

다제내성을 지닌 *Streptococcus mitis*에 의한 신생아 패혈증

을지의과대학교 소아과학교실

김존수 · 신윤정 · 이수진 · 박호진

= Abstract =

Neonatal Sepsis Caused by Multi-Resistant *Streptococcus Mitis*

Jon Soo Kim, M.D., Youn Jeong Shin, M.D., Soo Jin Lee, M.D., and Ho Jin Park, M.D.

Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Purpose : *Streptococcus mitis*, one of the *Viridans streptococci*, is a normal female genital tract flora. It is known as a common cause of chorioamnionitis and subsequent abortions in perinatal period. Although it has been suggested to be less virulent they can cause severe neonatal infections. In this study, we focused on the clinical presentations of neonatal septicemia and the antibiotic susceptibilities of *Streptococcus mitis*.

Methods : Nine newborns for whom *Streptococcus mitis* was isolated from normally sterile sites were seen in the NICU of Eulji University Hospital from Jan. 1 to Dec. 31 2005. Medical records were reviewed for the perinatal risk factors, maternal clinical manifestations, obstetric complications and the placental pathologic findings. We also observed the neonatal clinical courses and antibiotic susceptibilities of *Streptococcus mitis*.

Results : All nine infants were high-risk newborns because of prematurity, low birth weight and/or co-morbid diseases. Clinical manifestations varied from asymptomatic to severe neonatal sepsis. Six cases resistant to ampicillin were all sensitive to vancomycin. Five among them had clinical sepsis, and one infant was asymptomatic. Three cases were sensitive to ampicillin, two of them were asymptomatic and one infant with sepsis was successfully treated with ampicillin and aminoglycoside.

Conclusion : *Streptococci mitis* should not be overlooked as a contaminant when isolated from normally sterile sites. If *Streptococci mitis* or *Viridans streptococci* are recovered from a high-risk newborn showing no clinical response to penicillin, it would be better to switch antibiotics to vancomycin until the susceptibility results available. (J Korean Soc Neonatol 2006;13:97-104)

Key Words : *Viridans streptococci*, *Streptococcus mitis*, Neonatal sepsis, Vancomycin

서 론

신생아 패혈증은 생후 1개월 미만의 신생아에서 감

책임저자: 신윤정, 대전광역시 서구 둔산동 1306번지
을지의과대학교 소아과학교실
Tel: 042)611-3361, Fax: 042)259-1111
E-mail: esthermd@hanmail.net

염으로 인해 나타나는 전신 반응과 더불어 혈액 균 배양이 양성인 경우로 정의하며, 신생아가 병원체에 노출된 경우 모체, 환경적 요소 및 숙주의 방어 기전에 따라 패혈증, 수막염 및 중증 침습성 감염증으로 진행할 수 있다. Group B *Streptococci* (GBS)와 산모의 생식기로부터 온 장내 세균들이 신생아 감염의 주요 원인 균으로 알려져 왔으나 최근 신생아의 혈액 및 뇌척수액 배양에서 *Viridans streptococci*가 분리

되는 경우가 증가하고 있으며 1980년대 이후 신생아 패혈증 및 수막염의 약 23%와 관련되었다는 보고가 있다¹⁾. 이러한 유병률의 증가 이유는 분명하지 않지만 임상 실험에서의 균 동정과 분리 능력이 향상되었던 점과 관련이 있는 것으로 생각된다²⁾.

*Viridans streptococci*는 비용혈성 알파 연쇄구균으로 사람의 비인두, 구강, 잇몸사이, 위장관계 및 여성의 비뇨 생식기계의 흔한 상주균으로 알려져 있으며, Colman과 Williams³⁾는 처음으로 사람의 구강내 존재하는 *Viridans streptococci*를 *S. mutans*, *S. milleri*, *S. sanguis*, *S. salivarius* 그리고 *S. mitior* 등 5개의 종으로 분류하여 명명하였다. Facklam⁴⁾ 또한 생리적 특성의 차이를 이용해 *S. sanguis I/II*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, *S. uberis*, *S. acidominimus*, *S. morbilorum*과 *S. milleri*, *S. anginosus-constellatus* 그리고 *S. MG-intermedius* 의 총 10가지 균종으로 확대 분류하였다. 이후 새로운 균종이 발견되고 각 균종들 사이의 임상적, 생화학적 특징들이 밝혀지면서 최근에는 *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. gordonii*, *S. salivarius*, *S. vestibularis*, *S. parasanguis* 등의 10여 가지 이상으로 분류하고 있다.

건강한 신생아의 경우 혈액 배양검사에서 *Viridans streptococci*가 동정되었다 하더라도 임상 증상으로 발현되는 경우가 드물기 때문에 대부분 무증상 감염으로 특별한 치료가 필요하지 않다. 하지만 미숙아, 저출생 체중아, 양막 파수 시간의 지연 등과 같은 산과적으로 고위험군에 속하는 신생아의 경우 출생 후 수일 내에 패혈증의 임상상을 보이기도 한다⁵⁾. 특히 *Viridans streptococci* 중 *S. salivarius*와 *Strptococcus mitis* (*S. mitis*)는 영유아 구강에서 흔히 발견되는 상주균인데, 특히 *S. mitis*균에 의한 신생아 패혈증의 경우 초기에 경험적으로 사용하는 항생제인 페니실린에 내성을 보이는 경우가 많고 vancomycin과 같은 광범위 항생제에 대해서 감수성을 보인다.

이에 저자들은 혈액배양검사에서 *S. mitis*가 확인되고 vancomycin에 감수성을 보였던 신생아 패혈증 1례와 함께, 경기관 흡인물 및 기도내 튜브의 배양을 통해 *S. mitis*가 분리되어 다양한 임상상 및 항생제 감수성 양상을 나타낸 8례를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상과 방법

2005년 1월부터 12월까지 을지대학병원 신생아 중환자실에 입원한 환아들 중 신생아 패혈증 증세를 보이고 당시 배양검사서 *S. mitis*가 분리되었던 환아들을 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다.

모든 환아들의 주산기 특징을 조사하였으며, 산과적 합병증 유무 및 위험인자를 보기 위해 패혈증을 일으켰던 환아모의 의무기록을 분석하여 조기 양막 파수, 분만 전 2일 이내 항생제 투여 여부, 조기 자궁 수축, 양수 과다증 및 과소증, 주산기 발열, 요로감염 및 용모양막염 여부 등을 알아보았다. 체태연령 37주 미만을 미숙아, 출생체중 2,500 g 미만을 저출생 체중아로 정의하였다. 혈액 및 소변, 뇌척수액 또는 기도내 튜브 등에서 배양검사를 시행하였고 당시 환아들의 임상 경과 및 항생제의 치료와 내성균에 대하여 분석하였다.

정상적으로 멸균부위에서(혈액, 뇌척수액, 심부조직, 방광천자로 시행한 소변 또는 3일 이상 유지된 기도내 튜브) 시행된 배양검사서 *S. mitis*가 동정되고 배양검사 시행 24시간내의 의무기록을 고찰하여 호흡부전 및 무호흡, 산소포화도 저하, 활동력 저하, 불안정한 체온 조절, 구역, 구토, 복부 팽만 등의 임상상 또는 방사선 소견, 혈액검사서 신생아 패혈증의 증상 및 징후를 보였던 경우를 *S. mitis*에 의한 감염으로 정의하였다.

*Viridans streptococci*의 균 동정은 Vitek System (BioMerieux Vitek, Hazelwood, Missouri, USA)의 GPI Card (Gram-Positive Identification)으로 시행하였고, Facklam⁴⁾의 분류법을 적용하였다. 항생제 감수성은 을지대학병원 미생물 검사실에서 디스크 확산법을 이용하였으며, 감수성의 결과는 확산 범위(밀리미터)에 따라 Sensitive (S)와 Resistant (R)로 아래와 같이 각각 표기하였다. ampicillin; S \geq 16 mm, R \leq 15 mm, cefotaxime; S \geq 23 mm, R \leq 14 mm, ciprofloxacin; S \geq 21 mm, R \leq 15 mm, clindamycin; S \geq 21 mm, R \leq 14 mm, tetracycline, teicoplanin; S \geq 19 mm, R \leq 14 mm, chloramphenicol, erythromycin, vancomycin; S \geq 18 mm, R \leq 12 mm.

결 과

2005년 1월부터 12월까지 을지대학병원 신생아 중환자실에서 입원한 환아들 중 배양검사에서 *S. mitis* 가 확인되었던 환아는 모두 9명이었다. 이들의 주산기적 특징, 산과력 및 임상상, 균 배양 결과 등에 대해 Table 1에 요약하였다.

1. 대상 환아의 주산기적 특징

9명의 환아 모두가 재태연령 37주 미만의 미숙아였

고 그 중 한쌍의 쌍둥이가 있었으며 5명은 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저출생 체중아였다. 남아가 4명이었고 여아는 5명이었다. 6명의 환아가 출생 직후 시행한 흉부방사선 소견에서 신생아 호흡 곤란 증후군 의심되어 인공 폐 계면 활성제를 투여하였고, 그 중 5명은 동맥관 개존증 동반되어 인도메사신(indomethacin)을 투여하였다. 다발성 위장관 폐쇄가 있었던 환아 1례는 총 3회의 개복 수술을 본원에서 시행받았으며, 산전 진찰에서 선천성 십이지장 폐쇄가 의심되었던 또 다른 환아는 출생 직후 장관문합술과 약물 투여에 반응을 보이지 않았던 동맥관 개존증으로 개흉하여 일차 봉합술 시행받았다.

Table 1. Characteristics of the Infants with *Streptococcus mitis* (*S. mitis*) Infection

Patient No.	1	2	3	4
Gestational age (wks)	26 ⁺³	26 ⁺²	30 ⁺⁵	30 ⁺⁵
Birth weight (g)	950	950	1,430	1,370
Prenatal risk factors	Preterm labor	Preterm labor ROM for 6 hours	Twin (1 st baby) Polyhydramnios Preterm labor	Twin (2 nd baby) Polyhydramnios Preterm labor
Placenta biopsy*	Normal	Normal	Normal	Normal
Antepartum use of antibiotics [†]	-	1 st -generation cephalosporin (Cefazedone Sodium)	1 st -generation cephalosporin (Cefazedone Sodium)	1 st -generation cephalosporin (Cefazedone Sodium)
Diagnosis at birth	RDS PDA	RDS PDA	RDS PDA	RDS PDA
Clinical signs [‡]	Apnea, bradycardia Decreased activity Neonatal seizure	Apnea, bradycardia Hyperglycemia	-	Hypotension Decreased activity
Hematologic features	Leukocytosis Azotemia	Leukocytosis Metabolic acidosis	-	Leukocytosis
Culture				
When	8 th of PA	9 th of PA	5 th of PA	8 th of PA
Where	Endotracheal tube	Endotracheal tube	Endotracheal tube	Blood
Pathogen	<i>S. mitis</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. mitis</i>
Outcome	Died	Survived	Survived	Survived

Abbreviations : ROM, Rupture of membrane before delivery; IUGR, Intrauterine growth retardation; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent dustus arteriosus; MAS, meconium aspiration syndrome; VSD, ventricular septal defect; PA, postnatal age.

*Placenta Histology; Histologic chorioamnionitis defined based on Salafia et al (1989), Infarction (less than 5%); Physiologic finding of placenta.

[†]Received antibiotic therapy within 3 days before delivery.

[‡]Mutiple site obstruction of gastrointestinal tract.

[‡]Clinical signs within 24 hours before obtaining the positive culture.

Table 1. Characteristics of the Infants with *Streptococcus mitis* (*S. mitis*) Infection (Continued)

Patient No.	5	6	7	8	9
Gestational age (wks)	34 ⁺¹	33	34 ⁺²	35 ⁺⁴	32 ⁺⁶
Birth weight (g)	2,420	2,360	1,450	2,220	1,520
Prenatal risk factors	ROM for 7 days Preterm labor	ROM for 34 hours Preterm labor	Twin (1 st baby) IUGR Preterm labor	Polyhydramnios Preterm labor	ROM for 50 hours Preterm labor
Placenta biopsy*	Focal ischemia with calcification	-	Infarction	Infarction	-
Antepartum use of antibiotics [†]	1 st -generation cephalosporin (Cefazedone Sodium)	-	-	1 st -generation cephalosporin (Cefazedone Sodium)	-
Diagnosis at birth	MAS Multiple GIT obst. [‡]	RDS PDA	RDS	Duodenal atresia PDA	VSD
Clinical signs [‡]	Pneumonic infiltration on chest radiographs	-	Hypotension Desaturation Bradycardia	Fever	Neonatal seizure
Hematologic features	Leukocytosis	-	Leukocytosis	-	-
Culture					
When	8 th of PA	6 th of PA	5 th of PA	3 rd of PA	8 th of PA
Where	Endotracheal tube	Endotracheal tube	Endotracheal tube	Endotracheal tube	Endotracheal tube
Pathogen	<i>S. mitis</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. mitis</i>
Outcome	Died	Survived	Survived	Survived	Survived

Abbreviations : ROM, Rupture of membrane before delivery; IUGR, Intrauterine growth retardation; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent dustus arteriosus; MAS, meconium aspiration syndrome; VSD, ventricular septal defect; PA, postnatal age.

*Placenta Histology; Histologic chorioamnionitis defined based on Salafia et al (1989), Infarction (less than 5%); Physiologic finding of placenta.

[†]Received antibiotic therapy within 3 days before delivery.

[‡]Multiple site obstruction of gastrointestinal tract.

[‡]Clinical signs within 24 hours before obtaining the positive culture.

2. 대상 환자의 산과력

이들 중 신생아 패혈증의 위험도를 증가시키는 산모의 산과적 위험 요소를 지닌 환아는 모두 8명이었다. 모든 증례에서 반복적인 조기수축을 보였고, 타병원에서 전원되었던 1명과 갑작스런 조기 진통으로 분만한 3명을 제외한 5명의 모체에 대해 예방적 항생제 요법으로 분만 전 2일내 1세대 세팔로스핀 항생제(cefazedone sodium)를 사용하였다. 쌍둥이 환아들의 산모는 양수 과다증 치료를 위해 양수 천자

를 받았으며 십이지장 폐쇄가 있었던 환아의 산모도 양수 과다증의 산과력이 있었다. 4명의 모체에서 분만 6시간 전부터 7일전까지 다양한 기간의 조기 양막 파수가 있었다. 또한 7명의 모체에게 분만 후 태반의 조직 검사가 이루어 졌고, 이 중 한명은 석회화를 동반한 국소적 허혈성 병변, 2명에서 태반 경색이 확인되었으나 음모 양막염은 없었다.

3. 대상 환자의 임상상

특별한 증상이 없었던 2명을 제외한 7명은 생후 일

주일을 전후로 하여 패혈증을 시사하는 증상이 발견되었으며 주로 무호흡, 활동력 저하, 호흡부진, 복부팽만, 저혈압, 발열 등을 보였다. 2명은 신생아 경련을 동반하였고, 1명은 다발성 위장관 폐쇄에 의한 심한 태변 흡인 증후군이 동반되어 흉부 방사선 검사에서 광범위한 폐렴 침윤을 보였다. 또한 패혈증을 보이던 당시 시행한 혈액검사에서 5명의 환자의 총백혈구수 20,000/ μ L 이상의 백혈구 증가증을 보였다⁶⁾.

4. 대상 환자의 균배양 검사 및 항생제 감수성 결과

9명 모두에게서 혈액 및 소변, 경기관 흡인물 또는 제거된 기도내 튜브에서 배양검사를 시행하였으며, 혈액 배양검사서 *S. mitis*가 자랐던 증례 4를 제외하고 8명 모두 제거된 기도내 기관 배양 검사에서 *S. mitis*가 분리되었다. 모든 환아는 출생 직후 경험적으로 ampicillin-sulbactam과 netilmicin으로 초기 항생제 정주하였다. 9명 모두 *S. mitis*의 항생제 감수성 검사가 이루어졌고, 그 결과는 Table 2와 같다. 6명은 ampicillin에 내성을 보였고 vancomycin에 감수성을

Table 2. Antibiotic Susceptibility and Management Based on the Time of Finding the Isolates of *Streptococcus mitis*

Patient No.	Before	After	Sensitive	Resistant
1	AMP-SUL, NTM/CFT for 12days	VAN, IMP for 3days*	chloramphenicol, ciprofloxacin teicoplanin, vancomycin	ampicillin, cefotaxime clindamycin, erythromycin tetracyclin
2	AMP-SUL, NTM for 8days	VAN, CFT for 20days [†]	chloramphenicol, ciprofloxacin teicoplanin, vancomycin	ampicillin, cefotaxime clindamycin, erythromycin tetracyclin
3	AMP-SUL, NTM for 23days	-	ampicillin, ciprofloxacin teicoplanin, vancomycin	cefotaxime, chloramphenicol clindamycin, erythromycin tetracyclin
4	AMP-SUL, NTM for 7days	VAN, CFT/IMP for 21days [†]	chloramphenicol, ciprofloxacin teicoplanin, vancomycin	ampicillin, cefotaxime clindamycin, erythromycin tetracyclin
5	AMP-SUL, CFT for 12days	VAN, IMP for 28days*	chloramphenicol, ciprofloxacin teicoplanin, vancomycin	ampicillin, cefotaxime clindamycin, erythromycin tetracyclin
6	AMP-UL, NTM for 11days	-	chloramphenicol, ciprofloxacin erythromycin, vancomycin	ampicillin, cefotaxime clindamycin, teicoplanin tetracyclin
7	AMP+SUL, NTM for 2days	AMP-SUL, CFT for 10days [†]	All sensitive	-
8	AMP-SUL, NTM for 8days	CFT for 10days [†]	All sensitive	-
9	AMP-SUL, CFT for 13days	VAN, IMP for 21days [†]	chloramphenicol, ciprofloxacin teicoplanin, vancomycin	ampicillin, cefotaxime clindamycin, erythromycin tetracyclin

Abbreviations : AMP-SUL, ampicillin-sulbactam; NTM, netilmicin; VAN, vancomycin; IMP, imipenem; CFT, cefotaxime

*Antibiotics are changed after identifying susceptibility.

[†]Antibiotics are changed at occurring septic signs and symptoms before identifying susceptibility.

나타내었다.

5. 대상 환자의 치료 및 결과

Ampicillin에 감수성을 보인 증례 3과 검사 당시 패혈증을 시사할 만한 증상 및 징후를 보이지 않았던 증례 6은 초기 항생제를 그대로 유지하였다. Ampicillin에 감수성을 보였던 증례 3과 패혈증 증상을 보이지 않았던 증례 6을 제외하고 나머지 5명은 vancomycin으로, 2명은 cefotaxime으로 변경하여 항생제 치료하였고 이후 3-4일내 추적 시행한 혈액, 경기관 흡인물 및 기도내 튜브 배양검사들은 모두 음성이었다.

7명 중 6명은 항생제 변경 후 임상 증상이 호전되었지만, 가장 먼저 *S. mitis*에 의한 감염이 확인되었고 항생제 감수성 결과가 확인된 후 vancomycin으로 변경하여 치료하였던 증례 1은 반복적인 서맥과 산소포화도의 저하 및 폐출혈 증상과 함께 고칼륨혈증 소견이 급격히 악화되면서 생후 15일만에 사망하였다. 다발성 위장관 폐쇄가 동반되었던 다른 한명은 출생시 보였던 태변 흡인 증후군으로 인해 심한 폐렴 및 폐출혈이 호전과 악화 반복되면서 다발성 기관 기능부진으로 진행되어 생후 3개월경 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

연쇄상 구균에서 viridans group은 일반적으로 세균성 심내막염을 주로 일으키는 것으로 알려져 있으나, 1940년대 이후 심각한 신생아 감염의 원인 균주로서 중요시 여겨지게 되었다⁷⁻⁹⁾. 신생아 감염에 대한 이전의 많은 연구들에서는 이 균주에 대해 비병원성 균으로 간단하게만 언급되어져 왔지만^{10, 11)}, 최근에는 신생아 패혈증 뿐만 아니라 신생아 안염, 신생아 수막염, 산모의 분만 후 감염의 원인균으로도 생각되어지고 있다¹²⁻¹⁴⁾.

1977년부터 1982년까지 신생아 패혈증이 있었던 환자들을 대상으로 한 연구에서 Spigelblatt 등은 혈액 배양 검사에서 가장 흔하게 분리된 균주가 viridans group이었으며, 이러한 감염이 GBS 감염과 달리 비교적 경한 산소 포화도 저하, 백혈구수 이상, 호

흡 부전 등을 보인다고 하였다¹⁵⁾.

Broughton 등의 연구에서는 *Viridans streptococci*가 1979년에서 1980년 사이의 신생아 패혈증을 보인 환아들의 23%에서 배양되어 GBS 다음으로 흔함을 보고하였다¹⁾. 환아들 대부분은 첫 24시간 내에 증상이 발현되었고, 8.8%의 사망률을 보였으나 사망례 모두는 1,000 g 미만의 극소 저출생 체중아로 생후 48시간 내에 사망하였다. 뇌척수액 검사를 시행한 28명의 환아중 1명에게서만 균이 배양되었고, 상대적으로 낮은 사망률과 낮은 수막염 빈도, 낮은 백혈구 이상 소견들을 나타내었던 점을 볼때 GBS 감염과 비교하여 이러한 *Viridans streptococci*에 의한 감염이 낮은 독성을 지닌다고 하였다. 또한 대부분 페니실린에 대해 감수성이 있었지만, 특정 균주에 대한 언급은 없었다¹⁾.

이렇게 *Viridans streptococci*가 비교적 낮은 독성을 지니는 것은 다른 균주와 달리 내독소를 갖고 있거나 외독소를 분비하지 않고, 혈청과 리소좀의 효소에 의해 쉽게 용해되기 때문이다²⁾. 더불어 이러한 환아들은 조기 진통, 24시간 이상의 조기 양막 파수, 주산기 발열, 용모양막염 또는 요로감염과 같은 엄마의 산과적 합병증이 흔히 동반됨을 보고하였다¹⁶⁾.

본 연구에서도 마찬가지로 배양검사를 통해 *S. mitis*가 확인되었던 9명 중 5명은 출생체중 1,500 g 미만의 저출생 체중아 및 재태연령 37주 미만의 미숙아였으며, 신생아 호흡 곤란증, 동맥관 개존증, 태변 흡인 증후군에 의한 심한 폐렴 등 감염의 고위험군에 속하였고 신생아 패혈증의 원인균으로 의심되었다. 또한 모든 환아의 모체가 조기 진통이 있었고 쌍둥이와 선천성 십이지장 폐쇄가 있던 환아의 산모가 양수 과다증이 있었으며, 다른 4명은 조기 양막 파수의 산과력을 갖고 있었다.

이전의 연구에서 보듯이 조기 발현 신생아 감염은 모체에서 태아로의 감염 경로가 중요한 요인으로 작용되고, *Viridans streptococci*는 여성의 비요생식기계에 흔히 존재한다. 즉 출생 직후 증상 발현까지의 기간이 짧고 산모의 산과적 합병증의 빈도가 높은 것으로 볼때 *Viridans streptococci*가 조기 발현 신생아 패혈증을 일으키고 이것은 출생 전의 조기 양수 파막을 통한 감염이나 출생하면서 산도를 통한 수직 감염에 의한 것임을 보여주고 있다¹⁾.

Haffar 등은 산모의 질내 집락화된 *Viridans streptococci*와 신생아 전신 감염과의 연관성을 제시하였다¹⁷⁾. 산모의 질내에서 검체를 채취하여 배양검사를 실시하였는데 34%에서 *Viridans streptococci*가 배양되었으며, 임상적으로 감염이 의심된 신생아의 혈액배양검사서 22%가 양성 소견을 보였다. 특히 *Viridans streptococci* 중 *S. mitis*는 산모의 질내에서 3.4%가 분리되었지만 임상적으로 감염이 확인된 환아에게서는 35%가 분리되었다. 이것은 신생아에게서는 그 독성이 증가함을 알 수 있다.

*Viridans group*은 이전부터 penicillin에 비교적 감수성을 보이는 것으로 알려져 있었으나 최근 penicillin에 대한 내성의 빈도가 증가되고 있다. Broughton 등에 의하면 *Viridans streptococci*가 배양된 56명의 신생아 패혈증 환아들 중 50%에서 gentamicin에 내성을 보였고¹⁾, Finland에서는 신생아 결막 삼출물에서 분리된 *S. mitis* 균주가 penicillin G, ampicillin, gentamicin, cephalosporin에 내성을 보였다¹⁸⁾. 또한 1989년부터 1991년까지 미시간 대학의 조사에 의하면 정상적으로 무균 상태의 신체 부위에서 *S. mitis*가 분리된 모든 환아의 27%에서 penicillin에 내성을 보였고 19%만이 중간 정도의 감수성을 보였다. 이러한 내성은 이러한 균들이 가지고 있는 penicillin에 대한 페니실린 결합 단백질의 친화력 변화에 기인한다고 생각되고 있다¹⁹⁾. Cephalosporin 또한 비슷한 단백질에 의해 매개되기 때문에 교차내성을 지니고 있다. 하지만 vancomycin은 이러한 penicillin 결합 단백질과는 무관하기 때문에 대부분의 *S. mitis*는 vancomycin에 감수성을 보이게 된다.

본 연구의 9명 중 패혈증의 임상 증상이 뚜렷하지 않았거나 심하지 않았던 3명만이 ampicillin에 감수성을 보였고 나머지 6명은 ampicillin에 내성을 나타내었으며, vancomycin에는 모든 환아가 감수성을 나타내었다.

또한 John등은 분만 전 48시간 내에 penicillin 또는 cephalosporin을 투여 받았던 3명의 산모들에서 태어난 신생아들 중 2명이 penicillin과 cephalosporin에 대해 내성을 보였다고 보고하면서 산전에 penicillin 또는 cephalosporin을 사용하는 것이 *Viridans streptococci*의 내성을 증가시키는 원인이 될 것이라 주장하였다²⁰⁾. 마찬가지로 본 연구에 포함된 5명 환아

의 산모가 분만 2일전부터 1세대 cephalosporin으로 항생제 치료를 받았고 이들 중 태어난 3명에서 ampicillin에 내성을 보였다.

본 연구에서 *S. mitis*에 의한 감염이 확인되었던 9명 중 7명이 심한 패혈증의 임상 증상과 혈액 검사 및 방사선 소견 등의 이상을 보였고 그 중 1례는 출생 시 보였던 태변 흡인 증후군으로 인해 심한 폐렴 및 폐출혈이 다발성 기관 기능부전으로 진행되어 패혈증으로 사망한 예도 있었다. 이것은 대부분의 *Viridans streptococci*가 낮은 독성을 지니지만, 신생아와 같이 면역력이 저하된 숙주에서는 심각한 감염을 발생시킬 수 있음을 말해준다. 특히 *S. mitis*는 심한 신생아 감염을 일으킬 수 있기 때문에 정상적으로 무균 상태의 신체 부위에서 균주가 분리되었을 때 단순한 오염이라 여기지 말아야 한다.

따라서 고위험군 신생아에서 *S. mitis*가 배양검사를 통해 확인되고, 패혈증을 시사하는 임상양상을 보이는 경우 항생제 감수성 결과가 확인될 때 까지는 vancomycin 등 광범위 항생제를 사용한 적극적인 치료가 고려되어야 한다.

요 약

목 적 : Group B streptococcus와 산모의 생식기로부터 온 장내 세균들이 신생아 패혈증의 주요 원인균으로 알려져 왔으나 최근 혈액 및 뇌척수액 배양에서 *Viridans streptococci*가 분리되는 경우가 증가하고 있다. 사람의 비인두, 구강, 위장관계 및 여성의 비뇨 생식기계에 흔한 상주균이고 비교적 낮은 독성을 보이지만, 고위험 신생아에게는 심각한 신생아 질환을 초래할 수 있다. 저자들은 신생아 중환자실에서 *Streptococcus mitis*에 의해 신생아 패혈증 임상상을 보였던 환아들을 통해 *Viridans streptococci* 감염의 다양한 임상적 특징 및 항생제 감수성에 대해 알아보았다.

방 법 : 신생아 패혈증의 증상 또는 징후를 보였던 신생아 중환자실의 환아 중에서 혈액 및 기도내 기관 배양 검사에서 *Streptococcus mitis*가 확인되었던 9명의 환아를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 모든 환아들의 주산기 특징, 산과적 합병증 및

위험인자들을 조사하였고, 균양성을 보인 배양 검사 당시의 임상 상 및 혈액학적 변화를 알아보았으며 이후 환아들의 임상 경과 및 항생제 치료, 내성균에 대해서도 함께 살펴보았다.

결 과 : 대부분 미숙아, 저출생 체중아 및 신생아 호흡 곤란증과 같은 동반 질환이 있는 고위험 신생아였으며, 조기 진통, 양수 과다증, 조기 양막 파수와 같은 산과적 합병증이 있었다. 또한 생후 일주일 전후하여 신생아 패혈증을 시사하는 증상과 징후를 나타내었으며, 균양성을 보인 배양검사 시행당시 패혈증 증상이 없었던 1명을 제외하고 대부분이 초기 항생제인 penicillin에 내성을 보였으며 광범위 항생제인 vancomycin에 감수성을 나타내었다.

결 론 : 고위험군 신생아에서 *Streptococcus mitis*가 배양검사를 통해 확인되고, 패혈증을 시사하는 임상 양상을 보이는 경우 단순한 오염이라 여기지 말고 항생제 감수성 결과가 확인될 때 까지는 vancomycin 등 광범위 항생제를 사용한 적극적인 치료가 고려되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Broughton RA, Krafka R, Baker CJ. Non-group D alpha hemolytic streptococci: new neonatal pathogens. *J Pediatr* 1981;99:450-4.
- 2) Long SS. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2nd ed: Churchill Living stone; 2003. p. 736-7.
- 3) Colman G, Williams RE. A. Taxonomy of some human Viridans streptococci. In: Wannamaker LW, Matsen JM editors. Streptococci and Streptococcal Diseases: Recognition, Understanding, and Management. New York: Academic Press; 1972. p.282-99.
- 4) Facklam RR. Physiological differentiation of Viridans streptococci. *J Clin Microbiol* 1977;5:184-201.
- 5) Jeffrey S. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:939-59.
- 6) Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95:89-98.
- 7) Greengard J, Raycraft WB, Motell WG, Streptococcus viridans sepsis neonatorum with meningitis: recovery following sulfapyridine. *Arch Pediatr* 1940;57:770-4.
- 8) Gaudreau C, Delage G, Rousseau D, Cantor ED. Bacteremia caused by Viridans streptococci in 71 children. *CMA* 1981;125:1246-9.
- 9) Bignardi GE, Issacs D. Neonatal meningitis due to Streptococcus mitis. *Rev Infect Dis* 1989;11: 86-8.
- 10) Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:819-25.
- 11) Nachamkin I, Dalton HP. The clinical significance of streptococcal species isolated from cerebrospinal fluid. *Am J Clin Pathol* 1983;79:195-9.
- 12) Freedman RM, Baltimore R. Fatal Streptococcus viridans septicemia and meningitis: Relationship to fetal scalp electrode monitoring. *J Perinatol* 1990;10:272-4.
- 13) Pierce JM, Ward ME, Seal DV. Ophthalmia neonatorum in the 1980s: incidence, aetiology and treatment. *Br J Ophthalmol* 1982;66:728-31.
- 14) Fraser JJ Jr, Marks MI, Welch DF. Neonatal sepsis and meningitis due to alpha-hemolytic streptococcus. *South Med J* 1983;76:401-2.
- 15) Spigelblatt L, Saintonge J, Chicoine R, Laverdiere M. Changing pattern of streptococcal septicemia. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:56-8.
- 16) Moomjian AS, Sokal MM, Vijayan S. Pathogenicity of alpha hemolytic streptococci in the neonate. *Am J Perinatol* 1984;1:319-21.
- 17) Haffar AAM, Fuselier PA, Baker CJ. Species distribution of non-group D alpha-hemolytic streptococci in maternal genital and neonatal blood cultures. *J Clin Microbiol* 1983;18:101-3.
- 18) Kontianinen S, Sivonen A. Multiply resistant Streptococcus mitis isolated from conjunctival exudate of newborns. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6:53-5.
- 19) Quinn JP, DiVincenzo CA, Lucks DA, Luskin RL, Shatzer KL, Lerner SA. Serious infections due to penicillin-resistant strains of Viridans streptococci with altered penicillin-binding proteins. *J Infect Dis* 1988;157:764-9.
- 20) John T, Roger G. Streptococcus mitis infection

— 신생아 패혈증 —

in newborns. Am J Perinatol 1994;6:473-8.