

Original Article



OPEN ACCESS

Received: Sep 13, 2018

Revised: Dec 27, 2018

Accepted: Dec 31, 2018

Correspondence to

Hye-Kyung Cho

Department of Pediatrics, Gachon University
College of Medicine, Gil Medical Center, 21
Namdongdae-ro, 774-beon-gil, Incheon 21565,
the Republic of Korea.
E-mail: hkcho@gilhospital.com

Copyright © 2019 The Korean Society of
Pediatric Infectious Diseases

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

ORCID iDs

Seonhee Lim <https://orcid.org/0000-0001-8327-7002>
Seok Gyun Ha <https://orcid.org/0000-0003-4552-6498>
Hann Tchah <https://orcid.org/0000-0002-3386-4142>
In Sang Jeon <https://orcid.org/0000-0001-8714-9403>
Eell Ryoo <https://orcid.org/0000-0002-0785-5314>
Dong Woo Son <https://orcid.org/0000-0001-7675-9855>
Hye Jung Cho <https://orcid.org/0000-0001-5872-4923>
Yong Han Sun <https://orcid.org/0000-0003-1527-6782>
Hyo Jung Kim <https://orcid.org/0000-0003-2191-5341>

단일 기관에서 2002년부터 2016년까지 발생한 소아 황색포도알균 균혈증의 역학

임선희 , 하석균 , 차한 , 전인상 , 류일 , 손동우 , 조혜정 , 선용한 ,
김효정 , 안정민 , 조혜경

가천대학교 의과대학 소아과학교실

Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children at a Single Center from 2002 to 2016

Seonhee Lim , Seok Gyun Ha , Hann Tchah , In Sang Jeon , Eell Ryoo ,
Dong Woo Son , Hye Jung Cho , Yong Han Sun , Hyo Jung Kim ,
Jung Min Ahn , Hye-Kyung Cho

Department of Pediatrics, Gachon University College of Medicine, Gil Medical Center, Incheon, the Republic of Korea

ABSTRACT


Purpose: We aimed to investigate the epidemiological characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Korean children.

Methods: We retrospectively collected and analyzed data from the medical records of the patients with *S. aureus* bacteremia ≤ 18 years of age in Gil Medical Center from 2002 to 2016.

Results: A total of 212 SAB cases were detected. The annual incidence of SAB from 2002 to 2016 ranged from 0.77 to 1.95 per 1,000 patients hospitalized. The neonate group (<28 days of age) and the pediatric group (28–18 years of age) were 51.4% ($n=109$) and 48.6% ($n=103$), respectively. According to the origin of infection, there were 93 cases (43.9%) of community-associated (CA)-SAB and 119 cases (56.1%) of healthcare-associated (HA)-SAB. The rates of HA-SAB among the neonate group and among the pediatric group were 64.2% and 47.6%, respectively ($P=0.015$). There was no difference in complications between CA-SAB and HA-SAB, but mortality was higher in HA-SAB. The proportion of methicillin-resistance *S. aureus* (MRSA) was the highest in neonates (88.1%), decreased with age, and was 36.4%–37.5% among children aged ≥ 5 years. The MRSA proportion was 72.2%, showing no consistent trend over the period.

Conclusions: The annual incidence of SAB and the proportion of MRSA in SAB remained constant in the recent 15 years in children. Judicious decision of antimicrobial agents for treatment considering the patient's age and the origin of infection is necessary.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; Bacteremia; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Infant; Child

Jung Min Ahn <https://orcid.org/0000-0003-1234-5308>Hye-Kyung Cho <https://orcid.org/0000-0003-0990-1350>**Conflict of Interest**

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author Contributions

Data curation: Lim S, Ha SG; Formal analysis: Cho HK; Investigation: Ha SG, Tchah H, Jeon IS, Ryoo E, Son DW, Cho HJ, Sun YH, Kim HJ, Ahn JM; Supervision: Cho HK; Writing - original draft: Lim S; Writing - review & editing: Cho HK, Lim S.

서론

황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)은 사람의 비인두, 피부 등의 정상 상재균으로서 존재하며, 경미한 피부 및 연조직 감염에서부터 균혈증, 폐렴, 골관절 감염과 같은 치명적인 질병을 일으킨다.¹⁾ 또한 지역사회 뿐만 아니라 의료관련 환경에서도 중요한 병원체로 유치 도관 또는 인공 기구와 관련된 감염을 유발하기도 한다.¹⁾ 황색포도알균은 선진국에서 균혈증의 주요 원인이며 특히 원내 감염 균혈증의 원인으로서 북미 지역에서는 가장 흔한 원인이었고 유럽에서는 두 번째로 흔한 원인이었다.²⁾ 최근 약 20년 간 우리나라 소아에서도 황색포도알균은 국소 병변이 없는 균혈증의 가장 흔한 원인이었다.^{3,4)} 황색포도알균혈증(*Staphylococcus aureus* bacteremia [SAB])은 종종 감염 심내막염, 화농 관절염 및 골수염과 같은 전이성 감염을 일으킬 뿐만 아니라 패혈증 및 패혈 쇼크와 같은 합병증을 유발할 수 있다.⁵⁾

메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *S. aureus* [MRSA])은 1961년 영국에서 처음 발견된 이후 MRSA에 의한 균혈증의 발생률은 전세계적으로 증가해왔으나 일부 국가에서는 최근 10여 년 동안에 그 발생률이 감소하는 추세를 보이고 있다.⁵⁻⁸⁾ 우리나라에서 분리된 황색포도알균 중 MRSA의 비율은 1990년대부터 급격히 증가하여 2000년대에 이미 70%를 넘어섰다가 이후 이 60-70% 정도를 유지하고 있는데^{9,10)} 이는 국외의 여러 나라들과 비교했을 때 매우 높은 수준이다.^{6,11,13)} 우리나라 소아에서 분리된 황색포도알균에서는 MRSA의 비율이 약 55% 정도로 보고된 바 있으나 환자의 연령과 발생 기원에 따라 차이를 보였다.¹⁰⁾

이렇게 SAB와 관련된 의료관련 감염, 합병증의 발생, 높은 항균제 내성은 소아 균혈증 환자들의 치료를 까다롭게 하지만 우리나라 소아에서 SAB에 대한 데이터는 매우 적다. 본 연구에서는 단일기관에서 발생한 소아 SAB의 역학적 특성을 분석하여 감염 관리 및 환자의 치료 결정에 활용할 수 있는 기초 자료를 얻고자 하였다.

방법**1. 연구 대상 및 용어의 정의**

2002년 1월 1일부터 2016년 12월 31일까지 인천광역시의 가천대 길병원에 입원한 만 18세 이하의 소아청소년 환자들 중 적어도 하나 이상의 혈액 배양에서 황색포도알균이 단독으로 동정된 경우를 대상으로 하였다. 가천대 길병원은 3차 의료기관으로 소아청소년과 입원 병상은 110병상이며 이 중 신생아집중치료실 30병상을 포함하고 있다. 연구기간 동안 18세 이하 소아청소년 입원 환자는 연간 평균 10,628명(범위: 9,837-11,633명)이었다. 신생아집중치료실 재원 환자의 평균 재태주수는 34.3±4.0주, 평균 출생체중은 2,284±868 g이었다(2006-2016년, 원내 출생 기준).

입원 환자에서 한 번의 입원 기간 중 2회 이상의 SAB가 확인되면 1건으로 간주하였고,^{5,12)} 한 환자에서 적어도 90일 이상의 간격으로 시행한 혈액 배양에서 동정된 경우는 각각의 감염으로 하였다.^{5,8)} 혈액 배양에서 균이 동정되었으나 균혈증에 상응하는 임상증상이 없는 경우, 항균제 치료 없이 다음 혈액 배양에서 음전된 경우는 집락 또는 오염균으로 간주하여 대상에서 제외하였다. 또한 균혈증을 발생 기원에 따라 세 가지로

구분하였는데,¹⁰⁾ ‘의료관련 감염(healthcare-associated [HA]) 감염’은 1) 최근 1년 이내의 입원, 수술, 인공투석, 또는 장기요양시설에 거주하였던 병력이 있거나, 2) 분리 당시 중심정맥관, 도뇨관, 기관절개관, 위조루관 등 의료기구가 체내에 삽입되어 있는 경우, 그리고 3) 과거 MRSA가 분리되었던 병력이 있는 경우로 정의하였으며, 그 중 입원 48시간 이후에 균이 분리되었던 경우는 원내 발생, 의료관련(hospital-onset healthcare-associated [HO-HA]) 감염으로 정의하였다.¹⁰⁾ 그리고 입원 48시간 이내, 또는 응급실이나 외래에서 균이 분리되었던 사례 중 상기의 위험인자가 있는 경우에는 지역사회 발생, 의료관련(community-onset healthcare-associated [CO-HA]) 감염으로 정의하였다.¹⁰⁾ 지역사회 관련(community-associated [CA]) 감염은 위와 같은 의료관련 위험인자가 없는 환자에서 입원 48시간 이내, 또는 응급실이나 외래에서 균이 분리된 경우로 정의하였다.¹⁰⁾ 12개월 미만 영아의 경우, 출생 직후 신생아실 재원 기간은 1년 이내의 입원 경력에서 제외하였고, 환자가 다른 병원에 입원 중 전원 되었던 경우는 다른 병원으로의 입원 시점을 기준으로 하였다.¹⁰⁾ 균혈증 진단 시 이와 관련한 국소 부위의 감염 증상을 동반한 경우는 원발 병소로, 균혈증이 진단된 이후 발생한 국소 부위 병소는 전이성 감염으로 정의하였다. 항균제 다제 내성(multi-drug resistance [MDR])은 oxacillin 이외에 3가지 이상 계열의 약제에 내성인 경우로 정의하였다.¹⁰⁾

2. 연구방법

SAB 환자들의 성별, 연령, 기저 질환, 임상 진단, 검사 결과 및 항균제 내성, 집중치료실 입실 여부, 중심도관의 유무, SAB 관련 사망 여부에 대한 데이터를 후향적으로 의무기록으로부터 수집하고 분석하였다. 의무기록에 기입된 정보가 불충분한 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 본 연구는 가천대 길병원 임상연구윤리 심의위원회의 승인을 받고 진행되었다(GCIRB2018-310).

3. 통계분석

수집한 데이터는 SPSS version 18 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용해 분석하였고, 나이에 따른 성별, 기저 질환, 도관 삽입여부, 감염 기원의 분포, MRSA, 합병증 유무 등 연속 변수의 분석에 독립표본 t-test를 사용하였고, 감염 기원에 따른 합병증의 분포, 사망률, 항균제 다제 내성 등 그룹화한 명목 변수의 분석에는 χ^2 검정 또는 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였으며, p 값은 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

결과

연구 기간 중 총 266명의 환자에서 341 건의 SAB가 확인되었고, 이 중 한번의 입원 기간에서 2회 이상 검출된 75건과 의무기록 내용이 충분하지 못한 3건, 집락 또는 오염으로 판단된 48 건, 외래에서 시행된 3건을 제외한 총 212건을 분석하였다(Fig. 1). 2002년부터 2016년까지의 SAB 연평균 발생건수는 14명(중간값, 14명; 범위, 8–21명)이었다. 18세 이하 입원환자에서 SAB 발생률은 1,000명 당 연간 0.77–1.95건이었다(Fig. 2A). MRSA의 비율은 72.2%로 시기별로 구분해 보면 2002–2006년 76.1% (54/71), 2007–2011년 65.2% (43/66), 2012–2016년 74.7% (56/75)였고, CA-SAB와 HA-SAB를 구분하였을 때도 MRSA의 비율은 연구 기간 중에 일정한 추세 없이 비슷했다(Fig. 2B).

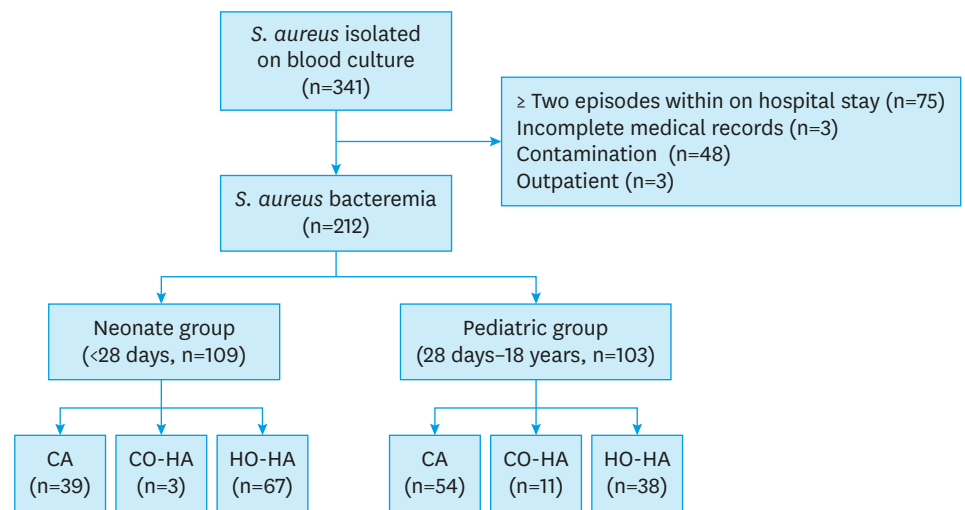


Fig. 1. Schematic diagram to classify *Staphylococcus aureus* bacteremia cases included in the study. Abbreviations: CA, community associated; CO-HA, community onset-healthcare associated; HO-HA, hospital onset-healthcare associated.

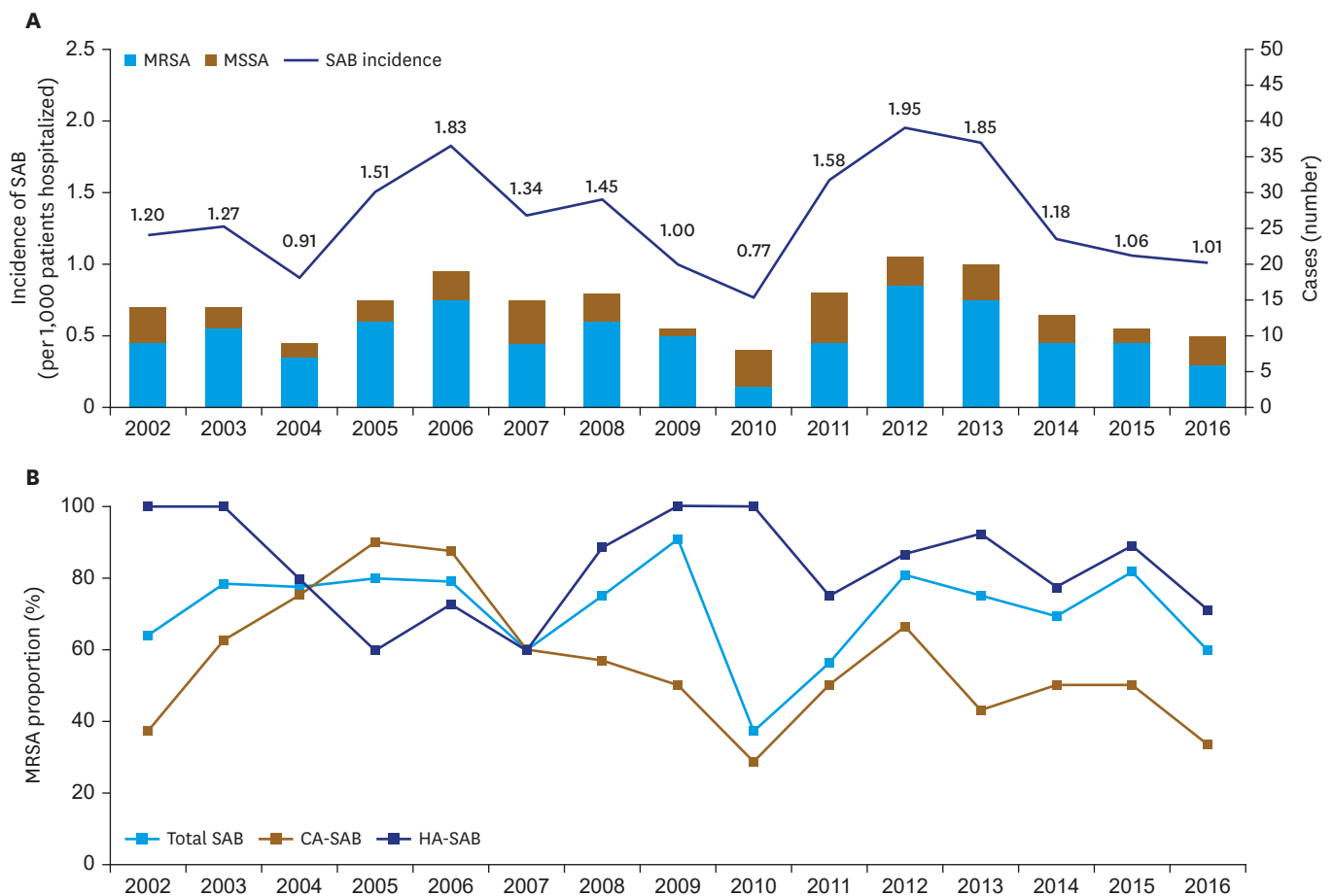


Fig. 2. (A) The annual incidence of SAB and distribution of MSSA and MRSA among the SAB cases, (B) The annual MRSA proportion among the total SAB, CA-SAB, and HA-SAB cases.

Abbreviation: SAB, *Staphylococcus aureus* bacteremia; MSSA, methicillin-sensitive *S. aureus*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; CA-SAB, community-associated *S. aureus* bacteremia; HA-SAB, healthcare-associated *S. aureus* bacteremia; CA-MRSA, community-associated methicillin-resistant *S. aureus*; HA-MRSA, healthcare-associated methicillin-resistant *S. aureus*.

Table 1. Baseline characteristics of SAB

Characteristics	Neonate group (n=109)	Pediatric group (n=103)	P-value
Sex, male	59 (54.1)	65 (63.1)	0.187
Comorbid conditions	58 (53.2)*	28 (27.2)†	0.000
Central venous catheter	43 (39.4)	24 (23.3)	0.011
CA-SAB	39 (35.8)	54 (52.4)	0.015
HA-SAB	70 (64.2)	49 (47.6)	0.015
CO-HA	3 (2.8)	11 (10.7)	0.020
HO-HA	67 (61.5)	38 (36.9)	0.000
MRSA	96 (88.1)	57 (55.3)	0.000
Primary clinical manifestation	18 (16.5)	32 (31.1)	0.012
Bone and joint infections	2 (14.3)	13 (48.1)	0.002
Skin and soft tissue infections	6 (42.9)‡	6 (22.2)	0.920
Septic thrombophlebitis	6 (42.9)‡	0	0.016
Pneumonia	1 (7.1)	4 (14.8)	0.156
Endocarditis	0	2 (7.4)§	0.145
Urinary tract infections	1 (7.1)	2 (7.4)§	0.530
Peritonitis with urachal abscess	0	1 (3.7)	0.305

Values are presented as number (%).

Abbreviations: SAB, *Staphylococcus aureus* bacteremia; CA, community associated; HA, healthcare associated; CO-HA, community onset-healthcare associated; HO-HA, hospital onset-healthcare associated; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*.

*Fifty-four premature, 3 congenital malformations, 1 maple syrup urine disease; †8 malignancy, 8 trauma, 5 neurologic diseases, 4 cardiac disorders, 2 autoimmune diseases, 1 chronic kidney disease; ‡Two had skin and soft tissue infection combined with two septic thrombophlebitis; §One had endocarditis combined with urinary tract infection.

전체 SAB를 연령에 따라 28일 미만의 신생아군(51.4%, n=109)과 28일 이상의 소아청소년군(48.6%, n=103)으로 구분하였다. 소아청소년군의 연령 분포는 28일 이상-1세 미만 39.8%(n=41), 1-4세 18.4% (n=19), 5-9세 10.7% (n=11), 10-18세 31.1% (n=32)였다. 특히 1세 미만이 70.8% (n=150)였고 대부분 6개월 미만이었다. 동반된 기저 상태로는 신생아군에서는 미숙아가 49.5% (n=54)로 가장 많았고, 소아청소년군에서는 악성질환과 외상이 각각 7.5% (n=8)로 가장 많았다. 발생 기원 및 의료관련 여부에 따른 구분에서 신생아군에서는 HO-HA SAB가 더 많았던 반면($P=0.000$), 소아청소년군에서는 CA-SAB가 더 많았다($P=0.015$). 중심도관 삽입은 신생아군에서 더 많았으며($P=0.011$) 신생아군의 SAB 중 39.4%는 도관을 삽입하고 있는 동안 발생했다. 합병증이 동반된 균혈증은 신생아군보다 소아청소년군에서 더 많았으며($P=0.012$) 골관절 감염은 소아청소년군에서, 혈전 정맥염은 신생아군에서 더 많이 발생하였다(Table 1). 합병증이 동반된 균혈증의 발생 빈도는 감염 기원에 따른 차이는 없었으나($P=0.300$), 패혈 쇼크는 HO-HA SAB에서만 발생하였고 균혈증과 관련된 사망도 대부분 HO-HA SAB에서 발생하였다(Table 2).

Table 2. Complications and mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to the origin of infection

Outcomes	CA (n=93)	HA (n=119)		P-value
		CO-HA (n=14)	HO-HA (n=105)	
Complication	3 (3.2)	1 (7.1)	5 (4.8)	0.534*
Metastatic bone and joint infection	3 (100.0)	1 (100.0)	3 (60.0)	0.542*
Endocarditis	0	0	2 (40.0)	-
Septic shock	0	0	12 (11.4)	-
Mortality	1 (1.1)	1 (7.1)	15 (14.3)	0.003

Values are presented as number (%).

Abbreviations: CA, community associated; HA, healthcare associated; CO-HA, community onset-healthcare associated; HO-HA, hospital onset-healthcare associated.

*Fisher's exact test (except *all χ^2).

메티실린 내성 정도는 감염 기원과 연령에 따라 차이를 보였는데, HA-SAB 중 MRSA에 의한 감염은 신생아군에서 90.0%로 가장 높았으며 1-4세, 10-18세군에서는 각각 57.1%, 58.3%이었으며, CA-SAB 중 MRSA에 의한 감염은 신생아군에서 84.6%였으나 연령이 증가할수록 낮아져서 5세 이상에서는 12.5-13.3%였다(Fig. 3).

MRSA 균주의 다른 항생제에 대한 내성 비율은 erythromycin 60.1%, clindamycin 30.7%, tetracycline 34.0%, gentamicin 23.5%였다(Table 3). Vancomycin에 대한 비감수성 균주는 없었으며, MDR은 17.6% (27/153)였다. 연령에 따른 MDR 균주는 신생아군에서 11.5% (11/96), 소아청소년군에서 28.1% (16/57)로 소아청소년군에서 더 많았다($P = 0.009$). 발생 기원에 따른 MDR 여부는 차이가 없었다($P=0.445$).

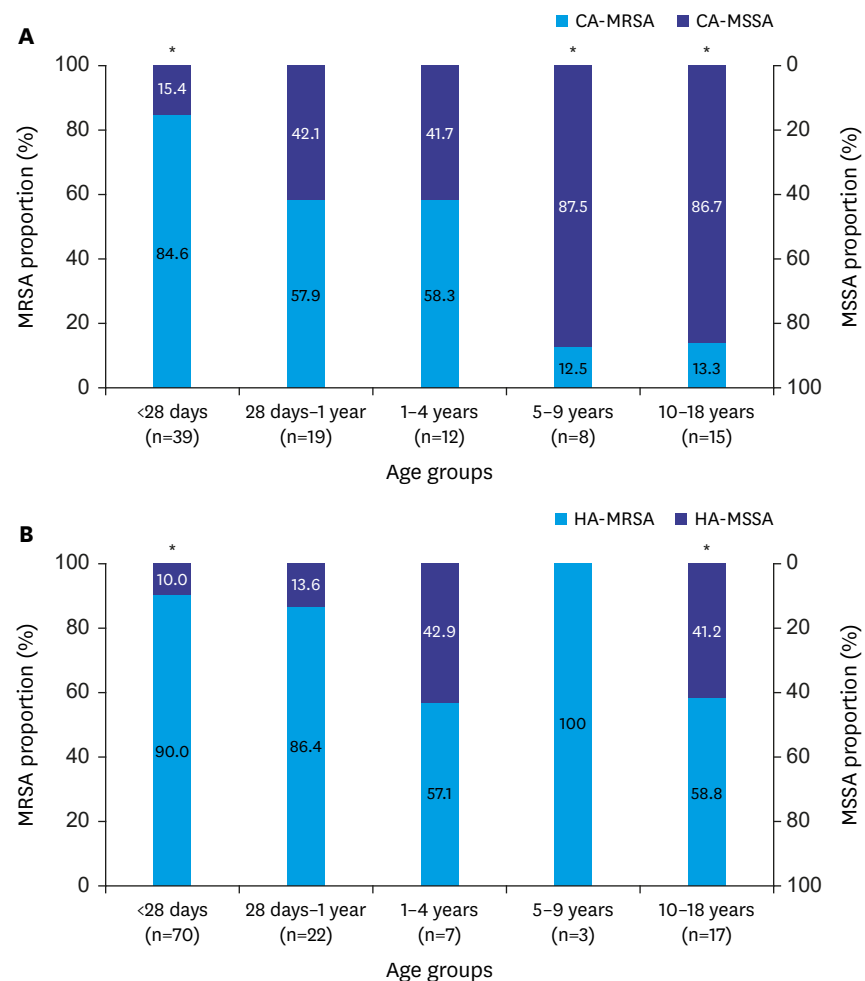


Fig. 3. (A) Distribution of methicillin-resistance according to the age groups among CA-SAB. ORs in <28 days of age, 5-9 years of age, and 10-18 years of age are 8.64 (95% CI, 3.09-24.15; $P=0.000$), 0.09 (95% CI, 0.01-0.73; $P=0.009$), and 0.08 (95% CI, 0.02-0.37; $P=0.000$), respectively. (B) Distribution of methicillin-resistance according to the age groups among HA-SAB. ORs in <28 days group and 10-18 years group are 3.25 (95% CI, 1.19-8.89; $P=0.018$) and 0.21 (95% CI, 0.07-0.64; $P=0.009$), respectively.

Abbreviations: CA-SAB, community-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia; HA-SAB, healthcare-associated *S. aureus* bacteremia; CA-MRSA, community-associated methicillin-resistant *S. aureus*; CA-MSSA, community-associated methicillin-sensitive *S. aureus*; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

* $P < 0.05$ by χ^2 test.

Table 3. Antimicrobial resistance and multidrug resistance of MRSA according to infection origin

Antimicrobial agents	Total MRSA (n=153)	CA-MRSA (n=54)	HA-MRSA		P-value
			CO-HA MRSA (n=9)	HO-HA MRSA (n=90)	
Erythromycin	92 (60.1)	39 (72.2)	5 (55.6)	48 (53.3)	0.078
Clindamycin	47 (30.7)	16 (29.6)	4 (44.4)	27 (30.0)	0.654
Inducible resistance*	26 (28.9)*	13 (54.2)*	0	13 (21.7)*	0.124
Gentamicin	36 (23.5)	14 (25.9)	5 (55.6)	17 (18.9)	0.041
Ciprofloxacin	17 (11.1)	2 (3.7)	2 (22.2)	13 (14.4)	0.077
Tetracycline	52 (34.0)	22 (40.7)	4 (44.4)	26 (28.9)	0.275
TMP-SMX	4 (2.6)	0	0	4 (4.4)	0.450†
Vancomycin	0	0	0	0	-
MDR	27 (17.6)	9 (16.7)	3 (33.3)	15 (16.7)	0.445

Values are presented as number (%).

Abbreviations: MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CA, community associated; HA, healthcare associated; CO-HA, community onset-healthcare associated; HO-HA, hospital onset-healthcare associated; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; MDR, multidrug resistance

*Inducible resistance to clindamycin has been tested since 2008, and the fraction (%) is indicated as inducible resistant strains among the strains detected since 2008. The numbers of total MRSA, CA-MRSA, CO-HA-MRSA, HO-HA-MRSA detected since 2008 are 90, 24, 6, and 60, respectively.

†Fisher's exact test (except † are all χ^2).

고찰

황색포도알균은 소아 침습 세균 감염의 가장 흔한 원인균이며 혈행성 감염의 중요한 원인으로 유병 및 사망과 관련이 있다. 소아 SAB의 역학에 대한 국외의 데이터는 국가마다 다양한 발생률을 보고하고 있다. 호주에서는 2007-2012년에 18세 이하 소아 SAB 발생률을 인구 10만 명 당 8.3건으로 보고하였으며, 뉴질랜드의 연구에서는 1996-1998년에 인구 10만 명 당 16.9건,¹⁴⁾ 2007-2012년에 시행한 다른 연구에서는 14.4건으로 보고하였다.¹⁵⁾ 덴마크에서는 1971-2000년까지 소아 인구 10만 명 당 4.6-8.4건을 보고하였는데 30년 간 꾸준한 증가 추세를 보였으며,⁶⁾ 아이슬란드에서는 1995-2011년까지 SAB 발생률을 10만 명 당 10.9건으로 보고하였는데 1995-2003년에 비해 2004-2011년에 36%가 감소하였다.¹⁶⁾ 그러나 우리나라 일반 소아 인구에서의 SAB 발생률에 대한 데이터는 없다. 본 연구에서 최근 15년 간 SAB의 평균 발생률은 소아 입원환자 1,000명 당 0.77-1.95건으로 연도별 변동은 있었으나 시간의 흐름에 따른 뚜렷한 증가 또는 감소 추세를 보이지는 않았다. 스페인의 연구에서는 SAB 발생률이 1990년대 후반부터 2000년대 초반까지 증가 추세이다가 본 연구의 연구 기간인 2002년 이후의 발생률은 소아 입원환자 1,000명 당 1.8-3.7건으로 본 연구와 마찬가지로 비교적 일정한 추세를 보고하였다.⁸⁾ 2000년대 후반 남아프리카에서의 소아 SAB 발생률은 연간 입원 환자 1,000명 당 3.28건으로 본 연구보다 높았다.⁸⁾

본 연구에서 확인된 소아 SAB 중에서 28일 미만 신생아에서 발생한 경우가 50%, 1세 미만에서 발생한 경우가 70%로 대부분을 차지했다. 신생아 및 1세 미만 영아가 높은 비중을 차지하는 것은 다른 국외 연구에서도 마찬가지였는데,^{6,8)} 1990년대 후반에서 2010년대까지 유럽 및 오세아니아 지역에서 신생아 SAB는 전체의 16.4-31%였다.^{8,15)} 본 연구의 데이터에서는 SAB 중 신생아 환자가 차지하는 비율이 다른 연구보다 더 높았다. 이는 본 연구를 수행한 병원의 신생아 집중치료실의 병상 수가 전체 소아청소년 환자 병상 수에 비해 높은 비중을 차지하는 점, 환자 밀도와 의료진 대 환자 수 비율이 높은 국내 진료 환경의 차이로 인한 감염 관리의 취약성 때문일 수 있다.

또한 신생아에서 SAB의 비율이 높은 것은 미숙아에서의 면역력 저하, 중심도관 삽입과 관련이 있지만 신생아 인구에서 황색포도알균의 보균율이 다른 연령에서보다 높은 것도 관련이

있을 것으로 생각된다.¹⁷⁾ 신생아의 비강 또는 제대에서의 보균율은 출생 5-10일 사이에 최고 80%에 이르렀다가 이후 점차 감소하여 평균적으로 생후 첫 8주에 약 40-50%, 6개월 정도에 이르면 21%까지 감소하는 것으로 알려져 있다.^{17,18)} 본 연구에서 신생아군의 35.8%에서 CA-SAB였는데 이 중에는 출생 48시간 이내 감염인 경우가 38.5%였다. 본 연구를 수행한 병원의 신생아 집중치료실은 연구 기간 동안 입원하는 모든 신생아에 대해 감시 배양을 하지 않았기 때문에 이들의 집락화가 출생 후 언제 어느 정도 발생하는지, 또한 집락화가 균혈증 발생에 어느 정도 기여하는지는 알 수 없었다.

본 연구에서 SAB의 원인 균주 중 MRSA의 비중은 72%로 국내 소아청소년의 침습과 비침습 감염 균주를 대상으로 한 다른 연구에서 57%였던 것에 비해 높은 수치였다.¹⁰⁾ 또다른 국내 연구에서는 신생아의 비강 또는 서혜부에 집락화된 황색포도알균 중 67.3%가 MRSA였다.¹⁸⁾ 이렇게 국내 소아에서 분리된 황색포도알균의 메티실린 내성 비율은 다른 나라의 연구 결과에 비해서 매우 높은 결과를 보였다. 미국의 2000-2004년의 한 병원에서는 18세 이하 소아 SAB 중 MRSA 비율을 33.3%로 보고하였으며,¹⁹⁾ 2007-2012년 호주와 뉴질랜드의 다기관 연구에서는 13.2%였던 반면,¹⁵⁾ 아이슬랜드의 연구에서는 1995-2011년동안 SAB의 균주 중 MRSA가 단 한 균주도 없었다.¹⁶⁾ 국가마다 이렇게 큰 차이를 보이는 이유에 대해서는 알려진 원인은 없지만 잦은 항균제 노출로 인한 내성균의 선택과 사람 대 사람으로 내성 균주가 전파되는 기전을 고려하면 높은 항생제 사용률과 과밀한 환경 등이 기여했을 수 있다.²⁰⁾

15년의 연구 기간 중 전체 SAB에서의 MRSA 비율 및 CA-SAB, HA-SAB에서의 MRSA 비율 모두 뚜렷한 증가 또는 감소 추세 없이 비슷하였다. CA-SAB에서는 2007년 이후의 MRSA 비율이 2007년 이전에 비해서 낮아 보이지만 2005-2006년에 알 수 없는 이유로 인해 MRSA 비율이 높았고, 2002-2004년의 수준과 비교해서 낮아졌다고 볼 수 없기 때문에 CA-SAB에서 MRSA 비율이 감소 추세를 보인다고 해석하기 어렵다. 향후의 경과를 더 지켜보아야 MRSA 비율의 추세에 대해 좀더 정확한 판단이 가능할 것으로 보인다. HA-SAB에서의 MRSA 비율은 연구 기간 중 60-100%까지 매우 높은 수준이었고, 2006-2016년동안 신생아중환자실에서 MRSA 균혈증의 발생률이 연평균 2.1%(범위, 0.2-5.4%)로 2012년에 5.4%를 보인 것은(미보고 자료) 원내 감염 관리 노력이 더욱 요구되는 부분이다. 그러나 CA 감염에서도 50-60%에 이르는 MRSA 비율을 보이는 것은 일개 병원에서의 감염 관리 노력만으로는 한계가 있음을 시사하기도 한다.

신생아군에서 가장 높았던 메티실린 내성 비율은 연령이 증가함에 따라 감소하는 경향을 보였다. 이는 1세 미만에서 74%, 1세 이상에서 36%의 메티실린 내성률을 보였던 국내 연구 결과와도 비슷한 경향을 보였다. 본 연구에서는 연령층을 좀더 세분화해서 분석한 결과 5세 미만까지는 더 높은 메티실린 내성률을 보였던 반면 5세 이상에서는 35% 정도로 유지되었다. 급성 상, 하기도 감염 또는 중이염 등이 자주 발병하여 항생제 처방을 받을 기회가 더 많은 5세 미만 연령에서 메티실린 내성 비율이 높은 것은 여러 상황에서 항생제를 처방함에 있어 신중하게 판단해야 한다는 것을 시사한다.²¹⁾

SAB는 국소 증상이 없는 균혈증으로만 발현하기도 하지만 국소 부위의 감염을 동반하여 발생하기도 하며 전이성 감염을 일으키기도 한다. 미국에서 수행한 연구에서는 SAB에 의한 합병증으로 골관절 감염, 연부 조직 감염, 폐렴, 호흡곤란 증후군 등을 꼽았다.⁵⁾ 본 연구에서도

골관절 감염, 폐렴, 피부 및 연조직 감염의 빈도가 높아 기존의 연구들과 유사하였다. CA-SAB와 HA-SAB에서 합병증 동반 여부나 분포는 차이가 없었으나 패혈 쇼크는 HO-HA SAB에서만 발생하였고 사망률도 HO-HA SAB에서 가장 높았다. 따라서 병원 내 감염을 예방하기 위한 더욱 세심한 관리와 병원 환경 및 환자 대 간호사 비율 개선 등을 위한 지속적인 노력도 필요하다.

균 자체의 독성으로 인해 선진국에서도 성인 SAB 환자의 사망률은 20%에 달하지만, 전반적으로 소아 환자에서의 사망률은 약 9% 정도로 성인에 비해 훨씬 낮다.⁸⁾ 그러나 신생아의 경우에는 1998–2000년 미국 NICU 데이터에 따르면 약 17%에 이르러 성인 환자와 비슷한 사망률을 보였다.²²⁾ 본 연구에서 사망률은 8.0%였으며 이 중 신생아군에서 사망률은 8.3%였다. 호주와 뉴질랜드 연구에서 소아 SAB의 사망률은 4.7%, 아이슬란드에서는 0.7%로 전세계적으로 가장 낮은 사망률을 보였다.^{15,16)} 이렇게 연구마다 차이를 보이는 것은 연구 대상 환자에서 신생아가 차지하는 비율, 특히 출생주수나 체중이 적은 미숙아의 비율과 MRSA의 분포 비율과 같이 숙주와 병원체의 차이뿐만 아니라 의료지원체계의 질 등이 관계가 있다.

MRSA에서 MDR은 17.6%로 CA-MRSA와 HA-MRSA 간의 차이는 없었다. 이는 이전 국내외 MDR 연구에 비해 낮은 수치로 국내 소아 황색포도알균 감염증 데이터 및 미국의 실험실 기반 대규모 연구에서 MRSA MDR 균주는 60%를 상회했다.^{10,23)} 이전의 데이터는 본 연구와 검체 및 대상군의 차이로 인해 직접 비교는 어려울 것으로 생각된다. 아직 소아 SAB에서 감염 기원에 따른 MRSA MDR 균주의 데이터는 부족한 실정이다. 본 연구의 CA-MRSA에서 erythromycin과 clindamycin에 내성인 균주는 각각 72.2% (39/54), 29.6% (16/54)였고 TMP-SMX에 모두 감수성이었다. 국내 연구에서 CA-MRSA 감염증의 항균제 내성은 erythromycin 64.6–65.5%, clindamycin 27.6–36.3%였고,^{10,24)} 미국 연구에서 입원 환자 혈액 검체 중 TMP-SMX의 감수성 균주는 94%로 본 연구와 유사한 결과였다.²³⁾ 다만 국내 소아 CA-MRSA 감염증에서 TMP-SMX 내성을 31%까지 보고한 바 있어¹⁰⁾ 향후 CA-MRSA 항균제 내성에 대한 지속적인 연구 및 통시적 고찰이 필요하며 이를 통해 CA-MRSA에서 항균제 선택에 도움이 될 수 있을 것이다.

본 연구는 입원 환자에서의 SAB 발생률을 도출하였으나 일반 인구에서는 발생률을 도출할 수 없었기 때문에 국외 데이터들과 직접적으로 비교하기에 한계가 있었다. 또한 후향적으로 의무기록을 분석하였고 1회 이상의 혈액에서 균이 검출된 경우를 포함하였기 때문에 피부 상재균에 의한 집락이나 오염에 대한 평가가 정확하게 이루어지지 못했을 가능성이 있다. 그러나 신생아 및 어린 영아, 특히 미숙아에서는 2회 이상 혈액 배양을 시행하지 못하는 경우가 많아 이를 모두 배제하면 역학적인 상황을 파악하는 데에 왜곡이 있을 수 있다. 소아 SAB를 조사한 여러 국외의 연구들이 1회 이상 균이 검출된 경우를 대상으로 하였기 때문에 데이터를 비교하는 데에는 무리가 없을 것으로 판단하였다.^{5,6,8,11,13,15,16,25)} 본 연구를 통해 우리나라 소아에서 SAB 발생률을 병원 기반에서 도출하여 국외 데이터와 비교해 볼 수 있었고, 우리나라 소아 SAB에 대한 임상적인 특성과 항생제 내성에 대한 정보는 소아청소년에서의 SAB 치료와 연구를 위한 기초가 될 수 있다.

결론적으로 신생아 및 소아청소년 환자에서 SAB의 연간 발생률과 SAB에서의 MRSA 비율은 최근 15년 동안 뚜렷한 증가나 감소 없이 비슷한 추세를 보였다. 소아 환자의 SAB 치료에서 연령과 감염 기원을 고려한 항균제의 신중한 선택이 필요하다.

REFERENCES

- Kaplan SL, Hulten KG, Mason EO. *Staphylococcus aureus* infections (Coagulase-positive Staphylococci). In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Hotez PJ, editors. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014:1113-30.
- Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50:59-69.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Rhie K, Choi EH, Cho EY, Lee J, Kang JH, Kim DS, et al. Etiology of invasive bacterial infections in immunocompetent children in Korea (2006–2010): a retrospective multicenter study. *J Korean Med Sci* 2018;33:e45.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- 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.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Le J, Dam Q, Tran T, Nguyen A, Adler-Shohet FC, Kim S, et al. Epidemiology and hospital readmission associated with complications of *Staphylococcus aureus* bacteremia in pediatrics over a 25-year period. *Epidemiol Infect* 2017;145:2631-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Frederiksen MS, Espersen F, Frimodt-Møller N, Jensen AG, Larsen AR, Pallesen LV, et al. Changing epidemiology of pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1971 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:398-405.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care* 2017;21:211.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacín P, Nieves Larrosa M, Bartolomé R, Martín-Nalda A, Antoinette Frick M, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: changes during eighteen years. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1329-34.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Park J, Kim S, Lee J. Infection of methicillin-resistant *S. aureus* nasal carriage in the community pediatric population. *Korean J Epidemiol* 2006;28:171-81.
- 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.
[CROSSREF](#)
- Suryati BA, Watson M. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children: a 5-year retrospective review. *J Paediatr Child Health* 2002;38:290-4.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Denniston S, Riordan FA. *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children and neonates: a 10 year retrospective review. *J Infect* 2006;53:387-93.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Ross AC, Toltzis P, O'riordan MA, Millstein L, Sands T, Redpath A, et al. Frequency and risk factors for deep focus of infection in children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:396-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Hill PC, Wong CG, Voss LM, Taylor SL, Pottumarthy S, Drinkovic D, et al. Prospective study of 125 cases of *Staphylococcus aureus* bacteremia in children in New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:868-73.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC, Van Hal S, Korman TM, Buttery J, et al. Epidemiology and mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Australian and New Zealand children. *JAMA Pediatr* 2016;170:979-86.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Asgeirsson H, Gudlaugsson O, Kristinsson KG, Vilbergsson GR, Heiddal S, Haraldsson A, et al. Low mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Icelandic children: nationwide study on incidence and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:140-4.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

17. Lee YJ, 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.
[CROSSREF](#)
18. Na DC, 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.
[CROSSREF](#)
19. Hakim H, Mylotte JM, Faden H. Morbidity and mortality of Staphylococcal bacteremia in children. Am J Infect Control 2007;35:102-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Ayliffe GA. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1997;24 Suppl 1:S74-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Hur JK. Upper Respiratory infections in children. J Korean Med Assoc 2010;53:5-9.
[CROSSREF](#)
22. 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;110:285-91.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006;5:2.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Song JS, Choe PG, Song KH, Cho JH, Kim SH, Bang JH, et al. Multicenter study for frequency and clinical features of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. Infect Chemother 2006;38:325-33.
25. Pérez G, Martiren S, Reijtman V, Romero R, Mastroianni A, Casimir L, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: a cohort study for 2010-2014. Arch Argent Pediatr 2016;114:508-13.
[PUBMED](#)

요약

목적: 본 연구를 통해 소아청소년에서 발생한 황색 포도알균혈증(*Staphylococcus aureus* bacteremia; SAB)의 역학적 특성을 알아보고자 하였다.

방법: 2002년부터 2016년까지 15년 간 가천대 길병원에 입원한 18세 이하 소아청소년 중 SAB 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 총 212명의 소아청소년 SAB 환자가 분석에 포함되었다. 2002년부터 2016년까지 연간 SAB 발생률은 입원환자 1,000명당 0.77-1.95명이었다. 전체 SAB 중 신생아군(28일 미만)과 소아청소년군(28일-18세 이하)은 각각 51.4% (n=109), 48.6% (n=103)이었으며, 지역사회 관련 감염(community associated [CA])과 의료기관 관련 감염(healthcare associated [HA])은 각각 43.9% (n=93), 56.1% (n=119)였다. 소아청소년군(47.6%)보다 신생아군(64.2%)에서 HA-SAB의 비중이 더 높았다 ($P=0.015$). CA-SAB와 HA-SAB에서 합병증 발생 여부는 차이가 없었으나, 사망률은 HA-SAB에서 더 높았다. 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistance *S. aureus* [MRSA])의 비율은 신생아군에서 가장 높았고(88.1%), 연령이 증가할수록 감소하여 5세 이상에서는 36.4-37.5%였다. MRSA 비율은 72.2%로 시간에 따른 일정한 추세는 보이지 않았다.

결론: 지난 15년 간 소아청소년에서 SAB의 발생률 및 MRSA의 비율은 일정한 추세 없이 유지되었다. 소아청소년의 SAB에서 적절한 항생제를 선택하기 위해 환자의 연령 및 감염 기원에 대한 신중한 고려가 필요하다.