

국내 여러 지역 병원의 임상검체에서 분리된 주요 세균의 항균제 내성율

홍성근¹, 용동은², 이경원², 김의종³, 이위교⁴, 정석훈⁵, 송원근⁶, 박연준⁷, 김미나⁸
어 영⁹, 신종희¹⁰, 이종욱¹¹, 안지영¹², 이선화¹³, 김재석⁵, 신희봉¹²

포천중문의대¹, 연세의대², 서울의대³, 아주의대⁴, 고신의대⁵, 한림의대⁶, 가톨릭의대⁷, 울산의대⁸, 원주
의대⁹, 전남의대¹⁰, 건양의대¹¹, 순천향의대¹² 진단검사의학교실, 네오딘의학연구소¹³

Antimicrobial Resistance of Clinically Important Bacteria Isolated from Hospitals Located in Representative Provinces of Korea

Seong Geun Hong¹, Dongeun Yong², Kyungwon Lee², Eui-Chong Kim³, Wee Kyo Lee⁴,
Seok Hoon Jeong⁵, Won Keun Song⁶, Yeon Jun Park⁷, Mi-Na Kim⁸, Young Uh⁹, Jong Hee Shin¹⁰,
Jongwook Lee¹¹, Ji Young Ahn¹², Sun Wha Lee¹³, Jae Seok Kim⁵, Hee Bong Shin¹

*Departments of Laboratory Medicine, Coll. of Med., Pochon CHA Univ.¹, Yonsei Univ. Coll. of Med.²
Seoul Nat. Univ. Coll. of Med.³, Ajou Univ. of Med.⁴, Coll. of Med. Kosin Univ.⁵, Hanlym Univ. Coll. of Med.⁶
The Catholic Univ. of Kor.⁷, Univ. of Ulsan Med. Coll. and Asan Med. Center⁸, Yonsei Univ. Wonju Coll. of Med.⁹
Chonnam Nat. Univ. Med. School¹⁰, Keonyang Univ. Med. Coll.¹¹
Sooncheonhyang Univ. Coll. of Med.¹²; Neodin Med. Res. Center¹³*

Background: A rapid increase of antimicrobial-resistant bacteria has become a serious problem in many countries. The aim of this study was to determine the prevalence of resistance among frequently isolated gram-positive and -negative bacteria in Korea.

Methods: Data of routine antimicrobial susceptibility test for medically important bacteria, isolated during 3 months of 2002, were collected from 12 university and 1 commercial laboratories in Korea.

Results: The proportions of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were 60-88%, but vancomycin-resistant *S. aureus* was not detected. Among the *Enterococcus faecium* isolates, the resistance rate to vancomycin was 29%. The resistance rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: 11% and 24% to cefotaxime, respectively, and 12% and 21% to cefoxitin, respectively. The resistance rates of *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, and *Serratia marcescens*: 28%, 34% and 21% to cefotaxime, respectively, <1%, 8% and 14% to cefepime, respectively. The resistance rates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* were: 65% and 37% to piperacillin, 64% and 19% to ceftazidime, 13% and 20% to imipenem, respectively. The resistant rates varied according to the hospital size. The resistance rates were generally higher among the isolates in the

접수번호: CM 6-1-15
교신저자: 이경원

서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 진단검사의학교실

TEL: (02) 361-5866 FAX: (02)313-0908

E-mail: leekcp@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 연구는 2002년 식품의약품안전청 용역연구개발사업의 지원으로 수행되었음.

서론

항균제 내성균의 증가와 새로운 내성균의 출현은 세계적으로 심각한 문제가 되고 있다. 그러나 내성균의 비율은 균종은 물론 지역, 병원, 항균제 사용량 등에 따라 다르다. 국내의 경우 주요 세균의 항균제 내성율은 외국에 비해 매우 높은 것으로 알려져 있고[1, 2], 내성균주의

hospitals with more than 1,000 beds. The rates of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* were 58-90%. Among the *Haemophilus influenzae* isolates, 55-68% were resistant to ampicillin.

Conclusions: Antimicrobial resistant strains were prevalent among the medically important clinical isolates, especially, MRSA, vancomycin-resistant enterococci, extended-spectrum β -lactamase- or AmpC β -lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*, third generation cephalosporin-resistant *C. freundii*, *E. cloacae* and *S. marcescens*, imipenem-resistant *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae* and ampicillin-resistant *H. influenzae*. The antimicrobial resistance has become a serious problem in Korea. (*Korean J Clin Microbiol* 2003;6(1):29-36)

Key words : MRSA, VRE, ESBL, AmpC β -lactamase, Carbapenemase

비율이 최근 증가하고 있어 심각하다고 하겠다. 그러므로 국내에서 전국적인 규모로 세균의 항균제 내성율을 조사하는 것은 감염증 치료를 위한 약제 선택에 있어서 매우 중요하다[3]. 따라서 본 연구에서는 세균 감염증 환자 치료를 위한 올바른 항균제 사용 지침 및 관리 체계를 구축하기 위한 기초 자료를 확보하고자, 항균제 내성이 특히 심각한 주요 그람양성 및 그람음성 세균의 내성율을 서울을 비롯한 전국 규모 차원에서 병상 규모에 따라 조사하고자 하였다.

재료 및 방법

전국 13개 참여기관(서울, 경기, 강원, 충청, 영남 및 호남 지역에 있는 대학 병원 12개와 임상병리검사 센터 1개)에서 2002년 상반기의 3개월 동안 임상검체에서 분리된 *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii* 및 *Pseudomonas aeruginosa*의 항균제 내성 자료를 수집하였다. 각각의 병원은 항균제 감수성 시험을 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)의 디스크 확산법[4], 액체배지 미량희석법의 원리를 이용한 Vitek (bioMerieux, Marcy l' Etoile, France) 또는 MicroScan(Dade MicroScan Inc., West Sacramento, CA, U.S.A.) 시스템을 이용하여 시험하였다. Fusidic acid 감수성 시험 결과는 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease에서 정한 기준으로 해석하였다[5]. 항균제 내성율은 균종, 병상 규모(1,000 병상 이상인 대형병원은 4개, 1,000 병상 미만인 중형병원은 9개)에 따라 분석하였다.

결 과

항균제 내성율 조사를 위해 분석된 균주 수는 총 30,120주이었고, 균종별 비율은 *S. aureus* 23.6%, *Enterococcus* spp. 11.3%, *E. coli* 21.8%, *K. pneumoniae* 8.8%, *C.*

freundii 1.6%, *E. cloacae* 4.5%, *S. marcescens* 2.1%, *A. baumannii* 9.2%, *P. aeruginosa* 14.2%, *S. pneumoniae* 2.2% 및 *H. influenzae* 0.8%이었다.

시험 항균제의 선택은 병원 및 균종에 따라 달랐다(Table 1). 즉, *S. aureus*의 감수성은 대상 병원 모두가 penicillin G, oxacillin, erythromycin, fluoroquinolone, cotrimoxazole, teicoplanin 및 vancomycin에 대하여 시험하였다. 반면에 fusidic acid, quinupristin-dalfopristin 및 rifampin에 대해서는 각각 1개, 1개 및 3개의 병원만이 시험하였다. 대부분의 병원(10개 이상)이 *Enterococcus* spp.의 감수성은 ampicillin, tetracycline, fluoroquinolone, teicoplanin 및 vancomycin에 대해 시험하였고, *Enterobacteriaceae*의 감수성은 ampicillin, cephalothin, 제3세대 cephalosporin, aztreonam, imipenem, amikacin, gentamicin, tobramycin, cotrimoxazole 및 fluoroquinolone에 대해서, *P. aeruginosa*의 감수성은 piperacillin, ceftazidime, aztreonam, imipenem, amikacin, gentamicin, tobramycin 및 fluoroquinolone에 대해 시험하였다.

*S. aureus*는 penicillin에 거의 모든 균주가 내성이었다. Oxacillin 내성 균주(MRSA)의 비율은 73%이었고, clindamycin, erythromycin, tetracycline 및 gentamicin에 내성율은 63-75%이었다(Table 2). 반면에 cotrimoxazole 내성율은 20%이었고, teicoplanin 및 vancomycin에 내성인 균주는 없었다. 시험 항균제에 대한 내성율은 1,000병상 이상의 대형 병원 분리주에서 높았다.

Enterococcus spp. 중에 ampicillin 내성율이 *E. faecalis*는 3%이었으나, *E. faecium*은 91%이었다(Table 2). 반면에 tetracycline 내성율은 *E. faecalis*는 84%이었으나, *E. faecium*은 12%로 낮았다. 고농도 aminoglycoside 내성인 균주는 두 균종 모두에서 흔하였는데, 특히 gentamicin에 대한 내성율은 70-77%이었다. Vancomycin 내성인 장구균(VRE)의 비율은 *E. faecalis* 중에는 2%이었으나, *E. faecium* 중에서는 29%이었고, 대형병원 분리주 중에서 약간 높았다.

*E. coli*의 내성율은 ampicillin에 대해 75%, piperacillin 57%, cephalothin 43%, gentamicin 30%, cotrimoxazole 46% 및 fluoroquinolone 30%이었다(Table 3). Cefotaxime, cefta-

Table 1. The number of laboratories which tested susceptibility of bacteria to indicated antimicrobial agents

<i>Staphylococci</i>		<i>Enterococci</i>		<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
Antimicrobials	No.	Antimicrobials	No.	Antimicrobials	No.	Antimicrobials	No.
Penicillin G	13	Ampicillin	11	Ampicillin	10	Piperacillin	11
Oxacillin	13	Erythromycin	4	Amp-sulbactam	9	Pip-tazobactam	6
Clindamycin	12	Tetracycline	10	Tic-clavulanate	6	Tic-clavulanate	5
Erythromycin	13	Fluoroquinolone	11	Piperacillin	5	Ceftazidime	13
Fluoroquinolone	13	Teicoplanin	11	Pip-tazobactam	8	Cefepime	8
Gentamicin	8	Vancomycin	12	Cephalothin	10	Aztreonam	12
Cotrimoxazole	13	GM-H	6	Cefuroxime	4	Imipenem	12
Tetracycline	10	SM-H	6	Cefotaxime	11	Amikacin	13
Teicoplanin	13			Ceftazidime	11	Gentamicin	13
Vancomycin	13			Cefepime	8	Tobramycin	10
				Cefotetan	4	Fluoroquinolone	12
				Cefoxitin	7		
				Aztreonam	10		
				Imipenem	12		
				Amikacin	13		
				Gentamicin	12		
				Tobramycin	10		
				Cotrimoxazole	12		
				Fluoroquinolone	12		
				Tetracycline	4		

Abbreviations: GM-H, high level gentamicin resistance; SM-H, high level streptomycin resistance.

Table 2. The rates of antimicrobial resistance (%) of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* according to hospital group

Antimicrobial agent	<i>S. aureus</i>			<i>E. faecalis</i>			<i>E. faecium</i>		
	≥1,000 (3,873)	<1,000 (3,223)	Total (7,096)	≥1,000 (857)	<1,000 (615)	Total (1,474)	≥1,000 (1,090)	<1,000 (831)	Total (1,921)
Ampicillin	NT	NT	NT	3	4	3	95	89	91
Penicillin G	98	97	97	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Oxacillin	77	71	73	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Clindamycin	69	61	63	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Cotrimoxazole	23	18	20	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Erythromycin	79	73	75	76	NT	76	94	93	94
Tetracycline	69	64	66	84	84	84	10	14	12
Fluoroquinolone	72	64	67	45	35	39	95	86	90
Teicoplanin	0	0	0	2	2	2	20	26	23
Vancomycin	0	0	0	3	2	2	33	27	29
Gentamicin	78	66	71	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Gentamicin (High level)	NT	NT	NT	57	74	70	72	80	77
Streptomycin (High level)	NT	NT	NT	34	44	39	60	51	55

Abbreviation: NT, not tested.

(), No. of isolates tested.

zidime과 aztreonam에 대한 내성율은 9-11%이었다. *K. pneumoniae*의 경우 기존 항균제에 대한 내성율은 *E. coli*와 비슷하였으나, cefotaxime, ceftazidime과 aztreonam에

대한 내성율은 22-27%로 높았다.

Cefoxitin에 내성인 균주의 비율이 *E. coli*는 12%, *K. pneumoniae*는 21%이었다. 반면에 imipenem 내성주는 1%

Table 3. The rates of antimicrobial resistance (%) of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* according to hospital group

Antimicrobial agent	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
	≥1,000 (3,043)	<1,000 (3,524)	Total (6,567)	≥1,000 (1,392)	<1,000 (1,260)	Total (2,652)
Ampicillin	73	76	75	NT	NT	NT
Ampicillin-sulbactam	41	30	34	33	32	32
Ticarcillin-clavulanic acid	18	12	14	27	27	27
Piperacillin	54	61	57	37	42	39
Piperacillin-tazobactam	11	3	7	17	16	16
Cephalothin	43	43	43	39	43	41
Cefuroxime sodium	18	11	14	31	25	28
Cefotaxime	16	8	11	21	25	24
Ceftazidime	16	5	9	26	27	27
Cefepime	11	2	6	8	11	10
Cefotetan	12	2	10	12	12	12
Cefoxitin	18	7	12	22	19	21
Aztreonam	15	7	10	24	21	22
Imipenem	<1	<1	<1	<1	0	<1
Amikacin	11	{6	{8	18	20	19
Gentamicin	35	27	30	26	26	26
Tobramycin	30	24	27	32	42	37
Cotrimoxazole	49	45	46	24	{27	26
Fluoroquinolone	37	26	30	16	14	14
Tetracycline	53	59	56	24	24	24

Abbreviation: NT, not tested.

(), No. of isolates tested.

Table 4. The rates of antimicrobial resistance (%) of *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens* according to hospital group

Antimicrobial agent	<i>C. freundii</i>			<i>E. cloacae</i>			<i>S. marcescens</i>		
	≥1,000 (241)	<1,000 (230)	Total (471)	≥1,000 (738)	<1,000 (606)	Total (1,344)	≥1,000 (248)	<1,000 (398)	Total (646)
Ampicillin-sulbactam	59	47	51	70	67	68	88	90	90
Ticarcillin-clavulanic acid	38	47	45	38	35	36	NT	NT	NT
Piperacillin	48	44	46	43	53	47	52	NT	52
Piperacillin-tazobactam	15	8	12	26	26	26	25	6	15
Ceftazidime	43	35	38	42	37	39	13	11	12
Cefotaxime	30	27	28	39	30	34	33	13	21
Aztreonam	37	28	32	40	43	42	16	12	14
Cefepime	0	0	0	11	6	8	13	14	14
Imipenem	0	<1	<1	1	<1	<1	0	<1	<1
Amikacin	8	17	13	12	16	15	26	16	20
Gentamicin	27	31	29	23	38	33	40	27	31
Tobramycin	NT	NT	NT	35	44	39	45	61	53
Cotrimoxazole	NT	NT	NT	36	35	35	40	26	29
Fluoroquinolone	14	17	16	9	9	9	18	11	14

Abbreviation: NT, not tested.

(), No. of isolates tested.

Table 5. The rates of antimicrobial resistance (%) of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* according to hospital group

Antimicrobial agent	<i>A. baumannii</i>			<i>P. aeruginosa</i>		
	≥1,000 (1,357)	<1,000 (1,408)	Total (2,765)	≥1,000 (2,421)	<1,000 (1,854)	Total (4,275)
Piperacillin	70	67	65	33	39	37
Piperacillin-tazobactam	51	42	45	29	28	28
Ticarcillin-clavulanic acid	52	52	52	65	50	53
Ampicillin-sulbactam	46	57	52	NT	NT	NT
Cefotaxime	65	89	75	NT	NT	NT
Ceftriaxone	71	80	77	54	70	65
Ceftazidime	61	65	64	18	20	19
Cefepime	51	57	54	17	25	22
Aztreonam	76	79	78	21	25	24
Imipenem	9	16	13	24	18	20
Amikacin	57	62	60	21	28	26
Gentamicin	65	69	67	37	45	43
Tobramycin	63	75	70	NT	NT	NT
Fluoroquinolone	60	64	63	33	42	39
Cotrimoxazole	57	62	59	NT	NT	NT

Abbreviation: NT, not tested.

(), No. of isolates tested.

미만이였다. 병상 규모에 따른 내성율은 균종 및 약제에 따라 차이는 있었으나, 대체로 대형병원 분리주 중에 내성주가 약간 많았다.

C. freundii, *E. cloacae* 및 *S. marcescens*의 piperacillin 내성율은 46-52%이였고, gentamicin 내성율은 29-33%이였다. Ampicillin-sulbactam과 ticarcillin-clavulanic acid에 대한 내성율도 *C. freundii*는 각각 51%와 45%, *E. cloacae*는 68%와 36%이였고, ampicillin-sulbactam에 대한 *S. marcescens*의 내성율은 90%로 높았다(Table 4). Cefotaxime에 대한 내성율은 *C. freundii*, *E. cloacae* 및 *S. marcescens*가 각각 28%, 34% 및 21%이였으나, cefepime 내성율은 각각 <1%, 8% 및 14%로 비교적 낮았고, imipenem에 대한 내성주는 1% 미만이였다.

*A. baumannii*의 내성율은 piperacillin에 65%, β-lactam과 β-lactamase 억제제의 병합제에 45-52%, 제3, 4세대 cephalosporin제 및 aztreonam에는 54-78%, aminoglycoside 제, fluoroquinolone 및 cotrimoxazole에 각각 60-70%, 63% 및 59%이였다. Imipenem에 대한 내성율도 13%로 다른 그람음성 간균에 비하여 현저히 높았고, 이 내성율은 중형병원 분리주에서 더욱 높았다(Table 5). *P. aeruginosa*의 내성율은 piperacillin에 37%, gentamicin에 43%, fluoroquinolone에 39%이였다. Ceftazidime, cefepime 및 aztreonam에 내성율은 19-24%이였고, 1,000병상 미만의 병원 분리주 중에 높은 반면, imipenem에 대한 내성율은 20%이었는데 1,000병상 이상의 병원 분리주중에 높았다.

S. pneumoniae 656주 중에 penicillin 비감수성인 균주의 비율은 58-90%로 외국에 비하여 현저히 높았다. *H. influenzae* 255주 중에 ampicillin 내성율은 55-68%이였고 평균 내성율은 62%이였다(data not shown).

고 찰

국내의 경우 일부 병원 환자에서 분리되는 주요 세균의 내성율은 매우 높아서 우리나라의 내성문제는 외국에 비하여 더욱 심각하다고 생각된다[2]. 우리나라를 포함한 세계 여러나라에서 증가하고 있는 항균제 내성균 중, 특히 내성 문제가 심각한 것으로는 그람양성 구균 중에는 methicillin 내성 및 vancomycin 비감수성 *S. aureus* (MRSA 및 VISA), penicillin 내성 *S. pneumoniae* (PRSP), ampicillin 내성 *H. influenzae*, vancomycin 내성 *E. faecium* (VREFM) 등이고, 그람음성 간균 중에는 extended-spectrum β-lactamase (ESBL) 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*, 플라스미드성 AmpC β-lactamase 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*, 염색체성 AmpC β-lactamase 생성 *E. cloacae*, *C. freundii* 및 *S. marcescens*, fluoroquinolone 내성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*, carbapenem 내성 *P. aeruginosa*와 *Acinetobacter* spp. 등이다. 그러나 내성균의 비율은 균종은 물론 지역, 병원 등에 따라서 다르므로 전국적인 규모의 내성율을 조사하는 것은 매우 중요하다고 할 수 있다.

*S. aureus*는 감염증 환자에서 흔히 분리되는 중요한 병

원균으로 근래 MRSA의 증가가 문제이다. 본 연구에서도 MRSA 비율은 73%이었고, 이 등[6]이 전국 규모로 조사한 1999년도의 결과와 비슷하였으나 cotrimoxazole에 대한 내성율은 20%로 높았다. 항균제 내성율은 대형병원의 분리주에서 약간 높았으며, 중형병원 중에 주로 1-2차 병원 환자의 임상검체를 배양한 임상병리검사 센터의 분리주의 MRSA 비율은 40%로 낮았다(Data not shown). Vancomycin은 MRSA에도 항균력을 보여서 임상적으로 중요하게 사용되어 왔으나, 1997년에는 vancomycin-intermediate *S. aureus*가 [7], 2002년 미국에서는 vancomycin 최소 억제농도가 >32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 진정한 VRSA가 2주 보고되어서 심각한 문제가 되었다[8]. 국내에서는 국립보건원이 2001년, 국내 여러 병원에서 분리한 MRSA에서 시험한 결과 VISA 혹은 VRSA는 분리된 바 없다. 다만, 1주의 VISA가 1999년 보고되었을 뿐이다[9]. 본 연구에서도 teicoplanin 및 vancomycin에 내성인 균주는 없었다(Table 2).

Enterococci의 ampicillin 내성율은 균종마다 달라 *E. faecalis*는 3%로 이 등[6]의 1999년도 결과와 비슷하였으나, *E. faecium*은 91%로 높은 내성율을 보였다. Enterococci에 의한 중증감염의 치료에 병합제제로 사용되는 고농도 aminoglycoside에 대하여 내성인 균주는 두 균종 모두에서 흔하였고, 특히 gentamicin에 대한 내성율이 streptomycin 보다 더 높았다. VRE는 반코마이신 사용 증가[10]와 함께 미국 병원에서 흔한 원내 감염균으로 중요시되고 있고[11], 우리나라 일부 병원에서도 증가하고 있음이 보고된 바 있다[12]. 본 연구에서도 *E. faecalis* 중 VRE 비율은 2%로 낮았으나, *E. faecium* 중에서는 29%로 흔함을 알 수 있었다(Table 2). VRE는 vancomycin 내성유전자를 황색포도상구균에게 전달할 수도 있고[13], 치료할 수 있는 치료 약제가 적기 때문에 심각한 문제가 야기되고 있다[14]. 따라서 VRE 감염관리를 위하여는 VRE 분리 실태와 항균제 내성 모니터링을 시행하여야 한다. *E. faecium*의 quinupristin/dalfopristin에 대한 감수성 시험은 서울의 한 기관에서만 시행하였는데 이 약제에 내성인 균주는 없었다.

*E. coli*와 *K. pneumoniae*는 원래 항균제에 감수성인 균주이었으나, 점차 내성인 균주가 증가하였고, 특히 1980년 이후에는 oxyimino-cephalosporin제를 분해하는 ESBL 생성 균주가 증가하여 문제가 되었다[15]. 본 연구에서는 제3세대 cephalosporin제인 cefotaxime, ceftazidime과 aztreonam에 대한 내성율이 *E. coli*는 9-11%이었고, *K. pneumoniae*는 22-27%로 높아서, 우리나라 분리주 중에도 ESBL 생성 균주가 흔함을 추정할 수 있었다. 이 등[6]의 1999년도 국내 분리주에 대한 보고에 비해 두 균종 모두에서 제3세대 cephalosporin제에 대한 내성율이 약간씩 증가하였다. Bauernfeind 등[16]이 1989년 국내에서 분리된 *K. pneumoniae*에서 penicillin제제, oxyimino-cephalosporin제제, monobactam제제 뿐만 아니라 cefoxitin과 cefotetan

에도 분해 활성을 나타내는 CMY-1 β -lactamase를 보고하였고, 플라즈미드성 CMY-1 β -lactamase를 생성하는 *E. coli*와 *K. pneumoniae*가 우리나라에서 흔함이 보고되었다[17]. 본 연구 결과 cefoxitin에 내성인 균주의 비율이 *E. coli*는 12%, *K. pneumoniae*는 21%이어서 적지 않음을 알 수 있었다. 특히 *E. coli*의 cefoxitin 내성율은 1,000병상 이상의 병원 분리주에서 더욱 높았다.

C. freundii, *E. cloacae* 및 *S. marcescens*는 주요 원내 감염균으로서 여러 항균제에 내성인 균주가 흔한 것으로 잘 알려져 있는데, 근래에는 제3세대 cephalosporin제에도 내성인 염색체성 AmpC β -lactamase 과량생성주가 증가하고 있음이 보고된 바 있다[18]. 본 연구에서도 제3세대 cephalosporin제인 cefotaxime에 대한 내성율이 *C. freundii*, *E. cloacae* 및 *S. marcescens*가 21-34%로 높았다. Cefepime은 class C β -lactamase 생성 균주에 항균력이 있는 약제로 알려져 있는데, 이 약제에 대한 내성율은 각각 <1%, 8% 및 14%로 비교적 낮았다.

*A. baumannii*와 *P. aeruginosa*는 임상검체에서 흔히 분리되는 주요 원내 감염균으로 여러 항균제에 내성인 것이 특징이다. 더욱이 최근에는 그람음성 간균에 가장 강력한 항균력을 가진 imipenem에도 내성인 균주가 증가하고 있음이 보고된 바 있다[19]. 본 연구에서도 시험한 대부분의 항균제에 내성인 균주가 흔하였으며, imipenem에 내성인 균주도 각각 13%와 20%이었다. Imipenem 내성인 균주는 *A. baumannii*의 경우는 1,000병상 미만의 병원 분리주에, *P. aeruginosa*의 경우는 1,000병상 이상의 병원 분리주 중에 흔하였다. Imipenem 내성기전 중 중요한 것은 metallo- β -lactamase (MBL)의 생성으로 알려져 있다. MBL인 IMP-1 β -lactamase 생성으로 인한 imipenem 내성 *P. aeruginosa*가 일본에서 보고[20]된 이후, 다른 여러 나라에서 MBL 생성 그람음성 간균이 보고되었다. 국내에서 이 등[19]은 carbapenem 내성균주 중 VIM과 IMP type의 MBL을 생성하는 균주가 적지 않음을 보고한 바 있다[21, 22].

*S. pneumoniae*와 *H. influenzae*는 원외 폐렴의 가장 흔한 원인균이며 또한 뇌수막염의 주요한 원인균으로 치명적인 감염을 일으키기도 한다. 이들은 과거 통상적인 항균제에 감수성이 매우 높았으나 최근 세계적으로 *S. pneumoniae*의 penicillin, macrolide, quinolone 내성, *H. influenzae*의 β -lactamase에 의한 내성 등이 크게 증가하여 세균성 폐렴과 뇌수막염의 치료에 문제가 되고 있다. *S. pneumoniae* 중에 penicillin 비감수성인 균주가 수막염을 일으키는 경우는 치료에 어려움이 많은데, 이러한 균주가 우리나라에서 흔함은 이미 잘 알려져 있고[23], 본 연구에서도 이들 균주의 비율은 58-90%로 외국에 비하여 현저히 높았다. *H. influenzae* 중에 ampicillin 내성율은 62%로 외국에 비해 높았다.

결론적으로, 국내 환자의 임상검체에서 분리되는 주요 세균 중에 감염증 환자에 흔히 사용되는 항균제에 내성

인 MRSA, VRE, ESBL 혹은 AmpC β -lactamase 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*, 제3세대 cephalosporin제에 내성인 *C. freundii*, *E. cloacae* 및 *S. marcescens*, imipenem 내성 *A. baumannii*와 *P. aeruginosa*, penicillin 비감수성인 *S. pneumoniae* 및 ampicillin 내성 *H. influenzae*가 흔하고, 이러한 내성균주의 비율은 증가하였음을 알 수 있었다. 내성 균주의 증가 원인은 항균제 사용에 의한 선택압력과 내성균주의 확산이 주요 원인일 것으로 추정된다. 이 자료는 세균 감염증 치료시 경험적 항균제 선택을 위한 올바른 지침과 내성 세균의 전파를 막기 위한 감염관리 대책에 중요한 자료가 될 수 있을 것으로 판단된다. 따라서 본 연구와 같은 전국적인 항균제 내성률 조사는 매우 중요하며 정기적으로 시행되어야 할 것이다.

요 약

배 경 : 항균제 내성균의 증가와 새로운 내성균의 출현은 우리나라를 포함한 세계 여러 나라에서 심각한 문제가 되고 있다. 따라서, 본 연구에서는 세균 감염증 환자 치료를 위한 올바른 항균제 사용 지침 및 관리 체계를 구축하기 위한 기초 자료를 확보하고자, 주요 세균의 항균제 내성율을 전국 차원에서 조사하였다.

방 법 : 전국 13개 의료기관에서 2002년 상반기의 3개월 동안 임상검체에서 분리된 주요세균의 항균제 내성 자료를 수집하였다. 항균제 내성율은 균종, 병상 규모(1,000 병상 이상인 대형병원은 4개, 1,000 병상 미만인 중형병원은 9개)에 따라 분석하였다.

결 과 : 주요 세균의 항균제 내성율은 다음과 같다. 즉, methicillin 내성 *S. aureus*의 비율은 60-88%, 평균은 73%이었으나, vancomycin 내성 균주는 없었다. Vancomycin 내성인 *E. faecium*의 비율은 29%이었다. *E. coli*와 *K. pneumoniae*의 내성율은 cefotaxime에는 각각 11%와 24%, cefoxitin에는 각각 12%와 21%이었다. *C. freundii*, *E. cloacae* 및 *S. marcescens*의 내성율은 cefotaxime에 대해 각각 28%, 34% 및 21%이었고, cefepime에 대해 <1%, 8% 및 14%이었다. *A. baumannii*와 *P. aeruginosa*의 내성율은 piperacillin에는 각각 65%와 37%이었고, ceftazidime 64%와 19%, imipenem 13%와 20%이었다. 병상 규모에 따른 내성율은 imipenem 내성 *A. baumannii*를 제외하고는 대부분 1,000병상 이상의 병원 분리주에서 높았다. 폐렴구균 중에 penicillin에 비감수성인 균주의 비율은 58-90%이었고, 평균 77%이었다. *H. influenzae* 중에 ampicillin 내성율은 55-68%이었고, 평균 62%이었다.

결 론 : 국내 환자의 임상검체에서 분리되는 주요 세균 중에 감염증 환자에 흔히 사용되는 항균제에 내성인 MRSA, VRE, ESBL 혹은 AmpC β -lactamase 생성 *E. coli*와 *K. pneumoniae*, 제 3세대 cephalosporin제에 내성인 *C. freundii*, *E. cloacae* 및 *S. marcescens*, imipenem 내성 *A.*

*baumannii*와 *P. aeruginosa*, penicillin 비감수성인 *S. pneumoniae* 및 ampicillin 내성 *H. influenzae*가 흔하였고, 이러한 항균제 내성이 국내에서 심각한 것으로 판단되었다.

참 고 문 헌

1. Chong Y, Lee K, Kwon OH. Antimicrobial resistance patterns in Korea. *Int J Antimicrob Agents* 1993;3:211-4.
2. Chong Y, Lee K. Present situation of antimicrobial resistance in Korea. *J Infect Chemother* 2000;6:189-95.
3. Stelling JM, O'Brien TF. Surveillance of antimicrobial resistance: the WHONET program. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl):S157-68.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twelfth informational supplement. Wayne, PA, NCCLS, 2002.
5. Courvalin P, Soussy CJ. Technical information for in vitro susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 1996;2(Suppl):S11-25.
6. Lee K, Lee HS, Jang S, Park AJ, Lee MH, Song WK, et al. Antimicrobial resistance surveillance of bacteria in 1999 in Korea with a special reference to resistance of enterococci to vancomycin and Gram-negative bacilli to third generation cephalosporin, imipenem, and fluoroquinolone. *J Korean Med Sci* 2001;16:262-70.
7. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997;350:1670-3.
8. Sievert DM, Boulton ML, Stoltman G, Johnson D, Stobierski MG, Downes FP, et al. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin in United States, 2002. *MMWR* 2002;51:565-7.
9. Kim MN, Pai CH, Woo JH, Ryu JS, Hiramatsu K. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Clin Microbiol* 2000;38:3879-81.
10. Ena J, Dick RW, Jones RN. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. A 10-year study. *JAMA* 1993;269:598-600.
11. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686-707.
12. Shin JW, Yong D, Kim MS, Chang KH, Lee K, Kim JM, et al. Sudden increase of vancomycin-resistant enterococcal infections in Korean tertiary care hospital: possible consequences of increased use of oral vancomycin. *J Infect Chemother in press*.
13. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of

- vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC 12201 to Staphylococcus aureus. FEMS Microbiol Lett 1992;93:195-8.*
14. Emori TG, Gaynes RP. *An overview of nosocomial infections including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev 1993;6:428-42.*
 15. Bauernfeind A, Rosental E, Eberlein E, Holley M, Schweighart S. *Spread of Klebsiella pneumoniae producing SHV-5 beta-lactamase among hospitalized patients. Infection 1993;21:18-22.*
 16. Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S. *Extended broad spectrum -lactamase in Klebsiella pneumoniae including resistance to cephamycins. Infection 1989;17:316-21.*
 17. Kim J, Kwon Y. *AmpC-type β -lactamases in clinical isolates of cefoxitin-resistant E. coli and K. pneumoniae. J Korean Soc Microbiol 1999;34:327-36.*
 18. 류종하, 박홍석, 용동은, 최응철, 이경원, 정윤섭. *Enterobacter, Citrobacter 및 Serratia 균종의 최근 5년간 분리추세와 변이성 AmpC β -lactamase 생성 균주의 항균제에 대한 감수성, 감염 2002;34(1):26-33.*
 19. Lee K, Lim JB, Yum JH, Yong D, Chong Y, Kim JM, et al. *bla_{VIM-2} cassette-containing novel integrons in metallo- β -lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa and Pseudomonas putida isolates disseminated in a Korean hospital. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1053-8.*
 20. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. *Transferable imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:147-51.*
 21. Lee K, Lim JB, Yum J, Yong D, Choi JR, Chong Y. *Emergence of VIM metallo- -lactamase-producing Pseudomonas and Acinetobacter in Korea. Abstract 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 2000; Abstract p2003.*
 22. Lee K, Lee HS, Kang SH, Lee MH, Song WK, Kim SJ, et al. *Dissemination of VIM-2 metallo- β -lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa in Korea. 7th Western Pacific Congress of Chemother and Infect Dis, 2000, Hong Kong; Abstract FP2.8.*
 23. Baquero F. *Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview. Microb Drug Resist 1995;1:115-20.*