

단일병원 신생아 환자의 메티실린내성 황색포도알균 보균율

을지대학교 의과대학 서울을지병원 소아청소년과, 예방의학교실*

최수영 · 한상우 · 윤혜선 · 기모란*

Colonization Rate of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Neonates: A Single Center Experience

Soo Young Choi, M.D., Sang Woo Han, M.D., Hye Sun Yoon, M.D., and Moran Ki, M.D.*

Department of Pediatrics, Eulji University, Seoul Eulji Hospital, Seoul, Korea

Department of Preventive Medicine*, Eulji University, Daejeon, Korea

Purpose: The aim of this study is to investigate the colonization rate of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in neonates by different clinical characteristics, to presume the origin of MRSA acquisition, and to identify the risk factors associated with MRSA colonization.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 1,733 neonates admitted to Seoul Eulji hospital Neonatal Intensive Care Unit between January 2008 and December 2011. Nasal, inguinal and rectal swab specimens were obtained upon admission and each week until discharge. We classified the route of MRSA acquisition as; hospital associated (HA-MRSA) and community associated (CA-MRSA) according to the case definition.

Results: Among 1,733 neonates, 415 (23.9%) were colonized with MRSA. Gestational age, birth weight, delivery type, maternal antibiotics usage before delivery, birth place and care place before admission were influencing factors in colonization of MRSA. The colonization rate was significantly high in neonates without maternal prophylactic antibiotics use before delivery than in the other group (relative risk 2.77, 95% CI 1.88–4.07; $P<0.01$), and outborns showed higher MRSA colonization rate compared to inborns (relative risk 2.28, 95% CI 1.17–4.42; $P=0.015$).

Conclusion: We identified the neonatal MRSA colonization rate to be 23.9%. We estimated HA-MRSA colonization rate to be 10% (51/511) and CA-MRSA colonization rate to be 36% (309/858). We ascertained that risk factors in MRSA colonization in neonates were prophylactic use of antibiotics in mothers and the birth place. (Korean J Pediatr Infect Dis 2012;19:111–120)

Key Words : *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Colonization, Newborn

서론

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)은 정상적으로 비강, 피부, 서혜부, 회음부, 인두, 액와 등에 상재하여 집락을 형성하는 병원성 세균으로¹⁾ 경미한 피부감염을 비롯하여 중증의 균혈증을 초래하여 심내막염, 폐렴, 골수

염, 수막염 등의 화농성 전이병소를 일으키고, 패혈성 쇼크, 호흡곤란 증후군 등의 급성 합병증을 유발하는 것으로 알려져 있다²⁾. 특히, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)에 의한 병원감염은 증가하고 있고, 신생아중환자실에 입원하는 신생아들에게는 중증감염을 일으켜서 심한 경우 사망에 이르게 할 수도 있으며, 병원내 입원환아들 사이에 돌발감염(outbreak)을 일으키는 원인균으로도 잘 알려져 있다^{3, 4)}.

신생아에서 MRSA 감염과 연관된 위험요소로는 어린 재태연령, 저체중출생아, 침습적 시술, 장기간의 입원기간, MRSA의 보균이 중요한 위험인자로 알려져 있는데⁵⁾

접수 : 2012년 9월 15일, 수정 : 2012년 10월 24일

승인 : 2012년 10월 24일

책임저자: 윤혜선, 서울을지병원 소아청소년과

Tel : 02)970-8225, Fax : 02)976-5441

E-mail : yhs3211@eulji.ac.kr

⁶⁾, MRSA 보균자의 효율적인 관리를 위해서는 발견 후 적절한 처치와 손위생 등을 포함한 감염관리가 효과적이거나, 사전에 MRSA 보균의 기원과 위험요인을 밝히는 것이 중요하다. 국내 연구에서 Park 등⁷⁾은 소아의 MRSA 비강 내 보균율을 약 6.6%까지 보고하고 있으나, 신생아에 대한 보고는 미흡한 실정으로, Kim 등⁸⁾이 신생아 비강 내 MRSA 보균율을 17-50%, Na 등⁹⁾이 39.3%로 보고한 바 있다. Na 등은 분리된 MRSA를 항생제 감수성 결과를 토대로 의료기관 연관 MRSA (healthcare-associated MRSA, HA-MRSA)로 추정되는 균주가 34.3%, 지역사회 연관 MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA)로 추정되는 균주가 65.7%로 보고하였다. 최근 전세계적으로 CA-MRSA의 병원내 감염원으로서의 역할이 증가하고 이에 대한 많은 연구가 이루어지고 있는데, 신생아중환자실에서는 환자의 가족과 환자를 돌보는 의료진들이 CA-MRSA 보균자인 경우에 전파요인으로 작용할 수 있고, 건강하게 출생하여 퇴원한 후 지역사회에서 MRSA를 획득하고 빠른 시간내에 재입원하는 신생아의 경우에 병원내에 전파시킬 가능성을 가지고 있다¹⁰⁾.

현재 성인과 소아에서 MRSA 병원내 감염의 위험요인에 대한 연구^{3, 11, 12)}는 많은 상태이나, 신생아를 대상으로 한 연구는 드물다. 신생아가 MRSA 보균이 되면 균이 없어질 때까지 오랜 시간이 걸리고, 신생아 MRSA 보균이 병원내 감염원으로 전파될 위험성이 있어서 신생아 MRSA 보균에 대해서 기원, 위험요인을 알아두고 관리와 예방에 최선을 다하는 것이 요구되나, 신생아 MRSA 보균율이 지역별, 병원별, 환자 구성별 등 다양한 요소에 따라서 차이를 보여 줄 것으로 예상되어 각각의 특성을 고려하여 보균율을 살펴보는 것이 필요할 것으로 생각된다.

이 연구의 목적은 단일 병원 신생아입원실에 입원한 신생아를 대상으로 MRSA 보균율을 알아보고, 그 기원을 추정해 보며, MRSA 보균에 영향을 미치는 요소들을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2008년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 을지대학교 서울 을지병원 신생아 입원실에 입원하여 MRSA 감시배양검사를 시행받은 신생아를 대상으로 하였고, 입원 후 48시간 이내에 사망하거나 전원한 경우, MRSA 감시배양검사가 누락된 경우는 제외하여 총 1,733명의 환자가 포함되었다.

2. 조사내용

대상환자의 의무기록을 후향적으로 조사하여 재태연령, 출생체중, 성별, 분만방법, 출생장소, 산모의 분만전 예방적 항생제 사용여부, 입원전까지 체류 장소, 침습적 시술(중심혈관 내 카테터 삽입, 제대 정맥 카테터 삽입, 제대 동맥 카테터 삽입, 기도삽관) 여부와 기간 등을 조사하였다. 대상환자에서 매회 실시한 MRSA 감시배양결과를 조사하였고, 이에 따라서 보균자와 비보균자로 나누었다. 동일 환자에서 입원기간 중 MRSA 양성이 음성이 되었다가 다시 양성이 되는 경우도 1명의 보균자로 산정하였다.

3. MRSA 감시배양

본원 신생아입원실은 1개의 격리병실을 포함한 8병상의 신생아집중치료실과 15병상의 일반신생아입원실, 1개의 외부에서 입원하는 환자들을 위한 격리실 등, 총 4개의 독립된 구획으로 나누어져 있다. 입원기준은 본원에서 출생하여 출생 직후부터 입원치료가 필요한 신생아 중 신생아집중치료실 입원기준에 부합하는 환자는 신생아집중치료실로 입원하였고, 그 외 신생아집중치료실 입원기준에 맞지 않으나 입원치료가 필요한 환자는 일반신생아입원실로 입원하였다. 이들은 신생아입원실 감염관리 지침에 따라서 입원 7일 이내에 양측비강, 양측서혜부, 직장에서 일차 MRSA 감시배양검사를 시행하였고, 이후 퇴

원 시까지 매주 반복 시행하였다. 출생장소와 무관하게 타 병원에서 전원되어 오거나, 집, 조리원, 복지시설 등 외부에서 체류하다가 입원하는 경우에는 생후 28일 미만의 신생아만 입원 가능하였고, 이들은 격리실에 입원하여 입원당일에 같은 부위에서 일차 MRSA 감시배양검사를 시행하여 퇴원 시까지 매주 반복 시행하였다. 이들은 일차 MRSA 감시배양 결과에서 음성으로 확인되면 상태에 따라서 신생아집중치료실과 일반신생아입원실로 이동하였다.

4. MRSA 보균자의 관리

모든 환자에서 MRSA 감시배양을 실시한 세 곳 중 한 곳이라도 MRSA가 검출되면 보균자로 분류하여 격리방으로 이동하고 접촉격리 하였다. 환자의 물품은 개별사용 하였고, 환자를 다루는 의료인은 가운과 멸균장갑을 착용하고 환자를 진찰하였으며, 환자에서 나오는 물품도 따로 처리하였다. 치료는 다음 검사일까지 2% mupirocin 연고(Bactroban[®], Hanall Biopharma, South Korea)를 하루 2회 양쪽 비강에 면봉으로 도포하였고, MRSA 추적 검사에서 음성이 되면 치료를 중단하고 격리를 해제하였다.

5. MRSA 분리, 동정 및 항생제 감수성 검사

비강과 서혜부를 도찰한 면봉을 7.5% NaCl이 첨가된 혈액천배지(blood agar plate)에 접종하고 37°C에서 24시간 배양한 후, 백색의 집락을 보이거나 베타 용혈을 나타내는 경우 mannitol salt agar (MSA)에 다시 접종하였다. MSA를 다시 35°C, 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 Vitek system (Bio-Merieux, Burham, NC, USA)을 사용하여 황색포도알균임을 재확인하였다. 항균제 감수성 검사는 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 지침¹³⁾에 따라 12가지 항균제(oxacillin, penicillin, erythromycin,

clindamycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, gentamicin, chloramphenicol, ciprofloxacin, tetracycline, rifampin, teicoplanin, vancomycin)에 대해 원판확산법을 시행하였다.

6. 통 계

자료 분석을 위한 통계처리는 IBM SPSS Stastics version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 분석하였다. 빈도 비교에는 Chi-square test를 시행하였고, 생존분석방법을 이용하여 MRSA 보균 확인까지의 시간을 고려한 분석을 시행하였다. 단변량 분석은 Kaplan Meier 생존분석을 실시하였으며 요인별 생존을 비교에는 log-rank test를 사용하였다. 다변량 분석은 Cox 회귀모형을 사용하였다.

결 과

1. 환자의 특성별 MRSA 보균율

대상환자 1,733명 중 MRSA 보균자는 415명으로 전체 MRSA 보균율은 23.9%였다. 보균율을 재태연령별로 살펴보면 28주 이하 환자에서는 34.8%, 29-32주 사이에는 12.8%, 33-36주 사이에는 10.7%, 37주 이상 만삭아에서는 28%로 차이를 보였다($P<0.001$). 출생체중 구간별로는 1,000 g 이하에서 33.3%, 1,001-1,500 g 사이에는 16.9%, 1,501-2,500 g 사이에는 10.1%, 2,500 g 초과에서는 28.2%로 차이를 보였다($P<0.001$). 남녀간 보균율 차이는 없었으며($P=0.270$), 분만 방식이 질식분만인 경우에 보균율이 28.6%로 제왕절개술의 16.9%에 비해서 높았다($P<0.001$). 분만전 산모에게 항생제를 투여한 경우에 보균율이 8.8%로 투여받지 않았던 경우의 31.1%에 비해서 낮았다($P<0.001$). 출생장소별로 본원에서 출생한 경우에 10.1%, 외부에서 출생하여 입원한 경우에 30.8%로 차이를 보였다($P<0.001$). 입원전 체류장소별로 살펴보면 본원에서 출생한 후 계속 입원하

고 있었던 경우에는 10.0%, 타병원의 경우에는 15.1%, 집의 경우에는 33.9%, 조리원의 경우에는 39.0%로 입원 전 채류지에 따라서 보균율의 차이를 보였다($P<0.001$) (Table 1).

2. 시간경과에 따른 MRSA 획득과 감염

MRSA 보균자만을 대상으로 입원 후 MRSA 보균이 처음 확인될 때까지 시간은 평균 2.6 ± 8.3 일(입원일-69일)이었다. 이것을 체중별로 살펴보면 출생체중이 1,500 g 이하인 경우는 18명으로 평균 28.1 ± 21.6 일, 1,501-2,500 g 사이는 37명으로 10.6 ± 8.8 일, 2,500 g 초과인

경우는 360명으로 평균 0.59 ± 2.4 일이 걸렸다. 전체 환자를 대상으로 시간별로 살펴보면 체중이 1,500 g 이하인 경우에 입원시 비보균 상태였다가 빠르게 MRSA 보균자가 되며, 1,501-2,500 g 사이의 환자들도 대부분 입원시에 비보균 상태였으나 1,500 g 이하인 경우에 비해서는 조금 느린 속도로 MRSA 보균자가 되며, 2,500 g 초과인 경우에는 대부분 입원시에 이미 MRSA 보균상태인 경우가 많았다($P<0.001$) (Fig. 1). MRSA 보균자만을 대상으로 입원 전에 거주지역을 지역사회(집, 조리원, 시설)와 타병원, 본원으로 나누어서 살펴보았을 때 지역사회에서 있다가 입원한 환자는 309명으로 평균 0.0 ± 0.5

Table 1. Methicilin- resistant *Staphylococcus aureus* Colonization Rates in Neonates according to Clinical Characteristics

	Totals (% within column)	MRSA colonizer No. (%)	MRSA non-colonizer No. (%)	P-value
Gestational age (week)				<0.001
≤28	23 (1.3)	8 (34.8)	15 (65.2)	
29-32	86 (5.0)	11 (12.8)	75 (87.2)	
33-36	338 (19.5)	36 (10.7)	302 (89.3)	
≥37	1,286 (74.2)	360 (28.0)	926 (72.0)	
Birth weight (g)				<0.001
≤1,000	18 (10.4)	6 (33.3)	12 (66.7)	
1,001-1,500	71 (41.0)	12 (16.9)	59 (83.1)	
1,501-2,500	367 (21.2)	37 (10.1)	330 (89.9)	
>2,500	1,277 (73.7)	360 (28.2)	917 (71.8)	
Gender				0.270
Male	976 (56.3)	224 (23.0)	752 (77.0)	
Female	757 (43.7)	191 (25.2)	566 (74.8)	
Delivery type				<0.001
Vaginal delivery	1,045 (60.3)	299 (28.6)	746 (71.4)	
Cesarean section	688 (39.7)	116 (16.9)	572 (83.1)	
Maternal antibiotic therapy				<0.001
Positive	558 (32.2)	49 (8.8)	509 (91.2)	
Negative	1,175 (67.8)	366 (31.1)	809 (68.9)	
Birth hospital				<0.001
Inborn	573 (33.1)	58 (10.1)	515 (89.9)	
Outborn	1,160 (66.9)	357 (30.8)	803 (69.2)	
Care place				<0.001
Study hospital	511 (29.5)	51 (10.0)	460 (90.0)	
Other hospital	364 (21.0)	55 (15.1)	309 (84.9)	
Home	513 (29.6)	174 (33.9)	339 (72.1)	
Facility (Joriwon)	336 (19.4)	131 (39.0)	205 (61.0)	
Others	9 (0.5)	4 (44.4)	5 (55.6)	
Total	1733 (100.0)	415 (23.9)	1,318 (76.1)	

일에 보균이 되어 대부분 입원시부터 MRSA 보균상태였고, 타병원에서 전원 온 53명은 평균 3.3 ± 5.6 일, 본원에서 입원하고 있던 환자는 51명으로 17.7 ± 16.1 일이 걸렸다. 전체 환자를 대상으로 시간별로 살펴보면 지역사회에서 입원한 환자들은 대부분이 입원기간이 짧아서 다음번 MRSA 감시배양 검사 전에 퇴원하는 경우가 대부분이었고, 본원에서 출생하여 본원에서 치료받는 환자들은 시간이 경과하면서 MRSA 보균자가 되었다($P < 0.001$) (Fig. 2).

대상환자들 중에서 MRSA 보균 후에 균혈증이 발생한 경우는 총 3명(0.7%)이었고, 피부감염, 결막염, 제대염 등의 기타 감염소견을 보인 경우는 총 7명(1.7%)이었다. 균혈증이 발생한 환자는 재태연령 28주의 초극소저체중 출생아로 생후 28일에 MRSA 보균자가 되었고 10일 뒤에 MRSA 패혈증이 발생한 환자로 중심정맥관 카테터를 삽입한 상태였고, 다른 한명은 재태연령 33주, 저체중출생아로 생후 15일에 보균자가 되었고 3일 뒤에 MRSA 패

혈증이 발생하였으며, 나머지 한명은 만삭아로 생후 3일째 보균자가 되었고 9일 뒤에 MRSA 패혈증이 발생하였다.

3. 대상환자의 침습적 시술 시행여부

전체 대상환자 중 중심혈관 내 카테터 삽입을 시행받았던 환자는 85명이었으며 이중 21.2% (18/85명)가 MRSA 보균자였고, 제대 정맥내 카테터 삽입을 시행받았던 환자 중에 MRSA 보균자는 16.4% (20/122명)였다. 제대 동맥내 카테터 삽입을 시행받았던 환자 중에는 14.1% (13/92명), 기도삽관을 실시한 환자는 15% (30/200명)가 MRSA 보균자였다(Table 2).

4. MRSA 보균에 영향을 주는 요인들의 다변량 분석

단변량 분석에서 유의한 결과를 보여준 여러 요인들에 대하여 각 변수들의 영향을 보정한 상태에서 이들이 MRSA 보균에 미치는 독립적인 영향을 평가하고자 다변량 분석

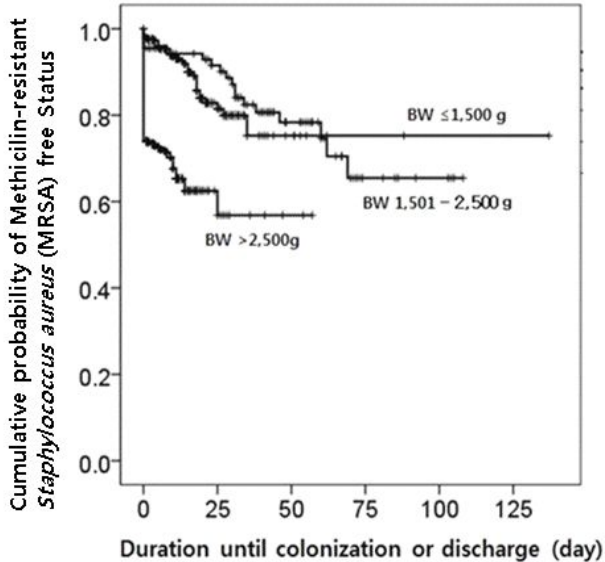


Fig. 1. Kaplan-Meier estimated cumulative probability of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization free status in hospitalized neonates by birth weight group. Neonates less 1,500 g were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* non-colonizer when they were admitted. But they rapidly became methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonizer over time. Most neonates excess 2,500 g tended to be methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonizer when they admitted.

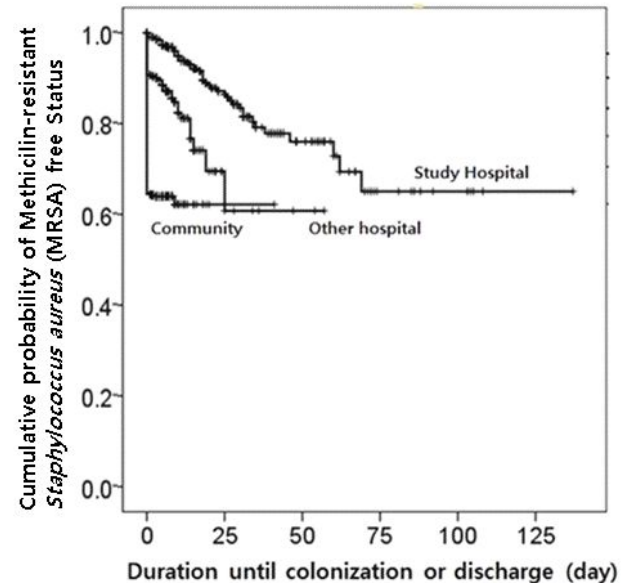


Fig. 2. Kaplan-Meier estimated cumulative probability of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization free status in hospitalized neonates by care place group. Neonates from community had shorter hospitalized days than inborn neonates. Inborn neonates became methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonizer over time. Community means home, private facility (Joriwon) or public facility.

Table 2. Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* Colonization Rates in Neonates by Invasive Procedures

	Total No.	MRSA colonizer No. (%)	MRSA non-colonizer No. (%)
C-line	85	18 (21.2)	67 (78.8)
UVC	122	20 (16.4)	102 (83.6)
UAC	92	13 (14.1)	79 (85.9)
A-line	83	9 (10.8)	74 (89.2)
Intubation	200	30 (15.0)	170 (85.0)

Abbreviations : C-line, central venous catheter; UVC, umbilical venous catheter; UVA, umbilical artery catheter; A-line, arterial line

Table 3. Risk Factors for Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in Neonates Analyzed With Cox Regression Model

Variables	Comparison group	Odd ratio	95% Confidence interval		p-value
			Lower	Upper	
Birth weight					0.054
1,501–2,500 g	≤1,500 g	0.83	0.44	1.57	0.557
>2,500 g		1.41	0.72	2.76	0.316
Birth place					
Outborn	inborn	2.28	1.17	4.42	0.015
Care place					0.001
Community	study hospital	1.85	0.90	3.80	0.097
Other hospital		1.02	0.48	2.13	0.969
Maternal prophylactic antibiotics					
Non-use	use	2.77	1.88	4.07	0.000
Intubation					
Intubated	not intubated	1.57	0.97	2.54	0.065

Full model included birth weight, birth place, care place, maternal antibiotics, C-line, UVC, UAC, A-line and intubation. Abbreviations : C-line, central venous catheter; UVC, umbilical venous catheter; UVA, umbilical artery catheter; A-line, arterial line.

을 시행하였다. 출생체중은 단변량 분석에서는 유의하였으나 다변량 분석에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 출생장소가 외부병원인 경우가 본원인 경우에 비해서 MRSA 보균자가 될 위험율이 2.3배(OR=2.28; 95% CI, 1.17–4.42) 높았다. 체류 장소에 따라서는 유의한 차이를 보였으나 본원에 체류했던 환자를 기준으로 비교하였을 때 지역사회 환자, 타병원에서 입원한 환자를 세분해서 살펴보면 차이가 없었다. 산모에서 분만전 예방적 항생제를 투여하지 않은 경우가 투여한 경우에 비해서 MRSA 보균자가 될 위험율이 2.8배 높았다(OR=2.77; 95% CI, 1.88–4.07). 기도삽관을 실시한 경우는 경계역의 유의성을 나타내었다(Table 3).

고 찰

MRSA는 성인 뿐만 아니라 신생아에서 병원내 감염을 일으키는 중요한 균주로 특히, 신생아중환자실의 고위험 환자에서 균혈증을 일으키는 중요한 원내감염균으로 알려져 있다^{3, 4)}. 2010년 본원에서 실시한 연구¹⁴⁾에서는 1,500 g 미만의 극소저체중출생아에서 병원내 감염은 16.1%였으며 이중 황색포도알균 감염이 21.3%로 가장 높은 비중을 차지한다고 보고한 바 있다.

MRSA 감염 예방과 치료를 위해서 위험요인을 밝히는 것은 중요하다. MRSA의 보균이 감염의 위험요인이 된다는 연구로 Davis 등¹⁵⁾은 일반 성인 입원환자 758명을 대

상으로 입원 시에 MRSA를 보균하고 있던 환자는 이후에 MRSA 감염이 발생할 위험이 Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 보균자와 비보균자에 비해서 각각 13배, 9.5배 높았다고 보고하였다. 또 다른 연구^{16, 17)}에서는 중환자실에 입원한 성인환자에서 MRSA 보균 후에 MRSA 감염이 되는 비율을 29-35%로 보고하였다. 본 연구에서 MRSA 보균 후에 균혈증이 발생한 환자는 총 3명(0.7%)으로 감염율은 낮게 나타났는데 이들 모두 보균상태에서 패혈증이 발병하여 감염 원인이 MRSA 보균에 의한 것이라고 의심해 볼 수 있으나 명확한 인과관계를 설명할 수는 없었다.

MRSA의 보균율은 국가, 장소, 연령, 건강상태, 체류시설, 조사대상 등 다양한 특성에 따라서 달라질 것으로 생각된다. 외국의 경우 Gorwitz 등¹⁸⁾의 연구에 의하면 2003-2004년에 1세 이상의 소아와 성인에서 시행된 황색포도알균의 보균율은 28.6%였으며, 이중 MRSA 보균율은 1.5%였고, 1세에서 19세 사이의 MRSA 보균율은 1.3%였다. 외국의 성인 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 한 Chaix 등¹⁹⁾의 연구에서 MRSA 보균율은 4%였다. 소아의 경우, 외국에서 조사된 Alfaro 등²⁰⁾의 연구에 따르면 비강내 MRSA 보균율은 외래환자에서 0.6-9.2%, 놀이방에 다니는 소아의 경우 0.5-24%, 입원환자의 경우 5.8%로 다양하게 보고하고 있다. 국내에서 조사된 연구로는 2008년에 Kim 등²¹⁾은 어린이집에 다니는 26개월에서 74개월 사이의 소아에서 비강내 황색포도알균과 MRSA의 보균율을 38%와 9.3%로 보고하였다. 신생아에 대한 연구는 Kim 등²²⁾이 2007년부터 2009년 사이에 신생아중환자실에 입원환자를 대상으로 MRSA 검사를 시작하여 감시배양만 시행했던 시기에 MRSA 보균율을 31%, 이후 적극적인 격리프로그램을 시행했던 시기에 20.9%, 적극적 격리프로그램과 소독제를 동시에 사용했던 시기에 11.8%로 달라진 보균율을 보고하였고, 2010년에 Na 등⁹⁾은 신생아황달을 주소로 입원한 비교적 건강한 신생아를 대상으로 MRSA 보균율을 39.3%로 보고하였다. 본 연구에서는 미숙아, 만삭아, 본원출생아, 외부출생아, 전원아, 지역사회 체류아를 모두 포함하여 생후 28

일 미만의 신생아를 대상으로 조사한 MRSA 보균율이 23.9%로 비교적 높은 수치를 보였다. 대상환자의 서로 다른 특성을 고려해서 세분하여 살펴보았을 때, 재태연령이 28주 이하이거나 출생체중이 1,000 g 이하인 경우에 MRSA 보균율이 33.3-34.8%로 높는데, 이는 초극소저체중출생아의 경우에 입원기간이 길고 침습적 시술의 빈도가 높은 것이 영향을 주었을 것으로 생각되나 대상환자의 숫자가 적어서 이를 초극소저체중출생아의 MRSA 보균율로 보기에는 무리가 있다. 재태연령 29주 이상, 출생체중 1,001 g 이상의 미숙아에서는 MRSA 보균율이 약 10.1-16.9%를 보여 초극소저체중출생아보다 급격히 낮아지는데 이들은 상대적으로 미숙아에서 올 수 있는 중증 질환을 동반할 가능성이 적고 침습적 시술도 적게 사용하며 입원기간도 짧고 출생후 퇴원 시까지 감염관리가 되는 병원내 체류하는 경우가 많은 것이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 만삭아 혹은 출생체중 2,500 g을 초과하는 경우에는 MRSA 보균율이 28%로 높는데 이것은 대부분 지역사회에서 체류하면서 이미 MRSA를 획득하고 입원하는 경우가 많은 것이 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

MRSA는 항생제를 많이 사용하는 병원 환경에서 주로 감염을 일으키고 지역사회에서는 보균율이 낮고 감염을 잘 일으키지 않는 것으로 알려져 있는 HA-MRSA와 병원환경과 무관하게 지역사회에서 획득하고 주로 소아나 젊은 청년에서 피부 및 연조직 감염을 일으키고 β -lactam 계열의 항생제를 제외한 나머지 항생제에는 감수성을 보이며 지역별로 특이한 유전자를 지닌 것으로 알려져 있는 CA-MRSA로 나눌 수 있다²³⁾. 최근 신생아중환자실에 입원한 환자에서 정확한 획득과정은 알 수 없지만 CA-MRSA가 증가하고 있다는 보고²⁴⁾가 있는데, 이것은 환자의 가족과 환자를 돌보는 의료진들이 CA-MRSA 보균자인 경우에 입원환자에게 MRSA를 전파시켰을 가능성을 보여준다²⁵⁾. 2005년 Regev-Yochay 등¹⁰⁾은 유전학적 방법으로 HA-MRSA만 감염원으로 있는 신생아중환자실에서 지역사회의 CA-MRSA와 동일한 CA-MRSA가 발견되어서 CA-MRSA가 신생아중환자실에 감염된 부

모 혹은 보균하고 있는 의료인에 의해서 유입되었을 가능성을 보고하였다. 본 연구에서는 동정된 MRSA의 유전학적 검사를 시행하지 못해서 미숙아에서 동정된 MRSA와 만삭아 혹은 지역사회에서 체류하다 입원한 환자에서 동정된 MRSA가 다른 기원을 가지고 있을 것으로 추정되나 이를 명확하게 밝힐 수 없었고 단지 환경적인 차이만을 가지고 추정해 보았다.

분만방법에 따라서 MRSA 보균율의 차이를 고려해 볼 수 있는데, MRSA가 산모의 질 혹은 직장에 보균된 상태에서 질식분만으로 출생한 신생아는 출생과정에서 MRSA를 획득하게 될 것으로 추정해 볼 수 있다. 이를 뒷받침할 만한 연구로 2005년 미국의 Chen 등²⁶⁾은 17.1%의 산모가 질 혹은 직장에 황색포도알균을 보균하고 있었고, 0.5%의 산모가 MRSA 보균자였으며, 대부분이 CA-MRSA였음을 보고하였다. 반면에 다른 연구²⁷⁾에서는 제왕절개로 출생한 신생아에서 MRSA 감염이 더 많았다고 보고하여 아직은 이견이 많은 상태이다. 본 연구에도 질식분만으로 출생한 신생아에서 MRSA 보균율이 높게 나왔으나 다변량 검사에서는 제왕절개로 출생한 신생아와 통계적 차이가 없었다.

분만 전에 산모에게 투여하는 항생제는 주로 산모감염이 의심되거나 산모의 감염이 태아에게 영향을 미칠 것을 우려해서 투여하게 되는데 본 연구에서 분만 전에 산모가 항생제를 투여받지 않은 상태에서 출생한 신생아가 그렇지 않은 신생아에 비해서 MRSA 보균이 될 위험성이 2.8배 높게 나타났다. 산과에서 분만중(intrapartum) 산모에게 투여하는 예방적 항생제는 페니실린계열로 산모의 질에 상재하는 group B streptococcus로 인한 신생아의 초기감염을 예방하기 위해서 적응증이 있을 때 투여된다²⁸⁾. 그러나, 본 연구에서 대부분의 신생아가 외부에서 출생하여 산모에게 투여된 항생제의 종류를 조사하기 어려웠던 점과 신생아에서 검출된 MRSA 균주의 항생제 감수성 여부를 조사하지 않은 제한점이 있어서 향후 보완하여 살펴보아야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서 출생장소가 타병원인 경우에 본원에서 출생한 경우에 비해서 MRSA 보균자가 될 확률이 2.3배 높

게 나타났고, 입원전까지 지역사회(집, 조리원)에 체류했던 경우에는 MRSA 보균율이 30%를 넘었는데, 이는 출생장소와 입원전 체류지가 본원인 경우에는 지역사회에 노출될 기회가 없었고, 타병원 출생아들은 대부분 지역사회에 체류하면서 MRSA를 획득했던 것으로 추정해 볼 수 있다. 이를 바탕으로 지역사회에 노출될 기회가 없고 출생 후부터 병원내 환경에서만 있으면서 MRSA 보균이 된 경우는 HA-MRSA로 추정해 볼 수 있는데 보균율은 10% (51/511명)였다. 반대로 건강하게 출생하여 정상 신생아실에 2-5일간 입원하고 HA-MRSA를 획득할 만한 위험요인이 동반되지 않았을 것으로 예상되며 집이나 조리원의 지역사회에 체류했다가 입원한 경우에는 CA-MRSA로 추정해 볼 수 있는데 보균율은 36% (309/858명)였다. 그러나 본원 출생 환자와 외부 출생 환자가 동시에 입원이 가능한 환경에서 체류지만을 생각해서 HA-MRSA와 CA-MRSA를 구분할 수는 없으며, 서로 영향을 주고 받았을 것으로 예상되어 이를 감안해서 해석해야 될 것이다.

MRSA 균을 획득하는데 걸리는 시간에 대해서는 아직 연구가 미흡한데, 본 연구에서는 MRSA 보균자만을 대상으로 했을 때 평균 2.6일(입원일-69일)이 걸렸는데 이는 보균자의 86.7% (360/415명)가 만삭아였고 74.5% (309/415명)가 지역사회를 통해서 입원한 경우로 대부분이 입원시 검사에서 MRSA 보균이 검출된 것이 원인으로 생각된다. 이것을 전체 1,733명을 대상으로 생존분석한 결과로 살펴보면 출생체중이 작을수록 비보균 상태에서 빠른 속도로 MRSA를 획득하는데 이는 작은 미숙아들이 MRSA 획득의 위험요인을 많이 갖고 있다는 점을 고려할 때 충분히 예측 가능한 결과이다(Fig. 1).

본 연구는 몇가지 제한점이 있는데, 건강한 신생아를 제외한 입원한 신생아만을 대상으로 하였기에 동일 지역 내에 모든 신생아의 보균율로 볼 수 없다는 점과 동정된 MRSA의 유전학적 검사를 시행하지 않고 출생체중, 재태 연령, 출생장소, 체류장소 등 환자의 특성만을 고려해서 MRSA의 기원을 추정해 보았다는 점, MRSA 감시배양 검사를 퇴원 이후에는 추적관찰하지 못했다는 점 등이다.

향후 지역사회 MRSA 보균율을 정확히 보기 위해서는 지역내 모든 신생아를 대상으로 배양검사를 실시하고, 유전형 분석검사를 시행하여 그 기원을 밝히고, 보균자의 퇴원 후 장기간 추적관찰이 이루어진다면 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 신생아 입원환자를 대상으로 한 MRSA 보균율은 23.9%였고, 환자의 특성을 고려해볼 때 HA-MRSA 보균율은 약 10%, CA-MRSA 보균율은 약 36% 정도로 추정된다. MRSA 보균율을 낮추기 위해서는 병원 내 입원환자에 대한 철저하고 지속적인 감염관리, 의료진의 손씻기 위생관리가 필수적이고, 지역사회 신생아 MRSA 보균율이 높은 것을 감안하여 외부에서 입원하는 환자의 MRSA 감시배양검사, 격리프로그램 등을 시행하여 병원 내 감염원으로 전파되는 것을 막아야겠다.

요 약

목 적: 단일 병원 신생아입원실에 입원한 신생아를 대상으로 환자의 임상적 특징에 따른 MRSA 보균율을 알아보고, 그 기원을 추정해 보며, MRSA 보균에 영향을 미치는 요소들을 살펴보고자 하였다.

방 법: 2008년 1월부터 2011년 12월까지 을지대학교 서울 을지병원 신생아 입원실에 입원하여 MRSA 감시배양검사를 시행받은 1,733명의 신생아를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. MRSA 감시배양검사는 비강, 서혜부, 직장에서 시행하였고, 퇴원 시까지 매주 반복 시행 하였다. MRSA 감시배양결과에 따라서 보균자와 비보균자로 나누었다.

결 과: 대상환자 1,733명 중에 415명(23.9%)이 MRSA 보균자였다. 제태기간, 출생체중, 분만 방식, 분만전 산모에게 항생제 투여 여부, 출생장소, 입원전 체류 장소에 따라서 MRSA 보균율에 차이를 보였다($P<0.001$). 다변량 검사에서 분만전 산모에게 예방적 항생제를 투여하지 않은 경우가 투여한 경우에 비해서 신생아가 MRSA 보균자가 될 위험도가 2.8배(OR=2.77; 95% CI, 1.88-4.07), 출생장소가 외부인 경우가 본원인 경우에 비해서 2.3배

(OR=2.28; 95% CI, 1.17-4.42) 높음을 확인하였다.

결 론: 신생아 입원환자를 대상으로 한 MRSA 보균율은 23.9%로 상대적으로 높은 보균율을 확인하였다. 환자 특성을 고려하여 추정된 HA-MRSA 보균율은 51/511명(10%), CA-MRSA 보균율은 309/858명(36%) 이었다. 본병원 신생아에서 MRSA 보균과 연관된 요인은 산모의 예방적 항생제 사용여부와 출생장소임을 확인하였다.

References

- 1) Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, Van Leewen WU, Vasn Belkum AV, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:751-62.
- 2) Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339:520-32.
- 3) Song X, Perencevich E, Campos J, Short B, Singh N. Clinical and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection on neonates in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:177-82.
- 4) Lessa FC, Edwards JR, Fridkin SK, Tenover FC, Horan TC, Gorwitz RJ. Trends in incidence of late-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in neonatal intensive care units: data from the National Nosocomial Infections Surveillance System, 1995-2004. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:577-81.
- 5) Maraqa NF, Aigbivbalu L, Masnita-lusan C, Wludyka P, Shareef Z, Bailey C, et al. Prevalence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection among infants at a level III neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2011;39:35-41.
- 6) Chung MK, Choi JH, Chang JK, Chung SH, Bae CW, Cha SH. Clinical characteristics and risk factors for staphylococcal infections in neonatal intensive care unit. *Korean J Pediatr* 2006;49:1287-95.
- 7) Park JY, Kim SD, Lee JS. Infection of methicillin-resistant *S. aureus* nasal carriage in the community pediatric population. *Korean J Epidemiol* 2006;28:171-81.
- 8) Kim DH, Kim SM, Park JY, Cho EY, Choi CH. Characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among neonatal unit staffs and infection control measures. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2009;16:

- 131-41.
- 9) Na DC, Seo JM, Lee JH, Lee WU, Kim ER. Carriage rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonates with neonatal jaundice. Korean J Pediatr Infect Dis 2011;18:143-53.
 - 10) 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.
 - 11) McHugh CG, Riley LW. Risk factors and costs associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25:425-30.
 - 12) Von Baum H, Schmidt C, Svoboda D, Bock-Hensley O, Wendt C. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in residents of German nursing homes. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:511-5.
 - 13) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th informational supplement, M100-S18. Wayne, PA: CLSI, 2008
 - 14) Kim CR, Kim SY, Park HJ, Ki MR, Yoon HS. Risk factors of nosocomial sepsis in very low birth weight infants. J Korean Soc Neonatol 2010;17:84-93.
 - 15) 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.
 - 16) Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. Clin Infect Dis 2003;36:281-5.
 - 17) Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Kallel H, Ben AA, Dumay MF, Paoli B et al. Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality and glycopeptides use. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:687-92.
 - 18) Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. J infect Dis 2008;197:1226-34.
 - 19) Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Burisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. JAMA 1999;282:1745-51.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) Kim HJ, Kang SJ, Park HK, Kim CR, Choi TY, Oh SH. The effect of eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from neonatal intensive care unit by aggressive infection control measures: isolation program and the use of chlorhexidine. Korean J Perinatol 2010;21:248-57.
 - 23) From the centers for disease control and prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-Minnesota and North Dakota, 1997-1999. JAMA 1999;282:1123-5.
 - 24) 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.
 - 25) Al-Tawfiq 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.
 - 26) 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.
 - 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) Verani JR, MaGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B Streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-36.