

조산아에서 주요 세균 감염의 진단 및 치료

조 기 현

강원대학교병원 소아청소년과

Evaluation and Management of Main Bacterial Infections in Premature Infants

Kee Hyun Cho

Department of Pediatrics, Kangwon National University Hospital, Chuncheon, Korea

〈ABSTRACT〉

Infection and sepsis in preterm infants are a leading cause of morbidity and mortality. Compared with full-term infants, preterm infants are more susceptible to infection owing to their distinct immune function, prolonged hospitalization, and higher likelihood of undergoing invasive procedures. Timely recognition and intervention are the key factors for good prognosis. This requires rapid and accurate diagnosis and empirical antibiotics against the pathogen based on each neonatal intensive care unit's epidemiology. Judicious antibiotics use is important following accurate identification of the causative pathogen. Simultaneous supportive management such as breast feeding should be encouraged to improve an infant's defense mechanism. In essence, prevention is paramount because sepsis is known to contribute to significant neurodevelopmental sequelae. Thorough understanding of immune function, good diagnostic protocol, appropriate antibiotics management, and strict preventive strategies may improve short- and long-term outcomes in premature infants.

Key Words: Neonate, Preterm infant, Sepsis

서 론

재태 연령 37주 미만으로 정의되는 조산아는 전세계적으로 매년 약 1,500,000명이 태어나고 이는 전체 출생의 10% 정도에 이르며 많은 나라에서 증가 추세를 보인다(Chawanpaiboon et al., 2019; Kinney et al., 2012). 우리나라의 2020년 조산아 출생률은 8.4%이며 이 중 출생 체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아(very low birth

weight infant, VLBWI)의 빈도는 2,114명으로 20년 전에 비해 1.5배 정도 증가된 것으로 보고된다(Statistics Korea, 2020). 신생아 집중 치료의 발달로 조산아의 생존율이 증가하였으며, 이들은 면역력 부족 및 신생아 중환자실(Neonatal Intensive Care Unit, NICU) 입원 기간 증가, 침습적 처치 등으로 감염에 노출될 기회가 증가한다.

신생아 패혈증의 빈도는 각 나라의 사회경제적 수준에 따라 다르게 보고되지만 신생아 1,000명당 1-22명 정도로 알려져 있다(Fleischmann-Struzek et al., 2018). 감염 및 패혈증의 위험 인자 중 가장 중요한 신생아 인자는 조산아 또는 저체중 출생아이고, 이들에서 만삭 정상 체중아에 비해 3-10배 더 많이 발생하는 것으로 보고되었다(Shane et al., 2017). 특히, 신생아 중환자실(neonatal intensive care unit, NICU) 입원 기간 중 감염이 큰 비중을 차지한다. 미국의 전국적인 NICU 네트워크인 National Institute of Child Health and Human Development Neonatal

Corresponding Author: Kee Hyun Cho
Department of Pediatrics, Kangwon National University Hospital, 156, Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea
Tel: +82-33-258-2017, Fax: +82-33-242-7660
Email: neo21@knuh.or.kr
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6358-5734>
Received: October 12, 2021, Revised: December 1, 2021
Accepted: December 6, 2021

Copyright©2022 by The Korean Society of Maternal and Child Health

Research Network의 연구에 의하면 6,215명의 VLBWI 중 21%에 해당하는 1,313명이 1회 이상의 지발형 패혈증(late onset sepsis, LOS)을 경험한 것으로 보고하였다(Stoll et al., 2002). 국내의 VLBWI를 대상으로 한 한국 신생아 네트워크(Korean Neonatal Network, KNN) 연구 결과에 따르면 2,281명의 VLBW 환자 중 442명(19.4%)에서 생후 7일 이후에 1회 이상의 균혈증이 발생한 것으로 보고하였다(Lee, 2002).

신생아의 패혈증은 주요한 유병률 및 사망률의 원인이며 특히 조산아에서는 훨씬 더 치명적이고 단기적, 장기적으로 불량한 예후의 원인이 된다. 비특이적이고 모호한 증상과 정확한 진단 방법의 부재로 빠른 진단에 어려움이 있고, 이에 따라 경험적 항생제에 의존하다 보면 일부에서 불필요한 항생제를 사용하게 되거나 조산아들을 추가적 위험에 노출시키기도 한다. 따라서 이들의 온전한 생존을 위해 조산아의 면역 기전에 대해 정확히 이해하고 이를 바탕으로 효율적인 진단, 치료 및 예방을 위한 노력이 필요하다. 이 논문에서는 최근의 국내 NICU 입원 환아들을 대상으로 발표된 주요한 원인균의 분포와 특성을 알아보고 조산아에서 주요 세균 감염의 원인, 진단, 치료 및 예방법에 대해 제시하였다.

본 론

1. 정의

신생아 패혈증은 일반적으로 혈액배양검사에서 균이 발견되는 염증반응증후군으로 정의되어 왔다(Shane & Stoll, 2013; Wynn, 2016). 그러나 신생아 패혈증은 재태 연령, 감염 시기 및 감염원에 따라 매우 불균질한 상태를 의미하고, 장기 신경발달 예후를 아우르는 통합된 정의가 아직 정립되지 않았다(Molloy et al., 2020).

신생아 패혈증은 증상 발현 시기에 따라 조발형 패혈증(early onset sepsis, EOS)과 지발형 패혈증으로 분류된다. EOS는 출생 후 7일 이내(대부분 3일 이내)에 증상이 나타나는 것으로 분만 전이나 분만 중에 산모로부터의 수직 감염에 의하여 발생한다. LOS는 출생 후 3일에서 7일 이후에 증상이 나타나며 분만 시 감염에 의한 수도 있지만 조산아에서 주로 병원 내 감염에 의한 것이다.

2. 주요 원인균의 분포와 특성

EOS는 낮은 재태 연령, 적은 출생 체중, 18시간 이상의 조기 양막 파수, 산모의 용모 양막염, 요로 감염 등이 위험 인자가 된다. 가장 흔한 원인균은 B형 사슬알균(group B *Streptococcus*)과 대장균(*Escherichia coli*)로 알려져 있다(Shane et al., 2017). NICU에서 LOS를 일으키는 가장 흔한 원인균은 coagulase-negative staphylococci (CoNS)이며 이중 *Staphylococcus epidermidis*가 70% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다(Klingenberg et al., 2007). CoNS에 의한 후기 패혈증의 위험은 적은 재태 연령, 저체중 출생(Gray et al., 1995), 장기간 중심 정맥 도관 사용 및 총 정맥 영양을 시행하는 경우(Freeman et al., 1990; Johnson-Robbins et al., 1996) 높아지는 것으로 알려져 있다. VLBWI의 10%에서 CoNS에 의한 LOS가 발생하는 것으로 보고되었다. 그 외에 그람 음성균도 원인이 될 수 있으며 이 경우 높은 사망률과 연관된다(Benjamin et al., 2004).

국내 55개 NICU내 2,386 명의 VLBWI를 대상으로 한 최근의 연구에 의하면 21.1%의 패혈증 빈도를 보였다. EOS의 빈도는 3.6%였으며 낮은 재태 연령 및 적은 출생 체중에서 더 높은 빈도를 보였고, 가장 흔한 원인균은 CoNS 26예(30.6%), *E. coli* 10예(11.8%), *Staphylococcus aureus* 9예(10.6%)로 나타났다. LOS의 빈도는 2,281명의 생존 환자 중 19.4%였으며, EOS와 마찬가지로 재태 연령 및 출생 체중과 연관되었으며, 가장 흔한 원인균은 CoNS로 242예(38.3%)로 나타났다.

3. 조산아의 면역 기능

1) 선천 면역

선천 면역의 제1방어선은 피부와 점막이다. 피부 보호 기능을 하는 태아 기름막(vernix caseosa)은 임신 제3기에 주로 분비된다. 따라서 조산아는 출생 후 피부 장벽 기능을 획득하는데 수주가 걸리고 재태 연령이 어릴수록 그 기간은 더 길어진다(Collins et al., 2018). 조산아의 각질층은 만삭아에 비해 얇고 조성도 다르다(Narendran et al., 2010). 조산아의 호흡기 점막은 상대적으로 풍부한 점액 분비 세포와 적은 섬모세포로 청소 기능이 저하되어 있다. 폐에서의 TLR4, TLR2 발현 저하로 중성구를 모으는 기능

이 부족하고 항균 단백질·펩타이드(antimicrobial proteins and peptides, APP)가 부족하다. Surfactant protein A와 D 또한 부족한데 외인성 폐표면활성제 치료로는 이러한 단백을 보충할 수 없고, 폐표면활성제 치료로 이의 생성을 자극하더라도 48-72시간 이후에나 정상 수준을 회복한다고 알려져 있다(Bae et al., 2009). 이러한 인자들이 합쳐져 조산아에서 호흡기감염 이환율을 증가시킨다. 조산아에서는 장 움직임 저하, 투과도 증가, 고유층(lamina propria) 내의 면역세포 저하로 패혈증이나 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC)의 기회가 증가한다. 장내의 마이크로바이옴(microbiome)은 선천 면역을 형성하고 효과적인 방어기능을 위해 필수적이다. 조산아의 장내에는 만삭아에 비해 Bacteroidaceae는 더 적고, Lactobacillaceae는 더 많다. 출생 후 이른 시기에 경험적 항생제 사용은 마이크로바이옴의 다양성을 저해하고 장기간 경험적 항생제 사용은 패혈증, NEC 및 사망률을 증가시킨다고 알려져 있다(Cotten et al., 2009). 또한 미숙아에서는 사이토카인, 케모카인, 급성기 반응물질, APPs, 보체계의 기능이 모두 저하되어 있고, 중성구 및 항원 전달 세포들의 기능도 저하되어 있다(Kollmann et al., 2017; Maródi et al., 2001; Raymond et al., 2017).

2) 후천 면역

신생아는 외부 항원에 노출된 적이 없으므로 건강한 신생아에서도 T세포의 기능은 미숙하고 사이토카인을 분비하는 기능도 제한적이다. 효과적인 T세포 기능은 CD40 리간드 발현에 의존하는데 조산아와 만삭아 모두에서 저하되어 있다(Stuber et al., 1996). 조절 T세포(Treg)는 태아와 조산아의 말초혈액 내에 풍부한데 태아의 모성에 대한 면역반응의 저하와 관련이 있고 체대혈 내의 비율이 만삭아에 비해 조산아에서 높다. 항원 자극에 의해 B림프구가 형질 세포로 분화된 후 다량의 항체를 만들어 낸다. 이때 IgM 으로부터 IgG, IgA, IgE로 종류 변환(class switching)이 일어나는데 신생아에서는 다당체(polysaccharides)에 반응하여 효과적으로 종류 변환하거나 항체를 만들어내는 기능이 부족하다(Klein Klouwenberg & Bont, 2008). 산모의 IgG 대부분은 임신 3분기에 태아에게 전달되므로 미숙아에서는 IgG 농도가 매우 낮고 출생 후 2-3개월에 이미 최저치에 도달한다. 신생아의 장내에 균형 잡힌 장내 세균 집락이 장내 정상 면역기능 형성과 IgA 유도에 매우 중요한

데 미숙아의 장내 IgA 수준이 낮은 것이 NEC의 위험 인자로 생각된다(Collins et al., 2018).

4. 진단

1) 임상 증상

신생아 패혈증의 증상은 비특이적이고 다른 신생아질환(대사성질환, 호흡곤란, 그 외 비감염성질환)과 겹치는 증상이 많아서 진단이 쉽지 않다. 초기에는 체온 불안정, 보챔, 늘어짐, 저혈압, 관류 장애, 무호흡, 빈호흡, 빈맥 중 몇 가지 증상으로 나타나고, 시간이 지남에 따라 호흡 부전, 심부전, 쇼크, 신부전, 간부전, 경련, 혈액 응고 장애 등의 전신적이고 심각한 증상을 나타내게 된다. 전반적 증상으로 발열, 체온 불안정, 수유 곤란을 보이고, 소화기계 증상으로 복부 팽만, 구토, 설사 및 간비대를 보이고 호흡기계 증상으로 무호흡, 빈호흡, 함몰 호흡이나 신음호흡, 청색증을 보이고 비뇨기계 증상으로 소변 감소, 심혈관계 증상으로 창백, 빈맥, 저혈압, 또는 서맥을 보일 수 있고 신경계 증상으로 보챔, 처짐, 경련, 반사 저하, 근긴장 저하, 불규칙한 호흡 등을 보이고 혈액 장애로는 황달, 점상 출혈 및 출혈, 비장 비대를 보일 수 있다(Shane et al., 2017).

2) 배양검사

패혈증 진단에 있어 혈액배양검사가 표준 검사이지만 소요 시간이 길고 민감도가 충분히 높지 않으며 오염 시 위양성을 초래할 수 있다는 단점이 있다(Gerdes, 2004). 적절한 검체 획득을 위해서는 적어도 서로 다른 두 부위에서 잘 소독한 후 배양검사를 시행하도록 한다. 혈액 채취 시 70% 이소프로필 알코올로 소독한 후 클로르헥시딘이나 포비돈-요오드(povidone-iodine)로 한번 더 소독하는 것이 각 소독제로 한번만 소독하는 것에 비하여 *S. epidermidis*의 피부 집락화를 줄이는데 더욱 효과적이다. 소독한 부위를 완전히 말리고 혈액을 채취한다. 배양검사는 균의 종류, 배양 조건, 체혈량, 그리고 검사 전의 항생제 투여 등 요인에 의하여 영향을 받는다. 진단 효율을 높이기 위해 최소 두 군데 이상에서 최소 1 mL의 혈액을 채취하는 것이 좋다. 만약 중심 정맥관이 있다면 하나는 말초혈액에서 채취하고 동시에 하나는 중심 정맥관에서 채취하여 배양검사를 하여 감별할 수 있다.

3) 생물 표지자(biomarkers)

배양검사의 제약 때문에 항생제 투여 결정에 도움이 될 수 있는 신속하고 정확한 검사에 대한 요구가 있다. 이상적인 생물 표지자의 조건은 감염과 치료에 대해 일관되고 예측 가능하게 변화해야 하고, 민감도와 특이도가 높으며, 예후 예측이 가능하고 신속한 감염원 확인이 가능해야 한다. 만약 채혈을 통한 것이라면 최소한의 채혈량을 필요로 하는 것이어야 할 것이다(Gilfillan & Bhandari, 2019).

(1) 혈액학적 지표

낮은 절대호중구수를 보이며 I:T 비율이 높은 경우 감염의 가능성이 높고, 적혈구분포폭(red cell distribution width)이 상승하면 감염 및 사망의 가능성이 높은 것으로 알려져 있지만 재태 연령 및 출생 후 연령에 따른 절단값(cutoff value)을 정하는 문제가 남아있다.

C반응단백(C-reactive protein, CRP)은 감염 후 12-24 시간 사이에 상승하기 시작하고 48시간에 최고치에 이른다. 신생아 감염의 중요한 음성 예측인자로 작용하고 반복적인 측정이 치료에 대한 반응을 평가하는데 도움이 된다. CRP 상승으로 신생아 패혈증 진단을 하기에는 수치 상승 시간이 늦고 특히나 결과가 5-10 mg/L 정도의 수치일 때는 진단이 어렵다. 따라서 질환의 더 초기에 상승하는 다른 생물 표지자들과 CRP를 조합하여 진단하고, 첫 48시간 동안 반복 측정을 통해 감염 가능성을 배제하고 항생제 치료를 중단하는 목적으로 사용할 것을 권고하였다(Gilfillan & Bhandari, 2019).

프로칼시토닌(procalcitonin, Pct) 수치는 출생 후 2-4 일부터 생리적으로 증가하기 시작한다. 세균이나 진균 감염시에는 6시간 이내에 상승하기 시작하고 18-24시간에 최고치에 이르며 상승된 수치는 48시간까지 지속된다. 출생 후 생리적 상승 이외에도 신생아 호흡곤란증후군, 두개 내 출혈, 저산소성 허혈성 뇌병증, 기흉, 태아 가사 등에서도 수치 상승을 보인다. CRP 와 마찬가지로 Pct 수치는 항생제 치료에 반응하여 낮아진다. CRP보다 조기에 상승하는 염증 지표로, 한가지 만으로 감염 진단을 하기에는 부족하지만 다른 생물 표지자들과 조합하면 유용하다. 항생제 치료 중단을 결정하는데 가장 유용한 지표이다(Gilfillan & Bhandari, 2019).

염증성 사이토카인인 interleukin (IL)-6, IL-8는 감염 2-4시간 내에 상승하기 시작하고 6-8시간에 최고치에 이른다. IL6:IL10비 또한 이용될 수 있으나 아직 이러한 검

사들은 실험실에서만 가능하다. CD64는 감염 1-6시간에 증가하기 시작하고 24시간 이상 유지된다. 상대적으로 반응이 빠르고 채혈량도 적어 기대되지만 단독으로 사용되기엔 민감도와 특이도 및 근거에 제한점이 있다. CRP와 병행하면 36-48시간 이후까지 항생제 치료를 지속할지 여부를 결정하는데 유용할 수 있다(Gilfillan & Bhandari, 2019). sTREMI는 감염 후 2-4시간 안에 상승하고 매우 높은 민감도와 특이도를 보이나 미숙아에 적용하기에 채혈량의 문제가 있고 재태 연령 및 출생 후 연령에 따라 적절한 절단값을 정하는 과정이 필요하고 아직 실험실 검사로만 가능하다(Gilfillan & Bhandari, 2019). Serum amyloid A 는 감염 초기 CRP가 정상 수치인 시점에 상승된 보고가 있고 자동화 검사가 가능한 장점이 있지만 민감도가 CRP에 비해 다양하게 나타나고 기저 수치의 범위가 넓고 간기능 및 영양상태의 영향을 받는다(Gilfillan & Bhandari, 2019). Presepsin은 소량의 검체로 자동화 검사가 가능하고 민감도 특이도가 높지만 정확한 절단값을 결정해야하는 문제가 남아있다(Gilfillan & Bhandari, 2019).

(2) PCR-based technology

세균, 진균, 바이러스 등의 원핵생물은 진핵생물의 18S ribosomal subunit 대신 16S subunit을 가지고 있으며 polymerase chain reaction (PCR) 기법으로 이것을 구분해낼 수 있다(Chan et al., 2009). 최대5일까지 소요되는 배양검사와 달리 PCR 검사법을 이용하면 수시간 내에 진단이 가능하다. 그러나 여전히 항생제 감수성 확인을 위해 PCR 검사가 배양 검사를 대체할 수는 없다(Liu et al., 2015). 아직 실험 단계에 있고 임상 적용은 불가하다

(3) Genomics, proteomics, and metabolomics

아직 임상 적용까지는 많은 연구가 필요하다.

(4) 생물리학 지표(biophysical markers)

RALIS는 임상 의사 심박 수, 호흡 수, 중심 체온, 체중, 산소포화도 저하나 서맥 사건 등의 다양한 자료를 입력하여 예측하는 전산화 알고리즘 장치이다. 임상 증상에 선행하여 변화가 나타나고, 비침습적이며 민감도와 음성 예측도가 높은 장점이 있지만 예후 예측에 대한 정보는 없다(Mithal et al., 2016). 중심 체온과 말초 체온 차이를 감지하면 임상 증상 발현 전에 패혈증을 예측할 수 있는 것으로 보고되었다(Leante-Castellanos et al., 2017).

감염이 의심되는 경우 혈액검사, 소변검사, 혈액배양검사를 시행하고 요추 천자를 통해 뇌수막염검사를 시행하

는 것이 중요하다. 요로감염은 출생 후 첫 72시간 이내에는 발생하지 않으므로 EOS의 진단을 위해서는 시행하지 않고, LOS에서는 흔하므로 시행하도록 한다. EOS의 30%와 LOS의 70%에서는 뇌수막염이 동반될 수 있으므로 요추 천자를 시행하여 세포 수, 당, 단백 및 배양검사를 시행한다. 여전히 한가지 생물 표지자로 신생아 패혈증을 확진할 수 있는 방법은 없다. 그러나, 임상 증상과 혈액학적 지표 및 다른 생물 표지자를 조합하여 진단의 정확성을 높일 수 있을 것이며 특히나 배양검사에서 음성인 경우에 유용하게 사용될 수 있을 것이다(Gilfillan & Bhandari, 2019).

5. 치료

1) 경험적 항생제 치료

신생아 패혈증은 초기에 적절한 치료를 시행하지 않으면 치명적인 결과로 빠르게 진행할 수 있으므로 임상적으로 감염이 의심되는 경우 정확한 진단 전이라도 즉시 경험적 항생제 치료를 시작해야 한다. 특히 조산아의 경우 이미 전신 상태가 악화된 경우가 많기 때문에 사소한 감염 조차 매우 위험할 수 있다. 경험적 항생제 선택 시 고려해야 할 사항은 재태 연령 및 출생 체중, 증상의 발현 시기, 그 지역 또는 NICU에서 검출되는 세균의 종류 및 각 항생제에 대한 감수성이다. EOS에 대한 일차 선택 항생제는 ampicillin과 aminoglycoside 또는 ampicillin과 3세대 cephalosporin (cefotaxime)의 병합 투여이다. LOS는 뇌막염이 동반되기 쉬우므로 혈액 뇌 장벽(blood-brain barrier)을 통과할 수 있는 약제인 ampicillin과 3세대 cephalosporin을 투여해야 한다. NICU 내 감염인 경우 *S. epidermidis*, *Enterococcus*, gram negative enteric bacilli가 원인균일 가능성을 염두에 두고 methicillin 또는 vancomycin과 3세대 cephalosporin을 1차적으로 투여하여야 한다. 혐기성 세균에 의한 감염이 의심되는 경우는 clindamycin이나 metronidazole을 투여할 수 있다. 항진균제의 사용도 항상 고려하여야 한다.

2) 원인균에 대한 항생제 치료

경험적 항생제를 장시간 사용하거나 광범위 항생제를 사용하면 장내의 마이크로바이옴을 파괴하고 이미 취약한 조산아에서 NEC (Neu, 2015)나 침습적인 진균 감염의 위험을 높인다고 알려져 있다(Greenberg & Benjamin,

2014). 따라서 적절한 항생제를 정확한 근거를 가지고 적절한 기간 사용하는 전략이 필요하다. 혈액배양검사로 48시간까지 96%, 72시간까지 98%의 균이 확인될 수 있으므로 원인균 및 항생제 감수성이 확인되면 가장 적합한 항생제를 선택하여 투여한다. 항생제의 치료 기간은 균의 종류, 뇌막염의 합병 유무에 따라서 결정되는데, 임상적 호전이 나타난 뒤 최소 5-7일간을 투여하여야 하며 항생제 투여 1-2일 후 혈액배양검사를 다시 시행하여 음성 결과를 확인하여야 한다. 배양검사 결과 음성이면서 임상 경과가 양호하고 다른 검사에서 감염이나 염증을 나타내는 소견이 없으면 항생제 치료를 중단할 근거가 된다.

주요 원인균에 대해 권고되는 항생제 치료는 다음과 같다(Pammi & Weisman, 2015).

(1) Group B *Streptococcus*: iv. ampicillin or penicillin G AND gentamicin for 10-14 days (gentamicin may be discontinued if strain is not tolerant)

(2) Enterobacteriaceae: iv. cefotaxime with gentamicin or amikacin or piperacillin/tazobactam combination or meropenem (in resistant isolates) for 10-14 days

(3) *Listeria monocytogenes*: iv. ampicillin and iv. gentamicin for 14-21 days

(4) Enterococci: same as for *Listeria monocytogenes*. For ampicillin resistance, use vancomycin. If vancomycin resistant, use linezolid

(5) Group A *Streptococcus*: iv. penicillin G for 10-14 days

(6) *Staphylococcus aureus*: iv. nafcillin or oxacillin for 10-14 days; iv. vancomycin for methicillin-resistant strains

(7) *Staphylococcus epidermidis*: iv. vancomycin for 10-14 days

(8) *Pseudomonas aeruginosa*: iv ceftazidime and aminoglycoside (gentamicin or amikacin) for 10-14 days. Cefepime with an aminoglycoside or piperacillin/tazobactam combination are also suitable alternatives

(9) Anaerobes: iv. metronidazole, clindamycin or meropenem for 10-14 days

3) 보조적 치료

산모의 면역 글로불린이 주로 임신 32주 이후에 태아에게 전달되므로 다클론성 정맥 면역 글로불린 (polyclonal intravenous immunoglobulin)이 재태 연령 32주 미만의 조산아의 심한 세균 감염에서 효과가 있을 것으로 기대하였으나 아직까지 효과를 입증한 연구는 없다. 단클론성 정맥 면역 글로불린 (monoclonal intravenous immunoglobulin)에 대한 연구가 진행되고 있다. 체계적 고찰연구에서 G-CSF, GM-CSF는 신생아 패혈증의 사망률에 효과를 보이지 못했을 뿐 아니라 고위험군에서 전신 감염의 예방 효과도 없었다. Pentoxifylline은 소규모 연구에서 사망률을 줄이는 것으로 나타났지만 대규모 다기관 연구 결과가 더 필요하다. 언급된 보조적 치료법들은 현재까지의 연구 결과로는 일률적으로 사용해서는 안된다 (Pammi & Weisman, 2015).

6. 예방

신생아 패혈증으로 인한 패혈성 쇼크, 지속성 폐동맥고혈압증, 심한 폐실질질환 등으로 이차적인 저산소성 손상이 올 수 있고, 또한 중추신경계 감염 자체로 인해 심한 신경계 후유증을 초래할 수도 있다. Shim 등 (2021)은 KNN 자료를 활용하여 재태 연령 32주 미만의 VLBWI에서 LOS 발병 18-24개월 후 베일리검사로 확인한 결과 인지기능 지연과의 연관성을 확인하였다. Stoll 등 (2004)은 초극소 저체중 출생아 (extremely low birth weight infant)의 경우 감염 후 염증반응 또는 뇌혈류 장애를 통해 뇌백질 손상을 일으켜 감염이 되지 않았던 환아들에 비해 뇌성마비, 인지 및 운동 장애, 시각 장애 등의 뇌신경 합병증의 위험을 높인다고 보고하였다. Alshaikh 등 (2013)은 메타분석을 통해 패혈증을 겪었던 VLBW는 뇌성마비를 포함한 뇌신경발달의 불량한 예후와 관련이 있으며, 따라서 이들 취약한 그룹에서 신경 발달 예후를 향상시키기 위해서는 감염의 예방이 매우 중요하다고 하였다.

1) 손 위생

제대로 된 손 위생은 병원 감염을 예방하는 가장 중요하고 효과적인 방법이다 (Pittet et al., 2009). 손 위생을 교육·감독하고 독려하는 프로그램을 통해 NICU내 감염 발생을 줄일 수 있다 (Capretti et al., 2008; Lam et al., 2004;

Pessoa-Silva et al., 2007). 세계보건기구 (World Health Organization)에 의해 다음의 손 위생 전략이 개발되어 있다. 손이 육안적으로 오염되었을 때는 비누와 물로 씻고, 육안적으로 오염되어 있지 않으면 알코올 매개 손 소독제를 사용하는 것이 원칙이다. 소독제를 침대 곁에 두어 손을 높인다. 반지, 팔찌, 시계는 손 씻기 전 제거하고 환아와 접촉하는 동안 금하고 있다. 손 소독은 환자 접촉 전·후—중심 정맥관 시술, 체액이나 손상된 피부 접촉, 상처 소독, 도뇨관 삽입이나 말초 정맥 삽입, 환자 주변 물품 접촉 후, 장갑을 벗은 후—하도록 한다. 장갑을 사용하더라도 손 위생은 반드시 시행하도록 한다. 환아 접촉 시에는 인조 손톱을 금하고 손톱을 짧게 깎도록 한다 (Pittet et al., 2009).

2) 중심 정맥관 관리

말초 삽입 중심 정맥관 (peripherally inserted central venous catheter)이나 제대 동정맥관 (umbilical artery or venous catheter) 삽입은 도관 관련 패혈증을 유발할 수 있다. 이를 예방하기 위해서는 도관 삽입 시 무균조작술을 철저히 지키고 삽입 후에도 철저히 관리하여야 한다. 또한 도관의 거치 기간이 길수록 패혈증의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있으므로 가능한 도관의 유지 기간을 줄여야 하는 노력을 하여야 한다 (Hwang et al., 2005; Stoll et al., 2002). 만약 혈액배양검사에서 균이 배양된 경우에는 중심 정맥관은 곧바로 제거하는 것이 좋다 (Cantón-Bulnes & Garnacho-Montero, 2019).

3) 조기 장관 영양, 모유, 프로바이오틱스 (probiotics)

조기에 장관 영양을 시작하는 것이 감염 예방에 도움이 된다. VLBWI를 대상으로 한 연구에서 원내 감염에 이환된 환아군에 비해 이환되지 않은 환아군에서 더 일찍 장관 수유를 시작한 것으로 나타났다 (Flidel-Rimon et al., 2004). 조기 수유군에서 NEC의 빈도는 증가하지 않는 것으로 보고되었다. 한편, 모유가 분유에 비해 감염 예방에 효과적이라는 여러 연구들이 있다. Hylander 등 (1998)은 VLBWI를 대상으로 한 연구에서 모유수유를 한 군에서 분유만 수유한 군에 비해 감염률이 낮다고 보고하였다. 또한 VLBWI를 대상으로 한 연구에서 출생 후 14일 이내에 50% 이상의 모유를 수유한 군에서 그렇지 않은 군에 비해 NEC 발생이 6배 감소한 것으로 보고하였다 (Sisk et al., 2007). 모유는 건강한 마이크로바이옴을 형성하게 하고 면역 체계를

적절히 성숙시키는 것으로 알려져 있으므로 (Collins et al., 2018) 조산아에서 조기에 장관 영양을 적극적으로 실시하고 가능한 모유를 이용하여 장관 영양을 시행하는 것이 효과적인 전략이 될 것이다.

한편, probiotics 사용이 NEC 등에 효과적 인지에 대한 연구가 있었으나 최근의 체계적 문헌고찰이나 메타분석 연구 결과들은 LOS를 낮추지 못하는 것으로 보고하고 있다 (AlFaleh & Anabrees, 2014). 따라서 일상적인 사용을 추천하지 않는다.

결 론

신생아 집중 치료술의 발전으로 조산아들의 생존율이 비약적으로 향상되었다. 조산아는 면역 기능이 미숙하고, 모체로부터 전달된 IgG 가 적으며, NICU 입원 기간 연장 및 기관 내 삽관이나 중심 정맥관과 같은 침습적 장치의 장기간 지속 등이 불가피하고 이로 인해 이들에게서 감염 및 패혈증 발생의 위험이 증가한다. 채태 연령이 어릴수록, 출생 체중이 작을수록 후기 패혈증의 발생률은 높다. 패혈증은 신생아 사망의 주요 원인일 뿐 아니라 조산아의 주요 질환 이환율을 악화시키고 장기적으로 신경 발달 및 성장에도 영향을 미친다.

조산아에서 감염의 증상은 매우 모호하고 다양하므로 의심하고 빠르게 대응하는 것이 중요하다. 진단 방법으로는 위험 인자, 임상 양상으로 의심하고, 생물 표지자들을 조합하여 조기 진단에 도움을 받고 최종적으로 혈액, 뇌척수액, 소변의 배양검사 결과를 종합하여 확진하고 항생제 치료의 종류와 기간을 결정한다. 항생제 투여 시 항상 명확한 근거를 가지고 적절하게 사용함으로써 치료의 효율을 높이고 동시에 항생제 내성의 발현을 최소화하도록 한다. 더불어, 모유는 부족한 면역력을 가지고 있는 조산아에서 감염 예방의 효과가 크므로 모유수유 향상을 위한 노력을 지속해야 한다. 무엇보다 감염 관리의 가장 효과적인 방법은 감염의 예방에 있음을 주지하고 이를 위한 활동을 적극적으로 도입하고 개선활동을 꾸준히 하여 최상의 예후를 얻을 수 있도록 노력해야 하겠다. 이를 위해서는 한 분야 전문가의 노력만으로 가능한 것이 아니라 병원 전체의 인식 전환 및 시스템 정비가 필요하다. 조산아의 면역 기능에 대한 깊은 이해를 바탕으로 빠르고 정확한 진단 및 신중한 항생제 사용, 손 위생, 철저한 중심 정맥관 관리, 그리고 모유를 이

용한 조기 장관 영양과 같은 전략을 체계적으로 적용하고 지속적으로 모니터링으로써 조산아에서 감염 예방 및 더 나은 예후를 기대할 수 있을 것이다.

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자는 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

- AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health* 2014;9:584-671.
- Alshaikh B, Yusuf K, Sauve R. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2013;33:558-64.
- Bae YM, Bae CW, Oh MH, Lee SH, Woo KM, Jung KB. Effect of exogenous surfactant therapy on levels of pulmonary surfactant proteins A and D in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2009;37:561-4.
- Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH. Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol* 2004;24:175-80.
- Cantón-Bulnes ML, Garnacho-Montero J. Practical approach to the management of catheter-related bloodstream infection. *Rev Esp Quimioter* 2019;32 Suppl 2(Suppl 2):38-41.
- Capretti MG, Sandri F, Tridapalli E, Galletti S, Petracci E, Faldella G. Impact of a standardized hand hygiene program on the incidence of nosocomial infection in very low birth weight infants. *Am J Infect Control* 2008;36:430-5.
- Chan KY, Lam HS, Cheung HM, Chan AK, Li K, Fok TF, et al. Rapid identification and differentiation of Gram-negative and Gram-positive bacterial bloodstream infections by quantitative polymerase chain reaction in preterm infants. *Crit Care Med* 2009;37:2441-7.
- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7:e37-46.
- Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F391-4.
- Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic

- treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:58–66.
- Fleischmann–Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 2018;6:223–30.
- Flidel–Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster–Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F289–92.
- Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase–negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990;323:301–8.
- Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:939–59, viii–ix.
- Gilfillan M, Bhandari V. Neonatal sepsis biomarkers: where are we now? *Res Report Neonatol* 2019;9:9–20.
- Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Goldmann DA. Coagulase–negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use, and outcome. *Pediatrics* 1995;95:225–30.
- Greenberg RG, Benjamin DK Jr. Neonatal candidiasis: diagnosis, prevention, and treatment. *J Infect* 2014;69 Suppl 1: S19–22.
- Hwang JH, Choi CW, Chang YS, Choe YH, Park WS, Shin SM, et al. The efficacy of clinical strategies to reduce nosocomial sepsis in extremely low birth weight infants. *J Korean Med Sci* 2005;20:177–81.
- Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;102:E38.
- Johnson–Robbins LA, el–Mohandes AE, Simmens SJ, Keiser JF. Staphylococcus epidermidis sepsis in the intensive care nursery: a characterization of risk associations in infants < 1,000 g. *Biol Neonate* 1996;69:249–56.
- Kinney MV, Lawn JE, Howson CP, Belizan J. 15 Million preterm births annually: what has changed this year? *Reprod Health* 2012;9:28.
- Klein Klouwenberg P, Bont L. Neonatal and infantile immune responses to encapsulated bacteria and conjugate vaccines. *Clin Dev Immunol* 2008;2008:628963.
- Klingenberg C, Rønnestad A, Anderson AS, Abrahamsen TG, Zorman J, Villaruz A, et al. Persistent strains of coagulase–negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: virulence factors and invasiveness. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1100–11.
- Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny. *Immunity* 2017;46:350–63.
- Lam BC, Lee J, Lau YL. Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit: a multimodal intervention and impact on nosocomial infection. *Pediatrics* 2004;114:e565–71.
- Leante–Castellanos JL, Martínez–Gimeno A, Cidrás–Pidre M, Martínez–Munar G, García–González A, Fuentes–Gutiérrez C. Central–peripheral temperature monitoring as a marker for diagnosing late–onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:e293–7.
- Lee WR. Neonatal sepsis. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:289–94.
- Liu D, Du L, Yu J, Li L, Ai Q, Feng J, et al. 16S rDNA PCR–DGGE and sequencing in the diagnosis of neonatal late–onset septicemia. *Mol Med Rep* 2015;12:6346–52.
- Maródi L, Goda K, Palicz A, Szabó G. Cytokine receptor signalling in neonatal macrophages: defective STAT–1 phosphorylation in response to stimulation with IFN–gamma. *Clin Exp Immunol* 2001;126:456–60.
- Mithal LB, Yogev R, Palac H, Gur I, Mestan KK. Computerized vital signs analysis and late onset infections in extremely low gestational age infants. *J Perinat Med* 2016;44:491–7.
- Molloy EJ, Wynn JL, Bliss J, Koenig JM, Keij FM, McGovern M, et al. Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. *Pediatr Res* 2020;88:2–4.
- Narendran V, Visscher MO, Abril I, Hendrix SW, Hoath SB. Biomarkers of epidermal innate immunity in premature and full–term infants. *Pediatr Res* 2010;67:382–6.
- Neu J. Preterm infant nutrition, gut bacteria, and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:285–8.
- Pammi M, Weisman LE. Late–onset sepsis in preterm infants: update on strategies for therapy and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:487–504.
- Pessoa–Silva CL, Hugonnet S, Pfister R, Touveneau S, Dharan S, Posfay–Barbe K, et al. Reduction of health care associated infection risk in neonates by successful hand hygiene promotion. *Pediatrics* 2007;120:e382–90.
- Pittet D, Allegranzi B, Boyce J; World Health Organization World Alliance for Patient Safety First Global Patient Safety Challenge Core Group of Experts. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and their consensus recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:611–22.
- Raymond SL, Mathias BJ, Murphy TJ, Rincon JC, López MC, Ungaro R, et al. Neutrophil chemotaxis and transcriptomics in term and preterm neonates. *Transl Res* 2017;190:4–15.
- Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017;390:1770–80.

- Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2013;30:131–41.
- Shim SY, Cho SJ, Park EA. Neurodevelopmental outcomes at 18–24 months of corrected age in very low birth weight infants with late-onset sepsis. *J Korean Med Sci* 2021;36:e205.
- Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2007;27:428–33.
- Statistics Korea. Statistics by theme [Internet]. Daejeon (Korea): Statistics Korea; 2020 [cited 2021 Aug 25]. Available from: https://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?vwcd=MT_ZTI%20TLE%20&menuId=M_01_01&outLink=Y&entrType=#content-group.
- 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(2 Pt 1):285–91.
- 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.
- Stuber E, Strober W, Neurath M. Blocking the CD40L–CD40 interaction in vivo specifically prevents the priming of T helper 1 cells through the inhibition of interleukin 12 secretion. *J Exp Med* 1996;183:693–8.
- Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:135–40.