Original article

<http://dx.doi.org/10.5385/jksn.2011.18.2.265>
pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

단일병원 신생아 중환자실에서 Extended Spectrum β -lactamase를 생성하는 *Escherichia coli* 혹은 *Klebsiella pneumoniae*가 확인된 신생아들의 임상적 특징 및 혈액학적 검사의 분석

인제대학교 상계백병원 소아청소년과학교실
이선근 · 최민환 · 심규홍 · 최명재

Analyses of Clinical Characteristics and Hematologic Studies of Confirmed Infants by Extended Spectrum β -lactamase Producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in Neonatal Intensive Care Unit

Sungeun Lee, M.D., Minhwan Choi, M.D., Gyu Hong Shim, M.D. and Myoung Jae Chey, M.D.
Department of Pediatrics, Inje University College of Medicine, Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing organism is an important cause of infections in the neonatal intensive care unit (NICU) since 1990s. The aim of this study is to investigate the differences of clinical characteristics and hematologic studies between neonates with ESBL-positive organism and those with ESBL-negative organism.

Methods: The subjects included 48 neonates admitted to NICU at Inje University Sanggye Paik Hospital from January 2005 to September 2010, from whom a total of 58 *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* were detected. The data were categorized in 2 groups, neonates with ESBL-positive and ESBL-negative. We compared clinical characteristics and hematologic studies between two groups.

Results: Of 48 neonates and 53 isolates, ESBL-positive were 18 neonates and 20 isolates. Both ESBL-positive and ESBL-negative isolates were largely found in urine, each with 10 and 23. Of 20 ESBL-positive isolates, 13 (65%) and 7 (35%) were ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, respectively. ESBL-positive neonates were associated with low 1 and 5 minutes Apgar scores ($P=0.002$ and $P=0.001$, respectively), more uses of oxygen (56% vs. 27%; $P=0.005$), longer duration of oxygen uses (15.8 ± 38.43 days vs. 4.3 ± 12.5 days; $P=0.008$) and more frequent anemia (33% vs. 7%; $P=0.040$).

Conclusion: ESBL-positive neonates may have more anemia and lower Apgar score at birth. We can consider the use of carbapenem earlier if infant with previous antibiotics is confirmed to be infected with ESBL-positive organisms.

Key Words: Extended spectrum β -lactamase, Neonates, Neonatal intensive care unit

서론

Extended spectrum β -lactamase (ESBL)는 penicillin계,

cephalosporin계, monobactam계 등을 불활성화시키는, 광범위 β -lactam 계열 항생제에 내성을 가진 이형성 효소 집단으로, 주로 *Escherichia coli*와 *Klebsiella* species에서 발견되며

Received: 17 September 2011, Revised: 14 October 2011, Accepted: 11 November 2011

Correspondence to: Myoung Jae Chey, M.D.

Department of Pediatrics, Inje University College of Medicine, Sanggye Paik Hospital, 761-1 Sanggye 7-dong, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea
Tel: +82-2-950-1625, Fax: +82-2-951-1246, E-mail: neonate@paik.ac.kr

clavulanic acid에 의하여 활성이 억제되는 특징이 있으며^{1,2)}, 신생아 패혈증을 일으키는 균 중 ESBL 양성 *E. coli* 및 *K. pneumoniae*의 경우 3세대 cephalosporin 계열 항생제에도 빠르게 내성이 생길 수 있으므로 imipenem 또는 meropenem과 같은 carbapenem 계열의 항생제 치료가 필요하다^{3,4)}. 국내에서는 ESBL 생성 균주가 1990년 후반에 급증하여 ESBL 생성 *E. coli*는 4.8-7.5%, *K. pneumoniae*는 22.5-22.8%라고 보고되었다⁵⁾. ESBL 생성하는 균은 외래 환자보다 특히 입원 환자에서 훨씬 높은 빈도로 분리되어 병원 감염을 주로 일으키는 것으로 생각되고 있으며^{6,7)}, 감염의 위험인자로는 입원기간, 질환의 중증도, 중환자실치료기간, 기계호흡, 도뇨관이나 중심 정맥관 삽입, 항생제 복용력 등을 고려할 수 있다^{8,9)}. 국내에서도 신생아 중환자실에서 ESBL 생성 균주 감염의 발생과 그 증가에 대해 Jun 등¹⁰⁾의 보고가 있었으나, 이후 지속적인 보고는 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 단일병원 신생아 중환자실에서 경험한 *E. coli* 및 *K. pneumoniae* 감염증에서 ESBL 생성 여부에 따른 두 균의 임상적인 특징 및 혈액 검사 소견 등에 차이점이 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 방법

2005년 1월부터 2010년 9월까지 인제대학교 상계백병원 신생아 중환자실에 입원한 환자 중에서 발열, 수유장애, 기면, 호흡기 및 소화기계 증상 등 비특이적인 증상을 포함한 신생아 감염증 증상을 보인 환자 중 세균 배양 임상 검사 검체 중에서 *E. coli* 및 *K. pneumoniae*가 배양된 48명의 환아를 대상으로 하였다. 이들 중에서 ESBL 양성인 18명의 환아들을 환자군으로 설정하였고, ESBL 음성인 30명의 환아들을 대조군으로 정하였다. 후향적 의무기록 고찰을 통하여 성별, 출생 체중, 재태 연령, 미숙아 여부, 산모 나이, 임신성 고혈압 여부, 제왕절개, 18시간 이상의 조기 양막 파수 여부, 1분 및 5분 Apgar 점수, 태변흡입증 후군, 선천성기형, 산소 공급 여부 및 사용 기간, 인공환기기 적용 여부 및 사용 기간, 감염증 당시 발열, 무호흡, 이전 항생제 사용 유무, 중심 정맥 도관 유무, 입원 기간 등 임상적 특징과 출생 시 혈색소, 출생 시 적혈구 용적률, 출생 시 백혈구수, 출생 시 혈소판, 감염증 당시 혈색소, 감염증 당시 적혈구 용적률, 감염증 당시 백혈구수, 감염증 당시 혈소판수, 감염증 당시 백혈구감소증, 감염증 당시 혈소판감소증, 출생 시 C-reactive protein (CRP), 감염증 당시

CRP 등의 혈액학적 검사 결과를 비교 분석하였다. 혈액 검사는 입원 24시간 이내에 시행하였으며, 증상이 있을 때 배양 및 혈액 검사를 시행하였다. 빈혈은 Hematocrit 또는 혈색소(hemoglobin)의 농도가 해당 연령의 평균치에서 2 표준편차 보다 더 떨어져 있을 때로 하였다. 조기 양막 파수는 분만이 시작되기 18시간 전에 파수가 된 것으로 정의하였다. 무호흡은 호흡이 20초 이상 정지하거나, 20초 미만이라도 청색증($\text{SaO}_2 < 85\%$)이나 서맥(심박수 < 100 회/분)을 동반하는 경우로 정의하였다. 균 배양 검사는 발열, 무호흡 등의 신생아 감염증이 의심되는 경우에 시행된 혈액 배양 검사, 뇌척수액 배양 검사, 소변 배양 검사, 기도 삽관 튜브 배양검사 및 기타 감염증 의심 시 시행된 농양 배양검사, 복수 배양검사, 타 부위 배양 검사로 나눠 ESBL 양성 및 ESBL 음성 환자군으로 비교 분석하였고, ESBL 양성 감염 환자 중 출생 후 감염이 확인된 시간을 분석하였다. 소변 배양 검사의 경우 방광천자(suprapubic puncture)를 통해 시행하였고, 본 연구에서 배양 검사 중 *E. coli* 및 *K. pneumoniae*가 가장 많이 검출되었던 소변 배양 검사 양성 환아들을 ESBL 양성 및 음성 여부에 따라 두 군으로 나누어 임상 양상 및 혈액학적 검사 결과 등을 비교 분석하였다.

2. 통계적인 방법

통계적 분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 두 그룹 간의 mean 값의 비교에는 Mann-Whitney u-test를 사용하였으며, Frequency 의 비교에는 Fisher's exact test 를 시행하였다. *P*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결과

1. 균 배양 검사의 결과

2005년 1월부터 2010년 9월까지 대상이 된 48명의 환아에서 55균주의 *E. coli* 혹은 *K. pneumoniae*중에서 ESBL 양성은 18명에서 20균주가 검출되었고, ESBL 음성은 30명에서 35균주가 배양되었다. ESBL 양성 18명 중 *E. coli*가 12명(66.6%), *K. pneumoniae*가 6명(33.3%) 였으며, ESBL 음성 30명 중 *E. coli*가 18명(60%), *K. pneumoniae*가 12명(40%)로 통계학적으로 유의성은 없었다. ESBL 양성군과 음성군 모두에서 소변배양검사 양성인 각각 10균주(55.5%), 23균주(76.6%)로 가장 많았고 ($P=0.127$), 혈액배양 검사에서 검출된 경우는 각각 5균주(27%), 2균주(6%)였고($P=0.086$), 뇌척수액배양검사에서는 각각 1균주

Fig. 1. Culture sites of extended spectrum β -lactamase producers in ESBP-positive group and ESBP-negative group.

(5%), 6균주(20%) ($P=0.231$) 였으나 통계학적으로 유의성은 없었다. 농양 배양 검사 에서는 각각 1균주, 1균주였고, 복수 배양 검사에서 ESBP 양성균에서 1균주였으나 ESBP 음성균에서는 배양되지 않았다. 기도 삽관 튜브 배양검사에서도 양성균에서 2균주, 음성균에서는 1균주였고 그 외 부위에서 ESBP 음성균에서만 2균주가 배양되었다(Fig. 1).

2. 임상 양상

ESBP 양성 균주가 배양된 환자군을 ESBP 음성 균주가 배양된 대조군과 비교하였을 때, 1분과 5분 Apgar 점수가 각각 6.3 ± 2.4 과 7.9 ± 1.5 ($P=0.002$), 8.1 ± 1.5 과 9.4 ± 0.7 ($P=0.001$)로 환자군에서 통계적으로 유의하게 낮았다. 성별, 출생 체중, 미숙아 여부, 산모 나이, 임신성 고혈압 여부, 제왕절개, 조기 양막 파수 여부, 출생 키, 출생 시 머리둘레, 태변흡입증후군, 선천성기형, 감염증 당시 발열, 무호흡 등의 증상에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 재태 연령의 경우 ESBP양성 환자군에서 $34^{+4} \pm 5^{+1}$ 주, ESBP 음성 환자군에서 $37^{+5} \pm 3^{+1}$ 주로 ESBP 양성 환자군에서 낮았지만 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.100$). 산소 공급이 필요했던 환자는 환자군과 대조군에서 각각 10명(56%) 과 8명(27%)이 있었다($P=0.005$). 평균 산소 공급 필요 일수는 15.8 ± 38.4 일과 4.3 ± 12.5 일로 통계학적 유의성을 보였으나 ($P=0.008$), 인공환기가 필요한 환자는 7명과 4명으로 통계학적 유의성은 없었다. 이전 항생제 사용은 ESBP 양성군에서

Table 1. Comparisons of Clinical Characteristics between the Neonates Infected with ESBP-positive Organism and the Neonates Infected with ESBP-negative Organism

	ESBP-positive (n=18)	ESBP-negative (n=30)	P-value
Male	11 (61)	22 (73)	0.376
Prematurity infant	7 (39)	6 (20)	0.154
C-section	9 (50)	8 (27)	0.102
Premature rupture of membrane	3 (17)	2 (7)	0.266
Congenital anomaly	7 (39)	9 (30)	0.545
Maternal age	32.2 ± 4.7	30.9 ± 3.8	0.259
Pregnancy induced hypertension	2 (11)	0	0.136
Gestational age (weeks)	$34^{+4} \pm 5^{+1}$	$37^{+5} \pm 3^{+1}$	0.100
Birth weight (g)	$2,377 \pm 1,066$	3076 ± 807	0.43
Apgar score (1 min)	6.3 ± 2.4	7.9 ± 1.5	0.002
Apgar score (5 min)	8.1 ± 1.5	9.4 ± 0.7	0.001
Meconium aspiration syndrome	0	2 (7)	0.386
Expired	2 (11)	1 (3)	0.547
Oxygen uses	10 (56)	8 (27)	0.005
Mechanical ventilator uses	7 (39)	4 (13)	0.074
Duration of oxygen uses (days)	15.8 ± 38.4	4.3 ± 12.5	0.008
Fever	11 (61)	13 (43)	0.233
Apnea	4 (22)	5 (17)	0.711
Previous anti-biotics	8(44)	6(20)	0.071
Central line	8(44)	5(17)	0.053

*Data are given as the number of patients (%) or mean $\pm$ standard deviation.

Abbreviations: ESBP, Extended Spectrum β -lactamase.

는 8명, 음성군에서는 6명이었고, 배양검사 양성 확인 전 중심정맥 카테터를 삽입한 경우는 각각 8명, 5명 이었고 통계학적 유의성은 없었다($P=0.071$, $P=0.053$). 입원 기간의 경우 각각 56.4 ± 56.0 일, 21.8 ± 24.1 일로 ESBL 양성군에서 입원기간이 더 길었다($P=0.007$)(Table 1).

3. 혈액학적 검사 결과

ESBL 양성 환자군 및 대조군에서 입원 당시 혈색소, 적혈구 용적률, 백혈구수, 혈소판수 및 CRP는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 감염증 당시 혈색소, 적혈구용적률, 백혈구수, 혈소판수 및 CRP도 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. ESBL 양성 환자군 및 대조군에서 백혈구 감소증은 4명과 1명, 혈소판 감소증은 6명과 3명으로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 배양검사에서 양성 시점의 빈혈의 유무는 ESBL양성 환자군에서 대조군 보다 더 많았다(33% vs. 7%, $P=0.040$)(Table 2).

Table 2. Comparisons of Laboratory Findings between the Neonates Infected with ESBL-positive Organism and the Neonates Infected with ESBL-negative Organism

	ESBL-positive (n=18)	ESBL-negative (n=30)	P- value
Hemoglobin - Initial (mg/dL)	15.8±2.7	15.3±2.3	0.355
Hematocrit - Initial (fL)	46.5±8.0	44.5±7.0	0.389
WBC count - Initial ($10^3/\text{mm}^3$)	12.9±7.1	14.0±10.0	0.828
Segmented neutrophil - Initial (%)	44.1±13.8	48.2±16.0	0.418
Lymphocyte - Initial (%)	40.0±12.4	35.9±13.5	0.950
platelet count - Initial ($10^3/\text{mm}^3$)	260±142	284±126	0.728
CRP - Initial (mg/dL)	5.14±6.2	2.12±3.4	0.16
Hemoglobin on infection (mg/dl)	12.2±3.4	13.3±2.1	0.057
Hematocrit on infection (fL)	36.3±9.2	39.5±5.9	0.083
WBC on infection ($10^3/\text{mm}^3$)	10.2±5.7	9.7±4.4	0.328
Segmented neutrophil on infection (%)	39.7±14.9	38.3±18.1	0.584
Lymphocyte on infection (%)	39.7±13.3	43.7±17.5	0.469
Platelet count on infection ($10^3/\text{mm}^3$)	229±178	326±182	0.715
CRP on infection (mg/dL)	1.0±2.4	1.1±3.4	0.84
Anemia on infection	6 (33)	2 (7)	0.040
Neutropenia on infection	4 (22)	1 (3)	0.059
Thrombocytopenia on infection	6 (33)	3 (10)	0.063

*Data are given as the number of patients (%) or mean±standard deviation.

Abbreviations: ESBL, Extended Spectrum β -lactamase; WBC, white blood cell.

4. 소변배양검사 양성 환자에서 ESBL 양성 및 음성 환자군의 비교

총 48명 55군주를 비교한 결과 ESBL 양성 환자군 및 대조군에서 소변 배양 검사에서 각각 10명, 10군주와 23명, 23군주로 가장 많이 검출되었다. 소변 배양 검사 양성인 전체 33명의 환아를 ESBL 양성 여부에 따라 나누고 임상양상을 비교하였는데 1분, 5분 Apgar 점수는 양성 환자군에서 더 낮았고(7.1 ± 2.1 vs. 8.3 ± 1.3 , $P=0.010$; 8.5 ± 1.4 vs. 0.5 ± 0.7 , $P=0.008$), 산소 사용 기간 더 길었다(6.6 ± 17.4 일 vs. 1.2 ± 4.4 , $P=0.014$). 혈액 배양 검사, 뇌척수액 배양 검사에서는 임상 양상 및 혈액학적 검사상 통계학적 유의성은 보이지 않았다(Table 3).

5. ESBL 양성 감염 환자에서 감염이 확인된 시간

ESBL 양성 감염 환자 중 출생 후 7일 이내는 10명(55%), 출생 7일 이후는 8명(45%) 였다. ESBL 음성 감염 환자군 중 출생 후 7일 이내는 11명(36%), 출생 7일 이후는 19명(64%)이었으나 통계학적 유의성은 없었다(Fig. 2).

고찰

β -lactam 항생제는 기본적인 β -lactam환을 가지고 있는 화학구조로 penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactams로 분류된다¹¹⁾. 항균제의 내성을 나타내는 것은 β -lactamase에 의한 약제의 가수분해이며¹²⁾, β -lactamase는 염색체, 혹은 플라스미드 매개성 기전에 의해 형성되는 세균성 효소로서 1983년 *Klebsiella ozeanae*가 cefotaxime에 대해 내성을 가지는 것을 발견한 이후, 현재 일반적으로 정의되고 있는 ESBL은 모든 penicillin계와 cephalosporin계, aztreonam을 가수분해시켜 항생제 내성을 보이고 clavulanic acid 같은 β -lactamase 억제제에 의해 그 작용이 제한되는 효소를 통틀어 정의하고 있다³⁾. Penicillin, 헤파범위 cephalosporin 뿐 아니라 cefotaxime, ceftazidime과 같은 광범위 cephalosporin과

Table 3. Comparisons of 1 and 5 minutes Apgar Scores and Duration of Oxygen Uses between the Neonates Infected with ESBL-positive Organism and the Neonates Infected with ESBL-negative Organism in Urine Culture

	ESBL-positive (n=10)	ESBL-negative (n=23)	P- value
Apgar score (1 min)	7.1±2.1	8.3±1.3	0.010
Apgar score (2 min)	8.5±1.4	9.5±0.7	0.008
Duration of oxygen uses (days)	6.6±17.4	1.2±4.4	0.014

*Data are given as the mean±standard deviation.

Fig. 2. Onset time of culture positive in ESBL-positive neonates and ESBL-negative neonates.

aztreonam과 같은 monobactams 등에 내성을 나타내며 그 외 gentamicin, tobramycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, piperacillin/tazobactam, quinolone 등에도 감소된 감수성을 보이지만 imipenem, amikacin 등에는 높은 감수성을 보이는 것으로 알려져 있다¹³⁾. 이러한 ESBL 신생아 폐혈증에서 25%의 사망률을 보이며¹⁵⁾, 신생아 환아에서 심각한 합병증과 사망률을 보이는 중요한 병원 원내 감염 인자로서 작용한다¹⁶⁾. ESBL 생성 균주로는 *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Salmonella* 및 *Enterobacter* 등의 *Enterobacteriaceae*가 있다.

신생아 중환자실에서 ESBL의 감염의 위험인자로는 총 정맥 영양 시행, 중심 정맥 도관 삽입, 비인도관 삽입, 인공 호흡기 치료, 인공 폐 표면활성제 치료, 스테로이드 치료와 연관되어 있다¹⁰⁾. 본 연구에서는 중심 정맥 도관삽입의 경우 각각 8명과 5명 이었고 통계학적 유의성은 없었으나($P=0.053$) 유의성에 큰 차이가 없어 중심 정맥 도관 삽입 환자의 경우 ESBL 양성균 감염에 주의를 기울여야 하겠다. 입원 기간의 경우 ESBL 양성균에서 더 길었으며 입원 기간이 더 길어 질수록 감염될 수 있는 기회가 많아 환자 수가 늘어난 것으로 보인다.

주로 요로감염, 폐혈증, 호흡기 감염병, 장관염을 일으킬 수 있으며¹⁸⁾ 본 연구에서도 주로 소변 배양 검사 및 혈액 배양검사, 기도 삽관 튜브 배양검사 등 다양한 곳에서 배양되었다. 환아에서 감염증이 의심이 되는 경우 다양한 곳에서 배양검사를 시행하여 병원균을 확인하는 것이 필요하겠다. 미숙아에서의 조기폐혈증에서 *E. coli*가 가장 많이 동정된다는 연구¹⁹⁾가 있었으나 본 연구에서는 7일 이전 조기폐혈증과 이후 발생하는 후기폐혈증에서 ESBL 생성 *E. coli*가 동정된 환자의 수는 각각 6명과 6명으로 발생 시기와의 연관성은 보이지 않았다. 본 연구에서 ESBL 생성 *E. coli* 감염은 조기 폐혈증과는 연관성이 없으므로 원내 감

염에 의한 감염증으로 나타날 수 있으며 신생아실내 원내 감염을 줄이기 위한 대책이 필요하다.

ESBL 생성 균주의 감염의 경우 3세대 cephalosporin을 사용해 치료할 경우 실패율이 높으며 다른 항균제에 내성을 나타내는 경우가 많아 치료제 선택이 어려우나 carbapenem 제제인 imipenem 이나 meropenem은 감수성이 높은 것으로 알려져 있어^{3,4)} 신속하게 ESBL 균주를 동정하여 감수성 높은 항생제를 선택하는 것이 최선의 치료 방법이다. 감염 당시 경험적으로 광범위 항균제의 사용으로 ESBL 생성 균주의 신생아 중환자실 내 출현율이 증가 하고 있어¹⁰⁾ 기존 항생제를 쓰고 있는 환아에서 surveillance 등을 통해서 ESBL의 양성 빈도가 높은 신생아 중환자실 혹은 outbreak가 의심되는 상황에서는 신생아 환아에서 심각한 합병증과 사망률을 보이는 ESBL 생성 균주의 가능성을 생각하여 초기에 carbapenem 제제의 사용을 고려해야 할 것으로 사료 된다.

이전 연구에서 총 백혈구 수의 증가와 혈소판 감소증이 신생아 발열 환자에서 중증 감염의 예측 인자로 보고 되었으며²¹⁾ ESBL 생성 균의 Risk factor로 빈혈을 보고 한 연구가 있다²²⁾. 본 연구에서 총 백혈구수의 증가와 혈소판 감소증의 통계학적 유의성은 없었고, 혈색소 및 적혈구 용적율의 경우 통계학적 유의성은 없었지만, 혈색소 및 적혈구 용적율의 평균이 낮고, 표준 편차가 커서, ESBL 양성 균에서 세균 배양 당시 빈혈에 정의에 들어가는 환자의 수가 6명으로 많았다. 그러므로, 세균 배양 검사 당시 혈액 검사상 특히 빈혈 소견이 보일 경우 3세대 cephalosporin 제제 보다는 환아에서 심각한 합병증과 사망률이 높은 ESBL 생성균을 치료할 수 있는 carbapenem 제제의 사용을 고려 해 보아야 하겠다. 또한 저체중 출생아, 낮은 재태 연령이 ESBL 생성의 균주와 관련이 있다는 연구가 있으며¹⁷⁾ 이에 덧붙

여 출생 당시 낮은 Apgar 점수를 나타내는 환자의 경우 감염증이 의심될 때 초기에 ESBL 생성 균주를 치료 하기 위해 carbapenem 제제의 사용을 고려 해야 될 것으로 생각된다.

이 연구의 제한점은 배양검사 양성인 이후 얼마의 기간 동안 검출 되었는지에 대한 정확한 자료가 없어 항생제 사용 이후의 ESBL의 음전 기간을 알 수가 없었고, 산소 치료의 기간의 경우 ESBL 양성 균주에서 더 길게 나타났으나 이는 감염증에 의한 악화에 의해 산소 치료 기간이 길어 졌는지 아니면 산소 공급 일 수 긴 환자의 경우, 입원 기간이 길어져 감염증의 가능성이 높아 졌는지에 대한 추가적인 연구도 필요하겠다.

요약

목적: ESBL 생성 균주는 1990년대 접어들어 신생아 중환자실에서 중요한 감염증 원인균 중 하나로 대두되었다. 본 연구에서는 ESBL 생성하는 *E. coli* 및 *K. pneumoniae*에 감염된 신생아들과 ESBL 음성인 *E. coli* 및 *K. pneumoniae*에 감염된 신생아들에 있어서 임상적인 특징 및 혈액학적 검사 소견 등의 차이점을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 2005년 1월부터 2010년 9월까지 인제대학교 상계백병원 신생아 중환자실에 입원 한 환자 중 배양 검사에서 *E. coli* 또는 *K. pneumoniae*가 분리된 48명, 55균주를 대상으로 ESBL 생성 여부에 따라서 두 군으로 구분하여 임상적 특징 및 혈액학적 검사 소견을 의무기록을 토대로 조사하여 두 군간 비교를 시행하였다.

결과: 배양 검사에서 ESBL 양성은 총 18명 20균주였고, ESBL 음성은 총 30명 35균주 였다. ESBL 생성 20균주 중 *E. coli* 가 13균주, *K. pneumoniae*가 7균주 였다. ESBL 양성 균주와 ESBL 음성 균주 소변배양 검사에서 각각 10균주 및 23균주로 가장 많이 검출되었다. 1분 및 5분 Apgar 점수는 ESBL 양성 환자군에서 통계학적으로 유의하게 더 낮았고($P=0.002$, $P=0.001$). 산소 공급 필요성은 ESBL 양성 환자군에서 더 많았고(56% vs. 27%; $P=0.005$), 산소 공급 일수도 ESBL 양성 환자군에서 더 길었다(15.8 ± 38.43 일 vs. 4.3 ± 12.5 일; $P=0.008$). 배양 검사 양성 시점의 발열, 무호흡, 산모력, 성별, 재태 연령, 출생 체중에서는 두 군간 유의한 차이는 없었다. 혈액학적 검사에서 배양 검사 양성 시점 빈혈은 ESBL 양성 환자군에서 더 많았으나(33% vs. 7%; $P=0.040$) 혈색소, 백혈구수, 혈소판수 및 CRP는 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론: ESBL 양성 환자군이 음성인 환자군에 비해 Apgar 점수

가 낮았고 상대적으로 빈혈이 더 빈번하였다. 출생 시에 낮은 Apgar 점수를 보이는 환자들 중에서 기존 항생제를 사용 중인 환자에서 감염증의 새로운 증상이 보이거나 환자의 상태가 악화되는 경우에는 초기에 carbapenem 항생제를 사용하는 것을 고려할 수 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirer L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. J Antimicrob Chemother 2005;56:52-9.
- 2) Du Bois SK, Marriott MS, Amyes SG. TEM- and SHV-derived extended-spectrum beta-lactamases: relationship between selection, structure and function. J Antimicrob Chemother 1995;35:7-22.
- 3) Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18:657-86.
- 4) Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, de Cueto M, Ríos MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. Clin Infect Dis 2006;43:1407-14.
- 5) Pai H. The characteristics of extended spectrum β -lactamases in Korean isolates of Enterobacteriaceae. Yonsei Med J 1998;39:514-9.
- 6) Cotton MF, Wasserman E, Pieper CH, Theron DC, van Tubbergh D, Campbell G, et al. Invasive disease due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: the possible role of cockroaches. J Hosp Infect 2000;44:13-7.
- 7) Royle J, Halasz S, Eagles G, Gilbert G, Dalton D, Jelfs P, et al. Outbreak of extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80:F64-8.
- 8) Peñ C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Liñares J, et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. J Hosp Infect 1997;35:9-16.
- 9) Rice LB. Successful interventions for gram-negative resistance to extended-spectrum beta-lactam antibiotics. Pharmacotherapy 1999;19:120-8S.
- 10) Jun NL, Im JW, Park HK, Kim MN, Kim EA, Kim KS, et al. Clinical characteristics and epidemiologic study of infection due to extended spectrum beta-lactamase producing organism in a neonatal intensive care unit. Korean J Pediatr 2004;47:373-9.
- 11) Lamotte-Brasseur J, Knox J, Kelly JA, Charlier P, Fonze E, Dideberg O, et al. The structures and catalytic mechanisms of active-site serine beta-lactamases. Biotechnol Genet Eng Rev 1994;12:189-230.
- 12) Davis J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. Science 1994;264:375-82.
- 13) Dieckema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winokur PL, Gales AC, et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and

- Latin America for SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Clin Infect Dis 1999;29:595-607.
- 14) Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. Science 1992;257:1064-73.
- 15) Siu LK, Lu PL, Hsueh PR, Lin FM, Chang SC, Luh KT, et al. Bacteremia due to extended -spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric oncology ward: clinical features and identification of different plasmids carrying both SHV-5 and TEM-1 genes. J Clin Microbiol 1999;37:4020-7.
- 16) Silva J, Gatica R, Aguilar C, Becerra Z, Garza-Ramos U, Velázquez M, et al. Outbreak of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. J Clin Microbiol 2001;39:3193-6.
- 17) Venezia RA, Scarano FJ, Preston KE, Steele LM, Root TP, Limberger R, et al. Molecular epidemiology of an SHV-5 extended spectrum beta-lactamase in enterobacteriaceae isolated from infants in a neonatal intensive care unit. Clin Infect Dis 1995;21:915-23.
- 18) Gupta A. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit-*Klebsiella pneumoniae*. Semin Perinatol 2002;26:340-5.
- 19) 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.
- 20) Hwang MH, Lee HK, Kim HJ, Min YS, Park KB, Park JS, et al. Clinical and molecular-biologic study of extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. J Korean Soc Neonatol 2001;8:25-32.
- 21) Choi UY, Lee JS, Lee JH. Predictors of serious bacterial and viral infections among neonates with fever. J Korean Soc Neonatol 2008; 15:61-6.
- 22) Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:17-22.