□원저 : 임상□

대 한 주 산 회 지 제22권 제4호, 2011
Korean J Perinatol Vol.22, No.4, Dec., 2011

신생아 집중치료실 환아에서 감염 초기에 치명적 경과를 보인 후기 발현 패혈증의 임상적 특징 및 초기 항균요법의 영향

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실

최진혁 · 김천수 · 이상락

Clinical Features of Late-Onset Sepsis with Fatal Outcome in Early Phase of Infection in Neonatal Intensive Care Unit Patients and Impact of Initial Antibiotic Therapy

Jin Hyuck Choi, M.D., Chun Soo Kim, M.D. and Sang Lak Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose : Late-onset sepsis (LOS) is a serious problem in the neonatal intensive care unit (NICU). This study was undertaken to investigate clinical features of LOS (occurring after 72 hours of age) with fatal outcome (lethal within 72 hours of onset) in early phase of infection in NICU patients and impact of initial antibiotic therapy.

Methods : Retrospective analysis of the medical records was conducted to find LOS in patients in a NICU of university hospital over an 8-year period (2001-2008).

Results : There were 455 episodes of blood culture-proven LOS in 388 (6.9%) of 5,608 infants who survived beyond 3 days of age. Gram-positive bacteria were the most common pathogen, accounting for 265 cases (58.2 %), and were followed by fungi with 101 cases (22.2%) and Gram-negative bacteria with 89 cases (19.6%). Fatal outcome in early phase of infection occurred in 14 cases (3.1%), and the most prevalent organism of fatal infection was *Klebsiella*, accounting for 7 cases (50%). Both Candida and *S. aureus* caused 2 cases of sepsis with fatal outcome, and also Acinetobacter, *E. coli* and *Enterococcus* caused 1 case respectively. The fatal outcome was more frequently developed in patients with Gram-negative sepsis than those with Gram-positive or fungal infections (10.1% vs. 2.0% vs. 1.1%; $P<0.05$). In clinical findings of patients with fatal outcome, the median of age at onset of infection was 19 days (range: 6-94 days), and the interval between onset and death was 29 hours (range: 10-58 hours). Severe sepsis at onset of infection was developed in 7 cases (50.0%), and the use of adequate empirical antibiotics was done in 10 cases (71.4%) of them.

Conclusion : LOS by Gram-negative bacteria may easily complicate with fatal outcome in neonates. It cannot be prevented with adequate empirical antibiotic therapy, and additional countermeasures against fatal infection are necessary in NICU.

Key Words : Sepsis, Fatal outcome, Gram-negative, Neonatal intensive care unit

신생아 집중치료술의 발달로 아기의 생존율이 향상되었지만 고위험 신생아에서 감염의 빈도는 줄지 않고 있다. 신생아 패혈증의 발생 빈도는 개개의 집중치료실 또는 지역에 따라 차이가 있으나 약 1–6%로 보고되며,[1–4] 발생 시기에 따라 생후 72시간 내에 증상이 생기는 조기 발현형과 그 이후에 발생하는 후기 발현형으로 대별할 수 있다. 신생아 패혈증의 약 80–90%를 차지하는 후기 발현형은 산과적 위험인자 또는 가족과의 접촉 등이 원인이 되어 발생하

접수 : 2011년 10월 4일, 수정 : 2011년 10월 18일,
승인 : 2011년 10월 21일
주관책임자 : 김천수, 700-712, 대구시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실
전화 : 053)250-7526, 전송 : 053)250-7783
E-mail : cskim@dsmc.or.kr

는 경우와 미숙아 등이 신생아 집중치료실((neonatal intensive care unit, NICU) 에 입원 후 발생하는 형태로 구분할 수 있다.[5,6] 후자의 경우 환아의 피부 및 위장관에서 집락 형성한 균주에 의한 감염이나 의료진의 오염된 손 또는 의료기구와 장비 등을 통한 병원 감염이 대부분을 차지한다.[7,8]

패혈증은 세균이나 진균 등의 감염에 의한 전신 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)으로 적절한 치료가 이루어지지 않으면 패혈증 쇼크나 다발 기관 부전을 일으키고 사망으로 진행할 수 있다. 신생아에서 패혈증이 의심되면 혈액 배양검사의 결과 전에 활동력 저하나 발열, 무호흡, 복부 팽만 등의 임상증상이나 백혈구 수나 분획의 변화, 혈소판 감소, 급성기 반응 물질의 증가 등 초기 검사소견을 근거로 경험적 항균요법 등의 치료를 바로 시작한다.[9,10] 이러한 적극적인 치료에도 불구하고 후기 발현 신생아 패혈증의 사망률은 약 5-11%로 알려져 있으며,[2,3,6] 원인균과 아기의 출생체중, 내성균의 빈도, 기저 질환 등에 따라 예후의 차이가 있다.[5] 또한 균 배양 및 감수성 결과가 나오기 전에 이루어지는 감염 초기 경험적 항균요법의 적합성은 사망률과 관련된 중요한 예후 결정인자로 알려져 있다.[11,12]

개별 unit에서 발생하는 감염의 임상양상과 병원균의 분포를 파악하는 것은 감염관리에 중요한 정보가 되며,[10] 패혈증 환아의 사망률 조사에서 발병 3일 내 초기의 치명적 경과는 7일 이후 시점에서 평가한 자료에 비해서 사망에 대해 더 높은 감염 기여도를 나타내는 지표가 된다.[13] 신생아에서 패혈증의 일반적인 원인균과 감염 초기에 치명적 경과를 초래하는 균주의 분포에는 차이가 있을 수 있으며,[14] 발병 초기의 적절한 항생제 사용은 패혈증의 임상경과와 예후에 다양한 영향을 줄 수 있다.[15] 이 연구는 NICU 환아에서 발병 초기에 치명적 경과를 보인 후기 발현 패혈증의 임상적 특징과 초기 경험적 항균요법의 영향을 조사하여 감염관리에 도움을 주고자 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년부터 2008년까지 8년간 국내 일개 대학병원 NICU 에 입원한 환아 중 생후 3일 이후 생존한 5,608명의 아기를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 생후 3일 내에 사망한 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 방법

후기 발현 패혈증의 진단 기준은 생후 3일 이후 생존한 환아에서 활동력 저하나 발열, 서맥 또는 빈맥, 무호흡, 복부 팽만 등의 임상증상이나 C-반응 단백(C-reactive protein, CRP)의 증가 등의 감염을 시사하는 검사소견이 있고, 혈액 배양검사에서 균이 검출된 경우를 원칙으로 하였다. 특히 배양검사에서 오염균(contamination) 동정에 의한 오진을 막기 위해 coagulase 음성 포도알균(coagulase negative *staphylococci*, CONS)에 의한 패혈증의 진단은 배양검사 당시 CRP 증가 또는 연속적인 배양검사에서 2회 이상 균이 동정된 경우로 제한하였다.

대상 환아의 자료를 통하여 패혈증의 발생 빈도와 원인균의 분포, 치명적 경과를 보인 환아의 임상소견 및 감염의 중증도, 초기 항균요법의 적합성, 균주에 따른 치명적 경과의 동반율 등을 조사하였다.

3. 용어의 정의

패혈증 환아에서 감염 초기의 치명적 경과는 혈액 배양검사를 시행한 시점을 기준으로 발생 후 72시간 내 사망한 경우로 정하였다.

SIRS는 아래의 4가지 항목 중 2가지 이상이 부합하는 경우로 정하였다.[16] 1) 발열 또는 저체온 2) 빈맥 또는 서맥 3) 빈호흡 또는 무호흡 4) 백혈구 증가 또는 감소

중증 감염은 패혈증 발생 당시 아래의 3가지 항목 중 1가지 이상에 해당하는 경우로 정하였다.[16] 1) 1시간 동안 초기 수액요법에도 불구하고 저혈압이 있거나 정상 혈압을 유지하기 위해 승압제 투여가 필요한 경우 또는 피부 얼룩, 빈뇨, 산혈증, 동맥혈 젖산 증가 등의 4가지 소견 중 2가

지 이상인 경우 2) 좌심방 고혈압의 임상소견이 없고 보조적인 산소치료로 잘 교정되지 않는 심한 저산소혈증 (PaO_2/FiO_2, ≤200 mmHg)과 흉부 영상 소견상 양측 미만성 폐 침윤을 특징으로 하는 급성 호흡곤란 증후군이 동반된 경우 3) 아래 소견 중 2가지 이상의 다장기 기능이상이 동반된 경우 (1) 호흡계 : 보조환기요법이 필요한 빈호흡이나 무호흡, 신음호흡 등의 호흡장애 (2) 신장계 : 혈액 creatinine, ≥1.5 mg/dL (3) 신경계 : 기면 (4) 혈액계 : Platelet, <80,000/mm^3 (5) 간장계 : Alanine transaminase, ≥70 IU/dL.

초기 항균요법의 적합성은 혈액 배양검사 후 원인균의 동정이나 항생제 감수성 결과가 나오기 전에 이루어지는 경험적 항균요법에 포함된 약제 중에서 1가지 이상의 항생제가 해당 균주에 감수성이 있는 경우에는 적합으로 평가하였고, 그렇지 않은 경우에는 부적합으로 판정하였다. 또한 항생제 치료가 처음 균이 동정된 혈액 배양의 시점에서 24시간 후에 투여된 경우에도 부적합으로 판정하였다. 경험적 항균요법 기간 중 항생제를 변경한 경우에는 초기 배양 시점 24시간 후에 변경하였거나, 그 전이라도 환아의 상태가 중증 감염이나 패혈성 쇼크 등으로 최초 임상소견보다 뚜렷하게 악화된 시점에서 변경하였다면 처음 투여한 항생제를 근거로 판정하였다.

4. 통계 분석

수집된 자료는 SPSS 17.0 version (Apachee Software Foundation, Chicago, IL, USA)을 이용하여 Chi-square 검정이나 Fisher's exact 검정을 시행하였으며, 통계학적 유의성은 $P<0.05$로 판정하였다.

결 과

1. 발생 빈도

생후 3일 이후 생존한 5,608명의 환아 중 388명(6.9%)에서 총 455례의 후기 발현 패혈증이 발생하였다. 388명의 대상군에서 입원 중 패혈증을 1회 걸린 환아가 317명(81.7%)로 가장 많았고, 2회 가진 경우가 58명(14.9%), 3회 이상인 아기는 13례(3.4%)였다. 455례의 패혈증 중 감염 초기의 치명적 경과는 14례(3.1%)에서 발생하였다.

2. 원인균 분포

총 455례의 후기 발현 패혈증에서 원인균의 분포는 그람 양성균이 265례(58.2%)로 가장 많았고, 진균 101례(22.2%), 그람 음성균 89례(19.6%)였다. 개별적인 원인 균주의 분포는 *S. aureus*가 122례(26.8%)로 가장 많았고, *S. epidermidis* 97례(21.3%), *Candida* 84례(18.5%), *Enterococcus* 31례(6.8%), *Klebsiella* 30례 (6.6%), *Malassezia* 17례(3.7%), *Pseudomonas* 15례(3.3%) 등의 순 이었다 (Fig. 1). 치명적 경과를 보인 14례의 원인균은 *Klebsiella*가 7례(50.0%)로 가장 많았고, *Candida*와 *S. aureus*가 각 2례(14.3%), *Acinetobacter*와 *Escherichia coli, Entero-*

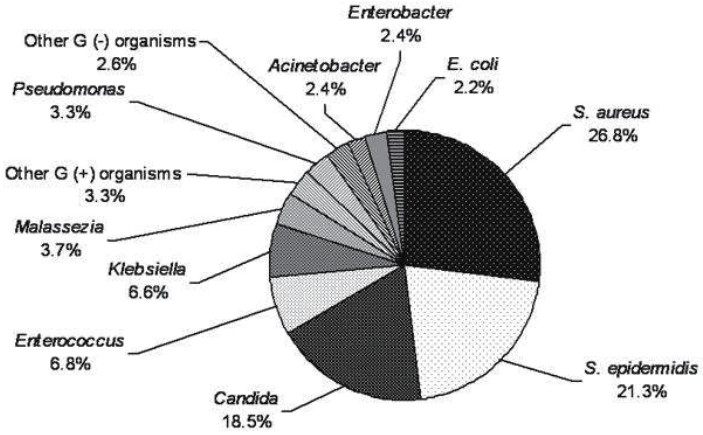

Fig 1. Distribution of pathogens causing 455 cases of late-onset sepsis in neonates.

*coccus*가 각 1례(7.1%)씩 있었다(Fig. 2).

3. 치명적 경과를 보인 환아의 임상 양상

감염 초기에 치명적 경과를 가진 14례 중 13례(92.9%)가 미숙아였고, 8례(57.1%)는 극소 저체중 출생아였다. 만삭아 1례는 생후 6일경 약 8시간 동안의 간헐성 발열을 주소로 산부인과 전문병원에서 전원된 환아였다. 산모는 출산 전 발열과 양막 조기 파수의 병력이 있었다. 입원 당시

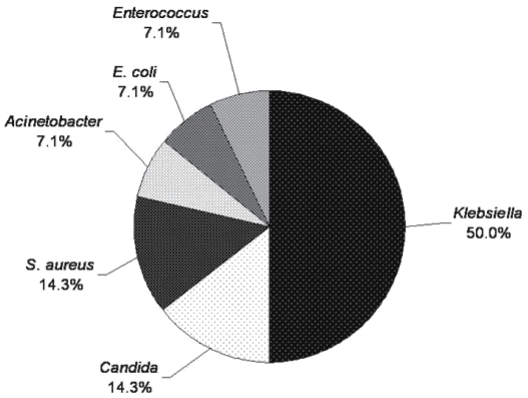

Fig. 2. Distribution of pathogens causing late-onset sepsis with fatal outcome in 14 neonates.

진찰소견상 활동력과 신생아 반사반응은 비교적 양호하였다. 혈액검사에서 CRP가 증가되었고, 뇌척수액 검사에서 뇌막염 소견이 있었다. Ampicilln-sulbactam (ampicillin; 100 mg/kg/dose, intravenously every 8 hr)과 cefotaxime (50 mg/kg/dose, intravenously every 8 hr)을 투여하였으나 입원 약 5시간 경과 후부터 무호흡과 서맥, 호흡 부전 등의 중증 감염의 소견을 보였고, 치료에 반응 없이 감염의 임상증상이 인지된 시점을 기준으로 발병 후 30시간 경에 사망하였다. 혈액 배양검사에서 *E. faecalis*가 동정되었고 ampicillin에 감수성이 있었으므로 경험적 항균요법은 적합한 것으로 판정하였다.

치명적 감염의 발생 시기는 중앙값 생후 19일(6-94일)이었고, 대부분(78.6%) 생후 14일 이후에 발생하였다. 사망 시점은 감염의 증상 인지 후 중앙값 29시간(10-58시간)경이었다. 발병 초기 중증 감염은 7례(50%)에서 동반되었는데, 전례에서 그람 음성균 패혈증이었다. 항생제 감수성 결과에 따른 초기 경험적 항균요법은 10례(71.4%)에서 적합하였다(Table 1).

Table 1. Clinical Data of 14 Patients with Late-Onset Sepsis Causing Fatal Outcome

Case No.	GA (wks)	BW (g)	Interval from birth to infection (days)	Causative organism	Positive culture specimen	Severity of initial infection	Empirical antibiotic regimen	Antimicrobial susceptibility of initial drugs	Interval from infection to death (hours)
1	25	560	94	*S. aureus*	B	SIRS	V and A	S	58
2	26	720	20	*Klebsiella*	B	SIRS	V and A	R	38
3	26	800	14	*Candida*	B	SIRS	V and A	R	52
4	29	1,020	26	*Candida*	B, CSF	SIRS	V, A and Am	S	28
5	30	1,170	16	*S. aureus*	B, U	SIRS	V and A	S	49
6	31	1,060	28	*Klebsiella*	B	Severe	V, Mp and Am	S	21
7	31	1,580	35	*Klebsiella*	B	Severe	V and Mp	S	22
8	32	1,650	13	*Klebsiella*	B	Severe	V and C	R	10
9	33	1,450	13	*Klebsiella*	B	Severe	V, Mp and Am	S	23
10	33	1,730	15	*Acinetobacter*	B	Severe	V, Mp and Am	S	26
11	34	1,880	17	*Klebsiella*	B	Severe	V and Mp	S	34
12	35	2,270	28	*E. coli*	B	Severe	V and C	S	12
13	36	1,240	34	*Klebsiella*	B, PICC	SIRS	V and A	R	46
14	37	2,480	6	*Enterococcus*	B	SIRS	AS and C	S	30

Abbreviations : GA, gestational age; BW, birth weight; B, blood; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; V, vancomycin; A, amikacin; S, susceptible; R, resistant; CSF, cerebrospinal fluid; Am, amphotericin-B; U, urine; Mp, meropenem; C, cefotaxime; PICC, peripheral inserted central venous catheter; AS, ampicillin-sulbactam

4. 균주에 따른 치명적 경과의 동반율

치명적 경과의 동반율은 30명 중 7례(23.3%)에서 동반된 *Klebsiella* 패혈증에서 가장 높은 빈도를 보였으며, *E. coli* 패혈증의 10.0%, *Acinetobacter* 감염의 9.1%에서 동반되었다. *Enterococcus* 및 *Candida, S. aureus* 패혈증에서 치명적 경과의 빈도는 각각 3.2%, 2.4%, 1.6%로 모두 낮았다. 그람 음성균 패혈증은 진균이나 그람 양성균에 의한 감염에 비해 초기 치명적 경과의 동반율이 더 높았다(10.1% 대 2.0% 대 1.1%; $P<0.05$) (Table 2).

고 찰

고위험 신생아에서 후기 패혈증은 입원기간의 연장이나 의료비 상승과 관련이 있으며, 사망률을 높이고 생존한 아기에서 신경학적 발달 장애를 초래 할 수 있다. 극소 저체중 출생아에서 후기 패혈증을 가진 경우 사망률이 18%로 감염이 없었던 아기(7%)에 비해서 더 높다고 보고된다.[13] 또한 생존한 초극소 저체중 출생아를 대상으로 교정연령 18–22개월에 시행한 평가에서 감염에 없었던 아기의 29%에서 신경학적 발달 장애의 동반되었으나 CONS 및 기타 그람 양성균, 그람 음성균, 진균 패혈증을 가진 아기에서 발달 이상의 이환율은 각각 44% 및 48%, 45%, 57%로 감염이 동반된 군에서 유의하게 더 높다고 한다.[17] 후기 패혈증의 대부분은 병원감염의 형태로 발생하며 출생체중이나 재태주령을 보정한 후 위험인자는 수유장애, 동맥관 개존증, 기관지 폐이형성, 괴사 장염, 제왕절개 분만 등의 기저질환 외에 중심정맥도관, 정맥영양, 인공환기요법 등의 침습적 처치 및 집중치료와 관련이 있으며 입원기간이 길수록 감염의 위험이 높다고 알려져 있다.[13, 18] 이 연구에서 치명적 패혈증의 발생 시기는 중앙값 생후 19일(6–94일)이었고, 대부분(78.6%) 생후 14일 이후에 발생한 점도 장기간 집중치료를 가진 환아에서 감염이 잘 동반된다는 기존의 연구 결과와 관련 있는 소견으로 볼 수 있다.

Table 2. Incidence of Late-Onset Sepsis with Fatal Outcome for Causative Organisms

Organism	Case ratio	Percentage
G (-) bacteriae	9/89	10.1
Klebsiella	7/30	23.3
E. coli	1/10	10.0
Acinetobacter	1/11	9.1
Others	0/38	0.0
Fungal sp.	2/101	2.0
Candida	2/84	2.4
Malassezia	0/17	0.0
G (+) bacteriae	3/265	1.1
Enterococcus	1/31	3.2
S. aures	2/122	1.6
Others	0/112	0.0

Rate of fatal outcome : G (-) sepsis vs. fungal or G (+) infections, $P<0.05$

후기 패혈증의 빈도는 NICU 전체 환아의 약 3–13%,[14, 19] 극소 저체중 출생아의 약 20–30%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.[13, 18] 패혈증에 이환된 아기에서 입원 중 1회 감염된 경우가 약 70% 이상으로 대부분을 차지하나 일부의 아기는 다양한 병원균에 의해 2–4회 이상 반복 감염되기도 한다.[6, 13] 최근 8년간 일개 병원 NICU 전체 환아를 대상으로 한 이 연구에서 후기 패혈증의 발생 빈도는 6.9%였고, 입원 중 패혈증을 1회 겪은 환아가 81.7%, 2회 이상 가진 경우는 18.3%인 점은 기존의 연구 결과와 비슷한 분포라고 생각된다.

일반적으로 후기 패혈증과 관련된 원인균의 빈도는 CONS를 비롯한 그람 양성균이 가장 많고, *E. coli*나 *Klebsiella, Pseudomonas* 등의 그람 음성균, *Candida* 등의 진균 감염 순으로 보고된다.[5, 13] 이 연구에서는 그람 양성균이 전체 감염균의 58.2%로 가장 많았으나 *S. aureus*가 *S. epidermidis*보다 더 많았고, 진균 감염이 2순위(22.2%), 그람 음성균은 3순위(19.6%)인 것은 기존의 보고와 차이가 있다고 할 수 있다. 또한 그람 음성균에 대한 원인균 중 *Klebsiella*가 가장 높은 빈도(33.7%)를 보인 점도 구별되는 결과로 평가할 수 있다. 이러한 차이점으로 볼 때 이 연구에서 패혈증 진단 당시 임상증상이나 CRP 증가 소견 외에 *S. epidermidis*에 의한 감염은 연속적인 배양검사에서 2회 이상 균이 동정된 경우로 제한하였으나 *S. aureus*는 단일 배양검사 결과로 진단하였으므로, 오히려 *S. aureus* 패혈증의 진단에서 오염균이 일부 포함될 가능성도 완전히 배제할 수 없다고 생각된다. 또한 *Malassezia*에 의한 감염이 17례로 전체 진균 감염의 16.8%를 차지하였다. 이 균주는 생후 1주 이상된 NICU 환아의 약 50–70%에서 검출

되는 피부 정상균으로 중심정맥도관으로 지방 용액을 투입하는 경우 잘 발생한다.[20-22] 이 연구기간 동안 *Malassezia*에 의한 감염 유행이 몇 차례 발생하였으며 이러한 결과가 전체 진균 감염의 빈도를 높이는 작용을 했을 것으로 추정된다. *Klebsiella*는 NICU 환아에서 감염을 일으키는 흔한 병원균으로 극소 저체중 출생아에서 발생하는 후기 발현 패혈증의 원인균 중 4-14.7%를 차지한다고 알려졌다.[13, 18] 환아의 장관이나 호흡기, 비뇨기 점막에 집락 형성 후 병원 종사자의 오염된 손을 통해서 NICU 내 수평 전파되며, 중심정맥도관이나 인공환기요법 중인 미숙아에서 감염 유행 형태로 발생하기도 한다.[23] 이 연구에서 *Klebsiella*는 패혈증의 전체 원인균 중 6.6%, 그람 음성균 중 33.7%를 차지하였으므로 본 unit에서는 이 균주의 감염 예방에 대한 집중관리가 필요할 것이다.

패혈증에 의한 사망은 감염 발생 후 3일 내 치명적 경과를 초래하는 초기 사망, 4-7일의 사망, 7일 후에 해당하는 후기 사망 등으로 구분해서 평가할 수 있으며, 시기에 따라서 사망과 관련된 감염 기여도는 차이가 있다.[13] 최근 6,215명의 극소 저체중 출생아를 대상으로 한 다기관 연구에 따르면,[13] 후기 발현 패혈증은 1,313명(21.1%)에서 발생하였고 패혈증 관련 사망자는 242명(18.4%) 이었다. 사망군의 48.8%가 발병 3일 내의 초기 사망에 해당하였으며, 이는 원인 균주에 따라 차이가 있어서 CONS 패혈증 사망군의 18.2%가 초기 사망인데 비해 진균 감염 사망군의 47.9%, 그람 음성균 패혈증 사망자군 71%가 초기 사망에 해당한다고 보고하였다. 초기 사망자는 발병 초기에 중증 감염이나 전격성 경과를 합병하는 수가 많으며 이는 그람 음성균 패혈증에서 잘 동반된다.[13, 18] 또한 Karlowicz 등[14]은 *Pseudomonas* 패혈증 환아에서 전격성 경과의 동반율이 55.6%로 기타 그람 음성균이나 그람 양성균, 진균 감염에 비해 더 높다고 하였다. 이 연구에서 급성기 사망은 30명 중 7례(23.3%)에서 동반된 *Klebsiella* 패혈증에서 가장 높은 빈도를 보였으며, *E. coli* 패혈증의 10.0%, *Acinetobacter* 감염의 9.1%에서 동반되었다. 발병 초기에 치명적 경과를 보인 14례 중 중증 감염이 동반된 7례 모두 그람 음성균에 의한 감염이었고, 그람 음성균 패혈증이 진균이나 그람 양성균에 의한 감염에 비해 발병 3일 내 발생한 치명적 경과의 동반율이 더 높았다(10.1% 대 2.0% 대 1.1%; $P<0.05$). 이러한 소견은 기존의 보고와 일치하는 결과로 평가할 수 있다.

패혈증 환자의 생존율을 높이기 위해 적합한 항생제의 조기 투여는 반드시 취해야 할 조치이다. 지금까지의 연구 결과로 볼 때 패혈증 환자의 예후와 관련된 위험인자는 기저 질환의 중증도, 중증 패혈증 또는 패혈증 쇼크, 신 기능 저하, 폐렴, 다발 장기 기능장애 등의 인자 외에 감염 초기 경험적 항균요법의 부적합이 사망과 관련된 독립적인 예측 인자로 알려졌다.[11, 12, 24, 25] 이 연구에서 감염 초기 치명적 경과를 보인 환아 중 7례(50.0%)에서 발현 당시 중증 감염의 소견을 보인 점은 중증 패혈증이 나쁜 예후를 초래한다는 기존의 결과와 일치하는 임상 특징으로 평가할 수 있으나 10례(71.4%)에서 초기 경험적 항균요법이 적합했다는 점은 부적합 항생제 사용률이 높을 때 사망률도 증가한다는 기존의 연구와 차이가 있다. 이러한 차이점은 이 연구의 결과와 기존의 연구를 비교할 때 사망의 평가 시점이 다른 점을 고려해야 할 것으로 생각된다. 즉, 지금까지 발표된 대부분의 연구는 패혈증 환자의 사망률을 조사할 때 발병 30일 시점 또는 총 입원기간 중 사망한 자료를 기준으로 평가하였으나 이 연구는 발병 3일 내 사망을 초래한 경우를 대상으로 초기 항균요법의 영향을 조사하였다. 이 연구의 결과로 볼 때 감염 초기에 치명적 경과를 보인 대부분의 예에서 초기 항생제가 적합하였으므로 경험적 항균요법의 적합성 여부가 급성기에 발생하는 치명적 경과에 큰 영향을 미치지 않을 가능성이 있다.

이 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 패혈증과 관련된 사망 시기의 조사에서 전체 사망군에 대해 감염 초기 사망군의 비율이 어떠한지 추가 조사가 필요하다. 치명적 경과를 보인 환아군의 1/2에서 감염 발현 당시 중증 감염을 보였으나, 이러한 소견이 초기 생존군에 비해서 더 높은 빈도인지 비교 분석할 필요가 있다. 또한 치명적 경과를 보인 환아군의 대부분에서 경험적 항균요법의 적합하였으나 초기 생존군과 비교할 때 적합성의 비율에 어떤 차이가 있는지에 대해서도 추가 연구가 필요하다. 향 후 대두된 미비점을 보완하여 대규모의 추가 연구를 진행할 필요가 있으며, 이 연구의 결과로 볼 때 NICU 환아에서 그람 음성균에 의한 후기 발현 패혈증은 감염 초기에 치명적 경과를 동반하기 쉽

다. 이는 적합한 경험적 항균요법으로 막기 어려울 수 있으며, 치명적 감염을 예방하기 위한 추가적인 감염관리 대책이 필요하다고 사료된다.

References

1) Kim KA, Shin SM, Choi JH. A Nationwide Survey on the Causative Organisms of Neonatal Sepsis in Korea. J Korean Pediatr Soc 2002;45:55-63.
2) Sung JS, Kim DY, Kim SH, Byun HS, Hwang TJ, Choi YY. Analysis of causative microorganisms and choice of antibiotics according to the onset of neonatal sepsis. Korean J Pediatr 2006;49:623-9.
3) Chun P, Kong SG, Byun SY, Park SE, Lee HD. Analysis of neonatal sepsis in one neonatal intensive care unit for 6 years. Korean J Pediatr 2010;53:495-502.
4) Zakariya BP, Bhat V, Harish BN, Arun Babu T, Joseph NM. Neonatal sepsis in a tertiary care hospital in South India: bacteriological profile and antibiotic sensitivity pattern. Indian J Pediatr 2011;78:413-7.
5) Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. Clin Microbiol Rev 2004;17:638-80.
6) Park HW, Lim G, Koo SE, Lee BS, Kim KS, Pi SY, et al. Causative Agents and Antimicrobial Sensitivity of Neonatal Sepsis: Ten-year Experience in One Neonatal Intensive Care Unit. J Korean Soc Neonatol 2009;16:172-81.
7) Edwards WH. Preventing nosocomial bloodstream infection in very low birth weight infants. Semin Neonatol 2002;7:325-33.
8) Adams-Chapman I, Stoll BJ. Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. Curr Opin Pediatr 2002;14:157-64.
9) Gordon A, Isaacs D. Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies. Curr Opin Infect Dis 2004;17:231-6.
10) Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F4-8.
11) Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118:146-55.
12) Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 2003;31:2742-51.
13) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002;110:285-91.
14) Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. Pediatrics 2000;106:1387-90.
15) Ramphal R. Importance of adequate initial antimicrobial therapy. Chemotherapy 2005;51:171-6.
16) Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005;6:2-8.
17) Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. JAMA 2004;292:2357-65.
18) Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. Pediatrics 2002;109:34-9.
19) Isaacs D, Barfield C, Clothier T, Darlow B, Diplock R, Ehrlich J, et al. Late-onset infections of infants in neonatal units. J Paediatr Child Health 1996;32:158-61.
20) Shattuck KE, Cochran CK, Zabransky RJ, Pasarell L, Davis JC, Malloy MH. Colonization and infection associated with *Malassezia* and *Candida* species in a neonatal unit. J Hosp Infect 1996;34:123-9.
21) Zomorodain K, Mirhendi H, Tarazooie B, Kordbacheh P, Zeraati H, Nayeri F. Molecular analysis of *Malassezia* species isolated from hospitalized neonates. Pediatr Dermatol 2008;25:312-6.
22) Weiss SJ, Schoch PE, Cunha BA. *Malassezia furfur* fungemia associated with central venous catheter lipid emulsion infusion. Heart Lung 1991;20:87-90.
23) Gupta A. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit-*Klebsiella pneumoniae*. Semin Perinatol 2002;26:340-5.
24) Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. J Intern Med 1998;244:379-86.
25) Son JS, Song JH, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Kim SW, et al. Bloodstream infections and clinical significance of healthcare-associated bacteremia: A multicenter surveillance study in Korean hospitals. J Korean Med Sci 2010;25:992-8.

= 국 문 초 록 =

목적 : 후기 발현 패혈증은 신생아 집중치료실에서 직면하는 심각한 문제 중의 하나이다. 이 연구는 신생아 집중치료실 환아에서 감염 초기에 치명적 경과(발생 후 72시간 내 사망한 경우로 정함)를 보인 후기 발현 패혈증(생후 72시간 후에 발생한 경우로 정함)의 임상적 특징과 초기 항균요법의 영향을 알아보고자 시행하였다.

방법 : 2001년부터 2008년까지 8년간 일개 대학병원 신생아 집중치료실에 입원한 환아 중 후기 발현 패혈증을 가진 경우를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

결과 : 생후 3일 이후 생존한 5,608명의 환아 중 388명(6.9%)에서 총 455례의 후기 발현 패혈증이 발생하였다. 원인균의 분포는 그람 양성균이 265례(58.2%)로 가장 많았고, 진균101례(22.2%), 그람 음성균 89례(19.6%)였다. 치명적 경과는 모두 14례(3.1%)에서 동반되었는데 *Klebsiella*가 7례(50.0%)로 가장 많았고, 그 외에 *Candida*와 *S. aureus*가 각 2례, *Acinetobacter* 및 *E. coli, Enterococcus*가 각각 1례였다. 그람 음성균 패혈증은 진균이나 그람 양성균에 의한 감염에 비해 치명적 경과의 동반율이 높았다(10.1% 대 2.0% 대 1.1%; *P*<0.05). 치명적 감염의 발생 시기는 중앙값 생후 19일(6-94일)이었고, 사망은 감염 후 29시간(10-58시간) 경이었다. 임상소견 중 감염의 발현 당시 중증 패혈증을 보인 환아는 7례(50.0%)였고, 초기 경험적 항균요법은 10례(71.4%)에서 적합하였다.

결론 : 신생아 집중치료실 환아에서 그람 음성균에 의한 후기 발현 패혈증은 감염 초기에 치명적 경과를 동반하기 쉽다. 이는 적합한 경험적 항균요법으로 막기 어려우며, 치명적 감염을 예방하기 위한 추가적인 대책이 필요하다.

중심 단어 : 패혈증, 치명적 경과, 그람 음성, 신생아 집중치료실