

폐구균의 질병양상 및 항균제 내성률의 변화

장광천 · 신경미 · 용동은* · 이경원* · 김동수

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*

= Abstract =

Changing Patterns of Antibiotic-resistant Rates and Clinical Features in Pneumococcal Infections

Gwang-Cheon Jang, M.D., Kyoung Mi Shin, M.D., Dong-Eun Yong*
Kyung-Won Lee, M.D.* and Dong-Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Department of Diagnostic Laboratory Medicine*,
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : *Streptococcus pneumoniae* remains a leading cause of meningitis, sepsis, pneumonia, and otitis media in children worldwide. Emergence of drug-resistant organism has substantially complicated the therapy of these infections. This study was conducted to determine the clinical features and changing patterns of antibiotic-resistant rates of *Streptococcus pneumoniae*.

Methods : We have retrospectively examined 306 cases of culture proven patients who were admitted to the Department of Pediatrics, Severance hospital, from the year 1991 to year 2000. The type of culture specimen used, presence of penicillin resistance, characteristics according to various presenting diseases and their prevailing year were also examined.

Results : The mean age of cases was 7.9 year and the ratio of male to female was 1.6 : 1. The main age group of pneumococcal infection was under 2 years(42%). Systemic infections associated with pneumococci were sepsis(19.3%) and meningitis(9.5%), while local infections presented as pneumonia(29.2%), otitis media(19.3%), exudative tonsillitis(13.3%), and sinusitis(9.2%) in the order of frequency. Seasonal variation was seen in the incidence of pneumococcal infection: high incidence of infection was seen in Spring(Mar.~Apr; 32%), while the incidence was low during summer(Aug.~Sep.; 6%). Penicillin-resistant rate of pneumococci was steadily on the increase since the year 1991(65%) to year 2000(84%).

Conclusion : Antibiotic-resistant pneumococci increased during the past decade. For effective prevention of pneumococcal infections, national survey of pneumococcal infections and expanded use of pneumococcal vaccination would be needed.

Key Words : *Streptococcus pneumoniae*, Antibiotic-resistant rates, Children

이 논문은 연세대학교 호흡기계 감염세균 유전체 연구센터의 연구비에 의하여 지원되었음.

책임저자 : 김동수, 연세의대 세브란스병원 소아과
Tel : 02)361-5524, Fax : 02)393-9118
E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

폐구균(*Streptococcus pneumoniae* : Pneumococcus)은 중이염, 폐렴, 부비동염 등의 흔한 원인이며 폐

혈증 및 뇌수막염등 중증감염을 일으킬 수 있다¹⁾. 미국의 경우 연간 7,000,000례의 중이염, 500,000례의 폐렴, 60,000례 이상의 균혈증 및 3,000례 이상의 뇌수막염을 일으키는 원인으로 알려져 있다²⁾.

폐구균은 인후부의 정상균총으로 건강한 소아나 모든 소아에서 때때로 분리된다³⁾. 검출률은 나이, 인종, 지역이나 인구밀도 등에 영향을 받는다. 실제로 집단시설에 있는 소아의 경우 검출률이 최고 75%에 달한다는 보고가 있으며, 나이가 증가함에 따라 점차 감소하여 청소년기에 25%, 성인에 이르러서는 2~9%로 감소한다^{3, 4)}.

폐구균은 그람 양성 쌍구균으로서, 피막 다당질(capsular polysaccharides)의 혈청학적 성질에 의해 현재 90가지의 혈청이 알려져 있다. 5세 미만의 소아에서 침습성 감염을 일으키는 폐구균 중 3, 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F의 혈청형이 80% 이상을 차지하며^{5, 6)}, 6B, 14, 19F 및 23F 등이 항균제 내성을 보이는 경우가 많다^{7, 8)}.

1965년 폐구균의 페니실린에 대한 감수성 저하가 보고된 이래, 전세계적으로 페니실린 내성 폐구균의 감염빈도가 증가하고 있다⁹⁾. 1990년 이후 국내에서도 폐렴구균의 항균제 내성률이 증가하는 추세를 보이며¹⁰⁾, 예방접종이 개발되어 우리나라에서도 곧 시행될 전망이다. 이에 본 연구에서는 폐렴구균에 의한 질병분포 및 항균제 내성률에 대한 변화 등을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1991년 1월부터 2000년 12월까지 연세대학교 신촌세브란스병원 소아과에서 시행한 배양검사상 폐구균이 확인된 환자 306명을 대상으로 임상양상과 진단명을 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였고, 선천성 심질환이나 혈액종양질환을 앓고 있는 환자는 조사대상에서 제외하였다. 월별 빈도, 연도별 항균제 내성률의 변화, 항균제 감수성, 연령에 따른 감염률, 및 중증감염의 정도를 비교하였다.

객담 검체는 가능한 한 타액이 섞이지 않도록, 요 검체는 요도구를 소독한 후 중간뇨를 채취하였고, 혈액은 채취 후 TSB와 BTM에 나누어 접종하였다. 농, 인후 및 생식기 검체는 멸균된 면봉으로

채취하여 Stuart 수송배지에 넣어 검사시까지 4°C에 보존하였다. 혈액 이외의 검체는 가능한 한 즉시 혈액한천평판에 접종하여 35°C CO₂ 항온기에서 배양하였다. 요 검체는 표준 백금이로 접종하였다.

혈액한천평판은 Tryptose blood agar base(Difco) 분말을 처방에 따라 물에 풀고 121°C에서 15분간 멸균한 후 45°C로 식히고 혈액을 5%가 되게 넣어 만들었다. 혈액배양용 Tryptic soy broth(TSB, Difco)와 Brewer thioglycollate broth(BTM, Difco)는 분말배지로 만들었다. 면봉으로 채취한 검체를 보존하기 위해서는 Stuart 수송배지(Difco)를 사용하였다.

항균제 감수성 시험에는 Müller-Hinton medium(MHM, Difco)을 사용하였다. 항균제 감수성은 National Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS) 기준에 따라 감수성, 내성으로 판정하였으며, 페니실린은 최소 억제 농도가 0.06 µg/mL 이하인 것을 감수성(susceptible), 최소 억제 농도가 0.1~1.0 µg/mL인 것을 중등도 내성(intermediately resistant), 2.0 µg/mL 이상인 것을 고도 내성(highly resistant)으로 정의하였다.

결 과

검사 당시 연령은 2개월부터 15세까지의 분포를 보이며 평균연령은 7.9세이었고, 연령별로는 6세 미만이 77%로 대부분을 차지하고 이중 2세 미만이 42%이었다(Fig. 1). 남녀 비는 1.6:1로 남아에서 많았다. 전신감염이 83례(27.1%)였고, 국소 감염이 223례(62.9%)였다. 이를 진단명별로 보면 패혈증이

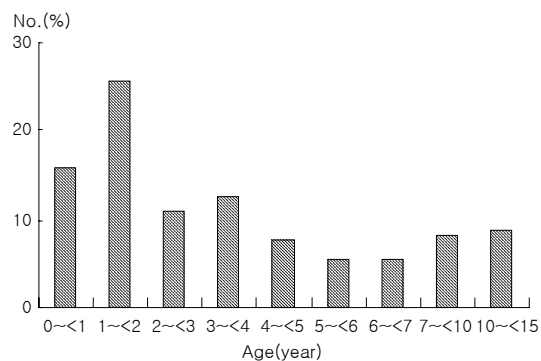


Fig. 1. Age distribution in 306 patients of pneumococcal infection from 1991 to 2000.

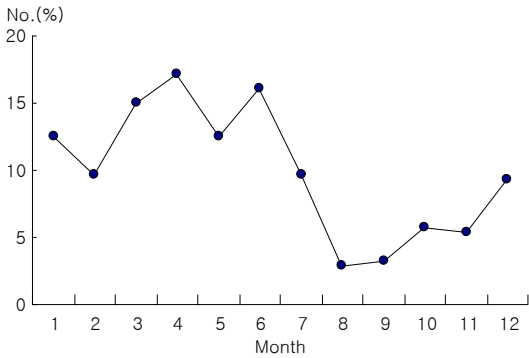


Fig. 2. Seasonal distribution of 306 pneumococcal infections from 1991 to 2000.

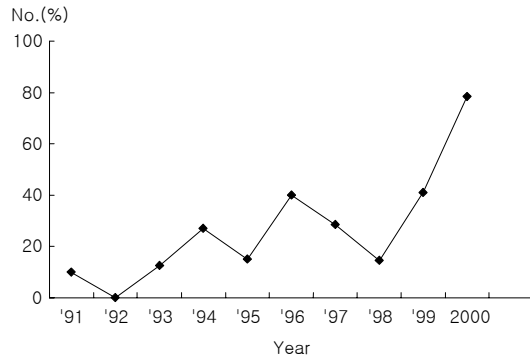


Fig. 4. Percentage of multidrug-resistant *S. pneumoniae* from 1991 to 2000.

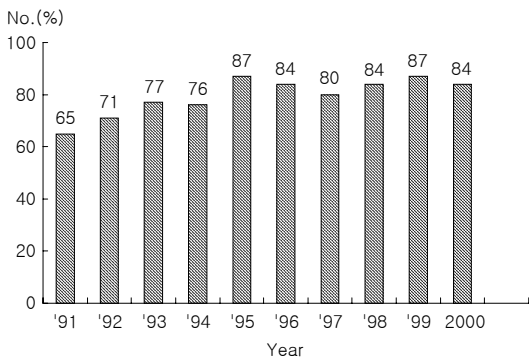


Fig. 3. Percentage of penicillin-resistant *S. pneumoniae* from 1991 to 2000.

54례(17.6%), 뇌막염 29례(9.5%)였고, 폐렴 89례(29.2%), 중이염 59례(19.3%), 삼출성 편도선염 41례(13.3%), 부비동염 29례(9.2%) 결막염 6례(2.0%) 순이었으며, 연령별 차이는 없었다.

월별 분포는 봄에 해당하는 3월과 4월이 42%로 높았고, 여름에 해당하는 8월과 9월이 6%로 낮았다(Fig. 2).

페니실린에 대한 내성률은 1991년 65%에서 2000년에 84%로 점차 증가하는 추세였다(Fig. 3). pefloxacin에 대한 내성률도 50%에서 84%로 증가하고, erythromycin에 대한 내성률도 55%에서 83%로 증가하고 있는 것으로 나타났다. 다제내성의 경우도 1991년 10%에서 2000년 78.3%로 점차 증가하는 추세를 보였다(Fig. 4). 항균제에 대한 감수성은 vancomycin과 teicoplanin에 대해서는 100%이었으나, clindamycin 62.0%, cotrimoxazole 17.6%, cefotaxime 13.1%로 낮았다.

고 찰

다양한 항균제의 개발에도 불구하고 폐구균은 소아에서 급성 중이염, 폐렴, 부비동염 등의 흔한 원인이며 패혈증 및 뇌수막염 등 중증감염을 일으키는 중요한 병원체이다¹⁾. 본 연구에서도 폐구균에 의한 질환으로 패혈증이 54례(17.6%), 뇌막염 29례(9.5%)였고, 폐렴 89례(29.2%), 중이염 59례(19.3%), 삼출성 편도선염 41례(13.3%), 부비동염 29례(9.2%) 순이었다. 폐렴은 기침, 발열 등 임상증상과 방사선 검사상 폐의 병변이 있으면서, 균혈증이 동반된 경우나 객담검사상 폐구균이 동정된 경우로 정의하였고, 2주 이상의 기침과 동반된 후비루, 발열 및 농성비루 등 임상증상이나 방사선 검사상 부비동의 병변이 있고 폐나 다른 부위의 이상이 발견되지 않으며, 농성비루에 대한 배양 검사상 폐구균이 동정된 경우 부비동염으로 분류하였다. 또한 발열, 인후통 및 인후삼출 등 임상증상이 있고 발열의 다른 원인이 명확하지 않으며 인후 배양 검사상 폐구균이 동정된 경우 삼출성 편도선염으로 분류하였다.

폐구균의 90가지 혈청형 중 일부 혈청형의 다당질 상호간에 물리 화학적 성질 및 항원성의 유사성이 있다. 현재 90가지의 혈청이 알려져 있으며, 5세 미만의 소아에서 침습성 감염을 일으키는 폐구균 중 3, 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 및 23F의 혈청형이 80% 이상을 차지한다^{5, 6)}. 국내에서도 1994년 박 등이 131균주에서 27가지 혈청형을 분류하였고¹¹⁾, 6A, 6B, 14, 19F 및 23F가 67%를 차지한다고 보고하였다^{7, 8)}.

폐구균에 의한 질환의 위험은 연령과 밀접한 관계가 있어서, 2세 미만의 소아 및 65세 이상의 고령자에서 발병 빈도가 가장 높다고 하며¹²⁾, 본 연구에서도 6세 미만이 77%로 대부분을 차지하고 특히 2세 미만이 42%이었다. 이 밖에도 선천성 또는 후천성 면역 결핍증, 신증후군, 비장 부전증, 당뇨병, 유행성 심부진, 만성 폐질환, 신부전 등 기저질환을 가진 경우, 비장 적출, 장기 이식, 바이러스성 상기도 감염의 일부, 계절, 인구 밀집도, 집단시설 수용여부 등이 위험인자에 해당한다^{12~17)}.

폐구균 감염은 호흡기 감염이 많은 계절에 가장 흔히 발생한다고 하며, 본 연구에서도 3월과 4월에 42%로 높았고 8월과 9월에 6%로 낮았다.

1965년 폐구균의 페니실린에 대한 감수성 저하가 보고된 이래⁹⁾, 전세계적으로 페니실린 내성 폐구균의 감염빈도가 증가하고 있다^{18~20)}. 국내에서는 1986년 이 등²¹⁾이 페니실린 중등도 내성 균주를 처음 보고한 이후, 페니실린 내성률이 점차 증가하여 1992년 정 등¹⁰⁾이 71%로 보고하였다. 폐구균의 페니실린에 대한 내성은 chromosome의 변화에 의한 페니실린 결합 단백질(penicillin-binding proteins; PBP)의 변화가 내성 형성의 원인이 되는 것으로 알려져 있으며¹⁸⁾, 페니실린 이외에 베타락탐계 및 macrolide 항생제에도 교차내성을 나타내는 것으로 알려져 있다^{19, 20)}. 영국의 경우 erythromycin에 대한 내성률이 1990년 2.8%에서 1995년 8.6%로 증가하였고, cephalosporin에 대한 교차 내성이 1988년 0%에서 1995년 89%로, ciprofloxacin에 대해서는 36%에서 78%로 증가하였다고 보고하였다²⁰⁾. 본 연구에서도 페니실린에 대한 내성률이 1991년 65%에서 2000년 84%로 점차 증가하고 있으며, pefloxacin에 대한 내성률도 50%에서 84%로 증가하고, erythromycin에 대한 내성률도 55%에서 83%로 증가하고 있는 것으로 나타났다. 다제내성의 경우도 1991년 10%에서 2000년 78.3%로 점차 증가하는 추세를 보였다. 또한 다른 항균제에 대한 감수성도 vancomycin과 teicoplanin에 대해서는 100%이었으나, clindamycin 62.0%, cotrimoxazole 17.6%, cefotaxime 13.1%로 낮았다.

항균제 내성이 증가함에 따라 폐구균 감염증의 예방이 더욱 중요하며, 미국의 경우 폐구균 백신의

사용 이후 침습적 감염률이 1998년 100,000명당 24.3례에서 2001년에는 17.3례로 감소하였다고 보고하였다²²⁾. 국내에서도 폐구균에 대한 효과적인 예방접종이 더욱 절실히 요구된다.

6세 미만의 어린 소아에서 중증감염을 일으키는 원인의 하나인 폐구균은 점차 내성률 및 다제내성 빈도가 증가하는 추세로 전국적 조사가 필요하며, 이의 예방을 위해 폐구균의 예방접종에 대한 검토가 필요하다.

요 약

목 적 : 폐구균은 중이염, 폐렴 등의 흔한 원인이며 패혈증 및 뇌수막염 등 중증감염을 일으킬 수 있다. 최근 폐구균의 항균제 내성률이 증가하는 추세를 보이며, 예방접종이 개발되어 우리나라에서도 곧 시행될 전망이다. 이에 본 연구에서는 폐구균에 의한 질병분포 및 내성률에 대한 변화 등을 알아보고자 하였다.

방 법 : 1991년 1월부터 2000년 12월까지 연세대학교 신촌세브란스병원 소아과에서 시행한 배양검사상 폐구균이 확인된 환자 306명을 대상으로 임상양상과 진단명을 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였고, 선천성 심질환이나 혈액종양질환을 앓고 있는 환아는 조사대상에서 제외하였다. 월별 빈도와 연도별 내성률의 변화 및 연령에 따른 중증감염의 정도를 비교하였다.

결 과 :

1) 검사 당시 연령은 2개월부터 15세까지의 분포를 보이며 평균연령은 7.9세이었고, 연령별로는 6세 미만이 77%로 대부분을 차지하고 2세 미만이 42%이었다. 남녀 비는 1.6 : 1이었다.

2) 월별 분포는 봄에 해당하는 3월과 4월이 42%로 높았고 여름에 해당하는 8월과 9월이 6%로 낮았다.

3) 질병별로는 폐렴 29.2%, 중이염 19.3%, 패혈증 17.6%, 뇌막염 9.5%순이었고, 연령별 차이는 없었다.

4) 페니실린에 대한 내성률은 1991년 65%에서 2000년에 84%로 점차 증가하는 추세였다. 다제내성의 경우도 1991년 10%에서 2000년 78.3%로 점

차 증가하는 추세를 보였다.

결론 : 6세 미만의 어린 소아에서 중증감염을 일으키는 원인의 하나인 폐구균은 점차 내성률 및 다제내성 빈도가 증가하는 추세로 전국적 조사가 필요하며, 이의 예방을 위해 폐구균의 예방접종에 대한 검토가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Klein JO. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. Rev Infect Dis 1981;3:246-53.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance(ABCs) Report, Emerging Infections Program Network : *Streptococcus pneumoniae*, Atlanta, GA, 1998 available at www.cdc.gov/ncidod/abmd/abcs/spneu98.pdf
- 3) Ghaffar F, Friedland JR, McCracken GH Jr. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:638-46.
- 4) Gray BM, Converse GM III, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants : acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. J Infect Dis 1980;142:923-33.
- 5) Haudsdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease? Implications for conjugate vaccine formulation and use : Part I. Clin Infect Dis 2000;30:100-21.
- 6) Haudsdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contributions of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations. Implications for conjugate vaccine formulation and use : Part II. Clin Infect Dis 2000;30:122-40.
- 7) Lee HJ, Park JY, Jang SH, Kim EC, Choi KW. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital in Korea. Clin Infect Dis 1995;20:826-35.
- 8) Choi EH, Lee HJ. Clinical outcome of invasive infections by penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. Clin Infect Dis 1998;23:1346-54.
- 9) Kislak JW. Type 6 pneumococcus to nine antibiotics. Am J Med Sci 1965;250:261-8.
- 10) 정운섭. *S. Pneumoniae*와 Enterococcus의 항균제내성. 대한화학요법학회지 1993;11:48-55.
- 11) 박진영, 김미란, 장성희, 이환중, 최강원, 김의중, 김제학. 임상검체에서 분리된 폐구균의 혈청형 분포 및 항균제 감수성. 감염 1994;26:9.
- 12) Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In : Pickering LK, ed. 2000 Red Book : Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics, 2000:452-60.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000;49:(RR-09)12-38.
- 14) Hofman J, Cetron MS, Farley MM. Prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. N Eng J Med 1995;333:481-6.
- 15) Levine OS, Farley M, Harrison LH. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children : a population-based case-control study in North America. Pediatrics 1999;103:28.
- 16) Arnold KE, Leggiadro RJ, Breiman RF. Risk factors for carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Memphis, Tennessee. J Pediatr 1996;128:757-64.
- 17) Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF. Spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. J Infect Dis 1992;166:1346-53.
- 18) Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol Rev 1990;3:171-96.
- 19) Bergan T, Gaustad P, Hoiby EA, Berdal BP, Furuberg G, Baann J, et al. Antibiotic resistance of pneumococci in Norway. Int J Antimicrob Agents 1998;10(1):77-81.
- 20) Goldsmith CE, Moore JE, Murphy PG. Pneu-

mococcal resistance in the UK. J Antimicrob Chemother 1998;42(3):398-9.

- 21) 이삼열, 정운섭. Penicillin G 내성 *Streptococcus pneumoniae*의 분리현황과 B-용혈성 연쇄구균 및 장구균의 항생제 감수성. 대한화학요법학회지 1986;4:44-51.
- 22) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison

LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Eng J Med 2003;348(18):1737-46.

