

기저 질환이 없는 소아에서 발생한 침습성 세균 감염의 임상 양상과 원인균

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 국립원자력병원*, 국립경찰병원†

이준호 · 송은경 · 이진아 · 김남희 · 김동호* · 박기원† · 최은화 · 이환중

Clinical Entities and Etiology of Invasive Bacterial Infections in Apparently Healthy Children

Joon Ho Lee, M.D., Eun Kyoung Song, M.D., Jin A Lee, M.D., Nam Hee Kim, M.D.
Dong Ho Kim, M.D.*, Ki Won Park, M.D.†, Eun Hwa Choi, M.D. and Hoan Jong Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine;
Cancer Center Hospital*; National Police Hospital†, Seoul, Korea

Purpose : Invasive bacterial infection is a major cause of morbidity and mortality in children. Previously, we reported etiology of invasive infections in healthy children in 1985-1995. This study was performed to update etiology of invasive bacterial infections in the previously healthy children.

Methods : We reviewed medical records of 98 episodes of invasive bacterial infections in immunocompetent children at the Seoul National University Children's Hospital in 1996-2004.

Results : The frequent pathogens identified over all age groups were *Streptococcus pneumoniae* (33%) and *Staphylococcus aureus*(33%). The proportion of *Salmonella* species and *Haemophilus influenzae* has been declined to 4% each from 23% and 14%, respectively, compared to previous study. *S. agalactiae* was the most common isolate in the infants ≤3 months. Among the infants and children aged 3 months to 2 years and children of 2-5 years, *S. pneumoniae*(57%, 52%, respectively, in each group) was the most common isolates followed by *S. aureus*(17% and 24%, respectively). *S. aureus* was the most common isolates(73%) in children >5 years. Primary bacteremia was the most common clinical diagnosis(27%). *S. pneumoniae* was responsible for 42% of primary bacteremia, 50% of meningitis, and 69% of bacteremic pneumonia and empyema. *S. aureus* accounted for 80% of bone and joint infections. The case fatality rate was 8.1% for all invasive infections.

Conclusion : We reviewed frequency of bacterial agents of invasive infections in children. The data may be useful for pediatricians to select adequate empirical antibiotics in the management of invasive bacterial infections. (Korean J Pediatr 2005;48:1193-1200)

Key Words : Bacterial infections, Bacteremia, Meningitis, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*

서론

소아에서의 침습성 감염증은 소아 연령에서의 이환 및 사망의 중요한 원인이다. 항균제를 비롯한 진단, 치료 및 예방 방법의 발달로 과거보다 그 빈도가 감소하였으나 여전히 소아 이환 및 사망의 중요한 원인이 되고 있다.

소아 침습성 감염증에서 연령과 질환에 따른 원인균의 역학에 대한 자료는 임상에게 있어 경험적 항생제의 투여 및 질환의 감별에 있어 1차적으로 고려되는 사항이기에 매우 중요하다. 특히 기저 질환이 없는 환아를 대상으로 하는 지역사회 감염에 대한 자료는 보건 정책을 수립하는 데에도 도움이 될 수 있다.

국내에서 이에 관한 연구는 Nam 등¹⁾이 1986년부터 1995년까지 서울대학교 어린이병원에 입원했던 면역 기능 저하를 동반하는 기저 질환이 없는 소아를 대상으로 후향적으로 수행한 연구보고가 있다. 하지만 여러 가지 요인으로 인해 감염의 주요 원인균은 시간의 흐름에 따라 변화한다. 그 대표적인 예로서 이전엔 흔했던 장티푸스 등이 근래에는 위생상태의 개선으로 발생

접수 : 2005년 8월 1일, 승인 : 2005년 9월 13일
책임저자 : 이환중, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Hoan Jong Lee, M.D.
Tel : 02)2072-3633 Fax : 02)745-4703
E-mail : hoanlee@snu.ac.kr

례가 현저히 감소한 것 등을 들 수 있다. Nam 등¹⁾이 연구를 수행했던 때로부터 10년이 경과하여 당시의 연구 결과는 현재의 상황과는 차이가 있는 것으로 추측되며, 최근의 상황에 대해 다시 연구를 수행해야 할 필요가 생겼다.

이에 연구자들은 1996년부터 2004년까지 서울대학교 어린이 병원에서 면역능의 저하를 동반하는 기저질환이 발견되지 않은 환아들에서 진단된 침습성 감염의 원인균과 임상상을 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

1. 자료의 수집

1996년 8월부터 2004년 12월까지의 8년 4개월간 서울대학교 어린이병원에 입원하였던 환아들을 대상으로 하였다. 진단검사의학과 미생물 배양검사장 부 및 병원 전산 의무기록상 혈액, 뇌척수액, 기타 정상적으로 무균상태인 체액에서 미생물 배양 검사상 세균이 분리되었던 증례들을 수집하였다. 균이 배양되지 않고, 항원 검출 검사에서만 양성인 경우는 증례에서 제외하였다. 요 배양 검사 결과는 병원균과 오염균의 구별이 어려운 경우가 많고, 병원균과 오염균을 구별하기 위한 기준을 정하기 어려워 제외하였다.

각 증례들의 의무 기록을 분석하여, 병원 감염례, 면역능의 저하를 가져올 수 있는 기저 질환이 있거나 면역 저하를 초래할 수 있는 치료를 받고 있는 경우 등을 제외하였다. 또 장기간 카테터를 가지고 있는 경우에서의 균혈증 등은 제외하였다. 또한 뇌실 복강 단락을 가지고 있는 환아에서 발생한 수막염, 선천성 심기형을 가진 환아에서 발생한 심내막염 등 해부학적 이상과 관련된 감염례, 한 달 이내의 수술과 관련된 부위의 감염은 제외하였다. 선정된 증례에서 진단시의 연령, 성별, 검체, 임상 진단명, 치료 결과 및 사망한 증례를 조사하였다^{1, 2)}.

2. 정의 및 분류

침습성 감염은 이전의 Nam 등¹⁾의 연구에서와 같은 기준을 적용하여 혈액, 뇌척수액, 관절액, 심부 농양, 흉수, 심낭액 등 정상적으로 무균 상태인 검체에서 세균이 분리된 경우로 정의하였다. 점막이나 피부, 대변 등 정상적으로 균이 존재하는 부위에서만 단독으로 균이 동정되는 경우는 제외하였다. *Staphylococcus epidermidis*, coagulase-negative Staphylococcus, *Streptococcus viridans*, diptheroides, *Propionibacterium acnes* 등 독성이 낮거나 정상 피부 상재균으로 오염 가능성이 높은 균은 같은 검체에서 같은 균이 2회 이상 배양되었을 경우에만 침습성 감염의 원인균으로 간주하였다. 폐렴은 균혈증을 동반하거나 흉수에서 균이 증명된 경우만으로 한정하였다. 봉와직염은 표재성 감염이므로 균혈증을 동반하지 않는 한 증례에서 제외하였다. 중이염은 중이액이 정상적으로 무균 상태이나 표재성 감염이므로 중이액에서만 단독으로 균이 동정되는 경우는 제외하였다. 요로

감염은 앞에서 언급한 바와 같이 요 배양 검사 결과를 분석 대상에서 제외하였으므로 증례에서 제외하였고, 따라서 요로감염과 동반된 균혈증은 본 연구에서 분석 대상에서 제외하였다.

병원 감염의 정의는 미국 Centers for Disease Control(CDC)의 정의를 참고로 하여 판단하였다³⁾. 입원 당시 감염을 시사하는 임상 증상과 검사 소견이 없고, 입원 후 48시간 이후에 침습성 감염의 임상 양상이 나타나는 경우는 병원 감염으로 판단하였다. 외부 병원에 입원 중 전원된 경우는 외부 병원 입원 시점을 기준으로 하였다.

면역력의 저하를 가져올 수 있는 기저 질환은 악성 혈액 질환, 악성 종양, 면역 결핍 질환, 신중후군, 영양 결핍 상태, 자가 면역 질환이나 악성 종양 질환에 대해 면역 억제 치료를 3개월 이전에 받은 경우로 정의하였다. 또한 의무 기록 분석을 통해 임상상의 치료 당시 오염균으로 파악했던 균들은 제외하였다^{1, 2)}.

3. 임상 진단

침습성 질환의 임상 진단은 환아의 임상 증상과 징후 그리고 병원균이 분리된 검체 등을 토대로 판단하였다. 본 연구에서는 임상 진단을 다음과 같이 분류하였다. ① 국소 병소 없는 균혈증: 감염의 원인으로 의심되는 국소 병소가 없이 혈액에서만 균이 동정되는 경우. ② 수막염: 뇌척수액에서 균이 분리되거나 세균성 수막염에 합당한 임상 증상 및 뇌척수액 이상 소견이 있으면서 혈액에서 균이 동정되는 경우. ③ 폐렴: 흉강 천자액에서 균이 동정되거나, 폐렴에 합당한 임상 증상 및 흉부 방사선 소견을 보이면서 혈액에서 균이 동정되는 경우. ④ 관절염: 관절액에서 균이 동정되거나, 세균성 관절염에 합당한 임상 증상 및 관절액 이상 소견이 있으면서 혈액에서 균이 동정되는 경우. ⑤ 골수염: 골수 천자액, 농에서 균이 동정되거나, 골수염에 합당한 임상 증상이 있으면서 골수염에 합당한 방사선 소견을 보이고 혈액에서 균이 동정되는 경우. ⑥ 심부 농양: 심부 농양에서 직접 균이 동정되거나, 심부 농양에 합당한 임상 증상과 방사선 소견을 보이면서 혈액에서 균이 동정되는 경우. ⑦ 균혈증과 동반된 기타 국소 감염: 봉와직염이나 제대염 등과 같이 위에서 언급하지 않은 국소 부위에서 균이 동정되고, 이에 합당한 임상 증상이 있으면서 혈액에서도 균이 동정되는 경우.

결 과

본 연구 기간동안 총 98명의 환아에서 침습성 감염례가 있었다. 혈액 배양에서만 균이 동정된 경우가 40례, 혈액 이외의 무균성의 체액에서만 균이 동정된 경우가 46례, 혈액과 무균성의 체액 모두에서 균이 동정된 경우는 12례였다. 남녀의 성비는 각각 56례, 42례로 성비는 1.3:1이었다. 연령별로는 1개월 미만이 6례, 1개월에서 2개월까지가 15례, 3개월에서 23개월까지가 30례, 2세에서 4세까지가 21례, 5세 이상이 26례였다. 5세 미만의 환아균이 차지하는 비율이 전체 증례의 73%이었다.

1. 원인균의 종류 및 분포

15세 미만 소아의 침습성 감염의 원인균 98주 중 그람 염색 양성균이 81례(82%)로 그람 염색 음성균보다 현저히 많았다. 개별 군 중에서는 황색 포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 폐구균(*Streptococcus pneumoniae*)이 각각 33례씩으로 전체 증례의 67%를 차지하였다. B군 연쇄상구균(*Streptococcus agalactiae*)이 8례(8%)로 3번째로 많은 증례를 보였으나, 모든 증례가 3개월 미만이었다. 그 외에 A군 연쇄상구균(*Streptococcus pyogenes*)이 5례(5%), 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae*)이 4례(4%), 살모넬라균종(*Salmonella* species)이 4례(4%), 대장균(*Escherichia coli*)이 3례(3%)를 차지하였다. 살모넬라 감염 4례 중에서 1례가 *S. typhi*에 의한 감염이었고, 나머지 3례는 nontyphoid group D salmonella에 의한 감염이었다. 위에서 언급한 균을 제외한 그람 양성균은 *Enterococcus faecalis* 1례, *Streptococcus viridans* 1례가 있었고, 그람 음성균은 수막구균(*Neisseria meningitidis*) 1례, 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) 1례, *Eikenella corrodens* 1례, *Burkholderia pickettii* 1례, *Proteus mirabilis* 1례, *Yersinia pseudotuberculosis* 1례가 있었다(Table 1).

2. 연령군별 원인균

생후 1개월 미만 환자의 연령군에서는 B군 연쇄상구균이 3례로 가장 많았다. 그 외에 A군 연쇄상구균이 2례, 황색 포도상구균 감염이 1례를 보였다. 1개월에서 2개월까지의 연령군에서도 역시 B군 연쇄상구균이 5례로 가장 많아 이 연령군에서의 전체

침습성 감염의 33%를 차지하였다. 다음으로 많은 빈도를 보인 것은 황색 포도상구균이 3례(20%)였고, 대장균이 2례, 폐구균, *B. pickettii*, *E. faecalis*, *P. mirabilis*, *S. viridans* 등이 각각 1례였다. 3개월에서 23개월까지의 연령군에서는 폐구균이 17례(57%)를 차지하였고, 황색 포도상구균이 5례(17%), 살모넬라균종이 2례(7%), A군 연쇄상구균이 2례(7%)를 차지하였다. 2세에서 4세까지의 연령군에서는 폐구균이 11례(52%)를 차지하였고, 황색 포도상구균이 5례(24%), 살모넬라균종, 인플루엔자균이 각각 2례(10%)씩으로 주요 원인균이었다. 5세에서 15세 미만의 연령군에서는 황색 포도상구균이 19례(73%)로 대부분을 차지하였고, 폐구균이 4례(15%)로 그 뒤를 이었다(Table 1).

3. 임상 진단별 원인균

전체 침습성 감염 98례 중 균혈증이 24례로 가장 많았다. 균혈증의 원인균으로는 폐구균이 가장 많아 11례(45%)였고, B군 연쇄상구균, 살모넬라균종이 3례(13%), 황색 포도상구균, A군 연쇄상구균이 2례(8%), 대장균, *E. faecalis*, *Y. pseudotuberculosis*가 각각 1례씩이었다. 균혈증 증례 중에는 임상적으로 중이염을 동반하면서 혈액에서 폐구균이 동정된 증례 1례, 임상적으로 인후염을 동반하면서 혈액에서 A군 연쇄상구균이 동정된 증례 1례, 혈액 배양에서 *S. typhi*가 동정된 장티푸스 1례, 임상적으로 장염을 동반하면서 혈액에서 *Y. pseudotuberculosis*가 동정된 증례 1례가 포함되어 있다. 수막염은 총 22례였고, 수막염의 원인균으로는 폐구균이 11례로 전체 증례 중 50%를 차지하였다. 그 외에 B군 연쇄상구균이 4례, 인플루엔자균이 3례, 대장균이 2례로 그 뒤를 이었다. 수막구균과 *S. viridans*도 각각 1

Table 1. Distribution of Bacterial Pathogen Causing Invasive Bacterial Infection, by Age Group, Among 98 Children Under 15 Years of Age, 1996–2004, at Seoul National University Children’s Hospital

	Number of cases by age					Total
	<1 M	1-2 M	3-23 M	2-4 Y	5-15 Y	
Gram-positive bacteria						81
<i>S. pneumoniae</i>	0	1	17	11	4	33
<i>S. aureus</i>	1	3	5	5	19	33
<i>S. agalactiae</i>	3	5	0	0	0	8
<i>S. pyogenes</i>	2	0	2	1	0	5
<i>E. faecalis</i>	0	1	0	0	0	1
<i>S. viridans</i>	0	1	0	0	0	1
Gram-negative bacteria						17
<i>H. influenzae</i>	0	0	1	2	1	4
<i>Salmonella</i> spp.	0	0	2	2	0	4
<i>E. coli</i>	0	2	1	0	0	3
<i>N. meningitis</i>	0	0	0	0	1	1
<i>E. corrodens</i>	0	0	0	0	1	1
<i>B. pickettii</i>	0	1	0	0	0	1
<i>P. mirabilis</i>	0	1	0	0	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	1	0	0	1
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	0	0	1	0	0	1
Total	6	15	30	21	26	98

례의 원인균이 되었다. 균이 증명된 폐렴은 총 13례가 있었는데, 폐구균이 그 중 9례(69%)를 차지하였고, 그 외에 황색 포도상구균이 2례, 녹농균과 A군 연쇄상구균이 각각 1례씩이었다. 세균성 관절염은 전체 증례수가 19례였으며 원인균은 황색 포도상구균이 가장 많아서 13례(68%)였고, 폐구균이 2례, 살모넬라균종, 인플루엔자균, B군 연쇄상구균이 각각 1례씩이었고, *B. piktettii*도 2개월된 영아 1례에서 분리되었다. 골수염은 12례 모두에서 황색 포도상구균이 원인균이었다. 심부 농양 5례 중에서는 황색 포도상구균이 3례로 각각 팔방, 둔근(gluteus muscle), 요근(psoas muscle) 농양이었고, *E. corrodens*가 1례의 간농양, *P. mirabilis*가 1례의 뇌농양의 원인균이었다. 그 외의 임상진단으로 A군 연쇄상구균에 의한 균혈증을 동반한 제대염 증례 2례, 황색 포도상구균 균혈증과 동반된 포도구균 열상 피부증후군이 1례 있었다.

4. 원인균별 임상 진단

폐구균 감염 33례 중에서는 균혈증과 수막염이 각각 11례(33%)씩이었고, 폐렴이 9례(27%)를 차지하여, 이 세 가지 질환이 침습성 폐구균 감염의 90%를 차지하였다. 이 외에 세균성 관절염 2례가 있었다. 황색 포도상구균 감염에서는 세균성 관절염 13례, 골수염이 12례로 이 2가지 질환이 76%를 차지하였고, 심부 농양이 3례, 국소병소 없는 균혈증이 2례, 폐렴이 2례 있었고, 포도구균 열상 피부증후군이 1례 있었다. B군 연쇄상구균 감염은 모든 증례가 3개월 미만이었는 데, 수막염이 4례, 균혈증이 3례, 세균성 관절염이 1례였다. A군 연쇄상구균 감염은 5례가 있었고 2례가 국소 병소 없는 균혈증, 2례가 제대염, 1례가

폐렴이었다. 인플루엔자균 감염은 모두 4례였는데, 3례가 수막염이었고, 세균성 관절염이 1례였으며 국소 병소 없는 균혈증 증례는 없었다. 살모넬라 감염은 총 4례가 있었고, 균혈증이 3례, 세균성 관절염이 1례가 있었다. 대장균에 의한 감염은 수막염이 2례, 국소 병소 없는 균혈증이 1례였는데, 수막염 증례는 각각 2개월, 4개월이었고, 균혈증 증례는 1개월된 영아였다(Table 2).

5. 증례의 사망률

전체 98례 중에서 본원에서 사망이 확인된 증례는 모두 8례였다. 그 외에 1례는 보호자 요구로 자의 퇴원하여 결과를 확인할 수 없지만, 사망했을 것으로 추정되는 증례이다. 본원에서 사망이 확인된 증례 중 1례는 사망의 원인이 침습성 감염과 직접적인 관련이 없으므로 제외하였다. 직접적으로 침습성 감염이 사망의 원인이 된 7례와 1례의 자의 퇴원을 합하여 총 8례가 사망했고, 사망률은 8.1%였다.

사망한 증례는 진단별로 뇌수막염이 4례였고, 국소 병소 없는 균혈증이 3례, 뇌농양이 1례였다. 뇌수막염 중에서의 사망률은 18%(4/22)였고, 국소 병소 없는 균혈증에서의 사망률은 13%(3/24)였다. 원인 균주별로는 폐구균이 4례로 전체 사망수의 50%를 차지하였고, 황색 포도상구균이 2례, 수막구균이 1례, *P. mirabilis*가 1례였다. 전체 폐구균 감염 중에서의 치명률은 12%(4/33), 전체 황색 포도상구균 감염 중에서의 사망률은 6%(2/33)였다. 연령별로는 1개월 미만 군에서는 총 6례 중 사망례가 없었고, 1개월에서 2개월까지의 연령군에서는 15례 중에서 1례가 사망하였다. 가장 많은 증례가 분포되어 있던 3개월에서 23개월까지의 연령군에서 총 30례 중 2례가 사망하여 이 연령군에서의 사망률

Table 2. Causative Agent, Clinical Diagnosis of Invasive Bacterial Infection, Among 98 Children Under 15 Years of Age, 1996-2004, at Seoul National University Children's Hospital

	Number of cases							Total
	Bacteremia	Meningitis	Pneumonia	Arthritis	Osteomyelitis	Deep abscess	Other	
Gram-positive bacteria								81
<i>S. pneumoniae</i>	11	11	9	2	0	0	0	33
<i>S. aureus</i>	2	0	2	13	12	3	1	33
<i>S. agalactiae</i>	3	4	0	1	0	0	0	8
<i>S. pyogenes</i>	2	0	1	0	0	0	2	5
<i>E. faecalis</i>	1	0	0	0	0	0	0	1
<i>S. viridans</i>	0	1	0	0	0	0	0	1
Gram-negative bacteria								17
<i>H. influenzae</i>	0	3	0	1	0	0	0	4
<i>Salmonella</i> spp.	3	0	0	1	0	0	0	4
<i>E. coli</i>	1	2	0	0	0	0	0	3
<i>N. meningitis</i>	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>E. corrodens</i>	0	0	0	0	0	1	0	1
<i>B. pickettii</i>	0	0	0	1	0	0	0	1
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	0	0	1	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	1	0	0	0	0	0	0	1
Total	26	22	13	19	12	5	1	98

Table 3. Distribution of Bacterial Pathogen Causing Invasive Bacterial Infection - Comparison between the Period from 1985 to 1995 and the Period from 1996 to 2004

	1986-1995*		1996-2004†			
	Number of cases (≥2 mo of age)	%	Number of cases (<2 mo of age)	%	Number of vases (≥2 mo of age)	%
<i>S. pneumoniae</i>	28	24.3	0	0.0	33	38.8
<i>S. aureus</i>	28	24.3	2	15.4	31	36.5
<i>Salmonella</i> species	27	23.4	0	0.0	4	4.7
<i>H. influenzae</i>	16	13.9	0	0.0	4	4.7
<i>S. pyogenes</i>	2	1.7	2	15.4	3	3.5
<i>E. coli</i>	2	1.7	1	7.7	2	2.4
<i>P. aeruginosa</i>	2	1.7	0	0.0	1	1.2
<i>N. meningitidis</i>	2	1.7	0	0.0	1	1.2
<i>S. agalactiae</i>	1	0.9	7	53.8	1	1.2
Other	7	6.1	1	7.7	5	5.9
Total	115		13		85	

*Data from children over 2 months of age, †Data from children of all age

은 7%였다. 2세에서 4세까지의 연령군에서는 21례 중 2례가 사망하여 10%의 사망률을 보였다. 5세에서 15세 미만 사이에서는 26례 중 3례가 사망하여 11%의 사망률을 보였는데, 그 중 2례가 뇌수막염이었고, 1례가 국소 병소 없는 균혈증이였다.

고 찰

본 연구와 같은 연구의 목적과 성격을 지닌 연구로서 1985-1989년 사이에 Saarinen 등²⁾에 의해 Finland에서 수행되었던 연구와 Nam 등¹⁾이 1986-1995년 사이에 서울대학교병원의 배양 검사 자료를 통해 수행하였던 연구가 있다. 전자는 전향적으로 수행된 다기관 연구이고, 후자는 서울대학교병원만을 대상으로 한 후향적 연구이다. 본 연구는 인구집단에서의 전향적인 연구가 아닌 의무 기록과 배양 검사 결과에 따른 후향적 연구라는 점, 그리고 단일 병원에 대한 연구라는 점에서 한계가 있다. 전향적 연구에서라면, 연구의 목적에 합당한 면역력 저하가 없는 환자군, 침습성 감염을 의심할 수 있는 임상양상, 그리고 그에 따른 검사 항목을 미리 정의하나, 본 연구와 같은 후향적 연구는 어떤 환자에게 어떤 검사를 시행할 것인가 하는 문제에 있어 당시에 환자를 진료한 진료의에 의한 선택 오차를 피할 수가 없다. 또한 단일 병원, 그리고 3차 병원이라는 점에서 인구집단에서의 원인균과 질환의 분포를 정확히 반영할 수 없다는 문제가 따른다. 따라서 단면조사 연구로서의 이 연구의 가치는 떨어진다. 그렇지만 이 연구는 이전에 같은 병원에서 같은 방법으로 수행되었던 Nam 등의 연구 결과와 비교하여 그 간의 주요 임상상과 원인 균주의 시간의 흐름에 따른 변화를 파악하는데 도움이 될 수 있을 것이며, 단일 병원 연구임에도 지역 내에서 서울대학교 병원과 비슷한 환자군을 갖는 병원에서는 임상에서 참고할 수 있을 것이다.

본 연구에서 8년 4개월간 침습성 감염의 총 증례수는 98례였

다. 연령군 별로 본다면, 본 연구에서 3개월 미만의 영아군과 3개월에서 4세까지, 그리고 5세 이상 연령군에서 다른 주요 원인 균주의 분포를 보였다. 3개월 미만의 영아군에서는 주요한 원인 균주가 B군 연쇄상구균과 황색 포도상구균, 대장균, A군 연쇄상구균이었다면, 3개월에서 4세까지의 연령군에서는 폐구균이 전체의 55%를 차지하는 주요 균주였고, 황색 포도상구균, 살모넬라균, 인플루엔자균, A군 연쇄상구균이 주요 원인균이었다. 또 이 연령군에서 증례수도 51례로 가장 많아 총 침습성 감염의 52%가 이 연령대에 분포하고 있었다. 반면 5세 이후에선 황색 포도상구균에 의한 뼈, 관절 감염이 대부분의 주요 임상상을 차지하며, 폐구균에 의한 뇌수막염, 폐렴 외엔 다른 균주에 의한 침습성 감염은 거의 없었다.

이전의 연구에서 2개월 이상의 전 연령군에서 폐구균, 황색 포도상구균, 살모넬라균종, 인플루엔자균은 전체 침습성 감염의 86%를 차지하였고, 본 연구에서도 2개월 이상으로 증례를 한정할 경우 위의 네 가지 균주는 전체 감염의 84.7%를 차지하는데, 이 네 가지 균주들의 개별적인 비중은 지난 10년간 큰 변화를 보였다. 폐구균과 황색 포도상구균은 상대적으로 증가하는 경향을 보였으며, 반면에 살모넬라균종은 이전의 연구에서 전체 원인 균주의 24.3%에서 4.7%로 감소하였고, 인플루엔자균은 14.4%에서 4.7%로 감소하였다(Table 3).

폐구균 감염증은 본 연구 기간동안 총 33례를 보였다. 연령별로는 주로 3개월에서 4세까지의 연령군에 전체 증례의 85%가 집중되어 있었고, 3개월에서 4세까지의 전체 침습성 감염에서도 55%를 차지하여, 5세 미만 소아에서 가장 중요한 원인균이었다. 연도별로도 증례수가 증가하는 경향을 보였다. 임상 진단에서는 앞서 결과에서 보았듯이 수막염, 국소 병소 없는 균혈증, 폐렴이 고른 분포를 보이며 전체의 90%를 차지하였고, 세균성 관절염도 2례 있었다. 이는 Nam 등의 연구결과에서 수막염, 국소병소 없는 균혈증, 폐렴의 3가지 질환이 차지하는 비율이 96%를 차

지한 것과 유사한 결과이고, 지금까지 알려진 사실과도 부합한다. 미국에서는 2000년 전반기에 폐구균 단백질 결합 백신이 도입되기 시작한 이후 폐구균에 의한 침습성 감염은 지속적으로 감소하고 있는데⁴⁾, CDC의 active bacterial core surveillance (ABCs)에 따르면 5세 미만의 소아에서 1999년에 인구 100,000명당 87.4명의 침습성 감염이 있으나 2003년에는 그 유병률이 22.8명으로 감소하였다. 국내에서는 이와 같은 인구 집단에서의 역학에 관한 연구가 없어 폐구균에 의한 침습성 질환의 부하를 정확히 평가하기는 어려우나, 소아 침습성 감염에서 가장 중요한 원인균으로 간주되고 있다. Lee 등⁵⁾에 의해 수행된 국내 소아의 비인두에서의 폐구균 집락에 대한 연구에서 분리된 균주의 56-84%가 백신 혈청형이거나 교차 반응 혈청형이었으므로, 폐구균 단백질 결합 백신의 접종률이 높아질 경우 국내의 폐구균에 의한 침습성 감염과 집락도 감소될 것을 기대할 수 있을 것이다.

황색 포도상구균에 의한 침습성 감염은 연구기간 동안 총 33례가 있어 폐구균과 같은 빈도를 보였다. 감염의 양상은 세균성 관절염이나 골수염이 대부분으로 75%를 차지하였고, 그 외에 심부 농양이 3례, 폐렴이 2례, 균혈증이 2례, 포도구균 열상 피부부종균이 1례가 있었다. 성인 대상의 연구에서 황색 포도상구균 감염은 연부조직 감염이 가장 흔한 감염증이고 그 뒤를 이어 주로 폐렴, 뼈나 관절의 감염, 균혈증과 심부 농양의 빈도를 보이고 특히 노인에서 인플루엔자 바이러스 감염 후 폐렴을 잘 일으킨다^{6,7)}. 하지만 본 연구에서는 균혈증을 동반하지 않는 연부조직 감염을 제외하였고, 소아에서의 폐렴이 그 원인균을 밝히기 어려워 전체 폐렴의 빈도에 비해 적게 연구 대상에 포함되므로, 위와 같이 관절염과 골수염에 편중된 분포를 보이는 것으로 보인다. 하지만 Nam 등의 연구결과와 비교한다면 황색 포도상구균 감염중 폐렴이 42%를 차지하였고, 폐렴의 원인균 중 가장 흔한 원인이었던데 비해 본 연구에서는 폐렴은 전체 황색 포도상구균 감염 중 6%밖에 차지하지 않았다. 또한 본 연구에서는 5세 이상의 증례가 57%를 차지하여 36%를 보인 Nam 등의 연구에 비해서는 고연령층에 더 치우친 분포를 보였다. 황색 포도상구균에 의한 폐렴의 감소를 설명하기가 어려우나, 일반적으로 지역사회 감염 폐렴의 원인으로 황색 포도상구균의 비중이 5% 미만인 것으로 생각되고, 황색 포도상구균 폐렴의 역학상 노인에 흔한 점을 감안하면 본 연구의 결과가 보다 실제 분포에 가까울 것으로 판단된다⁸⁾. 항생제 감수성은 33례 중 methicillin sensitive *S. aureus*(MSSA)가 31례, methicillin resistant *S. aureus*(MRSA)가 2례였는데, MRSA 증례 중 1례는 내원 1년 전 외부 병원 입원 중에 병원 감염으로 MRSA에 의한 세균성 관절염에 걸렸던 병력이 있는 환아이고, 다른 1례는 내원 2개월 전에 헤르페스 구내염으로 외부병원에서 치료받았던 병력이 있어서, 2례의 MRSA 감염 모두 MRSA를 지역 사회에서 얻었다기 보다는 이전에 병원에 입원 중에 집락 형성이 되었을 것으로 생각된다.

Nam 등의 연구에서 살모넬라균종은 전체 침습성 감염증의

원인 균주 중 3번째 많은 빈도로 24.3%를 차지하였고, 국소 병소 없는 균혈증 증례의 64%를 차지하는 중요한 원인균이었으나, 이번 연구에서는 살모넬라균종에 의한 침습성 감염증은 단 4례에 불과하였다. 또한 장티푸스의 세계적인 감소 추세에 비슷하게 본 연구에서도 단 1례만 장티푸스로 진단되었다. 이러한 결과에 대해서는 여러 가지를 고려해 볼 수 있으나 살모넬라 감염증이 대부분 음식이나 물을 매개로 한다는 점을 고려할 때, 1990년대 들어 전반적으로 공중 위생이 개선되었다는 점을 고려할 수 있을 것이다. 살모넬라균종에 의한 감염률의 변화는 지역마다 다른데, Yagupsky 등⁹⁾에 의한 이스라엘에서의 연구에서는 90년대 들어서 살모넬라균종에 의한 균혈증의 증가가 보고되었고, 반면 Olsen 등¹⁰⁾에 의한 미국의 연구에서는 전체 살모넬라균종의 감염증의 전반적인 감소 경향이 보고되고 있다. 하지만 본 연구의 후향적인 단일병원 연구의 한계를 감안할 때, 국내의 살모넬라 감염증의 감소 경향을 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다. 본 연구에 포함되지 않았지만 대변에서의 동정 결과는 각 subgroup이 다양하게 분포하고 있으나 균혈증을 포함한 침습성 감염을 일으킨 subgroup은 본 연구에서 subgroup D가 유일한데, 이는 장의 살모넬라 감염을 일으키는 요인중 하나로 특정 serotype을 들고 있는 이전의 보고들과 일치하는 결과이다¹⁰⁻¹²⁾.

인플루엔자균 감염이 현저하게 감소된 것도 주목할 만하다. 총 증례수로도 연구 기간 동안 총 4례에 불과하였고, 특히 연구기간의 마지막 4년간은 건강한 환아에서는 단 한 증례도 발견되지 않았다. 감염례를 보면 총 4례 중에 수막염이 3례, 세균성 관절염이 1례였다. 인플루엔자균 감염 중에서는 여전히 수막염이 주요 임상상임을 알 수 있었으나, 전체 수막염 환자 중에 인플루엔자균이 차지하는 비율은 14% 밖에 되지 않았다. Nam 등의 연구에서 인플루엔자균이 1세 미만 환아의 21%, 5세 미만 환아의 15%의 침습성 감염증의 원인이었고, 수막염 원인균의 44%를 차지하였던 것을 고려한다면, 매우 큰 변화라고 할 수 있다. 또한 인플루엔자균은 Kaandorp 등¹³⁾에 의해 1990-1993년 사이 네덜란드에서 수행되었던 연구에서와 같이 과거 가장 흔한 세균성 관절염의 원인균이었으나 본 연구에서는 세균성 관절염에서의 비중도 1례(5%) 밖에 되지 않았다. 인플루엔자균 감염이 감소한 가장 큰 이유는 국내에 도입되기 시작한 b형 *H. influenzae*(Hib) 단백질 결합 백신을 들 수 있을 것이다. 본 연구에서 인플루엔자균에 의한 침습성 감염을 보인 환아들은 Hib 백신을 접종받지 않았다. 외국 여러 나라의 자료에서도 Hib 단백질 결합 백신이 소아의 정기 접종에 포함된 이후로 전 연령층에서의 b형 인플루엔자균 침습성 감염증의 급격한 감소를 볼 수 있다^{14,15)}. Hib 단백질 결합 백신은 영아군에서의 방어효과 뿐 아니라 군집 면역에 의한 고연령군에서의 방어효과도 기대할 수 있고, 실제로 Hib에 의한 집락 형성도 감소되는 것으로 보고되어 있다^{16,17)}. 하지만 국내에서 Hib 단백질 결합 백신의 접종률을 파악할 수 있는 정확한 자료가 없으므로 본 연구에서의 인플루엔자균 감염에 백

신이 어느 정도의 영향을 미쳤을 지에 대해 판단하기 어렵다. 그리고 본 연구가 인구집단을 대상으로 하는 연구가 아니기 때문에, 실제 인구집단에서 얼마나 인플루엔자균 감염증이 감소하였는지에 대해 평가하기는 어렵다. Hib 백신 접종률이 약 20% 정도인 전북 지역에서 Kim 등¹⁸⁾에 의해 수행된 전향적 연구에서 인플루엔자균에 의한 침습성 감염은 100,000명당 6.9명으로 미국 등의 보고에 비해 아직 높은 빈도를 보였다.

A군과 B군 연쇄상구균에 의한 침습성 감염은 Nam 등의 연구에서 각각 2례, 1례씩 밖에 되지 않았던 것에 비해, 본 연구에서는 5례(5.1%)와 8례(8.2%)로 전체 침습성 감염의 원인균 중 4위와 3위를 차지하는 주요한 균주였다. 이러한 변화는 실제 빈도가 증가했을 수도 있으며, 또 Nam 등의 연구가 2개월 이상의 소아들만을 대상으로 하였기 때문에, 저연령군에서 높은 유행률을 보이는 A군과 B군 연쇄상구균 증례들이 이전의 연구에서 많이 누락되었을 가능성도 높다.

A군 연쇄상구균에 의한 침습성 감염은 1980년대에 세계 여러 국가에서 발생 빈도가 증가하였으며, 최근의 네덜란드, 캐나다 등에서의 전향적 연구에서 인구 100,000명당 2-4례 정도의 유행률이 유지되고 있고, CDC의 ABCs 데이터에서도 인구 100,000명당 3-4례의 침습성 감염의 증례를 지속적으로 보이고 있다. 임상상에서도 연부 조직 감염을 제외하면 균혈증이 가장 많은 것으로 보고되고 있는데, 본 연구에서 균혈증을 동반하지 않은 연부조직 감염은 제외하였으므로, 이에 합당한 소견으로 생각된다¹⁹⁻²¹⁾. B군 연쇄상구균 감염 역시 CDC의 2003년도 ABCs 데이터에서 1세 미만 소아에서 인구 100,000명당 70.3례의 빈도를 보이고 있고 특히 1개월 미만 환아군에서의 유행률이 신생아 1,000명당 0.6명의 빈도로 보고되고 있고 핀란드에서의 연구에서도 비슷한 수준의 유행률을 보이는데, 본 연구에서도 B군 연쇄상구균 감염은 모두 생후 3개월 이내의 영아에서만 발생하였고, 그 임상양상도 균혈증과 수막염이 8례 중 7례여서 기존의 연구에 부합하고 있다²²⁾.

증례의 사망률은 Nam 등¹⁾의 연구에서 4.8%였으나 본 연구에서는 8.1%로 본 연구에서의 사망률이 상당히 높은 편이다. 또한 이는 Saارينen 등²⁾에 의해 수행된 연구에서의 4.1%보다 높은 것이다. 하지만 연구의 성격이 단일 병원에서의 후향적 연구로 연구기간 동안 어떤 환자들이 병원을 찾았는가에 많이 좌우되므로 사망률의 단순 비교는 의미가 없다. 다만 주로 어떤 임상 진단, 그리고 어떤 원인균에 의한 감염에서 치명률이 높은가를 보는 것은 의미있는 일이라고 생각된다. 임상 진단 중 가장 많은 것은 수막염으로 4례를 차지하여 전체 사망례의 50%를 차지하였고, 그 다음이 국소 병소 없는 균혈증이 3례를 차지하여 뒤를 이었다. 따라서 대부분 수막염과 균혈증에 의한 사망이었는데, 이런 양상은 Nam 등의 연구에서와 같은 양상이다. 원인균별로는 폐구균 감염이 4례로 50%를 차지하였고, 2례는 황색 포도상구균에 의한 감염이었다. 수막염에 의한 사망률은 18.1%로, 수막염에 대하여 전향적으로 수행된 몇몇 연구에서의 결과들보

다 높은 것이다. 또한 본 연구에서 폐구균 질환 전체에 의한 사망률이 12%인데, 이는 Schuchat 등²³⁾에 의해 미국에서 수행된 전향적 연구에서의 9.3%보다 높은 것으로 이렇게 전반적으로 다른 연구에서보다 치명률이 높은 것은 연구 대상 병원의 3차 병원으로서의 성격 때문인 것으로 판단된다.

요 약

목적 : 침습성 세균 감염은 소아 연령에서 가장 중요한 질환 중의 하나로 이환 및 사망의 주요한 원인이다. 연구자들은 면역학적으로 이상이 발견되지 않은 환아들을 대상으로 침습성 감염의 원인균, 임상 진단 및 연령별 분포를 분석하여 향후의 임상 진료에 도움이 되도록 하였다.

방법 : 1996년 8월부터 2004년 12월까지의 기간동안 서울대 학교 어린이병원을 방문하여, 침습성 감염으로 진단받았던 환아들을 대상으로 하였다. 면역학적으로 이상이 있거나, 감염에 취약한 기저 질환, 병원 감염이 있는 환아들은 제외하였다. 최종적으로 총 98례의 침습성 감염을 후향적인 의무기록 분석을 통하여 연령, 임상 진단, 원인균 및 치료 결과를 분석하였다.

결과 : 침습성 감염의 원인균으로 황색 포도상구균, 폐구균이 각각 33례씩으로 전체 증례의 67%를 차지하였다. B군 연쇄상구균이 8례(8%)로 3번째로 많은 증례를 보였고, A군 연쇄상구균이 5례(5%), 인플루엔자균이 4례(4%), 살모넬라균종이 4례(4%), 대장균이 3례(3%)를 차지하였다. 연령대별로 생후 3개월 미만 환아의 연령군에서는 B군 연쇄상구균이 8례(38%)로 가장 많았다. 3개월에서 4세까지의 연령군에서는 폐구균이 28례(54%), 황색 포도상구균이 10례(20%)가 주요 원인균이었다. 5세에서 15세 미만 사이의 연령군에서는 황색 포도상구균이 19례(73%)로 대부분을 차지하였고, 폐구균이 4례(15%)로 그 뒤를 이었다. 전체 침습성 감염 98례 중 균혈증이 26례로 가장 많았다. 균혈증의 원인균으로는 폐구균이 11례(42%)였고, A군 연쇄상구균 4례, 살모넬라균종 3례였다. 수막염은 22례였고, 원인균으로는 폐구균이 11례로 전체 증례 중 50%였다. 폐렴은 총 13례가 있었는데, 폐구균이 9례(69%)를 차지하였다. 세균성 관절염은 19례중 황색 포도상구균이 13례(68%)를 차지하였고, 골수염은 12례 모두에서 황색 포도상구균이 원인균이었다. 폐구균 감염 33례 중에서는 균혈증과 수막염이 각각 11례(33%), 폐렴이 9례(27%)를 차지하였다. 황색 포도상구균 감염에서는 세균성 관절염 13례(39%), 골수염이 12례(36%)였다. B군 연쇄상구균 감염은 모든 증례가 3개월 미만이었는데, 뇌수막염과 균혈증이 대부분이었다. 인플루엔자균은 모두 4례였는데, 뇌수막염이 3례를 차지하였다. 총 8례가 사망했고, 사망률은 8.1%였다. 사망한 증례는 뇌수막염이 4례였고, 국소 병소 없는 균혈증이 3례, 뇌농양이 1례였다.

결론 : 1996년부터 2004년까지의 서울대학교병원에서의 15세 미만 환아의 침습성 감염 양상을 분석한 결과 폐구균과 황색 포도상구균에 의한 감염이 높았다. 인플루엔자균과 살모넬라균에

의한 침습성 감염은 그 빈도가 이전의 10년간에 비해 현저히 감소하였다. 어린 영아에서는 B군 연쇄상구균이 가장 중요한 균주였으며, A군 연쇄상구균에 의한 감염도 나이가 어린 군에서 많은 증례를 보였다. 이 같은 추세를 아는 것이 앞으로의 임상들에게 적절한 초기 항생제의 선택에 도움이 될 수가 있을 것이다.

References

- 1) Nam SG, Lee HJ. Etiology of invasive bacterial infections in apparently healthy children. *Korean J Infect Dis* 1998;30:227-34.
- 2) Saarinen M, Takala AK, Koskenniemi E, Kela E, Ronnberg PR, Pekkanen E, et al. Finnish Pediatric Invasive Infection Study Group. Spectrum of 2,836 cases of invasive bacterial or fungal infections in children: results of prospective nationwide five-year surveillance in Finland. *Clin Infect Dis* 1995;21:1134-44.
- 3) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
- 4) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.
- 5) Lee JA, Kim DH, Park KW, Kim YK, Kim KH, Park JY et al. Serotypes and penicillin susceptibility of streptococcus pneumoniae isolated from clinical specimens and healthy carriers of Korean children. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:846-53.
- 6) Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003;187:1452-9.
- 7) Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339:520-32.
- 8) Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618-24.
- 9) Yagupsky P, Maimon N, Dagan R. Increasing incidence of nontyphi *Salmonella* bacteremia among children living in southern Israel. *Int J Infect Dis* 2002;6:94-7.
- 10) Sonja JO, Richard B, Frances WB, Thierry HR, Nancy B, Robert VT, et al. The changing epidemiology of *Salmonella*: trends in serotypes isolated from humans in the United States, 1987-1997. *J Infect Dis* 2001;183:753-61.
- 11) Hsu RB, Tsay YG, Chen RJ, Chu SH. Risk factors for primary bacteremia and endovascular infection in patients without acquired immunodeficiency syndrome who have nontyphoid salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2003;36:829-34.
- 12) Papaevangelou V, Syriopoulou V, Charissiadou A, Pangalis A, Mostrou G, Theodoridou M. *Salmonella* bacteraemia in a tertiary children's hospital. *Scand J Infect Dis* 2004;36:547-51.
- 13) Kaandorp CJ, Dinant HJ, van de Laar MA, Moens HJ, Prins AP, Dijkmans BA. Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1997;56:470-5.
- 14) Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children-United States, 1987-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:993-8.
- 15) Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b(Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993;269:221-6.
- 16) Forleo-Neto E, de Oliveira CF, Maluf EM, Bataglin C, Araujo JM, Kunz LF Jr, et al. Decreased point prevalence of *Haemophilus influenzae* type b(Hib) oropharyngeal colonization by mass immunization of Brazilian children less than 5 years old with Hib polyribosylribitol phosphate polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in combination with diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1153-8.
- 17) McVernon J, Howard AJ, Slack MP, Ramsay ME. Long-term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b(Hib) carriage in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2004;132:765-7.
- 18) Kim JS, Jang YT, Kim JD, Park TH, Park JM, Kilgore PE et al. Incidence of *Haemophilus influenzae* type b and other invasive diseases in South Korean children. *Vaccine* 2004;22:3952-62.
- 19) O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, Cieslak PR, Reingold A, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:268-76.
- 20) Vlamincx BJ, van Pelt W, Schouls LM, van Silfhout A, Mascini EM, Elzenaar CP, et al. Long-term surveillance of invasive group A streptococcal disease in The Netherlands, 1994-2003. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:226-31.
- 21) Hollm-Delgado MG, Allard R, Pilon PA. Invasive group A streptococcal infections, clinical manifestations and their predictors, Montreal, 1995-2001. *Emerg Infect Dis* 2005;11:77-82.
- 22) Lyytikainen O, Nuorti JP, Halmesmaki E, Carlson P, Uotila J, Vuento R, et al. Invasive group B streptococcal infections in Finland: a population-based study. *Emerg Infect Dis* 2003;9:469-73.
- 23) Schuchat A, Hilger T, Zell E, Farley MM, Reingold A, Harrison L et al. Active Bacterial Core Surveillance Team of the Emerging Infections Program Network. Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network. *Emerg Infect Dis* 2001;7:92-9.