



# Staphylococcus capitis Induced Late-onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants

In Kim, MD<sup>1</sup>,  
Gina Lim, MD<sup>1</sup>,  
Eun Ha Hwang, MD<sup>1</sup>,  
Ki Won Oh, MD<sup>1</sup>,  
Joseph Jeong, MD<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Pediatrics and  
<sup>2</sup>Laboratory Medicine, Ulsan  
University Hospital, University of  
Ulsan College of Medicine, Ulsan,  
Korea

**Objective:** To determine the causative organisms of late-onset sepsis (LOS) and describe LOS induced by *Staphylococcus capitis* (*S. capitis*) in very low birth weight infants (VLBWI).

**Methods:** The medical records of VLBWI with blood culture proven LOS admitted to Ulsan University Hospital between January 2010 and December 2016 were investigated retrospectively.

**Results:** Among 329 VLBWI, 84 episodes of LOS occurred in 60 neonates (18.2%). Forty-two (50.0%) episodes were caused by coagulase-negative staphylococci (CoNS) and *S. capitis* and *S. epidermidis* were the leading organisms. *S. capitis* LOS developed in 21 VLBWI with 26 (30.9%) episodes. Necrotizing enterocolitis developed in 3 patients and 1 was diagnosed with infectious endocarditis. Six neonates died and death in 2 patients was directly related to *S. capitis* LOS. All episodes of *S. capitis* LOS demonstrated oxacillin and multi-drug resistance.

**Conclusion:** CoNS are the most common cause of LOS in VLBWI. In addition to *S. epidermidis*, *S. capitis* should be considered as an important emerging cause of LOS, as it is associated with severe morbidity and increased mortality in VLBWI.

**Key Words:** *Staphylococcus capitis*, Neonatal sepsis, Very-low-birth-weight infant

Received: 24 July 2017

Revised: 22 September 2017

Accepted: 27 September 2017

## Correspondence to

Ki Won Oh, MD  
Department of Pediatrics, Ulsan  
University Hospital, University of  
Ulsan College of Medicine, 877  
Bangeojinsunhwando-ro, Dong-gu,  
Ulsan 44033, Korea

Tel: +82-52-250-8861

Fax: +82-52-250-8071

E-mail: pentawish@hanmail.net

Copyright© 2017 by The Korean Society  
of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

## 서론

신생아집중치료실(neonatal intensive care unit, NIUC) 관리가 발전함에 따라 극소저체중출생아(very low birth weight infants, VLBWI)의 생존율은 눈에 띄게 향상되었으나, 여전히 약 20%의 VLBWI는 입원 기간 중 한 번 이상의 지발형 패혈증(late-onset sepsis, LOS)을 경험하게 되며, 이는 이들에게 심각한 이환율 및 사망률의 원인이 되고 있다.<sup>1-3</sup> NICU에서 LOS를 일으키는 가장 흔한 원인균은 coagulase negative staphylococci (CoNS)이며, 특히 *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)가 CoNS의 70% 가량을 차지하는 것으로 보고된 바 있다.<sup>4</sup> *S. epidermidis* 외에도 *Staphylococcus haemolyticus*나 *Staphylococcus capitis* (*S. capitis*) 등이 혈액배양검사서 종종 동정되기도 하나 과거에는 검사 중 발생하는 오염으로 간주되는 경우가 많았다.<sup>5,6</sup> 그러나 최근 대만과 프랑스의 연구자들에 의한 발표에 따르면, *S. capitis*가 VLBWI에서 발생하는 LOS의 중요한 원인균으로 대두되고 있으며,<sup>7-10</sup> 또한 대부분의 *S. capitis*가 methicillin 내성을 보여 NICU에서 광범위하게 vancomycin을 사용하게 됨으로써 이에 대한 내성균의 발현이 염려되고 있는 상황이다.<sup>11,12</sup> 하지만 아직까지 국내에서는 VLBWI에서 *S. capitis*에 의해 발생하는 LOS에 관한 연구는 극히 드문 편이다.

이에 저자들은 본원에서 지난 7년간 NICU에서 입원한 VLBWI를 대상으로 LOS의 발생 빈도와 원인균을 조사하였으며, 특히 CoNS 중 *S. capitis*에 의한 LOS의 발생에 대하여 살펴보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2010년 1월부터 2016년 12월까지 울산대학교병원에 입원한 VLBWI 중 혈액배양검사에서 양성이었던 환아들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

LOS는 생후 72시간 이후 혈액배양검사에서 1번 이상 균이 양성인 경우로 정의하였으며, CoNS가 혈액배양에서 동정된 경우에는 배양검사 과정 중의 오염에 의한 가능성을 배제하기 위하여 1) 2일 이내의 간격으로 시행한 혈액배양검사에서 2차례 양성인 경우, 1차례 혈액배양검사에서 양성인 경우에는 2) C-반응단백(c-reactive protein) 수치의 상승(>1 mg/dL, normal range <0.5 mg/dL)을 보이는 경우 또는 3) 5일 이상 혹은 사망 전까지 항생제치료를 필요로 한 경우에 패혈증의 원인균으로 간주하였다. 7일 이내에 동일한 균이 혈액배양검사에서 양성인 나온 경우에는 동일한 감염으로 간주하였으며, 동일하지 않은 균이 혈액배양검사에서 양성인 나온 경우에는 새로운 감염으로 간주하였다.

이번 연구에서는 생후 3일 이내에 사망하거나 타원으로 전원된 경우, 생후 72시간 이내에 혈액배양검사에서 양성으로 나온 조발형 패혈증(early-onset sepsis, EOS)은 제외되었으며, 혈액배양 검사에서 *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Penicillium* 균종 및 diphtheroids 등이 동정된 경우에는 오염균으로 간주하였다.

### 2. 검사 방법

#### 1) 혈액배양

혈액배양검사는 NICU에 입원하는 첫날 모든 환자를 대상으로 시행하였고, 액와 체온 또는 직장 체온이 38도 이상, 기면, 빈호흡 또는 무호흡, 서맥 또는 빈맥, 혈소판 감소증, 저혈당증 또는 고혈당증, 대사성 산증 등과 같은 패혈증의 임상 양상을 보이는 경우 시행하였다. 무균적으로 채취한 혈액을 BACTEC Peds Plus (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) 배지에 접종하여 BACTEC 9240 (Becton Dickinson) 또는 BACTEC FX (Becton Dickinson) 시스템에 장착하여 최대 1주일간 배양하였다. 여기서 자란 균은 VITEK MS (bioMerieux, Lyon, France) 및 VITEK II XL (bioMerieux)에서 균 동정검사를 시행하였고, 동정된 균은 VITEK II XL에서 항생제 감수성검사를 시행하였다.

#### 2) 통계 분석

통계 처리에는 IBM SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하여, *S. capitis*와 *S. epidermidis*의 항생제 내

성에 대해 Fisher의 정확 검정을 통해 분석하였다.

## 결과

### 1. 대상 환아들의 특성

연구 기간 중 본원에 입원한 VLBWI는 총 329명이었으며, 이 중 60명(18.2%)의 환아에게서 84건의 LOS가 발생하였다. LOS가 발생한 대상 환아들의 특징은 Table 1과 같다.

출생 후 패혈증이 발생하기까지의 평균 기간은  $30.5 \pm 31.6$ 일 이었고, 50% 이상에서 출생 후 3주 이내에 발생하였다(Fig. 1). 패혈증 발생 당시 환아들의 평균 체태 주수는  $29.8 \pm 5.3$ 주였으며, 평균 체중은  $982.6 \pm 544.7$  g이었다.

### 2. 패혈증의 원인균

총 84건의 LOS에 대한 원인균으로는 그람 양성균 59건(70.2%), 그람 음성균 13건(15.5%), 진균이 12건(14.3%)이었다. 그람 양성균은 CoNS와 *Staphylococcus aureus*, 그람 음성균은 *Esche-*

Table 1. The Characteristics of Patients

Characteristics	Number
Gestational age (weeks)	25 <sup>+6</sup> (21 <sup>+2</sup> -31 <sup>+2</sup> )
Birth body weight (g)	799.6 (340-1390)
Gender (male:female)	34:26 (1.3:1)
Mean Apgar score at 1 minute	3.0 (1-6)
Mean Apgar score at 5 minutes	5.5 (3-8)
Delivery mode (vaginal:cesarean section, %)	22:38 (37:63)
Singleton:Multiple gestation (%)	46:14 (77:23)
Inborn:Outborn (%)	57:3 (95:5)

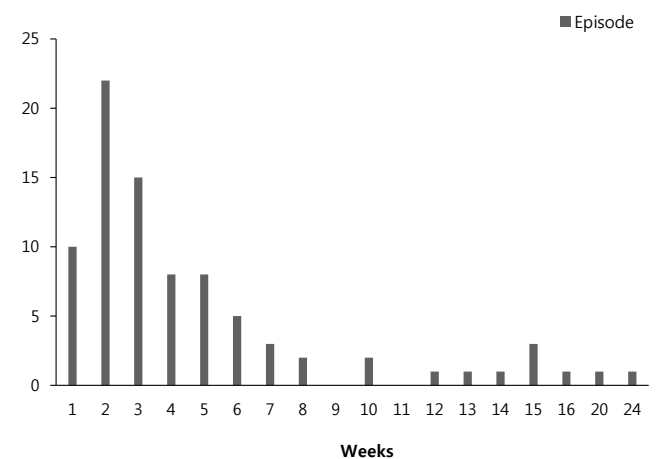


Fig. 1. Week of life at onset of late-onset sepsis.

*richia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, 진균은 *Candida*가 주된 원인균이었다.

가장 흔한 원인균은 CoNS로 42건(50.0%)을 차지하였고, CoNS를 다시 균종별로 세분해보면 *S. capitis*가 전체 84건 중 26건(30.9%)으로 가장 흔한 원인균으로 확인되었으며, 그 외에 *S. epidermidis* 11건(13.0%), *S. haemolyticus* 4건, *S. warneri* 1건이 발생하였다(Table 2).

### 3. *S. capitis* 패혈증 환자군

*S. capitis*에 의한 LOS는 21명의 환자에서 26건이 발생하였다. 21명의 환자 중 남아는 14명이었으며, 평균 재태 주수는  $25.7 \pm 12.8$ 주, 체중은  $716.7 \pm 169.5$  g, 출생 후 LOS가 발생하기까지의 평균 일수는  $31 \pm 24.4$ 일이었다. 3명의 환자에서는 *S. capitis*에 의한 LOS 이전에 선행 감염이 있었으며, 입원 중 *S. capitis* 감염이 2회 이상 발생한 환자는 3명으로 4회 발생이 1명, 2회 발생이 2명이었다.

항생제의 사용은 패혈증이 의심되는 경우 배양검사 시행 후 경험적으로 vancomycin과 meropenem 또는 vancomycin과 amikacin으로 치료를 시작하였으며, 배양검사 결과에서 *S. capitis*가 동정된 경우 meropenem 또는 amikacin은 중단하고 vancomycin은 유지하였다. Infective endocarditis가 발생하였던 환자를

제외한 vancomycin 평균 사용 기간은 13.8일이었고, infective endocarditis가 동반된 환자는 치료지침에 따라 6주간 vancomycin을 사용하였으며 이후 다시 *S. capitis*가 동정되어 사망까지 30일간 사용하여, 총 72일간 vancomycin을 사용하였다.

LOS 발생 당시 시행한 혈액검사에서 백혈구 감소증(백혈구 수  $< 5,000/\mu\text{L}$ ) 또는 미성숙/총 호중구 비의 상승(I/T ratio of neutrophil  $> 0.2$ )이 발생한 경우는 총 26건 중 8건(31%), 혈소판 감소증(혈소판 수  $< 100,000/\mu\text{L}$ )은 15건(58%), C-반응단백질의 증가( $> 1.0$  mg/dL)는 17건(65%)에서 발생하였다. 48시간 이후 추적 혈액배양검사가 이루어졌던 24건 중 2건에서 지속적으로 혈액배양검사에서 균이 동정되었다.

*S. capitis*에 의한 LOS가 발생한 21명의 환자 중 17명은 LOS 발생 전부터 인공환기기 치료 중이었고, 1명은 비강을 통한 지속적인 양압 환기, 2명은 비강 캐눌라를 통한 고유량 산소치료, 1명은 후드를 통해 산소를 투여받았으며, LOS로 인하여 호흡기계 관련 치료가 변경된 경우는 없었다. LOS 진단 후 1주일 이내에 2단계 이상의 괴사성 장염이 3명의 환자에게서 발생하였으며, 이 중 2명은 장천공으로 수술적 치료를 받았다. *S. capitis*에 의한 감염성 심내막염이 1명의 환자에서 발생하였으며, 이후 그람 음성균 및 *S. epidermidis*와의 감염이 교대로 발생하였다. 총 26건의 LOS 중 17건에서 혈압 감소나 소변의 감소로 인하여 승압제를 사용하였으며, LOS로 인하여 3단계 이상의 뇌출혈이 발생한 경우는 없었다. 21명의 환자 중 6명(28.6%)이 사망하였으며, 이 중 2명은 패혈증과 직접적으로 연관되어 사망하였다. 나머지 4명 중에서 2명은 신부전, 각각 1명씩 동맥관 개존으로 인한 심부전과 대뇌 출혈의 진행으로 인하여 사망하였다(Table 3).

**Table 2.** Causative Organisms of Late-onset Sepsis

Organism			Value (n=84)
Gram (+)	<i>Staphylococcus</i>	<i>S. aureus</i>	8 (9.5)
		CoNS	
		<i>S. capitis</i>	26 (30.9)
		<i>S. epidermidis</i>	11 (13.0)
		<i>S. haemolyticus</i>	4 (4.8)
		<i>S. warneri</i>	1 (1.2)
	<i>Streptococcus</i>	<i>S. mitis</i>	1 (1.2)
	<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecalis</i>	6 (7.1)
		<i>E. faecium</i>	2 (2.4)
	Gram (-)	<i>Escherichia</i>	
		<i>E. coli</i>	4 (4.8)
	<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae</i>	3 (3.6)
		<i>K. oxytoca</i>	2 (2.4)
	<i>Acinetobacter</i>	<i>A. baumannii</i>	3 (3.6)
		<i>O. anthropi</i>	1 (1.2)
	<i>Ochrobactrum</i>	<i>O. anthropi</i>	1 (1.2)
	Fungus	<i>Candida</i>	
		<i>C. parapsilosis</i>	6 (7.1)
		<i>C. albicans</i>	2 (2.4)
		<i>C. glabrata</i>	2 (2.4)
		<i>C. famata</i>	1 (1.2)
		<i>C. sphaerica</i>	1 (1.2)

Values are presented as number (%).

**Table 3.** Causes of Death in Very Low Birth Weight Infants with *Staphylococcus capitis* Late-onset Sepsis

Patient	GA (weeks)	BWT (g)	Combined major morbidities	Cause of death
Patient 1	24 <sup>+0</sup>	460	RDS, PDA, sepsis	Heart failure
Patient 2	24 <sup>+3</sup>	740	RDS, PDA, BPD, pulmonary hemorrhage	Sepsis
Patient 3	28 <sup>+4</sup>	660	RDS, PDA, BPD, NEC	Sepsis
Patient 4	22 <sup>+6</sup>	600	RDS, PDA, BPD, IVH, NEC, sepsis	Renal failure
Patient 5	22 <sup>+6</sup>	540	RDS, PDA, BPD, IVH, NEC, sepsis	Renal failure
Patient 6	26 <sup>+6</sup>	340	RDS, PDA, BPD, infective endocarditis, pulmonary hemorrhage, sepsis	ICH

Abbreviations: GA, gestational age; BWT, body weight; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; ICH, intracerebral hemorrhage.

**Table 4.** Antibiotics Resistance of *Staphylococcus capitis* and *Staphylococcus epidermidis*

Antibiotics	<i>Staphylococcus capitis</i> (n=26)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=11)	P-value
Clindamycin	21 (80.8)	3 (27.3)	0.006
Ciprofloxacin	25 (96.2)	2 (18.2)	0.000
Erythromycin	20 (76.9)	4 (36.4)	0.028
Fusidic acid	18 (69.2)	6 (54.5)	0.225
Gentamicin	19 (73.1)	6 (54.5)	0.474
Linezolid	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Oxacillin	26 (100.0)	11 (100.0)	-
Benzympenicillin	26 (100.0)	11 (100.0)	-
Rifampicin	2 (7.7)	1 (9.1)	1.000
Bactrim	1 (3.8)	1 (9.1)	0.512
Vancomycin	0 (0.0)	0 (0.0)	-

Values are presented as number (%).

#### 4. CoNS의 항생제 감수성

배양된 *S. capitis*의 항생제 감수성 검사에서 penicillin과 oxacillin에 대해서는 100%의 내성을 보인 반면 vancomycin과 linezolid에 대해서는 모두 100%, rifampicin과 bactrim에는 각각 92.3%와 96.2%에서 감수성을 나타내었다. 또한 LOS의 가장 흔한 두 원인균인 *S. capitis*와 *S. epidermidis*의 항생제 감수성 비교에서는, *S. capitis*가 *S. epidermidis*에 비해 clindamycin, ciprofloxacin, erythromycin에 대하여 통계적으로 유의하게 내성률이 높은 것으로 나타났다(Table 4).

#### 고찰

LOS는 VLBWI의 생명을 위협할 수 있는 심각한 합병증 중 하나이다. 이번 연구에서는 VLBWI의 18.2%에서 출생 3일 이후 1회 이상의 LOS가 발생하였다. VLBWI에서 LOS의 발생 빈도는 연구에 따라 차이가 있으며, 미국의 전국적인 NICU 네트워크인 National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network에서 이루어진 다기관 연구에 따르면 6,215명의 VLBWI 중 21%에 해당하는 1,313명이 1회 이상의 LOS를 경험한 것으로 보고하였다.<sup>1</sup> 국내에서 이루어진 대규모 연구로는 최근 전국 55개 NICU 네트워크인 Korean Neonatal Network (KNN)의 자료를 바탕으로 Lee 등<sup>2</sup>이 보고한 것으로, 2,281명의 VLBWI 중 442명(19.4%)이 출생 7일 이후에 1회 이상의 균혈증이 발생한 것으로 보고하였다. 이번 연구에서 출생 3일 이후 발생한 LOS의 발생률은 18.2%였

으며, 이 중 출생 7일 이후 발생한 LOS의 발생률이 16.7%인 것을 감안할 때, 본원에서의 LOS 발생률은 국내 타 의료기관에 비해 큰 차이가 없음을 알 수 있었다.

최근 연구들에 따르면 VLBWI에서 발생하는 LOS의 원인균 중 가장 높은 비율을 차지하는 것은 CoNS인 것으로 일관되게 보고되고 있다. 이번 연구에서도 CoNS가 42건(50%)으로 가장 높은 빈도를 보였으며, 그중에서도 *S. capitis*와 *S. epidermidis*가 주된 원인균으로 확인되었다. CoNS는 그람 양성균으로, 지금까지 30여 종 이상의 균종이 알려져 있다. NICU에서 발생하는 패혈증의 주된 원인균으로, EOS의 2~22.5%,<sup>13-15</sup> LOS의 50% 가량이 CoNS에 의하여 발생하고,<sup>1,16-18</sup> 많게는 생후 3일 이후 VLBWI의 10%에서 CoNS에 의한 패혈증이 발생한다. 어린 채태 주수, 저체중출생아,<sup>19</sup> 장기간의 총정맥 영양 및 중심 정맥 도관이 유치되어 있는 경우<sup>20,21</sup> CoNS에 의한 패혈증이 발생할 위험이 높은 것으로 이미 잘 알려져 있다.

CoNS는 사람의 피부에 존재하는 정상 상재균으로, *S. epidermidis*의 경우 생후 4일째 신생아의 약 83%에서, 생후 2주 이후에는 거의 100%에서 피부에 균 집락이 형성되게 된다.<sup>22</sup> 따라서 혈액배양검사서 CoNS가 양성으로 확인되었을 때, 이것이 진성 감염인지 또는 배양검사 과정 중에 발생한 오염인지를 명확히 감별하기가 쉽지 않다. 신생아에서 CoNS에 의한 패혈증을 정의하는 기준은 연구마다 차이가 있으나, 일반적으로 2일 이내에 시행한 혈액배양검사서 2차례 양성인 경우는 명확한 원인균으로 간주하고 있으며,<sup>1,2,23,24</sup> VLBWI에서 잦은 채혈이 용이하지 않음을 고려하여 1차례 양성인 경우에도 C-반응 단백질의 상승을 보이는 경우 또는 패혈증의 임상 증상과 더불어 비정상적인 혈액검사 소견(백혈구 감소증 또는 증가증, 미성숙/총 호중구 비의 상승, 혈소판 감소증)이 동반된 경우 원인균으로 간주하고 있다.<sup>23</sup> 이외에 NICHD 연구에서는 혈액배양검사서 1차례 양성되면서 5일 이상 항생제 치료를 필요로 한 경우에도 CoNS가 패혈증의 원인균일 가능성이 있는 것으로 간주하였다.<sup>1</sup> KNN 연구에서도 1차례의 혈액배양검사서 양성되면서 5일 이상 혹은 사망 전까지 항생제 치료를 필요로 한 경우 패혈증의 원인균으로 간주하고 있다.<sup>2</sup> 하지만 이 경우 일부 예에서는 오염에 의하여 혈액배양검사 양성일 가능성이 있는 경우도 진성 감염으로 간주되어 CoNS에 의한 패혈증의 빈도를 증가시키는 경향이 있다는 문제점이 제기된 바 있다.<sup>1</sup> 이번 연구에서도 상기 기준을 포함하고 있어 CoNS에 의한 패혈증의 일부가 배양검사 과정 중 오염일 가능성을 완전히 배제할 수는 없으나, *S. capitis*에 의한 패혈증 환아들의 혈액검사 중 백혈구 수의 변화, C-반응단백질의 수치 증가, 중등도의 혈소판 감소증 및 임상 증상의 변화 등을 고려할 때 오염이기보다는 진성 감염일 가능성



이 높은 것으로 판단되었다.

이번 연구의 중요한 점은 비록 국내의 단일 NICU에 입원한 VLBWI를 대상으로 이루어진 연구이기에 제한점은 있으나, 기존의 국내 연구들과는 달리 *S. capitis*가 VLBWI의 가장 흔한 원인균으로 부각되었다는 것이다. 최근 전국 NICU를 대상으로 이루어진 KNN 연구<sup>2</sup>에서는 패혈증의 원인균에 대하여 CoNS의 경우 균종을 세분하여 조사가 이루어지지 않아 국내에서 *S. capitis*에 의한 패혈증의 발생 추이를 알기는 어려운 단점이 있으며, 이러한 경향은 국가 단위로 이루어지는 대규모의 연구에서 흔히 발생하는 제한점이기도 하다.<sup>9</sup> 신생아에서 *S. capitis*에 의한 감염은 1990년대 후반에 비로소 관심을 받기 시작하였다. 대만의 Wang 등<sup>7</sup>은 3년 동안 단일 NICU에서 시행한 혈액배양 검사 중 양성을 보였던 236건 중 147(62%)건이 CoNS에 의한 것이었으며, 이 중 *S. capitis*가 27건을 차지한 것으로 보고하였다. 비록 *S. capitis*에 의한 27건의 균혈증 중 17건만이 감염의 원인으로 판단되었으나, NICU에서 발생하는 LOS의 중요한 원인균으로 *S. capitis*가 대두되었으며, NICU 내에서 *S. capitis*에 의한 집단 발생에 대하여 주의가 필요함을 언급하였다. 최근 들어 NICU에서 발생한 *S. capitis*에 의한 감염은 프랑스를 중심으로 다수의 보고가 이루어졌다. 프랑스의 한 NICU에서는 신생아의 복부 마사지에 널리 사용되는 아몬드 오일과 연관되어 33명의 신생아가 집단적으로 *S. capitis*에 의하여 균 집락화 또는 감염이 발생한 것을 보고하였다.<sup>8</sup> 또한 프랑스 Lyon 지역의 두 NICU에서 6년간 발생한 LOS에 관하여 후향적으로 조사한 연구에 따르면,<sup>9</sup> LOS가 발생한 전체 527명의 신생아 중 416명(78.9%)이 CoNS가 원인균이었으며, CoNS 중에서 *S. epidermidis*에 의한 LOS는 124명, *S. capitis*는 206명, 기타 CoNS는 86명이 발생하여 *S. capitis*가 NICU에서 발생한 LOS의 가장 흔한 원인균으로 보고하였다.

NICU에서 발생하는 *S. capitis*에 의한 LOS에 대한 예후는 일반적으로 CoNS를 대표하는 *S. epidermidis*에 의한 LOS와 같이 신생아에서 발생하는 LOS의 다른 원인인 *S. aureus*, 그람 음성균과 진균에 비하여 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. Wang 등<sup>7</sup>의 연구에서는 *S. capitis*에 의한 17명의 패혈증 환자 중 1명에서 뇌수막염이 병발하기는 하였으나 모든 예에서 항생제 치료 후 생존한 것으로 보고하였다. 또한 Gras-Le Guen 등<sup>8</sup>의 연구에서도 균 집락화 또는 감염이 발생하였던 33명의 모든 환자가 항생제 투여 후 빠른 회복을 보여 사망한 예는 없다고 보고하였다. 하지만 *S. capitis*에 의한 LOS의 경과가 항상 양호한 것은 아니어서, Van Der Zwet 등<sup>11</sup>은 3주간의 vancomycin 투여에도 불구하고 피사성 장염이 병발함으로써 사망한 예를 보고하였으며, Ng 등<sup>25</sup>도 재태 주수 32주에 출생한 미숙아에서 *S. capitis*에

의한 LOS가 연속적으로 11회 발생한 증례를 보고한 바 있다. 최근 Ben Said 등<sup>10</sup>은 미숙아에서 발생하는 *S. capitis*에 의한 LOS가 다른 균종의 CoNS에 의한 LOS에 비하여 만성 폐질환, 3-4단계의 뇌실내 출혈, 백질연화증, 2단계 이상의 피사성 장염과 같은 심각한 합병증이 하나 이상 발생할 가능성이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 보고하였으며, *S. capitis*에 의한 LOS가 발생한 74명의 환자 중 3명의 환자가 사망한 것으로 보고하였다. 이번 연구에서도 *S. capitis*에 의한 LOS로 진단된 21명의 환자 중 3명의 환자에서 2단계 이상의 피사성 장염이 진단되었으며, 총 26예의 LOS 중 65%에서 저혈압이나 소변량 감소로 인하여 승압제 사용을 필요로 하였다. 또한 총 21명의 환자 중 2명에서 패혈증과 연관된 사망이 발생하여 *S. capitis*에 의한 LOS가 결코 양성 질환이 아니며, 특히 재태 주수가 어린 미숙아에서 발생 시 환자 상태의 악화, 심각한 합병증 및 사망률과 연관될 수 있음을 보여주었다.

VLBWI에서 *S. capitis*에 의한 LOS의 심각한 또 다른 측면은 다약제 내성 및 vancomycin에 대한 감수성의 저하이다. Wang 등<sup>7</sup>의 연구에 따르면 신생아에서 검출된 *S. capitis*의 94%에서 다약제 내성이 있는 것으로 보고하였으며, 특히 oxacillin, erythromycin과 clindamycin에 대해서는 모든 예에서 내성을 보인 반면 ampicillin/sulbactam, vancomycin과 teicoplanin에는 감수성이 있는 것으로 보고하였다. 그러나 최근에 프랑스의 Rasi-gade 등<sup>9</sup>의 연구에 따르면 NICU에서 동정된 *S. capitis* 중 37.5%가 vancomycin에 내성을 보이며 62.5%가 heteroresistance를 보여 vancomycin에 대한 감수성이 감소하고 있다고 보고한 바 있다. 또한 Butin 등<sup>12</sup>도 vancomycin에 heteroresistance를 보이는 *S. capitis* 클론이 프랑스 외에도 벨기에, 영국, 호주의 NICU에서도 동정되고 있어 지역적으로 확산되는 경향을 보이는 것으로 보고하였다. 이번 연구에서는 vancomycin에 대한 항생제 감수성 검사 결과 모든 예에서 감수성이 있는 것으로 보고되었으며, vancomycin 투여 48시간 이후 시행한 추적 혈액배양 검사가 이루어졌던 24건 중 2건에서는 균이 동정되었으나, 다른 항생제의 추가적인 투여 없이 치료되었다. 하지만 이번 연구에서는 본원의 NICU에서 동정된 *S. capitis*에 대하여 pulsotyping이나 vancomycin에 대한 heteroresistance 등에 관한 연구는 이루어지지 못하여 이에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 이번 연구를 통해 VLBWI에서 발생하는 LOS의 가장 흔한 원인균인 CoNS 중 *S. epidermidis*뿐만 아니라 *S. capitis*도 중요한 원인균으로 고려되어야 하며, 대부분의 *S. capitis*가 다약제 내성을 보이므로 향후 NICU에서의 집단적인 발생을 방지하기 위한 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 판

단된다.

## References

- 1) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1): 285-91.
- 2) Lee SM, Chang M, Kim KS. Blood culture proven early onset sepsis and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants in Korea. *J Korean Med Sci* 2015;30 Suppl 1:S67-74.
- 3) Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotton CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr* 2013;162:1120-4.
- 4) Klingenberg C, Rønnestad A, Anderson AS, Abrahamsen TG, Zorman J, Villaruz A, et al. Persistent strains of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: virulence factors and invasiveness. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1100-11.
- 5) Ruhe J, Menon A, Mushatt D, DeJace P, Hasbun R. Non-epidermidis coagulase-negative staphylococcal bacteremia: clinical predictors of true bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:495-8.
- 6) Park HW, Lim G, Koo SE, Lee BS, Kim KS, Pi SY, et al. Causative agents and antimicrobial sensitivity of neonatal sepsis: ten-year experience in one neonatal intensive care unit. *J Korean Soc Neonatol* 2009;16:172-81.
- 7) Wang SM, Liu CC, Tseng HW, Yang YJ, Lin CH, Huang AH, et al. Staphylococcus capitis bacteremia of very low birth weight premature infants at neonatal intensive care units: clinical significance and antimicrobial susceptibility. *J Microbiol Immunol Infect* 1999;32:26-32.
- 8) Gras-Le Guen C, Fournier S, Andre-Richet B, Caillon J, Chamoux C, Espaze E, et al. Almond oil implicated in a Staphylococcus capitis outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2007;27:713-7.
- 9) Rasigade JP, Raulin O, Picaud JC, Tellini C, Bes M, Grando J, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus capitis with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset sepsis in intensive care neonates. *PLoS One* 2012;7:e31548.
- 10) Ben Said M, Hays S, Bonfils M, Jourdes E, Rasigade JP, Laurent F, et al. Late-onset sepsis due to Staphylococcus capitis 'neonatalis' in low-birthweight infants: a new entity? *J Hosp Infect* 2016;94:95-8.
- 11) Van Der Zwet WC, Debets-Ossenkopp YJ, Reinders E, Kapi M, Savelkoul PH, Van Elburg RM, et al. Nosocomial spread of a Staphylococcus capitis strain with heteroresistance to vancomycin in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002;40:2520-5.
- 12) Butin M, Rasigade JP, Martins-Simões P, Meugnier H, Lemriss H, Goering RV, et al. Wide geographical dissemination of the multiresistant Staphylococcus capitis NRCS-A clone in neonatal intensive-care units. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:46-52.
- 13) Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012;88 Suppl 2:S69-74.
- 14) Mularoni A, Madrid M, Azpeitia A, Valls i Soler A. The role of coagulase-negative staphylococci in early onset sepsis in a large European cohort of very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e121-5.
- 15) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240-7.
- 16) Van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Macielek MA, Fleer A, Krediet TG. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology* 2010;97:22-8.
- 17) Schmidt BK, Kirpalani HM, Corey M, Low DE, Philip AG, Ford-Jones EL. Coagulase-negative staphylococci as true pathogens in newborn infants: a cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1026-31.
- 18) Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr* 2001;139:821-7.
- 19) Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use, and outcome. *Pediatrics* 1995;95:225-30.
- 20) Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990;323:301-8.
- 21) Johnson-Robbins LA, el-Mohandes AE, Simmens SJ, Keiser JF. Staphylococcus epidermidis sepsis in the intensive care nursery: a characterization of risk associations in infants < 1,000 g. *Biol Neonate* 1996;69:249-56.
- 22) Goldman DA. Bacterial colonization and infection in the neonate. *Am J Med* 1981;70:417-22.
- 23) Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.
- 24) Isaacs D; Australasian Study Group For Neonatal Infections. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88: F89-93.
- 25) Ng PC, Chow VC, Lee CH, Ling JM, Wong HL, Chan RC. Persistent Staphylococcus capitis septicemia in a preterm infant. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:652-4.