

신생아 중환자실에서 Methicillin Resistant-Coagulase Negative Staphylococcus 감염에 대한 임상적 고찰

윤순화 · 성태정 · 신선희 · 김성구 · 이건희 · 윤혜선

한림대학교 의과대학 강남성심병원 소아과

= Abstract =

A Study about Clinical Characteristics of Methicillin Resistant-Coagulase Negative Staphylococcus Infections in Neonatal Intensive Care Unit

Soon Hwa Yoon, M.D., Tae Jung Sung, M.D., Seon Hee Shin, M.D.,
Sung Koo Kim, M.D., Kon Hee Lee, M.D. and Hae Sun Yoon, M.D.

*Department of Pediatrics, Kangnam Sacred Heart Hospital,
College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea*

Purpose : Methicillin Resistant-Coagulase Negative Staphylococcus(MR-CNS) infection has become an increasingly important cause of morbidity in NICU infants. We investigated the clinical characteristics of MR-CNS sepsis.

Methods : This study included 40 neonates with MR-CNS sepsis who were admitted to the neonatal intensive care unit of Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University from January 1998 to July 2002. MR-CNS sepsis was defined as MR-CNS recovery from blood with clinical symptoms and signs of infection. Retrospective analyses of the medical records of patients with MR-CNS sepsis were performed. The analyses included demographic findings, clinical features, hospital courses, risk factors for infection including invasive procedures and mortality.

Results : From 1998 to 2002, there were 40 cases of MR-CNS sepsis, comprising 17.7% of late onset infections in NICU of Kangnam Sacred Heart Hospital. The male/female ratio was 1.5 : 1. The mean gestational age of infected babies was 32.4±4.3 weeks at birth. And the first positive MR-CNS culture was done in the day 10.6±9.3 after birth. Clinical symptoms such as fever, dyspnea, cyanosis, grunting, bradycardia, vomiting and diarrhea were frequent in MR-CNS. Mechanical ventilation was applied in 12 cases and catheter was inserted in 11 cases. The mortality(12.5%) directly attributable to MR-CNS sepsis was similar to other late onset infections.

Conclusion : MR-CNS is a pathogen responsible for most late onset and nosocomial infections. And it will be life-threatening in high-risk neonate. Awareness of increasing infections due to MR-CNS in NICU is important not only for infection control but also placing a

great limit in use of antibiotics and invasive procedures, especially in premature infants.

Key Words : Methicillin resistant-coagulase negative staphylococcus(MR-CNS), Neonatal sepsis, Clinical characteristics

신생아 패혈증은 신생아 질환 및 사망의 주요 원인으로, 발생빈도는 출생 1,000명 중 1~10명의 빈도로 알려져 있으며 신생아 중환자실에 입원한 신생아 중 14~20%에서 원내 감염을 보인다. 신생아 집중 치료실의 발달로 극소 저출생 체중아의 생존율이 향상되고 있으나 광범위 항생제의 투여와 침습적 처치의 빈도가 증가하면서 MR-CNS에 의한 신생아 감염이 증가 추세에 있다. 신생아 중환자실의 환자 중 70% 이상이 그람 양성균에 의한 감염이고 이중 72.5%가 CNS이었음이 보고 된 바 있다¹⁾.

Coagulase-negative staphylococcus(CNS)는 그람 양성균으로 병원 감염의 주요 원인 균으로 대두되고 있으며 배양 검사 시 가장 흔히 동정되는 균이다. 피부나 점막에 상재하여 검사 시 오염물로 발견되기도 하지만 면역 저하 환자나 의학 보조 기구의 장착 시 주요 감염원이 되며 치명적일 수 있다. CNS는 병원 감염 중 균혈증, 신생아 후기 패혈증의 주요 원인 균이 되며 특히 백혈병과 같은 면역 결핍 환자에서 심한 균감염을 일으킨다. 그 외에도 중심 정맥 도관이나 복막 투석, 중추 신경계 단락시, 기타 의료 보조 기구에서의 주요 감염원이며 심내막염, 외과적 수술 부위 감염, 요로 감염 등을 일으킨다²⁾.

CNS 중에서 methicillin에 내성을 보이는 균(methicillin resistant coagulase-negative staphylococcus, MR-CNS)이 점차 증가하고 있으며 1997년 Archibald 등³⁾에 의하면 입원 환자의 49%가 MR-CNS 이었고 외래환자의 36%가 내성을 보였다고 한다. 우리나라에서는 1998년까지 CNS의 내성률이 55% 정도였으나 내성률이 갑자기 높아져서 2001년 71%에 달한다고 보고되었다. 병상 규모에 따른 조사에 의하면 2000년도에 1,000병상 이상의 병원에서 중환자실 입원 환자의 73%, 서울의 1,000명상 미만에서 70%, 서울 이외의 1,000명상 미만에서 68%의 MR-CNS가 보고되었다⁴⁾.

그러나 우리나라에서 신생아 집중 치료실에서

병원감염의 가장 큰 원인 중 하나인 MR-CNS에 대하여 임상적 조사가 미비한 실정이다. 저자들은 신생아 집중 치료실에서 MR-CNS 감염에 대해 조기 양막 파수나 임신성 고혈압과 같은 모체측 인자를 비롯한 출생 시 위험 요인들, 임상적 특징과 이환, 사망 등을 알아내고 MR-CNS의 중요성을 재검토하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

본 연구에서는 1998년 1월부터 2002년 7월까지 4년 6개월간 신생아 집중 치료실에 입원했던 2,486명의 환자 가운데 임상 소견상 감염이 의심되고 혈액 배양 검사에서 균이 검출된 총 253명의 환자를 패혈증으로 진단하였다. 그 중 MR-CNS 패혈증 환자 40명을 대상으로 의무 기록을 후향적으로 조사하였다.

2. 연구 방법

혈액 배양 검사는 말초 정맥이나 체대 정맥 도관에서 신생아실 전공의에 의해 시행되었으며 혈액은 2개의 혈액 배양 용기에 담겨 배양실에서 37℃에서 5일간 배양된 후 양성 배양된 경우 그람 염색을 시행하고 18시간 이상 혈액 한천 배지(BAP)나 McConkey 배지에 배양되었고 각 배양된 균들은 다음 동정 때까지 냉장 보관되어 미생물학적 검사방법에 의해 검사되었다.

신생아 패혈증으로 진단된 환자 중 피부 상재균의 오염 가능성을 배제하기 위하여 2개의 배양 검사 중 1개에서만 자란 경우, 기타 상재 균을 포함하여 2가지 이상의 균이 배양된 경우, 항생제 치료 없이 임상 증상이 호전된 경우 등은 대상 환자에서 제외하였다.

신생아 패혈증의 발생 시기는 72시간을 기준으로 72시간 전에 발생한 것을 조기 발현형, 72시간 후에 발생한 것을 후기 발현형으로 나누었다⁵⁾.

카테터와 연관된 감염은 카테터 끝(tip)의 배양에서 15 CFU(colony forming unit)/mL 이상이 자라는 경우로 하였다.

패혈증의 임상 증상으로는 발열, 빈호흡, 빈맥, 호흡 곤란 및 그렁거림(grunting), 무호흡, 구토 및 설사, 청색증, 황달 등이 포함되었다. 발열은 적정 신생아실 온도 하에 체온이 37.5℃ 이상으로 정의하였다. 신생아의 중성 온도 환경에 대하여 체중 1,500 gm 이상에서 Hey의 기준과 1,500 gm 이하에서 Sauer 등의 기준을 적용하였다⁶⁾. 무호흡은 만삭아에서는 15초 이상 호흡이 정지된 경우, 미숙아에서 20초 이상 호흡을 멈춘 경우를 기준으로 하였다. 빈호흡과 빈맥은 같은 연령과 대비하여 표준편차 2 이상인 경우, 서맥은 같은 연령과 대비하여 평균 이하에서 표준편차 2 이상인 경우를 기준으로 하였다. 그리고 균 배양시 임상 소견을 분석하였다.

혈액 배양 결과 MR-CNS가 분리된 환자 군에서 제대 연령, 출생체중, 성비, 출생 시 및 입원 기간 동안의 임상증상, 사망률을 조사하였다. 또한 제대 동맥이나 제대 정맥 도관과 같은 카테터 삽입 유무, 흉관 삽관 유무, 기계호흡, 항생제 치료 기간, 입원 기간 등의 병원감염에 대한 위험인자들을 조사하였다. 항생제 치료 기간은 패혈증 증상을 보인 환자에서 MR-CNS 균이 증명되기 전까지 사용된 항생제 투여 기간으로 정의하였다.

결 과

1. 기간별 발생양상

1998년 1월부터 2002년 7월까지 본원 신생아 중환자실에 입원한 총환아 2,486명 중 패혈증으로 입원한 환아는 253명(10.2%)이었고 이 중 조기 패혈증 환아는 44명(전체 패혈증 환아의 17.4%), 후기 패혈증 환아는 209명(전체 패혈증 환아의 82.6%)이었다. MR-CNS 감염은 40명이었고 MR-CNS 패혈증 환아 중 조기 신생아 패혈증은 3례(전체 조기 패혈증 환아의 6.8%), 후기 패혈증은 37례(전체 후기 패혈증 환아의 17.7%)였다.

1998년 1월부터 2002년 7월까지 본원에서 발생한 신생아 패혈증의 기간별 발생을 분석한 결과 MR-CNS에 의한 패혈증의 빈도는 높은 변화가 없

었다(Fig. 1).

2. 출생 시 임상적 특징

출생 시 MR-CNS 감염 환아들을 대상으로 제대 연령, 출생체중, 성별 비, 1분 및 5분 Apgar score, 자궁내 발육부전, 신생아 호흡곤란 증후군 유무, 조기 양막 파수(>24시간), 임신성 고혈압에 대해 조사하였다. 감염된 환아들의 출생 시 제대 연령은 37주 미만인 경우가 32례(80.0%)였고 평균 제대 연령은 32.4±4.3주였다. 평균 출생체중은 2.1±1.0 kg이었으며 남아 비는 1.5:1로 남아에서 여아보다 1.5배 더 많이 발생하였다. 1분 및 5분 Apgar score 각각 평균 6.9점과 8.2점이었다. 신생아 호흡곤란 증후군은 14례(35.0%), 조기 양막 파수 12례(30.0%), 임신성 고혈압은 5례(12.5%), 자궁내 발육부전 4례(10.0%)였다(Table 1).

3. 패혈증의 증상 발현 시기

MR-CNS가 처음 배양된 시기는 72시간 이후인 경우가 32례(80%)였다(Fig. 2). 이는 MR-CNS 감염이 대부분 후기 발현형이거나 병원 감염에 기인했음을 제시한다.

4. 임상 증상 및 입원경과

임상 증상으로 발열 유무 및 발열 기간, 호흡곤

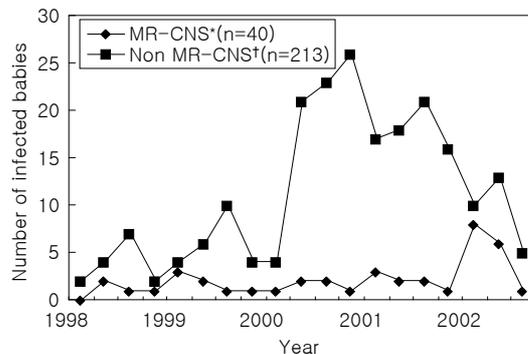


Fig. 1. Temporal distribution of neonatal late onset sepsis(MR-CNS and non MR-CNS) at Kangnam Sacred Heart Hospital, 1998. 1~2002. 7. *MR-CNS: Methicillin resistant-coagulase negative staphylococci grew in blood culture. † Non MR-CNS: Bacteria other than Methicillin resistant-coagulase negative staphylococci grew in blood culture.

Table 1. Demographic Characteristics of Methicillin Resistant-coagulase Negative Staphylococcus

	Early onset(n=3)	Late onset(n=37)	Total(n=40)
Gestational age(weeks)	32.4±4.3	32.4±4.3	32.4±4.3
Body weight(kg)	1.70±1.1	2.2±1.0	2.1±1.0
Sex(Male : Female)	2 : 1	1.5 : 1	1.5 : 1
Apgar score 1 min	7.0±3.0	6.9±2.9	6.9±2.9
Apgar score 5 min	8.3±1.5	8.2±2.4	8.2±2.4
RDS* no.(%)	2(66.7)	12(32.4)	14(35.0)
PROM† no.(%)	2(66.7)	10(27.0)	12(30.0)
PIH‡ no.(%)	0	5(13.5)	5(12.5)
IUGR§ no.(%)	0	4(10.8)	4(10.0)

*RDS : respiratory distress syndrome, †PROM : premature rupture of membrane, ‡PIH : pregnancy induced hypertension, §IUGR : intrauterine growth retardation

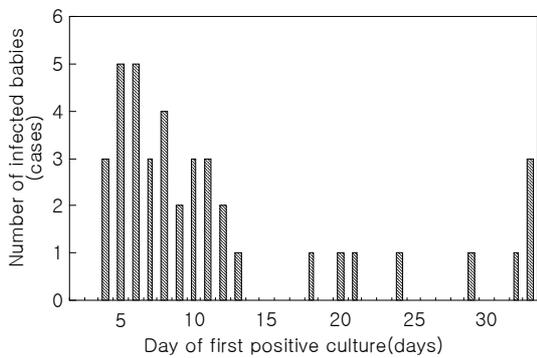


Fig. 2. The figure shows the day of first positive culture of MR-CNS from blood.

란, 그렁거림, 구토 및 설사, 빈맥 및 서맥, 청색증, 무호흡에 대해 조사하였고 임상 경과로 항생제 사용 기간, 카테터 사용 유무 및 사용 기간, 흉관삽관 유무 및 기간, 기관내 삽관 유무, 기계호흡 유지기간, 입원 기간 등을 분석하였다.

발열은 17례(42.5%)였고 발열 기간은 평균 3.9±3.2일이었으며 호흡 곤란 14례(35.0%), 청색증은 13례(32.5%), 무호흡 11례(27.5%), 그렁거림 8례(20.0%), 서맥 7례(17.5%), 구토 7례(17.5%), 설사 3례(7.5%), 빈맥 3례(7.5%)였다(Table 2).

기계 호흡은 12례(30%), 카테터 삽입은 11례(27.5%), 흉관 삽관은 3례(7.5%)에서 시행되었다. MR-CNS 감염으로 진단되기 전 사용된 항생제의 투여 기간은 평균 12.2±9.6일이었고 기계호흡 유지기간은 평균 46.7±38.7일이었다. 전체 입원기간은 평균 31.8±29.9일이었다.

Table 2. Clinical Signs of Methicillin Resistant-coagulase Negative Staphylococcus

Clinical signs	Number of cases of isolate(%)		
	Early onset (n=3)	Late onset (n=37)	Total (n=40)
Fever	1(33.3)	16(43.2)	17(42.5)
Dyspnea	2(66.7)	12(32.4)	14(35.0)
Cyanosis	2(66.7)	11(29.7)	13(32.5)
Apnea	1(33.3)	10(27.0)	11(27.5)
Grunting	0	8(21.6)	8(20.0)
Bradycardia	0	7(18.9)	7(17.5)
Vomiting	0	7(18.9)	7(17.5)
Diarrhea	0	3(8.1)	3(7.5)
Tachycardia	0	3(8.1)	3(7.5)

5. 혈액 검사 소견

진단 당시 혈액 검사 소견 상 총 백혈구 수가 5,000/mm³ 이하의 백혈구 감소증을 보인 경우는 4례(10.0%), 20,000/mm³ 이상의 백혈구 증가증을 갖는 환아는 5례(12.5%)였고 150,000/mm³ 미만의 혈소판 감소증을 보인 환아는 14명(35.0%)이었다. 12 mg/L 이상의 c-reactive protein 증가는 26례(65.0%)에서 나타났다.

6. 혈액 외 분리 검체

MR-CNS 패혈증 환아들에서 혈액 이외에 균이

Table 3. Distribution of Specimens where Methicillin Resistant-coagulase Negative Staphylococcus was Isolated Otherwise Blood

Specimen	Number of cases of isolate(%)		
	Early onset (n=3)	Late onset (n=37)	Total (n=40)
Endotracheal tube	1(33.3)	6(16.2)	7(17.5)
Umbilical venous catheter	1(33.3)	4(10.8)	5(12.5)
Urine	0	5(13.5)	5(12.5)
Sputum	0	4(10.8)	4(10.0)
Eye discharge	0	2(5.4)	2(5.0)
Ear discharge	0	1(2.7)	1(2.5)

분리된 검체는 소변 5례(12.0%), 카테터 12례(30.0%)였으며 이중 제대 정맥 도관 5례, 기관 삽관 7례였고 그 외에 객담 4례(10.0%), 안루 2례(5.0%), 이 루 1례(2.5%)였다(Table 3).

7. MR-CNS외의 혈액에서 분리된 균주

MR-CNS 패혈증 환자들에서 다른 균과 중복 감염된 경우가 있었으며 *Enterobacter cloacae*가 2례(5.0%), *Pseudomonas* spp. 2례(5.0%), *Candida albicans* 1례(2.5%), *Streptococcus* spp. 1례(2.5%), *E. coli* 1례(2.5%)로 총 7례(17.5%)였다. 이들은 모두 후기 발현형이었다.

8. MR-CNS 균에 대한 항생제 감수성 검사 및 항생제 사용기간

환자의 혈액 검체에서 분리된 MR-CNS 총 40주에 대해 감수성 검사를 실시한 결과 vancomycin에 대해서는 100% 감수성을 보였고 rifampin은 27례 중 26례(97.5%), ciprofloxacin은 40례 중 19례(46.5%), clindamycin은 40례 중 18례(45.0%), cotrimoxazole은 40례 중 11례(27.5%), erythromycin은 40례 중 8례(20.0%), gentamycin은 40례 중 4례(10%)에서 감수성을 보였다. Teicoplanin의 경우 1례를 제외하고 모두 감수성을 보였다(Fig. 3).

본원에서 MR-CNS 감염 환자들 중 33례(82.5%)에서 vancomycin과 cefotaxime으로 평균 21.5±8.9일 항생제 치료하였으며 4례(10%)에서 vancomycin으로 평균 16.8±3.3일, 3례(7.5%)에서 cefotaxime만으로 평균 11.7±2.5일 치료하였다.

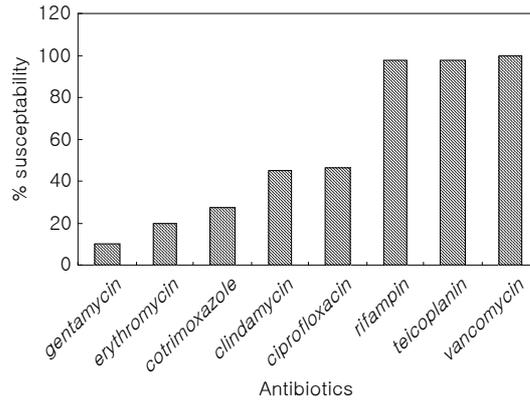


Fig. 3. The figure shows the antibiotic susceptibilities of MR-CNS(40 isolates).

8. MR-CNS 패혈증의 합병증 및 예후

선천성 심질환과 폐렴이 있었던 환자 2명과 폐렴과 기흉이 발생된 환자 1명, 폐렴과 범발성 혈관내 응고 증후군이 동반된 환자 1명, 신생아 괴사성 장염이 발생한 환자 1명으로 사망은 총 5명(12.5%)이었다.

고 찰

신생아 패혈증은 신생아 1,000명당 1명, 미숙아 250명당 1명 정도로 발생하며⁷⁾ 증상 발현 시기에 따라 원인 균, 임상 증상, 예후 등이 다를 수 있다. 1주를 기준으로 1주 전의 조기 발현형, 1주 후의 후기 발현형으로 나눌 수 있으나⁸⁾ 보고자에 따라 48시간⁸⁾, 72시간⁵⁾, 4~5일⁹⁾ 등으로 다양하게 나누고 있다. 저자들은 발생 시기를 72시간을 기준으로 72시간 전에 발생한 것을 조기 발현형, 72시간 후에 발생한 것을 후기 발현형으로 나누었다. 본원에서 1998년 1월부터 2002년 7월까지 신생아 중환자실에 입원한 총환아 2,486명 중 패혈증으로 입원한 환아는 253명(10.2%)이었고 이 중 조기 패혈증 환아는 44명(전체 패혈증 환아의 17.4%), 후기 패혈증 환아는 209명(전체 패혈증 환아의 82.6%)이었다. 후기 발현형은 출생 후 대개 1주일 이후에 산모나 가족, 신생아실 종사자, 오염된 기구, 집중 치료실에서 진단적 목적 및 치료 목적으로 시행하는 여러 시술을 통하여 감염되는 경우를 말하는데, 보

고된 혼란 병원균으로는 CNS, *S. aureus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia* 등과 *E. coli*, *Listeria monocytogenes* 등이 있다⁷⁾.

Methicillin resistant coagulase-negative staphylococcus(MR-CNS)는 최근 신생아 중환자실에서 주요 병원 감염 균들 중 하나이다. 최근 병원내 감염으로 인한 패혈증이 신생아 중환자실에서 질환과 사망의 주요 원인중 하나로 보고되고 있다¹⁰⁾. 미숙아들 사이에서 대개 출생 2주에서 3주 사이에 발생하는 패혈증의 주요 원인이며 평균 입원 기간을 길게 하는 주요 감염원이다¹¹⁾. 본 논문 결과 1998년 1월부터 2002년 7월까지 MR-CNS 감염은 40명이었고 MR-CNS 패혈증 환자 중 조기 신생아 패혈증은 3례(전체 조기 패혈증 환자의 6.8%), 후기 패혈증은 37례(전체 후기 패혈증 환자의 17.7%)였다. 1998년 1월부터 2002년 7월까지 본원에서 발생한 신생아 패혈증의 기간별 발생을 분석한 결과 MR-CNS에 의한 패혈증의 빈도는 높은 변화가 없었다. 주목할 점은 2000년부터 2001년까지 MR-CNS 이외의 균들에 의한 패혈증이 높은 빈도로 나타났으며 이는 당시 본 병원에서 MRSA에 의한 패혈증의 원내감염이 유행하였던 바에 기인한 것으로 본다(Fig. 1).

혈액 배양 결과 MR-CNS에 대해 양성이었다도 MR-CNS 균 자체가 피부로부터 감염될 소지가 있으므로 패혈증에 대한 진단 시 주로 임상적 소견에 바탕을 두었다. Weber 등¹²⁾은 신생아 패혈증에 대하여 수유 장애 및 식욕 저하, 불안, 활동력의 변화 및 저하, 38°C 이상의 고열, 기면이나 혼수와 같은 의식 변화, 하부 흉벽의 함몰, 빈호흡(60회/분), 그렁거림, 청색증, 경련, 대천문 팽대 등의 증상을 제시하였고 이러한 증상들 중 하나라도 발생 시 패혈증, 뇌수막염, 저산소증, 폐렴 등과 같은 중증 감염의 가능성이 높음을 제시하였으며 이는 민감도는 87%, 특이도는 54%라고 하였다. Noel 등¹³⁾과 Fleer 등¹⁴⁾은 CNS에 감염된 신생아에서 발열과 기면의 증상이 유의하게 많았음을 보고하였다. 본 연구에서는 선행질환으로 신생아 호흡곤란 증후군 14례(35.0%), 조기 양막 파수 12례(30.0%), 임신성 고혈압 5례(12.5%) 태아발육지연 4례(10.0%)가 있었고 진단 당시 환자들의 증상은 발열 17례(42.5%), 호

흡곤란 14례(35.0%), 청색증 13례(32.5%), 무호흡 11례(27.5%), 그렁거림 8례(20.0%), 구토 7례(17.5%), 서맥 7례(17.5%), 설사 3례(7.5%), 빈맥 3례(7.5%)였다(Table 2).

기존의 보고들에 의하면 MR-CNS는 정맥 도관 등의 이물질 이식환자나 면역저하 환자에서 중요한 병원으로 알려져 왔다¹⁵⁾. Chapman 등¹⁶⁾의 보고에 의하면 신생아 중환자실에 입원한 환자 중 출생체중이 작거나 재태 연령이 적은 환자 일수록, 또한 카테터의 삽입 기간이 길수록 CNS 패혈증의 빈도가 높다고 하였다. Karlowicz 등¹⁷⁾은 CNS 패혈증 환자에서 카테터를 조기에 제거하는 것이 패혈증의 치료에 필요하며 적어도 배양 결과 후 3일 이내에 카테터를 제거하는 것이 감염의 지속을 막을 수 있다고 보고하였다. Carrieri 등¹⁰⁾은 기계 호흡을 하거나 중심 정맥 도관의 시행 시 병원 감염에 의한 패혈증의 발생률이 증가하며 신생아 중환자실에의 입원치료 자체만으로도 후기 패혈증의 발생 빈도를 높이게 된다고 하였다. 본 연구에서 MR-CNS 감염 환자들에서 기계호흡 유지 기간은 평균 46.7±38.7일이었고 입원 기간은 31.8±29.9일이었으며 이전의 항생제 사용 기간은 평균 12.2±9.6일이었다. 또한 12명의 환자에서 카테터 감염을 동반하였다. 신생아실 입원 환자에서 ampicillin을 비롯한 penicillin계 항생제의 정기적 투여로 말미암은 내성의 발생과 기계호흡이나 카테터 삽입과 같은 침습적 시술이 MR-CNS 감염 빈도를 높인 것으로 보인다.

신생아의 정상 및 비정상 백혈구 수의 범위가 다양하기 때문에 총 백혈구 수는 패혈증의 진단 시 임상적 유용성은 비교적 적다¹⁸⁾. Spector 등¹⁹⁾에 의하면 패혈증에 대한 혈액학적 진단에 있어서 20,000/mm³ 이상의 백혈구 증가증은 86% 민감도를, 5,000/mm³ 이하의 백혈구 감소증은 32%의 민감도를 지닌다고 하였다. 본 연구 결과 MR-CNS 패혈증 환자들 중 백혈구 증가증은 5례(12.5%), 백혈구 감소증은 4례(10.0%)였다. 또한 혈소판 감소증은 14명(35.0%)의 환자에서 나타났으며 Rodwell 등²⁰⁾에 의하면 150,000/mm³ 미만의 혈소판 감소증은 신생아 패혈증의 선별 검사 시 62%의 민감도를 보인다고 하였다. Ng 등²¹⁾에 의하면 12 mg/L 이상의 c-reactive protein 증가는 패혈증 발생 24시간에

서 48시간 동안 감염에 대한 가장 좋은 지표이며 84%의 민감도와 96%의 특이도를 갖는다고 하였다. 본원에서는 MR-CNS 패혈증 환아들 중 26례(65.0%)에서 CRP 양성을 보였다.

환자의 혈액 검체에서 분리된 MR-CNS 총 40주에 대해 감수성 검사를 실시한 결과 vancomycin에 대해서는 100% 감수성을 보였고 rifampin은 97.5%, ciprofloxacin은 46.5%, clindamycin은 45.0%, cotrimoxazole은 27.5%, erythromycin은 20.0%, gentamycin은 10%에서 감수성을 보였다. teicoplanin의 경우 1례를 제외하고 모두 감수성을 보였다(Fig. 4). 본원에서 MR-CNS 감염 환아들 중 33례(82.5%)에서 vancomycin과 cefotaxime으로 평균 21.5±8.9일 항생제 치료하였으며 4례(10%)에서 vancomycin으로 평균 16.8±3.3일, 3례(7.5%)에서 cefotaxime만으로 평균 11.7±2.5일 치료하였다.

Patrick 등²²⁾은 신생아 중환자실의 CNS 환아들 중에서 70%가 MR-CNS이었고 이들에게 vancomycin을 사용하여 평균 26.3±10.6일 동안 치료했음을 보고하였다. Kacica 등²³⁾에 의하면 1,500 gm 미만의 신생아에서 저용량의 vancomycin을 지속적으로 투여하여 CNS를 비롯한 그람 양성균에 의한 원내 감염을 효과적으로 예방하였다는 보고도 있다. 또한 Huang 등²⁴⁾은 중환자실에 입원한 신생아 및 소아에서 CNS 패혈증 빈도가 높으며 감염 균의 96.9%가 저항 균이어서 임상적으로 CNS 패혈증이 의심되는 환아에 대해 vancomycin의 경험적 투여가 필요함을 주장하였다.

CNS에 의해 괴사성 장염이 발생한 여러 보고들이 있어왔으며^{13, 25)} 본 연구에서도 1명의 환아에서 괴사성 장염이 동반되었다. Cunha 등²⁶⁾은 CNS 감염 중 75.9%가 폐렴과 관련되었다고 하였으며 저자들도 MR-CNS 감염으로 사망한 환아 중 4명에서 폐렴이 발생하였음을 보고하였다. 이는 특히 미숙아 및 저체중아에서 호흡 곤란과 기계호흡의 사용 등이 장기 손상을 일으키고 감염에 노출을 증가시킨 것으로 생각된다.

본 논문의 단점으로는 극소 저출생 체중아일수록 혈액 배양 양성 소견 시 임상적으로도 의미 있게 보는 경향이 있었을 것이며 본 병원 신생아 중환자실에서 MR-CNS 대상 환아군이 40명으로 MR-

CNS 패혈증의 발생률이 적었고 유행에 대한 보고가 명확치 않은 점 등이 본 논문의 결과에 어느 정도 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

신생아 패혈증의 원인 중 MR-CNS는 중요한 원인이므로 증상과 징후를 보이는 신생아에서 혈액 배양 시 MR-CNS 양성일 경우 오염된 결과로 단정하지 말아야 하며, 특히 신생아가 장기간 입원하는 미숙아이거나 저체중아일 경우 MR-CNS에 대한 감염성이 높다는 것을 염두에 두어야 한다. 또한 이를 감소시키기 위해서는 철저한 위생관리와 격리, 불필요한 항생제 사용의 감소와 카테터 삽입기간의 감소 및 입원 기간의 단축을 통한 의료의 질적 향상이 중요하다고 사료된다.

요 약

목적: Methicillin 저항 coagulase negative staphylococcus의 감염은 계속 보고되어 왔음에도 불구하고 실제적으로 임상적 중요성이 부각되지 못하였으며 실제 신생아에서 유병률의 큰 원인 중 하나이다. 저자들은 병원감염의 가장 큰 원인 중의 하나인 MR-CNS에 대하여 임상 양상을 알아내고 그 중요성을 재검토 하고자 하였다.

방법: 1998년 1월부터 2002년 7월까지 4년 6개월간 한림대학교 강남성심병원 신생아 중환자실에 패혈증으로 입원한 총환아 253명을 대상으로 하여 환아의 병력 및 임상 기록 등을 후향적으로 조사하였다. 주산기 위험요인, 발열, 빈호흡, 빈맥, 호흡곤란 및 그렁거림, 무호흡, 구토 및 설사, 청색증, 황달 등의 임상증상과 제대 동맥이나 제대 정맥 도관과 같은 카테터 삽입유무, 흉관 삽관 유무, 인공호흡기 사용 등의 위험인자를 조사하였으며 항생제 치료 기간, 입원기간 등에 관한 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

결과: 총 253명 중 MR-CNS 패혈증은 40명(전체 패혈증 환아의 15.8%, 후기 패혈증의 17.7% 포함)이었으며 MR-CNS 패혈증 환아 중 남아가 여아에 비해 1.5배 많았고 감염된 환아들의 출생 시 제대 연령은 평균 32.4±4.3주였다(Table 1). 처음 패혈증 증상을 보여 혈액 배양(MR-CNS 양성)을 실시한 시기는 평균 10.6±9.3일이었다. 임상 증상을

조사했을 때 발열, 호흡 곤란, 청색증, 무호흡, 그렇 거림, 황달, 서맥, 구토, 설사, 빈맥의 순으로 많이 나타났으며(Table 2) 병원 감염에의 위험인자로서는 기계호흡 및 유지기간, 카테터 삽입, 항생제 사용기간, 입원기간 등이 있었다.

결 론 : 장기간 입원하는 미숙아의 경우 후기 패혈증이나 병원 감염의 원인 중 MR-CNS는 중요한 원인 균이며 증상과 징후를 보이는 환아에서 혈액 배양 시 MR-CNS 양성일 경우 오염된 결과로 단정해서는 안 된다. 불필요한 항생제 사용의 감소와 카테터 삽입 기간의 감소 및 입원 기간의 단축을 통한 의료의 질적 향상이 중요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 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.
- 2) Rodriguez CA, Patrick CC. Coagulase-negative staphylococcal infections. In : Feigin. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia : Saunders Co. 2004:1129-36.
- 3) Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States : increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997;24:211-5.
- 4) Lee K, Lee HS, Jang SJ, Park AJ, Lee MH, Song WK, et al. Antimicrobial resistance surveillance of bacteria in 1999 in Korea with a special reference to resistance of enterococci to vancomycin and gram-negative bacilli to third generation cephalosporin, imipenem, and fluoroquinolone. *J Korean Med Sci* 2001;16:262-70.
- 5) Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB, Nelson textbook of pediatrics. In : Samuel PG. *Infections of the neonatal infant*. Philadelphia : WB Saunders Co. 2003:627-30.
- 6) Sauer PJ, Dane HJ, Visser HK. New standards for neutral thermal environment of healthy very low birth weight infants in week one of life. *Arch Dis Child* 1984;59:18-22.
- 7) William T, Roberta A. Avery's disease of the newborn. In : Swssions C, et al. *Bacterial infections of the newborn*. 7th ed. Philadelphia : WB Saunders Co. 1998:490-4.
- 8) Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale : 1928 to 1978. *Am J Dis Child* 1981;135:140-4.
- 9) Rudolph AM. *Rudolph' pediatrics*. 19th ed. East norwalk : Appleton and Lange. 1991:551-9.
- 10) 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 factors for nosocomial sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:599-609.
- 11) Baumgart S, Hall SE, Campos JM, Polin RA. Sepsis with Coagulase-negative staphylococci in critically ill newborns. *Am J Dis Child* 1983; 137:461-3.
- 12) 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.
- 13) Noel GJ, Edelson PJ. *Staphylococcus epidermidis* bacteremia in neonates : further observations and the occurrence of focal infection. *Pediatrics* 1984;74:832-7.
- 14) Fler A, Senders RC, Visser MR, Bijlmer RP, Gerards LJ, Kraaijeveld CA, et al. Septicemia due to coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit : clinical and bacteriological features and contaminated parenteral fluids as a source of sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:426-31.
- 15) Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia : mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989; 110:9-16.
- 16) Chapman RL, Faix RG. Persistent bacteremia and outcome in late onset infection among infants in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:17-21.

- 17) Karlowicz MG, Furigay PJ, Croitoru DP, Buescher ES. Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:22-7.
- 18) Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Utility of hematological parameters and c-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J Pediatr Child Health* 2002;38:459-64.
- 19) Spector SA, Ticknor W, Grossman M. Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr* 1981;20:385-92.
- 20) Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematological scoring system. *J Pediatr* 1988;112:761-7.
- 21) Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and c-reactive protein in preterm very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:221-7.
- 22) Patrick CC, Kaplan SL, Baker CJ, Parisi JT, Mason EO Jr. Persistent bacteremia due to coagulase-negative staphylococci in low birth weight neonates. *Pediatrics* 1989;84:977-85.
- 23) Kacica MA, Horgan MJ, Ochoa L, Sandler R, Lepow ML, Venezia RA. Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1,500 grams. *J Pediatr* 1994;125:253-8.
- 24) Huang SY, Tang RB, Chen SJ, Chung RL. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in critically ill children : risk factors and antimicrobial susceptibility. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:51-5.
- 25) Mollitt DL, Tepas JJ, Talbert JL. The role of coagulase-negative staphylococcus in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1988; 23:60-3.
- 26) Cunha ML, Lopes CA, Rugolo LM, Chalita LV. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from neonates. *J Pediatr* 2002;78:279-88.