가 가지는 vancomycin 내성이 장구균보다 병원성이 강한 다른 균주로 전달될 가능성이 있다. vancomycin 내성 유전자가 다른 균주로 전달되는 기전은 주로 접합(conjugation)시 plasmids의 전달에 의해 이루어지는 것으로 알려져 있으며⁵⁾, 특히 plasmids와 transposons를 경유해서 내성 유전자가 연쇄상구균, 폐렴구균, 포도상구균 등에 전달될 가능성이 있는데¹¹⁾ 실제로 *E. faecalis*의 vancomycin 내성 유전자가 접합에 의해 포도상구균으로 전달될 수 있음이 실험에 의해 증명되기도 하였다²⁰⁾.

국내에서도 1992년 백혈병 환자의 가검물에서 vancomycin 고도 내성을 보이는 *E. durans*의 검출이 처음 보고된 이래²¹⁾, 신경학적 장애나 당뇨병, 종양 등의 만성적인 기저질환을 가진 성인 환자들에서 아직은 소수이나 감염 예가 보고되고 있으며

^{22, 23)}, 장구균의 소화관 집락 양상에 관한 한 조사에서 전체 장구균의 8.1%가 VRE로 판명되기도 하였다²⁴⁾. 또한, 높은 methicillin 내성 포도상구균의 빈도에 따라 vancomycin의 사용이 증가하고 있는 현실을 감안하면 향후 우리나라에서 VRE가 확산될 가능성을 배제할 수 없다.

따라서 VRE 출현의 조기진단을 위한 선별 및 감수성 검사의 실시, 항균제 특히 vancomycin 사용의 철저한 관리, 고위험군을 대상으로 VRE 집락형성에 대한 정기적 검사, 보존자 및 환자의 격리 등과 같은 예방적 대책을 세우는 것이 시급하다고 생각된다.

요 약

VRE 감염증은 항균제의 과다한 사용 후 출현하는 새로운 형태의 감염성 질환으로, 현재 심각한 임상 문제로 대두되고 있다. 최근 국내에서도 신경학적 장애나 당뇨병, 중앙 등의 기저질환을 가진 성인 환자들에서 소수의 감염 예가 보고되고 있으나 소아기, 특히 신생아에서의 감염증은 잘 알려지지 않았다.

저자들은 생후 4일된 신생아에서 발생한 vancomycin 내성 *E. faecalis* 패혈증 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Murray BE. The life and times of the Enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990;3:46-65.
- 2) Weinstein JW, Roe M, Towns M, Sanders A, Thorpe JJ, Corey R, et al. Resistant enterococci: A prospective study of prevalence, incidence, and factors associated with colonization in a university hospital. Infect Control and Epidemiol 1996;17:36-41.
- 3) Lan S, Singer C, Tucci V, Morthland VH, Pfaller MA, Isenberg HD. The challenge of vancomycin-resistant enterococci: A clinic and epidemiologic study. Am J Infect Control 1995; 23:170-80.

- 4) Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infection, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993;6:428-42.
- 5) Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988;1:57-8.
- 6) Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. N Engl J Med 1988;319:157-61.
- 7) Kim WJ, Weinstein RA, Hayden MK. The changing molecular epidemiology and establishment of epidemicity of vancomycin-resistant enterococci at one hospital over a 6-year period. J Infect Dis 1999;179:163-71.
- 8) Noskin GA. Vancomycin-resistant enterococci: Clinical, microbiologic, and epidemiologic features. J Lab Clin Med 1997;130:14-20.
- 9) Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia: Risk factors for infection. Clin Infect Dis 1995; 20:1126-33.
- 10) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious disease. 4th ed. NY: Churchill Livingstone, Inc, 1995:212-25.
- 11) de Vera ME, Simmons RL. Antibiotic-resistant enterococci and the changing face of surgical infections. Arch Surg 1996;131:338-42.
- 12) Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci. Mechanism and clinical relevance. Infect Dis Clin North Am 1997;11:851-65.
- 13) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: ninth informational supplement M100-S9. NCCLS 1999;19:44-6.
- 14) Jones RN, Sader HS, Erwin ME, Anderson SC. Emerging multiple resistant enterococci among clinical isolates. Diagon Microbiol Infect Dis 1995;21:85-93.
- 15) Hsueh PR, Wu JJ, Lu JJ, Teng LJ, Luh KT. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of vancomycin-resistant enterococci in Taiwan.

- J Formos Med Assoc 1999;98:45-8.
- 16) Schoonmaker DJ, Bopp LH, Baltch AL, Smith RP, Rapperty ME, George M. Genetic analysis of multiple vancomycin-resistant enterococcus isolates obtained serially from two long-term-care patients. J Clin Microbiol 1998;36:2105-8.
 - 17) Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, Stratton CW, Wilson WR, Steckelberg JM. Effective treatment of multi-drug resistant enterococcal experimental endocarditis with combination of cell wall-active agents. J Infect Dis 1996;173:909-13.
 - 18) Piper JP, Tuttle DJ, McGrail TL, Bollinger E, Leef KH, Moore LS, *et al.* Epidemiology of a vancomycin-resistant enterococcal outbreak in the neonatal intensive care unit. Pediatr Res 1997;41:250A.
 - 19) Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, Weinbaum DL, Wenzel RP. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia : Natural history and attributable mortality. Clin Infect Dis 1996;23:1234-9.
 - 20) Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMM Microbiol Lett 1992;72:195-8.
 - 21) 박지원, 김양리, 신완식, 강문원, 한경자, 심상인. Vancomycin 내성 Enterococci에 대한 감수성 검사. 감염 1992;24:133-37.
 - 22) 정석훈, 김문정, 이경원, 정윤섭, 권오현, 김준명 등. 요와 농 검체에서의 Vancomycin 내성 장구균 분리 2례. 감염 1996;28:373-7.
 - 23) 정희진, 김우주, 우흥정, 김민자, 박승철. *VanA* 형 vancomycin 내성 enterococci 감염에 관한 연구. 감염 1998;30:10-18.
 - 24) 백경란, 김성민, 이남용, 송재훈. Vancomycin 내성 장구균의 소화관 집락 양상. 감염 1996;28:245-51.