

장구균에 의한 소아 균혈증 : 50예에 대한 분석

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 제일제당 종합기술원 약리·분석연구팀*

은병욱·정은희·김영지*·김제학*·이환중

Enterococcal Bacteremia in Children : A Review of Fifty Episodes in a Pediatric Hospital

Byung Wook Eun, M.D., Eun Hee Chung, M.D., Young Gi Kim*, Je Hak Kim, Ph.D.* and Hoan Jong Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

R&D Center of Pharmaceuticals*, Institute of Science & Technology, CHEIL JEDANG Corporation

Background : Episode of Enterococcal bacteremia has increasingly been reported for the past 15 years in USA, but there have been few systematic studies on its occurrence among Korean children. This study was carried out to determine the epidemiologic, clinical and laboratory characteristics of enterococcal bacteremia in Korean children.

Methods : Fifty episodes of enterococcal bacteremia among Korean children were retrospectively analyzed. Clinical and microbiological data were collected for all episodes of enterococcal bacteremia which occurred during 9-year period between November, 1992, and August, 2001 at the Seoul National University Children's Hospital.

Results : Significant underlying diseases were present in 47 (94%) episodes, including cardiac or abdominal surgery (44%), cardiac disease (30%), and chronic gastrointestinal disorders (16%). Thirty-eight (76%) episodes were nosocomial in origin, and 14 (28%) episodes were polymicrobial bacteremia. The source of bacteremia was identified in 16 (32%) episodes, intravascular device being the most common identifiable source. Of the 47 isolates identified at species level, 20 strains were *Enterococcus faecium*, 26 *Enterococcus faecalis* and one *Enterococcus avium*. Seventy-two percent of *E. faecium* cases were resistant to ampicillin. 36 cases (80%) had high-level resistance to gentamicin and sixteen cases (36%) to streptomycin. There was no strain resistant to vancomycin. Three clinical patterns were identified: self-limited bacteremia, 20%; low grade sepsis with favorable outcome after specific therapy, 42%; severe and prolonged infection, 30%; and unclassified, 8%. The overall mortality rate was 10.8%.

Conclusion : Enterococcal bacteremia in children was usually nosocomial and comprised a heterogeneous group. The majority of cases occurred in children with serious underlying diseases. The frequency of high-level resistance to gentamicin in enterococcal isolates was high.

Key Words : Enterococcus, Bacteremia

서 론

장구균(Enterococci)은 위장관과 여성 생식기의 정상 상재 균으로 병독성이 약한 병원균이나, 최근 병원 감염의 원인균으로서의 빈도와 중요성이 증가하고 있다. 장구균은 1980-1989년의 10년간 미국에서 시행된 National Nosocomial Infections Surveillance 결과 병원내 감염에 의한 균혈증의 3

위의 주요 원인이었으며(1), 1986년과 1989년 사이에 시행된 미국의 National Nosocomial Infection Surveys를 근거로 한 보고에 의하면 병원 감염 원인 균주 중 장구균이 12%로 대장균(*E. coli*) 다음으로 높은 발생 빈도를 보인다고 한 것을 비롯하여(2), 많은 연구들이 미국에서 장구균에 의한 병원내 감염의 빈도가 증가함을 시사하였다. 그 빈도가 증가하는 이유는 장구균 감염에 취약한 환자수의 증가와 장구균이 고유 내성을 지닌 cephalosporin 사용의 증가 때문으로 추정된다. 또 장구균의 내성 균주가 병원내의 환자에서 환자에게로 퍼질 수 있으며 간호사와 병원직원을 통해 퍼질 수 있는 점도

접수: 2003년 3월 3일, 승인: 2003년 6월 10일
교신저자: 이환중, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)760-3633, Fax : 02)745-4703
E-mail : hoanlee@plaza.snu.ac.kr

장구균에 의한 병원내 감염의 빈도가 증가하는데 기여할 것이다. 이러한 높은 빈도의 장구균 감염증은 cephalosporin, aminoglycoside 등의 항균제에 대한 고유 내성과 aminoglycoside에 대한 고도 내성률의 증가로 치료약제가 매우 제한되어 그 중요성을 더하고 있다.

장구균 균혈증은 중증 질환을 가진 소아에서 심각한 질병과 사망의 중요한 원인으로 지적되었다. 하지만 소아 장구균 균혈증에 대한 자료는 성인에서 연구된 바에 비해 적은 편이며 국내에서도 특히 소아 연령에서 장구균 균혈증에 대한 체계적인 연구가 미흡한 실정이다. 이에 본 연구에서는 서울대학교 어린이병원에서 9년 동안의 장구균에 의한 소아 균혈증의 역학과 임상 경과 등을 분석하고 장구균의 항생제 내성 양상을 검사하였다.

대상 및 방법

1. 대상 군주 및 환자

본 연구는 서울대학교 어린이병원에서 1992년 11월부터 2001년 8월까지 9년간에 걸쳐 만 16세 이하 연령의 소아에서 진단된 장구균 균혈증 예를 대상으로 하였다. 서울대학교 어린이병원은 소아중환자실에 20병상, 신생아 중환자실에 20병상을 포함하여 300병상 이상의 교육병원이며 3차 의료기관이다. 연구기간 동안 모든 예의 혈액으로부터 분리한 장구균 균주를 수집하여 영하 70℃에 얼려 보관하였다. 58예의 균혈증 중에서 50예의 의무기록을 후향적으로 조사하였으며 의무기록을 검토할 수 없었던 8례는 제외되었다. 50예의 균혈증 환자로부터 분리하여 보관한 장구균 균주 중에서 46예의 균주를 얼려진 배지로부터 성공적으로 다시 배양하여 항생제 감수성 검사를 실시하였다.

2. 미생물학적 분석

혈액에서 분리된 장구균은 inositol 액체 배지에 영하 70℃에 보관되어 왔다. 항생제 감수성 검사를 위하여 National Committee for Clinical Laboratory Standards의 방법(NCCLS M100-S12, 2002)에 준하여 한천 희석법(agar dilution method)으로 최소억제농도(MIC)를 측정하였다. Mueller-Minton agar (Difco, Detroit, USA) 배지에 항생제를 계단 희석하여 0.008 µg/mL부터 256 µg/mL 농도까지 측정하였다. 다음의 항생제들을 검사에 사용하였다. Penicillin G (근화제약), ampicillin (영진약품), imipenem (Merck & Co, Elkton, USA), vancomycin (Lilly, Ind, Indianapolis, USA), teicoplanin

(Aventis Pharma, Aron, France), quinupristin-dalfopristin (Aventis Pharma), linezolid (Pharmacia & Upjohn, Inc, North Peapack, USA), gentamicin (근화제약), streptomycin (종근당). 대조 균주로 *E. faecalis* ATCC 29212를 사용하였다. Ampicillin 내성은 MIC >16 µg/mL로 정의하였다. Gentamicin의 고도내성은 MIC >500 µg/mL으로, streptomycin의 고도내성은 MIC >1,000 µg/mL로 정의하였다.

3. 임상적 분석

발열은 액와 체온이 38.0℃ 이상일 때로 정의하였다. 임상적으로 유의한 균혈증은 각각의 정맥 천자에 의해서 얻어진 두 쌍 이상의 혈액배양으로부터 장구균이 분리되었을 때, 또는 한 쌍의 혈액배양에서 장구균이 분리되었을 때는 임상 징후 또는 증상이 전신적인 감염의 소견을 동반하고 임상적인 감염의 증거가 8시간 이상 지속되었을 때로 정의하였다.

미국 Centers for Disease Control (CDC)에서 만든 정의에 따라 입원 48시간 이후에 시행한 혈액배양검사가 양성이었을 때 또는 퇴원 후 2주 이내에 감염되었을 때를 병원내 감염으로 분류하였다. 담관염(cholangitis)과 요로폐혈증(urosepsis)도 CDC의 정의에 따랐다(3). 균혈증의 원발병소는 감염 병소(focus)의 미생물학적 또는 임상적인 증거가 있을 때 정의하였다. 또한 “도관 폐혈증(line sepsis)”은 혈관내 도관 삽입부위에 감염이 있거나 도관 끝, 혈전 또는 도관 삽입부위에서 장구균 감염을 시사하는 배양결과가 양성일 때 시행한 혈액배양검사 결과도 양성인 경우로 정의하였다. 두 쌍 이상의 혈액배양검사 결과 양성인 소아에서 심에코검사 결과 우종(vegetation)이 보이는 경우 심내막염으로 간주하였다. 심기형이 있는 소아에서 심잡음과 지속적인 발열이 동반되고, 두 쌍 이상의 혈액배양결과 양성이면서 다른 원발병소의 증거가 없으면, 우종(vegetation)이 보이지 않아도 감염성 심내막염으로 간주하였다(4). 이전 항생제 치료는 균혈증 발생 전 2주 이내에 최소 24시간 이상 치료한 경우로 정의하였다.

백혈구증가증(leukocytosis)은 생후 1개월 이내는 19,500/µL 이상인 경우, 생후 1개월-3세 사이는 17,500/µL 이상인 경우, 생후 4-7세 사이는 15,500/µL 이상인 경우, 생후 8-13세 사이는 13,500/µL 이상인 경우, 생후 14-16세 사이는 11,000/µL 이상인 경우로 정의하였고 호중구 감소는 500/µL 이하인 경우로 정의하였다(5). 저체온증은 체온 <36.0℃, 신부전은 혈중 크레아티닌 >2.0 mg/dL 또는 투석을 요할 때, 간기능 장애는 혈중 빌리루빈 농도 >2.5 mg/dL 또는 aspartate aminotransferase 또는 alanine aminotransferase가 정상치보

다 두 배 이상일 때, 신경학적 기능 장애는 의식 수준의 변화로 정의하였다.

적절한 항생제 치료는 원인균에 대하여 검사실 검사에서 감수성을 보인 항생제를 정맥으로 최소 48시간 이상 사용한 경우이며 penicillin, ureidopenicillin, carbapenem, glycopeptide, quinolone을 단독으로 또는 aminoglycoside와 병합하여 사용하였을 때로 간주하였으며 cephalosporin은 부적절한 항생제로 간주하였다(6).

치료에 대한 환자의 반응을 다음과 같이 평가하였다(7).

- ① 완전 반응(complete response): 발열, 백혈구증가증과 감염의 모든 국소적 징후의 해소
- ② 부분 반응(partial response): 앞의 항목들이 완전 반응 되지 않고 감소
- ③ 실패: 앞의 항목들의 악화 또는 감소가 없음,
- ④ 불분명: 장구균이 원인이라고 분명히 할 수 없는 감염의 징후와 증상이 간헐적 또는 반복적일 때.

사망률은 장구균 균혈증의 발생 후 30일 동안의 사망률로 정의하였다(8). 환자들의 입원기간 동안만 관찰하였으며 퇴원하거나 타병원으로 전원된 경우는 생존한 것으로 간주하였고 퇴원 후 수일 이내에 사망이 예견된 상태로 퇴원한 환자는 사망한 것으로 간주하였다.

임상 경과를 Das 등(4)이 제시한 방법을 참고하여 다음의 세 가지로 분류하였다.

- ① I군: 감염의 명백한 원발병소가 없이 자연 호전되는 경증(low-grade)의 감염
- ② II군: 적절한 치료를 요하는 경증의 감염
- ③ III군: 중증의 기저 질환을 가진 환자에게 발생한 중증 감염.

의무기록에서 조사한 항목으로서 역학적 자료는 다음을 포함하였다. 환자의 성별과 나이, 감염 경로(지역사회 또는 병원내), 기저 질환, 균혈증의 외부적인 위험 인자[기구(device) 사용, 침습적 시술, 이전 항생제 치료]. 미생물학적 자료는 다음을 포함하였다. 중복 감염균 여부, 분리된 장구균의 종, penicillin, ampicillin, vancomycin, teicoplanin에 대한 감수성과 gentamicin과 streptomycin에 대한 고도내성 유무. 임상적 자료는 원발병소, 항생제 치료, 임상 양상, 임상 경과 등을 포함하였다.

혈관내 도관, 요관, 인공 환기기의 사용 병력은 균혈증 발생 당시 또는 발생 전 72시간 이내에 있었을 때에 장구균 균혈증 발생의 외부적인 위험 인자로 간주하였다. 이전에 중환자실에 입원한 병력은 균혈증 발생 전 1개월 이내에 있었을

때에, 외과적 치료는 균혈증 발생 전 2개월 이내에 있었던 경우에 위험 인자로 간주하였다.

4. 통계적 분석

통계적 분석은 Statistical Program for the Social Science (SPSS) 10.0 버전을 이용하였고, Mann-Whitney U-검정법을 사용하였으며, two tailed *P*값이 0.05 이하일 때 유의하다고 간주하였다.

결 과

1. 소아 장구균 균혈증의 임상적, 인구 통계학적 특징

연구기간 중 진단된 장구균 균혈증의 58예 중 50예의 의

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of Children with *Enterococcal bacteremia*

Characteristics	Total number of episodes (n=50)	Nosocomial episodes (n=38)	Community-acquired episodes (n=12)
Sex (M:F)	29:21		
Status or underlying disease			
Major surgery	22 (44) [†]		
cardiac	10 (20)	22 (58)	0 (0)
gastrointestinal	12 (24)		
Cardiac disease	15 (30)	13 (34)	2 (17)
Chronic gastrointestinal pathology*	16 (32)	14 (37)	2 (17)
gastrointestinal	8 (16)	7 (18)	1 (8)
hepatobiliary	8 (16)	7 (18)	1 (8)
Hematologic malignancy & solid tumor	8 (16)	5 (13)	3 (25)
Prematurity	4 (8)	3 (8)	1 (8)
Immunosuppression	3 (6)	2 (5)	1 (8)
Others [†]	6 (12)	5 (13)	1 (8)
Focus of infection			
Intravascular device	6 (12)	6 (16)	0 (0)
Biliary tract	5 (10)	4 (11)	1 (8)
Urinary tract	2 (4)	1 (3)	1 (8)
Endocarditis	2 (4)	1 (3)	1 (8)
Wound infection	1 (2)	1 (3)	0 (0)
Presenting conditions at presentation			
Hepatic dysfunction	13		
Hypothermia	12		
Neurologic dysfunction	2		
Renal insufficiency	2		

Total exceeds 100% because two patients had 2 underlying conditions.

*Comprises of chronic intestinal pseudoobstruction (5 cases), chronic diarrhea (1), necrotizing enterocolitis (1), jejunal atresia (1), biliary atresia (5), hepatitis (3)

[†]Include vesicoureteral reflux (2), chylothorax (1), postoperative adhesive ileus (1), hyperimmunoglobulin E syndrome (1).

[‡]Numbers in parenthesis, percent

무기록의 검토가 가능하였다. 50예 중 47예의 분리 균주에서 종을 구별할 수 있었으며 26주(52%)가 *E. faecalis*, 20주(40%)가 *E. faecium*이었으며 1주(2%)가 *E. avium*이었다. 인구 통계학적 및 임상적 특징은 Table 1과 같다.

검토된 50예의 균혈증이 46명의 환자에게서 발생하였다(남:녀= 29명:17명). 46명의 환자 중 2예 이상 발생한 환자가 2명이었으며 각각 한 환자에서 4예가, 다른 한 환자에서 2예가 발생하였다.

5예(10%)에서 항암치료 중이었고 이 중 3예에서 균혈증 발생 당시에 호중구 감소증이 있었다. 3예에서 면역억제제를 투여받고 있었으며 4례는 미숙아로 출생한 2개월 미만의 영아였다. 3례는 만삭아로 출생한 신생아였다. 총 46명의 환자 중 43명이 다양한 기저 질환을 가지고 있었으며, 선천성 심질환(15예, 30%), 간질환(8례, 16%-간외 담도 폐쇄증 등), 만성 장 가성 폐쇄, 방광요관역류, 급성 골수성 백혈병, 골수 이형성 증후군 등이었다. 만삭아로 출생한 신생아 중 2예에서 기저 질환이 있었고 각각 방광요관역류와 선천성 공장 폐쇄였다. 환자의 나이는 생후 4일부터 만 15세 사이였고(평균, 2.7 ± 4.2 세), 이 중 29예(58%)가 생후 1세 이하에서 발생하였다(Table 2). 38례(76%)가 병원내 감염이었고(Table 3) 평균 나이는 2.4 ± 4.0 세였으며 이 중 감염 시기를 추정할 수 있는 33례를 분석한 결과 입원일로부터의 중앙치(median)가 28.0 일(3-528일)(제1 사분위수, 13일; 제3 사분위수 41일)이었다.

Table 2. Age Distribution of Enterococcal bacteremia cases

Age	Total cases (n=50)		Nosocomial cases (n=38)		Community-acquired cases (n=12)		P
	No.	%	No.	%	No.	%	
<1 mo	5	10	4	11	1	8	0.83
<3 mo	16	32	12	32	4	33	0.91
< 1 yr	29	58	23	61	6	50	0.52
1-5 yr	12	24	9	24	3	25	0.93
6-12 yr	6	12	4	11	2	17	0.57
>12 yr	3	6	2	5	1	8	0.70

Table 3. Types of Acquisition according to Species of Enterococcal Blood Isolates

	<i>E. faecalis</i> (%)	<i>E. faecium</i> (%)	Other Enterococcus	Total (%)
Nosocomial infection	19 (38)	15 (30)	4 (8)	38 (76)
CA* infection	7 (14)	5 (10)	0	12 (24)
Total	26 (52)	20 (40)	4 (8)	50 (100)

*Community-acquired

13례(26%)의 지역사회 감염 예들의 평균 나이는 3.5 ± 4.9 세였다. 기저 질환을 병원내 감염과 지역사회 감염 환자 별로 비교하였을 때 큰 수술을 받은 상태를 제외하고는($P=0.000$) 유의한 차이가 없었다(Table 1).

이전의 환자-대조군 연구들에서 알려진 위험 인자들의 빈도를 조사한 결과 삽입된 중심정맥내 도관이 18예(36%), 동맥내 도관이 12예(24%), 요관이 9예(18%), 흉관이 10예(20%), 인공 환기기 치료가 6예(12%)에서 있었고 2개월 이내에 소화기계 수술을 받은 예가 12예(24%), 2개월 이내에 심장 수술을 받은 예가 10예(20%)이었다(Table 1). 감염 발생 2주 이내에 항생제를 투여받은 예는 31예(62%)였고 병원내 감염 시에는 68%, 지역사회 감염시에는 42%로서 통계적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.1$). 감염 발생 1개월 이내에 항생제를 투여받은 예가 37예(74%)였다. 37예 중 aminoglycosid (gentamicin, amikacin 등)가 22예에서, cephalosporin이 25예에서 투여되었다. 감염 발생 3개월 이내에 항생제를 투여받은 예가 병원내 감염시에는 89%, 지역사회 감염시에는 50%였다($P=0.003$). 3개월 이내에 항생제를 투여받은 병원내 감염 예의 44%에서 3세대 cephalosporin의 사용이 선행되었다. 36%의 환자가 감염 발생 1개월 이내에 중환자실에 입원했던 병력이 있었다. 위험 인자들을 병원내 감염과 지역사회 감염 환자 별로 비교하였을 때 도관, 요관, 흉관, 중환자실 재원, 인공 호흡기 사용은 모두 병원내 감염 예들에 해당되었다.

원발병소를 알 수 없었던 균혈증이 병원내 감염 예의 68%, 지역사회 감염 예의 67%이었다. 17예에서 원발병소가 발견되었으며 혈관내 도관이 6예, 담도염이 5예였고 요로감염이 2예, 심내막염이 2예, 창상감염이 1예였다(Table 1). 원발병소의 각각의 빈도는 병원내 감염군과 지역사회 감염군 간에 유의한 차이가 없었다. 혈관내 도관은 5예가 중심정맥내 도관이었고, 2예가 동맥용 도관이었다. 요로감염이 원발병소였던 2예는 모두 방광요관역류가 있었으며 1예는 균혈증 발생시 요관이 삽입되어 있었다. 심내막염이 원발병소였던 2예는 모두 자연판막 심내막염이었다.

50예 중 14예는 중복감염이었으며 장구균 이외의 원인균은 총 18주이었다. 그람 양성 구균이 4예, 그람 음성 간균이 5예, 그람 양성 구균과 그람 음성 간균이 동시에 분리된 경우가 2예, 캔디다가 3예이었다. 균주별로는 *Klebsiella pneumoniae*가 3주, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*가 각각 2주, coagulase-negative staphylococcus, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus maltophilia*가 각각 1주, candida species가 3

Table 4. Species and Antibiotic Susceptibility Test Results and MIC Values of 46 Blood Cultures Isolates of Enterococci at the Seoul National University Children's Hospital, 1992-2001

		Susceptibility test results*					
		No. of strains with indicated result			Breakpoint (μg/mL) [†]		
Antimicrobials	MIC range/MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μg/mL)	S	I	R	S	I	R
<i>E. faecium</i>							
Penicillin	2->128/128/>128	5/18		13/18	≤8	–	≥16
Ampicillin	1->128/64/>128	5/18		13/18	≤8	–	≥16
Imipenem	0.5->128/8/>128						
Vancomycin	0.5–2/1/2	19/19		0/19	≤4	8–16	≥32
Teicoplanin	0.25–2/1/2	19/19		0/19	≤8	16	≥32
Gentamicin HLAR [‡]		4/19		15/19			
Streptomycin HLAR		13/19		6/19			
Quinupristin–dalfopristin	1->128/4/8	6/19	4/19	9/19	≤1	2	≥4
Linezolid	1–4/2/4	17/19	2/19	0/19	≤2	4	≥8
<i>E. faecalis</i>							
Penicillin	1–8/4/8	22/22		0/22	≤8	–	≥16
Ampicillin	1–4/1/4	22/22		0/22	≤8	–	≥16
Imipenem	0.5–8/1/8						
Vancomycin	1–2/2/2	23/23		0/23	≤4	8–16	≥32
Teicoplanin	<0.06–0.5/0.25/0.5	22/22		0/22	≤8	16	≥32
Gentamicin HLAR		3/22		19/22			
Streptomycin HLAR		15/22		7/22			
Quinupristin–dalfopristin	4->128/16/32	0/22		22/22	≤1	2	≥4
Linezolid	1–4/2/4	18/23	5/23	0/23	≤2	4	≥8
Other Enterococcus							
Penicillin		0/4		4/4	≤8	–	≥16
Ampicillin		0/4		4/4	≤8	–	≥16
Imipenem							
Vancomycin		4/4		0/4	≤4	8–16	≥32
Teicoplanin		4/4		0/4	≤8	16	≥32
Gentamicin HLAR		2/4		2/4			
Streptomycin HLAR		1/4		3/4			
Quinupristin–dalfopristin		2/4	1/4	1/4	≤1	2	≥4
Linezolid		4/4		0/4	≤2	4	≥8

*S=susceptible; I=intermediate; R=resistant

[†]Based on the interpretive guideline of the NCCLS

[‡]High level aminoglycoside resistance

Susceptibility of 46 isolates was tested by use of an agar dilution method.

주었다.

50예 중 44예에서 발열(≥38.0℃)이 있었으며, 2예에서 의식의 변화가 있었다. 5명의 환자에게 심근 수축강화제(inotropics)를 사용하였다. 환자 중 일부에서 감염 당시에 간 기능이상 또는 신경학적 이상을 보였다. 50예 중 15예에서 백혈구 증다증이 있었다. 6예에서 호중구 감소가 있었고 이 중 4예는 혈액 종양 또는 고형 종양이 있는 환자에서 발생하였다.

2. 항생제 감수성

항생제 감수성 검사 결과는 Table 4와 같다. Gentamicin에

고도내성을 보인 균주는 36주(80%), streptomycin에 고도내성을 보인 균주는 16주(36%)이었다. Vancomycin과 teicoplanin에는 모두 감수성이었다. 종(species)별로는 *E. faecium*의 항생제 감수성 결과 72%가 penicillin과 ampicillin에 내성이고 gentamicin 고도내성이 79%, streptomycin 고도내성이 32%였다. Quinupristin-dalfopristin에는 47%가 내성이고 linezolid에는 내성이 없었다. *E. faecalis*는 penicillin과 ampicillin에 모두 감수성이었으며 gentamicin 고도내성이 83%, streptomycin 고도내성이 32%였다. Quinupristin-dalfopristin에는 모두 내성이고 linezolid에는 내성이 없었다.

Table 5. Classification of 50 Episodes of Enterococcal Bacteremia according to Clinical and Laboratory Characteristics of Episodes in the Various Groups

Characteristics	Group I (n=10)	Group II (n=21)	Group III (n=15)	Unclassified (n=4)
Hospital-acquired	5 (50) [†]	16 (76)	13 (87)	4
Previous antibiotic therapy*	7 (70)	13 (62)	15 (100)	4
Significant underlying disease	8 (80)	20 (95)	15 (100)	4
Previous gastrointestinal surgery	1 (10)	3 (14)	5 (33)	3
Identifiable focus of infection	2 (20)	7 (33)	4 (27)	4
Polymicrobial	2 (20)	3 (14)	5 (33)	3
Fever	10 (100)	17 (81)	14 (93)	3
Leukocytosis	1 (10)	8 (38)	6 (40)	
Neutropenia			6 (40)	
Enterococcus species				
<i>E. faecalis</i>	5 (50)	14 (67)	4 (27)	3
<i>E. faecium</i>	5 (50)	7 (33)	8 (53)	
Fatal outcome		1 (5)	4 (27)	

* during the month preceding enterococcal bacteremia

[†]Numbers in parenthesis, percent

3. 장구균 균혈증의 항생제 치료에 대한 반응

장구균 균혈증으로 인해 항생제를 사용한 경우는 46예였고 이 중 적절한 항생제 치료를 받은 경우는 35예였다. 이 중 완전 반응이 22예(63%), 부분 반응이 2예(6%), 실패가 6예(17%), 불분명한 예가 5예(14%)였다. 총 87개의 항생제 조합이 사용되었는데 β -lactam 항생제(대부분 ampicillin 또는 ampicillin/sulbactam)와 aminoglycoside의 조합이 21%였고 β -lactam 항생제만의 조합이 6%였다. Glycopeptide계 항생제(vancomycin 또는 teicoplanin)와 aminoglycoside의 조합이 7%, glycopeptide계 항생제만의 조합이 3%였다. Cephalosporin계 항생제만의 조합이 9%였다.

심내막염의 2예는 모두 gentamicin 고도내성 *E. faecalis*에 의해 발생하였고 ampicillin 또는 teicoplanin과 streptomycin 또는 amikacin을 병합하여 사용한 결과 모두 완전 반응이었다.

4. 장구균 균혈증의 임상 경과

1) 사망률

전체 46명의 환자 중 5명이 균혈증 발생 1개월 이내에 사망하였고(10.8%) 모두 병원내 감염된 예였다. 사망한 환자들의 기저 질환은 혈액 종양, 고형 종양, 간외 담도 폐쇄증과 선천성 심질환, 괴사성 장염, 공장 폐쇄였다. 사망한 환자들 중 3명의 환자는 패혈증이 사인이었다. 환자들은 중증 기저 질환을 가진 환자들이어서 장구균 패혈증이 사망에 기여한 정도를 판단하는 것은 어려웠다. 사망한 환자들 중 중복감염

이 있었던 환자는 1명이었으며 장구균 이외의 원인균은 *S. aureus*이었다.

2) 임상 경과

(1) I군

10예가 이 군에 속하였고, 감염의 징후와 증상이 혈액배양 검사 결과가 나왔을 때는 이미 증상이 저절로 사라진 상태였다. 4명은 항생제 치료를 받지 않았고 5명은 장구균에 대한 활성이 없는 항생제로 치료받았다. 5예(44%)가 병원내 감염이었다.

(2) II군

21예에서 감염의 징후와 증상이 장구균에 대한 항생제 치료에 즉각 반응하였다. 16예(76%)가 병원내 감염이었다.

(3) III 군

이 군의 임상 경과와 항생제 치료를 시작한 후에도 패혈증의 징후가 7일 이상 지속되었다. 이 군에 속한 15예의 환자 모두 중증의 기저 질환을 갖고 있었다. 모든 환자들이 패혈증의 발생 1개월 이내에 항생제에 노출되어 다른 군 환자들이 45.7%를 보인 것과 비교할 때 유의하게 많았다($P < 0.001$). 4명의 환자가 사망하여 사망률은 26.7%였다. 13명(87%)이 병원내 감염이었다.

(4) 미분류군

4예가 위의 3군에 속하지 않았다. 각 군의 특성을 Table 5로 정리하였다.

고 찰

최근 *E. faecium*에 의한 균혈증의 빈도가 증가하고 있다고 보고되었다(9). 본 연구에서도 *E. faecalis*가 52%, *E. faecium*

이 40%를 차지하였는데 이전에 소아를 대상으로 한 대부분의 연구에는 *E. faecalis*의 빈도가 훨씬 높았다(10). 이러한 차이는 *E. faecium*이 *E. faecalis*보다 항생제 내성을 보이는 비율이 더 높기 때문에 중요하다. 의무기록을 검토할 수 없었던 장구균 균혈증의 원인균도 *E. faecalis*와 *E. faecium*의 비율에 차이가 없었다.

지역사회 감염과 병원내 감염의 비율은 소아병원내 장구균 균혈증을 연구한 이전 연구에서 병원내 감염이 63-82%를 차지한 것과 비교시 유사한 결과이다(4). 한 연구는 병원내 감염과는 달리 지역사회에서 감염된 예들의 대부분이 영아였고 그 중 상당수가 신생아였다고 보고하였다(10). 그러나 본 연구에서는 병원내 감염과 지역사회 감염된 두 군 사이에 연령빈도에 유의한 차이가 없었으며 영아 중에 신생아가 차지하는 비율이 높지 않았다. 본 연구에서 1세 이하의 연령이 차지하는 비율은 이전의 연구들이 67-70%를 보고한 것에 비하여 다소 낮은 편이었다.

기저 질환이 거의 모든 예에서 있었는데, 한 연구에서 기저 질환이 89.3%였던 것을 비롯하여(4) 이전 연구들에서도 환자들의 대부분에서 있었다. Christie 등(10)은 소아 장구균 균혈증 예들의 기저 상태(underlying condition)로 대수술 56%, 면역억제 49%, 기관 또는 조직의 이식 30%, 심질환 32%, 폐질환 25%, 신질환 21%, 간질환 21%로 보고하였다. 본 연구에서는 면역억제, 기관 또는 조직의 이식, 폐질환, 신질환의 빈도가 상대적으로 낮았다. 병원내 감염의 발생시기의 중앙치는 28.0일로서 Christie 등(10)의 연구결과와 유사하였다.

감염 2주 이전에 항생제 치료를 받은 예가 Das 등(4)의 연구에서는 64%로 본 연구에서도 유사한 결과를 얻었다(cephalosporin 제제가 가장 흔히 처방됨). 장구균에 효과가 적은 3세대 cephalosporin의 사용이 성인에서 장구균 감염의 유발인자로 제시되어 왔다. 본 연구에서도 이전의 연구와 마찬가지로 상당수가 감염 이전에 3세대 cephalosporin을 투여 받았다.

본 연구에서 원발병소를 알 수 없었던 경우가 68%를 차지하여 이전의 연구들이 56-70%로 보고한 것과 유사하였다. 중심정맥도관 삽입부위가 가장 흔한 장구균의 침입구로 나왔고, 담도계가 흔한 침입구로 나와 이전의 연구결과들과 일치하였다. 요로감염은 성인에서는 장구균 균혈증의 가장 흔한 원발병소로 보고된(11) 반면 소아에서는 훨씬 적은 빈도의 원발병소로 알려져 있으나 Christie 등(10)이 12%까지도 보고하였고 본 연구에서는 8%였다.

중복감염 예는 이전의 소아를 대상으로 한 연구에서 26-

39%였던 것과 일치하였다. 또한 Christie 등(10)의 연구와 마찬가지로 성인에서와는 달리 포도상구균이 차지하는 비율이 높아 중심정맥도관과 연관된 균혈증을 반영하였다.

Gentamicin 고도내성은 성인에서는 55% 정도이나 소아 균혈증에서는 더 적은 것으로 보고되었다. Christie 등(10)은 gentamicin 고도내성을 4%로 보고하였다. 하지만 본 연구에서는 80%로 높게 나왔고 streptomycin 고도내성은 36%를 보였다. 즉, gentamicin 고도내성은 미국과 국내의 성인을 대상으로 한 연구 결과보다도 훨씬 높고, streptomycin 고도내성은 성인을 대상으로 한 연구 결과보다 낮은 편이다. 국내 소아에서 혈액을 포함한 여러 검체에서 분리된 장구균은 77%가 gentamicin에, 62%가 streptomycin에 고도내성을 보이는 것으로 보고 되었다(12). Quinupristin/dalfopristin에 대하여 vancomycin-내성 장구균과 다제내성 *E. faecium*은 대부분 감수성인 반면, *E. faecalis*는 일반적으로 감수성이 가장 낮다(13). 본 연구에서도 이에 일치하는 결과를 얻었다. 장구균의 linezolid에 대한 내성은 보고가 없었으나 최근에 vancomycin-내성 장구균에서 내성이 보고되고 있다(14). 본 연구에서 linezolid에 내성인 균주는 없었다.

적절한 치료를 받은 예는 Das 등(4)의 연구에서 80%라고 보고한 것과 비교시 적은 편이다. 임상 경과를 세 가지로 분류하였는데 균혈증의 20%는 적절한 항생제 치료 없이 저절로 호전된 예들로서(I군에 속함) 이전 항생제 사용과 중복감염 여부에 있어서 다른 환자들과 차이를 보이지는 않았다. 가장 많은 예가 감염이 장구균에 대한 항생제 치료에 즉시 반응한 군(II군)에 속하였다. 나머지 군(III군)은 항생제 치료에 반응이 불량했던 예들로서 병원내 감염, 원발병소의 유무, 중복감염의 유무에 있어서 다른 예들과 차이를 보이지는 않았다. Das 등(4)의 연구와 비교시 “자연 호전되는 균혈증”의 비율이 다소 더 높고, “적절한 치료로 양호한 경과를 보인 경증의 패혈증”의 비율이 낮았으며 “중증의 장기간의 감염”의 비율이 높았다. 또한 Das 등(4)의 연구에서 IV군으로 분류되었던 “이전에 건강하던 신생아에서 발생한 중증 감염”은 본 연구에서는 없었다. 사망한 환자는 10.8%로서 이전의 연구에서는 26%까지도 보고하였는데 사망률은 기저 질환의 중증도에 의해서 영향을 받는다.

결론

서울대학교 어린이병원에서 진단된 소아 장구균 균혈증의 역학적, 미생물학적 특징은 최근의 다른 연구들과 유사하였다. 단, 소아 장구균 균혈증의 원인균의 gentamicin 고도내성

빈도가 이전의 연구들 보다 높게 나와 향후 장구균 균혈증의 치료에 주의를 요한다. 소아 장구균 균혈증의 대부분은 병원 내 감염이었으며, 과반수가 최근 2주내에 항생제 치료를 받은 환자들이었다. 임상 경과를 분류시 각기 이질적인 군들로 분류되고 대다수가 중증 기저 질환을 가진 소아 환자에서 발생하였으며 이 중 상당수가 항생제 치료에 반응이 불량하였다.

요 약

목 적 : 미국에서는 지난 15년간 장구균(*enterococcus*)에 의한 균혈증이 증가하고 있는 추세이지만, 국내에서 특히 소아 연령에서는 이에 대한 체계적인 연구가 미흡하다. 이에 본 연구에서는 장구균에 의한 소아 균혈증의 역학과 임상 경과 등을 분석하였다.

방 법 : 서울대학교 어린이병원에서 1992년 11월부터 2001년 8월까지 9년간 진단된 장구균 균혈증 50예의 임상적, 미생물학적 자료를 후향적으로 분석하였다.

결 과 : 기저 질환은 47예(94%)서 관찰되었으며 심장 또는 복부 수술이 44%, 심질환이 30%, 만성 소화기계 질환이 16% 등이었다. 38예(76%)는 병원내 감염이었고 14예(28%)는 중복감염이었다. 균혈증의 원발병소가 16예(32%)에서 발견되었으며 중심정맥용 도관이 가장 많았다. 47예에서 장구균의 종을 밝혔으며 *Enterococcus faecium*이 20예, *Enterococcus faecalis*이 26예, *Enterococcus avium*이 1예 있었다. *E. faecium*의 72%가 ampicillin에 내성이었다. Gentamicin과 streptomycin에 고도내성을 보인 균주가 각각 36균주(80%)와 15균주(36%)였다. Vancomycin에 내성인 균주는 없었다. 임상 경과를 세 가지로 분류할 수 있었다. 자연 호전되는 균혈증: 20%, 적절한 치료로 양호한 예후를 보인 경증의 패혈증: 42%, 중증의 장기간의 감염: 30%, 미분류군: 8%, 전체 사망률은 10.8%였다.

결 론 : 소아 장구균 균혈증은 병원내 감염에 의한 경우가 대부분이었으며, 대다수가 중증의 기저 질환을 갖고 있었고 임상 경과가 이질적인 군이 있었다. 그리고 균혈증을 일으킨 장구균은 높은 빈도에서 gentamicin에 고도내성을 보였다.

참 고 문 헌

1) Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis

- WR, Horan T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T, Martone WJ: [National Nosocomial Infections Surveillance System]. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med* 91(suppl 3B):86-89, 1991
- 2) Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 91(suppl 3B):72-75, 1991
- 3) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16:128-140, 1988
- 4) Das I, Gray J: Enterococcal bacteremia in children: a review of seventy-five episodes in a pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 17:1154-1158, 1988
- 5) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS: 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 34:730-751, 2002
- 6) Antalek MD, Mylotte JM, Lesse AJ, Sellick JA Jr.: Clinical and molecular epidemiology of *Enterococcus faecalis* bacteremia, with special reference to strains with high-level resistance to gentamicin. *Clin Infect Dis* 20:103-109, 1995
- 7) Norris AH, Reilly JP, Edelstein PH, Brennan PJ, Schuster MG: Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections. *Clin Infect Dis* 20:1137-1144, 1995
- 8) Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cuberos L, Bernabeu M, Cisneros JM, Pachón J: Attributable mortality rate and duration of hospital stay associated with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 32:587-594, 2001
- 9) Gray J, Marsh PJ, Stewart D, Pedler SJ: Enterococcal bacteraemia: a prospective study of 125 episodes. *J Hosp infect* 27:1-8, 1994
- 10) Christie C, Hammond J, Reising S, Evans-Patterson J: Clinical and molecular epidemiology of enterococcal bacteremia in a pediatric teaching hospital. *J Pediatr* 125:392-399, 1994
- 11) Graninger W, Ragette R: Nosocomial bacteremia due to *Enterococcus faecalis* without endocarditis. *Clin Infect Dis* 15:49-57, 1992
- 12) 차인아, 신종희, 서순팔, 양동욱: 소아 환자에서 분리된 장구균의 aminoglycoside에 대한 고도내성. *대한화학회지* 12:75-83, 1994
- 13) Linden PK: Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs* 62:425-441, 2002
- 14) Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP: Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to

linezolid. Lancet 357:1179, 2001