

미숙아에서 발생한 Erythromycin 내성 *Ureaplasma urealyticum* 뇌수막염 1예

정희영¹ · 정재우¹ · 전소현¹ · 성흥섭¹ · 김미나¹ · 김기수²

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과¹, 소아과²

A Case of Erythromycin-Resistant *Ureaplasma urealyticum* Meningitis in a Premature Infant

Hee Young Chung, M.D.¹, Jae Woo Chung, M.D.¹, So Hyun Chun, M.T.¹, Heung Sup Sung, M.D.¹, Mi-Na Kim, M.D.¹,
and Ki Soo Kim, M.D.²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Pediatrics², University of Ulsan College of Medicine, and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Ureaplasma urealyticum causes infection or colonization of female genital tracts associated with preterm delivery and infertility and the infection of the bloodstream, respiratory tract, and central nervous system in infants, especially in prematures. We report the first case of *U. urealyticum* meningitis in a premature infant in Korea. She was born with a birth weight of 1,481 gram at 32+3 weeks' gestation and hospitalized for a respiratory care in the NICU in November 2005. Endotracheal aspirates and urine cultures grew *U. urealyticum* at $<10^4$ CFU/mL of the specimens at 2-day-old, and cerebrospinal fluid (CSF) cultures grew *U. urealyticum* at $\geq 10^4$ CFU/mL of CSF. The patient had a marked CSF pleocytosis, low glucose and high protein content on the 13th hospital day. CSF cultures for ordinary bacteria, mycobacteria and fungi remained negative. *U. urealyticum* was resistant to erythromycin, tetracycline, ciprofloxacin and pristinamycin, but susceptible to doxycycline. Although she was treated with erythromycin for 30 days, the organism was still isolated four times from the CSF with fluctuation of C-reactive protein (CRP). After the addition of chloramphenicol, CSF cultures became negative in 3 days. However, CRP rose again with increased BUN at the 99th hospital day, and she died on the 103rd hospital day under the diagnosis of a clinical sepsis of unknown origin. In acute meningitis of prematures already colonized with *U. urealyticum*, ureaplasma cultures and susceptibility test are warranted in Korea. (Korean J Lab Med 2007;27:46-9)

Key Words : *Ureaplasma urealyticum*, Meningitis, Premature infant

서 론

*Ureaplasma urealyticum*은 *Mycoplasma* spp.와 함께 세포벽이 없는 가장 작은 자유생활 미생물에 속하며, 특수한 배양조건을

요구한다. 인체의 호흡기계나 비뇨기계, 점막에 집락을 형성할 수 있어서, 건강한 성인의 요도에서 분리되면 통상적으로 상재균으로 간주하나[1], 기회감염균으로서 비임균성 요도염, 전립선염, 자궁경부염, 자궁내막염, 산후열, 불임 등을 일으키는 것으로 알려져 있다[2]. 특히 산모에서는 산과적 합병증인 조기 분만진통, 자궁내 태아 발육지연, 저체중 출생아, 조기 양막과열과도 연관이 있다고 보고되었다[3]. 신생아에서는 산모로부터의 수직감염에 의해 신생아 폐렴[4]과 만성 폐질환[5], 균혈증[6], 뇌수막염을 일으키는 등 이환율이나 사망률과도 관련이 있다[7]. 국내에서는 최근에 야생식기 마이코플라즈마를 위한 상품화된 배지가 도입되어 임상

접 수 : 2006년 10월 30일 접수번호 : KJLM1997
수정본접수 : 2006년 11월 8일
게재승인일 : 2006년 12월 15일
교신저자 : 김 미 나
우 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1
서울아산병원 진단검사의학과
전화 : 02-3010-4511, Fax : 02-478-0884
E-mail : mnkim@amc.seoul.kr

부와 산모에서 진단검사를 실시하고 있으나, 아직 신생아 감염사례와 역학자료에 대한 보고는 매우 부족한 실정이다[8].

저자들은 미숙아에서 발생한 *U. urealyticum* 뇌수막염 1예를 경험하여 보고하고자 한다.

증 례

2005년 11월 인공수정에 의해 임신한 31세 임신부에서 32주 3일의 미숙아가 1,481 g으로 태어났다. 환아는 삼태아 상태로 임신되었으며, 산모의 조기 분만진통과 둔위태위로 제왕절개에 의해 출산되었다. 산모는 28주경 조기 양막파열이 있었는데 그 당시 실시한 생식기 마이코플라스마 배양은 음성이었다. 출산시 태반조직 생검상 체대동맥염과 정맥염, 용모양막염이 진단되었다. 환아는 출생시 Apgar score 1분과 5분에 각각 3점, 6점으로 중증의 호흡 곤란증후를 보여서 인공호흡기치료를 시작하였고, C-reactive protein (CRP)는 14.61 mg/mL로 증가되어 있어서 생후 2일째부터 vancomycin, amikacin 치료를 시작하였다. 생후 4일째 Mycoplasma IST 2 (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France)와 A7 agar plate (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France)를 이용하여 기관삽관 흡입액과 소변을 배양한 결과 *U. urealyticum*이 $<10^4$ colony forming unit (CFU)로 배양되었으며 ciprofloxacin에 내성, ofloxacin에 중등도 내성, erythromycin, tetracycline, doxycycline, josamycin, pristinamycin, azithromycin, clarithromycin에 감수성을 보였다. 당시 혈액배양과 객담배양에서 일반세균은 음성이었다. 생후 5일째 erythromycin을 추가하였고 CRP는 2.15 mg/mL로 감소하였다가 10일째는 9.01 mg/mL로 다시 증가하였다. 13일째 뇌척수액검사를 실시하였을 때 백혈구가 $5,780/\text{mm}^3$ 으로 증가되어 있었고, 호중구가 94%였으며, 단백질 387.9 mg/dL, 포도당 29 mg/dL이었다. 당시 뇌척수액 배양검사서 *U. urealyticum* $\geq 10^4$ CFU이었고, erythromycin, tetracycline, ciprofloxacin, pristinamycin에 내성, azithromycin, clarithromycin, josamycin, ofloxacin에 중등도 내성, doxycycline에 감수성이었다.

A7 agar에서도 *Ureaplasma*의 전형적인 집락이 다수 관찰되었다. 이에 정맥주사로 6시간마다 erythromycin 15 mg씩 투여하였으나 17, 20, 25, 31일째 뇌척수액검사서 백혈구가 각각 600, 90, 210, $40/\text{mm}^3$ 였고, 동일한 감수성양상을 보이는 *U. urealyticum*가 $<10^4$ CFU로 계속 배양되었다. CRP 2.16 mg/mL에서 6.50 mg/mL 증가하여 생후 17일부터 1회 erythromycin 투여량을 20 mg까지 증량하면서 지켜보다가 35일째 CRP 5.92 mg/mL으로 다시 증가하여 6시간마다 chloramphenicol 25.2 mg씩 추가하였다(Fig. 1). *U. urealyticum*은 생후 37일째부터 배양이 음성으로 전환되었으며, 이후 뇌척수액에서는 분리되지 않았다. 이 기간 동안 *U. urealyticum* 외에 일반세균배양, 마이코박테리아배양, 진균배양 모두 음성이었고 *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, type b *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* 등 항원 검사에 모두 음성이었다. 뇌초음파 검사에서는 생후 5일째 grade I의 두개 내 출혈이 보인 것 외에 큰 변화는 관찰되지 않았다. 환자는 41일째 다시 CRP가 20 mg/dL 이상으로 상승되고, 소변량이 감소하면서 99일째 BUN/creatinine이 49/0.2 mg/dL로 신기능이 악화되는 등 임상적으로 패혈증 증상을 보였다. 입원기간 중 13회의 혈액배양과 11회의 뇌척수액 일반세균배양에서는 혈액배양 1병에서 *Streptococcus sanguis*가 분리된 것을 제외하면 일반세균이 배양된 적이 없었다. 환아는 모든 항생제 치료를 중단하였으며, 103일째 호흡부전으로 사망하였다.

고 찰

본 증례는 뇌척수액 검사에서 백혈구 $5,780/\text{mm}^3$, 호중구 94%, 단백질 387.9 mg/dL, 포도당이 29 mg/dL으로 급성세균성 뇌수막염에 합당한 소견이었다. 뇌척수액 배양검사서 다른 세균 배양은 음성이면서 *U. urealyticum*만 분리되었고, 반복적으로 $<10^4$ CFU의 농도로 배양되어 *U. urealyticum*을 뇌수막염을 일으킨 원인균으로 판단하였다. Cerebrospinal fluid (CSF)와 같이 무균적

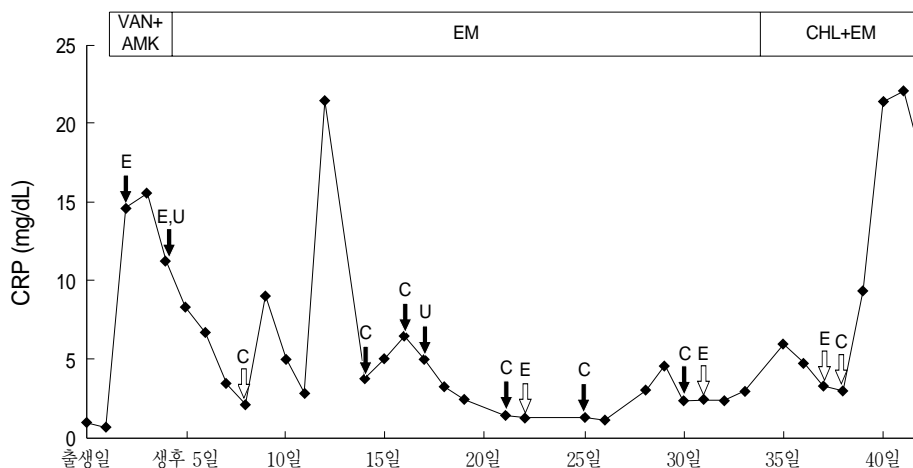


Fig. 1. Flowchart of C-reactive protein (CRP) with the results of mycoplasma culture and the course of antimicrobial therapy. Abbreviations: ↓ culture positive; ↓ culture negative; E, endotracheal aspirate; C, cerebrospinal fluid; U, urine; VAN, vancomycin; AMK, amikacin; EM, erythromycin; CHL, chloramphenicol.

인 체액에서 *U. urealyticum*이 분리되는 경우는 정량과 상관없이 감염의 원인균으로 간주할 수 있다[1]. 1950년 *Mycoplasma hominis*에 의한 중추신경계 감염이 최초로 보고되었고[9], 1980년 중반에 *U. urealyticum* 뇌수막염 1예가 보고된 이래[10], 미숙아와 만삭아에서 *U. urealyticum* 뇌수막염 증례가 꾸준히 보고되고 있다[11, 12]. 1980년대 패혈증이 의심되는 100명의 미숙아를 대상으로 한 연구에서는 뇌척수액 배양에서 8예의 *U. urealyticum*과 5예의 *M. hominis*가 분리된 데 비해 *Escherichia coli*는 1예에서만 분리되어 생식기 마이코플라스마가 미숙아 뇌척수액에서 분리되는 가장 흔한 병원균이었다[13]. 면역저하상태인 미숙아에서 감염이 의심되면서 일반세균배양 음성이고 산모의 혈액, 양수, 태반막 등[14]에서 *U. urealyticum*이 배양되거나 태반조직검사상 용모양막염 등이 있는 경우 생식기 마이코플라스마가 신생아 중추신경계 감염 또는 패혈증의 원인이 될 수 있음을 고려해야 하겠다.

본 증례는 분만 직후 심한 호흡곤란으로 기도삽관을 하였고 생후 2일째부터 기도삽관흡인액과 소변에서 *U. urealyticum* $<10^4$ CFU로 배양되었다. *U. urealyticum*은 남자 성인의 요도에서 10^4 CFU 이하로 분리될 때 임상적인 감염의 원인균일 가능성이 낮다고 하나[1] 호흡기나 소변에서의 기준은 없다. 호흡곤란증상을 보인 환아는 *Ureaplasma* 폐렴에 준하여 erythromycin 치료를 실시했다. 하지만 환아는 가슴 x-ray 소견상 유리질막병으로 진단되었으며, 뇨검사에서 백혈구 등 염증소견이 보이지 않은 점 등은 기도삽관흡인액과 요도에 *U. urealyticum*이 집락화 하였음을 시사한다. *U. urealyticum*은 미숙아에서 만삭아보다 집락형성률이 높다. 1990년대 중반 국내 신생아 중환자실 입원 환자 64명을 대상으로 인후, 기도흡인액, 혈액에서 생식기 마이코플라스마 배양을 했을 때 환자들의 평균 재태기간이 음성군이 34.6 ± 3.6 주, 배양 양성군의 평균 재태기간이 32.5 ± 1.5 주로 배양 양성군의 재태기간이 유의하게 짧았다[8]. 미숙아에서 *Ureaplasma*가 집락화된 후 뇌수막염이 발생한 증례들은[13, 15] 기도에서 *U. urealyticum* 집락 형성이 중추신경계 감염에 중요한 위험인자임을 시사한다. 이외에 *U. urealyticum* 뇌수막염의 위험인자로 저출생 체중아, 미숙아, 뇌실 내 출혈, 산모의 양수나 태반에서 생식기 마이코플라스마 분리된 경우나 용모양막염이 있는 경우 등이 있다[9]. 본 증례도 기관에 *U. urealyticum* 집락화, 미숙아, 저출생 체중아, 조기양막파수, 용모양막염 등의 *U. urealyticum* 감염의 위험인자로 예상되는 조건들을 갖고 있었다.

*U. urealyticum*이 뇌수막염을 일으켰을 때 재태 기간에 따라 임상증상이 다르게 나타나며 일반적으로 만삭아에서 예후가 더 좋다고 알려져 있다[10, 13]. 본 증례 또한 미숙아였기 때문에 심한 염증 소견을 나타내는 뇌수막염으로 발전하였던 것으로 사료된다. 환아에서 분리된 *U. urealyticum*은 erythromycin, tetracycline, pristinamycin, ciprofloxacin 등에 다제내성을 보였고, 환아는 erythromycin 4주간 투여에도 *U. urealyticum*이 계속 분리되었다가 chloramphenicol 투여로 뇌척수액이 무균화되었다. 생식기 마이코플라스마 중 *U. urealyticum*을 *M. hominis*와 감별할 때 ery-

thromycin 감수성과 clindamycin 내성인 점이 특징이다. *U. urealyticum*은 대부분 erythromycin 최소억제농도가 $1-4 \mu\text{g/mL}$ 의 중등도 감수성을 보이지만 임상적으로 erythromycin 투여가 효과적이어서 신생아 치료의 선택적 약제로 알려져 있다[16]. 하지만, erythromycin 내성 *U. urealyticum* 뇌수막염으로 진단된 신생아에서 erythromycin 치료에 반응하지 않아서 doxycycline이나 chloramphenicol로 항균제를 변경한 보고가 있다[15, 17]. 따라서 erythromycin 내성균에 의한 뇌수막염에 erythromycin 치료는 부적절함을 알 수 있다. 소아에서 *U. urealyticum* 감염이 있을 때 약제의 독성작용을 고려하여 흔히 erythromycin이 일차 선택약제가 되지만, erythromycin은 뇌척수액 통과율이 낮기 때문에[18] 뇌수막염 때는 감수성 검사가 필요할 것이다.

액체배지로 최소억제농도검사를 할 때 적절한 접종량은 10^4-10^5 CFU로 되어있다. Erythromycin에 대한 최소억제농도는 접종량이 10^5 CFU 이상이 되면 2배 이상 증가할 수 있어서 오류의 원인이 된다[1]. 본 연구에서 사용한 Mycoplasma IST2는 검체를 직접 접종해서 감수성 검사를 하기 때문에 접종량 조절이 안되는 단점이 있다. 균 양이 10^4 CFU 이하였던 소변, 기관지 흡인액에서는 erythromycin에 감수성인데 반해, 10^5 CFU 이상으로 분리된 CSF 배양에서는 내성이었기 때문에 접종량에 따른 erythromycin 위내성 가능성을 고려해야 한다. 하지만 CSF에서 10^4 CFU 이하로 배양될 때에도 erythromycin 내성이었고, 4주간의 erythromycin 치료에 반응하지 않아서 erythromycin 내성인 균주로 판단하였다. *U. urealyticum*에서 erythromycin 내성은 드물지 않게 보고된다. Waites 등은 신생아에서 분리된 *U. urealyticum*의 44%만이 감수성을 보인다는 보고가 있다[18]. 국내에서도 2002년 조기분만진통이나 조기양막파열이 있는 산모의 자궁경부도말 검체 배양에서 분리된 43균주의 생식기 마이코플라스마 중 58.1%가 *U. urealyticum*였고, 이 균주들에서 doxycycline, ofloxacin, roxythromycin에 대한 내성이 9, 6, 4예에서 있었음을 보고하였다[19]. 국내에서도 *U. ureaplasma*에 의한 뇌수막염의 경우는 항균제감수성검사가 필요하다고 생각한다.

본 증례는 문헌고찰상 국내 최초로 미숙아에서 보고하는 *U. urealyticum* 뇌수막염이었으며, erythromycin 내성인 균에 의한 감염으로 erythromycin 치료에도 균이 오랫동안 지속되었다. 국내에서 신생아 특히 미숙아에서 폐렴, 균혈증, 뇌수막염의 원인균을 진단할 때 *U. urealyticum* 배양이 시행되어야 할 것으로 생각되며, 심각한 전신감염에서는 항균제 감수성 검사도 필요하다고 판단되었다.

요 약

*Ureaplasma urealyticum*은 산모가 감염 또는 집락화되었을 때 미숙아 출산 및 불임의 원인이 되고, 신생아 특히 미숙아에서 폐막에 집락을 이루면서, 폐렴, 균혈증, 뇌수막염 등을 일으킨다고

알려져 있다. 저자들은 미숙아에서 발생한 *U. urealyticum* 뇌수막염을 1예 경험하여 국내에서 최초로 보고하고자 한다. 2005년 11월에 32주 3일의 미숙아가 1,481 g으로 태어나서 호흡기 치료를 위해 신생아 중환자실에 입원하였다. 생후 이틀째에 기관삽관 흡인액과 소변에서 *U. urealyticum*가 10^4 CFU 이하로 배양되었으며 생후 13일째 뇌척수액 검사를 실시하였을 때 호중구 증가, 단백질 증가와 포도당 감소 소견과 함께 *U. urealyticum*가 10^4 CFU 이상으로 배양되었다. 다른 일반 세균, 결핵균, 진균에 대한 배양은 모두 음성이었다. *U. urealyticum*은 erythromycin, tetracycline, ciprofloxacin, pristinamycin 등에 내성이고, doxycycline에 감수성이었다. 30일간 erythromycin 치료에도 *U. urealyticum*이 뇌척수액에서 4회 분리되고, CRP가 올라가 있어서, chloramphenicol을 병용하면서 3일 후부터 뇌척수액은 무균화되었다. 그러나 환아는 99일째 BUN 상승과 함께 CRP가 다시 상승하면서 임상적으로 원인불명의 패혈증을 보여 103일째 사망하였다. 국내에서도 *U. urealyticum*가 집락화된 미숙아에서 발생한 급성 뇌수막염에서 *Ureaplasma* 배양과 감수성검사가 필요하다고 사료된다.

참고문헌

1. Waites KB, Rikihisa Y, Taylor-Robinson D. *Mycoplasma* and *Ureaplasma*. In: Murray PR, Baron EJ, et al., eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington DC: ASM Press, 2003:972-90.
2. Taylor-Robinson D and Furr PM. Genital mycoplasma infections. Wien Klin Wochenschr 1997;109:578-83.
3. Embree JE, Krause VW, Embil JA, MacDonald S. Placental infection with *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*: clinical correlation. Obstet Gynecol 1980;56:475-81.
4. Waites KB, Crouse DT, Philips JB 3rd, Canupp KC, Cassell GH. Ureaplasma pneumoniae and sepsis associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pediatrics 1989;83:79-85.
5. Wang EE, Ohlsson A, Kellner JD. Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. J Pediatr 1995;127:640-4.
6. Brus F, van Waarde WM, Schoots C, Oetomo SB. Fatal ureaplasma pneumoniae and sepsis in a newborn infant. Eur J Pediatr 1991;150:782-3.
7. Cassell GH, Waites KB, Crouse DT. Perinatal mycoplasma infections. Clin Perinatol 1991;18:241-62.
8. Chang YS, Kim SG, Kim BI, Park WS, Yoon BH, Kim EC, et al. Genital mycoplasmas in the newborn infants: colonization, prevalence and clinical significance. J Korean Pediatr Soc 1996;39:1084-94. (장윤실, 김성권, 김병일, 박원순, 윤보현, 김의종 등. 신생아에서 생식기 마이코플라즈마(Genital Mycoplasmas)의 집락율과 유병률 및 임상적 의의. 대한소아과학회지 1996;39:1084-94.)
9. Waites KB, Crouse DT, Cassell GH. Systemic neonatal infection due to *Ureaplasma urealyticum*. Clin Infect Dis 1993;17:131-5.
10. Garland SM and Murton LJ. Neonatal meningitis caused by *Ureaplasma urealyticum*. Pediatr Infect Dis J 1987;6:868-70.
11. Wealhall SR. *Mycoplasma* meningitis in infants with spina bifida. Dev Med Child Neurol Suppl 1975;35:117-22.
12. Rao RP, Ghanayem NS, Kaufman BA, Kehl KS, Gregg DC, Chusid MJ. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* species brain abscess in a neonate. Pediatr Infect Dis J 2002;21:1083-5.
13. Waites KB, Rudd PT, Crouse DT, Canupp KC, Nelson KG, Ramsey C, et al. Chronic *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infections of central nervous system in preterm infants. Lancet 1988;1:17-21.
14. Cassell GH, Davis JK, Waites KB, Rudd PT, Talkington D, Crouse D, et al. Pathogenesis and significance of urogenital mycoplasma infections. Adv Exp Med Biol 1987;224:93-115.
15. Hentschel J, Abele-Horn M, Peters J. *Ureaplasma urealyticum* in the cerebrospinal fluid of a premature infant. Acta Paediatr 1993;82:690-3.
16. Waites KB, Crouse DT, Cassell GH. Therapeutic considerations for *Ureaplasma urealyticum* infections in neonates. Clin Infect Dis 1993;17:S208-14.
17. Shaw NJ, Pratt BC, Weindling AM. *Ureaplasma* and *Mycoplasma* infections of the central nervous system in preterm infants. Lancet 1989;2:1530-1.
18. Waites KB, Crouse DT, Cassell GH. Antibiotic susceptibilities and therapeutic options for *Ureaplasma urealyticum* infections in neonates. Pediatr Infect Dis J 1992;11:23-9.
19. Bae HG, Heo WB, Lee NY, Lee WK, Koo TB. Detection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in pregnant women using MYCOFAST Evolution 2 and PCR. Korean J Clin Microbiol 2003;6:74-80. (배혜경, 허운보, 이난영, 이원길, 구태본. 산모에서 MYCOFAST Evolution 2와 중합효소연쇄반응을 이용한 *Ureaplasma urealyticum* 및 *Mycoplasma hominis*의 검출. 대한임상미생물학회지 2003;6:74-80.)