

# 신생아 패혈증

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

이 우 령

## Neonatal Sepsis

Woo Ryoung Lee, M.D.

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

### 서 론

신생아 집중치료의 발달과 함께 신생아 중환자의 치료 성적이 괄목할만한 향상을 나타내고 있음에도 불구하고 신생아 패혈증은 신생아 사망의 주요 원인중의 하나로 남아 있다. 패혈증은 감염에 의한 심한 전신 반응으로 전신성 염증반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome : SIRS)의 하나이며 조발형(early onset), 지발형(late onset) 및 병원내 감염에 의한 패혈증의 양상으로 나타난다. 패혈증은 감염, 염증반응 및 전신성 질환이라는 패혈증 정의의 3가지 요소를 증명하는 것으로 진단되며 조기 진단을 위한 여러 가지 방법이 사용되고 있다. 패혈증의 치료를 위하여 원인 균에 근거한 항생제의 사용과 신생아의 방어 기전을 증가시키기 위한 여러 가지 치료가 시도되고 있다.

본 강좌에서는 신생아 패혈증의 개요에 대하여 최근에 정리된 자료를 중심으로 간략하게 요약하여 보았다.

### 정 의

신생아 패혈증은 신생아의 일시적인 균혈증과 구분하여 감염으로 인한 심한 전신 반응을 뜻하며 전신성 염증반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome : SIRS)의 한 원인이다. 전신성 염증반응 증후군은 다음 4가지 즉 1) 38도 이상의 열이나 저체온, 2) 빈맥, 3) 빈호흡, 4) 말초혈액 백혈구수가 4,000/

mm<sup>3</sup> 미만이거나 12,000/mm<sup>3</sup> 이상 또는 미성숙 백혈구가 10% 이상 중 2가지 이상이 환아에게 해당될 때 진단할 수 있다. 전신성 염증반응 증후군을 일으킬 수 있는 원인에는 감염증 이외에도 많은 종류의 비감염성 질환이 있고 신생아에서는 주산기 가사, 호흡기질환, 순환기질환, 대사질환, 신경질환, 혈액질환 등이 패혈증과 유사한 증상을 나타낼 수 있어서 감별을 요한다.

패혈증은 조기 진단하여 조기에 적절한 치료를 시행하지 않으면 중증 패혈증, 패혈증 쇼크, 다발성 장기부전증(multiple organ dysfunction syndrome) 및 사망으로 진행 할 수 있다.

### 병 인 론

신생아는 감염에 대한 면역성 즉 중성구, 세망내피계, 보체계, 특이항체, 사이토카인 등의 양적, 질적 부족으로 인하여 감염에 대한 반응 능력이 떨어지므로 패혈증이 발생하기 쉽다. 그람 음성 균의 내독소(endotoxin)나 그람 양성 균의 lipoteichoic acid peptidoglycan complex 등 미생물의 생산물에 대한 신생아의 숙주반응으로 친 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)과 반 염증성 사이토카인(antiinflammatory cytokine)이 분비되며 이들은 각각 systemic inflammatory response syndrome과 compensatory anti-inflammatory response syndrome을 유발하는데 여기서 “CHAOS”라고 일컬어지는 C : cardiovascular compromise, H : homeostasis, A : apoptosis, O : organ dysfunction, S : suppression of immune system 등의 상태가 야기될 수 있다.

## 위험인자

### 1. 산모

산모의 사회경제적 상태(low socioeconomic status), 영양불량, 최근에 감염된 성병, 산도의 균집락, 무증상 세균뇨, 요로감염, 질염, 경부염, 균혈증, 양막파수 등이 신생아 패혈증의 위험요소이다. 양막파수 후 24시간이 지나야 조직학적 변화가 나타나기 때문에 prolonged rupture of membrane의 정의를 24시간 이상으로 하여 왔으나 18시간만으로도 신생아 감염의 위험성이 증가되므로 최근에는 18시간을 cut off point로 하고 있다. 18시간 이상의 양막파수와 용모양막염이 동반된 경우 패혈증의 발생 빈도는 3-5%이며 조산과 합병된 경우는 패혈증 발생의 위험성이 8-11배나 증가한다.

### 2. 신생아

저출생체중아, 미숙아, 선천성 기형, 면역결핍 등이 위험요소이다. 남아는 여아에 비하여 2배 이상 위험성이 높으며 갈락토스혈증 등의 대사질환에서도 패혈증의 발생빈도가 증가한다. Fetal scalp electrode를 사용하였거나 주산기 가사가 있었던 경우에도 패혈증의 위험이 증가한다.

### 3. 환경

신생아 감염관리가 제대로 되어있지 않은 곳에서 신생아를 개별적으로 관리하고 있지 못할 때 원내 감염에 의한 신생아 패혈증의 발생 위험이 증가한다. 신생아집중치료실의 아기인 경우는 입원기간, 광범위 항생제의 사용, 지방용액을 포함한 정맥내 영양법, 도관의 삽입, 인공환기치료, 기타 침습적 치료가 병원내 감염에 의한 패혈증의 빈도를 증가시킨다.

## 발생빈도

신생아의 2%가 이미 자궁내에서 감염되며 생후 1개월까지 10%의 아기가 감염된다. 이중 신생아 패혈증의 발생빈도는 저출생체중아의 출산율, 산전관리, 분만환경, 신생아실의 환경에 따라 차이가 있어 선진국의 경우 출생아 1,000명당 1-4명, 개발도상국의 경우 출생아 1,000명당 2.4-16명으로 보고되고 있다. 우

리나라의 경우는 1999년 소아과 수련병원을 대상으로 설문 조사한 결과 혈액배양을 통해 신생아 패혈증으로 확인된 경우가 원내 출생아 1,000명당 8.1명으로 조사되었다. 최근 초미숙아나 저출생체중아 또는 선천성 기형아들의 생존율이 증가되어 장기간 신생아집중치료실에서 입원치료를 하게 되는데 이들에게 있어서 병원내 감염률은 20-33%로 보고되고 있고 특히 1,500 gm 미만 아기의 감염률은 30%, 750 gm 미만의 아기는 60-75%에 달하는 것으로 알려져 있다.

## 원인균

신생아 패혈증의 원인균은 지역에 따라 차이가 있어서 미국과 유럽 등의 선진국에서는 B군 연쇄상구균(*group B streptococcus*)이 주원인이지만 개발도상국에서는 포도상구균(*Staphylococcus aureus*)과 그람 음성간균이 주원인이다. 병원내 감염에 의한 패혈증의 주원인은 *Coagulase negative staphylococcus*, 그람 음성간균, 진균 등이며 바이러스도 원인으로 항상 고려하여야 한다.

우리나라의 경우 1960년대에는 포도상구균과 *E.coli*가 주원인이었으나 1980년대 이후로는 그람 양성균인 *Staphylococcus aureus*(19.4%), *Staphylococcus epidermidis*(18.3%)가 가장 흔한 원인균으로 조사되었고 미국과 유럽에서 흔한 원인균인 B군 연쇄상구균은 0.4%로 발생이 적었는데 이는 우리나라 산모의 B군 연쇄상구균의 산도 집락율이 매우 낮기 때문인 것으로 생각되어지고 있다.

## 분류

신생아 패혈증은 증상발현의 시기에 따라 조발형(조기발현형, early onset) 패혈증과 지발형(후기발현형, late onset) 패혈증으로 나누어진다. 조발형 패혈증은 출생 후 72시간 이내에 증상이 나타나는 것으로 산모로부터의 수직감염에 의하여 발생하며 전격성으로 여러 기관을 침범하여 진행하고 사망률이 매우 높다. 지발형 패혈증은 출생 후 4일 이후에 증상이 발현하며 서서히 진행하여 주로 뇌막염 등의 국소 감염 증상을 나타내며 수직감염 또는 수평 감염에 의하여 전파된다.

최근에는 조발형과 지발형 패혈증 외에 very early

onset sepsis와 late late onset sepsis를 더 세밀하게 구분하기도 한다. 양수감염 증후군(amniotic infection syndrome)은 조기 양막파수가 없어도 발생하며 이 경우 양수내의 원인균을 흡인하여 선천성 폐렴이나 패혈증이 출생 후 24-48시간 이내에 발생하고 이를 very early onset sepsis라 한다. 또 신생아 패혈증은 생후 28일 이내의 패혈증을 의미하지만 극소저출생체중아에게서 생후 30일 이후 6개월까지도 신생아 패혈증에 해당되는 양상이 발생할 수 있으므로 이 경우를 late late onset sepsis라 하며 대부분 병원내 감염에 기인한다.

**임 상 증 상**

신생아 패혈증은 조기 진단 및 그에 따른 신속하고 적절한 치료가 중요하지만 초기에는 신생아 패혈증이라고 할 수 있는 특징적인 임상 증상이 없이 비 특이적이므로 뚜렷하지는 않아도 아기가 어쩐지 안 좋아 보인다는 것이 유일한 단서이고 이때 패혈증의 가능성을 의심해보는 것이 중요하다. 또한 신생아의 여러 가지 비감염성 질환의 증상들이 나타나므로 세심한 감별진단이 중요하다.

패혈증의 1차 증상으로 발열이나 저체온증 등의 체온의 불안정이 나타나는데 만삭아에서는 고체온증, 미숙아에서는 저체온증으로 나타나는 수가 많고 1회 이상, 1시간 이상의 발열은 단순한 고체온이 아닌 감염에 의한 열일 가능성이 높다. 빈호흡이나 무호흡 등의 호흡곤란증상, 이산화탄소의 저류나 저산소증, 청색증, 빈맥이나 부정맥, 대사성 산증, 말초순환의 장애, 점상 출혈 등의 피부 병변 등도 나타난다. 황달이나 간종대가 관찰되기도 하며 식욕 감소, 구토, 복부팽만, 설사 등의 소화기 증상이 나타나기도 한다.

패혈증의 2차 증상이라고 할 수 있는 후기 증상으로 호흡곤란증후군(ARDS), 폐동맥고혈압, 심부전, 신부전, 패혈성 쇼크, 부신부전과 출혈, 골수부전, DIC가 나타나며 피부경화증은 예후가 나쁘다. 패혈성 쇼크는 조직관류 및 산소공급이 감소되는 순환기능장애상태로 보상기전이 유지되는 동안에는 혈압이 유지되나 패혈증이 진행하여 더 이상 보상기전이 유지되지 못하면 혈압이 떨어지므로 저혈압도 예후가 나쁘다.

**진 단**

패혈증은 감염에 의한 전신성 염증반응 증후군이라고 하는 그 정의대로 감염, 염증, 전신성 반응을 증명하는 것으로 진단할 수 있다.

**1. 감염의 증명(미생물학적 검사)**

**1) 배양검사**

혈액, 뇌척수액, 소변, 위액, 기타 체액이나 조직의 배양검사를 통하여 원인균을 확인한다. 혈액 배양검사는 패혈증의 미생물학적 확진법으로 가장 중요한 배양검사이지만 양성율에 차이가 있어서 혈액내에서 균이 검출될 수 있는 단계인 균혈증의 시기에 채혈을 하지 못하거나 채혈 혈액량이 적은 경우 균 검출에 실패할 수 있다. 혈액 배양검사를 위한 최소한의 혈액량은 항생제 치료를 받지 않았고 임상증상이 있는 경우 0.5 mL 이상, 임상증상이 경한 경우는 1 mL 이상, 임상증상이 없고 항생제를 투여한 적이 있는 경우는 2 mL 이상이다. 최근의 배양검사는 균이 자라는 것을 확인하는 방법으로 radiometry를 사용하는데 이 방법은 빠르면 8시간, 보통 24-48시간내에 결과를 확인 할 수 있다. 소변 배양검사는 방광천자에 의한 채취가 가장 좋고 도관을 이용하여 소변을 받을 수도 있다. 소변 배양검사의 양성율은 지발형 패혈증에서 더 높다. 조발형 패혈증의 30%, 지발형 패혈증의 75%, 병원내 감염의 10-20%에서 뇌막염이 동반되므로 뇌척수액 검사도 시행하여야 하나 환자의 상태가 안정되지 않은 경우는 검사를 미룰 수도 있다.

**2) 항원 검사**

Latex agglutination이나 counterimmunoelectrophoresis 법을 이용하여 B군 연구균, *E.coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* 등 체액 내 미생물의 항원을 검사하여 배양검사의 결과를 얻기 전에 조기 진단을 할 수 있다.

**3) 백혈구 연층 도말검사(buffy coat examination)**

원심분리 한 혈액의 백혈구층을 도말 염색하여 균을 확인한다. 확인율은 17-89%까지 다양하게 보고되고 있다.

## 2. 염증 반응의 증명

### 1) 백혈구 수 및 분획

총 백혈구 수가  $5,000/\text{mm}^3$  미만인 경우를 백혈구 감소증이라고 하며  $20,000/\text{mm}^3$  이상인 경우를 백혈구 증가증이라고 한다. 신생아 패혈증에서는 백혈구 감소증과 증가증 모두가 관찰될 수 있는데 중증 패혈증의 경우는 백혈구 감소증을 나타내는 경우가 많다. 그러나 신생아의 여러 비 감염성 질환의 경우에도 백혈구 증가증이나 감소증이 나타날 수 있어서 감별을 요하며 채혈 장소도 검사에 영향을 주어 말초 혈액보다 중심도관으로부터 채혈된 혈액에서 총 백혈구 수가 30-40% 정도 낮게 측정된다.

미성숙 백혈구:총 백혈구 수의 비(I:T ratio)는 정상적으로 출생 후 24시간에 0.16으로 가장 높으며 이후 감소하여 출생 후 60시간에는 0.12 미만으로 감소한다. 따라서 I:T ratio 0.2 이상을 신생아 감염증의 지표로 생각할 수 있으나 이 또한 여러 가지 비감염성 질환의 영향을 받을 수 있다.

### 2) 급성 염증반응 산물(acute phase reactant)

급성 염증반응 산물은 감염이나 조직 손상에 반응하여 간에서 생성되는 단백질이며 C reactive protein (CRP), fibrinogen,  $C_3$  complement 등이 있는데 이중 CRP가 많이 검사되고 있다. CRP는 염증 반응이 시작된 지 4-6시간에 간에서 분비되기 시작하여 6-18시간에 혈액에서 검출될 수 있으며 8-60시간에 peak에 도달한다. CRP는 신생아 패혈증에서 진단적 가치가 높지만 CRP의 증가의 소요시간이 일정하지 않고 반감기가 5-7시간으로 짧아 채혈 시기에 따라 민감도 및 특이도가 달라질 수 있다는 단점이 있다. 또한 감염성 질환이외에 태변흡인증후군, 기흉, 뇌실내 출혈, 신생아 가사 등에서도 높게 측정될 수 있다. CRP는 패혈증에 대한 적절한 치료가 이루어지면 곧 감소하기 시작하므로 치료 중단 지표로도 사용할 수 있다.

### 3) 혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate : ESR)

혈구 침강 속도는 급성 염증반응 산물이라기보다는 염증에 의한 혈청내 단백질의 변화를 나타내는 소견이다. Micro ESR이 사용되며 출생 후 2주까지는 아기의 나이(일)에 3을 더한 것이 기준이고 그 이후에는 10-20 mm/hr 이하가 정상 범위이다.

## 4) 사이토카인

여러 가지 사이토카인이 염증 반응에 관여하며 특히 IL-6가 패혈증의 조기진단에 유용한 것으로 생각되어지고 있다. IL-6는 패혈증의 초기에 생성되며 CRP의 생성을 유도하고 반감기가 2-4시간으로 짧아 곧 정상으로 돌아온다. 따라서 감염이 의심되는 경우 초기에 IL-6와 CRP를 함께 검사하고 추적검사로 CRP를 다시 측정하여 패혈증을 조기 진단할 수 있을 것으로 생각되어지고 있다.

## 3. 전신성 반응의 증명

혈액가스분석으로 대사성 산증이 있는지 확인하며 저산소증이나 고탄산혈증의 유무로 폐 기능 이상을 알 수 있고 BUN이나 creatinine을 검사하여 신 기능의 이상 유무를 확인한다. 간 기능 이상은 빌리루빈이나 SGOP, SGPT, ammonia, prothrombin time 등을 검사하여 확인하며 CBC로 골수 기능을 알아볼 수 있다.

## 치 료

### 1. 항생제 요법

신생아 패혈증이 의심되는 환아는 집중치료실에서 관리되어야 하며 감염으로 인한 생리적 변화가 중증 패혈증으로 경과하는지에 대한 관찰과 재평가를 하여야 한다. 신생아 패혈증의 초기 증상은 조기 진단이 어려울 정도로 비특이적이고 모호하나 그 진행이 급격하여 수일 내에 사망에 이를 수도 있으므로 배양검사가 시행된 즉시 경험적인 항생제 투여를 시작하여야 한다. 최근의 혈액 배양검사 방법으로는 48시간까지 96%, 72시간까지 98%의 균이 확인될 수 있으므로 배양검사 결과에 따라 원인균과 항생제 감수성이 확인되면 가장 적합한 항생제를 선택하며 결과가 음성이고 임상 경과가 좋으며 다른 검사에서 감염이나 염증을 나타내는 소견이 없으면 항생제 치료를 중단할 수도 있다.

조발형 패혈증에 대한 일차 선택 항생제는 ampicillin과 aminoglycoside 또는 ampicillin과 3세대 cephalosporin(cefotaxime)의 병합 투여이다. 지발형 패혈증은 뇌막염이 동반되기 쉬우므로 blood brain barrier를 통과할 수 있는 약제인 ampicillin과 3세대 cephalosporin을 투여하여야 한다. 원내 감염증에 의

한 패혈증은 *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococci*, Gram(-) enteric bacilli가 원인균일 가능성을 염두에 두고 methicillin 또는 vancomycin과 3세대 cephalosporin을 1차적으로 투여하여야 한다. Anaerobic bacteria에 의한 감염이 의심되는 경우는 clindamycin이나 metronidazole을 투여할 수 있다. 항바이러스제나 항진균제의 사용도 항상 고려하여야 한다.

항생제의 투여기간은 임상적 호전이 나타난 뒤 최소 5-7일간을 투여하여야 하며 항생제 투여 1-2일 후 혈액 배양검사를 다시 시행하여 음성 결과를 확인하여야 한다.

**2. 보존요법**

패혈증에서는 저혈당증, 저나트륨혈증, 저칼슘혈증이 동반되기 쉬우므로 이를 교정하여야 하며 혈당, 전해질치에 대한 지속적인 감시가 필요하다. 순환의 유지를 위하여 수액공급을 하여야 하고 수액요법으로 혈액학적 안정이 이루어지지 않으면 dopamin 등의 inotropic agent를 투여한다. 패혈증 쇼크에서는 조직으로의 산소 공급이 부족하므로 산소 포화도가 정상 이더라도 산소 공급을 해 주어야 하며 인공환기 치료나 extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)을 시행하여야 한다. 범발성 혈액응고장애(DIC)가 패혈증에서 흔히 동반되므로 혈색소, 혈소판, PT, PTT, FDP를 검사하여 DIC를 진단하여야 하고 소모된 응고인자의 보충을 위하여 신선냉동혈장(fresh frozen plasma), 냉동 침강물(cryoprecipitate), 혈소판 등을 수혈한다. 혈전증이 있는 경우는 heparin을 투여하여야 한다.

**3. 면역글로불린의 투여**

면역글로불린은 재태기간 32-34주 이후에 산모로부터 태아에게로 이동되므로 미숙아는 만삭아에 비하여 IgG치가 낮으며 또한 만삭아에서조차 pathogen-specific antibody의 생성기능이 부족하여 신생아는 면역글로불린이 양적, 질적으로 감소되어 있다. 따라서 패혈증 환자에게 면역글로불린을 정맥 투여하면 치료 효과를 높일 수 있다. 정맥투여용 면역글로불린 제제의 효과는 각 제제내의 pathogen-specific antibody의 양에 따라 다르며 *Staphylococcus epidermidis*에 대한 예방 효과는 없어 미숙아의 감염 예방

에 사용되지는 않는다.

**4. 과립구 수혈 또는 과립구 집락 촉진 인자(G-CSF)의 투여**

중증 패혈증에서는 중성구 감소증이 흔하며 골수의 저장 중성구와 순환 중성구가 모두 감소한다. 따라서 중성구를 수혈하는 방법이 연구되었으나 수혈된 중성구는 반감기가 6시간으로 짧고 감염성 질환의 전파, 이식편대숙주반응, 혈액내 항원에 의한 감각등의 위험성 때문에 패혈증의 치료로 흔히 사용되지는 않는다. 과립구 집락 촉진 인자(granulocyte colony stimulating factor:G-CSF)는 myeloid progenitor의 proliferation을 증가시켜 골수 및 말초 혈액내의 중성구수를 증가시킬 수 있어 패혈증의 치료로 연구되고 있다.

**5. 교환 수혈**

신선혈액으로 교환수혈을 시행하여 패혈증에서 산소운반능력의 증가, perfusion의 향상, opsonization의 향상, bactericidal activity의 향상, 과립구 기능 향상, 면역글로불린의 증가, 세균 자체나 내독소 또는 화학적 매개물질을 제거하는 효과를 볼 수 있으나 수혈에 따르는 위험성 때문에 흔히 사용되지는 않고 있다.

**사 망 른**

신생아 패혈증의 사망률은 원인균, 다발성 장기부전의 유무, 감염 부위에 따라 다르지만 조발형 패혈증의 경우 15-50%, 지발형의 경우 15%에 이르고 있다.

**참 고 문 헌**

- 1) 신순문. 신생아 패혈증의 개요 및 국내 실태. 제 6차 대한신생아학회 춘계학술대회 초록집; 1999년 5월 14 일; 원주. 서울: 대한신생아학회, 1999:11.
- 2) Gotoff SP. Infections of the neonatal infant. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:538-52.
- 3) Powell KR. Sepsis and shock. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia:WB Saunders Co, 2000:747-51.
- 4) 김에란. Therapeutic approach of the neonatal sepsis. 제6차 대한신생아학회 춘계학술대회 초록집;

- 1999년 5월 14일; 원주. 서울 : 대한신생아학회, 1999: 21.
- 5) Greenough A. Bacterial sepsis and meningitis. *Semin Neonatol* 1996;1:147-59.
  - 6) Hickey SM, Mccracken G. Neonatal sepsis. In : Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal perinatal medicine*. 6th ed. St. Louis : Mosby, 1997:717-31.
  - 7) 이상주. 신생아의 감염증. *소아과* 1972;15:5-9.
  - 8) Huskins WC, Goldman DA. Nosocomial infection. In : Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1998:2545-84.
  - 9) Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In : Remington JS, Klein JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1995:1-19.
  - 10) Cole ES. Bacterial infections of the newborn. In : Taeusch HW, Ballard RA. *Avery's diseases of the newborn*. 6th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1998:480-97.
-