

미숙아에서 내안구염과 심내막염을 동반하여 급격히 진행된 MRSA 패혈증 1례

중앙대학교 의과대학 소아과학교실¹, 안과학교실²
이정민¹·황지혜¹·이대용¹·이나미¹·김혜리¹
윤신원¹·채수안¹·임인석¹·최응상¹·김지택²

Aggressively Progressed MRSA Sepsis Accompanied by Endophthalmitis and Endocarditis in Preterm Infant

Jeong Min Lee, M.D.¹, Ji Hye Hwang, M.D.¹, Dae Yong Yi, M.D., Ph.D.¹, Na Mi Lee¹, Hyery Kim, M.D., Ph.D.¹, Sin Weon Yun, M.D., Ph.D.¹, Soo Ahn Chae, M.D., Ph.D.¹, In Seok Lim, M.D., Ph.D.¹, Eung Sang Choi, M.D., Ph.D.¹, and Jee Taek Kim, M.D., Ph.D.²

Departments of Pediatrics¹, Ophthalmology², Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a critical source of infections in neonatal intensive care units. Early diagnosis and treatment are important due to the significant morbidity of MRSA infection. MRSA sepsis can be disseminated despite antibiotics, therefore the extent of the infection should be evaluated. Common complications of MRSA sepsis include infective endocarditis, pneumonia, osteomyelitis, meningitis, septic shock. Urgent evaluation of other possible suppurative complications in neonates are necessary. Therefore echocardiogram, chest X-ray, ophthalmic examination, brain sonography and spinal tapping are needed. In this study, we present a case of MRSA sepsis in a preterm infant, accompanied by endophthalmitis and endocarditis in spite of the early diagnosis and treatment.

Key Words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Sepsis, Endophthalmitis, Endocarditis

항생제도알균은 주위 환경에 널리 퍼져있는 세균으로 인체에 흔하게 감염을 일으키는 세균 중의 하나이다. 그 중에서도 메티실린 내성 황색포도알균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)은 1960년에 처음 발견된 이후로 항생제에 대한 내성이 빠르게 발달하면서 빈도도 증가하였다.¹ 최근 국내 한 논문에서는 단일 NICU 기관

에서 최근 6년간의 패혈증에 대하여 분석하였는데, 그 중 MRSA 패혈증은 전체 패혈증 중 28.6%를 차지하는 것으로 보고하고 있다.² MRSA는 신생아중환자실에서 중요한 감염의 원인 중의 하나로 알려져 있으며, 입원기간이 길어짐에 따라 항생제의 지속적인 노출과 다양한 침습적인 술기들이 MRSA의 위험 요인으로 작용하고 있다. 이 외에도 태아의 출생 체중, 재태주수, 인공호흡기 치료 여부와 기간, 정맥양과 중심정맥도관 유무가 MRSA 위험 요인으로 알려져 있다.³ 특히 면역 시스템이 잘 발달되지 않은 미숙아들은 MRSA의 감염에 취약할 뿐만 아니라 주요한 사망의 원인이 될 수 있다.⁴ 따라서 미숙아에서 MRSA를 빠르게 진단하고 치료하는 것은 매우 중요하다.

저자들은 미숙아에서 빠른 항생제 치료에도 불구하고 급속도로 진행하여 내안구염과 심내막염의 합병증을 동반

Received: 27 September 2015

Revised: 21 October 2015

Accepted: 27 October 2015

Correspondence to: Na Mi Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Chung-Ang University Hospital, 102, Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul, 06973, Korea

Tel: +82-2-6299-3181, Fax: +82-2-6264-2167

E-mail: piana81@hotmail.com

Copyright© 2015 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.
The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

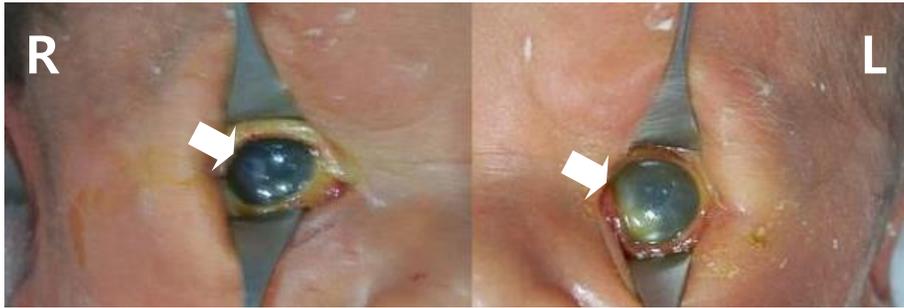


Fig. 1. Clinical photographs of both eyes with endophthalmitis.

한 MRSA 패혈증 1례를 경험하여, MRSA 패혈증이 발생하였을 때 다른 화농성 전이 병소 합병증에 대한 빠른 평가가 이루어져야 함을 알리기 위하여 이를 보고하는 바이다.

증 례

환아는 재태기간 32주 4일, 출생체중 1,576 g, 여아로 출생하였다. 환모는 34세로 체외 수정을 통해 환아를 임신하였으며 분만 2개월 전 유방암 2기를 진단 받고 임신 유지를 위해 치료를 받지 않았으나 증세가 악화되어 치료를 위해 유도분만으로 출산하였다. 환아 출생 시 아프가 점수는 1분에 5점, 5분에 7점이었고 산소를 주어도 산소포화도가 60-70%로 유지되고 심박수가 100 이하로 지속되어 분만실에서 기도 삽관을 시행 후 신생아 중환자실로 입원하였다. 입원 당시 혈압은 42/21 mmHg, 맥박수는 155회/분, 호흡수는 43회/분, 체온은 36.1°C이었다. 입원하여 혈액배양 검사 시행 후 ampicillin과 gentamycin 항생제를 혈액배양 검사 최종결과에서 아무것도 자라지 않는 것이 확인될 때까지 7일 동안 투여하였다. 환아는 점차 상태가 호전되어 생후 4일째 기관 내 튜브를 발관하였고 생후 7일째 산소 치료를 중지하였으며 입원 8일째 장관 수유를 시작하였다.

수유를 시작한 이후 약간의 복부팽만이 관찰되어 복부 단순촬영을 시행하였으나 특이 소견이 관찰되지 않아 경과관찰 하던 중 생후 14일째 갑자기 복부팽만 심해지면서 무호흡 증상을 보여 혈액검사와 뇌척수검사를 시행하였으며 고감도 C-반응 단백수치가 33.95 mg/L (정상 범위: 0-1.0 mg/L)로 상승하여 혈액배양검사를 다시 시행하였고 vancomycin (10 mg/kg/dose)과 amikacin (15 mg/

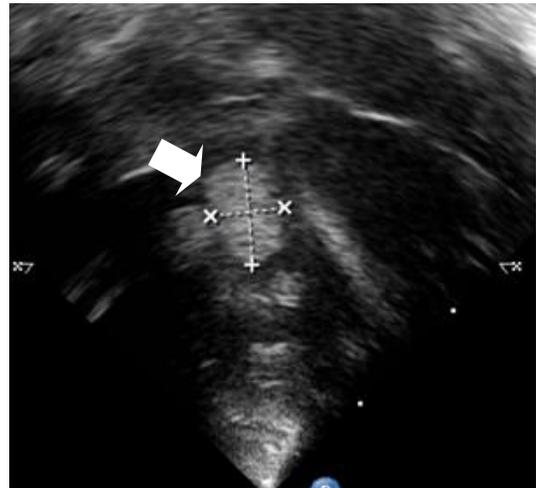


Fig. 2. Echocardiography showing a large vegetation on tricuspid valve.

kg/dose)을 경험적으로 사용하였다. 생후 17일째 말초 및 중심혈액배양검사에서 MRSA가 동정되었으며 항생제 감수성 검사에서 vancomycin에 민감한 것(민감도 1)으로 나타났고, 뇌척수검사에서는 아무것도 자라지 않아 상기 항생제를 유지하였고 중심 정맥 도관을 제거하였다. 당시 vancomycin의 최저 약물 농도는 6.1 µg/mL (정상 범위: 5-15 µg/mL)로 적절하였으나 이후 재시행한 배양검사에서도 계속 MRSA가 동정되었다. 생후 19일째 환아의 양쪽 각막이 혼탁하고 왼쪽 눈에서 화농성의 분비물이 흘러내리는 것이 관찰되어 안과검사를 시행한 결과 MRSA에 의한 내안구염이 추가 진단되어 vancomycin 용량(15 mg/kg/dose)을 올렸으며 vancomycin 점안액을 추가하였다(Fig. 1). 양쪽 눈에서 채취한 분비물 배양 검사에서도 MRSA가 자랐다. 다음날 시행한 심초음파검사서 삼첨판과 우심실

에서 여러개의 크고 작은우중(vegetation)이 발견되어 감염성 심내막염도 진단되었다(Fig. 2). 우중이 항생제 치료에 호전 없어 수술을 통해서 제거하려고 하였으나 환아 전신 상태가 나빠 생후 22일째 gentamycin 항생제 추가하였으며, 재조합 조직 플라즈미노겐 활성화제(recombinant tissue plasminogen activators, rtPA)를 사용하였으며, 생후 23일째 경련이 발생하여 시행한 뇌초음파에서 경막하 출혈이 발생하였고 이는 재조합 조직 플라즈미노겐 활성화제의 부작용으로 생각되었다. 생후 25일째부터 출혈로 인한 저혈압이 지속되어 승압제를 사용하였으나 회복되지 않아 생후 35일에 사망하였다.

고 찰

MRSA는 신생아 중환자실에서 흔히 발견되는 세균 중 하나이다.⁵ 신생아에서 MRSA 패혈증의 위험요인으로는 출생체중, 재태주수, 인공호흡기 치료 기간, 중심정맥도관 유무, 입원기간 등이 알려져 있다.^{3,6} 일차적으로 병원 내 종사자들의 손을 통하여 전파되므로 과밀하고 협소한 공간, 부족한 정화장치, 철저한 손씻기 부족 등도 MRSA의 전파에 기여하는 것으로 알려져 있다.⁷

본 증례의 경우 재태기간은 32주 4일, 출생체중은 1,576g이었으며 출생 직후부터 신생아 중환자실에 입원하여 인공호흡기를 7일 간, 중심 정맥 도관을 17일 간 사용하였다. 또한 같은 신생아 중환자실에서 환아가 입원한 전날에 다른 2명의 환아가 입원하였고 입원 당일에는 다른 3명의 환아가 입원하였다. 이들 중 당시 본 증례 외에 MRSA에 감염된 환아는 없었으나 *Staphylococcus epidermidis*에 의한 패혈증이 관찰된 환아가 1명 있었다. 본 증례에서 또 하나 눈여겨봐야 할 점은 환모가 분만 중 유방암을 진단 받았다는 것인데, 분만 중 항암치료를 하지는 않았으나 이러한 환모의 상태가 조기 분만에 영향을 주었고, 또한 미숙아로 인한 환아의 면역력에 영향을 주었을 것이라 생각된다.⁸

MRSA 패혈증의 치료는 vancomycin이 일차 약제로써 감수성이 높고 치료 효과가 있다고 보고되어 있다.⁹ 그러나 vancomycin 정맥 투여에도 불구하고 MRSA 패혈증이 지속되는 경우가 있는데 이러한 vancomycin 치료 실패에 관

여하는 인자에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나 숙주와 균주, 그리고 vancomycin을 투여하는 방법이 연관되어 있을 것이라고 추측되고 있다. 그 이유로 vancomycin에 치료되지 않는 환자들은 치료가 잘되는 환자들에 비해 입원기간도 길고 침습적인 처치가 더 많았으며, vancomycin에 부분적 내성을 보이는 비균질 황색포도상구균(hVISA)가 존재하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁻¹² 본 증례에서는 패혈증을 조기에 진단하고 즉시 민감도가 높은 vancomycin을 적절한 용량과 정확한 경로로 투여하였으나 패혈증이 지속되었다.

MRSA 균혈증은 화농성 전이 병소를 초래하며 심내막염, 폐렴, 골수염, 수막염, 패혈성 쇼크 등의 급성 합병증을 발생시킨다.¹³ 따라서 합병증 동반 여부를 적극적으로 찾아 감염의 범위를 정확히 아는 것이 치료와 예후에 중요하다. 본 증례는 적절한 항생제 치료에도 MRSA 균혈증이 지속되었으며 이후 검사를 통해 내안구염과 심내막염이 합병된 것을 확인하였다. 합병된 우중을 동반한 심내막염이 지속적인 MRSA 균혈증을 유발했을 것으로 사료되며 따라서 심초음파를 더 일찍 실시하였다면 수술적 처치 등 적극적 치료도 조기에 가능했을 것이다.

결론적으로, 환아가 신생아 중환자실에 입원할 경우 MRSA 감염의 위험 요인들을 잘 알고 집락 및 감염을 예방하기 위해 철저히 관리해야 한다. 이를 위해 신생아중환자실 내에서 모든 의료인들은 환자 접촉 전후로 손위생을 해야 하며, MRSA와 같은 접촉주의 격리 중인 경우 반드시 비닐 에이프런이나 가운을 입고 장갑까지 끼고 접촉해야 하고, 집락의 위험을 막기 위해 주변 환경 소독도 철저히 해야 한다. 하지만 감염이 되었다면 빠르게 진단하고 치료하는 것이 예후에 중요하며 MRSA 패혈증의 경우 화농성 전이 병소를 일으키기 때문에 원발 및 전이 병소에 대해서 적극적으로 평가하는 것이 필요함을 강조하는 바이다.

References

- 1) Rolinson GN. Forty years of beta-lactam research. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:589-603.
- 2) 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.

- 3) Moro M, De Toni A, Stolfi I, Carrieri M, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *Eur J Pediatr* 1996;155:315-22.
- 4) Healy CM, Palazzi DL, Edwards MS, Campbell JR, Baker CJ. Features of invasive staphylococcal disease in neonates. *Pediatrics* 2004;114:953-61.
- 5) La Gamma EF, Drusin LM, Mackles AW, Machalek S, Auld PA. Neonatal infections: an important determinant of late NICU mortality in infants less than 1,000 g at birth. *Am J Dis Child* 1983;137:838-41.
- 6) Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA, Bland LA, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1111-6.
- 7) Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics* 2005;116:595-602.
- 8) Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379:570-9.
- 9) Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2006;42:S51-S7.
- 10) Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1700-5.
- 11) Fowler VG, Sakoulas G, McIntyre LM, Meka VG, Arbeit RD, Cabell CH, et al. Persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection is associated with agr dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein. *J Infect Dis* 2004;190:1140-9.
- 12) Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004;38:448-51.
- 13) Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339:520-32.

= 국 문 초 록 =

메티실린 내성 황색포도알균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)은 신생아중환자실에 중요한 감염의 원인 중 하나이다. MRSA 감염의 빠른 진단과 조기 치료는 예후에 큰 영향을 미친다. 또한 MRSA 패혈증은 항생제의 치료에도 불구하고 전신에 파종될 수 있으므로, 감염의 범위를 정확하게 평가해야 한다. 본 증례는 미숙아에서 빠른 항생제 치료에도 불구하고 급속도로 진행하여 내안구염과 심내막염의 합병증을 동반한 MRSA 패혈증 1예를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 메티실린 내성 황색포도알균, 패혈증, 내안구염, 심내막염