

18세 이하 무비증 환자에서 발생한 침습성 세균 감염증에 대한 후향적 연구

최용준 · 서유리 · 이진아

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과

A Retrospective Study of Invasive Bacterial Infections in Children with Asplenia

Yong-Joon Choe, Euri Seo, Jina Lee

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

Purpose: Because children with asplenia have an increased risk of fulminant infection associated with a high fatality, chemoprophylaxis, and vaccinations against encapsulated bacteria are recommended. However, there have been few reports of the burden of severe bacterial infection and the current status of chemoprophylaxis and immunization among children with asplenia in Korea.

Methods: We conducted a retrospective study including children with asplenia who were treated at our institute between January 1997 and December 2016.

Results: From a total of 213 children with asplenia, 114 (53.5%) had congenital asplenia and 58 (27.2%) had functional asplenia. The remaining 41 (19.3%) had acquired asplenia with the median age at splenectomy being 12.2 years (range, 5.0 to 16.9 years); the most common cause of splenectomy was hereditary spherocytosis (39.0%). The chemoprophylaxis rate was 16.4%. The immunization rates were 44.1% for pneumococcus, 53.0% for *Haemophilus influenzae* type B, and 10.7% for meningococcus. The incidence of invasive bacterial infection among children with asplenia was 0.28/100 person-year; a total of six episodes (2.8%) were observed in five patients with congenital asplenia and one patient with functional asplenia. The median age for these infections was 15 months (range, 4 to 68 months). Five of the six episodes were bacteremia, and the other was meningitis. The most common pathogen was *Streptococcus pneumoniae* (n=3), followed by *H. influenzae* (n=1). Three of the six patients (50.0%) died, all of whom had pneumococcal bacteremia. None of the six had chemoprophylaxis or proper vaccinations.

Conclusions: Although there is an increased risk of a severe infection proper vaccinations and chemoprophylaxis are still lacking. Physicians should be encouraged to implement appropriate chemoprophylaxis and immunizations for patients with asplenia.

Key Words: Splenic diseases; Vaccination; Chemoprevention; Child; Korea

접수: 2017년 9월 14일

수정: 2017년 9월 25일

승인: 2017년 9월 26일

책임저자: 이진아

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과

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

E-mail: entier@amc.seoul.kr

서론

무비증(asplenia)은 비장이 없거나 비장의 기능장애를 뜻하며 비장절제술로 인한 후천성 무비증, 선천적으로 비장이 없는 선천성 무비증, 그리고 다비장증(polysplenia)이나 겸상적혈구빈혈 등의 비장 기능이 저하된 기능성 무비증 등 3가지로 분류할 수 있다¹⁾. 무비증에서 세균 감염증이 호발하는 것으로 알려져 있는데, 특히 비장절제술 후

전격성 감염(overwhelming post-splenectomy infection)이 대표적으로 잘 알려져 있고 이 경우 사망률이 50% - 70%로 높을 수 있다²⁾. 무비증 환자에서 침습성 세균 감염증 발생을 예방하는 조치로서 예방적 항생제 적용과 피막세균에 대한 예방접종 시행 및 발열 발생 시 조기 경험적 항균제 투약 등이 강조되어 왔다³⁾. 이러한 조치에도 불구하고 무비증 환자에서 침습성 세균 감염 발생 보고가 지속되고 있으며, 환자의 관련 지식 및 예방적 항생제 그리고 적절한 예방접종의 적용 비율은 여전히 낮은 수준으로 지적되고 있다⁴⁾. 국내에서는 1989년 Choi 등⁵⁾의 선천성 무비증 및 다비장증과 연관된 해부학적 이상에 대한 연구 외에 무비증에서의 세균 감염증과 관련된 연구는 찾기 어렵다.

국내에서는 최근 수십 년간 피막세균에 대한 백신 영역에서 큰 변화가 있었는데, 1991년에 폐렴사슬알균 23가 다당 백신이, 1995년에는 b형 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae* type B [Hib]) 단백질결합 백신, 2003년에는 폐렴사슬알균 7가 단백질결합 백신, 2010년에는 폐렴사슬알균 10가 및 13가 단백질결합 백신이 허가되었다. 2012년에는 수막알균 단백질결합 백신이 만 11세 이상에서 그리고 2014년에는 2개월 이상 영아에서 허가되었다. 이와 더불어 2013년에는 Hib 백신, 2014년에는 폐렴사슬알균 10가 및 13가 단백질결합 백신이 국가필수예방접종으로 지정되었다⁶⁾. 이러한 국내 의료환경의 변화에 따라 무비증 소아에서 침습성 세균 감염증 발생 양상의 변화가 있으리라 생각되며, 예방적 항생제 처방 등 적절한 예방 조치, 특히 피막세균 예방접종에 대한 현 상태 평가가 필요하다. 이에 저자들은 최근 20년간 서울아산병원 어린이병원에서 진단 및 치료받은 18세 이하의 후천성, 선천성 및 기능성 무비증 환자에서 침습성 세균 감염증의 발생 빈도 및 호발균주와 함께 예방적 항생제 처방 및 피막세균 예방접종 현황을 분석하고자 하였다.

방법

1. 연구 대상

1997년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 20년 동안 서울아산병원 어린이병원에서 무비증으로 진단받고 최소 1년 이상 추적 관찰이 가능했던 18세 이하의 소아청소년 환자를 대상으로 후향적 의무기록 분석을 하였다. 연구 기간 동안 19세 이상의 연령에 도달한 경우는 추적 관찰을 종료하였다. 무비증 환자 중 장기이식 혹은 조혈모세포이

식을 받은 환자 그리고 항암치료를 받거나 면역억제제를 복용하는 면역저하자라는 대상에서 제외하였다.

의무기록 분석 시 대상 환자들에게서 무비증의 원인, 예방적 항생제 처방 여부 및 폐렴사슬알균, Hib, 수막알균 백신 등 3가지 백신의 접종력을 조사하였다. 또한, 이들에게서 발생한 침습성 세균 감염증의 발생 시기, 원인 균종 및 임상 경과를 수집하였다.

2. 정의

후천성 무비증은 외상이나 특발혈소판감소자색반병(idiopathic thrombocytopenic purpura [ITP]), 유전구형적혈구증(hereditary spherocytosis), 일차성 혹은 이차성 비장 질환 등 여러 이유로 비장절제술을 시행 받은 환자로 정의하였다. 선천성 무비증은 초음파, 컴퓨터단층촬영술(computed tomography [CT]), 자기공명영상(magnetic resonance imaging), 또는 비장스캔검사로 선천적으로 비장이 없는 것을 확인한 경우로 정의하였으며, 기능성 무비증은 상기 검사법으로 다비장증을 포함한 비장의 형태학적 이상을 확인한 경우나 겸상적혈구빈혈로 진단받은 경우로 정의하였다.

침습성 세균 감염증은 정상적으로 무균성 체액인 혈액, 뇌척수액, 관절액 및 흉수 등에서 세균이 동정된 경우로 정의하였다. 단, 의료기관 관련 감염증인 기관삽관 관련 또는 중심정맥관 관련 감염증은 배제하였다. 그리고 혈장 응고효소 음성 포도알균이 동정된 경우에는 미국 Centers for Disease Control and Prevention의 Laboratory-confirmed bloodstream infections의 기준에 따라 38℃ 이상의 발열 혹은 오한, 저혈압 등이 동반되면서 2번 이상 배양 동정된 경우를 진성 감염으로 간주하였다⁷⁾.

무비증 환자에서 세균 감염증 발생에 대한 예방 목적으로 선천성 또는 기능성 무비증의 경우는 최소 만 5세 이전까지, 후천성 무비증의 경우는 비장절제술 후 최소 1년까지 경구 항생제를 복용하는 지침 하에¹⁾, 예방적 항생제 처방은 최소 1년 이상 예방적 항생제 사용이 확인된 경우로 정의하였다. 예방접종력은 2015년 대한소아과학회에서 추천하는 예방접종 일정에 맞추어 접종 완료 여부를 조사하였다⁶⁾. 단, 폐렴사슬알균 백신 접종의 경우에는 추가 폐렴사슬알균 다당 백신을 접종받지 않았더라도 연령에 맞추어 단백질결합 백신을 접종 완료한 경우 또는 단백질결합 백신 접종 없이 연령에 맞추어 다당 백신 접종을 완료한 경우를 모두 폐렴사슬알균 백신 접종 완료군으로 정의하였다. 침습성 세균 감염증 관련 사망은 감염증 발생 후 30일 이내에 사망한 경우로 정의하였다.

3. 윤리 성명

연구 대상자의 개인식별정보를 익명화하여 후향적으로 자료를 수집 및 분석한 연구로 서울아산병원 임상연구심의위원회에서 동의서를 면제받아 진행하였다(IRB No. 2017-0334).

결과

1. 연구 대상자 및 각 무비증 집단의 특성

1997년 1월부터 2016년 12월까지 20년 동안 총 219명의 18세 이하의 무비증 환자가 확인되었으며, 이 중 고형장기이식 혹은 조혈모세포이식을 받은 환자 3명, 악성 종양 환자 2명, 그리고 면역억제제를 복용하는 환자 1명을 제외한 총 213명이 최종 연구 대상자에 포함되었고, 이 중 남아의 비율은 51.2%였다(Table 1).

총 213명의 무비증 환자 중 비장절제술로 인한 후천성 무비증은 41명(19.3%)이었으며 비장절제술을 시행 받은 중앙 연령은 12.2세(범위, 5.0–16.9세)였다. 비장절제술의 가장 흔한 원인은 유전구형적혈구증(39.0%, 16/41)이었으며, ITP (26.8%, 11/41)가 2번째였다. 이외 비장 질환 6명(비장 낭종, 3명; 비장 경색, 2명; 비장 염전, 1명) 및 외상 5명(12.2%)의 순이었다. 선천성 무비증은 총 114명(53.5%)이었으며 113명이 우심방이성체(right atrial isomerism)를 동반한 복잡 선천성 심기형을 가지고 있었으

나 1명은 단독 선천성 무비증이였다. 기능성 무비증은 58명(27.2%)으로 이 중 1명은 작고 둥근 모양의 이상 비장을 가지고 있었고 나머지 57명은 모두 다비장증이였다. 기능성 무비증 58명 중 42명(72.4%)은 복잡 선천성 심기형을 가지고 있었으며 이 중 40명은 좌심방이성체(left atrial isomerism)를 동반한 복잡 선천성 심기형이었고 2명은 우심방이성체를 동반한 복잡 선천성 심기형이였다. 선천성 무비증과 기능성 무비증 집단에서 비장의 이상 유무를 확인한 검사는 초음파가 가장 흔하였으(132명, 76.7%), 그 다음은 CT가 30명(17.4%)이였다.

2. 침습성 세균 감염증

연구 기간 동안 총 6명의 무비증 환자에서 각 1예씩, 총 6예(2.8%)의 침습성 세균 감염증이 확인되어, 무비증 환자에서 침습성 세균 감염증 발생 빈도는 연간 100명 당 0.28예였다(Table 1). 침습성 세균 감염증은 2000–2001년 동안은 연간 2예씩 발생하였고, 2006년 및 2007년에 각 1예씩 발생 이후로 2008년 이후로는 감염증 발생이 없었다. 6예 모두 복잡 선천성 심기형을 가진 환자에서 발생하였으며, 1명은 기능성 무비증 환자였고 나머지 5명은 선천성 무비증 환자였다. 비장절제술을 받은 후천성 무비증군에서 침습성 감염증은 없었다.

침습성 세균 감염증 발생 시의 연령의 중앙값은 15개월(범위, 4–68개월)이였다. 가장 흔한 원인 균종은 *Streptococcus pneumoniae* (n=3)였으며 *Haemophilus influ-*

Table 1. Characteristics of Children with Acquired, Congenital, or Functional Asplenia

Characteristic	Total (n=213, 100.0%)	Acquired (n=41, 19.3%)	Congenital (n=114, 53.5%)	Functional (n=58, 27.2%)
Male sex	109 (51.2)	23 (56.1)	61 (53.5)	25 (43.1)
Comorbidity with CCHD	155 (72.8)	0 (0.0)	113 (99.1)	42 (72.4)
Follow-up (mo)	113 (12–216)	58 (12–147)	172.5 (16–216)	78.5 (12–216)
Age at splenectomy* (yr)	NA	12.2 (5.0–16.9)	NA	NA
Chemoprophylaxis [†]	35 (16.4)	15 (36.6)	19 (16.7)	1 (1.7)
Unknown vaccination history	45 (21.1)	3 (7.3)	33 (28.9)	9 (15.5)
Invasive bacterial infection	6 (2.8)	0	5 (4.4)	1 (1.7)
Bacteremia	5 (83.3)	0	4 (80.0)	1 (100.0)
Meningitis	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0
Mortality	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0
Time to infection (mo)	15 (4–68)	-	16 (8–68)	4

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

*The most common cause of splenectomy was hereditary spherocytosis (n=16, 39.0%) followed by idiopathic thrombocytopenic purpura (n=11, 26.8%), splenic disease (n=6, 14.6%), trauma (n=5, 12.2%), and others (n=2, 4.9%). Three out of six patients with splenic disease had a splenic cyst, two had splenic infarction and one had splenic torsion. One out of others was pancreatitis and the other was secondary splenomegaly by portal vein thrombosis.

[†]Being received prophylactic antibiotics at least 12 months among patients who observed for 12 months or longer.

Abbreviations: CCHD, complex congenital heart disease; NA, not applicable.

enae, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*이 각각 1예였다. *H. influenzae*로 인한 뇌수막염이 1예였고 나머지 5예는 모두 균혈증이었다(Table 2). *E. faecium* 균혈증 1예는 담관염에 따른 이차성 균혈증이었으며 나머지 4예의 균혈증은 원발 병소가 명확하지 않은 일차성 균혈증이었다.

침습성 감염증 6예 중 3명이 사망하여 50.0%의 사망률을 보였고 3예 모두 폐렴사슬알균에 의한 균혈증이었다. 사망한 3명의 폐렴사슬알균 균혈증 환아들 모두 균혈증 발생 48시간 이내에 사망하였다. 6명 중 4명에서 예방접종력을 확인할 수 있었는데, 폐렴사슬알균 예방접종은 4명 모두 받지 않았고 Hib 예방접종은 4명 중 1명만이 접종을 완료하였으나 *H. influenzae* 뇌수막염 환아의 경우는 Hib 예방접종을 받지 않았다. 수막알균 백신의 경우 6명 모두 접종을 받지 않았다. 예방적 항생제의 경우 6명 모두 처방력이 없었다.

3. 예방적 항생제 처방률

전체 213명의 무비증 환자 중 1년 이상 예방적 항생제를 처방한 경우는 35명(16.4%)이었다. 후천성 무비증군에서 예방적 항생제 처방 빈도가 36.6% (15/41)였으며, 선천성 무비증군에서는 16.7% (19/114), 기능성 무비증군에서는 1.7% (1/58)였다(Table 1). Amoxicillin이 가장 흔히 처방된 예방적 항생제였으며(94.3%, 33/35), 이 외 azithromycin 및 cefaclor가 각 1예씩 있었다. 항생제 유지기간의 중앙값은 41.0개월(범위, 12-161개월)이었으며, 후천성 무비증의 경우 41.0개월(범위, 15-122개월), 선천성 무비증 41.0개월(범위, 14-161개월) 및 기능성 무비증의 경우 12개월이었다.

침습성 세균 감염증 발생 예가 마지막으로 있었던 2007

년을 분기점으로 하여 예방적 항생제 처방률을 비교해 보면, 1997-2007년동안 무비증으로 진단받은 환아에서는 10.2% (13/127)였으나 2008-2016년에는 30.2% (26/86)

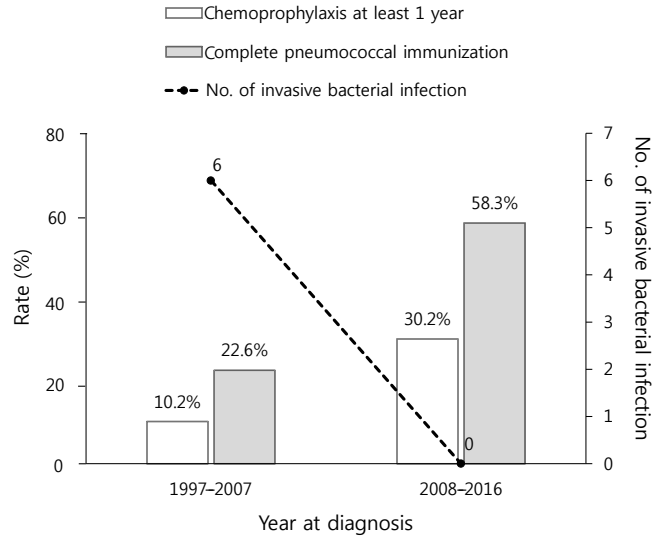


Fig. 1. Chemoprophylaxis and pneumococcal vaccination status by year at diagnosis. As there have been no cases of invasive bacterial infection since 2008, asplenic children were divided into two groups by diagnosed year, respectively: ones who were diagnosed with asplenia between 1997 and 2007 and the others who were diagnosed with asplenia between 2008 and 2016. The rate of chemoprophylaxis was 10.2% (13/127) among children who were diagnosed with asplenia between 1997 and 2007, but 30.2% (26/86) were received chemoprophylaxis among those who were diagnosed between 2008 and 2016. Similarly, in pneumococcal vaccination, 22.6% (19/84) were vaccinated completely among children who were diagnosed with asplenia between 1997 and 2007, but 58.3% (49/84) were vaccinated completely among those who were diagnosed between 2008 and 2016.

Table 2. Characteristics of Episodes of Invasive Bacterial Infection in Patients with Asplenia

Patient	Sex	Asplenia	Comorbidity	At infection			Outcome	Chemoprophylaxis	Immunization status*		
				Year/Age	Type	Identification			Pnc	Hib	Mnc
A	F	Functional	AVSD, BA	2001/4 mo	Bacteremia	<i>Enterococcus faecium</i>	Survival	None	None	None	None
B	F	Congenital	HLHS, IAA	2000/14 mo	Bacteremia	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Survival	None	None	None	None
C	M	Congenital	AVSD, TGA, PA	2007/23 mo	Meningitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	Survival	None	None	None	None
D	M	Congenital	AVSD, DORV	2000/8 mo	Bacteremia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Death	None	Unknown	Unknown	None
E	M	Congenital	AVSD, DORV	2001/16 mo	Bacteremia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Death	None	Unknown	Unknown	None
F	M	Congenital	AVSD, DORV, TAPVR	2006/68 mo	Bacteremia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Death	None	None	Completion	None

*Immunization status at infection.

Abbreviations: Pnc, pneumococcal conjugate or polysaccharide vaccine; Hib, *Haemophilus influenzae* type B vaccine; Mnc, meningococcal vaccine; AVSD, atrioventricular septal defect; BA, biliary atresia; HLHS, hypoplastic left heart syndrome; IAA, interruption of aortic arch; TGA, transposition of great arteries; PA, pulmonary atresia; DORV, double outlet of right ventricle; TAPVR, total anomalous of pulmonary venous return.

86)로 예방적 항생제 처방률이 상승하였다(Fig. 1).

4. 피막세균에 대한 예방접종률

총 213명의 무비증 환자 중 예방접종력을 확인할 수 없었던 45명을 제외하고, 예방접종 여부를 확인할 수 있었던 168명(78.9%)의 무비증 환자에서 폐렴사슬알균, Hib 및 수막알균에 대한 예방접종 여부를 조사하였다(Table 3). 이 중 폐렴사슬알균, Hib 및 수막알균 3가지 균종에 대한 예방접종을 모두 완료한 환자는 8.3% (14/168)였다. 1997-2007년 사이에 무비증으로 진단받은 환자의 단백질결합 혹은 다당 폐렴사슬알균 백신 접종 완료율은 22.6% (19/84)였으나 2008-2016년에는 58.3% (49/84)였다(Fig. 1).

폐렴사슬알균의 경우 단백질결합 백신 혹은 다당 백신 중 어느 하나라도 완료한 접종률은 44.1%였으며, 후천성, 선천성 그리고 기능성 무비증군에서 각각에서는 57.9%, 34.6% 그리고 49.0%였다. 폐렴사슬알균 백신을 한번도 접종한 적이 없는 무비증 환자는 29.8%였다. Hib 백신의 경우 예방접종을 완료한 경우는 53.0%였으며, 접종력이 전혀 없는 경우는 39.8%였다. 수막알균 백신 접종을 완료한 무비증 환자는 10.7%였으며, 후천성, 선천성 그리고 기능성 무비증군에서 각각 7.9%, 11.1% 및 12.2%였다. 수막알균 백신을 한번도 접종한 적이 없는 경우는 85.1%로서, 후천성, 선천성 및 기능성 무비증군에서 각각 86.8%, 82.7% 및 87.8%였다.

고찰

최근 20년간 서울아산병원에서 무비증으로 진단받은 18세 이하의 소아청소년에서 적절한 예방적 항생제 처방 또는 피막세균에 대한 3가지 예방접종 완료율은 20% 미만으로 낮았으며, 침습성 세균 감염증 발생 빈도는 0.28 예/100인년이었고 이와 관련된 사망률은 50.0%였다. 침습성 세균 감염증의 가장 흔한 원인 균주는 폐렴사슬알균이었다.

비장이 없거나 기능장애가 있는 경우 세균 감염, 특히 피막세균 그중에서도 폐렴사슬알균 질환의 위험이 증가한다는 것은 잘 알려져 있다⁸⁾. 무비증과 침습성 세균 감염과의 관계는 비장절제술 후 전격성 감염에 대한 연구가 대부분인데, 비장절제술 후 세균 감염증 발생 빈도는 3.0%-8.1%, 100인년 당 0.29-0.89건 등으로 보고되고 있다⁹⁻¹²⁾. 한편 2009년 Thomsen 등¹³⁾은 덴마크에서 3,812명의 비장절제술을 받은 환자와 일반 인구를 비교한 연구에서 감염으로 인한 병원 진료 횟수가 일반 인구에서 100인년에 2건임에 비해 비장절제술을 받은 환자에서 7.7건으로 유의하게 높음을 보고하였다. 본 연구에서도 선행 연구와 비슷하게 213명 중 2.8%인 6명에서, 100인년 당 0.28예의 빈도로 침습성 세균 감염이 발생하였으며 대부분 선천성 무비증군에서 발생하였다. 하지만 후천성 무비증군에서는 침습성 세균 감염증 발생이 관찰되지 않았는데, 이는 비장절제술을 받은 후천성 무비증 환자군이 41명으로 그 수가 적었다는 점, 그리고 비장절제술을 받은 연령의 중앙값이

Table 3. Vaccination Status of Asplenic Children against Encapsulated Bacteria

Encapsulated bacterial vaccination	Total (n=168, 100.0%)	Acquired (n=38, 22.6%)	Congenital (n=81, 48.2%)	Functional (n=49, 29.2%)
Pnc*				
Completion	74 (44.1)	22 (57.9)	28 (34.6)	24 (49.0)
Incompletion	44 (26.2)	14 (36.8)	15 (18.5)	15 (30.6)
None	50 (29.8)	2 (5.3)	38 (46.9)	10 (20.4)
Hib†				
Completion	89 (53.0)	25 (65.8)	31 (38.3)	33 (67.3)
Incompletion	12 (7.1)	0	7 (8.6)	5 (10.2)
None	67 (39.8)	13 (34.2)	43 (53.1)	11 (22.4)
Mnc‡				
Completion	18 (10.7)	3 (7.9)	9 (11.1)	6 (12.2)
Incompletion	7 (4.2)	2 (5.3)	5 (6.2)	0
None	143 (85.1)	33 (86.8)	67 (82.7)	43 (87.8)

Values are presented as number (%).

*Pnc: 23-valent polysaccharide vaccine or protein-conjugate vaccine against *Streptococcus pneumoniae*.

†Hib: Protein-conjugate vaccine against *Haemophilus influenzae* type B.

‡Mnc: Protein-conjugate vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup A, C, W-135, and Y.

12.2세로 다른 무비증 환아군에 비해 비교적 높은 연령이 었다는 점, 또한 후천성 무비증군에서 1년 이상 예방적 항 생제 처방률과 폐렴사슬알균 백신 접종률이 다른 군에 비 해 높다는 점 등이 그 이유로 생각된다.

무비증 환자에서 세균 감염증은 발생 빈도가 높을 뿐만 아니라 이와 관련된 사망률이 40% - 70%로 높아 임상적 으로 매우 중요하다²⁾. 본 연구에서도 6건의 침습성 세균 감염에서 3건이 사망하여 50.0%의 사망률을 보였다. 특히 침습성 세균 감염증이 발생한 6예 모두 예방적 항생제 처 방을 받지 못했으며, 피막세균 예방접종력을 확인할 수 있 었던 4명 중 Hib 접종을 받은 1명 외에 폐렴사슬알균 및 수막알균 접종을 받은 환아는 없었다. 무비증 환자에서 심 각한 세균 감염의 위험성이 그간 잘 알려져 있었음에도 폐렴사슬알균 등 피막세균에 대한 예방접종이나 예방적 항생제 처방, 관련 지식에 대한 환자 교육 등 예방 차원 의 관리는 여전히 미흡하다는 보고가 지속되었다. 1997년 Waghorn과 Mayon-White¹⁴⁾가 비장절제술 후 발생한 전 격성 패혈증 환자에서 폐렴사슬알균 예방접종을 받은 환 자는 40명 중 12명이었고, 9명만이 예방적 항생제를 다양 한 기간으로 복용하였음을 보고하였다. 2016년 독일에서 비장절제술 후 전격성 감염에 대한 전향적 다기관 코호트 연구에서도 가장 흔한 원인균이 폐렴사슬알균이었음에도 폐렴사슬알균에 대한 예방접종률은 42%로 낮았으며 예방 적 항생제 처방을 받은 환자는 6%에 불과하였다¹⁵⁾. 2011 년 Mahlaoui 등¹⁶⁾은 프랑스 전국의 단독 선천성 무비증 환 자 20명에 대한 후향적 조사연구에서 15명의 환자가 18건 의 침습성 세균 감염을 겪었으며 가장 흔한 균은 폐렴사 슬알균(61%)이었고 이 중 9명인 45%가 전격성 감염으로 사망하였으나, 사망한 모든 환자가 폐렴사슬알균 예방접 종이나 예방적 항생제 처방을 받지 않았음을 보고하였다. 본 연구에서도 1년 이상 예방적 항생제를 유지한 환자는 16.4%밖에 되지 않았으며, 피막세균 예방접종률도 폐렴 사슬알균은 44.1%, Hib은 53.0%로 낮았으며, 수막알균은 10.7%밖에 되지 않았다. 그런데 침습성 세균 감염증 발생 예를 시기별로 살펴보면 6예 모두 2007년까지 발생하였 으며 2008년부터는 감염증 발생 예가 없었는데, 이는 최 근의 예방적 항생제 처방률 및 예방접종률의 증가와 관련 이 있겠으며 이에 대한 좀 더 대규모의 장기적인 연구가 필수적이겠다.

본 연구의 제한점은 첫째로 단일 기관 후향적 의무기록 분석 연구라는 것이다. 하지만 본 의료기관은 선천성 심질 환을 포함한 다양한 중증 환자의 비율이 높은 3차 의료기 관으로 단일 기관임에도 비교적 많은 무비증 환자가 포함

될 수 있었다. 둘째는 비장의 기능장애는 선천성, 혈액 관 련, 면역성, 장관성, 감염성 그리고 의원성 등 다양한 질병 과 연관되어 있는데¹⁷⁾, 그중에서도 겸상적혈구빈혈, 조혈 모세포이식 및 이식편대숙주병 그리고 Celiac 병이 특히 비장의 기능장애와 연관이 있다고 알려져 있다¹²⁾. 하지만 본 연구에서는 조혈모세포이식 및 이식편대숙주병 등은 비장 기능 저하 외의 면역저하 상태에 따른 다양한 기회 감염증이 발생할 수 있어서 이들에 대한 분석은 포함하지 않았다. 셋째로는 무비증 환자의 약 20%에서 예방접종력 을 확인할 수 없었다. 국내에서 예방접종기록의 전산등록 은 2000년 이후 보건소부터 시작되어, 예방접종 국가지원 사업으로 민간의료기관에서의 예방접종 본인 부담금이 5 천원으로 경감된 2012년에도 접종기록 누락률이 15%로¹⁸⁾ 정확한 예방접종률 산출에 어려운 점이 있었다.

본 연구는 최근 10 - 20년간 특히 피막세균 백신 영역 에서 큰 변화가 있었던 국내 의료환경 하에서 소아청소년 무비증 환자의 발생 현황, 침습성 세균 감염증의 발생과 예방적 항생제 처방 및 피막세균 예방접종의 실태를 기술 분석한 국내 최초의 연구로 그 의미가 있다. 무비증 환자 에서 높은 사망률을 보이는 침습성 세균 감염의 위험성은 전통적으로 잘 알려져 있음에도 불구하고 적절한 예방적 항생제 처방 및 필수 예방접종률은 여전히 낮은 수준이다. 그러므로 무비증 환자를 만날 수 있는 임상 의사는 정기 적 추적 관찰뿐만 아니라 적절한 예방적 항생제 처방 및 필수 예방접종에 대해 숙지할 필요가 있겠다.

References

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2012:88-90.
2. Gilsdorf JR. Infections in Asplenic Patients. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2015:3466-74.
3. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a

- working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol* 2011;155:308-17.
4. El-Alfy MS, El-Sayed MH. Overwhelming postsplenectomy infection: is quality of patient knowledge enough for prevention? *Hematol J* 2004;5:77-80.
 5. Choi JY, Yun YS, Hong CY. Clinical study on asplenia and polysplenia syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1989;32:653-8.
 6. The Korean Pediatric Society. 2015 Report of the committee on infectious disease. Immunization guideline. 8th ed. Seoul: The Korean Pediatric Society, 2015.
 7. 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 Oct 9]. Available from: <http://www.cdc.gov>.
 8. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med* 2014;371:349-56.
 9. Styrts B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med* 1990;88:33N-42N.
 10. Lynch AM, Kapila R. Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:693-707.
 11. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001;43: 182-6.
 12. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, Wayne B, Chalmers J, Jones IG, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006;119:276.e1-7.
 13. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151:546-55.
 14. Waghorn DJ, Mayon-White RT. A study of 42 episodes of overwhelming post-splenectomy infection: is current guidance for asplenic individuals being followed? *J Infect* 1997;35:289-94.
 15. Theilacker C, Ludewig K, Serr A, Schimpf J, Held J, Bogelein M, et al. Overwhelming postsplenectomy infection: a prospective multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 2016;62:871-8.
 16. Mahlaoui N, Minard-Colin V, Picard C, Bolze A, Ku CL, Tournilhac O, et al. Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J Pediatr* 2011;158:142-8.
 17. Jacobsen CT, Shurin SB. Disorders of the spleen. In: Stosel TP, Handin RI, Lux SE, editors. *Blood: principles and practice of hematology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:649-72.
 18. Lee S. Investigation and management of children with no vaccinations recorded on the National Immunization Registry Information System. Cheongju: Korea Centers for Disease Control & Prevention, 2016.

요약

목적: 무비증 환자에서 높은 사망률을 보이는 침습성 세균 감염의 위험성은 잘 알려져 있으며 예방적 항생제 처방 및 특히 피막세균에 대한 예방접종이 강조된다. 최근 피막세균에 대한 국내 백신 영역에서 많은 변화가 있었으나 국내 무비증 소아청소년 환자의 현황과 침습성 세균 감염, 예방적 항생제 처방 및 예방접종의 실태에 관한 보고는 찾기 어렵다.

방법: 1997년 1월부터 2016년 12월까지 20년간 단일 3차 병원의 18세 이하 소아청소년 무비증 환자를 대상으로 후향적 의무기록 분석 기술 연구를 시행하였다.

결과: 총 213명의 소아청소년 무비증 환자 중 선천성 무비증은 114명(53.5%), 기능성 무비증은 58명(27.2%)이었으며 나머지 41명(19.3%)은 후천성 무비증이었다. 비장절제술을 받은 중앙 연령은 12.2세(범위, 5.0 - 16.9세)였으며 수술의 가장 흔한 원인은 유전구형적혈구증(39.0%)이었다. 전체 무비증 환자 중 16.4%만이 1년 이상 예방적 항생제를 유지하였고 항균제는 amoxicillin이 94.3%로 가장 흔하였으며 유지기간 중앙값은 41개월(범위, 12 - 161개월)이었다. 전체 무비증 환자 중 168명(78.9%)에서 예방접종력을 확인할 수 있었으며, 각 피막세균에 대한 예방접종률은 폐렴사슬알균이 44.1%, b형 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae* type B)은 53.0%, 수막알균은 10.7%로 낮았고 3가지 백신을 모두 완료한 환자는 8.7%에 불과하였다. 연구 기간 동안 총 6명에서 6예(2.8%, 0.28/100인년)의 침습성 세균 감염증이 발생하였고 5예는 선천성 무비증, 1예는 기능성 무비증군에서 발생하였으며 발생 중앙 연령은 15개월(범위, 4 - 68개월)이었다. 6예 중 5예는 균혈증, 1예는 뇌수막염이었고, 가장 흔한 균은 폐렴사슬알균(n=3)이었으며 그 외 *H. influenzae*가 1예 있었다. 6예 중 3예(50.0%)가 사망하였고 모두 폐렴사슬알균 균혈증이었다. 6예 모두 예방적 항생제를 처방받지 않았고 예방접종력을 확인할 수 있었던 4예 중 1예만 Hib의 접종을 완료하였으나 나머지 모두는 피막세균 예방접종을 전혀 받지 않았다.

결론: 무비증 환자에서 높은 사망률을 보이는 침습성 세균 감염의 위험은 전통적으로 잘 알려져 있음에도 불구하고 적절한 예방적 항생제 처방 및 필수 예방접종률은 여전히 낮은 수준이다. 따라서 임상 의사는 무비증 환자의 정기적 추적 관찰뿐만 아니라 적절한 예방적 항생제 및 필수 예방접종에 대해 숙지할 필요가 있다.