

단일 기관에서 소아 환자들의 임상검체로부터 분리된 Vancomycin 내성 장구균에 대한 임상적 고찰

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 감염관리실*

박여훈 · 김기주 · 김기환 · 전진경 · 이택진 · 김동수 · 박은숙*

Clinical implications on vancomycin-resistant *enterococci* isolated from the specimen of pediatric patients in a university hospital

Yeo Hoon Park, M.D., Khi Joo Kim, M.D., Ki Hwan Kim, M.D.
Jin-Kyong Chun, M.D., Taek Jin Lee, M.D., Dong Soo Kim, M.D.
and Eun Suk Park, Ph.D.*

*Department of Pediatrics, Infection Control Office**
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : While cases of vancomycin-resistant *enterococci* (VRE) have increasingly been reported worldwide since it was first reported in the late 1980s, there have been few systemic studies on the pediatric population. The purpose of this study is to contribute to the planning of VRE prevention by investigating the prevalence, risk factors and transmission of VRE infection.

Methods : We studied 230 patients under age 15 years who were isolated VRE between January 2001 and December 2006 retrospectively. The patients were classified into the intensive care unit (ICU) and the non-ICU groups. We reviewed the procedures before VRE detection as well as antibiotic sensitivity of detected organisms.

Results : The number of VRE-isolation cases was higher in the ICU group than the non-ICU group. Instances of VRE-isolation were also more prevalent in patients who underwent operations or active procedures while taking 3rd-generation cephalosporins or glycopeptides. Almost all antibiotics except tetracycline were resistant to VRE. The proportion of 3rd-generation cephalosporin use was higher than those of any other antibiotics before VRE detection. Additionally, the use of 3rd-generation cephalosporins has increased annually, but that of glycopeptides had decreased in 2006. Also, the rates of VRE isolation have been increasing since 1998.

Conclusion : VRE infection is increasing in pediatric population. Strict adherence to appropriate infection control guidelines for the prevention of VRE transmission in hospitals, and tracking of VRE colonization through active surveillance in high risk units are recommended. (**Korean J Pediatr Infect Dis 2007;14:162-170**)

Key Words : Vancomycin-resistant *enterococci*, Pediatric population, Antibiotics, Infection control, Surveillance

서 론

장구균(*Enterococcus*)은 그람 양성균으로 장내 정상
상재균의 일부이며 구강 또는 여성 생식기에서도 분리

책임저자 : 김동수, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2228-2057, Fax : 02)393-9118
E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

되는 비교적 독성이 약한 세균이다. 1980년대 이후로 3세대 cephalosporin 등 광범위 항생제의 사용이 급격히 증가하면서 이들 약제에 상대적 내성을 보이는 장구균이 원내 감염의 중요한 원인균으로 부각되었다.

Vancomycin 내성 장구균(vancomycin-resistant enterococci, 이하 VRE)은 1980년대 후반 영국에서 처음으로 보고되었으며¹⁾, 국내의 경우 1992년 처음으로 VRE가 보고된 이후 대형 병원들을 중심으로 그 빈도가 증가하고 있다^{2,3)}. 미국의 경우 임상 검체에서 분리율이 1987년에서 1997년 사이에 집중 치료실에서는 0.4%에서 23.2%, 병동에서는 0.3%에서 15.4%로 증가함으로써 병원 감염의 중요한 원인균으로 대두되고 있다^{4,5)}. 2004년 National Nosocomial Infections Surveillance System(NNIS)의 연구에 의하면 미국 집중 치료실 감염 환자의 28.5%에서 VRE가 동정되는 것으로 보고하고 있다⁶⁾. VRE가 임상적으로 중요한 이유는 대부분 항생제에 내성을 보여 치료에 어려움이 있고, vancomycin에 대한 내성을 조절하는 유전자가 황색 포도상구균(*S. aureus*)에 전달될 수 있기 때문이다⁷⁾. VRE 획득의 관련 인자로 알려져 있는 광범위 항생제와 vancomycin 등의 glycopeptide 항생제 사용이 증가되고 있는 국내의 현실을 고려해 보면 특별한 감염관리대책이 수립되지 않는 한 앞으로도 VRE 분리율은 계속 증가될 것으로 예상된다⁸⁾.

현재까지 성인 환자를 대상으로 한 VRE 연구는 많이 보고되고 있으나 소아의 경우 성인에 비해 상대적으로 체계적인 연구가 미흡한 실정이다. 1998년부터 2000년까지 연세의료원 세브란스 병원에 입원한 15세 이하의 소아 환자에서 분리된 VRE를 대상으로 한 연구에서는 1998년에 8명, 1999년에 10명, 2000년에 18명으로 VRE 분리 빈도는 증가 추세에 있었다⁹⁾.

저자 등은 2001년부터 2006년 사이 연세의료원 세브란스 병원에 입원한 소아 환자들의 VRE 감염 빈도 및 균주의 임상 양상과 VRE 감염의 위험인자 및 경과에 대해 조사하여 VRE 증가 양상에 적절히 대처할 수 있는 방안을 모색하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2001년 1월부터 2006년 12월까지 6년간 연세의료원 세브란스 병원에 입원한 15세 이하의 소아 환자 44,620

명 중 VRE가 분리된 230명을 대상으로 하였다. 세브란스 병원은 2000병상 이상의 3차 의료기관이며 어린이 병원의 규모는 신생아 집중 치료실에 35병상을 포함하여 200병상 이상이다. 대상 환자 나이의 중간값(median age)은 1년 4개월(생후 1일-14년 9개월)이었으며 남자는 108명(47%), 여자는 122명(53%)이었다.

2. 방 법

환자 230명의 검체 종류 및 균종, 항균제 감수성과 VRE 동정 전 항생제 투여 양상을 후향적으로 조사하였다. 일반 집중 치료실과 신생아 집중 치료실, 골수이식 병동, 신경외과 집중 치료실, 심장혈관계 집중 치료실의 환자 및 이전에 집중 치료실에 입원했던 병력이 있는 환아는 ICU 환자군으로, 일반 입원 병실에 입원해 있으면서 집중 치료실에 입원했던 병력이 없는 환아는 Non-ICU 환자군으로 분류하였다. ICU 환자군과 Non-ICU 환자군에서 수술이나 심도자술, 골수 이식, 제대혈관 도관술, 중심혈관 도관술 등 VRE 출현의 위험 인자로 알려진 중재적 시술을 시행한 경우, 내과적인 투약 처치만 시행한 경우, 그리고 특별한 처치를 시행하지 않은 경우로 분류하여 분리 전 처치 형태를 조사하였다. 집중 치료실과 골수 이식 병동에 입원한 환아들의 경우 환경 감시 배양을 실시하였으며, 이미 VRE가 분리된 환아가 추적 관찰시 다시 VRE가 분리되는 경우 1례로 간주하였다. 집락화는 피부, 신체 조직, 체액 등에 균주가 존재하나 임상 증상이 없는 경우로, 감염은 균주가 검출되면서 임상 증상이 있는 경우로 정의하였다¹⁰⁾. 장구균으로 동정된 균주들은 Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)에 따라 디스크 확산법을 이용하여 Müller-Hinton 배지에 16-18시간 접종하여 항균제 감수성을 파악하였다¹¹⁾.

3. 통 계

모든 자료는 Statistical Program for the Social Science(SPSS) version 13.0을 이용하여 분석하였다. 연도와 VRE 환자수간의 연관성은 단순회귀분석을 통해, ICU 환자군과 Non-ICU 환자군 사이의 동시 감염은 chi square test로 분석하였으며 P value<0.05일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 분리된 VRE의 양상

VRE는 2001년 18명, 2002년 20명, 2003년 42명, 2004년 32명, 2005년 70명이 분리되어 급격한 증가 양상을 보이다가 2006년 48명으로 감소하였으나 1998년부터 보았을 때 전체적으로는 증가 추세를 보였다($R^2=0.766$, $P=0.002$)(Fig. 1A). 2001에서 2005년 사이에 ICU 환자군에서 VRE 환자수의 비율은 증가 추세를 보였다($R^2=0.700$, $P=0.049$)(Fig. 1B). ICU에 입원한 환자군은 141명, Non-ICU에 입원한 환자군은 89명이었으며, VRE 분리율은 ICU에서 18.6%, Non-ICU에서 0.2%로 ICU에서의 VRE 분리율이 높았다. VRE 균주는 *Enterococcus faecium*이 223(ICU/non-ICU 137/86)주(97.0%), *Enterococcus faecalis*가 2(1/1)주(0.9%)이었으며 기타 *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus hirae* 등이 5(3/2)주(2.1%)이었다. 1례에서 *Enterococcus faecalis*와 *Enterococcus faecium*이 동시에 분리되었다. 분리된 검체는 소변 147(75/72)례, 대변 46(33/13)례, 혈액 7(7/0)례, 체액 5(3/2)례, 카테터 9(9/0)례, 창상 6(5/1)례 이었고, 기타 부위에서 10(9/1)례로 VRE는 소변에서 검출되는 경우가 가장 많았다. 기타 부위로는 눈, 인후, 객담, 위액 등이 있었다. 230명의 환자 중 수술이나 중재적 시술을 받은 경우는 177(134/43)명, 내과적인 투약 처치만을 시행한 경우는 44(6/38)명, 아무 처치도 하지 않은 경우는 9(1/8)명이었으며(Table 1), VRE가 감염된 경우가 37례(16.1%), 집락화된 경우가 193례(83.9%)이었다. 부서별로는 소아심장과 41명(18%), 소아혈액종

*cus faecium*이 223(ICU/non-ICU 137/86)주(97.0%), *Enterococcus faecalis*가 2(1/1)주(0.9%)이었으며 기타 *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus hirae* 등이 5(3/2)주(2.1%)이었다. 1례에서 *Enterococcus faecalis*와 *Enterococcus faecium*이 동시에 분리되었다. 분리된 검체는 소변 147(75/72)례, 대변 46(33/13)례, 혈액 7(7/0)례, 체액 5(3/2)례, 카테터 9(9/0)례, 창상 6(5/1)례 이었고, 기타 부위에서 10(9/1)례로 VRE는 소변에서 검출되는 경우가 가장 많았다. 기타 부위로는 눈, 인후, 객담, 위액 등이 있었다. 230명의 환자 중 수술이나 중재적 시술을 받은 경우는 177(134/43)명, 내과적인 투약 처치만을 시행한 경우는 44(6/38)명, 아무 처치도 하지 않은 경우는 9(1/8)명이었으며(Table 1), VRE가 감염된 경우가 37례(16.1%), 집락화된 경우가 193례(83.9%)이었다. 부서별로는 소아심장과 41명(18%), 소아혈액종

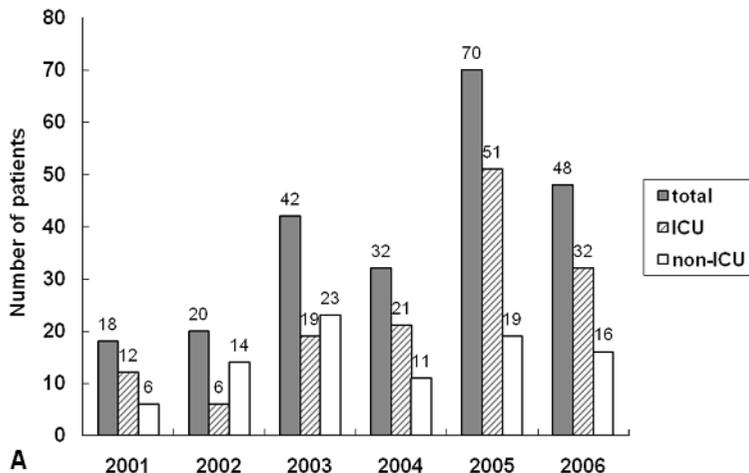


Fig. 1A. Summary of annual occurrence of vancomycin-resistant *enterococci* (VRE) from 2001 to 2006. The patients of VRE tend to increase from 1998 to 2006 ($R^2=0.766$, $P=0.002$). Abbreviation : ICU, intensive care unit.

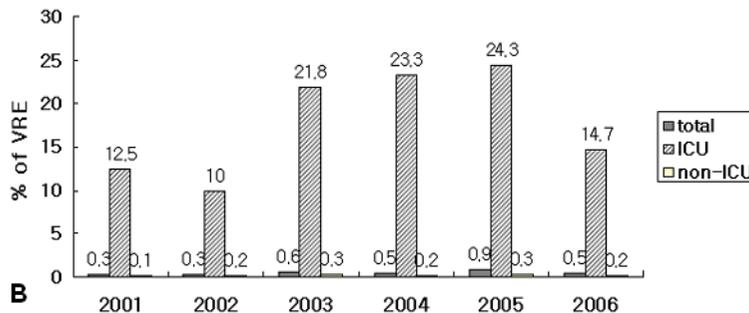


Fig. 1B. Percentage of vancomycin-resistant *enterococci* in intensive care unit and non-intensive care unit. Percentage of VRE in ICU tends to increase from 2001 to 2005 ($R^2=0.700$, $P=0.049$).

Table 1. Organisms, Specimen and Previous Management before the Detection of Vancomycin-Resistant *Enterococci*

	ICU group (n=141)	non-ICU group (n=89)	Total (n=230)
Organisms			
<i>E. faecium</i>	137	86	223
<i>E. faecalis</i>	1	1	2
Others	3	2	5
Specimen			
Urine	75	72	147
Stool	33	13	46
Blood	7	0	7
Catheter tip	9	0	9
Body fluid	3	2	5
CSF	1	2	3
CAPD	2	0	2
Surgical wound	5	1	6
Others	9	1	10
Previous management			
Surgery or intervention	134	43	177
Medication only	6	38	44
None	1	8	9

Abbreviations :ICU, intensive care unit; CSF, cerebrospinal fluid; CAPD, continued ambulatory peritoneal dialysis; Others, eye; gastric juice, sputum, throat, vagina, rectum, conduit wall

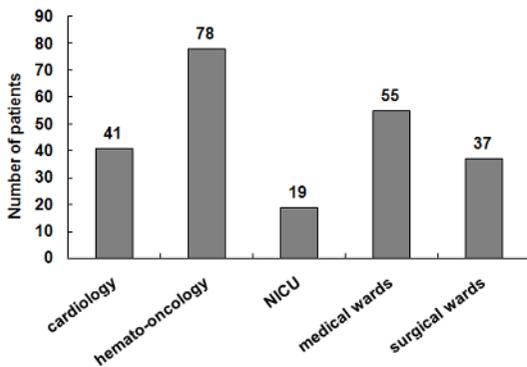


Fig. 2. Distribution of vancomycin-resistant *enterococci* (+) patients according to the clinical departments.

양학과 78명(34%), 신생아 집중 치료실 19명(8%), 외과계 37명(16%), 그 외 55명(24%)이었다(Fig. 2). 총 230명의 환자 중 209명(90.9%)이 다양한 기저 질환을 가지고 있었으며, 선천성 심장 질환(50례, 21.7%-심실중격결손, 동맥관개존증 등), 혈액종양 질환(83례, 36.0%-급성 골수성 백혈병, 신경모세포종, 혈구탐식 증후군 등), 소화기 질환(18례, 7.8%-간외 담도 폐쇄증, 간염 등), 신장 질환(15례, 6.5%-신증후군, 방광요관역류 등), 신경계 질환(16례, 7.0%-간질, 뇌성마비, 수두증 등)이 있었고 그 외 기저 질환이 없는 경우가 21례(9.1%)이었다.

따라서 악성 종양 환자, 수술이나 중심 정맥 도관 등의 침습적 조작을 한 경우, 집중 치료실 치료를 받은 병력 등이 VRE 획득의 위험 인자임을 알 수 있었다.

2. 항생제 감수성과 사용 양상

대변 이외의 검체에서 분리된 184주의 VRE 항생제 감수성 검사에서는 tetracycline을 제외한 항균제에 대해 높은 내성을 가지고 있었다(Table 2). VRE가 동정된 환자의 재원 일수의 중간값은 28.0일(2-1287일)로 장기 입원 환자에서 주로 발생하였음을 알 수 있었으며 입원 후부터 VRE 동정 전 항생제 사용 기간의 중간값은 13.0일(0-360일)이었다. VRE 동정 전 3세대 cephalosporin의 투여 비율이 가장 높았으며, 2003년까지는 VRE가 분리되기 전 vancomycin 투여가 teicoplanin보다 많았으나 2004년 이후로는 vancomycin보다 teicoplanin이 투여된 경우가 많았다(Table 3).

3. ICU 및 Non-ICU 군에서의 동시감염

대상 환자 230명 중 VRE이외에 다른 균주가 동시에 분리된 환아는 ICU group 61명, Non-ICU group 41명으로 ICU군에서의 동시감염의 빈도가 높았으나 통계학적으로 의미있게 높지는 않았다($P=0.68$)(Fig. 3). 동시감염된 경우 분리된 균주로는 *Pseudomonas aerugi-*

nosa 20주, Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* 18주, *Candida* 13주, *Klebsiella pneumoniae* 13주, *Acinetobacter baumannii* 9주, *Enterobacter cloacae* 6주, *Stenophomonas maltophilia* 5주, *E. coli* 5주, *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) 4주, *Burkholderia cepacia* 3주 그 외 *Proteus*

mirabilis, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Streptococcus* spp. 등이 있었다.

4. 치료 및 예후

230명 중 VRE가 동정된 후 항생제를 사용한 경우는 225레이었으며 이 중 penicillin계 항생제와 aminogly-

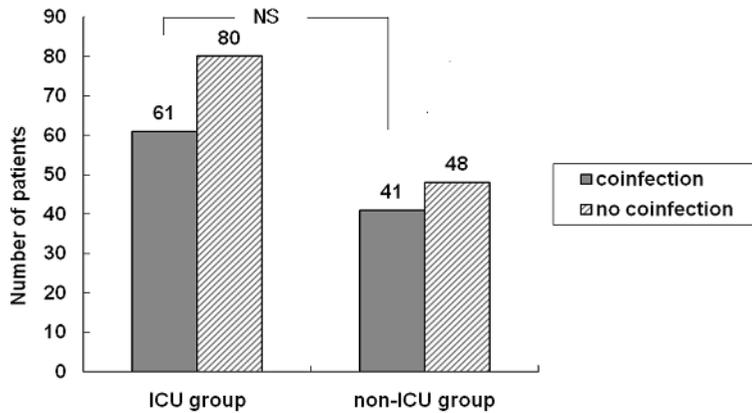


Fig. 3. Follow-up results of vancomycin-resistant *enterococci*-isolated patients after vancomycin-resistant *enterococci* detection. Coinfected patients between ICU group and Non-ICU group showed no significant difference ($P=0.068$).

Table 2. Antibiotic Susceptibility of Vancomycin Resistant *Enterococci*

	Number (%) of isolated <i>Enterococcus</i> (stool is excluded from specimen)				
	Sensitive	Intermediate	Resistant	Unknown	Total
Ampicillin	1 (0.5)	0 (0.0)	181 (98.4)	2 (1.1)	184 (100.0)
Ciprofloxacin	1 (0.5)	3 (1.6)	177 (96.2)	3 (1.6)	184 (100.0)
Erythromycin	2 (1.1)	1 (0.5)	178 (96.7)	3 (1.6)	184 (100.0)
Teicoplanin	22 (12.0)	42 (22.8)	117 (63.6)	3 (1.6)	184 (100.0)
Tetracycline	148 (80.4)	1 (0.5)	33 (17.9)	2 (1.1)	184 (100.0)

All of the VRE isolates were sensitive to quinupristin-dalfopristin or linezolid except one case between 2004 and 2006

Table 3. Antibiotics used prior to Vancomycin-Resistant *Enterococci* Detection

Year	Vancomycin*	Teicoplanin*	Vancomycin & Teicoplanin*	3rd-generation Cephalosporin†	Others	Total
2001	7	0	0	4	7	18
2002	5	1	1	8	5	20
2003	7	6	3	15	11	42
2004	3	5	1	8	15	32
2005	10	18	4	17	21	70
2006	6	9	4	22	7	48

*vancomycin, teicoplanin, vancomycin & teicoplanin groups : all had been treated with 3rd-generation cephalosporins at least one time. †3rd generation cephalosporin group had never been treated with vancomycin or teicoplanin

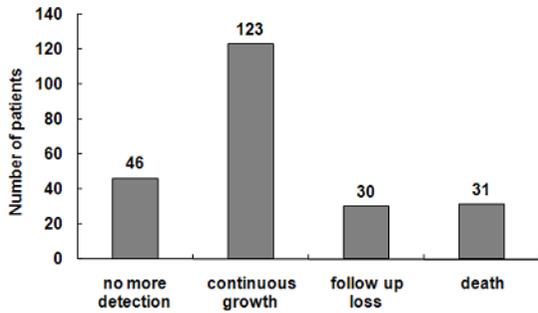


Fig. 4. Comparison of incidence of coinfection between the intensive care unit and the non-intensive care unit group.

coside를 병합 투여한 경우가 8.4%, penicillin계 항생제를 단독 투여한 경우가 1.8%이었다. Glycopeptide계 항생제(vancomycin 또는 teicoplanin)와 aminoglycoside를 병합 투여한 경우가 34.7%, glycopeptide계 항생제와 cephalosporin을 병합 투여한 경우가 9.3%이었다. Glycopeptide를 투여하지 않으면서 cephalosporin를 투여한 경우는 45.8%이었다. Glycopeptide를 투여하였던 환아들 중 총 7례에서 linezolid를 사용하였으며 이들 중 3례에서는 혈액에서 VRE가 동정된 경우이었고, 치료 중 5례는 사망하였다.

VRE가 분리된 환아들을 추적한 결과, 일주일 이상 간격으로 세 번 이상 동정되지 않아 격리 해제된 경우가 46례, 한번 혹은 두번 연속 동정되지 않았으나 격리 해제되기 위한 세번째 배양에서는 동정된 경우와 연속적으로 계속 동정되는 경우가 123례, 추적 관찰에 실패한 경우가 30례, 사망으로 격리 해제된 경우가 31례이었다 (Fig. 4).

고 찰

장구균은 총 17개의 종이 알려져 있으며 이중에서 *E. faecalis*와 *E. faecium*이 인간에게 가장 문제를 일으키는 균종이다¹²⁾. 이 세균은 건강한 사람에게는 병을 일으키지 않지만, 중요한 원내 감염균으로 만성 질환자나 입원 중인 환자에서는 감염증을 일으킬 수 있다. VRE 출현의 가장 중요한 의의는 아직까지 효과적인 치료제가 없으며 현재까지 vancomycin을 효과적으로 사용하고 있는 MRSA, penicillin 내성 *S. pneumoniae*를 비롯한 다른 세균들에게로 vancomycin 내성을 쉽게 전달할 수 있다는 데 있다^{7, 13)}.

현재까지 glycopeptide계 항생제에 대한 내성은 VanA, VanB, VanC, VanD, VanE 그리고 VanG 6가지 표현형으로 분류된다¹⁴⁾. VanA형은 vancomycin에 고도 내성을 나타내고 teicoplanin에도 내성을 나타내는 균주, VanB형은 vancomycin에는 저도에서 고도까지 다양한 정도의 내성을 나타내는 반면 teicoplanin에는 감수성을 보이는 균주, VanC형은 vancomycin에는 저도 내성을 나타내고 teicoplanin에는 감수성을 나타내는 균주로 *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. flavescens* 등이 있다. 임상적으로 중요한 감염을 일으키는 것은 VanA형과 VanB형 VRE로서 미국에서는 임상 분리 균주의 75%가 VanA형 VRE이고 25%가 VanB형 VRE로 보고하고 있다¹⁵⁾.

대부분의 병원에서는 장구균에 대한 항생제 감수성 검사로 디스크 확산법을 사용하며 대형병원에서 사용하고 있는 자동화 기기(VITEK, MICROSCAN 등)를 이용한 항생제 감수성 검사 방법은 고도 내성이 있거나 감수성인 균주를 제외한 저도 내성 VanB 또는 VanC형 VRE 균주의 검출에 예민도가 낮다는 약점이 있다¹⁶⁾. VRE의 항생제 감수성 검사에는 한천 희석법, 액체 배지 희석법과 E-test가 표준 방법으로 권장되고 있으며 신속히 VRE를 감별하기 위한 방법으로는 break point screening법이 추천된다¹⁷⁾. 이 방법은 분리된 장구균을 vancomycin이 6 µg/mL의 농도로 함유된 enterococcosel broth나 brain heart infusion agar에서 배양시켜 한 개 이상의 집락이 형성되면 VRE로 간주하는 것으로 판독이 간단하고 신뢰성이 있으며 비용도 저렴하여 선별 검사 방법으로 유용하다¹⁸⁾.

VRE 감염의 위험 요인으로는 악성 종양 등의 중증 기저 질환이 있거나 병원에 장기간 입원한 경우, 3세대 cephalosporin과 같은 광범위 항생제가 투여된 경우, 여러 침습적 조작 등을 시행 받은 경우 등이 있으며 특히 이 중에서도 vancomycin 사용 여부가 가장 중요하다^{19, 20)}. 본 연구에서도 VRE는 ICU군에서 non-ICU군 보다 더 많이 분리되었으며 VRE가 동정되기 전 수술을 비롯한 침습적인 조작을 한 경우가 그렇지 않은 경우보다 많았다. 또한 VRE가 동정되기 전 3세대 cephalosporin, vancomycin 또는 teicoplanin을 쓴 경우가 전체 환자의 70%를 차지하여 고위험군에 있어서 합리적인 항생제 사용이 VRE 출현 예방에 필요할 것으로 사료된다. 병원 환경과 의료진의 오염도 VRE 감염에 중요한 역할을 하여 VRE 감염 환자가 입원한 병실의 환경들에서 이미 VRE가 검출됨이 입증되고 있다¹⁷⁾. 본 연구에서는 VRE

동정까지의 항생제 사용기간의 중간값이 13일로 이는 장기간 재원과 항생제 사용으로 인하여 환자 내부에서 VRE가 증식하였거나 환경에서 오염되었을 가능성을 모두 시사한다고 할 수 있다.

1995년 미국 질병관리국에서는 자문위원회(Hospital Infection Control Practice Advisory Committee, HIC PAC)를 통해 vancomycin 내성의 전파 예방을 위한 권고안으로, vancomycin의 신중한 사용, vancomycin 내성문제에 대한 의료진 교육, vancomycin 내성 균주를 조속히 발견하여 보고하며 VRE의 사람간 전파를 막기 위해 적절한 감염 관리 대책을 마련할 것을 제안하였다²¹⁾. 이 기준에 의거한 가장 기본적인 대책 중 하나는 항균제 사용의 제한이다. Glycopeptide, 항협기성 항균제, 기타 광범위 항생제의 남용을 억제하는 것이 VRE 출현 예방에 중요하므로 vancomycin을 포함한 기타 항생제의 불필요한 사용을 줄이도록 노력해야 한다. 또 하나의 기본 원칙은 VRE에 감염 또는 오염된 환자들을 격리 병실에 수용하거나 VRE를 갖고 있는 다른 환자와 공동 수용하여야 하고 1주일 간격으로 3회 연속하여 대변, 직장 도말 배양에서 VRE가 검출되지 않을 때까지 환자를 격리하여야 한다는 것이다. 그러나 VRE의 파급을 막기 위해 시행되는 각종 격리 조치로 인한 환자의 사회적 유대의 결여, 장기간의 입원 및 치료 등으로 인한 의료비의 증가^{22, 23)} 및 VRE의 내성 유전자의 타 균종으로의 전파⁷⁾ 등 다양한 문제점이 유발될 수 있어 VRE 출현 예방과 전파 예방이 시급히 요구된다. 또한 의료인의 손을 통한 VRE의 전파를 차단하기 위하여 VRE에 감염 또는 오염된 환자의 병실에 출입하는 의료인들은 모두 장갑을 끼고 가운을 입도록 해야 한다. 병원 내 전파 뿐만 아니라 병원 간의 전파를 막기 위해서는 모든 병원이 협동하여 전파 차단을 위한 노력을 기울여야 하며²⁴⁾, 장기 입원 환자를 비롯한 고위험군에 대한 적극적인 환경감시배양이 이루어져야 한다²⁵⁾. 예를 들어 타병원에 2년 이상 장기간 입원했던 환자가 전원되는 경우에는 입원 당시 VRE에 대한 환경감시배양이 이루어져야 하며 장기 입원 환자에 대해서도 주기적으로 환경감시배양을 실시하는 것이 일시적으로는 의료비 상승을 초래할 수도 있으나 장기적으로는 감소시킨다는 보고가 있다²⁶⁾.

본 연구에서는 소아의 경우 집중 치료실에서의 VRE 분리율이 18.6%로 1997년 미국에서 발표한 23.2%^{4, 5)}보다는 분리율이 적었다. 성인의 경우에서와 마찬가지로 분리된 균주는 *Enterococcus faecium*이 대부분을 차지

하였고, tetracycline을 제외한 ampicillin, ciprofloxacin, erythromycin 및 teicoplanin 등의 항생제에 높은 내성을 보였으며, VRE 획득의 위험인자 역시 성인의 경우와 동일하였다. 본원에서는 VRE 전파를 막기 위한 철저한 교육을 실시하고 있고 소아 병동 및 집중 치료실 내에 격리병실을 두고 있으나, 신생아 집중 치료실의 경우 공간적인 제한으로 인해 환자의 철저한 격리가 어렵고, 소아 병동 특성상 보호자의 출입을 제한하기 힘들며 소아 병동 내 격리병실을 상시 확보하기 어려운 점이 성인의 경우에서와 다른 VRE 격리의 제한점으로 생각된다.

현재까지 VRE 집락을 박멸할 수 있는 항균제는 없으나 VRE 감염에 있어 몇 가지 치료제가 제시되고 있다. Quinupristin-dalfopristin(Synercid[®]), linezolid(Zyvox[®]), daptomycin, tigecycline, nitrofurantoin, mannopeptimycin, dalbavancin 등의 항균제가 제시되고 있으나 linezolid만이 미국 식품의약청안정신청(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 유일한 항생제로 현재 VRE 치료제로 가장 많이 쓰이고 있다¹⁴⁾.

본 연구를 통해 소아 환자에서도 VRE의 발생 빈도는 급속한 증가 추세에 있음을 확인하였다. 그러나 2006년에는 glycopeptide 항생제의 사용이 감소하고 VRE의 전파를 차단하기 위한 노력의 결과 VRE가 분리된 환아 수가 감소한 것으로 생각된다. 현재 본원에서는 VRE 환자의 격리, 장갑 및 가운 착용, 소독제를 이용한 손씻기, 청진기, 혈압계, 체온계 등의 제한적 사용 등에 대한 환자, 보호자 및 의료진 교육을 시행하고 있다. 향후 VRE의 파급을 효과적으로 예방하기 위해서는 Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)의 권고안²¹⁾에 따른 보다 적극적인 감시 사업과 감염 관리 대책이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : Vancomycin 내성 장구균(이하 VRE)은 1980년대 후반 처음으로 보고된 이후 전세계적으로 그 빈도가 증가하고 있으나 소아 환자에 대한 체계적인 연구는 미흡한 실정이다. 이에 저자 등은 소아 환자의 VRE 감염 빈도 및 임상 검체에서 분리된 VRE 균주의 임상 양상과 VRE 감염의 위험인자 및 경과에 대해 조사하여 VRE 감염에 대한 적절한 대처 방안을 모색하고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 2001년 1월부터 2006년 12월까지 연세의료원 세브란스병원에 입원한 15세 이하의 소아 환자에서 분리된 VRE 230주를 대상으로 후향적으로 자료를 분석하였다. 대상 환아는 ICU 환자군과 Non-ICU 환자군으로 분류하여 두 군간에 있어 VRE가 분리되기 전 처치 형태 및 분리된 균주의 항균제 감수성을 조사하였다.

결과 : ICU 환자군 및 수술이나 중재적 시술을 받았던 경우, 3세대 cephalosporin이나 glycopeptide 등의 광범위 항생제를 투여했던 경우에서 VRE 분리 빈도가 높았으며 대부분의 경우 *E. faecium*이 분리되었다. 항균제 감수성 검사에서는 tetracycline을 제외한 항생제에 높은 내성을 지니고 있었으며 분리 전 3세대 cephalosporin의 투여 비율이 가장 높았다. 3세대 cephalosporin의 투여 비율은 계속 증가하는 추세이나 2006년에 들어서는 glycopeptide의 사용이 감소하였으며, 2006년에는 VRE가 분리된 환아 수가 감소하였으나 1998년부터 보았을 때 전체적으로는 증가 추세를 보였다.

결론 : 소아의 경우에서도 VRE는 증가하고 있는 추세로 VRE 감염의 전파를 방지하기 위해서는 위험인자를 가진 환자군에 대한 적극적인 감시와 항균제 사용 제한이 필요하며 이미 분리된 환아에 있어서도 신중한 항생제 선택과 함께 지속적이고 적극적인 감염 관리가 중요할 것으로 사료된다.

coccus faecalis NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett 1992;72:195-8.

- 8) 정희진, 박정원, 엄중식, 하경인, 신중희, 김정미 등. VRE 감염증의 임상상, 미생물학적 특성 분석 및 유전적 관련성 비교 : 전국 6개 병원에서 분리된 VRE를 중심으로. 감염 2002;34:285-92.
- 9) 이동우, 이경재, 장광천, 김동수, 이경원, 박은숙. 소아 환아에서 분리된 Vancomycin 내성 장구균에 대한 임상적 고찰. 소아감염 2001;8:199-205.
- 10) Center for infectious Disease, Centers for Disease Control. Guidelines for the prevention and control of nosocomial infections. Atlanta (GA) : Centers for Disease Control ; Feb. 1981
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 7th ed. Approved standard M7-A7. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006
- 12) Murray BE. The life and times of the Enterococcus. Clin Microbiol Rev 1990;3:46-65.
- 13) Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2006;12 Suppl 1:16-23.
- 14) Zirakzadeh A, Patel R. Vancomycin-resistant enterococci: colonization, infection, detection, and treatment. Mayo Clin Proc 2006;81:529-36.
- 15) 이연주, 이재갑, 황병연, 정혜원, 정성주, 기세윤 등. 일개 대학병원에서 8년(1994-2001)동안 반코마이신 내성 장구균(VRE) 감염 환자의 임상상 및 사망 위험요인 분석. 감염과 화학요법 2003;35:249-55.
- 16) Woodford N, Johnson AP, Morrison D, Speller DC. Current perspectives on glycopeptide resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:585-615.
- 17) 정희진, 김우주, 최선주, 이경원, 최강원, 박승철. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) 빈도, 검사법 및 감염관리 대책에 관한 전국 병원 설문조사. 감염 2001;33:78-87.
- 18) van Horn KG, Gedris CA, Rodney KM. Selective isolation of vancomycin-resistant enterococci. J Clin Microbiol 1996;34:924-7.
- 19) Manso E, De Sio G, Biavasco F, Varaldo PE, Sambro G, Maffei C. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1993;342:616-7.
- 20) Luber AD, Jacobs RA, Jordan M, Guglielmo BJ. Relative importance of oral versus intravenous vancomycin exposure in the development of vancomycin-resistant enterococci. J Infect Dis 1996; 173:1292-4.
- 21) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Am J Infect Control 1995;23: 87-94.

References

- 1) Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988;1:57-8.
- 2) 박지원, 김양리, 신완식, 강문원, 한경자, 심상인. Vancomycin 내성 enterococci에 대한 감수성 검사. 감염 1992;24:133-7.
- 3) 정희진, 김우주, 우홍정, 김민자, 박승철. Van A형 vancomycin 내성 enterococci 감염에 대한 연구. 감염 1998;30:10-8.
- 4) Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993;6:428-42.
- 5) Martone WJ. Spread of vancomycin-resistant enterococci: why did it happen in the United States? Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:539-45.
- 6) National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004;32:470-85.
- 7) Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol Lett 1992;72:195-8.

- 22) Stosor V, Peterson LR, Postelnick M, Noskin GA. Enterococcus faecium bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? Arch Intern Med 1998;158:522-7.
- 23) Lucas GM, Lechtzin N, Puryear DW, Yau LL, Flexner CW, Moore RD. Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcomes. Clin Infect Dis 1998;26:1127-33.
- 24) Armeanu E, Bonten MJ. Control of vancomycin-resistant enterococci: one size fits all? Clin Infect Dis 2005;41:210-6.
- 25) Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. J Antimicrob Chemother 2003;51:13-21.
- 26) Lee TA, Hacek DM, Stroupe KT, Collins SM, Peterson LR. Three surveillance strategies for vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: detection of colonization efficiency and a cost-effectiveness model. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:39-46.