

초극소 미숙아(재태 연령 25주 이하)에서 발생한 조기 패혈증의 임상적 특징

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
윤신애·전지영·호요한·김지숙·유혜수·성세인·안소윤·장윤실·박원순

Clinical Characteristics of Early Onset Sepsis in Micropreemie Born at 25 or Less than 25 Weeks of Gestational Age

Shin Ae Yoon, M.D., Ji Young Chun, M.D., Yo Han Ho, M.D., Ji Sook Kim, M.D., Hye Soo Yoo, M.D., Se In Sung, M.D., So Yoon Ahn, M.D., Yun Sil Chang, M.D. and Won Soon Park, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study is to determine the clinical characteristics of early onset sepsis (EOS) in micropreemie.

Methods: We retrospectively reviewed medical records of 107 extremely preterm infants born at 25 or less than 25 weeks of gestation and admitted to the neonatal intensive care unit of Samsung Medical Center from January 2013 to August 2015. Infants were divided into two groups based on the presence of culture-proven EOS in the first 7 days of life. Retrospective analysis of perinatal factors and laboratory findings within the first week of life was done between two groups. We compared the neonatal outcomes among two groups.

Results: Culture-proven EOS was diagnosed in 11 of 107 infants (10.3%). Main pathogen of EOS was *Staphylococcus epidermidis* (45.5%). There were no significant differences between control group and EOS group in gestational age, birth weight, Apgar score, delivery type and pathologic chorioamnionitis. Among 11 infants with EOS, 9 showed fetal tachycardia ($P=0.001$). And EOS group presented lower platelet count at 3rd day and 7th day of life than that of control group ($P=0.033$, $P=0.045$). Neonatal outcomes in EOS group were compatible with control group. Main cause of death was sepsis in EOS group.

Conclusion: In micropreemie, EOS is important factor of mortality. Our data suggest that fetal tachycardia and low platelet count during the first 7 days of life were associated with EOS.

Key Words: Early onset sepsis, Extremely preterm infants

Received: 5 February 2016, Revised: 25 February 2016

Accepted: 27 February 2016

Correspondence to: So Yoon Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-Ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82.2-3410-1373, Fax: +82.2-3410-0043

E-mail: soyo.ahn@samsung.com

Copyright© 2016 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.

The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

국내 초극소 미숙아의 출생률은 매년 증가하고 있으며 이들의 생존을 또한 신생아 집중 치료의 발달로 증가하고 있다. 적은 재태 연령과 출생 체중은 조기 패혈증의 위험 인자로 알려져 있으며, 조기 패혈증은 신생아의 이환율 및 사망률과 밀접한 관련이 있다.¹⁻³ 현재까지 조기 패혈증의 위험인자로 알려진 조기 양막 파수와 조기 진통 등이 초극소 미숙아에서 동반되는 경우가 많으며 신생아에서 나타나는 조기 패혈증의 증상은 비특이적으로 특히, 초극소 미숙아의 생후 1주일 이내의 불안정한 활력 징후는 감염과의 감별

이 어렵다. 이러한 초극소 미숙아 치료의 어려움과 조기 패혈증의 위중함으로 인하여 미숙아에서 광범위 항생제의 예방적 투여가 공공연히 이루어지고 있다. 그러나 미숙아에서 광범위 항생제의 예방적 투여는 지발형 패혈증과 괴사성 장염, 사망의 위험인자로 알려져 있다.⁴ 이에 따라 최근 미숙아에서 불필요한 항생제 사용을 줄이며 조기 패혈증을 예측하고 적절한 치료를 하기 위하여 예측 인자와 예측 모형에 대한 많은 연구들이 있었으나 아직까지 그 효과는 미미한 수준이다.⁵⁻⁷ 그리고 최근 대두되고 있는 많은 생체 표지자를 이용한 감염과 비 감염성 질환의 감별 방법은 혈액량이 적은 초극소 미숙아에게 적용하는 데에는 제한적인 부분이 있다.⁸

최근 국내 신생아 네트워크(Korean Neonatal Network, KNN) 정보를 이용하여 국내 극소 저체중 출생아에서 조기 패혈증의 발생률과 원인균에 대한 보고가 있었으나⁹ 초극소 미숙아에서 조기 패혈증의 양상과 조기 패혈증을 예측할 수 있는 인자에 대해서는 자세히 알려진 바가 없다. 이에 저자들은 재태 연령 25주 이하의 초극소 미숙아에서 조기 패혈증의 발생률 및 원인균, 사망률과 이환율에 대해 알아보고자 하였으며 주산기 인자와 생후 1주일 이내의 혈액학적 검사 결과를 분석하여 초극소 미숙아에서 조기 패혈증의 임상적 특징에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2013년 1월부터 2015년 8월까지 삼성서울병원에서 출생하여 신생아 집중치료실에 입원한 환자들 중 재태 연령 25주 이하의 미숙아 107명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 조기 패혈증은 생후 7일 이내에 시행한 혈액배양 검사에서 균이 동정되고 호흡부전 및 무호흡, 기계 환기 치료 중 산소 요구량 증가 및 평균 기도압 상승, 서맥 또는 빈맥, 저혈당 또는 고혈당, 산소포화도 저하, 활동력 저하, 불안정한 체온 조절, 구역, 구토, 복부 팽만, 잔류량 증가, 피부 색의 변화, 저혈압, 핏뇨 등의 전신 증상을 보이면서 항생제를 5일 이상 치료한 경우로 정의하였다. 많은 문헌에서 극소 저체중 출생아에서 조기 패혈증의 정의를 72시간 이내

에 균이 동정된 경우로 정의하고^{3, 10, 11} 있으나 저자들은 초극소 미숙아의 생후 1주일의 불안정한 경과와 조기 패혈증의 임상적 특징을 비교하고자 생후 1주일 이내에 균이 동정된 경우로 조기 패혈증을 정의하였다. 대상 환자들은 조기 패혈증 발생 여부에 따라 조기 패혈증 군(n=11)과 대조군(n=96)으로 분류하였다.

2. 방법

정보 수집은 의무기록의 후향적 조사를 통하여 이루어졌으며 주산기 위험인자와 관련하여 산모의 양막 파수 기간 및 산전 항생제 사용 여부, 산전 항생제 투여 기간, 산전 스테로이드 사용 여부, 산모의 발열(38.0°C 이상), 산모의 백혈구 증가증(>15,000/μL), 산모의 빈맥(>100회/분), 태아의 빈맥(>160 회/분), 산모의 C-reactive protein (CRP, >0.3 mg/dL) 증가 여부, 산모의 질 분비물 배양 검사 결과, 병리학적 용모 양막염 여부와 질식 분만 여부를 조사하였다. 산모의 양막 파수란 양막 파수가 18시간 이상이 되는 경우로 정의 하였으며 병리학적 용모 양막염은 태반 조직 검사로 확진 된 경우로 정의하였다. 신생아 요인과 관련하여 재태 연령, 출생 체중, 성별, 부당 경량아 여부, 1분과 5분 아프가 점수, 생후 1주일 이내 백혈구, CRP, 혈소판 결과와 생후 1주일 이내에 강심제 사용 여부 및 하이드로코르티손 투여 여부, 인슐린 투여가 필요했던 고혈당(≥300 mg/dL)¹² 여부를 조사하였다. 생후 1주일 이내의 혈액 검사는 생후 1일째, 3일째, 그리고 7일째 일반 혈액 검사와 CRP를 포함한 일반 화학 검사를 시행하였다. 혈액 배양 검사는 전체 신생아 집중 치료실 입원 환자들을 대상으로 정규 검사로 생후 1일째에 시행하였으며 감염이 의심되는 증상 및 징후를 보이는 경우 추가적으로 시행하였다. 혈액 배양 검사는 숙련된 의료진이 멸균 장갑을 착용한 상태에서 0.5% chlorhexidine으로 피부를 소독한 뒤 채혈 하였다. 신생아의 예후와 관련하여 중등도 이상의 기관지폐 이형성증,¹³ 3단계 이상의 뇌실 내 출혈,¹⁴ 뇌실 주위 백질 연화증, modified Bell's criteria에 따른 2단계 이상의 괴사성 장염,¹⁵ 레이저 치료가 필요했던 미숙아 망막증,¹⁶ 사망률에 대해 조사하였다.

통계적 분석은 SPSS for window 19.09 (SPSS Inc.,

Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였으며 범주형 변수의 비교는 Chi-square test(Fisher's exact test)를 이용하였다. 독립 집단인 두 군 사이의 평균 분석은 Student's *t*-test를 이용하였으며 모든 통계적 검정은 양측 검정을 하였으며 *P* 값이 0.05 미만인 경우에만 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다. 본 연구는 삼성서울병원 기관윤리위원회(Institutional Review Board) 심의를 통과하였다.

결 과

총 대상 환자는 107명이었으며 대상 환자들의 평균 재태 연령은 24.1 ± 1.0 주이었고 평균 출생 체중은 657.5 ± 159.0 g이었다. 조기 패혈증으로 진단된 환자는 총 11명으로 발생률은 10.3%이었으며, 평균 진단 시기는 4.0 ± 2.1 일이었다. 생후 72시간 이내에 균이 동정된 환자는 4명이었으며 나머지 환자는 72시간 이후에 동정되었다. 동정된 균의 종류는 *Staphylococcus epidermidis* (5건), *Staphylococcus aureus* (2건), *Klebsiella pneumoniae* (2건), *Escherichia coli* (2건), *Acinetobacter baumannii/hemolyticus* (1건)이었으며 한 명의 환자가 *K. pneumoniae*와 *E. coli*가 동시에 동정되었다. 조기 패혈증 군과 대조군의 재태 연령과 출생 체중은 유의한 차이가 없었으며, 조기 패혈증 군에서 질식 분만의 빈도가 낮았으나 유의한 차이는 없었다(Table 1).

주 산기 인자로 조기 양막 파수의 빈도가 조기 패혈증 군에서 54.5%로 대조군(28.1%) 보다 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다. 조기 양막 파수 기간, 산전 항생제 사용 및 기간에서도 두 군간의 통계적 차이는 없었다. 임상적 용모 양막염의 진단 기준인 산모의 발열과 빈맥, 백혈구 증가증은 두 군간의 의미 있는 차이는 없었으며, 산모의 CRP 상승 여부도 두 군간에 차이가 없었다. 산모의 질 분비물 배양 검사에는 대조군에서 66명, 조기 패혈증 군에서 7명이 시행하였으며 대조군의 양성율이 조기 패혈증 군보다 더 높았으나 유의한 차이는 없었다(Table 2). 대조군 산모의 질 분비물 배양 검사에서 *E. coli* (9건), *Streptococcus agalactiae* (7건), *K. pneumoniae* (5건), *Candida* (5건), *Staphylococcus aureus* (2건), *Enterobacter aerogenes* (2건)의 순으로 나타났으며, 조기 패혈증 군의 산모는 *K. pneumoniae*가 동정되었다. 태아 빈맥이 조기 패혈증 군의 90.9%에서 관찰되었으며 이는 대조군의 38.5% 보다 통계적으로 의미 있게 높았다($P=0.001$, Table 2).

전체 대상 환자들은 생후 1일째 혈액 검사를 시행하였으며, 생후 1주일 이내에 대조군에서 4명, 조기 패혈증 군에서 1명이 사망하여 생후 3일째 혈액 검사는 대조군에서 95명, 조기 패혈증 군에서 11명 시행하였고, 생후 7일째 혈액 검사는 대조군에서 92명, 조기 패혈증 군에서 10명이 시행하였다. 생후 1일째 시행한 혈액 검사에서 백혈구, CRP, 그리고 혈소판은 대조군과 조기 패혈증 군이 유사하였으나 생

Table 1. Demographics of Subjects

Variable	Control group (N=96)	EOS group (N=11)	P-value
Gestational age (wks)	24.2±0.9 (21 ⁺⁴ -25 ⁺³)	23.5±1.5 (21 ⁺⁰ -25 ⁺¹)	0.148
Birth weight (g)	664.7±159.9 (300-1,150)	593.6±141.3 (370-840)	0.161
Male	57 (59.4%)	6 (54.5%)	0.758
One-minute Apgar score	4.1±1.3	4.4±1.4	0.552
Five-minute Apgar score	6.7±1.4	6.5±1.6	0.582
Delivery type, C/sec	27 (28.1%)	6 (54.5%)	0.072
Small for gestational age	18 (18.8%)	2 (18.2%)	0.963
Antenatal steroids	90 (93.8%)	10 (90.9%)	0.718
Pathologic chorioamnionitis	51 (53.1%)	6 (54.5%)	0.929
Pregnancy-induced hypertension	11 (11.5%)	0 (0%)	0.236
Gestational diabetes mellitus	4 (4.2%)	0 (0%)	0.488

The values in the table are expressed as mean±SD or number (%).
Abbreviation: EOS, early onset sepsis.

Table 2. Perinatal Factors Associated with Early Onset Sepsis

	Control group (N=96)	EOS group (N=11)	P-value
PROM	27/96 (28.1%)	6/11 (54.5%)	0.094
PROM duration (hrs)*	124 (19-1728)	83 (72-216)	0.627
Maternal antibiotics use	67/96 (69.8%)	8/11 (72.7%)	0.840
Duration of maternal antibiotics use (days)*	3.0 (1-30)	4.5 (2-12)	0.603
Maternal fever	2/96 (2.1%)	1/11 (9.1%)	0.182
Maternal tachycardia	44/96 (45.8%)	2/11 (18.2%)	0.079
Maternal leukocytosis	30/94 (31.9%)	4/10 (40%)	0.604
Maternal CRP rising	56/72 (77.8%)	9/9 (100%)	0.114
Maternal vaginal colonization	21/66 (31.8%)	1/7 (14.3%)	0.336
Fetal tachycardia	37 (38.5%)	10 (90.9%)	0.001

The values in the table are number (%).

*Median (range).

Abbreviations: EOS, early onset sepsis; PROM, premature rupture of membrane; CRP, C-reactive protein.

Table 3. Laboratory Findings within the First Week of Life Related to Early Onset Sepsis

	WBC count* (K/ μ L)		CRP level* (mg/dL)		Platelet count (K/ μ L)	
	Control group (N=96)	EOS group (N=11)	Control group (N=96)	EOS group (N=11)	Control group (N=96)	EOS group (N=11)
1 st day	6,070 (620-44,640)	6,510 (1,370-34,310)	0.03 (0.03-2.4)	0.03 (0.03-0.06)	200.1 \pm 84.1	180.8 \pm 86.4
3 rd day	10,600 (490-73,230)	9,700 (1,330-23,120)	0.2 (0.03-3.1)	0.2 (0.03-3.3)	164.3 \pm 79.3	110.2 \pm 73.4 [†]
7 th day	13,720 (490-68,230)	16,915 (6,750-51,140)	0.1 (0.03-3.8)	0.8 (0.03-5.2)	130.2 \pm 72.1	80.9 \pm 79.5 [†]

The values in the table are expressed as mean \pm SD

*Median (range), [†]P<0.05

Abbreviations: EOS, early onset sepsis; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.

후 3일째와 생후 7일째 시행한 혈액 검사에서 조기 패혈증 군의 혈소판 수치가 대조군에 비해 의미 있게 낮았다($P=0.033$, $P=0.045$). 백혈구 수치와 CRP 수치는 생후 3일째와 생후 7일째 결과에서 두 군간의 유의한 차이는 없었다 (Table 3). 전체 대상 환자 모두에서 생후 1주일 이내에 조기 패혈증의 발생과 관계 없이 인술린 치료가 필요했던 고혈당이 관찰되었다. 생후 1주일 이내에 강심제와 하이드로코르티손의 투여 빈도는 조기 패혈증 군이 대조군 보다 높았으나 유의한 차이는 없었다($P=0.276$, $P=0.205$). 생후 1일째 예방적 항생제 투여 비율은 대조군에서 23명(24.0%), 조기 패혈증 군에서 1명(9%)로 대조군에서 높았으나 의미 있는 차이는 없었다.

조기 패혈증 군과 대조군 간의 중등도 이상의 기관지폐 이형성증, 3단계 이상의 뇌실 내 출혈, 뇌실 주위 백질 연화증, 2단계 이상의 피사성 장염, 레이저 치료가 필요했던 미숙아 망막증의 빈도와 사망률은 통계적으로 유의한 차이가

Table 4. Comparison of Clinical Outcomes between Control and Early onset Sepsis Group

Outcome	Control group (N=96)	EOS group (N=11)	P-value
BPD (\geq moderate)	34/85 (40%)	4/9 (44.4%)	0.786
IVH (3)	17/95 (17.9%)	3/10 (30%)	0.856
PVL	7/95 (7.4%)	1/10 (10%)	0.765
NEC (\geq Stage 2b)	9/96 (9.3%)	0 (0%)	0.286
ROP requiring laser treatment	23/76 (30.3%)	2/8 (25%)	0.757
Mortality	22/96 (22.9%)	4/11 (36.4%)	0.325

The values in the table are number (%)

Abbreviation: EOS, early onset sepsis; BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; NEC, necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity.

없었다 (Table 4). 조기 패혈증 군에서 사망한 4명의 환자들 중 3명의 직접 사인이 조기 패혈증이었으며 한 명의 환자는 생후 6개월 경에 기관지폐 이형성증과 지발형 패혈증의 증으로 사망하였다. 대조군에서 생후 1주일 이내 직접 사망

원인은 신생아 항 혈소판 항체 증후군(1명), 뇌실 내 출혈 4기(2명), 장 천공(1명)이었다.

고 찰

현재까지 조기 패혈증에 대한 진료 지침은 산모의 발열과 조기 양막 파수 시간 등의 산모의 임상적 용모 양막염의 증상 및 징후에 기반하여 이루어졌으며 이는 만삭아와 후기 미숙아에 적용할 수 있었다.¹⁷ 초극소 미숙아에서 조기 패혈증에 대한 예방적 항생제 투여에 대한 지침에 대한 근거가 많이 부족한 실정으로 저자들은 25주 이하의 초극소 미숙아에서 조기 패혈증의 임상적 특징을 알아보고자 하였다.

본 연구에서 초극소 미숙아의 조기 패혈증의 발생률은 10.3%이었으며, 이는 이전에 발표된 KNN 보고와 유사하다.⁹ 원인균은 그람 양성 세균의 비율이 높았으나 대장균의 숫자가 작아 기존의 보고와^{2, 9, 18, 19} 비교가 어려웠다. 한 명의 환자만 생후 1일째 시행한 혈액 배양 검사에서 균이 동정되었으며 나머지 대상 환자들은 이후에 조기 패혈증의 심으로 시행한 혈액 배양 검사에서 균이 동정되었다. 생후 1일째 시행한 혈액 배양 검사에서 음성의 결과가 나온 것은 불충분한 혈액 양 또는 초기 혈액 내 균주의 수가 적었을 가능성이 있겠다. 조기 패혈증 군에서 *S. epidermidis*가 가장 많이 동정되었으며 한 명의 환자는 다시 시행한 혈액 배양 검사에서도 양성 결과를 보여 진성 감염 가능성이 높았으며 나머지 환자들은 재시행한 혈액 배양 검사에서 음성 결과를 보여 검사 과정 중에 오염 가능성을 완전히 배제할 수 없었다. 그러나 환자가 산소 요구량 증가, 저혈압과 고혈당 등의 임상 증상을 보이고 항생제를 즉각 사용한 후 재검사한 혈액 배양 검사에서 음성이 나왔으며 환자의 상태도 임상적 호전된 상황을 고려하였을 때 패혈증에 합당한 것으로 고려된다. 모든 환자들에게서 동정된 *S. epidermidis*는 항생제 내성은 없었다. 본 연구에서 산모의 질 분비물 배양 검사의 양성 결과와 조기 패혈증 군에서 동정된 원인균 간의 연관성은 보이지 않았으며 이는 산모의 질 분비물 배양 검사에 근거하여 예방적 항생제를 투여 하는 것은 근거가 부족함을 반영한다. 그러나 조기 패혈증 군의 11명중 질 분비물 배양 검사를 시행한 환자가 7명으로 정확한 평가를

하기 어려웠고 임상적 용모 양막염의 진단 기준에서 가장 중요한 인자인 산모의 발열은 대조군과 조기 패혈증 군 모두에서 낮은 빈도로 관찰되었다. 조기 양막 파수는 조기 패혈증 군에서 더 높은 빈도로 관찰되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 조기 양막 파수의 기간도 유의한 차이는 없었다. 조직학적 용모 양막염의 빈도도 두 군간의 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서는 기존의 문헌들과^{11, 20, 21} 다르게 산모적 인자들과 조기 패혈증은 의미 있는 관련성을 보이지 않았다. 이는 최근 산모의 분만 중 예방적 항생제 사용의 증가로 산모의 감염에 대한 징후와 증상의 발현의 감소를 조심스럽게 유추하는 바이다.

저자들은 조기 패혈증 군의 90% 이상에서 출생 전에 태아 빈맥을 관찰 하였으며 이는 대조군과 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 태아 빈맥은 이미 알려진 임상적 용모 양막염의 진단 기준 중의 하나이나 현재까지 그 중요성에 대해서는 알려진 바가 없었다. 단일 기관에서 시행된 연구로 연구 대상자 수가 작아 일반화 하기에는 제한점이 있으나 25주 미만의 초극소 미숙아에서 태아 빈맥이 가지는 임상적 중요성을 시사하며 향후 산모의 감염의 징후가 뚜렷하지 않은 상태에서 자궁 내 감염이 의심될 경우 분만 시기와 초기 항생제 투여에 대한 기준이 될 수 있을 것으로 본다. 앞으로 태아 빈맥이 있는 경우 조기 패혈증의 예측 정도에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

최근 감염성 질환과 비 감염성 질환을 감별하기 위한 여러 가지 생체 표지자에 대한 연구들이^{18, 22-24} 이루어지고 있으나 초극소 미숙아에서 정상 참고치가 없고 어려운 채혈로 인하여 CRP를 대체할 유용한 진단적 방법은 없는 상황이다. 그러나 CRP는 조기 패혈증에서 예방적 항생제 투여를 위한 기준으로 사용하기에는 반영 시기가 늦어 제한이 있으며 본 연구에서도 조기 패혈증이 있었던 11명의 환자들 모두 생후 1일째 CRP는 정상 범위이었으며 조기 패혈증 군에서 생후 3일째와 생후 7일째에 CRP가 상승하는 소견을 보였으나 대조군과 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 감염 상황에서 상승하는 백혈구 수치는 현재까지 제태 연령에 따른 정상 범위가 확립되지 않은 상태로 초극소 미숙아에서 감염의 지표로 사용하기에는 어려운 실정이며

²⁵ 본 연구 결과에서도 백혈구수는 조기 패혈증과 연관성을

보이지 않았다. 그러나 혈소판은 재태 연령에 관계 없이 정상 범위가 일정하며 기존의 많은 연구에서 신생아 세균성 감염과의 연관성이 보고되어 왔다.²⁶⁻²⁸ 혈소판 감소는 신생아 집중치료실에 입원한 환자들에게서 많이 발견되는 소견으로 출생 시에 보이는 혈소판 감소는 자궁 내 성장지연이나 산모의 특발성 혈소판 감소와 연관성이 알려져 있다. 대상 환자들의 생후 1일째 평균 혈소판 수치는 정상 범위이었으며 조기 패혈증 군에서 생후 1주일 이내에 혈소판 수치 감소가 관찰되었다. 저자들은 초극소 미숙아에서도 혈소판 감소가 초기에 조기 패혈증을 예측할 수 있는 인자로 유용함을 확인하였다.

본 연구의 대상인 25주 이하의 초극소 미숙아에서 조기 패혈증 군과 대조군 사이의 재태 연령과 출생 체중의 차이는 없었으며 두 군간의 기관지폐 이형성증 등의 주요 질환 이환율과 사망률은 유의한 차이를 보이지 않았다. 조기 패혈증은 주요 질환의 이환율을 높이는 것으로 알려져 있으나 본 연구 결과는 초극소 미숙아의 미숙 자체가 갖는 한계점의 중요성을 시사하였다. 그러나 조기 패혈증 군에서 사망한 4명의 환자들 중 3명의 환자가 직접 사인이 조기 패혈증이었으며 이는 조기 패혈증의 초기 적절한 치료는 초극소 미숙아의 생존율을 향상 시키는 데에 중요한 부분임을 알 수 있다.

본 연구에서 생후 72시간 이내에 진단된 조기 패혈증의 발생률은 3.7%로 낮았으나 출생 후 예방적 항생제 투여의 비율은 22.4%로 높았으며, 이는 초극소 미숙아에서 적절한 예방적 항생제 투여의 치료 지침의 필요성을 시사한다. 기존의 문헌에서 조기 패혈증에 대한 예측 인자로 태아 빈맥과 혈소판 수치의 영향에 대한 보고는 없었으며 향후 대규모 연구를 통하여 이를 이용한 조기 패혈증의 예측 모형의 개발에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the national institute of child health and human development neonatal research network. *J Pediatr* 1996;129:72-80.
- 2) Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127:817-26.
- 3) Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:21-47.
- 4) Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F4-8.
- 5) Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Papadopoulos T. et al. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;85:151-8.
- 6) Selimovic A, Skokic F, Bazardzanovic M, Selimovic Z. The predictive score for early-onset neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2010;52:139-44.
- 7) Coggins SA, Wynn JL, Hill ML, Slaughter JC, Ozdas-Weitkamp A, Jalloh O, et al. Use of a computerized C-reactive protein (CRP) based sepsis evaluation in very low birth weight (VLBW) infants: a five-year experience. *PLoS One* 2013;8:e78602.
- 8) Steinberger E, Hofer N, Resch B. Cord blood procalcitonin and Interleukin-6 are highly sensitive and specific in the prediction of early-onset sepsis in preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest* 2014; 74:432-6.
- 9) 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.
- 10) Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Semin Perinatol* 2012;36:408-15.
- 11) 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.
- 12) Yoo HS, Ahn SY, Lee MS, Han YM, Sung SI, Chang YS, et al. Permissive hyperglycemia in extremely low birth weight infants. *J Korean Med Sci* 2013;28:450-60.
- 13) Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the national institutes of health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116:1353-60.
- 14) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- 15) Walsh MC, Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing

- enterocolitis: a practitioner's perspective. *Pediatr Rev* 1988; 9:219-26.
- 16) Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189-95.
- 17) Polin RA, Committee on F, Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006-15.
- 18) Ozkan H, Cetinkaya M, Koksai N, Celebi S, Hacimustafaoğlu M. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: coagulase-negative *Staphylococcus* as the predominant pathogen. *Pediatr Int* 2014;56:60-6.
- 19) Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, Reigstad H, Lossius K, Kaarensen PI, et al. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. *Pediatr* 2005; 115:e262-8.
- 20) Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L, Israel Neonatal N: Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:38 e31-6.
- 21) Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000;105(1 Pt 1):21-6.
- 22) Bhandari V. Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3:234-45.
- 23) Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta* 2015; 451(Pt A):46-64.
- 24) Basu S, Agarwal P, Anupurba S, Shukla R, Kumar A. Elevated plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha concentration and combined outcome of death or abnormal neuroimaging in preterm neonates with early-onset clinical sepsis. *J Perinatol* 2015; 35:855-61.
- 25) Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Jr., Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:799-802.
- 26) Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F359-64.
- 27) Charoo BA, Iqbal J, Iqbal Q, Mushtaq S, Bhat AW, Nawaz I. Nosocomial sepsis-induced late onset thrombocytopenia in a neonatal tertiary care unit. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2009;2:349-53.
- 28) Arif SH, Ahmad I, Ali SM, Khan HM. Thrombocytopenia and bacterial sepsis in neonates. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012;28:147-51.

= 국 문 초 록 =

목적: 재태 연령 25주 이하의 초극소 미숙아에서 조기 패혈증의 발생률 및 원인균, 임상적 특징을 알아보고자 하였다.

방법: 2013년 1월부터 2015년 8월까지 삼성서울병원에서 출생하여 신생아 집중치료실에 입원한 환자들 중 재태 연령 25주 이하의 미숙아 107명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 조기 패혈증 군과 대조군 간의 재태 연령, 출생 체중, 주요 질환의 이환율과 사망률을 비교 하였으며, 주산기 인자와 생후 1주일 이내의 혈액학적 검사 결과를 비교 하였다.

결과: 총 107명의 환자들 중 11명이 조기 패혈증으로 진단되었으며 주 원인균은 *Staphylococcus epidermidis* (45.5%) 이었다. 조기 패혈증 군과 대조군 간의 재태 연령, 출생 체중, 아프가 점수, 질식 분만 빈도, 조직학적 용모 양막염 빈도의 통계적 차이는 없었다. 조기 패혈증 군의 11명 중 9명에서 태아 빈맥을 보였으며($P=0.001$), 조기 패혈증 군에서 생후 3일 재와 생후 7일째에 낮은 혈소판 수치를 보였다($P=0.033$, $P=0.045$). 주요 질환의 이환율과 사망률은 두 군간의 차이가 없었으나 조기 패혈증 군의 사망 환자 4명중 3명의 직접 사인이 조기 패혈증 이었다.

결론: 조기 패혈증의 초기 적절한 치료는 초극소 미숙아의 생존과 밀접한 관련이 있으며, 태아 빈맥과 낮은 혈소판 수치는 조기 패혈증과 연관성을 보였다.

중심 단어: 조기 패혈증, 초극소 미숙아