



# Successful Isolation and Treatment of Congenital Tuberculosis Infection Occurred in Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit

Susie Yoo, MD<sup>1</sup>,  
Sang Hoon Chun, MD<sup>1</sup>,  
Jacob Lee, MD<sup>2</sup>,  
Tae-Jung Sung, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric, <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

Congenital tuberculosis is a very rare disease and the affected infants are often delivered prematurely. Even though proper treatment, the mortality rate is high. The preterm male infant born at 24 weeks of gestational age with birth weight of 760 g was admitted to neonatal intensive care unit (NICU) for intensive treatment. One month after delivery, his mother visited to outpatient clinic for headache and nausea and later she was diagnosed with tuberculous meningitis. Then, the preterm infant who was already hospitalized was examined for the possibility of congenital infection. As a result, congenital tuberculosis infection was confirmed by positive reaction with tuberculosis in acid-fast bacilli stain, culture and polymerase chain reaction. The infant was completely isolated for 2 weeks and anti-tuberculosis drugs were administrated. We performed chest radiography and skin reaction test for the other 29 infants and 60 co-workers in the NICU during the same period. The infants were treated with prophylactic antituberculous drug. Three months later, no abnormal findings were observed in any infants and any co-workers during the follow up period. We report the experience of successful treatment and isolation for congenital tuberculosis in premature infants.

**Key Words:** Tuberculosis, Premature infant, Intensive care units, Newborn, Prevention

Received: 2 June 2017

Revised: 7 July 2017

Accepted: 26 July 2017

## Correspondence to

Tae-Jung Sung, MD, PhD  
Department of Pediatrics, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, 1 Singil-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07441, Korea

Tel: +82-2-829-5142

Fax: +82-2-849-4469,

E-mail: neosung@hallym.or.kr

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

결핵은 전 세계적으로 높은 사망률 및 유병률을 보이는 전염성 질환이다. 결핵의 병원 내 전파 또한 최근 10년 동안 급격히 증가한 것으로 보고되고 있다. 선천성 결핵의 경우 대부분 미숙아로 출생하며 출생 직후 증상이 없다가 생후 2-3주경 비특이적인 증상이 발현되므로 조기 진단이 어려워 대부분 사망하게 된다. 세계보건기구(World Health Organization)에 따르면, 2015년 전 세계적으로 결핵 환자 수가 약 1,040만 명이 보고되었고 이 중 어린이는 약 100만 명이었다. 2014년 캐나다에서 보고된 바에 따르면 1,568건의 결핵 사례 중 2.9%가 1세 미만이었다.<sup>1</sup> 선천성 결핵은 매우 드물어서 약 350건 정도가 보고되었지만, 진단되지 않은 경우와 보고되지 않은 경우를 합하면 더 많을 것으로 예상된다.<sup>2</sup> 하지만 신생아의 선천성 결핵 감염과 신생아 중환자실에서 결핵 노출의 영향에 대한 연구는 이에 비해 부족한 실정이다.<sup>3</sup> 신생아 결핵의 빠른 진단과 치료가 질병의 진행을 막고 신생아중환자실에서 이차 전파를 막기 위해 매우 중요하다. 신생아 선천성 결핵의 감염경로는 출생 시 감염된 양수를 먹는 경우 또는 기도 흡입하는 경우 및 태반감염으로 인한 제대 정맥을 통한 혈행성의 세 가지 경로가 있다.<sup>4,5</sup>

저자들은 환아 어머니의 결핵 진단 후, 실시한 환아의 기관지폐포 흡인액 검사(broncho-alveolar lavage, BAL)에서 결핵을 확인하고 항결핵제를 치료하여 호전된 초크소저체중 출생아의 선천성 결핵 1예와 같은 기간 입원한 다른 환아들 및 노출된 의료진들의 성공적인 격리에 대해 보고하는 바이다.

## 증례

임신주수 24주 6일, 출생체중 760 g으로 출생하여 신생아중 환자실에서 치료받던 초극소저체중출생아의 33세 산모가 출산 40일째 고열, 두통, 구토를 주소로 본원 신경과에 입원하였다. 입원 후 시행한 검사에서 산모는 결핵성 뇌수막염으로 확진되었다. 뇌척수액 검사 결과, acid-fast bacilli (AFB) culture에서 *Mycobacterium tuberculosis*가 동정되었고 Tuberculosis (TB) polymerase chain reaction (PCR)은 음성, non-tuberculous mycobacteria (NTM) PCR 음성이었다(Table 1).

즉시 입원 중인 환자의 신생아 선천성 감염 가능성을 확인하기 위해 환자 BAL로 TB PCR 및 AFB stain, culture 시행한 결과, TB PCR 양성, AFB stain 양성, culture에서 *Mycobacterium tuberculosis*가 동정되어 태내감염에 의한 선천성 결핵감염을 확진하였다. 당시 환아는 기계환기 중이었고 흉부영상검사에서 결핵이 의심되는 소견은 없었으며(Fig. 1), 간기능 검사는 정상 수치가 유지되었고, 간 초음파에서도 특이소견을 보이지 않았다. 생후 9일째 시행한 혈액 및 소변배양검사에서 *Candida albicans*가 동정되었고 임상적으로 패혈증이 의심되어 amphotericin B 치료를 시작하였고 총 21일간치료 후 배양검사가 음성화되었다. 이후 총 입원 기간 동안 패혈증 재발은 없었다.

**Table 1.** Culture and PCR Results of Mother and Her Baby

	Infant		Mother	
	Initial BAL	2 weeks after treatment	Initial CSF	1 month after treatment CSF, sputum
AFB culture	<i>M. tuberculosis</i>	No growth	<i>M. tuberculosis</i>	No growth
TB PCR	Positive	Negative	Negative	Negative
NTM PCR	Negative	Negative	Negative	Negative

Abbreviations: BAL, bronchoalveolar lavage; CSF, cerebrospinal fluid; AFB, acid-fast bacilli; TB, tuberculosis; NTM, non-tuberculous mycobacteria; PCR, polymerase chain reaction.

감염 관리차원에서 환아를 완전격리조치하기로 하고 전담간호사를 배정하였으며 이후 2주간 음압격리병상에서 완전격리를 하였고 항결핵제 4제 요법 투여를 시작(isoniazid 20 mg/kg/d, rifampicin 20 mg/kg/d, pyrazinamide 40 mg/kg/d, streptomycin 15 mg /kg/d)하였다(Table 2). 선천성 결핵감염 확진 2주 후 시행한 추적검사에서 AFB stain 음성, TB PCR 음성, NTM PCR 음성이 나왔으며 연속 3일간 AFB stain 음전화된 이후 격리를 종료하였다.

인공호흡기는 생후 72일째 발판하였고, 산소치료는 총 92일 동안 하였으며, 이후 미숙아 관련 합병증 및 선천성 결핵감염치료를 병행하여 치료를 지속한 뒤 생후 141일째 생후 20주, 퇴원

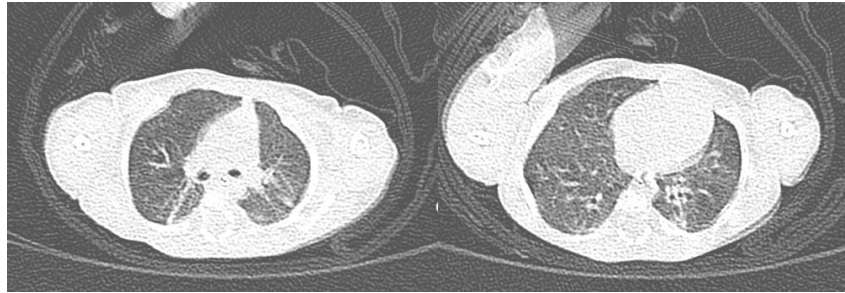
**Table 2.** Results of Antimicrobial Drug Susceptibility Test of Affected Infant

Name	Absolute concentration	Susceptibility
INH	0.2	S
RMP	40.0	S
SM	10.0	S
EMB	2.0	S
KM	40.0	S
RBT	20.0	S
AMK	40.0	S
TH	40.0	S
CS	30.0	S
OFLX	2.0	S
PAS	1.0	S
CPM	40.0	S
MXF	2.0	S
LFX	2.0	S

Abbreviations: INH, isoniazid; RMP, rifampicin; SM, streptomycin; EMB, ethambutol; KM, kanamycin; RBT, rifabutin; AMK, amikacin; TH, ethionamide; CS, cycloserine; OFLX, ofloxacin; PAS, para-aminosalicylic acid; CPM, capreomycin; MXF, moxifloxacin; LFX, levofloxacin.



**Fig. 1.** Chest x-ray of infant. (A) Chest X-ray at hospital day 1 showed suspicious of respiratory distress syndrome. (B) Chest X-ray at hospital day 40 taken when the infant's mother diagnosed with tuberculosis meningitis. (C) Chest x-ray at hospital day 140 showed bronchopulmonary dysplasia.



**Fig. 2.** Chest computed tomography of the infants taken before discharge, i.e., hospital days of 138. Several linear atelectasis in both lungs was shown in mostly dependent portion.

체중 2,060 g으로 결핵약물 부작용 없이 퇴원하였다. 퇴원 시 호흡기관련 질환으로 기관지 폐 이형성증을 진단받았고(Fig. 2) 이후 외래에서 9개월간 결핵약물치료를 지속하여 최종 완치 판정 후 현재 외래 추적관찰 중이다.

### 다른 신생아 및 의료진 관리

잠재적 결핵노출 가능성 있는 같은 기간 입원하였던 신생아 중환자실, 신생아실 환아들(총 29명) 및 의료진을 포함한 신생아 관련 종사자들(총 60명)을 대상으로 흉부 영상검사와 피부반응검사(tuberculin skin test)를 시행한 후 신생아실 환아는 예방적 차원의 항결핵제(isoniazid)를 투여하고 성인은 추적관찰을 시행하였다. 대상자 모두 처음 시행한 흉부영상검사와 피부반응검사에서는 특이소견은 보이지 않았다. 각각의 보호자에게 현재 상황을 알리고 충분한 면담한 후 부모 동의하에 신생아중환자실 환아 모두 항결핵제(isoniazid 10 mg/kg/day)를 복용하였고 3개월 뒤 흉부 영상검사, 피부반응검사의 추적관찰에서 전원 이상소견은 발견되지 않고 임상적으로 특이 증상이 없어 관리를 종료하였다. 피부반응검사는 Mantoux 방법으로 시행되었고, 주입 후 48-72시간에 결과 판독을 하였으며 양성 반응은 경결이 10 mm 이상인 경우로 하였다.

노출된 신생아실 환아는 이후에도 발달, 성장, 임상 증상을 외래에 방문하여 2년 동안 경과관찰하였고 결핵과 관련된 증상을 보이는 환아는 없었다. 감염관리와 추적관찰은 본원 감염관리실 협조하에 진행하였다.

### 고찰

신생아는 소아나 어른에 비해 불완전한 면역체계를 가지고 있어 결핵성 수막염이나 속립성 결핵 등의 심각한 결핵질환으로 진행할 가능성이 높다.<sup>6</sup> 또한 신생아는 연장아나 어른에 비해 높은 균 부하(bacteria loads)를 가지고 있어 더 넓게 퍼지고 더

빨리 악화될 수 있어서 결핵의 위험성이 크다.<sup>7</sup> 그래서 잠복결핵을 최대한 빨리 진단하는 것이 질병률과 사망률을 개선하는데 매우 중요하다. 하지만 6주 미만의 신생아에서는 면역체계가 미성숙하기 때문에 피부반응검사에서 위음성의 가능성이 있어 결과가 부정확하여 진단하기가 쉽지 않다. 선천 결핵이 의심되면 피부반응검사, human immunodeficiency virus 검사, 흉부 영상검사, 척추 천자, 배양(혈액과 호흡기 검체) 및 산모의 태반조직 검사(항산균 도말 및 배양검사를 포함) 등을 시행한다.<sup>8,9</sup> 따라서 본원의 환자에서는 미숙아와 초극소저체중 출생아인 환자의 특성을 고려하여, 흉부 영상검사, 피부반응검사뿐만 아니라 BAL을 통해 AFB stain, TB PCR, NTM PCR을 함께 시행하여 빠르고 정확하게 조기 진단을 할 수 있었고, 성공적으로 치료할 수 있었다. 선천성 결핵감염 환아는 검사 결과를 확인하여 의심이 되면 최종 확진이 나오기 전이라도 4제 요법을 사용해야 한다.

치료법은 적어도 2, 3개 이상의 약물을 투여해야 하며 약제 감수성에 따라 isoniazid, rifampin, pyrazinamide, amoniglycoside를 사용할 수 있다. 최근에는 isoniazid (10-15 mg/kg/day), rifampin (10-20 mg/kg/day), pyrazinamide (15-30 mg/kg/day) 그리고 streptomycin 또는 ethambutol (15-25 mg/kg/day)을 사용하는 추세이다. 만약 결핵성 뇌수막염이나 속립성 결핵 등의 심한 증상이 있을 때는 corticosteroid를 추가할 것을 권고한다.

신생아중환자실에서의 결핵 감염과 전파에 대한 보고가 지속되고 있지만, 아직 정확한 전염 가능성이나 유행률에 관한 데이터는 부족한 실정이다. 영국의 한 리뷰에 따르면 13건의 10세 이하 어린이의 결핵 전염보고가 있었고 이 중 5건은 1세 이하이고, 4건의 보고는 선천성 감염이었다.<sup>10,11</sup> 하지만 신생아중환자실 환아의 경우는 심한 조산과 잦은 흡인, 흉부물리요법, 기계환기 등으로 인해 전파의 위험이 증가한다.<sup>9</sup> 신생아 중환자실에서 신생아-신생아 간의 전염은 보고된 경우가 드물게 있지만, 이것은 에어로졸보다는 사용 장비의 오염으로 인한 것으로 보고되었다.<sup>12</sup> 현재 신생아실의 원내 결핵감염에 대한 가능성에

대해서는 논쟁이 있다. 과거 Steiner 등<sup>13</sup>의 보고에 따르면 1,668명의 활동성 결핵에 노출된 신생아 중 2명만이 감염되었다. 하지만 최근 Perry 등<sup>14</sup>의 연구에서는 172명의 latent tuberculosis infection에 노출된 신생아 중 5명(2.9%)이 결핵으로 진단되어 비록 낮은 수치지만 과거보다는 증가한 것을 알 수 있다. 그래서 최근에는 전파를 막기 위해 적극적으로 치료하고, 이에 우리의 경우도 모든 노출된 환아와 의료진 모두를 대상으로 검사와 예방적 치료를 시작하였다.

이번 연구의 한계로는, 처음 환아를 진단하였을 때 환아와 접촉 가능성이 있는 모든 의료진과 신생아중환자실 환자를 대상으로 선별검사 및 예방적 항생제 복용을 하는 과정에서 다른 환자의 보호자나 중환자실 방문객들까지 확실히 관리되지 못한 점이 있다. 환자와 의료진은 철저히 검사하고 증상을 관찰하고 추적 관찰하였지만 보호자와 방문객은 정확한 수와 명단을 만들어 관리하기에는 어려움이 있어서 완벽하게 시행하지 못하였다. 하지만, 신생아중환자실의 특성상 면회가 제한된 시간에만 이루어지고, 부모 외에는 면회가 허락되지 않는 점을 고려하면 신생아 결핵이 성인에게 전파되었을 가능성은 적어 보인다고 생각된다. 그리고 이번 케이스에서는 모두 음성으로 나왔지만, 접촉자를 대상으로 한 흉부영상검사와 피부반응검사의 이전 기록을 모르는 상태에서 진행하여 양성의 결과가 나왔을 때 그 결과가 이전 감염인지 새로운 감염인지 혼란스러울 수도 있었다는 한계점이 있다.

아직 신생아 결핵 발생 시 중환자실 관리지침 등이 표준화되어 확실히 제시되어 있지 않다. 본원에서는 감염관리실과 초기에 협력하고 질병관리본부의 감시하에 역학조사 및 선별검사, 적절한 예방적 치료, 추적검사 모두 빠르게 대처하여 환아는 합병증 없이 치료되었고 병원 내 전염을 막을 수 있는 좋은 결과를 내었다.

선천성 결핵은 증상이 비특이적이어서 진단이 어렵고 사망률이 높으므로 본 환자의 경우처럼 조기에 의심하고 치료를 시작하는 것이 무엇보다 중요하다. 또한, 노출 가능성이 있는 환아 및 의료진 모두를 검사하고 예방적으로 조기에 완전격리 및 치료하는 것 또한 동반되어야만 성공적으로 치료 및 격리가 종결될 수 있음을 상기하여야 될 것이다.

## References

- 1) Kitai I, Morris SK, Kordy F, Lam R. Diagnosis and management of pediatric tuberculosis in Canada. *CMAJ* 2017;189:E11-6.
- 2) Schaaf HS, Collins A, Bekker A, Davies PD. Tuberculosis at extremes of age. *Respirology* 2010;15:747-63.
- 3) Ahn JG, Kim DS, Kim KH. Nosocomial exposure to active pulmonary tuberculosis in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2015; 43:1292-5.
- 4) Skevaki CL, Kafetzis DA. Tuberculosis in neonates and infants: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management issues. *Paediatr Drugs* 2005;7:219-34.
- 5) Mittal H, Das S, Faridi MM. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res* 2014;140:32-9.
- 6) Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:392-402.
- 7) Smith KC. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:269-74.
- 8) Huebner RE, Schein MF, Bass JB, Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968-75.
- 9) Lee LH, LeVea CM, Graman PS. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, and management of exposures. *Clin Infect Dis* 1998;27:474-7.
- 10) Winters A, Agerton TB, Driver CR, Trieu L, O'Flaherty T, Munsiff SS. Congenital tuberculosis and management of exposure in three neonatal intensive care units. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1641-3.
- 11) Reynolds DL, Gillis F, Kitai I, Deamond SL, Silverman M, King SM, et al. Transmission of mycobacterium tuberculosis from an infant. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1051-6.
- 12) Crockett M, King SM, Kitai I, Jamieson F, Richardson S, Malloy P, et al. Nosocomial transmission of congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2004;39:1719-23.
- 13) Steiner P, Rao M, Victoria MS, Rudolph N, Buynoski G. Miliary tuberculosis in two infants after nursery exposure: epidemiologic, clinical, and laboratory findings. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:267-71.
- 14) Perry A, Angoulvant F, Chadelat K, De Lauzanne A, Houdouin V, Kheniche A, et al. Neonatal exposure to active pulmonary tuberculosis in a maternity ward: screening and clinical course of a cohort of exposed infants. *Arch Pediatr* 2012;19:396-403.