

균혈증 환자에서 분리된 B군 연쇄구균에 대한 분석

어 영¹, 장인호¹, 윤갑준¹, 김효열²

연세대학교 원주의과대학 진단검사의학과¹, 감염내과²

Analysis for Group B Streptococci Isolated from Bacteremic Patients

Young Uh¹, In Ho Jang¹, Kap Jun Yoon¹, and Hyo Youl Kim²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Infectious Disease², Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Background : Group B streptococci (GBS) is known to be major cause of neonatal meningitis and bacteremia, and the infections also has been increasing in adults, particularly those with serious underlying diseases. This study is designed to define the trend of infection rate by year, underlying conditions, clinical outcome of group B streptococcal bacteremia, and to compare the distribution of age, sex, and serotype and antimicrobial susceptibility between invasive and noninvasive GBS infections.

Methods : We analyzed the medical records of 36 cases with group B streptococcal bacteremia between 1990 and 2003, and compared the distribution of age, sex, serotype and antimicrobial susceptibility between invasive and noninvasive GBS infections with GBS strains stocked from 1990 to 2000 at Wonju Christian Hospital.

Results : Of 36 GBS bacteremia patients, four (11.1%) patients were early-onset neonatal infection, 9 (25.0%) were late-onset neonatal infection, and 23 (63.9%) were older than 30 years of age. In the 23 adult patients, 19 (82.6%) patients had one or more underlying diseases, and liver cirrhosis and diabetes mellitus were the most common underlying diseases. There is no significant difference of antimicrobial susceptibility and serotype distribution of GBS between invasive and noninvasive infections.

Conclusion : Bacteremia caused by GBS were prevalent in adult patients with chronic underlying diseases. In neonate, late-onset bacteremia was more common than early-onset bacteremia.

(Korean J Clin Microbiol 2004;7(1):43-47)

Key words : Group B streptococci (GBS), Bacteremia, Antimicrobial susceptibility, Serotype

서 론

Group B streptococci (이하 GBS로 약함)는 신생아의 뇌막염과 패혈증의 주요 원인균일 뿐만 아니라 임신부에게

는 조기양막파열, 조기진통 및 주산기 감염의 원인균 중의 하나로서 최근에는 기저 질환을 가진 성인 환자에서의 균혈증의 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다[1]. GBS는 penicillin에 모두 감수성이지만 β -lactam 계열 약물에 과민반응을 보이는 환자에서는 erythromycin이나 clindamycin을 대체약제로 사용한다. GBS의 erythromycin과 clindamycin 내성 균주의 비율은 1990년대 초반까지만 해도 대부분 10% 이하이었으나[2,3] 최근에는 국내를 포함한 여러 지역에서 20%이상의 내성률을 보고하고 있으므로 이들 항균제에 대한 주기적인 조사가 필요하다[4-

접수번호: CM7-1-7

교신저자: 어 영

(220-701) 강원도 원주시 일산동 162

원주기독병원 진단검사의학과

TEL: (033)741-1592 FAX: (033)731-0506

E-mail: u931018@yonsei.wonju.ac.kr

6]. GBS의 혈청형 분포는 연령, 성별과 감염부위에 따라 다르며 연구시기에 따라라도 변화된다[6,7].

이에 본 연구에서는 원주 지역에서 분리되는 GBS를 대상으로 균혈증의 연도별 분리율과 선행질환 및 예후를 조사하였고 아울러 침습적 감염과 비침습적 GBS 감염의 연령, 성별, 혈청형 및 항균제 감수성률을 비교하여 보았다.

재료 및 방법

1990년부터 2003년까지 혈액에서 분리된 GBS를 대상으로 연령, 성별, 선행질환, 감염시기, 예후를 의무기록을 토대로 조사하였고, 1990년부터 2000년까지 보관된 GBS 균주를 대상으로 침습적 감염(혈액과 뇌척수액 분리주)과 비침습적 감염(혈액과 뇌척수액이외의 분리주)으로 나누어 연령, 성별, 혈청형과 항균제 감수성률을 비교하였다.

항균제 감수성 시험은 NCCLS 한천희석법[8]에 따라 시행하였고 사용한 항균제는 penicillin G, erythromycin, clindamycin, tetracycline (Sigma Chemical, St. Louis, Mo. USA), vancomycin (Eli Lilly & Co., Indianapolis, Ind., USA), ceftriaxone (Roche, Basle, Switzerland), chloramphenicol (종근당, 서울)으로 7종이었다. GBS의 혈청형 시험은 Hemolytic Streptococcus Group B Typing Sera (Denka Seiken Co., Ltd., Japan)를 사용하였고, 시험에 사용한 항혈청은 Ia, Ib, II, III, IV, V의 6가지였다. 침습적 감염과 비침습적 감염의 변수별 통계적 유의성은 chi square를 이용하여 분석하였다. GBS 신생아 균혈증은 생후 1주를 기준으로 1주 이내에 발생한 것을 조기 발병형, 1주 이후에 발생한 것을 후기 발병형으로 구분하였으며, 지역사회감염은 입원후 2일이내에 감염이 발생한 경우로 정의하였다.

결 과

1990년부터 2003년까지 혈액에서 GBS가 분리된 환자수는 36명으로서 1990년부터 1998년까지는 연간 2명이 하에서 분리되어 9년동안 13명이었으나 1999년부터 2003년사이에는 연간 2-7명이 분리되어 5년간 23명이었다. 연령별 분포는 7일미만이 4명(11.1%), 7일-3달사이가 9명(25.0%)이었고 4달부터-29세까지는 없었으며, 30-39세, 40-49세, 50-59세와 60세이상은 각각 3명(8.3%), 6명(16.7%), 5명(13.9%) 및 9명(25.0%)이었다. 성별 분포는 여자가 13명으로 36.1%, 남자는 23명으로 63.9%였다. 13명의 소아 중 선행질환이 있었던 환아는 4명(30.8%)이었고, 성인은 23명 중 19명(82.6%)에서 선행질환이 있었다. 선행질환의 종류로는 간경화와 당뇨병이 가장 흔하였다. 성인은 3명(13.0%), 소아는 모두가 지역사회 획득성 감염이었으며 간경화인 68세 여자환자는 입원당시와 입원기간 중 2회에 걸쳐 모두 3회의 재발성 감염이 있었다. 임상경과는 소아에서는 2명(15.4%)이 사망하였고 11명

(84.6%)은 치료되었으며 성인에서는 5명(21.7%)이 사망하였고 18명(78.3%)은 증상이 호전되어 퇴원하였다. 선행질환이 있었던 소아 4명 중 1명(25.0%)이 사망하였고, 성인은 선행질환이 있었던 19명 중 5명(26.3%)이 사망하였으나 선행질환이 없었던 4명은 모두 호전되어 퇴원하였다(Table 1).

1990년부터 2000년까지 임상검체에서 분리된 308균주의 GBS를 대상으로 침습적 감염과 비침습적 감염을 비교하면 침습적 감염은 남자에서의 분리율이 56.5%로 비침습적 감염의 34.0%보다 통계적으로 유의하게 높았다($P<0.05$). 침습적 감염의 호발 연령은 50세이상(39.1%)과 7일-3달사이(34.8%)였고 비침습적 감염은 30-49세(65.9%)와 50세이상(31.2%)이었다. 침습적 감염의 혈청형 분포는 Ib (39.1%), III (34.8%), V (17.4%)의 순이었고 비침습적 감염은 III (39.3%), Ib (25.3%)와 V (14.4%)의 순서로 흔하였다. 항균제 감수성시험에서 308균주 모두 penicillin, ceftriaxone과 vancomycin에 감수성이었다. 침습적 감염은 tetracycline을 제외하곤 chloramphenicol, erythromycin과 clindamycin의 감수성률이 비침습적 감염에 비해 높았으나 통계적 유의성은 없었다($P>0.05$, Table 2).

고 찰

GBS는 신생아의 패혈증과 뇌막염의 주요 원인균으로 알려져 있으나 우리나라에서의 감염 현황은 외국과 다르다. 유럽과 미국에서는 GBS가 신생아 균혈증의 가장 흔한 원인균중의 하나로 보고되고 있으나(미국, 37%; 스페인, 22%) 국내의 경우는 2%미만이다[9-11]. 신생아 GBS 패혈증의 빈도는 나라, 지역, 인종, 경제적 수준, 위험인자의 유무, 분석 시기 등에 따라 다르며, 근본적으로는 임신부의 GBS 보균율과 임신부에 대한 예방적 항생제 투여 유무가 가장 중요한 요인이다[1,9,12]. 국내의 임신부 GBS 보균율은 5.9%이하로서 외국보다 낮다[13,14]. 또한, 위생관리를 잘하는 임신부는 생식기계의 다른 세균들에 의한 GBS 증식을 간섭하는 영향이 적어지게 되어 GBS 보균율이 높아지게 되므로 같은 지역에서도 사회경제적 수준에 따라 GBS 보균율과 신생아 균혈증의 원인균중의 분포가 달라질 가능성이 있다[9]. 외국의 보고에서는 조기 발병형의 GBS 신생아 균혈증이 후기 발병형보다 발생빈도가 높게 보고되었으나[1,9] 국내의 조사에서는 후기 발병형이 조기 발병형보다 많이 발생하는데[15], 그 원인은 국내의 조기 발병형의 빈도가 워낙 낮기 때문인 것으로 생각된다. 본 조사에서도 후기 발병형의 빈도가 69.2%로 조기 발병형(30.8%)보다 높았다(Table 1). GBS 신생아 균혈증의 사망률도 여러 요인에 의해 달라진다. GBS가 신생아 균혈증의 원인균으로 급부상하기 시작한 1970년대는 55%의 사망률이었으나 1980년대는 15%로 감소하였고, 1990년대는 4-6%로 급격히 감소하였다[1]. 이는 GBS의 조기 검출과 신속한 항균제 치료에 힘

Table 1. Clinical characteristics of the patients with group B streptococcal bacteremia

Year of isolation	Age	Sex	Underlying disease	Acquisition	Outcome
1990	1 day	F	Absent	CA	Death
1990	56 years	M	LC	CA	Improved
1992	55 years	M	LC	CA	Improved
1993	1 day	M	Prematurity	CA	Improved
1994	2 months	M	ITP	CA	Improved
1994	45 years	M	Absent	CA	Improved
1995	2 months	F	Absent	CA	Improved
1996	1 month	M	Absent	CA	Improved
1996	30 years	F	Absent	CA	Improved
1997	56 years	F	Absent	CA	Improved
1997	60 years	F	HT	CA	Improved
1998	4 days	F	Absent	CA	Improved
1998	80 years	F	Neurosurgery	Nosocomial	Improved
1999	18 days	M	Absent	CA	Improved
1999	27 days	M	Absent	CA	Improved
1999	33 years	M	LC	CA	Improved
1999	60 years	F	DM, HT	Nosocomial	Improved
2000	45 years	M	LC	CA	Improved
2000	55 years	M	DM, CRF	CA	Improved
2000	68 years	F	LC	CA*	Improved
2001	1 days	F	Prematurity	CA Death	
2001	13 days	F	Absent	CA	Improved
2001	20 days	M	Absent	CA	Improved
2001	38 years	M	LC	CA	Improved
2001	48 years	M	DM CA	Improved	
2001	67 years	M	Hydrocephalus	Nosocomial	Improved
2001	78 years	M	DM	CA Death	
2002	47 years	M	DM, LC	CA Improved	
2002	51 years	M	LC	CA Death	
2003	1 month	F	LBW	CA	Improved
2003	3 months	M	Absent	CA	Improved
2003	40 years	M	DM	CA Death	
2003	41 years	M	Absent	CA	Improved
2003	63 years	M	MM	CA Death	
2003	65 years	F	DM, CRF	CA	Improved
2003	66 years	M	DM, LC	CA Death	

* Recurrent blood-stream infections.

Abbreviations: LC, liver cirrhosis; CA, community-acquired; ITP, Idiopathic thrombocytopenic purpura; HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; CRF, chronic renal failure; MM, multiple myeloma; LBW, low-birth weight.

입은 바 크다[16]. 본 조사에서 신생아 GBS 균혈증의 사망률은 15.4%로서 조기 발병형은 50%였고 후기 발병형에서는 사망한 예가 없었다. GBS 조기 발병형 신생아는 감염후 12-24시간내에 급격한 임상적 악화를 보이므로 치료 실패율이 높은 것으로 생각된다. 미국에서는 GBS 보균 임신부의 검출, 위험인자 유무등에 근거하여 임신 말기에 예방적 항균제 투여를 장려하는 추세이지만[1]

임신부 GBS 보균율이 낮은 국내에서도 동일한 원칙을 적용해야 하는지는 연구해 볼 과제이다.

신생아의 GBS 조기 발병형의 빈도는 감소하는 추세에 있으나 신생아 GBS 후기 발병형과 성인에서의 GBS 감염의 빈도는 일정한 빈도를 유지하며, 최근에는 성인에서의 침습적 감염병의 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다[1]. GBS에 의한 지역사회 감염은 당뇨병, 간경변, 욕

Table 2. Comparison of clinical and microbiological results between invasive and non-invasive group B streptococcal infections

Parameters		No.(%) of cases	
		Invasive(n=23)	Non-invasive(n=285)
Sex	M	13 (56.5)	97 (34.0)
	F	10 (43.5)	188 (66.0)
Age	<7 days	2 (8.7)	2 (0.7)
	7 days - ≤3 months	8 (34.8)	6 (2.1)
	4 months - ≤50 years	4 (17.4)	188 (65.9)
	≥50 years	9 (39.1)	89 (31.2)
Serotype	Ia	1 (4.3)	27 (9.5)
	Ib	9 (39.1)	72 (25.3)
	II	1 (4.3)	4 (1.4)
	III	8 (34.8)	112 (39.3)
	IV	0 (0)	4 (1.4)
	V	4 (17.4)	41 (14.4)
	Not typeable	9 (0)	25 (8.8)
Susceptible rate to tetracycline	chloramphenicol	0 (0)	13 (4.6)
	erythromycin	19 (82.6)	218 (76.5)
	clindamycin	18 (78.3)	213 (74.7)
		18 (78.3)	202 (70.9)

창, 중풍, 신경인성 방광, 유방암, 노년층 등의 위험인자를 갖고 있는 환자에서의 발병 빈도가 높고, 병원내 기회감염의 발병 빈도는 중심정맥관, 당뇨병, 울혈성심부전, 발작 질환에서 높으며, 스테로이드 투여, 이식 수술, 혈액중양 환자에서는 발병 위험도가 높지 않다[1,17]. 본 조사에서 성인 GBS 균혈증은 1990년부터 1998년까지 7명에서 발생하였으나 1999년부터 2003년의 5년동안에는 16명으로서 같은 기간동안의 신생아 GBS 감염 빈도와 비교해 볼 때 최근 들어 증가하는 경향을 보였다. GBS의 침습적 감염의 발병 기전은 정확히 알려지지 않았으나 숙주 요인으로 면역기능저하와 기회적 감염, 원인균 요인으로는 GBS의 혈청형이 거론된다[1,6,18]. 선행질환별로 당뇨병 환자는 탐식작용 부전과 호중구에 의한 세포내 살균작용의 장애가 원인으로 추측되며, 간경변 환자는 소화기계 상재균이었던 GBS가 위장관 출혈 또는 위장관 점막의 미란에 의한 일시적 균혈증을 생각해 볼 수 있고, 유방암은 수술에 의한 림프액 배농 장애에 의한 국소적 감염 또는 내인성 피부 상재균의 혈액내 전파일 가능성이 있으며, 노년층은 혈액내 항체 농도가 낮은 것이 발병 기전일 수 있다[1,17,19]. 침습적 감염의 선행질환의 빈도와 남녀비는 대상 집단내의 호발 질환의 특성에 따라 달라지므로 간질환의 빈도가 높은 국내에서는 남자의 발생 빈도가 월등히 높다[19]. 성인 GBS 침습적 감염의 사망은 GBS 감염 자체보다는 기저 질환의 악화에 기인하므로 사망률은 보고자에 따른 편차가 크다. 본 조사에서 성인 GBS 침습적 감염의 사망률은 21.7%로 이등[15]의 35.7%

보다 낮았으며 Kim 등[19]의 9.8%보다는 높았다.

요 약

배 경 : Group B streptococci (GBS)는 신생아의 뇌막염과 패혈증의 주요 원인균일 뿐만 아니라 심각한 기저질환을 가진 성인 환자에서의 분리가 증가되고 있다. 이에 본 연구에서는 GBS 균혈증 환자의 연도별 발생빈도의 추이와 선행질환 및 예후를 조사하였고 아울러 침습적 감염과 비침습적 GBS 감염의 연령, 성별, 혈청형 및 항균제 감수성을 비교하였다.

방 법 : 1990년부터 2003년까지 원주기독병원의 36명의 GBS 균혈증 환자를 대상으로 의무기록을 조사하였고, 1990년부터 2000년까지 보관된 GBS 균주를 대상으로 침습적 감염과 비침습적 감염의 연령, 성별, 혈청형과 항균제 감수성을 비교하였다.

결 과 : 36명의 GBS 균혈증 환자 중 신생아 조기 발병형은 4명(11.1%), 후기발병형은 9명(25.0%)이었고 23명(63.9%)은 30세이상이었다. 23명의 성인 환자 중 19명(82.6%)은 한가지 이상의 기저 질환이 있었고 간경화와 당뇨병이 가장 흔한 기저 질환이었다. 침습적 감염과 비침습적 GBS 감염의 항균제 감수성과 혈청형 분포는 큰 차이가 없었다.

결 론 : GBS에 의한 균혈증은 만성 기저질환이 있는 성인에서의 감염빈도가 가장 높았고, 신생아에서는 후기 발병형의 빈도가 조기 발병형보다 높았다.

참 고 문 헌

- Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. Clin Microbiol Rev 1998;11:497-513.
- 정윤섭, 이경원, 권오현, 박향숙. *Streptococcus pyogenes*와 *Streptococcus agalactiae*의 항균제 감수성. 대한 화학요법학회지 1994;12:111-5.
- Berkowitz K, Regan JA, Greenberg E. Antibiotic resistance patterns of group B streptococci in pregnant women. J Clin Microbiol 1990;28:5-7.
- Betriu C, Culebras E, Gómez M, Rodríguez-Avial I, Sánchez BA, Ágreda MC, et al. Erythromycin and clindamycin resistance and telithromycin susceptibility in *Streptococcus agalactiae*. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:1112-4.
- Biedenbach DJ, Stephen JM, Jones RN. Antimicrobial susceptibility profile among β -haemolytic *Streptococcus* spp. collected in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program-North America, 2001. Diagn Microbiol Infect Dis 2003;46:291-4.
- Lee K, Shin JW, Chong Y, Mikamo H. Trends in serotypes and antimicrobial susceptibility of group B streptococci isolated in Korea. J Infect Chemother 2000;6:93-7.
- Ko WC, Lee HC, Wang LR, Lee CT, Liu AJ, Wu JJ. Serotyping and antimicrobial susceptibility of group B *Streptococcus* over an eight-year period in southern Taiwan. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:334-9.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. M7-A3. NCCLS; Villanova, Pa., 1997.
- Sáez-Llorens X and McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:929-66.
- 문진화, 오성희, 김학원, 문수지, 최태열. 신생아 패혈증의 원인 및 항생제 감수성. 소아감염 2002;9:163-74.
- 김경아, 신손문, 최중환. 신생아 패혈증의 원인균에 대한 전국 조사. 소아과 2002;45:55-63.
- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000;342:15-20.
- Uh Y, Jang IH, Yoon KJ, Lee CH, Kwon JY, Kim MC. Colonization rates and serotypes of group B streptococci isolated from pregnant women in a Korean tertiary hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:753-6.
- 어영, 장인호, 윤갑준, 권장연. 임신 1기에서의 group B streptococci의 보균율과 혈청형. 대한 임상병리학회지 1998;18:183-6.
- 이미숙, 배인규, 김은옥, 김양수, 우준희, 김미나 등. 비임신 성인과 신생아에서 발생한 group B *Streptococcus* 균혈증의 임상적 특성. 감염 2000;32:49-54.
- Lannering B, Larsson LE, Rojas J, Stahlman MT. Early onset group B streptococcal disease. Seven year experience and clinical scoring system. Acta Paediatr Scand 1983;72:597-602.
- Jackson LA, Hilsdon R, Farley MM, Harrison LH, Reingold AL, Plikaytis BD, et al. Risk factors for group B streptococcal disease in adults. Ann Intern Med 1995; 123:415-20.
- 신정원, 노경호, 이경원, 정윤섭. 균혈증 환자에서 분리된 group B streptococcus의 항원형과 항균제 감수성. 대한임상미생물학회지 1999;2:220-4.
- Kim BN, Bae IG, Kim MN, Woo JH, Ryu J, Kim YS. Group B streptococcal bacteremia in nonpregnant adults with hepatic disease in Korea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20:639-42.