

최근 10년간 포도알균 열상 피부 증후군의 발생 양상과 관련인자 분석

광주기독병원 소아청소년과

박찬희 · 나세린 · 조형민 · 유은정 · 정 권 · 김은영 · 김용욱 · 김경심

Clinical Features and the Associated Factors of Staphylococcal Scalded Skin Syndrome during the Recent 10 Years

Chan Hee Park, M.D., Se Rin Na, M.D., Hyung Min Cho, M.D.
Eun Jung Yoo, M.D., Kwon Jung, M.D., Eun Young Kim, M.D.
Yong Wook Kim, M.D. and Kyoung Sim Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Kwangju Christian Hospital, Gwang-ju, Korea

Purpose : Staphylococcal scalded skin syndrome (4S) is uncommon, but reports of 4S are on the increase during the recent years. The purpose of this study is to determine the clinical features and associated factors of 4S during the recent 10 years.

Methods : We retrospectively reviewed the medical records and microbiologic results of 63 patients (27 neonates and 36 children) from January 1998 to December 2007.

Results : Since 2003, the incidence of 4S has increased. The mean age of the patients was 16.3 months and the gender ratio was 1:1. The clinical types of 4S were 38 cases of the abortive type (60%), 19 cases of the intermediate type (30%) and 6 cases of the generalized type (10%). The culture results were 36 cases of Methicillin resistant *S. aureus* (MRSA), 4 cases of Methicillin sensitive *S. aureus* and 17 cases of no growth. The patients were treated with semi-synthetic penicillin. For the 9 patients who had MRSA isolated and who didn't improve with penicillin, they were treated with vancomycin instead of penicillin. All the patients had no complications. 4S abruptly increased in 2005, and especially in neonates, due to an MRSA outbreak at a local nursery room. The associated factors of 4S in neonates were hospitalization (27 cases), including nursery infection in 2005 (18 cases) and dermatitis (1 case). There was an unknown origin for some children, and the suggested factors for their infection were community acquired infection (24 cases), atopic dermatitis (9 cases) and hospitalization (3 cases).

Conclusion : 4S has recently been increasing. The major associated factors of 4S are a history of hospitalization, an outbreak in a nursery room, atopic dermatitis and community acquired infection. (*Korean J Pediatr Infect Dis* 2008;15:152-161)

Key Words : Staphylococcal scalded skin syndrome, Methicillin resistant *Staphylococcal aureus*, Community, Risk factors

서 론

본 논문은 2007년 제 57차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

책임저자: 김경심, 광주기독병원 소아청소년과

Tel : 062)650-5042, Fax : 062)650-5040

E-mail : kskim000@naver.com

포도알균 열상 피부 증후군(Staphylococcal scalded skin syndrome: 이하 4S)의 원인균인 *Staphylococcus aureus*는 피부감염을 일으키는 대표적인 균주이다. 대

부분 5세 미만 소아에서 호발하며, 피부의 압통성 홍반과 수포, 낙설을 동반한다. 과거 4S의 빈도는 비교적 드물어 큰 주목을 받지 못하였다¹⁾. 그러나 최근 수년간 4S의 발생 보고는 증가하는 추세이며²⁻⁵⁾, 비교적 드물다고 알려져 있는 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)에 의한 보고도 증가하는 실정이다²⁻⁸⁾. 최근 의학의 발달과 공중 보건意識의 향상으로 세균성 질환이 감소하는 추세와 반하여, 4S의 발생이 증가하는 것과 관련하여 저자들은 최근 10년간 본원에서 경험한 환자의 발생 양상과 이에 관련된 인자를 분석하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1998년 1월부터 2007년 12월까지 본원에서 4S로 진단된 신생아 27명과 소아 36명, 총 63명의 입원환자를 대상으로 하였다. 의무기록을 토대로 입원 중 재원기간, 발열, 임상유형, 경과 및 치료법 그리고 과거력상 입원력이나 피부염, 기타 침습적 의료시술을 받은 적이 있는지를 후향적으로 검토하였다.

2. 진단 기준 및 환자 분류

1) 4S의 진단

압통성 홍반과 물집, 입과 눈주변의 균열과 후에 낙설을 보이는 특징적인 피부병변에 의하여 임상적으로 진단하였다. 또한 균배양 검사상 수포액내에서는 균이 배양되지 않고, 다른 원위부에서 *S. aureus*가 검출된 경우 진단에 도움이 되었다.

2) 연령별 분류

나이에 따른 임상양상의 차이를 알아보기로 신생아군과 소아군으로 분류하였다. 신생아는 생후 28일 이내의 경우로 정의하였으며, 소아는 신생아를 제외한 만 19세 미만으로 정의하였다.

3) 임상 유형의 분류

강과 박²⁾이 제시한 3가지 분류법에 의해 침범부위와 형태에 따라 분류하였다. 점막을 제외한 전신의 30% 이상을 차지하는 큰 물집과 발적 및 Nikolsky's sign 양상을 보이는 경우를 진전형(Fig. 1), 이와 비슷하나 병변 부위가 보다 국소적인 경우 중간형, 수포나 Nikolsky's sign은 보이지 않으며 마치 성홍열과 같은 발진을 보이는 경우를 부전형으로 하였다. 성홍열과의 감별은

말기허 등의 점막 침범 소견이 없고, 압력을 가해도 발진이 소실되지 않으며, 연쇄상 구균 감염의 증거가 없는 점 등으로 감별하였다.

4) 발 열

소아에서는 고막 체온계를 이용하였고, 신생아에서는 항문 체온계를 사용하여 >38℃인 경우를 발열로 정의하였다.

3. 방 법

1) 균 배양 방법과 *S. aureus* 동정

4S 환자의 균배양을 위해 내원 당일 피부 병소와 눈, 인후부, 혈액에서 배양검사를 시행하였으며, 신생아의 경우 추가적으로 배꼽 배양검사를 시행하였다. 피부배양은 4S의 전형적인 피부 병변, 홍반이나 물집, 낙설 등이 가장 심한 병변 부위에서 시행하였다. 혈액배양 검사를 제외한 모든 경우 Amies Transporter Medium ISO-9001 (Yuhan Lab Tech Co Ltd., Seoul, Korea)를 이용해 면봉 도말 채취를 시행하였다. 혈액배양 검사는 항생제 투여전 채취 부위에 알콜과 베타딘 소독후 혈액을 무균적으로 채취하여 BacT/ALERT PF (bioMérieux, Inc., Durham, USA)에 담아 검체를 수송하였다. 이들을 혈액한천 배지에 접종 후 3-5% CO₂, 35℃에서 24시간 배양 후에 황금빛을 띄는 특징적인 집락이 관찰되면 catalase test와 coagulase test, DNase test를 시행하여 *S. aureus*를 동정하거나 MicroScan Walk Away 96 S1 (Dade Behring Inc., Sacramento, USA)을 이용하여 균을 동정을 하였다.

2) 항생제 감수성 검사

(1) 디스크 확산법

2003년 8월 이전의 환자들은 Mueller-Hinton agar를 사용한 디스크 확산법으로 항생제 감수성 검사를 시행하였다. McFarland 0.5에 맞춘 균액을 배지에 접종후 항생제 디스크를 올려놓고 35℃에서 24시간 배양후 억제대의 직경을 측정하여 oxacillin의 억제대 ≤10 mm시 MRSA로 판정하였다. 실험에 사용된 항생제는 ampicillin, clindamycin, cephalothin, erythromycin, gentamicin, oxacillin, teicoplanin, vancomycin 총 8종(Oxoid Ltd., Basingstroke, UK)이었다.

(2) 최소억제 농도(minimal inhibitory concentration, MIC)의 측정

2003년 8월부터는 자동화 장비의 도입으로 MicroScan Walk Away 96 S1 (Dade Behring Inc., Sacramento, USA)을 이용하여 MIC를 결정하였다. 검사 방

법은 Clinical and Laboratory Standards Institute⁹⁾의 기준을 따랐으며, MicroScan positive combo panel type 1A (Dade Behring Inc., Sacramento, USA)에 포함된 28종의 항생제를 실험에 사용하였다. Oxacillin에 대한 MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 시 MRSA로 판정하였다.

3) 통계 처리

SPSS version 13.0을 이용하였으며, 양측 검정을 사용하였고 $P \text{ value} < 0.05$ 을 통계적으로 유의하게 판정하였다.

(1) 군배양 결과에 따른 임상 양상의 비교

군주별 평균 연령과 재원 기간의 차이를 보고자 one way ANOVA 분산분석을 시행하였고 Sheffe's test로 사후검정을 하였다. 군주별 발열과 임상유형의 차이를 비교하기 위해 Pearson χ^2 -test를 사용하였고, 이중 MRSA가 검출된 경우와 혼합균이 배양된 경우 발열에 대한 차이를 분석하고자 Fisher's exact test를 시행하였다.



Fig. 1. The picture shows generalized staphylococcal scalded skin syndrome in a neonate. Generalized erythema, ruptured bullas, crusting (A) and desquamation (B) are noted.

(2) 신생아군과 소아군의 임상적 차이 비교

재원 기간의 차이를 분석하기 위해 t-test를 사용하였다. 연령군에 따른 발열, 임상유형의 차이, 군배양 결과의 차이를 각각 분석하고자 Pearson χ^2 -test를, 연령별 전신형 및 MRSA 양성률의 차이를 비교하기 위해 Fisher's exact test를 사용하였다.

결 과

1. 최근 10년간 발생 추이

환자들의 연도별 분포는 1998년 1명, 1999년과 2003년 각각 3명, 2004년 6명, 2005년 32명, 2006년 6명, 2007년 12명으로, 2003년 이전에는 비교적 드문 산발적인 발생을 보이나, 2003년 이후 지속적인 발생을 경험하였다(Fig. 2). 2005년 총 32례 중 21례가 신생아에서 발생하여 4S의 급증이 신생아군에서 보다 뚜렷하게 나타났다.

2. 성별 및 연령

총 63명 중 남아 32명, 여아 31명으로 성비는 1:1로 비슷하였다. 평균 연령은 16.3개월로, 4일된 신생아에서부터 5세 소아까지의 범위를 보였다. 전체 환자 중 신생아가 27명으로 43%를 차지하였으나, 이는 2005년 특히 신생아군에서 4S로 진단된 예가 증가한 영향으로 보인다(Fig. 3).

3. 계절적 분포

전체 환자를 대상으로 한 경우 8, 9월에 집중되었으

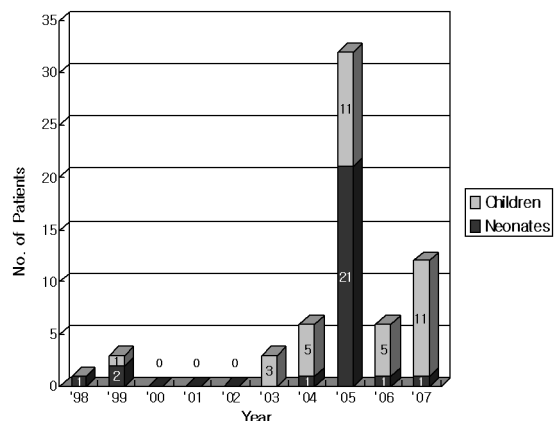


Fig. 2. Annual occurrence of staphylococcal scalded skin syndrome by age.

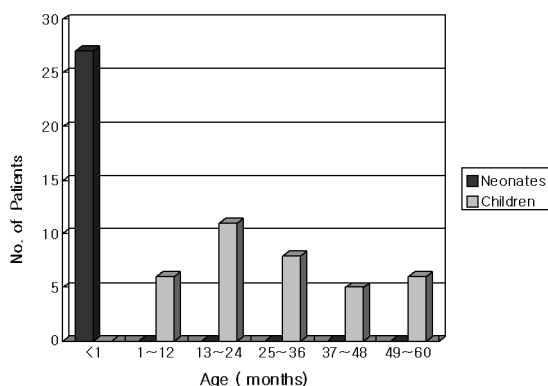


Fig. 3. Age distribution of the patients with staphylococcal scalded skin syndrome.

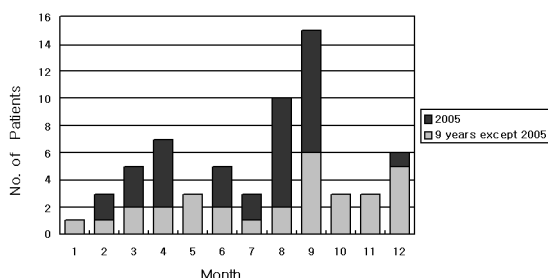


Fig. 4. Monthly distribution between January 1998 and December 2007. In 2005, the peak seasonal incidence was late summer, but during 9 years except 2005, there was no peak incidence.

나, 이 역시 2005년 신생아군의 집단발생으로 인한 것으로, 2005년을 제외한 9년간의 연중분포는 대체적으로 산발적인 발생을 보였다(Fig. 4).

4. 임상유형

부전형이 38례(60%), 중간형이 19례(30%), 전신형이 6례(10%)로 부전형이 가장 많았다. 검사실 소견상 평균 백혈구 수치는 $11,053/\text{mm}^3$ 로 $15,000/\text{mm}^3$ 이상의 백혈구 증가증을 보인 환자는 11명(%)이었으며, 대부분 환자에서 적혈구 침강 속도(ESR), C-반응단백(CRP)은 정상치를 보였다(Table 1).

5. 균배양 결과

전체 환자 63명 중 균이 배양된 경우는 46례(73%)였으며 배양결과 음성인 경우는 17례(27%)였다. 이중 *S. aureus*가 배양된 경우는 40례(87%)였으며, 배양검사상 *S. epidermidis*와 같은 피부 상재균이나 혼합 균배양이 되어 검사 중 오염 검체로 사료되었던 경우가 6례(13%)였다. *S. aureus*의 항생제 감수성 결과는 vancomycin, teicoplanin (40/40) 그리고 trimethoprim/sulfamethazole, tetracyclin (36/36)에는 감수성 100%를 보였다. 그외 ciprofloxacin 97% (35/36), fusidic acid 86% (31/36), chloramphenicol 72% (26/36), synergid 47% (17/36), rifampin 44%(16/36) 순이었고 clindamycin과

Table 1. Laboratory Findings of the Patients with Staphylococcal Scalded Skin Syndrome

	Mean \pm SD	Range	Normal Range
WBC ($/\text{mm}^3$)	$11,053 \pm 4,143$	4,000-25,000	3,400-9,300
PMNL (%)	3.74 ± 17.0	7.0-77.3	50.0-75.0
Lymphocyte (%)	46.3 ± 13.9	13.2-72.5	20.0-44.0
ESR (mm/hr)	6.7 ± 6.0	2-30	2-26
CRP (mg/dL)	0.3 ± 0.6	0.0-2.6	0.0-0.5

Abbreviations : SD, Standard Deviation

Table 2. Culture Results from the 63 Patients with Staphylococcal Scalded Skin Syndrome

No. of isolation / No. of cases (%)				
	MRSA (n=36)	MSSA (n=4)	No growth (n=17)	Others (n=6)
Skin	25/35 (71%)	4/4 (100%)	0/14 (0%)	6/6 (100%)
Umbilicus	9/9 (100%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)	1/1 (100%)
Throat	4/17 (24%)	0/1 (0%)	0/9 (0%)	1/3 (33%)
Eye	13/14 (93%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Blood	2/36 (5%)	0/4 (0%)	0/16 (0%)	1/4 (25%)

Abbreviations : MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; Others, Culture results reveal normal flora or mixed culture which was thought to be contaminated

Table 3. Difference of Clinical Features by the Culture Results

	MRSA (n=36)	MSSA (n=4)	No growth (n=17)	Others (n=6)	P value
Mean age (month)	11.1±16.6	2.3±3.8	29.8±20.1*	19.3±18.3	0.002†
Mean HD (days)	10.2±3.1†	9.5±1.7	6.6±2.5†	9.7±2.6	0.001†
Fever, n(%)	13 (36%)	1 (25%)	7 (41.7%)	4 (67%)	0.495 ^f
P value	0.503 ^h	1.000 ^f	0.883 ^f	0.204 ^h	
Clinical type, n(%)					0.066 ^f
General	4 (11%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (17%)	
Abortive	20 (56%)	0 (0%)	13 (76%)	4 (66%)	
Intermediate	12 (33%)	4 (100%)	3 (18%)	1 (17%)	
P value	0.805	0.010	0.220	0.637	
Complication, n(%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Abbreviations : MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; Others, Culture results reveal normal flora or mixed culture which was thought to be contaminated; HD, Hospital day

*P=0.007, by Sheffe's test to compare MRSA with no growth group about mean age

†P=0.001, by Sheffe's test to compare MRSA with no growth group about mean HD

^hby one way ANOVA

^fby Pearson χ^2 -test and two tailed test

^hby Fisher's extract test and two tailed test

erythromycin은 각각 5% (2/40)에서 감수성을 보였다. gentamicin과 ampicillin에는 전원 내성을 보였다. 총 40례의 *S. aureus* 중 36례(90%)가 MRSA였고 Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)는 4례(10%)이었다. MRSA가 배양된 경우는 배꼽, 눈 그리고 피부에서 검출률이 높았다(Table 2). 배양균주에 따른 임상적인 특징은 MRSA가 검출된 경우 균배양 음성인 경우에 비해 발생 연령(11.1개월 vs 29.8개월, $P=0.007$)이 낮고, 재원기간(10.2일 vs 6.6일, $P=0.001$)이 더 길었다. 또한 MSSA가 분리된 경우에는 전 레가 중간형을 보여 임상유형과 MSSA 배양 유무의 차이가 통계적으로 의미있게 나타났다($P=0.010$). 기타 발열이나 합병증의 차이는 없었다(Table 3).

6. 연령에 따른 임상적 차이

신생아군과 소아군으로 나누어 임상적 차이를 비교해 보았다. 2005년을 제외하면 신생아는 연간 1-2례의 산발적인 발생을 보인 반면 소아는 최근 발생이 증가하는 추세를 보였다(Fig. 2). 또한 평균 재원기간(7.9일 vs 10.7일)이 신생아에 비해 소아가 약 3일 정도 짧았으며, 균배양 결과 음성인 경우(44% vs 4%)는 많았고 MRSA 검출률(42% vs 78%)은 낮았다($P<0.05$). 기타 발열, 임상 유형이나 합병증에 따른 차이는 보이지 않았다(Table 4).

7. 치료 및 경과

환자의 전 레에서 반합성 페니실린을 일차적으로 투여하였는데, ampicillin-sulbactam을 투여한 경우가 51례(81%)로 가장 많았으며 3례(5%)에서 amoxicillin-clavulanate를 투여하였다. MRSA가 배양된 경우에도 초기에 투여했던 반합성 페니실린에 호전을 보이는 경우에는 vancomycin으로 교체하지 않고 그대로 유지하였다. MRSA가 검출된 경우에는 3일 후 배양 검사를 다시 시행하였다. 재검상 MRSA가 지속적으로 배양된 환자 중 9명은 반합성 페니실린에 호전을 보이지 않고 피부병변이 악화되었으며, 치료 4일 이후에도 지속된 발열(2명), 심한 전신형(1명), 신생아(6명)이거나 균혈증이 동반된 경우(2명)였다. 이들 9명은 재원 3-5일째 vancomycin으로 교체하였고 재원 기간이 12.2일로 다소 길었으나, 합병증 없이 완치되었다. MSSA가 배양된 환아들은 내원 당시 반합성 페니실린 투여 약 3-5일 후부터 피부 병변이 호전되는 양상을 보였다. 대부분의 환아들은 입원 3일째까지는 압통과 피부병변이 지속되다가 5일 이후 수포가 현저히 감소하고 낙설을 동반하며 호전되었다. 전 레에서 경과는 비교적 양호하였고, 입원시부터 퇴원후 4일째까지 시행한 추적 관찰상 심한 탈수나 신부전, 패혈증 등의 특별한 합병증을 보이지 않았다.

8. 2005년 신생아실에서 집단 발생례

2005년 발생한 21명의 신생아 4S 급증을 경험하였다.

Table 4. Difference of Clinical Features between the Neonates and Children with Staphylococcal Scalded Skin Syndrome

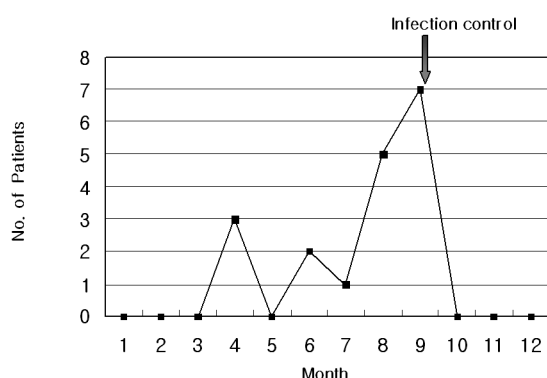
	Neonates (n=27)	Children (n=36)	Total (n=63)	P value
Mean HD (days)	10.7±3.1	7.9±2.8	9.1±3.2	<0.001*
Mean age (months)	0.6±0.2	28.1±17.8	16.3±19.2	<0.001*
Fever, n(%)	8 (30%)	17 (47%)	25 (40%)	0.158 [†]
Clinical type, n(%)				0.394 [†]
General	1 (4%)	5 (14%)	6 (9%)	0.226 [†]
Abortive	17 (63%)	20 (55%)	37 (59%)	0.555 [†]
Intermediate	9 (33%)	11 (31%)	20 (32%)	0.815 [†]
Culture, n (%)				0.002 [†]
MRSA	21 (78%)	15 (42%)	36 (57%)	0.004 [†]
MSSA	3 (11%)	1 (3%)	4 (6%)	0.305 [†]
No growth	1 (4%)	16 (44%)	17 (27%)	<0.001 [†]
Others	2 (7%)	4 (11%)	6 (10%)	0.693 [†]
Complication, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Abbreviations : MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; Others, Culture results reveal normal flora or mixed culture which was thought to be contaminated; HD, Hospital day

*by t-test and two tail test

[†]by Pearson χ^2 -test and two tailed test

[†]by Fisher's exact test and two tail test

**Fig. 5.** Monthly distribution of the neonates with staphylococcal scalded skin syndrome during the nursery outbreak in 2005.

이중 18명의 신생아가 동일 병원 출생으로, 신생아실 퇴원 후 11.5±6.0일(0-19일)만에 4S 증상이 발현하여 본원에 내원하였다. 내원 당일 시행한 균배양 결과 18명 중 16명이 MRSA가 배양되었으며, MRSA가 검출된 부위로는 피부병변이 12례(75%)로 가장 많았고 배꼽 7례(44%), 눈 6례(38%), 인후부 3례(19%), 혈액배양 2례(13%) 순이었다. 항생제 감수성 결과 16례 모두 chloramphenicol, ciprofloxacin, ofloxacin, teicoplanin, tetracyclin, trimethoprim/sulfamethazole, vancomycin에만 감수성을 보이며 erythromycin과 clindamycin에는 내성을 보이는 동일한 MRSA로 사료된다. 비교적 단기

간내 폭발적인 신생아 4S의 증가를 확인하였으며 이 환아들은 비슷한 시기, 같은 신생아실 입원력, 동일한 항생제 감수성을 보이는 MRSA가 분리되어, 2005년 발생한 신생아 급증은 MRSA에 의한 신생아실 감염으로 추정되었다. 이들은 4월부터 발생을 보였으며, 8, 9월에 정점을 이루다 대규모 소독과 손씻기 등 감염 관리를 통하여 10월 이후 발생이 근절되었다(Fig. 5).

9. 4S 발생 관련인자

본원에서는 4S의 증가를 경험하고, 이에 관련된 인자를 분석하고자 하였다. 전체 환아들을 대상으로 최근 6개월 이내의 입원력이나 기타 침습적인 의료 행위를 받은 적이 있는지를 조사하였고, 아토피 피부염을 포함한 피부염 유무를 조사하였다. 신생아 총 27명 전원이 산부인과 출생력 및 신생아실 입원력이 있었고 이 중 18명은 2005년 MRSA에 의한 신생아실 감염으로 추정되며, 농가진성 피부염이 있던 경우가 1례였다. 소아 36명 중에서는 아토피 피부염이 있던 9명과 입원력이 있는 3명을 제외하고는 24명에서는 원인을 찾을 수 없었다. 이 경우에는 지역사회 획득 감염을 시사하였다. MRSA의 위험인자로서는 총 36명중 신생아 21명을 포함한 22명이 입원력이 있었으며 아토피 피부염이 있는 경우가 3명이었고 기타 침습적 의료시술 등의 과거력은 없었다. 11명에서는 특별한 위험인자를 찾을 수 없었다.

10. 지역사회 획득 감염

전체 4S 환자 중 24명이 원인을 알 수 없어 지역사회 획득 감염을 시사하였다. 이들 환아는 균 배양 결과 음성인 경우가 12명(50%), MRSA가 배양된 경우가 11명(46%), 혼합 균배양된 경우가 1명(4%)이었다. 11명의 MRSA는 항생제 감수성 결과 ciprofloxacin, synercid, teicoplanin, trimethoprim/sulfamethazole, vancomycin에는 모두 감수성을 보였으며 chloramphenicol, clindamycin, fusidic acid, ofloxacin, rifampin, tetracycline에는 내성 혹은 감수성의 다양한 결과를 보였다.

고 찰

4S는 1878년 Ritter von Rittershain에 의해 처음 기술된 질환으로, *S. aureus*가 분비하는 표피박탈성 독소에 의해 발생한다¹⁰⁾. 4S를 일으키는 기전에 대한 가설 중 하나는 독소의 단백 분해 효과에 관한 것으로 독소가 표피 과립층에 도달한 후 세포 부착 역할을 하는 교소체를 파괴하여 표피 박리가 일어나며¹¹⁾, 또한 독소 자체가 MHC class II의 발현을 증가시키고 초항원(superantigen)으로서 작용한다는 가설도 있다¹²⁾.

4S는 비교적 드문 질환으로, 정확한 유병률은 알려져 있지 않다. Mockenhaupt 등¹³⁾은 독일의 유병률을 백만 명 당 0.09-0.13명으로 보고하였다. 또한 유럽내 4S의 발생은 감소추세이며, 이는 위생수준의 향상이 4S의 예방에 일조한 것으로 생각된다고 하였다. 국내의 경우, 과거에는 소수 증례만을 보고한데 반하여, 최근 발표된 논문은 다수의 4S의 발생을 보고하고 있다^{2-5, 8)}. 국내 논문에서 발표된 4S 환자를 발생 연도별로 살펴보면, 1970-1998년까지 총 13례의 증례만이 간헐적으로 보고된바 있으나^{4, 14-22)}, 1999년 11례, 2001년 10례, 2002년 40례, 2003년 35례, 2004년 17례, 2005년 8례로, 1999년 이후 4S 발생례 보고가 증가되고 있다^{3-5, 23)}. 또한 박 등⁸⁾도 1998년에서 2002년까지 20례의 보고를, 강과 박²⁾도 1999년에서 2003년 사이 25명의 증례를 보고하였다. 본 원에서도 2003년 이후 두드러지게 증가된 4S 발생 추이를 관찰하였다. 최근 발생이 보고된 지역을 살펴보면, 허 등⁵⁾은 창원 인근에서 발생한 4S 환자 53명을 보고하며 울산지역 환자 36명³⁾을 포함한 경남 지방에서 4S의 발생이 두드러진다고 하였다. 그러나 그외 경기 지역 48명^{4, 8)}과 전북 지역 25명²⁾의 4S 환자가 보고되었다. 본원의 경우 광주와 전남 지역내 63명의 4S 환자를 경험

하였다. 이렇듯 최근 국내에서 4S의 발병이 증가하고 있음을 추정할 수 있으며, 더불어 국내 4S의 발생에 관한 보다 광범위한 역학 조사가 필요할 것으로 보인다.

4S의 평균 발병 연령은 국내 문헌에서 1.4-3.2세로 보고되었으며^{1, 2-5, 8)} 본원의 경우 1.3세로 나타났다. 남녀비는 국내 다른 보고(1:0.5-1:1.5)^{1, 2-5, 8)}와 유사하게 본 연구에서도 1:1로 나타났다. 4S의 계절적인 분포는 선행하는 상기도 감염과 관련하여 겨울이나 가을철 호발한다는 연구들^{3, 4, 8)}도 있으나 일부에서는 연중 산발적인 발생을 보고한 바 있다^{2, 5)}. 본원의 경우 유행을 보이던 2005년에는 8, 9월에 집중되는 양상을 보였으나, 다른 9년간의 발생은 연중 산발적인 분포를 보였다.

4S의 임상적 분류는 침범부위와 형태에 따라 기존에는 전신형, 부전형, 중간형, 국소형으로 4가지로 나누어 왔으나²⁴⁾, 피부의 직접적인 *S. aureus* 감염으로 발생하는 국소형은 기전이 달라 최근 4S의 분류법에서 제외되었다²⁾. 국내 4S의 임상형은 비교적 다양하게 보고되고 있다. 대상 환자 중 전신형이 60-72%를 차지한다는 연구^{3, 8)}도 있으나, 반면 50% 이상이 중간형임을 보고한 논문도 있다^{2, 5, 23)}. 본 연구에서는 부전형이 60%를 차지하였다. 4S에서 임상유형의 차이를 일으키는 원인이 확실하게 밝혀지지 않았지만, Todd²⁵⁾는 부전형의 경우 전신형보다 표피박탈성 독소가 상대적으로 희석되었기 때문이라고 하였다. Ladhani와 Evans²⁶⁾는 균주의 차이, 독소 생성 자극원, 독소량 그리고 개체의 면역력과 기저 질환, 유전적 감수성의 차이 등을 4S의 중증도를 결정하는 요인으로 설명하고 있다.

4S의 연령에 따른 임상적 차이는 주로 소아와 성인으로 나누어 비교되었다. 그러나 소아 4S 내에서 연령별 임상적인 차이에 관한 연구는 크게 다뤄지지 않았다. 연장아는 얼굴과 사지, 신생아는 배꼽 주위와 회음부에 호발하는 침범부위의 차이 외에는 특별히 보고된 바가 없다. 본 연구에서는 신생아와 소아의 임상양상을 비교한 결과 재원기간과 균 배양결과의 차이 외에는 임상 유형이나 예후에서 뚜렷한 차이점이 없었다.

4S의 진단은 대개 특징적인 피부병변으로 가능하다²⁾. 또한 혈청학적 검사를 통해 *S. aureus*의 표피박탈성 독소를 검출하거나 독소와 관련된 유전자 검사를 시행할 수 있으며, 확진은 조직검사상 염증세포의 침윤 없이 표피하 분리 소견으로 가능하다. 균배양 검사상 *S. aureus*가 검출되었다 하더라도 상재균일 가능성이 있기에 독소를 입증하여 원인균임을 규명할 수 있으며, 4S의 89%는 phage II에서 생성하는 독소 A에 의해 발생

하나 일본에서는 독소 B가 흔하게 보고되고 있다¹⁰⁾. 최근에는 국내에서도 일부 독소 검사를 시행하여 표피박탈성 독소 B에 의한 4S가 두 차례 보고된 바 있다^{4, 5)}. 그러나 소아에서는 침습적인 조직 검사를 시행하기 어렵고^{3, 28)}, 독소의 분리나 유전자 검사는 특수 시설과 시간이 요하므로 일반적으로 시행하기 어렵다^{3, 26, 28, 29)}. 본원에서는 전 환아들이 특징적인 피부 병변(입과 눈 주위 균열과 낙설, 물집과 압통성 홍반)을 보여 임상적으로 진단할 수 있었다.

과거 MRSA에 의한 4S는 드물다고 알려졌으나 1996년 Yokoda 등⁷⁾이 처음 보고한 이래, 최근 MRSA에 의한 4S의 발생이 지속적으로 보고되고 있다^{2-5, 8)}. 국내 소아 4S의 군배양 결과를 종합해 보면, 111례^{1-5, 8, 22, 23)} 중 MRSA가 배양된 경우가 41%, MSSA가 31%를 차지하였다. 본 연구에서도 군 배양 결과 국내 다른 문헌과 비슷하게 MRSA에 의한 4S가 전체의 57%를 차지하였다. 이를 통해 국내에서는 MRSA가 4S를 일으키는 주요 균주로 사료된다. 하지만 이 등³⁾은 MRSA와 MSSA에 의한 4S의 양상을 비교한 결과 임상적인 차이는 없다고 하였다. 본 연구에서도 발생 연령과 재원기간의 차이 이외에는 군배양 결과와 상관없이 전원 합병증 없이 완치되어 좋은 예후를 보였다.

4S의 치료 경험을 살펴보면, 초기 치료로 cephalosporin 단독^{1, 2, 5, 23)} 혹은 경구 macrolide를 병합 투여하거나²³⁾ 반합성 페니실린을 사용한 경우^{3, 5)}가 많았다. 박 등²⁷⁾은 vancomycin으로 치료를 시작하거나, 수두와 병합되어 발생한 4S 경우 teicoplanin과 acyclovir를 병합하여 치료한 증례를 보고하였다. 또한 MRSA가 배양된 환자 중 초기 항생제에 호전을 보이지 않는 경우나 심한 전신형 환아에 한하여 vancomycin을 교체한 경우도 있었다^{3, 5, 8)}. 하지만 김 등²³⁾은 증상이 경한 중간형 환자 중 일부는 항생제 없이 보존적 치료만으로 호전되었다고 하였고, 허 등⁵⁾도 경한 부전형의 경우 경구용 항생제로 충분하며 항생제 종류나 균주와 상관없이 좋은 경과를 보여 항생제 치료가 예후에 큰 영향을 미치지 않는다고 하였다. 본 연구에서는 반합성 페니실린을 일차 선택하였으며, MRSA가 배양된 환자 중 임상적 호전이 없는 경우에만 vancomycin으로 교체하였다. 4S에서 항생제 사용에 대해 그 기전과 효과에 대해 확실히 규명된 바는 없으나 일반적으로 집락화된 *S. aureus*의 제거를 위해서 심한 전신형 환아와 신생아에서는 정맥용 항생제 사용이 추천되고 있다³⁾. 치료 기간은 연구자마다 약간의 차이를 보였으나, 대개 7-10일내 호전을 보였으며

^{1, 3-5, 8, 23)}, 본원의 경우에도 입원 3일째까지 병변이 지속되다가 5일 이후 수포가 감소되고 낙설을 동반하며 호전되었다.

합병증은 면역기능이나 신기능 저하자를 제외하고 대부분 드물며, 소아에서는 5% 미만의 사망률을 보인다³⁰⁾. Molon 등³¹⁾은 낮은 초기 백혈구 수치($<5,000/\text{mm}^3$)가 불량한 예후와 관련 있다고 하였다. 그외 심한 탈수, 전해질 불균형, 패혈증 등의 합병증이 동반된 경우 경과가 좋지 않을 수 있다^{26, 31)}. 외국의 경우 대동맥 협착증 환자에서 발생한 포도알균 심내막염과 대동맥류 파열¹⁰⁾, 성인에서 만성형으로의 진행³²⁾ 등을 보고한 바 있으며, 국내에서는 치료 중 발생한 신부전²¹⁾, 심낭 삼출 1례²⁷⁾와 안검 내반 1례⁸⁾를 보고한 바 있다. 본 연구에서도 특별한 합병증을 보이지 않고 치유되었으며 경과는 양호하였다.

최근 전반적인 보건 위생과 의학기술의 발전에 힘입어 전반적인 세균성 질환은 감소하는 추세이다. 그러나 세균성 독소 질환인 4S는 증가추세를 확인하였다. 본 연구에서는 이러한 발생 증가와 관련된 역학적 원인을 분석하고자 하였다. 타 연구에서는 주로 MRSA에 의한 4S의 위험인자로서 허 등⁵⁾은 환자 전원이 지역사회 획득 MRSA에 의한 4S임을 보고하였고, 정 등⁴⁾은 의료기관 접촉이 있던 경우를 제외하면 지역사회 획득 감염이 주된 위험인자임을 보고하였다. 박 등⁸⁾은 대상 환자군에서 아토피 피부염, 다낭신, 수두를 보고하였다. 본 연구에서도 4S 발생과 관련된 요인으로 신생아실 집단 발생 및 입원한 병력이 있는 경우와 지역사회 획득 감염이 주된 원인이었고, 기타 아토피 피부염 등이었다.

본 연구에서 신생아실 집단 감염과 입원력이 4S 발생에 여전히 중요한 원인임을 알 수 있었다. 특히 2005년 신생아에서 두드러진 4S의 유행 양상은 매우 특징적인 것으로, 외국의 경우 1970년대 후반 미국 뉴저지에서 발생한 신생아실 감염³³⁾과 1980년대 영국에서 배꼽 소독을 하지 않음으로써 발생한 신생아실 유행³⁴⁾, 2002-2003년 프랑스에서 간호사의 피부염에 의한 신생아실 유행³⁵⁾ 등이 보고된 바 있다. 그러나 국내의 경우 4S의 집단 발생 보고례는 없었으며, 본 연구에서는 2005년 동일 MRSA 균주에 의한 신생아실 감염으로 추정되는 증례를 경험하였다.

MRSA에 의한 4S의 주요한 원인이 지역사회 획득 감염임을 보고한 다른 연구^{4, 5)}와 유사하게 본 연구에서도 특별한 위험인자가 없는 다수의 소아에서 4S가 발생하여 지역사회 획득 감염을 시사하였다. 국내 초등학교

을 대상으로 시행한 비강내 MRSA 집락화 비율은 5.5-6.6%로 보고되어³⁶⁾ 지역사회 획득 MRSA 비율이 상당히 높을 짐작할 수 있다. 또한 지역사회 획득 MRSA는 원내 감염 군주에 비해 보다 어린 연령에 호발하며, 피부와 연부 조직의 감염을 잘 일으키는 특성이 있어³⁷⁾ 4S의 발생과 관련있을 것으로 보인다. Fey 등³⁸⁾과 Daum 등³⁹⁾은 지역사회 획득 MRSA의 원인중 하나로 의료기관 관련 MRSA(healthcare-associated MRSA)를 제시하였는데, 이는 병원 감염과는 다른 의미로 의료기관 접촉이 있는 경우 발생한 지역사회 내의 MRSA 감염증을 의미한다. 또한 지역사회내 항생제의 사용 증가와 함께 자연발생적으로 MSSA 군주가 methicillin 내성 유전자를 획득하는 항생제 내성이 지역사회 획득 감염을 조장한다고 하였다.

본원에서는 최근 증가 경향을 보이는 4S 발생을 경험하였고, 이와 관련인자인 지역사회 획득 감염 및 병원 감염을 예방하기 위해서는 병원 감염관리와 항생제 내성을 막기 위한 노력이 필요할 것으로 보인다. 특히 손씻기는 *S. aureus* 전파를 차단할 수 있는 가장 간단하고 효과적인 예방법이다. 따라서 손씻기의 효과적인 방법과 중요성을 적극 홍보해야 하며, 주기적인 의료 및 간호 인력의 교육과 감염 모니터링을 해야할 것이다.

요 약

목 적 : 과거 비교적 드물었던 포도알균 피부 증후군(이하 4S)은 최근 발생 보고가 증가하고 있다. 이에 4S 발생 추이와 관련 인자를 조사하고자 한다.

방 법 : 1998년 1월부터 2007년 12월까지 특징적인 임상양상을 보여 4S으로 진단된 신생아 27명과 소아 36명, 총 63명을 대상으로 의무기록과 균배양 결과를 후향적으로 검토하였다.

결 과 : 본원에서는 2003년 이후 지속적인 4S 발생을 경험하였다. 평균 연령은 16.3개월이었으며, 남녀비는 1:1로 비슷하였다. 임상 유형은 부전형이 38례(60%)로 가장 많았고 중간형 19례(30%), 전신형 6례(10%) 순이었다. 균배양 결과 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 36례, Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 4례, 배양 음성인 경우가 17례를 보였다. 치료는 반합성 페니실린을 투여하였고, MRSA가 배양된 환자중 호전이 없던 9례는 vancomycin으로 교체하였다. 전 레에서 예후는 양호하여 합병증은 보이지 않았다. 2005년 신생아에서 발생한 4S 급증은

주로 MRSA에 의한 신생아실 감염(18례)으로 추정된다. 발생과 관련된 요인으로 신생아에서는 2005년 발생한 신생아실 감염 18례를 포함한 27명 전원이 입원력이 있었고, 농가진성 피부염이 1명이었다. 소아에서는 아토피 피부염 9명과 입원력 3명을 제외한 24명에서는 특별한 위험인자가 없어 지역사회 획득감염을 시사하였다.

결 론 : 2003년 이후 지속적인 4S의 발생을 경험하였다. 발생과 관련 요인으로 신생아실 감염 및 입원력, 아토피 피부염의 증가 그리고 원인 미상인 경우 지역사회 획득 감염이 관련있을 것으로 보인다.

References

- 1) Youn NH, Lee SW, Park JH, Cha SH, Park SD. Two cases of staphylococcal scalded skin syndrome. Korean J Dermatol 2000;38:1531-5.
- 2) Kang JD, Park SD. Reclassification of staphylococcal scalded skin syndrome by clinical analysis of 25 cases. Korean J Dermatol 2004;42:398-405.
- 3) Lee SH, Choi WK, Jung CH, Chung CJ, Lee DJ. Staphylococcal scalded skin syndrome in children: comparison of the clinical features of that isolated methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. Korean J Pediatr Infect Dis 2004;11:183-91.
- 4) Jeong EH, Jang YP, Park WS, Yim IS, Lee HJ, Kim EJ. In: LEE HJ editor. Program and abstract 55th annual autumn meeting of the Korean pediatrics society. Seoul: Korean pediatrics society, 2005:66.
- 5) Heo SY, Song YJ, Kim SJ, Park SY, Kang DC, Ma SH. A clinical review of community acquired methicillin resistant staphylococcal scalded skin syndrome. Korean J Pediatr Infect Dis 2007;14:83-90.
- 6) Acland KM, Darvay A, Griffin C, Aali SA, Russell-Jones R. Staphylococcal scalded skin syndrome in an adult associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Br J Dermatol 1999;140:518-20.
- 7) Yokota S, Imagawa T, Katakura S, Mitsuda T, Arai K. Staphylococcal scalded skin syndrome caused by exfoliative toxin B-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Pediatr 1996;155:722.
- 8) Park JW, Hwang DK, Yu HJ. Staphylococcal scalded skin syndrome, review of 20 cases. Korean J Dermatol 2002;40:1051-7.
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17th informational supplement. CLSI document M100-S17. Wayne, PA: CLSI, 2007.
- 10) Melish ME, Glasgow LA. The staphylococcal scal-

- ded skin syndrome: development of an experimental model. *N Engl J Med* 1970;282:1114-9.
- 11) Gentilhomme E, Faure M, Piemont Y, Binder P, Thivolet J. Action of staphylococcal exfoliative toxins on epidermal cell cultures and organotypic skin. *J Dermatol* 1990;17:526-32.
- 12) Monday SR, Vath GM, Ferens WA, Deobald C, Rago JV, Gahr PJ, et al. Unique superantigen activity of staphylococcal exfoliative toxins. *J Immunol* 1999;162:4550-9.
- 13) Mockenhaupt M, Idzko M, Grosber M, Schopf E, Norgauer J. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in Germany. *J Invest Dermatol* 2005;124:700-3.
- 14) Kim JH, Kim HS. A case of Ritter's disease. *Korean J Dermatol* 1971;9:31-3.
- 15) Park SI, Seol SK. A case of Ritter's disease. *Korean J Dermatol* 1971;9:61-4.
- 16) Kim ST, Seong HS, Jeong TA. Three cases of Ritter's disease. *Korean J Dermatol* 1972;10:207-11.
- 17) Lee K, Kook HL. A case of staphylococcal scalded skin syndrome. *Korean J Pediatr* 1977;20:231-4.
- 18) Kim HJ, Kim YH, Kim KC. A case of Ritter's disease. *Korean J Pediatr* 1978;21:817-20.
- 19) Lee SY, Lee WK. A case of staphylococcal scalded skin syndrome. *Korean J Pediatr* 1980;23:165-8.
- 20) Moon JS, Lee SO, Lee DH, Lee SJ. A case of staphylococcal scalded skin syndrome. *Korean J Pediatr* 1981;24:169-72.
- 21) Lee YG, Kim EM, Choi DR, Lee HR, Park JY. A case of Ritter's disease. *Korean J Pediatr* 1992;35:840-4.
- 22) Ahn GY, Choi HR, Seo SJ, Hong CK, Ro BI. A case of staphylococcal scalded skin syndrome. *J RIMS* 1993;25:309-12.
- 23) Kim YD, Park MS, Suhr KB, Lee JH, Park JK. Six cases of staphylococcal scalded skin syndrome. *Korean J Dermatol* 2002;40:147-52.
- 24) Resnick SD, Elias PM. Staphylococcal scalded skin syndrome. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al. editors. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003:1878-83.
- 25) Todd JK. Staphylococcal toxin syndromes. *Annu Rev Med* 1985;36:337-47.
- 26) Ladhani S, Evans RW. Staphylococcal scalded skin syndrome. *Arch Dis Child* 1998;78:85-8.
- 27) Park CH, Jeong YJ, Choi WJ, Park SB, Kim HS, Kang CM. Four cases of staphylococcal scalded skin syndrome. *Korean J Pediatr* 2004;47:106-10.
- 28) Ladhani S, Robbie S, Chapple DS, Joannou CL, Evans RW. Isolating *Staphylococcus aureus* from children with suspected staphylococcal scalded skin syndrome is not clinically useful. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:284-6.
- 29) Ladhani S, Joannou CL, Lochrie DP, Evans RW, Poston SM. Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxin causing staphylococcal scalded skin syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:224-42.
- 30) Elias PM, Fritsch P, Epstein EH. Staphylococcal scalded skin syndrome: clinical features, pathogenesis, and recent microbiological and biochemical developments. *Arch Dermatol* 1977;113:207-19.
- 31) Molne L, Verdrengh M, Tarkowski A. Role of neutrophil leukocytes in cutaneous infection caused by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2000;68:6162-7.
- 32) Shelley ED, Shelley WB, Talanin NY. Chronic staphylococcal scalded skin syndrome. *Br J Dermatol* 1998;139:319-24.
- 33) Curran JP, Al-Salihi FL. Neonatal staphylococcal scalded skin syndrome: massive outbreak due to an unusual phage type. *Pediatr* 1980;66:285-90.
- 34) Dancer SJ, Simmons NA, Poston SM, Noble WC. Outbreak of staphylococcal scalded skin syndrome among neonates. *J Infect* 1988;16:87-103.
- 35) El-Helali N, Carbonne A, Naas T, Kerneis S, Fresco O, Giovangrandi Y, Fortineau N, Nordmann P, Astagneau P. Nosocomial outbreak of staphylococcal scalded skin syndrome in neonates: Epidemiological investigation and control. *J Hosp Infect* 2005;61:130-8.
- 36) Park JY, Kim SD, Lee JS. Infection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the community pediatric population. *Korean J Epidemiol* 2006;28:171-81.
- 37) Dietrich DW, Auld DB, Mermel LA. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern New England children. *Pediatr* 2004;113:e347-52.
- 38) Fey PD, Said-Salim B, Rupp ME, Hinrichs SH, Boxrud DJ, Davis CC et al. Comparative molecular analysis of community or hospital acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:196-203.
- 39) Daum RS, Ito T, Hiramatsu K, Hussain F, Mongkolrattanothai K, Jamklang M et al. A novel methicillin-resistance cassette in community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of diverse genetic backgrounds. *J Infect Dis* 2002;186:1344-7.