

소아에서 발생한 A군 연쇄구균에 의한 침습성 질환의 임상적 특성 분석

서울대학교 어린이병원 소아청소년과, 분당 서울대학교병원 소아청소년과*

양누리 · 이현승 · 최재홍 · 조은영 · 최은화 · 이환종 · 이현주*

Clinical Manifestations of Invasive Infections due to *Streptococcus pyogenes* in Children

Nuri Yang, M.D., Hyeon Seung Lee, M.D., Jae Hong Choi, M.D., Eun Young Cho, M.D.,
Eun Hwa Choi, M.D., Ph.D., Hoan Jong Lee, M.D., Ph.D., and Hyunju Lee, M.D., Ph.D.*

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul,
Department of Pediatrics*, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi-do, Korea

Purpose: *Streptococcus pyogenes* is an important cause of invasive diseases in children. We aimed to describe the clinical characteristics of invasive infections due to *S. pyogenes* in children in Korea.

Methods: A retrospective study of children under 18 years of age with invasive infections due to *S. pyogenes* at Seoul National University Children's Hospital between March 1992 and December 2012, and Seoul National University Bundang Hospital between March 2003 and December 2012 was conducted. Demographic factors, clinical characteristics, laboratory findings, treatment, mortality and morbidity of all patients were reviewed.

Results: A total of 30 among 36 cases identified as invasive disease due to *S. pyogenes* were available for review. There was a predominance for male subjects (male:female=2.75:1). The median age was 50 months (range 12 days to 15 years) and 53.3% were under 5 years of age. Skin and soft tissue infections (9/30, 30.0%), bacteremia without identified focus (4/30, 13.3%) and bone and joint infections (6/30, 20.0%) were the most frequent clinical presentations. Streptococcal toxic shock syndrome (3/30, 10.0%) pulmonary, abdomen and central nervous system infections (2/30, 6.7%) were also seen. There was a peak in number of patients in year 2012 (9/30, 30.0%). There were no cases of mortality. Erythromycin and clindamycin resistance rates were low by 3.8% and 7.5%, respectively.

Conclusion: We studied the clinical presentations of invasive infections due to *S. pyogenes* during the past 20 years in Korean children. The findings of this study help us understand the characteristics of the disease, enhancing early recognition and prompting adequate antibiotic therapy which is important in reducing morbidity and mortality.

Key Words: *Streptococcus pyogenes*, Bacterial Infections, Child

서 론

Streptococcus pyogenes (Group A Streptococcus, A군 연쇄구균)는 인두염과 피부 감염 뿐만 아니라 균혈

증, 뇌수막염, 폐렴과 같은 침습성 질환을 일으키며 괴사성 근막염(necrotizing fasciitis)이나 연쇄구균 독성쇼크 증후군(streptococcal toxic shock syndrome)과 같은 치명적인 감염을 일으키는 등 다양한 임상양상을 보인다.

A군 연쇄구균은 penicillin을 비롯한 aminopenicillin 및 cephalosporin과 같은 β -lactam계 항생제에 대한 내성이 아직 보고된 바 없다. 또한 비침습성 질환의 유병률이 높는데 비해 침습성 질환은 드문 편이다. 하지만 전세

접수 : 2014년 4월 19일, 수정 : 2014년 5월 15일
승인 : 2014년 5월 15일
책임저자 : 이현주, 분당 서울대학교병원 소아청소년과
Tel : 031)780-7288, Fax : 031)787-4054
E-mail : mdopd@hanmail.net

계적으로 A군 연쇄구균에 의한 침습성 질환자 수는 연간 500,000명, 사망은 연간 163,000명으로 보고되고 있어 침습성 질환의 중요한 병인이 되고 있다¹⁾. 또한 최근 유럽에서 침습성 질환의 발생이 증가하는 것으로 보고되고 있다²⁻⁴⁾.

국내에는 A군 연쇄구균 침습성 질환에 대한 연구가 많지 않아 본 연구에서는 지난 20년간 A군 연쇄구균으로 인한 침습성 질환 사례를 조사하고 환자들의 인구학적 특성, 임상양상, 치료 및 예후에 대하여 기술하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1992년 3월부터 2012년 12월까지 서울대학교 어린이병원과 2003년 3월부터 2012년 12월까지 분당 서울대학교병원에서 A군 연쇄구균의 침습성 질환으로 진단된 18세 이하의 환아를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. A군 연쇄구균 침습성 질환은 일반적으로 무균 체액(혈액, 척수액, 흉수액, 관절액) 및 수술 검체 등에서 A군 연쇄구균이 배양된 경우로 정의하였다. 본 연구는 서울대학교병원 및 분당 서울대학교병원 의학연구윤리 심의위원회의 승인을 받고 동의서를 면제 받았다(1302-059-464).

2. 방법

1) 연구 대상자에 대한 자료 수집

각 환자의 내원 당시 임상증상, 병력, 진찰소견, 검사결과, 치료 내용 및 예후 등을 조사하였다. 인구학적 자료는 환자 나이, 성별, 과거병력 및 위험인자를 조사하였다. 선행요인은 수두병력, 동반된 창상이나 외상의 과거력, 기저 질환의 유무 등을 조사하였다. 임상증상은 발열의 기간, 동반증상을 조사하였으며 동반증상은 보챔, 졸림 등의 증상과 기침, 콧물, 가래 및 호흡곤란 등의 호흡기 증상, 구토, 설사, 복통 등의 위장관 증상, 관절통 및 발진 등의 유무를 조사하였다.

환자들의 체온, 혈압 등의 활력징후 및 일반혈액검사

(헤모글로블린, 백혈구수, 절대 호중구수, 혈소판), C-반응단백, ALT (alanine transaminase), AST (aspartate transaminase), 혈액응고검사를 포함한 혈액 검사를 확인하였다.

A군 연쇄구균 침습성 질환은 국소 감염부위가 없는 균혈증, 피부 및 연조직감염, 관절염 및 골수염, 호흡기감염, 복강내 감염, 중추신경계감염, 연쇄구균 독성쇼크증후군 등으로 분류하였다. 국소 감염부위가 없는 균혈증은 혈액에서 A군 연쇄구균이 배양되었으나 국소 감염이 동반되지 않은 경우로 정의하였다. 피부 및 연조직감염은 피부 혹은 피하조직에 발적, 부종, 경결 등의 국소 염증 소견이 있으면서 혈액이나 수술 검체에서 A군 연쇄구균이 확인된 경우로 정의하였다. 관절염 및 골수염은 국소 염증 소견을 보이거나 영상을 통해 관절 혹은 뼈에 염증 소견이 있고 혈액이나 수술 검체에서 A군 연쇄구균이 분리된 경우로 정의하였으며, 호흡기 감염은 진찰 또는 흉부방사선 사진 소견상 기관지 또는 폐침윤을 보이면서 혈액 혹은 흉수에서 균이 확인된 경우로 정의하였다. 복강내 감염은 신체진찰 혹은 영상검사에서 복강내 염증 소견을 보이면서 복수 혹은 혈액에서 균이 분리되는 경우로 정의하였다. 중추신경계감염증은 뇌척수액에서 백혈구증가증($\geq 10/\mu\text{L}$) 이 있으면서 A군 연쇄구균이 분리되는 경우로 정의하였고, 그 밖의 뇌수술 검체에서 균이 검출된 경우도 포함시켰다. 연쇄구균 독성쇼크증후군은 A군 연쇄구균이 정상적으로 무균인 검체에서 확인되고 수축기혈압이 5백분위수 미만에 해당하는 저혈압을 보이면서 다음과 같은 징후 중 2가지 이상을 만족한 경우로 정의하였다; 신기능 장애(creatinine이 정상 상한수치보다 적어도 2배 이상 높은 경우), 혈액응고장애(혈소판수 $100,000/\text{mm}^3$ 이하 또는 파종성혈관내응고병증(disseminated intravascular coagulation)), 간기능장애(ALT, AST 또는 총빌리루빈이 정상 상한수치보다 2배 이상 상승), 성인형 호흡부전증(adult respiratory distress syndrome), 전신 홍반성 발진이 있으면서 피부박리를 보이는 경우, 괴사성 근막염 혹은 피부 괴저를 동반한 연조직 괴사를 보이는 경우.

의무기록에서 사용한 항생제의 종류 및 사용기간, 수술,

인공호흡기의 적용, 면역글로불린 사용, 혈관승압제 사용, 수혈, 중환자실 입원 기간, 전체 입원 기간을 조사하였고 예후를 평가하기 위해서 후유증을 조사하였다.

2) 항균제 감수성 검사

균주는 혈액한천배지에서 β-용혈을 보이면서 자동화 장비 Vitek-1 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) 혹은 MicroScan (Siemens, Deerfield, USA)을 통해 동정되었으며, 항생제 감수성은 penicillin, erythromycin, clindamycin, chloramphenicol에 대하여 디스크 확산법으로 검사하였다.

결 과

연구기간 중 각종 임상 검체로부터 A군 연쇄구균이 분리되었던 환아들 중 침습성 질환을 보였던 경우는 총 36례이었으며 그 중 소실된 의무기록과 환자명단을 제외하고 의무기록 조사가 가능하였던 것은 서울대학교 어린이 병원 21례, 분당 서울대학교병원 9례로 총 30례였다.

1. 인구학적 지표

의무기록이 확인된 30례에서 남녀가 각각 22명, 8명으로, 남녀 성비는 2.75:1였다. 연령별 분포에서는 생후 12일에서 15세까지 분포를 보였고, 중앙 연령은 4년 2개월이었다. 연령별 분포를 보면, 0세에서 5세 미만까지는 16명(53.3%)으로 가장 많았고, 특히 1세 미만이 8명(26.6%)으로 많았다.

2. 분리 균주의 채취 부위

혈액에서만 균이 분리된 경우가 17례(56.7%)이었고, 검체별 종류는 관절액이나 골이 6례(20%), 늑막액 2례(6.7%), 그리고 심낭액, 심경부, 경막하농양, 근육농양, 피사성 근막 부위 각 1례(3.3%)에서 균이 배양되었다.

3. 환자들의 임상 양상

가장 흔히 동반된 증상은 발열로, 30례 중 29례(96.6%)에서 동반되었다. 다음으로 발진과 호흡기 증상이 동반

된 경우가 각각 18례(60%)와 13례(43.3%)였다(Table 1).

임상 진단으로는 피부 및 연조직감염이 9례로 가장 많았으며 다음으로 관절염 및 골수염과 국소 감염부위가 없는 균혈증, 연쇄구균 독성쇼크증후군이 각각 6례, 4례, 3례였다(Table 2). 폐렴, 중추신경계감염, 복강내감염, 감염성 심내막염이 각각 2례였다.

피부 및 연조직감염은 총 9례로 그 중 3례가 봉와직염으로 가장 많았다. 봉와직염의 부위는 발가락, 어깨, 안와이었는데 그 중 2례는 폐렴이 동반되었다. 그 밖에 2례는 제대염(omphalitis) 이었고 나머지는 근육염(myositis), 심경부 감염(deep neck infection), 림프절염, 림프관종(lymphangioma) 감염이 각각 1례였다.

관절염 및 골수염 6례 중 3례는 화농성 관절염 소견을 보였고 그 중 1례는 성홍열을 동반하였다. 나머지 2례는 화농성 관절염 및 골수염이 동반되었고 다른 1례는 골수염만 있었다. 관절염 및 골수염의 침범부위는 발목관절 3례로 가장 많았으며 다음으로 어깨관절 2례와 흉골 1례이었다. 관절염 및 골수염 6례 모두에서 수술을 하였고 관절 및 뼈의 조직부위와 농의 배양검사에서도 균이 분리되었다. 그 중 1례는 관절액 뿐 아니라 혈액 배양검사에서도 균이 확인되었다. 선행하는 외상의 과거력은 1례에서 있

Table 1. Clinical Presentation of 30 Patients with Invasive Infection Caused by *Streptococcus pyogenes*, 1992-2012

Clinical symptom and sign	No. of patients (%)
Fever	29 (96.6)
Exanthema	18 (60)
Respiratory symptoms (cough, rhinorrhea, respiratory distress)	13 (43.3)
Soft tissue inflammation (swelling, erythema, tenderness)	9 (30)
Vomiting, abdominal pain, diarrhea	7 (23.3)
Sore throat	6 (20)
Sensorium alteration (somnia, irritability)	6 (20)
Arthralgia	6 (20)
Skin wound*	3 (10)

*Skin wound includes cutaneous wounds or minor traumas.

었다.

국소 감염부위가 없는 균혈증 4례 중 1례는 열경련 및 성홍열을 동반하였다. 다른 2례는 발열과 전신발진으로 인해 입원하였다. 나머지 1례는 선천성담도폐쇄증으로 간이식을 받은 환자로 발병 3일전 수두에 병발하여 균혈증이 진단되었다.

연쇄구균 독성쇼크증후군 3례 중 1례는 내원 2일전부터 발열, 양측 턱밑부위 부종, 청색증으로 인해 입원하여 혈압저하, 파종성혈관내응고병증, 간기능 장애, 손과 발의 괴사성 근막염이 발생하였고 기계환기 치료를 포함한 중환자실치료를 받았다. 혈액 배양검사, 상처부위 농의 배양검사, 수술장의 조직 배양검사에서 균이 확인되었으며 이후 양측 손발가락 피부의 괴사가 발생하여 절단술을 받았다. 또 다른 1례는 내원 2일전 발생한 발열과 턱밑부위 부종을 주소로 내원하였고 혈압저하, 파종성혈관내응고병증, 성인형 호흡부전증(adult respiratory distress syndrome)이 발생하였다. 턱밑부위의 괴사성 근막염이 발생하여 절개술 및 배농술을 하였으며 혈액 배양검사와 흉막액 배양검사서 균이 분리되었다. 나머지 1례는 내원7일전 수두를 앓았으며 내원 3일전부터 열과 오른쪽 귀 앞쪽 부위가 부어서 입원하였다. 균혈증에 혈압저하, 신부전 및 호흡곤란이 동반되었다.

폐렴 2례 중 1례는 흉막삼출액을 동반한 폐렴으로 인한 호흡정지로 심폐소생술을 받았으며, 파종성혈관내응고병증, 급성신부전 및 뇌경천막헤르니아(transtentorial herniation)가 합병되었다. 나머지 1례는 균혈증이 동반된 폐렴이었다.

복부감염 2례는 간경변증이 있는 선천성 간섬유증환아에서 진단된 자발성 세균성 복막염(spontaneous bacterial peritonitis) 1례와 급성담낭염이었으며, 모두 혈액에서 균이 배양되었다.

중추신경계감염 2례에는 수막염 1례와 경막하농(subdural empyema) 1례가 포함되었다.

감염성 심내막염 2례 중 1례는 심실중격결손이 있던 환아에서 발병하였고 다른 1례는 혈액과 심막천자액에서 모두 균이 증명되어 심내막염에 심낭염(pericarditis)이 병

발한 경우였다(Table 3).

4. 연도별 환자 분포

연도별로는 1992년에서 2000년대 초반까지 매년 0-2례 보고되었으나 2011년과 2012년에는 각각 4례와 9례로 많았다(Fig 1). 월별 분포는 3월이 6례로 가장 많았으며 다음으로 6월과 10월이 각각 4례씩 이었고, 11, 12월이 각각 3례였다.

5. 항균제 감수성 검사

항균제 감수성 검사가 확인된 경우는 27례로 모두

Table 2. Clinical Diagnosis of 30 Episodes of Invasive Infection Caused by *Streptococcus pyogenes*, 1992-2012

Diagnosis*	No. of patients (%)
Bacteremia without focus	4 [†] (13.3)
Skin and soft tissue infection	9 (30.0)
Cellulitis	3 [‡]
Omphalitis	2
Myositis	1
Deep neck infection	1
Lymphadenitis	1
Lymphangioma infection	1
Osteoarticular infection	6 [§] (20.0)
Septic arthritis	5
Osteomyelitis	3
Streptococcal toxic shock syndrome	3 (10.0)
Pulmonary infection	2 (6.7)
Pneumonia	2
Abdomen infection	2 (6.7)
Peritonitis	1
Cholangitis	1
Central nervous system infection	2 (6.7)
Meningitis	1
Subdural empyema	1
Infective endocarditis	2 (6.7)
Total	30 (100)

*Cases were defined as when *Streptococcus pyogenes* was isolated from a normally sterile site or specimen, including blood, ascites, joint aspiration, cerebrospinal fluid or operation specimens.

[†] 1 patient was diagnosed as bacteremia and scarlet fever.

[‡] 2 patients were diagnosed as cellulitis, pneumonia.

[§] 2 patients were diagnosed as septic arthritis and osteomyelitis.

^{||} 1 patient had septic arthritis and scarlet fever.

Table 3. Clinical Characteristics of 30 Episodes of Invasive Infection Caused by *Streptococcus pyogenes*, 1992-2012

Characteristics n (%) or median [range]	SSTI	Osteoarticular infection	Bacteremia Without focus	STSS	Pulmonary infection	CNS infection	Abdomen infection	Infective endocarditis
Demographics								
N (overall %)	9 (30)	6 (20)	4 (13.3)	3(10)	2 (6.6)	2 (6.6)	2 (6.6)	2 (6.6)
Age	4.7	6.9	3.7	4.4	3.4	14.3	9.5	4.4
Sex(M/F)	5/4	5/1	3/1	3/0	1/1	2/0	2/0	1/1
Underlying condition								
N (% within group)								
Underlying disease	2 (22.2)	0 (0)	3 (75)	1 (33.3)	1 (50)	0 (0)	2 (100)	1 (50)
Varicella infection	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cutaneous wound	3 (33.3)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Minor trauma	1 (11.1)	1 (16.6)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Treatment								
Duration of antibiotics (days)	17.4 [9-30]	32.8 [17-45]	11.5 [10-15]	29.3 [21-34]	11 [6-16]	40.5 [25-56]	29 [22-36]	36 [30-42]
Duration of IV antibiotics (days)	12.5 [4-21]	20.5 [14-29]	5.2 [1-10]	27 [21-33]	6	30 [18-42]	29 [22-36]	36 [30-42]
Surgery	2	6	0	2	0	1	0	1
Mechanical ventilation	1	0	0	3	1	1	0	0
Immunoglobulin	0	0	1	2	0	1	0	0
Outcome								
Duration of fever (days)	2.6 [0-9]	5 [2-10]	6.5 [4-12]	22 [12-35]	3.5 [2-5]	8.5 [5-12]	3.5 [2-5]	9.5 [2-17]
ICU care	1	0	0	3	1	1	0	1
Duration of ICU stay (days)	6	0	0	23.6 [10-31]	6	3	0	15
Hospitalization (days)	12.6 [5-17]	18.6 [5-31]	8 [2-11]	61.6 [34-104]	6.5	31 [19-43]	30.5 [22-39]	38.5 [31-46]
Sequelae	0	0	0	2 [†]	1 [†]	2 [‡]	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviation: SSTI, skin and soft tissue infection; STSS, streptococcal toxic shock syndrome; CNS, central nervous system.
*Cases were defined as when *Streptococcus pyogenes* was isolated from a normally sterile site or specimen, including blood, ascites, joint aspiration, cerebrospinal fluid or operation specimens.

[†]1 patient had amputation of 3 distal phalanx and 3 toes and 1 patient was on rehabilitation due to muscle weakness.

[‡]1 patient was transferred to another hospital.

[§]1 patient showed status epilepticus and was treated on antiepileptic drugs, 1 patient had a cranioplasty and skull defects.

penicillin에 감수성을 보였다. 전체 27례 중 erythromycin에 내성을 보이는 경우가 1례, clindamycin에 내성을 보이는 경우가 2례 있었다(Fig 1).

6. 치료 및 예후

총 30례 모두 각 질환의 경험적 항생제로 치료받았다. 경구를 포함한 총 항생제 사용 중앙기간과 주사항생제 사

용 중앙기간은 각각 21.5일(6-56일)과 16일(1-42일)였다. 입원기간의 중앙값은 16일(2-104일)였다. 중환자실 치료를 받은 경우는 7례(23.3%)로 각각 연쇄구균 독성쇼크증후군 3례, 피부 및 연조직감염 1례, 호흡기감염 1례, 중추신경계감염 1례, 감염성 심내막염 1례이었다. 수술을 시행한 총 12례 중 관절염 및 골수염은 모든 6례(100%)에서 시행하였고, 이외에도 피부 및 연조직감염 2례(25%), 연쇄구균 독성쇼크증후군 2례(66.6%), 중추신경계감염 1례(50%), 감염성 심내막염 1례(50%)에서 수술을 시행하였다. 면역글로불린을 투약한 경우는 4례이었으며 각각 연쇄구균 독성쇼크증후군 2례, 국소 감염부위가 없는 균혈증이 1례, 중추신경계감염 1례였다. 혈관삽입제를 투약 받은 경우는 5례이었으며 각각 연쇄구균 독성쇼크증후군 3례, 중추신경계감염 1례, 감염성 심내막염 1례였다. 후유증이 남았던 경우는 5례였고 그 중 2례는 연쇄구균 독성쇼크증후군의 합병증으로 양측 손발가락 피부의 괴사로 인해 절단술을 받은 경우와 근육 약화로 재활 치료를 받은 경우였다. 나머지 3례 중 2례는 중추신경계감염의 합병증으로 간질중첩증(status epilepticus)이 발생하여 항경련제를 복용한 경우와 경막하농을 제거하면서 두개골결손(cranial bone defect)이 남은 경우였고 1례는 폐렴으로 호흡정지가 발생한 경우였다. 본 연구에서 사망한 환자는 없었으나, 폐렴 발병 후 호흡부전에 합병한 뇌사상태에서 연고지 관계로 타원에 전원된 환자 1례가

있었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서는 A군 연쇄구균 침습성 질환으로 서울대학교 어린이병원과 분당 서울대학교병원에서 1992년부터 2012년까지 약 20년 동안 치료받은 환자들의 임상적 특징을 분석하였다.

A군 연쇄구균 침습성 질환 30례 중 피부 및 연조직감염이 9례(30%)로 가장 많았으며 다음으로 관절염 및 골수염이 6례(20%), 국소 감염부위가 없는 균혈증이 4례(13.3%) 순이었다. 연쇄구균 독성쇼크증후군은 약 20년 동안 3례(10%)이었고 그 중 2례는 2012년에 발생하였다. A군 연쇄구균 침습성 질환 분포는 다른 국가와 비슷한 분포를 보인다. 다른 국가에서 보고된 침습성 질환의 임상진단에 따른 분포를 보면, 2002-2010년 미국에서는 피부 및 연조직감염(72.8%), 폐렴(9.9%), 국소부위의 감염이 없는 균혈증(9.9%) 순으로 가장 많이 발병하였다⁵⁾. 캐나다와 유럽의 연구에서도 피부 및 연조직감염이 26-40%, 폐렴이 16%, 국소 감염부위가 없는 균혈증이 5-19%의 비율로 가장 많이 발생하였다^{6, 7)}. 프랑스에서 2007년에 194개 병원대상 전국조사에서 피부 및 연조직감염이 30%, 국소 감염부위가 없는 균혈증이 22% 순으로 많았다⁸⁾.

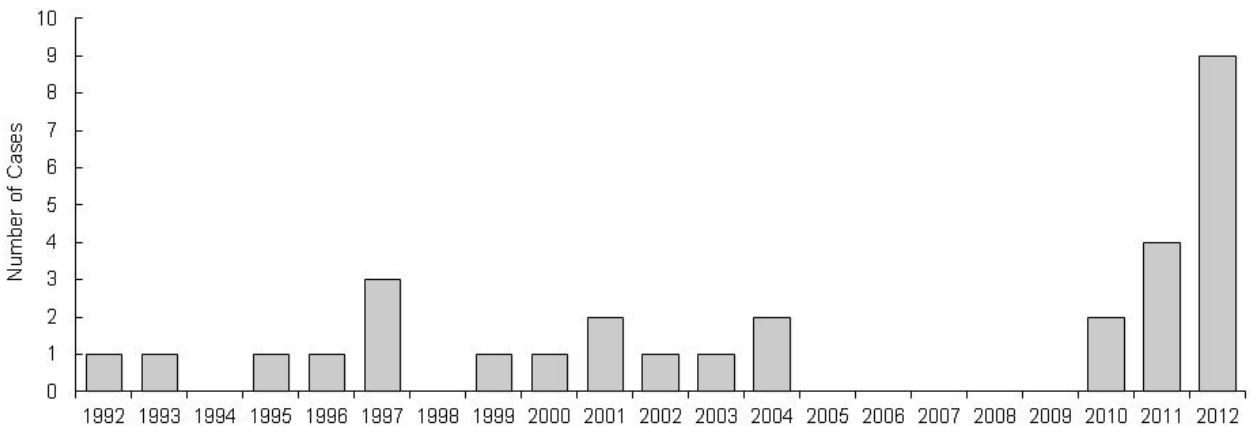


Fig. 1. Annual distribution of invasive infections caused by *Streptococcus pyogenes*, 1992-2012.

본 연구에서 A군 연쇄구균에 의한 침습성 질환은 매년 0-2례 발생하였으나 2011년과 2012년에는 각각 4례와 9례로 환자가 많았다. 이는 국내에서 A군 연쇄구균으로 인한 침습성 질환이 증가한 것인지 혹은 일시적인 유행인지 알 수 없으나 향후 추이를 관찰하여야 할 것으로 생각한다. 국내 A군 연쇄구균 침습성 질환에 대한 연구가 많지는 않으나 소아에서 발생한 침습성 질환에 대한 후향적 연구가 일부 있었다. 국내 1996-2005년 18개 병원에서 소아 침습성 질환에 대한 다기관 연구에 따르면 18세 미만 소아에서 침습성 세균질환으로 확인된 전체 766명 중, 29명(3.8%)이 A군 연쇄구균에 의한 감염이었다⁹⁾. 이후 2006년부터 2010년까지 25개 병원 대상으로 18세 미만 소아에서 침습성 질환에 대한 후향적 연구에 따르면 전체 973명 중 25명(2.6%)이 A군 연쇄구균에 의한 것이었다¹⁰⁾. 가장 최근에 조사된 연구는 2011-2013년 25개 병원에서 18세 미만 소아 대상으로 시행된 다기관 연구로, 침습성 질환 572명 중, A군 연쇄구균에 의한 감염은 24명으로 전체의 4.2%를 차지하였다¹¹⁾. 각각의 연구가 조사 기간 및 참여 기관이 다르므로 직접적으로 A군 연쇄구균에 의한 침습성 감염의 발생 빈도를 비교할 수 없으나, 소아의 침습성 세균 감염에 있어서 A군 연쇄구균이 차지하는 비율이 대략 2.6-4.2%인 것으로 알 수 있다.

한편 최근 다른 나라에서 A군 연쇄구균 침습성 질환의 증가가 보고되었다. 미국 유타주에 거주하는 인구대상 감시조사에 따르면 A군 연쇄구균으로 인한 침습성 질환은 18세 이하 소아 10만명 당 2002년에 3.0례에서 2010년에 14.1례로 크게 증가하였다⁵⁾. 스페인에서 1998년부터 2009년까지 전국 14개 소아집중치료실에서 연쇄구균 독소증후군으로 치료받은 환자들에 대한 조사에서 전반 (1998-2003년) 기간에 4례가 발생한데 비해 후반 (2004-2009년) 37례가 확인되어 전체 90%가 후반 6년 동안 발생한 것으로 확인되었다¹²⁾.

A군 연쇄구균 침습성 질환의 증가 이유로 *emm* 유전형의 변화를 고려할 수 있다. A군 연쇄구균 M 단백질은 중요한 독성인자로 *emm* 유전형에 따라 구분되며 *emm* 유전형은 200가지 이상인 것으로 알려져 있다¹³⁾. 시대, 국가,

지역에 따라 *emm* 유전형은 변하는 것으로 알려져 있으며 *emm* 유전형은 호발 질환, 항생제 내성과 관련 있는 것으로 알려져 있다. 1980년대 중반부터 A군 연쇄구균 M1에 의한 침습성 질환이 증가하는 것으로 보고되었는데, Martin 등은 무균체액에서 A군 연쇄구균이 분리되는 경우 중 M1에 의한 경우가 1980-1986년 1% 이하이었는데 1990년에는 7.6%로 증가하였다고 보고하였다¹⁴⁾.

본 연구결과에서 환자들의 연령분포는 0세에서 5세 미만까지의 연령군이 53.3%를 차지하였으며 1세 미만이 26.6%로 나타나 A군 연쇄구균에 의한 침습성 질환은 어린 연령층에서 많이 발생함을 알 수 있었다. 다른 나라에서도 소아에서 A군 연쇄구균으로 인한 침습성 질환은 미국의 경우 0-5세 미만(45.5%), 캐나다는 1세 미만, 유럽 대다수는 0-4세에서 가장 높은 발생을 보였다^{5, 6, 8, 15, 16)}.

본 연구에서 항균제 감수성결과 기록 확인이 가능한 27례 모두에서 penicillin에 감수성을 보였으며, erythromycin과 clindamycin에 대한 내성률은 각각 7.4%, 3.7%로 매우 낮은 것으로 확인되었다. A군 연쇄구균의 macrolide 내성률에 대한 국내 보고는 일부 있으며, 1990년대 이후 점차 증가하는 양상을 보이다가 2002년에 51%로 가장 높았으며 이후 10% 미만으로 감소한 것으로 보고되었다¹⁷⁾. A군 연쇄구균의 macrolide 내성률은 항생제 사용량과 관계 있는 것으로 많이 보고되었다. 일본 등 일부 국가에서는 macrolide 사용량이 증가하면서 내성률이 증가하였으나 사용량이 감소하면서 erythromycin 내성률이 감소하는 것으로 보고하였다^{18, 19)}. 핀란드의 연구에서도 erythromycin 사용량이 내성률에 크게 관련 있는 것으로 보고하였다²⁰⁾. 한편 국내에는 macrolide, 특히 장기 지속되는(long-acting) 새로운 macrolide 항생제의 사용이 증가함에도 불구하고 내성률이 감소하는 것으로 확인되며²¹⁾ 이는 항생제 사용량보다 내성률이 낮은 *emm* 유전형의 분포변화의 가능성을 고려할 수 있다^{17, 22, 23)}. 그러나 이와 같이 결론 내리기 위해서는 국내 침습성 질환 분리 균주를 대상으로 *emm* 유전형 분석 후 분포 변화를 확인해야 할 것이다.

A군 연쇄구균은 대부분의 항균제에 감수성이고 특히 penicillin에 내성 균주가 아직 보고되지 않아 일차약제로 사용된다. 한편, penicillin에 알레르기가 있는 경우 erythromycin 등 macrolide계 항균제로 치료할 수 있으며 또한 침습성 질환에서는 clindamycin을 병합하여 투여하는 것을 권장하고 있으므로²³⁾ erythromycin 등 macrolide계 항균제와 clindamycin에 대한 내성률을 지속적으로 감시하는 것이 중요하다.

본 연구에 포함된 A군 연쇄구균에 의한 침습적 질환 환자 중에는 최근에 수두를 앓았던 경우와 동반된 외상을 가진 경우가 총 30례 중 각각 2례(6.6%)이었고 선행하는 창상을 가진 경우는 4례(13.3%)이었다. 수두는 건강한 소아에서 심한 침습적 질환을 일으키는 중요한 요인으로 알려져 있다^{24, 25)}. 미국에서 1996-2000년 A군 연쇄구균에 의한 침습적 질환 환자 중 수두가 동반된 경우는 9.5%이었고 1997-1999년 미국과 캐나다 공동연구에서는 약 8%에서 수두가 동반되어 본 연구결과와 다소 유사한 결과를 보였다²⁶⁾. 프랑스의 15세 미만의 소아에서의 연구를 보면, 수두가 동반된 경우가 20명(19%)이었고 그 중 19명(95%)가 5세 미만이었다. 본 연구에서도 수두를 앓았던 환자 총 2명(2세 6개월, 3세 6개월)이 모두 5세 미만이었다. 한편 같은 연구에서 피부의 병변 및 질환이 동반된 경우는 19명(18%)이고 6명(6%)의 소아에서만 만성적인 기저질환의 병력이 있었는데⁸⁾ 본 연구에서는 선행하는 창상을 동반한 경우가 4명(13.3%)이었고 10명(33.3%)에서 기저질환의 병력이 있었으며 그 중 2명은 골형성 부전증(Osteogenesis imperfect)이었고 나머지는 각각 심실중격결손, 스테지-웨버 증후군(Sturge-weber syndrome), 피에르-로빈 증후군(Pierre-Robin syndrome), 귀 뒷부분 림프관종(postauricular lymphangioma), 뇌간 교종(brainstem glioma), 선천성 담도폐쇄증, 선천성 담도폐쇄증으로 인해 간이식을 받은 경우와 간경변증을 동반한 선천성 간염유증이 있던 경우였다. 이는 본 연구의 대상기관이 질환의 중증도가 가장 높은 3차병원으로 기저질환 환자가 많은 것으로 생각된다.

본 연구는 국내에서 A군 연쇄구균에 의한 침습성 질환

에 대한 조사를 통해 A군 연쇄구균에 의한 침습성 감염의 임상 양상과 연도별 변화, 항균제 감수성에 대하여 1990년대부터 최근까지의 경향을 확인하고, 임상 양상을 분석했다는 데 의의가 있다. 그러나 대상기관이 중증환자들이 모이는 3차 의료기관임으로 우리나라의 전반적 A군 연쇄구균에 의한 침습성 감염의 양상을 충분히 반영한다고 볼 수 없다는 제한점이 있다. 그러나 국내에는 A군 연쇄구균에 의한 침습성 감염 질환 전반에 대한 임상자료가 매우 제한되어 있으므로, 본 연구결과는 소아에서 A군 연쇄구균으로 인한 침습성 질환에 대한 기초자료로 환자를 직접 진료하는 임상의로 도움이 되리라 생각한다.

향후 A군 연쇄구균에 의한 감염의 임상양상의 변화, 항생제 내성률의 변화와 *emm* 혈청형 변화를 포함하여 역학적인 특성에 대한 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: A군 연쇄구균은 소아에서 인두염, 연조직염을 일으키며 드물게 침습성 질환을 일으키는 중요한 원인균이다. 그리하여 본 연구에서는 한국 소아에서 A군 연쇄구균 침습성 감염증의 임상 양상 및 예후에 대해 조사하고자 하였다.

방법: 1992년 3월부터 2012년 12월까지 서울대학교 어린이병원 및 2003년 3월부터 2012년 12월까지 분당 서울대학교병원에 입원한 환자 중 A군 연쇄구균 침습성 감염증으로 치료받은 18세 이하의 소아를 대상으로 하였다. 의무기록을 후향적으로 분석하여 대상환자들의 임상 양상, 검사결과, 치료방법 및 예후와 합병증에 대해 조사하였다.

결과: A군 연쇄구균 침습성 감염증으로 진단 받은 총 36명의 환자 중 30명에 대해 의무기록을 확인할 수 있었다. 남자가 많았으며(남:여=2.75:1) 환자들의 중앙연령은 4년 2개월(생후 12일부터 15세까지)로 그 중 53.3%가 5세 미만이었다. 질환은 피부 및 연조직감염증(9/30, 30.0%), 국소 감염부위가 없는 균혈증(4/30, 13.3%) 그

리고 관절염 및 골수염(6/30, 20.0%)가 가장 많은 것으로 확인되었다. 연쇄구균 독소쇼크증후군(3/30, 10.0%), 호흡기, 복부 및 중추신경계 감염증도 확인되었다. 전체기간 중 2012년에 환자발생이 가장 많았으며(9/30, 30.0%), 사망한 사례는 없었다. Erythromycin 및 clindamycin에 대한 항생제 내성률은 각각 3.8% 및 7.5%로 확인되었다.

결론: 본 연구를 통해 소아에서 A군 연쇄구균 침습성 감염증으로 입원치료 받은 환자들의 임상양상을 확인할 수 있었으며 주로 5세 미만의 어린 연령층에서 발생하는 것을 알 수 있었다. 지난 20년 동안 한국 소아에서 발생한 A군 연쇄구균 침습성 감염증의 임상적 특성 및 예후를 조사함으로써 향후 임상에서 환자를 빠르게 인지하고 적절하게 치료하는데 본 연구결과가 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

References

- World Health Organization. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. 2005.
- Meehan M, Murchan S, Bergin S, O'Flanagan D, Cunney R. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013. *Euro Surveill* 2013;18:20556.
- Health Protection Report, 2013. Group A streptococcal infections: update on seasonal activity 2012/2013. Available from: <http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2013/news1713.htm>.
- Darenberg J, Henriques-Normark B, Lepp T, Tegmark-Wisell K, Tegnell A, Widgren K. Increased incidence of invasive group A streptococcal infections in Sweden, January 2012–February 2013. *Euro Surveill* 2013;18:20443.
- Stockmann C, Ampofo K, Hersh AL, Blaschke AJ, Kendall BA, Korgenski K, et al. Evolving epidemiologic characteristics of invasive group a streptococcal disease in Utah, 2002–2010. *Clin Infect Dis* 2012;55:479–87.
- Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2008;46:2359–67.
- Minodier P, Bidet P, Rallu F, Tapiero B, Bingen E, Ovetchkine P. Clinical and microbiologic characteristics of group A streptococcal necrotizing fasciitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:541–3.
- Lepoutre A, Doloy A, Bidet P, Leblond A, Perrocheau A, Bingen E, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in France in 2007. *J Clin Microbiol* 2011;49:4094–5100.
- Lee JH, Cho HK, Kim KH, Kim CH, Kim DS, Kim KN, et al. Etiology of invasive bacterial infections in immunocompetent children in Korea (1996–2005): a retrospective multicenter study. *J Korean Med Sci* 2011;26:174–83.
- Cho EY, Kim YJ, Eun BW, Kim YK, Cho DS, Lee HS, et al. Causative pathogens among childhood bacterial invasive infection in Korea; a multicenter study, 2006–2010. In: The 2012 Annual Meeting of the Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; 2012 Nov 10; Seoul, Korea.
- Cho EY, Choi EH, Lee H, Kang JH, Kim KH, Lee HJ, et al. Multicentric approach for analysis of serotypes of pneumococcus isolated from invasive infections in Korean children. Korea. In: The 2013 Annual Meeting of the Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; 2013 Nov 9; Seoul, Korea.
- Rodríguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I. ad hoc Streptococcal toxic shock syndrome collaborative group of Spanish society of pediatric intensive care. Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr* 2011;170:639–44.
- McMillan DJ, Drèze PA, Vu T, Bessen DE, Guglielmini J, Steer AC. Updated model of group A streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E222–9.
- Martin DR, Single LA. Molecular epidemiology of group A streptococcus M type 1 infections. *J Infect Dis* 1993;167:1112–7.
- O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000–2004. *Clin Infect Dis* 2007;45:853–62.
- Tyrrell GJ, Lovgren M, Kress B, Grimsrud K. Invasive group A streptococcal disease in Alberta, Canada (2000 to 2002). *J Clin Microbiol* 2005;43:1678–83.
- Kim SH. Epidemiology and erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in the last 20 years. *Korean J Clin Microbiol* 2011;14:119–125.
- Fujita K, Muroto K, Yoshikawa M, Murai T. Decline

- of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1075-8.
- 19) Bass JW, Weisse ME, Plymyer MR, Murphy S, Eberly BJ. Decline of erythromycin resistance of group A beta-hemolytic streptococci in Japan. Comparison with worldwide reports. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:67-71.
 - 20) Bergman M, Huikko S, Pihlajamäki M, Laippala P, Palva E, Huovinen P, et al; Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. *Clin Infect Dis* 2004;38:1251-6.
 - 21) Koh E, Kim S. Decline in erythromycin resistance in group A streptococci from acute pharyngitis due to changes in the emm genotypes rather than restriction of antibiotic use. *Korean J Lab Med* 2010;30:485-90.
 - 22) Oliver MA, García-Delafuente C, Cano ME, Pérez-Hernández F, Martínez-Martínez L, Albertí S. Rapid decrease in the prevalence of macrolide-resistant group A streptococci due to the appearance of two epidemic clones in Cantabria (Spain). *J Antimicrob Chemother* 2007;60:450-2.
 - 23) American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review. *Pediatrics* 1998;101:136-40.
 - 24) Wilson GJ, Talkington DF, Gruber W, Edwards K, Dermody TS. Group A streptococcal necrotizing fasciitis following varicella in children: case reports and review. *Clin Infect Dis* 1995;20:1333-8.
 - 25) Doctor A, Harper MB, Fleisher GR. Group A beta-hemolytic streptococcal bacteremia: historical overview, changing incidence, and recent association with varicella. *Pediatrics* 1995;96:428-33.
 - 26) Factor SH, Levine OS, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Skoff T, et al. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1062-6.