

신생아황달 환아에서의 메티실린내성 황색포도알균 보균율에 관한 연구

성애병원 소아청소년과, 광명성애병원 소아청소년과*

나동천 · 서재민* · 이정현* · 이원욱* · 김은령

Carriage Rates of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Neonates with Neonatal Jaundice

Dong Cheon Na, M.D., Jae Min Seo, M.D.*, Jung Hyun Lee, M.D.*, Won Uk Lee, M.D.*, and Eun Ryoung Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Sungae General Hospital, Seoul, Korea,

Department of Pediatrics*, Gwangmyeong Sungae General Hospital, Gwangmyeong, Korea

Purpose : It is known that carriage rates of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) are highest in newborns and that the asymptomatic carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is associated with invasive MRSA infection with the colonizing strain. This study was carried out to investigate the carriage rates of MRSA in neonates with neonatal jaundice.

Methods : We reviewed the medical records of 545 neonates admitted with neonatal jaundice to neonatal intensive care units between January 2006 and December 2010. Nasal and inguinal swab specimens had been taken from them and cultured for the isolation of *S. aureus*. Antimicrobial susceptibility tests had been done for such isolates to determine methicillin-resistance.

Results : Out of 545 neonates, 318 (58.3%) were colonized with *S. aureus* and 214 (39.3%) were colonized with MRSA. Results of the antibiogram analysis showed that 65.7% of MRSA isolates were likely to be community-associated (CA) MRSA.

Conclusion : Based on the MRSA carriage rate of 39.3%, a surveillance program for MRSA colonization is considered necessary in neonates transferred from other clinics or hospitals. Out of MRSA isolates, 65.7% were likely to be CA-MRSA. This suggests that CA-MRSA strains were already present in obstetric clinic environments where the neonates were born. It is thought that MRSA surveillance programs in these environments are also necessary. (Korean J Pediatr Infect Dis 2011;18:143-153)

Key Words : *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistance, Community-associated, Nasal carriage, Newborn

서 론

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)은 자연계에 널리 분포되어 있는 병원성 세균으로 우리 몸의 비강, 피부, 서혜부, 회음부, 인두, 액와 등에 집락을 형성하여 상재하며¹⁾, 일차방어벽인 피부나 점막에 상처

가 있을 경우 이를 통하여 피부 및 연조직 감염에서부터 독성 쇼크 증후군, 골관절염, 패혈증, 수막염, 폐렴 등에 이르기까지 심각한 감염증을 일으킬 수 있다²⁾. 비강은 황색포도알균의 주된 상재 장소로서 비강내 보균된 황색포도알균주와 감염을 일으키는 황색포도알균주가 같다는 연구결과가 보고되고 있어^{3, 4)}, 비강내 황색포도알균의 보균 여부는 임상적으로 중요한 의미를 지니고 있다.

1960년대에 반합성 페니실린에 내성을 보이는 메티실린내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이 출현하면서부터 병원 내에서 MRSA에 의한 감염증이 증가하였는데⁵⁾ 입원병력이

접수 : 2011년 6월 4일, 수정 : 2011년 7월 30일,

승인 : 2011년 9월 9일

책임저자 : 김은령, 성애병원 소아청소년과

Tel : 02)840-7216, Fax : 02)840-7755

E-mail : eunicu@hotmail.com

나 수술, 투석, 전신적인 항생제 사용, 의료기구나 카테터의 체내 삽입 등의 의료기관 관련 위험인자가 있는 사람들에게서 분리된 MRSA를 의료기관연관 메티실린내성 황색포도알균(healthcare-associated MRSA, HA-MRSA)이라 정의한다. 최근에는 병원뿐만 아니라 지역사회에서 이러한 위험인자가 없는 건강한 사람에서도 MRSA에 의한 보균과 감염증이 증가하고 있는데, 이러한 MRSA를 지역사회연관 메티실린내성 황색포도알균(community-associated MRSA, CA-MRSA)이라고 정의한다⁶⁾. CA-MRSA는 일반적으로 β -lactam 계열의 항생제를 제외한 나머지 항생제에는 감수성을 보이는 반면, HA-MRSA는 다제 내성을 보인다는 연구결과들이 보고되고 있다⁷⁻¹¹⁾.

전체인구에서 황색포도알균의 비강보균율은 물론 범위가 넓기는 하지만 평균 37.2%이고¹²⁾, 신생아의 비강 혹은 체대에서의 황색포도알균의 보균율은 출생 5-10일 사이에 최고 80%에 이를 정도로 높았다가 나이가 들어가면서 감소하는데^{13, 14)}, 평균적으로 생후 첫 8주에 약 40-50%의 보균율을 보이다가 6개월 정도에 이르면 21%까지 감소하는 것으로 알려져 있다. 여기에는 유전적, 면역학적, 환경적 요인 등 여러 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 추정되고 있다¹⁵⁾.

MRSA 보균율은 연령, 지역, 국가, 병력 및 환경 등 여러 조건에 따라 매우 다양한데, 미국에서 2002년부터 2004년까지 일반인을 대상으로 한 연구에서는 MRSA 보균율이 1.5%로 조사되었고⁵⁾, 최근 국내에서 외래를 방문한 소아를 대상으로 한 연구에서는 MRSA 보균율이 6.1%였으며¹⁶⁾ 어린이집에 다니는 소아를 대상으로 한 연구에서는 MRSA 보균율이 9.3%로 조사되었다¹⁷⁾. 의료계 종사자를 대상으로 한 연구에서는 MRSA 보균율이 5.8-17.8%로 다양하게 나타났고¹⁸⁾, 미국에서 병원에 입원하는 소아들을 대상으로 입원 첫날 시행한 MRSA 감시배양검사에서는 22%의 소아가 MRSA 보균자로 나타났다¹⁹⁾. 또한, 미국에서 2001년과 2004년 같은 지역의 건강한 소아를 대상으로 시행한 MRSA 보균율은 2001년 0.8%에서 2004년 9.2%로 3년 만에 거의 10배

이상 크게 증가하였다^{20, 21)}.

이렇게 성인이나 소아를 대상으로 한 MRSA 보균과 감염에 대한 연구는 많이 있으나 MRSA 감염의 위험인자가 없는 신생아에서의 MRSA 보균에 대한 연구는 별로 없는 실정이다.

이에 저자들은 최근 5년간 성애병원과 광명성애병원 신생아집중치료실(neonatal intensive care unit, NICU)에 황달로 입원한 신생아를 대상으로 입원 첫날 시행한 비강과 서혜부에서의 도찰(swab) 검사를 분석하여 이들 신생아에서의 MRSA 보균율을 알아보고자 하였다. 저자들은 일차적으로 황달로 입원한 신생아에서의 MRSA 보균율을 조사하고, 신생아황달의 대부분이 모유황달이나 생리적황달임을 감안하여 이를 통해 간접적으로 건강한 신생아의 MRSA 보균율과 함께 항생제 감수성 결과를 토대로 MRSA의 기원을 추정하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

성애병원과 광명성애병원 신생아집중치료실에 입원하는 모든 신생아는 MRSA 감시를 위해 입원 첫날 비강과 서혜부에서 도찰 검사를 시행하는데, 저자들은 황달로 입원한 신생아에서의 MRSA 보균율을 알아보기 위해 2006년 1월부터 2010년 12월까지 5년간 신생아황달로 입원한 환아를 대상으로 성별, 분만방식, 연령, 입원 당시의 임상양상, 혈액검사, MRSA 감시배양검사 결과 등을 병록지 고찰을 통해 후향적으로 조사하였다. 성애병원과 광명성애병원 신생아집중치료실은, 본원출생 환아들이 입원하는 방, 타병원에서 출생하여 전원된 경우나 외래를 통해서 입원한 환아들의 방, 격리실, 총 3개의 방으로 구분되어 있고, 본 연구의 대상이 되는 환아들은 모두 전원되었거나 외래를 통해서 입원한 경우였다. 이 연구의 목적이 신생아황달 환아의 MRSA 보균율을 통해 간접적으로 정상 신생아의 MRSA 보균율을 조사하기 위한 것이기 때문에, 황달로 입원한 환아 중 감염이 의심되는 경

우 측, 입원당시 체온이 37.5℃ 이상이거나 혈액검사상 C-반응 단백 수치가 0.5 mg/dL 이상으로 정상범위 이상인 경우, 직접형 빌리루빈이 상승하거나 다른 감염이 동반된 경우, 혈액배양검사에서 균이 검출되었거나 기저 질환이 있는 경우는 이번 조사에서 제외하였고, 임상적인 문제가 황달인 경우만을 대상으로 하여 총 545명의 신생아가 이번 조사에 포함되었다.

2. 황색포도알균 분리, 동정 및 항생제 감수성 검사

비강과 서혜부를 도찰한 면봉을 7.5% NaCl이 첨가된 혈액천배지(blood agar plate)에 접종하고 37℃의 배양기 안에서 24시간 동안 배양한 후, 백색의 집락을 보이거나 베타 용혈을 나타내는 경우 mannitol salt agar (MSA)에 다시 접종하였고, 집락의 색깔이 애매한 경우는 catalase test를 통해 양성인 경우, MSA에 재접종하였다. MSA를 다시 35℃, 5% 이산화탄소 배양기 안에서 24시간 동안 배양한 후, 황색의 집락을 형성하고 coagulase test 양성인 경우 황색포도알균으로 선별하였으며, 균주의 재확인 및 항생제감수성 검사는 세균 동정 및 항생제감수성 측정 자동화기기인 MicroScan WalkAway 40 (Dade Behring Inc., West Sacramento, CA, USA)를 통해 실시하였다. 항생제감수성 결과는 감수성, 중간내성, 내성으로 구분 판독되는데, 중간내성을 내성에 포함하여 연구를 시행하였으며, 검사에 이용된 항생제는 총 25종으로 β -lactam계 항생제 12개를 제외한 나머지 13개의 비 β -lactam계 항생제에는 Clindamycin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Erythromycin, Gentamicin, Tetracycline, Fusidic acid, Chloramphenicol, Rifampin, Synercid, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Teicoplanin, Vancomycin이 있다.

3. 지역사회연관 메티실린내성 황색포도알균 (CA-MRSA)의 정의 및 신생아에서 분리된 MRSA의 기원 추정

의료기관과 연관된 인자들 즉, ① 도뇨관, 중심정맥관, 기관절개관과 같은 침습적인 의료기구의 체내 삽입, ②

MRSA 감염 병력, ③ 수술, 투석, 최근의 전신적인 항생제 사용이나 1년 이내의 입원 병력 등을 가진 사람들에게서 분리된 MRSA를 의료기관연관 메티실린내성 황색포도알균(healthcare-associated MRSA, HA-MRSA)이라 하고, 이러한 위험인자가 없는 사람에게서 분리된 MRSA를 CA-MRSA라고 정의하는데, 거의 대부분의 신생아가 의료기관에서 출생하고 신생아실에서 3-6일 정도 머무른다는 점을 고려할 때, 이를 의료기관 연관 위험인자로 적용하여 신생아에서 분리되는 MRSA를 HA-MRSA로 구분하는 것은 무리가 있으며 신생아실에서의 재원은 위험인자에서 제외하기도 한다^{22, 23)}.

CA-MRSA는 일반적으로 β -lactam계열의 항생제를 제외한 나머지 항생제에는 감수성을 보이는 반면, HA-MRSA는 다제 내성을 보인다는 연구결과를 토대로⁷⁻⁹⁾ 비강 및 서혜부에서 분리된 MRSA의 기원은 항생제 감수성 검사를 통해 추정하였다. 즉, clindamycin과 fluoroquinolone에 모두 감수성을 보이면서 3개 미만의 비 β -lactam계 항생제에 내성을 보이면 CA-MRSA로, 그 이외에는 모두 HA-MRSA로 추정하였다^{10, 11)} (Table 4). 유도형 clindamycin 내성 확인을 위한 double disk diffusion test는 시행하지 못하였다.

4. 통계학적 분석

성별과 분만방식에 따른 MRSA 보균율 비교를 위해 chi-square test를 시행하였고, 통계분석에는 SPSS for windows (ver. 12.0)를 이용하였으며 $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

결 과

1. 대상 환아군의 특성

2006년 1월부터 2010년 12월까지 5년 동안, 생후 28일 이내의 신생아황달로 입원한 환아 중, 입원 및 항생제복용 병력과 기저질환이 없고 황달 외에 다른 증상은 없었던 총 545명의 신생아를 대상으로 본 연구를 시행

하였다. 남아가 292명, 여아가 253명이었고, 출생시 평균 재태연령은 38.6주(범위; 34.1-42.1주), 출생 후 입원까지의 기간은 평균 7.6일(범위; 3-28일)이었다.

2. 황색포도알균 및 MRSA 보균율

총 5년간 545명의 신생아황달 환아를 대상으로 시행한 본 연구에서, 비강내 황색포도알균과 MRSA 보균율은 각각 54.3% (296/545)와 37.3% (203/545), 서혜부에서의 황색포도알균과 MRSA 보균율은 각각 24.6% (134/545)와 14.7% (80/545)로 나왔다. 비강과 서혜부를 합칠 경우 즉, 어느 한쪽에서라도 균주가 분리되었을 경우에는, 황색포도알균과 MRSA 보균율이 각각 58.3% (318/545)와 39.3% (214/545)로 나왔다(Table 1). 연도별 MRSA 보균율은 2008년 44.6%를 제외하고 나머지 연도에는 큰 차이를 보이지 않았다(Table 2).

3. 항생제감수성 검사 결과

CA-MRSA 가능성 균주는 HA-MRSA 가능성 균주보다 비 β -lactam계 항생제에 대한 감수성이 더 높은 것으로 나타났고, 두 균주 모두 teicoplanin과 vanco-

mycin에는 100% 감수성을 보였다(Table 3).

4. 항생제감수성 결과를 토대로 추정된 MRSA의 기원

총 545명의 환아 중 214명이 MRSA 보균자였고, 214명의 비강 및 서혜부에서 분리된 MRSA 균주는 총 216건이었는데, 2명의 신생아의 비강과 서혜부에서 각각 CA-MRSA와 HA-MRSA로 추정되는 균주가 동시에 분리되었다. 항생제감수성 결과를 토대로 했을 때, 전체 216건의 MRSA 균주 중에서 CA-MRSA로 추정되는 균주는 65.7% (142/216), HA-MRSA로 추정되는 균주는 34.3% (74/216)였다(Table 4).

5. 연도별 MRSA 분리를 추세 분석

분리된 MRSA 균주 중, CA-MRSA 가능성 균주는 2006년 59.0% (23/39), 2007년 66.7% (22/33), 2008년 68.9% (31/45), 2009년 65.8% (25/38), 2010년 67.2% (41/61)로 2006년을 제외한 나머지 연도는 60%대 후반으로 비슷한 추세를 보였고, HA-MRSA 가능성 균주는 2006년 41.0% (16/39), 2007년 33.3% (11/33), 2008년 31.1% (14/45), 2009년 34.2% (13/38),

Table 1. Carriage Rates of *Staphylococcus aureus* by Culture Sites

| Culture sites | Total No. of neonates (545) | |
|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| | No. of <i>S. aureus</i> carrier (%) | No. of MRSA carrier (%) |
| Nares | 296 (54.3) | 203 (37.3) |
| Inguinal creases | 134 (24.6) | 80 (14.7) |
| Nares or Inguinal creases | 318 (58.3) | 214 (39.3) |

Abbreviations : *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2. Annual Carriage Rate of *Staphylococcus aureus*

| Year | No. of neonates | No. of <i>S. aureus</i> carrier (%) | No. of MRSA carrier (%) |
|-------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 2006 | 101 | 64 (63.4) | 38 (37.6) |
| 2007 | 82 | 48 (58.5) | 33 (40.2) |
| 2008 | 101 | 65 (64.4) | 45 (44.6) |
| 2009 | 102 | 62 (60.8) | 38 (37.3) |
| 2010 | 159 | 79 (49.7) | 60 (37.7) |
| Total | 545 | 318 (58.3) | 214 (39.3) |

Abbreviations : *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3. Antibiotic Susceptibility Profiles of Community-Associated and Healthcare-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates

| Type of Antibiotic | No. (%) Susceptible | |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Community-Associated (n=142) | Healthcare-Associated (n=74) |
| Clindamycin | 142 (100) | 50 (67.6) |
| Ciprofloxacin | 142 (100) | 60 (81.1) |
| Ofloxacin | 142 (100) | 60 (81.1) |
| Erythromycin | 97 (68.3) | 3 (1.4) |
| Gentamicin | 75 (52.8) | 8 (10.8) |
| Tetracycline | 106 (74.6) | 11 (14.9) |
| Fusidic acid | 140 (98.6) | 57 (77.0) |
| Chloramphenicol | 140 (98.6) | 62 (83.8) |
| Rifampin | 141 (99.3) | 67 (90.5) |
| Synercid | 142 (100) | 66 (89.2) |
| Trimethoprim-sulfamethoxazole | 142 (100) | 71 (95.9) |
| Teicoplanin | 142 (100) | 74 (100) |
| Vancomycin | 142 (100) | 74 (100) |

Table 4. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Antibigrams

| Antibiogram | E-resistant | C-resistant | Q-resistant | Resistant to <3 Antibiotic classes | No. of isolates | CA-MRSA or HA-MRSA |
|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------------------------|-----------------|--------------------|
| 1 | No | No | No | Yes | 94 | CA-MRSA |
| 2 | Yes | No | No | Yes | 48 | CA-MRSA |
| 3 | Yes | No | No | No | 45 | HA-MRSA |
| 4 | Yes | Yes | No | No | 12 | HA-MRSA |
| 5 | Yes | Yes | Yes | No | 9 | HA-MRSA |
| 6 | Yes | No | Yes | No | 4 | HA-MRSA |
| 7 | No | Yes | No | Yes | 1 | HA-MRSA |
| 8 | Yes | Yes | No | Yes | 1 | HA-MRSA |
| 9 | No | No | Yes | No | 1 | HA-MRSA |
| 10 | No | No | No | No | 1 | HA-MRSA |

Abbreviations : E, erythromycin; C, clindamycin; Q, fluoroquinolone; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CA-MRSA, community-associated MRSA; HA-MRSA, healthcare-associated MRSA

2010년 32.8% (20/61)로 2006년을 제외한 나머지 연도는 30%대 전반으로 비슷한 추세를 보였으며, 2006년을 제외한 나머지 연도에서 CA-MRSA 가능성 균주가 HA-MRSA 가능성 균주보다 2배 가까이 더 높았다(Fig. 1).

6. 분만방식에 따른 황색포도알균 및 MRSA 보균율

질식분만으로 출생한 394명의 경우 황색포도알균과 MRSA 보균율은 각각 59.9% (236/394)와 42.4% (167/394), 제왕절개로 출생한 151명의 경우 황색포도알균과

MRSA 보균율은 각각 54.3% (82/151)와 31.1% (47/151)로 나와 질식분만으로 출생한 신생아에서 황색포도알균과 MRSA 보균율이 높게 나타났으나, 황색포도알균 보균율 차이는 통계학적으로 의미가 없었고($P=0.236$), MRSA 보균율 차이는 통계학적으로 의미가 있는 것으로 나타났다($P=0.016$). CA-MRSA 보균율은 질식분만과 제왕절개에서 각각 27.9% (110/394), 21.2% (32/151)로 양군에서 의미 있는 차이는 없었고($P=0.125$), HA-MRSA 보균율 역시 질식분만과 제왕절개에서 각각 14.7% (58/394)와 10.6% (16/151)로 의미 있는 차이는

없었다($P=0.189$) (Table 5).

7. 성별에 따른 황색포도알균 및 MRSA 보균율

황색포도알균과 MRSA 보균율은, 292명의 남아에서 각각 61.0% (178/292)와 41.1% (120/292), 253명의

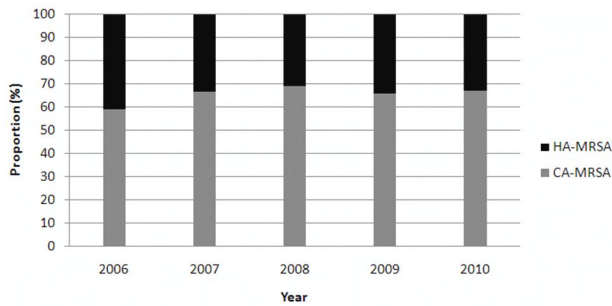


Fig. 1. Annual Proportion of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CA-MRSA, community-associated MRSA; HA-MRSA, healthcare-associated MRSA.

여아에서 각각 55.3% (140/253)와 37.2% (94/253)로 나타나 남아에서 약간 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.184$, $P=0.347$). CA-MRSA 보균율은 남아와 여아에서 각각 26.0% (76/292)와 26.1% (66/253)로 유의한 차이는 없었고($P=0.523$), HA-MRSA 보균율 역시 남아와 여아에서 각각 15.4% (45/292)와 11.5% (29/253)로 차이는 없었다($P=0.482$) (Table 6).

고 찰

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)은 세균 중에서도 아주 빠른 속도로 여러 항생제에 내성을 발달시켜온 세균으로 1961년 메티실린에 내성을 나타내는 황색포도알균이 출현하였고, 1997년에는 MRSA 치료제로 사용되는 vancomycin에도 내성을 보이는 황

Table 5. Comparison of Carriage Rate of *Staphylococcus aureus* according to Delivery Type

| | Number of neonates (%) | | P value* |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| | Vaginal delivery (n=394) | Cesarian section (n=151) | |
| Total <i>S. aureus</i> | 236 (59.9) | 82 (54.3) | 0.236 |
| MRSA | 167 (42.4) | 47 (31.1) | 0.016 |
| CA-MRSA | 110 (27.9) | 32 (21.2) | 0.125 |
| HA-MRSA | 58 (14.7) | 16 (10.6) | 0.189 |
| MSSA | 75 (19.0) | 38 (25.2) | 0.114 |

*P-values were calculated using the chi-square test

* $P<0.05$, statistically significant difference between both groups

Abbreviations : *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

Table 6. Comparison of Carriage Rate of *Staphylococcus aureus* according to Gender

| | Number of neonates (%) | | P value* |
|------------------------|------------------------|----------------|----------|
| | Male (n=292) | Female (n=253) | |
| Total <i>S. aureus</i> | 178 (61.0) | 140 (55.3) | 0.184 |
| MRSA | 120 (41.1) | 94 (37.2) | 0.347 |
| CA-MRSA | 76 (26.0) | 66 (26.1) | 0.523 |
| HA-MRSA | 45 (15.4) | 29 (11.5) | 0.482 |
| MSSA | 64 (21.9) | 49 (19.4) | 0.464 |

*P-values were calculated using the chi-square test

* $P<0.05$, statistically significant difference between both groups

Abbreviations : *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

색포도알균까지 출현하여 공중보건체계에 심각한 위협이 되고 있는 실정이다²⁴⁾.

황색포도알균은 흔하게 우리 몸에 집락을 형성하여 상재하고 있으며 주된 상재 장소는 비강이다. 황색포도알균의 보균은 황색포도알균에 의한 감염증으로 이어질 위험이 높고^{12, 16, 25, 26)}, 심각한 감염증을 가진 상당수 환자의 검체에서 분리된 황색포도알균주와 비강에서 분리된 황색포도알균주가 같다는 연구결과가 보고되고 있어^{3, 4)} 황색포도알균의 보균 여부는 임상적으로 중요하며 비강내 황색포도알균을 제균함으로써 전신적인 황색포도알균 감염증을 예방할 수 있을 것으로 생각된다³⁾.

MRSA는 전통적으로 입원병력이나 수술, 투석, 전신적인 항생제 사용, 의료기구나 카테터의 체내 삽입 등의 의료기관 관련 위험인자가 있는 사람들에게서 자주 발견되며 주로 중증 감염을 일으킨다^{5, 6)}. 하지만 1990년대 후반부터 이러한 위험인자가 없는 사람에서도 MRSA가 검출된 이후, 전 세계적으로 이러한 CA-MRSA에 의한 보균 및 감염이 증가하고 있다^{5, 22, 27)}. 최근 여러 연구에 의하면 병원 내에서도 전통적인 HA-MRSA 외에 CA-MRSA에 의한 감염이 증가하고 있으며 특히 외래와 응급실에서 CA-MRSA에 의한 감염이 증가하고 있어 임상적인 측면에서 CA-MRSA와 HA-MRSA를 구분하는 효용성은 점차 감소하는 추세이다^{5, 7, 8, 16, 28)}.

CA-MRSA는 임상적, 역학적, 유전형 및 항생제 감수성 등 여러 측면에서 HA-MRSA와 차이를 보여주고 있는데, CA-MRSA는 주로 소아나 젊은 청년에서 피부 및 연조직 감염을 일으키고 β -lactam 계열의 항생제를 제외한 나머지 항생제에는 감수성을 보이며 staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) type IV 및 Pantone-Valentine leukocidin (PVL) 유전자를 지닌 것으로 알려져 있다^{6, 9, 16, 29, 30)}.

본 연구에서 신생아황달 환아로부터 분리된 MRSA 균주의 유전자형은, CA-MRSA가 일반적으로 β -lactam 계열의 항생제를 제외한 나머지 항생제에는 감수성을 보이는 반면, HA-MRSA는 다제 내성을 보인다는 연구결과를 토대로⁷⁻⁹⁾, 항생제 감수성 검사를 통해 추정하였다.

최근에는 거의 대부분의 신생아가 의료기관에서 출생하고 해당 신생아실에서 짧게는 3일, 길게는 6일정도 머무른다는 점을 고려할 때, 이를 의료기관관련 위험인자로 적용하여 신생아에서 분리되는 MRSA를 HA-MRSA로 구분하는 것은 무리가 있으며 신생아실에서의 재원은 위험인자에서 제외하기도 한다^{22, 23)}. 이렇듯 신생아에서는 CA-MRSA와 HA-MRSA를 구분하는 것이 쉽지 않은 실정이다^{31, 32)}. 하지만 최근 연구에 따르면 원내감염의 원인균주로 HA-MRSA는 감소하는 반면, CA-MRSA는 증가하고 있고⁷⁾ NICU에 입원한 환아에서도 정확한 획득과정은 알 수 없지만 CA-MRSA에 의한 보균이 증가하고 있다는 연구결과가 있어³³⁾, 본 조사에서는 항생제감수성 결과를 토대로 신생아에서 분리되는 MRSA의 기원을 추정하고자 하였다.

본 연구에서는 비강내 황색포도알균과 MRSA 보균율은 각각 54.3% (296/545)와 37.3% (203/545), 서혜부의 황색포도알균과 MRSA 보균율은 각각 24.6% (134/545)와 14.7% (80/545), 비강과 서혜부를 합친 경우 황색포도알균 보균율은 58.3% (318/545), MRSA 보균율은 39.3% (214/545)로 나와 비강 단독 보균율과 별 차이가 없었다. 또한, 분리된 MRSA를 항생제 감수성 결과를 토대로 분석했을 때, clindamycin과 fluoroquinolone에 모두 감수성을 보이면서 3개 미만의 비 β -lactam계 항생제에 내성을 나타내 CA-MRSA로 추정되는 균주는 65.7% (142/216), clindamycin 혹은 fluoroquinolone에 내성을 보이거나 3개 이상의 비 β -lactam계 항생제에 내성을 나타내 HA-MRSA로 추정되는 균주는 34.3% (74/216)로 나와 CA-MRSA로 추정되는 균주가 2배 가까이 더 많았다(Table 4).

2004년 국내에서 Ko 등²³⁾은 지역내 산부인과에서 출생하여 3차 대학병원으로 전원된 신생아를 대상으로 연구를 시행하였는데, 전원된 신생아의 비강과 피부에서 분리된 모든 MRSA 균주가 항생제 감수성 및 유전학적 검사상 CA-MRSA 가능성 균주로 나왔으며 환아들이 출생한 산부인과의 의료진과 기구에서 분리된 모든 MRSA 역시 항생제 감수성 및 유전학적 검사상 CA-MRSA가

능성 균주로 나와 CA-MRSA가 지역사회뿐만 아니라 1차 의료기관에도 이미 정착했을 가능성이 높다고 보고하였고, 같은 연구에서 타의료기관으로부터 전원된 환아에서의 MRSA 검출율이 2003년 22%에서 2004년 36%로 크게 높아졌다고 보고한 바 있다.

미국에서도 이전에 건강했던 신생아에서 MRSA 감염증의 원인으로 CA-MRSA가 대부분을 차지하고 있다는 보고가 있고³¹⁾, 2004년 미국 시카고와 LA에서 출생한 건강한 신생아에서 각각 11건씩 총 22건의 MRSA에 의한 피부 감염증이 발생하였는데 이 역시 모든 균주가 CA-MRSA로 밝혀진 바 있다²⁷⁾. 이 중 시카고의 경우 의료진 2명에서 신생아와 같은 CA-MRSA 균주가 분리되었는데, 의료진에 의해서 11명의 신생아에게 전파되었는지, 아니면 이미 보균 혹은 감염된 신생아로부터 의료진이 감염되었는지 여부는 확실하지 않다고 한다.

또한, 2008년 Seybold 등³³⁾은 NICU에서 시행한 비강내 MRSA 감시배양검사에서 1990년대에는 전통적인 HA-MRSA 균주에 의한 보균율이 높았으나 2004년부터는 CA-MRSA가 비강내 보균을 일으키는 주요 균주를 이루고 있는데, 이는 신생아들이 한 번도 의료기관 밖으로 나간 적이 없다는 점을 감안할 때, 이미 CA-MRSA 균주가 병원내에 들어와 정착했음을 시사한다고 보고하였으며 이러한 결과는 성인에서 원내감염의 주된 원인으로 CA-MRSA가 증가하는 추세와 비슷하다^{7, 33)}.

본 연구에서도 신생아에서 분리된 전체 MRSA 균주의 65.7%가 CA-MRSA로 추정되는 결과가 나왔는데, 이는 출생한 의료기관에 이미 CA-MRSA 균주가 널리 퍼져있을 가능성과, 신생아와 접촉하는 의료진이나 부모 등으로부터, 혹은 신생아실 퇴원 후 지역사회로부터 전파되었을 가능성을 생각해볼 수 있다. Ko 등²³⁾의 연구결과를 토대로 볼 때 출생한 의료기관에 이미 CA-MRSA가 정착해 있어 그곳에서 획득했을 가능성이 가장 높긴 하지만, Al-Tawfig³⁴⁾는 아버지로부터 신생아에게 CA-MRSA가 전파된 증례를 보고한 바 있어 아직 정확한 획득과정은 알 수 없다.

2005년 미국에서 Chen 등³⁵⁾은 2,963명의 산모를 대

상으로 연구를 시행하였는데, 17.1%의 산모가 질 혹은 직장에 황색포도알균을 보균하고 있었고 0.5%의 산모는 MRSA 보균자로 나타났으며 대부분이 CA-MRSA였음을 보고한 바 있다. 보균율이 낮기는 하지만 이 또한 신생아에서 MRSA 균주가 높게 분리되는 것과 연관이 있을 가능성을 완전히 배제할 수는 없고 Seybold 등³³⁾도 NICU에 입원한 신생아에서 분리되는 MRSA가 질식분만 중 전파되었을 가능성을 보고한 바 있어, 이를 토대로 질식분만으로 태어난 신생아에서 황색포도알균 및 MRSA 보균율이 더 높을 수 있다는 가정 하에 본 연구에서 분만 방식에 따른 황색포도알균과 MRSA 보균율을 조사하였다(Table 5). 질식분만의 경우에서 황색포도알균과 MRSA 보균율이 더 높게 나타났는데, 황색포도알균의 보균율 차이는 통계학적으로 의미는 없었고, MRSA의 보균율 차이는 통계학적으로 의미가 있는 것으로 나왔다($P=0.016$). 그러나 이 결과를 근거로 질식분만으로 출생한 신생아에서 MRSA 보균율이 더 높다고 결론을 내리기는 어려울 것 같다. 제왕절개로 태어난 신생아에서 MRSA 감염이 더 높다는 보고도 있기 때문인데²⁷⁾, 이에 대한 확실한 이유는 모르지만 제왕절개로 태어난 신생아가 병원에 더 오래 머무르기 때문인 것으로 추정하고 있다. CA-MRSA와 HA-MRSA 보균율은 모두 질식분만에서 더 높게 나타났으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 향후 대규모의 신생아를 대상으로 한 연구가 시행된다면 좀 더 정확한 결론이 도출될 것으로 생각된다.

또한, 정확한 이유는 알 수 없지만 남아에서 황색포도알균에 의한 보균과 감염이 더 높다는 연구결과들이 있어 왔다^{27, 31, 36)}. 본 조사에서도 Table 6에서와 같이 남아와 여아에 있어 황색포도알균과 MRSA 보균율은 남아에서 더 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었고, CA-MRSA와 HA-MRSA 역시 남녀간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

MRSA 감시배양검사를 시행할 신체 부위에 대해서, Singh 등³⁷⁾은 비강검사만으로도 충분하다고 보고한 반면, Matouskova와 Janout¹²⁾은 비강검사로 80%까지 MRSA를 검출할 수 있지만 다른 신체부위까지 함께 시

행하면 민감도를 92% 이상으로 높일 수 있다고 보고한 바 있다. 본 연구에서는 비강 단독 MRSA 보균율은 37.3%, 비강과 서혜부를 합쳤을 경우 MRSA 보균율은 39.3%로 나와 별 차이는 없었다.

MRSA 제균요법에 대해서는 명확히 일치된 의견은 없지만 하루 3회씩 5일간 비강 내 mupirocin을 도포하고 chlorhexidine으로 목욕시키는 방법이 있다^{12, 30)}. 본원에서는 MRSA 보균자인 경우 이 두 가지 요법을 같이 사용하였다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있는데, 우선 건강한 신생아가 아닌 황달로 입원한 신생아를 대상으로 했다는 점과 두 개의 병원에 국한된 연구라는 측면에서 전체 건강한 신생아 집단에서의 MRSA 보균율 및 역학을 정확히 반영할 수 없다는 점과, CA-MRSA와 HA-MRSA를 구분함에 있어 유전자 검사를 시행하지 못했기 때문에 항생제 감수성 결과를 토대로 CA-MRSA와 HA-MRSA를 추정한 한계가 존재한다. 향후 여러 의료기관 및 지역별로 협력연구가 시행되고 유전형 분석 검사를 시행하게 된다면 좀 더 정확한 결과가 도출될 것으로 생각된다.

신생아는 성인에 비해 면역학적으로 아직 미숙한 상태이며 황색포도알균에 의한 보균율이 가장 높은 시기이고 본 연구에서 MRSA 보균율이 30%대 후반에 이를 정도로 높아 외부에서 전원되는 신생아를 대상으로 하는 MRSA 감시배양검사는 필요할 것으로 사료되며, 이를 통해 NICU 및 신생아실에서의 MRSA 전파를 예방하는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

또한 항생제 감수성 결과를 토대로 볼 때 CA-MRSA로 추정되는 균주가 65.7%, HA-MRSA로 추정되는 균주가 34.3%로 나왔다. 이는 출생했던 의료기관에 CA-MRSA가 이미 정착해 있을 가능성이 높다고 생각되며, 지역산부인과나 종합병원의 분만실, 신생아실을 대상으로 한 지속적이고도 정기적인 MRSA 감시배양검사가 시행된다면 신생아에서의 MRSA 보균과 감염증을 줄이는 데 큰 기여를 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적: 황색포도알균의 보균율은 신생아에서 가장 높다고 알려져 있고, 황색포도알균의 보균은 곧 그 균주에 의한 감염증으로 이어질 위험이 높아진다. 본 연구에서는 신생아황달로 입원한 환아에서의 황색포도알균과 MRSA의 보균율을 조사하였고, 신생아황달의 대부분이 모유황달이나 생리적황달임을 감안하여 이를 통해 간접적으로 건강한 신생아의 황색포도알균 및 MRSA 보균율을 추정하고자 하였다.

방 법: 2006년 1월부터 2010년 12월까지 성애병원과 광명성애병원 신생아집중치료실에 황달로 입원한 환아 545명을 대상으로 하였다. 입원 첫날 멸균된 면봉으로 비강과 서혜부를 도찰하여 얻은 검체를 세균배양을 통해 황색포도알균을 동정하고 다시 항생제감수성 검사를 통해 메티실린내성 여부를 판정한 결과를 후향적으로 조사하였다.

결 과: 총 545명의 환아가 본 연구에 포함되었고, 이 중 318명의 비강과 서혜부에서 황색포도알균이 분리되어 보균율은 58.3%였고 214명의 환아에서는 MRSA가 분리되어 MRSA 보균율은 39.3%였다. 또한 분리된 MRSA를 항생제 감수성 결과를 토대로 분석하였을 때, CA-MRSA로 추정되는 균주는 65.7% (142/216), HA-MRSA로 추정되는 균주는 34.3% (74/216)였다.

결 론: 39.3%의 MRSA 보균율로 미루어볼 때, 외부에서 전원되는 신생아를 대상으로 한 MRSA 감시배양검사는 필요하다고 생각된다. 또한, MRSA 균주 중 CA-MRSA 가능성 균주가 65.7%로 높게 나와 이미 지역내 산부인과 및 분만실 등에 CA-MRSA 균주가 정착해 있을 가능성이 높다고 생각되며 이에 대한 지속적이고도 정기적인 MRSA 감시배양검사도 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, Leeuwen WV, Belkum AV, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:751-62.
- 2) Choi EH. Clinical manifestation and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2009;16:1-5.
- 3) EIFF CV, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001;344:11-16.
- 4) Huang YC, Chou YH, Su LH, Lien RI, Lin TY. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2006;118:469-74.
- 5) Patel M. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Drugs* 2009;69:693-716.
- 6) Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003;290:2976-84.
- 7) Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? *Clin Infect Dis* 2008;46:787-94.
- 8) Popovich K, Hota B, Rice T, Aroutcheva A, Weinstein RA. Phenotypic prediction rule for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2007;45:2293-5.
- 9) Millar BC, Loughrey A, Elborn JS, Moore JE. Proposed definitions of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *J Hosp Infect* 2007;67:109-13.
- 10) Gregory ML, Eichenwald EC, Puopolo KM. Seven-year experience with a surveillance program to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2009;123:e790-6.
- 11) Kim DH, Kim SM, Park JY, Cho EY, Choi CH. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among neonatal unit staffs and infection control measures. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2009;16:131-41.
- 12) Matouskova I, Janout V. Current knowledge of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008;152:191-202.
- 13) Lee YJ, Kim HJ, Byun SY, Park SE, Park HJ. Risk factors associated with complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in neonates. *Korean J Pediatr* 2010;53:173-7.
- 14) Cimolai N. *Staphylococcus aureus* outbreaks among newborns: new frontiers in an old dilemma. *Am J Perinatol* 2004;20:125-36.
- 15) Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, Silva GD, Kantzanou MN, Crook D, et al. Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J Clin Microbiol* 2003;41:5718-25.
- 16) Ko KS, Lee JY, Baek JY, Peck KR, Rhee JY, Kwon KT, et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* nasal carriage from children attending an outpatient clinic in Seoul, Korea. *Microb Drug Resist* 2008;14:37-44.
- 17) Kim YM, Oh CE, Kim SH, Lee J, Choi EH, Lee HJ. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* from healthy children attending day care center. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2010;17:9-15.
- 18) Shakya B, Shrestha S, Mitra T. Nasal carriage rate of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among at National Medical College Teaching Hospital, Birgunj, Nepal. *Nepal Med Coll J* 2010;12:26-9.
- 19) Alfaro C, Mascher-Denen M, Fergie J, Purcell K. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in patients admitted to Driscoll Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:459-61.
- 20) Nakamura MM, Rohling KL, Shashaty M, Lu H, Tang YW, Edwards KM. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the community pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:917-22.
- 21) Creech CB, Kernodle DS, Alsentzer A, Wilson C, Edwards KM. Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:617-21.
- 22) Kim ES, Song JS, Lee HJ, Choe PG, Park KH, Cho JH, et al. A survey of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1108-14.
- 23) Ko KS, Park S, Peck KR, Shin EJ, Oh WS, Lee NY, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread by neonates transferred from primary obstetrics clinics to a tertiary care hospital

- in Korea. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:593-7.
- 24) Kim SM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Korean J Pediatr Infect Dis 1997;4:201-9.
- 25) Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. Clin Infect Dis 2003;36:281-5.
- 26) Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. Clin Infect Dis 2004;39:776-82.
- 27) Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among healthy newborns—Chicago and Los Angeles County, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006;55:329-32.
- 28) Diederer BM, Kluytmans JA. The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect 2006;52:157-68.
- 29) Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis 2003;9:978-84.
- 30) Regev-Yochay G, Rubinstein E, Barzilai A, Carmeli Y, Kuint J, Etienne J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatal intensive care unit. Emerg Infect Dis 2005;11:453-6.
- 31) Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near-term previously healthy neonates. Pediatrics 2006;118:874-81.
- 32) Choe YJ, Lee SY, Sung JY, Yang MA, Lee JH, Oh CE, et al. A review of *Staphylococcus aureus* infections in children with an emphasis on community-associated methicillin-resistant *S. aureus* infections. Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:150-61.
- 33) Seybold U, Halvosa JS, White N, Voris V, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of community origin in intensive care nurseries. Pediatrics 2008;122:1039-46.
- 34) Al-Tawfig JA. Father-to-infant transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:636-7.
- 35) Chen KT, Huard RC, Della-Latta P, Saiman L. Prevalence of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pregnant women. Obstet Gynecol 2006;108:482-7.
- 36) Thompson DJ, Gezon HM, Rogers KD, Yee RB, Hatch TF. Excess risk of staphylococcal infection and disease in newborn males. Am J Epidemiol 1966;84:314-28.
- 37) Singh K, Gavin PJ, Vescio T, Thomson RB, Deddish RB, Fisher A, et al. Microbiologic surveillance using nasal cultures alone is sufficient for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in neonates. J Clin Microbiol 2003;41:2755-7.