

## 소아 침습성 폐구균 감염증의 역학적 특성과 임상 양상

송은경 · 이준호 · 김남희 · 이진아 · 김동호\* · 박기원<sup>†</sup> · 최은화 · 이환중

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 원자력병원 소아과\*, 국립경찰병원 소아과<sup>†</sup>

= Abstract =

### Epidemiology and Clinical Features of Invasive Pneumococcal Infections in Children

Eun-Kyung Song, M.D., Jun-Ho Lee, M.D., Nam-Hee Kim, M.D.  
Jin-A Lee, M.D., Dong-Ho Kim, M.D.\*, Ki-Won Park, M.D.<sup>†</sup>  
Eun-Hwa Choi, M.D. and Hoan-Jong Lee, M.D.

Departments of Pediatrics, Seoul National University Collage of Medicine,  
Cancer Center Hospital\*, National Police Hospital<sup>†</sup>, Seoul, Korea

**Purpose :** To characterize the epidemiology and clinical features of invasive pneumococcal infections in Korean children.

**Methods :** One hundred ninety four cases of invasive pneumococcal infections diagnosed at the Seoul National University Children's Hospital from October 1985 to December 2003 were analysed retrospectively. All isolates were screened for resistance to penicillin by oxacillin disc diffusion test. Serotypes were determined for 125 isolates.

**Results :** The types of infection were bacteremia without focus 84/194(43%), meningitis 36/194(19%), pneumonia with bacteremia 36/194(19%), peritonitis 24/194(12%), other focal infections 3/194(2%). Fifty seven percent(110/194) of the episodes developed in the immunocompromised and 20%(37/194) were nosocomially acquired. The patients younger than 2 years of age was 60% in the immunocompetent patients and 25% in the immunocompromised patients. The overall case fatality rate was 7%. All the isolates by 1988 were susceptible to penicillin screened by oxacillin disk. Penicillin resistance was first detected in 1989(20%), and then increased rapidly; 89% in 1995, 69% in 1996, and 80~100% thereafter. The seven most frequently isolated serotypes were 23F, 19F, 14, 6B, 6A, 9V and 19A, which accounted for 70% of total isolates.

**Conclusion :** *S. pneumoniae* is an important cause of morbidity and mortality in children. Invasive infections caused by *S. pneumoniae* most often occurred in infants and young children, while they are frequent in older immunocompromised children as well. This is the largest case series on invasive pneumococcal infections in Korean children.

**Key Words :** *Streptococcus pneumoniae*, Invasive infection, Bacteremia, Meningitis, Epidemiology, Korea

## 서 론

폐구균(*Streptococcus pneumoniae*: Pneumococcus)은 그람 양성 쌍구균으로 소아와 성인 전 연령에 걸쳐서 이환과 사망의 중요한 원인이다. 폐구균은 소아 및 성인의 세균성 폐렴, 세균성 수막염, 균혈증, 부비동염 및 급성 중이염의 가장 흔한 원인균으로, 특히 2세 이하의 소아, 65세 이상의 노인, 흡연자 및 특정한 면역 결핍 질환을 가진 환자군에서 감염의 위험도가 높다. 2세 미만의 소아의 경우 폐구균 항원에 대해 적절히 반응하지 못하여 질환의 빈도가 높고, 노인층에서는 면역력의 감소 및 기저 질환 등으로 인해 폐구균 감염의 위험이 높다.

임상 양상으로는 국소 감염의 증거가 없는 균혈증이 전체 침습성 질환의 50%를 차지하며, 다음으로 폐렴, 뇌수막염의 순으로 발생한다. 또한, 폐구균에 의한 수막염 및 균혈증의 경우 사망률이 높으며, 전 세계적으로 항생제 내성률이 증가되고 있어, 고위험군에 대한 예방접종의 중요성이 점차 강조되고 있다. 국내에서도 2000년 이후로 2세 이하의 소아에서 7가의 단백결합 백신의 접종이 점차 확대되고 있으므로 백신이 광범위하게 사용되기 전의 침습성 폐구균 감염의 역학에 대한 조사가 반드시 필요하다.

이처럼 폐구균은 소아 및 성인에서 가장 흔히 침습성 감염을 일으키는 세균임에도 불구하고, 아직까지 국내에는 소아에서 침습성 폐구균 감염증의 역학적 특성이나 임상 양상에 관한 체계적인 보고가 없었다. 이에 본 연구에서는 서울대학교 어린이 병원에서 진단된 소아에서 발생한 침습성 폐구균 감염증의 역학적 특성, 임상 양상, 사망률 등을 분석하고 침습성 폐구균 감염증을 일으킨 균의 혈청형 및 항생제 감수성을 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1985년 10월부터 2003년 12월까지 19년간 서울대학교 어린이병원에 입원한 환자 중 정상적으로는 무균성인 체액에서 폐구균이 분리되어 미생물학적

으로 침습성 폐구균 감염증으로 확인된 16세 미만의 환자 189명과 수막염 환자에서 뇌척수액의 배양 검사는 음성이었으나, latex 응집반응검사서 폐구균 항원이 양성으로 나온 3례 등 모두 192명을 대상으로 하였다. 이들 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하여 성별, 연령분포, 발생 부위, 기저질환의 유무와 종류, 사망률 및 혈청형 등에 대하여 분석하였다.

### 2. 용어의 정의

정상적으로 무균 상태인 체액(혈액, 뇌척수액, 흉막강액)의 감염 및 농흉, 골관절 및 심부 농양의 천자액, 골수염 등의 폐쇄성 농양의 경우를 침습성 감염으로 정의하였고, 중이액 혹은 점막에서 분리된 경우는 표재성 감염으로 제외하였다. 폐구균이 분리된 부위와 임상양상에 따라서 원발성 균혈증, 폐렴, 복막염, 관절염, 골수염 및 심내막염과 중추신경계 감염증으로 분류하였으며, 각 부위 감염증은 다음과 같이 정의하였다. 폐렴: 병력 및 신체검진에서 하기도 감염의 증상이 있고 흉부 방사선 검사에서 폐 침윤이 보이는 있는 환자에서 혈액이나 흉막강액에서 폐구균이 분리된 경우, 균혈증: 혈액 배양검사서 폐구균이 분리된 환자에서 국소 감염의 증거가 없는 경우, 수막염: 수막염의 임상양상과 동반되어 뇌척수액 검사에서 특징적인 생화학 검사 및 현미경 소견을 보이면서 뇌척수액 또는 혈액 배양검사서 균이 검출되었거나, 라텍스 응집 반응검사서 항원이 양성으로 나온 경우, 관절염 및 골수염: 골관절 천자액에서 균이 분리되거나, 관절염 혹은 골수염에 합당한 임상 증상 및 징후가 있으면서 혈액에서 균이 분리된 경우, 봉와직염 혹은 심부 농양: 국소 부위 천자액에서 균이 분리되거나, 봉와직염 혹은 심부 농양에 합당한 임상 증상 및 징후가 있으면서 혈액에서 균이 분리된 경우, 심내막염: 혈액 배양검사서 폐구균이 분리된 환자에서 심 초음파상 vegetation 이 확인 된 경우.

### 3. 폐구균의 동정 및 항생제 감수성 검사

용혈성과 집락의 형태, gram 염색 소견, catalase 검사, optochin(BBL microbiology system, Cockeysville, USA) 디스크 감수성 등으로 폐구균을 동정

하였다. 분리된 모든 균주에 대하여 oxacillin disc (BBL Microbiology Systems)를 이용하여 disc 확산 법으로 Clinical and Laboratory Standards Institute의 기준에 따라 페니실린에 대한 감수성을 검사하였다.

#### 4. 혈청형의 결정

분리된 189균주 중 125균주에 대하여 폐구균 군 특이(group specific) 및 형특이(type specific) 항혈청 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark)을 이용하여 Quellung 반응을 통해 혈청형을 결정하였다.

### 결 과

#### 1. 침습성 폐구균 감염증 환자의 인구학적 특징

1985년 10월부터 2003년 12월까지 19년간 서울 대학교 어린이병원에서 미생물학적으로 확인된 침습성 폐구균 감염증으로 진단받았던 16세 미만의 환자 192명의 환자에서 194례의 침습성 폐구균 감염을 확인하였다. 대상 환자 중 남아가 110명(57%), 여아가 82명(43%)으로, 남녀 성비는 1.34:1이었다. 모든 환자들의 연령 중앙치는 2.5세(평균 연령: 4.3세)이었다. 면역기능 저하가 동반되지 않은 환자가 84/194례(43%), 기저질환에 의한 면역기능 저하가 동반된 환자가 110/194례(57%)이었다. 면역기능이 정상인 환자의 연령 중앙치는 1.3세(평균 연령: 2.4세)이었고, 면역기능이 저하된 환자의 연령 중앙치는 5세(평균 연령: 5.7세)였다. 면역상태에 따른 연령분포는 면역기능이 정상인 환아는 주로 2세 미만에 분포하였고(50/84례) 대부분 5세 이하에 분포(72/84례)하였으나, 면역기능이 저하된 환아는 주로 2세 이상의 환아가 82례으로 소아 전 연령에 걸쳐서 비교적 골고루 분포하였다(Fig. 1). 두 가지 병소가 있었던 사례는 2명으로 한 환자에서 각각 수막염과 봉와직염, 폐렴과 연부조직의 농양이었다.

면역기능이 저하된 환아들의 기저질환으로는 신증후군 34례, 만성간질환 27례, 악성종양으로 인해 항암치료중인 환자 32례(백혈병 및 림프종 21례/기타 종양 11례), 간 또는 신장 이식을 시행 받은 환자 5례, 전신성 홍반성 낭창 4례, 재생 불량성 빈혈 3례, 현저한 영양장애 3례, 원발성 면역 결핍

환 2례 등이었다(Table 1).

#### 2. 침습성 감염증의 유형

환아의 면역상태에 따른 침습성 감염증의 유형은 Table 2와 같다. 감염 부위에 따른 빈도는 면역기능의 저하가 없는 환자군에서는 수막염이 33례(17%), 면역기능의 저하가 동반된 환자 군에서는 원발성 균혈증이 61례(31%)로 발생빈도가 가장 높았다(Table 2).

연령별로는 2세 미만의 환아 78명에서 면역기능이 정상인 50명의 가장 주된 감염부위는 수막염으로 21/50례(42%)에서 발생하였고, 다음으로 패혈증이 12/50례(24%)를 차지한 반면, 면역기능이 저하

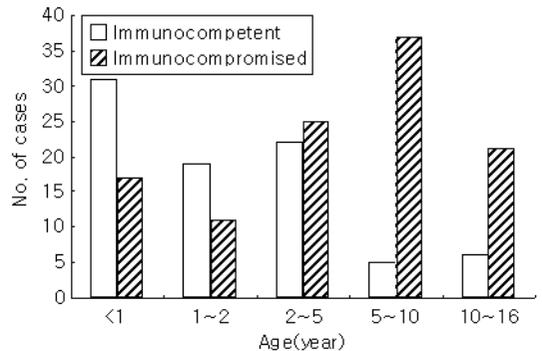


Fig. 1. Age distribution of invasive pneumococcal infection in the immunocompetent and immunocompromised children at the Seoul National University Children's Hospital, 1985~2003.

Table 1. Underlying Disease or Condition in the Immunocompromised Patients that Predispose to Increased Susceptibility to Invasive Pneumococcal Infection

Underlying disease	N	%
Nephrotic syndrome	34	31
Chronic liver disease	27	24
Leukemia/Lymphoma	21	19
Other malignancy	11	10
Liver or kidney transplantation	5	4
Systemic lupus erythematosus	4	4
Malnutrition	3	3
Aplastic anemia	3	3
Primary immunodeficiency	2	2
Total	110	100

Table 2. Types of Invasive Pneumococcal Infection by Age and Immune Status

Focus	Immunocompetent				Immunocompromised				Total(%)
	<2 y	2~5 y	>5 y	Subtotal	<2 y	2~5 y	>5 y	Subtotal	
Bacteremia	12	8	3	23	16	11	34	61	84( 43)
Meningitis	21	4	8	33	1	1	1	3	36( 18)
Pneumonia	10	8	1	18	4	6	8	18	36( 18)
Peritonitis				0	7	6	11	24	24( 12)
Bone & joint infection	3			3			1	1	4( 3)
Cellulitis & abscess	3			3		1	2	3	6( 4)
Endocarditis		2		2		0		0	2( 1)
Infected cystic hygroma	2			2				0	2( 1)
Total (%)	50	22	12	84(43)	28	25	57	110(57)	194(100)

된 28명의 환자에서는 균혈증이 16/28례(57%)로 가장 높았고 다음으로 복막염이 7/28례(25%)에서 발생하였다. 반면 2세 이상 16세 이하의 환자 116명에서 면역기능이 정상인 34명의 환자에서 주된 감염부위는 수막염과 균혈증이 각각 12/34례(35%), 11/34례(32%), 폐렴이 9/34례(26%)를 차지하였고, 면역기능이 저하된 82명의 환자에서는 균혈증이 45/82례(55%)로 가장 높았고, 복막염과 폐렴이 각각 17/82례(21%), 14/82례(17%), 수막염이 2/82례(2%)에서 발생하였다.

### 3. 월별 분포

1992년부터 2003년까지 12년간 143명의 환자에서 침습성 폐구균 감염증 발생의 월별 분포를 분석하였을 때 늦은 봄에 가장 높은 발생 빈도를 보였고, 여름과 초가을보다는 늦가을에서 겨울 사이에 발생 빈도가 약간 높아지는 추세를 보였다(Fig. 2).

### 4. 사망률

전체 194례 중 5례는 치료의 결과를 알 수 없었으며, 이러한 증례들은 대부분 환자의 질환이 호전되지 못한 상태에서 자의 퇴원이나 타 병원 이송 후에 그 결과가 추적 관찰되지 못하였던 증례들이었다. 증례의 치료 결과가 확인된 189명 중에서 13명이 사망하여, 전체 사망률은 7%였다. 면역기능이 저하된 환자군에서의 사망률과 면역기능이 정상인 환자군에서의 사망률은 7%와 6%로 거의 비슷하였고, 각 군에서 사망을 초래한 침습성 감염증의 종류는 Table 3과 같다. 특히 면역기능이 정상이나

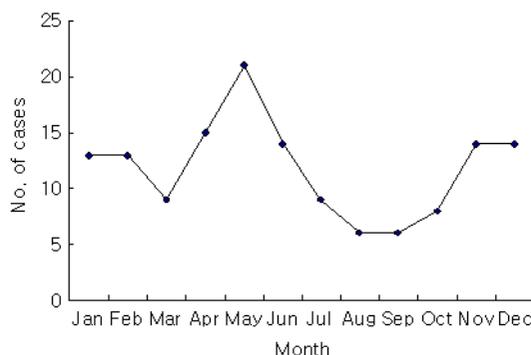


Fig. 2. Monthly distribution of cases of invasive pneumococcal disease at the Seoul National University Children's Hospital, 1992~2003.

사망하였던 환자 5명 중 2명은 패혈증으로, 3명은 수막염으로 사망하였으며, 5명의 환자 중 3명은 이전에 선천성 심기형으로 인해 수술을 받았거나 이전에 울혈성 심부전으로 치료받았던 환자로 기저질환이 있었다.

### 5. 폐구균의 혈청형

임상 검체에서 분리된 189균주 중에서 125균주의 혈청형을 분석하였다. 그 분포는 23F(16%), 19F(16%), 14(11%), 6B(10%), 6A(7%), 9V(7%), 19A(6%) 순이었고 이 7가지 혈청형이 전체 균주의 73%를 차지하였다. 연령별로 2세 미만의 환자 54례에서 혈청형은 23F(22%), 19F(16%), 14(15%), 19A(13%), 6B(9%), 9V(9%), 6A(5%)의 빈도로 발생하였고, 이 7가지 혈청형이 전체 균주의 89%를 차지하였다. 2세 이상 5세 미만의 환자 30례에서 혈청

Table 3. Mortality of Invasive Pneumococcal Infection by Age and Immune Status

Focus	Immunocompetent				Immunocompromised				Total(%)
	<2 y	2~5 y	>5 y	Subtotal	<2 y	2~5 y	>5 y	Subtotal	
Bacteremia			2	2/23	1		1	2/61	4/84(2)
Meningitis	1	1	1	3/30	1			1/3	4/33(2)
Pneumonia				0/16		1	1	2/18	2/34(1)
Peritonitis				0/0	2		1	3/24	3/24(0)
Others*				0/10				0/3	0/13(0)
Total	1	1	3	5/79(6)	4	1	3	8/110(7)	13/189(7)

\*Others : Bone & joint infection, cellulitis & abscess, endocarditis, infected cystic hygroma

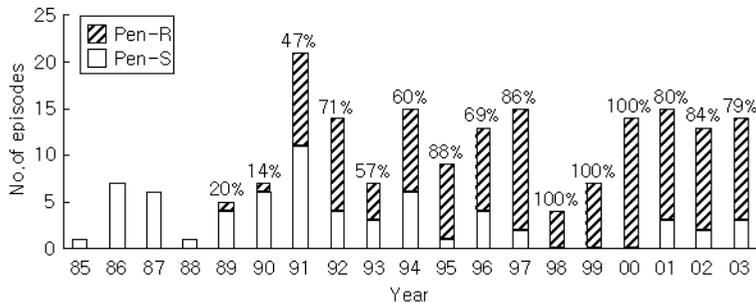


Fig. 3. Annual distribution of invasive pneumococcal infections in children and penicillin susceptibility of *S. pneumoniae* screened by oxacillin disc at the Seoul National University Children's Hospital, 1985~2003. Figures at the top of bars represent penicillin resistant rate of each year.

형은 19F(20%), 23F(17%), 14(17%), 6A(13%), 6B(10%), 9V(6%), 19A(3%)의 빈도로 발생하였고 이 7가지 혈청형이 전체 균주의 86%를 차지하였으며, 5세 이상 환아 39례에서 혈청형은 19F(13%), 14(10%), 24F(10%), 6B(10%), 6A(8%), 23F(8%), 9V(5%)의 빈도로 발생하였고 이 7가지 혈청형이 전체 균주의 64%를 차지하였다. 혈청형 분포에 관한 자세한 내용은 별도의 논문으로 발표할 예정이다.

### 6. 페니실린 내성

Oxacillin disc에 의한 페니실린 내성률의 연도별 차이를 보면, 1988년까지는 내성균의 출현이 없었으나, 1989년에 처음으로 발견된 이후로 급속히 증가하기 시작하였고, 1997년 이후에는 지속적으로 분리된 균주의 80% 이상이 페니실린 내성을 보이고 있다(Fig. 3). 병원 감염 여부를 확인할 수 있었던 185례 중 37례(20%)가 병원 감염으로 인한 침습성 폐구균 감염증이었으며 이중 25례(68%)가 폐

니실린 내성균에 의한 감염증이었고, 병원 감염이 아니었던 148례 중 98례(66%)가 페니실린 내성균에 의한 감염증으로, 내성률의 빈도는 비슷하였다.

### 고 찰

침습성 폐구균 감염증의 발생률은 미국 보고에 의하면 인구 10만명당 35명부터 162명까지 다양한 빈도를 보인다<sup>1, 2)</sup>. 나이에 따른 발생률을 분석한 보고에 의하면 12개월 미만의 소아에서 인구 10만명당 37명, 1세 이상부터 2세 미만의 소아에서 32명의 발생률을 보이며, 65세 이상의 노인층에서 38명의 발생률을 보이는 등 2세 미만의 소아 및 65세 이상의 노인층에서 발생률이 가장 높은 것으로 알려져 있다<sup>3)</sup>. 흑인이 백인에 비해 2.6배 이상 높은 발생률을 보이며<sup>1, 2)</sup>, 미국 인디언 및 알래스카 원주민에서는 인구 10만명당 1195명의 발생률을 보이는 등 특정 인종 집단에서 높은 발생률을 보인

다<sup>4)</sup>. 어린 소아와 65세 이상의 고령 자 외에도, 특정한 기저 질환을 가진 소아에서는 폐구균 감염의 빈도가 높을 뿐 아니라 감염되었을 경우 심한 감염증을 앓을 위험이 높다. 이러한 위험 인자로 해부학적 또는 기능적 무비증(겸상구 빈혈, 비장 적출 등), 선천성 또는 후천성 면역 결핍증(HIV 감염 포함), 면역 억제 요법 또는 방사선 요법으로 치료받는 질환(특히 조혈계 또는 림프계 종양) 및 고형 장기 이식, 만성 신질환(신증후군 포함) 등이 있다. 당뇨병, 만성 심질환(특히 청색성 선천성 심질환과 울혈성 심부전), 또는 만성 폐질환(고용량의 경구용 스테로이드로 치료받는 기관지 천식 환자 포함)이 있는 경우에도 침습성 폐구균 감염증의 위험이 높은 것으로 알려져 있다. 두개골 골절, 신경 외과적 수술 등의 합병증으로 인해 뇌척수액의 누출이 있는 경우에 폐구균에 의한 뇌막염이 반복해서 발생할 수 있다<sup>5)</sup>. 또한 보육시설에 다니는 소아는 집에서 지내는 같은 연령의 소아보다 침습성 폐구균 감염증의 빈도가 높아 12개월에서 23개월 사이의 소아에서 2.3배, 24개월에서 59개월 사이의 소아에서 3.2배 높은 것으로 보고되어 있다<sup>6)</sup>. 본 연구에서 면역 기능의 저하가 있는 침습성 감염증 환자에서 주된 기저질환으로는 신증후군, 만성 간질환, 악성 종양(백혈병, 림프종, 기타 고형종양) 등이 있었고, 전체 질환 중 70% 이상을 차지하였다.

폐구균에 의한 침습성 감염증의 유형은 연령에 따라 다양한데, 어린 소아에서 가장 흔한 유형은 국소적 감염의 증거가 없는 균혈증으로 2세 미만 소아에서 침습성 감염증의 70%를 차지하며, 이 연령대의 폐렴은 12~16% 정도를 차지하고 있다. 특히 *Haemophilus influenzae* b형(Hib)에 대한 PRP-단백 결합 백신의 투여로 인해 Hib에 의한 침습성 감염증의 빈도가 현저하게 감소함에 따라 폐구균에 의한 수막염의 빈도는 점차 증가하여 세균성 수막염의 가장 중요한 원인균으로 대두되었으며, 1세 미만의 소아에서 폐구균에 의한 수막염의 발생률은 인구 10만명당 10명에 다다른다<sup>7)</sup>. 이와는 달리 2세 이상의 소아에서는 폐렴이 균혈증에 비해 더 많이 발생하며, 특히 기저질환이 있는 5세부터 10세 환아에서는 균혈증의 빈도가 전체 환아의 반 이상을 차지한다. 일부 보고에 의하면 정상 소아에서는 침

습성 감염증의 74%가 2세 이하의 어린 소아에서 발생하는 반면, 기저 질환이 있는 소아에서는 40%가 발생한다고 한다<sup>4)</sup>. 본 연구에서 침습성 폐구균 감염증의 면역상태에 따른 연령별 발생 빈도를 보면, 면역기능이 정상인 환아에서의 발생빈도는 연령이 증가함에 따라 감소하였으나, 면역기능이 저하된 환아에서는 연령이 증가할수록 발생빈도가 증가하는 양상이었다. 면역기능이 정상인 군에서 침습성 감염증은 60%가 2세 미만에서 발생하였으며, 주된 감염부위는 수막염, 균혈증, 폐렴의 순이었고, 2세 이상 5세 미만의 소아에서는 26%가 발생하였으며, 균혈증, 폐렴, 수막염 순이었다. 또한, 면역기능이 저하된 군에서 2세 이상 16세 미만의 소아에서의 침습성 감염증의 빈도는 75%에 달했고, 주된 감염부위는 균혈증이 반 정도를 차지하였으며, 다음으로 뇌막염, 폐렴 순으로 발생하였다. 미국보고와 비교할 때 면역기능이 정상인 소아에서 2세 미만은 수막염이, 2세부터 5세 미만의 소아에서는 균혈증의 발생빈도가 상대적으로 높은 특징을 보였다.

침습성 폐구균 감염증의 계절별 분포는 전 세계적으로 우기의 특성이나 평균기온과는 관계없이 주로 늦은 가을에 점차 발생빈도가 증가하기 시작하여 겨울 중반쯤에 가장 높은 발생빈도를 보이다가, 여름철에 가장 낮은 발생빈도를 보인다<sup>8)</sup>. 이처럼 세계적으로 비슷한 계절적 분포를 보이는 이유에 대해 명백한 인과관계를 갖는 요인은 밝혀지지 않았으나, 다만 이미 침습성 폐구균 감염증의 위험인자로 잘 알려져 있는 몇몇 호흡기 바이러스들이 중요한 역할을 할 것으로 추측하고 있다. 본 연구와 마찬가지로 봄에 높은 발생빈도를 보인다는 일부 보고가 있으나 역시 원인은 명확히 밝혀져 있지 않다<sup>11, 12)</sup>. 인플루엔자 등 선행된 호흡기 바이러스 감염이 침습성 폐구균 감염증의 감수성을 증가시킨다고 하며<sup>9)</sup>, 특히 한 동물실험에서는 선행된 인플루엔자 감염 이후 발생한 폐구균 감염증은 훨씬 치명적인 예후를 보여주었다<sup>10)</sup>.

폐구균의 피막은 다당질로 구성되어 있으며, 이 피막 다당질 항원이 폐구균의 주된 독성인자로, 혈청형을 결정하는데 현재까지 90가지의 혈청형이 알려져 있다. 대부분의 혈청형이 심각한 질환을 일으키는 것으로 보고되어 있지만 그 중에서도 약 10가

지 혈청형이 대부분의 폐구균 감염증을 일으키며 성인 또는 소아에 따라 흔한 혈청형에 차이가 있다. 미국보고에 의하면 소아의 혈액 및 뇌척수액에서 분리된 폐구균의 혈청형을 분석한 결과 14, 6B, 19F, 18C, 23F, 4, 9V 형이 전체의 80% 정도를 차지하며<sup>13)</sup> 이는 핀란드, 덴마크, 영국 등 서유럽 국가와 비슷하다<sup>1, 14, 24)</sup>. 반면 지역별 차이도 있어, 혈청형 3은 서유럽에 비해 미국에서의 발생 빈도가 더 높고, 반면 혈청형 1, 5는 미국 및 서유럽 국가들에서의 발생 빈도는 낮은 반면<sup>5, 14)</sup>, 이스라엘, 이집트, 일부 아프리카 국가에서는 비교적 더 심한 감염증을 유발하는 중요한 혈청형으로 알려져 있다<sup>1, 11, 15, 16)</sup>. 국내 보고들로 1985년부터 1996년까지 분리된 침습성 폐구균 감염증의 원인균 56균주에 대한 이<sup>17)</sup>와 최 등<sup>18)</sup>의 혈청형 분석에서는 19F, 23F, 14, 6A, 9V, 6B, 24F의 순으로 7가지 혈청형이 전체의 80%를 차지하였으며, 2000년부터 2002년까지 분리된 127균주의 혈청형 분포는 19F, 19A, 23F, 6A, 6B, 9V, 14 순으로 이 7가지 혈청형이 전체의 80% 정도를 차지하였다<sup>19)</sup>. 본 연구에서 포함된 125균주의 각 혈청형 분포는 23F, 19F, 14, 6B, 6A, 9V, 19A 순으로 이 7가지 혈청형이 전체 균주의 73%를 차지하였는데 이는 미국 및 서유럽 국가들에 비해 혈청형 18C, 4의 발생 빈도가 낮은 반면, 혈청형 6A, 19A의 발생 빈도가 높은 특징을 보였다.

침습성 폐구균 감염증에 의한 사망률은 전 연령층에 걸쳐 10%에 이르고 연령이 증가할수록 높아져, 2세 미만의 소아는 1.4%, 2세부터 17세 소아는 2~3%인 반면, 80세 이상 노인층은 20%에 달한다<sup>4)</sup>. 특히 사망한 증례들은 미국 질병 관리 본부에서 권고한 고위험군에 해당하는 기저질환이 1개 이상 있는 경우가 59%를 차지한다<sup>4, 20)</sup>. 모든 연령층에서 폐렴 및 균혈증에 비해 수막염에 의한 사망률이 가장 높았으며<sup>4, 11, 20)</sup>, 2세부터 17세 소아에서 폐구균 예방 접종에 대한 미국의 Advisory Committee on Immunization Practices에서 권고한 고위험군에 해당하는 기저질환이 있는 환아에서의 사망률(4%)이 그렇지 않은 경우에 비해(0.9%) 높았다<sup>4)</sup>. 본 연구에서 전체 사망률은 7%로 이는 이전 연구결과<sup>4, 20)</sup>와 비슷한 수치였으며, 면역기능이 저하된 환아군과

면역기능이 정상인 환아군에서의 사망률은 7%, 6%로 비슷하였다. 특히 면역기능의 저하는 없으나 사망하였던 환아 5명 중 2명은 패혈증으로, 3명은 수막염으로 사망하였으며, 5명의 환아 중 3명은 이전에 선천성 심기형으로 인해 수술을 받았거나, 이전에 울혈성 심부전으로 치료받은 과거력이 있었던 환아였다. 이러한 결과는 고위험군으로 분리되는 기저 질환을 가진 연장아들에게 catch up 백신접종이 필요함을 보여준다.

폐구균에 대한 내성 문제는 1965년 미국 Boston의 일부 군주에서 페니실린에 대한 감수성이 저하된 것이 처음 보고된 이후, 1967년 Papua new guinea에서 페니실린 중등도 내성 폐구균이 보고되었고, 이후 전세계적으로 내성균의 출현이 급속도로 증가하면서, 다제 내성의 양상이 더욱 확산되는 경향을 보여 매우 심각한 상황이다<sup>21)</sup>. 실제로 1980년대는 전 세계적으로 페니실린 내성이 10% 정도를 보이다가, 1990년대에는 내성률이 50%가 넘는 국가들이 늘어나는 추세에 있고, 최근에는 페니실린에 대한 MIC가 4 mg/mL 이상인 고도 내성인 경우가 점차 늘고 있다. 국내에서는 1985년 이전에는 폐구균 내성이 보고된 바가 없었으나, 1985~1986년에 페니실린 내성률은 1.7%였으나<sup>23)</sup>, 1995년에는 70~77%<sup>22)</sup>, 2000년대에는 90% 이상으로 그 빈도가 급증하고 있는 양상이다<sup>19)</sup>.

본 연구에서는 1989년에 처음으로 페니실린 내성 균주가 분리된 이후 급격히 빈도가 증가하여 최근 수년간은 80~100%에 이르는 내성률을 보이고 있다. 병원감염의 여부와 관계없이 높은 페니실린 내성률을 보이고 있었으며, 이는 병의원에서 항생제의 오남용 및 보육원 등의 단체 생활을 통한 페니실린 내성균의 전파가 주된 원인일 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 연구가 후향적으로 이루어졌고, 환자들의 입원 당시 임상상태 및 임상경과의 평가를 병록 고찰에만 의존하였기 때문에 정확하게 판단할 수 없었던 문제점이 있었으며, 다른 연구들에 비해 면역 기능 저하자가 많이 포함되어 건강한 소아에서의 침습성 감염증의 특성을 파악하기에는 표본의 수가 적은 문제점이 있었다. 또한 침습성 폐구균 감염증의 정의를 정상적으로 무

균 상태인 체액에서 균이 분리된 것만으로 제한하였기 때문에 임상적으로 의심은 되나 혈액배양을 시행하지 않았거나, 시행 이전에 항생제 투여를 하였던 환자들 중의 일부는 연구 대상에서 제외되었을 가능성이 있다.

본 연구는 지난 19년간 서울대학교병원에 입원 하였던 소아에서 침습성 폐구균 감염증의 기본적인 역학적 특성에 대해 조사하였으며, 이를 바탕으로 향후 침습성 폐구균 감염증 연구에 대한 기본 자료를 제시할 수 있을 것으로 생각된다. 이를 토대로 7가 단백 결합 백신의 도입 이후 국내 소아들에서의 침습성 폐구균 감염증의 역학적 특성의 변화 및 면역력 획득에 관한 지속적인 연구가 이루어져야 하겠으며, 이 백신의 범세계적인 사용 이후 흔한 질병은 일으키는 각 혈청형의 발생빈도 변화에 관한 연구도 진행되어야 할 것이다.

## 요 약

**목 적 :** 폐구균은 소아에서 침습성 감염을 일으키는 중요한 원인균의 하나이나 국내에는 소아 침습성 감염 양상에 대한 연구가 극히 제한되어 있다. 본 연구에서는 우리나라 소아에서 발생한 침습성 폐구균 감염증의 역학적 특성, 임상 양상, 사망률 등을 파악하고, 침습성 폐구균 감염증을 일으킨 균의 혈청형 및 항생제 감수성을 분석하고자 하였다.

**방 법 :** 1985년 10월부터 2003년 12월까지 19년간 서울대학교 어린이병원에서 미생물학적으로 확인된 침습성 폐구균 감염증으로 진단받았던 16세 이하의 환자 192명을 대상으로 후향적으로 의무 기록을 분석하였다. 분리된 모든 균주에 대하여 oxacillin disc 확산법으로 페니실린 감수성을 검사하였고 125균주에서 혈청형을 결정하였다.

**결 과 :** 19년간 192명의 환자에서 194례의 침습성 폐구균 감염이 확인되었으며, 면역기능 저하가 동반되지 않은 환자가 43%, 기저질환에 의한 면역기능 저하가 동반된 환자가 57%였고, 20%가 병원 감염이었다. 면역 기능이 정상인 환자에서 균혈증이 27%, 수막염이 39%, 균혈증 또는 농흉이 동반된 폐렴이 26%, 봉와직염 등 연조직 감염이 4%, 골 및 관절의 감염이 4%였으며, 연령별로는 2세

이하가 60%, 2세에서 5세 이하가 27%, 5세 이상이 13%를 차지하였다. 기저 질환에 의한 면역 저하가 동반된 환자에서는 균혈증이 55%, 뇌수막염이 3%, 균혈증 또는 농흉이 동반된 폐렴이 16%, 복막염이 22%, 봉와직염 등 연조직 감염이 3%, 골 및 관절의 감염이 1%였으며, 연령별로는 2세 이하가 25%, 2세에서 5세 이하가 23%, 5세 이상이 52%를 차지하였다. 125균주의 혈청형을 분석하였고 이 중 23F, 19F, 14, 6B, 6A, 9V, 19A형이 73%를 차지하였다. 사망률은 7%이었으며, 이중 면역저하가 동반된 경우가 62%였다. 전체적으로 페니실린 내성률은 65%였다.

**결 론 :** 폐구균은 소아에서 다양한 종류의 침습성 감염을 일으키며, 주로 봄에 많이 발생하였고, 면역 기능이 정상인 소아에서는 주로 5세 이하에서 발생하나 면역 기능 저하 환자에서는 연장이에서도 흔히 발생하였다. 7가 단백 결합백신에 포함된 혈청형은 66%(교차반응 포함 시 79%)였고, 최근 수년 사이에 페니실린 내성균주의 빈도는 90% 이상으로 매우 높았다.

## 참 고 문 헌

- 1) Eskola J, Takala AK, Kela F, Pekkanen F, Kallioski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. JAMA 1992;268:3323-7.
- 2) Breiman RF, Spika JS, Navarro VJ, Darden PM, Darby CP. Pneumococcal bacteremia in Charleston County, South Carolina : a decade later. Arch Inter Med 1990;150:1401-5.
- 3) Active Bacterial Core Surveillance(ABCs) Report, Emerging Infections Program Network (EIP), *Streptococcus pneumoniae*-Provisional, CDC 2004. Available at <<http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/surveys/spneu04prelim.pdf>>. Accessed August 03, 2005.
- 4) Kaplan SL, Mason EO Jr. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. Pediatr Infect Dis J 2002;21:141-7.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention : Preventing pneumococcal disease among infants

- and young children. Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49:1-35.
- 6) Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. Pediatrics 1999;103:e28.
  - 7) Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997;337:970-6.
  - 8) Dowell SF, Whitney CG, Wright C, Rose CE Jr, Schuchat A. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. Emerg Infect Dis 2003; 9:573-9.
  - 9) O'Brien KL, Shaw J, Weatherholtz R, Reid R, Watt J, Croll J, et al. Epidemiology of invasive Streptococcal pneumoniae among Navajo children in the Era before Use of conjugate pneumococcal vaccines, 1989~1996. Am J of Epidemiol 2004;160:270-8.
  - 10) McCullers JA, Rehg JE. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 2002;186:341-50.
  - 11) Dagan R, Englehard D, Piccard E, Engelhard D. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal Infections in Israel. JAMA 1992;268: 3328-32.
  - 12) Dowell SF, Whitney CG, Wright C, Rose CE Jr, Schuchat A, Scott F. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. Emerging Infectious Disease 2003;9:573-9.
  - 13) Kalin M. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance. Thorax 1998;53:159-62.
  - 14) Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. Lancet 2001;357:950-2.
  - 15) O'Dempsey TJ. Pneumococcal disease among children in a rural area of west Africa. Pediatr Infect Dis J 1996;15:431-7.
  - 16) Guirguis N, Hafez K, El Kholy MA, Robbins JB, Gotschlich EC. Bacterial meningitis in Egypt: analysis of CSF isolates from hospital patients in Cairo, 1977~78. Bull world health organ. 1983;61:517-24.
  - 17) 이환중. 폐구균 단백 결합 백신. 소아감염 2000;7:20-30.
  - 18) Choi EH, Lee HJ. Clinical outcomes of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korea and children. Clin Infect Dis 1998;26:1346-54.
  - 19) 이진아, 이환중. 소아의 임상 검체 및 건강한 소아의 비인두에서 분리된 폐구균의 혈청형 및 페니실린 감수성. J Korean Pediatr Soc 2003; 46:846-53.
  - 20) Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995~1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. JAMA 2001;285:1729-35.
  - 21) Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol Rev 1990;3:171-96.
  - 22) Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim JH, Kim EC, Choi KW. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. Clinical Infect Dis 1995;20:826-35.
  - 23) 이삼열, 정운섭. Penicillin G 내성 *Streptococcus pneumoniae*의 분리 현황과 용혈성 연쇄구균 및 장구균의 항생제 감수성. 대한화학요법학회지 1986;4:444-51.
  - 24) Nielsen SV, Henrichsen J. Incidence of invasive pneumococcal disease and distribution of capsular types of pneumococci in Denmark, 1989~94. Epidemiol Infect 1996;117:411-6.