

한국 신생아에서 B군 사슬알균 감염증

고신대학교 의과대학 소아과학교실

오 지 은

Group B Streptococcal Disease in Korean Neonates

Chi Eun Oh, M.D.

Department of Pediatrics, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Group B streptococcus (GBS) is the leading cause of neonatal sepsis and meningitis in developed countries. This article reviews the neonatal invasive GBS disease, maternal GBS colonization, and prevention strategies in the context of recent epidemiological changes in Korea. Although Korean neonates had been supposed to have low incidence of invasive GBS disease, GBS has been recently reported to be the most common cause of invasive neonatal infection after 1990s. Among Korean pregnant women, GBS carriage rate in the vagina and rectum has been reported to be much lower than that in Western countries. However, it has increased in recent studies. For decision making about preventive strategy for neonatal GBS disease in Korea, further studies are required in terms of the incidence of neonatal GBS infection and serotype distribution. In addition, studies about maternal carriage rate and serotype distribution have to be continued. (Korean J Pediatr Infect Dis 2012;19:43-54)

Key Words : Epidemiology, Group B streptococci, Infants, Newborn, *Streptococcus agalactiae*

서 론

B군 사슬알균(Group B Streptococcus, GBS)은 생식기나 하부소화관에 무증상으로 집락화(asymptomatic colonization)될 수 있으나, 신생아와 3개월 미만의 영아에서 패혈증과 수막염의 주요 원인균이며 임신부에서 융모양막염, 산욕기 패혈증, 요로 감염, 그리고 제왕절개 수술이나 회음절개술 후의 상처 감염을 일으킬 수 있다¹⁾. 또한 임신 후반기에 생식기와 직장에 중증 집락형성(heavy colonization)된 경우 신생아의 조발형 GBS 감염(early-onset disease)의 빈도가 증가한다고 알려져 있다^{2, 3)}. 어린 영아와 임신부 외에도 노인, 면역저하자, 혹은 기저

질환이 있는 성인에서 침습성 세균 감염의 원인균이 된다²⁾.

GBS는 1960년대부터 미국과 유럽에서 신생아 패혈증과 수막염의 주요 원인으로 보고되었고, 1970년대에 이균에 의한 신생아 감염의 빈도가 급격히 증가한 이후 현재까지 신생아의 침습성 세균 감염에서 가장 흔한 원인균으로 알려져 있다^{2, 4-6)}. 국내에서 신생아의 GBS 감염 발생률은 서구 여러 나라들에 비교하면 낮은 편으로 알려져 있었지만⁷⁾, 90년대 후반부터 증가하여 근래에는 GBS가 생후 3개월 미만 영아에서 침습성 세균 감염을 일으키는 가장 흔한 균으로 보고되고 있다⁸⁾.

신생아 B군 사슬알균 감염의 특징

신생아에서 GBS 감염은 생후 6일 이내에 발병하는 조발형(early-onset disease)과 생후 7-90일 사이에 발병하는 지발형(late-onset disease)으로 나뉜다(Table

접수 : 2012년 6월 26일, 수정 : 2012년 7월 31일

승인 : 2012년 8월 2일

책임저자: 오지은, 고신대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 051)990-6532, Fax: 051)990-3065

E-mail: shine707@hanmail.net

1)²⁾. 조발형은 대개 출생 직후 혹은 24시간 내에 발병하며 경과가 급속히 진행되는 것이 특징이고 주로 폐렴이나 패혈증으로 나타난다. 조발형 질환에서 치명률은 미국의 경우 1970년대에 50%였으나 근래에는 4-9% 정도로 보고되고 있다⁹⁻¹¹⁾. 조발형 질환의 발생률은 조산아에서 만삭아에 비해 높고, 진통이 시작되거나 양막 파수가 일어났을 때 산도의 GBS 집락 정도가 높을수록 신생아로의 수직 전파 위험이 높고, 신생아의 감염이 증가한다고 알려져 있다¹²⁾. 조발형 질환의 발병과 연관된 요인은 감

염된 균주의 특징, 임신부의 산과적 합병증, 균 집락 정도와 보유 항체 농도 등이다(Table 2)¹³⁾.

지발형 질환은 주로 균혈증이나 수막염의 형태로 발현하며 약 5-10%에서는 뼈와 관절의 감염, 연조직염, 요로감염 등 국소 감염으로 나타날 수 있고, 조발형과는 달리 산모의 산과적 합병증이 동반된 경우가 드물다. 지발형 질환의 병인은 조발형에 비해 명확하게 규명되어 있지 않고, 세균이 산모에게서 수직 전파되거나 분만 후에 모체나 다른 사람으로부터 환아에게로 전달된다^{10, 14)}.

Table 1. Features of Group B Streptococcal Disease in Neonates and Infants

Feature	Early-Onset (<7 days)	Late-Onset (≥7 days)	Late, Late-Onset
Median age at onset	1 hour	27 days	>3 months
Incidence of prematurity	Increased	Not increased	Common
Maternal obstetric complications	Frequent (70%)	Uncommon	Varies
Common manifestations	Septicemia (25-40%) Meningitis (5-10%) Pneumonia (35-55%)	Meningitis (30-40%) Bacteremia without a focus (40-50%) Osteoarthritis (5-10%)	Bacteremia without a focus (common) Bacteremia with a focus (occasional)
Serotypes isolated	Ia, Ib, Ia/c (30%) II (30%) III (40% nonmeningial; 80% meningial isolates)	III (~75-80%)	Several
Mortality rate	5-10%	2-6%	Low

Adopted from reference²⁾

Table 2. Pathogenesis of Early-Onset Group B Streptococcal Infection

Feature	Comment
Strain virulence	Capsule type (e.g., III), amount of capsule and hemolysin production enhance virulence
Genital inoculum	Risk of neonatal bacteremia correlates with high density of maternal genital colonization
Premature rupture of membranes	Risk of infection increases with rupture of membranes before onset of labor
Preterm delivery	Attack rate for early-onset disease correlates inversely with birthweight and gestational age
Prolonged rupture of membranes	Risk of early-onset disease increases significantly when membranes are ruptured >12 to 18 hours before delivery
Maternal bacteriuria due to group B streptococci	Bacteriuria correlates with heavy maternal genital inoculum, premature rupture of placental membranes, and preterm delivery
Serum concentrations of immunoglobulin (Ig)G to colonizing serotype	Low levels of maternal IgG to capsular polysaccharide of colonizing strain increase risk

Adopted from reference¹³⁾

한국 임신부의 생식기 및 직장 내 B군 사슬알균 집락률의 변화

조발형 질환의 경우 임신부가 산도에 보균하고 있는 균에 의해 상행성 감염이 일어나거나 출산시 신생아가 산도를 통과할 때 균에 노출되어 감염되는 것으로 알려져 있으므로 임신부의 질 또는 직장에 GBS가 집락화 되는 것이 주요 위험인자이다¹⁵⁾. 임신부의 생식기 혹은 직장에 GBS가 집락화된 경우, 분만된 신생아의 50%에서 균이 집락화되며 이 중 1-2%에서 조발형 질환이 발생한다고 알려져 있다²⁾. 임신부의 생식기 및 직장 내 GBS 집락률은 나라나 인종마다 차이가 있으며, 미국은 25-28%이고 우리나라의 경우 2.6-5.9% 정도로 낮게 보고되었다¹⁶⁻²¹⁾. 하지만 2005년도 이후 검체를 수집하고 분석한 최근 연구들에서 우리나라 임신부의 GBS 집락률이 6.3-11.5%로 이전보다 높게 보고되고 있다²²⁻²⁴⁾.

한국 신생아에서 침습성 B군 사슬알균 감염증

신생아 패혈증의 원인균에 대한 국내 보고를 보면 1980년대의 이전의 연구에서는 *S. aureus*가 가장 주된 그람 양성균이었고, 1997년에 시행된 전국 조사에서도 *S. aureus*가 가장 흔한 원인균이었다⁷⁾. GBS는 1984년 신생아 수막염의 원인균으로 처음 보고되었고²⁵⁾, 1990년대 이후 GBS에 의한 신생아 감염증의 증례보고가 점차 증가하였다²⁶⁾. 1992-2002년까지 10년 동안의 소아 세균성 수막염의 원인균에 대한 국내 연구에서 신생아의 경우 GBS가 가장 흔한 원인균으로 보고 되었으며, 저자들은 신생아 수막염의 원인균이 *E. coli*를 포함한 그람 음성균에서 GBS를 포함한 그람 양성균으로 변화하는 양상을 보였다고 하였다²⁷⁾. 1996-2005년 동안의 세균성 수막염 원인균에 대한 연구에서도 GBS는 생후 3개월 미만의 영아에서 세균성 수막염의 가장 흔한 원인균(47.6%)으로 보고되었다²⁸⁾. 침습성 세균감염의 원인균 연구에서도 생후 3개월 미만 영아에서 침습성 세균 감염의 가장 흔한

원인균(48.1%)으로 보고되었다⁸⁾.

미국의 경우 신생아에서 조발형 GBS 질환을 예방하기 위한 분만 중 항균제의 예방적 사용(intrapartum antibiotic prophylaxis)이 시행되기 이전에는 조발형 질환(생존 출생아 1,000명당 1.7례)이 지발형(생존 출생아 1,000명당 0.45례) 보다 3배 정도 많이 발생했지만, 예방요법이 시행된 이후 조발형 질환의 발생률은 생존 출생아 1,000명당 0.34-0.37례로 크게 줄었고 지발형 질환은 큰 변화없이 유지되어 최근에는 두 질환간 발생빈도가 비슷하다^{10, 29-30)}.

GBS 침습 감염의 세계적인 질병부담을 확인하기 위해 2000년도 이후에 발표된 생후 89일 미만의 영아에서 발생한 GBS 질환 관련 문헌에 대하여 메타분석 하였을 때, 조발형과 지발형 질환의 발생률은 생존 출생아 1,000명당 0.43례와 0.24례였다³¹⁾. 지역별로 나누어서 살펴보면, 질병 발생률은 아프리카, 아메리카, 유럽, 동지중해, 서태평양, 그리고 동남아시아의 순서로 각각 생존 출생아 1,000명당 1.21례, 0.67례, 0.57례, 0.35례, 0.15례, 그리고 0.02례로 지역별로 큰 차이를 보였다³¹⁾. 국내 신생아에서 GBS 감염증의 발생률은 정확히 추정하기 힘들지만, 1999년에서 2001년까지 전북 지방에서 *Haemophilus influenzae* type b에 의한 수막염 및 침습성 감염의 발생 빈도를 알기위해 시행한 전향적인 연구에서 생후 1개월 미만의 신생아에서 GBS에 의한 수막염의 발생률은 생존 출생아 1,000명당 0.13례였다³²⁾.

국내 신생아의 GBS 감염증에서 조발형과 지발형 질환이 차지하는 비율을 정확하게 파악할 수 있는 자료는 현재까지는 없는 상황이다. 단일 기관에서 시행한 1985년부터 1999년까지의 신생아 GBS 감염증에 대한 후향적 연구에서는 전체 25례 모두가 지발형 감염이었다²⁶⁾. 1998년부터 2002년 사이에 발생한 신생아 GBS 감염증에 대한 다기관의 후향적 연구에서도 전체 38례 중 조발형이 6례(15.8%), 지발형이 32례(84.2%)로 지발형 감염증이 더 많았다³³⁾. 또한 1996부터 2005년까지 신생아에서 침습성 GBS 감염증에 대한 후향적 조사를 시행한 결과에서도 전체 157례 중에서 조발형 32례(20%), 지발형 125

례(80%)로 지발형 감염이 많았다³⁴⁾.

국내 신생아에서 침습성 GBS 감염증의 발생빈도나 조발형과 지발형 질환의 분포는 추가적인 연구가 필요한 부분이지만, 위에 제시한 국내 자료들에서 조발형 질환이 적게 보고되는 이유로는 국내 임신부에서 GBS 집락률이 높지 않았다는 점, 다수의 기관에서 조발형 질환의 위험을 높이는 산과적 합병증이 있는 경우 임신부에게 항균제를 사용하고 있고, 또한 분만 전 양막과열이 18시간 이상 있었거나 분만 과정 중 산모에게 발열, 융모양막염이 있었던 경우에 태어난 신생아에게 혈액 배양 검사를 포함한 검사를 실시한 후 항균제를 미리 투여하고 있다는 점, 조발형 질환은 진행 경과가 빠르므로 출생 초기에 증상이 급격히 나타나서 진단이 되기 전에 사망할 수 있다는 점, GBS 감염증에 대한 감수성이 인종적으로 다를 수 있다는 점, 그리고 국내에서 주로 유행하는 혈청형의 병독성이 다를 수 있다는 것 등을 고려해 볼 수 있다.

B군 사슬알균 혈청형과 신생아 감염

GBS의 피막 다당질 혈청형은 기존에 Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII형 및 VIII형으로 9가지가 알려져 있었고, 2007년에 IX형이 새롭게 알려졌다³⁵⁾. 질환을 일으키는 혈청형은 지역, 질병 형태, 환자 연령군에 따라 다른 분포를 보인다. 신생아 감염에서 주로 분리되는 혈청형은 Ia, Ib, II, III, V이며, 이 중에서도 특히 III형은 GBS 수막염 환자의 90%에서 분리되며 지발형 질환의 75-80%가 III형에 의해 발생한다²⁾.

국내 임신부를 대상으로 한 최근의 연구에서 혈청형 분포를 살펴보면 검체를 모은 기간에 따라 2008-2009년의 연구²²⁾에서 III (29.6%), V (22.2%), VI (22.2%), Ib (11.1%), II (11.1%), 그리고 Ia (3.7%), 2006-2007년의 연구²⁴⁾에서 III (36%), Ia (13%), 그리고 Ib (7%), 2005-2006년의 연구²³⁾에서 III (28.6%), V (26.2%), Ia (26.2%), VI (9.5%), Ib (4.8%), 그리고 II (4.8%)의 순서로 분리되었다. 2004-2007년의 연구³⁶⁾에서도 혈청형 III (35.2%), V (24.1%), Ia (17.9

%), Ib (11%), 그리고 II (5.5%)의 순서로 최근의 연구 모두에서 공통적으로 III형이 가장 많이 분리되었다.

국내 신생아를 대상으로 GBS 감염증의 원인 혈청형을 규명하는 연구는 현재까지 부족한 상황이며, 단일 기관에서 1985년부터 1999년까지 27례의 신생아 감염증에서 분리된 GBS 중 혈청형 분석이 가능하였던 13개 균주를 대상으로 한 연구에서 III형이 7균주(54%), Ib형이 3균주(23%), V형이 2균주(15%), 그리고 Ia형이 1균주(8%)로 확인되었다²⁶⁾.

GBS에 의한 침습성 감염의 세계적인 질병부담을 확인하기 위한 연구에서 2000년도 이후 보고되었던 문헌을 분석하였을 때, 데이터를 발표한 모든 지역에서 생후 3개월 미만 영아에게 질환을 일으킨 가장 흔한 혈청형은 III형(48.9%)이었고, Ia (22.9%), V (9%), Ib (7.0%), 그리고 II형(6.2%)이 주된 원인이었다³¹⁾.

신생아 B군 사슬알균 감염의 예방

1. 분만 중 항균제 예방법(intrapartum antibiotic prophylaxis)

미국의 경우 GBS는 1970년대부터 질병 이환과 사망을 초래하는 신생아 감염의 주요 원인균이었고, 임신부의 생식기나 소화관에 GBS가 집락화된 경우 태어난 신생아에서 조발형 GBS 질환의 발생빈도가 높다는 것이 알려졌으므로 신생아 감염을 예방하기 위해 분만 중에 항균제를 투여하는 것에 대한 연구가 1980년대 중반부터 시작되었다^{37, 38)}. 1996년에 분만 중 항균제 예방법에 대한 지침이 마련되어 두 가지의 방법 중에서 하나를 선택하여 실시하도록 권고하였다. 첫번째는 임신 35-37주에 질과 직장에서의 GBS 배양검사를 하여 균을 보유하고 있는 것으로 확인된 임신부와 임신 37주 이전에 조기 진통 혹은 양막과열이 생긴 임신부를 대상으로 하는 것(culture-based screening strategy)이고, 두번째는 진통이 시작되거나 양막과열이 일어난 시점에서 한가지 이상의 위험 요인이 있는 임신부를 대상(risk-based strategy)으로 하였다. 이 때 위험

요인은 이전에 분만한 아기가 침습성 GBS 감염을 앓았던 경우, 임신 기간 중 소변에서 GBS가 배양된 경우, 임신 37주 이전에 분만하게 되는 경우, 양막과열이 18시간 이상 지속된 경우, 또는 분만 중 38°C 이상의 열이 난 경우였다³⁹⁾. 위험요인에 기반을 둔 방법(risk-based strategy)에 비해 분만 전 선별검사로 GBS를 보유한 임신부(culture-based screening strategy)를 찾아서 분만 중 항균제를 투여하는 것이 조발형 감염의 예방에 더욱 효과적이라는 대규모 후향적 코호트 연구 결과를 바탕으로, 2002년에 개정된 지침에서는 모든 임신부가 임신 35-37주에 GBS 배양검사를 실시하도록 하였다^{39, 40)}.

GBS 질환을 예방하려는 노력으로 1990년대 초반부터 신생아의 조발형 GBS 질환은 급격히 감소하였고, 2002년 개정된 지침이 발표된 이후 감소 추세가 지속되었다(Fig. 1)^{41, 42)}. 하지만 GBS는 여전히 신생아에서 질병 이환과 사망을 일으키는 중요한 감염성 원인이므로 지속적인 효과적으로 조발형 GBS 질환을 예방하기 위해 2010년에 다시 개정된 지침이 발표되었다⁴²⁾. 2002년의 지침과 비교할 때, 진통이 시작된 시점에 GBS 보유 여부에 대해 모르는 임신부에서 분만 중 시행한 GBS 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test)에서 양성인 경우 분만

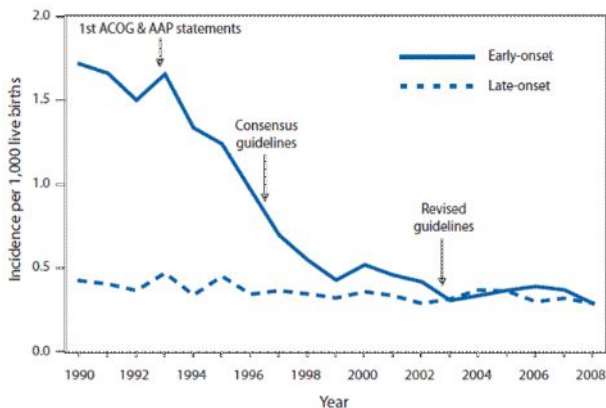


Fig. 1. Incidence of early- and late-onset invasive group B streptococcal (GBS) disease - Active Bacterial Core surveillance areas, 1990-2008, and activities for prevention of GBS disease in United States.

Abbreviations: ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; AAP, American Academy of Pediatrics.

Source: Adopted from reference⁴²⁾.

중 항균제 예방이 필요함을 추가하였고, 현재의 임신이 아닌 이전 임신기간 중 GBS 세균노가 있었던 경우는 항균제 예방이 필요하지 않음을 명시하였다(Table 3)⁴²⁾.

분만 중 항균제 예방법을 위해 사용하는 penicillin과 ampicillin은 두 가지 약제 모두 임상시험을 통해 효과가 입증되었다^{37, 42)}. 하지만 penicillin의 항균범위가 더 좁으므로 항균제 내성 세균의 출현에 대한 우려가 더 적을 것으로 여겨지며 우선적으로 추천된다. GBS의 수직 전파를 막기 위해 항균제를 사용할 경우 언제부터 투여해야 예방효과가 있을 것인지에 대한 연구에서 분만 4시간 이전부터 베타락탐 항균제를 투여하는 것이 효과적이라는 보고가 있었다^{43, 44)}. 따라서 적절한 항균제 요법을 시행하였다고 하려면 분만 4시간 이전부터 penicillin, ampicillin 혹은 cefazolin을 사용하여야 한다. 페니실린에 알레르기가 있는 임신부에게 사용하는 약제, 즉 cefazolin, clindamycin, erythromycin, 그리고 vancomycin의 효능은 대조시험을 통해 입증되지 않았지만, cefazolin의 경우 비교적 좁은 항균범위를 가지며 약리학적으로 penicillin과 ampicillin과 비슷하고 양수 내에서 높은 농도를 유지할 수 있으므로 우선적으로 추천된다⁴⁵⁾. 하지만 penicillin 알레르기가 있는 경우 10% 정도에서는 cefazolin에도 과민반응을 일으킬 수 있다⁴⁶⁾. Erythromycin에 내성인 GBS가 증가하였기 때문에 페니실린에 심한 알레르기가 있는 임신부에게 더 이상 erythromycin을 추천하지 않는다⁴²⁾. Erythromycin에 저항성이 있으며 clindamycin에 감수성이 있는 균이 동정된 경우, D-zone test를 시행하여 유도 내성이 없다는 것이 확인되면 clindamycin을 사용할 수 있다(Fig. 2)⁴²⁾. 페니실린 알레르기가 있는 임신부에서 GBS가 동정된 경우 치료 약제 선택을 위해 반드시 항균제 검사를 시행해야 한다.

2. B군 사슬알균 감염 예방을 위한 백신

임신 35-37주에 GBS 배양검사에서 양성인 임신부에게 분만 중 항균제 예방법을 실시한 결과 조발형 감염증은 감소하였지만 지발형 감염증의 발생은 감소하지 않았고, GBS 감염증이 발생한 영아의 60-80%는 산전 GBS

Table 3. Indications and Nonindications for Intrapartum Antibiotic Prophylaxis to Prevent Early-Onset Group B Streptococcal (GBS) Disease

Intrapartum GBS prophylaxis indicated	Intrapartum GBS prophylaxis not indicated
<ul style="list-style-type: none"> • Previous infant with invasive GBS disease • GBS bacteriuria during any trimester of the current pregnancy* • Positive GBS vaginal–rectal screening culture in late gestation[†] during current pregnancy* • Unknown GBS status at the onset of labor (culture not done, incomplete, or results unknown) and any of the following: <ul style="list-style-type: none"> –Delivery at <37 weeks' gestation –Amniotic membrane rupture ≥18 hours –Intrapartum temperature ≥38.0°C[‡] –Intrapartum NAAT[§] positive for GBS 	<ul style="list-style-type: none"> • Colonization with GBS during a previous pregnancy (unless an indication for GBS prophylaxis is present for current pregnancy) • GBS bacteriuria during previous pregnancy (unless an indication for GBS prophylaxis is present for current pregnancy) • Negative vaginal and rectal GBS screening culture in late gestation[†] during the current pregnancy, regardless of intrapartum risk factors • Cesarean delivery performed before onset of labor on a woman with intact amniotic membranes, regardless of GBS colonization status or gestational age

Adopted from reference⁴²⁾

Abbreviation: NAAT, Nucleic acid amplification tests

*Intrapartum antibiotic prophylaxis is not indicated in this circumstance if a cesarean delivery is performed before onset of labor on a woman with intact amniotic membranes.

[†]Optimal timing for prenatal GBS screening is at 35–37 weeks' gestation.[‡]If amnionitis is suspected, broad-spectrum antibiotic therapy that includes an agent known to be active against GBS should replace GBS prophylaxis.[§]NAAT testing for GBS is optional and might not be available in all settings. If intrapartum NAAT is negative for GBS but any other intrapartum risk factor (delivery at <37 weeks' gestation, amniotic membrane rupture at ≥18 hours, or temperature ≥100.4°F [≥38.0°C]) is present, then intrapartum antibiotic prophylaxis is indicated.

배양검사서 음성이었다던 임신부에서 출생하였다는 점, 배양검사를 실시한 후 실제 분만까지의 시간 간격이 있으므로 일과성으로 균이 집락화된 경우 필요없는 처치를 받아야 하고 반대로 검사를 실시한 이후 균이 집락될 가능성도 있으며, 페니실린 알레르기가 있는 임신부에서 적절한 항균제 선택에 어려움이 있고, 항균제 사용의 증가에 따라 다른 균에 의한 패혈증이 증가하거나 항균제에 저항성이 있는 균주가 출현할 우려가 있다는 점에서 현재의 예방법은 한계를 가진다^{47, 48)}.

신생아가 태반을 통해 모체로부터 전달된 항체를 가지는 경우 침습성 GBS 감염이 예방될 수 있다는 연구 결과를 바탕으로 GBS 감염증을 예방하기 위한 백신 개발이 이루어지고 있다^{49, 50)}. 1978년에 정제된 혈청형 III 피막 다당질을 사용한 백신 후보물질을 가지고 건강한 성인을 대상으로 1상 임상 시험을 실시한 이래, 신생아 감염의

대부분을 차지하는 5개 혈청형 즉, Ia, Ib, II, III, 그리고 V형 각각에 대한 피막 다당질-단백결합 백신이 임상시험 단계에 있다^{42, 51–53)}. 피막 다당질 백신의 형 특이적(type-specificity)인 단점을 보완하기 위한 단백질 백신 개발에 대한 연구도 진행 중이다⁵⁴⁾. GBS 백신을 사용할 경우 신생아에서 조발형과 지발형 감염 모두를 예방할 수 있을 뿐 아니라 모체의 GBS 감염과 연관된 조산과 사산, 모성 합병증을 예방할 수 있을 것으로 기대되지만 현재로서는 승인된 백신이 없다.

3. 신생아에서 B군 사슬알균 감염의 이차 예방(second prevention)⁴²⁾

신생아 패혈증이 의심되는 경우 모든 신생아에서 혈액 배양, 일반혈액검사 및 백혈구 감별계산, 흉부X-선 검사, 그리고 요추 천자를 포함한 진단 검사를 시행하고 배

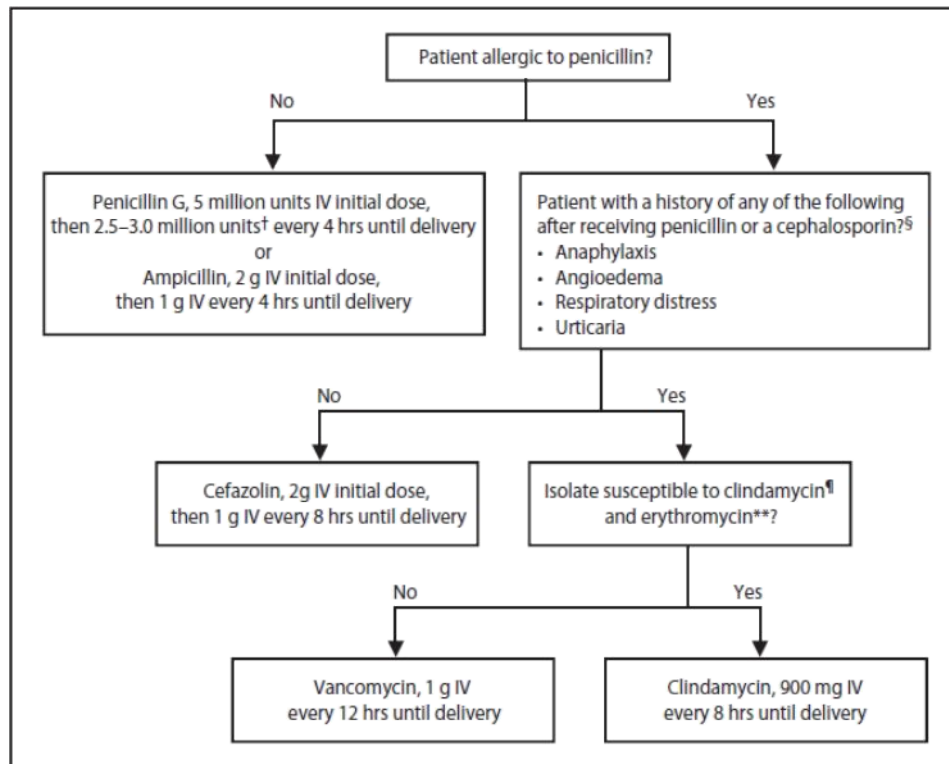


Fig. 2. Recommended regimens for intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) disease*.

Abbreviation: IV, intravenously.

*Broader spectrum agents, including an agent active against GBS, might be necessary for treatment of chorioamnionitis.

†Doses ranging from 2.5 to 3.0 million units are acceptable for the doses administered every 4 hours following the initial dose. The choice of dose within that range should be guided by which formulations of penicillin G are readily available to reduce the need for pharmacies to specially prepare doses.

§Penicillin-allergic patients with a history of anaphylaxis, angioedema, respiratory distress, or urticaria following administration of penicillin or a cephalosporin are considered to be at high risk for anaphylaxis and should not receive penicillin, ampicillin, or cefazolin for GBS intrapartum prophylaxis. For penicillin-allergic patients who do not have a history of those reactions, cefazolin is the preferred agent because pharmacologic data suggest it achieves effective intraamniotic concentrations. Vancomycin and clindamycin should be reserved for penicillin-allergic women at high risk for anaphylaxis.

¶If laboratory facilities are adequate, clindamycin and erythromycin susceptibility testing should be performed on prenatal GBS isolates from penicillin-allergic women at high risk for anaphylaxis. If no susceptibility testing is performed, or the results are not available at the time of labor, vancomycin is the preferred agent for GBS intrapartum prophylaxis for penicillin-allergic women at high risk for anaphylaxis.

**Resistance to erythromycin is often but not always associated with clindamycin resistance. If an isolate is resistant to erythromycin, it might have inducible resistance to clindamycin, even if it appears susceptible to clindamycin. If a GBS isolate is susceptible to clindamycin, resistant to erythromycin, and testing for inducible clindamycin resistance has been performed and is negative (no inducible resistance), then clindamycin can be used for GBS intrapartum prophylaxis instead of vancomycin.

Source: Adopted from reference⁴²⁾.

Table 4. Treatment of Group B Streptococcal Infections in Infants

Focus of Infection	Antibiotic	Daily Dose	Duration
Suspected meningitis (initial empiric therapy)	Ampicillin <i>plus</i> gentamicin	300–400 mg/kg 7.5 mg/kg	Until cerebrospinal fluid is sterile
Suspected sepsis* (initial empiric therapy)	Ampicillin <i>plus</i> gentamicin	150–200 mg/kg	Until bloodstream is sterile
Meningitis	Penicillin G	450,000–500,000 units/kg	14 days minimum [†]
Bacteremia	Penicillin G	200,000 units/kg	10 days
Arthritis	Penicillin G	200,000–300,000 units/kg	2–3 weeks
Osteomyelitis	Penicillin G	200,000–300,000 units/kg	3–4 weeks
Endocarditis	Penicillin G	400,000 units/kg	4 weeks [‡]

Adopted from reference⁵⁸⁾

*Assumes that lumbar puncture has been performed and the cerebrospinal fluid has no abnormalities

[†]Should be extended to 21 days or longer if ventriculitis, cerebritis, subdural empyema, or other suppurative complications occur.[‡]In combination with low-dose gentamicin for the first 14 days.

양 검사 결과가 나올 때까지 GBS 및 신생아 패혈증의 원인인 *E. coli* 등에 효과적인 약제를 사용한다.

용모양막염이 의심되는 임신부에서 출생한 신생아가 건강하게 보인다면 혈액배양 및 일반혈액검사 및 백혈구 감별계산 검사를 하고 배양 검사 결과가 나올 때까지 항균제 투여를 하는데, 이때는 흉부 X-검사나 요추 천자는 필요하지 않다.

임신부가 분만 중 항균제 예방법을 시행해야 했던 경우, 적절하게 예방요법을 받았고 신생아가 건강하게 보인다면 재태연령에 관계 없이 48시간 동안 관찰하고, 이 때 진단검사는 추천되지 않는다.

임신부가 분만 중 항균제 예방법을 적절하게 완료하지 못했다면, 즉 penicillin, ampicillin 혹은 cefazolin 이외의 약제를 사용했거나 분만 전 항균제를 사용한 시간이 4시간보다 짧았던 경우에 아기가 건강하게 보인다면 재태연령이 37주 이상이거나 분만 전 양막파열이 있었던 기간이 18시간 미만인 경우 진단 검사 없이 48시간 이상 관찰한다. 만약 아기의 재태연령이 37주 미만이거나 양막파열이 있었던 기간이 18시간 이상인 경우 혈액배양 및 일반혈액검사 및 백혈구 감별계산 검사를 하고 48시간 이상 관찰한다.

4. 한국에서 신생아 B군 사슬알균 감염의 예방

이전에는 국내 임신부의 GBS 집락률이 높지 않았고, 아직 임상적 중요도가 높지 않다고 알려져 있었으므로 미국과 같이 임신부 전체를 대상으로 임신 말기에 배양검사를 한다거나 배양 검사 결과에 근거하여 분만 중 항균제를 사용하는 것에 대한 지침이 아직 만들어지지 않았고, 이미 알려진 신생아 GBS 감염의 위험요인을 가진 임신부에게 항균제를 투여하는 방법이 주로 이용되고 있다^{24, 33, 42)}.

국내 임신부 및 가임기 여성의 생식기와 직장에서 분리된 GBS 균주의 항균제 감수성에 대한 연구들에서, 모든 균주가 penicillin G와 vancomycin에 감수성이었으나, erythromycin과 clindamycin에 대해서는 각각 26.9–33.3%와 41.1–44.4%의 내성률을 보였다^{56–58)}. 따라서 분만 중 항균제 예방을 실시하는 경우 페니실린 알레르기가 있는 임신부의 약제 선택에 있어 국내 임신부에서 분리된 GBS의 내성률을 고려해야 한다. 또한 국내 신생아의 GBS 감염증의 발생률 및 질병 부담에 대한 연구와 임신부에서의 집락률 변화에 대한 지속적인 연구를 통해 가장 적합한 예방요법을 모색할 수 있을 것이다.

신생아 B군 사슬알균 감염의 치료

조발형 감염에 대한 초기 경험적 항균제로는 GBS와 다른 신생아 패혈증의 원인균을 함께 치료할 수 있도록 ampicillin과 aminoglycoside를 사용하며, 지발형 감염에서는 주로 ampicillin과 cefotaxime 혹은 ceftriaxone을 선택한다. GBS 감염이 있는 영아에서 사용하는 항균제 용량과 사용기간은 감염 병소에 따라 다르며(Table 4)⁵⁸⁾, 신생아에서의 gentamicin 용량은 재태연령 혹은 출생 시 몸무게 및 출생 후 역연령에 따라 다르다. 초기에는 항균제 병합요법을 하더라도 GBS 감염이 확인되고 환자 상태가 호전되면 penicillin G 단독으로 치료할 수 있다. 수막염이 의심되는 신생아에서 요추천자가 가능하지 않은 상태인 경우에는 고용량의 ampicillin (300 mg/kg/day)와 gentamicin을 함께 사용하는데, 이와 같은 병합 요법을 사용하는 경우 penicillin G나 ampicillin을 단독으로 사용할 때 보다 세균을 사멸시키는데 더 효과적이라고 알려졌기 때문이다⁵⁹⁾.

환자가 경험적 항균제로 vancomycin을 투여받고 있으면서 수막염의 원인균이 GBS가 아님을 확인한 것이 아니라면 penicillin G나 ampicillin을 추가해야 한다. 그 이유는 vancomycin이 세균을 사멸시키기보다는 억제(inhibitory)하며, GBS의 농도가 높게 존재하는 경우(high inoculum) 척수액내 농도가 최소억제농도(minimal inhibitory concentration)에 도달하지 못하기 때문이다⁵⁸⁾. 수막염 환자에서는 치료 시작 후 24-48시간에 균 박멸을 확인하기 위해 요추천자를 다시 시행한다. 여전히 균이 자란다면 척수액 내 균의 농도가 높거나 폐색을 동반한 뇌실염, 뇌염과 혈관염을 동반한 심한 감염, 경막하농양 혹은 패혈 혈전정맥염이 있거나 항균제 용량이 부족한 것일 수 있으므로 적절한 검사 및 평가를 해야 한다. 척수액에서 균이 더 이상 자라지 않고 penicillin에 대한 감수성이 확인되면 penicillin G 단독으로 치료한다⁵⁸⁾.

맺는 말

국내 신생아에서도 GBS가 침습성 감염의 중요한 원인균으로 자리잡게 되었고, 임신부에서 GBS 집락률이 이전의 연구들과 비교할 때 증가 추세를 보이고 있다. 우리나라의 경우 현재까지는 GBS에 의한 신생아 감염의 발생률 및 원인 혈청형의 분포, 질병부담에 대한 자료가 정립되어 있지 않은 상태로 이에 대한 전향적 연구가 필요하다. 또한 신생아 감염 예방에 대한 새로운 접근법으로 백신 개발이 진행되고 있으므로 향후 우리나라에서도 백신 도입이 필요한지 여부를 평가하기 위한 역학 연구도 진행되어야 할 것이다. 신생아 GBS 감염증, 특히 조발형 감염의 발병률과 관계되는 임신부의 GBS 집락률을 파악하고 추이 변화를 감시하며, 혈청형 분포를 분석하여 신생아 GBS 감염증에서 분리되는 균주의 혈청형 분포와의 관계를 파악하고, 새로운 혈청형에 의한 질병의 발생을 감시하는 노력도 계속되어야 한다.

References

- 1) Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 3rd ed. Philadelphia : Elsevier. Churchill Livingstone, 2005:2423-34.
- 2) Edward MS, Nizet V, Baker CJ. Group B streptococcal infection. In: Remington JS, Klien JO, Baker CJ, Wilson CB, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2006: 1091-141.
- 3) Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Burd LI, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. J Infect Dis 1983;148:802-9.
- 4) Hood M, Janney A, Dameron G. Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. Am J Obstet Gynecol 1961;82:809-18.
- 5) Baker CJ, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. J Pediatr 1973;83:919-25.
- 6) Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group

- B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr* 1973;82:707-18.
- 7) Kim KA, Shin SM, Choi JH. A nationwide survey on the causative organisms of neonatal sepsis in Korea. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:55-63.
 - 8) Lee JH, Cho HK, Kim KH, Kim CH, Kim DS, Kim KN, et al. Etiology of invasive bacterial infections in immunocompetent children in Korea (1996-2005): a retrospective multicenter study. *J Korean Med Sci* 2011;26:174-83.
 - 9) Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. *JAMA* 1974;230:1158-60.
 - 10) Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008;299:2056-65.
 - 11) Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intra-partum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15-20.
 - 12) Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol* 2010;37:375-92.
 - 13) Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococcus). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases revised reprint, 3rd ed. Philadelphia : Elsevier, Churchill Livingstone, 2009:711-6.
 - 14) Godambe S, Shah PS, Shah V. Breast milk as a source of late onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:381-2.
 - 15) Hickman ME, Rench MA, Ferrieri P, Baker CJ. Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. *Pediatrics* 1999;104:203-9.
 - 16) Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA, Ferrieri P, Zaleznik DF, Baker CJ. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:498-503.
 - 17) Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol* 1996;88:811-5.
 - 18) Kim MW, Jang HO, Chang DY, Cho JR, Kim YA, Choi HM, et al. Group B streptococcal colonization rate in Korean pregnant women. *Korean J Obstet Gynecol* 2006; 49:337-44.
 - 19) Uh Y, Jang IH, Yoon KJ, Lee CH, Kwon JY, Kim MC. Colonization rates and serotypes of group B streptococci isolated from pregnant women in a Korean tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:753-6.
 - 20) Uh Y, Kwon JY, Jang IH, Yoon KJ, Kim HK. Colonization rate of group B streptococcus in pregnant women and neonates. *Korean J Clin Pathol* 1994;14:447-53.
 - 21) Park LS, Seo K, Kim SK, Park YW, Jung HY, Chong YS, et al. A study of group B streptococcal infection in Korean pregnant women. *Korean J Obstet Gynecol* 1999;42:2038-42.
 - 22) Uh Y, Choi SJ, Jang IH, Lee KS, Cho HM, Kwon O, et al. Colonization rate, serotypes, and distributions of macrolide-lincosamide-streptograminB resistant types of group B streptococci in pregnant women. *Korean J Clin Microbiol* 2009;12:174-9.
 - 23) Oh CE, Jang HO, Kim NH, Lee J, Choi EH, Lee HJ. Molecular serotyping of group B streptococcus isolated from the pregnant women by polymerase chain reaction and sequence analysis. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2009; 16:47-53.
 - 24) Hong JS, Choi CW, Park KU, Kim SN, Lee HJ, Lee HR, et al. Genital group B streptococcus carrier rate and serotype distribution in Korean pregnant women: implications for group B streptococcal disease in Korean neonates. *J Perinat Med* 2010;38:373-7.
 - 25) Yun HK, Song PJ, Choi KC, Ju JR, Cho BS, Jung SJ. A case of neonatal meningitis by group B streptococcus. *J Korean Pediatr Soc* 1984;27:1011-7.
 - 26) Kim YK, Kwak YH, Kim YJ, Jung HS, Hong JY, Lee HJ. Clinical features of group B β -hemolytic streptococcal infection in infants and children. *Korean J Pediatr Infect Dis* 1999; 6:194-202.
 - 27) Kim HJ, Lee JW, Lee KY, Lee HS, Hong JH, Han SH. Causative organisms in children with bacterial meningitis (1992-2002). *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1085-8.
 - 28) Cho HK, Lee H, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim YK, et al. The causative organisms of bacterial meningitis in Korean children in 1996-2005. *J Korean Med Sci* 2010; 25:895-9.
 - 29) Centers for Disease Control and Prevention. Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58: 109-12.
 - 30) Jordan HT, Farley MM, Craig A, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1057-64.

- 31) Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:547-56.
- 32) Kim JS, Jang YT, Kim JD, Park TH, Park JM, Kilgore PE, et al. Incidence of *Haemophilus influenzae* type b and other invasive diseases in South Korean children. *Vaccine* 2004;22:3952-62.
- 33) Lee JH, Kim SM, Lee HS, Kim SY, Choi SD, Sung IK, et al. A clinical study of group B streptococcal infection: five year experience. *J Korean Soc Neonatol* 2003;10:228-34.
- 34) Park KH, Kim KH, Kang JH, Kim KN, Kim DS, Kim YK, et al. Current status and clinical presentations of invasive neonatal group B streptococcal infections in Korea. *Pediatr Int* 2011;53:236-9.
- 35) Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a proposed new *Streptococcus agalactiae* serotype. *J Clin Microbiol* 2007;45:2929-36.
- 36) Seo YS, Srinivasan U, Oh KY, Shin JH, Chae JD, Kim MY, et al. Changing Molecular Epidemiology of Group B Streptococcus in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25:817-23.
- 37) Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986;314:1665-9.
- 38) Lim DV, Morales WJ, Walsh AF, Kazanis D. Reduction of morbidity and mortality rates for neonatal group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. *J Clin Microbiol* 1986;23:489-92.
- 39) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm Rep* 1996;45(RR-7):1-24.
- 40) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-11):1-22.
- 41) Centers for Disease Control and Prevention. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations—United States, 2003–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:701-5.
- 42) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-10):1-36.
- 43) de Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B Streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998;91:112-4.
- 44) Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips JB 3rd, Regan JA, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1204-10.
- 45) Fiore Mitchell T, Pearlman MD, Chapman RL, Bhatt-Mehta V, Faix RG. Maternal and transplacental pharmacokinetics of cefazolin. *Obstet Gynecol* 2001;98:1075-9.
- 46) Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9.
- 47) Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med* 2009;360:2626-36.
- 48) Melin P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1294-303.
- 49) Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976;294:753-6.
- 50) Baker CJ, Rench MA, McInnes P. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;21:3468-72.
- 51) Baker C, Edwards M. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Arch Dis Child* 2003;88:375-8.
- 52) Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR, Guttormsen HK, Rench MA, Hickman ME, et al. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis* 1999;179:142-50.
- 53) Baker CJ, Paoletti LC, Rench MA, Guttormsen HK, Carey VJ, Hickman ME, et al. Use of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for type II group B Streptococcus in healthy women. *J Infect Dis* 2000;182:1129-38.
- 54) Margarit I, Rinaudo CD, Galeotti CL, Maione D, Ghezzi C, Buttazzoni E, et al. Preventing bacterial infections with pilus-based vaccines: the group B streptococcus paradigm. *J Infect Dis* 2009;199:108-15.
- 55) Choi KU, Koh SK, Lee JY, Park JH, Hwang SO, Lee BI, et al. Clinical Significance of Group B Streptococcal Infection in Pregnant Women. *Korean J Obstet Gynecol* 2002;45:811-5.
- 56) Lee SH, Park KU, Lee HK, Kim MY, Kim JY, Kwon

- WK, et al. Perineal colonization rate and antimicrobial susceptibility of group B streptococcus in pregnant and non-pregnant Korean women. *Korean J Clin Microbiol* 2009;12:180-5.
- 57) Seo YS, Srinivasan U, Oh KY, Shin JH, Chae JD, Kim MY, et al. Changing molecular epidemiology of group B streptococcus in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25: 817-23.
- 58) Pannaraj PS, Baker CJ. Group B streptococcal infections. In: Feigin RD, Cherry J, Demmeler-Harrison GJ, Kaplan SL, editors. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*, 6th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2009:1239-57.
- 59) Swingle HM, Bucciarfelli RL, Ayoub EM. Synergy between penicillins and low concentrations of gentamicin in the killing of group B streptococci. *J Infect Dis* 1985; 152:515-20.