

혈액종양질환 소아의 반코마이신내성 장내구균 집락화

아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실

이성욱 · 정현주 · 박준은

Vancomycin-resistant Enterococci Colonization of Pediatric Hematology and Oncology Patients

Seong Wook Lee, M.D., Hyun Joo Jung, M.D. and Jun Eun Park, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: Vancomycin-resistant enterococci (VRE) are significantly increased as nosocomial pathogens in immunocompromised patients. But the identification of risk factors for VRE colonization and the guideline for management of VRE colonization are necessary for children's hematology and oncology wards. **Methods:** Eleven cases of VRE intestinal colonizations occurred at a children's tertiary cancer hospital between 1 January 2004 and 31 December 2007. We reviewed medical records of cases retrospectively and performed a matched case-control study to identify risk factors of the VRE colonization. **Results:** All 11 VRE colonizations were due to *Enterococcus faecium vanA* and seasonal outbreak occurred in winter. Univariate analysis identified the hospital admission duration associated with VRE colonization ($P=0.048$). The prolonged course of antimicrobial therapies promoted VRE colonizations ($P=0.006$). Despite no specific antibiotics therapy just for VRE colonizations, spontaneous negative conversions occurred in 3 cases and there were no evidences of the VRE infection. **Conclusion:** It's reasonable to withhold the VRE eradication provided surveillance and hygienic controls are strictly applied. (Clin Pediatr Hematol Oncol 2008;15:75~82)

Key Words: Vancomycin-resistant, Enterococci, Hematological malignancies, Rectal colonization

서 론

Vancomycin 사용이 증가하면서 1986년 Vancomycin resistant enterococci (VRE)가 처음 보고된 이래¹⁾ VRE 발생은 수십년간 전세계적으로 증가하고 있으며 국내에서도 1992년부터 보고되기 시작하였

다²⁾. 장내에서 VRE 집락화는 일반적으로는 증상이 없지만, 조혈모세포이식이나 항암요법의 치료를 받고 면역이 약화되어 있는 혈액 질환 및 종양 환자들에게는 증상을 동반한 감염과 VRE 균혈증을 일으키는 병원소가 될 수 있기 때문에 이에 대한 검진, 예방과 치료의 중요성이 대두되고 있다³⁾. 이전 연구에서, VRE 집락화된 환자 비율의 증가, 입원의 반복, 장기간의 입원과 지속적인 항생제의 사용은 VRE 집락화의 위험인자라고 알려져 있다³⁾. 한편, VRE 균혈증의 위험인자로는 기본적으로 집락화된 환아에서 혈액 투석, 스테로이드요법, 항

책임저자 : 박준은, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실, 442-721
Tel: 031-219-5160, Fax: 031-219-5169
E-mail: free1109@ajou.ac.kr

압제, 비경구영양법, 수술, 질환의 중증도, 항생제 투여, 도뇨관 삽입, 중성구 감소증, 점막염 등이 있다^{4,5)}. 특히 혈액중양질환자들은 이러한 상황에 빠지기 쉽기 때문에 균혈증 발생이 많다고 보고되고 있다³⁾. 성인을 대상으로 한 여러 연구에서, VRE 집락화된 환자 중 상당수가 균혈증으로 진행되었음을 보고하였고^{6~8)} 이는 치명적인 결과를 초래하므로 조혈모세포이식 등 균혈증의 위험인자가 있을 경우에는 집락화에 대한 적극적인 치료가 필요하다고 주장하고 있다⁹⁾. 반면, 다른 몇몇 연구에서는 VRE 집락화보다는 환자의 기저질환과 면역상태가 주요하므로, VRE에 대한 항생제 치료가 환자의 임상적 경과에 큰 영향을 미치지 않는다고 보고했다^{10,11)}. 소아의 경우, VRE 집락화와 VRE 균혈증의 발생이 적고¹²⁾ VRE 집락화가 균혈증으로 진행하지 않는 경우도 많아 VRE 집락화에 대한 멸균요법없이 환자의 격리와 치료자의 위생관리 및 환경관리 만으로 충분하다는 주장도 있다¹³⁾. 이에 저자들은 국내 3차 의료기관의 소아혈액종양병동에서 발생한 VRE 집락화의 실제 위험인자를 파악하고 VRE 집락화가 환자의 전체 임상적 경과에 미치는 영향을 이해함으로써 VRE 집락화된 소아 환자에서 적극적인 항생제 치료가 필수적인지 밝히고자 한다.

대상 및 방법

1) 연구 대상

2004년 1월부터 2007년 12월까지 경기도 수원에 위치한 3차 의료기관 아주대학교의료원 소아 혈액종양병동의 다인 및 1인 격리치료실, 이식병동을 포함한 총 20병상에 입원 환자 중 VRE 집락화 검진배양검사를 한 소아 혈액 및 종양질환 환아들을 연구대상으로 하였다. 실험군은 해당기간 동안 대변, 소변, 혈액 등의 배양 검사에서 VRE가 동정된 환아로 정의하였으며, 대조군은 같은 병실에 함께 입원했던 혈액종양환아를 대상으로 VRE 배양 검사를 시행하여 동정되지 않은 환아로 정의하였다. VRE가 동정된 환아는 즉시 격리

치료하였으며 환자 진찰 전후 손씻기를 하였다. 동정되었던 환자의 침대와 병실을 소독하였고 VRE 집락화 치료를 위한 항생제는 사용하지 않았다.

2) 방법

(1) 미생물검사: 모든 배양검사는 항생제 투여 전 채취를 원칙으로 하였으며 혈액배양은 정맥천자 및 중심정맥관을 통해 혈액을 각각 3 cc씩 채취하여 PED+anaerobe 배지(신양화학약품[®])에 배양하였고 120시간 배양후 결과를 판정하였다. 소변배양은 요도부위를 세척 후 중간뇨를 받아서(clean catch technique) Mackonkey 배지(Unionlab[®])와 혈액한천배지(Unionlab[®])에 24시간 배양후 결과판정을 하였다. 대변 배양검사는 면봉으로 rectal swab으로 채취하여 CAMTIBAP 배지(Unionlab[®]), Mackonkey 배지(Unionlab[®])와 SS배지에 48시간 배양 후 결과를 판정하였으며 양성 시 디스크 확산법과 VITEK MIC법으로 항생제 감수성검사를 시행하였다. 대변배양에서 동정된 이후부터의 환자군의 대변배양과 대조군의 경우는 VRE를 동정하기 위한 대변 배양검사를 phenyl ethanol배지와 혈액한천배지에 시행하였다. 이후 1주일 이상의 간격으로 입원해 있는 동안 추적 대변 배양 검사를 시행하였다.

(2) 정보수집: 각 환자군과 대조군의 의무기록을 후향적으로 조사하여 나이, 성별, 기저질환, 조혈모세포이식여부, 총입원 기간, 입원회수, 평균 입원 기간, 사용한 항생제종류와 사용기간과 다제요법기간의 정보를 수집했다. 환자군의 경우 1주간격으로 대변 배양검사를 시행하여 음전여부를 확인하였고, 사망한 경우에 원인이 무엇이었는지 조사하였다.

3) 통계

환자군과 대조군의 VRE의 집락화에 영향을 미치는 각 연속변수들의 평균치를 비교하기 위하여 student t-test를 하였으며 P-value 0.05미만일 경우 통계학적으로 의의가 있다고 판단하였다. 각 통계

는 SPSS ver. 13을 이용하였다.

겨울에 호발하였다.

결 과

1) VRE 집락화된 실험군의 임상적 특징

연구기간동안 대변배양검사서 VRE가 동정된 실험군은 11예였고, VRE가 배양되지 않은 대조군은 57예였다. 동정된 균종은 모두 *Enterococcus faecium* vanA였으며 모두 입원이후 48시간이 지나고 동정된 병원 내 감염이었다. 11예 중에서 남성은 5예, 여성은 6예이고 평균 나이는 3.9세(범위: 1~13세)였다. 질환별로는 급성골수성백혈병이 2예, 급성림프구성백혈병 1예, 악성림프종 1예, 뇌종양 2예, 신경모세포종 2예, 횡문근육종 1예, 혈구포식립프조직구증 1예, 혈관종 1예가 있었다. 이 중 9예는 소변배양검사에서도 VRE가 동정되었으나 요 일반검사서 농도는 없었다. 연도별로 2004년 1예, 2005년 6예, 2006년 1예, 2007년 3예로 2005년에 집중된 양상을 보였고, 계절은 주로

2) 집락화된 VRE의 특징과 임상 경과에 미치는 영향

1예를 제외하고 모든 균주가 항생제 내성 검사서 ampicillin, teicoplanin, vancomycin, ciprofloxacin에 저항성을 보였고 tetracycline, linezolid, quinupristin/dalfopristin에는 감수성이 있었다. 그러나 1예는 teicoplanin에도 감수성을 보였다.

11예 모두에서 추적 대변배양검사를 시행하였고, 11예 모두 집락화된 VRE를 치료하기 위한 항생제 멸균요법은 시행하지 않았다. 그럼에도 불구하고 3예가 VRE가 자연음전되었고 음전까지의 평균기간은 12일(범위: 7~21일)이었다. 환자군 중 6예에서 VRE 집락화가 있는 상태에서 VRE 치료를 위한 특별한 항생제 치료 없이 조혈모세포이식을 시행하였다. 전체 11예의 실험군 중 2예가 사망하였으나 사망원인은 기저질환의 악화였고, 사망까지 관찰기간동안 혈액배양서 VRE가 동

Table 1. Characteristics of Vancomycin-resistant *Enterococcus Faecium* Colonized Cases

Characteristics	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11*
Sex	M	M	M	F	F	M	F	F	F	M	F
Age (years)	1	2	3	7	2	5	5	6	13	1	1
Diagnosis	Heman- gioma	Medullo- blastoma	Rhabd- myosar- coma	AML	HLH	Neuro- blastoma	Astroc- ytoma	Neur- blast- ma	Burkitt Lymph- ma	ALL	AML
Total hospitalization days (days)	95	330	220	141	69	346	207	374	96	220	71
Frequency of admission	1	1	10	3	2	21	14	21	7	9	2
Stem cell transplantation	N	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y
VRE											
in stool culture	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
in urine culture	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
in blood culture	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spontaneous -negative conversion	Y	N	N	N	N	Y	N	N	Y	N	N
Death	N	Y	N	N	N	N	N	Y	N	N	N
Date of colonization (Year/Month)	04/01	05/02	05/08	05/10	05/11	05/12	05/12	06/09	07/03	07/11	07/11

*Case with teicoplanin sensitive VRE colonization

Abbreviations: AML, acute myeloblastic leukemia; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; ALL, acute lymphoblastic leukemia; VRE, Vancomycin resistant enterococci; F, female; M, male; Y, Yes; N, no

정되지 않았다(Table 1).

3) VRE 집락화 위험인자의 규명

이미 알려진 VRE 집락화에 관련된 위험인자들의 실제 소아 환자군에 있어서 관계를 파악하기 위해서, 57예의 대조군을 포함한 총 68예의 각 위험인자의 평균치를 상호 비교하였다(Table 2). 총 입원기간, 항생제의 종류에 따른 사용기간, 항생제의 총 사용기간, 항생제 다제요법을 사용한 기간 등 이미 알려진 VRE 위험인자들의³⁾ 각 평균치를 구한 후 student t-test를 이용하여 분석하였다. 총 입원기간은 VRE 집락화 군에서 평균 197.2

일로 대조군에 비해 의미있게 길었고($P=0.048$), 입원회수와 평균입원기간은 두 군 간에 통계학적으로 유의있는 차이를 보이지 않았다($P=0.620$, $P=0.163$). 3세대 세팔로스포린 계 항생제($P=0.154$), aminoglycoside ($P=0.384$), vancomycin ($P=0.336$)의 사용기간은 통계학적으로 유의있는 차이를 보이지 않았으나, teicoplanin의 사용기간은 평균 43.5일로 유의한 차이를 보였다($P=0.001$). 항생제 다제요법 시행기간은 유의한 차이가 없었으나($P=0.130$) 항생제의 총 사용 기간이 평균 137.4일로 의미있게 VRE 집락화군에서 길었다($P=0.006$).

Table 2. Characteristics of Cases and Matched Controls

Characteristics	Case (n=11)	Control (n=57)	P-value
Sex, male : female	5 : 6	31 : 26	
Age, mean±SD (years)	3.9±3.7	8.5±4.5	
Underlying diagnosis			
AML	2	8	
ALL	1	20	
Lymphoma	1	9	
Aplastic anemia	0	5	
Brain tumor	8	7	
Neuroblastoma	2	5	
JMML	0	1	
HLH	1	1	
Rhabdomyosarcoma	1	1	
Hemangioma	1	0	
Total hospitalization days, mean±SD (day)	197.2±113.3	139.1±82.0	0.048
Frequency of admission, mean±SD	8.3±7.6	9.2±5.3	ns
Mean hospitalization days, mean±SD (day)	59.3±92.8	17.1±10.6	ns
Duration of antibiotics therapy, mean±SD (day)			
3rd generation cephalosporin	50.5±44.6	29.3±25.7	ns
Ampicillin/sulbactam	14.1±27.6	4.5±8.4	ns
Piperacillin/tazobactam	26.3±21.3	25.7±18.2	ns
Aminoglycoside	42.8±52.6	28.2±19.1	ns
Teicoplanin	43.5±23.1	19.7±20.3	0.001
Vancomycin	3.5±9.1	0.7±3.0	ns
Carbapenem	41.4±34.7	18.7±18.6	ns
Total duration of antibiotics therapy, mean±SD (day)	137.4±76.2	83.2±54.1	0.006
Total duration of multiple antibiotics therapy, mean±SD (day)	78.6±73.8	41.6±29.4	ns

Abbreviations: AML, acute myeloblastic leukemia; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; ALL, acute lymphoblastic leukemia; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia; ns, non significant

고 찰

VRE 집락화와 균혈증의 각각의 위험인자는 다르며, VRE 집락화의 가장 중요한 위험인자는 VRE에 대한 노출과 감염에 취약한 숙주의 상태이다³⁾. 즉, 주위에 VRE 집락화 환자가 많은 환경에 노출되거나 긴 입원기간과 항생제 다제요법 기간, 항생제 치료 기간이 길수록 집락화가 생기기 쉽다³⁾. 항생제 총 사용기간과 항생제 다제요법 또한 VRE 집락화의 위험요소로 보고되고 있는데³⁾ 군고대감염이 쉽고 VRE가 증식하기 쉬운 환경이 만들어지기 때문이다.

본원 전체 소아청소년과 병동에서 2004년부터 2007년까지의 연구기간동안에 VRE 선별 대변배양검사를 시행한 전체 환자수는 3,505명이었고 그중에 VRE 집락화된 수는 22예(0.62%)에 불과하였다. 반면, 이 중 소아혈액종양병동에서 생긴 VRE 집락화는 선별대변배양검사를 한 213명 중 11예(5.1%)로 전체 소아과 병동에서 생기는 비율보다는 월등히 높고, 이것은 이미 알려진 집락화의 위험인자 중 기존 환자에서의 노출, 기저질환의 특성상¹⁴⁾ 상대적으로 긴 입원기간, 많은 항생제 사용 등이 직접적인 원인으로 작용한 것으로 보인다.

VRE의 경우는 대부분이 병원 내 감염으로서 사실상 유일한 외부 침입의 경로는 다른 병원에서 전원 된 환자로 이에 대한 예방이 중요하다고 할 수 있다. 2차의료기관이나 다른 3차 의료기관에서 오랜 기간 동안 입원치료 후 다른 3차기관으로 전원 된 환자가 VRE 집락화되어 있을 경우 중요한 VRE 보균자로서 작용할 수 있고¹⁵⁾, 이렇게 옮겨진 VRE는 중전 병원에서 주로 동정되었던 VRE와 다를 수 있어 VRE 감염 관리를 더욱 힘들게 하는 요소가 될 수 있기 때문이다¹⁵⁾. 따라서 이에 대하여 검역이 확실히 이루어 지지 않을 경우 VRE 확산의 주요 원인이 될 수 있다. 본 연구에 항생제 감수성이 다른 VRE를 가진 1예가 있는데, 이 환아는 다른 3차 의료기관에서 항암치료 후 본원으로 전원하여 조혈모세포이식을 시행

했던 환아였다. 그 외 10예는 모두 같은 항생제 감수성을 보이는 VRE를 가지고 있었고, 이들 대부분은 본원에 처음 입원했으므로 본원에서 유래된 한 종류의 VRE 감염으로 판단된다. Boyce 등은 집락화된 환자가 설사를 할 경우 강력한 전염 요인이 될 수 있음을 강조하였다¹⁶⁾. 본원에서는 설사가 있을 경우에 VRE 감염여부와 관계없이 전체 소아혈종환자에서 손씻기, 환경관리를 시행하고, 감염성 설사가 의심될 경우 엄격한 격리치료를 하였기 때문에 상대적으로 VRE 집락화 급증을 막을 수 있었던 것으로 생각된다.

많은 연구에서 어떤 종류의 항생제의 사용이 VRE 집락화를 증가시키는 지를 밝히고자 했다. 쥐를 대상으로 한 한 연구에서는 ceftriaxone과 ticarcillin/clavulanate은 VRE 집락화를 촉진시키지만, piperacillin/tazobactam은 그렇지 않다고 보고하였으며¹⁷⁾, 사람을 대상으로 한 여러 연구에서는 metronidazole¹⁸⁾, 2, 3세대 세팔로스포린계 항생제¹⁹⁾, aminoglycosides²⁰⁾, vancomycin²¹⁾의 긴 기간동안의 사용이 VRE 집락화의 위험인자라고 주장하였다. 이전에 위험인자로 알려진 cefotaxime, ceftazidime, vancomycin, clindamycin을 줄이고 대신에 ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam을 추가하여 처방한 결과, 9개월 만에 집락화된 비율을 47%에서 15%로 줄인 연구도 있다²²⁾. 한편, 성인 혈액종양질환 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서는 piperacillin/tazobactam을 쓸 때는 VRE 집락화가 줄었으나 ceftazidime으로 항생제를 바꿔 사용하였더니 집락화가 늘어났다고 보고했다²³⁾. 본 연구에서도 기존 연구들에서 위험인자로 알려진 항생제들에 대해서 사용기간을 비교하였으나 유의한 차이를 발견할 없었는데, 실험군 및 대조군에서 해당 항생제별 사용 사례가 적었기 때문으로 생각된다. 다만, 본 연구에서는 비교적 충분한 실험군과 대조군이 teicoplanin을 사용하였기 때문에 사용량이 많지 않아 연구가 거의 없는 서구에 비해서 teicoplanin의 VRE 집락화 위험인자로서 역할을 분석할 수 있었다. 환자군은 11예, 대조군 44예가 teicoplanin을 사용하였고, 사용기간에 있어서 환자군 43.5일

로 대조군의 19.7일과 통계학적으로 유의한 차이를 보여($P=0.001$) teicoplanin의 긴 사용 역시 VRE 집락화의 위험인자로 작용할 수 있음을 알 수 있었다.

면역이 약화된 환자에서 VRE 집락화가 가지는 위험성은 균혈증으로 진행하여 치명적인 결과를 초래할 수 있다는 것이다. Bhavnani 등²⁴⁾은 VRE 균혈증과 Vancomycin-susceptible enterococci (VSE) 균혈증의 사망률이 52%와 27% ($P<0.001$)로 유의한 차이를 보인다고 하였다. 얼마나 많은 VRE 집락화가 균혈증으로 진행되는지에 대한 연구는 VRE 균혈증의 위험인자와 이에 대한 치료방법에 따라 결과의 차이가 많다³⁾. 특히 성인과 소아에 따라서 항암치료의 강도나 치료에 따르는 부작용에 대한 치료 지침이 많은 차이를 보이기 때문에 VRE 균혈증의 발생률은 더욱 차이가 있을 수 있다. 성인 혈액중양질환 환자를 대상으로 한 연구 중에서 집락화 된 50예 중 12예가 균혈증이 발생한(24%) 연구와 69예 중 14예가 발생한(20%) 연구^{25,26)}가 있었던 반면, 소아 혈액중양질환 환자를 대상으로 한 연구에서는 집락화 된 73예 중 6예만이 균혈증이 발생한 것으로(8.2%) 보고하여 소아에서 발생이 일반적으로 적다. 게다가 소아 혈액중양질환 환자 중에 집락화가 균혈증으로 전혀 진행하지 않았다는 보고 또한 있다¹³⁾. 본 연구에서도 집락화에서 균혈증으로 진행되는 위험인자인 조혈모세포이식 및 중성구감소증, 점막염^{4,5)} 등을 실험군이 가지고 있었음에도 불구하고 균혈증으로 진행된 증례는 없었다.

VRE가 늘어남에 따라 최근 미국, 영국 등에서 VRE 집락화에 대한 치료 지침이 발표 되고 있다. 이들 지침은 일반적으로 균혈증의 빈도와 균혈증이 임상적으로 미치는 악영향을 고려하여 위험성이 높은 VRE 집락화는 ramoplanin 멸균요법을 시행하는 것을 추천하고 있다^{9,27,28)}. 그러나 아직 소아혈액중양환 환자에서 얼마나 많은 VRE 집락화 환자가 VRE 균혈증이 진행하여 결국 전반적인 예후에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구가 부족하고, 따라서 집락화의 멸균요법을 시행하여

임상적으로 얻을 수 있는 이득에 대한 연구 또한 부족한 실정이다. 본 연구에서도 집락화된 11예 중 3예가 집락화에 대한 멸균요법없이 저절로 음전되었다. 본원의 경우 VRE 집락화된 환아에 대해서 SHEA guideline (Society for Healthcare Epidemiology of America guideline)²⁸⁾에서 추천하고 있는 VRE 집락화 예방법 중에 환경관리, 손씻기유지와 멸균 장갑사용, 항생제의 남용 방지, VRE 격리를 충실히 시행하여 VRE 유행을 막을 수 있었다. 또한 VRE 균혈증에 대한 예방적 항생제 치료로 VRE 집락화된 환자에서 ramoplanin은 사용하지 않았으나 균혈증은 생기지 않았다. 본원의 경험이나 VRE 집락화에 대하여 직접적인 항생제 치료 없이 집락화 비율을 낮췄다는 보고²³⁾를 볼 때 집락화에 대한 멸균요법이 꼭 필요할 지 신중하게 고려해야 할 것이다.

결론적으로, 이전에 알려진 VRE 집락화 위험인자 중 입원기간과 항생제 총 사용기간이 소아혈액중양환 환자에서도 위험인자로 작용함을 알았으며, 지금까지 잘 알려지지 않았으나 teicoplanin 역시 VRE 집락화의 위험인자로 작용할 수 있음을 발견하였다. VRE 집락화 치료를 위해서 멸균적 항생제 치료가 제시되고도 있지만, 본원의 경험을 통해 소아환자는 기본적으로 VRE 집락화의 발생이 적음을 확인하였고, 따라서 VRE 집락화에 대한 환경관리 및 조절이 잘 이루어지고 있는 소아혈액중양 병동에서 균혈증 예방만을 목적으로 VRE 집락화에 대한 항생제 멸균요법에는 매우 신중한 고려가 필요할 것으로 보인다. 소아혈액중양질환환자에서 생긴 VRE 집락화에 대해서 항생제 멸균요법을 포함한 진료 지침을 확립하기 위해서는 더 많은 소아혈액중양질환센터에서의 VRE 집락화와 VRE 균혈증에 대한 경험을 모으는 것이 필요하겠다.

요 약

목적: 면역저하된 환자에서 VRE 집락화 및 증상을 동반한 감염증은 국내외에서 꾸준히 증가하

고 있으나, 국내 소아에서의 VRE 집락화 위험인자나 치료에 대한 일관된 지침은 없는 실정이다. 소아혈액종양병동에서 발생한 VRE 집락화의 위험인자와 VRE 집락화가 환자의 임상적 경과에 미치는 영향을 알고, 적극적인 항생제 치료가 필수적인지 밝히고자 한다.

방법: 2004년 1월부터 2007년 12월까지 아주대 학교 의료원 소아혈액종양병동에 입원 중 대변배양 검사에서 VRE가 동정된 11예의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 또한, VRE 집락화에 대한 위험인자를 밝히기 위하여 같은 시기 소아혈액종양병동에 입원치료하였던 57예의 소아환자를 대조군으로 환자 대조군 연구를 시행하였다.

결과: 소아혈액종양병동에서 대변 VRE 집락화가 확인된 11예의 환자 중에서 동정된 VRE DNA 분석결과 모두 *Enterococcus faecium* VanA로, 주로 겨울에 발생하였다. 환자 대조군연구에서, VRE 집락화 위험인자 중 총 재원일은 197.2일로 실험군에서 의미있게 길었고($P=0.048$), 또 다른 집락화의 위험인자인 항생제의 총 사용 기간이 의미 있게 실험군에서 길었다($P=0.006$). 격리 및 환경, 위생관리를 철저히 시행하였고, VRE 집락화 환아들 중 VRE 치료목적으로 항생제를 사용하지 않고 3예가 저절로 음전되었으며 균혈증으로 진행된 경우는 없었다.

결론: 국내 소아혈액종양환아를 대상으로 한 본 연구에서도 VRE 집락화의 위험인자로서 입원기간과 항생제 총 사용기간이 작용함을 알았고, 추가적으로 teicoplanin의 긴 사용기간이 위험인자임을 밝혀냈다($P=0.001$). 또한, 실험군에서 VRE 균혈증의 위험인자들이 있어도 VRE 집락화가 환자의 전체 임상경과에 직접적 영향을 주지 못하는 것으로 생각되었다. 따라서, 엄격한 환경관리를 통해 전염을 예방하는 것은 반드시 필요하나 항생제치료에 대해서는 매우 신중한 고려가 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988; 319:157-61
2. Kim JM, Song YG. Vancomycin-resistant enterococcal infections in Korea. Yonsei Med J 1998;39: 562-8
3. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. J Antimicrob Chemother 2003;51(Suppl 3):13-21
4. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, Snyderman DR, Zervos MJ, Linden PK, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study. Ann Intern Med 2001;135:484-92
5. Husni R, Hachem R, Hanna H, Raad I. Risk factors for vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) infection in colonized patients with cancer. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:102-3
6. Worth LJ, Thursky KA, Seymour JF, Slavin MA. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection in patients with hematologic malignancy: patients with acute myeloid leukemia are at high-risk. Eur J Haematol 2007;79:226-33
7. Johnston PB, Litzow MR, Elliott MA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA, et al. Colonization with vancomycin-resistant enterococcus correlates with poor outcome in patients undergoing allogeneic blood and marrow transplants. Blood 2000;96:786a
8. Hachem R, Raad I. Failure of oral antimicrobial agents in eradicating gastrointestinal colonization with vancomycin resistant enterococci. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:43-4
9. Kauffman CA. Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. J Antimicrob Chemother 2003;51 (Suppl 3):23-30
10. Jun JB, Choi SH, Lee SR, Jeon MH, Kwon HH, Lee SO, et al. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in a hematology unit: risk factors for mortality and impact of adequate antimicrobial therapy on mortality. J Infect Chemother 2007;39: 133-41
11. Garbutt JM, Ventrapragada M, Littenberg B, Mundy

- LM. Association between resistance to vancomycin and death in cases of *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:466-72
12. Tucci V, Haran MA, Isenberg HD. Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in an adult and children's hospital. *Am J Infect Control* 1997;25:371-6
 13. Barbé G, Ploton C, Pondarré C, Bertrand Y, Souillet G, Philippe N. Vancomycin-resistant enterococci in pediatric hematology: don't panic!. *Pathol Biol* 1998;46:408-11
 14. Lee KC, Kang IJ, Kang SH, Koo HH, Kook H, Kim KY, et al. Epidemiology and clinical characteristics of childhood acute lymphoblastic leukemia in Korea. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2002;9:9-20
 15. Elizaga ML, Weinstein RA, Hayden MK. Patients in long-term care facilities: a reservoir for vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;34:441-6
 16. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, Zervos MJ, Potter-Bynoe G, Sherman CB, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol* 1994;32:1148-53
 17. Donskey CJ, Hanrahan JA, Hutton RA, Rice LB. Effect of parenteral antibiotic administration on the establishment of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in the mouse gastrointestinal tract. *J Infect Dis* 2000;181:1830-3
 18. MacIntyre CR, Empson M, Boardman C, Sindhusake D, Lokan J, Brown GV. Risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci in a Melbourne hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:624-9
 19. Ostrowsky BE, Venkataraman L, D'Agata EM, Gold HS, DeGirolami PC, Samore MH. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units: high frequency of stool carriage during a non-outbreak period. *Arch Intern Med* 1999;159:1467-72
 20. Suntharam N, Lankford MG, Trick WE, Peterson LR, Noskin GA. Risk factors for acquisition of vancomycin-resistant enterococci among hematology-oncology patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:183-8
 21. D'Agata EM, Green WK, Schulman G, Li H, Tang YW, Schaffner W. Vancomycin-resistant enterococci among chronic hemodialysis patients: a prospective study of acquisition. *Clin Infect Dis* 2001;32:23-9
 22. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiToro V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996;23:1020-5
 23. Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH, Scott GM. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:261-6
 24. Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A, Deinhart JA, Jones RN, Biedenbach DJ, et al. A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and -susceptible enterococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:145-58
 25. Hachem R, Raad I. Failure of oral antimicrobial agents in eradicating gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:43-4
 26. Worth LJ, Thursky KA, Seymour JF, Slavin MA. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection in patients with hematologic malignancy: patients with acute myeloid leukemia are at high-risk. *Eur J Haematol* 2007;79:226-33
 27. Ridwan B, Mascini E, van Der Reijden N, Verhoef J, Bonten M. What action should be taken to prevent spread of vancomycin resistant enterococci in European hospitals? *BMJ* 2002;324:666-8
 28. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-86